

【日本製薬工業協会シンポジウム】 ICH-E9(R1)を理解するための因果推論シンポジウム

セクション 1: 文献調査報告書 文献調査レポート①



2021年3月19日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会 KT1

○武田薬品工業株式会社 黒田 晋吾
サノフィ株式会社 渡邊 大丞

CONTENTS

1. はじめに
2. 文献調査の結果と考察①
 - 治療効果、解析対象集団
3. 文献調査の結果と考察②
 - 欠測データ、安定性
4. まとめ

1. はじめに

くすりについて

- ▼ くすりとは
- ▼ くすりの相談窓口
- ▼ くすりの情報Q&A
- ▼ 新薬・治験情報
 - 治験について
 - 新薬・治験情報リンク
 - 開発中の新薬
- ▼ バイオ医薬品

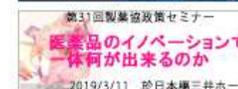
臨床試験におけるEstimandと感度分析に関する文献調査

医薬品評価委員会データサイエンス部会2018年度タスクフォース4では、ICH E9 (R1)において検討対象とされているestimand及び感度分析に強く関連する事項である「1. ITTの原則に基づく治療方針の効果とその他の治療効果」、「2. データの取扱い及び欠測データを含めて検討されている問題」、「3. 解析対象集団の定義と役割」、「4. 安定性と感度分析」の4点について、文献調査を通じて整理及び考察を実施し、その内容を報告書としてまとめました。

本文献調査では、主として1998年から2018年に掲載又は公開された文献の網羅的な調査を実施しており、調査の対象となった文献総数は合計で約400本に及びます。そのため、本報告書を通して、これまでこなされてきた種々の議論の内容を整理することができることも、estimand及び感度分析に対する理解を深めることができる内容であると考えるところから、統計担当者のみならず、医薬品開発に関わるすべての担当者の方にご一読いただきたい文書となっております。

