

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

伊熊 睦博

E8 改訂経緯

1997 E6(医薬品の臨床試験の実施の基準/GCP) 施行.
E8(臨床試験の一般指針) 策定, 国内通知は 1998 発出.

2016.11 大阪会合 : '**GCP renovation**' (E8 の近代化 & E6 改修)

2017.11 ジュネーブ会合 : EWG始動

2018. 6 神戸会合

2018.11 シャーロット会合

2019. 5 E8(R1) Step 3 (改訂案公開/パブコメ開始)

2019. 6 アムステルダム会合 ('Step 2 presentation' 公開)

2020. 6 Step 4 到達目標

国内パブコメ (厚労省サイト)

5/21~9/17 実施中

ガイドライン改訂の背景

- 20年前に策定の現行 E8 は, 今日の医薬品開発で用いられる幅広い**研究デザイン**や**データソース**をカバーしていない.
- 試験の質を**最適化**することは, 臨床試験の信頼性, 効率性, ならびに**患者中心**に繋がり, これには以下のアプローチを含む:
 - 試験デザインの時点で, **質に関する重要な要因**を特定する.
 - これら要因に対するリスクと釣り合いの取れた試験実施を計画し, 被験者保護や試験結果の信頼性確保に繋げる.

ガイドライン案 (Step 2 文書) 概説

臨床試験の一般指針 E8(R1)

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

1 本指針の目的

- 臨床試験は、被験者を保護しながら、**患者に対して意味のある影響**を持つ安全かつ有効な医薬品へのアクセスを改善するための情報を提供。
- 本指針では、薬事規制やその他の健康政策における**意思決定を支援**するための**試験デザイン**及び**データソースの多様性**を考慮して、臨床試験における**質の設計**に焦点を置く。

被験者保護

臨床的意義

デザイン/データソースの多様性

質の設計

1 本指針の目的（続き）

1. 臨床試験のデザインと実施に関する国際的に受け入れられる原則と具体的なあり方を記述.
2. 試験の**計画段階での試験の質に関する重要な因子の同定**と、それら因子に対する**リスクの管理**を含む、試験のデザインと実施に関する質の検討に関する指針を提供.
3. 医薬品のライフサイクルを通して実施される臨床試験について、被験者の保護、データの完全性（integrity）、結果の信頼性及び試験の目的を達成するための**質に関する因子の決定**を支援.
4. 有効性に関する ICH ガイドラインへの**ガイド**を提供.

2 一般的原則

2.1 被験者の保護

- (被験者保護の) 原則はヘルシンキ宣言を起源とし, 全ての医薬品の臨床試験で遵守されなければならない。
- 試験担当医師と試験依頼者は, 被験者保護の責任を治験審査委員会 IRB/独立倫理委員会 IEC と共に負う。

**被験者保護
の責任を
明確に**

**被験者情報
の保護**

- 被験者特定が可能な情報の機密性は, 適用される規制及び法的要件に従って保護。

2.2 デザイン, 実施及び解析への科学的なアプローチ

- 臨床試験は, 目的達成のために, **科学的原則に従いデザインし, 実施, 解析**され, 試験結果は**適切に報告**されるべき.
- **重要な問いを提起し, 適切な試験により答えること**が臨床研究の本質である.
- 試験の**主要な目的は明確にし, 明記**されるべき.

Plan

Do

Analyse

Report

2.2 デザイン, 実施及び解析への科学的なアプローチ

- 臨床試験における質を, 本指針では目的への適合性と考える.

Quality = Fitness for purpose

- 臨床試験の目的は, 被験者を保護しながら, 重要な問いに答える信頼できる情報を生成し, 意思決定を支援すること.
- 生成される情報の質は良い意思決定を支援するのに十分なものであるべき.

