

Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™



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

2025年2月13日（木） 13:00-17:00、東京大学大学院情報学環・福武ホール + ZOOM によるオンライン開催

大和田章一, Ph.D (shoichi.ohwada@daiichisankyo.com)

第一三共株式会社

データインテリジェンス部 生物統計グループ グループ長

本発表における意見および見解は、第一三共株式会社の公式な立場を代表するものではなく、個人の見解に基づいています。

The opinions and views expressed in this presentation are those of the presenter and do not represent the official position of Daiichi Sankyo.

本日の内容は、私の経験に基づく話であり、計画した方法論が必ずしも最適であったとは考えておりません。例えば、いま同じ試験を計画したら異なるアプローチを提案するかもしれません。その点をご理解いただき、ご聴講いただけますと幸いです。

本日の発表内容

1. Estimandとの出会い

欠測値の取り扱いを含めた規制当局との議論

2. ミロガバリン第3相試験の事例紹介

Estimandのフレームワークを用いた整理

3. 社内の取り組み

4. 今後の課題

ミロガバリンとは

- 第一三共(株)が創製した $\alpha 2\delta$ リガンド
- 日米欧中などで開発
- 疼痛治療薬「タリージェ」として国内で以下の適応を取得
 - ✓ 2019年1月 **末梢性**神経障害性疼痛 (PNP)
 - ✓ 2022年3月 **中枢性**神経障害性疼痛 (CNeP) → **神経障害性疼痛 (NP)**

ミロガバリンの開発 (当日映写のみ)

FDA EOP2 Meeting & SPA (2013-1014) (当日映写のみ)

神経障害性疼痛の特徴と治療目標

定義：感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛（国際疼痛学会，2011）

特徴

- 焼けるような、刺すような、しびれるといった異常な感覚を伴うことが多い
 - 自発痛と誘発痛がある
- **慢性的**で**持続的**なことが多い
- 神経の損傷が治癒しても**痛みが続く**ことがある
- **原因が多様**である
- **治療が難しい**
- **心理的要因**及び**環境的要因**の影響を受ける

治療目標

- 神経障害性疼痛に対して使用されている薬物は、**病態の完全治癒を可能にするものではない**¹
 - 慢性疼痛患者の痛みをゼロにすることは困難²
 - 痛みの軽減は慢性疼痛治療の最終目標の一つではあるが第一目標ではない²
- 痛みの軽減とともに、**ADLやQOLの改善を目標とすることも重要**である¹
 - 医療者は患者の痛みの管理を行いながら、患者のQOLやADLを向上させることを治療の目標とすべき²

¹ 神経障害性疼痛薬物治療法ガイドライン．東京，真興交易医書出版部 2016:45

² 慢性疼痛診療ガイドライン．東京，真興交易医書出版部 2021:25-26

ADL: Activities of Daily Living (日常生活動作), QOL: Quality of Life (生活の質)

臨床試験を計画する上の課題

• 慢性的な痛み

- ✓ 長期の有効性を予測できる期間での評価が求められる
- ✓ 治験薬以外の鎮痛薬や鎮痛療法の使用 (レスキュー薬, 併用禁止・併用制限薬・療法)
⇒ 使用時の取り扱いは？