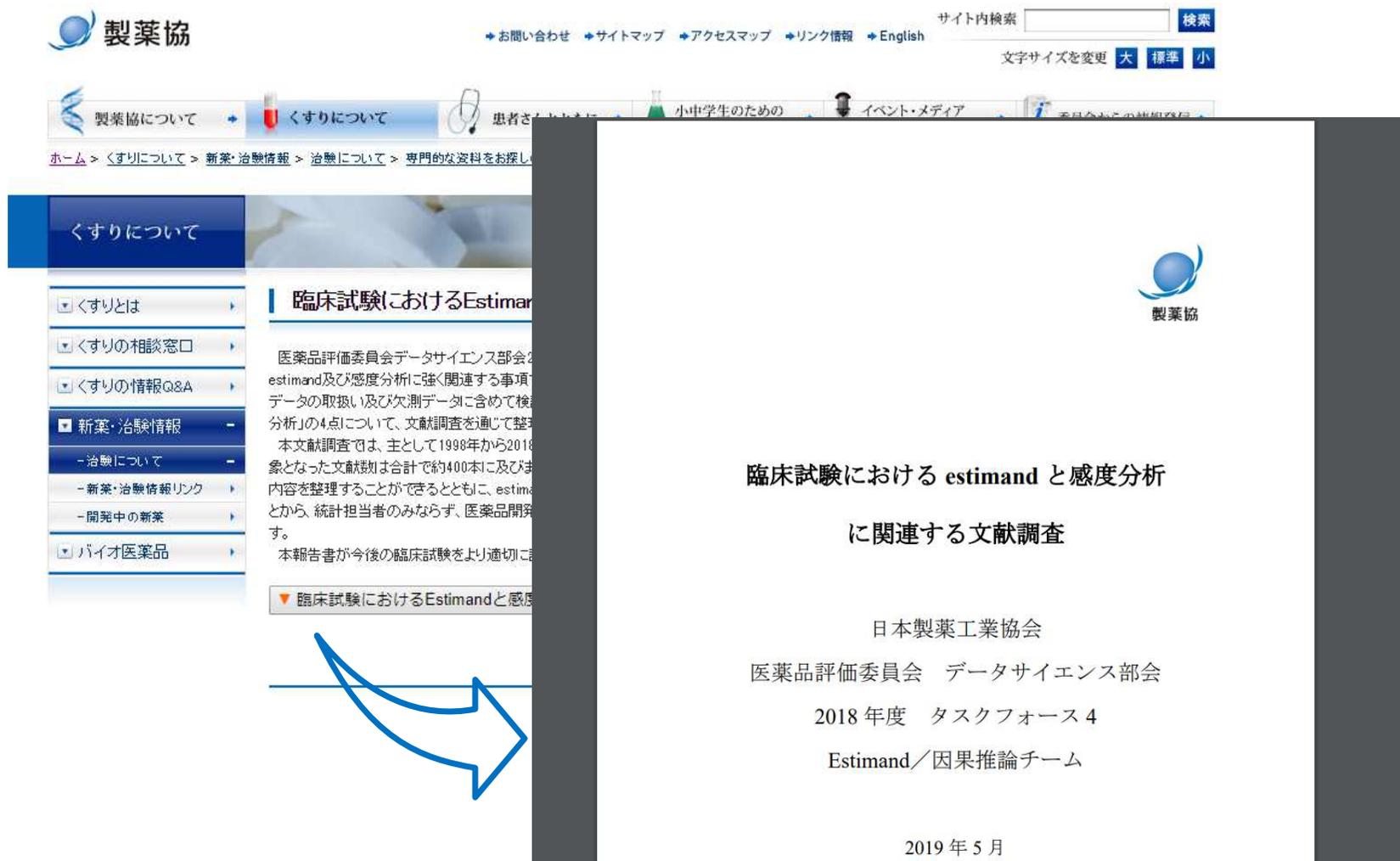
本報告書が今後の臨床試験をより適切に計画・実施するための一助となれば幸いです。

▼ 臨床試験におけるEstimandと感度分析に関する文献調査_Ver1 (pdf 1.2MB)



JPMALレポート

臨床試験におけるestimandと感度分析に関する文献調査



The screenshot shows the website of the Japanese Pharmaceutical Association (JPMAL). The main content area displays a report titled "臨床試験における estimand と感度分析に関する文献調査" (Literature Survey on estimand and sensitivity analysis in clinical trials). The report is published by the Japanese Pharmaceutical Association, the Data Science Committee of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, and the Estimand/Causal Inference Team. It is dated May 2019.

製薬協

お問い合わせ サイトマップ アクセスマップ リンク情報 English

サイト内検索 検索

文字サイズを変更 大 標準 小

製薬協について くすりについて 患者さんへの支援 小中学生のための イベント・メディア

ホーム > くすりについて > 新薬・治験情報 > 治験について > 専門的な資料をお探し

くすりについて

- くすりとは
- くすりの相談窓口
- くすりの情報Q&A
- 新薬・治験情報
 - 治験について
 - 新薬・治験情報リンク
 - 開発中の新薬
- バイオ医薬品

臨床試験におけるEstimandと感度分析に関する文献調査

医薬品評価委員会データサイエンス部会が「臨床試験におけるestimand及び感度分析に関する事項」の4点について、文献調査を通じて整理した本報告書では、主として1998年から2018年までの文献を対象とした文献レビューは合計で約400本に及びます。内容を整理することができることも、estimandと感度分析の重要性が認識され、統計担当者のみならず、医薬品開発者からも関心が高まっていることから、本報告書が今後の臨床試験をより適切に行うための参考となることを期待します。

▼ 臨床試験におけるEstimandと感度分析に関する文献調査

製薬協

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2018年度 タスクフォース4
Estimand/因果推論チーム

