

# Estimandが医薬品開発に 与えるインパクト

松岡 伸篤  
ファイザー株式会社

2018年7月27日(金)

# 発表内容

2

- 承認審査過程でのEstimandに関する議論の事例
    - エルツグリフロジン(SGLT2阻害薬)
  - 医薬品開発に与えるインパクト
    - 試験デザイン, オペレーション
    - ラベリング
- など

3

## 審査過程でEstimandが議論になった事例

# エルツグリフロジン(SGLT2阻害薬)

4

- 2型糖尿病治療薬
  - メルクとファイザーの共同開発
  - 米国および欧州で承認取得
    - 日本では開発せず
  - 第3相試験 計7試験
    - 単剤投与: 1試験
    - メトホルミンへの上乗せ: 3試験
    - メトホルミン+シタグリプチンへの上乗せ: 1試験
    - シタグリプチンとの併用: 1試験
    - CKD集団: 1試験

# 第3相試験の概略

5

Table 2: Summary Description of Phase 3 Studies

Study ID	Population	Design	Duration	Treatment Arms
p001/1016 <sup>1</sup>	Adults with T2DM and stage 3 CKD (eGFR 30 to 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) treated with antidiabetic drugs	Randomized, double-blind, placebo-controlled	26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin 5 mg once daily</li> <li>Ertugliflozin 15 mg once daily</li> <li>Placebo once daily</li> </ul>
p002/1013 <sup>1,2</sup>	Adults with T2DM treated with metformin	Randomized, double-blind, active-controlled	52 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin 5 mg once daily</li> <li>Ertugliflozin 15 mg once daily</li> <li>Glimepiride titrated to maximum approved (6 or 8 mg) or maximum tolerated dose</li> </ul>
p003/1022 <sup>1</sup>	Adults with T2DM not treated with antidiabetic drugs	Randomized, double-blind, placebo-controlled	26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin 5 mg once daily</li> <li>Ertugliflozin 15 mg once daily</li> <li>Placebo once daily</li> </ul>
p005/1019 <sup>1,2,3</sup>	Adults with T2DM treated with metformin	Randomized, double-blind, active-controlled	26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin 5 mg once daily</li> <li>Ertugliflozin 15 mg once daily</li> <li>Sitagliptin 100 mg once daily</li> <li>Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg once daily</li> <li>Ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg once daily</li> </ul>
p006/1015 <sup>1,2,3</sup>	Adults with T2DM treated with metformin and sitagliptin	Randomized, double-blind, placebo-controlled	26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin 5 mg once daily</li> <li>Ertugliflozin 15 mg once daily</li> <li>Placebo once daily</li> </ul>
p007/1017 <sup>1,2</sup>	Adults with T2DM treated with metformin	Randomized, double-blind, placebo-controlled	26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin 5 mg once daily</li> <li>Ertugliflozin 15 mg once daily</li> <li>Placebo once daily</li> </ul>
p017/1047 <sup>1,3</sup>	Adults with T2DM not treated with antidiabetic drugs	Randomized, double-blind, placebo-controlled	26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg once daily</li> <li>Ertugliflozin 10 mg + sitagliptin 100 mg once daily</li> <li>Placebo</li> </ul>

VERTIS MONO試験

<sup>1</sup> relevant to NDA 209803 (ertugliflozin); <sup>2</sup> relevant to NDA 209806 (ertugliflozin and metformin); <sup>3</sup> relevant to NDA 209805 (ertugliflozin and sitagliptin)  
 T2DM = type 2 diabetes mellitus; TZD = thiazolidinedione; LAR = long-acting release

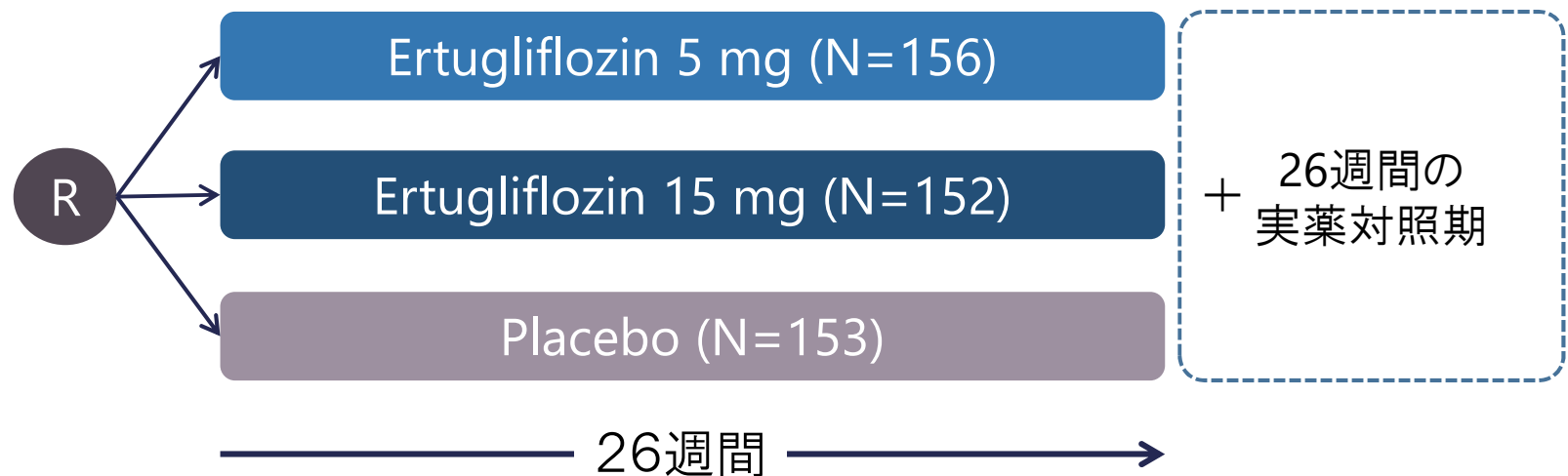
Source: Adapted from the submitted "Tabular Listing of All Clinical Studies" in module 5.2 of NDA 209803

FDA Summary Reviewより

# VERTIS MONO試験の概略

6

## □ 試験デザイン



## □ 実施時期

- 2013年10月9日～2016年7月28日

Diabetes Obes Metab. 2017;19:721-728

ClinicalTrials.gov ID: NCT01958671

# 試験の目的と評価項目

7

## 主目的

26週時における15mg (5mg)のHbA1cに対する効果をプラセボと比較する

## 仮説

26週時における15mg (5mg)のHbA1cのベースラインからの平均減少量がプラセボ群より大きい

- 対象患者
  - ▣ 組み入れ基準を満たすT2DM患者
  
- 主要評価項目
  - ▣ ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量

# スポンサーによる主解析

8

- 解析対象集団 Full Analysis Set (FAS)
  - ランダム化され、少なくとも治験薬の投与を1回受け、ベースラインと少なくとも1つの投与後のHbA1cの測定値を有する全被験者
  
- 解析方法
  - 制約つき経時データ解析モデル(cLDA model)
    - 治験薬中止後のHbA1cは収集していない
    - レスキュー治療開始後のHbA1cは解析に用いない
    - MARの仮定に基づくcLDAを用いており、欠測データの補完は行わない



# Estimandを構成する4つの要素

9

## A. 対象集団

- 科学的疑問の対象となる患者

## B. 変数

- 科学的疑問の答えを得るために必要な、各患者について得るべき変数(又は評価項目)

## C. 中間事象

- 関心のある科学的疑問を反映するために、中間事象をどのように考慮するかという説明

## D. 要約

- 必要に応じて治療条件間の比較のための基礎となる、集団レベルでの変数の要約

# スポンサーが設定したEstimand

10

## A. 対象集団

- 科学的

組み入れ基準を満たすT2DM患者  
に対する

## B. 変数

- 科学的  
患者

HbA1cのベースラインから26週時までの  
変化量による

## C. 中間事象

- 関心の  
中間事

26週時点までレスキュー治療を使用せず、  
治療を遵守できたという条件の下での

## D. 要約


- 必要に  
基礎

群間での変数の平均値の差

# スポンサーが設定したEstimand

## FDA/EMAの見解

11

- A. 組み入れ基準を満たすT2DM患者に対する
- B. HbA1cのベースラインから26週時までの変化量による
-  C. 26週時点までレスキュー治療を使用せず、治療を遵守できたという条件の下での
- D. 群間での変数の平均値の差

### □ FDA/EMAのコメント

- 実臨床ではすべての患者が治療に忍容で、治療を継続できるわけではない
- 「レスキュー治療を使用しなかった」という条件は**仮想的状況**であり、**実臨床での効果**を反映していない
- 承認審査において、興味があるのは**de facto (ITT) estimand**
- **レスキュー治療後のHbA1cのデータも解析に含めるべき**
- 治療の遵守状況は確実にアウトカムと関連しているので、MARの仮定の妥当性は低い

# 試験の目的自体は合意していたはずだが...

12

## 主目的

26週時における15mg (5mg)のHbA1cに対する効果を  
プラセボと比較する

### Sponsor's Estimand

レスキュー治療の使用などの事象の  
影響を除いたうえでのertugliflozin  
の「薬理学的効果  
(pharmacological effect)」

### FDA's Estimand

実臨床で起こりうるレスキュー治療の  
使用などの影響も含めたうえでの  
治療効果  
"Ertugliflozin+rescue" vs. "Placebo+rescue"

※2015年までに承認されたT2DM治療薬  
(他のSGLT2阻害剤を含む)は、すべてコッチ

# FDAによる解析

13

## □ 解析対象集団

- ランダム化され、少なくとも治験薬の投与を1回受け、ベースラインと~~少なくとも1つの投与後~~のHbA1cの測定値を有する全被験者

## □ 解析方法

- ① Return to baseline (RTB) imputation approach
  - レスキュー治療後のHbA1cを含める
  - 欠測値はベースライン値の分布から多重補完
- ② Jump to reference (J2R) imputation approach
  - レスキュー治療後のHbA1cを含める
  - 欠測値は対照群の分布から多重補完

# 欠測割合・レスキュー治療開始例の割合

14

	Placebo	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg
Randomized	153	156	152
Treated with BL	153	155	151
Missing	35 (22.9%)	16 (10.3%)	24 (15.9%)
Started Rescue Med. Before Final Assessment	37 (24.2%)	3 (1.9%)	4 (2.6%)

引用: FDA Statistical Review Table 3

✓ プラセボ群では約1/4の被験者がレスキュー治療を受けた

レスキュー治療(血糖低下薬)開始基準:

- 6週時 空腹時血漿グルコース > 270 mg/dL
- 6~12週時 空腹時血漿グルコース > 240 mg/dL
- 12~26週時 空腹時血漿グルコース > 200 mg/dL

# スポンサーおよびFDAの解析結果

15

		Placebo	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg
Sponsor	<b>cLDA excl. rescue</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from baseline</li> <li>• Diff. from placebo (95% CI)</li> </ul>	0.2	-0.79 (-1.22, -0.76)	-0.96 (-1.39, -0.93)
FDA	<b>RTB incl. rescue</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from baseline</li> <li>• Diff. from placebo (95% CI)</li> </ul>	-0.17	-0.75 (-0.8, -0.36)	-0.84 (-0.89, -0.44)
	<b>J2R incl. rescue</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from baseline</li> <li>• Diff. from placebo (95% CI)</li> </ul>	-0.16	-0.79 (-0.91, -0.44)	-1.06 (-1.02, -0.51)

引用: FDA Summary Review Table 3

# ラベリングに関する議論

16

※既承認の同種同効薬はすべてレスキュー治療後のHbA1c値は除いた結果を提示

## FDAからのコメント

- レスキュー治療開始後のHbA1c値を除いた結果は適切ではない
- FDAによるレスキュー治療後のHbA1c値を含めたRTBの結果に差し替えること
  - 脚注には各群のレスキュー治療開始割合を提示すること

## EMAからのコメント

- 同種同効薬がレスキュー治療後のHbA1c値を除いた解析結果を提示していることから、**整合性を保つため**、スポンサーによるcLDA解析の結果を提示すること

FDAとEMAのEstimandは同じ(治療方針ストラテジーに基づくもの)  
ただし、ラベリングに対する考え方は異なっていた



17

## 医薬品開発への影響

# 医薬品開発への影響①

18

## Estimandは1つか？

- ステークホルダーにより, 興味のあるestimandは異なるかもしれない
    - 患者
    - 医師
    - 規制当局
    - スポンサー
    - …
- ✓ 医療現場に提供すべき情報は？
- ✓ 添付文書に載せる情報は？

# 医薬品開発への影響②

19

## サンプルサイズの増大(治療方針ストラテジーの場合)

- 仮想ストラテジーに基づくEstimandに比べ,
  - 群間差が小さくなる
  - バラツキが大きくなるかもしれない
    - 治療順守例, レスキュー治療例, 中止後無治療例のデータが混在

✓ VERTIS MONO試験の結果に基づき, 次試験のサンプルサイズを見積もるとすると...

$$\Delta_{\text{cLDA excl. rescue}} = -1.16$$

$$\Delta_{\text{RTB incl. rescue}} = -0.67$$



$$\frac{n_{\text{RTB incl. rescue}}}{n_{\text{cLDA excl. rescue}}} = \left( \frac{\Delta_{\text{cLDA excl. rescue}}}{\Delta_{\text{RTB incl. rescue}}} \right)^2 \approx 3$$

※両手法でバラツキ( $\sigma$ )は等しいとした場合

# 医薬品開発への影響③

20

## データ収集の範囲

- 「治療方針ストラテジー」の場合
  - 治療中止後も(同意のもとで)プロトコル規定の来院・検査を実施し, データを収集し続ける
  - レスキュー治療後や治療の切り替え後も同様にデータ収集が必要
  - 治験実施スタッフ・被験者に「治療中止後のデータ収集」の重要性を十分理解してもらう必要がある
    - 統計家以外への「ICH E9(R1) – Estimand」の浸透

# 医薬品開発への影響④

21

## 同意取得の方法

- 治験薬投与中止後のデータ収集の重要性を強調
- 治験薬投与中止後のデータ収集に関する同意

たとえば,

1. 治験薬投与中止後も継続して試験に参加し、プロトコルに規定しているすべての検査を受けることに同意いただけますか？
2. 治験薬投与中止後も継続して試験に参加し、プロトコルに規定している検査のうち、いくつかの重要な検査を受けることに同意いただけますか？

# 医薬品開発への影響⑤

22

## 試験中止理由の収集方法

- 主解析の妥当性の説明および適切な感度分析の選択のためには、詳細な中止理由が必要
- 「同意撤回」という“理由(?)”は意外に多い！
  - VERTIS MONO試験
    - 一番多かった中止理由が「被験者による同意撤回」
      - 中止例の35%

✓ 「同意撤回」自体は「理由」ではなく、「**どうして同意撤回したのか**」が理由

例) 同意撤回 → 実はちょっと体調が悪くなってきた → 症状の悪化による中止

# 医薬品開発への影響⑥

23

## 中止・脱落・欠測データを防ぐための工夫

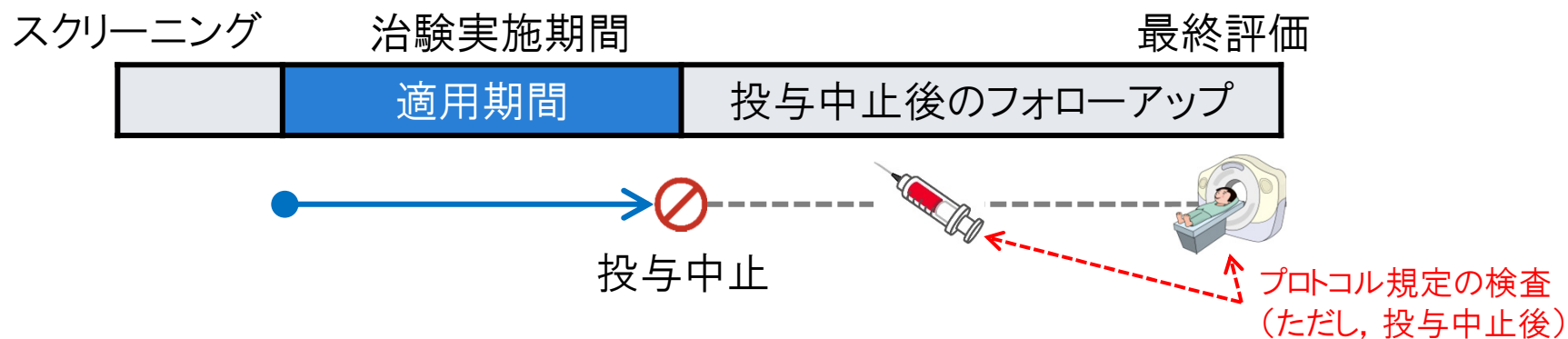
- 来院頻度・検査回数を必要最低限に抑える
- 各来院時の検査項目数を抑える
- ユーザーフレンドリーなCRF
- Direct data captureなどのテクノロジーの利用
- Visit windowの設定の適切性
- 被験者に対する来院前のリマインダー
- 希少疾患における長期投与継続試験（被験者のモチベーション向上）
- 過去の試験から中止例の特徴を検討〔Hughes et al. (2012)〕  
など

