

# GCP刷新

## ICH E6(R3)の概要

- ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6 (2017.1.12)
- Final Concept Paper ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice Dated 17 November 2019 (2019.11.18)
- Final Business Plan ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice Dated 17 November 2019 (2019.11.18)

本資料は2017.1にICHより出された「GCP」刷新に関する文書及び2019.11に出されたのFinal Business Plan並びにFinal Concept Paperの記載内容を基に**ICH E6(R3)の概要**をお伝えするものです。本文書は**配布フリー**ですので、今後のGCP刷新の動向把握にみなさまでお役立ていただければ幸いです。なお、元の文章は下記から入手できます。

- ◆ ICH Reflection: [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)
- ◆ Final Concept Paper: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6-R3\\_FinalConceptPaper\\_2019\\_1117.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6-R3_FinalConceptPaper_2019_1117.pdf)
- ◆ Final Business Plan: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6-R3\\_FinalBusinessPlan\\_2019\\_1117.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6-R3_FinalBusinessPlan_2019_1117.pdf)

# GCP刷新のポイント

製作委員会  
によるまとめ

## ポイント

- 1 ・ICH E8(R1)「臨床試験の一般指針」が合意済みで、E6(R3)「ICH GCP」はパブコメが完了し、2024年中の合意を目指して作業中。
- 2 ・E8(R1)では、Quality by Designの考えにもとづき、試験のCTQ factorなどが新たに記載される。
- 3 ・E6の改正では、試験の管理やモニタリングにリスクベースの考えを用いる。また、GCPの適用を従来型の試験に加え、実臨床データ(real world data)や患者／疾患レジストリ等、様々な試験研究・データを対象にする。そこで対象を2つに区分し、それに応じた規制内容(Annex 1、2)とする。<sup>\*</sup>  
Annex 1: 介入臨床試験  
Annex 2: 新たな形式の介入臨床試験に関し追加して考慮すべき事項<sup>\*\*</sup>
- 4 ・改正は、E8 ⇒ E6本文 & Annex 1 ⇒ Annex 2の順に、段階的に実施する。
- 5 ・上記改訂に伴い、日本国内の臨床試験・臨床研究に対する法規制および、臨床データの取扱い等も大きく変わることが予想される。

<sup>\*</sup>: Final Concept Paper ICH E6(R3)より

<sup>\*\*</sup>: Annex 1がStep 2達成後、Concept paper作成に着手予定のため、内容変更の可能性あり。

# GCP刷新のポイント

製作委員会  
によるまとめ

## ポイント

- 1 ・ICHのE8「臨床試験の一般指針」と、E6「ICH-GCP」のガイドラインの改正が今後計画される。
- 2 ・GCP刷新では、質の管理技術の転換がより強調されている。E6(R2)で提唱されたリスクベースの考え方を踏襲するとともに、CTQ要因の特定と共有、およびこれに関連するリスクに優先的に対処することが推奨される。
- 3 ・E6(R3)は“チェックリストとしてのGCP”から“考えさせるGCP”への変化を意識させることが意図されている。
- 4 ・E6(R3)の対象は介入を伴う臨床試験であり、具体的な指針については、従来型の臨床試験を含めた一般的な指針(Annex 1)と、実臨床データ(real world data)の利用、マスタープロトコルなど新たな技術の利用や新たなデザインの臨床試験についての追加的な指針(Annex 2)を提供する。
- 4 ・改正は、E8 ⇒ E6本文 & Annex 1 ⇒ Annex 2の順に、段階的に実施する。
- 5 ・上記改訂に伴い、日本国内の臨床試験・臨床研究に対する法規制および、臨床データの取扱い等への波及効果が期待される。

# Reflection Paperの構成

Introduction	緒言
1. Background	1. 背景
・Emerging Data Sources for Drug Regulatory Decisions	・薬事規制のための新たなデータソース
・Other Research Questions for Health Authorities	・保健当局における他の課題
The Issue to Address in Future E6 Renovation	・今後のE6刷新の論点
2. Proposed Structure for a Modernized ICH E8 Guideline and a Future Renovated ICH E6 Guideline	2. ICH E8ガイドラインの近代化およびICH E6ガイドライン刷新の概要
3. Proposed Plan for “Renovation” Work	3. 刷新の作業予定
・ICH Step Process Enhancement for the GCP Renovation	・GCP刷新のためのICHのステップの強化
Conclusion	結論

# 緒言

本文書では、臨床試験のデザイン・計画・管理・実施に関するICHガイドライン刷新提案に関する概要を述べる。

- ・刷新範囲は、E8「臨床試験の一般指針」とE6「GCP」のガイドラインになる。
- ・刷新の目的は、臨床試験のデザインの多様化、規制および保健の方針決定に利用するデータソースに対し、適切かつ柔軟なガイダンスを提供することである。
- ・被験者保護およびデータの品質に関する基本原則は従来通りとする。

# 背景

- ・ICH E6ガイドラインは、1990年代半ばに、規制当局へ提出を意図する臨床試験データを作成する際に従うべき国際的なガイドラインとして作られた。ICH E6は、薬剤開発においてすべての臨床試験に適用される。新薬／生物学的製剤の承認申請のための臨床試験のほか、承認された薬剤の適応追加や市販後に課される臨床試験にも適用される。
- ・2014年にICHは、ICH E6を補完するE6(R2)の作成を承認した。ICH E6(R2)は、被験者保護や試験結果の信頼性を維持しつつ、臨床試験のデザイン・実施・管理・記録・報告について、より効果的な手法の導入を意図している。臨床試験の質や効率性を向上するため、電磁的記録や必須文書に関する基準も改訂された。
- ・ICH E6(R2)は、2016年11月にStep4になった。

# 薬事規制のための新たなデータソース

- ・最近では、他の目的で集積された実臨床(real world)における大量のデータ(例:電子カルテ、退院要約、請求データ、患者/疾患レジストリなど)が活用されるようになり、これらは規制当局の意思決定にも利用可能である。
- ・しかし、これらの異なる実臨床データ(real world data)からデータをフォーマットする際に広く受け入れられる基準はない。これが臨床試験において既存の医療記録の大規模利用に対する、たぶん唯一の大きな障害になっている。医療管理データや電子カルテに対して標準電子フォーマットを採用することは、これらのデータを医療や保健政策の問題対処に利用する研究者の力を大きく改善する。
- ・患者データの重複収集を最小限にするため、e-CRFと電子カルテを連結し、通常の医療に臨床試験を組み込む努力も行われている。これは、通常の臨床基準に比較して、より柔軟な試験計画書およびその部分的なカスタマイズ、ゆるい選択基準、収集データの削減等を行うことにより、日常診療下での試験の実施や、複数の処置をテストするというような実用的な臨床試験の実施が促進される。

## 保健当局における他の課題

- ・E6は、承認審査に必要な臨床試験に加えて、費用対効果研究、効果比較研究(CER)、臨床ガイドラインの作成、学術研究などに適用される。被験者保護とデータの完全性の原則はどんな場合にも適用されるが、他の試験デザインや状況下では、この原則の適応に多少柔軟性を持たせるのが適切かもしれない。
- ・例えば、2つの承認された治療法の効果比較に関する観察研究では、治験のランダム化比較試験(RCT)と同レベルの文書同意は求めない／文書同意は不要としても良いかもしれない。
- ・同様に、承認申請に利用するRCTにおいてデータの完全性を記録するのにかかるリソースやコストの水準は、学術研究には不要かもしれない。
- ・科学と医療技術の革新、保険給付の増大、複数の慢性疾患をもつ高齢者を含む重篤な慢性疾患患者の顕著な増加によって医療の複雑性とコストが増大し、保健当局にとっての研究に対する課題は増加している。

