

# Estimandの視点で見た いくつかの審査事例に基づく考察

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第五部 審査専門員(生物統計担当)  
加藤 凌輔

■本発表は個人の経験に基づく個人的な見解であり、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の公式見解ではありません。

# 本発表の構成

## ■抗悪性腫瘍剤分野でのestimand

- II相試験のestimand
  - ・ ジーラスタ皮下注の事例
- III相試験のestimand
  - ・ 生存時間解析におけるestimand
  - ・ PFSの評価で論点となった事例紹介
    - ・ ターゼナカプセルの事例
    - ・ Venetoclaxの事例

## ■今後の展望

# Estimandを構成する要素

A) 関心のある治療の状況

どのような介入における？

関心のある  
治療効果を定義

B) 臨床的疑問に対応する対象集団

どのような患者集団における？

C) 臨床的疑問に対応するために必要な、各患者について收拾する変数(又は評価項目)

どのような尺度の？

D) 関心のある臨床的疑問を反映するために、その他の中間事象をどのように考慮するかという説明

どのような条件下での治療効果を？(中間事象の取扱い)

E) 必要に応じて治療状況間の比較のための基盤となる、集団レベルでの変数の要約

どのように要約するか？

# 本発表では

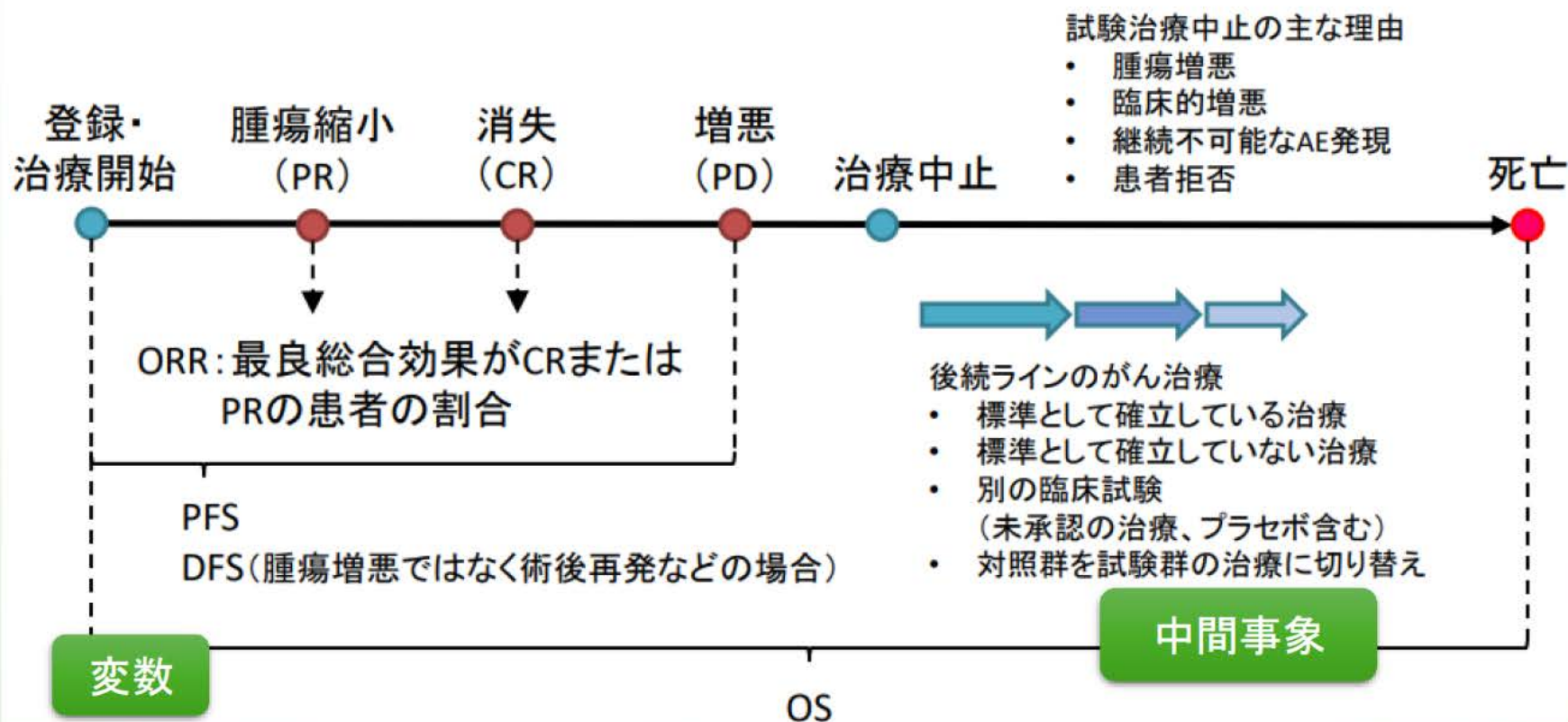
## ■抗悪性腫瘍剤分野でのII相試験及びIII相試験のestimandの検討方針の一例を、審査事例を通して紹介する

過去の審査品目であるため、各試験計画にestimandの表現はなかった。しかし、臨床的疑問に対応した試験計画を立案することの重要性、試験実施中の治療介入や中止・欠測データ等の取扱いの重要性については従来より認識されており、estimandの根本的な要素については従来の論点とほとんど変わりはない。

これら試験計画からestimandを読み解くとともに、審査における議論も紹介する。

# 抗悪性腫瘍剤分野でのestimand

# 抗悪性腫瘍剤分野におけるestimandの検討



第6回データサイエンスラウンドテーブル会議 事前資料より

## Ⅱ 相試験のestimand



# ジーラスタ皮下注

(ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え))

