

治験薬GMPの概要

- 治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護する
- 均一な品質の治験薬を用いることで、治験の信頼性を確保する
- 治験薬と市販後製品とで同一の品質を保証することで、市販後製品の有効性と安全性を確保する

根拠

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令)」に基づく通知

「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準
(治験薬GMP)について」(平成9年3月31日薬発第480号薬務局長通知)

(参考) 医薬品GMPとの相違

治験薬GMPの規定は、市販後の医薬品に係るGMPに準じた要求事項となっているが、治験薬の特性を踏まえ、記録の保管期間(治験薬GMPでは承認されるまで)、管理者の資格(治験薬GMPでは薬剤師でなくても可)などが異なる。

「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」制定の主な経緯

1989年
(平成元年)

「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を局長通知として公表・運用開始

1990年(平成2年)
ICHの創設

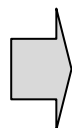
1996年
(平成8年)

改正薬事法の公布(GCPに関する根拠規定の創設)

1997年
(平成9年)

ICHにおけるGCPの最終合意を受け、GCP基準及びその運用に関して中央薬事審議会(当時)へ諮問し、その答申を公表

1996年(平成8年)
ICH-GCP最終合意



薬事法に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令(GCP省令)」を公布・施行

「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について(運用通知)」の発出

2002年
(平成14年)

改正薬事法の公布(医師主導治験に関する根拠規定を創設)

2003年
(平成15年)

GCP省令の一部改正(医師主導治験及び治験に関する業務委託について規定)^{※1}

※1 ○医師自らが治験を実施する際の規定の整備。
○業務委託をできる範囲の明確化。

2004年
(平成16年)

GCP運用に関する必須文書についての事務連絡発出

2005年
(平成17年)

GCPの効率的運用等に関し学識経験者から意見聴取するため「治験のあり方に関する検討会」を設置



医師主導治験の運用改善^{※2}を内容とした運用通知を一部改正(10月)

※2 欧米で既承認の被験薬に関する治験において、
・治験薬概要書の翻訳等の負担軽減、
・治験調整医師による副作用等報告書の一元化
など改善。



GCP省令の一部改正(IRBに関する規定の改正)^{※3}(2006年3月)

※3 ○治験実施医療機関において専門家確保が難しい場合、外部の治験審査委員会(IRB)を活用可能とすること
○一定の基準を満たすNPO法人についてもIRBの設置者となることを可能とすること
など改善。

我が国のGCPとICH-GCPの比較

我が国の「臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令)」については、基本的にICHにおいて合意されたGCPガイドライン(ICH-GCP)に準拠しているが、

1. GCP省令の一部にICH-GCPと異なる規定がある。
2. GCP省令の規定のほか、その運用や信頼性調査のために求められる文書が非常に多い。との指摘がある。

1. GCP省令とICH-GCPとの主な相違点

(1) 治験の契約に関する規定

○ 相違点

- ・ GCP省令: 治験依頼者と実施医療機関が契約しなければならないと規定(GCP省令第13条)
- ・ ICH-GCP: 治験依頼者と治験責任医師又は実施医療機関が契約しなければならないと規定

○ 経緯(平成8年11月「医薬品安全性確保対策検討会^(注)」最終報告書より抜粋)

- ・ 治験に関する国民の理解を得、治験データの信頼性を確保するためには、治験に関する研究費の算定根拠やその流れなどの透明化を進める必要がある。
- ・ 治験は、治験依頼者と治験実施医療機関との間の契約に基づき実施される作業である。従って治験に要する研究費は、治験担当医師など個人に対してではなく、全て医療機関に納入されることが妥当である。

○ 検討のポイント

- ・ 医師個人と企業との間で契約を直接締結してよいこととするかどうかについては、医療機関等と医師個人の責任の範囲や透明性の観点から慎重な検討が必要ではないか。

(注) 医薬品安全性確保対策検討会について

治験や承認審査のあるべき姿等、医薬品の安全性確保対策について総合的施策を樹立することを目的として、平成6年10月に旧厚生省薬務局に設置された検討会。本検討会における「中間的な意見取りまとめ(平成8年2月)」の提言を受け、平成8年の薬事法改正が行われた。

1. GCP省令とICH-GCPとの主な相違点(つづき)

(2) 治験審査委員会(IRB)に関する規定(①IRBの設置)

○ 相違点

- ・ GCP省令: 実施医療機関ごとに、IRBの設置が原則※必要と規定(GCP省令第27条)

