

事 務 連 絡  
平成 25 年 12 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

厚生労働省医薬食品局安全対策課

#### 安全性定期報告制度に関する質疑応答集（Q&A）について

安全性定期報告制度に関する質疑応答集（Q&A）については、「安全性定期報告制度に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 19 年 2 月 26 日付け事務連絡。以下「旧事務連絡」という。）により示してきたところです。

今般、「薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行及び新医療用医薬品に関する安全性定期報告制度について」（平成 25 年 5 月 17 日付け薬食発 0517 第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「局長通知」という。）及び「安全性定期報告書別紙様式及びその記載方法について」（平成 25 年 5 月 17 日付け薬食審査発 0517 第 4 号・薬食安発 0517 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知。以下「二課長通知」という。）により、安全性定期報告に関する報告様式等の一部が改められ、また、「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）について」（平成 25 年 5 月 17 日付け薬食審査発 0517 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）により、「定期的ベネフィット・リスク評価報告」（以下「PBRER」という。）についてとりまとめられたことを受け、安全性定期報告制度に関する質疑応答集（Q&A）の一部を別添のとおり改めましたので、御了知の上、業務の参考として貴管下関係業者に対し周知方御配慮願います。

なお、本事務連絡の発出に伴い、旧事務連絡は廃止します。

(別添)

## 安全性定期報告制度に関する質疑応答集 (Q & A) について

別添中において、「企業中核安全性情報」を「CCSI」、「医薬品製造販売承認取得者」を「MAH」、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」を「総合機構」とそれぞれ省略する。

### 1. 全般的事項

#### 1) 指定日

(問1)

承認時に国際誕生日に基づき設定(申告)する「厚生労働大臣が指定する日」は、MAHの意向や運用上の効率性を考慮して、適切な日に設定することは可能であるか。

(答1)

可能である。薬事・食品衛生審議会担当部会資料の持込み時期に合わせて「安全性定期報告に係る厚生大臣の指定する日の報告について」(平成10年1月20日付け審査管理課事務連絡)で定められた様式により希望する指定日を申告すること。

なお、我が国において初めて製造販売が認められた新医療用医薬品においては、国際誕生日をその月の月末とすることは可能である。

(問2)

MAHが国際誕生日でない日を基準としてPBREERを作成していたため、この日を希望する指定日として申告し、厚生労働大臣が指定する日とされていたが、MAHがPBREER作成基準日を国際誕生日に移行し、厚生労働大臣が指定する日から起算した報告期限日に、適切な調査期間のPBREERを提出することができない場合、報告期限日を変更することは可能か。

(答2)

厚生労働大臣が指定する日を変更することにより可能である。次に掲げる事項を記載した厚生労働大臣宛ての変更願書を総合機構審査業務部業務第一課に提出すること。提出に際しては、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」(平成24年3月2日付け薬機発0302070号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知)の別紙様式7に示す「医薬品事前面談質問申込書」の表題部分を「医薬品再評価・再審査質問申込書」と修正し、必要事項を記入した文書を総合機構審査マネジメン

ト部審査マネジメント課宛てにファックスで提出し、事前にその旨を相談すること。

なお、その時点における報告間隔（6ヵ月あるいは1年）を超えない範囲での報告を行うことをスケジュールにおいて示すよう留意すること。

- 一 当該医療用医薬品の名称
- 二 承認年月日及び承認番号
- 三 厚生労働大臣が指定した日の変更が必要となった理由
- 四 現在の厚生労働大臣が指定した日及び変更を希望する日
- 五 変更した場合に設定される報告期限日のスケジュール
- 六 担当者名及び連絡先

## 2) 安全性定期報告書の提出時期

(問3)

第1回の調査単位期間の報告期限日までに薬価収載又は発売されていないため、製造販売後調査等を開始していない場合、どのような形式・内容で安全性定期報告書を提出するのか。

(答3)

承認時までの状況、海外情報あるいは成分同一物の情報を記載した安全性定期報告書を提出すること。その際、様式はすべて起票し、調査未実施のため情報が無い場合は、その旨を記載すること。ただし、二課長通知の別紙様式2及び別紙様式2の2中「承認時迄の状況」の欄を記載することとし、「使用成績調査」又は「使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験」の欄は記載を要しない。

