令和2年度 医薬品·医療機器等GCP/GPSP研修会

医薬品等の審査及び治験に関する 最近の動向について

厚生労働省医薬·生活衛生局 医薬品審査管理課

本日のトピック

- ◆薬機法改正の内容等について
- ◆最近の治験の動向等について
- ◆その他

本日のトピック

- ◆薬機法改正の内容等について
- ◆最近の治験の動向等について
- ◆その他

医薬品医療機器等行政をめぐる現状・課題と対応

《施策の基本理念》

- 優れた医薬品、医療機器等の安全・迅速・効率的な提供
- 住み慣れた地域で安心して医薬品を使用できる環境整備

開発から市販後までの規制の合理化

薬剤師・薬局のあり方見直し

過去の違法行為等への対応

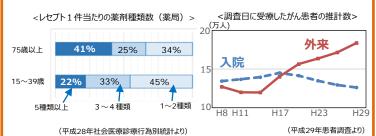
▶ 審査の迅速化(審査ラグはほぼ解消)



- ▶ 環境変化 (PMDA試算より) 技術進展 → 革新的医薬品等の早期実用化 グローバル化の進展 → 企業が有利な開発拠点を選択
- ▶ 医療上の必要性が高いにもかかわらず、開発が進み にくい医薬品等の存在

▶ 地域医療における薬物療法の重要性

- - ・高齢化の進展による多剤投与と ・外来で治療を受ける その副作用の懸念の高まり がん患者の増加



▶ 医薬分業の効果を患者が実感できていないという指摘

▶ 違法行為等の発生

- 承認書と異なる製造方法による 医薬品の製造販売事案
- 虚偽・誇大広告事案
- 医療用医薬品の偽造品の流通 事室
- ・虚偽の申請により受けた薬監証 明に基づく未承認医療機器の 輸入事案
- ・同一開設者の開設する薬局間 における処方箋の付け替え事 案

課

現

状

題

主な対策

(改正法案概要)

- ▶ 必要な医薬品等への患者アクセスの一層の迅速化
- 予見可能性・効率性・国際整合性が高く、合理的な制度構
- ・安全対策の充実・合理化

- ▶ 在宅で患者を支える薬剤師・薬局の機能の強化
- ▶ 薬局と医療提供施設等との情報共有・連携強化
- ▶ 患者が自分に適した薬局を選ぶための仕組み

▶ 再発防止策の整備・実施

▶ 予見可能性等の高い合理的な承認制度の導入

- 「先駆け審査指定制度」「条件付き早期承認制度」の法制化、 開発を促進する必要性が高い小児の用法用量設定等に対す る優先審査等
- ・AI等、継続的な性能改善に適切に対応するための新たな医 療機器承認制度の導入
- ▶ 安全対策の充実・合理化
- ・添付文書の電子的提供を原則化
- ・医薬品等のバーコード表示の義務づけ

▶ 薬剤師・薬局機能の強化 - 対人業務の充実 -

- ・薬剤師に対し、必要に応じ、調剤した後の服薬状況の把握・服薬指 導を義務づけ
- ・服薬状況に関する情報を他医療提供機関に提供(努力義務)
- ▶ 特定の機能を有する薬局の認定・表示制度の導入
- ・地域連携薬局:地域包括ケアシステムの一員として、住み慣れた地 域での患者の服薬等を支援する薬局
- ・専門医療機関連携薬局:がん等の治療を行う専門医療機関と連 携し、専門的な薬学管理を行う薬局

- 許可等業者に対する法令遵守 体制の整備等の義務づけ
- ・虚偽・誇大広告による医薬品 等の販売に対する課徴金制度 の創設
- ・薬監証明制度の法制化及び取 締りの強化

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等の一部を改正する法律(令和元年法律第**63**号)の概要

改正の趣旨

国民の二一ズに応える優れた医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するとともに、住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができる環境を整備するため、制度の見直しを行う。

改正の概要

※赤枠部分が令和2年9月1日施行

- 1. 医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販後までの制度改善
- (1) 「先駆け審査指定制度※」の法制化、小児の用法用量設定といった特定用途医薬品等への優先審査等
- ※先駆け審査指定制度 … 世界に先駆けて開発され早期の治験段階で著明な有効性が見込まれる医薬品等を指定し、優先審査等の対象とする仕組み
- (2) 「条件付き早期承認制度※」の法制化
 - ※条件付き早期承認制度 ··· 患者数が少ない等により治験に長期間を要する医薬品等を、一定の有効性・安全性を前提に、条件付きで早期に承認する仕組 み
- (3) 最終的な製品の有効性、安全性に影響を及ぼさない医薬品等の製造方法等の変更について、事前に厚生労働大臣が確認した計画に沿って変更する場合に、承認制から届出制に見直し ※医薬品及び再生医療等製品については令和3年8月1日施行
- (4) 継続的な改善・改良が行われる医療機器の特性やAI等による技術革新等に適切に対応する医療機器の承認制度の導入
- (5) 適正使用の最新情報を医療現場に速やかに提供するため、添付文書の電子的な方法による提供の原則化
- (6) トレーサビリティ向上のため、医薬品等の包装等へのバーコード等の表示の義務付け 等
- 2. 住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができるようにするための薬剤師・薬局のあり方の見直し
- 2: 日の代表ができる。これでは、ターロックとは、日本の変形の使用状況の把握や服薬指導を行う義務 (1) 薬剤師が、調剤時に限らず、必要に応じて患者の薬剤の使用状況の把握や服薬指導を行う義務 薬局薬剤師が、患者の薬剤の使用に関する情報を他医療提供施設の医師等に提供する努力義務
- (2) 患者自身が自分に適した薬局を選択できるよう、機能別の薬局※の知事認定制度(名称独占)を導入
 - ※①入退院時や在宅医療に他医療提供施設と連携して対応できる薬局(地域連携薬局)
 - ②がん等の専門的な薬学管理に他医療提供施設と連携して対応できる薬局(専門医療機関連携薬局)
- (3) 服薬指導について、対面義務の例外として、一定のルールの下で、テレビ電話等による服薬指導を規定 等
- 3. 信頼確保のための法令遵守体制等の整備
- (1) 許可等業者に対する法令遵守体制の整備(業務監督体制の整備、経営陣と現場責任者の責任の明確化等)の義務付け
- (2) 虚偽・誇大広告による医薬品等の販売に対する課徴金制度の創設
- (3) 国内未承認の医薬品等の輸入に係る確認制度(薬監証明制度)の法制化、麻薬取締官等による捜査対象化
- (4) 医薬品として用いる覚醒剤原料について、医薬品として用いる麻薬と同様、自己の治療目的の携行輸入等の許可制度を導入

4. その他

- (1) 医薬品等の安全性の確保や危害の発生防止等に関する施策の実施状況を評価・監視する医薬品等行政評価・監視委員会の設置
- (2) 科学技術の発展等を踏まえた採血の制限の緩和