## ■遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤

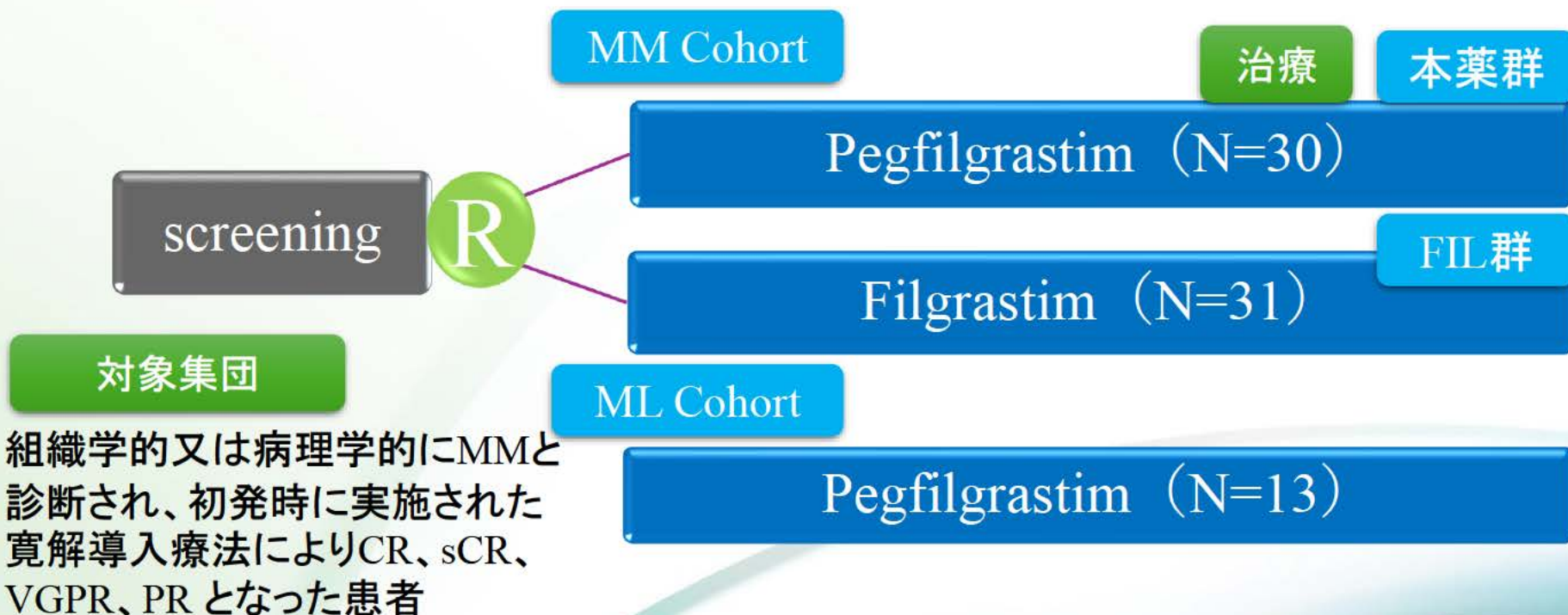
- 非PEG修飾のフィルグラスチム(遺伝子組換え)と比較して持続的な体内動態を示すため、投与頻度の低減が期待されている

## ■承認効能:「~~同種末梢血幹細胞移植のための~~造血幹細胞の末梢血中への動員」

- 既承認効能であった取消線部を削除するための一変
- 自家末梢血幹細胞移植(auto-PBSCT)
  - 多発性骨髄腫(MM)や悪性リンパ腫(ML)等の悪性腫瘍の治療法のひとつとして位置付けられる

# 国内第II相試験 (125-102試験)

## ■実薬対照無作為化非盲検比較試験



# 有効性の主要評価項目

変数

## ■MM 患者で全アフエーシス期間に採取されるCD34陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上達成の成否

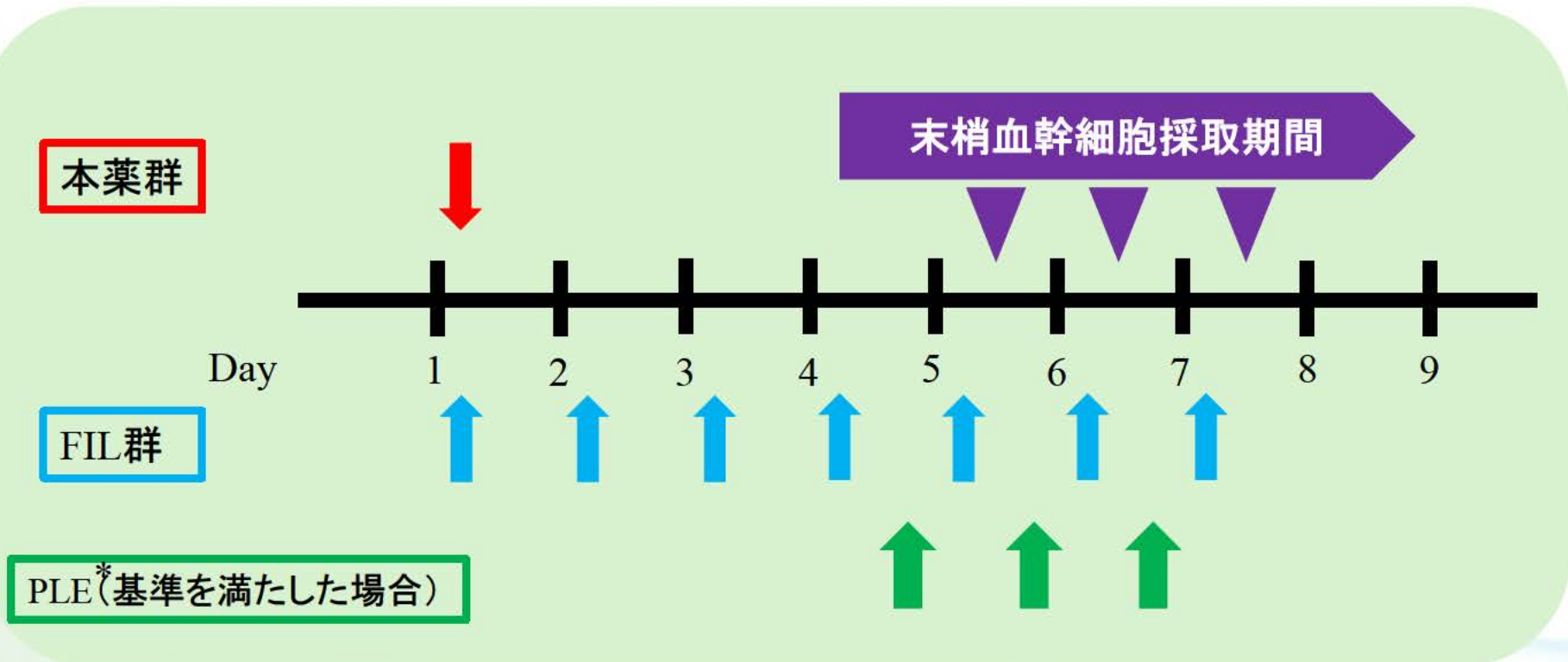
- 造血幹細胞に発現している表面抗原であるCD34 は、造血幹細胞の指標として定着しており、移植を目的とする造血幹細胞採取の際のマーカーとして用いられている
- CD34 陽性細胞数の基準は、ガイドラインで自家造血幹細胞移植のための採取目標とされている $2 \times 10^6/\text{kg}$  以上とした

