

薬事法施行規則・GCP省令の改正

【今後の副作用年次報告】

①年次報告様式

- (ア) 治験安全性最新報告概要
 - (イ) 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧
 - (ウ) 治験安全性最新報告 (DSUR)
- ※当局には(ア)～(ウ)、医療機関には(ア)・(イ)を提出する

②報告起算日

- DIBD(いずれかの地域で製造販売承認を受けた場合はIBD)
- ※従来の6ヵ月定期報告の最終報告の調査単位期間の終了日と初回年次報告の調査単位期間の開始日に乖離が生じないように最終の6ヵ月定期報告を行う

薬事法施行規則・GCP省令の改正

【今後の副作用年次報告】

③報告義務期間

- 初回治験届出から当該被験薬について承認を取得する又は開発中止届を提出するまでの期間
- 医師主導治験の場合、新有効成分で国内で企業が他の治験をしていない場合についてのみ報告が必要
- 後発医薬品の開発のための治験及び医師主導治験においてはその実施期間が1年未満の場合には年次報告は不要

④報告時期

- 調査単位期間満了後2ヵ月以内に当局報告
- 調査単位期間満了後3ヵ月以内に治験責任医師・医療機関へ報告

※なお、H26年6月30日までは、治験の計画の届出によらず、従来の6ヵ月報告でも改正後の年次報告のどちらかで提出してもよい

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第2条

治験調整委員会

＞治験協力者も治験調整委員会の構成員になれることを明記した。

「治験調整委員会」とは、多施設共同治験において、治験依頼者等により調整業務の委嘱を受けて当該調整業務を行う複数の医師又は歯科医師で構成される委員会である。なお、治験協力者等も治験調整委員会を構成する委員となることは可能である。

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第2条

「副作用」の考え方

＞「副作用」とは、治験薬(対照薬として用いられる市販薬を除く。)についての考え方を示した。

投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応(臨床検査値の異常を含む。)。すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

因果関係の判定を行う際には、投与中止後の消失、投与再開後の再発、既に当該被験薬又は類薬において因果関係が確立、交絡するリスク因子がない、曝露量・曝露期間との整合性がある、正確な既往歴の裏付けにより被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能、併用治療が原因である合理的な可能性がみられない等を参考にすることができる。

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第4条第1項

検査精度・精度管理について

➤治験依頼者は、治験に係る検体等の検査機関(実施医療機関の検査室等を含む。)において、検査が適切に実施されて治験に係るデータが信頼できることを保証するため、当該検査機関における精度管理等を保証する記録等を確認すること。

なお、確認すべき検査の範囲や具体的な確認方法は、各検査データの当該治験における位置づけ(主要評価項目であるかどうか等)を考慮し、治験依頼者と実施医療機関との間で取り決めること。

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第10条、第15条の7

実施医療機関の長への文書の事前提出等

➤本条各号に規定する文書は、必ずしも個別の作成を求めるものではなく、記載すべき内容が確認できる場合にあっては、複数の文書を1つにまとめることが可能であること。

※ 症例報告書の見本、モニタリングに関する手順書、監査に関する計画書及び業務に関する手順書等は、治験実施計画書に含まれていれば、個別の提出は不要。

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第15条の5

治験薬概要書について

- 自ら治験を実施しようとする者が、治験薬提供者から治験薬概要書の提供を受けることが困難な場合は、規制当局に個別に相談すること。

☑GCP省令第16条第1項

治験薬の管理について

- 国際共同治験又は欧米等で承認のある未承認薬を治験薬として用いる試験等の場合であって、英文等で販売名等が記載されているときは、実施医療機関において適切に管理されるための必要な措置を講じておくこと。

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第13条、第38条

治験事務局のネットワークとその利用

- 業務が円滑に行われ、3者の合意の上、適切な契約がなされていれば、治験依頼者を除いた開発業務受託機関・実施医療機関の2者で契約してもよい。
- 臨床研究中核病院等が他の実施医療機関とネットワークを形成した場合、共同で事務局を設置し、治験の契約を一元的に行うことができることとした。

