

# **Further consideration beyond ICH E17**

## **ICH E17に関する更なる考察**

---

**Osamu Komiyama**

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

**小宮山 靖**

**日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会データサイエンス部会**



# ICH E17 : 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則

---

- **原文タイトルは、General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials (MRCTs)**
  - <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
- **2017年11月に、Step 4合意に到達**
- **2018年6月～7月に、日本、欧州、米国が相次いでStep 5**
- **2018年春からE17のIWG (Implementation Working Group) が活動開始**
  - **Training Materialの作成**
    - ✓ 本年6月のアムステルダム会議で内容は合意。6月末までの編集作業を経て、7月中にはICH本部のウェブサイトで公開予定。
  - **Q&Aの作成は見送られた**
    - ✓ しばらくはE17を運用してみて、必要性が高まった段階で検討。



# ICH E17 Training Material

---

- **General modules; 広い視聴者層を想定**

- **Module 0 (Animated video)**

- ✓ E17が何を目指したガイドラインかをアニメーションで解説
    - ✓ MRCTの歴史についての解説も含んでおり、E5とE17の違いを理解してもらうことも意図している。

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

- **Technical modules; MRCTの計画に関与する読者層を想定**

- **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, 6 は  
IWGの統計サブチームが  
作成



## なぜE17が必要だったのか？

---

- E5のQ&A#11は、MR(C)Tの計画、実施、解釈を扱ったICHにおける最初の指針だったが、E5が示したブリッジングの考え方に深く根ざしたものであった
  - 自国/自地域の症例から得られた“結果”を重視する  
“Region of Interest”という考え方が重要な意味を持ち、症例数の配分にも、MRCTの結果の解釈にも  
“Region of Interest”への特段の配慮がなされていた
  - 実際、Q&A#11を作成したE5 IWGでは、地域の定義に関する深い議論はなく、当時のICH地域としての日米欧を基本に、周辺国を“地理的な地域”としてまとめることはありうるという程度の認識しかなかった
- 今日の国際共同開発には多くの国々が参加するようになり、E5のQ&A#11を唯一の指針とすることでは困難な状況が増えていった



## E17は難しいガイドライン？

---

- 『被験薬の治療効果に影響を及ぼすことが知られている、あるいはその可能性を有する内因性/外因性民族的要因』の学習過程、エビデンス構築を説明している
  - 『』内は長いので、本講演では一般的な用語である『効果修飾因子 (Effect Modifier)』と呼ぶことにする
  - E17は、MRCTの計画とデザインについてのガイドラインではあるが効果修飾因子の学習過程は研究開発早期から始まり、研究開発全体、場合によっては医薬品のライフサイクル全体にわたる
  - MRCTの計画においても結果の解釈においても「エビデンスの重みの見極め」が必要な場面が多いと想定される
- Training MaterialのModule 4,5,6に相当する統計学的な考察に基づく指針が、E17ガイドライン本文の1/3以上を占める



## 併合戦略：Pooled RegionとPooled Subpopulation

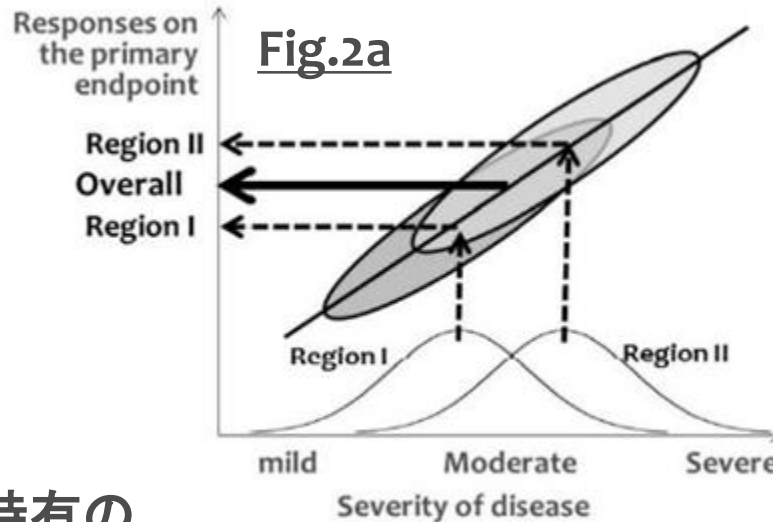
---

**【注意】併合戦略は、E17で導入された新しいアプローチであるが、E17は併合戦略を必須とはしていない**

- 併合戦略は効果修飾因子の類似性、効果修飾因子の分布の類似性に着目して、国/地域や患者をグルーピングしようとしている
  - **Pooled Region**
    - ✓ 遠く離れた国/地域が併合されることもあるし、地理的に近い国（東アジアなど）が別のPooled Regionに分かれることもありうる
  - **Pooled Subpopulation**
    - ✓ 患者レベルのグルーピングであって、国/（地理的）地域は考慮しない
- どの効果修飾因子に着目するかは、効果修飾因子についてどの程度よく知られているかに依存する