**Reliable
information**

**Decision
making**

2.2 デザイン, 実施及び解析への科学的なアプローチ

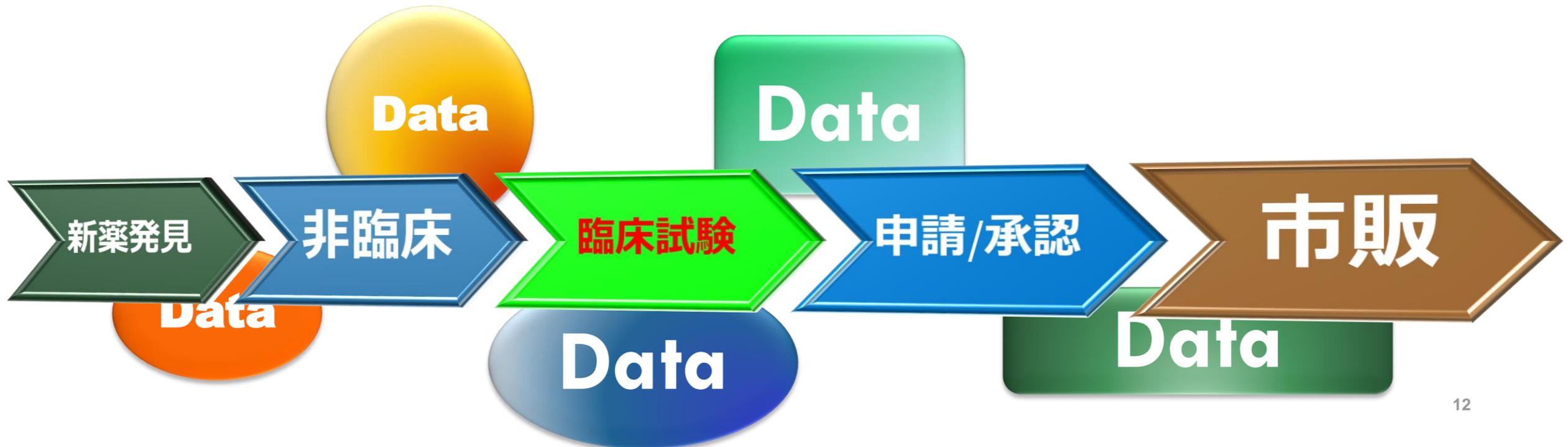
- **臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン**
とは, 試験の質を試験実施計画書及び実施手順の中に設計することで, (これにより) 試験の質の積極的な向上を目指す.
- これには, デザインの質を促進する**前向きで多分野にわたる手法**の活用と, その達成への**明確なコミュニケーション**が含まれる.



**Quality
by Design**

2.2 デザイン, 実施及び解析への科学的なアプローチ

- 医薬品のライフサイクルを通して, 様々な種類の試験が異なる目的とデザインで実施される.
- 試験目的/全体の開発計画での試験の位置付けに応じて, データソースも多様となる可能性がある.



