

WORKSHOP

**ICH E8(R1) 「臨床試験の一般指針」
改訂の概要**

2019.7.25

医薬品医療機器総合機構

安藤 友紀

ガイドラインの目次（抄）

1 本指針の目的

2 一般的原則

- 2.1 被験者の保護
- 2.2 科学的アプローチ
- 2.3 患者情報のデザインへの反映

3 臨床試験における質の設計

- 3.1 クオリティ・バイ・デザイン
- 3.2 質に関する重要な要因
- 3.3 要因を特定するアプローチ

4 医薬品開発計画

- 4.1 非臨床試験
- 4.2 治験薬の品質と製剤
- 4.3 臨床試験
- 4.4 実施可能性

5 臨床試験デザインの構成

- 5.1 試験デザイン
- 5.2 試験データ

6 実施と報告

- 6.1 試験の実施
- 6.2 被験者の安全性
- 6.3 試験の報告

7 留意事項：質に関する要因

補遺1: 試験の種類

補遺2: ICH有効性ガイドライン群

補遺3: 質に関する重要な要因の代表的な例

5 臨床試験デザインの構成要素

試験の目的



試験デザイン

データソース



規制上の意思決定や
実際の診療を支援する
試験の強さ

本項では臨床試験のデザインを定義する重要な要素を紹介

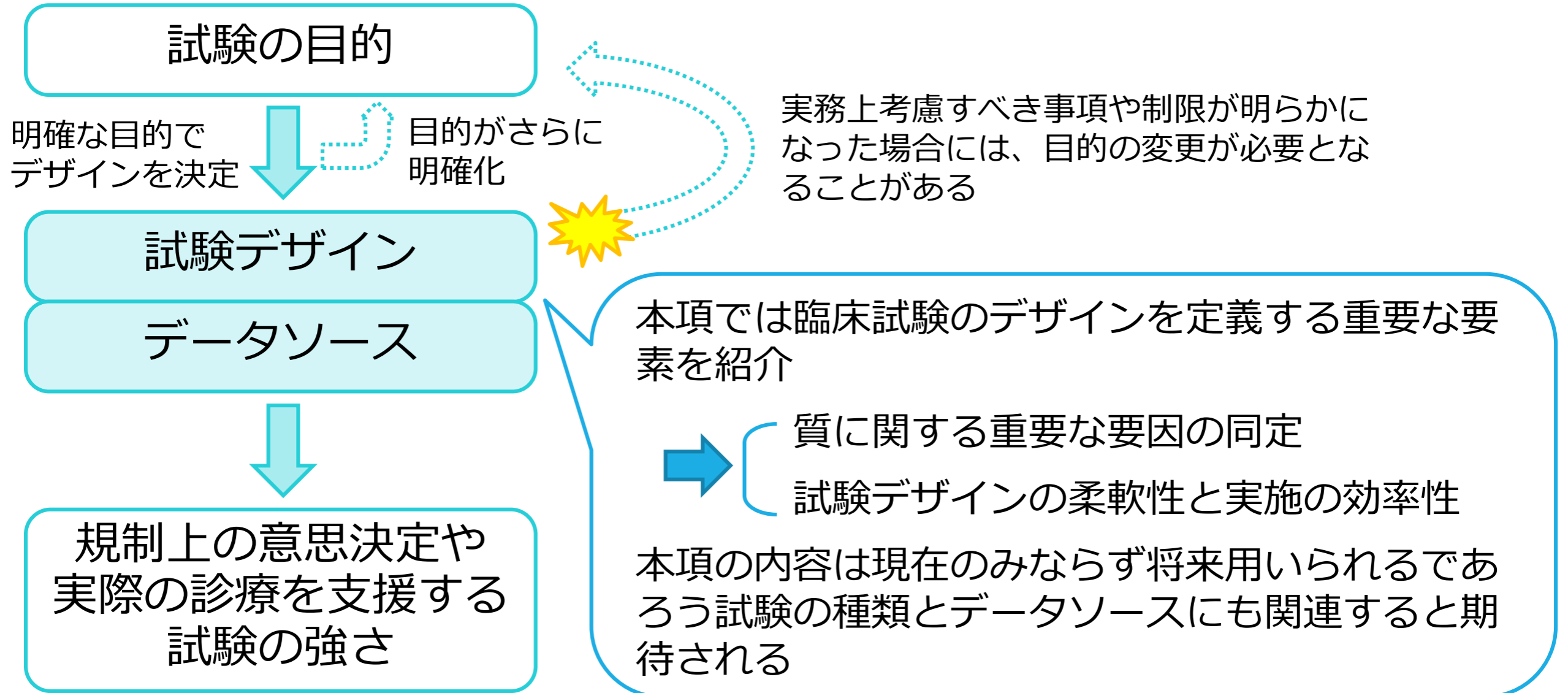


質に関する重要な要因の同定

試験デザインの柔軟性と実施の効率性

本項の内容は現在のみならず将来用いられるであろう試験の種類とデータソースにも関連すると期待される

5 臨床試験デザインの構成要素



5.1 試験デザイン

試験実施計画書

※試験開始前に確定（ICH E6参照）

臨床試験の目的

試験の種類

臨床試験の基本的なデザイン要素

- 対象集団
- 介入
- 対照群
- 反応変数
- 偏りを低減する又は評価する方法
- 統計的方法

本項の
説明対象

データソース（5.2項）

5.1.1 対象集団

試験の対象集団

- 試験目的に対応するように選択される
- 試験の選択／除外基準として定義される
- 実際には、参加可能な対象及び同意が得られる対象に限定される（ICH E6参照）

