

モデル事例:ニューカラ皮下注(メポリズマブ)のEGPAへの開発  
Wechsler et al. NEJM 2017, 376(20): 1921—1932.

## グループディスカッション

### ケース①:好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

# グループ 6 : ケース①

## 中間事象及びストラテジーを整理

考えられる事象	中間事象？	ストラテジー	判断理由(任意記載)
許容範囲を超えたステロイドの増量	YES	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド増量による寛解を許容するならば→治療方針ストラテジー</li> <li>・増量を失敗とみなす→複合ストラテジー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・実臨床で起こりうる</li> <li>・ステロイドの減量に関心のある事項のため</li> <li>・BVASに影響を与える</li> </ul>
治療中止(無効により)	YES	<ul style="list-style-type: none"> <li>・複合ストラテジー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BVASに影響を与える</li> <li>・実臨床で起こりうる</li> <li>・無効中止は治療失敗と考えたため</li> </ul>
試験中止(AEにより)	YES	<ul style="list-style-type: none"> <li>・複合ストラテジー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・実臨床で起こりうる</li> </ul>
ステロイド以外(有効性に影響を与える)の併用薬の使用	YES	<ul style="list-style-type: none"> <li>・複合ストラテジー</li> <li>・治療方針ストラテジー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BVSAに影響を与える</li> <li>・実臨床で起こりうる</li> <li>・併用薬の内容によって使いわけ</li> </ul>

# グループ 6 : ケース①

## Estimandの要素

要素	内容
対象集団	承認のための組み入れ基準によって定義される集団
変数	投与52週後BVASスコアX未満(寛解)達成率
中間事象	複合ストラテジー ・ステロイドの増量 ・投与中止(無効により) ・試験中止(AEにより) ・併用薬の使用 をすべて失敗とみなす
要約	達成率の差

# グループ 6 : ケース①

- エンドポイントを決めずに中間事象を議論するのが難しかった。
- 仮想ストラテジーを用いる場合の仮定に対する妥当性について評価する必要があると考えられ、臨床部門に対する、その説明が大変になると予想される。

# グループディスカッション

## ケース②: 糖尿病 非劣性試験

# グループ 7 : ケース②

## 中間事象及びストラテジーを整理

考えられる事象	中間事象？	ストラテジー	判断理由(任意記載)
HbA1cに影響を与える同効薬の使用	Yes	仮想ストラテジー	薬効に影響があると想定され, これらの効果を除いた治療効果を推定したい
第一選択薬の増量	No		第一選択薬で効果不十分の人を入れているため, 増量が薬効に影響を有すると想定していない 最高用量に到達しているような人を組みれると想定するので, 増量はほぼ起こりえない。
治験薬投与中止	Yes	治療方針ストラテジー？	有害事象等で中止したようなケースを含めて仮想ストラテジーを想定するのはよくない。中止後でも, 他剤の使用がなければ評価に用いる。 理由によって分けるかどうか, 議論途中？
砂糖の摂取	No		
試験の中止	Yes	仮想ストラテジー？	？
死亡	？		

# グループ 7 : ケース②

## Estimandの要素

要素	内容
対象集団	第一選択薬で効果不十分な糖尿病患者
変数	52週後のHbA1cの変化量
中間事象	HbA1cに影響を与える同効薬の使用 第一選択薬の増量 治験薬投与中止 砂糖の摂取 試験の中止 死亡
要約	平均

# グループ 7 : ケース②

- 非劣性試験
  - 決めたestimand(例えば治療方針)のもとで非劣性を検証すればよい？
  - 非劣性マージンもestimandによって異なる可能性があるか？
- レスキューを許容するか
- 死亡(両群ともに1%)や重篤なイベント
- 両群共通であれば、中間事象としなくてもよいのか？
- 砂糖の摂取
- 試験中止(同意撤回)
- HbA1cに影響する薬剤の使用

# グループ 7 : ケース②

- EMA、FDA、日本で申請
  - 極ごとにestimandを変更することもある
  - 一つでも治療方針を求めるなら、すべてデータは収集する
- 治験薬の中止と試験の中止
  - 中止理由によって中間事象の取り扱いを変えるか？
  - 有効性の欠如
- 適用する解析手法によって、中間事象とするか否かが変わる可能性あるか？
  - おそらくない

## グループ 7 : ケース②

- 第一選択薬の増量を中間事象にするか？
  - メトホルミンの増量。もし最高用量の人を組み入れるとすると、増量するケースはまれ
- PPSはいらない

# グループディスカッション ケース③:慢性腎臓病 イベント試験

# グループ 3 : ケース③

## 評価項目の整理

- 腎疾患進行とCV死亡の複合エンドポイント
  - 腎疾患進行やCV死亡をイベントとして、初発のイベントまでの時間について評価
    - イベントごとの評価を副次として評価する

