

ICH GCP E6(R3) がフルアウトソース型スポンサーとスタディに与える影響

2024年11月

本ホワイトペーパーは、2024年11月時点のDraft Version ICh GCP E6 (R3) ガイドラインに対し、欧州拠点の製薬会社20社の協力を得て作成されました。

I.	はじめに	02
II.	フルアウトソース型スポンサーへの主な変更点	02
III.	効果的なオーバーサイトの障壁	04
	プロセス上の課題	04
	技術上の課題	04
IV.	ICH GCP E6(R3) にスポンサーオーバーサイトプロセスを適応させる方法	05
	オーバーサイト計画の作成	05
	ガバナンスの確立	06
	スタディデータレビューの証拠の作成と文書化	07
	ベンダーのパフォーマンスの評価	08
V.	オーバーサイトの品質と効率を最適化するための重要な成功要因	09
VI.	まとめ	10

I. はじめに

医薬品開発の急速な進歩により、臨床試験の規模、複雑さ、コストが増加しており、オーバーサイトに対する適応性と厳密性を備えたアプローチがますます必要になっています。2025年1月6日に公開された **ICH E6(R3) ガイドライン** は、ICH E6(R2) に概説されている適正な臨床試験の実施基準 (GCP) の確立された原則を基盤としながら、この変化する状況に対処します。

GCP の中核原則はガイドラインの基礎であり続けますが、R3 はデータ品質に揺るぎない重点を置いた、プロアクティブなリスクベースのアプローチの新時代を切り開きます。より総合的なアプローチを重視するには、欧州の完全にアウトソーシングしているスポンサー、特に中小規模のバイオ製薬企業が、新しいガイドラインの下でどのように適応し、成功できるかを綿密に検討する必要があります。

このホワイトペーパーは、業界横断的なワーキンググループが主導した議論の結果を基に作成しました。本紙の目的は、ICH E6(R3) の複雑さを精査し、アウトソーシングしているスポンサーへの影響を分析し、新しいガイドラインへのスムーズな移行を確実にするための貴重な洞察を提供することです。この作業は、ハイブリッド査察の増加を背景に特に重要であり、ハイブリッド査察では、スポンサーが試験全体を通じてオーバーサイトを実行し、文書化するために使用する臨床運用システムへのダイレクトアクセスを査察官から要求されます。

II. フルアウトソース型スポンサーへの主な変更点

ICH E6(R2) から R3 への移行は、臨床試験の大部分を外部委託しているスポンサーに大きな影響を与えます。このセクションでは、主な変更点について説明します。

必須記録と文書: R3 では「重要な文書」のみに焦点を当てるのではなく、「必須記録 (Essential Record)」の取得と維持を重視する重要な変化が導入されています。必須記録には、正式な文書だけでなく、電子データ、コミュニケーションログ、および試験の継続的な管理を容易にし、試験の実施状況の評価を可能にするその他のプロセス関連資料など、より広範な情報が含まれます。

この拡張された定義では、アウトソーシング状況下での運用データの管理とオーバーサイトに対して、より包括的なアプローチが必要になります。スポンサーは、CRO との契約において、試験ライフサイクル全体にわたるすべての必須記録の所有権、アクセス、および保持手順が明確に定義されていることを確認する必要があります。スポンサーは、査察期間中、オーバーサイト文書や運用データにアクセスできるようにするために、電子治験マスターファイル (eTMF) や臨床試験管理システム (CTMS) などの自社の臨床システムも必要になります。

必須記録への直接アクセス

R3 では、スポンサーと査察官が形式や場所に関係なく、すべての必須記録に直接アクセスできることが義務付けられています。これにより透明性が確保され、試験全体を通じてリアルタイムのモニタリングとオーバーサイトが容易になります。

