

ICH E19 ガイドライン 安全性データの選択的収集 思想的背景と集計・解析上の論点

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 監事

ICH E19 Expert Working Group JPMA Topic Leader

イーザイ(株) メディカル推進部サイエンティフィックインテリジェンス室

酒井弘憲, Ph.D.

Disclaimer



**演者はエーザイ社員，製薬協活動メンバー，ICH E19
トピックリーダーであるが，本講演内容及び発言について
は所属するいかなる企業・団体を代表するものではない。**

選択的な安全性データ収集 (SSDC)

- **思想的背景：安全性データについての認識**
- **SSDCにおけるデータ集計・解析上の論点**

従来の安全性データに関する認識

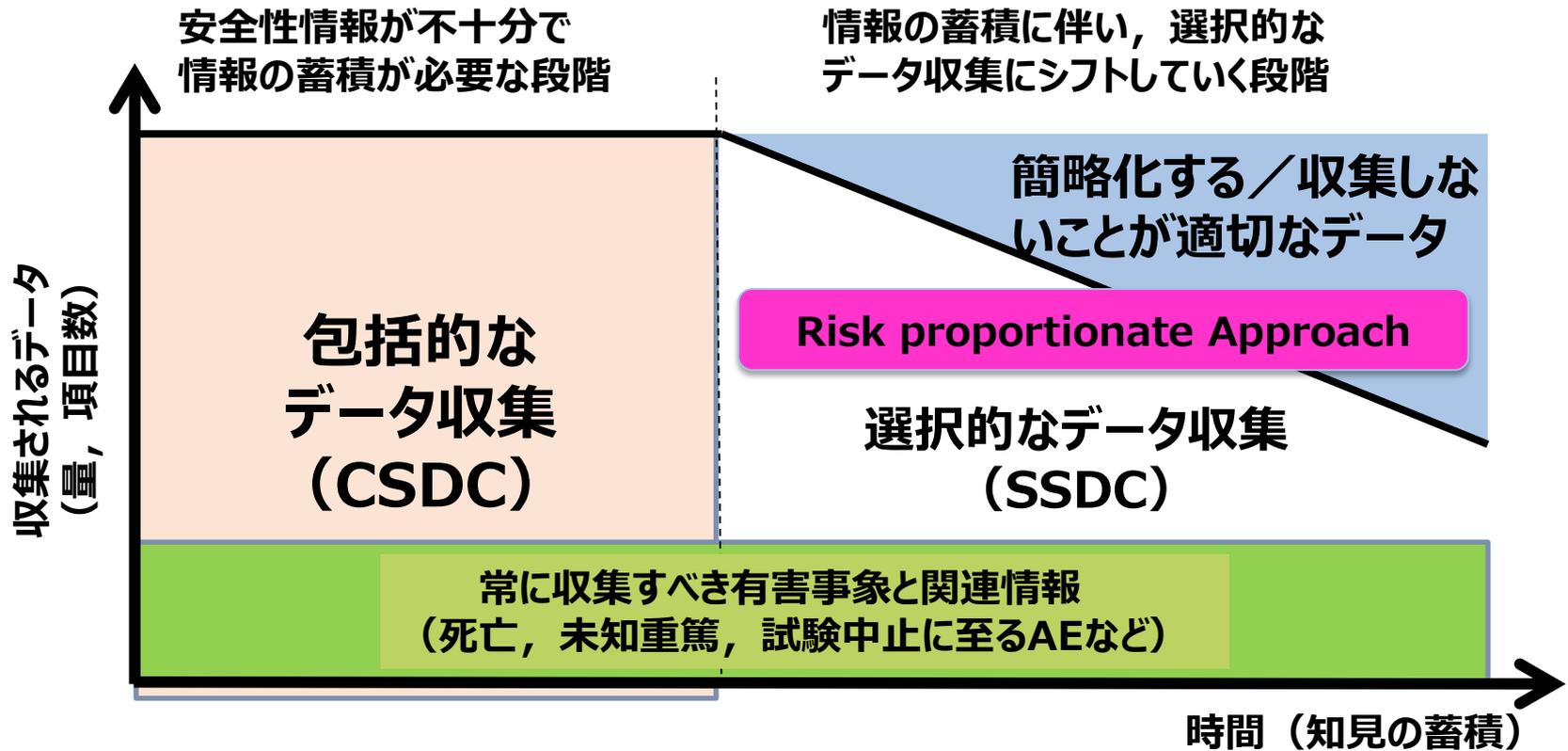


「我々の経験によれば、（臨床試験において）収集されたデータやその収集に費やされた労力の**70～80%**が安全性に関わるものであるという状況は、珍しいことではない。」 Chuang-Stein, C., Mohberg, N.R.