施行期日

令和2年9月1日(ただし、1.(3)のうち医薬品及び再生医療等製品について、1.(5)、2.(2)及び3.(1)(2)については令和3年8月1日、1.(6)については令和4年12月1日、3.(4)については令和2年4月1日)

医薬品の条件付き承認制度①

- 重篤で有効な治療方法に乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で<u>検証的臨床試験の実施が困難なもの</u>や、長期間を要するものについて、検証的臨床試験以外の臨床試験等で<u>一定程度の有効性及び安全性を確認</u>した上で、<u>製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認時に条件として付す</u>ことにより、<u>医療上特に必要性が高い医薬品への速やかな患者アクセスの確保を図る。</u>
- あわせて、条件を付した製造販売後調査等の結果が得られた時点で速やかに評価し、安全対策等に反映させる仕組みを導入。

通常の承認審査

探索的 臨床試験^{※1}等 検証的 臨床試験※2 承認申請 審査

承認

副作用報告等 製造販売後調査

再 審査

- ※1 少数の患者に医薬品を投与・使用し、医薬品の有効性、安全性を検討し、用法・用量等を設定するための試験
 - (2) 多数の患者に医薬品を投与・使用し、設定した用法・用量等での医薬品の有効性・安全性を検証する試験

条件付き承認制度

探索的 臨床試験^{※1}等 承認申請 審査

承認

製造販売後調査等

評価

副作用 報告等 再 審査

- ・検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の
- 有効性及び安全性を確認し、早期申請
- ・優先審査品目として総審査期間を短縮
- ※ リアルワールドデータとは、臨床試験とは異なり、実臨床の環境において 収集された各種データを指す。

承認の条件

- ■承認時に得られているデータ等を踏まえ、品目毎に条件を付す
- ・製販後の有効性・安全性の再確認 のためのデータ収集

(リアルワールドデータ活用含む)

・使用施設や医師等に関する要件の 設定 等

- 再審査期間中の製造販売後調査の結果等をもとに、品質、有効性、安全性に関する評価を行う。
- ■評価結果に応じて、条件の変更や安全 対策等の実施を命令。

6

医薬品の条件付き承認制度②

薬機法施行規則に定められた主な内容

- 医療上必要性が高い医薬品について、有効性及び安全性を検証するための十分な人数を対象とする臨床試験の実施が困難なとき又はその実施に相当の時間を要すると判断されるときに、医薬品の承認に必要な臨床試験の試験成績に関する一部の資料を要しないこととすることができる(第45条の2)
- 臨床試験の試験成績に関する資料の一部を添付しない場合は、 申請書に該当する事実に関する資料を添付し、検証的臨床試験 の試験成績の提出免除を申し出る(第45条の3)
- 条件付き承認を受けた際には、厚労大臣が指定する期間内に中間評価のための調査申請を行う必要がある(第45条の4)
- 条件付き承認の中間評価の申請資料には、使用成績調査や製販 後臨床試験等に関する資料の提出が必要(第45条の5)
- 調査・試験の成績については信頼性調査が必要(第45条の7)

医薬品の条件付き承認制度の対象

「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」 令和2年8月31日付け薬生薬審発第2号

当該医薬品等の製造販売承認が与えられたならば、医療上特に必要性が高い医薬品 (①及び②)を対象とし、その上で有効性及び安全性を検証するための十分な人数を 対象とする臨床試験の実施が困難なとき又はその実施に相当の時間を要すると判断さ れるもの(③及び④)を対象とする。

- ① 以下に分類して総合的評価した結果、適応疾患が重篤であると認められること
 - 1)生命に重大な影響がある疾患(致死的)であること
 - 2)病気の進行が不可逆的等で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- ② 以下に分類して総合的に評価した結果、既存の治療法、予防法又は診断法と比較して有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められること
 - 1) 既存の治療法、予防法若しくは診断法がないこと
 - 2) 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が 既存の治療法、予防法若しくは診断法より優れていること 優先審査の対象
- ③ 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないこと 等により実施に相当の期間を要すると判断されること
- ④ 検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績により、一定の有効性・安全性が示されると判断されること

医薬品の条件付き承認制度運用について

「条件付き承認制度」 の対象とする際の手続き

申請者は原則、承認申請前にPMDA に制度適用の該当性等を相談する。

PMDAは制度適用の該当性を検討、「評価報告書」を作成する(その際に優先審査の対象となることも合わせて判断)

申請者は「評価報告書」を添付して 承認申請(規則第45条の3の申出)

厚労省は評価報告書を活用し、制度適用可否を薬食審に報告



厚労省は制度該当について申請者 に通知 「条件付き承認制度」で承認された後の手続き

中間評価:

承認時に付された「条件」(法14条第10項)を踏まえて作成した資料を付して、指定された期間(規則第45条の4)内に調査の申請を行う。

PMDAは申請に基づき調査を実施

PMDAは「中間評価報告書(仮)」を 作成し、厚労省に報告

厚労省は中間評価報告書(仮)を薬 食審に報告

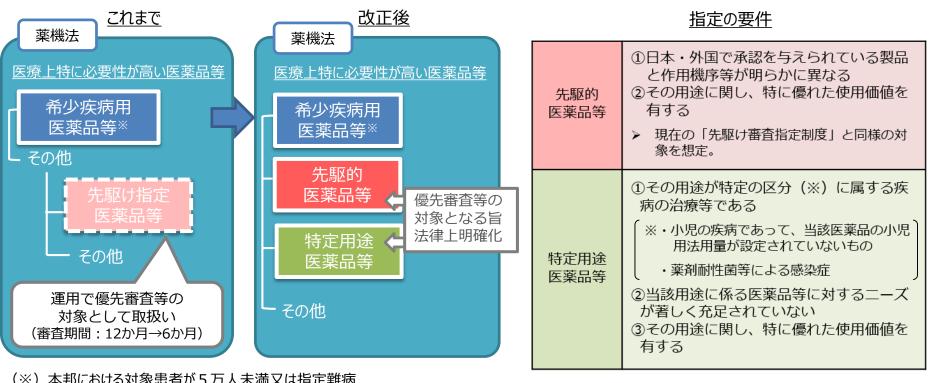


厚労省は薬食審の意見を踏まえて、 条件の変更等を行**う**。 信頼性調査を行う。申請資料と同様の申請資料は再審査

指定の手続きについては、通知版とほぼ同じ。(規則第45条の3第2項で添付すべき資料については、原則、「評価報告書」とする。)

先駆的医薬品·特定用途医薬品指定制度①

- ○日本・外国で承認を与えられている医薬品等と作用機序が明らかに異なる医薬品・医療機器・再生医療等製品を 「**先駆的医薬品**」等として指定する。指定を受けた場合は優先審査等の対象となることを法律上明確化。
- ○小児用法用量が設定されていない医薬品など、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品等について、 「特定用途医薬品」等として指定する。指定を受けた場合は優先審査等の対象となることを法律上明確化。
- ○特定用途医薬品等については、現行の希少疾病用医薬品等と同様、試験研究を促進するための必要な資金の確保 及び税制上の措置を講じる(その特定の用途に係る患者数が少ないものに限る)ことを法律に規定。
 - (※)税制優遇措置については、平成31年税制改正の大綱に既に位置づけられている。



