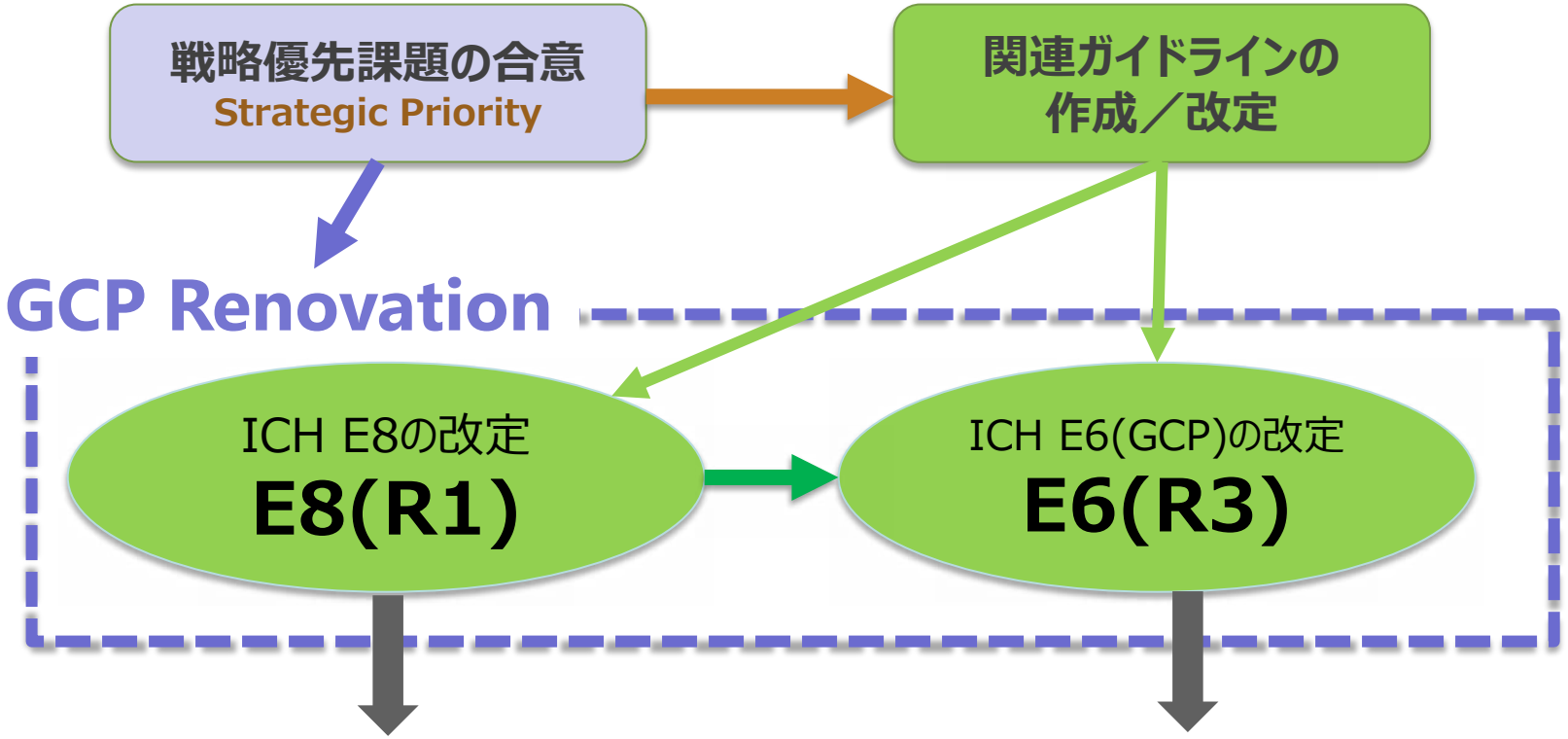
新しいGCP-ICH E6(R3)- を読み解く

ファイザーR&D合同会社
小宮山 靖

ICH の GCP Renovation【GCP刷新】



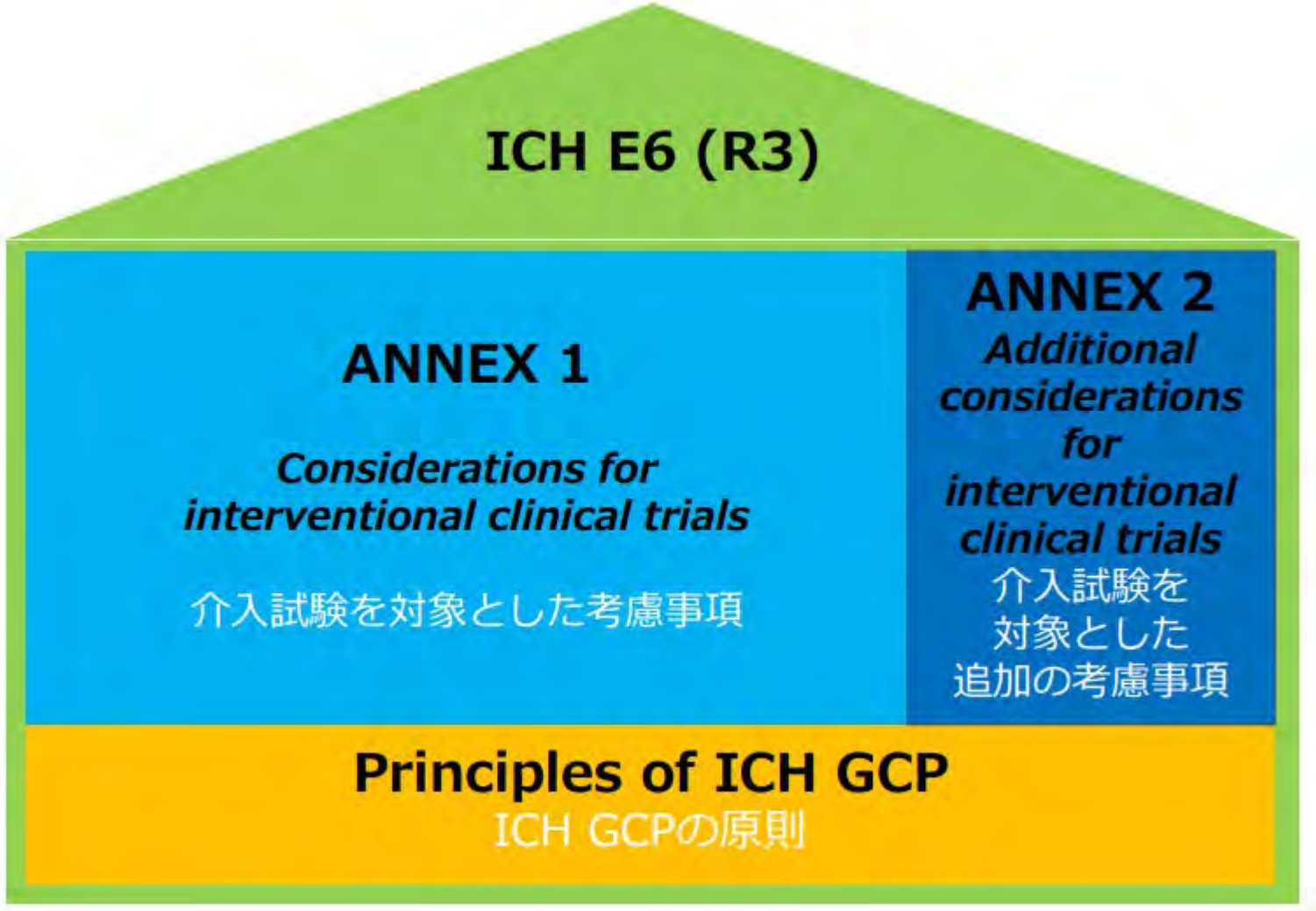
Life-cycle全体（開発～市販後）を俯瞰する視点

2021年10月にStep4合意済
2022年12月に日本の通知発出済

個々の試験に焦点

GL案パブコメ終了済
2024年11月にStep4合意か？

E6(R3)の構成



ICH E6（R3）「医薬品の臨床試験の実施基準」ガイドライン案説明会
2023年7月28日

1番目の発表資料14頁より

ICH E6(R3)の進捗と今後の予定

	Principle と Annex 1	Annex 2
2023年5月	Step2：ガイドライン案の合意 →パブコメの開始	
2023年10月	パブコメ終了： 6000件以上のコメント	
2024年11月	Step4：ICHとしての最終合意	Step2：ガイドライン案の合意 →パブコメの開始
2024年１Q		パブコメ終了：
2024年２Q		Step4：ICHとしての最終合意
2024年末or 2024年度内	日本におけるStep5：日本の規制への反映	

感想 ←ICH E6(R3)の進捗と今後の予定

- **当初の計画からは遅れ気味ではあるが、案外早いぞ！**
  - Stakeholderが多く、パブコメが大量に来ていたが…
  - ガイドライン作成過程へのExternal Stakeholderの参画など、従来のICHガイドラインの作成プロセスに追加された活動があったが…
- **Timelineをできるだけ守ることは、ICH Management Committee の意向であり、E6(R3)のワーキンググループの並々ならぬ努力を察します**
- **E6(R3)のStep4（ICHとしての合意）はもうすぐですが、日本におけるStep5（日本の規制への反映）は、そう簡単ではないでしょう**
