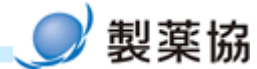


ICH E9 (R1)



21 July 2015

第34回ICH即時報告会
日本製薬工業協会 データサイエンス部会
土屋 悟

Outline

- 経緯
- 検討内容
- 今後の予定

- 1998年: E9 (臨床試験のための統計的原則) 施行

- 2013年: EUより本トピックが提案
- 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6月Lisbon対面会議: 出席者



EU	Robert Hemmings*, Frank Petavy
EFPIA	Christine Fletcher (Amgen), Frank Bretz (Novartis)
MHLW / PMDA	Yuki Ando, Ayako Hara, Hirofumi Minami
JPMA	Satoru Tsuchiya, Satoru Fukimbara, Hideki Suganami
FDA	Estelle Russek-Cohen**, Tom Permutt
PhRMA	Devan V. Mehrotra (Merck), Vladimir Dragalin (J & J)
Health Canada	Catherine Njue
DoH of Chinese Taipei	Mey Wang
DRA of Brazil	Carolina Pingret

*: Rapporteur, **: Regulatory Chair

Concept Paper (2014年10月承認)

➤ Title

- Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials on Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials

➤ Note

- Estimand を適切に選択するガイダンスはない
 - その試験で推定したいもの。どのような患者に対する、どのような尺度による、どのような条件での、介入 (治療) 効果か?
- 感度分析 (sensitivity analysis) で何をすべきか、範囲や程度について、必ずしも十分なガイダンスはない
 - 解析に必要な仮定を変えた場合の結果の変わりやすさの評価

リスボン会議での主な検討内容

- **Step1 technical document (=補遺文書)**
 - 文書案に基づき、内容の科学的な議論
 - 試験実施への影響: プロトコルへの記載方法

- **既存ICHガイドラインへの影響**
 - オリジナルE9 へ影響する話題の特定
 - その他ガイドラインへの影響: E6 (R2)、E3、E8

補遺文書: 目次案

- 1. Introduction
 - Purpose, Scope, Motivation
- 2. A framework to align planning, design, conduct, analysis and interpretation
- 3. Estimands
 - Introduction
 - Definition, Illustrating estimands
 - Choice of estimand
 - Impact on clinical trial design and conduct
 - Impact on clinical trial analysis
 - Additional considerations
- 4. Sensitivity Analyses
- 5. Reporting

- 下記について大枠を合意
 - Scope
 - Framework for positioning an estimand
 - Definition for estimand
 - Classification for different choices of estimands

E9 (R1) 概要



- 臨床試験の計画、実施、解析、解釈を改善するためのE9ガイドラインの補遺: ただし新しいトピック
- 現在の問題
 - Estimand: 臨床試験では試験治療のどのような値が推定されるべきかを明確にする必要がある - そうしないと、試験目的、実施、解析のずれが生じ、解釈に混乱が生じる
 - 感度分析: 現在の慣例では、役に立たない解析の実施や、意志決定での間違いや混乱につながる
- E9 (R1) の目的
 - 試験目的と適切な推定方法をつなぎ、より一貫した推定や意志決定を可能とするフレームワークを提供
 - Estimandを決めるための原則と、必要な感度分析を特定するための方法が焦点

提案するフレームワーク

- 試験計画・デザイン、試験実施、解析及び解釈のためのフレームワーク
 - 試験の目的
 - Estimand
 - 臨床試験を特徴づける要因で構成
 - ✓ Target population, Endpoint, Measure of intervention effect
 - 試験デザインと解析方法の選択
 - 感度分析

- 現在の慣例では、このフレームワークに沿っていない場合がある

Intention to treat (ITT)

- オリジナルE9では、ランダム化比較試験（少なくとも優越性試験）での主要な解析はITTの原則に基づくものを推奨
 - 「ランダム化の維持」と「治療方針の評価」の観点

 - ITTの原則 (オリジナルE9)
 - 「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。」
- ⇒ 科学的な疑問や規制上の関心に答えているか？

Intention to treat (ITT) (Cont.)

- E9 (R1) の目的は、ITTの原則に基づいた治療方針を評価する“treatment-policy estimand”を従来より頻繁に要求するものではない
 - Treatment-policy estimand を選択した場合、適切なデザインと解析を実施すること
 - Treatment-policy estimand を選択しなかった場合、妥当な別の estimand を構築すること
- ITTの原則に基づくtreatment-policy estimandからは簡単に逸脱すべきではない、しかし、有効性の問題へ答えるためにITTの原則に従うことは、盲目的に行うべきではない
- 他のestimandは学術論文で議論されているが、課題がある
 - 良く定義されていない場合
 - 理解されていなかったり、不完全に実装されている場合
- 他の何が考えられ、何が妥当で、推定可能か？
⇒補遺文書では、定義と、議論とオプションを示す構造を作成

Estimandの選択

- Estimandの包括的な分類を記載
 - Treatment-policy estimand
 - それ以外のestimand
- それぞれの長所・短所
 - 規制上の意思決定での妥当性
 - 推定可能であるかどうか
- 可能な限り、利用可能で適切なオプションを明確にする予定

プロトコルへの記載

- プロトコルへのestimandの記載方法を検討中
 - 試験の目的に沿ってestimandに関するセクションを新たに設置?
 - 統計解析のセクションを改訂

- Estimandの選択について、その根拠をプロトコルへ記載すべきか否か?

オリジナルE9への影響

- オリジナルE9へ影響する部分に脚注付記

- 主に影響する話題
 - Analysis sets (特にper protocol set)
 - Missing data
 - Sensitivity analysis

今後の予定

➤ 継続検討

- Step1 technical document (=補遺文書)

- 既存ICHガイドラインへの影響

 - オリジナルE9 への脚注付記

 - E6 (R2)、E3、E8 への影響を文書化

- Local stakeholder groupへの事前相談の必要性を検討

➤ 電話会議/e-mailディスカッション継続

➤ 次回対面会議を希望

- 2016年10月大阪会議にて step1 最終化を目指す

➤ 科学的な面や試験実施面に影響があるため、通常よりも長いパブリックコメント期間を検討中