データ収集、データのクリーニング、データの品質確認にかかる業務量は、データの収集項目や収集方法（何をどこまで、どのようなルールで収集するか）を決めた瞬間に運命づけられてしまうにもかかわらず、実務者たちはこの問題にあまり注意を向けていないし、安全性監視のためにどのようなデータを収集すべきかを詳細に定めた規制はなかった

（これまで安全性について**報告に関する規制はあるが収集に関する規制はなかった**）

収集すべき安全性情報の概念図



Risk proportionate Approach

E6 (R3) step2 パブコメ文書の記載

The responsibility of the sponsor entails the implementation of risk-proportionate processes to ensure the safety of the trial participants and the reliability of the trial results throughout the clinical trial life cycle.

⇒スポンサーは、臨床試験のライフサイクルを通じて試験参加者の安全性及び試験結果の信頼性を保証するために、リスクに応じたプロセスを導入する責任を有する。

誤解のないように

簡略化できる／収集しないことが適切なデータ

⇒ 当該試験の枠組みにおいて安全性情報の評価上、集計・解析の対象としないデータであって、日常診療においてはすべての有害事象については通常通り収集し、各国内規制に応じて当局報告の対象となる。
 当該試験においては、Risk proportionateにこれらのデータはSDVの対象外となったり、集計・解析からは除外されるかもしれない



