

総合研究報告書表紙

厚生労働省行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

薬事規制の国際調和における外部ステークホルダーの関与のあり方の研究

令和3年度～4年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 健一

令和5（2023）年 5月

総合研究報告書目次

目 次

I. 総合研究報告 薬事規制の国際調和における外部ステークホルダーの関与のあり方の研究 中村 健一	-----1
---	--------

令和3-4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
 総合研究報告書

薬事規制の国際調和における外部ステークホルダーの関与のあり方の研究  
 研究代表者 中村 健一  
 国立がん研究センター中央病院 国際開発部門長

## 研究要旨

ICH-GCP は、principles、Annex 1、Annex 2 という 3 つのパートに分かれている。2021 年度は、principles のドラフトが公開され、Annex 1 に関する検討が実施された。Principles のドラフトは 2021 年 4 月 19 日に公開されたが、ICH-GCP の対象の明確化、proportionality の推進、臨床試験データベースの登録など、本研究班からの提言が反映されたものとなった。

2021-2022 年度にかけて ICH-E6(R3) WG による stakeholder meeting が計 6 回開催された。2020/4/20 には 2020 年度に実施したアンケート結果と日本からの提言を発表した。その後、2022/10/27、11/24、2023/2/7、5/24、9/27 の stakeholder meeting で Annex 1 の改定案について検討がなされ、毎回日本からの複数の意見をインプットした。また、定期的な stakeholder meeting とは別にデータガバナンスやリモートモニタリングに関する懸念点を WG に伝えた。

これらの stakeholder meeting に際しては、国内ステークホルダーから効率的に意見集約を行うため、規制要件の専門家に加え、各臨床研究中核病院に研究分担者をアサインし、事前に送られてくる Annex 1 のドラフトを共有した上で、意見を募集し、研究代表者がとりまとめて stakeholder meeting で発言を行う形をとった。

なお、2020/5/18-19 に ICH-GCP 改定の方向性についての public web conference が FDA および CTTI の共催で開催され、日本のステークホルダーからの見解として、本研究班からこれまで ICH-E6(R3) WG に行ったきた提言をまとめて発表した。さらに、これまでに本研究班で実施したアンケートや提言の内容をまとめて英文論文として公表した (Nakamura et al. TIRS 2021)。

2022 年 7-8 月には、stakeholder を対象とした Annex 1 の包括的なレビューが実施された。研究分担者からの意見も踏まえて研究班としての意見を取りまとめ、WG へ提言を行った。さらに同年 9 月 27 日にはアムステルダムで実地の stakeholder meeting が開催され、Annex 1 に関する全体的な討議、Annex 2 に対する期待をディスカッションした。ここでの議論を受けて、Annex 1 の最終化に向けたドラフティングが行われた。

同年 12 月 8 日には、製薬協、PMDA が主催した ICH フォーラムに研究代表者が登壇し、WG における検討の背景的な情報提供、日本における運用上の問題についてディスカッションを行い、国内実装へ向けた課題提示を行った。

分担研究者名	小沢 仁 国立がん研究センター中央病院・機器開発・薬事管理室員
柴田 大朗 国立がん研究センター・研究支援センター・生物統計部長	
後澤 乃扶子 国立がん研究センター・研究支援センター・研究管理部長	小倉 隼人 国立がん研究センター中央病院・機器開発・薬事管理室員
沖田 南都子 国立がん研究センター中央病院・研究企画推進部長	田代 志門 東北大学・大学院文学研究科・准教授
秦 友美 国立がん研究センター中央病院・国際研究支援室長	佐藤 典宏 北海道大学病院・臨床研究開発センター・教授
武内 聡 国立がん研究センター・研究支援センター・研究管理課長	池田 浩治 東北大学病院・臨床研究推進センター・特任教授
	布施 望 国立がん研究センター東

