

特集 わが国の臨床試験・臨床研究 この10年の進歩

国際的な規制の流れ—GCP リノベーションを中心にして

小宮山 靖 (ファイザー R&D 合同会社 統計リサーチ・データサイエンスグループ)

GCP リノベーションとは

日米欧3極の規制当局と業界団体によって1990年に発足したICH (医薬品規制調和国際会議, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) は、これまでに60を超えるガイドラインを作成し、医薬品の製造販売承認や製造販売後の安全性監視に関わる規制の国際的な調和に貢献してきた。発足から四半世紀を経て、ICHは変革の時期を迎えた。2015年にICHはスイスの法律に基づく法人化が行われ、これに伴い世界の多くの規制当局や業界団体が参加するようになり、ガイドライン化するテーマの選定やガイドライン作成のプロセスも原則、戦略的優先課題 (strategic priority) という大きなテーマを合意したうえで、これに関連するガイドラインを作成していくようになった。この新しいプロセスに最初に従ったテーマがGCP リノベーションである。

GCP (医薬品の臨床試験の実施基準, 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、1996年にICHで合意されたが、合意直後に微修正が行われたため E6 (R1) (Rは改定を意味する revision) とされ、その後、20年にわたって使われ続けた。GCP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てきた。臨床試験実施のルールが共通化されたことによって、別の国や地域で実施された臨床試験データを相互に利用したり、国際共同試験を実施したりするための礎が築かれたともいえる。GCPは、2016年11月に改定され E6 (R2) となった。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、データの電子化の進展や複雑な試験デザインの増加も踏まえながら、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。スポンサーの責務を述べた第5章の追補部分では、品質マネジメントシステムを実装することや、リスクに

基づくアプローチを用いることが推奨された。E6 (R2) は臨床試験実施に関わる実務にさまざまな変化をもたらしたが、次なる大きな変化の序章に過ぎなかった。

ICHでは、E6 (R2) の合意から、わずか2か月後に、GCP リノベーションが戦略的優先課題として採択され、その全体像や方向性をまとめたリフレクションペーパー¹⁾が合意されている。そのきっかけとなったのは、E6 (R2) 案のパブリック・コンサルテーション期間中に寄せられた欧米の5つの研究組織と22か国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。この提言には、「GCPは常にやらなければいけないことが多すぎる」、「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」、「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。」といったGCPの実装を経験した研究者からの提言や不満が述べられていた。

GCP リノベーションの目的は、「多様化が進む臨床試験・臨床研究デザイン、データソースにも対応した、適切で柔軟性をもった指針を提供すること」にあるとされ、一般指針であるE8ガイドライン²⁾の近代化 (E8 (R1)) と、これに引き続き行われるGCPの改定 (E6 (R3)) の2つのガイドライン作成活動が含まれることとなった。GCP リノベーションの大きな柱は、以下の2つである。

(1) GCPの適用範囲が、従来の製造販売承認以前あるいは製造販売直後の臨床試験 (clinical trials) から、医薬品のライフサイクル全体のなかで行われる医薬品の有効性、安全性、有用性に関わるあらゆる臨床研究 (clinical studies) に広げられること。

(2) 従来、後ろ向きの質確認に依存していた質の管理技術を、より前向きにプロセスに質を作り込むことを基本とする quality by design (QbD) (計画に基づく質の作

