

(別添)

安全性定期報告に関する質疑応答集(Q & A)について

本質疑応答集において、「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」、「定期的ベネフィット・リスク評価報告」を「PBRER」、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」を「PMDA」、「厚生労働大臣が指定する日」を「指定日」と、「新医療用医薬品に関する安全性定期報告制度について」(令和2年8月31日付け薬生発0831第5号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)を「局長通知」と、「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)を「二課長通知」とそれぞれ省略する。

1. 全般的事項

1) 指定日

(問1)

指定日として希望する日は、PBRERの作成基準日等に基づき、MAHの意向や運用上の効率性を考慮し任意の日としてもよいか。

(答1)

よい。ただし、指定日は、希望した日から起算して6か月の整数倍を経過した日のうち当該医薬品が承認された日の直前の日又は承認日になる。

2) 報告期限日

(問2)

MAHがPBRER作成基準日を変更し、報告期限日から70日間(局長通知の記の2.の調査により得られた資料が邦文以外で記載されている場合にあっては3か月)以内に適切な調査期間のPBRERを提出できない場合等、報告期限日を変更することは可能か。

(答2)

可能である。ただし、第1回の報告期限日を変更する場合は、報告期限日を、指定日から起算して半年以内の日付とすること。また、第2回以降の報告期限日を変更する場合は、報告期限日を、前回の報告から半年以内(指定日から起算して2年間)又は1年以内(指定日から起算して2年以降)の日付とすること。

なお、報告期限日は、原則、第1回は、指定日から起算して半年の時点、第2回以降は、前回の報告から半年の時点(指定日から起算して2年間)又は1年の

時点(指定日から起算して2年以降)とすることとし、報告期限日を変更する場合は、局長通知の別紙様式第1の備考欄に変更理由を記載すること。また、この場合、報告期限日の変更についての安全対策第一部又は第二部への事前相談は不要とし、指定日の変更も不要である。

3) 安全性定期報告書の提出時期

(問3)

薬価収載されていない又は発売していない等の理由により、安全性定期報告の調査単位期間の満了日までに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ればよいか。

(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、別紙様式1-2には、製造販売後調査等の実施の有無によらず、承認時までの主要な臨床試験を全て記載すること。別紙様式2~4に記載すべき情報がない場合は、局長通知の別紙様式第1に、記載すべき情報がない旨及びその理由を記載することで、記載すべき情報がない別紙様式の提出は不要とする。

なお、製造販売後調査等の開始が遅延している場合は、局長通知の別紙様式第1に、開始遅延の理由及び開始予定時期を記載すること。

(問4)

記載すべき情報がない別紙様式は提出しなくてよいか。

(答4)

よい。その場合、局長通知の別紙様式第1に、記載すべき情報がない旨及びその理由を記載すること。

(問5)

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、第1回の安全性定期報告書は発売開始後に提出することでよいか。

(答5)

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 6)

最後の報告期限日が再審査期間の満了日以降になる場合、再審査申請を行うことをもって、最後の安全性定期報告書の提出に代えることができるが、この対象となるのは局長通知の施行日（令和 2 年 9 月 1 日）以降に提出される最後の安全性定期報告書ということでしょうか。

(答 6)

よい。

(問 7)

局長通知の記の 3 . において「最後の報告期限日が再審査期間の満了日以降になる場合」とあるが、最後の報告期限日と再審査期間の満了日が同日になる場合も該当することでしょうか。

(答 7)

よい。

4) 調査結果を踏まえた対策

(問 8)

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 8)

「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を記載して、安全性定期報告書を PMDA に提出するとともに、並行して、PMDA 医薬品安全対策第一部又は第二部へ改訂案について相談すること。

(問 9)

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 9)

CCSI との相違点、特に当該調査単位期間中に 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切と考えられる。

2. 二課長通知別紙様式の記載方法

1) 別紙様式 1 - 2、2

(問 10)

臨床検査値の異常変動に関する副作用を副作用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安全性解析対象症例を分母として頻度を算出する。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。

(問 11)