# GCP Renovation <GCP刷新>

E8の近代化  
(一般指針)



E6の刷新  
(ICH-GCP)



今後数年かけ  
段階的に実施

被験者の保護, データの信頼性という大原則は当然, 引き継がれる

多様化が進む臨床試験デザインやデータソースにも対応した  
適切で柔軟な指針を提供すること

常に適用されるHigh standard  
ではなく、研究の目的に応じて、  
研究結果の利用目的に応じて、  
要求水準は変わってくる

従来のRCTのみならず、  
観察研究、  
Real World Data (Database研究)、  
Pragmatic trial、Decentralized Clinical Trials  
Adaptive Design、アンブレラ試験、バスケット  
試験などあらゆるデザインを想定

ICHリフレクションペーパー参照：[http://development.ich-public-backend.dev8.penceo.com/sites/default/files/2019-04/ICH\\_Reflection\\_paper\\_GCP\\_Renovation\\_Jan\\_2017\\_Final.pdf](http://development.ich-public-backend.dev8.penceo.com/sites/default/files/2019-04/ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf)

小宮山 靖 先生 ICH GCP Renovation進捗資料より一部改変

©2022 ポケット資料集製作委員会

# ルールが雪だるま式に増えていく？



ガイドラインは、それを作った人々が考えていたよりも、厳しい基準となってしまうがち。  
GCPがチェックリスト的に運用されると、ルールが雪だるま式に増えていく。  
これは日本だけでなく他の国々でも起こっていること。  
新しいGCPは原則を与え、「状況に応じて考えさせる指針」になるよう配慮されている。

# ICH E8(R1)とICH E6(R3) <GCP刷新>

- E8は、薬の開発～ライフサイクル全体の計画、個々の研究の計画・実施・報告に関する指針を与える。  
どちらかと言えば、「計画に焦点」が当たっている
- E8の役割はE6の刷新につなげるために「風呂敷を広げる」こと。
- 規制やルールを作るためのHigh Levelな考え方を提示。

- E6は、個々の研究の「実施に焦点」が当たる

従来のE8、E6は、Clinical Trialを想定していたが、GCP Renovationでは、医薬品の使用に関わるあらゆる研究に対象が広げられるため、Clinical Trialが、“Clinical Study”（日本語でどう訳すかは未定）に置き換えられている

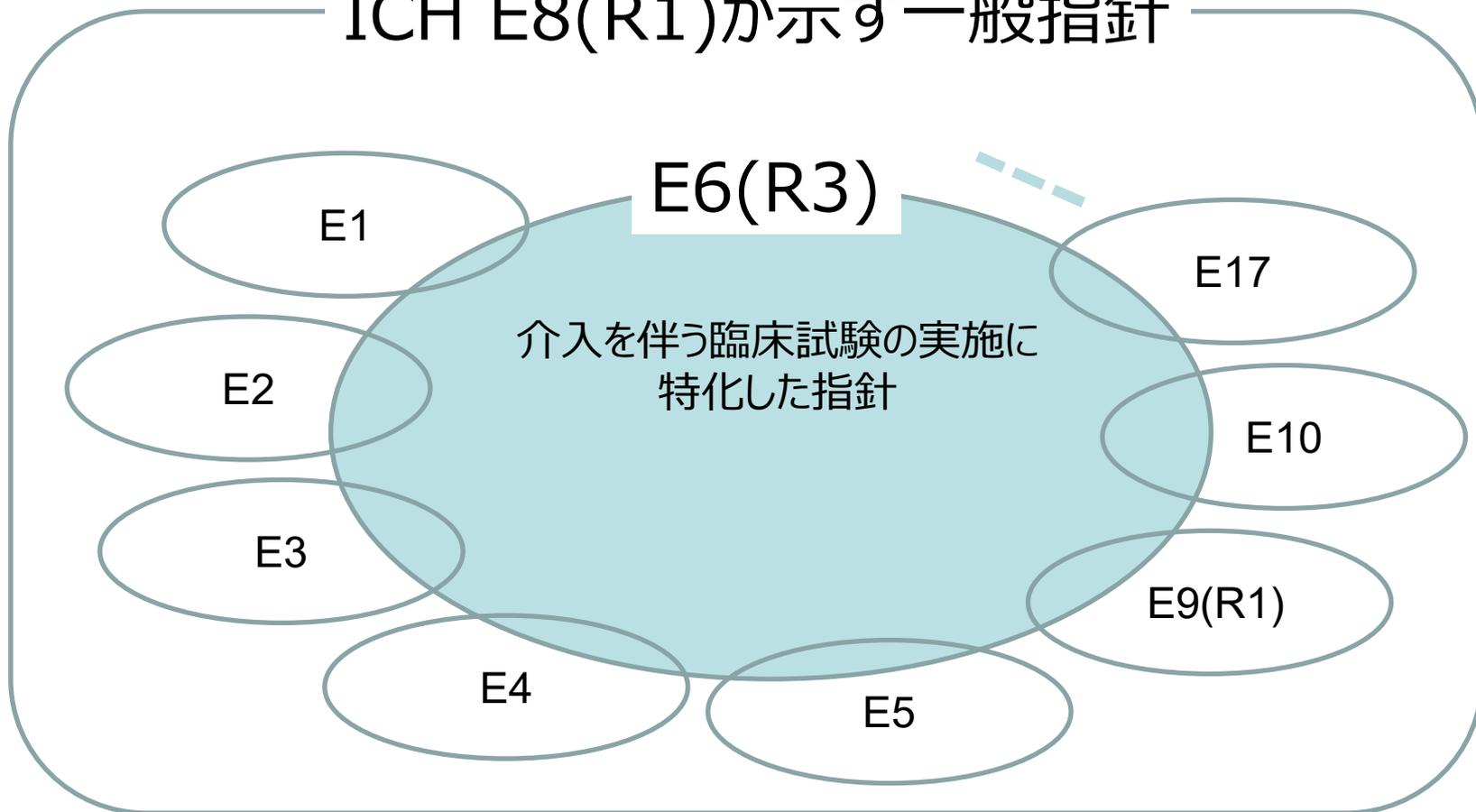
# ICH E8(R1)とICH E6(R3) <GCP刷新>

- E8は、薬の開発～ライフサイクル全体の計画、個々の研究の計画・実施・報告に関するハイレベルな指針を与える。どちらかと言えば、「計画に焦点」が当たっている
- E8の役割はE6の刷新につなげるために「風呂敷を広げる」ことであり、E6の上位ガイドラインにとどまらず、他のE(有効性)ガイドライン全体の上位ガイドラインという意図で作成されている。
  - E8(R1)を作成した専門家作業グループでは「このガイドラインはE0(ゼロ)である」と言われていた

- E6は、個々の研究の「実施に焦点」が当たる

# ICH E8(R1)はE6(R3)だけを見ていない

ICH E8(R1)が示す一般指針



# E8ガイドライン改正の概要

・E8ガイドラインは、「臨床試験の一般指針」として1997年に制定から24年後の2021年10月にE8(R1)として改正された。英語の原文はICH本部のウェブサイト(<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>)で入手可能であるが、2022年1月時点において日本の通知は発出されていない。

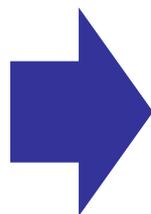
・E8(R1)ガイドラインは、臨床試験に関する他のICHガイドラインの概括的ロードマップとなる高度なガイダンスであり、ここに記された考え方は、E6(R3)にも反映される。E8(R1)において大きく変わったことは以下。

- 患者の声を医薬品開発に反映させることの重要性(2.3節)
- 臨床試験・臨床研究の質の管理技術を前向きなアプローチに転換(3章)
- 医薬品開発計画(第4章)、デザイン要素とデータソース(第5章)の再整理

# E8(R1)：ガイドラインのタイトル変更

**旧 E8**

General Considerations  
for **Clinical Trials**



**E8(R1)**

General Considerations  
for **Clinical Studies**

For the purposes of this document, a clinical study is meant to refer to a study of one or more medicinal products in humans, conducted at any point in a product's lifecycle, both prior to and following marketing authorisation.

