
治験計画届出、治験中副作用・ 不具合報告等について



医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部審査企画課
東京:春日 寛司
大阪:御前 智子

本日の内容

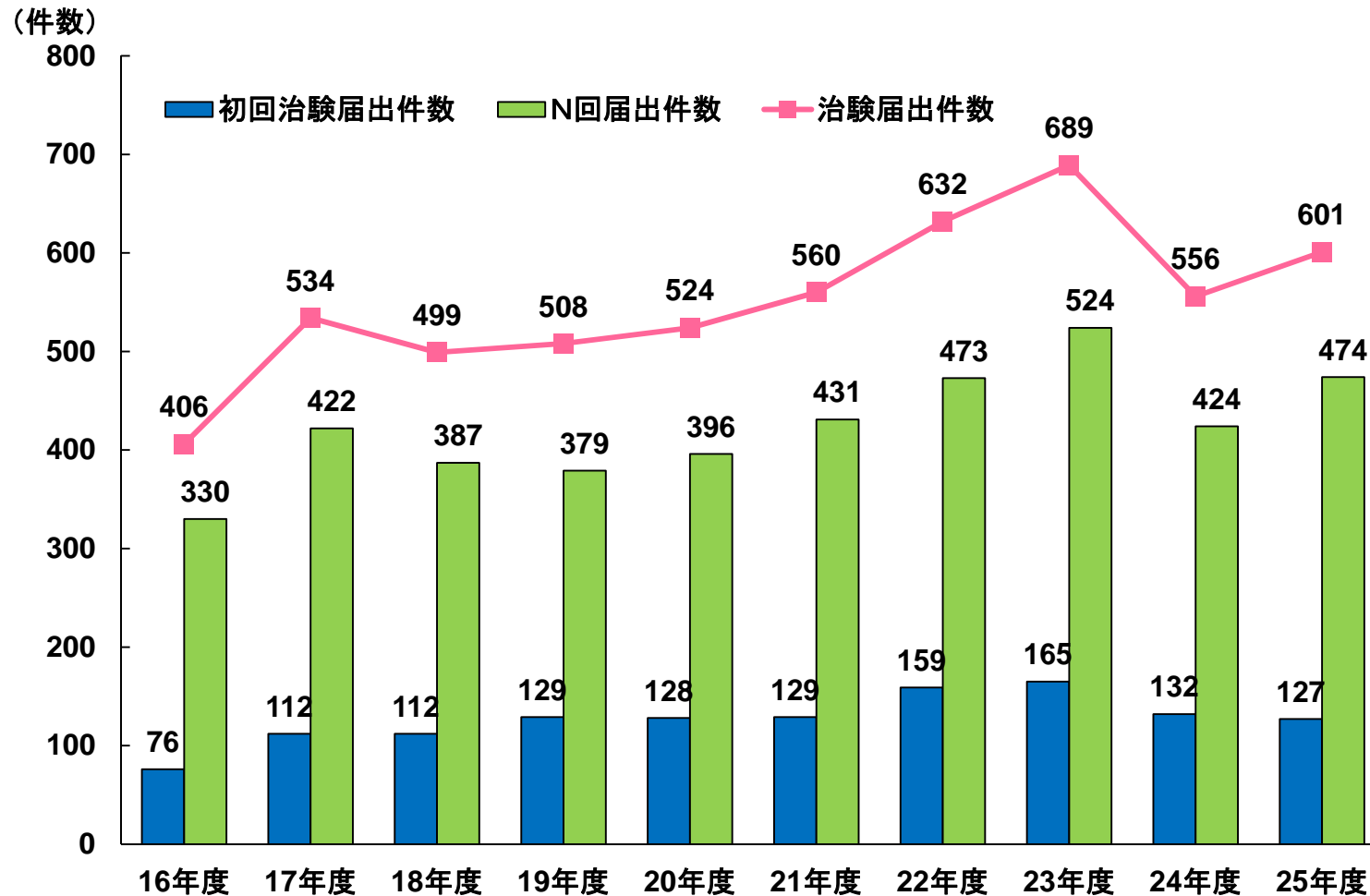
1. 薬物及び機械器具等*の治験届の届出実績について
2. 最近の変更点
 - 薬物の治験届について
 - 薬物の治験中の副作用報告等について
 - 機械器具等の治験中の不具合報告等について
3. 加工細胞等に係る治験について
4. 治験コンビネーション製品に係る治験届及び治験不具合等の報告について
5. 最近のお問い合わせから

