

# Regulatory Signal Brief™

臨床開発の新標準：ICH E6(R3)・QbD と応用領域（DCT・RWD・AI）

プロバイオ株式会社

発行日: 2025 年 12 月 10 日

## 目次

|  |    |
|--|----|
| 目的 (Purpose)   | 4  |
| 分析手法   | 4  |
| 位置づけ (Scope / Framework Positioning)                                     | 5  |
| エグゼクティブサマリー  | 5  |
| Strategic Actions Top3 (経営・全社対応)   | 6  |
| 3つのトレンドの全体像  | 7  |
| Signal Card 1   【親テーマ】 ICH E6(R3)の全体像と Quality by Design (QbD) 原則        | 8  |
| 1. カードサマリー   | 8  |
| 2. What changed? (最新動向)  | 8  |
| 3. So what? (役割別 Implication 表: SOP・QMS・RBM・データガバナンス・ベンダー)               | 9  |
| 4. 議論のための Operational Action チェックリスト: 実務レベル                              | 10 |
| 5. Decision Prompts (誰が/何を)  | 10 |
| 6. FAQ   | 11 |
| 7. SPI (Signal Priority Index)   | 11 |
| 8. Source / Reference (一次情報)   | 12 |
| Signal Card 2   【子テーマ】 QbD 原則の適用①: 分散型臨床試験 (DCT)                         | 13 |
| 1. カードサマリー   | 13 |
| 2. What changed? (最新動向/章節)   | 13 |
| 3. So what? (役割別 Implication 表: 導入判断・リスク)                                | 15 |
| 4. 議論のための Operational Action チェックリスト: 実務レベル                              | 15 |
| 5. Decision Prompts (誰が/何を)  | 16 |
| 6. FAQ   | 16 |
| 7. SPI (Signal Priority Index)   | 17 |
| 8. Source / Reference (一次情報)   | 17 |
| Signal Card 3   【子テーマ】 QbD 原則の適用②: RWD の信頼性設計と AI 監視枠組み (Annex 2 + 関連指針) | 19 |
| 1. カードサマリー   | 19 |
| 2. What changed? (最新動向/章節)   | 19 |

|   |    |
|---|----|
| 3. So what? (役割別 Implication 表：期間短縮の可能性／統治の必須化) | 21 |
| 4. 議論のための Operational Action チェックリスト：実務レベル      | 21 |
| 5. Decision Prompts (誰が/何を)                     | 22 |
| 6. FAQ  | 22 |
| 7. SPI (Signal Priority Index)                  | 23 |
| 8. Source / Reference (一次情報)                    | 23 |
| 事業インプリケーション表 (部門別の影響度と推奨対応)                     | 27 |
| 今後の注目動向   | 28 |
| 各トピック別マイルストーン                                   | 28 |
| 会議予定／パブコメ期限／採択・ドラフト発行 (抜粋)                      | 29 |
| モニタリング観点 (実務の着眼点)                               | 29 |

## 目的 (Purpose)

本レポート「Regulatory Signal Brief™」は、グローバル規制の動向を「知るため」だけでなく、「行動するため」に整理することを目的としています。

ICH E6(R3)を中心に、E8(R1)の Quality by Design (QbD) 原則が医薬品分野（医薬品・ワクチン・生物製剤）における臨床品質マネジメントの標準として整備・実装が進んでいます（医療機器・SaMD は E6(R3)の適用範囲外）。

各組織が直面している課題は、「規制を理解すること」だけでなく、「自社のプロセスをどのように整合させて実行するか」という段階に移行しています。

本レポートは、その実行判断と社内合意を加速させるための共通言語として設計されています。

## 分析手法

本レポートは、ICH、FDA、EMA 等の公開規制文書を一次ソースとし、規制要件の論理構造を解析することに特化した AI プロセス (Regulatory-Specific AI) を用いて作成されています。

本プロセスは、一般的な対話型 AI (汎用 LLM) とは異なり、

- 規制文書特有の階層構造、定義、要件間の依存性
- Annex、Guideline、Q&A など複数文書にまたがる論理整合性
- 通常の手作業レビューでは見落とされがちな 詳細な確認ポイント (Granular Verification Points) を抽出・体系化するよう設計されています。

本レポートは、膨大な規制文書を短時間で構造化するための「実務検討用ゼロドラフト」として提供するものであり、最終的な判断は貴社専門家による検証を前提としています。

## 位置づけ (Scope / Framework Positioning)

ICH E6(R3)は、臨床開発の Quality by Design (QbD) 思想を制度化する上位フレームワークです。その下位に位置する Annex 1 および Annex 2 は、QbD の実装領域を具体化します。

| 階層        | 内容   | 対象領域                             |
|-----------|--|----------------------------------|
| E6(R3) 本体 | QbD 原則・CtQ・QTL・リスク比例設計・QMS の基準線を規定           | 医薬品等（医薬品・ワクチン・生物製剤）の介入臨床試験。      |
| Annex 1   | 伝統的な介入試験への QbD 実装方法を詳細化                      | 医薬品等（医薬品・ワクチン・生物製剤）              |
| Annex 2   | DCT（分散要素）、プラグマティック要素、RWD に関する追加の GCP 考慮事項を提示 | 医薬品等の臨床試験における分散要素・プラグマティック要素・RWD |

DCT および RWD は、Annex 2 で示される追加の GCP 考慮事項（QbD の実装領域）に該当します。Annex 2 は DCT・プラグマティック要素・RWD に関する追加 GCP 考慮事項を示すものであり、AI 固有の要求は規定していません。一方、臨床試験で AI/ML を用いる場合は、E6(R3)本体（特にデータガバナンス：第 4 章）の原則および EMA の AI リフレクション（採択版）に沿って、GCP の枠組みで管理（事前規定、モデル凍結、監査可能性、性能監視等）が必要です。AI が医療機器（AI-Enabled Device Software Functions）に該当する場合には、FDA の PCCP 等の機器規制に従います。

したがって、実装順序は以下のようになります：

E6(R3)原則で品質設計の基準線を定め → Annex 1 で運用詳細を補強し → Annex 2 で DCT/RWD の追加管理を上乘せする構造（AI は Annex 2 の適用範囲外）。

## エグゼクティブサマリー

2025 年 1 月 6 日に ICH E6(R3)が Step 4 採択（各地域当局への採用勧告）。CtQ 設定、QTL、中央化モニタリング、データガバナンスは、各地域当局の採用・適用プロセスに従い順次実装されます（単一の発効日は存在しない）。

Quality by Design (QbD) 原則は、「監査で品質を証明する時代」から「設計段階で品質を内在化する時代」への転換を意味します。

E6(R3)本体および Annex 1 は、CtQ 特定、Quality Tolerance Limits (QTL) 設定、中央化モニタリング、データガバナンス統合など、品質の「構成要素」を規範化しました。

Annex 2 では、DCT および RWD 等の新興要素に関する追加の GCP 考慮事項（遠隔訪問・電子同意・IP 直送・遠隔データ収集等）を提示しています。（AI のモデル更新・再学習は Annex 2 の対象外）

SOP 単体の改訂では不十分であり、設計書（プロトコル/DMP/SAP）・QMS・ベンダー契約の横断的な更新が喫緊の課題となります。QbD・DCT・RWD・AI を一体設計できる組織が、データ信頼性・査察対応・開発効率で優位に立ちます。

なお EU 域内では、E6(R3) (Principles + Annex 1) は 2025 年 7 月 23 日適用。各地域で適用時期が異なるため、地域別の実装・移行管理を前提とした計画立案が必要です。

## Strategic Actions Top3 （経営・全社対応）

- ① QbD ギャップ是正計画の経営承認（CtQ/QTL/監視/データガバナンスの社内基準化）
- ② DCT 運用 3 点セット適用基準の確定（eConsent・IP 直送・監査証跡）
- ③ AI 監視 SOP（PCCP 連動）と RWD 適格性チェックリスト発行。設計書・QMS・ベンダー契約の横断的な更新により、QbD・DCT・RWD・AI を一体運用する体制構築が競争優位の重要な鍵となります。

