

第9回データサイエンスラウンドテーブル会議
臨床試験におけるestimandの実践的応用
- コミュニケーション -

坂巻 顕太郎(順天堂大学)

菅野 弘美(PMDA)

加藤 凌輔(PMDA)

渡邊 大丞(サノフィ)

大野 浩太(アッヴィ)

白石 亜矢子(ヤンセン)

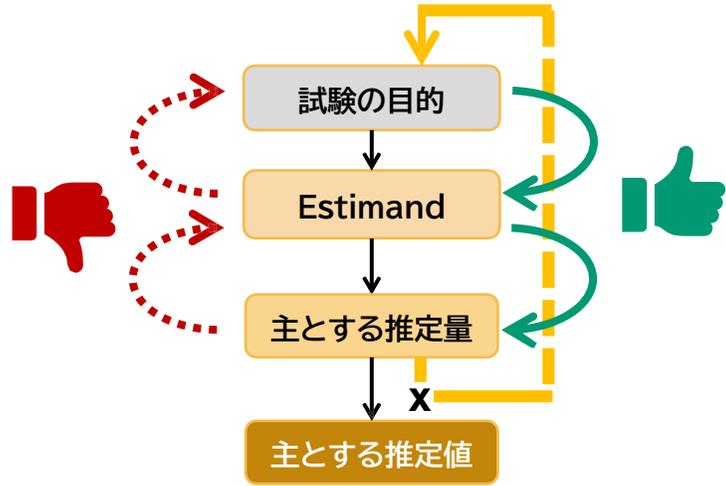
飯田 涼介(興和)

『新しい』フレームワーク



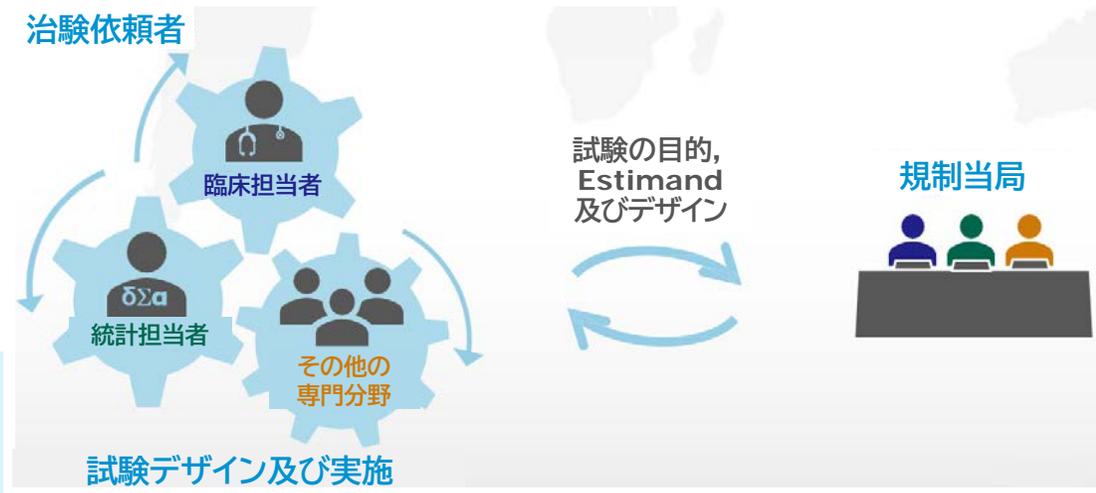
適切なestimandは, 試験デザイン, 実施及び解析の特徴に関する主要な決定要因となる.

定められた試験の目的に対して, 推定の対象, 推定の方法及び感度分析を整合させる.

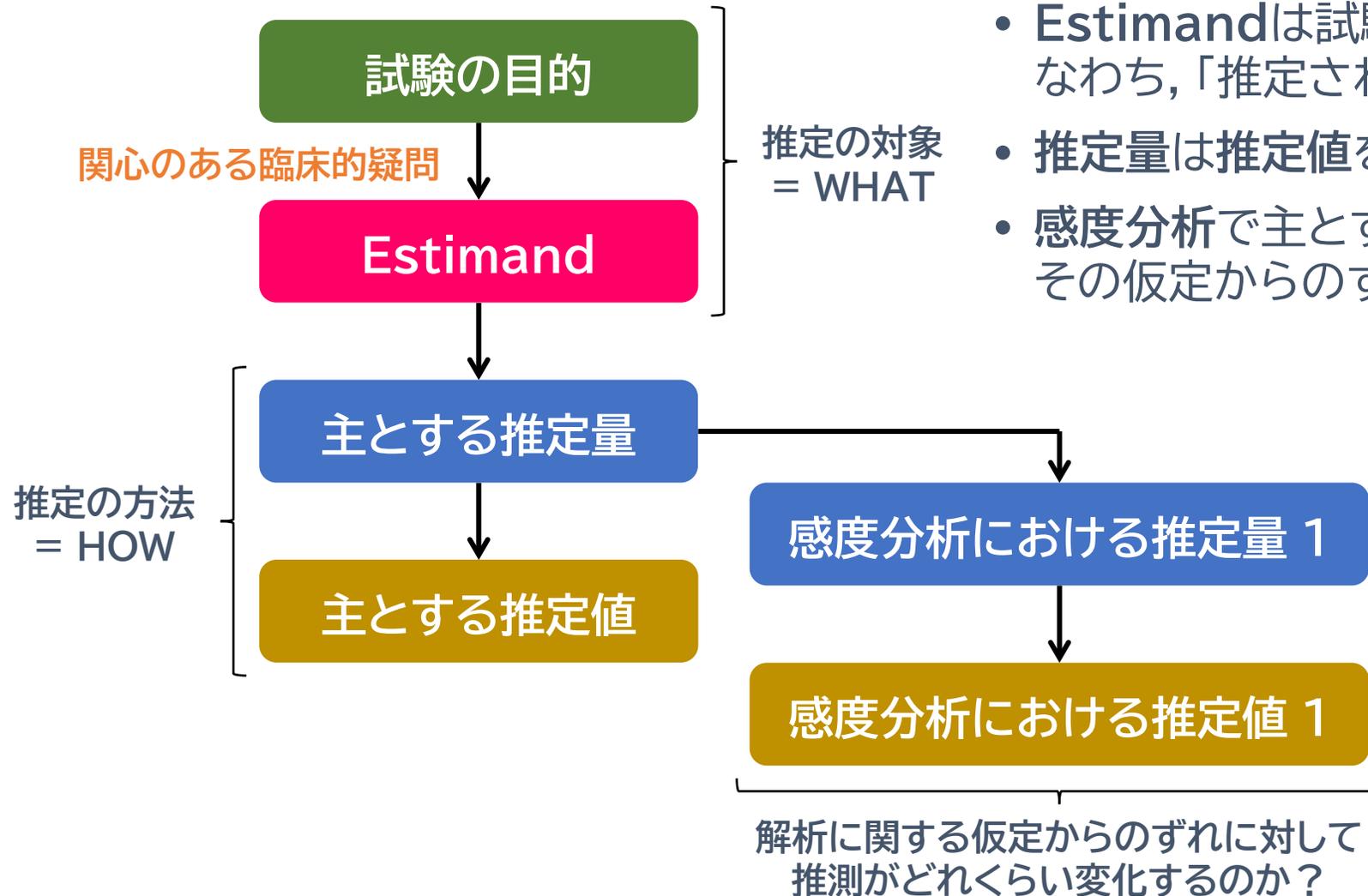


試験の目的を最初に定義し、estimandと推定量の選択に情報を提供する必要がある(緑)。主とする推定量から試験目的を定義することは決してあってはならない(赤)。特定のestimandに対して信頼できる推定値(x)を導き出すことに重大な問題がある場合は、試験の目的を再検討し、プロセスを最初から再開する必要がある(黄)。

共通の用語及び理解が治験依頼者と規制当局との間の議論をより良いものとする.



