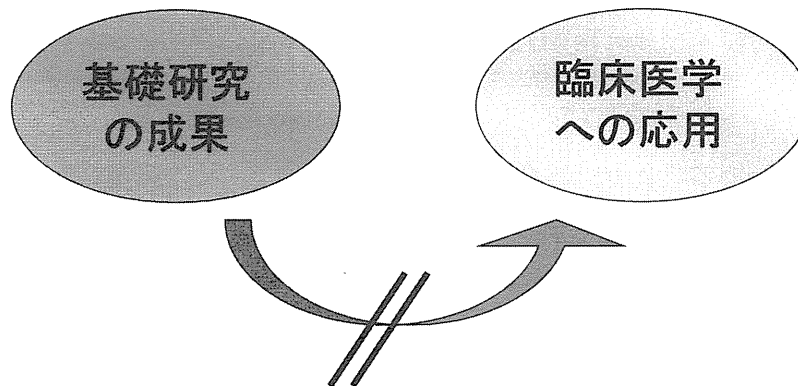


## 革新的医薬品を創出するために 求められる医師主導治験とは

- ✓ 班研究活動の紹介
- ✓ 医師主導治験の現状
- ✓ 革新的医薬品を創出するために
- ✓ 米国の取り組み
- ✓ われわれに医療イノベーション  
を目指す覚悟はあるのか



トランスレーショナル・リサーチ  
における問題点  
人材不足・経験不足

平成20年5月22日

## 提言

---

### 日本における臨床治験の 問題点と今後の対策

日本学術会議  
臨床医学・薬学委員会合同  
臨床試験・治験推進分科会

### 医療機関側の問題と今後の対策

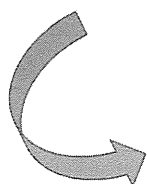
---

#### 【現況】

～現在の日本の医療において、画期的新薬を開発し、治験を積極的に推進することが重視されているが、医学部・医科大学では臨床薬理学講座が設置されているところは少なく、学生教育または卒後教育においても、治験を含めて臨床試験の教育が不十分であり、学生や若い医師に治験や臨床試験の重要性が認識されていない。～

