

GCPリノベーションセミナー  
2020年12月17日

# ICH Eガイドラインの最新動向

---

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
スペシャリスト(生物統計担当)  
安藤友紀

# 検討中のICH Eガイダンス

- EWGにて検討中
  - E2D(R1) 承認後の安全性データの取扱い
  - E6(R3) 医薬品の臨床試験の実施の基準
  - E8(R1) 臨床試験の一般指針
  - E11A 小児用医薬品開発における外挿
  - E19 安全性データ収集の最適化
  - E20 アダプティブ臨床試験
- 今後議論の予定
  - Model-Informed Drug Development
  - E4

作成／改定中のガイドラインの多くは  
医薬品開発の最適化・効率化のための  
最新の技術・手法に強く関連

# 検討中のICH Eガイダンス

- EWGにて検討中

- E2D(R1) 承認後の安全性データの取扱い
- E6(R3) 医薬品の臨床試験の実施の基準 ←
- E8(R1) 臨床試験の一般指針 ←
- E11A 小児用医薬品開発における外挿 ←
- E19 安全性データ収集の最適化
- E20 アダプティブ臨床試験 ←

- 今後議論の予定

- Model-Informed Drug Development
- E4

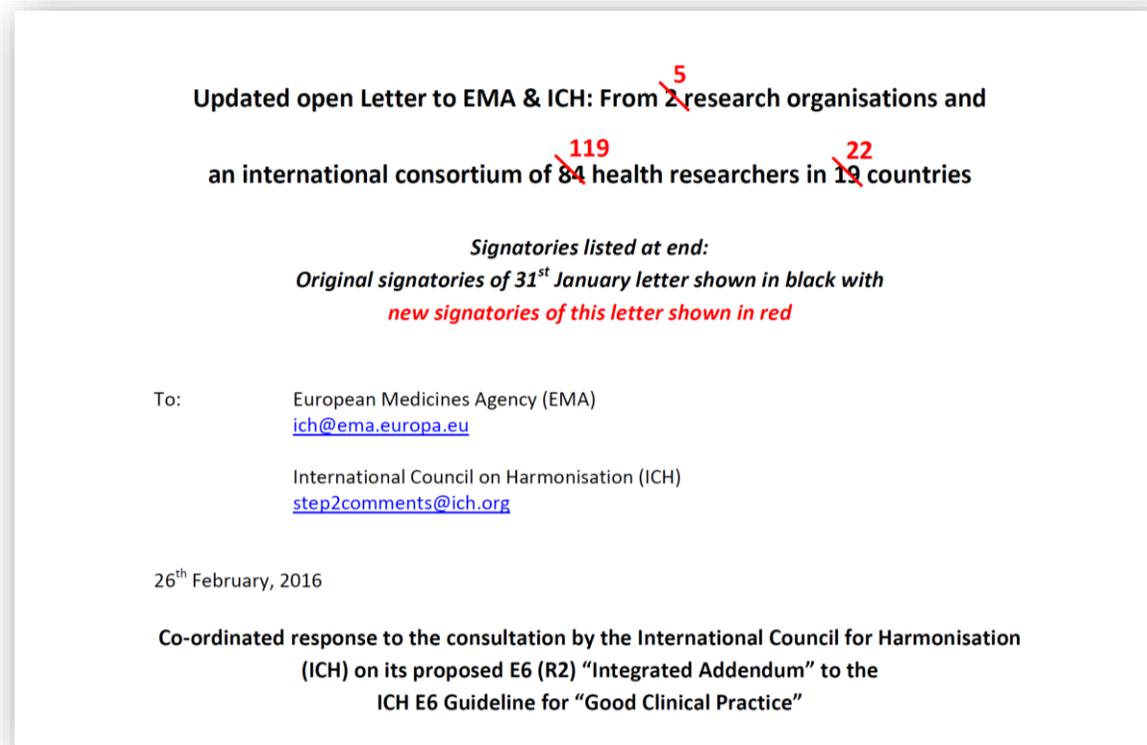
作成／改定中のガイドラインの多くは  
医薬品開発の最適化・効率化のための  
最新の技術・手法に強く関連

