

第4回 ICHフォーラム : ICH Efficacy Guideline Update
2022年12月8日

ICH E ガイドラインの最新動向と展望

独立行政法人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

検討中～Step4のICH Eガイダンス

- EWGにて検討中

- E2D(R1) 承認後の安全性データの取扱い
- E6(R3) 医薬品の臨床試験の実施の基準
- E11A 小児用医薬品開発における外挿(Step2)
- E20 アダプティブ臨床試験

この後の講演で
取り上げるトピック



- Step4到達

- E8(R1) 臨床試験の一般指針
- E9(R1) 臨床試験におけるestimandと感度分析
- E19 安全性データ収集の最適化



最近検討／改訂されているガイドラインの多くは

- 当初発出以降の医薬品開発環境の変化に対応
- 医薬品開発の効率化／適正化に関連

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0011.html>

GCP RenovationとE8及びE6の改訂

- ICH E6(R2)改訂の際のパブリックコメント募集時(2016年)に、国際的なコンソーシアム等が、EMA及びICHに対してopen letterを提出
 - “Lack of focus on issues that are most critical for trial quality”
 - ランダム化のプロセスや重要な事象の報告といった、臨床試験のデザインや実施に関する、より重要な事項に焦点を置くことにより、質の向上を目指すべき
 - “Fundamental structural problems with the ICH”
 - “Failure to address mounting concerns”/“Lack of transparency”/“Lack of engagement with the broader community”

➔ ICH Reflection on “GCP Renovation”

- 試験のタイプやデータソースの多様化に適切かつ柔軟に対応する
 - 中間解析、外部対照、観察研究、pragmatic trials、等
 - 症例報告書、デジタルヘルスツール、診療報酬データ、患者レジストリ、電子的診療録データベース、等
- ICH E8の近代化及びそれに引き続くE6(R2)の改定
- 改訂に際しては外部stakeholderの意見を聴取して反映

