

ICH E8(R1), E6(R3) ガイドラインとPPI/Eから考える 臨床試験結果共有の意義

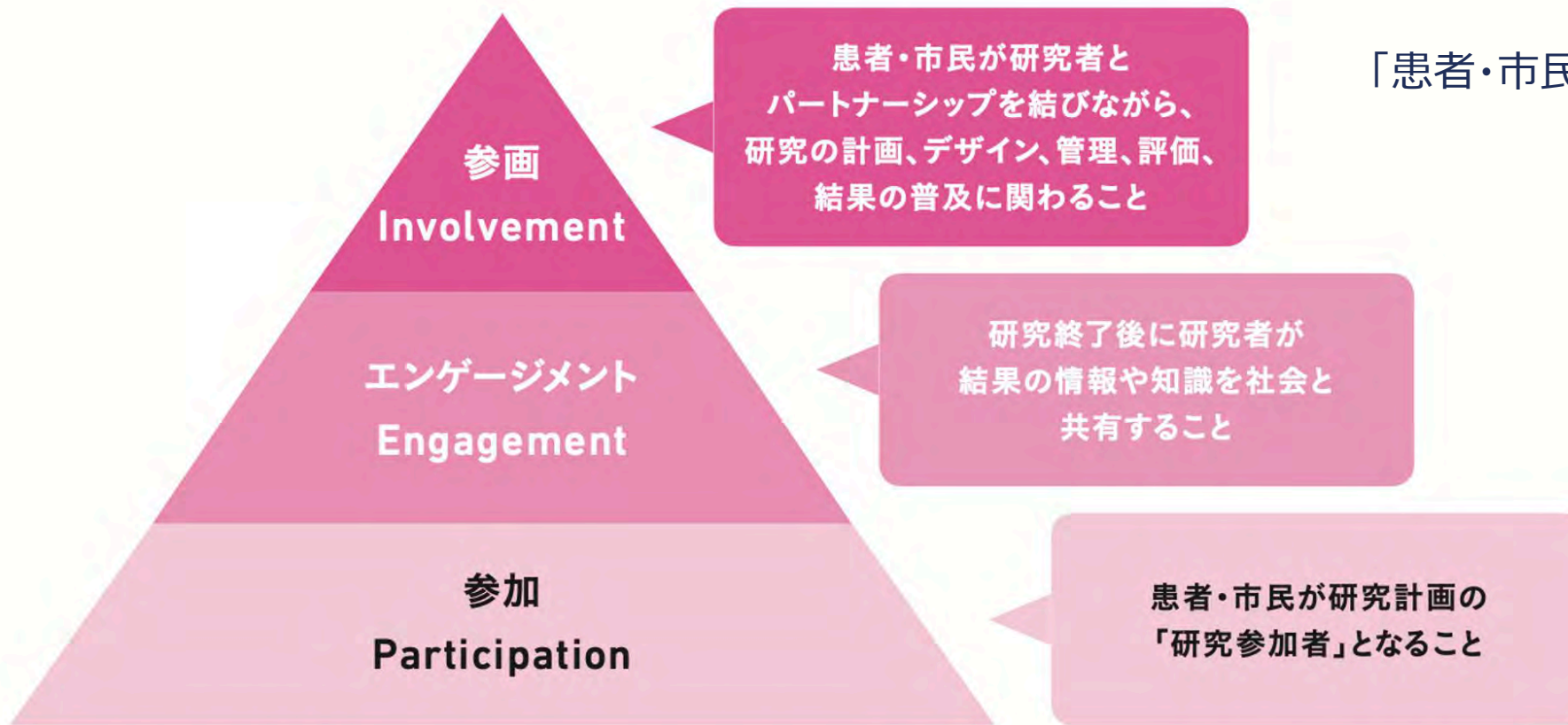
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