試験の被験者集団が、計画された対象集団を反映するものとなるように、募集の努力を行うべき

目的に特定の部分集団に関する情報を入手することが含まれるならば、それらの部分集団を適切に代表させるように努力するべき

5.1.1 対象集団

対象集団の選択

対象集団の定義

- 狭く定義：特定の効果を検出するための試験の感度を最大にする
 - 開発の初期段階では対象集団の定義がより均質である傾向
- 広く定義：医薬品が使用される集団により近いものとする
 - 開発の後期又は承認後はより不均一となる傾向

個別化医療の試験における被験者募集

- 排他的な選択又はエンリッチメント試験デザインを通して、特定の表現型又は遺伝子型を有する罹患患者の部分集団を標的とし得る

試験対象集団の選択は試験目的に依存し、試験が期待する集団の募集、登録に成功する程度は、試験の目的達成の可否を左右する

5.1.1 対象集団

対象集団の選択

例) 実臨床を代表する対象集団

- 既存のヘルスケアシステム内で実施される実践的試験（pragmatic trials）で対象とされることがある
- 被験者募集手順は他の種類の試験とは異なり、選択／除外基準は既存の診療録に基づいて評価されるだろう

5.1.1 対象集団

対象集団の単位

試験の目的のため又は実施可能性もしくはは効率のために、対象集団の単位が個人ではなく被験者の集団（クラスターとして知られる）である状況があり得る

例) ワクチン試験では地域における予防効果を測定するためにクラスターランダム化を利用することがある

クラスターユニットの使用は、複数のデザイン要素及び質に関する要因（例：介入、解析、同意取得）に影響を与える

5.1.1 対象集団

対象集団の大きさ（被験者数）

試験は、

- 一定の精度を保つ
- 誤った結論を下す確率を制御する

ことにより、得られた知見に基づいて統計学的結論を下すのに十分な数の被験者を含むように計画すべきである（ICH E9「臨床試験のための統計的原則」参照）

医薬品の安全性を確認するには、より大きなデータベースが必要になることがある（ICH E1参照）

5.1.2 介入

介入試験

- 治験薬の選択と被験者の医学的管理が（ヒト／被験者の保護と規制要件を適切に考慮して）規定された試験
- 観察研究よりも偏りを制御できる可能性がある（5.1.5項参照）



選択にあたり重要な要因：試験の目的、実施可能性、データソース、予想される偏り、不確実性等

観察研究

- 治験薬の選択と被験者の医学的管理の観察のみが行われる試験
- 通常、承認後に行われる

介入試験と観察研究の間の連続性

例) 実践的試験は
2つのタイプの混合

介入が試験によって制御される
医学的管理の制御の程度が比較的低い

5.1.3 対照群

検討すべき医薬品の効果

- 医薬品が投与されていないこと
 - 他の治療を受けていること
- …のいずれかと比較した効果

例) プラセボ、無治療、実薬対照又は探索中の医薬品の異なる用量と比較して効果を示すことができる

対照群 (ICH E10参照)

上の比較を行うために、医薬品が投与されていない又は他の治療を受けている群の被験者に関する情報を得るために構成される

対照群の選択は試験目的、倫理的配慮及び試験の実施可能性の影響を受ける

5.1.3 対照群

対照群のデータソース

内部 対照群

- （対照群を含む）試験における全ての被験者は同じプロセスによって選択される
 - 試験データは同時に同じ手順によって取得される
- ⇒ 被験者間で観察し得る唯一の違いが受ける治療によるものとする

外部 対照群

- 被験者は外部ソースから選択される
 - 被験者はより早い時期（ヒストリカル対照群）又は同時並行ではあるが実施中の試験の被験者とは異なる設定で治療され得る
 - 外部対照被験者は、追跡調査、試験のアウトカムの測定及び他のデータ要素に関して、試験に参加している被験者とは異なるだろう
 - 外部対照被験者は、何らかの人口統計学的及び患者背景の特性に関して試験内の被験者と異なり、異なる患者集団を代表する可能性がある
- ⇒ 試験のデザインと解析において考慮されるべき