ICH E9(R1) は、定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる構造化されたフレームワークを提示している



- 試験の目的は関心のある臨床的疑問を反映する。
- **Estimand**は試験の目的に対する推定の対象(すなわち、「推定されるべきもの」)を定義する。
- 推定量は推定値を算出するための解析方法を示す。
- 感度分析で主とする推定量による推測について、その仮定からのずれに対する安定性を調べる。

一般的な例

開発:「この疾患に対する臨床試験では効果不十分による治験薬投与中止例が出てくるでしょうね. それから, 類薬の状況を考えると有害事象による治験薬投与中止例も想定されます。」

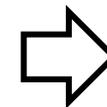
臨床:「そういった理由による薬剤の投与中止は臨床現場でも起こりうるものだと考えられるので、『治験薬の投与を継続できていたら』と想定するのは現実的ではないですね。」

統計:「臨床現場では薬剤の投与を中止した場合にはどのような治療を行っていきましょうか?」

臨床:「この疾患に対する臨床現場での治療ラインは確立していて, 治療ガイドラインにも記載がありますよ. 治験薬のクラスの薬剤は第●選択薬にされているので, この治療がダメならその次の選択薬とされている●●系の薬剤で治療していくことになります。」

統計:「そうすると、『この疾患に対する治療ラインの中にこの治験薬が入ってきた場合にどのような有効性が得られるのか』という評価をしていくのが, 臨床現場にとっては重要な情報になりますね。」

チーム:「それであれば, この臨床試験においては治験薬の投与中止(及びその後に行われる治療)の影響も含めて, その薬剤による治療を開始したことで得られる治療効果を評価しよう。」



統計:「治験薬の投与中止という中間事象に対して治療方針ストラテジーで対応する estimand, それに合った解析を考えよう. その解析に必要なデータ収集は・・・」

実際の試験計画では・・・

統計:ICH E9(R1)ではestimandを明確にすることが求められています.この試験で推定すべきものを教えてくださいませんか？

臨床:・・・(Estimandは知っているけど, 質問の意味がよくわからん)

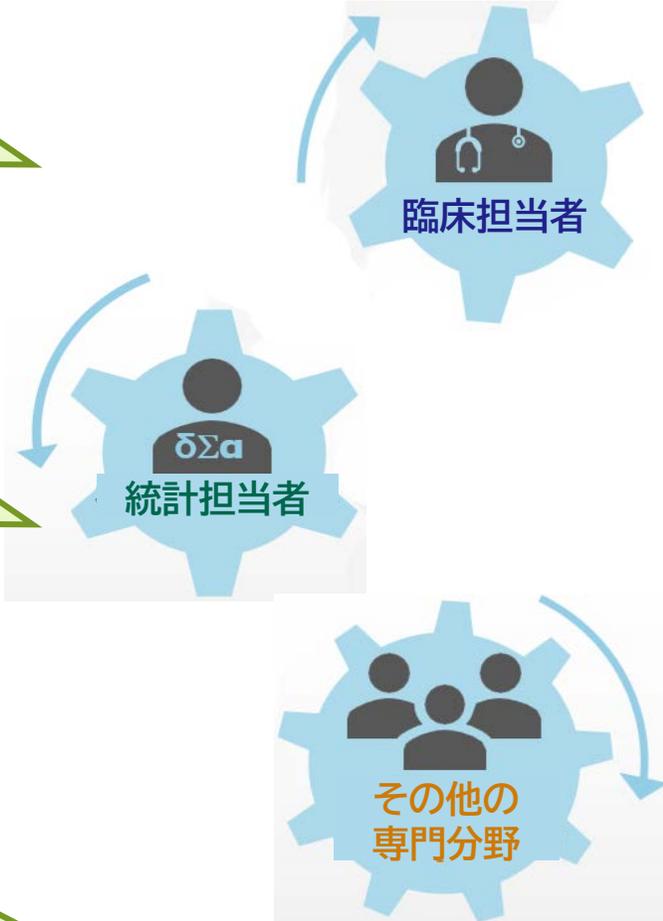
推定すべきものは中間事象の影響を受けるため, 中間事象となりうるものを教えてくださいませんか？また, その取扱いとして何がアイデアありますか？

・・・(質問されていることはわかるけど, いまいちイメージできない)

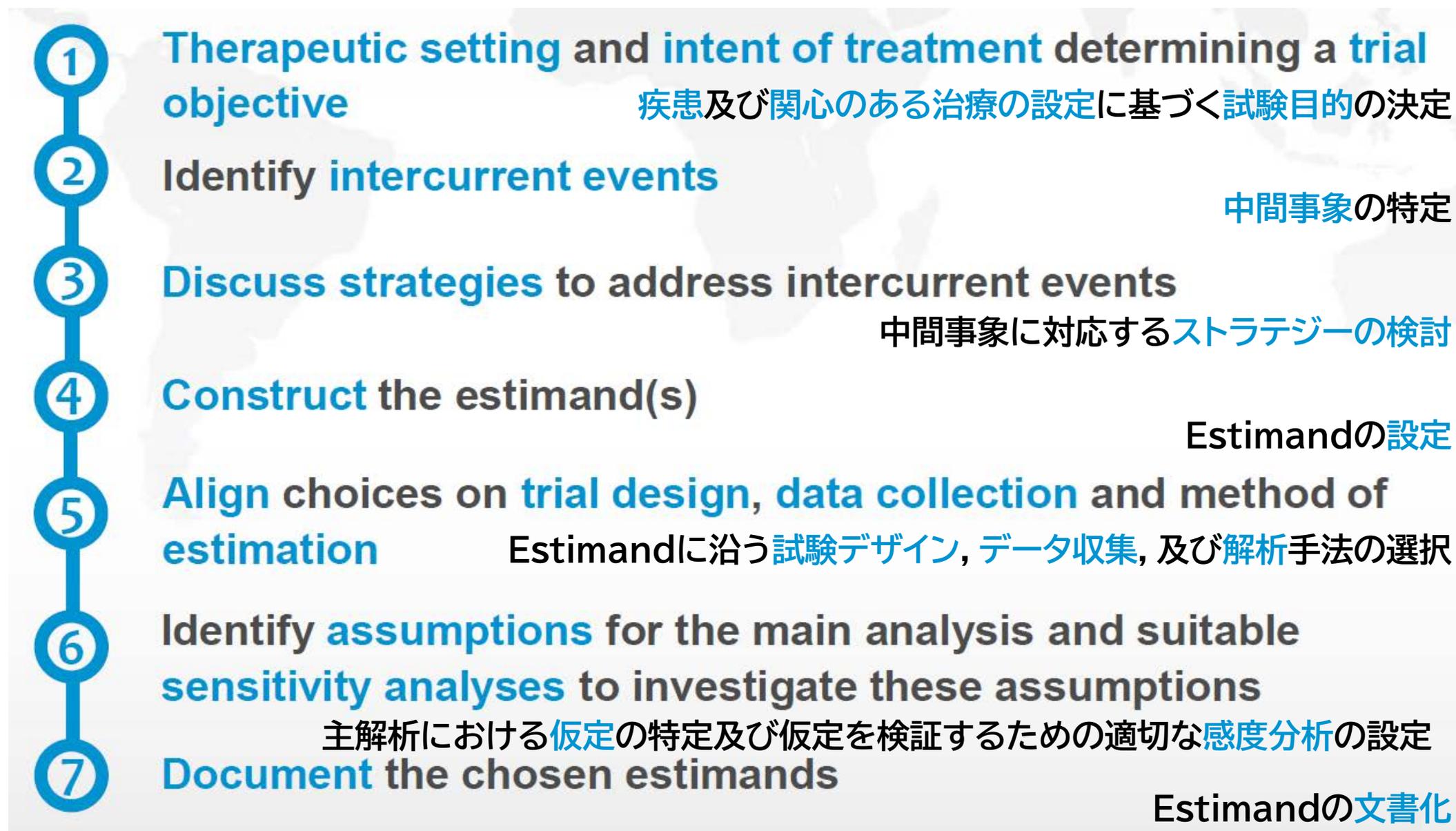
例えば, 投与中止は中間事象になるかもしれません. 投与中止前までの観測データを用いてMMRMで推定すると治療効果の解釈はこうなります. (具体的な例を与える)

ああ, なるほど. じゃあそれでいいのでは・・・

いやいや, そうじゃなくて・・・(考えてよー)



Thinking process



Estimandの文書化(ICH M11 [CeSHarP])

3.1 Primary Objective(s) and Associated Estimand(s)

For all trials, precisely state each primary trial objective by providing a meaningful and concise description of the treatment effect of interest using natural, nontechnical language for clear understanding of sponsors, investigators, clinical site personnel, trial participants, ethics committees, and regulators.

