

2018年3月31日  
抗悪性腫瘍薬開発フォーラム



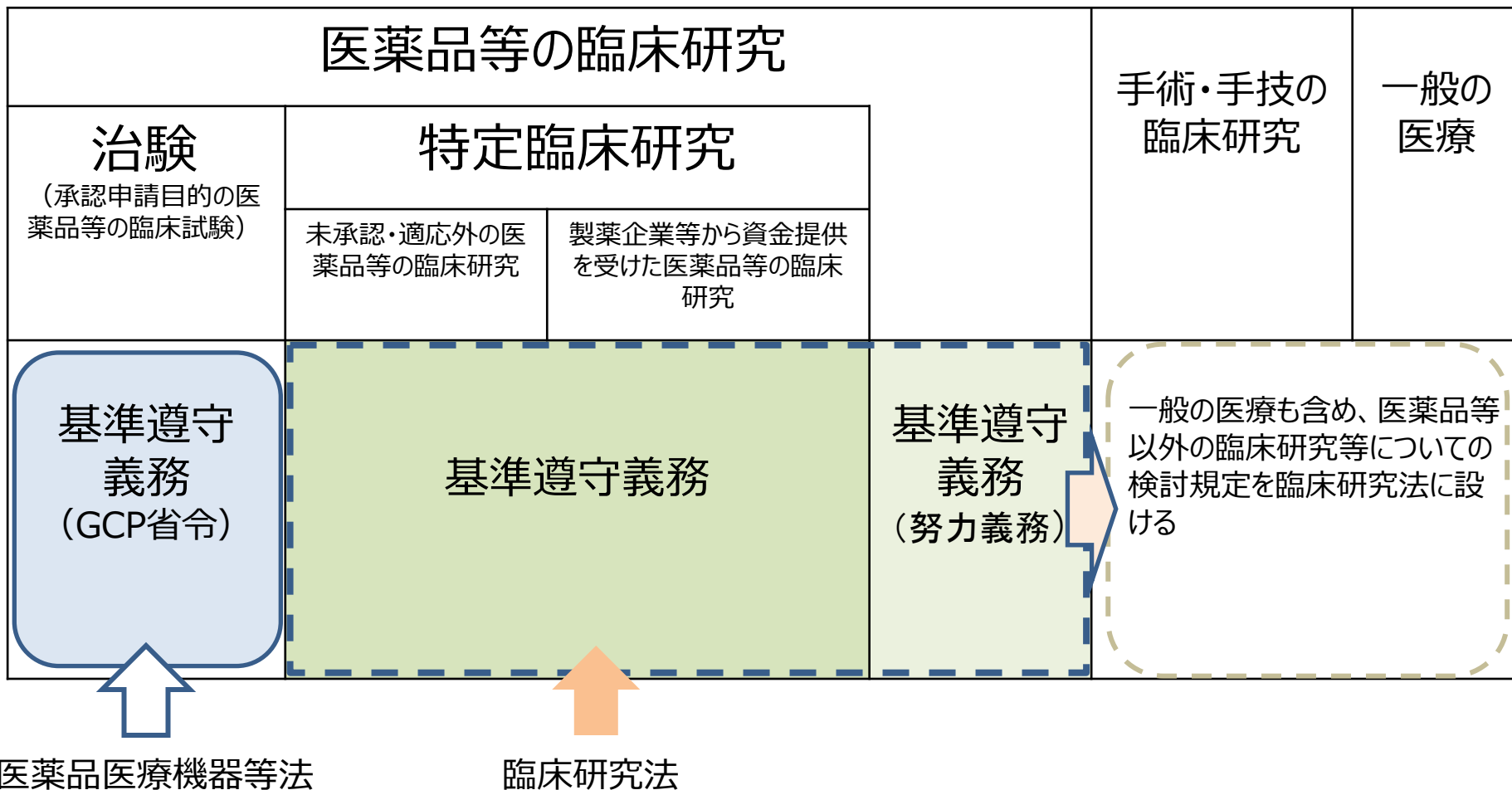
# 製薬企業における 臨床研究法への対応

日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会  
国忠 聡(第一三共)

