

第39回ICH即時報告会
2018年12月14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
- 2018年11月: シャーロットにてEWG第9回対面会議

E9(R1) EWG

- 今回会合の参加団体
 - EC, EFPIA, MHLW/PMDA, JPMA, FDA, PhRMA, HC, ANVISA, TFDA, NMPA
- 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

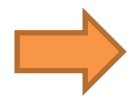
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/_WGsExpertLists/E9-R1EWG_ExpersList_2018_1005.pdf

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(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)

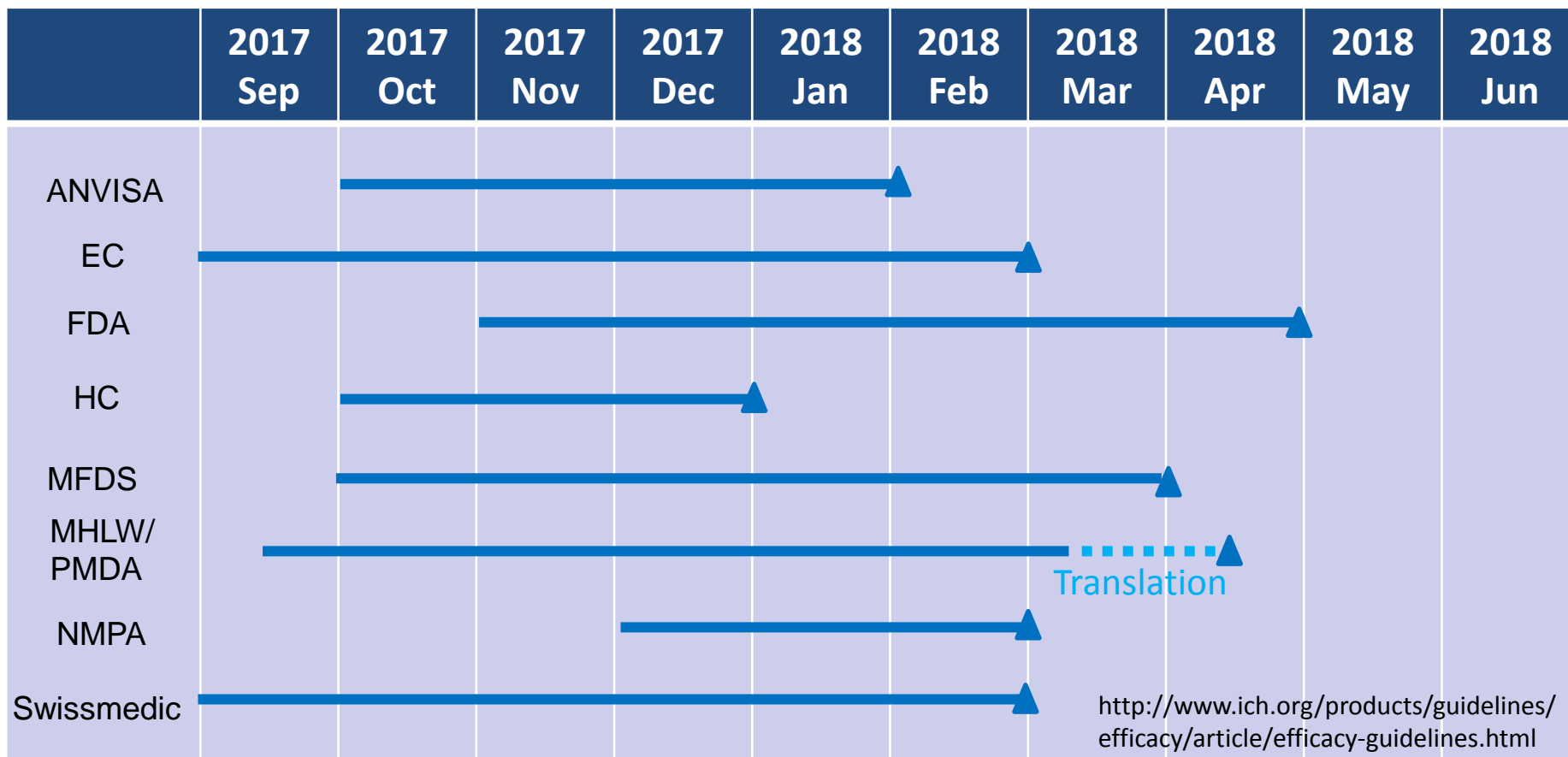
Current *Step 2* version
dated 16 June 2017

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)

2017年9月にStep2ドラフトガイダンスを公開、パブリックコメントが開始された

各極のパブリックコメント実施状況



補遺ではあるが新たなトピックのため、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

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
 - 補遺の最終化にあたり、全てのコメントを確認する
 - コメントをEWGのレビューや規制当局の回答準備がしやすいよう、カテゴリ化
 - EWGメンバーによるコメントのさらなるレビューを今年中に実施

Step 3 補遺の最終化に向けて

- シャーロット会合前
 - 神戸会合で注目した主要なテーマについて議論
- シャーロット会合
 - コメント1件ずつの検討は実施しなかった
 - 全ての注目すべき主要なテーマについて議論
 - 例: 中間事象の定義、estimandの構成要素、中間事象に対応するためのストラテジー、非劣性/同等性、推定/解析手法、欠測値
- シャーロット会合での議論の結果
 - コンセプトやフレームワークに根本的な変更は行わないことで合意
 - 受領したコメントを踏まえて重要な明確化を行う、また、より広い対象が理解しやすくなるようにとの意図で、各種修正を行う予定

トレーニング及び教育資料

- トレーニング資料として、例示等を含む包括的なスライドセット(ドラフト)を作成済み
 - 要約や説明が難しい概念
 - より多くの関係者の認識や、資料へのインフォーマルなコメントを期待して、2018年8月に公開済み
 - スライド(ドラフト)はStep2文書に従った内容であり、Step4の段階では改訂される
 - Module1(要約)、Module2(Step2補遺文書の内容)、Module3(例)
 - Module1のナレーション(voice over)を準備
 - ICHトレーニングサブグループやFDA動画作成スタジオの協力を得ている

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
 - 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
 - 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
 - A.7.1. One Intercurrent Event
 - A.7.2. Two Intercurrent Events
 - Glossary
- Module 2.3
- Module 2.5
- Module 3

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、3～4分のアニメーション
 - 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)?
- ICHトレーニングサブグループのサポートを通じ、FDA 動画作成スタジオの協力を得ている
- 初期ドラフトスクリプトが作成され、EWG内の意見募集をしており、今後、臨床家によるレビューがなされる予定
- スクリプト作成は2018年Q4、ビデオ作成は2019年Q1を目指している

今後の予定

- 2019年6月に期待される補遺文書の最終化に向けた作業を続ける
- 2019年6月より前に、ビデオ(アニメーション)及びナレーション入りのトレーニング資料 (Module1)を公開したい
- 次回ICH会合での少なくとも4日間の対面会合を要求している
 - 会合まで、毎月の電話会議等で議論を進める