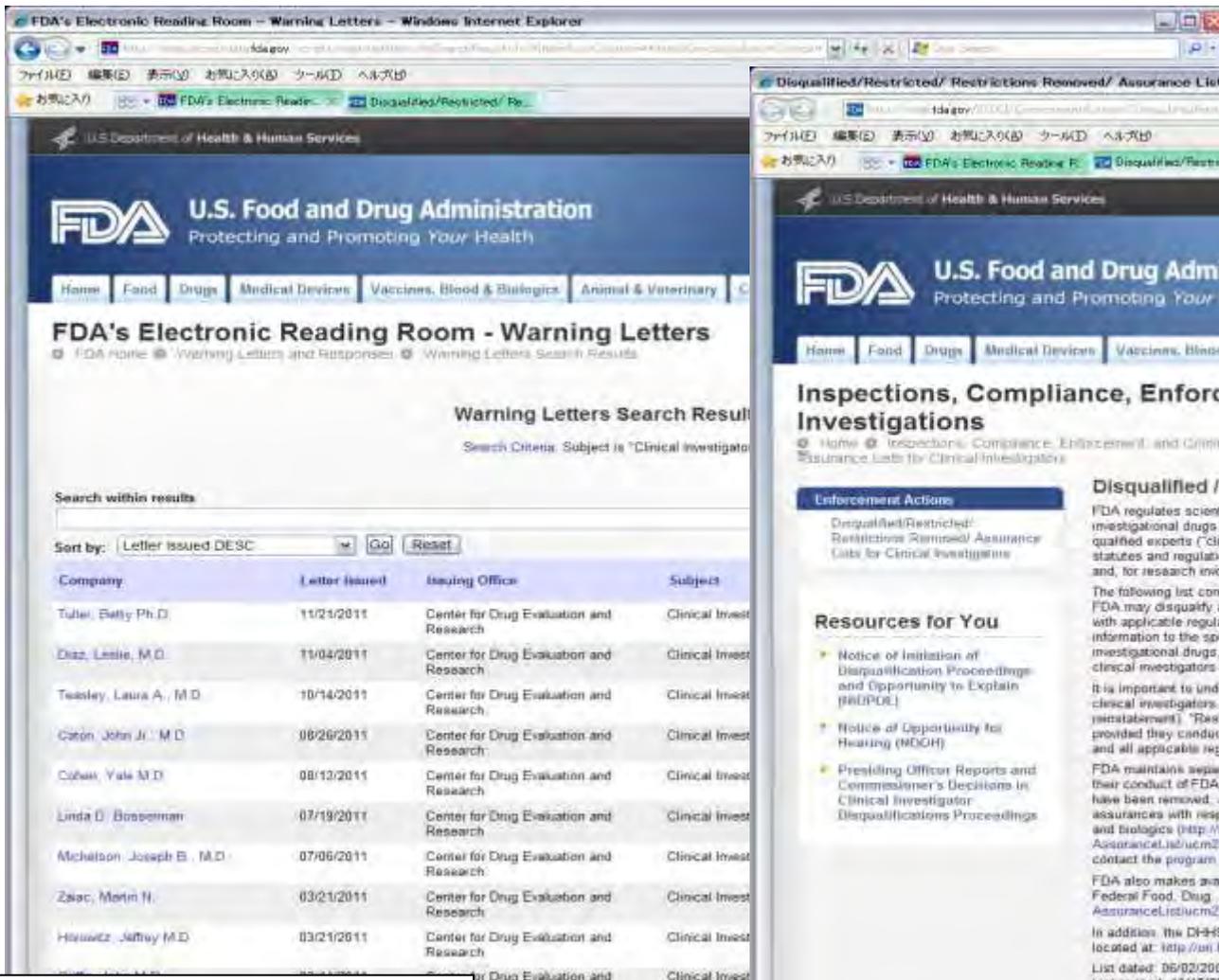


# GCP運用に関わる意識の差

- 「信頼性調査等で軽微な事項を指摘されることがオーバークオリティを有無」との指摘がある
  - 企業側としては、軽微な事項を指摘されても、それが被験者保護、治験の科学性担保の両面から問題ないことを説明すれば良い
  - 規制を担う当局側としては、重大な事案はもとより、事実として例えば情報の齟齬などがあったのであれば、その事実の記録は残すべきである。事実の記録なしに、最終的な価値判断は不可能である。
  - 事実の記録と、それが重大な問題であるか否かの最終的な価値判断は別者であり、現在の当局の対応が著しく問題とは考えがたい
- 必要な対策は、「軽微なことを指摘・記録しないようにすること(事実の記録を省くこと)」ではなく、「事実の記録と、価値判断」とは別者であることを周知徹底することではないか
  - もしも事実の記録を蔑ろにするようであれば、当局側の価値判断の根拠が曖昧となり、かつ、治験の科学性を損なうことになる

# 米国での情報公開の実態



FDA's Electronic Reading Room - Warning Letters

Warning Letters Search Results

Search Criteria: Subject is "Clinical Investigator"

Search within results

Sort by: Letter issued DESC

Company	Letter Issued	Issuing Office	Subjects
Tuler, Betty Ph.D.	11/21/2011	Center for Drug Evaluation and Research	Clinical Invest
Diaz, Leslie, M.D.	11/04/2011	Center for Drug Evaluation and Research	Clinical Invest
Treasley, Laura A., M.D.	10/14/2011	Center for Drug Evaluation and Research	Clinical Invest
Caton, John J., M.D.	08/26/2011	Center for Drug Evaluation and Research	Clinical Invest
Coban, Yale M.D.	08/13/2011	Center for Drug Evaluation and Research	Clinical Invest
Linda D. Boaseman	07/19/2011	Center for Drug Evaluation and Research	Clinical Invest
Michelson, Joseph B., M.D.	07/06/2011	Center for Drug Evaluation and Research	Clinical Invest
Zaisac, Martin H.	03/21/2011	Center for Drug Evaluation and Research	Clinical Invest
Hawwitz, Jeffrey M.D.	03/21/2011	Center for Drug Evaluation and Research	Clinical Invest



Disqualified/Restricted/Restrictions Removed/Assurance Lists for Clinical Investigators

### Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations

#### Disqualified / Totally Restricted List for Clinical Investigators

FDA regulates scientific studies that are designed to develop evidence to support the safety and effectiveness of investigational drugs (human and animal), biological products, and medical devices. Physicians and other qualified experts ("clinical investigators") who conduct these studies are required to comply with applicable statutes and regulations intended to ensure the integrity of clinical data on which product approvals are based and, for research involving human subjects, to help protect the rights, safety, and welfare of those subjects.

