

ICH E19ガイドラインの概要

ガイドライン名：開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の臨床試験における安全性データ収集の選択的なアプローチ

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 高德 敬之

COI 開示

発表者名： 高德敬之

発表者に開示すべき利益相反はありません。

本日のお話

- ガイドライン作成までの経緯
- ガイドラインの概要
- パブコメ、事前質問で寄せられた意見の紹介
- これまでの相談事例の紹介

背景

- 2017年 7月12日：コンセプトペーパーとビジネスプラン策定
- 2019年 4月 4日：Step 2b
パブリックコメント：2019年5月21日～8月18日（3カ月間）
- 2022年 9月27日：Step 4
- 2023年 5月 9日：Step 5

＜対面会合＞

- 2017年5月29日～6月1日 モントリオール会合
- 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
- 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

E19 Expert Working Group

メンバー:

(規制当局)

FDA, US

EC, Europe

MHLW/PMDA, Japan

Swissmedic, Switzerland

Health Canada, Canada

NMPA, China

ANVISA, Brazil

HSA, Singapore

TFDA, Chinese Taipei

(産業界)

PhRMA(米国研究製薬工業協会)

EFPIA(欧州製薬団体連合会)

JPMA(日本製薬工業協会)

BIO(バイオテクノロジーイノベーション協会)

IGBA(国際ジェネリック・バイオシミラー医薬品協会)

WSMI(世界セルフメディケーション協会)

オブザーバー: WHO(世界保健機関)、IFPMA(国際製薬団体連合会)

ガイドラインの主な記載内容

- ガイドラインの目的・背景・適用範囲 → Session 1
- 一般的原則
 - 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因子の説明
 - 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と、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説明
- 選択的安全性データ収集がどのように実行されうるのかの例示 → Session 2
- 選択的安全性データ収集のための実務的な考慮事項 → Session 3
 - 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の記述
- 他のガイドライン/規制との関係 → Session 4
- 用語集 → Session 5

ガイドラインの概要 (Session 1: 緒言)

- 選択的な安全性データ収集の定義

開発後期の承認前または承認後に実施される特定の臨床試験において、当該収集アプローチを正当化しうる因子を十分に検討した上で、臨床試験において特定の種類のデータ収集を減らすこと。

- 薬剤の安全性プロファイルを特徴づけるには、頑健な安全性データベースを有していることが重要である。

選択的な安全性データ収集を行うための前提

- 選択的な安全性データ収集が正当化され、適切にデザインされている場合は、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、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。

選択的な安全性データ収集を行うことで期待される効果

ガイドラインの概要 (Session 1: 緒言)

- E19ガイドラインの適用範囲

- 範囲内: 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。

承認前は、ベースラインの患者特性による部分集団解析において、有害事象の発現頻度、重症度、重篤度及び用量反応性に差異が認められるのかを明らかにするために、包括的な安全性データ収集が期待される。

まれに、完了した臨床試験から、十分な安全性データが得られている場合は、第Ⅲ相試験において選択的な安全性データの収集が正当化される場合もある。

- 範囲外: 遺伝子治療や希少疾病の臨床試験は対象外。

遺伝子治療や希少疾病の臨床試験では、そもそも参加見込みの被験者数が限られているため、すべての試験参加者において包括的な安全性データを収集する必要がある。

ガイドラインの概要 (Session 1: 緒言)

- 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。

試験依頼者や医療従事者に課されている副作用報告は、選択的な安全性データ収集を実施する試験においても、変わらない。

※薬機法施行規則第228条の20で、製造販売業者又は外国製造医薬品等特例承認取得者に課されている市販後の未知・非重篤の報告については、後ほどパブコメで寄せられた意見で紹介。

ガイドラインの概要 (Section 2: 一般的原則)

2.1項 試験参加者の安全性確保

- 試験参加者の安全性を確保することが最も重要である。
- 選択的な安全性データ収集を行う臨床試験においても、以下の点は包括的な安全性データ収集を行う通常の臨床試験と変わらない。
 - 試験責任医師や医療従事者が、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責務
 - 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
 - 医療従事者が患者の診療記録に有害事象を記録すること

ガイドラインの概要 (Section 2: 一般的原則)

2.2項 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

- 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因子について述べている。
- 2.2項に記載されている因子について、いずれかの因子が存在するか否かにより、決定的となるものではない。
- ただし、該当する因子が多ければ多いほど、選択的安全性データ収集をより強く支持するものとなる。

列挙されている因子は、以下のとおり

- ✓ 規制の状況：当該医薬品が規制当局から製造販売承認を受けている
- ✓ メカニズム
 - オフターゲット作用を含む薬剤の作用機序の理解。類薬の安全性プロファイルに関する知見
- ✓ 臨床安全性データベース：
 - 安全性データベースの規模
 - 包括的な安全性データ収集が行われた臨床試験において安全性プロファイルの一貫性
 - 過去の臨床試験のモニタリングの強度
- ✓ 計画中の臨床試験と過去の臨床試験の類似性：
 - 投与量と投与頻度。計画中の試験では、安全性の特徴づけに用いた試験のものを超えるべきではない。
 - 曝露期間。過去の試験は、計画中の試験の曝露期間を支持するのに十分な期間であるべき。
 - 製剤（例えば、剤形、原薬、添加物等）及び投与経路の比較可能性。
- ✓ 薬剤の臨床薬理（相互作用、代謝・排泄）が十分に理解されていること
- ✓ 非臨床毒性データが十分に理解されていること
- ✓ 承認後の安全性データの量と質（販売期間、曝露された試験参加者の数、データ収集の方法）