**E8(R1) 1.Objectives of This Document**

**【非公式の和訳】**本ガイドラインにおいてClinical Studyとは、医薬品の製造販売承認の前後に関わらず医薬品のライフサイクルの中で実施されるヒトを対象とした1つまたは複数の医薬品のstudyを意味する。

## E8(R1)：用語の再整理（trialとstudy）

既存のICHガイドライン（有効性領域）でも用語に一貫性がなかった

主にStudyが用いられたガイドライン	E3: Clinical Study Report（総括報告書） E4: Dose Response Study（用量反応試験） E5: Bridging Study（ブリッジング試験）
主にTrialが用いられたガイドライン	E6: GCP E9: 統計的原則 E10: 対照群の選択 E17: Multi-Regional Clinical Trial(国際共同治験)
両方を用いたガイドライン	E1, E8

E8(R1)では、**介入を伴う臨床試験（Clinical Trial）**と**観察研究（observational study）**を包含した用語として**Clinical Study**を用いている。

このような用語の整理は、ClinicalTrials.govが公表している定義  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs>  
と同じである。Clinical Studyに対応する日本語は現時点では決まっていない。

## E8(R1) : Clinical Studyの質の定義

**Quality of a clinical study** is considered in this document as **fitness for purpose**. The purpose of a clinical study is to generate reliable information to answer the research questions and support decision making while protecting study participants. The quality of the information generated should therefore be sufficient to support good decision making.

### E8(R1) 2.2 Scientific Approach in Clinical Study Design, Planning, Conduct, Analysis, and Reporting

**【非公式の和訳】** Clinical Studyの質は、本文書では「目的に対する適合」と考えられている。Clinical Studyの目的は、被験者を保護しつつ、研究課題に答え、意思決定を支援するための信頼できる情報を提供することである。したがって、提供される情報の質は、適切な意思決定を支援するのに十分なものでなければならない。

# E8(R1) : Quality by Design(QbD)

## 3. DESIGNING QUALITY INTO CLINICAL STUDIES

The quality by design approach to clinical research (Section 3.1) involves focusing on critical to quality factors to ensure the protection of the rights, safety, and wellbeing of study participants, the generation of reliable and meaningful results, and the management of risks to those factors using a risk-proportionate approach (Section 3.2). The approach is supported by the establishment of an appropriate framework for the identification and review of critical to quality factors (Section 3.3) at the time of design and planning of the study, and throughout its conduct, analysis, and reporting.

### E8(R1) 3 Desining Quality into Clinical Studies

**【非公式の和訳】**臨床研究におけるQbDアプローチ（3.1項）には、Critical to quality factorに焦点をあてることが含まれている。これは、被験者の権利、安全性及び福祉の保護、信頼性が高く意味のある結果の創出、及びrisk-proportionate approachを用いたこれらの要因に対するリスクの管理を確実に行うためである（3.2項）。このアプローチは、Studyのデザインおよび計画時、ならびに研究の実施、分析、報告の全過程において、Critical to quality factorを特定し、レビューするための適切な枠組みを確立することによって支えられている（3.3項）。

## E8(R1) : Critical to Quality Factor(s)

A basic set of factors relevant to ensuring study quality should be identified for each study. Emphasis should be given to those factors that stand out as critical to study quality. These critical to quality factors are attributes of a study whose integrity is fundamental to the protection of study participants, the reliability and interpretability of the study results, and the decisions made based on the study results. These quality factors are considered to be critical because, if their integrity were to be undermined by errors of design or conduct, the reliability or ethics of decision-making based on the results of the study would also be undermined. Critical to quality factors should also be considered holistically, so that dependencies among them can be identified.

### E8(R1) 3.2 Critical to Quality Factors

**【非公式の和訳】** Studyの質を確保するために重要な要因は、それぞれのStudyにおいて特定されるべきものである。これらの要因はStudyの質にとって極めて重要な意味を持つ要因として注目すべきである。Critical to Quality Factors (CTQ factors)は、インテグリティが被験者の保護、結果の信頼性と解釈可能性、結果に基づいて行われる意思決定の基礎となるStudyが備えるべき特性である。これらCTQ factorsが極めて重要であると考えられる理由は、研究デザインや実施における誤りによってインテグリティが損なわれてしまうと、その研究結果に基づいて行われる意思決定の信頼性や倫理性もまた損なわれることである。CTQ factorsは要因間の関係が特定できるよう、全体を俯瞰しながら考えることも勧められる。

## Risk-Proportionateアプローチとは？

重要な問題（issue）が発生するリスクに応じて、  
問題発見や問題に対処する仕事に

- 【組織や管理者が】リソースを適切に配分する
- 【実務の担当者にとっては】意識を集中させる

ことを意味する

「応じて」の部分は according to や in response to でも良かったはず。わざわざ proportionate（～に比例させて）が使われたのは、問題の重要性やリスクの大きさの検討をして、リソースの配分、意識の集中をより細やかにやってほしいという思いが込められている

## E8(R1) : Quality by Design(QbD)

“Critical”は、「とても重要な」「極めて重要な」「顕著に重要な」「決定的な意味を持つ」とも訳されるが英語の辞書によれば  
=relating to or being a state in which or a measurement or point at which some quality, property, or phenomenon suffers a definite change (それが損なわれることによって、品質や特性などが疑いの余地がないほど明確に変わってしまう場合に用いる) という意味。つまり、それが損なわれることによって規制当局による意思決定が変わってしまう場合に用いる言葉。

**Critical to Quality**とは、品質マネジメントシステムで用いられる用語で、顧客 (customer) の要求を満たすために必要な主要な特性を意味する。

## 顧客 (Customers)とは？

- 日本の品質マネジメントでは「後工程はお客様(The next processes are our customers)」と表現される。
- この意味において、自分の仕事のすぐ後の工程を担う人も、ある意味、顧客である。
- しかし、GCPの文脈では、**直接の顧客は規制当局**であり、更には、その薬が医療現場で広く使われたときの**患者が「最終顧客」**である。
- 医療従事者に適切な情報を届けて、適正使用に役立てていただくことも最終顧客のため。
- 品質マネジメントシステムは、後工程の顧客を大事にしながら、最終顧客の要求を満たすように設計されることが大原則

## E8(R1)：メリハリを利かせよ

Perfection in every aspect of an activity is rarely achievable or can only be achieved by use of resources that are out of proportion to the benefit obtained. The quality factors should be **prioritised** to identify those that are critical to the study, at the time of the study design, and study procedures should be **proportionate** to the risks inherent in the study and the importance of the information collected. The critical to quality factors should be clear and should not be cluttered with minor issues (e.g., due to extensive secondary objectives or processes/data collection not linked to the proper protection of the study participants and/or primary study objectives).

