



ICH E19「開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の
臨床試験における安全性データ収集の選択的なアプローチ」
ガイドラインシンポジウム

2024年1月30日（火曜日） 13時30分から17時
webinar形式

ICH E19はアカデミアに何をもたらすのか その影響と効率的な開発に向けて

開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の臨床試験における安全性
データ収集の選択的なアプローチ

Selective approach to safety data collection in specific late-stage pre-
approval or post-approval clinical trials - Scientific guideline

国立研究開発法人
国立精神・神経医療研究センター
臨床研究支援部 部長
中村治雅

COI 開示

筆頭発表者名： 中村治雅

開示すべきCOI関係にある企業などとして、以下があります
国立精神・神経医療研究センター利益相反委員会へ適切に報告、管理されています。

1. 顧問: なし
2. 株保有・利益: なし
3. 特許使用料: なし
4. 講演料: なし
5. 原稿料: なし
6. 受託研究・共同研究費: ファイザー株式会社、アステラス製薬株式会社、日本新薬株式会社、第一三共株式会社
7. 奨学寄附金: なし
8. 寄附講座所属: なし
9. 贈答品などの報酬: なし

- ICH E19とは何か、アカデミアからの視点
- ICH E19で、何が変わるのか
 - 患者の安全性は担保されるのか
 - 治験の現場では
- 臨床研究の動向
 - ICH E19との関連のなかで
- ICH E6(R3)も踏まえての、あるべき研究の姿とは？

安全性データの**収集方法を最適化**することにより、
データ収集の**アプローチを合理化**することにより
効率的に臨床試験を実施できる可能性がある。

多数の試験参加者で長期間の経過観察を伴う大規模
な有効性及び安全性の**臨床試験の実施を促進**する

**個々の試験参加者の安全と福利を保護すること
治験薬のリスクプロファイルの評価に使用する
安全性情報を得ること**

試験担当医師が試験参加者を観察し、一般的な標準治療に従って治療されていることを保証するという医療従事者としての責任に影響を与えないということである。

具体的には、選択的な安全性データの収集は、個々の試験参加者のモニタリング及び臨床診療や、診療録における有害事象の記録には影響を及ぼさない。

E19の臨床現場への影響は？

- 臨床試験において、被験者の安全性を守ることと、安全性情報を報告するというのは、一連の行為ではある(ものの)
- **個々の試験参加者の安全と福利を保護**
- **治験薬のリスクプロファイルの評価に使用する安全性情報を得る**

- ICH E19とは何か、アカデミアからの視点
- ICH E19で、何が変わるのか
 - 患者の安全性は担保されるのか
 - 治験の現場では
- 臨床研究の動向
 - ICH E19との関連のなかで
- ICH E6(R3)も踏まえての、あるべき研究の姿とは？

