

# ウィズコロナ・ポストコロナ時代のエスティマンド、 およびICHの進捗

---

ファイザーR&D合同会社  
小宮山 靖

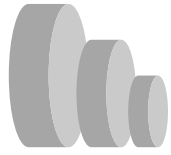


## ウィズコロナ・ポストコロナ時代のエスティマンド

---

- **まあまあ…こんな難しいテーマで話せて…**
- **主催者様へ**  
**「この人、なんでも話す」って思ってませんか？**
- **でも、コロナ禍で治験の実施にいろんな問題が生じている今、Estimandのことを考えるのはいい機会かもしれません。Estimandの理解が進むかもしれません。**



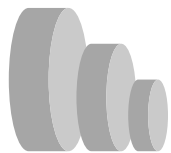


## ICHの進捗？

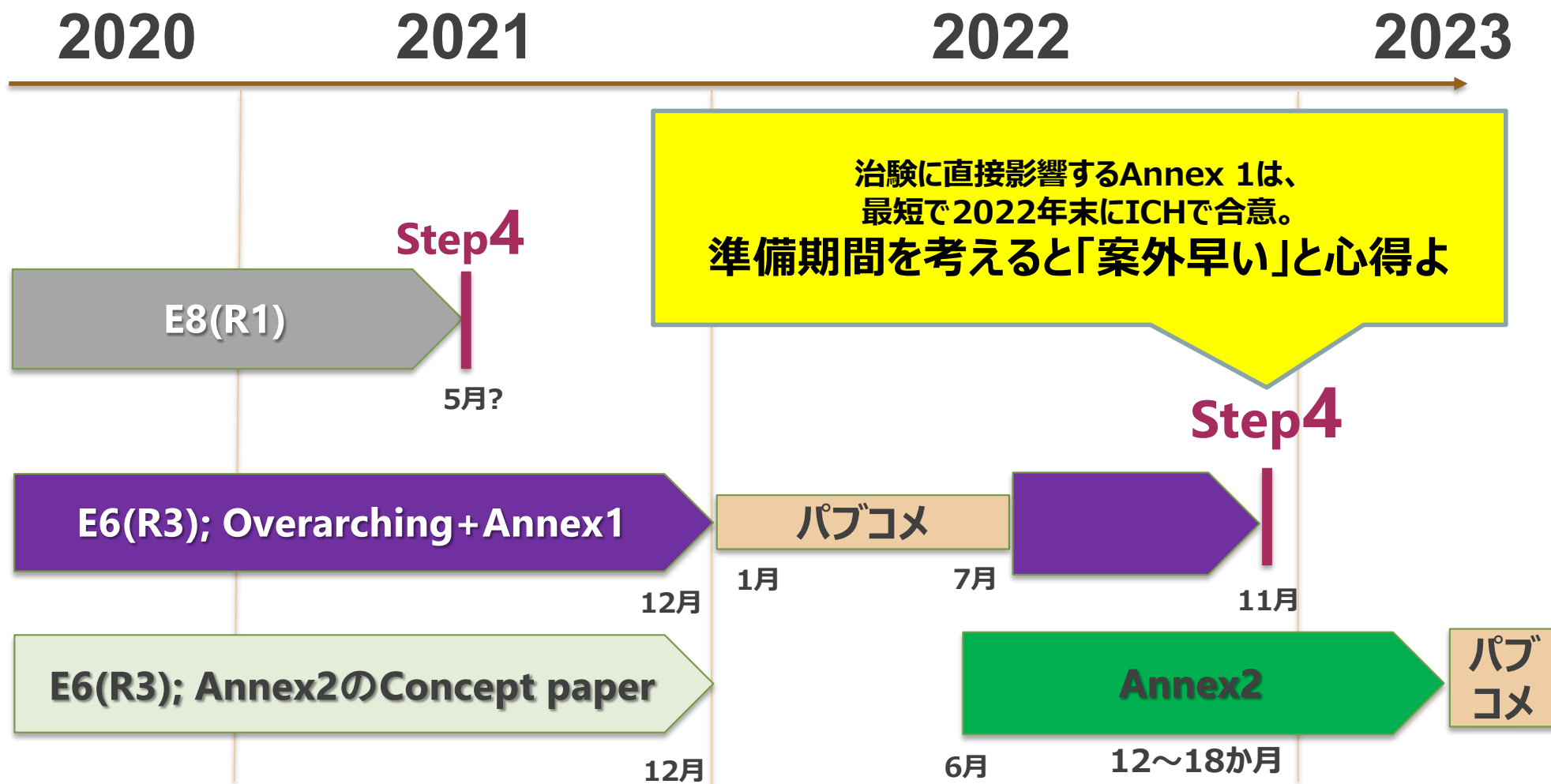
---

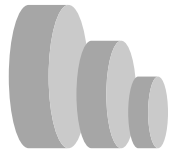
- **GCP Renovation関連を考えていましたが…**
- **一般指針のE8(R1)は今年Step4合意の予定でしたが、COVID-19の影響で遅れています。5月か6月のStep4を目指しています**
- **GCP本体のE6(R3)は来年の1月～6月にパブコメの予定**
- **アカデミアや患者団体といったStakeholder Engagementが進められています**





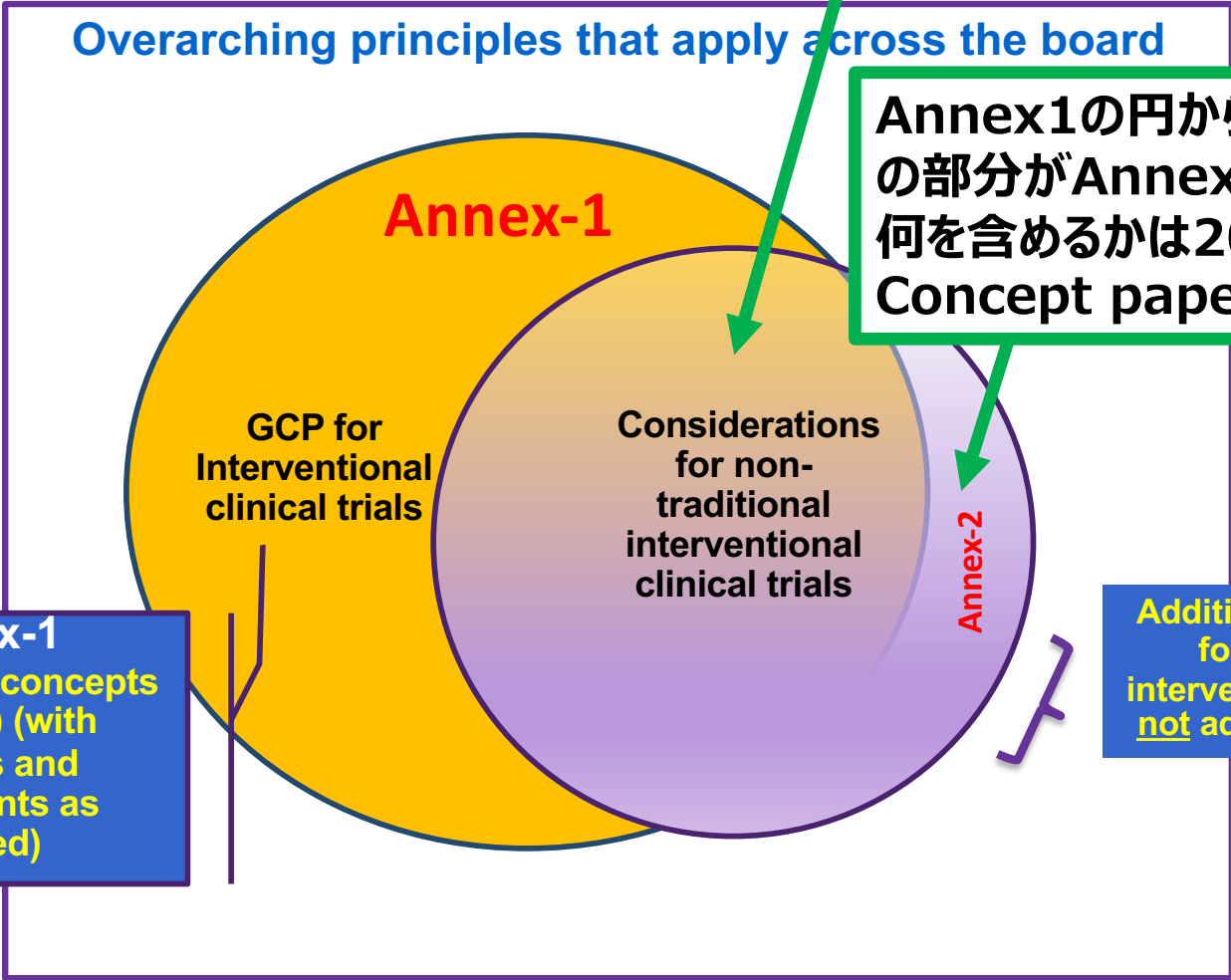
# 想定されているタイムライン





# E6(R3)の構成

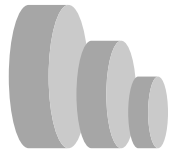
共通部分には、Real World Data、Pragmatic Trials, Decentralized Clinical trialsなどの側面が含まれる



