

テーマの紹介文

ICH E9(R1)ガイドラインは2024年にStep 5となった。2014年のconcept paperや2017年のStep 2ガイダンス公表を経て、estimand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てきている。一方で、Oncology領域での適用にあたっては、いまだにestimandフレームワークの検討が十分でない事例が見られる。例として、time-to-event型のエンドポイントの中間事象に対しては、依然としてestimandフレームワークに基づく検討が行われずまま策定された打切表(censoring table)に基づき対処される実情がある。本来であれば、各試験で中間事象への対応を詳細に議論すべきである。また、患者報告アウトカム(PRO)に基づくエンドポイントに対しては、死亡のような「terminalなイベント」の後のデータ欠損を、他の理由による欠測とは明示的に区別せずに解析が行われている現状がある。本テーマでは、これら二つの議論ポイントを中心に、Oncology領域の実務においてestimandフレームワークをいかに適用すべきか、参加者の皆様と共に議論したい。

時間配分の目安

2部制。各部は120分(議論テーマの紹介:20分、グループディスカッション及び発表資料作成:100分)

【議論ポイント1：無増悪生存期間(PFS)を題材とした中間事象の取扱い】

最初の議論ポイントは、Oncology領域で頻用されている無増悪生存期間(progression-free survival、PFS)とする。PFSのイベント・打ち切りを定義する上では、後治療開始や毒性中止などの中間事象の取扱いが論点になる。特に、増悪や死亡に関連する中間事象を情報のない打ち切りと扱ってログランク検定やCox回帰を適用する実情を問題視する意見がある。

本パートでは、Siegel et al. (2024)^[参考文献5]で提示された論点を中心に議論を進める予定である。これらの論点の中には、1) 後治療開始や毒性中止などの中間事象を、PFSにおける治療効果の定義の中でどう位置づけ、イベントや打ち切りの取扱いにどう反映するか、2) 実際の試験デザインやデータ収集の下で、どのようなestimandが現実的に評価可能か、3) 従来の打切規則はどのような仮定の上に成り立っているのか、などが含まれる。なお、これらの議論の土台としてPFSなどのエンドポイントに関する一般的な考慮事項を提示したFDA guidance^[参考文献6]を用いるため、これらの文献の内容を理解していることが望ましい。

【議論ポイント2：Terminal event(死亡など)を踏まえたPROの取扱い】

昨今のがん治療の開発では、PROも含めたリスクベネフィットの評価に対し、高い関心が寄せられている。しかし、病態進行や死亡に伴い、PRO測定が困難・不可能になる場面で生じるデータ欠損の扱いは十分に整理されていない。この種のterminal eventに関しては、当該事象後のPROは存在せず、補完に頼った解析アプローチの採用が躊躇われる実情

にある。近年、死亡を競合リスクと扱った生存時間解析等により、while-on-treatment（または while-alive）を target estimand とした効果推定が提唱されつつあるものの、死亡の頻度が群間で異なる場合、結果の解釈が容易でなくなる。また、PRO は主要評価項目でないことが多く、terminal event ではない中間事象後のデータ収集が難しいと判断される場面がある。こういった状況下で PRO の解析をいかに遂行すべきか、議論の余地がある。

このように Oncology 領域の臨床試験の PRO 解析には、estimand フレームワークの観点で整理すべき点が多々残っている。課題への対処法を検討することを目標に、SISAQOL-IMI のガイダンス^{〔参考文献7〕}を基に共通理解を深めた上で議論を行う。この議論を通じて、これまで整理されることが少なかった PRO に関連して、estimand フレームワークで検討する必要がある点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ものの、扱う題材が Oncology 領域であることにご留意いただきたい。また、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いただくことが望ましい^{〔参考文献1-4〕}。さらに、議論ポイントの説明時に提示した文献^{〔参考文献5-7〕}も参考文献に示す。これらの本テーマの議論に関連する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. Siegel JM, Weber HJ, Englert S, Liu F, Casey M. Time-to-event estimands and loss to follow-up in oncology in light of the estimands guidance. *Pharmaceutical Statistics*. 2024; 23(5): 709-27.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pst.2386>
6. FDA guidance for industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
7. Amdal C, Falk R, Alanya A et al., SISAQOL-IMI consensus-based guidelines to design, analyse, interpret, and present patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *The Lancet Oncology*, 26, e683-e693
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(25\)00520-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(25)00520-0/fulltext)