(※) 本邦における対象患者が5万人未満又は指定難病

先駆的医薬品•特定用途医薬品指定制度②

薬機法施行規則に定められた主な内容

<u> 先駆的医薬品・特定用途医薬品に共通の手続き</u>

- 指定申請の際には、厚生労働省に申請を行う(第251条の2 第1項、第251条の3第1項)
- 試験研究、製造販売等を中止する場合は厚生労働省に届出を 行う(第252条)
- 先駆的医薬品、特定用途医薬品の指定については、厚生労働 省のHPに掲載する(第253条)

特定用途医薬品に関する厚生労働大臣が定める区分

(第251条の3第3項第1号、第251条の4第1項)

- 用法・用量の変更により小児の疾病の診断、治療又は予防に 用いるもの(用法・用量が同一で剤形を変更することも含む)
- 効能・効果、用法・用量を変更して、薬剤耐性を有する病原体による疾病の診断、治療又は予防に用いるもの

先駆的医薬品について

「先駆的医薬品の指定に関する取扱いについて」 令和2年8月31日付け薬生薬審発第6号

指定基準

- 1. 治療薬の画期性:原則として、既承認薬と異なる新作用機序であること、既承認薬と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患への適応は初めてであること、又は革新的な薬物送達システムを用いていること。
- 2. 対象疾患の重篤性:生命に重大な影響がある重篤な疾患又は根治療法がなく症状(社会生活が困難な 状態)が継続している疾患。
- 3. 対象疾患に係る極めて高い有効性: 既存の治療法が存在しない、又は既存の治療薬/治療法に比べて 大幅な改善が見込まれること(著しい安全性の向上が見込まれる場合も含む)
- 4. 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思(同時申請も含む。)

上記4つのすべての要件を満たす場合であっても、過去に先駆け審査指定制度の対象品目若しくは先駆的 医薬品として指定 された医薬品に対する当該医薬品と同一の作用機序による効能若しくは効果の追加、 又は当該医薬品と同一の作用機序を有する医薬品に対する当該作用機序による効能若しくは効果の指定は、 原則として行わない。

指定された医薬品の優先的な取扱い等

承認取得までの期間の短縮に関するもの

: その他開発促進に関する取組

①優先相談 〔2か月 → 1か月〕

○ 優先対面助言。随時募集対応とすること で事実上1ヶ月で実施。

②事前評価の充実 〔実質的な審査の前倒し〕

○事前の相談制度を活用。

③優先審査 〔12か月 → 6か月〕

○ 審査、 QMS/GCTP調査、信頼性調査のスケ ジュールを厳密に管理することで、総審査期間 の目標を6か月に。

④審査パートナー制度 〔PMDA版コンシェルジュ 〕

○ 専任の担当部長級職員をコンシェルジュとして指定。節目毎に進捗確認の面会、督促指示等 を行い、必要な部署との連絡調整を行うことにより、円滑な開発を促進する。

⑤製造販売後の安全対策充実 〔使用成績評価期間/再審査期間〕

○ 法律の範囲内で合理的に設定。

指定する品目の募集等

- 指定は年に2回(概ね4月と10月)。
- ただし保健衛生上必要な場合には、臨時の指定も行う。

特定用途医薬品の指定対象①

「特定用途医薬品の指定に関する取扱いについて」 令和2年8月31日付け薬生薬審発第5号

指定要件(小児)

小児の疾病の診断、治療又は予防を用途とするものであって、以下のアからウの要件をすべて満たすもの

- ア 対象とする用途に関して以下のいずれかの開発を行うものであること
 - ① 用法又は用量の変更
 - ② 剤形の追加
- イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

以下のいずれかに該当するものであること

- ① 既存の治療法、予防法又は診断法(以下「治療法等」という。)がないもの(医薬品を用いるもの以外に標準的な治療法等がない場合であって、小児に対する用法及び用量が設定された医薬品がない場合を含む)
- ② 小児にとっての有効性、安全性又は肉体的・精神的な患者若しくは介護者負担の観点から、 既存の治療法等より医療上の有用性の高い治療法、予防法又は診断法が必要とされているもの
- ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 適応疾患が重篤である、又は重篤な疾患に対して支持的に用いるもの
- ② **国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立**しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

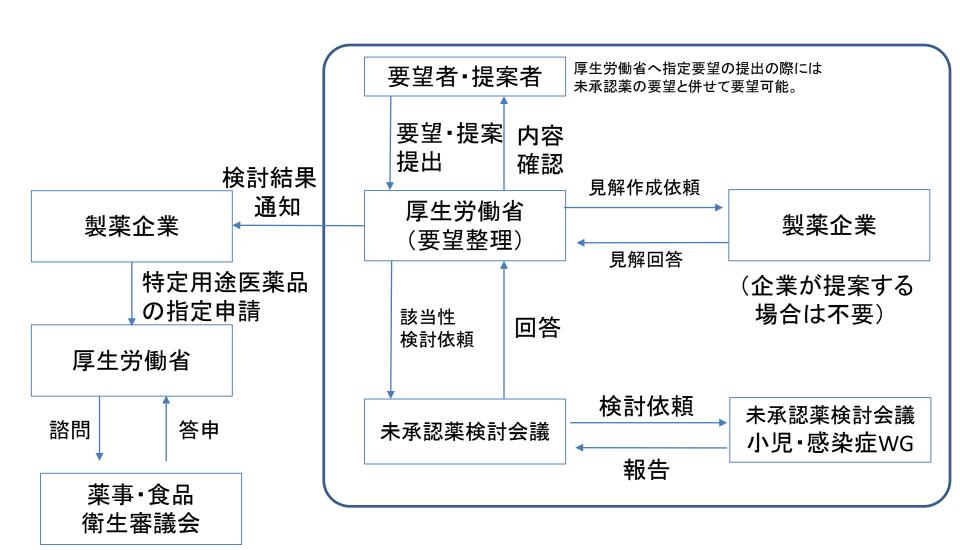
特定用途医薬品の指定対象②

指定要件(薬剤耐性を有する病原体による疾患)

