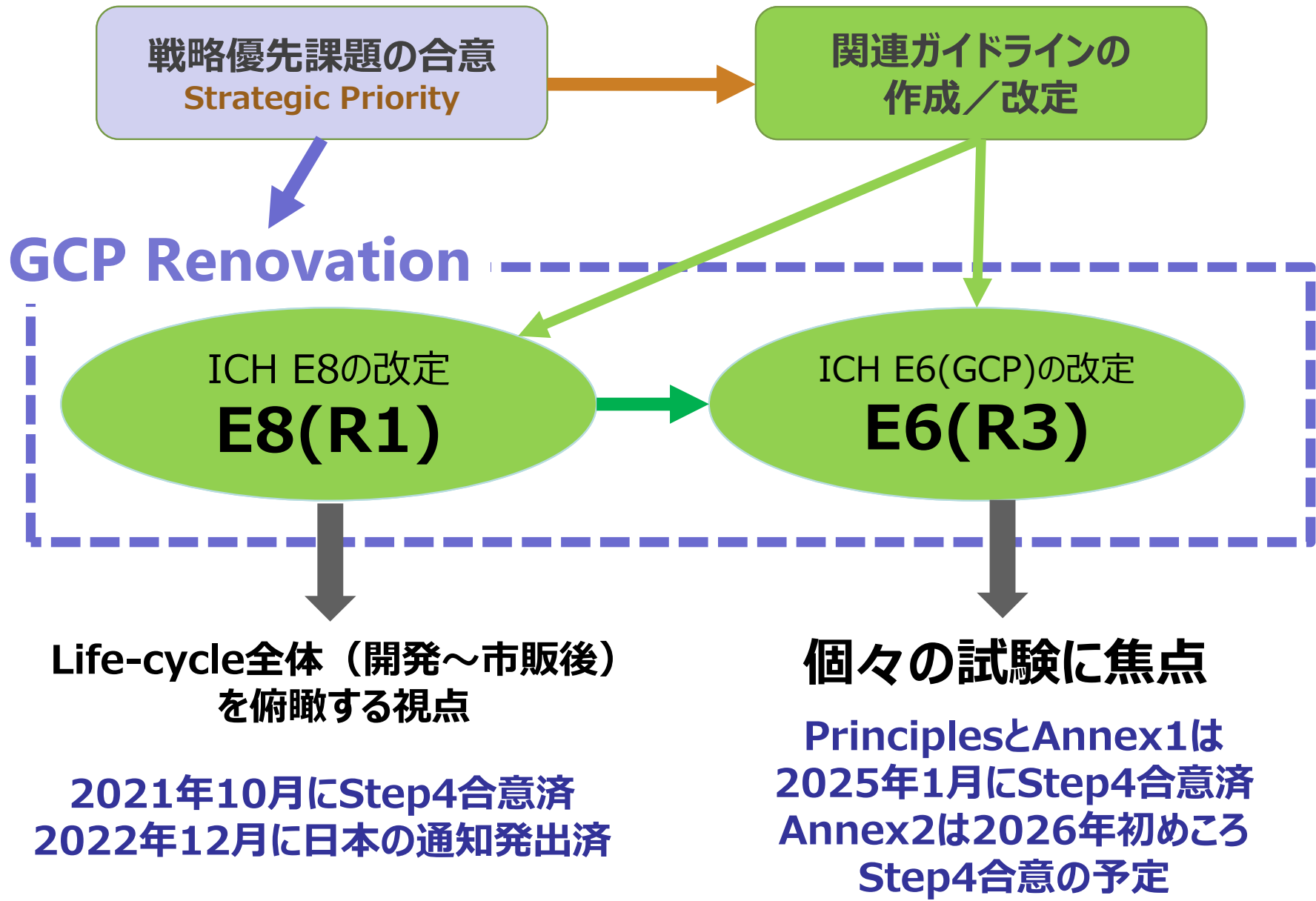


GCP Renovation

本資料は、ICHで進められているGCP Renovation(一般指針であるE8ガイドラインの近代化、これに引き続き行われたE6の大改定)の経緯や概要、これらを理解するために役立つ考え方の説明をするものです。

ポケット資料集製作委員会

ICHにおけるGCP Renovation



戦略優先課題

戦略優先課題の合意 Strategic Priority

Reflection paperは
ICH本部のサイトで
公表されています。
GCP Renovationも
その一つです。



戦略優先課題はICH本部によるパブコメ実施後に合意されると、
ICHリフレクションペーパー(Reflection Paper)
としてまとめられ、公表されます。

ICHリフレクションペーパーは、将来ICHガイドラインとして取り組むべきテーマを明確にしたり、
分野を整理したり、一連のテーマに関する提案を行うことを目的としています。
リフレクションペーパーがICH総会で承認されると、その目的はICHの複数年戦略計画に
盛り込まれ、ICH加盟国はこれらの目的の達成に向けて取り組むこととなります。

ICHガイドラインと関連資料

ICHガイドラインは、これに関連する文書を含めてICH本部のサイトで公表されています



E6 Good Clinical Practice ^

- > E6(R2) Good Clinical Practice (GCP)
- > E6(R3) EWG Good Clinical Practice (GCP)
- > E6(R3) Good Clinical Practice (GCP) Annex-2 Sub-Group

E7 Clinical Trials in Geriatric Population v

E8 General Considerations for Clinical Trials ^

∨ E8(R1) General Considerations for Clinical Studies

This version of the ICH E8 General Considerations for Clinical Studies Guideline was finalised in October 2021 and sets out general principles on the conduct of clinical studies, with the objectives of the document being to: (1) Describe internationally accepted principles and practices in the design and conduct of clinical studies that will ensure the protection of study participants and facilitate acceptance of data and results by regulatory authorities; (2) Provide guidance on the consideration of quality in the design and conduct of clinical studies across the product

Guideline
E8(R1) Guideline

Endorsed Documents
E8(R1) Concept Paper
E8(R1) Business Plan

WG Presentations / Trainings
E8(R1) Step 4 Presentation

たとえば、E8のタイトルの右にある
をクリックすると、

- ✓ ガイドライン本体
- ✓ コンセプトペーパー
- ✓ ビジネスプラン

✓ ガイドラインの説明資料
が表示され、閲覧できます。

E8(R1)とE6(R3)の参照先

	E8(R1) : 一般指針	E6(R3) : GCP	
ICH	Step 4 	Principle+Annex1 Step 4 	Annex2 Step 2 (ドラフト) 
日本における 通知等		2026年3月ころまでに 国内規制に反映されると 予想されている (2025年12月時点)	

一般指針E8(R1)の背景

- E8(R1)のR1は、Revision 1（第1回目の改定）の意
- **E8ガイドラインがICHで最初に合意されたのは1997年**
 - 1997年頃の臨床試験は、データや情報の媒体は主に紙だった。当時のITのインフラは現在とは比べようもなく、データや情報は紙を人が運ぶのが基本だった。
 - 人がデータや情報を紙から紙へ転記することも“当然、必要なこと”だったし、転記元と転記先の照合は人の責務だった
 - 国際共同試験が行われたとしても、地理的に近く、医療環境も大きく違わない国々が参加する試験に過ぎないことが大半であった
 - 臨床試験デザインも並行群間比較試験、典型的なクロスオーバー試験など単純なものが多かった
- **近年、データの電子化が進み、試験デザインも、データのソースも、試験の実施の方法も多様性が高まり、旧時代の指針を解釈で延命させることにも無理がある時代になった**
- **患者中心の医療、患者中心の医薬品開発をいう考え方が大きな潮流にもなっている**
- **質の管理技術についても最適化されていないことが認識されるようになった**
 - 「20世紀から行われてきた質を確保するための方法は、今日においては、最善ではない。（Quality approaches from the 20th century are not optimal for the present day.）」—E8(R1) Step4 presentationより

一般指針E8(R1)の構成

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なアプローチ

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

追加

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 安全性およ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

追加

□ は、E8(R1)で追加された章／節。これら以外の節も多くの改訂が行われている

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 中止基準中止基準
 - 6.2.3 データモニタリング委員会

追加

6.3 試験の報告試験の報告

7. CTQ要因を同定するための留意事項

追加

補遺：試験の種類

一般指針E8(R1)の価値

- E8(R1)は臨床開発/非臨床開発から市販後まで、医薬品のライフサイクル全体を俯瞰した指針であり、他のICHガイドライン（GCPを含む）の礎となるもの
- E6(R3)など他のガイドラインの記述を“切り取ったように”読んだり、解釈するのではなく、E8(R1)の関連箇所を参照しながら読み込むことによって、個々のガイドラインの背景にある考え方を含めて、深く理解することに役立つ
- 特に注目すべき点は、ハイレベルな指針であるE8(R1)の第2章「一般的原則」の直後に第3章「臨床試験における質の設計」が新設されていること
 - この第3章がGCP Renovationにおいて、いかに重要かを示しています
 - ここで、Quality by Design や Critical to Quality Factors（CTQ要因）が説明され、E8(R1)に続いて改定が行われたE6(R3)にも反映されている
 - E6(R3)を適切に理解し、実装していくために、E6(R3)の元となった概念を説明したE8(R1)も一緒に読み込んでいただきたい

一般指針E8(R1)の変更点

- **質の管理技術**を、起きてしまった問題に対処することを中核とする**後ろ向きなアプローチ**から、試験の目的を達成するため、試験の信頼性を確保するため、参加者を保護するための**重要なプロセス**に、事前に質を作りこむことを中核とする**前向きなアプローチ**への転換を、明確に方向づけること
- 参加者の保護、試験の信頼性を確保するために重要な活動に**今までより明確に焦点**を当てること
 - 比例原則（Proportionality）の明確化
 - CTQ要因（Critical-to-Quality factors）という概念の導入
 - 重要なプロセスに優先的に取り組むことを促すための概念
- 参加者や試験の実務に関わる人々に**不必要な負担**をかけることがないように、これらの人々から試験計画段階にインプットをもらうこと
 - 用語の変更：**被験者（Subjects）** → **参加者（Participants）**
 - 不必要なデータ項目（収集のタイミングを含む）、不必要な文書やプロセスの見直しにつながる
- 多様な試験デザイン、データソースに対応可能な**柔軟な指針**を与えること
 - 用語の変更：多くの箇所で、**文書（Documents）** → **記録（Records）**
 - データや文書の電子化に対応するため、セキュリティ、監査証跡、機密性の保持などの重要性が強調されている

