

Topics

GCP 刷新 (GCP Renovation) のインパクト

小宮山 靖*

Impacts of the Forthcoming ICH GCP Renovation

Osamu KOMIYAMA*

ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 医薬品規制調和国際会議) において、1996年に Step 4 合意された GCP (Good Clinical Practices; ICH ガイドラインの分類上 Efficacy の 6 番目のガイドラインであるため E6 とも呼称される) は、世界中で行われてきた臨床試験の科学性、倫理性の確保に大きく貢献した。同 GCP は、日米欧 3 極の合意直後に軽微な修正が行われたため、一度改定が行われたガイドラインとして E6 (R1) (R は Revision) とされ、20 年にわたり活用されてきたのは、この E6 (R1) である¹⁾。そして、20 年ぶりの改定となる E6 (R2) が 2016 年 11 月に Step 4 合意 (ガイドラインの最終化) された。E6 (R2) では、科学性と倫理性を確保する力を落とすことなく、データ収集の電子化も踏まえながら、臨床試験の実施の効率を高めるという視点が追加された。スポンサー (日本においては治験依頼者) の責務を述べた第 5 節の追補部分では、品質マネジメントシステムを実装することがスポンサーに求められることとなった。

本稿執筆時点では、日本において規制に反映する Step 5 には至っていないが、ICH では、E6 (R2) のさらに先の GCP 刷新 (GCP Renovation) の議論が始まっている。本稿が焦点をあてるのは、この GCP 刷新が及ぼすわが国へのインパクトについてである。

リフレクション・ペーパーのパブリック・コンサルテーションは、すでに完了している

GCP 刷新は、ICH E8 ガイドライン (臨床試験の一般指針)²⁾ の近代化と、これに引き続き行われる E6 作り直しの両方を含んでいる。通常 ICH では、ガイドラインを作成する専門家作業グループ (EWG; Expert Working Group) がガイドライン案を作成し (Step 2b)、パブリック・コンサルテーションを実施し (Step 3)、寄せられた意見に基づき EWG が必要に応じて修正を行い、ガイドラインを最終化 (Step 4) する。GCP 刷新は非常に大きな改定であるため、方向性を記述したリフレクション・ペーパーについての意見集約するパブリック・コンサルテーションが、EWG を設置する前の段階に行われた。このようなパブリック・コンサルテーションは 25 年超の ICH 歴史上、初めてのことである。このリフレクション・ペーパーは、ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6 (GCP 刷新 - ICH E8 の近代化と引き続き行われる ICH E6 の刷新 - についての ICH の考え) というタイトルが与えられ、ICH 本部が 2017 年 1 月から 3 月 11 日までパブリック・コンサルテーションを実施した³⁾。

日本の産業界を代表して ICH に参加している日本製薬工業協会 (製薬協) は、同加盟企業に対して英文のままの

* 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 データサイエンス・アドバイザー・グループ 東京都渋谷区渋谷 2-12-15 (150-0002)

Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, Data Science Advisory Group, 2-12-15 Shibuya, Shibuya-ku, Tokyo 150-0002, Japan

リフレクション・ペーパーに対して意見募集を行い、コメントを提出している。しかし、日本の規制当局は国内のパブリック・コンサルテーションを行わなかった。後述のように今回提案されている GCP 刷新では、承認申請のための臨床試験に関わる製薬企業、CRO、医療機関などだけではなく、アカデミアが実施する臨床研究までスコープが広がられている。同様にインパクトを受ける可能性がある日本のアカデミアの方々に、GCP 刷新の動きをご存じない方が非常に多いことに危機感を持ったことも本稿執筆の動機の一つである。

GCP 刷新の背景

GCP 刷新の直接的なきっかけは、2016 年 2 月、E6 (R2) 案に対するパブリック・コンサルテーションの際に ICH と EMA に寄せられた、5 つの研究組織と 22 개국 119 名の研究者からなる国際コンソーシアムからの提言であった。医薬品の有効性も確立されていない、安全性プロファイルも十分に把握されていない、新しい作用機序を持つ医薬品の開発段階と、有効性が確立され安全性プロファイルがある程度理解されている市販後とは、被験者や患者のリスクは異なる。また試験デザインによっても被験者や患者へのリスクは異なる場合がある。

上記提言の主旨は、「多様な状況下、多様なデザインの研究に参加する被験者に対する様々なレベルのリスクに対して現在の E6 (GCP) は十分に目が配られていないし、そのようなリスクに対応する柔軟性も許容できていない。」というものであった。また、現在の GCP はスコープが狭く、多様な試験の計画や実施をもっと包括的に扱うべきであることも述べられた。

欧米の研究者は市販後の臨床研究であっても ICH GCP を遵守して研究を実施しており、この提言の前から、ICH GCP に対する不満は鬱積していた⁴⁾。「ICH GCP はやらなければならないことが多すぎる。状況によって一部はやらなくても問題がない場合だってあるだろう」といった不満である。