# 本日の内容

1. 特定臨床研究の概要と期待
2. 資金提供、利益相反管理
3. 特定臨床研究の活用

# 医療における規制の区分について



# 特定臨床研究

## 研究実施者の義務

- 臨床研究実施基準の遵守（ICH-GCP準拠）
- 実施計画書の厚生労働大臣への提出
- 実施計画書の認定臨床研究審査委員会からの意見聴取
- 実施状況の認定臨床研究審査委員会への定期報告
- 個人情報保護および研究対象者からの同意取得
- 特定臨床研究に関する記録の保存
- 重篤な疾病等が発生した場合の報告

# 特定臨床研究

## 研究資金提供者(企業)の責務

- 製薬企業等は研究資金の提供に関する契約を締結しなければならない
- 製薬企業等は研究資金等の提供に関する情報を公表しなければならない
- 厚生労働大臣は契約締結・情報公表について勧告できる
- 厚生労働大臣は勧告に従わない場合には公表できる

# 臨床研究法に係る附帯決議

1. 被験者保護、対象者の権利尊重
2. ICH-GCP、GMPの準拠による信頼性確保
3. 治験と臨床研究の制度区分の明確化  
→ 臨床研究成果の承認申請への利用
4. 認定臨床研究審査委員会の業務の均一化
5. 副作用被害救済制度の周知徹底
6. 研究過程の透明性、情報公開及び結果の公開
7. 情報提供関連費、接遇費の公表
8. 研究者の事前準備のために実施基準案の公表
9. 患者申出療養などの医療行為から保険収載への必要な措置
10. 健康被害が生じた場合の補償措置

# 臨床研究法の特徴

透明性	<ul style="list-style-type: none"><li>• 研究計画書の公開（jRCT準備中）</li><li>• 研究責任者の厳格なCOI規定</li><li>• 定期(年次)報告→認定臨床研究審査会、厚労大臣</li><li>• 資金提供の公開（財団経由も含む）</li></ul>
倫理性 科学性	<ul style="list-style-type: none"><li>• ICH-GCP準拠</li><li>• 認定臨床研究審査会<ul style="list-style-type: none"><li>- 厳格な設置要件 （試験関係者の除外、外部委員、専門委員）</li><li>- 審査意見の厚労省データベースへの公表</li></ul></li></ul>
効率性	<ul style="list-style-type: none"><li>• IRBのセントラル化</li></ul>
公益性	<ul style="list-style-type: none"><li>• 研究結果の公表</li><li>• 承認申請資料としての利用可否？</li></ul>

# 医薬品評価委員会としての期待

- ✓ 臨床研究法制化により、**臨床研究の高品質化が期待され、臨床研究・治験活性化の契機**となり得る
- ✓ 中核病院が中心となって**独自に臨床試験を実施できる環境整備がさらに加速**することを期待する
- ✓ 臨床試験の**品質を見直すきっかけ**になり、その結果以下の事が期待される
  - 成果を申請データパッケージの一部として活用できる
  - 市販後に適正投与方法などのエビデンスが構築される
  - ガン、希少疾患に関して特定臨床研究の成果を「条件付き早期承認制度」へ適用する
  - 薬剤の価値が正しく評価される



# 本日の内容

1. 特定臨床研究の概要と期待
- 2. 資金提供、利益相反管理**
3. 特定臨床研究の活用

# 資金提供の公表範囲

- 医薬品等(医薬品・医療機器・再生医療等製品)の製造販売業者等(一定の関係法人(例:子法人)を含む)に対し、医薬品等(自社製品)の臨床研究を実施する医師・歯科医師(研究実施者)、研究実施者が所属する機関への資金提供について、毎年度、公表を義務付ける。
- 企業が違反した場合は、厚生労働大臣が勧告を行い、勧告に従わない場合は企業名の公表を行う。
- 医薬品等の製造販売業者等が自社製品の臨床研究へ資金提供を行うときは、契約を締結して行うことを義務付ける。

## 公表の対象範囲

	公表の有無
研究費(臨床)	○
寄附金	○※ (自社製品の研究実施者、研究実施者が所属する機関へのもの)
原稿執筆料・講師謝金等	○※ (自社製品の研究実施者、研究実施者が所属する機関へのもの)
その他(接遇費等)	×

※自社製品の臨床研究終了後2年以内の資金提供も含む

# 製薬協透明性GL（2012年）

- 会員会社の活動における医療機関等との関係の透明性を確保することにより、製薬産業が、医学・薬学をはじめとするライフサイエンスの発展に寄与していること及び企業活動は高い倫理性を担保した上で行われていることについて広く理解を得ることを目的とする
- 会員会社は、本ガイドラインを参考に、自社の「透明性に関する指針」を策定し、自社における行動基準とする。
- 2012年度分を2013年度に公開することを前提に、医療機関等から情報公開に関する了承を得る手順の策定等の準備を進める。  
（情報公開を前提とした委受託契約の締結手順等）
- 自社の「透明性に関する指針」の表明

