

「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆ 全 Q&A

| #   | 該当箇所         | ご質問                                                                                                                                                                                                       | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-1 | 全般           | 今回の「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」の全面改訂に関連し、日本と欧米等の間で注意すべき相違があれば、教えて欲しい。                                                                                                                            | ゲノム試料・ゲノムデータの取扱いについては、個人情報としての取扱いが各国で異なっている。                                                                                                                                                                                                         |
| 1-2 | 全般           | 詳細は未定(ゲノム解析 and/or ゲノム解析以外に使用)である試料を採取する場合、後日実施する解析によって、遺伝性や個人情報になるかも不明な場合、同意・説明文書等の記載内容を含め、遺伝性や個人情報保護法を考慮した対応をどのようにすればよいか。                                                                               | 各社判断ではあるが、後日の再同意は困難であることを考慮し、得られるデータが個人識別符号に該当することを前提に同意を得ておく等の対応を推奨する。<br>【ICへの記載を考慮すべき事項】<br>・ゲノム解析の目的(利用目的): 包括同意を記載<br>← この範囲を越えて利用することはできない。<br>・ゲノム解析の具体的な内容(方法)は、予想される可能な限り示す。                                                                |
| 2-1 | 全般           | 本ガイダンスで「ゲノム薬理学を利用した治験について(薬食審査発第0930007号; 平成20年9月30日)」に言及されていないのはなぜか。ICH E18通知でもこの通知を踏まえることとされており、考慮すべき重要な通知と思われる。                                                                                        | 今回の改訂では、ゲノム資料の収集及びゲノムデータ取扱いに関して、国際的に調和された原則を示すICH E18の発出を受け暫定版に記載していた分類A, B, Cを廃止した。<br>当該通知は、ICHE18発出に伴う見直しはされておらず、分類A, B, C様の記載となっており、分類分けが払拭しきれないのではと考え言及しなかった。<br>しかしながら、考慮すべき重要な通知であるため、本資料とあわせてご理解ください。                                        |
| 2-2 | 全般           | 今回作成された「…考慮すべき事項」について、厚労省やPMDAからのお墨付きのようなものは何かあるか。IRB委員(外部)に納得戴く、PMDA等のお墨付きがあれば教えてください。                                                                                                                   | 本資料に対するMHLWあるいはPMDAのお墨付きはないが公開する前に内容は共有している。<br>規制当局が発出しているガイドライン等では、以下がIRB委員の方々への説明の一助と思われる。<br>ICHガイドライン:ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱いに関するガイドライン E18(薬生薬審発0118第1号, 平成30年1月18日)<br>本資料は、改定個人情報法の内容も踏まえ、ICH E18 ガイドラインでの重要な事項を整理しているので、これらを理解するための一助と考えてください。 |
| 1-3 | 1.2 本資料の適用範囲 | 本資料の適用範囲は、治験・製造販売後臨床試験・調査におけるゲノム試料の収集であることは理解しているが、治験開始に先立ち、対象とする疾患の理解、治験の対象集団の選択やエンドポイントとなり得るゲノムバイオマーカーの探索等を目的とした臨床研究(治験薬による介入を伴わない)を行うケースがある。このような研究については、やはり適応外となるか。今後、医薬品評価委員会にて適切なガイダンス等を発行する予定はあるか。 | 臨床研究については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従う。臨床研究法対象の研究は、当該指針の適用外となるかは不明である。                                                                                                                                                                                  |
| 1-4 | 1.2 本資料の適用範囲 | 要配慮個人情報として取り扱うのは解析された後のゲノムデータという認識でよいのか?<br>(「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についてのQ&A Q17からはゲノム試料は解析前であっても個人情報に該当するとも読み取れるため)                                                                                      | 「個人情報の保護に関する法律」では、改正施行令第1条第1項イにおいて規定されたゲノムデータが個人識別符号(個人情報)となる。<br>本資料ではデータと試料を区別していない。適切な試料の管理が必要であり、ほぼ個人情報としての取り扱いをしている。ゲノム試料については各社で判断する。                                                                                                          |

