



RBMシンポジウム
2016年3月31日

ICH-E6(ICH-GCP)の動向・ 改訂のインパクト

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
臨床評価部会
(ヤンセンファーマ株式会社)
松下 敏

本日の発表

- ICH-E6(R2) Step 2b 文書の状況
- 我々製薬企業への影響
- 今後のJPMAの対応
- まとめ

本日は、治験依頼者としての立場(視点)として、影響等を検討して報告します。そのため、治験を実施する方々におかれましては、改訂点の理解を深めるための資料として、また、医師の方々が実施する臨床試験/臨床研究の一助となれば幸いです。



ICHとは

1. ICHとは

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議から“[International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use](#) (医薬品規制調和国際会議)に変わりましたが略称に変更はありません。

2. 発足の経緯

日・米・欧では、医薬品の販売開始前に政府による評価・承認を行うため、独自に法制度を整備してきた。特に1960年代から1970年代にかけては、各国で急速に法令やガイドラインが整備され、新医薬品の品質・有効性・安全性のデータ報告・評価の体制が整備された。しかし、新医薬品の品質・有効性・安全性を評価するという基本は共通ではあったが、承認申請時の技術的要件は地域により異なっていた。製薬企業の国際化に伴い、各地域の規制要件を満たしたデータがそれぞれで必要となり、試験の重複が必要であった。

そのため、必要な患者に新医薬品をより速く提供するため、各地域の医薬品承認審査の基準の合理化・標準化が必要となり、1990年4月、日・米・欧の各医薬品規制当局とその業界団体の6者でICHが発足した。(2014年に加・スイスの規制当局のみ参加)

< PMDA Webページ: ICH 日米EU医薬品規制調和国際会議 より
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html> >

ガイドラインの策定プロセス

4. ガイドラインの合意(調和)までのプロセス

最初に	専門家作業部会の設定(運営委員会で新規トピック提案が承認)
ステップ1	専門家作業部会で技術ドキュメントの合意
ステップ2a	運営委員会でステップ1の技術ドキュメントの承認
ステップ2b	運営委員会(規制当局代表者間)でステップ2をガイドライン案として承認
ステップ3	各国でガイドライン案のパブリックコメントを実施
ステップ4	パブコメ意見をもとに専門家作業部会で協議し、ガイドライン案の修正。ガイドライン案が運営委員会で合意・採択
ステップ5	ICH参加国の当局により、ガイドラインの受け入れ・施行(日本では厚労省から通知等)

< PMDA Webページ: ICH 日米EU医薬品規制調和国際会議

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>

および

第15回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議、医薬品医療機器総合機構 安田氏の講 演より一部抜粋 >



ICH-E6(R2): ICH-E6 Step 2b 文書 の検討内容



改訂案* (1)

次の章にAddendumの文章が挿入された:

Introduction, 1.11.1, 1.38.1, 1.39, 1.60.1,
2.10, 4.2.5, 4.2.6, 4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2,
5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.1,
5.2.2, 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6
(e), 5.18.7, 5.20.1, 8.1

計 26 箇所

[*:現時点で、Technical Document は運営委員会で承認されているが、[ガイドライン](#)としては“案”のため、改訂案と表記する。]

改訂案(2)

INTRODUCTION

主な改訂点:

- ▶ Risk based quality management
- ▶ Risk-based monitoring / centralized monitoring
- ▶ Electronic records / essential documents

改訂案(3)

Glossary

Addendumとして追記された内容を踏まえ、以下の定義が追記された

- *Certified Copy*
- *Monitoring Plan*
- *Monitoring Report**
- *Validation of computerized System*

* : Monitoring Reportは、Original Document 1.39に規定されているが、今回はcentralized monitoringの結果も報告される旨が定義された

改訂案(4)

PRINCIPLES OF ICH GCP

➤ 2.10

“治験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取り扱い及び保存しなければならない。”

➤ 改正案

“本原則は、本ガイドラインで規定する全ての記録(紙又は電子的)に適用される。”

改訂案(5-1)

SPONSOR

▶ *Quality Management*

試験の質を管理するために quality management systemが必要である旨が明記された。試験のプロセスやデータに影響を与えるリスクをシステム(体制)及び試験レベルで考慮することが重要で、**Risk Based Approach**が利用される旨が明記された

改訂案(5-2)

SPONSOR

➤ Risk Based Approach

Risk Based Approachの手法
を用いる旨が明記された



EMA, Reflection Paper on Risk-
Based Quality Management in
Clinical Trials, 2013



ICH Quality (Q) 9 Guidelines

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

QUALITY RISK MANAGEMENT
Q9

Current Step 4 version
dated 9 November 2005

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

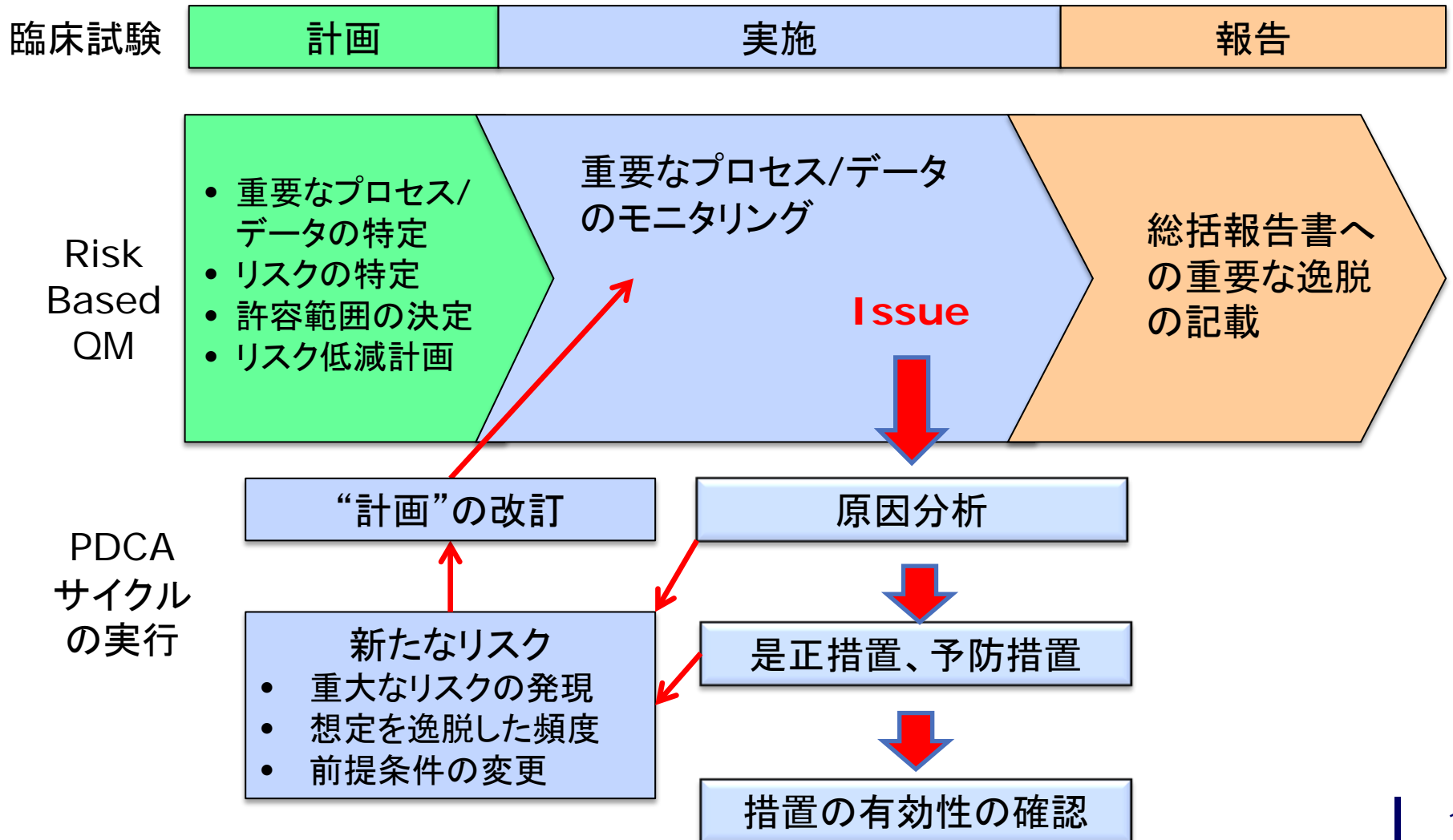
改訂案(5-3)