### E8(R1) 3.2 Critical to Quality Factors

**【非公式の和訳】**ある活動のあらゆる側面において完璧を期すことはおよそできないし、そこから得られるものに釣り合いなほどのリソースを費やすことによるのみ「完璧」が達成される。品質要因は、研究をデザインする時点で、研究にとってクリティカルな要因を特定できるように優先順位づけを行うべきである。そして、研究の手順は、試験に内在するリスクや収集する情報の重要性に応じてメリハリの利いた設計をするべきである。CTQ factorは明確であるべきであり、些細な問題によって大事な問題が見つけづらくなってはいけない（例えば、広範な副次的目的や、被験者の適切な保護あるいは主要な研究目的に結びつかないプロセス／データ収集が原因でそんなことになってはいけない）。

# Quality by Design とは？

できた不良品をはじく  
厳格な出荷検査,  
受け入れ検査が中心

プロセス管理を前提とした  
**設計の良さこそ大事**

「出口管理」  
検査重点主義

プロセス管理

Quality  
by Design

事後的なチェックが  
質を支えるアプローチ

**事後的な検査を不要  
にするアプローチ**

問題が起こりにくいプロセスを  
事前に作っておくための活動が  
極めて重要

- ✓ スポンサーの活動
- ✓ 参加施設の活動

# 品質マネジメントの歴史

- 前頁の図は主に生産分野で培われてきた質の管理技術の歴史を示したものでした。
- 黎明期の質の管理技術は、お客様に不良品が届けられないように、できてしまった不良品をはじく、厳格な出荷検査や受け入れ検査が中心でした。事後的な検査が質の確保の中核をなしていたとも言えます。
- しかし、「**不良品ができないなら事後的な検査は無駄なコストである。よい品質は事後的な検査が作るのではなく、よいプロセスが作る**」という考え方が次第に広まっていきました。その結果、無検査に向かって舵を切る会社と、あいかわらず全数検査を続ける会社に二極化していきました。
- **検査をなくすための活動として最も期待されたのがプロセス管理でした。**1970年頃になると日本製品の品質、これを支える工程能力（質をプロセスに作り込む組織としての力）は著しく向上し、不良率はppmで語られるようになり、統計的な方法で議論するには非効率なほどになりました。
- このような流れの先にQuality by Designという発想が出てきたのです。
- プロセス管理は当たり前になって、主流の管理技術はプロセスより更に上流の「設計」に向かうようになったのです。
- 検査重点主義から、プロセス管理を飛び越えて、QbDには決して進めません。

# GCPで明示されない大きな欠落

「出口管理」  
検査重点主義

プロセス管理

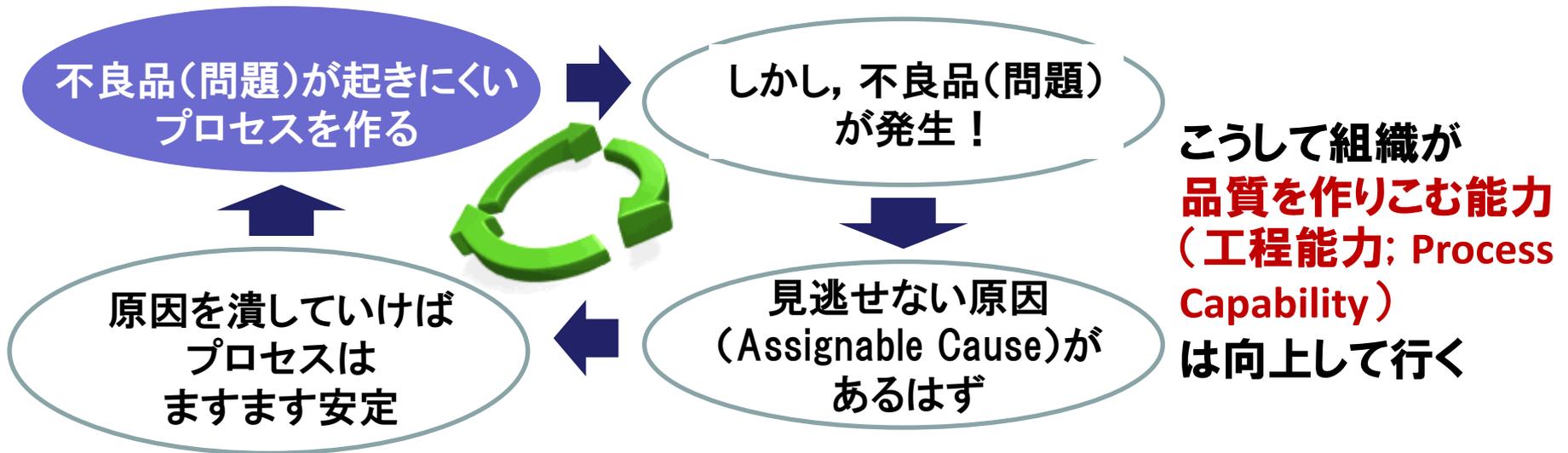
Quality  
by Design

事後的な検査を不要  
にするアプローチ

事後的な検査（モニタリング、監査）が無駄なコストと思えるほど、  
**各施設のプロセスに質が作りこまれているか？**  
そのために自発的なKaizen活動が各施設で行われているか？

Quality by Designをプロトコールが確定した後の、  
スポンサーの管理技術と考えるのは大きな間違い。

# プロセス管理とは？



- まずは不良品が発生しづらい、我々の仕事では問題が発生しにくいプロセスを作ります。リスク評価をして予防措置を講じるのがこの部分です。
- 予防措置を講じても、予想していなかったIssueの予防はできませんから、予防措置を頑張っても問題が発生するかもしれません。
- 問題が発生してしまったら、そこには見逃せない原因があるはずで、その原因をつぶして行けばプロセスはますます安定するはずです。
- こうして、その組織の工程能力、すなわち自分たちの業務プロセスに質を作り込む力は向上していきます。
- このようなシナリオに沿って活動していくのがプロセス管理です。

# リスクの特定と予防措置

## 【リスクの分類】

① プロトコールによらない、その被験薬を用いる臨床試験で常に想定されるリスク



② プロトコール特有のリスク

③ 参加施設ごとのリスク



**参加施設によらないリスクで、どの施設にも起こりうるリスク**

予防措置は全参加施設を対象としたトレーニング、プロトコールやEDCの記入の手引きなどによって全参加施設に周知してもらう方法が主となる

**参加施設ごとに異なるリスク**

その施設の通常の業務フローと異なる手順に注目。予防措置の講じ方も各施設で異なる。その施設の業務フローを熟知している人たちのみが、本当に意味のある効果的な予防措置を考えられる。施設担当CRAと施設のスタッフの協働が望ましい。

# もっと前にやることがある！



リスクの列挙と予防措置を講じる検討を、  
**プロトコールを見て初めて開始する  
ようでは遅すぎる！**

- ✓ 最初の症例に間に合わない可能性
- ✓ 急いだためにリスクの列挙や予防措置が  
不十分になる可能性

**準備期間が十分に確保できないことは  
よくあることでは？**

そうならないために極めて重要なことは、  
プロトコールに初対面する前に、  
日ごろから施設が自発的にプロセスへの  
質の作り込みを行うこと（Built-in Quality）

# 各施設での日頃からのBuilt-in Quality

## 特定のプロトコールのリスクに対する Built-in Quality



### プロトコールのよらない 重要なデータやプロセスに対するBuilt-in Quality

#### 【重要なプロセス】

同意のプロセス,  
SAEの報告プロセス,  
重要な組入基準

(特にリスクが著しく高いため  
に設定されている除外基準)

重大な副作用への対応

SAE, 中止に至ったAEなどの  
重要なAEの転帰確認

#### 【重要な安全性情報】

SAE,  
治療の中止 (あるいは用量変更) の  
原因となった有害事象

他の重要な有害事象

有害事象がきっかけで併用治療をかなり  
必要とする事象

治療上コントロールが困難であった事象

反応が不可逆的、or なかなか回復しない

#### 【(原)資料の整備】

【作業員本人による自己点検】など



# 各施設での日頃からのBuilt-in Quality

特定のプロトコルのリスクに対する  
Built-in Quality

追加

プロトコルのような  
重要なデータやプロセスに対するBuilt-in Quality

**【重要なプロセス】**

同意のプロセス,  
SAEの報告プロセス,  
重要な組入基準  
(特にリスクが著しく高いた  
めに設定されている除外基準)  
重大な副作用への対応  
SAE, 中止に至ったAEなど  
の重要なAEの転帰確認

