

第4回 生物統計情報学シンポジウム  
「ESTIMANDに関する議論の事例と今後の展望」

# ICH-E9(R1)の経緯、現状と 今後の展望

医薬品医療機器総合機構  
スペシャリスト(生物統計担当)  
安藤 友紀

# 本日の概要

- ICH-E9(R1)検討の経緯
- Step2文書の概要
- 神戸会合での活動内容と今後の予定

# ICH-E9(R1)検討の経緯

# ICHとは

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)

- 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、**医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議**
- 限られた資源を有効に活用しつつ安全性・有効性及び品質の高い医薬品が確実に開発され上市されるよう、より広範な規制調和を世界的に目指す

The screenshot shows the ICH official website homepage. At the top left is the ICH logo with the tagline "ICH harmonisation for better health". To the right is the URL "http://www.ich.org/home.html" with "Contact" and "Log in" links. Below the logo is a navigation bar with buttons for "Home", "About ICH", "Work Products", "Meetings", "Training", "Newsroom", and social media icons. A search bar labeled "Search Our Site" is on the right. The main content area features a "Welcome to the ICH official website" heading and a paragraph about ICH's mission. A sidebar on the right contains a "Help to Shape the ICH Guidelines" section, which is currently under consultation and invites user contributions. The letters "Q S E M" are displayed in a stylized font on the right side of the page.

# ICHガイドライン

以下の4領域のガイドラインを作成



品質

## Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.



安全性

## Safety Guidelines

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability: the single most important cause of drug withdrawals in recent years.



有効性

## Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.



複合領域

## Multidisciplinary Guidelines

Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).

ICH-E9は有効性領域に関する9番目のガイドライン

具体的には、業界団体、規制当局の担当者からなる専門家作業部会 (EWG: Expert Working Group) がガイドライン案を作成し、パブリックコメントを経て最終化する

# ICH-E9(R1) 検討の経緯

- 1998年: ICH-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6月: EWGによるStep1合意
- 2017年9月: Step2(ドラフト)ガイダンス公表
- 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

# 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ガイダンスの公表

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

[www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9-R1EWG\\_Step2\\_Guideline\\_2017\\_0616.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9-R1EWG_Step2_Guideline_2017_0616.pdf)

**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)

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000163762>

国内では2017年9月13日～2018年3月12日に  
パブリックコメントを募集



# ガイダンス目次

- 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

# Step2文書の概要

# 治療効果とランダム化比較試験

- ある被験者が試験治療を受けたときと受けなかったときの結果の違いを治療効果と考える
  - 実際には同じ状況の同一被験者内の比較は難しいので、ランダム化比較試験により推定する
  - 検証的試験は多くの場合、ランダム化比較試験として実施される
- ランダム化比較試験の特徴
  - ベースラインを揃えた群間の比較ができる
  - ただし、実際の臨床現場と同様、治療効果の説明と解釈を複雑にする特定の事象が発現することがある

本補遺では「中間事象」と呼ぶ

# 中間事象 (intercurrent events)

- 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)

# 試験計画等の検討における留意点

中間事象の発現に対応せずに

- 有効性及び安全性の変数
- データ収集の基準
- 統計解析の手法

を選択し定義した場合、

- 推定される治療効果の曖昧さ
- 推定される治療効果と試験の目的との潜在的な不整合

につながるおそれがある



- 試験の目的とそれに適切に対応する試験デザイン及び推定や仮説検定の方法をつなぐフレームワークの提示
- 試験の目的を推定すべき治療効果の正確な定義に変換する **estimand** の概念を導入

