

治験国内管理人における安全性業務

依頼者への説明事項

本書の御利用につき、何らかのトラブルや損失・損害等
につきましては、一切責任を負わないものとします。
また、本書の内容の一部もしくは全部を引用する際には、
出典として、日本 CRO 協会の名称および Website を明記下さい。

はじめに

日本 CRO 協会におきまして、2023 年より新たに PV 業務を検討するワーキンググループが発足し、その活動の 1 つとして、治験国内管理人における安全性業務に関する課題・標準化を検討してきました。

この度、成果物として、海外治験依頼者へ日本特有の安全性業務を網羅的に説明するための資料を作成いたしました。

なお、本資料は 2025 年 1 月時点の情報を踏まえ作成しております。新たな通知等により内容が変更される場合もありますので、参照される際にはご注意ください。

2025 年 2 月作成
一般社団法人 日本 CRO 協会
PV ワーキンググループ

目次

1. 日本独自の法規と Safety Management Plan(SMP)への反映について	3
1.1. 概要説明	3
1.2. 治験届提出までに準備必須事項	3
2. 安全性報告義務期間	3
2.1. 当局報告	3
2.2. 治験実施医療機関への報告	4
3. 当局報告	5
3.1. 報告対象（範囲）	5
3.2. 報告タイムラインと注意点	12
3.3. 文献検索について	12
3.4. 報告様式、方法	13
3.5. 因果関係評価に関する注意事項	14
3.6. 報告遅延に関する注意事項	14
4. 施設報告	15
4.1. 報告対象（範囲）	15
4.2. 報告タイムライン	15
4.3. 報告様式、方法	16
4.4. その他	16
5. その他	17
5.1. 複数の治験国内管理人がいる場合の連携について	17
5.2. PMDA とのコミュニケーション方法について	17
5.3. 例外対応について	17
6. 参考資料	18

1. 日本独自の法規と Safety Management Plan(SMP)への反映について

1.1. 概要説明

日本の薬事規制は ICH(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)の合意に準じて作成されているが、その解釈や運用において、諸外国と異なるものが数多くある。特に海外治験依頼者が治験国内管理人 (ICCC: In Country Clinical Caretaker) を介して開発治験を実施する際には、安全性情報の報告規制における、海外との規制要件の違いから、報告遅延や報告漏れが問題となる場合が多い。このような問題点を解決するためには、Safety Management Plan(SMP)などの合意文書で、治験依頼者、治験国内管理人、その他関連のベンダーの役割と運用上の注意点を明確にしておくことが望ましい。本書は、特に安全性情報の取扱いについて、注意すべき点をもれなく記載し、日本での治験を計画している海外のベンダーにも日本の安全性報告規制の説明書となることを目的としている。

1.2. 治験届提出までに準備必須事項

日本における安全性情報の報告義務は、独立行政法人医薬品・医療機器総合機構 (PMDA) に初回の治験届を提出した、その日から始まる。そのため、治験届を提出する時点で、被験薬を含むすべての安全性報告 (特に個別症例報告、研究報告、措置報告などの随時報告) が提出できる体制を整えておく必要がある。

日本の治験においても、EU の Auxiliary Medical Products と類似した概念の治験使用薬 (機器、再生医療等製品) が導入されており、試験毎に異なる対応 (準備) を求められる場合もある。これらの各治験の特徴や、受託している業務の種類によって、準備事項や準備期間は異なると考えられるが、業務分担や海外治験依頼者と合意した手順などを示す、SMP を最終化しておき、文献検索の手配などの必要な作業の準備を治験届提出までに、済ませておくことが肝要である。

2. 安全性報告義務期間

2.1. 当局報告

2.1.1. 全般的な事項

2.1.1.1. 報告義務の開始

日本では初回治験届提出日より規制上の安全性報告義務が発生し、国内施設における First Patient In(FPI)が安全性報告開始のタイミングではないことを注意する必要がある。

従って、初回治験届提出日が情報入手日 (当局報告起算日: Day 0) である安全性情報から当局報告対象となることから、初回治験届提出前までに安全性情報の取扱いについて外国治験依頼者と治験国内管理人の間で合意をし、SMP の合意、署名を完了しておく必要がある。

2.1.1.2. 報告義務の終了について

開発中止届が提出される日、又は製造販売承認日までが報告義務期間となる。国内施設における Last Patient Last Visit(LPLV)や治験終了届の提出までではないことを注意する。

開発中止届出日又は製造販売承認日以降に治験国内管理人が受領した安全性情報であっても、外国治験依頼者が入手した日 (Day 0) が届出日又は承認日より前であれば報告対象となる。

なお、被験薬以外の治験使用薬については、終了時期が異なるので、2.1.2.2 項を参照。

2.1.2. 被験薬及び被験薬以外の治験使用薬に関する当局への安全性報告義務期間

被験薬及び被験薬以外の治験使用薬に関する当局への安全性報告義務の期間は以下の通りである。

[参考資料]

(通知) 薬生薬審発 0831 第 12 号、薬生安発 0831 第 3 号、「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」参考資料①

