

○治験薬に係る副作用・感染症症例等の報告要領について

(平成15年10月24日)
(薬食審査発第1024021号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

薬物に係る治験に関する副作用・感染症症例等の報告要領については、薬事法施行規則第66条の7の規定により、平成10年12月14日付医薬審第1174号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「治験薬に係る副作用・感染症症例等の報告要領について」に基づいて取り扱われているところであり、日米EU医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という。)における合意及び「厚生労働省の行政手続等の電子化推進アクション・プラン(平成14年8月8日行政情報化推進会議決定)」等に基づき、平成15年9月19日付薬食審査発第0919007号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「治験薬に係る副作用・感染症症例等の報告要領について」を通知したところであるが、今般、その内容を改め下記のとおり示したので、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

なお、電子情報処理組織による報告に係る技術的事項等については、平成13年3月30日付医薬安発第39号・医薬審発第334号厚生労働省医薬局安全対策課長・審査管理課長通知「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について」(以下「平成13年連名通知」という。)及び平成14年12月25日付医薬安発第1225001号・医薬審発第1225023号厚生労働省医薬局安全対策課長・審査管理課長通知「医薬品等の個別症例安全性報告等を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様等について」(以下「平成14年連名通知」という。)、平成15年6月30日付医薬安発第0630004号・医薬審発第0630006号厚生労働省医薬局安全対策課長・審査管理課長通知「副作用等報告の電子的報告等の実装について(その1)」(以下「平成15年通信通知」という。)並びに平成15年9月19日付薬食安発第0919006号・薬食審査発第0919001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「副作用等報告の個別症例安全性報告等に関する注意事項について」(以下「平成15年連名通知」という。)を参照されたい。

記

- 1 薬事法施行規則第66条の7に規定する副作用・感染症症例等報告の様式については、平成15年10月24日付薬食審査発第1024018号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「治験薬に係る副作用・感染症症例等の報告について」(以下「平成15年記載要領通知」という。)で示した様式第1から様式第6により報告すること。
- 2 報告方法等については、別添1「薬物に係る治験に関する副作用・感染症症例等の報告要領」により報告すること。
- 3 本通知は、自ら治験を実施する者に係る治験の副作用等報告(平成15年8月5日付薬食審査発第0805007号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「自ら治験を実施する者に係る治験薬の副作用等報告に関する取扱いについて」)には適用しないこと。
- 4 本通知は、平成15年10月27日から適用すること。
- 5 通知の廃止
本通知の発出に伴い、以下の通知及び事務連絡は平成15年10月26日をもって廃止すること。
(1) 平成10年12月14日付医薬審第1174号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「治験薬に係る副作用・感染症症例等の報告要領について」
(2) 平成12年11月20日付医薬審第1249号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「治験薬に係る副作用・感染症症例報告の取扱いについて」
(3) 平成12年12月28日付事務連絡厚生省医薬安全局審査管理課「治験薬に係る副作用及び感染症症例等の報告の取扱いについてのQ&A」
(4) 平成15年9月19日付薬食審査発第0919007号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「治験薬に係る副作用・感染症症例等の報告要領について」

別添1

薬物に係る治験に関する副作用・感染症症例等の報告要領

1 報告対象

(1) 対象範囲

ア 薬事法施行規則(以下「規則」という。)第66条の7の規定に該当するもの(8(1)「報告義務期間の取扱い」も併せて参照すること。)

イ 既に承認されている医薬品であって、承認事項の一部変更等の申請のための治験を実施中又は当該薬物に係る治験をすべて終了し、承認事項の一部変更等の申請準備中もしくは申請中のもので、実施されている治験又は申請内容に影響を及ぼすと考えられる、国内で市販されている同一成分の医薬品に係る緊急安全性情報の配布、製品回収等の措置。