# GCPリノベーションとE8(R1)

---

# GCPリノベーションの経緯

ICH E6(R2)改定の際のパブリックコメント募集時(2016年)に、国際的なコンソーシアム等が、EMA及びICHに対してopen letterを提出



[https://moretrials.net/?download\\_id=029bb92127a231e9c1d925b8cf5c6d6a](https://moretrials.net/?download_id=029bb92127a231e9c1d925b8cf5c6d6a) (accessed 2020.7.6)

# ICH E6 (R2)等に対する指摘

---

- “Lack of focus on issues that are most critical for trial quality”
  - ランダム化のプロセスといった、臨床試験のデザインの立案や実施に際しての臨床的な観点から、臨床試験の質を向上させるべきであることに重点を置くべき
  
- “Fundamental structural problems with the ICH”
  - “Failure to address mounting concerns”
  - “Lack of transparency”
  - “Lack of engagement with the broader community”

# ICH Reflection on “GCP Renovation”

ICH harmonisation for better health

CONTACT LOG IN

Q S E M

HOME ABOUT ICH WORK PRODUCTS MEETINGS TRAINING NEWSROOM Search...

Home \ Other Work Products \ Reflection Papers

## Reflection Papers

ICH Reflection Papers are intended to articulate ideas for potential future harmonisation work, lay out an area where harmonisation work is needed, or make proposals for a series of future topics for harmonisation.

Upon ICH Assembly endorsement of a Reflection Paper, its objectives are included into the ICH Association Multi-Annual Strategic Plan and the ICH Members work towards the achievement of these objectives accordingly.

- Strategic Approach to Harmonisation of Technical Scientific Requirements for Pharmacoepidemiological Studies
- Harmonization of Standards for Generic Drugs
- Advancing Biopharmaceutical Quality Standards
- GCP Renovation**
  - ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6
  - ICH Global Meeting on ICH E8(R1) Guideline on General Considerations for Clinical Trials

**ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6**  
January 2017

**Introduction**

This paper outlines an approach to potential renovation of the ICH Guidelines related to clinical trial design, planning, management, and conduct. The scope of the renovation would include the current *E8 General Considerations for Clinical Trials* and the *E6 Guideline for Good Clinical Practice*. The goal is to provide updated guidance that is both appropriate and flexible enough to address the increasing diversity of clinical trial designs and data sources that are being employed to support regulatory and other health policy decisions. The underlying principles of human subject protection and data quality would remain.

ICH believes that the proposal outlined in this reflection paper would largely address concerns recently expressed by some research organizations and an international consortium of health researchers.<sup>1</sup> In a February 2016 letter to ICH, these stakeholders conveyed concerns that the current ICH E6 guideline fails to sufficiently recognize variations in the level of risk for participants in different types of trials and allow corresponding flexibility in managing the risks. Another major concern was related to E6’s limited scope. It was felt that a guideline entitled “good clinical practice” should more holistically address the planning and conduct of clinical trials.

<http://development.ich-public.dev8.penceo.com/page/reflection-papers>

[https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-04/ICH\\_Reflection\\_paper\\_GCP\\_Renovation\\_Jan\\_2017\\_Final.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-04/ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf)

# ICH Reflection on “GCP Renovation”

---

- 試験のタイプやデータソースの多様化に適切かつ柔軟に対応することが目的
  - 中間解析、外部対照、観察研究、pragmatic trials、等
  - 症例報告書、デジタルヘルスツール、診療報酬データ、患者レジストリ、電子的診療録データベース、等
- ICH E8の近代化及びそれに引き続くE6(R2)の改定