# 提案するフレームワーク

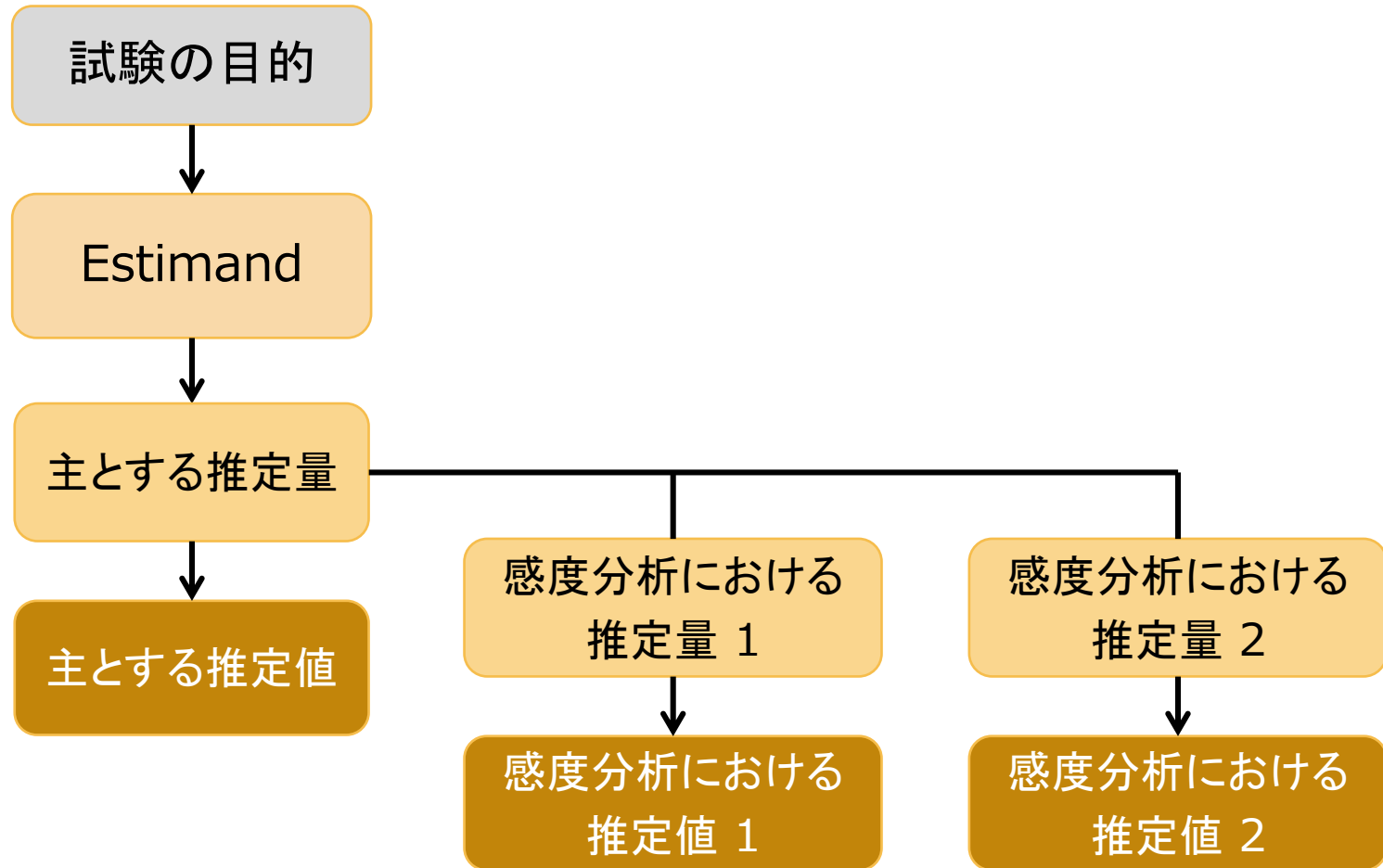


図1: 定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる

# 試験の目的～estimand

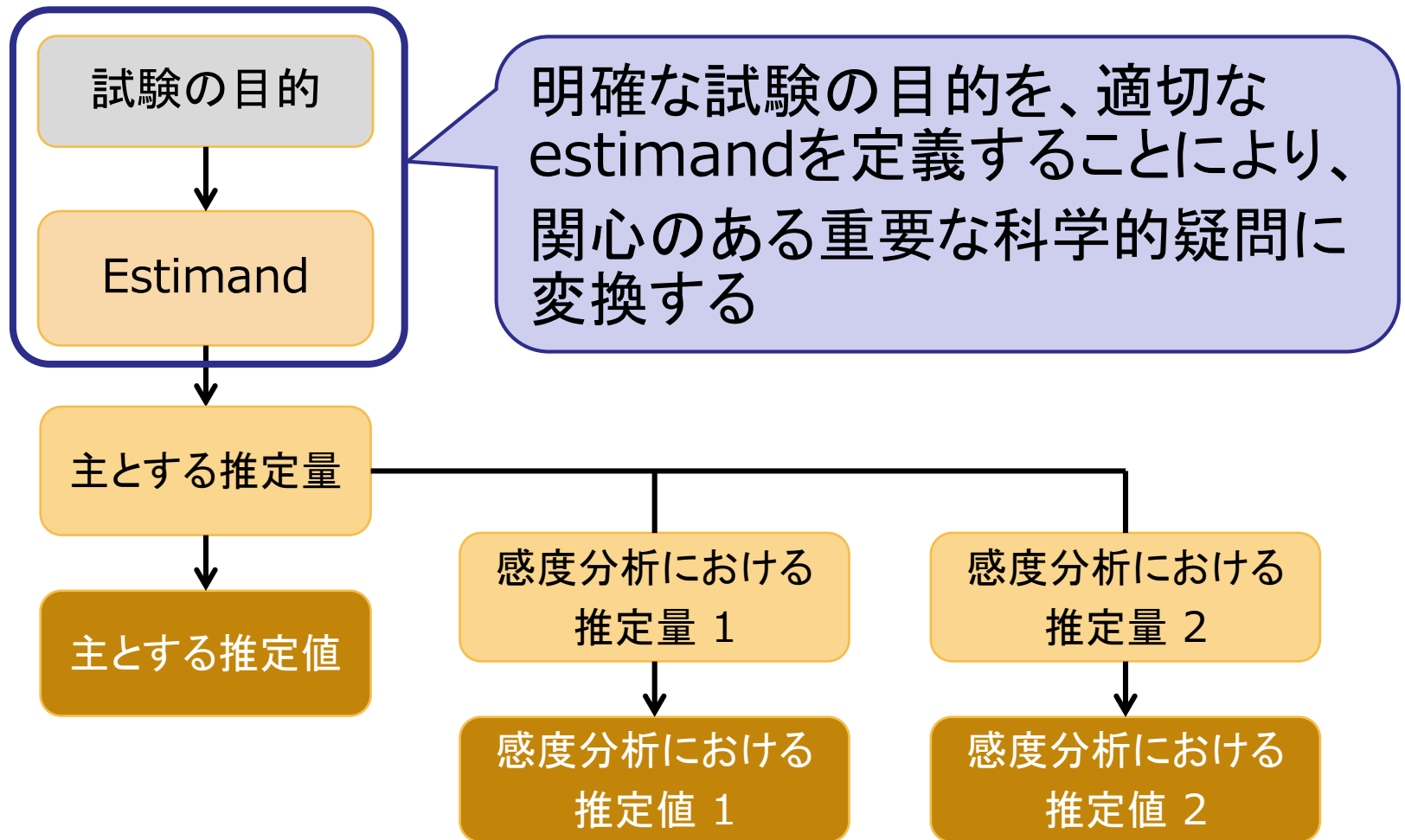


図1: 定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる

# Estimand～主とする推定量

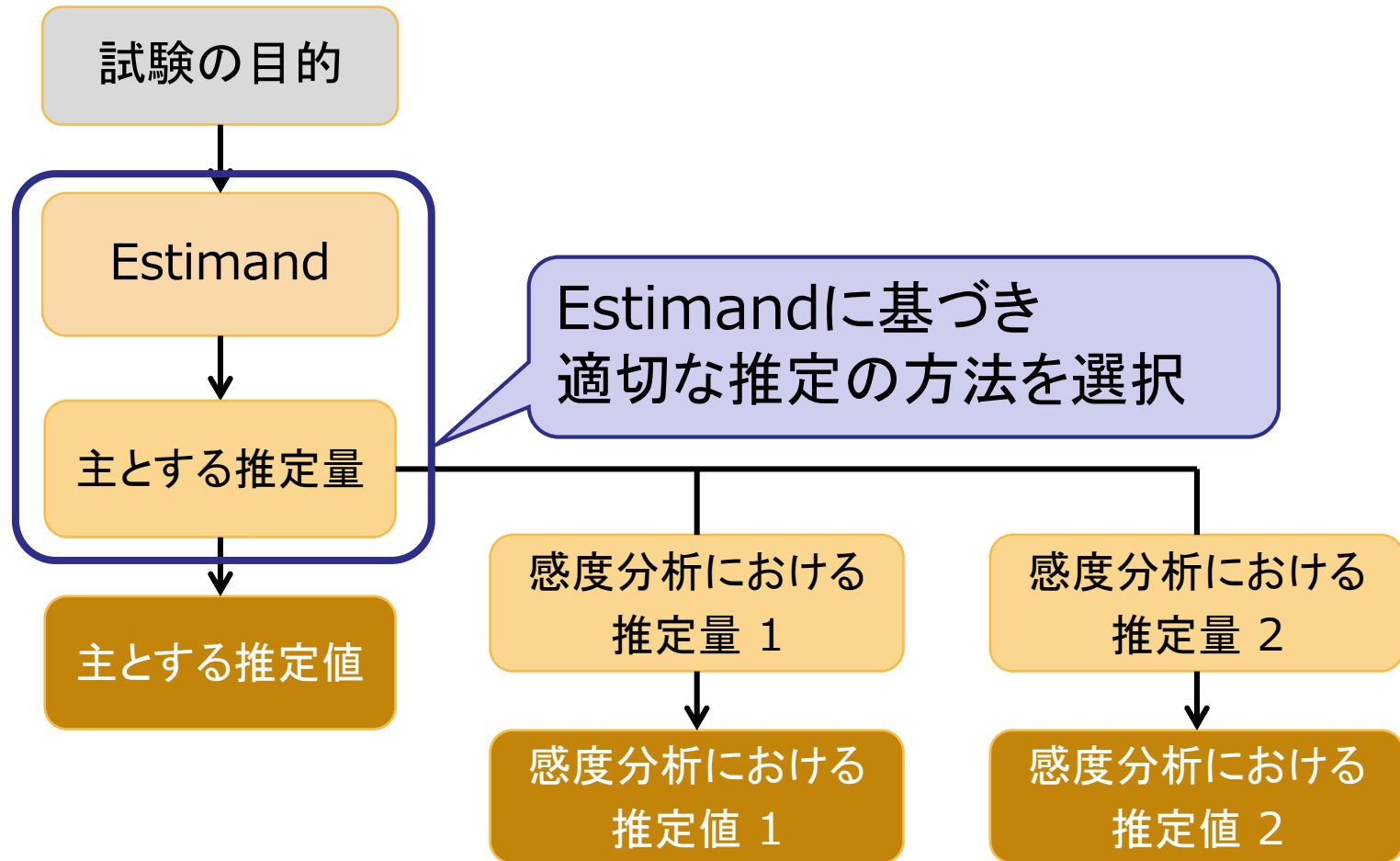


図1: 定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる



# 主とする推定量～感度分析

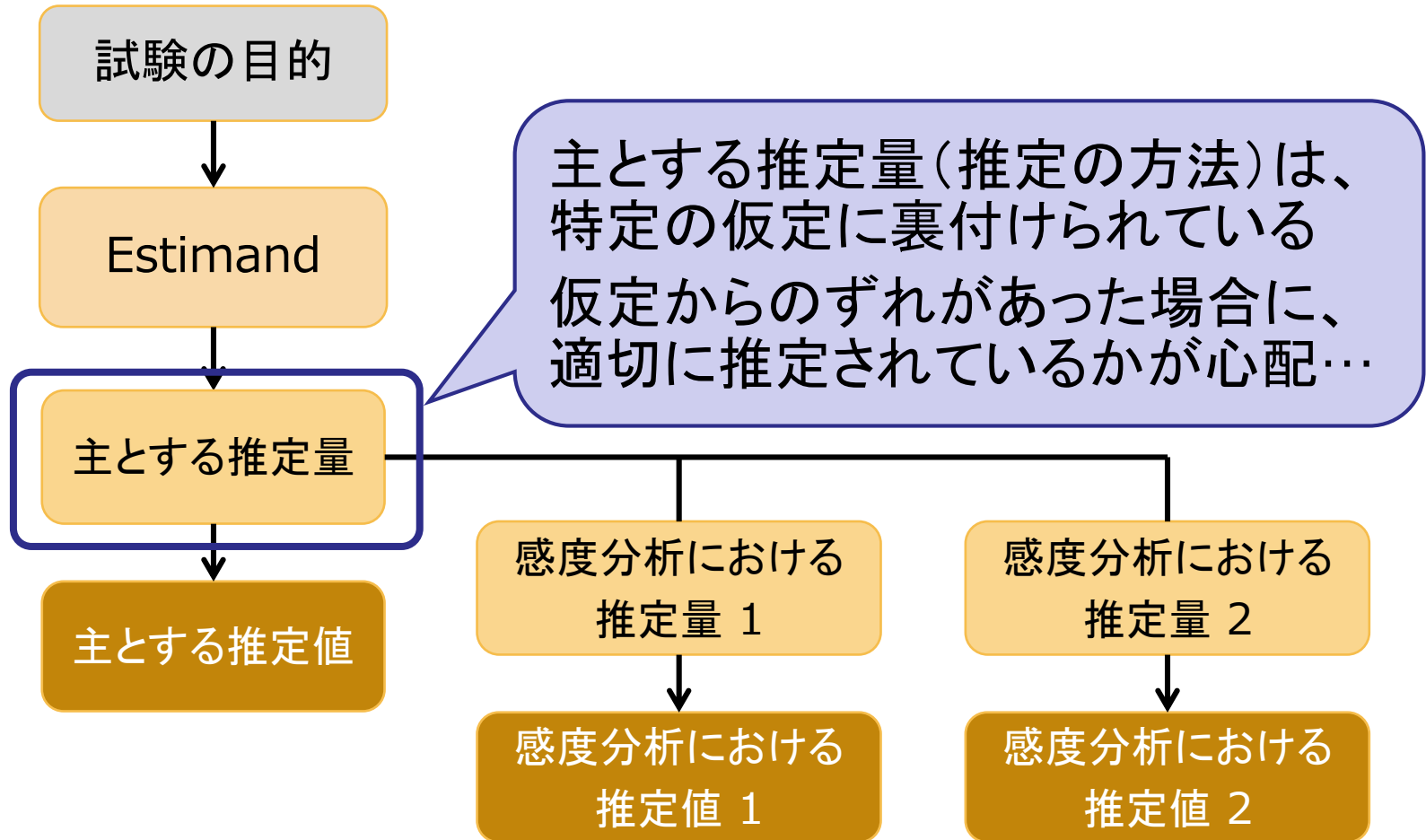


図1: 定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる

# 主とする推定量～感度分析

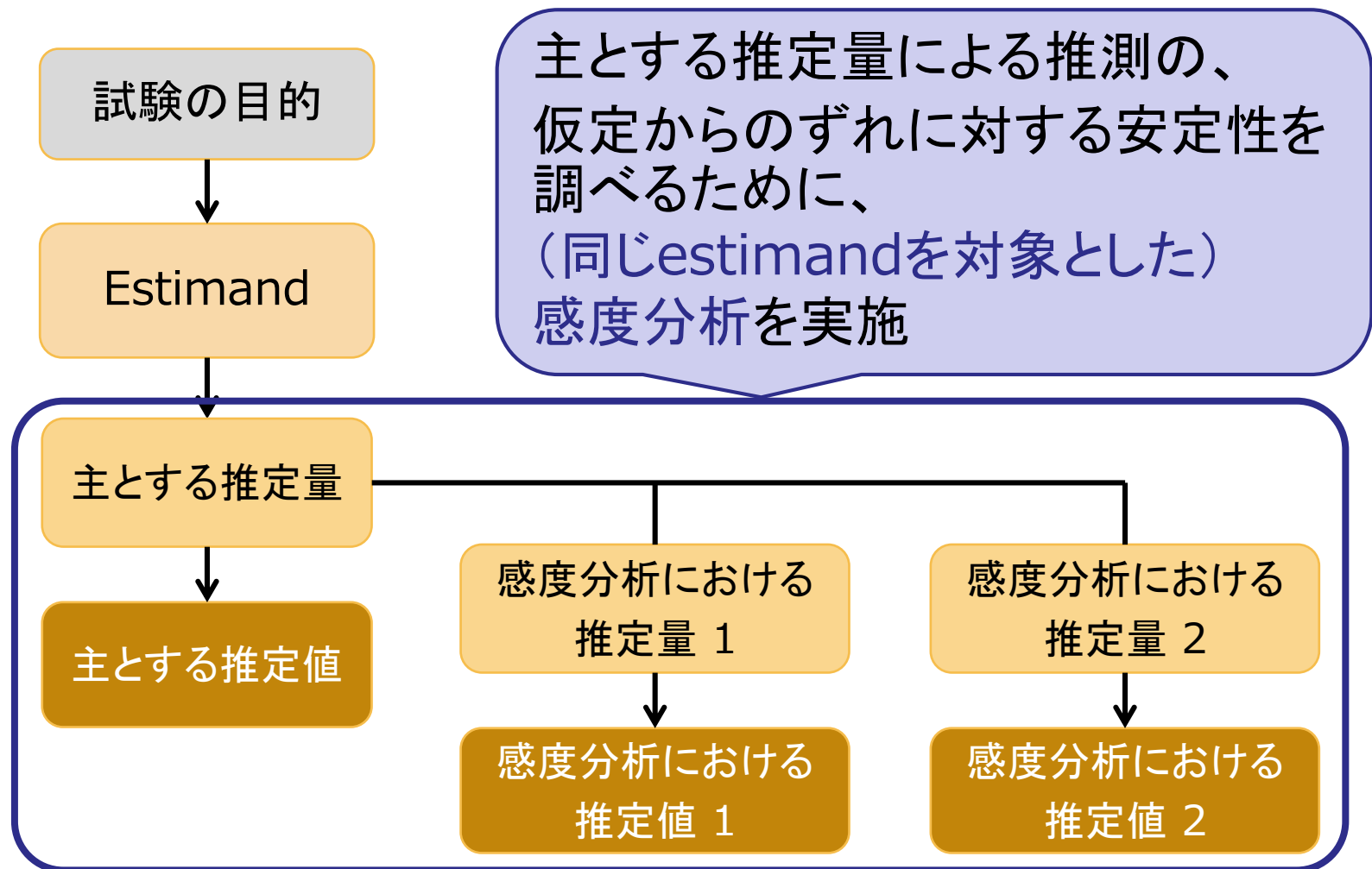


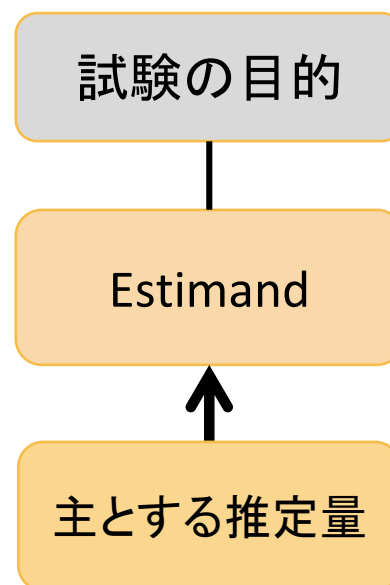
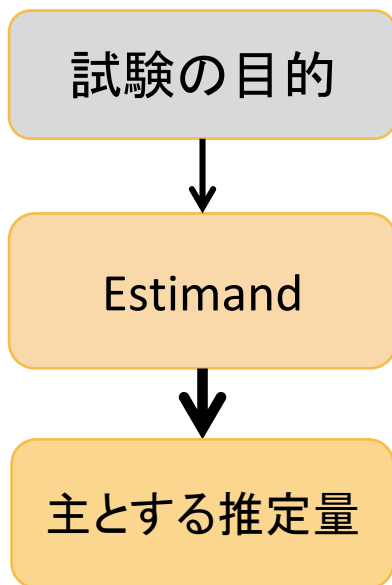
図1: 定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる

# フレームワーク

- このフレームワークに従うことにより、
    - 推定の対象 (試験の目的、estimand)
    - 推定の方法 (推定量、つまり推定値を得る方法)
    - 感度分析
- を明確に区別した、適切な試験の計画を行うことができる
- フレームワークによる効果
    - 治験依頼者の試験計画と規制当局のレビューに役立つ
    - 医薬品の承認審査において試験デザインの適切性や試験結果の解釈について議論する際の、治験依頼者と規制当局との間の意思疎通をより良いものとする

# 重要な点

Estimand(～答えを得ようとしている科学的疑問)を決めるために推定量を選択するのではなく、適切な順に沿って試験計画を進めることが重要