SPONSOR

- **Critical Process and Data Identification**
〔重要なプロセスやデータを特定する〕
- **Risk identification**
〔リスクをシステム(体制)レベル、Studyレベルの両面で検討する〕
- **Risk Evaluation**
〔エラーの発生確率、影響、検出方法等を評価する〕
- **Risk Control**
〔リスクの軽減措置や許容範囲を決定する。また手順書等を整備し、役割分担の明確化、必要な措置、トレーニング等を検討する〕
- **Risk Communication**
〔活動記録等を作成し、関係者間で共有する〕
- **Risk Review**
〔事前に定めた指標等を利用し、定期的にレビューする〕
- **Risk Reporting**
〔事前に定めた手法等をCSRに記載し、併せて重要な逸脱の要約を文書として報告/記録する〕

改訂案(5-4)

Risk based QMのイメージ



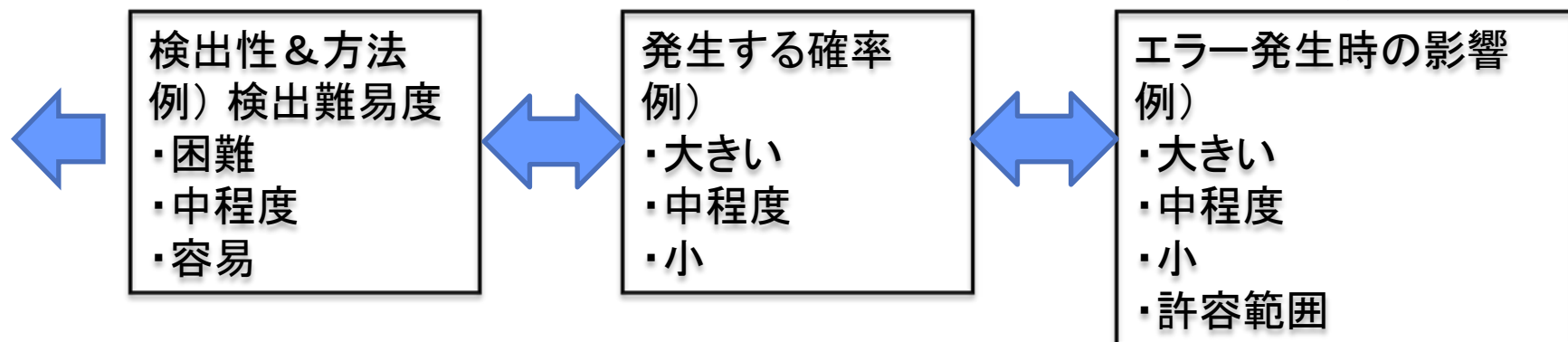
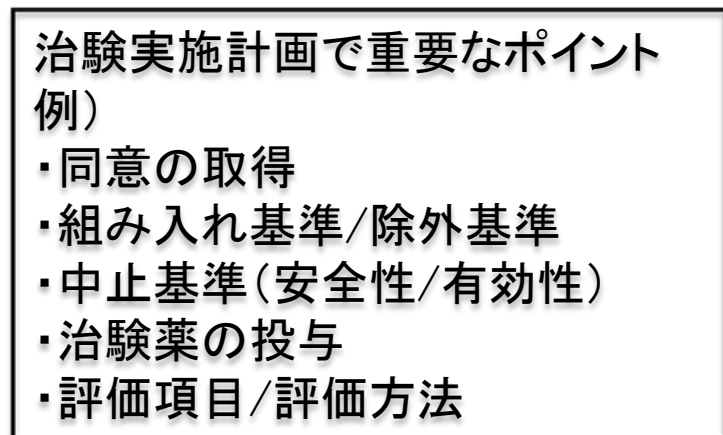
改訂案(5-5)