5.1.3 対照群

対照群のデータソース

単一の臨床試験で、内部対照被験者と外部対照被験者の両方を使用することが可能かもしれない

例) 内部対照群に外部対照群に関する追加のデータを補完することによって試験の実施が促進されることがあり得る

別の群の対照被験者を使用するのではなく、被験者が異なる時点で被験薬及び対照薬の両方を投与されることで自身の対照として機能する場合もある

- 介入試験の例：クロスオーバーデザイン
- 非介入試験の例：ケースクロスオーバーデザイン

5.1.3 対照群

質に関する重要な要因

対照群の選択及び使用に関連した質に関する重要な要因は以下を含む

- 試験の目的
- 対照のデータの入手可能性とその質
- 試験の実施可能性
- 倫理的考察
- 治療群と対照群の比較可能性
- 結果の比較可能性

5.1.3 対照群

質に関する重要な要因

外部対照群で被験者レベルのデータが利用できない場合

- 要約指標が入手可能であれば、治療効果の推定及び仮説の検定を行うため、治療を受けた被験者との比較の基礎を構成することは可能
- ただし、治療群間の比較可能性に関する質に関する重要な要因に、被験者レベルの共変量の調整で対処することは不可能

比較の実施に十分な対照データが入手できない場合

- 試験で観察された治療に対する反応は、関連する正当化された対照となる反応率の値と比較することが可能（例：腫瘍領域における腫瘍縮小率；抗感染薬の治癒率）
- 比較可能な対照データが利用可能である場合でも、外部の目標値は試験で観察された反応率を評価するのに有用である可能性がある

5.1.4 反応変数

反応変数

- 反応変数は、医薬品によって影響を受けるであろう被験者レベルの関心の対象の属性
- 薬物動態学、薬力学、有効性、安全性又はリスク最小化策の遵守を含む医薬品の承認後の使用に関連し得る
- 試験のエンドポイント = 医薬品の効果を評価するために選択される反応変数

5.1.4 反応変数

主要評価項目／エンドポイントの選択

- 主要評価項目／エンドポイントの選択は、試験の質にとって重要
- 主要評価項目は、実施可能性も考慮して、臨床的に最も関連性があり説得力のある、試験の主要目的に直接関連するエビデンスをもたらす変数とすべきである（ICH E9参照）
- 副次変数は、主要な目的に関連する補助的な指標、又は副次的な目的に関連する効果の指標のいずれか
- エンドポイントの選択は、企図する集団にとって意義があり、そして患者の視点も考慮して決められるべき

5.1.4 反応変数

エンドポイントの定義

- エンドポイントの定義は具体的であるべきである
- エンドポイントの特定には以下を含める必要がある
 - どのように確認されるか
 - 治療コース及び追跡期間のどの時点で確認されるか
- エンドポイントの確認に使用される方法は、十分な正確性、精度、応答性（変化に対する感度）、再現性、信頼性及び妥当性があるべき

例) 実臨床を踏まえた反応変数

実践的試験では、ヘルスケアデータを使用して試験対象集団を選択する方法（5.1.1項）と同様に、試験ごとのデータ収集ではなく、ヘルスケアシステムからの既存のデータを使用して反応変数を取得できるかもしれない

5.1.4 反応変数

様々な状況での反応変数の収集

医薬品に関する知見、臨床的背景及び特定の試験の目的が、どのような反応変数を収集するべきかに影響する

例)

Proof-of-concept試験

客観的な臨床転帰ではなく短期間で評価可能な代替エンドポイントを採用することがある

大規模な検証的試験

臨床的に意義のある効果を確認するために、エンドポイントとして臨床転帰を用いることがある

承認後の試験

医薬品の安全性プロファイルが十分に特徴付けられている場合には、安全性データ収集の範囲は試験の目的に合わせて調整されるだろう

5.1.5 偏りを低減又は評価する手法

- 試験デザインは、結果の信頼性を損なう可能性がある偏りの原因に対処する必要がある
- この項ではより一般的な原因について説明
- ICH E9では、主に介入試験の文脈で、偏りを管理及び低減するための原則について議論している

5.1.5 偏りを低減又は評価する手法

ランダム化

- 比較試験では、群間の比較可能性を担保し、治療の割付における偏りの可能性を最小限に抑えるためのランダム割付が好ましい手段
- ただし、ランダム化時点での群間の違いには対処できるが、ランダム化後に生じる違いを防ぐことはできない
 - ランダム化後の事象（中間事象）も群間の比較可能性に影響を与える可能性がある（例：ある群の被験者が有効性や安全性の理由で試験から除外される等、群間で違いが生じ得る）
 - 中間事象の潜在的な影響を慎重に検討することは、脱落例の防止、脱落例に関するデータ収集、脱落がある場合の治療効果の定義といった質に関する重要な要因の特定に役立つ

5.1.5 偏りを低減又は評価する手法

盲検化／マスク化

- 治療の割付を知られないようにすること（盲検化又はマスク化）は、治療の過程、モニタリング、エンドポイントの確認及び被験者の反応に影響を及ぼす可能性がある臨床試験の実施及び解釈における意識的又は無意識的な偏りの発生を抑える
 - 単盲検試験：治療の割付が被験者に知られていない試験
 - 二重盲検試験：被験者の治療又は臨床評価に関与している試験担当医師及び試験依頼者側のスタッフも治療の割付を知らない試験
- 中間試験結果の機密性の維持も偏りを減らすのに役立ち得る
- オープンラベル試験（単群又は非盲検比較）でも、治療の割付、被験者の管理、安全性報告及び反応変数の確認等の試験実施の側面において、事前に定めた意思決定ルールを用いることで、盲検化の欠如により生じる影響を減らすことができる

