

GCP研修会

~ 医薬品等の審査およ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

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

本日の話の流れ

- ① 薬機法改正（緊急承認制度）
- ② 特定臨床研究成績の薬事申請への活用
- ③ DCTについて

本日の話の流れ

- ① 薬機法改正（緊急承認制度）
- ② 特定臨床研究成績の薬事申請への活用
- ③ DCTについて

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4年法律第47号）の概要

改正の趣旨

緊急時において、安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定されたときに、条件や期限付の承認を与える迅速な薬事承認の仕組みを整備するとともに、オンライン資格確認を基盤とした電子処方箋の仕組みを創設し、その利活用を促すため、所要の措置を講ずる。

改正の概要

1. 緊急時の薬事承認【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】

緊急時の迅速な薬事承認を可能とするため、以下の仕組みを新たに整備する。

① 適用対象となる医薬品等の条件

- 国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するために緊急に使用されることが必要な医薬品等について、他に代替手段が存在しない場合とする。

② 運用の基準

- 安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定されたときに、薬事承認を与えることができることとする。

③ 承認の条件・期限

- 有効性が推定された段階で承認を行うことから、承認に当たっては、当該承認の対象となる医薬品等の適正な使用の確保のために必要な条件及び短期間の期限を付すこととする。

④ 迅速化のための特例措置

- 承認審査の迅速化のため、GMP調査、国家検定、容器包装等について特例を措置する。

2. 電子処方箋の仕組みの創設【医師法、歯科医師法、地域における医療及び介護の総合的な確保の促進に関する法律等】

- 医師等が電子処方箋を交付することができるようにするとともに、電子処方箋の記録、管理業務等を社会保険診療報酬支払基金等の業務に加え、当該管理業務等に係る費用負担や厚生労働省の監督規定を整備する。

施行期日

1については、公布の日（令和4年5月20日）。2については、令和5年2月1日までの間において政令で定める日。

薬事承認制度の比較

	通常承認	医薬品の性質に応じた平時の承認		緊急時の迅速な承認	
		条件付き承認	再生医療等製品 条件・期限付き承認	特例承認	緊急承認
対象	全ての医薬品等	希少疾病用医薬品、先駆的医薬品又は特定用途医薬品その他の医療上特にその必要性が高いと認められるもの	均質でない再生医療等製品	外国（日本の薬事制度と同等の水準の制度を有する国）で流通している医薬品等	全ての医薬品等
制度趣旨	科学的なエビデンスに基づき、医薬品等の有効性・安全性が確認された医薬品等に承認を与えるもの。	医療上特にその必要性が高い医薬品等だが、有効性・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であるものに承認を与えるもの。	再生医療等製品の特性（製品の品質や薬理作用物の発現量が不均一）に鑑み、少数例による安全性が確認された上で有効性が推定されるものに承認を与えるもの。	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、外国において販売等が認められている医薬品等に承認を与えるもの。	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、安全性が確認された上で有効性が推定される医薬品等に承認を与えるもの。
有効性・安全性	有効性 確認 安全性 確認	有効性 確認 安全性 確認	有効性 推定 安全性 確認	有効性 確認 安全性 確認	有効性 推定 安全性 確認
各種特例	—	第Ⅲ相試験無しで企業からの申請が可能	—	GMP調査 国家検定 容器包装 等	GMP調査 国家検定 容器包装 等

※ 米国においては、緊急時の制度として、緊急使用許可（EUA = Emergency Use Authorization）が存在。

新たな制度による迅速化事例のイメージ

- 緊急承認制度の効果は、個々の医薬品等の性質等に応じて異なる。想定される典型的な事例としては、以下のとおり。

<海外で開発されたワクチン>

ケース	現行（確認）	新たな制度（推定）
<ul style="list-style-type: none"> 海外で大規模治験（第Ⅲ相）を実施 国内治験が未実施 	<p style="text-align: center;">×</p> <ul style="list-style-type: none"> 人種差・地域差等がないことの確認のために国内治験が必要 	<p style="text-align: center;">○</p> <ul style="list-style-type: none"> 顕著な有効性があり、人種差・地域差の懸念があっても高いベネフィットがあると推定できる場合、承認可能 例：日本以外の複数の国、人種において著しい有効性が確認され、日本人での有効性について特段の懸念材料がない場合に、承認の判断を行うことができる可能性 例：抗体価が著しく上昇すること等が確認でき、それまでの限られた知見ではあるが、その水準の抗体価であれば、発症予防効果が期待できる場合に、承認の判断を行うことができる可能性

