

# **Further consideration beyond ICH E17**

## **ICH E17에 관한 심화고찰**

---

**Osamu Komiyama**

**Data Science Expert Committee,  
Drug Evaluation Committee, JPMa**

**고미야마 오사무**

**일본제약공업협회**

**의약품평가위원회 데이터사이언스 부회**



# ICH E17 : 국제공동치료계획 및 디자인에 관한 일반원칙

---

- 원제는, **General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials (MRCTs)**
  - <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
- **2017년 11월에 Step4 합의 도달**
- **2018년 6월~7월에, 일본, 유럽, 미국이 연달아 Step 5**
- **2018년 봄부터 E17의 IWG (Implementation Working Group) 가 활동개시**
  - **Training Material 작성**
    - ✓ 올 6월 암스테르담회의에서 내용 합의. 6월말까지 편집작업을 거쳐, 7월 중에 ICH본부 웹사이트에서 공개예정
  - **Q&A작성은 보류됨**
    - ✓ 당분간은 E17를 운용해보고, 필요성이 높아진 단계에서 검토.



# ICH E17 Training Material

---

- **General modules; 폭넓은 시청자층을 상정**

- **Module 0 (Animated video)**

- ✓ E17가 무엇을 추구하는 가이드라인 인지를 애니메이션으로 해설
    - ✓ MRCT역사에 대한 해설도 포함하며, E5과 E17의 차이점을 이해하도록 의도됨.

- **Module 1; Overview of training material/ Basic principles (Voice-over)**

- **Technical modules; MRCT계획에 관여하는 독자층을 상정**

- **Module 2; Preconsideration of regional variability /subject selection**

- **Module 3; Selection of doses**

- **Module 4; Sample size allocation**

- **Module 5; Pooling strategies**

- **Module 6; Evaluation of consistency**

- **Module 7; Selection of comparators**

Module 4, 5, 6은  
IWG통계서브팀이 작성



## 왜 E17이 필요했나?

---

- E5의 Q&A#11은, MR©T의 계획, 실시, 해석을 다룬 ICH에서의 첫 지침이었으나, E5가 제시한 브리징(bridging) 사고에 그 뿌리가 있다
  - 자국/자기지역의 질병사례에서 얻은 “결과”를 중시하는 “Region of Interest”라는 사고가 중요한 의미를 지니며, 질병사례수 배분에서도, MRCT결과 해석에서도 “Region of Interest”에 대한 특별한 배려가 있었다
  - 실제로, Q&A#11을 작성한 E5 IWG에서는, 지역 정의에 관한 심도있는 토론은 없었으며, 당시 ICH지역이었던 일본/미국/유럽을 기본으로, 주변국을 “지리적인 지역”으로 묶을 수 있다 정도의 인식만 있었다
- 작금의 국제공동개발에는 많은 나라가 참가하게 되었기에, E5의 Q&A#11을 유일한 지침으로 삼으면 곤란한 상황이 증가하게 되었다



## E17은 어려운 가이드라인 ?

---

- 『피험약의 치료효과에 영향을 주는 것으로 알려진, 혹은 그 가능성을 지닌 내인성/외인성 민족적 요인』의 학습과정, 근거(evidence)구축을 설명하고 있다
  - 『』한 부분을 본 강연에서는 일반적인 용어인 『효과장식인자 (Effect Modifier)』로 칭한다
  - E17은 MRCT계획과 디자인에 대한 가이드라인이긴 하지만, 효과장식인자의 학습과정은 연구개발 초기부터 시작하여, 연구개발 전체, 경우에 따라서는 의약품 라이프사이클 전체에 해당된다
  - MRCT계획에 있어서도 결과해석에 있어서도 「근거의 가중치 파악」이 필요한 경우가 많으리라 상정된다
- Training Material의 Module 4,5,6에 상당하는 통계학적 고찰에 근거한 지표가, E17가이드라인 본문의 1/3이상을 점유한다



## 합병전략 : Pooled Region & Pooled Subpopulation

**【주의】합병전략은, E17에서 도입된 새로운 어프로치지만, E17은 합병전략을 필수로 여기진 않는다**

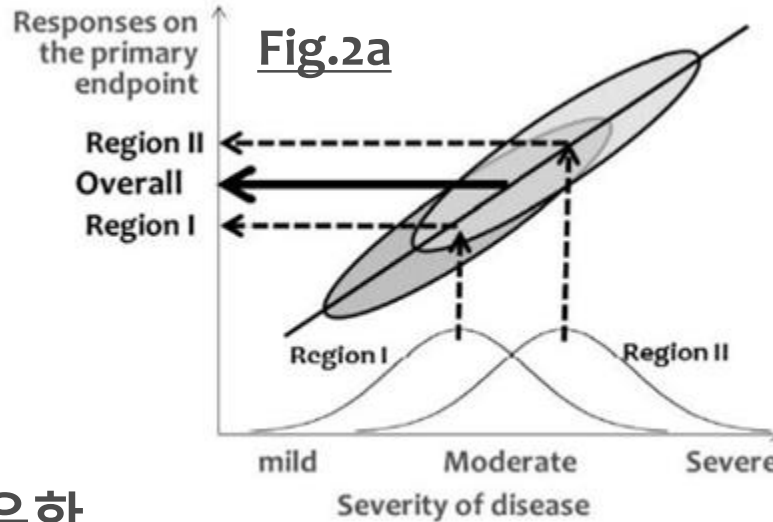
- 합병전략은 효과장식인자의 유사성, 효과장식인자의 분포적인 유사성에 주목하여, 국가/지역이나 환자를 그룹화 하고 있다
  - **Pooled Region**
    - ✓ 멀리 떨어진 국가/지역이 합병되는 경우도 있고, 지리적으로 가까운 국가(동아시아 등)가 다른 Pooled Region으로 분리되는 경우도 있을 수 있다
  - **Pooled Subpopulation**
    - ✓ 환자레벨의 그룹화라서 국가/(지리적)지역은 고려하지 않는다
- 어떠한 효과장식인자에 주목하는지는 효과장식인자에 대해 어느정도 잘 알려져 있느냐에 의존한다



