

2014年9月8日
EMA/873138/2011 Rev 1*

ファーマコビジランスガイドライン (GVP)

モジュール VI – 医薬品使用に伴う副作用の管理と報告 (改訂 1)

初版発効日	2012年7月2日
加盟国と当局が共同で作成した草案改訂版 1*	2013年5月28日
電子資源情報管理システム(ERMS FG)で承認された草案改訂版 1	2013年5月29日
常任理事により可決された草案改訂版 1	2013年6月6日
公議を目的とした公開	2013年6月7日
公議終了 (コメント締切)	2013年8月5日
加盟国と当局が共同で作成した草案改訂版 1 の改訂	2014年7月16日
電子資源情報管理システム(ERMS FG)で承認された草案改訂版 1 の改訂	2014年8月31日
最終として常任理事に可決された草案改訂版 1	2014年9月8日
改訂版 1 発効日 注 記: 非介入承認後検査の新しい必要条件是、2015年1月1日以降に実施される新しい検査では義務的になる。2015年1月1日以前に実施した新規又は進行中試験に関しては、任意とする。	2014年9月16日

* 注記: 改訂版 1 は、下記を含む:

- VI.A.2.1.1.の改訂 (因果関係)、VI.A.2.4. (重篤度)、VI.B.1.2. (非自発的な報告書)、VI.B.3. (報告書のフォローアップ)、VI.B.6.3. (過量投与、濫用、適応外使用、誤用、投薬ミス又は職業性被ばくの報告書)、VI.C.1. (EU の臨床試験および承認後調査の報告規則)、VI.C.2.2.2. (非自発的な報告書)、VI.C.6.2.3.7. (編成データ収集システムと他のシステムから発現する疑わしい副作用の報告書);
- VI.B.7.有効 ICSR (個別症例安全性報告) のクロックスタートに関する説明;
- 公用語で VI.C.6.2.2.9.に記述されている報告の際の ICSR の取り扱いについての説明;

- VI.App.3.1.1.に記述してある販売承認取得者に適用できる暫定的な配列が重要視された表の差し替え;
- VI.C.2.2.9. の訂正 (公衆衛生緊急事態の期間)

See websites for contact details

European Medicines Agency www.ema.europa.eu
Heads of Medicines Agencies www.hma.eu

The European Medicines Agency is
an agency of the European Union



© European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, 2014.
Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

TABLE OF CONTENTS

VI.A. 序文	6
VI.A.1. 範囲	6
VI.A.2. 用語	6
VI.A.2.1. 副作用	6
VI.A.2.1.1. 因果関係	6
VI.A.2.1.2. 過量投与、適応外使用、誤用、濫用、職業被ばく	7
VI.A.2.2. 医薬品	7
VI.A.2.3. 一次資料	7
VI.A.2.4. 重篤	8
VI.A.2.5. 個別症例安全性報告 (ICSR)	8
VI.B. 構成およびプロセス	9
VI.B.1. 報告書の収集	9
VI.B.1.1. 自発的な報告	9
VI.B.1.1.1. 自発報告	9
VI.B.1.1.2. 文献報告書	9
VI.B.1.1.3. その他の一次資料	10
VI.B.1.1.4. インターネットまたはデジタルメディアの副作用情報	10
VI.B.1.2. 非自発的な報告	11
VI.B.2. 報告の検証	11
VI.B.3. 報告のフォローアップ（追跡調査）	12
VI.B.4. データ管理	13
VI.B.5. 品質管理	13
VI.B.6. 特定状況	14
VI.B.6.1. 妊娠中または授乳中の医薬品の投与	14
VI.B.6.2. 小児または高齢者における医薬品の使用	15
VI.B.6.3. 過量投与、濫用、適応外使用、誤用、投薬ミス、職業性被ばくの報告	15
VI.B.6.4. 治療効果の欠如	15
VI.B.7. 個別症例安全性報告 (ICSRs)	16
VI.B.7.1. 報告期間	16
VI.B.8. 報告モダリティ	16
VI.C. EU ネットワークの運用	17
VI.C.1. EU における臨床試験および承認後試験の報告規定	17
VI.C.1.1. 臨床試験の報告規則	18
VI.C.1.2. 非介入市販後試験、コンパッションエート使用および患者指名使用の報告規則	19
VI.C.1.2.1. 非介入の市販後試験	19
VI.C.1.2.2. 例外的使用および患者指名使用	21
VI.C.2. 報告の収集	21
VI.C.2.1. 加盟国の責任	21
VI.C.2.2. EU の販売承認取得者の義務	22
VI.C.2.2.1. 自発的報告	22
VI.C.2.2.2. 非自発的報告	23
VI.C.2.2.3. 科学文献に公表される症例報告	23
VI.C.2.2.4. 品質不良または偽造医薬品に関連する疑わしい副作用	24
VI.C.2.2.5. 感染物質である薬剤を介した伝播疑い	24

VI.C.2.2.6. 新たに発生した安全性の問題.....	25
VI.C.2.2.7. 販売承認申請から販売承認付与までの期間.....	25
VI.C.2.2.8. 販売承認の停止、撤回または取り消し後の期間.....	26
VI.C.2.2.9. 公衆衛生緊急事態の期間.....	26
VI.C.2.2.10. 集団訴訟からの報告.....	26
VI.C.2.2.11. 患者サポートプログラムおよび市場リサーチプログラムからの報告.....	26
VI.C.3. 報告期間.....	26
VI.C.4. 報告方法.....	27
VI.C.4.1. 暫定的措置.....	27
VI.C.4.2. 最終調整.....	28
VI.C.5. 世界保健機関（WHO）と欧州薬剤・薬剤依存監視センター（EMCDDA）の提携.....	28
VI.C.6. EUにおける安全性情報の電子交換.....	29
VI.C.6.1. 適用ガイドライン、定義、国際標準形式、基準および用語.....	29
VI.C.6.2. 個別症例安全性報告の電子報告.....	29
VI.C.6.2.1. EudraVigilance データベースモジュール.....	29
VI.C.6.2.1.1. EudraVigilance 市販後報告モジュールの副作用データ.....	30
VI.C.6.2.1.2. EudraVigilance 臨床試験モジュールで収集した副作用データ.....	30
VI.C.6.2.2. 個別症例安全性報告の作成.....	31
VI.C.6.2.2.1. 一般原則.....	31
VI.C.6.2.2.2. 被疑薬、薬剤相互作用、併用薬に関する情報.....	31
VI.C.6.2.2.3. 副作用の疑い.....	32
VI.C.6.2.2.4. 症例の記述情報、因果関係評価およびコメント.....	33
VI.C.6.2.2.5. 試験結果.....	33
VI.C.6.2.2.6. 補足情報.....	34
VI.C.6.2.2.7. 追加情報.....	34
VI.C.6.2.2.8. 個人情報保護法に関する考慮事項.....	35
VI.C.6.2.2.9. 使用言語.....	35
VI.C.6.2.2.10. 症例の破棄.....	35
VI.C.6.2.3. 特別な状況.....	36
VI.C.6.2.3.1. 妊娠または授乳中の医薬品の使用.....	36
VI.C.6.2.3.2. 科学文献に掲載されている疑わしい副作用報告.....	36
VI.C.6.2.3.3. 過量投与、濫用、適応外使用、誤用、投薬ミスまたは職業性被ばくに関連する疑いのあ る副作用.....	37
VI.C.6.2.3.4. 治療効果の欠如.....	37
VI.C.6.2.3.5. 品質不良または偽造医薬品に関連する副作用の疑い.....	37
VI.C.6.2.3.6. 感染因子が考えられる医薬品を介した伝播の疑い.....	38
VI.C.6.2.3.7. 系統的データ収集システムおよびその他のシステムから得た疑わしい副作用の報告.....	38
VI.C.6.2.3.8. 最低限の不足情報の受領.....	39
VI.C.6.2.4. 電送された個別症例安全報告のデータ品質および重複管理.....	39
VI.C.6.2.5. 複数の送信者と受信者間での ICSR の電子的再伝送.....	40
VI.C.6.2.6. 本社を介する電子報告.....	40
VI.C.6.3. 医薬品に関する情報の電子的提出.....	41
VI. Appendix 1 生物学的製剤の識別.....	42
VI. Appendix 2 : 科学文献のモニタリングに関するガイダンスの詳細.....	45
VI.App2.1. 科学文献の検索開始日および終了日.....	45
VI.App2.2. 検索.....	45

VI.App2.3. データベース検索.....	45
VI.App2.3.1. 適合率および再現率	46
VI.App2.3.2. 検索構造	46
VI.App2.3.3. 製品コンセプトの選択	46
VI.App2.3.4. 検索用語の選択	46
VI.App2.3.5. 検索制限	47
VI.App2.4. 記録の保存	47
VI.App2.5. アウトプット	47
VI.App2.6. 文献の調査および抽出	47
VI.App2.7. デイ・ゼロ	48
VI.App2.8. 重複	48
VI.App2.9. 文献検索業務の委託	48
VI.App2.10. 科学文献掲載のための電子申請	49
VI. Appendix 3 報告手順	53
VI.App3.1. 暫定的措置	53
VI.App3.1.1. 販売承認取得者が適用する暫定的措置	58
VI.App3.1.2. 加盟国の管轄当局が適用する暫定的措置	58
VI.App3.2. 最終調整	59
VI.App3.2.1. 販売承認取得者が適用する最終措置	62
VI.App3.2.2. 加盟国の管轄当局が適用する最終措置	62
VI.App3.3. 加盟国管轄当局への ICSR 送信および再ルーティング	63
VI. Appendix 4 世界保健機構 (WHO)への ICSR 送付	67
VI. Appendix 5 症例の破棄	71
VI. Appendix 6 電子送信後 ICSR データ品質モニタリング	75
VI. Appendix 7 ICSR の重複検出および管理	78

VI.A. 序文

VI.A.1. 範囲

GVP 本モジュールは、指令 2001/83/EC [DIR]のタイトル IX および法規(EC) No 726/2004 [REG]のチャプター 3 に詳述されている法的条件に適用したものである。その指令および法規は、欧州連合で承認されたヒト用医薬品に関して疑いのある副作用（重篤および非重篤）の収集とデータ管理、および報告について加盟国の管轄当局、販売承認取得者また当局において適用されるものである。安全性にかかわる問題の報告、又は特殊な状況で発現する疑いのある副作用の報告についての推奨も、本モジュールに記述されている。欧州委員会実施規制(EU)No 520/2012[IR]のチャプターIV、V および IX の中で記述されている必須要件は、本モジュールにて説明する。

本モジュールに記述されているガイダンスは、疑いのある副作用（例えば、無症状性の過量投与、誤用、適応外使用、濫用または投薬ミス）を生じておらず、また個々の安全症例報告として或いは新たな安全課題としての報告を求めている使用時、又は使用習慣の収集、管理および報告には、適用していない。しかしながら本情報は、医薬品の安全性データの理解、若しくはリスクベネフィット評価の為、定期的に更新される安全性報告書に収集され提示される必要がある。この点は、[Module VII](#) に記述するガイダンスに適用する。

VI.A.2. 用語

指令 2001/83/EC の第 1 条で規定されている定義を本モジュールにおいて適用するものとする。ICH-E2A および ICH-E2D ガイドライン([GVP Annex IV](#) 参照)で示されている一般原則も順守するものとし、同様に本セクション (GVP に適用できる全ての定義は、[GVP Annex I](#) を参照)に含まれる。

VI.A.2.1. 副作用

副作用とは、医薬品に対する有害で意図しない反応のことである[DIR Art 1]。

これは、下記の内容から生じる副作用を含む：

- 製造販売承認範囲内の医薬品の使用；
- 過量投与、適応外使用、誤用、濫用および投薬ミスを含む製造販売承認の権限外での使用；
- 職業性被ばく。

VI.A.2.1.1. 因果関係

ICH-E2A ([GVP Annex IV](#) 参照)によると副作用とは、疑いのある医薬品と有害事象との間に少なくとも妥当な因果関係があるものを意味する。副作用は有害事象と違って、医薬品と発現の因果関係の疑いが事実であるという性質を持っている。ICH-E2D([GVP Annex IV](#) 参照)で詳述されているように、規制当局への報告目的においては、事象が自発的に報告された場合、因果関係が不明又は非公式であっても副作用の定義を満たすものとする。従って、疑いを通知する一次資料の報告者が、その有害事象は関連性がないと考えるか、又は因果関係は除外できると言及しない限り、医療従事者¹或いは使用者²による自発報告は全て疑わしい副作用と考えられる。

¹一次資料の定義については、[VI.A.2.3](#)を参照。

VI.A.2.1.2. 過量投与、適応外使用、誤用、濫用、職業被ばく

a. 過量投与

過剰投与とは、一回毎又は累積的に投与される医薬品の量を指しており、承認された医薬品の説明内容にある最大推奨投与量以上の量を意味する。臨床判断は常に適用するものとする。

b. 適応外使用

適応外使用とは、医薬品を使用する際、承認された効能・効果以外の目的や、承認されていない用法・用量で使用することを指す。

c. 誤用

誤用とは、医薬品を意図的に不適切に、承認済みの説明内容に準じず使用することを指す。

d. 濫用

濫用とは、医薬品の持続的使用又は散発的、意図的な過剰使用を意味し、有害な影響を身体と精神に同時に起こすことを意味する[DIR Art 1]。

e. 職業被ばく

職業被ばくとは、医薬品 ([DIR Art 1]に定義) による被ばくを指し、専門および専門外からの結果が考えられる。

VI.A.2.2. 医薬品

医薬品は、成分若しくは成分の構成によって特徴付けられており、それは

- ヒトの疾病の治療又は予防する特性を持つものである；若しくは、
- 生理学的機能の回復、矯正、緩和の目的で、薬理作用、免疫学的作用、又は代謝作用を及ぼすか、若しくは医学的診断をすることによりヒトへの使用又は投与されるものを指す [DIR Art 1]。

指令 2001/83/EC の第 107 条に基づき本モジュールの範囲は、医薬品販売承認取得者により EU 圏内で承認された医薬品だけに当てはまるのではなく、EU 圏外で同じ販売承認取得者により市販された医薬品も当てはまる (VI.C.2.2 参照)。定義された規定で医薬品が承認されると、EU で承認された医薬品の一部である作用物質のどれとも関係がある副作用は全て、本モジュールで規定されている必須要件に従って管理される。これは、医薬品の強化、製剤、投与ルート、表示、認可指示、又は商品名に関係なく有効である。

本モジュールに記述するガイダンスは、妥当な改訂を条件として、法規(EC) No 726/2004 の第 83 条(2) に定義する例外的使用 (VI.C.1.2.2 参照) という状況で供給される医薬品にも適用する。場合に応じて、本ガイダンスはまた指令 2001/83/EC の第 5 条(1) で定義するような指定患者への使用にも適用する。

VI.A.2.3. 一次資料

疑わしい副作用に関する一次資料とは、その事実を最初に報告した人物を指す。医療従事者および/又は使用者といった一次資料は、同じ状況に関する情報を提供することがある。この場合、資格を含めた一次資料の詳細は全て、事例報告に記載される。それには、ICH-E2B(R2) (GVP Annex IV 参照)² に準拠し、「一次資料」セクションが必要に応じて繰り返される。

² EU における ICSR の電子的報告に関しては、VI.C.6 を参照。

ICH-E2D (GVP Annex IV 参照) 従い、

- 医療従事者とは、内科医、歯科医、薬剤師、看護師、検視官のような医学の資格を有する者、又は地域の条例により指定された者を言う；
- 使用者とは、患者、弁護士、友人、患者又は介護者の縁者と言った医療従事者でない者を言う。

使用者が提供する疑いのある副作用の発現を裏付ける医療文書（例えば、研究データや検査データ等）や識別可能な医療従事者が医薬品と報告された有害事象間の因果関係の妥当な可能性の疑いを示す医療文書は、医療従事者が自発報告を確認するのに十分とされる。

使用者が1件または複数の副作用を報告し、その後その中の少なくとも1件が確認された場合、その全ての報告は医療従事者によって確認される自発報告として文書化され、それに応じて報告される。同様に、もし報告書が当該患者、友達、患者又は介護者の縁者によって提出される場合もまた、医療従事者によって確認される自発報告として考慮される。

VI.A.2.4. 重篤

ICH-E2A (GVP Annex IV 参照) に記述されているように、重篤な副作用とは、医療行為の医薬品用量による結果が死にいたること、生命を脅かすこと、治療のための入院又は入院期間の延長が必要となること、そして永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥ること、および先天性異常又は先天的欠損症といった予期していなかった発現を示す。

症例の重篤性を判断するために、特性と結果は副作用が発現した時を考慮しなければならない。例えば、生命を脅かすこととは、副作用発現時に患者が死亡する危険性があることを意味する。しかしそれは、さらに重篤な場合に死亡するかもしれないと言う仮説的な反応を指すものではない。

医学的判断は、状況が深刻であるかどうか決定する際に行使しなければならない。医療実施においては、患者を危険にさらす可能性があり、また上記の特徴／結果の一つを防ぐために介入が必要な場合がある。そのように重要とされる医療の実施は、重篤³と考える。EMAの副作用電子報告データシステム専門グループは、国際医薬用語集に基づいたIME用語リストの開発に取り組んでいる(MedDRA)(GVP Annex IV 参照)。このIMEリストは、日常的な安全性情報活動の枠組みの中にある疑わしい副作用の分類、および集計データの解析、加えて個別症例安全性報告(ICSRs)の評価等を容易にすることを目的としている。IMEリストは案内目的のみであり、EMAの副作用電子報告データシステムのWebサイト⁴でファーマコビジランス活動のために使用を希望する利害関係者に提供される。また、MedDRAの最新版に合わせて定期的に更新される。

VI.A.2.5. 個別症例安全性報告 (ICSR)

ICSRとは、特定の時点において一患者に発現した一つ以上の副作用を説明する情報の報告、およびそのフォーマットである。有効なICSRには最低限必要な情報として識別可能な患者が少なくとも一名、識別可能な報告書、並びに1つの副作用および被疑薬を含んでいなければならない。

³ ICH-E2A の II. B に事例を記述する (VGVP Annex IV 参照)。

⁴ <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>.

VI.B. 構成およびプロセス

本モジュールのセクションBでは、ヒト使用の医薬品に関する疑いのある副作用の報告書の収集、記録および報告について一般原則を明らかにしており、これは管轄当局と医薬品市販承認取得者に適用される。[VI.A](#)で規定されている定義と推奨事項は、遵守される。EU 要項は、[VI.C](#)の中で提示されている。

VI.B.1. 報告書の収集

管轄当局と医薬品販売承認取得者は、自発的もしくは非自発的な一次資料から得ることができるヒト使用医薬品に関する副作用の疑いの報告を全て収集し照合するために、適切な措置を講じなければならない。

その報告書の科学的評価を行うにあたって十分な情報を得るためにファーマコビジランスシステムを開発する。

報告書が信ずべきものであり判読可能、また正確で一貫性や検証可能であること等、臨床評価のためにできるだけ完全であるようなシステムを設計すべきものとする。

ファーマコビジランスデータを含んでいるすべての通知書は、適用データの保護要件に従って記録された後、保存される(EU 要項 [VI.C.6.2.2.8](#)参照)。

システムはまた、疑わしい副作用の報告を適時に検証し([VI.B.2](#)参照)、法的報告期間内に管轄当局と医薬品販売承認取得者との間で交換できるように構成されている([VI.B.7.1](#)参照)。

ICH-E2D (GVP Annex IV 参照)によれば、自発的な一次資料から発信された報告と非自発的な一次資料から発信された 2 種の安全性報告は、承認後段階で識別される。

VI.B.1.1. 自発的な報告

VI.B.1.1.1. 自発報告

自発報告とは、管轄当局や医薬品販売承認取得者または他の機関（例えば、地域薬剤動態センター、毒物管理センター等）に対する医療従事者または一般使用者による自発的な報告であり、1 種類または複数の医薬品を投与された患者における 1 件または複数の疑わしい副作用を意味するものであって、臨床試験または何らかの系統的な方法で収集された症例は自発報告に当たらないと [VI.B.1.2](#)に定義されている。

医療従事者向けの注意喚起文書 (Module XV 参照)、報道記事、企業の医薬情報担当者による医療専門家への質問、医療機関からその関係者への連絡、又は集団訴訟によって報告が喚起される場合があるが、このような報告は自発報告とみなすべきである。

一般使用者からの副作用に関する報告は、「医学的な裏付け」の有無とは関係なく、自発報告として取り扱うべきである。

自発報告の報告書様式および該当指定期間は、[VI.B.7](#)と [VI.B.8](#)に記載されている。

VI.B.1.1.2. 文献報告書

科学文献および医学文献は、医薬品の安全性プロファイルおよびリスクベネフィットバランスのモニタリングを実施するうえで重要な一次資料であり、特に新しい安全性シグナルもしくは既に特定された安全性シグナルの検出にとって重要である。従って販売承認取得者は、週に 1 回以上の頻度で参照データベース（例えば、Medline, Excerpta Medica または Embase）のシステムティックレビューを通し、掲載される可能性のある文献の認識を維持することが期待される。販売承認取得者は、医薬品の特性⁵に関連した広範囲の参考文献を含む参照データベースの使用が文

⁵ 医学文献および科学文献のモニタリングに関する詳細なガイダンスは、[VI. Appendix 2](#)参照。

献レビューに盛り込まれていることを確認しなければならない。また販売承認取得者は、医薬品の販売承認を保持する各国の科学・医学刊行物をモニタリングし、必要に応じ企業の安全対策を担当する部門にそれらを引き渡す手続きを取る。

関連のある公表された学会要約集および論文の草稿を含め、科学文献および医学文献の疑いのある副作用症例報告は、自発報告または非介入的承認後試験から生じる ICSR を特定し記録するために、販売承認取得者によって審査、評価される。

複数の医薬品が文献に記載されている場合、その文献の著者により疑わしい副作用の因果関係が少なくともあり得ると特定された被疑薬のみが、当該する販売承認取得者によって検討される。

正当な ICSR を、[VI.B.7.](#) および [VI.B.8.](#) で詳述されている要項に従い報告する。

[VI.B.2.](#) に規定されている特性に基づいて、識別できる患者 1 名ごとに 1 つの症例を報告する。関連する医療情報を提供し、文献の著者を一次資料とみなす。

規制当局がモニターしていない、また、正当な ICSR が販売承認取得者によって報告される医薬品および科学・医学文献に関する EU の特定要件は、[VI.C.2.2.3.](#) に記述する。

VI.B.1.1.3. その他の一次資料

販売承認取得者が、例えば一般紙やその他のメディアといった非医学的一次資料から疑わしい副作用の症例を知った場合は、当該症例を自発報告として取り扱う。正当な ICSR を構成する最小限の情報を得るために、あらゆる試みはその症例の継続調査に向けて実施される。他の自発報告と同一の報告期限を適用する。

VI.B.1.1.4. インターネットまたはデジタルメディアの副作用情報

販売承認取得者は、予測される副作用の症例のために自社の管理若しくは責任の下、ウェブサイトやデジタルメディア⁶を定期的に確認すべきである。この状況において、販売承認取得者⁷が当該のデジタルメディアの所有、支払いおよび/または管理を行なっている場合、そのデジタルメディアはその企業が提供しているものとみなされる。スクリーニングの頻度は、潜在的に有効な ICSR のために、情報がウェブサイト/デジタルメディアに掲載された日付に基づき適切な報告期間内に、管轄当局に報告する。販売承認取得者は、疑わしい副作用の報告収集を促進するために、自社のウェブサイトの活用も検討すべきである。([VI.C.2.2.1.](#) 参照)

販売承認取得者が自社の管理下でないデジタルメディアにおいて疑いのある副作用を知った場合には、その症例を評価し、報告すべきか否かを判断する。

インターネットやデジタルメディアから得た疑わしい副作用の自発的な症例報告は、自発報告として取り扱うべきである。自発報告と同一の報告期限基準を適用する。([VI.B.7.](#) 参照)

インターネットやデジタルメディアから得られた症例に関して、報告者の特定とは、実際に人が存在すること、すなわち報告者の連絡先が確認できることを意味する (例えば、有効なフォーマットの電子メールアドレスが提供される等)。一次資料の提供国が不明な場合は、その情報を入手した国または審査が実施された国を一次資料の国とする。

⁶ 全てではないが次のリストをデジタルメディアとして考慮する：ウェブサイト、ウェブページ、ブログ、ソーシャルネットワーク、インターネットフォーラム、チャットルーム、健康ポータル等。

⁷ 販売承認取得者がサイトの最終コンテンツを管理しない場合、組織/サイトへの寄付 (金銭等) は、所有権の構成要素とはならない。

VI.B.1.2. 非自発的な報告

ICH-E2D (GVP Annex IV 参照) に定義されているように、疑わしい副作用に関する非自発的な報告とは、臨床試験、非介入試験、登録制度、承認後に医師の要望に基づき販売承認取得者が患者を登録した上で医薬品を提供するプログラム、患者支援・疾病管理プログラム、患者又は医療提供者に対する調査、例外的使用又は患者指名使用、有効性又は患者のコンプライアンスに関する情報収集等、系統的な方法で収集された報告である。このようなデータ収集方法により得られた疑わしい副作用の報告は自発報告ではない。これは、下記を除くものとする：

- 非介入の承認後試験のプロトコルが異なって提供された場合や、プロトコルが系統的な情報収集を必要としない場合の有害事象に関連する疑わしい副作用 ([VI.C.1.2.1](#)参照)、
- 加盟国で実施される例外的使用または患者指名使用から発現した疑わしい副作用の症例に関して、加盟国がその有害事象の収集を依頼しない場合 ([VI.C.1.2.2](#)参照)。