※米国の緊急使用許可制度（EUA）でも、大規模な治験（第Ⅲ相）を実施。

※ファイザー社の新型コロナワクチンについて、海外データのみで評価を行った場合、承認の時期は2ヶ月程度早くなった可能性。

<国内で開発された治療薬>

ケース	現行（確認）	新たな制度（推定）
<ul style="list-style-type: none"> 比較的小規模な治験（第Ⅰ相＋第Ⅱ相）で一定の有効性が期待される結果 大規模な検証試験（第Ⅲ相）は未実施 	<p style="text-align: center;">×</p> <ul style="list-style-type: none"> 第Ⅱ相までで一定の有効性が期待される結果が出ているが、大規模な試験での有効性を確認する必要があることから、承認判断には第Ⅲ相が必要 	<p style="text-align: center;">○</p> <ul style="list-style-type: none"> 第Ⅱ相までで一定の有効性があり、ベネフィットがあると推定できる場合は、<u>大規模な試験（第Ⅲ相）なしで承認の判断が可能</u>

※条件付き承認制度では、第Ⅱ相治験までで十分な結果が得られ、有効性が確認されれば、第Ⅲ相治験を省略可能。

ただし、そのほかの承認時に必要なGMP調査等を省略できず、結果的に承認までに時間がかかる可能性が高い。

緊急承認制度における承認審査の考え方（ガイドライン）について（概要）

- 緊急承認制度における承認審査の考え方については、主に以下のような内容をガイドラインとして課長通知において規定。

（「緊急承認制度における承認審査の考え方について」（令和4年5月20日付け薬生薬審発0520 第1号））

有効性・安全性の評価

- 緊急時におけるリスクとベネフィットのバランスを考慮し、有効性を推定するために必要な臨床試験成績に基づき、推定される有効性に比して、安全性が許容可能であることを確認する必要がある。
- 感染症の治療薬とワクチンについては具体的には次のとおり。

治療薬

- 探索的な臨床試験において、臨床的意義の認められた評価指標により一定の有効性が示されている場合が想定。
- 探索的な臨床試験としては、通常は、後期第Ⅱ相試験程度の臨床試験が該当。
- 外来因子であるウイルスをターゲットとする抗体医薬品などの場合は、日本人成績は必要でない場合がある。

ワクチン

- 代替指標の臨床的意義が明らかになっていない場合は、発症予防効果を評価指標とした検証的な第Ⅲ相臨床試験が原則。ただし、第Ⅲ相臨床試験の中間解析等の段階で有効性を推定できる場合は想定される。

※ なお、今後の技術革新等を否定するものではない。

- 海外の検証的な大規模臨床試験で顕著な成績が得られている場合には、日本国内での臨床試験成績は必要ではない場合がある。

適用の要件

緊急性の要件

- 最も想定されるのは感染症のアウトブレイク
- 原子力事故、放射能汚染、バイオテロ等も想定

代替性の要件

- ①既承認薬がない、②既承認薬はあるが複数の治療選択肢が必要、③供給が不十分、④極めて高い有効性・安全性が見込まれること、のいずれかに該当すること。
- ②の例としては、作用機序が異なる場合や、禁忌の対象が異なる場合等が含まれる。

期限内の本承認申請の際の取扱い

- 有効性確認のため、原則として検証的な第Ⅲ相臨床試験が必要。
- 感染者が急速に減少するなど、検証的な第Ⅲ相臨床試験の完遂が困難であると合理的に考えられる場合その他の場合には、リアルワールドデータを活用して有効性の確認を行う方法を検討できる場合がある。

