

製薬企業視点からの ICH E17ガイドラインのおさらい

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
小宮山 靖

E17 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則



● E17はMRCTの計画及びデザインに焦点をあてたガイドライン

- 確かに、**計画及びデザイン**で注目されたのは、併合戦略だった
- そこで、併合戦略への期待（←症例数削減を考えて）が高まった
- しかし、併合戦略を事前規定し、規制当局とMRCT計画時に合意することはハードルが高いため、

「MRCTの計画時に併合戦略（特に併合地域）について規制当局と合意できなければE17は適用できない」という誤った認識が広まってしまった

- 例えば薬事日報（2021年12月15日）
『E17指針の定着進まず～国際共同治験に大きな課題』

そうすると… 日本人vs全体という 思考パターンから抜け出せない



日本人のデータをとにかく
収集せねば！

日本人の症例数は何例なら
許してもらえる？

方法1、方法2で計算せねば！

「日本人集団vs全体集団」
で一貫性を示さねば！

CTDもその線で
まとめねば！

etc.

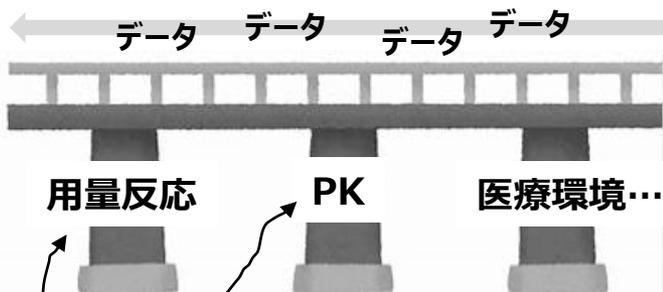
これがE17に対する正しい理解・運用が
進まないことの本質ではないか？

E5とE17：考え方の違い

Local

外国

E17



① Localから
見ている

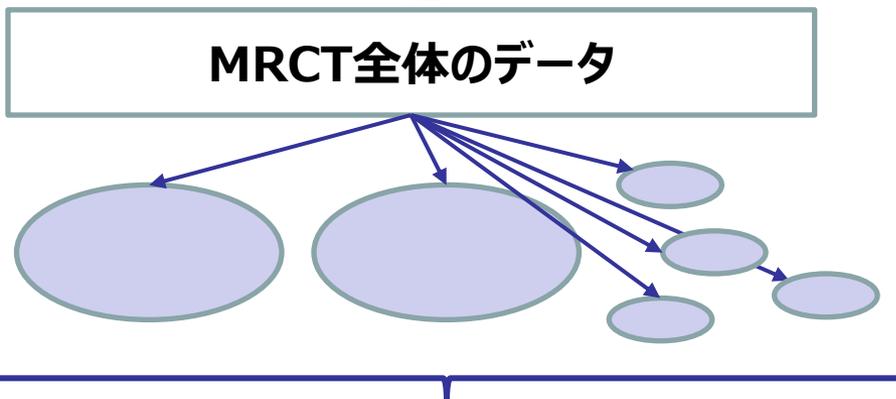
② 類似性を示すことが
Sponsorにとっての
事実上の目標！

比較のための
Localデータが
ほしい

E5

① 全体 (global)
から見ている

MRCT全体のデータ

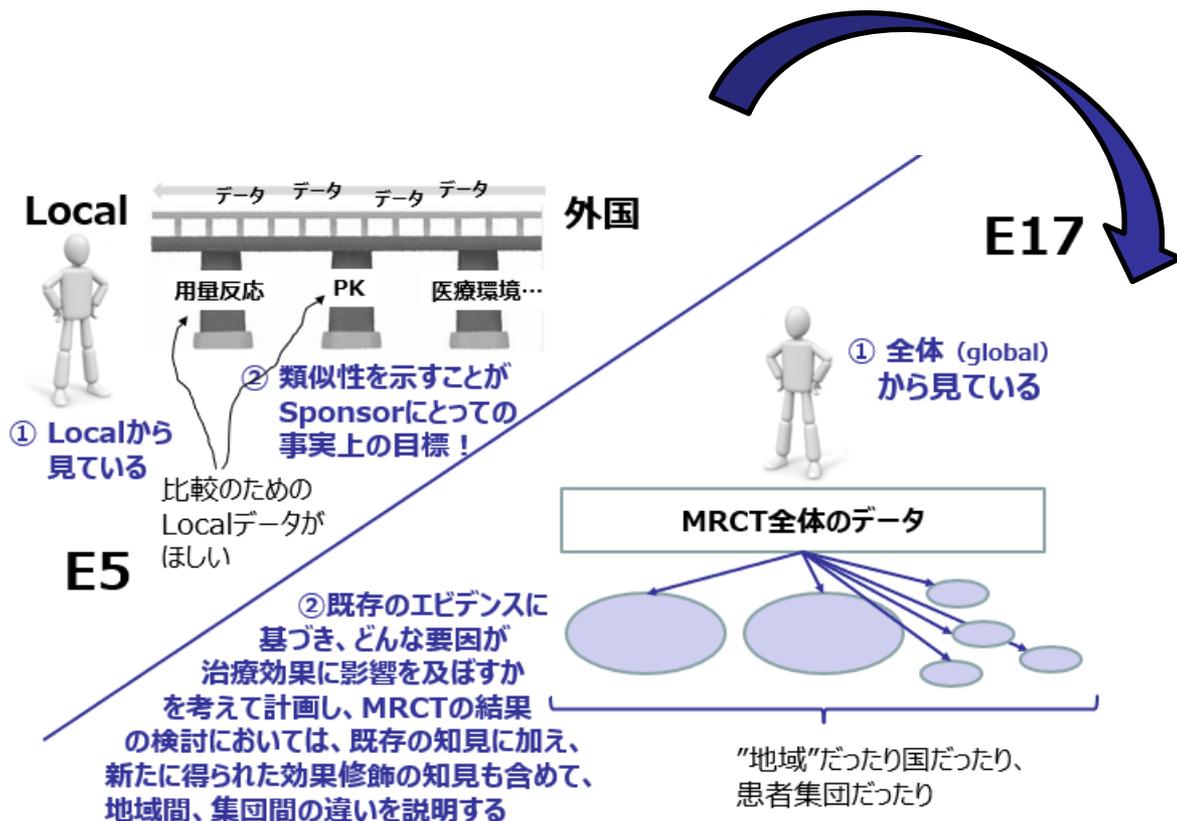