安全性情報の報告においては、非自発的な報告は臨床試験からの報告と分類される。また、医薬品と有害事象との因果関係について適切な評価を実施し、報告基準を満たしているかどうかを検討する。

指令 2001/83/EC、規則(EC) No 726/2004 または指令 2001/20/EC の範囲の下、EU で実施されている構成情報収集システムで発現する疑わしい副作用に関する一般的な規則は、[VI.C.1](#)に規定している。

VI.B.2. 報告の検証

有効な ICSR のみが報告対象となる。従って疑わしい副作用の報告は全て管轄当局に報告する前に、報告の最低基準が盛り込まれているかを検証する必要がある (ICH-E2D ([GVP Annex IV](#)) 参照)。基準を以下に示す：

- 資格 (例えば、医師、薬剤師、その他の医療従事者、弁護士、使用者、その他の非医療従事者) やイニシャルまたは住所⁸によって特定される確認可能な 1 名以上の報告者 (一次資料)。フォローアップ活動が実施できるように、可能な限り報告者の連絡先情報を記録する。ただし、報告者が連絡先の提供を望まない場合、その件について通知を受けた当局が直接報告者と確認を取ることができれば、ICSR は有効であるとみなされる。第一報告者だけでなく、情報の提供をする、又は情報に関係している当事者は全て、特定の実施が可能でなければならない。
- イニシャル、患者識別番号、生年月日、年齢、年齢層または性別によって特定される識別可能な個々の患者。情報は可能な限り⁹完全なものとする。
- 1 つ以上の疑わしい物質/医薬品 ([VI.A.2.2](#)参照)。
- 1 つ以上の疑わしい副作用 ([VI.A.2.1](#)参照)。一次情報源が、医薬品と有害事象の因果関係の除外を明白に言及しており、かつ受信者 (管轄当局および販売承認取得者) がこれに同意している場合、最小限必要な情報は完全でないため¹⁰、報告書は有効な ICSR には該当しない。また、特定されていない副作用の報告や副作用の種類についての情報がない場合も有効な ICSR には該当しない。同様に、結果 (若しくは転帰) のみが通知され、また (i) 疑わしい副作用と考えられる臨床状況に関する情報が提示されていない場合、または (ii) 疑わしい医薬品との因果関係が一次資料によって提示されていない場合も、報告は有効でないとされる。例えば、販売承認取得者は詳細な情報が無い状態で、患者が入院したか若しくは死亡したかの通知を受ける。この特定の状況において、その通知された情報が副作用であったのか有害事象であったのかを決定する際に医学的判断が常に適用される。例えば、突然死の報告は通常、疑わしい副作用の症例とみなされ、報告される必要がある。

⁸ 患者および報告者の識別に関するローカルデータプライバシー法が適用される場合がある。

⁹ Footnote 9 参照。

¹⁰ 疑わしい副作用はない。

上記 4 つの項目のいずれか一つでも欠如している場合、情報は不完全とされ報告の対象とはならない。管轄当局と販売承認取得者は、不完全な情報を収集するために、症状をフォローアップする際、デューデリジェンスを実施する。最低限の情報を満たしていない報告は、進行している安全性評価活動に使用しているファーマコビジランスシステムに記録する。不完全な情報が得られた場合、有効な ICSR の電子報告に関する勧告が [VI.C.6.2.3.8](#) に記述される。

インターネットやデジタルメディアから得られた疑わしい副作用の報告を収集する際の「特定」とは、報告者と患者の存在を確認することが可能であるということの意味する ([VI.B.1.1.4](#) 参照)。

当事者（管轄当局又は販売承認取得者）が、疑わしい副作用に関して当初の一次資料により他の関係者に報告されている可能性があることを認識した場合でも、その報告は有効な ICSR とみなされる。重複する症例の検出に必要な全ての関連情報は、ICSR¹¹ に記載する。

情報を受領した（フォローアップ情報の為に使用者により指名された）医療従事者が使用者の疑念に同意しない場合、使用者によって当初報告された疑わしい副作用の有効な症例を、関連がない有害事象の報告へと評価を下げることはできない ([VI.A.2.1.1](#) 参照)。このような状況では、使用者と医療従事者の両方の意見を ICSR に盛り込むものとする。ICH-E2B (R2) セクション A.1.14（「医療従事者ではなくても、症例は医学的に検証されたか？」）（[GVP Annex IV](#) 参照）に規定する症例の医学的確認の報告に関するガイダンスに従うものとする。

疑わしい副作用の非自発的な報告において ([VI.B.1.2](#) 参照)、情報の受信者が一次資料により示されている被疑薬と副作用の因果関係の妥当な可能性に対して同意しない場合、当該の症例を非関連有害事象の報告と評価をしてはならない。一次資料と受信者の両評価は、ICSR に記録するものとする。

同じ原則が ICSR 重篤基準に適用されるが、受信者が一次資料により報告された重篤に同意しない場合、重篤から非重篤へ評価変更しない。

VI.B.3. 報告のフォローアップ（追跡調査）

最初に報告を受けた時点では、疑わしい副作用に関する情報は、一般に不完全である。報告は、症例の科学的評価に向けて、補足的な詳細情報を得るために必要に応じて追跡調査を行う。これは特に、関心の高いモニター情報、妊娠中の予想報告、患者の死亡症例、新たなリスク症例または既知のリスクの変化等に関連する。これはまた、不完全な最低限情報収集のあらゆる取り組みに加えられる ([VI.B.2](#) 参照)。追跡調査の取り組みはすべて報告書に記載する。

追跡調査方法は、不完全な情報の収集を最適化するために調整される。これは、特定安全性懸念の科学的評価に関する新情報を一次資料に盛り込んで提出するように求められる。現地言語の特定書式の使用により、初期報告において既に提供されている情報の繰り返し要求および／または、将来自発的な報告を妨げることになりうるアンケートの拡大といった要求を避けることが必要とされる。したがって、これらの追跡報告フォームに一部のデータフィールドを事前設定することで、一次資料によって容易に実施できるようにしておく必要がある。

副作用の可能性があると示唆する使用者から直接情報を受領した後、その情報が不完全な場合は、さらなる追跡調査情報を得るための同意を指名医療従事者に求める必要がある。使用者により初めて報告されるそのような症例を医療従事者が（全体的または部分的に）確認した場合、その情報は ICSR¹² に明示される。

バイオ医薬品に関わる疑わしい副作用については、その製造における当該製品の明確な識別が特に重要となる。従って、製品名とロット番号を明確に識別するための適切な措置を講じる必要がある。副作用が疑われるバイオ医薬品を

¹¹ 重複する ICSR 報告に関する詳細なガイダンスについては、ICH-E2B(R2)の“Other case identifiers in previous transmission”の A.1.11 セクションを参照。

¹² 本情報の報告に関する詳細なガイダンスについては、ICH-E2B(R2)のセクション A.1.14（「当初は医療従事者ではなかったものの症例は医学的に確認されたか？」）を参照する ([GVP Annex IV](#) 参照)。

確認するために必須とされる追跡調査情報に関するビジネスプロセスマップは、[VI.Appendix 1](#)に提示されている。

ワクチンに関する症例においては、必要に応じ [GVP P.I.](#) に従う。

VI.B.4. データ管理

疑わしい副作用の電子データおよび書面の報告書は、患者並びに報告者の個人情報の保護を尊重し、且つ現地のデータプライバシー法に従い、他の医療記録と同様に保管し取り扱う。個人情報を含めた患者の記録の守秘義務は、遵守を徹底する。医療従事者を特定する個人情報は、守秘義務のもと厳重に管理する。患者および報告者の個人情報に関して、症例報告情報は現地のデータプライバシー法に従い関係者（販売承認取得者および管轄当局）間で伝達し合う（EUのICSRに規定する個人情報の取り扱いについては[VI.C.6.2.2.8](#)を参照する）。

ファーマコビジランスデータセキュリティと機密保護を保証するため、書面とデータベースへの厳重なアクセス制御は、許可された要員にのみ適用される。このデータセキュリティは、完全なデータパスを拡張する。この場合、送信中データのセキュリティと非破損を保証するため、手続きが執られる。

組織内または契約書を締結した組織間において、ファーマコビジランスのデータを取り交わす際は、全ての情報の受領を可能とし、また確認および/若しくは照合の実施が必要とされる。

用語の適切な使用を含む正当なデータの輸入は、系統的にまた定期的なランダム評価での品質保証監査によって検証する。データ入力スタッフは、用語の使用について指導を受け、その能力は確認される。

一次資料は、先入観や色づけないようにし、データの入力または伝送中は、推定や推論を避ける。報告書は、一次資料の逐語文章や正確な翻訳文章とする。逐語文書の原本は、[VI.B.8](#)に記述されている適切な用語を用いてコード化する。コーディング方法の一貫性を保つ為、場合に応じて逐語文書のコーディングには、現地の言語で翻訳した用語を使用するよう勧告する。

電子データ記録は、データの受信日と受信先、並びにデータの送信日と送信元を盛り込んだ入力または変更後の全てのデータのトレーサビリティ（監査追跡）を可能とする。

データ入力時および収集報告の作成時に、重複した症例の識別と管理の為に手順を導入する（[VI.C.6.2.4](#)参照）。

VI.B.5. 品質管理

管轄当局と販売承認取得者は、情報収集、データの送信、管理、コード化、また症例の認証、評価、フォローアップ、並びにICSR報告および症例アーカイブなどの症例情報における全ての段階において、必要とされる品質基準の準拠のために品質管理システムを導入する（[VI.C.6.2.4](#)および[Module I](#)参照）。初期報告とフォローアップ報告の保存データの適合性は、オリジナルデータまたはその画像を検証する品質管理手順によって確認される。この場合、ソースデータ（例えば、文字、メール、事象の詳細を含む電話の記録など）、またはソースデータの画像は、容易に閲覧できるものとする。

標準作業手順書には、関係者全員の役割と責任およびタスクが明確であること、またシステムの適切な管理内容および必要とされる変更について規定する。これは、第三者に委託された業務にも同様に適用され、その手続きは適切且つ適用可能な要件に準拠する。

ファーマコビジランス活動を直接実施する担当者は、責任および/又は保証を負う報告処理活動の具体的なトレーニングに加え、適用するファーマコビジランス法令とガイドラインに関するトレーニングを受ける。安全性報告（例えば、臨床開発、販売、医療情報、法律、品質管理）の受け取り、もしくは取り扱う場合がある他の担当者は、社内方針と手順に従って有害事象の収集と報告に関するトレーニングを受ける。

VI.B.6. 特定状況

VI.B.6.1. 妊娠中または授乳中の医薬品の投与

a. 妊娠中

妊娠中および出生後の発育の結果に関する情報を収集するために、胚または胎児が医薬品に曝露（妊娠中もしくは精液媒介による曝露）された可能性のある報告書は、追跡調査する必要がある。科学的評価を容易にするために、特定状況における情報のモニタリング、収集および報告に関して、[妊娠中の医薬品曝露に関するガイドライン：承認後データの必須項目（GVP Annex III 参照）](#)に示されている推奨事項を考慮する必要がある。有効成分（またはその代謝物の1つ）の半減期が長い場合は、妊娠期間の前に医薬品を投与した際に胚／胎児が曝露された可能性を考慮する。往々にして、妊娠中の女性または医療従事者は、医薬品の催奇性および／または妊娠中の服用に関する情報を得る為、管轄当局もしくは販売承認取得者に連絡する。胚または胎児への医薬品曝露のあらゆる可能性に関する情報を入手する為、また妊娠の結果を追跡調査するために妥当な試みを実施する。

報告された有害事象と被疑薬の曝露との因果関係を評価する為に、妊娠中の医薬品曝露の報告は、出来るだけ多くの詳細な要因を盛り込む。それには、構成的基準調査表の利用を勧める。

妊娠中の医薬品による曝露により異常な転帰を有する個別症例は、重要な報告として分類され [VI.B.7.](#)¹³に規定する要項に従い報告する。

特に以下の報告を指す：

- 胎児または小児における先天異常若しくは発育遅延の報告；
- 胎児死亡および流産の報告；
- 新生児期の副作用で重篤であると分類される報告。

先天性奇形に関する情報のない人工妊娠中絶の報告、結果データのない妊娠時曝露の報告、また正常な結果を有する報告などの症例は、疑わしい副作用ではないので報告しない。ただしこれらの報告は、定期的安全性更新報告において、収集し検討する ([Module VII](#) 参照)。

しかしながら、疑わしい副作用の情報がない妊娠時曝露でも、ある特殊な状況においては報告する必要があるかもしれない。これは、販売承認の条件である場合、若しくはリスク管理計画に規定されている場合である。例えば、妊娠期間禁忌薬の曝露または、催奇性の可能性が高いため特別な観察が必要な医薬品（例えば、サリドマイド、イソトレチノイン）が該当する。

催奇形作用の可能性のシグナル（例えば、類似した異常結果の集団による）は、[VI.C.2.2.6](#)に規定された勧告に従い、直ちに管轄当局に報告する。

b. 授乳

医薬品曝露が授乳により乳児に引き起こす副作用の疑いは、[VI.B.7.](#)¹⁴に規定されている基準に従い報告しなければならない。

¹³ EU における電子的報告の勧告は、[VI.C.6.2.3.1](#) 参照

¹⁴ Footnote16 参照。

VI.B.6.2. 小児または高齢者における医薬品の使用

小児や高齢者における安全性に関する情報の収集は重要である。従って、症例が医療従事者により報告される場合や、特定患者集団の特有な潜在的安全性シグナルを識別できるように症例が使用者により報告される場合は、提出にあたって、患者の年齢若しくは年齢グループを取得し合理的な試みを実施できるようにする。

小児集団に関するファーマコビジランスの実施については、当局¹⁵が発行したガイダンスに従う。

VI.B.6.3. 過量投与、濫用、適応外使用、誤用、投薬ミス、職業性被ばくの報告

本モジュールにおける投薬ミスとは、医療従事者若しくは使用者の管理下において、医薬品の処方、調剤または投与の非意図的なミスを指す。

副作用とは関連性がない過量投与、濫用、適応外使用、誤用、投薬ミスまたは職業性被ばくの情報、ICSRとして報告してはならない。これらの情報は必要に応じて、定期的な安全性更新報告とされる。この報告が医薬品のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼす安全性問題の構成要素となる場合は、[VI.C.2.2.6](#)に規定されている勧告に従い管轄当局に通知する。

副作用の疑いがある報告は、[VI.B.7](#)に規定されている基準および[VI.C.6.2.3.3](#)に記載されている電子報告要件に従い報告する。報告は、症状、治療、転帰、発現状況（例えば、処方、投与、調剤、投薬量、無許可表示または集団におけるミスなど）に関する情報をできるだけ完全にすることを、定期的にフォローアップする。

VI.B.6.4. 治療効果の欠如

治療効果欠如の報告は記録し、情報が足りない場合はフォローアップを行う。治療効果の欠如については、通常、報告はされないが、必要に応じて定期的な安全性の更新報告が検討される。しかしながら、特定の状況においては、治療効果欠如の報告は、15日間の期限を持って報告しなければならない場合がある（EU内電子報告に関する[VI.C.6.2.3.4](#)参照）。例えば、危篤状態時に使用される医薬品、または生命を脅かす疾患用並びにワクチンや避妊薬等の医薬品がある。これは報告者が、転帰は疾患の進行によるものであり、医薬品に関連していないと言及しない限り該当する。

治療効果欠如に関する他の症状が報告の対象となるかどうかを検討する際には、臨床的判断を用いるものとする。例えば、生命を脅かす状況で使用される抗生物質が、実際には感染性病原体には適していない場合は報告しない。但し、生命を脅かす感染症について、治療効果の欠如が以前は感染しやすいと考えられていた細菌の新規耐性菌の発現によるものと思われる場合は、15日間以内に報告するものとする。

ワクチンにおいては、治療効果欠如の事例を報告する。その報告には特に、ワクチンのサブグループ、免疫低下または代替菌株での免疫原性減少の潜在的なシグナルを強調した一覧を盛り込むものとする。後者について、治療効果の欠如に関する医療従事者の自発的な症例報告には、代替菌株のシグナルが占めると考えられる。そのようなシグナルは必要に応じて、承認後の安全性試験を通して迅速な対応と詳細な調査を必要とする場合がある。それについては、[ワクチンファーマコビジランスに関する CIOMS/WHO ワーキンググループの報告](#)¹⁶に記述されているワクチン不全のモニタリングについての一般的なガイダンスに準拠する場合がある。

¹⁵ 小児集団へ使用される薬剤に関するファーマコビジランス実施のガイドライン

¹⁶ 国際医学団体協議会 (CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences)。ワクチンファーマコビジランスの用語の定義と適用 (ワクチンファーマコビジランスに関する CIOMS/WHO ワーキンググループの報告)。Genève: CIOMS; 2012。
<http://www.cioms.ch/>

VI.B.7. 個別症例安全性報告 (ICSRs)

有効な ICSR (VI.B.2.参照) のみを報告する。最低限の報告基準を含む情報が、管轄当局の国家または地域のファーマコビジランスセンターや、または医療従事者や契約者を含む販売承認取得者に通知されるとすぐに有効な ICSR の報告クロックが開始する。その開始日付はゼロとされる。開始日は、週末または祝祭日に情報が受信されるかどうかは関係なく、受信者が有効な ICSR の情報を得た初日とする。報告のタイムラインは、歴日に基づく。

販売承認取得者が、個人または組織と契約を結んだ場合、販売承認取得者が報告義務を遵守できるように、販売承認取得者と個人/組織間での明示的な手続きと詳細な契約書を作成する。これらの手続きでは、特にタイムラインや規制報告責任を盛り込んだ安全性情報の交換プロセスを明確にし、管轄当局への報告の重複を避けるものとする。

科学文献および医学文献 (VI.B.1.1.2.参照) に記述されている ICSR については、報告の為の最小限の情報が記載された出版物を認識してクロックが開始する (日付 ゼロ)。文献を検索する為、および/または有効な ICSR を報告する為に個人/組織と契約を締結する場合は、販売承認取得者が報告義務を遵守できるように詳細な契約書を作成する。

以前に報告された事例について追加的な重要情報を受信する場合、関連するフォローアップ情報の受信日からフォローアップ情報を送信する為、報告タイムクロックを再開する。報告の為に、重要なフォローアップ情報は、症例の評価または管理に影響を及ぼす可能性、またはその重篤な基準を変更する可能性のある新しい医療情報若しくは管理情報に対応する；重要ではない情報には、症例評価に関する最新のコメントや、以前の症例における誤字の訂正が含まれる。重要なフォローアップ情報と重要でないフォローアップの区別に関しては、VI.C.6.2.2.7.を参照する。

VI.B.7.1. 報告期間

一般に、重要な有効 ICSR はできるだけ速やかな報告が求められる。管轄当局の国家または地域のファーマコビジランスセンター、若しくは医療従事者や契約者を含む販売承認取得者が情報を受け取った日から 15 日以内に報告する。これは、初期および経過観察情報に適用する。初期において重篤と報告された症例が新たな経過観察情報に基づき重篤でなくなった場合、当該情報は 15 日以内に報告する；重篤でない症例の報告期間は、後続の経過観察報告に適用される。

EU における重篤でない有効 ICSR の報告期間に関する情報は、VI.C.3.に規定されている。

VI.B.8. 報告モダリティ

副作用報告の国際的規模および関係者間の調和と高い資質を実現する必要性を考慮して妥当な場合 ICSR は、関連データ要素の統制語彙を使用し構成データとして電子送信される。この点における電子 ICSR の内容とフォーマット等に関しては、管轄当局と販売承認取得者は、国際的に合意された以下の ICH¹⁷ ガイドラインおよび規格に準拠する：

- ・ ICH M1 用語 - 国際医薬用語集 (MedDRA) (GVP Annex IV 参照)；
- ・ MedDRA 用語選択: 考慮事項- ICH 最新版- MedDRA ユーザーのためのガイド (GVP Annex IV 参照)；
- ・ ICH M2 EWG - 個別症例安全性報告メッセージ仕様の電子伝送 (GVP Annex IV 参照)；
- ・ ICH E2B(R2) - 臨床安全性情報取扱いに関する ICH ガイドラインの維持管理：個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目 (GVP Annex IV 参照)；

¹⁷ <http://www.ich.org/>

技術基準が日々発展するにつれて、上記の項目は改訂等が必要となる場合がある。従って、常に最新版を考慮する。

EU 特定報告様式に関する情報は、[VI.C.4](#)に規定されている。

VI.C. EU ネットワークの運用

指令 2001/83/EC および規則 (EC) No 726/2004 に規定しているように、独自の使用条件を持って EU で承認されたヒト用医薬品が関連する（重篤および非重篤の）疑わしい副作用報告の収集、管理および説明に関して、本モジュールのセクション C では、EU の特定要項を強く明示している。それらの要項は、加盟国の管轄当局および／または販売承認取得者に適用する。セクション C は、本モジュールの [VI.A](#) および [VI.B](#) に詳述されている定義と一般原則、並びに欧州委員会実施規則(EU) No 520/2012 [IR]の IV、V および IX 章に規定されている要項と併せて表示する。

VI.C.1. EU における臨床試験および承認後試験の報告規定

指令 2001/83/EC および規則 (EC) No 726/2004 に規定されているファーマコビジランス規則は、指令 2001/20/EC¹⁸ に従って実施される臨床試験で使用される治験薬および非治験薬¹⁹には適用しない。

指令 2001/83/EC または規則(EC) No 726/2004 に従い、加盟国の管轄当局や当局によって依頼される市販後安全性または有効性試験、若しくは販売承認取得者が自主的に実施する市販後安全性または有効性試験は、Figure VI.1 に示すように、臨床試験または非介入の承認後試験のいずれかにすることができる。従って安全性報告は、臨床試験に関する指令 2001/20/EC の範囲内か若しくは、非介入の承認後試験に関する指令 2001/83/EC および規則(EC) No 726/2004 の規定のいずれかに該当する。規則(EC) No 726/2004 および報告の重複となる指令 2001/83/EC だけではなく、指令 2001/20/EC の下では、疑わしい副作用の報告は行わない。

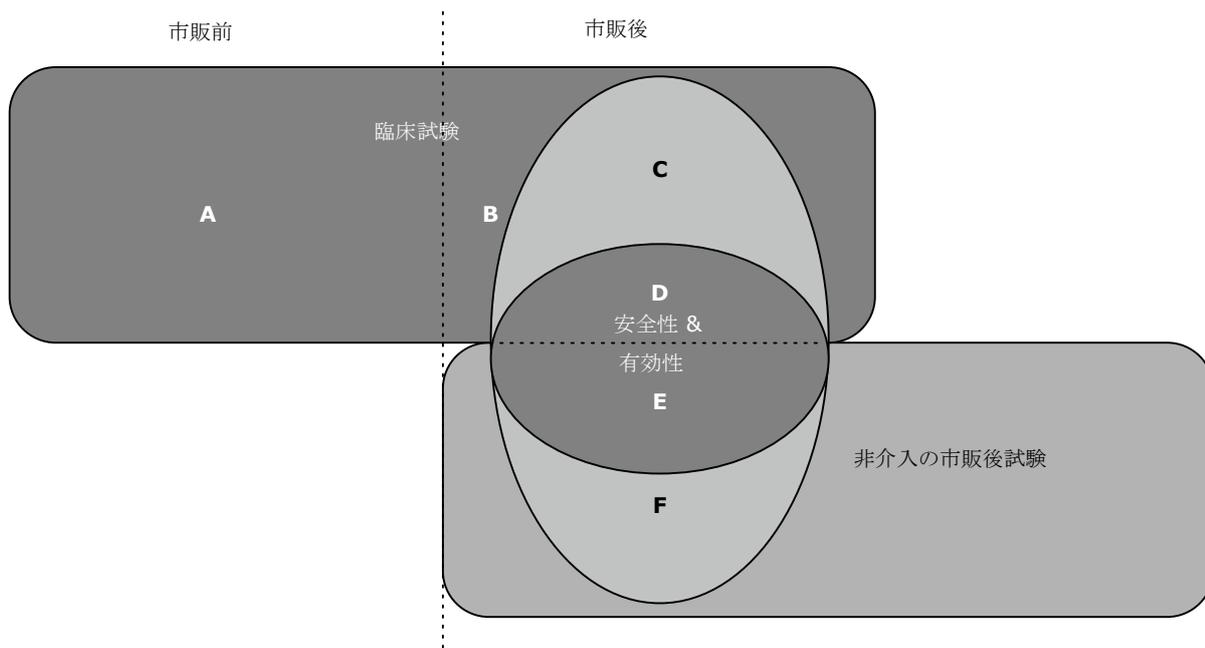
市販後安全性試験に関するガイダンスは、[Module VIII](#) に詳述されている。

図 VI.1 に EU で実施可能な研究および臨床試験の各種類を示す。図 VI.1 のセクション A、B、C および D に該当する臨床試験の安全性報告は、指令 2001/20/EC の要項に従うものとする。セクション E および F に該当する非介入市販後試験の安全報告は、指令 2001/83/EC および規則(EC) No 726/2004 に従う。EMA の副作用電子報告データベース (EudraVigilance) モジュールに対する疑わしい副作用の報告規定は、組織化された収集システムの種類による；[VI.C.6.2.1](#) に規定されている勧告に従う。

¹⁸ DIR Art 3(3), Art 107(1) 第三サブパラグラフ参照

¹⁹ これらの用語のガイドラインに関しては、EU 医薬品規制 Volume 10、臨床試験ガイドライン、治験薬および非治験薬に関するガイドラインを参照(NIMPs) (Ares(2011)300458 - 18/03/2011)

