

ICH E8(R1) -臨床試験の一般指針の改定-

医薬品医療機器総合機構

新薬審査第一部

坂口 宏志

本日の内容

1. ICH E8改定の経緯
2. 「臨床試験の一般指針」の改訂内容
3. 最後に

ICH E8ガイドラインとは？

- ▶ 「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個々の臨床試験をいかに進めるか

- ▶ 本邦においては1998年4月に策定され、その後改定は行われてこなかった。

旧E8 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

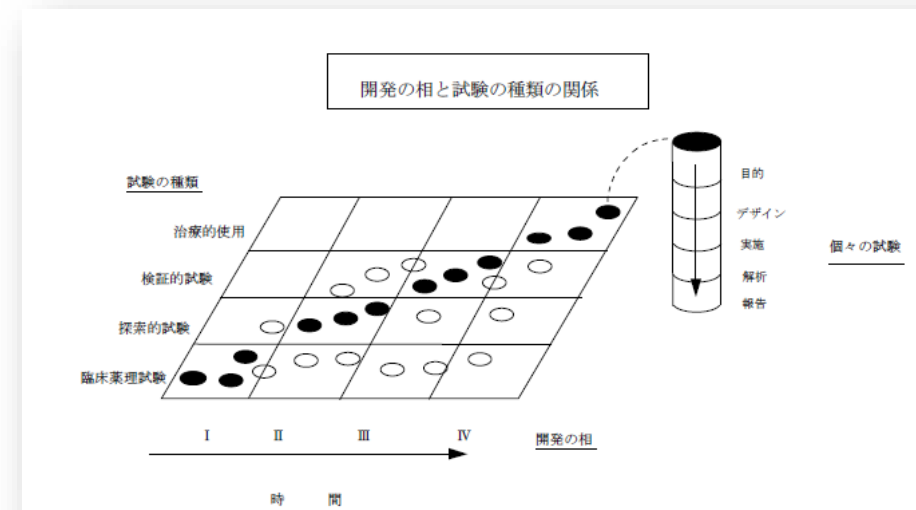
3.2.2 デザイン

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



改定の契機

- ▶ ICH E6(R2)改訂時のパブリックコメント募集時（2016年）に、研究者等からなる国際コンソーシアム等からEMA及びICHに対してopen letterが提出

Updated open Letter to EMA & ICH: From ~~2~~⁵ research organisations and
an international consortium of ~~84~~¹¹⁹ health researchers in ~~19~~²² countries

Signatories listed at end:

*Original signatories of 31st January letter shown in black with
new signatories of this letter shown in red*

To: European Medicines Agency (EMA)
ich@ema.europa.eu
International Council on Harmonisation (ICH)
step2comments@ich.org

26th February, 2016

Co-ordinated response to the consultation by the International Council for Harmonisation (ICH) on its proposed E6 (R2) “Integrated Addendum” to the ICH E6 Guideline for “Good Clinical Practice”

The new EU Clinical Trial Regulation that was adopted in 2014 is intended to create a regulatory

ICH E6(R2)等に対する指摘

■ “Lack of focus on issues that are most critical for trial quality”

- ✓ 臨床試験のデザインや実施に関する、より重要な事項に焦点を置くことにより、質の向上を目指すべき

例えば...

- randomisation process
- reporting of the most relevant events
- maintaining adherence with the study treatment
- achieving completeness of follow-up

■ “Fundamental structural problems with the ICH”

- ✓ “Failure to address mounting concerns”
- ✓ “Lack of transparency”
- ✓ “Lack of engagement with the broader community”

ICHによる対応 -GCP renovation-



Home \ 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 Assembly agenda. The ICH Members work towards the achievement of these objectives accordingly.

“GCP renovation” とのreflection paperを
2017年に公表

GCP Renovation

ICH Reflection on **GCP Renovation** Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6

The ICH Reflection Paper on Good Clinical Practice (GCP) "Renovation" endorsed by the Assembly in January 2017, describes the ICH proposal for further modernisation of the ICH Guidelines related to clinical trial design, planning, management, and conduct. The scope of the renovation includes the revision of the current E8 General Considerations for Clinical Trials, and the further revision of the E6 Guideline for Good Clinical Practice, which had last been revised in November 2016 as E6(R2).

The goal of the potential renovation is to provide updated guidance that is both appropriate and flexible enough to address the increasing diversity of study types and data sources that are being employed to support regulatory and other health policy decisions, as appropriate. The underlying principles of human subject protection and data quality would remain.

