

【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 3: 事例紹介 事例②: 主要層に関する紹介



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

因果推論サブチーム

興和株式会社 中西豊支

○日本イーライリリー株式会社 竹ノ内一雅

- 本発表の目的
- ICH E9R1 STEP 2文書（主要層ストラテジー）
- 主要層解析について
- 主要層解析の適用事例
 - 主要層解析（頻度論での推測）
 - 主要層解析（ベイズでの推測）
 - 事例の結果，考察

本発表の目的

- ICH E9(R1) Step 2文書（以降、ICH E9(R1)と記載）でestimandの中間事象に対するストラテジーの1つの例として挙げられている、主要層ストラテジーについて、治験での適用事例（多発性硬化症の再発無しの集団での検討）を通じて理解を深める。

（A.3.2 中間事象に対応するためのストラテジー）

➤ 主要層ストラテジー

- 対象集団を、中間事象が起こらないであろう主要層（用語集参照）とする。例えば、関心のある対象集団は、治療計画の不遵守が起こらないであろう患者層であるとされるかもしれない。言い換えると、主要層はより広い集団のうち中間事象の発現がないであろう部分集団となる。関心のある科学的疑問は、その層のみでの治療効果に関連する。（つづく）

（A.3.2 中間事象に対応するためのストラテジー）

➤ 主要層ストラテジー

- 主要層における効果は、試験のデータに基づいて定義されるあらゆる種類の部分集団や試験実施計画書に適合した対象集団の解析によるものと明確に区別されるべきである。主要層別（用語集参照）は、その患者に両方の治療において起こり得る中間事象によって定義される。例えば、いずれの治療でも治療計画を遵守できるであろう患者といった定義がなされる。一般に、中間事象の発現の有無を予測することはできないため、試験に先立ってこの被験者を特定することは不可能である。また、ランダム化比較試験においては、各被験者は一つの治療のみを受ける状況で観察されることから、試験のデータに基づいてこの被験者を特定することも不可能である。（つづく）

（A.3.2 中間事象に対応するためのストラテジー）

➤ 主要層ストラテジー

- したがって、主要層に該当する被験者かどうかは、不完全となる場合が多いものの、共変量によって推論しなければならない。一方で、割付けられた治療を受けている状況での中間事象の発現に基づいて主要層に該当する被験者を特定すると、その集団に基づく解析による治療効果の推定には、交絡が生じる恐れがある。なぜなら、異なる被験者は、異なる治療で異なる中間事象を経験することになるからである。

主要層解析について

➤ Z : 割付

■ $Z = \begin{cases} 1 & \text{(実薬)} \\ 0 & \text{(プラセボ)} \end{cases}$

➤ Y^Z : 投与群 Z のとき, アウトカムが発生するかどうかを示す潜在反応

■ $Y^Z = \begin{cases} 1 & \text{(アウトカム発生)} \\ 0 & \text{(アウトカム発生なし)} \end{cases}$

➤ S^Z : 投与群 Z のとき, 中間事象が発生するかどうかを示す潜在反応

■ $S^Z = \begin{cases} 1 & \text{(中間事象あり)} \\ 0 & \text{(中間事象なし)} \end{cases}$

注: 論文中表記は, $Y(Z)$, $S(Z)$, $Y(0)$ 等となっています.

➤ 観測される測定値: Y, S

■ $Y = Z \cdot Y^{Z=1} + (1 - Z) \cdot Y^{Z=0}$

■ $S = Z \cdot S^{Z=1} + (1 - Z) \cdot S^{Z=0}$

Consistency(一致性)の仮定より

中間事象の発生に関する層

	$S^{z=1}$	$S^{z=0}$	備考
Immune(I)	0	0	中間事象なし
Doomed(D)	1	1	中間事象あり
Benefiter(B)	0	1	中間事象を予防
Harmed(H)	1	0	中間事象を促進

主要層解析の適用事例

Bayesian inference for a principal stratum estimand to assess the treatment effect in a subgroup characterized by postrandomization event occurrence.