※治験の契約に必要な事項すべてが1つの契約書に含まれていなくてもよい
※ネットワーク事務局は契約業務の支援を中心に行うが、ネットワーク事務局、各実施医療機関の長及び治験依頼者等の関係者の合意があり、各々の責任の範囲が明確になっている場合にはネットワーク事務局の代表者等が契約者になり得ることもある。

☑GCP省令第21条第1項、第26条の7第1項

モニタリング方法

- 治験の実施を適切に管理できる場合においては、必ずしもすべての治験データ等について原資料の照合等を求めるものではないことを明記。

GCP運用ガイドンスの改正

- ☑GCP省令第20条第2項及び第3項、第26条の2第2項、
第32条第3項、第40条第1項

副作用報告の通知方法

- あらかじめ、治験依頼者等、治験審査委員会等及び実施医療機関の長の合意が得られている場合は、副作用に関する通知に限り、治験依頼者等は治験審査委員会等に直接通知することができることとした。

※ただし、実施医療機関の長への通知も今までどおり必要。

- ☑GCP省令第31条第2項

副作用報告の通知方法

- 実施医療機関の長は治験安全性最新報告概要及び国内重篤副作用等症例の発現状況一覧において副作用等症例の発現がなかった場合は、治験審査委員会の意見を聴かなくてもよい。

GCP運用ガイドンスの改正

- ☑GCP省令第28条第2項

治験審査委員会の構成

- あらかじめ、治験審査委員会の設置者が多数の委員候補を常時確保し、治験ごとに適切な委員を選任し、委員名簿を作成する場合は、委員名簿の過半数の委員の出席と第1項の規定事項を満たしていればよい。

- ☑GCP省令第36条、第43条の第1項

文書の正本/写しの規定を廃止

- 記名押印又は署名することが規定されていない文書については、規定された内容が記載されている場合にあっては正本と写しの区別は不要とした。

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第36条、第43条

文書の正本/写しの規定を廃止

- ① 治験の依頼をしようとする者は、治験審査委員会が治験の実施を承認した場合には、実施医療機関との間で治験の契約を締結する前に、実施医療機関の長から次の文書を入手すること。
- ア 治験審査委員会の名称と所在地が記された文書
 - イ 治験審査委員会が本基準に従って組織され、活動している旨を当該治験審査委員会が自ら確認した文書
 - ウ 治験審査委員会の審議採決の出席者リスト
 - エ 治験審査委員会が承認したことを証する文書及びこれに基づく実施医療機関の長の指示、決定の文書、並びに治験の依頼を使用とする者が変更の有無等の確認のために必要とする場合には、審査に用いられた治験実施計画書等の文書

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第36条、第43条

文書の正本/写しの規定を廃止

- ② 治験の依頼をしようとする者は、治験審査委員会が治験実施計画書、説明文書及びその他の手順について、何らかの修正を条件に治験の実施を承認した場合には、実施医療機関との間で治験の契約を締結する前に、実施医療機関の長から、当該治験審査委員会が修正を条件に承認したことを証する文書及びこれに基づく実施医療機関の長の指示、決定の文書を入手すること。上記①に規定するその他の文書の入手については、同規定を準用すること。
- ③ 治験の依頼をしようとする者は、治験審査委員会が治験の実施を却下した場合には、実施医療機関の長から、当該治験審査委員会が却下したことを証する文書及びこれに基づく実施医療機関の長の決定の文書を入手すること。上記①に規定するその他の文書の入手については、同規定を準用すること。

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第36条、第43条

文書の正本/写しの規定を廃止

➤④ 治験依頼者は、実施医療機関の長から、実施中の治験に関して治験審査委員会が実施したすべての継続審査等にかかる、承認したことを証する文書、修正を条件に承認したことを証する文書又は既に承認した事項を取り消したこと(治験の中止又は中断を含む。)を証する文書及びこれらに基づく実施医療機関の長の指示、決定の文書を入手すること。上記①に規定するその他の文書の入手については、同規定を準用すること。

