

事 務 連 絡

令和 8 年 8 月 7 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

ジェネリック医薬品等審査部

「後発医薬品開発における健康成人を対象とした生物学的同等性試験の
安全性確保策に関する考え方 (Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

昨今の後発医薬品の開発動向として、試験参加者に対し適切な安全性確保が求められる医薬品の開発が増加していることを踏まえ、今般、健康成人を対象とした生物学的同等性試験における試験参加者の安全性確保のための留意点を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early Consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

公益社団法人東京医薬品工業協会

関西医薬品協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

日本ジェネリック製薬協会

(別添)

後発医薬品開発における健康成人を対象とした生物学的同等性試験の
安全性確保策に関する考え方
(Early Consideration)

令和 8 年 8 月 7 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ジェネリック医薬品等審査部

1. はじめに

近年の後発医薬品の開発動向として、自殺企図・自殺念慮をはじめとした精神・神経症状、間質性肺疾患、骨髄抑制等のリスクを有し、臨床試験の実施に当たり、試験参加者に対し適切な安全性確保が求められる医薬品の開発が増加している。それに伴い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ジェネリック医薬品等審査部にて実施している後発医薬品生物学的同等性相談（以下、「対面助言」）において、健康成人を対象とした生物学的同等性（以下、「BE」）試験における安全管理体制に関する相談も寄せられている状況である。

初めてヒトに投与される成分の治験については、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」（平成 24 年 4 月 2 日付け薬食審査発 0402 第 1 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 別添、令和元年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第 1 号により一部改正）及びその質疑応答集（Q&A）（平成 24 年 4 月 2 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において試験参加者の安全性確保のための指針が示されている。一方、後発医薬品の開発において同様の指針は策定されていないため、ヒト BE 試験における安全管理体制については、治験依頼者、実施医療機関及び治験責任医師の責任の下、当該ガイダンス等を参考に適切に構築されるべきと考えるが、これまでに実施した対面助言における議論等を踏まえた一定の考え方を公表することによりヒト BE 試験の計画立案及び試験参加者保護に資すると考え、本文書を作成した。

本文書に示す考え方は、健康成人の試験参加者を対象とした試験に関する現時点での知見に基づくものであり、今後得られる新たな知見等により変わりうることに留意されたい。なお、患者対象試験を実施する場合においても、本文書に示された考え方を参考にできる場合がある。また、本文書はあくまで一般的な内容を示したものであることから、特定の医療機関又は医師の管理下のみで使用する等特殊な安全管理体制を要する製品については、当該製品の有するリスクに応じ個別に安全管理体制を検討する必要があることに留意されたい。

なお、本文書は安全性に特に懸念がある品目のヒト BE 試験における安全管理体制に関して、治験依頼者等による対面助言の利用を妨げるものではない。また、製品のリスクにより最適な安全管理体制も変わり得ることから、本文書における考え方とは異なるアプローチを検討する場合、引き続き対面助言にて議論することは可能である。

2. 安全管理体制に関する全般的事項

<基本的事項>

- 安全管理体制を検討する上では、先発医薬品の電子化された添付文書（以下、「電子添文」）、医薬品リスク管理計画書及び各種情報提供資材、重篤副作用疾患別対応マニュアル等を参照した上で、先発医薬品における最新の安全性情報、注意喚起及び指示内容に応じた安全管理体制を構築すること。
- 試験参加者の適格性等の判断に際しては、臨床検査値等の客観的指標を含めることが望ましい。なお、適格性等の判断に使用する基準値は、原則として、医学的に正常と判断される範囲の基準値を設定すること。
- 安全管理体制の妥当性（実施体制、検査項目の必要性や頻度、判定基準値の妥当性を含む）の検討にあたっては、実施可能性や臨床的な意義を含め、当該疾患領域の専門家の意見を聴取することも有用である。
- 設定した安全管理体制が適切に実施されるよう、規定した内容、対応手順等については予め治験実施計画書等に記載しておくこと。

<試験デザイン>

- 選択・除外基準
健康成人を対象としたヒト BE 試験における一般的な基準（年齢、性別、体重、スクリーニング検査結果に基づく適格性、自由意思による治験参加の同意の有無、他の医薬品の服用歴、治験薬の薬物動態や安全性に影響を及ぼす可能性のある食品・サプリメント等の摂取歴、採血歴等）に加え、先発医薬品の安全性情報に基づき、副作用の既往歴や副作用発現リスクがある試験参加者を適切に除外可能な基準を設定すること。特に先発医薬品で副作用による健康被害の懸念から検査値に従って投与対象や用法・用量が規定されている場合には、試験参加者に当該副作用が発現した際にもできる限り健康を害さないよう、組入れ時の基準値について十分な安全マージンを確保した設定となるよう配慮すること。
- 投薬基準
治験責任医師等が治験薬投与前の診察や各種検査結果等から試験参加者の健康状態と適格性が損なわれていないことを確認し、治験薬投与可否を判断することが基本となる。当該健康状態と適格性が担保されていることの確認にあたっては、先発医薬品の安全性情報等に基づく具体的な基準を設定すること。なお、クロスオーバー試験において、先行する期で発生した有害事象が軽度であり、試験参加者の健康状態が回復したことを確認でき次第、次期の

治験薬投与を可能とする場合であっても、次期の投与時点で試験参加者の健康状態と適格性が担保されていることを確認すること。また、その際の基準は、医学的に正常と判断される範囲の基準値を設定すること。

- 中止基準

健康成人を対象としたヒト BE 試験における一般的な基準（試験参加者が治験から離脱を希望した場合、治験責任医師等が中止と判断した場合、選択・除外基準を逸脱した場合等）に加え、先発医薬品の安全性情報に基づき、有害事象等により治験薬の投与継続が困難である試験参加者を適切に検出可能な基準を設定すること。

- 退所基準

退所時に実施する観察・検査結果から試験参加者の健康状態に問題がないことを治験責任医師等が確認した上で退所可否を判断することが基本となるが、当該健康状態（実施医療機関による治験管理下から離れた場合でも安全性に懸念がなく、原則として、治験薬投与前の健康状態まで回復していること）の確認にあたっては、先発医薬品の安全性情報に基づく具体的な基準を設定すること。なお、試験参加者の安全性確保の観点からは、原則として退所時に当該投与期に実施するすべての検査結果を確認した上で退所可否を決定することが適切であるが、やむを得ず退所時まで結果を入手できない検査項目がある場合には、それが許容されるものであるか、試験参加者の安全性確保の観点から検討するとともに、退所時に確認する検査項目及び後日確認する検査項目、並びに後日確認する検査項目で異常が認められた場合の対応を具体的に規定すること。

- 休薬期間

ヒト BE 試験においては、持越し効果を防ぐ観点から測定対象としている有効成分の未変化体又は活性代謝物の消失半減期の 5 倍以上の期間を設けることが一般的であるが、当該観点のみならず、試験参加者の安全性確保の観点から、各種検査値を含めた試験参加者の状態が概ねベースライン時点の健康な状態まで回復するよう十分な期間を設定すること。

- 後観察

退所後の試験参加者の健康状態の確認及び副作用等が生じた場合に速やかに検出するために適切な後観察項目及び確認方法を選択するとともに、先発医薬品や類似の作用機序をもつ医薬品における副作用の好発時期も参考にして後観察期間を設定すること。また、遅発性の副作用が発現する可能性がある場合等、退所後の試験参加者の健康状態を詳細に確認する必要がある場合には、後観察期間中に来所による検査や診察、電話による連絡等、適切な確認方法により試験参加者の健康状態を確認すること。

- 避妊に係る規定

先発医薬品の発生毒性及び遺伝毒性に関するリスクを踏まえ、「医薬品の投与に関連する避

妊の必要性等に関するガイダンスについて」(令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、同医薬安全対策課長連名通知)を参考に、適切な避妊期間を設定すること。また、避妊に係る規定が確実に遵守されるよう、十分に試験参加者に説明すること。