ガイドラインの概要 (Section 2: 一般的原則)

2.3 ベースラインデータ

- ベースラインデータとして何を収集するかは、臨床試験の目的により決定されるもの。
- 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。
- 選択的な安全性データ収集のアプローチを適用しても、ベースラインデータ収集に際して考慮すべき事項は、包括的な安全性データ収集を行う通常の臨床試験と変わらない。

ガイドラインの概要 (Section 2: 一般的原則)

2.4項 一般的に収集されるべきデータ

適切な安全性評価を確保するために、選択的な安全性データ収集を行う試験においても、原則として収集すべきデータを挙げているが、包括的であることを意図したものではない。

- 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、試験実施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)

2.4項に記載されていない事象でも、必要な場合は収集を求めることがある。

各地域又は各国の規制で許可／合意されており、試験実施計画書において十分にその正当性が裏付けられている場合、それらの地域では、上記リストの一部のデータの選択的な収集が考慮されうる。

ガイドラインの概要 (Section 2: 一般的原則)

2.5項 選択的収集が適切となる可能性のあるデータ

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
- 併用療法の変更(投与量の変更、治療の追加、治療の中止等)
ベースラインで併用薬の使用が記録されれば、併用療法の変更は収集しなくともよい場合がある

2.4 項のように試験実施計画書に従い試験で収集する事象について、試験依頼者は、追跡情報を含め、生じた事象を特徴づけるために、2.5項に述べられた情報(診療録、検査データ等)を収集する必要がある場合がある。

ガイドラインの概要 (Section 2: 一般的原則)

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

- 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の特性（例えば、年齢、心血管リスク因子等）によって異なる。
- 患者集団の比較可能性や選択的な安全性データ収集の適用可能性を受け入れる際には、適応症や患者の特性も考慮する必要がある。
- 重症疾患の患者集団で安全性が十分に特徴づけられている場合であっても、比較的重症でない疾患の患者集団では、ベネフィットがリスクを上回ることを保証するために、包括的な安全性データ収集が求められる。

ガイドラインの概要 (Section 2: 一般的原則)

2.7 規制当局との早期からの協議

- 選択的な安全性データ収集を行う臨床試験について、各国及び各地域の法律及び規制要件に従い実施しなければならない。
- 試験依頼者が複数の地域で臨床試験結果を薬事目的で使用することを計画している場合、規制当局と協議し、試験開始前に、合意を得ておく必要がある。
- 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: 国際共同治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。

ガイドラインの概要 (Section 2: 一般的原則)

2.8 選択的な安全性データの収集が考慮されうる状況

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

臨床試験の例示は、JPMAの方の発表をご参照ください。

ガイドラインの概要 (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うるのかを例示している。

- 3.1項 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項 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

特定の部分集団の例示:

年齢、人種、民族、性別、ベースラインの疾患の状態、腎／肝障害、
CYP の遺伝子多型、遺伝的要因、地理的な場所

ガイドラインの概要 (Section 3: 選択的な安全性データ収集の実装)

- 3.3項 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

例) 長期の臨床試験において、モニタリング頻度を試験の後半で減らす。

特定の観察期間終了時以降、ある種の安全性データ収集を減らす又は中止する

- ◆ すべての被験者で1年間の観察期間は包括的な安全性データを収集し、1年後以降は選択的な安全性データ収集を実施
- ◆ 承認取得後も継続する試験で、承認取得前は包括的な安全性データを収集し、承認取得後は選択的な安全性データ収集を実施

- 3.4項 代表的な部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、その他の患者集団に対す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

ガイドラインの概要 (Section 3: 選択的な安全性データ収集の実装)

- 選択的な安全性データ収集のアプローチは、関連する文書（例えば、試験実施計画書、モニタリング計画書、統計解析計画書等）内に、明確に記述する必要がある。
- 症例報告書（CRF）は、試験担当医師が選択的な安全性データ収集を熟知していないと仮定して設計されるべきであり、試験担当医師が適切なトレーニングを受けられるようにするべきである。
- 安全性情報を提示する際は、選択的な安全性データ収集のアプローチは、ICH E2F ガイドライン（治験安全性最新報告）、ICH E3 ガイドライン（治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン）、ICH M4 ガイドライン（コモン・テクニカル・ドキュメント）等に基づく適切な文書に、記述する必要がある。

ガイドラインの概要

(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を説明(例えば、データが今まで収集されていなかった場合、試験期間中に予期せぬ知見が出現したとき、論点のうち調査できないものが生じるおそれがあること)。
- 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(全ての患者に対して一貫していない、あるいは臨床試験の試験期間を通じて一貫していない)、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。
 - 包括的な安全性データのアプローチで得られたデータと選択的な安全性データのアプローチで得られたデータを併合することはできない。
- 解析と要約は収集アプローチに適したものであるべきであり、データの集計方法は、試験実施計画書及び関連する解析計画書の中で、詳細に記述されるべきであることを説明。

ガイドラインの概要

(Section 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

本ガイドラインに合わせて参照すべきガイドラインとして、以下のICHガイドラインを記載している。

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

ガイドラインの概要

(Section 5: 他のガイドライン/規制との関係)

5.1 ICHガイダンス以外で関心のある科学的ガイダンス文書

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.