The following list contains the names of all clinical investigators who have been disqualified or "totally restricted." FDA may disqualify a clinical investigator if the clinical investigator has repeatedly or deliberately failed to comply with applicable regulatory requirements or the clinical investigator has repeatedly or deliberately submitted false information to the sponsor or, if applicable, to FDA. A disqualified clinical investigator is not eligible to receive investigational drugs, biologics, or devices; in the past, the phrase "totally restricted" was also used to refer to clinical investigators who had been disqualified. Where an investigator has been reinstated, it is so noted.

It is important to underscore the difference between "totally restricted" clinical investigators and "restricted" clinical investigators. "Totally restricted" investigators are ineligible to receive investigational products (submit new statements). "Restricted" investigators, on the other hand, are still eligible to receive investigational products, provided they conduct regulated studies in accordance with the restrictions specified in their agreement with FDA and all applicable regulatory requirements.

FDA maintains separate lists for all clinical investigators who have agreed to certain restrictions with respect to their conduct of FDA regulated studies; clinical investigators who were previously subject to restrictions which have been removed, and clinical investigators who, under regulations in effect until 1987, provided adequate assurances with respect to their future compliance with requirements applicable to the use of investigational drugs and biologics (<http://www.fda.gov/CECI/enforcementActions/DisqualifiedRestrictedAssuranceLists/crm2005405.htm>). These lists are updated regularly. For further information about these lists, contact the program coordinator.