2.1.2.1. 被験薬

当該被験薬について初めて治験計画届書を提出した日から、下記のいずれかの期間とする。

- 1) 当該被験薬が製造販売承認を取得するまで
- 2) 当該被験薬の開発中止届書を提出するまで

治験計画届書の提出を要しない場合は、当該被験薬の治験実施計画書に記載している実施期間の開始日から、下記のいずれかの期間とする。

- 1) 当該被験薬が製造販売承認を取得するまで
- 2) 当該被験薬の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（様式自由）により申し出るまで。

2.1.2.2. 被験薬以外の治験使用薬

当該治験使用薬を用いる治験に係る治験計画届書を提出した日から、下記のいずれかの期間とする。

- 1) 当該治験に係る治験終了届書又は治験中止届書を提出するまで
- 2) 当該治験における被験薬が製造販売承認を取得するまで
- 3) 当該被験薬の開発中止届書を提出するまで

治験計画届書の提出を要しない場合は、当該治験使用薬を用いる治験実施計画書に記載している実施期間の開始日から、下記のいずれかの期間とする。

- 1) 当該治験使用薬を用いる治験実施計画書に記載している実施期間の終了日まで
- 2) 当該治験における被験薬が承認を取得するまで
- 3) 当該被験薬の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（様式自由）により申し出るまで

2.2. 治験実施医療機関への報告

2.2.1. 報告義務の開始

GCP 第 20 条参考資料⑨に規定の通り、治験依頼者は副作用情報等の安全性情報について治験責任医師及び実施医療機関の長に対して情報提供を行う必要がある。情報提供の開始時期については GCP 上では明確な規定はないため、各医療機関との合意に基づき安全性情報の提供を開始することとなる。

2.2.2. 報告義務の終了

安全性情報の報告義務終了時期は GCP においては具体的な規定はされていない。なお、日本製薬工業協会（日本における研究開発志向型の製薬企業 70 社（2024 年 4 月 1 日現在）が加盟する任意団体）の見解として、治験 119 番の質問番号：(8) 治験依頼者による安全性情報提供の終

了時期（その１）に以下の回答が示されている。

GCP 第 20 条^{参考資料⑨}の趣旨は、治験依頼者が治験責任医師等や実施医療機関の長に最新の安全性情報を提供し、治験期間中の被験者の安全性確保に細心の注意を払っていただくことによって、治験使用薬による健康被害の拡大を未然に防ごうとすることにあります。このため、治験依頼者は、少なくとも治験実施計画書で規定される投与及び観察が終了するまで安全性情報を継続提供すべきと考えています。従って、それ以降の安全性情報の要否は、各実施医療機関でご判断いただければよいと考えています。

[参考資料]

日本製薬工業協会 HP、治験 119 番 質問・見解集（2024 年 01 月 15 日版）、日本製薬工業協会医薬品評価委員会 臨床評価部会^{参考資料②}

3. 当局報告

3.1. 報告対象（範囲）

3.1.1. 治験使用薬について

3.1.1.1. 定義

被験薬とは、治験の対象とされる薬物であり、当該治験の試験成績をもって当該薬物の製造販売承認申請を目的とするものを指す。主たる被験薬とは、治験計画届出時に被験薬が 1 つの場合にはその被験薬を指し、複数の被験薬がある場合には、治験依頼者が選択した 1 つの被験薬を指す。また、当該治験の試験成績をもって製造販売承認申請を目的とする医療機器（以下「被験機器相当」という。）及び再生医療等製品（以下「被験製品相当」という。）は、「被験薬」と同様の取扱いとする。

治験使用薬とは、治験実施計画書において被験薬の有効性及び安全性の評価に使用することを規定された被験薬、対照薬、併用薬、レスキュー薬、前投与薬等を指す。なお、治験使用薬は、その有効成分の国内外での承認の有無は問わない。また、治験実施計画書において被験薬の有効性及び安全性の評価に使用することを規定された医療機器（以下「治験使用機器相当」という。）及び再生医療等製品（以下「治験使用製品相当」という。）についても、「治験使用薬」と同様の取扱いとする。

イメージ図



[参考資料]

(通知) 薬生薬審発 0831 第 10 号、「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」 参考資料③

3.1.1.2. 注意点

主たる被験薬と被験薬以外の治験使用薬では報告すべき安全性情報の対象が異なることに留意する。また、報告範囲やタイムラインの詳細は規制を順守できるよう手順書に規定すること。当局への報告にあたっては、治験国内管理人における作業時間も鑑みてタイムラインを設定する必要がある。詳しくは 3.1.2.項で解説する。