アウトカムを超え根拠や意思決定プロセスにも着目: R3 では、プロセスの最終的な文書化された結果以上のものが求められます。代わりに、その結果に至る根拠と意思決定の軌跡を捉えることに重点が置かれます。つまり、スポンサーがCROの意思決定プロセスを明確に把握する必要があることを意味します。スポンサーは、CRO が下した重要な決定の根拠を検討して理解し、全体的な試験目的およびリスク管理計画との整合性を確保するためのメカニズムを確立する必要があります。

積極的なクオリティ・バイ・デザイン (QbD): R2 は品質管理に対してリスクベースのアプローチを提唱しましたが、R3 はより積極的なクオリティ・バイ・デザイン (QbD) の理念を推進しています。この新しいアプローチでは、試験の設計と運用計画に品質に関する懸念事項が統合されます。スポンサーは、パートナーシップを通じて最初から品質が優先される協働の環境が育まれるようにする必要があります。R3 での成功には、試験設計に品質リスク管理を統合し、試験ライフサイクル全体を通じて継続的なコミュニケーションを図る共同計画セッションが極めて重要になります。

スポンサーオーバーサイトの強化: R3 は、アウトソーシングの試験全体を通じて品質を保証するために、スポンサーはこれまで以上にオーバーサイトに関する責務が求められます。ガイドラインでは、委託したすべての活動を明確に文書化し、オーバーサイトすることを義務付けています。スポンサーは、CRO のパフォーマンスを効果的にオーバーサイトし、R3 要件に準拠するために、オーバーサイト機能を強化する必要があります。これには、有能な人材の育成、堅牢なリスク管理計画の確立、厳格なベンダー管理体制の実装、テクノロジーへの投資などが含まれる場合があります。

これらの原則を採用することで、フルアウトソース型のスポンサーは、臨床試験の状況を確認を持ってナビゲートし、準拠できることが期待できます。

III.効果的なオーバーサイトの障壁

オーバーサイトには、安全で効果的かつ規制に準拠した試験を保証するために、スポンサーと CRO 間の複雑な調整が必要です。しかし、プロセスとテクノロジーの両方の障壁が効果的なオーバーサイトを妨げ、非効率性とリスクを生み出す可能性があります。以下は最も一般的な課題の一部と、それがスポンサーと CRO の両方にどのような影響を与えるかです。

IIIA.プロセスの課題

タイムリーな問題管理の欠如: CRO とスポンサーがスタディの進捗状況を話し合い、問題点を報告するために、毎月のレビュー会議が開催されるのが一般的です。CRO はこれらの会議の準備に多大な時間とリソースを必要とし、データが遅れてしまうことがよくあります。その結果、スポンサーは試験の進捗状況や潜在的な問題をリアルタイムで把握できず、タイムリーにデータに基づいた意思決定を行う機会が損なわれる場合があります。

トレンドを分析して対応することができない: レビュー会議で報告された問題は、経緯の追跡が困難なことがあります。最良のシナリオでは、報告された問題は文書化され、eTMFに格納されます。ただし、このプロセスでは、スポンサーが複数のスタディや CRO にわたる傾向を分析することができないため、共通の問題を特定したり、広範な是正措置を講じたりすることが困難になります。

適切な文書や記録の不足: オーバーサイトプロセスと手順に従うだけでは十分ではありません。スポンサーは規制当局にスタディオーバーサイトの証拠を示す必要があります。スポンサーが明確なオーバーサイト計画を持っている場合でも、スポンサーと CRO 間で作業が分散しているため、アクションとその結果生じる緩和策を明確に文書化することが非常に困難になります。

IIIB.技術課題

eTMF は役に立ちますが、十分ではありません。 eTMF には、オーバーサイト計画などの重要なスタディ文書が保存されており、査察官がスタディの実施とデータの品質を評価するのに役立ちます。しかし、R3は必須記録を重視しているため、eTMFだけでは規制要件を完全に満たすことが困難になりました。eTMFは効果的な文書管理ツールですが、特定の問題に対して取られた措置など、スポンサーのオーバーサイトの継続的な管理の証拠を十分に示すものではありません。