1.2 背景



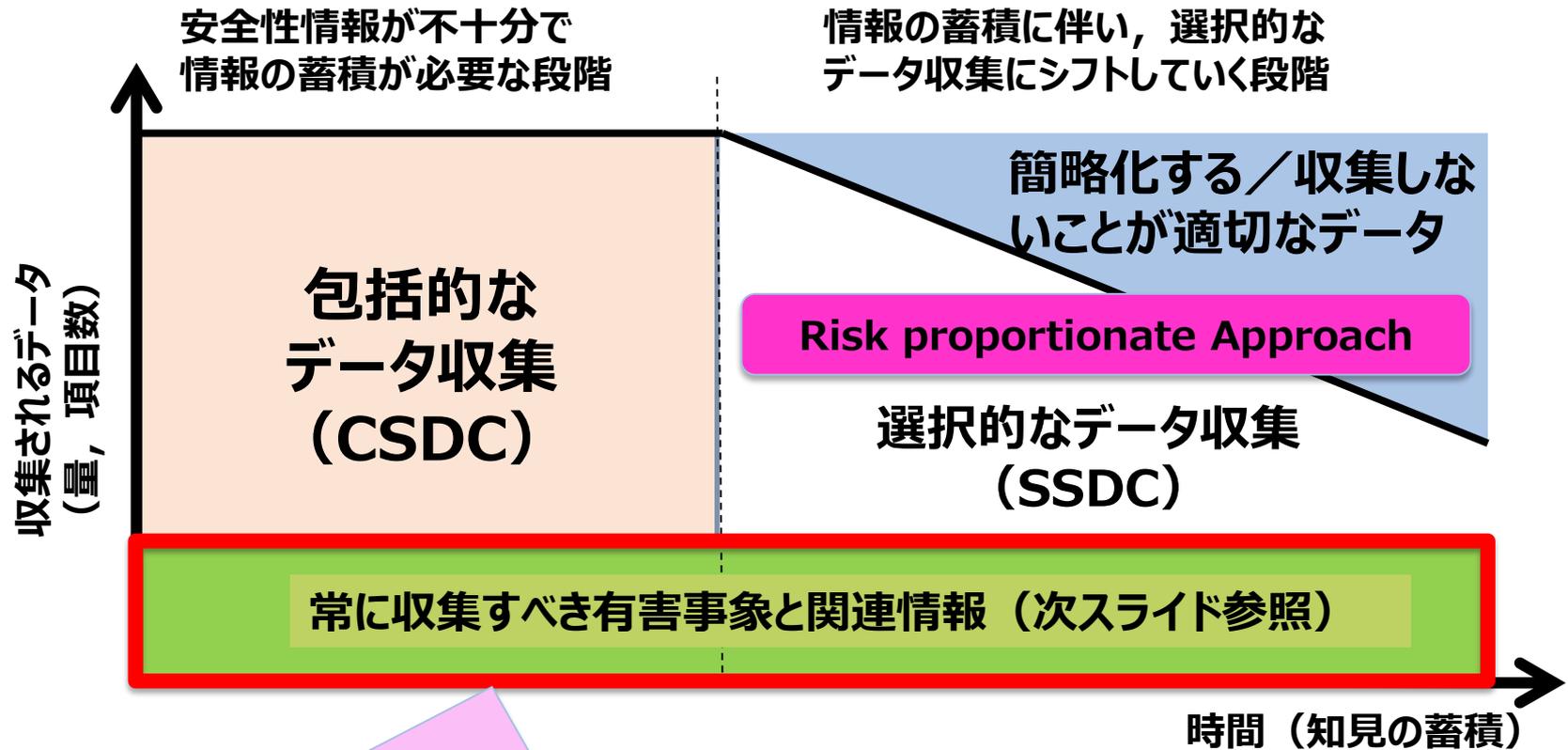
ガイドライン検討に至った背景

規制当局，治験依頼者，および試験担当医師は，重要な新規の医学的知識をもたらし公衆衛生を進展させるような臨床試験の実施を促進させることに対して共通の関心を示している。臨床試験の複雑化と規模の拡大に伴い，もはや一律のアプローチをすべての臨床試験に適用することはないと認識されている。ときには，安全性データ収集に対する選択的なアプローチ，すなわちリスクに応じたアプローチが許容されることもある。

.....