For trials intended to estimate a treatment effect or test a hypothesis related to a treatment effect, use the table to precisely describe the associated estimand(s). This includes specification of the population targeted by the clinical question, the treatment condition(s), the endpoint (or variable), and the population-level summary. Precise specifications of treatment, population, and variable are likely to address many of the key intercurrent events. Other key intercurrent events not already addressed in the clinical question of interest by the aforementioned attributes should be described with their associated strategies. For other types of trials not intended to estimate a treatment effect or test a hypothesis related to a treatment effect, describe additional information relevant to the clinical question(s) of interest (at a minimum, present the endpoint(s) associated with each objective). For these trials, including the below table is not required.

試験の目的を非専門的な言葉で明確かつ簡潔に記述

治療効果の推定や検証を目的とした試験では, estimandの各要素を正確に記述

治療効果の推定や検証を目的としない試験では, 関心のある臨床的疑問に関連する追加情報を記述

CONSORT 2025 声明

CONSORT声明は、ランダム化試験の報告の質を向上させることを目標とし、その報告に含めるべき最小限の項目を提供している声明

CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials

Sally Hopewell,¹ An-Wen Chan,² Gary S Collins,³ Asbjørn Hróbjartsson,^{4,5} David Moher,⁶ Kenneth F Schulz,⁷ Ruth Tunn,¹ Rakesh Aggarwal,⁸ Michael Berkwits,⁹ Jesse A Berlin,^{10,11} Nita Bhandari,¹² Nancy J Butcher,^{13,14} Marion K Campbell,¹⁵ Runcie C W Chidebe,^{16,17} Diana Elbourne,¹⁸ Andrew Farmer,¹⁹ Dean A Fergusson,²⁰ Robert M Golub,²¹ Steven N Goodman,²² Tammy C Hoffmann,²³ John P A Ioannidis,²⁴ Brennan C Kahan,²⁵ Rachel L Knowles,²⁶ Sarah E Lamb,²⁷ Steff Lewis,²⁸ Elizabeth Loder,^{29,30} Martin Offringa,¹³ Philippe Ravaud,³¹ Dawn P Richards,³² Frank W Rockhold,³³ David L Schriger,³⁴ Nandi L Siegfried,³⁵ Sophie Staniszewska,³⁶ Rod S Taylor,³⁷ Lehana Thabane,^{38,39} David Torgerson,⁴⁰ Sunita Vohra,⁴¹ Ian R White,²⁵ Isabelle Boutron^{42,43}

項目7:ベネフィットと害(harm)に関する具体的な目的

- リサーチクエスチョンをPICO(集団, 介入, 対照, アウトカム)に基づき設定する.
- 治療の決定をベネフィットと害(harm)のバランスの観点から評価する.
- 検証したい仮説(優越性, 非劣性, 同等性)を明確にする.
- どの群間の比較が関心があるのかを明確にする.
- 特定の効果の方向性ではなく, 中立的な言葉遣いを用いて目的を表現する.

ランダム化試験で検証しようとしている具体的なリサーチクエスチョンが不明確であるという課題がある. 特に, **中間事象の取り扱い**に関して曖昧さが残る. **Estimandフレームワーク**を用いてリサーチクエスチョンをより明確にするために使用されるようになっていく.

Estimandフレームワークを用いてリサーチクエスチョンを定義することが今後広く普及すると予想されている. **Estimandsフレームワーク**が試験デザインやデータ収集計画、又は統計解析を示すために使用された場合、それを論文内で明確に記述し、方法と結果は**estimandフレームワーク**に沿って報告されるべきである.

ディスカッションテーマ

- Estimandフレームワークの理解を促進し、誤解を防ぐために、どのような課題があり、どのようなアプローチが効果的でしょうか？
- 効果的なEstimandの議論を実現するために、どのような環境づくりと知識が必要だと考えますか？
- 中間事象の特定とストラテジーの選択において、どのようなプロセスや他の担当者との協働が効果的だと思われるか？
- Estimandの文書化と実装において、どのような課題があり、それらをどのように克服できるでしょうか？
- Estimandの設定において、統計担当者と他の担当者はそれぞれどのような役割を果たし、互いに何を期待されているのでしょうか？

ディスカッション結果

- 本内容はestimandのテーマをディスカッションした6つのグループの結果を要約したものとなります。
- これらの内容はDSRT参加者の経験に基づく意見及び見解であり、各所属組織の公式のものではありません。

Estimandフレームワークの理解を促進し、誤解を防ぐために、どのような課題があり、どのようなアプローチが効果的でしょうか？

• 課題:

- Estimandの認知度が低く、臨床では重要性が十分に理解されていない。
- 「統計家が主体で行うもの」という誤認があり、多職種間での協力が不足している。
- ストラテジーや中間事象などの用語や概念が難解で、非統計家や臨床医に混乱を招いている。
- 統計家に疾患知識の欠如があり、臨床的な観点で十分なインプットを得ることが難しい。
- 適切なestimandの設定が行えず、試験目的の設定に戻ることがある。
- 各国の規制当局でestimandの要件が異なる場合においては、日本特有の対応への負担が生じている。

• アプローチ:

- 疑問ベースやシナリオ形式の勉強会を開催し、概念を現場のニーズに寄り添って解説する。
- ストラテジーや中間事象の用語を平易な言葉で説明し、通常の試験計画で議論される内容の延長線上にあることを強調する。
- 産官学の臨床家及び統計家など多職種が関与する議論の場を設け、相互理解を促進する。
- 各職種でestimandのエキスパートを育成し、専門的な知識を共有・啓蒙する役割を担う。
- ケーススタディやOJT方式のトレーニングを取り入れ、実務に即した理解を深める。
- 規制当局との事前コミュニケーションを十分に行い、estimandの要件に関する合意を形成する。
- 統計家だけでなく、試験計画の立案時からチーム全体でestimandの議論に参加し、認識を共有する。

効果的なEstimandの議論を実現するために、どのような環境づくりと知識が必要だと考えますか？

- 臨床家と統計家が相談しやすい環境を構築し、互いの理解を深める場を設けることが必要。
- 専門用語を使わず、なじみやすい言葉で説明することで、非統計家や臨床家がestimandの重要性を自然に理解できるよう促す。
- 事例ベースのディスカッションを活用し、具体的な試験デザインや中間事象対応を通じてestimandの意義を共有する。
- 疾患知識を深めた統計家が臨床家や関係者から具体的なインプットを引き出し、estimandの議論を充実させる。
- 中間事象(例えば、治療中止)後のデータ取得に関して、臨床現場の方(CRA等)が理解しやすい説明を準備する。
- 社内におけるestimandに関する啓蒙活動やセミナーを定期開催し、事例を使った学習を進める。
- 規制当局相談時にestimandを設定した試験計画を提示することを目的にするなど、規制当局を視野に入れた議論の環境を設ける。
- プロトコルにestimandを組み込むテンプレートを活用し、議論が自然と発生する状況を設ける。
- 疑問ベースの勉強会やトレーニングマテリアルによる教育環境を整備し、プロフェッショナルとしての知識を広げる。
- DMを含む関係者への知識共有を強化し、試験計画の立案の初期段階から、多職種が協力して議論する場を設けることで共通認識を強化する。

