Estimand

【第5回データサイエンスラウンドテーブル会議】

2018年2月27日

テーブル 2

テーマ1
中間事象に対応するためのストラテジーの選択

ディスカッション結果

- 過去に経験した試験を、ICH E9 (R1) step 2ドキュメントに従い計画すると、何が変化する。
  - 疾患領域全般
    - ✓ 治療方針ストラテジーを選択した場合、欠測データの取扱いに対する議論が、影響を受けやすい疾患領域（例えば、疼痛）以外でも起こるのでは？
    - ✓ 選択したストラテジーによって、中間事象の発現後のデータの観測することになる。
    - ✓ 規制当局とestimandを議論する適切な時期はいつだろうか？
    - ✓ 治療方針ストラテジーを選択することが難しい疾患領域があれば、このストラテジーのもとで、被験者数の決定するには情報が少なく困難になるのでは？
      - 第3相試験で中間解析が必要になると、より規制当局との協議が増えるのでは？
    - ✓ 治療方針ストラテジーについて、臨床試験という特殊な条件の中、中間事象に対応するためのストラテジーのみ現臨床に近づけることのギャップやバランスに違和感がある。
    - ✓ （Estimandという言葉を使っていなくても）これまでICH E9（R1）step2ドキュメントで提示されているフレームワークに沿って議論できていた疾患領域では恐らく変化はないが、そうでなかったところでは、フレームワークに沿って考えることで変わる可能性がある。

ディスカッション結果

- 過去に経験した試験を、ICH E9 (R1) step 2ドキュメントに従い計画すると、何が変化する。
  - プラセボレスポンスがあると考えられる疾患領域
    - ✓ プラセボリードイン期間で無効患者のみをランダム化した臨床試験では、承認後の適用患者に影響がでるのでは？
  - 後治療の効果が大きい疾患
    - ✓ 治療方針ストラテジーは厳しい。逆に後治療の効果が小さい場合は治療方針ストラテジーでも問題ないのではないか？
    - ✓ 抗がん剤（評価項目：Overall survival[OS]）では、中間事象が後治療となる。後治療の効果が大きく、治療方針ストラテジーだと有意差がつかないこともある。
    - ✓ 治療方針ストラテジーをとった場合、後治療の効果の大きさが治療効果に影響する。
  - アトピー性皮膚炎
    - ✓ 何を評価したいかによってストラテジーが変わる。
      - レスキュー薬の使用後の効果にも興味があるのか？
      - レスキュー薬の使用前までの効果に興味があるのか？

ディスカッション結果

- 過去に経験した試験を、ICH E9 (R1) step 2ドキュメントに従い計画すると、何が変化する。
  - 整形外科
    - ✓ 2つのスコアを用いた複合エンドポイントで評価した経験があるため、同様の試験では複合ストラテジーを選択することになるのでは？
  - 再生医療
    - ✓ 試験中止割合が低く、レスキュー薬がないため、治療方針ストラテジーを選択していけるだろう。
  - 精神疾患
    - ✓ 試験の目的から治療方針ストラテジーを選択したいが、臨床試験として現実的な選択とならない場合があると感じる。
  - 疼痛
    - ✓ 欠測データの問題が発生する。ICH E9（R1）で社内への説明がやりやすくなった。

ディスカッション結果

- 過去に経験した試験を、ICH E9 (R1) step 2ドキュメントに従い計画すると、何が変化する。
  - 糖尿病領域
    - ✓ 今までは、仮想ストラテジーに基づいて、missing at random（MAR）を仮定したMMRMを主解析として、なんとなくの別解析を行ってきたが、これからは仮定をしっかり変えた（例えば、missing not at random[MNAR]）感度分析が必要になる。
    - ✓ 評価項目（HbA1c）をある程度の低下が認められれば効果ありと考えると、複合ストラテジーを主解析として選択することも考えられる。
    - ✓ FDAでは治療方針ストラテジーを要求することが多くなっている印象がある。
      - 慢性疾患であるため、試験治療中止後は薬物治療に切り替える。その治療効果も考慮する必要があるのでは？
    - ✓ 評価項目（HbA1c）の意味からすると、どれだけレスキュー薬の影響があるのかは臨床担当者と検討する必要になるのでは？