「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆ 全 Q&A

| #   | 該当箇所                     | ご質問                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                                                                                                                     |
|-----|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-5 | 1.2 本資料の適用範囲             | 「1.2 本資料の適用範囲」の解説に、『さらに、薬物応答を予測あるいはモニタリングするための検査に関わる解析も「薬物応答に関連するゲノム解析」に含まれると考えられる。』と記載されているが、検査に関わる解析とは、薬物応答を予測あるいはモニタリングするための検査に限定されているか。<br>ICH E18「5 インフォームド・コンセント」『インフォームド・コンセントは、分析法の開発、疾患研究、薬物応答又は医薬品安全性監視等、広範な目的のためのゲノム試料の利用を許容するものであることが理想的である。』に記載されている「分析法の開発」も含めて使用されているのかが知りたく、検査・分析法が、必ずしも治験薬の薬物応答予測又はモニタリングに関連するものを指している訳ではない場合もあり、本資料の適用範囲を明確にしたい。 | 本資料の適用範囲はE18と同様の範囲であり、薬物応答を予測あるいはモニタリングするための検査に限定されるものではない。例えば疾患診断の分析法も含まれる。                                                                                                                                      |
| 2-3 | 1.2 本資料の適用範囲             | 「ゲノムデータ(細胞から採取されたデオキシリボ核酸(別名DNA)を構成する塩基の配列を文字列で表記したもの)」と記載されているが、本資料の対象としては「遺伝子発現」が記載されている。本資料のゲノムデータには、RNA解析、タンパク発現解析、メチル化解析もゲノムデータに含まれるという理解でよいのか。                                                                                                                                                                                                               | 当該記載は個人情報保護法におけるゲノムデータの記述である。<br>考慮すべき事項におけるゲノムデータの定義は、ICH E18ガイドラインに準じ、ICH E15ガイドラインの定義を引用している。<br>したがって、RNA解析、メチル化解析はゲノムデータに含まれるが、タンパク発現解析は含まれない。                                                               |
| 2-4 | 1.2 本資料の適用範囲             | 分類A, B, Cがなくなった経緯等を教えてください。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 分類A, B, Cは製薬協で設定した分類であり、国際共同治験におけるゲノム解析や複数地域の試験に関して併合解析を実施するにあたり、日本独自の分類のため解析の実施プロセスや社内の審査体制等を変える必要があり、非効率であるという課題があった。<br>さらに各分類を無くすことにより、多くの試験において、幅広い目的(分類A, B, Cを全て含む)でのゲノム資料の収集・解析が実施され、科学・医学へのさらなる貢献が期待される。 |
| 1-6 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | 生検検体を採取する場合において、使用する針の太さや採取回数について、日本における実臨床の状況を鑑みて、倫理的に、また、被験者への侵襲リスクの点から許容できる範囲のような指標など、意見を聞きたい。                                                                                                                                                                                                                                                                  | 採取するゲノム試料は、ゲノム試料の種類、検査・解析する対象物質、疾患等によって異なるため、指標を示すことは困難である。各社で個別に検討されたい。                                                                                                                                          |
| 1-7 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | NGS等の実験手順書の要否及び記載すべき内容を聞きたい。シーケンサーの機器が判明していれば手順書自体が不要であるのか、受託業者のSOPを特定できればよいのか、あるいは再現できるようにすべて試薬と手順の記載が必要であるのかを懸念している。                                                                                                                                                                                                                                             | 例えば、薬物濃度測定 analytical planと同じような位置づけと考えられ、本資料の対象外であり、適切な回答はできない。各社で専門家に確認されたい。                                                                                                                                    |

