

ICH-GCPが変わった！ GCP renovationのポイントと考え方

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



ICH-E6 (GCP)とは？

- 医薬品規制調和国際会議(ICH)が定めた、臨床試験を実施する際に遵守すべき基準
 - Good Clinical Practice (GCP)は、人を対象とする研究の計画、実施、記録、及び報告に関する倫理的及び科学的な質の国際基準である。
 - 本基準を遵守することによって、被験者の人権、安全及び福祉がヘルシンキ宣言に基づく原則に従い保護されること及び臨床研究データの信頼性が保証される。
 - 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。
 - 本ガイドラインは、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ものである。
- 日本ではICH-GCPをもとに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(いわゆるGCP省令)」が定められている
 - 臨床研究法や倫理指針にも間接的に影響を及ぼしている

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
 - データ収集の電子化
 - 品質マネジメントシステムの実装
- 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、画一的な規定で「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(例: EU regulations)
 - 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 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”

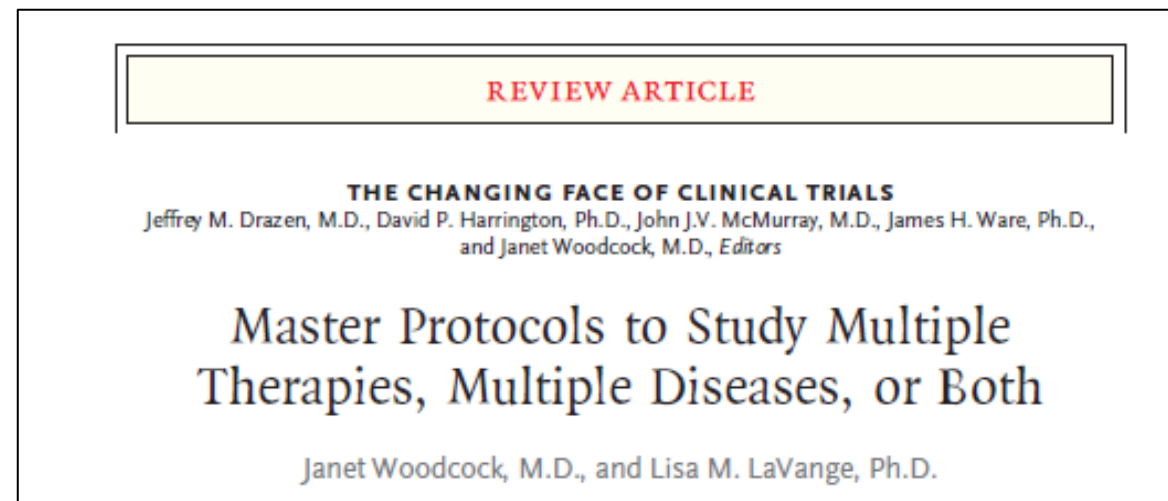
臨床試験の新たな潮流



(N Engl J Med, 2016; 375:2293)



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



(N Engl J Med, 2017; 377:62)

ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6
January 2017

RWE、MASTER protocol、Pragmatic trial・・・
臨床試験の**効率化**を求める声が大きな背景に

Open letter to EMA & ICH

Updated open Letter to EMA & ICH: From ~~2~~⁵ research organisations and
an international consortium of ~~84~~¹¹⁹ health researchers in ~~19~~²² countries

Signatories listed at end:

*Original signatories of 31st January letter shown in black with
new signatories of this letter shown in red*

Major problems with the proposed revision to the ICH-GCP guideline: In our view, there are two major problems with the update proposed by ICH:

- **Lack of focus on issues that are most critical for trial quality:** The stated aim of the revised guidance is “[...] to encourage implementation of improved and more efficient approaches to clinical trial design, conduct, oversight, recording and reporting while continuing to ensure human subject protection and data integrity.” It is encouraging that some mention has now been included about principles (such as Quality-by-Design and risk-proportionate monitoring) that can lead to improved trial design and conduct. However, there is still insufficient emphasis on how quality can be improved by focusing attention more on the critical aspects of trial design and conduct (such as the randomisation process, reporting of the most relevant events, maintaining adherence with the study treatment, and achieving completeness of follow-up).
- **Contradictions between the original guideline and the addendum:** ICH’s decision not to revise the original text of the ICH-GCP E6 guideline means that there are multiple inconsistencies and contradictions between the original text and the addendum. This is a serious problem because it is very likely to create confusion and uncertainty among those who design, conduct, monitor or inspect clinical trials, as well as to undermine the intended impact of provisions in the addendum for improvement. However, when these contradictions were drawn to the attention of ICH, their written response was that the original text did not require change because it was still “correct”.

