

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
国際開発部門/臨床研究支援部門
中村 健一



国立がん研究センター
中央病院
National Cancer Center Hospital

GCP renovation: GCPの近代化

- GCP renovationのきっかけ
 - ICH-E6は約20年ぶりに改訂され(R2)、2019年7月にStep 5へ
 - しかし本文の改訂はわずかにとどまり、特に欧州のアカデミアから多くの不満の声が上がった
- 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、画一的で「やらないといけないこと」が多すぎる
 - EU-CTRはすべての医薬品の介入研究が適用範囲で、「それ以外の臨床試験」にも実質的に適用
 - E6(R2)の細かすぎる規定によって、本来不要なリソースやコストが臨床試験にかかっている
 - 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, Decentralized 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”

臨床試験に求められる理不尽な負担

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SOUNDING BOARD

The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence

Rory Collins, F.R.S., Louise Bowman, M.D., F.R.C.P., Martin Landray, Ph.D., F.R.C.P., and Richard Peto, F.R.S.

(N Engl J Med, 2020; 382:674)

Box 1. Facilitation of Randomization to Enhance Patient Care and Protect Public Health.

Randomization Provides Evidence about Treatment Effects That Can Be Trusted

Randomization results in groups of patients that are balanced (give or take the play of chance) with respect to their risks of all types of health outcomes. Consequently, in sufficiently large randomized trials, the effects of a treatment can be reliably assessed.

Nonrandomized observational studies may be able to detect large treatment effects. However, the potential biases can be appreciable, so such studies cannot be trusted when the benefits or harms of a treatment are actually null or only moderate.

Obstacles to Randomized Trials Should be Removed to Protect Patients

Increased focus on adherence to rules rather than on the scientific principles that underlie randomized trials has substantially increased the complexity and cost of trials.

Promotion of nonrandomized analyses of databases as a rapid source of "real-world evidence" about the effects of treatments is a false solution to the problems caused by the bureaucratic burdens imposed on randomized trials.

Instead, obstacles to randomized trials should be removed to allow more new treatments to become available and to facilitate the reliable assessment of existing treatments.

- 治療効果を検証するために、ランダム化しないデータベースの活用を推進することは、RCTに附随する“bureaucratic burdens”から引き起こされる問題に対する“false solution”である
 - それよりはRCTにまつわる様々な手間を取り除くべき
 - Large and simple trialを推進するOxford大学からの提言

英国での事例

- RECOVERY試験
 - COVID-19に対する複数の薬剤の効果を調べるプラットフォーム試験
- 有効だった治療
 - デキサメタゾン、トシリズマブ
 - バリシチニブ、カシリビマブ/イムデビマブ
- 効果が否定された治療
 - ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、ロピナビル・リトナビル
 - アスピリン、コルヒチン、フマル酸ジメチル、エンパグリフロジン
- 試験実施体制
 - 薬剤は通常診療で用いているものをそのまま使用
 - サンプルサイズの事前規定なし
 - オンサイトモニタリング行わず
 - 一回の追跡調査のみで、残りは電子カルテからデータ収集



Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19

The RECOVERY Collaborative Group*

(N Engl J Med.384(8);693-704, 2021)