治験依頼者及び試験担当医師は，選択的安全性データ収集のアプローチを使用しても，日常の患者診療が損なわれないことを保証する必要がある。

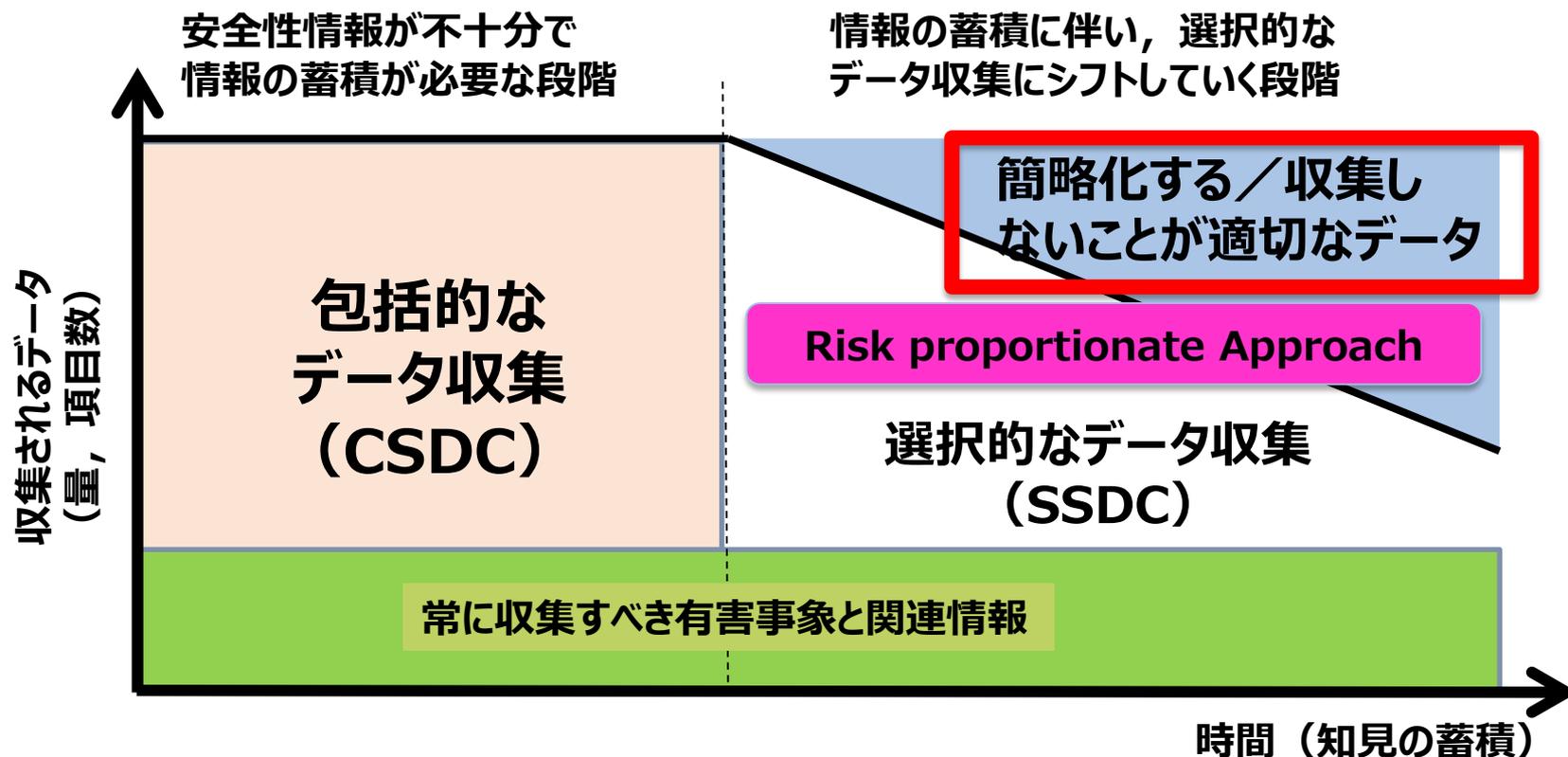
2.4 一般的に収集されるべきデータ



SSDCを適用しようが、CSDCを実施しようが、常に収集しなければならない必須な安全性情報

1. **重篤な有害事象** (ICH E2A, ICH E6 を参照)
2. **重大な医学的事象** (ICH E2A を参照)
3. **投薬過誤/過量投与** (故意または故意でないもの)
4. **試験薬剤の投与中止に至った有害事象**
5. **妊娠および授乳時における曝露とその結果**
6. **安全性評価に極めて重要であるとして、試験実施計画書で特定されている特に注目すべき有害事象** (臨床検査値の異常含む) (ICH E6, ICH E2F, CIOMS VI を参照)

2.5 選択的な収集が適切となる可能性のあるデータ



1. 非重篤な有害事象は，収集しなくともよい又は収集頻度を減らすことが可能である場合がある。
(例：血管拡張作用のある降圧薬での軽度の頭痛など)
2. 各種の臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査），心電図，画像検査は，不要となる又は頻度を減らしてモニタリングを実施することが可能である場合がある。
(例：症状の安定している糖尿病患者の血液検査など)
3. 身体的検査及びバイタルサインのデータは，収集しなくともよい又は収集頻度を減らすことが可能である場合がある。
(例：アレルギー疾患における血圧測定など)
4. ベースラインで併用薬の使用が記録されていれば，併用療法の変更（例えば，投与量の変更，併用療法の追加，併用療法の中止等）は収集しなくともよい場合がある。
(例：高血圧治療における花粉症治療の併用（DDIなどがない前提）など)

3. 選択的な安全性データ収集の実装

SSDCのアプローチは、本ガイドラインを参照した上で、慎重に計画され、関連する文書（例えば、試験実施計画書、モニタリング計画書、統計解析計画書等）内に、明確に記述されるべきである（4項参照）。試験担当医師がSSDCを熟知していないと仮定して、CRFは十分に設計されるべきであり、試験担当医師が適切なトレーニングを受けられるようにするべきである。

安全性情報が報告／提示されるとき、SSDCのアプローチが適用されたことは、例えばICH E2Fガイドライン、ICH E3 ガイドライン（CSR）、ICH M4 ガイドライン（CTD）等に基づく適切な文書に、その旨が記述されるべきである。

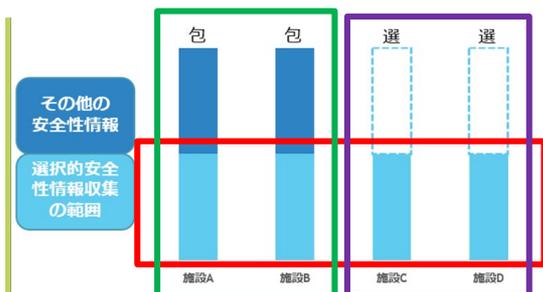
① 試験の全ての患者に対する選択的な安全性データ収集

例：承認要件を満たすために、ある特定の安全性の懸念を検討する試験



③ 代表的な部分集団に対する包括的な安全性データ収集 と他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集

