

Estimandの概要と がん臨床試験への適用

国立がん研究センター研究支援センター 生物統計部/
中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 生物統計室/

JCOGデータセンター 統計部門

水澤 純基

2025.10.4 (土)

JCOG臨床試験セミナー中級編

ICH (医薬品規制調和国際会議)

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議) の略称

Quality : 品質 (品質に関するガイドライン)

ICH-Q1～Q14
● ICH-Q1: 安定性
● ICH-Q9: 品質リスクマネジメント
● ICH-Q10: 品質システム
● ICH-Q7: GMP
など

Safety : 安全性 (非臨床に関するガイドライン)

ICH-S1～S13
● ICH-S2: 遺伝毒性試験
● ICH-S7: 薬理試験
● ICH-S9: 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価
● UCH-S11: 小児用医薬品開発の非臨床試験
など

Efficacy : 有効性 (臨床に関するガイドライン)

ICH-E1～E22
● ICH-E3: 治験報告書
● ICH-E6: GCP
● ICH-E8: 臨床試験の一般指針
● **ICH-E9: 臨床試験のための統計的原則**
● ICH-E17: 国際共同治験
など

Multidisciplinary : 複合領域 (品質・安全性・有効性の複数領域に関するガイドライン)

ICH-M1～M15
● ICH-M1: 国際医薬用語集
● ICH-M14: 安全性評価においてRWDを活用する薬剤疫学調査の計画・デザインに関する一般原則
など

E9 「臨床試験のための統計的原則」で記載されていること

Intention-To-Treat の原則 Intention-To-Treat Principle

治療に用いる治療方針により得られる効果は、実際に受けた試験治療ではなく、被験者を治療しようとする意図（予定した試験治療規定）に基づくことにより最もよく評価できる、ということを主張する原則。この原則から、一つの試験治療グループに割付けられた被験者は、予定した試験治療のコースを遵守したかどうかにかかわらず、割付けられたグループのまま追跡され、評価され、解析されるべきであることが導かれる。

3.3.2 同等性又は非劣性を示すための試験

優越性を示す目的以外にも、被験薬と標準治療とが比較される場合がある。この型式の試験は目的に応じて二つの主要なカテゴリに分けられる。一つは「同等性」試験（用語集参照）で、もう一つは「非劣性」試験（用語集参照）である。

点等についても記載されている。また、検証的位置づけの試験を行う際の有意水準(第一種の過誤)については従来明確にされていなかったが、規制上の観点から、本ガイドラインの施行に伴い、原則として片側仮説を検証する場合は2.5%、両側仮説の場合は5%とした。これらについては、ガイドラインの該当箇所及び関係する質疑応答を参照され

- 今では当たり前の**ITTの原則**、**検証的試験の有意水準**、**同等性や非劣性の概念**などが明確に決められたガイドライン

業務別

訪問者別

製品種類別

承認審査関連業務

安全対策業務

健康被害救済業務

レギュラトリーサイエンス・
基準作成調査・日本薬局方

国際関係業務 (ICH・IMDRF
等)

ホーム > 国際関係業務 > 国際調和活動 > ICH 医薬品規制調和国際会議 > ガイドライン > Efficacy: 有効性 臨床に関するガイドライン > ICH-E9

国際関係業務

- 2019年に補遺という形で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」が通知され、“estimand”という概念が導入
- 2024年にstep5になり、今後、プロトコールにも“estimand”に関連する用語が用いられる
 - 研究者主導臨床試験も治験と同様に用いるようになると思われる

E9 (ステップ5)

- 臨床試験のための統計的原則 [118.35KB] (1998年11月30日)
- (原文) Statistical Principles for Clinical Trials [94.59KB]

E9 (R1) (ステップ5)

- 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 [415.19 KB] (2024年6月20日)
- (原文) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to The Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials [156.75KB]

国際関係業務

国際関係業務の概要

国際調和活動

ICMRA

ICH 医薬品規制調和国際会議

ガイドライン

Quality : 品質 品質に関する
ガイドライン

Safety : 安全性 非臨床に関する
ガイドライン

ICH-M11にも既に記載されている

ICH-M11 電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書 (CeSharP)

102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112

よく見る

目次

頁

1 試験実施計画書の要約	19
1.1 試験実施計画書の概要	19
1.2 試験概略図	22
1.3 評価スケジュール	22
2 緒言	23
2.1 試験の実施意図	23
2.2 ベネフィット・リスクの要約	23
3 試験の目的、評価項目及び estimand	25
3.1 {主要/副次/探索的}目的及び関連する評価項目{及び estimand}	25

M11 (ステップ3)

- 「ICH M11 電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書（案）」に関する御意見の募集について [（募集終了）](#) (2023年1月18日)
- [（原文）Clinical electronic Structured Harmonised Protocol \(CeSharP\) \[852.33KB\]](#)
- [（原文）M11 Technical Specification \[2.53MB\]](#)
- [（原文）M11 Template \[1.33MB\]](#)

3 試験の目的、評価項目及び estimand

368 本項では試験の目的を記載し、その目的に対応する評価項目及び estimand を特定することにより、関心のある臨床的な疑問を正確に定義する。また、試験実施計画書の他の項との整合性を確認する。

372 必要に応じて「3 試験の目的、評価項目及び estimand」にレベル2の見出しが追加する。

373 ここは見出しおみとし、本文は記載しない。

3.1 {主要/副次/探索的}目的及び関連する評価項目{及び estimand}

{主要/副次/探索的}目的	{主要/副次/探索的}評価項目
375 [目的]	376 [評価項目]

3.1.1 {主要/副次/探索的}目的

377 Estimand を構成する要素として、目的とする治療の状況、臨床的な疑問の対象となる参加者集団、その他の中間事象（該当する場合）、集団レベルでの変数の要約及び上記の表で規定した評価項目（又は変数）を記載する。

380 [Estimand の記載]

がん領域でもプロトコールに記載され始めている

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy

Giannis Mountzios, N.
Byoung Chul Cho, M.D.,
Sofia Baka, M.D., Ph.D.,³ Mahr
Bo Zhu, M.D., Ph.D.,⁸ Yan Yu,
Ji-Youn Han, M.D., Ph.D.,¹¹
Myung-Ju Ahn, M.D.,¹⁰
Julien Mazières, M.D., Ph.
Martin Schuler, M.D.,¹
Tatsuya Yoshida, M.D., Ph.D.
Luis Paz-Ares, M.D., Ph.D.,²²
Diana Gauto, M.D.,²³ G.
Charles M. Rudin, M.D., Ph.

BACKGROUND

Tarlatamab, a bispecific delta-like ligand, received accelerated approval for the treatment of small-cell lung cancer. Whether tarlatamab improves survival after initial platinum-based chemotherapy in patients whose disease has progressed during or after treatment with a platinum-based chemotherapy and an alkylating agent.

