

# Estimandに関連した PMDAにおける議論について

第4回 生物統計情報学シンポジウム  
「ESTIMANDに関する議論の事例と今後の展望」

医薬品医療機器総合機構  
原 綾子

- Estimandに関する審査・相談チームでの議論
- Estimandの説明のためのGeneral Example
- 治験相談におけるチームでの議論事例
  - 公開版スライドにこちらの内容は含めていません
- まとめ

# Estimandに関する 審査・相談チームでの議論

# これまでの経験

- “Estimand”という言葉を用いて議論した経験はまだほとんどない。
- これまで議論してきたことを振り返って整理すると、「Estimandをどう構成するか」を議論していたという経験は多くある。
  - 臨床試験の計画する上で、新たに“Estimand”を検討しなければならなくなったわけではない。
  - これまでに検討していたことを“Estimand”という考え方により整理して議論していく。

# 今後の議論の変化

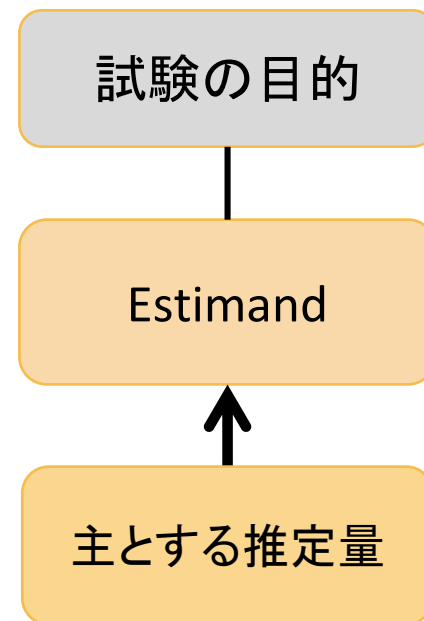
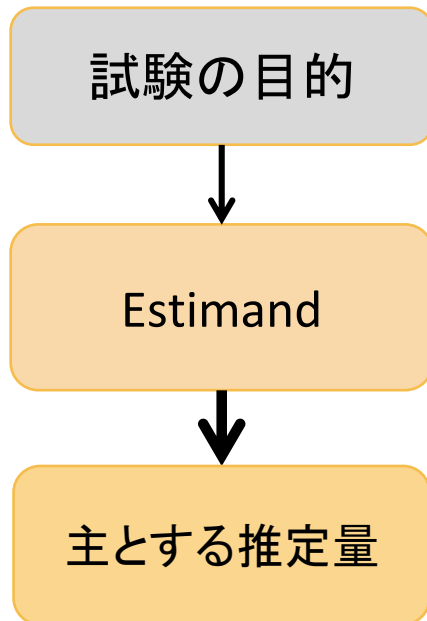
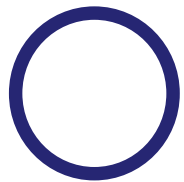
ただし、その試験で「評価すべきもの(推定すべきもの)」をより深く検討するきっかけになるかもしれない。

- 臨床:「この試験では治療を中止するような被験者がかなり出て、欠測値が多くなるかもしれないな」
- 統計:「欠測値があっても解析できる方法があるから大丈夫ですよ」
- 臨床:「そうか、では解析はその方法でいいな」

... といったやりとりで解析方法が決められており、「その解析方法で推定しているものはどのような治療効果か」という点を理解していない場合には、解析方法の選択により暗黙のうちに「推定すべきもの」が定義されてしまっていることになる

# 提案されているフレームワーク

Estimand(～答えを得ようとしている科学的疑問)を決めるために推定量を選択するのではなく、適切な順に沿って試験計画を進めることが重要



# Estimandは統計の課題？

- 「中間事象にどのように対応するのか」はどのようにデータを扱うのか・解析するのかという「統計の課題」と認識されがち。
- 統計だけでなく、臨床の観点、試験実施上の観点、規制の観点から議論する必要がある。
- とはいえ、EstimandやE9(R1)を理解している非統計家は今のところ少ない。
- 統計家がよく理解し、その必要性や考え方を他分野の担当者にも説明していくことが重要。

# Estimandの説明のための General Example



## 検討する状況

- ある疾患に対する新しい治療薬の評価
  - 治療に対する反応は連続量である  
評価項目XX値(の変化量)で観測される
  - 効果は治療開始Yカ月後に見られる
  - プラセボを対照としたランダム化並行群間比較試験によって、最もよく治療効果が評価可能と考えられる

# 中間事象が発生しない場合

- Estimandの定義(例)

A. 対象集団:

選択／除外基準で規定された患者

B. 変数:

Yヵ月後のXX値の変化量

C. (中間事象をどのように考慮するか:)

D. 集団レベルでの要約:

プラセボ群と試験薬群の変数の平均値の差

# 中間事象が発生する場合

- 「割り付けられた治験薬の投与中止」という中間事象が発生することが考えられる
  - 試験の目的に合った治療効果を評価するために、この中間事象をどのように考慮すべきかを検討する。
    - 対象疾患
    - 対象疾患に対する試験薬の治療目標
    - 試験薬のプロファイル
    - どのような中間事象が想定されるのか などなど。
- 以降のスライドで例を示しますが、「●●の場合にはこのようなEstimand・このような解析方法とすべき」といったことを示すものではありません。

# 例1

開発:「類薬の臨床試験で治験薬投与中止例が多くいるので、本剤の臨床試験でも多くなることが想定されます。」

臨床:「試験ではどうしても治験薬投与中止が多くなってしまいうけど、それは臨床試験の環境、たとえば二重盲検下であること等が影響しているのでは。」

臨床:「類薬の臨床現場での様子を考えると、現場ではそこまで投与中止は多くないし、本剤も投与継続してくれることが考えられますね。」

チーム:「それであれば、この臨床試験においては『治験薬の投与を続けられていたらどうなるか』という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仮想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・・・。」

# 例1: Estimandの構成

- Estimandの構成(例)

- A. 対象集団

- 選択／除外基準で規定された患者

- B. 変数

- Yヵ月後のXX値の変化量

- C. 中間事象をどのように考慮するか

- 中間事象が生じなかった場合を想定する

- D. 集団レベルでの要約

- 各投与群の変数の平均値の差

# 例1: 主とする推定量(データ収集方法と主要解析)

- データ収集

- Yヵ月目までの治験薬投与中の観測値を収集
- 治験薬の投与が中止された場合は、その後の観測を行う必要はない(解析では用いない)

- 解析方法

- Estimandに合わせて、いずれの被験者でもYヵ月時点まで治験薬が投与されていた場合に得られるであろう試験薬群及びプラセボ群のXX値の変化量の平均値及びその群間差が推定できるような解析方法を設定する。
- 例: 多重補完法(MI: Multiple Imputation)により治験薬の投与を継続していたら観測されたであろうXX値の変化量を予測して補完し、投与群を因子とした分散分析(ANOVA)モデルにより解析

# 例1:感度分析

## • 感度分析

- 主要解析では「実際には治験薬を投与中止した被験者が治験薬の投与を継続していたら観測されたであろうYY値の変化量」に関する仮定が必要となるが、実際には観測することができない値に関する仮定なので、その仮定が正しいのかを確認することはできない。
- この仮定がずれていた場合に結果が変わらないのか(安定性)を感度分析によって確認する必要がある。
- 例:主要解析をMI-ANOVAとした場合
  - 主要解析は、実際には観測されていない値が治験薬の投与を中止する確率に影響しないという仮定の下で、バイアスのない推定が可能だが、この仮定を前提とできない場合にはバイアスが生じる可能性がある。
  - 上記の仮定を前提としない解析を感度分析として行う。

## 例2

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くのでしょうか？」

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。試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となります。」



## 例2

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試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試験薬の投与中止(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:「試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・・・。」

# 例2: Estimandの構成

- Estimandの構成(例)

- A. 対象集団

- 選択／除外基準で規定された患者

- B. 変数

- Yヵ月後のXX値の変化量

- C. 中間事象をどのように考慮するか

- 中間事象の有無に関わらずに評価を行う

- D. 集団レベルでの要約

- 各投与群の変数の平均値の差

# 例2:主とする推定量～感度分析

- データ収集

- 治験薬の投与中止の有無に関わらず、Yヵ月目までの観測値を収集

- 解析方法

- 全ての被験者でYヵ月のXX値の変化量のデータが収集されていれば、仮定を必要とせずに推定することが可能。
  - 例:投与群を因子とした分散分析モデルにより解析
- 収集されなかったデータ(欠測値)がある場合には、欠測値に対して仮定をおいて解析する必要があるため、この仮定がずれた場合の安定性を確認する感度分析が必要である。

# 例3

臨床:「この系統の薬剤は臨床試験でも臨床現場でも有害事象による投与中止が起こるのですが、治療の目標は長期間にわたって症状をコントロールすることだから、投与を続けられることも重要なんです。」

統計:「XX値の改善はどの程度で臨床的な意義があるといったコンセンサスのある考えはありますか。」

臨床:「一般的に●ポイント以上の改善が治療成功と考えられています。」

チーム:「であれば、XX値の●ポイント以上の改善／非改善と治験薬の投与継続／中止を併せて治療効果を評価しよう。」

➔ 統計:「治験薬投与中止の中間事象に対して複合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・・・。」

# 例3: Estimandの構成

- Estimandの構成(例)

