

■ Topics | トピックス

シンポジウム「臨床試験のestimandに対する最近の議論と、欠測のあるデータに対する基本的解析手法について」を開催

2017年2月23日、東京・品川シーズンテラスカンファレンスにて、医薬品評価委員会データサイエンス部会主催によるシンポジウム「臨床試験のestimandに対する最近の議論と、欠測のあるデータに対する基本的解析手法について」を開催しました。当日は、当初の定員の90名を上回る約110名が参加し、質疑応答やパネルディスカッションでは、会場からも多数の質疑があり、活発な意見交換を行うことができました。



会場の様子

シンポジウムの背景

臨床試験では、計画していた応答変数が観測されない、いわゆるデータの欠測の発生を完全に防ぐことは困難です。このデータの欠測は、ICH E9ガイドラインでも「偏りを起こしうる代表的な原因」とされており、慎重な取り扱いが求められる重要な問題と考えられています。特に、2010年に米国National Academy of ScienceのPanel on Handling Missing Data in Clinical Trialsが米国食品医薬品局 (FDA) の依頼によってまとめた報告書や、欧州医薬品庁 (EMA) が2010年に発出したガイドラインの発行以降、データの欠測が生じ得る臨床試験で、どのような試験デザインや解析手法を用い、結果をどう解釈するかという点が、医薬品の審査過程で議論となることが多数報告されています。

これと合わせて、臨床試験での estimand という概念が重要視されてきており、世界中の製薬企業や規制当局で活発な議論が行われています。現在、臨床試験での estimand の構成について、ICH E9ガイドラインの補遺文書 (ICH E9 (R1)) 作成に向けて議論されています。

このような中で、医薬品評価委員会データサイエンス部会では、2013年より関連する課題を扱うタスクフォース活動を行っています。今般、本タスクフォースメンバーが中心となり、統計解析担当者を対象として、(1) 欠測のあるデータに対する統計手法の基本的理論とソフトウェアでの実装方法の理解、(2) estimand に対する基本的な考え方と論点の理解を目的に本シンポジウムを開催しました。

シンポジウムでの講演

本シンポジウムは、3つのセッションで構成しました(表1)。

表1 シンポジウムのプログラム

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 開会挨拶 | DS部会 部会長 小宮山 靖 |
| セッション1：基本事項の整理 | 司会・DS部会 推進委員 富金原 悟 |
| 1. 背景・基本事項と本シンポジウムの概説 | DS部会 TF4委員 宮崎 優 |
| 2. 欠測メカニズム | DS部会 TF4委員 中西 豊支 |
| セッション2：欠測のあるデータの解析手法と適用事例の紹介 | 司会・DS部会 副部会長 土屋 悟 |
| 3. MMRM・SM | DS部会 TF4委員 竹ノ内 一雅 |
| 4. PMM・MI | DS部会 TF4委員 立石 正平 |
| 5. 感度分析1 | DS部会 TF4委員 高橋 文博 |
| 6. 感度分析2 | DS部会 TF4委員 藤原 正和 |
| 7. 事例紹介 | DS部会 TF4委員 渡邊 大丞、黒田 晋吾 |
| セッション3：Estimandに関する話題およびパネルディスカッション | 司会・DS部会 推進委員 菅波 秀規 |
| 8. Estimandについての最近の話題 | DS部会 TF4委員 土居 正明 |
| 9. パネルディスカッション | 医薬品医療機器総合機構 原 綾子 |
| | DS部会 副部会長 土屋 悟 |
| | DS部会 TF4委員 黒田 晋吾、土居 正明、宮崎 優、渡邊 大丞 |

セッション1では基本事項の整理として、背景や基本事項、欠測メカニズムの概説を行いました。

セッション2では、欠測のあるデータの統計解析手法として近年広く用いられるようになったMMRM法に加え、セレクションモデル(SM)、パターンミクスチャーモデル(PMM)といった複雑な統計解析手法を採り上げ、数理的な内容をわかりやすく説明するとともに、ソフトウェアでの実装方法を説明しました。さらに感度分析の考え方や実際の適応事例の紹介も行いました。また、質疑応答では、本タスクフォースの土居正明サブチームリーダーやほかのメンバーにより、当日の発表への質問に加えて、過去の本タスクフォースによる発表の際に寄せられた質問の紹介も含めて、丁寧な解説がありました。



発表の様子

セッション3ではestimandに関する最近の話題を紹介した後、パネルディスカッションとして医薬品医療機器総合機構(PMDA)の新薬審査第三部審査員の原綾子氏も参加し、現在のE9(R1)の進捗紹介や今後の展望について議論しました。

最初に、E9(R1)のJPMAの土屋悟トピックリーダーよりE9(R1)の現状報告がありました。なお、各ICHガイドラインの今後の予定等は、ICHのウェブサイト(<http://www.ich.org/products/guidelines.html>)に掲載されているとのことでした。

PMDAの原氏より、規制当局としてestimandに関する事例の紹介で、ご自身はこれまでestimandという用語を使って議論した経験はないが、欠測の取り扱い、対象集団、幾何平均か算術平均で評価するのかといった評価方法等、estimandに関連する事項については議論してきたとの説明がありました。企業側の統計担当者のパネラーからは、FDAとの議論でestimandを明確にするような指摘を受けた経験も紹介されました。

そして、estimandをどのように決めるべきかという点では、統計のみで決められるものではなく臨床的な観点からも議論が必要であり、企業側の統計担当者のパネラーからは、企画部門と統計解析部門が議論し決めることが多く、必要に応じて薬事担当部門が加わることもあるとの発言がありました。

そのほか、tipping point analysis、estimandの教育、死亡のデータをどう考えるかを例に因果推論等について、活発に議論が行われました。



パネルディスカッションの様子

なお、当日使用したスライドは、製薬協のウェブサイト(<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/>)に掲載されています。

終わりに

現在ICH E9(R1)が検討中です。今後、本ガイドラインが発出されることにより、臨床試験の計画、実施、結果の解釈に大きく影響する可能性があります。その準備として、今回は製薬企業の統計担当者を対象としたシンポジウムを開催しました。今後、非統計家も対象にした議論も必要になると考えており、より多くの方を対象としたシンポジウムの開催をデータサイエンス部会では検討しています。

(医薬品評価委員会 土屋 悟、菅波 秀規、富金原 悟)