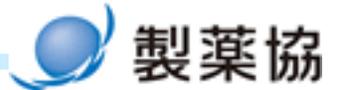


Thinking processのご紹介



日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2021年TF4/2022年KT4 メンバー
富田 裕章(中外製薬株式会社)

Disclaimer



本講演内容及び発言については演者が所属するいかなる企業・団体を代表するものではない。

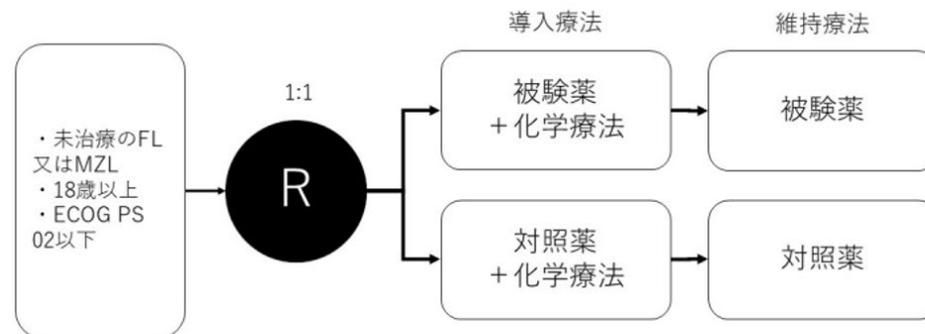
- **ICH E9 (R1) Step4 文書公開にあわせて、ICH E9(R1) Expert Working Groupが公表したTraining Materialに記載されたestimandの検討プロセス**
 - Module 3 – Generic exampleに記載
 - ガイドライン本体ではないため、当局を拘束しない（Training Materialの位置づけより）
- **Step by stepで検討すべき事項を提示しているのでわかりやすい**
 - 仮想事例（高血圧治療薬）も各段階の叙述にて紹介されている
- **製薬協で2023年3月に取りまとめた「Estimandの治験実施計画書への実装」（以下、報告書）の推奨事項としても、「Thinking processに従ってestimandを検討すること」を取り入れた**
 - 報告書の2.6節以下を参照

A thinking process...

- 1 Therapeutic setting and intent of treatment determining a trial objective
- 2 Identify intercurrent events
- 3 Discuss strategies to address intercurrent events
- 4 Construct the estimand(s)
- 5 Align choices on trial design, data collection and method of estimation
- 6 Identify assumptions for the main analysis and suitable sensitivity analyses to investigate these assumptions
- 7 Document the chosen estimands

Thinking processの紹介

- Training Material中のThinking processと仮想事例を紹介する
- Training Materialは英語のみで提供されているため、本講演中で用いる日本語はすべて発表者による仮訳である
 - ただし、E9(R1)本体に含まれる用語に関しては、課長通知医薬薬審発0620第1号「臨床試験のための統計的原則」の補遺について に含まれる日本語訳に従う
- 本発表中に含まれる仮想事例は、報告書の事例としている
 - 報告書 4.2 オンコロジー領域：悪性リンパ腫の仮想事例
(Sun S, Weber HJ, Butler E, Rufibach K, Roychoudhury S. Estimands in hematologic oncology trials. Pharm Stat. 2021;20(4):793-805.記載のGALLIUM Study)



Thinking process

1. 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定
2. 中間事象の特定
3. 中間事象に対応するストラテジーの検討
4. Estimandの設定
5. Estimandに沿う試験デザイン，データ収集，解析手法の選択
6. 主解析における仮定の特定及び仮定を検証するための適切な感度分析の設定
7. Estimandの文書化

Thinking process

1. 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定
2. 中間事象の特定
3. 中間事象に対応するストラテジーの検討
4. Estimandの設定
5. Estimandに沿う試験デザイン，データ収集，解析手法の選択
6. 主解析における仮定の特定及び仮定を検証するための適切な感度分析の設定
7. Estimandの文書化

① 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定

- **試験デザインの根幹を考える作業 ⇒ 統計機能だけの話題ではない**
 - 疾患の科学的な理解
 - プロダクトのprofile
 - 想定されるマーケット… etc.