② 既存のエビデンスに
基づき、どんな要因が
治療効果に影響を及ぼすか
を考えて計画し、MRCTの結果
の検討においては、既存の知見に加え、
新たに得られた効果修飾の知見も含めて、
地域間、集団間の違いを説明する

“地域”だったり国だったり、
患者集団だったり

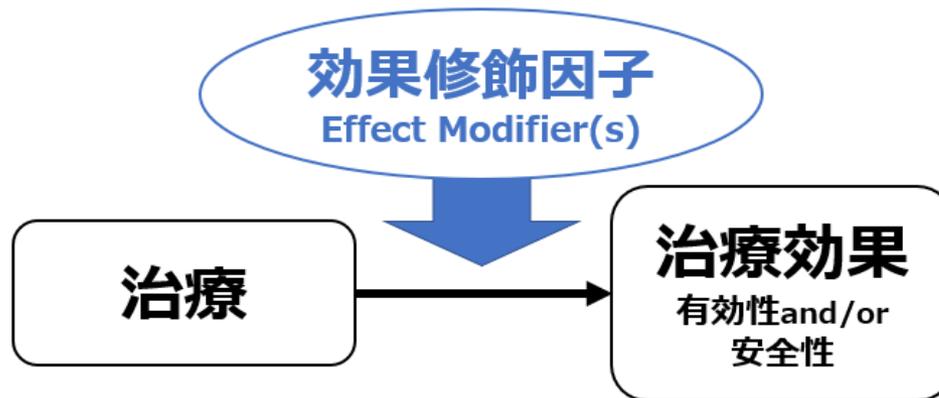
E5からE17への発想の転換

治療効果に影響を及ぼす民族的要因 (= 効果修飾因子) による説明



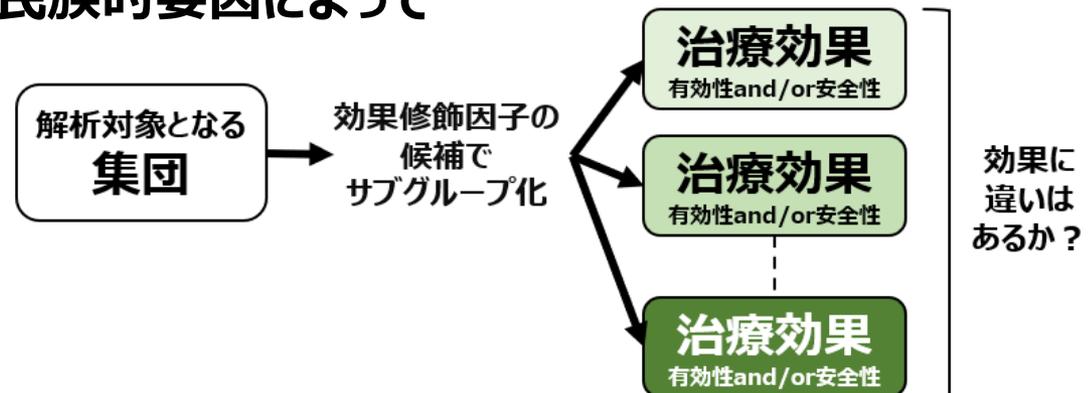
- 効果修飾因子あるいはその候補を見つけようとする
- 国・地域、集団の間に差異が観察された場合は効果修飾因子の違い (or分布の違い) によって説明しようとする
- 治療効果を推定したい国・地域、集団の特徴を効果修飾因子を用いて、表現すること

治療効果に影響を及ぼす民族的要因 (=効果修飾因子)



効果修飾 Effect modification

効果修飾の存在を知るための単純で典型的な方法は、治療効果に影響を及ぼしそうな民族的要因によって集団をサブグループに分け、治療効果の違いを検討する方法



効果修飾因子による 民族的要因の整理

患者要因 (patient factors)		環境要因 (environmental factors)
内因性民族的要因		外因性民族的要因
遺伝的要因	生理的及び病理的要因	環境要因
性	年齢 (小児・高齢者)	気候
	身長	日光
	体重	環境汚染
	肝臓	文化
	腎臓	社会経済的要因
	心血管機能	教育水準
	ADME	言語
	レセプターの感受性	医療習慣
人種		疾病の定義と診断
薬物代謝の遺伝多型		治療法
遺伝病		医薬品服薬順守の程度
	喫煙	
	飲酒	
	食事習慣	
	ストレス	
	疾患	規制方法/GCP
		臨床試験の実施方法/エンドポイント

E5補遺A

患者要因 (内因性民族的要因) 環境要因 (外因性民族的要因)