## Investigatorの意識改革

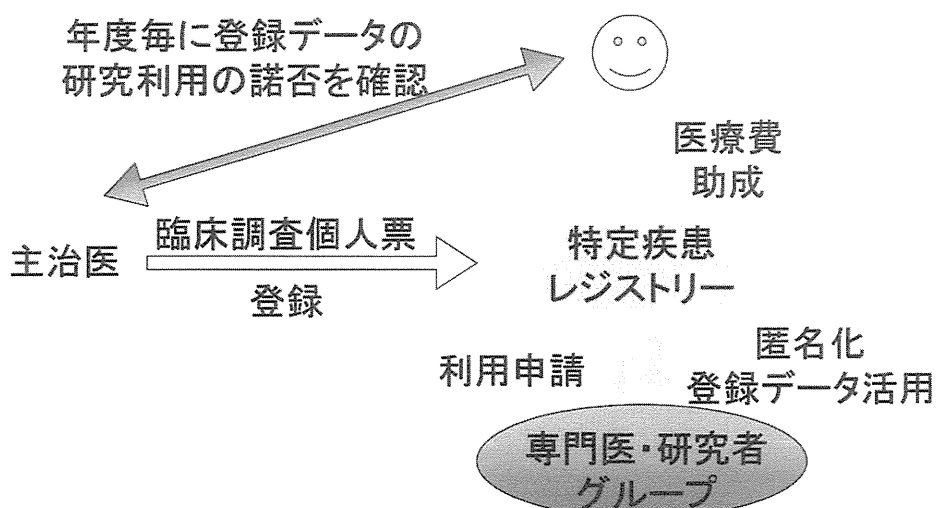
仮説が否定されるような結果も  
重要なエビデンス



同様の試験の重複を  
回避し、被験者を保護



## 希少疾患治療薬を創出するための 疾患レジストリーおよび研究者グループ構築



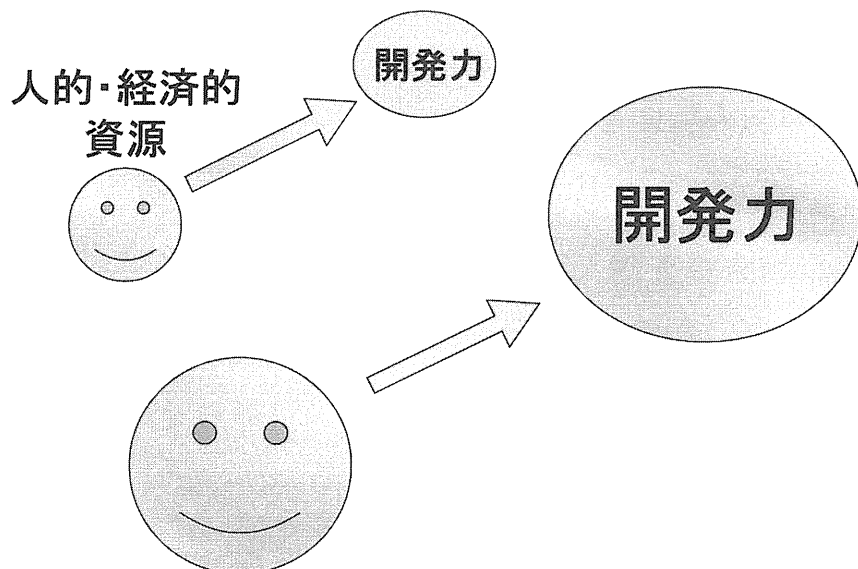
---

我々に医療イノベーションを  
めざす覚悟はあるのか！

---

## 資源の大小と医薬品開発力

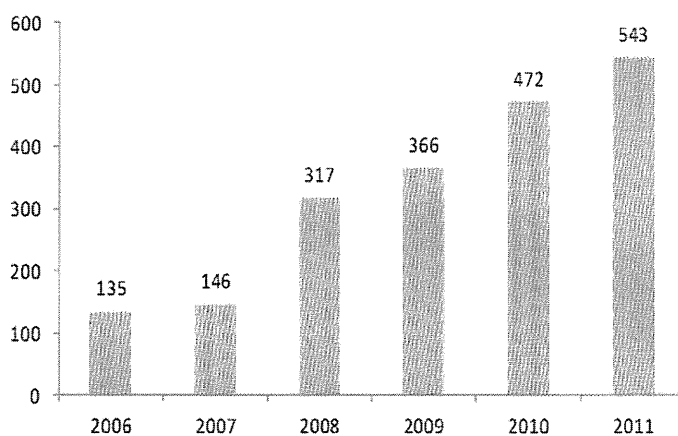
---



## 限られた資源を効率的に活用

- ✓ 意味のある臨床研究の推進
- ✓ 被験者を保護する法整備  
とIRBの機能強化
- ✓ 医療機関-製薬企業、産-官-学の  
真のパートナーシップ構築

### 日本で実施されている 企業スポンサー試験以外の臨床試験数



UMIN, ClinicalTrial.gov及び日本医師会データベースに登録された医薬品及び医療機器の第I相-第III相までの臨床試験数を登録年ごとに合計した値

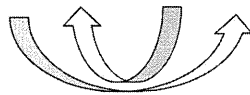
小野, 斉藤: 平成23年度「医師主導治験の運用に関する研究」班報告書より

## 革新的医薬品を創出するために 求められる医師主導治験

審査承認体制の進化

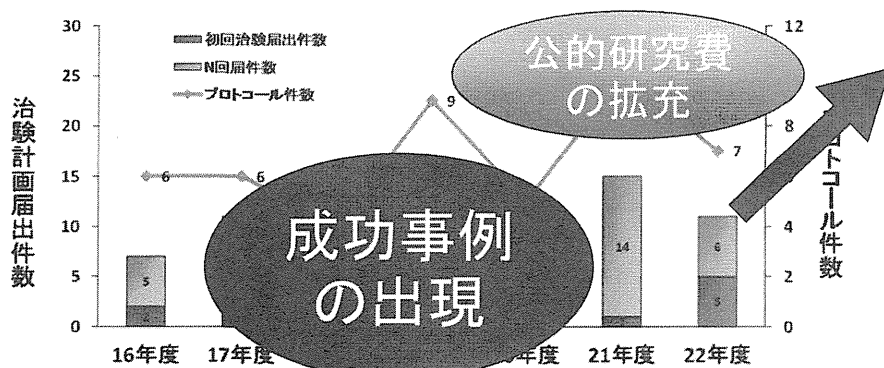
創薬シーズ探索  
非臨床試験

臨床試験



双方向の情報交換  
No GoのDecision Makingの重要性

## 薬物の医師主導治験の件数



注1) 医師主導治験では、連名又は各々が届出を提出することができる。また、治験責任医師が追加される場合には、新規の届出が必要。  
注2) プロトコル数は、同一プロトコルを1件とし、もっとも早く届出られた年度で集計。

