



【欠測のあるデータの解析：テーマ3】  
Estimandを計量生物セミナーの  
事例に基づいて考える

グループ1



# テーマ3のディスカッション概要

## Estimandを理解する

- Estimandとは何か
- 不明点・必要性の検討

## 事例に基づきestimandを検討する

- 事例1 : Vedolizumab, 事例2 : Nitedanib
  - ✓ 各試験のestimandは何か
  - ✓ 他のestimandの利用可能性の検討



# Estimandを理解する

## Estimandに対するチームの経験

- Estimandとして整理し試験を計画した経験はない
  - ✓ しかし, estimandの構成要素(e.g., 対象集団, 評価期間, 評価項目)はプロトコール内に既に記載されていることが多く, 計画時に全く考えていないわけではない
  - ✓ 実施中の試験に対するestimandを整理し関係者で議論したことはある(レトロスペクティブ)

## Estimandの必要性

- 試験目的と試験デザインの整合性確認に有用
  - ✓ プロトコール内に点在していると分かりにくい. 深く考えずに過去の類似試験をコピーするだけの場合もある
  - ✓ Estimandとして整理(リスト化)することで, 試験目的と整合しているかをより丁寧に深く議論できると期待
  - ✓ 規制当局も含め, 関係者すべてに整理された形で情報提供することで, 誤解や齟齬が減り, 後の余計な議論が減る(無益な試験が減る!?)



# Estimandを理解する

## Estimandの表現方法

- 番号(1~6)での議論は, 臨床担当など非統計家には理解が難しい(混乱のもと). Estimandの内容(構成要素)を丁寧に説明し議論する方がよい.
  - ✓ 構成要素: パラメータ, 曝露期間, 効果指標, 対象集団, 割り付けた試験治療後のデータの採用・不採用, 後治療後の導入の採用・不採用
- 現在の例示(1~6)にとらわれすぎない方がよい(必ず一致する番号があるわけではない)
  - ✓ 構成要素を1つ1つ議論し試験目的にあったEstimandを考えるべき

## 感度分析の定義

- 同じestimand内の解析を感度分析と定義する
- Estimandが異なる場合はSupportive Analysisと呼ぶ  
例) Estimand 1に対するPPS解析はsupportive analysis



# Estimandを理解する

## Estimandの一貫性

- 試験間でestimandが異なってもよいか？⇒良いと考える  
例) 第2相はefficacy estimand, 第3相はeffectiveness estimand

- 試験内でestimandが異なってもよいか？

⇒異なる場合が有り得る

例) 第3相試験の評価時点が各地域で(規制当局の要求により)異なる

- ✓ 当局Aと当局Bの解析の評価時点がそれぞれ12週と52週

※12週まではほとんど欠測・脱落が想定されず, 12週以降は欠測や脱落, 他の薬剤への切替の可能性が生じる

- 当局A用の解析はestimand 3 ?
- 当局B用の解析はestimand 6 ?



# 事例1 : Vedolizumab (ENTYVIO®)

## 概要

- 効能・効果：
  - ✓ 中等または重症のクローン病 (CD)
  - ✓ 中等または重症の潰瘍性大腸炎病 (UC)
- 主要評価項目 : 52週時点での寛解割合
- 主解析 : CMHカイ2乗検定 (試験中止例は寛解なし)
- 感度解析：
  - ✓ observed case (※この試験ではcomplete caseと一致)
  - ✓ worst case (欠測の場合, プラセボ群では寛解あり, vedolizumab群では寛解なし) ⇒ CDでは主解析と一緒に
  - ✓ LOCF analysis
  - ✓ MI



