

演題 4

選択的安全性データ収集を適用した臨床試験の事例について

2024年1月30日 ICH E19ガイドラインシンポジウム

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
ICH E19 JPMA Expert Working Group 渡部ゆき子（中外製薬）

COI開示

発表者名： 渡部ゆき子（中外製薬株式会社）

演題発表内容に関連し、発表者に開示すべき利益相反はありません。

- 抗がん剤の適応追加試験のAEデータに関する調査とFDA Guidance発行
- NEJM公表論文（2016-2019）におけるSSDC適用臨床試験の実施状況の調査
- COVID-19治療薬に関する臨床試験におけるSSDCの適用

- 安全性プロファイルが十分に特徴づけられた医薬品について、新たな臨床試験を実施する場合に、臨床試験の目的に合わせて、有害事象等、安全性データを重要なものに絞って収集する方法。
- SSDCは従前からLarge Simple Study等で適用されていたが、米国FDAが2016年に発行したガイダンス「Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late Stage Premarket and Post-approval Clinical Investigations」にて、SSDCの手法についてFDAの見解を示した。
- ICH E19はSSDCの手法について国際的に合意されたガイドラインであり、国際共同治験等にSSDCの適用を考慮する際に指針となることが期待される。

抗がん剤の適応追加試験のAEデータに関する調査とFDA Guidance発行（2016年）

経験則として、感じていませんか？

新医薬品について、最初の適応症の承認を取得すると、**新たな安全性シグナルの検出活動はより広い範囲の患者に使用される市販後の安全性監視が主流になる。**

その後に実施される、同一または類似する適応症や対象患者に対する臨床試験の結果をもって、添付文書に重大な副作用等が追加される例はそれほど多くない。

抗がん剤の適応追加の目的で実施される臨床試験における AEデータ収集の最適化検討

VOLUME 28 • NUMBER 34 • DECEMBER 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Optimizing Collection of Adverse Event Data in Cancer Clinical Trials Supporting Supplemental Indications

Lee D. Kaiser, Allen S. Melemed, Alaknanda J. Preston, Hilary A. Chaudri, Ross, Donna Niedzwiecki, Gwendolyn A. Fyfe, Jacqueline M. Gough, William D. Bushnell, Cynthia L. Stephens, M. Kelsey Mace, Jeffrey S. Abrams, and Richard L. Schilsky

See accompanying editorial on page 5019

From Genentech, South San Francisco, CA; Eli Lilly, Indianapolis, IN; GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; Cancer and Leukemia Group B, Statistical Center, Duke University Medical Center, Durham, NC; American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; National Cancer Institute, Bethesda, MD; and Cancer and Leukemia Group B, University of Chicago, Chicago, IL.

Submitted April 2, 2010; accepted June 16, 2010; published online ahead of print at www.jco.org on October 4, 2010.

Presented in part at the Brookings Institution's 2009 Conference on Clinical

A B S T R A C T

Purpose

Although much is known about the safety of an anticancer agent at the time of initial marketing approval, sponsors customarily collect comprehensive safety data for studies that support supplemental indications. This adds significant cost and complexity to the study but may not provide useful new information. The main purpose of this analysis was to assess the amount of safety and concomitant medication data collected to determine a more optimal approach in the collection of these data when used in support of supplemental applications.

Methods

Following a prospectively developed statistical analysis plan, we reanalyzed safety data from eight previously completed prospective randomized trials.

Results

A total of 107,884 adverse events and 136,608 concomitant medication records were reviewed for the analysis. Of these, four grade 1 to 2 and nine grade 3 and higher events were identified as drug effects that were not included in the previously established safety profiles and could potentially

- 2001年にFDAガイダンス「[Cancer Drug and Biological Products - Clinical Data in Marketing Applications](#)」が公表されたのを受け、抗がん剤等の承認申請に必要な臨床データの内容が示されたが、そこには新薬申請と適応症の追加申請で必要なデータの違いについて記載がなかった。
- 2008年～2010年頃にData submission standards and evidence requirementsを主題に開催された複数のフォーラム、ワークショップにおいて、抗がん剤の適応追加の申請時に必要な臨床安全性データに関する検討がなされ、2010年の本論文の公表に繋がった。

[J Clin Oncol](#). 2010 Dec 1; 28(34): 5046–5053.