- *Critical Process and Data Identification*
- *Risk identification*
- *Risk Evaluation*

《 Risk Based Approach
プロセスの例示》

目的: < Action Planの策定 >

- 重要なプロセス/データの特定
- リスクの特定



改訂案(5-6)

- *Risk Evaluation*
- *Risk Control*

《 Risk Based Approach
プロセスの例示 》

目的: < リスクの特定 >

- 特定されたリスクの検出方法
- リスクの軽減活動

特定されたリスクの検出方法/箇所例)

- ・同意の取得: 資料の閲覧
- ・組み入れ基準/除外基準: 登録票(データ)の確認
- ・中止基準: EDC/Labo Data

モニタリング(監視)方法例)

- ・On-site
- ・IT システム [例: EDC、クラウドシステム(IWRS)]
- ・Fax・メール

軽減措置の決定例)

- ・モニタリング
- ・手順書/マニュアルの整備
- ・トレーニング
- ・許容範囲の設定

事前準備の完了

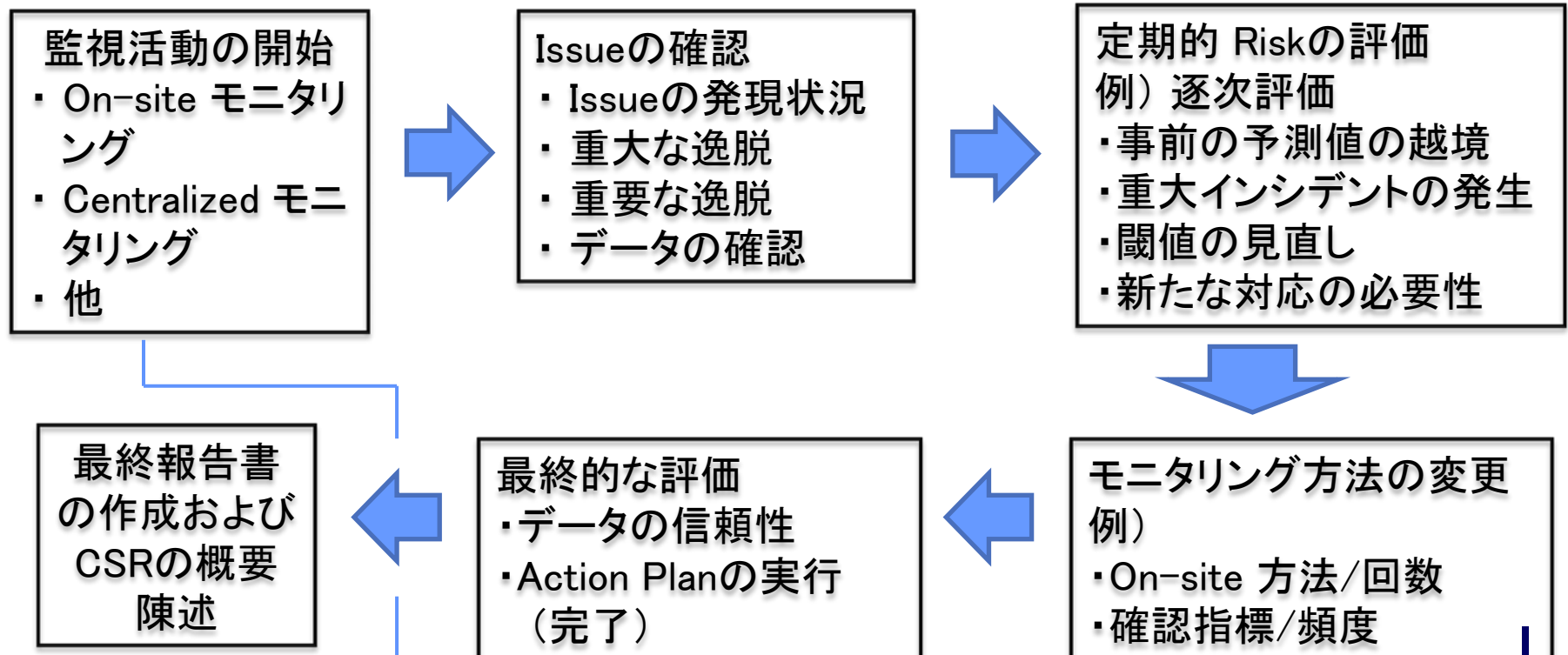
《 Risk Based Approach
プロセスの例示 》

改訂案(5-7)

- *Risk Communication*
- *Risk Review*
- *Risk Reporting*

適切にRiskの状況について関係者間でコミュニケーションを取り、情報を共有するために、記録が重要！

目的: < Planの実行とモニタリング(監視活動) >



改訂案(6)

SPONSOR

- ▶ Contract Research Organization (CRO)

依頼者は、臨床試験の実施について管理責任を負うこと。ならびに、CROが委託された業務を再委託する場合には、依頼者は再委託について許諾したことを記録する旨が明記された



改訂案(7-1)

SPONSOR

➤ *Monitoring*

系統的かつ優先付けた、リスクに基づいたモニタリング手法を開発/実施すること。また、On-site Monitoringに加え、Centralized Monitoringを適宜組み合わせること。また、Monitoringの結果は適切に作成/記録される旨が明記された

改訂案(7-2)

SPONSOR