**【重要な安全性情報】**

SAE,  
治療の中止 (あるいは用量変更) の  
原因となった有害事象  
他の重要な有害事象  
有害事象がきっかけで併用治療をかなり  
必要とする事象  
治療上コントロールが困難であった事象  
反応が不可逆的、or なかなか回復しない

**【(原)資料の整備】**

**【作業者本人による自己点検】**など

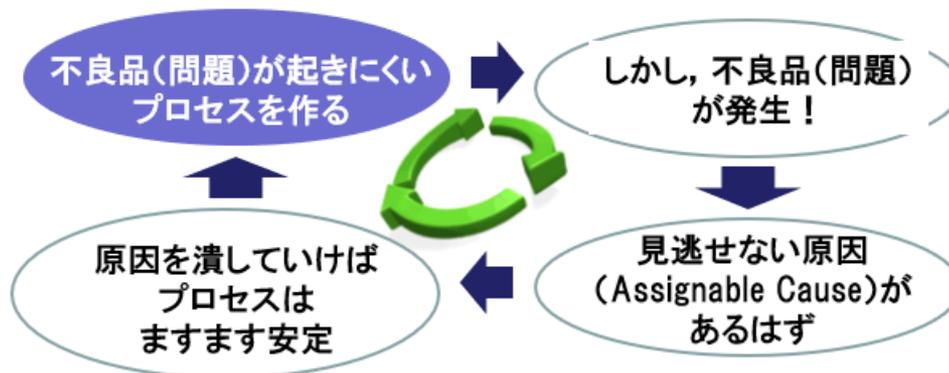
↓の経験をした組織は  
迅速に対応できる

多くのプロトコルに共通する業務プロセス  
には、**組織として“質を作り込む”**

↑  
どうということか？

- ✓そのプロセスの重要性、  
(それは何故か？)
  - ✓最低限何をやらなければならないか  
(それは何故か？)
- を関係者が共通の理解をした上で  
誰もが同じ行動をとれる状態

# プロセス管理が根付いていることが前提



- ① 多くの試験に共通する
  - ✓ 頻度の高いプロセス
  - ✓ Criticalなプロセス
 には事前に質が作り込まれていて、典型的な問題は起こりにくい
- ② 試験特有な新たなCriticalなプロセスには可能な限り事前に質が作り込まれていて、想定した問題は起こりにくい
- ③ Criticalな問題が起きたときにはその対処と予防措置を迅速に講じることができ、ますます問題が発生しにくくなる

これらを実行できる体制ができていることこそが前提

# GCP刷新はこれらの活動を後押ししている

GCP刷新におけるQMS関連の象徴的な改定は

## Critical to Quality Factor(s)(CTQ要因)

という概念の導入

### 現行のGCP (ICH E6(R2))

#### 5.0 Quality Management

5.0.1 Critical Process and Data Identification

5.0.2 Risk Identification

5.0.3 Risk Evaluation

5.0.4 Risk Control

5.0.5 Risk Communication

5.0.6 Risk Review

5.0.7 Risk Reporting

E6(R2)では

Critical process/dataの特定から始まり、その後、リスクの特定→評価→制御→…が述べられていて、何がCriticalなのかは（ある意味）恣意的でした。

E6(R3)では、これらの前に、最初に

## CTQ要因の特定と関係者との共有

が追加され、CTQ要因に直結するリスクに優先的に対処することが明示されます

# CTQ要因をプロトコールに記載する？

## E6(R3)案での記載：「付録 B. 臨床試験実施計画書及びその改訂」

2664 **B.12 Quality Control and Quality Assurance**

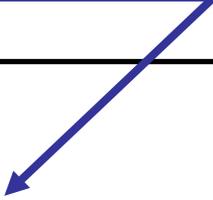
2665 B.12.1 Description of identified quality factors and associated risks in the trial unless  
2666 documented elsewhere.

3067 **B.12 品質管理及び品質保証**

3068

3069 B.12.1 他に記載のない限り、試験における特定された質に関する要因及び関連リスクの説

3070 明



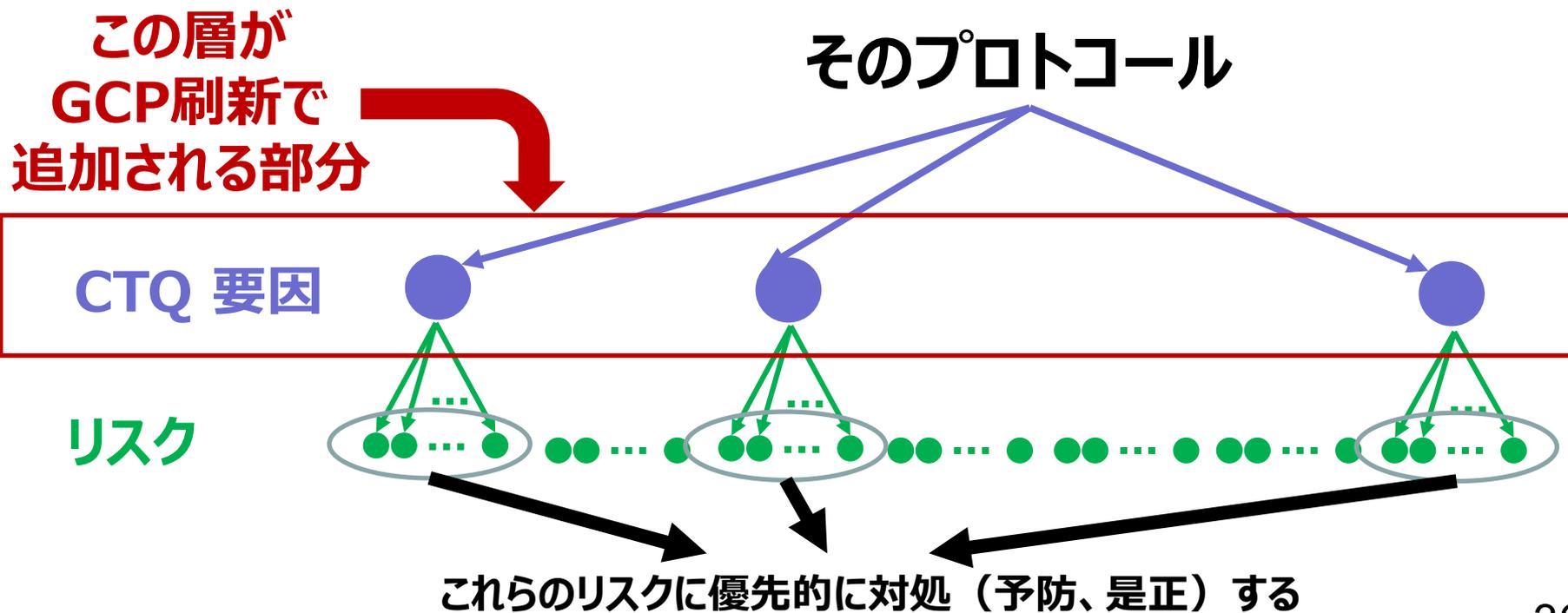
この部分がプロトコール特有なCTQ要因とこれに関連するリスク。これらをプロトコールの「品質管理及び品質保証」の最初に書くことを促している。ただし、「プロトコールに常に書け」と言っているのではない。“他に記載”とあるように、プロトコールに付随する文書に記載することも許容している。**重要なことはCTQ要因を関係者に共有すること。**

# CTQ要因とは？

E8 (R1) 、 Draft E6 (R3) の英語の原文では Critical to Quality factors

**(その試験の) 質を左右するほど重要な要因**

一般的に多くの試験において重要な“試験の質を左右する”要因ではない！  
 “その試験（プロトコル）に特有な試験の質を左右する”要因。



# 「CTQ 要因はいっぱいありそうだぞ」 ??? いえいえ、そうではありません。

- どんな試験でも「あたりまえ」、「実施の大前提」であるものは、その試験のCTQ Factorではありません

- 同意プロセスがちゃんとしている
- SAEの報告がちゃんも行われている
- 盲検性が確保されている
- 必要なTrainingが実施されている
- ...