重要な民族的要因を特定できず、併合戦略の妥当性が科学的に説明できない場合は、MRCTであってもE17は適用できないのか？

そうであれば、すでに類薬が多くあるような薬剤のみがE17が適応できることになるように思われる。

併合戦略はE17で示している考え方の一つであり、**当該戦略が適用できないことは、E17が適用できないことにはならない。**

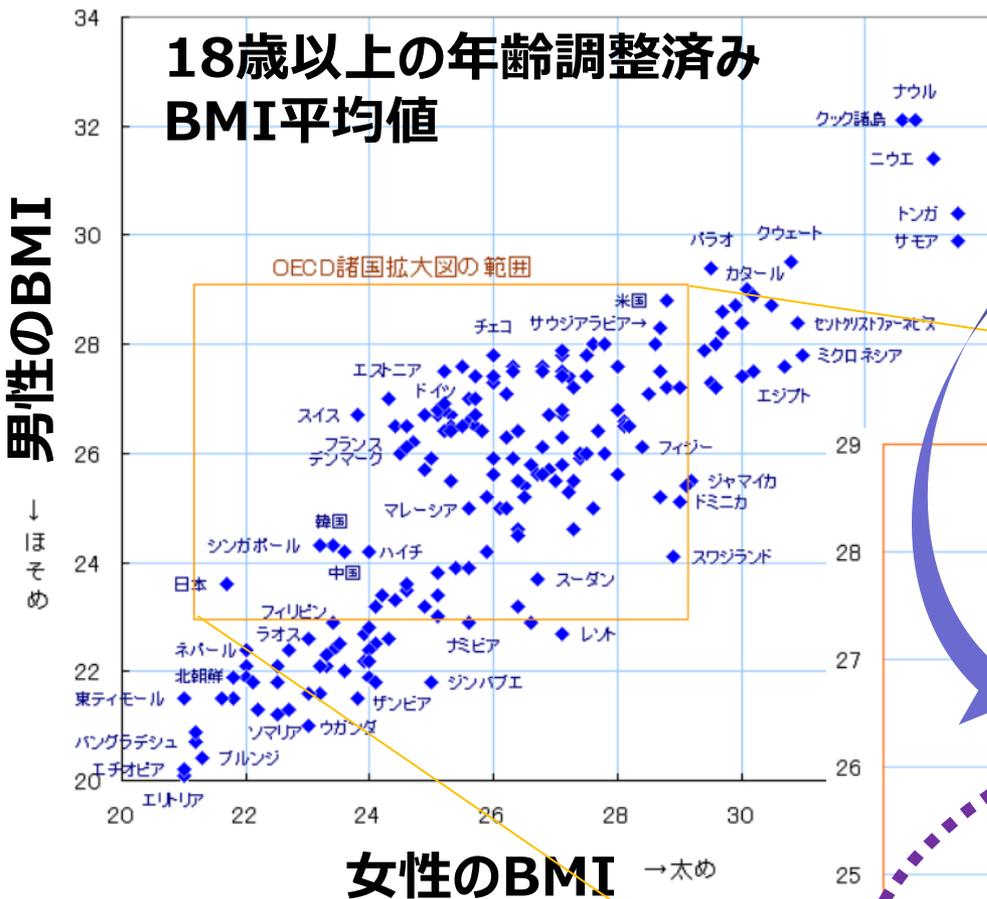
重要な民族的要因の影響を検討するための情報量は、類薬の有無等によって異なるものの、新規作用機序の薬剤か否かにかかわらず、E17で示している考え方を踏まえ、非臨床試験成績や探索段階で得られた情報等に基づき、個別品目ごとに、そのときに最適と考えられる試験デザインや開発戦略が適用されるべきである。



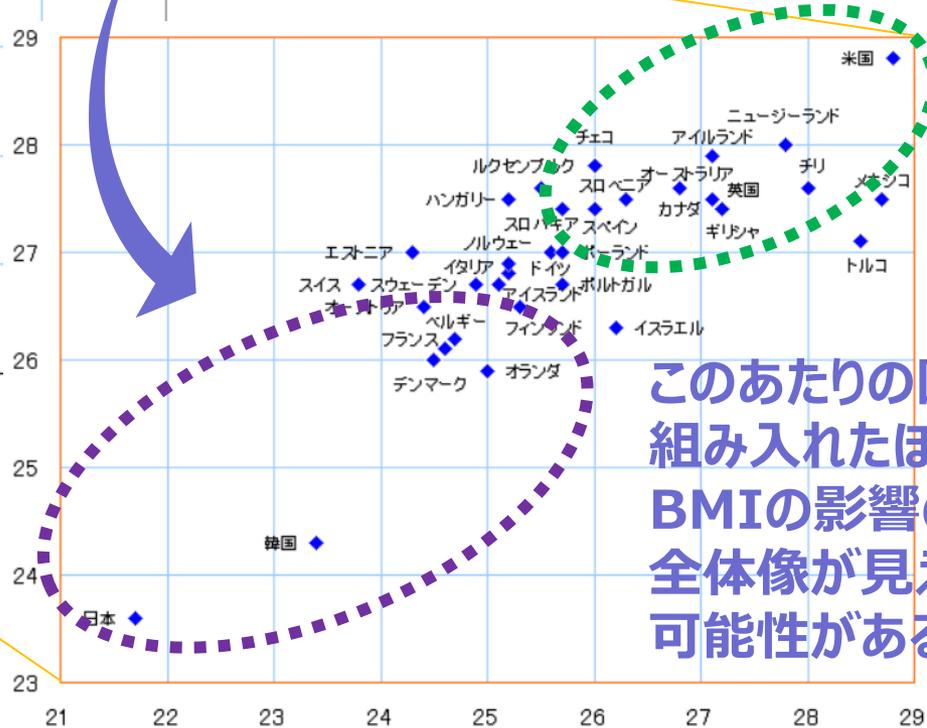
- **併合戦略がE17運用の通行手形ではない！**
- E17に基づいて、開発計画、MRCTの計画を行うことには異論はなく、重要な民族的要因（←効果修飾因子）の検討を、世界を俯瞰した視点で行うべき
- 利用可能なあらゆる情報に基づいて、
 - どんな要因が効果修飾因子の候補であるか、どの程度わかっているのか
 - それを検討するために適した開発計画、MRCTの計画になっているか
 - 効果修飾についてよくわかっていない場合には、多様な背景を持つ被験者を組み入れることが、効果修飾因子の発見につながる可能性を考え、可能な限り多様な地域から参加するというアプローチは可能か