薬剤耐性を有する病原体による疾病の診断、治療又は予防を用途とするものであってアからウの要件を すべて満たすもの

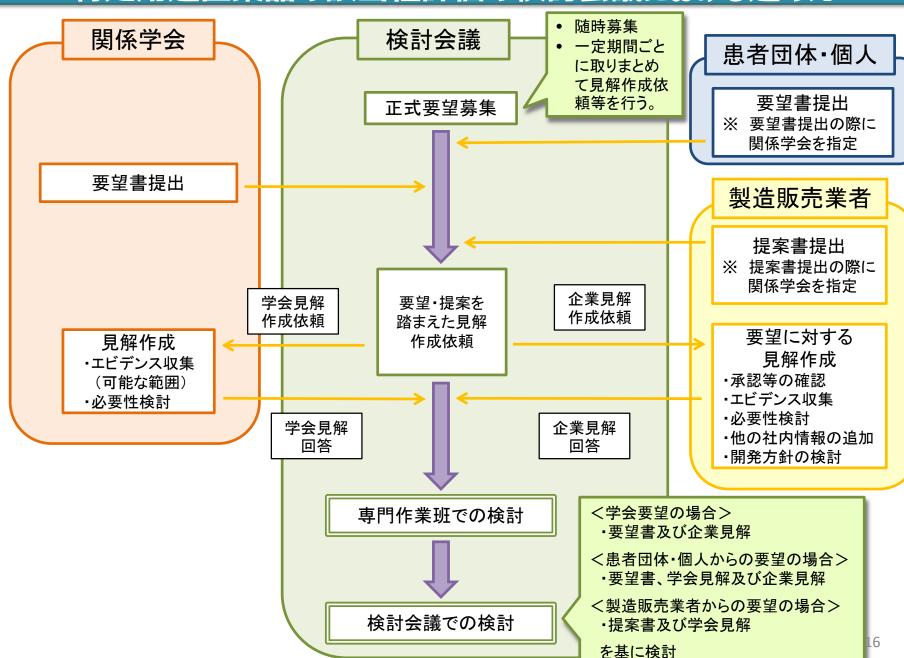
- ア 対象とする用途に関して以下のいずれかの開発を行うものであること
 - ① 効能又は効果の変更
 - ② 用法又は用量の変更
- イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと
 - <薬剤耐性を有する病原体を対象とする薬剤の場合>
 - 以下①又は②のいずれかに該当するものであること
 - ① 既承認の用法及び用量で使用すると、対象となる疾患の原因となる病原体に対して薬剤耐性を生じさせることとなるおそれがあること
 - ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているにもかかわらず、対象とする 疾患に対する効能又は効果を有していないこと
 - <薬剤耐性を有する病原体の発生を抑制するための薬剤の場合>
 - 以下の①及び②の両方を満たすものであること
 - ① 現在主として用いられている薬剤に耐性を有する(又は有することとなる可能性がある)病原体を対象とするものであること
 - ② 当該主として用いられている薬剤以外に対象とする病原体による疾患に対して承認された医薬品がない
- ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること
 - 以下の①及び②の両方を満たすもの
 - ① 医薬品の必要性が高いこと
 - ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

特定用途医薬品の指定の手続き



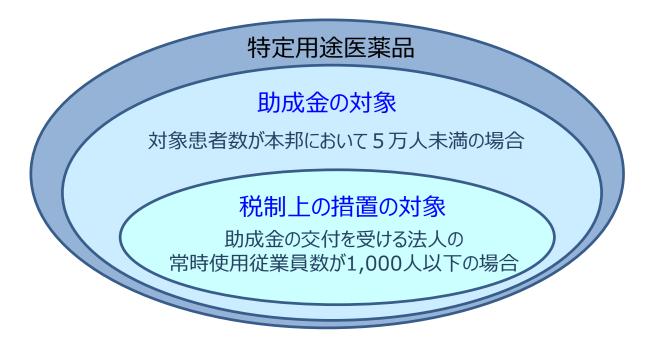
特定用途医薬品の指定制度について https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12717.html

特定用途医薬品の該当性評価の検討会議における進め方



特定用途医薬品に対する助成金及び税制上の措置

- 特定用途医薬品は資金の確保及び税制上の措置の対象(法第77条の3及び4)
- 特定用途医薬品について、資金の確保に係る対象患者数及び税制上の措置に係る対象患者数は5万人未満(規則第251条の5及び6)
- 医薬基盤・健康・栄養研究所からの助成金の交付を受けて行う特定用途医薬品等に関する試験研究は、特別試験研究の額にかかる税制控除制度の対象ただし、その助成金の交付を受ける法人の常時使用従業員数が1,000人以下であることが要件(令和2年8月31日付け薬生発0831第29号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)



再審査期間の取扱いについて

医薬品区分	再審査期間
希少疾病医薬品	10年
うち、新投与経路医薬品、新医療用配合剤に該当	6年超8年以下で指定
薬剤疫学的手法を用いて行う必要がある新医薬品	10年
新有効成分含有医薬品	8年
新医療用配合剤(※1)、新投与経路医薬品	6年
特定用途医薬品	4年以上6年未満で指定
新効能医薬品	
①先駆的医薬品の場合	6年超8年以下で指定
②既存効能が希少疾病医薬品の場合	5年10ヵ月
③それ以外の場合	4年
新用量医薬品	4年

※1新規性により4年の場合あり

◎再審査期間の延長 最長10年

- 承認後、薬剤疫学的手法を用いて評価を行う必要があると認められたもの
- 小児開発計画が審査終了までに提出され、承認後遅滞なく小児治験が開始されたもの ^(※ 2)
 - ※2 令和2年度内承認のものまで経過措置あり

治験届について

治験届の記載を以下のとおり変更(薬機法施行規則第269条)

- ① 被験薬(治験の対象とされる薬物)だけでなく、治験使用薬(被験薬並びに被験薬の有効性及び安全性の評価のために使用する薬物)の成分及び分量についても記載(第1項第1号)
- ② 治験責任医師等の職名を削除(第1項第8号、第14号、第15 号)
- ③ 治験薬(被験薬及び対照薬)だけでなく、治験使用薬の交付 (入手)予定数量についても記載(第1項第10号)
- ④ 有償譲渡する場合の理由を記載する範囲を、被験薬から治験 使用薬に変更(第1項第12号)
- ⑤ 医師主導治験における使用薬物の入手先を記載する範囲を、 被験薬から治験使用薬に変更(第1項第19号)

バスケット型マスタープロトコールを 使用した治験について

プロトコールの内容

プロトコールの特徴

単一の治療法を用いた複数の疾患を対象とした試験

(例:ある分子標的型抗がん剤について、臓器横断的な効果を検証する試験)

- ・単一の治療法の有効性等の検証を、複数の疾患を 対象に同時並行的に進めることができる
- ・治験実施中に判明した内容を踏まえ、プロトコールの目的を追加する、プロトコールの計画を変更する等、頻繁に届け出た治験の内容を変更する

バスケット型 マス<mark>タープロ</mark>トコール の例

- 1. 新薬A単剤を各種固形がん患者に対して用量漸増試験を行う
- 2.1.で著効だったがん種・最適用量に対し、新薬Aと既存の標準療法との併用試験を行う
- 新薬Aの薬物動態を調べるための試験を行う