Published online 2010 Oct 4. doi: [10.1200/JCO.2010.29.6608](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.6608)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018355/>

Optimizing Collection of Adverse Event Data in Cancer Clinical Trials Supporting Supplemental Indications

- 調査目的：既承認の抗がん剤の一変治験において収集される安全性データについて、新たな安全性情報創出にどの程度貢献しているかを調査する。
- 調査対象：安全性データ、併用薬データ
- 結果：
 - 過去に実施された8つの臨床試験（全被験者数：17184例）で収集された107884件のAE、136608件の併用薬データを分析した。
 - Grade 1-2（G1-2）のAEのうち4事象、Grade3以上（G3+）のAEのうち9事象が従前に特定された安全性プロファイルでは未確認であった。これらG3+の有害事象も400例程度のサブグループを対象に収集することで確認可能であったと考えられた。
 - 転移・進行がん患者に比べアジュバント治療の患者ではG1-2のAEがBR（Benefit Risk）バランスに与える影響は大きい。治療中止に繋がったG1-2のAEを収集することで、AE収集を大幅に減らすことができると考えられた。
 - 併用薬データで添付文書の変更に影響したものはなかった。

安全性データの収集を、治療を変更または中止させる原因となるイベントに焦点を当てることで、患者や規制当局が最も懸念する安全性の問題を把握することが可能であり、このようなデータ収集手法を採用することで臨床試験システムへの負担を軽減する大きな可能性がある。

Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late-Stage Premarket and Postapproval Clinical Investigations

Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

February 2016
Clinical/Medical

- 米国FDAが2016年に開発後期または市販後の臨床試験において、収集すべき安全性データの範囲を決めるための[ガイダンス](#)を発表した。
- 安全性のプロファイルが良く理解されている医薬品について、その後に計画される臨床試験では、重要な安全性データに焦点をあてた選択的安全性データ収集の方が有用であるとする...というFDAの意思を示した。
- 一方、有害事象データの収集対象を減らすことは他の国や地域の規制に反する可能性があったため、ICHで国際的にハーモナイズされたガイドラインの検討が必要とされた。

➡ICH E19の検討が開始された

Safety-Related Drug Label Changes Following Large Post-Marketing Cardiometabolic Trials: A Review of European Public Assessment Reports

Viktoriia Starokozhko^{1,2}, Fatima Tarrahi¹, Patrick J.W.S. Vrijlandt^{1,2} and Peter G.M. Mol^{1,2,3,4}

Study Highlights

WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

☑ Selective safety data collection may simplify late-stage clinical trials and improve their feasibility. However, the impact on increasing overall drug safety knowledge is unknown.

WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

☑ The study evaluated how much safety information is added to the drug label based on large trials with cardiometabolic agents after their initial authorization.

WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

☑ We showed that only 35% of large post-authorization trials led to changes in listed adverse drug reactions. Most changes

arose from trials with antithrombotic agents (88%) and trials performed in a new population (92%).

HOW MIGHT THIS CHANGE CLINICAL PHARMACOLOGY OR TRANSLATIONAL SCIENCE?

☑ The study indicates that large trials for cardiometabolic agents reported after authorization add limited new safety information on adverse drug reactions, especially when performed in populations comprehensively studied before. This suggests that selective safety data collection can be applied in certain cases without reducing safety learnings from large post-authorization trials.

- ICH E19が最終化された後、EMA及びオランダの研究者によって調査された論文である。
- 2000年～2020年にかけて欧州で承認された心血管代謝薬（血糖降下薬、抗血栓薬、脂質異常症治療薬）について、EMAに提出された大規模臨床試験（>1000人）の結果に基づいて評価された。
- 最初の市販承認後に実施された大規模臨床試験（25製品について55試験、計402,444人の参加者）の結果を元に薬剤ラベルの安全性セクションの変更回数を確認した。
- 結果として、今回の調査対象となった条件においては、大規模臨床試験から報告された有害事象は、特に試験の対象集団が最初の承認時と同等である場合、新たな安全性情報をもたらす可能性は限定的であると考えられた。

ICH E19検討にあたっての NEJM公表論文（2016-2019）におけるSSDC適用臨床試験の実施状況の調査

NEJM公表論文（2016-2019）を対象にSSDCを適用した臨床試験の実施状況の調査報告：2022年

Therapeutic Innovation & Regulatory Science
<https://doi.org/10.1007/s43441-022-00414-z>

DIA



ORIGINAL RESEARCH

How Many Clinical Trials Exist that Have Adopted Selective Safety Data Collection? NEJM Literature Search Results: The Possibility of Harmonizing the ICH E19 Guideline

Yuki Yamatani^{1,2} · Hiroyuki Saeki, Ph.D.^{1,3} · Risa Tanaka^{1,4} · Takuji Komeda^{1,5} · Yukiko Watabe, MSc^{6,7} · Hiironori Sakai, Ph.D.^{1,8}

Received: 22 December 2021 / Accepted: 18 April 2022
© The Drug Information Association, Inc 2022

Abstract

Background The selective safety data collection (SSDC) proposed in The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E19 guideline is a more selective approach to collect safety data of medicinal products with well-characterized safety profiles. There has been no systematic survey of the implementation status of SSDCs.

Methods A literature search was conducted on clinical trials using SSDC published in The New England Journal of Medicine from February 1, 2016, to December 31, 2019. By reviewing the retrieved texts, protocols, and statistical analysis plans, we identified the method of safety data collection and evaluated whether each trial adopted SSDC.

Results Of the 459 trials of medicinal products searched, 44 clinical trials adopted SSDC. The common objectives of these studies were “to study additional endpoints” (31 trials, 70.5%) and “new indications of approved drugs” (8 trials, 18.2%). Participant number was more than 1000 in 33 trials (75.0%). Most trials adopted SSDC for the entire study population throughout the trial period. Death and serious adverse events (SAEs) were recorded in all trials. Twenty-nine (66.6%) recorded death, SAE, and AE leading to drug discontinuation, which were specified in the E19 draft guideline as the data that should be collected under all circumstances.

Conclusion There have already been cases where SSDC was used in clinical trials for regulatory application. It is desirable that the E19 guideline will harmonize the method for implementation of SSDC, making SSDC more common as an option for clinical trial design.

- 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 2019年度継続タスクフォースによる調査結果。
- ICH E19ガイドラインのパブコメ用ドラフト（Step2 Document）発表に基づき、これに定義されるSSDC手法を用いた臨床試験の実施状況を調査した。
- 調査対象は、2016年2月1日～2019年12月31日に発行されたNew England Journal of Medicine（NEJM）誌に掲載された臨床試験。
- 調査期間選定理由：FDAのガイダンスが公表された2016年を起点とし、ICH E19パブコメが開始された2019年12月を終点とした。
- 調査対象選定理由：NEJMに掲載される臨床試験論文はプロトコール（および解析計画書）が添付されており、用いられたSSDC手法の詳細を確認できるため。

Table 2 Summary of Clinical Trials for Medicinal Products that Adopted Selective Safety Data Collection