データサイエンス部会

ICH E8(R1) 専門家作業グループ

小宮山 靖

患者・市民参画は海外でも広がっている※



「患者・市民参画（PPI）ガイドブック」より



※これは英国の例です。カナダや米国では、参画(involvement) もエンゲージメント (engagement) の一部として使われています。

出典：<http://www.guysandstthomasbrc.nihr.ac.uk/researchers/patient-public-involvement-advice/ppi-toolkit/what-is-patient-and-public-involvement/>



AMEDにおける研究への患者・市民参画(PPI)に関する基本的な考え方

定義 AMEDでいう「医学研究・臨床試験における患者・市民参画」とは、医学研究・臨床試験プロセスの一環として、研究者が患者・市民^{※2}の知見を参考にすること

※2 患者・市民：患者、家族、元患者(サバイバー)、未来の患者を想定しています。

- 理念**
- 患者等にとってより役に立つ研究成果を創出する
 - 医学研究・臨床試験の円滑な実施を実現する
 - 被験者保護に資する(リスクを低減する)

意義 〈研究者にとって〉

- 研究者が研究開発を進める上での新たな視点と価値を獲得することができる
- 患者の不安・疑問点を解消し、医学研究・臨床試験の理解を促進することができる

〈患者・市民にとって〉

- 医学研究・臨床試験の参加者にとっての利便性を向上、理解を促進させることができる
- 患者・市民にとって医学研究・臨床試験が身近になり、医療に対する関心を高めることができる