5.1.5 偏りを低減又は評価する手法

観察研究での課題

- 観察研究は偏りの制御に特有の課題を持つ
- 課題に取り組むために、以下に関連する偏りに対処する方法を含む複数のデザイン要素がしばしば必要となる
 - ① 対象の選択
 - ② 治療の選択に関連した予後因子の違い（交絡）
 - ③ 反応変数及び他の重要な試験の変数の確認

5.1.6 統計解析

試験の統計解析は、試験目的を達成するために必要で重要な要素を網羅する

解析計画の事前規定の重要性

試験実施計画書

- 目的と試験デザインに適した統計的方法の項を含めるべき (ICH E6、E9参照)
- 試験実施前に確定する

統計解析計画書

- 実施に必要な詳細を示す
- 試験データの盲検化を解除する前又は非盲検試験の場合には試験実施前に確定する必要がある

事前の確定が、解析計画の重要な側面がデータの蓄積や外部データの不適切な使用に基づいていないという信頼性を高める

悪影響のある例) ランダム化臨床試験の非盲検結果検討後の解析方法の変更
外部対照被験者の結果に基づく選択

5.1.6 統計解析

解析計画の内容

以下を記述するべき（ICH E9参照）

- 有効性及び安全性に関する研究の目的を達成するための主要及び副次評価項目の統計解析
- 全ての中間解析及び／又は計画されたデザインの改訂

解析計画の内容

- 医薬品の効果に関する推定と仮説検定のための解析方法
- 治療の割付への対処
- 反応変数の測定方法
- 解析対象集団
- その他、解析戦略に関連する質に関する重要な要因

5.1.6 統計解析

解析計画の内容

解析計画では、

- 治療の中止
- 救済治療の使用
- 未受診
- その他の試験実施計画書からの逸脱

等の、**中間事象の取扱いに対応**する必要がある

詳細は今後、E9(R1)で説明される予定

統計解析計画書は、個々の試験デザイン及びデータソース（5.1.5項参照）との関連で、偏りの原因にどのように対処するかを記述するべき

5.1.6 統計解析

既存データ利用時の事前規定の重要性

事前規定は、一次データ収集（5.2項参照）をせずに既存のデータソースを利用する試験にとって重要

試験の統計解析計画のみならず既存のデータの適用可能性を評価するための実施可能性分析にも重要

例) 外部対照を用いた単群の介入試験では、試験の介入的な面の実施の前に外部対照の詳細を規定すべきであり、試験の計画前のデータのあらゆる検討が試験の完全性を脅かすことのないよう、保証と手順を整備する必要がある

5.1.6 統計解析

感度分析

主要解析の仮定の試験結果への影響を確認するために感度分析を計画する

- 例)
- ・ 主要解析がデータの欠測理由に関する仮定に依存している場合の仮定の影響の評価
 - ・ 観察研究における追加の交絡因子の検討

詳細は今後、E9(R1)で説明される予定

5.2 試験データ

- 試験データには、試験の実施、モニタリング、解析に必要な情報が確実に含まれている必要がある
- 試験データは、紙ベース、電子的収集を含む様々な方法によって取得可能
- デジタルヘルスツール等の技術、電子的な診療録データベース、患者レジストリを用いたデータは、新たな治験薬の開発又は承認された薬の更なる評価のために貢献し得る

5.2 試験データ

試験データのタイプ

- (1) 本試験のために特別に生成されたデータ
- (2) 本試験の外部の情報源から得られたデータ

臨床試験データが、既存の診療録から得られた情報も含めてデータベース化されるなど、2つのタイプの違いは必ずしも明確ではない

一次データ 収集

- 十分なレベルの質を保証するプロセスを用いて試験目的のためにデータを収集

二次データ 使用

- 他の目的のために収集され、その試験のためだけに集められたものではないデータの使用
- 取得時に慎重な質管理プロセスが実施されている可能性があるが、そのプロセスは本試験の目的を念頭に置いたものではない
- 例) 全国死亡データベース、疾病や薬剤のレジストリ、診療報酬データ、日常診療からの診療録、行政記録等

5.2 試験データ

二次データ使用の留意点

- 利用可能なデータの適切性を考慮する必要がある
 - 例) 既存の電子診療データを使用して試験のエンドポイントを確認する場合、結果を得るための診療録の情報は、試験のエンドポイントに変換する必要がある
 - ⇒ 記録内の結果の感度、特異性及びタイミングを考慮する必要がある
場合によっては一次データで補足する必要があるかもしれない
- データの測定及び記録において医薬品名を隠すことができない
- ある状態又はイベントが存在するという情報がないことは、そうした状態が存在しないことを意味するとは限らない
 - 例) 診療録に喫煙状態の情報がない≠患者は喫煙者ではない
- イベント発現からデータソースでの出現までに遅延が生じる可能性がある

