

## 治験の安全性対応 シンポジウム

# 安全性二課長通知の改訂点

平成25年5月15日付二課長通知

(薬食審査発0515第1号・薬食安発0515第1号)

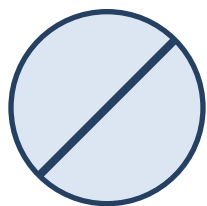
2013年12月16日

日本製薬工業協会医薬品評価委員会  
臨床評価部会 五十嵐元、山城恭子

# 本日の内容

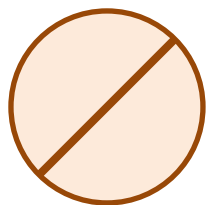
1. 未承認対照薬等の取り扱い 別添の4.(3)ウ.(ア)
2. 対象疾患の悪化等を評価項目にする試験  
別添の7.(3)イ.(ア)
3. 承認取得者以外の治験国内管理人が治験  
依頼者となる場合 別添の7.(3)オ.
4. 医師主導治験との情報共有 別添の7.(3)カ.
5. 共同開発時の副作用等報告に関する記載  
整備 別添の7.(3)エ.

# 1. 未承認対照薬等の取り扱い: 背景(1): 法的根拠



被験薬

薬事法に基づき治験計画届を提出  
→当該治験成分に関する安全性情報  
を当局報告する義務



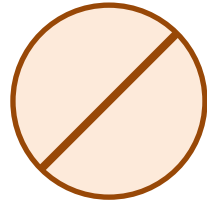
対照薬・  
併用薬等

**日本未承認の対照薬・併用薬等**  
**を使用する場合**

→治験依頼者がこれらの安全性情報  
を当局報告する明確な法的根拠  
はない

# 1. 未承認対照薬等の取り扱い:

## 背景(2): 未承認薬の範囲(各社の経験より)



対照薬・  
併用薬等

- ◆ 有効成分が**国内未承認**の場合
- ◆ 有効成分は国内既承認だが、**含量、用法・用量、適応症等について国内の承認範囲外**で用いる場合
- ◆ 上記は承認範囲内で用いるが、**海外市場で購入又は海外より輸入**して用いる場合  
(処方・刻印・包装形態等が同一でも適用された事例あり)

注) プロトコール規定の副作用軽減のための前投与薬、レスキュー薬、体内診断薬等を含む。

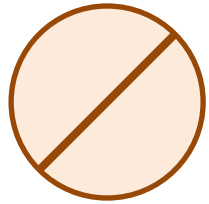
# 1. 未承認対照薬等の取り扱い: 二課長通知の改訂事項

✓ 今回の二課長通知では**治験成分記号の付け方**のみを規定

治験成分記号やコード等の  
前に半角で「M\_」  
後ろに「\_未承認薬の一般名」を記載

M\_治験成分記号\_未承認薬の一般名

# 1. 未承認対照薬等の取り扱い: 運用(1): 実際の対応



対照薬・  
併用薬等

海外既承認・日本未承認の対照薬・併用薬  
等を使用する場合

→治験依頼者がこれらの安全性情報を  
当局報告する法的根拠はない

被験薬と同様に  
治験届を出して報告

治験定期報告等フルセット  
で必要

規制当局との個別相談

→治験依頼者による安全性情報対応に関  
する**念書**を提出

\* 併用療法の開発で、被験薬承認時に当該併用薬の一変が必要な場合  
⇒適切なタイミングで当該併用薬の治験届が必要

# 1. 未承認対照薬等の取り扱い: 運用(2): 念書とは?

## 安全性情報連絡に関する当局との個別の合意事項

(例)

【治験成分記号】 T\_XXX(対照薬)またはH\_XXX(併用薬)

【対象】

- ・当該治験からの国内外重篤副作用症例
- ・国内外措置報告

【期限】 薬事法施行規則第273条第1号(7日)  
及び第2号(15日)