# 医薬品開発への影響⑦

24

## 保険外併用療養費の問題

- 現行での制度適用期間
  - = 治験実施期間
  - = 各被験者の治験薬投与開始日～**投与終了日**までの期間



今後、治験薬投与中止後も可能な限り、規定の来院・検査を実施する流れになります。



# 医薬品開発への影響⑧

25

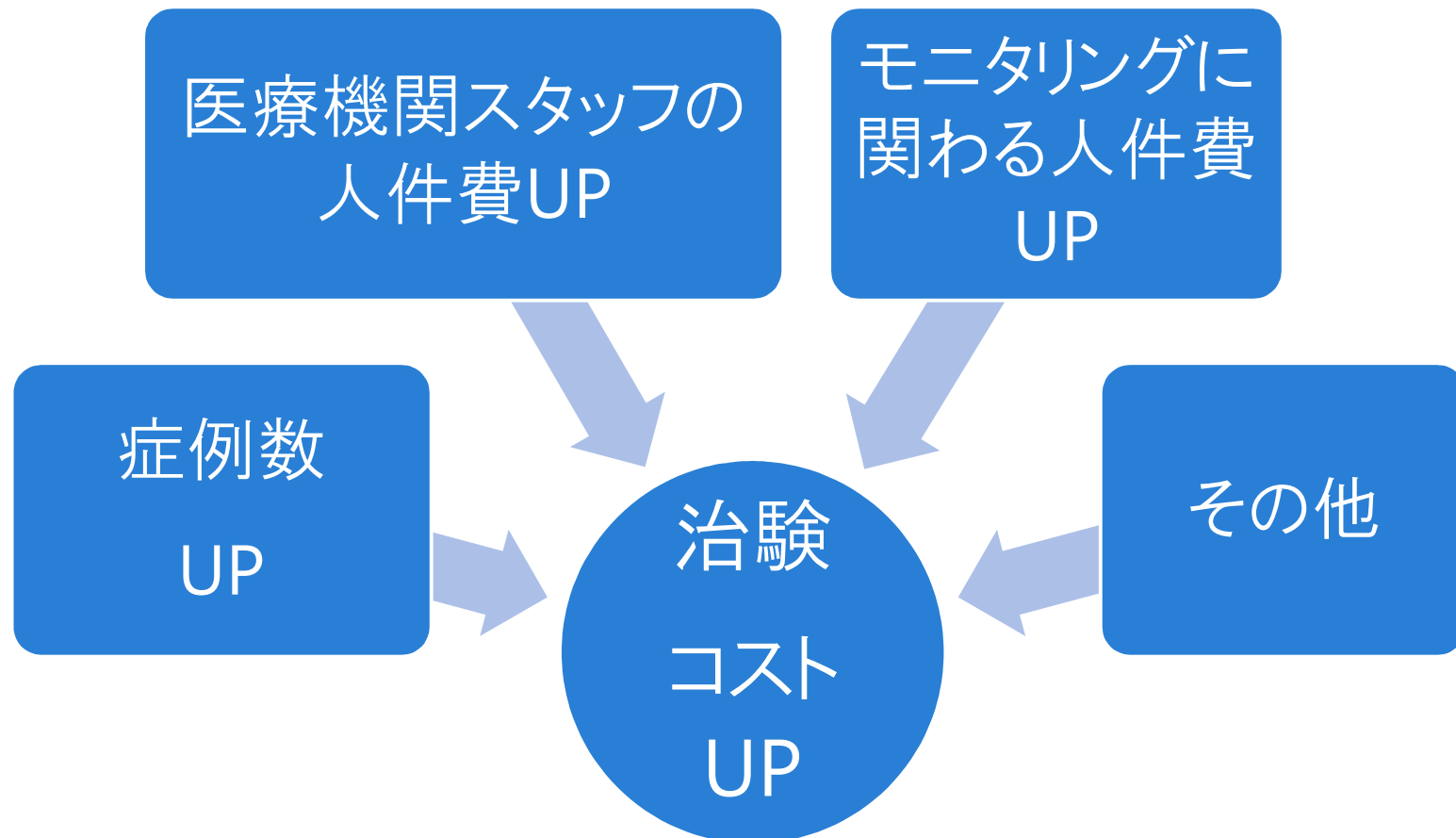
## 治験薬投与中止後の安全性情報の取り扱い

- 治験薬投与中止後も規定通りの来院
  - これまでの収集期間以降の安全性情報も報告される可能性が高い
  - それらの情報はどのように取り扱うのか検討が必要

# 医薬品開発への影響⑨

26

## 治験コストの増大



# まとめ

27

- 臨床試験の計画, 実施, 解析, 解釈に関わる専門家, 治験依頼者, 規制当局との間で, 事前に Estimandに関する共通認識を持つことが重要
- 医薬品開発(試験デザインだけでなく, 治験のオペレーション)への影響は非常に大きい

臨床試験に関わるすべての担当者がEstimandを正しく・深く理解することが重要

# 参考文献

28

- Ertugliflozin FDA Review Reports
  - [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209803,209805,209806Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209803,209805,209806Orig1s000TOC.cfm)
- Ertugliflozin EMA Review Reports
  - [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004315/human\\_med\\_002241.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004315/human_med_002241.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- VERTIS MONO試験
  - Steven GT, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:721-728
- 過去の試験から中止例の特徴を検討した事例
  - Hughes S, et al. The statistician's role in the prevention of missing data. *Pharmaceutical Statistics* 2012; **11**:410-416