

第38回ICH即時報告会
2018年7月18日



ICH E9(R1)

E9(R1) EWG MHLW/PMDAトピックリーダー
医薬品医療機器総合機構
安藤 友紀

経緯

- 1998年: E9 (臨床試験のための統計的原則) 施行
- 2013年: EUより本トピックの提案
- 2014年5-10月
 - E9 (R1) 設立承認、EWGノミネーション、Concept Paper承認
- 2014年11月: リスボンにてEWG第1回対面会議
- 2015年6月: 福岡にてEWG第2回対面会議
- 2015年12月: ジャクソンビルにてEWG第3回対面会議
- 2016年6月: リスボンにてEWG第4回対面会議
- 2016年11月: 大阪にてEWG第5回対面会議
- 2017年5-6月: モントリオールにてEWG第6回対面会議
- 2017年9月: Step2文書公開
- 2017年11月: ジュネーブにてEWG第7回対面会議
- 2018年6月: 神戸にてEWG第8回対面会議

E9(R1) EWG

- 参加団体
 - EC, EFPIA, MHLW/PMDA, JPMA, FDA, PhRMA, HC, Brazil, Chinese Taipei, Kazakhstan, CFDA
- Rapporteur
 - Rob Hemmings, EC
- Regulatory chair
 - Yuki Ando, MHLW/PMDA

その他のメンバー等については、以下参照

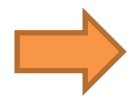
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9-R1EWG_ExpersList_2017_0928.pdf

E9(R1)検討の経緯

- ランダム化比較試験は、ベースラインにおける交絡は回避できるはずだが、治療の中止、レスキュー薬の使用、治療の切り替えといった、ランダム化後に起こる事象による交絡やバイアスを防ぐことはできない
- このような事象は治療効果の理解や推定を複雑にしてしまう
- また、このような事象は臨床現場でも発現することから、期待される治療効果は適切に説明されるべきである

E9(R1)検討の経緯

- 現在は、これらの「中間事象」はデータ収集や統計解析方法の選択により暗黙のうちに取り扱われ、これらの選択が試験において答えられるべき関心のある科学的疑問を定義する形になってしまっている



実際には、この順序は逆にする必要があります

- 試験デザイン、データ収集、統計解析は、関心のある重要な科学的疑問を明確にした上で設定されるべきであり、その際に、中間事象を考慮することが重要である

これらを踏まえ、試験の目的に応じて何を推定すべきかを明確にするために、「estimand」の概念を導入した

提案するフレームワーク

- 臨床試験のデザイン、実施、解析及び解釈を整合させるフレームワーク
 - 試験の目的
↓
 - **Estimand**
↓
 - 試験デザインと解析方法
↓
 - 感度分析
- 現時点では実際にはこのフレームワークに従っていないことがある

Step2文書の公開とパブリックコメント

- 2017年9月にICHよりStep2ドラフトガイダンスが公開され、各極でパブリックコメントが開始された
- 既存ガイドラインの補遺の作成ではあるが、新たなトピックということで、多くの地域で6ヶ月間という比較的長いパブリックコメント期間が設定された
- 今回会合はパブリックコメント期間終了後の最初の会合であった

Step2文書(2017年9月公開)