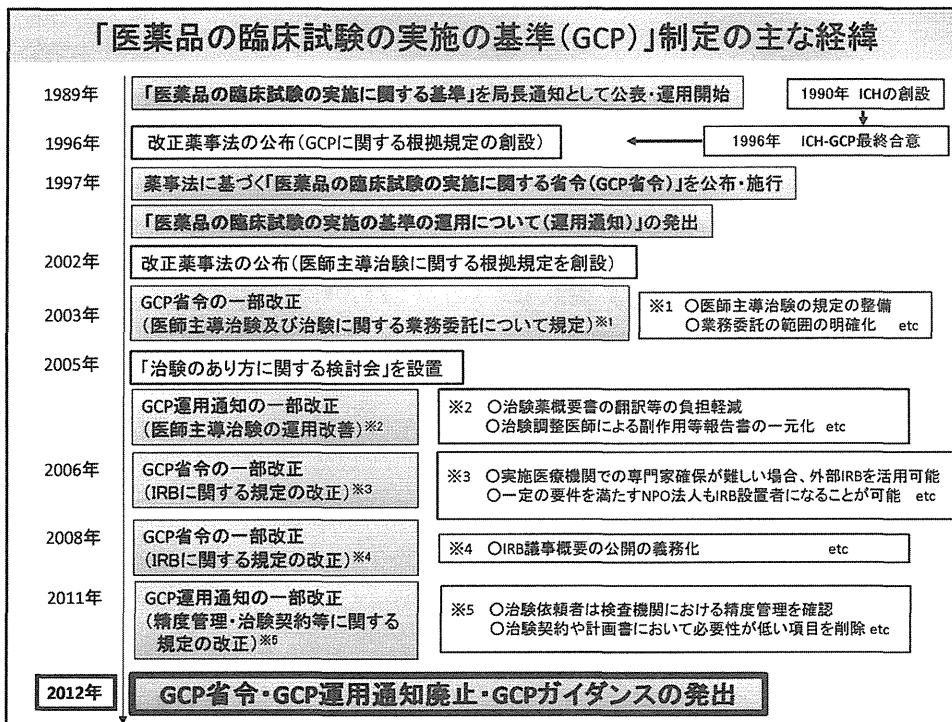
小野, 斉藤: 平成23年度「医師主導治験の運用に関する研究」班報告書より

# GCP改正のポイント

厚生労働省医薬食品局 審査管理課



## 「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」制定の主な経緯



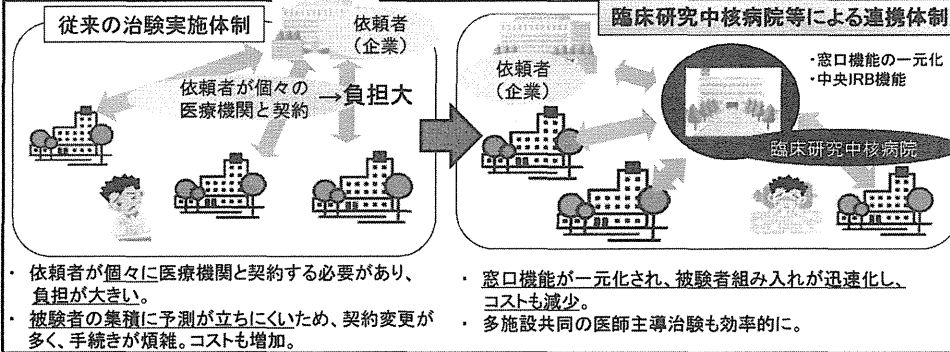
**GCP省令改正、GCPガイドンス（GCP運用通知廃止）発出について（平成24年12月28日）  
企業治験、医師主導治験のワンストップ窓口サービスを可能に**

**改正の目的**

- ◆ 国際的な整合性を図りつつ、治験の手続きを効率化し、治験業務を迅速化する。
- ◆ 医師主導治験の負担を軽減し、アンメットメディカルニーズにおける産学連携を促進する。