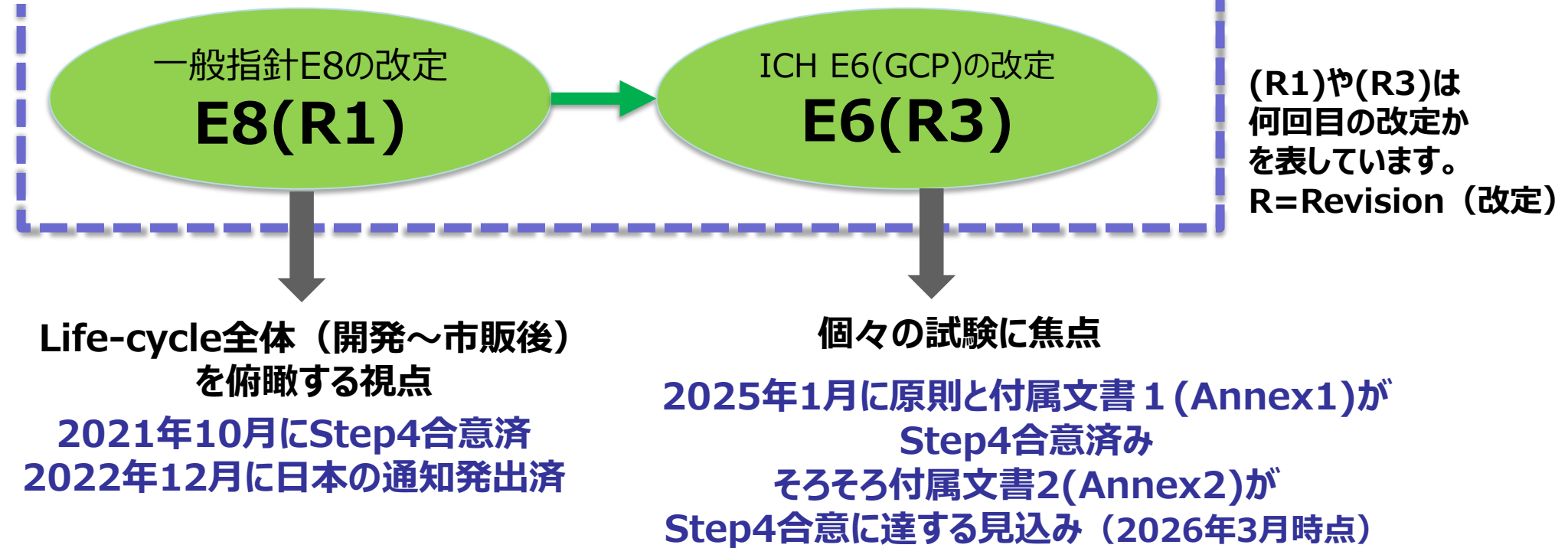


ICH で GCP Renovation が進行中！



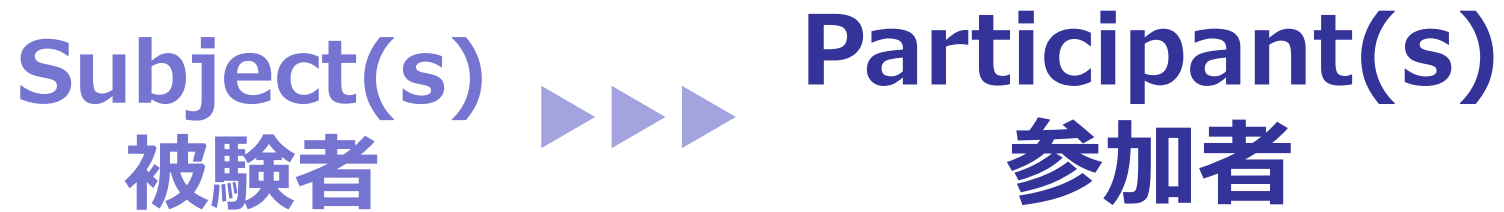
今、GCPが四半世紀ぶりの大きな変革を迎えようとしています。
PPI/E の考え方は、一般指針とGCPにも盛り込まれました。

GCP Renovation





GCP Renovation における象徴的な用語の変更



- 臨床試験の分野で古今東西、使われてきた「Subject(s) 被験者」という用語は、「Participant(s) 参加者」に徹底的に改められた
- 「Participant(s) 参加者」は、“臨床試験に参加していただくパートナー”という思いが込められている
 - 昨今のReal World Data（医療情報データの2次利用）を利用するClinical Studiesまで視野に入れると「Subject(s) 被験者」は馴染まないこともあった

一般指針 E8(R1) に新設された2.3節

2.3 医薬品開発への患者からの情報の反映

医薬品開発に際して、患者や患者団体に意見を求めることは、患者の視点を確実に捉えることを促す。患者（又はその介護者/親）の視点は、医薬品開発の全ての段階を通して有意義になり得る。試験をデザインする早い段階で患者が参画することは、試験への信頼を高め、組入れを容易にし、試験計画の遵守を促進する可能性がある。また、患者は、病態と共に生きる上での視点も提供する。患者にとって意義のあるエンドポイントの設定、適切な対象集団や試験期間の選択、許容できる比較対照の使用などを決定する際に手助けとなる場合もある。これは最終的に、患者のニーズにより適合した医薬品の開発を支援する。

- **ハイレベルな視点で書かれた一般指針 E8(R1) の 第2章一般的原則 に追加された**
 - **第2章 一般的原則は、一般指針の中でも、その根底を支える一般的原則であり、ここに「患者からの情報の反映」が追加されたことの意味を考えよ**
- **“患者からの情報”は、患者の代弁者となり得る医療従事者から得られることもあるだろう**

GCP Renovation での 試験結果共有に関する指針

一般指針 E8(R1) 6.3 節「試験の報告」より

参加者に対し、客観的で、バランスが取れ、かつ販売促進に繋がらない方法で、関連する安全性情報や試験の限界を含め、全体的な試験結果の事実の要約を提供することを考慮すべきである。さらに、個々の参加者に対してその参加者の試験の特定の結果（例えば、治療群、検査結果）に関する情報を提供することを検討することもできる。そのような情報は、参加者の健康の管理に関与する者（例えば、治験担当医師）によって伝えられるべきである。参加者には、どのような情報をいつ受け取るかについて、インフォームド・コンセントを提供する際に知らせるべきである。

原文 Consideration should be given to providing a factual summary of the overall study results to study participants in an objective, balanced and nonpromotional manner, including relevant safety information and any limitations of the study. In addition, consideration could be given to providing individual participants with information about their study specific results (e.g., their treatment arm, test results). The information should be conveyed by someone involved in the health management of the participant (e.g., the clinical investigator). Participants should be informed about the information they will receive and when they will receive it at the time of providing informed consent.