通常、  
そのProtocol特有な  
CTQ 要因にはならない

この部分

施設での日ごろからBuilt-in Quality (プロセスへの質の作り込み)

特定のプロトコルのリスクに対する  
Built-in Quality

↓の結果をした組織は  
迅速に対応できる

追加

プロトコルのような  
重要なデータやプロセスに対するBuilt-in Quality

【重要なプロセス】  
同意のプロセス,  
SAEの報告プロセス,  
重要な組入基準  
(特にリスクが著しく高いため  
に設定されている除外基準)  
重大な副作用への対応  
SAE, 中止に至ったAEなど  
重要なAEの転帰確認  
など

【重要な安全性情報】  
SAE...  
治療の中止 (あるいは用量変更) の  
原因となった有害事象  
他の重要な有害事象  
有害事象がきっかけで併用治療をかなり  
必要とする事象  
治療上コントロールが困難であった事象  
反応が不可逆的、or なかなか回復しない

【(原)資料の整備】  
【作業者本人による自己点検】

多くのプロトコルに共通する業務プロセス  
には、組織として“質を作り込む”

✓そのプロセスの重要性、  
(それは何故か?)  
✓最低限何をやらなければならないか  
(それは何故か?)  
を関係者が共通の理解をした上で  
誰もが同じ行動をとれる状態

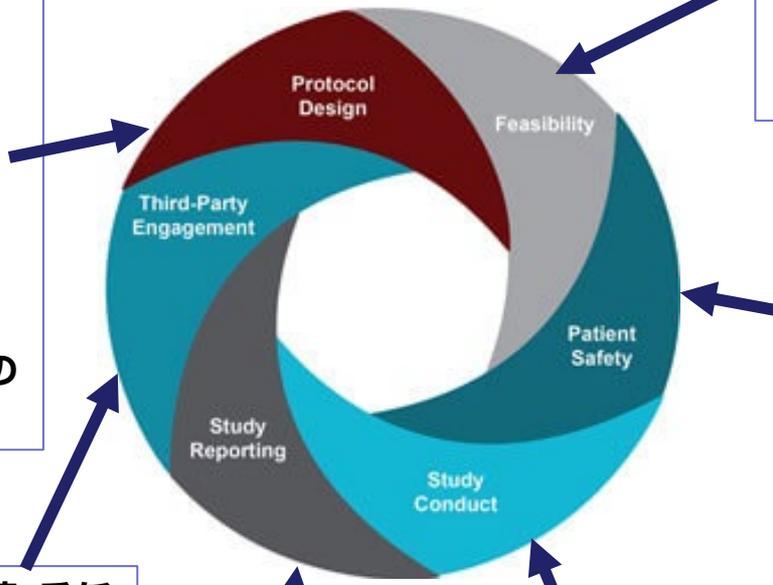
CTQ要因の  
膨大なリストは  
期待されておらず、  
少ないほど良い

# CTQ 要因を探するための視点(CTQ 要因の候補)

- 適格性基準
- ランダム化
- **盲検化 (マスク化)**
- 対照群のタイプ
- データの量
- エンドポイント
- 試験／研究のエンドポイントやインテグリティを支える手順
- 治験薬 (研究対象の医薬品など) (Investigational Product) の取り扱いや投与

たとえば！

- 試験／研究の実施可能性と参加施設の実施能力
- 症例集積



- 参加者の同意
- 参加者の中止
- 基準やRetention (参加し続けていただくこと)
- 安全性のシグナル検出や報告
- データモニタリング委員会／試験中止基準 (これらが設定された場合)

- スポンサーの業務遂行責任の移譲・委任
- 協力体制(事前のインプットも含む)

- 試験／研究の結果を共有する相手と共有の手順

- トレーニング
- データを記録したり報告したりする業務
- データモニタリングやデータマネジメント
- 統計解析

CTTI: EXPLORING THE CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS  
<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/teach-others-about-qbd/exploring-the-critical-to-quality-ctq-factors/>

## たとえば「盲検化（マスク化）」

誰もが『**そりゃそうでしょう！盲検化が保たれることは大変重要。**』と言うでしょう。それは、あるプロトコール特有に重要なのではなく、どんな盲検化試験でもいつも重要です。

この意味において、「**盲検化（マスク化）**」は、そのプロトコール特有の**CTQ 要因**ではないのです。

**しかし**、あるプロトコールでは、以下のような状況があるかもません

- ✓ 被験薬は用時調整が必要で、懸濁の雰囲気が対照薬のそれと微妙に異なる
- ✓ 白箱は識別不能。ところが箱を開けて、中に入ってる被験薬or対照薬は扱いに慣れた人だと微妙な違いに気づいてしまう

もし、そういう懸念があるプロトコールならば、「**盲検化（マスク化）**」は、そのプロトコール特有の**CTQ factor**になります

→特別なリスク最小化策を講じる必要が生じる。例えば、白箱を開けた状態で扱う人を“盲検解除された人”として考えて、情報管理を徹底するなど…

# ICH E8 (R1) 臨床試験の一般指針の改正

「臨床試験の一般指針」の改正について 薬生薬審発1223第5号 令和4年12月23日

ICH E8(R1)「臨床試験の一般指針」改訂の概要 PMDA発表資料より

被験者保護

臨床的意義

臨床試験は、被験者を保護しながら、患者に対して意味のある影響を持つ安全かつ有効な医薬品へのアクセスを改善するための情報を提供

デザイン/データ  
ソースの多様性

Quality by Design

本指針では、薬事規制やその他の健康政策における意思決定を支援するための試験デザイン及びデータソースの多様性を考慮して、臨床試験における質の設計に焦点を置く

- 幅広い臨床試験のデザインとデータソースを考慮しつつ、臨床試験における質の設計を含む、臨床開発のライフサイクルに関するガイダンスを提供するために ICH E8 臨床試験の一般的な指針の改正が行われた。
- 臨床試験における質を目的への適合性と捉え、試験の質を試験実施計画書及び手順にデザインすることにより、試験の質の積極的な向上を確実にすることを目指すクオリティ・バイ・デザインには、質に関する重要な要因 (critical to quality factors CTQ 要因) に焦点を当てること及びリスクに応じたアプローチでそれら要因に対するリスク管理を行うことが含まれる。
- 本ガイドラインでは、「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が当てられているが、医療現場等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。

