

# 【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②



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

### 3. 文献調査の結果と考察②

－ 欠測データ、安定性 －

## 調査対象の詳細

- データの取り扱い及び欠測データ(文献数:120)
  - － 欠測データの定義
  - － 欠測データの最小化の方法と適用時の注意点
  - － 中間事象発現後のデータの取り扱い
- 安定性と感度分析(文献数:96)
  - － 適切な安定性評価
  - － 安定性評価の結果の解釈
  - － 感度分析の方法

- 欠測データ, 安定性に関する議論の大まかな傾向
  - 欠測データ
    - 統一的な定義に関する記載はないが, 欠測データの取り扱いに関する注意点が記載された文献, また中間事象発現後の収集されていない, 又は収集できないデータの取扱いに関する記載は, 2010年以前にも存在していた.
  - 安定性
    - 感度分析の定義やその目的を明確に示した文献、感度分析の問題点や感度分析の方法を示した文献は2010年以前にも存在する. 2010年以降は, 安定性評価の分類や解釈の方法を提案している文献が存在する.
- レポートでの調査結果と考察を下記の通り整理
  - ① 欠測の予防(最小化)
  - ② 欠測データの取り扱い
  - ③ 安定性の評価

## ① 欠測データの予防(最小化)

### － 欠測データの定義

- 収集されなかったデータ [Lavori et al. (2008), Ibrahim et al. (2012), Bannon (2015)]
- 解析に対して意味があると考えられるが収集されなかったデータ [NRC (2010), Little et al. (2012b), Kang (2013), LaVange et al. (2016)]
  - － 解析にとって意味がある真の潜在的な値を見えなくしているかを特定する必要がある [NRC (2010)].

### － 欠測データの分類

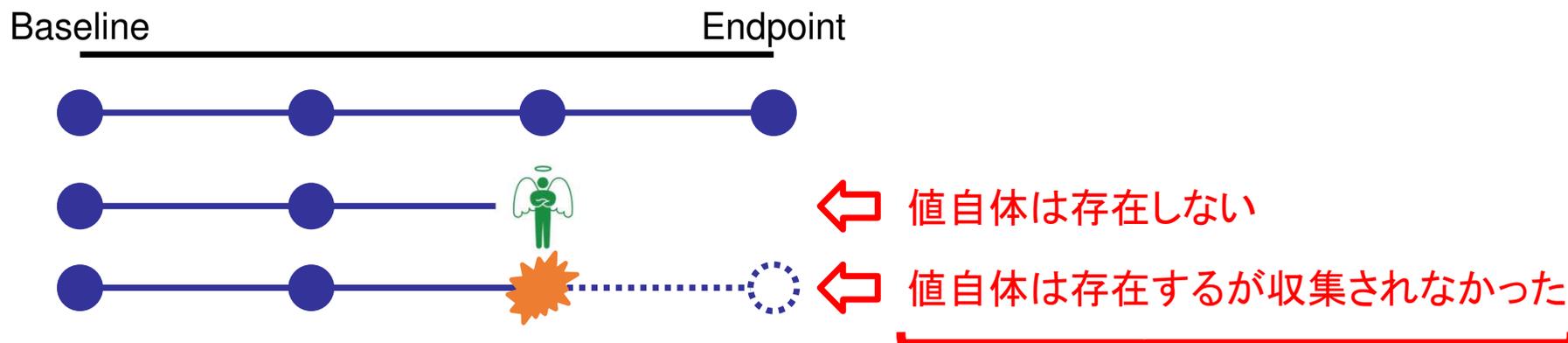
- 欠測メカニズムに基づく分類
  - － Missing Completely at Random (MCAR), Missing st Random (MAR), Missing not at Random (MNAR)
- 薬剤固有の性質に基づく分類 [Wei (2011)]
  - － Intrinsic missing, Extrinsic missing

### ① 欠測データの予防(最小化)

- － NRC (2010)は, 欠測データの予防(prevention)を重要視している [LaVange et al. (2016)].
- － 非現実的で検証不可能な仮定に頼ることが少なくなる [Soon (2009)].
- － 欠測データを最小にするための方法
  - 試験計画: 試験実施に関する文書作成, 試験実施施設の選択
  - 試験デザイン: 適切な試験デザインの選択
  - 試験実施: 試験参加者(施設, 患者)への十分な説明
- － 最小にするための方法を適用する際の留意点
  - 新たに実施する試験と過去に実施された試験との違い
  - 脱落する可能性が高い患者の除外による一般化可能性への影響
  - 評価項目の変更と臨床的な重要性のバランス
  - 選択する試験デザインと得られる結果の解釈

## ② 欠測データの取り扱い

- 収集されなかったデータ (unobserved data)と存在しないデータ (nonexistent data)  
[LaVange et al. (2016)]



- 調査対象とした収集されなかったデータのタイプ
  - (1) 収集すべき、かつ存在するが、収集されなかったデータ
  - (2) 値自体が存在しないため収集できないデータ
  - (3) 値自体は存在するが、中間事象の発現により実施する解析に対して意味があるとみなせないため、収集しないデータ

### ② 欠測データの取り扱い

(1) 収集すべき、かつ存在するが、収集されなかったデータ

- 収集されている別の被験者の情報を用いて推測
- 収集された被験者のデータの推移が似ているという仮定

(3) 値自体は存在するが、中間事象の発現により実施する解析に対して意味があるとみなせないため、収集しないデータ

- 中間事象に対して仮想ストラテジーを想定
- MMRMの使用について (Mehrotra et al., 2017)
  - すべての被験者が割り付けられた試験治療を継続していると仮定した場合に得られる治療効果に関心がある場合
  - 一部の中間事象に対して仮想的な状況下での治療効果に関心がある場合、推定される治療効果は過大評価となる可能性がある。
- 仮想的な状況を想定することに留意すべきデータ
  - 腎不全の評価における、腎移植後のGFR値
  - 喘息発作の評価における、レスキュー薬使用後のFEV<sub>1</sub>値