病院・薬事管理室長  
花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院・臨床試験部・教授

丸山 達也 東京大学医学部附属病院・臨床研究推進センター・副センター長

和田 道彦 慶應義塾大学・医学部・特任教授

清水 忍 名古屋大学・医学部附属病院・先端医療開発部・准教授

笠井 宏委 京都大学医学部附属病院・先端医療研究開発機構・特定准教授

加藤 貴雄 京都大学医学部附属病院・先端医療研究開発機構・准教授

山本 洋一 大阪大学・医学部附属病院・教授

櫻井 淳 岡山大学病院・准教授

戸高 浩司 九州大学病院・AR0次世代医療センター・教授

#### A. 研究目的

医薬品規制調和国際会議（ICH）によって策定された ICH-E6 ガイドライン（ICH-GCP）は、医薬品の臨床試験における被験者保護と信頼性の確保のためのグローバルスタンダードとして広く受け入れられている。我が国でも「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP 省令）として採用され、企業治験・医師主導治験の実施のためのルールとして極めて重要なものとなっている。

ICH-GCP は 1996 年に制定され、その後、2016 年に E6(R2)として risk-based monitoring や電子的な文書管理に関する Integrated Addendum が作成されたものの、約 25 年にわたり全面的な見直しは行われてこなかった。しかし、医薬品開発や臨床試験を巡る環境変化や、患者・被験者の臨床試験参加への意識の変化などが、この間に大きく変貌を遂げ、ICH-GCP にも大改定の機運が高まってきた。そこで ICH において、2017 年に「GCP 刷新：ICH E8 の近代化とそれに続く ICH E6 の刷新」と題するリフレクションペーパーが策定され、2019 年 11 月に ICH-GCP の改定作業に係る作業部会（ICH-E6(R3) WG）が立ち上げられた。

ICH は各国の規制当局と産業界がメンバーとして構成される組織だが、そこで

作られるガイドラインは、医薬品に関わる他のステークホルダーに大きな影響を与えるものであり、GCP の改定に当たっては、特に治験において investigator となり、医師主導治験では sponsor ともなるアカデミアや、GCP の目的たる被験者保護の対象となる患者・被験者など、各ステークホルダーの立場や意見を十分に取り入れる必要がある。

これまで ICH ガイドラインの策定においては、こうしたステークホルダーに対してはガイドライン案ができた段階でのパブリックコメントにて意見聴取がなされてきたが、2020 年 12 月にはステークホルダーの視点をいっそうガイドラインに入れ込んでいくこと等を内容とする文書案が公開され文書案への意見公募が行われるなど、ステークホルダーを作成過程により積極的に関与させる取り組みが進められている。

日本からのステークホルダーの関与としては、令和 2 年度に厚生労働科学特別研究事業「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」班が組織され、同研究班から ICH-E6(R3)WG への意見出しが既に行われている。今後 2022 年度末まで ICH-E6(R3)の改訂作業が継続するため、本研究では引き続き ICH-E6(R3) WG の要請を踏まえつつ、国内のアカデミアや被験者など様々な立場における ICH-GCP に対する意見（改善点、要望事項等）を調査し、それらの意見の精査した上で、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。

#### B. 研究方法

ICH-GCP は、principles、Annex 1、Annex 2 という 3 つのパートに分かれている。2021 年度は principles と Annex 1、2022 年度は、Annex 1 に関する検討が実施され、Annex 2 に関する検討が開始された。

ICH-E6(R3)WG からの招聘により開催される stakeholder meeting に際しては、国内ステークホルダーから効率的に意見集約を行うため、規制要件の専門家に加え、各臨床研究中核病院を研究分担者としてアサインし、事前に送られてくる Annex 1 のドラフトを共有した上で、意見を募集し、研究代表者がとりまとめ

て stakeholder meeting で発言を行った。

また、必要に応じて国内のアカデミアや被験者など様々な立場から ICH-GCP 改定に関する懸念点を聴取し、ICH-GCP 改定に反映させた。

各研究者の役割分担は下記のとおり。

研究代表者：中村

日本からの意見をとりまとめ、ICH-E6(R3) WG stakeholder meeting で日本からの意見として意見具申を行った。また、研究全体の進捗管理を行い、提言をとりまとめた。