【方法】 E2B方式による電子報告

【義務期間】

当該治験計画届届出日から治験終了届届出日まで

【医療機関への情報提供】

当該治験参加の国内治験実施医療機関を対象。  
機構への連絡内容及びGCPに準じた内容を提供。

- 提出先はMHLW審査管理課
- 書式は自由
- 治験届とほぼ同時

# 1. 未承認対照薬等の取り扱い: 運用(3): 念書のバリエーション

## 念書には様々なパターンがある

### 【内容】

海外市場で購入又は海外より輸入した国内既承認有効成分の自社製品であって、当該治験を情報源とする海外症例について、薬事法第77条の4の2第1項の規定に基づき報告された製造販売後の安全性情報を活用する場合(TIKEN)

### 【期限】

同一有効成分の国内市販製剤との相違の程度が軽度と考えられる(包装形態の相違等)場合に、1~3カ月以内の連絡期限とする場合(ラインリスト, E2B等)



# 1. 未承認対照薬等の取り扱い: 通知の解説(1)

- ✓ 今回の二課長通知では**治験成分記号の付け方**のみを規定
  - ✓ 運用(念書による事前の規制当局との合意)については、治験依頼者が個別に規制当局(厚労省医薬食品局審査管理課)へ確認の上、適切に対応する必要がある点に留意すること
- **念書は依然として必要**



# 1. 未承認対照薬等の取り扱い: 通知の解説(2)

治験成分記号やコード等の  
前に半角で「M\_」  
後ろに「\_未承認薬の一般名」を記載

M\_治験成分記号\_未承認薬の一般名

治験成分記号ABCに対し

シナリオ	治験成分記号	補足
未承認対照薬X(一般名A)	M_ABC_A	AはANのみ許容→INN
未承認対照薬X(一般名A)	M_ABC_A'	ワクチン等で一般名が長く、 70ANを超える場合を想定
未承認対照薬X(一般名A)及び 未承認併用薬Y(一般名B)	M_ABC_A M_ABC_B	
未承認併用薬Y(一般名未定: 開発記号BBB)	M_ABC_BBB	併用薬Yが海外で開発中の 場合を想定

# 1. 未承認対照薬等の取り扱い: 通知の補足:既に取り決めている場合

- ◆平成25年5月15日より前に、念書において国内未承認対照薬をT\_、国内未承認併用薬をH\_として報告を行うことを取り決めている場合は、取り扱いを変更する必要はない。ただし、本通知に基づき、国内未承認薬の治験成分記号を変更する場合は、審査管理課と相談すること。



## 2. 対象疾患の悪化等を評価項目にする試験用語の解説

【致死的又はその他何らかの重篤な転帰を有効性の評価指標とする治験の重篤な有害事象】

→ 対象疾患の悪化等との鑑別が医学的に困難な有害事象

例) 抗凝固剤の心血管系イベント

## 2. 対象疾患の悪化等を評価項目にする試験 データモニタリング委員会の設置(1)

データモニタリング委員会が設置されている場合に限り、緊急報告対象外とすることが可能。

ただし、被験薬によりリスクが高まる可能性があるとしてデータモニタリング委員会が集積されたデータに基づき判断した場合には、速やかに報告すること。

全ての事象が、データモニタリング委員会により、適切に評価され、治験依頼者に対し適切な助言・勧告が行われる必要がある。



## 2. 対象疾患の悪化等を評価項目にする試験 データモニタリング委員会の設置(2)

「データモニタリング委員会に関するガイドライン」(平成25年4月4日付薬食審査発0404 第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