2012年度に医療機関、医療関係者等に支払った金銭等を2013年度より公開すると発表しました。

公開内容について

項目	公開方法	公開イメージ
A. 研究費開発費等	企業の 年間総額・件数	〇〇〇万円
B. 学術研究助成費	提供した 組織・個人毎の件数・金額	■ ■ 大学 ▲ ▲ 教室 ◆ 件 〇〇万円
C. 原稿執筆料等	提供した 組織・個人毎の名称	■ ■ 大学 ▲ ▲ 教室 教授 × × 先生
D. 情報提供関連費	企業の 年間総額	〇〇〇万円
E. その他の費用	企業の 年間総額	〇〇〇万円

# 2016年時点のA項目(研究費開発費等)の 公開方法

※年度毎のA項目に要した費用を翌年に公開

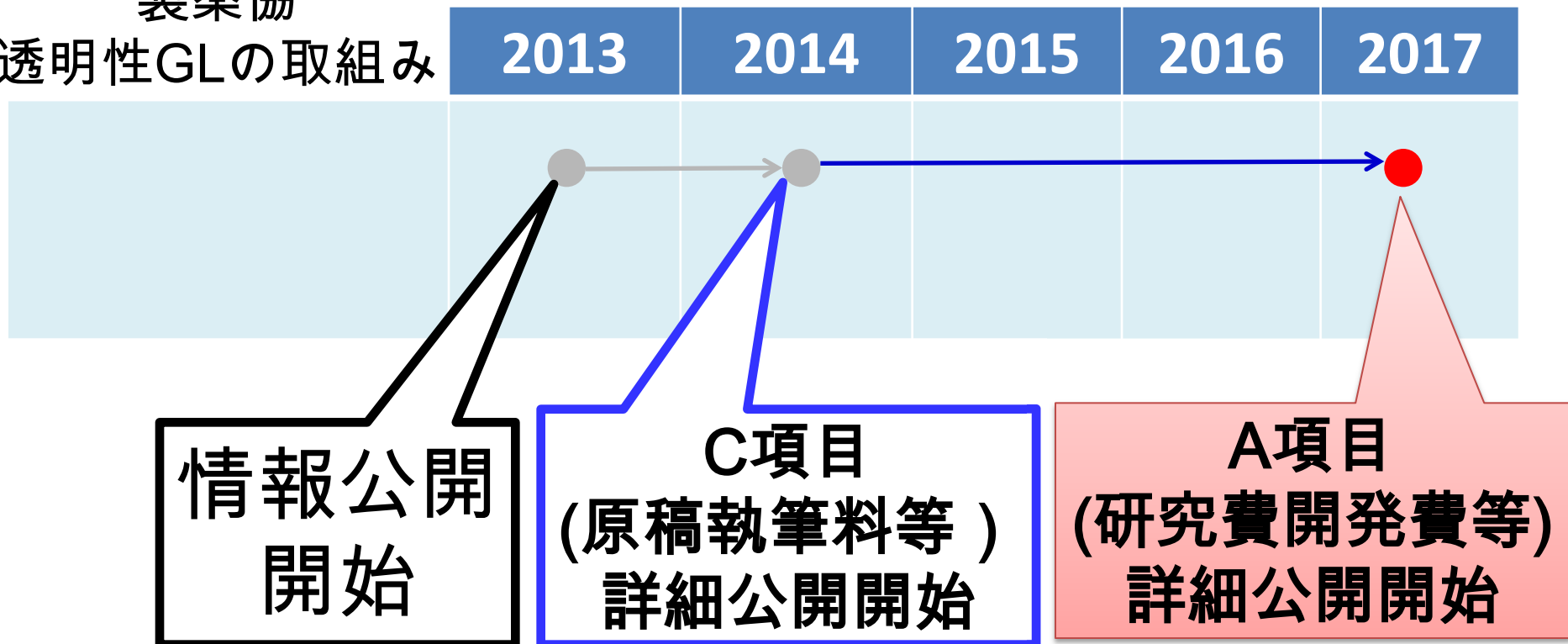
項目	項目内訳	公開方法	公開イメージ
A. 研究費開発費等	共同研究費	企業の年間総額	〇〇〇万円
	委託研究費	企業の年間総額	〇〇〇万円
	臨床試験費(治験)	企業の年間総額	〇〇〇万円
	市販後臨床試験費	企業の年間総額	〇〇〇万円
	副作用感染症症例報告費	企業の年間総額	〇〇〇万円
	市販後調査費	企業の年間総額	〇〇〇万円

