

別添

薬物の臨床試験期間中安全性データ迅速報告 に関するよくある質問（バージョン 2.0）

一、はじめに

ICH「E2A：臨床安全性データの管理：迅速な報告の定義と基準」、
「E2B(R3)：臨床安全性データの管理：個別症例安全性報告の電子的伝送
のデータ要素」、「E2B(R3)個別症例安全性報告区域実装ガイドライン」
を実施し、医薬品の臨床試験における安全性データの迅速な報告基準の統
一を促進し、データの品質を向上させるため、国家医薬品監督管理局の医
薬品審査センター（以下、薬審センターという）は、最新の業務要件と近
年迅速な報告に存在する問題によって、それぞれの問題を分類してまと
め、逐一議論して確認し、体系的な整理の後、「薬物の臨床試験期間中安
全性データ迅速報告に関するよくある質問（バージョン 1.0）」を更新お
よび改善し、よくある質問と回答の新しいバージョンを作成し、申請者及
び医薬品開発業務受託機関が参照できるようになる。

この質疑応答は現在の認識に基づいており、今後も追加または更新され
ていく。利用にあたっては、最新版を参照するように注意してください。

二、迅速報告範囲に関する質疑応答

1. 「薬物臨床試験期間中安全性データ迅速報告の基準と手順」（以下「基
準と手順」という）には、申請者が薬物（漢方薬、化学薬品及び生物由来
製品を含む）の臨床試験を行うことが承認された後、治験薬の臨床試験期
間中に発生する予期せぬ重篤な副作用の疑い（Suspected Unexpected Serious
Adverse Reaction, SUSAR）及びその他の重要な潜在的リスク情報も、迅速
に報告しなければならない。医薬品と臨床試験の範囲はどうなっています
か。ワクチンは対象ですか。

回答：医薬品には、登録申請に関連する漢方薬、化学薬品、生物由来製品が含まれます。ワクチンは生物由来製品属しているため、ワクチンも「基準と手順」に従って迅速に報告しなければならない。治験には、登録申請に係る第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験（効能追加を目的とした臨床試験申請など）、生物学的同等性（Bioequivalence, BE）試験、医薬品の条件付き承認が要件に従って実施する臨床試験、上市許可の承認文書に特別な要件がある第 IV 相臨床試験が含まれます。

上記の臨床試験期間中、申請者は、その他の情報源から得られた SUSAR および重要な潜在的リスク情報を迅速に報告しなければならない。

2.上記の「その他の情報源」には通常含まれるものは何ですか。

回答：その他の情報源とは、一般に、同一医薬品の国内外の臨床試験、自発報告、動物実験または *in vitro* 試験、及びその他（文献、規制機関、出版物など）を指します。

国内外の自発報告による、臨床試験で観察された疑わしい副作用に属さない場合、迅速な報告の要件に従って個別症例の報告を行う必要はありません。ただし、申請者はすべての情報源からの報告を確認し、累積データを定期的に評価して安全性情報を更新し、新しい安全性シグナルを特定し、必要に応じて薬審センターに報告しなければならない。

3.「その他重要な潜在的リスク情報」は何を指していますか。申請者窓口から報告する時限と内容形式の要件は何ですか。

回答：一般的に言えば、医薬品のリスクとベネフィットの評価に重大な影響を与える情報、または医薬品の使用方法の変更を考慮する可能性がある情報、または医薬品開発プロセス全体に影響を与える可能性のある情報は、「その他重大な潜在的リスク情報」として分類できます。例えば、

(1) 発生率が増加し、重要な臨床的意義があると判断された、既知で重篤な副作用。(2) 生命を脅かす病気の治療における薬物の有効性の欠如など、暴露された集団には明らかな危険があります。(3) 最近完了した動物実験で安全性上の重要な発見（発がん性など）。

以上の状況において、迅速に報告が必要な情報は、個別症例報告ではなく、申請者がその他の重要な潜在的リスク情報であると判断した後、15日以内に報告する必要があります。報告の内容形式に必須の要件はなく、報告された情報に従って決定できます。一般に、その他の重要な潜在的リスク及び採用されたリスク管理措置を、詳細に説明し、関連する資料を提出しなければならない。