断片化された記録管理システム: eTMFは必須文書の一元管理を提供しますが、他の種類の記録は、さまざまなテクノロジーに広く分散されていることがよくあります。これには、電子メール、共有ドライブ、Word 文書、SharePoint、その他のシステムが含まれる場合があります。その結果、スポンサーには、情報の確認、意思決定、実行、結果の記録を行うための信頼できる情報源が不足している場合があります。たとえば、電子メールの管理に関する現在の慣行は、規制要件に大きく満たない可能性があります。

煩雑で不完全なメタデータ: スポンサーは通常、関連する記録の完全なライブラリとそれに関連するメタデータを完全に把握していないことが多く、これはしばしば断片化された技術の副産物です。スポンサーは、スタディの終了時にCROによって生成された記録を移行する必要がありますが、この移行は面倒です。多くの場合、可視性が不足しているため、スポンサーはメタデータの膨大な量を完全に予測できません。

査察官へのダイレクトアクセスの付与: R3 では、査察官が要求するすべての試験関連記録に直接アクセスできることが義務付けられています。この要件では、スポンサーは臨床オーバーサイトシステムを査察のためにすぐに利用できるようにする必要がありますが規定されています。読み取り専用およびスタディ文書だけでは不十分です。これはまた、査察のために直接アクセスできないため、記録を保存するための「紙」のレガシーシステムの維持が困難になることを意味します。

IV.ICH GCP E6(R3) にスポンサーオーバーサイトプロセスを適応させる方法

eTMF はスポンサーと CRO 間での必須文書のための共通の作業方法を導入していますが、試験のオーバーサイトに対する共通のアプローチはありません。定義された基準がないため、スポンサーの必須記録が本当に査察に対応できる状態にあるかどうかについて曖昧さが生じます。このセクションでは、ワーキンググループで集約されたベストプラクティスを共有します。



IVA.オーバーサイト計画の作成

効果的なスポンサーオーバーサイトは、確認すべき必須記録、確認の頻度、確認を実施する責任のある役割を明確にした、適切に構成されたオーバーサイト計画から始まります。包括的なオーバーサイト計画を構築するには、次の手順が重要です。

- **必須記録とレビューのパラメータの定義:** レビューが必要な特定のデータセット（必須記録）を特定します。これらのレビューの頻度を決定し、資格のある個人に責務を割り当てます。リソースの量と質の両方を重視し、チームが十分なオーバーサイト経験と専門知識を備えていることを確認します。

- **リスクベースのアプローチの採用:** 試験の種類、フェース、および関連するリスクに基づいてオーバーサイト戦略を調整します。これにより、リスクの高い領域に適切な注意が払われるようになります。該当する場合は、関連する CRO との範囲内の活動またはサイト関連の活動について、以前は品質許容限界 (QTL) と呼ばれていた許容範囲を共同で定義します。
- **アダプティブ・プラン:** 新たなリスクに基づいてオーバーサイト計画とアクションを継続的に適応させるプロセスを定義します。
- **CRO との協働:** プロセスの早い段階で CRO を関与させ、期待と責任を一致させます。このコラボレーションは、シームレスなオーバーサイトにとって非常に重要です。
- **KPI の定義:** オーバーサイトの問題を特定するのに役立つ KPI を定義します。これらには、スタディの進捗状況、逸脱管理、モニタリングレポート (MVR) の適時性、品質の問題、問題解決にかかる時間などの指標が含まれる場合があります。
- **緊急時対応計画の準備:** 試験中に発生する可能性のある予期しない問題に対処するための緊急時対応計画が確実に実施されていることを確認します。