これらの考え方や用語がE6(R3)にも反映された

E6(R3) Step 4 Presentation

次のページ以降、E6(R3)のExpert Working Groupが作成しICH本部のWebsiteで公開されている Step4 Presentation の和訳を掲載します。日本国内において和訳が公開される予定のない資料ですが、E6(R3)の作成経緯や、重要な変更点などが分かりやすくまとめられています。

和訳はポケット資料集編集委員会による独自のものであり、読者の理解を深めることを意図したものです。この和訳の結果生じた一切の問題等に対して、ポケット資料集編集委員会は責任を負いませんのでご注意ください。研修、規制当局対応などに用いる場合は、必ず原文に戻り内容を確認した上で、自己責任で対応をお願いします。

E6(R3) Step 4 Presentation の
原著の参照先





Good Clinical Practice – ICH E6(R3)

Step 4 document – to be implemented

23 January 2025

法的通知

- 本プレゼンテーションは著作権により保護されており、本プレゼンテーションにおけるICHの著作権を認めることを条件に、使用、複製、他の著作物への取り込み、翻案、修正、翻訳、またはパブリックライセンスの下で配布することができます。本プレゼンテーションの翻案、修正、翻訳を行う場合は、元のプレゼンテーションに変更が加えられたこと、または元のプレゼンテーションに基づくものであることを明確に表示、区分け、またはその他の方法で識別するための合理的な措置を講じなければなりません。元の発表の翻案、修正、翻訳がICHによって承認または支援されているかのような印象を与えることは避けなければなりません。
- 本プレゼンテーションは、保証もなく「まま」提供されます。いかなる場合においても、ICHまたはオリジナルのプレゼンテーションの著者は、プレゼンテーションの使用から生じるいかなるクレーム、損害、またはその他の責任についても責任を負いません。
- 上記の許可は、第三者から提供されたコンテンツには適用されません。したがって、著作権が第三者に付与された文書については、当該著作権者から複製許諾を得る必要があります。

背景

- 本ガイドラインは、2023年5月19日にステップ 2に到達し、ICH規制メンバーによりパブリックコンサルテーションのために発行された。
- ICH E6(R3)専門家作業部会は、パブリックコンサルテーションのコメントを検討し、適宜文書を改訂した。
- この最終文書は、ICH規制メンバーによって実施されるステップ 4文書（2025年1月6日）として署名された。
- 本プレゼンテーションは、コンセプトペーパー（2019年11月18日承認）と事業計画書（2019年11月18日承認）に基づいて作成された。

ICH-E6(R3)：改訂の背景



**E8—Quality by Design (QbD)
を試験デザインと試験実施に組み込む**



**E6—E8が与えた基礎を臨床試験の
実施に適用する**

E6(R3)を単独で読まないこと

E6及びE6(R1) - 1996年最終化

- 臨床試験の実施における治験責任医師と治験依頼者の責任、関係者の期待を説明
- 臨床試験のモニタリング、報告、アーカイブの側面(必須文書とIB (Investigator’s brochuresを含む))

E6(R2) - 2016年最終化

- 被験者保護を引き続き確保しつつ、GCPに対する改善されたより効率的なアプローチの実施を奨励するための統合された補遺
- 電子的記録に関する基準を更新

E6(R3) - 2025年最終化

- QbDの基本原則に基づく
- クリティカル・シンキングを含む
- 比例原則とリスクに応じた適切なアプローチ
- 一つのサイズがすべてに適合するわけではないことを認識する

背景

ギャップ分析：以下の情報を活用

- 公表された論文等（ICHおよびEMAへの公開書簡を含む）
- CTTIが行った調査結果
- 各地域の関係者の関与（公開ワークショップ、アンケート調査など）
- ICHガイドライン

ステークホルダー代表の関与

- E6(R3)EWGは、ガイドライン草案に対する意見を求めるため、学術関係者と一連の会合を開催
- 同EWGはガイドライン作成プロセスを通じて、彼らの意見を求めた
- ステークホルダー参画の概要、2020年4月21日



透明性の向上

- 透明性を高めるための新たなアプローチ（2021年4月に原則案を発表、5月に2日間の公開ウェブ会議を開催）。パブリックコンサルテーション - 2023年5月から11月
- 7000件を超えるコメントが寄せられ、検討された。

原則とAnnex1 が採択 - 2025年1月

E6(R2)について寄せられた重要な意見

懸念点：

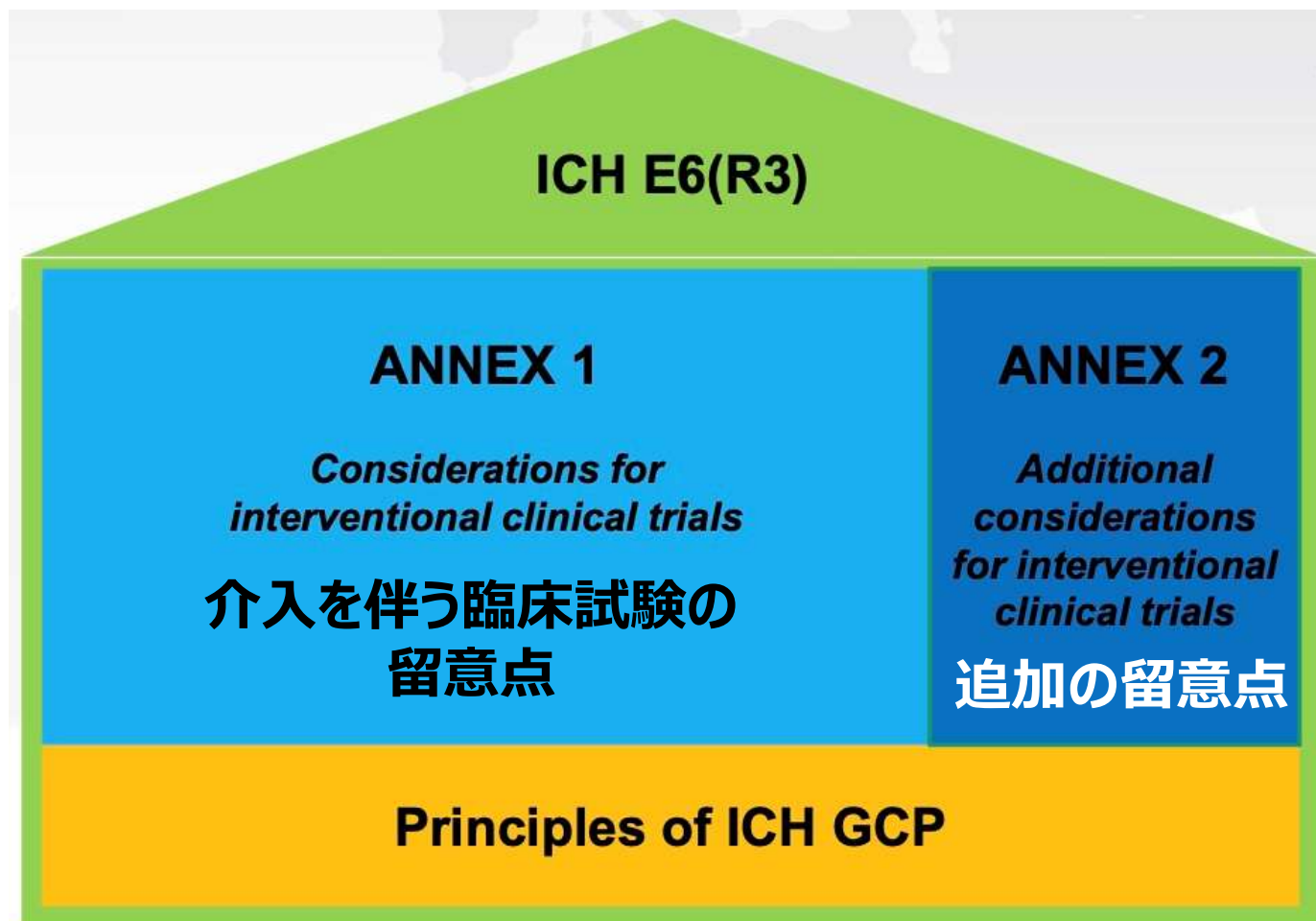
- 臨床試験のエコシステムは急速に進化しているが、ガイドラインに反映されていない。
- 学術界は比例原則(proportionality)の欠如を懸念。
- E6(R2)ガイダンスは、臨床試験に対する**“画一的な (one size fits all) ”アプローチ**と見なされた。
- 異なる状況（公衆衛生上の緊急時など）において、臨床試験がすべてのGCP要件を満たすことができるか。
- GCPの要求事項が適用できない状況でも適用されていた。

E6(R3)の構造と内容は何か変わった？

- 明瞭で読みやすい新構造。
- 適用範囲をさらに明確にする。
- 臨床試験のデザイン、テクノロジー、オペレーションの革新を促進するための文言が含まれる。
- 進化する臨床試験エコシステムにおける治験依頼者と治験責任医師の責任について、（QbDとリスクに比例したアプローチを採用することにより）実際的で実現可能な期待の基礎を与える。

- 目的への適合 (fit-for-purpose) のアプローチを奨励する
 - 臨床試験のCTQ要因 (すなわち、CTQ要因のインテグリティを保つことが、参加者の安全性と試験結果の信頼性の基礎となる) に焦点を当てた、比例原則とリスクベースのアプローチ
 - 試験のデザインと実施における思慮深さを求める
- 革新的な臨床試験デザインや公衆衛生上の緊急事態・パンデミックからの教訓を取り入れる。
- 臨床試験登録と結果報告による透明性を奨励する。
- インフォームド・コンセントのプロセスをより良くするための文言を追加する。

E6(R3)の全体像



ICH GCP の原則

訳注：2025年12月時点で、**ANNEX 2**はパブコメ終了、最終化に向けた作業中。**原則**と**ANNEX 1**はStep 4合意済み。

構造の改定

原則 +
ANNEX 1
がE6(R2)
に取って代わる

I. イントロダクション

II. 原則

III. 付属文書 1

1. IRB/IEC

2. Investigator

3. Sponsor

4. Data Governance

–Investigator と Sponsor

別添

別添A : IB

別添B : プロトコールとその改訂

別添C : 臨床試験実施における必須記録

用語集

付属文書 2 は2024年11月から2025年3月までパブコメ

適用範囲(Scope)

- 本ガイドラインは、規制当局への提出を目的とした治験薬の**介入臨床試験に適用される**。本ガイドラインのGCPの原則は、現地の規制に従って、販売承認申請の裏付けを目的としない治験薬のその他の介入臨床試験にも適用できる場合がある。
- 付属文書は、原則の適切な解釈と適用のための基礎を提供するものであり、従って、適切に考慮されるべきである。しかし、付属文書の規定に対する様々なアプローチは、それが正当化され、原則の適用の意図された目的を達成するものであれば、考慮されてよい。
- 本ガイドラインは、臨床試験の実施において、リスクに基づき比例原則に則ったアプローチを奨励するものである。

