

# ICH E9(R1)ガイドラインについて

---

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

上級スペシャリスト（生物統計担当）

安藤 友紀

# 概要

---

- はじめに～ICH E9(R1)検討の経緯
- ICH E9(R1)の概要
- トレーニングマテリアル
- E9(R1)の実装
- おわりに

# はじめに～ICH E9(R1)検討の経緯

---

# ICH E9

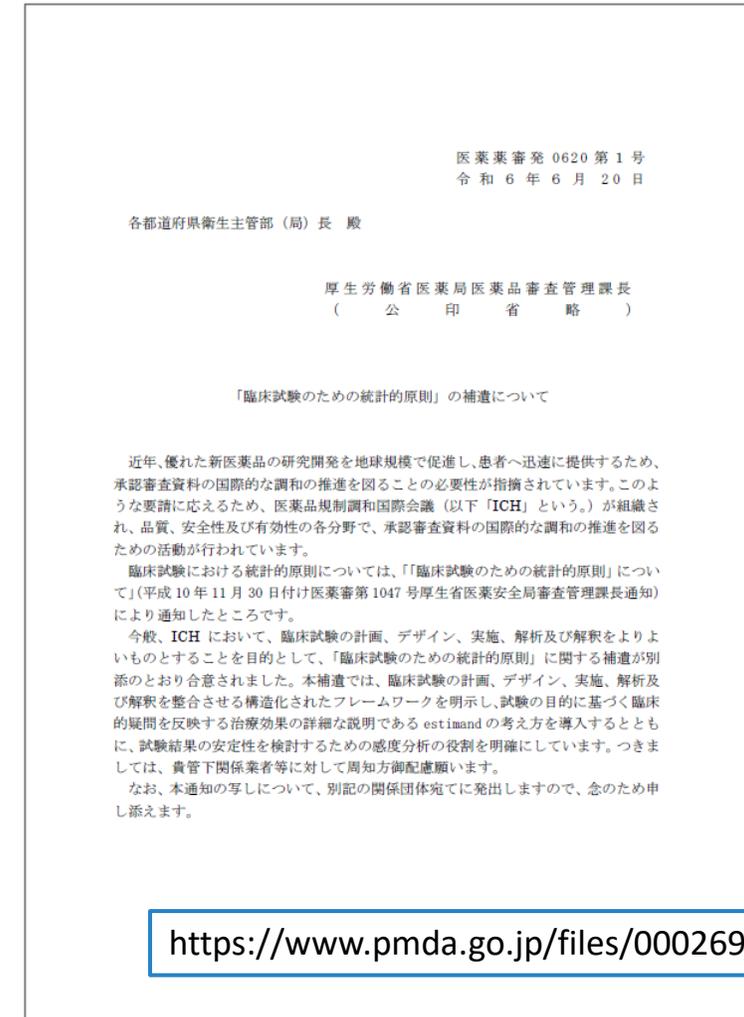
- 「臨床試験のための統計的原則」について（医薬審第1047号、1998年11月30日）
  - 旧統計ガイドライン「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」（1992年3月4日、薬新薬第20号）を廃止して置き換えられた
- 焦点は「統計的**原則**」
  - 個々の統計的な手続き又は手法の使い方を扱うものではない
  - 原則は主として有効性の検証的試験として実施されることの多い開発の後期の相の臨床試験に当てはまる（が、初期の相にも当てはまるので、ガイドラインの趣旨は可能な限り臨床開発のすべての相において適用されるべき）
- 現在でも統計的原則を示す文書として頻繁に参照される
  - 原則であるため、広く適用が可能

このICH E9ガイドラインの補遺として、  
「臨床試験におけるestimand と感度分析」が提案された

# ICH-E9(R1) 検討の経緯

- 2013年: EUよりトピック提案
- 2014年: EWG\*設立、Concept Paper承認
  - 以降、2017年まで6回の対面会合を開催
- 2017年6月: EWGによるStep1合意
- 2017年9月: Step2 (ドラフト) ガイダンス公表
  - 以降、2019年まで4回の対面会合を開催
- 2019年11月: Step4ガイダンス公表
- 2021年12月: Training Material公表
- 2024年6月: 国内通知 (Step5)