**改正の概要**

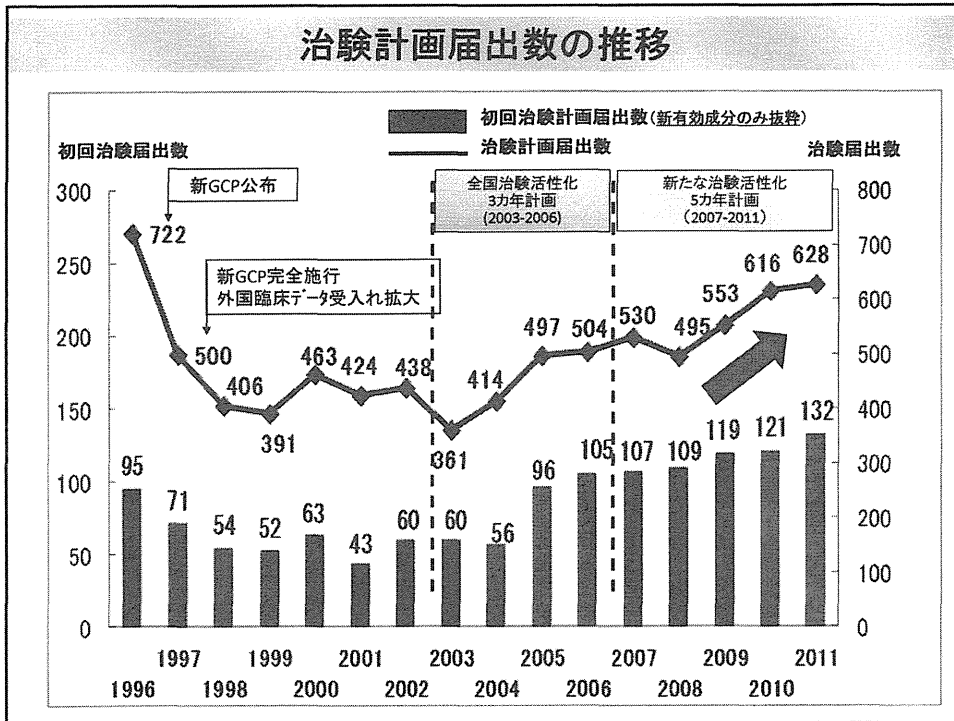
- 臨床研究中核病院等を中心としたネットワークの共同事務局は治験の契約を一元的に行うことを可能とした。
- 医師主導治験において「代表して治験届を提出する治験調整医師」も「自ら治験を実施する者」になれることとし、治験責任医師の連名による治験届け、有害事象報告等の手続きを効率化した。
- 治験契約書に、各医療機関の目標とする被験者数の記載は不要とした（被験者の組み入れの効率化）。
- 必ずしもすべての治験データについて原資料との照合の実施を求めないことを明確化し、臨床研究中核病院等でサンプリングモニタリング、中央モニタリング等による効率的なモニタリングを検討しやすい環境を整えた。
- 治験関連文書のIT化を促進し、情報伝達を迅速化するとともに、現場の負担を軽減化。