## ■有効性の主要な解析対象集団はFAS\*

\* 登録適格被験者のうち、以下に該当する被験者を除いた集団

- ・ 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- ・ 治験薬投与後一度もアフエーシスで採取したCD34陽性細胞数を検査していない被験者

# 102試験のスケジュール



\*CD34 陽性細胞の末梢血中への動員が不十分であると考えられる場合には、ガイドラインの推奨に従い、Day 4 に末梢血中CD34 陽性細胞数が $20/\mu\text{L}$  以下であった場合PLR001 を併用できることとされていた。

# 主要評価項目の解析方法

## 集団レベルの変数の要約

投与群ごとの達成被験者の割合の差とその80%信頼区間を示す

達成割合の差は、「本薬群の達成割合-FIL群の達成割合」として算出することとし、達成割合の差の信頼区間の算出には正規近似した信頼区間(Wald信頼区間)を利用した

達成割合の差の非劣性マージンを20%と設定し、達成割合の差の80%信頼区間の下限が非劣性マージン以上となった場合、本薬群のFIL群に対する**非劣性が検証**できたと判断した

# データの取扱い

- 欠測データにおける、統計学的補完は実施しない
  - Day 5のアフェレーシスを施行しなかった場合は、Day 6及びDay 7の両日、又はDay 6のみに追加で施行
- PLEの併用投与に伴うデータの取扱いに特段の規定はなし

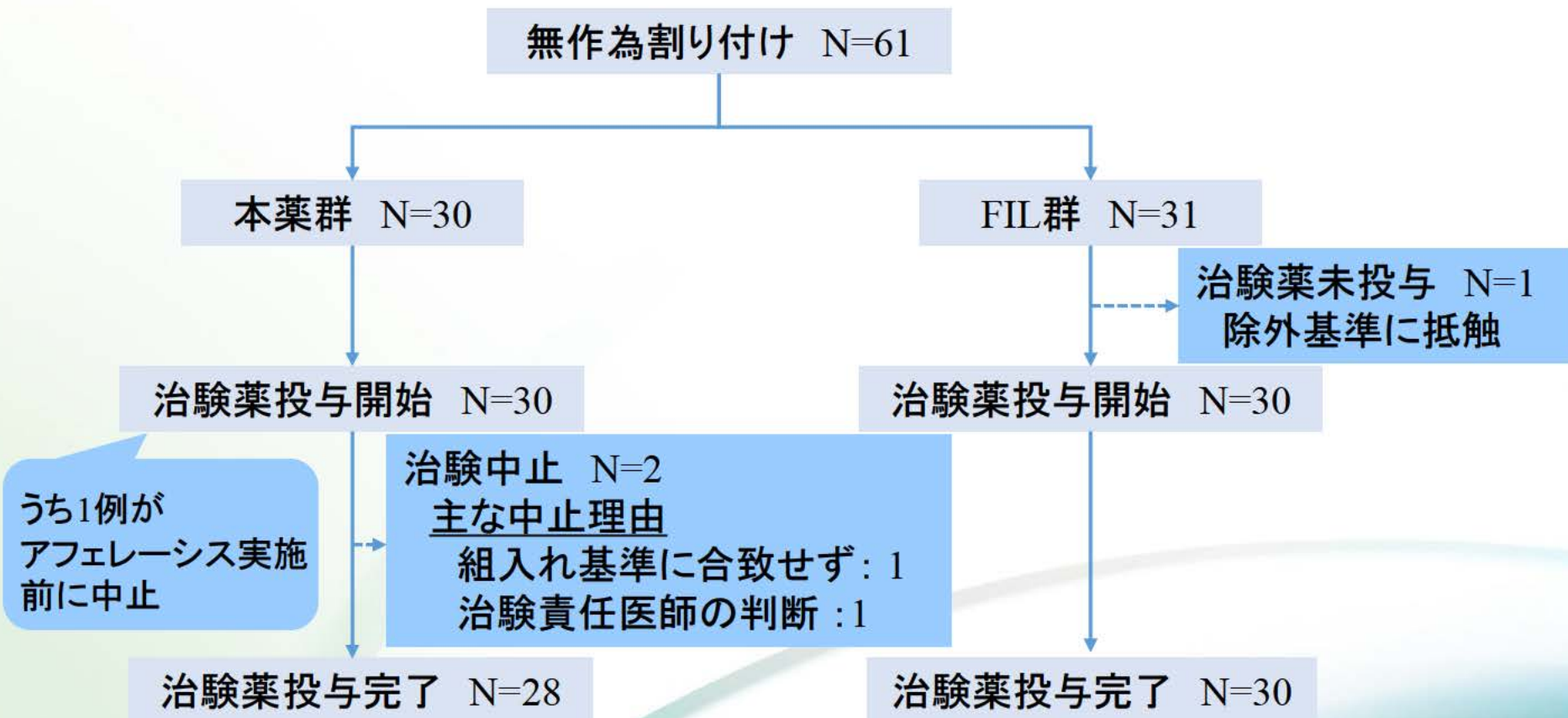
基本的に欠測は生じない？

その上で、欠測を生じさせない取り組み

PLEの併用投与を含めた本薬の治療効果を評価

中間事象の取扱い

# 審査内容 被験者の内訳



# 審査内容

## 有効性の主要な結果

- MM コホートにおいて全末梢血幹細胞採取期間に採取されたCD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6$  /kg 以上を達成した割合は、本薬群100% (29/29 例) 及びFIL 群96.7% (29/30 例) であり、FIL 群と本薬群の差の80%CI の下限値(-0.9%)は、事前に設定された非劣性マージン(-20%)を上回った