4.副作用の予測性をどのように判断しますか。

回答：予期せぬ副作用とは、副作用の性質、重症度、転帰、または頻度を指し、治験薬の現在の関連資料（治験責任医師マニュアル及びその他の文書など）に記載されている予想されるリスクとは異なります。通常、副作用が予想されるか否かを判断するための主な参考資料としては治験責任医師マニュアルが使用されるが、詳細については「治験責任医師マニュアルによる安全性参考情報の作成に関する技術ガイドライン」を参照してください。

5.2018年5月1日より前に臨床試験の承認が得られたが、臨床試験がまだ完了していない場合、「基準と手順」に従って実施する必要がありますか。

回答：2018年5月1日から、「基準と手順」に従って、進行中の臨床試験または新しい臨床試験が実施されます。

6.海外で実施された同一医薬品の用法（投薬量、剤形、投与経路など）または用途（適応症並びに対象集団など）が異なる臨床試験は、迅速な報告が必要ですか。

回答：報告が必要です。医薬品の用法・用途により、迅速な報告の対象となる副作用が発生した場合は、当該医薬品のその他の用法・用途への相互報告参照が推奨されます。これは、ある程度の過剰報告または不必要な報告（例えば、経口製剤のみが使用されている国へ静脈内投与による静脈炎を報告する等）につながる可能性があります。報告漏れを回避できます。

7.因果関係が「無関係の可能性がある」、「評価不能」、「評価待ち」である場合、迅速な報告が必要ですか。

回答：迅速な報告には因果関係の評価が必要不可欠です。治験責任医師または申請者から報告されたすべての有害事象について、治験薬との因果関係の可能性があると判断された場合、医薬品副作用とみなすことができます。

申請者は、責任主体として、治験責任医師が「無関係の可能性がある」と判断した因果関係を慎重に評価し、因果関係の可能性を裏付ける合理的な証拠がある場合には、必要に応じて迅速な報告が必要です。

「評価不能」「評価待ち」という表現は、新しい安全性の問題を早期に特定する上では何の価値もありません。治験責任医師が有害事象と治験薬との相関関係を判断できない場合は、申請者は治験責任医師に相談し、相関関係を評価するように奨励します。治験責任医師及び申請者双方の因果関係の判断が「評価不能」及び「評価待ち」である場合には、因果関係の可能性をさらに明確にした上で、迅速な報告が必要かどうかを判断すべきである。

8.治験薬は配合剤ですが、他の情報源から得られた単一の有効成分の安全性情報を報告するにはどうすればよいですか。

回答：単一の有効成分について、その他の情報源から入手した重要な潜在的リスク情報については、迅速な報告が必要です。

9.個別症例報告の際に、被験薬、陽性対照薬、プラセボのいずれを使用したかを特定せずに盲検のままにすることはできますか。

回答：重篤な有害事象が発生した場合は、因果関係の評価を行い、SUSAR に属するもののみ「基準と手順」に従って迅速な報告が必要です。

盲検試験で予期せぬ重篤な有害事象が発生した場合、申請者は緊急に個別症例のみを盲検解除できます。このプロセスでは、個別専門家のみが緊急に個別症例の盲検解除を行いますが、治療効果の分析と治験責任医師は盲検化されたままにする必要があります。合理的な臨床試験のデザインと管理を通じて、個別症例の緊急の盲検解除は通常、臨床試験の実施や最終結果の分析に影響を与えません。

個別症例の緊急の盲検解除をせずに盲検状態を維持すると、治験薬、対照薬、またはプラセボをタイムリーに特定できなくなり、医薬品の臨床試験におけるリスク管理と被験者の保護に悪影響を及ぼします。したがって、個別症例の緊急盲検解除が必要であり、迅速な報告基準を満たす場合は、要件に沿って個別症例を報告できます。