製薬協加盟会社は医療関係者と協調し  
企業と医療関係者等との関係の透明性を  
高めるよう努めている

## 透明性GL 情報公開の歩み

製薬協

透明性GLの取組み



## 2. 利益相反管理基準等について

### 推奨する利益相反管理基準②

様式A 部分

4. 研究責任医師・研究代表医師は、基準3の①～⑤の要件に該当しているが、研究責任医師・研究代表医師として研究に関与する場合には、データの管理（※1）、モニタリング、統計・解析に関与する業務には従事しないものとし、かつ研究期間中に監査を受けるものとする。
5. 研究責任医師・研究代表医師は、生計を同じにする自身の配偶者や一親等の親族が、基準3の②～⑤の要件に該当する場合、データ管理（※1）、モニタリング、統計・解析に関与する業務には従事しないものとする。
6. 研究分担医師は、基準3の①～⑤の要件に該当する場合、データ管理（※1）、モニタリング、統計・解析に関与する業務には従事しないものとする。
7. 研究責任医師・研究代表医師は、本研究と関わりのある企業の研究者が研究に関与する場合、原則として企業の研究者に被験者のリクルート及びデータ管理（※1）、モニタリング、統計・解析に関与する業務には関与させないものとする。ただし、企業の研究者をデータ管理（※2）、統計・解析に関与する業務に関与させる必要がある場合には、研究期間中に監査を受けるものとする。
8. 研究責任医師・研究代表医師は、研究開始後、新たに本研究と関わりのある企業が生じた場合には、認定臨床研究審査委員会へ、COI管理計画書を再提出する。臨床研究に従事する者等は、本研究と関わりのある企業との間に新たなCOIが発生した場合には、様式Cを再度作成し、所属機関の確認を受けるとともに、研究責任医師・研究代表医師は認定臨床研究審査委員会へ、当該申告内容が基準3～7に該当する場合には様式Eを再提出し、それ以外の場合は定期報告時に報告する。

（※1）効果安全性評価委員会への参画を含む。

（※2）効果安全性評価委員会への参画を含まない。

## 2. 利益相反管理基準等について

当該臨床研究に関係する企業を報告する際の確認事項

様式B 部分

1. 本研究は、企業が製造または販売する薬剤・機器等を対象としているか？
2. 本研究の実施に、企業等から受け入れた研究費等を使用するか？
  - 共同研究（臨床研究）、受託研究、学術指導、研究助成金等
  - 1円でも受け入れていれば申告対象
  - 本研究にかかる人件費を受け入れる場合も対象
3. 本研究に使用する薬剤、機器、機材、試料、物品、施設等を企業から、無償あるいは ディスカウントで受領・借用するか？
  - 本研究で薬剤、機器、機材、試料、物品、施設等を使用する場合で企業等から購入する場合には対象外
4. 企業から無償あるいはディスカウントで役務を受領（業務委託を含む）するか？
  - データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、モニタリング、統計・解析等）  
プロトコル作成・発表資料作成、被験者リクルート等、一つでも一部分でも関与していれば対象
  - 発表資料作成支援には、論文作成・プレゼン資料作成・予稿作成・報告書作成等も含む
5. 本研究に、企業等に在籍している者（実施医療機関等が受け入れている研究員・社会人学生（ポスドク等含む）及び過去2年間在籍していた者、又は実施医療機関等への出向者等含む）が参加し、その一部を担当するか？
  - 研究分担医師、協力者として参画する場合を含む