データモニタリング委員会の責務、設置、運営に関する指針  
→ 治験依頼者から独立した組織として設置

### 1) 安全性モニタリング

- ✓ 安全性上の懸念による試験早期中止の勧告
- ✓ プロトコル一部変更等の変更を伴う継続の勧告

### 2) 有効性の中間解析

- ✓ 被験治療の無益性による試験中止

### 3) 試験実施状況のモニタリング

### 4) 外部情報の利用



## 2. 対象疾患の悪化等を評価項目にする試験 治験計画届出書提出時

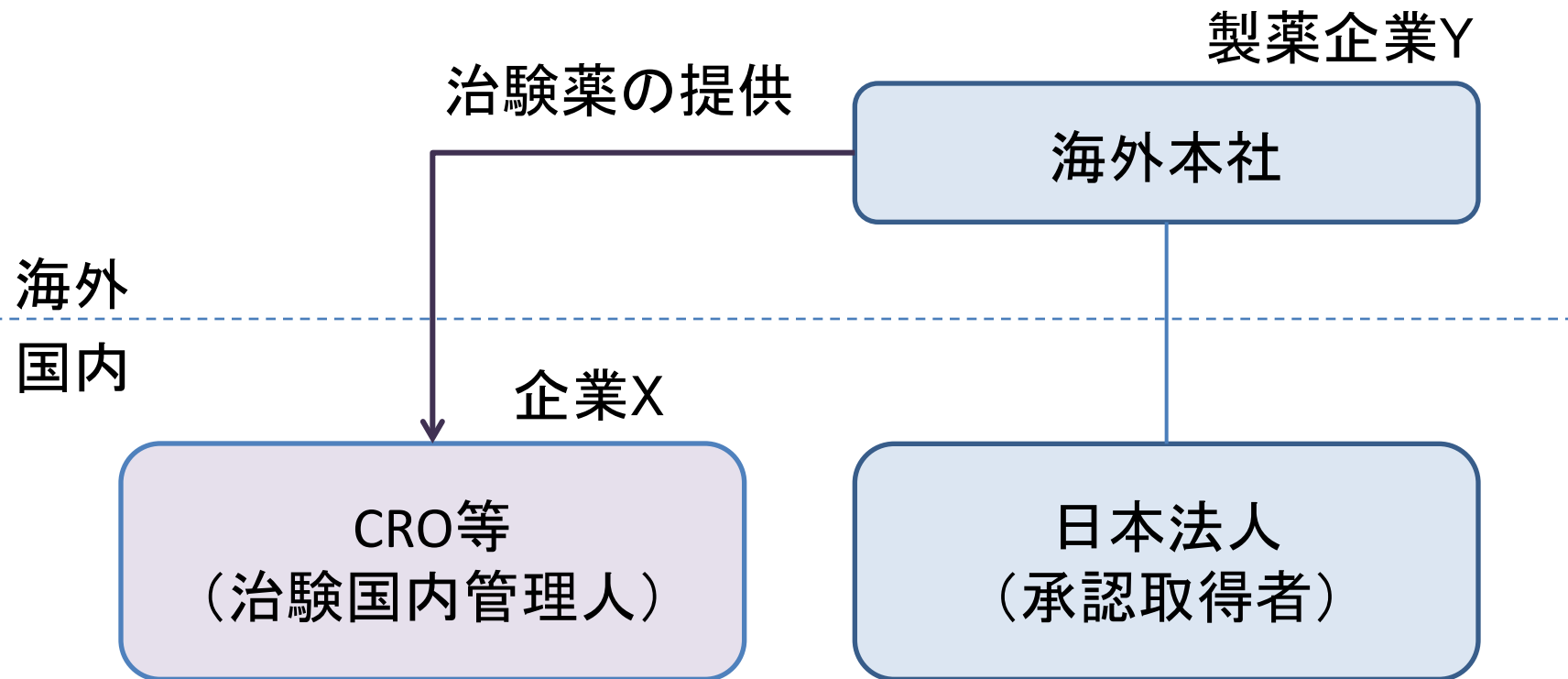
治験計画届出書提出時に以下の事項を文書で提出。

→ **プロトコール等に記載**されている場合には、新たな文書作成は不要

- 1) 当該治験薬の概要（予定される効能又は効果、作用機序、国内及び外国における開発状況等）
- 2) 対象となる治験計画の概要（国内で実施する治験の場合は、届出回数、届出日又は届出予定日も記載する。）
- 3) 疾患に関連する事象として取り扱う事象の範囲及び設定範囲の根拠
- 4) 外国の規制当局と同様な取り決めをしている場合には、その内容
- 5) **データモニタリング委員会の役割等**