GCP運用ガイドンスの改正

☑GCP省令第13条第1項、第32条第1項、第2項

治験に関する費用について

➤治験の契約事項のうち、「治験の費用に関する事項」には、費用算定が可能な内容を記載することで差し支えない。

なお、本項の記載に基づく治験の費用の支払いは、治験の実績に応じた適正なものであること。

➤治験審査委員会が必要と認める場合、治験依頼者から支払われることが予定されている治験費用に関する資料の提出を求めることができる。医師主導治験において、企業との連携がある場合、利益相反に関する資料等を求めることができる。

治験届に関連する通知の改正

【手続きの効率化】

(医師主導治験の改正事項)

- ☑多施設共同治験の場合、届出者の欄には届出代表者のみ記載
(治験責任医師の連名は不要)
- ☑多施設共同治験の場合、届出代表者による治験責任医師の
追加・削除が可能
- ☑治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の承認書等の添付は不要

(企業治験、医師主導治験共通の改正事項)

- ☑治験薬予定交付数量や予定被験者数に関する治験変更届は不要
- ☑共同治験審査委員会を設置した場合は、設置者名ではなく共同治験審査委員会の名称を記載すればよい

技術の進歩に対応する薬事承認審査のために

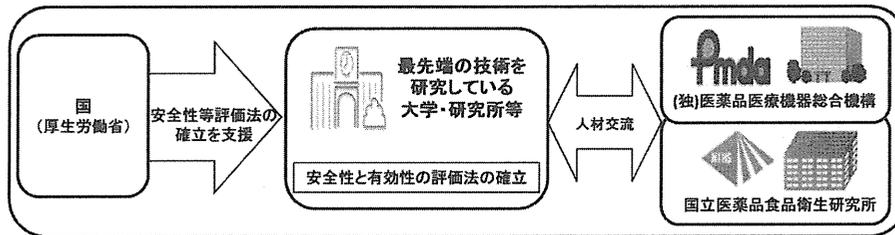
【背景】医療イノベーション、ライフイノベーションの推進、ドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの早期解消などの諸改革の実現のために、レギュラトリーサイエンス*の充実・強化による審査指針・基準の策定や人材の養成・確保等が求められている。

(1) 革新的医薬品・医療機器の安全性と有効性の評価法の確立、人材の育成

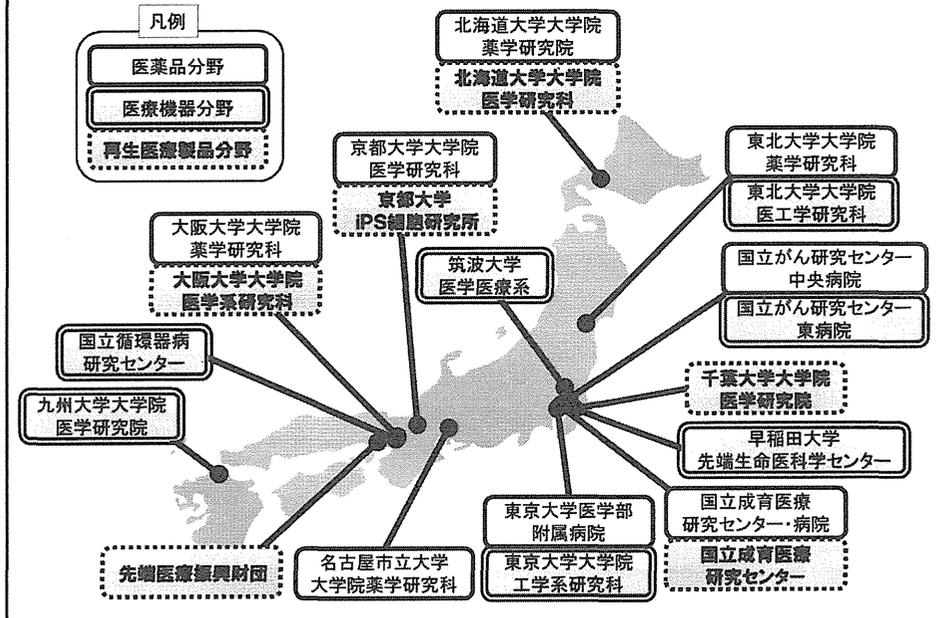
- 最先端の技術を研究している大学等におけるレギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価法の確立を支援。
- 併せて、大学等、国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 等の中で人材交流を行い、人材を育成。