もっと大事なことに焦点をあてるべき

- ✓ ランダム化のプロセス
- ✓ 重要なイベントの報告
- ✓ 治療コンプライアンスの維持
- ✓ 追跡不能の最小化

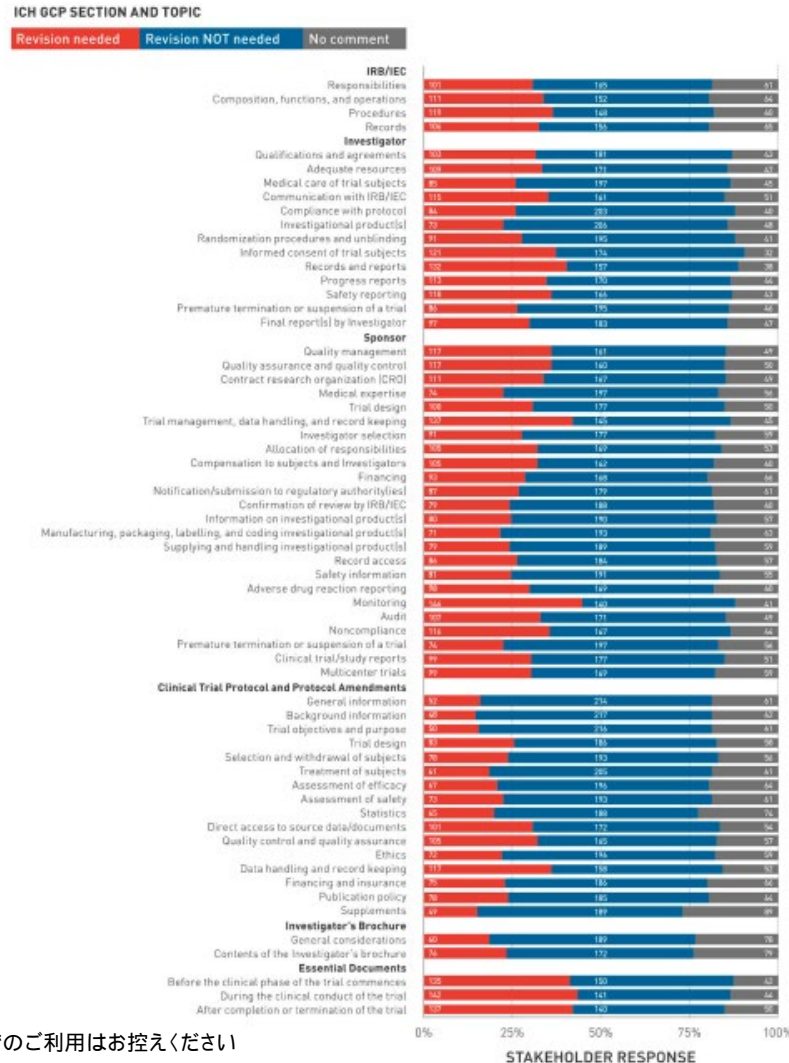
本文とaddendum(補遺)に矛盾

企業治験以外にも適用されている現実

規制当局と企業のみで決めている閉鎖性

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%)

ICH-E6 (GCP)の大改定

■ ICH E6(R3)のfinal versionが公開 (Step 4)

- 2019年6月からR2からR3への改定作業を開始
- R1からR2のような微修正ではなく、抜本的な見直し
- 2025年1月6日にStep 4へ到達
- 以降は各国での実装フェーズへ
 - Annex 2は収録時点では未だドラフト段階



■ 作成プロセスではStakeholder engagementを強く意識

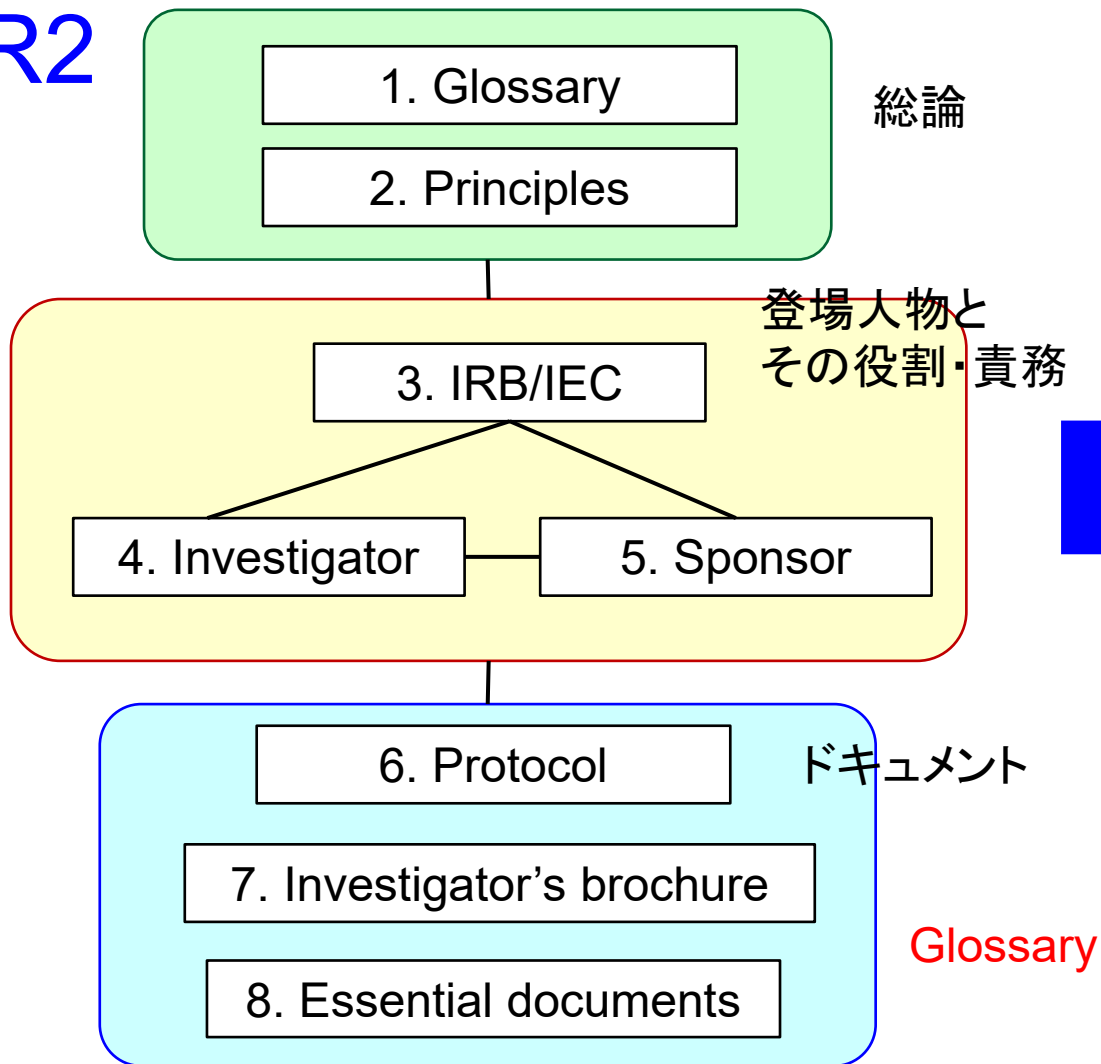
- Stakeholder meetingとして、各国のアカデミアの代表の意見を聴取し、E6(R3)に反映
- ただし、実際のドラフトの文言はstakeholderが参加しない会議で最終化
- 2023年秋にpublic commentsが募集され、全世界から3,000件を超える意見あり