10.陽性対照薬群で発生した重篤な副作用について、如何に報告しますか。

回答：陽性対照薬群で発生した重篤な副作用については、医薬品上市許可保有者及び/又は臨床試験機関に、国家医薬品評価センターに報告するよう通知する必要があります。

11. プラセボ群で発生した重篤な有害事象については、迅速な報告が必要ですか。

回答：プラセボ群で発生した重篤な有害事象は迅速に報告する必要はありません。その他の重要な潜在的リスク情報に属するものは、迅速な報告が必要です。

三、迅速な報告の期限に関する質疑応答

12. 致命的または生命を脅かす SUSAR の場合、申請者は最初判明した時点で、できるだけ早く報告すべきであるが、7 日を超えてはならず、その後の 8 日以内にフォローアップ情報を報告して完了する必要があります。その後の 8 日とは、最初報告後の 8 日のことですか、それとも最初の報告が判明してから 15 日以内のことですか？その後のフォローアップレポートを受け取る期限は？

回答：致命的または生命を脅かす SUSAR の場合、申請者は最初判明した時点で、できるだけ早く報告すべきであるが、7 日を超えてはならず、できるだけ早く報告し、最初の報告から 8 日以内にできるだけ完全な情報を含むフォローアップレポートを提出する必要があります。

その後、フォローアップレポートの形で新しい情報を提出する場合、または以前の報告の情報を変更する場合、報告の期限は、新しい情報を入手した日から 15 日以内です。

13. 国際的な多施設臨床試験の場合、迅速な報告の開始時間と終了時間はいつですか。

回答：中国国内での臨床試験の承認日/黙示ライセンスの日から開始し、中国国内での販売承認が得られるか、中国国内での研究開発が継続されなくなる時点で終了します。

14. 要求事項に従って実施する必要がある条件付きで承認された医薬品の臨床試験、および上市許可承認文書に特別な要求事項がある第 IV 相臨床試験については、迅速な報告の開始時間と終了時間はいつですか。

回答：中国国内での最初の被験者によるインフォームドコンセント同意書に署名してから開始し、中国国内での最後の被験者のフォローアップが終了するまでです。

15.申請者窓口から XML ファイルでレポートを提出する場合、確認応答 (Acknowledge character, ACK) も返ってきますか。7日/15日の制限時間をどのように定義しますか。

回答：申請者窓口から XML ファイルでレポートを提出する場合、ACK を返すことができます。申請者は、返ってきた ACK の内容を適時に確認し、レポート自体の問題でアップロードが失敗した場合は、適時に修正し、最終的に正常にインポートされたレポートのアップロード日が優先されます。

四、迅速な報告の方法に関する質疑応答

16.現在の個別症例報告の2つの送信方式（ゲートウェイ方式と申請者窓口から XML ファイルをアップロードする方式）は二者択一ですか。提出方式を途中で変更することは可能ですか。

回答：申請者は上記のいずれかの送信方式を選択できます。途中で送信方法を変更することも可能です。ゲートウェイ方式で送信することを推奨します。

17.企業がファーマコビジランスシステムを確立していない場合、電子メール/紙ベース/その他の方法で CIOMS 表を提出するなど、その他の方法で個別症例を報告できますか。

回答：現在、個別症例報告の送信方式は、ゲートウェイ方式と申請者窓口から XML ファイルをアップロードする方式に限定されており、電子メール/紙ベース/その他の方式による CIOMS 表の提出は受け付けていません。

ファーマコビジランスシステムをまだ確立しておらず、ゲートウェイ方式および申請者窓口から XML ファイルをアップロードする方式で個別症

例報告を提出できない申請者は、第三者（CRO など）に報告を委託することができます。

18.申請者は、臨床試験の終了後、承認の結果が得られる前に発生する SUSAR 及びその他の重要な潜在的リスクをどのように報告しますか。それは治験終了前の迅速な報告方式と一致していますか。

回答：治験終了前の迅速な報告方法と一致しています。

19.治験薬が「併用薬」の場合の SUSAR をどのように報告しますか。

回答：臨床試験の承認を受けた医薬品をその他の医薬品と併用する場合は、申請者が新規治験申請書を提出し、承認後にのみ新規治験を行うことができます。併用薬のいずれも上市されていない場合、SUSAR が重複報告と報告漏れがないように、すべての申請者が一方の当事者が報告の責任を負うことを交渉し、確認することを推奨します。市販薬に上市されていない医薬品を併用した場合（適応症または効果・効能の追加等、新規臨床試験の申請が必要なものを除く）、上市されていない医薬品の SUSAR を薬審センターに報告し、市販薬のみに関連する重篤な副作用は、上市許可保有者及び/又は臨床試験機関に国家医薬品評価センターに報告するように通知する必要があります。