• 投与中止割合が高い

- ✓ 有害事象, 効果不十分による中止 (治癒による中止はない)
⇒ 投与中止被験者の取り扱いは？

• 投与中止後の他剤への切り替え

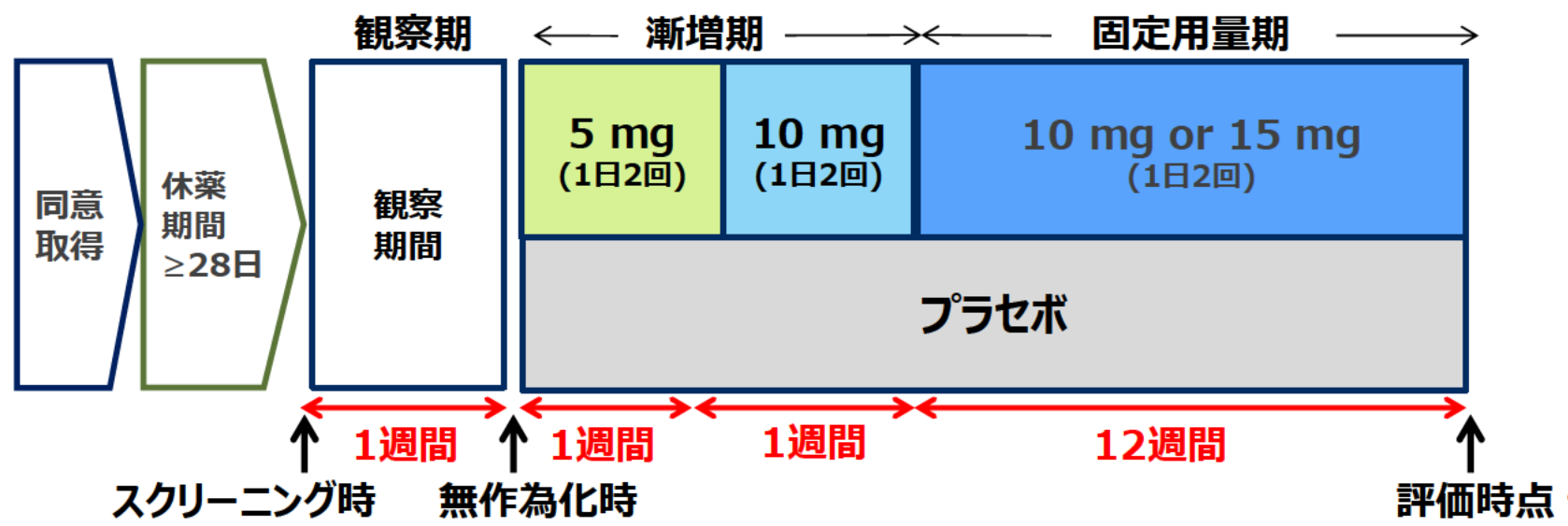
- ✓ 慢性疾患のため切り替えが多い ⇒ 投与中止後データの取り扱いは？

• プラセボ効果が大きい

- ✓ 臨床試験ごとのバラツキも大きい ⇒ 検証試験として何を示すべき？

日亜CNeP第3相臨床試験デザイン

中枢性神経障害性疼痛 (CNeP) を有する患者を対象としたミロガバリン第3相比較試験



主要評価項目

投与14週時点における1週間平均疼痛スコア (Average Daily Pain Score, ADPS) のベースラインからの変化量

副次評価項目

- ADPSのレスポンス割合
- ...
- 睡眠障害スコア
- ...
- EQ-5D-5LP

被験者をプラセボ群, ミロガバリン群に1:1で無作為に割付け, 二重盲検下で14週間経口投与する.
投与中止後の疼痛スコアは評価しない. レスキュー薬としてアセトアミノフェンの使用を許容する.

<参考> **疼痛スコア** --- 毎日起床時に過去24時間の痛みを0~10の11段階で評価した疼痛スコア

過去24時間で、あなたの痛みの程度を最もよく表す数字を選んでください。(一つだけ選んで○をつける)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
痛みなし										これ以上ない痛み

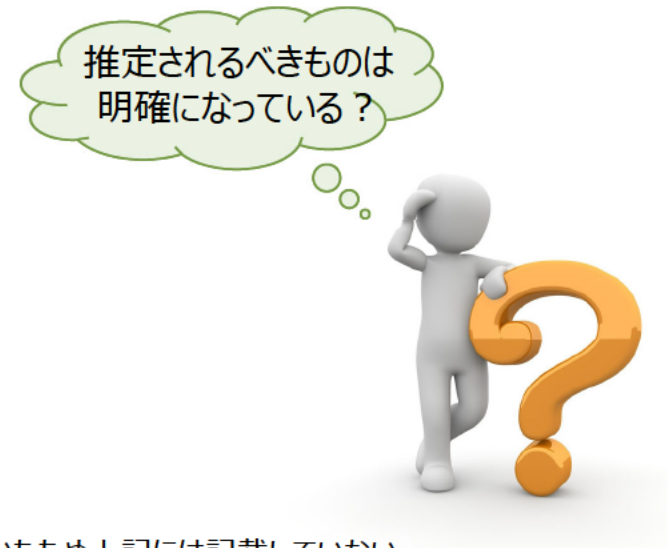
CNeP試験の主要な目的

主要な目的: 脊髄損傷後神経痛 (SCI) を有する患者にミロガバリンを投与したときの投与14週時点における1週間平均疼痛スコア (ADPS) のベースラインからの変化量をプラセボと比較すること

