

第37回ICH即時報告会  
2017年12月15日



# 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
- Step2文書の公開
- ジュネーブ会合の内容
- 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

# E9(R1) EWG

---

- 参加団体
  - EC, EFPIA, MHLW/PMDA, JPMA, FDA, PhRMA, HC, Brazil, Chinese Taipei, Kazakhstan, CFDA
- 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

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9-R1EWG\\_ExpersList\\_2017\\_0928.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9-R1EWG_ExpersList_2017_0928.pdf)

# Step2文書の公開とパブリックコメント

---

- 2017年9月にICHよりStep2ドラフトガイダンスが公開され、各極でパブリックコメントが開始された
- 既存ガイドラインの補遺の作成ではあるが、新たなトピックということで、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を設定している

# 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)

# 本邦でのパブリックコメント

- 本邦においては2017年9月13日にパブリックコメントを開始(締切:2018年3月12日)

🗨️ パブリックコメント: 意見募集中案件詳細

厚生 / 薬事

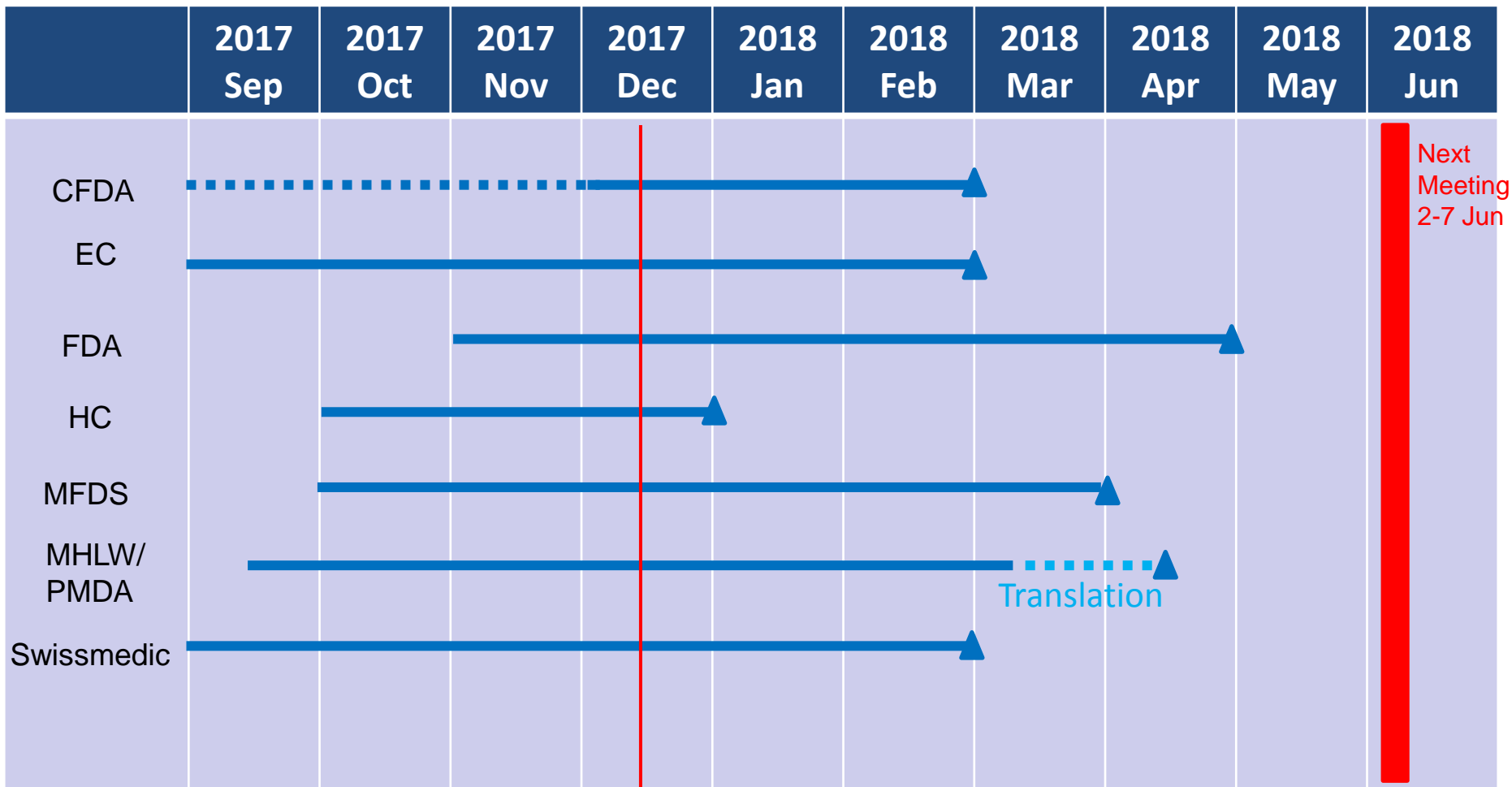
📄 ICH E9(R1):「臨床試験のための統計的原則補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析(案)」に関する御意見の募集について