FDA also makes available a separate list of firms or persons debarred pursuant to the debarment provisions of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (<http://www.fda.gov/CECI/enforcementActions/DisqualifiedRestrictedAssuranceLists/crm2005408.htm>).

In addition, the DHS-HHS, Public Health Service, Office of Research Integrity, Administrative Actions Listing is located at: <http://ari.hhs.gov/misconduct/AdminBulletinBoard.shtml>

List dated: 06/02/2000 (Edited 04/02/2002)  
List revised: 10/16/2002 (Added E. Carol Acaredo)  
List revised: 04/10/2003 (Added Roy C. Page)  
List revised: 05/21/2003 (Added Joseph L. Williams)

Warning Letterの公開

Disqualified / Restricted Investigatorの公開

# EUでは不承認品目の審査報告書を公開



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/588790/2011  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

CHMP assessment report  
Doxorubicin SUN

International non proprietary name

Procedure No. EMEA/H/C/0020

## I. Recommendation

Based on the CHMP review of the data and the Applicant's response to the questions raised by CHMP at Day 180 on quality, safety and efficacy, the CHMP considers that the application for Doxorubicin 2mg/ml Concentrate for Solution for Infusion in the treatment of:

- As monotherapy for patients with metastatic breast cancer, where there is an increased cardiac risk.
- For treatment of advanced ovarian cancer in women who have failed a first-line platinum-based chemotherapy regimen.
- In combination with bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma in patients who have received at least one prior therapy and who have already undergone or are unsuitable for bone marrow transplant.

**is not approvable** since there are outstanding major non-clinical and clinical objections which preclude a recommendation for marketing authorisation at the present time.

# **国際共同治験はICH-GCPではなく 米国連邦規則(CFR)に従うことを求められる**

- **Confidentiality agreement**
- **Form FDA 1572** (statement of investigator) 21 CFR 312
- **Form FDA 3454, 3455** (Financial Disclosure) 21CFR 54
- **電子カルテ要件調査** 21CFR 11
- **治験協力者の履歴書:** co-investigator として  
Form FDA 1572 の記入を求められる

# 契約関連

## ◆GCP

治験依頼者と実施医療機関が契約を締結しなければならぬと規定(GCP第13条)

## ◆ICH-GCP

治験依頼者と治験責任医師又は治験実施医療機関が契約を締結しなければならぬと規定

契約書の項目から  
「治験責任医師の職名」、「治験分担医師名」、「目標とする症例数」  
を削除するだけでも  
企業と医療機関の作業量莫大に減ります。

# 治験審査委員会(IRB)の構成

項目	ICH-GCP	日本	FDA 21CFR56
委員の総数	5名以上	5名以上	5名以上
非専門委員	1名以上	1名以上	1名以上(下記)
院外委員	1名以上	1名以上	1名以上
委員数の調整	適切な数	適正な割合維持	Non-voting member など種々の追加可能
男女両性での構成	—	○(課長通知)	○
病院長は委員になれない	—	○(課長通知)	— (営利の民間IRBあり)
科学以外の領域の者	○	○	1名以上 (科学の専門家も1名以上)

# 業務委託可能な範囲を「一部」ではなく、 「全部」まで可能とする

## 5.2 Contract Research Organization (CRO)

- 5.2.1 A sponsor may transfer **any or all** of the sponsor's trial-related duties and functions to a CRO, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor. The CRO should implement quality assurance and quality control.
- 5.2.2 Any trial-related duty and function that is transferred to and assumed by a CRO should be specified in writing.

