

令和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4年度は、Annex 1に関する検討が実施された。ICH-E6(R3) WGによる stakeholder meeting が令和4年5月24日に開催され、新設される Data Governance について日本からの意見を述べた。具体的に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。

同年7月から8月にかけては、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。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ものの明確化、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。

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点についてディスカッションを行った。

令和5年1月23日には班会議を開催し、WGでの改定作業の進捗報告、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。

## 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

池田 浩治 東北大学病院・臨床研究推進センター・特任教授

後澤 乃扶子 国立がん研究センター・研究支援センター・研究管理部長

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

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

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

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

和田 道彦 慶應義塾大学・医学部・特任教授

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

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

田代 志門 東北大学・大学院文学研究科・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

佐藤 典宏 北海道大学病院・臨床研究開発センター・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。令和 4 年度は、Annex 1 に関する検討が重点的に実施され、Annex 2 に関する検討が開始された。

令和 4 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

日本からの意見を取りまとめ、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、提言を取りまとめた。

##### 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、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。令和 4 年度は、Annex 1 に関するが実施された。令和 4 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、令和 4 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。

令和 4 年 9 月にはアムステルダム 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。

令和 4 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 (proportionality) 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。

令和 5 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。令和 4 年度は stakeholder meeting で、日本における臨床現場の実態を伝えるとともに、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 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、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  
該当なし

2. 学会発表

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