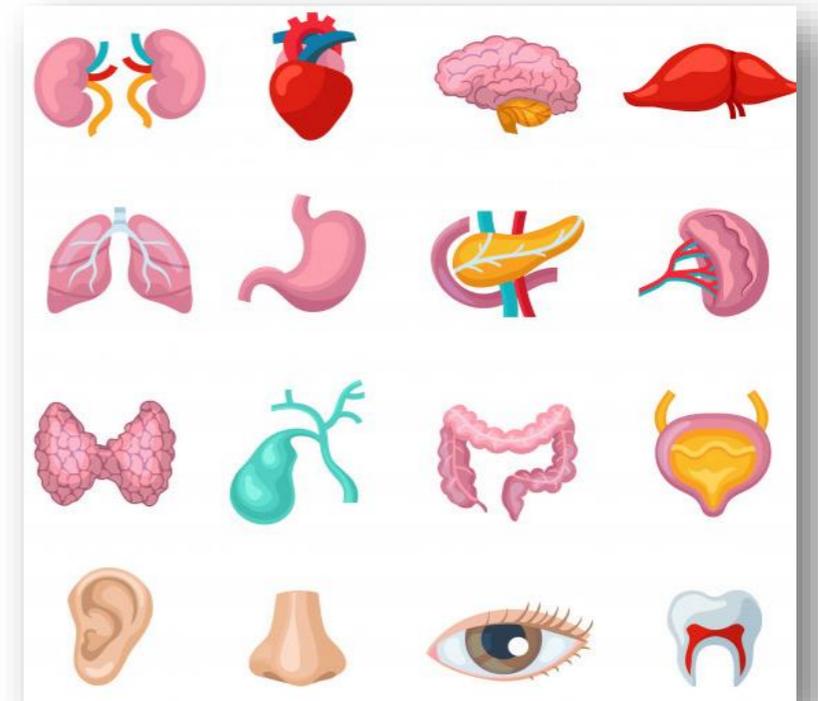
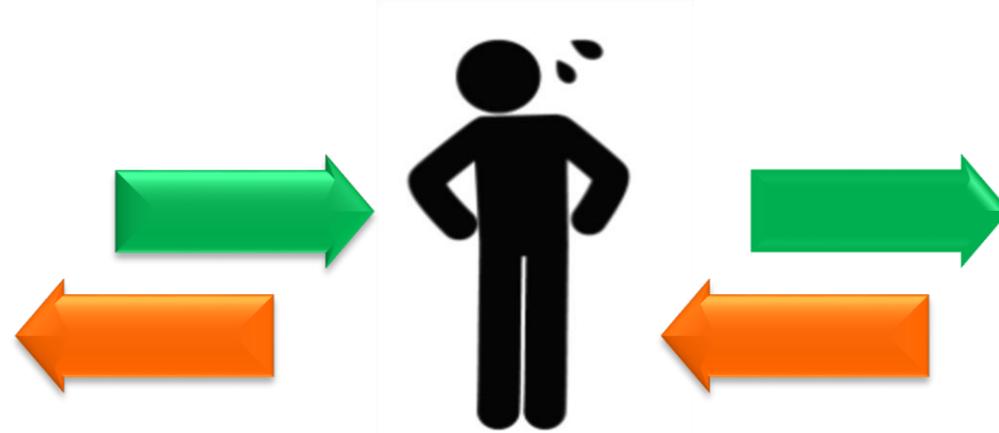
2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映

- デザイン, 計画及び実施に際し, 患者や患者団体からの助言は, 広い視野での考え方を得る.
- 患者の意見は開発の全ての段階で求めることができる.
- デザインの早い段階に患者が関与することは, 試験の信用を高め, 組み入れを容易にし, 試験の期間中継続しなければならない遵守を促進する可能性がある.



2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映

- 症状/疾患と共に生活している患者としての視点を提供する。
- 患者にとって意味のあるエンドポイント, 適切な対象集団, 試験期間, 適切な比較対照の選択に貢献する。
- 患者の必要性に適合した医薬品の開発を支援する。



3 臨床試験における質の設計

- 臨床試験に対するクオリティ・バイ・デザインの方法は、被験者保護と信頼性の高い意味のある結果を得ることを担保するための、質に関する重要な要因（Critical to Quality Factors）と、それら要因に対するリスク管理に焦点を当てることを含む。



3.1 臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン

- 臨床試験における質は、デザイン、計画、実施、解析の主要な考慮すべき事項であり、臨床開発プログラムに必要な要素である。
- 臨床試験が、重大な誤りを防止しながら、信頼できる方法で提示される、意思決定者や患者に意味のある課題に答える可能性は、試験実施計画書、実施手順及び関連する実施計画の全ての構成要素の**デザインに前向きに注意をはらう**ことにより、飛躍的に改善する。
- 臨床試験における質は、**適切なデザインとその遂行**に依拠すべきであり、後方視的な文書チェック、モニタリング及び監査や査察に過度に依存するべきではない。

3.1 臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン

- 科学的疑問に答えるための、**明確な試験目的**の設定
- 対象疾患, 分子/遺伝的プロファイルを持つ**適切な被験者の選択**
- ランダム化, 盲検化や交絡の制御といった**偏りの最小化**
- 適切に定義され測定可能な**エンドポイント**
- 最小限の報告バイアス・測定バイアスで行なわれる**正確な評価方法**