を整理して考えることからE17の適用（又は運用）は始まる

**対面助言やCTDの議論（説明のストーリー）は
E17の考え方を中核に据えたものになっているだろうか？**



ここら辺の国々でしか
検討されていないじゃないか



Source: WHO Global Health
Observatory Data Repository
(2015.5.13)

- 多様な背景を持つ被験者を組み入れることが、効果修飾因子の発見につながる可能性を考え、可能な限り多様な地域から参加するというアプローチも考えられる
 - 人種を広げる、地理的地域を広げる、etc.
 - どこまで広げて探索できるかはスポンサーの戦略にもよるが…

今までの試験は白人とヒスパニックが中心で
アジア人はごく少数だ



中国、韓国などと一緒にアジア人の組み入れを増やすことによって
新たな知見が得られるかもしれない

E17のTraining Materialには いろいろなヒントが含まれています



Module 2

Pre-considerations of regional variability when recruiting diverse populations in global drug development

治療効果に影響を及ぼす民族的要因を見つけるために、探索試験においても多様な患者集団を組み入れることの意義。

一方、開発計画上の困難さもある。

Module 3

Selection of doses for use in confirmatory MRCTs

探索試験においても多様な患者集団を組み入れて、検証的MRCTに参加するさまざまな患者集団における用量の適切性を判断できることが望ましい。

一方、効果修飾因子の候補が皆無の場合にはそのような検討が困難。

E17のTraining Materialには いろいろなヒントが含まれています

Module 4 Overall sample size and allocation to regions

全体の例数は試験の目的で決まる。
計画時に効果修飾因子の候補が特定されて
いれば、それら因子の検討ができるように配分
を考える。効果修飾因子の候補すらない場合
は、地理的な地域、民族にあまり偏らないよう
に考えたい。

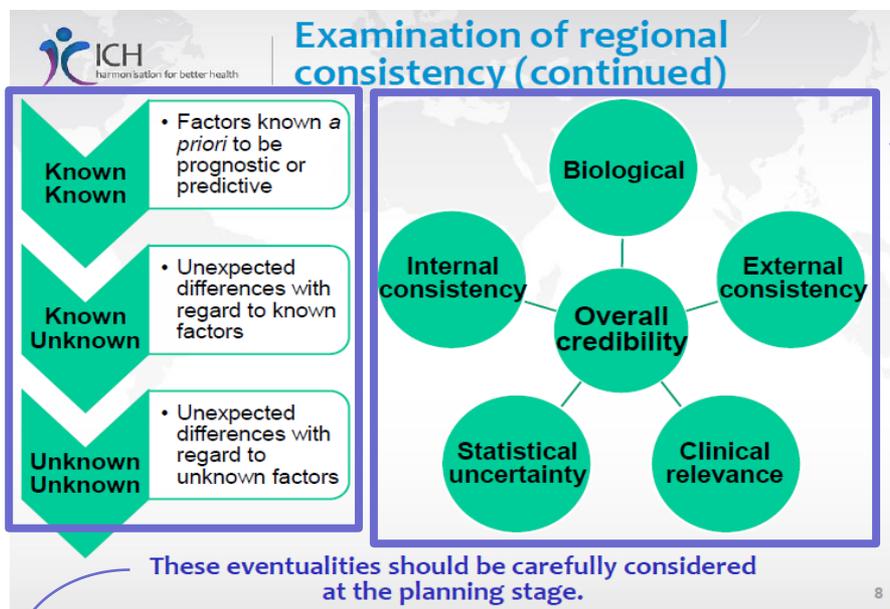
一方、実施可能性から「なるべく均等に」が
実現できないこともある。

Module 5 Pooling strategies

効果修飾因子による
国・地域の併合→Pooled Regions
患者の併合→Pooled Subpopulations
これらが計画できることは望ましいが、
計画されていなくても、結果の解釈を補強する
目的で事後的なPoolingを試みることもありうる

Module 6はMRCTの計画のみならず、 結果の解釈にも適用できる

Module 6 Evaluation of consistency



得られた結果の
解釈上の色分け
(エビデンスの重み)