  - 多くのICHガイドラインのように、英訳して通知すれば良しという問題ではない
  - “Silent implementation”にならないよう、Step4前の現在までにも、製薬協の関係者が日本のさまざまなStakeholderと意見交換を重ねていらっしゃる！
    そういう努力をされている方々がいることを知っておいて！

感想のつづき

- 「E6(R3) は、GCP運用だけでなく治験環境含めて一気に変えるための好機」と製薬協の関係者の皆さんは考えています。本当にそう思う。

日本特有の課題・問題

- ✓ 旧態依然のJ-GCPの運用の問題
- ✓ 医療機関の長の問題
- ✓ シングルIRB
- ✓ 臨床研究法との関係、整理の問題
- ✓ 治験・臨床研究エコシステムへの反映の問題
- ✓ 個別症例に依存した安全性報告の問題
- ✓ Check listにさせない実装の問題
- ✓ SMO性善説は困難な問題
- ✓ 法律、省令、通知をどうするか問題
  何をどこまで何に書くか問題

…

- その一方で、日本での議論とは無関係に、欧米の規制当局は早々にStep5に到達するでしょうから、国際共同開発／研究の現場ではE6(R3)が当たり前になっていく

E6(R3)の最終版（Step4）はどうなりそうか？

- パブコメが6000件を超えたと伝え聞いてはいるが、ICH内部レビューが行われたStep4直前のEWG内のConsensus Final版を見る限り、パブコメに供されたStep2 Documentから大きな変更（考え方の変更や撤回）はなく、
  【趣旨が誤解なく伝わるための説明の追加や修正】
  が変更点だと言えそう

- GCP Renovationの枠組みの中で、先行して合意された一般指針E8(R1)で示された考え方はE6(R3)でも反映されるので、ある意味、当然だとも言えるし、新しいGCPがチェックリスト的な運用から脱却しようとしているので、この意味においても当然の対応でしょう

