

# E6(R3)への期待 アカデミアの立場から

国立がん研究センター中央病院  
臨床研究支援部門/国際開発部門  
中村 健一

スライド中のE6(R2)の日本語訳はポケット資料集の和訳を使用させていただきました。  
吉田浩輔先生のご好意に感謝いたします。

# なぜstakeholder engagement？

- E6に対するアカデミアからの不満
  - ICH-E6(R2)パブコメ期間中の、特に欧州の臨床試験に関わるアカデミア研究者からの不満が直接の引き金
- 何が不満？
  - 現行ICH-GCPは薬事承認を目指した臨床試験が前提となっており、「やらないといけな  
いこと」が多すぎる
    - ICH-GCPは「それ以外の臨床試験」にも実質的に適用されている
  - 臨床試験の目的やデザインは多様化しているが、現行ICH-GCPは対応できていない
    - Pragmatic trial, Adaptive design, Platform trial etc.
  - ICH-GCP改定の直接の影響を受けるアカデミアや患者が、ガイドライン策定に関われ  
ない
    - ICHは規制当局と製薬産業団体がメンバーで、アカデミアは”External Stakeholder”

# 日本では厚労省特別研究班として対応

- 厚生労働科学特別研究事業（令和2年度）
  - ICH-GCP改定における国内ステークホルダーの参画のための研究
  - 日本のステークホルダーの意見をICH-GCP改定に反映させることを目指す
    - アカデミア（臨床研究中核病院＋ナショナルセンター）、患者団体
    - あくまでexternal stakeholderとしての関わり
- タスク
  - ICH-GCPのレビュー・論点抽出
  - 国内アカデミアの意見調査
  - 国内患者団体からの意見調査
  - ICH-E6(R3)WGへの提言