* 機械器具等: 機械器具、歯科材料、医療用品及び衛生用品

本日の内容

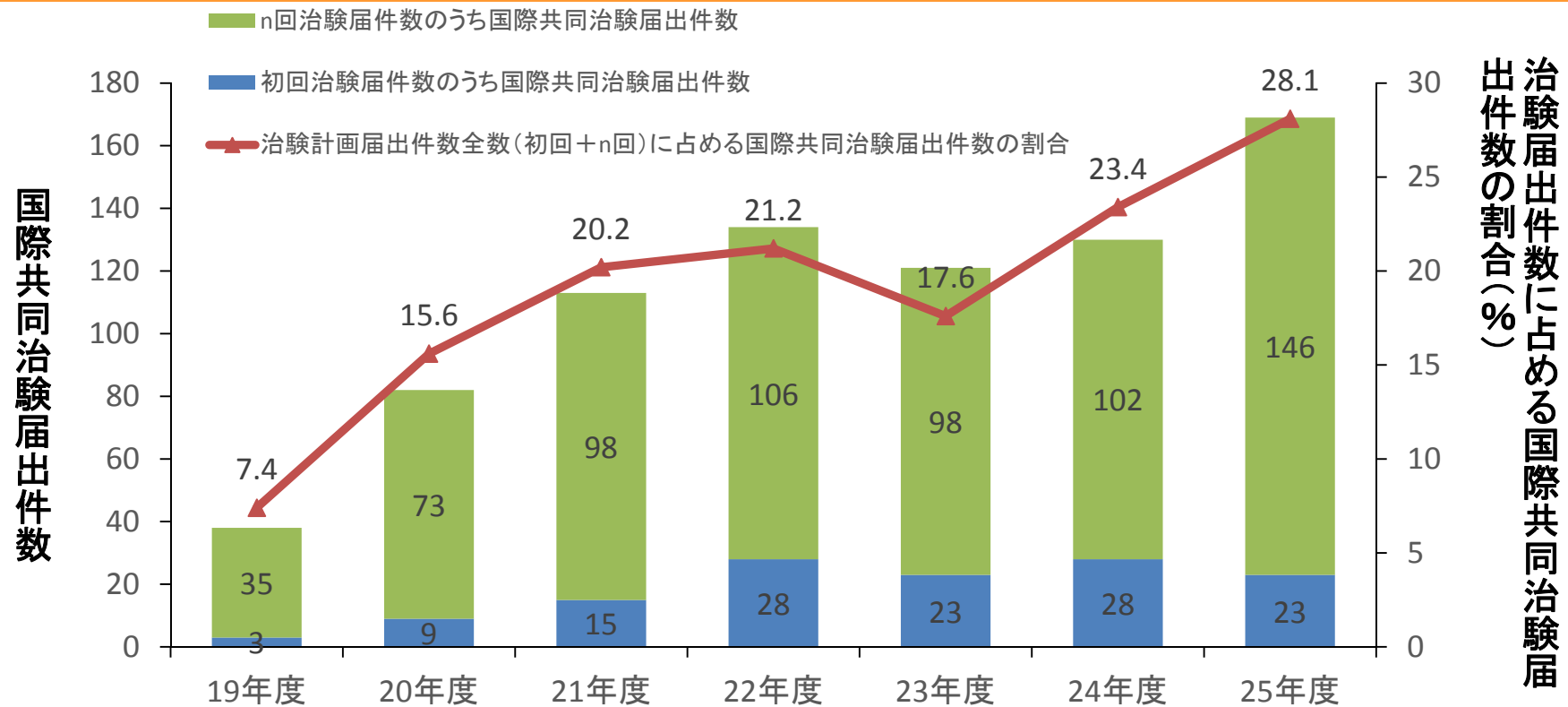
1. 薬物及び機械器具等の
治験届の届出実績について

薬物の治験計画届出件数



上記届出件数のうち、医師主導治験の件数は16年度7件、17年度11件、18年度5件、19年度15件、20年度8件、21年度15件、22年度10件、23年度59件、24年度32件、25年度31件。

薬物の国際共同治験の届出推移



	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度
初回	3件	9件	15件	28件	23件	28件	23件
N回	35件	73件	98件	106件	98件	102件	146件
割合	7.4%	15.6%	20.2%	21.2%	17.6%	23.4%	28.1%

*「国際共同治験」とは、新薬の世界的規模での開発・承認を目指して企画される治験であって、1つの治験に複数の国の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行する治験をいう。

薬物の治験届出件数(薬効分類別)

薬効分類名	平成12年	平成13年	平成14年	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度
1. 中枢神経用薬(2を除く)[精神神経用剤]	36	35	37	33 [9]	38 [16]	42 [18]	44[15]	65[16]	56[17]	54[17]	72[22]	71[26]	71[35]	60[25]	52[14]
2. 解熱鎮痛消炎薬	29	30	16	16	14	9	9	9	7	0	7	4	7	7	2
3. 末梢神経用薬 [局所麻酔剤]	10	10	17	15 [7]	9 [5]	3 [3]	7[2]	3[1]	6[5]	10[8]	4[2]	2[0]	5[3]	3[0]	12[7]
4. 眼科・耳鼻科用薬	18	22	30	33	22	24	22	19	27	27	20	21	20	11	15
5. 抗アレルギー薬	20	14	28	27	19	16	14	8	14	8	11	21	11	18	18
6. 循環器官用薬 [血圧降下剤]	41	46	41	31 [11]	29 [8]	34 [10]	39[16]	59[23]	47[13]	45[16]	55[10]	68[29]	48[20]	45[11]	52[9]
7. 呼吸器官用薬	14	8	17	17	8	11	6	8	9	18	23	27	24	11	17
8. 消化器官用薬(9を除く)	8	10	8	6	8	4	6	20	8	13	14	18	17	20	17
9. 消化性潰瘍用薬	6	5	5	8	13	20	23	3	12	6	7	3	18	4	3
10. ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	12	32	19	22	22	25	11	21	11	17	16	24	27	21	21
11. 泌尿生殖器官及び肛門用薬	25	23	16	16	26	13	13	12	12	13	15	11	9	4	8
12. 外皮用薬	21	12	14	15	22	11	11	7	8	15	11	22	21	14	11
13. ビタミン・血液・体液用薬等代謝性医薬品	66	46	41	45	53	51	67	90	74	59	70	70	81	63	62
14. 抗悪性腫瘍薬	30	27	44	46	29	42	133	54	82	105	107	121	156	135	169
15. 放射性医薬品	3	5	1	0	0	1	0	2	0	2	3	6	5	4	7
16. 抗生物質	32	21	12	9	9	9	25	17	9	10	2	5	15	8	8
17. 化学療法剤(16を除く) [合成抗菌剤]	28	24	24	21 [8]	10 [3]	18 [13]	14[7]	22[13]	19[3]	34[2]	23[1]	9[1]	37[6]	36[9]	29[7]
18. 生物学的製剤 [ワクチン類]	11	14	21	18 [4]	16 [1]	17 [3]	27[6]	18[7]	33[10]	27[6]	36[16]	40[14]	43[13]	40[17]	52[20]
19. 駆虫薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0
20. X線造影剤・その他診断薬	18	5	7	7	2	3	1	1	3	4	1	3	4	4	5
21. その他 [糖尿病用剤]	35	35	40	37 [20]	33 [16]	53 [33]	60[34]	61[49]	71[45]	57[41]	61[45]	85[59]	69[48]	48[30]	41[18]
計	463	424	438	422	382	406	534	499	508	524	560	632	689	556	601