ここまでの説明で本日の私の話は終わってもいいくらいですが、
E8(R1)やE6(R3)を読み込んでも
✓わかりにくい（かもしれない）部分、
✓それが何を意味するのか、将来どのようような影響が及ぶかが
　理解しにくい（かもしれない）部分
について補足しておきます。

それらは、CTQ要因（Critical to Quality Factors）と
安全性評価の部分です

「チェックリスト的なGCP」から「考えさせるGCP」へ

超重要！

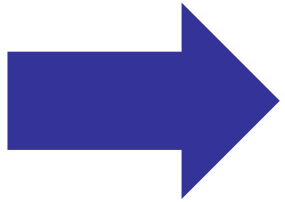
E6R3説明会（2023年7月28日、厚労省, PMDA, 製薬協の共催）
国立がんセンター中央病院・中村健一先生の講演スライドより

https://www.pmda.go.jp/files/000263567.pdf

「考えさせるGCP」たとえば…

E6(R2)

- **必須文書**
  (Essential Documents)
  - 計画段階：20
  - 実施段階：25
  - 終了後：　8
  - 計　　53



E6(R3)案

- **必須記録**
  (Essential Records)
  - 必須記録になりうる候補がリスト化され“if these trial records are produced, they are considered essential and should be retained”という位置づけ
  - 必須かどうかの判断基準も約30項目与えられている

雪だるま式に増えていきがちなルールやプロセス

これは、
日本だけじゃなく
世界中で
起きていること

「質を確保するためには
これもやっといたほうがいい」
と保守的に考えて…

GCPを作った人々が
考えていた最低限の要件

超重要！

「考えさせるGCP」

どうやって雪だるまを小さくして行く？

日本人は
“引き算”が苦手？

保守的なのは
誰のため？

新GCPが
何を目指しているのかに
戻れ！

表層の雪を一つずつ
払っていくような改善
では何年かかるか
わからない！
もっと雪をガサッ、ガサッと
大きく削り落とすには
どうしたらいいか？

考えられる人になるトレーニングはどうあるべきか？
・考えることに慣れてもらうには、繰り返し、繰り返しの頭の体操が必要ではないか。
・日々の仕事の中でも、“なぜ、それは必要なのか？それはなぜか？”を考えるクセをつけてもらう。そうさせる組織の風土も大事。
・考える前提となる原則や判断基準を「各人のDNAに縫い込む」くらいの気持ちで組織として共有する。

雪だるまを目に見えて小さくするために

従来、“当然やること”としてuntouchableと信じられてきたことも、E6(R3)を機会に見直すことができるかもしれないし、大事かもしれない。

- ✓ CROやスポンサーが負担に感じていること、However、それらの効果や貢献がわかりにくいこと
- ✓ 施設から「これ、なぜ必要？本当に必要？」と不平不満が多いこと、でも「決まりですから」で済ませてきたこと
- ✓ 参加者の安全性に関わることは、とにかくuntouchableで、雪だるまを作りやすい。本当に大事なことを考えずに。

以下はヒントの例(Not limited to)です。他にもいろいろあると思いますよ。

個別症例のAE（EDCに入力してるやつ）のうち、SAE、臨床的に重要なAE以外の軽度、中等度のAEについては因果関係評価は不要じゃないか！
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_202312_CIOMS.html

E6(R3)で副作用の定義が「合理的な可能性」に一本化されるが、「合理的な可能性」というのは個別症例、集積された情報を含め、因果関係を支持するエビデンスを積み上げていく考え方。
軽度・中等度のAEの個別症例の因果関係評価の重要性は低くなる

IRBに提出して報告したことにしているラインリストは、報告の仕方（まとめ方）を再考するべきじゃないか？

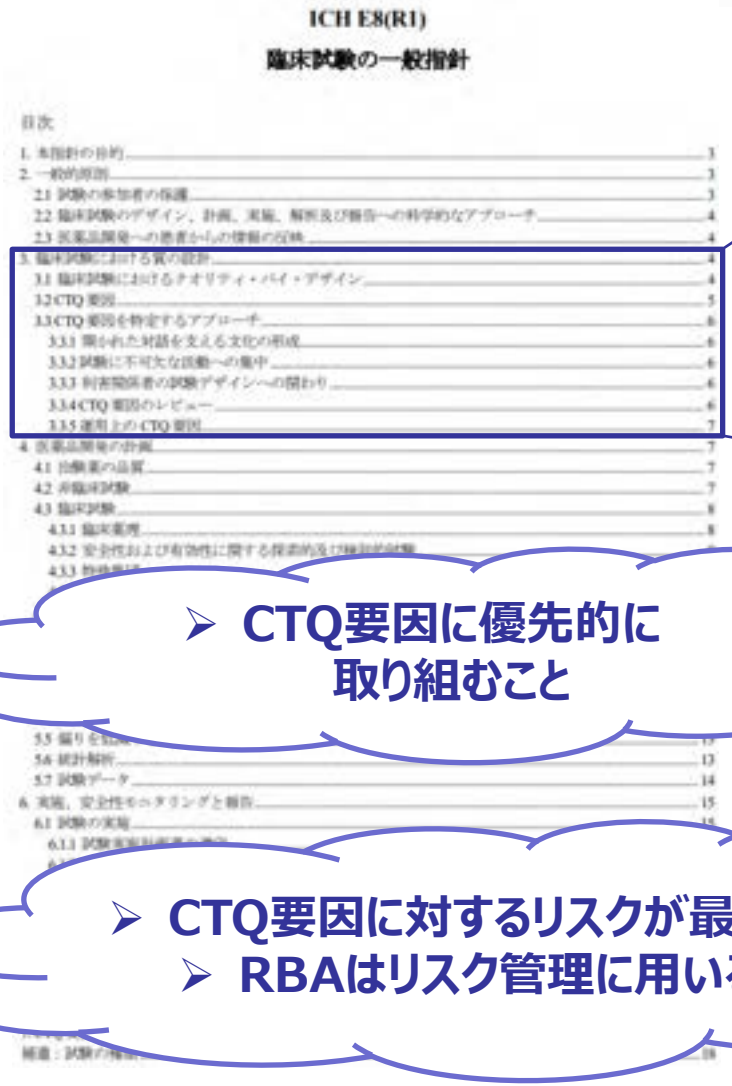
ラインリストは個別症例の安全性評価一辺倒の時代の名残。
少数例しか臨床的に重要な特定のAEを経験していない場合にこそ価値がある。
集積された情報をもとに総合的に評価した結果を報告しなければ、
安全性情報は有効に活用されない！