なお、製造販売後調査等の開始が遅れている場合には、その理由及び開始予定時期等を記載すること。

(問4)

承認の承継等により発売が指定日から極端に遅くなった（例えば2年以上）場合、発売直後にもかかわらず、1年ごとの調査単位期間の安全性定期報告の提出でよいか。

(答4)

発売時期にかかわらず、指定日より起算した調査単位期間での安全性定期報告を行うこと。

(問5)

外国承認あるいは効能・効果の追加等の場合、指定日と当該製剤の承認日が

ずれるため最終の報告期限日が再審査期間終了後になる。この対応に関して、局長通知の記3. では「ただし、最後の報告期限日が再審査期間の終了後になる場合には、この規定にかかわらず、当該調査開始後9ヵ月以内に報告しなければならないこと」と記載されている。

一方、国内開発・販売の効能・効果の追加の場合、PBREERは邦文であり、報告期限日の70日以内に報告することを勘案すると当該調査開始後6ヵ月（調査単位期間）+70日以内に報告することになる。上記通知どおり当該調査開始後9ヵ月以内の提出でよいか。

（答5）

国内開発・販売で効能・効果あるいは剤形追加の品目にあっては、最終の報告は9ヵ月以内ではなく当該調査開始後6ヵ月+70日以内に行うこと。

（問6）

外国での承認日が国内承認日より前で、局長通知の記5.（4）を適用して安全性定期報告を行う場合で、最後の報告期限日が再審査期間の終了後になる場合は同通知の記3.の規定によると当該調査単位期間開始後9ヵ月以内に報告しなければならないとされており、調査単位期間を6ヵ月とする報告を2回行わなければならない。既に1年間の調査単位期間の時期になっているにもかかわらず、このような報告を行うのは合理的ではない。この場合、最後の調査単位期間を1年とした安全性定期報告書を提出することによいか。

（答6）

この事例では1年の調査単位期間による最終の安全性定期報告を提出してよい。

### 3) 調査結果を踏まえた対策

（問7）

安全性定期報告の調査結果に基づいて、使用上の注意を改訂する場合はどのような手続きを行うのか。

（答7）

「調査結果を踏まえた今後の安全対策」欄に使用上の注意の改訂を検討する旨記載して、安全性定期報告書を総合機構に提出するとともに、並行して、総合機構安全第二部へ改訂案について相談すること。

（問8）

局長通知の記の4.において「調査結果を踏まえた今後の安全対策」については、国内の製造販売後調査等と成分同一物における調査の結果を比較し、

報告者としての見解を記載すること。」とあり、また、二課長通知では、記の1. の(7)に「調査結果を踏まえた今後の安全対策」欄に関する記載方法が示されているが、本欄における報告者としての見解に、使用上の注意とCCSI記載内容の相違点の記載は必要か。

(答8)

CCSIとの相違点、特にCCSIに新たに記載された注意事項の本邦使用上の注意への記載の検討結果は重要と考えられ、CCSIと使用上の注意の相違点に関する考察を本欄において行うべきである。また、添付文書とCCSIの比較表を利用して考察することも適当と考えられる。

## 2. 二課長通知別紙様式の記載方法

### 1) 別紙様式2 (使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表)

(問9)

前回の報告時のデータの再掲が求められているが、因果関係の変更、副作用名の変更による副作用数、名称の変更等が生じた場合の取扱いはどうするか。

(答9)

当該定期報告時点での最終評価に基づきデータの修正を行うこと。なお、変更内容に関しては、脚注あるいは本文(調査結果の概要、副作用等の発現状況)に記載すること。

(問10)

臨床検査値の異常変動に関する副作用を副作用発現頻度表等に記載する場合、発現頻度の分母は安全性解析対象症例とするのか、当該臨床検査値を測定した症例とするのか。

(答10)

副作用発現頻度表はすべて安全性解析対象症例を分母として頻度を算出すること。ただし、臨床検査値の変動等を検討・考察する場合には、必要に応じ、検査実施例を分母とすること。

### 2) 別紙様式2の2 (使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験における重篤な有害事象の発現状況一覧表)

(問11)