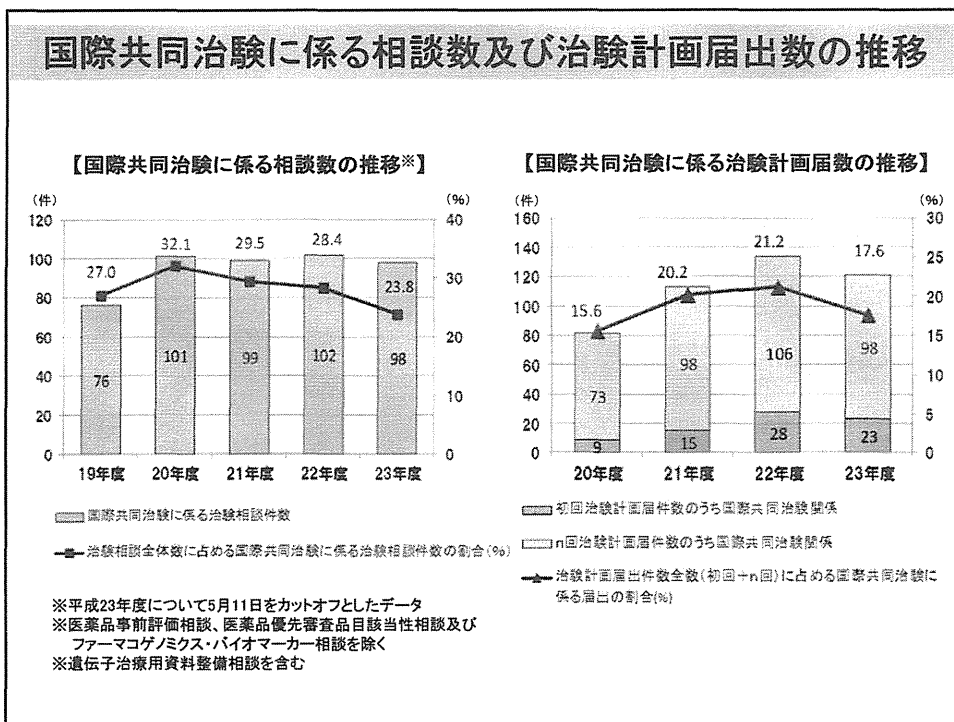
**改正の背景について**



## 治験計画届出数の推移

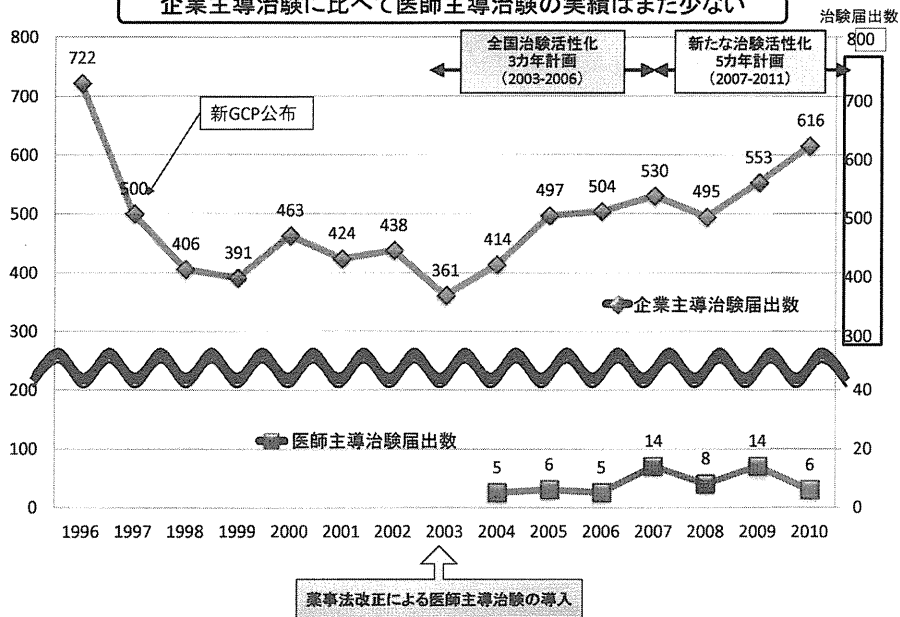


## 国際共同治験に係る相談数及び治験計画届出数の推移



## 医師主導治験の実施状況(医薬品)

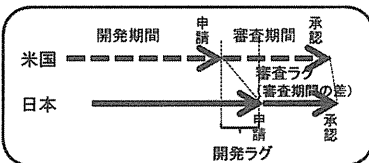
企業主導治験に比べて医師主導治験の実績はまだ少ない



## ドラッグ・ラグについて

### ドラッグ・ラグとは?

- 他国(欧米)では使用が認められている医薬品が国内では承認されておらず、使用できない状況
- 我が国は、最も短い米国に比べ、比較的長いとの指摘がある
- 「開発ラグ」と「審査ラグ」からなる



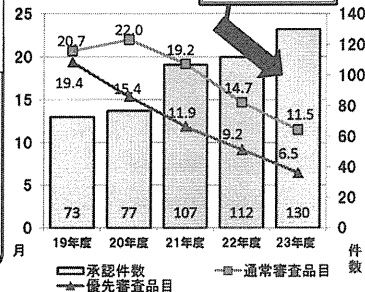
### 医薬品 - 最近の実績

OPMDAの増員  
平成21年:521人 → 平成23年:648人  
目標値:751人(平成25年)

(米国との差)	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
ドラッグ・ラグ(月)	28	41	28	24	14
開発ラグ(月)	14	29	19	18	12
審査ラグ(月)	14	12	9	6	2

※米国の平成22年の総審査期間が公表されていないため、平成21年と同じ13.0ヶ月と仮定して算出

### 【新薬の審査期間】 審査期間の短縮



審査ラグはほぼ解消したが、開発ラグはまだ課題がある

## ドラッグ・ラグについて

### 開発ラグの背景

企業が開発コストを早期に回収するため  
大規模な市場のある国(米国、欧州)で開発を急ぐ傾向

取組

ドラッグ・ラグの解消に努めるとともに、  
日本発革新的医薬品の実用化を推進

- ◆ 薬事戦略相談の創設: アカデミア・ベンチャー等による優れたシーズを  
実用化につなげるための新たな相談体制を開始
- ◆ 審査人員の増員
- ◆ 治験相談等の体制整備: すべての治験相談にタイムリーに対応できる体制整備
- ◆ 国際共同治験の推進: 臨床研究・治験環境の整備を通じて症例集積の向上、  
治験コストの低下を図ることにより、  
国際共同治験に組み込まれる環境を整備
- ◆ 事前評価制度の導入: 承認申請前に申請資料の評価を行う  
事前評価相談制度の導入
- ◆ 審査基準の明確化: ガイドラインの策定など
- ◆ 国際連携の強化: FDA等海外規制当局との連携強化、  
ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)による国際調和の取組等

## 臨床研究・治験活性化5か年計画2012の概要

文部科学省・厚生労働省 平成24年3月30日策定

### 9年間の活性化計画を踏まえた更なる飛躍と自立

#### (1) 症例集積性の向上

・治験ネットワークの促進 (共同IRBの活用・ネットワーク事務局の機能強化 等)