IVB. ガバナンスの確立

ガバナンスは、効果的な臨床オーバーサイトプロセスの重要な要素です。これにより、オーバーサイトの問題が体系的かつ透明性のある方法で特定、対処、解決されることが保証されます。ガバナンスには、定期的な議論、意思決定、文書化のための堅牢なフレームワークを確立することが含まれます。次の手順は、オーバーサイトガバナンスの主要な要素の概要を示しています。

- **オーバーサイトガバナンスチームの結成:** 多様で部門横断的な専門知識を持つメンバーを組み込むことで、従来のスタディチームを超えたオーバーサイトガバナンス チームを設立します。これには、臨床業務、データマネジメント、品質保証、薬事、その他の関連部門の代表者が含まれる場合があります。ガバナンス チーム内で明確な役割と責任を定義し、各メンバーが自分の義務とオーバーサイトプロセスへの貢献を理解できるようにします。
- **オーバーサイト責任者の定義:** 部門横断的なオーバーサイトガバナンス チームを補完するには、スタディレベルのオーバーサイトの責任をオーバーサイトマネージャーまたはスタディ/試験運用マネージャー (SOM/TOM) に割り当てて検討してください。
- **レギュラーミーティングの開催:** 毎週の会議により、継続的なモニタリングとタイムリーな問題の特定が容易になり、潜在的な問題に対する迅速な調整と積極的な管理が可能になります。適切に構成された議題には、スタディの進捗状況、逸脱、品質の問題、その他の関連する KPI のレビューを含める必要があります。会議の前に、チームメンバー全員が議題と関連文書にアクセスできることを確認します。
- **傾向の特定と文書化:** 継続的なデータレビューとオーバーサイトタスクを使用して、試験における体系的な問題や繰り返し発生する課題を示唆する可能性のあるパターンを特定します。定期的な傾向分析は、繰り返し発生する問題の根本原因を特定し、予防策を講じるのに役立ちます。

- **オーバーサイトリスクアセスメントの更新:** 特定された傾向と新しい情報に基づいて、オーバーサイトリスク評価を定期的に更新します。これにより、オーバーサイト計画が新たなリスクに対して適応性と応答性を維持できるようになります。
- **意思決定の文書化:** オーバーサイトガバナンス会議中に下されたすべての決定を徹底的に文書化します。これには、各決定の根拠、検討されたデータ、および予想される結果が含まれます。
- **CRO へ問題解決の依頼:** オーバーサイトで特定された問題を CRO に速やかに伝えます。これにより、CRO が問題を認識し、適切な措置を講じて問題を解決できるようになります。問題解決の進捗状況を継続的にオーバーサイトします。解決アクションの有効性を評価し、それらが事前に定義された品質と適時性の基準を満たしていることを確認します。

オーバーサイトガバナンス プロセスが実行されたことを示す文書化された証拠があることを確認します。これには、オーバーサイト会議の議事録、意思決定ログ、CRO とのコミュニケーションログ、問題解決の証拠が含まれます。規制要件と社内標準プロセスへの準拠を証明するために、簡単にアクセスでき、監査可能である必要があります。

IVC. タスクとスタディデータレビューの証拠作成および文書化

継続的なデータレビューとオーバーサイトタスクは、試験の完全性を維持するために極めて重要です。主な手順は次のとおりです。

- **タスクの割り当て:** 特定のスタディチーム メンバーにオーバーサイトおよびデータ レビューのタスクを割り当て、役割と責任を明確にします。
- **CRO からのデータの確認:** CRO のデータを定期的に確認し、試験に最も高いリスクをもたらす記録に重点を置きます。
- **ドキュメントタスクの完了:** オーバーサイトタスクの完了の証拠として文書を保管します。これには、逸脱の追跡とコミュニケーションログの維持が含まれます。
- **問題の記録:** 発生したオーバーサイト上の問題をすべて文書化し、意思決定の参考としてレビューした特定のデータに留意します。
- **システムへのトラッキング:** データインテグリティ、監査証拠と共に規制を遵守する必須記録の体制を構築し、透明性と信頼性を向上させます。