3.1.2. 報告すべき安全性情報一覧

本邦においては下記の報告が求められている。

- 個別症例報告（副作用、不具合及び感染症）
- 研究報告
- 外国の措置報告
- 治験年次報告

報告範囲やタイムラインの詳細は手順書で規定すること。

それぞれの報告範囲と注意点について、下記に説明する。

3.1.2.1. 個別症例報告

3.1.2.1.1. 範囲

治験使用薬が対象となりそれぞれの報告範囲と報告タイムラインは下記となる。

なお、報告期限日が PMDA 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。

被験薬

報告対象となる情報：当該国内治験、外国で実施された臨床試験、外国における臨床試験以外の使用（市販後症例、コンパッションネートユースプログラム、文献など）

予測性	重篤性	報告タイムライン
未知	死亡・死亡につながるおそれ	7 日以内（追加報告は 15 日*）
未知	その他重篤	15 日以内
既知	死亡・死亡につながるおそれ	15 日以内
既知	その他重篤	不要

被験薬以外の治験使用薬

報告対象となる情報：当該国内治験、外国で実施された臨床試験**

予測性	重篤性	報告タイムライン
未知	死亡・死亡につながるおそれ	7 日以内（追加報告は 15 日*）
未知	その他重篤	15 日以内
既知	死亡・死亡につながるおそれ	15 日以内
既知	その他重篤	不要

*既に 7 日以内に報告済の症例について、報告対象となる情報を追加で入手した場合は 15 日以内に追

加報告を行うこと。ただし、新たに7日以内に報告すべき追加情報（新たな有害事象、有害事象名の変更、重篤性又は重篤性基準の変更）を入手した場合は、7日以内に追加報告を行うこと。

**外国で実施された臨床試験からの報告については、当該被験薬を使用している臨床試験からの情報に限る。

また、用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除に係る承認事項の一部変更の承認申請に用いる治験（一変治験）における報告範囲は以下となる。

被験薬

報告対象となる情報：当該国内治験（外国症例については5.3項を参照）

予測性	重篤性	報告タイムライン
未知	死亡・死亡につながるおそれ	7日以内（追加報告は15日*）
未知	その他重篤	15日以内
既知	死亡・死亡につながるおそれ	15日以内
既知	その他重篤	不要

被験薬以外の治験使用薬

報告対象となる情報：当該国内治験

予測性	重篤性	報告タイムライン
未知	死亡・死亡につながるおそれ	7日以内（追加報告は15日*）
未知	その他重篤	15日以内
既知	死亡・死亡につながるおそれ	15日以内
既知	その他重篤	不要

*既に7日以内に報告済の症例について、報告対象となる情報を追加で入手した場合は15日以内に追加報告を行うこと。ただし、新たに7日以内に報告すべき追加情報（新たな有害事象、有害事象名の変更、重篤性又は重篤性基準の変更）を入手した場合は、7日以内に追加報告を行うこと。

[参考資料]

（事務連絡）「E2B（R3）実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告に関するQ&Aの改正について」参考資料④

3.1.2.1.2. 新規性の判定について

被験薬に関する新規性評価には当該被験薬の治験薬概要書を使用する。また、海外からの情報についても同様に治験薬概要書を使用することに留意する。被験薬以外の治験使用薬については、治験実施計画届上で科学的知見を記載する文書を規定し、その文書に従って新規性を評価する。

3.1.2.1.3. 医療機器又は再生医療等製品不具合における「重篤につながるおそれ」の定義について

以下に示す治験においては、医療機器又は再生医療等製品に対しても同様の報告義務が発生する。

- ・治験機器相当又は治験使用機器相当が使用される場合
- ・治験製品相当又は治験使用製品相当が使用される場合

医療機器又は再生医療等製品については重篤な副作用に加えて、「重篤につながるおそれがある不具合」（不具合が発生し、重篤な有害事象は発生していないが、その不具合により重篤な有害事象が発生する可能性がある状態）についても報告対象となることに留意する。

3.1.2.1.4. 海外市販後症例の報告について

本邦においては、治験届を提出した被験薬の国内承認状況によって異なるが、外国で発生した治験以外の全ての情報源（市販後症例、コンパッションエートユースプログラム、文献など）からの症例についても報告対象となる可能性がある点に留意する。

同じ被験薬についての治験を別途、国内他社が実施する場合、外国副作用等症例の報告は、ICCC と国内他社は同じ外国副作用等症例の報告を重複して行う必要がある。

3.1.2.1.5. 国内他社が実施する臨床試験からの症例報告の要否について

国内他社が実施する臨床試験からの国内症例報告については、報告の必要はない。ただし、適切に情報交換が必要な点は留意する。

[参考資料]

（通知）薬生薬審発 0831 第 12 号、薬生安発 0831 第 3 号「E2B（R3）実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」 参考資料①

3.1.2.1.6. 非医療従事者からの報告について

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。

[参考資料]

（通知）薬生薬審発 0831 第 12 号、薬生安発 0831 第 3 号「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」 参考資料①

3.1.2.2. 研究報告

3.1.2.2.1. 概要

当該被験薬等について 3.1.2.2.2.項に示す情報を入手した場合は 15 日以内に当局に報告する必要がある。外国治験依頼者及び治験国内管理人は、当該情報を適時入手するための手順を取り決める必要がある。