# 事例1 : Vedolizumab (ENTYVIO®)

## < Estimandは何か >

試験の目的が、投与最終時点の寛解割合をみることなら  
estimand 5

- ✓ 最終時点が寛解でなければ、すべて寛解でない(治療失敗)としている
- ✓ 寛解と治療成功の複合endpointとみなせる

試験の目的が、52週時点での寛解をみることならestimand 6

- ✓ 評価時点を52週と固定し、欠測はNon-Responderとして補完している



# 事例1 : Vedolizumab (ENTYVIO®)

## <新しくestimandを考えた場合>

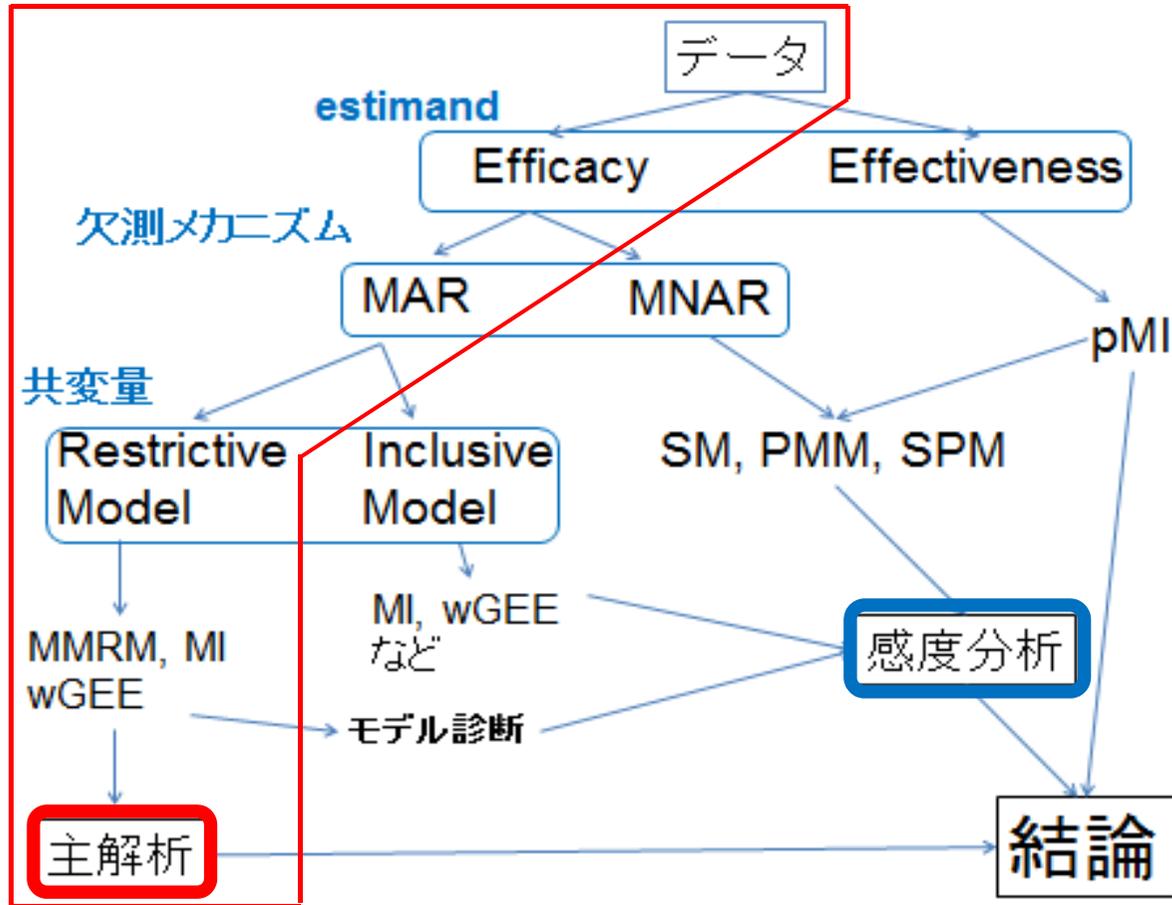
Observed analysisやMIはEfficacyの観点なのでSupportive Analysisの分類に入る

Estimand6(Effectiveness)の感度分析を考えるには, MNARを仮定した解析が必要ならず

→MNARが主解析の場合のRoad Mapが欲しい



# Analytic Road Map



Primary: Efficacy, Secondary: Effectiveness のときの、  
解析の全体像 . Mallinckrodt (2013)を一部改変.



## 事例2: Nintedanib (OFEV®)

### 概要

- 効能・効果: 特発性肺線維症
- 主要評価項目: FVC(努力肺活量)の年間減少率
  - ✓ 投与中止後でも52週までの来院を依頼する
- 主解析: ランダム係数回帰モデル
  - ✓ 投与中止後を含めた観測されたデータ
- 感度解析:
  - ✓ On-treatmentのデータ(投与中止前までのみ)
  - ✓ 主要モデルに肺移植後データを含める
  - ✓ 利用可能データによって被験者を異なるパターンに分ける



## 事例2: Nintedanib (OFEV<sup>®</sup>)

### < Estimandは何か >

#### Estimand 1?

?の理由: 死亡を考慮していないこと, 肺移植後のデータを除いている

- ✓ 死亡は, 絶対に観測できないため他の欠測とは異なることを考慮する必要があるのでは?
- ✓ 肺移植はRescue Medicationとは見なさないか?
  - 肺移植は根治なのでRescue Medicationとは異なるものか?
  - 肺移植をRescue Medicationとみなし, 補完しているのであれば estimand 6