2019年5月

・ チーム構成

名前	所属	担当テーマ***
兼清 道雄	エーザイ	1、3
黒田 晋吾*	武田薬品工業	2、4
高本 幹大**	旭化成ファーマ	2
谷口 隆司	ヤクルト本社	4
土川 克	ゼリア新薬工業	1
中田 陽介	大日本住友製薬	3
吉田 和生	小野薬品工業	1、3
渡邊 大丞**	サノフィ	2、4

*リーダー、**サブリーダー

*** テーマ1:ITTの原則に基づく治療方針の効果とその他の治療効果

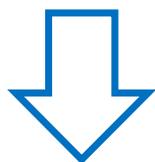
テーマ2:データの取扱い及び欠測データに含めて検討されている問題

テーマ3:解析対象集団の定義と役割、テーマ4:安定性と感度分析

・ サポートメンバー

－ 高橋文博、竹ノ内一雅、中西豊支、横山雄一

- ICH E9(R1)のStep 4への到達に備え、estimandと感度分析に対する理解を深める
 - E9(R1)はE9で記載されている「原則」を変更するものではない
 - これまでになされてきた議論を整理し、考察を加えることで、E9(R1)での記載の背景にある考え方を知る



臨床試験のより適切な計画・実施へ

- E9(R1)で示されている4つのテーマ
 1. ITTの原則に基づく治療方針の効果とその他の治療効果
 2. データの取り扱い及び欠測データに含めて検討されている問題
 3. 解析対象集団の定義と役割
 4. 安定性と感度分析
 - Estimandと感度分析に強く関連
 - E9(R1) step 2文書で「明確にし、拡張する」対象
- 文献検索方法
 - PubMed、TIRS、医中誌Webを利用
 - その他、重要と考えられる文献、書籍、ガイドライン等

発表①

発表②

2. 文献調査の結果と考察①

－ 治療効果、解析対象集団 －

- ITTの原則に基づく治療方針の効果とその他の治療効果(文献数:141)
 - ICH E9及びそれ以前のガイドラインにおける推定したい治療効果
 - これまでに考えられてきた推定したい治療効果
- 解析対象集団の定義と役割(文献数:40)
 - 各解析対象集団の役割
 - PPSの問題点及びその対処方法

- 治療効果に関する議論の大まかな傾向
 - ～2010年: effectiveness vs efficacy
 - 2010年～: estimandという概念を用いてより詳細に表現
- 本発表では、レポートでの調査結果と考察を下記の通り整理
 - ① EffectivenessとITT
 - ② EfficacyとPPS
 - ③ 文献で提案されているestimand
 - ④ Estimandに関する留意事項

① EffectivenessとITT

- － EffectivenessはITTによる解析で知ることができると考えられていた [Newell (1992), Gibaldi et al. (1997)]
 - Effectivenessを推定することの利点や留意点はITTの原則を適用することの利点や留意点と同様とされていた
 - － ランダム化を維持し偏りを防ぐ
 - ⇔ 推定される効果の一義的な意味づけが困難となる場合あり
 - － 保守的 ⇔ 治療効果の過小推定
 - － 実臨床での効果を反映する可能性が高い
 - ⇔ 中間事象の発現状況が同じでないとい一般化できない

① EffectivenessとITT

- E9ではFASを利用して「治療方針の効果」を推定することを要求しているのか？
 - FAS:ITTという理想に可能な限り完全に近づけた集団
 - FASを用いて治療方針の効果を推定せよということ？
 - 一方で、偏りの定義は「試験治療の効果の推定値と真の値の系統的な差」
 - ICH E9の目標は「偏りを最小にし、精度を最大にすること」
 - 本当に推定したいのは治療方針の効果ではない？
- E9での記載からは推定すべき治療効果は明確でない
 - E9発出以前の各極のガイドラインにおいても、ITTやFASに関連して推定したい治療効果は明確でなかった