その他

- 申請資料、猶予資料の取扱い、GCP調査・GMP調査の取扱い、期限、機構における審査の取扱いについて規定

本日の話の流れ

- ① 薬機法改正（緊急承認制度）
- ② 特定臨床研究成績の薬事申請への活用
- ③ DCTについて

臨床研究法制定時の附帯決議

臨床研究法案に対する附帯決議

平成 29 年 3 月 17 日 衆議院厚生労働委員会

臨床研究法案に対する附帯決議

平成 29 年 4 月 6 日 参議院厚生労働委員会

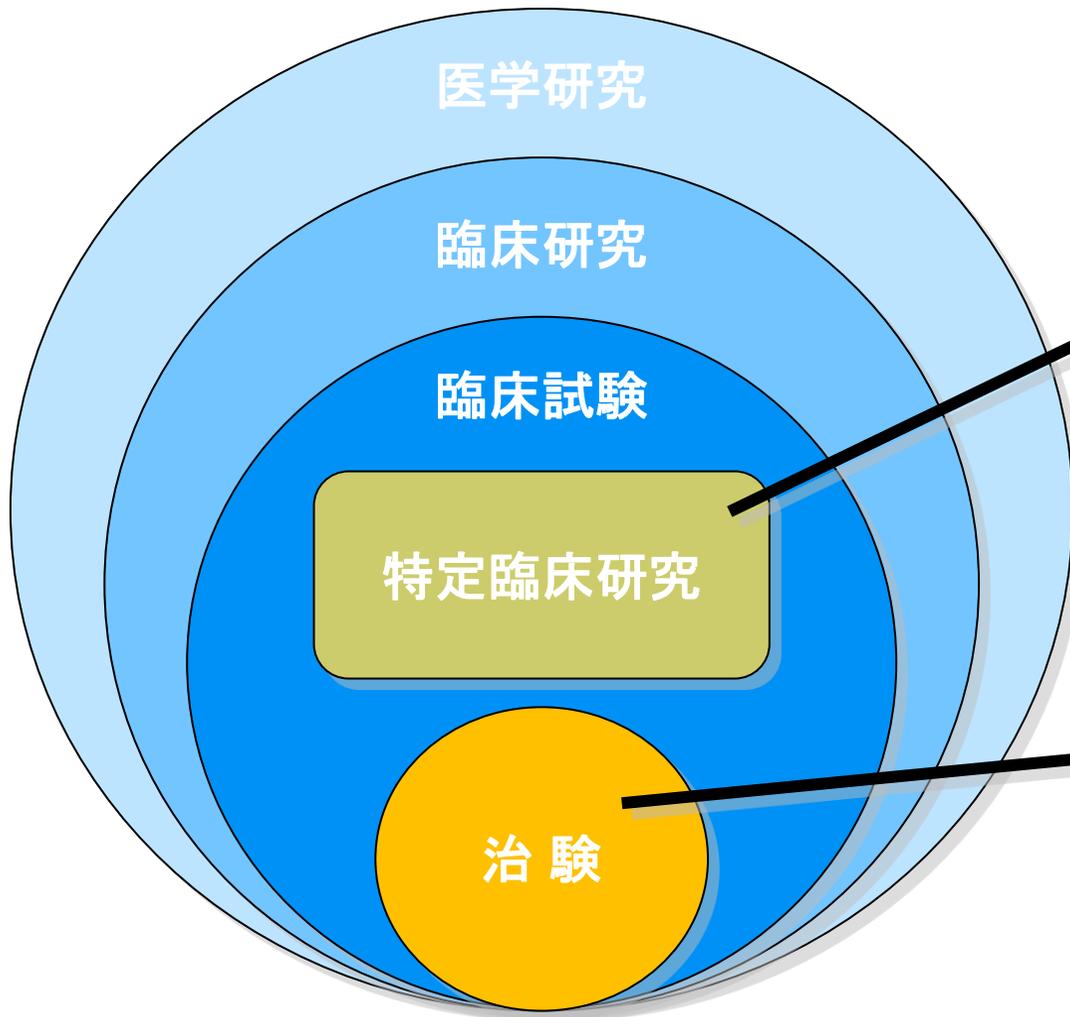
政府は、本法の施行に当たり、次の事項について適切な措置を講ずるべきである。

- 一 何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けないとする国際人権規約の規定の趣旨を尊重し、臨床研究の対象者の保護に万全を期すこと。
また、臨床研究実施基準等において、研究者等による臨床研究の対象者の権利の尊重を明確に規定すること。
- 二 臨床研究実施基準の策定に当たっては、ICH—GCPやGMPに準拠することにより、臨床研究の一層の信頼性の確保に努めるとともに、国際的な規制との整合性を確保し、国際的な共同研究・共同治験の一層の推進に向けて取り組むこと。
- 三 医薬品、医療機器等の開発を推進するため、治験と臨床研究の制度区分と活用方法を明確化して、臨床研究を促進するとともに、臨床研究で得られた情報を、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として利活用できる仕組みについて速やかに検討すること。
- 四 特定の認定臨床研究審査委員会に審査意見業務が集中することにより、審査意見業務の質や公平性、公正性が損なわれないよう、認定臨床研究審査委員会の運営環境の整備を図り、臨床研究の対象者の確実な保護に努めること。
- 五 臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供が適切に行われるよう、医薬品副作用被害救済制度についての周知徹底を図るとともに、同制度の対象とならない臨床研究について、健康被害が生じた場合に同制度に準じた補償が受けられるよう、必要な措置を検討すること。
- 六 研究過程の透明性を確保し、研究の進捗状況の把握や学術的解析を可能にするため、臨床研究実施基準において、臨床研究の概要、進捗状況及び結果を公的なデータベースに登録する旨を規定し、臨床研究の結果を含む情報の登録・公開要件等の拡充について検討すること。
- 七 学問の自由に配慮しつつ臨床研究の一層の信頼確保を図るため、研究資金等の提供に関する情報等の公表制度の実施状況を踏まえながら、本法の公表の対象外とされている情報提供関連費や接遇費等を公表の対象とすることについて検討すること。
- 八 研究者等の事前準備に遺漏や混乱を生じさせないよう、臨床研究実施基準の案については、できるだけ速やかに公表すること。
- 九 患者申出療養、評価療養として保険外併用療養費制度で行われている医療行為について、有効性・安全性等が確認されたものは引き続き保険収載に向けて必要な措置を講ずること。