「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆ 全 Q&A

| #   | 該当箇所                     | ご質問                                                                                                                                                                                                   | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-8 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | <p>・包括同意(広範な目的のためのゲノム試料の利用を許容)の下でのゲノム試料を採取する場合であっても、「ヒトゲノム倫理指針」に基づいた「倫理審査委員会」による審査は必要ないという理解でいいか。暫定版ではそのような記載があったが、本資料には記載がないので確認したい。</p> <p>・本改訂により、実施体制、倫理審査委員会等、依頼者側に関する文言が減っているが、理由等があれば知りたい。</p> | <p>・本資料では「実施医療機関においては、治験審査委員会により、…ゲノム解析の実施を意図した試料採取について、…十分に審査する必要がある。」と記載している。暫定版の“「ヒトゲノム倫理指針」に基づいた「倫理審査委員会」による追加審査を実施しないことが望まれる。”のスタンスは変更ない。</p> <p>・分類ABC廃止と共に、これらの記載は削除した。</p>                                                                                                                                                                                                              |
| 2-5 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | <p>不特定解析の検査項目が策定された際には、主たる研究者である企業にて、ゲノム解析計画書に対する倫理審査を行うか。</p> <p>暫定版の分類Cでは、具体的なゲノム・遺伝子解析の内容が確定した時点で、新たに計画書を作成し、別途、審査をするという手順だったが、2018年度版ではどのような取扱いになるのか。</p>                                         | <p>不特定解析の検査項目が策定された際には、主たる研究者である企業が企業の手順に従って計画書を作成する。ゲノム解析計画書に対する倫理審査を行うかどうかは、各企業の運用方針及び当該研究者の所属する国の規制によるところであり、企業によって異なる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 2-6 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | <p>被験薬とは相関の無い探索研究を目的とした不特定解析(2008年の製薬協暫定版における「分類C」)の場合であっても、治験審査委員会での審査が必要という理解でいいか。</p>                                                                                                              | <p>＜ケース1:ゲノム試料採取の審査＞</p> <p>ゲノム試料の採取は、治験において実施されるため、治験審査委員会での審査が適切と考える。(ゲノム薬理学Q&amp;A, Q3)</p> <p>しかしながら、被験薬とは相関の無い探索研究を目的とした不特定解析に関して、治験審査委員会での審査するのか、当該項目のみは倫理審査委員会での審査するのかは医療機関での運用方法によって定められる。</p> <p>近年、分類Cも目的に含まれてゲノム解析が実施される臨床試験が多くなっている現状に鑑みて、治験審査委員会のみで臨床試験の内容及びその中で実施されるゲノム試料採取(及び一部のゲノム解析)に関しても一律に審査するという運用方法をご検討ください。</p> <p>＜ケース2:分類Cの目的で採取した試料のゲノム解析の審査＞</p> <p>Q&amp;A2-5 参照</p> |
| 2-7 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | <p>IRB審査のポイント、受託時に依頼者から確認すべき事項について教えてください。</p>                                                                                                                                                        | <p>ゲノム解析に関して確認すべき事項は多岐に及ぶので本回答で列挙はしないが、治験実施計画書で規定されるゲノム解析において、同意・説明文書(見本)に適切に記載されていることが最も重要であると考えます。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆ 全 Q&A

| #    | 該当箇所                     | ご質問                                                                                                                                                                                               | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-8  | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | ゲノムについて、遺伝子審査委員会がどのような点に着目して審議をするのかが知りたい。(こちらが回答できるように把握しておくべきポイントなど)                                                                                                                             | 主に以下の点かと思われる。<br>・ゲノム試料及びゲノムデータの管理方法(coding, ゲノム試料の保管期間・場所(国)など)⇒本資料では, single code, 長期保存(例15年)を推奨<br>・ゲノムデータの性質, DNAかRNAか, 生殖細胞系列変異か体細胞変異か⇒E18及び本資料では同じ取扱い<br>・ゲノム解析の内容の詳細が決定しているか, 決定していない場合はいつ決定するのか⇒可能な限りどのような対象遺伝子群をどういった目的で解析するのかを治験実施計画書に記載<br>※ ゲノム解析に関しても治験審査委員会での審査をご検討ください。(Q&A2-6参照) |
| 2-9  | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | 日本ではGCPに基づく治験審査委員会と, ゲノム倫理指針に基づく倫理審査委員会等が別立てとなっている以上, 治験審査委員会ではゲノムの取扱いについて倫理的・科学的妥当性について十分に審査することは, 必ずしもどの委員会でもできる訳では無いと思われる。例えば, 具体的なチェックリストや同意・説明文書の記載例などを示せば審査可能となる委員会が増えるかと思われる。              | 同意・説明文書のテンプレート等は検討したが, 各社の状況や考え方が異なる箇所があり, 作成は困難だった。そのため本資料に記載すべき事項を整理した。<br>同様に医療機関における審査の立場でのチェックリストの作成は難しいと思われる。<br>本資料の治験実施計画書や同意・説明文書に記載すべき事項をチェックリストの一部として活用頂けるものと思う。                                                                                                                      |
| 1-9  | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢    | 治験実施計画を策定する段階では, ゲノム解析の方法が定まっていないことに加えて, 一部の業務を委託する場合や, 第三者提供を行う可能性はあるものの具体的な計画についても未定であり, 具体的内容を記載することが困難な場合がある。このような場合, 「一部の業務を委託する可能性や, 第三者提供を行う可能性がある」旨を記載する以外, その他対応は難しいと考えている。その他必要な対応はあるか。 | 左記対応で問題ないが, “第三者”と記載されると誰にでも譲渡されると思われるので, 例えば“共同開発先, 海外当局, 開発権譲渡先”のように提供者が理解できる記載にすること。<br>なお, 公共DB, データ公開についても同意は必要である。                                                                                                                                                                         |
| 1-10 | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢    | PGxから得られた情報の取扱い(被験者へ知らせること等)の留意点を知りたい。                                                                                                                                                            | 「3.2 ゲノムデータの開示」を参照のこと。提供者への開示の妥当性について社内で検討し, 開示する場合は, 体制・手順を整備し, 手続きについてICに記載し同意を得る。その他, 開示の際の留意点も記載してある。また, 開示しない場合は, 予め治験審査委員会の承認を得て, その理由等をICにより説明し, 提供者の同意を得ることが必要である。<br><br>情報を受け取りたいか否かに関する被験者の希望及び同意は尊重されるべきである。(ICH E18)                                                                |