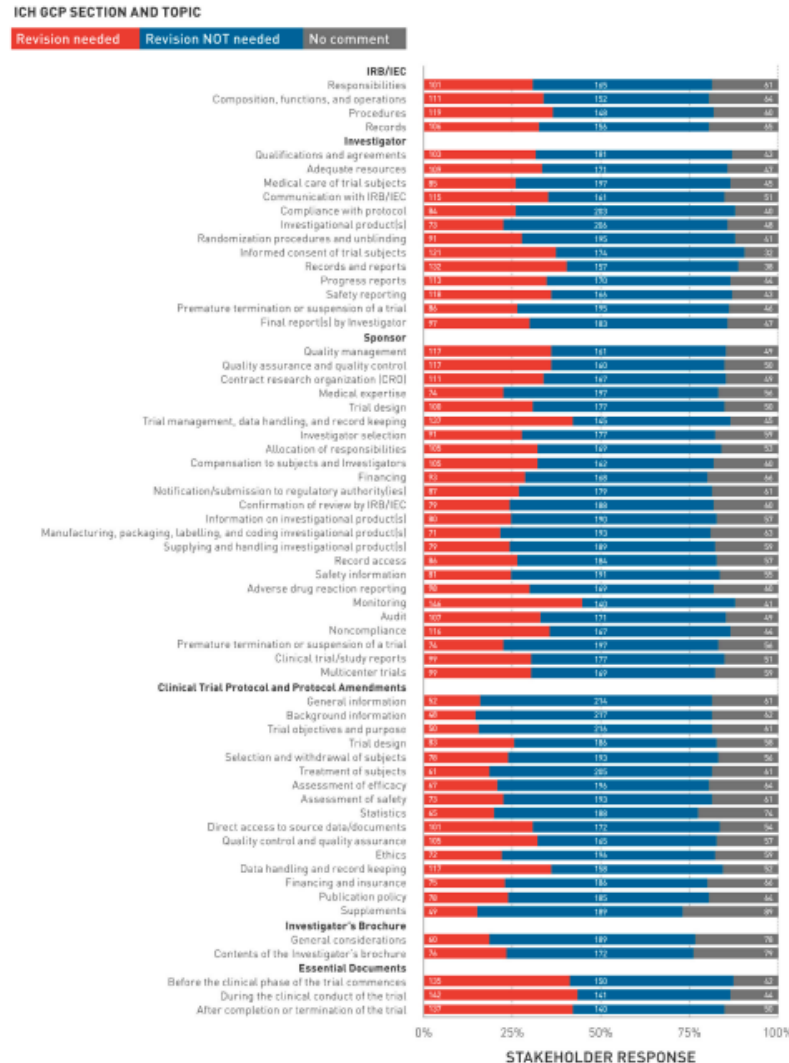
they were unable to provide consent. The trial was conducted in accordance with the principles of the Good Clinical Practice guidelines of the International Conference on Harmonisation and

ICH-GCP原則に準拠！

- ✓ EMAは試験結果に基き、酸素吸入が必要な患者に対しデキサメサゾンの使用をendorse
- ✓ デキサメタゾンの販売企業は、EMAへ申請すればこの使用法を製品ライセンスへ追加可能に

E6(R2): 何が不満か？

- CTTIが行ったグローバルのsurvey (Corneli A et al. CCTC 2021)



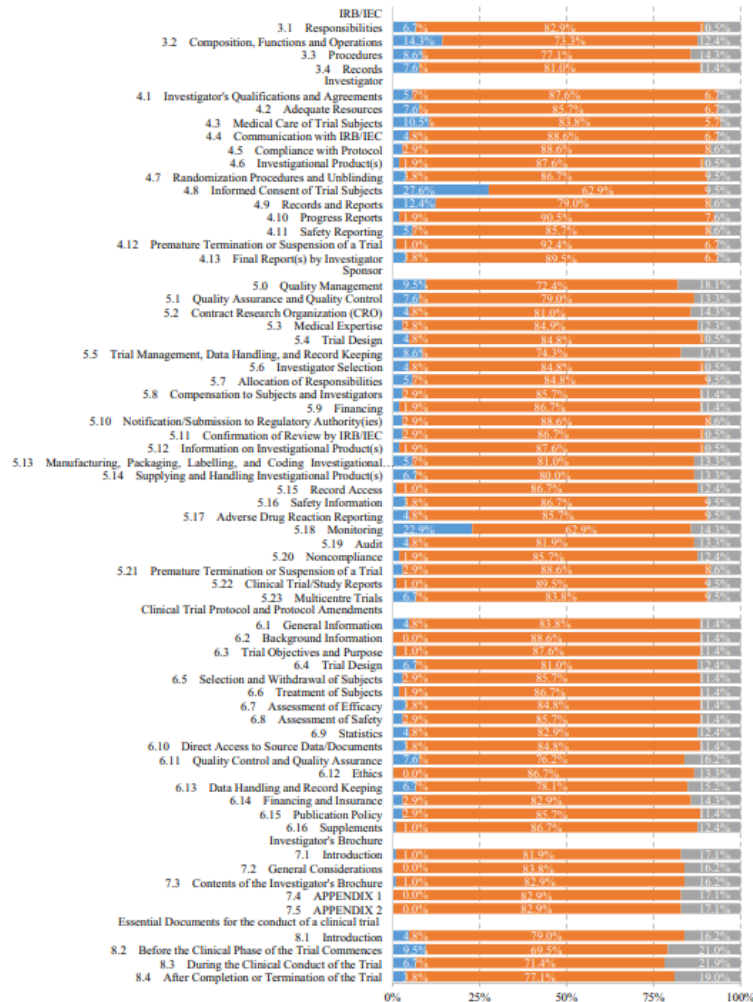
不満が大きかった項目 top 5

- ✓ Sponsor: **Monitoring** (45%)
- ✓ **Essential Documents**: During the Clinical Conduct of the Trial (43%)
- ✓ **Essential Documents**: After Completion or Termination of the Trial (42%)
- ✓ Sponsor: **Trial Management, Data Handling, and Record Keeping** (42%)
- ✓ **Essential Documents**: Before the Clinical Phase of the Trial Commences (41%)

✓ 画一的・守旧的な手順、不必要な文書作成・文書管理が批判的に

E6(R2):何が不満か？

- GCP中村班で行った日本人対象のsurvey (Nakamura et al. TIDR 2021)



不満が大きかった項目 top 5

- ✓ Investigator: **Informed Consent of Trial Subjects**
- ✓ Sponsor: **Monitoring**
- ✓ IRB/IEC: **Composition, Functions and Operations**
- ✓ Investigator: **Records and Reports**
- ✓ Investigator: **Medical Care of Trial Subjects**

- ✓ Surveyに基づいて研究班としてICH-EWGに提言を策定
 - Scopeの明確化
 - Proportionalityの推進
 - モニタリングの柔軟性
 - ICのデジタル化
 - IRB委員の多様性・流動性 etc.
- ✓ のべ11回のstakeholder meetingや、ドラフト版レビューで述べてきた意見がE6(R3)へ反映

対象の明確化

■ もともとICH-GCPのスコープが曖昧だった(下記はE6(R2)の記載)

- This guideline should be followed when generating **clinical trial data that are intended to be submitted to regulatory authorities**.
 - このガイドラインは、**規制当局に提出する臨床試験データ**を作成する際に従うべきである。
- **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.
 - 本ガイドラインで確立された**原則は**、被験者の安全と福祉に影響を及ぼす可能性のある**他の臨床研究にも適用することができる。**
- この影響で、特に日本では医薬品以外の臨床試験にもICH-GCPを適用すべきという議論がまかり通っていた

■ E6(R3)では**医薬品の介入研究**が対象であることが明確化

- This guideline applies to **interventional clinical trials of investigational products** that are intended to be submitted to regulatory authorities. **This guideline** may also be applicable to **other interventional clinical trials of investigational products** that are not intended to support marketing authorisation applications in accordance with local requirements.
 - **本ガイドラインは**、規制当局への提出を意図した**臨床試験薬の介入臨床試験**に適用される。本ガイドラインは、地域の要件に従い、製造販売承認申請の裏付けとすることを目的としない、**臨床試験薬のその他の介入臨床試験**にも適用される場合がある。

対象の拡大(?)

■ E6(R3)では治験以外の医薬品の介入研究もスコープに含まれる

- 例: **既承認医薬品を用いる場合には、それに合わせた代替アプローチが可能**との記載

□ 2.10. Investigational Product Management (臨床試験薬の管理)

- For authorised medicinal products, alternative approaches to the aforementioned may be considered, in accordance with local regulatory requirements.
- 既承認医薬品については、地域の規制要件に従い、上記に代わる方法を検討する場合がある。