Clear Objective

Appropriate Subjects

Minimize Bias

Well-defined Endpoints

Minimal Reporting /Measurement Bias

3.2 質に関する重要な要因

Critical To Quality (CtQ) Factors

- 基本的一連の要因を, **試験ごとに特定**する.
- 重要な要因を**強調**する.
- 質に関する重要な要因は, **試験の属性**である.
- **試験の完全性**は, 被験者保護, 結果の信頼性と解釈可能性, 試験結果に基づく意思決定の根本となる**試験の特性**である.
- 完全性を損えば, 意思決定の信頼性/意思決定の倫理性もまた損なう.

Identify for Each Study

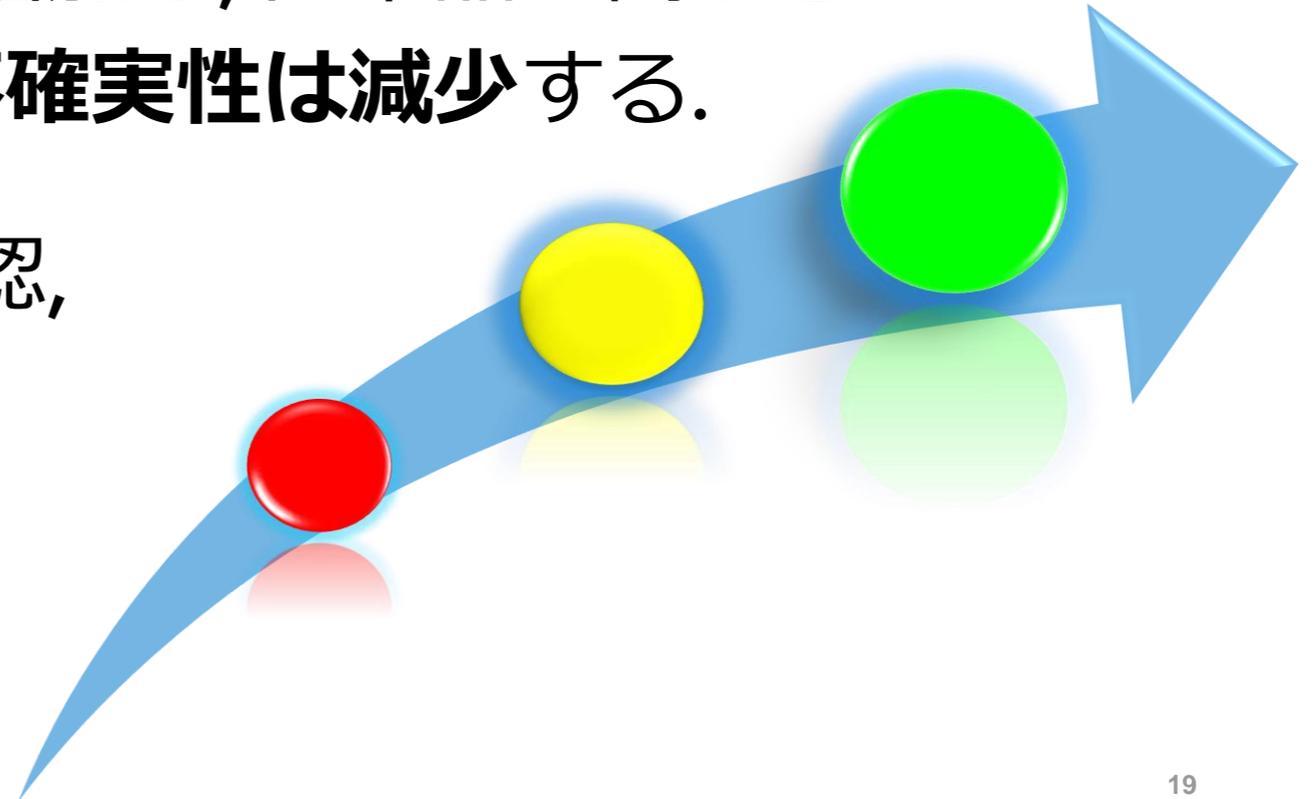
Emphasis should be given

Attributes of a Study

Integrity is Fundamental

3.2 質に関する重要な要因

- 臨床試験のデザインは, 病態, 生物学的機序, 対象集団に関する, **既知の知見と経験を反映**すべきである.
- 研究が進むにつれて, 知見は増加し, 医薬品に関する安全性及び有効性に関する**不確実性は減少**する.
- 既知の知見は, 臨床試験の承認, 監督及び実施に適用される規制上及び倫理上の管理に影響する.



3.2 質に関する重要な要因

- 質に関する要因を特定する.
- 質に関する要因を脅かすリスクとその影響を判断し、リスクの重みの判断や、リスク軽減要否を決定する.
- 必要なリスク軽減/管理のプロセスを整備, 必要な行動を.

「リスク」とは, 試験のあらゆる要因に対する一般的なリスク管理を指す