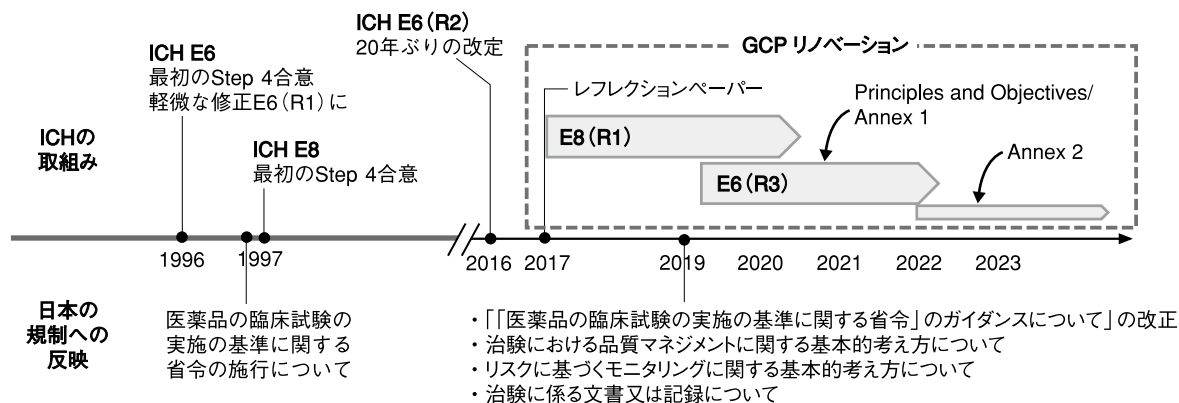


図 1 GCP に関する ICH の取組みと日本の規制への反映

り込み)へとシフトさせるという指針を示すこと。

(1) については、各国の規制に対するインパクトがある可能性があり、従来の規制をどのように位置づけるのか、あるいは再構築が必要であるかを熟慮するきっかけになるかもしれない。(2) については、臨床試験/臨床研究の実施に大きなインパクトがある。監視や質確認を行うモニタリングやデータマネジメントにおいて管理技術を変えれば済む問題ではなく、臨床試験/臨床研究の実施段階にあるさまざまな業務プロセスに事前に質を作り込むことが重要になってくる。

ガイドライン作成で先行する E8 (R1) は、2020 年中の最終化を目指して検討が進められている。E8(R1)は、研究開発から医薬品のライフサイクル全体まで続く学習過程を俯瞰するハイレベルな指針であり、個々の臨床試験/臨床研究に対する具体的な要件を示すものではない。個々の臨床試験/臨床研究の計画・実施・報告に影響を与えるのは、GCP の本体である E6 (R3) である。

E6 (R3) は、大きく 2 つのガイドライン作成活動から成り、まずは個々の臨床試験/臨床研究における全般的な原則と目的を記述した文書(overarching principles and objectives document)と、介入を伴うよく管理された臨床試験を適用範囲とする別添 1 (Annex 1) が作成される。これらは 2022 年に最終化される計画である。QbD を推奨する E6 (R3) に対応するために実務者が行うべき準備を考えると、現在の E6 (R2) に対応する部分が E6 (R3) にとってかわる時期は意外に早いということを認識すべきである。

real world data や観察研究の側面など、別添 1 に追加して必要な留意点については別添 2 (Annex 2) にまとめられる計画であるが、何を別添 2 の適用範囲とするかは、今後の検討課題となっている。別添 2 のためのコンセプト・ペーパーを改めて作成し、別添 2 の作成活動は 2022 年に開始される予定である。図 1 に、E6 と E8 に関連す

る ICH の取組み (上段) および日本の規制への反映 (下段)、さらには GCP リノベーションのタイムラインを時系列で示した。

GCP リノベーションで考慮すべき課題

1 外部関係者からのインプットの必要性

ICH ガイドラインの作成に直接関わっていないが GCP の影響を受ける可能性がある、ICH からみれば“外部”の関係者(アカデミアの団体、国際学会、患者団体、funding agency など)からの声を反映させるために、パブリック・コンサルテーションに加えて、ICH としての正式な意見聴衆の場が設定された。E8 (R1) ガイドライン案のパブリック・コンサルテーションが完了した 1 か月後、2019 年 10 月 31 日に丸一日かけて開催されたパブリック・ミーティングの会場(米国 FDA)には、約 100 名の各種団体の代表者たちが集まり、Web 回線を通じて世界中から 500 回線を超えるアクセスがあった³⁾。筆者は data source に関するセッションで共同議長を務めた。この場で議論された課題の多くは、パブリック・コンサルテーションでも寄せられたものであったが、生の声を聴くことによって、コメントの熱意や切実さが皮膚感覚として伝わってきた。パブリック・コンサルテーションで寄せられたコメント一覧を文字で読むのとは温度感が違った。とくに印象的だったのは、「我々が作成に関われなければ、我々にとって良いことは何もない(Nothing about us, without us.)」という、アカデミアや患者団体が GCP 作成に関われないことに関する、怒りに近い焦燥感であった。開発計画やプロトコル作成に患者の声をいかに反映させるかについても、多くの時間が費やされた。従来の E8 ガイドラインや E6 ガイドラインが、製薬企業による新医薬品の承認申請、よく管理された臨床試験に軸足を置き過ぎていること、データの電子化が進展していなかった前世紀の考え方や手順を引きずっている

