

薬食審査発第 1001005 号
平成 20 年 10 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る
薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について

平成 20 年 2 月 29 日に公布された薬事法施行規則の一部を改正する省令（平成 20 年厚生労働省令第 25 号。以下「一部改正規則」という。）の概要等については、「薬物に係る治験の計画の届出及び治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について」（平成 20 年 2 月 29 日付け薬食発第 0229011 号厚生労働省医薬食品局長通知）によりお示したところです。

今般、一部改正規則による改正後の薬事法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号。以下「規則」という。）第 273 条第 2 項及び第 3 項の留意事項について、下記のとおり通知いたしますので、貴管下関係業者、医療機関等に対して周知いただきますよう御配慮願います。

記

1. 一部改正規則による改正後の規則の留意事項は以下のとおりである。

(1) 第 273 条第 2 項関係

既に本邦において製造販売の承認を受けている医薬品の用法・用量又は効能・効果の追加、変更又は削除に係る承認事項一部変更を目的とする治験を実施する際には、海外で発生した副作用・感染症症例（以下「副作用

等症例」という。)については、薬事法(昭和35年法律第145号)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こととしていることから、当該医薬品の承認を受けている製薬企業は、同条の規定に基づき当該医薬品の副作用等症例について独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)に報告する際に、その旨が確認できるよう、「市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」(平成18年3月31日付け薬食審査発第0331022号・薬食安発第0331009号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知。以下「二課長通知」という。)の記の1.(1)により報告を行う場合にあっては、ICSR項目「B.4.k.19 医薬品に関するその他の情報」の欄に、二課長通知の記の1.(2)又は(3)により報告を行う場合にあっては、「医薬品に関するその他の情報」の欄に、半角英字で「TIKEN」と入力すること。

(2) 第273条第3項関係

規則第273条第1項第1号、同項第2号イ及びロに掲げる副作用等症例並びに規則第273条第1項第2号イ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生であって治験薬概要書から予測できる当該被験薬等の副作用等症例について、半年ごとの集積報告(以下「定期報告」という。)を求めることとしたところであるが、その様式等は、以下の①から⑨によること。

① 定期報告の様式については、次のア及びイにより提出すること。

なお、報告すべき副作用等症例がない場合には、別紙様式のみを提出すること。

ア 本通知の別紙様式に定める「治験薬重篤副作用等症例定期報告書」

イ 本通知の別添様式に定める「重篤副作用等症例の発現状況一覧」

② 別紙様式の記載方法の詳細については、別添によること。

③ 報告起算日について

報告起算日は、原則として次によることとするが、合理的な理由があり、次に掲げる以外の起算日の設定を考慮する場合には、事前に機構審査マネジメント部審査企画課に相談すること。

ア 平成21年4月1日以降に初回の治験の計画の届出を行う場合

当該治験について初回の計画の届出を行った日を起算日とすること。

なお、治験の計画の届出を要しない場合には、治験実施計画書に記載されている実施期間の開始日を起算日とすること。

イ 平成21年3月31日以前に初回の治験の計画の届出を行っている場合

当該治験について初回の計画の届出を行った日から起算して6ヵ月（以下「調査単位期間」という。）の整数倍を経過した日のうち、平成21年4月1日の直前の日を起算日とすること。

なお、治験の計画の届出を要しない場合には、治験実施計画書に記載されている実施期間の開始日から起算して調査単位期間の整数倍を経過した日のうち、平成21年4月1日の直前の日を起算日とすること。

ウ 平成21年3月31日以前に初回の治験の計画の届出を行っている場合であって、平成21年4月1日以降に新たに我が国において既に製造販売の承認を受けている医薬品の承認事項一部変更を目的とする治験（以下「一変治験」という。）に係る治験の計画の届出を行う場合

当該治験について初回の治験の計画の届出を行った日から起算して調査単位期間の整数倍を経過した日のうち、一変治験に係る治験の計画の届出を行った日の直前の日を起算日とすること。