#### (2) 治験手続きの効率化

・「治験等の効率化に関する報告書」に記載された方策の徹底

#### (3) 医師等の人材育成及び確保

・CRC、IRB委員等を対象とした継続的な研修  
・臨床研究・治験に精通する医師やその他の医療関係職種への育成

#### (4) 国民・患者への普及啓発

・臨床研究・治験の意義に関する普及啓発

#### (5) コストの適正化

・出来高払い制度の徹底と治験のコストの適正化についての検討

#### (6) IT技術の更なる活用等

・IRB等の業務のIT化

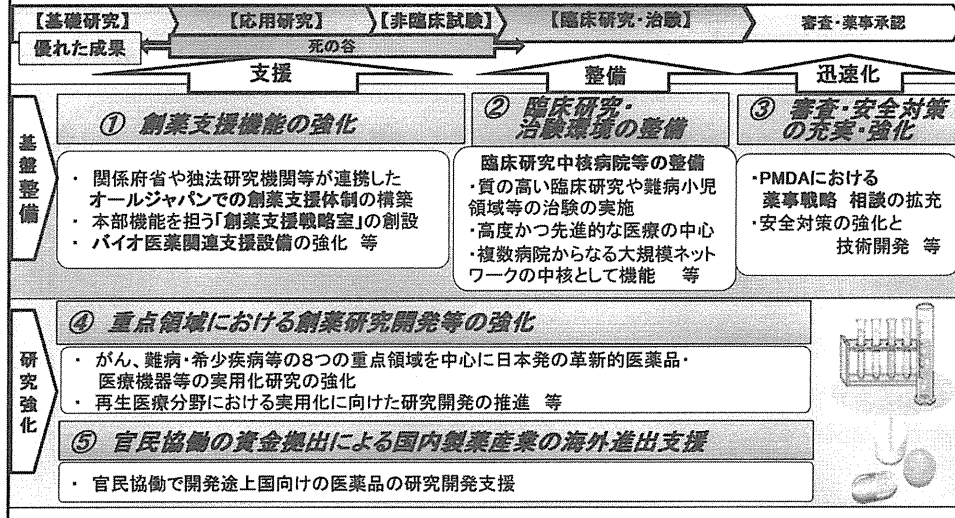
注) 主なものを抜粋。

本計画では、今後2～3年以内に達成すべき事項を「短期的に目指すこと」、  
今後5年以内に達成、又は検討に着手すべき事項を「中・長期的に目指すこと」と整理

## 医療関連分野におけるイノベーションの一体的推進

### I 医薬品・医療機器開発等の推進

国民が安心して利用できる最新の医療環境を整備するとともに、日本のものづくり力をいかし、日本発の革新的医薬品・医療機器や再生医療などを世界に先駆けて開発し、「成長による富の創出」をめざし、医療関連市場の活性化と我が国の経済成長を実現し、積極的に海外市場へ展開することを目指す。



## 薬事法施行規則・GCP省令・運用ガイダンス改正の背景

### ◆「規制・制度改革に係る方針」（平成24年7月10日 閣議決定）

医薬品分野における規制・制度改革② (GCP省令の国際基準との整合)	GCP省令(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号))の内容をICH-GCPの内容と整合させるよう、GCP省令の見直しに向けた検討を行い、省令を改正する。
	GCP省令(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号))の運用通知(「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について)(平成23年10月24日薬食審査発1024第1号))をICH-GCPの内容と整合させるよう検討を行い、通知を改正する。また、同通知の改正と併せて、同通知がガイダンスである旨の周知徹底を行う。

## 薬事法施行規則・GCP省令・運用ガイダンス改正の背景

### ◆「日本再生加速プログラム」(平成24年11月30日閣議決定)

医薬品分野における規制・制度改革 (GCP省令の国際基準との整合)	GCP省令(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号))の内容をICH-GCPの内容と整合させるよう、GCP省令の見直しに向けた検討を行い、省令を改正する。
	GCP省令(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号))の運用通知(「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について)(平成23年10月24日薬食審査発1024第1号))をICH-GCPの内容と整合させるよう検討を行い、通知を改正する。また、同通知の改正と併せて、同通知がガイダンスである旨の周知徹底を行う。

## 薬事法施行規則・GCP省令・運用ガイダンス改正の背景

- ◆ 治験の実施においては、あくまでGCP運用通知はガイダンスであることを明確化する。
- ◆ GCP運用ガイダンスは運用の一例を示しているものであり、被験者の人権の保護、安全の保持、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保できるのであれば、ガイダンスに示した運用以外も可能である。
- ◆ 国際的な整合性を図りつつ、治験の手続きを効率化し、治験業務を迅速化する。
- ◆ 医師主導治験の負荷を軽減し、アンメットメディカルニーズにおける産学連携を促進する。

## 薬事法施行規則・GCP省令・運用ガイダンス改正の背景

- ✓「薬事法施行規則等の一部を改正する省令の施行について」  
(平成24年12月28日付薬食発1228第1号厚生労働省医薬食品局長通知)
- ✓「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」  
(平成24年12月28日付薬食審査発1228第7号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ✓「薬事法施行規則等の一部を改正する省令の施行に関する留意事項について」  
(平成24年12月28日付薬食審査発1228第11号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ✓「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る  
治験の計画の届出等に関する取扱いについて」  
(平成24年12月28日付薬食審査発1228第15号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ✓「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る  
治験の計画の届出等に関する取扱いについて」  
(平成24年12月28日付薬食審査発1228第19号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