「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆ 全 Q&A

| #    | 該当箇所                  | ご質問                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                      |
|------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-10 | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢 | 3.1.2 同意・説明文書の項の【同意・説明文書への記載を考慮すべき事項】(5) ゲノムの資料等の提供は任意であること。と「任意」と明記している理由を教えてください。<br>ICH E18の1.4一般原則に記載されている「臨床開発のすべての相及び試験において、ゲノム試料を収集することが強く推奨される。さらにゲノム研究の質は、ゲノム試料の収集及び解析がバイアスを排し、系統的な方法で行われるか否かによって左右されるものであり、試験集団を十分に反映するために、すべての被験者を対象としてゲノム試料を収集し、解析することが理想的である。」との、ニュアンスの違いを感じる。 | ICH E18では、すべての被験者からゲノム試料を収集することが理想的であるとしているが、任意の試料提供は主に将来的なバイオマーカー研究のためのものなので、ゲノム試料の提供を望まない方でも治験には参加できるよう、任意としている。 |
| 2-11 | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢 | 未成年者を対象とした試験の場合、代諾者への説明文書として当該留意事項を参照するが、成人と異なる留意事項はあるか。                                                                                                                                                                                                                                    | 通常の臨床試験と同様であり、特段の留意事項はない。                                                                                          |
| 2-12 | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢 | 遺伝カウンセリングが必要な場合というのはどのような場合が想定されるか。                                                                                                                                                                                                                                                         | ゲノム解析結果を被験者に開示する場合等で、通常、医療機関内で行われている遺伝カウンセリングと同様なケースを想定しており、その基準は各医療機関によって異なる考える。                                  |
| 1-11 | 4. ゲノム試料及びゲノムデータの取扱い  | 4.3 第三者への提供「ただし、委託、事業の承継、共同利用は、提供者の同意及び記録作成の適用外である。」とあるが具体的にどのようなケースを想定しているか。<br>「他方、委託、事業の承継、共同利用であっても、外国にある第三者(外国政府なども含む)にゲノム試料及び/又はゲノムデータを提供する場合は、提供者の同意及び記録作成は適用される。」という記載もあるが、日本で実施する治験で海外本社経由で第三者であるベンダーに業務委託or共同利用をするためには、こちらの場合に該当し、同意取得や記録作成を行ったうえで作業することが求められると理解するが、正しいか。        | ・ゲノム解析の委託、医薬品開発事業の継承等を想定している。<br>・左記の理解で問題ないが、関係会社、親子会社は共同利用か第三者かは各社の状況によって異なるため各社で判断する。                           |