安全性情報収集の流れ



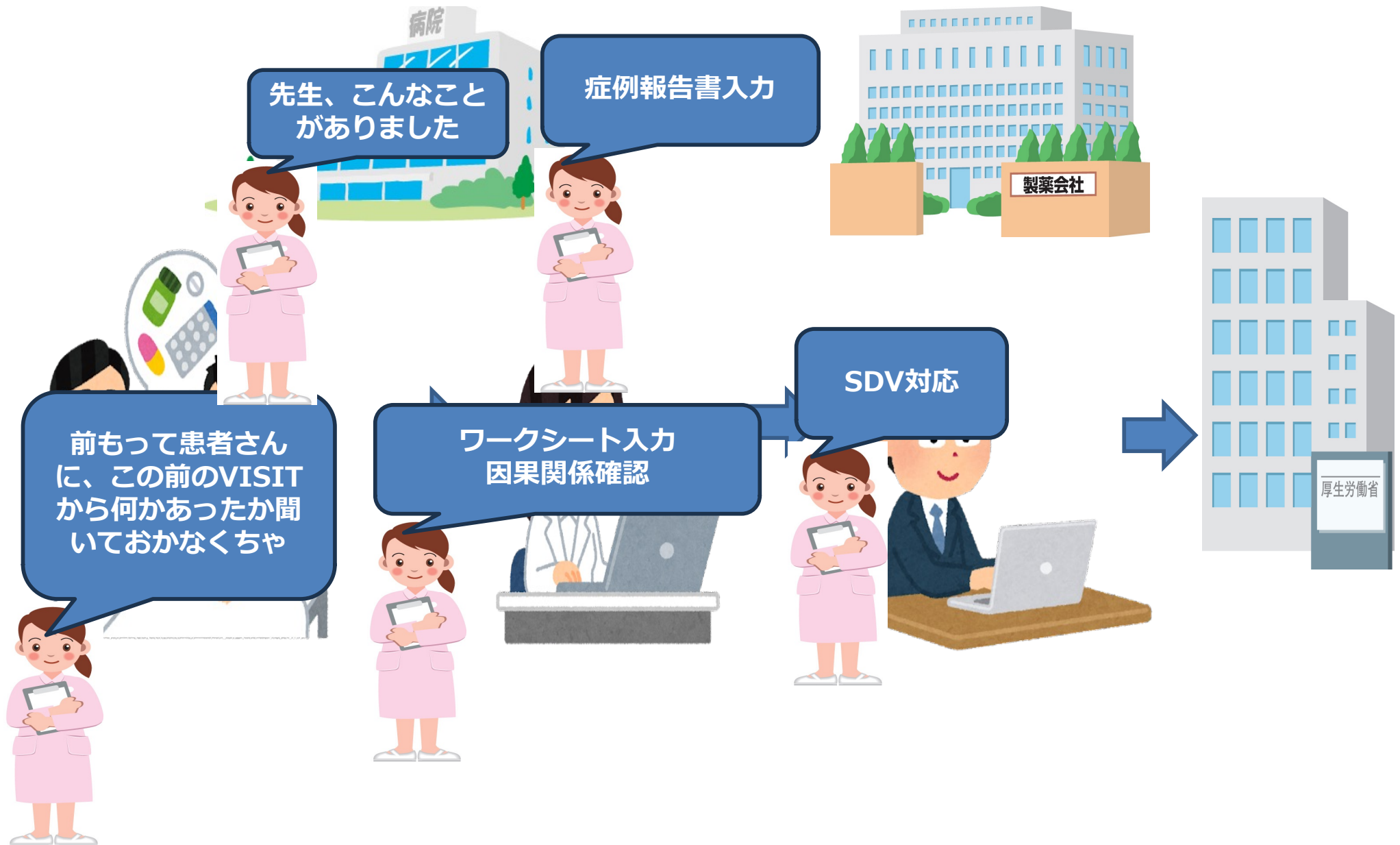
診療、試験
いずれもの行為

試験における行為

安全性情報収集の流れ



安全性情報収集の流れ



安全性情報収集の流れ

そういえば、このまえ発熱
あったみたい

あのひと、
転倒したんだって

ものもらい。。。
虫歯があった。。。

あー、そういえば虫歯で
使われた併用薬も。。。



ICH E19適応前

安全性情報収集の流れ



ICH E19適応前

安全性情報収集の流れ

いつも通りに、患者は診察
細かいこと記録しないかも
もちろん、患者さんの安全第一！



何でもかんでもだったものが、
報告・確認しなくて良い
無駄な作業が減る！

ICH E19

2. INVESTIGATOR

2.1 Qualifications and Training

2.1.1 The investigator(s) should be qualified by education, training and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial and should provide evidence of such qualifications.

2.7 Participant Medical Care and Safety Reporting

2.7.1 Medical Care of Trial Participants

(a) qualified physician or, where appropriate, a qualified dentist (or other qualified healthcare professionals in accordance with local regulatory requirements) who is an investigator or a sub-investigator for the trial should have the overall responsibility for trial-related medical care and decisions.