INTERNATIONAL CONCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials

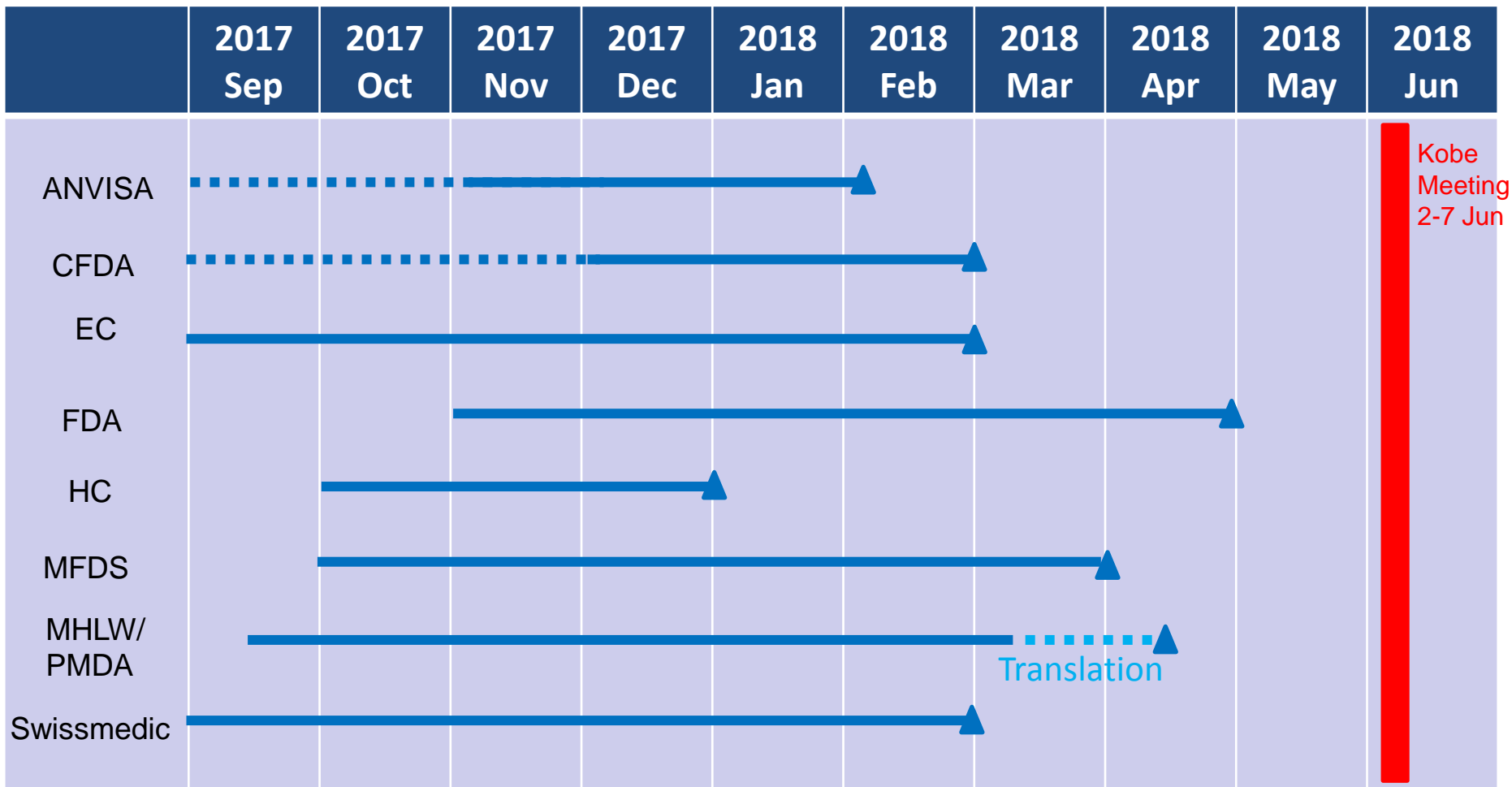
E9(R1)

Current *Step 2* version
dated 16 June 2017

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
(案)

各極のパブリックコメント実施状況



<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

Step2文書の目次

- A.1. 目的と適用範囲
 - A.2. 計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させるフレームワーク
 - A.3. Estimand
 - A.3.1. 解説
 - A.3.2. 中間事象に対応するためのストラテジー
 - A.3.3. Estimandの構成
 - A.3.3.1. 一般的留意事項
 - A.3.3.2. 治療背景及び試験の実験的側面に関する留意事項
 - A.4. 試験デザイン及び実施への影響
 - A.5. 試験の解析への影響
 - A.5.1. 主とする推定
 - A.5.2. 感度分析
 - A.5.2.1. 感度分析の役割
 - A.5.2.2. 感度分析の選択
 - A.5.3. 補足的解析
 - A.6. Estimandと感度分析の記載
 - A.7. 一般的な例
 - A.7.1. 中間事象が一つの例
 - A.7.2. 中間事象が二つの例
- 用語集

