

シンポジウム2 ● データマネジメント「臨床試験と最近の話題」

臨床試験と ICH ガイドライン——E3 を中心に

田辺三菱製薬株式会社 データサイエンスセンター

酒井 弘 憲

旭化成ファーマ株式会社 臨床開発センター

佐々木秀雄

1 なぜ今さら、ICH ガイドラインなのか？

筆者らは 2008 年から毎春、九州大学において「データマネジメント研究会」を開催し、九州大学病院および近隣の医療機関の方々や学生、医療関係企業の方々を対象に最新情報の紹介や話題提供を行ってきた。そこでの質問や、いくつかの大学などにおける講義でのアンケートの結果、ICH ガイドラインを読んでいる人があまりにも多いことに改めて驚いた。

多くの ICH ガイドラインが施行され、改訂もされないまま 10 年以上経ってしまったものも少なくないのが現状である。臨床試験に大きなインパクトを与えるガイドラインはすでに出尽くした感さえある。1990 年代後半から 2000 年代前半にかけて多くのガイドラインが発効し、医療関係者の多くは、ICH の動きにシンクロナイズして次々に発効するガイドラインをフォローアップしていく必要があった。しかし、今や、それらのガイドラインももはや在って当たり前の存在となってしまった。製薬企業においても、ガイドラインそのものに目を通さなくても、その精神やコアとなる部分はもれなく SOP (standard operating procedure: 標準作業手順書) に盛り込まれ、SOP を順守して仕事をしている限り、ガイドラインを順守したと同義となっている。しかし、作成当時のガイドライン作成者たちの思いは受

け継がれているのだろうか。筆者らが作成にかかわった ICH-E3 ガイドラインを中心に、若干の提言をさせていただきたい。

現在、ICH ガイドラインとして、19 の有効性 (E シリーズ) ガイドライン、14 の安全性 (S シリーズ) ガイドライン、21 の品質 (Q シリーズ) ガイドライン (プラス 10 annex) と 5 つの複合領域 (M シリーズ) ガイドラインが発効している。

2 ICH-E シリーズガイドライン

有効性ガイドラインのなかでも、E2 シリーズ [E2A, E2B (R2), E2C (R2), E2D, E2E, E2F] は安全性データの取り扱いという性格上、比較的タイムリーに改訂や新規ガイドラインの追加が行われている。一方で、この数年内で改訂や Q & A が追加されたガイドラインは、E5, E6 などわずかしかない。その他の有効性ガイドラインは目立った改訂もないまま、長いものでは 10 数年にわたって発効当時のままの姿である。

有効性ガイドラインのなかでもインパクトの大きなガイドラインに 2012 年、ようやく、ひとつの動きがあった。E3 ガイドライン Q & A の合意である。

3 ICH-E3 ガイドライン

「ICH-E3 治験の総括報告書の構成と内容」(E3

ガイドライン) は、1996 年 3 月に薬審第 335 号として発効した。1991 年の ICH-1 において「申請書類のハーモナイゼーション」の必要性が議論され、1992 年 8 月に E3 がトピックに採択され、1989 年に発効した FDA の「臨床及び統計の部の書式と内容に関するガイドライン」をベースに E3 ガイドラインが検討されることになった。(本 FDA ガイドラインは E9 ガイドラインの母体でもある。)

1995 年 11 月に 3 極間で Step 4 の合意がなされ、国内では 1996 年 11 月に国内ガイドラインとして発効した。

E3 ガイドラインの目的は、ICH 各国で受け入れ可能な各臨床試験の報告書を作成するためにその構成と内容をハーモナイズするというものである。治験の計画、実施、解析結果および各患者の個別データを網羅した統合された報告書を作成しようという目論見があり、疾患や臨床試験の相にかかわらず、すべての臨床試験に共通なガイドラインである。承認審査に必要な資料を提示すること、承認申請後のデータの説明や追加資料の提出を軽減することも意図されている。