投与計画を変更する

2'. 1. の結果から、忍容性向上 のため、副作用症状を防止す る薬剤投与を行うよう変更す る

新たな 投与患者群を検討する

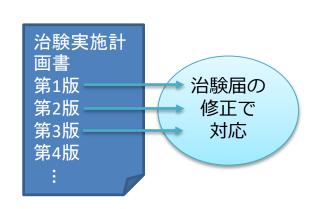
4. 作用機序が異なる別の併用治療薬の組合せを検討する

5. 新薬Aの日本人での忍容性を調 プロトニ べる安全性試験を実施する 目的を i

プロトコールの目的を追加する

バスケット型の特徴

頻繁に計画を変更し、目的も追加され得る

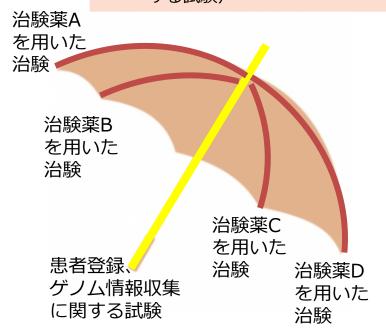


アンブレラ型マスタープロトコールを 使用した治験について

プロトコールの内容

単一の疾患に対する複数 の治療法を対象とした試 験

(例:肺癌について、バイオマー カー別に個別の治療法を検討 する試験)



- ※1 https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match (2018年11月26日確認)
- ※2 https://www.lls.org/beat-aml/beat-aml-master-trial-more-information (2018年11月30日確認)

プロトコールの特徴

- ・マスタープロトコールの管理者が、登録される患者の情報(特定の ステージ、バイオマーカー等)を管理し、個別の薬物投与の条件に 合致する患者集団を特定し、それぞれの治験に割り振る
 - ※ 米国NCIが実施するNCI-Match試験*1や、白血病・リンパ腫協会が行うThe Beat AML Master試験*2など
- ・個別の治療薬に係る治験については、
 - マスタープロトコールの管理者が実施する
 - 医療機関が実施する
 - -協力する企業側が実施する など様々

アンブレラ型の特徴

1つの共通部分のあるプロジェクトに、登録された患者が、個別の治験に参加する

治験C 治験A 治験B 治験実施計画書・同意説明・併用薬の概要書等の共通文書 参照 参照 参照 治験薬Aを 治験薬Bを 治験薬Cを 用いた治験の 用いた治験の 用いた治験の プロトコール プロトコール プロトコール

被験薬と治験使用薬の定義

① 被験薬

治験の対象とされる薬物であり、当該治験の試験成績をもって当該薬物の製造販売 承認申請を目的とするものを指す。

主たる被験薬とは、治験計画届出時に被験薬が1つの場合にはその被験薬を指し、複数の被験薬がある場合には、治験依頼者が選択した1つの被験薬を指す。

また、当該治験の試験成績をもって製造販売承認申請を目的とする医療機器(被験機器相当)及び再生医療等製品(被験製品相当)は、「被験薬」と同様の取扱いとすること。

② 治験使用薬

治験実施計画書において被験薬の有効性及び安全性の評価に使用することを規定された被験薬、対照薬、併用薬、レスキュー薬、前投与薬等を指す。

なお、治験使用薬は、その有効成分の国内外での承認の有無は問わない。

また、治験実施計画書において被験薬の有効性及び安全性の評価に使用することを規定された医療機器(治験使用機器相当)及び再生医療等製品(治験使用製品相当)についても、「治験使用薬」と同様の取扱いとすること。

○ 治験届適用時期

令和2年9月1日以降の届出(変更等も含む。)から適用 ただし、令和4年8月31日までの間は従前の例でも差し支えない

これまでの治験届・治験副作用等報告の考え方

- ・治験で使用する医薬品ごとに治験届の提出が必要な場合がある
- ・被験薬以外の治験で用いられる医薬品で生じた副作用については、当局報告をすべき者が定められていない
- ・1つの治験に複数の治験届が提出された場合、副作用等報告が重複する場合がある

治験に関する安全性情報の取扱いを明確化し、より適切な被験者保護を目指す

今後の治験届・治験副作用等報告の考え方

- ・原則、1つの治験実施計画(プロトコール)に対して1通の治験届とする
- ・原則、1つの有害事象の症例につき、1件の副作用等報告とする
- ・治験依頼者が、治験において用いた被験薬・対照薬・併用薬・レスキュー薬等の副作用について、当局報告を行う

治験副作用等報告について(1)

- ① これまでは、被験薬を用いた治験、海外臨床試験、海外市販後症例での副作用と疑われるもののうち、未知重篤なもの、海外当局の措置報告、研究報告が、国への報告対象となっていたが、今般、報告対象が原則、治験使用薬(被験薬を含む。)に改正された(薬機法施行規則第273条)
 - 被験薬等を用いていない治験又は海外臨床試験における治験使用薬の副作用等報告は不要(第1項)
 - 被験薬以外の治験使用薬の副作用等報告の要否は、既存の科学的知見に基づき判断(第1項第1号)
 - 被験薬以外の治験使用薬に関する海外市販後症例については副作用 等報告は不要(第2項第1号・第2号)
- ② 治験において被験薬と併用する医療機器・再生医療等製品についても、同様の不具合報告をする必要がある(薬機法施行規則第273条第6項)

治験副作用等報告について(2)

<海外市販後症例について>

- 被験薬又は被験薬と成分が同一性を有するものにより、海外での市販後の使用で生じた副作用によるものとして疑われるもののうち、未知重篤なものについて、国へ報告する必要がある(薬機法施行規則第273条第2項第1号・第2号イ/ロ)
 - ・ 治験における被験者保護に関する安全性の判断に影響を与えるおそれがない と認められるもの(例えば、インターネット上での匿名の書込みや、コールセン ターに対する一般消費者やその他非医療専門家からの情報及び問合せに由来 し、その真偽が判断不能であるもの)については、報告不要(第2項)

治験副作用等報告について(3)

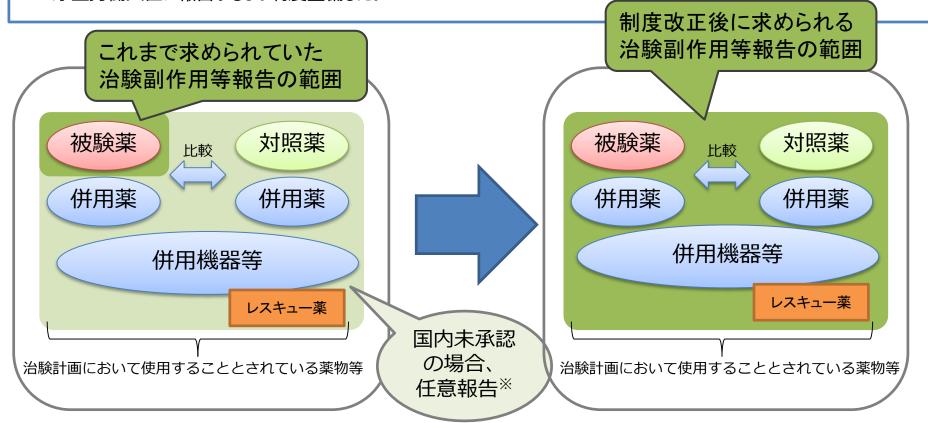
<措置報告・研究報告について>

- ① 治験使用薬又は治験使用薬と成分が同一性を有するものに対して実施された、海外規制当局の措置について、国に報告する必要がある(薬機法施行規則第273条第2項第2号ハ)
 - 被験薬以外の治験使用薬については、被験薬と併用した際の措置に限る
- ② 被験薬に関する研究報告(副作用発生頻度等の著しい変化 又は治験の対象となる疾患に対しての効能・効果を有しないこ とを示すもの)について、国に報告する必要がある(薬機法施 行規則第273条第2項第2号二)
- 被験薬等の治験の対象となる疾患に対する有効性及び安全性の評価に 影響を与えないと認められる研究報告(例えば、既に治験において想定 される副作用として、被験者に対する安全対策がとられているもの)を除く