(2) 革新的医薬品・医療機器の承認審査の迅速化に必要なガイドラインの作成に向けた研究の推進等

- 最先端の技術を研究している大学等における成果も活用し、NIHS・PMDAにおいて審査に必要なガイドライン作成の基盤となるレギュラトリーサイエンス研究を推進等。



革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業



選定機関の各課題一覧

医薬品分野

- 北海道大学大学院薬学研究院(がん、ナノテクノロジー)
- 東北大学大学院薬学研究科(ゲノム薬理学)
- 東京大学医学部附属病院(アルツハイマー病、臨床評価)
- 国立がん研究センター中央病院(がん、個別化医療、分子イメージング)
- 国立成育医療研究センター病院(小児疾患、遺伝子治療薬)
- 京都大学大学院医学研究科(アルツハイマー病、非臨床評価、薬剤疫学)
- 名古屋市立大学大学院薬学研究科(がん、個別化医療)
- 大阪大学大学院薬学研究科(核酸医薬)

医療機器分野

- 東北大学大学院医工学研究科(がん、電磁波・超音波治療装置)
- 筑波大学医学医療系(整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト)
- 国立がん研究センター東病院(がん、次世代型内視鏡システム)
- 東京大学大学院工学系研究科(低侵襲治療機器)
- 早稲田大学先端生命医科学センター(TWiNs)(定量的評価法、国産人工弁)
- 国立循環器病研究センター(次世代型循環補助装置)
- 九州大学大学院医学研究科(循環器疾患、次世代型治療機器)

再生医療分野

- 北海道大学大学院医学研究科(脳梗塞の再生医療)
- 国立成育医療研究センター(ES細胞)
- 千葉大学大学院医学研究科(脊髄損傷の再生医療)
- 京都大学iPS細胞研究所(iPS細胞、血小板等)
- 大阪大学大学院医学系研究科(心筋シート、角膜シート、軟骨再生等)
- 先端医療振興財団(加工細胞の品質評価法)

原薬等登録原簿(MF)制度

✓「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」の一部改正について
(平成24年12月28日付薬食発1228第27号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

※MF(マスターファイル)制度とは

原薬、原材料等の製造業者が製造方法などに関するノウハウを承認申請者に開示したくない場合に、MFとして登録する。製剤申請者は承認申請資料としてMF登録番号を引用し、規制当局はMFに記載された原薬等に関する詳細な情報にアクセスし審査を行う。

◆MFに登録する対象に細胞・組織加工医薬品等、生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)、遺伝子治療用医薬品などの製造に関連する細胞、培地、培地添加物等を明確化した。



再生医療製品等に用いるiPS細胞、試薬、培地等に関し、MF制度を活用して、ノウハウを保護し、複数の企業や大学等の共同開発を促進するため、審査に必要な情報を、製品の審査等に先立って(治験計画届出や対面助言時等の段階)、審査側に提示することが可能になった。

まとめ

- ・ 企業治験、医師主導治験の手続きの効率化・迅速化
- ・ 大学等との人材交流を通じて、審査体制の充実へ
- ・ 審査ガイドラインの整備、マスターファイルの整備を行い、先端的医療にも対応

今後の方向性

- 国際競争力の強化(イノベーションの創出)
 - 国際共同治験、同時薬事申請における協調(グローバル化への対応)
- ラグの根本的解消と医療の質の向上

ご静聴ありがとうございました。



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

2013/03/04

シンポジウム：
医師主導治験が抱える課題と今後の方向性

治験関連文書における電磁的記録の活用について

国立病院機構大阪医療センター

楠岡英雄

1. 治験関連文書の電磁的記録

治験関連文書を電磁化し、電磁媒体を原本として管理・保管する上で、ER/ES指針等関連ガイドラインに照らした真正性、見読性、保存性を担保するための手順、チェックポイント等を検討し、関係者による電磁的記録の交付・保存に関する認識の統一を図る。

2. 電磁的な安全性情報の交換／電磁情報を活用したIRB審議

- ①現在、主として紙媒体で行われている安全性情報の報告を、統一書式等を利用して電磁的に連絡し、資料保管する方策
- ②情報伝達の迅速化、IRB審議、資料保管の効率化を図るための方策

対 象

GCP省令において治験依頼者と医療機関／治験責任医師との間、医療機関と治験審査委員会との間で授受される治験関連文書

・「統一書式通知」で規定される様式で授受されることが求められている。

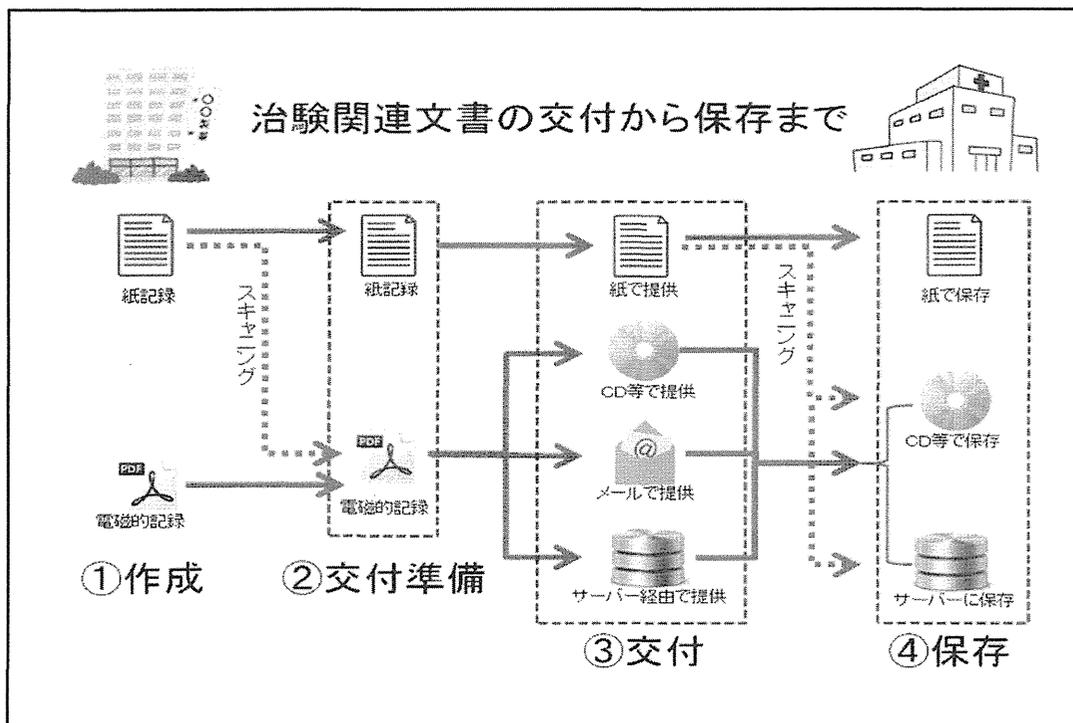
・双方で保存されている。

○文書を電磁的記録として保存する場合の留意点

治験関連文書を電磁的記録として扱うことに関する法令

1. 民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成16年12月1日法律第149号。「e-文書法」)
2. 厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令(平成17年3月25日厚生労働省令第44号。「省令第44号」)

「見読性」「真正性」「保存性」



治験関連文書を電磁的記録として交付する場合の 一般的留意事項

- ・治験関連文書を交付するための方法に合意していること。
- ・授受された治験関連文書を双方で保存していること。
- ・送付で授受された事実を検証できるように記録し、その記録を保存していること。
- ・GCP省令等で署名もしくは記名捺印(以下「署名等」という。)が求められている治験関連文書の場合、当該治験関連文書が署名等されていること。

治験関連文書を電磁的記録として交付する場合の方法及び留意事項

- ① 法令で規定される交付方法
- ② 一般的な留意事項
- ③ 事実経過を検証するための記録
- ④ 署名もしくは記名捺印の必要性
- ⑤ 署名等のある関連文書の交付方法／留意事項
- ⑥ 交付先
- ⑦ ファイル形式
- ⑧ ファイル名称

電磁的記録の管理について(懸念)

