

第42回 ICH 即時報告会

ICH E8(R1)

-臨床試験の一般指針-

2020/12/16

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

新薬審査第一部

坂口 宏志

ICH E8ガイドライン

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

改訂経緯

- 2016.11 大阪会合：‘GCP renovation’
- 2017.11：ジュネーブ会合、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/パブコメ開始）
（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
- 2020. 3：Virtual東京会合
- 2020. 5：Virtualバンクーバー会合
- ~~2020. 6：Step 4 到達目標~~

Covid-19の影響により延期

GCP renovation

- ▶ ICH E6(R2)改訂時のパブリックコメント募集時（2016年）に、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”
 - 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”

- ▶ 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を目的

中間解析、外部対照、観察研究、pragmatic trials...

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...

- ▶ 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” 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 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

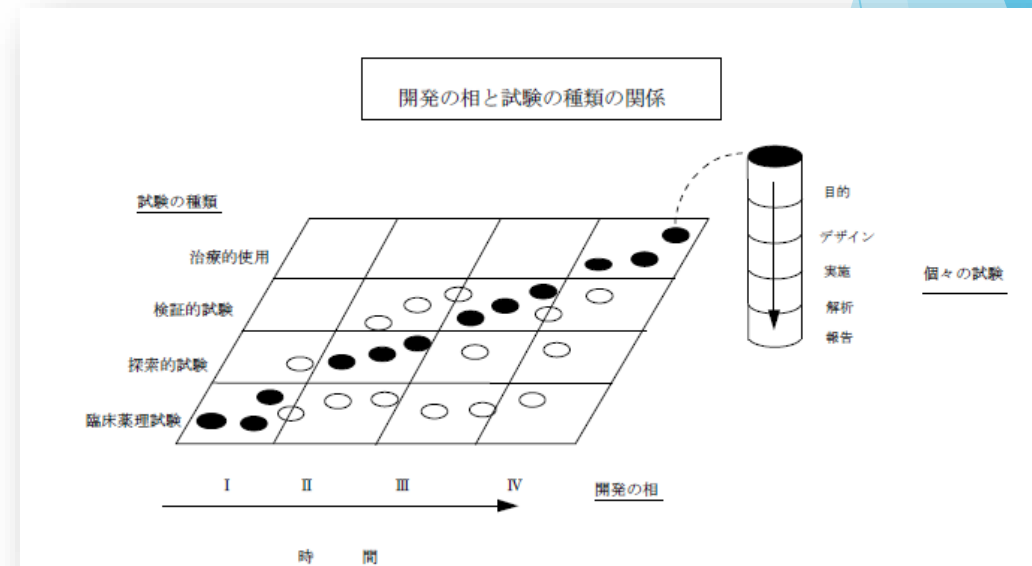
3.2.2 デザイン

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 改訂案の目次 (step 2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

Section 2

- 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。
- 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。

“Quality by design”

- ✓ 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

- ✓ 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

“Critical to Quality Factors”

- ①被験者保護
- ②試験結果の信頼性と解釈可能性
- ③試験結果に基づく意思決定の根本

- ✓ 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。

✓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）にとらわれるべきではない。

質に関する重要な要因

Section 3

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。

- 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

ICH E8 R1改訂の現状

- ✓ Virtualアテネ会合としては開催はしていないが、継続的にTCを実施。
- ✓ 各国より得られたパブリックコメントを基に、step 2b draft guidelineを改訂中。
- ✓ 大きな方針は、step 2b draft guidelineと変更はない見込み。

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**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