### ② 欠測データの取り扱い

#### (2) 値自体が存在しないため収集できないデータ

- 死亡の取り扱い
  - 最悪値または0で補完
  - 特定の死亡を評価項目とみなし, その他の死亡は打ち切りとする
  - 複合エンドポイント
  - Principal stratificationの利用
- 仮想的な状況を想定した取り扱い
  - 「もし死亡等の事象が発生しなかったら」と取り扱う推測を行うべきでない[Myers (2000), Lavori et al. (2008), Soon (2009), Permutt (2016)]
  - 想定する仮想的な状況は死亡がどのように回避できたのかに依存するので明確性が欠けている[Lavori et al. (2008)]

### ③ 安定性の評価

- － 感度分析の役割: 結論の安定性を評価するための解析
- － 感度分析の問題点
  - Worst/Best case analysisによる解析 (Unnebrink et al., 1999)
  - より好ましくない結果を得るための解析 (LaVange, 2014)
  - 主要な目的と対応していない解析 (Phillips et al., 2017)
  - 興味のあるestimandと対応していない解析 (Mehrotra et al., 2016)
- － 感度分析の考え方
  - 最適な感度分析より, いくつかの適切な感度分析 (Molenberghs, 2009)
  - 直面している状況に応じた感度分析の選択 (Phillips et al., 2017)

### ③ 安定性の評価

#### － 感度分析の選択 [Morris et al. (2014)]

- 感度分析の目的: 仮定からのずれに対する安定性の調査
- 以下の質問にすべて”Yes”となる解析が意義のある感度分析
  1. 主要な解析と同じ問題に対応しているか？
  2. 主要な解析結果と異なる結果になる可能性があるか？
  3. 主要な解析結果と差異があった場合, いずれの結果が信じるべきかに関して不確実性が存在するか？

#### － 感度分析の分類 [Leuchs et al. (2015)]

- 主要な解析と同一のestimandのもと, モデルの仮定や仮定からのずれに対する評価 (internal validity)
- 主要な解析と異なるestimandのもと, 試験治療に関するより明確な全体像を与えるための評価 (credibility and external validity)

### ③ 安定性の評価

#### － 感度分析の解釈

- 感度パラメータを用いた意思決定の際の方法[NRC (2010)]
  1. 尤もらしい範囲を定め, その中での推定値の下限/上限を報告
  2. MARの仮定の下での結論と異なる結論になる感度パラメータの値を報告
  3. 得られた複数の結果を何らかの方法で平均化
    - ▶方法1及び方法2は, 規制当局が強く関心のある検定と密接な関係があり, 考えの大きな違いはない[Permutt (2016)].
- ランダム化比較試験における方法 [de Souza et al. (2015)]
  - － 結果の類似性(効果の大きさ・向き, 統計的有意性)
  - － 感度分析の結果は, 主要な解析の安定性及び妥当性の評価のために提示すべきである。
  - － 臨床試験の結論は, 主要な解析結果を基に行い, 感度分析の結果によって結論を変えるべきではない。

### ③ 安定性の評価

#### － 文献内で取り扱われている感度分析の方法

- 経時観察研究におけるmonotone missing
  - － Pattern mixture model, 感度パラメータを用いた解析, Control-based imputation, Selection model
- 規定時点の評価項目の欠測
  - － 感度パラメータを用いた解析
- 事後的に集団が特定される状況のselection bias
  - － 感度パラメータを用いた解析, 主要層を用いた解析
- Time-to-event (TTE) dataにおけるinformative censoring
  - － TTEの補完, 感度パラメータを用いた解析, Index of local sensitivity to nonignorabilityを用いた解析

## 4. まとめ

## 1. 治療効果、解析対象集団

### － ITTの原則による解析

- 中間事象の発現状況などによっては解釈が困難
- FASによる推定と治療方針の効果の推定

### － PPSによる解析

- ICH E9 (1998)における位置づけ
- 目的とする治療効果を推定するためには適切な手法が必要

## 2. 欠測データ、安定性

### － Unobserved dataとNonexistent data

- 値自体は存在するが、(1)収集できなかったデータと(3)収集しないデータ
- 仮想的な状況を想定した取り扱いの難しさ

### － 欠測データの最小化

- 求めるべきものに合わせた適切な方策の検討

### － 安定性の評価(感度分析)

- 計画された主要な解析と感度分析の選択
- Internal validityとExternal validity

## 因果推論に関する文献

- 「因果推論」に関する文献も多く検索結果に含まれていた。
- Efficacyの評価(報告書の3.1.3.4節)
  - PPSを用いた解析やas treated解析では被験者の除外を伴う。
  - 全体集団を対象とした解析: Inverse probability weighting, G-estimation
  - 一部の集団を対象とした解析: Complier average causal effectに対する主要層解析や操作変数法
- 感度分析の方法(報告書の3.4.3.4節)
  - 特定の集団(あるイベントが生じた集団)を興味の対象とした試験において、主要層を用いた感度分析を実施
- 2015~16年度のTF4成果物
  - 臨床試験のestimandを理解するための因果推論
    - Better-half estimand
    - Utility estimand
    - Direct effect