\*: Expert Working Group



# E9(R1)目次

---

- A.1. 目的と適用範囲
- A.2. 計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させるフレームワーク
- A.3. Estimand
  - A.3.1. 関心のある臨床的疑問に反映させるべき中間事象
  - A.3.2. 関心のある臨床的疑問の定義における中間事象に対応するためのストラテジー
  - A.3.3. Estimandの要素
  - A.3.4. Estimandを構成する際の留意事項
- A.4. 試験デザイン及び実施への影響
- A.5. 試験の解析への影響
  - A.5.1 主とする推定
  - A.5.2. 感度分析
    - A.5.2.1. 感度分析の役割
    - A.5.2.2. 感度分析の選択
  - A.5.3. 補足的解析
- A.6. Estimandと感度分析の記載
- 用語集

# Step2版からの主な変更点

---

- Estimandの要素と中間事象への対応の整理
  - Estimandの要素に「治療」を追加
  - 中間事象に対応するストラテジーによっては、中間事象がestimandの要素（治療、対象集団、変数）の定義として組み込まれることを説明
  - Estimandの要素としての中間事象は、上のような対応ができなかった中間事象として、「その他の中間事象」とする
  - Estimandに関する項を、estimandの構成の考え方（thinking process）に合わせた記載順（中間事象～ストラテジー～estimand）に変更
- 「A.7. 一般的な例」のガイドライン本文からの削除
  - トレーニングマテリアルにThinking Processに合わせて例を提示

# ICH E9(R1)の概要

---

# E9(R1)目次

---

- A.1. 目的と適用範囲
- A.2. 計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させるフレームワーク
- A.3. Estimand
  - A.3.1. 関心のある臨床的疑問に反映させるべき中間事象
  - A.3.2. 関心のある臨床的疑問の定義における中間事象に対応するためのストラテジー
  - A.3.3. Estimandの要素
  - A.3.4. Estimandを構成する際の留意事項
- A.4. 試験デザイン及び実施への影響
- A.5. 試験の解析への影響
  - A.5.1 主とする推定
  - A.5.2. 感度分析
    - A.5.2.1. 感度分析の役割
    - A.5.2.2. 感度分析の選択
  - A.5.3. 補足的解析
- A.6. Estimandと感度分析の記載
- 用語集

# E9(R1)の目的

- 臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈に関する構造化されたフレームワークの導入
- Estimandの構成による治療効果の説明の明確化
- 臨床的疑問を反映すべき中間事象の想定
- 中間事象に対応するためのストラテジーの導入
- Estimandに整合した主要な統計解析に基づく結論の安定性を検討する、感度分析の役割の明確化

臨床試験に関連する各分野、治験依頼者、規制当局間の、臨床試験で検証すべき治療効果に関する議論をより良いものとする

# E9との関係

---

- ランダム化の重要性とITTの原則
  - ITTの原則に従った効果の推定は、常に意思決定において重要な治療効果を示すことになるのか、との疑問の認識
- 欠測データの考え方
  - Estimandの明確化による、どのデータを収集する必要があるか（収集されなかった場合に欠測データの問題が生じるか）の明確化
- 解析対象集団の概念に関連した課題
  - 被験者の集団と解析に含めるべき個々の被験者の観測値の両方を、中間事象の発現を考慮して決定することの重要性
- 安定性の概念
  - 感度分析と補足的解析の整理