Draft version Endorsed on 19 May 2023

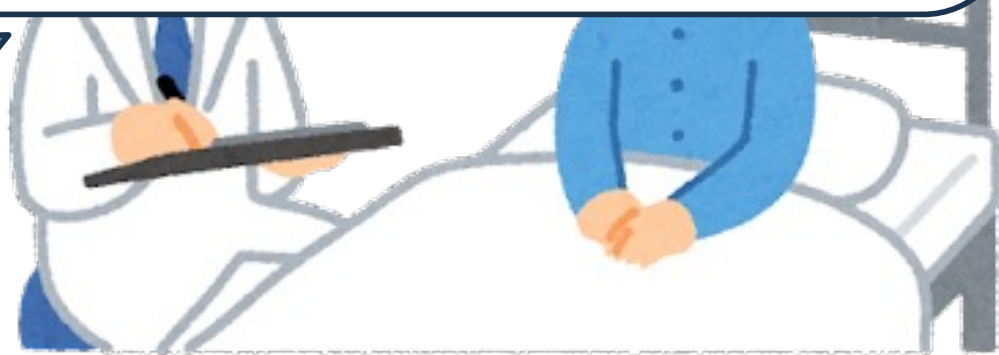
Currently under public consultation

私は、Qualifications and Training を受けた
試験実施責任者

ナース / 治験者の情報

**日常診療で、何かを規定しなくても、
被験者の安全性が確保されていること
が大前提ですよね！**

でも、だからって全部報告し
なくて良いよね。
日常診療では当たり前でっせ



安全性情報収集の流れ

(依頼者さんに対して)
プロトコルの規定は明確になる？

明確な定義ありますか？
どこまで原資料に記載するの？

現場の判断に任されることはない？
後でSDVなどで指摘されない？

併用薬・併用療法も面倒なのよね。

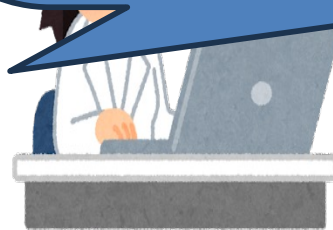


あるCRCさんから

(医師に対して)
いつもは、詳細にプロトコルで安全性
情報の収集スケジュールがある

今回、プロトコルにはないけど、
ちゃんと検査はしてくれるかな・・・

こちらから言わなくても、
専門医だから大丈夫よね・・・



- ICH E19とは何か、アカデミアからの視点
- ICH E19で、何が変わるのか
 - 患者の安全性は担保されるのか
 - 治験の現場では
- 臨床研究の動向
 - ICH E19との関連のなかで
- ICH E6(R3)も踏まえての、あるべき研究の姿とは？

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report

The RECOVERY Collaborative Group*

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 25, 2021

VOL. 384 NO. 8

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19

The RECOVERY Collaborative Group*



<https://www.recoverytrial.net/news/the-recovery-trial-is-two-years-old-today>

試験薬: Dexamethasone

通常治療対照ランダム化比較試験

(NCT04381936)

計画書等の策定・運営: University of Oxford

研究費: 公的研究費

ランダム化に至った患者数: 6,425

(11,303リクルート)

実施医療機関: 英国 NHS傘下 176病院

FPI: 2020年3月19日(第1例登録)

結果リリース: 2020年6月16日

RECOVERY
Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

RANDOMISED EVALUATION OF COVID-19 THERAPY (RECOVERY)

Background: In early 2020, as this protocol was being developed, there were no approved treatments for COVID-19, a disease induced by the novel coronavirus SARS-CoV-2 that emerged in China in late 2019. The UK New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG) advised that several possible treatments should be evaluated, including Lopinavir-Ritonavir, low-dose corticosteroids, and Hydroxychloroquine (which has now been done). A World Health Organization (WHO) expert group issued broadly similar advice. These groups also advised that other treatments would soon emerge that require evaluation. In addition, due to lack of community transmission due to COVID-19 control measures, a more severe influenza season is expected when these ease.