<https://www.ich.org/page/reflection-papers>
https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-05/ICH_ReflectionPaper_GCPRenovation_2021_0519.pdf

ICH Reflection on “GCP Renovation”

- ▶ 目的：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

外部対照、観察研究...

デジタルヘルスツール
診療報酬データ、患者レジストリ...

- ▶ 対応：ICH E8の近代化及びそれに引き続くE6(R2)の改訂
- ▶ 改定に際しては 外部stakeholderの意見を聴取・反映
- ▶ E8の改訂にあたっては...
 - ✓ 臨床試験の立案及びデザインの検討にあたって、“quality by design”の考え方を導入
 - ✓ 他のICH Eガイドラインの道案内的な役割を果たす

ICH E8(R1)改訂経緯

- 2016.11 :大阪会合、 ‘GCP renovation’
- 2017.11 : ジュネーブ会合、 ICH E8(R1) EWG発足
- 2018. 6 : 神戸会合
- 2018.11 : シャーロット会合
- 2019.4 : Step 2到達
- 2019. 5 : Step 3 (改訂案公開)
(国内では2019/5/21~9/17にかけてパブコメ実施)
- 2019. 6 : アムステルダム会合
- 2021. 10 : Step 4 到達

Public Meeting on ICH E8(R1)-
General Considerations for Clinical
Trials

ICH E8 「臨床試験の一般指針」改訂 (案)
説明会

本日の内容

1. ICH E8改定の経緯
2. 「臨床試験の一般指針」の改訂内容
3. 最後に

ICH E8(R1)の改定のポイント

- ▶ 臨床開発のライフサイクルに関するガイダンスを提供
 - ✓ 幅広い臨床試験のデザインとデータソースに対応
 - ✓ 臨床試験における質の設計を目指す

- ▶ 「臨床試験における質 (Quality) 」を「目的への適合性 (fit for purpose) 」として捉える

ICH E8(R1)の改定のポイント（続き）

- ▶ クオリティ・バイ・デザイン(Quality by design)の考え方の導入
 - ✓ Quality by design：試験の質を治験実施計画書及び手順の中に作りこむことにより、積極的に質の向上を目指す
 - ✓ 質に関する重要な要因（critical to quality factors；CTQ要因）に焦点を当てる
 - ✓ リスクに応じたアプローチにより、CTQ要因に対するリスク管理を行う

旧E8 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

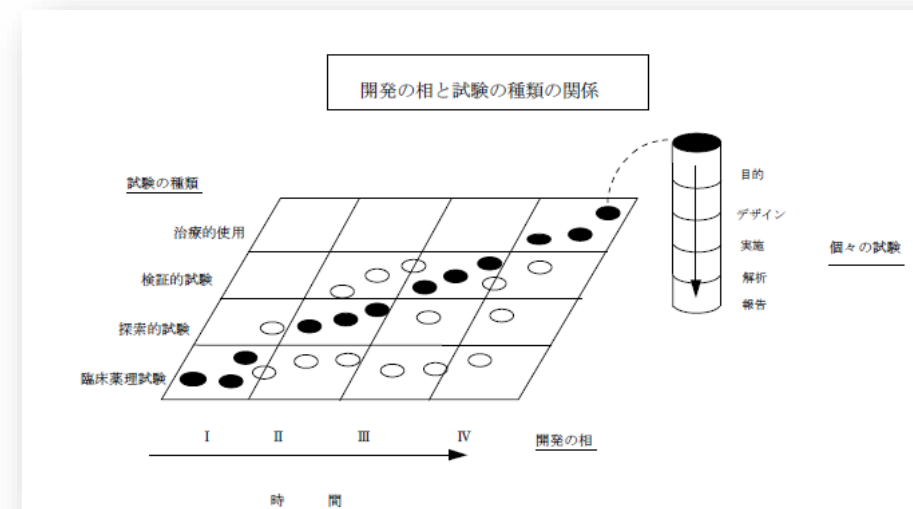
3.2.2 デザイン

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(R1) の目次

1 本指針の目的

2 一般的原則

- 2.1 試験の参加者の保護
- 2.2 臨床試験のデザイン、計画、実施、解析及び報告への科学的アプローチ
- 2.3 医薬品開発への患者からの情報の反映

3 臨床試験における質の設計

- 3.1 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン
- 3.2 CTQ要因
- 3.3 CTQ要因を特定するアプローチ
 - 3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成
 - 3.3.2 試験に不可欠な活動への集中
 - 3.3.3 利害関係者の試験デザインへの関わり
 - 3.3.4 CTQ要因のレビュー
 - 3.3.5 運用上のCTQ要因