ICH-E6(R3): 対象の明確化

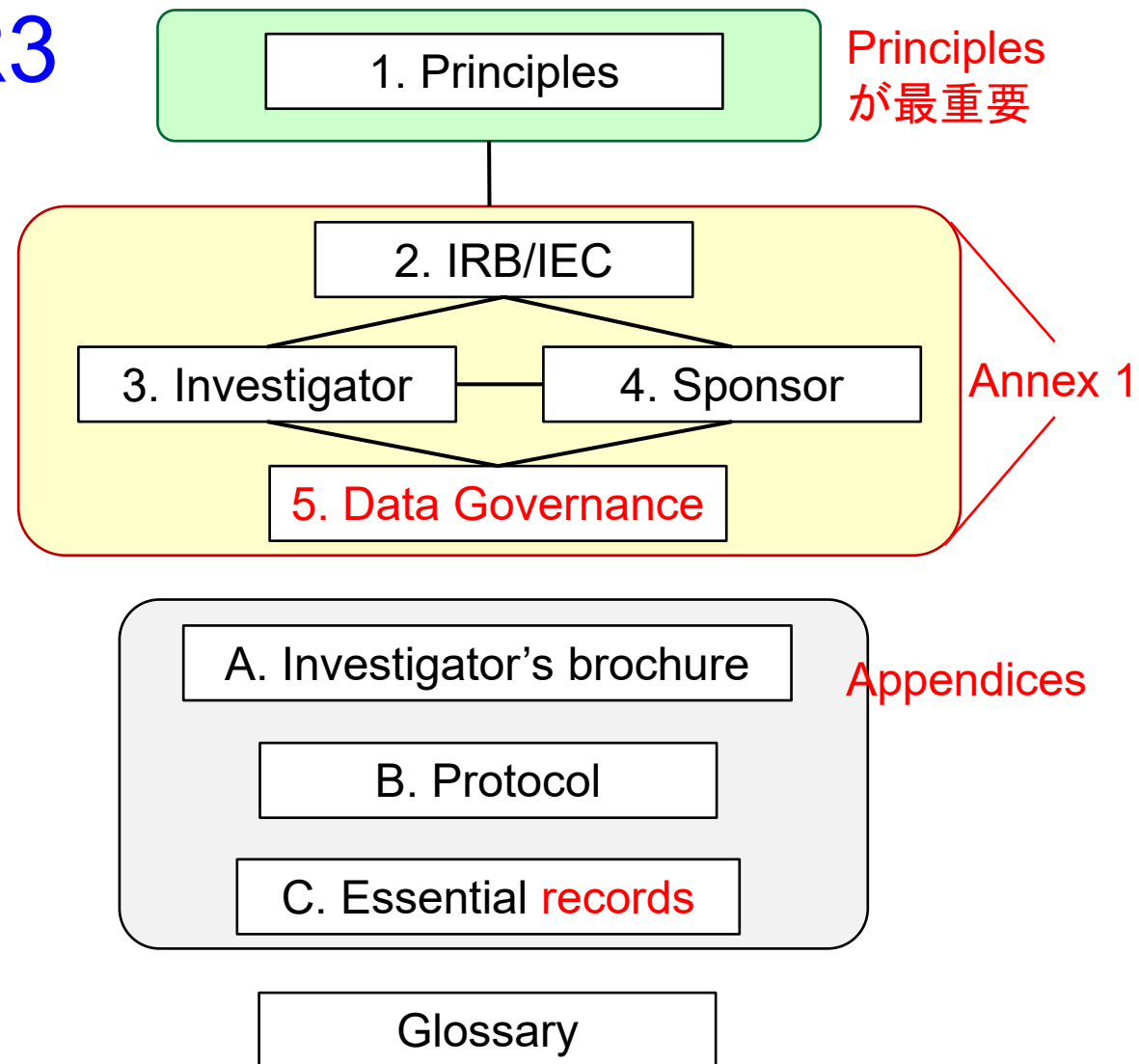
- もともとICH-GCPのスコープが曖昧だった(下記はE6(R2)の記載)
 - This guideline should be followed when generating **clinical trial data that are intended to be submitted to regulatory authorities**.
 - このガイドラインは、**規制当局に提出する臨床試験データ**を作成する際に従うべきである。
 - The principles established in this guideline **may also be applied to other 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.

ICH-GCPの基本骨格

R2



R3



Principles(原則)が最も大事

■ Principlesに何が書かれているか？

1. 倫理原則に従って実施する
2. インフォームド・コンセントを取る
3. IRB/IECによる審査を受ける
4. 科学的に妥当性を担保する
- New!** 5. 適切なトレーニングを受けたものにより臨床試験は行う
- New!** 6. 臨床試験の質はfit-for-purposeで行う
7. 臨床試験のプロセスは試験参加者のリスクとデータの重要性に釣り合った方法とする
8. 明確、簡潔、実施可能なプロトコルに基づいて臨床試験は行う
- New!** 9. 結果の信頼性を確保する
10. 臨床試験の役割と責任は適切に文書化する
11. 臨床試験試験薬の品質を確保する

Processではなくprinciplesに焦点をあてる



Prof. Martin Landray
オックスフォード大学の教授
RECOVERY試験の主任研究者
ICH-E6 academic stakeholder

良い臨床試験とは何でしょうか？

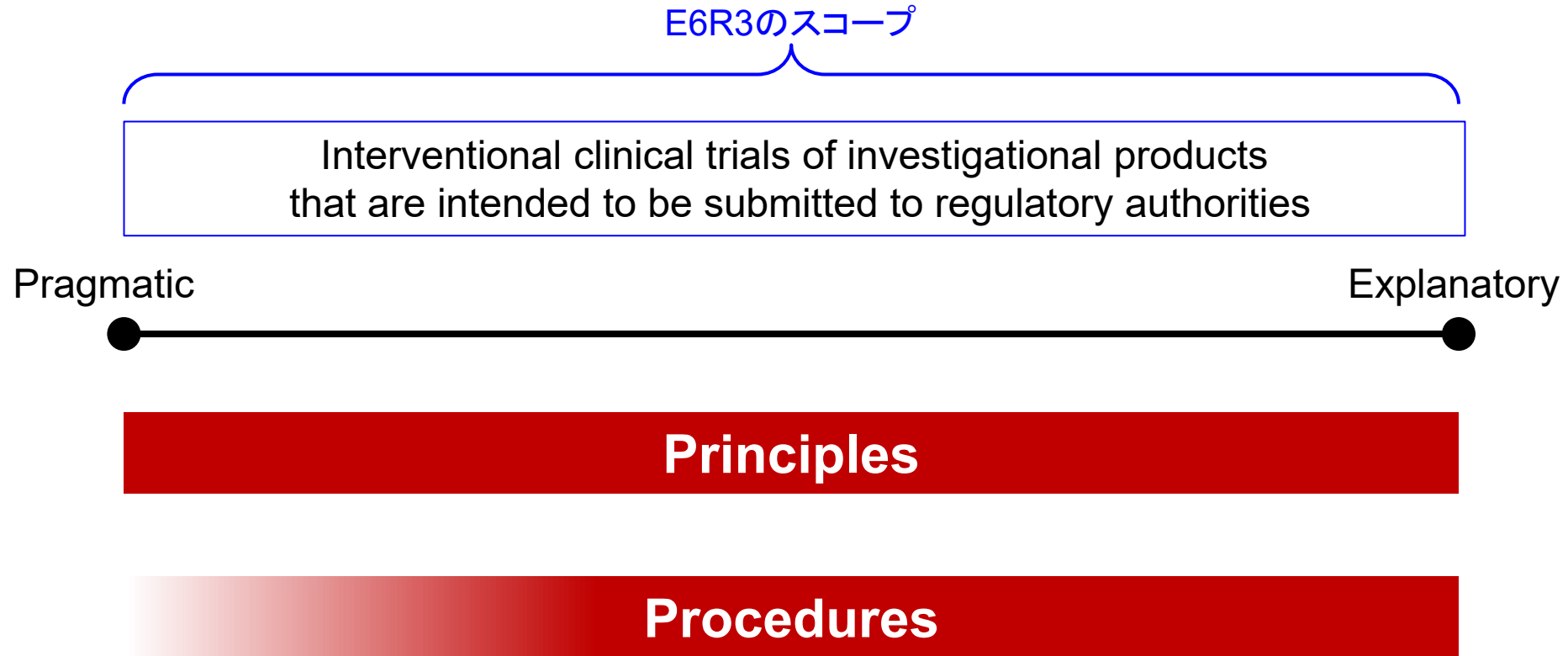
何よりもまず、プロセスではなく原則に焦点を当てる必要があります。プロセスは常に変化しますが、原則は時の試験に耐えます。10年後には、試験の実施方法は今日や過去とは大きく異なるでしょう。プロセスに重点を置く傾向のある既存の規則やガイドラインとは異なり、優れたガイドランスは原則に基づいていなければなりません。優れた原則に基づくガイドランスを遵守した試験は、被験者の安全と健康を守り、将来の患者の治療に信頼できる結果を生み出すでしょう。

Good Clinical Trials Collaborativeで「良い臨床試験には何が必要か？」についてのガイドランスと評価ツールを発行

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）
 - (Pinciple 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
- 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**.

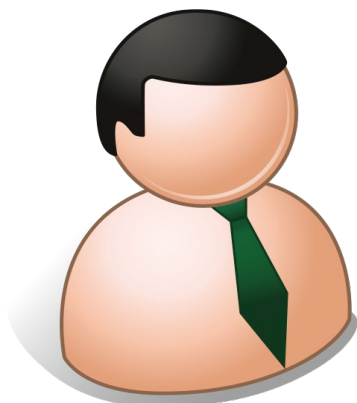
Proportionalityの考え方



- ✓ 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)

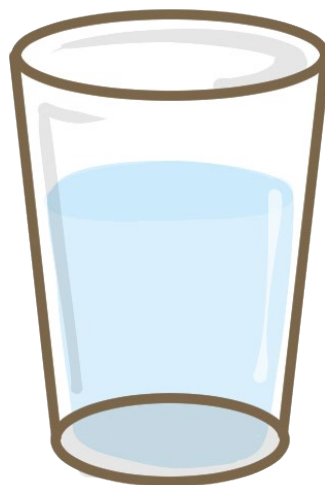
GCPの位置づけの転換

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)



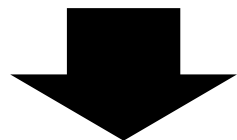
海外の研究者

「考え方」としてのGCP
へ

合理的な運用の例

E6(R2)の記載

研究責任者は、教育、訓練及び経験から、研究を適正に実施する責任を負えるだけの能力を有し、また適用される規制要件において求められる**全ての**資格要件を満たしていなければならない。さらに、**最新の履歴書**及び(又は)スポンサー、IRB及び(又は)規制当局により要求されるその他の適切な文書によってこのことを証明しなければならない。



E6(R3)の記載

2.1.1 (試験実施責任者の適格性及びトレーニング)

試験実施責任者は、教育、トレーニング及び経験により、試験を適正に実施しうる者であり、そのような**適格性の根拠を提示する必要がある**。

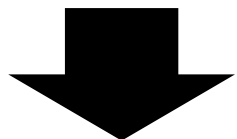
- ✓ Investigatorの適格性の根拠として、履歴書の提出に関する記載は削除
- ✓ 文書化や更新頻度についても柔軟な運用が可能に

合理的な運用の例

E6(R2)の記載

4.5.2 研究責任者は、実施計画書の改訂に関して、スポンサーの同意及びIRBの事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、**実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない**。ただし、その変更が被験者の緊急の危険を回避するためのものである場合又は研究の事務的事項（モニターの変更、電話番号の変更など）のみに関するものである場合は、この限りではない。

4.5.3 研究責任者又はその指名した者は、承認された実施計画書から逸脱した行為を**全て記録し、その理由等を説明しなければならない**。



E6(R3)の記載

2.5.3（逸脱の記録） 試験実施責任者は、すべてのプロトコール逸脱を記録する必要がある。これには試験実施責任者自らが特定した逸脱に加え、スポンサーから通知される、試験参加者や試験実施に関連する逸脱も含まれる。いずれの場合も、試験実施責任者は逸脱を確認し、**重要と判断されるものについては**、その理由を説明し、再発防止のための適切な対策を講じる必要がある。

✓ すべての逸脱ではなく「重大と判断されるもの」のみ説明が必要

これも合理的な運用

■ PMDA: 新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験実施に係るQ&Aについて

Q 5	実施医療機関に来院できない等により、被験者が治験薬等を直接受け取れない場合、被験者の家族等が代わりに来院し、 <u>治験薬等を受け取ってもよい</u> か。(実施医療機関)
A 5	<u>治験責任医師又は治験分担医師が治験薬等の投与又は使用継続は可と判断している前提</u> で、感染のリスクや被験者の状態等を考慮の上、被験者本人の合意のもと被験者に代わり家族等が来院し、治験薬等を受け取ることは可能である。その際、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者本人が治験薬等を適切な時期に確実に受け取ることが保証される代理者であることを代理者の署名やその他の可能な手段で確認すること。また、誰にいつ治験薬等を交付したか、被験者への服薬のフォローアップ方法等を含め、経緯及び対応の記録を作成し保存すること。

治験薬の家族への受け渡しは可能

Q 6-2	実施医療機関Aで実施中の治験に参加している被験者において至急の対応を要するため、別の医療機関との間で、上記A 6に示される医薬品GCP省令第39条の2等の委受託契約を事前に締結することが難しい場合、事後に契約することでもよいか。(実施医療機関)
A 6-2	実施医療機関A、別の医療機関及び治験依頼者で協議し、至急の対応を要する場合においては可能である。ただし、事後的に契約を行うことについて、実施医療機関A及び別の医療機関の間で事前に合意している旨の記録を残した上で実施し、可及的速やかに上記A 6に示される医薬品GCP省令第39条の2等の委受託契約を締結すること。また、その経緯及び対応の記録を作成し保存すること。

事前に合意している旨の記録があれば、事後的な委受託契約の締結も可

E6(R3)はハイレベルの”ガイダンス”

■ 本質的に大事なことにフォーカス

- 試験の多様性、それぞれの状況に合わせて「現場で考える」余地を残している
- GCP renovationは現場の裁量権を重視
- 細かく規定しすぎることでイノベーションを阻害することの弊害を意識
 - ユーザー側も「誰かに聞く」のではなく「現場で考える」クセをつける



ICH-E6(R3)のポイント



Monitoring (R2)

■ グローバルや日本のsurveyでも最も不満が多かった項目

□ E6(R2)の記載(相変わらずオンサイトモニタリングが基本)

5.18.3 モニタリングの範囲及び方法

- 一般に、研究開始前、実施中及び終了後に臨床研究機関を訪問してモニタリングを行う必要がある。しかし例外的な状況下では、スポンサーは、中央モニタリングを採用することができる。その場合には、中央モニタリングが、研究責任者の訓練及び会合並びに広範囲にわたるガイダンス等の手順を併用することによって、GCPを遵守した適切な研究の実施を保証できなければならない。

