

GCP レター

今回のテーマ

【GCP 刷新 (GCP Renovation)】

第 37 号 2017 年 11 月 30 日発行

発行者

アドバイザリーボード

弦間昭彦¹⁾、小林広幸²⁾

長谷川直樹³⁾、鈴木千恵子⁴⁾

1) 日本医科大学

2) 東海大学医学部

3) 慶應義塾大学医学部 感染制御センター

4) 浜松医科大学医学部附属病院

臨床研究管理センター

ICH-GCP〔E6(R2)〕は、ICH※大阪会合(2016 年 11 月)において最終合意(Step4)がなされ、日本では、2018 年 GCP ガイドラインの改定や事務連絡等が発出される予定です。

同会合では、E6(R2)のさらに先をゆく議論が行われており、今後、ICH ガイドライン策定を長期的・戦略的に進めるための新規テーマとして、『GCP 刷新』(FDA 提案)が採択されました。今回は、GCP 刷新について考えてゆきましょう。

※ICH:医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

GCP 刷新の背景

日本においては、医薬品等の製造販売承認申請に係る「治験」のみが GCP 省令によって法的規制を受けますが、治験以外の臨床研究の場合には法的規制を受けません(臨床研究法が施行されると、特定臨床研究は同法により法的規制を受けます)。一方、ICH-GCP は、臨床研究全体を対象とした国際基準です。EU(the European Union: 欧州連合)では、「EU 臨床試験指令」(2001 年 4 月採択)により、製造販売承認申請目的の有無を問わず、医薬品を用いた臨床試験すべてを GCP の対象としており、本指令の導入によって、大学等アカデミアが非商業的に行う研究についても GCP が適用されてしまうため、大学等の研究者の多くが研究から手を引いてしまいました。そのため、EU では、市販後の臨床試験については「低介入臨床試験※」という概念を導入し、また、観察研究については適用外であることを明確にした「EU 臨床試験規則」を 2014 年 4 月に採択し、本規則の施行とともに「EU 臨床試験指令」は撤回されました。

※「低介入臨床試験」とは、以下のすべてを満たす試験が該当します。

(a) プラセボを除く試験薬が承認されている

(b) プロトコルにおいて、

(i) 試験薬の使用法は承認範囲である、または、

(ii) 当該試験が実施される国において、試験薬に関する既報のエビデンスがある

(c) 追加的な診断・観察手順による被験者への追加的リスク・負担が最小限

<参考> 栗原千絵子:EU(欧州連合)における臨床試験制度の改革,臨床評価 42(2),485-500(2014)

また、米国においても EU と同様に製造販売承認目的の有無を問わず、医薬品の臨床試験を規制する制度があります(「新薬※」の臨床試験に対する IND 規制)。ただし、市販薬の臨床試験については、一定の条件下で規制を免除する仕組みがあります(営利目的が無く、リスクが低い場合)。

※「新薬」には、未承認薬のみならず、市販薬が FDA の承認条件と一致しない使用法(適応症、製法、用量、患者集団等の違い)で用いられる場合も新薬とみなされます。(市販薬を用いたアカデミアの臨床試験も対象となります)

このような背景もあり、2016 年 2 月の E6(R2)案に対するパブリックコメントの際に、研究組織や多くの研究者からなる国際コンソーシアムから、以下のような提言が ICH と EMA に寄せられました。この提言がまさに GCP 刷新のきっかけとなりました。

<国際コンソーシアムからの提言(抜粋)>

有効性が確立されていない、安全性が十分に把握されていない、新しい作用機序を持つ等の医薬品の開発段階と、有効性が確立され安全性がある程度判明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。多様なデザインの研究に参加する被験者にとっての様々なレベルのリスクに対して現在の E6(GCP)は十分に配慮されておらず、それらのリスクに対応する柔軟性も許容されていない。

提案された GCP 刷新の概要

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(患者レジストリーや電子医療記録等の新しいデータソースの発展)に対応した“適切で柔軟な指針”を提供すること』です。GCP 刷新では、試験の質やリスクの考え方を導入する等、GCP 及び臨床試験デザインに関連するガイドラインの包括的な見直しが行われる予定です。具体的には、E8 ガイドライン※(臨床試験の一般指針)の改定を進め、その後、E6 ガイドライン(医薬品の臨床試験の実施基準(GCP))の改定が検討される予定です。GCP 刷新の方向性について記述した ICH リフレクション・ペーパー(タイトル: 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))が 2017 年 1 月に公表され、パブリック・コンサルテーションが 1~3 月に実施しています(ただし、厚生労働省はこれを周知せず、パブリック・コンサルテーションを行っていないようです)。以下に ICH リフレクション・ペーパーで提案された改定内容を示します。 ※E8 ガイドライン: 臨床試験に関する一般的な原則、進め方及び関連用語の定義等が規定されたもの

■ E8 ガイドライン(臨床試験の一般指針)の改定

E8 は、GCP 刷新の全体像を描き、E6 の礎をなすガイドラインとして基本の方針を記述するものに改められます。E8 では、以下の指針について規定されます。

◇ Quality By Design(計画に基づいた質の確保)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