提案されている GCP 刷新の概要

今日、多様な臨床試験デザインやデータソースが、規制当局の意思決定や政策決定に使われるようになってきている。このような背景の下で GCP 刷新のゴールは、「多様化が進む臨床試験デザインやデータソースにも対応した“適切で柔軟な指針”を提供すること」とされている。“適切で柔軟な指針”が意味することは、リフレクション・ペーパーを通読すると見えてくる。何か高い基準があって、ど

のような場合にも、その基準を満たすことを“適切”と言っているのではない。満たすべき基準は目的や状況に応じて変わりうるものであり、言ってみれば研究の目的や状況に応じて“手を抜ける部分”を明らかにしようとしている。これは、特に市販後の医薬品を用いた臨床研究に効いてくる部分である。

GCP 刷新が従来の E8, E6 と異なるポイントは大きくは以下の 2 点である。

1) Quality By Design (計画に基づいた質の確保) が目標に据えられ、提案されている E8, E6 にはこの考え方が色濃く反映されること。

臨床試験や臨床研究の質の管理技術は、出口管理 (検査重点主義) から、後ろ向きの検査を不要とすることを目的とするプロセス管理への移行に留まらず、プロセス管理を前提とした、さらに上流の計画に向かうことを意味する。このような質の管理技術の変遷は、生産分野で培われてきた“品質管理～品質マネジメント”の歴史と同じ道を歩むことを ICH ガイドラインとして宣言するものであり、世界で行われる臨床試験や臨床研究の質の管理技術がその方向に向かうことを促すものである⁵⁾。Fit-for-purpose data quality (目的に応じたデータの質) もキーワードの一つになるはずである。

この流れの基礎となるのが、ICH で新規トピックとして検討が始まろうとしている E19 (安全性データ収集の最適化) である。収集しても価値を付加しないデータを集めることを続けていては、プロセス管理や Quality By Design 実装の障害になるからである。今後、GCP 刷新と E19 をセットにして動向を見守ることをお奨めする。

2) 製造販売承認前 (あるいは直後) の段階の臨床試験のみならず、製販後のエビデンス創出を行う臨床研究も Scope に入ること。

GCP 刷新では、実験空間で行われるような臨床試験だけでなく、規制当局による意思決定、政策決定、医師による治療方針の決定などに役立つエビデンスを与えるような臨床研究全般に適用範囲が広がられる。実験空間のように制約の多い臨床試験と実臨床の現場との狭間をうめるため、従来の臨床試験では十分な説明ができなかった一般化可能性を高める研究にも焦点があたることになる。可能な限り実臨床の現場の条件に近づけた実際的臨床試験 (Pragmatic Clinical Trials), Real World Data を用いた臨床研究、薬剤疫学的手法を用いた観察研究、比較効果研究 (CER; Comparative Effectiveness Research), LSSS (Large Simple Safety Study), これら以外にも他の目的でアカデミアが行う臨床研究なども適用範囲に含まれる。

提案されている GCP 刷新の構成と策定までのタイムライン

リフレクション・ペーパーの中で提案されている E8 および E6 の構成は以下のようである。

E8 は、GCP 刷新の全体像たる Big picture を描き、E6 の礎をなすガイドラインとして大方針を記述するものに改められる。Quality By Design とこれに必要な概念の整理、被験者の保護に関する考え方、医薬品の有効性、安全性、さらには有用性に関する学習過程の進め方の指針を示すことになるであろう。現在の E8 には、図 1「開発の相と試験の種類の関係」が掲載されており、横軸は開発の相（第 IV 相まで）、縦軸は試験の種類（治療的使用、検証的試験、探索的試験、臨床薬理試験）となっている。改定される E8 では、横軸が医薬品のライフサイクル全体に拡張され、図の構成要素たる試験は、あらゆる種類の臨床研究になるイメージであろうと筆者は考えている。

E6 は、あらゆる臨床研究に共通する原理原則を記述する Overarching Principles と、研究のタイプに応じて分けられた 3 つの別添 (Annex) からなり、4 部構成となる。Overarching Principles は、E8 で描かれた Big Picture をさらにブレイクダウンして解説し、3 つの Annex では、それぞれの研究のタイプにおける留意事項が述べられる (Table 1)。前述の GCP 刷新の背景で述べたアカデミアからの不満に応え、Annex 1, Annex 2, Annex 3 では質に対する要求事項が異なってくるはずである。

E8 と、E6 の 4 つの構成要素を合わせて 5 つのガイドライン作成作業 (Guideline Efforts) が五月雨式に進行し、5 つの専門家作業グループ (EWG) が設置されることになるだろう。まず着手するのは E8 であり、E8 が Step 2b (ガイドライン案のパブリック・コンサルテーション直前の合意) に至った時点で、E6 の Overarching Principles が活動を始める。E6 の Overarching Principles が Step 2b に

至った時点で、E6 Annex 1 が活動を始める (以下同様)。それぞれのガイドライン作成作業が Step 2b に至るまでの時間は 12～18 か月が想定されるので、GCP 刷新のすべてが完結するのは 2020 年代半ばになるであろう。最初に着手される E8 が Step 4 (最終合意) に至るのは、早くても東京オリンピックが開催される 2020 年と予想される。