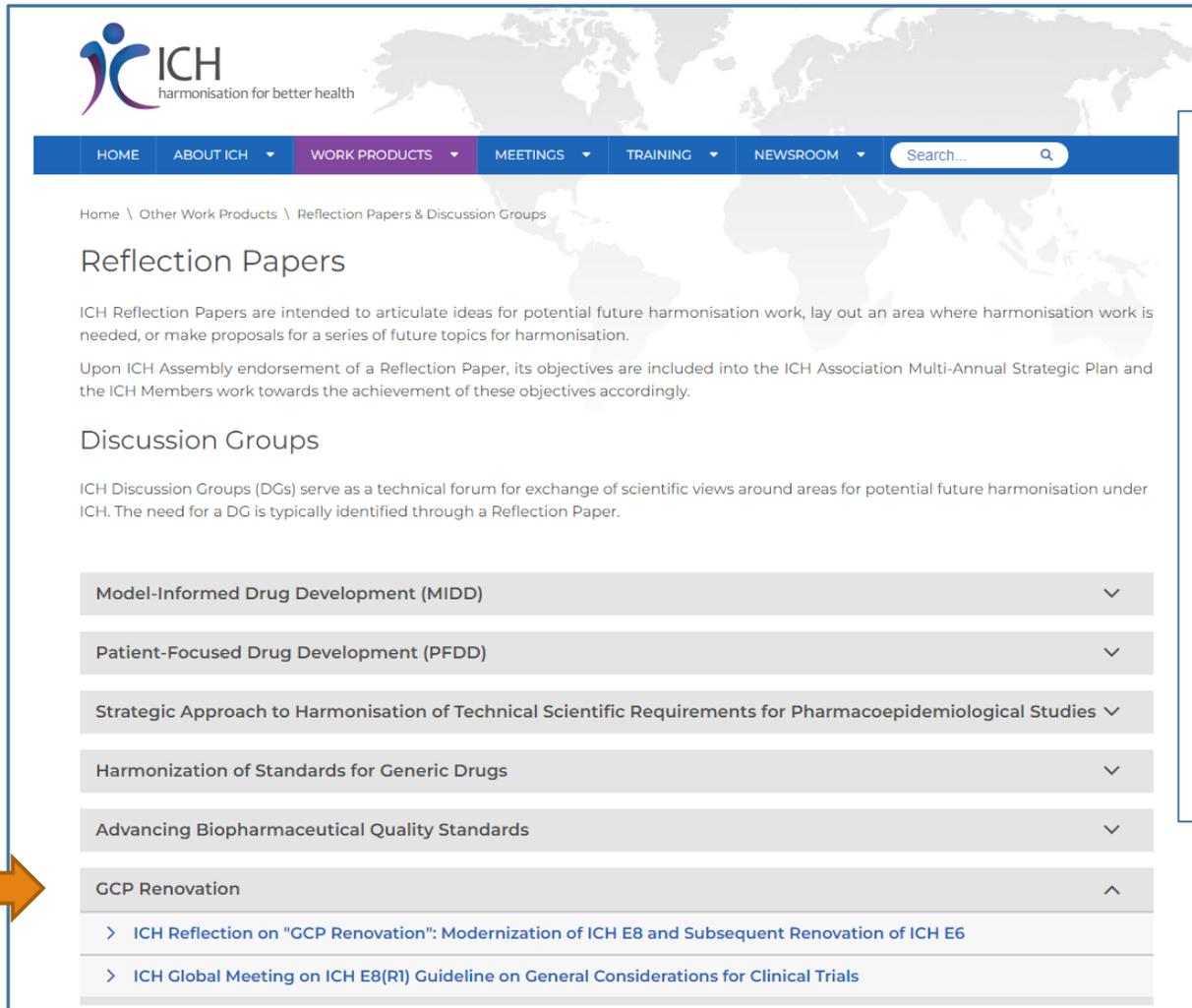
E8

- 臨床試験の立案及びデザインの検討にあたり“quality by design”の考え方を導入
- 他のICH Eガイドラインの道案内的な役割を果たす

E6

- 広範な試験のタイプやデータソースに関する柔軟性の懸念に対応
- 引き続き試験実施施設での実務に焦点を置く

ICH Reflection on “GCP Renovation”



ICH harmonisation for better health

HOME ABOUT ICH WORK PRODUCTS MEETINGS TRAINING NEWSROOM Search...

Home \ Other Work Products \ Reflection Papers & Discussion Groups

Reflection Papers

ICH Reflection Papers are intended to articulate ideas for potential future harmonisation work, lay out an area where harmonisation work is needed, or make proposals for a series of future topics for harmonisation.

Upon ICH Assembly endorsement of a Reflection Paper, its objectives are included into the ICH Association Multi-Annual Strategic Plan and the ICH Members work towards the achievement of these objectives accordingly.

Discussion Groups

ICH Discussion Groups (DGs) serve as a technical forum for exchange of scientific views around areas for potential future harmonisation under ICH. The need for a DG is typically identified through a Reflection Paper.

- Model-Informed Drug Development (MIDD) ▾
- Patient-Focused Drug Development (PFDD) ▾
- Strategic Approach to Harmonisation of Technical Scientific Requirements for Pharmacoepidemiological Studies ▾
- Harmonization of Standards for Generic Drugs ▾
- Advancing Biopharmaceutical Quality Standards ▾
- GCP Renovation ▴
 - > ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6
 - > ICH Global Meeting on ICH E8(R1) Guideline on General Considerations for Clinical Trials



ICH harmonisation for better health

Endorsed in January 2017
Revised in May 2021 (footnote 15)

ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6

Introduction

This paper outlines an approach to potential renovation of the ICH Guidelines related to clinical trial design, planning, management, and conduct. The scope of the renovation would include the current *E8 General Considerations for Clinical Trials* and the *E6 Guideline for Good Clinical Practice*. The goal is to provide updated guidance that is both appropriate and flexible enough to address the increasing diversity of clinical trial designs and data sources that are being employed to support regulatory and other health policy decisions. The underlying principles of human subject protection and data quality would remain.

