

# ICH E9(R1)

---

医薬品医療機器総合機構  
安藤 友紀

# 本日の内容

---

- 経緯
- 科学的な議論の背景
- 大阪会合以降の活動
- モントリオール会合での成果
- 今後の予定

# 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

# Concept Paper (2014年10月承認)

- タイトル

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

- 背景

- **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

# 科学的な議論～背景

- ランダム化比較試験
  - ベースラインによる交絡の問題がないことは期待できる
  - 一方、治療の中止やレスキュー薬、治療のスイッチング等のランダム化後の事象による交絡やバイアスは生じる可能性がある
- このようなランダム化後の事象は、関連する治療効果の理解や推定を複雑にする
  - これらの事象は臨床現場で起こり得るので、薬剤に期待される効果を適切な手法で表現する必要がある

# 科学的な議論～背景

- 現在、ランダム化後の事象は、データ収集や統計解析の方法の選択により暗黙のうちに取り扱われている
  - これらの選択が、臨床試験で答えを得るべき興味のある科学的な疑問を定義することになってしまう
  - この慣習は逆向きに、つまり本来あるべき順序にする必要がある
- 試験デザイン、データ収集、統計解析は、興味のある重要な科学的疑問を明確にすることにより特徴づけられるべきであり、ランダム化後の事象を考慮することは重要である
- 「Estimand」の考え方をを用いることにより、必要な明確化を進めることができる

# 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の改善
  - 試験の目的  
↓
  - Estimand  
↓
  - 試験デザインと解析方法  
↓
  - 感度分析
- 現在の慣習では、このフレームワークに沿っていない場合がある

# 新たなトピック／最近の議論

- 単にICHの新しいトピックであるというだけではない
  - 本EWGの成立以前から、estimandの概念については科学的文献に存在していた
  - しかし、ランダム化比較試験に関する現在の実務には反映されていなかった
  - 規制当局のガイダンスにも触れられていなかった
- モントリオール会合以前に5回の会合があり、前述のフレームワークについて議論してきた



# 大阪会合（2016年11月）以降の進捗

---

- ドラフトの更なる改訂
  - EWG全体で、文書改訂とコメントの検討を何度か繰り返した
- トレーニング資料のドラフトの構成について議論
- 各団体／規制当局、及び学会等において、統計家及び臨床家のコミュニティからの意見聴取を実施
  - 意見を聴くのみならず、本トピックに関する認知を促進
  - 新しい、内容の難しいトピックに関するコミュニケーションの課題
- EWGにおいて少なくとも月に一度の電話会議を実施し、ドラフト作成への提案や進捗について議論

# モンリオール会合での成果

- 補遺文書のドラフト作成にフォーカス
  - 特定の技術的用語を含めて、セクション毎にレビューして修正を進める
  - 統計的な厳密さを保証するためのさらなる議論
  - 補遺の用語集に含める用語の選択
  - 補遺文書のパブリックコメント版の内容に関してはEWG内での合意が得られた
- オリジナルのE9の記載には変更を加えていない
  - 少なくともパブコメ段階では、補遺文書内でE9を引用しオリジナルE9と補遺文書の間での整合性を保つ方針

# 補遺文書の目次

---

**A.I. Purpose and Scope**

**A.II. A framework to align planning, design, conduct, analysis and interpretation**

**A.III. Estimands**

**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 the therapeutic and experimental context**

**A.IV. Impact on trial design and conduct**

**A.V. Impact on trial analysis**

**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.VI. Documenting estimands and sensitivity analysis**

**A.VII. A generic example**

**Glossary**

# Estimandの説明

以下の4つの特性により、興味の対象となる治療効果を定義するestimandを説明する

- Population
  - 科学的疑問の対象となる患者集団
- Variables (又はendpoint)
  - 科学的疑問に答えるために必要な、各患者から得るべき変数(エンドポイント)
- Intercurrent events の取り扱いの説明
  - 興味のある科学的疑問に反映させるために、intercurrent eventsをどう取り扱うかの説明
- Population-level summary
  - 治療条件の間の比較の基礎を提供する、変数に関する集団レベルの要約

# Intercurrent event

---

- 試験治療開始後に発現し、変数の観察を妨げる、またはその解釈に影響を与える事象
- 例えば、以下のような事象を含む
  - 代替治療の実施（救済薬、試験実施計画書で禁止された薬剤の投与や後治療）
  - 被験治療の中止
  - 治療のスイッチング
  - 状況によっては、死亡等の終末事象

# Intercurrent eventsに対応するための戦略

- Treatment policy strategy
  - Intercurrent eventの発現は無関係とする: 興味のある変数の値はintercurrent eventが発現したか否かにかかわらず用いられる
- Composite strategy
  - Intercurrent eventの発現を変数の構成要素として扱う: 例えば、興味のある変数として一つ又は複数の他の臨床的結果の測定値と共に集約される
- Hypothetical strategy
  - Intercurrent eventが発現しなかったという状況の想定: 興味のある科学的疑問を反映する値は、その変数が、定義された仮想的な状況で得られたはずの値となる
- Principal stratum strategy
  - 対象となる集団を、intercurrent eventが発現しない主要な層とする: 興味のある科学的疑問はこの層のみにおける治療効果と関係する。
- While on treatment strategy
  - intercurrent eventの発現前の治療への反応を興味の対象とする: 変数が繰り返し測定されている場合、intercurrent eventが発現するまでの値がそれを説明するために考慮される

# モンリオール会合後の活動予定

---

- 補遺文書のドラフト作成
  - モンリオール会合での議論を元に、補遺文書を改訂(6月中、ほぼ終了)
  - EWGからの最終コメント(6月中)
- トレーニング資料のドラフト作成
  - 既存及び新規のスライドを集約(6~7月)
  - EWGからのコメントを受けて改訂(8月)
- 動画(アニメーション)による紹介(~Step4?)
- 各地域におけるトピックに関するコミュニケーションの促進

# 今後の予定

---

- 補遺ドラフトを2017年6月を目標に完成 (Step 1)
- 6～7月にStep 2
- 7～8月にパブリックコメント募集開始 (Step3)
  - パブリックコメント期間は6ヶ月を予定
  
- (2017年11月のジュネーブ会合で対面会議を開催するかどうかは今後検討する)
- パブリックコメント後のEWG対面会議は、2018年6月の日本会合での開催を予定