3.2 質に関する重要な要因

- 質に関する重要な要因についての**積極的なコミュニケーション**と**リスク軽減の行動**は、優先課題とリソース配分の理解を助ける。
- 質に関する要因は、試験デザイン時点で、**優先順位付け**すべき。
- 試験手順は、試験に内在するリスクや取得される情報の重要性和**釣り合いの取れたもの**にすべき。
- 質に関する重要な要因は、**明確に**設定し、些細な問題にとらわれない。

**Proactive
Communication**

**Risk Mitigation
Activity**

**Resource
Proportionate to
Benefit**

**Procedure
Proportionate to
Risks**

3.3 質に関する重要な要因を特定するアプローチ

Key Aspect

- 目的が明確で理路整然であるか
- 取り組むべきニーズを満たすデザインか
- ニーズが患者にとって意味があるか
- 具体的かつタイムリーで科学的に妥当な仮説であるか

選択したデザインとデータソースが、
目的を十分かつ最も効率的に達成できるかを検討せよ

3.3 質に関する重要な要因を特定するアプローチ

Feasibility

- 試験デザインは, 試験が**遂行可能なもの**とすべきであり, **不必要な複雑さや不必要なデータ収集は回避すべき**である.

Avoid unnecessary complexity and data collection

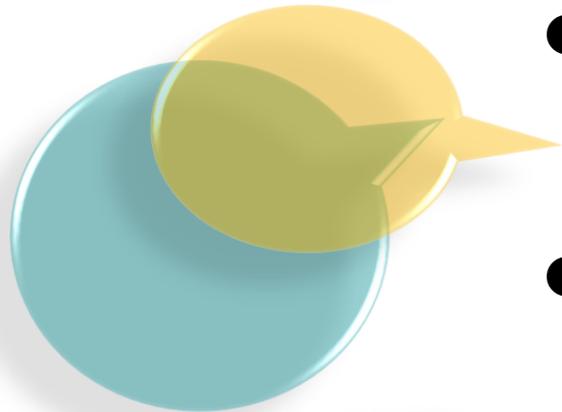
- **患者の意見を早くから聴取**することは, 質に関する要因の特定に繋がる.
- 試験がデザインどおりに実施されるよう, 試験実施計画書と症例報告書/データ収集の方法を作成する.