METHODS

We conducted a multinational, phase 3, randomized controlled trial. We randomly assigned 280 patients with small-cell lung cancer that had progressed during or after treatment with a platinum-based chemotherapy and an alkylating agent to receive tarlatamab or amrubicin. The primary end point was investigator-assessed progression-free survival. Results of the prespecified interim analysis were reported.

Product: Tarlatamab (AMG 757) Enter Established Name
Protocol Number: 20210004
Date: 10 May 2023

研究目的を記載する2章のタイトルに
"estimand"の記載あり

Page 2 of 45

Table of Contents

Table of Contents	2
1. Introduction	8
2. Objectives, Endpoints/Estimands and Hypotheses	8
2.1 Objectives and Endpoints/Estimands	8
2.2 Hypotheses and/or Estimations	13
3. Study Overview	14
3.1 Study Design	14
3.2 Sample Size	14
3.3 Adaptive Design	14
4. Covariates and Subgroups	15
4.1 Planned Covariates	15
4.2 Subgroups	15
5. Definitions	16

もちろん統計章にも
"estimand"の記載あり

Product: Tarlatamab (AMG 757) Enter Established Name
Protocol Number: 20210004
Date: 10 May 2023

Page 3 of 45

9.3 Important Protocol Deviations	28
9.4 Demographic and Baseline Characteristics	28
9.5 Efficacy Analyses	30
9.5.1 Analyses of Primary Efficacy Endpoint(s)/Estimand(s)	31
9.5.2 Analyses of Secondary Efficacy Endpoint(s)/Estimand(s)	32
9.5.2.1 Key Secondary Endpoints	32
9.5.2.2 Other Secondary Endpoints	32
9.5.3 Analyses of Exploratory Efficacy Endpoint(s)/Estimand(s)	34

今日の内容

- **Estimandとは何か**
- **中間事象**
- **プロトコールにどのように反映されるのか**

Estimandの定義

試験の目的によって提起される臨床的疑問を反映する**治療効果の詳細な説明**。比較されている異なる治療状況下において同じ患者の結果がどのようになるかを集団レベルで要約するものである。

Estimandを構成する5つの要素

- ✓ 臨床的疑問に対応する**対象集団**
- ✓ 関心のある**治療**の状況と、必要に応じて、比較を行う他の治療の状況
- ✓ 臨床的疑問に対応するために必要な、各患者について収集する**変数**（又は**評価項目**）
- ✓ 治療開始後に発現し、関心のある科学的疑問に関連する測定値の解釈や有無の影響を及ぼす事象（**中間事象**：**Intercurrent Event**）をどのように考慮するか
- ✓ **集団レベルでの要約**

例：estimandの要素を抜き出してください

- **Background:** S-1 has shown promising efficacy with a mild toxicity profile in patients with advanced biliary tract cancer. The aim of this study was to evaluate whether adjuvant S-1 improved overall survival compared with observation for resected biliary tract cancer.
- **Methods:** This open-label, multicentre, randomised phase 3 trial was conducted in 38 Japanese hospitals. Patients aged 20-80 years who had histologically confirmed extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder carcinoma, ampullary carcinoma, or intrahepatic cholangiocarcinoma in a resected specimen and had undergone no local residual tumour resection or microscopic residual tumour resection were randomly assigned (1:1) to undergo observation or to receive S-1 (ie, 40 mg, 50 mg, or 60 mg according to body surface area, orally administered twice daily for 4 weeks, followed by 2 weeks of rest for four cycles). Randomisation was performed by the minimisation method, using institution, primary tumour site, and lymph node metastasis as adjustment factors. The primary endpoint was overall survival and was assessed for all randomly assigned patients on an intention-to-treat basis. Safety was assessed in all eligible patients. For the S-1 group, all patients who began the protocol treatment were eligible for a safety assessment. This trial is registered with the University hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN000011688).
- **Findings:** Between Sept 9, 2013, and June 22, 2018, 440 patients were enrolled (observation group n=222 and S-1 group n=218). The data cutoff date was June 23, 2021. Median duration of follow-up was 45·4 months. In the primary analysis, the 3-year overall survival was 67·6% (95% CI 61·0-73·3%) in the observation group compared with 77·1% (70·9-82·1%) in the S-1 group (adjusted hazard ratio [HR] 0·69, 95% CI 0·51-0·94; one-sided $p=0·0080$). The 3-year relapse-free survival was 50·9% (95% CI 44·1-57·2%) in the observation group compared with 62·4% (55·6-68·4%) in the S-1 group (HR 0·80, 95% CI 0·61-1·04; two-sided $p=0·088$). The main grade 3-4 adverse events in the S-1 group were decreased neutrophil count (29 [14%]) and biliary tract infection (15 [7%]).

例：estimandの要素を抜き出してください

- **Background:** S-1 has shown promising efficacy with a mild toxicity profile in patients with advanced biliary tract cancer. The aim of this study was to evaluate whether adjuvant S-1 improved overall survival compared with observation for resected biliary tract cancer.
- **Methods:** This open-label, multicentre, randomised phase 3 trial was conducted in 38 Japanese hospitals. **Patients aged 20-80 years who had histologically confirmed extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder carcinoma, ampullary carcinoma, or intrahepatic cholangiocarcinoma in a resected specimen and had undergone no local residual tumour resection or microscopic residual tumour resection** were randomly assigned (1:1) to undergo **observation or to receive S-1** (ie, 40 mg, 50 mg, or 60 mg according to body surface area, orally administered twice daily for 4 weeks, followed by 2 weeks of rest for four cycles). Randomisation was performed by the minimisation method, using institution, primary tumour site, and lymph node metastasis as adjustment factors. The primary endpoint was **overall survival** and was assessed **for all randomly assigned patients** on an intention-to-treat basis. Safety was assessed in all eligible patients. For the S-1 group, all patients who began the protocol treatment were eligible for a safety assessment. This trial is registered with the University hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN000011688).
- **Findings:** Between Sept 9, 2013, and June 22, 2018, 440 patients were enrolled (observation group n=222 and S-1 group n=218). The data cutoff date was June 23, 2021. Median duration of follow-up was 45·4 months. In the primary analysis, **the 3-year overall survival was 67·6%** (95% CI 61·0-73·3%) in the observation group compared with **77·1% (70·9-82·1%)** in the S-1 group (**adjusted hazard ratio [HR] 0·69, 95% CI 0·51-0·94**; one-sided p=0·0080). The 3-year relapse-free survival was 50·9% (95% CI 44·1-57·2%) in the observation group compared with 62·4% (55·6-68·4%) in the S-1 group (HR 0·80, 95% CI 0·61-1·04; two-sided p=0·088). The main grade 3-4 adverse events in the S-1 group were decreased neutrophil count (29 [14%]) and biliary tract infection (15 [7%]).

例：典型的な癌を対象とした第III相試験

中間事象

毒性治療中止、後治療、救済手術、緩和照射…

対象集団

[誰に]

ランダム化された全登録の切除後
R0/R1の胆道癌患者

経過観察 vs 術後S-1 4コース

治療

[どのような治療を]

全生存期間(OS)

変数 (エンドポイント)

個人レベル
[どのような尺度で]

要約指標

集団レベル

[どのような指標で]

Kaplan-Meier法による3yOS、
ハザード比 (HR)

estimandを構成する5つの要素

中間事象

?

増悪/再発、毒性治療中止、後治療、救済手術、緩和照射…
[臨床的疑問を説明するために、これらの事象をどのように扱うか]

対象集団

P

[どのような被験者に対して]

治療

I C

[どのような治療効果を]

変数（エンドポイント）

O

個人レベル

[どのような評価尺度で]

要約指標

O

集団レベル

[どのような要約する]

- 中間事象以外の4つはPICOと同じで今までも議論済、プロトコールや論文でも読み取れる
- 中間事象の取り扱いを明示的に考えることが今までと大きく異なる

“治療効果”についての合意が曖昧であった例

- II型糖尿病患者を対象としたダパグリフロジンの申請
 - Primary endpoint: ベースラインから**24週後**までのHbA1cの変化 **O**
 - 対象: ランダム化された全患者 **P**
 - 治療: アクティブコントロール vs ダパグリフロジン **I** **C**
 - 治療中に想定されること: レスキュー薬投与
 - 試験薬で糖尿病のコントロール不良な場合に**レスキュー薬**が投与される
 - 統計解析: **救済治療薬開始後のデータは解析対象から除外**
 - レスキュー薬の摂取が治療群間の血糖値の差をなくしてしまう可能性があり、特に効果の低い治療群でより頻繁に起こるため、糖尿病の試験の解析では一般的だった
 - 当時の標準的な手法であるレスキュー薬前の最後の値を試験終了時の値として繰り上げて解析 (Last Observation Carry Forward法: LOCF)

全登録例 (÷ITT解析) でPICOも明確にされているように見えるが…

中間事象の取り扱いによって興味のある治療効果が異なる

- **Applicant:** Remove data after initiation of rescue medication, and impute.



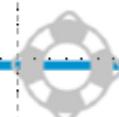
Use of rescue medication



- **FDA:** Include all data regardless of initiation of rescue medication



Use of rescue medication



企業（申請者）が考えていた治療効果

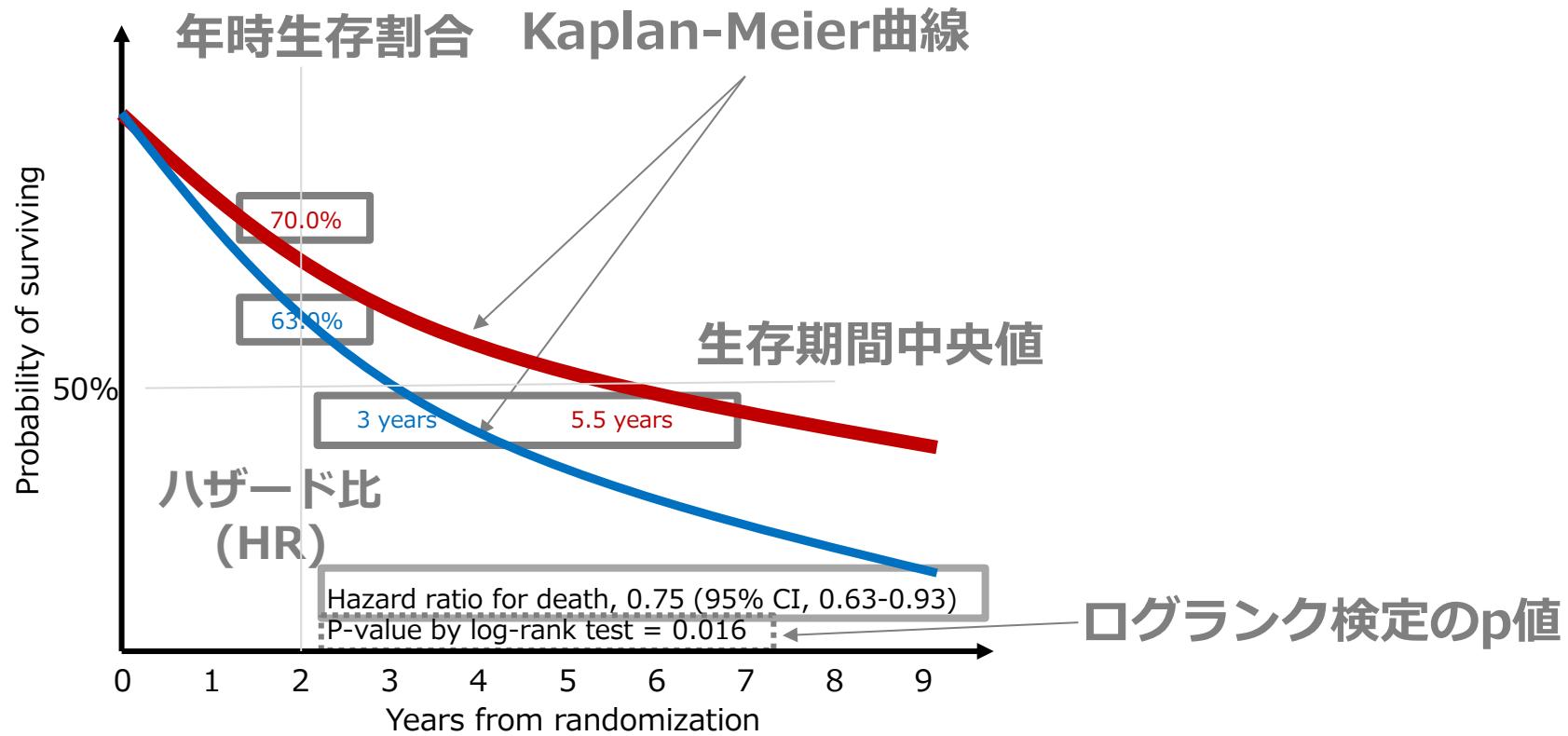
- 最初にランダム化された治療法（ダパグリフロジン）の効果に興味あり
- 24週時よりも前に救済治療を受けた患者の24週時のデータ収集は不要

FDA（規制当局）が考えていた治療効果

- 「ダパグリフロジン+救済治療薬」と「コントロール+救済治療薬」の治療方針の比較に興味あり
- 24週時よりも前に救済治療を受けた患者の24週時のデータ収集も必要

- どちらも全登録例を対象とはしているが、**中間事象**（今回の場合は救済治療）の取り扱いが違う
- 一見すると、**PICO**は両者で同じに見えるが、**中間事象**の取り扱いが異なると、興味の治療効果が異なり、認識のすり合わせができない

がんを対象とした臨床試験の一般的な結果の示し方



- （他領域と比較すると）**解析手法**とその**要約指標**がおおよそ決まっている
 - Kaplan-Meier法**で生存曲線を推定し**年時生存割合**や**生存期間中央値**を算出し、
 - ログランク検定**で群間比較をし、
 - Cox回帰**で治療効果の要約値として**ハザード比 (HR)**を算出する