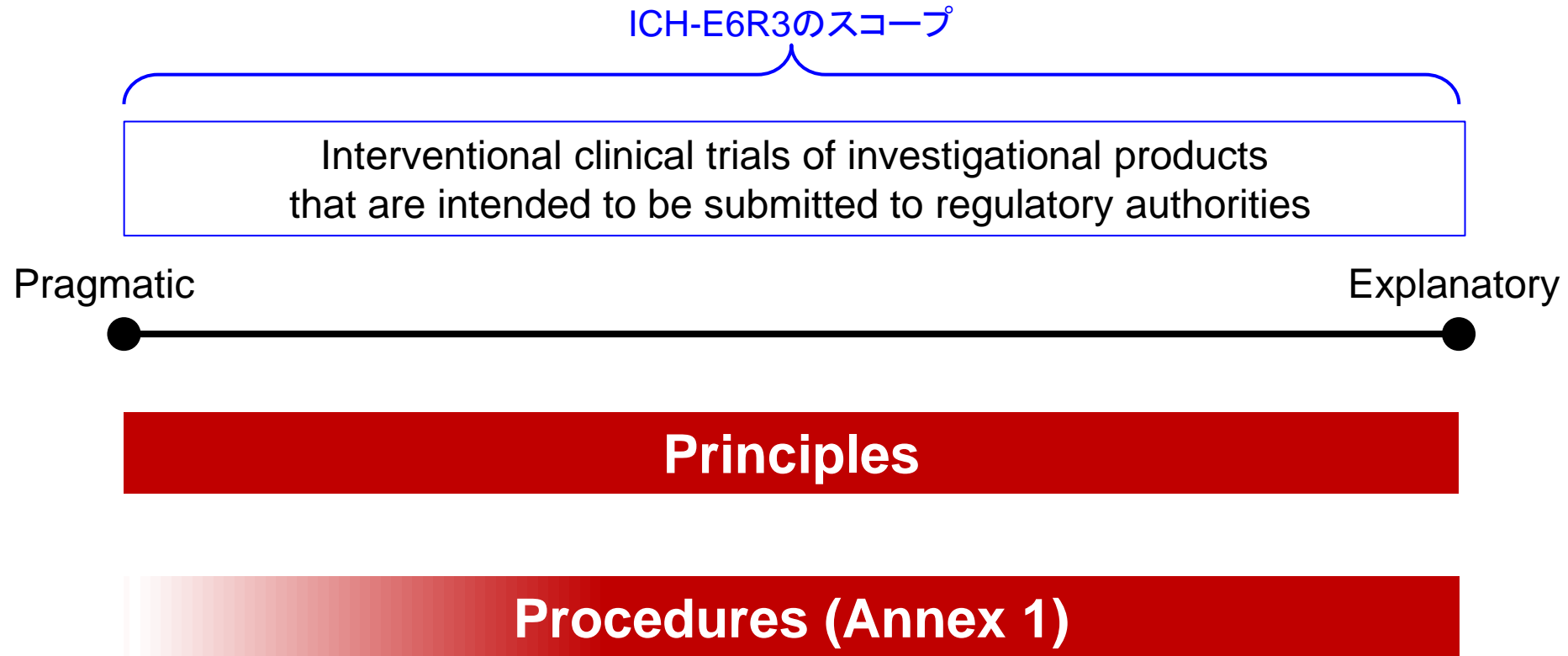
■ E6(R3)適用範囲の諸外国とのズレ

- EU-CTRは医薬品の介入研究全体が適用範囲で、ICH-E6(R3)がほぼそのまま適用
 - EU-CTRの中で「低介入臨床試験 (low intervention clinical trial)」を定義し、同じ規制の中で要求事項に差をつけている
- 日本では？
 - GCP省令(治験)の中でproportionalityを実装する方向？
 - 医療機器GCP、臨床研究法への影響は？

Risk-proportionate approach

- 臨床試験の質は”fit-for-purpose”で考えるべし（GCPはチェックリストではない）
 - (Principle 6.1) **Quality of a clinical trial** is considered in this guideline as **fit for purpose**.
- 臨床試験のプロセス、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（proportionate）方法で実施されるべき
 - (Principle 7) Clinical trial processes, measures and approaches should be implemented **in a way that is proportionate to the risks to participants and to the importance of the data collected**.
- 臨床試験の質にとってクリティカルな要素（CTQ factors）を同定し、臨床試験を構成するあらゆる要素に対して前向きに質を作りこむ（Quality by Design）
 - (Principle 6.2) **Factors critical to the quality** of the trial should be identified. These factors are attributes of a trial that are fundamental to the protection of participants, the reliability and interpretability of the trial results and the decisions made based on those trial results. **Quality by design** involves focusing on the design of all components of the trial in order to maximise the likelihood of trial success