政府は、本法の施行に当たり、次の事項について適切な措置を講ずるべきである。

- 一 何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けないとする国際人権規約の規定の趣旨を尊重し、臨床研究の対象者の保護に万全を期すとともに、本法の対象とならない手術・手技の臨床研究等の対象者も含め、その尊厳と権利を保護するための対応について、本法附則第二条の規定に基づき検討すること。また、臨床研究実施基準等において、研究者等による臨床研究の対象者の尊厳と権利の尊重を明確に規定すること。
 - 二 臨床研究実施基準の策定に当たっては、ICH—GCPやGMPに準拠することにより、臨床研究の一層の信頼性の確保に努めるとともに、国際的な規制との整合性を確保し、国際的な共同研究・共同治験の一層の推進に向けて取り組むこと。
 - 三 研究過程の透明性を確保し、研究の進捗状況の把握や学術的解析を可能にするため、臨床研究実施基準において、臨床研究の概要、進捗状況及び結果を公的なデータベースに登録する旨を規定し、臨床研究の結果を含む情報の登録・公開要件等の拡充について検討すること。
 - 四 研究者等の事前準備に遺漏や混乱を生じさせないよう、臨床研究実施基準の案については、できるだけ速やかに公表すること。
 - 五 医薬品、医療機器等の開発を推進するため、治験と臨床研究の制度区分と活用方法を明確化して、臨床研究を促進するとともに、臨床研究で得られた情報を、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として利活用できる仕組みについて速やかに検討すること。
 - 六 認定臨床研究審査委員会の行う審査意見業務の質の確保を図るため、認定の更新の際にその実績を検証し、結果を認定の更新の判断に反映させる仕組みについて検討すること。
 - 七 臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供が適切に行われるよう、医薬品副作用被害救済制度についての周知徹底を図るとともに、同制度の対象とならない臨床研究について、健康被害が生じた場合に同制度に準じた補償が受けられるよう、必要な措置を検討すること。
 - 八 学問の自由に配慮しつつ臨床研究の一層の信頼確保を図るため、研究資金等の提供に関する情報等の公表制度の実施状況を踏まえながら、本法の公表の対象外とされている情報提供関連費や接遇費等を公表の対象とすることについて検討すること。
- 右決議する。

臨床研究と治験



適用される法規制

臨床研究法

<特定臨床研究>

- ・製薬企業から資金等の提供を受けて行われるもの
- ・未承認あるいは適応外の医薬品等を用いて行われるもの

医薬品医療機器等法

<治験>

薬事承認を得ることを目的として行われる臨床試験

※医薬品等
医薬品、医療機器、再生医療等製品

1. 特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における利活用について

これまでの取組み

- 特定臨床研究で得られたデータを薬事申請に活用するには、治験と同程度の信頼性が確保されていることを申請者が確認していることが前提。
- 一部変更申請を予定している個別品目をパイロット的に取り上げ、企業と厚労省・PMDAにおいて、特定臨床研究で得られた既存データを活用して承認申請を行う場合の信頼性確保等について協議を行った。
- 具体的には、薬事申請への活用に向け、申請における試験の位置づけに応じたデータの信頼性が確保されているかどうかを確認すべく、以下を初めとした基本的な事項を精査。
 - 申請者が、試験の品質管理・品質保証プロセスを根拠資料に基づき確認・点検できること
 - 申請者が、詳細な解析データにアクセスし、申請資料を作成することができること
など
- これらの検討・精査が終わり、得られた知見等を基に、特定臨床研究で得られたデータを薬事申請に活用する場合の要件、留意点等を取りまとめて公表した。