3.1.2.2.2. 報告対象

以下に示す研究報告は当局への報告対象となる。ただし、当該被験薬等の治験の対象となる疾患に対する有効性及び安全性の評価に影響を与えないと認められる研究報告は除く。

- 当該被験薬等の副作用若しくはそれらの使用による感染症により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があることを示す研究報告
- 当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病等若しくはそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、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研究報告
- 当該被験薬等が治験の対象となる疾患に対して効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告

「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があること」とは、疫学調査報告、動物等を用いた試験、物理的試験又は化学的試験の成績等により、当該被験薬等の副作用又はその使用による感染症に起因する重大な疾病（例えば、がん、難聴、失明等）の発現又はその可能性を示すものであること。

「副作用によるものと疑われる疾病等若しくはそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したこと」とは、当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病又はそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件（例えば、全体としての発生数、発生頻度の変化は大きくないが、層別してみた場合に特定の年齢、合併症、用法、用量等で特に発生数又は発生頻度の上昇が判明した等）、症状、程度等の明らかな変化を示すものであること。

「治験の対象となる疾患に対して効能若しくは効果を有しないこと」とは、当該被験薬等又はその有効成分について、精密かつ客観的な臨床試験その他動物試験等により、治験の対象となる疾患に対する効能又は効果を有しないことを示すものであること。

「当該被験薬等の治験の対象となる疾患に対する有効性及び安全性の評価に影響を与えないと認められる研究報告」とは、例えば治験において想定される副作用として、被験者に対する安全対策（被験者から除外されている、治験の中で適切な検査計画が立案されている等）が既にとられているものや、当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病等又はそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度等の増加が認められないもの等が想定されること。

[参考資料]

（薬機法施行規則）「第 273 条第 2 項第 2 号ニ」 参考資料⑤

（通知）薬生発 0831 第 8 号「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」 参考資料⑥

3.1.2.3. 外国措置報告

3.1.2.3.1. 概要

当該治験使用薬について 3.1.2.3.2.項に示す情報を入手した場合は 15 日以内に当局に報告する必要がある。外国治験依頼者及び治験国内管理人は、当該情報を適時入手するための手順を取り決める必要がある。

3.1.2.3.2. 報告対象

以下に示す措置は当局への報告対象となる。ただし、被験薬以外の治験使用薬については、被験薬と併用した際の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の実施に限る。

- 外国で使用されている物であって当該治験使用薬と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、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の実施

「外国で使用されている物であって当該治験使用薬と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、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の実施」とは、外国における、有効性又は安全性の観点からの製造等の中止のほか効能若しくは効果、用法若しくは用量又は製造方法の変更、ドクターレターの配布を伴う重要な使用上の注意の改訂等も含まれるものであること。ただし、投与経路が異なる製剤における報告であって、その安全性情報が投与経路に依存することが明らかな場合等は省略できる。

「被験薬以外の治験使用薬については、被験薬と併用した際の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」とは、被験薬以外の治験使用薬に関する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のうち、当該治験において被験薬と併用した際に生じる可能性が高い保健衛生上の危害の発生又は拡大に対処するためのものであること。

被験薬に係る申請のための治験を実施中又は当該被験薬に係る治験をすべて終了し、被験薬の申請準備中若しくは申請中の場合において、治験又は申請の内容に影響を及ぼすと考えられる治験使用薬の措置等が国内で市販されている同一成分の医薬品に対してなされた場合、直ちに、治験使用薬に係る外国措置報告を報告期限内に報告すること。

[参考資料]

(薬機法施行規則)「第 273 条第 2 項第 2 号ハ」 参考資料⑤

(通知) 薬生発 0831 第 8 号「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」 参考資料⑥

(通知) 薬生薬審発 0831 第 12 号、薬生安発 0831 第 3 号「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」 参考資料⑦

3.1.2.4. 年次報告

3.1.2.4.1. 概要

年次報告においては、3.1.2.4.2.項に示すように、DSUR に加えて日本特有の様式を当局に提出する必要がある。これらの様式は日本語で作成され、一部の項目は DSUR の内容を踏まえて記載されるため、治験国内管理人における作業時間が必要となることに留意されたい。外国治験依頼者及び治験国内管理人は、日本の様式を作成する時間を考慮して、治験国内管理人に DSUR を提供する時期を設定する必要がある。

3.1.2.4.2. 報告すべき内容及び様式について

以下の資料を当局に提出する必要がある。なお、被験薬以外の治験使用薬については、被験薬とまとめて年次報告を行うこと。また、被験薬以外の治験使用薬については、DSUR は要しない。

- 治験安全性最新報告概要（別紙様式 1）
- 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧（別紙様式 2）
- DSUR

別紙様式 1 には「主要先進国における承認状況」等の被験薬に関する情報の他、被験薬以外の治験使用薬に関する情報も記載される。「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、DSUR の内容（特に、エグゼクティブサマリー）が基本として記載される。

別紙様式 2 は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一覧で記載するものである。本様式は治験使用薬ごとに作成される。