GCP Renovation での 試験結果共有に関する指針

一般指針 E8(R1) 6.3 節「試験の報告」より（つづき）

医薬品開発における臨床試験の透明性には、広くアクセス可能かつ認知されたデータベースへの、臨床試験の開始前の登録及び臨床試験結果の公開が含まれる。 観察研究においても、このような取り組みを行うことが透明性を向上させる。客観的で偏りのない情報を公に利用可能にすることは、臨床試験の価値を高め、不必要な臨床試験を減らし、医療現場における意思決定に情報提供することを通して、適応となる患者集団と同様に一般の公衆衛生に対しても有用である。

原文 The transparency of clinical research in drug development includes the registration of clinical studies, before they start, on publicly accessible and recognised databases, and the public posting of clinical study results. Adopting such practices for observational studies also promotes transparency. Making objective and unbiased information publicly available can benefit public health in general, as well as the indicated patient populations, through enhancing clinical research, reducing unnecessary clinical studies, and informing decisions in clinical practice.

GCP Renovation での 試験結果共有に関する指針

GCP E6(R3) 3.17.2節 Clinical Trial/Study Reports より

(c) 試験の盲検解除後、関連する解析・結論が完了し確定した時点で、スポンサーは一般的に、適用される規制要件に従い以下の措置を講じるべきである：

- (i) 試験結果を一般に公開すること
- (ii) 盲検試験の場合、被験者が受けた治療に関する情報を治験責任医師に提供すること
- (iii) 治験責任医師に試験結果を提供すること。被験者に試験結果の概要を提供する場合、その内容は専門用語を避け、一般の人にも理解でき、宣伝的でない表現を用いるべきである。

原文 (c) Once the trial has been unblinded and relevant analyses/conclusions have been completed and finalised, the sponsor should generally, in accordance with applicable regulatory requirements:

- (i) Make trial results publicly available;
- (ii) Provide the investigator with information about the treatment taken by their participants for blinded trials;
- (iii) Provide investigators with the trial results. Where a summary of trial results is provided to participants, this should have language that is non-technical, understandable to a layperson and non-promotional.

【注意】
日本の規制文書
(省令、通知等)
は現時点では発出
されていないため、
日本語は、演者による和訳



レイサマリーの意義を考えてみる①

GCP Renovationでは、Patient Involvementについて、開発計画や試験計画をより良いものにするために患者や患者団体からのインプットをもらうことの優先順位が高め。

- 一般指針 E8(R1) に新設された「2.3節 医薬品開発への患者からの情報の反映」では、計画段階での患者（又はその介護者／親）の視点が、試験への信頼を高めたり、試験の実施可能性を高めることに貢献すること、最終的に患者のニーズにより適合した医薬品の開発を支援することが述べられている
 - 基本的に、これはスポンサーにとってありがたいこと
 - 患者／参加者にとってありがたいことは、“最終的に患者のニーズにより適合した医薬品の開発”ということかもしれない
- スポンサーがレイサマリーを提供することは、試験結果の報告という観点で触れられている