なお、治験の計画の届出を要しない場合には、治験実施計画書に記載されている実施期間の開始日を起算日とすること。

④ 報告義務期間について

報告期間は、原則として次によることとする。

ア 平成21年4月1日以降に初回の治験の計画の届出を行う場合

報告起算日から、当該被験薬について承認を取得する又は開発中止届を提出するまでの期間とすること。

なお、治験の計画の届出を要しない場合には、報告起算日から、当該被験薬について承認を取得する又は開発を中止する旨機構審査マネジメント部審査企画課に書面（様式は自由）により申出るまでの期間とすること。

イ 平成21年3月31日以前に初回の治験の計画の届出を行っている場合

平成21年4月1日から、当該被験薬について承認を取得する又は開発中止届を提出するまでの期間とすること。

なお、治験の計画の届出を要しない場合には、平成21年4月1日から、当該被験薬について承認を取得する又は開発を中止する旨機構審査マネジメント部審査企画課に書面（様式は自由）により申出るまでの期間とすること。

ウ 平成21年3月31日以前に初回の治験の計画の届出を行っている場合であって、平成21年4月1日以降に新たに一変治験に係る治験の計画の届出を行う場合

当該一変治験に係る治験の計画の届出を行った日から、当該被験薬について承認を取得する又は開発中止届を提出するまでの期間とすること。

なお、治験の計画の届出を要しない場合には、報告起算日から、当該被験薬について承認を取得する又は開発を中止する旨機構審査マネジメント部審査企画課に書面（様式は自由）により申出るまでの期間とすること。

⑤ 報告時期について

定期報告は、調査単位期間ごとに、その期間の満了した日から2か月以内に報告すること。

ただし、最後の定期報告の調査単位期間については、承認を取得する又は開発中止届を提出する（治験の計画の届出を要しない場合にあつては開発を中止する旨機構審査マネジメント部審査企画課に書面（様式は自由）により申出る）までの期間とする。

⑥ 開発を長期間中断する場合等の定期報告の取扱いについて

ア 治験の依頼をした者は、開発が長期間中断されることが予想される場合、又は承認申請中において専門協議後の照会事項の回答作成に長期間要することが予想される場合であつて、開発が再開されるまで、又は照会事項の回答を提出するまでの期間、定期報告を留保する場合には、二課長通知の別添の7.（3）ウ.（イ）②に基づき「治験薬副作用・感染症症例報告留保申出書」（以下「留保申出書」という。）を機構審査マネジメント部審査企画課に提出することで、別途、手続きの必要はないこと。

なお、定期報告を留保している期間中も、安全性情報の収集に努め、開発が再開されるときには、当該情報を治験薬概要書及び治験実施計画書又は承認申請資料概要へ反映させること。

イ 開発の再開に伴い副作用等の定期報告を再開する場合には、二課長通知の別添の7.（3）ウ.（ウ）に基づき「治験薬副作用・感染症症例報告留保解除申出書」（以下「留保解除申出書」という。）を機構審査マネジメント部審査企画課に提出することで、別途、手続きの必要はないこと。

なお、二課長通知の別添の7.(3)ウ.(ウ)④については、当該定期報告の情報を踏まえたものであること。

また、二課長通知の別添の7.(3)ウ.(ウ)③の重篤副作用等症例の発現状況一覧については、「累計」欄に、最初の調査単位期間から初回の治験の計画の届出を行った日から起算して調査単位期間の整数倍を経過した日のうち、留保解除申出書を機構審査マネジメント部審査企画課に提出する直前の日までの副作用等症例を記載し、「当該調査単位期間」欄に、直近の調査単位期間の副作用等症例を記載すること。

- ⑦ 定期報告は、原則として、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には、その被験薬の治験成分記号ごとに行うこと。

なお、同一成分について別の治験成分記号を用いて治験を実施する場合には、定期報告を当該成分ごとにまとめて行うことが適当な場合があるので、事前に機構審査マネジメント部審査企画課に相談すること。