IVD. ベンダーのパフォーマンスを評価

効果的なベンダー評価により、ベンダーが必要なパフォーマンス基準を満たし、臨床試験の成功に積極的に貢献することが期待されます。専任のチームがこのプロセスで重要な役割を果たし、徹底的かつ一貫した評価を実践します。詳細なアプローチは次のとおりです。

- **ベンダー評価チームの編成:** 臨床開発、購買、品質保証、薬事、データマネジメントの担当者を含むベンダー評価チームを編成します。これにより、複数の視点からの包括的な評価が可能になります。評価プロセスにおける各チームメンバーの役割と責任を明確に定義します。オーバーサイト経験や専門知識を含むリソースの量と質の両方の重要性を強調しながら、ベンダーのパフォーマンスを効果的に評価できるようにチームメンバーをトレーニングします。ベンダー評価チームは、機能横断的なチームまたは専門のチーム（アウトソーシングマネジメント(OM)）として編成することができます。通常、購買、プロジェクトマネジメントオフィス(PMO)、および臨床開発チームの代表者の組み合わせです。
- **パフォーマンス KPI の定義:** ベンダーのパフォーマンスに関する明確かつ測定可能な KPI を確立します。これらの KPI は、データ品質、タイムラインの遵守、規制遵守、応答性、コスト管理など、ベンダーの責任の重要な側面を反映する必要があります。
- **継続的なベンダーパフォーマンスレビュー:** ベンダーのパフォーマンスレビューを定期的に行います。これらのレビューの頻度は、ベンダーが関与する試験の複雑さと量に基づいて決定する必要があります。事前定義された KPI を使用してベンダーのパフォーマンスを評価します。パフォーマンスレビューの結果に基づいて、必要に応じて是正措置と予防措置 (CAPA) を実施します。パフォーマンスレビュー会議中に行われたすべての議論と意思決定を詳細に記録した文書を維持してください。これには、特定のパフォーマンスの問題、合意されたアクション、改善のタイムラインが含まれます。
- **ベンダーへのエンゲージメントと改善:** ベンダーとの継続的なフィードバック ループを確立します。パフォーマンスレビューに基づいて建設的なフィードバックを提供し、改善計画について関係者と協力して作業します。パフォーマンスの問題が特定された場合は、ベンダーと協力して改善計画を策定し、実装します。これらの計画では、問題に対処するための具体的な手順、責任、およびタイムラインを策定する必要があります。
- **ベンダーパフォーマンス評価:** 将来を見据えたどのような緩和策を実施すべきかを把握するために、CRO が業務方法、提案されたガバナンスチャーター、KPI/閾値に関してどのようにパフォーマンスを発揮したかを遡及的に評価します。

オーバーサイトの枠組みが整ったところで、次のセクションでは、プロセスの品質と効率を向上させるためのベストプラクティスに焦点を当てます。

V. オーバーサイトの品質と効率を最適化するための主な成功要因

ICH GCP E6(R3) への準備には、スタディの実施に最終的な責任を負うスポンサーの考え方の転換が必要になる場合があります。CRO に業務を委託できる場合でも、オーバーサイトを委託することはできません。スポンサーには、オーバーサイトタスクを確立して実行し、臨床システムを活用して査察に不可欠な記録を保持できる経験豊富な人員が必要です。

成功へのさらなる鍵を以下に概説します。

スタディオバーサイトの定義: オーバーサイトは、GCP コンプライアンスのオーバーサイト、患者の安全性とデータの完全性に対するリスクの積極的な軽減、タイムリーな対応ではなく、CRO のパフォーマンスのオーバーサイトと混同されることがよくあります。理想的には、ベンダーのオーバーサイトは、パートナーシップ全体を通じてベンダーから最大限の価値を引き出すように設計されたプラクティス、プロセス、およびツールを通じて、サービスの卓越性を推進し、リスクを軽減する必要があります。最適なベンダーオーバーサイトにより、GCP コンプライアンス、ベンダー契約、2 者間での目標、業務の品質、パフォーマンスに対する可視性が実現されます。オーバーサイトを定義するゴールとは、効率的で規制を準拠した成果物を、契約したサービスにおいて提供し、タイムリーなアクションや問題発生時のエスカレーションを確実なものにすることです。依頼者はアウトソースにおける活動範囲を定義し、トランジションが発生するポイントを確立する必要があります。これは、外部委託業務と社内業務の適切なオーバーサイトと統合を確実にするために重要です。