目的に適合した臨床試験の質に焦点を当てる (Quality by Design及び比例原則に則り、リスクに基づくアプローチ)

- 本ガイドラインは、ICH E8(R1)「臨床試験の一般指針」に概説されている主要な概念を基にしている。これには、品質文化の醸成、臨床試験及び医薬品開発計画における品質の前向きな設計、CTQ要因の特定、比例原則に従いリスクに応じたアプローチを考慮した関係者の関与などが含まれる。
- 臨床試験は、その規模、複雑さ、コストにおいて様々である。各試験におけるCTQ要因、そして優先順位を考慮したリスクを注意深く評価することで、試験の目的を達成するために極めて重要な活動に集中し、効率を確保することができる。

(続き)

- QbDは、試験の質を確保するために不可欠な要素（すなわち、データやプロセス）と、それらの要素のインテグリティ、ひいては試験結果の信頼性を脅かすリスクを特定するために実施されるべきである。
- 臨床試験の実施を支援するために実施される臨床試験プロセス及びリスク軽減の戦略は、収集されるデータの重要性、臨床試験参加者の安全性に対するリスク、及び臨床試験結果の信頼性に比例したものであるべきである。
- 試験デザインは、オペレーションが実施可能で、不必要な複雑さを避けるべきである。

イノベーション、効率、エンゲージメント

新技術の探求を奨励する：

- E6(R3)の原則は、試験デザインと実施への効率的なアプローチを支援することを意図している。ウェアラブルやセンサーなどの革新的なデジタルヘルス技術は、臨床試験実施への可能なアプローチを広げる可能性がある。
- このような技術は、既存の医療インフラに組み込むことができ、臨床試験において様々な関連データソースの利用を可能にする。
- 臨床試験の実施における技術の使用は、参加者の特性や試験デザインに合わせて適応されるべきである。

エンゲージメントとInclusivityを奨励する：

- 革新的な試験デザインと技術を用いることで、広範で多様な参加者を含めることができ、それによって試験結果の適用範囲が広がる可能性がある。
- 臨床試験のデザインと実施は、患者やその地域社会、患者支援団体、医療専門家などの利害関係者の視点を得ることによって支援される。彼らの意見は、不必要な複雑さを軽減し、実現可能性を改善し、有意義な試験結果を得る可能性を高めるのに役立つ。

訳注：Inclusivityは、(人種や性別などにかかわらず)何者も排除しないこと、あらゆる人を受け入れようとすることを意味する

E6(R3)での改定のまとめ

大きな改定

- **GCPの原則**
- **ANNEX1**
 - Investigator
 - Sponsor
 - Data Governance-Investigator&Sponsor (新規)
- **別添C (臨床試験の実施に不可欠な記録)**
- **用語集**

その他の改定

ANNEX1

- **IRB/IEC**
- **別添A (IB) 及び B (プロトコールとその改訂)**

E6(R3) II. 原則

E6(R3)の原則

E6(R2)の原則

ICH E6(R3) PRINCIPLE	TOPIC	ICH E6(R2) PRINCIPLE
1	Ethical Principles	2.1, 2.2, 2.3, 2.7, 2.11
2	Informed Consent	2.9
3	IRB/IEC Review	2.6
4	Science	2.4, 2.5
5	Qualified Individuals	2.8
6	Quality	2.13
7	Risk Proportionality	N/A
8	Protocol	2.5
9	Reliable Results	2.10
10	Roles and Responsibilities	N/A
11	Investigational Products	2.12

Proportionality、Risk-based

- 参加者の安全性と結果の信頼性を重視する。
- 試験参加に伴うリスクに焦点を当てる。
- 患者を対象とする臨床試験では、通常の医療に関連する以上のリスクに焦点を当てる。

役割と責任

- スポンサーによる業務の委託と試験実施責任者による委任の明確化。
- 適切な監督を維持すること。

E6(R3) 原則7

臨床試験のプロセス、手段、アプローチは、参加者に対するリスクと収集されるデータの重要性に見合った方法で実施されるべきであり、参加者と治験責任医師に対する不必要な負担を避けるべきである。

試験のプロセスは、治験に内在するリスクと収集される情報の重要性に見合ったものにするべきである。

- 参加者の権利、安全、福祉に対するリスク
- 試験結果の信頼性に対するリスク

治験の参加に伴うリスクに焦点を当てるべきである。

CTQ要因に関するリスクは先回りするように管理すべきであり、試験開始後に新たな、予期していなかった問題が発生した場合には、修正されるべきである。

試験のプロセスは、実施可能であるべきであり、不必要な複雑さ、手順、データ収集は避けるべきである。

E6(R3) 原則 10

臨床試験の役割と責任は、明確であり、適切に文書化されるべきである。

スポンサー又は試験実施責任者は、それぞれの職務、義務、役割を委託又は委任することができる。ただし、業務に対する全責任スポンサー又は試験実施責任者が負う。

合意書は、臨床試験における役割、業務及び責任を明確に規定し、適切に文書化されるべきである。業務をサービス提供者に委託又は委任する場合、試験データの質及びインテグリティを含む試験実施の責任は、それぞれスポンサー又は試験実施責任者にある。

スポンサー又は試験実施責任者は、前述の業務について、それぞれ適切な監督を継続するものとする。

E6(R3) 原則一変更箇所



倫理的原則

- 特定の試験参加者集団が不必要に除外されないようにすること

インフォームド・コンセント

- 臨床試験に関連する諸側面を考慮すること

IRB/IECの審査

- 適用される規制要件に従った定期的な審査

科学

- 試験の変更が必要かどうかを判断するために、科学的な知識や方法を定期的にレビューすること

適格な者

- 試験の臨床試験の全ての段階を通じて、さまざまな専門知識を有しトレーニングを受けた者が必要となる場合がある。

E6(R3) 原則一変更箇所 (2)



質

- 得られる情報の質と量は、良い意思決定を支援するものであるべき。

試験実施計画書

- 適切にデザインされた試験実施計画書は、試験参加者の保護及び信頼できる結果を得るための根本となる。
- 試験実施計画書及び試験実施のための他の文書（統計解析計画書、データマネジメント計画書など）は明確、簡潔、実施可能なものであるべき。

信頼できる結果

- 試験プロセスは、試験の主要な目的を支持するものであるべき。
- 臨床試験は、データのインテグリティを適切に保つことを通じて、記録を管理するための効率的かつ適切に制御されたプロセスを組み込むべき。
- 臨床試験の透明性は、公的にアクセス可能なデータベースへの登録及び臨床試験結果の公開を含めるべきである。

質

- 臨床試験薬は、治療の割付けどおりに使用され、該当する場合は盲検性が維持されるように、注意深く管理されるべきである。
- 試験参加者に提供される臨床試験薬は、その品質が保持されるべき。

ICH E6(R3) Annex 1 IRB/IEC

ICH E6(R3) Section	ICH E6(R2) Section
1.1 – Submission and Communication <i>In R3, added global language about reporting to IRB/IEC and regulatory authorities</i>	N/A
1.2 – Responsibilities	3.1
1.3 – Composition, Function and Operations	3.2
1.4 – Procedures	3.3
1.5 – Records	3.4

IRB/IEC

- IRB/IECおよび規制当局への報告について、世界中で理解される言い回しを含めた。
- デジタル化と同意取得の多様なアプローチを反映して更新した。
- 試験参加者が試験参加に要した費用を補償される可能性を明確にした。
- IRB/IECは、未成年者の年齢、成熟度、心理状態、及び適用される規制要件を考慮し、アセント情報を確認すべきであることを明確にした。

ICH E6(R3) Annex 1

試験実施責任者 (Investigator)

ICH E6(R3) Section	ICH E6(R2) Section
2.1 – Qualifications and Training	4.1
2.2 – Resources	4.2
2.3 – Responsibilities	4.1, 4.2
2.4 – Communication with IRB/IEC	4.4, 4.10
2.5 – Compliance with Protocol	4.1
2.6 – Premature Termination or Suspension of a Trial	4.12
2.7 – Participant Medical Care and Safety Reporting	4.3, 4.11
2.8 – Informed Consent of Trial Participants	4.8
2.9 – End of participation in a clinical trial	4.3
2.10 – Investigational Product Management	4.6
2.11 – Randomisation Procedures and Unblinding	4.7
2.12 – Records	4.9
2.13 – Reports	4.13

試験実施責任者—インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントを得るためのアプローチ

- 情報の提供や、当該試験についての話し合いには、様々なアプローチを用いることができる。例えば、体裁を変えたテキスト、画像やビデオ、その他の双方向的な方法を提供することもありうる。
- 情報は可能な限り、明確かつ簡潔であるべきで、シンプルな言葉を使い、不必要な量や複雑さを避けるべき。
- インフォームド・コンセントは、書面（紙または電子）、署名、日付入りのインフォームド・コンセント・フォームによって文書化される。
- 適切な場合には、遠隔操作による同意の取得も考えられる。

新たな情報

- 再同意についての考慮事項には、臨床試験がどの段階にあるか、新たな情報が新規あるいは既存の参加者のみにとって重要なかなどが含まれる。
- 改訂されたインフォームド・コンセント資料は、使用前にIRB/IECの承認が必要である。

未成年者の組入れ

- 未成年者が参加者として含まれる場合、同意プロセスの一環として、年齢に応じたアセント情報を提供し、未成年者と話し合うべきである。
- 試験実施中に未成年者が、適用される規制要件に従って、法的に同意が可能な年齢に達した場合、同意のプロセスを検討すべきである。

試験実施責任者（2）

適格性及びトレーニング

- 適格性の根拠について期待されることを明確化：文書化の柔軟性を許容
- 試験に関わるスタッフに対するトレーニングの要件を明確化：臨床試験を補助する者に対する試験関連のトレーニングは、委任された試験関連の業務を遂行するために、通常のトレーニングや経験を超えて何が必要かを勘案したものであるべき。

医療

- 適切な資格を有する他の医療従事者が、その通常の業務として、かつ現地の規制要件に従って、試験参加者の医療に関与する場合があることを明確化

安全性報告

- プロトコールにより要求される場合、臨床試験薬の投与前（例えばスクリーニング中）に参加者に発生した好ましくない医学的事象を治験依頼者に報告することに関する記述を含めた。