「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆第1回説明会(2018/6/4)

| #   | 該当箇所                      | ご質問                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-1 | 全般                        | 今回の「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」の全面改訂に関連し、日本と欧米等の間で注意すべき相違があれば、教えて欲しい。                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ゲノム試料・ゲノムデータの取扱いについては、個人情報としての取扱いが各国で異なっている。                                                                                                                                          |
| 1-2 | 全般                        | 詳細は未定(ゲノム解析 and/or ゲノム解析以外に使用)である試料を採取する場合、後日実施する解析によって、遺伝性や個人情報になるかも不明な場合、同意・説明文書等の記載内容を含め、遺伝性や個人情報保護法を考慮した対応をどのようにすればよいか。                                                                                                                                                                                                                                        | 各社判断ではあるが、後日の再同意は困難であることを考慮し、得られるデータが個人識別符号に該当することを前提に同意を得ておく等の対応を推奨する。<br>【ICへの記載を考慮すべき事項】<br>・ゲノム解析の目的(利用目的): 包括同意を記載<br>← この範囲を越えて利用することはできない。<br>・ゲノム解析の具体的な内容(方法)は、予想される可能な限り示す。 |
| 1-3 | 1.2 本資料の適用範囲              | 本資料の適用範囲は、治験・製造販売後臨床試験・調査におけるゲノム試料の収集であることは理解しているが、治験開始に先だち、対象とする疾患の理解、治験の対象集団の選択やエンドポイントとなり得るゲノムバイオマーカーの探索等を目的とした臨床研究(治験薬による介入を伴わない)を行うケースがある。このような研究については、やはり適応外となるか。今後、医薬品評価委員会にて適切なガイダンス等を発行する予定はあるか。                                                                                                                                                          | 臨床研究については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従う。臨床研究法対象の研究は、当該指針の適用外となるかは不明である。                                                                                                                   |
| 1-4 | 1.2 本資料の適用範囲              | 要配慮個人情報として取り扱うのは解析された後のゲノムデータという認識でよいのか?<br>(「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についてのQ&A Q17からはゲノム試料は解析前であっても個人情報に該当すると読み取れるため)                                                                                                                                                                                                                                                | 「個人情報の保護に関する法律」では、改正施行令第1条第1項イにおいて規定されたゲノムデータが個人識別符号(個人情報)となる。<br>本資料ではデータと試料を区別していない。適切な試料の管理が必要であり、ほぼ個人情報としての取り扱いをしている。ゲノム試料については各社で判断する。                                           |
| 1-5 | 1.2 本資料の適用範囲              | 「1.2 本資料の適用範囲」の解説に、『さらに、薬物応答を予測あるいはモニタリングするための検査に関わる解析も「薬物応答に関連するゲノム解析」に含まれると考えられる。』と記載されているが、検査に関わる解析とは、薬物応答を予測あるいはモニタリングするための検査に限定されているか。<br>ICH E18「5 インフォームド・コンセント」『インフォームド・コンセントは、分析法の開発、疾患研究、薬物応答又は医薬品安全性監視等、広範な目的のためのゲノム試料の利用を許容するものであることが理想的である。』に記載されている「分析法の開発」も含めて使用されているのかが知りたく、検査・分析法が、必ずしも治験薬の薬物応答予測又はモニタリングに関連するものを指している訳ではない場合もあり、本資料の適用範囲を明確にしたい。 | 本資料の適用範囲はE18と同様の範囲であり、薬物応答を予測あるいはモニタリングするための検査に限定されるものではない。例えば疾患診断の分析法も含まれる。                                                                                                          |
| 1-6 | 2. 治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | 生検検体を採取する場合において、使用する針の太さや採取回数について、日本における実臨床の状況を鑑みて、倫理的に、また、被験者への侵襲リスクの点から許容できる範囲のような指標など、意見を聞きたい。                                                                                                                                                                                                                                                                  | 採取するゲノム試料は、ゲノム試料の種類、検査・解析する対象物質、疾患等によって異なるため、指標を示すことは困難である。各社で個別に検討されたい。                                                                                                              |