今回のワークショップでの
4社の事例紹介と密接に
関係する【5つの視点】

「結果として何が起こりうるかを、MRCTの計画時に注意深く検討」

とても重要な5つの視点

生物学的に説得力のある説明が可能か？

同一試験内で互いに支持する複数の所見が得られているか、たとえば生物学的or医学的に関連のある複数の評価項目において、同じ結論を支持する結果が得られているか？

内的
一貫性

生物学的合理性

ある試験で得られた結果と、他の試験結果などの外部情報とを並べて見て、それらが同じ結論を支持するか？

外的
一貫性

MRCTの結果の
信憑性

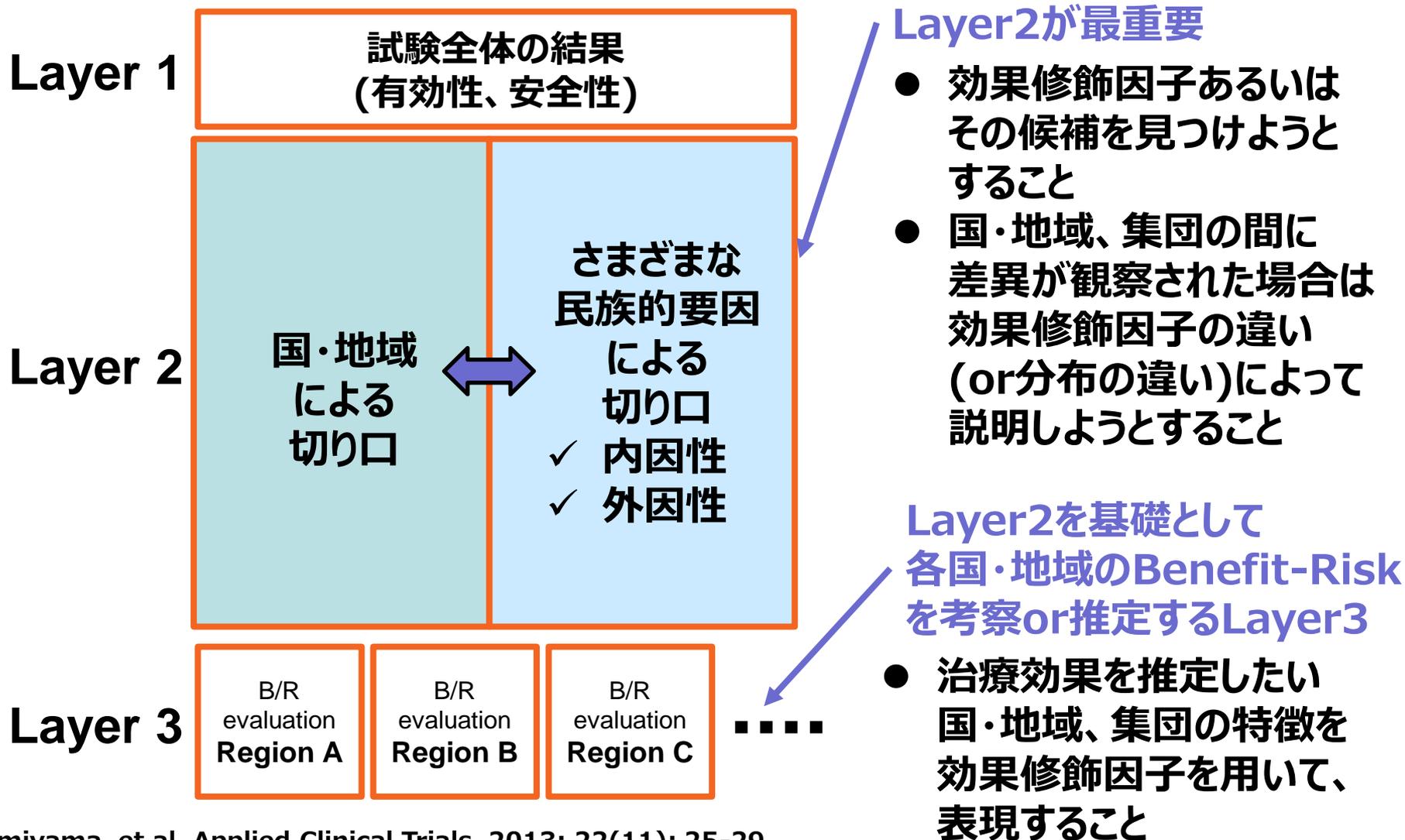
統計学的な
不確実性

得られた所見がどの程度確からしいか？
