

薬食審査発1228第11号

平成24年12月28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



薬事法施行規則等の一部を改正する省令の施行に関する留意事項について

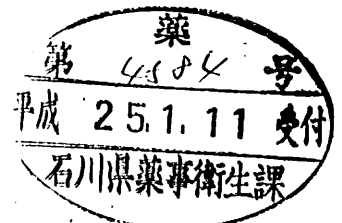
薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号。以下「規則」という。）第273条第3項に規定する被験薬等に係る副作用又は感染症によるものと疑われる症例等（以下「副作用等症例」という。）の報告（以下「定期報告」という。）については、「薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について」（平成20年10月1日付薬食審査発第1001005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）により留意事項を通知しているところです。

今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）において被験薬の安全性情報を包括的に評価し、治験安全性最新報告（DSUR：Development Safety Update Report）として規制当局に毎年報告するICH E2Fガイドラインが合意されたことを踏まえ、薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成24年厚生労働省令第161号。以下「改正省令」という。）が公布され、定期報告の調査単位期間が半年ごとから1年ごととされました。

つきましては、改正省令による改正後の定期報告の留意事項について、下記のとおり定めましたので、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。

なお、ICH E2Fガイドラインに基づく定期報告は、あくまでも、被験薬に係る包括的な安全性情報を1年ごとに得るための報告であって、新たな安全性情報を提供する手段として使用するものではないことに御留意願います。

記



1. 改正省令による改正後の規則第273条第3項について

治験の依頼をした者（以下「治験依頼者」という。）が実施する規則第273条第3項の規定に基づく定期報告については、1年ごとの集積報告（以下「年次報告」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（11）によること。なお、自ら治験を実施する者（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医薬品に係る治験を行った場合又は既に当該被験薬について治験依頼者が治験を行っている場合を除く。）については、「治験依頼者」を「自ら治験を実施する者」と読み替えること。

（1）様式について

年次報告は、次のアからウにより提出すること。

- ア 治験安全性最新報告概要（別紙様式1）
- イ 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧（別紙様式2）
- ウ 治験安全性最新報告（以下「DSUR」という。）

（2）治験安全性最新報告概要について

記載方法の詳細については、別添の1.によること。

（3）国内重篤副作用等症例の発現状況一覧について

記載方法の詳細については、別添の2.によること。

（4）DSURについて

DSURを作成する際には、「治験安全性最新報告について」（平成24年12月28日付薬食審査発1228第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に準拠し、別添の3.を参照すること。なお、英文で記載する場合、邦文の添付は要しないこと。ただし、邦文を添付することも差し支えないこと。

（5）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、次に掲げる日以外の起算日の設定を考慮する場合には、事前に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）審査マネジメント部審査企画課に相談すること。

- ア 年次報告の調査単位期間は、原則として、我が国又は外国で初めて当該被験薬の治験の計画が届出又は認可された日（以下「開発国際誕生日」という。）の月日を毎年の起算日とする。開発国際誕生日が我が国において

初めて当該被験薬の治験の計画の届出がなされた日以外の場合は、当該治験の計画の届出後、直近の調査単位期間に合わせて作成された報告書をもって初回報告を行うこと。当該被験薬が、我が国又は外国で製造又は販売が認められた場合、調査単位期間の起算日を、我が国又は外国において初めて製造又は販売が認められた日（以下「国際誕生日」という。）の月日に合わせる事ができる。

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 半年ごとの定期報告を年次報告に切り替える場合は、半年ごとの定期報告の最終報告に係る調査単位期間の終了日と年次報告の初回報告に係る調査単位期間の開始日に乖離が生じないようにすること。その際、半年ごとの定期報告の最終報告の調査単位期間を調整することは可能とするが、調査単位期間が1年を超えないようにすること。

#### (6) 報告義務期間について

報告義務期間は、原則として、当該被験薬について、初回の治験計画届出書を提出してから、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。ただし、自ら治験を実施する者による治験においては、各試験の実施期間が1年未満の場合には年次報告は不要とする。

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、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を機構審査マネジメント部審査企画課に書面（様式は自由）により申し出るまでの期間とすること。ただし、後発医薬品の開発のための試験において、各試験の実施期間が1年未満の場合には年次報告は不要とする。

#### (7) 報告時期について

年次報告は、調査単位期間ごとに、その期間の満了した日から2月以内に報告すること。報告期限日が機構営業外日に当たる場合は、その翌営業日が報告期限日となる。承認取得又は開発中止届提出後の最後の定期報告は、承認の取得若しくは開発中止届の提出の日から2月以内に、上記(1)のア及びイにより報告すること。なお、2月が60日に満たない場合には、60日以内に報告すること。

#### (8) 開発を長期間中断する場合等について

ア 治験依頼者は、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って、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、年次報告を留保する場合には、「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。「市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」の一部改正について」（平成20年10月1日付け薬食審査発第1001009号・薬食安発第1001001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知等により一部改正。以下「二課長通知」という。）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」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、年次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症例の年次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、当該年次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については、上記（1）のアからウによるものとする。