E6 (GCP) が刷新されることの意味とわが国へのインパクト

日米欧 3 極の規制調和の取り組みとして始まった ICH は、現在ではスイスの法律に基づく法人格をもちジュネーブに本部が置かれている。参加国は創始 3 極に加えて、スイス、カナダ、韓国、ブラジル、さらに国際団体として The International Generic and Biosimilar Medicines Association (IGBA), The World Self-Medication Industry (WSMI), The Biotechnology Innovation Organisation (BIO) が正式なメンバーとして加わっている。他にも多くの国々の規制当局や国際団体がオブザーバーとして参加するようになり、今や ICH は「世界の ICH」となっている⁶⁾。

新規ガイドラインの採択、ガイドラインの承認などの評議事項についてはオブザーバーも陪席する ICH 総会の承認が必要となっている。2015 年 6 月の福岡会合では、現在までに多数策定されている ICH ガイドラインの中でも「Q1 (安定性試験)⁷⁾」、「Q7 (GMP)⁸⁾」、「E6 (GCP)」は最も標準的かつ基本的なガイドラインとされ、ICH 総会への加入を新たに希望する国の規制当局に対して、これら 3 つのガイドラインの遵守を求めることを決定した。E6 (GCP) が刷新されれば、それもまた遵守が求められることになる。他の ICH ガイドラインが追加されたり、改定されるのは、わけが違ふ。一部の他の ICH ガイドラインで見られたように、完全には実装せず (たとえば E2E)、日本の規制が ICH ガイドラインの部分集合のように含まれれば実

Table 1 提案されている E6(GCP)の構成

Overarching Principles	あらゆる臨床試験、臨床研究において考慮されるべき原則 (被験者の保護、質の確保)
Annex 1: Traditional Interventional Trials of Investigational Unapproved or Approved Drugs	従来の GCP の主な適用範囲だった介入を伴う臨床試験。E6(R2)の更なる改定を含む。
Annex 2: Non-traditional Interventional and/or Data Source	Annex 1 に含まれない介入を伴う臨床試験と、電子化されたデータソース。実際の臨床試験 (Pragmatic Clinical Trials)、レジストリを用いたランダム化臨床試験など一般化可能性を高めるための臨床試験。電子化されたデータソースを利用する際の留意点など。
Annex 3: Non-traditional Trial Designs	Annex 1, 2 に含まれない非介入の観察研究を含むあらゆる臨床研究デザイン。Real World Data を全部又は一部に用いる研究も含まれる。

装したことにできるのか。GCP 刷新について筆者が危機感を持っているのは、このような E6 (GCP) の位置づけに加え、GCP 刷新で描かれている世界観と、日本の製造販売後あるいはアカデミアが行う臨床研究を取り巻く規制や、実際に行われていることを含めた日本全体の景色が違って見えるからである。状況に応じて GCP の要求事項が柔軟に変えられるのであれば、ダブル・スタンダードの意義も薄れていくだろう。GCP 刷新はアカデミアとしては、要求事項が増えるというよりは、状況に応じて要求事項が整理され弱められることもあり、決して悪い話ではない。規制当局にとっては深刻な内容かもしれない。GCP 刷新の適用範囲あるいは影響が及ぶ範囲は、厚生労働省の複数の局に跨るかもしれない。製薬業界にとっては Quality By Design の実装が課題となるものの、エビデンス創出を産官学が協力して進めていくような GCP 刷新が描く世界観は歓迎すべきものである。

パブリック・コンサルテーションに供されたりフレクション・ペーパー⁹⁾はサイトから参照いただきたい。産官学によらず、多くの方々にじっくり読み込んでいただきたい。読み込む際にご留意いただきたいのは、日本の現在の規制に落とし込もうとせず、科学と倫理の心をもって、“まっさらな気持ち”で読むことである。そうしなければ、単に理想を説いた精神論に思えるかもしれないし、Clinical Trials を「治験」と訳したり、「使用成績調査」を An-

nex 3 の一部に加えたりすれば、理解を妨げるかもしれない。規制当局による意思決定、政策決定、医師による治療方針の決定などに役立つエビデンスを与えるような臨床研究に軸足を置いて本気で取り組む国、ICH の正式メンバーになろうと後に続く国々や国際団体に尊敬される国になるのか、刷新された GCP を実装したようなふりをする国になるのか、その重大な岐路に我々は立たされている。

文 献

- 1) <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0028.html>
- 2) <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0030.html>
- 3) 後述のように本パブリック・コンサルテーションは完了している。
- 4) Reith, C. et.al., Randomized Clinical Trials—Removing Unnecessary Obstacles. *N Engl J Med.* 2013, 369(11), p.1061-1065.
- 5) 小宮山ら, 臨床試験の品質とは何か: 連載第 2 回データの質を確保するための私たちの仕事はどこに向かっていくのか. *Clinical Research Professionals.* 2016, 57, p.22-34.
- 6) <http://www.ich.org/about/membership.html>
- 7) <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0038.html>
- 8) <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0047.html>
- 9) <http://www.ich.org/products/gcp-renovation.html>