



事務連絡
平成21年2月5日

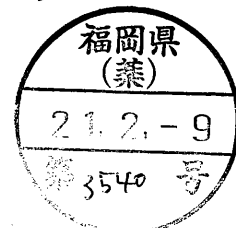
各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

治験副作用等の定期報告及び治験審査委員会の会議の記録の概要の作成等
に関するQ&Aについて

薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第80条の2第6項に基づく薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号。以下「規則」という。）第273条第3項による治験副作用等の定期報告及び法第14条第3項等に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。）第28条第2項による治験審査委員会の会議の記録の概要の作成等については、薬事法施行規則の一部を改正する省令（平成20年厚生労働省令第25号。以下「一部改正規則」という。）及び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。以下「改正GCP省令」という。）において改正され、「薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について」（平成20年10月1日付け薬食審査発第1001005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「定期報告通知」という。）、「「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。以下「GCP運用通知」という。）等によりその取扱いを示しているところです。

今般、定期報告通知及びGCP運用通知に係るQ&Aを別添1のとおりとりまとめるとともに、治験副作用等の取扱いについて治験関係者等に理解を深めていただくため、一部改正規則及び改正GCP省令による改正後の治験副作用等症例の規制当局への報告事項並びに治験責任医師及び実施医療機関の長への



通知事項を別添2のとおりとりまとめましたので、貴管下関係業者、医療機関等に対し周知いただきますよう御配慮願います。

別添1

1. 定期報告通知関係

Q 1

定期報告通知の記の1.(1)において、既に本邦において製造販売の承認を受けている医薬品の用法・用量又は効能・効果の追加、変更又は削除に係る承認事項の一部変更を目的とする治験を実施する際に、当該医薬品の承認を受けている製造販売業者は、個別症例安全性報告(以下「ICSR」という。)項目「B.4.k.19 医薬品に関するその他の情報」の欄等に半角英字で「TIKEN」と入力することとされているが、以下のような場合はどのように入力したらよいか。

- ① 当該治験の被験薬成分以外に複数の被疑薬がある場合
- ② 当該治験の被験薬成分を繰り返し入力する場合(例えば、複数の投与量、投与間隔、剤型を使用する場合)

A 1

それぞれ以下のように入力すること。

- ① 当該治験の被験薬成分が第一被疑薬であるかにかかわらず、該当する被疑薬のICSR項目「B.4.k.19 医薬品に関するその他の情報」の欄等に半角英字で「TIKEN」と入力する。
- ② 当該治験の被験薬成分に該当する被疑薬のICSR項目「B.4.k.19 医薬品に関するその他の情報」の欄等のいずれか1箇所に半角英字で「TIKEN」と入力することによい。

Q 2

平成21年3月31日以前に第一報を入手済みの副作用等症例であっても、平成21年4月1日以降に入手した追加報告は定期報告の対象となるか。

A 2

重篤な副作用等症例であれば報告対象となる。

Q 3

調査中の副作用等症例は、事象名や因果関係などが変更される可能性があるため、調査が終了した時点の定期報告に含めることでよいか。

A 3

調査中の副作用等症例についても、当該副作用等症例を入手した時点が含まれる調査単位期間の定期報告に含めること。

Q 4

平成21年3月31日以前に被験者の登録が完了した試験において、平成21年4月1日以降に重篤な副作用等症例が発生した場合の被験者概数及び重篤副作用等症例の累計はどのように行えばよいか。

A 4

治験の依頼をした者が適切と考える方法で累計し、その方法について定期報告通知の別紙様式の「重篤副作用等症例発現状況」欄に明記すること。

Q 5

報告起算日について、定期報告通知の記の1.(2)③の「合理的な理由があり、次に掲げる以外の起算日の設定を考慮する場合」とは、どのような場合が考えられるか。

A 5

例えば、以下のような場合が考えられる。

- ・ 国際共同治験に参加する場合であって、参加国のいずれかの国で最初に治験の計画の届出を行った日又は治験の実施が認められた日
- ・ 国内で共同開発を行う場合であって、各共同開発会社の初回の治験の計画の届出を行った日が異なるときは、共同開発会社のうち最初に治験の計画の届出を行った日
- ・ 国際誕生日（同じ月の月末に国際誕生日を設定した場合も含む。）
- ・ 国内で実施する治験と同一成分について、外国で最初に治験の計画の届出を行った日又は治験の実施が認められた日