紙資料での管理

- 治験依頼者、実施医療機関、治験審査委員会毎に異なる様式で授受されたことで、双方に、書類管理に関する業務負荷がかかっていた。

⇒ 統一書式の導入で改善

電磁的記録での管理

- 治験依頼者、実施医療機関、治験審査委員会毎に異なる名称ルールに基づき授受されることで、双方に、ファイル管理に関する業務負荷がかかる。

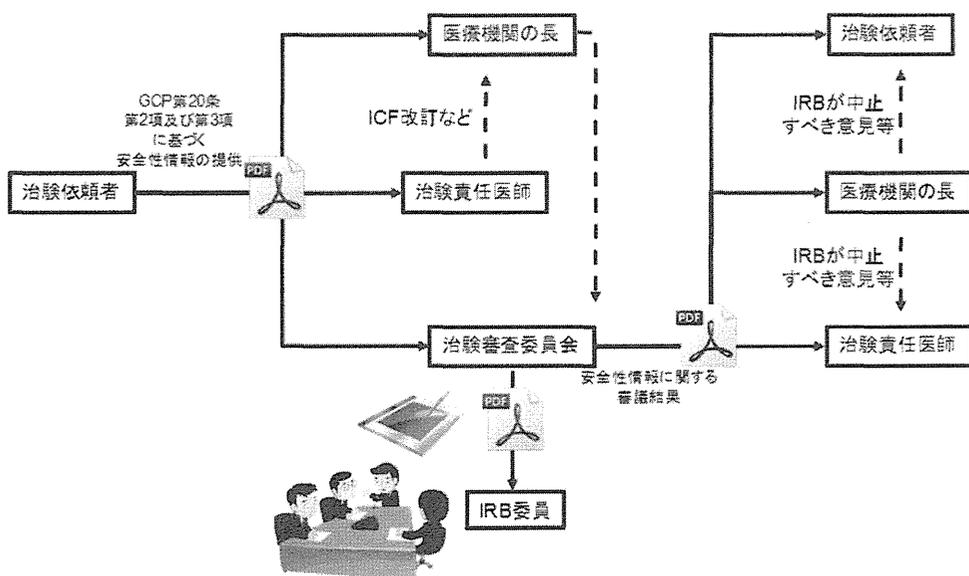
⇒ 早急に名称ルールの標準化が必要。

8

治験関連文書を電磁的記録として保存する 場合の方法及び留意事項

- ① 法令で規定される保存方法
- ② 保存する際の留意事項
- ③ 標準業務手順書の作成
- ④ サーバーの故障等により見読性を失った
場合の対応

電磁的な安全性情報の交換／電磁情報を活用したIRB審議



電磁的な安全性情報の交換
電磁情報を活用したIRB審議

安全性情報／個別症例

1. 治験依頼者／自らさんにおける交付準備
2. 医療機関の長、責任医師における準備と受理
3. IRBでの受理した安全性情報の保存及び会議資料の準備
4. 治験審査委員会当日の会議資料
5. IRBから医療機関の長、治験責任医師、治験依頼者への結果等の通知

平成24年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
成果報告会

臨床研究・医師主導治験の説明文書・ 同意文書に関する調査

京都大学医学部附属病院 探索医療センター 伊藤達也
国立循環器病研究センター 山本晴子
国立がん研究センター中央病院 米盛勸、小林典子

平成25年3月4日

1

背 景

- ヒトに初めて投与・使用する臨床試験へのガイダンスとして、平成24年4月に「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」が通知された
- 我国においては、ヒトを対象とした最初の臨床試験（ファースト・イン・ヒューマン試験：FIH試験）は今後増加していくと考えられる。FIH試験では、特に情報の少ない中での被験者への説明が必要となり、説明者にとっては非常に難しい
- 今後、インフォームドコンセントの体制、作業内容などにつき実態把握が必要である

2

3施設の予備調査

分担者の所属する施設(国がん、国循、京大)にて、現状把握のための予備調査を行い、下記の結果を得た。

- 説明文書・同意文書の記載内容に関する課題
 - テンプレートでの限界
 - 被験者側の理解度(無意識～過度の期待)
 - 説明の工夫は、試験内容&個人の力量に依存
- 説明文書の変更に関する課題
 - 依頼者との説明文書のやり取りに関する自由度の低さ
 - 変更後の同意の再取得