(2) 予測性の判断基準

ア 治験薬概要書に記載されている有害事象から予測性を判断する。

「予測できる」とする時点は、治験薬概要書の作成日若しくは改訂日、又は連絡文書の作成日とする。したがって、連絡文書により医療機関へ通知された有害事象は、治験薬概要書が改訂されていなくとも「予測できる」ものとする。

なお、治験薬概要書に記載されていても、発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が記載内容と一致しないものを含む。

イ 承認申請中の品目で、別途、効能追加等の承認事項の一部変更等申請のための治験が実施されていない場合にあつては、申請資料概要に記載されている有害事象から予測性を判断する。

ウ 承認申請中の品目と同一成分の治験が実施されている場合の予測性の判断は、申請資料概要及び治験薬概要書のうち、治験薬概要書に記載されている有害事象から判断する。

エ 承認申請後においても長期投与試験等を継続しており、当該品目の承認前に終了した場合、予測性の判断根拠は長期投与試験の治験終了届を提出した日をもって、治験薬概要書から申請資料概要

に切り替える。

(3) 因果関係

ア 治験責任医師等及び治験依頼者の両者が因果関係を否定するもの以外は、報告対象となる。

イ 外国症例であって、患者又は患者の家族等の医療従事者以外からの情報に基づくものについては、治験依頼者が因果関係を否定できると判断したものは報告対象としない。

(4) 外国における措置

次に該当する場合は、報告対象となる。

ア 有効性又は安全性の問題を理由として行われる、効能又は効果、用法及び用量の変更又は制限

イ 製造、輸入又は販売の中止、及び製造方法の変更等のうち、有効性の不足又は安全性の問題を理由として行われるもの(例えば、血液製剤でウイルス混入を防ぐために不活化工程を導入した場合等)

ウ 製品の回収・廃棄のうち、有効性、安全性等の問題を理由としたもの(自主的に回収した場合を含む)

エ 使用上の注意の改訂のうち、ドクターレター(日本における緊急安全性情報に相当するもの)の配布を伴う重要な変更等

オ 治験全体の中止・中断のうち、有効性、安全性又は品質の問題によるもの

カ 治験中のドクターレターの配布による安全措置の強化等

2 報告期限

(1) 情報入手日

ICHの合意事項を参考にして、以下の3つの「報告に必要な最低限の情報」を入手した日を情報入手日とする。

ア 患者のイニシャル、年齢(××歳代、子供、小児、中年、高齢者等も含む)又は性別

イ 情報源(臨床試験、自発報告等)

ウ 報告対象であることが判断できる情報(副作用・感染症名、重篤性等)

(2) 期限の起算方法

情報入手日を0日として計算する。

(3) 報告期限日

報告期限日が厚生労働省の閉庁日にあたる場合は、その閉庁日明けが報告期限日となる。例えば、年末年始の閉庁日が12月29日から1月3日で12月29日が「15日目」にあたる場合、閉庁日明けの1月4日が「15日報告」の期限日となる。

(4) 報告期限(タイムフレーム)

ア 副作用又は感染症

予測性1)	重篤性	国内	外国	該当条文等
予測できない	死亡、死亡につながるおそれ	7日	7日	規則第66条の7第1号イ、ロ
	その他重篤2)	15日	15日	規則第66条の7第2号イ(1)～(5)
予測できる	死亡、死亡につながるおそれ	15日	15日	規則第66条の7第2号ロ
	その他重篤2)	—	—	—

注1) 1の(2)「予測性の判断基準」を参照すること。

注2) ①治療のための入院又は入院期間の延長、②障害、③障害につながるおそれ、④①～③及び死亡、死亡につながるおそれに準じて重篤、⑤後世代における先天性の疾病又は異常

イ 外国での措置

外国での措置報告について、国内で承認されている医薬品で、承認事項の一部変更等の申請のための治験を実施中又は当該薬物に係る治験をすべて終了し、承認事項の一部変更等を申請準備中もしくは申請中の場合は、電子情報処理組織で報告する場合にあっては審査管理課、その他の報告方法で報告する場合にあっては医薬品医療機器審査センター(以下「審査センター」という。)並びに安全対策課の双方へ期限内に報告すること。