図 VI.1. EU における臨床試験および研究の種類



セクション A: 指令 2001/20/EC に該当し、EU に販売承認がない時に実施される臨床試験。

セクション B: 指令 2001/20/EC に該当し、承認後の期間に実施される臨床試験。例えば、新しい表示用など。

セクション C: 欧州製品概要 (SmPC) および使用条件に従って実施される承認後の臨床試験。ただし、介入の特性のために指令 2001/20/EC の範囲に該当する。

セクション D: 指令 2001/83/EC または規則 (EC) No 726/2004 に従い依頼される、若しくは販売承認取得者により自主的に実施される市販後安全性または有効性臨床試験。ただし、介入の特性の為、指令 2001/20/EC の範囲に該当する。

セクション E: 指令 2001/83/EC または規則 (EC) No 726/2004 に従い依頼される、若しくは販売承認取得者により自主的に実施される非介入の市販後安全性または有効性試験。それは、同じ法的要件に従うものとする。

セクション F: SmPC 表示および使用条件に従い実施される非介入の市販後試験。指令 2001/83/EC または規則 (EC) No 726/2004 の範囲に該当する。

VI.C.1.1. 臨床試験の報告規則

指令 2001/20/EC に該当する臨床試験での試験薬の疑わしい副作用は、その指令に規定されている要件に基づいて、治験依頼者が対応する。したがって、疑わしい副作用が発現した臨床試験が指令 2001/83/EC または規則 (EC) No 726/2004 に従い依頼された市販後安全性または有効性臨床試験であっても、若しくは自主的に実施された市販後安全性または有効性臨床試験であっても、本モジュールの範囲には該当しないものとする。

指令 2001/20/EC に基づき実施された臨床試験において、承認された医薬品のリスクベネフィットバランスに影響を与える安全性の懸念が生じた場合、医薬品を承認した加盟国の管轄当局と当局は、[VI.C.2.2.6](#) に規定されている様式に従い直ちに報告する。これは、EU 以外で実施される臨床試験において安全性の懸念が生じた場合にも同様に適用する。

承認された医薬品の定期的安全性更新報告書の関連セクションに提示されている臨床試験の安全性データは、[Module VII](#) に詳述されている。

指令 2001/20/EC に準拠し実施された臨床試験において、非意図的で予期しなかった反応が、非治験薬（または臨床試験プロトコルに属さない他の医薬品）のみに関連すると推測された場合や、また治験薬との相互作用からもたらされたのではない場合において、治験薬のみに適用する指令 2001/20/EC の緊急報告の要件には準拠しない。治験責任医師または治験依頼者は、副作用が発現した加盟国の管轄当局、若しくは被疑薬の販売承認取得者へ症例の報告

をするように勧められているが、重複²⁰を避けるためにそのどちらか一方とする。そのような症例を認識した場合、管轄当局または販売承認取得者は、[VI.C.3](#)、[VI.C.4](#) および [VI.C.6](#) に規定されている報告要件を適用する。電子報告に関しては、[VI.C.6.2.3.7](#) に記述されている勧告に準拠する。

VI.C.1.2. 非介入市販後試験、コンパッショネート使用および患者指名使用の報告規則

本セクションは、非介入市販後試験、コンパッショネート使用および患者指名使用に適用する。これらの構成情報収集スキームについては、[VI.C.1.2.1](#) および [VI.C.1.2.2](#) に規定されているように、収集が必要な非自発的な有害事象²¹に関する包括的な症例情報を記録し文書化するために、そのシステムを構築する必要がある。これらの有害事象が、治験薬（製薬品）（ICH-E2D（GVP Annex IV）参照）と関連しているかどうかを体系的に評価する必要がある。非自発的な有害事象（例えば、[標準因果関係症例評価のための WHO-UMC システム](#)）における治験薬（または製薬品）の因果的役割を評価する為に因果関係評価方法を適用する。少なくとも因果関係が妥当であると考えられる場合、その有害事象は副作用として分類される。一次資料若しくは症例の受信者による治験薬（または製薬品）に関連する疑わしい副作用についての有効な ICSR（[VI.B.2](#) 参照）のみが、[VI.C.3](#)、[VI.C.4](#) および [VI.C.6.2.3.7](#) に規定する要件に従い報告される。その他の有害事象報告は、暫定的な安全報告として必要に応じ最終試験報告書にまとめる。副作用が治験薬（または製薬品）以外の医薬品に関連すると考えられる場合は、これらの報告は自発的 ICSR として管理、分類および通知される。副作用の報告は一次資料により、その副作用が発現した加盟国の管轄当局、若しくはその被疑薬の販売承認取得者のどちらか（報告の重複を避けるため）に通知する。

これら構成された情報収集スキームの範囲内において、治験薬（または製薬品）の既知のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼす事象、および/または公衆衛生に影響を及ぼす事象を認識した場合、販売承認取得者は、[VI.C.2.2.6](#) の規定に従い関係する管轄当局と当局に通知する。

販売承認取得者によって実施された市販後試験の詳細なガイダンスは、[VI.C.2.2.2](#) に規定されている。

本モジュールに規定されている要件は、公的セクターの学界、医学研究慈善団体または研究機関などの組織が実施する非介入市販後試験には適用しない。副作用に関して管轄当局へ報告する際、これらの組織は、その副作用が発現した加盟国の現地の要件に従うものとする。しかし、実施された試験がこれらの1組織によって直接開始、管理、資金調達されるか、または（自主的に、若しくは指令 2001/83/EC の条項 21a または 22a、および規則 726/2004 の条項 10 または 10(a) に遵守した義務に従って）その計画が販売承認取得者によって管理されている場合、本モジュールに規定されている要件が適用される²²。これに関連して、要件を実施するための役割と責任を明確にするために契約上の合意の締結が必要とされる（[Module I](#) 参照）。

VI.C.1.2.1. 非介入の市販後試験

非介入の市販後試験²³は、医療従事者または使用者からの直接的な一次資料集積と資料の二次的使用に基づく試験デザインの間で区別される。試験デザインに応じて、以下に示す要件が適用される²⁴。義務が生じた場合、加盟国の当該管轄当局は報告要件を明確にする。地域倫理委員会に対する義務については、妥当な場合、国内法を遵守する。

²⁰ EU 医療用製品管理規則 Volume 10, [Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use \('CT-3'\), \(2011/C 172/01\)](#) を参照

²¹ 有害事象の定義については、GVP [Annex I](#) を参照

²² 販売承認取得者が試験を規制していない場合は、研究目的の医薬品提供には関係しない。

²³ 非介入試験の定義については、GVP [Annex I](#) を参照

²⁴ 一次および二次資料収集を組み合わせた試験デザインでは、一次資料収集の試験と同じ要件を満たす必要がある。

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev 1)
EMA/873138/2011 Rev 1

a. 一次資料集積による非介入市販後試験

特定の有害事象を収集しない正当な理由がプロトコルに規定されていない限り、全ての有害事象に関する情報は、試験期間中に医療従事者または使用者によって収集される。収集された有害事象は全て、適切な期間内に有効な ICSR が報告されるように、包括的かつ高品質な情報であるものとする (VI.C.3.参照)。

すべての有害事象について、一次資料または患者により副作用は治験薬によるものであると考えられる場合、VI.C.3.と VI.C.4.に規定されている要件に従って報告する。有効な ICSR は、非自発的な報告として分類される (VI.C.2.2.2.および VI.C.6.2.3.7.参照)。Table VI.1.の概要を参照。

致死の転帰は全て、収集すべき有害事象とする。ある特定の状況において致死の転帰を伴う疑わしい副作用は、例えば試験結果 (有効性エンドポイント) の参照、試験に含まれる患者が死亡率の高い疾病を有する、若しくは致死の転帰が試験の目的とは無関係である等のために、ICSR として緊急報告の対象とならない場合がある。これらの特定な状況では、致命的転帰を伴う特定の副作用を報告しないための適正な記述が、プロトコルに明確にされるべきである。

収集された有害事象は全て、暫定的安全性分析の一部として最終試験報告書にまとめる。

表 VI.1. 一次資料収集を含んだ非介入市販後試験：有害事象の収集および疑わしい副作用報告に関する要件

	プロトコルが別に規定しない有害事象および致死の転帰を含む有害事象
収集要件	<ul style="list-style-type: none">• 包括的かつ質の高い情報の収集• 因果関係評価の実施
疑わしい副作用の報告要件	<ul style="list-style-type: none">• 一次資料または症例の受信者による治験薬に関連する疑いのある副作用の症例は、適切な期限内に沿った有効な ICSR で報告する (VI.C.3 参照)。• 特定の状況では、致死の転帰は ICSR として緊急報告の対象とならない場合がある。正当な根拠は常にプロトコルに規定される。
有害事象の報告要件	<ul style="list-style-type: none">• 暫定的な安全性分析の一部として収集された有害事象は全て、最終試験報告書にまとめる。

プロトコルが異なって規定し、系統的な収集を必要としない有害事象のために、医療従事者および使用者は、医薬品 (治験薬を含む) の販売承認取得者または当該管轄当局へ国の自発的報告システムを通じて、(薬剤の因果的役割を疑う) 副作用の報告を、プロトコル (または他の研究文書) に通知する必要がある。有効な ICSR は、受信者によって自発的報告として管理、分類および通達される。これらの報告書が通知された場合は、関連する試験報告書に纏める。

b. データの二次使用に基づく非介入の市販後試験

データの二次使用に基づく非介入の市販後試験のデザインは、以前に他の目的のために使用者または医療従事者から収集されたデータを二次的に利用することを特徴とする。例えば、診療録レビュー (医療従事者によるデータのフォローアップを含む)、電子医療記録の分析、システムティックレビュー、メタ分析などがある。

これらの試験については、ICSR の形式で疑わしい副作用の報告をする必要はない。有害事象/副作用の報告は、プロトコルに異なる報告がない限り、暫定安全性分析の一部として最終試験報告書に纏める。

VI.C.1.2.2. 例外的使用および患者指名使用

本モジュールに規定するガイダンスは、該当する場合において規則(EC)No 726/2004 の条項 83(2)に定義する例外的使用として提供される医薬品に適用する。場合により本ガイダンスは、指令 2001/83/EC の条項 5(1)に定義する患者指名使用にも適用する。

例外的使用または患者指名使用へ医薬品供給を行う組織²⁵若しくは医療従事者が、有害事象の通知を受け認識した場合、当該加盟国の要件に応じて、以下のように管理する：

- これらのプログラムで発現している有害事象の収集が求められる加盟国での例外的使用および患者指名使用については、一次資料または症例の受信者による供給医薬品の関連性が疑われる副作用を報告する。それらは、非自発的な報告とみなされる ([VI.C.2.2.2.](#)および [VI.C.6.2.3.7.](#)参照)。
- これらのプログラムで発現している有害事象の収集が求められていない加盟国での例外的使用および患者指名使用については、供給医薬品に対して通知されている有害または予期しない反応を報告する。それらは、疑わしい副作用の自発的報告とみなされる。

VI.C.2. 報告の収集

VI.C.2.1. 加盟国の責任

各加盟国は、自国で発現し、また医療従事者、使用者もしくは販売承認取得者²⁶により通知された疑わしい副作用の自発的および非自発的報告の収集と記録のため、システムを設置する [DIR Art 101(1) および 107a(1)]。この状況において加盟国の管轄当局は、各自国で発現する全ての疑わしい副作用の報告を収集および記録するため、その手順を設定する [IR Art 15 (2)]。 [VI.B](#) に規定されている一般原則を、 [VI.C.3.](#)、 [VI.C.4.](#) および [VI.C.6](#) に示されている報告様式と一緒に、その報告書に適用させる。個々の承認済み医薬品に関連するファーマコビジランスデータと文書は、製品が認可されている限り、または販売承認の期限満了後少なくとも 10 年間は保存する。但し、文書は連合法または国内法が求める期間より長い期間、保存する。 [IR Art 16(2)]。

各加盟国は、自国の医療従事者および使用者が、疑わしい副作用について管轄当局へ報告するように適切な措置を講じる。また、加盟国の管轄当局は医療従事者へ特定の義務を課すことができる。この目的のために、加盟国の管轄当局は、ウェブ上のフォーマットに加えて、医療従事者と使用者が利用できる簡単な代替報告システムによって、自国での疑わしい副作用の報告を促進している [DIR Art 102]。医薬品に関わる疑わしい副作用を報告するさまざまな方法の情報は、国内医薬品ウェブ上のポータルを含めて、一般公開する [DIR 106(e)]。報告システムの認知度を高めるために、使用者および医療従事者を代表する組織が適切に関与する必要がある [DIR Art 102]。

医薬品の誤使用を含んだ疑わしい副作用の評価に関連した EU 共通情報を収集するため、医療従事者と使用者が報告するためのウェブ上の標準的な報告フォームは、加盟国と協力して当局が開発する [REG Art 25]。この件に関しては、加盟国の管轄当局が自国の報告システムを使用する場合、必要に応じて報告のための中核データフィールドの利用ができるように当局が取りはからう。

医療従事者および使用者から提供された疑わしい副作用の報告において、適切な場合は承認し、また要求された場合は必要に応じて報告の詳細をその報告者に提供する。

疑わしい副作用が発現した加盟国は、報告のフォローアップについて報告書を提出した当該販売承認取得者を関与させる必要がある [DIR Art 107a(2)]。

²⁵ 例えば、依頼者、申請者、販売承認取得者、病院または卸売業者等

²⁶ 販売承認取得者は、指令 2010/84/EU の第 2 条(4)および第 2 条(5)、並びに [VI.C.4.1.](#) に定められている詳細な規定に従って、ICSR を加盟国の管轄当局に報告するものとする。

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev 1)
EMA/873138/2011 Rev 1

各加盟国は、医薬品に関して責任がある管轄当局が疑わしい副作用について通知する当該加盟国と共に患者の安全性において責任を担う自国の機関、団体、協会または組織に報告し、有効な ICSR により EMEA 副作用電子報告データシステムのデータベースへの利用を可能とすることを保証する。そのため疑わしい副作用の報告が加盟国の機関、団体、協会および/または組織へ直接送信される場合、加盟国の管轄当局はこれらの報告書を通達し、適時に EMEA 副作用電子報告データシステムが利用できるような、データ交換の合意を実施する[DIR Art 107a(5)]。これは、医薬品の誤使用から生じる疑わしい副作用にも同様に適用する。加盟国の管轄当局に通知するこれらの医薬品誤使用による疑わしい副作用の報告（例えば規則(EC) No 726/2004 の第 24(4)条に準拠した EMEA の副作用電子報告データシステムのデータベースから受信する報告を含む）もまた、患者の安全性において責任を担う自国の機関、団体、協会および/または組織に報告する[DIR Art 107a(5)]。

ファーマコビジランス活動に起因する正当な理由がない限り、各加盟国は疑わしい副作用の報告に関して販売承認取得者へ追加的義務を課してはならない[DIR Art 107a(6)]。

VI.C.2.2. EU の販売承認取得者の義務

各販売承認取得者は、疑わしい副作用の報告が医療従事者または使用者による自発的なものか否か、もしくは承認後試験において発現したのか否かに関わらず、通知しなければならない全ての報告を収集および記録する為にシステムを構築する[DIR Art 104(1), Art 107(1)]。販売承認取得者は、患者や医療従事者からの電子受信、または他の適切な方法により得た疑わしい副作用報告の考察を拒否してはならない [Art 107(2)]。これらの報告書はすべて、連合法内の一点においてアクセス可能とする[Dir Art 107(1)]。

販売承認取得者は、データ保護法を遵守しつつ、副作用報告のトレーサビリティとフォローアップを可能にするメカニズムを構築する[IR Art 12 (1)]。各承認済み医薬品に関連するファーマコビジランスデータおよび文書は、製品が承認されている限り、および販売承認が終了してから少なくとも 10 年間は保存される。但し、文書については、連合法または国内法が規定するより長い期間保存される[IR Art 12 (2)]。

疑わしい副作用の報告の収集および記録に関して販売承認取得者の責任は、次の基準：医薬品名、有効成分名、製剤形態、ロット番号または投与経路に基づいて所有権を除外できない医薬品（[VI.A.2.2](#)参照）に関する報告書に適用する。

販売承認取得者が、被疑薬を自国内に上市していないこと、または医薬品が旅行医学（例えば、抗マラリア薬）でないことを実証できる場合には、副作用の一次情報国または発現国に基づく除外が可能である。

販売承認取得者は、EU 内で承認された医薬品の活性物質が少なくとも 1 つでも副作用に関連すると疑われる情報に関して、同じ親会社（またはグループ会社）²⁷に属する EU 外の企業が関心を持つように計らう。これは、販売承認取得者が、EU 外の企業との間において EU により承認された医薬品の商用契約を締結した場合も、同様に適用される。報告（[VI.B.7](#)参照）のクロックは、これらの EU 外企業の 1 社が有効な ICSR を最初に受信した時に開始される。

本セクションに規定されている要件に加えて、セクション [VI.B](#) に詳述されている一般的な原則は、[VI.C.3](#)、[VI.C.4](#) および [VI.C.6](#) に示している報告手順とともに販売承認取得者によって、疑わしい副作用のすべての報告に適用する。

VI.C.2.2.1. 自発的報告

販売承認取得者は、医療従事者または使用者から自発的に通知された EU 内外で発現した疑わしい副作用の全ての報告を記録する。これは、電子的または他の適切な方法で受信した疑わしい副作用の報告を含む[DIR Art 107(1), Art 107(2)]。この場合、販売承認取得者は、副作用報告のための形式または直接伝達用の適切な連絡先詳細を提供

²⁷ 医薬品の地域販売承認手順に関する委員会伝達に概説されている([98/C 229/03](#))。

することにより、疑わしい副作用報告の収集を容易にするためにウェブサイトの利用を考慮する場合がある
([VI.B.1.1.4](#)参照)。

VI.C.2.2.2. 非自発的報告

販売承認取得者は、指令 2001/83/EC の第 107(1)条に従って、販売承認取得者²⁸により開始、管理または資金調達された承認後試験において EU 内外から生じた疑わしい副作用の報告を記録する。非介入市販後試験における本要件は、一次データ収集に基づく試験計画に適用され、[VI.C.1.2.1](#)に規定されているガイダンスに従う。全ての非自発的報告 ([VI.B.1.2](#)参照) について販売承認取得者は、試験薬 (供給医薬品) に関連する個別症例の報告および有効な ICSR ([VI.B.2](#)参照) への有用な評価を可能にするために、完全かつ包括的な症例情報を記録および文書化し、またその情報を評価する仕組みを備える。従って販売承認取得者は、そのようなシステムの確立時や、報告 ([VI.B.3](#)参照) のフォローアップ時、また通知された有害事象に関する試験薬 (供給医薬品) の因果的役割に関する一次情報源の見解を求める際に、**デュー・ディリジェンス**を実施する。この見解が不十分な場合、販売承認取得者は、報告が管轄当局に通知しなければならない有効な ICSR であるかどうかを判断するための利用可能な情報に基づいて、独自の決定を下す必要がある。この要件は、ICSR の報告が必要でないため、データの二次利用に基づく試験デザインには適用しない ([VI.C.1.2.1](#)参照)。承認済医薬品に関する定期的更新安全性報告の関連セクションに提示される非自発的な報告の安全性データは、[Module VII](#)に詳述する。

VI.C.2.2.3. 科学文献に公表される症例報告

科学文献および医学文献に掲載する疑わしい副作用の個別症例モニタリングに関する一般原則は、[VI.B.1.1.2](#)に規定する。科学文献および医学文献のスクリーニングについて本モジュールに規定する要件は、定期的な安全性更新報告のために実施が必要な広範囲の文献検索の一部とする ([Module VII](#)参照)。

指令 2001/83/EC の第 107(3)条に従い、ICSR の重複報告を避けるため販売承認取得者は、規則(EC) No 726/2004 の第 27 条に準じた当局による監視リストにない活性物質を含んだすべての医薬品について、当局が確認していない科学文献および医学文献に掲載された当該 ICSR のみを報告する。科学文献および医学文献、並びに活性物質名のリストが当局により公表されるまで、販売承認取得者は、[VI.B.1.1.2](#)および [VI. Appendix 2](#)に詳述されている原則に沿った系統的な文献レビューおよび参照データベースにアクセスし、EU 内で販売承認を保持するためにすべての活性物質をモニタリングする。

他企業の自社ブランド医薬品が被疑薬である場合、販売承認取得者により条項は ICSR から除外できる。特定医薬品の情報源および/または医薬品の名称がない場合、以下に記述する代替の理由が適用されない限り、医薬品の所有権は、活性物質に関係するものとみなす。

- 販売承認取得者による医薬品の所有権が、[VI.C.2.2](#)に規定する基準に基づいて除外することができる場合；
- 科学文献および医学文献で特定された個別症例安全性報告が、販売認可を得ているものの商品化していない企業が所在する国で発生する場合；
- EU の管轄当局データベースによる分析に基づいた文献 ICSR。報告要件は、EU 外管轄当局データベースの分析に基づいた ICSR 用に保有する；
- 公的に利用可能なデータベースからのデータ分析、または承認後の試験から得られた概要に関する文献 ([VI.C.1.2](#)参照)。この種の文献は、医薬品に関連する安全性の問題を特定または定量化する目的で指定された医薬品を有した患者グループにおいて生じる副作用を説明し、また患者の集計データは多くの場合、表またはリストに表示される。これらの試験の主な目的は、医薬品の全体的なリスク・ベネフィット・バランスに影響を及ぼす特定のリスクを検出/評価することである。

²⁸ 販売承認取得者が試験を管理していない場合、研究目的のための医薬品の寄与にはあたらぬ。

これらの要件に示されている報告が不要な新規かつ重要な安全性の所見は、関連する定期安全性報告書 ([Module VII](#) 参照) の当該セクションで討議され、医薬品のリスク・ベネフィット・プロファイルに対する全体的な影響について分析する。また、医薬品のリスク・ベネフィット・プロファイルに影響を及ぼすかもしれない新規の安全性情報は、[VI.C.2.2.6.](#)に規定されている勧告に従い、医薬品を承認する加盟国の管轄当局および当局へ早急に通知する。

科学文献および医学文献のモニタリングに関する詳細なガイダンスは、規則(EC) No 726/2004 の第 27(3)条に従い作成される；[VI. Appendix 2](#) に規定する。

科学文献および医学文献において公表する疑わしい副作用報告に関する電子的報告の勧告は、[VI.C.6.2.3.2.](#)に規定する。

VI.C.2.2.4. 品質不良または偽造医薬品に関連する疑わしい副作用

疑わしい副作用の報告に、偽造医薬品または品質不良の疑いがある場合や確認された場合は、妥当な ICSR を報告する。ICSR の重篤性は、[VI.A.2.4.](#)の規定に従い、疑わしい副作用報告の重篤性と関連させる。[VI.C.6.2.3.5.](#)に規定されている電子報告の勧告に従う。

また、公衆衛生保護のため、市場から 1 つ以上の医薬品の不良ロットのリコールなど、緊急の措置を実施することが必要になる場合がある。したがって販売承認取得者は、偽造医薬品または品質不良に関連する疑わしい副作用の報告を適時に調査し、また[指令 2003/94/EC](#) 第 13 条の規定に従い、確認された品質不良が製造業者と管轄当局へ個別に通知するシステムを構築する。

VI.C.2.2.5. 感染物質である薬剤を介した伝播疑い

報告の目的上、医薬品を介した感染物質の伝播疑いは、重大な副作用とみなし、そのような症例は [VI.C.4.](#)²⁹ の要件に従って、15 日以内に報告する。他の基準が適用されない場合、本 ICSR 重篤の判断を重要な医学的事象とみなす ([VI.A.2.4.](#) 参照)。また、その他の基準が適用されない場合、本 ICSR の重大性は重要な医療事象とみなす。これはワクチンにも適用する。[VI.C.6.2.3.6.](#)に規定されている電子報告の勧告事項に従う。

ヒト血液およびヒト血漿由来の医薬品の場合、[指令 2002/98/EC](#) に従い、ヘモビジュランスを適用する。したがって販売承認取得者は、製造業者、関連血液機関および加盟国の所轄官庁へ感染物質の医薬品を介した伝播疑いについて連絡を取るシステムを構築する必要がある。

あらゆる有機体、ウイルスまたは感染性因子 (例えばプリオンタンパク質伝達性海綿状脳症)、病原性または非病原性は、感染物質と考えられる。

感染物質の伝播は、臨床時の兆候または症状、若しくは医薬品に曝露した患者の感染を示す検査の所見から疑う場合がある。

重要な点は、医薬品を介する伝播の可能性が知られている感染症／感染物質の検出であるが、不明な物質の発生も常に視野に入れておく必要がある。

医薬品を介して感染物質が疑われる伝播の評価において、可能であれば感染の原因 (例えば、注射／投与) と感染源 (例えば、混入) を区別すること、また感染時 (免疫抑制／ワクチン) の患者の臨床症状に注意を払う。

当該医薬品の汚染 (活性物質として感染物質の不活性化／減弱を含む) の確認は、感染物質の伝播の証拠を増加させるため、[VI.C.2.2.4.](#) に詳述する手順を適用するために品質不良を示唆する場合がある。

医薬品は、ヒト用医薬品および動物用医薬品による動物海綿状脳症病原体の伝播リスクを最小にするためのガイダンス²³⁰ に規定する勧告事項に従うものとする。先進的な治療用医薬品においてはまた、[規則 \(EC\) No 1394/2007](#) の

²⁹ 電子報告の勧告に関しては、[VI.C.6.2.3.6.](#) 参照。

³⁰ 最新版 (Ref.: [EMA/410/01](#))

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev 1)
EMA/873138/2011 Rev 1

第 14(5)条、および安全性と有効性フォローアップ- 先進的な治療用医薬品のリスクマネジメント³¹に関するガイドラインに適宜従う。

VI.C.2.2.6. 新たに発生した安全性の問題

医薬品の既知リスク・ベネフィット・バランスの変化および／または公衆衛生への影響につながる可能性があるものの、報告できる有効 ICSR に該当しない事象が発生する可能性があるため、報告要件の対象とはならない。例えば：

- 新たに完了した非臨床試験の重大な安全性所見；
- 非介入の承認後試験または臨床試験の過程で確認された重大な安全性の懸念；
- 催奇形作用可能性のシグナル、または公衆衛生への重大な危険性のシグナル；
- 科学文献および医学文献に掲載された安全性問題；
- シグナル検出活動 ([Module IX](#) 参照) から発生した安全性問題、または新規 ICSR から生じ、且つ医薬品のリスク・ベネフィット・バランスに影響を与える、および／若しくは公衆衛生に影響を及ぼす可能性がある安全性問題；
- 販売承認の条件外での使用に関連する安全性の問題；
- 誤った製品情報による安全性の問題；
- 安全性関連の理由による EU 外での販売承認の撤回、非更新、取り消しまたは中止；
- EU 外での緊急の安全性規制；
- 原材料供給に関する安全性の問題；
- 医薬品の供給不足。

医薬品のリスク・ベネフィット・バランスに影響を及ぼす可能性があるこれらの事象／観察は、ICSR として提出することはできない。これらは、医薬品を承認した加盟国の管轄当局および当局へ、新安全性問題として文書で電子メールによって通知される (P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu)；これは、認識されると直ぐ実行する必要がある。この文書には、当該医薬品の販売申請／承認に関して懸念する点と措置が提示されていなければならない。これらの安全性問題は、承認済み医薬品の定期的安全性最新報告に関連するセクションにおいても分析する必要がある。

VI.C.2.2.7. 販売承認申請から販売承認付与までの期間

販売承認申請から承認付与までの期間において、申請者は評価中の医薬品のリスク・ベネフィット・バランスへの影響に関する情報（品質、非臨床、臨床）の入手が可能となる³²。申請者は、この情報を [VI.C.2.2.6.](#) に規定する手順に従って即座に申請を評価する（参照加盟国および相互認識または分散型審査許可方式のもと、評価する製品に関連するすべての当該加盟国を含む）加盟国の管轄当局と当局に提出する責任がある。一括手続きでの申請においては、（共同）報告者にも情報を提供する必要がある。

³¹ Ref.: EMEA/149995/2008

³² EU 医薬品規制の Volume 2A (申請者への通知)の第 1 章 5.1.1 節参照 http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.