DSUR について、英文で記載されている場合、邦文の添付は要しない。ただし、邦文を添付することも差し支えない。

3.1.2.4.3. 対象範囲

被験薬及び被験薬以外の治験使用薬について、以下を報告対象範囲とする。

予測性	重篤性	被験薬		被験薬以外の治験使用薬	
		国内	外国	国内	外国
予測できない	死亡・死亡のおそれ	○	○	○	-
	その他重篤	○	○	○	-
予測できる	死亡・死亡のおそれ	○	○	○	-
	その他重篤	○	○	○	-

3.1.2.4.4. 報告タイムライン

当該被験薬について初めて治験の計画を届け出た日等から起算して一年ごとに、その期間の満了後 2 月以内に報告しなければならない。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。被験薬以外の治験使用薬については、被験薬の調査単位期間に併せて報告を行う。

3.1.2.4.5. 最終報告書の提出について

被験薬に係る報告義務期間は、当該被験薬について、初めて届書を提出した日から、承認を取得するまで又は開発中止届書を提出するまでのいずれかの期間である。

被験薬以外の治験使用薬に係る報告義務期間は、当該治験使用薬を用いる治験に係る届書を提出した日から、当該治験に係る治験終了届書又は治験中止届書を提出するまで、当該治験における被験薬が承認を取得するまで又は当該被験薬の開発中止届書を提出するまでのいずれかの期間である。

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書の提出の日から 2 月以内に、「治験安全性最新報告概要（別紙様式 1）及び「国内重篤副作用等症例の発現状況一覧（別紙様式 2）」により報告する。

3.1.2.4.6. 複数 CRO での連名提出時におけるコミュニケーション

医薬品の開発を複数の者が共同で行っている場合には、可能な限り一つ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とされている。当該被験薬の開発に複数の CRO が関わっている場合、外国治験依頼者及び治験国内管理人は、CRO 間のコミュニケーション等の手順を定めておく必要がある。なお、一つの年次報告を作成することができないときには、共同開発する者ごとに提出することが認め

られている。外国治験依頼者は、各治験国内管理人の年次報告において、国内で実施されている治験の情報が漏れなく記載されるよう留意する必要がある。

[参考資料]

(薬機法施行規則)「第 273 条第 4 項」 参考資料⑤

(通知) 薬生薬審発 0831 第 14 号「治験副作用等症例の定期報告に係る留意事項について」 参考資料⑦

3.2. 報告タイムラインと注意点

3.2.1. 報告タイムライン

3.1.2.1 項に示す通り。

3.2.2. 7 日報告症例の追加報告におけるタイムライン

3.1.2.1.1 項に示す通り。

既に 7 日以内に報告済の症例について、報告対象となる情報を追加で入手した場合は 15 日以内に追加報告を行うこと。ただし、新たに 7 日以内に報告すべき追加情報（新たな有害事象、有害事象名の変更、重篤性又は重篤性基準の変更）を入手した場合は、7 日以内に追加報告を行うこと。

3.2.3. 修正報告のタイムライン

通知上は明確なタイムラインは示されていないが、速やかに対応すること。

3.2.4. 対象外追加報告のタイムライン

通知上は明確なタイムラインは示されていないが、速やかに対応すること。

3.2.5. 取り下げ報告のタイムライン

通知上は明確なタイムラインは示されていないが、速やかに対応すること。

3.3. 文献検索について

3.3.1. 概要説明

治験における文献検索は、薬機法施行規則第 273 条に示された安全性報告の対象となる副作用感染症症例の個別症例報告、研究報告の内容が記載された文献、学会情報を網羅的に収集するために実施される。

国内外における当該被験薬、被験薬以外の治験使用薬に関する文献情報の検索が必要となるが、外国の文献について、文献検索・収集を治験依頼者が実施する場合には、日本における個別症例報告、研究報告の対象となる可能性のある文献を検索できる適切な検索式により行うための手順の取り決めに従い対応する、また、個別症例報告の対象となる文献についての情報提供の手順（文献のみの共有、CIOMS 等の個別症例報告での共有等）に従い対応する。一方、治験国内管理人が日本のローカル文献を文献検索・収集した場合の治験依頼者への情報提供の手順についても取り決めに従い対応する。

また、薬機法施行規則第 273 条では、治験使用薬に対して、規制当局から措置対応が取られた場合の外国措置報告も要求されており、そのための各国の規制当局の治験使用薬に対する措置情報も検索し、収集する必要がある。

[参考資料]

(通知) 薬生発 0831 第 8 号「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」 参考資料⑥

3.3.2. 文献検索会社等による文献データベースからの文献検索

文献の検索は、個別症例報告、研究報告の対象となる可能性のある文献を網羅的に収集することが重要であり、文献データベースから適切な検索条件により検索を行い、検索により確認された文献を速やかに収集する必要がある。

