

【日本製薬工業協会シンポジウム】
臨床試験のestimandを理解するための因果推論
-因果推論の基礎とcausal estimand-
2. *De facto* estimand/ *de jure* estimand



2018年1月23日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース4
Estimand検討チーム

エーザイ株式会社 兼清道雄

1. はじめに
2. *De facto* estimandと*de jure* estimand
3. まとめ

1. はじめに

- JPMALレポート (2017) はPermutt (2016) の全訳を目的としたものではない
- 基本的にはPermutt氏の意見
 - 本発表者の意見または補足の場合には適宜 **TF4** を付している
 - 特にPermutt氏の意見であることを強調したい部分には”Permutt氏の意見”等をつけて強調した
 - 式や定義の番号はJPMALレポート(2017)にしたがう
- 本シンポジウム (特にJPMA担当分) では, Permutt(2016)に記載されている用語を用いており, ICH E9(R1) step 2 ドキュメントで用いられているものと同じ用語が, 別の意味で用いられている部分もあるため, 注意されたい
 - Estimand
 - 「欠測」とは「データがないこと」を示す

➤ JPMAレポート (2017)

第3章 Permutt (2016) の解説

3.1 Introduction (Permutt (2016) の1 節)

3.2 因果推論の基本(Permutt (2016) の2 節+補足)

3.2.1 Causal estimand

3.2.2 因果推論に関する補足

3.2.2.1 治療効果

3.2.2.2 部分集団における因果効果

3.2.2.3 因果効果が推定可能となる条件

3.2.2.4 平均交換可能性についての補足

3.3 Taxonomy of estimand (Permutt (2016) の3 節)

3.3.1 De facto estimand/de jure estimand (Permutt (2016) の3.1.1 節)

3.3.2 Utility (Permutt (2016) の3.1.2 節)

3.3.2.1 [補足1]: 治療と死亡とアウトカムの関係についての整理

3.3.2.2 [補足2]: Utility estimand の計算のための準備(実薬群のみの場合)

3.3.2.3 [補足3]: Utility estimand の具体例(投与群を考慮する場合)

3.3.2.4 [補足4]: 観測された値のみによる群間差

3.3.3 Better-half (Permutt (2016) の3.1.2 節)

3.3.3.1 [補足1]: 本稿執筆者らによるbetter-half estimand の計算

3.3.4 LOCF とMMRM (Permutt (2016) の3.1.3 節)

3.3.5 Means in subsets (Permutt (2016) の3.2 節)

3.4 Some notes on estimation and testing in the regulatory setting (Permutt (2016) の4 節)

3.5 Discussion (Permutt (2016) の5 節)

2. De facto estimandと de jure estimand

- 経時的に連続量アウトカムが測定されている臨床試験
 - 【欠測のないデータ】バイアスなく薬剤の因果効果を推定可能※
 - 【欠測のあるデータ】バイアスなく薬剤の因果効果を推定するには、estimandを踏まえ、欠測データに何らかの仮定が必要
 - 検討するestimandによって何を欠測とするかも異なる

- Estimandについて、下記を主な軸として分類しながら紹介する
 - 薬剤の因果効果をどの集団で推定したいか
 - 集団全体？一部の被験者？
 - 何かしらによる欠測か？それとも死亡（終末事象）か？

- 計画された最終時点で潜在的な結果が存在するとした場合、（少なくとも）2種類の異なるアウトカムを想定することが可能
 - *De facto outcome*と*de jure outcome*

➤ De facto outcome

- 試験途中で試験薬の投与が中止されても観察を続けた(or 続けたと仮定した)場合に得られる計画された最終時点におけるアウトカム(潜在的な結果)

➤ De jure outcome

- 試験治療中止した被験者が投与を続けたと仮定した場合に計画された最終時点で観察されるであろうアウトカム(潜在的な結果)
- 概念的にすら正確に定義することが簡単ではない
(スライド#9参照)