# Pooled Regionか、Pooled Subpopulationか？ (疾患の重症度を効果修飾因子とする場合の例)

国/地域レベル  
で考える



患者レベル  
で考える

各国/地域は、それぞれ特有の  
重症度の分布を持つ

重症度の分布が近い  
国をグルーピングする

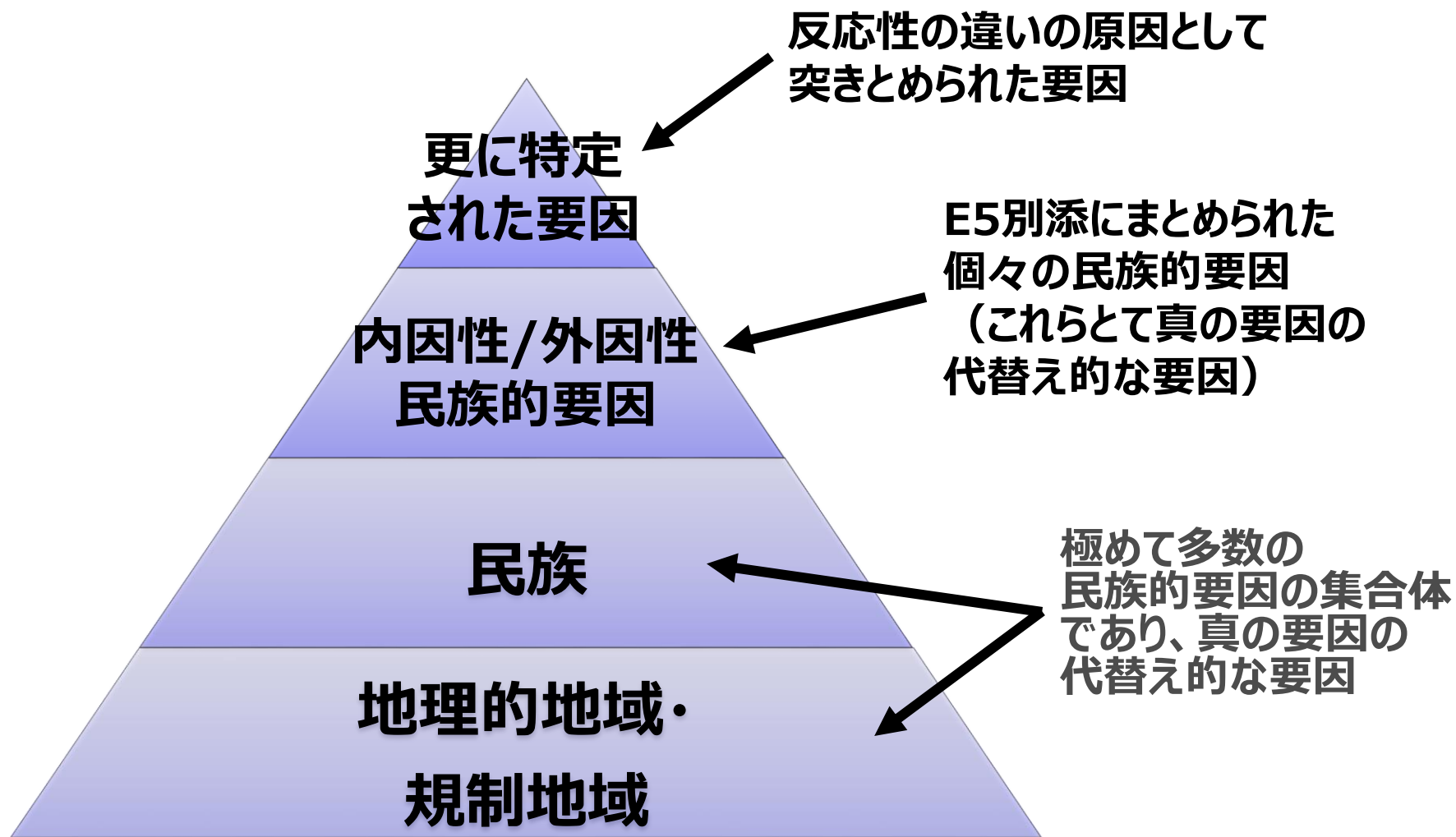