**Patients
Involvement**

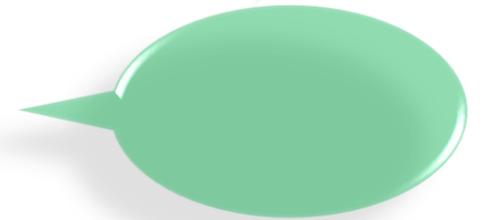
**Clear Protocol
and Data
Collection Plan**

3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成

- **批判的思考**や試験の質に関する率直な対話を尊重し讃える文化
- 画一的なツール/チェックリストへの非依存
- 質を保証する革新的方法の開発への、積極的対話
- 柔軟性を欠く画一的アプローチの回避
- **透明性**あるエビデンスの収集と統合
- 既存/競合データとの違いの認識/準備



**Proactive
Dialogue**



3.3.2 試験における重要な活動への集中

- 試験結果が患者にとって信頼でき意義があり, かつ被験者に対し安全で倫理的な試験を実施するために**重要な活動に集中**する.
- 試験実施を単純化し, 効率を改善し, 重要なことに資源を注ぐために, **不要な活動を試験から排除**できるかどうかを検討する.
- 計画された活動と収集されるデータの選択が不可欠であることを確認するために, 試験**デザインを綿密に評価**する.
- 重要な誤りの識別, その**予防又は管理のためのリソースを配置**する.

3.3.3 ステークホルダーの試験デザインへの関与の促進

- 患者や医師を含む幅広いステークホルダーのアドバイスは、良い情報を与える。 **実施可能性**についての、価値ある識見も有する。
- **外部**専門家やステークホルダーの意見も謙虚に聴取せよ。
- 医師、コーディネーター、現場スタッフ、患者/患者団体等、試験の成功に**直接影響する人々の参画**を～これは、倫理的課題、文化、地域、人口統計及び対象となる患者集団内の部分集団等の観点から、治療の有用性についての洞察を得る可能性へ繋がる。
- 質に関して重要と考えられる新規の要素がある場合、早い段階からの規制当局の関与を考慮。

3.3.4 質に関する重要な要因の確認

- 新たな/予期せぬ問題へのリスクの管理体制
- 質に関する重要な要因を定期的見直し

**Risk Control
Mechanisms**

Periodic Review

Special attention on Adaptations, Interim Decision

- 計画の改訂/中間的な意思決定を含む場合は特に注意を ~ 質に関する重要な要因の事前の計画, 継続的見直し/調整と, リスク管理が必要

**Proactive Planning and Ongoing Review and
Adjustment of CtQ Factors, and Risk Management**

3.3 質に関する重要な要因を特定するアプローチ（まとめ）

開かれた対話を支える文化の形成

試験における重要な活動への集中

ステークホルダーの
試験デザインへの関与の促進

質に関する重要な要因の確認

4 医薬品開発計画

効率的開発
のために

- 開発全体を通じ規制当局と計画的な議論を
- 国際共同試験では特に重要：地域の規制要件との一致を確認

製剤開発

非臨床試験

臨床試験

特殊集団 / 製販後試験

開発が進み新しい情報
が利用可能になるにつ
れて更新

4 医薬品開発計画



国際共同治験

- 開発が**国際化**し、複数地域で試験を実施する場合は、試験の質に影響を与える要因を考慮する ～ E17「国際共同治験」。
- **地域の要件を理解**するための**規制当局との早期の関わり**は、質の設計を支援する。
- 臨床試験の結果はしばしば複数の地域において承認申請に用いられ、デザインについてはその**試験が実施された地域以外の地域に対する試験結果の妥当性**も考慮する必要がある。

4.1 非臨床試験

- 非臨床情報には、臨床試験実施を支持する毒性、発がん性、薬理学、薬物動態学が含まれる（ICH 安全性ガイドライン群やM3「非臨床試験の実施時期」）。
- **試験の必要性・タイミングは、薬剤の生理学的/毒性によって異なる。**
- 薬剤の化学的/分子的特性（例：低分子、生物学的/細胞内/遺伝子治療、複合製品、ワクチン）、薬理学的背景/作用機序、投与経路、ADME、臓器系への生理学的作用、用量反応関係、適応症等の特性に基づく。
- 特殊集団での使用では、追加の毒性評価も。