Baldur P. Magnusson, Heinz Schmidli, Nicolas Rouyrre and Daniel O. Scharfstein
Statistics in Medicine. 2019; 38:4761–4771.

- 2次性多発性硬化症患者を対象とした試験
- 追加解析
 - 再発なし集団における, 障害進行抑制に対する薬効を評価したい.
 - 再発を中間事象と考える.

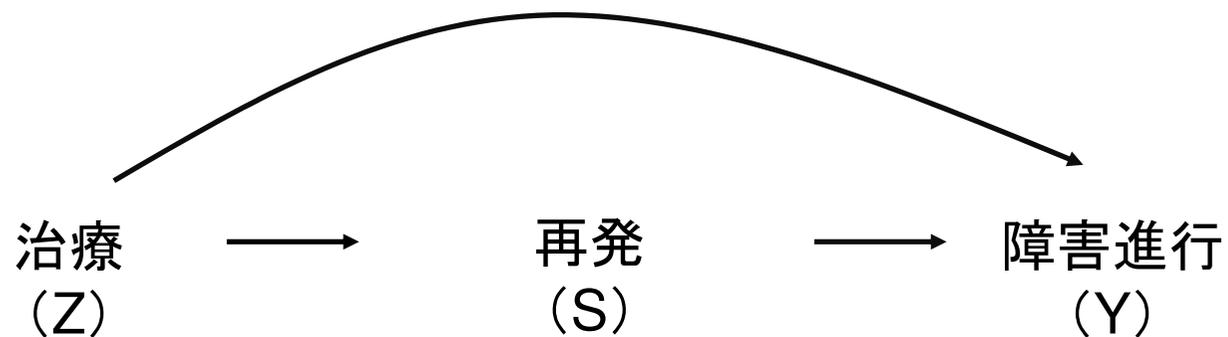
- 対象： 二次性進行型多発性硬化症(1651人)
- 試験デザイン：無作為化、二重盲検、プラセボ対照第III相臨床試験
- 治療群： シポニモド(1099人)とプラセボ(546人)を2:1に割付
- 評価したいもの：二次性進行型に対する障害進行抑制効果
- 主要評価項目
 - Time to 3-month confirmed disability progression (CDP)
(3カ月間持続する身体的機能障害の進行までの時間)
 - 重症度分類総合障害度(EDSS)の上昇によって定義
- 主要層を適用した評価項目(追加解析)
 - CDP発現の有無(発現割合)

- 再発抑制効果とは別の障害進行抑制効果はあるのか？
 - 再発時: EDSSスコアが一時的に上昇
 - CDP発現でないかもしれない⇒ **中間事象**
 - 年間再発率
 - シポニモド 7%, プラセボ 16%
 - RR 0.45 (95% CI: 0.34 – 0.59)

- 再発しなかったであろう部分集団における, CDP発現の因果効果の推定
 - **単純な部分集団解析では, 不適切な結果**
 - 「治験中の再発」は治療後のイベントのため
 - 中間事象が(どちらの群に割り付けられていたとしても)発現しなかったであろう集団における有効性
 - **主要層ストラテジー**

➤ 解析

- 再発しなかったであろう部分集団において、障害進行抑制効果はあるのか？



推定したいこと: esimand

- 再発なし集団における障害進行の発現に対しての薬効を評価
- 再発を中間事象

$$\frac{P[Y^{z=1} = 1 | I]}{P[Y^{z=0} = 1 | I]}$$

	$S^{z=1}$	$S^{z=0}$	備考
Immune(I)	0	0	中間事象なし
Doomed(D)	1	1	中間事象あり
Benefiter(B)	0	1	中間事象を予防
Harmed(H)	1	0	中間事象を促進

主要層解析(頻度論での推測)