表2 全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が  $2 \times 10^6$  /kg 以上を達成した患者の割合 (MM コホート、有効性解析対象)

	本薬群	FIL 群
例数	29	30
達成例	29	29
達成割合 [95%CI] *1 (%)	100 [88.1, 100.0]	96.7 [82.8, 99.9]
群間差 [80%CI] *2	3.3 [-0.9, 7.5]	

\*1 : Clopper-Pearson 法、\*2 : Wald 信頼区間

ジーラスタ皮下注 審査報告書より



# 審査内容

## 本薬とPLEの併用について

102 試験では、第 4～6 日目に末梢血中への幹細胞動員が不十分と判断された場合<sup>7)</sup>、末梢血幹細胞採取実施 9～12 時間前に PLE 0.24 mg/kg を単回皮下投与することが可能とされた。

PLE の投与状況について、102 試験の MM コホートにおいて、本薬群では 15/29 例に PLE が投与され、いずれも PLE の投与回数は 1 回であった。 PLE の投与時期は、第 4 日目 9 例、第 5 日目 6 例であった。FIL 群では、19/30 例に PLE が投与され、うち、1 例は PLE が 2 回投与された。 PLE の投与時期は、第 4 日目 15 件、第 5 日目 5 件であった。また、ML コホートでは、11/12 例で PLE が投与され、このうち 1 例は PLE が 2 回投与された。PLE の投与時期は、第 4 日目 6 件、第 5 日目 4 件、第 6 日目 2 件であった。

表 7 102 試験における PLE 投与の有無別の有効性の概要 (有効性解析対象)

全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6$ /kg 以上を達成した患者	例数 (%)					
	MM コホート		FIL 群		ML コホート	
	本薬群	併用なし	併用あり	併用なし	本薬群	併用なし
	15 例	14 例	19 例	11 例	11 例	1 例
達成 (例数)	15	14	18	11	11	1
達成割合	100	100	94.7	100	100	100
[95%CI] (%)	[78.2, 100]	[76.8, 100]	[74.0, 99.9]	[71.5, 100]	[71.5, 100]	[2.5, 100]

表 8 102 試験における PLE 投与の有無別の安全性の概要

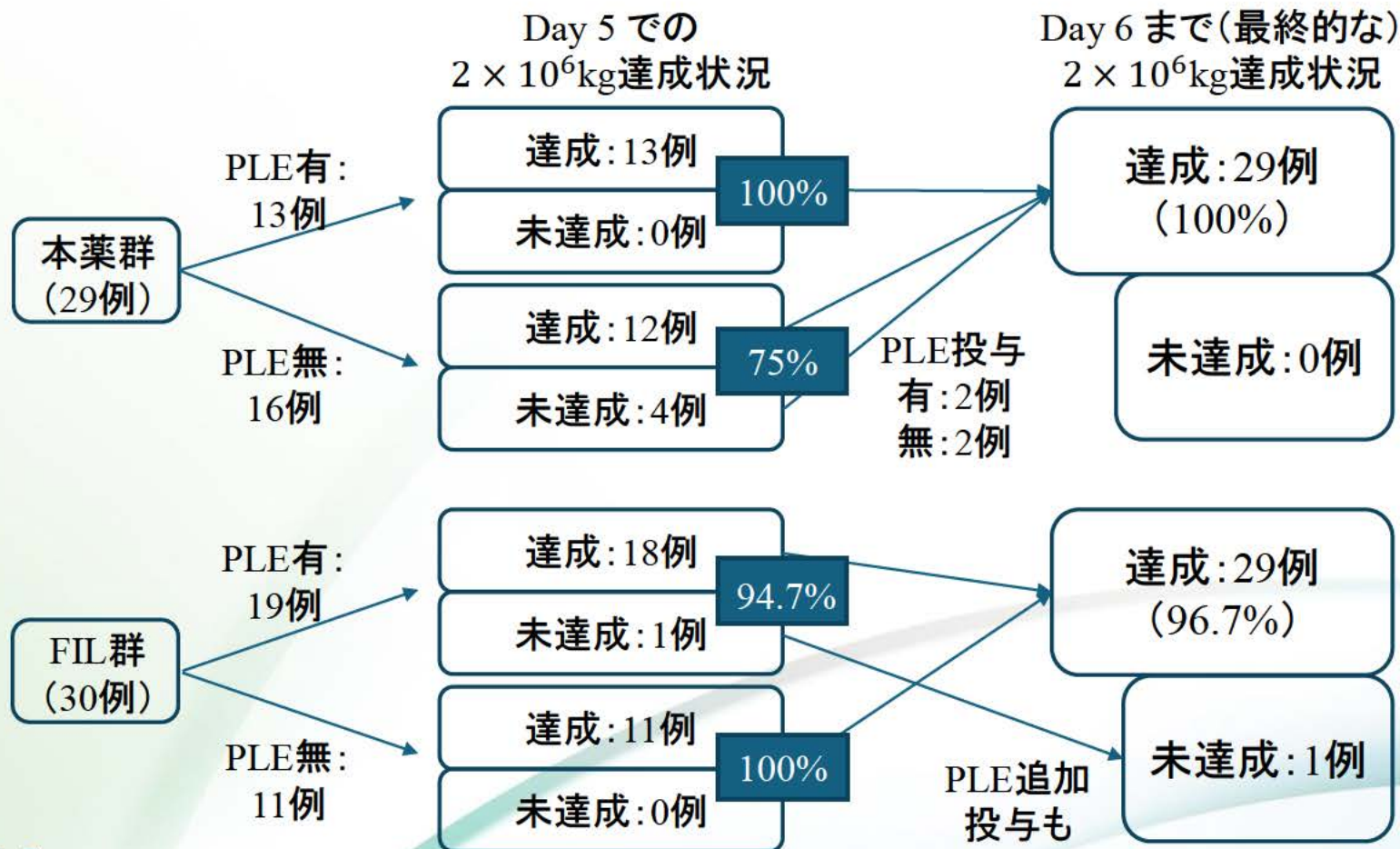
	例数 (%)					
	MM コホート		FIL 群		ML コホート	
	本薬群	併用なし	併用あり	併用なし	本薬群	併用なし
	15 例	15 例	19 例	11 例	11 例	1 例
全有害事象*	8 (53.3)	13 (86.7)	9 (47.4)	9 (81.8)	8 (72.7)	1 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (6.7)	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	1 (9.1)	0	0