Annex1の円からはみ出た三日月形の部分がAnnex 2としてまとめられる  
何を含めるかは2021年末までかけて  
Concept paperがUpdateされる

**Annex-1**  
Reflects the concepts in E6(R2) (with updates and refinements as needed)

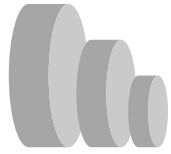
Additional considerations for non-traditional interventional clinical trials not addressed in Annex-1



## Annex2はどこまでScopeにするのか？

---

- 今年いっぱいかけて、Concept paperをUpdateしていこうとしているところなので、わかりません！
  - Concept paperというのは、ICHでガイドラインを作成する前に、ガイドラインの概要、方向性を共有するためのもの。ICH本部のサイト<sup>(注1)</sup>にも公表されるし、実際にガイドラインを作成するExpert Working Group (EWG) は、案外Concept paperに縛られる。
- E8(R1)では、GCP renovationのreflection paperを反映して、介入研究(Interventional study)だけでなく、観察研究 (Observational study) も含めて述べられています。
- しかし前のスライドのAnnex2はnon-traditional interventional clinical trialsとなっていて、観察研究がScope外のような説明になっています。
  - 現在のE6(R3) EWGには、観察研究の専門家、疫学や薬剤疫学の専門家も入っていないので、無理もないのかもしれませんが
  - ただ、後述のような外部利害関係者(External Stakeholder)にはアカデミアや患者団体などの代表者が含まれていて、強い要望があればICHも何らかの形で、これに応える必要が生じる可能性はあります

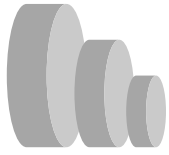


# Stakeholder Engagement

---

- **GCPの影響を受ける多くのStakeholderがいる**
  - GCP Renovationの発端もGCPに対するアカデミアの不平・不満
  - E8(R1)のPublic Meeting@FDAでもアカデミアや患者団体などからGCP作成への関与についての強い要望あり

**"Nothing about us, without us!"**
  
- **E6(R3)では、パブコメ以外にもStakeholder Engagementの機会を提供する**
  - Direct engagement; ICH会合（電話会議）に代表者招聘
  - Regional engagement;各地域で説明会や意見聴取など。日本でも12月17日に説明会を開催済。FDAは昨年6月に実施済。



## ここからはEstimandの話です

昨年もEstimandの話をしてしましたが、  
聞かれていない方、忘れてしまった方のために  
復習から入ることになります。

## ICH-E9 (R1) ガイドラインとは？

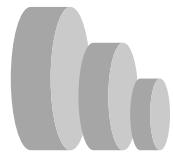
タイトル：臨床試験における estimand と感度分析

- 1998年に発出された ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」の補遺文書
- 2019年に最終化（ステップ4合意）され、ICH webpage で公開

<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

### ICH文書で初登場の用語

- **Estimand**：その試験で推定されるべきもの  
(What is to be estimated.)
- **中間事象** (Intercurrent event)



## 通知が出た（ICHでいう「実装した」）規制当局は少ない

---

- Swissmedic (30 November 2019)
- Health Canada (21 July 2020)
- EC, Europe (30 July 2020)

これもコロナの影響大

日本、米国、中国、台湾、韓国、シンガポール、ブラジルも実装されたらICH本部のWebsiteに公表されるはずですが、2021年2月25日の時点では実装されていません。

しかし、通知発出の有無とは関係なく、ICHでの議論以前の2010年にNRCレポートが公表されたのを契機に、実際にはEstimandを規定した臨床試験は増えてきています。

NRC=米国National Research Council

---



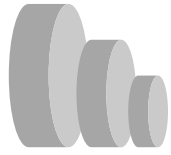
## E9 (R1) ガイドラインの考えを いち早く取り入れたCHMPガイドラインの例

---

CHMPでは、**Estimand**や**中間事象**の考えをいち早く取り入れた規制文書が発出されており、統計家だけでなく非統計家にも世界的に注目されている

### CHMP guideline 関連文書の例（2019年末現在）

- Therapeutic guidelines
  - Alzheimer's disease、Diabetes（ドラフト）、Ulcerative Colitis & Crohn's disease、など
- Concept paper
  - Acute kidney injury
- Reflection paper
  - Chronic non-infectious liver diseases (PBC, PSC, NASH)
- Question and answer
  - Adjustment for cross-over in oncology trials



## 今日の話を理解するために

---

Estimandの構成要素のうち、  
大変重要な**治療方針ストラテジー**（Treatment Policy Strategy）  
を理解していただくために