Item	Overall	Disease area			
		Oncology	Cardiovascular	Infectious diseases	Others ^a
Number of studies	44 (100.0%)	5 (11.4%)	24 (54.5%)	8 (18.2%)	7 (15.9%)
Study type					
Multi-regional clinical trial	30 (68.2%)	5 (100.0%)	19 (79.2%)	4 (50.0%)	2 (28.6%)
US	23	5	15	2	1
Europe	28	5	19	2	2
Japan	13	2	8	2	1
Others	29	5	19	4	1
Single-regional clinical trial	14 (31.8%)	0 (0.0%)	5 (20.8%)	4 (50.0%)	5 (71.4%)
US	5	0	2	1	2
Europe	5	0	1	1	3
Japan	0	0	0	0	0
Others	4	0	2	2	0
Number of participant					
1-299	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
300-999	9 (20.5%)	3 (60.0%)	0 (0.0%)	5 (62.5%)	1 (14.3%)
1000-4999	15 (34.1%)	1 (20.0%)	8 (33.3%)	3 (37.5%)	3 (42.9%)
5000-9999	6 (13.6%)	1 (20.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
10000-	12 (27.3%)	0 (0.0%)	12 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Study start date					
2000-2011	15 (34.1%)	2 (40.0%)	9 (37.5%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)
2012-2017	26 (59.1%)	2 (40.0%)	14 (58.3%)	4 (50.0%)	6 (85.7%)
Unknown	3 (6.8%)	1 (20.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)

^a“Others” includes women with bleeding in early pregnancy, infants with SCID-X1, maintenance hemodialysis, patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU, diabetes, aplastic anemia, and subclinical hypothyroidism

- 調査対象となった459件の臨床試験のうち、44試験（9.6%）でSSDCが使用されていた。うち、30試験（68.2%）が国際共同治験であった。
- これらの試験の主目的はAdditional endpointの評価（31試験、70.5%）と既承認医薬品の追加適応評価（8試験、18.2%）であった。
- 参加者数が1000人を超える試験は33試験（75.0%）であった。
- 疾患領域としては心血管領域が24試験（54.5%）と多く、うち半数では参加者が1万例を超えた（12試験）。
- ほとんどの試験において、SSDCは試験全体に全期間適用されていた。
- 全ての試験で死亡・SAEは収集され、29試験（66.6%）では死亡・SAE・薬剤中止に至ったAEが収集されていた。

試験概要

試験治療	エキセナチド（2型糖尿病治療薬として2005年に米国で初承認）
主目的	2型糖尿病患者を対象に、エキセナチドを通常の診療の一部として含む場合と含まない場合（プラセボ）における心血管アウトカムへの影響の違いについて比較すること
対照薬	プラセボ
デザイン	Pragmatic、randomized、double-blind、placebo-controlled、event-driven trial
実施国・施設	35カ国687施設
登録時期	2010年7月～2015年9月（エンロール期間）
被験者数	14752名（エキセナチド群7356名、プラセボ群7396名）
試験期間	平均2.4年の試験薬投与、平均3.2年のフォローアップ調査

- **臨床試験データとして記録する対象は重篤有害事象（SAE）のみ**
 - Adverse events reported by the patient will be evaluated by the investigator to determine if a given event meets the criteria for a serious event (described in Section 10.1).
 - Any adverse event that does not meet the definition of a serious event will be considered non-serious and will not be recorded in the eCRF, with the exception of events noted in Section 10.3.

- **有効性評価の対象となるSAE*およびエキセナチドの治験薬概要書から既知のSAEはClinical Events eCRFに記録することでSponsorへの緊急報告対象外**
 - * 主要・副次的評価項目に該当する事象：心血管死、非致死的心筋梗塞又は非致死的大脑卒中、心不全による入院、急性冠症候群による入院
 - これらの事象は独立データモニタリング委員会（DSMB）でレビューされる。Sponsorから規制当局への緊急報告の対象とはしない。

- **上記以外のSAEについて、治験責任医師が知り得てから1日以内にSponsorにAncillary Eventsとして緊急報告する。**
 - 膵炎、甲状腺がんの診断、膵臓がんはAncillary Eventsとする。

- SAEを群ごとにSOC及びPT別に例数及び発現割合を算出した集計、SAEのSOC及びPTの程度別集計
- 発現頻度の高いSAE及び試験治療中止又は休止に至ったSAEのPT別の集計、致死的なSAEのPT別の集計
- 試験薬と関連のあるSAEに対する同様の集計
- 重篤なAESIは事象別に群ごとの集計、人年による発現率、初回発現までの生存時間解析など