➤ なお, それぞれを用いて構成される集団全体における薬剤の平均因果効果を *de facto* estimand, *de jure* estimand と呼ぶこととする

De facto outcome/ de jure outcome

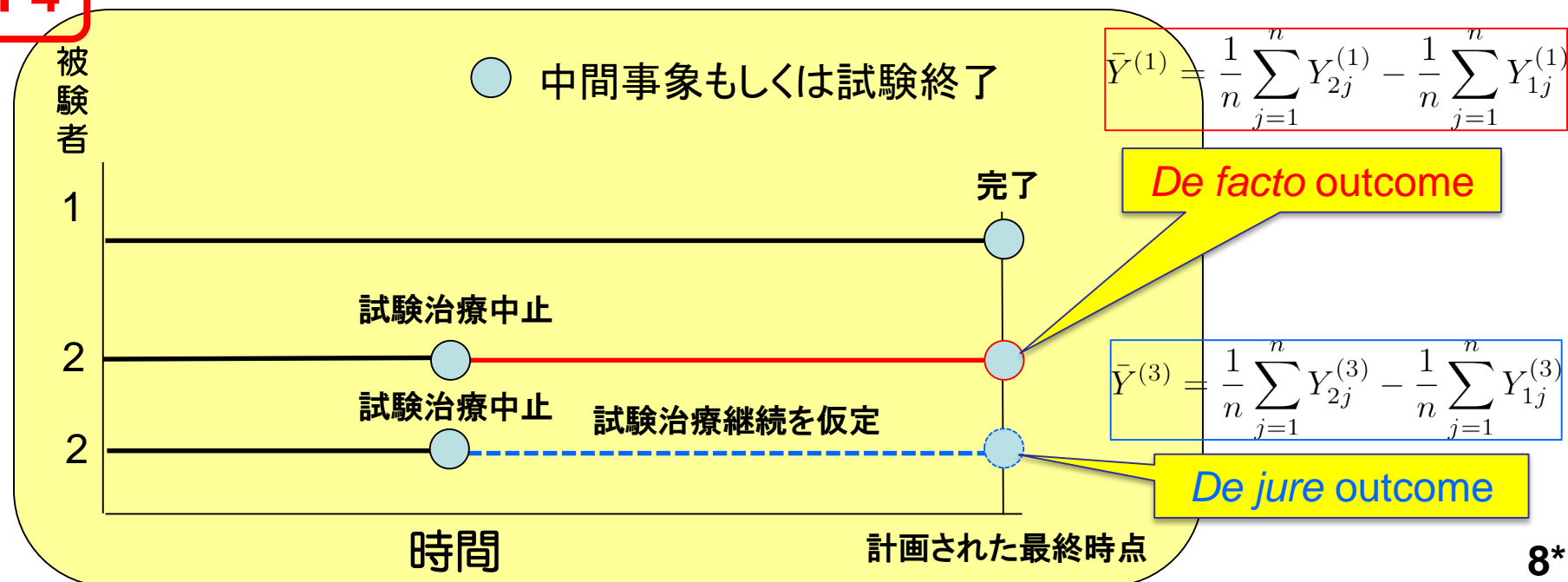
➤ De facto outcome

- 試験途中で試験薬の投与が中止されても観察を続けた(or 続けたと仮定した)場合に得られる計画された最終時点におけるアウトカム(潜在的な結果)