# グループ 3 : ケース③

## 評価の方針

- 「海外での保険適用には、実臨床下に近いデータが要求される」
  - 実臨床での評価に近い形で評価する
  - (→ Treatment Policy戦略？)
  - ただし、レスキュー治療使用後のデータも用いることとすると、評価の対象が不明確になってしまうので、後治療についてもプロトコルである程度規定することが必要となるのでは？
- 打ち切りとして扱うもののついて、informative censoringを考慮した検討を追加で行う必要があるかもしれない。

# グループ 3 : ケース③

## 中間事象及びストラテジーを整理

考えられる事象	中間事象？	ストラテジー	判断理由(任意記載)
効果不十分による試験薬投与中止		Treatment policy	実臨床でも起こりうることなので、中止以降のデータの収集する。
AEによる試験薬投与中止		Treatment policy	実臨床でも起こりうることなので、中止以降のデータの収集する。
追跡不能	No		打ち切りとして取り扱う
他因子による死亡	No		打ち切りとして取り扱う 少数例なので評価への影響は少ないと考えられる (多い場合には要検討)
腎臓病に対するレスキュー治療の使用		Treatment policy	実臨床でも起こりうることなので、中止以降のデータの収集する。
試験薬に関連しない腎移植	No		打ち切りとして取り扱う
糖尿病治療薬の変更		Treatment policy	実臨床でも起こりうることなので、中止以降のデータの収集する。

# グループ 3 : ケース③

## 中間事象及びストラテジーを整理

考えられる事象	中間事象？	ストラテジー	判断理由(任意記載)
(腎疾患進行)		(複合ストラテジー)	
(CV死亡)		(複合ストラテジー)	

# グループ 3 : ケース③

## Estimandの要素

要素	内容
対象集団	ITT集団(ランダム化された被験者全例) 選択・除外基準によって規定される患者集団
変数	Time to Event (Survival Time) 腎疾患進行とCV死亡をイベントとし、初発イベントを評価対象とする
中間事象	前ページに記載
要約	ハザード比(log-rank検定)

# グループ 3 : ケース③

## 副次的な解析

- Joint Modelingによる評価
- Informative Censoring、競合リスクを考慮した解析
  
- 副次的なEstimandについて検討する場合もある
  - 試験薬の投与を継続した場合の効果の評価する場合、試験薬投与中止を打ち切りとするとInformative Censoringによる問題が生じる

# グループ 4 : ケース③

## 中間事象及びストラテジーを整理

考えられる事象	中間事象？	ストラテジー	判断理由(任意記載)
CV以外の死亡	Yes	複合(イベントに含める)	治療方針?(死んでしまったら方針も何もない)
ベースライン治療の変更	No		本試験で対象にしているイベントには影響を及ぼさないと判断
レスキュー薬の使用	Yes	治療下(打ち切りとして扱う)かどうか、薬剤によって検討	薬の種類によって意味が変わってくる
透析・腎移植			エンドポイント(進行)に含まれる
追跡不能	No		長期の試験のため起こりえるがいずれの群でも発現率は同等と予想
有害事象による中止			
その他の中止			
イベントに近いようなレスキュー(インターベーション)	Yes	複合	仮想? 仮想するためのデータがない

# グループ 4 : ケース③

## Estimandの要素

要素	内容
対象集団	ITT
変数	イベント発生率に要約
中間事象	打ち切り扱いにするもの: レスキュー薬の使用
要約	COX回帰

# グループ 5 : ケース③

- 対象患者
  - 原疾患: 糖尿病
- 治療の目的
  - 腎機能が悪化し末期腎不全になるのを防ぐ
  - 合併症(心筋梗塞、脳卒中)を防ぐ
- 経口糖尿病治療薬
- 地域差は考慮しない
- 糖尿病由来の中間事象とそれ以外由来の中間事象を分けて考える?  
→まずは糖尿病のみ
- eGFRを定期的に測って腎機能を評価

# グループ 5 : ケース③

- 試験期間
  - 3.5年。1人当たり2年ぐらい。登録1.5年
- エンドポイント
  - 腎機能悪化 or CV死亡等に絞る？
- 透析をする基準→ガイドライン(国によって違う)
  - 医師の裁量？
- 推定したい効果
  - 通常のエンドポイントは？
  - 複合エンドポイントが多い？
  - 腎機能の悪化だけでなくQoLも重要なのでは？
  - 腎疾患に絞るとCV死亡が中間事象に

# グループ 5 : ケース③

考えられる事象	中間事象	ストラテジー	判断理由(任意記載)
糖尿病の悪化 (減量に伴う悪化)	Y	仮想ストラテジー	他剤介入のため
原疾患の悪化による追跡不能(→治験の中止)			
有害事象による中止(理由問わず)			
誤投与(プラセボ群に実薬...など)			
患者さんが勝手に腎移植			
治験薬の飲み忘れ			
過量投与			
効果不十分による中止			
死亡	Y	複合ストラテジー	