がん領域のTime to event 型 エンドポイントの定義

- Time to event 型：ある特定の時点（起算日）から目的のイベントのうち、いずれか最も早いものが起きるまでの時間

エンドポイント	イベント（いずれか早いもの）		
全生存期間 (真・ハードなエンドポイント/gold standard) Overall survival (OS)	あらゆる死亡	-	-
無増悪生存期間 「登録時に担がん状態」 Progression-free survival (PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発	
無再発生存期間 「登録時に非担がん状態」 Relapse-free survival (RFS)	あらゆる死亡	再発	
無病生存期間 「登録時に非担がん状態」 Disease-free survival (DFS)	あらゆる死亡	再発	二次がん
無イベント生存期間 Event-free survival (EFS)	血液腫瘍 の場合	あらゆる死亡	再発/増悪
	術前治療 の場合	あらゆる死亡	CR/PR未達 手術不能

- よく用いられる**変数（エンドポイント）**とその定義がおおよそ決まっている
 - 個々の事象をイベント。イベントの未観測は打ち切りとして扱う

がん領域での-estimandを構成する5つの要素-

中間事象

増悪/再発、毒性治療中止、後治療、救済手術、緩和照射…
[臨床的疑問を説明するために、これらの事象をどのように扱うか]

対象集団

[どのような被験者に対して]

治療

[どのような治療効果を]

変数（エンドポイント）

個人レベル OS, PFSなど

[どのような評価尺度で]

要約指標

集団レベル

HR、mOSや

年時生存割合など

[どのような要約する]

- Estimandの一部はある意味、検討済とも言える
- がん領域ではestimandについて検討することはほとんどない？

対照群に試験治療がクロスオーバーする場合のOS

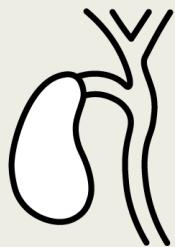
JAMA Oncology

大雑把に言えば、本当に見たい治療効果は「クロスオーバー（後治療）を含めない効果」なのか
「クロスオーバーも含めた効果」なのかは中間事象の取り扱いにより変わる

RCT: Efficacy of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With *IDH1* Mutation

POPULATION

68 Men, 119 Women



Adults with cholangiocarcinoma with *IDH1* mutation and disease progression after 1 or 2 prior treatment regimens

Median age (range), 62 y (33-83 y)

SETTINGS / LOCATIONS



49 Hospitals in France, Italy, South Korea, Spain, UK, and US

INTERVENTION

187 Patients randomized



126 Ivosidenib

Ivosidenib, 500 mg once daily

61 Placebo

Placebo medication once daily (43 crossed over from placebo to ivosidenib at time of final analysis)

Placebo群の患者は、増悪後、ivosidenibの投与可能で43人がivosidenibを受けた

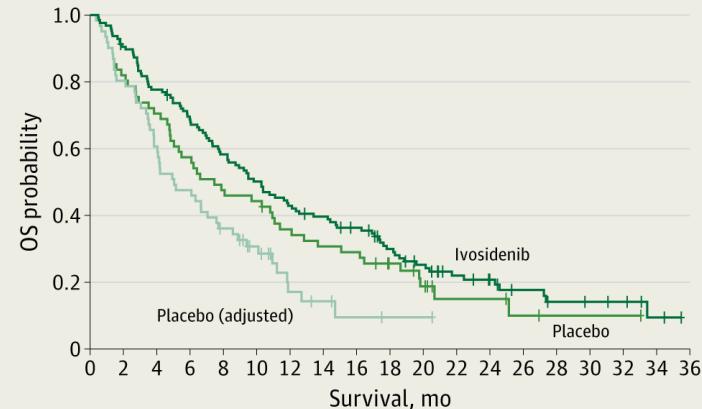
PRIMARY OUTCOME

The primary outcome previously reported was progression-free survival by blinded independent radiology center. The key secondary outcome reported here was overall survival

中央判定のPFSがprimary endpoint
OSがKey secondary endpoint

FINDINGS

Ivosidenib resulted in a favorable overall survival benefit vs placebo



Median overall survival:

Ivosidenib, 10.3 mo (95% CI, 7.8-12.4)

Placebo, 7.5 mo (95% CI, 4.8-11.1)

HR, 0.79 (95% CI, 0.56-1.12); 1-sided $P = .09$;
after adjustment for crossover from placebo to ivosidenib:
HR, 0.49 (95% CI, 0.34-0.70); 1-sided $P < .001$

未治療の切除不能または転移性胃癌もしくは胃食道接合部腺癌患者における 多施設共同ランダム化二重盲検第III相試験

	PFS (標準 / 試験治療)	OS (標準 / 試験治療)
N	282 / 283	282 / 283
イベント数	167 / 146	177 / 149
Median (月)	8.67 / 10.61	15.54 / 18.23
HR (95% CI)	0.75 (0.60-0.94)	0.75 (0.60-0.94)
P値	0.0066	0.0053

- OS (イベント：死亡) の数よりもPFS (イベント：増悪、死亡) の方が少ない
 - 通常は増悪をイベントにする分だけPFSの方がイベント数は多いはず

無増悪生存期間(PFS)の中間事象の扱いの違い

- ・ **共通の定義** (論文にはここまでしか記載されない)
 - ・ 登録日を起算日とし、**増悪**と判断された日または**あらゆる原因による死亡**日のうち早い方までの期間
 - ・ 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切り

中間事象

増悪前の
後治療開始

SPOTLIGHT試験

最終無増悪確認日で打ち切り

- ・プロトコール治療中止しているので、その後の効果判定は規定できないため薬効評価ができない

研究者主導臨床試験(JCOGの場合)

イベントにも打ち切りにもしない

- ・死亡のイベントは観察できるし、増悪判定も少なくとも日常臨床レベルで画像評価してもらえばOK

- ・ **中間事象** (増悪前の後治療開始など) の扱いによって、単純に「PFS」といっても見たい治療効果が変わる
- ・ イベント有無にも影響するので、サンプルサイズ計算にも考慮が必要かも

【再掲】estimandを構成する5つの要素

中間事象

?