20.最初の報告の後、フォローアップレポートで当該症例が SUSAR に属していない、または最初の報告の情報が間違っていることが判明した場合、どのように報告しますか。取り消す必要がありますか。

回答：取り消すは不要です。最初の報告の後、フォローアップ中に当該症例が非 SUSAR に格下げされたことが判明した場合、格下げの理由と根拠をフォローアップレポートの H.1（個別症例報告には、臨床経過、治療転帰、及びその他の関連情報を含む）フィールドに記載すべきである。フォローアップ中に報告された情報が間違っていることが判明した場合は、フォローアップレポートにコーディングして、E2B(R3)ビジネスルールに準拠するフィールドに入力する必要があります。例えば、C.1.11.1（レポー

ト無効化/修正) フィールドで「無効化 (Nullification) /修正 (Amendment)」を選択すること。同時に、報告情報エラーなどを H.1 フィールドで状況を説明すること。

21.申請者は、システム構成を時間内に完了し、区域実装ガイドラインの要件に従って E2B(R3)を実施する必要がある、その時間は 2022 年 7 月 1 日より遅くではありません。では、以前に R2 形式で提出された個別症例報告は、R3 形式で再申請が必要ですか。

回答：再申請は不要です。2022 年 7 月 1 日以降は、地域実装ガイドラインの要件を満たす個別症例報告のみが受け入れられます。

22.複数の医薬品が E2B(R3)のデータ要素 G.k.2.2 (一次情報源によって報告された医薬品名) に含まれる場合、どのように並べ替えますか。

回答：一元管理の便宜上、疑わしい治験薬を最初に記入し、医薬品名は中国で IND を申請した際の当該治験薬の品名を記入する必要があります。残りの医薬品は、疑惑の高いものから順に並べます。

23.個別症例報告書の受付番号をどのように記入しますか。

回答：第 I、II、III 相臨床試験およびその他の承認された臨床試験については、IND 受理番号または補足申請受理番号を記入してください。BE 試験は、受理番号または届出番号を記入してください。要求事項に従って実施する必要がある条件付きで承認された臨床試験、および上市許可承認文書に特別な要求事項がある第 IV 相臨床試験については、上市申請受理番号を記入してください。

国内外の情報源からの個別症例報告については、中国で入手した医薬品のすべての受理番号を G.k.CN.4 承認番号/許可番号の下に記入する必要があります。該当する場合、この症例が属する臨床試験の受理番号を最初に並べます。

24.同一臨床試験に当該医薬品の複数の受理番号が含まれる場合、個別症例報告は1回だけ提出することが可能ですか。

回答：同一臨床試験に複数の受理番号が含まれる場合（某第 I 相臨床試験では、治験薬の複数の規格に係るなど）、個別症例報告は1回だけ提出し、当該医薬品の受理番号はすべて G.k.CN.4 の下に記載する必要があります。

25.E2B(R3)区域実装ガイドラインの要求事項に従って、受理番号はデータ要素 G.k.CN.4 の下に記入すべきである。関係する受理番号が多すぎて、当該項目下の文字数を満たせない場合、如何に処理しますか。

回答：G.k.CN.4 の下の文字数が満たされない場合は、データ要素 H.1 の下に記入できます。

五、迅速な報告の主体、アカウント管理およびテストの問題に関する質疑応答

26.申請者が、個別症例報告の提出を第三者（CRO など）に委託する場合、報告主体をどのように特定しますか。

回答：申請者は CRO 会社とサービス契約を結びますが、医薬品の研究開発および登録の治験依頼者として、申請者は依然として臨床試験期間中の安全監督管理と報告に主体責任を負うべきです。ゲートウェイ方式または申請者窓口から XML ファイルをアップロードする方式に関係なく、企業識別 ID は申請者の識別 ID でなければなりません。