第三国で既に承認済みの医薬品の申請が EU で評価中の場合、自発的報告 ([VI.B.1.1](#) 参照) または非自発的報告 ([VI.B.1.2](#) 参照) に起因する EU 外の有効 ICSR は、[VI.C.3](#)、[VI.C.4](#) および [VI.C.6](#) の要件に従い報告する。

VI.C.2.2.8. 販売承認の停止、撤回または取り消し後の期間

販売承認取得者は、販売停止後、当該医薬品に関連する疑わしい副作用の報告を引き続き収集する。その報告要件は、[VI.C.4](#) にて概説する。

販売承認が撤回または取り消しになった場合、当該販売承認取得者は、例えば遅発性副作用や遡及的に通知される症例の再調査を容易にするために、EU 内で生じる疑わしい副作用の自発的報告収集の継続を勧告される。

VI.C.2.2.9. 公衆衛生緊急事態の期間

公衆衛生の緊急事態は、欧州議会および理事会の改正案 [Decision No. 2119/98/EC](#) の枠組みの中で、世界保健機関 (WHO) または欧州共同体が正式に認める公衆衛生上の脅威である。公衆衛生上の緊急事態が発生した場合、定期的報告要件が改訂される場合がある。このような調整は、ケースバイケースで検討され、当局のウェブサイトですら通知される。

VI.C.2.2.10. 集団訴訟からの報告

集団訴訟から生じる報告は、自発的な報告として管理する。有効な ICSR は、当該医薬品に関連する副作用について説明し、[VI.C.3](#)、[VI.C.4](#) および [VI.C.6](#) に規定されている期間内および手順に従い報告する。

大量の潜在的 ICSR を受領した場合、販売承認取得者は例外的な状況において、重篤な疑わしい副作用の症例の提出を受領日から 15 日でなく 30 日以内に要求することができる。重篤でない ICSR の 90 日間の報告期間は変わらない。規則(EC)No726/2004 の第 24(2)条に規定されている EMA の副作用電子報告データシステム

(EudraVigilance) データベースが設定されている場合のみ、この要求を申請することができる。これは、当局のファーマコビジランス部門に提出する必要がある。

VI.C.2.2.11. 患者サポートプログラムおよび市場リサーチプログラムからの報告

患者支援プログラムは、販売承認取得者が医薬品の使用に関する情報を受領および収集する組織化されたシステムである。例えば、承認後患者支援・疾病管理プログラム、患者および医療提供者に対する調査、患者のコンプライアンスに関する情報収集、または補償/償還スキームなどがある。

市場リサーチプログラムとは、マーケティングおよびビジネス開発に適している医薬品について販売承認取得者によるデータおよび調査結果の系統的収集、登録および分析を指す。

これらのプログラムから収集した安全性報告は、非自発的報告とみなす。販売承認取得者は、情報を管理し、当該医薬品への関連が疑われる副作用の有効な症例を報告するために、その他全ての非自発的報告 ([VI.C.2.2.2](#) 参照) と同じ仕組みを構築する。

有効な ICSR は、[VI.C.6.2.3.7](#) に規定されている電子報告要件に従い、非自発的として報告する。

VI.C.3. 報告期間

クロック開始の規定を含んだ初期およびフォローアップ報告に関連する一般的な規則は、[VI.B.7](#) に詳述されている。

指令 2001/83/EC の第 107(3)および 107a(4)条に従い、

- 重篤且つ有効な症例の ICSR は、加盟国の管轄当局もしくは販売承認取得者が報告書を受領した日から 15 日以内に報告する；
- 非重篤な症例の ICSR は、加盟国の管轄当局もしくは販売承認取得者が報告書を受領した日から 90 日以内に報告する。

これは、[VI.C.4.](#)で規定する報告様式に従って実施する。

VI.C.4. 報告方法

[VI.B.8.](#)に規定する勧告に加え、加盟国の管轄当局および販売承認取得者は、欧州委員会実施規則 No 520/2012 の第 IV 章に従い、疑わしい副作用の電子報告のフォーマット、基準および用語を使用する。ある時点で一患者が発現する疑わしい副作用を EMEA の副作用電子報告データシステム (Eudravigilance) データベースに報告するため、ICSR を使用する。また加盟国の管轄当局および販売承認取得者は、報告されたすべての電子 ICSR を確実に文書化し、[IR Art 28]に規定する要件に従いできるだけ完全なものとする。

重篤症例および非重篤症例の有効な ICSR の報告期限は、[VI.C.3.](#)に規定されている。加盟国の管轄当局、販売承認取得者および当局間は、ファーマコビジランス情報の電子的交換に関して、[VI.C.6.](#)に規定する勧告を遵守する。

EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースへ電子報告する ICSR は、管轄当局、医療従事者、消費者および販売承認取得者や研究機関などの利害関係者が規則(EC) No 726/2004 の第 24(2)条、またヒト用医薬品の EudraVigilance アクセスポリシー⁴³³に従い、利用可能となる。本ポリシーは、EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) のデータへのアクセスにおける規定の全体的な原則を現行の法的枠組みに沿って定義するとともに個人データの保護を保証する。EMEA の副作用電子報告データシステム

(EudraVigilance) のアクセスポリシーに詳述されているように、ICSR の選択は販売承認取得者がファーマコビジランス活動を促進するために、ICH E2B 形式において ICH M2 メッセージ仕様に従い、販売承認取得者自らダウンロードする。

VI.C.4.1. 暫定的措置

指令 2010/84/EU の第 2 条(4)、第 2 条(5)および第 2 条(6)の規定に従い、当局は規則(EC) No 726/2004 の第 24(2)条に規定されている EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースの機能を確保するまで、以下の報告要件が、医療従事者および非医療従事者によって報告される有効な自発的および非自発的 ICSR に適用される。これは、被疑薬使用の条件および副作用の予測とは無関係である。

a. 重篤な症例の ICSR

- 販売承認取得者は、EU 内で生じる重篤な症例の ICSR はすべて、疑わしい副作用が発現した加盟国の管轄当局に報告する。
- 販売承認取得者は、管轄当局から受領した ICSR を含め EU 外で発現した重篤な症例の ICSR はすべて、EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースに登録する。加盟国が要求する場合、医薬品が承認される加盟国の管轄当局にも当該報告書を提出する。
- 加盟国の管轄当局は、販売承認取得者から受領した ICSR を含め、自国内で生じた報告された重篤な症例の ICSR はすべて EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースで利用できるようにする。加盟国の管轄当局は、被疑薬の販売承認取得者に直接報告された重篤な症例の ICSR はすべて、その販売承認取得者にも利用可能とする。

³³ <http://www.ema.europa.eu>

b. 非重篤な症例の ICSR

- 加盟国が要求する場合、販売承認取得者は EU 内で生じた非重篤な症例の ICSR を、疑わしい副作用が発現した加盟国の管轄当局に報告する。

販売承認取得者または加盟国の管轄当局に適用される、当期間中の重篤および非重篤な症例の報告要件の概要は、詳述されたビジネスプロセスマップとともに [VI.App3.1](#) に提示される。

重篤な症例の EU ICSR および非重篤な症例の EU ICSR のための加盟国の報告要件もまた、本 Appendix に記載されている。

VI.C.4.2. 最終調整

規則(EC) No 726/2004 の第 24(2) 条に規定する EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースの機能が構築されたら、指令 2001/83/EC の第 107(3) および 107a(4) 条に詳述する下記の要件は、当局の発表後 6 ヶ月以内に、医療従事者または非医療従事者が報告する有効な自発的および非自発的 ICSR に適用する。これは、被疑薬の使用条件と副作用の予測とは関係がない。

a. 重篤な ICSR

- 販売承認取得者は、EU 外の管轄当局から受領したものを含め、EU 内外で生じたすべての重篤な ICSR を EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースのみに提示する。
- 加盟国の管轄当局は、自国領域内で生じ直接報告された重篤な ICSR を EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースに提示する。

b. 非重篤な ICSR

- 販売承認取得者は、EU 内で生じたすべての非重篤な ICSR を EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースのみに提示する。
- 加盟国の管轄当局は、自国領域内で生じた非重篤な ICSR を EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースに提示する。

最終的な調整後、販売承認取得者または加盟国の管轄当局に適用される重篤および非重篤の報告要件の概要は、詳細なビジネスプロセスマップとともに [VI.App3.2](#) に提示される。

最終的な調整に関する規則(EC) No 726/2004 の第 24(4)条に詳述する要件に従い、販売承認取得者により EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースに提示された ICSR は、受領時に副作用が発現した加盟国の管轄当局に自動的に送信される。ビジネスプロセスマップの詳細は、[VI.App3.3](#) に記述する。

VI.C.5. 世界保健機関 (WHO) と欧州薬剤・薬剤依存監視センター (EMCDDA) の提携

当局は、EU 内で発現した疑わしい副作用の報告を WHO (実際には国際薬剤モニタリングのための WHO 共同研究センター) に、提供する[REG Art 28c(1)]。これは、加盟国の管轄当局または販売承認取得者が、EMEA 副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースへの送信後、毎週実施される。また、直接 WHO へ報告するために、WHO の国際薬剤モニタリングプログラムに参加している加盟国の要件を、自国で発現した疑わしい副作用の報告に取って代わるものである。規則(EC) No 726/2004 の第 24(2)条に規定されている EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースの機能が構築された後に実施される。

EMEA の副作用電子報告データシステム (EudraVigilance) データベースから WHO 国際医薬品モニタリングセンターへの ICSR 報告のための詳細なビジネスプロセスマップは、[VI. Appendix 4](#) に提示されている。

また、当局と欧州薬剤・薬剤依存監視センターは、違法薬剤関連の情報を含む医薬品の濫用に関する情報を交換する [REG Art 28c(2)]。

VI.C.6. EU における安全性情報の電子交換

収集データの品質と完全性を確保しつつ、加盟国の管轄当局、販売承認取得者および当局間では、ファーマコビジランス情報を電子照合および共有する目的で、欧州データベースとデータプロセスネットワーク（EudraVigilance データベース）の構築と維持のため、規則 (EC) No 726/2004 の第 24(1)条および 24(3)条の規定に従い、VI.C.6. にてその要件を明示している。

ここで提供される情報は、すべての利害関係者間での EU 内 ICSR の電子交換、また当局への医薬品に関するデータ送信に関連する。

VI.C.6.1. 適用ガイドライン、定義、国際標準形式、基準および用語

分類、検索、プレゼンテーション、リスク・ベネフィット評価、ファーマコビジランスと医薬品情報の電子交換と連絡に関して、加盟国、販売承認取得者および当局は、EU 委員会実施指令(EU) No 520/2012 の第 IV 章に規定する法的要件を遵守する。

以下のガイダンスを適用する：

- ガイダンスの注意事項 - EudraVigilance Human - 安全性情報と個別症例安全性報告(ICSRs)の作成 ([EMA/H/20665/04/Final Rev. 2](#)) (EudraVigilance Business Rules);
- 欧州経済領域(EEA)における承認前と承認後段階のファーマコビジランスに関する個別症例安全性報告(ICSRs)および医薬品(MPRS)の電子データ交換(EDI)についてのガイダンスの注意事項 ([EMEA/115735/2004](#));
- ICH ガイドラインは、[VI.B.8.](#)に記載する；
- ICH-M5 ガイドライン'投与経路の管理用語' ([CHMP/ICH/175860/2005](#))は、投与経路に関する基準用語を規定する；

上記は常に最新版であるものとする。

VI.C.6.2. 個別症例安全性報告の電子報告

加盟国の管轄当局および販売承認取得者は、EU で承認されたすべての医薬品において、有効 ICSR を電子報告する義務がある[DIR Art 107(3), Art 107a(4)]。この要件に遵守しない場合は、EU 法令の違法となる。通信障害（報告のコンプライアンス準拠を含む）の責任に関しては、欧州経済領域(EEA)における承認前と承認後段階のファーマコビジランスに関する個別症例安全性報告(ICSR)および医薬品(MPRS)の電子データ交換(EDI)についてのガイダンスの注意事項第 IV に詳述する([EMEA/115735/2004](#))。

欧州連合(EU)法令で規定されている電子報告要件のコンプライアンスを促進するため、当局により中小企業を含む利害関係のある電子データ交換パートナーにテクニカルツール(EVWEB) の利用が可能となった。情報は、EudraVigilance ウェブサイト⁵³⁴にて入手可能である。

VI.C.6.2.1. EudraVigilance データベースモジュール

EU 法令に従い、ヒト使用の医薬品に関連する疑わしい副作用の報告を収集するにあたって、EudraVigilance データベースには 2 つのモジュールがある：

³⁴ <http://eudravigilance.ema.europa.eu>

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev 1)
EMA/873138/2011 Rev 1

- EudraVigilance 市販後報告モジュール(EVPM)、規則(EC) No 726/2004 および 指令 2001/83/EC に定義する要件に基づいて実施する。
- EudraVigilance 臨床試験モジュール(EVCTM)、指令 2001/20/EC に定義する要件に基づいて実施する。

VI.C.6.2.1.1. EudraVigilance 市販後報告モジュールの副作用データ

EudraVigilance 市販後報告モジュール(EVPM)に収集された副作用報告書は、臨床試験指令 2001/20/EC の範囲に該当しない自発的および非自発的な報告を指す([VI.C.1](#)参照)。ICSR は、データ項目'Message receiver identifier' (ICH M2 M.1.6)の値'E VHUMAN'と共に提出する。

EudraVigilance Business Rules³⁵に従い、種類に応じてこれらの ICSR は下記オプションのいずれかに分類する。

- データ項目 '報告の種類' (ICH-E2B(R2) A.1.4) :
 - 自発的報告 ;
 - その他 ;
 - 送信者 (不明) は、利用不可 ;
 - 試験からの報告
- さらに、データ項目 ICH-E2B(R2) A.1.4 の値が '試験からの報告' である場合、データ項目 '副作用/有害事象が観察された試験の種類' (ICH-E2B(R2) A.2.3.3)は、以下を組み込む :
 - 個人的患者使用、例えば、例外的使用または患者指名タイプ ;
 - 若しくは、
 - その他の試験、例えば、薬剤疫学、薬剤経済学、集中モニタリング、PMS。

VI.C.6.2.1.2. EudraVigilance 臨床試験モジュールで収集した副作用データ

当該依頼者は、指令 2001/20/EC ([VI.C.1](#)参照) に該当する臨床試験の調査薬品に関連する予期できない重篤且つ疑わしい副作用(SUSARs)の症例のみを EudraVigilance 臨床試験モジュール(EVCTM)へ報告する。[欧州における医薬品管理規則 EudraLex Volume 10](#) の第 II 章に規定する要件を適用する。ICSR は、データ項目'Message receiver identifier' (ICH M2 M.1.6)にある評価'E VCTMPROD'と共に提出し、以下のとおりに分類する。それは、**EudraVigilance ビジネスルール**³⁶に従う :

- データ項目 'Type of report' (ICH-E2B(R2) A.1.4):
 - 試験からの報告 ;
- データ項目 '副作用/有害事象が観察された試験の種類' (ICH-E2B(R2) A.2.3.3):
 - 臨床試験

³⁵ ガイダンスの注意事項 - EudraVigilance Human - 安全性情報と個別症例安全性報告(ICSRs)の作成 ([EMA/H/20665/04/Final Rev. 2](#))

³⁶ Footnote38 参照

VI.C.6.2.2. 個別症例安全性報告の作成

VI.C.6.2.2.1. 一般原則

利害関係者間で電子送信される有効な ICSR の内容は、欧州委員会実施規則(EU) No 520/2012 および [VI.C.6.1.](#) に規定する法的要件とガイドラインに準拠する。例えば：

- 欧州委員会実施規則(EU) No 520/2012 の第 IV 章および V 章の要件；
- [ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users - MedDRA Term Selection: Points to Consider Document](#) の最新版 (GVP Annex IV 参照)；
- ガイダンスの注意事項 - EudraVigilance Human - 安全性情報と個別症例安全性報告(ICSRs) の作成 ([EMA/H/20665/04/Final Rev. 2](#))に詳述する ICSR の送信のための EudraVigilance ビジネスルール。

特定の症例に関する全ての詳細を得ることは、困難とされる。しかしながら、送信者が利用できる有効な ICSR のための完全な情報 (医療および管理データ) は、(複数の情報が利用できる場合、必要に応じて反復する) ICH-E2B(R2)データ項目 ([GVP Annex IV](#) 参照)に関連する構成および説明的セクション ([VI.C.6.2.2.4](#)参照)にて、報告するものとする。これは、症例に関する初期情報、追加情報および症例報告の取り消し³⁷などすべての種類の ICSR に適用される。

送信者が症例に関して、完全な情報を送信していないことが明らかな場合、受信者は ICSR の電子報告に適用する要件に従い、送信者に ICSR の完全な症例情報を電子形式で 24 時間以内に再送信するように要求することができる。これは、受信者が医療評価を実施するために症例に関する利用可能な情報をすべて入手するために、重要である質的なシグナル検出および評価活動の観点から理解する ([VI.C.6.2.4](#)参照)。

一つの ICSR で報告された疑わしい副作用が医薬品の既知のリスク・ベネフィット・バランスに影響を与える場合、これは新規の安全性の問題 ([VI.C.2.2.6](#)参照)とみなし、直ちに当該医薬品が承認された加盟国の管轄当局および当局に書面にて通知する。これは、[VI.C.4.](#)に詳述する報告要件に加える。懸案事項と実施提案の概要は、データ項目‘Sender’s comments’ (ICH-E2B(R2) B.5.4)の ICSR に記録する。

VI.C.6.2.2.2. 被疑薬、薬剤相互作用、併用薬に関する情報

報告された医薬品の疑わしい、相互作用および/または併用する活性物質/新製品は、IR Art 28(3)(g)から(i)、ICH-E2B(R2) ([GVP Annex IV](#) 参照) および [EudraVigilance Business Rules](#) に従い規定する。

被疑薬、薬剤相互作用または併用薬の位置付けは、一次資料によって提供される情報に基づくものとする。

複数の活性物質を含有する組み合わせ医薬品の場合、データ項目‘活性物質名’ (ICH E2B(R2) B.4.k.2.2)には、各活性物質が繰り返し表示するよう個々の活性物質を反映させる。

一次資料が、活性物質を示すことなく疑わしいまたは相互作用の商標/専売医薬品名を報告した場合や、また専売医薬品が、国によって組成成分が異なる 2 つ以上のジェネリック医薬品のいずれかである場合、ICSR には以下のように登録する：

- データ項目‘専売医薬品名’ (ICH-E2B(R2) B.4.k.2.1) に、一次資料による報告として専売/商標医薬品名を登録する；
- データ項目‘活性物質名’ (ICH-E2B(R2) B.4.k.2.2) に、反応または事象が発現した国の専売/商標医薬品の組成に対応する活性物質を登録する。

³⁷ 個々の症例の取り消しについては、[VI.C.6.2.2.10](#)参照。

しかしながら、その情報が以下で入手できる場合：

- ・ ‘医薬品を入手した国の識別’ (データ項目 ICH E2B(R2)B.4.k.2.3)、
- ・ ‘承認/申請番号’ (データ項目 ICH-E2B(R2) B.4.k.4.1)、
- ・ ‘承認/申請の国’ (データ項目 ICH-E2B(R2) B.4.k.4.2)、および/または
- ・ ‘バッチ/ロット番号’ (データ項目 ICH-E2B(R2) B.4.k.3)、

専売医薬品の活性物質に関する組成成分は、上記に応じて表記する。

一次資料が、医薬品の薬剤形態/表示なしで疑わしいまたは相互作用の商標/専売医薬品名を報告した場合や、また専売/商標医薬品が、国によって組成成分が異なる 2 つ以上の薬剤形態/表示のいずれかである場合、ICSR には以下のように登録する：

- ・ データ項目 ‘専売医薬品名’ (ICH-E2B(R2) B.4.k.2.1) に、一次資料による報告として医薬品名を登録する；
- ・ データ項目 ‘活性物質名’ (ICH-E2B(R2) B.4.k.2.2) に、承認国の薬剤形態/表示のすべてに共通する活性物質を登録する。

医薬品が、活性物質または製品名に基づいて説明できない場合、例えば、治療の種類のみが一次資料によって報告される場合、または構造化できない他の投与治療の場合等、この情報は症例のみの記載とする (data element ICH-E2B(R2) B.5.1)。データ項目 ‘専売医薬品名’ (ICH-E2B(R2) B.4.k.2.1) および ‘活性物質名’ (ICH-E2B(R2) B.4.k.2.2) には、登録しない。食物相互作用が疑われる場合 (グレープフルーツジュースなど) にも、同様とする。

副作用が治療の種類のみに関連すると報告されている場合は、不十分とみなされ報告の対象とならない ([VI.B.2](#) 参照)。被疑薬に関して足りない情報を収集するために、その症例をフォローアップするよう努めなければならない ([VI.B.3](#) 参照)。

薬物間 (バイオ医薬品を含む)、医薬品/食品間、医薬品/医療機器間および医薬品/アルコール間相互作用に関わる薬剤相互作用の報告に関して、相互作用のコード化を、‘副作用/有害事象’ 欄 (ICH-E2B(R2) B.2) に、[ICH 活動で作成された MedDRA ユーザーのためのガイド - MedDRA®用語選択：考慮事項](#) の最新版に沿って実施する (GVP Annex IV 参照)。また、薬物間相互作用について、活性物質/専売医薬品名に関する情報は、‘薬剤情報’ 欄 (ICH-E2B(R2) B.4) に記載する。この情報は、相互作用するものとして、データ項目 ‘医薬品関与の位置付け’ (ICHE2B(R2) B.4.k.1) に特記する。

一次資料により、被疑薬の成分 (例えば、添加剤またはアジュバント) の 1 つが原因物質であることが考えられる場合、この情報は ‘医薬品情報’ 欄 (ICH-E2B (R2) B.4) に被疑薬に関する情報として個別に追記する。この件も、症例の記述情報の欄 (データ項目 ICHE2B(R2) B.5.1) に記述する。可能な場合、疑わしい成分の因果関係についての試験結果 (陽性または陰性) は、‘患者の診断に関する検査および処置の結果’ 欄 (ICH E2B(R2) B.3) に記載する。

VI.C.6.2.2.3. 副作用の疑い

[IR Art 28 (3) (j)] の入手可能な情報は、個別症例ごとに記述する。データ項目 ‘MedDRA 用語の副作用/有害事象 (下層語)’ (ICH-E2B(R2) B.2.i.1) にある兆候および症状を伴う診断ならびに仮診断のコード化は、[ICH 活動で作成された MedDRA ユーザーのためのガイド - MedDRA®用語選択：考慮事項](#) (see GVP Annex IV) の最新版に沿って実施する

実際に、特徴的な兆候や症状の診断が報告された場合、適切な選択肢は診断のみの用語を選択し、MedDRA が ICH-E2B(R2) 欄の B.2 ‘副作用/有害事象’ で、その用語をコード化することである。診断がない場合は、報告された兆候および症状をすべてリストアップし、ICH-E2B(R2) 欄 B.2 ‘副作用/有害事象’ に MedDRA を入力する。これらの兆候および症状が典型的な診断の一部である場合、診断は、ICH-E2B(R2) データ項目 B.5.3 ‘送信者による