\* : 併用ありについては、PLE の初回投与日以降に発現した有害事象が集計され、併用なしについては、治験薬の初回投与日以降に発現した有害事象が集計された。

ジーラスタ皮下注 審査報告書より

# 審査内容

## 本薬とPLEの併用について



# 審査内容 委員からの指摘事項

- 102 試験は FIL との比較試験であることから、本薬の有効性は対照群である FIL との比較に基づき評価すべきである。また、102 試験において、第 5 日目の末梢血幹細胞採取で CD34 陽性細胞数  $2 \times 10^6 / \text{kg}$  以上を達成しなかったものの、PLE 投与により全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が  $2 \times 10^6 / \text{kg}$  以上を達成した患者が認められていることから、PLE の投与が有効性の評価に影響を及ぼす可能性があり、PLE の投与を中間事象とした評価を行うべきであると考える。

## 中間事象

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のとおり検討した。

102 試験は、全採取期間を通して目標 CD34 陽性細胞数が採取されるよう、一定の基準に基づき PLE が投与されている医療現場の実態に合わせて計画された試験であることを踏まえると、本薬の有効性については、第 5 日目時点ではなく、全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数  $2 \times 10^6 / \text{kg}$  以上の達成割合、PLE の投与状況等を踏まえて総合的に評価する必要があると考える。

PLE の投与前後の有効性について、102 試験の MM コホートにおいて、第 5 日目の末梢血幹細胞採取時に CD34 陽性細胞数  $2 \times 10^6 / \text{kg}$  以上が達成されなかったために PLE が投与された患者は、本薬群で 2 例、FIL 群で 1 例であり、このうち、PLE 投与後に CD34 陽性細胞数  $2 \times 10^6 / \text{kg}$  以上を達成した患者は、本薬群で 2/2 例、FIL 群 0/1 例であった。なお、第 5 日目の末梢血幹細胞採取時に CD34 陽性細胞数  $2 \times 10^6 / \text{kg}$  以上が達成されなかったものの、PLE が投与されなかった患者は本薬群で 2 例、FIL 群で 0 例であり、本薬群の 2 例はその後の採取で CD34 陽性細胞数  $2 \times 10^6 / \text{kg}$  以上を達成した。

ジーラスタ皮下注 審査報告書より

- ✓ PLE投与は(潜在的に)「治療」として取り扱われることになっており、治療方針ストラテジーの考え方に該当していたと整理

# 国内第II相試験 (125-102試験) 機構考察まとめ

以上の結果に加え、102試験のMMコホートの下記の結果等も踏まえると、本薬の有効性はFILと比較して明確に劣るものではないと考えることから、auto-PBSCTのための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 主要評価項目とされた全末梢血幹細胞採取期間に採取されたCD34陽性細胞数が $2 \times 10^6$  /kg以上を達成した割合は、本薬群 100% (29/29例) 及びFIL群 96.7% (29/30例) であったこと (審査報告 (1) 7.1.1.1 参照)
- PLEが投与された患者の割合 (本薬群 : 51.7% (15/29例)、FIL群 : 63.3% (19/30例)) に明確な差異は認められなかったこと (審査報告 (1) 7.R.4.2 参照)
- 本薬群及びFIL群において、全末梢血幹細胞採取期間に採取されたCD34陽性細胞数が $2 \times 10^6$  /kg以上を達成した患者の割合は、PLEの併用の有無で明確な差異は認められなかったこと (審査報告 (1) 7.R.4.2 参照)

✓ 中間事象の取扱い等の明確な規定はなかったものの、上記のような追加検討も踏まえ、承認拒否事由に該当するとは判断しなかった

# 非劣性の評価におけるestimand

- 非劣性を評価する場合、最大の解析対象集団(FAS)を使用することは一般に保守的ではないため、その役割は十分慎重に考慮すべきとされている(ICH E9)
- 先の事例のような中間事象に治療方針ストラテジーを用いる場合には、基本的にFASと同様の問題が生じる
  - 治療群間の差を小さくする可能性がある
- 規制上の意思決定に対して適切であれば、治療間の差を検出する感度を優先する治療効果を対象として、estimandを構成することも可能

# Ⅲ相試験のestimand

# 生存時間解析におけるestimand

## ■ 以下の点が議論になりやすい

- 主要評価項目の検討 **変数**
- 中間事象の取扱い(主に下記の打切りの定義等)
  - ・ 試験治療の中止
  - ・ 後治療の開始(治療のスイッチ、クロスオーバー含む)
  - ・ 疾患評価の欠測
  - ・ 根治的手術等**中間事象の取扱い**
- 遺伝子変異等での投与対象の選択 **対象集団**

- ✓ がん種や治療ラインによっても考え方は様々
- ✓ 申請者にも考察を求めることが増えてきている

# 主要評価項目がPFSの試験にて

## ■ 非小細胞肺癌での一例

- 治療ガイドラインにて報告されていた標準治療を対照群に設定

## ■ PFSを主要評価項目に設定

### スポンサー

疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることに臨床的意義があると考えられる

### PMDA

延命を期待して施行されるものであり、主要評価項目はOSを設定すべきであった

Estimandが異なる



# 主要評価項目がPFSの試験での 主なデータの取り扱い例

中間事象の取扱い

## ■ 治療の中止 (PD又は死亡でなく、有害事象など)

➤ 最後の疾患評価時点で打ち切り

治療方針ストラテジー

## ■ 新たな抗がん剤治療が開始された状態でPD又は死亡がなし

➤ 新たな抗がん剤治療前の最後の疾患評価時点で打ち切り

仮想ストラテジー

## ■ 疾患評価の未評価が1回以上でPD又は死亡が記録された

➤ PD又は死亡が記録された時点でイベント扱い

複合ストラテジー

## ■ 評価可能なデータがなし(理由次第)

➤ 欠測データ(中間事象と区別が必要)