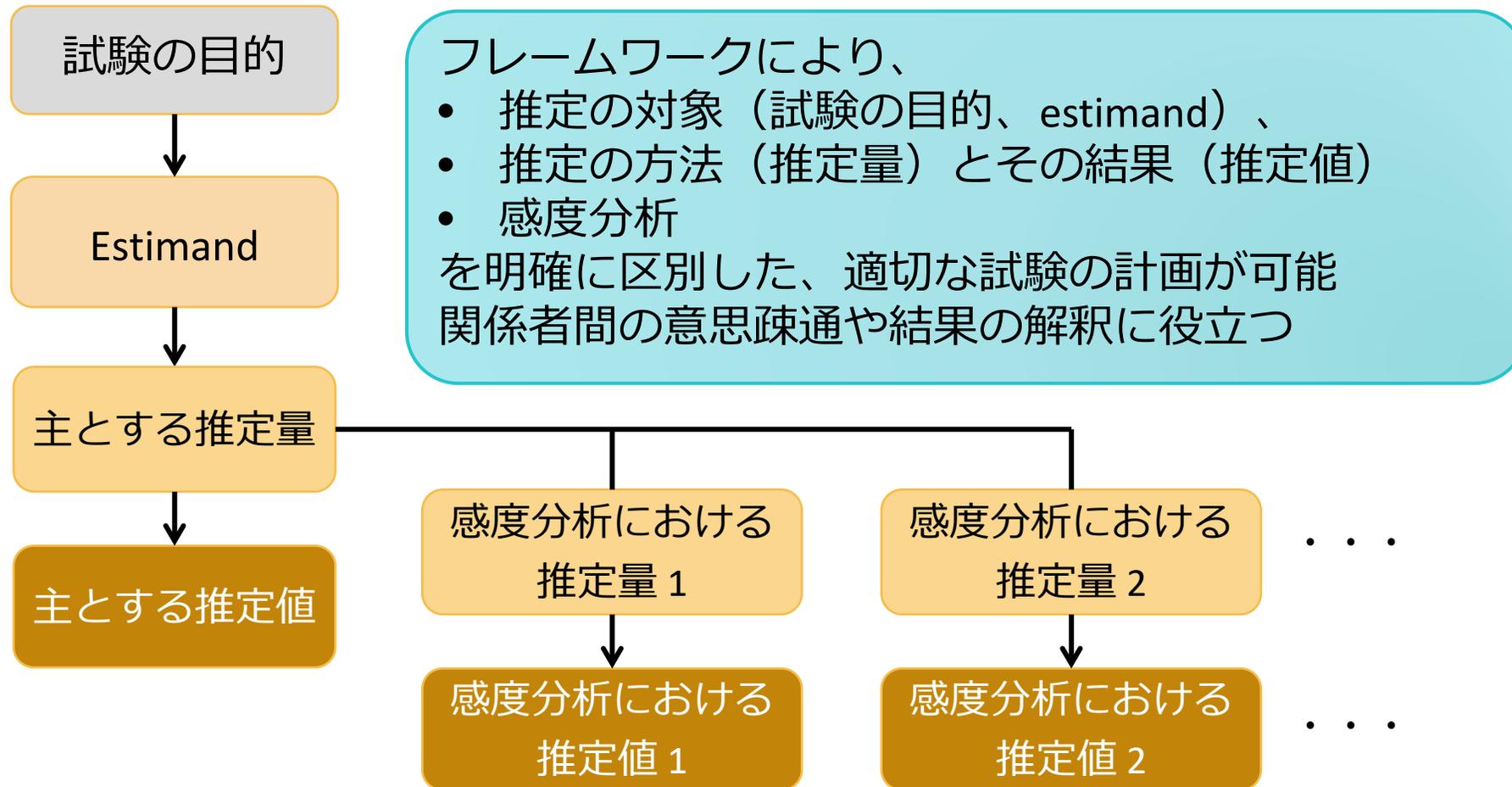
# 適用範囲

---

本補遺で述べる原則は、

- 有効性及び安全性のいずれについても、治療効果の推定や治療効果に関連した仮説の検定の際に、常に関係する。
- 原則の主な焦点はランダム化比較試験に置かれるが、単群試験や観察研究にも適用が可能。
- フレームワークは、経時測定データ、初回イベント発現までの時間のデータ、再発イベントのデータを含む、あらゆるタイプのデータに対して適用が可能。
- 検証的試験や、検証的な結論を導くために用いる複数の試験を統合したデータに対しては、この原則の適用についての規制当局の関心はより大きい。