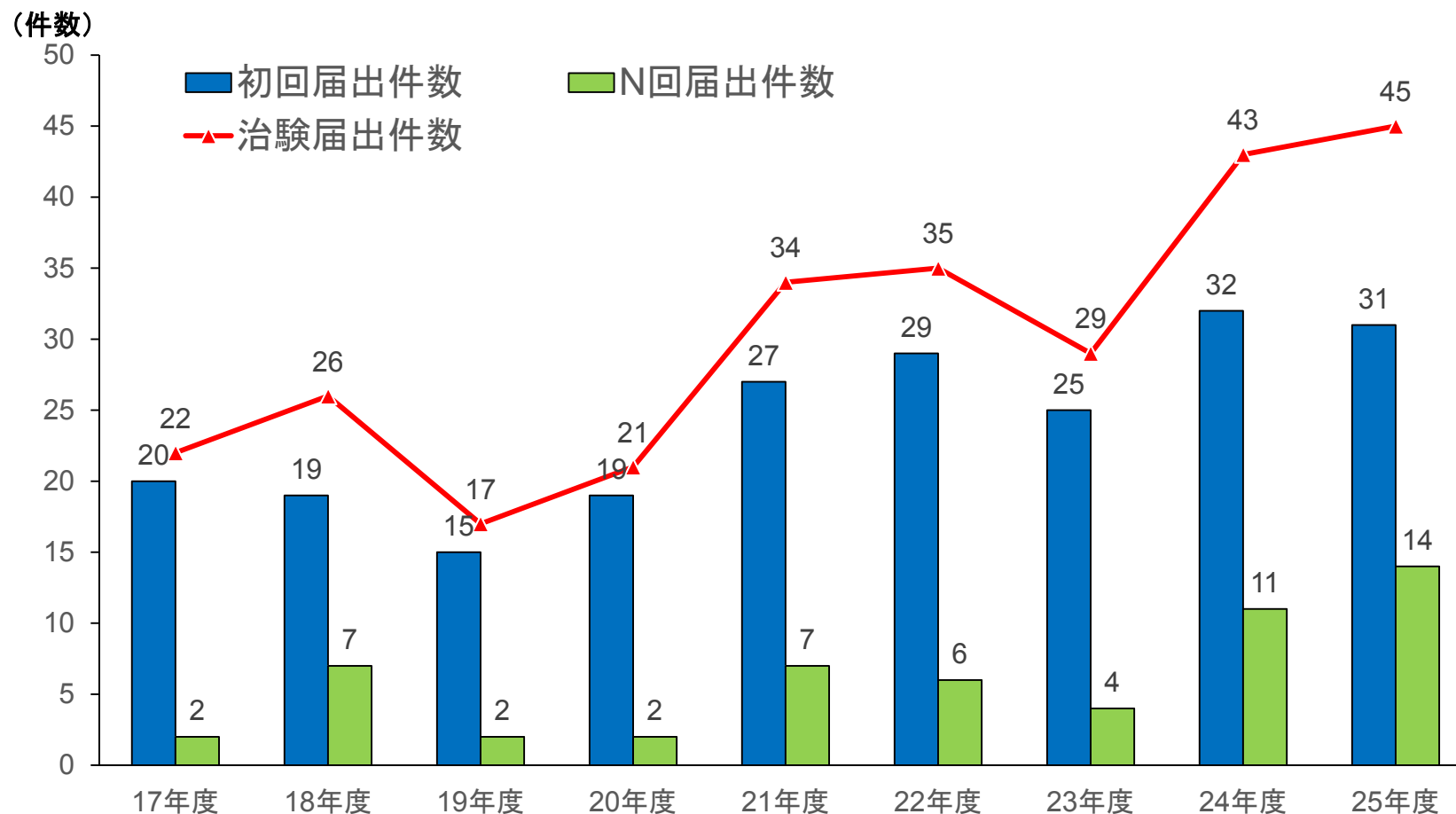
医薬品医療機器総合機構HPより

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/chikentodoke.html>

注1) 上記件数は初回治験届出件数とN回治験届出件数を合わせたものである。

注2) []内の件数は該当薬効分類内の[]に記載の詳細項目の件数を示している。

機械器具等の治験計画届出件数



上記届出件数のうち、医師主導治験の件数は17年度1件、18年度0件、19年度0件、20年度2件、21年度3件、22年度1件、23年度3件、24年度3件、25年度4件。

本日の内容

2. 最近の変更点

○薬物の治験届について

薬物の治験の計画の届出に関する取り扱いについて

Q1

電子媒体は、「原則として、1つの届出毎にXMLファイル用の電子媒体1枚、PDFファイル及び管理情報用の電子媒体1枚を提出すること」とされていますが、XMLファイルとPDFファイルを1枚の電子媒体にまとめることは可能でしょうか？

A1

可能です。なお、まとめて提出する場合、電子媒体のラベルにはファイルの種類を記載する必要はございません。

「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(薬食審査発0531第8号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 平成25年5月31日)」及び当該通知のQ&A

本日の内容

2. 最近の変更点

○薬物の治験中の副作用報告等について

薬物の治験副作用等報告について

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 第273条

治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、被験薬について次の各号に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。(中略)

3 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、第一項第一号並びに第二号イ及びロに掲げる事項並びに同号イ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生であつて当該被験薬等の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるもの(同号に掲げるものを除く。)について、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た日等から起算して一年ごとに、その期間の満了後二月以内に厚生労働大臣に報告しなければならない。ただし、自ら治験を実施した者が既に製造販売の承認を与られている医薬品に係る治験を行つた場合又は既に当該被験薬について治験の依頼をした者が治験を行つている場合については、この限りでない。

治験中副作用症例報告の報告対象・報告期限について(1)

(1) 新有効成分、その他(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(1年ごと)	個別(7日以内) 定期(1年ごと)
	その他重篤な症例	個別(15日以内) 定期(1年ごと)	個別(15日以内) 定期(1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(1年ごと)	個別(15日以内) 定期(1年ごと)
	その他重篤な症例	— 定期(1年ごと)	— 定期(1年ごと)

※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 第273条第3項(平成24年12月28日改正)において、治験を依頼した者又は自ら治験を実施した者は、治験中副作用あるいは感染症について、その発現症例の一覧を1年ごとに報告することが義務づけられた(DSUR)。

治験中副作用症例報告の報告対象・報告期限について(2)

(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(1年ごと)	—* 定期(1年ごと)
	その他重篤な症例	個別(15日以内) 定期(1年ごと)	—* 定期(1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(1年ごと)	— 定期(1年ごと)
	その他重篤な症例	— 定期(1年ごと)	— 定期(1年ごと)

*既に製造販売の承認を与えられている医薬品について、承認事項の一部の変更(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。)の申請に係る申請書に添付しなければならない資料の収集を目的とする治験を実施した場合は、外国症例(外国臨床試験・外国市販後自発報告等)については、報告することを要しない。

副作用報告に関する通知

http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/iyaku_tuuchi.html#fukusayou

治験副作用等症例の定期報告についての留意事項

<年次報告の起算日>

Q5

年次報告の起算日を初回治験届出日、開発国際誕生日又は国際誕生日以外に設定したい場合、審査マネジメント部審査企画課に相談するとあるが、具体的にはどのようにすればよいか。

A5

年次報告の起算日を変更する前に「報告起算日の変更願(案)」を審査マネジメント部審査企画課に提出すること。「報告起算日の変更願(案)」(自由形式)は、「治験成分記号」、「元の起算日」、「新しい起算日」、「起算日を変更する理由」、「次回の予定調査単位期間」を記載する。

また、起算日を初回治験届出日、開発国際誕生日又は国際誕生日以外の日に変更した場合は、別紙様式1の備考欄にその旨を記載しておくこと。

※調査単位期間は、起算日～翌年の起算日-1日となりますのでご注意ください。

平成25年7月1日付厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡
「治験副作用等症例の定期報告に関する質疑応答集(Q&A)について」

治験副作用等症例の定期報告についての留意事項

提出部数及び提出方法

【控えが必要な場合】

控えが必要な場合には、別途写しを1部（1社につき1部）準備してください。また、**直接持参、郵送の別に関わらず、控えの返却は郵送により行うこととなるため、送り先を明記し、切手又は信書を送付できる宅配業者の着払い伝票を貼付した封筒を必ず同封してください。**