治験副作用等報告に関する制度整備

- これまでは、治験実施時、被験薬等(治験の対象となる薬物、機械器具等)によって生じた副作用について、法第80 条の2第6項の規程により、治験依頼者又は治験実施者が厚生労働大臣に報告しなければならないとされていた。
- 近年、疾病治療のために複数の医薬品を同時に用いるケースが増え、被験薬以外の様々な医薬品を同時に用いる治験が実施されるようになったほか、国際共同治験の実施が広がり、国内未承認薬を使用するケースが増加している。

○ それらの状況を踏まえ、被験薬以外に用いる対照薬、併用薬等の副作用についても、治験依頼者又は治験実施者が 厚生労働大臣に報告するよう制度整備した。



※ 国内既承認であれば、市販後副作用等報告としてこれまでも報告されていた。 一方、国内未承認の場合は、念書により自発的に対応がなされていたところ。

治験における安全性情報の当局報告の取扱いについて

安全性情報の由来	対象物*1	改正前	改正後
対象となる治験	被験薬	0	
	被験薬以外の 治験使用薬*2	×*3	
対象となる治験以外の海外臨床試験	被験薬	\bigcirc	
	被験薬以外の 治験使用薬*2	×	_*4
海外市販後症例	被験薬	\bigcirc	_*5
	被験薬以外の 治験使用薬*2	×	×
研究報告	被験薬	\bigcirc	_*6
	被験薬以外の 治験使用薬*2	×	×
措置報告	被験薬	\bigcirc	
	被験薬以外の 治験使用薬*2	×	_*7

- *1 治験使用薬と成分が同一性を有すると認められる医薬品等を含む
- *2 対照薬、併用薬、レスキュー薬等、治験実施計画書において規定されている薬物
- *3 例外あり(盲検解除前の対照薬)
- *4 臨床試験で使用する医薬品に被験薬が含まれる場合
- *5 当該治験における被験者保護に関する安全性の判断に影響を与えるおそれがないと認められるものを除く
- *6 被験薬等の治験の対象となる疾患に対する有効性及び安全性の評価に影響を与えないと認められるものを除く
- *7 被験薬と併用する場合のみ

○:報告義務の対象

×:報告義務なし

◎副作用等報告適用時期

令和2年9月1日から適用

ただし、<u>従前の例による治験届を提出したものは、従前の例により副</u>作用等報告すること

<治験届・副作用等報告適用期日> :新形式での届出 令和2年 令和4年 : 旧形式での届出 9月1日 9月1日 経過措置期間(2年) 経過措置期間終了後 変更届等も含め、すべての届出を 新旧いずれの形式を選択するこ 新形式に移行すること とも可能 従前の例により報告 従前の例により報告 従前の例により報告 従前の例により報告 新形式で報告 新形式で報告 従前の例により報告 新形式で報告

治験の情報公開について

薬機法施行規則第272条の2

- 治験(生物学的同等性試験を除く。)を実施する際に、WHOが公表を求める事項につい て、あらかじめ公表しなければならない
- 治験を中止又は終了した場合、1年以内に結果の概要を公表しなければならない

目的

- 治験実施の透明性の確保
- ・国民の治験への参加の選択に資する事項の公表についてのさらなる推進

主な変更点

- ・通知での運用から、施行規則での義務化へ
- •第 I 相試験も登録対象に追加
- ・治験を代表する医師、実施医療機関を登録項目に追加
- •登録先のレジストリを、jRCT(Japan Registry of Clinical Trials)に一本化

(参考)WHOが公表を求める24項目

1.Primary Registry and Trial Identifying Number 2. Date of Registration in Primary Registry 3. Secondary Identifying Numbers 4. Source(s) of Monetary or Material Support 5. Primary Sponsor 6. Secondary Sponsor(s) 7. Contact for Public Queries 8. Contact for Scientific Queries 9. Public Title 10. Scientific Title 11. Countries of Recruitment 12. Health Condition(s) or Problem(s) Studied 13. Intervention(s) 14. Key Inclusion and Exclusion Criteria 15. Study Type 16. Date of First Enrollment 17. Sample Size 18. Recruitment Status 19. Primary Outcome(s) 20. Key Secondary Outcomes 21. Ethics Review 22. Completion date 23. Summary Results 24. IPD sharing statement

GCP省令の改正について

〇 以下の条文に「治験使用薬」の概念を導入

第2条(用語の定義)

第4条・第15条の2(管理方法・副作用情報の収集方法等に係る業務手順書の作成)

第7条・第15条の4(治験実施計画書への概要の記載)

第10条・第15条の7(実施医療機関の長への副作用の予測性判断のための文書の提出)

第13条(管理に関する契約)

第16条・第26条の2・第39条(管理)

第20条・第26条の6・第48条(副作用情報の収集・報告等)

第41条(管理に係る記録の保存)

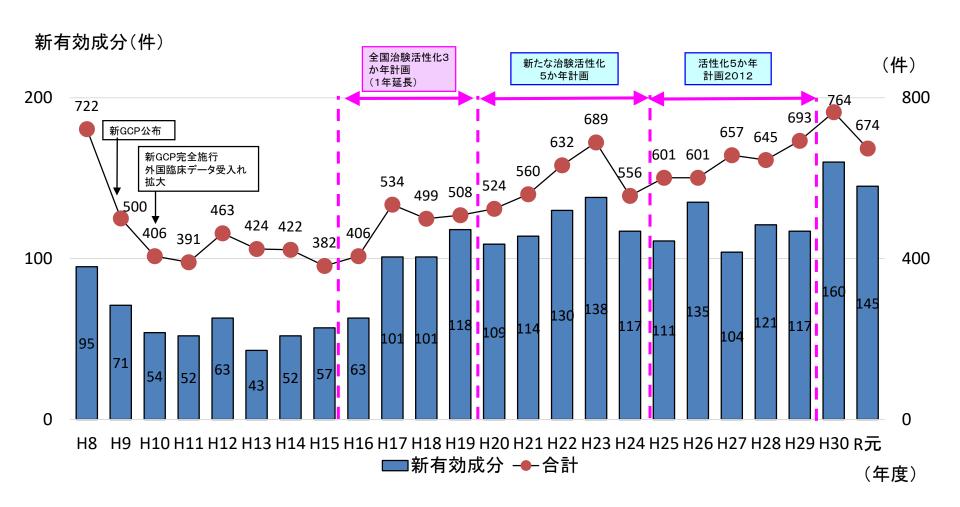
第42条(適切な使用方法に精通している旨治験責任医師の要件とすること)