□ E6(R2)では、中央モニタリングは例外扱いで、リモートモニタリングの記載もない

Monitoring (R3)

■ モニタリングはデータマネジメントとともにQuality Controlの一手段であることが明記

□ 3.11.3 Quality Control

- データの信頼性及び処理の適切性を保証するために、データの取り扱いの各段階において品質管理を適用すべきである。臨床試験において、主な品質管理活動はモニタリング及びデータマネジメントのプロセスである。臨床試験実施施設以外の施設(中央の画像読影施設など)の品質管理[施設及び(又は)中央での業務を含む]は、リスクに基づくアプローチを用いて実施し、報告することができる。

■ 中央モニタリングは例外扱いではなくなった

□ 3.11.4.1. Investigator Site Monitoring

- リスクベースドで頻度を変え得る
- On-siteかremoteかはどちらもあり得る
- リモートでの直接閲覧や他のデータ収集ツールを介したモニタリングもあり得る

□ 3.11.4.2. Centralized Monitoring

- “Timely manner”で行う必要あり
- 統計手法を用いるのも有用

“Data governance”の新設

- “4. Data Governance –Investigator and Sponsor”として独立した章が新設
 - データの信頼性を確保するための、完全性、トレーサビリティ、セキュリティの留意点を記載
 - データ生成プロセスの品質管理の徹底
 - 4.1. Safeguard Blinding in Data Governance
 - 4.2. Data Life Cycle Elements
 - 4.3. Computerised Systems

Informed consentとデジタル化

■ Informed consentが柔軟に

- 2.8 Informed Consent of Trial Participants (c)
 - インフォームド・コンセントのプロセスでは、試験参加者への情報提供を含め、**様々な方法（例：文章、画像、ビデオ、及びその他の双方向的方法）**を用いることができる。適切な場合には、**遠隔で同意を取得**することを検討してもよい。
- 説明資材として、画像、動画、その他のデジタルを活用した方法を許容
- リモートでのeConsentにも初めて言及

■ 長すぎるIC文書への懸念

- Principles 2.2
 - インフォームド・コンセントのプロセスで提供される情報は、試験参加者候補又は法定代理人等が**理解できるように明確かつ簡潔にすべき**である。
- プロトコールやIBにも長くなりすぎないことに留意するよう記載あり

DCTへの対応

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

□ Glossary: Investigator, Sub-investigator

- Investigator: A person responsible for the conduct of the clinical trial ~~at a trial site~~.
- Sub-investigator: Any individual member of the clinical trial team designated and under the oversight of the investigator ~~at a trial site~~ to perform significant trial-related procedures and/or to make important trial-related decisions (e.g., associates, residents, research fellows).

- 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

■ Investigator site (新たに定義)

□ Glossary: Investigator site (臨床試験実施施設)

- 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
- 従来の”trial site”から離れた場所で試験に関連した行為が行われることがあることを意識

患者市民参画に関する記述

■ 試験計画段階で患者等のstakeholdersからのインプットを考慮する

□ Principles

- ステークホルダーからのインプットにより、試験参加者と将来の患者の両方にとって意味のある試験結果が得られる可能性を高めることができる。さらに、このインプットは、データ収集の実施可能性に関する決定の指針となり、試験参加者にとって試験への参加が不当な負担とならないことを保証するものとなる。