中間事象の特定と戦略の選択において、どのようなプロセスや他の担当者との協働が効果的だと思われますか？

- 中間事象の特定には、臨床家からの具体的なインプットが重要であり、専門用語を避け、わかりやすい言葉で説明する。
- 臨床家の経験や知識を活かせるようなチェックリストやガイドラインを準備すると、効率的な議論が進む。
- 中間事象の影響を具体的にイメージしてもらうために、過去事例やトレーニングマテリアルを活用し、各戦略の説明を図示する。
- 臨床家と統計家が密に連携し、中間事象を設定する際には疾患背景や治療特性を考慮したプロセスが求められる。
- プロジェクトミーティングや多職種の議論の場を設け、試験計画の立案時から共通認識を持つておく。
- 臨床家と中間事象案を検討していく際に、試験目的や疾患特性に基づいた背景情報を共有することで、議論を深められる。
- DMやプログラマを含めた関係者全体と協力し、CRFや統計解析計画書に中間事象を適切に取り扱うプロセスを確立する。
- 統計家は疾患や治療に関する基本的な知識を深め、臨床家は基本的な統計的観点を理解することで、相互の円滑な意思疎通を図る。
- 中間事象の設定の透明性を保つために、設定プロセスや議論の内容を文書化する。
- FDAやEMAなど規制当局の要求により異なるestimandを採用する場合でも、日本チーム内で事前に方針や戦略を統一しておく。
- Target Product Profile (TPP) や同種同効薬のプロトコルを参考に、中間事象と戦略を試験の目的に合致させた形で設定する。
- 中間事象の影響や戦略を事例ベースで示し、臨床家と具体的な議論を行うことで、解釈のすり合わせを行う。

Estimandの文書化と実装において、どのような課題があり、それらをどのように克服できるでしょうか？

• 課題:

- プロトコルにestimandを記載しても、非統計家が内容を理解できないケースがあり、説明のハードルが高い。
- テンプレートの形式が会社内や業界内で統一されておらず、柔軟性が欠ける。
- 試験計画の立案時にestimandが十分議論されていないケースがある。
- 感度分析や補足的解析の解析結果を試験目的より優先する考え方が一部の関係者に存在する。
- 非統計家にestimandの各要素が平易に伝わらない場合があり、結果として目的と解釈がずれるリスクを抱えている。
- 副次評価項目に関するestimandを記載する基準が一貫していないため、適切な文書記載のバランスが難しい。
- 試験担当者が試験目的や解析計画について臨床家へ十分伝えられず、結果として試験での追跡不能の可能性が高まる。

• 克服方法:

- プロトコルや統計解析計画書において、estimandを記載する際は非統計家でも理解できるよう平易な言葉で説明し、必要に応じて注釈を追記する。
- M11のプロトコルテンプレートを基に、試験計画立案の段階から簡便で統一的なestimandの記載形式を導入する。
- プロトコルの作成初期にestimand議論を開始し、関係者全員が試験目的やストラテジーに関する共通認識を持てるよう、作業指示書に議論を義務付ける。
- 勉強会やトレーニングを活用し、感度分析や補足的解析の意義とそれが試験目的に与える影響を関係者に正しく理解してもらう。
- ストラテジー設定の根拠やプロセスを文書化し、全体像を関係者に共有することで透明性を高める。
- 副次評価項目にestimandを記載するメリットや基準を社内で統一し、試験実施における予見性を向上させる。
- 試験目的や解析計画の背景を臨床家に具体的に説明し、質問にスムーズに回答できる体制を構築する。追跡不能のリスク軽減を図るため、試験施設との密な連携を強化する。

Estimandの設定において、統計担当者と他の担当者はそれぞれどのような役割を果たし、互いに何を期待されているのでしょうか？

• 統計担当者の役割:

- 科学的かつ統計的な見地から、中間事象を含むestimandの設定および統計解析計画をリードする。
- 他の担当者や臨床家が提案する内容を解析の観点で評価し、適切な実装方法を提案する。
- チーム内でファシリテーターとしての役割を果たし、議論を進める。
- Estimandの実装可能性を検討し、統計解析計画書にプログラム例(SASなど)を明記するなど、透明性を確保する。

• 他の担当者の役割:

- 試験目的を明確にし、中間事象を含む臨床的な要素を統計家とともに整理する。
- 規制当局の要件や治療領域特有の背景情報を提供し、estimandの設定に必要な文脈を補足する。
- 疫学的観点や開発背景を基に試験計画やストラテジーの枠組みを提案する。
- コミュニケーションのハブ役として、試験計画や中間事象に関するステークホルダー間の意見をまとめる(PMや臨床家が担った方が良くかもしれない)。

• 統計家への期待:

- 中間事象やestimandの概念を分かりやすく説明し、チーム全員が共通の理解を持てるようサポートする。
- 科学的に根拠づけられた解析方法を提示し、試験計画を支える。
- 適切なファシリテーションを行い、試験目的や解析計画をチーム全体で議論しやすい環境を作る。

• 他の担当者への期待:

- 臨床的知識を平易な言葉で説明し、統計家が提供された情報を最大限活用できるようサポートする。
- 中間事象や試験目的に関するインプットを積極的に行い、試験目的達成に必要な要素を共有する。
- チーム全体の議論が円滑に進むよう、目的や制約事項をスムーズに伝達する役割を果たす。

第9回データサイエンスラウンドテーブル会議
臨床試験におけるestimandの実践的応用
- 感度分析と補足的解析 -

坂巻 顕太郎(順天堂大学)

菅野 弘美(PMDA)

加藤 凌輔(PMDA)

渡邊 大丞(サノフィ)

大野 浩太(アッヴィ)

白石 亜矢子(ヤンセン)

飯田 涼介(興和)

ディスカッションに向けた認識の統一

- Estimandの構成要素
- 感度分析と補足的解析の定義
- Estimandに関する留意点
- 条件なし/条件付き治療効果と併合可能性/不能性
- グループディスカッションの議題と事例

Estimandの構成要素

- 下記の構成要素が同じであれば、同一のestimand
 - 治療(Treatment)
 - 対象集団(Population)
 - 変数(Variable)
 - 他の中間事象[の取扱い]([Handling of]other intercurrent events)
 - 治療や対象集団、変数の要素で対応される以外の中間事象
 - 集団レベルの要約指標(Population-level summary measure)
- 言い換えれば、上記の構成要素が異なれば異なるestimand
 - 治療の定義を変える、集団の定義を変える、変数の定義を変える、他の中間事象[の取扱い]を変える、要約指標を変える…

感度分析の定義

- 感度分析(sensitivity analysis)
 - 主とする推定量(main estimator)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³
 - 「主とする推定量が対象とするestimand」と同一のestimandを対象
 - primary estimandに限定したものではない
 - 規制上の意思決定を支持する可能性がある副次的な試験目的(例えば、副次変数に関するもの)に対するestimandについても、それぞれ対応する主とする推定量と適切な感度分析と共に定義し、明確に規定すべきである³
 - データの限界
 - 多くの場合欠測データのことを指していると考えられる(後述)

補足的解析の定義

- 補足的解析(supplementary analysis)
 - 主とする解析(*main analysis*)及び感度分析に加えて、治療効果(*the treatment effect*)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³
 - 主とする解析は「主要評価項目に対する主解析」を含むが、場合によっては副次評価項目も含む
 - 主とする解析・感度分析とセット(どの解析と関連しているか)で考えると分かりやすい
 - 主とする解析・感度分析・補足的解析の区別が重要
 - TransCelerateのプロトコルテンプレートでも「the supplementary estimand for the primary/secondary objective」等となっている¹⁰
 - ICH M11プロトコルテンプレートドラフトでもPrimary/Secondary Objectiveのサブセクション¹¹
 - 補足的解析は、主とする解析及び感度分析のセクションで計画された解析に関連した治療効果の理解にさらなる考察を与える。~~~~。この関連の強さと補足的解析の解釈次第で、補足的なestimandの解析は補足的解析のセクションに書かれることもあれば、独立したestimandの主とする解析となることもある。
 - 例えば連続量の主要評価項目に対して、閾値以上をresponderとしたresponder analysis
 - 副次評価項目(の主とする解析)となっていることもあれば、主要評価項目の補足的解析とみなすこともある