➤ De jure outcome

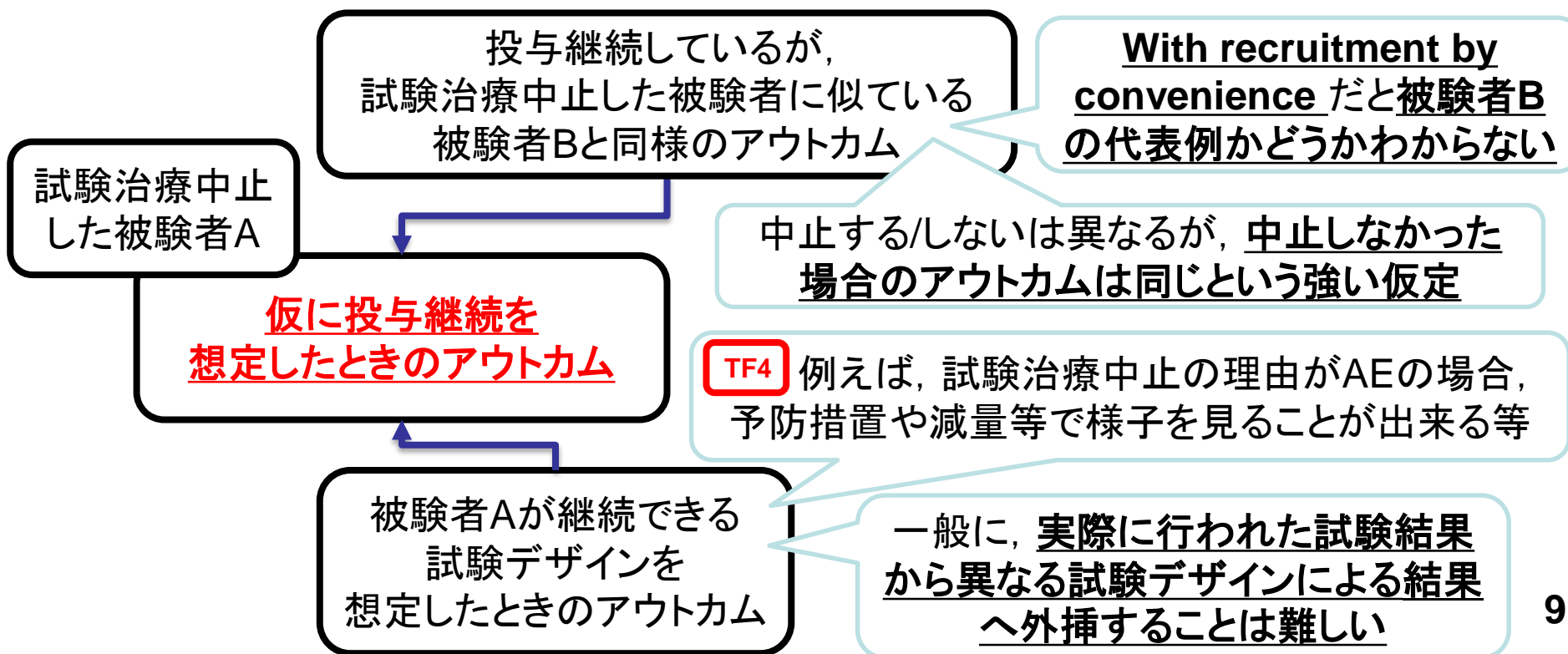
- 試験治療中止した被験者が投与を続けたと仮定した場合に計画された最終時点で観察されるであろうアウトカム(潜在的な結果)

TF4



De jure outcomeはどうやって想定できる？

- De jure outcome: 試験治療中止した被験者が投与を続けたと仮定した場合に計画された最終時点で観察されるであろうアウトカム
- 試験治療中止した被験者が投与を継続する場合、現実とは何か異なる状況におかれているはずであるか、もしくは試験治療中止した被験者が投与継続できるような異なる試験デザインを想定しなければならない



De facto estimandが唯一なのか？

- *De facto* estimandが唯一の適切なprimary estimandと主張しているわけではない
 - 投与完了する被験者という部分集団における有効性
 - JPMALレポート(2017)3.3.5節
 - 試験継続中のデータのみに基づく有効性
 - JPMALレポート(2017)3.3.4節
 - 全ての被験者が投与を完了したと想定した有効性
 - *De jure* estimand
 - 規制上最適(regulatory niche)であるとは考えていない (Permutt氏の意見)