## 具体的な改正事項

**【治験手続きの効率化】 GCP省令及び運用ガイダンス**

- ▶多施設共同治験で代表して治験届を提出する治験調整医師も自ら治験を実施する者となる
- ▶治験の依頼(実施の準備)及び管理に係る業務の委託ができる範囲を「全部又は一部」とした
- ▶治験契約書には、治験分担医師名・職名、治験責任医師職名、目標とする被験者数は不要
- ▶治験依頼者・CRO・実施医療機関が行うすべての契約が1つの契約書に含まれていなくてもよい
- ▶事前の取り決めで、治験依頼者・IRB・実施医療機関の間の副作用に関する通知の効率化を可能
- ▶臨床研究中核病院等との治験ネットワーク・共同事務局が治験の契約を行うことができる
- ▶記名押印又は署名が不要な文書は、規定された内容の記載があれば、正本・写しの区別は不要
- ▶必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めない(サンプリングSDV)

**【治験手続きの効率化】 治験届出通知**

- ▶多施設共同治験の治験届は届出代表者の名前のみを記載し、治験責任医師名の連名は不要
- ▶最後の実施医療機関が治験を終えた際に治験終了届を届出代表者が提出

**【審査基準の策定・人材育成】**

- ▶最先端の技術を研究している大学病院・研究所等との人材交流により、レギュラトリーサイエンスに携わる人材を育成・ガイドライン等の策定

**【知的財産の保護】 MF通知**

- ▶細胞・組織加工医薬品等、生物薬品、遺伝子治療用医薬品などの製造に関する細胞・培地・培地添加物をMF登録対象とした

**【治験手続きの効率化】 GCP省令及び運用ガイダンス**

- ▶多施設共同治験で代表して治験届を提出する者となる
- ▶治験の依頼(実施の準備)及び管理に係る業務の委託ができる範囲を「全部又は一部」とした
- ▶治験契約書には、治験分担医師名・職名、治験責任医師職名、目標とする被験者数は不要
- ▶治験依頼者・CRO・実施医療機関が行うすべての契約が1つの契約書に含まれていなくてもよい
- ▶事前の取り決めで、治験依頼者・IRB・実施医療機関の間の副作用に関する通知の効率化を可能
- ▶臨床研究中核病院等との治験ネットワーク・共同事務局が治験の契約を行うことができる
- ▶記名押印又は署名が不要な文書は、規定された内容の記載があれば、正本・写しの区別は不要
- ▶必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めない(サンプリングSDV)

**医師主導治験を含む  
治験の手続きの効率化・迅速化**

**【治験手続きの効率化】 治験届出通知**

- ▶多施設共同治験の治験届は届出代表者の名前のみを記載し、治験責任医師名の連名は不要
- ▶最後の実施医療機関が治験を終えた際に治験終了届を届出代表者が提出

**審査基準の策定**

**人材育成**

**知的財産の保護**

- ▶細胞・組織加工医薬品等、生物薬品、遺伝子治療用医薬品などの製造に関する細胞・培地・培地添加物をMF登録対象とした

- 医師主導治験を含む治験の活性化
- ARO機能を強化し  
ワンストップサービスの提供を可能に
- 産官学が連携した  
医療関連イノベーションの推進

## 薬事法施行規則・GCP省令の改正

### 【治験手続きの効率化】

#### ☑GCP省令第2条第20項、第21項関係

##### 自ら治験を実施しようとする者及び実施する者の定義

- 自ら治験を実施しようとする者及び自ら治験を実施する者として治験責任医師だけでなく、多施設共同治験において代表して治験の届け出をする(した)治験調整医師も含めることとした。
- ただし、説明文書の作成(第15条の6)、実施医療機関の長への文書の事前提出等(第15条の7)、委嘱文書の作成(第26条の4)については、治験責任医師に限ることとした。

※自ら治験を実施する者のうち、治験責任医師と治験調整医師で分担して治験業務を行う場合は、手順書等で業務の分担を明確にしておく。

## 薬事法施行規則・GCP省令の改正

### 【治験手続きの効率化】

#### ☑薬事法施行規則第269条第1項第16号関係

#### ☑GCP省令第7条第1項第2号等関係

##### 治験の依頼及び管理に係る業務の委託の範囲

- 治験の依頼(実施の準備)及び管理に係る業務の委託ができる範囲を「全部又は一部」とした。

※なお、治験の実施に係る業務の委託ができる範囲は「一部」のまま変更はない。



## 薬事法施行規則・GCP省令の改正

### 【治験手続きの効率化】

#### ☑GCP省令第13条第1項関係

##### 治験の契約にあたって文書に記載する項目

➤ 治験の契約にあたって文書に記載する必要がある事項のうち、以下のものを記載しなくて良いこととした。

① 治験分担医師(氏名・職名)【第6号】

② 治験責任医師の職名【第6号】

③ 目標とする被験者数【第8号】

## 薬事法施行規則・GCP省令の改正

### 【治験手続きの効率化】

#### ☑GCP省令第13条第2項関係

##### 電磁的方法による治験の契約

➤ 治験の文書による契約について、電磁的方法により締結する場合、今までは実施医療機関の長の承諾を得なければならなかったが、実施医療機関の承諾が得られれば良いこととした。