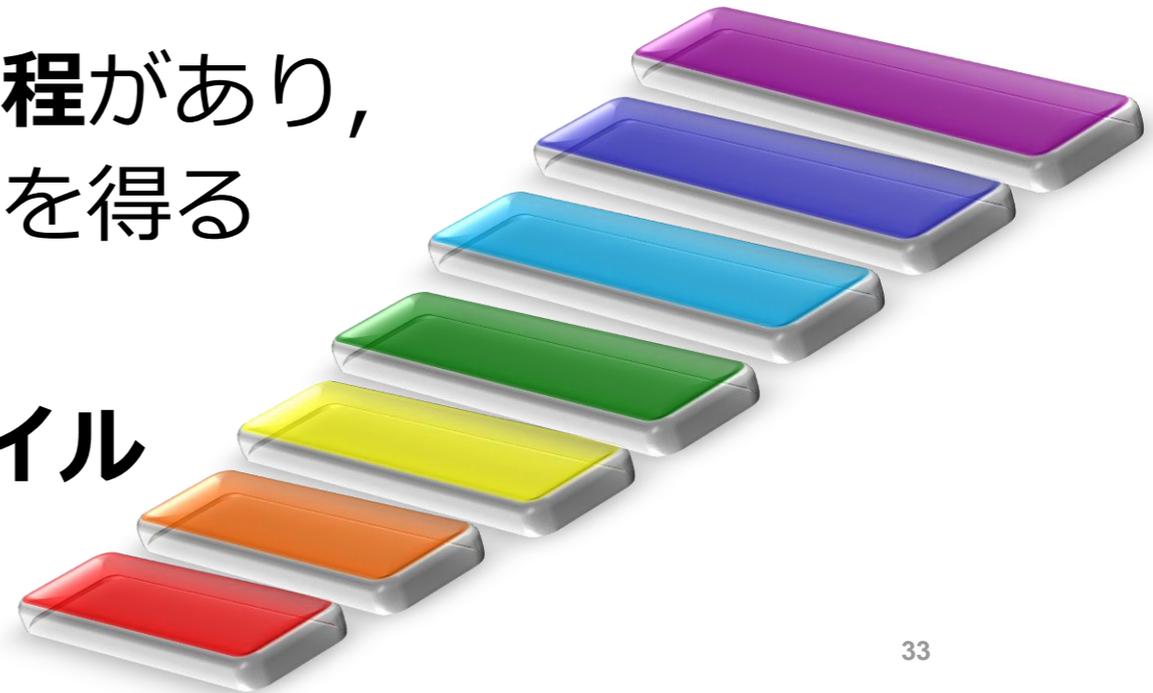
4.2 治験薬の品質と製剤

- 治験薬の品質は開発計画の重要事項であり、品質ガイドラインに記される。
- 臨床試験への移行には、臨床開発で用いる製剤の品質が重要である。
- 製剤は、バイオアベイラビリティの情報を含め、十分な特徴付けをする。
- 製剤は、医薬品開発の段階に適切に対応させる。
- 様々な製剤が試行される場合、生物学的同等性試験/他の手段により確立する製剤間の関連は、開発全体を通じ臨床成績の解釈に重要である。
- 小児試験を予定する際は、年齢に応じた製剤開発も考慮（ICH E11）。



4.3 臨床試験

- 臨床開発は、**得られている知見に応じた開発相で順次**行う。
- 臨床開発は四つの相（第1-第4）で呼ばれるが、相の概念は説明上で用いるものであり、**必要条件ではない**。
- 試験は、試験目的等の**デザイン要素によって分類**される。
- 開発の相が試験順の**固定化を意味しない**。
- 理想的には**論理的で段階的な開発過程**があり、小規模試験から後の確度の高い情報を得る大規模試験へと繋がる。
- 初期に特性を明らかにし、**プロフィールに基づく**開発を。