第45条(適正な使用方法の被験者に対する説明等)

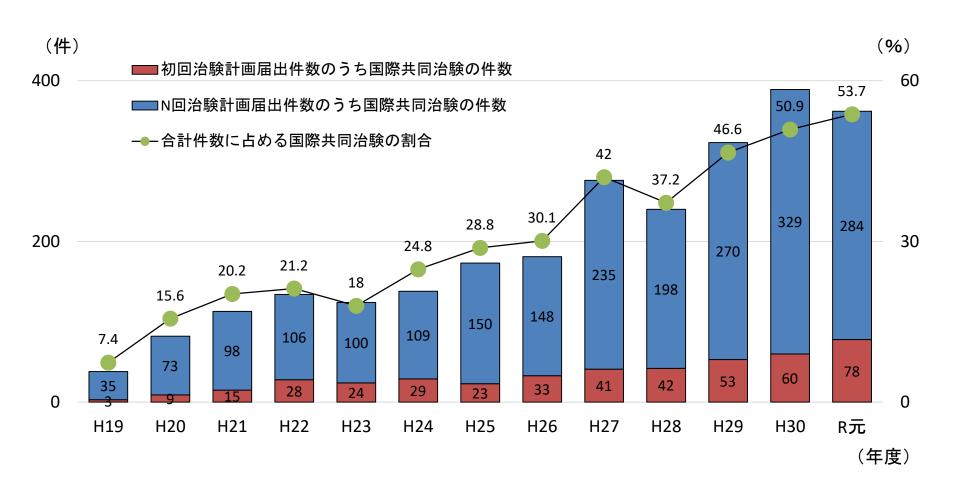
本日のトピック

- ◆薬機法改正の内容等について
- ◆最近の治験の動向等について
- ◆その他

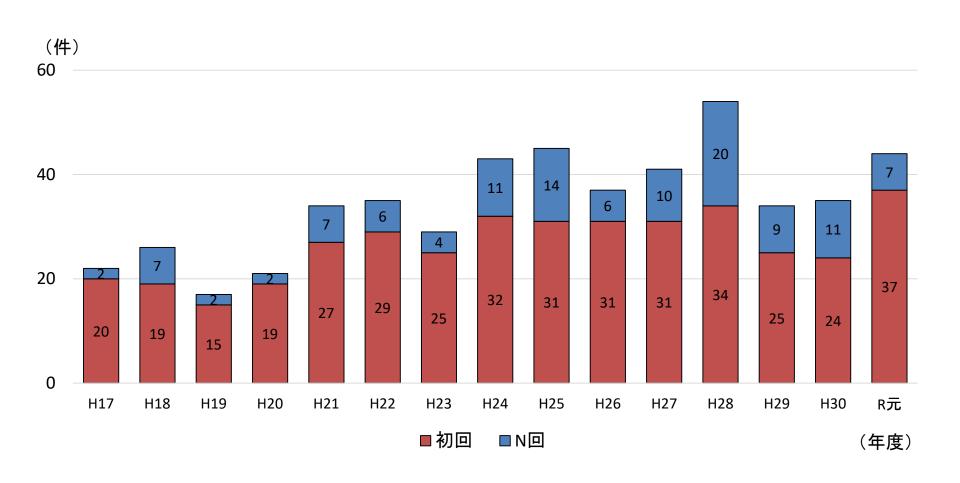
薬物の治験計画届出数の推移



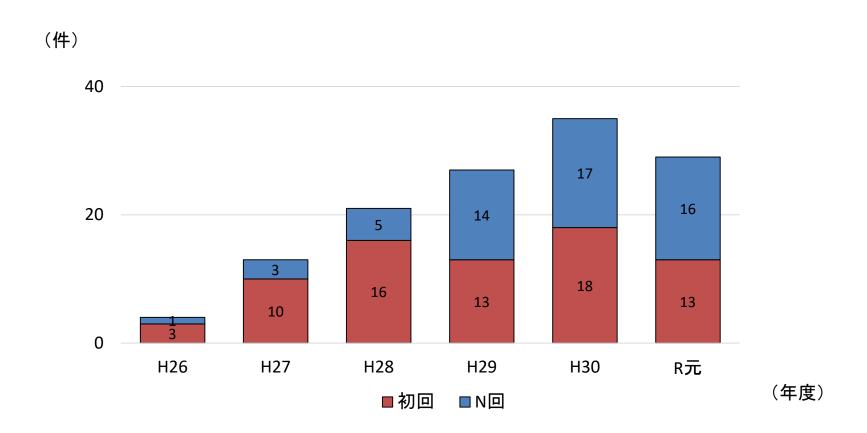
薬物の国際共同治験の届出件数の推移



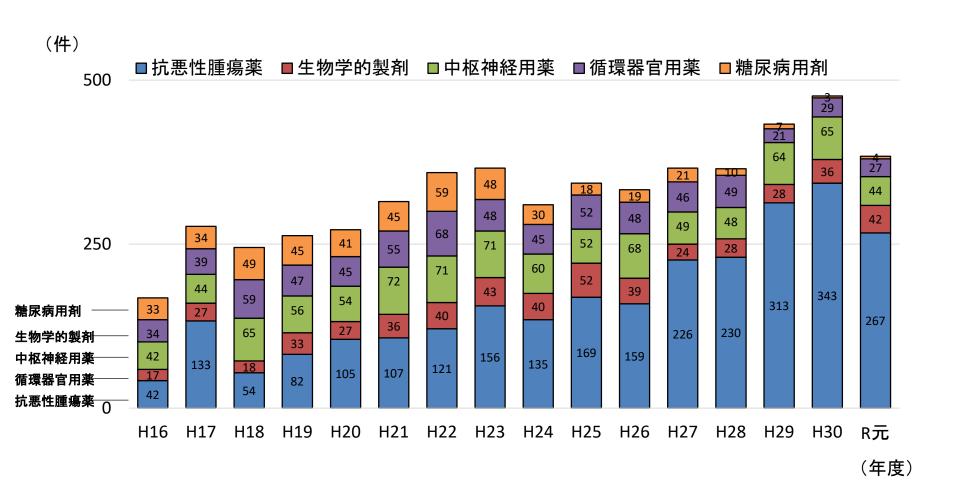
機械器具等の治験計画届出件数



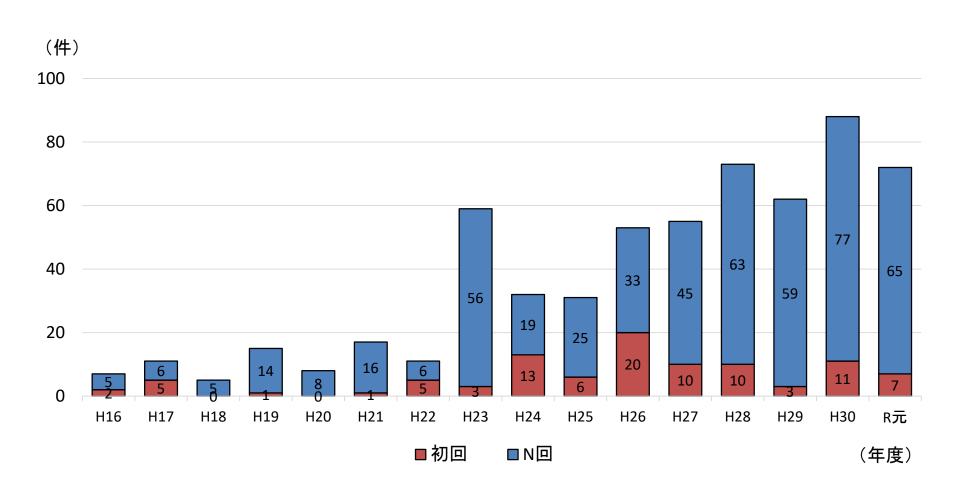
加工細胞等の治験計画届出件数



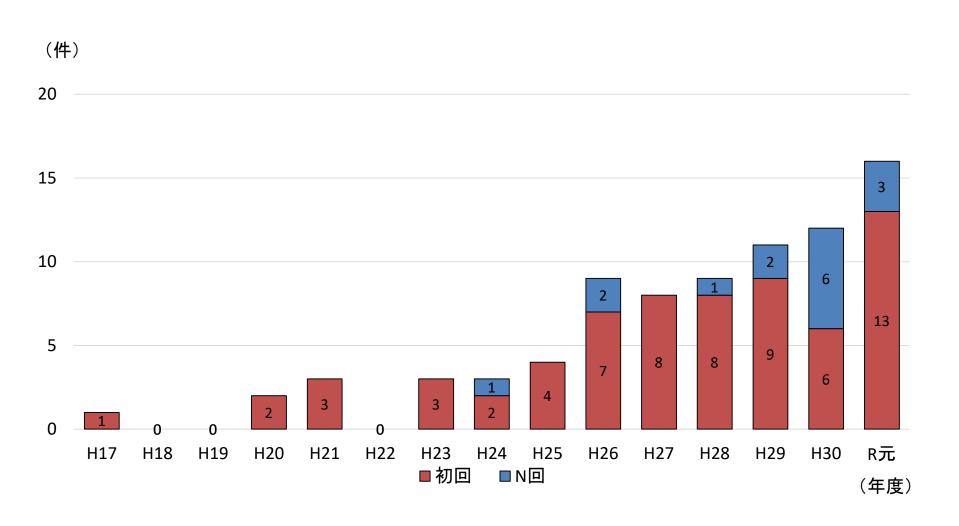
治験届件数の推移(薬効分類別)



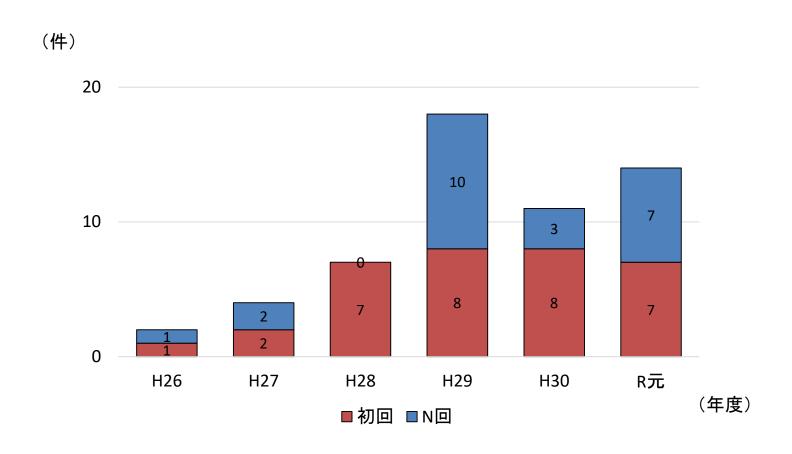
薬物の医師主導治験の年次推移



機械器具等の医師主導治験の年次推移



加工細胞等の医師主導治験の年次推移



治験届出書類の作成にあたっての留意点

▶ 届書について

- ・届出年月日、届出回数に誤りはないか(郵送の場合は日付指定により PMDAに届書が到着する日付と届出年月日を一致させること)
 - ・届出書添付資料欄の記載内容と実際の添付資料に齟齬はないか
- ・添付資料無しの変更届において、届出書添付資料欄が空欄になっているか(治験計画届時の記載が残ったままになっていないか)
- ・届出担当者欄には、連絡が取れる連絡先を記載すること(届出日当日に 連絡が取れず、不備事項を解消できずに受付不可となる事例があるため届 出日当日は特に留意すること)
- ・届書への届出代表者の押印については「押印を求める手続の見直し等のための厚生労働省関係省令の一部を改正する省令の公布及び施行並びに薬事関連通知の押印等の取扱い」(令和2年12月25日付け薬生発1225第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)により、不要となった。

副作用等報告(紙報告・CD等報告)の留意点

以下のように受付等ができない報告書が見受けられます。

受付等ができないことで報告遅延となる場合もありますので、 提出前に十分な点検をお願いします。

▶ 提出ファイルの命名及びファイル形式の誤り

- 例1) 再提出されたファイル名が前回報告から変更されていない
- 例2)ファイル中に文字化け(使用不可文字)が含まれる、又はファイル名に 不要な文字が含まれる
- 例3) 提出されたCDにデータが格納されていない
- 例4)ファイル名のうち、「報告日」とすべきところを「作成日」として作成している

▶ 報告書について

・報告書への代表者の押印については「押印を求める手続の見直し等のための厚生労働省関係省令の一部を改正する省令の公布及び施行並びに薬事関連通知の押印等の取扱い」(令和2年12月25日付け薬生発1225第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)により、不要となった。

定期報告の留意点

- ・治験副作用等症例の定期報告に係る留意事項について(令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第14号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)に基づき、当該通知に示す様式で報告すること。なお、本通知に基づく、定期報告への押印は不要である。
- ・本通知は、令和2年9月1日から適用すること。ただし、「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」(令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第10号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)、「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」(令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第11号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)に基づき従前の例により治験の計画の届出を提出したものについては、被験薬以外の治験使用薬に関する対応は要しないこと。
- ・ 従前の例により治験の計画の届出を提出したものについては、別紙様式 1 「被験薬以外の治験使用薬」は空欄とすること。