# 提案するフレームワーク



フレームワークにより、

- 推定の対象（試験の目的、estimand）、
- 推定の方法（推定量）とその結果（推定値）
- 感度分析

を明確に区別した、適切な試験の計画が可能  
関係者間の意思疎通や結果の解釈に役立つ

図1：定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる

# Estimand

---

## ● 治療効果の推定

- 医薬品及び承認審査の中心的課題は、治療効果の存在の確認とその大きさの推定。
- 治療効果の推定は、同じ被験者内での試験治療による結果と他の治療により起きたであろう結果の比較によって行われる。

## ● Estimand

- 試験の目的によって提起される臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明。
- 比較されている異なる治療状況下において同じ患者の結果がどのようになるかを、集団レベルで要約するもの。
- 臨床試験の前に定義され、その定義により、対象とする治療効果の信頼できる推定を可能にするための試験を計画することができる

# 中間事象 (intercurrent events)

治療の開始後に発現し、関心のある臨床的疑問に関連する測定値の解釈や測定値の有無に影響を及ぼす事象

- 割付けられた治療の中止、追加、他の治療の使用
  - 併用治療の変更や治療間のスイッチ等、様々
- 測定値の有無に影響を及ぼす中間事象
  - 死亡や四肢の切断のような終末事象
- 主要層の定義のための特定の臨床的事象
  - ワクチンの感染症の重症度への効果を評価する際の感染症の発症

各中間事象に異なるストラテジーにより対応することが必要な場合には、それぞれ詳細な区別が必要。

中間事象はestimandの構成とともに、試験デザインに先立つ定義が必要

# 中間事象に対応するためのストラテジー

- 治療方針ストラテジー（「治療」と関連）
  - 中間事象の発現の有無に関わらず、関心のある変数の値を用いる。
  - 治療の継続や他の治療の変更に関して用いられる場合、その中間事象は比較している治療の一部と見なす。
- 仮想ストラテジー
  - 中間事象が発現しなかった状況を想定する。
- 複合変数ストラテジー（「変数」と関連）
  - 中間事象自体が結果に関する情報を持つと考え、変数の定義に組み込む。
- 治療下ストラテジー
  - 中間事象の発現までの治療に対する反応に関心の対象とする。
- 主要層ストラテジー（「対象集団」と関連）
  - 関心のある対象集団を、中間事象が発現するであろう（あるいは発現しないであろう）「主要層」とする。

注：例示したストラテジーの名称を使うか否かに関わらず、実際に選択したストラテジーの内容の詳細を明確にする必要がある。

# Estimandの要素

中間事象に対応するストラテジーを考慮した上で、以下の要素により estimand を構成し、関心のある治療効果を定義する。

- 治療（関心のある治療の状況／条件）
  - 例：個別の介入、介入の組合せ、総合的な治療計画
- 対象集団
  - 例：試験の対象集団全体、部分集団、特定の間事象によって定義される主要層
- 変数（又は評価項目）
  - 中間事象の発現が含まれる場合もある
- その他の中間事象の取り扱い
  - 治療、対象集団、変数で対応していない中間事象への対応（治療方針、仮想、治療下ストラテジーで対応）
- 変数の集団レベルでの要約
  - 治療間の比較の基盤

# Estimandの構成の際の主な留意点

- 関心のある臨床的疑問と対応するestimandは、臨床試験計画の初期段階で特定し、estimandの構成には、個々の治療環境における個々の治療に対する臨床的妥当性を考慮すべき。
- 関心のある臨床的疑問と対応する治療を明確にし、中間事象について関心のある臨床的疑問を反映するのに対象集団や変数の規定を用いるべきかについても検討し、その後、その他の中間事象に対応するストラテジーを検討する。
- 試験の目的及び関心のある臨床的疑問の理解から順に進め、estimandを決定するためにデータ収集及び解析手法を選択しない。
- 試験の実験的な側面も考慮する。
- 推定の対象は明確かつ一義的に定義する。

# Estimandの構成の際の主な留意点

意思決定に対して臨床的に適切で、信頼できる推定を行える  
estimandの構成には、繰り返しの作業が必要

基本的には、試験の目的及び  
関心のある臨床的疑問の理解  
から始まり...