パブコメで寄せられた主な意見の紹介

Q:

ICH E19ガイドラインは、承認後の製造販売後調査においても、適用されるのか。

A:

ガイドラインでは、主に介入試験を対象とすることになりました。本ガイドラインの原則に基づく製造販売後調査への適用可能性については、対面助言等を活用して、個別品目ごとに、相談いただければと思います。

パブコメで寄せられた主な意見の紹介

Q:

製販後に未知非重篤の副作用定期報告制度がある。「安全性報告について、各国や各地域の要件を変更するものではない」と記載されているが、「未知非重篤はこれまでどおり収集して報告すべき」と解釈すべきか。

A:

本ガイドラインは収集に関するものであり、安全性報告については本ガイドラインの範囲外です。

施行規則第228条の20で規定される市販後の未知・非重篤の副作用報告について、試験実施計画書に従い収集された事象が、未知非重篤な副作用に該当することを、試験依頼者が知ったときは、報告義務が発生します。

パブコメで寄せられた主な意見の紹介

Q:

「安全性プロファイルが十分に特徴づけられた」という考え方に世界的なハーモナイズはあるか。

A:

「安全性プロファイルが十分に特徴づけられた」との判断は、各規制当局で判断すべき内容であると考えます。

(医薬品の特性や対象疾患、それまでに得られているデータも異なるため、一律に定義することは難しい)

パブコメで寄せられた主な意見の紹介

Q:

選択的な安全性データ収集が考慮されうる状況の例示において、開発後期に行われる健康成人を対象とする食事の影響試験や、生物学的同等性試験も含めてはどうか。

A:

健康成人を対象とする食事の影響試験や、生物学的同等性試験は、被験者の安全性確保の観点から、本ガイドラインの対象外になると考えます。

パブコメで寄せられた主な意見の紹介

Q:

3.2項の「地理的な場所、民族」が、特定な部分集団の例示としてなぜ含まれるのか理由を聞きたい。

A:

3.2項の“地理的な場所”や“民族”について、過去に実施された臨床試験の患者集団において、当該集団のデータが少ないが、選択的な安全性データ収集を行う試験に組み入れて実施する場合に、当該集団では包括的な安全性データ収集を行う一例として記載しています。

事前質問で寄せられた主な意見の紹介

Q:

安全性プロファイルが明確な薬剤であれば、第Ⅱ相試験から適用することも可能か？

A:

基本的には、ガイドラインの「1.3 ガイドラインの適用範囲」等に記載のとおり、特定の第Ⅲ相試験や製造販売後臨床試験への適用を想定しています。本ガイドラインの原則に基づく第Ⅱ相試験への適用可能性については、対面助言等を活用して、個別品目ごとに、相談いただければと思います。

事前質問で寄せられた主な意見の紹介

Q:

承認前の治験の段階において、どこまで収集する情報を絞り込むことが可能なのか？

A:

既承認医薬品の製造販売後の臨床試験（効能追加等に係る治験を含む）ではなく、未承認医薬品の治験の段階でどの程度収集する情報を絞り込めるかについては、ガイドラインの「2.2 医薬品の安全性プロファイルが選択的な安全性データ収集の正当化のために十分に特徴づけられているという結論に寄与する因子」がどの程度存在するか、またその内容により個別に判断されるため、対面助言等を活用して、個別品目ごとに、相談いただければと思います。

これまでの相談事例

- 相談がどのくらいの時期から来ているか
 - ✓ Step4到達(2022年9月)以降から、対面助言を利用して、第Ⅲ相試験の試験デザインとあわせて相談されることがある。
- 相談等がこういった疾患領域でみられるか
 - ✓ 例えば、血栓塞栓症、糖尿病等の領域で、承認後の効能追加のための臨床試験でみられる。
- 選択的な安全性データ収集の可否を判断する上でPMDAが気にしている点・確認している点
 - ✓ 安全性の特徴づけに寄与した医薬品に曝露された試験参加者の数（ICH E1ガイドラインを十分に上回る数）
 - ✓ 安全性プロファイルの民族差（民族差の有無の検討に必要な情報が限られている場合は、包括的な収集を求める可能性がある）

最後に

- ・ 選択的安全性データ収集を行う臨床試験を薬事目的で使用することを計画している場合は、試験デザイン及びデータ収集・解析の方法を慎重に計画し、規制当局と早期から協議してください。
- ・ 臨床試験において、ICH E19ガイドラインを適用する際は、事前に、以下の点を考慮してください。
 - 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、用法・用量、投与期間）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？