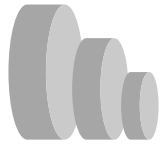


**E17に基づいてどのようなことが考えられ、  
我々に何をもたらすか？  
What does ICH E17 imply and bring us?**

---

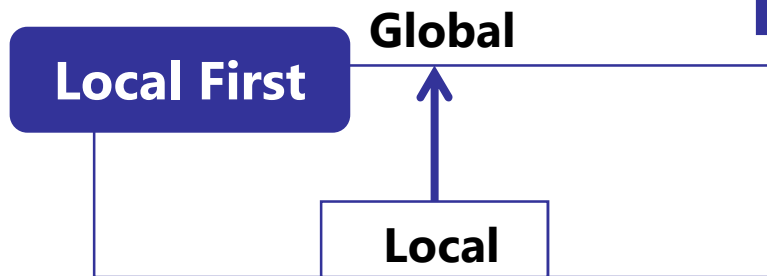
**Osamu Komiyama**  
JPMA Topic Leader,  
ICH E17 EWG/IWG

**3rd Japan-Korea Joint Symposium on Medical Products, July 3<sup>rd</sup>, 2018**



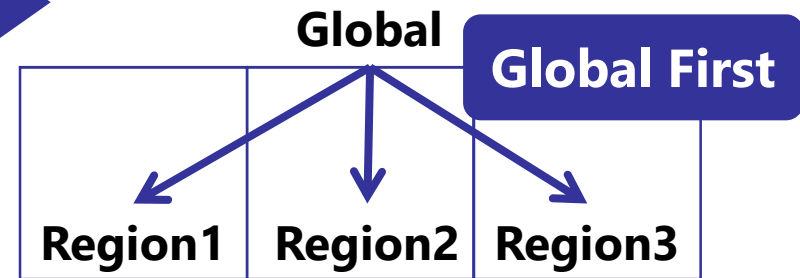
## E17は何をもたらすか？

### 従来のMRCT



- 解釈困難なほど少ないこともある Localで実際に収集されたデータを重要視
- Global dataは、Local dataと比較を行うための対照の扱い。
- Global dataの検証結果は Localの議論をするための前提条件的な扱い？

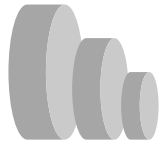
### ICH E17に基づくMRCT



- Global dataを用いて、どのような要因が結果に影響を及ぼすかを検討
- それを知った上で地域間の一貫性を探索的に検討していく
- 影響要因の説明力が強い場合には、Global dataを用いた地域の結果の推定をも許容する

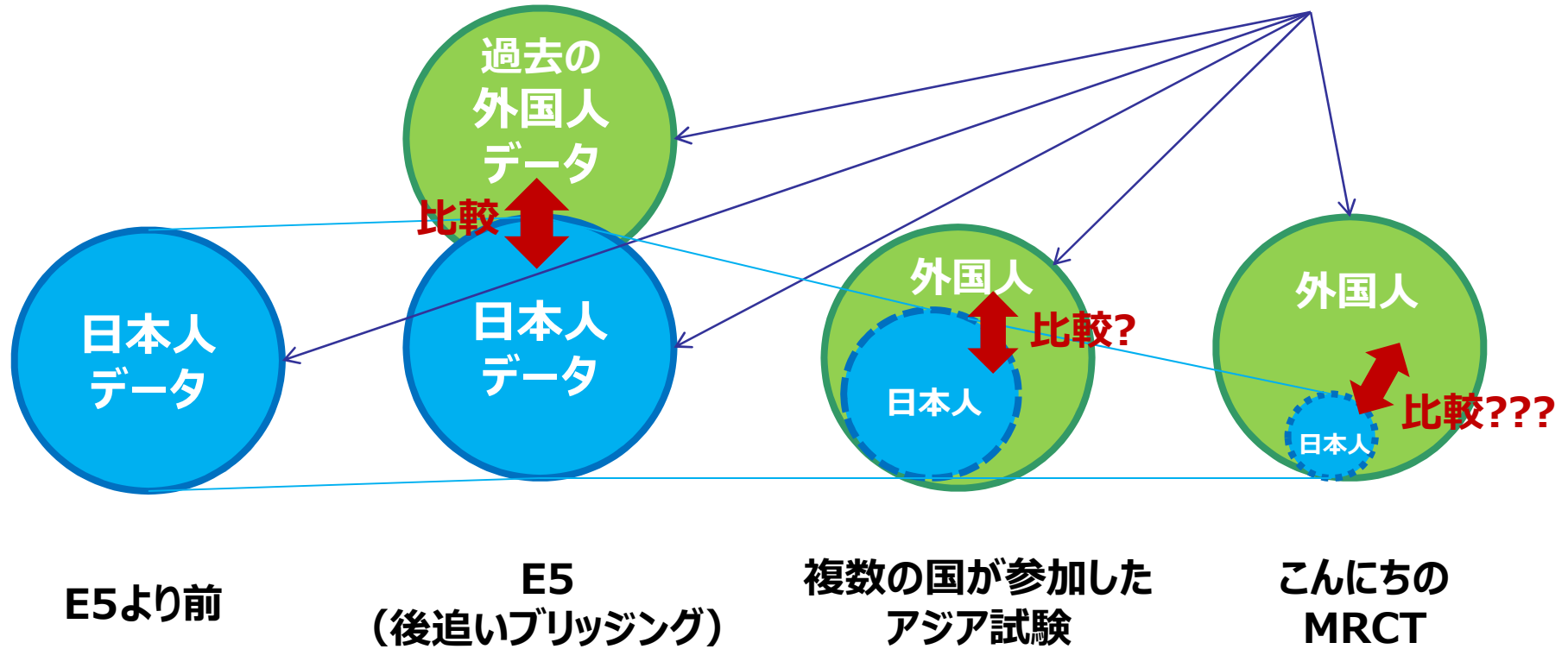


結果に影響を及ぼす要因のモデル化と  
そのモデルによる（地域レベル、国レベル、個人レベル）の推定が目標になる

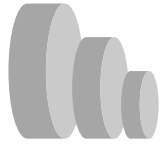


# Local Firstの限界

「検証」可能な  
試験規模



Local の“実”データに頼った解釈は、かなり怪しくなっているのに  
思考パターンは、鎖国状態だったE5以前のまま。



## 小標本の問題点



こんにちはの  
MRCT

ローカルの症例数が少なければ少ないほど…

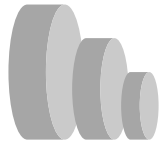
- ① その平均的な値は偶然のいたずらによってローカルの真の値から乖離する可能性が高まる
- ② 推定精度も低くなる
- ③ ローカルの患者集団を代表できているかも怪しくなる

このような状況で、わが国の“実”データを重要視するとはどういうことか？

「偶然のいたずらだろうが、代表性が怪しかろうが、推定精度が低かろうがそんなことはお構いなし！得られたデータは事実の反映である！」???