一方、*de facto* estimandを想定するならば

- 試験計画時から、試験治療中止の有無を問わず、計画された最終時点のデータを取るデザインとすることが重要
 - 現状は、試験治療中止と試験中止が区別されず、試験治療中止後の最終時点のデータを取ることを被験者に求めていない試験も多い

- 試験治療中止後のデータが得られていない場合は、たとえITTという表現がなされていたとしても、実際は他のestimandが検討されているものと考えられる
 - 全ての被験者が投与を完了したと想定した有効性
 - *De jure* estimand, 規制上は恐らく不適切 (Permutt氏の意見)
 - 投与完了する被験者という部分集団における有効性
 - → JPMALレポート(2017)3.3.5節

数式で示すと...

$$\bar{Y}^{(1)} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{2j}^{(1)} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{1j}^{(1)}$$

$$\bar{Y}^{(3)} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{2j}^{(3)} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Y_{1j}^{(3)}$$

- $Y_{2j}^{(1)}, Y_{1j}^{(1)}$: **de facto outcome**
- $Y_{2j}^{(3)}, Y_{1j}^{(3)}$: **de jure outcome**
- M_{2j}, M_{1j} : 試験治療完了を1, 試験治療中止を0 (試験は継続すると想定)
- Z : 割付, Y_j : 観測されたデータ

- **De facto estimand $\bar{Y}^{(1)}$** を想定した場合, 無作為割付が実施され, 試験治療中止後のデータがあるならば, 観測されたデータから, $\bar{Y}^{(1)}$ をバイアスなしに推定することができる
- **De jure estimand $\bar{Y}^{(3)}$** を想定した場合, 対応するoutcomeは欠測となり, 何かしらの仮定を置かないと, $\bar{Y}^{(3)}$ を推定することができない

j	$Y_{2j}^{(1)}$	$Y_{1j}^{(1)}$	$Y_{2j}^{(3)}$	$Y_{1j}^{(3)}$	M_{2j}	M_{1j}	Z	Y_j
1	$Y_{21}^{(1)}$	$Y_{11}^{(1)}$	$Y_{21}^{(3)}$	$Y_{11}^{(3)}$	1	1	2	Y_1
2	$Y_{22}^{(1)}$	$Y_{12}^{(1)}$	$Y_{22}^{(3)}$	$Y_{12}^{(3)}$	0	1	1	Y_2
3	$Y_{23}^{(1)}$	$Y_{13}^{(1)}$	$Y_{23}^{(3)}$	$Y_{13}^{(3)}$	1	0	1	Y_3
4	$Y_{24}^{(1)}$	$Y_{14}^{(1)}$	$Y_{24}^{(3)}$	$Y_{14}^{(3)}$	0	0	2	Y_4

3. まとめ

- 計画された最終時点に潜在的な結果が存在するとした場合, (少なくとも)2種類のアウトカムが想定可能
 - *De facto* outcomeと*de jure* outcome
- *De jure* estimandの場合, 概念的にすら正確に定義することが難しく, 規制上最適(regulatory niche)であるとは考えていない(Permutt氏の意見)
- *De facto* estimandの場合, 計画された最終時点までデータを取り続けるデザインとすることが重要
 - *De facto* estimandが唯一の適切なprimary estimandと主張しているわけではない
- その他のestimandも考えることができる(以降の発表を参照)

- Mallinckrodt, C. (2013). “Preventing and treating missing data in longitudinal clinical trials”. *Cambridge University Press*..
- Permutt, T. (2016). A taxonomy of estimands for regulatory clinical trials with discontinuations. *Statistics in medicine*, 35(17), 2865–2875.
- JPMA(2017). 臨床試験の estimand を理解するための因果推論. Available at: <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/estimand.html> [Accessed 2017/6/22]