「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆第1回説明会(2018/6/4)

| #    | 該当箇所                      | ご質問                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                                                                                                                            |
|------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-7  | 2. 治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | NGS等の実験手順書の要否及び記載すべき内容を聞きたい。シーケンサーの機器が判明していれば手順書自体が不要であるのか、受託業者のSOPを特定できればよいのか、あるいは再現できるようにすべて試薬と手順の記載が必要であるのかを懸念している。                                                                                                                                                               | 例えば、薬物濃度測定 analytical plan と同じような位置づけと考えられ、本資料の対象外であり、適切な回答はできない。各社で専門家に確認されたい。                                                                                                                                          |
| 1-8  | 2. 治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | ・包括同意(広範な目的のためのゲノム試料の利用を許容)の下でのゲノム試料を採取する場合であっても、「ヒトゲノム倫理指針」に基づいた「倫理審査委員会」による審査は必要ないという理解でいいか。暫定版ではそのような記載があったが、本資料には記載がないので確認したい。<br><br>・本改訂により、実施体制、倫理審査委員会等、依頼者側に関する文言が減っているが、理由等があれば知りたい。                                                                                       | ・本資料では「実施医療機関においては、治験審査委員会により、…ゲノム解析の実施を意図した試料採取について、…十分に審査する必要がある。」と記載している。暫定版の“「ヒトゲノム倫理指針」に基づいた「倫理審査委員会」による追加審査を実施しないことが望まれる。”のスタンスは変更ない。<br><br>・分類ABC廃止と共に、これらの記載は削除した。                                              |
| 1-9  | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢     | 治験実施計画を策定する段階では、ゲノム解析の方法が定まっていないことに加えて、一部の業務を委託する場合や、第三者提供を行う可能性はあるものの具体的な計画についても未定であり、具体的な内容を記載することが困難な場合がある。このような場合、「一部の業務を委託する可能性や、第三者提供を行う可能性がある」旨を記載する以外、その他対応は難しいと考えている。その他必要な対応はあるか。                                                                                          | 左記対応で問題ないが、“第三者”と記載されると誰にでも譲渡されると思われるので、例えば“共同開発先、海外当局、開発権譲渡先”のように提供者が理解できる記載にすること。<br>なお、公共DB、データ公開についても同意は必要である。                                                                                                       |
| 1-10 | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢     | PGxから得られた情報の取扱い(被験者へ知らせること等)の留意点を知りたい。                                                                                                                                                                                                                                               | 「3.2 ゲノムデータの開示」を参照のこと。提供者への開示の妥当性について社内検討し、開示する場合は、体制・手順を整備し、手続きについてICに記載し同意を得る。その他、開示の際の留意点も記載してある。また、開示しない場合は、予め治験審査委員会の承認を得て、その理由等をICにより説明し、提供者の同意を得ることが必要である。<br><br>情報を受け取りたいか否かに関する被験者の希望及び同意は尊重されるべきである。(ICH E18) |
| 1-11 | 4. ゲノム試料及びゲノムデータの取扱い      | 4.3 第三者への提供「ただし、委託、事業の承継、共同利用は、提供者の同意及び記録作成の適用外である。」とあるが具体的にどのようなケースを想定しているか。<br>「他方、委託、事業の承継、共同利用であっても、外国にある第三者(外国政府なども含む)にゲノム試料及び/又はゲノムデータを提供する場合は、提供者の同意及び記録作成は適用される。」という記載もあるが、日本で実施する治験で海外本社経由で第三者であるベンダーに業務委託or共同利用をするためには、こちらの場合に該当し、同意取得や記録作成を行ったうえで作業することが求められると理解するが、正しいか。 | ・ゲノム解析の委託、医薬品開発事業の継承等を想定している。<br>・左記の理解で問題ないが、関係会社、親子会社は共同利用か第三者かは各社の状況によって異なるため各社で判断する。                                                                                                                                 |

「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆第2回説明会(2018/8/30)