それは科学でしょうか？

Global Firstは、Local dataの上のような問題点から目を背けないということでもある



## Global Firstの視点

MRCT全体の結果

- ✓ MRCT全体からドリルダウンしていく
- ✓ どのような要因によって結果の不均衡が生じるかをMRCT全体のデータを用いて見ていく（この中に地域間の比較も含まれる）

各地域の結果

- ✓ **結果に影響を与える要因が特定され、各国の患者集団（標本ではなく母集団）をそれらの要因で特徴づけることができるならば、各国の結果を推定することも許容する**

各国の結果

- ✓ 統計的に言えば、結果に影響を与える要因のモデル化、そのモデルを用いた結果の予測ということになる

個々の患者の予測

- ✓ 有用なモデルができれば、それは個々の患者の治療効果の予測にも役立つ



## 安全性評価こそGlobal Firstがフィットする

---

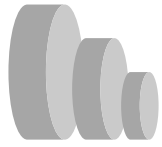
- E17は、検証的なMRCTの有効性の主要評価項目に焦点が当たっているが…

- **安全性評価こそGlobal Firstの考え方がフィットする**

- 重要なAE（SAE）が、たとえ日本人で最初の1例目が発現したとしても、その原因が特定され（因果関係が見極められ）、その原因が日本人に特有な原因であることが確かめられるまで日本人特有のリスクにはならない。**人類で共有すべきリスク**であるはず。
- 一方、他の地域で発現した重要なAE（SAE）が、日本人で発現していなくても、**かなりの情報が蓄積されない限り「日本人は安全だ」という事にはならない。**
- **まずは国境を取り払って地球儀を俯瞰する視点で見えていき、特定の地域で高リスクであることがわかったときに初めて、Local matterになるのではないか？**

**E17の健全な運用を阻害しかねないのが安全性評価を根拠としたLocal First発想**

---



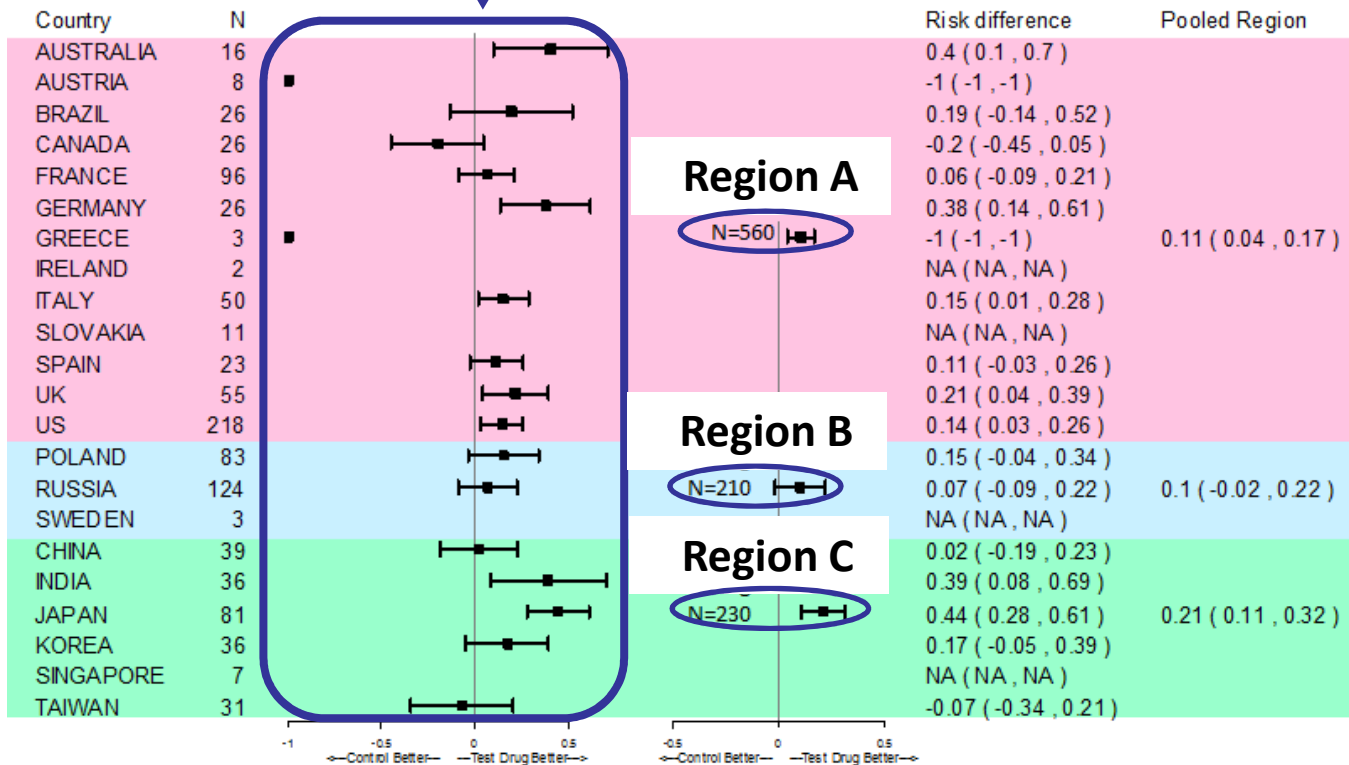
# 地域で見ていったほうが、はるかに見通しが良くなる

## 国ごとの結果

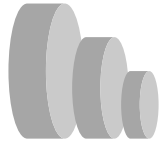
ローカルの症例数が少なければ少ないほど…

- ① その平均的な値は偶然のいたずらによってローカルの真の値から乖離する可能性が高まる
- ② 推定精度も低くなる
- ③ ローカルの患者集団を代表できているかも怪しくなる

