

ICH E19ガイドラインについて

**ガイドライン名: A Selective Approach to Safety Data Collection
in Specific Late-Stage Pre-Approval or Post-Approval
Clinical Trials**

**独立行政法人医薬品医療機器総合機構
ICH E19 作業部会メンバー 西岡 絹恵**

背景

- E19ガイドラインについて、コンセプトペーパーとビジネスプランが2017年7月12日に策定され、2022年9月27日に規制当局の合意により、Step4に至る。
 - 2016年11月 大阪会合において新規トピックとして採択⇒Informal Working Group発足
 - 2017年5月29日～6月1日 モントリオール会合
 - 2017年7月12日 Concept Paper策定⇒Expert Working Group発足
 - 2017年11月13日～16日 ジュネーブ会合
 - 2018年6月4日～7日 神戸会合
 - 2019年4月4日 Step2b到達
 - 2018年11月12日～15日 シャーロット会合
 - 2019年11月17日～20日 シンガポール会合
 - 2022年9月27日 Step4到達

重要な原則

- 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。

ガイドラインの目的 1/2

- 適用範囲: 本ガイドラインは、主に承認後及び一部の承認前の介入試験における安全性データの収集に適用される。
- 適応範囲外: 本ガイドラインは、遺伝子治療や希少疾病の臨床試験には適用されない。
- 目的:
 - 本ガイドラインでは、患者の治療と安全性が損なわれないことを保証しつつ、安全性データの選択的収集を正当化する要因について説明する。
 - 本ガイドラインでは、選択的安全性データ収集に適していると思われるデータの種類と、患者の安全性を確保するために一般的に収集されるべきデータについて説明する。

ガイドラインの目的 2/2

- 目的(続き):
 - 本ガイドラインでは、薬剤の開発計画において選択的安全性データ収集がどのように実行されるのかについて、いくつかの例を示している。
 - 本ガイドラインでは、選択的安全性データ収集を実行する臨床試験のデザイン及び実施における実務的な考慮点と、そのような臨床試験のデータ解析の複雑さについて記述している。
- 適切に正当化され、的確にデザインされている場合は、多数の規制当局により認められた選択的安全性データ収集を利用する臨床試験は、重要な科学的疑問に答えるための有効性及び安全性の大規模臨床試験の実施を促進しうる。
- 本ガイドラインの原則に従った安全性データの選択的収集は、各地域の安全性報告の要件を変更するものではない。

目次

1. 緒言

- 1.1 ガイドラインの目的
- 1.2 背景
- 1.3 ガイドラインの適用範囲

2. 一般的原則

- 2.1 試験参加者の安全性確保
- 2.2 選択的安全性データ収集を正当化するために、薬剤の安全性プロファイルが十分に特徴づけられたとの結論に寄与する因子
- 2.3 ベースラインデータ
- 2.4 一般的に収集されるべきデータ
- 2.5 選択的収集が適切となる可能性のあるデータ
- 2.6 選択的安全性データ収集についてのベネフィット・リスクの考慮
- 2.7 規制当局との早期からの協議
- 2.8 選択的な安全性データの収集が考慮されうる状況

目次(2)

3. 選択的な安全性データ収集の実装

- 3.1 臨床試験の全ての患者に対する選択的な安全性データ収集
- 3.2 臨床試験の特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、その他の集団に対する選択的な安全性データ収集
- 3.3 臨床試験の早期における包括的な安全性データ収集と、その後の期間における選択的な安全性データ収集
- 3.4 臨床試験の代表的な部分集団における包括的な安全性データ収集と、その他の集団に対する選択的な安全性データ収集

4. 選択的安全性データ収集のための実務的な考慮事項

5. 他のガイドライン/規制との関係

- 5.1 臨床試験の実施及び臨床安全性データ管理に関連する他のICHガイドライン
- 5.2 ICHガイダンス以外で関心のある科学的ガイダンス文書

6. 用語集

ガイドラインの内容の概要 (1/13)