Pooled Regions

個々の患者は、それぞれ特有の  
重症度情報を持っている

重症度が同じ  
患者をグルーピングする

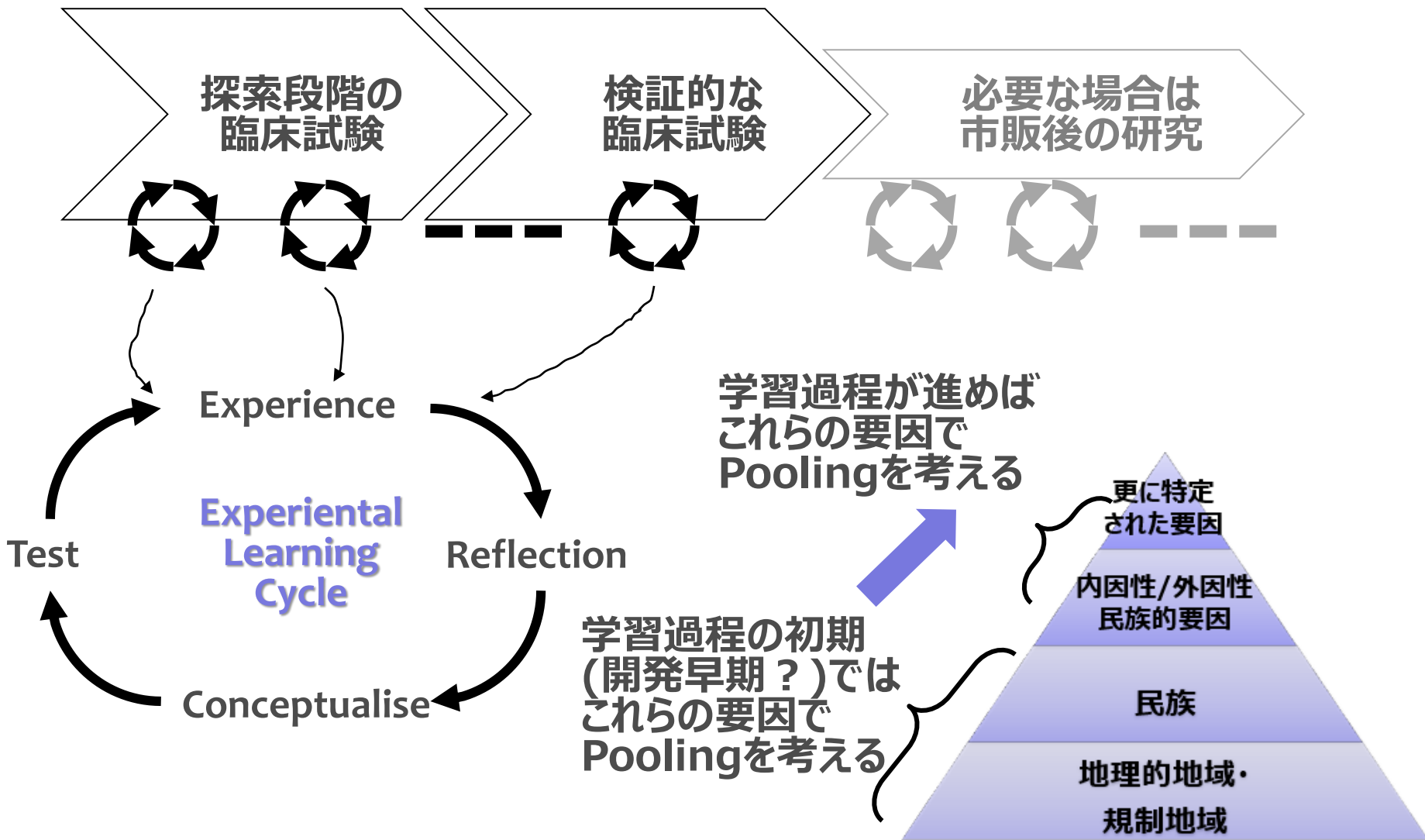
Pooled Subpopulations

# 効果修飾因子の階層構造





# Poolingはプログラムレベルの検討事項