### 3. 承認取得者以外の治験国内管理人が治験依頼者となる場合 状況の解説(1)

本社が外国にあり、その日本法人の一変のために本社が国内管理人を立てて治験を行う場合

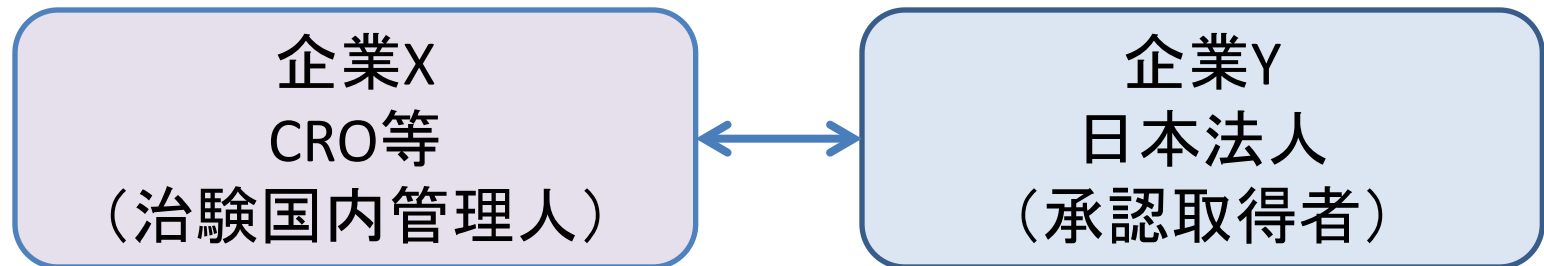


事例) 治験計画届出書の届出回数は連番



### 3. 承認取得者以外の治験国内管理人が治験依頼者となる場合 通知の解説(1): 通知の趣旨

✓ 今回の二課長通知では、**一変申請**のための開発において、外国副作用等症例報告の「**TIKEN**」ルールが**両社間でも適用可能**であることを規定



### 3. 承認取得者以外の治験国内管理人が治験依頼者となる場合 通知の解説(2):届出方法

**あらかじめ**機構審査マネジメント部審査企画課へ提出する文書は、**両者連名**による機構理事長宛の念書とし、「外国副作用等症例報告を承認取得者が行う旨」及び「治験実施医療機関へは、治験依頼者が適切に外国副作用等症例報告を含めて伝達する旨」を記載すること。

企業X  
CRO等  
(治験国内管理人)

治験計画届、治験計画変更届、  
治験中止届及び治験終了届の  
備考欄に当該被験薬の承認番  
号を記載

企業Y  
日本法人  
(承認取得者)

市販後副作用等報告時に「TIKEN」  
を「B.4.k.19医薬品に関するその他  
の情報」に入力

### 3. 承認取得者以外の治験国内管理人が治験依頼者となる場合 通知の解説(3): 治験国内管理人としての責任

#### 治験国内管理人としての責任

##### 【治験実施医療機関への安全性情報の提供】

治験依頼者が外国副作用等症例報告を含め、GCP第20条に従って適切に伝達すること。

##### 【年次報告\*】

両者が共有している情報に基づいて、外国副作用等症例報告の情報も含め、治験依頼者が適切に報告書を提出すること。

事例) 両者連名で提出

\*:平成26年6月30日までの調査単位期間であれば、半年ごとの定期報告としてよい。

### 3. 承認取得者以外の治験国内管理人が治験依頼者となる場合

## 通知の解説(4):まとめ

CRO等(国内治験管理人):企業X	製薬企業(承認取得者):企業Y
<p>両社連名による機構理事長宛の念書を作成し、以下を記載して報告する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◆外国副作用等症例報告を承認取得者が行う旨</li><li>◆治験実施医療機関へは、治験依頼者が適切に外国副作用等症例報告を含めて伝達する旨</li></ul>	
治験計画届、治験計画変更届、治験中止届及び治験終了届の備考欄に被験薬Aの承認番号を記載する。	外国症例について市販後副作用等報告を行い、B.4.k.19に「TIKEN」と入力する。
外国症例も含めて治験実施施設への安全性情報の伝達を行う。	
年次報告については、両者が共有している情報に基づいて、外国副作用等症例報告の情報も含め、適切に提出すること。	