推定に無視できないバイアスは混入していないか？
推定の精度はどの程度高いか？

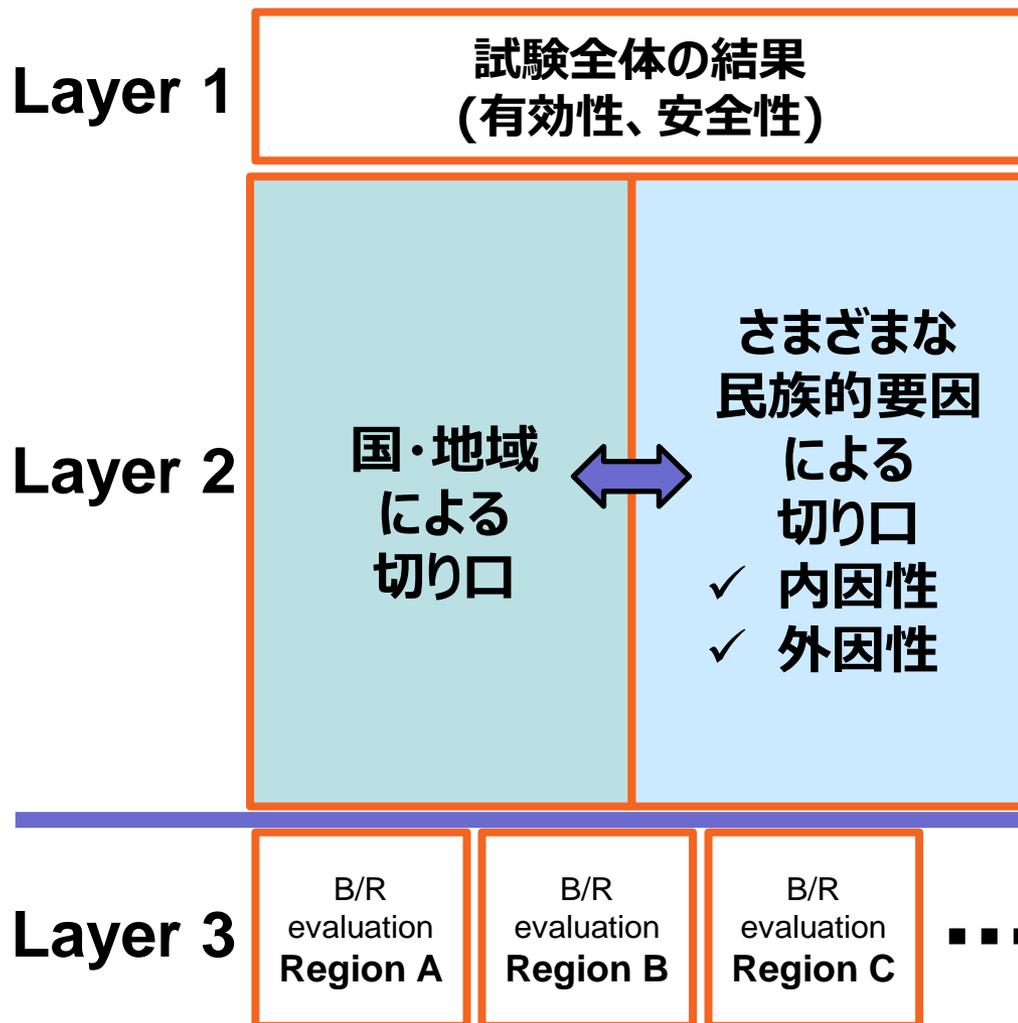
臨床的意義

臨床的な判断や治療方針の決定の根拠を与える重要な知見か？
何らかの集団間で観察された差異は臨床的に注目すべきものか？

E17とも整合する既存の3-layerアプローチ



Layer2までの検討を充実させることが重要



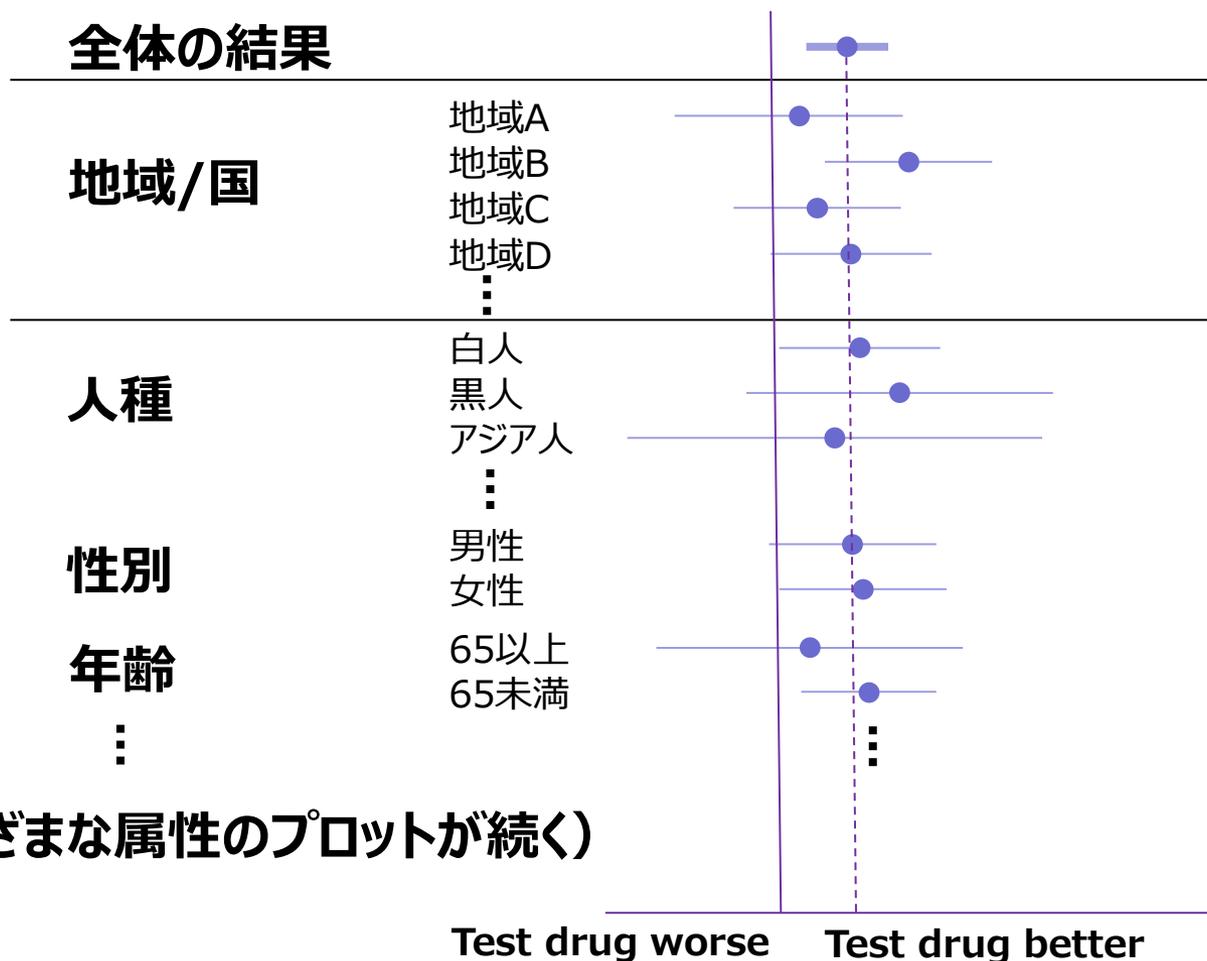
Layer 2までは世界中の国・地域で共有できる

- ✓ Layer 2では、日本人の結果vs全体の結果に飛びつかない
- ✓ 日本以外の国・地域、日本とは直接関係がなさそうな集団で違いが見えても、その原因を考察する