これらの日を起算日として考慮する場合には、事前に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）審査マネジメント部審査企画課に相談すること。

Q 6

定期報告通知の記の1.(2)⑤において、「定期報告は、調査単位期間ごとに、その期間の満了した日から2か月以内に報告すること。」とされているが、定期報告の準備期間中（データカットオフ日から2か月以内）に承認を取得又は開発を中止した場合の最後の定期報告は、直前の調査単位期間の定期報告に、準備期間中の副作用等症例を加えて定期報告することでもよいか。

A 6

よい。

なお、データカットオフ日から2か月を過ぎて承認を取得又は開発を中止した場合には、定期報告通知の1.(2)⑤に基づき、別途、当該調査単位期間の定期報告書を作成し、報告すること。

Q 7

配合剤の開発に当たり、配合成分の単剤を併用して試験を行う場合の定期報告はどのように行えばよいか。

A 7

定期報告通知の記の1.(2)⑦において、「定期報告は、原則として、治験成分記号ごとに行うこと。」とされていることから、配合剤の開発を目的として配合成分の単剤を併用して試験を行う場合には、配合成分ごとではなく、配合成分をまとめて一つの治験成分記号を付し、一つの定期報告書により報告すること。

なお、既に配合成分ごとに治験成分記号を付して開発を開始している場合には、定期報告の取扱いについて機構審査マネジメント部審査企画課に相談すること。

Q 8

定期報告通知の別添の1.(15)において、「集積評価を踏まえた見解及び安全対策」欄は、「外国市販後自発報告等で集積した重篤副作用等症例のうち特に注意が必要と考えられるものについては、集積評価に反映させること。」とされているが、「特に注意が必要と考えられるもの」とはどのようなものか。

A 8

治験の依頼をした者の責任において判断すべきものであるが、例えば、国内での治験の実施又は継続に重大な影響を及ぼす可能性のある外国市販後自発報告等をもとに行われた重大な製品情報の変更や新たな安全対策が考えられる。

Q 9

定期報告通知の別添の1.(15)の「集積評価を踏まえた見解及び安全対策」欄には、規則第273条第1項第2号ハ及び二の措置報告及び研究報告も踏まえて集積評価を行う必要があるか。

A 9

治験の依頼をした者の責任において集積評価に含める必要があると判断するのであれば、

規則第273条第1項第2号ハ及び二の措置報告及び研究報告も踏まえて集積評価を行うこと。

Q10

定期報告義務期間中に副作用等症例に関して「取下げ報告」又は「報告対象外である旨の追加報告」を行った場合には、当該情報を反映した上で集計し、「累計」欄に記載することによいか。

A10

よい。

Q11

定期報告通知の別添様式において、「外国臨床試験における副作用等症例の種類別件数及び被験者概数」の記載が求められているが、この「外国臨床試験」とは、治験の依頼をした者又は治験の依頼をした者と提携関係にある者（以下「治験の依頼をした者等」という。）が外国で実施する臨床試験によいか。

A11

治験の依頼をした者等が外国で実施する臨床試験の情報が中心になると考えるが、治験の依頼をした者等以外の者が外国で実施する臨床試験についても、可能な限り情報収集に努めること。

Q12

治験の依頼をした者等以外の者が外国で実施する臨床試験で発生した副作用等症例を入手したが、臨床試験に参加した被験者数の情報を入手できない場合には、定期報告通知の別添様式の「被験者概数」欄にどのように記載すればよいか。

A12

治験の依頼をした者が入手できる範囲で被験者数を記載すること。

なお、その詳細を定期報告通知の別紙様式の「重篤副作用等症例発現状況」欄に明記すること。

Q13

外国市販後自発報告等については、様々な疾患に対して使用された副作用等症例や剤型違い又は投与経路違いの製品による副作用等症例も含まれるため、発現状況一覧を疾患別、剤型別、投与経路別などに分けて集計してもよいか。

A 1 3

よい。

なお、副作用等症例の集積方法について定期報告通知の別紙様式の「重篤副作用等症例発現状況」欄に明記すること。

Q 1 4

ICH国際医薬用語集日本語版（以下「MedDRA/J」という。）のバージョンについては、当該調査単位期間中は同一のバージョンを使用することとされているが、他の調査単位期間においては別のバージョンを使用することは可能か。

