

【日本製薬工業協会シンポジウム】 ICH-E9(R1) の理解に役立つ因果推論シンポジウム

セクション 3: 事例紹介 事例①: レビュー論文の紹介



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

小野薬品工業株式会社 小谷 基

3-1 事例紹介 事例①: レビュー論文の紹介

セクション 3の目的と構成

➤ 目的

- ランダム化比較試験の解析への適用事例を紹介し、因果推論の方法に対する理解を深める

➤ 構成

- 【網羅的な理解】:ランダム化比較試験の解析への因果推論の適用(系統的レビューの論文)の紹介(本発表)
- 【具体例を通じた理解(1)】:主要層解析を適用した論文の紹介
- 【具体例を通じた理解(2)】:主要層での治療効果を周辺構造モデルを用いて推定した研究の紹介
- 質疑応答

- Farmer RE, et al. *Trials* 2018; 19: 23.
 - Application of causal inference methods in the analyses of randomised controlled trials: a systematic review
- ランダム化比較試験の治療のノンコンプライアンス以外の要因（例えば、併用治療や後治療）に着目
- 25個の論文が紹介されている
 - 11個の論文が併用治療の因果効果を推定
- Cardiovascular disease (n = 5), HIV (n = 7), cancer (n = 6), mental health (n = 4), paediatrics (n = 2), transfusion medicine (n = 1)
- 最も多い解析方法はIPWを用いた周辺構造モデル

- ランダム化された治療群間比較以外の解析では、ランダム化比較試験であっても観察研究と同様に交絡等の問題が生じる
- 例えば、HIV感染者の生存に対する抗レトロウイルス療法の効果
 - CD4数が交絡因子：生存の予後因子であり、治療の使用と関連している
 - 治療はCD4数の改善にも関連し、CD4数は治療後に変動
 - 標準的な回帰モデルでは適切に交絡を調整できない
- **本日紹介した方法(又はその応用)が適用できる**
 - IPW, 周辺構造モデル, 標準化, G推定…

本系統的レビューのスコープ

- ランダム化比較試験の解析への因果推論の適用は治療のノンコンプライアンスの調整に焦点が当たることが多いが、本レビューではスコープ外
- 併用治療，治療のスイッチング，動的な治療戦略等の有用性の評価に焦点を当てている
- ランダム化比較試験の解析の中で因果推論がどれくらい広く適用されているかを把握し，それらの方法の使用によって得られる価値を理解する

➤ キーワード検索

- 1986年～2014年9月(英語のみ)
- Medline, Premedline, Embase, Cochrane Library, Web of Science
- ((time-varying confounding OR causal effect or parameter OR causal inference) AND (marginal structural models OR inverse probability weighting OR g-estimation OR g-formula OR structural nested models))

➤ 5個の影響力の大きい論文の被引用による検索

- 要約での1次スクリーニング(選択基準)
 - 検索で定義された因果推論の方法の使用
 - 臨床試験データの使用
- 全文での2次スクリーニング(除外基準)
 - 因果推論の方法を使用していない論文
 - 理論のみの論文
 - 方法の詳細が不明な学会の要約
 - チュートリアル論文または観察研究の論文
 - ベースライン共変量等の不均衡の調整にIPWのみを適用した論文
 - ランダム化された治療のノンコンプライアンスの調整のみに因果推論の方法を適用した論文

- 全文での2次スクリーニング(除外基準)(続き)
 - 曝露が割付できないものを対象とした論文
 - シミュレーションのみの理論的な論文
 - 適用が観察研究のデータのみ理論的な論文
 - Sequential multiple assignment randomised trial (SMART)デザインを解析した論文

因果的な臨床疑問の分類

- 以下の4つのタイプに分類
- 併用治療
 - ランダム化された治療以外で使用された治療の効果
- 一連の治療
 - ランダム化後の治療レジメンの効果, 2次治療(1次治療への反応に依存)の比較若しくは調整
- 治療のタイミング
 - 2次若しくはランダム化後の治療のタイミング
- 治療の用量や期間
 - ランダム化されない用量の戦略や治療期間の効果

- 検索により, 2773個の論文を同定
 - 1次スクリーニングにより, 1032個の論文
 - 2次スクリーニングにより, 26個の論文
 - 2件の重複削除, 1件の新規追加
 - 25個の論文を特定

- 6つの疾患領域で使用
 - Cardiovascular disease (n = 5; この内3個がdiabetes), HIV (n = 7), cancer (n = 6), mental disorders (n = 4), paediatrics (n = 2), transfusion medicine (n = 1)