# 国内アカデミアに対するアンケート

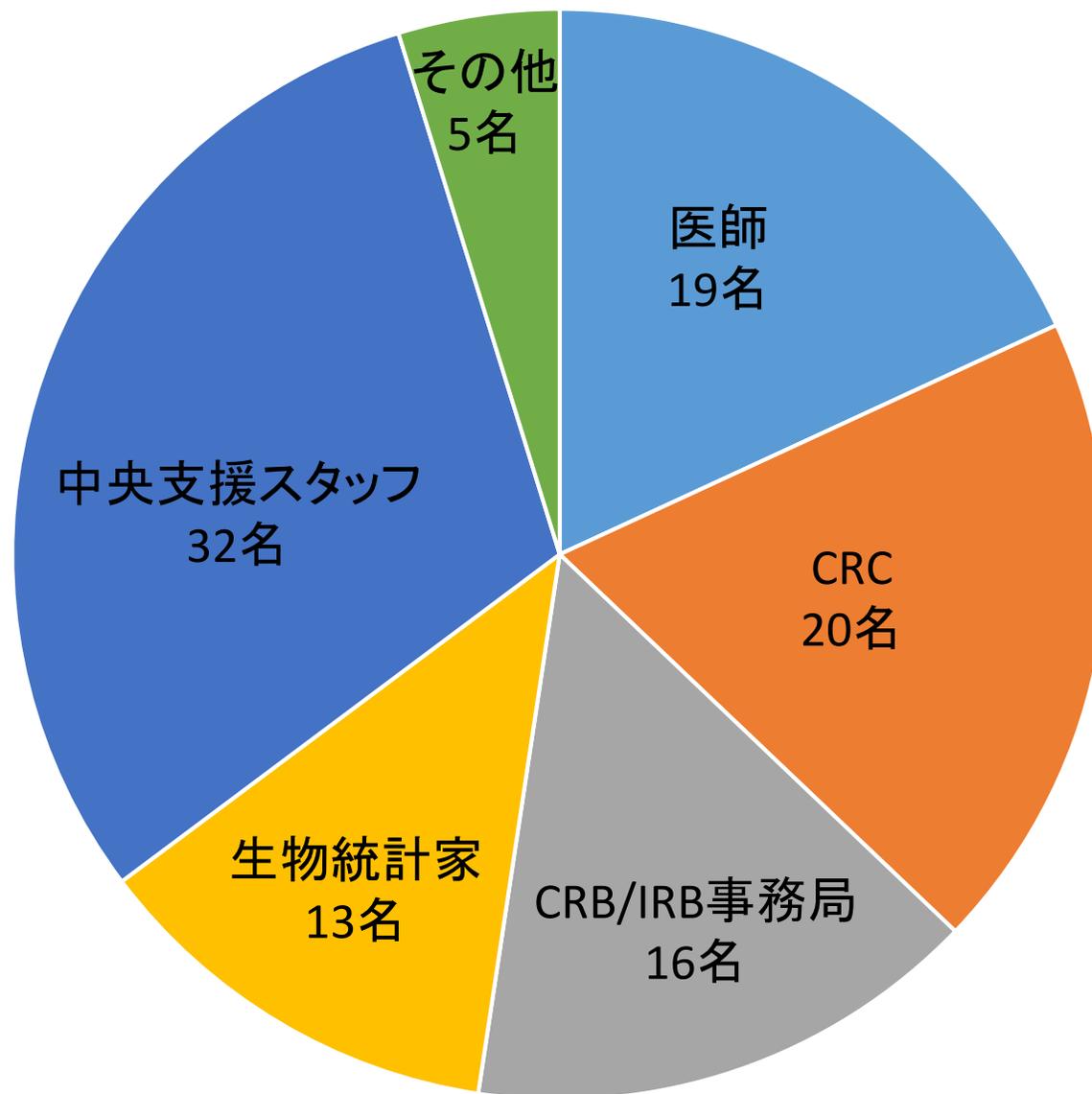
## ■ 対象

- 臨床研究中核病院＋ナショナルセンター
- 各病院で、以下の職種から1名以上の回答を推奨(3-10名)
  - 医師、CRC、CRB/IRB事務局、生物統計家、調整事務局、モニター等
- 2020年7月3日(金)～2020年8月7日(金)

## ■ 内容: 全世界を対象に行われたCTTI surveyとほぼ同じ内容

- E6(R2)の「原則」で改定の必要性が高い項目
- E6(R2)の「各項目」で改定の必要性が高い項目
- E6(R3)へ新たに追加すべき原則や項目の募集
  - 患者参画のあり方
  - COVID-19の治験への影響

# 回答者(105名)



- 医師
- CRC
- CRB/IRB事務局
- 生物統計家
- 中央支援スタッフ
- その他

その他:  
監査担当者:2名  
倫理専門家:1名、管理業務:1名、  
臨床試験支援祖組織管理者:1名

# Introduction: ICH-GCPの適用範囲は？

## ■ E6(R2)の記載

- The objective of this ICH GCP Guideline is to provide a unified standard for the European Union (EU), Japan and the United States **to facilitate the mutual acceptance of clinical data by the regulatory authorities** in these jurisdictions.
  - 本ICH-GCPガイドラインは、欧州連合(EU)、日本及び米国の3極の**規制当局に臨床データが相互受入れされることを促進するための統一基準を提供することを目的**としている。
- The principles established in this guideline may also be applied to other clinical investigations that may have an impact on the safety and well-being of human subjects.
  - 本ガイドラインに規定されている原則は、被験者の安全及び福祉に影響を及ぼしうる他の臨床研究にも適用され得るものである。

- ✓ 一義的には、規制当局へ提出される臨床データの標準化が目的
- ✓ 実際には、それ以外の臨床研究へも多大な影響を与えている

# E6(R2)の適用範囲は？

## ■ 事例：臨床研究法の国会附帯決議

- 臨床研究実施基準の策定に当たっては、ICH-GCPやGMPに準拠することにより、臨床研究の一層の信頼性の確保に努めるとともに、国際的な規制との整合性を確保し、国際的な共同研究・共同治験の一層の推進に向けて取り組むこと

## ■ 実は曖昧なE6(R2)の適用範囲

- 医薬品のみならず医療機器を含む？
- 薬事申請を目的としない医薬品・医療機器を用いた臨床研究を含む？
- 手術手技の臨床研究を含む？
  - 他に従うべき国際規範がないため、ICH-GCPの適用範囲が実質的に拡大

✓ 「すべての臨床研究に適用しうる」というE6(R2)の文言を削除し、医薬品の薬事申請目的の介入研究へ限定するか、あるいは、薬事申請目的に必要な事項とそれ以外の事項を切り分けて示すべき

# Principles : 試験の目的やリスクに応じた記録、品質

## ■ 2.10.

- All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.
- ADDENDUM. This principle applies to all records referenced in this guideline, irrespective of the type of media used.

