

ICH E9(R1)を踏まえた製薬企業内の の取り組み：Estimandとその導 入について

ノバルティスファーマ(株)
開発本部 臨床開発統括部
生物統計部 ファーマバ イスタティクスG
片岡 尚子

第4回 生物統計情報学シンポジウム
2018年7月27日

Disclaimer

- 本発表内容は演者の個人的見解であり，ノバルティス社としての見解を示すものではありません。

Agenda

- Estimandを取り巻く環境
- Estimandに対する社内の取り組み
- Estimandの事例：薬剤Y
- 今後の課題

Estimandを取り巻く環境

Estimandの歴史

US NASレポート(2010) : The prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials

(NAS: National Academy of Sciences)

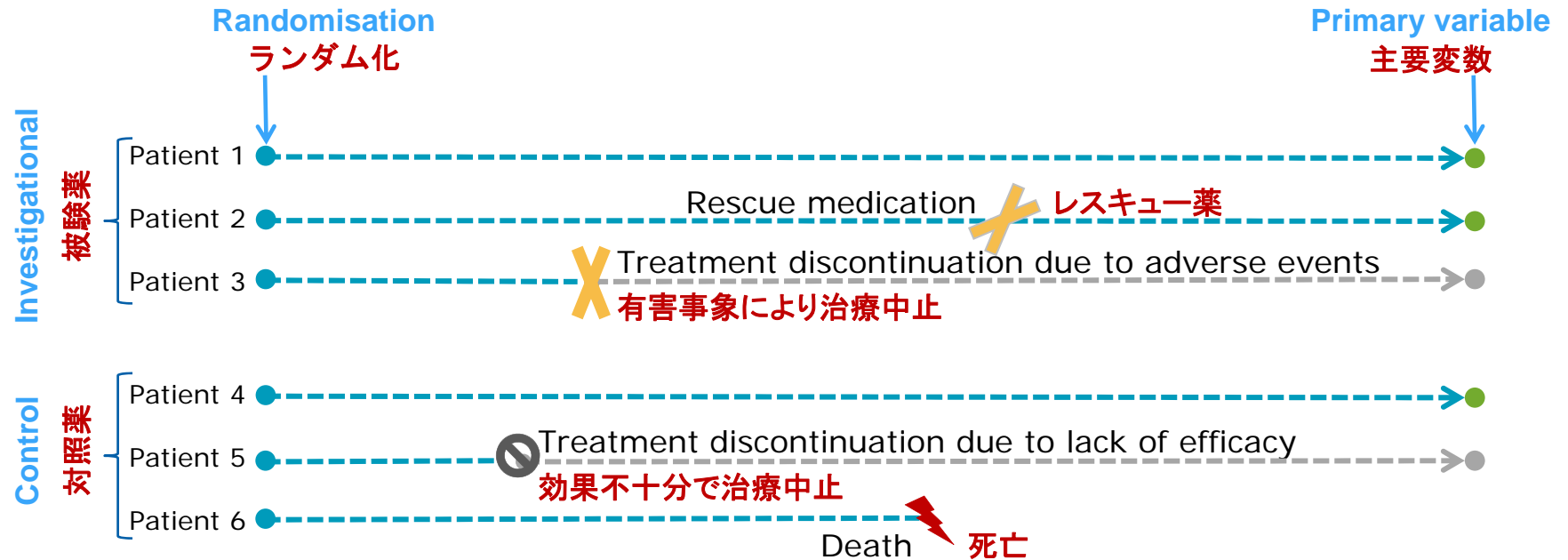
Recommendation 1: The trial protocol should explicitly define

- (a) the objective(s) of the trial; 試験の目的
- (b) the associated primary outcome or outcomes; 関連する主要アウトカム
- (c) how, when, and on whom the outcome or outcomes will be measured; and どのように, いつ, だれについて測定されるか
- (d) the measures of intervention effects, that is, the causal **estimands** of primary interest. 介入の効果の測定

These measures should be meaningful for all study participants, and estimable with minimal assumptions. Concerning the latter, the protocol should address the potential impact and treatment of missing data.