# E8(R1)

---

- 「臨床試験の一般指針」
  - 臨床試験に関する総論的な内容
  - 医薬品開発及び承認に必要な臨床試験をいかに進めるか
- 1997年に最終化（本邦においては1998年に通知）
  - その後、20年近く改定は行われてこなかった
- GCPリノベーションを受けてのE8の改定にあたっては
  - 臨床試験の立案及びデザインの検討では“quality by design”という考え方を導入
  - 他のICH Eガイドラインの道案内的な役割を果たす

# 現行E8の目次

---

## 1 本指針の目的

## 2 一般的原則

### 2.1 被験者の保護

### 2.2 科学的な臨床試験のデザインと解析

## 3 開発の方法

### 3.1 開発計画に関して考慮すべき点

#### 3.1.1 非臨床試験

#### 3.1.2 治験薬の品質

#### 3.1.3 臨床開発における相

#### 3.1.4 特別に考慮すべき点

### 3.2 個々の臨床試験において考慮すべき点

#### 3.2.1 目的

#### 3.2.2 デザイン

#### 3.2.3 実施

#### 3.2.4 解析

#### 3.2.5 報告

別表:関連するICH ガイドライン及び通知について

# E8改定案の目次 (Step2時点)

---

## 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

# ガイドラインの主原則 (Section2)

- 臨床試験の**被験者保護**は、共有の責任である(治験担当医師、治験依頼者、治験審査委員会/独立倫理委員会)
- 臨床試験は、**目的達成のために、科学的な原則に従ってデザイン**し、実施・解析すべきであり、その結果は適切に報告されるべきである  
“Quality by design”
- 臨床試験の**デザイン、計画及び実施**に際して、**患者や患者団体等からの助言を受ける**ことは、様々な視点からの検討に有用である

# 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン (Section3)

---

- 臨床試験における質を、本指針では**目的への適合性 (fitness for purpose)**と考える
- **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により、試験の質の積極的な向上を確実にする**
- 臨床試験における質は、適切なデザインとその遂行に依存すべき
- 後方視的な文書チェック、モニタリング及び監査、査察に過度に依存すべきではない

# 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン (Section3)

---

- 臨床試験の適切な計画と実施には、以下の原則に留意すること
  - 主要な科学的疑問に答えるため**明確な試験目的**を事前に定義
  - 対象疾患/病態や分子/遺伝プロファイルを持つ**適切な被験者選択**
  - ランダム化、盲検化や交絡の制御といった**バイアスの最小化**
  - 適切に定義され、測定可能なエンドポイントと、最小限の報告バイアス又は測定バイアスで実施可能で、**正確なエンドポイントの評価の方法**

# 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン (Section3)

- 試験の質を保証する基本的な一連の要因は試験ごとに特定されるべきで、**重要な要因に重点を置くべき**
  - 被験者保護
  - 試験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
- 質に関する要因は、試験をデザインする時点で重要なものから優先順位を
- 試験手順は試験に内在するリスク及び得ら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、「些細な問題(例:被験者の適切な保護や試験の主目的に関連しないプロセスやデータ収集)に混乱させられるべきではない」

“Critical to Quality Factors”

# 質に関する重要な要因 (Section3)

---

質に関する要因を特定



質に関する要因を脅かす  
リスクの影響を判断



軽減すべきリスクの特定、  
リスク軽減のための行動を



# 質に関する重要な要因を同定するための留意事項 (Section7)

---

- ✓ 患者を含むすべての関連する利害関係者の関与
- ✓ 必要な非臨床試験・臨床試験の完了(計画中の試験の裏付け)
- ✓ 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の設定
- ✓ 選択する内部/外部対照と意義ある比較が可能なデザイン
- ✓ 被験者の権利、安全性及び福祉を保護するための適切な対策
- ✓ 実施可能性の検討
- ✓ 試験目的の裏付けに十分な被験者数、試験期間、来院頻度
- ✓ 試験目的を反映した適格基準
- ✓ ベネフィット/リスク評価に重要な情報(年齢、体重、性別、併存疾患)の確認
- ✓ 反応変数の選択と評価方法の明確な定義
- ✓ 偏りを最小化する適切な措置(例:ランダム化、盲検化)
- ✓ 事前の統計解析計画の規定
- ✓ データの完全性を確保するためのシステムとプロセスの整備
- ✓ 試験デザインと目的に応じたモニタリング範囲と方法の調整
- ✓ データモニタリング委員会の必要性評価

# GCPリノベーションにおけるE8(R1)

- E8(R1)の役割
  - 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

- 今後、様々な試験デザイン・データソースを利用し、その質やそれらを利用した結果を評価する際の基本的な考え方
- Fitness for purpose、Quality by design

# 個々の試験や開発における手法

---

# E20

---

- 「アダプティブ臨床試験 (Adaptive Clinical Trials)」
  - アダプティブ臨床試験の計画、実施、解析、解釈に関する新規のガイドライン
  - アダプティブ臨床試験の計画、実施、解析、解釈のための、透明性が高く調和された原則を提供する
  - アダプティブ臨床試験に関する調和されたガイドラインがないことが、国際的な医薬品開発におけるこの革新的なデザインの使用を妨げているとされ、ガイドラインが作成されることとなった
- E8 (R1) Step2でも、以下の用語で触れられている
  - 「適応的用量探索 (adaptive dose-finding)」
  - 「複雑な適応的又は革新的なデザイン (complex adaptive or innovative designs)」

# Adaptive Clinical Trials/Adaptive designs

- 臨床試験に組み入れられた被験者から蓄積されたデータに基づき、試験の一つ以上の要素について、**事前に計画された変更を許容**する臨床試験デザイン
- Adaptationを加える要素の例
  - 試験の中止／継続
  - 治療群
  - 被験者数(被験者数再設定)
  - 被験者の割付け
  - 対象集団(Enrichment等)
  - 評価項目
- 各極の状況
  - 欧州(EMA)
    - Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design (2007/10)
    - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design_en.pdf)
  - 米国(FDA)
    - Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics (draft, 2010/02)
    - Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics (draft, 2018/09)
    - Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics (2019/11)
    - <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>

# E20ガイドラインの目的

---

- アダプティブ臨床試験に関する用語の共通化
- アダプティブ臨床試験の潜在的なベネフィットと、意味のある適用の範囲（試験の設定やデザインの特徴）
- 以下を含むアダプティブ臨床試験の試験デザイン、実施、解析及び適切な解釈に関する原則
  - 誤った結論を得るリスクの考慮（誤って効果がある又はないと結論づけないようにすること、効果の推定値の信頼性）
  - 試験の完全性の保持
  - 実施上の課題への対応
- アダプティブ臨床試験の計画と実施や申請者と規制当局との間の意思疎通のために重要な資料