5.2 試験データ

データ標準の利用

- 試験データの用語、保存、交換及びアクセスにデータ標準を用いることは、データの信頼性と適切な解釈を促進する
- データ標準はデータ解析の容易さと正確さを促進する
- 試験データの多くのソースについて、国際的なデータ標準が存在する
- 試験データの新たなソースのためにもデータ標準が開発されるべき

個人データの保護

- すべてのデータソースについて、個人データの機密性を確保するための手順を実施する必要がある
- 試験デザインは、個人データの保護に明確に取り組むべき
- 参加者のデータのプライバシーに関しては、地域の規制に従う必要がある

6 実施と報告

6.1 試験の実施

クオリティ・バイ・デザインを含め、本指針に記載されている原則とアプローチは、臨床試験の実施と報告及び質に関する重要な要因の完全性を確実にするために行う、管理のための対策の均整を取ることに適切な情報となるべき

試験の実施に際して従うべき指針

- 本指針に記載されている原則
- ICH E6や他の関連するICHガイドラインで概説されている関連要素

補遺2：ICH有効性ガイドライン群

補遺3：質に関する重要な要因の代表的な例 参照

6.1.1 試験実施計画書の遵守

- 試験において不可欠
- 関連する多くの側面が、試験の質に関する重要な要因の中で検討されなければならない
- 改訂が必要な際には、その根拠の明確な説明を試験実施計画書改訂で提供するべき（ICH E6参照）

6.1.2 トレーニング

実施時期と目的

- 最初の被験者の登録前に十分なトレーニングを受けるべき
- 試験実施中に更新されたトレーニングも実施されるべき
 - 試験手順の遵守の重要性の強化
 - 試験中に生じる質に関する重要な要因に関連する状況への適切な対応

トレーニングの対象

- 試験依頼者
- 試験担当医師
- コーディネーター
- その他の現場スタッフ
- サイトモニター
- 評価者 (adjudicators)
- データモニタリング委員会委員
- 試験に関わるその他の外部事業者 (例：中央検査、中央画像読影担当者) 等

6.1.3 データマネジメント

- 試験データの収集及び管理の方法、スケジュールは、全体的な試験の質を左右する重要な因子 (ICH E6)
- 試験実施上のチェックと統計的なサーベイランス (statistical surveillance) は、実施可能となった時点でデータの質に関する重要な課題を特定できる
- データマネジメントの手順は、使用されているデータソースの多様性を考慮に入れるべき

6.1.4 中間データへのアクセス

- 試験実施中のデータへの不適切なアクセスは、試験の完全性を損なう可能性がある。
- 計画された中間解析を用いた試験では、誰がデータと結果にアクセスできるかに特に注意を払うべきである。
- 計画された中間解析のない試験であっても、不適切なアクセスを避けるために、あらゆる継続的なデータのモニタリングに特別な注意を払うべきである。

6.2 被験者の安全性

本指針での被験者の安全性に関する記載

- 2.1項：臨床試験の倫理的な実施及び被験者の保護の重要な規範
- 本（6.2）項：試験実施中の安全性に関して考慮すべき点

6.2.1 安全性モニタリング

- 目的：試験の被験者を保護し、医薬品の安全性プロファイルを特徴付ける
- 試験中の報告のタイミングを含む、安全上の懸念の特定、監視、報告のための手順とシステムは明確に規定されるべき
- 試験の被験者へのリスク及び医薬品と試験の対象集団について既知の事項を反映すべき
- 適切な規制当局への安全性データの迅速な報告及び安全性報告の内容に関しては他のガイドラインを参照すること（ICH E2A、E2B、E2D及びICH E6参照）

6.2.2 中止基準

- 被験者保護を確実にするために、試験治療の中止については
 - 試験治療を中止するが試験には継続して参加するのか
 - 試験から脱落するのかに関して明確な基準が必要
- ただし、可能であれば重要なデータの減失を最小限に抑えながら被験者の安全性と権利を保護する方法について考慮する

重要なデータをできるだけ取得

6.2.3 データモニタリング委員会

- データモニタリング委員会（DMC）の設置は、多くの臨床試験において、安全性モニタリングの重要な要素
- DMCは、試験継続や計画の変更、あるいは試験終了の可否を判断する目的で、試験実施中に集積されたデータを監視する
- 開発プログラムを計画する際には、開発プログラムに含まれる複数の試験を通して安全性データを監視するための外部安全性モニタリング委員会の必要性も評価されることがある
- 個々の試験又は開発プログラム全体のいずれにDMCが必要な場合でも、その運営管理の手順、特に試験の完全性を保ちながら盲検化されていないデータを確認する手順（ICH E9参照）を確立しておく必要がある。

