

薬食発 1002 第 23 号
平成 26 年 10 月 2 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長
(公 印 省 略)

加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について

「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号。以下「改正法」という。）、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令」（平成 26 年政令第 269 号）、「薬事法等の一部を改正する法律及び薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令」（平成 26 年厚生労働省令第 87 号。以下「改正省令」という。）が公布され、再生医療等製品の承認申請のための加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告が義務付けられたところです。改正省令による改正後の「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 3 の規定による不具合等の報告について、報告上の留意点、報告期限、報告様式等を下記の通り取り扱うこととしましたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し、周知及び指導方御配慮お願いいたします。

記

1 制度の概要

- ア この通知において、以下のように言葉を定義して用いることとする。
- ・死亡関連症例：死亡及び死亡につながるおそれのある症例
 - ・重篤症例：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、障害、障害につながるおそれのある症例、これらの症例及び死亡関連症例に準じて重篤である症例並びに後世代におけ

る先天性の疾病又は異常

- ・ 外国製品：外国で使用されている物であっ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
- ・ 被験製品等：被験製品及び外国製品
- ・ 未知のもの：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、治験製品概要書から予測できないもの
- ・ 既知のもの：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、治験製品概要書から予測できるもの
- ・ 外国措置：外国製品に係る製造、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

イ 死亡関連症例の発生のうち、未知のものについては、7日以内の報告を求めることとしたこと。（規則第275条の3第1項第1号イ及びロ関係）

ウ 重篤症例の発生のうち、未知のものについては、15日以内の報告を求めることとしたこと。（規則第275条の3第1項第2号イ関係）

エ 死亡関連症例の発生のうち、既知のものについては、15日以内の報告を求めることとしたこと。（規則第275条の3第1項第2号ロ関係）

オ 外国措置が実施された場合については、15日以内の報告を求めることとしたこと。（規則第275条の3第1項第2号ハ関係）

カ 以下のいずれかのことを示す研究報告を知った場合については、15日以内の報告を求めることとしたこと。（規則第275条の3第1項第2号ニ関係）

- ・ 被験製品等の使用による影響又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、障害又は死亡が発生するおそれがあること。
- ・ 被験製品等の使用による影響であると疑われる疾病等又はそれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したこと。
- ・ 被験製品等が治験の対象となる疾患に対して効能、効果又は性能を有しないこと。

キ 被験製品等の不具合の発生であって、当該不具合によって死亡関連症例又は重篤症例が発生するおそれがあるもののうち、イからエまでに掲げるもの以外のものについては、30日以内の報告を求めることとしたこと。（規則第275条の3第1項第3号関係）

ク イからキまで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、用法、用量若しくは使用方法又は効能、効果若しくは性

能に関する一部変更申請に関するものである場合においては、イ、ウ、エ及びキに掲げる事項のうち、外国製品の使用による影響によるものと疑われるもの又はそ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こととしたこと。（規則第 275 条の 3 第 2 項関係）

ケ イからエまでに掲げる症例の発生及び重篤症例の発生であって既知のもの並びにキ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 1 年ごとに、その期間の満了後 2 か月以内に厚生労働大臣に報告しなければならないこととしたこと。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っ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っている場合については、この限りでないこと。（規則第 275 条の 3 第 3 項関係）

2 報告上の留意点

- (1) 「外国で使用されている物であっ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」とは、外国で使用されているもの（治験中のものを含む。）であって、当該被験製品と構成細胞、導入遺伝子、構造、原材料等が同一性を有するものを指すこと。また、外国で発生した症例が報告対象となるか否かについては、規則第 275 条の 3 の規定により判断すべきものであるが、少なくともその症例が発生した国において、その国の政府に緊急に報告する必要がある症例については報告すべきものであること。
- (2) 「使用による影響であると疑われるもの」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こと。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、報告の対象となること。
- (3) 「それらの使用によるものと疑われる感染症」とは、生物由来の原料若しくは材料又はそれらの原材料から、被験製品等への病原体の混入が疑われる場合等を含むものであること。また、ヒト（同種）被験製品等の製造、使用等において、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）等のウイルスマーカーの陽性化についても、報告の対象となること。
- (4) 「治験製品概要書から予測できないもの」とは、治験製品概要書に記載されていないもの又は記載されていてもその性質、症状の程度若しくは発生傾向が記載内容と一致しないものを指すこと。例えば、治験製品概要書に記載されていても、予測できないような重症例は報告の対象となること。

- (5) 「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。
- (6) 「外国で使用されている物であっ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」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、効果、性能、用法、用量、使用方法、製造方法等の変更、ドクターレターの配布やそれに準じる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。
- (7) 「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、in vitro の生物学的・化学的試験、物理的試験の成績等により、当該被験製品等の使用に起因する又はその使用による感染症に起因する重大な疾病の発現又はその可能性を示すものであること。
- (8) 「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」とは、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、使用方法等で特に発生数、発生頻度の上昇が判明した等）、症状又は程度等の明らかな変化を示すものであること。
- (9) 「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」とは、当該被験製品等について、臨床試験、動物試験等により、治験の対象となる疾患に対する効能、効果又は性能を有しないことを示すものであること。
- (10) 「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示すものであること。
- (11) 「不具合」とは、被験製品等の機能の不全、細胞が人体に及ぼす副作用等広く具合のよくないことをいい、製造、交付、保管又は使用のいずれの段階によるものであるかを問わないこと。
- (12) 「当該被験製品等の不具合の発生であって、当該不具合によって第1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」とは、当該被験製品等の不具合の発生であって、現実には死亡、障害等は発生していないが、死亡、障害等が発生するおそれがあると認められるものであること。