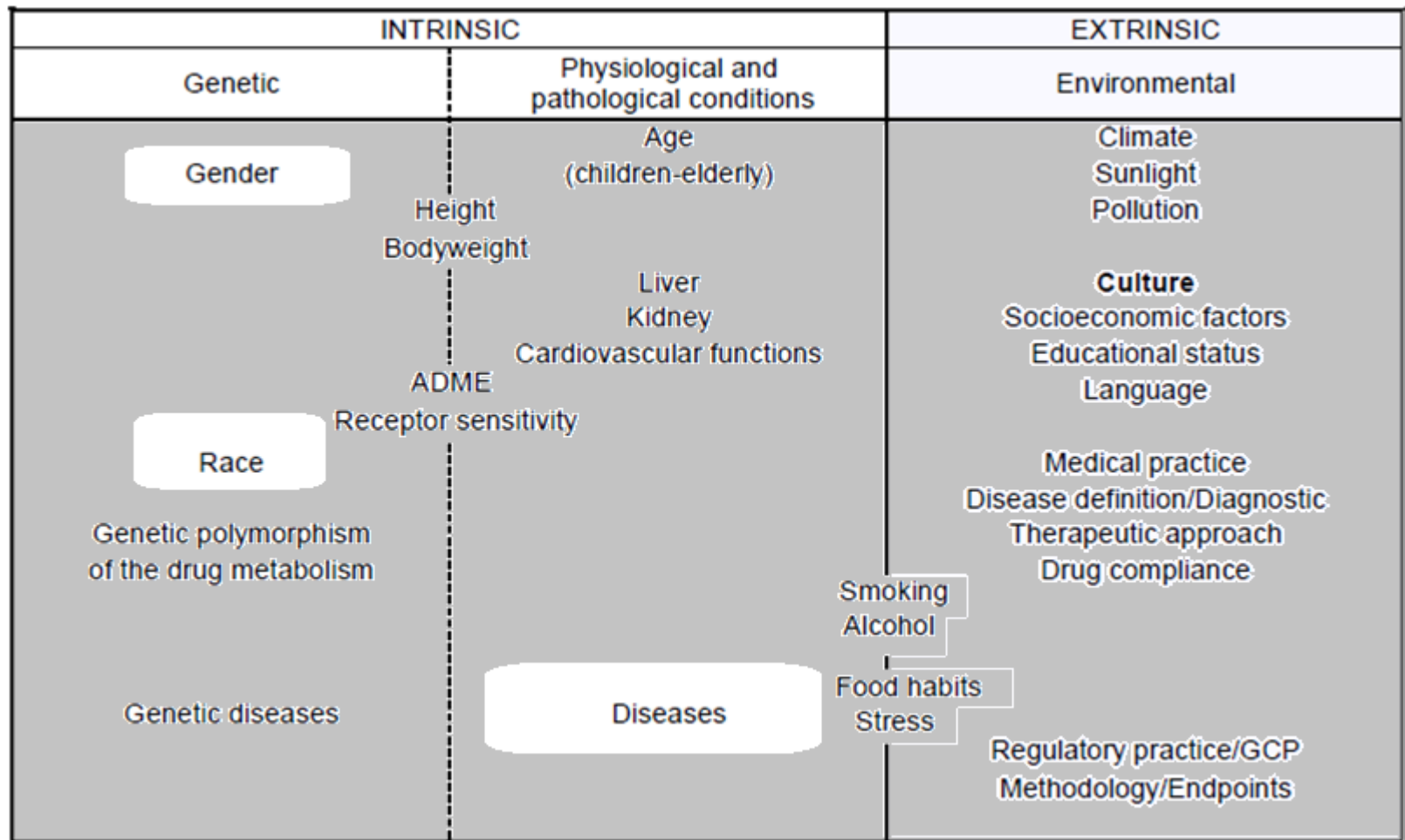




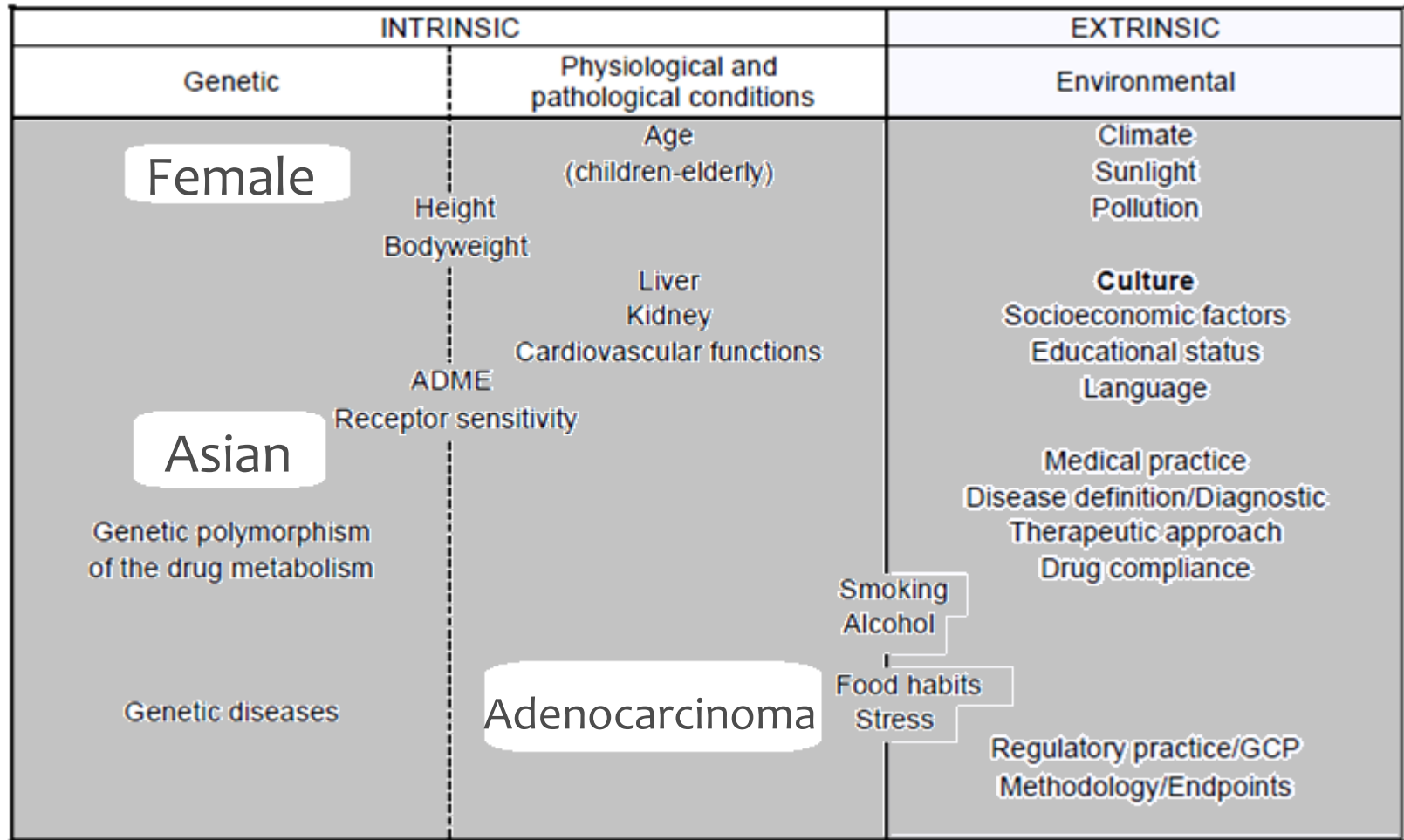
# 効果修飾因子の学習過程：ERFRの例

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	

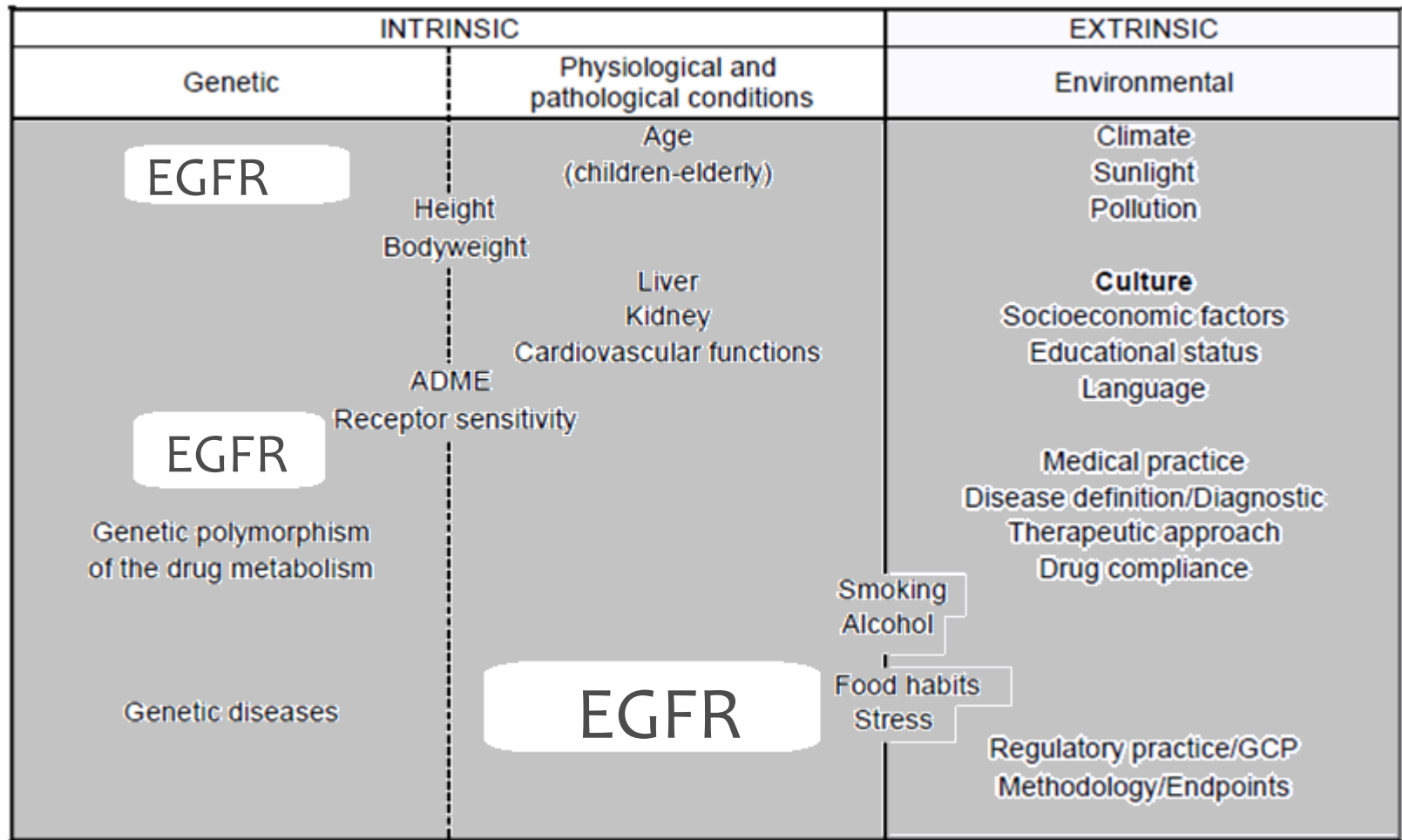
# 効果修飾因子の学習過程：ERFRの例



# 効果修飾因子の学習過程：ERFRの例



# 効果修飾因子の学習過程：ERFRの例





# 併合戦略の立て方

---

## 1. 効果修飾因子の候補の洗い出し

- 疾患の予後因子(Prognostic factors)
- 治療効果の予測因子(Predictive factors)