そのために

ITT（Intention-To-Treatment）って何なのかを復習



そのために

ランダム化（Randomization）って何なのかを復習

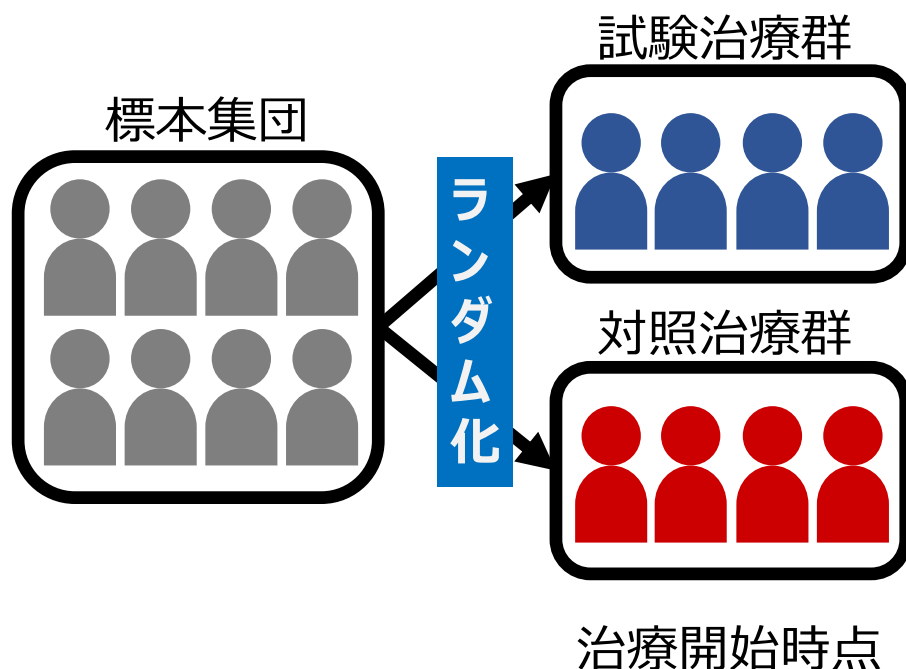
---



## E9 (R1) ガイドライン作成の背景①

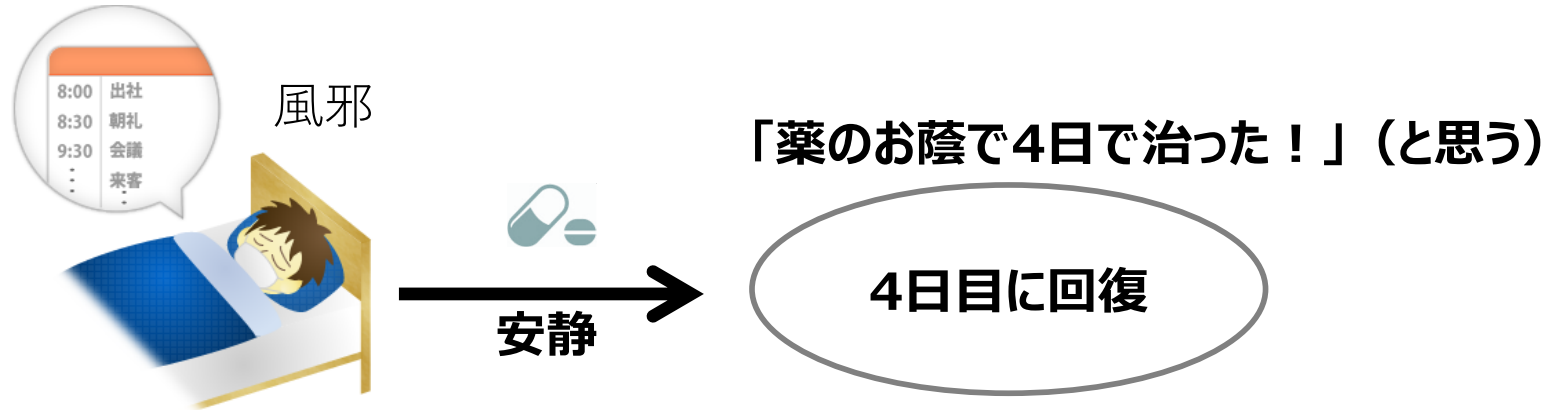
### ランダム化比較試験

- 検証試験で利用されるゴールドスタンダード
- ベースラインでの交絡因子の均衡を保ち、比較可能性を担保

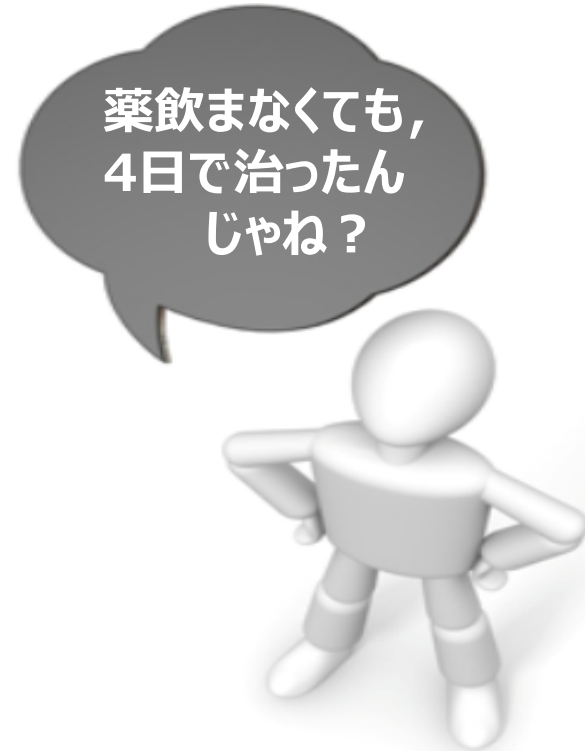


# コラム

## ランダム化の意味

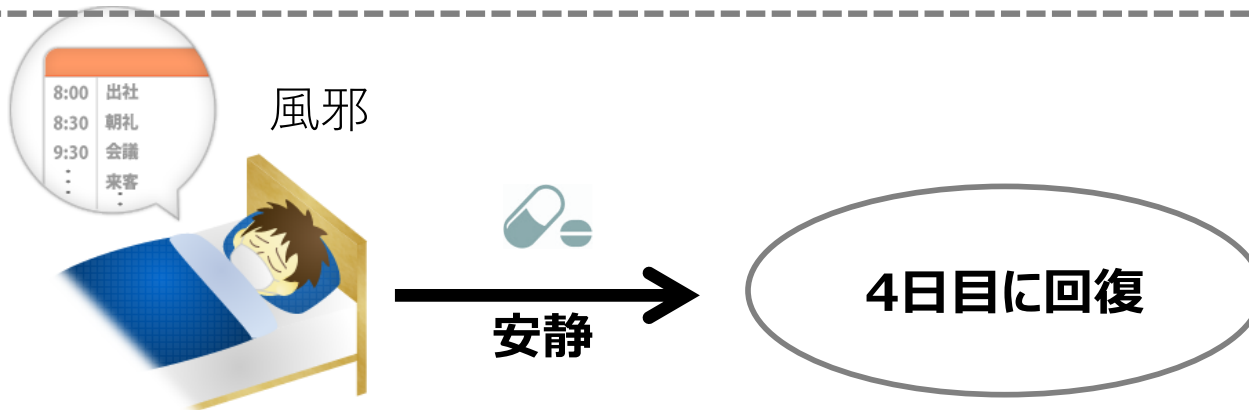


2017年4月1日AM7:00の私

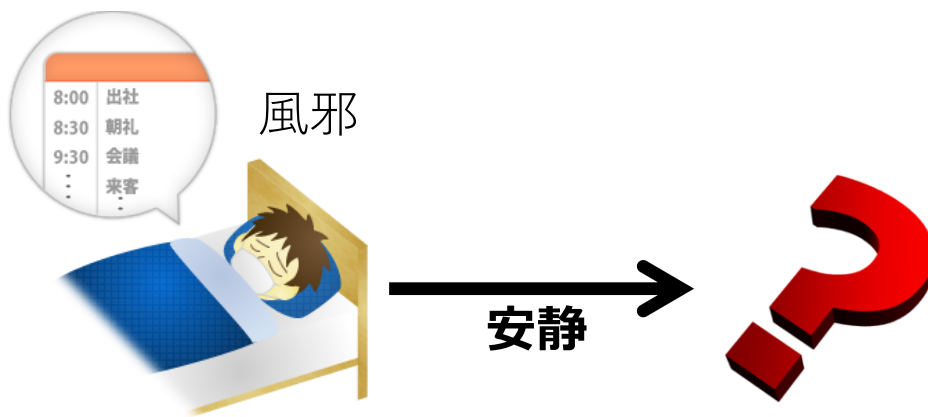


これだけでは、薬の効果のお蔭で  
4日で治ったのかわからない。

完璧な比較は、2017年4月1日AM7:00の私をもう一人 (!) 用意して、片方の私は薬を飲み、もう片方の私は薬を飲まない。どちらが早く治るかを観察。



2017年4月1日AM7:00の私



2017年4月1日AM7:00の私

なぜ完璧？  
薬以外の条件が同一だから。

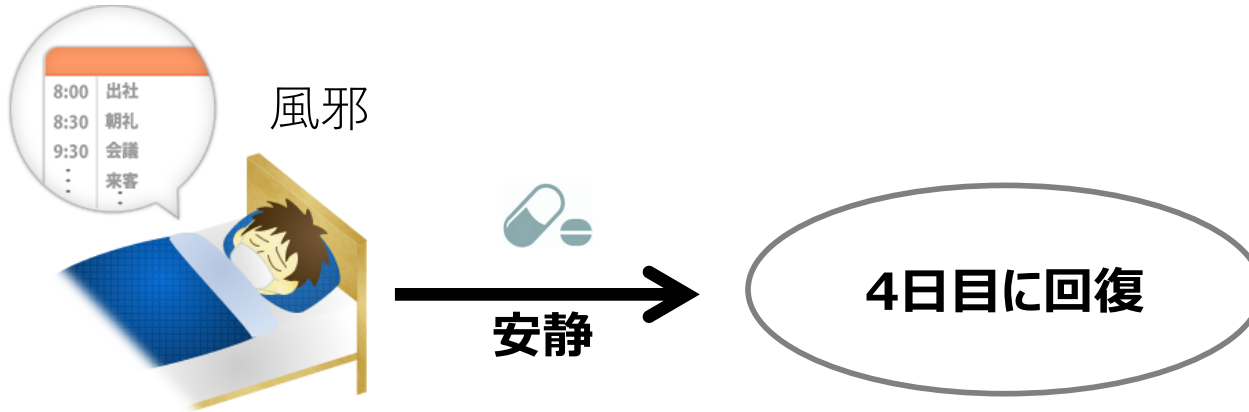
でも、こんな比較は不可能！

# コラム

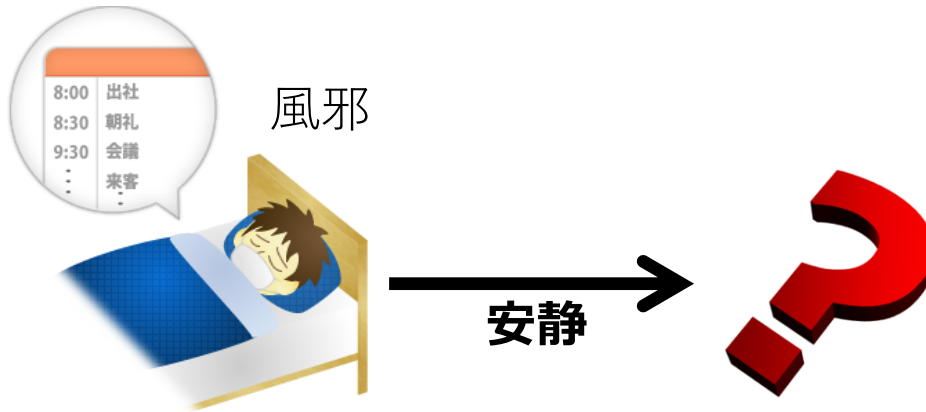
## ランダム化の意味

次善策

2017年4月1日AM7:00の私の「そっくりさん」を用意して、私は薬を飲み、私のそっくりさんは薬を飲まない。どちらが早く治るかを観察。



2017年4月1日AM7:00の私