治験副作用等定期報告の留意事項（平成24年12月28日付薬食審査発1228第11号「薬事法施行規則等の一部を改正する省令の施行に関する留意事項について」関連）

(http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/file/20140625-toriatsukai_20140917.pdf)

治験副作用等症例の定期報告についての留意事項

その他留意事項

【提出書類】

別紙様式2 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧は、副作用がなかった場合にも必要となります。

※年次報告は、ア)別紙様式1、イ)別紙様式2、ウ)DSURの全てが必要となります。書類不足の場合は受領できませんので、ご注意ください。

治験副作用等定期報告の留意事項(平成24年12月28日付薬食審査発1228第11号「薬事法施行規則等の一部を改正する省令の施行に関する留意事項について」関連)

(http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/file/20140625-toriatsukai_20140917.pdf)

治験副作用等症例の定期報告についての留意事項

提出部数及び提出方法

【DSURについて】

1.(9)「複数の開発がなされている場合について」に関し、原則一有効成分ごとに報告することとなっていますが、同日に提出される複数の年次報告においてDSURが同一の場合には、DSURを重複して提出する必要はありません。その場合、DSURの重複提出を行わない年次報告には、別紙様式1の「備考」欄に、『DSURは〇〇〇(DSURを提出する治験成分記号)の年次報告にて提出しているDSURと同一であることから本報告での提出を省略した。』と記載してください。

治験副作用等定期報告の留意事項(平成24年12月28日付薬食審査発1228第11号「薬事法施行規則等の一部を改正する省令の施行に関する留意事項について」関連)

(http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/file/20140625-toriatsukai_20140917.pdf)

本日の内容

2. 最近の変更点

○機械器具等の治験中の不具合報告等について

機械器具等に係る治験不具合等報告について

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 第274条の2

治験(機械器具等を対象とするものに限る。以下この条及び次条において同じ。)の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、治験の対象とされる機械器具等(以下この条において「被験機器」という。)について次の各号に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。(中略)

3 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、第一項第一号並びに第二号イ及びロに掲げる事項、同号イ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生であつて当該被験機器等の使用による影響であると疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるもの(同号に掲げるものを除く。)並びに同項第三号に掲げる事項について、その発現症例一覧等を当該被験機器ごとに、当該被験機器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一年ごとに、その期間の満了後二月以内に厚生労働大臣に報告しなければならない。ただし、自ら治験を実施した者が既に製造販売の承認を与えられている医療機器に係る治験を行つた場合又は既に当該被験機器について治験の依頼をした者が治験を行つている場合については、この限りでない。

新医療機器等の治験に係る不具合等の規制当局への報告

予測性	重篤性	国内症例	外国症例
予測できない (未知)	死亡・死亡につながるおそれ	個別(7日以内) → <u>個別(7日以内)・定期(1年ごと)</u>	個別(7日以内) → <u>個別(7日以内)・定期(1年ごと)</u>
	その他重篤	個別(15日以内) → <u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>	個別(15日以内) → <u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>
予測できる (既知)	死亡・死亡につながるおそれ	個別(15日以内) → <u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>	個別(15日以内) → <u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>
	その他重篤	なし → <u>なし</u> ・定期(1年ごと)	なし → <u>なし</u> ・定期(1年ごと)
不具合	重篤な症例等が発生するおそれ	個別(7日・15日以内:局長通知) → <u>個別(30日以内)・定期(1年ごと)</u>	個別(7日・15日以内:局長通知) → <u>個別(30日以内)・定期(1年ごと)</u>

- (注) ・ (→)は、平成25年2月の省令改正後の制度。施行は、平成26年7月1日。
 ・ 旧制度における症例ごとの個別報告に加え、1年ごとに定期報告を導入
 ・ 旧制度における報告対象の不具合は、平成19年薬食発第0330001号通知 記の1. (6)に規定
 ・ 新様式を含む通知:平成25年3月29日付 薬食発0329第14号「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に
 対する機械器具等に係る治験不具合等報告について」

効能効果等の一変治験に係る不具合等の規制当局への報告

予測性	重篤性	国内症例	外国症例
予測できない (未知)	死亡・死亡につながるおそれ	個別(7日以内) → <u>個別(7日以内)・定期(1年ごと)</u>	個別(7日以内) → <u>なし・定期(1年ごと)</u>
	その他重篤	個別(15日以内) → <u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>	個別(15日以内) → <u>なし・定期(1年ごと)</u>
予測できる (既知)	死亡・死亡につながるおそれ	個別(15日以内) → <u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>	個別(15日以内) → <u>なし・定期(1年ごと)</u>
	その他重篤	なし → <u>なし・定期(1年ごと)</u>	なし → <u>なし・定期(1年ごと)</u>
不具合	重篤な症例等が発生するおそれ	個別(7日・15日以内:局長通知) → <u>個別(30日以内)・定期(1年ごと)</u>	個別(7日・15日以内:局長通知) → <u>なし・定期(1年ごと)</u>

- (注) ・ (→)は、平成25年2月の省令改正後の制度。施行は、平成26年7月1日。
- ・ 旧制度における症例ごとの個別報告に加え、1年ごとに定期報告を導入
 - ・ **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**
 - ・ 旧制度における報告対象の不具合は、平成19年薬食発第0330001号通知 記の1.(6)に規定
 - ・ 新様式を含む通知:平成25年3月29日付 薬食発0329第14号「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する機械器具等に係る治験不具合等報告について」