試験実施責任者（3）

責任

- サービス提供者に関するスポンサーと試験実施責任者への期待を明確化
- 試験実施責任者が委任した業務を遂行する個人又は組織に対する最終的な責任を、試験実施責任者が追っていることを再確認
- 委任された活動に対する治験責任医師の監視のレベルは、委任された活動の性質に依存すべきであり、収集されるデータの重要性、治験参加者の安全性とデータの信頼性に対するリスクに比例すべきであることの明確化
- 委任の文書化の要件を明確化

臨床試験のルーチンエンドに至らなかった参加者に対する留意点

- 試験実施計画書あるいはこれに関連する文書に従い、適切なフォローアップが必要であることを明確化
- 規制要件に従い、すでに収集されたデータの損失を避けるための指針についての記述を含む

訳注：「ルーチンエンドに至らなかった」は直訳であるが、違和感のある表現である。ルーチンエンド（プロトールが定めた投与、観察スケジュールの通常どおりの完了）は、スポンサーや試験実施者側の視点であり、患者にとってのルーチンではない！

試験実施責任者（4）

コンピュータ化されたシステム

- コンピュータ化されたシステムに対する試験実施責任者の責任を明確化

データと原記録(source records)

- 原記録の特定と維持、タイムリーなデータアクセスとレビューに関する期待を明確化

臨床試験薬(IP; Investigational Product)の管理

- スポンサーがIP管理の側面を手助けする可能性があることを明確にした。
- 試験実施責任者の監督レベルは、以下を含む多くの要因に左右されることを明確化：
 - ✓ IPの特徴
 - ✓ 投与経路と投与の複雑さ
 - ✓ IPの安全性に関する既存の知識レベル
 - ✓ IPのマーケティング状況
- 認可された医薬品については、適用される規制要件に従って、IP関連の文書化について他のアプローチが検討される可能性があることを明確にした。
- 試験実施責任者は、試験参加者の安全を守るために、緊急時に必要以上の遅延や支障なく盲検化を解除できるよう、試験開始時から準備と能力を備えているべきであることを述べた。

ICH E6(R3) Annex 1

スポンサー

ICH E6(R3) Section	ICH E6(R2) Section
3.1 – Trial Design	5.0, 5.4
3.2 – Resources	N/A
3.3 – Allocation of activities	5.7
3.4 – Qualification and Training	5.3, 5.4
3.5 – Financing	5.9
3.6 – Agreements	5.1, 5.2, 5.6, 5.9, 5.23
3.7 – Investigator Selection	5.6
3.8 – Communication with IRB/IEC and Regulatory Authority(ies)	5.10, 5.11
3.9 – Sponsor Oversight	N/A

ICH E6(R3) Annex 1

スポンサー

ICH E6 (R3) Section	ICH E6 (R2) Section
3.10 – Quality Management	5.0
3.11 – Quality Assurance and Quality Control	5.1, 5.18, 5.19
3.12 – Noncompliance	5.20
3.13 – Safety Assessment and Reporting	5.16, 5.17
3.14 – Insurance/Indemnification/Compensation to participants and investigators	5.8
3.15 – Investigational Product(s)	5.12, 5.13, 5.14
3.16 – Data and Records	5.5, 5.15
3.17 – Reports	5.21, 5.22

試験デザイン

- スポンサーが行うべきこととして以下の記述を含めた。
 - 非臨床試験／臨床試験／リアル・ワールドから得られた安全性と有効性のデータが、ヒトへの曝露を裏付けるのに十分であることを確認する。
 - CTQ要因を事前に特定し、重要なリスクを管理することを含め、QbDを実装する。
 - 関係者（医療従事者、患者など）からのインプットを求めることを検討する。
 - プロトコル、データ収集ツール、その他の業務文書が目的に適合し、明確かつ簡潔で一貫性があることを確認する。
 - 試験参加者と試験実施責任者に不必要な負担をかけないようにする。

合意書(agreements)

- サービスプロバイダーやその他の関係者（独立データモニタリング委員会（IDMC）、効果判定委員会など）との合意は、これらの活動を開始する前に行うべきであることを明確にした。
- 委託された業務の大幅な変更を反映するために、合意書を更新すべきであることを明確にした。

スポンサー（2）

スポンサーの監督

- スポンサーは、監督業務の範囲と程度が、目的に適合するものであり、当該試験の複雑さやリスクに見合ったものであることを確認すべきであると明確化
- 試験実施責任者とサービス提供者の監督において、品質保証と品質管理のプロセスを実装すべきであることを明確化
- 全体的なQC戦略の一環として、試験実施責任者の施設外の施設(例えば中央画像読影施設)の監督に関する記述を盛り込んだ。

品質マネジメント

- 試験参加者の安全や結果の信頼性に大きな影響を及ぼすCTQ要因の評価と管理についての要件を、一層明確にした。
- 比例原則を奨励し、許容範囲からの逸脱が系統的な問題を示しうることを明確にした。

スポンサー（3）

モニタリング

- モニタリングが主要な品質管理活動の一つであることを明確にした。
- 中央モニタリングや試験実施責任者の施設訪問(オン・サイト又はリモート)に対する期待を明確にした。
- モニタリング戦略は、試験の目的、デザイン、盲検化、安全性プロファイル、エンドポイントといった要因を考慮すべきであること、試験参加者集団、臨床試験薬を考慮したリスクに見合ったアプローチであるべきことを明確にした。

臨床試験薬

- 製造販売承認を取得している製品については、以下のような別のアプローチを検討することができることを明確にした：
 - 基本的な製品情報を、IBの代わりに使用できる場合がある。
 - 現地の規制要件に従い、臨床試験薬の数量管理記録に別の方法を適用できる場合がある。

スポンサー（４）

コンピュータ化システムとデータマネジメント

- 無作為化や盲検化など特定のプロセスの重要性を明確にし、どのような場合に盲検化が解除されるかについて合理的な観点を示した。
- コンピュータ化システムの要件は、目的に適合し、リスクに基づくものであるべきことを明確にした。
- データライフサイクル全般におけるスポンサーのデータマネジメントについての要件を明確にした。
- データセットの最終化、統計プログラミング、データ解析に関する要件も含めた。

ICH E6(R3) Annex 1

データ・ガバナンス(Data Governance)

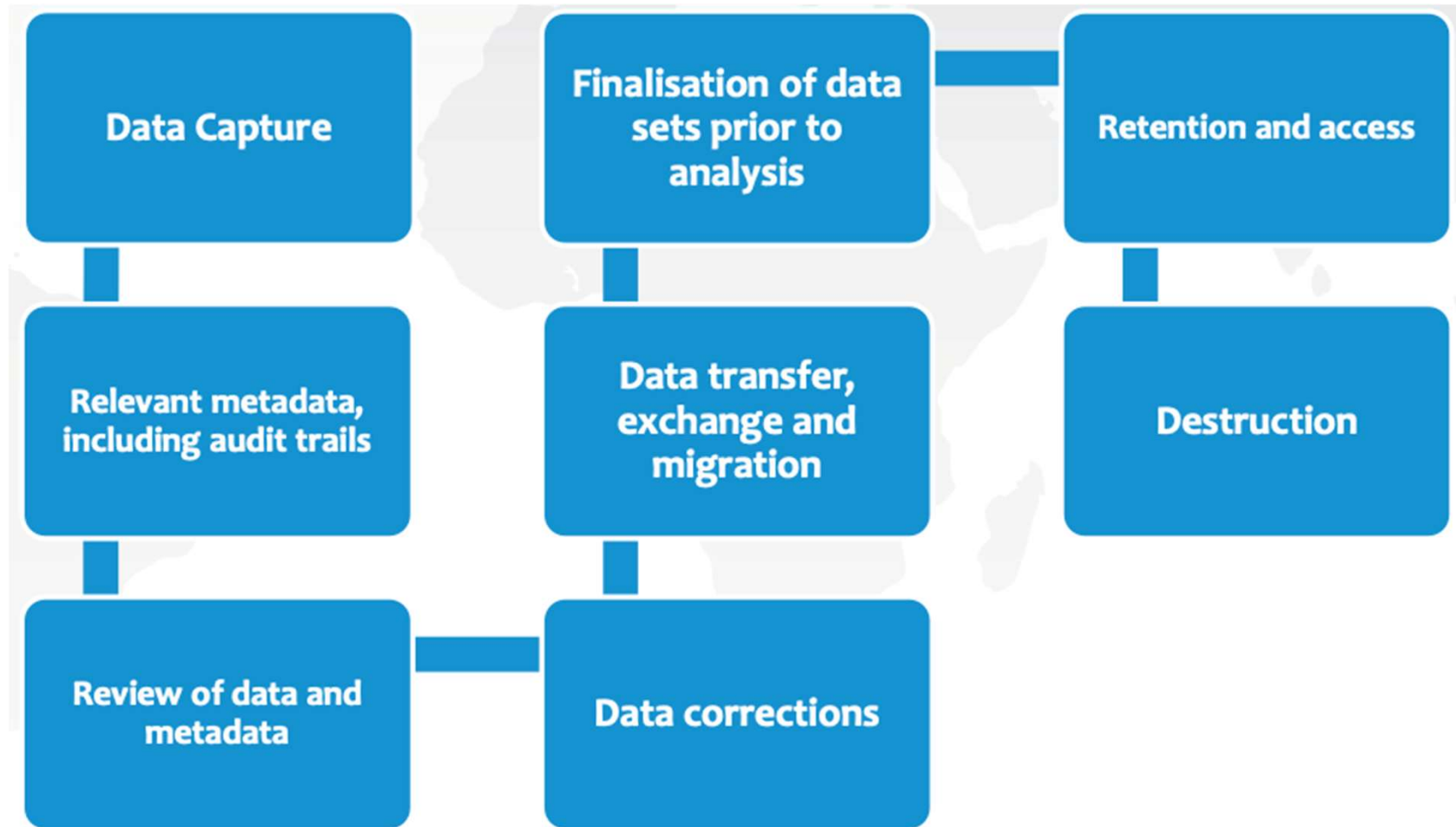
ICH E6(R3) Section	ICH E6(R2) Section
4.1 – Safeguard Blinding in Data Governance	N/A – Major Revamp For both investigators and sponsors
4.2 – Data Life Cycle Elements <ul style="list-style-type: none">• 4.2.1 Data Capture• 4.2.2 Relevant Metadata, Including Audit Trails• 4.2.3 Review of Data and Metadata• 4.2.4 Data Corrections• 4.2.5 Data Transfer, Exchange and Migration• 4.2.6 Finalisation of Data Sets Prior to Analysis• 4.2.7 Retention and Access• 4.2.8 Destruction	
4.3 – Computerised Systems <ul style="list-style-type: none">• 4.3.1 Procedures for the Use of Computerised Systems• 4.3.2 Training• 4.3.3 Security• 4.3.4 Validation• 4.3.5 System Release• 4.3.6 System Failure• 4.3.7 Technical Support• 4.3.8 User Management	