## ■ 2.13.

- Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.
- ADDENDUM. Aspects of the trial that are essential to ensure human subject protection and reliability of trial results should be the focus of such systems.

### 研究班からの提言

現行のprinciplesは、試験に関するすべての情報を記録し、すべての場面における品質を担保するよう記載されているが、試験の目的やリスクに照らして重要な情報や品質に焦点をあてるべき。

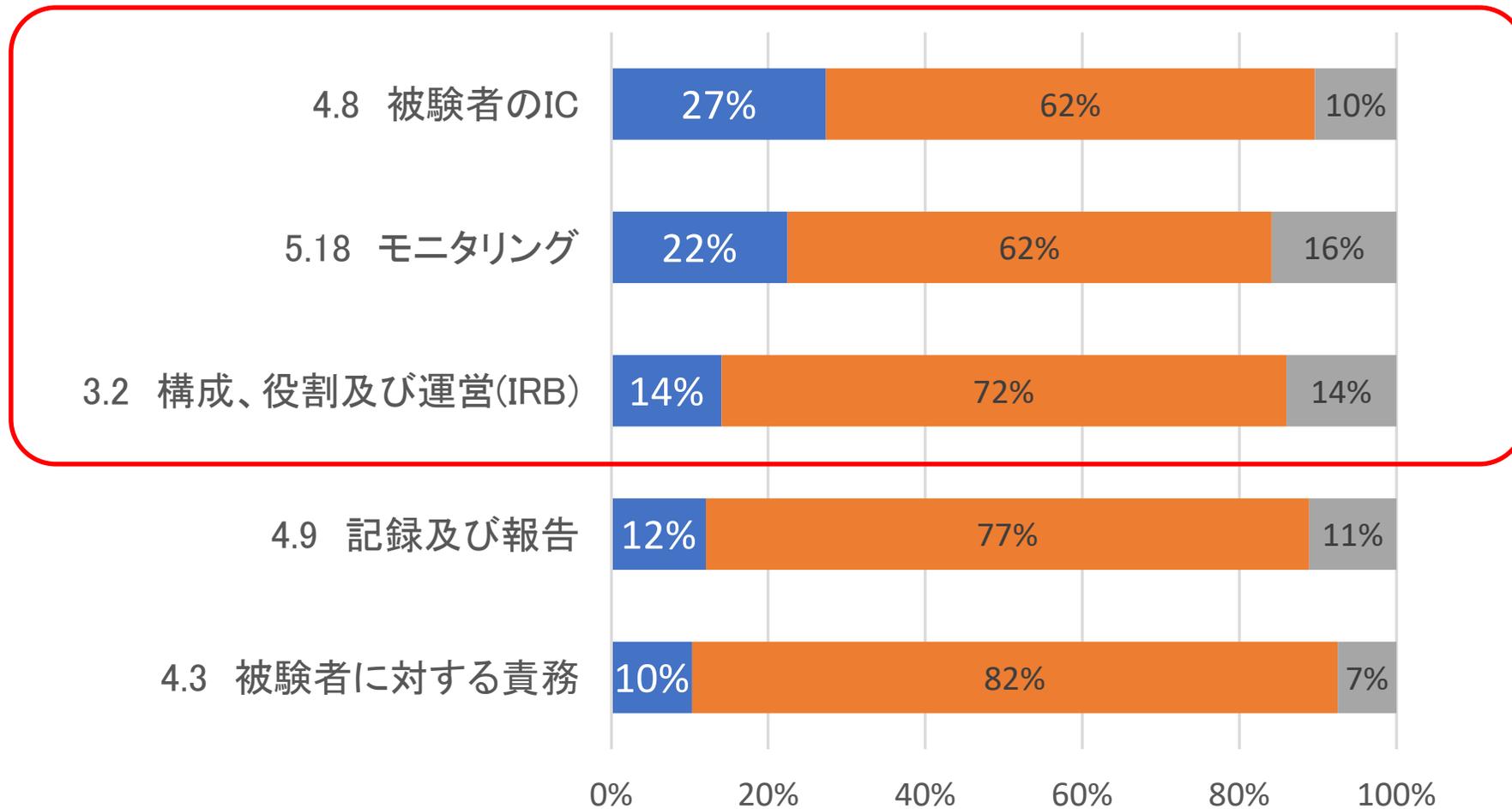
E6(R3)のキーワードである、“proportionality”そのものに関する意見