#### ☑GCP省令第16条第6項、第26条の2第6項関係

##### 治験薬管理の手順書の交付方法

➤ 治験薬の管理に関する手順書については、実施医療機関の長に交付しなければならなかったが、実施医療機関に交付すれば良いこととした。

## GCP省令・運用ガイドンスの改正

### 【製造販売後臨床試験手続きの効率化】

#### ☑GCP省令第56条関係

##### 副作用等報告

- 製造販売後臨床試験の際、重篤ではない副作用等報告（薬事法施行規則第253条第1項第3号に規定するもの）は厚生労働大臣への報告のみで良いこととし、製造販売後臨床試験責任医師と実施医療機関への通知は不要とする。

## GCP省令・運用ガイドンスの改正

### 【ICHとの整合性】

#### ☑薬事法施行規則第273条第3項関係

##### 副作用等報告

- 治験の依頼をした者は、被験薬の副作用によるものと疑われる疾病等の副作用等症例について、ICHの合意を踏まえ、初めて治験の計画を届け出た日等から起算して1年ごとに、その期間の満了後2月以内に厚生労働大臣に届け出ることとする。
- また、自ら治験を実施した者についても、未承認薬について初めて治験を行う場合については同様に届け出ることとする。

## GCP省令・運用ガイダンスの改正

### 【ICHとの整合性】

#### ☑GCP省令第20条第2項関係

##### 副作用等報告

＞治験の依頼をした者は、被験薬の副作用によるものと疑われる疾病等の副作用等症例について、ICHの合意等を踏まえ、初めて治験の計画を届け出た日等から起算して1年ごとに、その期間の満了後3月以内に治験責任医師及び実施医療機関の長に届け出ることとする。

## 治験中の安全性に係る定期報告制度

### 【現行の定期報告制度】

医薬品開発時における定期報告が各地域の規制当局ごとに異なる  
(報告時期・様式・内容etc)

→ 国際共同治験等が増加し、グローバル市場が拡大している現在、質の高いエビデンスを構築し、医薬品の速やかな開発を行うため各地域の規制や審査の基準の調和を図ることが必要



### ICH E2F 治験安全性最新報告の策定

#### 【ICH E2F 策定までの流れ】

2006年9月	: Final Concept Paper
2006年10月	: 1 <sup>st</sup> ICH Meeting (シカゴ)
2007年10-11月	: 2 <sup>nd</sup> ICH Meeting (横浜)
2008年6月	: Step2 Document (ポートランド)
2008年9月-11月	: Step3パブリックコメント募集
2010年8月	: Step4
2012年	: Step5として、通知発出

## 治験安全性最新報告(DSUR)概要

### ➤ 治験安全性最新報告概要(Executive Summary)

- ✓ 緒言(版番号、調査対象期間)
- ✓ 治験薬(作用機序・薬効分類・適応症・用量・投与経路)
- ✓ 推定される累積使用被験者数
- ✓ 販売承認の有無
- ✓ 安全性総合評価の要約
- ✓ 重要なリスクの要約
- ✓ 安全性上の理由でとられた措置
- ✓ 結論

## 治験安全性最新報告(DSUR)概要

### ➤ 目次

含まれる情報は多岐にわたる

- |                                 |                      |
|---------------------------------|----------------------|
| ✓ 緒言                            | ✓ 非介入試験からの安全性知見      |
| ✓ 世界各国における販売承認状況                | ✓ 他の臨床試験からの安全性情報     |
| ✓ 安全上の理由で調査対象期間内に<br>とられた措置について | ✓ 市販後の使用経験からの安全性情報   |
| ✓ 安全性参照情報の変更                    | ✓ 非臨床データ             |
| ✓ 調査対象期間中に継続及び終了した<br>臨床試験の状況   | ✓ 文献                 |
| ✓ 推定累積使用者数                      | ✓ 他のDSUR             |
| ✓ ラインリスト及びサマリーテーブルの<br>データ      | ✓ 有効性の欠如             |
| ✓ 調査対象期間中に臨床試験で見られ<br>た重大な知見    | ✓ 特定の地域で必要となる情報      |
|                                 | ✓ データロックポイント後に入手した情報 |
|                                 | ✓ 安全性総合評価            |
|                                 | ✓ 重要なリスクの要約          |

DSURの目的は『包括的な安全性情報を1年毎にUp Dateすること』

→ 新たな安全性情報を提供する手段ではない！