どの国・地域の申請においても基礎となるLayer2をGlobal Teamで検討が必要

Layer 2のためのアイデア集

- 最も基本的な提示方法は、フォレスト・プロット



Layer 2のためのアイデア集

- 複数の効果修飾因子を組み合わせて検討

- ✓ 分割表でまとめる

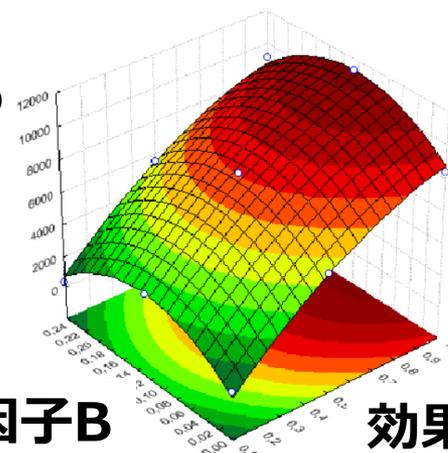
		BMI	
		25未満	25以上
重症度	軽度	平均±95%CI	平均±95%CI
	中等度	平均±95%CI	平均±95%CI
	重度	平均±95%CI	平均±95%CI

フォレスト・プロット
や3Dの棒グラフ
で表せるかもし
れない

- ✓ モデルを使って解析

効果修飾因子が
連続量なら
応答表面モデルで提示

興味のある
評価項目



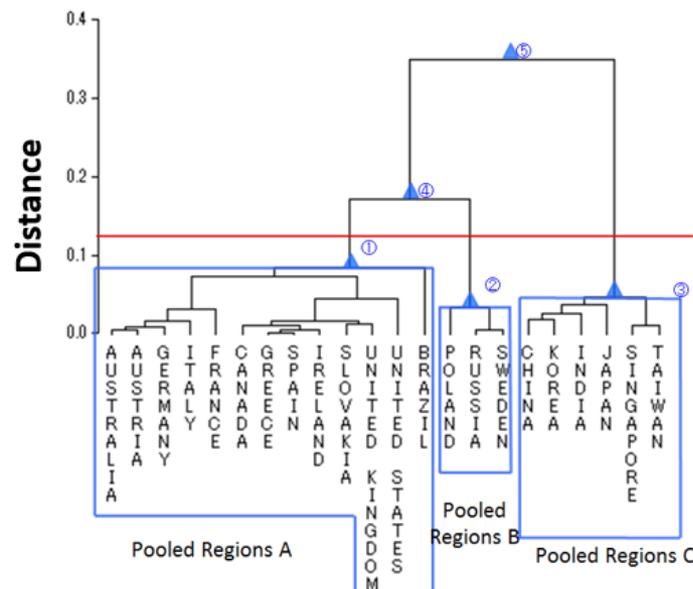
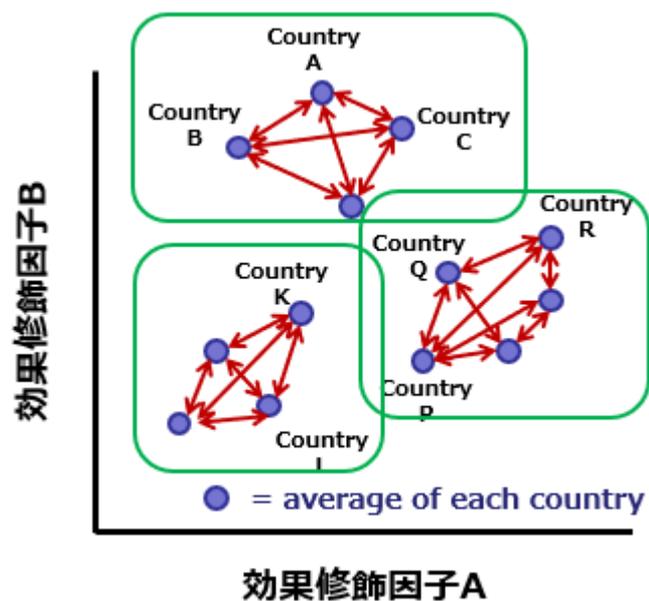
効果修飾因子B

効果修飾因子A

Layer 2のためのアイデア集

● 事後的にクラスタリングでPoolingを試みる

- 地理的地域を考えず、効果修飾因子が似ている国や被験者をグループ化してみる
 - 効果修飾因子の説明の確認にもなる



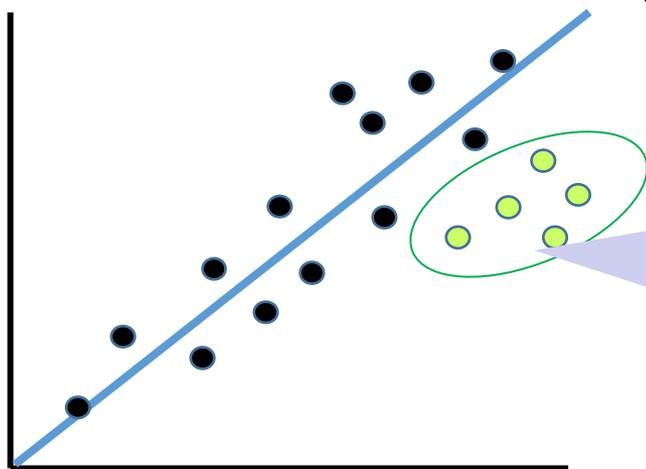
プロットを国単位ではなく
被験者単位にすればPooled Subpopulationsの検討になる

Layer 2のためのアイデア集

- モデルの残差プロットで、モデルの当てはまりの良さを見る

個々の被験者の
反応の実際の**観測値**

モデルの当てはまりが良好なら
プロットは45度線付近に散らばる



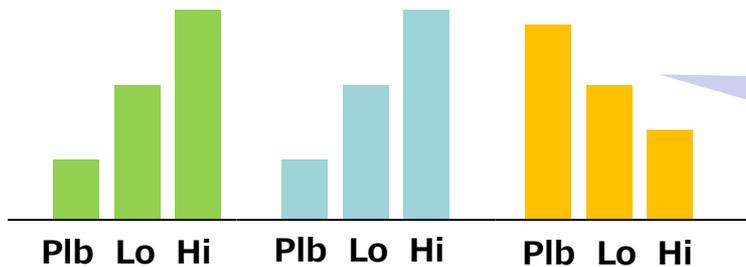
個々の被験者の
反応の**予測値**

系統的に乖離している集団があれば何か共通する背景はないかを探る。
(モデルで考慮されていない効果修飾因子が影響しているかもしれない。)
国・地域で色分けしてみるのもいいかもしれない。