(プロトコール Ver.1.0 の翻訳)

Estimandの構成要素 ^{注1}

- 対象集団 **SCI患者**
- 主要評価項目 **投与14週時点のADPS変化量**
- 中間事象の考慮 **?**
- 集団レベルでの変数の要約 **プラセボとの比較?**



注1: ICH-E9補遺Step5では 治療 (treatment) が構成要素に追加されているが, CNeP試験計画時はStep2に基づいたため上記には記載していない。

CNeP試験で設定したEstimandと中間事象

Estimand: SCI患者を対象とし、投与中止後は治験薬の投与なしに治験を継続した場合の疼痛状態となることを想定したもとの、ミロガバリンとプラセボの投与14週時点における1週間平均疼痛スコア (ADPS) のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差。
(プロトコール Ver.1.0 の翻訳)

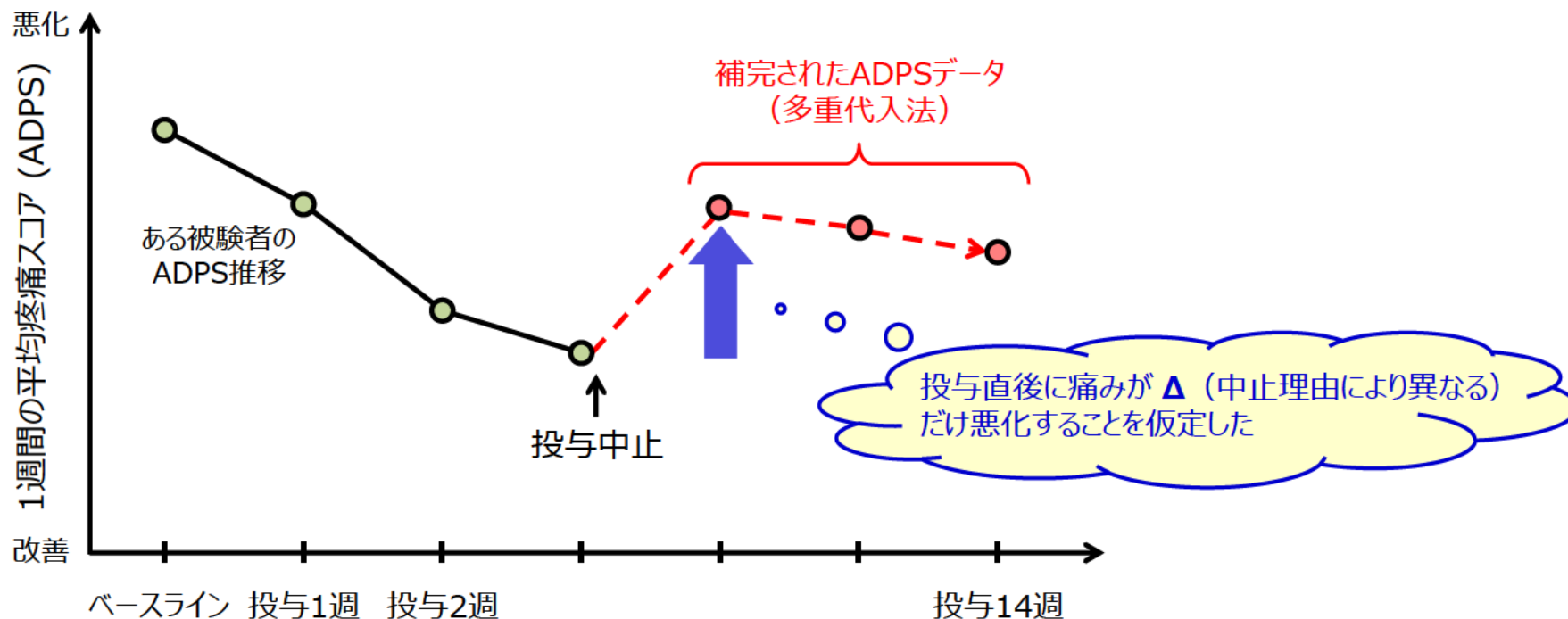
- **中間事象:** 慢性疼痛での投与中止は、治療効果の評価や解釈に影響を与える (治療失敗) と考え、投与中止を中間事象とした。なお、事前の投与中止割合は10~20% と予想した。
- **中間事象後の疼痛推移:** 検証試験の位置付けとして、計画されたプロトコルの状況下でミロガバリンの純粋な効果 (efficacy) をプラセボと比較することを目的とした。治験薬投与が継続できないことを除いては、当該試験のプロトコルを遵守した上で14週間継続することを想定した。



投与中止後の想定される推移と欠測値の補完

Nonfuture dependence model using pattern mixture approach under missing not at random mechanism

投与中止被験者では, 中止直後にADPSが Δ の分だけ悪化し, その後はプラセボ群で投与を継続している被験者の平均的なADPS推移と同様の傾向で推移するように中止後の欠測値を補完する.