例：ランダムに選択された施設のみ、包括的な安全性データ収集を行う場合



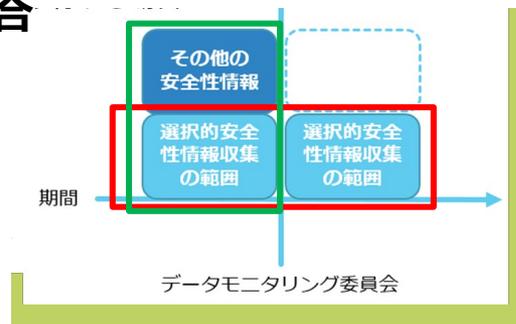
② 特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集

例：高齢者の集団に包括的安全性データ収集を行う場合（65歳以上の安全性データが少ない場合）



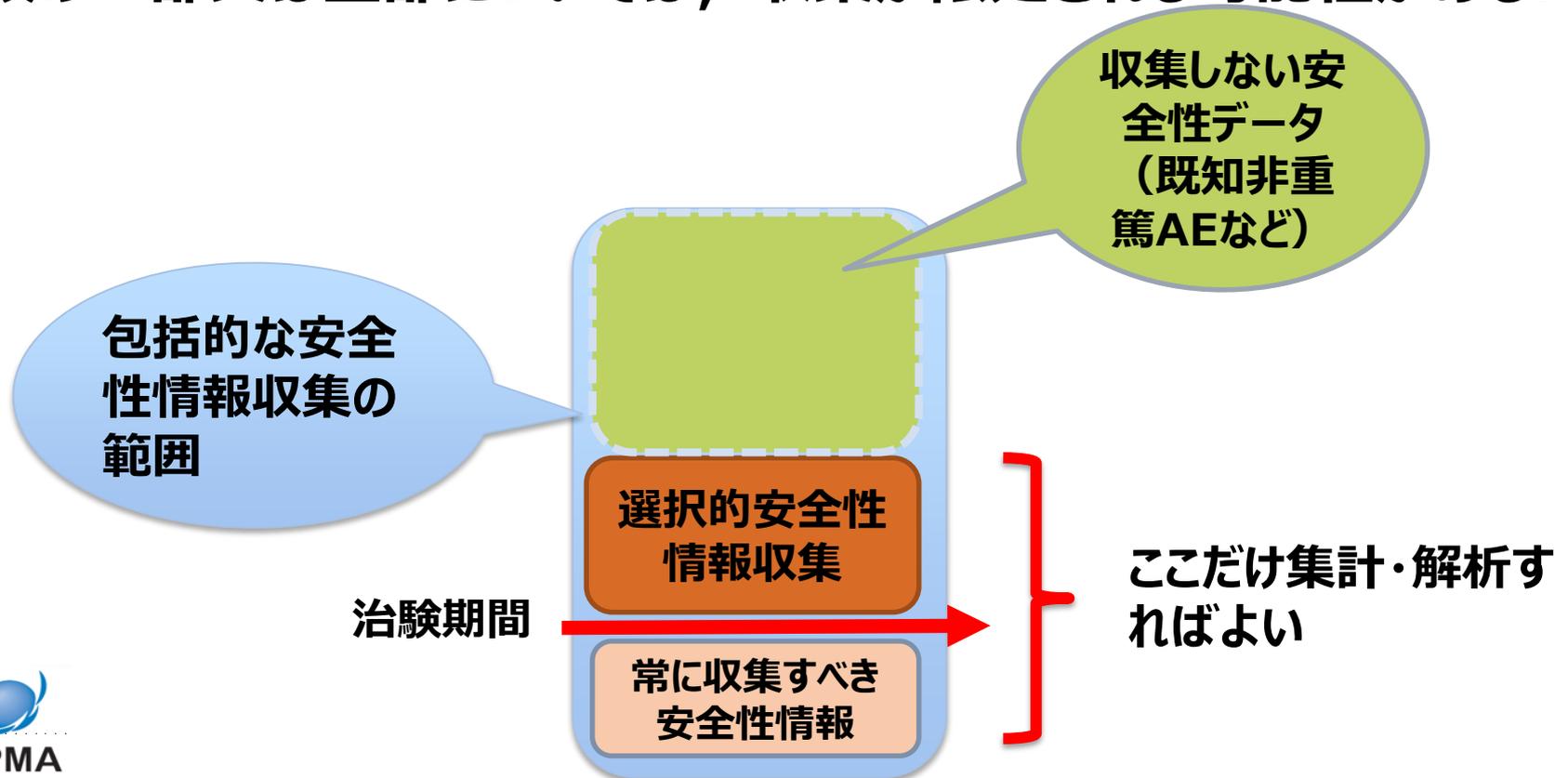
④ 試験の初期での包括的な安全性データ収集とその後の選択的な安全性データ収集

例：データモニタリング委員会で安全性を評価し、その後、選択的安全性データ収集に移行する場合



3.1 臨床試験の全ての患者に対する選択的な安全性データ収集

臨床試験の参加者全てに対して、試験期間中にわたり、2.4 項に記載されたパラメータが収集されるが、2.5 項に記載されたデータの種類の一部又は全部については、収集が限定される可能性がある。



実際のデータにあてはめてシミュレーションしてみると・・・

Project Data Sphereが提供しているがん臨床試験データを利用

(<https://www.projectdatasphere.org>)

3つの臨床試験データ

NCT00115765(PACCE study) n=842

NCT00364013(PRIME study) n=935