Estimandに関する留意点1

- Estimandや適切な感度分析の設定には、欠測データと中間事象の区別・理解が必要
- 欠測データ(missing data)
 - 規定した*estimand*の解析に対して意味があると考えられるが、収集されなかったデータ。存在しないデータや中間事象の発現により意味があると思なせないデータとは区別すべきである³
 - 例えば死亡により12週時の症状スコアがない場合、それは欠測ではない
 - 「収集できたかもしれないが収集できなかった」ではなく、「そもそも存在しない」

Estimandに関する留意点2

- 中間事象 (intercurrent events)
 - 治療開始後に発現し、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。推定すべき治療効果を正確に定義するためには、関心のある臨床的疑問を説明する際に、中間事象に対応する必要がある。³
 - 大まかに3種類⁶
 1. 治療内容を変化させるイベント (treatment-modifying events)
 - レスキュー治療の開始、治験薬の投与中止、治験薬のスイッチング、予定外の治験薬用量の投与...
 2. アウトカムを観測不能にするイベント (truncating events)
 - 死亡、四肢の症状評価をする場合の四肢切断、出生体重評価をする場合の流産...
 - 治療方針ストラテジーはtruncating eventsに対応できない(仮想ストラテジーも一般的には対応できない)
 3. (その他)
 - 欠測データや追跡不能 (loss to follow-up)、試験中止 (study withdrawal) は、一般的にはそれ自体が中間事象ではない
 - 例えば試験中止や追跡不能による欠測値は中間事象ではなくestimandに反映されないが、統計解析で対処が必要なデータの限界 (limitations to the data) を表している。⁴
 - 収集しようとしていたデータが欠測となった理由に関する有益な情報の取得を前向きに計画することは、中間事象の発現と欠測データを区別するのに役立つ可能性がある。これは同様に解析を改善し、より適切な感度分析の選択に繋がる可能性もある。例えば、「追跡不能」は、より正確に「有効性の欠如による治療の中止」と記録されるかもしれない。それが中間事象として定義されている場合には、それを考慮するために選択されたストラテジーによって反映され、欠測データの問題としては扱われない。³
 - 感度分析の定義に含まれている「データの限界」とは、多くの場合欠測データのことを指していると考えられる

条件なし/条件付き治療効果

- Y: Outcome、A: 治療群(0=プラセボ、1=実薬)、X: ベースライン共変量
- 条件なし治療効果
 - $E(Y|A=1)-E(Y|A=0)$ 等のこと
 - ランダム化比較試験では、対象集団を未治療(対照治療)から治療に移行させた際の集団レベルでの効果を定量化するもの¹
 - 共変量を考慮して条件なし治療効果を得ることは可能¹
 - 例: Inverse probability of treatment weighting、線形モデル
- 条件付き治療効果
 - $E(Y|A=1, X=x)-E(Y|A=0, X=x)$ 等のこと
 - 共変量の値($X=x$)で規定される部分集団での治療効果

併合可能性/不能性

- 併合可能性(collapsibility)
 - 部分集団の条件付き治療効果の重み付き平均が条件なし治療効果に一致すること⁵
 - 部分集団間で条件付き治療効果が等しい場合の併合可能性を狭義の併合可能性(strict collapsibility)と呼ぶ
- 併合可能でない場合を併合不能(noncollapsible)と呼ぶ
 - 右記例¹では、部分集団間でオッズ比が等しいにも関わらず全体でのオッズ比に一致していない
 - オッズ比は併合不能性を有する効果指標
 - 交絡がなくても生じる

- 併合可能: 期待値の差、リスク差、リスク比
- 併合不能: オッズ比、ハザード比

バイオ マーカー	集団の 割合	成功割合		オッズ比
		実薬群	プラセボ 群	
陽性	50%	80.0%	33.3%	8.0
陰性	50%	25.0%	4.0%	8.0
全体	100%	52.5%	18.7%	4.8

Coxモデルから推定されるハザード比

- 生物統計担当の間でも理解が異なっている²

2

UNDERSTAND HOW INDIVIDUALS THINK ABOUT THE TARGET

ESTIMAND AFTER COVARIATE ADJUSTMENT OR STRATIFICATION

Do the following target the same estimand? (N=122)	Yes	No
stratified vs unstratified	61.48%	31.97%
covariate adjusted vs covariate unadjusted	56.56%	38.52%
remove/pool strata post-hoc vs pre-specified	57.38%	38.52%

Note: these three questions are not mandatory, for each question there are non-responders.

- Evidence of gap in the understanding of different statistical analysis models targeting different estimands for non-linear models
- Highlights critical need of further guidance and training on this topic
- Excellent literature in this area (e.g. Daniel et al. 2021), but clearly still a need for clarification/implementation in practice

条件なし/条件付き治療効果の留意点

- 線形モデルを用いる場合
 - 期待値の差は併合可能性を有する
 - FDAガイダンス¹では条件付き治療効果の言及がない
 - 一般的に、結果は切片、治療割付け変数及びベースライン共変量で回帰され、モデルは最小二乗法を用いて推定される。得られた治療割付け変数の回帰係数の推定値は平均治療効果の推定値となる。
 - 連続量の評価項目で線形モデルを用いる場合は、条件なし/条件付き治療効果の区別をあまり意識しなくてもよい
- 非線形モデルを用いる場合
 - 条件なし/条件付き治療効果のいずれを関心の対象として考えているかを明記すべき¹
 - 特に併合不能性を有する効果指標を用いる場合
 - 例えば抗がん剤の試験でのハザード比
 - 説明変数が治療割付け変数のみの層別Coxモデルから推定されるハザード比は条件付き治療効果では？
 - 二値評価項目の試験で条件付き治療効果が関心の対象である場合、Cochran-Mantel-Haenszel法を用いることができる。なお、この場合、いくつかの水準を持つ共変量で定義された部分集団間で条件付き治療効果は一定と仮定される。¹
 - 多くの二値評価項目の試験で効果指標は(併合可能性を有する)リスク差/比だが、条件なし治療効果とみなすためには分散の推定に問題があると思われる。²

グループディスカッション1

- (各自担当の試験を想定して議論) ICH E9(R1)での感度分析・補足的解析の定義
 - 定義に不明確な部分はあるか? 「こういう定義の方が分かりやすい」という意見はあるか?
 - ICH E9(R1)の定義を念頭に、「感度分析・補足的解析のどちらか」に悩む例があればその共有とそれに対する議論

グループディスカッション2

- (各自担当の試験を想定して議論)主とする解析・感度分析・補足的解析を考慮した時に、解析やデータ収集の観点で悩む点・留意点(他部門とのコミュニケーション上の留意点含む)はあるか？
 - 例えば治験薬投与中止の中間事象に治療方針ストラテジーを適用した場合、評価時点(例: 52週時)までのデータを収集可能か？対象とする estimandを推定可能か？

グループディスカッション3

- (各自担当の試験を想定して議論)estimandを検討する場合に、ステークホルダー(規制当局、患者、社内意思決定者...)を意識しているか？
 - 例えば連続量のprimary estimandは規制当局向けだが、補足的解析として行うresponder analysisは患者向け、等
 - 振り返って考えた時のステークホルダーを共有でもOK

グループディスカッション4

- 事例を基に以下を議論

- Tirzepatide

- FDA以外の規制当局向けの主要なestimandに対して感度分析が事前規定されていないが、規定するとすればどのような感度分析が考えられるか？
 - 追加の副次的/探索的評価項目として設定されている項目の一部は、主要評価項目との関連を考えて補足的解析と位置付けた方が議論が明確になるか？

