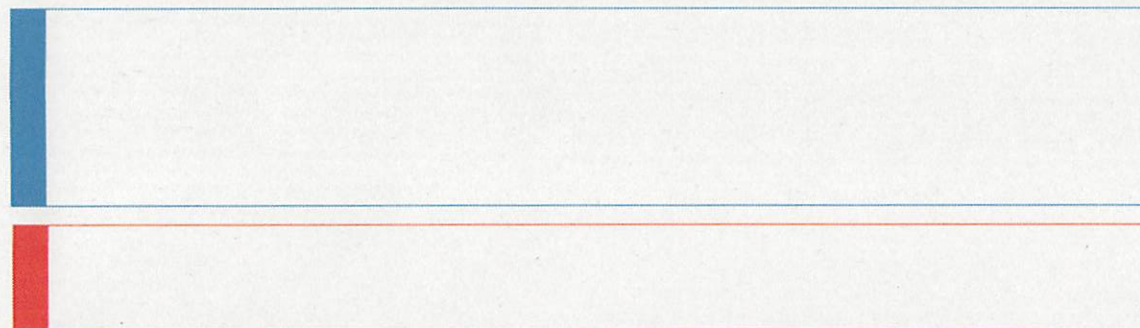


4. 法規・ガイドライン



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
臨床研究・治験推進研究事業
先端医療開発を担う人材養成のための 標準化教育プログラムの策定と実践研究班

法規・ガイドラインの体系

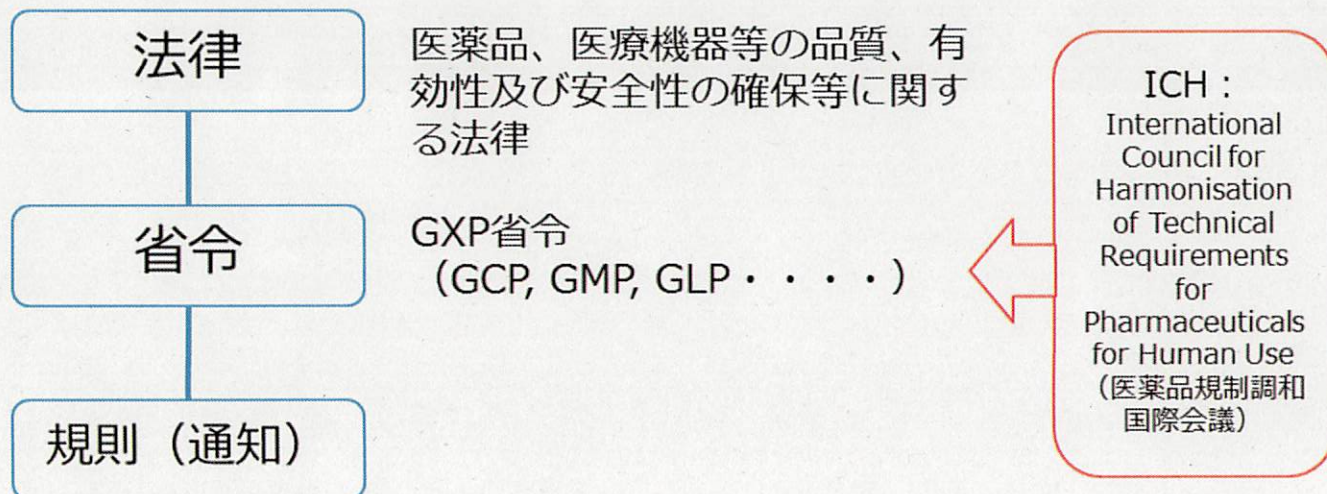
i. 医療開発における法規・ガイドラインの体系

- ▶ 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（薬機法、医薬品医療機器等法）
- ▶ 薬機法下の省令(GXPs)
- ▶ ガイドラインの位置づけ

法律－省令－ガイドライン(通知)の体系の説明

米国ではガイドラインが法的拘束力を有し、ガイダンスは有さない使い分けが一般的だが、国内では使い分けはあまり一般的ではない。

法律、省令、規則（通知）



前のスライドの例示。

ICHは通知・ガイドラインとして組み入れているものが多いが、国内法体系とは別に設定されている。

医薬品品質保証

- ▶ 製品としての品質：物質として、製造面から
- ▶ 安全性：非臨床試験と臨床試験
- ▶ 有効性：非臨床試験と臨床試験
- ▶ 被験者の保護

最初からフルスペックではなく、
開発を通じて品質保証を高めていくことをどのよ
うに法体系に落とし込むかは難問

医薬品の品質保証と法整備の必要性のまとめ

なぜ法整備が必要かを理解したい。

開発の段階、臨床段階により、品質保証を高めていくが、その改善手法等を含め法体系に落とし込むことが難しく、特に我が国では遅れ気味であった。

規範・法規・指針

1. 倫理規範

- ・世界医師会 ヘルシンキ宣言
- ・ベルモント・レポート

2. 法律

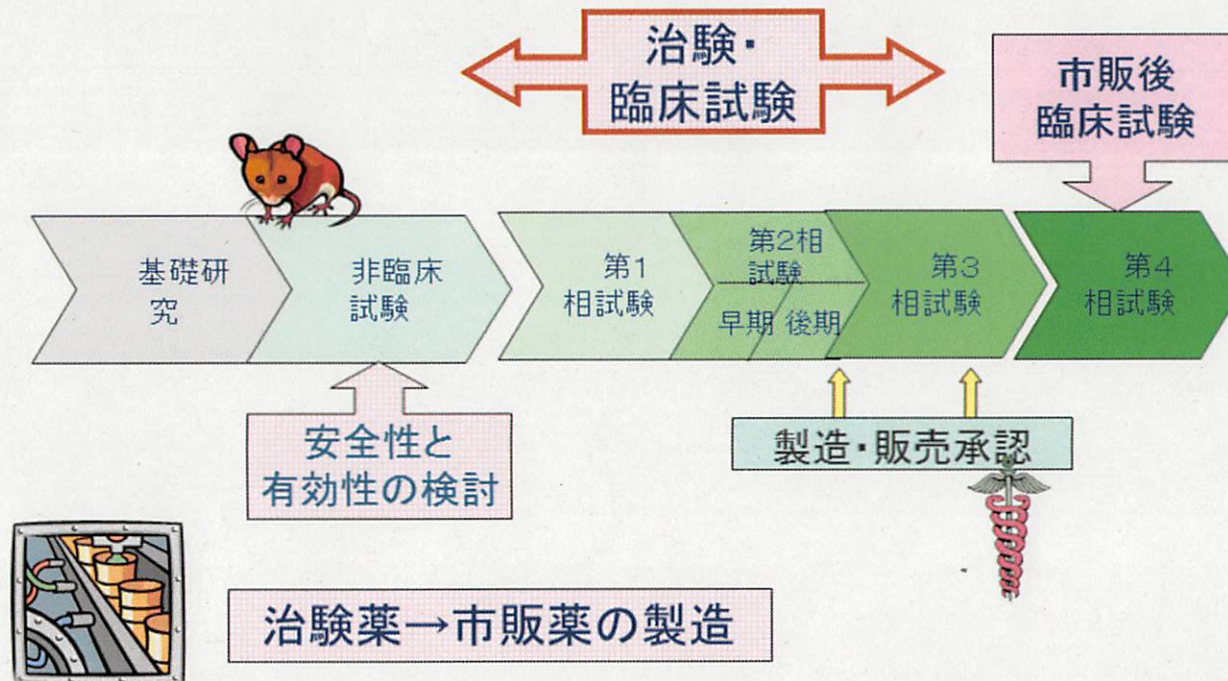
- ・医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律+各種省令
- ・再生医療等の安全性の確保等に関する法律
- ・個人情報保護に関する法律
- ・ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律
- ・遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律
(カルタヘナ法)