そのため、通常、文献検索会社に依頼することが多い。

バイオシミラーの治験においては、先発品のバイオ製品の安全性情報も当局から要求されるため、先発品を含めた文献の検索も必要とされる。

外国措置報告に対する各国の規制当局の措置情報は、規制当局のホームページを検索し、収集されるが、これについても検索会社に依頼することが多い。

3.3.3. 実施時期

当局通知に被験薬の報告義務期間は、当該被験薬について、初めて届書を提出した日から、承認を取得するまで又は開発中止届書を提出するまでのいずれかの期間とする。また、被験薬以外の治験使用薬についても、報告義務期間は、当該治験使用薬を用いる治験に係る届書を提出した日から、当該治験に係る治験終了届書又は治験中止届書を提出するまで、当該治験における被験薬が承認を取得するまで又は当該被験薬の開発中止届書を提出するまでのいずれかの期間とすると記載されていることから、被験薬以外の治験使用薬に関する文献で、個別症例報告、研究報告の対象となる文献検索は、上記期間に対応した期間で実施する必要がある。

[参考資料]

(通知) 薬生薬審発 0831 第 12 号、薬生安発 0831 第 3 号「E2B (R3) 実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」 参考資料①

3.3.4. 遡及検索

3.3.3 の文献検索の実施期間は、初回治験計画届の提出日から開始し、それ以降、文献検索を行い、当局報告の対象となる文献については、その内容を報告する。文献検索は、開始時から副作用等報告に必要な文献を漏れなく検索する必要があるが、実施期間中に文献収集のための検索を適切な検索条件に変更した場合、検索条件を変更する前の期間において、適切な条件での遡及的な検索を行い、当局報告に該当する文献の内容については、遡及的に当局報告する必要があると考えられる。

3.4. 報告様式、方法

PMDA 報告にあたり、ICH E2B (R3) で定められた ICH ICSR データ項目以外に、日本特有の項目の追加等を含む日本の規制要件に基づいた独自の様式の報告書を作成する必要がある。英語資料 (例: CIOMS I) 若しくは翻訳版のみの提出は受け付けられない。そのため、外国治験依頼者から ICCC への安全性情報提供から PMDA 報告までに、ICCC での作業時間が一定以上必要となる。

3.5. 因果関係評価に関する注意事項

報告者及び治験依頼者が共に「因果関係が否定できる」と判断した場合は、「因果関係の否定された」症例として報告対象としなくともよい。これ以外は、「因果関係の否定できない」症例として取り扱う必要があり、治験担当医師が因果関係を不明と評価した場合などは、治験依頼者が「否定できる」と判断しても副作用報告の対象となる。

また、当局発出の Q&A においても「副作用によるものと疑われるもの」とは、「因果関係が否定できるもの」以外のものであり、「因果関係が不明なもの」も報告対象となる（事務連絡、E2B(R3) 実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告に関する Q&A の改正について、令和 5 年 8 月 10 日発の A1 より抜粋）、と明記されており、「否定できる」との評価以外の場合は、報告対象として取り扱うことが、求められている。

3.6. 報告遅延に関する注意事項

3.6.1. 遅延報告が発生した際の対応

遅延報告が発生した場合は、当局報告と合わせて報告遅延が発生した旨を PMDA に連絡し、再発防止策をまとめた遅延理由書（CAPA）をすみやかに提出することになる。遅延理由書は、発生の経緯、原因、再発防止策、過去に同様の理由による遅延があるか等を説明する必要がある、依頼者と治験国内管理人で協力の上作成する必要がある。治験国内管理人が報告書案を作成したら、遅延理由書（案）として PMDA に提出をし、PMDA のレビューの結果、内容に了承が得られたら正式に報告書として提出することになる。対応の手順については PMDA から公に示されてはおらず、個別に指示を受けることとなる。

3.6.2. CAPA におけるスポンサーへの依頼事項

発生の経緯詳細、遅延が発生した理由、遅延報告を受けての是正措置と再発防止策を遅延理由書に記載する必要があるため、これらに関わる詳細なアクションの実施者、日付等を提供してもらうように依頼する。

3.6.3. 遅延報告発生のインパクト

通知や Q&A において明記されているものはないものの、重大な問題の場合は PMDA が適切な体制が整うまで治験の中断、承認審査の中断等を判断する可能性も考えられる。

治験国内管理人においては遅延理由書の作成、スポンサーや PMDA とのコミュニケーションが発生することから追加の作業時間が発生する。

また、プロジェクト終了時に遅延理由書（CAPA）対応が完了していない場合は、PMDA の了承が得られるまで対応するように求められることから、スポンサーとの契約延長が発生する可能性もある。

3.6.4. 遅延理由書のフォーマット

遅延理由書の正式なフォーマットは存在しておらず、各社 PMDA の指示を受け必要事項を報告書に盛り込むことを指示される。一般的には以下の事項は記載を求められている。

- 該当症例の報告概要

- 実施中の治験に関する情報
- 主たる被験薬の治験成分記号
- 症例識別番号（年次報告の遅延理由書の場合は不要）
- 報告起算日
- 報告期限日
- 当局報告日
- 遅延日数
- 機構報告回数
- 副作用名（個別症例報告の場合）
- 報告概要（研究報告又は外国措置報告の場合）
- 報告種別（7 日報告、15 日報告） など
- 情報入手から報告までの経緯
- 薬機法施行規則第 273 条に定める報告期限に対する遅延理由
- 是正措置
- 再発防止策
- 他に同様の理由で遅延報告が発生していないか