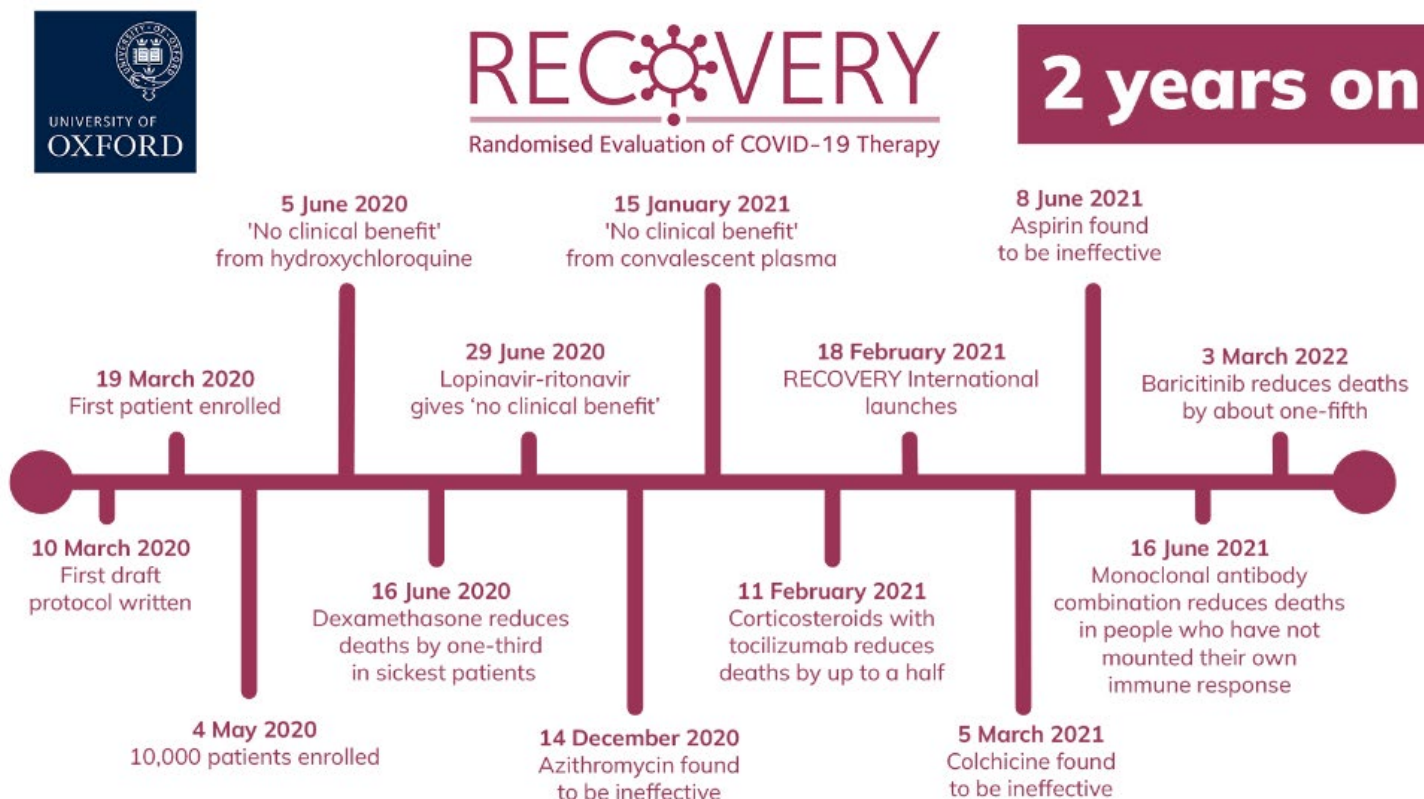
AESI: adverse event of special interest
MedDRA SOC : System Organ Class
MedDRA PT : Preferred Term

COVID-19治療薬に関する臨床試験におけるSSDCの適用

SSDC : COVID-19治療薬の検討に用いられた事例①

RECOVERY試験

Timeline showing the development of the RECOVERY trial, from March 2020 to March 2022, including key drug discoveries