▶ *Centralized Monitoring*

治験実施医療機関から得られた進行中及び(又は)累積データの時宜にかなった遠隔的な評価。オンサイトモニタリングを補完し、その範囲及び(又は)頻度を削減できる

改訂案(7-3)

SPONSOR

- *Centralized Monitoring*
中央モニタリングの方法例
 - (a) データの定期的レビュー
 - (b) データ収集の体系的な過誤、データの完全性の問題を
示す可能性がある欠測、不整合、外れ値又は予想外
の変動、治験実施計画書からの逸脱の特定
 - (c) データの範囲及び一貫性など、統計解析手法を用いた
データの傾向の特定
 - (d) 治験実施医療機関の特性及び指標の分析
 - (e) オンサイトモニタリング実施対象の治験実施医療機関
及び(又は)プロセスの選択



改訂案(7-4)

SPONSOR

➤ *Monitoring Plan*

Centralized monitoring と On-site monitoring を考慮したモニタリング戦略を記載する旨が明記された



今後の予定

- ~2016年1月: 3極でのパブコメ募集
- 2016年2月~5月: Web Conference開催(4回)
- 2016年6月: ICHEWG会合(EU)
(パブリックコメントの内容検討)
- 2016年11月 Step 4
[ICH-GCP(R2) 最終合意]

我々製薬企業への影響

- 既にガイドライン等が発出されているが、日本では対応が遅れているプロセスや手順書などの作成等が盛り込まれている(例: Quality Management System, Risk Review, Centralized Monitoring documentation)。

これらの内容には、まだ馴染みが無いプロセス等があり、具体的なパイロット結果の情報公開や先行する海外での事例紹介が、日本での実行には不可欠と考えている。

注意: 医療機関の方々が、自ら治験を実施しようとする場合(いわゆる医師主導治験)およびICH-GCPを遵守して臨床研究を実施する場合には、ここから述べる製薬企業の立場と同様になると想定している。

品質管理に対するアプローチ



過去、治験の分野において“Quality(品質)”についての議論は実施され、Quality を適切に管理するための取り組みは、現状のGCP下で、“QMS”すなわち体系的に管理・運用することを意識することなく、品質確保の一環として実施してきた。