A 1 4

可能である。

なお、異なるMedDRA/Jのバージョンを使用した場合には、その旨を定期報告通知の別添様式の余白部分に脚注等で明記すること。

Q 1 5

治験薬概要書については、その改訂ごと又は6か月ごとの定期報告の際に規制当局に提出する必要があるか。

A 1 5

必要ない。

Q 1 6

平成21年3月31日以前に留保申出書を提出している場合であっても、定期報告を留保するために、別途、留保申出書を提出する必要があるか。

また、定期報告を再開する場合には、「市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」（平成18年3月31日付け薬食審査発第0331022号・薬食安発第0331009号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知）の別添の7.（3）ウ.（ウ）③を提出することとされているが、平成21年3月31日以前に入手した副作用等症例についても定期報告通知の別紙様式及び別添様式により報告する必要があるか。

A 1 6

平成21年3月31日以前に留保申出書を提出している場合には、定期報告の留保のために、別途、留保申出書を提出する必要はない。

また、平成21年3月31日以前に入手した副作用等症例については、治験の依頼をした者の判断により、従前の一覧表又は定期報告通知の別紙様式及び別添様式のいずれかを

選択して提出することよい。

2. GCP運用通知関係

Q17

GCP省令第28条第3項において治験審査委員会の設置者が公表することとされている治験審査委員会の「会議の記録の概要」に記載すべき議題については、GCP運用通知の別添の第28条〈第2項〉の6(2)において、「治験成分記号（一般名が付されている場合にはその名称を含む。）、治験依頼者名又は自ら治験を実施する者の氏名、開発の相、対象疾患名（第Ⅲ相試験に限る。）が含まれること。」とされているが、第Ⅰ相試験に当たるような開発初期の探索的段階にある治験（例：マイクロドーズ臨床試験、臨床薬理試験）であっても、議題に治験成分記号（一般名が付されている場合にはその名称を含む。）を含める必要があるか。

A17

第Ⅰ相試験に当たるような開発初期の探索的段階にある治験（例：マイクロドーズ臨床試験、臨床薬理試験）については、治験審査委員会の「会議の記録の概要」の議題に治験成分記号（一般名が付されている場合にはその名称を含む。）を含まなくても差し支えない。

Q18

治験審査委員会の「会議の記録の概要」は、どの程度記載すべきか。

A18

厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究」（主任研究者 渡邊裕司 浜松医科大学教授）において、研究項目の一つとして治験審査委員会の会議の記録の概要のモデルについて研究がなされ、別紙のとおり、当該研究項目の報告書がとりまとめられたので参考にされたい。

Q19

これまで、GCP省令第20条の規定に基づき、規則第273条第1項第2号ハ及び二の措置報告及び研究報告について、治験依頼者から治験責任医師及び実施医療機関の長に通知することが求められていたが、改正GCP省令により、これらの通知は不要となったのか。

A 1 9

措置報告及び研究報告は、従来どおり、治験依頼者から直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知する必要がある。

別添 2

治験副作用等症例の規制当局への報告事項並びに治験責任医師及び実施医療機関の長への通知事項について

本一覧表は、平成21年4月1日から施行される治験副作用等症例（措置報告、研究報告を除く）の取扱いについて、治験関係者等に理解を深めていただくために参考として作成したものである。実際の取扱いについては、規制当局への報告にあつては規則を、治験責任医師及び実施医療機関の長への通知についてはGCP省令を遵守すること。

1. 治験中副作用等症例の規制当局への報告事項（規則第273条）

(1) 新有効成分、その他下記(2)以外の治験の場合

予測性	重篤性	国内症例（国内治験）	外国症例（外国臨床試験・外国市販後自発報告等）
予測できない（未知）	死亡・死亡につながる恐れのある症例	個別（7日以内）・定期（半年ごと）	個別（7日以内）・定期（半年ごと）
	その他重篤な症例	個別（15日以内）・定期（半年ごと）	個別（15日以内）・定期（半年ごと）
予測できる（既知）	死亡・死亡につながる恐れのある症例	個別（15日以内）・定期（半年ごと）	個別（15日以内）・定期（半年ごと）
	その他重篤な症例	— ・定期（半年ごと）	— ・定期（半年ごと）

(2) 一変治験（用法・用量又は効能・効果の追加、変更又は削除に係るものに限る）の場合

予測性	重篤性	国内症例（国内治験）	外国症例（外国臨床試験・外国市販後自発報告等）
予測できない（未知）	死亡・死亡につながる恐れのある症例	個別（7日以内）・定期（半年ごと）	—* ・定期（半年ごと）
	その他重篤な症例	個別（15日以内）・定期（半年ごと）	—* ・定期（半年ごと）
予測できる（既知）	死亡・死亡につながる恐れのある症例	個別（15日以内）・定期（半年ごと）	— ・定期（半年ごと）
	その他重篤な症例	— ・定期（半年ごと）	— ・定期（半年ごと）

※ 未知の外国症例については、市販後安全対策の枠組みにおいて報告された情報を活用

2. 治験中副作用等症例の治験責任医師及び実施医療機関の長への通知事項（GCP省令第20条第2項及び第3項）

予測性	重篤性	国内症例（国内治験）	外国症例（外国臨床試験・外国市販後自発報告等）
予測できない（未知）	死亡・死亡につながる恐れのある症例	個別（直ちに）・定期（半年ごと）	個別（直ちに）・定期（半年ごと）
	その他重篤な症例	個別（直ちに）・定期（半年ごと）	個別（直ちに）・定期（半年ごと）
予測できる（既知）	死亡・死亡につながる恐れのある症例	— ・定期（半年ごと）	— ・定期（半年ごと）
	その他重篤な症例	— ・定期（半年ごと）	— ・定期（半年ごと）

治験審査委員会（IRB）の会議の記録の概要のモデルについて

「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）により、治験審査委員会の設置者は、治験審査委員会の会議の記録及びその概要を作成し、治験審査委員会の手順書、委員名簿とともに「会議の記録の概要」を公表することとされた。

また、「会議の記録の概要」の作成及び公表に当たり留意すべき事項については、「「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。以下「GCP運用通知」という。）において示されたところである。

○ GCP運用通知（抜粋）

第28条〈第2項〉の6

6 治験審査委員会の設置者は、以下の（1）から（3）を踏まえて会議の記録の概要を作成すること。

なお、進行中の治験に関わる軽微な変更の迅速審査については、その結果を治験審査委員会へ報告することが手順書で規定されている場合には、会議の記録の概要を作成する必要はないこと。

（1）「会議の記録の概要」には、開催日時、開催場所、出席委員名、議題及び審議結果を含む主な議論の概要が含まれること。

（2）上記（1）の議題には、成分記号（一般名が付されている場合にはその名称を含む。）、治験依頼者名又は自ら治験を実施する者の氏名、開発の相及び対象疾患名（第Ⅲ相試験に限る。）が含まれること。

なお、議題の例としては、「〇〇〇株式会社の依頼による肺がん患者を対象としたABC-123（一般名）の第Ⅲ相試験」などが考えられること。

（3）上記（1）の審議結果を含む主な議論の概要については、単に審議結果のみを記載するのではなく、質疑、応答などの主な内容を簡潔に記載すること。

なお、特に議論がなかった場合には、審議結果のみ記載することで差し支えないこと。

第28条〈第3項〉の5

5 治験審査委員会の設置者は、治験依頼者又は自ら治験を実施する者（以下「治験依頼者等」という。）より、上記〈第2項〉6の会議の記録の概要に治験依頼者等の知的財産権を侵害する内容が含まれていないか事前に確認したい旨の求めがあった場合には、求めに応じるとともに、必要があればマスキングなどの措置を講じた上で公表すること。

本モデルは、GCP運用通知等に基づき、治験審査委員会の「会議の記録の概要」を作成する場合に必須となる記載事項を例示したものである。

IRBの会議の記録の概要：モデル（記載例）及び記載上の留意事項

【モデル（記載例）】

第123回 ABC病院治験審査委員会 会議の記録の概要

開催日時 開催場所	平成20年11月21日（金）18：00～20：00 ABC病院 第1会議室
出席委員名	福沢 諭吉、樋口 一葉、新渡戸稲造、野口英世、夏目漱石、伊藤 博文、岩倉具視
議題及び審議結果を含む主な議論の概要	<p>【審議事項】</p> <p>議題① あいう株式会社の依頼による第I相試験 これまでに得られている非臨床試験成績に基づき、治験実施の妥当性について審議した。 審議結果：承認</p> <p>議題② XYZ株式会社の依頼による前期第II相試験 重篤な副作用の発現に伴う海外添付文書の改訂に基づき、引き続き治験を実施することの妥当性について審議した。 審議結果：承認</p> <p>議題③ いろは製薬株式会社の依頼によるIRH-456の後期第II相試験 人事異動に伴う治験責任医師の変更について、適格性の観点から審議した。 審議依頼施設で発生した重篤な副作用について、引き続き治験を実施することの妥当性について審議した。 審議結果：修正の上承認（当該重篤な副作用に関して、説明文書に追記して修正する）</p> <p>議題④ ほへと製薬株式会社の依頼による肺癌患者を対象としたHHT-789の第III相試験 原疾患の急変に伴う緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱の妥当性について審議した。 審議結果：承認</p> <p>議題⑤ かきく薬品株式会社の依頼による高血圧患者を対象としたINO-001の第III相試験 治験期間が1年を超えるため、治験を継続して行うことの妥当性について審議した。 審議結果：承認（3施設）および却下（2施設；今後、治験を継続しても被験者の登録が見込めないため）</p> <p>【報告事項】 以下の迅速審査について報告された。</p> <p>議題① さしす製薬株式会社の依頼によるXYZ-123の後期第II相試験 治験分担医師の追加（平成20年10月30日（木）実施：承認）</p> <p>議題② たちつ薬品株式会社の依頼による糖尿病患者を対象としたRST-223の第III相試験 契約症例数の追加（平成20年11月7日（金）実施：承認）</p>
特記事項	<p>【審議事項】</p> <p>議題②：当IRB設置医療機関を含む4施設からの審議依頼による 議題⑤：当IRB設置医療機関を含む5施設からの審議依頼による</p>

【記載上の留意事項】

記載内容によっては、治験依頼者又は自ら治験を実施する者（以下、治験依頼者等）の知的財産権を侵害する可能性等があることから、以下に留意して記載する。

1. 開催日時・開催場所

- 開催日時については、開始時間だけでなく、終了時間も記載する。

2. 出席委員名

- IRBの委員名ではなく、開催された当該IRBに出席した委員名を記載する。
- 出席委員名以外の情報（所属・資格等）は、別途委員名簿が公表されることから、必ずしも記載する必要はないと考えられる。

3. 議題

- 原則として、成分記号（一般名が付されている場合にはその名称を含む、以下同様）、治験依頼者等の氏名、開発の相及び対象疾患名を含めて記載する。
- 開発の相については、第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験等の別を記載する。
- 対象疾患については、第Ⅲ相試験の場合に記載する。GCP運用通知の議題の例より、特殊な病型や癌種等は、より一般的な（大まかな）記載で差し支えないと考えられる。例えば、「血管内皮細胞増殖因子（VEGF）抗体陽性の非小細胞肺癌」であれば「肺がん」と記載（モデル（記載例）④）。
- GCP上記載を求められていない試験方法、対照薬の情報について記載する場合には、知的財産権を保護する観点から以下の程度の記載でよいと考えられる。
 - ≫試験方法：試験デザイン（一般臨床試験、比較試験、クロスオーバー試験等の別）及び/又は盲検化のレベル（非盲検、単盲検、二重盲検の別）を記載
 - ≫対照薬：既存の薬剤を対照とする場合には、具体的名称（一般名）に代わって「既存治療」と記載

4. 審議結果を含む主な議論の概要

- 主な議論の概要については、審議事項（治験の実施の適否、治験の継続の適否等）、審議対象となった情報や事象を簡潔に記載する。
- 安全性情報については、「当該治験薬で発生した重篤な副作用」、「対照薬の使用上の注意の改訂」、「当該治験薬に係る外国措置報告」、「当該治験薬に係る研究報告」等と記載することでよいと考えられる。
- 審議結果については、承認、修正の上承認、却下の別を記載する。また、修正の上承認の場合にあっては修正すべき事項を、却下の場合にあってはその理由を記載する。
- 審議結果と主な議論の概要は、記載欄を別にすることも一つの方法として考えられる。

5. その他（特記事項等）

- 今回のGCP改正において実施医療機関へのIRB設置原則が廃止されたことにより、同一の治験について、複数の医療機関から審議を依頼されることが考えられる。このような場合には、議題や審議結果を含む主な議論の概要を、審議依頼ごとに記載することは必ずしも必要ないと考えられるが、審議依頼を受けた医療機関数（審議結果が異なる場合には、審議結果ごとの医療機関数）を特記事項等として記載するなど複数の医療機関から審議の依頼を受けたことが確認できるような工夫が必要と考える（モデル（記載例）②、⑤）。
- 治験の審議に際して、治験責任医師（又は治験分担医師）および必要に応じて治験依頼者が治験内容等の説明を行うが、説明者の氏名・役職等についてはGCP上記載を求められていない。