## 3つのトレンドの全体像

- E6(R3)=QbD 思想による臨床開発 OS の再構築 (Signal Card 1 で後述)
  - Quality = Fit-for-Purpose / CtQ 同定 → リスク比例設計 → QTL で品質境界の監視
  - スポンサー品質マネジメント (QMS) と中央化モニタリングの標準化
  - データガバナンス (盲検保護・データライフサイクル・監査証跡・コンピュータ化システムの妥当性確認 [Validation] : リスクに基づくアプローチ)
- DCT=QbD を実装する試験運営領域 (Signal Card 2 で後述)
  - 遠隔訪問・ローカル HCP・DHT/BYOD・eConsent・IP 直送・在宅要素
  - eSource/監査証跡・Part 11、EU DCT 推奨 (ACT EU) との整合
  - ベンダー監督 (在宅訪問/物流/クラウド/IRT/DHT) とデータ流通の可視化
- RWD=QbD を実装するデータ駆動領域 (Annex 2 の追加考慮)。AI = Annex 2 の適用範囲外。臨床試験運用の AI は E6(R3) 本体 §4 (データガバナンス) に基づき、事前規定と監視で運用。AI が医療機器 (AI-Enabled Device Software Functions) に該当する場合は PCCP 等の機器規制を適用 (Signal Card 3 で後述)
  - RWD の Reliability / Relevance / Traceability とデータリンケージの事前規定
  - 臨床試験運用の AI は、E6(R3) §4 に沿って盲検保護、データライフサイクル管理 (解析前のデータ最終化を含む)、コンピュータ化システムのセキュリティと妥当性確認を確保
  - AI が医療機器に該当する場合、PCCP で再学習 / 更新の事前計画を組み込み、運用監視 (KPI / ドリフト / ロールバック) を実装
  - EMA AI リフレクションに沿う設計・データキュレーション・透明性。高影響領域では前置規定済みパイプラインと凍結モデルを採用し、ピボタルでは増分学習を用いず、性能監視を実施

# Signal Card 1 | 【親テーマ】 ICH E6(R3)の全体像と Quality by Design

## (QbD) 原則

### 1. カードサマリー

- ICH E6(R3)は 2025 年 1 月 6 日に Step 4（最終版）採択。原則（Principles）+ Annex 1（従来型介入試験の適用詳細）+ データガバナンスの明確化を含み、QbD（CtQ 同定、リスク比例、QMS）を臨床開発の標準に据えた。
- Annex 2（新興モデルの追加考慮：DCT や RWD 等）は 2024 年 11 月 6 日に Step 2（意見募集）。最終化（Step 4）の時期は未定であり、採用・適用は各地域当局の実装に委ねられる（E6 本体は 2025-01-06 に Step 4 採択済）。

### 2. What changed?（最新動向）

- E6(R3) Step 4 採択（最終版）
  - 採択日・Step: 2025-01-06、Step 4（規制当局への採用勧告）。文書先頭に採択履歴を明記 [E6(R3)「Document History」]
  - 構成: 原則 (II)、Annex 1 (IRB/IEC、治験責任医師、スポンサー、品質マネジメント、モニタリング等の詳細)、データガバナンス (§ 4)、Appendices (A–C) [E6(R3) 目次、II、III、4]
  - 実装: Step 4 は ICH として各地域当局への採用勧告であり、各当局の実装が必要（単一の発効日は存在せず） [E6(R3) 冒頭「At Step 4... recommended for adoption」]
- Annex 1・Annex 2 の位置づけ
  - Annex 1: 原則の適用詳細 (IRB/IEC、Investigator、Sponsor 等)。データガバナンス (§ 4: Data Governance – Investigator and Sponsor) は Annex 1 とは別章として本体に新設。 [E6(R3) III (Annex 1) および 4]
  - Annex 2: 新興モデルの追加考慮。2024-11-06 に Step 2。パブリックコメントの審査・改訂が継続中で、Step 3/4 の採択時期は未定 [Annex 2 Step 2 Presentation (p.3、タイムライン)、Annex 2 Step 2 Draft 資料の前書き]
- QbD 導入（設計段階で品質を内在化）
  - CtQ (Critical to Quality) を前向きに特定し、リスク比例で管理 [E6(R3) Principles 6.2、7、3.10.1]
  - QMS (品質マネジメント) に QbD を統合、QTL (Quality Tolerance Limits) で逸脱閾値を設定・評価 [E6(R3) 3.10、3.10.1.3]

- RBM/モニタリングのリスク比例化（中央化／リモート／オンサイトの組合せ、モニタリング計画は必須） [E6(R3) 3.11.4、3.11.4.3]
  - データガバナンスの体系化（データライフサイクル、監査証跡、コンピュータ化システムの Validation [妥当性確認]：リスクに基づくアプローチ など） [E6(R3) 4.2、4.3]
- 従来からの転換
    - 「事後の監査・QC 中心」から、「設計段階で CtQ に焦点化し、不要な複雑性を排除する前向き設計」へ [E6(R3) Principles 6、7；E8(R1) Quality by Design の基礎付け、同「CONSIDERATIONS IN IDENTIFYING CRITICAL TO QUALITY FACTORS」]
- 透明性と結果の信頼性
    - 登録・結果公表の透明性、適切な記録保持・アクセス、データ完全性の強化 [E6(R3) Principles 9.4–9.6、3.16、2.12、Appendix C]

### 3. So what?（役割別 Implication 表：SOP・QMS・RBM・データガバナンス・ベンダー）

| 役割         | 主要インプリケーション（実務影響）   |
|------------|---|
| RA<br>（薬事） | <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロトコル／IB／同意説明／安全性報告の E6(R3)適合レビュー標準化（Appendix B, Appendix A, 2.8, 3.13）</li> <li>● QTL 逸脱等の品質問題の報告・当局/IRB 通知基準整備（3.10.1.3, 3.12, 3.13.3, 3.17）</li> <li>● 試験登録・結果公表・参加者向けサマリー運用の手順化（Principles 9.6, 3.17.2(c)）</li> <li>● 委託・共同開発時の責任分担の明確化と契約条項更新（3.6, 10.2）；監督当局・IRB/IEC との提出・連絡フローの明確化（3.8, 1.1）</li> </ul> |
| ClinOps    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロトコルに CtQ・リスク対策・モニタリング戦略・ブラインド保護・データ取扱を明記（Appendix B B.12, B.14, 3.11.4, 4.1–4.2）</li> <li>● ベンダー/再委託の適格性評価と監督（3.6, 3.9.5）</li> <li>● 中央化/リモート/オンサイトのリスク比例モニタリング実装（3.11.4.1–3.11.4.6）</li> <li>● 治験薬供給・分散配送・在宅投与の運用手順整備（2.10, 3.15.3）</li> <li>● 盲検維持と緊急アンブラインド手順整備（2.11, 4.1）</li> </ul>                     |
| QA         | <ul style="list-style-type: none"> <li>● QMS 刷新（QbD・リスク管理・監視・監査・是正予防の一貫性確保）（3.10, 3.11.2, 3.12）</li> <li>● QTL 設定・監視・逸脱時の RCA/CAPA・品質問題報告（3.10.1.3, 3.10.1.6, 3.12.2）</li> <li>● モニタリング計画・監査計画のリスク比例化（3.11.4.3, 3.11.2）</li> <li>● データガバナンス／コンピュータ化システムの Validation（監査証跡・アクセス管理・バックアップ/DR・変更管理）の基準化（4.2, 4.3）</li> </ul>                                |

| 役割           | 主要インプリケーション（実務影響）  |
|--------------|--|
|              | <ul style="list-style-type: none"> <li>重大不適合のエスカレーションと当局連絡基準の標準化（3.9.6, 3.12.2-3）</li> </ul>   |
| Data Science | <ul style="list-style-type: none"> <li>データライフサイクル（取得・メタデータ/監査証跡・修正・移送・最終化・保存）手順化（4.2.1-4.2.8）</li> <li>中央化モニタリングの検知ロジック/KPI 設計・サンプリング検証（3.11.4.2, 3.11.4.5）</li> <li>統計解析計画・プログラミング QC・トレーサビリティ・データ凍結運用（3.16.2, 4.2.6, 3.16.1(p)-(r)）</li> <li>ブラインド保護に沿ったアクセス権限/データ共有/アンブラインド手順（4.1, 3.16.1(f)-(g)）</li> <li>研究者への外部データのタイムリー提供とレビュー駆動の運用（2.12.3, 3.16.1(k)）</li> </ul> |