特定臨床研究を薬事申請に活用する場合の留意点・考え方の例

- 試験計画立案の段階で、得られる結果を薬事申請に活用することを前提とする場合は治験として行うことが原則であるものの、改めて治験を実施することが困難な場合には、治験と同程度の信頼性の確保された臨床研究結果を薬事申請に活用できる仕組みが必要。

⇒**求められる信頼性の水準を満たす臨床研究については、薬事申請に活用することができる。**

- これを受け、実際に特定臨床研究で得られた試験成績を薬事申請に利用する場合の留意点・考え方について、令和4年3月にその一例を示した。

【特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について】
(令和4年3月31日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)

信頼性の水準

- 承認申請における当該臨床研究の位置付け等を総合的に考慮した上で求められる信頼性の水準が判断される。
- 研究責任医師は、当該臨床研究の適切な実施を担保するとともに、当該研究の信頼性担保の状況について説明できることが必要。
- 申請者は研究責任医師との間で適合性調査に関する協力体制を構築していることが望ましい。

資料作成過程の適切性

- 研究責任医師が症例報告書からデータセットの作成、集計解析及び解析報告書の作成までの過程の適切性を適切に説明できる
- また、申請者が承認申請に利用するにあたり当該手順の適切性を確認できる

医薬品の品質確保

- 既承認医薬品を使用している場合は、研究責任医師が適切な保管等の管理を行い、適切な品質が保持されていることを適切に説明できる
(例えば、ロット番号や使用期限、保管条件の遵守状況など適切な記録)

副作用情報の収集

- 対象者保護の観点から副作用情報の収集状況及びその妥当性を研究責任医師が適切に説明できる

適切な患者同意

同意

- 研究責任医師が申請者による試験データの利用が可能となるような適切な患者同意を得ていること。

モニタリング・監査

- モニタリングの方法（オンサイトモニタリング、オンサイトモニタリングと中央モニタリングの組合せ、又は中央モニタリング）は、リスク及び実施可能性に応じて選択可能だが、その選択の妥当性を研究責任医師が適切に説明できる
- 監査の実施の必要性及び方法は、リスクや実施可能性に応じて選択可能だが、その選択の妥当性を研究責任医師が適切に説明できる。
- 原資料の直接閲覧について、リスク及び実施可能性に応じて症例抽出する場合の妥当性について研究責任医師が適切に説明できる
- 監査の実施主体が研究責任医師とは独立した第三者であることを研究責任医師が適切に説明できる
(例えば、当該特定臨床研究から独立していることが確認できる臨床研究中核病院の研究支援部門が実施等)

その他

利活用の可否

- 承認申請における利活用の可否は、信頼性に加え、特定臨床研究で得られた試験成績の論文化の状況や関連ガイドラインの掲載状況等の背景情報も考慮の上、総合的に判断される

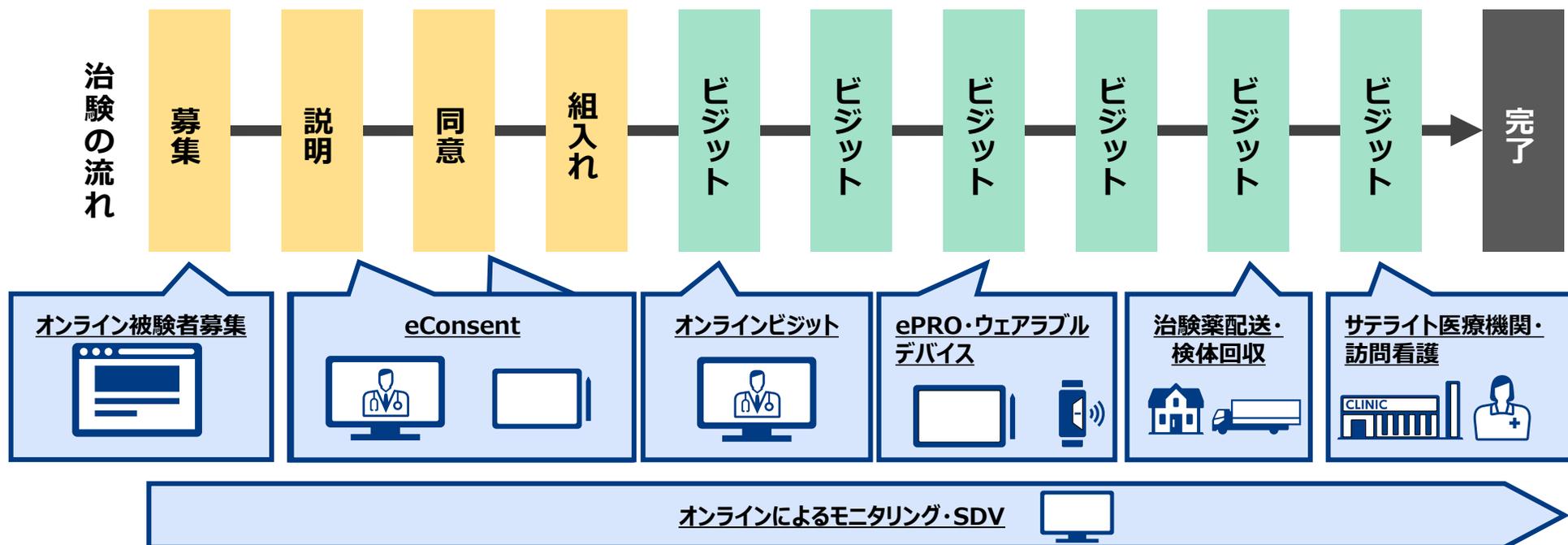
本日の話の流れ

- ① 薬機法改正（緊急承認制度）
- ② 特定臨床研究成績の薬事申請への活用
- ③ DCTについて

オンライン治験の全体像

オンライン治験では、様々な手法・ツールが用いられる。

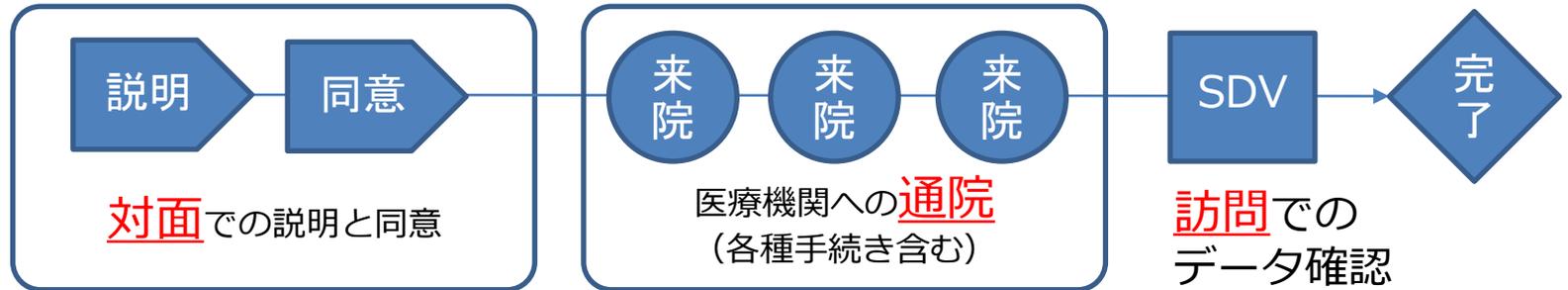
- このうち、信頼性が担保され、当該治験の効率化に資する手法等があれば、従来手法に代えて、または従来手法と組み合わせてそれを活用。



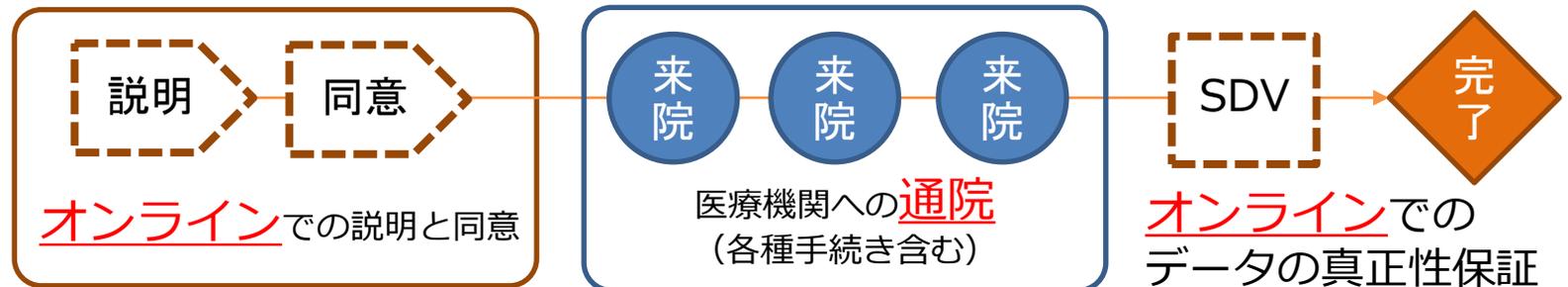
オンライン技術を用いた治験のイメージ

臨床試験の実施の手法はどんどん進化

従来の治験



オンライン技術を活用した治験



すべてのプロセスにオンライン技術を導入する場合も、従来の方式とオンラインを組み合わせる場合も

オンライン治験の現状 | 国内の規制・ガイダンス等(1/2)