# Pooled Region인가 Pooled Subpopulation인가?

(예: 질환의 중증도를 효과장식인자로 삼는 경우)

국가/지역 레벨에서  
생각한다



환자 레벨  
에서 생각한다

각 국가/지역은 각각 특유한  
중증도 분포를 지닌다

중증도 분포가 비슷한  
국가들을 그룹화한다

Pooled Regions

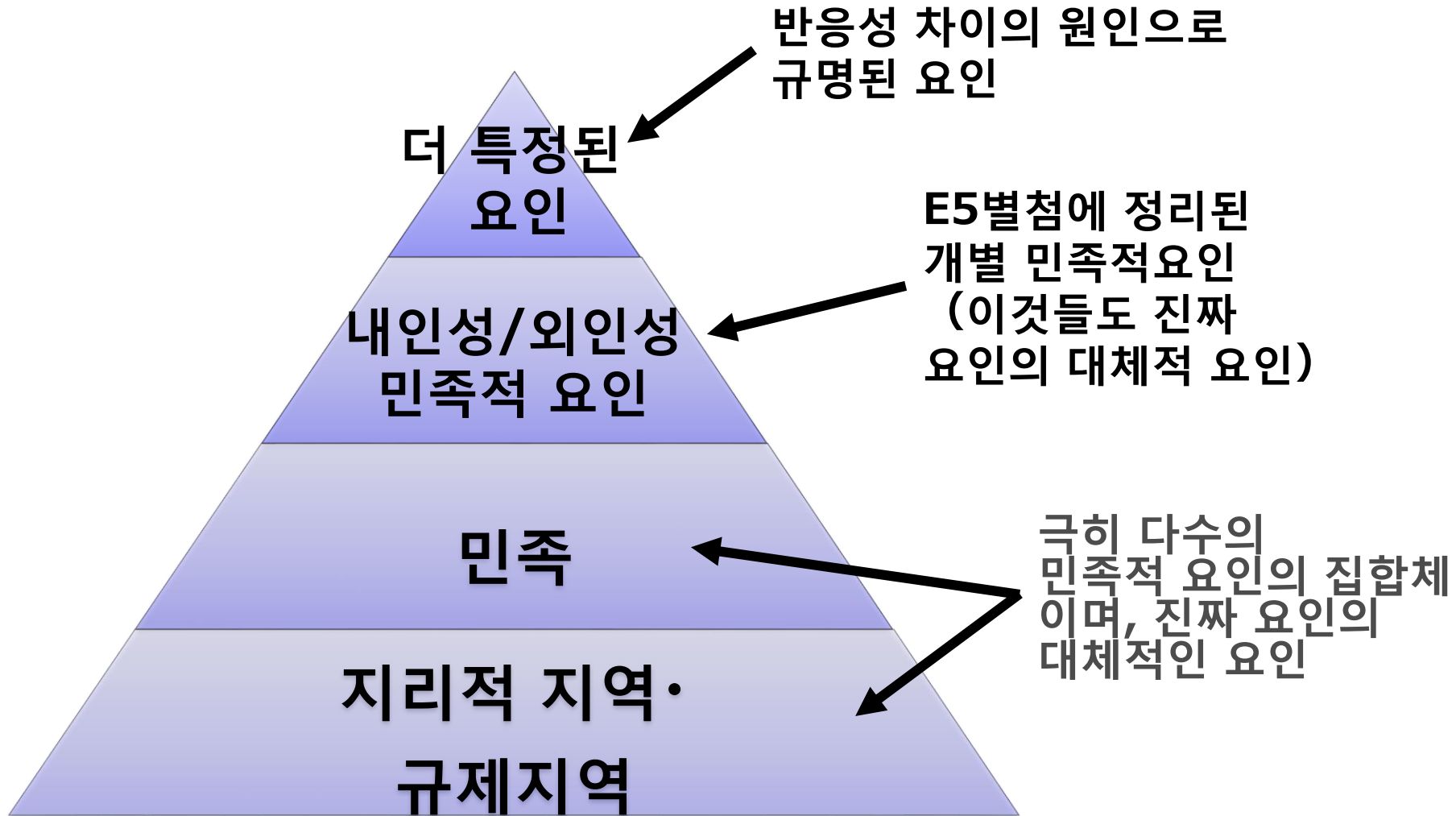
개별환자는 각각 특유한  
중증도 정보를 지니고 있다

중증도가 같은  
환자들을 그룹화한다

Pooled Subpopulations

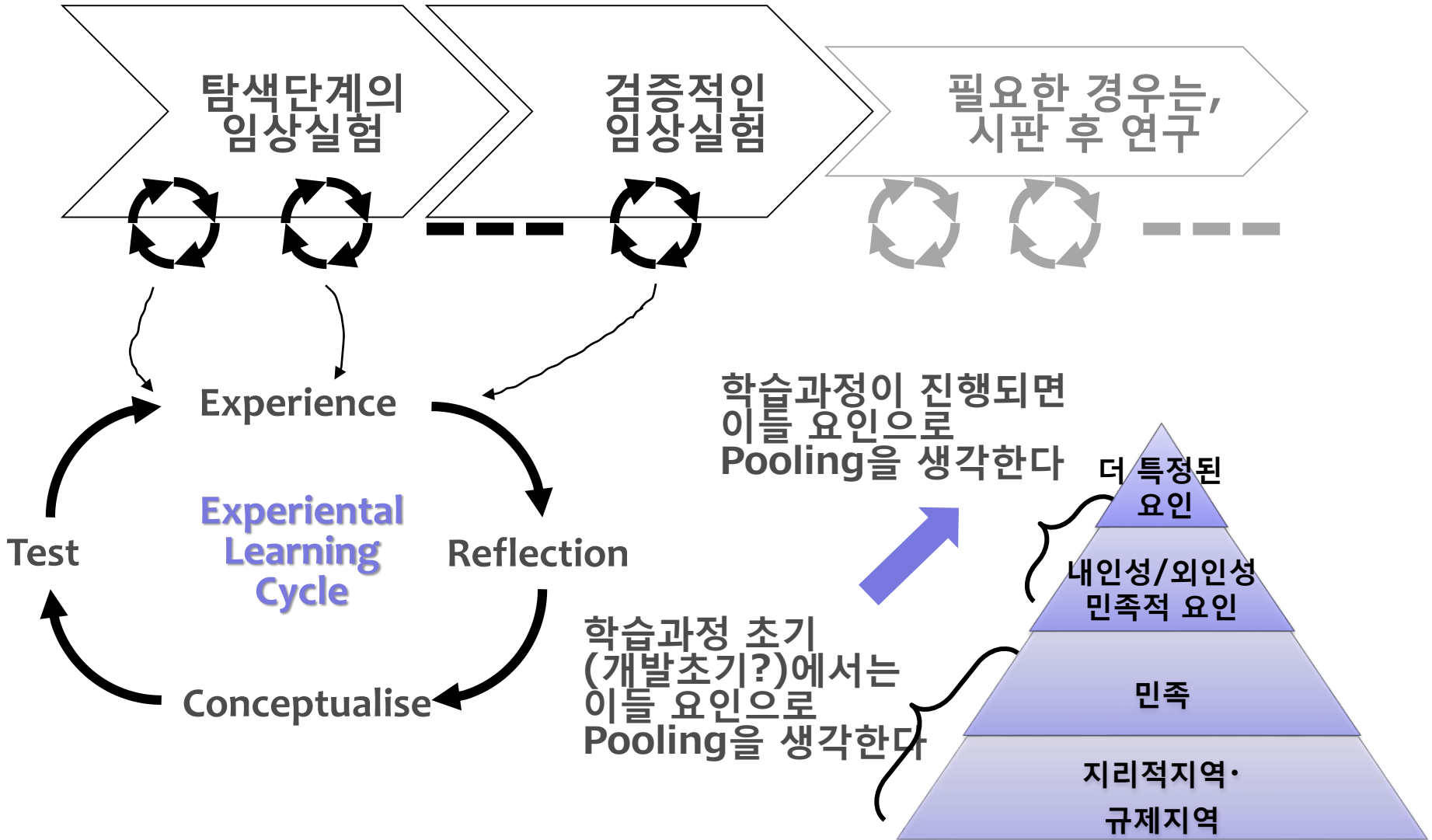