施設に作ってもらっている（些細なものも含む）逸脱報告書は本当に必要か？

逸脱の全てを把握しようとするのはFAS vs PPSで試験の質を評価していた時代の名残。あとあと問題視された逸脱に限って、遡って、再構築性を確認できれば良いのではないか？

超ハイレベルなガイドラインである

E8(R1)でも『質の作りこみ』を真っ先に論じている


ICH E8(R1)

臨床試験の一般指針

目次

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

【3章の冒頭】

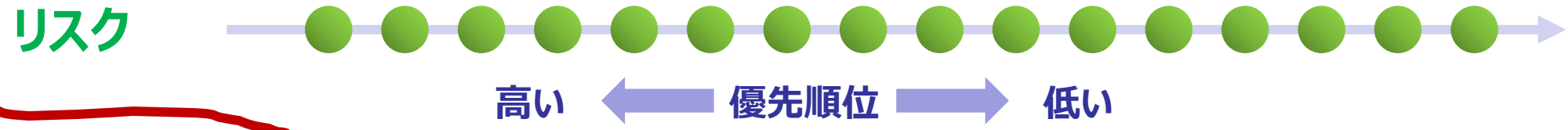
Quality by Designのアプローチには
- ✓ 質に関する重要な要因（critical to quality factors ; 以下「CTQ 要因」）に 注意や関心を集中させること
- ✓ Risk-based approach によりそれら要因に対するリスク管理を行うこと

が含まれる

- CTQ要因に優先的に取り組むこと
- CTQ要因に対するリスクが最優先
- RBAはリスク管理に用いる

CTQ 要因 とリスク の関係

現在までのGCP E6(R2) 下でも、
重要なプロセス及びデータの特定→リスクの特定→リスクの評価→コントロール→…
を行い、Risk-based Approachを取り入れてきましたよね



しかし、重要なプロセス及びデータの特定→リスクの特定では
多くのProtocolに共通するリスク、Protocol特有のリスクが混在していたし、
重要度については“雪だるま式”になりがちでした

CTQ 要因とリスクの関係

- そこで、GCP Renovation では
  Critical to Quality factors（CTQ要因）が導入され、
  CTQ要因に関連するリスクに優先的に取り組むという指針が示されています

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、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。

【E8(R1)より】

CTQ要因は、

- Protocolごとに設定されます。試験実施の関係者にも共有されます。
- リスクとは別もので、リスクの上位概念ということもできます。
- 試験の質の維持のために極めて重要なProtocol特有の**試験の属性**です。

CTQ要因が試験実施の関係者にも共有される？

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

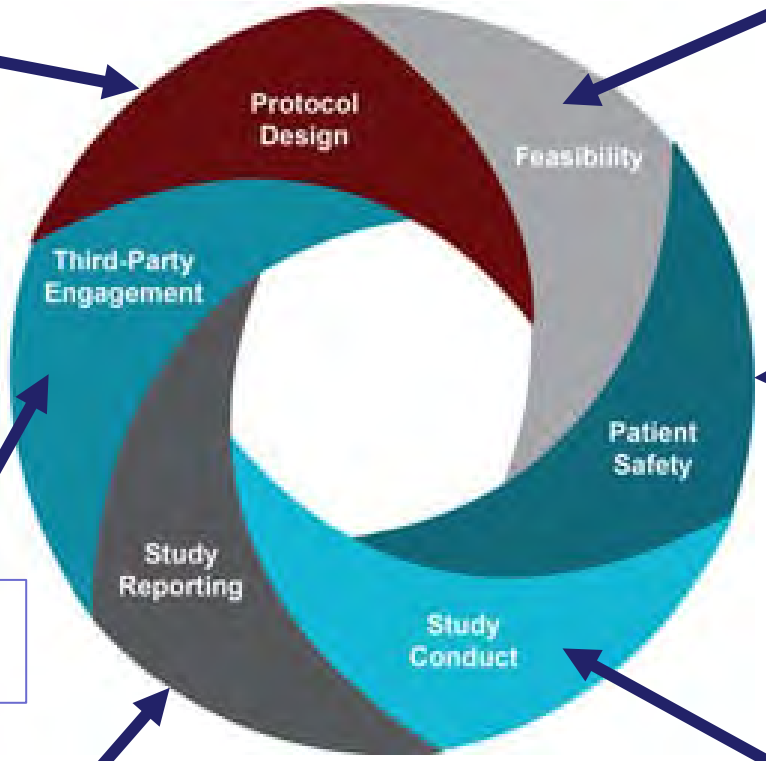
この部分がプロトコール特有なCTQ要因とこれに関連するリスク。
これらを**プロトコールの「品質管理及び品質保証」の最初に書く**ことを促している。ただし、「プロトコールに常に書くべきだ」と言っているのではない。
“他に記載”とあるように、プロトコールに付随する文書に記載することも許容している。
重要なことはCTQ要因を実施関係者に共有すること！

CTQ Factorを探すための視点 (試験の属性であり、CTQ factorの候補)