3. 関連指針・答申

- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・遺伝子治療等臨床研究に関する倫理指針
- ・基礎研究
 - ✓ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
 - ✓厚生労働省の所管する実施期間における動物実験等の実施に関する基本指針
 - ✓研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針

規範、法律、通知(答申)と分けた場合の具体例を提示

臨床開発の流れ



開発の流れの復習

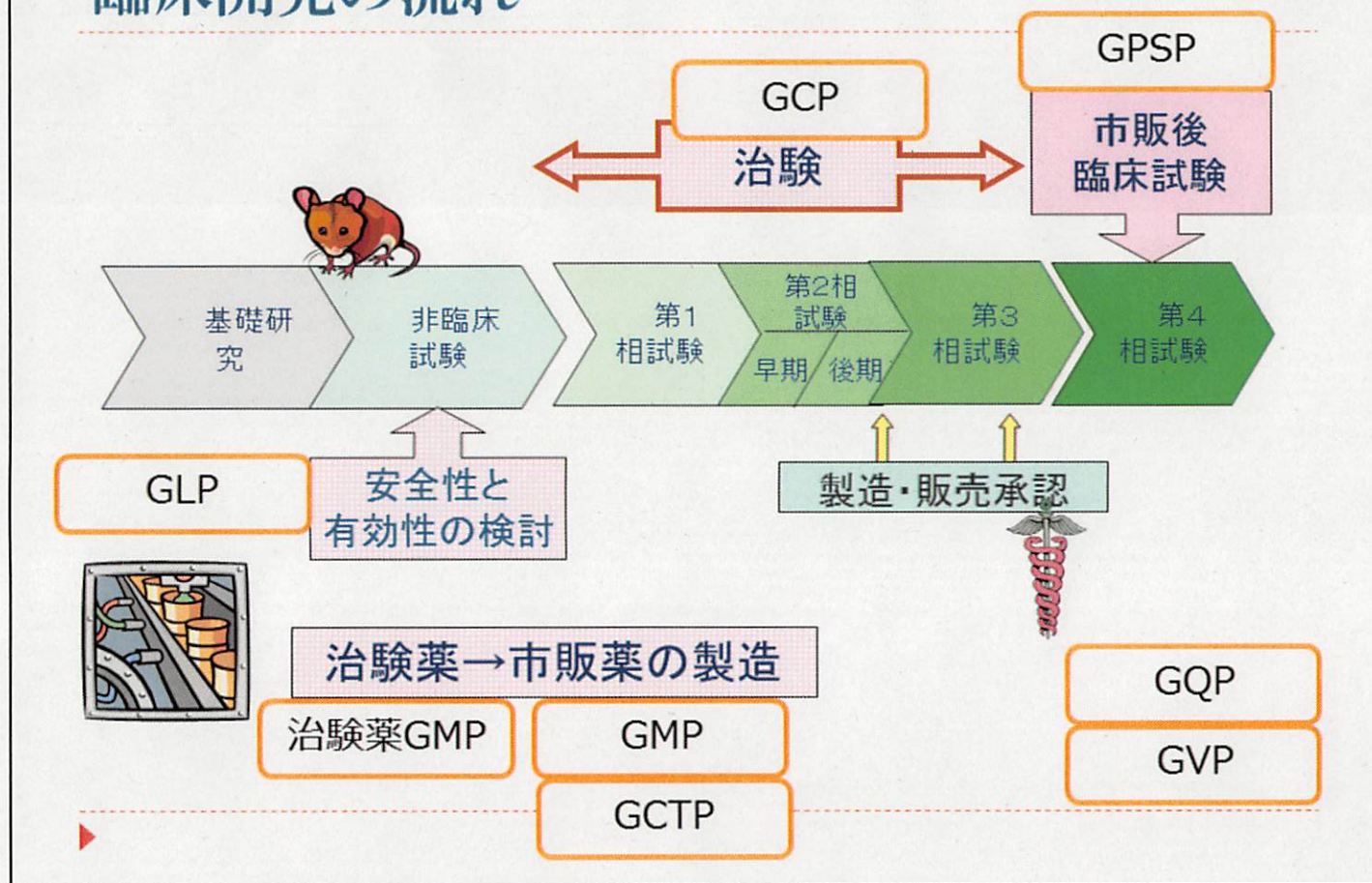
企業治験、あるいは多くの臨床試験、市販後調査が従来係わってきたところなので、その範囲を明示している。

GXP省令

- ▶ GCP(Good Clinical Practice): 医薬品の臨床試験の実施の基準 (平成9年3月27日厚生労働省令第28号)
- ▶ GLP (Good Laboratory Practice): 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (平成9年3月26日厚生省令第21号)
- ▶ GMP(Good Manufacturing Practice): 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準 (平成16年12月24日厚生労働省令第179号)
- ▶ GCTP省令: 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準 (平成26年8月6日厚生労働省令第93号)
- ▶ GQP(Good Quality Practice): 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準 (平成16年9月22日厚生労働省令第136号)
- ▶ GVP(Good Vigilance Practice): 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準 (平成16年9月22日厚生労働省令第135号)
- ▶ GPSP(Good Post-marketing Study Practice): 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準 (平成16年12月20日厚生労働省令第171号)

GXPを提示し、従来GCPあるいはGPSPまでが関係する省令であったが実は多くのGXPが存在することを示す。
赤文字は、医師主導のTRに関連するGXP
そして次のスライドで関連するGXPがどの範囲をカバーするものなのかを示す。

臨床開発の流れ



GXPがカバーする範囲を示す。GLP, GMP(治験薬GMP含む), GCTPについては簡単に説明を補足したい。

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

▶ 目的 :

- ✓ 医薬品を時宜に即し、また継続的に患者が利用できる
ようにすること
- ✓ 不必要な臨床試験の重複を避けること
- ✓ 安全性、有効性及び品質の高い医薬品が効率的に開発、
登録及び製造されること
- ✓ 安全性及び有効性が損なわれることなく動物試験が軽
減されることに資する技術的要件における国際調和を
促進することで公衆衛生を促進すること

▶ ICHの目的を示す

正式名称の変遷は次のスライドに旧名称を示すので、どちらかで触れたい。

ICH：歴史

- ▶ 日本・米国・欧州では、法令やガイドラインを整備し、医薬品の販売開始前に政府により品質、有効性および安全性についてのデータを評価し、承認を行うため独自に法制度を整備してきました
- ▶ しかし、非臨床試験で必要なデータ、治験の実施等、承認申請の際の詳細な要件は各地域・国により異なっていた
- ▶ 各地域・国の規制要件を満たすためには、内容的には重複した試験を数多く行う必要があった
- ▶ 拡大する医薬品開発コストへの懸念を背景に、新医薬品をより早く提供するため、各国の医薬品承認審査の基準の合理化・標準化が必要となり、1990年、日本・米国・欧州の各医薬品規制当局と業界団体によりICH (International Conference on Harmonisation)が発足した
- ▶ 2015年、法人化し、組織再編がなされた