- ⑧ 共同開発の際の取扱いについて

共同開発を行っている場合には、可能な限り共同開発会社で一の定期報告書を作成し、共同開発会社の連名のものを代表会社から提出すること。

なお、共同開発会社で一の定期報告書を作成できない場合には、その理由を本通知の別紙様式の備考欄に記載し、共同開発会社ごとに提出すること。

- ⑨ 提出部数及び提出先について

正本1部、正本の写し1部を機構審査マネジメント部審査企画課に、直接、持参又は郵送すること。

2. 関係通知の改正について

「「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」の改正について」(平成17年10月25日付け薬食審査発第1025005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)の別添のIの3.(1)イを次のように改める。

「予測できる」とする時点は、治験薬概要書の作成日又は改訂日とすること。

ただし、実施医療機関へ副作用等症例を通知する文書を治験薬概要書の別冊として保管することが自ら治験を実施した者の手順書で規定されている場合にあつては、当該通知文書の作成日を治験薬概要書の改訂日と見なすことができること。

なお、自ら治験を実施した者は、副作用等症例の発生数、発生頻度、発生条件等の傾向を十分に把握し、その傾向が治験薬概要書から予測できるかどうかについて、誤りがないよう適切に判断すること。

3. 本通知の適用時期について

本通知は、平成21年4月1日より適用する。

(別添)

定期報告作成上の留意点

1. 治験薬重篤副作用等症例定期報告書（別紙様式）について

- (1) 「治験成分記号」欄には、自社で定めた治験成分記号（アルファベット及び数字の組み合わせで計20桁以内）を記載すること。
- (2) 「成分名」欄には、一般名（JAN又はINN）を記載（英名及び日本名）すること。一般名が決まっていない場合には、空欄とすること。
- (3) 「初回届出年月日」欄には、同一成分記号に係る初回の治験計画届書を届け出た年月日を記載すること。
- (4) 「国際誕生日」欄には、国際誕生日があるものについては、我が国又は外国で初めて製造又は販売が認められた日を記載すること。国際誕生日がない場合には、空欄とすること。
- (5) 「販売名」欄には、一変治験にあつては、当該医薬品の販売名を記載すること。一変治験でない場合には、空欄とすること。
- (6) 「承認年月日」欄には、一変治験にあつては、当該医薬品が我が国で初めて承認された年月日を記載すること。一変治験でない場合には、空欄とすること。
- (7) 「分量及び剤型」欄には、剤型当たりの有効成分の含量が分かるように記載すること。
- (8) 「報告起算日」欄には、当該被験薬の起算日を記載すること。
- (9) 「予定される効能又は効果」欄には、当該被験薬の予定される効能又は効果の全てを記載すること。
- (10) 「予定される用法及び用量」欄には、当該被験薬の予定される用法及び用量の全てを記載すること。
- (11) 「調査単位期間」欄には、当該報告書における、重篤副作用等症例を集積した期間を記載すること。
- (12) 「報告回数」欄には、定期報告書の通算の提出回数を記載すること。
- (13) 「開発の相」欄には、当該治験の開発相を記載すること。また、当該治験と同一の治験成分記号で他に治験を実施している場合には、治験ごとにその予定される効能又は効果及び開発相を記載すること。

開発相は、当該被験薬の開発段階について、「臨床試験の一般指針について」（平成10年4月21日付け医薬審第380号厚生省医薬安全局審査管理

課長通知) に準じて、第Ⅰ相、第Ⅱ相等と記載すること。なお、後発医薬品の生物学的同等性試験については、その旨記載すること。

- (14) 「重篤副作用等症例発現状況」欄には、「別添のとおり。」と記載のうえ、本通知の別添様式に定める重篤副作用等症例の発現状況一覧を添付すること。

また、別添様式の副作用等症例の集積方法（ブラインド症例の取扱いなど）について明記すること。

- (15) 「集積評価を踏まえた見解及び安全対策」欄には、当該調査単位期間中に主に国内治験及び外国臨床試験で集積した重篤副作用等症例の集積評価及び前回報告時までの集積評価を踏まえた報告企業の見解を記載すること。