診断名/症候群および/または副作用/有害事象の再分類’ 中の加盟国の管轄当局、若しくは販売承認取得者により、MedDRA でコード化することができる。

報告された他の有害事象の詳細が、一次資料の診断または仮診断の典型的な兆候あるいは症状ではなく、これらの事象に副作用の疑いがある場合もリストアップし、ICH-E2B(R2)欄 B.2 ‘副作用/有害事象’ に MedDRA を入力する。

加盟国の管轄当局または販売承認取得者が、一次資料によって報告された診断に同意しない場合、別の診断を ICH-E2B(R2)欄 B.2 ‘副作用/有害事象’ に報告されている診断に加えて、ICHE2B(R2)データ項目 B.5.3 ‘送信者の診断/症候群および/または副作用/有害事象の再分類’ に記述することができる。このような場合、理由はデータ項目 ‘送信者のコメント’ (ICH-E2B(R2) B.5.4) ([VI.C.6.2.2.4](#)参照)に記述する。

患者が死亡した場合、剖検で判明した原因を含む死亡の原因や日付を入手可能なものとして提供する[IR 28 (3) (l)]。死亡が、疑わしい副作用に関する報告とは無関係であるが病気の進行には関連している場合、ICSR の重篤性基準は、致命的であるとする； [EudraVigilance Business Rules](#) に示されている勧告に従う。

VI.C.6.2.2.4. 症例の記述情報、因果関係評価およびコメント

[IR Art 28 (3) (m)]に従い、重篤でない場合を除いて可能な限り³⁸全ての症例について記述情報（データ項目 ICH-E2B(R2) B.5.1）を提供する。症例経過等の情報は、臨床経過、治療措置、結果およびフォローアップ情報を含む患者に発現した事象の経時的推移に基づき、論理的な時間の経過に沿って記述する。関連する剖検または事後調査結果も収集する。

記述情報は、ICHE2D の第 5.2 章に規定する勧告に沿って、提示する ([GVP Annex IV](#)参照)。これは、患者情報、治療の詳細、既往歴、当該有害事象の臨床経過、診断、副作用、転帰、臨床検査値（正常範囲を含む）、副作用であることを肯定または否定するその他の情報等を含む全ての既知の臨床および関連情報を盛り込んだ包括的かつ独立した「医療報告」としての役割を果たす必要がある。標準的な記述テンプレートの例は、[CIOMS Working Group V³⁹](#)の報告を参照する。

記述されている情報は、ICSR の他の関連する ICH-E2B(R2)データ項目すべてに適切に反映されたデータと一致する ([GVP Annex IV](#)参照)。

暫定的な措置の実施中において ([VI.C.4.1](#)参照)、販売承認取得者によって加盟国の管轄当局に提出された ICSR に記述されている症例は、管轄当局が ICSR を EudraVigilance データベースに転送する際は、訂正および取り消し等行わない。

可能であれば、診断、因果関係評価またはその他関連課題に関する一次資料のコメントは、データ項目 ‘報告者のコメント’ (ICH-E2B(R2) B.5.2)に記載する。加盟国の管轄当局および販売承認取得者は、症例の評価を提供し、一次資料により得られる診断の不一致および/または代替案を説明する ([VI.C.6.2.2.3](#))。これは、一次資料によって通知された情報の不一致または混同も明示するデータ項目 ‘送信者のコメント’ (ICH-E2B(R2) B.5.4)で行う。ICSR が新たな安全性問題の報告となる場合は、必要に応じて、提案された懸念事項と処理事項の要点の概要をデータ項目 ‘送信者のコメント’ (ICH-E2B(R2) B.5.4)に入れる ([VI.C.2.2.6](#)参照)。各医薬品と副作用の因果関係の程度は、必要に応じて繰り返されるデータ項目 ‘医薬品と副作用/有害事象の因果関係’ (ICH-E2B(R2) B.4.k.18) に示す場合がある。これは、様々な情報資料または異なる評価方法により、関連性の程度を示すことにもなる。

VI.C.6.2.2.5. 試験結果

患者の検査に関する結果および手順を提供する[IR Art 28 (3) (k)]。

³⁸ ‘可能な限り’ とは、個々の症例の簡潔な臨床概要を作成するために、一次資料から十分な情報を取得すると解釈する。

³⁹ 国際医学団体協議会(CIOMS)。Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches (CIOMS V)。ジュネーブ：CIOMS; 2001. <http://www.cioms.ch/>。

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev 1)
EMA/873138/2011 Rev 1

ICH-E2B(R2) (GVP Annex IV 参照)にあるように、B.3 欄‘患者の診断に関連する検査および処置の結果’は、非薬剤性の原因（例えば、薬物性肝炎が疑われる場合の感染性肝炎の血清学的検査等）を調査（否定）するための検査を含む副作用/有害事象を診断または確認するために実施される試験および手順を含むものとする。結果は、陽性および陰性の両方を報告する。

調査のコード化は、[ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users, MedDRA Term Selection: Points to Consider](#)の最新版に沿って実施する（GVP Annex IV 参照）。試験および試験結果に関する情報を体系的に提供できない場合は、データ項目 ICH-E2B(R2) B.3.2. ‘診断に関連する検査および処置の結果’のフリーテキストで情報を送信する。

VI.C.6.2.2.6. 補足情報

補助的な記録であってもそれらに含まれる重要な情報は、ICSR の関連項目に記載するとともに、当該記録の入手可能性についてもデータ項目‘送信者が保有している資料一覧’ (ICHE2B(R2) A.1.8.2)で言及する。

重複の検出に関連する他の既知の症例識別子は、データ項目‘過去の伝送で記載されたその他の症例識別子はあるのか?’ (ICH-E2B(R2) A.1.11)に系統的に提示する。

VI.C.6.2.2.7. 追加情報

ICSR は、多数の受信者へ異時送信される。したがって、初期/追加状況は受信者によって異なる。このため、追加状況を取得する情報は、ICH-E2B (R2) データ項目には含まれていない。しかしながら、データ項目‘送信者識別子’ (ICH E2B(R2) A.3.1.2)およびデータ項目‘送信者ごとに固有の（症例）報告識別子’ (ICH-E2B(R2) A.1.0.1)と共に取得したデータ項目‘本報告の最新情報入手日’ (ICH-E2B(R2) A.1.7)は、送信される報告が初期であるか追加であるかを識別するメカニズムを各受信者に提供する。ゆえに、これらの項目は送信ごとに重要であると考えられ、常に正確な日付（日、月、年）を使用する必要がある。したがって、データ項目‘本報告の最新情報入手日’ (ICH-E2B(R2) A.1.7)は、管轄当局または販売承認取得者が追加情報を受け取る度に、重要かどうかに関わらず更新する。データ項目‘情報源から最初に報告が入手された日’ (ICH-E2B(R2) A.1.6)は、管轄当局または販売承認取得者が最初の報告を認識する日まで変更はしない。

新規の情報は、症例の記述情報(データ項目 ICH-E2B(R2) B.5.1)欄に明確に識別し、適用する ICH-E2B(R2) データ項目の構造化された書式に記載する。

加盟国の管轄当局または販売承認取得者は、新規の重要な医療情報を受領した場合、追加情報を報告する。新規の重要な情報とは例えば、新たな疑わしい副作用、因果関係評価の変更、および医学的解釈に影響を及ぼす症例の新規情報または更新情報に関わる。したがって、常に報告が求められる新規の重要な情報の特定には、医学的判断が必要である。

重篤性の基準や因果関係評価が低下した状況（例えば、追加情報により重篤性の基準が重篤から非重篤へ変更される；因果関係評価が、関連から無関連に変更される）も重要な変更とみなされ、したがって報告する必要がある（報告期限は、[VI.B.7.1](#)参照）。

さらに加盟国の管轄当局および販売承認取得者が新規の管理情報を入手できる場合において、例えば、過去の伝達で使用されたかもしれない新規の症例識別子を送信者は知っていたか；症例管理に影響を与えるかもしれない追加情報を報告しなければならない（データ項目‘過去の伝送で入力されたその他の症例識別子はあるか?’ (ICH-E2B(R2) A.1.11)）。この情報は、潜在的な重複の管理に関わる場合がある。送信者が利用できる新規の文書が症例の医学的評価に関連するかもしれないデータ項目‘送信者が保有している利用可能なその他の資料’ (ICH-E2B(R2) A.1.8) について、別の事例が言及している。

それに引き換え、非有意な情報を含む追加報告は、求められない。例えば、症例の評価や伝達について何の示唆もない場合の日付の一部に若干の変更や、または過去の症例における誤植の訂正等を指す。誕生日の変更は、大幅な修正

(例えば患者の年齢についての含意を伴う)を生じることがあるので、医学的判断が必要とされる。同様に、MedDRA のバージョン変更により、MedDRA コード/用語のステータスがカレントからノンカレントに変更することは、この変更が症例の医療内容に影響を及ぼさない限り、非有意な変更とみなすことができる。但し、前に報告した副作用の内容変更による MedDRA コーディングの修正は、大幅な変更になる場合があり、したがって報告の必要がある。

症例が医学的評価に影響を与えることなく変更され、新規の追加情報(例えば、ミスや誤植の訂正)を受領していない場合、データ項目‘本報告の最新情報入手日’(ICH-E2B(R2) A.1.7)に記載している最新情報の入手日は、変更してはならない。但し、本データ項目は、新規の追加情報の受領日(重要であるかどうかにかかわらず)、または症例の説明に影響を及ぼす変更があった日、といった状況においては更新しなければならない。

販売承認取得者による初回報告の症例追加情報を管轄当局が直接受領した場合、ICH-E2B(R2) (GVP Annex IV 参照)を遵守して、初回報告書の‘世界固有の症例識別番号’(ICH-E2B(R2)A.1.10)の記録を保存する。管轄当局による初回症例報告の追加情報を販売承認取得者が受領した場合も、同じ原則を適用する。

VI.C.6.2.2.8. 個人情報保護法に関する考慮事項

公衆衛生を保護する目的で、副作用を検出、評価、把握、予防し、また医薬品のリスクの特定と低減を実施しその効果を高めるために、EudraVigilance データベースの個人情報は、EU の情報保護法を尊重しつつ扱うものとする(指令 95/46/EC、規則(EC) No 45/2001)。

当該法規に従い、個人情報に関連する情報を EudraVigilance データベースに転送できない場合、加盟国の管轄当局および販売承認取得者は仮名化を適用する必要がある。これは、名前や住所等によって個人を特定できる情報を、仮名またはキーコードに置き換えるもので、例えば ISO 技術仕様書 DD ISO/TS 25237:2008, Health informatics – Pseudonymization [IR Recital 17]に従う。仮名化の適用は、EudraVigilance システムの症例処理を適切にサポートし、重複を検出する機能を容易にする。しかし、これは、EudraVigilance データベースの情報フローや公衆衛生保護に関連する安全性データの解釈と評価を損なうことなく実施されなければならない；情報に関して高い質を考慮すると、患者の年齢、年齢層、性別等のデータ項目は、原則として未編集/可視性を維持する。

VI.C.6.2.2.9. 使用言語

ICSR の電子的報告に関する ICH-E2B(R2) (GVP Annex IV 参照)のコンセプトは、構造およびコード化された情報が、ファーマコビジランスシステム(例えば、リスト)のデータ出力とシグナル検出のために使用されることに基づく。ただし、科学的症例評価およびシグナル評価には、通常、データ項目‘臨床経過、治療処置、転帰およびその他関連情報を含む症例の記述情報’(ICH-E2B(R2) B.5.1)に規定されている医療概要を必要とする (VI.6.2.2.4 参照)。

疑わしい副作用が、英語以外の連合国の公用語で記述された一次資料によって報告された場合、販売承認取得者⁴⁰は、英語の原文と概要を作成する。加盟国は、自国公用語での症例情報を報告する場合がある。潜在的シグナルを評価するために当局または他の加盟国から要請がある場合は、これらの症例報告書は英語で作成される。EU 外で発信される疑わしい副作用については、英語を ICSR [IR 28 (4)]において使用する。

送信者が保有している追加文書(現地言語のもの)は、受信者から要請があれば言語を変更する必要がある。

VI.C.6.2.2.10. 症例の破棄

ICH-E2B(R2)(GVP Annex IV 参照)に従い、過去に送信された報告が完全に無効(破棄)であることを示すために、個別症例を取り消す。例えば、間違った報告や重複した報告の場合などに実施される。以前、送信されたデータ

⁴⁰ 副作用が起きた加盟国または当局によって依頼された場合、英語以外の連合国の公用語で一次資料により報告された原文の逐語的テキストは、ICSR に含める。

項目‘送信者（症例）安全性報告識別子’（ICH-E2B(R2) A.1.0.1）、およびデータ項目‘世界固有の症例識別番号’（ICH-E2B(R2) A.1.10）にある同じ症例報告番号を使用する。

取り消された症例は、もはや科学的評価のためのものではない。症例の取り消しプロセスにおいては、有効な症例でないことを送信者側から受信者に通知する。但し、症例は監査目的のために送信者のファーマコビジランスデータベースに保存される。

症例を取り消す際に考慮すべき原則は、[VI. Appendix 5](#)に記述する。

VI.C.6.2.3. 特別な状況

VI.C.6.2.3.1. 妊娠または授乳中の医薬品の使用

一般的推奨事項は、[VI.B.6.1.](#)記載する。

親子/胎児の症例に関する電子報告については、以下を遵守する：

- 胎児または乳児が親を介して1つ以上の医薬品に曝露した後、1件以上の副作用の疑い（早期自然流産/胎児死亡以外）が発現した場合、親および子/胎児の両方に関する情報を同じ報告書に記載する。これらの症例は、親子/胎児報告と呼ぶ。‘患者特性’（ICH-E2B(R2) B.1）に記述されている情報は、子ども/胎児のみに適用する。医薬品曝露の源となった親（母親または父親）に関する情報は、データ項目‘親-子/胎児報告における親に関する情報’（ICH-E2B(R2) B.1.10）に、記載する。両方の親が医薬品曝露の源である場合、症例はデータ項目‘親-子/胎児報告における親に関する情報’（ICH-E2B(R2) B.1.10）の母親の情報に反映させる。データ項目‘臨床経過、治療処置、転帰およびその他関連情報を含む症例の記述情報’（ICH-E2B(R2) B.5.1）は、父親の情報を含め症例全体を説明する。
- 親および子/胎児の両方に副作用の疑いがあった場合、親（母親または父親）および子/胎児、2つ別個の報告書を作成する必要があるが、それらは各報告において、データ項目‘本報告とリンクする報告の識別番号’（ICH-E2B(R2) A.1.12）を使用してリンクさせる。
- 子どもに影響する副作用がない場合には、親-子/胎児報告は適用されない；即ち‘患者特性’（ICH-E2B(R2) B.1）は、副作用を発現した親（母親または父親）にのみ適用する。
- 流産または早期自然流産を説明するこれらの症例については、親の報告のみとする。例えば、‘患者特性’（ICH-E2B(R2) B.1）は、母親のみに適用する。しかし、父親が被疑薬を使用した場合、データ項目‘医薬品に関するその他の情報’（ICH-E2B(R2) B.4.k.19）は、服用が父親によって行われたことを明記する。

VI.C.6.2.3.2. 科学文献に掲載されている疑わしい副作用報告

科学文献および医学文献に報告されている副作用のモニタリングに関する EU の要件は、[VI.C.2.2.3.](#)に記載する。

科学文献および医学文献に掲載された ICSR の電子報告に関しては、以下が適用される：

- 引用文献は、医学雑誌編集者国際委員会[IR Art 28 (3) (b)]によって提案されたバンクーバー規約（‘バンクーバー形式’として知られている）の中のデータ項目‘引用文献’（ICH-E2B(R2) A.2.2）に入れる。標準フォーマットおよび特別な状況での標準フォーマットは、次のリファレンスを参照：[International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med. 1997; 336: 309-16,](#) *バンクーバースタイル*⁴¹である。
- 報告の包括的な英語要約を‘臨床経過、治療処置、転帰およびその他関連情報を含む症例の記述情報’（ICH-E2B(R2) B.5.1）[IR Art 28 (3) (b)]に、記載する。

⁴¹バンクーバースタイルは、医学雑誌投稿に関する統一投稿規定ウェブサイト <http://www.icmje.org> にて入手可能。

- 当局の要請に応じて、特別な安全性の見直しのために、著作権を考慮しつつ最初に報告した販売承認取得者が、英語に翻訳した関連文献のコピーを提供するものとする[IR 28 (3)]。文献資料の送付に関しては、[VI.App2.10](#)に詳述されている勧告事項を遵守する。
- 同じ文献資料で公開されているいくつかの症例報告は、[VI.App2.10](#)の勧告に従う。

VI.C.6.2.3.3. 過量投与、濫用、適応外使用、誤用、投薬ミスまたは職業性被ばくに関連する疑いのある副作用

一般原則は、[VI.B.6.3](#)に示す。

過量投与、濫用、適応外使用、誤用、投薬ミスまたは職業性被ばくの症例が臨床結果とともに報告された場合、報告されている過量投与、濫用、適応外使用、誤用、投薬ミスまたは職業性被ばくの記述に最も近い用語に応じて、MedDRA 下層語コードは、[ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users 'MedDRA Term Selection: Points to Consider'](#) (GVP Annex IV 参照)の最新版に記載されている勧告事項に沿って、データ項目「副作用/有害事象の MedDRA 用語（下層語）」(ICH-E2B(R2) B.2.i.1)の疑わしい副作用に追加する。

VI.C.6.2.3.4. 治療効果の欠如

一般原則は、[VI.B.6.4](#)に示す。

一次資料から治療効果の欠如が疑われる場合、治療効果欠如の報告に最も近い用語に応じて、MedDRA 下層語コードは、[ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users 'MedDRA Term Selection: Points to Consider'](#) (GVP Annex IV 参照)の最新版に記載されている勧告事項に沿って、データ項目「副作用/有害事象の MedDRA 用語（下層語）」(ICH-E2B(R2) B.2.i.1)に記載する。

病状が悪化しない限り、被疑薬を投与した徴候はデータ項目「副作用/有害事象の MedDRA 用語（下層語）」に記載しない。

[VI.B.6.4](#)に説明があるように、治療効果の欠如について 15 日間以内に報告しなければならない医薬品の分類に関連する症例は、重篤な ICSR ([VI.C.4](#) 参照)と同じ報告様式が適用される。重篤性の基準がない場合は、非重篤として 15 日間以内に ICSR の提出が受け入れられる。

VI.C.6.2.3.5. 品質不良または偽造医薬品に関連する副作用の疑い

EU の考慮事項は、[VI.C.2.2.4](#)に記載されている。利害関係者間で、品質不良や偽造医薬品が交換された場合に、その事実を明確に特定するために、次の勧告事項を適用する：

a. 品質不良

疑わしい副作用の報告が、疑いがあるかまたは確認された品質不良に関連する場合は、品質問題に最も密接に対応する MedDRA 下層語コードを、データ項目「副作用/有害事象の MedDRA 用語（下層語）」(ICH-E2B(R2) B.2.i.1)にある確認された副作用に追記する。

b. 偽造医薬品

疑わしい副作用の報告が、疑いがあるかまたは確認された偽⁴²成分、有効成分または製剤に関連する場合は、報告情報に最も密接に対応する MedDRA 下層語コードを、データ項目「副作用/有害事象の MedDRA 用語（下層語）」(ICH-E2B(R2) B.2.i.1)に記載がある確認済みの副作用に追記する。疑わしい医薬品、活性物質または賦形剤に関

⁴² EU 法規に示すとおり ([Directive 2011/62/EU](#)).

する情報は、一次資料として、データ項目「医薬品販売名」(ICHE2B(R2) B.4.k.2.1)および/または「活性物質名」(ICH-E2B(R2) B.4.k.2.2)に記載する。

VI.C.6.2.3.6. 感染因子が考えられる医薬品を介した伝播の疑い

EU の考慮事項は、[VI.C.2.2.5](#)に記載されている。

データ項目「副作用/有害事象の MedDRA 用語（下層語）」(ICH-E2B(R2) B.2.i.1)にある医薬品を介しての感染因子の伝播疑いのコード化は、[ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users 'MedDRA Term Selection: Points to Consider'](#) (GVP Annex IV 参照)の最新版に沿って実行する。

加えて、感染因子が特定された場合、感染因子に対応する MedDRA 下層用語コードもまた、データ項目「副作用/有害事象の MedDRA 用語（下層語）」(ICH-E2B(R2) B.2.i.1)に含める。

VI.C.6.2.3.7. 系統的データ収集システムおよびその他のシステムから得た疑わしい副作用の報告

承認後試験のための EU における全般的安全性要件は、[VI.C.1](#)および[VI.C.2.2.2](#)に規定されている。これらの試験から発現した個別症例安全性報告は、試験の種類、名前そして依頼者の試験番号若しくは試験登録番号に関する情報を含むものとする [IR Art 28 (3)(c)]。これは、ICH E2B(R2)セクション A.2.3 の「試験の識別」に記載する。

患者支援プログラムまたは市場調査プログラムに関する安全性報告要件は、[VI.C.2.2.11](#)に規定されている。

以下の報告ルールは、(i)データ収集システムの種類、および(ii)被疑薬がデータ収集システムの範囲の一部であるかどうかに基づいて適用する。

1. 副作用の疑いに関して、(i)非介入の承認後試験のプロトコルが個別に規定されておらず、系統的な収集が求められる有害事象と関連している場合([VI.C.1.2.1](#)参照)、(ii)プログラムで生じる有害事象の自発的収集を求める加盟国で実施する例外的使用または患者指名使用から生じる場合([VI.C.1.2.2](#)参照)、若しくは(iii)患者支援プログラムまたは市場調査プログラムから発現する場合([VI.C.2.2.11](#)参照)：

a) 副作用が、少なくとも試験薬（または供給医薬品）に関連している疑いがある場合：

- 報告は、非自発的なものであるとする；
- ICH E2B(R2)データ項目 A.1.4 ‘報告の種類’には、‘試験からの報告’の値を入力する；
- ICH E2B(R2)データ項目 A.2.3.3 ‘副作用/有害事象が観察された試験の種類’には、‘他の試験’または‘個人的患者使用’の値を入力する。

b) 副作用が、系統的データ収集システムの対象でない医薬品に関連する疑いがあるのみで、試験薬（または供給医薬品）との相互作用がない場合：

- 報告は、自発的報告とする；例えば、一次情報の疑いを伝える；
- ICH E2B(R2)データ項目 A.1.4 ‘報告の種類’には、‘自発的’の値を入力する。

2. 副作用の疑いに関して、(i)非介入の承認後試験のプロトコルが、個別に規定されており、系統的な収集を必要としない有害事象と関連している場合([VI.C.1.2.1](#)参照)または、(ii)プログラムで生じる有害事象の自発的収集を必要としない加盟国で実施する例外的使用または患者指名使用から生じる場合([VI.C.1.2.2](#)参照)：

- 報告は、自発的報告とする；例えば、一次情報の疑いを伝える；
- ICH E2B(R2)データ項目 A.1.4 ‘報告の種類’には、‘自発的’の値を入力する。

3. 指令 2001/20/EC に従い実施された臨床試験および副作用が非治験薬（または治験の対象外である別の医薬品）に関連する疑いがあるのみで、且つ治験薬との相互作用がない場合：

- 報告は、自発的報告とする；例えば、一次情報源の疑いを伝える；
- ICH E2B(R2)データ項目 A.1.4 ‘報告の種類’には、‘自発的’の値を入力する。

EudraVigilance データベースへの報告が可能であり、臨床試験指令 2001/20/EC に該当しない承認後試験から発現する全ての ICSR は、EVPM への報告を義務付ける ([VI.C.6.2.1](#) 参照)。治験薬の関連性の疑いがない場合、臨床試験で生じる副作用の場合も同様とする。

VI.C.6.2.3.8. 最低限の不足情報の受領

無効な ICSR に関する最低限の不足情報 ([VI.B.2](#) 参照)を受領した場合は、以下の規定を適用する：

- データ項目 ‘情報源から最初に報告が入手された日’ (ICH-E2B(R2) A.1.6)は、初回の無効な ICSR の受領日を含む；
- データ項目 ‘本報告の最新情報入手日’ (ICH-E2B(R2) A.1.7)は、報告に必要な最低限の情報 4 項目すべてが入手可能になった日付を含む；
- 初回報告の 4 つの項目のうち不明なものは、症例の記述情報 (データ項目 ICH-E2B(R2) B.5.1) にて明確にする；
- 報告された症例に関しては、データ項目 ‘本報告の最新情報入手日’ (ICH-E2B(R2) A.1.7)に対して、コンプライアンスモニタリングが実施される。

VI.C.6.2.4. 電送された個別症例安全報告のデータ品質および重複管理

EudraVigilance データベースは、ファーマコビジランス活動をサポートする為に、指令 2001/83/EC および規則 (EC) No 726/2004 に従い報告される疑わしい副作用の全ての症例を含む。これは、規定の承認手続きとは関係なく EU 内で承認された全ての医薬品に適用する。

EudraVigilance データベースは、国際的に認められている最高のデータ品質基準に基づいている必要がある。

これらの目的を達成するために、加盟国の全ての管轄当局および販売承認取得者は、以下に従う：

- EU 法規で定義されている電子報告要件；
- [VI.C.6.2.2.1](#) に言及されている EU の法規、ガイドライン、基準、原則に沿ったデータの構造化、コード化および報告の概念。

これは、公衆衛生の保護を完全にサポートすることを目的として、適切に機能する EudraVigilance データベースを維持するための前提条件である。

当局は、ICSR を EudraVigilance データベースへ提出した利害関係者と協力して、EudraVigilance データベースで収集された情報の最高の品質と完全性を確実にするよう手配する [REG Art 24(3)]。これは、委員会実施指令 (EU) No 520/2012 [IR Art 25(3)] 第 IV 章に規定する用語の使用に対するモニタリングも含まれる。