Eligibility and randomisation: This protocol describes a randomised trial among patients hospitalised for COVID-19 and/or influenza. (Treatments for influenza are only being assessed in the UK.) Eligible patients are randomly allocated between one or more treatment arms, each to be given in addition to the usual standard of care in the participating hospital. The study is dynamic, and treatments are added and removed as results and suitable treatments become available. The randomised treatment comparisons in this version of the protocol (which should be checked and confirmed as the current version) are shown in Table 1. For patients for whom not all the trial arms are appropriate or at locations where not all are available, randomisation will be between fewer arms..

Condition	Randomised comparisons, each vs. usual care alone	UK	Other countries
COVID-19	High-dose corticosteroids	✓ (age ≥18 years requiring ventilatory support) ^{a,b}	✓ (age ≥18 years requiring ventilatory support) ^{a,b}
	Empagliflozin	✓ (age ≥18 years)	✓ (age ≥18 years)
	Sotrovimab	✓ (age ≥12 years)	x
	Molnupiravir	✓ (age ≥18 years)	✓ (age ≥18 years)
	Paxlovid	✓ (age ≥18 years)	x
Influenza	Baloxavir	✓ (age ≥12 years)	x
	Oseltamivir	✓ (any age)	x
	Low-dose corticosteroids	✓ (any age with hypoxia) ^c	x

^a without suspected or confirmed influenza infection; ^b non-invasive ventilation, invasive mechanical ventilation or extra-corporeal membranous oxygenation (ECMO); ^c without suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. Information on completed arms is available in Section 7.

Table 1: Current comparisons

In a partial factorial design, participants may be entered into one or more randomised comparisons of active treatment plus usual care vs. usual care alone, simultaneously. This allows the effects of one treatment to be assessed in the presence or absence of another

Data to be recorded:

Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) to one of the study medications (e.g., Stevens-Johnson syndrome, anaphylaxis, aplastic anaemia) will be collected and reported in an expedited fashion. Other adverse events will not be recorded but may be available through linkage to medical databases.