Estimandの構成要素

構成要素 注1	概要
対象集団	プロトコルで規定した選択除外基準を満たすSCI患者
有効性の主要評価項目	投与14週時点におけるADPSのベースラインからの変化量
中間事象と考慮方法	<p>投与中止を中間事象とする</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与中止後は治験薬の投与なしに治験を継続した場合の疼痛状態となることを想定する 投与中止後の欠測値は、投与中止理由ごとに異なる Δ を設定し、投与中止直後に疼痛が悪化するよう補完する
集団レベルでの変数の要約（主解析の方法）	<p>投与群及びベースラインADPSを共変量とした共分散分析を実施し、ミロガバリン群とプラセボ群を比較する</p> <ul style="list-style-type: none"> 欠測値補完後のデータを用いて群間差を推定する

注1: ICH-E9補遺Step5では 治療 (treatment) が構成要素に追加されているが、CNeP試験計画時はStep2に基づいたため上記には記載していない。

計画時に検討したその他の中間事象

レスキュー薬, 鎮痛に関する併用禁止薬等の使用

- 過去のミロガバリン第3相試験結果から, ミロガバリン群とプラセボ群で使用頻度に大きな違いはなく, **薬効の群間差に対する併用薬の影響は限定的**であると考え, 中間事象に設定しなかった.

少なくとも1回使用した被験者の割合 (PHN P3試験)

プラセボ群	10-mg 1日2回	15-mg 1日2回
78.9%	81.7%	76.1%

14週時点におけるADPS変化量のプラセボ群との比較 (PHN P3試験)

部分集団	10-mg 1日2回	15-mg 1日2回
少なくとも1回使用	-0.50 (-0.87, -0.13)	-0.82 (-1.20, -0.44)
全く使用なし	-0.38 (-1.15, 0.40)	-0.59 (-1.29, 0.11)

表中の値: プラセボ群との差とその95%信頼区間

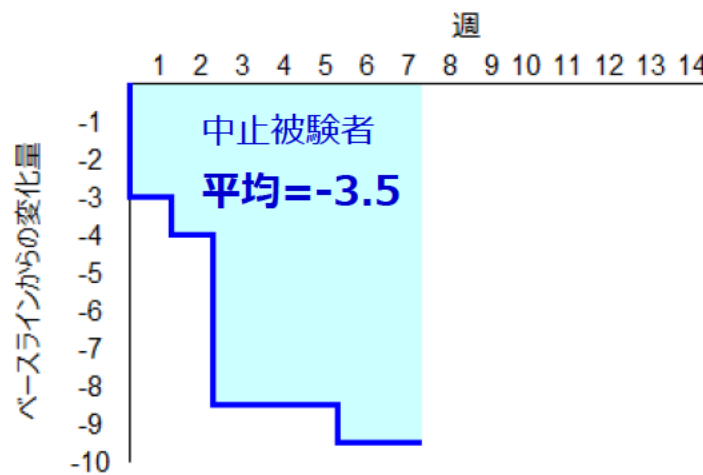
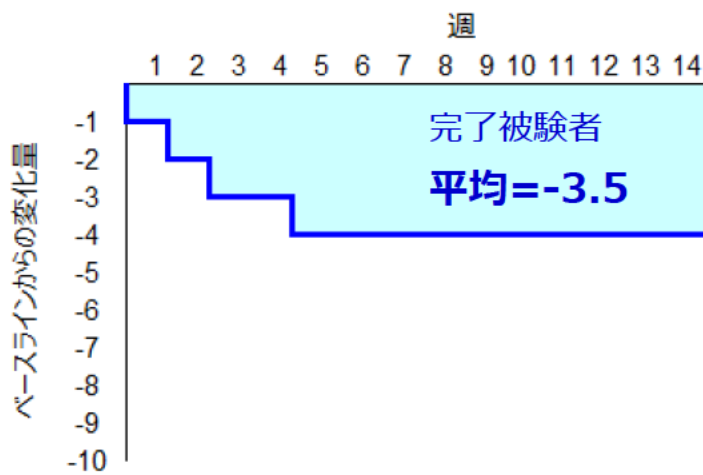
- 複数の中間事象を設定し複雑化することを避けた