27.「ICSR 電子伝送アカウント申込書」には、「電子伝送情報における企業の識別 ID」の記入が必要ですが、識別 ID の設定に関する規定はありますか。

回答：企業識別 ID は申請者が定義し、厳格な設定規範はありません。機関名の英語名または略語、中国語のピンインまたは略語などを使用できますが、句読点/特殊文字は推奨しません。

28.申請者は外資系企業で、現在、中国には事業体や事務所がなく、統一社会信用代码もない場合、如何に申請者窓口アカウントを申請しますか。

回答：このような状況に関与している外国企業は少なく、特殊な状況です。現在、CRO/国内代理人は申請者窓口アカウントを利用して、ゲートウェイ方式または申請者窓口から XML ファイルをアップロードする方式で迅速な報告を委託できます。

29.会社登録部門では、すでに申請者窓口のアカウントを持っていますが、別途で迅速な報告専用のアカウントを申請したいと考えていますが、可能ですか。

回答：現行の申請者窓口アカウントの登録管理規定によると、法人は申請者窓口のメインアカウントを 1 つしか登録できません。同一会社内の異なる部門または異なる業務のニーズを満たすために、メインアカウントの下に異なるサブアカウントを設定できます。

30.個別症例報告を行う前に、事前にテストする必要がありますか。

回答：個別症例報告の場合、ゲートウェイ方式と申請者窓口から XML ファイルをアップロードする方式のどちらを選択しても、申請者は最初にテスト報告書を提出し、合格した後に正式報告書を提出しなければならない。

31.薬審センターのファーマコビジランスシステムでテストする場合、異なる医薬品、試験プロトコル、または異なるファーマコビジランスシステムへの切り替えは、個別にテストする必要がありますか。

回答：申請者が同一ファーマコビジランスシステムと識別 ID を使用している場合、異なる医薬品と試験プロトコルを個別にテストする必要はありません。代理店が異なる申請者に対して報告する場合、即ち識別 ID が異なる場合は、個別のテストが必要です。

報告プロセスでファーマコビジランスシステムを切り替える場合は、薬審センターにテストを再申請することを推奨します。

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に出力されますか。

回答：拡張可能マークアップ言語 (XML) は、人間が読み取れる形式と機械が読み取れる形式でドキュメントをエンコードするための一連の規則を定義するマークアップ言語です。E2B(R3)の要件を満たす XML 形式のファイルは、専用の電子システムを通じて出力する必要があります。

六、その他の質問に対する回答

33.MedDRA 辞書は、どのようなルートや方法で購入できますか。料金の支払い方法は？

回答：MedDRA 辞書は、MedDRA の公式サイトから購読する必要があります。購読方法、支払い方法、およびその他の詳しい情報については、MedDRA の公式サイトで確認してください。

34.迅速な報告で使用される MedDRA 辞書は、適時に更新する必要がありますか。最新バージョンのみ対応しますか。

回答：薬審センターは、最新バージョンと 1 つ前のバージョンを対応させるために、MedDRA によって規定された時間に従って、年に 2 回更新します。申請者は、常に最新バージョンでコーディングすることを推奨します。

35.医薬品の臨床試験期間中の迅速な報告に関する質問は、どのような相談窓口や方法がありますか。

回答：次のルートと方法を使用できます。

①電子メール：ywjxtwt@cde.org.cn

②薬審センターサイト (www.cde.org.cn) →申請者窓口→連絡とフィードバック

七、参考文献

1. 国家市場監督管理総局.医薬品登録管理弁法（国家市場監督管理総局令第27号）.（2020-03-30）
2. 国家医薬品監督管理局.ファーマコビジランス品質管理規範（2021年第65号）.（2021-05-13）
3. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.薬物臨床試験期間中安全性データ迅速報告の基準と手順.（2018-04-27）
4. 国家医薬品監督管理局.個別症例安全性報告 E2B(R3)区域実装ガイドライン.（2019-11-22）
5. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.薬物の臨床試験期間中安全性データ迅速報告に関するよくある質問（1.0）.（2019-04-11）
6. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.治験責任医師マニュアルに安全性参照情報の作成に関する技術ガイドライン.（2022-01-04）
7. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.医薬品審査センターのウェブサイト「研究開発期間中の安全性報告の提出」のコラムの開設に関する通達.（2019-04-26）

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)