E8(R1)の7章にも例示があります

- 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

- 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）

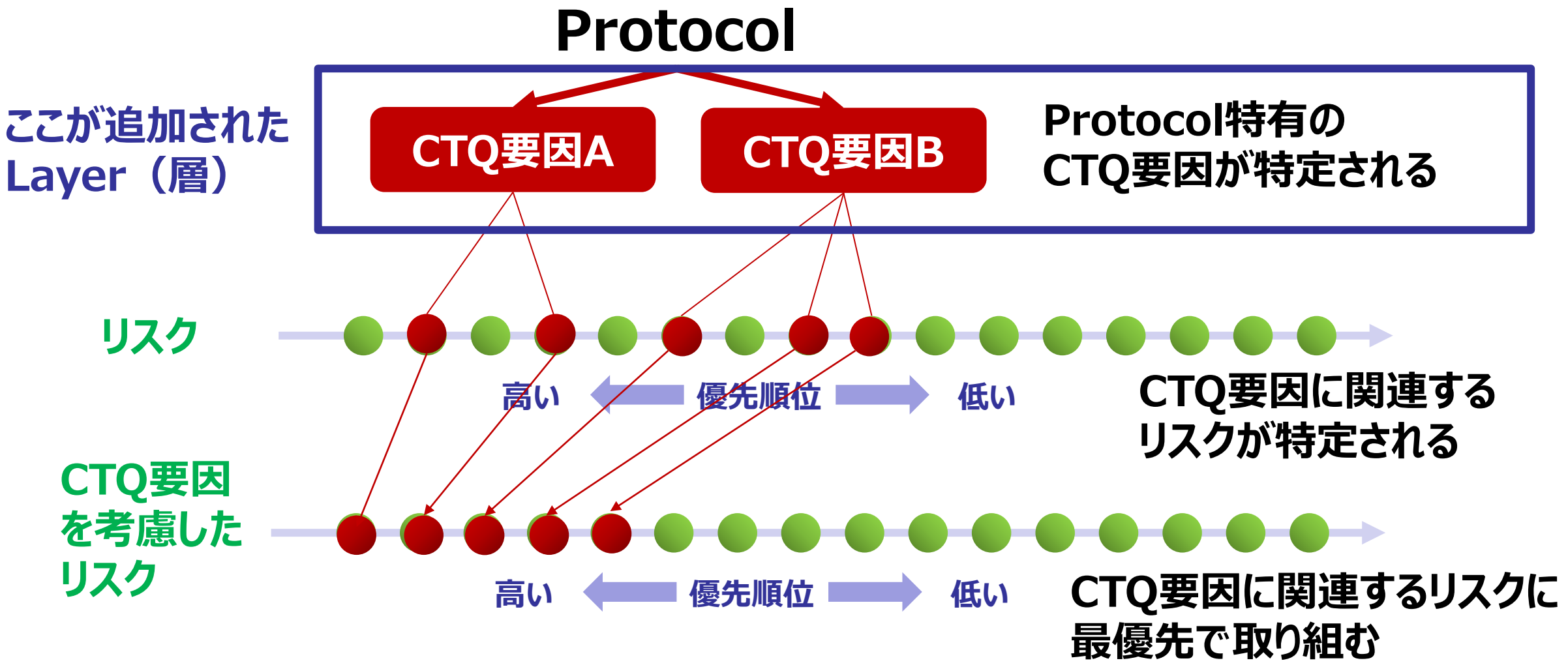
- スポンサーの業務遂行責任の移譲･委任
- 協力体制(事前のインプットも含む)

- 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/

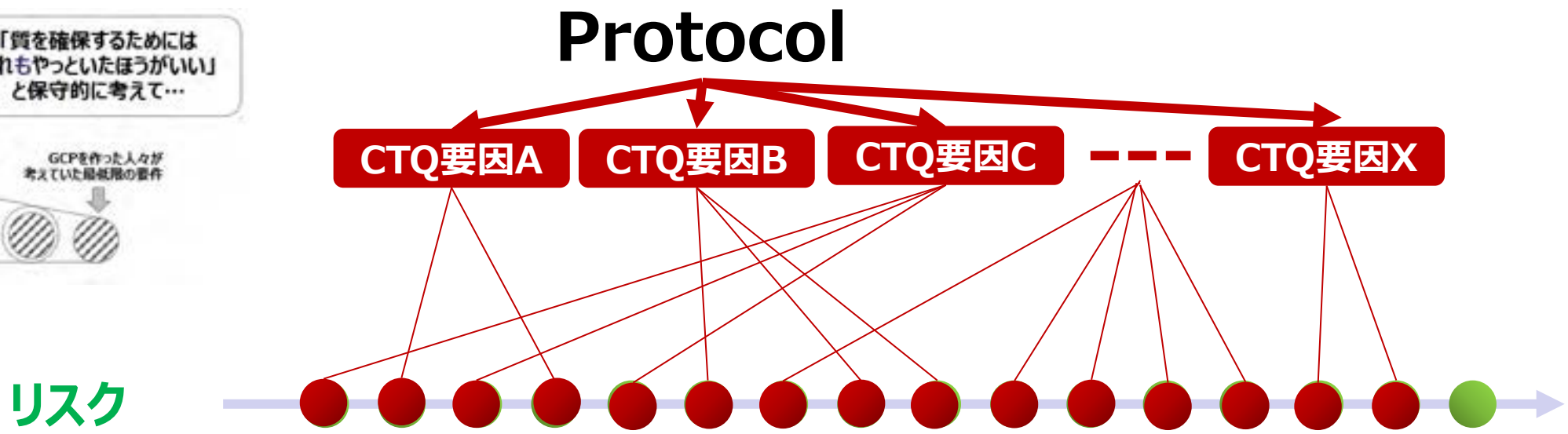
CTQ 要因 とリスク の関係



CTQ要因

- **CTQ要因は、**
  Protocolの弱み、脆弱さがどの属性あるいはプロセスにあるのかを
  試験実施関係者に周知させるものとも言えます
- **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 がたくさんあったとしましょう…