- Inavolisib

- ICH E9(R1)の感度分析・補足的解析の定義に沿って、各解析の再分類をするとどうなるか？
 - 参考論文⁹
 - 参考論文の分類が唯一の正解ではない
 - 「変わる前の分類の方が論文やCSR等で議論しやすい」という観点での意見もあり
 - 解析の分類を再考することで議論・結論に影響があるか？
 - 例えば感度分析の結果であれば「頑健」と述べられるが、再考により補足的解析となった場合はどう記載が変わるだろうか？

事例: Tirzepatide

- 対象疾患: (2型糖尿病を有する)肥満症
- デザイン: 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照、並行群間比較
- 割付因子: 国、性別、血糖降下薬の種類(体重への影響に基づき分類)
- 投与群(週1回皮下投与): 15 mg、10 mg、プラセボ
- 体重管理のための低カロリー食及び運動量増加を併用
- 主要評価項目(Co-primary):
 - ベースラインから投与72週時までの体重変化率
 - 投与72週時の5%以上の体重減少達成
 - ※議論では変化率のみ検討する
- 中間事象
 - 治験薬投与中止
 - (血糖降下薬のレスキュー投与)
- 中間事象発生後も規定来院を行いデータを収集する

事例: Tirzepatide

- 申請資料概要の記載
 - Treatment-regimen estimand
 - FDA向けのestimand
 - 治験薬の投薬遵守状況又は血糖降下薬のレスキュー治療開始に関わらず、無作為割付された被験者での低カロリー食及び身体活動量の増加に加えチルゼパチドを投与したときの、投与72週時点のプラセボに対する平均処置効果とした。
 - Efficacy estimand
 - FDA以外の規制当局向けのestimand
 - 予定された72週間の全投与期間を通して無作為割付された投与を継続した被験者での低カロリー食及び身体活動量の増加に加えチルゼパチドを投与したときの、投与72 週時点のプラセボに対する平均処置効果(血糖値に関する評価項目及び血糖値以外の評価項目)とした。また、血糖値に関する評価項目については、血糖降下薬によるレスキュー治療を実施しなかった被験者での平均処置効果を加えた。

事例: Tirzepatide

- Primary estimandと感度分析
 - 事例リンクのSAP Section 1.1.2と3、4.3参照
 - 中間事象は解析対象集団で対処されている
 - FDA以外の規制当局向けのEfficacy estimandに対する感度分析は規定されていない
 - Retrieved dropout
 - 評価時点(この場合72週)以前に治療中止したが、その評価時点のデータがある症例のこと
- 追加の副次的評価項目と探索的評価項目
 - 事例リンクのSAP Section 4.4.2.1と4.5参照

事例: Inavolisib

- 対象疾患: ホルモン受容体陽性HER2陰性PIK3CA変異陽性内分泌療法抵抗性の局所進行又は転移を有する乳癌(術後補助内分泌療法中または術後補助内分泌療法終了後 12 カ月以内の再発)
- デザイン: 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照、並行群間比較
- 割付因子: 内臓疾患有無、内分泌抵抗性、地域
- 投与群: イナボリシブ、プラセボ
- パルボシクリブとフルベストラントを併用
- 主要評価項目:
 - PFS(治験責任医師評価)
- 中間事象
 - 疾患進行前の、プロトコルで規定していない抗がん治療
 - 治験薬投与中止
- 中間事象発生後も規定来院を行いデータを収集する

事例: Inavolisib

- Primary estimandと主解析、感度分析、補足的解析
 - 事例リンクのSAP Section 4.2参照

事例リンク

- Tirzepatide
 - Protocol, SAP <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657003>
 - 審査報告書
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20241223001/53047100030600AMX00288A1001.pdf>
 - 申請資料概要
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20241223001/index.html>
 - FDA Statistical Review(s)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/217806Orig1s000StatR.pdf
- Inavolisib
 - Protocol, SAP <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191499>
 - FDA Multi-Discipline Review
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/219249Orig1s000MultidisciplineR.pdf

参考文献

1. 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/adjustingcovariates-randomized-clinical-trials-drugs-and-biological-products>
2. 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
3. ICH E9 (R1) Step 5 ガイドライン <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>
4. 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%200.pdf>
5. Didelez V, Stensrud MJ. On the logic of collapsibility for causal effect measures. *Biom J.* 2022;64(2):235–42. <https://doi.org/10.1002/bimj.202000305>.
6. Kahan BC, Hindley J, Edwards M, Cro S, Morris TP. The estimands framework: a primer on the ICH E9(R1) addendum. *BMJ* 2024;384:e076316. doi:10.1136/bmj-2023-076316
7. Lynggaard H, Bell J, Lösch C, et al. Principles and recommendations for incorporating estimands into clinical study protocol templates. *Trials* 2022;23:685. doi:10.1186/s13063-022-06515-2
8. Qiu, X., Qian, Y., Yi, J., Wang, J., Du, Y., Yi, Y., Ye, T. Clarifying the Role of the Mantel-Haenszel Risk Difference Estimator in Randomized Clinical Trials. *arXiv preprint arXiv:2408.12541*, 2024.
9. 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
10. TransCelerate. Clinical Content & Reuse Solutions. <https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/clinical-content-reuse-solutions/>
11. ICH M11 Updated Step 2 Draft; 13 March 2025 [閲覧確認日: 2025年5月20日] https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M11_Template_Updated_Step_2_ForReferenceOnly_2025_0203.pdf

ディスカッション結果

- 本内容はestimandのテーマをディスカッションした6つのグループの結果を要約したものとなります。
- ただし事例ベースのディスカッションは各グループの結果を掲載しています(各グループ1つのみ事例をディスカッションしており、グループ1・3・6はTirzepatide、グループ2・4・5はInavolisib)。
- これらの内容はDSRT参加者の経験に基づく意見及び見解であり、各所属組織の公式のものではありません。

(各自担当の試験を想定して議論) ICH E9(R1)での感度分析・補足的解析の定義に不明確な部分はあるか? 「こういう定義の方が分かりやすい」という意見はあるか? ICH E9(R1)の定義を念頭に、「感度分析・補足的解析のどちらか」に悩む例があればその共有とそれに対する議論。

1. ICH E9(R1)での感度分析・補足的解析の定義に不明確な部分はあるか?

- 感度分析と補足的解析の定義や解釈が人によって異なり、統一された理解が困難。
 - E9(R1)上の感度分析と観察研究の感度分析で定義が異なる。
 - 感度分析が何を指すのか具体的な記述がガイドラインに不足。
 - 感度分析としてよく見かける欠測データの補完方法変更以外の指針が曖昧。
- どの範囲までの仮定のずれの検討ならば感度分析に属するのか線引きが難しい。
- 補足的解析に関しても、「異なるestimand」という定義が具体性に欠け、解釈に幅がある。
- データの制約や測定精度(例:ePROなど明確なデータ誤り)の対応に関する方向性が不明確。
 - Quality Managementで対応すべきデータに関する問題への対処との区別が必要。

(各自担当の試験を想定して議論) ICH E9(R1)での感度分析・補足的解析の定義に不明確な部分はあるか? 「こういう定義の方が分かりやすい」という意見はあるか? ICH E9(R1)の定義を念頭に、「感度分析・補足的解析のどちらか」に悩む例があればその共有とそれに対する議論。

2. 「こういう定義の方が分かりやすい」という意見はあるか?