#### 4. 議論のための Operational Action チェックリスト：実務レベル

- E6(R3)原則と現行 SOP/QMS のギャップ分析（対象：QbD、リスクマネジメント、モニタリング、データガバナンス）（E6(R3) Principles 6-7、3.10、3.11、4）
- CtQ マッピングの作成（対象試験ごとに目的・エンドポイント・参加者リスク・データ重要度を評価し、CtQ とリスク対策を合意）（E6(R3) Principles 6.2、7.1）
- QTL（Quality Tolerance Limits）設定指針のドラフト化（閾値、検出、エスカレーション、是正、当局/IRB 対応の基準を定義）（E6(R3) 3.10.1.3、3.10.1.6）
- モニタリング計画書のテンプレ刷新（集中/遠隔/オンサイトの組合せ、重要データ優先、ベンダー横断監視）（E6(R3) 3.11.4、3.11.4.3）
- プロトコル雛形に品質設計項（CtQ、リスク、QC/QA、データハンドリング）を必須化（E6(R3) Appendix B（B.12, B.14）、Principles 8）
- ベンダー適格性評価と役割・責任の明確化（SLA/KPI/監督・再委託含む）を更新（E6(R3) 3.6.6-3.6.10、3.9.5）
- データガバナンス最低基準（メタデータ/監査証跡、コンピュータ化システムの Validation、アクセス管理、バックアップ/DR）を定義（4.2、4.3、3.16.1(x)）
- 登録・結果公表・参加者向けサマリー提供の標準運用を再確認（E6(R3) Principles 9.6）

#### 5. Decision Prompts（誰が/何を）

| 役割    | アクション                         | 根拠条項             |
|-------|-------------------------------|------------------|
| QA 部長 | E6(R3)ギャップ分析レビュー承認・CAPA 優先度確定 | E6(R3) 3.10、3.12 |

| 役割             | アクション  | 根拠条項                            |
|----------------|--|---------------------------------|
| ClinOps<br>責任者 | モニタリング計画テンプレ改定（集中／遠隔の適用基準反映）                       | E6(R3) 3.11.4.3                 |
| データ責<br>任者     | データガバナンス基準とコンピュータ化システムの妥当性確認（リスクに基づくアプローチ）手順の暫定版発行 | E6(R3) 4.2、4.3                  |
| RA 責任者         | Annex 2 最終化見込み・各当局実装時期の監視体制セットアップ                  | E6(R3) 冒頭、<br>Annex 2 Step 2 資料 |

## 6. FAQ

- Q1. QbD と RBM（リスクベースド・モニタリング）の関係は？**  
 A. QbD は CtQ を同定しリスクを比例管理する設計思想（Principles 6.2、7）。RBM はその品質管理の主要手段（集中/遠隔/オンサイト）で、モニタリング計画に具体化される（3.11.4、3.11.4.3）。
- Q2. CtQ はどう抽出するのか？**  
 A. 目的・推論・エンドポイント・参加者安全・データの重要度を基に、試験ごとに前向きに特定する（Principles 6.2、7.1）。プロトコルには品質設計とリスク対策を明示（Appendix B B.12）。
- Q3. いつから適用されるのか（移行措置）？**  
 A. ICH は 2025-01-06 に Step 4 採択（各地域当局への採用勧告）。発効・適用の時期は各地域当局の実装に依存（E6(R3) 冒頭「At Step 4... recommended for adoption」）。地域ガイダンスの告示・適用日を追跡のこと。

## 7. SPI（Signal Priority Index）

- Reach: 5（ICH 全域、すべての介入試験と QMS/データ/監督に波及）
- Magnitude: 5（設計思想・QMS・データガバナンスを全面刷新）
- Urgency: 4（Step 4 採択済。地域実装を見据え即準備が必要）
- Certainty: 5（最終版ガイダンス公表）
- 合計:  $(5+5+4+5) \times 5 = 95$   
 （行動優先度: 95–90 = 最優先で議論すべきテーマ、85–80 = 次回更新、70–60 = 情報収集・次号フォロー、59 以下 = モニターのみ）

## 8. Source / Reference (一次情報)

- ICH E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice (Final version, Step 4, Adopted on 06 January 2025)
  - 採択履歴・Step 4 記載 (Document History) ; ガイドライン構成 (Guideline Structure) ; QbD・CtQ (Principles 6、6.2、7) ; スポンサーQMS/リスク管理/QTL (3.10、3.10.1.3) ; モニタリング (3.11.4、3.11.4.3) ; データガバナンス (§ 4.2、4.3) ; 透明性 (Principles 9.6) ; プロトコル品質設計 (Appendix B B.12)
  - [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Step4\\_FinalGuideline\\_2025\\_0106.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf)
- ICH 「Good Clinical Practice – ICH E6(R3) Step 4 document – to be implemented」 (Step 4 概要プレゼン)
  - 最終版 (Principles + Annex 1) 採択 (2025 年 1 月) に関する説明
  - [https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Step%204\\_Presentation\\_2025\\_0123.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/ICH_E6(R3)_Step%204_Presentation_2025_0123.pdf)
- ICH E6(R3) Annex 2 (Step 2) プレゼン (2024-11-06)
  - Annex 2 の Step 2 署名・2025 年中の Step 4 想定タイムライン (p.3)
  - [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Annex%202\\_Step%202\\_Presentation\\_2024\\_1122\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Annex%202_Step%202_Presentation_2024_1122_0.pdf)
- ICH E8(R1) General Considerations for Clinical Studies (Step 4: 2021-10-06)
  - QbD、CtQ の基礎、見出し「CONSIDERATIONS IN IDENTIFYING CRITICAL TO QUALITY FACTORS」
  - [https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1\\_Guideline\\_Step4\\_2021\\_1006.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf)

# Signal Card 2 | 【子テーマ】 QbD 原則の適用①：分散型臨床試験 (DCT)

## 1. カードサマリー

- ICH E6(R3) Annex 2 (Step 2, 2024-11-06) は、DCT (分散要素) を含む新興要素に関する『追加の GCP 考慮事項』を提示 (公募中の Step 2 草案)。設計・同意・データ・IP 管理・ベンダー監督・安全性の留意点を体系化。
- 米 FDA は最終版「Conducting Clinical Trials With Decentralized Elements」(2024-09) を公表し、遠隔訪問、ローカル HCP、DHT、eConsent、IP 直送、Part 11/監査証跡まで実装要件を明確化。EU は ACT EU/CTCG の DCT 推奨文書を公開。日本は厚労省が eConsent 通知 (2023-03-30) で遠隔説明・電子署名の要件を提示。

## 2. What changed? (最新動向／章節)

- ICH E6(R3) Annex 2 (Step 2：追加考慮)
  - 位置づけ：DCT/プラグマティック要素/RWD の適用に関する GCP 追加考慮 (導入・定義) [Annex 2: Introduction, p.1–2]
  - 試験設計・同意・データ・IP・安全性・スポンサー監督の要点 [Annex 2 §2.2 (遠隔同意), §2.3 (IP 管理・直送), §2.4 (医師の監督), §3.2 (プロトコル), §3.5.1 (RWD の信頼性・関連性), §3.5.2 (遠隔データ収集), §3.6 (IP 管理：安定性・ブラインド保護), §3.7 (プライバシー/サイバーセキュリティ), §3.8 (ベンダー含むスポンサー監督), §3.9 (多源データの安全性把握・提供)]
  - 出典：ICH E6(R3) Annex 2 Step 2 Draft (2024-11-06) [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Annex%20Step2\\_DraftGuideline\\_2024\\_1024\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Annex%20Step2_DraftGuideline_2024_1024_0.pdf)
- FDA 最終ガイダンス (2024-09)
  - 遠隔訪問 (テレヘルス/訪問/ローカル HCP) [§III.B]、DHT/BYOD 時の配慮 (スポンサー支給推奨) [§III.C 2 段落目]、役割責務 (ローカル HCP の位置づけ・1572 記載の要否) [§III.D.2]、eConsent/IRB [§III.F]、IP の管理・直送・包装/配送 [§III.G, §III.H]、安全性監視 [§III.I]、電子システム/Part 11 と監査証跡 [§III.J]
  - 出典：FDA Final Guidance (Sep 2024) <https://www.fda.gov/media/167696/download> ; 案内ページ (Docket 等) <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/conducting-clinical-trials-decentralized-elements>
- EU (ACT EU/CTCG)