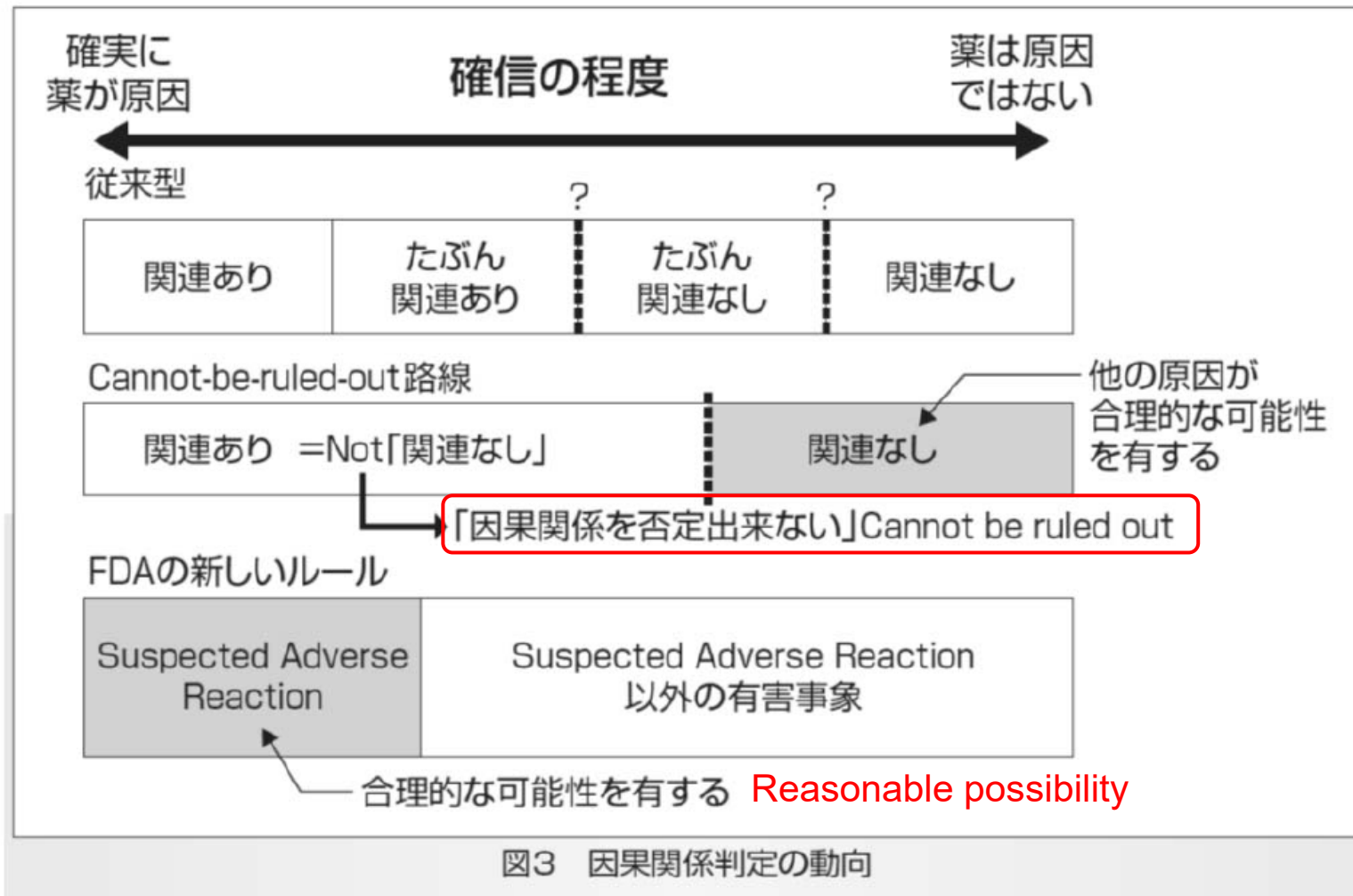
■ 盲検試験では、患者向けの試験結果の説明も考慮

□ 3.17.2(スポンサーの役割)

- 盲検試験における試験参加者が受けた最終的な治療に関する情報及び試験の全体的な結果の簡潔な要約を試験実施責任者に提供することを検討しなければならない。この情報を試験参加者に提供する場合、その文言は非専門的で、一般人が理解できるものであり、販売促進にならないものであるべきである。

✓ 強制ではないが、stakeholderからのインプット、患者向けの説明を推奨

有害事象の因果関係:2通りの考え方



【参考】JPMANews Letter No.145(2011/09)「くすりと有害事象の因果関係」小宮山靖

Adverse Drug Reactionから”cannot be ruled out”が削除

■ E6(R2)のADRの定義(抜粋)

- 投与量にかかわらず、投与された薬剤に関連する全ての有害で意図しない反応を副作用と考えるべきである。「薬剤に関連する反応」とは、当該薬剤と有害事象の因果関係について、**少なくとも合理的に可能性がある。即ち、因果関係を否定できない反応**を意味する。
- The phrase responses to a medicinal product means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e., the relationship cannot be ruled out.



■ E6(R3)のADRの定義(抜粋)

- 投与量にかかわらず医薬品に関連する好ましくない、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)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**。
- ...unfavourable and unintended responses, such as a sign (e.g., laboratory results), symptom or disease related to any dose of a medicinal product where a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is a reasonable possibility.

まとめ

■ ICH-E6(R3)の考え方

- E6(R3)のスコープが「医薬品の介入研究」であることが明確化
- Principlesが最重要、Proceduresは合理的かつ柔軟に適用
- 質は高ければ高いほど良いというわけではない。Fit-for-purposeで考えよう

■ E6(R3)の重要ポイント

- 多様なモニタリング手法を許容
- データ生成プロセスのtraceabilityを確保
- Informed Consentの手法の柔軟化
- DCTを意識した研究者や施設の定義
- 合理的な因果関係の判断