- 感度分析と補足的解析を厳密に分ける必要はないとの意見。
 - 解析の目的や位置づけが明確であれば問題はない。
 - 解析分類の説明を事前に規定し、目的を明確化することが重要。
- わかりやすい定義として以下が提案される:
 - 感度分析:
 - 主解析と結果が異なる場合、議論が必要。
 - 推定対象が変わらず、欠測メカニズムの仮定が異なる場合に実施。
 - 解析結果の頑健性評価に関連する。
 - 例: 主解析(MAR) vs. 感度分析(MNAR)。
 - 補足的解析:
 - 主解析と結果が異なったとしても正しい解釈ができれば問題なし。
 - 推定対象が変更される場合に実施。
 - Secondary estimandを含む解析は補足的解析の一部。
- 定義を補完する提案:
 - 具体例の記載がある補遺: E9(R1)で提示された感度分析・補足的解析の具体例を示すことで理解が進む。
 - 「解析の位置づけ」や「目的」の説明を付記。

(各自担当の試験を想定して議論) ICH E9(R1)での感度分析・補足的解析の定義に不明確な部分はあるか? 「こういう定義の方が分かりやすい」という意見はあるか? ICH E9(R1)の定義を念頭に、「感度分析・補足的解析のどちらか」に悩む例があればその共有とそれに対する議論。

3. ICH E9(R1)の定義を念頭に、「感度分析・補足的解析のどちらか」に悩む例はあるか?

- 主解析(primary estimand)でのストラテジー変更(※ストラテジーを変更する場合はestimandが変わる):
 - 例: 治療中止を仮想ストラテジーから複合変数ストラテジーに変更するケース。
 - ストラテジー変更に伴いestimandが変わる場合、これは補足的解析に分類されるべきか?
 - 中間事象の取り扱いが変化する際、解析分類の判断が難しい。
- 観察研究での未測定交絡の大きさを定めた解析:
 - どの程度の変更に結論が変わるかが感度分析か補足的解析かは悩むポイント。
- 特定の解析手法:
 - Tipping Point Analysis:
 - 一般的に感度分析として扱われるが、解釈が難しい。
 - 当局がどのように評価するかに依存する可能性がある。
 - 併合不能性を有する評価指標の層別解析:
 - 層ごとの解析でestimandが異なると解釈され、感度分析なのか補足的解析なのか悩むことがある。
- 解析対象集団の変更:
 - FASからPPSに解析対象集団を変更する場合は補足的解析に該当すると考えられる。

(各自担当の試験を想定して議論)主とする解析・感度分析・補足的解析を考慮した時に、解析やデータ収集の観点で悩む点・留意点(他部門とのコミュニケーション上の留意点含む)はあるか?例えば治験薬投与中止の中間事象に治療方針ストラテジーを適用した場合、評価時点(例: 52週時)までのデータを収集可能か?対象とするestimandを推定可能か?

1. 解析やデータ収集における悩む点・留意点

- 治療方針ストラテジー適用時のデータ収集:
 - 治験薬投与中止などの中間事象を適用した場合、評価時点(例: 52週時)までの関連データが収集可能かを事前に検討。
 - 必要なデータ収集について、臨床家やDM担当者と明確な方針を共有する。
 - 臨床現場の負担を考慮しつつ、収集範囲を調整する必要あり。
- 中間事象や欠測理由の対応:
 - 欠測理由を収集できるようにする必要あり。
 - 許容範囲外データの扱いについて事前規定が必要。
- データ収集体制の確保:
 - 地域や文化的背景、試験実施環境によるデータ収集可能性のばらつきを考慮。
 - 試験環境ごとの特性を踏まえたデータ取得体制の構築が求められる。
- 感度分析・補足的解析の違いによる説明と収集調整:
 - 「主解析: 仮想ストラテジー」「補足的解析: 治療方針ストラテジー」と設定された場合、治療中止後のデータ収集が必要。
 - 「感度分析のため」という理由付けより、「補足的解析のため」という説明の方が受け入れられやすいかもしれない。

(各自担当の試験を想定して議論)主とする解析・感度分析・補足的解析を考慮した時に、解析やデータ収集の観点で悩む点・留意点(他部門とのコミュニケーション上の留意点含む)はあるか？例えば治験薬投与中止の中間事象に治療方針ストラテジーを適用した場合、評価時点(例: 52週時)までのデータを収集可能か？対象とするestimandを推定可能か？

2. 他部門とのコミュニケーションにおける留意点

- 明確な目的説明の必要性:
 - 臨床家や非統計家への説明では専門用語を避け、データ収集の必要性を丁寧に伝える。
 - 解析と収集が関連付けられていることをシンプルな構成で説明する。
 - 中間事象をEDC上で収集するにあたり、どうフォーム設計をするかについてDM担当者とも事前に協議すべき。
- データ収集範囲の調整:
 - 将来の追加解析に向けたデータ収集のモチベーションと、現実的な労力とのバランスを取る。
 - 必要な範囲を絞り込み、追加解析が必要な場合のデータの収集に関する臨床現場の負担を考える。

(各自担当の試験を想定して議論)主とする解析・感度分析・補足的解析を考慮した時に、解析やデータ収集の観点で悩む点・留意点(他部門とのコミュニケーション上の留意点含む)はあるか？例えば治験薬投与中止の中間事象に治療方針ストラテジーを適用した場合、評価時点(例: 52週時)までのデータを収集可能か？対象とするestimandを推定可能か？

3. 試験計画とestimand推定可能性の兼ね合い

- 対象estimandの設定と収集データの整合性:
 - 仮想ストラテジーでは中間事象後のデータは不要だが、治療方針ストラテジーでは収集が求められる。
- 追加解析の視点:
 - 将来的な感度分析や補足的解析の可能性に備えたデータセットの保持が望ましい。
 - 希少疾患などではデータ収集量そのものが限られるため、中間事象や治験薬投与中止など特定事象のデータ収集を優先的に実施。
- がん領域におけるデータ特性:
 - がん領域では一般的に全生存期間(OS)データを収集するため、ストラテジーの選択によるデータ収集において懸念になることは比較的少ない。
 - フォローアップのある設計では、結果的に追加で必要なデータが揃うことも多い。

(各自担当の試験を想定して議論)estimandを検討する場合に、ステークホルダー(規制当局、患者、社内意思決定者...)を意識しているか?例えば連続量のprimary estimandは規制当局向けだが、補足的解析として行う responder analysisは患者向け、等。振り返って考えた時のステークホルダーを共有でもOK。

1. 規制当局を意識した計画・解析

- 薬事承認を目的としている開発では、estimandの設定時には規制当局の要求を最優先に考慮。
- 規制当局によって独自のestimandが要求される場合があり、プロトコルを調整して対応することが必要。
- 国内外でのストラテジーの違いや、各国の規制当局で必要とされる解析の特性に配慮。
- 規制当局間でestimandの議論が統一されていないため、個別対応が現状として求められる。
- 予備的なオプションとして別のストラテジーを採用する場合もあり、規制当局との合意が試験計画で重要なポイントとなる。

2. 患者(臨床現場)の視点を意識した試験計画

- 患者負担を軽減するために一部データ収集を省く場合があり、実臨床下での利用状況を考慮した必要十分なデータの収集が重要。
- QOL指標やPRO(患者報告アウトカム)を評価項目に含めることで、患者や現場重視の設計が進む。
- 特定の疾患(例: 神経性疾患)では、患者の声を反映した解析が重視されることもある。
- 臨床現場向けとして補足的解析を計画する場合もあり、事前に規定して重要データを検討。
- 医師の治療選択に寄与するように、実臨床での使用実態を意識した設計も必要かもしれない。

(各自担当の試験を想定して議論)estimandを検討する場合に、ステークホルダー(規制当局、患者、社内意思決定者...)を意識しているか?例えば連続量のprimary estimandは規制当局向けだが、補足的解析として行うresponder analysisは患者向け、等。振り返って考えた時のステークホルダーを共有でもOK。

3. 社内意思決定者を意識した試験戦略

- 開発においては社内意思決定者の視点で、規制当局に受け入れられやすいestimand設定が優先されることが多い。
- 複数のストラテジーを組み込むことで、将来的な解析や申請への対応能力を高めるための配慮がある。
- 社内で求めるデータや解析と、臨床現場や規制当局のニーズとの間にギャップが生じるケースがある。
- 特に主解析と補足的解析の位置づけを明確化し、複数のステークホルダーを納得させる設計が求められる。