例えば、以下のGCP省令の規定

- 第4条 業務手順書等
- 第7条 治験実施計画書
- 第21条 モニタリングの実施
- 第23条 監査
- 第26条 記録の保存等

などは、品質をマネジメントする際に不可欠な要素であるが、現在の治験の世界では“常識”として、ほぼ無意識に実行している。

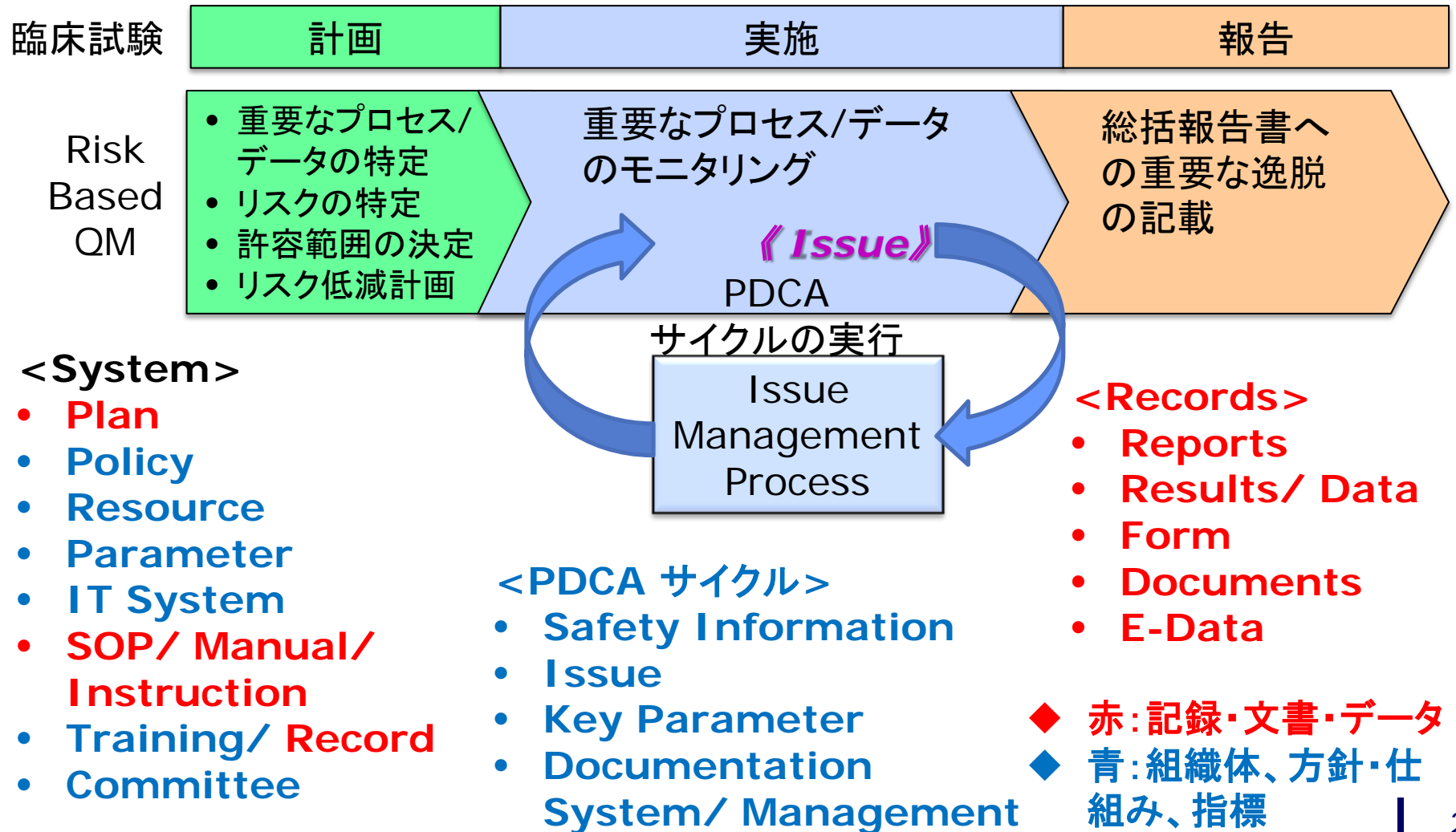
再考しなければならないこと

臨床試験に求められる体系的な品質管理システムの理想的なゴールの全体像をイメージし、

- 既にGCPで規定されていて適切に実行されている要素を明確にする
- 自らの組織等に欠けている要素ならびに改善が必要な要素を明確にする ⇒ ギャップの自覚
- ギャップを分析し、
 - 重要度
 - 組織/規模の最適化
 - 技術・ITシステム・予算等を考慮して優先順位を付し、対応順位を決定する
- 個々の活動の期限を設定する

臨床試験におけるQMS

Risk based QMのイメージ



今後のJPMAの対応(1)



- JPMAとしては、今回のStep 2b Technical Document に基づいて、以下の対応を検討・実施している
 1. 臨床評価部会内でのTechnical Document に対する意見書を検討/作成している: ICH E6検討委員+臨床評価部会内メンバー