### (業務の委託)

第12条 治験の依頼をしようとする者は、治験の依頼及び管理に係る業務の**一部**を委託する場合には、次に掲げる事項を記載した文書により当該受託者との契約を締結しなければならない。

1) 当該委託に係る業務の範囲

2) 当該委託に係る業務の手順に関する事項

# 「法令」の構造：法律から通知まで

- **法律** (国会が定める)・・・ **薬事法**
- **政令** (内閣が定める)・・・ **薬事法施行令、薬事法関係手数料令**
- **省令** (各省の大臣が定める)・・・ **薬事法施行規則、GCP**
- **告示** (各省の大臣がその所掌業務について公示する)
- **通知** (行政機関が所掌事務に関して諸機関や職員に対し、  
法令の解釈や運用方針等を示す)
- **事務連絡**

薬食審査発 1024 第 1 号  
平成 23 年 10 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

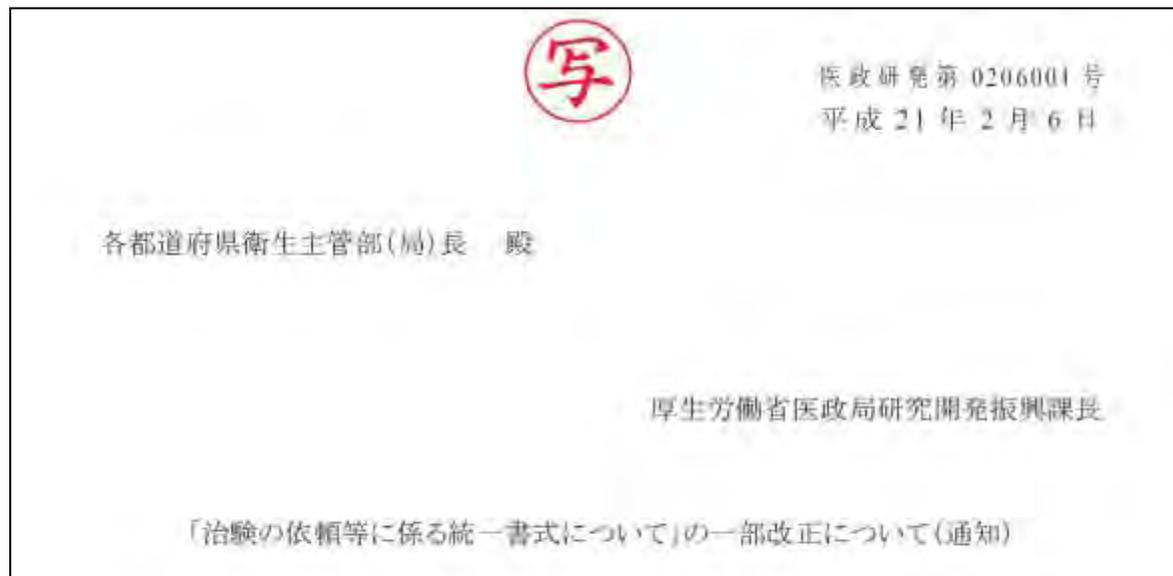
厚生労働省医薬食品局審査管理課長

**現場のために細かく規定してきたことが  
逆にあだとなっている現状**

**GCP運用の課長通知を廃止して、事務連絡とし、  
ガイダンスとして取り扱う：**

**「企業のQ&A部門の意識改革」**

# 治験 統一書式を 国際共同治験に対応できるものへ早く改訂をお願いしたい

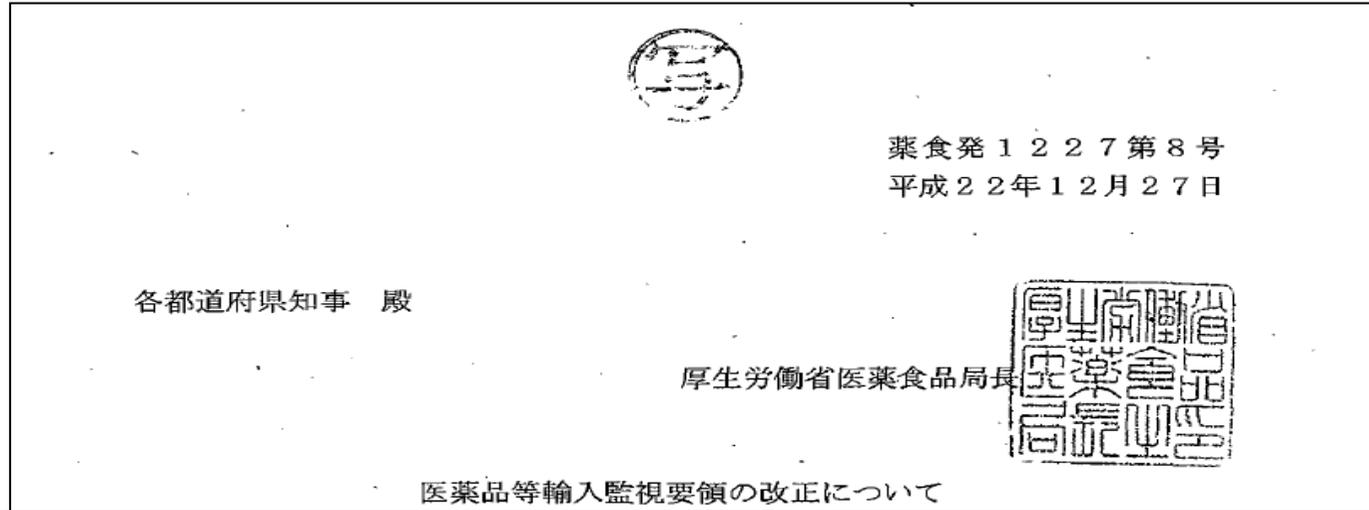


- ・分担医師協力者リストの分担業務の内容をより詳細にして欲しい
- ・重篤な有害事象に関する 報告書が、海外製薬企業の求める内容と異なる、

(以下「GCP 省令」という。)について、平成 20 年 2 月 29 日に公布された医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(平成 20 年厚生労働省令第 24 号)に基づき、GCP 省令の運用を定めた「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について(平成 20 年 10 月 1 日付け薬食審査発第 1001001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)が通知されました。これに伴い本通知を別添のとおり改正することといたしましたので、貴管下関係機関等へ周知いただきますようご配慮をお願いいたします。