# 효과장식인자의 계층구조





# Pooling는 프로그램 레벨의 검토사항

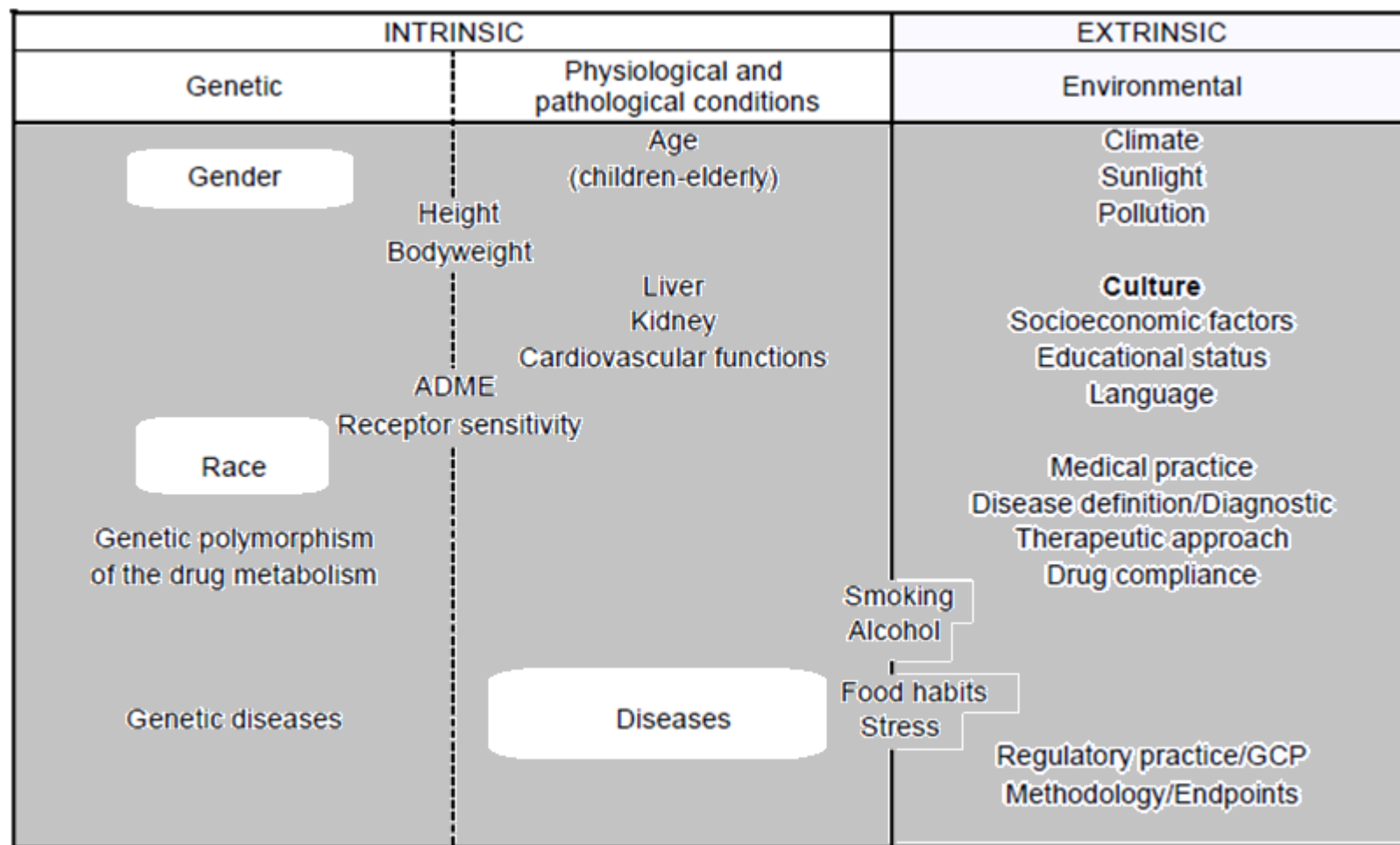




# 효과장식인자의 학습과정 : ERFR의 예

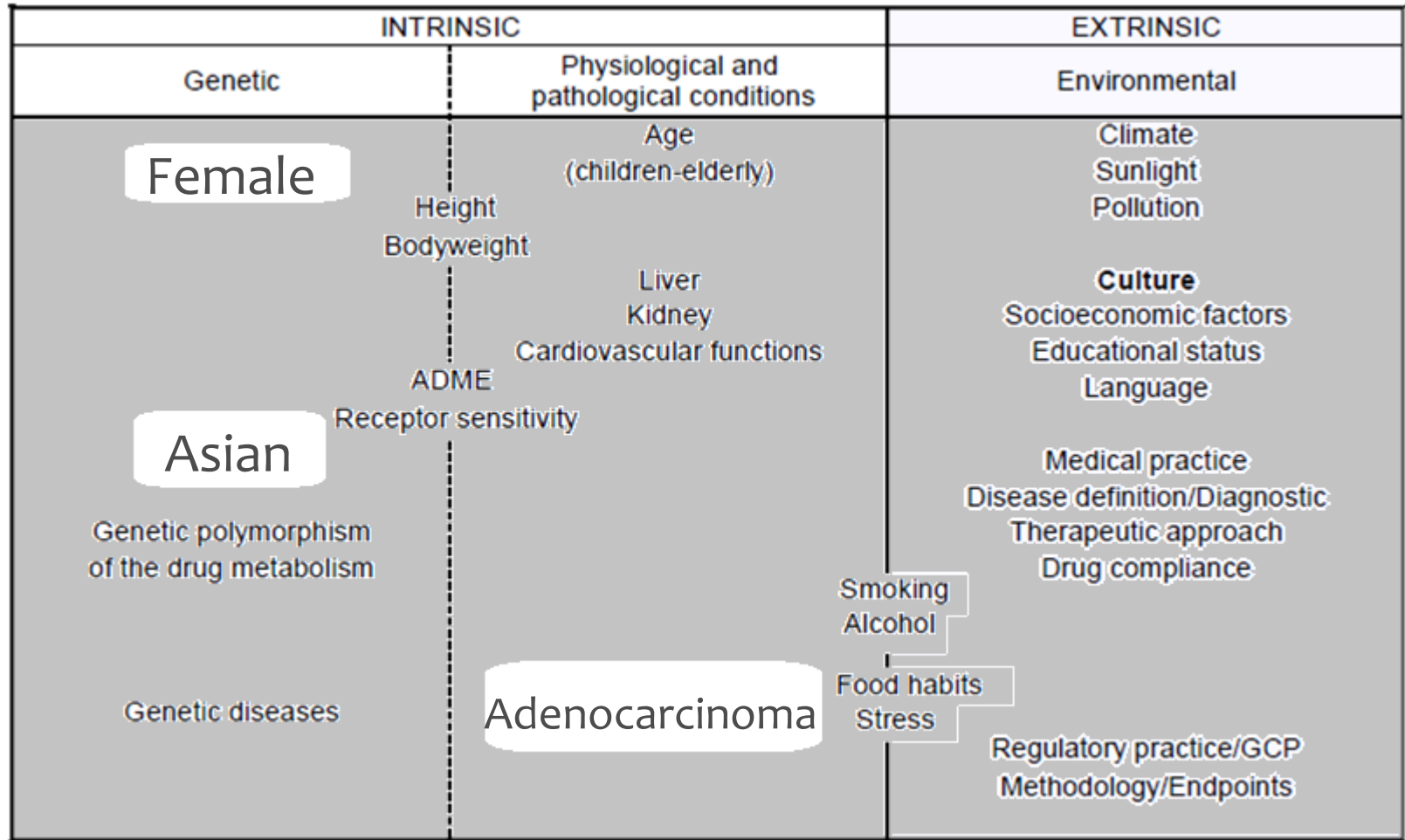
INTRINSIC		EXTRINSIC
Genetic	Physiological and pathological conditions	Environmental
Gender	Age (children-elderly)	Climate Sunlight Pollution
	Height Bodyweight	<b>Culture</b> Socioeconomic factors Educational status Language
	Liver Kidney Cardiovascular functions	Medical practice Disease definition/Diagnostic Therapeutic approach Drug compliance
	ADME Receptor sensitivity	Smoking Alcohol
Race		Food habits Stress
Genetic polymorphism of the drug metabolism		Regulatory practice/GCP Methodology/Endpoints
Genetic diseases	Diseases	