+ ✓ 症例数の多い国が全体の結果を左右する



地域の数をあまり多くしてしまうと、折角の地域の良さが薄れていく…



## 地域ってなんだ … E17では特別な意味を持つ

### Regulatory Region (規制地域)

承認の際に適用される共通の規制要件を有する

#### Geographical Region (地理的地域)

“ご近所さん”

(いくつかの民族的要因が共通)

#### Pooled Region

(併合された地域)

グルーピングに科学的な理由がある  
(結果に影響を及ぼす民族的要因や  
それらの分布が共通)

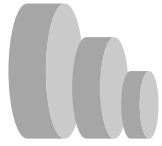


E17で言う地域は、「何らかの共通性を持つ国の集合」と考えると分かりやすい

- ✓ 規制要件が共通 → Regulatory Region
- ✓ 場所が共通 (近い) → Geographical Region
- ✓ 結果に影響を及ぼす民族的要因が共通 → Pooled Region

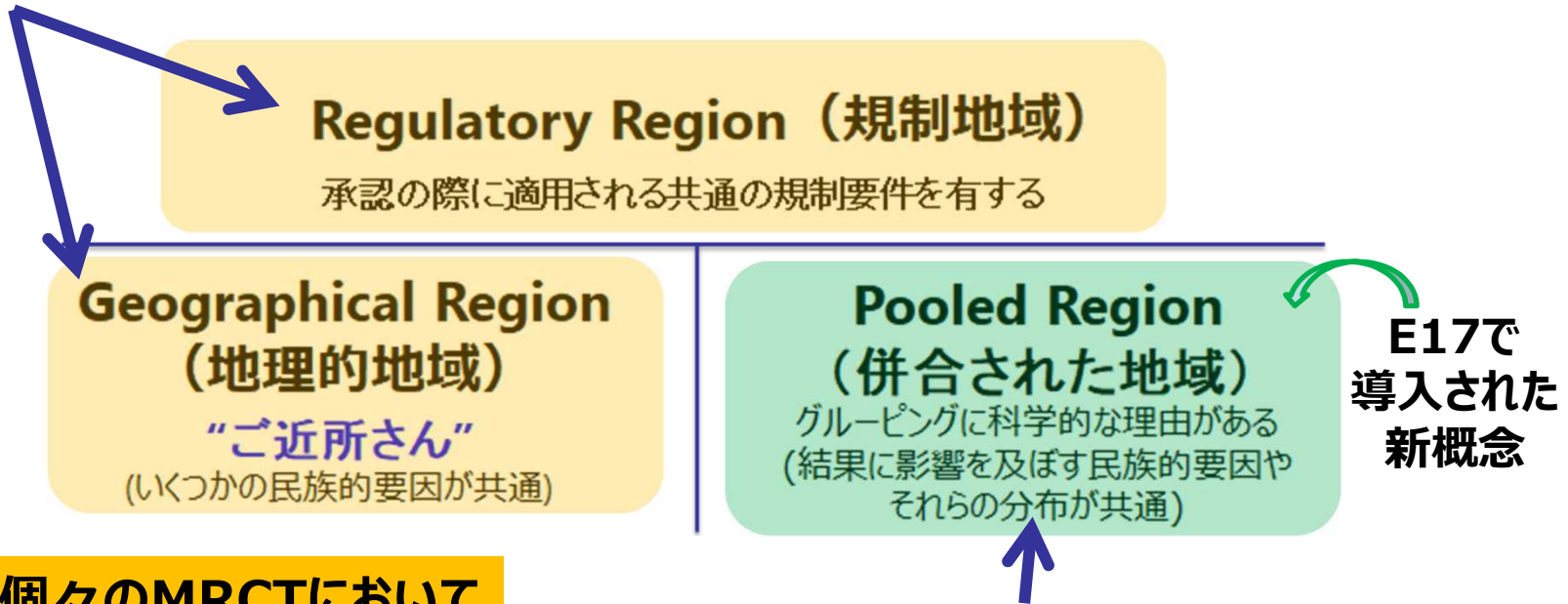
どの地域 (Region) も最小構成単位は「国」





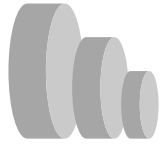
## 3タイプの地域

- ✓ 治療・疾患の領域とも、Endpointとも関係なく、いつでも同様に定義されるかもしれない



個々のMRCTにおいてどのタイプの地域を使うかについては、決まったルールがあるわけではない！

- ✓ **Endpointに依存する**
- ✓ どの要因を影響の大きな要因とみなすかによって複数のグルーピングのパターンがありうる



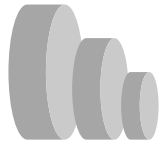
## Pooled Region（併合された地域）とは



- **結果に影響を与える要因、あるいはそれら要因の分布の共通性**によって国をグルーピングするもので、E17で導入された概念
- **地理的な近さは考慮されない**ので、着目する要因によっては、遠く離れた国が併合されることもあるし、地理的な地域（例；東アジア）の国々が分断されることもある
- Pooled Regionの定義は、有効性と安全性で異なることがある

### 注意

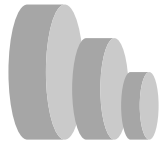
Pooled Regionは、各国の患者集団の共通性（Homogeneity）によって、国をグルーピングしようとしている。  
結果の類似性（consistency）を考慮してのグルーピングではないことに注意。



## 結果に影響を与える（民族的）要因の候補

	説明
<b>予後因子</b> Prognostic factor	<p>A clinical or biologic characteristic that is objectively measurable and that provides information on the likely outcome of the disease in an untreated individual.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <b>治療とは関係がなく</b>、疾患の進行に影響を与える要因</li><li>✓ 疾患領域ごとに知られている/確立されている要因がある？</li><li>✓ <b>治療とは関係なく見極められるものだが、予測因子となる場合も多く、E17でも候補の筆頭にあげられている</b></li></ul>
<b>予測因子</b> Predictive factor	<p>A clinical or biologic characteristic that provides information on the likely benefit from treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <b>特定の治療効果の</b>予測に役立つ要因</li><li>✓ 特定のProductの開発プログラムあるいは同様な作用機序を持つ類薬の情報から得られる</li></ul>

BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource も参照  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/>