医療機器の治験不具合等報告の定期報告についての留意事項

平成25年2月8日の法改正により、治験機器不具合等報告の新様式による報告及び治験機器安全性定期報告書の提出が義務づけられました。

【適用時期】

これらの報告は、**H26年7月1日以降に実施された治験**から適用となります。

【改正省令の施行時期に関する経過措置】

H26年7月1日より前に実施された治験及び実施中の治験並びにH26年7月1日より前に治験実施計画書が作成された治験については、「なお従前」の例によることとされています。

したがって、これら経過措置の対象となる治験に係る不具合等報告書の様式は旧様式で作成いただく必要があり、また安全性定期報告の提出は不要です。

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及び医療機器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の施行について(薬食発0208 第4号 厚生労働省医薬食品局長 平成25年2月8日)

本日の内容

3. 加工細胞等に係る治験について

加工細胞等に係る治験の計画等の届出等について

治験の計画の届出

治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者が、「薬事法等の一部を改正する法律」(平成25年法律第84号)による改正後の「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」(昭和35年法律第145号)第80条の2第2項及び「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施行規則」(昭和36年厚生省令第1号。以下「規則」という。)第275条の2の規定により、計画を届け出なければならない治験は、再生医療等製品となることが見込まれる加工細胞等(人若しくは動物の細胞に培養その他の加工を施したもの又は人若しくは動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたものをいう。以下同じ。)に係る治験であること。

加工細胞等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について(薬食発0812 第26号
厚生労働省医薬食品局長 平成26年8月12日)

加工細胞等に係る治験の計画等の届出等について

※届書は専用の様式が適用されます。

機構のHPに様式PDF及び治験届入カマニュアル掲載されています。

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren.html>

加工細胞等の治験に関する届出

- 平成26年9月12日 薬食発0912第26号「加工細胞等に係る治験の計画等の届出等について」(PDF形式)
- 平成26年8月12日 薬食機発第0812第1号「加工細胞等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について」(PDF形式)
- 平成26年10月2日 薬食発1002第20号「加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について」(PDF形式)
- 平成26年10月2日 薬食機発第1002第1号「加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点等について」(PDF形式)
- 平成26年11月7日 薬機審マ発第1107004号「加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する取扱いについて」(PDF形式)

加工細胞等の治験に関する電子届出様式・加工細胞等治験届入マニュアル

治験計画届書(PDF形式)	※2014/11/25 更新
治験計画届書(外国製造業者用)(PDF形式)	※2014/11/25 更新
治験計画変更届書(PDF形式)	※2014/11/25 更新
治験計画変更届書(外国製造業者用)(PDF形式)	※2014/11/25 更新
治験中止届書(PDF形式)	※2014/11/25 更新
治験中止届書(外国製造業者用)(PDF形式)	※2014/11/25 更新
治験終了届書(PDF形式)	※2014/11/25 更新
治験終了届書(外国製造業者用)(PDF形式)	※2014/11/25 更新
別紙(治験計画届用)(Excel形式)	※2014/11/25 更新
別紙(治験終了届・治験中止届用)(Excel形式)	※2014/11/25 更新
上記の電子届出様式を入力する際は、加工細胞等治験届入マニュアルをご参照ください。	※2014/11/25 更新

加工細胞等の治験不具合等報告提出時の注意点

1)封入紙(BOX・名簿)	※2014/11/25 更新
2)封入紙(CD-R/DVD-Rラベル)	※2014/11/25 更新
3)封入紙(受付時間)	※2014/11/25 更新

※施行の対象

- ・平成26年11月25日以降に届け出る計画届
- ・平成26年11月25日以降に届け出た計画届に係る変更届・終了届・中止届

加工細胞等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について(薬食発0812 第26号
厚生労働省医薬食品局長 平成26年8月12日)

加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について

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 第275条の3

治験(加工細胞等を対象とするものに限る。以下この条において同じ。)の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、治験の対象とされる加工細胞等(以下この条において「被験製品」という。)について次の各号に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

一 次に掲げる症例等の発生のうち、当該被験製品又は外国で使用されている物であつて当該被験製品と構成細胞又は導入遺伝子が同一性を有すると認められるもの(以下この条において「当該被験製品等」という。)の使用による影響であると疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるものであり、かつ、そのような症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該被験製品の治験製品概要書(当該被験製品の品質、有効性及び安全性に関する情報等を記載した文書をいう。以下この条において同じ。)から予測できないもの **七日**

- イ 死亡
- ロ 死亡につながるおそれのある症例

二 次に掲げる事項(前号に掲げるものを除く。) **十五日**

イ 次に掲げる症例等の発生のうち、当該被験製品等の使用による影響であると疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるものであり、かつ、そのような症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該被験製品の治験製品概要書から予測できないもの

- (1)治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- (2)障害
- (3)障害につながるおそれのある症例
- (4)(1)から(3)まで並びに前号イ及びロに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (5)後世代における先天性の疾病又は異常