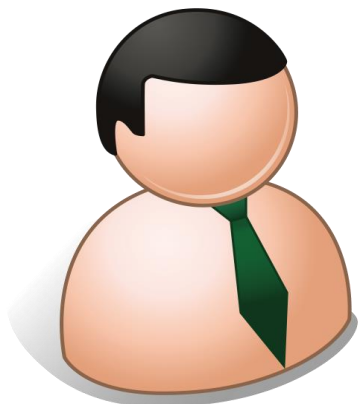
Proportionalityの考え方



- ✓ Principlesを遵守することこそが重要
- ✓ Proceduresは試験の目的に応じて柔軟に適用 (proportionality)

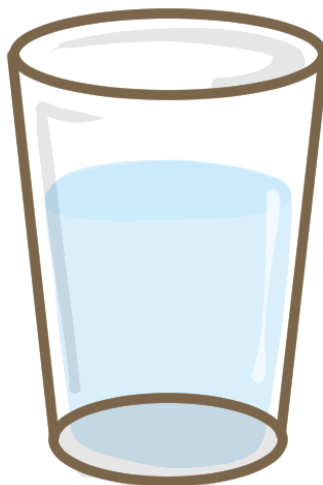
GCPの位置づけの転換

100%入ってないから、GCP準拠とは言えないですね



多くの(?)日本人

「チェックリスト」としてのGCP
から



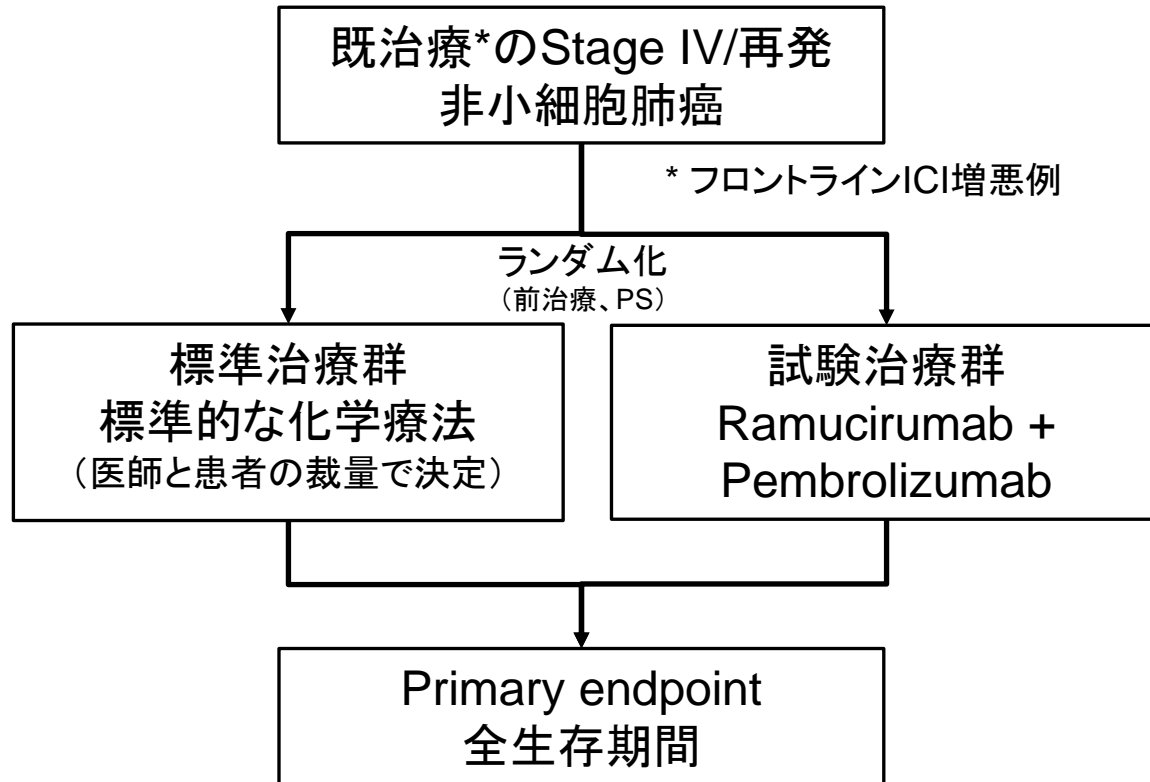
もちろんGCPの原則を守ってやっていますよ(手順は実情にあわせたやり方で柔軟に運用)