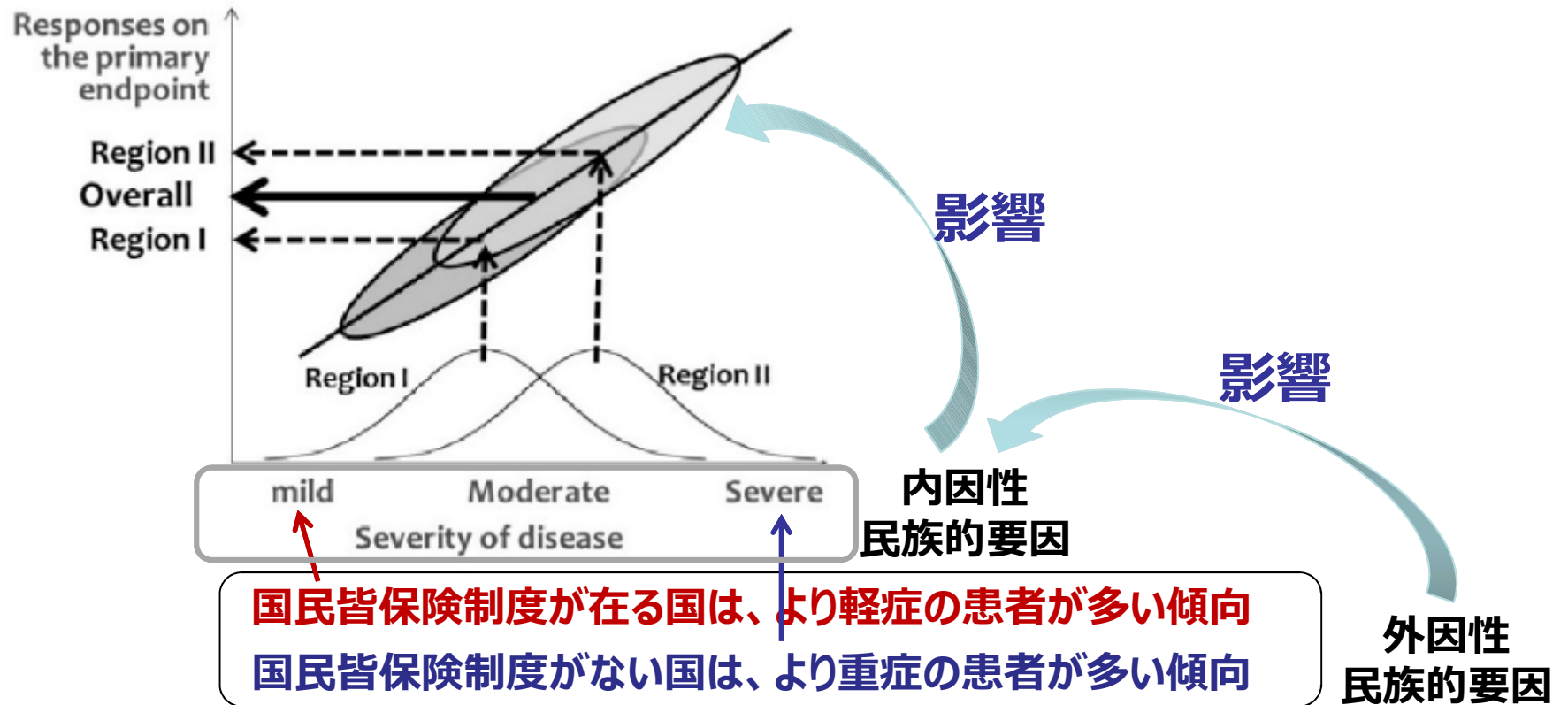
# Pooled Regionでの地域間差

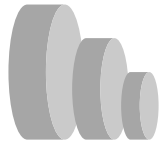
## E17 Figure 2a



MRCT全体の結果はみんなのもの。  
しかし、各地域における意味は異なる  
場合がある

a)