ロ 前号イ又はロに掲げる症例等の発生のうち、当該被験製品等の使用による影響であると疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるもの

ハ 外国で使用されている物であつて被験製品と構成細胞又は導入遺伝子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

ニ 当該被験製品等の使用による影響若しくはそれらの使用による感染症により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、当該被験製品等の使用による影響である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又は当該被験製品等が治験の対象となる疾患に対して効能、効果若しくは性能を有しないことを示す研究報告

三 当該被験製品等の不具合の発生であつて、当該不具合によつて第一号イ若しくはロ又は前号イ(1)から(5)までに掲げる症例等が発生するおそれがあるもの(前二号に掲げるものを除く。) **三十日**

加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について

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 第275条の3

2 前項の規定にかかわらず、治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、当該治験が既に製造販売の承認を与えられている再生医療等製品について法第二十三条の二十五第九項（法第二十三条の三十七第五項において準用する場合を含む。）の規定による承認事項の一部の変更（当該変更が第百三十七条の二十八第四号に該当するものに限る。）の申請に係る申請書に添付しなければならない資料の収集を目的とするものである場合においては、前項第一号並びに第二号イ及びロに掲げる事項のうち、外国で使用されている物であつて当該治験に係る被験製品と構成細胞又は導入遺伝子が同一性を有すると認められるものの使用による影響であると疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるものについては、報告することを要しない。

3 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、第一項第一号並びに第二号イ及びロに掲げる事項並びに同号イ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生であつて当該被験製品等の使用による影響であると疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるもの（同号に掲げるものを除く。）並びに同項第三号に掲げる事項について、その発現症例一覧等を当該被験製品ごとに、当該被験製品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一年ごとに、その期間の満了後二月以内に厚生労働大臣に報告しなければならない。ただし、自ら治験を実施した者が既に製造販売の承認を与えられている再生医療等製品に係る治験を行つた場合又は既に当該被験製品について治験の依頼をした者が治験を行つている場合については、この限りでない。

加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について

※報告上の留意点

- 再生医療等製品たるコンビネーション製品にあつては、薬物又は機械器具の影響による有害事象の発生が疑われる場合も、報告の対象となります。
- 生物由来の原料若しくは材料又はそれらの原材料からの病原体等の混入も報告の対象となります。

※施行の対象と報告方法

- 平成26年11月25日以降に届け出る計画届が対象
- 平成26年11月25日以前に報告された不具合等報告については、当該治験に係る再生医療等製品の承認を受け、又は開発を中止するまでの間は、改正省令による改正前の薬事法施行規則第273条又は第274条の2の規定に基づく報告を行うこと。
- 施行前に届出た薬物又は機械器具等の治験の報告と重複する場合は、重複しての報告は不要とすること。なお、平成26年11月25日以前に報告された不具合等報告について、複数回目の報告をする場合は、初回の方法によること。

加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について(薬食発1002 第23号 厚生労働省医薬食品局長 平成26年10月2日)

加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について

予測性	重篤性	国内症例	外国症例
予測できない (未知)	死亡・死亡につながるおそれ	<u>個別(7日以内)・定期(1年ごと)</u>	<u>個別(7日以内)・定期(1年ごと)</u>
	その他重篤	<u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>	<u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>
予測できる (既知)	死亡・死亡につながるおそれ	<u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>	<u>個別(15日以内)・定期(1年ごと)</u>
	その他重篤	<u>なし ・定期(1年ごと)</u>	<u>なし ・定期(1年ごと)</u>
不具合	重篤な症例等が発生するおそれ	<u>個別(30日以内)・定期(1年ごと)</u>	<u>個別(30日以内)・定期(1年ごと)</u>

本日の内容

4. 治験コンビネーション製品に係る治験の計画の届出
及び治験中副作用又は不具合の報告について

治験コンビネーション製品に係る治験の計画の届出及び 治験中副作用又は不具合の報告について

5 治験の計画の届出並びに副作用及び不具合の取扱いについて

(1) 製造販売された際にコンビネーション製品に該当すると考えられるもの(以下この項において「治験コンビネーション製品」という。)について、治験の計画を届け出ようとする場合は、備考欄に「コンビネーション製品に関する治験」と記載した上で、薬物、機械器具又は加工細胞等のいずれかとして一の治験の計画を届け出ること。

(2) (1)にかかわらず、治験コンビネーション製品を構成する薬物等の評価を別途行おうとする場合等は、治験コンビネーション製品に係る治験の計画に加えて、治験コンビネーション製品を構成する薬物等に係る治験の計画について届け出ることを妨げるものではないこと。その場合、治験計画届の備考欄には、別途届け出る治験に係る届出年月日、届出回数及び治験成分記号又は治験識別記号を、相互に記載すること。なお、治験コンビネーション製品及び治験コンビネーション製品を構成する薬物等の治験の計画を届け出る者は、別の者であっても差し支えないこと。

コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて(薬食審査発1024 第2号 薬食機参発1024 第1号 薬食安発1024 第9号 薬食監麻発1024 第15号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長 平成26年10月24日)