# Proportionalityとは？

- E6(R2)にも既に登場
  - 5.0 クオリティ・マネジメント
  - The methods used to assure and control the quality of the trial should be proportionate to the risks inherent in the trial and the importance of the information collected.
    - 臨床研究の品質の保証及び管理に使用される方法は、臨床研究固有のリスクと収集される情報の重要性に釣り合ったものでなければならない。
- ✓ E6(R3)ではproportionalityの考えをさらに推し進め、(被験者やデータの)リスクと情報の重要性に応じた品質管理やリスク管理を行うべき

# 既存のICH-GCP各項目の改訂の要否

## ■ 「改定を要する」項目 トップ5



# モニタリング

## ■ 5.18 Monitoring

### □ 5.18.3. Extent and Nature of Monitoring

- In general **there is a need for on-site monitoring**, before, during, and after the trial; however **in exceptional circumstances** the sponsor may determine that **central monitoring**...

### 研究班からの提言

- ✓ モニタリングがQuality Managementの一手法であることを明確にすべき。
- ✓ オンサイトモニタリングが原則となっている現行の記載を改め、モニタリング手法の多様性を許容するとともに、リスクベースドアプローチをさらに強調すべき。
- ✓ リモートモニタリングについては、リモートモニタリングの定義や要件についてコンセンサスが得られていないため、提言に含めるのは時期尚早と判断。

# IRB委員の構成

## ■ 3.2.1

- The IRB/IEC should consist of a reasonable number of members, who collectively have the qualifications and experience to review and evaluate the science, medical aspects, and ethics of the proposed trial. It is recommended that the IRB/IEC should include:
  - (a) At least **five members**.
  - (b) At least one member whose primary area of interest is in a **nonscientific area**.
  - (c) At least one member who is **independent of the institution/trial site**.

### 研究班からの提言

- ✓ IRB委員の要件については最低限の記載となっているが、さらに多様性を担保する記載を加えるべき(例:人種、性別、文化的背景等)。

# 電磁的同意

## ■ 4.8.1

- In obtaining and documenting informed consent, the investigator should comply with the applicable regulatory requirement(s), and should adhere to GCP and to the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki.
- Prior to the beginning of the trial, the investigator should have the IRB/IEC's written approval/favourable opinion of the **written informed consent form** and any other **written information** to be provided to subjects.

### 研究班からの提言

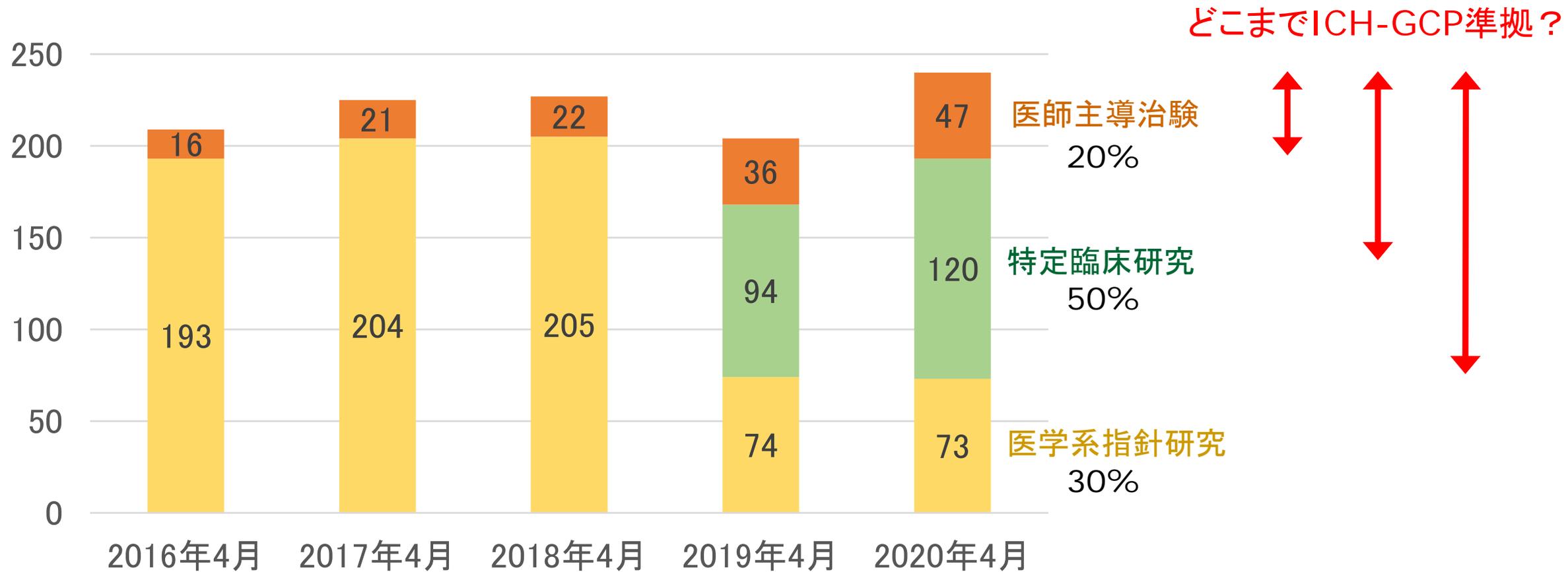
- ✓ インターネットを介したインフォームド・コンセントや電磁的署名など、デジタルテクノロジーの活用した同意取得の方法を取り入れるべき。