# 효과장식인자의 학습과정 : ERFR의 예



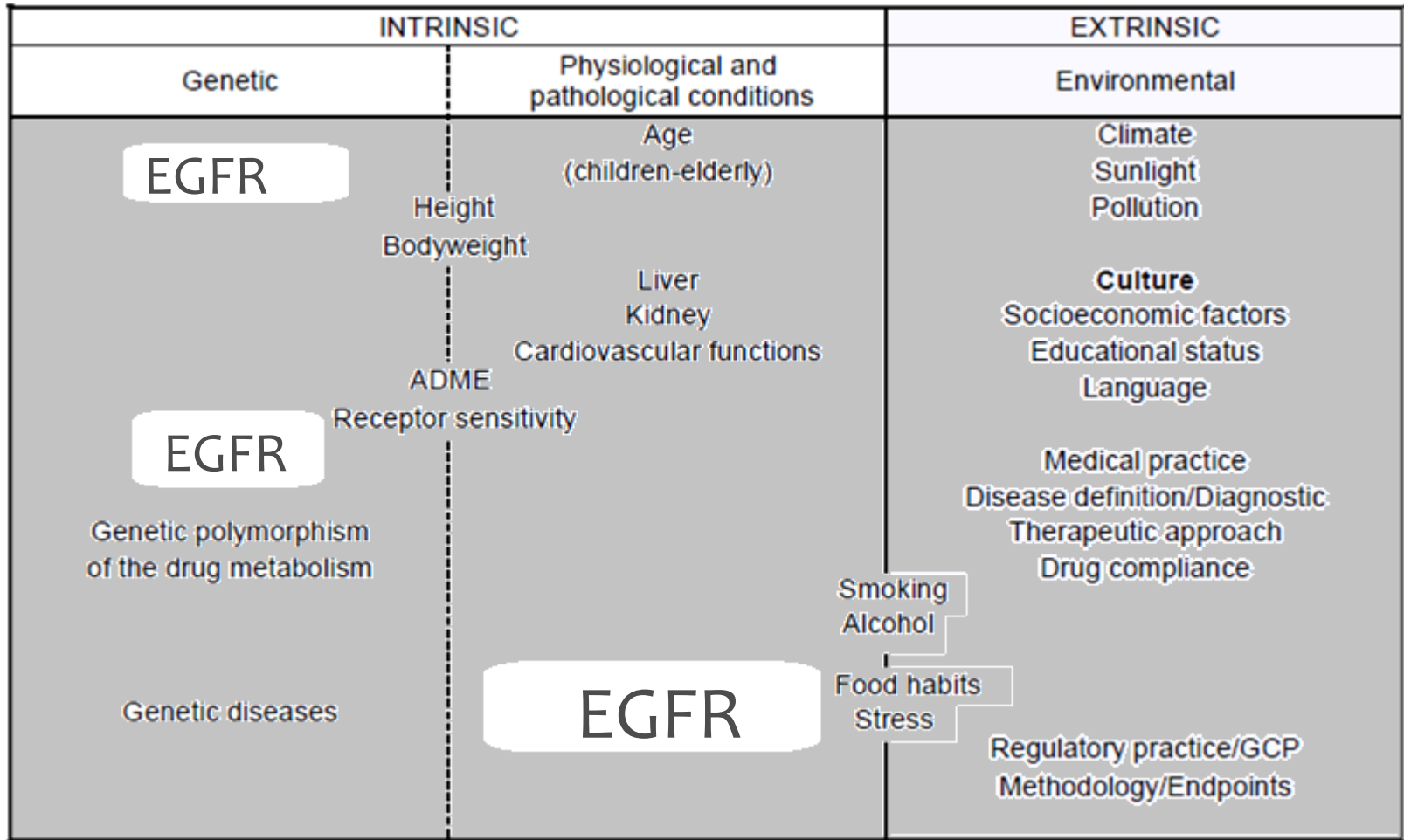


# 효과장식인자의 학습과정 : ERFR의 예





# 효과장식인자의 학습과정 : ERFR의 예





# 합병전략 수립방법

---

## 1. 효과장식인자의 후보 뽑기

- 질환의 예후인자(Prognostic factors)
- 치료효과의 예후인자(Predictive factors)

