

第40回ICH即時報告会
2019年7月17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設立、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
- 2019年6月: アムステルダムにてEWG第10回(最終)対面会議

E9(R1) EWG

- 今回会合の参加団体
 - EC, Europe; EFPIA; MHLW/PMDA, Japan; JPMA; FDA, US; PhRMA; Health Canada, Canada; TFDA, Chinese Taipei; NMPA, China; ANVISA
- Acting Rapporteur
 - Frank Pétavy - EC, Europe
- Regulatory chair
 - Yuki Ando - MHLW/PMDA, Japan

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/_WGs/ExpertLists/E9-R1EWG_ExpersList_2019_0218.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

明確なフレームワーク

- 臨床試験のデザイン、実施、解析及び解釈のフレームワークを改善
 - 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、提案する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、全てのコメントが確認された
 - コメントはレビューや補遺の最終化のためにカテゴリ化された
 - EWGメンバーによるコメントのレビューが2018末まで実施された

Step 4 補遺の最終化に向けて

- アムステルダム会合前の議論
 - シャーロット会合の議論内容のフォローアップ
 - 補遺最終案に関する主要な提案
- Step4文書のドラフトの作成
 - 2019年5月にEWGメンバーによりレビュー
- アムステルダム対面会合
 - 補遺文書の詳細を議論: 記載の方法論的な正確さ、単語の選択の明確さ、理解しやすい文章
 - 文書全体の内容については合意に達している
- 補遺文書には新鮮な視点からの最終チェックが必要
 - 6月にメール及び電話会議で実施予定 → 継続中

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)を作成し、ICHウェブサイト公開済み
 - 難しい概念を要約して説明
 - 資料の存在についてはpositiveな評価を受けている
 - Step2文書に対応したものとして、2018年8月に公開
 - Module1(要約)
 - Module2(Step2補遺文書の内容)
 - Module3(例)
 - スライドはStep4文書に合わせて更新される
 - 更新されたStep4文書の構造に合わせた順序の変更等
 - 2019年9月の完成を目指している
 - 続いて、Module1のナレーション(voice over)を準備する

トレーニング及び教育資料

- アニメーションビデオ
 - より広い関係者に興味を持ってもらうためのキーとなるメッセージから構成される
 - ICH E9(R1)の動機
 - 中間事象の解説
 - Estimandとは何か？どこでさらなる情報が得られるか？
 - 長さとしては3～4分
 - EWGによりスクリプトが作成され、臨床家によりレビューされ、会合期間中に最終化された
 - アムステルダム会合後に、ICHトレーニングサブグループのサポートの元で、FDA動画作成スタジオと協力する

Estimandの導入

- E9(R1)はE9による20年の経験を踏まえたgame changer
 - Estimandのフレームワークの導入は新規のもので、マインドセットの変化が求められる
 - 国際的に調和した実施上の変更にはかなりのサポートが必要となる
 - パブリックコンサルテーションを通じての世界規模での関与が重要
- 新しいフレームワークへの認識は急速に高まっているが、まだ臨床研究に関わる多くの関係者には広まっていない
 - 新たなフレームワークの使用経験はほとんどない
 - Estimandは主に統計関連の科学的な論文や会合ではよく知られた話題である
 - 非統計家が実装に関わり支援するべき
- 国際的協力は、様々な関係者にわたる一貫した導入を促進する

今後何が達成できるか

- Estimandの考え方を日常業務に組み込むため、領域横断的な関係者(特に臨床医、医学研究者)を巻き込み、地域間で調和させる
- 様々な臨床的な状況や疾患領域に関するケーススタディを作成する
 - 経験を生み共有してベストプラクティスを推進する
 - ケーススタディは規制上の優先事項を示唆するものではない
- 補遺文書を全ての関係者に広めるため、合意された導入方針に従いトレーニングを設定する
- 関連するICHのワーキンググループに意見を提供する(例えば、M11のStep2段階)
- 適切なタイミングとリソースを十分に考慮しながら、IWG (Implementation Working Group)の設立を検討する

今後の予定

- EWG内では2019年6月に補遺文書を最終化したい → 継続中
- 補遺文書の規制当局によるサインオフ及び公開 (2019年9月を予定)
- トレーニング資料 (Step4版) のアップデート (2019年9月を予定)
 - アムステルダム会合後に作業開始
 - 続いて、Module1のナレーションを作成
 - アニメーションビデオ及びトレーニングスライド (Step4版) の公開
- トレーニング資料完成まで頻回の電話会議を継続