# 法施行(4月1日)までの準備状況

- ✓ 臨床研究法施行規則(実施基準等)の確定
- ✓ 施行規則省令公布(2月28日)
- ✓ 認定臨床研究審査委員会の認定手続き

## 今後明確にすべきポイント

- ✓ 特定臨床研究の成果の利活用

# 本日の内容

1. 特定臨床研究の概要と期待
2. 資金提供、利益相反管理
3. 特定臨床研究の活用

# 医薬品医療機器等法

治験

Phase  
1

Phase  
2

Phase  
3

再審査対応

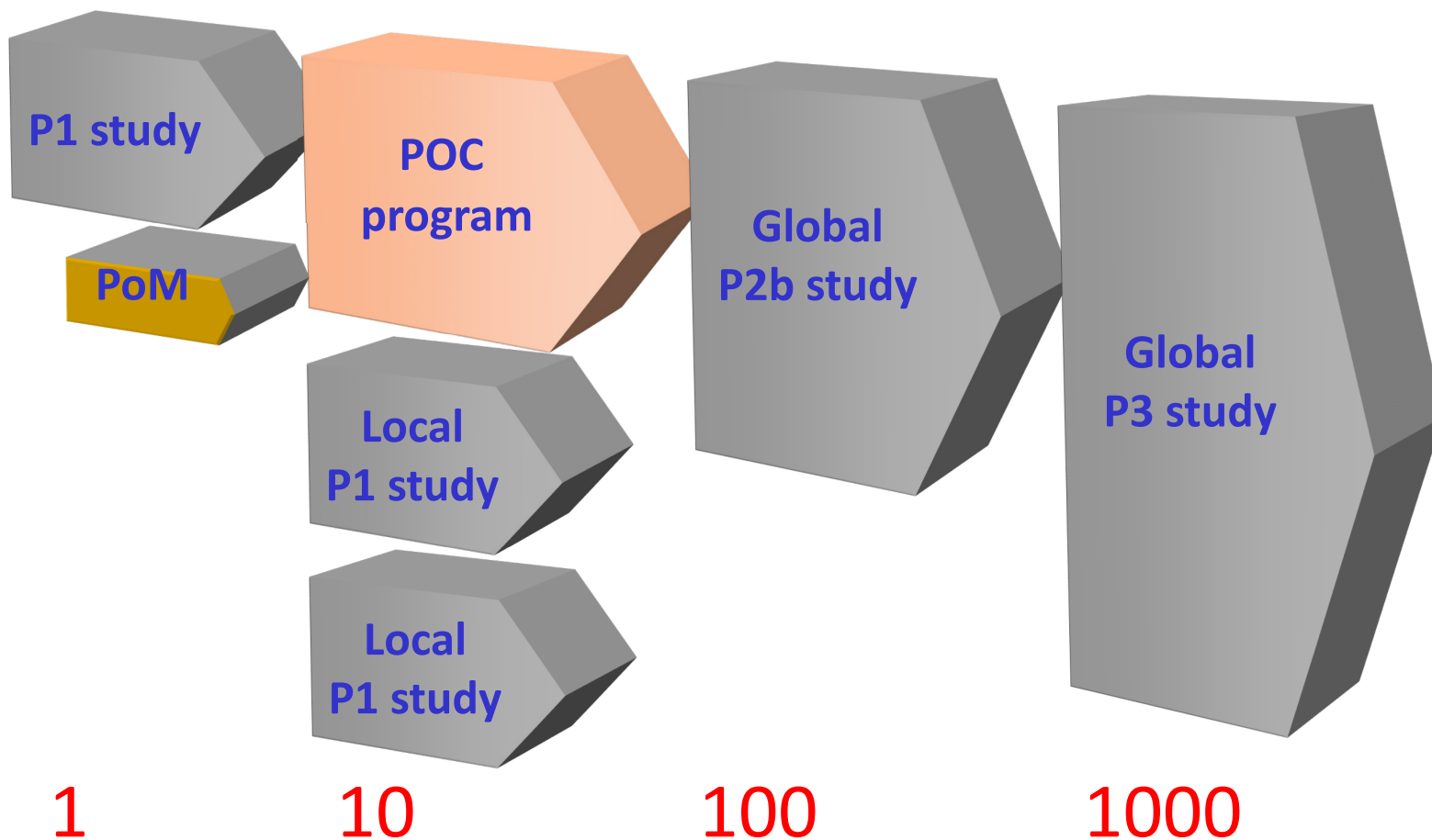
RMP

PoC

LCM

# 臨床研究法

# 早期臨床試験の重要性



# Definition of PoX

- **Proof of Mechanism (PoM)** 機作証明
  - **Refers to Early Clinical Drug Development in Phase I, usually performed in HVs**
  - Showing drug exposure at the target site of action
  - Showing that the drug interacts with the intended molecular receptor or enzyme
  - Showing that the drug effects cell biology in the desired manner and direction
- **Proof of Concept (PoC)** 概念実証
  - **Small group of patients with disease of interest, Phase II**
  - Showing a useful amount of desired clinical activity
- **Proof of Principle (PoP)** 原理証明
  - **Relates to late clinical development in Phase III**
  - Showing statistically significant evidence of clinical efficacy and safety