仮定

➤ 各被験者が「どの層に入るか特定できない」ことが難しさの原因

➤ 仮定1: Joint Exchangeability

■ $Z \perp\!\!\!\perp S^{Z=1}, S^{Z=0}, Y^{Z=1}, Y^{Z=0}$

➤ 仮定2: Monotonicity

■ $S^{Z=1} \leq S^{Z=0}$

□ $S^{Z=0} = 0 \Rightarrow S^{Z=1} = 0$

✓ Placebo で再発なし \Rightarrow 実薬でも再発なし

□ (同値な条件) $S^{Z=1} = 1 \Rightarrow S^{Z=0} = 1$

✓ 実薬で再発あり \Rightarrow Placeboでも再発あり

✓ これより, Harmed ($S^{Z=1} = 1, S^{Z=0} = 0$) は存在しない

✓ 「試験薬が再発を促進」はしない

	$S^{Z=1}$	$S^{Z=0}$	備考
Immune(I)	0	0	中間事象なし
Doomed(D)	1	1	中間事象あり
Benefiter(B)	0	1	中間事象を予防
Harmed(H)	1	0	中間事象を促進

仮定は正しいか？

➤ 仮定1: Joint Exchangeability

- ランダム化しているので成立

➤ 仮定2: Monotonicity

- 「成り立つ」ことは確認できない

- 「monotonicityが成り立たない」ということは確認できることもある

- 「monotonicityが成り立てば、これが成り立つ」という主張の中で、確認できるものがある

➤ この2つが仮に成り立っても、知りたいもののよい点推定ができない

	$S^{z=1}$	$S^{z=0}$	備考
Immune(I)	0	0	中間事象なし
Doomed(D)	1	1	中間事象あり
Benefiter(B)	0	1	中間事象を予防
Harmed(H)	1	0	中間事象を促進

頻度論での推測

➤ $\frac{P[Y^Z=1 = 1|I]}{P[Y^Z=0 = 1|I]}$ が推定したい

- 分母: うまく推定できる
- 分子: うまく推定できない
- 結論: 全体はうまく推定できない

□ 分子を変形

□ $P[Y^Z=1 = 1 | I]$

$$= \frac{P[Y^Z=1 = 1 | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} - \frac{P[B | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} \cdot P[Y^Z=1 = 1 | B]$$

	S ^Z =1	S ^Z =0	備考
Immune(I)	0	0	中間事象なし
Doomed(D)	1	1	中間事象あり
Benefiter(B)	0	1	中間事象を予防
Harmed(H)	1	0	中間事象を促進

ここだけうまく推定できない

頻度論での推測

$$\begin{aligned} & \triangleright P[Y^{Z=1} = 1 | I] \\ &= \frac{P[Y^{Z=1} = 1 | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} - \frac{P[B | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} \cdot P[Y^{Z=1} = 1 | B] \end{aligned}$$

ここだけうまく推定できない

$$\begin{aligned} & \triangleright \frac{P[Y^{Z=1} = 1 | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} - \frac{P[B | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} \\ & \leq P[Y^{Z=1} = 1 | I] \leq \frac{P[Y^{Z=1} = 1 | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} \end{aligned}$$

1代入

0~1

0代入

◎この両辺なら推定できる → 範囲で評価(信頼区間ではない)

$$\begin{aligned} \blacktriangleright \frac{P[Y^{z=1} = 1 | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} - \frac{P[B | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} \times 1 \\ \leq P[Y^{z=1} = 1 | I] \leq \frac{P[Y^{z=1} = 1 | I \text{ or } B]}{P[I | I \text{ or } B]} \end{aligned}$$

- $P[I | I \text{ or } B] \gg P[B | I \text{ or } B]$ や, $P[Y^{z=1} = 1 | B] \leq P[Y^{z=1} = 1 | D]$
- 点推定したければ, さらに強い仮定が必要
- 場合によっては, 「結論の信頼性が下がる」ことになる可能性

以降では, ベイズ流の枠組みを採用

主要層解析(ベイズでの推測)

表記法

➤ $St = \{I, D, B, H\}$

■ 層全体の集合

➤ $G : St$ の値を取る確率変数

■ どの層に入るか

➤ $\pi_g = P(G = g) \quad (g \in St)$

■ 層 g に属する確率

■ H も含める

■ monotonicityの仮定の代わりに、「強く情報を持つ事前分布」を用いる

	$S^{z=1}$	$S^{z=0}$	備考
Immune(I)	0	0	中間事象なし
Doomed(D)	1	1	中間事象あり
Benefiter(B)	0	1	中間事象を予防
Harmed(H)	1	0	中間事象を促進