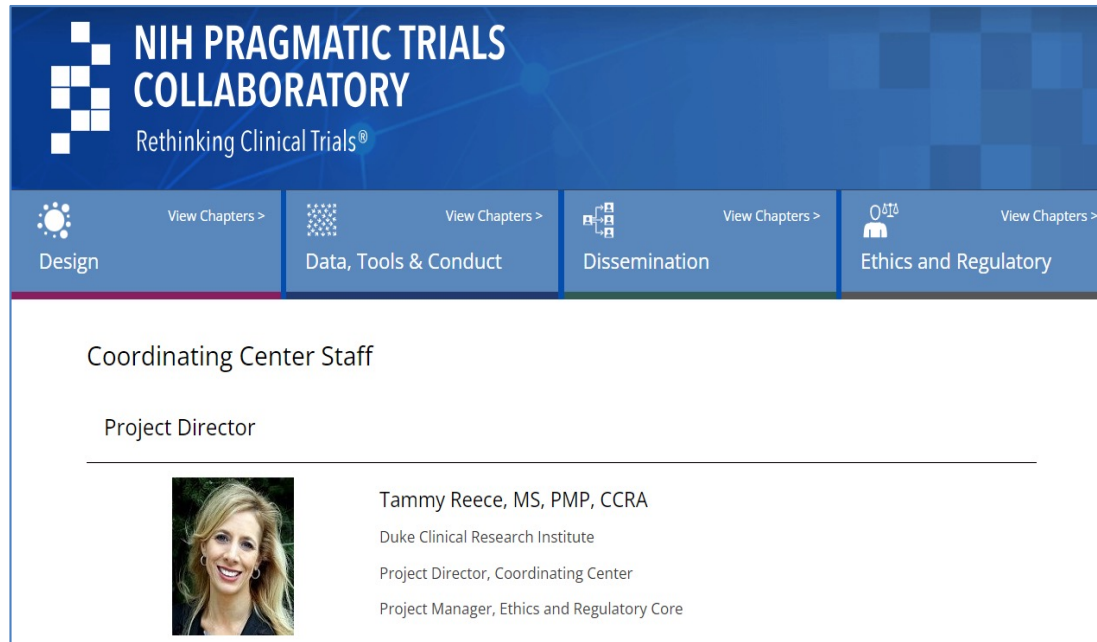
4.3 Recording other Adverse Events

In addition to recording Suspected Serious Adverse Reactions (see section 4.1), **information will be collected on all deaths and efforts will be made to ascertain the underlying cause. Other serious or non-serious adverse events will not be recorded unless specified in section 2.7.**

Authors: Guilherme Pessoa-Amorim,^{A*} Mark Campbell,^{B*} Lucy Fletcher,^C Peter Horby,^D Martin Landray,^E Marion Mafham^F and Richard Haynes^G

Pragmatic approach based on quality-by-design principles.

- **データ収集に関しては、必要最小限**
 - **選択基準** 年齢、入院、病名のみ
 - **アウトカム** 28日以内の全死亡、入院期間、人口呼吸管理
 - **有害事象** 試験薬と関連が疑われるSAEのみ報告対象
- **データ収集も、日常診療の医療情報からも**
 - 入院、集中治療、死亡登録、SARS-CoV-2検査、血液浄化療法、プライマリケアの記録、地域で調剤された薬
 - 25以上の異なるデータセットから収集、データリンクが可能




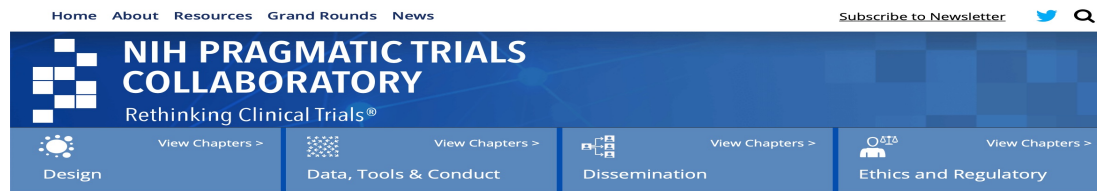
NIH PRAGMATIC TRIALS COLLABORATORY
Rethinking Clinical Trials®

Design | Data, Tools & Conduct | Dissemination | Ethics and Regulatory

Coordinating Center Staff

Project Director

 Tammy Reece, MS, PMP, CCRA
Duke Clinical Research Institute
Project Director, Coordinating Center
Project Manager, Ethics and Regulatory Core

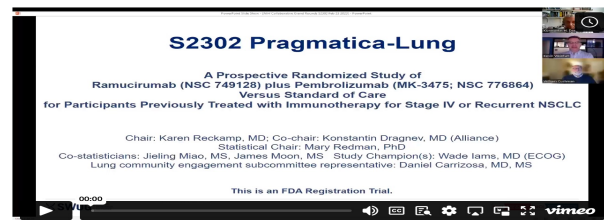


Home | About | Resources | Grand Rounds | News | Subscribe to Newsletter

NIH PRAGMATIC TRIALS COLLABORATORY
Rethinking Clinical Trials®

Design | Data, Tools & Conduct | Dissemination | Ethics and Regulatory

Grand Rounds February 24, 2023: S2302 Pragmatica-Lung: New Directions for Decreasing Burden and Increasing Inclusion in NCTN Clinical Trials (Konstantin Dragnev, MD; Karen Reckamp, MD, MS)



S2302 Pragmatica-Lung

A Prospective Randomized Study of Ramucirumab (NSC 749128) plus Pembrolizumab (MK-3475; NSC 776864) Versus Standard of Care for Participants Previously Treated with Immunotherapy for Stage IV or Recurrent NSCLC

Chair: Karen Reckamp, MD; Co-chair: Konstantin Dragnev, MD (Alliance)
Statistical Chair: Mary Redman, PhD
Co-statisticians: Jieliang Miao, MS, James Moon, MS Study Champion(s): Wade Iams, MD (ECOG)
Lung community engagement subcommittee representative: Daniel Carrizosa, MD, MS

This is an FDA Registration Trial.

