

薬生発0831第8号
令和2年8月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する 治験副作用等報告について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という。)に対して行う 治験副作用等報告については、これまで「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する 治験副作用等報告について」(平成16年3月30日付け薬食発第0330001号厚生労働省医薬食品局長通知)において取扱いを示してきたところです。

今般、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律(令和元年法律第63号)及び医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律の施行に伴う 関係省令の整備等に関する省令(令和2年厚生労働省令第155号)の施行に伴い、その取扱いを次のとおり改めることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者等に対し周知いただきますよう 御配慮願います。

なお、「薬物に係る 治験の計画の届出及び治験に関する 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について」(平成20年2月29日付け薬食発第0229011号厚生労働省医薬食品局長通知)は廃止します。

記

1. 用語の定義

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則(昭和36年厚生省令第1号。以下「規則」という。)第279条において準用する第273条中の用語の定義については、以下のとおりであること。

- (1)「副作用によるものと疑われるもの」とは、因果関係が否定できるもの以外のものを指し、これには因果関係が不明なものも含まれるものであること。
- (2)「それらの使用によるものと疑われる感染症」とは、生物由来の当該治験使用薬等(当該治験使用薬又は外国で使用されている物であって当該治験使用薬と成分が同一性を



有すると認められるものをいう。以下同じ。)への病原体の混入が疑われる場合等を指すものであること(例えば、血液製剤によるものと疑われるウイルス性肝炎、HI V感染等)。また、HBV(B型肝炎ウイルス)、HCV(C型肝炎ウイルス)、HI V等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となること。

(3)「当該被験薬の治験薬概要書又は当該被験薬以外の当該治験使用薬等についての既存の科学的知見から予測できないもの」とは、副作用等の評価時点における最新の予測性判断に使用する資料(治験薬概要書、科学的知見を記載した文書(添付文書、インタビューフォーム、術論文等)。以下「治験薬概要書等」という。)に記載されていないもの、あるいは、記載されていてもその性質、症状の程度又は発生傾向が記載内容と一致しないものであること。例えば、副作用名として治験薬概要書等に記載されていても、予測できないような重篤症例は、報告の対象となること。

(4)「障害」とは、日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すものであること。

(5)「当該治験における被験者保護に関する安全性の判断に影響を与えるおそれがないと認められるとき」とは、得られた安全性情報において、医学的評価に資する情報が不足しており、情報源や発生状況等を勘案して、評価に資する追加的な情報を得ることが困難なときや、得られた安全性情報の内容が、当該治験の被験者における使用状況と大きく異なることから、被験者保護に関する安全性の判断に影響を与えるおそれがないとき等であること。

具体的には、安全性情報が、インターネット上での匿名の有害事象の書込みや、コールセンターに対する一般消費者やその他非医療専門家からの情報及び問合せに由来し、その真偽が判断不能であり、医学的な考察や追加的情報収集も困難なときや、治験と異なる投与経路で生じた副作用で、投与経路に特有の有害事象等はこの事例に該当する。ただし、このような情報であっても、仮に情報の集積により、当該治験使用薬等の副作用によるものと疑われる疾病等又はそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度等の増加が認められた場合は、別途当該傾向の変化について報告を要するものであること。

(6)「外国で使用されている物であって当該治験使用薬と成分が同一性を有すると認められるもの」とは、外国で使用されている物(治験中の物を含む。)であって、当該治験使用薬と成分が同一のものを指すものであり、投与経路、用法、用量、効能、効果等が異なる場合も含まれるものであること。

(7)「外国で使用されている物であって当該治験使用薬と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施」とは、外国における、有効性又は安全性の観点からの製造等の中止のほか効能若しくは効果、用法若しくは用量又は製造方法の変更、ドクターレターの配布を伴う重要な使用上の注意の改訂等も含まれるものであること。ただし、投与経路が異なる製剤における報告であって、その安全性情報が投与経路に依

存することが明らかな場合等は省略できる。

- (8) 「被験薬以外の治験使用薬については、被験薬と併用した際の保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置」とは、被験薬以外の治験使用薬に関する保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置のうち、当該治験において被験薬と併用した際に生じる可能性が高い保健衛生上の危害の発生又は拡大に対処するためのものであること。
- (9) 「がんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること」とは、疫学調査報告、動物等を用いた試験、物理的試験又は化学的試験の成績等により、当該被験薬等の副作用又はその使用による感染症に起因する重大な疾病(例えば、がん、難聴、失明等)の発現又はその可能性を示すものであること。
- (10) 「副作用によるものと疑われる疾病等若しくはそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したこと」とは、当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病又はそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件(例えば、全体としての発生数、発生頻度の変化は大きくないが、層別して見た場合に特定の年齢、合併症、用法、用量等で特に発生数又は発生頻度の上昇が判明した等)、症状、程度等の明らかな変化を示すものであること。
- (11) 「治験の対象となる疾患に対して効能若しくは効果を有しないこと」とは、当該被験薬等又はその有効成分について、精密かつ客観的な臨床試験その他動物試験等により、治験の対象となる疾患に対する効能又は効果を有しないことを示すものであること。
- (12) 「研究報告」とは、国内外の学術雑誌等に掲載された研究報告、自社又は関連企業において行われた研究報告等を指すものであること。
- (13) 「当該被験薬等の治験の対象となる疾患に対する有効性及び安全性の評価に影響を与えないと認められる研究報告」とは、例えば治験において想定される副作用として、被験者に対する安全対策(被験者から除外されている、治験の中で適切な検査計画が立案されている等)が既にとられているものや、当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病等又はそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度等の増加が認められないもの等が想定されること。