増悪/再発、毒性治療中止、後治療、救済手術、緩和照射…
[臨床的疑問を説明するために、これらの事象をどのように扱うか]

対象集団

P

[どのような被験者に対して]

治療

I | C

「どのような治療効果を」

変数（エンドポイント）

0

個人レベル

「どのような評価尺度で」

要約指標

0

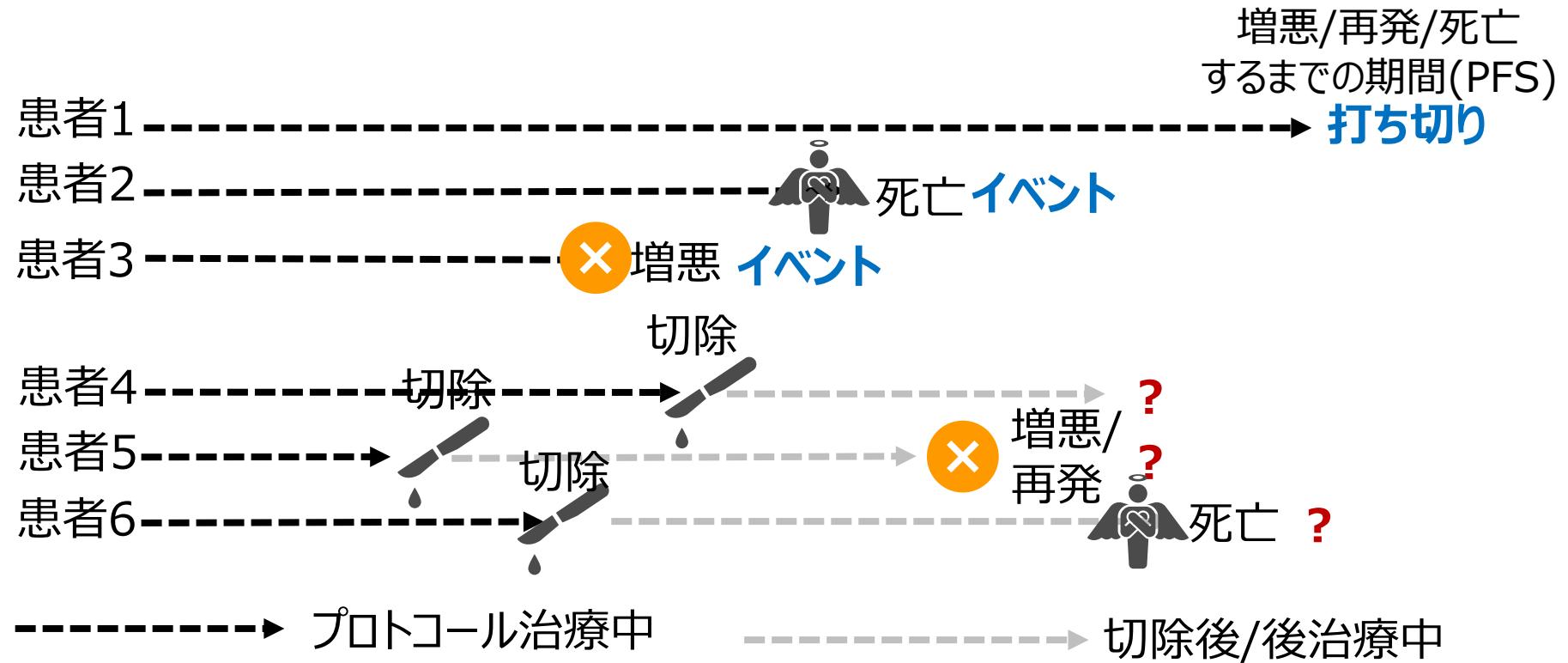
集団レベル

「どのような要約する」

- 中間事象以外の4つはPICOと同じで今まで議論済、プロトコールや論文でも読み取れる
- 中間事象の取り扱いを明示的に考えることが今までと大きく異なる

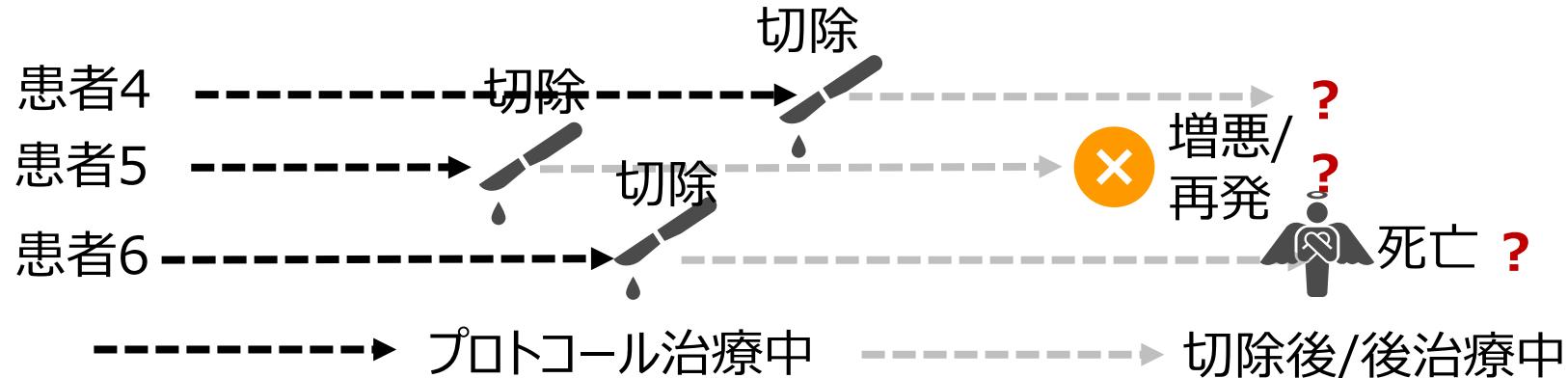
具体的に考えてみる

PFSがエンドポイントでconversion surgery（効果があつたことで切除できるようになること）が10-20%発生する場合



- プロトコール治療中の切除 (conversion surgery) は治療効果の解釈に影響する
 - しかも一般的なPFSの定義ではどう扱うべきかコンセンサスはない
- この場合、切除は“**中間事象**”となり、どのように扱うかを決める必要あり
- 試験の目的/どんな治療効果を見たいのか？によって扱いが変わる
- どのように扱うかによって、データの取り方が変わる

質問：どのPFSの効果に興味がありますか？



1. 後治療（切除）しても、そのまま追跡し、増悪/再発/死亡があればイベント、何もなければ打ち切り
2. 後治療（切除）した時点でイベント扱い
3. 後治療（切除）しなかった時のPFS（何かしらの理由で切除実施ができない場合を想定）
4. 後治療（切除）したら打ち切り（後治療受ける人と受けない人でPFSに差がない前提）
5. 後治療（切除）する人は対象集団にしない場合のPFS（適格規準で選別）

中間事象の扱い方として少なくともあり得る5つの方針

中間事象対応方針

説明

治療方針ストラテジー
Treatment policy strategy

- 中間事象発現有無によらず、関心のある変数の値を利用
- 中間事象発生後のイベントも興味の対象であり、評価継続が可能

複合ストラテジー
Composite strategy

- 中間事象発現はイベント
- 中間事象発現後の評価継続が実現可能でない場合の選択肢

仮想ストラテジー
Hypothetical strategy

- 中間事象が発現しなかった仮想的な状況での変数の値を想定
- 中間事象発現後の評価継続が実現可能でない場合の選択肢

治療下ストラテジー
While on treatment strategy

- 中間事象発現前までの治療に対するアウトカムのみを利用
- 中間事象発現のタイミングは無関係の時の選択肢
(例：単位時間あたりのイベント発症率など)