参考: レスキュー薬の影響を小さくするためにWorst Painでの評価も検討 ⇒ [Backup Slide](#)

計画時に検討したその他のEstimand

投与開始から投与14週時点までの平均的な疼痛改善効果

- プレガバリンの国際共同試験 (A0081107) と同じ評価項目
 - 投与中止時までの時間で調整した平均変化量 (DAAC: Duration-Adjusted Average Change) と呼ばれていた
- 有害事象などで短期間で投与中止に至った場合に治療効果が過大評価される可能性があるため、慢性疼痛に対する薬剤の評価としては適切ではないと判断した



計画時に検討したその他のEstimand（続き）

投与中止後に既承認の鎮痛薬への切り替えを許容した上で、投与14週時点の治療効果を推定 治療方針ストラテジー

- 現実に近い状況でのミロガバリンの効果 (effectiveness) を評価
- 計画されたプロトコル下でミロガバリンの純粋な効果 (efficacy) を評価することを当該試験の目的としたことから採用しなかった
 - ✓ プラセボ効果が大きい領域なので、薬効があることをしっかりと検証したかった
 - ✓ 中止後のデータ取得の実施可能性も論点に・・・

レスポナー解析 複合変数ストラテジー

- レスポナー（ADPS変化率が50%以上）の割合
 - ✓ 投与中止はノンレスポナー扱い
 - ✓ 臨床的には解釈しやすい
- サンプルサイズが大きくなるため不採用（副次評価項目として設定）



試験デザイン上の工夫

中間事象 (投与中止) の発生を減らすこと

- 2段階の漸増期を設けることで中枢系の有害事象による投与中止を抑制 (P2結果からModeling & Simulationで予測)

DPNP P2 (7週, 1段階漸増) --- 中止割合=17.4%

DPNP P3 (14週, 2段階漸増) --- 中止割合=12.6%

中止理由「同意撤回」の詳細情報を収集

- 中止理由によって異なる Δ を設定したため、「同意撤回」理由の詳細を収集し、解析時に利用した

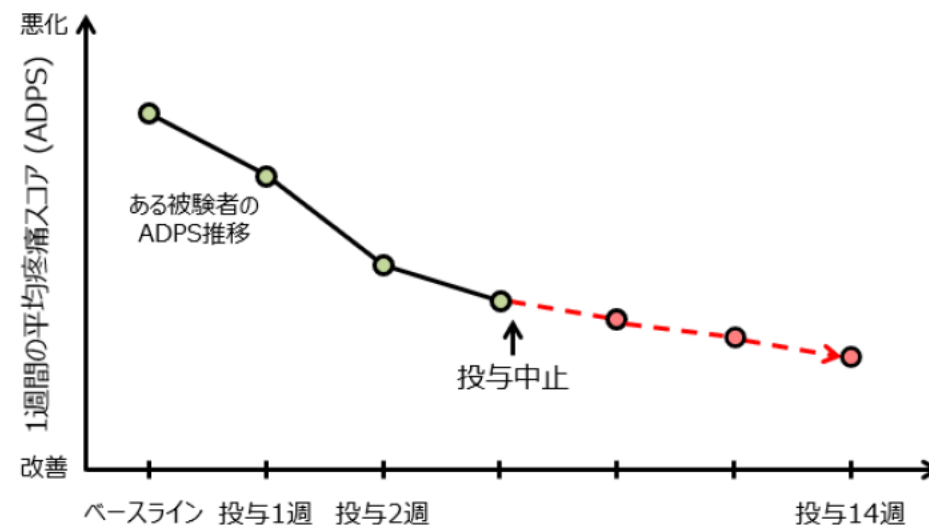
Case Report Form (CRF)

Reason for Withdrawal by Subject	Adverse event <input type="checkbox"/>
	Lack of Efficacy <input type="checkbox"/>
	Other <input type="checkbox"/>