# Pooled Regionで見るということ

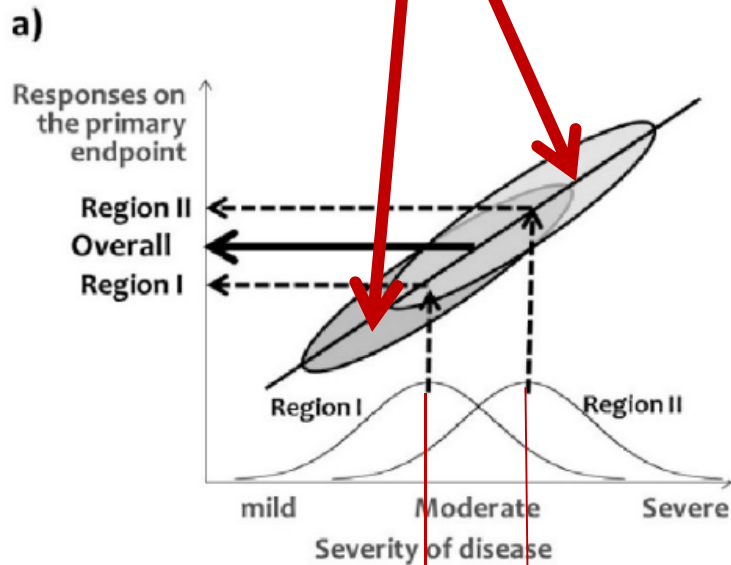
MRCTのすべての参加国

Pooled Regionは、結果に影響を与える要因のみに着目して、グループ分けして行っていました。

pooled regions

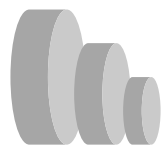


Pooled Regionを用いた解析は“起こるべくして起きた差異”を浮かび上がらせるようなアプローチ



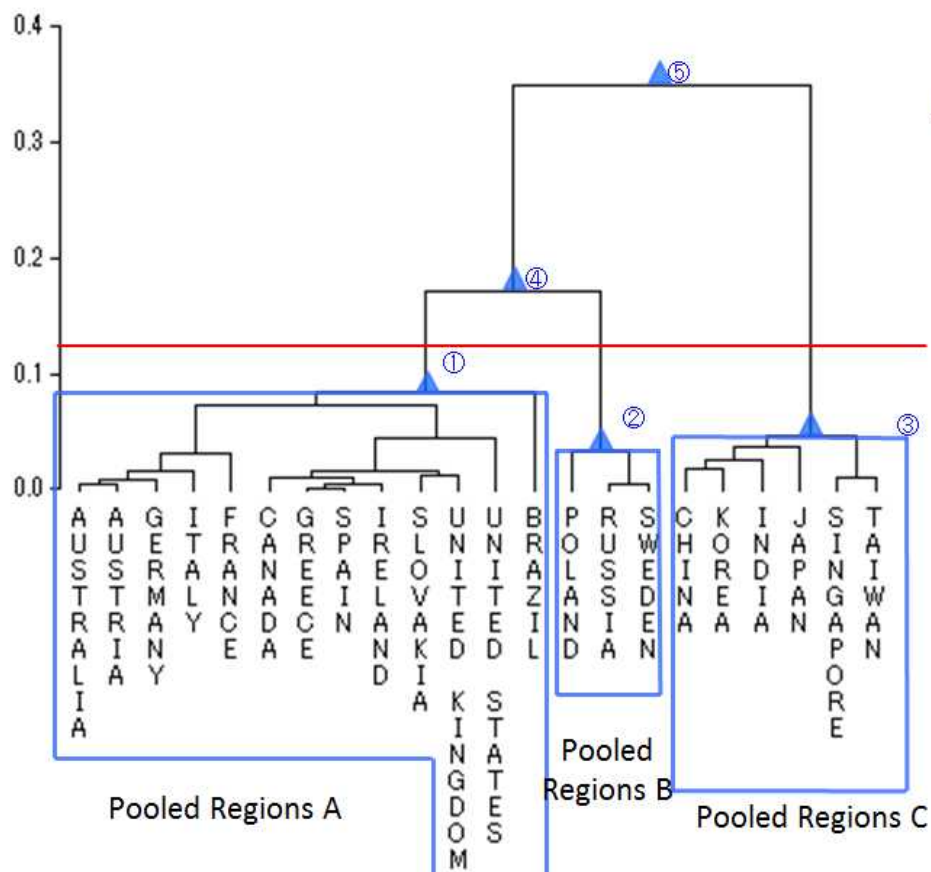
If NO,  
地域間の一貫性を支持する結果になる  
If YES,  
各地域における解釈には、それぞれ  
注意が必要

**重要なQ** 臨床的に重要な差異か？（薬の使い方が変わるほどの差異か？）



# 2つ以上の影響を与える要因で Pooled Regionを作るには？

## クラスタリング(Clustering)



### Interpretation of each cluster

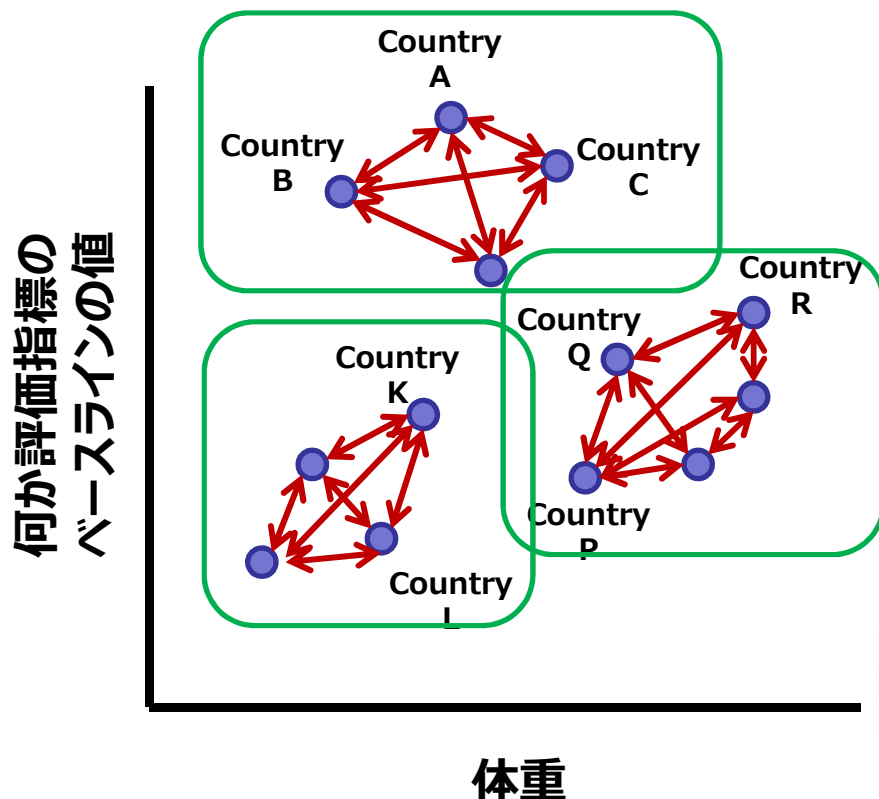
- Body Weight
  - Pooled Region A/B > Pooled Region C
- Race
  - Pooled Regions A: White, Black and the other
  - Pooled Regions B: White
  - Pooled Regions B: Asian
- Prior medical treatment

この例では  
3つの要因の  
“近さ”を  
考慮している

	Drug 1	Drug 2	Drug 3	Drug 4
Pooled A	70.9%	6.8%	5.0%	17.3%
Pooled B	10.5%	11.9%	0.5%	77.1%
Pooled C	35.2%	4.3%	0.4%	60.0%

# Clusteringというのは何をやっているか？

- = 各国の平均値



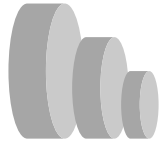
1. 結果に影響を与える要因が  
✓ 体重  
✓ ベースライン値  
だったとして、国ごとにこれらの  
平均値を算出しプロット