 2. Addendumに呼応して、現在の国内体制において“対応不足”と判断される内容の検討と、対応策(ガイダンス等)の作成: 特別タスクフォース ICH-E6 対応準備チームが正式に受け皿として活動を開始している

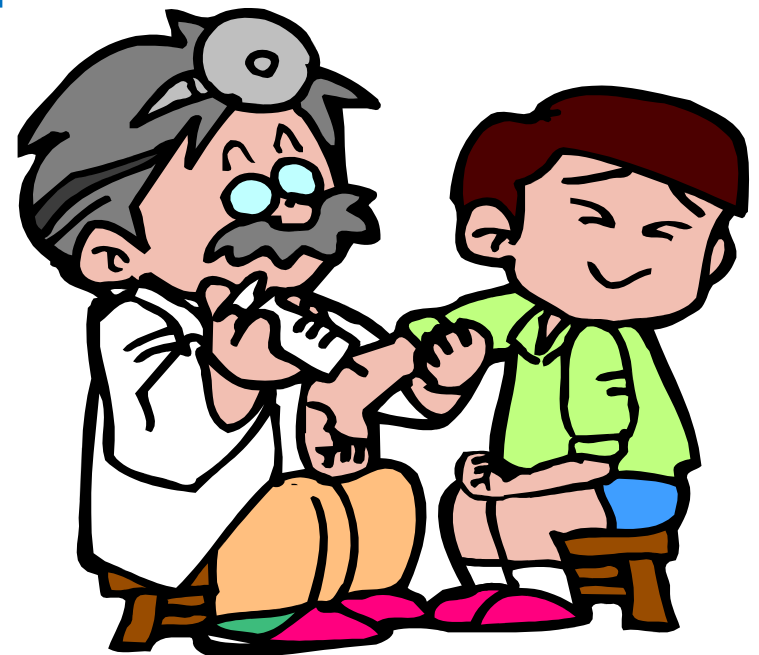
今後のJPMAの対応(2)

- ICH-E6 特別タスクフォースの活動状況
主な検討内容は以下の通り、
 - ▶ E6 改訂対応検討
〔コメントのまとめ、ガイダンスの作成、改訂点説明用の研修資料の作成〕
 - ▶ 臨床試験に対する Quality Management System の構築
〔QMSモデル(プロセス、体制、手順書等)の策定、説明資料〕
 - ▶ Risk Based Approach
〔具体的なRisk管理体制モデルの策定〕
 - ▶ Serious Breach of the trial or GCP の仕組みと基準に対する提言

まとめ

- 既に各種のガイドライン等で検討された内容が付記されているが、一部の記載を具体化するには、具体的なロールモデルが必要となると考えている ⇒ JPMAが特別タスクフォースを中心に検討中
- Risk に基づいた正しいアプローチを関係者間で共有してGoalを設定し、現状とのGapを埋める具体的な作業計画を策定する ⇒ 各依頼者で最適化を検討する必要がある

より良い医薬品をより早く
患者さんのもとに



ご清聴ありがとうございました。