4 医薬品開発の計画

- 4.1 治験薬の品質
- 4.2 非臨床試験
- 4.3 臨床試験
 - 4.3.1 臨床薬理
 - 4.3.2 安全性及び有効性に関する探索的及び検証的試験
 - 4.3.3 特殊集団
 - 4.3.4 承認後の試験
- 4.4 追加の開発

5 臨床試験のデザインの構成要素及びデータソース

- 5.1 試験の対象集団
- 5.2 試験治療の説明
- 5.3 対照群の選択
- 5.4 反応変数
- 5.5 偏りを低減する手法
- 5.6 統計解析
- 5.7 試験データ

E8(R1) の目次(続き)

6 実施、安全性モニタリングと報告

6.1 試験の実施

6.1.1 試験実施計画書の遵守

6.1.2 トレーニング

6.1.3 データマネジメント

6.1.4 中間データへのアクセス

6.2 試験実施中の参加者の安全性

6.2.1 安全性モニタリング

6.2.2 中止基準

6.2.3 データモニタリング委員会

6.3 試験の報告

7 CTQ要因を特定するための留意事項

補遺: 試験の種類

新たな内容（項目）
の追加

旧E8にも存在していた項目についても、
内容を更新

ICH E8(R1)を読む前に

- ▶ 要求事項 (Requirement) ではなく、飽くまで指針 (Guidance)
- ▶ 本文中では「臨床試験」という用語を用いており、主には医薬品開発に用いられる試験に焦点を当てている。
- ▶ 一方で、製造販売承認の前後のあらゆる時点で実施される様々な試験・研究においても適用できるように作成。

便宜上、治験を意識した用語も用いているが、実際に検討する臨床試験の状況に置き換えて検討することが重要

本指針の目的

- 臨床試験のデザインと実施に関する国際的に容認された原則とあり方を説明
- 臨床試験の設計や実施における質を検討するための指針を提供
- 臨床試験の種類の詳細と試験デザインの構成要素を説明
- 有効性に関するICHガイドラインへの手引きを提供

一般的原則

- 参加者の保護の重要な原則は全ての臨床試験において遵守されるべき
- 臨床試験の目的にリサーチクエスチョンを反映させ、明確にした上で、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・報告すべき
- 医薬品の開発に際して、患者や患者団体に意見を求めることは有意義である

クオリティ・バイ・デザイン
という考え方の導入

臨床試験における質の設計

- 臨床試験における質:目的への適合性 (fitness for purpose)
- 試験の実施計画書、手順、関連する運用計画及びトレーニングの全ての構成要素のデザインに前向きな注意を払うことにより、試験の質を向上させる
- 事後的に実施される文書やデータのレビューやモニタリング等は臨床試験の質を保証するには不十分

クオリティ・バイ・
デザイン

臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン

- ✓ CTQ要因（Critical to Quality Factors）に重点を置いた検討を。
 - 試験ごとに特定される、試験の質を保証する基本的な要因
 - 参加者の保護、試験結果の信頼性と解釈の可能性及び試験結果に基づく意思決定の根本となる試験の属性
 - そのインテグリティ（完全性）が試験デザインや実施上の誤りにより損なわれた場合、意思決定の信頼性あるいは倫理性も損なわれる
- ✓ 質に関する要因は、試験をデザインする時点で優先順位を付けて対応を。

CTQ要因の特定にあたって

- ✓ 明確なリサーチクエスチョン（患者にとって意義があるか、試験の仮説が具体的かつ科学的に妥当か）を設定することが前提
- ✓ 選択したデザインとデータソースが、試験の目的を十分かつ最も効率的に達成できるかといった観点から検討
- ✓ 治験担当医師や、治験コーディネーター及び他の現場スタッフ、患者/患者団体等の、試験の成功に直接関わる人々の参画が有用
- ✓ 試験の実施を単純化し、効率を改善し、重要な領域にリソースを注ぐべきであり、本質的ではない活動とデータ収集を試験から除くことを検討すべき