5つ視点のためのアイデア集

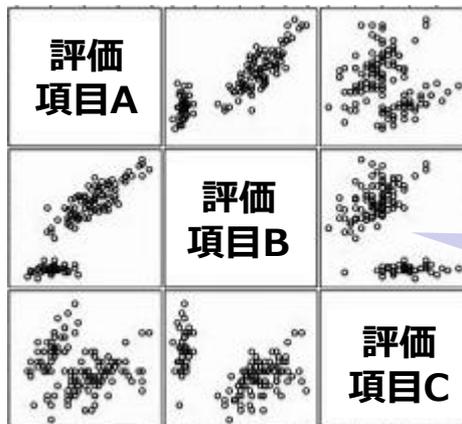
● 内的一貫性を見てみる

評価項目A 評価項目B 評価項目C



評価項目A、Bが+方向、Cが-方向に動くことが、「生物学的合理性」をもつならこれらの結果は同じ結論を支持するもので、「内部一貫性」を確認したことになる。

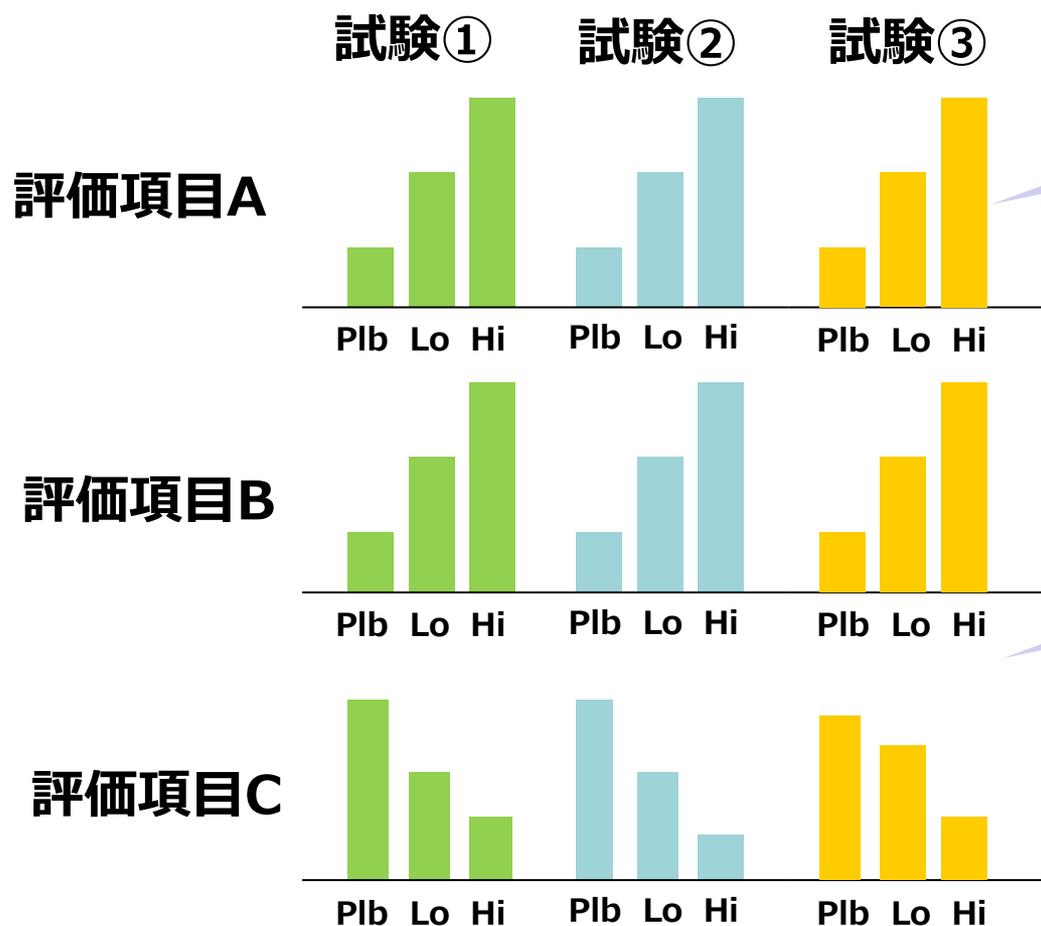
被験者レベルでも評価項目間の関連性



散布図Matrixで見てみたり、「生物学的合理性」をもつ動きをしている被験者を特定し、評価項目A、Bが+方向、Cが-方向に動いた被験者の割合をみたり、星取表にまとめたりすることも考えられる

5つの視点のためのアイデア集

- 外的一貫性を見てみる



複数の試験が
同じ結論を支持するかを
見てみる

他の評価項目についても
並べて見てみる

まとめ

- 併合戦略がE17適用の通行手形ではない
- 日本にとっては、最終的には日本人集団におけるベネフィットーリスクがどうなのかを知りたいが、計画や結果の解釈のあらゆる場面で【日本人vs試験全体】の比較を中核に据えてしまうと、E17的な思考にならない
- E17的な思考を中核に据えれば、計画も結果の解釈も今までとは異なったストーリーになるかもしれない
- 計画、結果の解釈において、5つの視点を忘れないでほしい