# Estimandと 中間事象に対応するためのストラテジー

# Estimandを構成する4つの要素

- 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

# Estimandを構成する4つの要素

- A. 対象集団、すなわち、科学的疑問の対象となる患者  
どのような患者に対する
- B. 科学的疑問の答えを得るために必要な、各患者について答えを  
どのような尺度による
- 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  
どのような条件での治療効果を
- 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  
どのように要約するのか

# A. 対象集団

- 選択／除外基準によって反映される
- その内の、起こり得る中間事象から定義される患者層に関心がある場合もある
  - － 例えば治療計画を遵守するであろう患者層



## B. 変数(又は評価項目)

- 測定値
  - 例: 血圧の測定値
- 測定値の関数
  - 例: 1年後までの $\Delta$ HbA1c
- 臨床結果に関連する量
  - 死亡までの期間、再発回数
- 中間事象を含む場合
  - 中止までのHbA1cの曲線下面積
  - 治療中に血圧値が維持されていた週数
- 複合的な変数を用いる
  - 無効又は治療中止を治療失敗とする

## C. 中間事象の考慮

- 関心のある科学的疑問に合うように中間事象を考慮する方法を規定する
- 複数の中間事象とその影響（血圧値の例）
  - 終末事象（死亡など）→変数が測定されない
  - レスキュー薬→併用した値となる
  - 毒性→治療を中止すれば治療の無い値となる
- 治療の設定や試験の目的に即して方法を選ぶ
  - 例)レスキュー薬の使用
    - 治療の効果と中間事象の複合的な効果
    - 中間事象が発現しなかった場合の効果

# D. 集団レベルでの変数の要約

- 集団レベルでの要約
  - 1年後の $\Delta$ HbA1c平均値
  - 特定の基準を満たす被験者の割合
- 治療間の比較
  - 1年後の $\Delta$ HbA1c平均値の群間差
  - 特定の基準を満たす被験者の割合の差又は比

# Estimandを構成する4つの要素

- A. 対象集団、すなわち、科学的疑問の対象となる患者  
どのような患者に対する
- 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  
どのような尺度による
- 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  
どのような条件での治療効果を
- 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  
どのように要約するのか

# 中間事象に対応するための戦略

考えられる戦略として5つの例を記載

- 治療方針戦略
- 複合戦略
- 仮想戦略
- 主要層戦略
- 治療下戦略

## ※注意

- 戦略の名称は文書内の参照のためのもので、実際には中間事象にどのように対応するのかを詳細に説明する必要がある
- Estimandの構成要素A~Dは互いに関連しているため、独立して考えずに、併せて検討する必要がある

# 治療方針ストラテジー

- 中間事象の有無に関わらず、関心のある変数の値を用いる
  - 例) 中間事象が発現していても、〇ヶ月時点の●●値の変化量をデータ収集し、解析に用いる
- 特徴
  - 中間事象発現後もデータ収集をする必要がある
  - 全ての被験者の評価時点の変数のデータを収集することができれば、最小限の仮定で推定することができる
  - 全ての中間事象に対して治療方針ストラテジーを適用すると、E9の「治療方針により得られる効果」になる(E9用語集「Intention-To-Treatの原則」参照)

# 複合ストラテジー

- 中間事象を1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
  - 統合の例
    - 中間事象の有無と臨床結果の統合
    - 中間事象の発現を極端に好ましくない値と見なす
    - 中間事象の前までの変数を使った曲線下面積
- 特徴
  - 本来の変数が完全に確認されなくても、補完やモデル化、関連する仮定を必要とせずに解析を行える可能性がある
  - 臨床的に解釈可能な変数の定義（反応例の基準等）、適切な集団レベルでの要約（割合の差やオッズ比）が利用できれば、複合ストラテジーを用いるestimandは臨床的に重要で解釈可能

# 仮想ストラテジー

- 中間事象が発現しなかった状況を想定し、その仮想的な状況において得られたであろう変数の値を評価する
  - － 例:レスキュー薬
    - 倫理的な配慮からのレスキュー薬の投与
    - 関心のある治療効果はレスキュー薬を使用していない状況の結果
- 特徴
  - － 中間事象の発現後のデータを収集する必要はない
  - － 仮想的な状況で観測されたであろう値を仮定を用いて解析
    - 観測されたデータにより仮定の適切性を確認することができないため、感度分析により安定性を確認する必要がある
  - － 仮想的な状況を想定することの正当性を検討する必要がある



# 主要層ストラテジー

- 関心のある対象集団を、中間事象が起こらないであろう部分集団とする
  - 主要層は以下とは区別する
    - 試験データに基づいて定義されるあらゆる部分集団
    - 治験実施計画書に適合した対象集団
  - 両方の治療で起こり得る中間事象によって定義される
    - 例: いずれの治療でも計画を遵守できるであろう患者
- 特徴
  - 試験前に特定することもデータに基づいて特定することも不可能
    - 中間事象の発現の有無を予測することはできない
    - ランダム化比較試験では、一つの治療のみを受ける
  - 主要層に該当する被験者は、共変量により推測

# 治療下ストラテジー

- 中間事象の発現までの治療に対する反応を関心の対象とする
  - 中間事象の発現までの変数の値は、中間事象の発現を考慮しうる
    - 末期の疾患のある被験者の死亡前の症状
    - 治療計画を遵守している期間の副作用のリスク
- 特徴
  - 中間事象の発現とその時期が治療に関連する場合、治療効果の推定にはより強い仮定が必要となる

# 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  
この用語は感度分析よりも広い種類の解析を指す

推定に何らかの仮定が必要な場合に  
仮定からのずれに対する安定性を調べるため  
異なる仮定を用いた感度分析が必要

# Estimandと感度分析の記載

- Estimandは治験実施計画書において定義し、明確に特定すべき
  - 試験の結果の解釈に影響を及ぼすと考えられる予見できる中間事象の種類を特定して、試験の主要な目的に対応する**主要なestimandを事前に規定する**
  - 主要なestimandと整合し、主要解析を導く主とする推定量を、感度分析とともに事前に規定する
- 主とする解析、感度分析及び補足的な解析の結果は、解析が規定された時点を明記した上で、治験総括報告書において体系的に報告されるべき

# これまでの実務との関係

- 試験の目的に合わせた試験デザインや解析計画の検討はこれまでも実施されてきた
- 中間事象の多くも、中止例や欠測の取扱いとして議論されてきていた
- 基本的には、これまでも議論されてきた試験計画のあるべき流れを詳細化、整理したもの
- 明確な議論のために用語を定義
  - Estimand
  - 中間事象
  - 感度分析と補足的解析