# 地方厚生局での

## 臨床試験の試験薬の輸入に関する問題点



**「治験」以外の「臨床試験」用に、医師が医薬品等を輸入できる流れを明示したすばらしい課長通知が出ているのに、運用に問題あり。**

を目的として、「医薬品等輸入監視要領の改正について」（平成 1 7 年 3 月 3 1 日付け薬食発第 0331002 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「旧通知」とい

**わけのわからない個人輸入は黙認しているのに、まじめに臨床試験・医師主導治験をやっている医師に通知で要求もされていない書類を次々と要求する地方厚生局(薬監証明を出すひとたち)とは????**

# 外資系企業の日本はずしの最大の要因は、 実は言葉の壁

## 薬事法施行規則

(邦文記載)

第二百八十三条 厚生労働大臣、地方厚生局長、都道府県知事、保健所を設置する市の市長若しくは特別区の区長又は機構に提出する申請書、届書、報告書その他の書類は、邦文で記載されていなければならない。ただし、特別の事情により邦文をもつて記載することができない書類であつて、その翻訳文が添付されているものについては、この限りでない。

# さらに 抜本的な社会制度改革が必要

薬事承認と保険償還を  
1:1対応として考えない  
“保険外併用療養費制度”の活用  
(=先進医療・高度医療の活用)が必須

# 臨床試験と保険診療の兼ね合い

- **欧米では、臨床試験にかかる診療経費の一部を医療保険でカバーしている。**
- **日本では、日常診療では、適応外使用が良い例であるように、医師による査定の制度をうまく利用して灰色な研究的診療の許容がなされている。しかし、いざ研究的診療を臨床試験として実施しようとする、IRB等から保険診療でカバーできないとの批判を受ける。**

# 研究的保険診療の禁止

## 保険医療機関及び保険医療費担当規則

(昭和32年4月30日 厚生省令第15号)