→欠測の取り扱いの方法論にしばらく関心がなくなってしまった

ランダム化以降の事象の取り扱い



ランダム化以降に発現し、薬効評価に影響を及ぼす事象の存在下で、
主要変数に対し関心のある集団における治療効果をどのように定義するか？

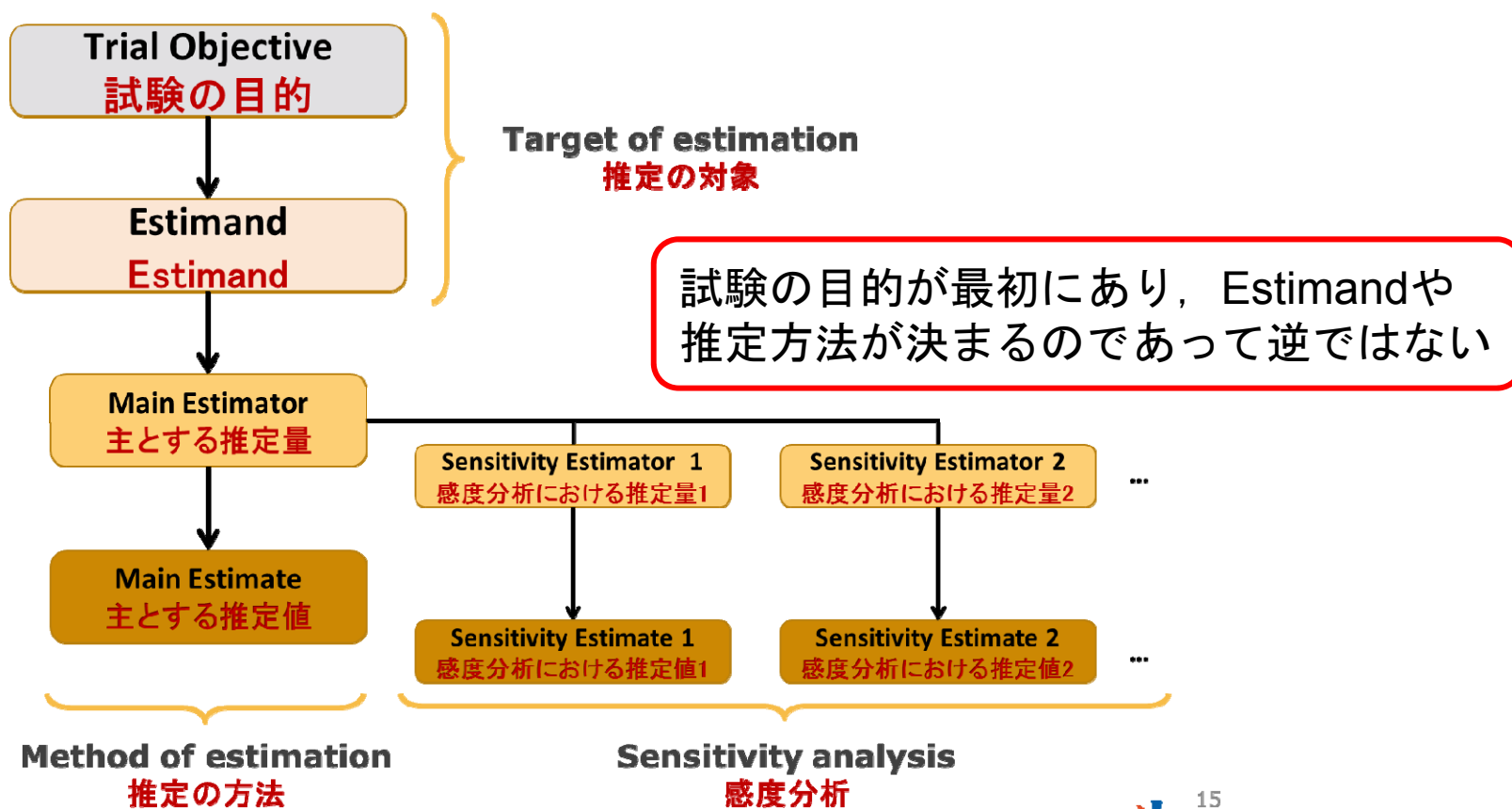
→Estimand

ICH E9(R1) 臨床試験のための統計的原則 補遺

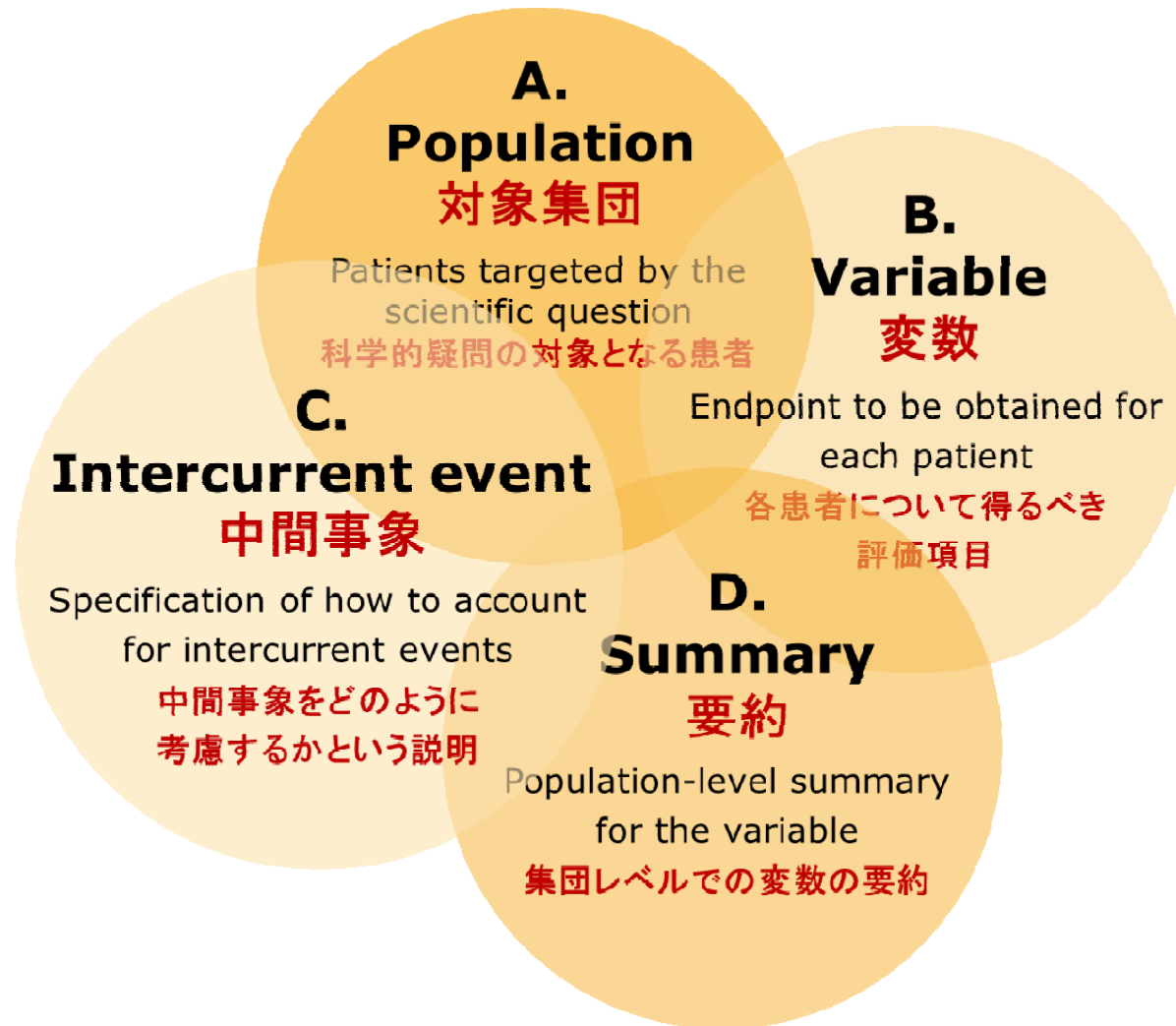
- ICH concept paper (2014)
 - Estimandを考えるうえでのフレームワークの提供を提案
- ICH E9 (R1) Step 2 (2017) 臨床試験におけるEstimandと感度分析（案）
 - A.1. 目的と適用範囲
 - A.2. 計画，デザイン，実施，解析及び解釈を整合させるフレームワーク
 - A.3. Estimand
 - A.4. 試験デザイン及び実施への影響
 - A.5. 試験の解析への影響
 - A.6. Estimandと感度分析の記載
 - A.7. 一般的な例
- 現在，パブリックコメント終了

Estimandとは

- 試験の目的 = 「何をその試験で推定したいのか」のフレームワークを提供



Estimandとは：構成要素



中間事象に対応するためのストラテジー

ICH E9(R1)では、以下の5つの例が紹介されている

- 治療方針ストラテジー
- 仮想ストラテジー
- 複合ストラテジー
- 主要層ストラテジー
- 治療下ストラテジー

共通言語としてのEstimand

- ICH E9 (R1) ドラフト発出以降, EMAガイドラインにも頻出
- Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease (2018)

8. Confirmatory Trials in Alzheimer's disease

As for trials in any disease area it is of critical importance to clearly specify the scientific question(s) of interest that the trial seeks to address.

8.1. *Intercurrent events in Alzheimer's disease*

Choices made for trial design, data collection and statistical analysis (see section 11) should be aligned to the scientific question of interest that is posed by the trial objective. This requires a detailed specification of the **estimand** (the "target of estimation" or, simply, "what is to be estimated"), including the specification of strategies to handle each of the relevant events that occur after randomisation and that would affect the interpretation of an outcome variable or preclude its observation (intercurrent events). Intercurrent events could include, but might not be limited to,

Estimandに対する社内の取組み

Estimandをめぐる状況

- ICH E9(R1)以前より，海外の規制当局とのやりとりにはEstimandという言葉が使われていた
 - 構成要素としての合意はなく，共通言語を用いたディスカッションがされていたわけではない
 - 中間事象の取り扱いが欠測値の取り扱いの一部で，解析手法の扱いであった
- 共通言語として使われるようになったのはICH E9(R1)発出前後
 - 中間事象がEstimandの構成要素の一部となることで，プロトコール作成時点からの議論が開始
 - 統計だけの議論ではなくなる

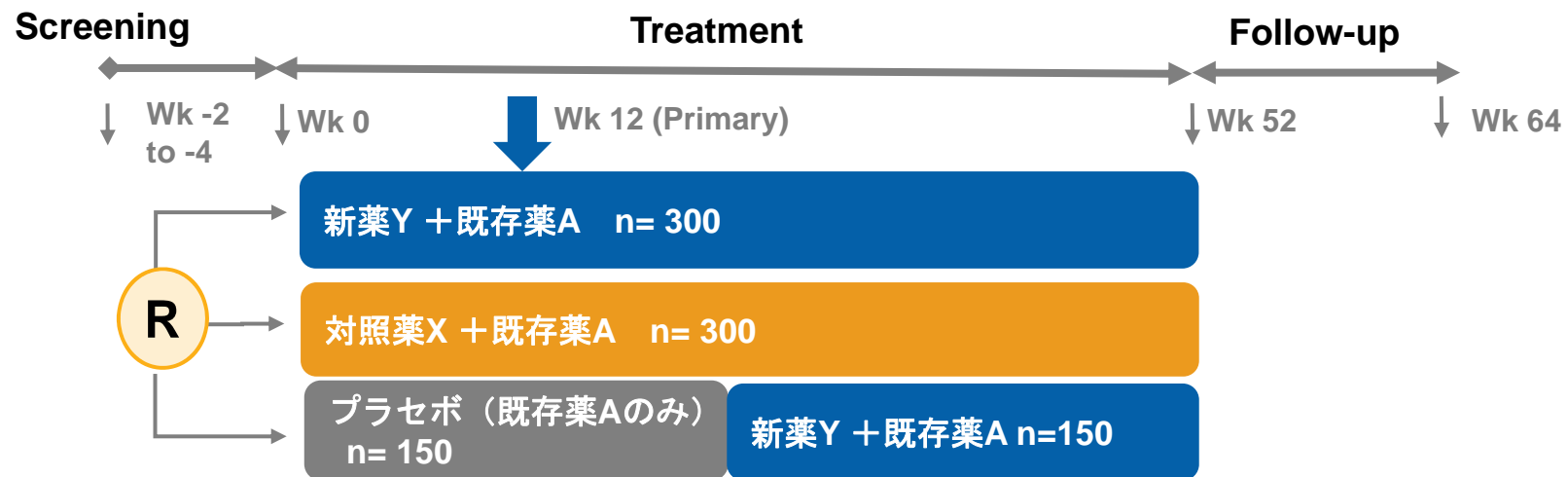
社内での取り組み

- 統計以外の部署への説明
- プロトコール作成段階でのEstimandの議論
- Estimandや対応するストラテジーの事例収集
- プロトコール, 統計解析計画書へのEstimandの記載方法の検討

Estimandの事例：薬剤Y

新薬Yの検証試験

- 試験の目的：新薬Yの対照薬Xに対する優越性の検証
- 致命的ではないが，QOLに大きく影響する慢性疾患
- X, Yとも同種同効薬（高価），月1回投与
- 安価な既存薬A（第一選択薬）で効果が認められなかった被験者を対象



Estimand

- 対象集団：既存薬Aが効果のない集団
- 変数（又は評価項目）：被験者から得られる症状日誌スコアのベースラインからの変化量
 - 1日2回毎日記入, 平均をDaily Score, 7日間の合計をWeekly Score
- 中間事象：
 - 試験薬の中止
 - 既存薬Aの増量
 - （既存薬A以外の）レスキュー薬の使用
- 集団レベルでの変数の要約：新薬Yと対照薬Xの12週時点でのWeekly Scoreのベースラインからの差の平均

検討点

- 中間事象の扱いをどうするか
←この試験での試験治療の効果をどう定義するか
- 新薬Yの対照薬Xに対する治療の有効性？
→治療方針ストラテジー
- 新薬Yの既存薬Aに対する上乗せの薬効の推定？
→仮想ストラテジー

治療方針ストラテジー

- 新薬Yを（対照薬Xに代わり）第一選択薬としたい
 - 起こりうる中間事象にかかわらず新薬Yの方が対照薬Xより優れている（治療として有効である）ことを示す必要がある
 - 海外での保険適用の議論の際には、実臨床に近いデータが必要
 - 中間事象の発現率はX群とY群で変わらない（だろう）
- 中間事象（治療中止，既存薬A増量，レスキュー薬使用）の有無にかかわらず，すべてのデータを収集して解析に用いる

仮想ストラテジー

- 他の薬剤の影響を除いた、新薬Y単独の既存薬Aに対する上乗せ効果を推定したい
 - 治療を12週継続したと仮定した場合の薬効を推定したい
 - 中間事象の発現率はX,Y群とプラセボ群では異なる
 - 試験治療を中止した場合、中止しなかった被験者と同じ有効性は仮定できないが、効果はある程度持続する
 - 既存薬Aの増量は薬効には影響しない（だろう）
 - （既存薬A以外の）レスキュー薬の使用は薬効に影響する（だろう）
- 治療中止後、レスキュー薬使用後のデータは解析に用いず、モデルで推定

解析手法

- 主要解析：Weekly Scoreのベースラインからの差についてMMRM(Mixed Models for Repeated Measures)を用いる

- 治療方針ストラテジーのもと，試験治療中止後の症状日誌データも収集するが，それでも欠測は発生する

→試験治療中止後の欠測値の補完に，MAR(Missing At Random)の仮定は妥当？

- 感度分析（Tipping Point Analysis）を実施？
- 試験治療を継続している被験者のデータを用いて，試験治療中止した被験者のモデリングを行うことが妥当か？
- 試験治療中止した被験者でのモデル化はできないのでは？
- そもそも、ほとんど欠測は起こらない？

検討結果

- 複数のEstimandを仮定
 - 治療方針ストラテジーをPrimary Estimand
 - 仮想ストラテジーをSecondary Estimand
- 治療中止後のデータを可能な限り収集
- 治療中止後の欠測値については治療中止後の被験者のデータを用いて補完
- Primary Estimandに対する感度分析を実施
- 既存薬A以外のレスキュー薬の使用を制限

- 試験の目的について、共通言語での議論が可能に
- 規制当局によって合意したPrimaryのEstimandが違うということも起こりうる

今後の課題

今後の課題

- Estimandと関連する用語の理解
 - 事例を基にした社内外での啓蒙活動（特に非統計家向け）
 - 中間事象の取り扱い
- プロトコールやSAPへの記載方法
 - 臨床はじめ関連部門との早期からの協議
 - プロトコール，統計解析計画書テンプレートの変更
- 試験治療中止後のデータの収集コスト
 - サンプルサイズ増，検出力の低下
 - モニタリング部門の負担
- Clean Data Estimand (?) 信仰の壁
 - 薬効に影響を与える集団，データを極力排除
 - 解析で除外 OR プロトコールで制限？
- PMDAとの議論

臨床/統計担当者に加え、各専門分野の
担当者も交えた広範な議論が必要

Acknowledgement

- Frank Bretz (Novartis AG)
- Heinz Schmidli (Novartis AG)
- Rie Teshima (NPKK)
- Tomomi Kaneko (NPKK)
- Satomi Ando (ex-NPKK)

Thank you