Section 1. 緒言

- 選択的安全性データ収集を定義。
- ガイドラインの適用は、主に承認後の介入試験に限定し、状況によっては承認前の試験も対象とする。
- 選択的安全性データ収集を検討する前に、薬剤の安全性プロファイルを十分に明らかにするために、頑健な安全性データベースを所有していることの重要性を強調。

ガイドラインの内容の概要(2/13)

Section 2. 一般的原則

2.1 項では、試験参加者の安全性を確保することが最も重要であることを強調。

選択的な安全性データ収集において、以下の点に影響をあたえるものではない。

- 試験参加者をモニタリングし、適切な標準的医療を提供するための試験責任医師と医療従事者の責任は、選択的な安全性データ収集においても変わらない。
- 各国や各地域の要件に従った安全性報告など、医療従事者の報告義務は、選択的な安全性データ収集においても変わらない。
- 医療従事者により患者の診療記録に有害事象を記録することは、選択的な安全性データ収集においても変わらない。

ガイドラインの内容の概要(3/13)

Section 2. 一般的原則(続き)

2.2 項では、薬剤の安全性プロファイルが十分に特徴づけられ、選択的な安全性データ収集が正当化されるという結論に寄与する要因について述べている。当該項に記載されているリストはすべてを網羅するものではなく、いずれかの要因があるか否かにより、決定的となるものではない。しかしながら、該当する要因が多ければ多いほど、選択的な安全性データ収集をより強く支持するものとなる。

ガイドラインの内容の概要(4/13)

Section 2. 一般的原則の2.2項の続き

寄与する要因は、以下のとおりである。

- いずれかの規制当局から製造販売承認を得ていること
- オフターゲット効果を含む薬剤の作用機序が十分に理解されていること
- 大規模な臨床安全性データベースが存在していること
- 計画中の臨床試験とその対象集団が、先行する臨床試験と類似していること
- 薬剤の臨床薬理が十分に理解されていること
- 非臨床データが十分に理解されていること
- 質の高い承認後の安全性データが豊富に存在していること

ガイドラインの内容の概要(5/13)

Section 2. 一般的原則(続き)

2.3項では、ベースラインデータは試験に組み入れられた参加者が試験の適格基準を満たすことを保証し、ベースラインの患者特性による有効性と安全性の評価を可能にするために不可欠であるため、安全性データの選択的収集のアプローチを適用してもベースラインデータの収集方法は、影響がないことを強調している。

ガイドラインの内容の概要(6/13)

Section 2.一般的原則(続き)

2.4項では、試験において適切な安全性評価を確保するために、一般的に収集すべきデータ要素を挙げている。

- 重篤な有害事象(ICH E2A; ICH E6参照)
- 重要な医学的事象 (ICH E2A参照)
- 投薬過誤/過量投与 (故意又は故意でない)
- 試験薬剤の投与中止に至った有害事象
- 妊娠及び授乳時における曝露とその結果
- 安全性評価に極めて重要であるとして、試験計画書で特定されている特に注目すべき有害事象 (臨床検査値異常を含む)(ICH E6; ICH E2F: Development Safety Update Report; CIOMS VI参照).

ガイドラインの内容の概要(7/13)

Section 2. 一般的原則(続き)

2.5項では、選択的な収集(すなわち収集しない又は収集頻度を減らす)に適している可能性のあるデータを挙げている。

- 非重篤な有害事象
- 各種臨床検査モニタリング(例えば血液生化学検査、血液学検査)、心電図、画像検査
- 身体的検査及びバイタルサイン
- ベースラインで併用薬の使用が記録されれば、併用療法の変更(投与量の変更、治療の追加、治療の中止等)は収集する必要がない場合もある

ガイドラインの内容の概要 (8/13)

Section 2. 一般的原則(続き)

2.6項では、他の状況では薬剤の安全性が十分に明らかにされていたとしても、ある試験では安全性データの選択的収集が適用できない可能性があるため、薬剤のベネフィット・リスクプロファイルに対する非重篤な有害事象の寄与は、適応症や組み入れられた患者によって異なることを認識すべきとしている。

2.7項では、規制当局との早期からの協議の重要性を強調している。選択的な安全性データ収集を行う国際共同試験では「ICH E17: 国際共同試験の計画及びデザインに関する一般原則」ガイドラインを考慮すべきである。