案件番号	495170164
定めようとする命令等の題名	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
根拠法令項	—
行政手続法に基づく手続であるか否か	任意の意見募集
問合せ先 (所管府省・部局名等)	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 電話:03-5253-1111(内線2740)

案の公示日	2017年09月13日	意見・情報受付開始日	2017年09月13日	意見・情報受付締切日	2018年03月12日
-------	-------------	------------	-------------	------------	-------------

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495170164&Mode=0>

# 各極のパブリックコメント実施状況



Next Meeting  
2-7 Jun

Translation

Today

<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>



# 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

# 提案するフレームワーク

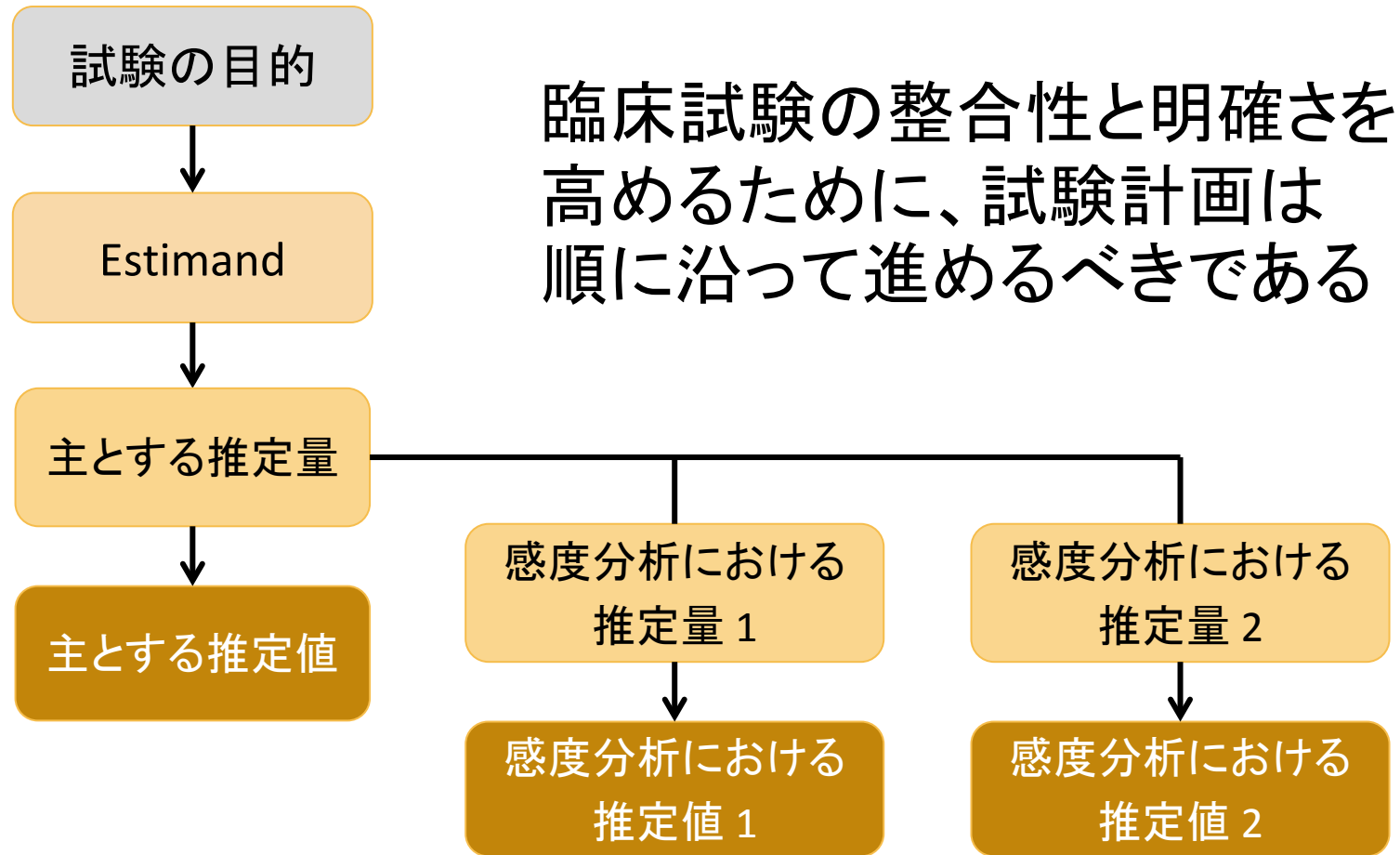


図1: 定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる

# Estimandの説明

Estimandの記述には以下の四つの要素が含まれる

- A) 対象集団、すなわち、科学的疑問の対象となる患者
- B) 科学的疑問の答えを得るために必要な、各患者について得るべき変数(又は評価項目)
- C) 関心のある科学的疑問を反映するために、中間事象(※)をどのように考慮するかという説明
- D) 必要に応じて治療条件間の比較のための基礎となる、集団レベルでの変数の要約

## ※中間事象

- 治療開始後に発現し、変数を観測できなくする、または変数の解釈に影響を与える事象
  - 例: 代替治療の使用(レスキュー薬の使用、治験実施計画書における併用禁止薬の使用、後続ラインの治療の使用)、治療の中止、治療の切り替え、死亡等の終末事象 (terminal events)

# 中間事象に対応するための戦略

- 治療方針戦略
  - 中間事象の発現は問題としないものとする、つまり、中間事象の発現の有無に関わらず、関心のある変数の値を用いる
- 複合戦略