(9) 複数の開発がなされている場合について

年次報告は、原則として、一有効成分ごとに行うこと。また、複数の被験薬を併用する場合には、その被験薬の有効成分ごとに行うこと。

なお、同一の有効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であって、治験成分記号ごとに年次報告を行うことが適当と考えられるときは、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。

(10) 共同開発がなされている場合について

医薬品の開発を複数の者が共同で行っている場合には、可能な限り一の年次報告を作成し、代表する者が、共同開発する者との連名のものを提出すること。

なお、一の年次報告を作成することができないときには、その理由を別紙様式1の備考欄に記載し、共同開発する者ごとに提出すること。自ら治験を

実施する者が多施設共同治験を実施する場合も同様である。

(11) 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. 本通知の適用時期について

(1) 治験依頼者(自ら治験を実施する者を除く。)に係る年次報告については、平成24年12月28日より適用する。

(2) 上記(1)にかかわらず、平成26年6月30日までの間は、治験依頼者(自ら治験を実施する者を除く。)が提出する副作用等症例の定期報告は、なお従前の例によることができる。

(3) 自ら治験を実施する者に係る年次報告については、平成26年7月1日から適用する。

3. その他

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号)第20条第2項に規定に基づく治験依頼者から治験責任医師及び実施医療機関の長への通知については、調査単位期間の満了後3月以内に治験安全性最新報告概要及び国内重篤副作用等症例の発現状況一覧を、別添の参考様式「治験安全性情報の年次報告」に添付して通知すればよいこと。

(別添)

## 年次報告作成上の留意点

### 1. 治験安全性最新報告概要(別紙様式1)の作成について

- (1) 「治験成分記号」欄には、治験依頼者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。同一有効成分について、複数の治験成分記号が存在する場合にはこれらを列記すること。
- (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) 「販売名」欄には、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。
- (4) 「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。
- (5) 「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。同一有効成分について、複数の治験成分記号が存在する場合にはそれぞれの初回の治験計画届書を届け出た年月日が分かるよう記載すること。
- (6) 「開発国際誕生日」欄には、開発国際誕生日(年月日)を記載すること。
- (7) 「国際誕生日」欄には、国際誕生日(年月日)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。
- (8) 「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。
- (9) 「報告回数」欄には、当該概要の通算の提出回数を記載すること。
- (10) 「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。
- (11) 「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。
- (12) 「調査単位期間」欄には、当該概要における、重篤副作用等症例を集積した期間を記載すること。
- (13) 「開発の相」欄には、当該定期報告に含まれる治験の開発相を記載すること。また、同一の有効成分について複数の治験を実施している場合には、治験ごとに開発相を記載すること。なお、同一有効成分について、異なる治験

成分記号を用いて治験を行っている場合はこれが分かるよう記載すること。

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、生物学的同等性試験については、その旨記載すること。

- (14) 「主要先進国における承認状況」欄には、米英独仏又はEUにおいて承認を取得している場合には、それぞれの承認国名・承認年等を記載すること。
- (15) 「重篤副作用等症例発現状況」欄には、「別添のとおり」と記載の上、国内重篤副作用等症例の発現状況一覧(別紙様式2)を添付すること。

また、別紙様式2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。

- (16) 「重篤副作用及びその他の安全性情報の集積評価(非臨床試験データ、外国臨床試験データ及び市販後データ等)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、主に国内で実施された治験及び外国臨床試験で集積した重篤副作用等症例並びに国際開発誕生日から累積された重篤副作用等症例の集積評価、治験実施上重要な非臨床試験からの知見、被験薬が我が国又は外国で販売されている場合には治験に重要な影響を及ぼす可能性のある市販後の安全性情報等の治験依頼者の見解等を記載すること。記載に当たっては、DSURの内容(特に、エグゼクティブサマリー)を基本とし、国内における状況、治験依頼者の見解等を追加して記載すること。

なお、記載事項のすべてを記載できない場合には、当該欄に「別紙のとおり」と記載し、別紙を添付して差し支えないこと。

治験依頼者の意見は、以下の内容を含むものであること。

- ア 当該調査単位期間中の個別副作用等症例を踏まえ、治験依頼者が新たに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も記載すること。
- イ 当該調査単位期間中に、治験依頼者が新たに講じた重要な安全確保措置に基づき、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)の改訂などの措置を行ったか、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。
- ウ 外国情報の場合は、外国における治験依頼者の対応と日本の治験依頼者の対応の別が分かるように記載すること。
- エ 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について記載すること。
- オ 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)について

記載すること。

カ 投与経路、剤型、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。

(17) 「備考」欄について

ア 担当者の氏名及び連絡先を記載すること。

イ 報告起算日を変更した場合には、変更理由を記載すること。

ウ 承認又は開発中止により、当該年次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。

エ 最終報告においては、主要先進国で実施中の臨床試験の有無について記載すること。

オ 年次報告を留保した場合であって、留保を解除し年次報告を再開するときは、開発の再開後最初の報告に、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。