# ストラテジー選択の注意事項

## ■関心のある臨床的疑問に対応しているか

例：対照群→本薬群へのクロスオーバーが許容される試験である場合

- 切り替えないという仮定の下で、治療効果で評価すべき？
- 治療の実態を踏まえて、切替え後の効果も考慮すべき？  
→本薬の効果を見る臨床試験において、それは適切？

## ■中間事象後のデータの収集有無によっては、ストラテジーの妥当性の検討ができなくなる可能性がある

# ターゼナカプセル (タラゾパリブトシル酸塩)

表 33 PFS の主要解析結果 (IRF 判定、ITT、2017 年 9 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	287	144
イベント数 (%)	186 (64.8)	83 (57.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.6 [7.2, 9.3]	5.6 [4.2, 6.7]
ハザード比 [95%CI] <sup>*1</sup>	0.54 [0.41, 0.71]	
p 値 (両側) <sup>*2</sup>	<0.0001	

\*1: 手術不能又は再発乳癌に対する化学療法のレジメン数 (0、1/2/3)、HR の状況 (陽性、陰性)、中枢神経系転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05

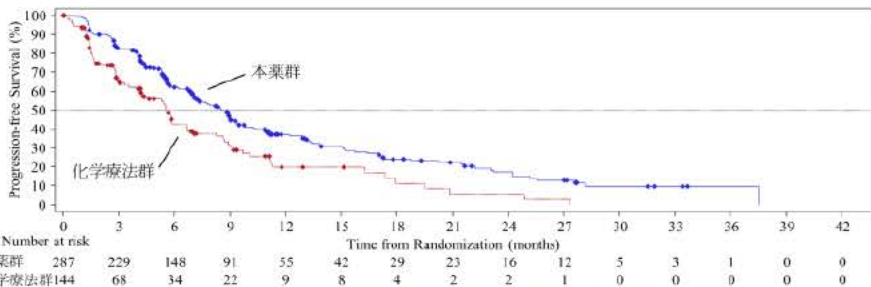


図 2 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (IRF 判定、ITT、2017 年 9 月 15 日データカットオフ)

- ・無作為化非盲検比較試験
- ・対照: 化学療法
- ・主要評価項目: PFS (独立画像中央判定機関判定)
- ・副次評価項目: OS 等
- ・OS の解析: 中間解析 (PFS 主解析時)、最終解析

## がん化学療法歴のあるBRCA 遺伝子変異陽性かつHER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

表 36 OS の最終解析結果 (ITT、2019 年 9 月 30 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	287	144
イベント数 (%)	216 (75.3)	108 (75.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.3 [16.6, 22.5]	19.5 [17.4, 22.4]
ハザード比 [95%CI] <sup>*1</sup>	0.85 [0.67, 1.07] <sup>*2</sup>	
p 値 (両側) <sup>*3</sup>	0.1693	

\*1: 手術不能又は再発乳癌に対する化学療法のレジメン数 (0、1/2/3)、HR の状況 (陽性、陰性)、中枢神経系転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 有意水準に対応した 95.01%CI は [0.67, 1.07]、\*3: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.0499

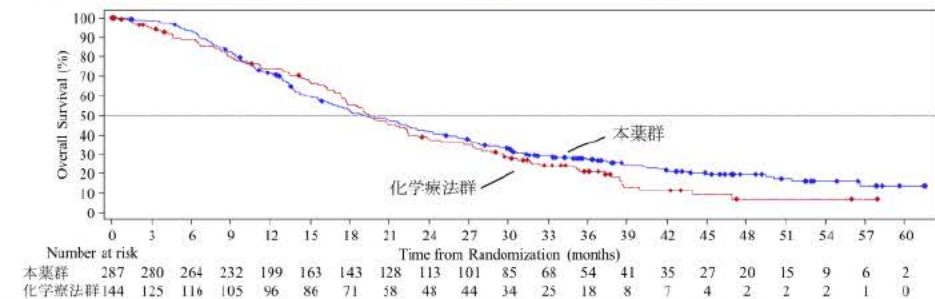


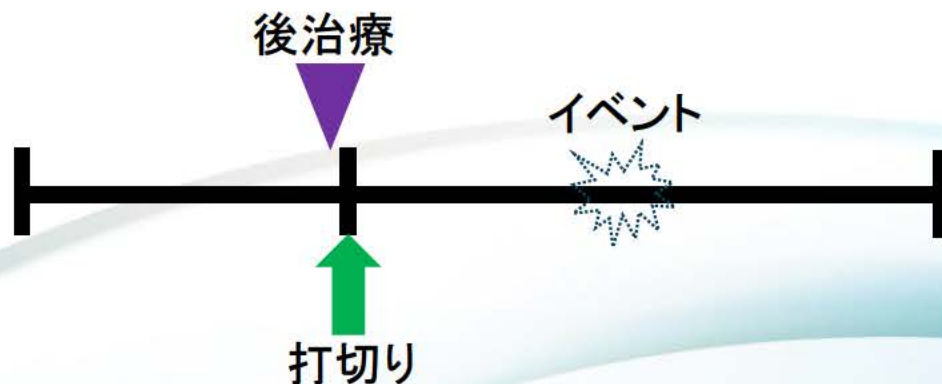
図 3 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT、2019 年 9 月 30 日データカットオフ)

# 打切りと後治療

専門協議において、専門委員からは、機構の判断を支持する意見に加えて、1名の委員より以下の意見が出された。

- EMBRACA 試験の対象患者においては、打切り及び後治療が有効性に及ぼす影響についても検討する必要がある、当該影響を踏まえて本薬の有効性について考察する必要がある。