被験薬と成分が同一のもの	外国	該当条文等
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	15日	規則第66条の7第2号ハ

ウ 研究報告

研究報告	国内	外国	該当条文等
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を示す	15日	15日	規則第66条の7第2号ニ
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を示す			
治験の対象疾患に対して効能若しくは効果を有しないことを示す			

エ 既に承認されている医薬品であって、承認事項の一部変更等の申請のための治験を実施中又は当該薬物に係る治験をすべて終了し、承認事項の一部変更等の申請準備中もしくは申請中のもので、実施されている治験又は申請内容に影響を及ぼすと考えられる、国内で市販されている同一成分の

医薬品に係る緊急安全性情報の配布、製品回収等の措置報告

1の(4)「外国における措置」に掲げるものと同様な措置が、国内で市販されている同一成分の医薬品についてなされた場合、直ちに審査センター(電子情報処理組織により報告する場合は審査管理課宛)へ報告する。この場合は、平成15年記載要領通知の様式第5及び様式第6によることとし、様式第6の「外国における措置の概要」欄の「その他」にチェックするかあるいは○を付すとともに、「報告企業の意見」欄に国内での措置である旨を記載する。

3 提出方法

以下のいずれかによる方法により報告する。

(1) 電子情報処理組織による報告

ア 電子情報処理組織とは、厚生労働省の使用に係る電子計算機と報告企業の使用に係る電子計算機とを電気通信回線で接続した電子情報処理組織のことで、副作用等報告を電子的に行うことをいう。

イ 電子情報処理組織による報告を行う場合においては、平成15年記載要領通知の別添及び平成13年連名通知並びに平成14年連名通知並びに平成15年連名通知並びに平成15年通信通知の記載等に十分に注意する。

ウ 当該方法により報告する場合については、電気通信回線により送付された報告内容が厚生労働省の使用に係る電子計算機に備えられたファイルへ記録された時に報告があったものと見なす。

(2) 電子媒体等による報告

ア 電子媒体とは、副作用等報告の各欄に掲げる報告事項等を記録したフレキシブルディスク(FD)又はシー・ディー・ロム(CD-R(ROM))をいう。

イ 電子媒体等による報告とは、報告者の氏名、住所、報告年月日、報告の趣旨等を記載した書類(以下「報告の趣旨等の書類」という。)及び電子媒体を同時に提出することによる報告をいう。

ウ 電子媒体の作成においては、平成15年通信通知による。また、電子媒体に記録する報告事項の内容については、平成15年記載要領通知の別添及び平成13年連名通知並びに平成14年連名通知並びに平成15年連名通知に留意する。

エ 報告の趣旨等の書類は、原則として平成15年記載要領通知の様式第1、様式第3及び様式第5を用いる。この際、様式第1、様式第3及び様式第5の「備考」欄の最下段に電子媒体に記録した当該報告のファイル名又はフォルダ名を記載する。なお、様式第1を用いない場合は、別添2に示した事項を記載した書類とする。

オ 報告の趣旨等の書類は、報告毎(症例毎)に作成する。

カ 電子媒体には、記録した当該報告のファイル名又はフォルダ名を記載する。

キ 当該方法により報告する場合については、提出された電子媒体に記録した報告内容が厚生労働省の使用に係る電子計算機に備えられたファイルへ記録された時に報告があったものと見なす。

(3) 平成15年記載要領通知の様式第1から様式第6(以下「報告書」という。)による報告

ア 報告書の作成においては、平成15年記載要領通知の別添に留意する。

イ 報告書の提出においては、当該報告書の各欄に掲げる報告事項等を記録した電子媒体を同時に提出されたい。電子媒体の作成においては、平成15年通信通知による。また、電子媒体に記録する報告事項の内容については、平成15年記載要領通知の別添及び平成13年連名通知並びに平成14年連名通知並びに平成15年連名通知に留意する。