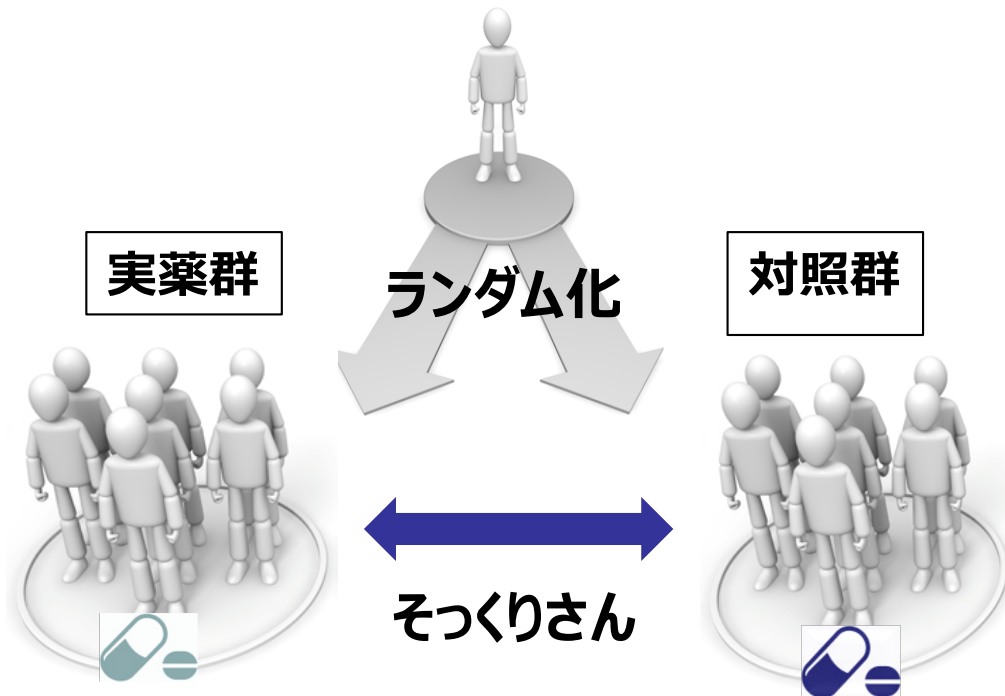


私と同じ背景と症状をもつそっくりさんは  
そう都合よく  
見つからないでしょう。  
これも無理っぽい。

2017年4月1日AM7:00の私のそっくりさん

### 次善策

同様な風邪に罹っている多数の患者を集め、その薬と対照群（プラセボ、他の対照薬）にランダムに割り付ける。患者数が多くなれば、年齢の分布も、抵抗力の強さの分布も、風邪の重症度の分布も、他のどんな背景の分布も似てくるはず。一人一人の「そっくりさん」は見つけれなくても、集団としての「そっくりさん」ができあがるはず。これらの集団に別の治療を行う。回復までの日数を観察してその結果、違いが見られれば、それは薬の効果の違いだと結論できるだろう。



後に説明されるITT (Intention-to-treat) の原則は、ランダム化によって作られた「そっくりさん」の集団を可能な限り温存しようとする考え方。

参考) 「椿, 藤田, 佐藤, これからの臨床試験, 朝倉書店」の第2章の解説を参考にしました

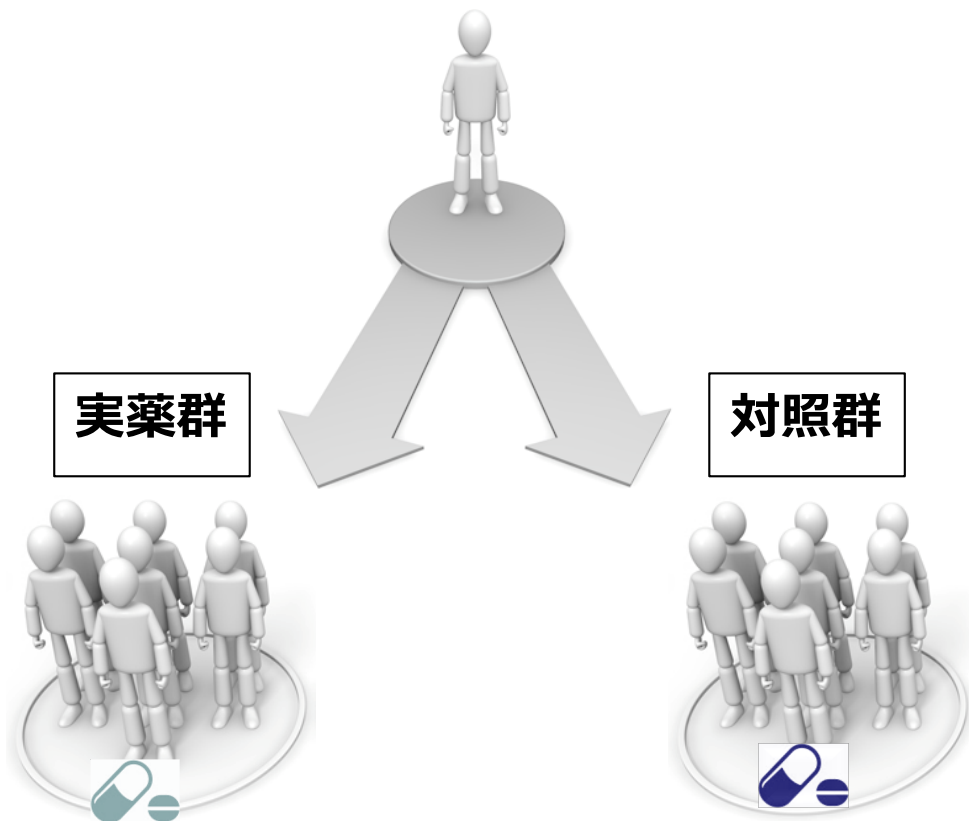
## 2.3.2 ランダム化（無作為化）

# ランダム化

- 臨床試験において試験治療の効果に関する証拠の定量的な評価のための正しい統計的根拠を与える
- 予後因子が既知であるか未知であるかにかかわらず，予後因子の分布が類似した試験治療グループを作るために役立つ。

### ランダム化

意図的に偶然の要素を取り入れて  
被験者を試験治療に割付ける



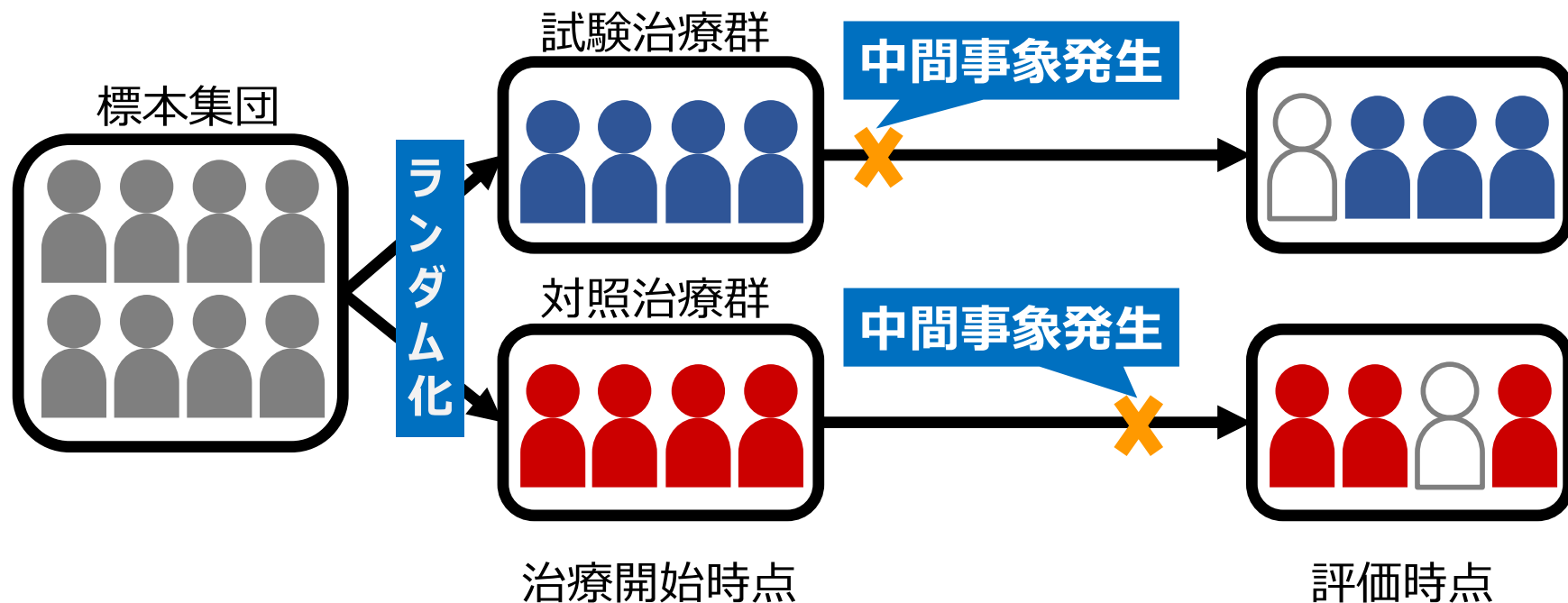
ランダム化は群間で（結果に影響を及ぼす因子が既知か未知かを問わず，そのような因子の情報を収集しているか収集していないかを問わず）予後因子や背景因子のバランスを取ることが目的