主要層ストラテジー
Principal stratum strategy

- ランダム化前の因子で規定される中間事象が発現しない集団に関心
- 検証的試験で実際に使える場面はほぼ想定できない

治療方針ストラテジー：中間事象発現は無視

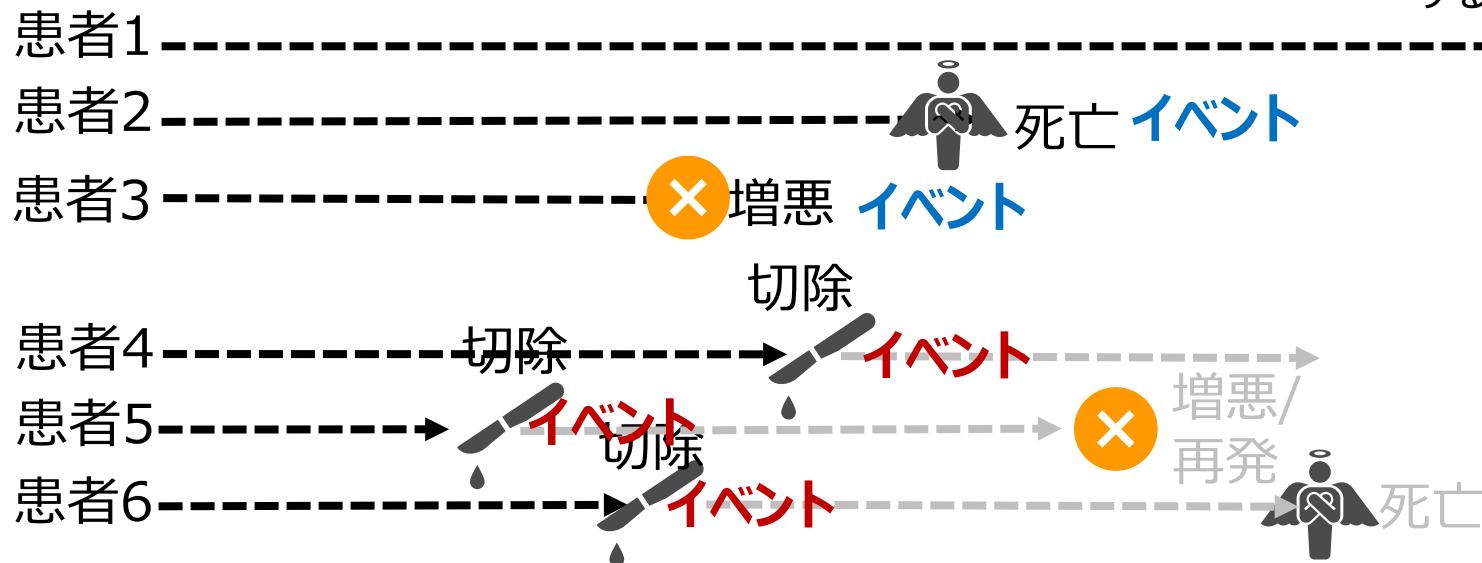
増悪/再発/死亡
するまでの期間(PFS)
打ち切り



- 興味のある治療効果は「プロトコール治療 + 切除」であり、切除の効果も含めた治療効果に興味がある場合の対応
- 後治療後のデータ収集も必須のため、プロトコールにそのように規定する必要があり、EDC上のデータ収集もそれに対応した設計が必要になる
- とはいっても、実臨床で非現実的であれば、規定していても実質的に意味がないので、事前にモニター、医師、CRCなどに確認が必要

複合ストラテジー：中間事象発現はイベント

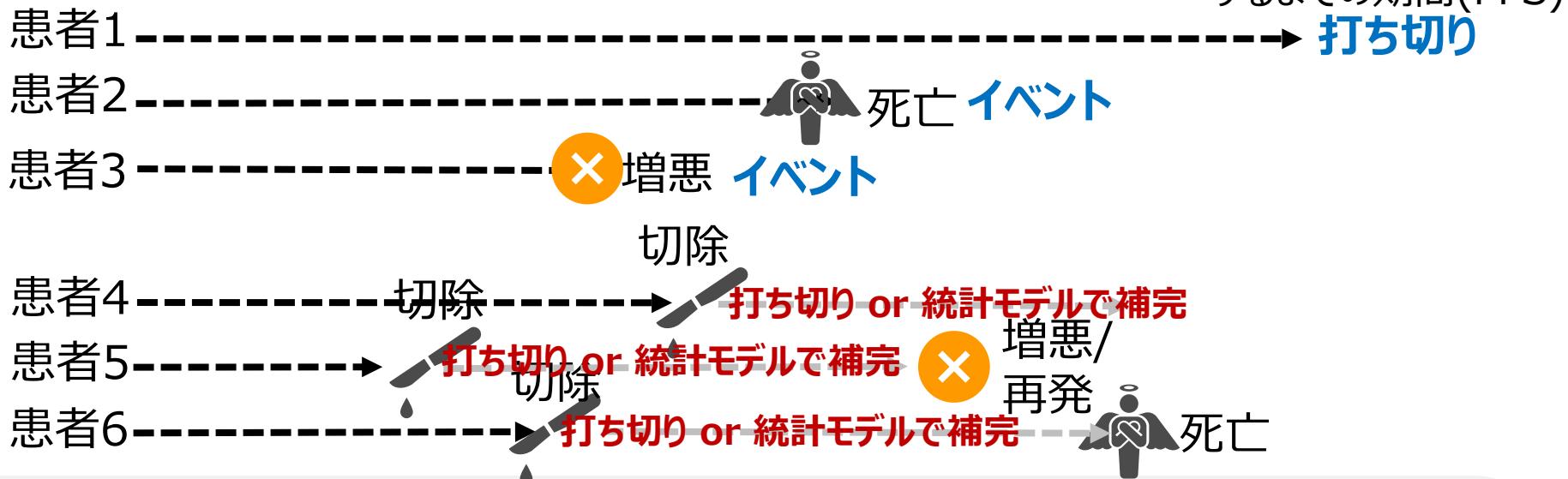
増悪/再発/死亡
するまでの期間(PFS)
打ち切り



- 切除は「**好ましくない事象が生じた**」と考えてイベントとしてエンドポイントに組み込む
- 切除後のデータ収集（評価継続）が不可能な場合の選択肢として用いられる
- ただし、これが臨床的に妥当かどうかは疾患やエンドポイントの種類によるため、臨床的観点から医師に受け入れられない場合もある
 - 今回の例の場合、切除は好ましいことであるためイベントにすることは考えにくい

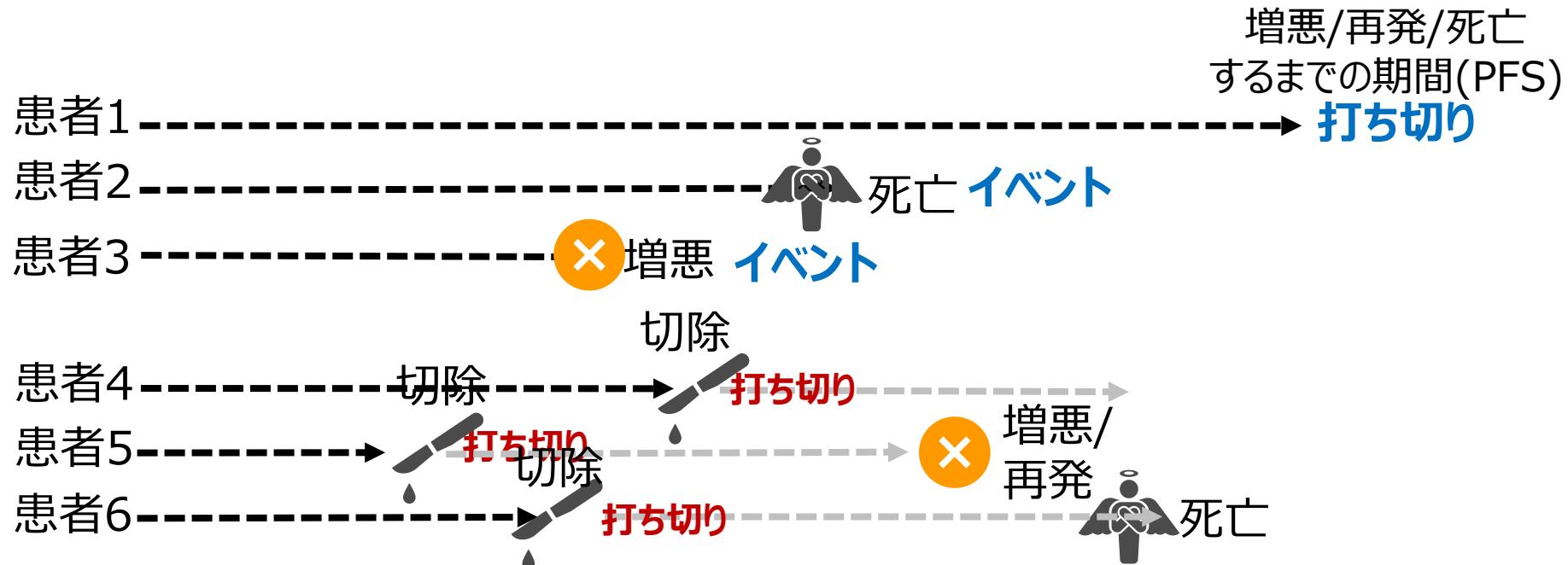
仮想ストラテジー：打ち切り or 中間事象が生じなかつた

場合のアウトカムを統計モデルで補完



- 中間事象がなかつた場合に得られる仮想的な状況での「プロトコール治療」の治療効果に関心
- 打ち切りにするなら中間事象発生後のデータ収集は不要
- 単純には中間事象発生時で「打ち切り」という扱いになるが、欠点も多い
 - FDAガイダンスでは後治療開始時で打ち切り
 - 打ち切りが妥当な条件は、中間事象発生例が他の追跡継続されている患者と増悪のリスクが同じとみなせること
- 統計モデルを利用して治療効果推定をすることも選択肢だが、その統計モデルが妥当であることの条件（測定されていない交絡がない）が強いため、批判の対象となる

治療下ストラテジー：中間事象発現前までの効果を評価



- 中間事象が発生するまでの期間における治療効果に興味あり
 - がん領域だと「奏効割合」はこのストラテジーに対応していると考えられる
 - 緩和ケア（死亡までの期間）、毒性中止（治療中止後の追跡不可の場合）、外科切除/移植術（治癒の可能性あり、施術後追跡不可の場合）などが該当する場合あり
- 中間事象発生時で「打ち切り」とするなら、中間事象発生後のデータ収集は不要
- 中間事象発生のリスクが高いほど目的の事象の発症率が低く見えてしまう
- 中間事象が治療と関連するかどうかで原因特異的ハザードか競合リスクを考慮した解析を用いる

主要層ストラテジー：関心のある中間事象が発生しないであろう集団のみ評価

ベースラインの背景因子に基づく
中間事象発生予測



- 割り当てられた治療によらず、関心のある中間事象が発生しないであろう集団の治療効果に興味あり
 - 今回の例で言えば、切除されない患者のサブグループでの治療効果を評価
- 一般的にはベースラインの背景因子から中間事象を発症する患者を予測し、除外
 - 実際に中間事象が生じた患者を除外するのではなくことに注意
 - 予測では中間事象発生しないものの、実際には中間事象発症した場合は打ち切り
- 中間事象発生しても「打ち切り」となり、中間事象発生後のデータ収集は不要
- 統計モデルによる予測の精度によって結果の信頼性が変わるために、普通は用いられない

中間事象を扱うストラテジーの考え方の例

試験の目的と興味のある
推定対象を決める

- 治療方針ストラテジー以外はestimandを構成する要素のいずれかに落とし込むことに相当
- 基本的に目的と興味ある推定対象が決まれば、自動的に決まるはず

興味のある
治療レジメン

最初に割り付けられた治療

治療レジメン全体
(最初に割り付けられた治療含む)

治療方針ストラテジー

中間事象の
扱い

交絡として扱う

アウトカムとして扱う
(中間事象でなくしてしまう)