【出典】 NIHウェブサイト (<https://rethinkingclinicaltrials.org/%E2%80%8Bcoordinating-center-staff-old/>) より

- 背景・政策等のデスクトップ調査
 - オンラインインタビュー
- ウェブコンテンツの掲載内容調査

2021年度

- オンラインインタビュー
- PCTに係るウェブコンテンツの邦訳


2022年度

- オンラインインタビュー
DCRI : Dr. John Alexander
- PCTに係るウェブコンテンツの邦訳
- ニュースレター等の情報共有

2023年度





AMED RS事業 中村班より

リアルワールドエビデンスの薬事制度化での利活用促進と国際規制調和に向けての課題整理と国内におけるあるべき体制の提言に向けた研究

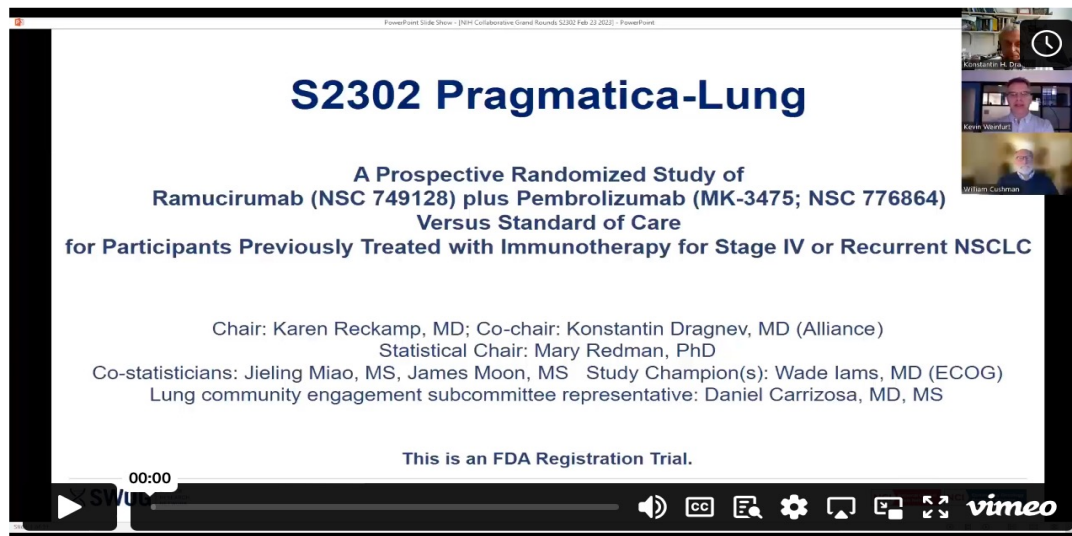


NIH PRAGMATIC TRIALS COLLABORATORY

Rethinking Clinical Trials®

-  View Chapters >
Design
-  View Chapters >
Data, Tools & Conduct
-  View Chapters >
Dissemination
-  View Chapters >
Ethics and Regulatory

Grand Rounds February 24, 2023: S2302 Pragmatica-Lung: New Directions for Decreasing Burden and Increasing Inclusion in NCTN Clinical Trials (Konstantin Dragnev, MD; Karen Reckamp, MD, MS)



S2302 Pragmatica-Lung

A Prospective Randomized Study of
Ramucirumab (NSC 749128) plus Pembrolizumab (MK-3475; NSC 776864)
Versus Standard of Care
for Participants Previously Treated with Immunotherapy for Stage IV or Recurrent NSCLC

Chair: Karen Reckamp, MD; Co-chair: Konstantin Dragnev, MD (Alliance)
Statistical Chair: Mary Redman, PhD
Co-statisticians: Jieling Miao, MS, James Moon, MS Study Champion(s): Wade Iams, MD (ECOG)
Lung community engagement subcommittee representative: Daniel Carrizosa, MD, MS

This is an FDA Registration Trial.