別紙様式 1 - 2「承認時までの副作用・感染症の発現状況」について、表左上に「調査・試験名」を記載し、かつ注意として「承認時までの主要な臨床試験を併合して記載すること。」とされているが、再審査期間中の効能・効果や用法・用量が複数ある場合には、それぞれの承認された効能・効果や用法・用量ごとに作成、あるいは再審査期間中のすべての効能・効果や用法・用量に関する主要な臨床試験の結果を併合する等、安全性評価に適切と考えられる集団ごとに作成することによいか。

(答 11)

よい。なお、承認された効能・効果や用法・用量等ごとに作成する場合には、調査・試験名だけでなく、いずれの効能・効果や用法・用量等を対象とした調査・試験であるか示すこと。

(問 12)

二重盲検比較試験を実施中に発現した副作用は、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。安全性定期報告書の別紙様式 2 への記載は判明した後によいか。

(答 12)

安全性定期報告書の別紙様式 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 PMDA へ報告すること。

(問 13)

別紙様式 2 に示すデータは、対照群をおいた調査・試験等においては、副作用ではなく有害事象として集計することが適切な場合もあるため、調査・試験ごとに提示するデータの内容について注釈を付し、適切なデータを記載することによりよい。

(答 13)

よい。ただし、有害事象として集計することが適切と考える場合は、調査・試験の計画時に明確に規定しておき、実施計画書に記載しておくこと。

なお、副作用又は有害事象のいずれの集計であるかについては、別紙様式 2 の注釈にて明記すること。

2) 別紙様式 3、4

(問 14)

成分同一物で効能・効果の追加等のための治験で発現し、PMDA 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 14)

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 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。

(問 15)

別紙様式 3 の(注意) 1.には「機構に報告した副作用・感染症の症例(外国の症例を除く。)について記載すること。」、別紙様式 4 の(注意) 3.には「機構へ報告した副作用・感染症症例(外国症例を除く。)について、調査単位期間ごとにまとめて作成すること。」とあるが、いずれの別紙様式も当該調査単位期間に収集した情報のうち、PMDA に報告した副作用・感染症症例を対象として作成することによりよい。

(答 15)

よい。

(問 16)

別紙様式 3「副作用・感染症症例報告における発現状況」の集計で、同一症例の中で同一の副作用・感染症について追加報告を行った場合、複数の記載が必要か。

(答 16)

不要である。同一症例の中で同一の副作用・感染症の情報を異なる調査単位期間に入手し追加報告した場合でも、調査単位期間ごとにそれぞれ別紙様式 3 に記載する必要はない。

(問 17)

別紙様式 3 の（注意）1 に「また、医療関係者から厚生労働大臣になされた副作用・感染症報告（医療機関報告）のうち、機構により詳細調査が行われ、機構より得られた情報（機構への報告を不要としたもの）も含めること」とあるが、当該医療機関報告については、調査単位期間に PMDA より入手した副作用・感染症報告のうち、自発報告との重複を除いた重篤な副作用・感染症を含めることでよいか。

(答 17)

よい。

3 . PBRER 関連

(問 18)

再審査申請後に、再審査期間中の情報を含む新たな PBRER を入手した場合はどうしたらよいか。

(答 18)

当該再審査における照会事項で提出が求められている場合は、照会事項回答として提出すること。また、照会事項で提出が求められていないものの、再審査結果通知受領前である場合は、PMDA の再審査担当に相談すること。なお、CCSI の変更又は変更予定、バリデートされた安全性シグナルの新規検出等、新たな有効性又は安全性に関する懸念がない場合に限り、PMDA の再審査担当への相談は不要である。

(問 19)

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

(答 19)

可能な限り、PBRER 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。

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 PBRER 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(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)別添の「2.8 報告頻度と PBRER のデータロックポイント」も参照すること。

形式(様式)について

ICH で合意された形式の PBRER 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 MAH への依頼文書、MAH からの回答書等の文書を保存しておく必要がある。

(問 20)

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

(答 20)

