

令和 3 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

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。令和 3 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 のドラフトは令和 3 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。

令和 3 年度は ICH-E6(R3) WG による stakeholder meeting が 4 回開催された。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。その後の 10/27、11/24、2/7 の 3 回の 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 に伝えている。

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、令和 3 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 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)。

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	花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院・臨床試験部・教授
後澤 乃扶子 国立がん研究センター・研究支援センター・研究管理課長	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
沖田 南都子 国立がん研究センター中央病院・薬事管理室長	和田 道彦 慶應義塾大学・医学部・特任教授
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	清水 忍 名古屋大学・医学部附属病院・准教授
小沢 仁 国立がん研究センター中央病院・薬事管理室員	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
田代 志門 東北大学・大学院文学研究科・准教授	山本 洋一 大阪大学・医学部附属病院・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	櫻井 淳 岡山大学病院・新医療研究開発センター・准教授
池田 浩治 東北大学病院・臨床研究推進センター・特任教授	戸高 浩司 九州大学病院・ARO次世代医療センター・副センター長
布施 望 国立がん研究センター東病院・薬事管理室長	

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。令和 3 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る。

令和 3 年度に開催される Annex 1 に関する 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 で発言を行う。

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 改定に反映させる。

各研究者の役割分担は下記のとおり。

研究代表者：中村

日本からの意見を取りまとめ、ICH-E6(R3) WG stakeholder meeting で日本からの意見として発言した。また、研究全体の進捗管理を行い、提言を取りまとめて論文化を行った。

研究分担者：小沢、柴田、後澤、沖田、秦

研究代表者とともに、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、山本洋、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 3 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 のドラフトは令和 3 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、令和 3 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)。

令和 3 年度は ICH-E6(R3) WG による stakeholder meeting が 4 回開催された。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。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。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際等について、日本の立場からの意見を述べた。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。

1 月 27 日に班会議を開催し、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。

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。令和3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。

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、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。

Annex 1 のドラフトが令和4年度にも公開され、さらに 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うとともに、提言内容を公開カンファレンスや論文文化によって広く周知を行った。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, Tar o 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし