

## 医薬品臨床試験中の安全性データ緊急報告 FAQs (2.0 版)

### 药物临床试验期间安全性数据紧急报告常见问题 (2.0 版)

2023 年 3 月 17 日

**Note)** This document is for the purpose of providing reference information for the use of the original document, and does not have the same effect as the original document.

If you have any doubts about this document, please refer to the original regulatory authority information.

HiroPharmaConsulting assumes no responsibility for any inconvenience caused by the use of this document.

药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问题 (2.0 版) of NMPA is only valid Regulation.

国家薬監局薬審センター『医薬品臨床試験中の安全性データ緊急報告 FAQs (2.0 版)』公布に関する通達(2023 年第 17 号)

公布日:20230317

ICH E2A、E2B (R3)及び地域実施ガイドラインの着実な実施を更に推進し、薬物臨床試験期間安全性データ緊急報告基準の統一を促進し、データ品質を向上するため、国家药品监督管理局の手配の下、薬審センターは『医薬品臨床試験中の安全性データ緊急報告 FAQs (2.0 版)』(添付ファイル参照)を制定した。

『国家薬監局総合司による薬品技術指導原則の公布手順に関する通知』(薬監総薬管〔2020〕9 号)の要求に基づき、国家药品监督管理局の審査同意を経て、ここに公布し、公布日より施行する。『医薬品臨床試験中の安全性データ緊急報告 FAQs (1.0 版)』は同時に廃止する。

ここに通告する。

添付資料:薬物臨床試験期間安全性データ緊急報告 FAQs (バージョン 2.0)

国家薬監局薬審センター

2023 年 3 月 17 日

## 添付ファイル

### 医薬品臨床試験中の安全性データ緊急報告 FAQs (2.0 版)

#### 一、はじめに

ICH『E2A:臨床安全データの管理:緊急報告の定義と基準』、『E2B (R3):臨床安全データの管理:ケースセキュリティレポートが送信するデータ要素』、『ケースセキュリティレポート E2B (R3)リージョン実装ガイド』の着実な実施を更に推進し、薬物の臨床試験期間における安全性データの緊急報告基準の統一を促進し、データの品質を向上するために、国家薬品监督管理局薬品審査評価センター(以下、薬審センターと略称する。)は最新の業務要求及び近年来の緊急報告に存在する問題に基づいて、各項の問題を分類総括し、逐一討論を行い、確認を系統的に整理した後、『医薬品臨床試験中の安全性データ速報 FAQ (バージョン 1.0)』に対して更新及び改善を行い、新版のよくある問題と回答を形成し、申請人及び医薬品開発業務受託機関(Contract Research Organization、CRO)の参考に供する。この Q&A は現在の知識に基づいており、今後も追加または更新される予定である。参照使用にあたっては、最新のバージョンを参照するよう注意すること。

## 二、緊急報告範囲に関する質疑応答

### 1. 『医薬品臨床試験中の安全性データの緊急報告基準と手順』(以下『標準および手順』と略称する.)

は、申請者が薬物(漢方薬、化学薬品及び生物製品を含む)の臨床試験を実施する許可を得た後、臨床試験期間中に試験薬物で発生した疑わしいかつ予期しない重篤な副作用(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)及びその他の潜在的な重篤な安全性リスク情報について緊急報告を行わなければならないと言及している。薬物と臨床試験範囲にはどのようなものが含まれるのか? ワクチンは含まれるのか?

**答:** 薬物は登録申請と関連する漢方薬、化学薬品、生物製品を含む。ワクチンは生物製品であるため、ワクチンも『標準および手順』に従って緊急に報告しなければならない。臨床試験は登録申請と関連する第 I、II、III 相臨床試験及びその他の承認を経た臨床試験(適応症追加など臨床試験申請)、生物学的同等性(Bioequivalence, BE)試験、条件付き承認薬品が要求に従って完成しなければならない臨床試験、及び市販許可証書に特別な要求がある第 IV 相臨床試験を含む。上述の臨床試験期間において、申請者がその他の出所から得た SUSAR 及びその他の潜在的に重篤な安全性リスク情報はすべて緊急に報告しなければならない。

### 2. 上記の「その他の情報源」には通常どのようなものが含まれるのか?

**答:** その他の情報源とは、一般的に同一の薬物の国内外からの臨床試験、自発報告、動物実験或いは体外実験及びその他の(例えば、文献、監督機関、出版物)などを指す。国内外からの自発報告は、臨床試験中に観察された疑わしい副作用に該当せず、緊急報告の要求による個別報告を行う必要がない。ただし、申

請者はすべての情報源からの報告を審査し、定期的に累積データを評価し、安全情報を更新し、かつ新しい安全シグナルを識別し、必要な時に薬物審査センターに報告しなければならない。

**3. 「その他の重大なセキュリティリスクの可能性に関する情報」とはどのようなものを指すのか？ 申請者の窓口を通じて報告する期限と内容形式にはどのような要求があるのか？**

**答：**一般的に言えば、明らかに薬物ベネフィットリスク評価に影響する情報あるいは薬物用法の変化を考慮する可能性があり、あるいは全体の薬物研究開発過程に影響する情報については、すべて「その他の重大なセキュリティリスクの可能性に関する情報」に帰属することができ、例えば：(1) 既知の重篤な副作用については、その発生率が増加し、かつ重要な臨床意義があると判断された。(2) 暴露人群に明らかな危害があり、例えば生命を脅かす疾病を治療する時に薬物の治療効果が不足している。(3) 最近終了した動物実験において重大な安全性発見があった(発癌性など)。

上記の場合、緊急な報告が必要な情報は事例報告ではなく、申請者がその他の潜在的に重篤な安全性リスク情報と特定した後 15 日以内に緊急な報告を行う必要がある。報告の内容形式について強制的な要求はなく、報告された情報に基づいてもよい。一般的に、その他の潜在的に重篤な安全性リスクおよび講じたリスクコントロール措置について詳細な説明を行い、関連資料を提供しなければならない。

**4. 有害反応の予測性をどのように判断すれば良いか？**

**答：**「予測しえない副作用」とは、その副作用の性質、程度、後遺症の程度、頻度等が、その被験薬の最新の関連資料 (治験責任医師用ハンドブック等) に記載されている予測されるリスクと異なるものをいう。副作用

が予測されるか否かを判断する際には、治験責任医師用マニュアルが第一の参考文献となることが多い。具体的には『治験責任医師ハンドブックにおける安全性参考情報作成技術指導原則』を参考することができる。

**5.** 2018年5月1日前に臨床試験の許可を得たが、現在まだ臨床試験を完成していない場合、『標準および手順』に基づき実施すべきか？

**答:** 2018年5月1日より、現在進行中の臨床試験または新たな臨床試験の実施は、すべて『標準および手順』に基づき実施すること。

**6.** 同一の薬物が海外で展開した異なる用法(例、用量、剤形、投与経路)または用途(適応または適応があれば)の臨床試験は、緊急報告を行う必要があるか？

**答:** 緊急報告が必要である。医薬品の使用又は使用に関する緊急な報告に合致する副作用が発現した場合には、当該医薬品の他の用途又は使用を引用することが推奨される。このことは、ある程度の過剰報告又は不必要な報告(例えば、経口剤形のみを使用している国への静脈炎の報告)につながる可能性があるが、過少報告は避けることができる。

**7.** 因果関係が「関係ないかもしれない」「評価できない」「評価待ち」の症例は、緊急報告が必要か？

**答:** 因果関係の評価は緊急報告にとって極めて重要である。すべての治験責任医師あるいは申請者から報告された有害事象について、もしそれが試験薬物と可能な因果関係が存在すると判断されれば、すべて薬物の有害事象と見なすことができる。

申請者は責任主体として、治験責任医師が「関係ないかもしれない」と評価した因果関係を慎重に評価すべきであり、もし可能な因果関係の存在を支持する合理的な証拠があれば、要求に従って緊急報告を行う必要がある。

「評価できない」「評価待ち」の記述は、新しい安全性問題を早期に確定する際には価値がなく、もし治験責任医師が有害事象と試験薬物の相関性を判断できない場合、申請者は治験責任医師と意思疎通を図り、相関性の評価を行うよう奨励すべきである。もし治験責任医師と申請者の因果関係判断がいずれも「評価できない」「評価待ち」であれば、可能な因果関係が存在するかどうかをさらに明確にした上で、緊急報告が必要かどうかを決定すべきである。

**8. 試験薬物が配合製剤の場合、その中のある単一活性成分について他の出所から得た安全性情報をどのように報告するか？**

**答：**配合剤中のある単一活性成分について他の出所から得たその他の潜在的な深刻な安全性リスク情報に属する場合、緊急に報告する必要がある。

**9. 個別報告を行う際、試験薬物、陽性対照薬、プラセボのいずれを使用したかを明確にせずに盲験状態のままではよいのか？**

**答：**深刻な有害事象が発生した場合、因果関係の評価を行わなければならない、SUSAR に属する場合のみ『標準および手順』に基づいて緊急に報告する必要がある。

盲検試験において予期しない深刻な有害事象が発生した場合、申請者は個別事例に対して緊急盲検を行うことができる。この過程において、個別の専門人員のみが個別事例の緊急盲検を行い、治療効果の結果に

対する分析と臨床試験の実施人員は盲検状態を維持しなければならない。合理的な臨床試験の設計と管理を通じて、個別事例の緊急盲検は通常臨床試験の実施あるいは最終結果の分析に影響しない。

盲検状態を維持しながら個別事例の緊急盲検を行わなければ、試験薬、対照薬あるいは偽薬を適時に明確にすることができず、薬物の臨床試験におけるリスクコントロールと被験者の保護に不利である。そのため、個別事例の緊急盲検を行う必要があり、緊急報告標準に符合する者は要求に応じて個別事例の報告を行うことができる。

**10. 陽性対照薬グループに発生した深刻な有害事象はどのように報告するのか?**

**答:** 陽性対照薬グループに発生した深刻な有害事象は、国家薬品評価センターに報告するよう薬品発売許可者及び/又は臨床試験機構に告知しなければならない。

**11. プラセボ群で発生した重大な有害事象は緊急に報告する必要があるか?**

**答:** プラセボ群で発生した重大な有害事象は個別に緊急に報告する必要はなく、その他の潜在的に重大な安全リスク情報に該当する場合は緊急に報告する必要がある。



### 三、緊急報告期限に関する関連質疑応答

**12.** 致死又は生命に危険を及ぼす SUSAR について、出願人は最初に知った後できるだけ早く報告しなければならない。ただし 7 日を超えてはならず、かつその後の 8 日以内に報告し、フォローアップ情報を改善しなければならない。その後の 8 日とは、最初の報告後の 8 日を指すのか、それとも最初の報告を知った後の 15 日以内を指すのか。その後フォローアップ報告を受け取った場合、期限はどうなるのか。

**答:** 致死又は生命に危険を及ぼす SUSAR について、出願人は最初に知った後できるだけ早く報告しなければならない。ただし 7 日を超えてはならず、かつ最初の報告後の 8 日以内に情報ができる限り完全なフォローアップ報告を提出しなければならない。

その後フォローアップ報告の形式で新たな情報を報告し、又は前回の報告に対して情報を変更した場合、報告期限は新たな情報を得てから 15 日以内とする。

**13.** 国際多施設臨床試験について、緊急報告はいつからいつまでか。

**答:** 国内臨床試験の承認日/黙示の許可日から、国内で当該薬物の発売許可を取得するまで、又は国内で引き続き研究開発を行わない時迄である。

**14.** 条件付き許可薬品が要求通りに完成しなければならない臨床試験、市販許可証に特別な要求がある IV 期臨床試験について、緊急報告はいつからいつまでか？

**答:** 国内初の受験者がインフォームドコンセントに署名した時から、国内最後の受験者のフォローアップ終了迄とする。

**15.** 申請者の窓口から XML ファイルで報告書を提出した場合、確認文字(Acknowledge character、ACK)も返されるか? 7/15 日という期間はどのように定義されるか?

**答:** 申請者の窓口から XML ファイルで報告書を提出した場合、ACK を返すことができる。申請者は返された ACK の内容を適時に確認しなければならず、報告書自体の問題によりアップロードに失敗した場合は速やかに修正しなければならず、最終的にインポートが成功した報告書のアップロード日を基準とする。

#### **四、緊急報告方式に関する関連質疑応答**

**16.** 現在の個別報告の二種類の伝送方式(Gateway 方式と申請者の窓 XML ファイルをアップロードする方式)は二者択一なのか。途中で提出方式を変更することはできるか。

**答:** 申請者は自ら上述のいずれかの伝送方式を選択することができる。途中で提出方式を変更することができる。Gateway 方式で伝送することを推奨する。

**17.** 会社は薬物警戒システムを構築していないが、その他の方式で個別報告を行うことができるか。例えば、メール/紙/その他の方式で CIOMS 表を提出することができるか。

**答:** 現在、個別報告の伝送方式は Gateway 方式と申請者窓口が XML ファイルをアップロードする方式に限られており、メール/紙/その他の方式で CIOMS 表などを提出することはできない。

薬物警戒システムを確立しておらず、Gateway 方式及び申請者窓口を通じて XML ファイルをアップロードする方式で個別報告を提出できない申請者については、第三者(例:CRO)に報告を委託することができる。

**18.** 臨床試験終了後、承認結論を得る前に発生した SUSAR 及びその他の潜在的に深刻な安全性リスクについて、申請者はどのようなルートで報告しなければならないか?試験終了前の緊急報告方式と同じで良いか?

**答:** 試験終了前の緊急報告方式と同様である。

**19.** 臨床試験の薬品が「併用薬」である SUSAR はどのように報告すれば良いか?

**答:** 薬物臨床試験の展開を許可された薬品がその他の薬品との併用を増加する予定の場合、申請者は新しい薬物臨床試験の申請を提出しなければならず、許可を得た後に新しい薬物臨床試験を展開することができる。もし併用した薬品がすべて市販されていない場合、SUSAR が重複報告と報告漏れをしないように、各申請者が協議して一方が報告責任を負うことを確認することを提案する。もし未発売の薬品とすでに市販されている薬品(適応症又は主治機能の追加等、新たな薬物臨床試験の実施を申請する必要がある場合を除く。)を併用し、未発売の薬品で発生した SUSAR は薬審センターに報告し、すでに市販されている薬品と関係がある重篤な副作用だけについて、薬品発売許可所持者と/または臨床試験機構に国家薬品評価センターに報告するよう告知しなければならない。

**20.** 最初に報告された後、フォローアップの報告書でこの症例が SUSAR に該当しない、または最初に報告された情報に誤りがあった場合、どのように報告すればよいか?取り消す必要はあるか?

**答:** 取り消す必要はない。最初に報告された後、フォローアップの報告書でこの症例が SUSAR 以外にダウングレードした場合、降格の理由と根拠をフォローアップの報告書の H.1(Case Narrative Including Clinical Course, Therapeutic Measures Outcome and Additional Relevant Information)フィールドに

記載する必要がある。フォローアップの報告書で誤ったエスカレーション情報が見つかった場合は、フォローアップの報告書にコード化して E2B (R3) ビジネスルールに準拠するフィールドに記入する必要がある。例えば、C.1.11.1 (Report Nullification/Amendment) フィールドで「無効(Nullification)/修正 (Amendment)」を選択し、誤った情報が報告されたなどの状況を H.1 フィールドに記載する。

**21.** 申請者は、2022 年 7 月 1 日までに、地域実施ガイドラインに従って E2B (R3) を実装するためのシステム構成を完了する必要があります。それまで R2 形式で提出されていた個別報告書は、R3 形式で提出する必要があるか？

**答:** 提出の必要はない。2022 年 7 月 1 日以降は、地域実施ガイドラインの要件を満たす個別報告書のみを提出すること。

**22.** E2B (R3) データ要素 G.k.2.2 (Medicinal Product Name as Reported by the Primary Source) に複数の薬物が含まれている場合、どのように順番を並べるべきか？

**答:** 統一管理のため、疑わしい試験薬物を最初に記入し、薬物名称は当該試験薬物が中国で IND 申請した時の薬物名称を記入しなければならない。その他の薬物は疑わしい程度の高い順に並べる。

**23.** 事例報告中の受理番号はどのように記入しなければならないか？

**答:** I、II、III 期臨床試験及びその他の承認を経た臨床試験は、IND 受理番号又は補充申請受理番号を記入する。BE 試験は受理番号又は届出番号を記入する。条件付き許可薬品は要求に応じて完成しなければならない臨床試験、市販許可証の中に特別な要求がある IV 期臨床試験は、市販申請受理番号を記入する。

国内外からの事例報告は、すべて G.k.CN.4 許可番号/許可番号項目の下に当該薬物が国内で獲得したすべての受理番号を記入しなければならない。該当する場合、本症例が属する臨床試験の受理番号を第一位に配列する。

**24.** 同一の臨床試験において当該薬物に係る複数の受理番号がある場合、一回のみの症例報告を提出してもよいか。

**答:** 同一の臨床試験において当該薬物に係る複数の受理番号(例えば、ある第 I 相臨床試験は試験薬物の多規格などに関わる。)がある場合、一回のみの症例報告を提出し、G.k.CN.4 項の下に当該薬物の全ての受理番号を記載する。

**25.** E2B (R3)地域ガイドラインの要求に従い、受理番号はデータ要素 G.k.CN.4 項の下に記入しなければならない。係る受理番号が多すぎて、当該項目の下の文字数が足りない場合、どのように処理すればよいか。

**答:** G.k.CN.4 項の下の文字数が足りない場合、データ要素 H.1 項の下に記入すること。

## 五、緊急報告主体、口座番号管理及びテスト問題に関する関連質疑応答

**26.** 出願人が第三者(例:CRO)に個別報告の提出協力を委託する場合、どのように報告主体の識別を行うのか。

**答:** 出願人は CRO 社とサービス契約を締結しているが、薬物研究開発及び登録出願者として、出願人は依然として臨床試験期間における安全性監督管理及び報告の責任主体である。Gateway 方式を採用して

も、出願人窓口が XML ファイルをアップロードする方式を採用しても、企業識別 ID は必ず出願人の識別 ID でなければならない。

**27.** 『ICSR 電子転送アカウント申請フォーム』には「電子伝達情報における企業の識別 ID」を記入することが求められているが、識別 ID には編制規範があるか。

**答:** 企業識別 ID は出願人が自ら定義するものであり、厳格な編制規範はなく、企業名称の英語名称または略称、中国語ピンインまたは略称などを使用することができ、句読点/特殊文字の使用を推奨しない。

**28.** 出願人は外国籍会社であり、現在中国に実体または事務所機構がなく、企業統一社会信用コードもない場合、どのように出願人窓口の口座番号を申請するのか。

**答:** このような状況に関わる外国籍会社の数は多くなく、状況は比較的特殊である。現在 CRO/国内代理人に依頼し、その出願人窓口の口座番号を使用して Gateway 方式または出願人窓口が XML ファイルをアップロードする方式で迅速な報告を行うことができる。

**29.** 会社の登録部門は既に申請者の窓口のアカウントを一つ持っているが、緊急報告専用のアカウントをも一つ申請したいが可能か？

**答:** 現在の申請者の窓口のアカウント登録管理規定によると、一つの法人実体は申請者の窓口のメインアカウント番号を一つしか登録できない。メインアカウントの下に異なるサブアカウントを設け、同一社内の異なる部門や異なる事務の要件を満たすことができる。

**30.** 個別報告を行う前に、事前にテストを行う必要はあるか？

**答:** Gateway 方式と申請者の窓口が XML ファイルをアップロードする方式のいずれを選択して個別報告を行う場合でも、申請者はまずテスト報告を提出し、テストに合格した後に正式な報告を提出する必要がある。

**31.** 薬審センターの薬物警戒システムとテストを行う際、異なる薬物、テストプランまたは異なる薬物警戒システムに変更する場合、別々にテストを行う必要はあるか？

**答:** 申請者が同一の薬物警戒システムと識別 ID を使用している場合、異なる薬物、テストプランを別々にテストする必要はない。もし代理機構が異なる申請者のために代理報告を行う場合、すなわち識別 ID が異なる場合、別々にテストを行う必要がある。

報告の過程で薬物警戒システムを変更する場合、薬審センターと再度テストを申請することを提案する。

**32.** 申請者窓口から提出された XML 形式のファイルはどのような方法で生成されるのか？

**答:** Extensible Markup Language (XML)は、人間が読める形式と機械が読める形式の両方で文書をエンコードするための一連のルールを定義するマークアップ言語である。E2B (R3)に準拠した XML 形式のファイルは、専門の電子システムによって生成される。

## 六、その他の問題に関する Q&A

**33.** MedDRA 辞書はどのようなルートまたは方法で購入すれば良いか？料金はどのように支払うのか？

**答:** MedDRA 辞書は MedDRA 公式サイトを通じて購読する必要がある。詳しい購読方法、料金方法などの情報は MedDRA 公式サイトで確認することができる。

**34.** クイックレポートを作成する際に使用する MedDRA 辞書はタイムリーに更新する必要があるか?サポートされるのは最新版のみか?

**答:** 薬審センターは MedDRA が規定する時期に年二回更新を行い、最新版と前の版をサポートします。申請者は常に最新版を使用してコーディングすることを推奨する。

**35.** 日常的に薬物臨床試験期間の緊急報告に関する疑問がある場合、どのような問い合わせルートと方法があるか?

**答:** 以下のルートと方法がある。

1 メールアドレス: [ywjxxtwt@cde.org.cn](mailto:ywjxxtwt@cde.org.cn)

2 薬審センターホームページ([www.cde.org.cn](http://www.cde.org.cn))→申請者窓口→交流とフィードバック

## 七、参考文献:

1. 国家市場監督管理総局薬品登録管理弁法(国家市場監督管理総局令第 27 号).(2020-03-30)
2. 国家薬品監督管理局.薬物警戒品質管理規範(2021 年第 65 号).(2021-05-13)
3. 国家薬品監督管理局薬品審査評価センター.薬物臨床試験期間安全性データ緊急報告の基準と手順(2018-04-27)
4. 国家薬品監督管理局.個別安全性報告 E2B (R3)区域実施ガイドライン.(2019-11-22)
5. 国家薬品監督管理局薬品審査評価センター.薬物臨床試験期間安全性データ緊急報告のよくある質疑応答(1.0).(2019-04-11)
6. 国家薬品監督管理局薬品審査評価センター.治験責任医師ハンドブックにおける安全性参考情報の作成技術指導原則(2022-01-04)
7. 国家薬品監督管理局薬品審査評価センター.薬品審査評価センターのホームページに「研究開発期間中の安全性に関する報告書の交付」欄開設に関する通知
8. ICH. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. (1994-10-27)



9. ICH. Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs). (2016-11-10)
10. CIOMS. Report of CIOMS Working Group VI: Management of Safety Information from Clinical Trials. (2005)
11. FDA. Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies. (2012-12)
12. EMA. Communication from the Commission-Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use('CT-3'). (2011/C 172/01)