## 2. 併合戦略で着目する効果修飾因子の決定

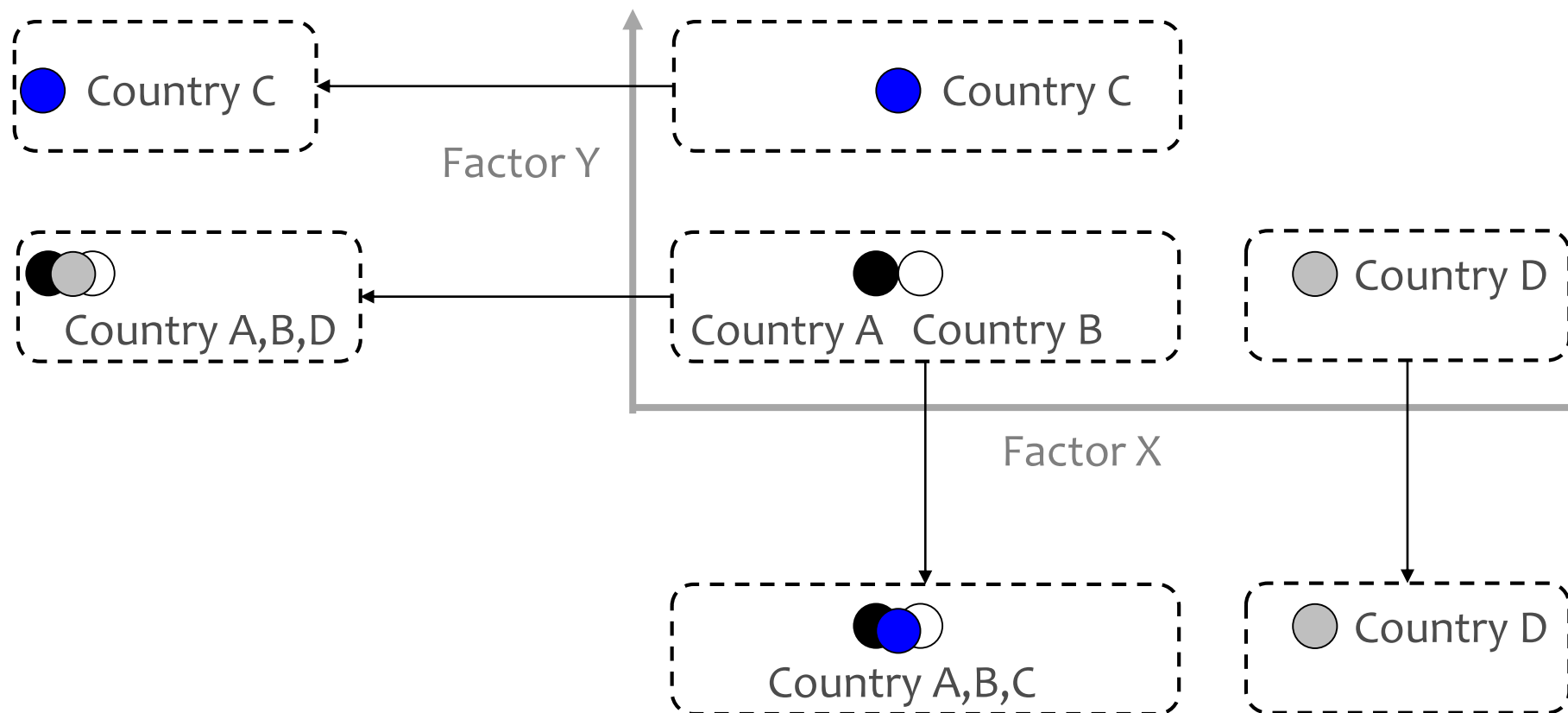
- 過去の試験結果や、治療領域における知見に基づきエビデンスの重み、治療効果に対する影響の大きさなどを考慮して決定する
  - ✓この決定プロセスは、臨床試験における層別因子、共変量の決定プロセスと基本的に同様。
  - ✓地域間の一貫性評価に役立てるため、効果修飾因子が地域間差をどの程度説明できるかを考慮するところが特徴的