以下を確実にするために、特定の品質システム手順およびプロセスを実施する：

- 重篤および非重篤の疑わしい副作用に関する正確且つ検証可能なデータを 15 日間または 90 日間の期間内に Eudravigilance データベースへ提出すること [IR Art 11 (1) (c)]；
- 重複提出を避けるためのプロセスを含む、医薬品のリスクに関する提出された情報の品質、網羅性および完全性 [IR Art 11 (1) (d)]。

この点に関して、販売承認取得者および加盟国の管轄当局は、監査システムにより、EudraVigilance データベースに送信される ICSR の最高品質を規定期間内で保証し、また重複する ICSR の検出と管理を可能にする。これらの電

子的に伝送された ICSR は、その構造、形式、および内容は、完全で総括的であり、かつ同じものでなければならない。

ICSR の品質照査と重複する ICSR の検出および管理に関する高度なビジネスプロセスマップとプロセスの説明は、[VI. Appendix 6](#) および [VI. Appendix 7](#) に記述する。重複する ICSR の検出におけるさらなるガイダンスは、[同一の症例および同一の個別症例安全性報告書\(ICSRs\)の検出と管理に関するガイドライン](#)に記載されています ([EMA/13432/2009](#))。

EudraVigilance データベースに報告している全ての組織のために、当局は、ICSR の品質、網羅性および報告期間のコンプライアンスの照査を定期的実施する。照査からのフィードバックは、その組織に提供される。

VI.C.6.2.5. 複数の送信者と受信者間での ICSR の電子的再伝送

症例の電子的再伝送とは、複数の送信者と受信者間で ICSR の電子的交換を指し、例えば契約の場合など、第三国の ICSR は、先ず EU 外の販売承認取得者によって、EU 内の別の販売承認取得者に、そしてそこから当局に報告される。これは、[VI.C.4.1](#) に詳述されている報告要件に基づいて、暫定的な取り決め期間にも同様に適用され、EU 内からの ICSR は、販売承認取得者によって副作用が生じた加盟国の管轄当局に提出され、そして EudraVigilance データベースに再送信される。

再送信処理中に、送信者が症例に関する新規の情報を入手できない場合、原則としてその情報の省略または変更は実施しない。

例外が以下のデータ項目またはセクションに適用される：

- ‘送信者ごとに固有の(症例)安全性報告識別子’ (ICH-E2B(R2) A.1.0.1)；
- ‘本伝達の日付’ (ICH-E2B(R2) A.1.3)；
- ‘情報源から最初に報告が入手された日’ (ICH-E2B(R2) A.1.6)、初回報告書用；
- ‘本報告の最新情報入手日’ (ICH-E2B(R2) A.1.7)；
- ‘症例安全性報告の送信者および受信者に関する情報’ (ICH-E2B(R2) A.3)；
- ‘医薬品と副作用/有害事象の因果関係’ (ICH-E2B(R2) B.4.k.18)；
- ‘送信者による診断名/症候群および/または副作用/有害事象の再分類’ (ICH-E2B(R2) B.5.3)；
- ‘送信者のコメント’ (ICH-E2B(R2) B.5.4)。

データ品質の向上のため、報告に間違いや矛盾があった場合は、再送信者は報告書の発行者へ必要に応じて症例を修正させる。但し通常の報告期間内に実行できない場合は、再送信者が正しく報告されていない情報を訂正することができる。

また、電子データ交換パートナーは、フォローアップ情報の提供に関する ICH-E2B(R2)規則を遵守し、それにより‘世界固有の症例識別番号’ (ICH-E2B(R2) A.1.10)が、[ICH-E2B\(R2\)ガイドライン](#)([GVP Annex IV](#) 参照)に従って維持される。これら管理上の要件を遵守しなければ、電子症例管理が危険にさらされ、受信者のデータベースに不要な報告の重複が生じることになる。

VI.C.6.2.6. 本사를介する電子報告

製薬会社が、ICSR 電子報告（例えば、世界中の企業または EU 本社からの報告）の一元化を決定した場合、次の点を考慮する：

- 中央報告処理については、販売承認取得者のファーマコビジランスシステムのマスターフィアルおよび内部標準操作手順に明記する；
- ICSR を報告するために指定された同社本部は、EudraVigilance に登録しなければならない；
- 暫定的な取り決め期間中に、加盟国の管轄当局から販売承認取得者に ICSR を報告する場合、つまり加盟国の管轄当局が現地法人ではなく、本部に電子的に報告する場合にも同じ原則が適用されることがある。

VI.C.6.3. 医薬品に関する情報の電子的提出

指令 2001/83/EC および規則(EC) No 726/2004 の目的のため、販売承認取得者は、EU で承認後登録されたヒト用医薬品に関する情報の電子提出および更新に関する規則(EC) No 726/2004 の第 57 条(2)の第 2 段落に説明されている規定に従う。この場合、販売承認取得者は EU 委員会実施指令 No 520/2012 の第 4 章に記述されている国際的に合意された形式および用語を適用する。医薬品に関する情報の電子的報告についての勧告は、当局のウェブサイト⁴³に提供されている。

⁴³ 医薬品に関する情報の電子的提出については、EMA 文書を参照：

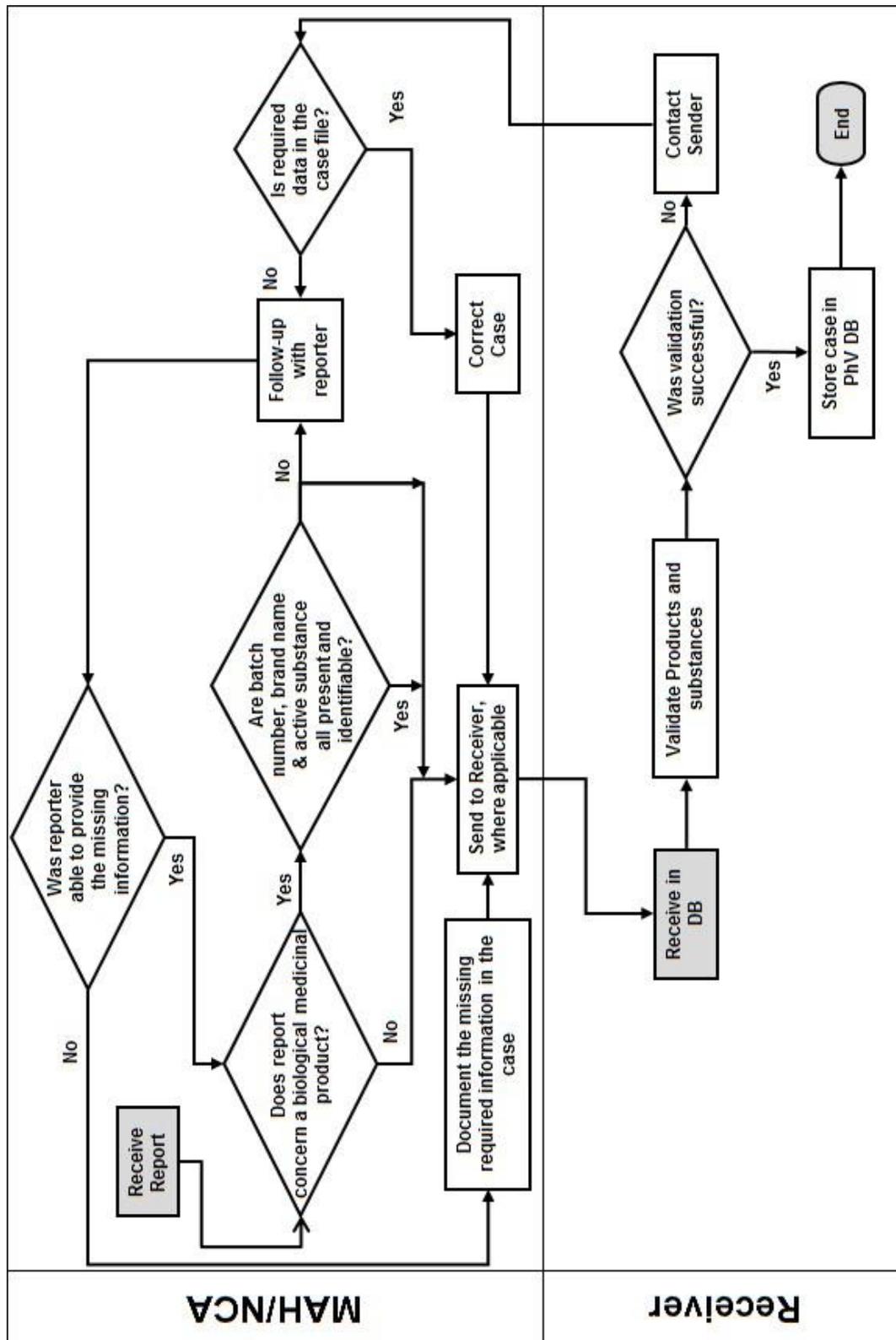
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000336.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580410138&jsenabled=true

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev 1)

EMA/873138/2011 Rev 1

VI. Appendix 1 生物学的製剤⁴⁴の識別

図 VI.2. ビジネスプロセスマップ - 生物学的製剤の識別



⁴⁴ 疑わしい副作用の報告対象である場合は、必須とする[DIR Art 102(e) and IR Art 28 (3)]。

表 VI.2. プロセスの説明 - 生物学的製剤の識別

No.	ステップ	説明	担当機関
1	Start. Receive report.	Day 0. 被疑薬の 1 つが生物起源であることを示す症例情報の受領	MAH/NCA
2	Does report concern a biological medicinal product?	Yes の場合、step 3 No の場合、step 4	
3	Are batch number, brand name & active substance all present and identifiable?	Yes の場合、症例を作成し適正な受信者に送信する(step 3)。 複数のロットナンバーがある場合は、薬物セクション(ICH-E2B(R2) B.4)の副作用と一致するロットナンバーを構成し、症例の記述に他のロットナンバーを入力する。 No の場合、症例を作成し適正な受信者に送信し(step 3)、報告者をフォローアップする(step 3.1)。	MAH/NCA
3.1	Follow-up with reporter.	不明情報を特定するために、報告者をフォローアップする。	MAH/NCA
3.2	Was reporter able to provide the missing information?	Yes の場合、return to step 1 に戻る - 情報は追跡調査後、最新版が作成され送信される。 No の場合、記載する(step 3.3)。	MAH/NCA
3.3	Document the required missing information in the case.	不明情報の検索は求められているが、報告者が提供できない症例の文書。	MAH/NCA
4	Send to receiver, where applicable.	症例の送信が求められた場合、該当期間（15 日または 90 日）内に当該受信者へ電子的に E2B(R2)形式で送信する。	MAH/NCA
5	Receive in Pharmacovigilance DataBase (PhV DB).	症例を電子的に受診し、ファーマコビジランスデータベースへダウンロードする。	受信者
6	Validate products and substances	販売名、活性物質およびロット番号が全て存在し識別できるように、製剤および原薬を検証する。 本バリデーションは、通常の業務規則の検証と相補的であるものとする。	受信者
7	Was validation successful?	Yes の場合、症例をファーマコビジランスデータベースに保存(step 8)。 No の場合、送信者へ連絡(Step 7.1)。	受信者
7.1	Contact sender.	不明または識別できない情報に関しては、送信者に連絡する。	受信者

No.	順序	説明	担当部門
7.2	Is required data in the case file?	受信者からの連絡を受け取り次第、不明または識別できない情報があるかどうか、症例ファイルを確認する。 情報がファイルにある場合は、症例を修正する(step 7.3)。ファイルにない場合は、報告者に不明情報を要求する(step 3.1)。	MAH/NCA
7.3	Correct case.	症例を修正して不明な情報を含め、更新版を受信者に送信する(step 4)。	MAH/NCA
8	Store case in Pharmacovigilance DataBase (PhV DB).	症例をファーマコビジランスデータベースに保存する。	受信者
9	End.	症例のシグナル検出およびデータ品質分析が可能である。	

VI. Appendix 2 : 科学文献のモニタリングに関するガイダンスの詳細

VI.App2.1. 科学文献の検索開始日および終了日

科学文献および医学文献に関する EU 特定要求事項は、[VI.C.2.2.3.](#)に記載されている。

販売承認取得者は、重篤および非重篤 ICSR の報告または定期的な安全性更新報告書の提示に加え、販売承認の申請提出から販売承認の付与の期間に、世界各地での医薬品の実施を見直す責任がある。世界各地での実施は、公表後の科学文献および医学文献を含む。販売承認の提出から付与までの期間に、対象製品のリスクベネフィット評価の影響が考えられる情報が記載されている発表記事を特定するために、文献検索を実施する。定期的安全性最新報告 (Module VII 参照) の作成と安全性問題の通知 ([VI.C.2.2.6.](#)参照) のために、文献検索の要件は、市販されている製品に依存しない。商業的な状況に拘わらず、販売承認を得ているすべての製品について文献検索を実施する。したがって販売承認申請書の提出時に文献検索を開始し、承認が有効な間は続行が期待される。

VI.App2.2. 検索

医薬品の安全性に関する記事は、通常よく知られている科学雑誌および医学雑誌に掲載されているが、新しい重要な情報は、先ずは国際シンポジウムや地元の雑誌で発表されることがある。最もよく知られているデータベース (例えば Medline など) は、科学雑誌および医学雑誌の大部分をカバーしているが、最も関連する文献が特定の製品 (例えば、薬草医薬品) のため、非常に特殊な医療分野で照合されたり、または安全性の懸念が非臨床研究の対象となる中で照合される場合がある。販売承認取得者は、各製品の既刊文献の最も関連性の高い情報源を提供する。

ICSR を特定するため、Medline、Embase および Excerpta Medica が使用される。これらのデータベースは、広い医学的対象範囲を有する。他の適切な認識システムを使用する場合もある。データベースの提供者は、記録原本、データの即時性、およびデータベース包含の性質についてアドバイスできる。特定の製品に適した 1 つ以上のデータベースを選択することが勧告される。例えば、リスク・ベネフィットアセスメントでは、非臨床安全性試験中に生じる安全性の課題は、臨床的焦点があまりなくより多くの臨床試験ベースの公表文献を含むデータベースの定期的な見直しが必要となる場合がある。

会議や原稿草案に関連する公表要約は、報告可能な ICSR および定期的な安全性最新報告書に含めるために見直しをする。販売承認取得者がそのような会議に参加する必要はないが、会議に社員が参加している場合や販売承認取得者が依頼者である場合、販売承認取得者のファーマコビジランスシステムにより関連性のある文献を入手可能にする。また、販売承認取得者が作成または依頼者とする文献は、ICSR が必要に応じて公表前に報告ができるように見直す。

本情報源により、販売承認取得者が ICSR に関心がある場合、データベースの検索や文献の見直しにより見つかる ICSR と同じ方法で実施される。

主要な科学会議の要約はインデックスが付けられ、一部のデータベースから入手可能だが、ポスターや周知連絡は本情報源から入手できない場合が多い。

VI.App2.3. データベース検索

検索は、データベースを調査するために使用される用語の収集だけではない。データベース選択、記録検索アプローチ、用語またはテキスト選択、および制限の適用などに関する決定は、検索の目的に関する必要がある。ファーマコビジランスのデータベース検索に関するいくつかの考慮事項は、以下のとおりである。

VI.App2.3.1. 適合率および再現率

医学および科学のデータベースは、一連の刊行文書に関連する収集記録である。特定のレコードにおいて、各データベースは、データ編成を容易に実行できる構造をしており、関連する小見出しを用いてシンプルなテキストから複雑なインデックス作成まで様々な方法で検索する。検索用語（テキストまたはインデックス作成）は、コンセプトを結びつけるため、ブール演算子および近接性コードを使用し、検索の特異性を増減しながらリンクさせる。また、出力の制限を設定できる。検索する場合、検索用語の適用は、出力がデータベース全体より少ないことになる。検索の成功は、適合率および再現率（感度とも言う）に従って測定することができる。再現率とは、データベースにある関連するレコードの総数を考慮したときに検索されるレコード（「ヒット」）の割合である。適合率とは、検索されたレコードの数を検討する際に関連する「ヒット」の割合である。概して、再現率が高いほど、適合率は低くなる。

VI.App2.3.2. 検索構造

データベースは、構造およびインデックス作成時のタイムラグ、並びに新しい用語におけるインデックスポリシーが、異なる。一部のデータベース提供者は、特定のインデックス作成用語の履歴や同義語の応用に関する情報を提供するが、他のデータベースはそれほど詳細ではない。また、作成者の要約は、ファーマコビジランスのコンセプト若しくは医薬品名/活性物質名に関連する用語の選択において、常に一貫性があるとは限らない。

ファーマコビジランス用の検索を構築する場合、検索のための最も高い再現率には医薬品名と活性物質名（異種全てにおいて）のみを入力する。実際には、適合率を向上させるため、またファーマコビジランスに関するレコードを戻す検索結果を減少させるために、他のインデックス作成用語とテキストが追加される。したがって、複雑な検索には、関連するレコードが省略されていないことを確認するための初期検査を伴うことが予想されるが、ファーマコビジランスの検索の際に許容される再現率の損失は定義されていない。用語選択は、使用されるデータベースおよび検索の対象に関連する必要がある。

VI.App2.3.3. 製品コンセプトの選択

ブランド名だけではなく活性物質のレコードを探すために、検索が実行される。これはまた、薬理学的効果を有するかもしれない賦形剤またはアジュバントを含む。医薬品の検索用語を選択する際には、いくつかの考慮事項がある。

- 活性物質は、インデックス用語か？
- どのようなスペルを作成者が使用する可能性があるか（特に活性物質が指標化されていない場合）？
- どのような代替名（新しく開発された製品、化学名、ブランド名、活性代謝物に使用される数字またはコード）があるか？
- 活性物質用の特定塩または特定化合物のみを検索することは医学的に適切か？

ICSR の検索中に、対象製品のものとは異なる医薬品形態または投与経路のレコードを除外した検索を構築することは可能かもしれないが、制限は、指定されていない場所の記載を含めるようにする。検索構成では、インデックスが不十分であるかもしれない過量投与、投薬ミス、濫用、誤用、適応外使用または職業性被ばく等の情報検索も可能でなければならない。また、ノーブランド製品のレコードまたは他社ブランドのレコードは、定期的に除外してはならない。

VI.App2.3.4. 検索用語の選択

前述したように、ファーマコビジランスの公開文献を検索する際、再現率の損失は許容しない。より正確な検索を行うための検索用語（フリーテキストまたはインデックス作成の際）の使用は、出力管理に役立つ場合がある。管轄当局試験中に頻繁に見つかる難点は、以下のとおり：

- 転帰用語の省略、例えば、転帰としての「死」などは、突然死において唯一インデックス作成される場合がある；
- ICSR 報告の妊娠における有害転帰を見つけるための妊娠関連の用語の省略；
- 定期的な安全性更新報告書にも同様に取り組む必要がある特別な種類の報告書を含む用語の省略、例えば、
 - 無症候性過量投与、投薬ミス、適応外使用、誤用、濫用、職業性被ばくの報告；
 - 順調な妊娠の報告。

VI.App2.3.5. 検索制限

一部のデータベースでは検索する際、年齢、性別、文書の種類などを制限するためのインデックスを実行する。検索制限は、「検索戦略」または検索ストリングに常に表示されるわけではない。

制限を利用する場合は、検索の目的に関連するものとする。世界中の科学文献および医学文献データベースを検索する場合、タイトルと要約は通常、英語で表記されている。検索結果を英語で公表される文献のみに限定する利用は、一般に認められない。患者のタイプまたは文献の他の側面（例えば人間など）に適用する制限は、検索目的の文脈を正当化する必要がある。

制限を利用して、範囲期間の結果を得ることできる。たとえば、検索するレコードの開始日と終了日を指定し、週単位の検索を行う。検索実施日後日に追加されたレコードが次の検索期間の対象となるように、検索が全期間にわたり包括的に実施されるように注意する。検索対象は、指定期間に最初に入力若しくは公開されたレコードのみではなく、その期間に追加された全てのレコードととする（更新または遡及的に追加されたレコードが検索される）。明らかでない場合は、データベースプロバイダーで確認する。

検索の目的の 1 つは、報告のために ICSR を特定することだが、パブリケーションタイプ制限の使用はできない。 ICSR は、レビューや試験の公表文献に掲載されることがあり、そのようなレコードは「事例報告」として索引付けされない場合がある。これは、公表の種類により制限される検索結果から定期的安全性更新報告を作成する場合、レコードの省略をもたらす。

VI.App2.4. 記録の保存

文献検索の記録は、[IR Art 12]に記載されている要件に従って保持されるものとする。販売承認取得者は、公表された科学文献および医学文献を検索する際に、デューデリジェンスを示す。検索構成や使用されたデータベース、および検索が実行された日付の記録を保持することが勧告される。また、検索結果がゼロの場合は特に、適切な期間の検索結果を保持することが有用な場合がある。その結果について意思決定が記録された場合は、本情報を保存することが特に重要になる。

VI.App2.5. アウトプット

データベースは、タイトルだけまたはタイトルとインデックス用語の有無に関係ない要約など、さまざまな方法で検索結果を表示する。一部の公表文献は、一見関連性が明白である一方、他の公表文献は、識別がより難しい場合がある。文献の完全な引用を提供するためや関連する公表文書を特定するために、要件と一致するタイトルや引用または要約（可能であれば）は常に検索され、見直しされるものとする。

VI.App2.6. 文献の調査および抽出

文献検索の結果は、実際の文献に代わることが考えられる。したがって検索結果を調査する担当者は、関連性のある文献を識別するために訓練を受けることが求められる。これは、ファーマコビジランスの訓練を受けた情報専門家ま

たは使用するデータベースの知識を有するファーマコビジランスの専門家等があたる。検索結果の調査記録確認は、文献から疑わしい副作用に関する情報を収集するための系統的なアプローチがあることを示すのに役立つ。文献調査のサンプルについて/主な閲覧者が特定する関連文献の選択について、品質管理をチェックすることが勧告される。

検索結果から関連文献を抽出する際の共通の問題は、本プロセスが ICSR のみ特定するために実施されることが多いことである。検証は、定期的安全性報告作成のために文献照合を基礎として実施されるため、ICSR がない関連試験や対象とならない事象の報告も特定するものとする。

検索結果には、有効な ICSR となりうる十分な情報が含まれていることがあり、その場合は文献を整える必要がある。文献には、有効な ICSR または関連する安全性情報が含まれている可能性があるため、ファーマコビジランスの要件に関連する可能性がある検索結果はすべて入手する必要がある。緊急性は、検証される文献内容および販売承認取得者の必要に応じて実施される結果要件に比例する必要がある。

別会社のブランド製品が疑われる医薬品である場合、文献は販売承認取得者の報告から除外できる。医薬品原料および/または開発名が特定されていない場合、医薬品の所有権は、活性物質に関する内容のものとする。ICSR 報告の公表文献を除外する別の理由は、[VI.C.2.2.3](#) に詳述されている。

VI.App2.7. デイ・ゼロ

[VI.B.7](#) に記述されているように、デイ・ゼロとは報告可能な ICSR の最低限の情報を含む公表文献を組織が認識する日付である。公表文献の認識には、組織の人員、または組織と契約している第三者が含まれる。週次の文献検索では、抄録に記載される報告可能な副作用のデイ・ゼロは、検索の実施日とされるが、データベース上でレコードを入手した日付を特定する場合がある。文献検索の結果記載について、デイ・ゼロは有効な ICSR のために最低限の情報が利用可能となった日とする。組織は、症例の妥当性を確認するために、速やかに文献を入手するよう適切な措置を講じるものとする。

VI.App2.8. 重複

ICSR 報告の要件と一致させ、過去に報告された症例の重複を防ぐために文献症例をチェックし、識別する。したがって、すでに報告されている文献を特定するために、組織データベースでは ICSR をチェックすることが必要とされる。

VI.App2.9. 文献検索業務の委託

公開科学文献および医学文献の検索業務は、他社に依頼することができる。この場合、検索の実施とレポート作成の責任は、移行しない。ファーマコビジランスのタスクや機能のやり取りは、組織と委託機関の契約において詳細にする必要がある。文献検索のための第三者機関の機能は、特定のデータベースインターフェースへのアクセス（技術へのアクセス）から全体的な文献の検索、レビューおよび報告（他組織のファーマコビジランス専門家によるサービスの利用）までさまざまである。複数の組織がジェネリック活性物質の検索を実施するために、第三者からの提供サービスを共有することが認識される。この場合、検索業務とサービスが各組織のニーズと義務に該当していることが求められる。

組織が文献検索のために特定の委託機関に依存している場合、組織のニーズと義務を満たしているかどうかの評価が実施される。いずれの場合も、明確に記述する必要がある。

ICSR の報告は、組織または契約パートナー（どちらか早い方のいずれか）が最低限必要な情報を得られたと認識した時点から開始する。これは、公開文献の症例が適切な時間枠内で報告されるように、第三者が科学文献および医学文献からレビューまたは照合した報告を提供する場合にも適用する。つまりデイ・ゼロは、情報が組織に提供された日付ではなく、最低限必要な情報が入手できる場合に検索が実施された日付である。

VI.App2.10. 科学文献掲載のための電子申請

添付資料（文献資料のコピーなど）の電子送信基準が ICH の規定内になるように、送信者は [VI.C.6.2.3.2.](#) に詳述する文献コピーの提出について、下記の規則に従う：

1. 文献文書の送信先と書式：

当局へ報告する文献は、PDF 形式で次のメールアドレスに送信する：EVLIT@ema.europa.eu.