海外の研究者

「考え方」としてのGCP
へ

Pragmatica Lung Study: S2302



■ SWOGが主導する第III相試験

- ❑ 臨床試験の諸々の負担を減らす！
- ❑ 幅広い患者の組み入れを目指す！

■ コンセプト

- ❑ 薬効 (efficacy) ではなく、リアルワールドでの有用性 (effectiveness) の検証が目的
- ❑ 臨床試験のあらゆる側面をシンプルに
 - 除外規準も最低限
 - データ収集は最低限
 - エンドポイントも最低限
 - 有害事象報告も最低限
 - 治療も極力日常診療に近づける
- ❑ しかし、FDAへの薬事申請(適応拡大)を目指したregistrational intent trialsである

NIH Pragmatic Trials Collaboratory. Grand Rounds Feb 24, 2023.
<https://rethinkingclinicaltrials.org/news/grand-rounds-february-24-2023-s2302-pragmatica-lung-new-directions-for-decreasing-burden-and-increasing-inclusion-in-nctn-clinical-trials-konstantin-dragnev-md-karen-reckamp-md-ms/>

Pragmatica Lung Study: 組み入れ規準

■ 適格規準

- 組織学的または細胞学的に確認されたステージIVまたは再発の非小細胞肺がん(NSCLC)
- 抗PD-1療法/抗PD-L1療法を少なくとも1ライン受けている。抗PD-1療法/抗PD-L1療法は単独でも併用でも可
- 直近の抗PD-1療法/PD-L1療法の開始から84日以上経過した時点で、PDが認められている
- ステージIV/再発病変の場合、抗PD-1療法/抗PD-L1療法で最良総合効果がSD、PR、CRのいずれかを示す
- 術前/術後補助療法として抗PD-1療法/抗PD-L1療法を受けた場合、治療開始から365日以内にPDを示す
- プラチナベースの化学療法を受け、治療中または治療後にPDとなっている。
- FDA既承認のNSCLCに対する標的療法の対象変異を有する場合には、1つ以上の標的療法を受けている
- 18歳以上
- 添付文書、医師の判断、施設のガイドラインに従って標準治療を受けることができる
- PS 0-2

■ 除外基準

- ステージIVまたは再発疾患に対して抗PD-1または抗PD-L1の投与を1ライン以上受けていない
- 試験参加中に他の治験薬による治療を受けていない、または受ける予定がない

✓ 通常よくある重複癌、精神疾患、併用薬、合併症、感染症といった細かな除外規準がない

Pragmatica Lung Study: 何がシンプルか？

■ 標準治療

- 医師と患者の裁量でレジメン選択 (NCCNガイドラインに従うことを推奨)
- 治療変更規準は「添付文書に従う」のみ
- 薬剤は日常診療で用いているものを用いる

■ 試験治療

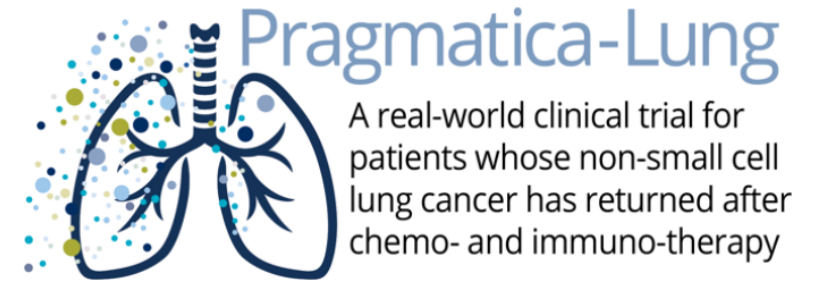
- 薬剤は試験薬としてNCIから提供
- 治療変更規準は「添付文書に従う」のみ

■ エンドポイント

- 全生存期間
- Grade 3以上の有害事象
 - PFS、奏効割合は評価しない
 - 画像検査なし、血液検査なし、PROなし、組織収集なし
 - 治療経過報告も治療終了時に1回のみ (各薬剤の開始日、終了日、終了理由のみ)