Step 3 パブリックコメント期間

- ブラジル、中国、台湾、欧州、米国、カナダ、日本からコメントが寄せられた
 - 合計1000件以上
- EWGメンバーはそれぞれの規制当局や業界団体、学会等を通じてパブリックコメント期間中の活動や議論等に関与してきた
 - それらの情報も踏まえて、主要なコメントについては神戸会合において議論することができた

神戸会合の内容

- 神戸会合前
 - － 全てのコメントを1つのファイルに統合
 - － EWGメンバーは会合前にコメントをレビュー
- 神戸会合
 - － コメント1件ずつの検討は実施しなかった
 - － 注目すべき主なテーマごとに主要なコメント内容を検討
 - － コメントの内容がどの程度、補遺文書の内容に影響を与えるかについて分析した
- 神戸会合での議論の結果
 - － 会合で議論した時点では、寄せられたコメントの内容は、補遺文書の概念やフレームワークに根本的な変化を与えるものではないと判断
 - － 会合で議論した主なポイント: 中間事象、ストラテジー、オリジナルE9との関係

トレーニング及び教育資料

- トレーニング資料
 - 包括的でそれだけで完結する、例示等を含むスライドセットを準備中
 - 要約や説明が難しい概念で、作成に時間を要した
 - スライドはStep2文書に従った内容であり、Step4の段階では改訂される
 - 神戸会合ではモジュール1(要約)、モジュール2 (Step2文書の内容)の最終確認を行い、会合後にモジュール3(一般化した例)を更新
 - より多くの関係者の認識を高めることや、スライドセットに対する(インフォーマルな)コメントを期待して、神戸会合から約1ヶ月後に公開予定

トレーニング資料の目次

- A.1. Purpose and Scope **Module 2.1**
- A.2. A Framework to Align Planning, Design, Conduct, Analysis and Interpretation **Module 2.2**
- A.3. Estimands **Module 2.3**
 - A.3.1. Description
 - A.3.2. Strategies for Addressing Intercurrent Events
 - A.3.3. Construction of Estimands
 - A.3.3.1. General Considerations
 - A.3.3.2. Considerations of Therapeutic and Experimental Context
- A.4. Impact on Trial Design and Conduct **Module 2.4**
- A.5. Impact on Trial Analysis **Module 2.5**
 - A.5.1. Main Estimation
 - A.5.2. Sensitivity Analysis
 - A.5.2.1. Role of Sensitivity Analysis
 - A.5.2.2. Choice of Sensitivity Analysis
 - A.5.3. Supplementary Analysis
- A.6. Documenting Estimands and Sensitivity Analysis **Module 2.6**
- A.7. A Generic Example **Module 3**
 - A.7.1. One Intercurrent Event
 - A.7.2. Two Intercurrent Events
- Glossary

合計約200ページの
PPT資料

トレーニング及び教育資料

- ビデオ（動画）

- より広い関係者に興味を持ってもらうためのメッセージから構成される
 - ICH E9(R1)の動機
 - 中間事象
 - Estimandとは（どこでさらなる情報が得られるか）？
- 3～4分のアニメーション
- ICHのトレーニングサブコミッティのサポートを通じ、FDAの動画作成スタジオの協力を得る予定
- 作成のタイムラインは動画作成の専門家と相談して決定

今後の予定

- 約1ヶ月以内にトレーニング資料（Step 2b版）を最終化する
- 補遺文書を2019年6月に完成させることを視野に入れ、パブリックコメントのレビューを続ける
- 次回シャーロット会合では少なくとも4日間の対面会合を予定している
 - 会合前は電話会議等で議論を進める