- EU DCT 推奨の公表 (ACT EU 共同) と国別取扱いの概観 [EMA News 2022-12-19] ; 解説プレゼン (DCT 要素と推奨) [EMA Presentation]
- 出典 : EMA News 「Facilitating Decentralised Clinical Trials in the EU」  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/facilitating-decentralised-clinical-trials-eu> ;  
 EMA Presentation [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eu-recommendations-decentralised-elements-clinical-trials-m-al-ccmo\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eu-recommendations-decentralised-elements-clinical-trials-m-al-ccmo_en.pdf)
- eSource/監査証跡 (EU GCP Inspectors WG) [Reflection paper: eSource expectations]  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-expectations-electronic-source-data-data-transcribed-electronic-data-collection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-expectations-electronic-source-data-data-transcribed-electronic-data-collection_en.pdf)
- 日本 (MHLW/PMDA)
  - eConsent の遠隔取得・電子署名・適切な本人確認・文書交付/保管・クラウド利用・研修等の留意点 [通知: 4.留意事項; (1)本人確認; (4)電子署名; (5)交付; (6)文書取扱; (7)システム/研修]
  - 出典: 厚労省「電磁的方法を用いた説明及び同意に関する留意点」(2023-03-30)  
[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc7518&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc7518&dataType=1&pageNo=1)
- 共通課題 (eSource/ePRO/eConsent/IP 直送/監査証跡)
  - eSource/ePRO: データ起点・データフロー/原資料保持・監査証跡・Part 11 準拠 (FDA §III.J) ; EU eSource 期待事項 (用語/標準/タイムスタンプ/追跡性) [EMA eSource RP]
  - eConsent: 適切な本人確認・電子署名・遠隔説明の双方向性・交付/保存・動画等の取扱 [MHLW 4.(1)~(6)] ; IRB 審査・中央 IRB 推奨 (FDA §III.F)
  - IP 直送: 安定性/温度管理・受領確認・ブラインド保護・未使用品回収/廃棄 [FDA §III.H ; ICH Annex 2 §2.3.1 患者直送時の配慮: プライバシー・受領者確認・保管/回収・盲検保護等], §3.6.1-3.6.3 (IP 管理のスポンサー側考慮) ]
  - 監査証跡レビュー: 電子システムのアクセス管理・データオリジネータ管理・中央化モニタリング活用 (FDA §III.J, §III.D 監督/モニタリング)

### 3. So what? (役割別 Implication 表：導入判断・リスク)

| 役割              | 主要インプリケーション (実務影響)  |
|-----------------|---|
| RA<br>(薬事)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>地域差の橋渡しと整合 (ICH Annex 2 の追加考慮を前提に FDA 最終 DCT・EU 推奨・国内通知をプロトコル/ICF/IB へ反映)</li> <li>ローカル HCP 活用・遠隔要素・IP 直送の適法性と提出戦略の整理</li> <li>eConsent の IRB 審査・電子署名・本人確認要件の明確化</li> <li>電子システム (監査証跡/Part 11/EU eSource) 要求の申請文書への落とし込み</li> </ul> |
| ClinOps         | <ul style="list-style-type: none"> <li>遠隔訪問 (テレヘルス/在宅/ローカル HCP) の運用基準化と適用判断</li> <li>DHT/BYOD の方針と代替機提供・教育・サポート体制の整備</li> <li>eConsent 運用 (双方向説明/交付/保存/本人確認) の標準化</li> <li>IP 直送 (温度管理/受領確認/回収/ブラインド保護) の SOP 実装；多源データの安全性情報フローとエスカレーション明確化</li> </ul>                      |
| QA              | <ul style="list-style-type: none"> <li>電子システム/クラウドの適合性確認 (Part 11/監査証跡/アクセス権限/変更管理) とリスクベース監査計画</li> <li>EU eSource 期待事項・コンピュータ化システム指針に沿う監査証跡レビュー手順の確立</li> <li>DCT ベンダー (在宅訪問/物流/IRT/DHT/クラウド) の適格性・監督・再委託連鎖の証跡管理</li> <li>中央化モニタリング指標の見直し</li> </ul>                      |
| Data<br>Science | <ul style="list-style-type: none"> <li>データ管理計画にデータ起点/フロー/提供者 (ローカル HCP/ラボ/ベンダー) とメタデータ・監査証跡要件を明記</li> <li>DHT/遠隔収集の品質 (精度/完全性/タイムスタンプ/同期) と欠測対策</li> <li>RWD の信頼性/関連性評価の組込み</li> <li>盲検維持に配慮した権限設計・アラート運用・データリンク/マッピング戦略の実装</li> </ul>                                      |

### 4. 議論のための Operational Action チェックリスト：実務レベル

- DCT 設計 SOP/作業指示の改訂 (遠隔訪問・ローカル HCP・テレヘルス・在宅採取) (FDA §III.B, §III.D.2 ; Annex 2 §2.4, §3.2)
- eConsent 運用の標準化：適切な本人確認/電子署名、遠隔説明の双方向性、交付/保存/IRB 審査の組込み (MHLW 4.(1)-(6), 3.; FDA §III.F)
- ePRO/DHT 検証・BYOD 方針と代替機提供ルール明文化 (FDA §III.C ; Annex 2 §3.5.2)
- IP 直送 SOP の更新：安定性/温度管理/受領追跡/回収・ブラインド保護・権限管理 (FDA §III.H ; Annex 2 §2.3.1, §3.6)
- データ管理計画 (DMP) にデータ起点・フロー・提供者 (ローカル HCP/ラボ/ベンダー) 一覧・

- 監査証跡要件を追記 (FDA §III.D (データ管理項目の列挙), §III.J)
- 監査証跡レビュー計画 (Part 11/EU eSource 適合) と中央化モニタリング指標の更新 (FDA §III.J; EMA eSource RP)
- ベンダー監督 (在宅訪問/物流/クラウド/IRT/DHT) の役割・KPI・再委託連鎖管理を契約/SLA に反映 (Annex 2 §3.8; FDA §III.D スポンサー責務)
- 安全性モニタリング計画に多源データ (DHT/遠隔/ローカル HCP/ラボ) からのシグナル収集・提供・エスカレーションを明記 (Annex 2 §3.9.1–3.9.2; FDA §III.I)

## 5. Decision Prompts (誰が/何を)

| 役割          | アクション   | 根拠条項                                     |
|-------------|---|--|
| ClinOps 責任者 | 遠隔訪問・ローカル HCP・テレヘルスの運用基準 SOP 改訂承認                 | FDA §III.B, §III.D.2                     |
| QA 部長       | 電子システム/クラウドの Part 11 適合・監査証跡レビュー計画承認              | FDA §III.J; EMA eSource RP               |
| データ責任者      | DMP 改訂 (データ起点/フロー/提供者・リンク戦略) 発行                   | FDA §III.D, §III.J; Annex 2 §3.5.1–3.5.2 |
| RA 責任者      | Annex 2 (Step 2) ・ FDA 最終・EU 推奨の差分トレーサビリティマトリクス提示 | Annex 2; FDA 最終; EMA News/Presentation   |
| サプライチェーン責任者 | IP 直送 (温度/ブラインド/回収) SOP 運用トライアル開始                 | FDA §III.H; Annex 2 §2.3.1, §3.6         |

## 6. FAQ

- Q1. クラウド上の監査証跡はどこまで必要?**
  - A. 電子システムは 21 CFR Part 11 の対象。データ信頼性・セキュリティ・プライバシー・機密性・監査証跡の確保、データオリジネーター一覧、アクセス管理が必要 (FDA §III.J)。EU の eSource RP も用語/標準/追跡性等の期待事項を提示。
- Q2. 盲検維持と遠隔運用の両立は?**
  - A. IP 直送/在宅運用ではブラインド保護の手順化 (配送/受領/保管/使用/回収の各段) を要求 (Annex 2 §2.3.1(d), §3.6.1–3.6.3)。FDA §III.H でも包装・出荷・トラッキング・未使用品処理まで規定。
- Q3. ローカル HCP への委託範囲は? 1572 記載は必要?**
  - A. 臨床実務で通常行う行為 (バイタル/簡易診察等) で、プロトコル詳細を要さない範囲はローカル HCP が実施可能であり、薬剤試験では 1572 のサブインベスティゲーターに該当しない (FDA §III.B, §III.D.2)。プロトコル知識を要しデータに直接寄与する行為は試験人員として適切に記載・監督が必要 (FDA §III.D.2)。

## 7. SPI (Signal Priority Index)

- Reach: 5 (ICH/EU/US/JP の広域適用。設計・同意・IP・データ/IT/監督まで網羅)
- Magnitude: 5 (運用・システム・サプライ・監査の横断刷新が必要)
- Urgency: 4 (FDA 最終済/Annex 2 進行中。早期の SOP/システム整備が必要)
- Certainty: 4 (FDA/JP は最終/通知、ICH Annex 2 は Step 2、EU 推奨は確立)
- 合計:  $(5+5+4+4) \times 5 = 90$   
(行動優先度: 95-90 = 最優先で議論すべきテーマ、85-80 = 次回更新、70-60 = 情報収集・次号フォロー、59 以下 = モニターのみ)