4.3 臨床試験

安全性/忍容性評価, 短期

用量・用法選択への
薬力学/薬物動態

検証的：一般に大規模,
長期, 多様な対象集団

用量反応の情報は
開発のあらゆる
段階で検討しうる

ICH E4
用量反応関係検討

4.3.2 探索的及び検証的試験

探索的試験

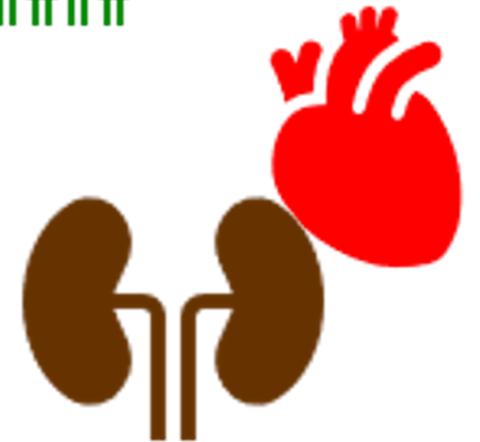
- 開発コンセプト実証（proof of concept）の裏付け
- 有効用量と具体的な治療計画（併用薬を含む）を精緻に
- 標的集団の定義を明らかに
- 薬剤に対するより強固な安全性プロファイル提供
- 更なる試験のためのエンドポイント評価
- 後の大規模な検証的試験のデザインへの情報
- 早期/中間時点での転帰データをモデル化し臨床的転帰を予測



4.3.2 探索的及び検証的試験

検証的試験

- 症状/疾患（リスク）を有する患者対象
- より大きな集団での評価
- 承認後に投与対象となる患者集団を正確に代表
- 合併症（心血管/糖尿病/肝腎障害）部分集団
- 用量反応関係の更なる探索
- 重症度の異なる病態での検討
- 長期投与品での長期暴露試験 ~ ICH E1 . . .
- ランダム化並行群間比較デザイン
- 効率化・仮説検定のために適応的・革新的なデザインも



100 person
x 1yr

4.3.3 承認後の試験

承認後の試験

様々な理由で実施される

- 代替エンドポイントで承認後の臨床評価の実証
- 小児・高齢者集団等の特殊集団
- 潜在的リスクの理解のための安全性の試験
- 長期の追跡調査や品目間の比較を伴う研究
- 様々なデザインとデータソースが含まれる



4.3.5 特殊集団における検討

- 特有のリスク・ベネフィットに対応するための用法・用量の変更
- 特別な試験を要する場合も
- ICH E5：民族的要因の影響評価のためのフレームワーク
- S5/S11：特殊集団の臨床試験を支援する非臨床安全性試験



- E6/E11：脆弱な集団のインフォームド・コンセント/倫理的考慮への注意

4.4 実施可能性



Feasibility

- 開発中には, 個々の試験の**実施可能性**を検討する.
- 試験成功の礎には, **科学的に健全**で, かつ**運用上実施可能**である試験実施計画書がある.

Scientifically Sound and Operationally Viable

- 実施可能性の詳細な検討には, 地理的な地域における運用上の観点からのデザイン及び実施に関する因子の検討が含まれる.

4.4 実施可能性

実施可能性に係る CtQ

- ✓ 試験実施経験のある適格性を有する医師の確保
- ✓ (同様の) 現場要員の確保
- ✓ 必要な機器/設備の確保
- ✓ 望ましい患者集団の確保
- ✓ 検出力の解析に基づき決定された十分な数の参加者登録
- ✓ インフォームド・コンセント, 保護者/介護者の同意, 小児試験でのアセントを含む, 倫理的及び規制上の考慮
- ✓ 地域の標準治療

⇒ 試験実施の質を高める

4.4 実施可能性

- 被験者組入れに影響する試験実施計画書の要素について、**潜在的な被験者の考えを理解**することは、試験の実施可能性に繋がる（例：試験手順の影響、試験目的/結果の意義）。
- 被験者の試験継続・治療中止の追跡は、質に関する重要な要因として極めて重要である。
- **適切かつ早い時期の患者の意見聴取**を過小評価しない：試験の実施可能性及び実施計画書の遵守へ繋がり、より本質的には、試験から蓄積される知見に基づく**医薬品承認の患者にとっての妥当性**（や適切性）に繋がる。

Quality by Design



質に関する重要な要因の特定

以上, 前半終了