# 医薬品医療機器等法

治験

Phase  
1

Phase  
2

Phase  
3

再審査対応

RMP

PoC

PoM

LCM

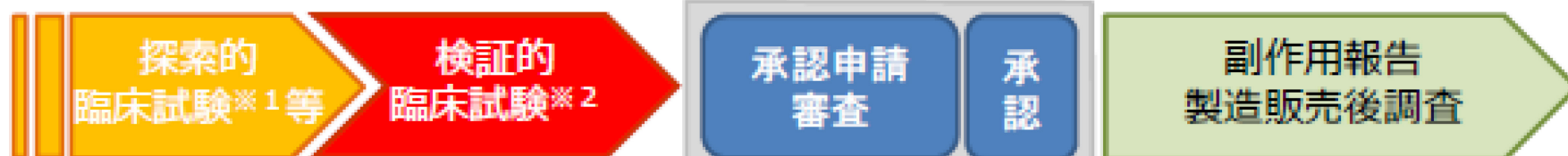
# 臨床研究法

# 医薬品の条件付き早期承認制度について

平成29年11月15日  
第3回医薬品医療機器  
制度部会 資料2

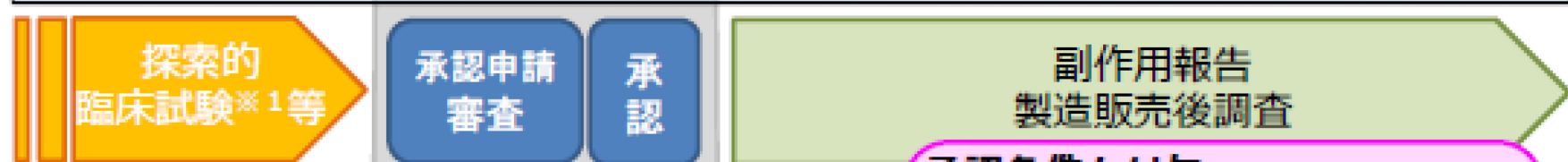
重篤で有効な治療方法が乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものについて、承認申請時に検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認条件により付与する取扱いを整理・明確化し、重篤な疾患に対して医療上の有用性が高い医薬品を早期に実用化する。**平成29年10月20日付け通知発出**