## 3. 併合戦略をプロトコールに事前規定する

- 複数の効果修飾因子を組み合わせる場合には、多変量解析アプローチも利用可能



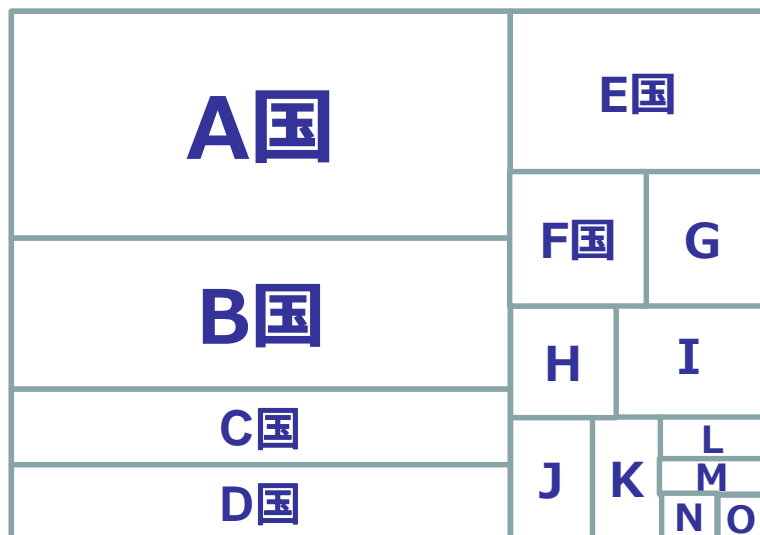
# どの効果修飾因子に着目するかで Poolingのパターンは異なる



注：説明を単純化するため、各国の要因X、要因Yの平均値が  
プロットされている。要因によっては国ごとに分布をもっている

# 最終的に知りたいこと

MRCTの参加国（面積＝症例数）



MRCTに参加する国々の症例数はさまざまであり、どの国も、自国のデータのみからエビデンスの高い結論を得るのは困難。

- 自国の症例数が少なくなればなるほど；
- ✓ 要約された自国の平均値は偶然のいたずらにより真の値から離れる可能性が高まる
  - ✓ 自国の平均値等の推定値の精度は低下する
  - ✓ 自国の患者集団を代表できているかはますます怪しくなる

各規制当局は、自国の患者集団における当該医薬品の有効性や安全性を推定して、Benefit-Riskバランスが受け入れ可能であるかを見極める（のだと思う）。  
知りたいことは有効性や安全性についての自国の平均的な値ではなく、  
自国の患者集団における反応性（有効性、安全性）の“**分布**”ではないか？



# 自国の患者集団の反応性を推定するアプローチ

アプローチ① 「MRCT全体の結果はそのまま自国の患者集団にも当てはまる」  
← 国や地域によって反応性に違いがないことを論証する必要あり

## アプローチ②

従来、MRCTの  
主要評価項目の解析で  
用いられてきた典型的な  
統計モデル：

$$\begin{aligned} \text{評価変数} = & \begin{aligned} & \bullet \text{ [治療]} \\ & \bullet \text{ [地域/国]} \\ & \bullet \text{ [治療]} \times \text{ [地域/国]} \\ & \bullet \text{ [効果修飾因子]} \end{aligned} \\ & \text{の関数} + \text{誤差} \end{aligned}$$

各地域/国ごとの推定値は計算可能  
しかし、各地域/国ごとの分布はわからない

地域/国間で  
違いがなければ  
アプローチ①へ

## アプローチ③

これが  
目標！

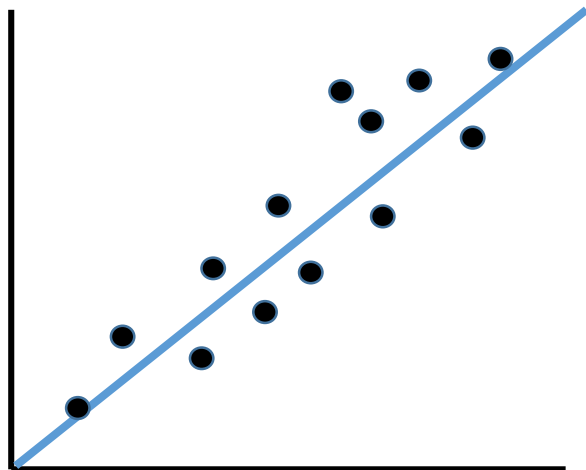
個々の患者レベルでの  
反応の予測モデル：

$$\begin{aligned} \text{評価変数} = & \begin{aligned} & \bullet \text{ [治療]} \\ & \bullet \text{ [効果修飾因子A]} \\ & \bullet \text{ [効果修飾因子B]} \\ & \bullet \text{ [効果修飾因子C]} \\ & \bullet \text{ ...} \end{aligned} \\ & \text{の関数} + \text{誤差} \end{aligned}$$

効果修飾因子の情報を持つ  
個々の患者の反応の予測が可能。  
各地域/国ごとに効果修飾因子の  
分布が知られていれば、反応の  
分布も推定可能。

# 予測モデルがどの程度の説得力を持つかを示すこと

個々の被験者の  
反応の実際の観測値



個々の被験者の  
反応の予測値

予測モデルが完璧ならば45度線上にプロットは並ぶが、バラツキが大きかったり、45度線からの偏った乖離が示されることもある ←モデルの性能が悪い

予測モデルの有用性（信じられるか？）を示すことが重要。MRCTのデータを用いて、左図のような残差プロット residual plotで示すこともできる

有用な予測モデルを構築することができればそのモデルは、医療現場における将来の個々の患者の反応予測を行うことができ、安全性の予測モデルと合わせることによって適正使用にも貢献することになる