準備段階、審査段階など
に関する調査を実施

3

目 的

- 臨床研究・医師主導治験の説明文書・同意文書の作成のための実施体制、作成過程などに関して、状況調査を行う
- 海外施設におけるFIH試験の実施体制や留意点など実態調査を行う
- 今後の作成の在り方や留意点を検討する

4

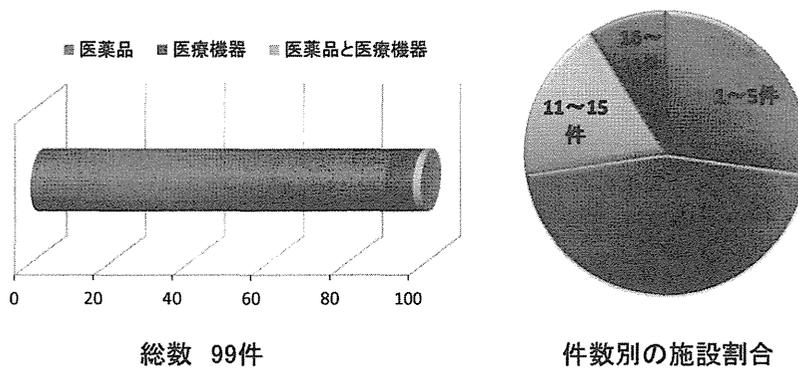
調査方法

- 説明文書・同意文書に関するアンケート調査を作成
- 調査対象は、厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点(5施設)、臨床研究中核病院(5施設)、国立成育医療研究センターにおける臨床研究を支援するセンター(合計11施設)へ依頼した
- 調査期間は2013年1月より2月まで
- 回収率 11/11施設(1施設のみ2回答)

5

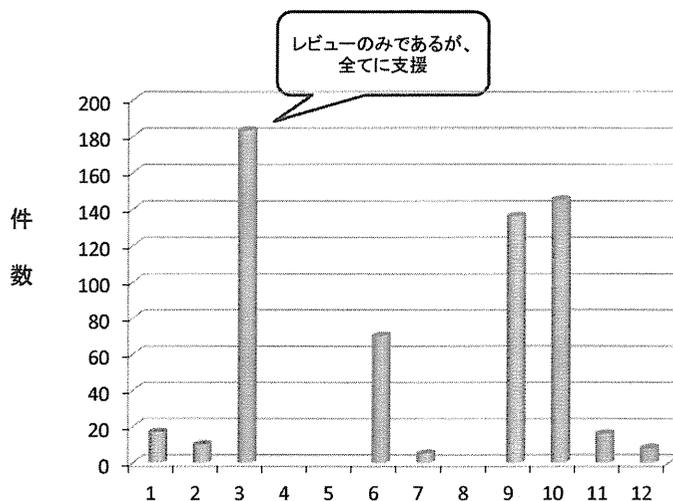
1. 医師主導治験の実施数

Q1. これまでに貴院で実施した(あるいは実施中)医師主導治験数



6

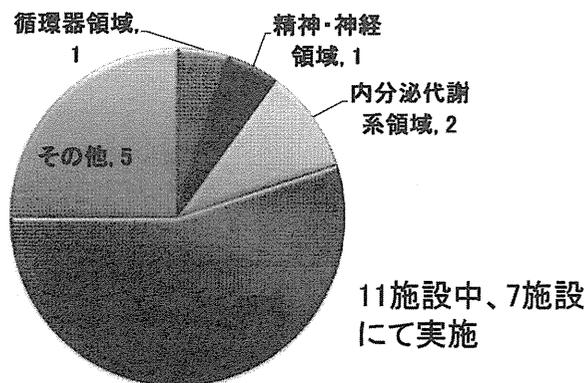
2. 過去2年間の拠点別支援件数



7

3. 過去2年間におけるFIH試験 実施件数

Q3. 倫理委員会で審査された臨床研究・医師主導治験に関して、ファースト・イン・ヒューマン(ヒト初回投与試験:FIH試験)を実施した件数



8