## 8. Source / Reference (一次情報)

- ICH E6(R3) Annex 2 Draft (Step 2, 2024-11-06)
  - DCT/RWD 定義・適用 (Introduction) ; 遠隔同意 (§2.2) ; IP 管理/直送 (§2.3, §3.6) ; 医師監督 (§2.4) ; プロトコル (§3.2) ; RWD の信頼性・関連性 (§3.5.1) ; 遠隔データ収集 (§3.5.2) ; プライバシー/セキュリティ (§3.7) ; スポンサー監督 (§3.8) ; 安全性情報の収集/提供 (§3.9)
  - [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Annex%202\\_Step2\\_DraftGuideline\\_2024\\_1024\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Annex%202_Step2_DraftGuideline_2024_1024_0.pdf)
- FDA Final Guidance: Conducting Clinical Trials With Decentralized Elements (Final, Sep 2024)
  - 遠隔訪問 (§III.B) ; DHT/BYOD (§III.C) ; 役割/1572/ローカル HCP (§III.D.2) ; IRB/eConsent (§III.F) ; IP (§III.G-H) ; 安全性 (§III.I) ; 電子システム/Part 11/監査証跡 (§III.J)
  - PDF: <https://www.fda.gov/media/167696/download>
  - Guidance page (Docket 等) : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/conducting-clinical-trials-decentralized-elements>
- EMA (EU DCT 推奨・情報)
  - News: Facilitating Decentralised Clinical Trials in the EU (ACT EU 推奨の公表)  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/facilitating-decentralised-clinical-trials-eu>
  - Presentation: EU Recommendations on Decentralised Elements in Clinical Trials (CTCG/CCMO) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eu-recommendations-decentralised-elements-clinical-trials-m-al-ccmo\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eu-recommendations-decentralised-elements-clinical-trials-m-al-ccmo_en.pdf)
  - Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials (最新の EU GCP インспекターズ WG ガイドライン。Reflection paper は Superseded)  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf)

- 厚生労働省（日本）
  - 「治験及び製造販売後臨床試験における電磁的方法を用いた説明及び同意に関する留意点」（通知, 2023-03-30）第3・第4章（本人確認/当人認証/交付/保管/クラウド/研修）
  - [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc7518&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc7518&dataType=1&pageNo=1)

#### 注記

- E6(R2)時代の条番号（例：§5.2.3）は、E6(R3)/Annex 1・Annex 2 で再編されています。IP 管理は Annex 1 §3.15.3、および Annex 2 §2.3/§3.6、FDA §III.H に読み替えてください。

# Signal Card 3 | 【子テーマ】 QbD 原則の適用②：RWD の信頼性

## 設計と AI 監視枠組み (Annex 2 + 関連指針)

※AI は Annex 2 の直接対象外です。臨床試験で AI を用いる場合は、E6(R3) 本体 §4 (データガバナンス) の原則と EMA の AI Reflection Paper に沿い、QbD と一貫した事前規定と監視で運用します。AI が医療機器に該当する場合は FDA の PCCP を適用します。

### 1. カードサマリー

- ICH E6(R3) Annex 2 (Step 2, 2024-11-06) が RWD の信頼性・関連性 (Reliability/Relevance) 評価、データ連結、遠隔収集、スポンサー監督等を QbD の文脈で体系化 (Annex 2 §3.5.1, §3.5.2, §3.8)。RWD は外部対照などの用途で使用可能 (Annex 2 I. INTRODUCTION)。
- FDA は PCCP 最終ガイダンス (AI-Enabled Device Software Functions, 2024-12) と AI-Enabled Lifecycle ドラフト (TPLC 全体) を提示。EMA は AI Reflection Paper (採択版) で AI の設計・データキュレーション・「凍結モデル」等の原則を明示。
- RWD は Annex 2 における追加考慮事項、AI は Annex 2 の適用範囲外だが、QbD 思想を共有する品質設計・監視領域として、近接領域 (FDA PCCP/EMA Reflection Paper 等) を比較・参照する。

### 2. What changed? (最新動向/章節)

- ICH E6(R3) Annex 2 (Step 2, 2024-11-06)
  - 位置づけ：DCT/プラグマティック要素/RWD の追加考慮 (I. INTRODUCTION)。RWD の用途 (エンドポイント把握・外部対照等) を明記 (I. INTRODUCTION)。
  - RWD 品質：信頼性 (正確性・完全性・トレーサビリティ) と関連性 (曝露・アウトカム・共変量の可用性) で「Fit-for-Purpose」を判断 (§3.5.1(b))。可変なフォーマット、非標準化のタイミング、欠測、EHR/請求データの品質、非特定化、レジストリ検証状況を考慮 (§3.5.1(a)(i)-(vi))。
  - データ連結：複数ソース連結の正確照合・プライバシー保護・事前規定 (プロトコル/SAP) を要求 (§3.5.1(d))。
  - 遠隔収集：DHT や EHR 抽出におけるセキュリティ/サイバーセキュリティ・プライバシーに留意 (Annex 2 §3.5.2(a); E6(R3) 本体 § 4.3.3 [Security] 参照)。スポンサー監督・品質管理は CtQ/リスクに合わせてカスタマイズ (§3.8)。
  - 安全性：多源データ由来の安全性情報を適時に治験責任医師へ提供し意思決定可能に (§3.9.1-3.9.2)。

- 出典：ICH E6(R3) Annex 2 Draft (Step 2)  
[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Annex%20Step2\\_DraftGuideline\\_2024\\_1024\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Annex%20Step2_DraftGuideline_2024_1024_0.pdf)
  
- FDA (RWD/RWE)
  - 最終：Real-World Data: Assessing EHR and Medical Claims (2024-07) — RWD 提案時の信頼性・関連性・トレーサビリティ・データリンケージ評価を詳細化 (Final Guidance, 2024-07) [ガイダンスストップ/本文 PDF] <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory> | PDF <https://www.fda.gov/media/152503/download>
  - 関連：Registries 評価 (最終) や非介入研究考慮 (ドラフト) 等の RWE パッケージを提示 (参照リンク群)。
  
- FDA (AI)
  - 最終：Marketing Submission Recommendations for a Predetermined Change Control Plan for AI-Enabled Device Software Functions (PCCP, 2024-12)。PCCP に、計画変更の種類、開発・検証・実装方法論、影響評価の含有を推奨 (ガイダンスストップ) <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/marketing-submission-recommendations-predetermined-change-control-plan-artificial-intelligence> | 解説 Webinar (2025-01-14) <https://www.fda.gov/medical-devices/cdrhnew-news-and-updates/webinar-final-guidance-marketing-submission-recommendations-predetermined-change-control-plan>
  - ドラフト：AI-Enabled Device Software Functions—Lifecycle Management and Marketing (TPLC 包括) — 2025-01-07 付 Federal Register で告示、パブコメ期限は 2025-04-07 で終了 (Docket: FDA-2024-D-4488) <https://www.federalregister.gov/documents/2025/01/07/2024-31543/artificial-intelligence-enabled-device-software-functions-lifecycle-management-and-marketing>
  - 背景：GenAI TPLC 考慮資料 (CDRH) <https://www.fda.gov/media/182871/download>
  
- EMA (AI)
  - Reflection Paper (採択ページ/PDF)：医薬品ライフサイクルでの AI 適用原則、データキュレーション・事前規定パイプライン・「凍結/文書化されたモデル集合」の必要性、統計推論影響等を記載 (該当記述) [採択ページ] <https://www.ema.europa.eu/en/use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle> | PDF [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle_en.pdf)

### 3. So what? (役割別 Implication 表：期間短縮の可能性／統治の必須化)

| 役割           | 主要インプリケーション (実務影響)  |
|--------------|---|
| RA (薬事)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>RWD の Reliability/Relevance/Traceability 基準を適合性レビューの標準としてプロトコル・SAP・DMP に事前規定 (適用条件・リンケージ・査察アクセス・プライバシー) を明記</li> <li>外部対照利用時の妥当性とバイアス管理の根拠整備</li> <li>AI-DSF は PCCP を申請文書に組み込み (変更の種類・方法論・実装・影響評価) ライフサイクルドラフトと整合</li> <li>EU では EMA AI Reflection に沿い AI 使用箇所の規制影響を早期当局相談で明確化。</li> </ul> |
| ClinOps      | <ul style="list-style-type: none"> <li>RWD ソース別 (EHR/請求/レジストリ) の可用性・欠測・取得タイミング差を踏まえた運用設計とデータ連結プロセス (責任分担・記録) を確立</li> <li>遠隔収集/DHT でのセキュリティ・プライバシー・同意反映を標準化</li> <li>AI 機能は運用監視 (性能 KPI・ドリフト検知・ロールバック) と PCCP に沿う現場実装フローを手順化</li> <li>盲検維持と外部対照・アルゴリズム支援時のバイアス管理を手順化。</li> </ul>  |
| QA           | <ul style="list-style-type: none"> <li>RWD/遠隔収集のデータガバナンス監査 (データ由来・監査証跡・アクセス管理・サイバーセキュリティ) と第三者データの査察アクセス確保</li> <li>複数ソース連結の検証証跡と再現性確認</li> <li>AI は PCCP に基づく変更管理・性能監視・逸脱時 CAPA を QMS へ統合</li> <li>QbD 運用として CtQ/QTL に基づく品質指標と中央化モニタリング指標を見直し。</li> </ul>  |
| Data Science | <ul style="list-style-type: none"> <li>DMP にデータ起点/フロー/提供者一覧/連結仕様/品質指標/監査証跡を明記し RWD の Fit-for-Purpose 判断を文書化</li> <li>SAP に非標準タイミング・欠測・測定誤差の取扱いと感度分析を事前規定</li> <li>AI は学習/検証/推論データ管理と性能 KPI・ドリフト検知・再学習閾値・ロールバックを PCCP と整合しログ/モデル文書の完全性を担保</li> <li>盲検保護とアクセス権限設計、アラート運用を実装。</li> </ul>   |