2. この平面上で、2国間のあらゆる  
組み合わせの“距離”を計算

3. “距離”が近い国でクラスター  
(グループ) を作る



- ✓ MRCT計画段階で作れる場合もある
- ✓ MRCTで収集されたデータに基づいて計算することもできる（少数例の国の代表性の問題は残る）



## Pooled Regionの使い道（1）

✓ 結果に影響を与える要因が既知であって、  
それらの説明力も高い場合

MRCT

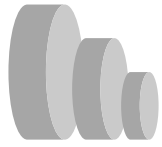
Pooled  
region A

Pooled  
region B

Pooled  
region C

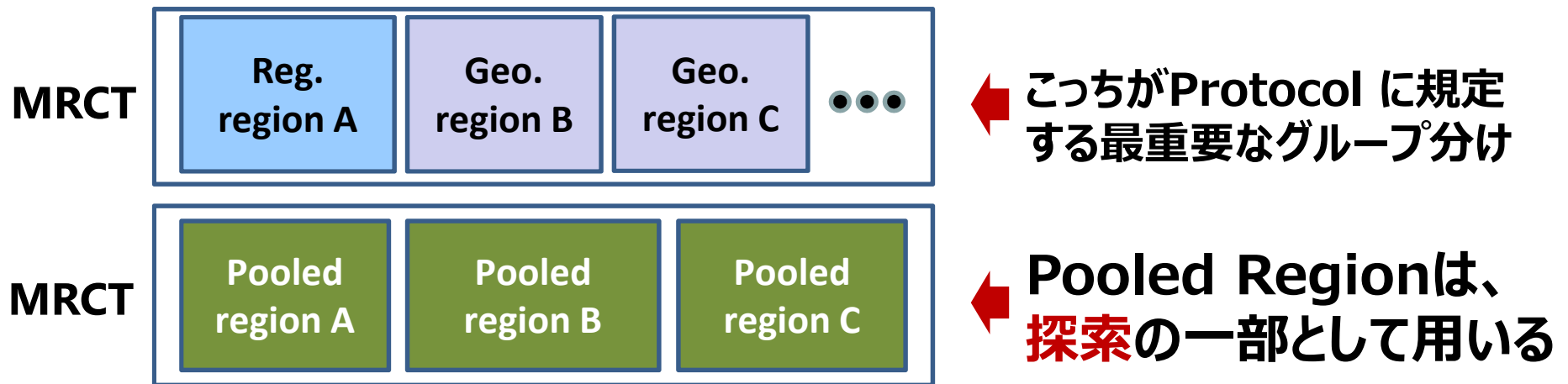
- 結果に影響を与える要因に着目して、全てのMRCT参加国を Pooled Region(s)にグループ分けする。
- 地域間の結果の一貫性を評価する際の、最も重要なグループ分けとしてProtocolにも規定するし、ランダム化の層別因子になることもある

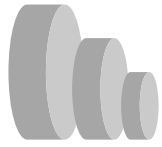




## Pooled Regionの使い道（2）

- ✓ 結果に影響を与える要因の候補はあげられるが、確立されているとまではいかない場合、
- ✓ 結果に影響を与える要因はよくわかっていてもそれらの説明力が低い場合、
- ✓ MRCTの計画段階では、全ての参加国からそれら要因の情報が得られず、グループ分けが行えない場合





# どのタイプの地域(Region)を使うか

現在、多くの場合  
こっちが現実的か？

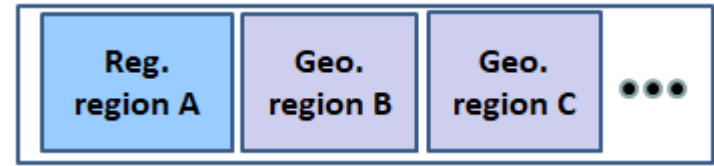
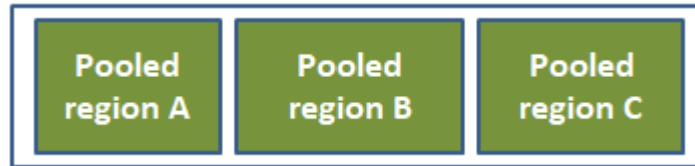
結果に影響を与える要因が...



既知 & 説明力高い

未知 OR 説明力高くない

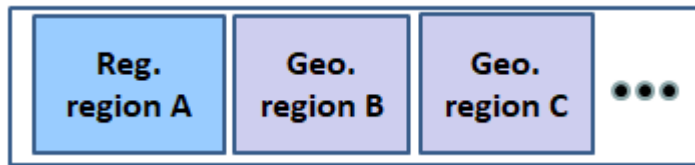
最重要の  
グループ分け



Pooled Region

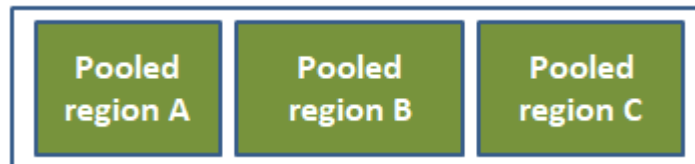
Reg./Geo. Region 中心

探索の  
ための  
グループ分け

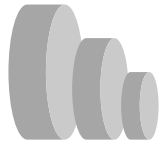


Reg./Geo. Region 中心

Pooled Region



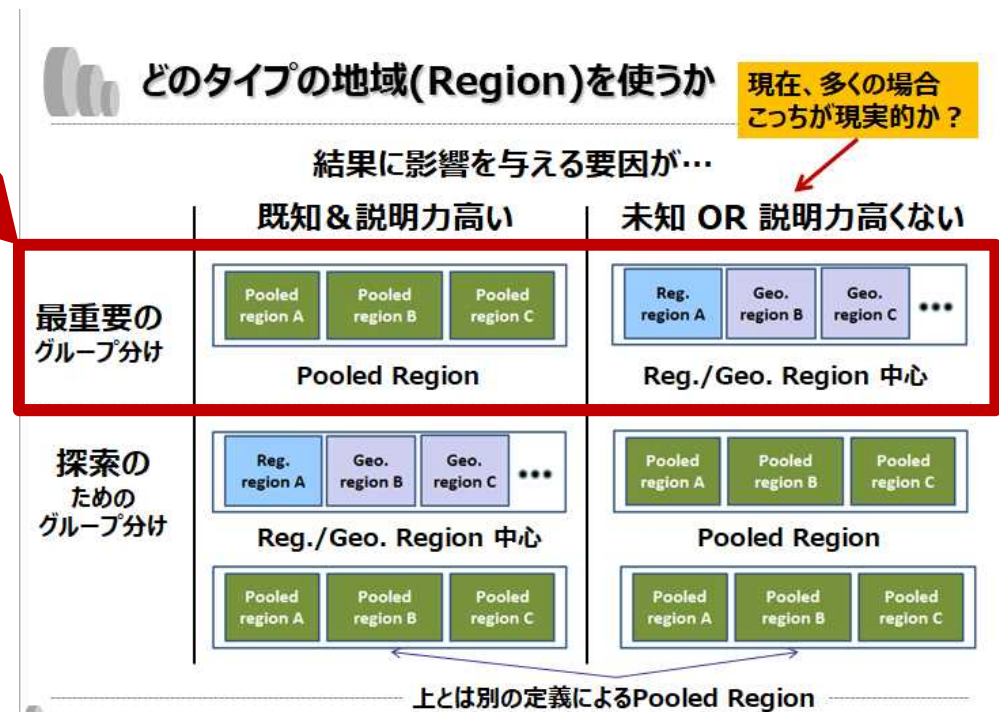
上とは別の定義によるPooled Region



## 地域の事前規定

E17では、地域の定義を事前規定するよう求めている。  
 また、事前規定した地域の定義を変更することがダメだとは言っていないが、変更する場合には慎重さが求められている。  
 (なんだか窮屈な雰囲気書きぶり…)