人、プロセス、テクノロジー、データに重点を置いたオーバーサイトモデルの策定: スポンサーの社内タレントや戦略的ビジョンは、経時的に変化していく可能性があるため、オーバーサイトモデルのフレームワークによって長期的な恩恵が期待できます。スポンサーは、スタディをいつアウトソーシングするかを定義することから始める必要があります。次に、グローバルとローカルのニュアンスを考慮した部門横断的なプロセスをオーバーサイトに含める必要があります。チェンジマネジメントは非常に重要です。スポンサーチームは、アウトソーシングのニーズや規制が時間とともに変化する場合にサポートを必要とするからです。スポンサーは、最適なオーバーサイトを実現するために、スタディ文書の作成だけでなく、適切な臨床システムとインフラストラクチャに投資する必要があります。テクノロジーにより、スタディの進捗状況をリアルタイムでモニタリングし、潜在的な問題を早期に特定し、パートナー間で効率的にコミュニケーションをとることが可能になります。自動化により、複数の外部および内部ソースからのタイムリーで効率的なデータ取り込みもサポートされます。高度な分析と自動化を活用することで、スポンサーはデータに基づいた意思決定を行い、運用コストを削減し、オーバーサイトを強化できます。

オーバーサイト文化の定着: スタディのオーバーサイトは、多分野にわたるチーム全体の品質プロセスの設計に組み込まれる必要があります。臨床オペレーションがプロセスを主導する場合がありますが、試験に関与するすべてのチームが責任を持ち、それに応じて記録を文書化する必要があります。この協働アプローチにより、包括的なオーバーサイトが確実なものとなり、エラーや遅延のリスクが軽減されます。CROは貴重な専門知識とリソースを提供できますが、スポンサーはCROが試験を効果的に実行するために必要なツール、情報、サポートを備えていることを確認する必要があります。最初から強力なコラボレーションを行うことで、潜在的な問題を回避し、双方が共通の目標を達成できるようになります。

VI.まとめ

このホワイトペーパーのガイダンスには、ヨーロッパに本社を置く 20 を超えるアウトソーシング重視のスポンサーおよび CRO 組織が貢献しており、このワーキンググループは、ICH GCP E6(R3) の完成後も、ガイダンスの共有、更新、改良を継続していきます。フルアウトソース型のスポンサーは、スタディオバーサイトへのアプローチを再度ご検討ください。

スポンサーは、コンプライアンスを確保するために、CRO との連携方法を更新したり、新しいテクノロジーを導入したり、組織内での変更を管理したりする必要がある場合があります。さらに重要なのは、スポンサーがこの新しいガイダンスを、外部委託したスタディオバーサイトを確実にしながら、安全で効果的かつ成功する臨床試験を実行するための積極的かつリスクベースのアプローチを作成する機会として認識する必要があることです。



Veeva について

Veeva は、ライフサイエンス業界向けクラウド ソフトウェアの世界的リーダーです。イノベーション、製品の卓越性、顧客の成功に注力する Veeva は、世界最大手のバイオ医薬品企業から新興バイオテクノロジー企業まで、1,100 社を超える顧客にサービスを提供しています。公益法人として、Veeva は顧客、従業員、株主、サービス提供先の業界など、すべての利害関係者の利益のバランスを取ることに尽力しています。

詳細については、[詳しくはこちら](#)