ICHの成り立ちと概略

- ▶ ガイドライン
 - Quality : 品質 (品質に関するガイドライン)
 - Safety : 安全性 (非臨床に関するガイドライン)
 - Efficacy : 有効性 (臨床に関するガイドライン)
 - Multidisciplinary : 複合領域 (品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン)
- ▶ Gene Therapy : 遺伝子治療

▶ 遺伝子治療がガイドラインのなかで体系的に含まれていない。

ICHガイドライン

- ▶ 各地域・国の専門家（規制当局、業界団体）の専門家により、医薬品の承認に際して必要な品質・有効性・安全性にかかわるデータ収集などについてガイドラインを作成、公表する
- ▶ ガイドラインがICHで合意（調和）に達すると、そのガイドラインを適応した医薬品開発や臨床試験、申請を実施するための措置（法的整備）が行われる
- ▶ ガイドライン作成から法的整備まではステップ1からステップ5まで5段階に分けられる

ICH外ドライの作成について

Quality : 品質 (品質に関するガイドライン)

- ▶ ICH-Q1 安定性
- ▶ ICH-Q2 分析バリデーション
- ▶ ICH-Q3 不純物
- ▶ ICH-Q4 薬局方
- ▶ ICH-Q5 生物薬品の品質
- ▶ ICH-Q6 規格および試験方法
- ▶ ICH-Q7 GMP (医薬品の製造管理および品質管理に関する基準)
- ▶ ICH-Q8 製剤開発
- ▶ ICH-Q9 品質リスクマネジメント
- ▶ ICH-Q10 品質システム
- ▶ ICH-Q11 原薬の開発と製造
- ▶ ICH-Q12 ライフサイクル管理

製造に必要



Safety：安全性（非臨床に関するガイドライン）

- ▶ ICH-S1 がん原性試験
- ▶ ICH-S2 遺伝毒性試験
- ▶ ICH-S3 トキシコキネティクスと薬物動態
- ▶ ICH-S4 毒性試験
- ▶ ICH-S5 生殖発生毒性試験
- ▶ ICH-S6 バイオテクノロジー応用医薬品
- ▶ ICH-S7 薬理試験
- ▶ ICH-S8 免疫毒性試験
- ▶ ICH-S9 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価
- ▶ ICH-S10 光安全性評価
- ▶ ICH-S11 小児用医薬品開発の非臨床試験

非臨床試験に必要



Efficacy：有効性（臨床に関するガイドライン）

- ▶ ICH-E1 臨床上の安全性（長期投与）
- ▶ ICH-E2 臨床上の安全性（治験で得られる安全性情報の取り扱い）
- ▶ ICH-E3 治験報告書
- ▶ ICH-E4 用量-反応試験
- ▶ ICH-E5 民族的要因
- ▶ ICH-E6 GCP（医薬品の臨床試験の実施基準）
- ▶ ICH-E7 臨床試験（高齢者）
- ▶ ICH-E8 臨床試験（一般指針）
- ▶ ICH-E9 臨床試験（統計的原則）
- ▶ ICH-E10 臨床試験（対照群の設定）
- ▶ ICH-E11 臨床試験（小児）
- ▶ ICH-E12 臨床評価（降圧薬の臨床評価）
- ▶ ICH-E14 臨床評価（非抗不整脈薬のQT/QTc延長）
- ▶ ICH-E15 ゲノム薬理（用語集）
- ▶ ICH-E16 ゲノム薬理（バイオマーカー）
- ▶ ICH-E17 国際共同治験
- ▶ ICH-E18 ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱い

臨床試験に必要

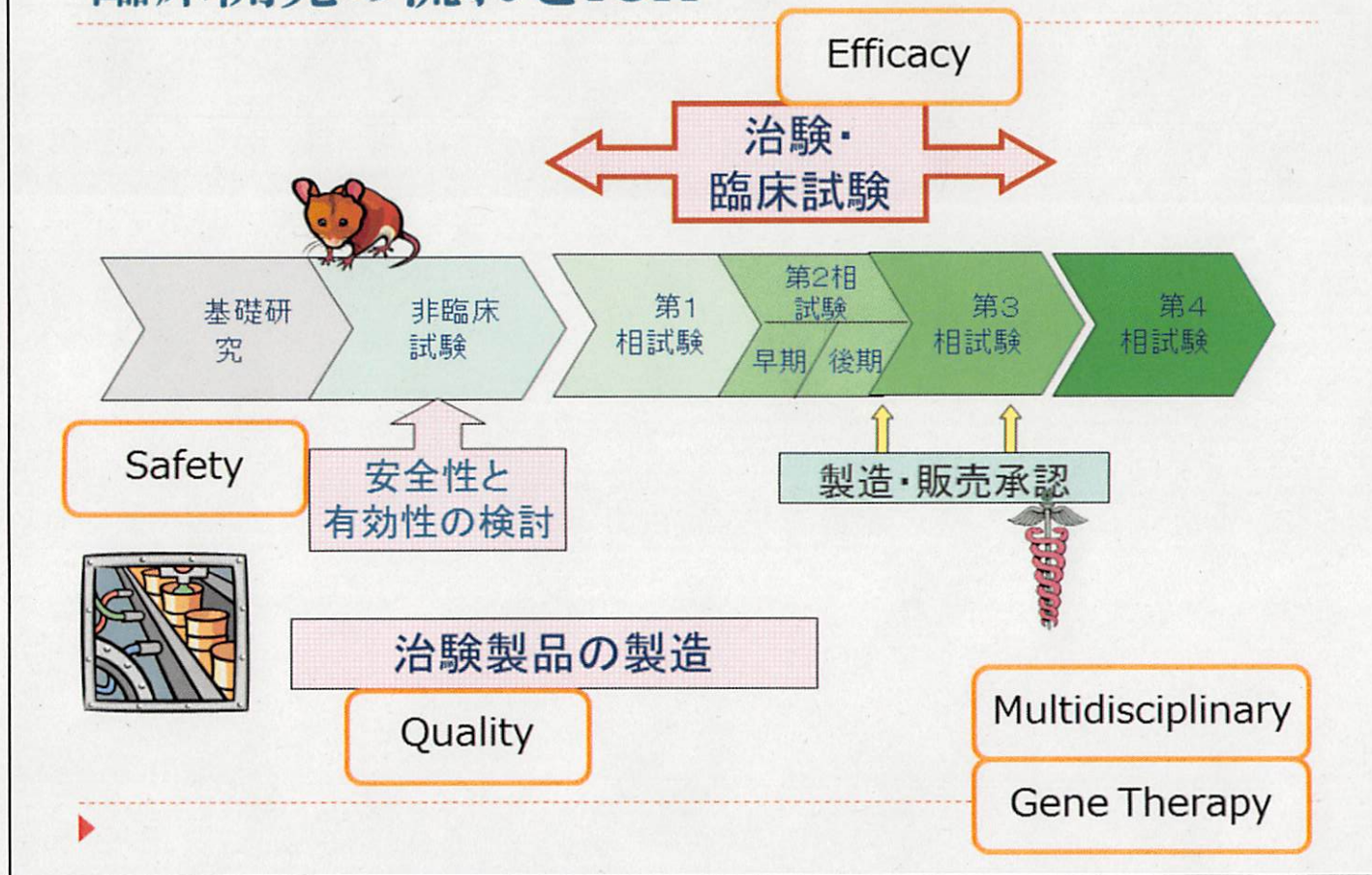
Multidisciplinary：複合領域

(品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン)