## 2. 합병전략에서 주목하는 효과장식인자 결정

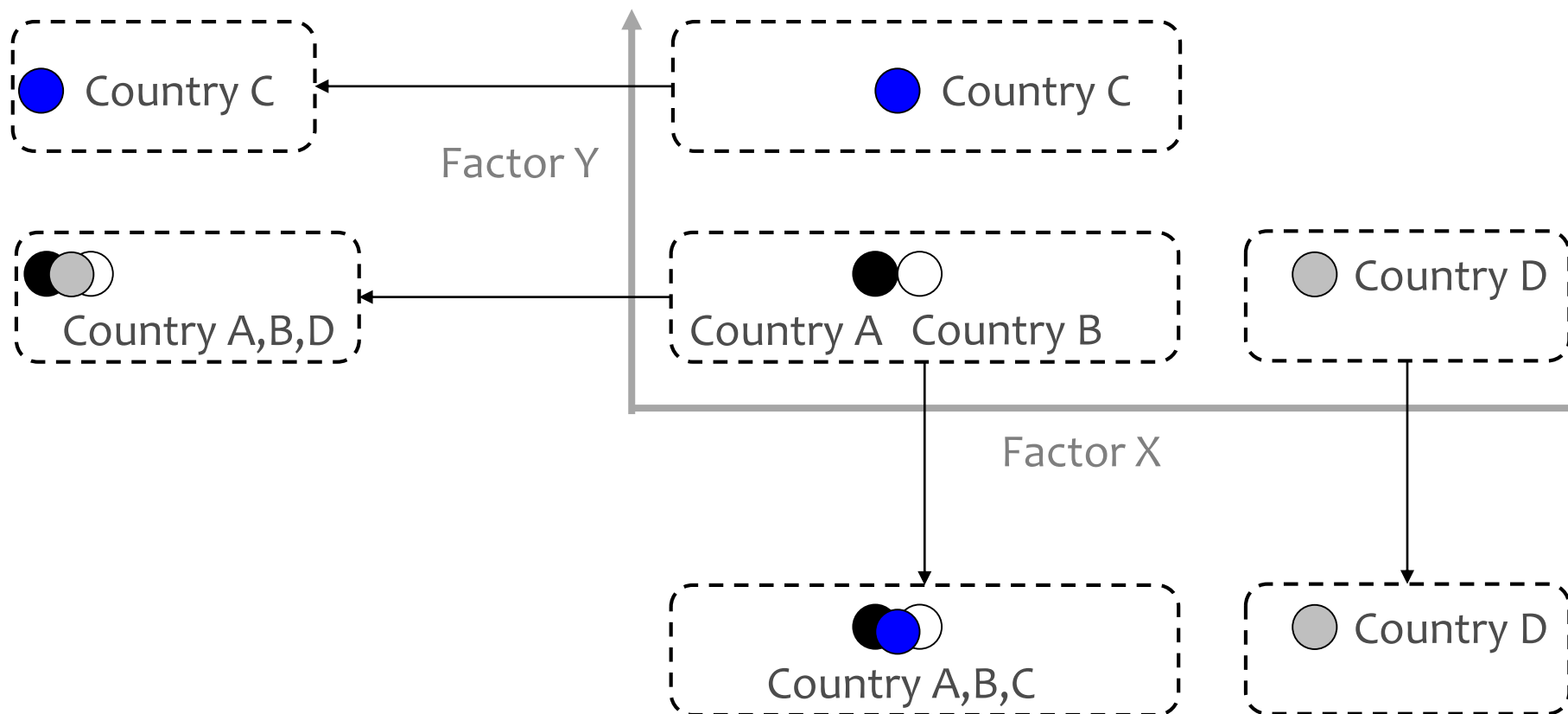
- 과거 시험결과나, 치료영역에서의 지식에 근거하여 근거의 가중치, 치료효과에 대한 영향력 크기 등을 고려해 결정한다
  - ✓ 이 결정 프로세스는, 임상시험에서의 층별인자, 공변량의 결정 프로세스와 기본적으로 같다.
  - ✓ 지역간의 일관성평가에 기여하도록, 효과장식인자가 지역간 차이를 어느정도 설명할 수 있는지 고려하는 점이 특징적