- ✓ 治療以外の因子が群間で均一になることを狙っている
- ✓ 治療群間の比較可能性を高めることに役立つ

## E9 (R1) ガイドライン作成の背景①

### ランダム化比較試験

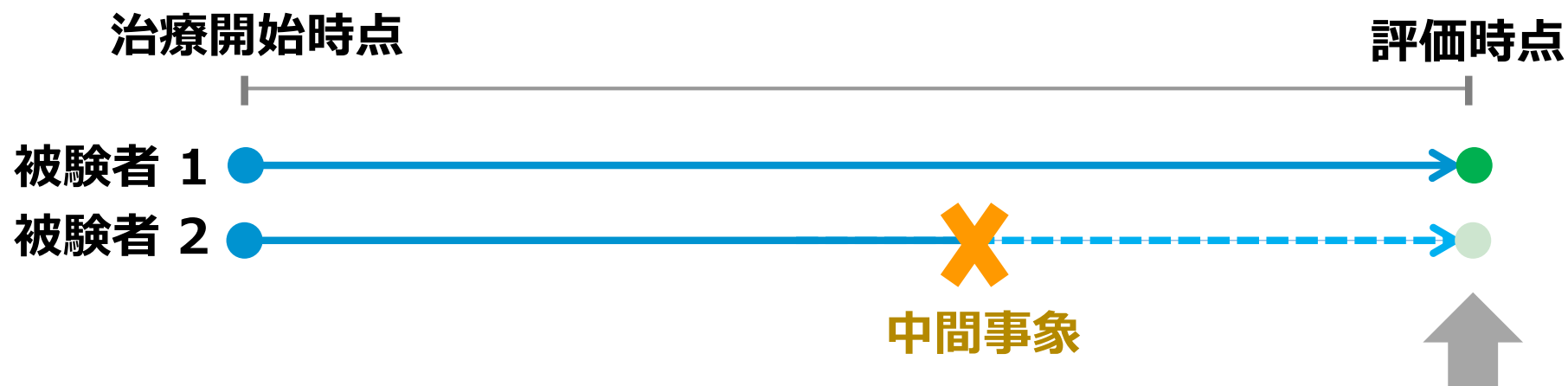
- 検証試験で利用されるゴールドスタンダード
- ベースラインでの交絡因子の均衡を保ち、比較可能性を担保



⇒ただし、試験中に**中間事象**が発現し、適切に対応しないと、ランダム化が完全に維持できず、治療効果の評価を困難にする

## 中間事象とは？

- 治療開始後に発現し、関心のある臨床的疑問に関連する測定値の解釈又は存在に影響を及ぼす事象 例えば、
  - レスキュー薬の利用、治療の中止
  - 死亡などの終末事象
  - など



中間事象によっては、評価時点で結果が測定可能になる  
(当該測定値を解析に利用するかしないかという選択肢がでてくる)  
あるいは、被験者死亡といった中間事象の後では、結果が測定不可能になる

## E9 (R1) ガイドライン作成の背景②

### ICH-E9ガイドライン（1998年）

- **中間事象**という言葉は使っていなかったが、欠測データを含む治験実施計画書違反の影響を指摘
- ITT（intention-to-treat）の原則で回避できることを示していた

### ICH-E9ガイドライン抜粋

- ITTの原則は、**ランダム化が行われた全被験者を主要な解析に含めるべき**であると主張するもの
- この原則を遵守するには、臨床結果を得るためにランダム化が行われた**全被験者を完全に追跡すること**を必要とする
- 実際には、この理想を達成することは難しいであろう
- 本ガイドラインでは「**最大の解析対象集団 (FAS)**」という用語を用いて、ランダム化が行われた全被験者を含める intention-to-treat という理想に可能な限り完全に近づけた解析対象集団を表すことにする

## E9 (R1) ガイドライン作成の背景③

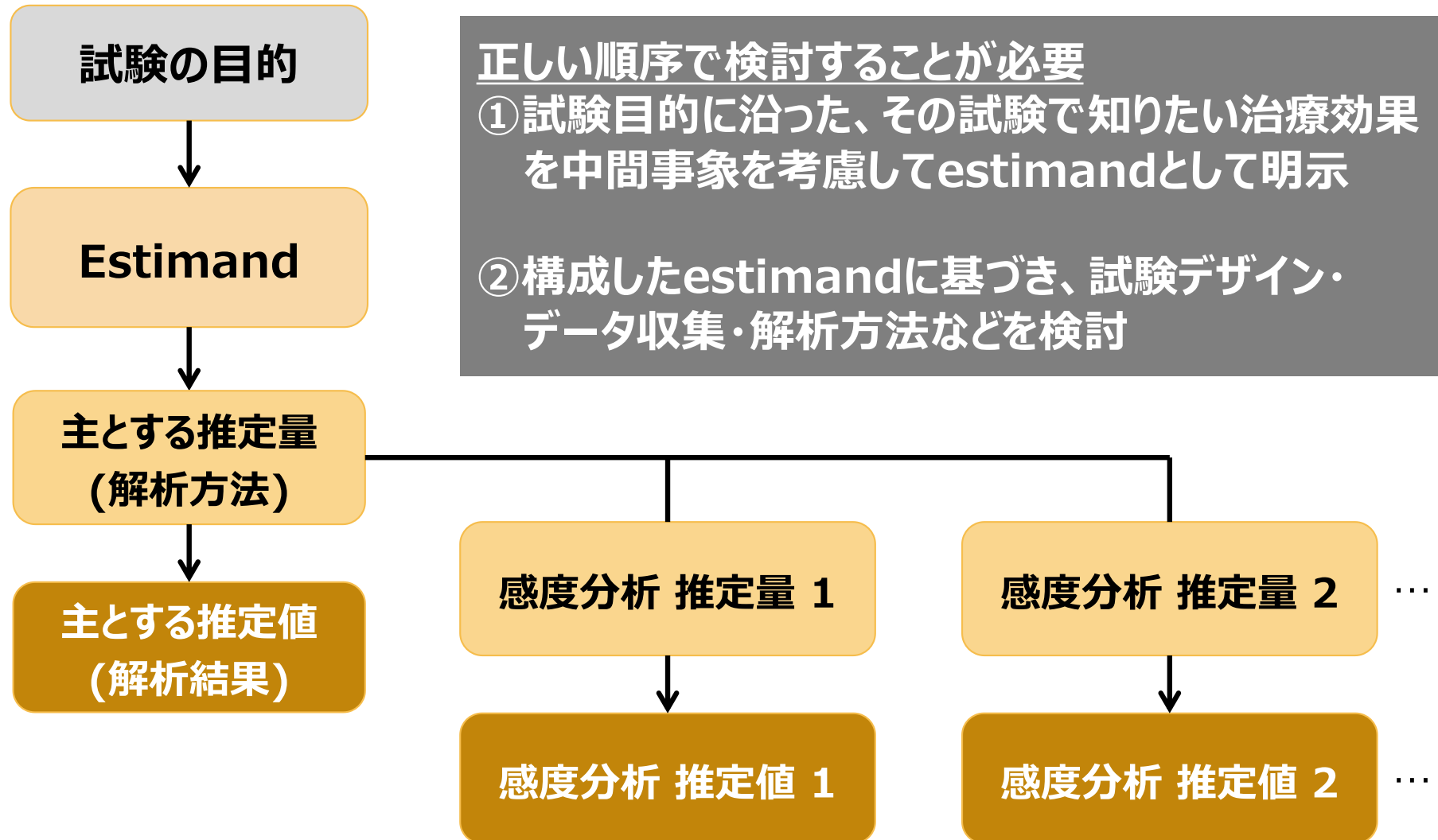
- E9ガイドラインで示す**ITTの原則**に従った治療効果は、計画された治療のコースの遵守状況に関わらず被験者を追跡、評価及び解析をする「**治療方針**」の効果になる
- その一方、従来、データ収集方法や欠測データを扱う統計解析手法などにより、暗黙のうちに、その試験で推定される治療効果が決まることがあった