ウ 規則第66条の7第2号ハ及びニに規定される「外国での措置報告」及び「研究報告」については、可能な限り電子媒体を提出されたい。

4 提出部数

ア 報告の趣旨等の書類は、正本1部を提出すること。報告書による報告において、平成15年記載要領通知の様式第1及び様式第2の報告書は正本1部を提出する。その際には電子媒体を同時に提出されたい。また、様式第3及び様式第4並びに様式第5及び様式第6の報告書は、正本及び正本の写し各1部を提出する。ただし、電子媒体を同時に提出する場合、正本の写しの提出を省略することができる。

イ 電子媒体は1部提出する。電子媒体には、複数の報告内容(複数の症例内容)を記録して差し支えない。ただし、第一報の報告、追加報告及び再提出の場合は、電子媒体を別にする。また、外国での措置報告及び研究報告は、副作用・感染症症例報告とは別にする。

ウ 報告に関する添付資料は2部提出する。

エ 電子情報処理組織による報告の場合は、報告書、報告の趣旨等の書類及び電子媒体を別途提出する必要はない。

5 報告要領、提出先及び提出方法

(1) 報告要領

ア 報告は治験成分記号毎に報告する。複数の被験薬を併用する場合で、それぞれの薬物が被疑薬である場合は、報告はその被験薬の成分毎(治験成分記号毎)に行う。

イ 共同開発を行っている場合、共同開発会社の各社毎にそれぞれ報告を行う。なお、連名による報告は受け付けない。

(2) 提出先

ア 電子情報処理組織による報告の場合

平成15年連名通知のとおり、厚生労働省医薬食品局審査管理課へ送信する。なお、報告に関する添付資料は審査センターへ郵送あるいは持参により提出箱へ投函し提出する。

イ 電子媒体等による報告及び報告書による報告の場合

審査センターへ提出する。なお、報告に関する添付資料を提出する場合であっても審査センターへ提出する。

(3) 提出方法

ア 電子情報処理組織による報告は、直接送信する。受付時間等については、平成15年連名通知に留

意する。

イ 電子媒体等による報告及び報告書による報告の場合の提出方法については、以下のとおりとする。

(ア) 郵送あるいは持参による提出箱への投函のいずれかの方法で行う。なお、郵送で提出する場合は、提出用封筒の表に「赤字」で目立つように「治験薬副作用・感染症報告」及び報告件数を必ず記載する。

(イ) 郵送による到着分の受付及び提出箱への投函受付時間は、午前9時30分から午後5時45分までとする。

(ウ) 報告書による報告を行った場合は、別添3で示した治験薬副作用・感染症症例等報告整理票（以下、「整理票」という。）及び返信用封筒（郵送に必要な切手を貼付する。また、裏面には審査センターの住所を記載する。）を同封する。審査センターは、整理票に受付日及び受付番号を記入し、返信用封筒に入れて後日返送する。なお、受付番号とは、厚生労働省の使用に係る電子計算機に備えられたファイルへ記録された時に付与される識別番号とは異なるものであることに留意する。

(エ) 宛先

〒105—8409

東京都港区虎ノ門3—8—21 虎ノ門33森ビル10階

医薬品医療機器審査センター審査情報室

ウ FAXによる連絡

治験の中止を必要とするような緊急事態の場合には事前に審査センターへ電話連絡(03—5403—1411)を行った上で、第一報をFAX(03—5403—1417)により送付することは差し支えないが、後日、正式な報告を行う。この場合、報告日はFAX受信日とする。なおFAXによる報告は厚生労働省への報告回数には含めない。

エ 報告に関する添付資料の提出方法

電子情報処理組織による報告で提出する場合にあたり、文献等の資料を提出する場合は、識別番号が付与された後、郵送又は持参により速やかに提出する。その際、厚生労働省受理日、報年月日、報告分類(記号及び分類名)、識別番号、厚生労働省報告回数及び治験成分記号等の必要事項を記載した書類を添付する。