CTQ要因に関連するリスクもたくさんになって、ほとんど**まっかっか**。
こうなるとCTQ要因を考慮した優先順位付けも**“わけわかんないこと”**に。
単に**たくさんのリスクをCTQ要因で分類するだけ**になってしまう。

では、
どうすればCTQ要因が長いリストに
ならずに済むのでしょうか？

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

プロセス管理が根付いていることがQuality by Designの前提

① 多くの試験に共通する
Criticalなプロセスや、頻度の高いプロセスには
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CTQ要因に関連した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

CTQ要因と各施設のBuilt-in Qualityの関係

多くのProtocolに共通する
重要なプロセス

これらを
分けて考える

そのProtocolに特有の
重要なプロセス

CTQ要因

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

特定のプロトコールのリスクに対する
Built-in Quality

↓の経験をした組織は
迅速に対応できる

プロトコールによらない
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
重要なAEの転帰確認
など

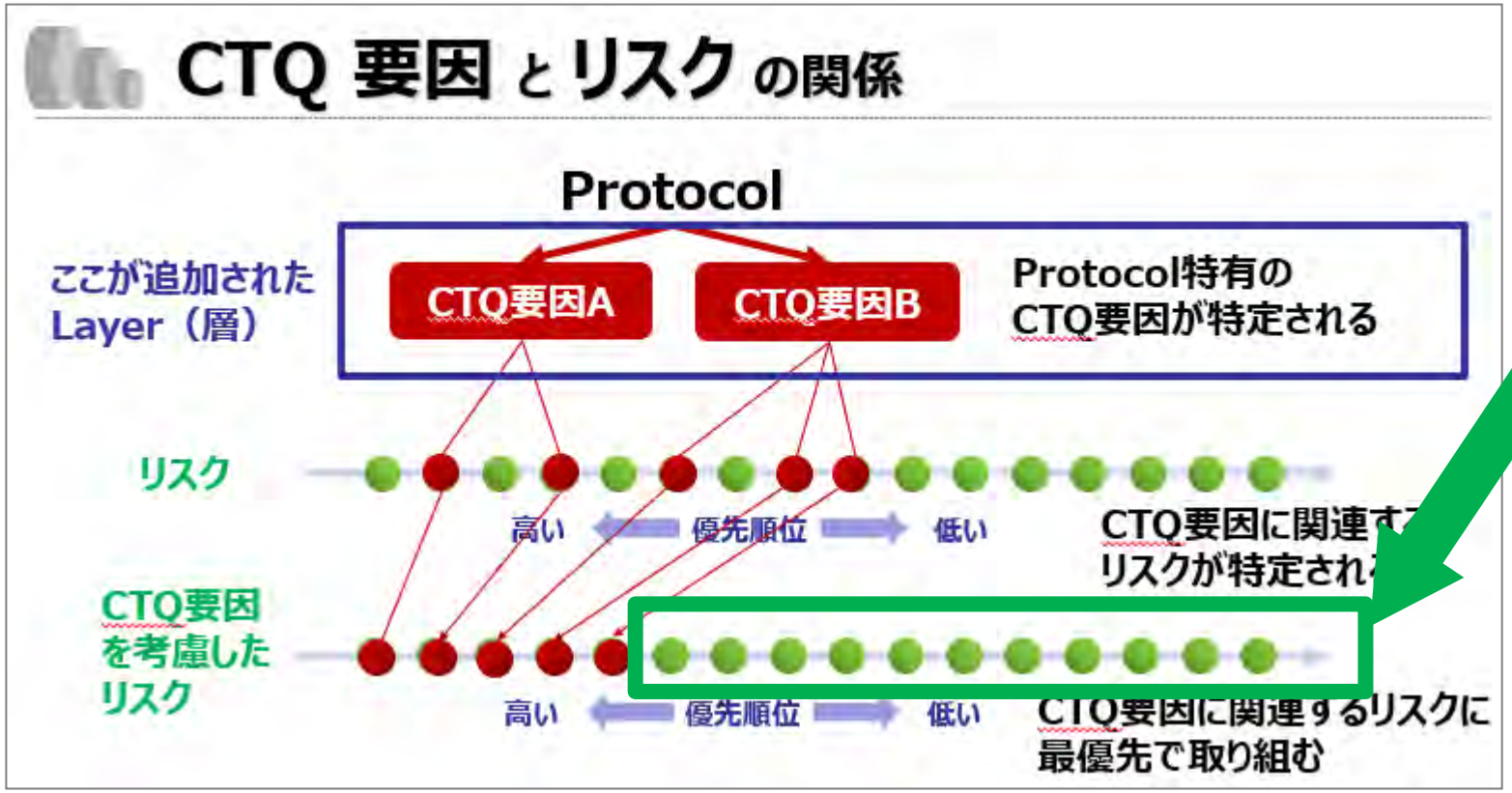
【重要な安全性情報】
SAE，
治療の中止（あるいは用量変更）の
原因となった有害事象
他の重要な有害事象
有害事象がきっかけで併用治療をかなり
必要とする事象
治療上コントロールが困難であった事象
反応が不可逆的、or なかなか回復しない
【（原）資料の整備】
【作業者本人による自己点検】