4. ステークホルダー間のバランスへの取り組み

- Global試験では国内外でストラテジーの統一が図られるが、それに伴い複雑な調整が必要。
- 規制当局向けの解析が優先される中で、患者や実臨床での利用を意識した補足的解析はまだ十分に検討できていない。
- アカデミアの場合はゴールが論文の場合があるので、ステークホルダーを意識していると言えないかもしれない。

Tirzepatide - FDA以外の規制当局向けの主要なestimandに対して感度分析が事前規定されていないが、規定するとすればどのような感度分析が考えられるか？

<グループ1>

- “推定量”の“仮定”を変える
 - MMRMの枠で考える→共変量を変える
 - 推定量の枠で考える→MMRMをMIで実施
 - 欠測の補完方法を変える→MARをMNAR(事例有)
- 感度分析をする際には、変えるのは1つにする(同時に色々変えない)

<グループ3>

- 中止理由によって補完する値を変える。例えば、効果不十分例に対しては、ベースライン値に戻るなどの仮定を置いて補完する
- MMRMはMARを仮定した解析なので、欠測メカニズムの仮定をMNARなどにした場合の解析が感度分析になるのではないか
- 仮想ストラテジーでレスキュー治療がなかった場合の治療効果を推定している場合、
 - ⇒効果不十分で治療を中止したあとにレスキュー治療を開始したと想定して、効果不十分で治療を中止したあとの治療効果を仮想ストラテジーで推定することもできる
- 72週時点のデータはあるが、仮想ストラテジーではその値をそのまま使うことはしない。72週時点のデータを使う解析は、ストラテジーが変わるので、補足的解析になる
- レスキュー治療をした参加者のレスキュー治療以降の推移と、レスキュー治療をしなかった参加者の推移は必ずしも一致しないと想定するとMARではなく、悪い方向に推移するなど別の仮定も考えられる

Tirzepatide - FDA以外の規制当局向けの主要なestimandに対して感度分析が事前規定されていないが、規定するとすればどのような感度分析が考えられるか？

<グループ6>

- Missing at random(MAR)を仮定した欠測データの補完を行い、MMRMを実施する。
- 仮想ストラテジーの下でMMRMの分散共分散構造を変えることは感度分析となるのか？
- 最尤推定のロジックを変える？
- 正規性の仮定を確認するためのRanked ANCOVAは感度分析となるのか？
 - 評価項目の分布の仮定を変えることは感度分析となるが、要約指標が変わるとestimandが変わる？
- 感度分析かどうかを確認するには「主要な解析と感度分析を入れ替えたときに成り立つか？」という観点を入れるのはどうか？

Tirzepatide - 追加の副次的/探索的評価項目として設定されている項目の一部は、主要評価項目との関連を考えて補足的解析と位置付けた方が議論が明確になるか？

<グループ1>

- 主要評価項目に議論を補強するもの
 - 主要評価項目は体重が5%減少した割合なので、10%, 15%, 20%とかは補強するかもしれない
 - あまり大きく評価項目が違うものはいれるべきではない？
- どんな位置づけにするべきか？FDAとFDA以外で主要評価項目が異なるので、位置づけが難しい

<グループ3>

- 反応割合の解析は補足的解析とすべきか
 - 併合不可能であればEstimandが変わるのでは補足的解析になるのでは？

<グループ6>

- 臨床的意義が変わったら別の評価項目のほうが良いのでは？
- マーケティング(資材)を考えると副次評価項目としたほうが良い。
- 補足的解析を副次評価項目の解析にすることでのデメリットはあるか。
 - 補足的解析にすると、主要な解析の流れで説明できるのはメリット？
- Estimandを変えただけの解析を副次評価項目に置くのは違和感がある。これは補足的解析。

[Inavolisib](#) - ICH E9(R1)の感度分析・補足的解析の定義に沿って、各解析の再分類をするとどうなるか？「変わる前の分類の方が論文やCSR等で議論しやすい」という観点での意見もあり。また、解析の分類を再考することで議論・結論に影響があるか？例えば感度分析の結果であれば「頑健」と述べられるが、再考により補足的解析となった場合はどう記載が変わるだろうか？

<グループ2>

- 再分類すると以下が考えられる。
 - 感度分析
 - PFS (inv): Unstratified analysis
 - PFS (inv): PIK3CA mutation-positive status
 - 補足的解析
 - PFS by BICR
 - 2 or more missing assessments
 - PFS (NPT, hypothetical)
 - PFS (NPT, composite)

Inavolisib - ICH E9(R1)の感度分析・補足的解析の定義に沿って、各解析の再分類をするとどうなるか？「変わる前の分類の方が論文やCSR等で議論しやすい」という観点での意見もあり。また、解析の分類を再考することで議論・結論に影響があるか？例えば感度分析の結果であれば「頑健」と述べられるが、再考により補足的解析となった場合はどう記載が変わるだろうか？

<グループ4>

- 中央判定のPFSは感度分析か？
 - 医師判定とそこまで結果は変わるのか？→変わる場合もある
 - 変数が異なるので補足的解析？
 - 感度分析の場合と、補足的解析の場合でどのような解釈になるのか？
 - 感度分析:頑健(感度分析の場合、仮定からのずれを評価しているので、医師と中央判定は等しいという仮定?)
 - 補足的解析:サポータティブな結果となる
 - 副次評価項目として設定されている場合もある
- 未調整Cox回帰は感度分析か？
 - 仮定からのずれとは言えないので、補足的解析？
 - 併合不能性の考え方からすると見ているものは異なる？
- 中央判定での遺伝子変異陽性の集団を対象とした解析は感度分析か？
 - 集団が異なるので感度分析ではない
 - 最初の2点(中央判定のPFSと未調整Cox回帰)を含めて、仮定からのずれに対する解釈が人によって異なるのではないか。解釈によって感度分析となるのか、補足的解析になるのか異なる
- 2回連続検査されていない場合は打ち切りとする解析は感度分析か？
 - 欠測の取扱いが変わったと考える？戦略が変わったと考える？
 - 戦略とする場合はEstimandが変わるので補足的解析？
- (本題以外の議論)層別Coxを主解析とした場合に感度分析はどのようなものがあるのか？
 - 比例ハザード性が成り立つように共変量を増やす？
 - 比例ハザード性が成り立たないことを仮定して推定できるもの(例:weighted ハザード比など)を検討する？

Inavolisib - ICH E9(R1)の感度分析・補足的解析の定義に沿って、各解析の再分類をするとどうなるか？「変わる前の分類の方が論文やCSR等で議論しやすい」という観点での意見もあり。また、解析の分類を再考することで議論・結論に影響があるか？例えば感度分析の結果であれば「頑健」と述べられるが、再考により補足的解析となった場合はどう記載が変わるだろうか？

<グループ5>

- 中央判定と医師評価(主要評価項目)で評価方法が異なる点については解析の位置づけの整理が難しい。
- これらを別の変数として取り扱う場合は中央判定を感度分析するのも違和感がある、一方で医師評価との頑健性を評価するという目的で中央判定によるPFSを医師評価の感度分析として取り扱う考え方もできるかもしれない。
- その他の現状の感度分析についても統計モデルの仮定からのズレに着目したものではないため、補足的解析として位置付けるのが自然かもしれない。特に感度分析については主とする推定量に対する解析の頑健性を説明することが主目的とであることから、補足的解析とは切り分けて考慮するのが重要。
 - 感度分析として実施した場合は頑健性を評価することが目的であることからそちらの説明に重きを置くことになる。
 - 一方で補足的解析の場合は、治療効果に対する説明を支持することが目的であるため目的にそって分類することが重要。
- いずれの場合でも集団の要約におけるEstimandとしてどのような試験目的があり、それらをレベル感・粒度で評価したいのかということを明確化することが重要で、それを基づき分類分けをするのが重要。
- 生存時間解析でいえば欠測補完をすることも多くないので、感度分析としてどのようなものが該当するのがイメージしづらい。