なお、報告書による報告又は電子媒体等による報告で提出する場合は、報告と同時に提出する。面談を希望する場合は、面談時に持参することで差し支えない。

6 追加報告等

因果関係等の評価に影響のある情報等を追加入手した場合に、追加報告を行う。

また、当該副作用等に関連する臨床検査値等を入手した場合も追加報告を行う。

追加報告では、前報から変更された内容又は追加内容は、副作用・感染症症例報告においては、様式第2(二)の「その他参考事項等(累積報告件数・使用上の注意記載状況等)」欄(J. 10)に、外国での措置報告及び研究報告においては、様式第4及び様式第6の「使用上の注意記載状況・その他参考事項等」欄(J. 10)に具体的に記載する。例えば、「副作用名を〇〇から〇〇に変更、併用薬に〇〇を追加、投与開始日を〇〇→〇〇に変更」等と記載する。

一度取り下げ報告を行った同一症例で、その後の情報により再度報告対象となった場合は、第一報として報告する。その際、以前の識別番号を様式第2(二)の「その他参考事項等(累積報告件数・使用上の注意記載状況等)」欄(J. 10)に記載する。

報告書による報告で識別番号が付与されておらず、受付番号のみが付与されている場合において、追加報告あるいは取り下げ報告を行った後に再度報告する場合は、第一報の報告時に付与された受付番号を様式第2(二)の「その他参考事項等(累積報告件数・使用上の注意記載状況等)」欄あるいは様式第4及び様式第6の「使用上の注意記載状況・その他参考事項等」欄に記載する。なお、「識別番号」欄(J. 4a、J. 4b)には受付番号は記載しない。

7 特殊な報告対象の取扱い

(1) 対象疾患の悪化等の場合の取扱い

ア 致命的又はその他何らかの重篤な転帰を有効性の主要評価指標とする治験においては、重篤な有害事象のうち、疾患に関連する事象として取扱い、通常の緊急報告の対象とはしない事象として予め治験依頼者と審査センターとの間で取り決めたものに限る。報告対象外とする。

イ 取り決めに関する提出書類

下記の内容を記載した文書を作成し、審査センターに連絡する。

(ア) 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)

(イ) 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。)

(ウ) 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

(エ) 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

(2) ブラインド症例の取扱い

ア キーコードを開封しない、あるいは開封日までに日数のかかる場合

(ア) やむを得ず当該被験者のキーコードをすぐに開封できない場合には、盲検下でも当該副作用等の発現に関する第一報をキーコードを開封できない理由と共に報告する。

このように薬剤名が不明の場合も、報告書(様式第1)の「治験成分記号」欄には、治験計画届書に記載の成分記号を記載し、報告書(様式第2(二))のその他参考事項等(累積報告件数・使用上の注意記載状況等)欄に対照薬の一般名を記載する。販売名及び一般名にはそれぞれの名称の前に「B」を記載する。

【記載例】B_〇〇〇(被験薬名)、B_△△△(対照薬名)

- (イ) 開封後、被験薬によるものであったことが判明した場合は、治験依頼者より審査センターに「B_」を削除して追加報告を行う。
- (ウ) 開封後、対照薬によるものであったことが判明した場合は、治験依頼者は「B_」を削除して対照薬によるものであった旨の取り下げ報告を行う。また、治験依頼者は対照薬提供会社に情報の提供を行い、対照薬提供会社は安全対策課に当該副作用等症例を報告する。

なお、対照薬の副作用等報告をもって被験薬の「予測できる」副作用とはしない。

イ ブラインド症例で、第一報報告時に対照薬であることがすでに判明している場合(国内治験症例のみ)

