

事 務 連 絡
平成27年12月14日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課

薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答
（Q&A）についての改訂について

薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答（Q&A）については、平成25年8月30日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答（Q&A）」（以下「旧Q&A事務連絡」という。）によりお示ししているところです。

今般、医薬品の治験の計画の届出及び製造販売承認に際して添付すべき資料に関し、新たに「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成27年11月10日付け薬生審査発1110第3号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）が通知されたことから、新たなQ&Aとして、Q&A20及び21を追加し、別添のとおり治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答（Q&A）を改訂しましたので、貴管下関係業者に対し周知願います。

なお、本事務連絡の発出に伴い旧Q&A事務連絡は廃止するものとします。

(別添)

Q 1

治験薬の輸入に関する手続きに伴い、予定交付（入手）数量及び予定被験者数の項目を変更する必要がある場合においては、必要に応じて、治験計画変更届書を届け出ることによって差し支えないか。

A 1

届け出ることには差し支えない。

Q 2

治験終了届書又は治験中止届書に記載する当該治験に参加したすべての被験者数はどのように定義し、記載等すればよいか。

A 2

当該治験において、実際に割り付けられた被験者数を記載等すること。

Q 3

医師主導で国際共同治験を実施する場合に、医師主導治験届出通知の別紙様式3及び4で定める治験中止届書及び治験終了届書において、被験者数はどのように定義し、記載等すればよいか。

A 3

日本国内で実際に割り付けられた被験者数を記載等すること。

Q 4

多施設共同で行う医師主導治験において、治験調整医師が届出代表者として治験計画届書を届け出る場合、届出代表者が副作用報告等を行うことは差し支えないか。

A 4

差し支えない。代表して治験の計画を届け出る治験調整医師も自ら治験を実施しようとする者となるため、副作用報告等を行うことも可能である。ただし、報告起算日は、届出代表者が情報を入手した日ではなく、当該医療機関の治験責任医師等が情報を入手した日であることに留意すること。

Q 5

マイクロドーズ臨床試験の治験計画届書の30日調査対応被験薬区分の欄にはどのように記載等すればよいか。

A 5

空欄で届け出ること。

Q 6

マイクロドーズ臨床試験以降初めて届け出る治験計画届書の場合、30日調査対応被験薬区分はどのように記載等すればよいか。

A 6

「新有効成分」、「新投与経路」又は「新医療用配合剤」のいずれかに対応する区分を選択して記載等すること。

Q 7

企業治験届出通知の記の1.(6)①ウ又は医師主導治験届出通知の記1.(7)①ウに基づき30日調査の対象となる薬物の治験計画届書において、30日調査対応被験薬区分の欄にはどのように記載等すればよいか。

A 7

「新投与経路」と記載等した上で、備考欄に企業治験届出通知の記の1.(6)①ウ又は医師主導治験届出通知の記1.(7)①ウに該当する薬物である旨を記載等すること。

Q 8

企業治験届出通知の記の1.(6)①ウ及び医師主導治験届出通知の記1.(7)①ウに「有効成分を内包する等の製剤設計により有効成分の体内分布や標的部位への移行性が大きく異なると想定される薬物」とあるが、該当する薬物であるかどうか判断に迷う場合はどうすればよいか。

A 8

移行性が異なるように設計されている場合は、原則として、企業治験届出通知の記の1.(6)①ウ及び医師主導治験届出通知の記1.(7)①ウに該当する薬物であると考え。しかし、薬物動態に影響を及ぼさない軽微な変更等では該当しない場合もあるので、判断に迷う場合、詳細については、

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に相談することが可能である。

Q 9

企業治験届出通知の記の1.（6）①エ及び医師主導治験届出通知の記の1.（7）①エに「ただし、当該届出に係る治験の計画が第Ⅰ相試験等に該当する場合には、その届出時期についてあらかじめ機構に相談することが望ましい。」とあるが、機構に相談する対象となるのはどのような場合か。