- ▶ ICH-M1 ICH国際医薬用語集
- ▶ ICH-M2 医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準
- ▶ **ICH-M3 臨床試験のための非臨床試験の実施時期**
- ▶ ICH-M4 CTD（コモン・テクニカル・ドキュメント）
- ▶ ICH-M7 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理
- ▶ ICH-M8 eCTD（電子化コモン・テクニカル・ドキュメント）
- ▶ ICH-M9 BCS バイオウェーバー
- ▶ ICH-M10 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション

ICH-Mのうち、TRで特に全般的に参考にするのはICH-M3

臨床開発の流れとICH



ICHガイドラインのカバーする範囲を示す。
GXPとの対比、gene therapyとmultidisciplinaryの立ち位置を補足したい。

日本の法規・体系

- ▶ 日本固有の法規・ガイドライン

- 再生医療等の安全性の確保等に関する法律

- 遺伝子治療等臨床研究に関する指針

- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

- その他指針

- ▶ 関連する日本の制度

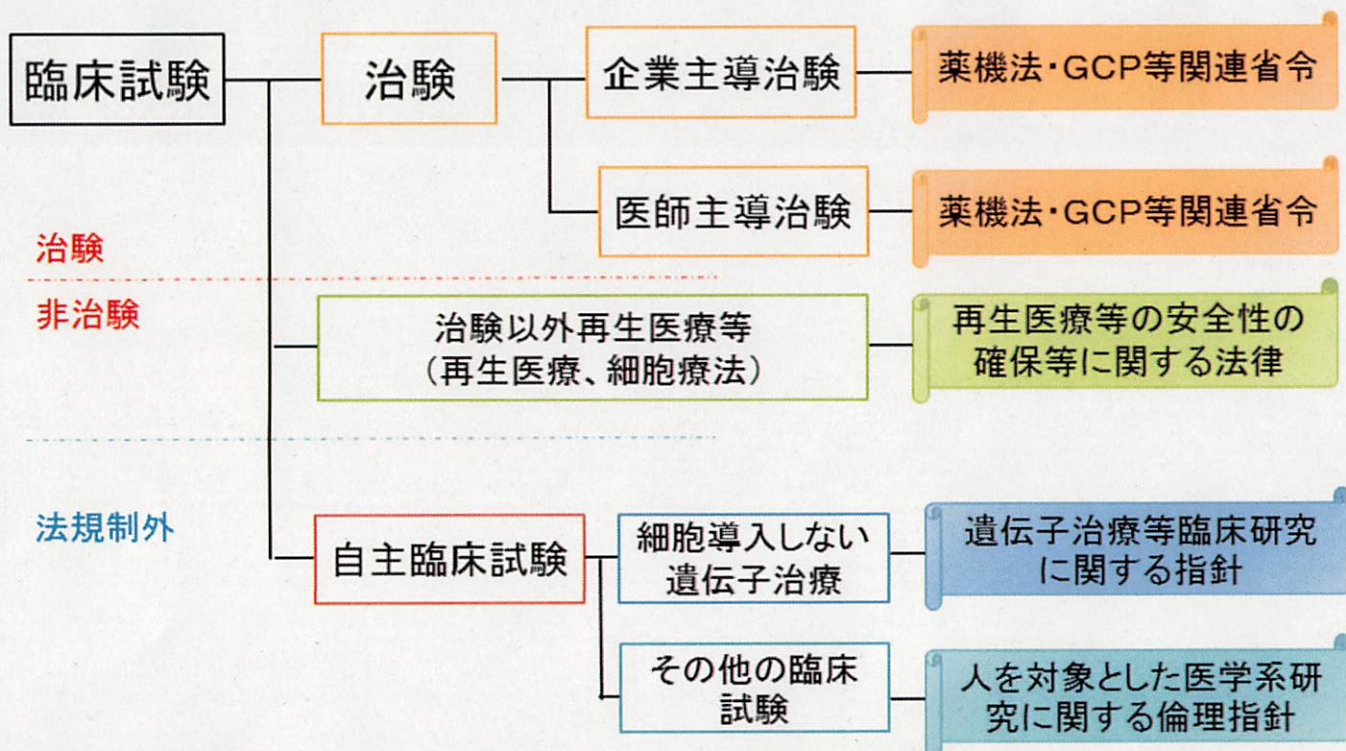
- 患者申出療養

- 保険外併用療養制度

- 人道的見地から実施される治験

▶ 日本独自の法規・指針、制度をまとめる

我が国の法律と指針の関係



治験/非治験、法律下/指針下で分類した体系と、それぞれを規定する法規・指針

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（昭和35年法律第145号）

- ▶ 薬事法から、平成26年の改正により現在の名称に変わった
- ▶ 改正のポイント
 - ✓ 医薬品、医療機器等に係わる安全性の強化
 - ・添付文書の位置づけ等の見直し
 - ✓ 医療機器の特性を踏まえた規制の構築
 - ・医薬品とは分離した規定に
 - ・迅速な実用化に向けた規制・制度の簡素化
 - ・単体プログラムの位置付けの明確化
 - ✓ 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築
 - ・「再生医療等製品を新たに定義」
 - ・条件及び期限付き承認制度の導入

▶

薬機法の改正ポイントについて

3つの製品

- ▶ GLP（安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令に示された基準）
 - ▶ 医薬品GLP
 - ▶ 医療機器GLP
 - ▶ 再生医療等製品GLP
 - ▶ GCP（臨床試験の実施の基準に関する省令に示された基準）
 - ▶ 医薬品GCP
 - ▶ 医療機器GCP
 - ▶ 再生医療等製品GCP
 - ▶ GMP省令（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令）
 - ▶ GCTP省令（再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令）
-

▶

再生医療等製品が第三の製品として位置付けられたことによる現在の非臨床試験、臨床試験、承認後製造についてのまとめ

医師主導治験

- ▶ 旧薬事法の2002年の改正で導入
- ▶ 本改正以前は、企業のみが治験を実施できたが、医師・歯科医師が自ら実施できるようになった
- ▶ 患者数が少なく企業が開発を躊躇する疾患への適応を主目的としていたが、アカデミア開発のシーズの臨床試験（TR）として実施されることが近年急増
- ▶ 治験製品は、企業からの提供もしくは細胞製品等自ら製造も可能

▶ 医師主導治験の概略の説明

再生医療等の安全性の確保等に関する法律

「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための
施策の総合的な 推進に関する法律」
再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る



再生医療等の安全性の確保等に関する法律
「臨床研究（非治験）」と「自由診療」
再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。



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
再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

他章でも触れているが、法体系として記載

遺伝子治療等臨床研究に関する指針

- ▶ 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の施行に伴い、細胞に遺伝子を導入した（ex vivo）遺伝子治療は対象から外れ、名称も従来の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」から変更となる
- ▶ 対象は、「治験以外」のベクターやがん治療ウイルス等の直接投与する研究
- ▶ 指針に準拠した倫理審査委員会で審議された後に、厚生労働大臣からの承認を受ける