試験の目的

Estimand

主とする推定量

主とする推定値

Estimandに整合する試験デザ  
イン、信頼できる推定値を導  
く方法を検討する

仮定の正当化が難しい、仮定  
に対するずれの影響が大きい、  
といった解析手法が必要な場  
合、別のestimand、試験デザ  
イン及び解析手法を検討

# 非劣性又は同等性評価の場合

- E9では、最大の解析対象集団（FAS）の結果が保守的でないことに注意が必要とされていた。
- 治療方針ストラテジーを用いて中間事象を考慮するよう構成されたestimandには、基本的にはFASと同様の問題が生じる。
  - Estimandを、治療群間の差を小さくする可能性がある中間事象（治療の中止等）に直接的に対応できるように構成することもあり得る。
- ストラテジーの選択の際には試験の目的の違いにも留意するべき。
  - バイオ医薬品とバイオ後続品との比較か、有効性の証拠の確立のための非劣性試験か
- 規制上の意思決定に対して適切であれば、治療間の差を検出する感度を優先する治療効果を対象として、estimandを構成することも可能。

# 試験デザイン及び実施への影響

- 試験デザインは試験の目的を反映するestimandに整合させる必要がある。
  - 対象集団の規定のための選択・除外基準
  - 計画書で許容・禁止される薬剤
  - 被験者の管理とデータ収集、等
- Estimandにより収集すべきデータは異なる。
  - 中間事象の発現に関わらない治療効果に関心がある場合、全ての被験者の変数を収集する試験デザインが必要。
  - 必要なestimandでは中間事象の後の変数の収集が必要でない場合でも、他のestimandのために必要なデータの収集の要否についてよく検討すべき。
- 中間事象の特徴、発現状況及び発現時期の情報に関するデータも含め、推定の裏付けに関連するすべてのデータを収集するように努めるべき。

# 欠測データの問題

- Estimandを評価するのに必要なデータが収集されなかった場合に、統計的推測において欠測データの問題が生じる。
- 収集しようとしていたデータが欠測となった場合の理由に関する情報は重要。
  - 中間事象の発現と欠測データの区別に役立つ
  - 例：「追跡不能」ではなく「有効性の欠如による治療の中止」
    - 中間事象であれば、それを考慮する為のストラテジーで対応でき、欠測データの問題ではなくなる

# 解析への影響

- 規定したestimandに対して、信頼できる解釈の基盤となる推定値を提示できる、estimandに整合した解析手法／推定量を用いるべき。
- 解析で必要となる仮定の程度は、解釈可能な推定値が得られるかどうかという観点から重要。
- Estimandとともに、以下を明確にする。
  - 対応する主とする推定量
  - 感度分析の推定量
  - 必要となる重要な仮定（正当化できるものとし、ありそうにないものは避ける）
- 仮定からのずれの可能性に対する結果の安定性は、同じestimandに整合した感度分析によって評価されるべき。
  - 多くの／強い仮定が必要な推定には、より広範な感度分析が必要。
  - 仮定からのずれの影響が感度分析によって確認することができない場合、そのestimandと解析手法の組合せは受け入れられない可能性がある。

# 感度分析と補足的解析

- 感度分析

主とする推定量の、統計モデルにおける仮定からのずれとデータの限界に対する推測の安定性を評価することを目的として実施される一連の解析

- 補足的解析

主とする解析及び感度分析に加えて、治療効果の理解にさらなる考察を与えることを目的として実施される解析の総称  
(感度分析よりも広い種類の解析を指す)