2. 報告期限等

治験副作用等報告は、規則第 273 条第1 項第1 号又は同条第2 項第1 号に該当する場合は7 日以内、同条第1 項第2 号又は同条第2 項第2 号に該当する場合は 15 日以内に行うこと。

3. 報告様式

規則第 273 条に基づく報告については、次のとおりであること。

- (1) 治験の依頼をした者による報告の場合

規則第 273 条第 1 項、第 2 項第 1 号並びに同項第 2 号イ及びロに基づく報告について紙報告を行う場合においては、別紙様式第 1 及び別紙様式第 2 により、同号ハ及びニに基づく報告については、別紙様式第 3 及び別紙様式第 4 並びに別紙様式第 5 及び別紙様式第 6 により行うこと。

なお、治験の依頼をした者による治験副作用等報告については、前記各該当様式に掲げる事項を記録した CD-R(ROM) 又は DVD-R(ROM) 及び報告者の氏名、住所、報告の年月日その他必要事項を記載した書面をもってこれらの報告書に代えることができる。また、原則として厚生労働省の所管する法令に係る情報通信技術を活用した行政の推進等に関する法律施行規則(平成 15 年厚生労働省令第 40 号)における電子情報処理組織により報告すること。

(2) 自ら治験を実施した者による報告の場合

規則第 273 条第 1 項並びに第 2 項第 1 号並びに同項第 2 号イ及びロに基づく報告については、別紙様式第 7 及び別紙様式第 8 により、同号ハ及びニに基づく報告については、別紙様式第 9 及び別紙様式第 10 並びに別紙様式第 11 及び別紙様式第 12 により行うこと。

4. 報告上の取扱い

(1) 治験の依頼をした者による報告の場合

ア 治験の依頼をした者は、依頼した治験に係る計画の届出の必要性の有無にかかわらず、治験使用薬の有効性、安全性に関し、保健衛生上重要な知見を入手した場合には、規則第 273 条の規定により、その内容を報告すること。なお、被験薬に係る治験をすべて終了し、当該被験薬に係る医薬品の製造販売の承認を申請中のもの又は製造販売の承認の申請準備中のものについても、製造販売の承認を受けるまで報告の対象となるものであること。

イ 治験の依頼をした者は、依頼したすべての治験が終了する前に当該治験に係る医薬品の製造販売の承認申請を行う場合には、承認の申請時点における当該治験の進行状況を承認申請書に添付する資料中で明らかにすること。

ウ 報告方法、報告に必要な最低限の情報及び一度報告した事項に関する追加情報の報告等については、「E2B(R3) 実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」(令和 2 年 8 月 31 日付け薬生薬審発 0831 第 12 号・薬生安発 0831 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長連名通知)を参照されたいこと。

(2) 自ら治験を実施した者による報告の場合

ア 自ら治験を実施した者は、その実施する治験に係る治験使用薬の有効性及び安全性に関し、保健衛生上重要な知見を入手した場合には、規則第 273 条の規定により、その内容を報告すること。なお、当該被験薬に係る治験をすべて終了し、当該被験

- 薬に係る医薬品の製造販売の承認の申請中のもの又は製造販売の承認の申請準備中のものについても、製造販売の承認を受けるまで報告の対象となるものであること。
- イ 自ら治験を実施した者は、その実施した治験が終了する前に当該治験に係る医薬品の製造販売の承認申請が行われる場合には、承認の申請時点における当該治験の進行状況を承認申請者に伝達すること。この場合において、承認申請者は、当該状況等を承認申請書に添付する資料に含めて提出すること。
- ウ 報告方法、報告に必要な最低限の情報及び一度報告した事項に関する追加情報の報告等については、「自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」(令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第13号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)を参照されたいこと。

5. 提出先

治験副作用等報告は、PMDA 審査マネジメント部審査企画課へ提出すること。

6. 治験中に得られた極めて重大な安全性情報の取扱いについて

治験の依頼をした者が、自ら又は治験の委託を行った者が製造販売する医薬品(製造販売する予定の被験薬を含む。)と有効成分が異なる治験使用薬(以下「他社の治験使用薬」という。)の使用に起因すると合理的に考えられ、治験の中断又は中止の理由とされるような未知で重篤な副作用等の極めて重大な安全性情報を得た場合は、上記の法令に基づく副作用等報告の他に、被験者保護及び我が国の公衆衛生上の安全性の向上の観点から、我が国の当該治験使用薬の製造販売業者等に適切に情報提供することが望ましい。情報提供する方法としては、以下のいずれかのものが考えられるが、これらに限定しない。

- (1) 治験の依頼をした者が、他社の治験使用薬の製造販売業者等、関連する企業と事前に安全性情報の交換に関する取決めを行い、随時情報共有する。
- (2) 治験の依頼をした者が、他社の治験使用薬の極めて重大な安全性情報を入手した際に、それらの有効成分を含む医薬品を製造販売する企業に対して、速やかに安全性情報を提供する。
- (3) 治験の依頼をした者が、他社の治験使用薬等で生じた極めて重大な安全性情報について、自ら何らかの形で速やかに公開する。

7. 適用時期

本通知は、令和2年9月1日から適用する。ただし、「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第10号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)、「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第11号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬

品審査管理課長通知) に基づき従前の例により治験の計画の届出を提出した者については、従前の例により治験副作用等報告を行うこと。