遺伝子治療等臨床研究に関する指針

- 第一章 総則
 - 第1 目的
 - 第2 用語の定義
 - 第3 適用範囲
 - 第4 遺伝子治療等臨床研究の対象の要件
 - 第5 有効性及び安全性
 - 第6 品質等の確認
 - 第7 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止
 - 第8 適切な説明に基づくインフォームド・コンセントの確保
 - 第9 公衆衛生上の安全の確保
 - 第10 情報の公開
 - 第11 被験者の選定
- 第二章 研究者等の責務等
 - 第12 研究者の基本的責務等
 - 第13 研究責任者の責務
 - 第14 総括責任者の責務
 - 第15 研究機関
 - 第16 研究機関の長の責務
- 第三章 研究計画書
 - 第17 研究計画書に関する手続
 - 第18 研究計画書の記載事項
 - 第19 研究に関する登録・公表
- 第四章 倫理審査委員会
 - 第20 倫理審査委員会の設置等
 - 第21 倫理審査委員会の役割・責務等
- 第五章 インフォームド・コンセント等
 - 第22 インフォームド・コンセントを受ける手続等
 - 第23 代話者からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等
- 第六章 厚生労働大臣の意見等
 - 第24 厚生労働大臣の意見
 - 第25 重篤な有害事象等に係る厚生労働大臣の意見
 - 第26 厚生労働大臣の調査等
- 第七章 個人情報等
 - 第27 個人情報等に係る基本的責務
 - 第28 安全管理
 - 第29 保有する個人情報の開示等
- 第八章 重篤な有害事象への対応
 - 第30 重篤な有害事象への対応
- 第九章 研究の信頼性確保
 - 第31 利益相反の管理
 - 第32 研究に係る試料及び情報等の保管
 - 第33 モニタリング及び監査
- 第十章 雑則
 - 第34 啓発普及
 - 第35 施行期日
 - 第36 経過措置

指針の項目のみを示している。
適宜、記載を引用して講義内容を検討する。

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

- ▶ 「疫学研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」が統合
- ▶ 個人情報保護法の改正に伴い、平成29年改正がなされる
- ▶ 対象：人を対象とする医学系研究
「人由来の検体や情報を用いた観察研究」＋「臨床試験」
ただし、下記に該当する場合は含まれない
 - ① 治験
 - ② 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」での臨床研究
 - ③ 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」
 - ④ 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」
 - ⑤ 「ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針」
 - ⑥ 一定の匿名化措置がなされている情報を用いる研究
 - ⑦ 他の法令で定められている場合

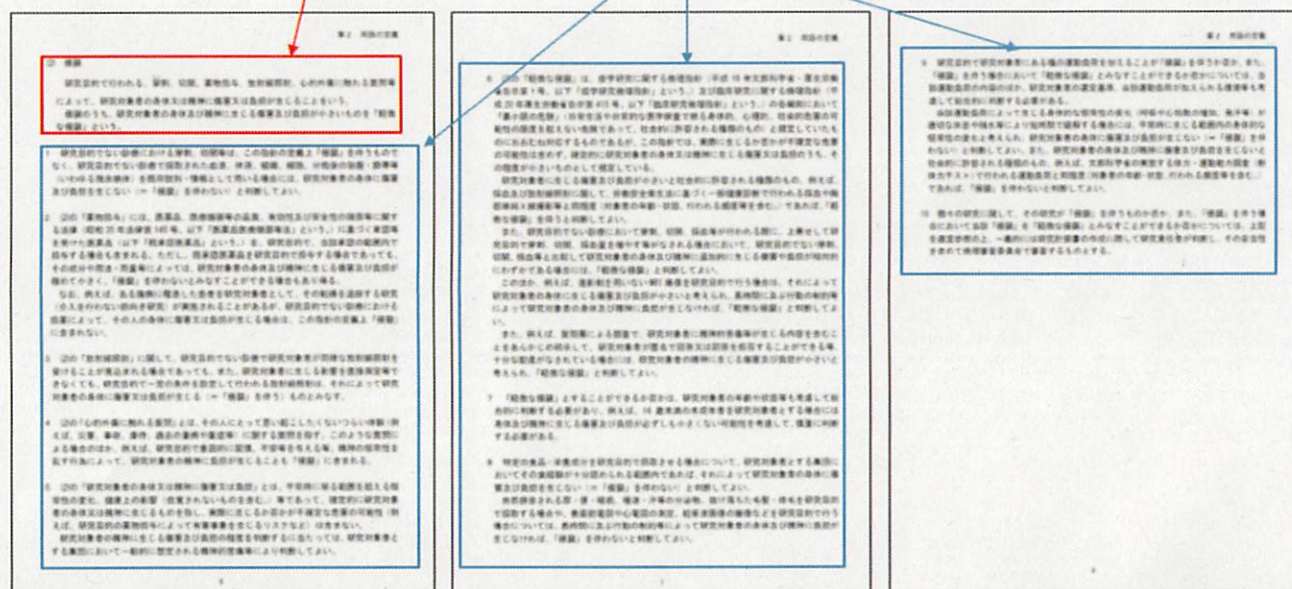
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

- ▶ 倫理指針（本文）
- ▶ 施行通知
- ▶ ガイダンス
- ▶ チェックリスト
- ▶ Q&A

▶ 発出されている資料について

用語の定義「侵襲」

ガイダンスでの補足記載



28

「介入」「侵襲」

- ▶ 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であり、介入を行う研究は、モニタリング及び必要に応じて監査を実施
- ▶ 介入：研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因（健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。）の有無又は程度を制御する行為（通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。）をいう
- ▶ 侵襲：研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。侵襲のうち、研究対象者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいものを「軽微な侵襲」という

指針下での研究分類では介入と侵襲の正確な理解が必要

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

- 第1章 総則
 - 第1 目的及び基本方針
 - 第2 用語の定義
 - 第3 適用範囲
 - 1 適用される研究
 - 2 日本国外において実施される研究
- 第2章 研究者等の責務等
 - 第4 研究者等の基本的責務
 - 1 研究対象者等への配慮
 - 2 研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等
 - 3 教育・研修
 - 第5 研究責任者の責務
 - 1 研究計画書の作成及び研究者等に対する遵守徹底
 - 2 研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告
 - 3 研究実施後の研究対象者への対応
 - 第6 研究機関の長の責務
 - 1 研究に対する総括的な監督
 - 2 研究の実施のための体制・規程の整備等
 - 3 研究の許可等
 - 4 大臣への報告等
- 第3章 研究計画書
 - 第7 研究計画書に関する手続
 - 1 研究計画書の作成・変更
 - 2 倫理審査委員会への付議
 - 3 研究機関の長による許可
 - 4 研究終了後の対応
 - 第8 研究計画書の記載事項
 - 第9 研究に関する登録・公表
 - 1 研究の概要及び結果の登録
 - 2 研究結果の公表
- 第4章 倫理審査委員会
 - 第10 倫理審査委員会の設置等
 - 1 倫理審査委員会の設置の要件
 - 2 倫理審査委員会の設置者の責務
 - 第11 倫理審査委員会の役割・責務等
 - 1 役割・責務
 - 2 構成及び会議の成立要件等
 - 3 迅速審査
 - 4 他の研究機関が実施する研究に関する審査
- 第5章 インフォームド・コンセント等
 - 第12 インフォームド・コンセントを受ける手続等
 - 1 インフォームド・コンセントを受ける手続等
 - 2 研究計画書の変更
 - 3 説明事項
 - 4 同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続
 - 5 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い
 - 6 インフォームド・コンセントの手続等の簡略化
 - 7 同意の撤回等
 - 第13 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等
 - 1 代諾の要件等
 - 2 インフォームド・アセントを得る場合の手続等
- 第6章 個人情報等
 - 第14 個人情報等に係る基本的責務
 - 1 個人情報等の保護
 - 2 適正な取得等
 - 第15 安全管理
 - 1 適正な取扱い
 - 2 安全管理のための体制整備・監督等
 - 第16 保有する個人情報の開示等
 - 1 保有する個人情報に関する事項の公表等
 - 2 開示等の求めへの対応
- 第7章 重篤な有害事象への対応
 - 第17 重篤な有害事象への対応
 - 1 研究者等の対応
 - 2 研究責任者の対応
 - 3 研究機関の長の対応
- 第8章 研究の信頼性確保
 - 第18 利益相反の管理
 - 第19 研究に係る試料及び情報等の保管
 - 第20 モニタリング及び監査
- 第9章 その他
 - 第21 施行期日
 - 第22 経過措置
 - 第23 見直し