## 3. 합병전략을 프로토콜에 사전규정한다

- 복수의 효과장식인자를 조합하는 경우, 다변량 해석 어프로치도 이용가능



# 어느 효과장식인자에 주목하느냐에 따라 Pooling 패턴은 달라진다



주 : 설명을 단순화하기 위해, 각국의 요인X, 요인Y의 평균치가 플롯 되어있다. 요인에 따라서는 국가별로 분포를 지닌다



## 최종적으로 알고 싶은 점

MRCT참가국 (면적 = 질병사례수)

A국 B국 C국 D국	E국	
	F국	G
	H	I
	J	K
		L M N O

MRCT에 참가하는 국가들의 질병사례수는  
가지각색이며, 어느 국가나 자국데이터  
만으로는 근거가 높은 결론을 얻기는 곤란하다

- 자국의 질병사례수가 적으면 적을 수록 ;
- ✓ 요약된 자국 평균치는 우연의 장난이 되어  
진짜 값에서 멀어질 가능성이 높아진다
  - ✓ 자국 평균치등의 추정치 정밀도는 저하한다
  - ✓ 자국 환자집단을 대표하고있는지는 더욱  
의심스러워진다

각 규제당국은, 자국 환자집단에서의 해당의약품의 유효성이나 안정성을 추정하여  
Benefit-Risk밸런스를 받아들일지 여부를 가린다(고 생각된다).  
알고 싶은 점은 유효성이나 안정성에 대한 자국의 평균치가 아니라,  
자국 환자집단에서의 반응성(유효성, 안정성)의 “분포”가 아닌가?



# 자국 환자집단의 반응성을 추정하는 어프로치

어프로치① 「MRCT전체결과는 그대로 자국 환자집단에도 적용된다」  
←국가나 지역에 따라 반응성이 다르지 않음을 논증할 필요가 있음

## 어프로치②

종래 MRCT  
주요평가항목 해석에서  
사용된 전형적인  
통계모델 :

$$\begin{aligned} \text{평가 변수} = & \begin{aligned} & \bullet [\text{치료}] \\ & \bullet [\text{지역/국가}] \\ & \bullet [\text{치료}] \times [\text{지역/국가}] \\ & \bullet [\text{효과장식인자}] \end{aligned} \\ & \text{의 함수} + \text{오차} \end{aligned}$$

각 지역/국가별 추정치는 계산가능  
그러나, 각 지역/국가별 분포는 알 수 없음

지역/국가간  
차이가 없다면  
어프로치①로

## 어프로치③

이게  
목표 !

개개인 환자 레벨에서의  
반응 예측모델 :

$$\begin{aligned} \text{평가 변수} = & \begin{aligned} & \bullet [\text{치료}] \\ & \bullet [\text{효과장식인자A}] \\ & \bullet [\text{효과장식인자B}] \\ & \bullet [\text{효과장식인자C}] \\ & \bullet \dots \end{aligned} \end{aligned}$$

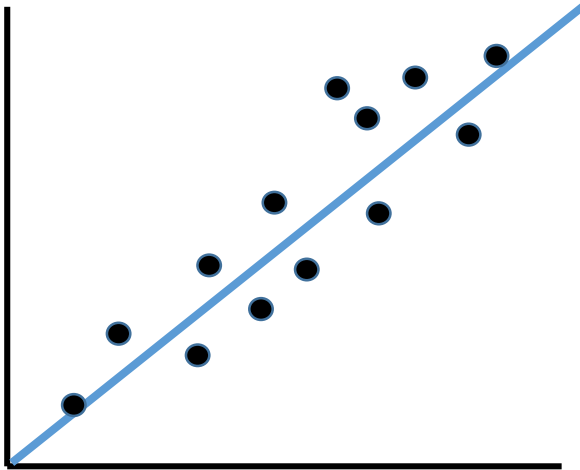
의 함수 + 오차

효과장식인자의 정보를 지닌  
개개인 환자의 반응예측이 가능.  
각 지역/국가별 효과장식인자의  
분포가 알려져있다면, 반응분포도  
추정가능.



# 예측모델이 어느정도 설득력을 갖는지 나타내야

개개인 피험자 반응  
실제 관측치



개개인 피험자  
반응 예측치

예측 모델이 완벽하다면, 45도 선상에 플롯이  
늘어서지만, 편차가 크거나 45도 선상에서 치우치게  
표시되기도 한다 ← 모델 성능이 나쁨

예측모델의 유용성(믿을 수 있는가?)을  
나타내는 것이 중요. MRCT데이터를 사용하여  
왼쪽 그림과 같이 잔차플롯(residual plot)으로  
표기할 수 도 있다

유용한 예측모델을 구축할 수 있다면  
그 모델은, 의료현장에서 앞으로 개개인  
환자의 반응예측을 실행가능하며  
안정성 예측모델과 함께 사용하게 되면  
적정사용에도 공헌하게 된다.