研究分担者：小沢、小倉、柴田、後澤、沖田、秦、武内

研究代表者ととともに、stakeholder meeting へインプットする日本からの意見の取りまとめ、班会議の運営を行った。

研究分担者：田代、佐藤、池田、布施、花岡、丸山、和田、清水、笠井、加藤、山本、櫻井、戸高

臨床試験の有識者や、臨床研究中核病院の立場から Annex 1 に対する懸念点や要修正事項、Annex 2 に対する記載に関する意見出しを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は患者データを用いない調査研究であり、意見聴取は回答者の任意で行われる。

### C. 研究結果

ICH-GCP は、principles、Annex 1、Annex 2 という 3 つのパートに分かれている。2021 年度は、principles のドラフトが公開され、Annex 1 に関する検討が実施された。Principles のドラフトは 2021 年 4 月 19 日に公開されたが、ICH-GCP の対象の明確化、proportionality の推進、臨床試験データベースの登録など、本研究班からの提言が反映されたものとなった。

また、2021 年 5 月 18 日、19 日に ICH-GCP 改定の方向性についての public web conference が開催され、日本のステークホルダーからの見解として、本研究班からこれまで ICH-E6(R3) WG に行ったきた提言をまとめ、2 日間に渡り発表した。また、これまでに本研究班で実施したアンケートや提言の内容をまとめて英文論文として公表した (Nakamura et al. TIRS 2021)。

2021 年度は ICH-E6(R3) WG による

stakeholder meeting が 4 回開催された。2021/4/20 には令和 2 年度に実施したアンケート結果と日本からの提言を発表した。2021/10/27 の stakeholder meeting では Annex 1 における investigator (治験責任医師) の責務についてのディスカッションが行われ、DCT(分散型臨床試験)の場合の sponsor と investigator の責任のあり方やベンダーの関与のあり方、国際共同試験での海外患者への情報提供のあり方、investigator が責任を持つべきデータの範囲等について日本の立場から意見を述べた。2021/11/24 の stakeholder meeting では主に Annex 1 における sponsor の責務について議論が行われ、pragmatic trial における薬剤管理の限界、sponsor から医療機関に対して過度な品質管理が行われることへの懸念、医療機関における品質管理の実態等について、日本の立場からの意見を述べた。2022/2/7 の stakeholder meeting では、Annex 1 における薬剤管理やモニタリング等について議論が行われ、医師主導治験では過剰となっている情報収集のあり方、合理的な因果関係の判定のあり方、リモートモニタリングの定義の多様性について意見を述べ、特にリモートモニタリングについては定義を明確化することを要望した。また、定期的な stakeholder meeting とは別にデータガバナンスやリモートモニタリングに関する懸念点を WG に伝えている。

2022/1/27 に班会議を開催し、ここまでの ICH-E6(R3) WG での検討状況や、今後の日本での実装のスケジュール、さらに、Annex 2 の検討内容に関わる特定臨床研究の薬事への利活用の方向性についてディスカッションを行った。

2022 年度は、Annex 1 に関する検討が重点的に実施された。2022 年 5 月の ICH E6(R3)WG の stakeholder meeting では、新設される Data Governance の章に関する重点的な検討が行われた。日本の研究班からはデジタル化に対応した computerised system の現状を踏まえた適正な規定のあり方に加えて、遠隔地からの治験参加、いわゆる decentralized clinical trial を念頭に置いた記載、Data Governance の章の位置等について提言を行った。

また、2022 年 7 月には Annex 1 の全体ドラフト案に対するレビュー依頼が ICH E6(R3)WG からあったため、研究班

に回覧し、とりまとめた上でWGに対して意見具申を行った。具体的には倫理審査委員会のメンバー構成に多様性と流動性を組み入れること、オンライン審査を可能とすることの明確化、pragmatic trialにおけるデータ利用の同意の在り方、小児に対するインフォームドアセントの記載追加、モニタリングに関する記載の修正、データ修正の際の責任の在り方等について意見出しを行った。

2022年9月にはアムステルダムのEuropean Medicines Agency (EMA)で、stakeholder meetingが行われ、研究代表者が参加した。会議では1日かけてAnnex 1の全体が検討され、7月に提出した意見書の方針に沿って意見を述べるとともに、Annex 2に対する要望を述べた。