推定される治療効果を、試験目的と整合した明確なものにする必要がある

### E9 (R1) ガイドライン

- どのように推定したいもの (**estimand**) を定め解析すればよいか、**フレームワーク**を与える
- ITTの原則に従った治療方針の効果だけでなく、他の治療効果を考える際の留意点などを含む

# E9 (R1) で提案するフレームワーク



## Estimandの構成

- **中間事象**を**ストラテジー**で対応し、5つの要素で**estimand**を構成  
⇒ **試験で関心のある治療効果を定義**

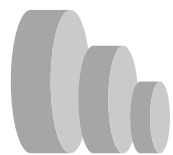
中間事象

ストラテジー

治療方針、仮想、複合変数、  
治療下、主要層

Estimand

- 治療（関心のある治療の条件）
- 対象集団
- 変数（又は評価項目）
- その他の中間事象の取り扱い
- 変数の集団レベルでの要約



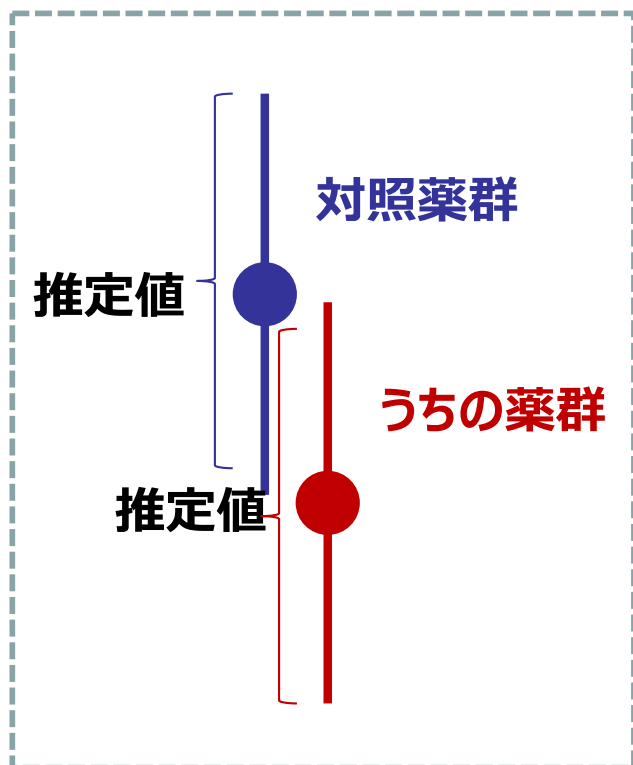
# その結果、本当ですか？

「うちの薬」に有利な比較にならなければ、「保守的”であれば良いじゃないかい？

試験の結果をまとめるときには、たとえばこんな結果がPrimary Endpointの結果として示されます。

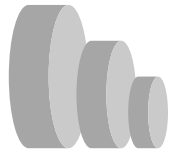
そして、ナンチャラ検定で統計的に有意な結果が得られれば、検証されて試験は成功ってことになる。

しかし、お作法の臭いもする。  
示された推定値は、本当に推定したいものだったのだろうか？  
いや、本当に推定されるべきものだったのだろうか？  
そもそも、その推定値は再現性の高い情報なのだろうか？  
その推定値はどのくらい”あやふやな”（不確実な）情報なのだろうか？  
私たちはどんな推定に基づいて評価をしてきたのだろうか？