Training Material

• **試験目的の決定**

- **推定したい治療効果は何か？**
- **想定する医療介入のシーンは何か？**
治療の臨床的関連性の理解：例えば試験での疾患やconditionが含まれる
- **関心のある治療（治療の意図）は何か？**
疾患の診断、治療、予防では意図が異なる ⇒ 試験の目的が変わりうる

① 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定

仮想事例

- **目的：**
未治療の進行期濾胞性リンパ腫患者を対象として、対照薬 + 化学療法併用後に対照薬維持療法を行う治療に対する、被験薬 + 化学療法併用後に被験薬維持療法を行う治療の有効性を検証する
- **目的から想定できるestimandの要素の初期案**
対象集団：未治療の進行期濾胞性リンパ腫患者
変数：PFS（無増悪生存期間）
治療：被験薬 + 化学療法併用後の被験薬維持療法は、対照薬 + 化学療法併用後の対照薬維持療法
- **Estimandの要素はこの後のStepで変更可能性がある**
- **治療や併用薬を明確に記載すると、中間事象の特定に役立つ**

Thinking process

1. 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定
2. **中間事象の特定**
3. 中間事象に対応するストラテジーの検討
4. Estimandの設定
5. Estimandに沿う試験デザイン，データ収集，解析手法の選択
6. 主解析における仮定の特定及び仮定を検証するための適切な感度分析の設定
7. Estimandの文書化

② 中間事象の特定

中間事象 (intercurrent events: ICEs)

治療の開始後に発現し、関心のある臨床的疑問に関連する測定値の解釈や測定値の有無に影響を及ぼす事象

Training Material

中間事象の2つの分類

1. 一般的な中間事象 (Common intercurrent events)

一般的に測定項目の解釈に影響を与える事象

– 治療中止

有効性の欠如による中止, 毒性による中止など、理由により区別されうる

– 追加又は代替治療の使用 (試験によってはレスキュー治療又は禁止治療)

基礎療法又は併用療法の変更, 治療のスイッチ等, 治療の種類や理由により区別されうる

– 死亡及びその他の終末事象 (terminal events)

2. その他の臨床事象 (Other clinical events)

測定項目の評価や推定値の解釈に影響を与える場合、中間事象

– 例：運動機能を測定する試験における脳卒中



IPMA

仮想事例

② 中間事象の特定

1. PFSで対象とするイベント以前に次治療（新たな抗がん剤治療）を始める
2. 治療中止

Thinking process

1. 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定
2. 中間事象の特定
3. 中間事象に対応するストラテジーの検討
4. Estimandの設定
5. Estimandに沿う試験デザイン，データ収集，解析手法の選択
6. 主解析における仮定の特定及び仮定を検証するための適切な感度分析の設定
7. Estimandの文書化

③ 中間事象に対応するストラテジーの検討

- Step 2で特定した中間事象に対して、ストラテジーを検討する
- **Points:**
 - 試験目的から考える
 - 関心のある臨床的疑問に即したストラテジーを選択する
つまり、試験結果に基づいて意思決定をするには何を推定すればよいか考える
 - 信頼がおける推定値が得られるか検討する
- 中間事象とそのストラテジーをestimandの各要素へ反映させる

中間事象に対応するストラテジーは推定する治療効果へ影響

→統計だけで決めることではない

→ときには当局との相談や意見交換をする事項にもなる

③ 中間事象に対応するストラテジーの検討

仮想事例

次治療の開始という中間事象に対するストラテジーの例

1. 治療方針:次治療の開始の有無に関わらず、PFSを評価する
2. 仮想:次治療を開始しない仮定の下で、PFSを評価する
3. 複合変数:次治療の開始時点でPFSイベント発現とする
4. 治療下:患者が次治療を開始するまでの治療の効果を検討
5. 主要層:次治療を開始しないであろう主要層の集団を対象に、PFSを評価する

- 関心のある臨床的疑問を反映するストラテジーを選択する
- 推定不可能、あるいは推定できても臨床的に意味がないストラテジーもある
(上の例は機械的に書き下したため、推定不可能 or 臨床的に意味がないものが含まれる)

Thinking process

1. 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定
2. 中間事象の特定
3. 中間事象に対応するストラテジーの検討
- 4. Estimandの設定**
5. Estimandに沿う試験デザイン，データ収集，解析手法の選択
6. 主解析における仮定の特定及び仮定を検証するための適切な感度分析の設定
7. Estimandの文書化

④ Estimandの設定

- 中間事象について適切なストラテジーを選ぶ

仮想事例

1. 次治療の開始⇒治療方針ストラテジー(治療の要素に含める)
2. 治療中止⇒治療方針ストラテジー(治療の要素に含める)

- Estimandは以下の通り：

仮想事例

治療：導入療法(化学療法との併用)6-8サイクル⇒維持療法(単剤)-2年
対象集団：未治療の進行期濾胞性リンパ腫患者
変数：PFS(ランダム化から主治医評価によるPDまたは死亡のうち早い時点までの時間)
中間事象とストラテジー*：上記参照
集団レベルの変数要約：ハザード比