科学文献および医学文献のコピーに関して、販売承認取得者は潜在的な著作権問題、特に規制活動枠内での電子送信および電子コピーの取り扱い等を考慮する。

2. 当局へ電子形式で送信された文献のファイル名：

PDF 形式で送信される文献のファイル名は、文献に記述されており、E2B(R2) ICSR 形式で報告される個別症例に割り当てられた「世界固有の症例識別番号」（該当する場合 ICH-E2B(R2) A.1.10.1 または A.1.10.2）と正確に一致するものとする。

公開文献において個別症例に更新があった場合は、世界固有の症例識別番号のファイル名は保持し、またダッシュで区切った連番を付加する。

例：

- 文献の公表初期の ICSR：FR-ORGABC-23232321（データ項目「世界固有の症例識別番号」（ICH-E2B(R2) A.1.10.1)）；
 - 文献のファイル名：FR-ORGABC-23232321.pdf.
- 別の文献に掲載されている更新情報 ICSR：FR-ORGABC-23232321（データ項目の世界固有の症例識別番号は変更しない(ICH-E2B(R2) A.1.10.1)）；
 - ファイル名：FR-ORGABC-23232321-1.pdf.

3. 科学文献および医学文献に掲載された複数の患者に関する症例の報告：

文献が複数の患者に関して言及している場合、文献のコピーは一度のみ送信する。

PDF 形式で送信される文献のファイル名は、文献に記述されている初回報告の個別症例に割り当てられた「世界固有の症例識別番号」（該当するデータ項目 ICH-E2B(R2) A.1.10.1 または A.1.10.2）と正確に一致する。

また、同じ文献に関する ICSR は全て、データ項目「本報告とリンクする報告の識別番号」（ICH-E2B(R2) A.1.12）と相互参照することが推奨される。全ての関連する症例のため、データ項目は必要に応じ相互参照が繰り返される（[Table VI.2](#)参照）。

表 VI.3. 科学文献および医学文献に掲載されている ICSR、並びに複数の患者に関する報告の例

Ex.	シナリオ	アクション
1	<p>文献は、多くて 3 名までの患者が経験した疑わしい副作用について説明する。</p> <p>個々の特定患者に関する ICSR を作成し報告する。</p> <p>各 ICSR には、入手可能な症例に関する全ての情報を含める。</p>	<p>文献の症例 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICH-E2B(R2) A.1.10.1 「世界固有の症例識別番号」 : UK-ORGABC-0001 • ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」 : UK-ORGABC-0002 • ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」 : UK-ORGABC-0003 • ICH-E2B(R2) A.2.2 「参考文献」 : 生物医学雑誌投稿用の統一規定に沿った引用文献 : N Engl J Med. 1997;336:309-15 • 文献コピーの送信先とファイル名 : EVLIT@ema.europa.eu: UK-ORGABC-0001.pdf <p>文献の症例 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICH-E2B(R2) A.1.10.1 「世界固有の症例識別番号」 : UK-ORGABC-0002 • ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」 : UK-ORGABC-0001 • ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」 : UK-ORGABC-0003 • ICH-E2B(R2) A.2.2 「参考文献」 : 生物医学雑誌投稿用の統一規定に沿った引用文献 : N Engl J Med. 1997;336:309-15 • 既に症例 1 のコピーは提出されているため、文献のコピーは必要ない。 <p>文献の症例 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICH-E2B(R2) A.1.10.1 「世界固有の症例識別番号」 : UK-ORGABC-0003 • ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」 : UK-ORGABC-0001 • ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」 : UK-ORGABC-0002

Ex.	シナリオ	アクション
		<ul style="list-style-type: none"> ICH-E2B(R2) A.2.2 「参考文献」： 生物医学雑誌投稿用の統一規定に沿った引用文献：N Engl J Med. 1997;336:309-15 既に症例 1 のコピーは提出されているため、文献のコピーは必要ない。
2	<p>文献は、3 名以上の患者が経験した疑わしい副作用について説明する。</p> <p>文献に記述する個々の特定患者に関する ICSR を作成し報告する。</p> <p>各 ICSR には、入手可能な症例に関する全ての情報を含める。</p> <p>本文献と関連する全ての ICSR との相互参照は、データ項目 ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」の最初の症例のみに記載する。他の ICSR で全ての相互参照を繰り返す必要はない。</p>	<p>同じ文献に関連する ICSR については、データ項目「本報告とリンクする報告の識別番号」ICH (E2B(R2) field A.1.12)の相互参照は、以下のとおり実施する：</p> <ul style="list-style-type: none"> 最初の症例は、同じ文献に関連する他の症例全てにリンクさせる； 他の全ての症例は、次の例のように最初の症例のみにリンクさせる。 <p><i>多数の患者について科学文献および医学文献に掲載された最初の症例報告の例：</i></p> <p>文献の症例 1：</p> <ul style="list-style-type: none"> ICH-E2B(R2) A.1.10.1 「世界固有の症例識別番号」： UK-ORGABC-0001 ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」： UK-ORGABC-0002 ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」： UK-ORGABC-0003 ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」： UK-ORGABC-0004 ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」： UK-ORGABC-000N ICH-E2B(R2) A.2.2 「参考文献」：N Engl J Med. 1997;336:309-15 文献コピーの送信先とファイル名： EVLIT@ema.europa.eu: UK-ORGABC-0001.pdf. <p>文献の症例 2：</p> <ul style="list-style-type: none"> ICH-E2B(R2) A.1.10.1 「世界固有の症例識別番号」： UK-ORGABC-0002 ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」： UK-ORGABC-0001 ICH-E2B(R2) A.2.2 「参考文献」： N Engl J Med. 1997;336:309-15 既に症例 1 のコピーは提出されているため、文献のコピーは必要ない。

Ex.	シナリオ	アクション
		<p>文献の症例 N :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICH-E2B(R2) A.1.10.1 「世界固有の症例識別番号」 : UK-ORGABC-000N • ICH-E2B(R2) A.1.12 「本報告とリンクする報告の識別番号」 : UK-ORGABC-0001 • ICH-E2B(R2) A.2.2 「参考文献」 : N Engl J Med. 1997;336:309-15. • 既に症例 1 のコピーは提出されているため、文献のコピーは必要ない。

VI. Appendix 3 報告手順

VI.App3.1. 暫定的措置

図 VI.3. ビジネスプロセスマップ - EU における副作用の報告 - 暫定的措置

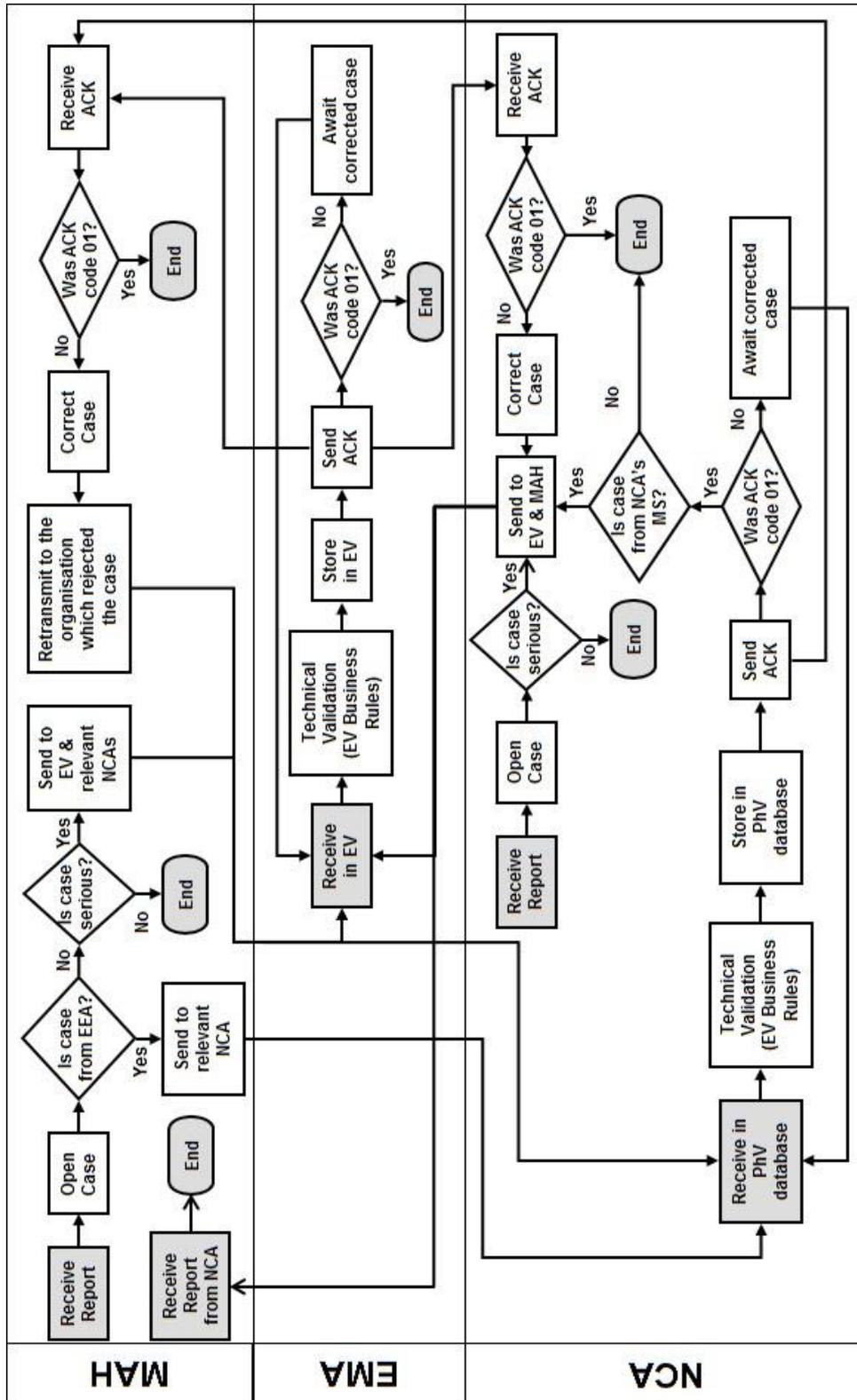


表 VI.4. プロセスの説明 - EU における副作用の報告 - 暫定的措置

No.	ステップ	説明	担当機関
1	Start. Receive report.	販売承認取得者(MAH)は、患者、医療従事者または他の有効な報告者から、疑わしい副作用に関する情報を受け取る。症例が EU NCA から受信された場合は、EudraVigilance (EV、EMA の副作用電子報告システム)に再送信しない。	MAH
2	Open case.	個別症例安全報告を開示し作成する。	MAH
3	Is case from EEA?	副作用は EU で発現したのか? No の場合、ステップ 3.1 へ。 Yes の場合、ステップ 5 へ。	MAH
3.1	Is case serious?	No の場合、ステップ 3.2 へ。 Yes の場合、ステップ 4 へ。	MAH
3.2	End.	症例は現在、MAHs のファーマコビジランスデータベースにある。通常のフォローアップ活動は継続し、変更があった場合はステップ 1 に戻る。	MAH
4	Send to EV & relevant NCAs.	必要に応じて深刻な症例は、15 日間の期間内に xml メッセージとして ICH E2B(R2)形式で、EV および関連する NCA に電子メールで送信する。症例は、ステップ 4.1 およびステップ 6 へ進む。	MAH
4.1	Receive in EV.	MAH または NCA から、EV データベースにメッセージが入る。	EMA
4.2	Technical Validation (EV Business Rules).	EV で受信したメッセージは全て EudraVigilance ビジネスルールにおいて検証され、メッセージとその症例が有効かどうかを指定する確認メッセージ(ACK)を作成する。 有効なメッセージは、ACK code 01 である。 無効なメッセージは、ACK code 02 (含まれる症例が無効の場合)、または 03 (メッセージ自体が正しく形式化されていない場合)である。	EMA
4.3	Store in EV.	症例は検証後、EV に格納する。	EMA
4.4	Send ACK.	ステップ 4.2 で作成された承認メッセージは、症例の受信後 2 営業日以内に症例送信者に送信する。 ACK を受信する MAH については、ステップ 16 に進む。 ACK を受信する NCA については、ステップ 20 に進む。 EMA の次のステップについては、ステップ 4.5 に進む。	EMA

No.	ステップ	説明	担当機関
4.5	Was ACK code 01?	No の場合、ステップ 4.6 へ。 Yes の場合、ステップ 4.7 へ。	EMA
4.6	Await corrected case.	送信者は、各症例をエラーACK で修正し、規制報告のタイムライン内で再送信する。定期的に EMA では、未送信の訂正後の全ての症例をエラーACK で評価し、不明の症例についてファーマコビジランスに責任を持つ有資格者(QPPV)に連絡をする。送信者が症例を訂正出来ない場合は、本情報をデータ品質評価に組み込み、適切な委員会に通知する。 訂正済み症例の受信後、ステップ 4.1 に戻る。	EMA
4.7	End.	症例は現在 EV に保存され、重複の検出と記録により、シグナル検出とデータ品質分析が可能となる。	EMA
5	Send to relevant NCA.	症例（重篤、および必要に応じて非重篤の場合）は、副作用が発現した加盟国の関係する NCA まで、該当期間内（場合に応じて 15 日または 90 日）に xml メッセージとして ICH E2B(R2)形式で、電子送信される。発現国が特定されていない場合、第一次情報源の国を発現国とみなす。	MAH
6	Receive in Pharmacovigilance DataBase (PhV DB).	NCA の PhV DB で MAH からのメッセージを受信する。	NCA
7	Technical Validation (EV Business Rules).	NCA の PhV DB で受信したメッセージは全て EudraVigilance ビジネスルールにおいて検証され、メッセージとその症例が有効かどうかを指定する確認メッセージ(ACK)を作成する。有効なメッセージは、ACK code 01 である。無効なメッセージは、ACK code 02（含まれる症例が無効の場合）、または 03（メッセージ自体が正しく形式化されていない場合）である。	NCA

No.	ステップ	説明	担当機関
8	Store in EV.	症例は検証後、NCA の PhV DB に格納する。	NCA
9	Send ACK.	ステップ 7 で作成された承認メッセージは、症例の受信後 2 営業日以内に症例送信者に送信する。 ACK を受信する MAH については、ステップ 16 に進む。 NCA の次のステップについては、ステップ 10 に進む。	NCA
10	Was ACK code 01?	No の場合、ステップ 10.1 へ。 Yes の場合、ステップ 11 へ。	NCA
10.1	Await corrected case.	MAH は、各症例をエラー ACK で修正し、規制報告のタイムライン内で再送信する。定期的に NCA では、未送信の訂正後の全ての症例をエラー ACK で評価し、不明の症例について QPPV に連絡をする。送信者が症例を訂正出来ない場合は、本情報を実施されたデータ品質評価に組み込み、適切な処置が取られる。 訂正済み症例の受信後、ステップ 6 に戻る。	NCA
11	Was case from NCA's MS?	症例は、受理する NCA で発現したか? No の場合、ステップ 11.1 へ。 Yes の場合、ステップ 12 へ。	NCA
11.1	End.	症例は現在、NCA のファーマコビジランスデータベースに保存され、重複の検出と記録により、シグナル検出とデータ品質分析が可能となる。	NCA
12	Send to EV & MAH.	深刻な症例は、15 日間の期間内に xml メッセージとして ICH E2B(R2)形式で、EV および関連する MAH に電子メールで送信する。 EV の症例受信については、ステップ 4.1 へ進む。関連する MAH による症例の受信については、ステップ 24 へ進む。	NCA
13	Start. Receive report.	NCA は、患者、医療従事者または他の有効な報告者から、受理する管轄当局の領域内で発現する副作用の疑いに関する情報を受け取る。	NCA

No.	ステップ	説明	担当機関
14	Open case.	個別症例安全報告を開示し作成する。	NCA
15	Is case serious?	No の場合、ステップ 15.1 へ。 Yes の場合、ステップ 12 へ。	NCA
15.1	End	症例は現在、NCA のファーマコビジランスデータベースに保存され、重複の検出と記録により、シグナル検出とデータ品質分析が可能となる。	NCA
16	Receive ACK.	ACK メッセージを受信し、症例と関連させ、その症例が有効であることを確認する。	MAH
17	Was ACK code 01?	Yes の場合、ステップ 17.1 へ進む。 そうでない場合、規制のタイムラインクロックは停止しておらず、当該の症例を修正し、関連する規制報告期限内に EV へ再送信する。Day 0 は、初期情報を受信した日とする。02 または 03 ACK は、新規の情報を構成しない。ステップ 18 へ進む（正確な症例）。	MAH
17.1	End.	症例の当バージョンを EV または NCA に送信するプロセスを終了する。通常のフォローアップ活動は継続し、変更があった場合はステップ 1 に戻る。	MAH
18	Correct case.	ACK が特定したエラーを取り除くため、症例を修正する。	MAH
19	Retransmit to the organisation which rejected the case.	ACK コード 02 または 03 の症例を拒否した組織へ、修正した症例を再送する。 必要に応じてステップ 4.1 および/またはステップ 6 に進む。	MAH
20	Receive ACK.	ACK メッセージを受信し、症例と関連させ、その症例が有効であることを確認する。	NCA
21	Was ACK code 01?	Yes の場合、ステップ 23 へ進む。 そうでない場合、規制のタイムラインクロックは停止しておらず、当該の症例を修正し、関連する規制報告期限内に EV へ再送信する。Day 0 は、初期情報を受信した日とする。02 または 03 ACK は、新規の情報を構成しない。ステップ 22 へ進む（正確な症例）。	NCA

No.	ステップ	説明	担当機関
22	Correct case.	ACK が特定したエラーを取り除くため、症例を修正し、EV および関連する MAH に再送信する (ステップ 12 に戻る)。	NCA
23	End.	EV または関連する MAH への症例の本バージョンの送信を終了する。通常のリフォローアップ活動は継続し、変更があった場合はステップ 6 および 13 に戻る。	NCA
24	Receive report from NCA	MAH は、副作用の疑いに関する情報を NCA から受信する。 本症例は、EV および MAH に送信した NCA へは送信しない。	MAH
25	End	症例は現在、MAH のファーマコビジランスデータベースに保存され、重複の検出と記録により、シグナル検出とデータ品質分析が可能となる。	MAH

VI.App3.1.1. 販売承認取得者が適用する暫定的措置

中間期間中、販売承認取得者が適用する個別症例安全性報告の要件は、EMA ウェブサイトで入手可能な [Doc. EMA/321386/2012](#) の最新版に詳述されている。

VI.App3.1.2. 加盟国の管轄当局が適用する暫定的措置

Table VI.5. 加盟国の管轄当局が適用する報告要件 - 暫定的措置

製造販売手続き	発現地	副作用のタイプ	送信先	期限
<ul style="list-style-type: none"> 一括手続き 相互承認、分散型審査許可方式または照会 国内 	EU	全重篤副作用	<ul style="list-style-type: none"> EudraVigilance データベース 被疑薬の販売承認取得者 	15 日間

VI.App3.2. 最終調整

図 VI.4. ビジネスプロセスマップ - EU における副作用の報告 - 暫定的措置

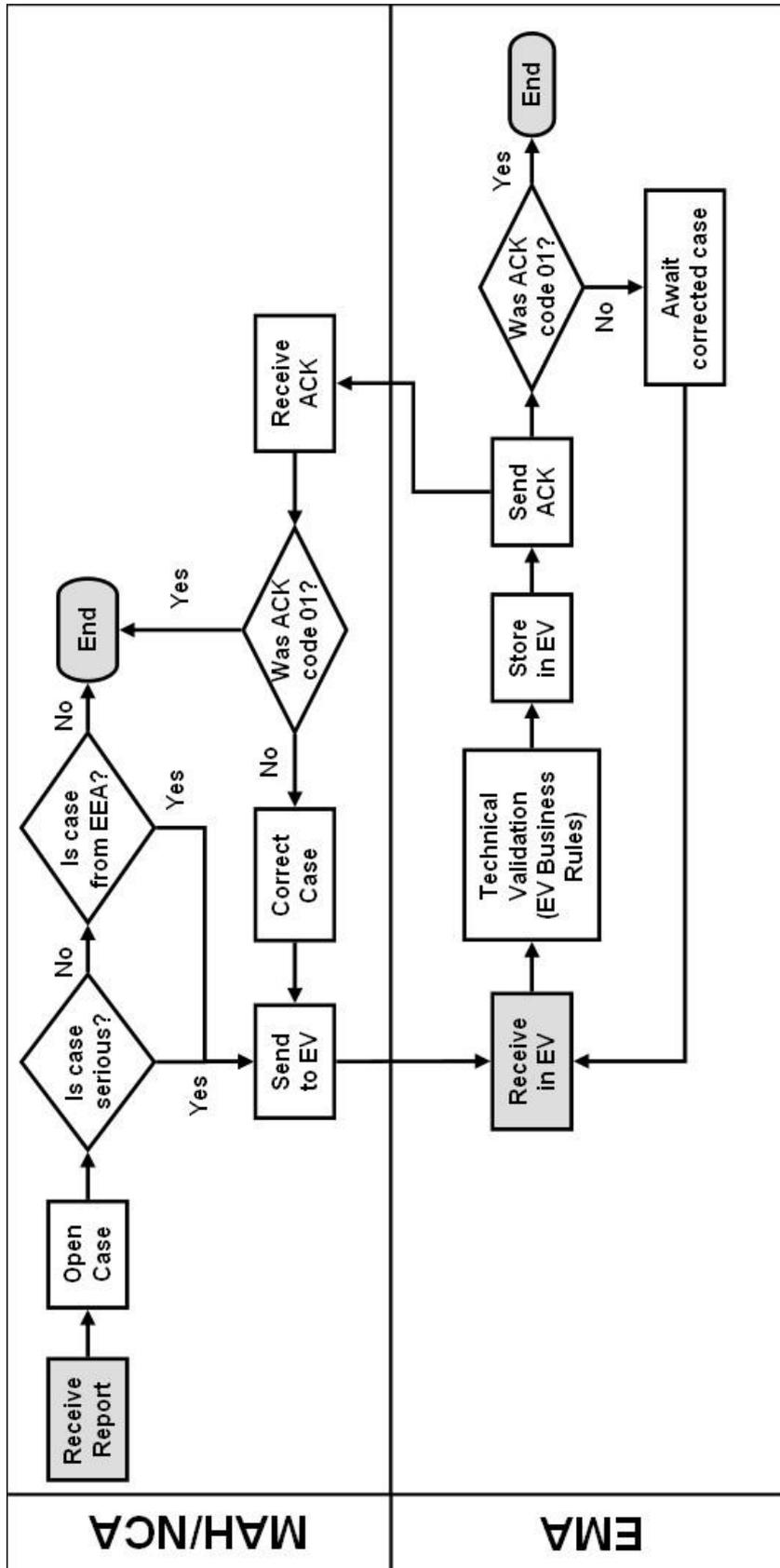


Table VI.6. プロセスの説明 - EU における副作用の報告 - 最終措置

No.	ステップ	説明	担当機関
1	Start. Receive report.	所轄官庁(NCA) または販売承認取得者(MAH) は、患者、医療従事者または他の有効な報告者から疑わしい副作用に関する情報を受け取る。EU NCA からの症例を受信した場合は、 EudraVigilance (EV、EMA の副作用電子報告システム) に再送信しない。	MAH/NCA
2	Open case.	個別症例安全報告を開示し作成する。	MAH/NCA
3	Is case serious?	No の場合、ステップ 3.1 へ。 Yes の場合、ステップ 4 へ。	
3.1	Is case from EEA?	No の場合、ステップ 11.1 へ。 Yes の場合、ステップ 4 へ。	
4	Send to EV.	症例（重篤の全ておよび EU 内の非重篤）は、該当期間内（場合に応じて 15 日または 90 日）に xml メッセージとして ICH E2B(R2)形式で、EV に電子送信される。	MAH/NCA
5	Receive in EV.	EV にメッセージが入る。	EMA
6	Technical Validation (EV Business Rules).	EV で受信したメッセージは全て EudraVigilance ビジネスルールにおいて検証され、メッセージとその症例が有効かどうかを指定する確認メッセージ(ACK)を作成する。 有効なメッセージは、ACK code 01 である。無効なメッセージは、ACK code 02（含まれる症例が無効の場合）、または 03（メッセージ自体が正しく形式化されていない場合）である。	EMA
7	Store in EV.	症例は検証後、EV に格納する。	EMA
8	Send ACK.	ステップ 6 で作成された承認メッセージは、症例の受信後 2 営業日以内に症例送信者に送信する。 EMA の次は、ステップ 16 に進む。 MAH/NCA の次は、ステップ 10 に進む。	EMA
9	Was ACK code 01?	No の場合、ステップ 9.1 へ。 Yes の場合、ステップ 9.2 へ。	EMA

No.	ステップ	説明	担当機関
9.1	Await corrected case.	送信者は、各症例をエラーACKで修正し、規制報告のタイムライン内で再送信する。定期的にEMAでは、未送信の訂正後の全ての症例をエラーACKで評価し、不明の症例についてファーマコビジランスに責任を持つ有資格者(QPPV)に連絡をする。送信者が症例を訂正出来ない場合は、本情報をデータ品質評価に組み込み、適切な委員会に通知する。 訂正済み症例の受信後、ステップ5に戻る。	EMA
9.2	End.	症例は現在EVに保存され、重複の検出と記録によりシグナル検出とデータ品質分析が可能となる。症例がEUで発現し、MAHによりEVに送信された場合、関連するNCAへ再ルーティングされる。 (VI. Appendix 3.3参照)	EMA
10	Receive ACK.	ACKメッセージを受信し、症例と関連させ、その症例が有効であることを確認する。	MAH/NCA
11	Was ACK code 01?	Yesの場合、ステップ11.1へ進む。 Yesでない場合は、規制のタイムラインクロックは停止しておらず、当該の症例を修正し、関連の規制報告期限内にEVへ再送信する。Day 0は、初期情報を受信した日とする。02または03 ACKは、新規の情報を構成しない。ステップ12へ進む（正確な症例）。	MAH/NCA
11.1	End.	症例のプロセス当バージョンを終了する。通常 のフォローアップ活動は継続し、変更があった場合はステップ1に戻る。	MAH/NCA
12	Correct case.	ACKが特定したエラーを取り除くため、症例を修正し、当該の症例をEVに送信する（ステップ4に戻る）。	MAH/NCA