- 併用治療:n = 11
 - 一連の治療:n = 5
 - 治療のタイミング:n = 2
 - 治療の用量や期間:n = 7
-
- 次スライド以降でそれぞれの詳細を紹介

- Cardiovascular disease (n = 5), HIV (n = 5), mental health (n = 1)
- 3個のHIVの論文
 - 臨床試験の目的: サハラ以南アフリカのHIV血清反応陰性の女性における**殺菌剤**のHIV感染予防効果の評価
 - 本論文における因果的な臨床疑問: **ホルモン避妊薬**のHIV感染予防効果の評価
 - IPWを用いた周辺構造モデル
 - **ホルモン避妊薬**に予防効果なし
- 1個のHIVの論文
 - **コンドーム使用**という中間変数を調整した殺菌剤の効果と**コンドーム使用**の効果の評価

➤ 1個のHIVの論文

- 抗レトロウイルス療法を開始した患者における**抗生剤の併用**の死亡等への効果の評価

➤ 1個のcardiovascular diseaseの論文

- 心房細動患者に対する**アピキサバン**と**ワルファリン**の比較試験 (ARISTOTLE 試験)
- 因果的な臨床疑問: **アスピリン**の併用効果の評価
- **アスピリン**は医師の裁量でランダム化された治療に上乗せ
- IPWを用いた周辺構造モデル
- 標準的な解析は、脳卒中や大出血に対する**アスピリン**のリスクを過小評価

- 1個のcardiovascular diseaseの論文
 - さまざまな心血管系のアウトカムに対するアトルバスタチンの効果を評価
 - アトルバスタチンは医師の裁量で使用
 - IPWを用いた周辺構造モデル及びG推定
 - 複数の方法で類似した結果

一連の治療

- Cancer (n = 5)
- ランダム化された1次治療への反応に依存して、治療のスイッチングや2次治療の開始が生じる
- 一般的には、Gradeの高い有害事象や疾患の増悪が起こった時点でランダム化されていない治療を開始
 - その時点での患者の状態を考慮する必要あり

- Cancer (n = 5)

- 2個の適用例: 最適な治療の組み合わせの評価
 - 周辺構造モデルを応用した方法等

- 3個の適用例: 後治療を調整したランダム化した治療の評価
 - G推定や周辺構造モデル
 - 例えば, すべての被験者が同じ後治療を受けたら…という仮定

- HIV (n = 1), mental health (n = 1)
- HIVの論文
 - HIV感染者を対象に、初回のウイルス学的失敗後の治療のスイッチのタイミングを評価
 - 動的な治療戦略を比較するためのIPW推定量
 - 早期にスイッチする方がよい
 - ⇔ ウイルス学的失敗を経験した被験者に限定した(調整しない)解析では、治療戦略間に差なし

- HIV (n = 1), mental health (n = 1)
- Mental healthの論文
 - 統合失調症患者を対象に、標準的な抗精神病薬と新規の非定型抗精神病薬を比較した試験に適用
 - 治療のスイッチングを許容
 - 12カ月後の症状を最小化するためのスイッチングの閾値を評価
 - 周辺構造モデルを応用した方法

- Cancer (n = 1), mental health (n = 2), transfusion medicine (n = 1), HIV (n = 1), paediatrics (n = 2)
- Mental healthの論文
 - 医師の裁量による用量調節
 - IPWを用いた周辺構造モデル
- Paediatricsの論文
 - 12カ月後の乳児の成長に対する授乳の期間の評価
 - 周辺構造モデルやG推定
 - 周辺構造モデルとG推定で結果が異なった
 - 欠測データの取扱いの違い?

- 多くの疾患領域のランダム化比較試験の解析に因果推論が適用されている
- 対象とする臨床疑問もさまざま

- しかし、適用事例の数自体は少ない

- 併用治療の効果についての臨床疑問や周辺構造モデルの適用が多い
 - 特に慢性疾患では治療薬の数も多く、取り組みやすい臨床疑問であり、周辺構造モデルは比較的直観的で実行しやすい

- 25個の論文中, 12個は医学雑誌に掲載
 - そのうち10個は, 周辺構造モデルを用いた併用治療の評価
 - 逆にそれ以外は統計的な方法論に関心があるよう
 - 方法論が認知されていないか?臨床的な結論を導くには限界があると捉えられているか?
 - HIVやがん等の特定の領域では因果推論の方法の必要性が認識されているが、それ以外の領域では啓発が必要

- 因果推論の方法を広めるためにより広範な啓発が必要で, ランダム化比較試験の解析に付加価値を与えるためにどのように適用するかを考えなければならない