  - 中間事象の発現を変数の構成要素とする、つまり中間事象を一つ以上の他の臨床結果の指標と統合して関心のある変数とする
- 仮想戦略
  - 中間事象が発現しなかった状況を想定する。関心のある科学的疑問を反映する値は、定義された仮想的な状況において得られたであろう変数の値であるとする
- 主要層戦略
  - 対象集団を、中間事象が起こらないであろう主要層とする—関心のある科学的疑問は、その層のみでの治療効果に関連する
- 治療下戦略
  - 中間事象の発現前までの治療に対する反応を関心の対象とする

# 感度分析と補足的解析

- 感度分析 Sensitivity Analysis
  - 主とする推定量の、モデル化における仮定からのずれとデータの限界に対する推測の安定性を調べるために実施される、同じestimandを対象として、異なる仮定を用いた一連の解析
- 補足的解析 Supplemental Analysis
  - 主とする解析及び感度分析に加えて、治療効果の理解に追加の考察を与えるための解析の総称
  - 感度分析よりも広い種類の解析を指す

# パブリックコメント開始後の活動

- ガイダンス文書の説明のため、各極において学会との協力等によりEWGメンバーが関与する公開の説明会、webinar等が実施されている
  - － 本邦での主な活動
    - 9月15日: JPMA主催説明会
    - 12月8日: 日本臨床薬理学会における関連セッション
    - 12月15日: 日本計量生物学会・京都大学主催計量生物セミナー
    - 2018年1月: JPMA主催の関連シンポジウム(因果推論)
- 各極の規制当局内、企業等でも、関係者(統計家及び非統計家)への説明がなされてきている

# ジュネーブ会合の内容

- トレーニング資料の作成
  - － 例示、ケーススタディを含むスライドセットの作成
  - － 新規のトピックであることから、その要約や表現についてもある程度の議論が必要であり、ジュネーブでの対面会合による進捗があった
- ビデオ（紹介動画）の作成
  - － 臨床試験に関わる多くの人に重要なメッセージを伝えるための動画の作成
    - ICH E9(R1)作成に至る経緯、中間事象、Estimand
  - － ジュネーブ会合ではスクリプトのレビュー及び各項目の表現に関する議論をすることができた

# 今後の予定

---

- トレーニング資料の完成（～2018年1月）
- ビデオの作成
- パブリックコメントへの対応
  - 各極におけるパブリックコメントの入手状況について適宜チェック
  - 2018年6月神戸会合での議論の準備のため、それまでに全てのパブリックコメントを取りまとめ
- 神戸会合では少なくとも4日間の会合を予定