## 4. 医師主導治験との情報共有 通知の解説(1)

当該治験の国内副作用等症例報告は当該治験の依頼者が報告  
→国内副作用等症例の重複報告は不要

製薬企業に  
よる治験

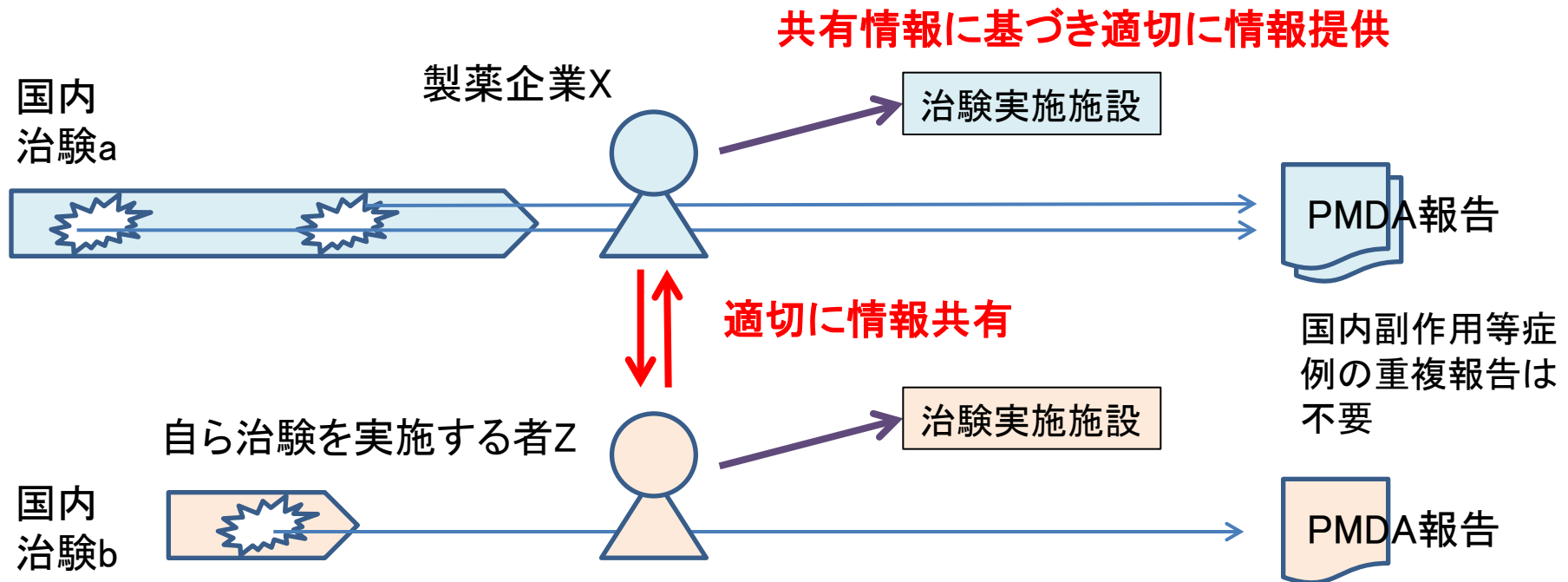


医師主導治験



# 4. 医師主導治験との情報共有 通知の解説(2)

各々の治験に係る国内副作用等症例報告を規制当局へ届け出ることによって差し支えないこと。ただし、その場合にあっても、**両者の間で適切に情報を共有すること。**



年次報告については、企業治験が同時期に行われていない場合のみ、自ら治験を実施する者が保有している情報に基づいて作成し、提出する。

# 4. 医師主導治験との情報共有 まとめ

企業x: 国内治験a	自ら治験を実施する者z: 国内治験b
国内治験aにおいて発現した国内副作用等報告を行う	国内治験bにおいて発現した国内副作用等報告を行う
両社間の協議により共有している情報も踏まえて、安全性情報を治験実施施設へ伝達する。	

## 5. 共同開発時の副作用等報告に関する記載整備 通知の解説

報告は治験成分記号ごとに行うこと。また、複数の被験薬を併用する場合であって、それぞれが被疑薬の場合は、その被験薬の成分ごと(又は治験成分記号ごと)に行うこと。

[(削除)共同開発を行っている場合は、共同開発会社ごとに報告を行うこと。]



**従来通り、  
共同開発会社ごとにPMDA報告の提出が必要**

電子化された現状を鑑み、敢えて記載不要として削除した記載整備