3 報告期限等

- (1) 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者による治験不具合等報告は、規則第 275 条の 3 第 1 項第 1 号に該当する場合は 7 日以内、同項第 2 号に該当する場合は 15 日以内、同項第 3 号に該当する場合は 30 日以内に行うこと。
- (2) 規則第 275 条の 3 第 3 項に規定する事項については、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 1 年ごとに、その期間の満了後 2 月以内に報告しなければならないこと。
- (3) 被験製品に係る治験を全て終了し、当該被験製品に係る再生医療等製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は、製造販売の承認を受けるまでは報告の対象となるものであること。

4 報告様式

- (1) 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者による規則第 275 条の 3 第 1 項第 1 号、同項第 2 号イ及びロ並びに同項第 3 号に基づく報告（不具合・感染症症例報告）については、別紙様式第 1 により行うこと。
- (2) 同項第 2 号ハ及びニに基づく報告（研究報告及び外国措置報告）については、別紙様式第 2 により行うこと。
- (3) 同条第 3 項に基づく報告（安全性定期報告）については、別紙様式第 3 により行うこと。

5 提出先

治験不具合等報告は、1 部を独立行政法人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へ提出すること。

6 適用時期等

- (1) 本通知は、平成 26 年 11 月 25 日より適用する。
- (2) 本通知の適用の前に治験計画届出を提出された治験に係る報告については、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。
- (3) 施行前に治験の計画を届け出た薬物又は機械器具等について、施行後、加工細胞等として治験を届け出る場合において、施行前に届け出た薬物又は機械器具等の治験と施行後に届け出た加工細胞等の不具合等が重複する

場合は、加工細胞等に係る治験の不具合等報告として提出するなどにより、重複して報告する必要はないこと。なお、本通知の適用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にあっては、初回の報告の方法によること。

治験製品不具合 ・ 感染症症例報告書

1. 管理情報											
1)管理番号	識別番号		機構報告回数		報告区分	①7日	②15日	③30日			
	報告の別	①不具合 (有害事象を含む)	②感染症	不具合等発生場所		①国内	②外国()				
2)第一報入手日		年 月 日			3)最新情報入手日		年 月 日				
4)次回報告予定日		年 月 日									
5)治験製品の不具合状況			①あり	②なし	③不明						
6)被験者等の健康被害状況			①あり	②なし	③不明						
7)担当者連絡先	担当者氏名			法人名							
				部署							
	住所										
	Tel			Fax			E-mail				
2. 被験者等に関する情報											
1)被験者等略名		2)年齢		歳	3)性別	男・女	4)体重	kg	5)身長	cm	
不具合											
6)不具合等発生時の被験者等の状況		不具合名			既知未知		①既知	②未知			
		発生日		年 月 日							
		被験者の健康被害の状況									
6)不具合等発生時の被験者等の状況		有害事象・感染症名			既知未知		①既知	②未知			
		発現日		年 月 日			終了日		年 月 日		
		重篤性			転帰						
		因果関係 評価		担当医等							
				報告者							
7)不具合等の発現状況の経過											

3. 治験製品の情報		
1)治験識別記号		2)類別
3)一般的名称		
4)治験計画届出日		
5)治験の概要		
6)治験製品の詳細		
7)分類	①再生医療等製品	②指定再生医療等製品
8)治験製品の使用状況	使用開始後 月 or 日 or 時間	
9)治験製品の現状	①現品回収	②現品未回収(廃棄・体内遺残・回収予定・回収不能)
10)併用療法		
11)備考		
4. 調査結果と対応等		
1)調査結果		
2)担当医等の意見		
3)報告者の意見		
4)これまでの対応		
5)今後の対応		

上記により、治験製品に関する不具合・感染症症例を報告いたします。

平成 年 月 日

住 所

氏 名

印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

研 究 報 告
治験製品の 外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置 調査報告書

1. 管理情報										
1)管理番号	識別番号		機構報告回数		報告の別	①研究報告	②措置報告			
2)第一報入手日		年 月 日			3)最新情報入手日		年 月 日			
4)次回報告予定日		年 月 日								
5)治験製品の不具合状況			①あり	②なし	③不明					
6)被験者等の健康被害状況			①あり	②なし	③不明					
7)担当者連絡先		担当者氏名			法人名					
					部署					
		住所								
		Tel				Fax			E-mail	
2. 治験製品の情報										
1)治験識別記号						2)類別				
3)一般的名称										
4)治験計画届出日										
5)治験の概要										
6)治験製品の詳細										
7)治験製品の分類			①再生医療等製品				②指定再生医療等製品			
8)備考										

3. 報告内容と対応等		
1) 研究報告又は措置内容	研究報告の出典	
	措置実施国	
	措置区分	
2) これまでの対応		
3) 今後の対応		

上記により、治験製品に関する調査結果を報告致します。

平成 年 月 日

住 所

氏 名

印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

治験製品 安全性定期報告書

1)治験識別記号		2)類別	
3)一般的名称			
4)初回治験計画届出日		5)報告起算日	
6)治験の概要			
7)治験製品の詳細			
8)治験製品の分類	①再生医療等製品	②指定再生医療等製品	
9)報告対象期間		10)機構報告回数	
11)治験製品の変更に 関する情報			
12)外国における承認状 況			
13)不具合等の発生状況			
14)集積を踏まえた見解 及び安全対策			
15)備考			

上記により、治験製品に関する安全性定期報告を行います。

平成 年 月 日

住 所

氏 名

印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

治験製品不具合・感染症症例発生状況一覧

区分	国内治験		外国臨床試験		外国市販後自発報告	
	報告対象期間 内	累計	報告対象期間 内	累計	報告対象期間 内	累計
被験者等の概数						
不具合の種類 (有害事象を含む)	不具合の種類別件数					
感染症の種類	感染症の種類別件数					
備考						