※ ただし、当該実施医療機関が小規模であること、医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者の確保が困難であることその他の事由により当該実施医療機関に治験審査委員会を設置することができない場合において、当該治験審査委員会の設置に変えて次に掲げる治験審査委員会(他の医療機関の長と共同で設置した治験審査委員会等)に当該調査審議を行わせるときはこの限りでない。

- ・ ICH-GCP: IRBを設置することのみ規定(=実施医療機関ごとにIRB設置を求めている訳ではない)

○ 経緯(平成8年11月「医薬品安全性確保対策検討会」最終報告書より抜粋)

- ・ インフォームド・コンセントを徹底させ、その他の近縁事項も併せ議論するために、治験を実施する各医療機関内に治験審査委員会を設けることを原則とすべきである。
- ・ 第三者的または地域別の審査委員会を作り、各医療機関の審査委員会の機能の一部または全部を代行する可能性も視野に入れ、その在り方について検討することも有用であろう。

○ 検討のポイント

- ・ 実施医療機関ごとにIRBは設置せず、医療機関外のIRBを活用しても被験者保護その他の治験の運用上懸念される事項はないか。
- ・ GCP省令では、実施医療機関が小規模であることなど、実施医療機関にIRBを設置することができない場合に限り、院外のIRBの活用が認められているが、このような限定を置く必要があるか。

1. GCP省令とICH-GCPとの主な相違点(つづき)

(3) 治験審査委員会(IRB)に関する規定(②IRBへの審議依頼に関する規定)

○ 相違点

- ・ GCP省令: 治験実施の可否について実施医療機関の長がIRBに意見を聴かなければならないと規定(GCP省令第30条)
- ・ ICH-GCP: 治験責任医師又は治験実施医療機関がIRBから承認を得なければならずと規定

○ 経緯(平成8年11月「医薬品安全性確保対策検討会」最終報告書より抜粋)

- ・ 治験は、治験依頼者と治験実施医療機関との間の契約に基づき実施される作業である。
- ・ 治験を適正かつ円滑に実施するためには、当該医療機関において、医薬品情報管理体制の確保、治験審査委員会の設置・運営、治験に関する諸記録の保存体制の整備などが必要である。

※ 治験に関する契約の主体が我が国では実施医療機関であることから、治験実施可否にかかるIRBへの諮問の責務についても、実施医療機関の責任者たる者に負わせているものと考えられる。

○ 検討のポイント

- ・ 治験契約の主体にも関連するが、実施医療機関の長の責任を確保しつつ、治験責任医師等がIRB諮問手続きを行うことは可能か。また、医療機関外のIRBを活用する場合も同様の考え方でよいか。
- ・ 治験に関する業務を統括する治験責任医師が、治験の内容をIRBに説明する上でもっとも適当であることから、治験責任医師がIRBに意見を聴くことを可能としてはどうか。(ただし、その場合には、治験の適否等の判断を医療機関の長に求める運用が別途必要。)

2. GCP省令の運用や信頼性調査のために求められる文書について

○我が国における規定の背景

- ・ 治験依頼者及び実施医療機関が保存すべき文書については、GCP省令で規定されているものの他、平成9年3月に中央薬事審議会（GCP特別部会）から答申されたものや、承認申請後のGCP適合性調査のために必要な文書もある。
- ・ これらの文書については、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用に関する必須文書の構成（平成16年10月審査管理課事務連絡）」にてとりまとめ示している。