国内では、すでに治験関連文書の電子化（提出・交付・保存等）が認められている

- 国内では、電子署名法、e-文書法等により、行政手続き等における電子化（作成・交付・保存）が認められている。
- 治験においては、「ER/ES指針」に記載された要件を遵守することにより、治験依頼者は、原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務付けられている資料を、電磁的記録として提出または保存することが認められている。
- さらに、「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方」に記載された要件を満たすことにより、治験依頼者及び治験実施医療機関等は、治験依頼者等・治験審査委員会・実施医療機関の長及び治験責任医師との間で授受される治験関連文書を、電磁的記録として交付・保存することが認められている。

電子化関連法令等

電子署名及び認証業務に関する法律（平成12年5月31日 法律第102号、電子署名法）

行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律（平成14年12月13日法律第151号、行政手続IT利用法）

厚生労働省の所管する法令に係る行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律施行規則（平成15年3月20日 厚生労働省令第40号）

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）

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）

「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（平成17年4月1日付け薬食発第0401022号厚生労働省医薬食品局長通知）の別紙（ER/ES指針）

「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方」の一部改正について」（平成26年7月1日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

オンライン治験の現状 | 国内の規制・ガイダンス等(2/2)

治験関連文書の電磁的保管・交付等、電子署名に関する一般ルールはすでに公表されているが治験での電磁的方法による同意取得に係るガイダンスは発出されていない

● 治験関連文書の電磁的保管や電子署名に関する一般ルールは公表されている。

(参考)「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」(平成17年4月1日付け薬食発第0401022号厚生労働省医薬食品局長通知)

● また、タブレット端末に患者が手書きで署名することも実態として行われている。

● しかしながら、治験におけるeConsentに特化した公的なガイダンスは発出されていない。

(参考)「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和4年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)」では、2021年3月改正時に電磁的方法によるインフォームドコンセントが規定された。

出所) 治験における同意文書の保存に関する取扱いについて(令和2年4月7日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡)(下線は株式会社三菱総合研究所加工)

「治験における同意文書の保存に関する取扱いについて」

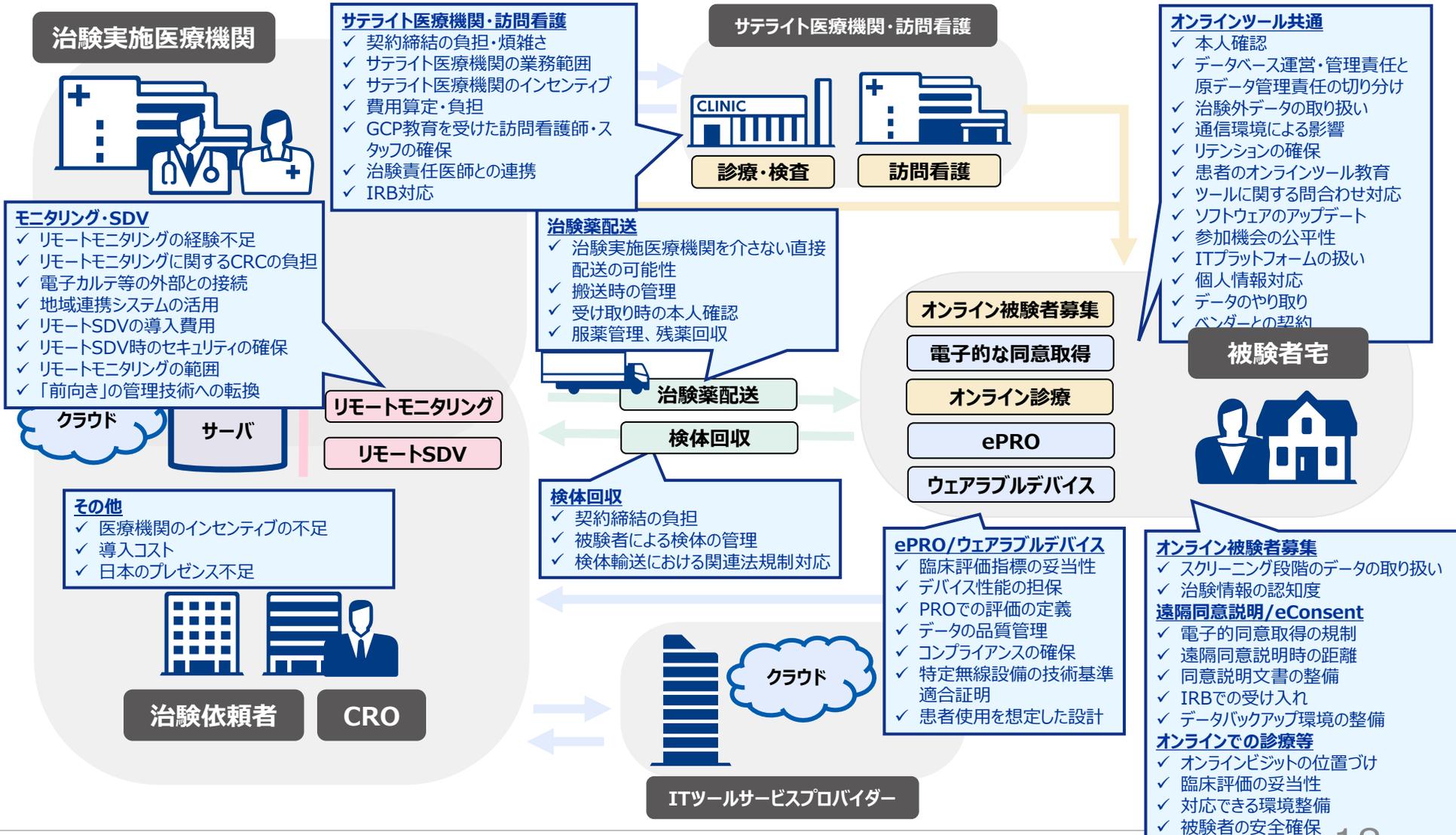
(令和2年4月7日付厚生労働省医薬品審査管理課・医療機器審査管理課事務連絡)