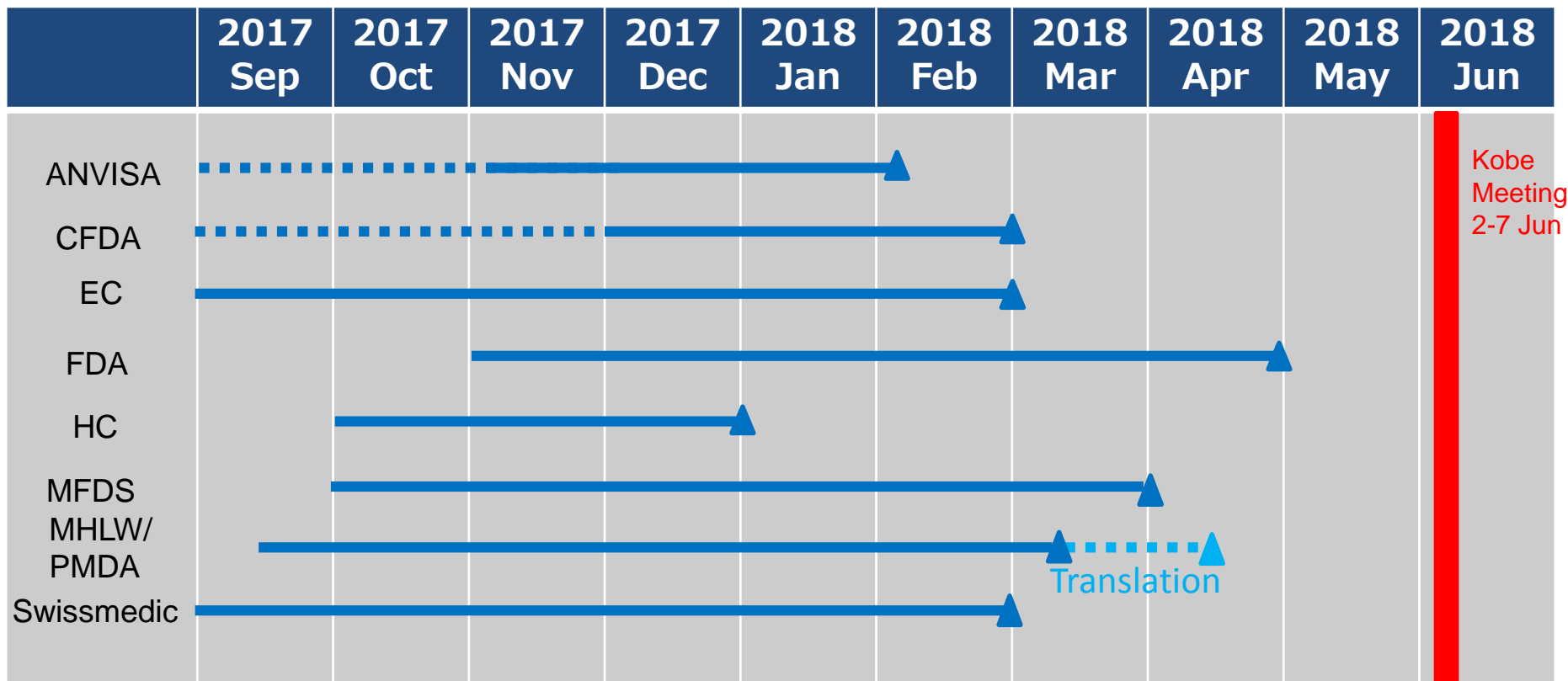
# これまでの実務との関係

以下の点については注意するべき

- Estimandの治験実施計画書への記載
  - 中間事象の取扱いを含むestimandの詳細を明記
- 欠測データの取り扱い
  - Estimandを明確にし、必要なデータを収集
  - 必要なデータが収集されなかった場合に欠測データの問題が生じる
- 感度分析と補足的解析の明確な区別
  - それぞれの位置づけの理解
    - 例) FASの解析に対してPPSの解析は感度分析ではなく補足的解析
  - 事前明記と結果の報告

# 神戸会合での活動内容と 今後の予定

# 各極のパブリックコメント実施状況



<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> を元に作成

既存ガイドラインの補遺だが、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  
結果として、ブラジル、中国、台湾、欧州、米国、カナダ、及び日本から合計1000件以上のコメントが寄せられた



# 神戸会合の内容

- 会合の内容

- 全てのコメントのリストを共有したが、コメント1件ずつの検討はせず、これまでの学会等での議論も参考に、注目すべき主なテーマごとに主要なコメント内容を検討した
- コメントの内容がどの程度、補遺文書の内容に影響を与えるかについて分析した

- 議論の結果

- 会合で議論した時点では、寄せられたコメントの内容は、補遺文書の概念やフレームワークに根本的な変化を与えるものではないと判断
- 会合で議論した主な内容：中間事象、ストラテジー、オリジナルE9との関係、等

# トレーニング及び教育資料

- トレーニング資料

- 包括的でそれだけで完結する、例示等を含むスライドセット
- Step2文書に従った内容であり、Step4の段階で改訂予定
- 現在、ICH事務局内で最終確認中で、その後公開予定
- より多くの関係者の認識を高めること、トレーニング資料に対する(インフォーマルな)コメントを期待している

- 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)?、等
- 作成のタイムラインは未定

# 今後の予定

- トレーニング資料 (Step 2版) の公開
- 補遺文書を2019年6月に完成させることを視野に入れ、パブリックコメントのレビューを続ける
- 次回ICHシャーロット会合でも対面会合を予定