

ICH E8(R1)
General Considerations for Clinical Studies
「臨床試験の一般指針」の改訂

伊熊睦博

医薬品医療機器総合機構

策定経緯

- 2016.11** **GCP renovation** (E8とE6/GCPの連続的改訂) 提案
- 2017.11** EWG始動 ~ Concept Paper, Business Plan 策定

- 2019. 5 Draft Guideline 確定 (**Step 2**)
パブコメ開始 (~2019 秋)
- 2019. 7 パブリックミーティング/国内
- 2019.10 パブリックミーティング/Global

- 2021.10** **Step 4**

ICH有効性（臨床）ガイドライン

E1 長期投与医薬品の安全性評価

E2 治験中の安全性情報の取り扱い、
安全性監視の計画など

E3 治験の総括報告書の構成と内容

E4 用量－反応関係の検討

E5 外国データ受入れに関する民族的要因

E6 医薬品の臨床試験の実施の基準

E7 高齢者の医薬品の臨床評価法

E8 臨床試験の一般指針

E9 臨床試験のための統計的原則

E10 対照群の選択

E11 小児集団における臨床試験

E12 降圧薬の臨床評価

E14 QT評価

E15 ゲノム薬理学における用語集

E16 バイオマーカー

E17 国際共同治験

E18 ゲノム試料収集とデータ取扱い

E19 安全性データ収集の最適化（作成中）

E20 アダプティブ臨床試験（作成中）

E8(R1) 臨床試験の一般指針 目次（大項目）

- 1 本指針の目的
 - 2 一般的原則
 - 3 臨床試験における質の設計
 - 4 医薬品開発計画
 - 5 臨床試験におけるデザインの構成要素及びデータソース
 - 6 実施、安全性モニタリングと報告
 - 7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項
- 補遺: 試験の種類（表）

ICH E8(R1)/目次（大項目）

- 1 本指針の目的
 - 2 （臨床試験/医薬品開発の）一般的原則
 - 3 臨床試験における**質の設計**
 - 4 医薬品開発計画
 - 5 臨床試験におけるデザインの構成要素及びデータソース
 - 6 実施、安全性モニタリングと報告
 - 7 **質に関する重要な要因**を同定するための留意事項
- 補遺: 試験の種類

1 本指針の目的

臨床試験の幅広いデザインとデータソースを考慮した、臨床開発のライフサイクル全体に及ぶガイダンスの提供

1. 被験者保護、臨床試験に関する大きな原則
2. 試験の質に関する重要な要因の同定とリスク管理
3. 臨床試験の種類概要
4. 有効性ガイドラインへの利用者のアクセスを促進

2 一般的原則

2.1 被験者の保護

2.2 臨床試験のデザイン、実施/解析への科学的なアプローチ

2.3 患者情報の試験デザインへの反映

2.2 臨床試験のデザイン・実施と解析への科学的アプローチ

- リサーチクエスチョンに応じた**適切な試験計画**
- **明確な目的**
- **科学的な原理**に従ったデザイン
- **適切な**試験実施、解析、報告
 - 「**質**」とは、**目的への適合性**であり、適切な意思決定を支援
 - 試験の**質**の積極的な向上が重要
 - 「**クオリティ・バイ・デザイン**」により、試験の質を予めデザイン
 - **リスクに見合った**試験計画と実施
 - 明確なコミュニケーションを

2.3 患者からの情報の試験デザインへの反映

- 患者や患者団体に**意見を求める**ことは有意義
- 試験デザインの段階で**患者参画**させることは、様々なメリットに繋がる
- これは、患者の**ニーズにより適合**した医薬品開発を支援

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 質に関する重要な要因
- 3.3 質に関する重要な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 試験における**重要な活動への集中**
 - 3.3.3 試験デザインへの**利害関係者の関与の促進**
 - 3.3.4 **質に関する重要な要因**の確認
 - 3.3.5 運用上の実務における質に関する重要な要因

3 臨床試験における質の設計

3.3.3 利害関係者の試験デザインへの関与の促進

早い段階から規制当局の関与を得る …

特に、試験が質に関して重要と考えられる新規の要素（例えば、患者集団、手順またはエンドポイントの定義）を含む場合は重要 …

3.3.5 運用上の実務における質に関する重要な要因

成功の基は、科学的に正当で、実施可能な試験計画 …

実施可能性の評価は、試験デザイン・実施上の要因の検討を含む …

4 医薬品開発計画

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 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