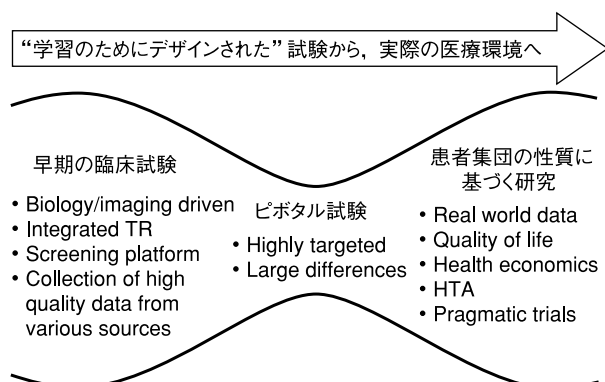


図 2 ディアボロ型アプローチ：これからの学習過程
[Lacombe ら⁴⁾の図を著者が改変。ディアボロ (diabolo) は、ジャグリングの道具の一種で、空中で回転させるタイプの独楽 (こま)。]

ことなども議論された。今回のようなパブリック・ミーティングは、ICH として初めての試みであったが、その重要性は十分に共有されたので、GCP 本体である E6 (R3) の作成段階でも、他の方法を含め検討され、外部関係者からのインプットの機会が提供されることとなるであろう。

2 GCP の適用範囲

前述のように、GCP リノベーションでは、医薬品のライフサイクル全体のなかで行われる医薬品の有効性、安全性、有用性に関わるあらゆる臨床研究 (clinical studies) に適用範囲が広げられる。最終化に向けて検討中の E8 (R1) では、観察研究や、医療情報データベースの二次利用、pragmatic trials、さまざまなデータソースの利用なども含めた記述がなされている。これらについて、GCP 本体である E6 (R3) がどのくらい一般的な、あるいは詳細な規定を、「全般的な原則と目的を記述した文書」、「別添 1」、「別添 2」のどこに記載するかは検討中である。現時点では、最終的に E6 (R3) がどのような構成になるかは不確定であるが、研究の目的も、研究参加者 (study participant: 被験者、患者など) にとってのリスクの程度も異なるさまざまな状況下で行われる臨床試験/臨床研究に、柔軟な指針が与えられるようにならなければ、GCP リノベーションの目的を達成することはできない。

3 相の概念

医薬品の研究開発に始まる医薬品のライフサイクルは、医薬品の有効性、安全性、有用性を知るための学習過程である。ある時点までに得られている知見に基づき、臨床試験/臨床研究が計画・実施され、新たに得られた知見は、次の臨床試験/臨床研究に役立てられる。この反復が学習過程を構成することは将来にわたって変わる

ことはないであろう。しかし、少数例から瀬踏みに多数例に研究対象を広げていくことや、実験的な環境から実臨床の環境に近づけていくことを基礎とした相の概念 (いわゆる第 I 相から第 IV 相) は、変わっていくかもしれない。E8 (R1) のパブリック・コンサルテーションにおいても、このような観点からのコメントが多数寄せられた。なかでも欧州の EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) からのコメントは、図 2 のような概念図を示し、これからの学習過程を示していた。