指針の項目の列記

その他指針

▶ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

- ・ 本指針の対象とするヒトゲノム・遺伝子解析研究は、提供者の白血球等の組織を用いて、DNA又はmRNAから作られた相補DNAの塩基配列等の構造又は機能を解析するものであり、その主たるものとして、いわゆる生殖細胞系列変異又は多型（germline mutation or polymorphism）を解析する研究
- ・ がん等の疾病において、病変部位にのみ後天的に出現し、次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異を対象とする研究（体細胞変異（somatic mutation）を解析する研究をいい、変異の確認のために正常組織を解析する場合を含む）、遺伝子発現に関する研究及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究については、原則として本指針の対象としない。ただし、このような研究であっても、子孫に受け継がれ得るゲノム又は遺伝子に関する情報を明らかにする目的で研究が実施される場合には、本指針の対象とする。
- ・ 診療において実施され、解析結果が提供者及びその血縁者の診療に直接生かされることが医学的に確立されている臨床検査及びそれに準ずるヒトゲノム・遺伝子解析は、医療に関する事項として、今後、慎重に検討されるべき課題であり、本指針の対象としない

▶ 動物実験

- ✓ 研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針
- ✓ 厚生労働省の所管する実施期間における動物実験等の実施に関する基本指針

リバーSTRにかかせないのがヒトゲノム指針
どのような研究が対象となるかは触れておきたい

保険外併用療養制度

▶ 保険診療との併用が認められている療養

① 評価療養（保険導入のための評価を行う）

- ・ 治験（医師主導治験では検査及び画像診断も含まれる）
- ・ 先進医療
- ・ 承認後保険収載前の製品の使用
- ・ 薬価基準収載医薬品の適応外使用
（用法・用量・効能・効果の一部変更の承認申請がなされたもの）
- ・ 保険適用医療機器、再生医療等製品の適応外使用
（使用目的・効能・効果等の一部変更の承認申請がなされたもの）

② 患者申出療養（保険導入のための評価を行う）

③ 選定療養（保険導入を前提としない）

差額ベッド、歯科の金合金等、金属床総義歯、予約診療
時間外診療、大病院の初診・再診、小児う蝕の指導管理
180日以上入院、制限回数を超える医療行為

医師主導治験、先進医療、患者申出療養で関係する
企業治験と医師主導治験で保険併用ができる範囲の図もPI用には用意したい。

先進医療

- ▶ 保険診療として認められていない医療技術について、一定の安全性、有効性等を個別に確認したものについて保険診療と保険外診療との併用を認め、将来的な保険導入に向けた評価のために臨床試験を行う制度
- ▶ 先進医療Aと先進医療Bに分類
 - 先進医療A：①未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴わない医療技術、②未承認、適応外の体外診断薬の使用を伴う医療技術等であって当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - 先進医療B：①未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴う医療技術、②未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの
- ▶ 医療機関から申請された個別の医療技術が先進医療として認められるためには、先進医療会議で安全性、有効性等の審査を受ける必要がある
- ▶ 先進医療部分を除く一般の診療と共通する部分については保険が適用されるが、先進医療部分は全額自己負担（研究費や企業からの薬剤提供等で一部充当される場合も）

先進医療制度の一般的な説明

人道的見地から実施される治験（拡大治験）

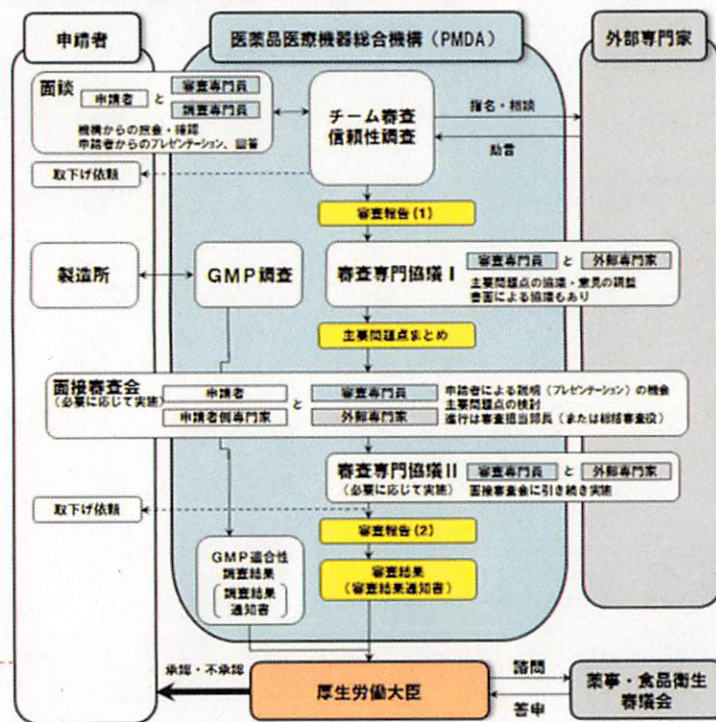
- ▶ 治験の参加基準に満たない患者に対し、人道的見地から未承認薬（治験薬）等を治験の概念内で実施する制度
- ▶ 主治医からの要望に基づいて国が治験依頼者又は自ら治験を実施する者に対して拡大治験の実施の検討を要請する
- ▶ 対象範囲
 - ▶ 欧米の類似の制度と同様に、生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬を使用するもの。
 - ▶ 未承認薬の投与によるベネフィットの蓋然性が高いと考えられる新薬の国内開発の最終段階である治験の終了後あるいは実施中（ただし、組入れ終了後）に実施
- ▶ 元の治験のプロトコルを基に、安全性に主眼を置いた、実薬単群非盲検試験が基本

患者申出療養制度

- ▶ 難病に対し、未承認薬等を迅速に保険外併用療養として使用するため、患者からの申出を起点として実施する制度
- ▶ 将来的に保険適用につなげるためのデータ、科学的根拠を集積することを目的とする
- ▶ 国において安全性・有効性等を確認すること、保険収載に向けた実施計画の作成を臨床研究中核病院に求め、国において確認すること、及び実施状況等の報告を臨床研究中核病院に求めることとした上で、保険外併用療養費制度の中に位置付けるもの
- ▶ 医療の類型
 - ①既に実施されている先進医療の実施計画対象外
 - ②先進医療としても患者申出療養としても実施されていない
 - ③現在行われている治験の対象とならない患者に対する治験薬等の使用
- ▶ 「患者申出療養に係る費用」は全額自己。「患者申出療養に係る費用」以外の、一般の診療と共通する部分（診察・検査・投薬・入院料等）については保険が適用