## 通常の承認審査



- ※1 少数の患者に医薬品を投与し、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

## 条件付き早期承認制度



- ・ 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

### 承認条件を付与

- (例) ・ 製販後の有効性・安全性の再確認 (リアルワールドデータ活用を含む)
- ・ 適正使用に必要な場合は施設等要件の設定 等

医薬品医療機器等法

治験

Phase  
1

Phase  
2

Phase  
3

再審査対応

RMP

PoC  
PoM

レジストリ  
医療データベース

LCM

臨床研究法

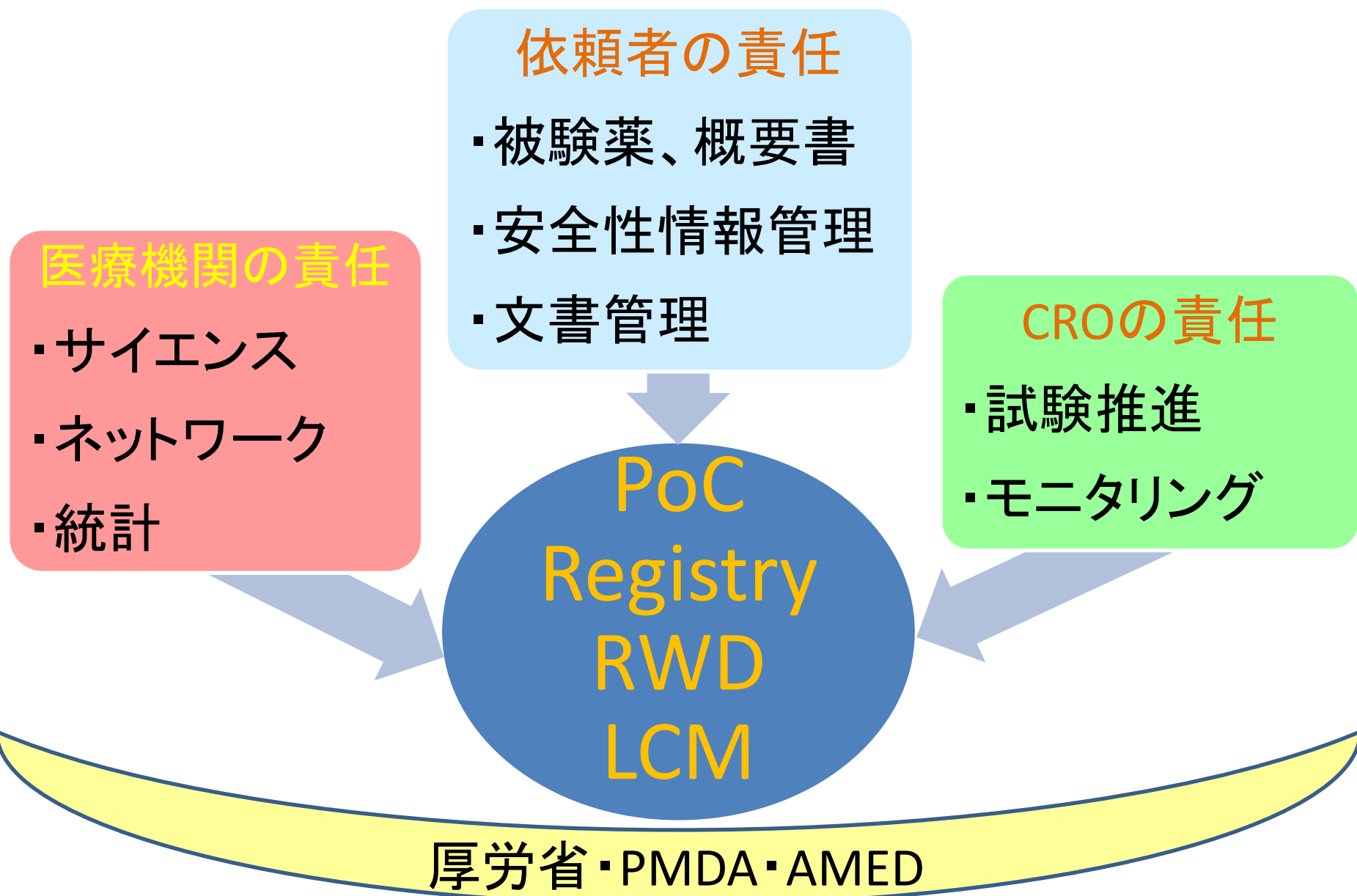
「条件付き早期承認制度」



# 特定臨床研究の活用

- 早期臨床試験（探索的臨床試験、PoM、PoC）
- Life Cycle Management (LCM)
- 早期承認制度においてレジストリで条件を解除
- 研究者と企業の効果的な共同研究
  - ✓ 医療機関・病院と企業の明確な役割分担
  - ✓ 産学が連携した臨床試験の品質確保
  - ✓ 透明性の高い研究費負担
- 速やかな論文化
- 開発期間の短縮 → 患者アクセスの迅速化

# 効果的な役割分担で臨床研究推進



ご清聴有難うございました。

# 臨床研究法

## 特定臨床研究

- ✓ 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究
- ✓ 薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究

# 特定臨床研究における役割分担(例-1)



項目	試験依頼者	医療機関	CRO
試験総括		R	
プロトコル作成	I	R	
被験薬、概要書	R		
研究資金	R		
CROマネジメント		R	
オペレーション・マニュアル		R	C
医療施設マネジメント		A	R
研究責任医師選出	I	R	
認定臨床研究審査委員会		R	
データマネジメント		A	R
統計解析		R	
安全性評価、PV	R	A	
24/7 ホットライン		R	
モニタリング		A	R

R: responsible A: accountable C: consulted I: informed



# Early Stage Clinical Trial

- Definition of Early Stage Clinical Trial
  - Phase I, PK/PD, Micro-dosing, Phase Ib, Phase IIa, PoC Study, PoM study
  
- Obtain **efficacy signal** from PoM
  - Invasive PoM study – disease model
    - human ex vivo thrombosis
    - shed blood
    - capsaicin challenge
    - LPS challenge
  - Biomarker study