複合ストラテジー

中間事象の
扱い

各患者の変数に落とし込む

治療に落とし込む

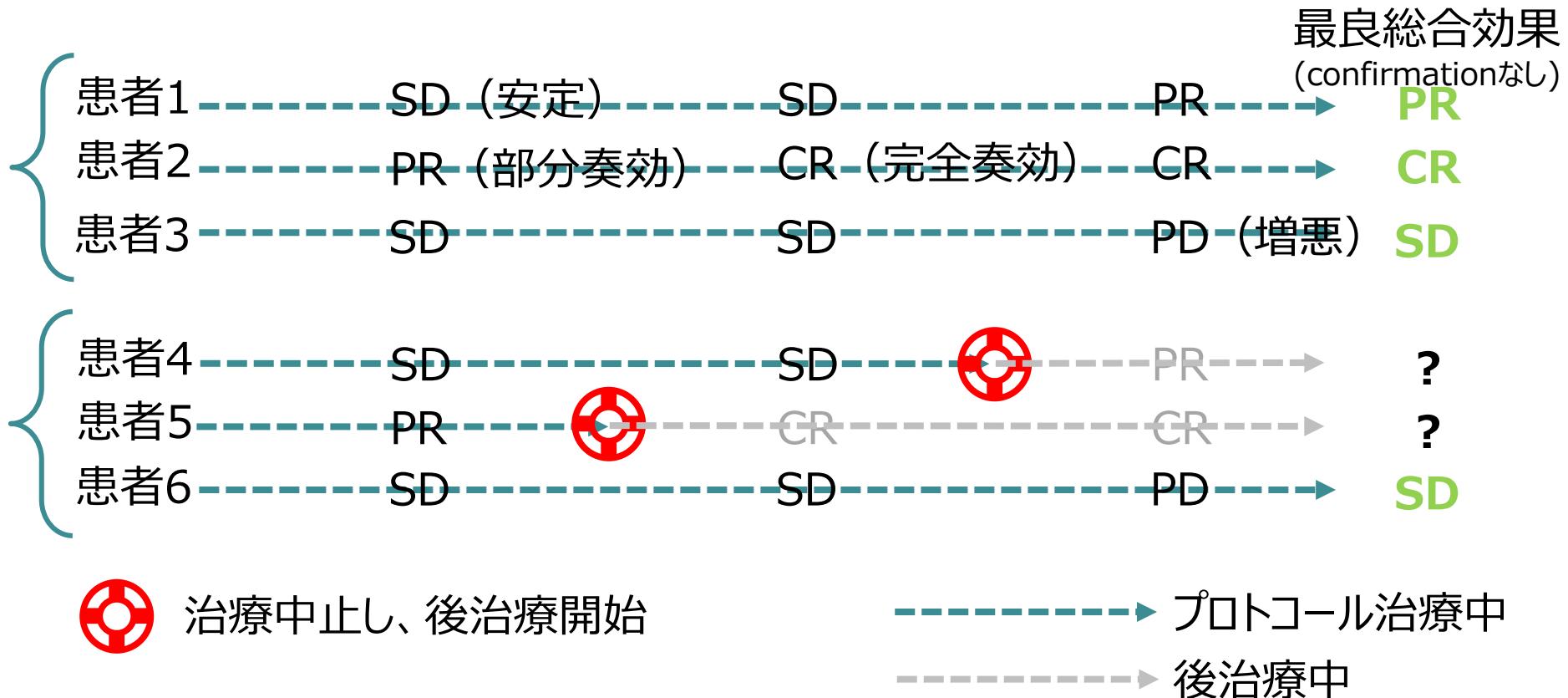
集団に落とし込む

仮想ストラテジー

治療下ストラテジー

主要層ストラテジー

問題：最良総合効果がエンドポイントで後治療開始を中間事象とし、各ストラテジーでの患者4,5の扱いは？



患者4
患者5

治療方針
ストラテジー

複合ストラテジー
Composite

仮想ストラテジー
Hypothetical

治療下ストラテジー
While on treatment

回答



最良総合効果 (confirmationなし)

治療方針 ストラテジー Treatment policy	複合ストラテジー Composite	仮想ストラテジー Hypothetical	治療下ストラテジー While on treatment
------------------------------------	-----------------------	--------------------------	---------------------------------

患者4	PR	Non-PR	SD
患者5	CR	Non-PR	PR

がん臨床試験のエンドポイント・中間事象に 打ち切り/イベントで対応する場合の例

エンド ポイント	中間事象	ストラテジー	打ち切りによる アプローチ	エンド ポイント	中間事象	ストラテジー	打ち切りによる アプローチ
OS	後治療開始	治療方針	無視	PFS RFS DFS など	毒性による 治療中止	治療方針	無視
		仮想	打ち切り (非推奨)		臨床的PD	仮想	打ち切り (非推奨)
	治療中止	治療方針	無視		後治療開始	複合	イベント
PFS				誤薬		治療方針	無視
						治療方針	無視
					手術	複合	イベント

中間事象をどのように扱うかによってストラテジーが変わる = **estimand**が異なる

実際にプロトコールでどう書かれる？

プロトコールの記載例

(注意：現時点で記載法が明確に決まっているわけではない)

目的	Endpoints	
Primary endpoints		研究目的とエンドポイントの定義を簡潔に記載
	<ul style="list-style-type: none">試験治療（××療法）群の全生存期間が標準治療（○○療法）群に対して上回るかどうかを検証することであるOSはランダム化からあらゆる原因による死亡までの期間	
属性	Primary estimand	Estimandの構成要素をそれぞれ記載
	<ul style="list-style-type: none">対象集団変数要約指標中間事象とストラテジー	<p>対象</p> <p>変数（エンドポイント）</p> <p>要約指標</p>
Primary Estimandの記述	<ul style="list-style-type: none">未治療切除不能進行・再発■■癌を対象とした試験治療と標準治療の、抗がん療法の開始によらないOSの群間の治療効果のHR（治療方針ストラテジー）	中間事象（ここでは後治療開始を中間事象としている）
		Estimandを文章で記載

JCOG試験の標準PFSの定義

- **登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。**
- 「増悪（progression）」は、「11.1.8.総合効果」における画像診断に基づくPD（進行）と画像検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなつた場合などで、効果判定規準に従えばPDとなるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であつても、効果判定規準に従つたPDを優先して増悪とする（この場合にプロトコール治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。また、効果判定規準に従えばPDではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもつて打ち切りとする（画像検査や検体検査による増悪の有無の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管、またはメール等で確認し、診療録に記録すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
- **毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。**
- 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもつてイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもつてイベントとする。
- 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもつてイベントとする。
- **二次がん（異時性重複がん、異時性多発がんを含む）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。**

Primary endpoints

- 試験治療 (××療法) 群の無増悪生存期間が標準治療 (○○療法) 群に対して上回るかどうかを検証することである

- PFSは登録日から増悪、またはあらゆる原因による死亡までの期間

属性

- 対象集団
- 変数
- 要約指標
- 中間事象とストラテジー

Primary estimand

- 未治療切除不能進行・再発 ■ ■ 癌
- PFS
- Hazard ratio

- 増悪前の後治療開始
 - PFSは後治療開始日で打ち切りとしない (治療方針ストラテジー)
- 増悪前の増悪以外の理由による治療中止
 - PFSは治療中止日で打ち切りとしない (治療方針ストラテジー)
- 二次がんの発生
 - PFSは二次がん発生で打ち切りとしない (治療方針ストラテジー)

各中間事象について
ストラテジーを記載する

Primary Estimandの記述

- 未治療切除不能進行・再発 ■ ■ 癌を対象とした試験治療と標準治療の、後治療開始、増悪以外の治療中止、二次がんの発生によらないPFSの群間の治療効果のHR

まとめ

- **Estimand：推定しようとする治療効果の詳細**
 - 対象、治療、変数、集団レベルでの要約、中間事象の5つの要素
 - 中間事象は少なくとも5つのストラテジーあり。以下の3つは覚える
 - 治療方針ストラテジー
 - 複合ストラテジー
 - 仮想ストラテジー

その他、詳しくはこちら

- 製薬協 医薬品評価委員会 「Estimandの治験実施計画書への実装」
 - https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/g75una0000000f69-att/DS_202303_protocol.pdf
- 「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」に関するトレーニングマテリアル等
 - <https://www.pmda.go.jp/files/000245136.pdf>