治験の背景、計画、実施、計画の変更、解析、評価、個々の患者のデータリストなど膨大な資料をまとめなければならず、しかもそれらのデータについては品質保証する必要がある、申請者には大きな負担となったことは事実である。一方、E3 ガイドラインは「報告書」のガイドラインであるが、報告書をまとめる段階になって、改めてガイドラインの求める記載項目に過不足が生じることに気がつくことになり、計画立案時に「報告書」を意識した十分な検討が必要であることが認識されるようになった。つまり、治験実施計画書(プロトコル)に、なぜそのような計画にしたのか、計画の妥当性についての検討など事前の十分な考察、検討なしには報告書が書けないのである。そのため、1996 年年末を境に、国内の臨床試験におけるプロトコルが劇的に変化した。それまで多くの臨床試験で 10 数ページ程度であったプロトコルが数 10 ページ、あるいは 100 ページを超えるような詳細なものが作成されるようになり、臨床試験の精度が飛躍的に改善した。これが、臨床開発に与えた E3 ガイドラインの最大のインパクトである。つまり、E3 ガイドラインは「報

告書」のガイドラインであるというだけではなく、「計画書」のガイドラインであると位置づけなくてはならないのである。

さらに 2000 年 4 月から、総括報告書が正式に申請資料として位置づけられた。従来の「社内資料」から「審査資料の根幹」となったわけである。膨大な内容を網羅する総括報告書作成のため、ガイドライン発効当時は、開発進捗の律速となっていたことは否めない。少しでも進捗を図るため、①効率の良い作成、②申請を考慮した充足した作成、③必要に応じた改訂、追補が必要になる。

しかし、ガイドラインの適用については、いくつか配慮すべき点がある。つまり、①総括報告書の構成に沿った記載といっても、必要に応じて章の順序や構成については組み替えてもよい、②付録の各資料は、E3 ガイドラインに例示されているものをすべて提出するのではなく、各国審査当局が必要とするものを提出するということであり、ガイドラインではあっても、決して「Template」や「Cook Book」ではないことに留意しなければならない。これらについては、ガイドライン発効時に合意されていたことであるが、必ずしも十分に意図が浸透していなかったようで、発効から 16 年経過した 2012 年 6 月に Q & A が step 4 として合意され、改めて、公示された。今回の Q & A では、上記 2 点に加え、用語の整合性が取り上げられている。すなわち、E3 ガイドライン発効後に作成された ICH ガイドラインとの間で用語の不整合がみられることへの指摘である。上記①に対しては 2 つ、②に対してはひとつ、3 つ目の用語に関しては 3 つの Q & A が示され、さらに CTD 申請の際の問題点として M4 ガイドラインとの絡みでひとつの Q & A が示された。総括報告書は、治験の最も詳細な公的記録文書であり、求められる報告書とは、①治験の目的、②計画と変更、③実施とデータの品質、④解析、評価、⑤十分な個々の患者データが過不足なく網羅され、明示されているべきものである。

4 E3 ガイドラインの要求と実際

総括報告書には、手順としての計画自体以外にも、計画に関する多くの説明、考察の記載が求められている。E3 ガイドラインが計画のガイドラインでもあ

るといえる 9 章「治験の計画」には計画書作成時における留意点が満載である。

1) 全般的デザイン及び計画

他の治験と類似した治験実施計画書であった場合、その旨を記載すること、重要な相違点を全て記述すること、とあるが、現在、多くの試験計画の概要は web で公開されており、「選択・除外基準」、「投与・評価期間」、「主要評価項目」等は、引用できる状況にもかかわらず、十分な記載がされているとは思われない。また、治験実施計画書に十分に記載されていないこと〔たとえば試験の特徴（デザインなど）〕について内容と情報源を明確にすることとされているが、序文等で対応しているとは言い難い。いずれにしても、実際に総括報告書レベルで議論されているか否かは別として、プロトコルや CTD (common technical document) では、意識せざるをえないのが現状である。