*E9(R1)での要素は「その他の中間事象」であるが、本発表では単純化のため報告書(及び引用元の論文)での記載通りに「中間事象とストラテジー」として提示した。Training Materialの仮想事例では、特定した中間事象を治療や変数の要素に組み入れているので参考にしていただきたい。

Thinking process

1. 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定
2. 中間事象の特定
3. 中間事象に対応するストラテジーの検討
4. Estimandの設定
5. **Estimandに沿う試験デザイン，データ収集，解析手法の選択**
6. 主解析における仮定の特定及び仮定を検証するための適切な感度分析の設定
7. Estimandの文書化

⑤ Estimandに沿う試験デザイン, データ収集, 解析手法の選択

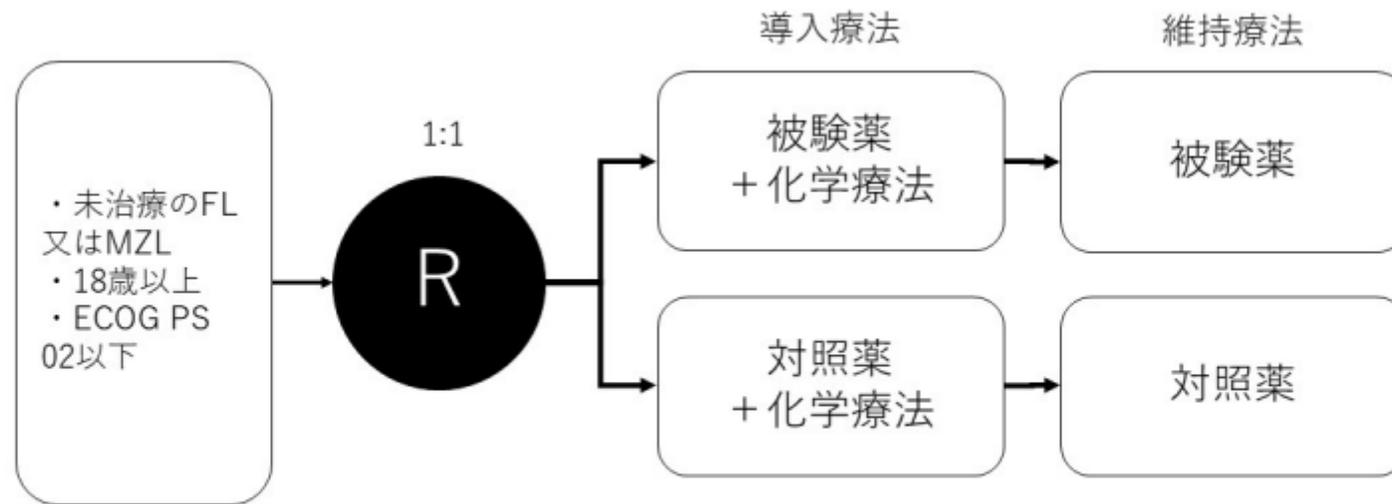
- **Points :**
 - Step 4で構成したestimandに沿っていること
 - 試験として実施可能であること
- **論点 :**
 - 収集が必要なデータ
 - 得られる治療効果の推定値が、信頼できるものになるか
- **Remark :**
 - Step 4まで検討したestimandを「データの収集が困難だから」という理由だけを根拠に安直に変えるのは望ましくない
 - 「正当化が難しい仮定があるが、臨床的関連性が強いestimand」と「仮定は緩いが、臨床的関連性が弱いestimand」のバランスをとる必要があるかもしれない
 - ※感度分析で結果の正当性について言えることにも依存する
- **Estimandを変えたいとき :**
Step 1-4に戻って、議論する (解析手法だけ変えてOKとはしない)

⑤ Estimandに沿う試験デザイン, データ収集, 解析手法の選択

- 設定したEstimandに沿う適切な試験デザイン, 収集するデータの範囲や統計解析手法を選択する

仮想事例

試験デザイン: 対照薬と比較するランダム化対照試験



FL: 濾胞性リンパ腫, MZL: 辺縁帯リンパ腫, R: ランダム化

⑤ Estimandに沿う試験デザイン, データ収集, 解析手法の選択

- 設定したestimandに沿った適切な試験デザイン, 収集するデータの範囲や統計解析手法を選択する

仮想事例

Estimand(再掲):

ランダム化から主治医評価による増悪または死亡までの生存期間(PFS)を未治療の進行期濾胞性リンパ腫患者を対象に、ある治療条件(被験薬vs 対照薬の導入⇒維持療法)で比較する