多くのプロトコー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

先ほどの図の…



ココです、ココ！

もちろん、多くのProtocolに共通する
重要なプロセスに問題が起きたら大問題

問題が生じた場合にはそれを検出できる
ように監視の網は張っておかないといけない

でも、そこにリソースをかけ続けたら、
今までと変わりがない、いや、CTQ要因
まわりで追加のリソースが必要になり、
雪だるまがさらに巨大化するだけ。

多くのProtocolに共通する
重要なプロセス

に関わるリスクはどうなる？

リスクの評点 ＝ 発生する可能性 × 見つけやすさ × 参加者保護や信頼性への影響度

[Max 27
Min 1]

発生する可能性	見つけやすさ	参加者保護や信頼性への影響度
3: High	3: Difficult	3: High
2: Medium	2: Medium	2: Medium
1: Low	1: Easy	1: Low
発生しにくいプロセスができているなら…	リソースを抑えながら検出する仕組みができているなら…	起きてしまったらその影響は大

Quality by Design がうまく機能する状況

多くのProtocolに共通する
重要なプロセス

に関わるリスクはどうなる？

リスクの評点 ＝ 発生する可能性 × 見つけやすさ × 参加者保護や信頼性への影響度

[Max 27
Min 1]

発生する可能性	見つけやすさ	参加者保護や信頼性への影響度
3: High	3: Difficult	3: High
2: Medium	2: Medium	2: Medium
1: Low	1: Easy	1: Low
発生しにくいプロセスができていない	リソースの負荷大、検出できるかは個人の能力次第…	起きてしまったらその影響は大

Quality by Design がうまく機能しない状況

伝わりましたかねぇ…

リスクの評点

	発生する可能性		見つけやすさ		参加者保護や信頼性への影響度
27	3: High	×	3: Difficult	×	3: High
	2: Medium		2: Medium		2: Medium
	1: Low		1: Easy		1: Low
3	3: High	×	3: Difficult	×	3: High
	2: Medium		2: Medium		2: Medium
	1: Low		1: Easy		1: Low
1					

QbDなんて言ってる場合じゃない

影響度が同じHighであっても、“事前の質の作りこみ”がどのくらいできているかによって、こんなにリスクの程度には幅がある！

自信をもってQbD

E6(R3) での大きな変更：副作用の定義

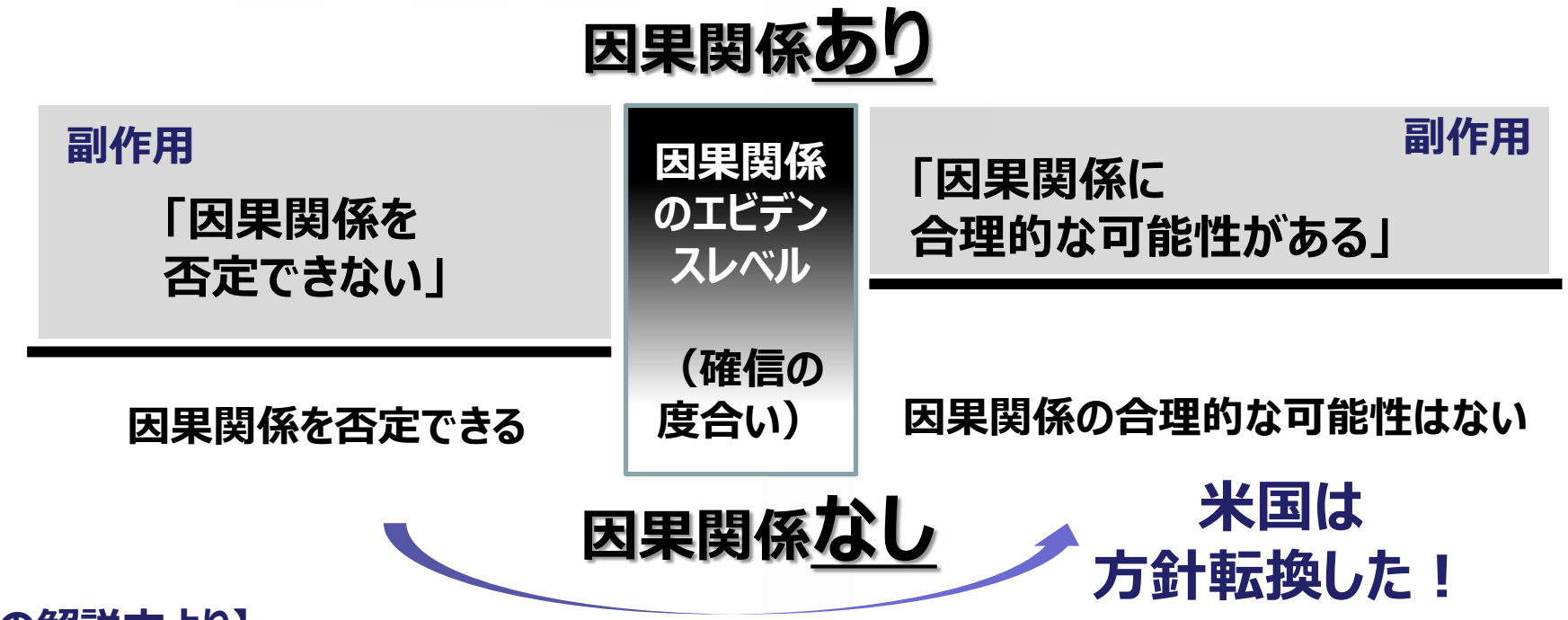
2283 **副作用 Adverse Drug Reaction (ADR) ：**
2284
2285 ● 新規臨床試験薬又は新規用法・用量での承認前の臨床経験の場合（特に臨床用量
2286 が確立されない可能性があるため）：投与量にかかわらず医薬品に関連する好ま
2287 しくない、意図しない反応（例えば兆候（臨床検査の結果など）、症状又は疾病）
2288 で、医薬品と有害事象との間に合理的に因果関係が存在する可能性があるもの。
2289 副作用の臨床試験薬との関連性に関する確実性のレベルは様々である。当該副作
2290 用が高い確実性をもって医薬品に関連していることが疑われる場合は、安全性参
2291 照情報及び（又は）臨床試験薬概要書に記載されるべきである。
2292
2293 ● 市販後の医薬品の場合：疾病の予防、診断若しくは治療、又は生理機能の調整の
2294 ために用いられる通常の投与量範囲で発生した、医薬品に対するあらゆる有害で
2295 意図しない反応
2296 （ICH E2A「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」を参照）