- 化学療法群で疾患進行又は死亡が認められる前に他の抗悪性腫瘍剤の投与を開始した患者が多かった
  - ✓ 情報のある打切り



# 感度分析と補足的解析

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、打ち切り及び後治療が有効性に及ぼす影響について以下の内容を確認した上で、EMBRACA 試験に基づき *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性であり、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されていると判断した。

- EMBRACA 試験の PFS の主要解析時点（2017年9月15日データカットオフ）において、ITT 集団における PFS の打ち切りは、本薬群 35.2%、化学療法群 42.4%であり、うち、同意撤回による打ち切りは本薬群 0.3%、化学療法群 11.1%、疾患進行又は死亡が認められる前に他の抗悪性腫瘍剤の投与を開始したことによる打ち切りは、本薬群 9.8%、化学療法群 20.1%であった。
- 同意撤回による打ち切りの影響を調整した結果、プラセボ群に対する本薬群の IRF 判定による PFS のハザード比 [95%CI]<sup>64)</sup> は 0.55 [0.42, 0.72]、他の抗悪性腫瘍剤の投与開始をイベントとして扱った感度解析の結果、プラセボ群に対する本薬群の IRF 判定による PFS のハザード比 [95%CI]<sup>65)</sup> は 0.46 [0.36, 0.59] であった。
- EMBRACA 試験の OS の最終解析時点（2019年9月30日データカットオフ）において、ITT 集団における後治療を受けた患者の割合は、本薬群 81.2%、化学療法群 76.4%であり、うち、PARP 阻害剤を投与された患者の割合は、本薬群 4.5%、化学療法群 32.6%、白金系抗悪性腫瘍剤を投与された患者の割合は、本薬群 46.3%、化学療法群 41.7%であった。
- 白金系抗悪性腫瘍剤又は PARP 阻害剤による後治療が OS に及ぼす影響を検討した RPSFTM による感度解析の結果、化学療法群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI]<sup>66)</sup> は 0.76 [0.50, 1.03]、PARP 阻害剤による後治療のみが OS に及ぼす影響を検討した感度解析の結果、化学療法群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI]<sup>67)</sup> は 0.82 [0.62, 1.05] であった。

ターゼナカプセル 審査報告書より

- ✓ Estimandの考え方に則すると補足的解析

# Venetoclax

※審査事例ではない

## ■PFSの打切りのルールが推定値に影響を与えた事例を紹介する論文



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Cancer

journal homepage: [www.ejancer.com](http://www.ejancer.com)



Current perspective

Progression-free survival estimates are shaped by specific censoring rules:  
Implications for PFS as an endpoint in cancer randomized trials



Vadim Lesan<sup>a</sup>, Timothée Olivier<sup>b</sup>, Vinay Prasad<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Hematology and Oncology Department, Saarland University Hospital, Kirrberger Street 100, 66421, Homburg, Germany

<sup>b</sup> Oncology Service, Geneva University Hospital, 4 Gabrielle-Perret-Gentil Street, 1205, Geneva, Switzerland

<sup>c</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, 550 16th St, 2nd Fl, San Francisco, CA 94158, USA

# 海外第III相試験

(PCYC-1143; SYMPATICO試験)

## ■異なるPFSの打切りルールを設定

Global

- 疾患の進行又は死亡が認められない患者
- 最終追跡調査来院時に打切り

US  
FDA

- 疾患の進行や死亡が認められない患者
- 別の抗がん剤治療を受けている患者
- PFSイベント前に2回以上の来院がなかった患者
- 最終追跡調査来院時に打切り

# FDA ガイダンス

## ■“Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” (2018)

➤がん臨床試験のエンドポイントについての提案

➤PFSの打切りについて

- PFSイベントとする時点は疾患評価の欠測なしで疾患進行が観察された最も早い時点とし、打切りは最後の疾患評価時点で疾患進行がないと判定された日付とすることを推奨