でもそれは、地域間の  
 一貫性の評価において  
 最重要のグループ分け  
 (地域)に関するもの。



## もう一つのPooling Strategy : Pooled Subpopulation

- ランダム化の層別因子、主要な解析における層別因子になるような、結果に影響を与える可能性が高い（あるいは既知の）民族的要因がある場合に、Pooled Subpopulationを定義することができる。
- 通常の層別解析の層と何ら変わらない。MRCTの計画者に主な影響を与える要因に注意を向けさせることが意図されて、この言葉が使われた。たとえば、重症度の影響評価をきっちり行うためには、軽度、中等度、重度がある程度均等になっていることが理想で、そのような配慮をするのであれば、症例数の地域配分の際に追加で考慮することになる。

特定の因子による層

	層①	層②	層③	total
Region A				
Region B				
Region C				
Region D				
<b>total</b>	<b>Pooled Subpopulation</b>			<b>①</b>



**Pooled Subpopulation**  
の最小構成単位は  
被験者

# 地理的地域、規制地域の視点と、影響要因の視点

縦方向の説明力が強ければ強いほど横方向の視点の重要性は弱まっていく...

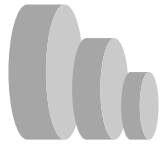
E17は、薬効に影響を与える要因の見極めやそれらの説明力の強さに関するさまざまな状況を包含できる基本ルールを与えている。この矢印は、長期的な視点で見たときの、医薬品評価の方向性とも考えることができる。(その意味で、標的物[分子]への特異性が高い候補品の開発は“先行している”とも言える)

Pooled Regionは、こんな角度の視点

説明力が強い影響要因の視点

地理的な地域、規制地域の視点

	特定の因子による層			total
	層①	層②	層③	
Region A				
Region B				
Region C				
Region D				
<b>total</b>	<b>Pooled Subpopulation</b>			<b>①</b>



# Pooling Strategyの説明力

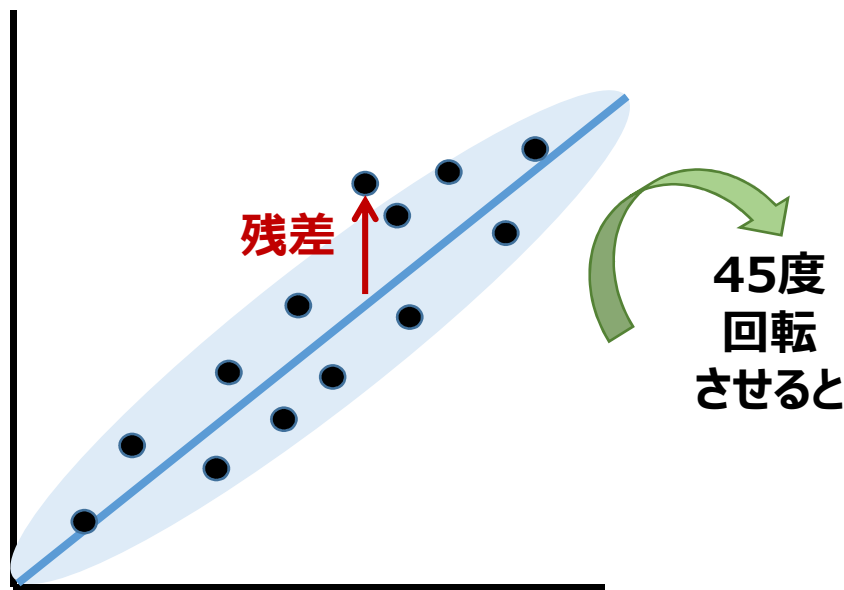


Pooling strategyで用いた結果に影響を与える要因が、どのくらい確かなものでどのくらい地域間差を説明する力があるかを見せること

e.g., [各症例の予測値] = [治療] + [重症度] + [体重] + [性別]

各症例が  
持っている情報

各症例の実データ



統計モデルに基づく  
各症例の予測値

残差

“残差プロット”

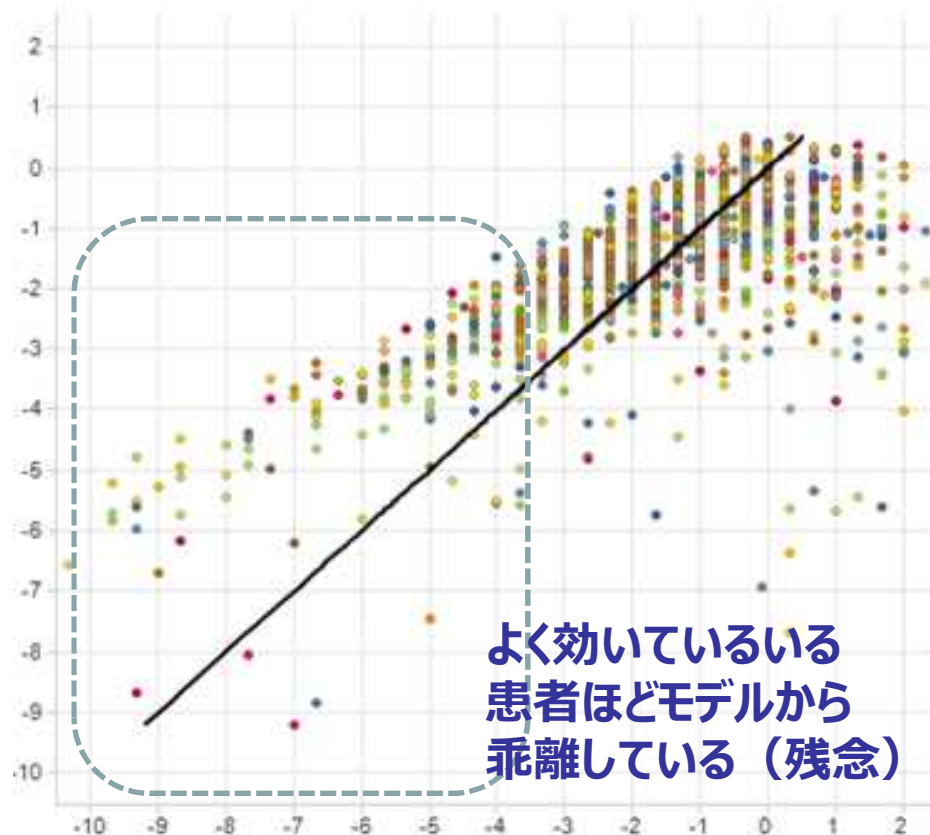
- ✓ ヘンな傾向(系統的な乖離)はないか?
- ✓ バラツキは大きすぎないか?