推定に何らかの仮定が必要な場合に、仮定からのずれに対する安定性を調べるため、異なる仮定を用いた感度分析が必要

# Estimandと感度分析の記載

- Estimandは治験実施計画書において定義し、明確に特定すべき。
  - 試験の結果の解釈に影響を及ぼすと考えられる、予見できる中間事象の種類を特定し、試験の主要な目的に対応する**主要なestimandを事前に規定する**。
  - 主要なestimandと整合し、主要解析を導く主とする推定量を、感度分析とともに事前に規定する。
- 主とする解析、感度分析及び補足的な解析の結果は、解析が規定された時点を明記した上で、治験総括報告書において体系的に報告されるべき。

補足：E9(R1)では、治験実施計画書での具体的な記載方法は指定していないが、ICH M11「電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書」で議論されている内容が参考になると考えられる（現時点では案の段階）。

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0095.html>

# トレーニングマテリアル

---

# トレーニングマテリアル

Estimandの理解と普及のために、EWGがトレーニングマテリアルを作成



## ICH E9(R1) Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials

### Training Module 1: Summary

Addendum to ICH E9 – Statistical Principles for Clinical Trials

ICH E9(R1) Expert Working Group  
**December 2021**

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

[https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF_0.pdf)

<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>



E9 Statistical Principles for Clinical Trials

- > E9 Statistical Principles for Clinical Trials
- ∨ E9(R1) **Addendum: Statistical Principles for Clinical Trials**

The Addendum provides clarification on E9 and an update on the choice of estimand in clinical trials to describe an agreed framework for planning, conducting and interpreting sensitivity analyses of clinical trial data. This Addendum focuses on statistical principles related to estimands and sensitivity analysis, not on the use or acceptability of specific statistical procedures or methods. The primary focus of the Addendum is on confirmatory clinical trials.

Date of *Step 4*: 20 November 2019

Status: *Step 5*

**Implementation status:**

**ANVISA, Brazil** - In the process of implementation; Date: 1 December 2023;

**COFEPRIS, Mexico** - Not yet implemented;

**Guideline**

- E9(R1) Addendum

**Endorsed Documents**

- E9(R1) Concept Paper

**WG Presentations / Trainings**

- E9R1 Training Materials ZIP
- E9(R1) Training Materials PDF

# トレーニングマテリアルの内容

トレーニングマテリアルは3つのモジュールから構成され、モジュール2はガイドラインの各項に合わせて構成



ICH E9(R1) Training Material  
Module 1 – Summary

## Training modules

- **Module 1: Summary**
- Module 2: Comprehensive slide deck
  - Module 2.1: Introduction
  - Module 2.2: Framework
  - Module 2.3: Estimands
  - Module 2.4: Impact on trial design and conduct
  - Module 2.5: Impact on trial analysis
  - Module 2.6: Documenting estimands and sensitivity analysis
- Module 3: Generic example



ICH E9(R1) Training Material  
Module 1 – Summary

## ICH E9(R1) – Table of Contents

- **A.1. Purpose and Scope** **Module 2.1**
- **A.2. A Framework to Align Planning, Design, Conduct, Analysis and Interpretation** **Module 2.2**
- **A.3. Estimands**
  - A.3.1. Intercurrent Events to be Reflected in the Clinical Question of Interest
  - A.3.2. Strategies for Addressing Intercurrent Events when Defining the Clinical Question of Interest
  - A.3.3. Estimand Attributes
  - A.3.4. Considerations for Constructing an Estimand**Module 2.3**
- **A.4. Impact on Trial Design and Conduct** **Module 2.4**
- **A.5. Impact on Trial Analysis**
  - A.5.1. Main Estimation
  - A.5.2. Sensitivity Analysis
    - A.5.2.1. Role of Sensitivity Analysis
    - A.5.2.2. Choice of Sensitivity Analysis
  - A.5.3. Supplementary Analysis**Module 2.5**
- **A.6. Documenting Estimands and Sensitivity Analysis** **Module 2.6**
- **Glossary**

Step4でガイドライン本文から削除された「一般的な例」に代わり、モジュール3にthinking processに合わせて例を記載

# Module 3 - Generic example

慢性疾患に対するDrug Xを例にthinking processの流れを説明

ICH harmonisation for better health | ICH E9(R1) Training Material  
Module 3 – Generic example