我が国の「必須文書」の数： 127種（GCP省令に基づくもの：63種、通知に基づくもの：49種、その他15種）

ICH-GCPIに基づく保存すべき文書の数： 58種

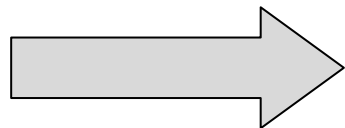


GCP省令の中で明示的に規定されていない「必須文書」の例

- 治験審査委員会（IRB）設置に関する記録、委員の指名に関する記録
- IRBの意見に基づく医療機関の長の意志決定・指示等に関する文書 など

○ 検討のポイント

- ・ 治験依頼者及び治験実施医療機関で作成・保存すべき文書が多く、負担となっているのではないか。
- ・ 「必須文書」の更なる整理は必要ないか。

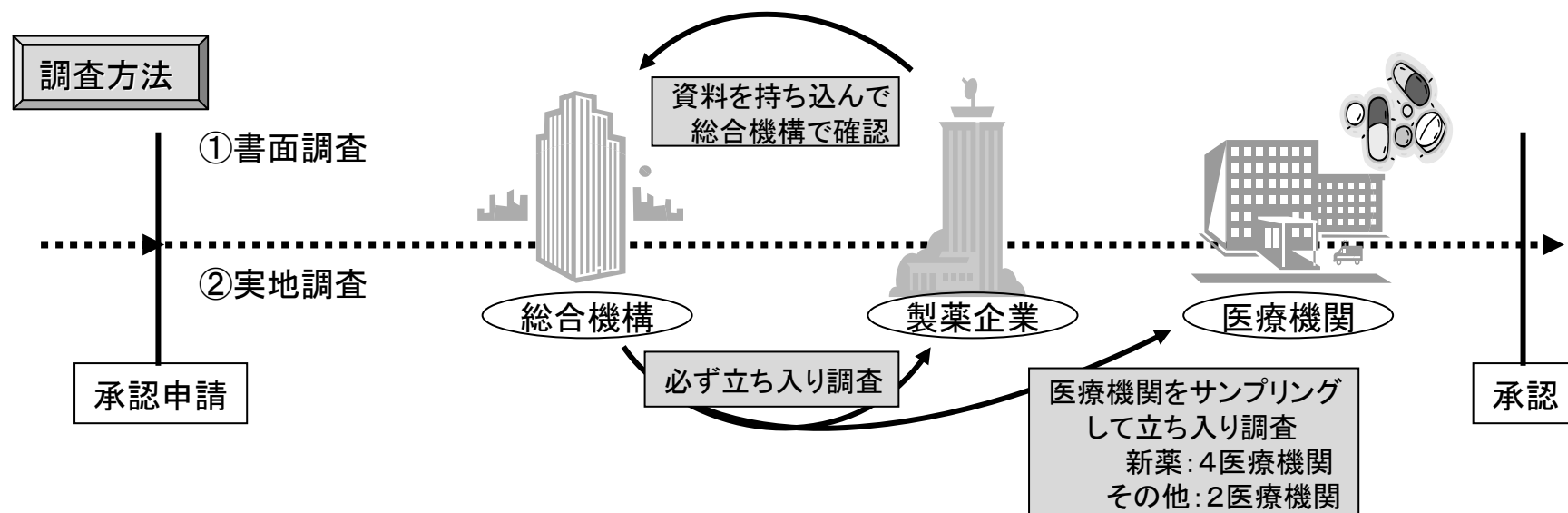


これらの「検討のポイント」については、「治験のあり方検討会」において、詳細に検討を開始してはどうか。

日本における治験の信頼性調査の現状について

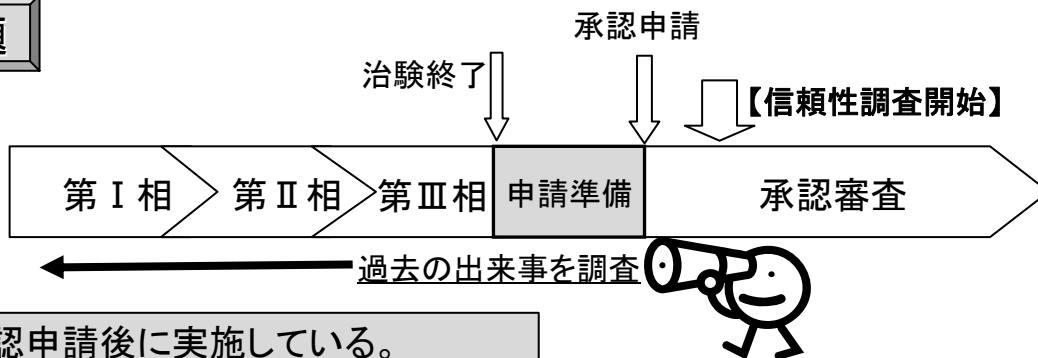
治験の信頼性調査とは：

医薬品の承認申請に際し添付される臨床試験に関する資料について、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生労働省令第28号、「GCP省令」）に従って収集されかつ作成されたものであるかどうか、厚生労働大臣の委託を受けた（独）医薬品医療機器総合機構が調査するもの（薬事法第14条第5項及び第14条の2第1項）。



治験の実地調査に関連する課題

(1) 実地調査のタイミング



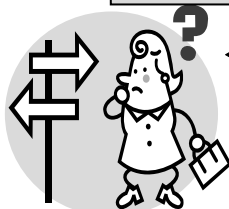
我が国では実地調査を承認申請後に実施している。
(実地調査の時点で治験は終了している)
※米国では治験実施中に査察(実地調査)を実施。