A 9

「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に示されているアプローチ3以降の早期探索的臨床試験の後に引き続いて行う第Ⅰ相試験については、31日以上前に速やかに届け出ることが望ましいが、詳細については、当該治験を計画した段階で、治験の計画の届出時期について、機構担当審査部と相談することが可能である。

なお、第Ⅰ相単回投与試験のあとに引き続いて行う第Ⅰ相反復投与試験の治験計画届等については、従来のとおり実施医療機関との予定契約日の少なくとも2週間程度前を目安として届け出ることによって差し支えない。

Q10

医師主導治験届出通知の記の1.（7）②アに「治験計画届書に変更が生じる場合に、原則として、治験計画届書ごとに変更前に届け出ること。」とあるが、具体的にいつまでに治験計画変更届書を届け出なければならないのか。

A10

治験計画届書に変更が生じることが決まった後、変更後の内容で実際に治験を開始する前に、治験計画変更届書を届け出ること。この治験計画変更届書の届出は、必ずしも変更事項について治験審査委員会の審議を経た後である必要はない。

Q11

株化された細胞を用いて製造されるタンパク質性医薬品等の治験薬を用いた治験において、当該治験の届出が 30 日調査の対象となる場合、治験薬の品質に関して治験計画届書に添付すべき資料は何か。

A11

株化された細胞を用いて製造されるタンパク質性医薬品等の治験薬の 30 日調査時には、当該治験薬に特有の公衆衛生上の観点等も踏まえて調査を行うため、①治験薬の製造フロー図、②セルバンクが感染性物質（細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス（セルバンクがヒト又は動物細胞の場合））に汚染されていないか、③精製前の培養液が細菌、真菌、マイコプラズマ、迷入ウイルス等の病原体によって汚染されていないか、④ヒト又は動物由来原材料を使用している場合は、生物由来原料基準への適合性、⑤治験薬製造で動物細胞又は生物由来の原材料が使用されている場合は、治験薬のウイルス安全性、⑥不純物の除去状況、原薬及び製剤の規格試験のうち、安全性に関する試験（目的物質由来不純物や製造工程由来不純物に関する試験、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験等）の暫定規格等を確認している。そのため、初回治験計画書の届出時には、参考資料としてこれらの情報を別途添付すること。

Q12

GCP 省令において治験の契約に際して記載する事項のうち、目標とする被験者数が不要となったが、治験審査委員会において実施医療機関ごとの契約症例数について審議する必要があるか。

A12

実施医療機関ごとの契約症例数及び契約症例数の変更については、治験審査委員会において必ずしも審議する必要はない。

Q13

医師主導治験終了後の開発を引き継ぐ治験依頼者又は承認申請を行う製造販売業者が決定していない時点で、自ら治験を実施する者は当該治験の治験計画届書を届け出ても差し支えないか。

A13

差し支えない。

Q14

医師主導治験を実施するに当たり、実施医療機関、治験責任医師等が、企業から治験薬、資金等の提供を受けている場合には、どのようなことに留意すればよいか。

A14

治験実施に当たっては、利益相反が適切に管理され、かつ第三者がそれを確認できる体制をとることが重要である。具体的には、治験審査委員会に利益相反に関する資料等を求められた場合には当該資料を提出すること、必要に応じて審議の概要等をウェブサイト等に公開すること等が考えられる。

Q15

当該治験の実施医療機関に所属していない医師や実施医療機関に所属していても直接診療に携わらない医師が治験調整医師となることは可能か。

A15

可能である。ただし、治験調整医師は当該治験の分野において十分な経験を有し、多施設間の調整を適切に行うことができる者とする。なお、治験調整医師が届出代表者になる場合は、届出代表者の適格性について、当該治験に係るすべての治験審査委員会において適切に審議される必要がある。

