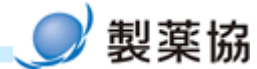


ICH E9 (R1)



15 Jan 2016

ICH日本シンポジウム2015 (第33回ICH即時報告会)

日本製薬工業協会 データサイエンス部会

土屋 悟

Outline

- 経緯
- 検討内容
 - Estimand
 - 感度分析
 - 本ガイドラインの影響
- 今後の予定

- 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
 - この間、製薬企業や規制当局等に所属する統計家に、estimandや感度解析に関するアンケートを実施
- 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

2015年12月Jacksonville対面会議: 出席者



EU	Robert Hemmings*, Frank Petavy
EFPIA	Christine Fletcher (Amgen), Frank Bretz (Novartis)
MHLW / PMDA	Yuki Ando, Ayako Hara, Hirofumi Minami
JPMA	Satoru Tsuchiya, Satoru Fukinbara
FDA	Estelle Russek-Cohen**, Tom Permutt
PhRMA	Devan V. Mehrotra (Merck), Vladimir Dragalin (J & J)
Health Canada	Catherine Njue
DoH of Chinese Taipei	Mey Wang
DRA of Brazil	Carolina Pingret

*: Rapporteur, **: Regulatory Chair

Concept Paper (2014年10月承認)

➤ Title

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

➤ Note

- 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

E9 (R1) 概要

- 臨床試験の計画、実施、解析、解釈を改善するためのE9ガイドラインの補遺: ただし新しいトピック
- 現在の問題
 - Estimand: 臨床試験では試験治療のどのような値が推定されるべきかを明確にする必要がある - そうしないと、試験目的、実施、解析のずれが生じ、解釈に混乱が生じる
 - 感度分析: 現在の慣例では、役に立たない解析の実施や、意志決定での間違いや混乱につながる
- E9 (R1) の目的
 - 試験目的と適切な推定方法をつなぎ、より一貫した推定や意志決定を可能とするフレームワークを提供
 - Estimandを決めるための原則と、必要な感度分析を特定するための方法が焦点

検討内容の概略

- 下記を継続検討
 - Step1 technical document (=補遺文書)
 - Technical appendix
 - 各パーティーのClinical/Medicalの意見収集用の事例集
 - オリジナルE9に影響する部分の特定
 - 他に影響するICHガイドラインの特定
- その他 (進捗確認)
 - 2015年春に実施したアンケート論文化
 - EWG活動の紹介 (論文投稿)
 - EWGメンバーによる学会等での発表

Estimand (1/2)

- 目的に応じて、その臨床試験で推定したいもの
- 臨床試験を特徴づける要因で構成
 - Target population, Endpoint, Measure of intervention effect
- 試験の目的、estimandを正しい順序で系統立てて明確に示し、試験デザインと解析を設定することが重要
 - この順序が実際には逆、つまり、estimandが暗黙のうちに試験デザインと統計的な解析手法の結果として定義されているため、承認申請において混乱が生じることもある
- フレームワーク
 - 試験の目的
 - Estimand
 - 試験デザインと解析方法の選択
 - 感度分析

Estimand (2/2)

- オリジナルE9では、ランダム化比較試験(少なくとも優越性試験)での主要な解析はITTの原則に基づくものを推奨
 - 理由は2つあるが、混同されることもあった
 - 「治療方針の評価」と「ランダム化の維持」
- E9 (R1) では、引き続きランダム化の重要性を強調しながら、「治療方針の評価」と「ランダム化の維持」の区別を明確にする
- EWGで、治療方針以外の何かを推定するいくつかの種類の方法について議論しており、詳しく説明していく予定
 - 「ある特定のestimandを利用すべきである」という記載ではなく、各estimandの特徴 (pros/cons) を述べる
 - どのようなシナリオで、それらがより重要な臨床的な興味の対象であるか
 - どの程度までランダム化を前提とした推定の利点を残し得るか

➤ オリジナルE9

- 試験結果の安定性を確認するために実施

➤ 現状、数多くの解析、P値、推定された効果が、特に根拠なく提示されることがある

➤ 感度分析は、重要なデータの限界、仮定、及び解析手法といった、潜在的な問題に関する頑健性～特定のestimandに関する推定値の頑健性を検討することを目的とする

- 感度分析: 同一のestimandの解析

- 補助的解析: 異なるestimandの解析

本ガイドラインの影響

- 新たなフレームワークは、承認申請で申請者と規制当局との間に混乱を生じさせるギャップを埋めるものとなる
- ただし、臨床試験の計画、実施、解析及び解釈の多くの側面に、当初予想していた以上の大きな影響を与える可能性
 - 「治療方針」のestimand使用から離れる可能性?
 - ランダム化に配慮し、試験の目的を反映した妥当なestimandの必要性
 - 欠測データの取扱いに関する考え方や方法の変化
 - 試験実施計画書及び統計解析計画書への記載内容、複数の解析集団の設定をやめる可能性、ランダム化後のイベント後のデータを収集する可能性
 - 統計的な課題
- 試験の規模やデータ収集のための負荷・コストは、試験によっては変化しないかもしれないし、増加するかもしれないし、減少するかもしれない
- 20年以上の過去の伝統と標準を越えるためには配慮すべき点も多く、注意深い議論が必要

今後の予定

➤ 主な検討事項

- Step1 technical document (=補遺文書)

- オリジナルE9に影響する部分の特定

- 各パーティーのClinical/Medicalの意見聴取

 - Estimandの選択や、臨床試験への影響等

- Technical appendix の必要性及び内容の検討

➤ 電話会議/e-mailディスカッション継続

➤ Step1を最終化するために対面会議を希望

- 2016年6月 or 10月: 意見聴取や議論の進捗による