効率的な医薬品開発には、
開発全体を通じて規制当局
との適切な対話を

5 臨床試験におけるデザインの構成要素及びデータソース

5.1 試験対象集団

5.2 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

5 臨床試験におけるデザインの構成要素及びデータソース

- 5.1 試験文 ○ **ランダム化**は、より適切にバイアス制御
 - 5.2 治療の ○ **アダプティブデザイン**は、蓄積されていくデータに基
 - 5.3 対照群 き、前向きに計画された試験変更を可能に
 - 5.4 反応変 ○ **マスタープロトコル**は、フレームワークの下で複数の
 - 5.5 偏りを 薬剤または複数の状態の検討を可能に
 - 5.6 統計角 ○ **プラットフォーム**試験では、複数の薬剤を継続的に検
 - 5.7 試験方 討
- **複数のデータソース**を活用して、**試験の効率や試験結果の一般化**を高める

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 試験実施中の被験者の安全性

- 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

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

- 試験の透明性には、データベースへの登録や試験結果の公開を含む

6.1.3

6.1.4

- 観察研究への適用も勧められる

6.2 試験実

6.2.1

- **客観的で偏りのない情報**の利用可能は、臨床研究を向上させ、必要以上の臨床試験を減らし、**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適応となる患者集団にとっても有用

6.2.2

6.2.3

6.3 試験の

7 質に関する重要な要因を同定するための留意事項

- 患者を含むすべての関連する利害関係者の関与
- 蓄積された知見を考慮し、科学的疑問を試験目的として設定
- 医薬品の効果に関する意義ある比較に役立つ試験デザイン
- 実施可能性の評価
- 試験目的を裏付けるのに十分デザイン
- 臨床試験の手順には、偏りを最小限に抑えるための適切な措置（例：ランダム化、盲検化）を含む

補遺: 試験の種類 (抜粋)

	試験の目的	試験の例
臨床薬理	<ul style="list-style-type: none"> • 忍容性と安全性の評価 • 薬物代謝と薬物相互作用の探索 • (薬理) 活性、免疫原性の推定 • 腎臓/肝臓における忍容性評価 • 心毒性の評価 	<ul style="list-style-type: none"> • バイオアベイラビリティ/生物学的同等性 • 用量忍容性 • 単回投与及び反復投与のPK及び/又はPD • 薬物間相互作用 • 薬物送達デバイスにおけるヒューマンファクター
探索的治療	<ul style="list-style-type: none"> • 標的となる適応での使用の探索 • 以降の試験のための用量/投与計画の推定 • 用量反応/曝露反応関係の探索 • 検証的試験のデザインの基礎の提供 	<ul style="list-style-type: none"> • 小規模なランダム化比較 • 用量探索 • バイオマーカー探索 • 患者報告アウトカムのバリデーション • 探索と検証を組み合わせるアダプティブデザイン
検証的治療	<ul style="list-style-type: none"> • 有効性の証明/検証 • 大規模で代表的患者での安全性 • 薬事承認を支援するベネフィットリスク • 用量反応/曝露反応関係の確立 • 特殊集団における安全性と有効性 	<ul style="list-style-type: none"> • 大規模・代表的な患者集団でのランダム化比較 • 用量設定試験 • 死亡率/罹患率 • 特殊集団対象 • 複数薬剤の有効性
承認後	<ul style="list-style-type: none"> • 一般的な集団や特殊集団でのベネフィットリスクの理解を深める • 必ずしも一般的でない副作用の特定 • 推奨用量の最適化 	<ul style="list-style-type: none"> • 長期フォローアップ • 死亡率/罹患率またはその他の追加のエンドポイント • 大規模でシンプルなランダム化 • 薬剤疫学的研究 • 疾患または薬剤レジストリ

～ 有効性ガイドラインの活用を ～

E5 外国データ受入れに関する民族的要因

E6 医薬品の臨床試験の実施の基準

E8 臨床試験の一般指針

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

E19 安全性データ収集の最適化

E20

.....

ICH E8(R1)
General Considerations for Clinical Studies
「臨床試験の一般指針」の改訂

最終報告

伊熊睦博

医薬品医療機器総合機構