レイサマリーの意義を考えてみる②

試験の参加者は、スポンサー、Investigatorにとってのパートナーである。パートナーである参加者に試験結果をわかりやすく伝えることは当然の礼儀ではないか。

- 参加者がパートナーであるというのは、GCP Renovation の理念
- Investigator／試験に参加した医療機関に対して、試験結果をフィードバックするのと同様に、パートナーである参加者にフィードバックするのは当然の礼儀でしょう
 - こういうところに「本当にパートナーと考えているかどうか」が現れてしまう
 - 試験完了から何年も経ってから（スポンサーにとって重要と考えているイベントが済んでから）参加者に試験結果を提供するようでは、『レイサマリーは二の次、三の次』と思われる仕方がない。参加者だって、試験に関わったInvestigatorだって、試験に対する熱意も冷めてしまい、参加者へのフィードバックの機会は、情報を淡々と伝えるだけの（棒読み？）に近づいていくかもしれない。



レイサマリー の意義を考えてみる③

レイサマリーを規制要件とすることは、レイサマリーの普及やレイサマリーの内容についての一定の共通化に貢献するだろう。しかし、一方で「規制当局がやれというからやる」という認識が広まってしまい、レイサマリーを形骸化させてしまう危惧もある。レイサマリーの目的（←患者のため）を見失ってはいけない。

- 何のためにレイサマリーを作り、参加者に届けるのかを、よく考えてほしい
- “規制当局に叱られないため”じゃないはず
 - 患者（参加者）に寄り添う気持ちが組織として浸透しているのか
 - 組織に属する個々人が本当に自分の皮膚感覚に近づけて実践しようとしているのか
 - これらがちゃんと根付いているのであれば、行動原理は自ずと変わる



参考：欧州の規制

- **新たなEU臨床試験規則（CTR）の実施と、臨床試験専用ウェブサイト「臨床試験情報システム（CTIS）」の立ち上げに伴い、臨床試験の透明性向上と科学コミュニティおよび一般の人々の関与促進が大きな焦点となっている。**
- **臨床試験のスポンサーは、EU域内で実施される全ての臨床試験について、その設計と結果を各現地言語で分かりやすく包括的にまとめたレイサマリーを試験終了後1年以内に提供することが求められています。**

レイサマリー の意義を考えてみる④

レイサマリーは、「自分（参加者、参加医療機関）がどのようなエビデンス（創出されたり、高められたりした）に貢献したのか」を伝えることにもなる。

- 参加していただいた臨床試験・臨床研究がどのようなエビデンスを与えたのか、それぞれの重要性（エビデンスの重み）を加味して伝えることが大事ではないか？
- そのような情報提供をした上で、**自分が直接関わったデータが全体のどの位置にあったのか**を伝えることができれば、なお素晴らしい
 - 例えば、有効性の結果について、すべての症例の結果を散布図で示し、「**あなたの結果はこの赤いプロットです**」
 - 有害事象の集計表で「**あなたが経験した有害事象を赤字で示します**」
- このような情報提供をタイムリーに行うことができれば、参加者も参加医療機関のスタッフも『**やった甲斐があった！**』、『**医療の進歩に貢献した！**』と実感できるのではないかと？



レイサマリー の意義を考えてみる⑤

レイサマリーの参加者個人（+家族等）への伝達に加え、レイサマリーが一般の方にも共有されることで、臨床試験/臨床研究への理解が深まり、潜在的な将来の参加者への啓発にも貢献する

- パートナーへの礼儀であるとともに、パートナーとの信頼関係を地道に築いていき、社会との信頼関係にもつながっていく
- それが臨床試験・臨床研究に対する社会的な信用、これを基礎としたエビデンス構築に対する社会からの付託にもつながる
- 臨床試験・臨床研究のやりやすさというスポンサーにとっての恩恵は“その後に与えられるもの”と考えるべきではないか？



結語

- PPI/Eは決して流行りなんかでなく、世界の大きな潮流であり、倫理を突き詰めていく過程で、必然的に直面するもの
- レイサマリーの共有を検討している方々にとって、“参加者によりそった、わかりやすいレイサマリーを作ること”は初めの一歩だが、その前にレイサマリーを提供することの目的を深く理解すること、変えるべきマインドセットを変えることが重要
- そうしなければ、レイサマリーはルーチン業務や単なるお作法に落とし込まれてしまうかもしれない