## A thinking process...

- 1 Therapeutic setting and intent of treatment determining a trial objective
- 2 Identify intercurrent events
- 3 Discuss strategies to address intercurrent events
- 4 Construct the estimand(s)
- 5 Align choices on trial design, data collection and method of estimation
- 6 Identify assumptions for the main analysis and suitable sensitivity analyses to investigate these assumptions
- 7 Document the chosen estimands

198

ICH harmonisation for better health | ICH E9(R1) Training Material  
Module 3 – Generic example

## 4 Construct the estimand(s)

### Example – Drug X

**Definition of the estimand:**

**Treatment:** treatment condition of interest is Drug X regardless of whether or not the patient continues with Drug X and where additional or alternative medication was not available until Month 6; alternative treatment condition is placebo regardless of whether or not the patient continues with placebo and where additional or alternative medication was not available until Month 6.

**Population:** patients with uncontrolled hypertension.

**Variable:** change from baseline to Month 6 in SBP.

**How to account for intercurrent events:** n/a (already covered in treatment attribute).

**Population-level summary for the variable:** difference in means between treatment conditions.

SBP: Systolic blood pressure

217

# E9(R1)の実装

---

# これまでの実務との関係

- Estimandとして示される内容については、これまでの試験計画時にも検討され、試験の要素として規定されてきていたはず。
  - これまでも、試験の目的に合わせて試験デザインや解析計画の検討がなされてきた。
  - 中間事象の多くも、中止例や欠測の取扱いとして議論されてきていた。
    - E9：「試験の実施に伴って発生する十分な解析が損なわれる可能性のあるあらゆる変則的な事例」
- 明確な議論のためには、用語を定義する必要があった。
  - Estimand
  - 中間事象
  - 感度分析と補足的解析

これまでも行われてきた試験計画のあるべき流れがフレームワークとして、試験で推定する治療効果の詳細がestimandとして、整理、詳細化されたものと考えている。

# 今後留意していただきたい点

- Estimandを用いた説明と、治験実施計画書への記載
  - その試験で推定する治療効果を、estimandの形で治験実施計画書に記載していただきたい。
    - 〇月〇日からといった指定や猶予期間の設定は考えていないが、可能なものから順次対応いただきたい。
  - 対面助言等では、必要に応じて中間事象の取扱いを含むestimandの詳細を説明していただきたい。
- データの収集範囲と欠測データの取り扱い
  - 必要なデータが収集されなかった場合に、欠測データの問題が生じる。
  - Estimandの構成（特に中間事象への対応）により必要となるデータが異なる可能性があるが、主要なestimandだけでなく、評価にあたって重要な追加のestimandも考慮して、データ収集の範囲を検討していただきたい。
- 感度分析と補足的解析の区別
  - それぞれの位置づけの理解した上で、明確に区別して事前に計画し、結果を報告していただきたい。

# おわりに

---

- Estimandの構成とそれに基づく試験計画にあたっては、様々な側面からの議論が必要になります。
  - 疾患の特性と治療の背景、治療目標
  - 評価したい・臨床的に意義のある治療効果とは？
  - 臨床試験と臨床現場との差異
  - どのような中間事象が発現するか？
  - データ収集の実施可能性
  - 統計解析手法と必要となる仮定
  - 仮定に対応するための感度分析、等

Estimandに関する議論は、臨床試験の計画及び実施に関与する臨床家、統計家及びその他の専門分野の方も含む多分野にわたる作業になります。広く臨床試験に関わる関係者の皆様にご理解いただきたいと思います。

# 参考

---

- ICH E9 「臨床試験のための統計的原則」 について（医薬審第1047号、平成10年11月30日）
  - <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>
- ICH E9(R1) Step4文書
  - [https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_1203.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf)
- ICH E9(R1) 「「臨床試験のための統計的原則」の補遺について」（医薬審発0620第1号、令和6年6月20日）
  - <https://www.pmda.go.jp/files/000269154.pdf>
- ICH E9(R1) Training Material
  - [https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF_0.pdf)
- ICH M11：電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書
  - <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0095.html>