ICH believes that the proposal outlined in this reflection paper would largely address concerns recently expressed by some research organizations and an international consortium of health researchers.¹ In a February 2016 letter to ICH, these stakeholders conveyed concerns that the current ICH E6 guideline fails to sufficiently recognize variations in the level of risk for participants in different types of trials and allow corresponding flexibility in managing the risks. Another major concern was related to E6’s limited scope. It was felt that a guideline entitled “good clinical practice” should more holistically address the planning and conduct of clinical trials.

https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-05/ICH_ReflectionPaper_GCPRenovation_2021_0519.pdf

<https://www.ich.org/page/reflection-papers>

E19: A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-Approval or Post-Approval Clinical Trials

- 2022年9月にStep4
- 重要な原則（「ICH E19ガイドラインについて」プレゼンテーションより）
 - 選択的安全性データ収集とは、承認前または承認後の特定の後期開発ステージの臨床試験において、ある種のデータ収集を減らすことを意図している。
 - 適切に正当化される場合は、臨床試験において安全性に関するデータを選択的に収集することで、患者の治療や安全性を損なうことなく、薬剤に関する重要な科学的疑問に答えるための大規模な有効性及び安全性の試験の実施を促進しうる。
 - 臨床試験において選択的安全性データ収集を実施する際には、規制当局と早期に協議し、試験デザインおよびデータ収集・解析の方法を慎重に計画する必要がある。

開発におけるデータ収集の効率化・最適化に関連

検討中～Step4のICH Eガイダンス

- EWGにて検討中

- E2D(R1) 承認後の安全性データの取扱い
- E6(R3) 医薬品の臨床試験の実施の基準
- E11A 小児用医薬品開発における外挿(Step2)
- E20 アダプティブ臨床試験