データ・ガバナンス

- 臨床試験関連情報の正確な報告、検証、解釈を可能にするためのデータ・インテグリティの適切な管理についての指針を、責任を有する当事者（すなわち試験実施責任者とスポンサー）に提供することを目的として本セクションを新たに導入した。
- データライフサイクル全体で取り組むべき主要なプロセスを定義：
 - データの保護、
 - コンピュータ化システムの管理
 - 無作為化、用量調整、盲検化などの必須の要素
 - データ最終化、盲検解除、IDMC活動など、主要な意思決定を支援するプロセス
- プロセスはデータのクリティカリティに焦点を当て、比例原則に従って実施され、適切に文書化されるべきであると規定。
- データ取得からデータ破棄までのデータライフサイクル要素を記述。
- メタデータの意味を明確にした。

データ・ガバナンス（2）

データのライフサイクル全体をカバーする手順を確立するべき



いくつかの活動は、試験デザインによっては、異なる順序で、あるいは並行して行われることもある（例えば、データ転送など）。

データ・ガバナンス（3）

- コンピュータ化システムは、臨床試験における特定の用途に応じて、目的に適合したものであるべきことを明確にした。
- コンピュータ化システムの管理に対するアプローチは、参加者の安全および試験結果の信頼性に対する重要性に比例したものであるべきであることを明記した。
- コンピュータ化システムに対する責任を明確にし、文書化すべきであることを明確にした。
- 設計から廃止まで、コンピュータ化システムのライフサイクルで取り組むべき要素を説明した。

ICH E6(R3) Appendix A Investigator's Brochure

ICH E6(R3) Section	ICH E6(R2) Section
A.1 – Introduction	7.1
A.2 – General Considerations	7.2
A.3 – Contents of the Investigator's Brochure <ul style="list-style-type: none">• A.3.6 (b) – In R3, added frequency and nature of AEs should be included to determine expectedness of Serious Adverse Reactions.	7.3

Investigator's Brochure

- 安全性参照情報 (Reference Safety Information; RSI) として特定された、頻度や性質に関する情報を含む副作用のリストを記載することを追加した。
- 分かりやすくするため、言葉の順序を整理し直した。
- タイトルページと目次の例は、ガイドラインの本文で同じ情報を読み取ることができるため、削除した。

ICH E6(R3) Appendix B

臨床試験実施計画書とその改訂

ICH E6(R3) Section	ICH E6(R2) Section
B.1 – General Information	6.1
B.2 – Background Information	6.2
B.3 – Trial Objectives and Purpose	6.3
B.4 – Trial Design	6.4
B.5 – Selection of Participants	6.5
B.6 – Discontinuation of Trial Intervention and Participant Withdrawal from Trial	6.5
B.7 – Treatment and Interventions for Participants	6.6
B.8 – Assessment of Efficacy	6.7
B.9 – Assessment of Safety	6.8
B.10 – Statistical considerations	6.9

ICH E6(R3) Appendix B

臨床試験実施計画書とその改訂

ICH E6(R3) Section	ICH E6(R2) Section
B.11 – Direct Access to Source Records	6.10
B.12 – Quality Control and Quality Assurance	6.11
B.13 – Ethics	6.12
B.14 – Data Handling and Record Keeping	6.4, 6.13
B.15 – Financing and Insurance	6.14
B.16 – Publication Policy	6.15

注) E6(R2)の6.16節にあった最終化CSRに関する記載は削除されている

試験実施計画書

以下の改定が行われた：

- 試験実施計画書の重要性を強調：
 - 特定の試験実施計画書の規定の許容範囲を含めることにより、プロトコルに適応性を組み込むことで、逸脱の数を減らすことができ、場合によってはプロトコル修正の必要性を減らすことができる。
- シンプルさと明瞭さを奨励する。
 - 臨床試験は、明確かつ簡潔で実施可能な試験実施計画書で説明されるべきである。試験実施計画書は、不必要な複雑さを最小化し、試験参加者の権利、安全、福祉、およびデータの信頼性に対する重要なリスクを軽減または排除するように設計されるべきである。
- 治験責任医師による同意の撤回または中止の意味合いに言及すること。
- 統計的推論の方法論（ベイズ流のデザインやエスティマンドなど）を含めるために統計のセクションを拡張すること。

ICH E6(R3) Appendix C

臨床試験の実施のための必須記録

ICH E6(R3) Section	ICH E6(R2) Section
C.1 – Introduction	8.1
C.2 – Management of Essential Records	N/A – Major Revamp
C.3 – Essentiality of Trial Records	

必須記録

- 何が記録を必須なものにするかの指針を提供。
 - 多くの記録が臨床試験の実施前及び実施中に作成される。作成され、維持されるこれらの記録の性質と範囲は、臨床試験のデザイン、実施、リスクに比例したアプローチの適用、及びその記録の臨床試験に対する重要性と関連性に依存する。
- 必須記録の内容と維持(maintenance)について明確にした。
- 必須記録の例を表にまとめた
 - 例えば、試験実施計画書、IBや基本的な製品情報、インフォームド・コンセントの書式、必要な承認や意見など。
- スポンサーと試験実施責任者／施設がそれぞれの責任を果たすために、相互に関連する重要な記録へのアクセスに関する指針を提供した。

ICH E6(R3) Appendix C

用語集

新たに追加された用語

- Assent
- Computerised Systems Validation
- Data Acquisition Tool
- Data Integrity
- Metadata
- Reference Safety Information
- Service Provider
- Signature

修正された用語

- Adverse Events and Adverse Reaction-related definitions
- Essential Records
- IRB/IEC
- Investigator
- Investigator Site
- Source Records
- Sponsor
- Trial Participant
- And Others...

用語集の改訂（一部）

- 進化する臨床試験エコシステムの進歩をサポートする用語を追加。
 - データ収集ツール（DAT）：試験実施計画書に従って臨床試験のデータを生成した者からデータおよび関連するメタデータを収集し、スポンサーにデータを報告するために設計された紙または電子ツール。
 - サービス提供者：臨床試験中に、スポンサーまたは試験実施責任者が臨床試験に関連する業務の1つ以上を遂行するために利用するサービスを提供する個人または組織（営利組織、アカデミア、その他）。
- 有害事象と副作用をより明確にした。
- 一部の定義（試験実施施設など）を更新し、分散的な環境での臨床試験実施に適応させた。
- メディアに依存しないなアプローチを一貫して実施するため、必要に応じて定義を変更。
- 被験者を参加者に変更。
- 紛らわしい言葉や用語（非治療的試験など）を削除した。

まとめ

- 臨床試験のデザインと実施に対する様々なアプローチは、医薬品開発を合理化し、参加者にとって臨床試験の利便性を高める可能性がある。
- 本ガイドライン改定の意図は、臨床試験のデザインおよび実施における革新を促進するとともに、試験参加者の安全性を確保し、臨床試験が信頼できる結果をもたらすことを支援する指針を提供することである。
- GCPガイドラインの適用を明確にする、あるいは補足的な説明を行うトレーニング・マテリアルの作成（例示付き）がICHで計画されている。

ありがとう

ICH E6(R3)専門家作業部会 (Expert Working Group) は、本ガイドラインのために時間を割いていただき、思慮深いご意見をいただいた学術関係者を代表する方々に感謝したい。彼らは臨床試験の専門知識を提供してくれた貴重な存在であった。

連絡先

ご不明な点は**ICH**事務局までお問い合わせください：

admin@ich.org

**ICH E6(R3) Step4 Presentationの
和訳は、ここまでです。
補足説明を次のページから示します。**

雪だるま式に増えていきがちなルールやプロセス

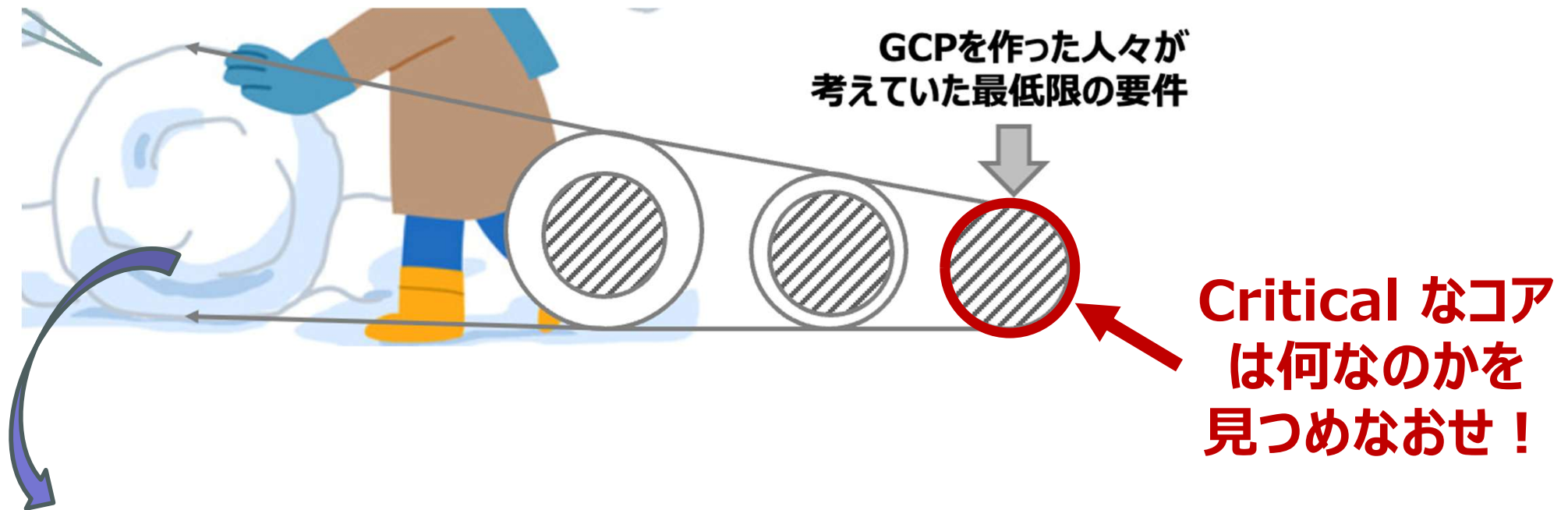
「質を確保するためには
これもやっといたほうが
いい」



GCPを作った人々が
考えていた最低限の要件

「考えさせるGCP」 E6(R3)