GCP リノベーションのような大きな改定は、一度行われると、10~20 年間にわたり維持される可能性があるもので、将来起こりうる環境の変化も見据えてガイドラインは作成されなければならない。将来、遺伝情報やバイオマーカーを含む omics 情報が今よりも利用可能になれば、1 症例当たりには得られる情報量は飛躍的に増えることになり、開発早期で得られる知見はより多く、より深くなるはずである。有効性の proof of concept、重大な安全性の懸念の検出のみならず、有効性や予想されている安全性の懸念について、どのような患者要因、環境要因がこれらに影響を及ぼすか (効果修飾, effect modification) の情報が開発早期で豊富に得られるかもしれない。そうなれば、その後のピボタル試験のあり方も変わっていく可能性がある。ピボタル試験では、複数の効果修飾因子で特徴づけられた患者集団における大きな群間差を検証することができ、未知の背景をもつ患者集団を対象を広げていった従来のピボタル試験に少なからずあった博打的要素も減ることが期待される。その後は、実臨床あるいは実社会に必要な検討を行っていくことになる。このような将来像を含めて、従来の相の概念のなかで整理することは難しい。E8 (R1) では、「順序だてた相」という考え方のトーンを弱めるべく検討が進められている。効果修飾に関する情報が豊富になると、特殊な患者集団、小児、適用拡大などの開発が従来よりも円滑に行える可能性があるし、他の国や地域への外挿可否の判断も、より科学的に裏付けられたものになっていく可能性がある。

4 質の管理技術の転換

GCP リノベーションについて臨床試験/臨床研究の実務者がとくに注目すべきポイントは、質の管理技術の転換である。今日まで、とくに臨床試験の質の管理技術は、SDV (source data verification) や細部にわたるモニタリングによってエラーや逸脱などの問題を発見し、是正措置を施す活動に軸足を置いた“後ろ向き”の管理技術が中核をなしていた。このような活動のなかで、どのような些細なエラーや逸脱も見逃さないという過剰な運用が

行われた時期も過去にはあった。被験者の保護に十分配慮しながら、試験目的を達成するために重要なデータや情報に関わる活動と、そうでない活動を分けて、メリハリをきかせたり、リソース配分を考えることは、従来のGCPでも矛盾しない考え方であったが、GCPリノベーションではそれらをさらに明確に記述しようとしている。臨床試験/臨床研究における質 (quality) を、「目的への適合 (fit for purpose)」と定義し、目的を達成するために重要な活動に、より注意を向けたり、優先的に取り組んだり、リソース配分を適切に行うことを促そうとしている。質を「目的への適合 (fit for purpose)」と定義したことは、観察研究や、医療情報データベースの二次利用、pragmatic trials、さまざまなデータソースの利用などにおいて、質の要求レベルを考える際にも役立つであろう。

E8 (R1) で概念が示され、E6 (R3) で実施するための指針が示されることになる QbD は、“前向き”の管理技術に転換することを意味する。これを実現するためには、臨床試験/臨床研究の実務が始まる前に“重要なプロセスに質が作り込まれていること”、つまり予防措置がきちんと講じられていることが前提となる。E6 (R2) がそうであったように、おそらく E6 (R3) においても QbD はスポンサーの責務として記述されることになり、スポンサーの業務プロセスは“前向き”の活動に主眼を置いたものに変わっていくだろう。しかし、そこには大きな落とし穴が潜んでいる。臨床試験/臨床研究に参加する医療機関が事前に“重要なプロセスに質を作り込んでおくこと”がなければ、QbD は実装できない。個々の医療機関が“重要なプロセスに質を作り込んでおくこと”とは、被験者の保護やデータの信頼性に大きな影響を及ぼしうるプロセスについて、実務者全員が共通の理解をしたうえで共通の行動がとれることを意味する。GCPリノベーションが実装段階となる2023年以降、新GCPに準拠した臨床試験/臨床研究のプロトコルは、QbDが反映されたものになるだろう。施設選定の時点で“重要なプロセスに質を作り込んでおくこと”ができていない医療機関、モニタリングやSDVに重点を置いた“後ろ向き”の管理活動に手間のかかる医療機関は、その臨床試験/臨床研究から排除される可能性が高い。国際共同治験、国際共同研究が盛んに行われている今日、そして将来において、このことは日本という国の排除を意味するのではない。施設単位の排除が起こりうるということである。そうならないための準備は、それぞれの医療機関

