

第40回 ICH 即時報告会

ICH E8(R1)

臨床試験の一般指針

2019.7.17

医薬品医療機器総合機構
新薬一部 伊熊睦博

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

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" 作成/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.

ガイドラインの目的

- 規制当局による受入れを促進する、臨床試験のデザインと実施に関する国際的原則と具体的あり方の記述.
- ライフサイクルを通じた臨床試験のデザインと実施に関する質の検討に関する指針の提供：試験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.
- ライフサイクルを通して実施される臨床試験の概要を提供し、試験の被験者の保護、データの完全性/integrity、結果の信頼性及び試験の目的達成のための質に関する因子の検討を支援.
- ICH有効性ガイドライン群へのアクセス促進・ガイド提供.

ガイドラインの主原則

- 臨床試験の被験者保護は、共有の責任である（担当医師、スポンサー、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。
- 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。

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

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例

#3 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン

- ✓ 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.
- ✓ 質に関する重要な要因は, 試験ごとに設定されるべきである.
- ✓ 当該要因の完全性を脅かすリスクを特定し, 釣り合いのとれる方法で対処されるべきである.

#4 医薬品開発計画

- ✓ 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。
- ✓ 臨床試験のデザインは、治療又は予防すべき病態や介入に関連する既知の知見と経験を反映すべきである。
- ✓ 先行する試験の結果は後の試験計画に情報を与える。新たなデータはしばしば開発戦略の変更を促す。
- ✓ 試験デザインを行う時点での医薬品に関する知見は、質に関する重要な要因の特定やそれらの管理のために情報を与える。

#4 医薬品開発計画（続き）

4.3 臨床試験

- ✓ 開発相/フェーズの概念は説明上のもので、必要条件でない。
- ✓ フェーズの番号が試験順序固定化を意味ではない。
- ✓ 開発は理想的には論理的・段階的手順で、小規模試験から大規模でより確度の高い情報をもたらす試験へと連なる。
- ✓ 効率的開発には、初期段階で治験薬の特性を明らかにし、プロファイルに基づく適切な開発計画が不可欠。

#4 医薬品開発計画（続き）

4.4 実施可能性

- ✓ 個々の試験の実施可能性検討.
- ✓ 詳細な実施可能性検討は, 開発プログラム・試験の成功に影響.
- ✓ 特定の国・地域単位における試験デザイン及び実行に関わる因子の検討.
- ✓ 実施可能性に関する, 質についての重要な要因.
- ✓ 試験経験・適格性を有する治験担当医師確保.
- ✓ 必要な機器/設備の確保, 望ましい患者集団の確保, ……
インフォームド・コンセント等を含む, 倫理的及び規制上の考慮事項.

#5 臨床試験デザインの構成要素

- ✓ 試験の目的は、試験デザインとデータソースの選択に影響し、規制上の意思決定や実診療を支援する試験の強さに影響する。
- ✓ 試験の構成要素は、データソースに関連付けられる。
- ✓ 試験計画は複数の重要な構成要素を網羅し、これには対象、介入、対照、反応変数、偏りを低減又は評価する手法および統計解析が含まれる。
- ✓ 試験データは試験の内部又は外部の様々なソースから取得される。
- ✓ 試験デザインの構成要素とデータソースの組み合わせは、質に関する要因の特定に影響する。

5.2 試験データ

- 試験データには、実施、モニタリング、解析に必要な情報を確実に含める。試験データは、紙ベース、電子的収集等で取得できる。
- デジタルヘルスツールや、電子的診療録データベース/患者レジストリを用いたデータを用いる可能性がある。
- 二次データ使用では、データの適切性を考慮する（例：既存の診療データを使用してエンドポイントを確認する場合、診療録情報を試験のエンドポイントに変換する必要等）。
- データ標準を試験データの用語、保存、交換及びアクセスに用いることは、データの信頼性と適切な解釈を促進する。また、データ標準は解析の容易さと正確さを促進する。国際的なデータ標準が存在する。

#6 実施と報告

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 被験者の安全性

- 6.2.1 安全性報告
- 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

6.1.3 データマネジメント

- 試験データの収集/管理の方法とスケジュールは、試験の質を左右する重要因子である。データマネジメントの手順は、用いるデータソースの多様性を考慮に入れるべきである。

6.3 試験の報告

- 臨床試験の透明性には、広くアクセス可能で認知されたデータベースへの臨床試験の登録・試験結果公開を含む。
- 客観的で偏りのない情報を公に利用可能にすることは、臨床研究の役割を高め、 unnecessary な臨床試験を減らし、実臨床における意思決定に情報提供することを通して、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

- 患者を含むステークホルダーの関与を考慮。
- 必要な非臨床試験, 臨床試験の完了, 計画中の試験への裏付け。
- 試験の役割に適した科学的な疑問の設定。
- 選択する内部/外部対照との意義ある比較となるデザイン。
- 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。
- 実施可能性検討。
- 試験目的の裏付けに十分な被験者数, 試験期間や来院頻度。
- 試験目的を反映した適格基準。
- R&B 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。

補遺 2

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

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

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

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

遺伝子/ゲノム：

- E15 ゲノム薬理学用語集
- E17 ゲノムバイオマーカーの適格性確認
- E18 ゲノム試料収集

個々のガイドラインや部分的記載に
焦点を当てるのではなく、統合された
総合的な方法で検討/使用を。

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	E2	E3	E4	E5	E6	E7
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				√	√		
実施可能性							
試験及び実施施設の実施可能性							
治験登録							
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			√			√	

結語

- 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。

御案内

国内パブコメ 5/21~9/17 実施中

ICH E8 説明会 7.25 (木) 10~17時 於 よみうりホール

- ICHの最新動向 (GCP刷新を含む) Theresa Mullin/FDA
- 厚生労働省/PMDA 国際活動の最新動向 中島宣雅/PMDA
- ICH臨床トピックの最新動向 横田昌史/JPMA

- E8 (R1) 背景, 改訂ガイドライン案の概念, 規制当局の立場から
伊熊睦博, 安藤友紀/PMDA
- E8 (R1) アカデミアの立場から 渡邊裕司/浜松医大
- E8 (R1) 製薬企業の立場から 近藤充弘/JPMA
- パネルディスカッション

国際ワークショップ 2019.10.31 Silver Spring/FDA