質の管理／マネジメントの前に 仕事の合理化！



大きくなってしまった雪だるまを所与のもの（given）として、
品質管理／品質マネジメントを考えるのは効率が悪い

比例原則 Proportionality

- 日本の行政法の比例原則にも通じる
- **比例原則（ひれいげんそく）**とは、達成されるべき目的とそのために取られる手段としての権利・利益の制約との間に均衡を要求する原則である。「**雀を撃つのに大砲を使ってはならない**」という言葉でしばしば説明される。例えば、比例原則に基づき行政目的を達成するとき、実現したい行政目的と市民の権利と利益を阻害しないために、行政目的が達成可能な最も規制が低い実現手段を用いることになる。
- **比例原則の3要素**
 1. **目的適合性の原則**（手段が目的達成に適合していなければならない）
 2. **必要性の原則**（規制や制約が必要最小限度でなければならない）
 3. **狭義の比例性の原則**（目的に対して制約の手段が釣り合いではない、即ち、目的達成の制約が大きすぎてはならない）

E6(R3)が柔軟性を与えようとしていること

- ICHにおけるGCP Renovationのゴールは、『**規制当局やその他の医療政策の決定を支援するために用いられる臨床試験/臨床研究のデザインやデータソースの多様化に対応できるように、適切かつ柔軟で最新のガイダンスを提供すること**』（GCP Renovation Reflection Paper より）であった。
- GCPに柔軟性を与えることは、GCP Renovationの存在価値を支える重要な要素であり、**柔軟性を支えるのは、GCPを運用する我々自身**である。

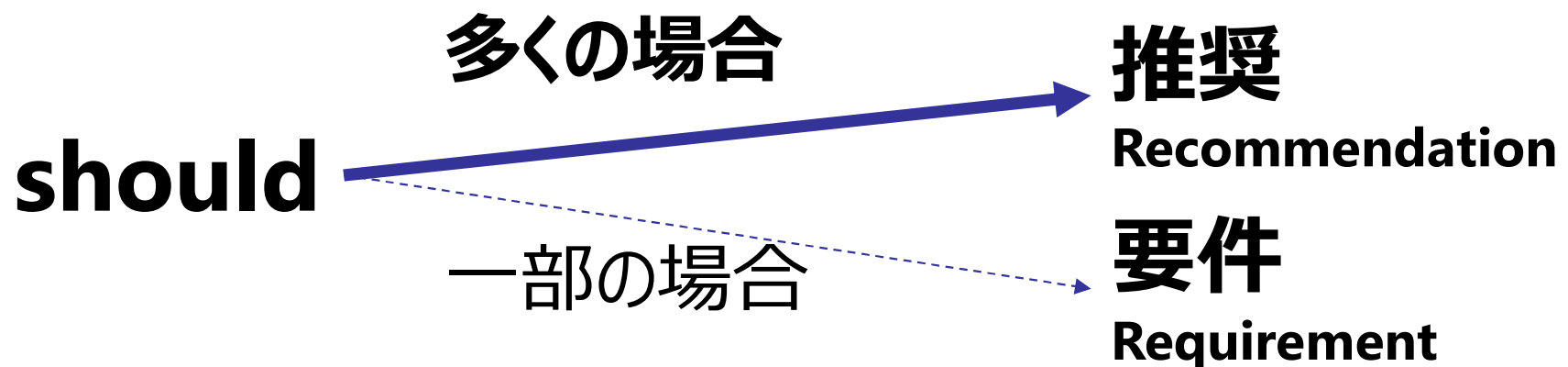
↓

スポンサー、規制当局、医療機関、サービス提供者など
臨床試験に関わる**すべての関係者が“我々”**

E6(R3) step 4 文書で599回使われている “should”

これらの“should”すべてを“must/need”と捉えてしまったら、E6(R3)は膨大なチェックリストになってしまう！

- ICHガイドラインを作成する専門家作業グループでは、
基本的に、should = it is recommended that ...
であることは常識（日本語訳では「（す）べきである」と訳される）
 - しかし、同じ“should”を用いても、文脈によって要件の意味合いが強い場合があるので注意
 - E6(R3)のStep2文書の和訳では、「（し）なければならない」など意図的に訳されていた



規制当局との議論の扉は開いている

- GCPで、「(す)べきである」と訳されるshould (←推奨)が使われている事項は、これに厳密に従っていなくても**直ちにGCP違反**ということにはならない
 - **このような対応を取ってしまったら、GCPが大事にしようとしている柔軟性が損なわれてしまう**
- 一見、GCPの文言とは異なる対応を取ったとしても、『**Integrityが損なわれていないこと**』を説明できるならば、規制当局との議論の余地はあると考えるべき

インテグリティ Integrity って何だ？

GCPの文脈での**インテグリティ (Integrity)** とは、
unimpaired condition [質 (や機能) が損なわれていない状態]
を指します。

- 「xxxのインテグリティが損なわれないように」という表現をよく見かけますが、日本語としてはわかりにくいかもしれません。直訳的には「xxxの質が損なわれていない状態が損なわれていない」ということになるからです。
つまり「xxxの質が損なわれていない (確保されている) 」の意味です。

ここで、「どんな些細なことも損なわれるべきでない」と捉えてしまうと、
従来から批判のあったオーバークオリティは何も変わらない！

参加者の保護、試験結果の信頼性、ひいては規制当局の意思決定に直結する極めて重要なことの**unimpaired condition**であって、
Criticality と結び付けて考えるべきです。

クリティカリティ Criticality って何だ？

規制当局による
意思決定の妥当性

Well-being
= 健康で安心なこと、
満足できる生活状態、
福祉(welfare)、福利、
幸せ、裕福

患者／参加者の保護、
安全性、
Well-being

試験結果の信頼性
(integrity)

これらを根底から揺るがすかがCriticality

メタデータ Metadata って何だ？

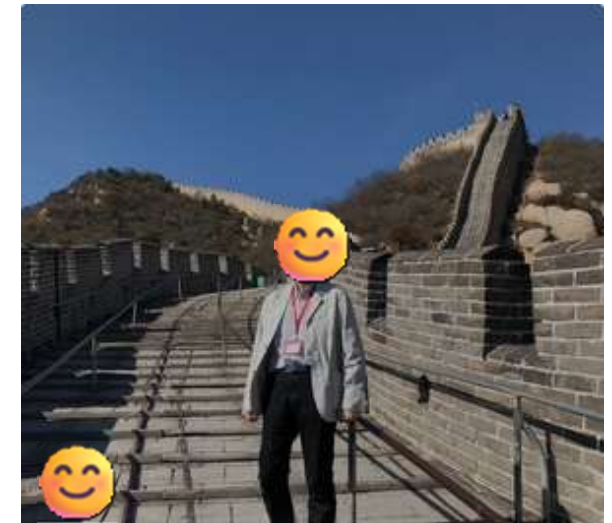
メタデータ Metadata

特定のデータ要素を理解するために必要な**文脈情報**。
メタデータは、データを記述する、説明する、又はその他、データの検索、使用又は管理を容易にする**構造化された情報**。本ガイドラインにおいては、関連するメタデータとは試験実施を適切に評価するために必要なものである。－ E6(R3)用語集より

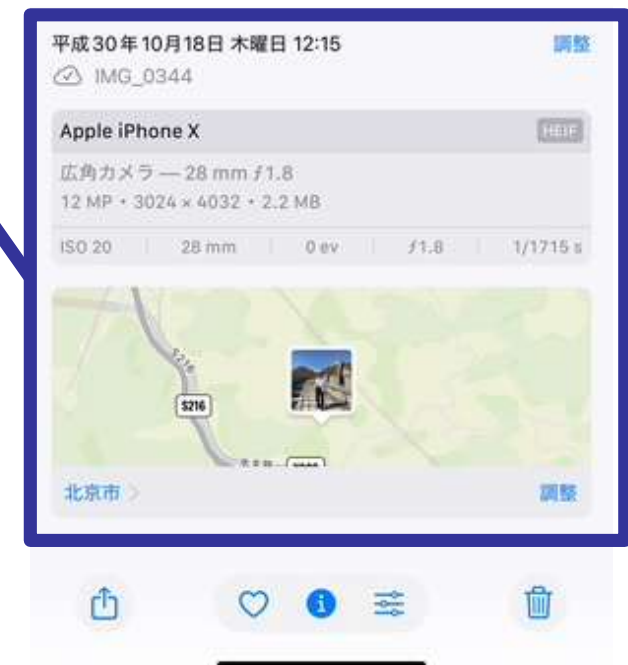
我々が扱うデータのメタデータは、データのタイプや制限（何文字以内など）のみならず、個々のデータが、いつ（タイムスタンプ）、誰によって入力/修正/転送されたかなどの監査証跡も含む。

**昨今のシステム/デバイスは
より多くのメタデータを残せる！**

**この部分が
右上の写真の
メタデータ
(文脈情報)**



キャプションを追加



重要

つまり、システムが保持するメタデータによって
事後的な確認が可能な場合は、「確認したこと」などの
ために作成されるログや文書は必要ないということ！

画一的な対応を見直せ！

E8(R1) 3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成より

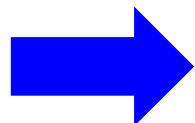
ツールやチェックリストだけに頼るのではなく、特定の試験や開発プログラムの質にとって何が重要であるかについて、批判的思考や率直で前向きな対話を重視し、それに報いる文化の形成することが推奨される。率直な対話は、質を確保するための革新的な方法の開発を促進する。

柔軟性を欠く画一的なアプローチは推奨されない。

(Inflexible, “one size fits all” approaches should be discouraged.)

質の高い臨床試験を実施するには、標準化された運用手順が必要であり有益であるが、試験の質を効果的かつ効率的に支援するには、各試験に固有の戦略と活動も必要である。

試験デザインに有用となるエビデンスは、試験開始前及び試験中に透明性のある方法で収集及びレビューすべきであり、その際に、データの乖離や矛盾するデータが存在する場合にはそれを認めると共に、そのような乖離又は矛盾が発生しうることを予め念頭におくべきである。



One size does not fit all !