実地調査を治験実施中に行うことにより、よりの確な実施状況を把握できるのではないかと。また、被験者保護の観点で問題があった場合、迅速な対応が可能となるのではないかと。

(2) 治験実施医療機関の公開



治験の実施状況に関する情報としては、財団法人日本医薬情報センターのHP (http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_menu.jsp)において、治験の種類、対象疾患、実施企業名などについて、とりまとめ公開している(実施医療機関名は公開していない)。
※ 米国では、「クリニカルガバメント<http://www.clinicaltrials.gov/ct>」において、より詳細な情報を公開。



<治験に参加したい人>

- 現在どのような治験がどこで実施されているのか、その治験の対象はどのような患者なのか、など、より詳細な情報を知りたい。

治験関連情報をより充実強化すべきではないかと。

(3)GCP遵守状況の公開

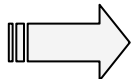


信頼性調査の結果については、承認後に公表する個別品目ごとの審査報告書の中でその総合評価について言及されているが、個別医療機関の評価については言及されていない。※米国では、重大なGCP違反を行った治験実施医師に関する情報を公開。



<治験依頼者>

○治験を確実に実施できる医療機関を知りたい。

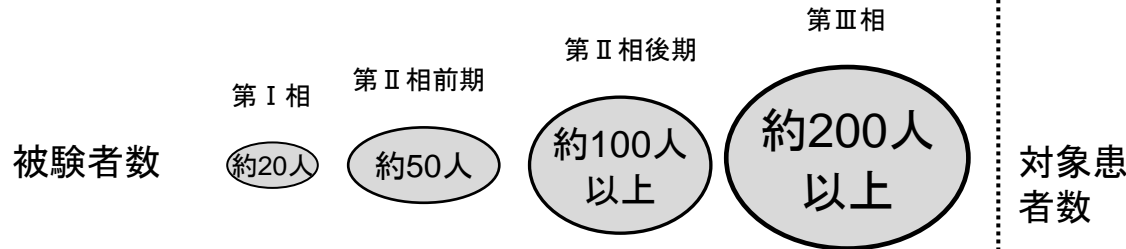


希望する医療機関については、個別にGCP適合性調査を実施し、その結果を、(独)医薬品医療機器総合機構のHPなどで公開してはどうか。

治験薬GMPに関する課題

治験薬の製造

承認後の医薬品の製造



治験薬GMP (通知による行政指導)

医薬品GMP (承認時の確認・製造業の許可要件)

規制の内容

- 治験薬の製造管理及び品質管理基準(ソフト面)
- 施設ごとに製造管理、品質管理の責任者を置く(ただし、薬剤師でなくてもよく、施設の兼務も可能)
 - 品目毎の製品標準書、製造管理等の基準書を作成
 - 製造指図書を作成し、これに従い製造、記録を保存(ただし、記録の保存は承認されるまで)
 - ロット毎に試験検査を行い、保存サンプルを保管
 - 管理者が出荷の可否を判定
 - バリデーションを実施
- 治験薬の製造施設の構造設備基準(ハード面)
- 外部からの汚染を防止する構造であること
 - 採光、照明、換気等が適切であること
 - 製造作業室に必要な設備器具を備えること
 - 原料、資材、製品の保管設備を設けること

- 医薬品の製造管理及び品質管理基準(ソフト面)
- 製造所ごとに薬剤師である製造管理者を置く
 - 品目毎の製品標準書、製造管理等の基準書を作成
 - 製造指図書を作成し、これに従い製造、記録を保存
 - ロット毎に試験検査を行い、保存サンプルを保管
 - 管理者が出荷の可否を判定
 - バリデーションを実施
- 医薬品の製造施設の構造設備基準(ハード面)
- 外部からの汚染を防止する構造であること
 - 採光、照明、換気等が適切であること
 - 製造作業室に必要な設備器具を備えること
 - 原料、資材、製品の保管設備を設けること

①ほとんど同じ規制

②第Ⅰ相から第Ⅲ相まで同一の規制

製造規模

小規模(一般的に研究室でも製造可能)

大規模(工場において大量生産)

治験の各相ごとに、治験薬そのものの安全性の程度や影響の度合いと、GMPにより排除できるリスクの程度を考慮し治験実施全体のリスクの程度によるGMPの規制の在り方を考えてもよいのではないか。