表記法: estimand の書き換え

➤ $\theta_g(z) = \text{logit}\{P[Y(z) = 1 \mid G = g]\}$ ($g \in \{I, D, B, H\}$)

- 層 g の集団が、処置 z を受けたときの、主要評価項目(主要なイベント)の発現確率(ロジットスケール)

➤ 興味あるestimandは $\frac{P[Y(1) = 1 \mid I]}{P[Y(0) = 1 \mid I]} = \frac{\text{expit}(\theta_I(1))}{\text{expit}(\theta_I(0))}$

■ expit 関数

□ $\text{expit}(x) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$

□ logit の逆関数: $y = \text{logit}(x) \Leftrightarrow \text{expit}(y) = x$

➤ ω : モデルパラメータベクトル

- $\pi_g, \theta_g(z)$ のパラメータ全体のベクトル

➤ ベイズ流推測

- $p(\omega)$: ω の事前分布

- $p(Y, S | Z, \omega)$: 投与群 Z の, アウトカムと中間事象 (Y, S) の同時確率関数

- ベイズの定理

- $p(\omega | Y, S, Z) \propto p(Y, S | Z, \omega) \cdot p(\omega)$

■ ベイズの定理

$$\square p(\omega | Y, S, Z)$$

$$\propto p(Y, S | Z, \omega) \cdot p(\omega)$$

$$= p(Y | S, Z, \omega) \cdot p(S | Z, \omega) \cdot p(\omega)$$

✓ $p(Y | S, Z, \omega)$: disability model

✓ S (再発)で条件づけた, CDP発現モデル

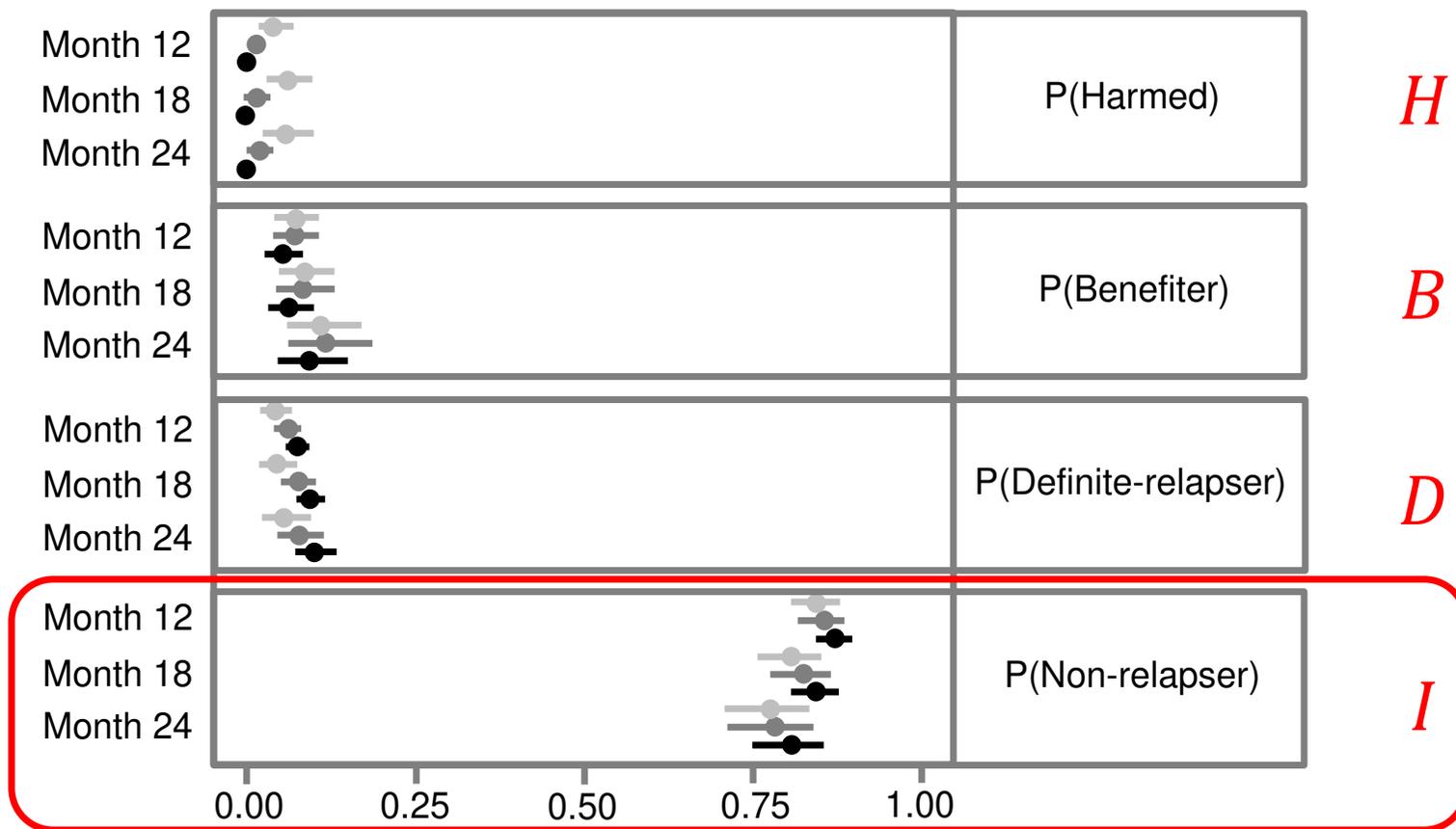
✓ $p(S | Z, \omega)$: relapse model

✓ (周辺)再発モデル

事例の結果, 考察

図1. 期間ごとの各層へ所属する事後確率

Monotonicity
 Weak monotonicity
 No monotonicity
 ●: median, 線: 95%信用区間



(Magnusson, et al. Statist Med. 2019; 38: 4761-4771, Figure 1)