# 予定されるICH E6(R3)の構成

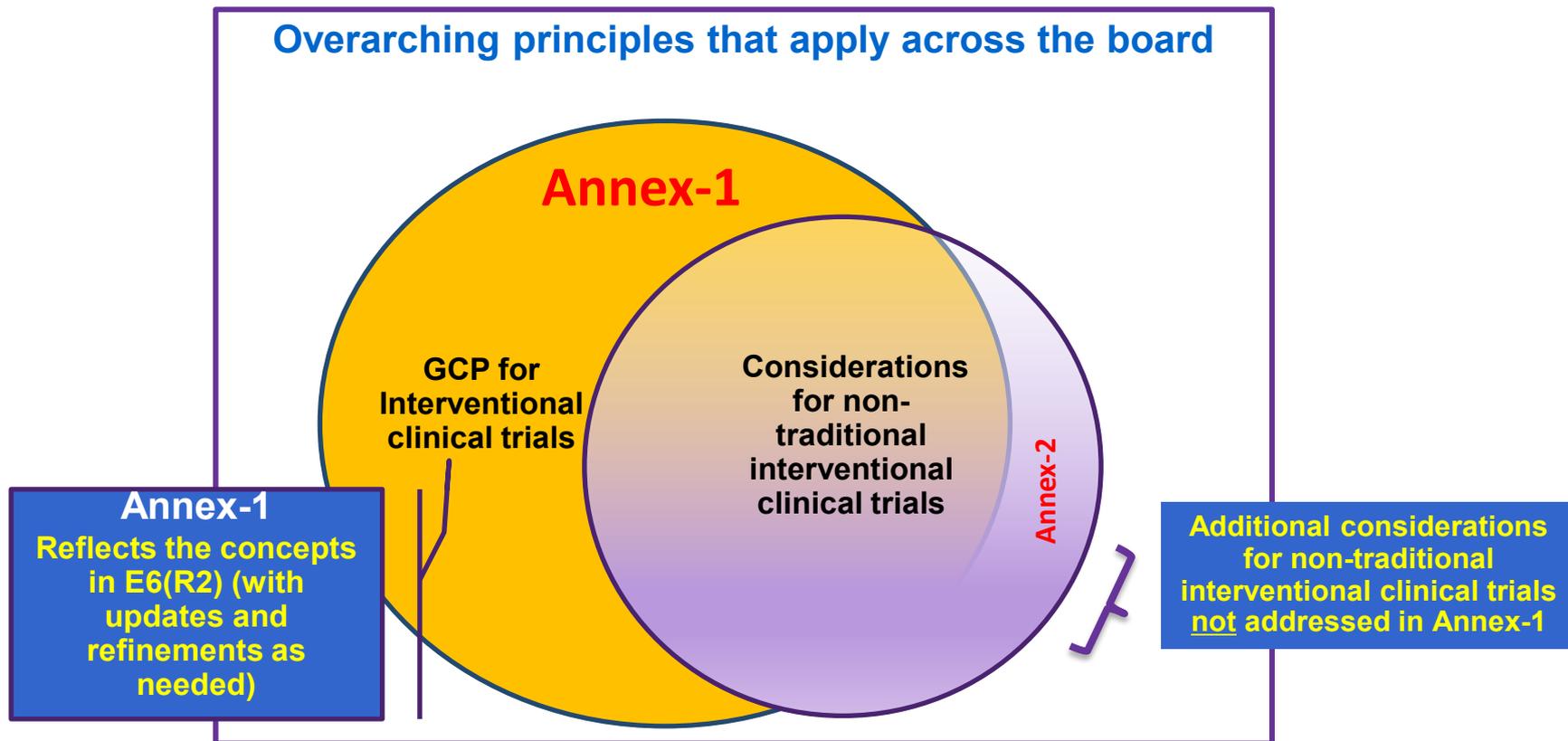
E6は、ガイドライン本文と、適用対象に応じて2つのAnnexから構成される。

ガイドライン 本文	全般的な原則 及び目的	あらゆる臨床試験/研究が考慮すべき原則で、被験者保護やデータの品質に焦点が当てられている。 試験の管理およびモニタリングに対しては、リスクベースアプローチの使用を推奨している。
Annex 1	介入臨床試験	Annex 1は、未承認または承認済を問わず、管理された環境下で薬剤を参加者に割り付け、試験データを収集する目的で前向きに実施する試験(いわゆる従来のGCPで対象となっていた試験)を対象としている。現行のE6(R2)の更新情報も含まれる。
Annex 2	新たな形式の 介入臨床試験 に関し追加して 考慮すべき事 項	Annex 2はreal world dataを使用した試験も含めた、実用的臨床試験(PCT)及びDecentralized Clinical Trial等も対象とする予定。 → Annex 2については、適用の範囲をさらに明確化して対象となる試験を定義するためconcept paperを更新する予定とされており、対象となる試験が変更となる可能性がある。

まず、E6(R3)ガイドライン本文及びAnnex 1を同時に策定し、E6(R2)を両者により置き換える。その後、Annex 2を策定するという手順でRenovationが進められる。Annex 2の策定は、本文+Annex 1がStep 2となったタイミングで開始される予定。

Final Concept Paper ICH E6(R3)を元に情報を更新：[https://database.ich.org/sites/default/files/E6-R3\\_FinalConceptPaper\\_2019\\_1117.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6-R3_FinalConceptPaper_2019_1117.pdf)

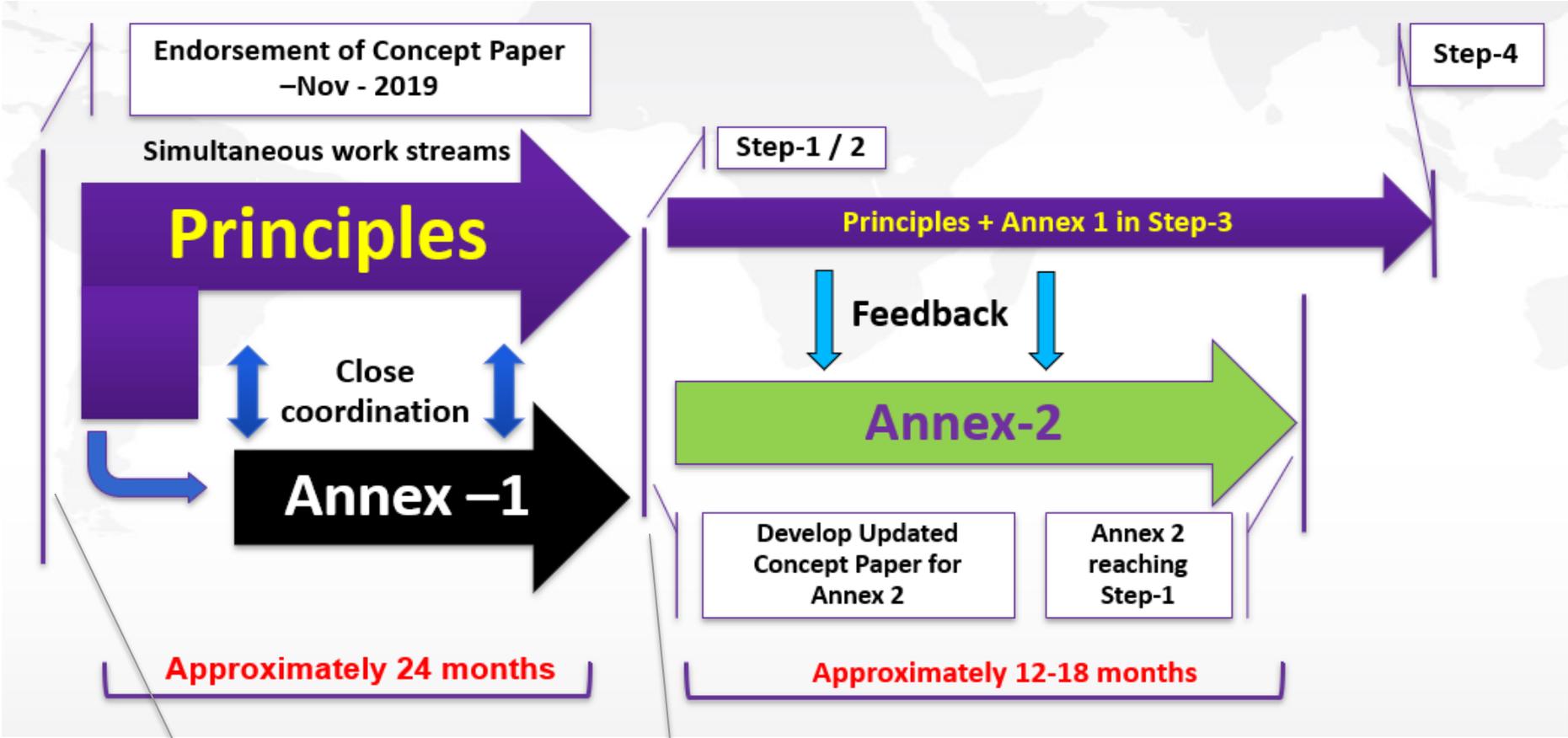
# 予定されるICH E6(R3)の構成（概念図）



現時点のConcept paperでは、「Pragmatic trials」「Decentralized clinical trials」「Real Worldを使用した試験」等をAnnex2で扱うとされているが、いずれも明確な境界線は存在せずそれらの観点や方法がスタディの中にどのくらい取り入れられているかの程度である