# 検討中の内容の概略

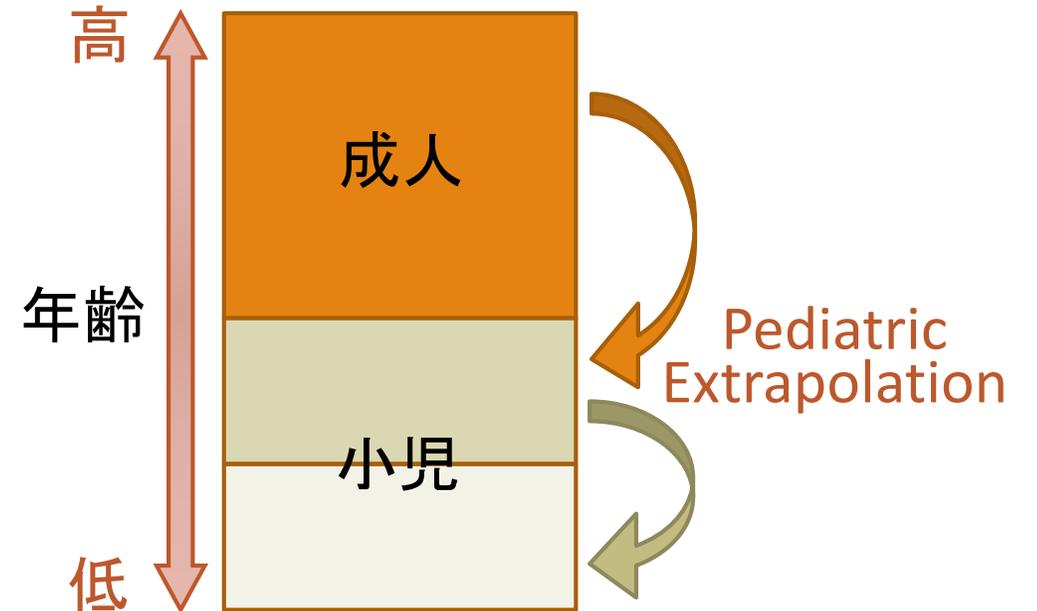
---

- アダプティブ臨床試験の定義
- 何をスコープに含めるべき／除くべきか
- いつ／なぜadaptive designsを使用するのか
- Key principles
- 以下はサブチームを構成して議論
  - 実施上の課題
  - Estimands
  - シミュレーションの利用
  - ベイズ流の手法

- Key principlesとして必要な項目については概ね合意
- 現時点では国際調和を進める上で大きな障害となる点はない

# E11A

- 「小児用医薬品開発における外挿 (Pediatric Extrapolation)」
  - 「疾患経過及び期待される医薬品への反応が、小児及び参照集団 (成人又は他の小児集団) の間で十分に類似していると推定できる場合に、小児集団における医薬品の有効かつ安全な使用を支持するエビデンスを提供する手段」\*



\* ICH E11(R1) : 小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺  
<https://www.pmda.go.jp/files/000222107.pdf>

# E11(R1)とE11A

- E11(R1)のconcept paterでは、「小児用医薬品開発における外挿」の利用を進めるために、より詳細なガイダンスを作成することを推奨
- E11(R1)ガイドラインでは、「小児用医薬品開発における外挿」に関しては概要の記述に留まっている
  - 5.1 小児用医薬品開発における既存知識の活用
    - 「既存知識を統合的に活用するM&Sをはじめとする統計学的及び計量薬物学的方法や、他集団(成人あるいは小児のサブグループ)からの情報の外挿」に触れている
    - 5.1.1 小児用医薬品開発における外挿の活用
    - 5.1.2 小児用医薬品開発におけるモデリングとシミュレーションの活用

E11Aでは...

「小児用医薬品開発における外挿」をどのように利用するのかについて、より具体的なガイダンスを提供

# E11Aガイドラインの目的

---

1. Pediatric Extrapolationに関する用語を整理し定義すること
2. Pediatric Extrapolationを用いることをサポートするのに有用な様々な方法について情報提供すること
3. Pediatric Extrapolationを用いるための体系的な方法について議論すること
4. 試験デザイン、統計解析、Modeling & Simulation及びそれぞれの方法論について議論すること

# E11Aガイドラインに関連する領域

---

- さまざまな領域の専門家（小児科、臨床薬理/ファーマコメト릭ス、統計）が必要な複雑なトピック
  - 技術的文書のドラフトもサブグループを構成して作成
    - 疾患の類似性を評価する方法
    - Modelling & Simulation
    - 統計学的方法論
- 小児用医薬品開発に関わる様々な領域の専門家が理解し協働していくことが重要

おわりに

---

# ICH Eガイドラインと今後の医薬品開発

- 医薬品開発中に得られた様々なデータを、各段階／状況での目的に応じて適切に有効活用し、医薬品の承認申請に向けた有効性、安全性に関するエビデンスを構成
  - 評価に用いることができる情報
  - 評価する具体的な試験やデータの質
  - 何を・どのような手法で評価するか
- 新たな試験デザインの利用
  - Adaptive designs
  - Master Protocol
  - Pragmatic Trial
- 新たな手法の利用
  - Modeling & Simulation
  - ベイズ流の手法
  - 外部データとの比較手法