

事例紹介

免疫疾患領域



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
ノバルティス ファーマ
手島梨恵

ICH E9(R1)ガイドライン説明会 2024年10月17日

Disclaimer



演者はノバルティス社員，元製薬協活動メンバーであるが，本講演内容及び発言については所属するいかなる企業・団体を代表するものではない。

発表目的/agenda

発表目的

- Estimand thinking processに沿って事例紹介を行う

Agenda

- Thinking process
 - Thinking process 1: 関心のある治療の設定に基づく試験目的の決定
 - Thinking process 2: 中間事象の特定
 - Thinking process 3: ストラテジーの検討
 - Thinking process 4: estimandの設定
- まとめ

Thinking Process

- 1 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戦略の検討
- 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. 関心のある治療に基づく試験目的の決定

薬剤X*1

生物学的製剤

強直性脊椎炎(X線所見を伴う体軸性脊椎関節炎)の適応あり
(2ヶ月目以降は月1回投与)

体軸性脊椎関節炎患者(Non-radiographic axial spondyloarthritis : nr-axSpA)

- ・リウマチ性疾患で慢性疾患
- ・脊椎の炎症及び炎症性背部痛を主徴とし、X線画像で股関節炎の所見なし
- ・薬物治療の第一選択薬は非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs*2)

本発表は一部実例から改変しています

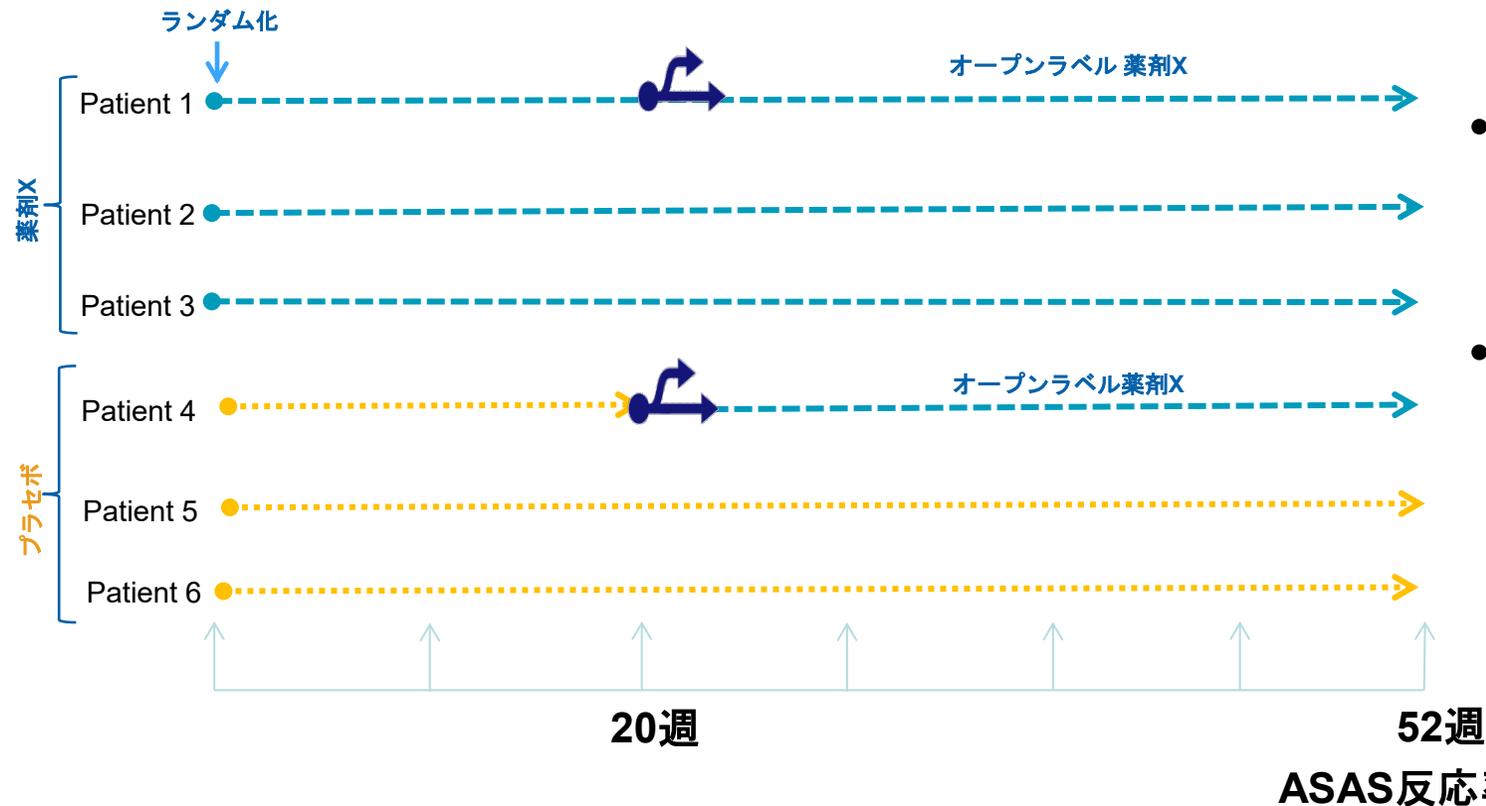
*1: [Study Details | Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis | ClinicalTrials.gov](#)
[Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study - PubMed \(nih.gov\)](#)