が“重要なプロセスに質を作り込んでおくこと”を一つひとつ積み上げていくことに尽きる。

同意のプロセス、重篤な有害事象の報告プロセス、重要な組入れ基準の確認プロセス、検査キットなどが使用期限内であることの確認プロセスなど、多くの臨床試験/臨床研究で共通する重要なプロセスのうち1つのプロセスを取り上げ、以下の活動を1サイクルとしたKaizen活動*を行う。

- ・関係者で起こりうる問題（あるいは起きてしまった問題）を共有する。
- ・根本原因を考える。
- ・予防措置の提案・実装を行う（効果的な予防措置は各医療機関で特有の措置であってよい）。
- ・実装後、予防措置が機能したかの確認を行っていく（予防措置がうまく機能しないなら、別の予防措置の実施あるいは根本原因分析からやり直す）。

2つめのプロセスについて同様にKaizen活動を行い、3つめのプロセスについて同様にKaizen活動を行う……。初めてのKaizen活動は時間がかかるかもしれないし、根本原因にたどり着けなかったり、効果的な予防措置が実装できなかったりするかもしれない。しかし、同じメンバーが2つめ、3つめとKaizen活動を繰り返すうちに、Kaizen活動は効率的になっていく。臨床試験/臨床研究に参加している医療機関にとって、GCPリノベーション実装後の時代を見据えて行動を起こすのは今である。今が分岐点といっても過言ではない。「Kaizen活動なんて難しそうだ。面倒だ。」といって2023年ころまで、傍観しているだけの施設は排除される可能性が高い。「何かひとつでもいいから、できることから始めてみよう。」と思い立ち、ボトムアップ式のKaizen活動を実践し、2023年ころまで続けた施設は、問題解決の熟練施設になる。プロトコル特有のプロセスについても短時間で予防措置を講じることができるようになる。QbDの良きパートナーとして称賛され、仕事はなくなるどころか、引く手あまたとなり、世界中のどの施設にも負けない施設になるだろう。医療機関には、医療事故/医療過誤/ヒヤリハットで築いてきた医療安全対策の経験があり、臨床試験/臨床研究のプロセスに対するKaizen活動の下地は十分にある。「GCPリノベーションで仕事が追加されるのでは?」、「うちの施設は、排除されてしまうのでは?」などと受け身に考えず、前向きに楽しくKaizen活動を行ってほしいものである。

*品質管理/品質マネジメントの分野では、日本で発展した「改善」活動 (continuous improvement day by day) が、「Kaizen」として世界で通用する用語となっている。

GCP リノベーションへの期待

GCP リノベーションが最終的にどのようなかたちで合意されるのかは、現時点ではだれにもわからない。E6 (R3) が観察研究や pragmatic trials をどのように整理するのか、ウェアラブル・デバイス等の新しい技術、direct data capturing など electronic data capture にとってかわる可能性をもった仕組みを導入しても変わることのない原理原則を示すことができるかなど不確定要素が多分にある。これらの間に明快な回答を与えることができるかどうかは、E6 (R3) を作成する専門家作業グループの力量にかかっているが、外部関係者からのインプットが硬直した議論の突破口になることもある。新しい時代のGCPを関係者が協力して作り上げていくことを期待したい。日本の臨床研究法、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律下のGCP、倫理指針などが、どのように変わっていくのかは更にわからない。GCP リノベーションがその目的どおり、「多様化が進む臨床試験・臨床研究デザイン、データソースにも

対応した、適切で柔軟性をもった指針」となり、E6 (R3) の具体的な内容がみえてきたとき、日本の規制の見直しが必要であるかの検討が始まることを期待したい。

文 献

- 1) <https://www.ich.org/page/reflection-papers>
- 2) 臨床試験の一般指針.
<https://www.pmda.go.jp/files/000156372.pdf>
原文は、https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf
- 3) ICH Global Meeting on ICH E8 (R1) Guideline on General Considerations for Clinical Trials.
<https://www.ich.org/page/reflection-papers>
("GCP Renovation" をクリックすると、会議の要約や録音等が参照できる)
- 4) Lacombe D, Liu L, Meunier F, Golfinopoulos V. Precision Medicine: From "Omics" to Economics towards Data-Driven Healthcare—Time for European Transformation. Biomed Hub 2017; 2 (suppl 1): 212-21.