NCT00339183 n=946

PRIME studyのデータに適用

製薬協データサイエンス部会2023年度継続タスクフォースKT9にて検討中の資料の一部を紹介
検討メンバー：米田卓司, 吉田祐樹（塩野義）, 北見綾子, 新山勇人（アッビー）, 神長裕（GSK）, 酒井弘憲（イーザイ）

PRIME study

FOLFOX + Panitumumab (n=468) VS **FOLFOX** (n=467)
転移性大腸がん

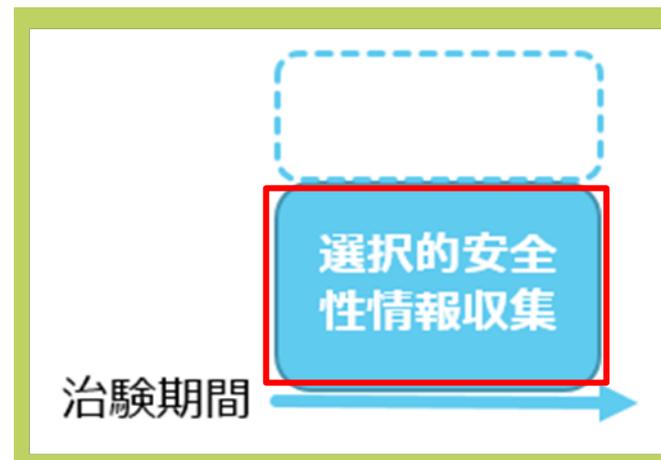
当該試験の全ての患者に対する選択的な安全性データ収集

例：承認要件を満たすために、ある特定の安全性の懸念を検討する試験

設定

➤ SSDC対象AE: CSDC対象AEのうち、以下のいずれかに該当するAE

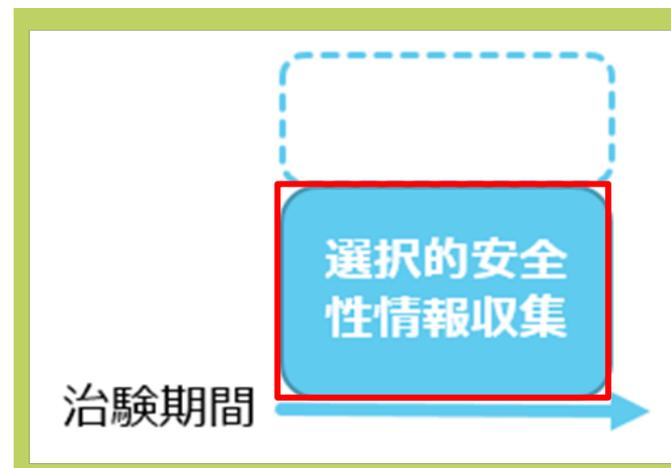
- EYE
- HAIR
- NAIL
- SKIN
- Serious
- Life-Threatening
- Hospitalized/Prolonged Hospitalization
- Removed From Study
- Investigational Product Discontinued
- Transfusion Performed
- Chemotherapy Discontinued