6.3 試験の報告

報告書の作成

- 臨床試験の総括報告書は、他のICHガイドラインに概説されている手順に従って適切に文書化されるべき

ICH E3「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」やその他のガイドライン

- ICH E3は、介入的な臨床試験の報告形式に特に焦点を当てている
 - ➡ 他の種類の試験（例：観察研究）では、試験の種類及び報告される情報に適した報告形式を使用すべき

6.3 試験の報告

臨床試験の透明性

- 医薬品開発における臨床試験の透明性には以下が含まれる
 - アクセス可能かつ認知されたデータベースへの臨床試験登録
 - 臨床試験結果の公開

観察研究にもこれらを適用することで透明性を促進できる

- 客観的で偏りのない情報を公に利用可能とすることへの期待
 - 臨床研究の役割を高める
 - 不必要な臨床試験を減らす
 - 実臨床の意思決定への情報提供

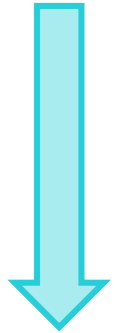


一般の公衆衛生だけでなく個々の患者集団にも役立つ

7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項

本指針での質に関する重要な要因の議論

3項：臨床試験における質の設計



質に関する重要な要因の同定が、試験の計画時点で、積極的に枠組みにとらわれない議論と意思決定により支援されるべきであることを示した

4項：医薬品開発計画

5項：臨床試験デザインの構成

6項：実施と報告

異なる種類の試験では様々な要因が重要であることを示した

本項（7項）では、試験のデザインに際して質に関する重要な要因の同定の支援をするため検討すべき視点を上げている

7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項

- 患者を含むすべての関連する利害関係者の関与は、試験の計画及びデザイン中に考慮される。
- 事前に実施すべき非臨床試験、該当する場合は臨床試験が完了し、計画中の試験の裏付けとして十分であること。
- 試験目的としては、医薬品に関してそれまでに蓄積された知見を考慮した上で、開発プログラムの中での当該試験の役割に適した科学的な疑問を設定すること。
- 臨床試験のデザインが、選択された内部又は外部対照群と比較したときの医薬品の効果に関する意義のある比較に役立つこと。
- 被験者の権利、安全性及び福祉を保護するために適切な対策を用いること（インフォームド・コンセントのプロセス、治験審査委員会／倫理委員会の審査、試験担当医師及び臨床試験施設の訓練、仮名化等）。
- 実施可能性の調査は、試験を運用する上で実施可能であることを確実にするために行われる。

7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項

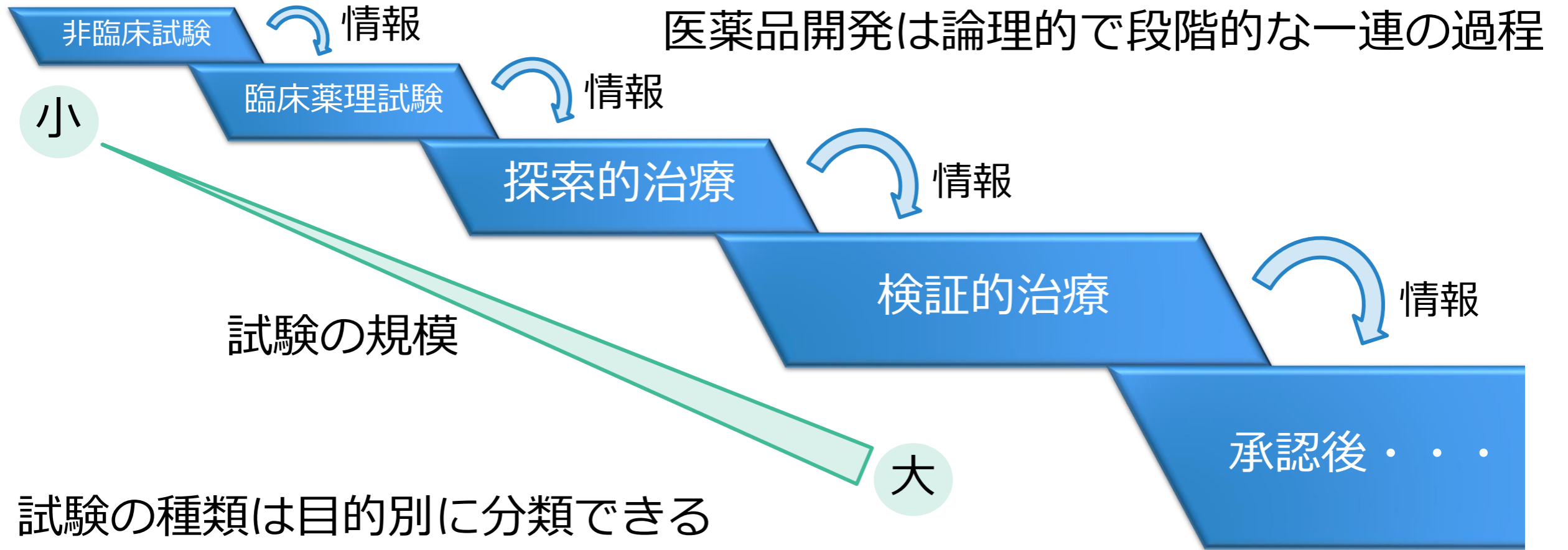
- 被験者数、試験期間や試験の来院頻度が、試験の目的を裏付けるのに十分であること。
- 適格基準は、試験目的を反映したものであるべきであり、試験実施計画書に十分に文書化されているべきである。
- 医薬品のベネフィット／リスクを理解するために重要となる可能性がある被験者に関する情報（例：年齢、体重、性別、併存疾患、併用療法）が、試験のデザイン、実施及び解析において、適切に、試験実施計画書に記載され、収集され、組み込まれていること。
- 反応変数の選択とそれらを評価する方法を明確に定義し、医薬品の効果の評価を助けること。
- 臨床試験の手順には、偏りを最小限に抑えるための適切な措置（例：ランダム化、盲検化）が含まれること。
- 統計解析計画を予め規定し、エンドポイント及び関心のある集団に適した解析方法を定義すること。