# グループ 5 : ケース③

要素	内容
対象集団	慢性腎臓病(原疾患:糖尿病)
変数	複合エンドポイント(2値:腎臓病に関するイベント、CVイベント)
中間事象	<ul style="list-style-type: none"><li>・糖尿病の悪化に伴う追加介入</li><li>・中止(AE、効果不十分、死亡)</li><li>・コンプライアンス(飲み忘れ、過量投与)</li></ul>
要約	2年時点の割合の比(RR)

# グループ 5 : ケース③

- 推定したい効果

- 通常のエンドポイントは？
- 例示の複合エンドポイントが多い
- 腎機能の悪化だけでなくQoLも重要なのでは？
- 腎疾患に絞るとCV死亡が中間事象に
- 腎疾患を予防することが目的なのか？

→慢性腎臓病(CV死亡も含める)  
より長期の有効性と安全性をみる

- 中間事象ごとにストラテジーを考える

# グループ 5 : ケース③

- 死亡のストラテジー
  - 複合？
  - CV死亡として考える？
  - 状況についてよってストラテジーが変わる
  - 死亡しなかった場合の推定、モデルを考える？
  - 欠測: とれるのにとれなかった
- 原疾患等の中止のストラテジー
  - 仮想の場合、non-responder
  - mmrmは仮想ストラテジー？
- 仮想と複合は混ぜられない？
  - Estimandが複雑に...

# グループディスカッション ケース④:がん POC試験

# グループ 1 : ケース④

- POCのため、薬効そのものを知りたいのであれば「この治療を続けていたと仮定した下で」考えるべき
- 変数はTTF
- POCのため、薬効そのものを知りたい: 中間事象についてはイベント定義から検討の必要がある
  - 治療中止→イベントとして扱う
  - 代替治療→(中止後に代替治療を行うと仮定して)イベントとして扱う
  - 死亡→イベントとして扱う

## グループ 2 : ケース④

- 中間事象：試験中止(AE/患者拒否)、代替治療
- 対応するストラテジーは仮想・主要層・治療下が考えられる
- 臨床的増悪やAE発現があっても、検査を継続すれば主要増悪を観察することはできる
- 中央判定による腫瘍増悪が観察できなくなることがある
- がん以外の疾患による死亡については、死亡理由の特定は難しいだろう

# グループディスカッション ケース⑤:がん 延命効果

# グループ 1 : ケース⑤

- 治験実施者の想定する治療レジメンとして想定していない中間事象（患者拒否、併用禁止薬、非標準治療）は仮想ストラテジーに基づいた対応を検討する
- その他中間事象は治験実施者の想定する治療レジメンに含まれるため治療方針ストラテジーとしてOSを追い続ける

# グループディスカッション

## ケース⑥:がん 代替エンドポイント

# グループ 1 : ケース⑥

- 治療レジメンには考慮されない中間事象（患者拒否、併用禁止薬、非標準治療）は仮想ストラテジーに基づいた対応を検討する
- 治療環境に想定される中間事象は治療方針

## グループ 2 : ケース⑥

- ケース④と比較して中間事象の内容は変わらないが、対応する戦略は治療方針に変わる
- 以下のような中間事象については、仮想で対応することになる
  - 後続で別の臨床試験のがん治療がある場合、以降の追跡調査ができなくなる、つまり観測できなくなる
  - 対照群を試験群の治療に切り替えを許すデザインで実際にあった場合、関心のある治療効果ではなくなる
  - これらの事象がなかった場合の治療効果を考える

# グループ 4 : ケース⑥

- 試験治療中止、後続のがん治療（標準治療、非標準治療）は治療方針で対応
- 併用禁止薬は治療下 or 仮想（大きく影響する薬剤があれば治療下）
- 以下のような中間事象については、実臨床で起こりえないものは治療方針ではない。確実に結果に影響がある
  - 後続で別の臨床試験のがん治療
  - 対照群を試験群の治療に切り替え
- がん以外の疾患による死亡や事故等は治療下or 仮想（基本censorとして取り扱う）

# 全体をとおしての感想

- 試験の計画段階でestimandを構成する際、thinking processを使うことで論点が明確になると感じた
- 今回初めてパネルディスカッションを試みた。本会議の趣旨を考えると、産官学の立場を超えざっくりばらんに議論ができる有意義な機会だと思うので、来年以降もぜひ取り入れて頂きたい
- 用語の理解等、estimand関連の議論を行う際に前提となる知識の共有状況に不安がある。普段使用されている各解析手法がそれぞれどのような想定を内包しているのかといった議論も足りていないのではないか
- 臨床開発計画の全体を通してどのような目的で試験が行われるのか、何が証明されて何が証明されていないのか、対象疾患はなにで、どのような状態で患者は試験登録されるのかなど、試験背景をよく知ることが必要