<治験実施体制>

- 治験責任医師及び治験分担医師の選定に際しては、以下を検討すること。
 - ✓ 先発医薬品の使用に際し、先発医薬品の電子添文において医師の要件(当該医薬品についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験を有する等)が規定されている場合は、当該要件を満たす医師が関与する体制とすること。
 - ✓ 重大な転帰につながる可能性のある有害事象や徴候が試験参加者に認められた場合に、適切に対応可能な医師が関与すること(例えば、実施医療機関からの連絡に対し、適切な対応の指示、対面での当該試験参加者の診察を行う等)。
 - ✓ 先発医薬品において報告されている副作用の診断及び治療に際し専門知識・技術が必要となる場合は、副作用等の診断や治療に関する重要な判断、処置等に当該要件を満たす医師が関与する体制を構築すること。当該要件を満たす医師を参画させる場合は、参画予定の医師に意見を聴取の上、当該医師の関与するタイミング及び関与方法について治験実施計画書等に具体的に規定すること。
- 有害事象発生時及び緊急時の対応の体制として、緊急搬送先との速やかな連携が可能となるよう試験参加者からの連絡に対応する手順や実施医療機関の院内連携体制(対応・判断する者、共有内容、緊急搬送先への連絡体制等)をフローチャート等により、可能な限り具体的に規定した上で、適切かつ迅速な対応が可能となるような体制を構築し、治験開始時までに実施医療機関及び緊急搬送先に予め治験情報を共有しておくこと。
- 試験参加者の体調が急変した際に速やかに対応するため、入所期間中の夜間にも対応可能な体制をとるとともに、退所後の適切な期間において試験参加者からの連絡を 24 時間受付可能な体制とした上で、同意説明文書に連絡手段等を記載し、同意取得時及び退所時に試験参加者にその内容を説明すること。
- 先発医薬品の電子添文等で特に注意喚起されている副作用については、試験参加者に対し、同意説明時及び退所前に症状や徴候を含めた説明を行い、該当する症状や徴候等が認められた場合には、直ちに実施医療機関に連絡するよう依頼すること。また、試験参加者からの自己申告のみならず、自覚・他覚症状の有無を医師の診察のタイミング等で実施医療機関側からも積極的に確認可能となるよう確認事項もできる限り具体的に規定すること。
- 試験参加者の退所後にも副作用の発現が想定される場合においては、些細な変化であっても試験参加者から報告を得られるよう試験参加者が連絡可能な体制とするだけでなく、当該

副作用の好発時期に実施医療機関から定期的に連絡する等、積極的な安全管理が可能な体制とすること。

3. 個別の副作用に対する安全管理の考え方

2 項に記載した全般的事項に加え、本項に提示する個別の副作用について先発医薬品の電子添文等で注意喚起されている場合には、以下も参照すること。なお、個別に安全管理の考え方を提示する副作用については、今後追加する可能性がある。

3.1 骨髄抑制又は血球減少

<観察・検査項目及び検査時期>

- 医師の診察

適切な頻度（スクリーニング検査、治験薬投与前の時点（各期入所時又は投与前）、退所時、後観察等）にて、治験期間中の自覚症状（発熱、出血傾向、貧血症状等）及び感染症リスクを確認すること。

- 血液学的検査（白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）

骨髄抑制の徴候を早期に検出可能となるよう検査時期を検討すること。

<試験デザイン>

- 休薬期間及び後観察期間については、薬剤による骨髄抑制又は血球減少作用の持続期間を踏まえ、ベースライン時点の健康な状態に回復するまでに必要な期間を考慮した上で設定すること。

3.2 血栓塞栓症

<観察・検査項目及び検査時期>

- 医師の診察

適切な頻度（スクリーニング検査、治験薬投与前の時点（各期入所時又は投与前）、 $t_{\max}$ 付近を含む退所時までの間の時点、退所時、後観察等）にて、治験期間中の自覚症状（四肢の脱力・麻痺、感覚障害（複視、霧視、盲点の拡大）、構語障害、嘔吐・吐気、頭痛、胸痛、不整脈、心不全症状、ショック、急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、意識消失、突然の視力障害等¹⁾）を確認すること。これらの症状が認められた場合は、臨床検査（画像検査を含む）の追加等を検討すること。