臨床試験に質を設計する

E8(R1) 3章. 臨床試験における質の設計より

E6(R3)と一緒に読んでほしいので
E8(R1)を引用しながら解説

臨床試験に対するQuality by Designの方法（3.1項）は、参加者の権利、安全性及び福利の保護、信頼性の高い意味のある結果を得るための質に関する重要な要因（critical to quality factors；以下「CTQ要因」）に焦点を当てることと、リスクに応じたアプローチによりそれら要因に対するリスク管理を行うことを含む（3.2項）。このアプローチは、試験のデザイン及び計画時から、その実施、解析、報告全体を通して、CTQ要因の特定と評価のための適切な枠組みの確立により維持される（3.3項）。

Quality by Designには、

- CTQ要因に焦点をあてること
- CTQ要因に対するリスク管理を行うこと

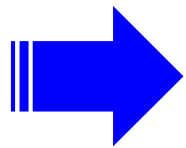
が含まれる

試験のデザイン～報告に至るまで、CTQ要因の特定と評価のための適切な枠組みの確立により維持

クオリティ・バイ・デザイン

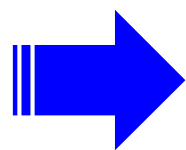
E8(R1) 3.1 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン

臨床開発プログラムにおける質は、臨床試験のデザイン、計画、実施、解析及びその報告で第一に考慮すべき事項であり、臨床開発プログラムに必要な要素である。臨床試験において、重大な誤りを防止しながら信頼できる方法でリサーチクエスチョンに答える可能性は、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で飛躍的に向上する。



試験の全ての構成要素に前向きな注意を払うこと
(先回りして考えること) がQbDの本質

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の活動は、質の保証のプロセスの重要な部分である。しかしながら、監査と組み合わせた場合においてすら、これらの活動は臨床試験の質を保証するには十分ではない。



事後的な対応も重要だが、それだけでは、質を保証するには十分でない

CTQ要因って何だ？（1）

E8(R1) 3.2 CTQ要因

試験の質の保証に関連する基本的な要因は、**試験ごとに特定されるべき**である。

試験の質にとって極めて重要な要因は強調されるべきである。これら **CTQ要因**は、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**である。

これらの質に関する要因は、そのインテグリティが試験デザイン又は実施上の誤りにより損なわれた場合に、意思決定の信頼性あるいは意思決定の倫理性もまた損なわれることから、極めて重要と考えられる。

CTQ要因は、要因間の依存的な関係を特定できるように、俯瞰的に検討すべきである。本文書の7章は、試験のCTQ要因の特定に役立つ考慮すべき事項を示す。

CTQ要因は**試験ごとに特定される**

CTQ要因は**試験の属性**

CTQ要因は**Criticality**と密接に関係している

複数のCTQ要因間の依存的な関係も考慮

CTQ要因って何だ？（2）

E8(R1) 3.2 CTQ要因（つづき）

臨床試験のデザインは、治療・診断又は予防されるべき病態、これらの背景にある（病態及び治療の両方に関する）生物学的機序、及び医薬品の対象として意図されている集団といった、その医薬品に関する知識や経験が反映されるべきである。研究開発が進むにつれて、知見が蓄積し、薬理作用、安全性及び有効性に関する不確実性は減少する。医薬品に関する知見は、臨床開発のいずれの時点においても、CTQ要因の特定とそれらを制御するプロセスに対して継続的に情報を与える。

試験デザインには、その医薬品に関する知識や経験が反映されるべき

臨床開発が進むに従い蓄積される知見によって、CTQ要因やこれに直結するリスクの制御も変化する

CTQ要因って何だ？（3）

E8(R1) 3.2 CTQ要因（つづき）

臨床試験における質を作り込もうとする試験の依頼者及び関係者は、CTQ要因を挙げるべきである。当該要因を挙げた後には、これらのインテグリティを脅かすリスクを特定し、リスクが生じる可能性、検出可能性及び影響の大きさに基づき、リスクが受け入れられるか又は軽減されるべきかを判断することが重要である。リスクを軽減する必要があると判断した場合は、必要な制御のプロセスを整備して周知し、リスク軽減のために必要な行動をとるべきである。リスクという用語は、ここでは、臨床試験のあらゆる要因に対して適用可能な、一般的なリスク管理の方法論を意図して使用されている。

CTQ要因をあげるのは、スポンサーだけでなく**関係者も**

CTQ要因の**インテグリティを脅かすリスク**を特定、評価

CTQ要因に直結するリスクの軽減するプロセスの整備、**関係者に周知し、みんなで行動せよ**

CTQ要因って何だ？（４）

E8(R1) 3.2 CTQ要因（つづき）

CTQ要因についての**事前の積極的なコミュニケーションとリスク軽減のための活動**は、試験の依頼者及び実施医療機関にとっての優先順位付けやリソースの配分をどのように行うべきかを理解しやすくするであろう。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には、積極的な支援（例えば、現場スタッフへの役割に応じたトレーニング、試験実施計画書における質の要因と潜在的なリスク軽減策の記載）が重要である。

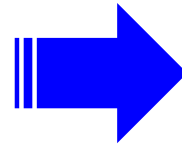
CTQ要因とリスク軽減策は、スポンサーだけでなく医療機関が理解できるように積極的にコミュニケーションを行うべき

積極的な支援の重要性
（プロトコールへの記載や役割に応じたトレーニングなど）

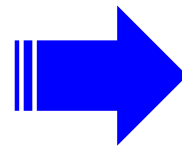
CTQ要因って何だ？（5）

E8(R1) 3.2 CTQ要因（つづき）

活動のあらゆる面を完璧にすることは、およそ不可能であるか、得られる恩恵に見合わないリソースを投入しなければ達成されない。質に関する要因は、試験をデザインする時点で、重要なものを特定するために、優先順位をつけるべきであり、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と釣り合いの取れたものにするべきである。CTQ要因は、明確であるべきであり、かつ軽微な問題（例えば、広範な二次的目的、適切な参加者の保護及び / 又は試験の主要な目的に関連しないプロセス / データ収集）に煩わされるべきではない。



とてもいいことを言っている！
比例原則とも密接に関係している。



軽微な問題に煩わされるべきではない！

試験の属性って何だ？

これらの視点でCTQ要因を特定

- 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
- 臨床試験薬の取り扱いや投与

- 試験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
- 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

- トレーニング
- データの記録や報告に関する業務
- データモニタリングやデータマネジメント
- 統計解析

- 試験／研究の結果を共有する相手と共有の手順

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



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Protocol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ProtocolのCTQ 要因ではないのです。

しかし、あるProtocolでは、以下のような状況があるかもしれない。

- 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Protocolならば、「盲検化（マスク化）」は、そのProtocol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…

CTQ要因の他の側面

CTQ要因は、

Protocolの弱み、脆弱さがどの試験の属性にあるのかを
試験実施関係者に周知させるものとも言えます。

その弱み、脆弱さは**Criticalityと結び付けて**考えるべきです

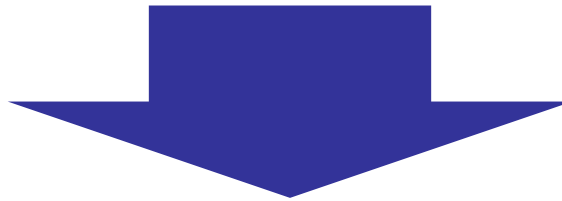
CTQ要因の長いリストは期待されていません。

CTQ要因が少ないほど、試験実施関係者の注意やリソースを
集中させやすくなるからです。

CTQ要因を共有することの重要性

E8(R1)「3.2 CTQ要因」より

CTQ 要因についての事前の積極的なコミュニケーションとリスク軽減のための活動は、試験の依頼者及び実施医療機関にとっての優先順位付けやリソースの配分をどのように行うべきかを理解しやすくするであろう。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には、積極的な支援（例えば、現場スタッフへの役割に応じたトレーニング、試験実施計画書における質の要因と潜在的なリスク軽減策の記載）が重要である。



E6(R3) : 付録 B. 臨床試験実施計画書及びその改訂 の『B.12 品質管理及び品質保証』に反映されている

治験参加施設にも共有される

**E6(R3) : 付録 B. 臨床試験実施計画書及びその改訂 では、
『B.12 品質管理及び品質保証』 に以下のことを記載するよう**推奨****

- ✓ **その試験において特定されたCTQ要因、これらに関連するリスク、それらリスクを軽減させる方針についての説明（プロトコール以外の文書であってもよい）**

Description of identified critical to quality factors, associated risks and risk mitigation strategies in the trial unless documented elsewhere.

- ✓ **その試験の品質管理手順の構成要素であるモニタリング方法の概要**

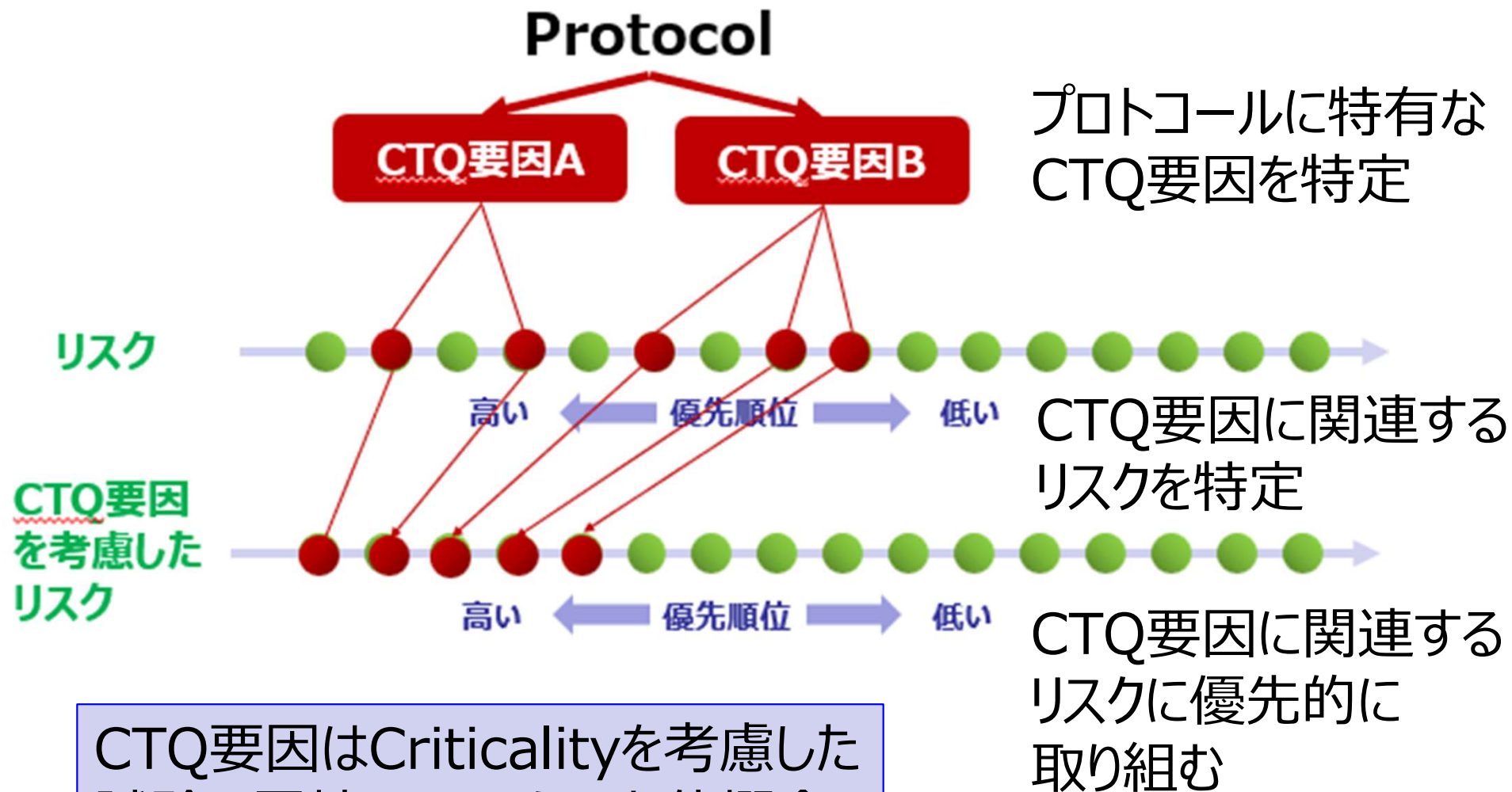
Summary of the monitoring approaches that are part of the quality control process for the clinical trial.