ディスカッション結果

- 被験者数の決定
  - □ 設定したestimandに対する主解析における被験者数設定を行う（感度分析も考慮した被験者数は不要）。
  - □ 中間事象の発現割合、中間事象後の治療効果を考慮にシミュレーションベースの被験者数の決定が必要になる。
  - □ Estimandを考慮した被験者数の決定は経験がない。今後どのように被験者数を決定していくのか気になる。
  - □ 第2相試験と第3相試験でestimandが変わった時に、被験者数の決定が難しい。第3相試験のestimandを見据えて、第2相試験で情報を収集すべきか？
  - □ 被験者数の決定は主解析を考慮して行えば良いのか？
    - ✓ 恐らくそれでよいのでは。感度分析は推定値でこうさつするのが良いのでは？
    - ✓ 感度分析である程度の検出力を求められるなら、仮定に問題があるのでは？それなら主解析を変更すべきでは？
    - ✓ 感度分析は、仮定の変化に対する結果の安定性の評価であり、感度分析での有意差を想定した被験者数の決定は必要ないのでは？

ディスカッション結果

- 被験者数の決定
  - □ 規制当局と企業、規制当局間で異なるestimandを主張したらどうすればよいのか？
    - ✓ 1つの臨床試験で検証的にこれらを確認できるのか？
    - ✓ Co-primary endpointのような、”Co-estimand”による検証は可能なのか？
  - □ 同種同効薬の臨床試験の被験者数を比較して、選択したストラテジーによる被験者数の増加は納得しづらい。
  - □ 倫理的な問題等で制限がかかるような臨床試験では、実施可能な範囲のestimandを選択することが重要になる。
  - □ 第2相試験と第3相試験で目的が異なるため、主要なestimandも異なる。その場合でも、第2相試験では、第3相試験で評価する可能性があるestimandに関する情報が得られるようにすることが適切ではないか？
  - □ ICH E9（R1）に従うと、検証試験前に探索的試験で、検証試験と同じestimandを設定し、推定値を得ないと試験治療中止割合を考慮する必要になるのか？
  - □ 中間事象を考慮したシミュレーションによる被験者数の決定になるのでは？

テーマ4
架空の臨床試験の計画

ディスカッション結果

- Estimandの4つの構成要素の設定
  - 対象集団
    - ✓ 適切な選択・除外基準によって定義される集団
    - ✓ ガイドラインに従い、他の血糖降下薬を投与されていない2型糖尿病患者
  - 変数（又は評価項目）
    - ✓ ベースラインから24週時点までのHbA1cの変化量
  - 中間事象の取扱い
    - ✓ 中間事象：試験治療中止、試験中止、レスキュー薬の使用
    - ✓ 中間事象の有無に関わらず、計画されたHbA1cの測定値を解析で用いる。
  - 集団レベルの変数の要約
    - ✓ 変数（HbA1cの変化量）の平均値の群間差
- 主解析の計画、欠測データの取扱い
  - ベースラインを共変量とした共分散分析
  - 欠測データを傾向スコアを用いて他の被験者の情報から補完した解析
- 補足的な解析
  - レスポンダー解析（達成度）：レスキュー薬使用患者はNon-responder

> 血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改定案）

> 注意：解析方法はディスカッション時に上がった方法を列挙している。

ディスカッション結果

- ディスカッション時の検討事項
  - ◻ 臨床担当者への質問
    - ✓ 「インスリンと同程度の血糖降下作用」とは、どの程度の効果なのか？
    - ✓ プラセボ群のレスキュー薬使用患者のHbA1cに対する効果は？
  - ◻ 中間事象に対応するためのストラテジー
    - ✓ 治療方針ストラテジー←最終決定
    - ✓ 複合ストラテジー
      - 「HbA1c変化量」と「HbA1cの達成度」
      - 「HbA1c変化量」と「CVイベントの発現」
    - ✓ 仮想ストラテジー
      - 試験治療中止割合が比較的高い結果のため不採用
  - ◻ その他
    - ✓ 低血糖発生時の対処方法（例えば、ぶどう糖の摂取）の取扱いは？
      - 一時的な血糖値回復が目的であり、継続して使用しないため取り扱いは特になし。