COVID-19による投与中止の取り扱い

COVID-19パンデミックの影響で投与中止した被験者に対して、**14週時点まで投与継続できた場合を仮定** 仮想ストラテジー

- 投与中止直後の**悪化を0**とする ($\Delta=0$)
- COVID-19パンデミックが収束した状況下での治療効果に興味
 - ✓ パンデミックの影響による投与中止は今だけの現象で、将来はそのような投与中止は発生しないと考えた
- 試験開始後に解析計画書を改訂し対応したことから、感度分析と位置付けた



Subject Disposition

	プラセボ群 N=150	ミロガバリン群 N=150	全体 N=300
完了被験者数	136 (90.7)	133 (88.7)	269 (89.7)
中止被験者数	14 (9.3)	17 (11.3)	31 (10.3)
中止理由の内訳			
有害事象	4 (2.7)	6 (4.0)	10 (3.3)
死亡	0	1 (0.7)	1 (0.3)
効果不十分	1 (0.7)	0	1 (0.3)
追跡不能	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.7)	0	1 (0.3)
妊娠	0	0	0
治験依頼者による試験の中止	0	0	0
同意撤回	8 (5.3)	10 (6.7)	18 (6.0)
有害事象	4 (2.7)	8 (5.3)	12 (4.0)
効果不十分	1 (0.7)	0	1 (0.3)
その他	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
その他	0	0	0

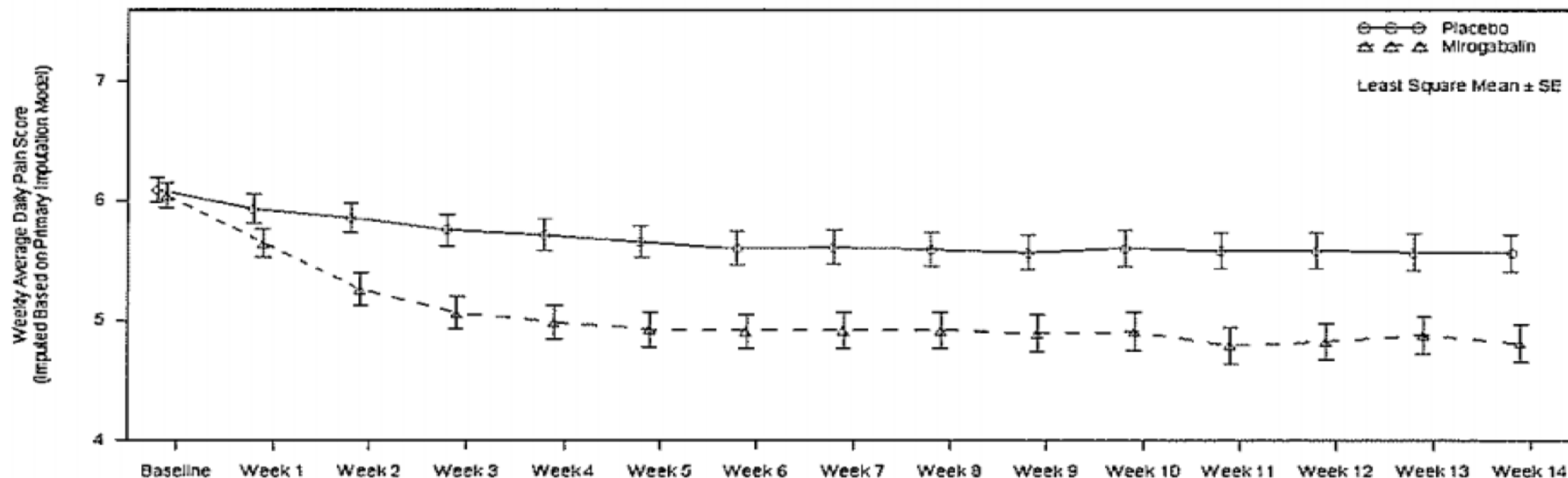
表中の値は被験者数 (%), CTD 表2.7.3.3.1-1

主要評価項目 (ADPS) の結果

Modified ITT解析対象集団

投与14週時点のプラセボとの差: -0.71 , 95%信頼区間 $(-1.08, -0.34)$, $P=0.0001$

疼痛スコア



CTD 図2.7.3.3.2-1

ADPSの欠測値は、missing not at randomメカニズムの仮定の下、欠測パターンごとに異なるシフトパラメータを付与するpattern mixture modelを適用した多重代入法に基づき補完した。シフトパラメータは、各中止理由（有害事象、効果不十分、その他）で $(1.0, 1.0, 0.5)$ と設定した。