ICH E6(R2)が元となった現行のGCPガイダンスで両論併記された１つ「因果関係を否定できない反応」が削除され、「合理的に因果関係が存在する可能性があるもの」に一本化されている

ICHガイドラインの副作用の定義の変遷

「否定できない」と 「合理的な可能性」の両論併記	「合理的な可能性」に一本化
ICH E2A（1994年）：治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて ➡日米が「否定できない」、欧州が「合理的な可能性」であったための折衷として両論併記	
引用	**ICH E2D（2003年）：承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について** ➡日本は通知の“訳注”で「本ガイドラインにおける表現はICH E2A ガイドラインと異なるが，その取り扱いに変更はない。」とした
引用	**【参考】米国FDAが米国連邦規則21条312を改定し「合理的な可能性」に定義変更（2011年）**
ICH E6(R2)-GCP-（2016年）	
変更	**ICH E6(R3)-GCP-（2024年）**

米国は米国連邦規則21条312を改定し「合理的な可能性」に定義変更（2011年）



【改正連邦規則の解説文より】

これまでの規制では，ある医薬品が事象と関係していると信ずるに足る理由がほとんどないようなSAEの過剰な報告を生み，そのことにより、安全性シグナルを検出しようとするFDAの能力を発揮することを困難にさせたり，遅らせたりしてきた。

これにより、因果関係を決定するアプローチは「合理的な可能性」が欧米で採用されることに。日米vs.欧州の対立構造によって「因果関係を否定できない」「合理的な可能性」を同列に記したICH E2Aの定義は過去の遺物となり、E6(R3)にも反映された。

参考資料

CIOMSワーキング・グループ Ⅵ 報告書 第4章より
「臨床試験における安全性データの収集と管理」の紹介
〈かつて製薬協ニューズレターで全3回で連載したもの〉
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_202312_CIOMS.html

原著：CIOMS Working Group VI Report, Management of Safety Information from Clinical Trials
https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgment_Safety_Info.pdf

CIOMS Working Group VIの推奨：
個別症例での因果関係の医師への尋ね方

CIOMS ワーキング・グループ VI の推奨：

CIOMS ワーキング・グループ VI は、重篤な有害事象の因果関係は、簡潔に二者択一（関連がある、ない）で医師に尋ねることを推奨する。

有害事象の因果関係を確定的に「あり」「なし」と判断するのに十分な情報や経験がある場合は限られており、データ解析や規制当局への報告をするときに、因果関係にさまざまな勾配をつけることは、ほとんど、あるいはまったく利点がない。第一義的には、（個別症例の）因果関係の判断は、個別症例を規制当局への報告を行うべきかを決めるための優先順位付けの手段として主に用いられる。用語（probably、possibly、likelyなど）の意味や重み付けについては、同じ言語を用いる人々の間でもほとんど合意がなく、言語が違えばなおさらである。こうすれば良いのではないかといわれてきた方法の1つは、治験薬が有害事象の原因である「合理的な可能性がある」「合理的な可能性がない」を簡潔に尋ねる方法である。あるいは、「合理的な可能性がありますか？」と尋ね、「はい」「いいえ」を選択させる方法である。因果関係評価がどうであったかによらず、集積されたデータの分析は、すべてのデータを対象に実施されるものである。「不明」「因果関係を否定できない」を用いることも安全性の懸念を早期に見極める際にほとんど価値を追加しない。因果関係を暗示する「因果関係を否定できない」を用いることは、過剰な報告を助長し、（新たなリスクを発見しようとする）システムに膨大なノイズを混入させることになろう。個別症例の報告において、有害事象の原因となる薬の役割を完全に否定することなど事実上不可能である。

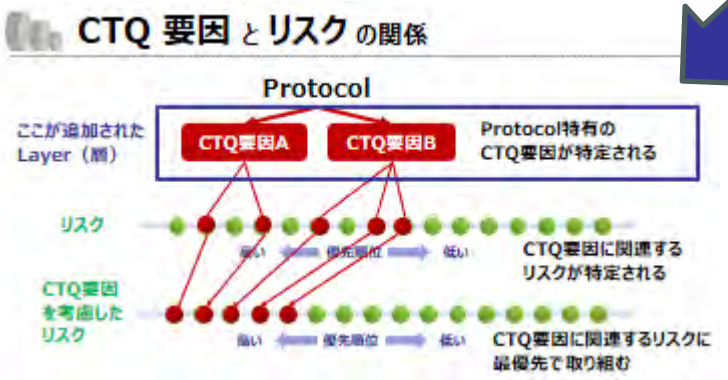
上記の推奨は満場一致ではなかったものの、二者択一の選択肢はCIOMS ワーキング・グループ VI の大多数が賛同したものであった[15]。

ICH E6(R3) は今後さまざまな波及効果をもたらす可能性がある

補足説明のまとめ

この２つのスライドは
質の確保のための
「E6(R3)のこころ」
と言っても過言ではないです

CTQ要因は
リスクの上位概念で
試験／研究特有に
重要な試験の属性です



GCPで副作用の定義
が変更されることは
さまざまな波及効果が
及ぶでしょう