3.6.5. 遅延理由書の提出期限と PMDA のレビュー期限

提出期限については特段定められていないが、すみやかな対応が求められる。対応が遅い場合は PMDA から架電にて状況確認及び催促が来る場合がある。PMDA におけるレビュー期間についても特段定められていない。

4. 施設報告

4.1. 報告対象（範囲）

個別症例：薬機法施行規則第 273 条に掲げる治験使用薬についての重篤な副作用等の情報のうち、被験薬の治験薬概要書又は治験使用薬（被験薬を除く）に係る科学的知見から予測できないもの（J-GCP 第 20 条第 3 項^{参考資料⑨}）

ただし、被験薬については、外国の臨床試験以外を情報源とする場合、当該治験の被験者保護に関する安全性の判断に影響を与えるおそれがないと認められるときは報告不要である。

また、一変治験中の被験薬の場合等、PMDA 報告自体は報告不要でも、施設報告の対象になる得る場合があることに留意すること。（臨床試験における治験使用薬等の安全性情報取扱いに関する規制改正の留意事項^{参考資料③}）

治験年次報告：薬機法施行規則第 273 条に掲げる治験使用薬についての重篤な副作用等の情報のうち、当該被験薬について初めて治験の計画を届け出た日等以降の情報（J-GCP 第 20 条第 2 項^{参考資料⑨}）

4.2. 報告タイムライン

個別症例：直ちに（J-GCP 第 20 条第 3 項^{参考資料⑨}）

明確な報告タイムラインは定められていないが、30 暦日で運用している場合が多い。詳細につ

いて、予め手順書で規定している場合もある。なお、被験薬以外の治験使用薬に関しては、被験薬と異なる報告タイムラインを設定することも可能である。

4.3. 報告様式、方法

4.3.1. 報告様式

4.3.1.1. 製薬協ラインリスト

2009 年の日本製薬工業協会（JPMA）提案において、GCP 省令第 20 条^{参考資料⑨}に則した個別症例報告の提供フォーマットとして、日本語記載の個別報告共通ラインリストの使用が推奨されている。

また、CIOMS 等の英語資料のみでの報告は受付不可としている治験実施施設が多いことに留意すること。

4.3.1.2. その他

薬剤プロファイルに応じたポイントを押さえた安全性情報の施設報告を行うために、上記ラインリストに加えて、個別報告共通サマリーテーブルの使用も製薬協より提案されている。また、ラインリスト等以外の記載事項を補足する資料の提供が治験実施施設若しくは IRB 等から要望されることがある。推奨されているフォーマット以外での資料提供が禁止されているものではないが、製薬協推奨のフォーマットを用いた形式が通常である。

研究報告、措置報告や年次報告の報告様式については、あらかじめ手順書で規定する。

4.3.2. 方法

4.3.2.1. 報告頻度

報告頻度についての明確な規定は存在していない。情報入手から 30 暦日以内の報告を前提とすると、2 週間に 1 回程度の頻度で複数の症例がある場合はとりまとめて報告することが一般的である。

4.3.2.2. 報告方法

治験責任医師及び実施医療機関の長への安全性情報の報告自体は ICCC の PV 部門が直接行うのではなく、CRA 等の臨床開発部門経由で報告されることが多いが、基本的には治験実施医療機関との合意に基づくことになる。その後、実施医療機関の長が IRB に当該安全性情報を報告する（J-GCP 第 40 条第 1 項^{参考資料⑫}）。

4.4. その他

4.4.1. Gap pack

初回 IRB 申請の際に、被験者の安全等に係る資料として、本邦における治験計画届提出日までの安全性情報（例：IB カットオフの翌日から治験計画届提出日の前日までの被験薬にかかる未知重篤な副作用）の提供が必要となる場合がある。当該治験が既に外国で先行していた場合には当該治験の外国症例、及び当該被験薬の開発状況によっては、同被験薬を使用する他の治験若しくは市販後症例の情報を含める必要がある。本邦における IRB 申請資料を準備

するにあたり、ICCC と事前に報告範囲等を協議し、必要な情報を ICCC に提供できるようにすること。

4.4.2. 報告期間の終了について

安全性情報をいつまで継続的に治験責任医師や実施医療機関の長に通知・提供しなければならないかは規定されていない。J-GCP 第 20 条^{参考資料⑨}の趣旨を考慮すると、治験依頼者(ICCC)は、少なくとも治験実施計画書で規定される投与及び観察が終了するまで安全性情報を継続提供すべきと考えられている。従って、それ以降の安全性情報の要否は各実施医療機関で決定し、当該治験にかかる全ての実施医療機関での合意が得られた際には、施設報告を終了することができる。

[参考資料]

日本製薬工業協会ウェブサイト：「(8) 治験依頼者による安全性情報提供の終了時期（その 1）」^{参考資料⑧}

5. その他

5.1. 複数の治験国内管理人がいる場合の連携について

年次報告は、原則として一有効成分ごとに行うこととされている。共同開発がなされている場合には、可能な限り一つ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。