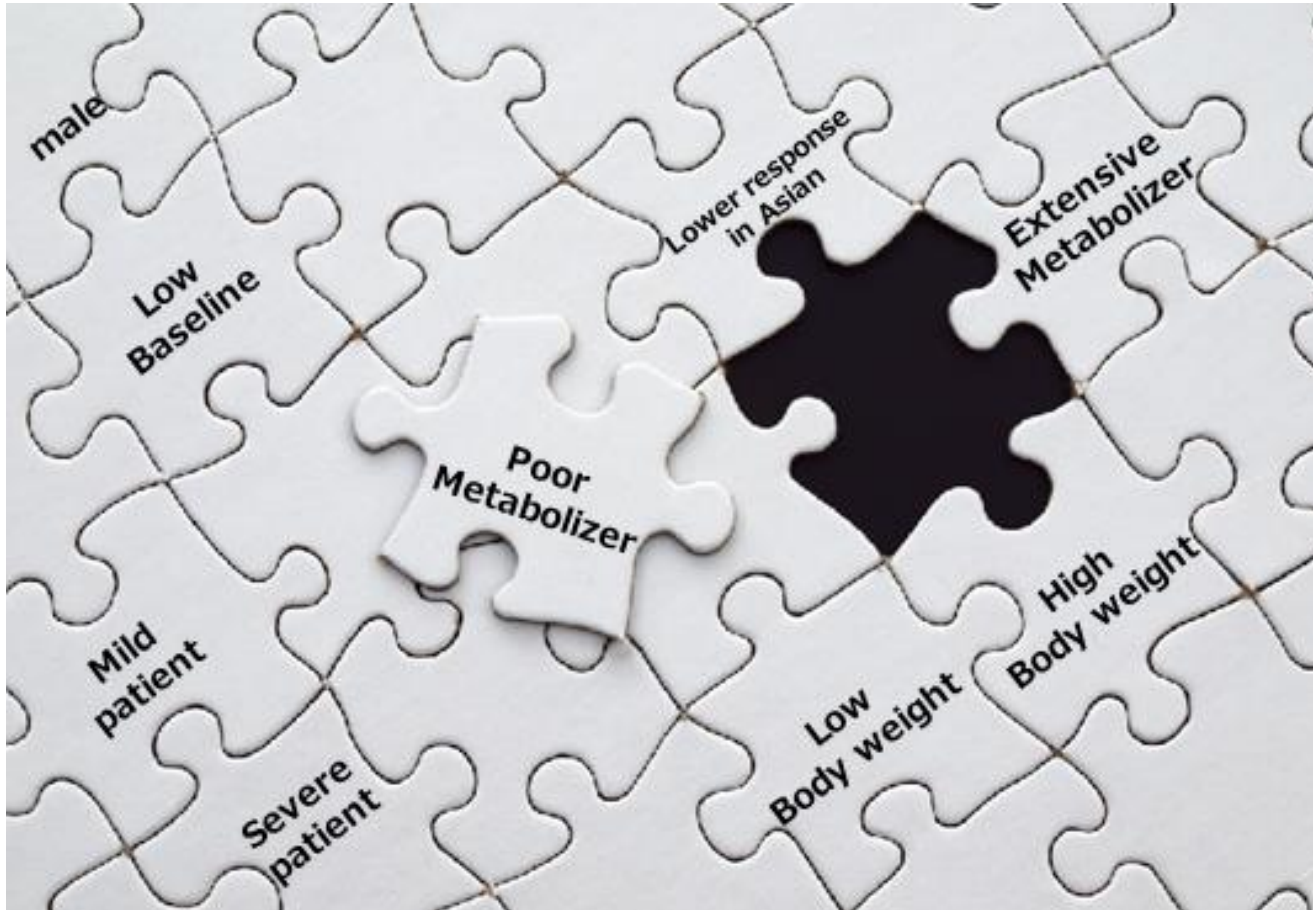


## 마무리

---

- 「자국 데이터 vs MRCT전체 데이터」를 과하게 중시하는 것은 E5적 발상이며, E17의 적절한 운용을 방해한다
  - 자국 질병사례수가 적으면 적을 수록 해석이 곤란해 진다 (Science에서도 멀어진다…)
  - 타국/지역 규제당국 심사에서도 참고가 되지 않을지도?
- 그럼 어찌할 것인가?
  - 특정된 효과장식인자를 사용하여, 국가/지역간의 반응성 차이를 설명하는 노력이 필요
    - ✓ 궁극적으로는 환자레벨의 반응예측모델을 구축할 것
  - 국가/지역별 환자집단을 효과장식인자와 그 분포에 따라 특징지을 것
    - ✓ 국가/지역별 “추정”에 도움이 된다
  - 개별 Finding을 관련하는 다른 Finding과 조합하고 평가하여, 근거 가중치를 판별할 것

우리나라, 우리지역 데이터는 어느 피스에 공헌하는가?



이러한 검토를 세계적으로 협력가능한 점이 MRCT의 강점이다