- ・ **第18条(特殊療法の禁止)** 「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については、厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」
- ・ **第19条(使用医薬品及び歯科材料)** 「保険医は、厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し、又は処方してはならない。ただし、薬事法(昭和35年法律第145号)第2条第7項に規定する治験に係る診療において、当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては、この限りでない。」
- ・ **第20条(診療の具体的方針)** 「…各種の検査は、研究の目的をもって行ってはならない。ただし、治験に係る検査については、この限りでない。」

## Box 5: The prescribing spectrum

Increasing evidence



UNLICENSED	USE IN UNLICENSED INDICATION		LICENSED
	Off-label		On-label
	<i>'Far-label'</i>	<i>'Near-label'</i>	



**英国 RARER CANCERS FORUM  
2009年8月 報告書 “OFF LIMITS”**

## Box 6: The evidence escalator

**National usage exceeding 500 patients triggers HTA and incorporation in local commissioning**

- PCTs expected to fund as per kite-marked guidance

**National usage exceeding 150 patients triggers development of guidance**

- Based on national audit data and international good practice
- Guidance to be developed and kite-marked by NICE

**Signatures from 2 consultants and 1 pharmacist required to prescribe**

- Reimbursement from national fund
- Payment subject to participation in national audit

**Audit**

- Captures safety / efficacy data
- Used to inform clinical practice / guideline development

**A common policy framework for evidence generation on promising health technologies**

Cédric Carbonneil, Fabienne Quentin, Sun Hae Lee-Robin  
 French National Authority for Health  
 for the European network for Health Technology Assessment (EUnethTA)

**AEG :  
Access with Evidence  
Generation**

**Table 4.** Degree of Implementation of AEG Mechanisms by Various Countries

Country	Marketing approval		Coverage decision		
	Medicine	Medical device	Medicine	Medical device	Procedure
Canada (Ontario)	+++ <sup>N</sup>	+++	+++	+++	+++
Spain	+++ <sup>E,N</sup>	+++	+++	+++	+++
Australia	+++ <sup>N</sup>	+++	+++/ <sup>+</sup>	+++	+++
US	+++ <sup>N</sup>	+++	+++	+++	+++
England/Wales	+++ <sup>E,N</sup>	++	+++	+++	+++
France	+++ <sup>E,N</sup>	++	+++	+++	++/ <sup>+</sup>
Germany	+++ <sup>E,N</sup>	++	++	+++/ <sup>+</sup>	++
Sweden	+++ <sup>E</sup>	–	+++	++	++
Belgium	+++ <sup>E,N</sup>	–	–	+++	–
Italy	+++ <sup>E,N</sup>	–	+++/ <sup>+</sup>	+/ <sup>–</sup>	+/ <sup>–</sup>
Netherlands	+++ <sup>E,N</sup>	–	+++/ <sup>–</sup>	–	–
Switzerland	–	+++	–	–	+++/ <sup>–</sup>
Austria	+++ <sup>E</sup>	–	++	++	++

**臨床研究・臨床試験の積み重ねにより、  
 科学的根拠の確からしさが増すに従い  
 公的保険からのカバーの度合いを増やしていくのが世界の常識  
 承認されたら、即全面保険償還なんて国は無い**

# Conditional Approval の仕組み導入も有用



## Type of Approvals

- **Conditional approval ( “early access” mechanism)**
  - ◆ Comprehensive (clinical) data not available to be provided after approval
  - ◆ Must fulfil scope (orphan drugs, emergency threats, serious and life-threatening diseases) and requirements
  - ◆ Approval valid for 1 year, renewable
- **Normal**
  - ◆ Comprehensive data
- **Exceptional circumstances**
  - ◆ Comprehensive data not available and cannot be provided
  - ◆ Must meet criteria (rarity, medical ethics, state of scientific knowledge)

**ご清聴ありがとうございました。**

**ドラッグラグ問題の解決には、GCP関連の話題は大した問題ではありません。  
薬事承認制度、保険診療の仕組み、  
医療実態、医療者の教育、メディアの報道の在り方、  
我々の臨床研究や薬のリスクともたらす利益に関する考え方など、  
複合的な要因の考察と解決が必要であることをご理解下さい。**