[参考資料]

(通知) 薬生薬審発 0831 第 14 号「治験副作用等症例の定期報告に係る留意事項について」^{参考資料⑦}

5.2. PMDA とのコミュニケーション方法について

緊急の場合を除き、問い合わせ票に必要事項を記入の上、メールで問い合わせる。メールでの対応が難しい場合にはファクシミリの利用も可能だが、送信後は架電にて到着確認をすることが望ましい。なお、PMDA からの回答は、架電にて行われる。問い合わせ方法等の詳細については、下記参考資料を参照すること。

[参考資料]

PMDA ウェブサイト：治験届及び治験副作用/不具合等報告等の提出に関する問合せ（治験依頼者等向け）^{参考資料⑩}

<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0020.html>

5.3. 例外対応について

既に国内で承認されている医薬品等について、一部変更申請（効能・効果及び用法・用量）のための治験に関して、当該製品の承認取得者と治験国内管理人との間で、適切に情報を共有する場合、外国症例の報告に関して、承認取得者からの報告で治験国内管理人からの報告に代えることができる。なお、適切に情報を共有する条件は、副作用等報告と不具合等報告で異なるので、以下を参照。

<医薬品の場合>

あらかじめ治験依頼者と承認取得者の間で、外国副作用等症例報告の報告及び情報共有に関する事項について両者連名で文書を作成し、機構審査マネジメント部審査企画課へ提出すること。
文書を提出しない場合は、ICCC が外国副作用等症例の報告を治験副作用報告として PMDA に行う必要がある。

[参考資料]

(通知) 薬生薬審発 0831 第 12 号、薬生安発 0831 第 3 号「E2B (R3) 実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」 参考資料①

<機械器具等・加工細胞等の場合>

あらかじめ治験依頼者と承認取得者の間で、外国症例報告の報告及び情報共有に関する事項について取り決めること。

[参考資料]

(通知) 薬生薬審発 0831 第 12 号、薬生安発 0831 第 3 号「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」 参考資料①

(通知) 薬生薬審発 0831 第 11 号、「加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点等について」 参考資料①

6. 参考資料

- ① 「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」(薬生薬審発 0831 第 12 号 薬生安発 0831 第 3 号 令和 2 年 8 月 31 日)
<https://www.pmda.go.jp/files/000236401.pdf>
「E2B(R3)実装ガイドに対応した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(医薬薬審発 0115 第 1 号、医薬安発 0115 第 1 号 令和 6 年 1 月 15 日)
<https://www.pmda.go.jp/files/000266330.pdf>
- ② 「治験 119 番での治験または GCP に関する質問の受付」
<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/tiken119/index.html#/>
- ③ 「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(薬生薬審発 0831 第 10 号 令和 2 年 8 月 31 日)
<https://www.pmda.go.jp/files/000236408.pdf>
「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について(医薬薬審発 0820 第 1 号 令和 6 年 8 月 20 日)
<https://www.pmda.go.jp/files/000270151.pdf>
- ④ 「E2B (R3) 実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告に関する Q&A の改正について」(事務連絡 令和 5 年 8 月 10 日)
<https://www.pmda.go.jp/files/000263677.pdf>
- ⑤ 薬機法施行規則： 第 273 条～第 275 条に副作用、不具合報告に関する記載
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81006000&dataType=0
- ⑥ 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」(薬生発 0831 第 8 号

令和 2 年 8 月 31 日)

<https://www.pmda.go.jp/files/000236397.pdf>

- ⑦ 「治験副作用等症例の定期報告に係る留意事項について」(薬生薬審発 0831 第 14 号 令和 2 年 8 月 31 日)

<https://www.pmda.go.jp/files/000236400.pdf>

「治験副作用等症例の定期報告に係る留意事項について」の一部改正について(医薬薬審発 1226 第 3 号 令和 5 年 12 月 26 日)

<https://www.pmda.go.jp/files/000266154.pdf>

- ⑧ 「(8) 治験依頼者による安全性情報提供の終了時期(その 1)」(日本製薬工業協会ウェブサイト、2021 年 3 月改訂)

<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/tiken119/08.html>

- ⑨ J-GCP(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令): 第 20 条に副作用情報等の記載

https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc4391&dataType=1&pageNo=1

- ⑩ 「治験届及び治験副作用/不具合等報告等の提出に関する問合せ(治験依頼者等向け)」(PMDA ウェブサイト)

<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0020.html>

- ⑪ 「加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点等について」

(薬生薬審発 0831 第 11 号 令和 2 年 8 月 31 日)

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000665749.pdf>

- ⑫ J-GCP(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令): 第 40 条に治験の中止等の記載

https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc4391&dataType=1&pageNo=4

- ⑬ 「臨床試験における治験使用薬等の安全性情報取扱いに関する規制改正の留意事項」

(2023 年 8 月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 継続課題対応チーム 4)

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/bbh7c90000000bso-att/CL_202308_safetyPTC.pdf

以上