7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項

- 重要な試験データの完全性を確保するためのシステムとプロセスを整備すること。
- 試験のモニタリングの範囲と性質は、個別の試験デザインと目的及び被験者の安全性を保証する必要性に合わせて調整する。
- データモニタリング委員会の必要性を評価する。

これらの考察は網羅的なものではなく、全ての試験に当てはまるものではない。個々の試験ごとに質に関する重要な要因を特定するために、別の視点から考慮する必要があるかもしれない。

補遺1：試験の種類



補遺1は、オリジナルのE8に掲載されていた「表1. 目的による臨床試験の分類」をアップデートしたもの

補遺1：試験の種類

試験の種類	試験の目的	試験の例
臨床試験を支持し補うための非臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> 非臨床PK/PDの評価 毒性の評価 発生毒性の評価 変異原性、発がん性の評価 免疫原性と交差反応性の評価 目標と作用メカニズム（MOA）の理解 	<ul style="list-style-type: none"> AMESテスト ADME試験 動物の発がん性 動物疾患モデルにおけるMechanism of action 調査（作用機序検討） 動物毒性 動物PK/PD
臨床薬理	<ul style="list-style-type: none"> 忍容性と安全性の評価 臨床PK及びPDの定義/記述 薬物代謝と薬物相互作用の探索 （薬理）活性、免疫原性の推定 腎臓/肝臓における忍容性評価 心毒性の評価 	<ul style="list-style-type: none"> 絶食/摂餌条件下でのバイオアベイラビリティ/生物学的同等性の試験 用量忍容性試験 単回投与及び複数回投与のPK 及び/又はPD 試験 薬物間相互作用に関する試験 QT 延長試験
探索的治療	<ul style="list-style-type: none"> 標的となる適応での使用の探索 以降の試験のための用量/投与計画の推定 用量反応/曝露反応関係の探索 検証的試験のデザインの基礎の提供（例 臨床的エンドポイント、患者報告アウトカムの指標、効果の修飾因子、標的集団等） 	<ul style="list-style-type: none"> 代替又は薬理学的エンドポイント若しくは臨床的指標を用いて明確に定義された限られた患者集団で実施する比較的短期間のランダム化比較臨床試験 用量探索試験 バイオマーカー探索試験 患者報告アウトカムのバリデーション

補遺1：試験の種類

試験の種類	試験の目的	試験の例
検証的治療	<ul style="list-style-type: none">有効性の証明／検証大規模かつより代表的な患者集団における安全性プロファイルの確立薬事承認を支援するためのベネフィット／リスクの関係を評価するための適切な基盤を提供用量反応／曝露反応関係の確立特殊集団（例 小児、高齢者）における安全性プロファイルの確立と有効性の検証	<ul style="list-style-type: none">有効性の確立を目的とした大規模かつより代表的な患者集団におけるランダム化比較試験、一般的に臨床的エンドポイントを用いるが、代理エンドポイントまたは薬理学的エンドポイントを用いることもある用量設定試験臨床安全性試験死亡率／罹患率を指標とした試験特殊集団を対象とした試験
承認後	<ul style="list-style-type: none">一般的な集団や特殊集団におけるベネフィット／リスクの理解を深めること必ずしも一般的でない副作用の特定推奨用量の調整	<ul style="list-style-type: none">有効性比較試験長期フォローアップ試験付加的なエンドポイントの試験大規模でシンプルな試験医薬品の経済性評価実践的試験医療経済学的試験観察研究