# 有効性の結果

- US FDAの打切りルールでは、Globalの打切りルールと比べて更に10カ月のPFS延長が期待される

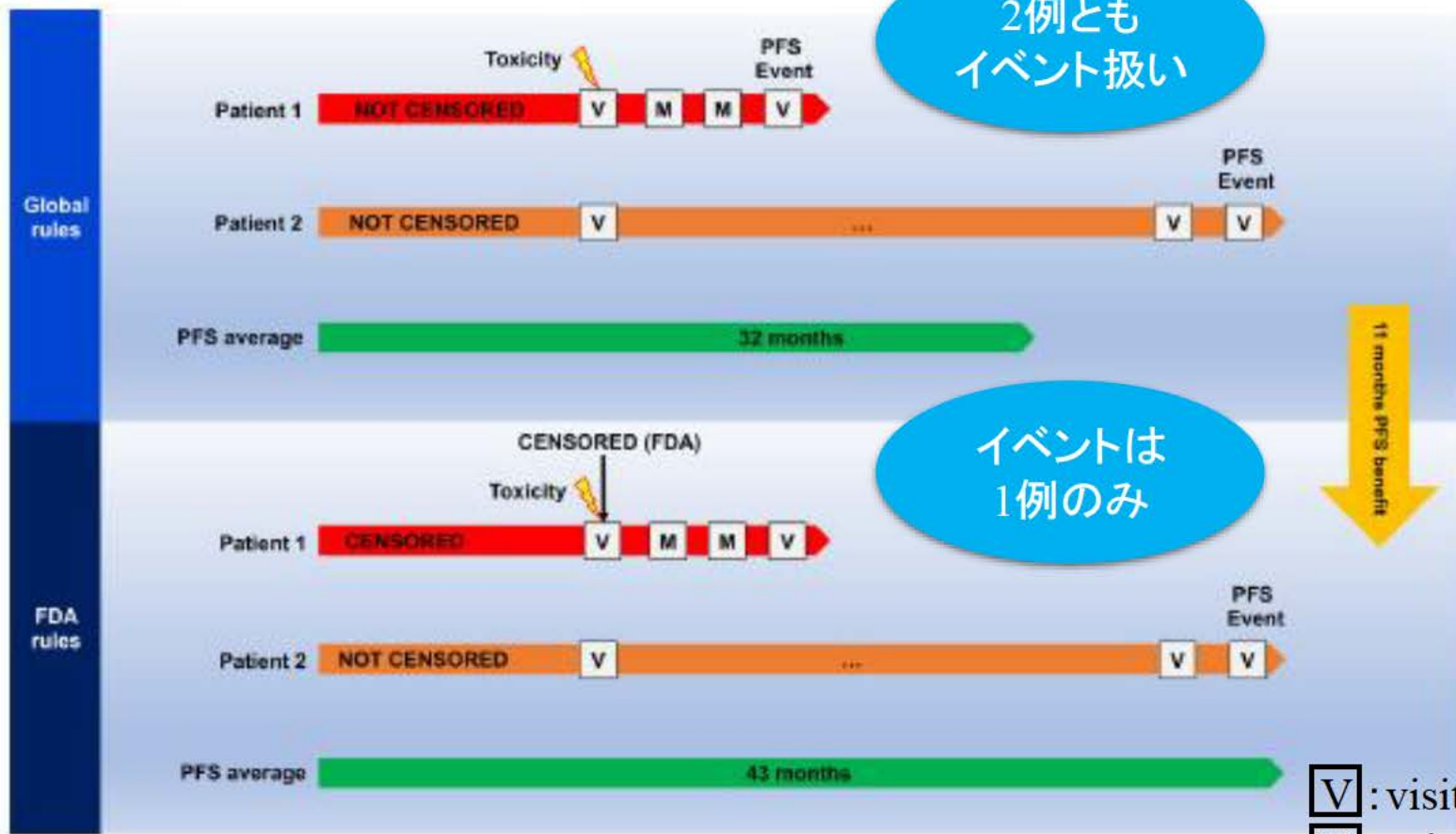
Table 1

PFS per global and US FDA rules in experimental and placebo arm.

	Venetoclax plus Ibrutinib	Placebo plus Ibrutinib	Difference in PFS, months	HR (95% CI)
PFS per Global censoring, months	<u>31.9</u>	22.1	9.8	0.65 (0.47-0.88)
PFS per US FDA censoring, months	<u>42.6</u>	22.1	20.5	0.60 (0.44-0.83)

# 打切りルールを図解

## ■ 患者が2例だけの想定



**V**: visit  
**M**: missed visit

# 事例を踏まえて

- 中間事象をどのように考えるかによって、治療効果の推定に少なからず影響を与えてしまう
- 試験の実施方法によって中間事象が生じることを避けられるのであれば、それが好ましい
- 選択する戦略によっては、中間事象後にデータの収集を終えてしまった場合、戦略の妥当性評価が出来なくなってしまう
- 複数の異なる仮定を用いた感度分析や補足的解析を実施して、結果の頑健性を確認することが重要であると同時に、差異が生じた場合には何故異なるかを検討することが重要

# Estimandまとめ

- Estimandは、試験の目的によって適される臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明であり、生物統計専門家だけではなく、臨床試験を計画及び実施する治験関係者全員にとって重要な概念
- Estimandの構成要素は、これまでも試験デザインの適切性を評価するうえで議論されてきた内容
- 臨床試験の計画段階や医薬品の審査段階において、治験関係者間、あるいは申請者と規制当局との間のコミュニケーションにおいてestimandの概念を利用することは有用

# Estimand 最近の話題

## ■COVID-19の治療薬・ワクチン以外の薬剤の開発における、COVID-19に関連した中間事象

- COVID-19による中止・欠測
- COVID-19による併用禁止薬の使用他

## ■事前に規定したestimandを踏まえて、上記中間事象が目的とする治療効果に含まれるか否かを検討

- 自身の経験では含まれないとされるような事例が多い
- その場合は仮想ストラテジーを想定し、上記中間事象が発生しなかった状況における治療効果を推定する
- 複数の条件下での感度分析や補足的解析を実施して、結果の頑健性を確認する

# 今後の展望

# Estimandの理解

- Estimandは新たな概念であるが、estimandに含まれる内容は従来の試験計画時にも議論・検討されてきた内容であり、試験の要素として規定されていた
  - 試験の目的に合わせた試験デザインや解析計画
  - 中間事象の多くも中止例や欠測の取扱いとして議論
    - ・ 「試験の実施に伴って発生する十分な解析が損なわれる可能性のあるあらゆる変則的な事例」(ICH E9)
- 明確な議論のためには、用語を定義する必要があった
  - Estimand
  - 中間事象
  - 感度分析と補足的解析

# 今後の展望

## ■ Estimandを用いた説明と、治験実施計画書への記載

- 試験で推定する治療効果を、estimandの形で治験実施計画書に記載することを推奨
- 中間事象の取り扱いを含むestimandの詳細について対面助言で議論することも可能

## ■ データ収集の範囲と欠測データの取扱いの検討

- 中間事象の対応により必要となるデータが異なる可能性があるが、重要な追加のestimandも考慮した上で、データ収集の範囲を検討していただきたい

## ■ 感度分析と補足的解析の区別

- それぞれの位置付けを理解した上で、明確に区別して事前に計画し、結果を報告していただきたい



# 参考資料

- ICH E9 guideline about “Statistical Principles for Clinical Trials”(1998)
- ICH E9(R1) guideline about “Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to The Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials”(2019)
- ICH E9(R1) “臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析”(2024)
- FDA guidance document “Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry”(2018)
- ジーラスタ皮下注 審査報告書  
([https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240611002/230124000\\_22600AMX01304\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240611002/230124000_22600AMX01304_A100_1.pdf))
- ターゼナカプセル 審査報告書  
([https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240205001/672212000\\_30600AMX00015\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240205001/672212000_30600AMX00015_A100_1.pdf))
- 第6回データサイエンスラウンドテーブル 事前資料、当日資料、議論結果
- ICH E9(R1)ガイドライン説明会資料(<https://www.pmda.go.jp/files/000271511.pdf>)
- Lesan V, Olivier T, Prasad V. Progression-free survival estimates are shaped by specific censoring rules: Implications for PFS as an endpoint in cancer randomized trials. Eur J Cancer. 2024;202:114022.