現行ガイダンス採択(2003年)以降の承認後の安全性に関する情報源の特性の多様化に対応

- Step4到達

- E8(R1) 臨床試験の一般指針
- E9(R1) 臨床試験におけるestimandと感度分析
- E19 安全性データ収集の最適化

E11(R1)に示す「小児用医薬品開発における外挿」*の利用についてより具体的なガイダンスを提供

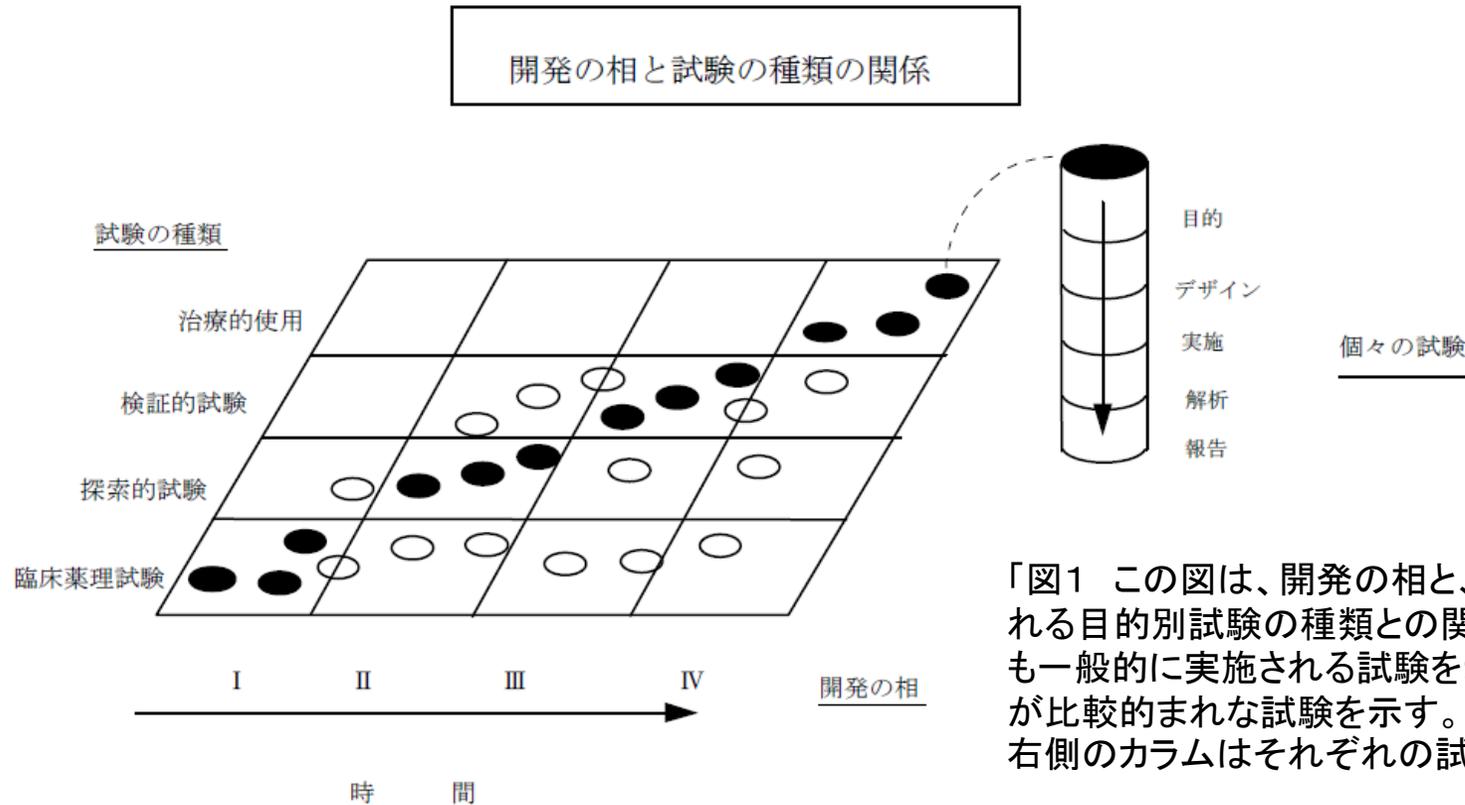
*「疾患経過及び期待される医薬品への反応が、小児及び参照集団(成人又は他の小児集団)の間で十分に類似していると推定できる場合に、小児集団における医薬品の有効かつ安全な使用を支持するエビデンスを提供する手段」

1998年に採択されたE9に対し、臨床試験の目的に応じて何を推定すべきかを明確かつ詳細に記述するために、「estimand」の概念を導入する補遺を追加

事前に計画された変更を許容するアダプティブ臨床試験の、計画、実施、解析、解釈のための、透明性が高く調和された原則を提供

医薬品開発と臨床試験

- E8(1997年に採択) 図1



「図1 この図は、開発の相と、ある医薬品の臨床開発に際し実施される目的別試験の種類との関係を表す。黒丸はある開発の相で最も一般的に実施される試験を示し、白丸はその相で実施されることが比較的まれな試験を示す。それぞれの丸は個々の試験を表し、右側のカラムはそれぞれの試験の構成要素とその順序を表す。」