Q16

被験者に対する説明及び同意の取得に関する業務のうち、臨床研究コーディネーター（CRC）が携わる際にどのようなことに留意すべきか。

A16

CRCは説明及び同意取得に関する業務を行うことができるが、あくまで被験者の理解を助ける補助業務である。説明及び同意の取得を行う責任は治験責任医師及び治験分担医師にあり、治験責任医師及び治験分担医師はCRCの説明等の内容も踏まえた上で、被験者から最終的に同意を得る必要があることに留意すること。

Q17

製造販売後臨床試験において、副作用被害救済制度をもって被験者に生じた健康被害の補償とすることは可能か。

A17

副作用被害救済制度をもって被験者に生じた健康被害の補償とすることはできないため、製造販売後臨床試験依頼者は、保険その他必要な措置を講じておくこと。

Q18

GCPガイドンス第13条第1項3に、「また、実施医療機関と治験の依頼をしようとする者との契約を支援する業務に関しては、臨床研究中核病院等のネットワークの事務局等、当該実施医療機関以外の者が行っても差し支えない」とあるが、この「臨床研究中核病院等」及び「事務局等」とは何を指すのか。

A18

「臨床研究中核病院等」とは、臨床研究中核病院のほか、治験に関する業務について、臨床研究中核病院と同様の機能を有する施設を指し、国際水準の臨床研究（治験を含む。）を実施する体制を有するとともに、国際水準の臨床研究を他の医療機関と共同で実施し、他の医療機関の実施を支援する体制が構築されていなければならない。

また、「事務局等」とは、臨床研究中核病院等のネットワークの事務局のほか、ネットワークに所属する医療機関が共同で設置した事務局や、事務局業務を受託した治験施設支援機関（SMO）等が想定される。

Q19

GCPガイドンス第21条第1項5に、「臨床研究中核病院等が当該実施医療機関及びその他の施設において治験の実施（データの信頼性保証を含む。）を適切に管理することができる場合においては、必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めるものではないこと。」とあるが、すべての治験データ等について原資料との照合等を実施しない場合には、どのようなことに留意すればよいか。

A19

すべての治験データ等について原資料との照合等を実施しない場合においては、治験の品質保証及び品質管理について、すべての照合等を実施しなくても治験の品質が担保されていることが必要である。その場合におけるモニタリングの具体的方法については、各治験データの重要性等を踏まえ、治験依頼者において定めること。

なお、このようなリスクに基づくモニタリング手法については、「リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について」（平成25年7月1

日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)もあわせて参考にとすること。

Q20

M7ガイドラインの2に「本文書は、新原薬及び新製剤について、臨床開発段階及びその後の製造販売承認申請時における指針を示すことを目的としている。」とあるが、治験に使用される対照薬及び併用薬を本ガイドラインでは対象としないことで差し支えないか。

A20

差し支えない。

Q21

M7ガイドラインの9に「本ガイドラインの適用に関連して得られた情報は、以下の各段階において提示する必要がある。」とあるが、DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理に関する資料は治験計画届書の参考資料として別途添付することで差し支えないか。

A21

差し支えない。なお、当該届出に係る治験の計画が第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験に該当する場合には、治験薬GMPに準拠して製造される原薬及び製剤の製造工程流れ図についても添付すること。また、不純物の変異原性に関する評価結果等については、下記記載例を参考に資料を作成されたい。

また、これらの資料を参考資料として治験計画届書に添付する場合は、治験計画届書の届出書添付資料の欄に、資料名「DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理に関する資料」として記載すること。

(記載例) 第Ⅱb相以降の試験の場合

図1. 原薬の製造工程流れ図

...

図2. 製剤の製造工程流れ図

...

表1. 不純物の変異原性に関する評価結果及び変異原性不純物の管理

不純物名 ／構造	(Q)SAR システム1	(Q)SAR システム2	細菌を用いた変異原性 試験の結果	クラス分類	変異原性不純物 の管理

表2. 原薬ロット中の変異原性不純物の分析結果

変異原性不純物	許容限度値	ロット番号		
合計				