カ その他特記事項があれば記載すること。

2. 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧（別紙様式2）について

(1) 我が国において初めて当該被験薬の治験の計画の届出がなされた日以降に、国内で実施された治験から報告された重篤な副作用等症例を記載すること。「備考」欄には、必要に応じ、これら一覧表への掲載対象を記載すること（例：当該被験薬が既に承認されてから数年以上販売されており、既承認の適応症に係る治験からの重篤副作用等症例の件数等を一覧表から除外している。）。

(2) 「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。なお、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。

(3) 「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。

(4) 累積被験者概数には、当該被験薬に係る国内で実施中の治験の登録被験者数と終了した治験の被験者数の合計を記載すること。

3. DSURの作成について

(1) 安全性参照情報

安全性参照情報は治験薬概要書とするが、外国の治験依頼者が作成するDSURを提出に用いる場合等、安全性参照情報として使用される治験薬概要書が国内で実施される治験で使用されているものと異なることがある。DS



URの安全性参照情報が国内で使用されている治験薬概要書と異なる場合（例：国内外で開発中の剤型・適応症等の違いにより、治験薬概要書の治験責任医師へのガイダンス等で注意喚起される内容に相違がある場合など。）は、これを治験安全性最新報告概要又はその別紙に記載すること。

(2) 調査対象期間中に継続又は終了した臨床試験の状況

原則として治験依頼者が実施した臨床試験の状況を記載すること。他の治験依頼者が実施した臨床試験の情報を知り得た場合は、必要に応じ「8. 調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見」に記載すること。

(3) 推定累積使用者数

原則として治験依頼者が実施する臨床試験の推定累積使用者数を掲載すること。開発国際誕生日等からの推定累積使用者数の算出が困難な場合（例：当該被験薬が承認されてから数年以上販売されている場合など。）は、どのような方法で算出した数を提示しているか、又は欠落したデータの概要等を記載すること。

(4) ラインリスト及びサマリーテーブルのデータ

外国の治験依頼者等が作成するDSURにおいて、特定の有害事象の取扱いが外国と国内で異なる場合（例：治験実施計画書で特別な収集及び安全性データベース登録の対象外とされている有害事象、有効性評価項目に相当する有害事象の取扱いなど。）、ラインリストやサマリーテーブルへの有害事象の掲載基準が異なることがある。この場合、国内で別途情報収集した中で特に懸念すべき安全性情報が認められたときは、これを治験安全性最新報告概要に記載すること。

(5) 文献

文献等に基づく新たな重大な安全性情報については、研究報告、措置報告と共にその元となった文献、学会抄録等の写しを添付することとされているが、機構にDSURを提出する場合にあっては、既に機構に提出された文献・学会抄録等の写しの添付は不要であること。

(6) その他

治験依頼者が報告の項目に記載すべき情報を何らかの理由で入手することが困難な場合（例：自ら治験を実施する者は、治験の実施に影響する被験薬の品質上の問題、外国における市販後自発報告、研究報告、非臨床試験データ等についての情報は入手が困難な場合がある。）、その旨をDSURに記載すること。

(別紙様式1)

治験安全性最新報告概要

治験成分記号		初回届出年月日	
成分名		開発国際誕生日	
販売名		国際誕生日	
		承認年月日	
分量及び剤型		報告回数	
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			
開発の相			
主要先進国における 承認状況			
重篤副作用等 症例発現状況			
重篤副作用及びその他の安 全性情報の集積評価（非臨床 試験データ、外国臨床試験デ ータ及び市販後データ等）を 踏まえた見解及び安全対策			
備考			

上記により治験安全性最新報告を行います。

年 月 日

住所：(法人にあつては、主たる事務所の所在地)

氏名：(法人にあつては、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)

用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

(別紙様式2)

国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

副作用等症例の種類	副作用等症例の種類別件数	
	調査単位期間	累計
器官別大分類		
器官別大分類		
備考		

当該調査単位期間： 年 月 日 ~ 年 月 日

累積被験者概数：

副作用等の用語：MedDRA/J version( )を使用

(注意)

用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

(参考様式)

年 月 日

### 治験安全性情報の年次報告

実施医療機関の長

殿

治験責任医師

殿

治験依頼者

(名称)

(代表者)

下記の治験に係る安全性情報について、年次報告を致します。

記

治験成分記号		調査単位期間： 年 月 ~ 年 月
該当する試験	治験実施計画書番号	治験課題名
治験依頼者の見解	調査単位期間の新たな安全対策 ( <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 )	
添付資料	<input type="checkbox"/> 治験安全性最新報告概要 <input type="checkbox"/> 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧 <input type="checkbox"/> その他 ( )	
担当者連絡先	氏名： TEL： Email：	所属： FAX：
備考		

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
2. 本別添様式に「治験安全性最新報告概要」及び「国内重篤副作用等症例の発現状況一覧」を添付すること。
3. 「該当する試験」欄は、実施試験の数に応じて適宜、行を増やすこと。