### 4. 議論のための Operational Action チェックリスト：実務レベル

- RWD 適用の標準 DMP テンプレ改訂：データ起点・フロー図・提供者一覧・連結仕様・監査証跡・アクセス権限を必須化 (FDA DCT ガイダンス §III.D The Sponsor [Data management plan 項目] ; ICH E6(R3) Annex 2 §3.5.1(d), §3.8)

- 外部対照利用ガイド改訂：RWD の Reliability/Relevance 基準、連結の事前規定、査察アクセス確保、プライバシー対策を明文化（ICH E6(R3) Annex 2 §3.5.1(b),(c),(d)；INTRODUCTION）
- AI 監視 SOP 改訂：PCCP の構成（変更の種類・開発/検証/実装方法論・影響評価）と運用（監視 KPI、ドリフト検知、ロールバック、エスカレーション）を反映（FDA PCCP Final, 2024-12）
- SAP 改訂：RWD の非標準タイミング・欠測・介入事象の取り扱いと感度分析を事前規定（ICH E6(R3) Annex 2 §3.2（プロトコルの考慮事項））
- 遠隔収集/クラウドのセキュリティ・証跡レビュー計画を更新（サイバーセキュリティ、アクセス制御、監査証跡）（ICH E6(R3) Annex 2 §3.5.2(a)；§3.7）
- ベンダー監督の役割・KPI・査察アクセス条項を契約に追記（レジストリ/EHR 供給者/クラウド/DHT）（ICH E6(R3) Annex 2 §3.8；§3.5.1(c)）
- RA 向け差分マトリクス作成：FDA RWD 最終・PCCP 最終・FDA AI ライフサイクル（ドラフト）・EMA AI Reflection の要件差分（各ガイダンス該当ページ）

## 5. Decision Prompts（誰が/何を）

| 役割               | アクション                                  | 根拠条項                                      |
|------------------|--|---|
| Data Science 部門長 | AI 監視計画（KPI/ドリフト/ロールバック）と PCCP 要件反映の承認 | FDA PCCP Final                            |
| RA 責任者           | 外部対照/RWD 使用の事前相談（当局）要否判定と計画提示          | FDA RWD Final；ICH E6(R3) Annex 2 §3.1（総論） |
| QA 部長            | RWD 連結プロセスの監査証跡・再現性点検プロトコル承認           | ICH E6(R3) Annex 2 §3.5.1(d), §3.8        |
| ClinOps 責任者      | 遠隔収集/DHT セキュリティ運用・プライバシー告知の SOP 改訂発行   | ICH E6(R3) Annex 2 §3.5.2(a), §3.7        |

## 6. FAQ

- Q1. AI モデルの再学習はいつ・どう承認するのか？**
  - A. 事前に PCCP で許容する変更範囲・方法論・検証・実装・影響評価を定義し、該当変更は追加の市販前申請なしで実装可能（FDA PCCP Final）。監視 KPI と逸脱時のロールバック/是正も計画内に含める。
- Q2. PCCP の適用境界は？全 AI に必要？**
  - A. PCCP は AI-Enabled Device Software Functions（AI-DSF）に適用し、510(k)/De Novo/PMA 経路の機器（デバイス主導のコンビネーション含む）での変更管理を対象（FDA PCCP Final）。薬事区分・機器定義該当性は個別確認。
- Q3. RWD の「信頼性・関連性」は何で判断？**
  - A. 信頼性 = 正確性・完全性・トレーサビリティ、関連性 = 問うべき臨床的質問に対する曝露/ア

ウトカム/共変量の可用性 (ICH E6(R3) Annex 2 §3.5.1(b) ; FDA RWD Final も同旨)。複数ソース連結は事前規定と正確照合・プライバシー保護・査察アクセス確保が必要 (§3.5.1(c),(d))。

## 7. SPI (Signal Priority Index)

- Reach: 5 (RWD は Annex 2 で、AI は関連指針で、それぞれ開発～市販後まで横断的に影響し、ICH/FDA/EMA に跨る)
- Magnitude: 5 (設計・解析・QMS・変更管理・ベンダー監督まで再設計が必要)
- Urgency: 4 (FDA RWD/PCCP は最終 ; Annex 2 は Step 2、EMA は Reflection 運用中)
- Certainty: 4 (複数最終化済み指針 + 国際ドラフトの方向性確立)
- 合計:  $(5+5+4+4) \times 5 = 90$   
(行動優先度: 95-90 = 最優先で議論すべきテーマ、85-80 = 次回更新、70-60 = 情報収集・次号フォロー、59 以下 = モニターのみ)

## 8. Source / Reference (一次情報)

- ICH E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice (Final, Step 4, 2025-01-06)
  - § 4 Data Governance – Investigator and Sponsor
    - 4.1 Safeguard Blinding
    - 4.2 Data Life Cycle (特に 4.2.6 Finalisation of data sets prior to analysis)
    - 4.3 Computerised Systems
  - [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Step4\\_FinalGuideline\\_2025\\_0106.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf)
- ICH E6(R3) Annex 2 Draft (Step 2, 2024-11-06)
  - I. INTRODUCTION (Annex 2 の目的と範囲。DCT/プラグマティック/RWD の追加 GCP 考慮)
  - 3.5.1 Real-World Data Considerations (特に (b) Reliability and Relevance、(d) Data linkage の事前規定)
  - 3.5.2 Remote Data Collection Considerations
  - 3.7 Privacy and Confidentiality Considerations
  - 3.8 Sponsor Oversight
  - 3.9.1-3.9.2 Safety Assessment and Reporting
  - [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Annex%202024\\_Step2\\_DraftGuideline\\_2024\\_1024\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Annex%202024_Step2_DraftGuideline_2024_1024_0.pdf)
- EMA Reflection Paper on the use of AI in the medicinal product lifecycle (Adopted)
  - 2.3.3.1 Clinical trials の GCP 適合と査察対象の明確化
  - 2.3.3.3 前置規定と凍結モデル (ピボタルでは増分学習を不可とする方針)

- 2.5.6 Performance monitoring and lifecycle management（ドリフト監視と停止／再学習基準）
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle_en.pdf)
- FDA Final Guidance: Marketing Submission Recommendations for a Predetermined Change Control Plan for Artificial Intelligence Enabled Device Software Functions（Final）
  - Scope は AI enabled devices（デバイス主導コンビネーションを含む）
  - 審査経路は 510(k)／De Novo／PMA
  - PCCP の構成は 変更の種類／開発と検証方法論／実装方法／影響評価
  - <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/marketing-submission-recommendations-predetermined-change-control-plan-artificial-intelligence>
- FDA Final Guidance: Real World Data – Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data（Final）
  - RWD 使用時の信頼性／関連性／トレーサビリティ／データリンケージの評価
  - Guidance page: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory>
  - PDF: <https://www.fda.gov/media/152503/download>

**注記：**

- Annex 2 は Step 2 ドラフトであり、最終化時に内容が更新される可能性があります。FDA RWD および PCCP は最終版。EMA は Reflection Paper として現時点の考え方を示す文書。
- 本レポートでは、Annex 2 の正式適用対象（DCT／RWD）に加え、QbD 原則が実務的に接続する AI（モデル変更管理・監視枠組み）を参照的に取り上げています。AI は Annex 2 の直接対象外ですが、PCCP 等により「設計段階での品質内在化」という共通思想を共有します。