対照薬提供会社が安全対策課に当該副作用等症例を報告する。また、治験依頼者は対照薬によるものであった旨及び対照薬提供会社が安全対策課へ報告した旨を審査センターに連絡する。その際、当該報告の内容を安全対策課に問い合わせるために必要な事項(報告企業名、報年月日)、識別番号等を連絡する。なお、必要に応じて、その報告書の写しを求める場合がある。また、治験依頼者の意見や治験への対応等について、確認する場合がある。

8 報告義務期間の取扱い

(1) 報告義務期間

ア 治験計画届書の初回提出日から、承認を取得するまで又は開発中止届を提出するまでの期間とする。

イ 治験計画届書の提出を要しない場合は、治験実施計画書に記載している実施期間の開始日から、承認を取得するまで又は開発を中止する旨を審査センターに書面により申出る(様式は自由)までの期間とする。

(2) 開発を長期間中断する場合等

ア 開発を長期間中断することが予想される場合、又は申請中、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は、その旨を審査センターに書面により申出て、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間は報告を留保することができる。なお、副作用等の報告(研究報告及び外国での措置報告を除く。)を留保している期間中であっても安全性情報の収集に努め、開発再開時に当該情報を治験薬概要書及び治験実施計画書又は申請資料概要へ反映させる。また、開発の再開に伴い副作用等の報告を再開する際には必要な書類を審査センターに提出する。

イ 留保申出書類

下記の内容を記載した文書を作成し、審査センターに提出する。

(ア) 標題は「治験薬副作用・感染症症例報告留保申出書」とする。

(イ) 治験成分記号を記載し、一般名も括弧書きする。

(ウ) 治験計画届書の回数及び治験計画初回届出年月日を記載する。

(エ) 予定される効能又は効果を記載する。

(オ) 中断する治験の開発相を記載する。

(カ) 「報告を留保する理由」を具体的に記載する。

(キ) 「今後とも副作用等に係る情報収集に努めること」、「開発を再開する場合には、開発を中断していた時期に収集した副作用等について報告すること」及び「開発を再開する場合は事前に審査センターに連絡すること」等を記載する。

(ク) 担当者名、連絡先を記載する。

(ケ) 宛先は「国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター長」とする。

ウ 開発の再開時提出書類

開発の再開に伴う副作用等の報告を再開するに際して、下記の内容を記載した文書を作成し、審査センターに提出する。

(ア) 標題は「治験薬副作用・感染症症例報告留保解除申出書」とする。

(イ) 本項イに準じた内容(本項イの(カ)及び(キ)を除く。)

(ウ) 留保期間中に収集した報告対象の症例報告内容の一覧表(性別、年齢、副作用・感染症名、重篤性、既知・未知、転帰、原疾患、発現国等を記載したもの)

(エ) 留保期間中に収集した情報に基づいて作成された治験薬概要書又は治験実施計画書及び申請資料概要の改訂部分又は対応部分

9 取り下げ報告

追加情報により報告対象外と判明した場合は、取り下げ報告を行う。

この場合、報告書(様式第1)の「備考」欄に「取り下げ報告」である旨を記載し、取り下げる理由を詳細に記載する(A.1.13、A.1.13.1)。

10 面談が必要な報告

(1) 治験依頼者が国内治験の継続に影響を及ぼす重要な報告であると判断した場合等は面談により報告することができる。なお、治験依頼者が面談を不要と判断した場合でも、審査センターが面談を必要とする場合には、後日連絡を行うことがある。

(2) 上記(1)の他、治験計画届を必要とする場合は、治験計画届書に記載の治験実施期間内、又は治験計画届書の提出を要としない場合は、治験実施計画書に記載の治験実施期間内の場合で、かつ、国内治験で発生した副作用等症例及び国内の治験の継続に影響を及ぼす国内・海外での措置報告及び研究報告は、面談にて報告することが望ましい。

(3) 面談により報告する場合は、事前に審査センターに電話で連絡する。また、面談時に報告書や添付資料を持参する。

別添2

電子媒体と同時に提出する報告の趣旨等の書類における記載事項

2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
								整理票の数		
								合計件数		
								件		