- 凝固線溶系バイオマーカー（D-ダイマー等）

血栓形成の傾向を早期検出できるように検査時期を検討すること。なお、退所時に実施した

検査について、やむを得ず退所可否判断までに結果を入手できない場合の対応については、2 項<試験デザイン>「退所基準」を参照すること。

<治験実施体制>

- 医師の診察時以外でも試験参加者から報告や相談が可能となるよう、血栓塞栓症の自覚症状について同意説明文書等に記載し試験参加者に説明すること。

3.3 QT 延長

<観察・検査項目及び検査時期>

- 医師の診察
適切な頻度（スクリーニング検査、治験薬投与前の時点（各期入所時又は投与前）、退所時、後観察等）にて、治験期間中の不整脈を示唆する自覚症状（動悸、胸痛、胸部違和感・不快感、めまい、眼前暗黒感、失神等）を確認すること。
- 12 誘導心電図検査
QT 延長を早期に検出可能となるよう検査時期を検討すること。なお、血中濃度の増加に伴い QT 延長が発現する可能性がある医薬品の場合、少なくとも治験薬投与前の時点、退所時点に加えて、各薬剤の $t_{\max}$ 付近でも検査を実施した上で、QT 延長のリスクが高い時点における試験参加者の安全性を確認すること。異常が認められた場合は、必要に応じて心電図モニタリング、処置等を行うこと。

<試験デザイン>

- 安全管理体制の構築には「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）も参照すること。

3.4 精神症状

先発医薬品の電子添文において自殺企図・自殺念慮等やその他の精神症状、中枢神経症状等に対する注意喚起がされている場合には、試験参加者の安全性確保の観点から、「健康成人を対象とした治験における死亡例発生事案に係る調査結果の公表について（別添 2）調査結果報告書」（令和元年 11 月 27 日付け薬機発第 1127020 号）及び以下を参考に、適切な安全管理体制を構築すること。

なお、『「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 11 月 16 日付け薬食審査発 1116 第 1 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）では、「臨床試験の除外基準では、症状評価尺度等により具体的に規定し自殺の危険性が高い患者の組入れを避けるべきである。」とされており、自殺リスクの評価尺度として Columbia Suicide Severity Rating Scale（以下、「C-SSRS」）が挙げられている。C-SSRS は自殺リスクの重症度評価及び推移確認のための指標であることを踏まえ、試験参加者の安全性確保の観点から、C-SSRS 評価を含めた治験実施体制を

構築することが推奨される。また、抑うつ症状等、関連する自殺企図・自殺念慮以外の精神症状・中枢神経症状に関しても、試験参加者の組入れ、退所可否の判断時等において適切な手法にて確認すること。

＜実施医療機関の要件、治験責任医師又は治験分担医師の要件＞

- 以降の安全管理体制に対し、適切に対応可能な実施医療機関並びに治験責任医師及び治験分担医師を選定すること。なお、自殺企図・自殺念慮等を含めた精神症状の発現リスクがある薬物の治験においては、治験責任医師又は治験分担医師として、以下の要件をいずれも満たす等、精神科領域に対する豊富な知識・診療経験を有し、発現した有害事象に適切に対応可能な医師（以下、「精神科専門医等」）の参画を検討すること。
 - ・ 精神保健指定医若しくは日本精神神経学会による認定を受けた精神科専門医
 - ・ 日常的に精神疾患を有する患者の診療を行っている医師