**補足：**

適用スコープの区分（AI 活用の規制適用早見表）

1 臨床試験の設計・実施・解析で AI/ML を活用する場合

【適用される規制】

- ICH E6(R3)本体のデータガバナンス規定（§ 4）
- GCP 全般の要求事項
- EMA AI リフレクションペーパーの原則

【具体的な対応が必要なケース（高影響の場合）】

AI の使用が試験結果や参加者の安全性に大きな影響を与える場合は、以下をプロトコルおよび統計解析計画書（SAP）に明記する。

- AI モデルの事前規定（用途・機能・データパイプライン）
- モデルの凍結（試験開始前にバージョン固定）
- 増分学習の禁止（ヒポタルでは試験中の自動学習・更新は禁止）
- 監視計画（性能 KPI・ドリフト検知・ロールバック手順）

#### 【具体例】

- 中央判定で AI 画像診断を使用する場合
- 有害事象の自動検出に AI を使用する場合
- 被験者のリスク層別化に AI を使用する場合

#### 【参考資料】

- ICH E6(R3) § 4（4.1–4.3）  
[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Step4\\_FinalGuideline\\_2025\\_0106.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf)
- EMA Reflection Paper on AI：§2.3.3.1、§2.3.3.3、§2.5.6  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle_en.pdf)

## 2 AI が医療機器として規制される場合

【該当するケース】 AI ソフトウェア自体が診断・治療・予測等の医療目的で使用される場合は医療機器として規制対象。

例：

- AI 搭載の診断支援ソフトウェア
- 治療方針決定を支援する AI ツール
- 患者モニタリング用の AI 機器
- 医薬品投与判断を支援する AI システム（コンビネーション製品含む）

【適用される規制】 FDA PCCP（Predetermined Change Control Plan）最終ガイダンス（AI-Enabled Device Software Functions）

#### 【審査経路】

510(k)／De Novo／PMA

#### 【申請時に必要な内容（PCCP に含める）】

- 変更の種類（アルゴリズム改良、学習データ追加、性能改善 等）
- 開発・検証方法論
- 実装方法
- 影響評価（安全性・有効性への影響）

これにより、承認後の AI モデル更新は、PCCP に記載した範囲内であれば追加の市販前申請なしで実装可能。

【参考資料】

- FDA PCCP Guidance (AI 搭載医療機器のスコープ)  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/marketing-submission-recommendations-predetermined-change-control-plan-artificial-intelligence>

3 Annex 2 との関係 (DCT・RWD 使用時の追加考慮事項)

【Annex 2 の対象範囲】 ICH E6(R3) Annex 2 は、以下の新興試験モデルに対する追加の GCP 考慮事項を提示：

- 分散型臨床試験 (DCT)
- プラグマティック試験要素
- リアルワールドデータ (RWD) の活用 (AI 専用の条項はなし)

【AI 使用時に関連する主な規定】

- 遠隔データ収集：§3.5.2 (Remote Data Collection Considerations)
- RWD の信頼性・関連性 (Fit-for-Purpose)：§3.5.1(b)
- データ連結 (正確照合・プライバシー保護・事前規定)：§3.5.1(d)
- セキュリティ・プライバシー (プライバシー/機密性)：§3.7
- スポンサー監督 (ベンダー監督含む)：§3.8 (参考：安全性情報の収集・提供：§3.9.1–3.9.2)

【実務上の意味】

DCT で AI を使用する場合や、RWD を AI で解析する場合は、E6(R3) 本体 (§ 4) の要件に加えて、Annex 2 のデータ品質・連結・遠隔収集・プライバシー/セキュリティ・スポンサー監督の追加要件を同時に満たす必要がある。

【参考資料】

- ICH E6(R3) Annex 2 Step 2 Draft  
I. INTRODUCTION / §3.5.1 (特に(b),(d)) / §3.5.2 / §3.7 / §3.8 / §3.9.1–3.9.2  
[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6\(R3\)\\_Annex%20202\\_Step2\\_DraftGuideline\\_2024\\_1024\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Annex%20202_Step2_DraftGuideline_2024_1024_0.pdf)

## 事業インプリケーション表（部門別の影響度と推奨対応）

| 部門       | E6(R3)   | DCT  | RWD と AI  |
|----------|--|--|---|
| 臨床開発     | 影響度: 高<br>完了基準: 次プロトコル凍結前に CtQ マップ確定・監視計画テンプレ発行。                   | 影響度: 高<br>完了基準: DCT 要素を含む試験の IRB 提出前に SOP 有効化・初回パイロット着手。 | 影響度: 中<br>完了基準: 外部データ受領・遠隔収集開始前に運用フロー・盲検手順確定。                                   |
| 品質保証     | 影響度: 高<br>完了基準: 次回品質会議前に QMS ギャップ分析完了・QTL 運用基準発行。                  | 影響度: 高<br>完了基準: 次のシステムリリース・委託契約更新前に監査証跡レビュー計画・監督基準承認。    | 影響度: 中<br>完了基準: 初回 RWD 連結実施前・AI モデル更新前に監査項目・（該当する AI-DSF の場合）PCCP 統合手順を QMS 発行。 |
| 薬事       | 影響度: 高<br>完了基準: 次の当局提出前にトラッキング体制稼働・QTL 逸脱報告方針合意。                   | 影響度: 高<br>完了基準: 社内設計審査会（プロトコル最終レビュー）までに適法性整理・差分マトリクス提示。  | 影響度: 高<br>完了基準: プロトコル凍結前に RWD 適格性案・（該当する AI-DSF の場合）PCCP 適用判断・当局相談方針確定。         |
| データサイエンス | 影響度: 高<br>完了基準: 次の SAP 改訂版（vX）発行前に DMP/SAP ヘデータライフサイクル・中央化 KPI 追記。 | 影響度: 高<br>完了基準: DHT 導入・遠隔収集開始前に検証計画・データフロー・タイムスタンプ運用整備。  | 影響度: 高<br>完了基準: 最初の外部データ受領前・AI モデル更新前にリンケージ仕様・品質指標・監視 KPI・ドリフト閾値を確定。            |

各セルは「影響度+完了基準（イベント基準）」を 1 行で記載しています。

## 今後の注目動向

以下は、今後 12 か月（目安：2025 年 12 月→2026 年 11 月）のマイルストーンを、一次情報に基づき事実ベースで整理したものです。未確定は「未定」と明記しています。

### 各トピック別マイルストーン

#### E6(R3)（臨床開発 OS：QbD）

- 2025 年 11 月 15–19 日：ICH アセンブリ（シンガポール）開催予定。議事録では『E6(R3) EWG はシンガポール（Nov 2025）の会合リクエスト無し』と明記（E6(R3)項目内の記載）
- 2025 年 Q3–Q4：E6(R3)トレーニングモジュール（Principles + Annex 1）開発の前倒し加速。主要モジュール（1–4）の 2025 年内完了目標、E6 関連トレーニングは年内に大部分完了見込み
- Annex 2（DCT/RWD 追加考慮）：Step 2（公募）後に 1,000 超のコメントを受領。実質的な改訂が見込まれ、Step 3/4 のタイムライン延長の可能性がアセンブリで共有。具体採択時期 = 未定
- 2026 年 5 月 30 日–6 月 3 日：ICH アセンブリ（リオ・デ・ジャネイロ）
- 2026 年 11 月 14–18 日：ICH アセンブリ（欧州・アフリカ・中東地域、開催地未確）

#### DCT（分散型要素：Annex 2 の実装領域）

- Annex 2：パブコメ（2024/11 開始）後の大幅改訂作業継続中。Step 3/4 採択時期 = 未定（タイムライン延長の可能性がアセンブリで明記）
- 2025 年 11 月（シンガポール会合）：Annex 2 の進捗報告見込み（詳細は会合後に更新）
- FDA 最終 DCT ガイダンス（2024/9 公表）に関する新たな改訂・会議・期限の公示 = 未定
- EU の DCT 推奨（CTCG/ACT EU）アップデートの公示 = 未定

#### RWD および AI（データ駆動領域：品質・変更管理）

- ICH M14（RWD による安全性評価の非介入研究一般原則）：M14 は 2025-09-04 に Step 4 採択（最終化）。現在は実装・トレーニング段階。
- FDA AI（PCCP）：最終ガイダンスは 2024 年末に公表済。FR の公示は年末～年初にかけての告示（Public Inspection: FR Doc. 2024-28361）で周知。具体の FR 掲載日は当該 FR ページを参照（ウェビナー: 2025-01-14）
- FDA AI ライフサイクル（AI-Enabled Device Software Functions: Lifecycle Management and Marketing）ドラフト：2025-01-07 付 FR で告示、パブコメ期限は 2025-04-07 に終了（Docket: FDA-2024-D-4488）。最終化時期 = 未定
- FDA パブコメ（AI の実環境性能測定に関する情報収集）：コメント募集期間は 2025 年 12 月 1 日に終了（Real-world での AI 性能評価に関する情報提供要請）