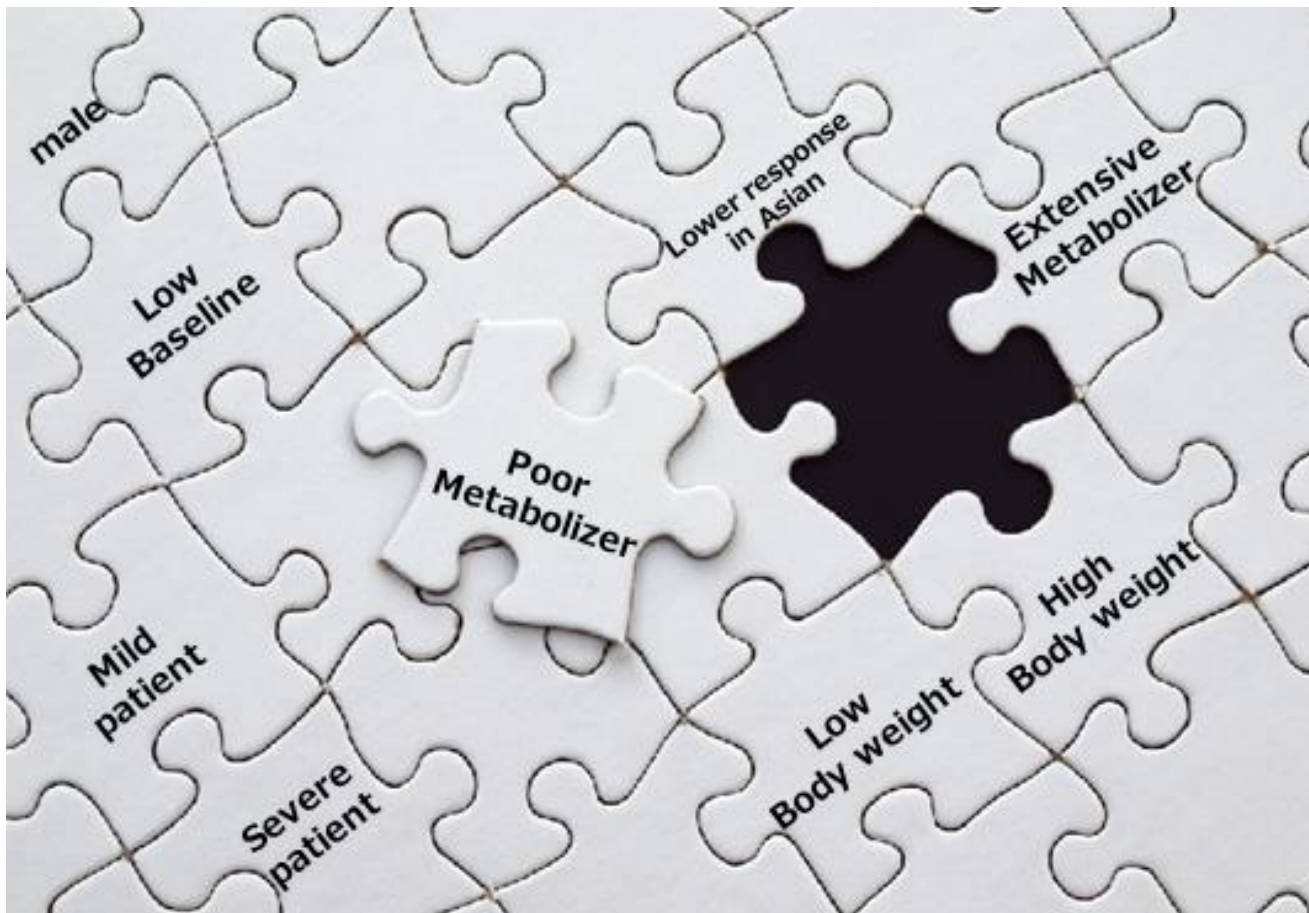


## 結び

---

- **「我が国のデータ vs MRCT全体のデータ」を重視し過ぎることは、E5的発想で、E17の適切な運用を妨げる**
  - 自国の症例数が少なければ少ないほど解釈困難に（Scienceからも離れていく…）
  - 他の国/地域の規制当局の審査の参考にもならない？
- **ではどうするべきか？**
  - 特定された効果修飾因子を用いて、国/地域間の反応性の違いを説明する努力を
    - ✓ 究極的には患者レベルの反応の予測モデルを構築すること
  - 国/地域ごとの患者集団を効果修飾因子やそれらの分布によって特徴づけること
    - ✓ 国/地域ごとの“推定”に役立てる
  - 個々のFindingを関連する他のFindingと組み合わせて評価し、エビデンスの重みを見極めること

# 我が国、我が地域のデータはどのピースに貢献する？



このような検討を世界で協力して行えることがMRCTの強みである