なお、外国市販後自発報告等で集積した重篤副作用等症例のうち特に注意が必要と考えられるものについては、集積評価に反映させること。

報告企業の見解は、以下の内容を含むものであること。

- ① 報告企業が講じた安全確保措置の内容及び今後の安全対策について記載すること。

また、当該調査単位期間中の個別副作用等症例を踏まえた安全確保措置及び今後の安全対策についても記載すること。

- ② 治験の被験者に交付する説明文書の改訂、治験実施計画書の改訂、使用上の注意の改訂、承認申請の資料概要（使用上の注意案等）の改訂などの処置を行ったか、又は、今後行う予定があるか、その理由を含めて記載すること。

- ③ 外国情報の場合は、外国企業の対応ではなく、日本の報告企業の対応を記載すること。

- ④ 当該調査単位期間中に得られた、治験実施上、重要と考えられる新たな副作用等症例の有無

- ⑤ 直近の調査単位期間までに得られた当該被験薬の安全性情報に照らし、治験実施上、重要な変更点の有無（因果関係、発現状況、転帰など）

- ⑥ 患者背景（小児、高齢者など）、投与量・投与期間、原疾患との関係等を踏まえて評価し、その概要を記載すること。

- (16) 「備考」欄について

- ① 担当者の氏名及び連絡先を記載すること。

- ② 当該治験以外に別の治験成分記号（当該治験の被験薬と同一成分のものに限る。）を用いて治験を実施している場合には、その治験の「治験成分記号」「予定される効能又は効果」「予定される用法又は用量」を記載すること。

- ③ 承認又は開発中止により、当該定期報告が最終報告となる場合には、

承認日又は開発中止年月日を記載すること。

- ④ 定期報告を留保した場合であって、留保を解除し定期報告を再開する場合にあっては、開発の再開後最初の定期報告書に留保解除申出書を機構審査マネジメント部審査企画課に提出した年月日を記載すること。
- ⑤ その他特記事項があれば記載すること。

別紙様式

治験薬重篤副作用等症例定期報告書

治験成分記号		初回届出年月日	
		国際誕生日	
成分名		販売名	
		承認年月日	
分量及び剤型		報告起算日	
予定される 効能又は効果			
予定される 用法及び用量			
調査単位期間		報告回数	
開発の相			
重篤副作用等 症例発現状況			
集積評価を踏 まえた見解及 び安全対策			
備考			

上記により治験薬重篤副作用等症例定期報告を行います。

年 月 日

住所：(法人にあっては、主たる事務所の所在地)
氏名：(法人にあっては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

重篤副作用等症例の発現状況一覧

情報源	国内治験		外国臨床試験		外国市販後自発報告等	
	当該調査 単位期間	累計	当該調査 単位期間	累計	当該調査 単位期間	累計
被験者概数						
副作用等症例の種類	副作用等症例の種類別件数					
器官別大分類						
器官別大分類						

当該調査単位期間： 年 月 日 ~ 年 月 日

副作用等の用語： MedDRA/J version () を使用。

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。
2. 当該被験薬（国内治験）及び外国で使用されている物であって当該被験薬と成分が同一性を有すると認められるもの（外国臨床試験及び外国市販後自発報告等）について、規則第273条第1項第1号、同項第2号イ及びロに掲げる副作用等症例並びに規則第273条第1項第2号イ（1）から（5）までに掲げる症例等の発生であって治験薬概要書から予測できるものを報告すること。
3. 「被験者概数」欄には、終了した臨床試験における被験者数と実施中の臨床試験における登録被験者の概数の合計を記載すること。
4. 「副作用等症例の種類」欄には、「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」に基づき、器官別大分類ごとに、適切な基本語を選択して記載すること。
5. 「副作用等症例の種類別件数」欄には、副作用等症例の種類ごとに、器官別大分類の集計は症例数で行い、基本語の集計は件数で行うこと。同一症例の中で複数の副作用等症例が発現している場合には、報告対象となる副作用等症例をそれぞれ1件として計算すること。
6. 「累計」欄には、最初の調査単位期間から当該調査単位期間終了日までに入手した副作用等症例について、器官別大分類は症例数の合計を、基本語は件数の合計を記載すること。
7. MedDRA/Jは、当該調査単位期間中は同一のバージョンを使用すること。