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、導出先からの回答等の記録を保存しておく必要がある。

(問 21)

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

(答 21)

すべての情報が安全性定期報告書に含まれるのであれば、PBRER 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 PBRER は添付していない旨を局長通知の別紙様式第 1 の「備考」欄に記載すること。

4. その他

(問 22)

製造販売後調査等の結果をどの様に記載すべきか。

(答 22)

製造販売後調査等が実施中の場合は、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に進捗状況を記載し、安全性等についての検討を行った場合は、それぞれの製造販売後調査等ごとに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」で検討した結果を記載すること。

製造販売後調査等が終了した場合は、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、それぞれの製造販売後調査等ごとに検討した結果又は総括報告書等の詳細な報告書を添付する旨を記載すること。製造販売後調査等の終了後2回目以降の安全性定期報告では当該製造販売後調査等の結果を報告済みである旨を記載してもよい。

(問 23)

局長通知の記の7.において、「(2)報告書は、必要事項を記載した別紙様式第1及び添付資料等(添付文書、PBRERを添付する場合はPBRERを含む。)を電子的に記録したCD-R又はDVD-Rを提出するとともに、別紙様式第1については紙媒体も提出すること。」とされているが、電子媒体は1部を提出することによいか。また、電子媒体の提出に際して留意すべき点はあるか。

(答 23)

提出部数は1部とする。

電子媒体(CD-R又はDVD-R)を提出する場合の留意事項については、

電子媒体は、紙の文書をスキャンして作成するのではなく、原則、検索可能なPDF形式(図表にMicrosoft社Word形式又はExcel形式等の指定があれば当該形式)とすること。

電子媒体に保存する際、フォルダを作成して、フォルダの中にファイルをまとめて保存すること。

PBRERを提出する場合は、上記と別の電子媒体に保存して提出すること。

フォルダ名には、会社名、販売名とすること。

(例:「・・・会社(株)、販売名・・・」)

(例:PBRERのファイルを保存するフォルダは、「PBRER 株式会社、注〇mg」)

ファイル名は報告書の名称、販売名、報告回数、日付が分かるようにすること。

(例:「安全性定期報告書 第 回(・・・販売名・・・)20200901」)

(例:PBRERを提出する場合のファイル名は、「PBRER 安全性定期報告書 第 回(注〇mg)20200901」)

添付資料(各種試験成績、理由書、図表等)が別ファイルの場合、ファイル名には試験名や図表番号を含めること。

提出する電子媒体の表面には、

- ・「提出者の氏名(法人にあっては法人)、販売名、安全性定期報告書 第 第 回」と記載すること。
- ・PBRER を保存した電子媒体には、「PBRER、提出者の氏名(法人にあっては法人名)、販売名、安全性定期報告書 第 第 回」と記載すること。
- ・差換えの場合には「差換」と記載すること。

電子媒体は、破損防止及び保管のため、1枚ずつプラスチックケースに入れること。

ファイルの容量が大きく、1枚の電子媒体に収まらない場合には、適切な容量の複数のファイルに分割し、必要に応じて「1 / 3」のように順番と全体の枚数を記載すること。

(問 24)

局長通知の記の7.において、「必要事項を記載した別紙様式第1及び添付資料等(添付文書、PBRERを添付する場合はPBRERを含む。)を電子的に記録したCD-R又はDVD-Rを提出するとともに、」とあるが、報告書に含める様式は、別紙様式第1のほか、二課長通知の別紙様式1、別紙様式1-2、別紙様式2、別紙様式3、別紙様式4でよいか。

(答 24)

よい。

(問 25)

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 25)

市販直後調査を通じて収集しPMDA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。なお、市販直後調査結果報告書は、安全性定期報告書への添付は不要である。

(問 26)

受領印を押した企業控えは返送されるのか。

(答 26)

従前のとおり、受領印を押した企業控えが必要な場合には、提出資料とは別に別紙様式第1を1部(提出資料と合わせて計2部)と返信用封筒を同封することで、PMDAより別紙様式第1に受領印を押した1部を企業控えとして返送する。