- FDA RWD (EHR/請求データの評価) 最終 (2024/7) : 追加の改訂予定・期限の公示 = 未定

## 会議予定／パブコメ期限／採択・ドラフト発行 (抜粋)

- ICH アセンブリ : 2025/11/15–19 (シンガポール : 開催済み)、2026/5/30–6/3 (リオ)、2026/11/14–18 (欧州・アフリカ・中東、開催地未確)
- E6(R3) Annex 2 : Step 2 (公募) 文書として 2024/11/06 に公表済。パブリックコメント (>1,000 件) の審査・改訂が継続中。Step 3/4 の採択時期 = 未定 (延長可能性をアセンブリが言及)
- FDA AI ライフサイクル (ドラフト) 2025-01-07 付 FR 告示／パブコメ期限 2025-04-07 (終了)
- FDA RfC (AI 実環境性能の測定・評価) : パブコメ期限 = 2025/12/01

## モニタリング観点 (実務の着眼点)

- Annex 2 の改訂幅 : DCT・RWD・プライバシー/セキュリティ・スポンサー監督の各節の修正規模 (>1,000 コメント対応)
- ICH トレーニング整備完了の告知 : E6(EWG)/MRCT の教材公開タイミングと適用開始案内
- FDA AI ライフサイクルの最終化動向 : PCCP 最終との整合 (監視 KPI・ドリフト検知・ロールバック・文書化)
- FDA の AI 実環境性能 (RWP) コメント取りまとめと次アクション (ガイダンス化・ワークショップ等)

### モニタリング対象一覧 (項目／予定／所管／出典リンク)

| 項目                                     | 予定                              | 所管       | 出典リンク   |
|--|---------------------------------|----------|---|
| ICH アセンブリ (シンガポール)                     | 2025/11/15–19 (開催済み)            | ICH      | <a href="https://ich.org/page/ich-public-events">https://ich.org/page/ich-public-events</a>   |
| ICH アセンブリ (リオ・デ・ジャネイロ)                 | 2026/05/30–06/03                | ICH      | <a href="https://admin.ich.org/sites/default/files/2025-06/ICH50_MC_Minutes_MadridMeeting_Final_2025_0611.pdf">https://admin.ich.org/sites/default/files/2025-06/ICH50_MC_Minutes_MadridMeeting_Final_2025_0611.pdf</a>                   |
| ICH アセンブリ (欧州・アフリカ・中東)                 | 2026/11/14–18 (開催地未確)           | ICH      | <a href="https://admin.ich.org/sites/default/files/2025-06/ICH%20Assembly%20Madrid%20Meeting,%2013-14%20May%202025.pdf">https://admin.ich.org/sites/default/files/2025-06/ICH%20Assembly%20Madrid%20Meeting,%2013-14%20May%202025.pdf</a> |
| E6(R3) Annex 2 (DCT/RWD 追加考慮) Step 3/4 | 採択時期 = 未定 (タイムライン延長の可能性を議事録で示唆) | ICH EWG  | <a href="https://admin.ich.org/sites/default/files/2025-06/ICH%20Assembly%20Madrid%20Meeting,%2013-14%20May%202025.pdf">https://admin.ich.org/sites/default/files/2025-06/ICH%20Assembly%20Madrid%20Meeting,%2013-14%20May%202025.pdf</a> |
| E6(R3) トレーニング                          | 2025 年内の主                       | ICH ( E6 | <a href="https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-">https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-</a>   |

| 項目                              | 予定  | 所管                   | 出典リンク   |
|---------------------------------|---|----------------------|---|
| グ (Principles + Annex 1)        | 要モジュール完了目標  | EWG/MRCT)            | <a href="https://files.ich.e6(r3).step%204.presentation.2025.0123.pdf">files/ICH E6(R3) Step%204 Presentation 2025 0123.pdf</a>   |
| E6(R3) EWG ワークプラン (Annex 2 計画値) | 過去計画：2025/7 Step 4 想定→現状は延長可能性                    | ICH                  | <a href="https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)EWG_WorkPlan_2025_0214.pdf">https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)EWG_WorkPlan_2025_0214.pdf</a>   |
| FDA AI ライフサイクル (ドラフト)           | 2025-01-07 付 FR 告示/パブコメ 期限 2025-04-07 (終了)        | FDA (CDRH/CBER/CDER) | <a href="https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/artificial-intelligence-enabled-device-software-functions-lifecycle-management-and-marketing">https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/artificial-intelligence-enabled-device-software-functions-lifecycle-management-and-marketing</a> |
| FDA PCCP (AI-DSF) 最終            | 2024/12 最終・2025/1/14 ウェビナー済(今後の改訂予定 = 未定)         | FDA (CDRH)           | <a href="https://www.fda.gov/medical-devices/cdrhnews-and-updates/webinar-final-guidance-marketing-submission-recommendations-predetermined-change-control-plan">https://www.fda.gov/medical-devices/cdrhnews-and-updates/webinar-final-guidance-marketing-submission-recommendations-predetermined-change-control-plan</a>                               |
| FDA RfC : AI 実環境性能の測定・評価        | パブコメ募集終了 (2025/12/01)                             | FDA (DHCoE/CDRH)     | <a href="https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/request-public-comment-measuring-and-evaluating-artificial-intelligence-enabled-medical-device">https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/request-public-comment-measuring-and-evaluating-artificial-intelligence-enabled-medical-device</a>     |
| ICH M14 (RWD 非介入研究：安全性)         | M14 は 2025-09-04 に Step 4 採択 (最終化) (現在は実装・トレーニング) | ICH                  | <a href="https://admin.ich.org/sites/default/files/2025-06/ICH%20Assembly%20Madrid%20Meeting.%2013-14%20May%202025.pdf">https://admin.ich.org/sites/default/files/2025-06/ICH%20Assembly%20Madrid%20Meeting.%2013-14%20May%202025.pdf</a>   |

補足

- 上記は一次情報 (ICH 議事録・EWG ワークプラン、FDA 公式ガイダンス/イベント/告知) に基づく事実整理です。Annex 2 の採択時期は現時点「未定」です (タイムライン延長の可能性をアセンブリが言及)。
- 実務では、シンガポール会合 (2025/11) の結果速報、2026/5 リオ会合のアジェンダ掲載、FDA の Docket 更新 (AI ライフサイクル、AI 実環境性能) を月次でトラッキングしてください。

## 利用許諾 (License Terms)

本レポート（以下「本著作物」）は、プロバイオ株式会社が著作権を有する著作物です。特段の記載がない限り、シングルユーザー利用許諾が適用されます。

- シングルユーザー利用許諾 (Single-User License) 〈標準〉
  - 本レポートを閲覧・保存・社内利用できるのは 1 名のみ です。
  - 第三者への再配布、共有、転送、複製は禁止されています。（購入者本人による個人利用目的の印刷は許可されています。）
- チーム・部門での利用について
  - 2 名以上での利用、または部門単位での利用をご希望の場合は、個別に利用範囲を調整します。
  - 購入ページまたはメールにてご連絡ください。

## 著作権 (Copyright)

本著作物の著作権および関連する知的財産権は Probio Corporation に帰属します。

## 免責事項 (Disclaimer)

本レポート（「Regulatory Signal Brief™」）に掲載されている情報（SPI (Signal Priority Index) を含む）は、プロバイオ株式会社（以下「当社」）が、公開情報に基づき独自に作成・分析したものであり、一般的な情報提供のみを目的としています。

本レポートは、特定の企業や状況に対する専門的な助言、推奨、または意思決定の根拠となることを意図したものではありません。各種指標は、法的助言、投資助言、または規制当局の公式見解を示すものではなく、あくまで読者が社内議論やアクションを開始するための「議論の叩き台（ドラフト）」として提供されるものです。

当社は、本レポートの情報の正確性、完全性、または適時性について、明示的か黙示的かを問わず、いかなる表明または保証も行わないものではありません。読者が本レポートの情報に基づいて行いたいかなる行動や判断についても、当社およびその執筆者は一切の責任を負いかねます。

具体的な規制対応、SOP の改訂、その他一切の事業上の意思決定については、必ず貴社の法務・薬事部門、または外部の専門家にご相談ください。

## 制作クレジット

本レポートは、まごねソリューションズ株式会社とプロバイオ株式会社との共同制作により作成しました。記載された会社名・製品名・ロゴおよび商標は、各社の登録商標または商標です。

© 2025 Probio Corporation. All rights reserved. 本レポートの無断転載・複製を禁じます。