# Annex 2に向けた議論

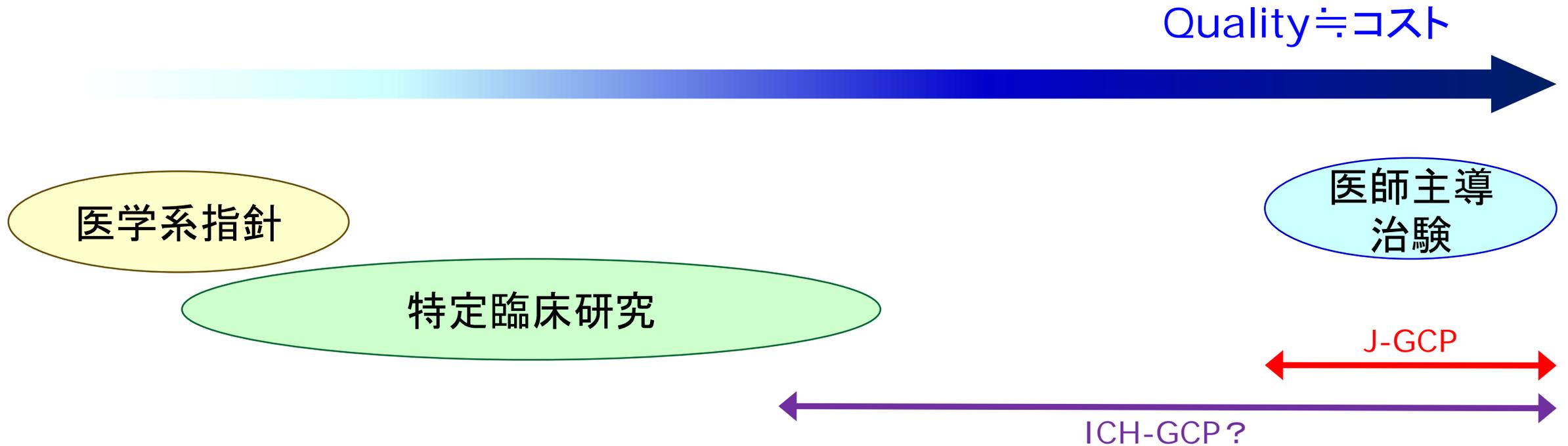
- レジストリデータやリアルワールドデータの活用
  - E6(R3)のscopeはあくまで介入研究で、Annex 2でもRegistry/RWDは対照群としての活用にとどまる見通し
  - しかし対照群として求められるregulatory gradeの一定の評価軸・規準が必要なのではないか
    - 対照群に求められる品質も”fit-for-purpose”であろうが、Registry/RWDは本来薬事申請を”purpose”にしていないものがほとんど
    - Regulatory gradeを満たすために付加的に考えられる手法を示すべきではないか
  - レジストリや薬剤開発のみを目的としていないため、本来の目的を毀損しない前提で、薬事申請にも活用できる道筋をつくるのが望ましい
  - Annex 2で検討されるpragmatic trial等の、比較的风险が低い研究で緩和しうる項目について示してはどうか(例:モニタリング、記録保管)