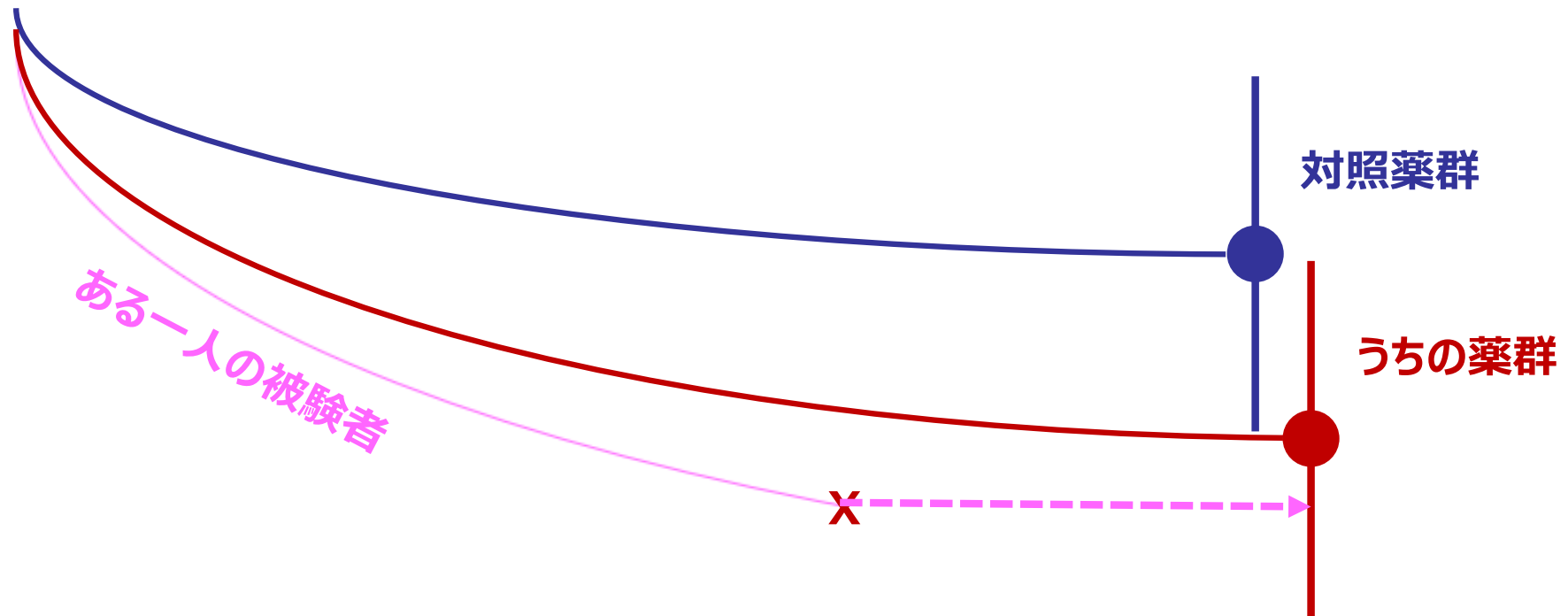
最重要の評価

E9(R1)が示したのは、このような本質的な課題に対する対応方針の枠組みです。



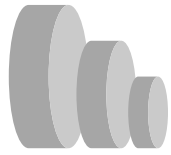
## 中間事象をどのように扱ってきた？

### LOCF (Last Observation Carry Forward)



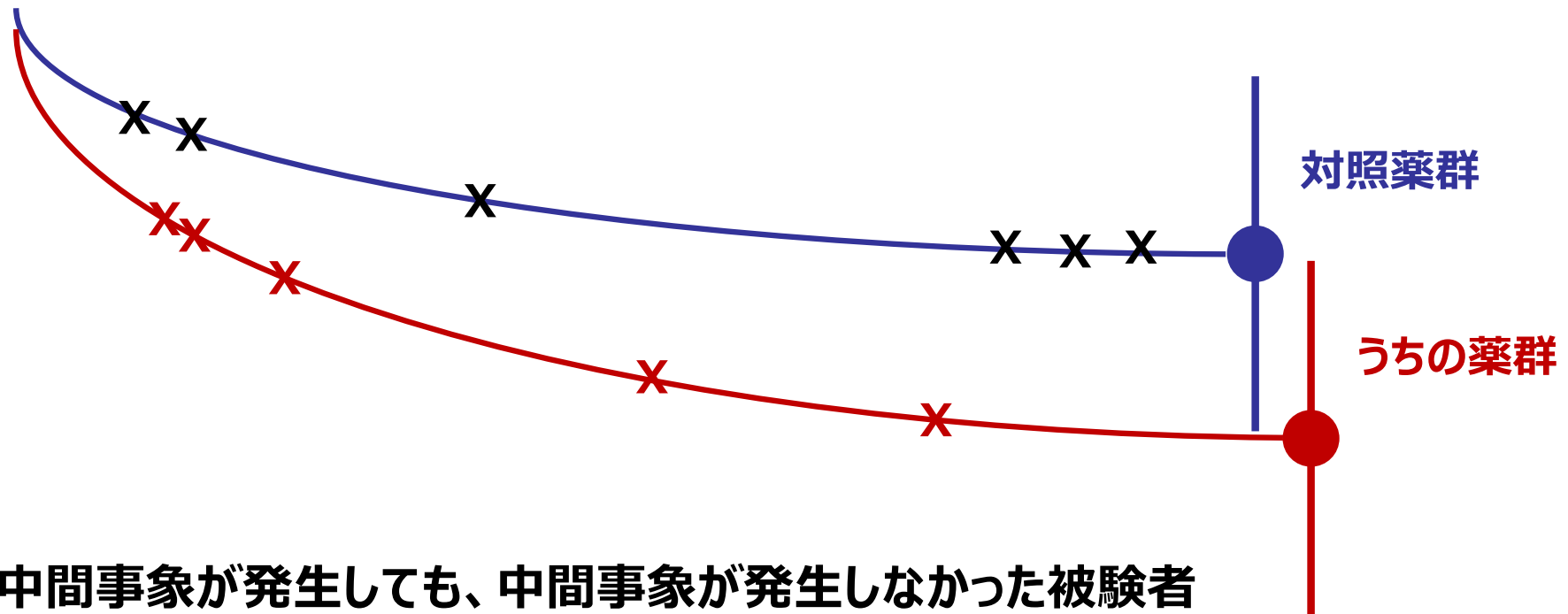
「中間事象が起きていなかったとしたら、その被験者は最後に測定された時点のデータを一定に持ち越す」という強い仮定が背後にある

その結果、本当ですか？



# 中間事象をどのように扱ってきた？

## MMRM (Mixed-Effect Model for Repeated Measurements)

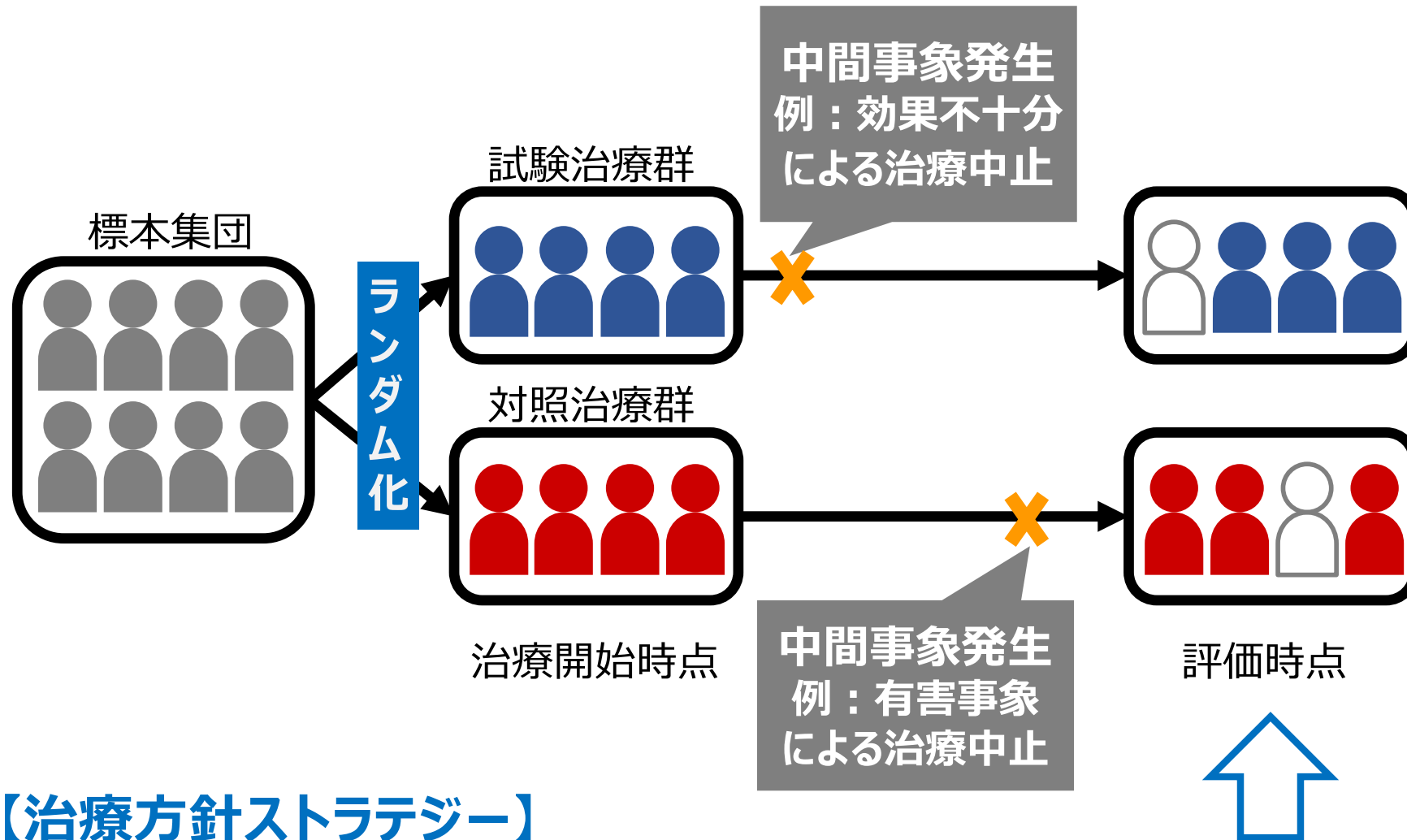


中間事象が発生しても、中間事象が発生しなかった被験者のデータを使って、群全体としての推移を推定する。

→「中間事象が発生した被験者も、中間事象が発生していなかったとしたら、他の被験者と同様な経時的な変化を辿っただろう」という仮定が背後にある

その結果、本当ですか？

# 例：治療方針ストラテジー（イメージ）



## 【治療方針ストラテジー】

治療継続の有無に関わらずデータを取得し治療効果として評価

## 中間事象を扱うためのストラテジー

- **治療方針ストラテジー**
  - 中間事象の発現は問題としないものとする
- **仮想ストラテジー**
  - 中間事象が発現しなかった状況を想定する
- **複合変数ストラテジー**
  - 中間事象の発現を変数の構成要素として、他の臨床結果の指標と統合する
- **治療下ストラテジー**
  - 中間事象の発現前までの治療に対する反応を関心の対象とする
- **主要層ストラテジー**
  - 対象集団を、ある中間事象が発現するであろう（あるいは発現しないであろう）主要層とする

# 中間事象を扱うためのストラテジー

- 治療方針ストラテジー

- 中間事象の発現は問題としないものとする



- 仮想ストラテジー MMRM?

- 中間事象が発現しなかった状況を想定する

- 複合変数ストラテジー 中間事象→Non-responder?

微妙~

- 中間事象の発現を変数の構成要素として、他の臨床結果の指標と統合する



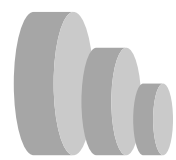
- 治療下ストラテジー LOCF?

- 中間事象の発現前までの治療に対する反応を関心の対象とする



- 主要層ストラテジー 適用場面は？

- 対象集団を、ある中間事象が発現するであろう（あるいは発現しないであろう）主要層とする



# 「新型コロナウイルス感染症の影響下での治験実施に係るQ&A」PMDA（最終更新2020年5月26日）

## ▼実施計画書や通常の手順と異なる対応をとる場合

- 被験者の安全確保を最優先
- 経緯や対応の記録を残し、その妥当性について説明できるようにしておく

## ▼被験者が来院できない場合

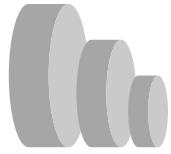
- 被験者宅への治験薬の配送
- 被験者家族らによる治験薬の受け取り
- 実施医療機関の看護師が被験者宅を訪問し、治験薬を投与
- 被験者宅近隣の実施医療機関での検査・評価
- オンライン診療の活用
- 電話や情報通信機器を通じた治験薬の投与・継続判断

## ▼オンサイトモニタリングができない場合

- 中央モニタリングを含む代替手法の検討

## ▼実施計画書からの逸脱が発生した場合

- 逸脱の理由と対応について記録を作成し保存



# 製薬協データサイエンス部会声明

---

## COVID-19 が治験に及ぼす影響について

### －統計解析・データマネジメントの視点－

2020年5月11日

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会  
データサイエンス部会

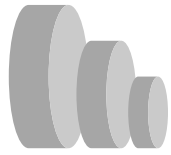
世界中で大混乱をもたらしている COVID-19 の影響が、実施中の治験にも及び始めています。実際に起き始めている問題の中には、すぐにでも治験の実施に関わる方々によるアクションが必要なものもあり、治験の実施・管理上の問題やこれらに対処するためのお願いが、当委員会の臨床評価部会、日本 CRO 協会、日本 SMO 協会の連名で発出されているところです（「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染拡大下における治験・臨床試験の実施・管理等について」、2020年4月17日）。