*2: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

1. 関心のある治療に基づく試験目的の決定

• EMAガイドライン*1

- プラセボ対照試験を推奨
- 短期(12~24週)の有効性に加え, 慢性疾患のため有効性の長期間維持を検討



- 倫理面から, プラセボ群は20週以降レスキュー薬(薬剤X)へスイッチ可能
- かなり多くの薬剤Xへのスイッチを予想(盲検下のため, 薬剤X群で40%, プラセボ群では70-80%)

*1: EMA Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis - Adopted guideline (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 12 October 2017

*2: Assessment of SpondyloArthritis international Society

1. 関心のある治療に基づく試験目的の決定

- 試験目的

X線所見を伴わない体軸性脊椎関節炎患者を対象に, ASAS反応を指標に, プラセボ対照とした薬剤X^{*2}の有効性の検証 (Phase III試験)

2. 中間事象の特定

- 中間事象と考え得る事象を列挙し, 特定する
 - 治療のスイッチ
 - (他剤(ステロイド等)の使用)
 - 両群の変数の値そのもの・薬効評価に影響なしと判断
 - ☞ 中間事象と設定せず
 - (治験薬投与中止)
 - ☞ 中間事象と設定せず
- ※ 中間事象を考える際の注意事項: 欠測値と区別する
 - 治験中止

3. 中間事象に対する戦略の検討

- 中間事象に対し(「治療スイッチ」)戦略を検討
 - 仮想戦略
 - 治療スイッチが行われなかったものとして評価
 - 関心のある薬効: (一般にはPureな薬効に興味)。多くの症例がスイッチする状況を考慮すると、解釈が難しい
 - 制限: 様々な検証不可能な・非現実的な仮定が必要
 - 治療方針戦略
 - スイッチの有無にかかわらず評価に含める
 - 関心のある薬効: より実臨床に近い状況下での効果に興味
 - 制限: 特に予想されるスイッチの割合を考慮すると、何を評価しているのかわかりづらい
 - 複合変数戦略
 - スイッチ症例はnon-responderと見なす
 - 関心のある薬効: 両群共に保守的に評価(仮定も少なく、評価は誰にでもわかりやすい)
 - 制限: 臨床的意義と結び付けずらく、解釈も難しい

4. Estimandの設定

要素	設定1(仮想ストラテジー)	設定2(治療方針ストラテジー)	設定3(複合変数ストラテジー)
対象集団	既存治療で効果不十分なnr-axSpA患者	既存治療で効果不十分なnr-axSpA患者	既存治療で効果不十分なnr-axSpA患者
変数	52週時点でのASAS40反応	52週時点でのASAS40反応	52週時点でのASAS40反応 (スイッチ症例はnon-responderと見なす)
治療	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤X+基礎治療 プラセボ+基礎治療 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤X+基礎治療 プラセボレジメン (プラセボ+基礎治療+薬剤X(必要に応じて)) 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤X+基礎治療 プラセボ+基礎治療
集団レベルでの要約	反応率に対するオッズ比	反応率に対するオッズ比	反応率に対するオッズ比
残りの中間事象	薬剤のスイッチ	なし	なし

5つの要素は関連し合っている

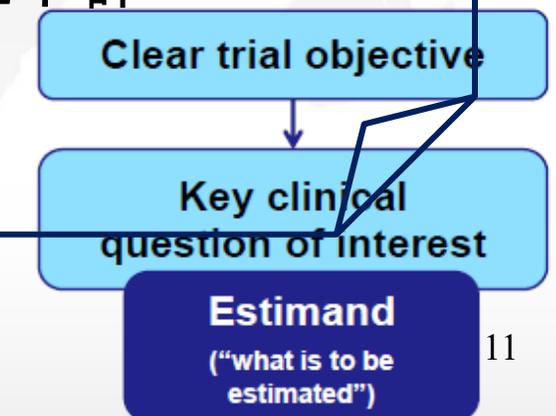
4. Estimandの設定

プロトコル第3章への記載例

関心のある臨床的疑問: 既存治療で効果不十分なnr-axSpA患者に対し, 52週時点でのASAS40反応(スイッチ症例はnon-responderと見なす)を指標として, プラセボ群に対する薬剤Xの反応率に対するオッズ比を評価する.

主要estimandの記述には, 以下の構成要素が含まれる:

- **対象集団:** 既存治療で効果不十分なnr-axSpA患者
- **変数:** スイッチ症例をnon-responderと見なした52週時点でのASAS40反応
- **治療:** 必要により基礎治療等に上乗せした, 薬剤X群とプラセボ群
- **残りの中間事象の取り扱い:** なし
- **要約指標:** プラセボ群に対する薬剤X群のオッズ比



5 & 6 解析手法(主要estimand)

- 主解析
 - ロジスティック解析
 - 欠測値の取り扱い:
 - 治験中止後の欠測は, non-responderとして補完する
- 感度分析
 - Tipping point analysis
- 補足的解析(中間事象に対し, 異なるストラテジーを適用)
 - 治療方針ストラテジーを適用した解析

- 免疫疾患の事例を用いて, thinking processに即した形で事例を紹介
- Estimandの検討は, 「関心のある臨床的な疑問」にも結び付いており, 統計部門以外との協働作業が重要
- 中間事象及びそれに対するストラテジーは, 関心のある薬効評価を念頭に検討すべき
- 事前に各国の規制当局とも合意する事が重要

Back up



Protocol template from transcelerate

Estimand(s) for Primary Objective(s)

[Primary estimand / coprimary estimands / Multiple primary estimands]

<Start of example text>

The primary clinical question of interest is:

What is the [population-level summary] in [endpoint] in [patients with [condition/disease]/individuals] treated with intervention X vs. intervention Y regardless of discontinuation of investigational intervention for any reason and regardless of initiation of rescue medication or change in background medication (dose and product)?

The estimand is described by the following attributes:

- Population:
[patients with [condition/disease]/individuals]
- Endpoint:
change from baseline to [timepoint] in [health measurement/outcome]
- Treatment condition:
the investigational interventions regardless of discontinuation for any reason, with or without rescue medication or change in background medication (treatment policy strategy).
- Remaining|intercurrent events:

The intercurrent events “intervention discontinuation for any reason” and “initiation of rescue medication or change in background medication (dose and product)” are addressed by the treatment condition of interest attribute. There are no remaining intercurrent events anticipated at this time.

- Population-level summary:
difference in mean changes between treatment conditions

ICH-M11 step 2

ICH M11 テンプレート

368 3 試験の目的、評価項目及び estimand

369 本項では試験の目的を記載し、その目的に対応する評価項目及び estimand を特定することによ
370 り、**関心のある臨床的な疑問を正確に定義する**。また、試験実施計画書の他の項との整合性を確
371 認する。

372 必要に応じて「3 試験の目的、評価項目及び estimand」にレベル2の見出しを追加する。

373 ここは見出しのみとし、本文は記載しない。

374 3.1 {主要/副次/探索的}目的及び関連する評価項目{及び estimand}

{主要/副次/探索的}目的	{主要/副次/探索的}評価項目
[目的]	[評価項目]

375

376 {主要/副次/探索的}estimand

377 Estimand を構成する要素として、目的とする治療の状況、臨床的な疑問の対象となる参加者集
378 団、その他の中間事象（該当する場合）、集団レベルでの変数の要約及び上記の表で規定した評価
379 項目（又は変数）を記載する。

380 [Estimand の記載]