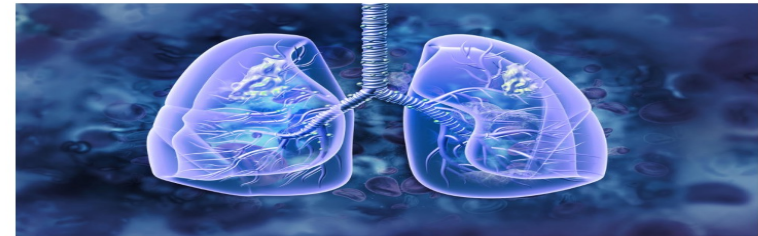
**エンドポイント
全生存期間
Grade 3以上の有害事象**

**有害事象報告
死亡と予期しないG3/4**

Pragmatica-Lung Cancer Treatment Trial

What is the Pragmatica-Lung cancer trial?

Pragmatica-Lung is a **phase 3 clinical trial** for people with **non-small cell lung cancer** that has spread beyond the lungs (stage 4 cancer). People in the trial will be assigned by chance (randomly) to receive either standard chemotherapy or a combination of the drugs **ramucirumab (Cyramza)** and **pembrolizumab (Keytruda)**. These drugs have already been approved by the Food and Drug Administration (FDA) to treat certain types of cancer, including some types of lung cancer. Ramucirumab is a targeted drug that works by preventing new blood vessels from growing, and pembrolizumab is an immunotherapy that helps the body's immune system attack the cancer.



Credit: iStock

- The trial designers also **cut out many of the extra tests, data collections,** and secondary study goals that are often included in clinical trials.
- Therefore, **the only side effects data trial investigators will collect is information on severe side effects from the two-drug combination.**
- **This trial is part of a broader effort by NCI and FDA to modernize clinical trials.** The hope is that this **type of simplified trial can be less burdensome to patients and investigators** and serve as a model for future cancer clinical trials.

<https://www.cancer.gov/types/lung/research/pragmatica-lung-cancer-trial>

臨床試験で大事なことって？

- 臨床試験について考えるとき、最も重要なことは参加者を保護することと、答えを得ることの2つである。
- 答えを得るために臨床試験を行うのだから、どのように試験をデザインするかは、質問の内容次第
- 既承認薬の適応拡大については、必ずしも安全性を評価しようとしているのではなく、新しい集団であるエンドポイントに効果があることを証明したいだけである。
- Simply, Speedy, Efficiently, Reasonably . . .

ある、Professor of Medicine in the Department of Medicine, Division of Cardiology at Duke University School of Medicine,とのやりとり



**「チェックリスト」
に従います**



**「Principles」
を理解するんだよね**

まとめ

- **被験者の安全性確保は、なにより第一**
 - 診療での観察とデータ収集とは、必ずしも同一ではない
 - ICH-E19の意図を明確に伝えてください
- **安全性データの収集をしないことと、安全性の評価をしないことは別**
- **現場の負担軽減にはつながるが、プロトコールには明確に**
- **臨床試験を行う、本来の目的を見失ってはならない**
 - NO “Business as usual”
 - 臨床疑問を科学的に早く効率よく回答をうる
 - 非効率な作業は行わない
- **チェックリストから概念の理解へ**
- **アカデミアへもICH-E19「Principle」の周知、共有を**



ご清聴ありがとうございました