治療: 導入療法(化学療法との併用)6-8サイクル⇒維持療法(単剤) -2年

対象集団: 未治療の進行期濾胞性リンパ腫患者

変数: PFS(ランダム化から主治医評価によるPDまたは死亡のうち早い時点までの時間)

中間事象とストラテジー:

1. 次治療の開始⇒治療方針ストラテジー(治療の要素に含める)

2. 治療中止⇒治療方針ストラテジー(治療の要素に含める)

集団レベルの変数要約: ハザード比

⑤ Estimandに沿う試験デザイン, データ収集, 解析手法の選択

- 設定したestimandに沿った適切な試験デザイン, 収集するデータの範囲や統計解析手法を選択する

仮想事例

Estimand:

ランダム化から主治医評価による増悪または死亡までの生存期間(PFS)を未治療の進行期濾胞性リンパ腫患者を対象に、ある治療条件(被験薬vs 対照薬の導入⇒維持療法)で比較する

Estimandに沿ったデータ収集:

- 治療中止後もプロトコール規定の腫瘍評価を継続 ⇔ 治療方針ストラテジー
- 次治療開始後もプロトコール規定の腫瘍評価を継続 ⇔ 治療方針ストラテジー

Estimandに沿った解析処理:

- 治療中止や次治療開始時点による打ち切り処理は行わない
- 層別Cox比例ハザードモデルを利用

Thinking process

1. 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定
2. 中間事象の特定
3. 中間事象に対応するストラテジーの検討
4. Estimandの設定
5. Estimandに沿う試験デザイン，データ収集，解析手法の選択
- 6. 主解析における仮定の特定及び仮定を検証するための適切な感度分析の設定**
7. Estimandの文書化

⑥ 主解析における仮定の特定及び仮定を検証するための適切な感度分析の設定

E9 (R1)

- **感度分析**

- 主とする推定量に対する統計モデルにおける仮定からのずれとデータの限界に対する推測の安定性を評価することを目的として実施される一連の解析

- **補足的解析**

- 主とする解析及び感度分析に加えて、治療効果の理解にさらなる考察を与えることを目的として実施される解析の総称

- **つまり…?**

- 感度分析：解析手法（アプローチ）で評価や確認が必要な仮定を検討するもの
- 補足的解析：感度分析よりも広い種類の解析をさす

- **「感度分析」「補足的解析」がさす具体的な解析手法を分類して示すことは難しいため、本Stepの仮想事例は割愛する**

Thinking process

1. 疾患及び関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定
2. 中間事象の特定
3. 中間事象に対応するストラテジーの検討
4. Estimandの設定
5. Estimandに沿う試験デザイン，データ収集，解析手法の選択
6. 主解析における仮定の特定及び仮定を検証するための適切な感度分析の設定
7. Estimandの文書化

⑦ Estimandの文章化

- 設定したestimandは，治験実施計画書に定義し明示的に規定すべき
 - Estimandの設定は対象集団，変数，試験デザイン，データ収集及び解析計画におよぶ。各項目に対応する詳細な内容が別の場所に記載されていたとしても，estimandは試験の目的の項に合わせて規定することが推奨される
 - 計画段階では予見していなかった中間事象が，試験途中で特定されestimandを修正する必要がある場合には，治験実施計画書の改訂を計画すべきとされる
 - 総括報告書では，estimandを参照しながら主解析・感度分析・補足的解析の結果を体系的に提示し議論する必要があるとされる。試験で行った解析が事前規定されたものか，中間事象の発現回数と発現時期，感度分析の結果に基づいて推定の頑健性等を報告すべきとされる
- 具体的なProtocolへの実装方法はE9(R1), Training Materialとも範囲外
 - 報告書では執筆当時のTransCelerateのprotocol template等を参考に、一応の目安を示した。

- **Thinking Processを紹介した**
 - 仮想事例とあわせて各Stepにおける検討内容を示した
- **Thinking Processはガイドライン上には含まれていないが、estimandを思考する一つの方法としては有用ではないか**
- **仮想事例はThinking Processを理解するための補助線**
 - 具体的な個別事例に仮想事例をそのまま適用することは想定していない
 - 具体的な個別事例でどのようなestimandをどのように構成するかは、参加者それぞれの立場でご検討いただきたい

- 日本製薬工業協会（JPMA）医薬品評価委員会データサイエンス部会
「Estimandの治験実施計画書への実装」
 - https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_202303_protocol.html
- ICH E9 (R1) Step 5 及びEWG Step 4 Training Material
 - <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>
- Sun S, Weber HJ, Butler E, Rufibach K, Roychoudhury S. Estimands in hematologic oncology trials. Pharm Stat. 2021;20(4):793-805