

研究報告書

令和5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)
総括研究報告書

ICH-GCP改定における日本からのステークホルダー参画のための研究
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。令和 5 年度は、Principles および Annex 1 のガイドライン案並びに Annex 2 の concept paper が ICH から発出された。それを受けて、令和 5 年 7 月 6 日に第 1 回班会議を開催し、公開された principles および Annex 1 について討議を行った。また、同月 28 日に PMDA 主催の「ICH E6 (R3)「医薬品の臨床試験の実施基準」ガイドライン案説明会」が開催され、研究班として当ガイドライン案改定について意見を述べた。令和 5 年 9 月 12 日には FDA 主催の Public Web Conference に研究代表者が登壇し、日本およびタイと準備を行っている国境越えの分散型臨床試験 (DCT) の取り組みと課題について発表し、Annex 2 の方向性について議論を行った。

また、令和 6 年 1 月下旬～2 月中旬には、ICH E6 EWG から Annex 2 の stakeholder からの意見募集 (Caucus Review) の依頼があったため、当研究班の研究分担者からも意見を募り、集約した上で日本からのステークホルダーからの意見として提出した。同時期の令和 6 年 2 月 9 日には第 2 回班会議を開催し、Annex 2 Caucus Review を中心にディスカッションを行った。続く同年 3 月 28 日には、ICH E6 EWG から Stakeholder engagement meeting (web 形式) の参加依頼を受け、Caucus Review を踏まえた Annex 2 に関する全体的な討議を行った。

分担研究者名

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

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

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

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

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

田代 志門 東北大学・大学院文学研究科・准教授

佐藤 典宏 北海道大学病院・臨床研究開発センター・教授

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・臨床研究企画部長

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

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・教授

戸高 浩司 九州大学病院・ARO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、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を背景として、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、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、2020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おり、その後も作業部会への意見出しを継続している。今後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）を集約し、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

令和5年度は、Annex 2に関する検討が重点的に実施された。研究実施期間中に開催されたstakeholder engagement 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 2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たstakeholder engagement meetingで発言を行った。

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) EWG

stakeholder engagement meetingで日本からの意見陳述を行った。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：小倉、柴田、後澤、沖田、秦、武内

研究代表者ととともに、stakeholder engagement 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、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 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。令和5年度は、長らく検討されていたPrinciplesおよびAnnex 1のガイドライン案並びにAnnex 2のconcept paperがICHから発出された。それを受けて、令和5年7月6日に第1回班会議を開催し、公開されたprinciplesおよびAnnex 1について討議を行った。PrinciplesとAnnex 1については既に多くの意見を研究班からICH-E6(R3)WGへ提出しており、それらの意見が反映されていることを確認した。また、同月28日にPMDA主催の「ICH E6(R3)「医薬品の臨床試験の実施基準」ガイドライン案説明会」が開催され、研究班として当ガイドライン案改定について意見を述べた。具体的には、従来の画一化された文書作成及び管理からの脱却、Proportionalityという考え方が明文化されたこと、それらに伴い、臨床試験はより柔軟になっていくことが期待される旨を述べた。

また、令和5年9月12日にFDAが主催するAnnex 2に向けた公開ウェブカンファレンスが行われた。このウェブカンファレンスは世界中から数千人が参加する大規模なものであった。当研究班の研究代表者が日本からの演者として登壇し、Annex 2の重要トピックとなっている分散型臨床試験(DCT)について、日本で実施されているフルリモート型DCTの取り組みと、規制上の課題について発表およびディスカッションを行った。

令和6年1月下旬～2月中旬には、ICH E6 EWGからAnnex 2のstakeholderからの意見募集(Caucus Review)の依頼があったため、当研究班の研究分担者からも意見を募り、集約した上で日本からのステークホルダーからの意見として提出した。具体的には、(1)分散型臨床試験(Decentralized Clinical Trials; DCT)は、例えば委託可能な業務の範囲など、現地の規制要件も踏まえて実施すべきであること、

(2)遠隔地での治験参加者の安全性確保を倫理審査のポイントとして含めるべきこと、(3)治験に参加する医療従事者に対するトレーニングについては、

過度にならないよう留意すべきであること、(4) リアルワールドデータ (RWD) の活用の際には選択バイアスが最小化する工夫をすべきであること、(5) リアルワールドエビデンス (RWE) を承認申請の臨床データパッケージに含める際は、他にあわせて利用しようとするデータの充実度によって求められる質のレベルが変わってくることを提言した。同時期の令和6年2月9日には第2回班会議を開催し、Annex 2 Caucus Reviewを中心にディスカッションを行った。続く同年3月28日には、ICH E6 EWG から Stakeholder engagement meeting (web 形式) の参加依頼を受け、Caucus Reviewを踏まえた Annex 2 に関する全体的な討議を行った。

この他、GCP renovationは日本を含めて世界中で大きなトピックスとなっており、今後の実装をどのように進めていくかが世界中で議論になっている。当該年度は各種の国際学会で情報収集するとともに海外研究者とも GCP renovation の実装について議論を行い、日本の学会でも研究代表者が中心となって GCP renovation の実装に向けた教育活動を行った。

D. 考察

ICH-GCPは医薬品を対象とし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。令和5年度はCaucus ReviewやStakeholder meetingを通じて、日本における臨床現場の実態を伝えるとともに、今回の改定が pragmatic trialやDCTに及ぼす影響などについて、ICH E6(R3) EWGへのインプットを行った。

PrinciplesとAnnex 1については、令和6年夏から秋にかけて、step 4に到達する見込みである。また、Pragmatic trial、real world data、DCTといった新たな臨床試験の手法に対応したAnnex 2の検討についても目下進められており、こちらについても、日本国内の臨床試験実施に及ぼす影響は大きい。

今後も日本の臨床試験の実態を積極的にICH EWGへインプットし、日本のステークホルダーからの提言をICH-GCPの改定に反映すべく、継続的に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

該当なし

2. 学会発表

中村健一. GCP renovationの国内実装への期待と課題. 第13回レギュラトリーサイエンス学会. 2023/9/9

Kenichi NAKAMURA. Fully Decentralized Clinical Trials in Oncology. ICH E6(R3) Public Web Conference. 2023/9/12

中村健一. GCP renovationが日本の研究規制に与える影響. 第23回CRCと臨床試験のあり方を考える会議. 2023/9/17

中村健一. GCP renovationとICH-E8(R1)とE6(R3)のポイント. ARO協議会認定講習会. 2023/12/17

Kenichi NAKAMURA. Utilizing Real-World Evidence in Clinical Trials for Rare Genetic Abnormalities. Taiwan Surgical Association. 2024/3/16

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし