

---

# 治験の安全性対応 シンポジウム

## Overview

2013年12月16日

日本製薬工業協会医薬品評価委員会  
臨床評価部会 大島裕之

# 治験の安全性の規制-1

	安全性情報関連	臨床開発関連
1994(H6).10月	ICH E2A step4	
1995(H7). 3月	薬審227号通知(E2A step5)	
1996(H8). 5月		ICH E6(GCP) step4
1997(H9). 3月	薬事法施行規則 66条の7 治験副作用報告局長通知	GCP省令(ICH GCP step5)
1997(H9). 7月	ICH E2B step4	
1998(H10). 8月		ICH E5(ブリッジング) step5
2001(H13). 3月	ICH E2B/M2 step5	
2005(H17). 9月	ICH E2E step5	
2007(H19). 9月	治験のあり方検討会報告書	国際共同治験ガイダンス
2008(H20). 2月	規則273条改正(6カ月報告)	GCP省令第20条改正
2008(H20).10月	6カ月報告運用通知(2009.4月施行)	GCP運用通知改訂
2010(H22). 8月	ICH E2F (DSUR) step4	

# 治験の安全性の規制-2

	安全性情報関連	臨床開発関連
2010(H22). 8月	ICH E2F (DSUR) step4	
2012(H24).12月	規則273条改正 (DSUR)	GCP省令改正
	DSUR運用通知: 薬食審査発1288第11号	GCPガイダンス
	DSURガイドライン通知: 薬食審査発1288第1号	
2013(H25).7月	DSUR運用のQ&A事務連絡	

## 安全性二課長通知・E2B関連

2013(H25).5月	旧二課長通知(H18.3.31)の一部改正通知 医師主導報告要領通知の改正
2013(H25).7月	H25.5月の医師主導報告要領通知の一部改正 E2BR3の実装ガイド通知
2013(H25).9月	安全性二課長通知(E2BR3実装ガイド対応): 薬食審査発0917第1号・薬食安発0917第2号

# 臨床評価部会における 治験の安全性情報への取り組み

## 継続課題(KT4): 安全性情報対応チーム

- KT4-ICHチーム
  - 治験の安全性情報関連の規制要件を継続的に検討
- KT4-RMPチーム
  - 開発段階の視点でRMP導入を検討

## 主な検討課題:

- 新たな規制要件導入の運用検討
  - 6カ月ごとの定期報告制度(2007~2008年度)
  - **ICH E2F(DSUR)の導入(2011年度~)**
- E2B/M2に基づく電子伝送
- RMPの導入検討: 日薬連SWT2、PMS部会との連携

# 本日の主な内容

目的: 規制変革の節目に共通理解の形成  
一層向上した安全性情報対応への取り組み

部会資料(DSUR、安全性二課長通知等の留意事項) ⇒ 2013年11月発刊

シンポジウムの演題:

- GCPガイダンスにおける安全性情報
- ICH E2F(DSUR)ガイドライン翻訳版に対する補足
- DSUR運用上のポイント
- 安全性二課長通知の改訂点
- E2BR3の変更点と留意点

---

治験の安全性対応 シンポジウム

# GCPガイダンスにおける安全性情報

2013年12月16日

日本製薬工業協会医薬品評価委員会  
臨床評価部会

# 主要内容

- GCP省令第2条(定義)
  - GCPガイダンス 15.(10) 副作用とは
- GCP省令第20条 副作用情報の医療機関への通知
  - 第2項: DSURの医療機関への通知
  - 第2項・第3項のGCPガイダンス 4.:  
依頼者から責任医師・院長 + IRBへの直接伝達
  - DSUR運用通知との関連事項

# GCP省令第2条(定義):副作用

## GCPガイドンス 第2条関連 15.(10)

(10)「副作用」とは、  
治験薬(対照薬として用いられる市販薬を除く。)については以下のとおり:  
投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない  
反応(臨床検査値の異常を含む。)。すなわち、当該治験薬と有害事象との間の  
因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定でき  
ない反応を指す。因果関係の判定を行う際には、投与中止後の消失、投与再  
開後の再発、既に当該被験薬又は類薬において因果関係が確立、交絡するリ  
スク因子がない、曝露量・曝露期間との整合性がある、正確な既往歴の裏付け  
により被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能、併用治療が原因である合理  
的な可能性がみられない等を参考にすることができる。

⇒ 因果関係が否定できない反応、すなわち、因果関係に合理的な可能性  
があることを適切に判断するときの考え方を補足



# GCP省令第2条(定義):副作用

- CIOMS VIワーキンググループ\*1が因果関係の合理的な可能性 (Reasonable possibility)を示すために整理した考え方を引用
- どれか一つの基準を選択するというものではなく、合致する事項が多ければ関連性のエビデンスが高くなる

大事なことは・・・

事象発現時の情報と集積された安全性情報によって、治験薬の安全性プロファイルの継続的な評価

- 個別症例での限られた情報で因果関係を迅速に判断  
⇒ 治験責任医師によるGCPガイダンスの追記事項を踏まえた因果関係判断
- 個別症例としては十分な関連性がみられなかった事象を含めて、集積された安全性データに基づいて新たに合理的な可能性がみられる事象があるかどうかを評価すること

# 参考：副作用とは

EU: a reasonable causal relationship

US: Suspected adverse reaction ・・2011.9月発効

a reasonable possibility (薬剤とAEの間に因果関係を示唆する evidenceがある)

## 参考：副作用とは

- ICH E2A ……1994.10月 Step 4
  - A causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least **a reasonable possibility**, *i.e., the relationship cannot be ruled out.*
- CIOMS\* VI ……2005.4月
  - A reasonable possibility(合理的な可能性がある)と、relationship cannot be ruled out(関連性を否定できない)は別の意味
  - 「関連性を否定できない」を定義から削除すべき

\* CIOMS: Council for International Organization of Medical Sciences

# GCP省令第20条 医療機関伝達

第20条 治験依頼者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、実施医療機関の長に対し、これを提供しなければならない。

2 治験依頼者は、被験薬について法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、その発現症例一覧等を当該被験薬ごとに、当該被験薬について初めて治験の計画を届け出た日等から起算して**1年ごとに、その期間の満了後3月以内に**治験責任医師及び実施医療機関の長に通知しなければならない。

3 治験依頼者は、前項に規定する事項のうち当該被験薬の治験薬概要書から予測できないものを知ったときは、直ちにその旨を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知しなければならない。

4 治験依頼者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、治験実施計画書及び治験薬概要書を改訂しなければならない。この場合において、治験実施計画書の改訂について治験責任医師の同意を得なければならない。

# GCP省令第20条

## 第2項 医療機関伝達

### DSUR運用通知

#### 3.その他

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)第20条第2項に規定に基づく治験依頼者から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、調査単位期間の満了後3月以内に治験安全性最新報告概要及び国内重篤副作用等症例の発現状況一覧を、別添の参考様式「治験安全性情報の年次報告」に添付して通知すればよいこと。

- GCP省令/ガイダンスとDSUR運用通知の連携
  - － 当局報告のDSUR運用通知に、医療機関伝達についても記載
- 伝達期限: **期間満了後3カ月以内** ⇔ 当局報告は2カ月以内
  - － 伝達完了の確認: 各社のSOPで規定
- 年次報告の伝達方法
  - － DSUR運用通知の参考様式: 治験安全性情報の年次報告
  - － DSUR運用通知の別紙様式1: 治験安全性最新報告概要
  - － DSUR運用通知の別紙様式2: 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

**\* DSUR本体は医療機関伝達に添付しない**

整理番号	<input type="checkbox"/> 治験	<input type="checkbox"/> 製造販売後臨床試験
区分	<input type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器

西暦 年 月 日

## 安全性情報等に関する報告書

## 実施医療機関の長

(実施医療機関名) (長の職名) 殿

## 治験責任医師

(氏名) 殿

## 治験審査委員会

(治験審査委員会名) 委員長 殿

## 治験依頼者

(名称)

(代表者)

下記の治験において、以下の事項を知りましたので報告いたします。

## 記

被験薬の化学名 又は識別記号	治験実施計画書番号
治験課題名	
有害事象等の 概要	<input type="checkbox"/> 1. 死亡又は死亡につながるおそれ ( <input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知) <input type="checkbox"/> 2. 治療のための入院・入院期間の延長、障害(そのおそれを含む) ( <input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知) <input type="checkbox"/> 3. 1又は2に準じて重篤、先天異常等 ( <input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知) <input type="checkbox"/> 4. 1～3のいずれにも該当しない(重篤でない) <input type="checkbox"/> 定期報告 <input type="checkbox"/> 研究報告 <input type="checkbox"/> 措置報告 <input type="checkbox"/> 使用上の注意改訂のお知らせ <input type="checkbox"/> その他