集計結果例

Category	FOLFOX alone N = 467 n (%)	Panitumumab + FOLFOX N = 468 n (%)
ALL	10* (2.1)	61* (13.0)
EYE	1 (0.2)	2 (0.4)
HAIR	0 (0.0)	1 (0.2)
NAIL	0 (0.0)	3 (0.6)
SKIN	10 (2.1)	58 (12.4)

SSDC対象AE

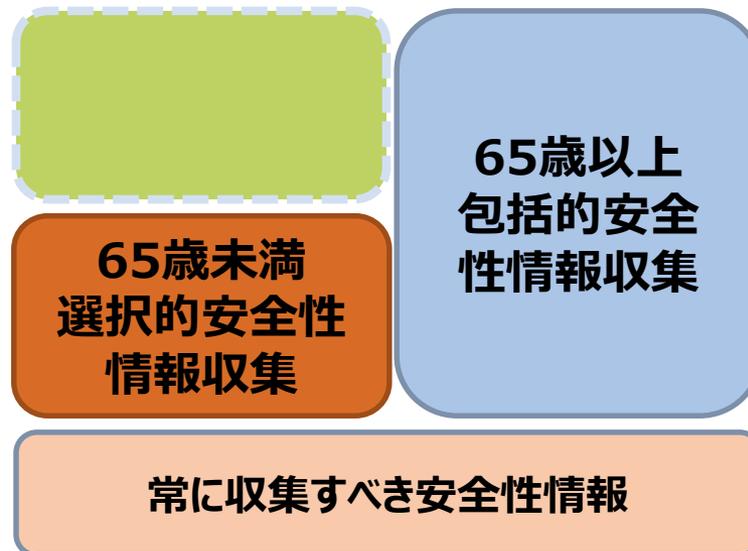


* : 1症例で複数のAEが発現している症例があるため単純合計とならない

3.2 臨床試験の特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、その他の集団に対する選択的な安全性データ収集

追加の情報が重要であるとみなされる特定の患者の部分集団に対して包括的な安全性データが収集されるが、他の患者集団に対しては安全性データ収集が削減されるケース。

試験対象集団



すべてをまとめて
集計・解析するこ
とはできない

特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集

例：高齢者の集団に包括的安全性データ収集を行う場合（65歳以上の安全性データが少ない場合）

設定

- CSDC対象集団: 65歳以上
- SSDC対象集団: 65歳未満
- CSDC対象AE: すべてのAE
- SSDC対象AE: CSDC対象AEのうち、以下のいずれかに該当するAE
 - EYE
 - HAIR
 - NAIL
 - SKIN
 - Serious
 - Life-Threatening
 - Hospitalized/Prolonged Hospitalization
 - Removed From Study
 - Investigational Product Discontinued
 - Transfusion Performed
 - Chemotherapy Discontinued



集計結果例

Table X-2-1 SSDC集団 (65歳未満)におけるSSDC対象AE集計結果

Category	FOLFOX alone	Panitumumab + FOLFOX
	N = 272 n (%)	N = 261 n (%)
ALL	6 (2.2)	33 (12.6)
EYE	1 (0.4)	2 (0.8)
HAIR	0 (0.0)	1 (0.4)
NAIL	0 (0.0)	1 (0.4)
SKIN	6 (2.2)	30 (11.5)

Table X-2-2 CSDC集団(65歳以上)におけるCSDC対象AE集計結果

Category	FOLFOX alone	Panitumumab + FOLFOX
	N = 195 n (%)	N = 207 n (%)
ALL	81 (41.5)	195 (94.2)
CHEILITIS	6 (3.1)	8 (3.9)
EYE	27 (13.8)	64 (30.9)
HAIR	17 (8.7)	30 (14.5)
NAIL	1 (0.5)	54 (26.1)
SKIN	58 (29.7)	193 (93.2)

帳票が増えるので統計担当者等の負担がかなり増える懸念

試験参加者背景因子が揃っていない可能性があるうえでの比較は、解釈が限定的になる
(ランダム化の因子に加える工夫等)

Table X-2-3 2つのサブセットに共通するAE (SSDC対象AE) 集計結果

Category	FOLFOX alone		Panitumumab + FOLFOX	
	SSDC Pop.(65歳未満) N = 272 n (%)	CSDC Pop.(65歳以上) N = 195 n (%)	SSDC Pop.(65歳未満) N = 261 n (%)	CSDC Pop.(65歳以上) N = 207 n (%)
ALL	6 (2.2)	4 (2.1)	33 (12.6)	28 (13.5)
EYE	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
HAIR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
NAIL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.0)
SKIN	6 (2.2)	4 (2.1)	30 (11.5)	28 (13.5)