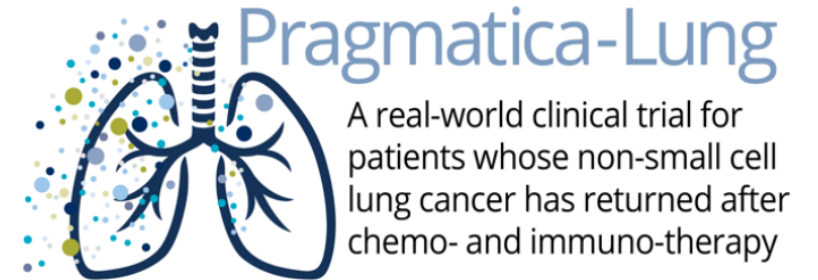
■ 有害事象報告

- 死亡と予期しないG3/4のみ



Pragmatica Lung Study: 何がシンプルか？

- プロトコール
 - 47ページのみ(通常は100ページ以上)
- IC form
 - 11ページ(通常は25ページ程度)
 - リモートICも可能
- モニタリング
 - データマネジメントに加えて、効果・安全性評価委員会が定期的に評価するのみ
- 監査
 - NCIが行っている3年に1回の監査でsampling SDVを行うのみ



- ✓ FDAのpragmatic trialを推進するプロジェクトと連携 (Project Pragmatica)
- ✓ これまでのpragmatic trialは薬事申請を必ずしも意図しないものが多かったが、薬事申請を意図した試験にpragmatic elementsが取り入れられているという点が画期的
- ✓ 当然ながら、この試験も「GCP準拠」との位置づけ
- ✓ いい加減な品質で良いという訳ではなく、いかに合理的に「引き算」するかという観点が重要

Essential documents (R2)

- R2末尾に存在した、investigatorとsponsorが保管すべき必須文書リストは削除
 - GCPのチェックリスト的な使い方を助長し、本質的ではない文書管理に労力が割かれることへの批判

8.2 Before the Clinical Phase of the Trial Commences

During this planning stage the following documents should be generated and should be on file before the trial formally starts

| | Title of Document | Purpose | Located in Files of | |
|-------|--|---|------------------------------|---------|
| | | | Investigator/ Institution | Sponsor |
| 8.2.1 | INVESTIGATOR'S BROCHURE | To document that relevant and current scientific information about the investigational product has been provided to the investigator | X | X |
| 8.2.2 | SIGNED PROTOCOL AND AMENDMENTS, IF ANY, AND SAMPLE CASE REPORT FORM (CRF) | To document investigator and sponsor agreement to the protocol/amendment(s) and CRF | X | X |
| 8.2.3 | INFORMATION GIVEN TO TRIAL SUBJECT - INFORMED CONSENT FORM (including all applicable translations) | To document the informed consent | X | X |
| | - ANY OTHER WRITTEN INFORMATION | To document that subjects will be given appropriate written information (content and wording) to support their ability to give fully informed consent | X | X |

Essential records (R3)

- 必須文書 (Essential documents) あらため、必須記録 (Essential records)
 - R3では、あらゆる試験で必要なessential records (13項目)と、必須記録になる可能性のあるpotential essential records (38項目)を提示
 - 試験の特性に合わせて何がessential recordsであるのかを試験開始前に決める必要あり
 - 何がessentialかを定めるための規準も新設

Essential Records for All Trials

| Table 1 – Essential Records for All Trials | |
|--|--|
| 1.1 | Investigator’s Brochure or basic product information brochure (e.g., summary of product characteristic, package leaflet or labelling) and relevant updates |
| 1.2 | signed protocol and amendments during the trial |
| 1.3 | dated, documented approval/favourable opinion of IRB/IEC of information provided to them before and during the trial |
| 1.4 | IRB/IEC composition |
| 1.5 | regulatory authority(ies) authorisation, approval and/or notification of the protocol and subsequent protocol amendments during the trial (where required) |
| 1.6 | completed signed and dated informed consent forms |
| 1.7 | completed participant identification code list and enrolment log |
| 1.8 | - notification by originating investigator to sponsor of serious adverse events (SAEs) |