ガイドラインの内容の概要(9/13)

Section 2. 一般的原則(続き)

2.8項では、安全性プロファイルが十分に特徴づけられている薬剤に対して、選択的な安全性データ収集が考慮される例を示している。

- 既承認の薬剤を新しい対象集団で使用する臨床試験で、新しい集団が、承認を裏付ける先行する臨床試験の集団と類似している又は十分代表する集団である場合
- 既承認の薬剤を同一の対象集団で使用し、追加のエンドポイントを設定し、添付文書の記載内容を拡大する臨床試験
- 特定の安全性パラメータを評価することを目的とした臨床試験
- 有効性に関する追加のエビデンスを提供するために設計された臨床試験

ガイドラインの内容の概要(10/13)

Section 3.選択的な安全性データ収集の実装

3項では、以下の例のように、選択的な安全性データ収集がどのように実施されるのかを例示している。

- 臨床試験の全ての患者に対する選択的な安全性データ収集
- 臨床試験の特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、他の集団に対する選択的な安全性データ収集
- 臨床試験の早期における包括的な安全性データ収集と、その後の期間における選択的な安全性データ収集
- 臨床試験の全施設から無作為に抽出した施設又は患者集団に対する包括的な安全性データ収集と、残りの施設又は患者集団に対する選択的な安全性データ収集

ガイドラインの内容の概要(11/13)

Section 4.選択的安全性データ収集のための実務的な考慮事項

- 試験デザインと試験実施計画書に関する合意を得るために、試験実施前に規制当局と、試験計画と議論の重要性を説明。
- 試験実施の効率化には欠点があること(例えば、試験期間中に予期せぬ知見が出現した場合、データが今まで収集されていなかった場合は課題になること)を説明。
- 安全性データ収集が試験実施中に一様に適用されない場合、データの解析、提示、要約が複雑になることを考慮する必要があることを説明。

ガイドラインの内容の概要(12/13)

Section 5.他のガイドライン/規制との関係

本ガイドラインは、以下のICHガイドラインと合わせて検討する必要がある。

関心領域	ICHガイドライン
臨床試験の実施及び臨床安全性データの取扱い	ICH E2A, ICH E2F, ICH E1, ICH E3, ICH E6, ICH E8, ICH E17
承認後の安全性監視活動を通じて生み出された情報の評価	ICH E2E, ICH E2D, ICH E2C,

ガイドラインの内容の概要(13/13)

Section 5.他のガイドライン/規制との関係(続き)

本ガイドラインでは、ICHガイダンス以外の科学的ガイダンス文書として以下のガイダンスが参照されている。

- FDA, United States. Guidance for Clinical Trial Sponsors—Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. March 2006;
- EC, Europe. Guideline on Data Monitoring Committees. 2005. EMEA/CHMP/EWP/5872/03;
- FDA, United States. Guidance for Industry on “Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late-stage Premarket and Post-approval Clinical Investigations”. February 2016. And further relevant guidelines from the various ICH contributor countries/regions;
- EC, Europe. Risk Proportionate Approaches in Clinical Trials; Recommendations of the Expert Group on Clinical Trials for the Implementation of Regulation. 25 April 2017. (EU) No 536/2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use.

考慮事項

- ICH E19の原則を、臨床試験のデザインや実施に適用する前に、以下の点を考慮する必要がある。
 - 薬剤の安全性プロファイルは十分特徴づけられているか？
 - 臨床試験の目的やデザイン(適応症、患者集団、投与レジメン、使用期間)は、選択的安全性データ収集の使用を支持するものか？
 - 臨床試験の選択的安全性データ収集の実施計画について、規制当局と協議し、最終的な試験実施計画書について合意に達しているか？

さいごに

- ICH E19ガイドラインは、重要な新しい医学的知識をもたらし、公衆衛生を向上させるために計画された臨床試験（例えば、薬剤の長期有効性と安全性に関する試験）の実施可能性と効率に、大きな影響を与えるであろう。
- ICH E19の原則は、本ガイドラインの認知度を高めるために、複数のパブリックミーティングで発表されるべきである。