① EffectivenessとITT

- － 実際には、ITTの原則で定めているのは「解析対象集団」と「中間事象の取り扱い」のみ
 - 「試験デザイン」や「対象集団」、「評価項目」については定めていない
 - － 非常に統制され、服薬遵守状況も非常に高い臨床試験が実施された場合、いわゆるefficacyに近い治療効果に対する推定値が得られる
 - － 得られたデータをITTにより解析した際に、研究の目的に合致する回答が得られるようなデザインを検討すべきとの意見も
 - 「治療方針の効果」や「effectiveness」として推定したい治療効果を示すことの限界
 - － 治療効果に関する議論と解析対象集団に関する議論を区別する必要がある

② EfficacyとPPS

－ Efficacyを推定することの利点

- 理想的な状況下での治療効果を特定する手助けとなる
- 医療上の意思決定には実際に受けた治療の効果が重要

－ PPSによる解析やas treated解析でefficacyを推定することの問題点

- 特定の間接事象が発生した被験者を対象集団から除外するため、比較可能性が担保できない

－ 観察研究における因果推論の方法論を利用したefficacyの推定

- g-estimation、principal stratification、操作変数法による解析の提案

② EfficacyとPPS

－ E9におけるPPSの位置づけは？

- PPS: 治験実施計画書の基礎となっている科学的なモデルを最もよく反映する集団

－ PPSを用いてper-protocol effectを推定することを意図？

- 一方で、「治験実施計画書の遵守状況が試験治療及び臨床結果と関連している場合には、生じる偏りは重大なものとなるおそれがある」との記載

－ PPSの役割はFASでの結果との比較による、試験結果の信用度の判断に用いるのみ？

－ Per-protocol effectの推定に関しては、目的とする治療効果を適切に推定できる手法を検討すべき

- Principal stratification、trimmed mean、g-estimationなど

③ 文献で提案されているestimand

- － 全体集団を対象に、試験治療の中止とレスキュー薬の使用に注目して提案されたestimand(Phillips et al, 2017、Mallinckrodt et al, 2017等)
 - ・ ランダム化されたすべての被験者における(中間事象の影響も含んだ)効果
 - ・ ランダム化されたすべての被験者が仮に試験治療を完了したとした場合の治療効果
 - ・ ランダム化されたすべての被験者における、割り付けられた試験治療に帰属する治療効果
 - － 「仮にこうだったら」という想定は適切か？ ⇒ 発表②も参照
 - － 試験治療の中止とレスキュー薬の使用以外の中間事象の取り扱いとは別途検討する必要

③ 文献で提案されているestimand

- － 部分集団におけるefficacyの観点から提案されたestimand (Akacha et al, 2017、Lou et al, 2019等)
 - 治療を遵守できる(安全性の問題や有効性の欠如による試験治療の中止が生じない)集団における治療効果
 - － Lou et al (2019)は非劣性又は同等性試験においてSACEの利用を提案
 - － 本アプローチに対しては以下の批判もある
 - 薬剤の有効性の結果の解釈が困難となる可能性があり、結果的に意思決定時における複雑さが増す可能性がある
 - ランダム化のメリットが薄れ、観察研究に類似
- － その他、レポートではEMAのclinical efficacy and safety guidelineで取り上げられている治療効果についても記載

④ Estimandに関する留意事項(まとめ)

1. 一般化可能性

- ITTの原則の欠点として、中間事象の発現状況が異なると一般化できないことが指摘されている
- 一方で、他の提案されている治療効果の一般化可能性の高さは不明確

2. 比較可能性

- ランダム化例全例を対象とした解析でのベースラインでの比較可能性の担保
 - 部分集団でのefficacyの推定での比較可能性は仮定に依存

3. データの利用可能性

- 収集されるデータの量や質を踏まえて、治療効果を適切に推定可能か

4. 非劣性／同等性、安全性の評価

- g-estimationを利用した、非劣性試験での治療効果の検討の提案
- 一方で、同等の有効性を担保しつつ、安全性の改善を目的とする状況も

5. 意思決定

- 種々のstakeholderを意識した複数のestimandの設定の必要性の検討