■ E6 ガイドライン(医薬品の臨床試験の実施基準(GCP))の改定

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)からなります。Overarching Principles では E8 をさらにブレイクダウンして解説し、個々の Annex では、各研究タイプのリスクにあわせて、要求事項及び留意事項を規定します。(下記表参照)

表：ICH リフレクション・ペーパーで提案している 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)のさらなる改定を含む
Annex 2 Non-traditional Interventional and/or Data Source	Annex1 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)、レジストリー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	Annex1、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

<引用> 小宮山 靖：GCP 刷新 (GCP Renovation) のインパクト, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS, 48(5), 278-281(2017)

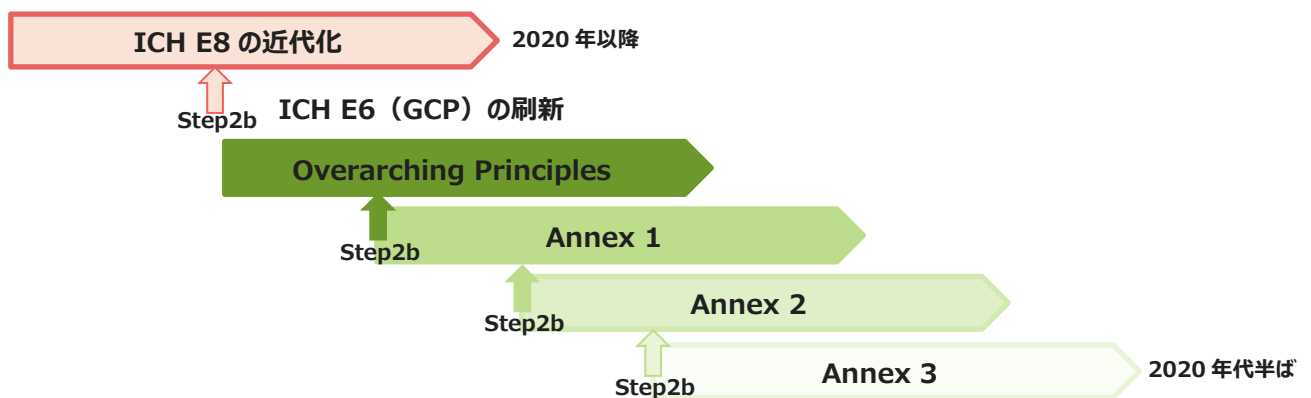
GCP 刷新の策定までのタイムライン

専門家作業部会(以下、EWG)が設置され、E8 と、E6 の 4 つの構成要素(Overarching Principles、Annex1~3)からなる 5 つのガイドラインの作成作業を順次進行してゆきます。

まず、最初に着手するのは E8 です。E8 の改定は、ICH モントリオール(カナダ)会合(2017 年 5 月)において新規に採択され、今後、EWG の設立後に改定作業が開始される予定です。

E8 が Step2b(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 について活動が開始されます。次に E6 の Overarching Principles が Step2b に至った時点で、E6 Annex 1 の活動が開始されます(以下同様)。それぞれのガイドライン作成作業が Step2b に至るまでの所要時間は、12~18 か月と想定され、GCP 刷新がすべて完結するのは、2020 年代半ばになると考えられています。また、E8 が Step4(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 年と予想されています。

<GCP 刷新のタイムライン>



GCP 刷新は、ICH E8 の近代化と E6 の作り直しの両方を含んでいる非常に大きな改定です。そのため、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で行われました。このようなパブリック・コンサルテーションは 25 年余の ICH の歴史上、初めてのことで

刷新された GCP は、状況に応じて要求事項を柔軟に変えられるものとなります。これは、要求事項が増えるだけでなく、状況に応じて要求事項が整理され、減る場合もあることを意味しており、アカデミアの方々にとって、歓迎すべきものであると思われます。

<参考> 小宮山 靖：GCP 刷新 (GCP Renovation) のインパクト, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS, 48(5), 278-281(2017)

アドバイザーボード運営事務局からのお知らせ

今回の GCP レターはいかがでしたか。GCP レターに対するご意見、ご指摘、ご感想などがございましたら、アドバイザーボード運営事務局までお寄せ願います。

アドバイザーボード運営事務局のメールアドレス：
ssi-advisory_board@j-smo.com

GCP レターのバックナンバー：
http://www.j-smo.com/gcpl_archive/



【次回の発行予定】

秋も深まり、日が短くなってまいりましたが、いかがお過ごしですか。次回の GCP レターは 2018 年 1 月 4 日発行予定です。楽しみにして下さいね！



サイトサポート・インスティテュート(株)

東京都港区芝浦 1-1-1

浜松町ビルディング

TEL : 03-6779-8160 (代表)

URL : <http://www.j-smo.com/>



CMIC サイトサポート・インスティテュート株式会社
シミツクグループ