

テーマタイトル

臨床試験における estimand の実践的応用

テーマ紹介文

ICH E9(R1)ガイドラインが 2019 年にリリースされてから約 4 年が経過し、estimand のフレームワークは臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈において重要な役割を果たすようになった。このフレームワークは、estimand を構成する要素を定義することで、関心のある治療効果の説明を明確にすることを目指している。しかし、estimand の設定や感度分析及び補足的解析の計画などの実践的な適用には様々な課題があると考えている。そこで、本テーマでは二つの議論ポイントを中心に、参加者の皆様と共に議論を深めたいと考えている。

最初の議論ポイントは、計画中の試験において適切な estimand を定義する際に、統計担当者以外の担当者とのようにコミュニケーションを取るのかについて議論する。また、中間事象に対するストラテジーを誘導することなく議論を進めるための具体的な問いかけや、estimand を議論する際に統計担当者が持つべき知識についても検討する。次に、これらの議論を踏まえて、ICH E9(R1)ガイドラインのトレーニングマテリアルに記載されている「Thinking process」に焦点を当て、estimand の文書化に向けた取り組みについて検討する。これらの議論を通じて、試験に関わる担当者間の estimand の理解向上、及び効果的なコミュニケーション方法の確立につながることを期待している。さらに、参加者の皆様が自身の組織での estimand 実装を改善し、より質の高い臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈を行うための具体的な知見を得ることを目指す。

Estimand に関わるもう一つの議論ポイントとして、感度分析と補足的解析について議論する。これら二つの定義は ICH E9 (R1)ガイドラインに記載されているものの、実務上その区別は明確であろうか。例えば生存時間を評価項目とした臨床試験で、主解析としてハザード比を推定するために層別 Cox 回帰を用いた場合、層を考慮しない未調整 Cox 回帰は感度分析だろうか。このポイントを適切に議論するためには、2023 年に米国 FDA より発出された共変量調整に関するガイダンスで述べられている条件なし/条件付き治療効果 (unconditional/conditional treatment effect) 及び評価指標の併合可能性/不能性 (collapsibility/non-collapsibility) を理解することが有益と考えられる。そのため、まずは FDA ガイダンスで述べられているこれらの概念の概説により共通理解を深めた上で、事例に基づいた感度分析と補足的解析に関する議論を行う。この議論を通じて、感度分析と補足的解析のみならず、主解析に対応する estimand に対する理解も深められることが期待される。

対象

Estimand の設定に関する臨床試験の経験は問わない。ただし、当日の議論を円滑に進めるため ICH E9 (R1) ガイドライン及びトレーニングマテリアルを復習してくることが望ましい。また、以下の参考文献に示す、本テーマの議論に関連する文献や文献は事前に読んで理解を深めておくことを推奨する。

参考文献

1. ICH E9 (R1) Step 5 ガイドライン
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>
2. ICH E9 (R1) トレーニングマテリアル.
https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF_0.pdf
3. ICH E9 (R1) ガイドライン説明会 (2024) 発表資料
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/symposia/0149.html>
4. シンポジウム「ICH E9(R1)によって日本の臨床試験の計画と解析は変わるのか」(2025)発表資料
 - 水澤 純基. Estimand の概要とがん臨床試験への適用.
<https://biostatistics.m.u-tokyo.ac.jp/wp-content/uploads/2025/02/20250213symp01.pdf>
 - 大和田 章一. Estimand を実際に導入して得られたことと課題：神経障害性疼痛に対する臨床試験を事例に.
<https://biostatistics.m.u-tokyo.ac.jp/wp-content/uploads/2025/02/20250213symp02.pdf>
 - 加藤 凌輔. Estimand の視点で見たいいくつかの審査事例に基づく考察.
<https://biostatistics.m.u-tokyo.ac.jp/wp-content/uploads/2025/02/20250213symp03.pdf>
 - 松山 裕. ディスカッションに向けての論点整理.
<https://biostatistics.m.u-tokyo.ac.jp/wp-content/uploads/2025/02/20250213symp04.pdf>

5. Food and Drug Administration. "Adjusting for Covariates in Randomized Clinical Trials for Drugs and Biological Products" (2023)
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adjusting-covariates-randomized-clinical-trials-drugs-and-biological-products>
6. Sun S, Weber HJ, Butler E, Rufibach K, Roychoudhury S. Estimands in hematologic oncology trials. *Pharm Stat.* 2021; 20: 793-805. doi:10.1002/pst.2108
7. Outcome of Survey on Current Standards and Implementation of Covariate Adjusted and Stratified Analyses. European Federation of Statisticians in the Pharmaceutical Industry (EFSPI) regulatory statistics workshop 2024.
https://efspieurope.github.io/workshop/data/2024/slides/p11_oncoestimand.pdf