(新型コロナウイルス感染症を含め、感染性のある疾病に罹患した患者を対象に治験を行う場合で、治験実施計画書又は院内の規定により、署名等済み同意文書の保存が疾病の伝染性等の観点から困難である場合については、)

1. 書面で署名等済み同意文書の作成を行っている場合は、原本との同一性を担保できるよう複写の手順を定めた上で作成した保証付き複写物を、元の同意文書の代わりに原資料として扱うことができる。また、保証付き複写物を保存する際には、紙媒体又は電磁的記録のいずれも可能であるが、電磁的記録として保存する際には、「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方」の一部改正について(平成26年7月1日付事務連絡)を参考とすること。
2. **タブレット端末などを用いて患者が直筆で同意文書に署名を行い、それを電磁的に保管する場合**には、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」(平成17年4月1日付け薬食発0401022号厚生労働省医薬食品局長通知)等を参考に、文書の保存の方法について手順書等が整備されており、見読性が確保された状態で保存されていること、医薬品GCP省令第53条、医療機器GCP省令第73条又は再生医療等製品GCP省令第73条に基づき同意文書の写し(電磁的記録の出力物等)が被験者に交付されることを条件に、当該文書を原資料として扱うことができる。

厚生労働省委託「オンライン治験信頼性確保・調査事業」 オンライン治験普及に向けた課題・留意点の全体像

禁複製・転用・公表



オンライン治験における信頼性等の確保（新たな考慮事項の例）

被験者保護、治験の信頼性確保等の本質は変わらないが、その実施の方策、留意点には違いがあるのではないか？

関係する主体等の拡大

システムベンダー、サテライト医療機関・訪問診療、治験薬・検体等の運搬業者、自己検査用デバイスの管理者 など

責任の所在

治験依頼者の責任の範囲と治験実施施設の責任の範囲、システムの提供者、サテライト医療機関、患者の行動等の把握、関係者間の取決め、情報のフロー など

新たな論点

情報セキュリティ、ベンダーの評価、新しい手法への慣れ・トレーニング、参加国/地域毎のベンダーのサービスの利用可能性、など

遠隔同意説明/eConsentのガイダンスについて

電磁的方法を用いて、また遠隔で同意説明を実施するにあたり、留意点を示す必要がある。

- 遠隔同意を行う場合の本人確認の方法
- 遠隔同意時の被験者プライバシー保護
- 治験責任医師等との遠隔でのコミュニケーション方法の確保
- 電子署名に求められる要件
- 電磁媒体を含む説明・同意文書の管理や交付の方法はどのようにするのか。
- 説明文書とみなすべき動画等の範囲
- 情報通信システムの利用・研修の実施
- 実施医療機関に対する導入支援のあり方