0

統計モデルに基づく  
各症例の予測値

## 影響を与える要因の説明力がイマイチな例

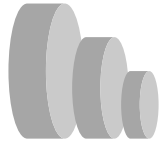
承認済みのある薬の実例：  
いくつかの要因が、主要評価項目の  
主要な解析における統計モデルに  
盛り込まれていた



プロットが45度線のまわりに散らばっている  
感じではなく、統計モデルが説明しきれない  
系統的なズレが残っている。

こういう場合は、考慮している  
影響を与える要因の説明力がイマイチで  
Pooling strategy による説明は  
説得力が強い。

地理的な地域、規制地域など  
ざっくりした視点での評価も重要



## 症例数の“地域”への配分

---

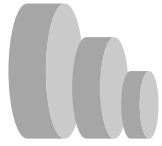
E17では、“現在用いられている方法”として  
5つのアプローチが紹介されている

1. 患者数に比例した配分：地域の患者数や罹患率に比例するように配分
2. 均等な配分：各地域への症例数の均等な配分
3. 効果の確保：日本の方法1的な発想
4. 地域における統計的有意：ある地域で統計的に有意
5. 既定の最低症例数：「最低〇〇例入れてください」



E17では#3,#4,#5については難点しか述べていない。  
EWGの議論では、#3,#4,#5には、否定的だった。



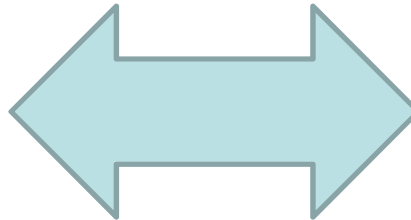
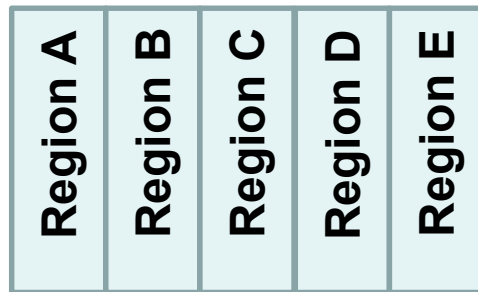


# E17が推奨するのは “Balanced” approach

## 統計的な思考

地域間差を検出する力は、  
均等な例数の時、最大となる

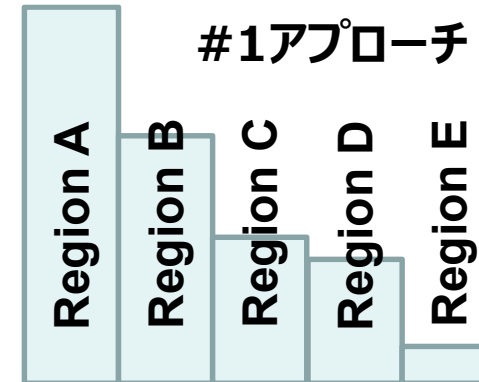
### #2アプローチ



## 現実

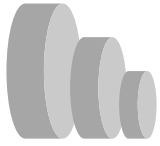
症例数（罹患率）は  
地域間で異なる

### #1アプローチ



**最も重要な留意点は；**  
**各地域の症例数に大きな不均衡を生じさせないこと**

- ✓ 極端に少ない地域を作らないこと
- ✓ 極端に多い地域を作らないこと



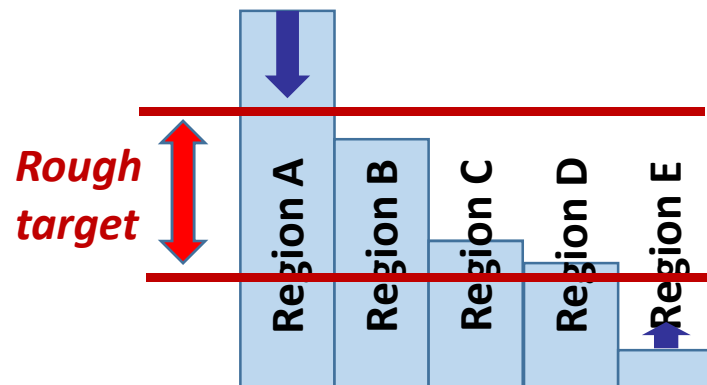
## 被験者組み入れは変わる？

“Balanced”アプローチを実現させようとするなら、Subject Enrollmentの計画や実施のしかたが変わる

MRCT

**Competitive**

従来は「早いもん勝ち」



地域の症例数の大きなimbalanceを避けるために  
例えば、

- ✓ “Rough” targetを定める
- ✓ 地域ごとの最多症例数を定める
- ✓ 地域ごとの最少症例数を定める
- ✓ 小さい地域は最初から併合しておく

MRCT

Region 1

Region 2

Region 3

**Competitive**

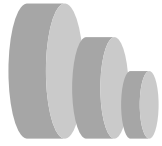
**Competitive**

**Competitive**

各地域の中で競争



これはIndustry全体のChallenge。緻密な計画とその実行が大事になる。



## さいごに

---

- E17は、検証的なMRCTの計画、デザインにとどまらず、開発早期、承認後の育薬に質する研究の在り方を問うものでもある
- E17は、一つの理想的なMRCTの在り方を与えるものではなく、さまざまな状況（結果に影響を与える要因の説明力の多様性）をカバーできる基本的な原則、Drug profileを描くストーリーを構築するためのパーツを提供している
  - それらをどのように組み合わせ使っていかは私たちの腕の見せ所
- E17は、各規制当局の評価(審査)の目線を合わせるという役割を担うのかもしれない
- 「ローカルで実際に収集されたデータに依存しない」という考え方が、どれだけ波及効果を生むか考えてみよ

**E17は、国際共同開発～市販後の育薬までを根本的に変える力を持っている**

---