二重盲検比較試験を実施中に発現した有害事象は、当該症例が対象医薬品によるものか否かはキーオープンまで不明である。安全性定期報告の別紙様式2の2への記載は判明した後でよいか。

(答11)

安全性定期報告の別紙様式 2 の 2 への記載は、キーオープン前で不明であっても記載すること。その際、キーオープン前であること、キーオープンを行わない理由、対照薬剤名を脚注や本文中（副作用発現状況等）に明記すること。なお、製造販売後臨床試験の実施中に医薬品のベネフィット・リスク評価に著しい影響を与えるような情報を有する場合は、キーオープン前であっても速やかに対応措置等を総合機構へ報告すること。

（問 1 2）

平成 9 年 4 月 1 日以前と以降では重篤の定義が異なる。それぞれの時点における定義に従って対応することによいか。

（答 1 2）

よい。

3) 別紙様式 3、4

（問 1 3）

成分同一物で効能・効果の追加等のための治験で発現し、総合機構に報告した副作用・感染症症例は安全性定期報告の対象とするのか。

（答 1 3）

薬事法施行規則第 63 条第 2 項第 10 号の「当該医療用医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する事項その他当該医療用医薬品の適正な使用のために必要な情報」にあたる場合には、報告対象となる。

### 3. PBREER 関連

（問 1 4）

海外導入品で、種々の事情で MAH から ICH で合意された形式と調査単位期間に従った PBREER が入手できない場合はどうしたらよいか。

（答 1 4）

可能な限り、PBREER あるいは ICH の目指すところを踏まえ以下のように対応すること。

#### ①調査単位期間について

当該安全性定期報告の調査単位期間を含む期間で作成された PBREER を添付すること。なお、「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBREER）について」（平成 25 年 5 月 17 日付け薬食審査発 0517 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）別添の「2. 8 報告頻度と PBREER のデータロックポイント」も参照すること。

#### ②形式（様式）について

I C Hで合意された形式のP B R E Rが入手できない場合、可能な限り情報は入手し、局長通知記の4. (2)に準じ、記2. の事項ごとに整理して安全性定期報告書に記載すること。

いずれの場合も、自社からM A Hへの依頼文書、M A Hからの回答書等の文書を保存しておく必要がある。

(問15)

海外導出品(自社がM A H)で、種々の事情で導出先から情報が入手できず、I C Hで合意された内容のP B R E Rが作成できない場合はどうすべきか。

(答15)

入手できた情報の範囲を明記して、その範囲で作成すること。

いずれの場合も、自社から導出先への依頼文書、導出先からの回答書等の文書を保存しておく必要がある。

(問16)

国内開発で国内のみの販売品目についてはP B R E Rを添付して提出するのか。

(問16)

すべての情報が安全性定期報告に含まれるのであれば、P B R E Rを添付(提出)する必要はない。この場合は、国内販売のみのためP B R E Rは添付していない旨記載すること。

#### 4. その他

(問17)

製造販売後調査等の承認条件に対する結果(中間・最終)報告をどのように記載すべきか。

(答17)

途中の場合は進捗状況を局長通知の別紙様式第1の「医薬品リスク管理計画の実施状況」欄及び二課長通知の別紙様式1に記載し、安全性等についての検討を行った場合は局長通知の別紙様式第1の「医薬品安全性監視計画実施結果の概要」又は「リスク最小化計画実施結果の概要」で述べる。終了した場合には、局長通知の別紙様式第1の「医薬品安全性監視計画実施結果の概要」又は「リスク最小化計画実施結果の概要」で、使用成績調査に関しては安全性等に影響を与えると考えられる要因について、臨床試験に関しては試験ごとに検討した結果を記載又は総括報告書等を添付し報告すること。次回以降では再掲にて記載すること。なお、承認条件のうち個別に報告を求められているもの

については、結果がまとまった段階で速やかに提出することが望ましいが、提出方法については総合機構に相談すること。

(問 18)

市販直後調査結果は安全性定期報告書にどのように反映するのか。

(答 18)

市販直後調査を通じて収集し総合機構へ報告した副作用・感染症症例を安全性定期報告書の該当する様式に記載すること。