COVID-19の治療薬を評価するRECOVERY試験は有事の医薬品開発に有効であった Pragmatic Clinical Trialとして知られる

- イギリスの176施設が参加
- 主要評価項目はランダム化後の28日以内の全死亡
- 主な評価対象は既承認医薬品のCOVID-19治療への有効性評価（一部新医薬品の評価も含む）

- **収集対象の安全性データ：**
本試験で使用する試験薬に起因する可能性が合理的に考えられる重篤な有害事象（Suspected Serious Adverse Reaction）のみが安全性データの収集対象

SSDC : COVID-19治療薬の検討に用いられた事例②

REGEN-COV試験

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19

D.M. Weinreich, S. Sivapalasingam, T. Norton, S. Ali, H. Gao, R. Bhore, J. Xiao,

10.1.1. General Guidelines

Only **targeted TEAEs** will be recorded:

- **All phases:** Treatment-emergent SAEs, up to day 29
- **Phase 1 and phase 2 only:** Treatment-emergent AESIs, defined as grade ≥ 2 IRRs and grade ≥ 2 hypersensitivity reactions (see Section 10.1.3), up to day 29
- **Phase 1 only:** TEAEs (grade 3 or grade 4 only), up to day 29
- **Phase 3 only, all cohorts:** Treatment-emergent AESIs, defined as grade ≥ 2 IRRs, grade ≥ 2 hypersensitivity reactions, **and** any TEAE that led to a medically-attended visit (see Section 10.1.3), up to day 29
- **Phase 3 only, all cohorts:** Treatment-emergent SAEs from day 30 to day 169
- **Phase 3 only, cohort 2 (and cohort 3 patients <18 years) only:** Grade 3 and grade 4 TEAEs, up to day 29

- COVID-19の治療薬として開発された中和抗体REGEN-COV (casirivimab + imdevimab) のPhase I~III Adoptive designの試験 (Original Protocol Approved:2020年5月)
- 有害事象の収集対象はTargeted TEAEで定義されており、PhI~III全パートで収集する対象はSAE、AESI (IRR、過敏症、病院で治療を要したAE*Ph3 Only)
- AESI以外の非重篤AE (Gr3-4) はEIHとなるPhIパートおよびPhIIIのCohort2 (18歳未満の患者) とCohort3 (妊娠中の患者) の一部 (18歳未満の者) のみを対象に収集
- プロトコルのRationaleにおいて、上記のAE収集方法とした理由として以下を述べている
 - COVID-19の初期症状は複雑かつ急激な変化を伴う。これらの症状を全てAEとして臨床試験で収集することは既にリソースの不足する医療現場に無用な負荷を掛け、また、患者と頻回に接触することで医療従事者の感染リスクも増加させる
 - 外来ウイルスを標的とした中和抗体薬であることを考慮するとSAE、AESIを収集し評価することで医学的に有用な評価が得られる
 - 非重篤AEについては、別途検討しているCOVID-19感染の予防的使用の試験において情報収集する予定である

REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19 (N Engl J Med 2021;385:e81. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163)

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108163>

Protocol

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2108163/suppl_file/nejmoa2108163_protocol.pdf

EIH: Entry into Human

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

- ICH E19で提唱されるSSDCは臨床試験における安全性データ収集にRisk Proportional Approachを適用させたものと考えられる。
- 適切に計画され、導入された場合、SSDCは追加適応や追加のエンドポイント評価のための臨床試験、Large Scaleの試験において有用と考えられる。ICH E19の合意により、SSDCを適用する場合のルールが国際的に調和されたことで、SSDCを適用した臨床試験を元に有用なエビデンスの創出が進むことが期待される。
- ICH E19の想定している状況とは異なるが、COVID-19治療薬の開発（適応拡大、新規開発*）にSSDCを適用しているケースもあった。このような有事に緊急の医薬品開発が必要な場合も、SSDCの使用が検討される場面は想定される。

* ICH E19は新薬の初期開発段階でのSSDCの適用を想定していないため、有事の医薬品開発とは分けて考えるべき。

ご清聴ありがとうございました。