規制当局と対応

- ▶ 規制当局とは、審査及び承認に係わる政府系機関を指す
- ▶ 日本では、医薬品医療機器総合機構が審査を行い、厚生労働大臣が承認を与える
- ▶ 法整備は厚労省



▶ <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0001.html>

既出の図

法整備・解釈は厚労省であることの確認と、次スライドからのPMDAの説明に用いる

医薬品医療機器総合機構の業務

- ▶ 相談業務：治験や申請資料に対する指導・助言、薬事戦略相談
- ▶ 治験関連業務：治験届出、治験中の副作用・不具合報告、IRB登録情報
- ▶ 承認審査業務
 - ・ 医薬品等承認審査業務
 - ・ 医療機器承認審査業務
 - ・ 再生医療等製品承認審査業務
- ▶ 信頼性保証業務：GLP/GCP/GPSPの遵守に関する実施及び書面調査
- ▶ GMP/QMP/GCTP適合性調査業務
- ▶ 再審査・再評価業務
- ▶ 登録認証機関に対する調査等業務
- ▶ 安全対策業務：副作用・不具合等情報の収集と整理
- ▶ 健康被害救済業務
- ▶ レギュラトリーサイエンス
- ▶ 国際活動：ICH等

レギュラトリーサイエンス (RS) 戦略相談

- ▶ 日本発の革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の創出に向けて、シーズ発見後の大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、医薬品等候補選定の最終段階から主に臨床開発初期（POC（Proof of Concept）試験（前期第II相試験程度）まで）に至るまでに必要な試験・治験計画策定等に関する相談への指導・助言を行う制度
- ▶ 個別面談、事前面談、対面助言から成り立つ
- ▶ 個別面談（無料）：
 - ・ 必要に応じて実施、希望する相談内容の薬事戦略相談への適否確認や、薬事戦略相談事業の内容や手続きについて相談する
- ▶ 事前面談（無料）：
 - ・ 効率的な対面助言に向けて、対面助言における相談内容や論点の整理、資料内容の確認を行う事前の面談
- ▶ 対面助言（有料）：
 - ・ 相談者から提出された資料を担当審査部の審査チームが精査し、今後実施する治験や承認申請に向けての各相談事項に対する機構の公式見解を伝え、具体的な指導・助言を行う
 - ・ 薬事開発計画等戦略相談は、原則としてイノベーション実用化支援戦略相談課のテクニカルエキスパートが説明し、必要に応じて担当審査部の審査員が同席します。

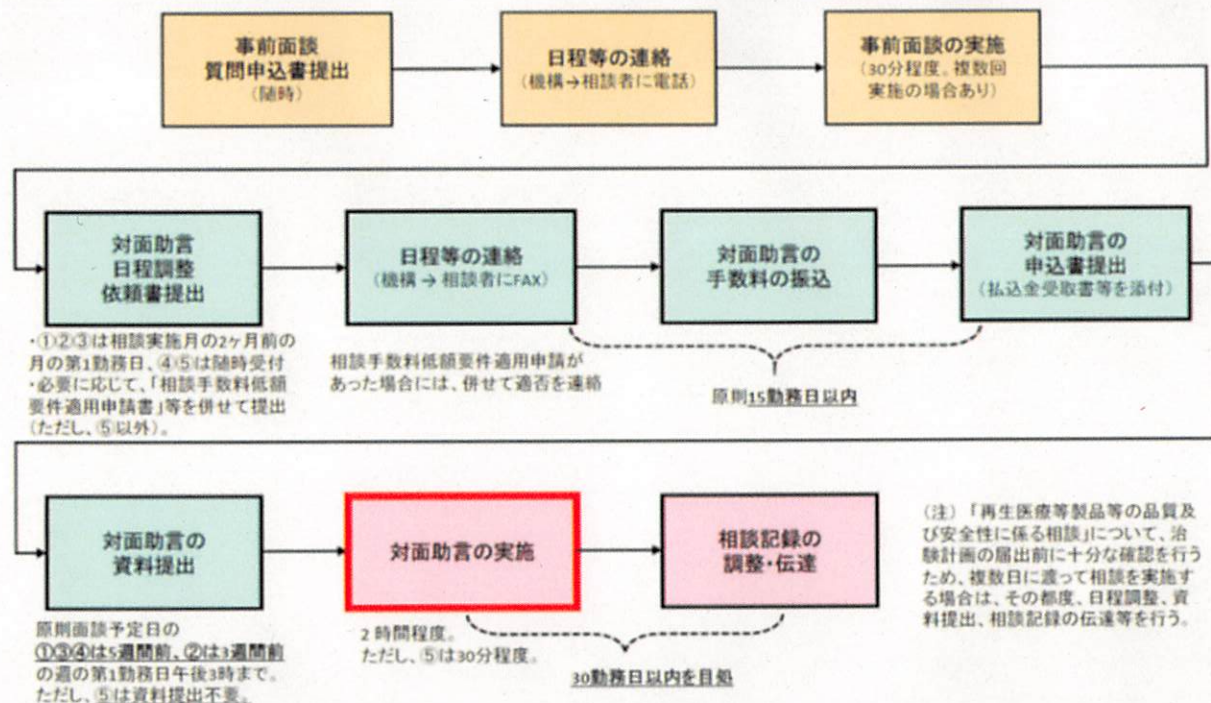
<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html>

薬事戦略相談の名称変更を反映

RS戦略相談の手続きの流れ

【RS戦略相談(対面助言)の種類】

- ① 医薬品戦略相談
- ② 医療機器戦略相談(体外診断用医薬品を含む)
- ③ 再生医療等製品戦略相談
- ④ 再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談
- ⑤ 開発計画等戦略相談



▶ <http://www.pmda.go.jp/files/000219031.pdf>

RS戦略相談への変更を反映

対面助言

- ▶ 医薬品／医療機器／再生医療等製品戦略相談

開発初期段階から、今後の医薬品の承認に向けて、事前面談を踏まえ、必要な試験等について、データの評価を伴う案件に関する相談への指導・助言を行う。実施計画書の相談含む

- ▶ 再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談

開発初期段階から治験計画の届出を行う前までの再生医療等製品又はヒトの体内で導入遺伝子を発現させることを意図した製品であつて、予防を目的とするもの（ただし、再生医療等製品に該当するものを除く。例：遺伝子組換え生ワクチン）及びこれらの原材料等の品質及び安全性に係る案件の相談（細胞、培地等の原薬等登録原簿（マスターファイル）への登録に向けた相談を含む）への指導・助言を行う