2つのサブセットの共通するAEのみを集計



* Cheilitis : 口唇炎

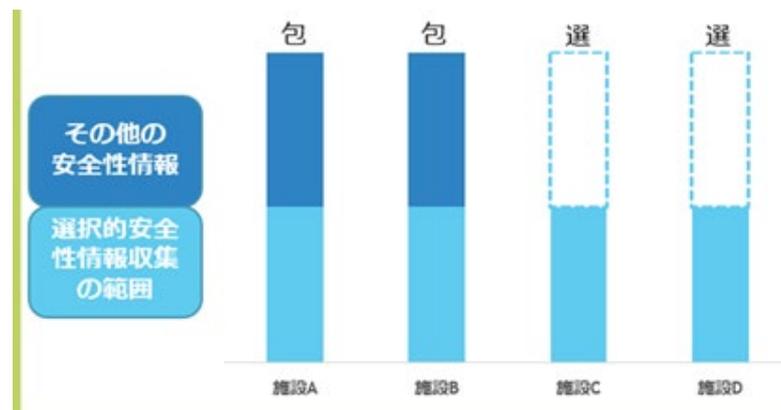
3.3 臨床試験の代表的な部分集団に対する包括的な安全性データ収集と他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集

ランダムに施設あるいは試験参加者をSSDC対象と非適用者に割り付けることを想定

- 数10～数100施設，数1,000名というような大規模試験を想定している

⇒少数施設・被験者の試験であると一般化可能性の問題が生じる

- 実際には，試験参加者ごとの実施は試験運営管理上，オペレーショナルな制約が多いことが想定され，実施困難な状況が想像される



3.4 臨床試験の初期での包括的な安全性データ収集とその後の選択的な安全性データ収集

基本的には3.2と同じであるが、時間的なファクターが加味されるのでそれを考慮した集計・解析などを工夫することが必要になるかもしれない

すべてをまとめて集計・解析することはできない



4 選択的な安全性データ収集のための実務的な留意事項

SSDCを検討する試験依頼者は、試験参加者、試験実施、データ解析及び解釈への影響について検討すべきである。このようなアプローチの実施可能性や実施計画について、**事前に規制当局と協議し、合意を得るべき**である。

これらのアプローチは効率性を改善することができるが、欠点もある。データが収集されなかった場合、例えば、併用薬、臨床検査パラメータ、血圧に関する問題等、後から生じる可能性のある論点のうちいくつかは、調査することができない。

SSDCを利用した臨床試験の実施中に、懸念が生じた場合、安全性モニタリングの強化又は包括的な安全性データ収集への転換が必要となる可能性がある。このような変更は、臨床試験の実施設、試験実施計画書、データ収集様式に関する実施手順に問題を生じさせるかもしれない。

SSDC適用により、データの解析、提示、要約が複雑化するかもしれない。SSDCが臨床試験で一様に（すなわち、試験中の全ての患者に対して、試験期間を通して）使用される場合、解析は複雑ではない。しかし、発現頻度の要約に際して、結果の解釈を可能にするために、安全性データ収集に対するアプローチの詳細を記述する必要があるであろう。

一方、安全性データの収集方法が臨床試験の全ての患者に対して一貫していない場合、あるいは臨床試験の試験期間を通じて一貫していない場合、包括的な安全性データのアプローチで得られたデータとSSDCのアプローチで得られたデータを併合することはできない。

データの集計方法は、試験実施計画書及び関連する解析計画書の中で、詳細に記述されるべきである。解析と要約は収集アプローチに適したものであるべきであり、結果において、収集アプローチにより解釈に影響を受けるデータの要約を明確にする必要がある。

まとめ

- E19は、GCPリノベーションのなかでの安全性データに対するRisk proportionate Approach, Quality by Designの具現化
- 試験参加者の保護は第一優先，かつ安全性をないがしろにするものではない
- CSDCデータとSSDCデータを単純に併合してはならない
- SSDC適用データの集計・解析においてはモニタリング，CDM，Statそれぞれ考慮しなければならない問題点があり，実施に当たっては十分に考慮する必要がある



Thank you for your attention