治験コンビネーション製品に係る治験の計画の届出及び 治験中副作用又は不具合の報告について

5 治験の計画の届出並びに副作用及び不具合の取扱いについて

(3) 治験中の副作用又は不具合の報告については、治験コンビネーション製品の治験の計画を届け出た者が行うこと。ただし、(2)の場合にあつては、治験コンビネーション製品に係る副作用又は不具合(治験コンビネーション製品を構成する薬物等に係る副作用又は不具合を除く。)にあつては当該治験コンビネーション製品の治験の計画を届け出た者が、治験コンビネーション製品を構成する薬物等に係る副作用又は不具合にあつては、当該薬物等に係る治験の計画を届け出た者が行うこと。

コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて(薬食審査発1024 第2号 薬食機参発1024 第1号 薬食安発1024 第9号 薬食監麻発1024 第15号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長 平成26年10月24日)

本日の内容

5. 最近のお問い合わせから

1. 治験副作用等症例の定期報告についてのお問い合わせ

Q1: グローバルでDSURを作成していないので、提出を免除してもらえないか。

A1: **不可**。DSUR提出の免除規定はないので、作成して提出していただきたい。

Q2: DSURの添付資料(Appendix)のページ数が多く、一冊のファイルに綴れないため、紙資料の提出を電子媒体の提出に代えることは可能か。

A2: DSURの添付資料部分を電子媒体の提出に代えることは可能であるが、**DSUR本体の紙資料での提出は必須である**。なお、電子媒体を提出する場合、DSUR本体と添付資料のファイルを分割せずDUSRとして一のファイルとして提出することで差し支えない。

2. 留保解除についてのお問い合わせ

Q1: 以前に治験副作用等報告の留保申出書を出しており、今回開発中止届を提出予定だが、留保解除の申出書は必要か。

A1: 必要である。開発中止届を出すより以前に、留保解除の申出書を提出すること。

Q2: 留保解除申出書を提出するにあたり、留保期間中の発現状況一覧において、報告回数はどう記入すればよいか。

A2: 定期報告の様式を用いるが、定期報告ではないので報告回数欄は空欄とすること。

2. 留保解除についてのお問い合わせ

Q3: 留保解除申出書を提出するにあたり、留保期間中の発現状況一覧において、定期報告の様式を用いるとのことであるが、調査単位期間はどのように設定するのか。

A3: 留保申出書を提出する直前に報告した定期報告の調査単位期間の翌日以降、留保解除申出書を提出する直近の調査単位期間の末日までとなる。ただし、DSURについては、ICH E2FのDSURのガイドライン「治験安全性最新報告について」(薬食審査発1228 第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 平成24年12月28日)の趣旨を鑑み、直近1年分のDSURを提出することで差し支えない。

3. 治験計画届書等の様式についてのお問い合わせ

Q1: 局長通知の別紙様式又は課長通知の別紙様式1(開発中止届書)により届け出る場合には、事前に機構審査マネジメント部審査企画課に相談すること」とあるが、具体的な手続きを教えてください。

A1: 届書は原則として、電子媒体の内容を紙に出力し、社印等を捺印した書面により届け出ることとされている。原則に沿った対応が困難である場合は、その理由を当課に連絡すること。

4. 治験から引き続き、承認後市販薬が提供可能になるまで薬剤を提供することはできる？(1/3)

○臨床試験を治験として実施できるのは、承認日まで。

○以下の臨床試験は、承認後も治験から製造販売後臨床試験又は特定使用成績調査(以下製販後臨床試験等)に切り替えて実施することが考えられる。(医薬審第1061号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知、平成10年12月1日)

- i) 抗悪性腫瘍薬の第Ⅲ相試験(予備試験(I-II)を含む)を承認前から実施する場合
- ii) 致命的でない疾患の長期投与ガイドラインに基づく試験の継続
- iii) 重篤な疾患に対する治療薬等の試験の継続
- iv) その他、患者で血中薬物動態を調べる試験等

4. 治験から引き続き、承認後市販薬が提供可能になるまで薬剤を提供することはできる？(2/3)

○治験を製販後臨床試験等に切り替える場合の注意点

- ① 治験から製販後臨床試験等に切り替える場合は、あらかじめその旨とその理由を治験計画届及び治験実施計画書に記載しておくこと。
- ② 医療機関に対して、あらかじめ以下の対応を取っておくこと。
 - ・ 治験と製販後臨床試験等で経費の算出基準、健康被害の補償の範囲が異なる場合には、医療機関に十分説明する
 - ・ 治験を承認後も製販後臨床試験等として継続すること(実施計画書の読み替えもしくは改訂、説明文書の改訂、必要に応じ費用の負担及び健康被害の補償等の文書も含む)についてIRBの承認を得る
 - ・ 『承認後は「治験」を「製販後臨床試験等」に読み替える』との契約を締結する

4. 治験から引き続き、承認後市販薬が提供可能になるまで薬剤を提供することはできる？(3/3)

○治験を製販後臨床試験等に切り替える場合の注意(続き)

③薬剤について

承認後製販後臨床試験等として実施する場合、原則治験薬は製販後臨床試験薬表示の薬剤に切り替えること。

④被験者の同意

製販後臨床試験ではIRBにて承認された説明文書を用いて再同意が必要である。

ご清聴ありがとうございました