| #   | 該当箇所                     | ご質問                                                                                                                                                       | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-1 | 全般                       | 本ガイダンスで「ゲノム薬理学を利用した治験について(薬食審査発第0930007号;平成20年9月30日)」に言及されていないのはなぜか。ICH E18通知でもこの通知を踏まえることとされており, 考慮すべき重要な通知と思われる。                                        | 今回の改訂では, ゲノム資料の収集及びゲノムデータ取扱いに関して, 国際的に調和された原則を示すICH E18の発出を受け暫定版に記載していた分類A, B, Cを廃止した。<br>当該通知は, ICH E18発出に伴う見直しはされておらず, 分類A, B, C様の記載となっており, 分類分けが払拭しきれないのではと考え言及しなかった。<br>しかしながら, 考慮すべき重要な通知であるため, 本資料とあわせてご理解ください。                                       |
| 2-2 | 全般                       | 今回作成された「…考慮すべき事項」について, 厚労省やPMDAからのお墨付きのようなものは何かあるか。IRB委員(外部)に納得戴く, PMDA等のお墨付きがあれば教えてください。                                                                 | 本資料に対するMHLWあるいはPMDAのお墨付きはないが公開する前に内容は共有している。<br>規制当局が発出しているガイドライン等では, 以下がIRB委員の方々への説明の一助となると思われる。<br>ICHガイドライン:ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱いに関するガイドライン E18(薬生薬審発0118第1号, 平成30年1月18日)<br>本資料は, 改定個人情報法の内容も踏まえ, ICH E18 ガイドラインでの重要な事項を整理しているので, これらを理解するための一助と考えてください。 |
| 2-3 | 1.2 本資料の適用範囲             | 「ゲノムデータ(細胞から採取されたデオキシリボ核酸(別名DNA)を構成する塩基の配列を文字列で表記したもの)」と記載されているが, 本資料の対象としては「遺伝子発現」が記載されている。本資料のゲノムデータには, RNA解析, タンパク発現解析, メチル化解析もゲノムデータに含まれるという理解でよいのか。  | 当該記載は個人情報保護法におけるゲノムデータの記述である。<br>考慮すべき事項におけるゲノムデータの定義は, ICH E18ガイドラインに準じ, ICH E15ガイドラインの定義を引用している。<br>したがって, RNA解析, メチル化解析はゲノムデータに含まれるが, タンパク発現解析は含まれない。                                                                                                    |
| 2-4 | 1.2 本資料の適用範囲             | 分類A, B, Cがなくなった経緯等を教えてください。                                                                                                                               | 分類A, B, Cは製薬協で設定した分類であり, 国際共同治験におけるゲノム解析や複数地域の試験に関して併合解析を実施するにあたり, 日本独自の分類のため解析の実施プロセスや社内の審査体制等を変える必要があり, 非効率であるという課題があった。<br>さらに各分類を無くすことにより, 多くの試験において, 幅広い目的(分類A, B, Cを全て含む)でのゲノム資料の収集・解析が実施され, 科学・医学へのさらなる貢献が期待される。                                     |
| 2-5 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | 不特定解析の検査項目が策定された際には, 主たる研究者である企業にて, ゲノム解析計画書に対する倫理審査を行うか。<br>暫定版の分類Cでは, 具体的なゲノム・遺伝子解析の内容が確定した時点で, 新たに計画書を作成し, 別途, 審査をするという手順だったが, 2018年度版ではどのような取扱いになるのか。 | 不特定解析の検査項目が策定された際には, 主たる研究者である企業が企業の手順に従って計画書を作成する。ゲノム解析計画書に対する倫理審査を行うかどうかは, 各企業の運用方針及び当該研究者の所属する国の規制によるところであり, 企業によって異なる。                                                                                                                                  |



「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆第2回説明会(2018/8/30)