## (参考様式)

年 月 日

## 治験安全性情報の年次報告

## 実施医療機関の長

殿

## 治験責任医師

殿

治験依頼者

(名称)

(代表者)

下記の治験に係る安全性情報について、年次報告を致します。

## 記

治験成分記号	調査単位期間： 年 月 ～ 年 月
該当する試験	治験実施計画書番号 治験課題名
治験依頼者の見解	調査単位期間の新たな安全対策 ( <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 )
添付資料	<input type="checkbox"/> 治験安全性最新報告概要 <input type="checkbox"/> 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧 <input type="checkbox"/> その他 ( )
担当者連絡先	氏名： 所属： TEL： FAX： Email：

# GCP省令第20条

## 第2項 医療機関伝達

### DSUR運用通知のQ&A事務連絡(2013.7.1)

- Q&A9 DBT試験の場合のDSUR運用通知の別紙様式2(国内SADR発現一覧)
  - 当局報告用:開鍵情報、医療機関伝達用:未開鍵情報とすることは可能

(別紙様式2)

国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

副作用等症例の種類	副作用等症例の種類別件数	
	調査単位期間	累計
器官別大分類		

- Q&A13 1年の調査単位期間中に国内で集計対象の重篤副作用がない場合でも、**被験者が治験に参加中の期間内は**、DSUR運用通知の別紙様式1(当局鑑)は実施医療機関へ伝達すること

(別紙様式1)

治験安全性最新報告概要

治験成分記号		初回届出年月日	
--------	--	---------	--

重篤副作用及びその他の安全性情報の集積評価(非臨床試験データ、外国臨床試験データ及び市販後データ等)を踏まえた見解及び安全対策	
---	--

# GCP省令第20条

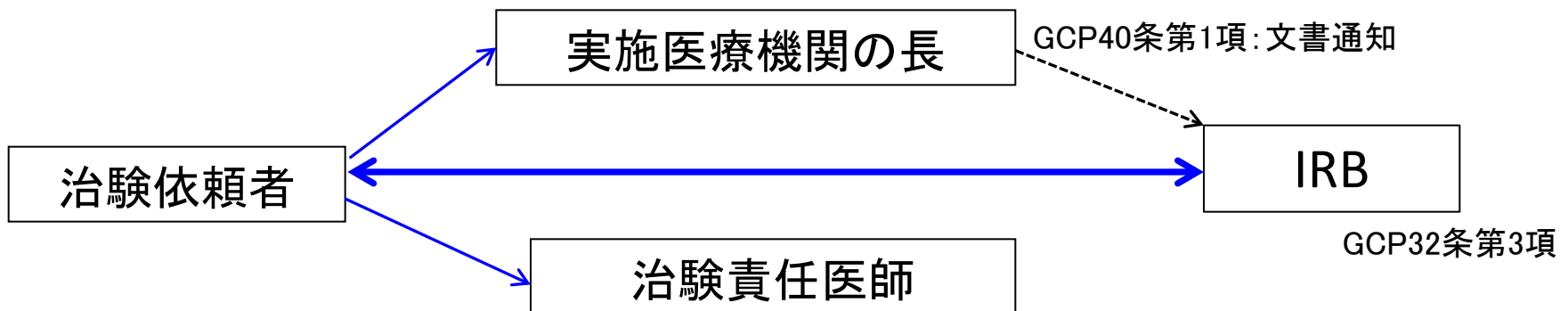
## 第2項 & 第3項 IRBへの通知

### GCPガイダンス

<第2項><第3項>

4 あらかじめ、治験依頼者、治験審査委員会等及び実施医療機関の長の合意が得られている場合においては、第20条第2項及び第3項に関する通知に限り、治験依頼者は、治験責任医師及び実施医療機関の長に加えて治験審査委員会等にも同時に通知することができる。また、この場合においては、第40条第1項の規定に基づき実施医療機関の長が治験審査委員会等に文書により通知したものとみなす。

⇒合意の方法・記録の残し方は依頼者、IRB、医療機関長で協議し、定めることでよい。



\* GCPガイダンス 31条第2項

年次報告で調査単位期間中に国内重篤副作用の発現がない場合は、IRBへの意見聴取は不要