試験の種類とその例

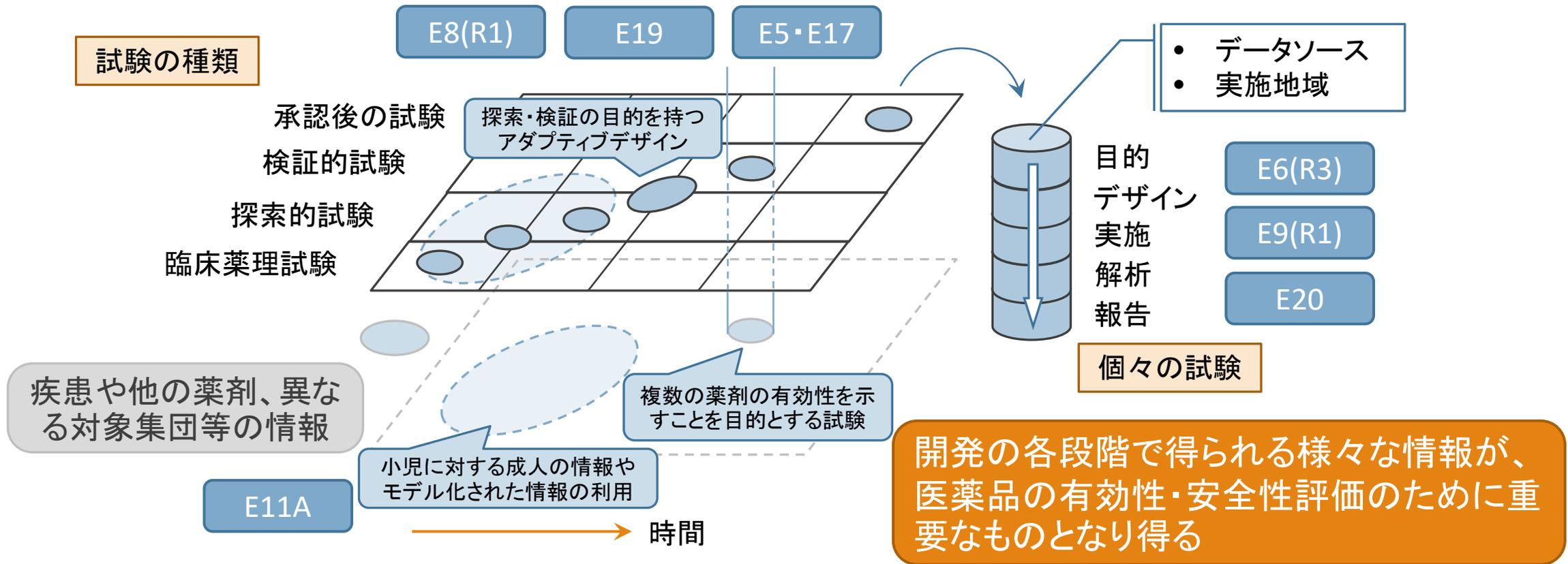
		E8	E8(R1)
試験の種類		試験の例	試験の例
探索的試験		<ul style="list-style-type: none"> • 比較的短期間の、明確に定義された限られた患者集団を対象にした代用もしくは薬理的エンドポイント又は臨床上的指標を用いた初期の試験 • 用量反応探索試験 	<ul style="list-style-type: none"> • 代替又は薬理的エンドポイント若しくは臨床的指標を用いた、明確に定義された限られた患者集団で実施する比較的短期間のランダム化比較臨床試験 • 用量探索試験 • バイオマーカー探索試験 • 患者報告アウトカムのバリデーション試験 • 探索的目的と検証的目的を組み合わせたアダプティブデザイン
検証的試験		<ul style="list-style-type: none"> • 有効性確立のための適切でよく管理された比較試験 • 無作為化並行用量反応試験 • 安全性試験 • 死亡率／罹患率をエンドポイントにする試験 • 大規模臨床試験 • 比較試験 	<ul style="list-style-type: none"> • 有効性の確立を目的としたより大規模かつより患者集団を反映した集団におけるランダム化比較試験 • 用量反応試験 • 安全性に関する臨床試験 • 死亡率／罹患率をアウトカムとした試験 • 特殊集団を対象とした試験 • 単一の試験実施計画書で複数の薬剤の有効性を示すことを目的とする試験



※網羅的ではなく、これらに限定されるものでもない

Eガイドラインと医薬品開発

- 開発手法や試験デザイン、データソースの多様化



Eガイドラインと今後の医薬品開発

- 医薬品開発の効率化・適正化、そのための手法が検討されていく
- ICHガイドラインで示されるのは基本的には原則
 - 新規の考え方や手法の開発は日進月歩だが、多くの場合、原則としての考え方を適用しながら進めていくことが可能
 - 適用にあたってはガイドラインの記載の意図も含めて理解すること、その周知や議論のための機会も重要
- 当局とのコミュニケーションの重要性
 - 個別の議論に関する当局とのコミュニケーションの重要性は多くのガイドラインで言及
 - 多様化する開発手法や試験デザインを踏まえると、さらに早期からのコミュニケーションが重要
- 様々な経験や議論を踏まえた、さらに調和が必要な論点に関する新規ガイドラインは有用