| #   | 該当箇所                     | ご質問                                                                                                                                                                              | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-6 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | 被験薬とは相関の無い探索研究を目的とした不特定解析(2008年の製薬協暫定版における「分類C」)の場合であっても、治験審査委員会での審査が必要という理解でいいか。                                                                                                | <p>&lt;ケース1:ゲノム試料採取の審査&gt;</p> <p>ゲノム試料の採取は、治験において実施されるため、治験審査委員会での審査が適切と考える。(ゲノム薬理学Q&amp;A, Q3)</p> <p>しかしながら、被験薬とは相関の無い探索研究を目的とした不特定解析に関して、治験審査委員会では審査するのか、当該項目のみは倫理審査委員会では審査するのかは医療機関での運用方法によって定められる。</p> <p>近年、分類Cも目的に含まれてゲノム解析が実施される臨床試験が多くなっている現状に鑑みて、治験審査委員会のみで臨床試験の内容及びその中で実施されるゲノム試料採取(及び一部のゲノム解析)に関しても一律に審査するという運用方法をご検討ください。</p> <p>&lt;ケース2:分類Cの目的で採取した試料のゲノム解析の審査&gt;</p> <p>Q&amp;A2-5 参照</p> |
| 2-7 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | IRB審査のポイント、受託時に依頼者から確認すべき事項について教えてください。                                                                                                                                          | ゲノム解析に関して確認すべき事項は多岐に及ぶので本回答で列挙はしないが、治験実施計画書で規定されるゲノム解析において、同意・説明文書(見本)に適切に記載されていることが最も重要であると考えます。                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2-8 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | ゲノムについて、遺伝子審査委員会がどのような点に着目して審議をするのかが知りたい。(こちらが回答できるように把握しておくべきポイントなど)                                                                                                            | <p>主に以下の点かと思われる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ゲノム試料及びゲノムデータの管理方法(coding, ゲノム試料の保管期間・場所(国)など)⇒本資料では、single code, 長期保存(例15年)を推奨</li> <li>・ゲノムデータの性質, DNAかRNAか, 生殖細胞系列変異か体細胞変異か⇒E18及び本資料では同じ取扱い</li> <li>・ゲノム解析の内容の詳細が決定しているか、決定していない場合はいつ決定するのか⇒可能な限りどのような対象遺伝子群をどういった目的で解析するのかを治験実施計画書に記載</li> </ul> <p>※ゲノム解析に関しても治験審査委員会での審査をご検討ください。(Q&amp;A2-6参照)</p>                                     |
| 2-9 | 2.治験におけるゲノム試料採取・ゲノム解析の流れ | 日本ではGCPに基づく治験審査委員会と、ゲノム倫理指針に基づく倫理審査委員会等が別立てとなっている以上、治験審査委員会ではゲノムの取扱いについて倫理的・科学的妥当性について十分に審査することは、必ずしもどの委員会でもできる訳では無いと思われる。例えば、具体的なチェックリストや同意・説明文書の記載例などを示せば審査可能となる委員会が増えるかと思われる。 | <p>同意・説明文書のテンプレート等は検討したが、各社の状況や考え方が異なる箇所があり、作成は困難だった。そのため本資料で記載すべき事項を整理した。</p> <p>同様に医療機関における審査の立場でのチェックリストの作成は難しいと思われる。</p> <p>本資料の治験実施計画書や同意・説明文書に記載すべき事項をチェックリストの一部として活用頂けるものと思う。</p>                                                                                                                                                                                                                    |

「医薬品開発においてゲノム試料を採取する臨床試験実施に際し考慮すべき事項」説明会(2018年6月, 8月開催)の事前質問に対する特別プロジェクト1の考え方

◆第2回説明会(2018/8/30)

| #    | 該当箇所                  | ご質問                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 特別プロジェクト1の考え方                                                                                                      |
|------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-10 | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢 | 3.1.2 同意・説明文書の項の【同意・説明文書への記載を考慮すべき事項】(5)ゲノムの資料等の提供は任意であること。と「任意」と明記している理由を教えてください。<br>ICH E18の1.4一般原則に記載されている「臨床開発のすべての相及び試験において、ゲノム試料を収集することが強く推奨される。さらにゲノム研究の質は、ゲノム試料の収集及び解析がバイアスを排し、系統的な方法で行われるか否かによって左右されるものであり、試験集団を十分に反映するために、すべての被験者を対象としてゲノム試料を収集し、解析することが理想的である。」との、ニュアンスの違いを感じる。 | ICH E18では、すべての被験者からゲノム試料を収集することが理想的であるとしているが、任意の試料提供は主に将来的なバイオマーカー研究のためのものなので、ゲノム試料の提供を望まない方でも治験には参加できるよう、任意としている。 |
| 2-11 | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢 | 未成年者を対象とした試験の場合、代諾者への説明文書として当該留意事項を参照するが、成人と異なる留意事項はあるか。                                                                                                                                                                                                                                   | 通常の臨床試験と同様であり、特段の留意事項はない。                                                                                          |
| 2-12 | 3. ゲノム試料等の提供者に対する基本姿勢 | 遺伝カウンセリングが必要な場合というのはどのような場合が想定されるか。                                                                                                                                                                                                                                                        | ゲノム解析結果を被験者に開示する場合等で、通常、医療機関内で行われている遺伝カウンセリングと同様なケースを想定しており、その基準は各医療機関によって異なる考える。                                  |