感度分析 及び 補足的解析の結果

Modified ITT解析対象集団

投与14週時点におけるADPS変化量 (最小二乗平均値)			
	プラセボ群	ミロガバリン群	差, 95%信頼区間
主解析	-0.52	-1.23	-0.71 (-1.08, -0.34)
感度分析			
悪化Δを主解析の0に設定	-0.53	-1.24	-0.71 (-1.07, -0.34)
悪化Δを主解析の3倍に設定	-0.50	-1.21	-0.71 (-1.08, -0.34)
悪化Δを主解析の5倍に設定	-0.48	-1.19	-0.71 (-1.08, -0.34)
補足的解析			
プラセボ多重代入法			公表された情報が存在しないため開示できませんが、BOCFを除いて 主解析結果と類似した結果 が得られた (BOCFでは治療間差が小さかった)
MMRM			
LOCF補完			
BOCF補完			

投与14週時点におけるレスポンス割合(%)			
	プラセボ群	ミロガバリン群	オッズ比, 95%信頼区間
30%以上減少	18.8	30.7	1.91 (1.11, 3.27)
50%以上減少	6.0	14.0	2.52 (1.11, 5.71)

CTD表2.7.3.7.1-1, 表2.7.3.7.1-2, 表2.7.3.7.1-3, 表2.7.3.7.1-4, 表2.7.3.3.2-1

Estimandを導入して感じて感じたこと

▶ 推定されるべきものを体系だてて整理するためのツール (フレームワーク)

- 推定対象や中間事象の取り扱いを考える良いきっかけ 今までしっかりと考えてこなかったこと実感
- 試験目的と整合した解析方法の選択 あるべき姿
- 関係者全員の共通理解 → 迅速な合意形成, 試験の質の向上

▶ コミュニケーションの促進と論点の明確化

- 組織横断的な議論の増加 縦割りや受身ではダメ

▶ 推定したいものが必ずしも推定できるとは限らない

- データ収集や試験運用, 解析上の限界も考慮
議論を繰り返しながら試験で確認する(できる) clinical questionや試験目的が決まる場合もある. ギャップを理解した上で推定することも重要かも

▶ 非統計家への啓蒙とトレーニングの重要性



Estimandに関する社内の取り組み

日米欧中の生物統計家によるワーキンググループが主導

▶ ガイドライン作成

- ✓ Implementation of ICH E9(R1) Estimand Framework in PFS and OS

▶ プロトコルテンプレート作成

- ✓ ICH-M11 (Step2) を参考に estimand の記載を導入 (オンコロジー)

▶ 統計セミナー 及び トレーニング

- ✓ 生物統計家向け: 中間事象の候補とその取扱い, 解析手法, 感度分析など (オンコロジー)
- ✓ 非生物統計家向け: ICH E9(R1)解説, オンコロジーでの事例紹介

▶ 今後の取り組み

- ✓ 早期臨床試験におけるestimand
- ✓ PRO estimand

PRO: Patient Reported Outcome

Estimandを構成するために関係者とどう対話していくか？

Thinking processの①～③あたりの話 --- しばらくは生物統計家がリードすると良い!?

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, 質問の意味がよく分からん)

推定すべきものは中間事象に影響受けるため, 中間事象となり得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かアイデアありますか？

臨床: ... (質問されていることは分かるけど, いまいちイメージできないなあ)

例えば, 投与中止は中間事象になるかもしれませんが. 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)

臨床: 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)

生物統計家としてやるべきこと

• 明確化のための適切な質問

- ✓ 具体例を挙げると良いが,
- ✓ 誘導にならないように注意が必要
- ✓ 現実的な例を多く提供できるよう, 生物統計家も当該疾患知識の理解が重要
例: 疾患の特徴, 治療目標, 標準治療, patient journey, 予後因子, 臨床的に意味のある差, 臨床試験と実臨床の違い

• E9(R1)の分かりやすい解説

- ✓ 良いフレームワークを提供していると思うが,
- ✓ 専門用語が多く, 理解のハードルを上げているかも
- ✓ 用語のガイドラインに即した解説だけではなく本質やイメージを伝えるとよい!?
- ✓ Estimandの構成が目的ではなく, 意思決定に適切な治療効果の推定は何?と意識づけるのも大事

Thank you for your attention



[疑問符 どうして 質問 - Pixabayの無料画像](#)