2) デザインについての考察

考察を必要とする重要なデザイン上の特徴として、対照群の選択、特殊な既往を有する患者の選択、ウォッシュアウト期間・治療期間、用量および投与間隔の選択などがあげられているが、用量設定については適切な記述がなされていることが多いが、用法についてはその根拠についての記載が意外に貧弱であることが多い。また、同等性（非劣性）試験については、有効な治療を無効な治療と区別できうるとみなす根拠、実薬対照がプラセボより優れている裏付け、同等とみなせる治療効果の差の適切性を示すように求められており、いずれも controversial な問題である。

3) 治験対象母集団の選択

組み入れ基準では、治験の目的に照らして母集団が適切であることの考察、除外基準では、除外基準の根拠、試験結果を一般化する際の除外の影響についての考察をするように求められている。組み入れ基準は十分に対応されていると思われるが、登録時の被験者の状態や測定値に基準を設定することで、結果的に、試験開始後の計測値の推移に「平均への回帰」が生じてしまうことがありうる。試験結果の解釈においては、このような点も重要な場合がある。除外基準については、ガイドラインの要求が理解されておらず、試験結果の一般化における除外の影響

が十分に考察されていない。

4) 盲検化

盲検化が不必要であると考えられる場合には、その理由を、実行不可能であった場合には、その理由および意味合いの考察をするように求めており、これらはおおむね、守られているようである。さらに盲検性に関する問題点として、問題の大きさの評価、その対策があげられているが、こちらについては十分な対応がなされているとは言い難い。

5) 前治療及び併用療法

併用療法の相互作用又は直接作用、エンドポイントへの影響についての考察をせよと記載されているが、これらも対応が不十分な箇所であろう。

6) 有効性、安全性の評価項目

有効性または安全性の評価項目についての説明として、多施設共同治験での評価方法の標準化方法、信頼性、正確性、適切性、検討したが使用しなかった評価尺度の記述、代替エンドポイントの正当性の説明、複数の項目・繰り返し測定の場合、主要な項目の明示、選択された理由を述べることになっている。しかし、「検討したが使用しなかった評価尺度の記述」など筆者の管見の範囲では見たことがない。

7) 統計及び解析計画

計画された解析方法、全ての変更についての記載、また、利用できるデータのある患者の解析除外理由も求められている。

8) 症例数の設定

計画された症例数の設定根拠の記述（統計的な考察、実施上の制約）、用いられた推定値の根拠、非劣性試験の場合、許容できないと考えられる治療間の差の説明などが求められている。

上記 7)、8) に関しては、E9 統計ガイドラインもあることから事前宣言主義が徹底されており、他の項目に比べても遵守率が高いと思われる。

9) 治験実施計画書の変更

変更に必要な説明として、変更時期と理由、変更を決定するために用いた手順、変更責任者、変更時に利用可能であったデータの種類と内容、さらに試験結果の解釈に対する変更の意味の考察が求められている。前者は比較的遵守されているであろうが、後者についてはそこまで書き込まれた総括報告書があるのか疑問である。

ま と め

以上, 9 章に関する内容をかいつまんで列挙しただけでも今なお, プロトコル上で検討すべき点が多いと思われる。しかも, それらは, 試験の質を向上させるための重要なヒントにもなっている。

Q & A が合意されたこの機会に再度, E3 ガイドラインに目を通し, プロトコルの内容を見直すことをお勧めしたい。

【追記】

当日の発表では, 本内容に絡めて, 平均への回帰など臨床試験におけるいくつかのピットフォールについてもふれたが, 本稿では誌面の都合で割愛させていただいた。

参考文献

- 1) http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf, Structure and Content of Clinical Study Reports, 1996
- 2) http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_QAs_R1_Step4.pdf, Questions and Answers : Structure and Content of Clinical Study Reports, 2012
- 3) 薬審第 335 号, 治験の総括報告書の構成と内容, 1996
- 4) 日本製薬工業協会, 治験総括報告書のあり方, サイエンス・ティスト社; 1997.
- 5) 大橋靖雄, 荒川義弘, 臨床試験の進め方, 南江堂; 2006. p.27-33.