＜自殺関連事象の評価＞

- 治験薬投与前後で試験参加者に生じた状態変化を含めて自殺関連事象の徴候を適切に検出するために、C-SSRS 評価を実施の上で、精神科専門医等の診察等により自殺関連事象の発現リスクを総合的に判断すること。
- C-SSRS の評価時期について、治験薬投与の影響を検出するために、少なくとも治験薬投与前後（入所時又は投与前、退所時（必要に応じて後観察時））に C-SSRS 評価を実施すること。
- C-SSRS 評価者について、試験参加者の自殺関連事象の発生リスクを適切に検出することが目的であることから、C-SSRS 評価のトレーニングを受けた精神科専門医等が直接試験参加者の状態を確認しながら評価することが重要と考えるが、やむを得ず精神科専門医等以外の医師[※]が C-SSRS 評価を行う場合には、精神科専門医等ではない医師であっても適切に試験参加者の状態を評価できるようにするために、少なくとも以下の点を考慮した上で、評価者としての適格性を担保すること。
 - ・ C-SSRS のトレーニングを受け、C-SSRS 評価者としての Certificate を取得していること。
 - ・ 精神科専門医等による教育・指導（試験参加者の自殺念慮等を適切に抽出可能となる質問方法や注意点、自殺リスクの高い精神疾患及び非精神疾患に関する知識を共有し、自殺リスクの徴候をとらえるような指導等）を受け、精神科専門医等に C-SSRS 評価者として適格であると判断されていること。
 - ・ （さらに、中枢神経系用薬の治験の実施経験を有することが望ましい。）
- 精神科専門医等による診察及び評価者としての適格性を有する医師による C-SSRS 評価の結果を踏まえ、精神科専門医等が試験参加者の治験への組入れ可否、治験薬投与可否、退所可否、治験中止の判断に関与する体制とすること。

※) 精神科専門施設にて治験を実施する場合等、治験に従事する他のスタッフも含めて精神症状の適切なモニタリングが可能な場合、医師以外の適切な医療従事者が評価者となることも可能。

<治験実施体制>

- 試験参加者の症状について試験参加者又はその家族等が治験担当医師や治験協力者に積極的に相談できるよう症状や徴候の例を同意説明文書等に記載して試験参加者に説明すること。
- 入所中は治験担当医師や治験協力者から積極的な声掛けを行うことを含め、実施医療機関側から能動的に試験参加者の状態を確認する体制とすること。また、退所後の適切な時期に精神症状の発現状況に関する調査を実施すること。
- 精神神経系の有害事象発生時に試験参加者又はその家族等に速やかに連絡可能な体制とするため、スクリーニング時に試験参加者本人の連絡先に加えて、緊急時の連絡先として家族等の連絡先も可能な限り把握すること。
- 試験参加者から精神症状等の訴えを認めた場合は、速やかに精神科専門医等の診察及び必要に応じて適切な処置を受けられる体制とすること。

3.5 間質性肺疾患

<観察・検査項目及び検査時期>

- 医師の診察
適切な頻度（スクリーニング検査、治験薬投与前の時点（各期入所時又は投与前）、 $t_{\max}$ 付近を含む退所時までの間の時点、退所時、後観察等）にて、聴診（捻髪音の有無の確認）の実施、治験期間中の自覚症状（咳（特に乾性咳嗽）、息切れ、発熱等²⁾）の確認を行うこと。
- SpO₂（経皮的動脈血酸素飽和度）
酸素化のモニタリングのため、医師の診察に加えて測定すること。
- 画像検査
放射線被曝のリスクを考慮の上、間質性肺疾患発症時に早期検出が可能となるよう検査時期を検討すること。試験参加者の安全性確保の観点からは、少なくとも治験薬投与前の時点及び最終投与期の退所時点で検査を実施し、異常がないことを確認することが望ましい。なお、間質性肺疾患の好発時期やリスクに応じて各期退所時や後観察での実施も検討すること。
咳や息切れ等の臨床症状から間質性肺疾患が疑われる場合、先発医薬品の電子添文で胸部 CT 検査を実施するよう注意喚起されている場合等、状況に応じて胸部 X 線検査に加えて胸部 CT 検査の実施も検討すること。
- 肺線維症バイオマーカー（SP-A、SP-D、KL-6）及び CRP
間質性肺疾患発症時に早期検出が可能となるよう検査時期を検討すること。また、感度よく間質性肺疾患の発現又は徴候を検出するために、複数種類の肺線維症バイオマーカーを測定することが望ましい。なお、退所時に実施した検査について、やむを得ず退所可否判断までに結果を入手できない場合の対応については、2 項<試験デザイン>「退所基準」を参照す

ること。

4. 参考文献

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症（血栓塞栓症、塞栓症、梗塞）（平成 19 年 6 月（令和 3 年 4 月改定））
- 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）（平成 18 年 11 月（令和 8 年 2 月改定））

以上