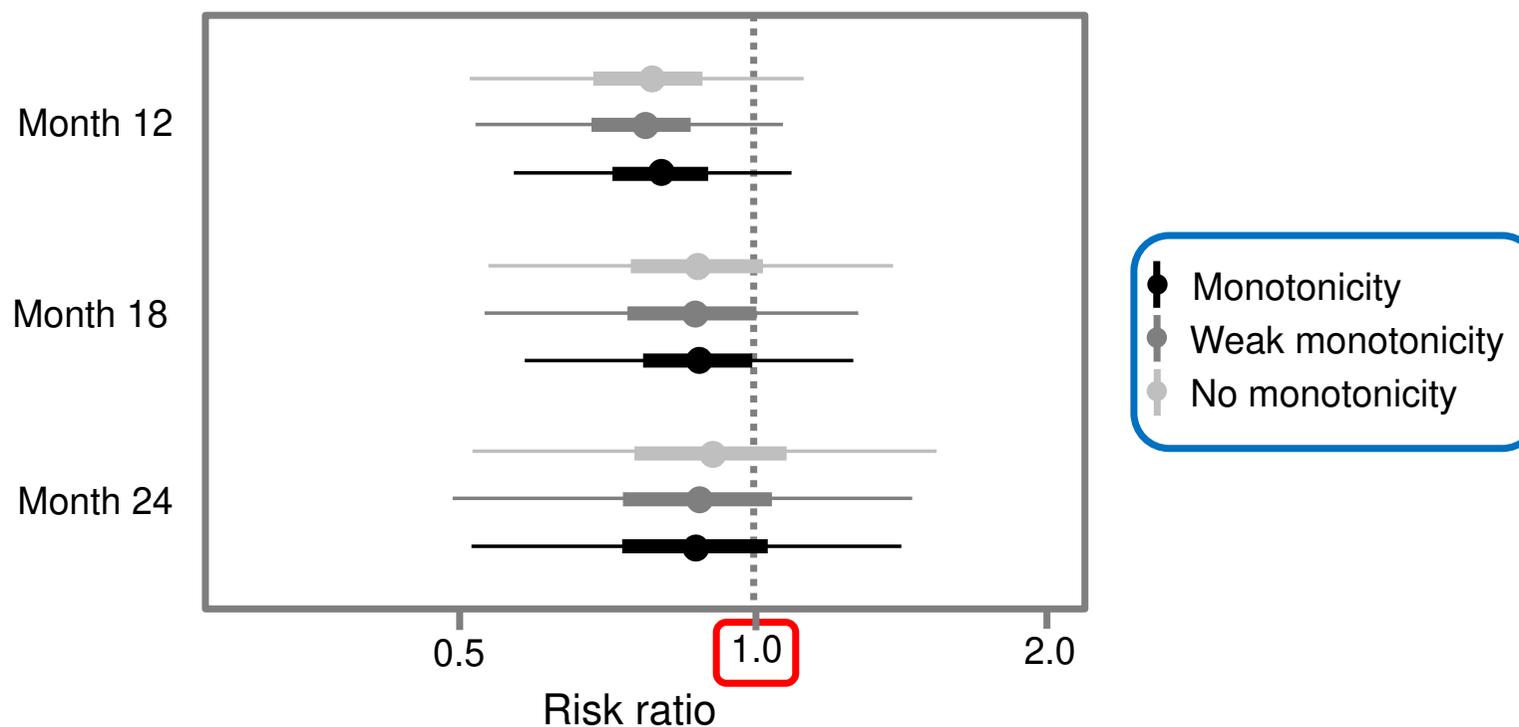
Probability

3-2 主要層に関する紹介

結果：各層への所属確率

- Immune に属する確率は、他と比べてかなり大きい
 - Monotonicity 設定のとき、中央値は 0.8 以上
 - Monotonicity 設定でなくても、Immune に属する確率が最も高い
 - No monotonicity 設定のときは、Harmed と Doomed が同じくらい

図2. Immune の層の事後リスク比



● : median

太い線 : 50%信用区間

細い線 : 95%信用区間

結果: estimand の推定

- 因果リスク比 < 1 は治療効果あり
- monotonicityを仮定すると, 因果リスク比の事後分布の中央値は 0.80 ~ 0.85
 - 全ての期間で, monotonicityの仮定によらず, $CRR < 1$ となる確率が少なくとも約 70% 以上
- 95%CI は t^* が増えるほど広がっている
 - 被験者の減少の影響と解釈できる
 - Follow-up 期間の中央値は約18カ月

結果：感度分析

- monotonicityの仮定を弱めても、結果はあまり変わらなかった
 - 点推定値：少し動いただけ
 - 信用区間：ほとんど重なっている
- monotonicityの仮定を弱めても、CIが広くなるが、仮定は定性的結論に強い影響を与えることはなかった

➤ 今回の解析の利点

- informative prior を用いて仮定(おそらくmonotonicity)を表現したため、感度分析がやりやすい
- 頻度論では non-identifiable であるが、ベイズ流では直接的に計算可能、かつ妥当(sensible)な事前分布を用いる限り事後分布を導出できる

➤ 事前分布の設定によって結果が異なるかどうか重要

- パラメターの値の範囲がもっともらしくなるような事前分布

- 主要層の実例を紹介した。
 - 治療後の結果での部分集団解析は適切ではないため、主要層を用いて評価した。
- 推定が容易でない
 - 頻度論ではうまく点推定できない
- 臨床試験での適用事例紹介

参考文献

(論文に記載のないもののみ)



- Magnusson et al. Bayesian inference for a principal stratum estimand to assess the treatment effect in a subgroup characterized by postrandomization event occurrence. *Statistics in Medicine*. 2019; 38:4761–4771.
- Kappos L et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2018;391(10127):1263–1273.
- 岩崎学. (2015). 統計的因果推論. 朝倉書店.
- 黒木学. (2017). 構造的因果モデルの基礎. 共立出版.
- 宮川雅巳. (2004). 統計的因果推論: 回帰分析の新しい枠組み. 朝倉書店.
- 吉田朋広. (2006). 数理統計学. 朝倉書店.
- 「臨床試験のための統計的原則補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析(案)」に関する御意見の募集について, <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>