- A. 対象集団

- 選択／除外基準で規定された患者

- B. 変数

- 有効例: Yカ月時点でXX値の改善が●ポイント以上

- 無効例: Yカ月時点でXX値の改善が●ポイント未満

- 又はYカ月時点までに治験薬投与を中止

- C. 中間事象をどのように考慮するか

- 変数の中で定義される

- D. 集団レベルでの要約

- 各投与群の有効例の割合の差

# 例3: 主とする推定量～感度分析

- データ収集

- Yヵ月目までの治験薬投与中の観測値を収集
- 治験薬の投与が中止された場合にはその時点で「無効例」と判断できるので、その後の観測を行う必要はない

- 解析方法

- 全ての被験者で必要なデータ(有効例か無効例かを判断するためのデータ)が収集されていれば、仮定を必要とせずにバイアスのない推定をすることが可能。
  - 例: 投与群を因子としたロジスティック回帰分析による解析
- 欠測値がある場合には、仮定をおいて解析する必要があるため、この仮定がずれた場合の安定性を確認する感度分析が必要である。

# 関心のある治療効果とestimand

	試験治療の中止の影響を除いて、 <u>割り付けられた治療のみを完遂した場合に得られる治療効果</u>	試験治療の中止の有無や後治療に関わらずに、 <u>割り付けられた治療を開始したことによって得られる治療効果</u>	試験治療の有無も重要な治療の結果であり、 <u>この中間事象とその他の臨床結果を統合した治療効果</u>
A	試験に組入れられる患者	試験に組入れられる患者	試験に組入れられる患者
B	評価時点におけるXX値の変化量	評価時点におけるXX値の変化量	<u>XX値の変化量と中間事象によって規定される変数</u> 例) 有効例 or 無効例
C	<u>中間事象が生じた時点以降の変数の測定値は用いずに、中間事象がなかった場合に観測されるであろう変数の測定値を考える</u>	<u>中間事象の有無に関わらずに、変数の測定値を収集し、用いる</u>	「変数」の中で扱う
D	各群の変数の平均値の差	各群の変数の平均値の差	変数に応じた要約 例) 有効例の割合の群間差
	(仮想ストラテジー)	(治療方針ストラテジー)	(複合ストラテジー)

# 関心のある治療効果とestimand

	試験治療の中止の影響を除いて、 <u>割り付けられた治療のみを完遂した場合に得られる治療効果</u>	試験治療の中止の有無や後治療に関わらずに、 <u>割り付けられた治療を開始したことによって得られる治療効果</u>	試験治療の有無も重要な治療の結果であり、 <u>この中間事象とその他の臨床結果を統合した治療効果</u>
A	試験に組み入れられる患者	試験に組み入れられる患者	試験に組み入れられる患者
B	評価時点に達する XX値の変動	評価時点に達する XX値の変動	<u>XX値の変動</u> (中間事象によって規定される変数 例) 有効例数、無効例数
C	<u>中間事象が起きた時点以降の変数の測定値は用いずに、中間事象がなかった場合に観測されるであろう変数の測定値を考える</u>	<u>中間事象の有無に関わらずに、変数の測定値を収集し、用いる</u>	「変数」の中で扱う
D	各群の変数の平均値の差	各群の変数の平均値の差	変数に応じた要約 例) 有効例の割合の群間差
	(仮想ストラテジー)	(治療方針ストラテジー)	(複合ストラテジー)



- データ収集の範囲

- Estimandの構成(特に中間事象への対応)によって、必要となるデータが異なる

- 「試験治療の中止」に治療方針ストラテジーで対応する場合には、試験治療中止後のデータ収集も必要

- 「試験治療の中止」に仮想ストラテジーで対応する場合には、試験治療中止後のデータ収集は必要ない

- ➔ 試験治療中止と試験中止を区別して、データ収集を検討

- 主要なestimandだけでなく、評価にあたって重要な追加のestimandも考慮して、データ収集の範囲を検討する必要がある

# Estimandの構成に関する議論

- Estimandの構成とそれに基づく試験計画にあたっては、様々な側面からの議論が必要になる。
  - 疾患の特性と治療の背景、治療目標
  - 評価したい・臨床的に意義のある治療効果とは？
  - 臨床試験と臨床現場との差異
  - どのような中間事象が発現するか？
  - データ収集の実施可能性
  - 統計手法と必要となる仮定
  - 仮定に対応するための感度分析                      などなど。。
- ➔ 臨床試験の計画及び実施に関与する臨床家、統計家及びその他の専門分野の者も含む多分野にわたる作業
- ➔ 治験依頼者と規制当局との議論の対象とすべき

# まとめ

# Estimandに関するチームでの議論

- Estimandの概念を導入することで、改めて評価方法を検討する機会ができる
  - 特に中間事象への対応については、十分な議論をできていなかった状況もあるかもしれない
- Estimandの議論には、現在ある情報の整理、臨床的な意義、試験薬の位置付け、統計解析等、様々な観点からの議論が必要
  - 統計家がすべてを担うことはできないが、どのような情報が必要なのか、説明が必要なのかを考え、チームで議論できるよう導くことは重要な役割になる