一方で、統計解析に関わる問題は、今後しばらく時間が経過し、治験が終盤にさしかかった以降（治験終了後や承認審査の段階も含む）に表出する可能性があり、これに関連して統計解析計画やデータマネジメントにおいても対処しておくべき業務もありそうです。そこで、データサイエンス部会の運営幹事会では、統計解析やデータマネジメントの視点から、今後起こりうる問題やこれらへの対処についてまとめ、広く共有することといたしました。

ご存知のように、現在までに、日米欧の規制当局が COVID-19 に対する対応について通知等を発出

[www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/message/covid-19\\_statement.html](http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/message/covid-19_statement.html)

---



# 製薬協データサイエンス部会声明

---

COVID-19 が治験に及ぼす影響について

－統計解析・データマネジメントの視点－

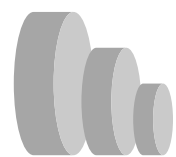
**統計解析に関わる問題は、今後しばらく時間が経過し、治験が終盤にさしかかった以降（治験終了後や承認審査の段階も含む）に表出する可能性があり、これに関連して統計解析計画やデータマネジメントにおいても対処しておくべき業務もありそうです。**  
**そこで、データサイエンス部会の運営幹事会では、統計解析やデータマネジメントの視点から、今後起こりうる問題やこれらへの対処についてまとめ、広く共有することといたしました。**

データマネジメントにおいても対処しておくべき業務もありそうです。そこで、データサイエンス部会の運営幹事会では、統計解析やデータマネジメントの視点から、今後起こりうる問題やこれらへの対処についてまとめ、広く共有することといたしました。

ご存知のように、現在までに、日米欧の規制当局が COVID-19 に対する対応について通知等を発出

[www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/message/covid-19\\_statement.html](http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/message/covid-19_statement.html)

---



## DS部会声明の構成

---

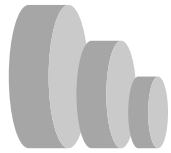
- 私たちの基本的なスタンス
- 統計解析に関する問題 ここだけ紹介
  - [A] Estimandに関するもの
  - [B] 試験計画の変更に関するもの
- データ収集やデータマネジメントに関する問題



## [A] Estimandに関するもの

---

- 一般に、COVID-19の感染拡大があっても、試験計画時に決めた「その試験で知りたい治療効果」そのものは変わらない
  - 今と同じようなコロナの脅威が永続するような世界になるなら、“コロナGiven”でEstimandを考える必要があるでしょうが…
  - 対象集団や変数（主要評価項目）に影響があるかもしれないので注意
- COVID-19の感染拡大により、試験開始時には想定していなかった中間事象が生じる可能性があるため、試験中であっても当該中間事象の対応法を考え、必要に応じて解析方法を変更
  - COVID-19に被験者自身が感染して起こる中間事象と、
  - 感染リスクを避けるために行われる緊急措置や行為に起因する中間事象



## [A] Estimandに関係するもの

---

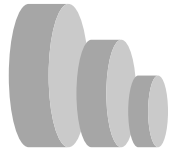
- **COVID-19に関連する中間事象の影響が「その試験で知りたい治療効果」に及ぶかどうか**が問題
  - **これは程度問題です。**
  - **治療とは関係のない中間事象がポツンポツンと発生するような場合には、影響は少ないでしょうし、感度分析によって結論が変わらないことを示せる可能性大でしょう。**
  - **治療とは関係のない中間事象が増えていくと、推定精度が低下していくでしょうし、「中間事象が発生しなかった」状況での治療効果を推定しても怪しくなっていくかもしれません**
  - **そのような中間事象の発生が群間で偏っている場合には、特に注意が必要になるでしょう**
    - ✓ 治療→免疫力の低下→コロナ感染が疑われる場合など



## [A] Estimandに関するもの

---

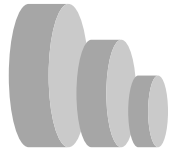
- **欠測データとならないように考えて新たに導入したデータ収集の方法については、その取扱いを決めておく**
  - **中央評価が困難となり、欠測データの発生を抑えるために施設評価を利用する場合**
  - **対面で行う計画であった被験者評価を新たにリモートやデジタルツールにより実施する場合**
- **このような場合には、評価の正確度と精度を慎重に考慮し、どの値を主解析に用いるかなどを含め解析方法を事前規定することが重要になります。さらに、必要に応じて補足的解析を実施し、治療効果の理解に考察を加えるべきです。**



## 感染拡大に関連する中間事象と要因

---

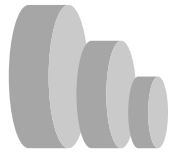
- **被験者の治験薬の遵守状況**
    - 治験薬の中止，長期の中断，コンプライアンスの著しい低下
  - **治験薬のアクセシビリティ**
    - 試験・地域単位での治験薬の供給の中断
    - COVID-19感染対応による治験施設スタッフの業務負荷の増大（手が回らない！）
    - 治験施設への来院自粛（実地モニタリングできない！）
  - **被験者のCOVID-19感染状況**
    - 感染・感染疑い・関連死
  - **被験者のCOVID-19関連の併用治療**
    - 治療薬や酸素療法，入院，集中治療室
-



# COVID-19関連の情報収集

## 試験計画・解析計画に修正の要否の検討に重要

- **各地域での感染拡大の時期・状況**
  - 外出制限, 移動制限, 治験実施施設の医療体制
- **被験者の感染状況**
  - 入院, 隔離, COVID-19の治療薬の有無
- **主要評価時点でのデータ収集状況・見込み**
- **治験薬の服薬状況**
  - 供給状況, 一時中断 (期間, 試験早期 or 後期)
- **Lost to Follow-up, 同意撤回の理由**
  - COVID-19が原因かどうか



# COVID-19の影響を受けた試験のestimand?

例

計画時のestimand:

治験薬の投与中止の影響も反映した治療効果

※ 投与中止という中間事象をTreatment Policyで扱う

COVID-19感染拡大による外出制限  
のため、投与中止に至った

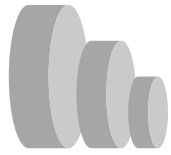
COVID-19感染拡大の影響も  
反映した治療効果

↓  
他の投与中止と同様に  
Treatment Policyで扱う

感染拡大が収束した後  
の社会への  
一般化可能性？  
New Normalな時代では  
興味の対象外！？

COVID-19感染拡大が  
起こらなかった状況での  
治療効果

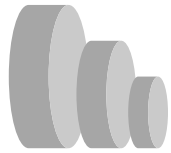
↓  
他の投与中止とは異なる  
Hypotheticalで扱う



## 困ったもんです

---

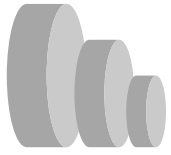
- **COVID-19は臨床試験に大きな影響を与える可能性**
  - 想定していなかった中間事象は, estimand, さらには試験の目的に影響を及ぼしかねません
  - 試験のIntegrityを維持し, 結果の解釈が困難になることを防ぐために, 当初の計画を修正・変更する必要がないか, 試験完了前に精査する必要があります
- **COVID-19感染拡大に関連する情報収集が重要**
  - どういった情報が必要か, その情報を収集する意味, など不明な点は統計家にご相談ください
    - ✓ 解析計画の変更を余儀なくさせられる事態も想定される
    - ✓ 欠測値をどんな方法を使って, どんな値で置き換えるか? そのためにどんな情報が必要か?
    - ✓ 「同意の撤回」じゃ困ります, きっと



## 困ったもんです

---

- 推定されるべきもの（Estimand）が大きく損なわれない程度  
の中間事象、欠測なら、感度分析などで結果の頑健性を示す  
ことによって、なんとか救われるかもしれません
  - なにか方策を講じて防げる中間事象、欠測があるなら、  
その方策は講じるべき
- 推定されるべきもの（Estimand）が推定できているのかが  
怪しくなればなるほど、「試験の失敗→試験のやり直し」という  
シナリオに近づいていく
- Estimandが「コロナGivenの社会におけるEstimand」に  
なったら？
  - 製造販売承認が得られたとしても、そのEstimandは、5年  
後、10年後にも意味があるのだろうか？
    - ✓ そんな未来は来てほしくない！ その薬だけじゃなく社会が壊れる！



# Q&A