2022年12月には製薬協とPMDAが主催でICHフォーラムが行われ、研究班としてGCP renovationの重要な背景を述べた。最も重要と思われる、研究のリスクや目的に応じた柔軟な手順の適用(propportionality)の概念について解説し、日本における信頼性水準の柔軟な運用の必要性について討議を行った。また、Quality by Designの一環として各企業が実施している「プロセス確認シート」の冗長な運用について問題提起を行い、製薬協へ解決を促した。

2023年1月23日には班会議を行い、これまでの改定作業の進捗状況や日本からの主な意見について報告を行った。また、ICH-E6(R3)のトピックとなっているpragmatic trialにも関連して、日本の特定臨床研究の薬事利活用についてディスカッションを行った。

#### D. 考察

ICH-GCPは医薬品を用いた臨床試験の国際規範であり、今回の改定内容が日本の臨床試験の現場に与える影響は極めて大きい。2021年度はstakeholder meetingで、臨床現場の実態を伝えるとともに、多様化する臨床試験で配慮すべき論点についてICH-E6(R3) WGへのインプットを行った。さらに2022年度は特にリモートモニタリングやオンライン治験など、デジタル化が進む臨床試験の実態を踏まえて意見を行った。

WGでは企業治験を念頭に議論が進みがちであるため、医師主導治験、pragmatic trial、DCT等を実施する場合に不都合となり得る点について意見を述べると同時に、前述のようにデジタル化が進む現場での新たな課題についてインプット

を行った。

PrinciplesとAnnex 1については、令和5年夏にもstep 1を完了し、public commentのプロセスへ進む予定である。その後pragmatic trial、real world data、DCTといった新たな手法に対応したAnnex 2の検討が行われる見込みであり、Annex 2も日本に対する影響が大きい。GCPの文言もさることながら、諸外国に比べて日本では信頼性水準の設定について柔軟性に欠ける運用がなされているため、今回の改定のカギとなっているproportionalityの概念を日本に浸透させるための啓蒙活動も重要である。今後も日本の実態にあわせた円滑な運用を促すよう、日本から積極的にインプットを行い、日本からの提言を改定に取り込むよう継続して働きかける必要がある。

#### E. 結論

日本のアカデミアからの意見を集約し、ICH-E6(R3) WGに対して日本からの提言を行った。ICH-GCPは、医薬品の臨床試験における被験者保護と信頼性の確保のためのグローバルスタンダードであり、日本からの意見を反映させられるよう本研究班の成果の情報発信を行う。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kenichi Nakamura, Hitoshi Ozawa, Tarō Shibata, et al. Survey Results and Recommendations from Japanese Stakeholders for Good Clinical Practice Renovation. Therapeutic innovation & regulatory science. 56(2):220-229. 2022.

##### 2. 学会発表

Kenichi NAKAMURA. Stakeholder Reflections and Vision -a Japanese investigator's perspective on GCP. ICH E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice. Update on Progress - Public Web Conference. May 18-19, 2021.

中村健一. GCP renovationの背景と方向性. ARO協議会 第9回学術集会. 2022/9/16. 国内、口演.

中村健一. 特定臨床研究の薬事利活用と手続の合理化. 日本臨床試験学会 第14回学術集会. 2023/2/9

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について  
厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。  
なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成31年厚生労働省告示第48号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について  
・全体の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kenichi Nakamura, Hitoshi Ozawa, Taro Shibata, Nobuko Usui, Hirozawa, Tomomi Hata, Natsunoko Okita, Nozomu Fuse, Norihiko Sato, Koji Ikeda, Hideki Hanaoka, Tatsuya Maruyama, Michihiko Wada, Shinobu Shimizu, Hiroi Kasai, Yoichi Yamamoto, Jun Sakurai, Koji Todaka, Shimon Tashiro, Haruko Yamamoto.	Survey Results and Recommendations from Japanese Stakeholders for Good Clinical Practice Renovation.	Therapeutic Innovation & Regulatory Science.	56(2)	220-229	2022