補遺2： ICH 有効性ガイドライン群

臨床試験のデザイン、実施、解析及び報告を網羅

臨床開発臨床試験の質の設計及び試験の質に関する重要な因子に焦点を当てることへの全般的な指針

E8 臨床試験の一般指針

デザインと分析：

- E4 用量－反応関係の検討
- E9 臨床試験のための統計的原則
- E10 対照群の選択
- E17 国際共同治験

対象集団：

- E5 民族的要因
- E7 高齢者
- E11-E11A 小児集団
- E12 薬効群別の臨床評価

実施と報告：

- E3 総括報告書
- E6 医薬品の臨床試験の実施基準

遺伝子/ゲノム：

- E15 ゲノム薬理学用語集
- E16 ゲノムバイオマーカーの適格性確認
- E18 ゲノム試料収集

安全性報告：

- E1 長期投与医薬品の安全性評価
- E2A-E2F ファーマコビジランス/医薬品安全性監視
- E14 QT の臨床評価
- E19 安全性データ収集

これらICH有効性ガイドライン群は統合された総合的な方法で検討して使用する必要がある

補遺3：質に関する重要な要因の代表的な例

質に関する重要な要因	E1	E2A -E2F	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9
試験実施計画書のデザイン									
適格基準						✓	✓	✓	✓
ランダム化				✓		✓		✓	✓
盲検化／マスク化						✓		✓	✓
対照の種類	✓			✓				✓	
データの質	✓						✓	✓	✓
エンドポイント				✓	✓			✓	✓
試験登録									✓

質に関する重要な要因の代表的な例と、各ICH有効性ガイドラインの関係を示す

補遺3：質に関する重要な要因の代表的な例

質に関する重要な要因	E1	E2A -E2F	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E14	E15	E16	E17	E18	
試験実施計画書のデザイン																		
適格基準						✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓				✓	
ランダム化				✓		✓		✓	✓	✓		✓	✓				✓	
盲検化／マスク化						✓		✓	✓	✓								
対照の種類	✓			✓				✓		✓			✓				✓	
データの質	✓						✓	✓	✓									
エンドポイント				✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓					✓	
試験のエンドポイントとデータの完全性を支援する手段					✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓					✓	
治験薬管理手順						✓							✓					
実施可能性																		
試験及び実施施設の実施可能性																	✓	✓
試験登録									✓		✓		✓					

補遺3：質に関する重要な要因の代表的な例

質に関する重要な要因	E1	E2A -E2F	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E14	E15	E16	E17	E18
患者の安全性																	
インフォームドコンセント						✓					✓						✓
脱落基準と被験者の保持			✓			✓					✓		✓				
シグナル検出と安全性報告		✓ B	✓			✓						✓	✓				
データモニタリング委員会 (DMC) / 中止基準						✓			✓	✓			✓				
試験の実施																	
トレーニング						✓							✓			✓	✓
データの記録と報告		✓ B,C,F	✓	✓					✓		✓		✓		✓	✓	✓
データモニタリング及びデ ータマネジメント		✓ A,B,D	✓						✓						✓	✓	✓
統計解析			✓	✓	✓				✓				✓			✓	
試験の報告																	
試験成績の開示		✓ D,F															✓
第三者の関与																	
試験依頼者からの権限委託						✓											
コラボレーション						✓											

おわりに

- 改訂ガイドラインは、薬事規制やその他の健康政策における**意思決定の支援**となる臨床試験デザイン及びデータソースの**多様性を考慮**し、臨床試験における**質の設計**に焦点を当てる
- 本指針の原則とアプローチは、**クオリティ・バイ・デザイン**を含め、試験の実施と報告ならびに**質に関する重要な要因の管理**のために、均整の取れた対策への案内となる

本指針は広く臨床試験の実施に関わる皆様に
知っていただきたい指針です

今後の展望

E8(R1)はパブリックコメントを実施中

⇒2020年夏の最終化を予定

パブリックコメント

- ✓ 意見募集中案件
- 意見募集終了案件
- 結果公示案件
- 全ての案件

- ? [パブリックコメント\(制度\)について](#)
- ? [このページの見方について](#)

パブリックコメント:意見募集中案件詳細

厚生 / 薬事

「ICH E8(R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン(案)」に関する御意見の募集について

案件番号	495190053				
定めようとする命令等の題名	ICH E8(R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン(案)				
根拠法令項	-				
行政手続法に基づく手続であるか否か	任意の意見募集				
問合せ先 (所管府省・部局名等)	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 電話:03-5253-1111(内線 2745)				
案の公示日	2019年05月21日	意見・情報受付開始日	2019年05月21日	意見・情報受付締切日	2019年09月17日
意見提出が30日未満の場合その理由					

<https://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495190053&Mode=0>

締切りは2019年9月17日です！皆様の貴重なご意見をお寄せ下さい

今後の展望

E6(R3) : 今夏から始動予定

Reflection Paper: GCP Renovation より

Guideline effort 1: 本ガイダンスの改訂

Guideline effort 2: Develop new ICH E6 Overarching Principles. Appropriate subset of the elements for study quality and CTQ factors identified in the E8(R1) could be carried over and referenced.

Guideline effort 3: Develop E6 Annex 1 focused on traditional interventional trials of investigational unapproved/approved drugs in a controlled setting with prospective collection of trial data.

Guideline effort 4: Develop E6 Annex 2 focused on non-traditional interventional trials and/or data sources.

Guideline effort 5: Develop E6 Annex 3 focused on non-traditional trial designs.