→ Annex 1でも、少なくともこれらが一部取り入れられた場合を議論せざるを得ないと思う

# E6(R3)のガイドライン作成工程



本文と  
Annex 1は  
同時進行

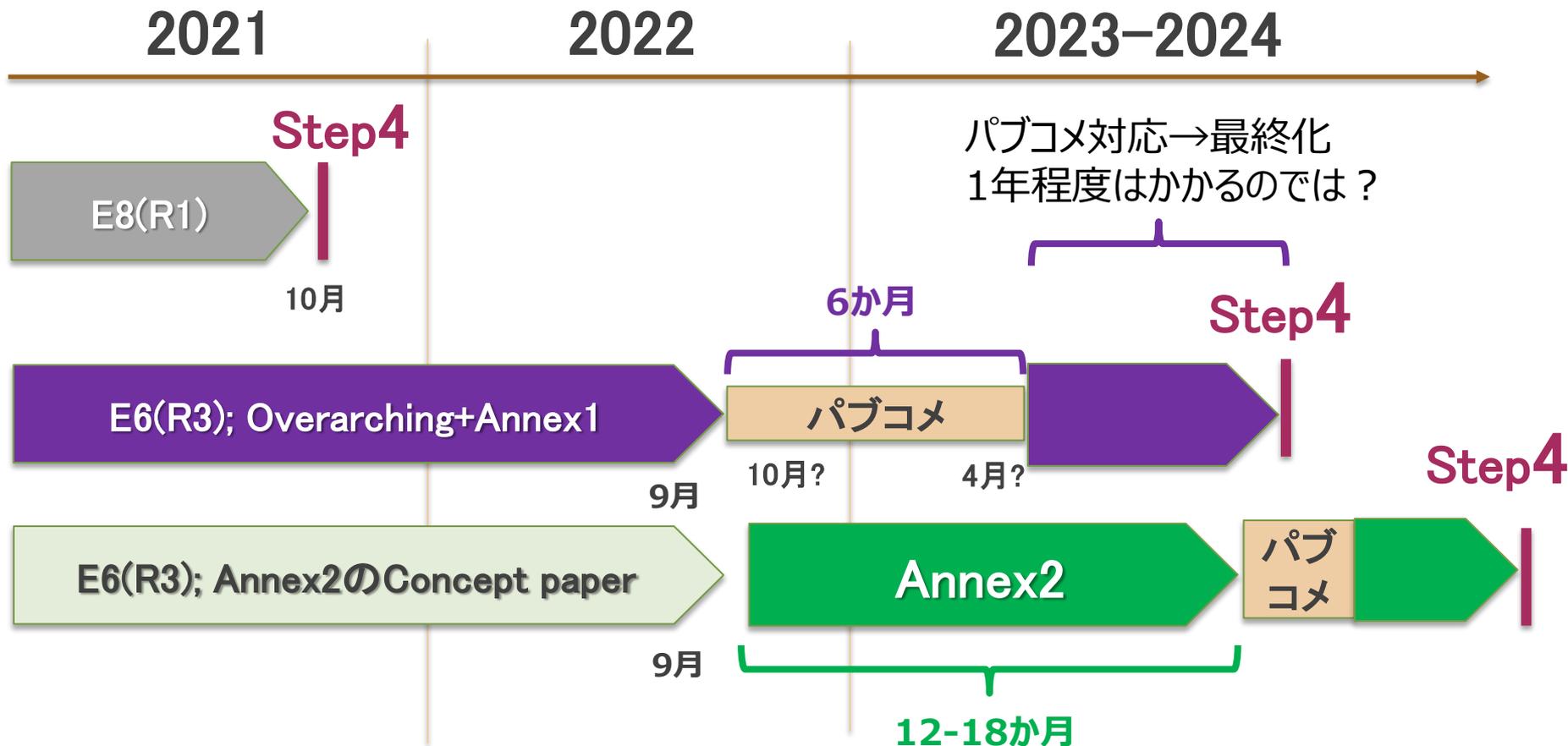
Annex 1に引き続き、  
Annex 2を検討

小宮山 靖 先生 ICH GCP Renovation進捗資料より一部改変

©2022 ポケット資料集製作委員会

# E6(R3)；想定されているタイムライン

新型コロナの影響等により当初の予定よりも遅れている



小宮山 靖 先生 ICH GCP Renovation進捗資料より一部改変

# GCP刷新のためのICHのステップの充実

	時期	内容
全般	2017.01	・全体的なGCP改正案に関して60日間のコメント募集 <本文書: reflection paper>
各ガイドライン および Annex	ステップ1の前	・コンセプトペーパーおよびビジネスプランに関して30日間のコメント募集
	ステップ1	・案に対する意見募集
	ステップ3	・案についての会議開催
	ステップ4	・ガイドラインの教育・訓練資料の意見募集

# GCP刷新がもたらす2つの大きな変化

## ● GCPのScope(適応範囲)の拡大

- ✓ 世界の各規制当局による意思決定に用いるために提出される情報は従来のGCPのScopeだった臨床試験(conventional clinical trials)に限らない
  - ➔ 観察研究(Real World Evidence含む)等もScopeに入ることが大きな意味を持つ
- ✓ 昨今多様化が進むClinical Studyのデザイン、データソースに対応できる柔軟な指針に書き換えることがGCP刷新の目標
  - Non-Traditional Interventional Clinical Trialsの活用
    - Decentralized clinical trials (DCT): 来院に依存しない臨床試験
    - Pragmatic Trials: Pragmaticさの程度を考慮する必要あり
    - Real-world dataを用いたClinical Trials: 既存データとの共存

## ● 質の管理技術の転換

- ✓ Clinical StudyやClinical studyが得ようとするデータの質の管理技術を、後ろ向きな質確認から、前向きなQuality by Designに転換させること

# GCP刷新がもたらす大きな変化

- チェックリストとしてのGCPから考えさせるGCPへの変化
- 昨今多様化が進むClinical Studyのデザイン、データソースにも対応できる柔軟な指針に書き換えることがGCP刷新の目標
  - Non-Traditional Interventional Clinical Trialsの活用
    - Decentralized clinical trials (DCT): 来院に依存しない臨床試験
    - 実臨床に近い条件下での臨床試験
    - Real-world dataを用いたClinical Trials: 既存データとの共存
    - マスタープロトコール、アダプティブデザインなど
- Patient Centricityの考え方の反映(同意説明、試験前のインプットなど)
- 質の管理技術の転換
  - ✓ Clinical StudyやClinical studyが得ようとするデータの質の管理技術を、後ろ向きな質確認から、前向きなQuality by Designに転換させること