Potential Essential Records

| Table 2 – Potential Essential Records | |
|---------------------------------------|--|
| 2.1 | sample of data acquisition tools (e.g., case report forms (CRFs), diaries, clinical outcome assessments, patient-reported outcomes) that are provided to the investigator and/or IRB/IEC |
| 2.2 | sample of information given to trial participants and revisions during the trial <ul style="list-style-type: none">- informed consent materials (including all applicable translations)- any other documented information, e.g., instructions for use of an investigational product or a device- advertisement for participant recruitment |
| 2.3 | financial aspects of the trial |
| 2.4 | insurance statement |
| 2.5 | signed agreement between involved parties, e.g., <ul style="list-style-type: none">- investigator/institution and sponsor- investigator/institution and service providers |

✓ ここでも「チェックリスト」的な使い方ではなく、試験ごとに決めることが要求されている

DCT(オンライン治験)への対応

2023/6/27

国立がん研究センター中央病院
プレスリリースより

地方在住
の患者さん



地元で居ながら治験に参加

オンライン診療で来院なしに治験を完遂

- ✓ 治験実施への同意
- ✓ 適格性判断
- ✓ 患者さんの自宅へ治験薬を配送
- ✓ 治験継続/中止判断
- ✓ 有効性評価/安全性評価



通常診療として検査を実施

- ✓ 通院・通常診療
- ✓ 治験に関する検査を実施
(血液検査・画像検査)

オンライン診療は
原則3者で実施

パートナー施設



IRB審査は原則不要
EDC入力不要
モニタリングも簡略化

委託された検査を実施し、
検査結果を国がん中央と共有

国立がん研究センター中央病院



IRB承認
治験責任医師・治験分担医師
EDC入力
モニタリング etc.

治験薬投与や治験に係る評価を実施
パートナー施設と密に情報共有

治験に関する検査を委託

(GCP省令39条の2)

- ✓ 検査委託料支払
- ✓ 検査結果の授受

DCT(オンライン治験)への対応

■ Investigator/Sub-investigatorが必ずしも施設に属しない形に

- Investigator: A person responsible for the conduct of the clinical trial ~~at a trial site~~.
 - 試験実施責任者: 臨床試験の実施(試験実施中にその責任下にある試験参加者を含む)に関して責任を有する個人。
 - Sub-investigator(試験実施分担者)からも同様に”at a trial site”が削除
 - DCTの場合、治験責任医師/治験分担医師が施設に存在することを前提としないための変更
 - 米国ではCROが直接investigatorと契約して患者宅へ派遣する形式のDCTもある
 - 日本ではPI/SIが施設と強く結びついているため、GCP省令への導入の際にどうするか？

■ Investigator site(新たに定義・・・DCTのパートナー施設を意識)

- The location(s) at or from where trial-related activities are conducted under the investigator's/ institution's supervision.
 - 試験実施責任者/臨床試験実施機関の監督のもと、試験に関連する業務がその場所において又はその場所を起点に実施される場所
- 参考(R2の定義) trial site: The location(s) where trial-related activities are actually conducted.
 - 研究に係わる業務が実際に行われる場所

✓ DCT等のイノベティブな取り組みの障害とならないように最大限の配慮がなされている

Summary

- GCPは「チェックリスト」ではなく「考え方」
 - いい加減な品質で良いという訳ではないが、過剰な品質であってはならない
 - 欧州や米国では試験に付随する不合理な手間をいかに削減するか、という議論
 - 日本人は品質向上は得意だが、合理的に手間を減らすことは苦手
 - 適用手順はproportionalityの「考え方」に基づいて、試験毎に決める必要あり(例: 必須記録)
 - 合理的な理由をもって、どこまで「引き算」できるかをsponsorとregulatorで事前に合意できるのが理想的
- 日本でのE6(R3)実装の際にもイノベーションを阻害しないような配慮を
 - 文面にとらわれるのではなく、文面の裏側にあるWHY?を考えて合理的な適用を行えるよう、規制当局を含むstakeholdersがフラットに話し合える場を