クオリティ・バイ・デザインの考え方

CTQ要因の特定

CTQ要因のインテグリティ（完全性）を脅かすリスクを特定

リスクが生じる可能性や、検出可能性、リスクによる影響の大きさを検討

軽減すべきリスクを特定し、リスク軽減のための行動（試験実施計画書、手順及び関連する運用計画とプロセス設計の適切な実装、トレーニング等）

臨床試験の計画と実施に関する原則

- ✓ 主要な科学的疑問に答えるための、明確に事前に定義された試験の目的の必要性
- ✓ 試験で対象とする、疾患、病態、分子/遺伝的プロファイルを有する適切な参加者の選択
- ✓ ランダム化や、盲検化あるいはマスキング及び/又は交絡の制御等の偏り（バイアス）を最小化する手法の使用
- ✓ 明確に定義され、測定可能であり、臨床的に意義があり、かつ患者にとって適切なエンドポイントの選択

医薬品開発の計画

- 医薬品のライフサイクル全般の進め方に加え、臨床薬理試験、探索的・検証的試験、特殊集団、承認後の試験の特徴等について記述される。
 - ✓ 臨床開発では、それぞれの時点までに得られた知見（非臨床試験や臨床試験）を基に順序だてて行われる。
 - ✓ 医薬品の臨床開発は4つの相（第1相-第4相）で成り立つといわれるが、相の概念は説明上のものであって、要件ではない。
 - ✓ 相を明確に分けることができない場合や、複数の相にまたがる試験があり得る。

臨床試験のデザインの構成要素・データソース

- 様々な試験の目的に対処するための試験デザインの構成要素（対象集団・対照群・反応変数・偏りを低減させる方法等）とデータソースについて、その設定又は活用の際して検討すべき点が記述される。
 - ✓ 多様な試験デザインとして、外部対象や中間解析の利用・観察研究等
 - ✓ 多様なデータソースとして、外部データソース（過去の臨床研究、レジストリ、医療保険請求データ等）

実施、安全性モニタリングと報告

- 実際に試験を運用する際に検討を要する要素について、留意すべき点を記述。

6.1 試験の実施

6.1.1 試験実施計画書の遵守

6.1.2 トレーニング

6.1.3 データマネジメント

6.1.4 中間データへのアクセス

6.2 試験実施中の参加者の安全性

6.2.1 安全性モニタリング

6.2.2 中止基準

6.2.3 データモニタリング委員会

6.3 試験の報告

現行のE8より、
新たな項目が追加

CTQ要因を同定するための留意事項

- CTQ要因の特定に際して考慮すべき事項を例示
 - ✓ 臨床試験のデザインが、選択した対照群との比較に際して、医薬品の効果に関する意義のある比較に役立つものとなっていること。
 - ✓ 試験の依頼者と治験担当スタッフによる試験に求められる、それぞれの役割に応じた能力とトレーニングが特定されること。
 - ✓ 試験の実施可能性を評価し、試験が運用可能であると確かめるべきであること。
 - ✓ 症例数、試験期間や試験中の来院頻度が、試験の目的を裏付けるために十分であること。

CTQ要因を同定するための留意事項

- ✓ 反応変数の選択とそれらを評価する方法が、明確に定義され、医薬品の効果の評価を助けること。
- ✓ 臨床試験の手順に、偏りを最小化するための適切な措置（例えば、ランダム化、盲検化）が含まれること。
- ✓ データモニタリング委員会の必要性と適切な役割を評価すること。

これらの留意点は網羅的ではなく、全ての試験に当てはまるものではない。

試験の種類

- 試験の種類（臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験、承認後の試験）毎に、試験の目的・試験の例を提供
- 例えば....

試験の種類	試験の目的	試験の例
検証的試験	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性の証明/検証 ● より大規模かつより患者集団を反映する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の提供 ● 用量反応/曝露反応関係の確立 ● 特殊集団（例えば、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より大規模かつより患者集団を反映した集団におけるランダム化比較試験 ● 用量反応試験 ● 安全性に関する臨床試験 ● 死亡率/罹患率をアウトカムとした試験 ● 特殊集団を対象とした試験 ● 単一の試験実施計画書で複数の薬剤の有効性を示すことを目的とする試験

本日の内容

1. ICH E8改定の経緯
2. 「臨床試験の一般指針」の改訂内容
3. 最後に

最後に

- ✓ ICH E8(R1)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**CTQ要因の管理**のために、均整の取れた対策への案内となる

本指針は臨床試験に関わる全ての皆様に
知っていただきたい指針です