- ▶ 開発計画等戦略相談

開発計画のロードマップ等、試験計画の一般的な考え方や進め方に関する指導・助言を行う



治験計画届出制度

- ▶ 医薬品医療機器法において、保健衛生上の見地から治験の実態を把握し、治験の安全性を確保するため、治験依頼者（製薬企業等）及び医師又は歯科医師（自ら治験を実施する者）は、厚生労働大臣への治験計画の届け出が義務づけられている
- ▶ 治験計画の届出は、PMDA
- ▶ 30日調査：
 - ✓ 治験計画の届出をした治験依頼者又は自ら治験を実施する者は、厚生労働大臣への届け出をした日から起算して30日経過した後でなければ、治験を医療機関に依頼してはならない
 - ✓ 当該届出に関する治験の計画に関し、厚生労働大臣は保健衛生上の危害の発生を防止するため、必要な調査の全部又は一部をPMDAに行わせる
 - ✓ この30日調査の間に、治験計画に不都合があった場合にはPMDAより指摘があり、合意に達するまでは治験を開始できない



治験届出の項目

▶ 実施医療機関共通

治験成分記号、治験の種類、届出回数、治験薬提供者の名称及び所在地、成分及び分量、製造方法、予定される効能又は効果、予定される用法及び用量、治験計画の概要、治験届出者に関する情報、等

▶ 実施医療機関ごと

実施医療機関の名称及び所在地、治験責任医師の氏名及び職名、治験分担医師の氏名、治験薬の予定交付数量、予定被験者数、被験者数、治験の実施に係る業務の一部を実施医療機関から受託する者（治験施設支援機関（SMO））の氏名、住所及び委託する業務の範囲、治験審査委員会の設置者の名称及び所在地



治験計画届出から承認申請まで

- ▶ 薬事戦略相談
- ▶ 治験計画届出
- ▶ 治験中の副作用及び不具合等報告：重篤、定期
- ▶ 治験変更届：変更決定後速やか、軽微は半年ごと
- ▶ 治験終了届：総括報告書
- ▶ 承認申請に係わる相談
- ▶ 承認申請



報告が必要な副作用

予測性	重篤性	国内症例 (国内治験)	外国症例 (外国臨床試験・外国 市販後自発報告 等)
予測できない (未知)	死亡・死亡につながる 恐れのある症例	個別 (7日以内) 定期 (1年ごと)	個別 (7日以内) 定期 (1年ごと)
	その他重篤な症例	個別 (15日以内) 定期 (1年ごと)	個別 (15日以内) 定期 (1年ごと)
予測できる (既知)	死亡・死亡につながる 恐れのある症例	個別 (15日以内) 定期 (1年ごと)	個別 (15日以内) 定期 (1年ごと)
	その他重篤な症例	— 定期 (1年ごと)	— 定期 (1年ごと)



GCP実地調査

- ▶ 治験が治験実施計画書、SOP、GCPに従って実施され、データが適切に記録・解析され、正確に報告されているかを確定するためにPMDAが治験参加医療機関で行う検証
- ▶ GCP実地調査では、治験に関する記録から、治験が、被験者の人権、安全、福祉の向上を図り、治験実施計画書を遵守して実施され、科学的な質と成績の信頼性が確保されているかが検証される

承認申請時に実施医療機関で行われることが通常である。
GCPの質の担保、規制当局の業務内容として記載。
逆にPIあるいは医療機関の注意項目としても留意する必要がある。
対象とする施設選定はPMDAが行う。

GCP実地調査のポイント

- ▶ 被験者の人権等への配慮がされていたか（倫理性）
- ▶ 有効性や安全性の評価に影響を及ぼす事例の有無（科学性）
 - ・ 医療機関は治験の実施に十分な設備、人員を有しているか
 - ・ 緊急時に被験者に必要な措置を講ずることができるか
 - ・ 治験審査委員会の運営状況
 - ・ 同意の取得方法は適切か
 - ・ 原資料等の記録の保存体制
 - ・ 治験実施計画書に従い実施されているか
 - ・ 治験実施計画書からの逸脱を認識し、再発防止がされているか
 - ・ エラー発生時の対応が適切か
 - ・ 原資料に記載された有害事象等が症例報告書に記載されているか

▶

PMDAのHPを参照

GMP/QMS/GCTP適合性調査

- ▶ GMP/QMS（医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令）/GCTP適合性調査とは、医薬品、医薬部外品、医療機器、再生医療等製品を製造している製造所が適正な管理の下にこれら医薬品等を製造しているかどうかを調査するもの
- ▶ 製造所で行われる実地調査と書面調査がある
- ▶ 実施主体はPMDA、都道府県、第三者認証機関に分けられる

GMP適合性調査

PMDAでは、新医薬品、生物学的製剤、遺伝子組み換え技術応用医薬品等のリスクの高い製造所（海外を含む）に対して、その製造設備や製造管理手法が医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準であるGMPに適合し、適切な品質のものが製造される体制であるかどうかを実地や書面により調査しています

▶
PMDAのHPを参照

GLP適合性調査

- ▶ 医薬品、医療機器、再生医療製品等のGLP試験実施施設（安全性に係わる非臨床試験）に対して、PMDAがその施設のGLPへの適合性評価と、必要に応じて試験施設に対して指導及び助言を行う
- ▶ 施設からの申請に基づきPMDAの信頼性保証部が実施する

施設からの申請であり、当該の施設の適切性の保証になる。

米国食品医薬品局（米国FDA） U.S. Food and Drug Administration

- ▶ 米国における、審査・承認を行う
 - ▶ 法（Act/Law）、規則（CFR: Code of Federal Regulations）、ガイドランスの体系
 - ▶ ガイダンスは、FDAの最新の考え方を表すものであり（法的拘束力はない）、新規治療法で出されることが多くTR実施の参考となる
 - ▶ 治験は、IND (Investigational New Drug Application)と呼ばれる
 - ▶ 承認審査にあたり外部委員で構成されるAdvisory Committeeに意見を求める制度がある（多くの場合公開）
 - ▶ 承認薬について、添付文書、審査資料等がDrugs@FDAで公開されている
 - ▶ 医薬品はCenter for Drug Evaluation and Research、生物製剤はCenter for Biologics Evaluation and Research、医療機器はCenter for Devices and Radiological Healthで取り扱われる
 - ▶ Orphan Drug, Accelerated Approval, Fast Track, Priority Review等多くの承認スキームが取り入れられてきた
-

▶ TRの基礎知識、実施時の参照等で海外規制当局の知識も必要

EMA：欧州医薬品庁 European Medicines Agency

- ▶ 欧州市場での医薬品の中央承認審査方式による許可申請の科学的評価を行う
 - ▶ 中央承認審査方式では、加盟国全てに承認を与える（加盟国で得られた承認を他の加盟国が承認する相互認証審査もある）
 - ▶ GXPなどの基準が遵守されるよう査察を行う
 - ▶ Advanced therapy medicinal products (ATMPs) : 遺伝子治療、再生医療、ティッシュ・エンジニアリング製品、複合製品
 - ▶ The Committee for Advanced Therapies (CAT) : ATMPsを取り扱う組織、各種ガイドラインを発出
-

▶
EMAと各国における承認の関係が難しいかもしれない

各規制当局から入手できる情報

▶ 医薬品医療機器総合機構

ガイダンス・ガイドライン <http://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/guidance-guideline/0001.html>

ICHガイドライン（日本語版） <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0070.html>

薬事戦略相談 <http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html>

▶ 米国FDA

規則 CFR <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>

ガイダンス <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

承認薬情報 Drugs@FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

Advisory Committee <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/default.htm>

▶ EMA

CAT http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4

ATMPs http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4



有用な情報のリンク先