✓ アカデミア研究者は治験以外の介入研究がどのようにE6(R3)へ取り込まれるか、特定臨床研究等へどのように影響するかの関心が強く、Annex 2への注目度が高い

# 国がん中央における実施中の介入研究

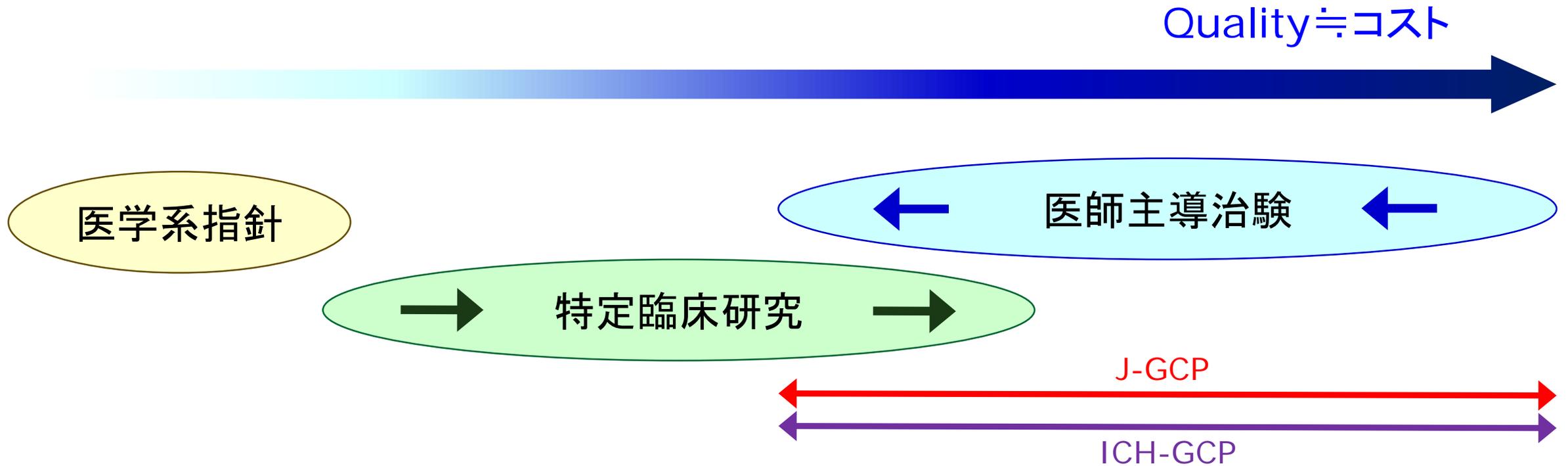


# 日本の法規制のあるべき姿(私見)



- ✓ 薬事申請データとして直接使用できるのは医師主導治験のみ
- ✓ 希少疾患や小児への適応拡大でも1つ1つ(数億円かけて)医師主導治験が必要
- ✓ 文言上のJ-GCPとICH-GCPの乖離は少なくなったが、運用の多様性が異なる

# 日本の法規制のあるべき姿(私見)



- ✓ 医師主導治験の品質を目的やリスクに応じて (proportionate) 設定し、コストダウンを図るとともに、規制当局も regulatory grade を柔軟に考慮すべきではないか
- ✓ すべての特定臨床研究を薬事申請に活用することは現実的ではないが、薬事への活用にあたって満たすべき regulatory grade を、E6(R3)等を通じて議論したい

# Summary

## ■ E6(R3)へのアカデミアからの提言(抄)

- ICH-GCPの適用範囲を明確にし、医薬品の薬事申請目的の介入研究と、それ以外を区別すべき
- “Proportionality”の考え方をさらに推進し、特に多様なモニタリングの手法を許容すべき
- レジストリデータやRWDが対照群として活用される場合のregulatory gradeの評価軸や、gradeを満たすために付加的に考えられる手法を示してはどうか
- 既存のAnnex 1の範疇の医師主導治験についてもproportionateに品質水準を定めるべき
- Annex 2の範疇の介入研究についての品質水準や緩和しうる項目について示してはどうか