

ICH日本シンポジウム2016
(第35回ICH即時報告会)



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
- 検討内容
- 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11月: 大阪にてEWG第5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

科学的な議論の内容～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
- 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

科学的な議論の内容～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
 - 試験の目的
 - ↓
 - Estimand・・・臨床試験を特徴づける要因で構成
 - ↓
 - 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

新たなトピックと最近の議論

- 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、概念については科学的文献に存在していたが、規制当局のガイダンスには反映されていなかった
- 大阪会合以前には4回の会合があり、フレームワークについて議論してきた
- 6月以降、より複雑な事例の検討により、フレームワークに関してより理解が深まり、これを補遺のドラフトにも反映しているところである

リスボン会合（2016年6月）以降の進捗

- 補遺文書：20ページ超のドラフトを作成
 - － 背景、フレームワークの定義、フレームワーク適用のためのガイダンス
- 各団体／当局内、及び各種会合における、統計家及び臨床家のコミュニティとの対話
 - 科学的なフィードバックを得るだけでなく、関係者の意識を高める効果も期待
 - 新しい話題であることから、コミュニケーションに課題もある
- 毎月の電話会議での、補遺の内容に関する議論と、事例に関する情報交換

大阪会合での進捗

- 補遺文書のドラフト作成にフォーカス
 - － セクション毎のレビューでの意見交換
 - － いくつかのセクションの改訂につながる
- 状況によっては技術的な複雑さがあることを認識
 - － ランダム化後の事象には幅がある(例えば、レスキュー治療、有効性の欠如／毒性の発現による治療中止、治療のスイッチング、等)
 - － それぞれの事象には、興味のある臨床的疑問に対応した、特定の臨床的意味がある
- オリジナルのE9の記載と補遺との整合性については、より完成に近い補遺文書のドラフトを作成した段階で検討

Estimandの要素

- Estimand
 - Population
 - Variable
 - Intervention effect of interest
 - 発現の可能性のある「ランダム化後の事象」をどのように興味のある科学的な疑問に反映するか
 - Summary measure

大阪会合以降の活動～補遺文書に注力

- 大阪会合における議論を踏まえたドラフトの改訂
- 改訂版ドラフトに対するEWGのコメント集約
- ドラフトの更なる改訂
 - 必要に応じて頻回の電話会議を予定
- 「Local consultation」として、各極において統計家及び非統計家（臨床家等）から非公式な意見聴取を実施
- EWGのコメント集約
- 最終的なドラフトの作成とE9との整合性の検討

今後の予定

- 補遺文書のドラフトを2017年5月に作成することを目標とする
- モントリオールで対面会合を持つことを希望
 - Step1技術文書の最終化
 - パブリックコメントにおいて理解のサポートとなる資料の作成
- 補遺で提供する内容とオリジナルE9の記載との整合性によっては、Step1技術文書の最終化がモントリオール会合後となる可能性もある