- ✓ **プロトコールまたはGCPの不遵守に対処する手順についての説明**

Description of the process for the handling of noncompliance with the protocol or GCP.

重要なことはCTQ要因を参加施設を含めた実施関係者に共有すること！

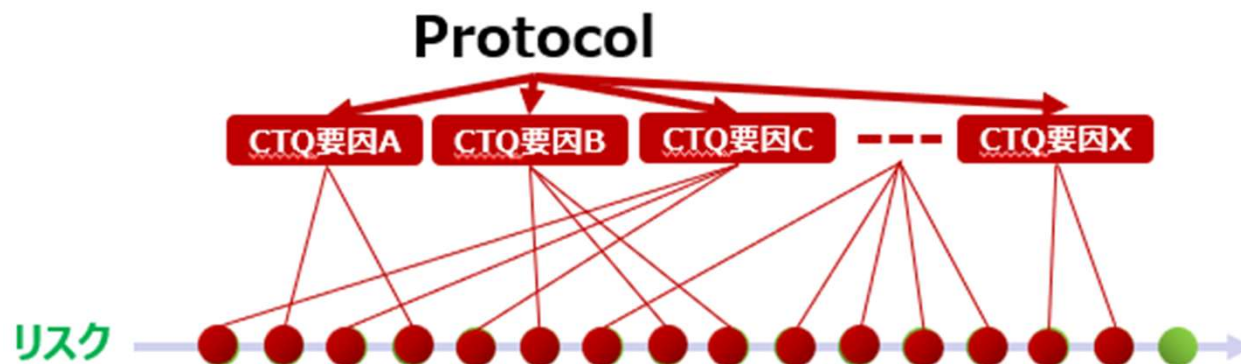
CTQ 要因 と リスク の関係



CTQ要因はCriticalityを考慮した試験の属性で、リスクの上位概念

CTQ 要因 がたくさんあったとしましょう...

**Criticalityを十分考えず、
前向きな準備が必要なQbDを考えずに**
CTQ要因を議論すると、あれもこれも
CTQ要因だということになりかねない



CTQ要因が沢山になると、これに関連するリスクも沢山になって
CTQ要因に対応したリスクの優先順位付けもわけわからないことになり
CTQ要因は単にリスクを分類するための大項目になってしまう。

CTQ要因を長いリストにしない

CTQ要因に直結

多くのProtocolに共通する
重要なプロセス

これらを
分けて考えて、

そのProtocolに特有の
重要なプロセス

こちらのプロセスには事前に
質を作りこんでおく
(Built-in Quality)

質が損なわれないことが
“当たり前！”
の状態にしておく

質が損なわれいことが “当たり前”

そのProtocolに特有の
重要なプロセス

特定のプロトコールのリスクに対する
Built-in Quality

追加

プロトコルによらない

重要なデータやプロセスに対するBuilt-in Quality

- | | |
|--|--|
| <p>【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</p> | <p>【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</p> <p>【(原)資料の整備】
【作業員本人による自己点検】</p> |
|--|--|

多くのProtocolに共通する
重要なプロセス

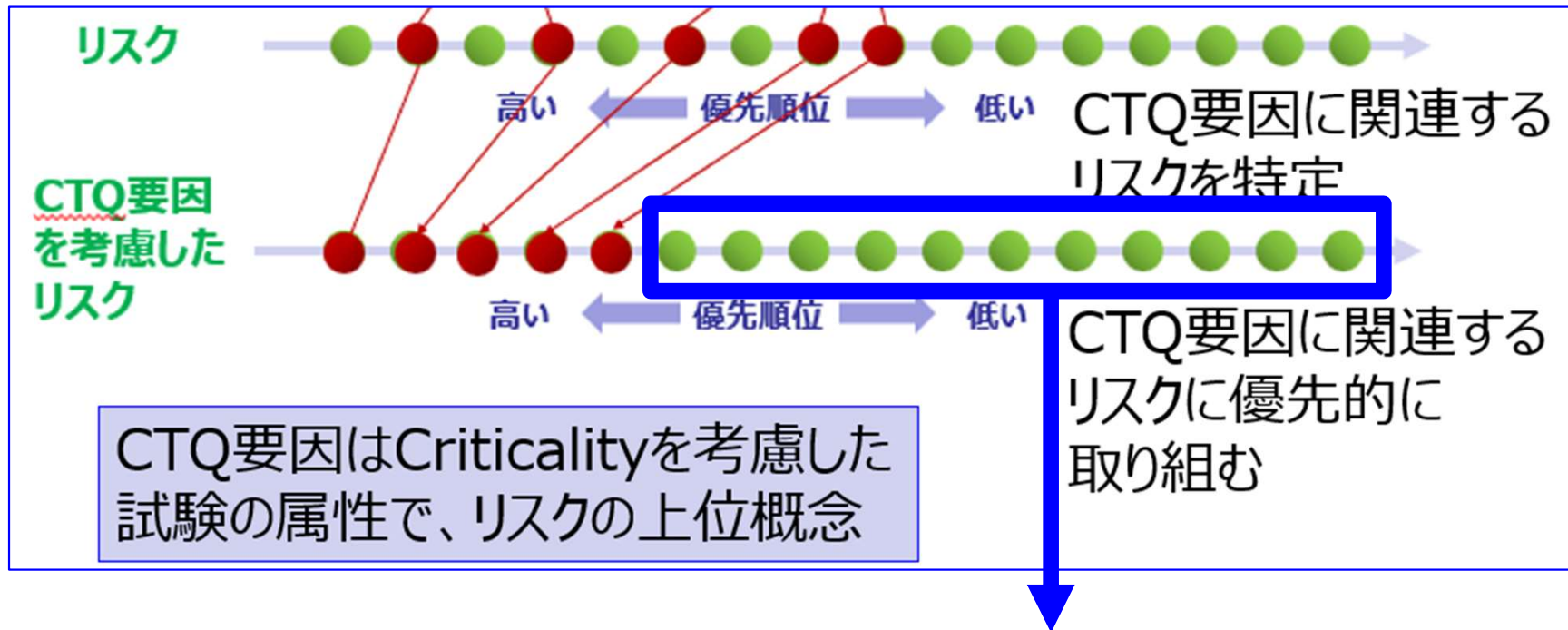
↓の経験をした組織は
迅速に対応できる

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

CTQ要因に直結しないリスクは？



これらのリスクはどうする？

リスクが顕在化しないための前向きな質の作りこみはできてるはずだったのに、顕在化した（Issueになった）場合には、**対応**が必要なので、監視の網は張っておかないといけない。

対応は1件でもCAPAを行う必要があるもの、試験全体あるいは参加国や参加施設に局在化しているもの（複数発生のIssue）にCAPAを行う必要があるものなどがあり、試験のインテグリティ、Criticalityに応じて判断が必要になる。

FAQ (1)



『CTQ要因とか事前の質の作りこみが重要なことはわかったけど、希少疾患などで特定の医療機関にしかその疾患に造詣の深い医師がいない、患者が集まらない、なんてこともあるじゃないですか？そういう医療機関が事前に作りこんでいないと、新しいGCP下では臨床試験ができないってことですか？』

答え

そこで重要なのが、新しいGCPが柔軟な指針を与えているということです。「そうしなきゃいけない」じゃなく、「こっちの方向があるべき姿ですよ」と推奨していること。事前の質の作りこみ（Built-in Quality）ができていない施設でやらざるを得ない場合は、従来の後ろ向きの質の確認を中核にした管理技術を使うのもしかたないこと。参加施設ごとに管理技術（前向きか、後ろ向きか）を変えるというアプローチもあり得ます。

FAQ (2)



『CTQ要因はProtocolで事前規定しますよね。でも、いざ試験を始めてみたら「あれ？このProtocolはこういう弱みがあるんじゃない？」ってわかることだってあるでしょう。CTQ要因って、後で追加したり、修正したりできるものなののでしょうか？』

答え

ICH E8(R1)の【3.3.4 CTQ 要因のレビュー】は、そのために書かれています。必要な場合にはCTQ要因はUpdateされるべきですし、試験を実施しながら、「これらのCTQ要因で大丈夫か？」というQuestionは持ち続けるべきです。CTQ要因のUpdateはProtocol（あるいは直結する文書）の改訂に至るでしょうが、それは重要な改訂です。

E6(R3)はE8(R1)も参照しながら読む

- これまでの説明で、E8(R1)が提唱した考え方がE6(R3)に反映されていることがご理解いただけたのではないのでしょうか？
- 新しいGCPであるE6(R3)の本質的な理解をするために、E8(R1)を参照しながらE6(R3)を読み込んでいただきたいと思います。
- そうすることが、新しいGCPを「チェックリスト」にせず、「考えるためのGCP」として運用することにつながります。
- GCPを柔軟に運用できるかは“我々”、臨床試験に関わる全ての方々が、従来の思考を転換できるか、今後の行動をどうするかにかかっています。