VI.App3.2.1. 販売承認取得者が適用する最終措置

表 VI.7. 販売承認取得者が適用する報告要件 – 最終措置

製造販売手続き	発現地	副作用のタイプ	送信先	期限
• 一括手続き • 相互承認、分散型審査許可方式または照会 • 国内	EU	全重篤副作用	• EudraVigilance データベース	15 日間
		一部重篤副作用	• EudraVigilance データベース	90 日間
	NonEU	全重篤副作用	• EudraVigilance データベース	15 日間

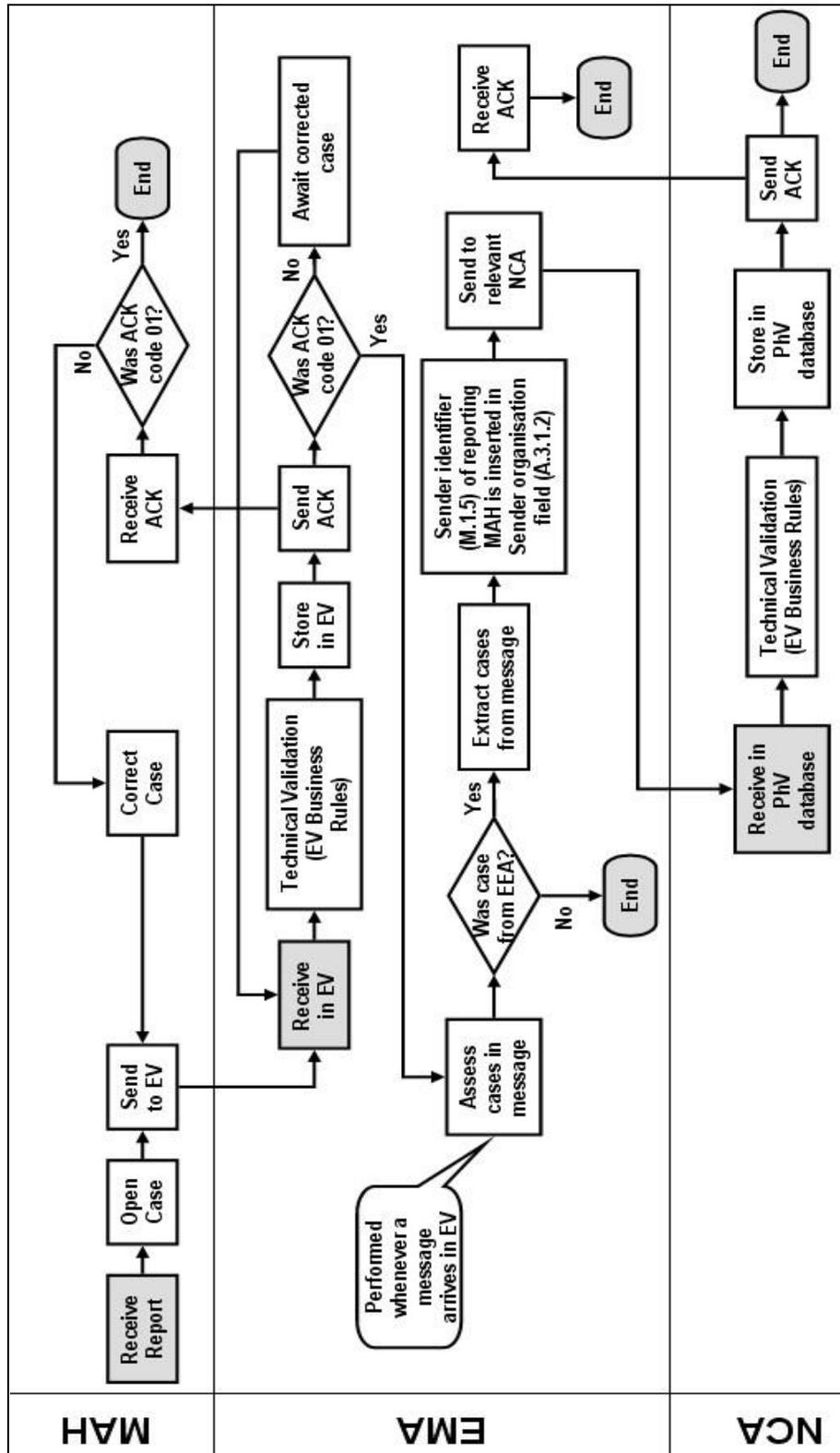
VI.App3.2.2. 加盟国の管轄当局が適用する最終措置

表 VI.8. 加盟国の管轄当局が適用する報告要件 – 最終措置

製造販売手続き	発現地	副作用のタイプ	送信先	期限
• 一括手続き • 相互承認、分散型審査許可方式または照会 • 国内	EU	全重篤副作用	• EudraVigilance データベース	15 日間
		一部重篤副作用	• EudraVigilance データベース	90 日間

VI.App3.3. 加盟国⁴⁵ 管轄当局への ICSR 送信および再ルーティング

図 VI.5. ビジネスプロセスマップ - 加盟国の管轄当局への ICSR 送信および再ルーティング



⁴⁵ [REG Art 24(2)] に特定する EudraVigilance データベース機能の確立後。

表 VI.9. プロセスの説明 - 加盟国⁴⁶ 管轄当局への ICSR 送信および再ルーティング

No.	項目	説明	担当機関
1	Start. Receive report.	販売承認取得者(MAH)は、患者、医療従事者または他の有効な報告者から疑わしい副作用に関する情報を受け取る。	MAH
2	Open case.	個別症例安全報告を開示し作成する。	MAH
3	Send to EudraVigilance (EV).	症例は、該当期間内（場合に応じて 15 日または 90 日）に xml メッセージとして ICH E2B(R2) 形式で、EV に電子送信される。	MAH
4	Receive in EV.	EV にメッセージが入る。	EMA
5	Technical Validation (EV Business Rules).	EV で受信したメッセージは全て EudraVigilance ビジネスルールにおいて検証され、メッセージとその症例が有効かどうかを指定する確認メッセージ(ACK)を作成する。 有効なメッセージは、ACK code 01 である。 無効なメッセージは、ACK code 02（含まれる症例が無効の場合）、または 03（メッセージ自体が正しく形式化されていない場合）である。	EMA
6	Store in EV.	症例は検証後、EV に格納する。	EMA
7	Send ACK.	ステップ 5 で作成された承認メッセージは、症例の受信後 2 営業日以内に症例送信者に送信する。	EMA
7.1	Receive ACK.	ACK メッセージを受信し、症例と関連させ、その症例が有効であることを確認する。	MAH
7.2	Was ACK code 01?	Yes の場合、ステップ 7.2.1 へ進む。 Yes でない場合、規制のタイムラインロックは停止しておらず、当該の症例を修正し、関連する規制報告期限内に EV へ再送信する。Day 0 は、初期情報を受信した日とする。02 または 03 ACK は、新規の情報を構成しない。ステップ 7.2.2 へ進む（正確な症例）。	MAH

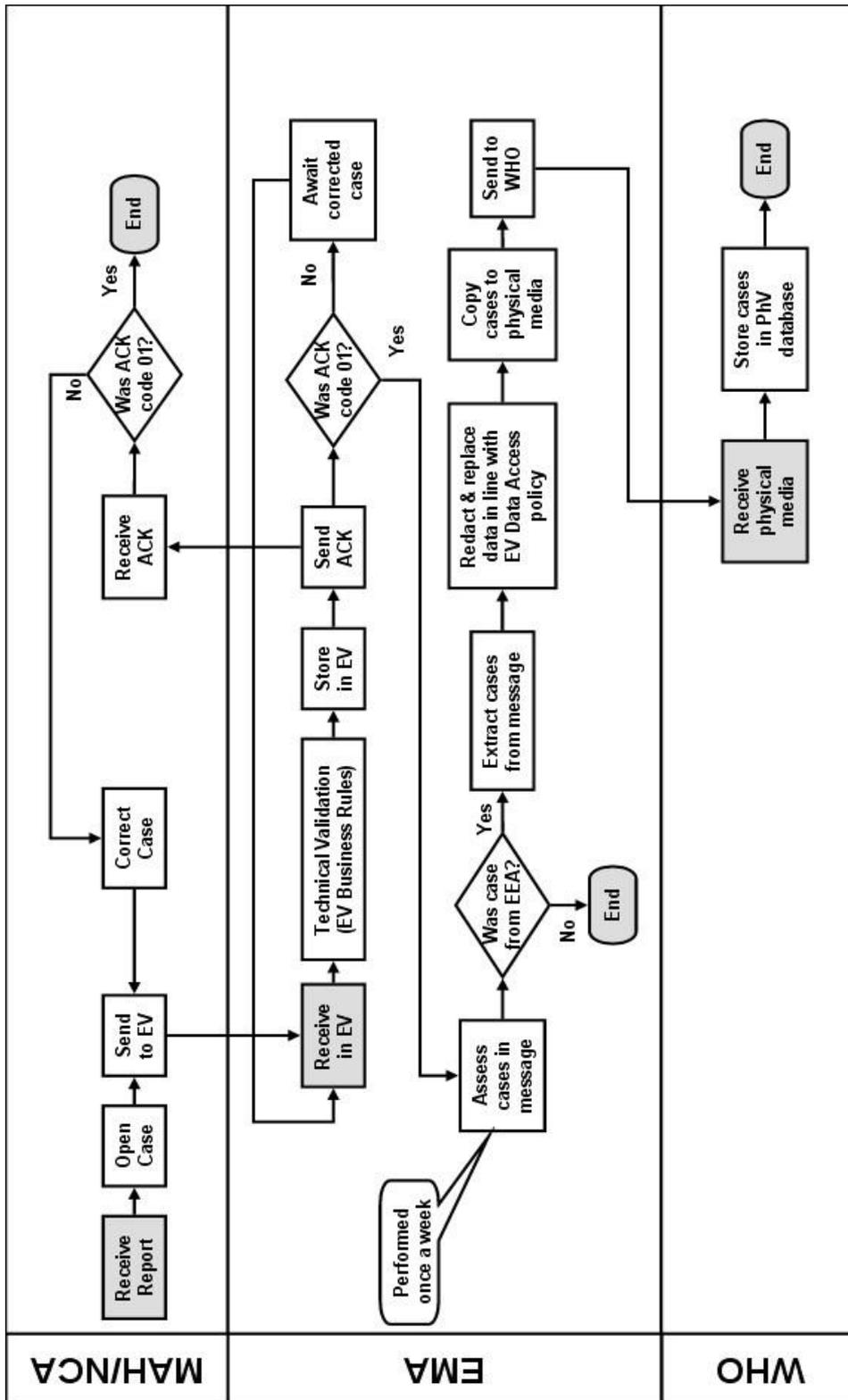
⁴⁶ [REG Art 24(2)] に特定する EudraVigilance データベース機能の確立後。

No.	項目	説明	担当機関
7.2.1	End.	症例の当バージョンを EV に送信するプロセスを終了する。通常のリフォローアップ活動は継続し、変更があった場合はステップ 1 に戻る。	MAH
7.2.2	Correct case.	ACK が特定したエラーを取り除くため、症例を修正し、当該の症例を EV に送信する (ステップ 3 に戻る)。	MAH
8	Was ACK code 01?	Yes の場合、ステップ 9 へ進む。 Yes でない場合、症例の当バージョンにおいて以降実行はせず、ステップ 8.1 へ進む。	EMA
8.1	Await corrected case.	送信者は、各症例をエラーACK で修正し、規制報告のタイムライン内で再送信する。定期的に EMA では、未送信の訂正後の全ての症例をエラーACK で評価し、不明の症例についてファーマコビジランスに責任を持つ有資格者(QPPV)に連絡をする。送信者が症例を訂正出来ない場合は、本情報をデータ品質評価に組み込み、適切な委員会に通知する。	EMA
9	Assess cases in message.	メッセージが技術的検証に合格した場合は、規制報告目的の副作用が発生した国を特定するため、直ちに当該症例を評価する。	EMA
10	Was case from EU?	症例は全て、EU の国で発現したかどうかを評価する。 Yes の場合、ステップ 11 へ。 No の場合、ステップ 10.1 へ。	EMA
10.1	End.	症例は現在 EV に保存され、重複の検出と記録により、シグナル検出とデータ品質分析が可能となる。	EMA
11	Extract cases from message.	EU で発現した症例は、再送信前のプロセスのためにメッセージから抽出される。	EMA
12	Technical Validation.	報告 MAH のメッセージ送信者識別子(ICH M2 M.1.5)は、再送信前に送信者組織欄(ICH-E2B(R2) A.3.1.2)に入力される。これは、所轄官庁(NCA)が、EV へ症例を送信する責任がある MAH を明確に特定できるようにする為である。	EMA

No.	項目	説明	担当機関
13	Send to relevant NCA	当該症例は、副作用が発現した加盟国の関連する NCA に送信される。加盟国が市販後報告を担当する複数の NCA を保有する場合、当該加盟国で発現した症例は、関連する全ての NCA に送信される。	EMA
14	Receive in Pharmacovigilance DataBase (PhV DB).	関連する NCA は、PhV DB にメッセージを受信する。	NCA
15	Technical Validation (EV Business Rules).	メッセージは全て EudraVigilance ビジネスルール(ステップ 5 の同じビジネスルール)において検証され、メッセージとその症例が有効かどうかを指定する確認メッセージ(ACK)を作成する。有効なメッセージは、ACK code 01 である。無効なメッセージは、ACK code 02 (含まれる症例が無効の場合)、または 03 (メッセージ自体が正しく形式化されていない場合)である。	NCA
16	Store in Pharmacovigilance DataBase (PhV DB).	症例は検証後、PhV DB に格納する。	NCA
17	Send ACK.	ステップ 15 で作成された承認メッセージは、症例の受信後 2 営業日以内に EV に送信する。	NCA
17.1	End	症例は現在 NCA のファーマコビジランスデータベースに保存され、重複の検出と記録により、シグナル検出とデータ品質分析が可能となる。	NCA
18	Receive ACK	ステップ 17 で送信された確認メッセージを受信し EV に格納する。	EMA
19	End	症例は、今適切な NCA へ正常に再送信された。	EMA

VI. Appendix 4 世界保健機構 (WHO)⁴⁷ への ICSR 送付

図 VI.6. ビジネスプロセスマップ - 世界保健機構(WHO) 国際医薬品モニタリング協力センターへの ICSR 送信



⁴⁷ [REG Art 24(2)] に特定する EudraVigilance データベース機能の確立後。

表 VI.10. プロセスの説明 -世界保健機構(WHO) 国際医薬品モニタリング協力センター⁴⁸ への ICSR 送信

No.	ステップ	説明	担当機関
1	Start. Receive report.	所轄官庁(NCA)および販売承認取得者(MAH)は、患者、医療従事者または他の有効な報告者から疑わしい副作用に関する情報を受け取る。	MAH/NCA
2	Open case.	個別症例安全報告を開示し作成する。	MAH/NCA
3	Send to EV.	症例は、該当期間内（場合に応じて 15 日または 90 日）に xml メッセージとして ICH E2B(R2) 形式で、EudraVigilance (EV)に電子送信される。	MAH/NCA
4	Receive in EV.	EV にメッセージが入る。	EMA
5	Technical Validation (EV Business Rules).	EV で受信したメッセージは全て EudraVigilance ビジネスルールにおいて検証され、メッセージとその症例が有効かどうかを指定する確認メッセージ(ACK)を作成する。有効なメッセージは、ACK code 01 である。無効なメッセージは、ACK code 02（含まれる症例が無効の場合）、または 03（メッセージ自体が正しく形式化されていない場合）である。	EMA
6	Store in EV.	症例は検証後、EV に格納する。	EMA
7	Send ACK.	ステップ 5 で作成された承認メッセージは、症例の受信後 2 営業日以内に症例送信者に送信する。	EMA
7.1	Receive ACK.	ACK メッセージを受信し、症例と関連させ、その症例が有効であることを確認する。	MAH/NCA
7.2	Was ACK code 01?	Yes の場合、ステップ 7.2.1 へ進む。 Yes でない場合、規制のタイムラインクロックは停止していないため、当該の症例を修正し、関連する規制報告期限内に EV へ再送信する。 Day 0 は、初期情報を受信した日とする。02 または 03 ACK は、新規の情報を構成しない。ステップ 7.2.2 へ進む（正確な症例）。	MAH/NCA

⁴⁸ [REG Art 24(2)] に特定する EudraVigilance データベース機能の確立後。

No.	ステップ	説明	担当機関
7.2.1	End	症例の当バージョンを EV に送信するプロセスを終了する。通常のフォローアップ活動は継続し、変更があった場合はステップ 1 に戻る。	MAH/NCA
7.2.2	Correct case	ACK が特定したエラーを取り除くため、症例を修正し、当該の症例を EV に送信する (ステップ 3 に戻る)。	MAH/NCA
8	Was ACK code 01?	Yes の場合、ステップ 9 へ進む。 Yes でない場合、症例の当バージョンにおいて以降は実行せず、ステップ 8.1 に進む。	EMA
8.1	Await corrected case.	送信者は、各症例をエラーACK で修正し、規制報告のタイムライン内で再送信する。定期的に EMA では、未送信の訂正後の全ての症例をエラーACK で評価し、不明の症例についてファーマコビジランスに責任を持つ有資格者(QPPV)に連絡をする。送信者が症例を訂正出来ない場合は、本情報をデータ品質評価に組み込み、適切な委員会に通知する。	EMA
9	Assess cases in message.	週に一度、メッセージが技術的検証に合格した際、規制報告目的の副作用が発生した国を特定するため、当該症例を評価する。	EMA
10	Was case from EU?	症例は全て、EU の国で発現したかどうかを評価する。 Yes の場合、ステップ 11 へ。 No の場合、ステップ 10.1 へ。	EMA
10.1	End.	症例は現在 EV に保存され、重複の検出と記録により、シグナル検出とデータ品質分析が可能となる。	EMA
11	Extract cases from message	EU で発現した症例は、再送信前のプロセスのためにメッセージから抽出される。	EMA
12	Redact & replace data in line with EV Data Access policy.	症例を世界保健機構(WHO) 国際医薬品モニタリング協力センターへ送信する前に、抽出された症例のコピーは、個人情報保護のため EV データアクセスポリシーに沿って、データ項目の編集等を行う。	EMA

No.	ステップ	説明	担当機関
13	Copy cases to physical media.	症例は、物理的な記録媒体へコピーされる。	EMA
14	Send to WHO.	物理的な媒体は、WHO 協力センターへ送信される。	EMA
15	Receive physical media	WHO 協力センターは物理的な媒体を受信する。	WHO
16	Store cases in Pharmacovigilance DataBase (PhV DB).	症例は検証後、PhV DB に格納する。	WHO
17	End.	症例は現在 WHO 協力センターのファーマコビジランスデータベースに保存され、重複の検出と記録により、シグナル検出とデータ品質分析が可能となる。	WHO

VI. Appendix 5 症例の破棄

症例の破棄に関する一般原則は、[VI.C.6.2.2.10](#)に記述し、下記の勧告も適用される：

- データ項目「報告破棄」(ICH-E2B(R2) A.1.13)の評価は「Yes」を選択し、破棄の理由はデータ項目「破棄理由」(ICHEB(R2) A.1.13.1)に記載する。本症例の報告がもはや有効でないと考えられる破棄理由の説明は、明確かつ簡潔にする。例えば、「報告はもはや基準を満たしていない」または「以前送信された報告は誤りである」という内容は、破棄の説明理由には値しない。
- 個別症例は、送信側組織によってのみ破棄できる。
- 症例を一旦破棄すると、当該症例の再有効化はできない。
- 過去に破棄した症例を再提出する必要がある場合、新規の「送信者ごとの固有の(症例)安全性報告識別子」(ICH-E2B(R2) A.1.0.1)、および「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)を付す必要がある。
- 症例の個々のバージョン（フォローアップ報告）を破棄することは出来ず、参照する個別症例全体のみとする。

表 VI.11. ICSR を破棄するシナリオの例

Ex.	シナリオ	アクション
1	個別症例は、過去に提出された別の症例の複写と識別される。	症例の 1 つを破棄する必要がある。他の有効な症例は、破棄された症例の関連情報で更新される。
2	間違った「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)が誤って使用され、既存の症例を参照することはない。	間違った「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)の症例は、破棄する。 正しい「世界固有の症例識別番号」を使用して、新規の症例を作成する。
3	追加的な情報の受信時において、被疑薬を服用する前に副作用が発現したことを確認する。	症例は破棄する。
4	個別症例に関する追加的な情報の受信時において、患者が被疑薬を受け取らなかったことを確認する。 VI.B.2 が概説する ICSR の最低限の報告基準は、もはや適合していない。	症例は破棄する。
5	追加的な情報の受信時において、報告されていた副作用が患者に発現しなかったことを同じ報告者が確認する。 VI.B.2 が概説する ICSR の最低限の報告基準は、もはや適合していない。	症例は破棄する。

Ex.	シナリオ	アクション
6	<p>その他の情報の受信時に、個別症例に対して有効な患者がいなかったことを確認する。</p> <p>VI.B.2が概説する ICSR の最低限の報告基準は、もはや適合していない。</p>	患者を確認することができない場合は、症例を破棄する必要がある。

- 破棄した症例は、科学的評価には利用すべきではないが、監査目的のためデータベースに残すものとする。
- また、報告の1つを破棄する必要がある重複した報告書の場合、症例の更新はフォローアップ報告⁴⁹の形式で実施する。破棄した症例の識別に関する情報は、データ項目「症例識別子の情報源(例:企業名、規制当局の名称)」(ICH-E2B(R2) A.1.11.1)およびデータ項目「症例識別子」(ICH-E2B(R2) A.1.11.2)に記載する。

表 VI.12. ICSR を破棄してはならないシナリオの例

Ex.	シナリオ	アクション
7	間違った「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)が誤って使用される。本 ICH-E2B(R2) A.1.10「世界固有の症例識別番号」が、既存の症例を参照する。	<p>間違った「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)の報告は、破棄しない。</p> <p>従前に提出した情報を修正するためにフォローアップ報告書を提出する。</p> <p>新しい ICSR を作成し、「世界固有の症例識別番号」とともに提出する。</p>
8	個別症例に関する追加的な情報の受信時において、患者が販売承認取得者の被疑薬を受け取らなかったことを確認する。但し、患者は他の被疑薬を受領し、ICSR の最低限の報告基準は満たしているものとする。	症例は破棄しない。
9	その他の情報の受信時に、報告者は報告の副作用がもはや被疑薬に関連していないことを確認する。	<p>症例は破棄しない。</p> <p>フォローアップ報告書は、症例に関する最新情報とともに、適切な期間内に提出する。</p>

⁴⁹ 同一の症例および同一の個別症例安全性報告書(ICSRs)の検出と管理に関するガイドラインに記載、[EMA/13432/2009](#)。

Ex.	シナリオ	アクション
10	個別症例の重篤から非重篤への変化（ダウングレード）。	<p>症例は破棄しない。</p> <p>データ項目「重篤性の基準」(ICH-E2B(R2) A.1.5.2)の値を選択せずに、値「No」をデータ項目「重篤度」(ICH-E2B(R2) A.1.5.1)に入力したフォローアップ報告書を提出する。</p> <p>データ項目「本症例は当該国の緊急報告の規準を満たすか？」(ICH-E2B(R2)項目 A.1.9)は、「Yes」を保持する。</p>
11	第一次情報源の国が変更され、「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)の作成に関する ICH-E2B(R2)規約に影響を与える。	<p>症例は破棄しない。</p> <p>「送信者の（症例）安全性報告個別識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.0.1)は、新規の情報源国コードに基づいて更新される。但し、「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)は、変更しない。</p> <p>何らかの技術的な理由により、送信者のローカルシステムが完全に ICH-E2B(R2)に準拠しておらず、政策に従うことができない場合、送信者は最初の症例を破棄する。変更後の第一次情報国別コードを反映した新規の「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)を使用して、症例を新しく作成する。破棄した症例の「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)は、データ項目「過去の伝送で記載されたその他の症例識別子」(ICH-E2B(R2) A.1.11)に反映する。</p>
12	被疑薬は、別の販売承認取得者に属する（例えば、同じ有効成分を有するが、異なる名前で市販されている製品など）。	<p>症例は破棄しない。</p> <p>第一情報送信者は、本症例に関して他の販売承認取得者に通知することを求められる（利用された「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)を含む）。機関は、新規の本情報を提供するためにフォローアップ報告書も提出する。</p> <p>他の当該販売承認取得者は、新規の症例を作成し、データ項目「症例識別子の情報源(例:企業名、規制当局の名称)」(ICH-E2B(R2) A.1.11.1)、且つ「症例識別子」(ICH-E2B(R2) A.1.11.2)にある参照症例番号、および初回送信者の販売承認取得者の名前を指定する。これにより、EudraVigilance データベースの症例をグループ化することができる。</p>

Ex.	シナリオ	アクション
13	被疑薬は、販売承認取得者（同じ有効成分、医薬品名は不明であり、報告は販売承認取得者が当該医薬品の販売認可を得ていない国から提出されている）に属していない。	<p>症例は破棄しない。</p> <p>販売承認取得者は、本情報と共にフォローアップ報告書を適切な期間内に提出する。</p>
14	販売承認取得者 A が間違っって症例を報告した場合、販売承認取得者 B が共同の販売担当者として、当該症例を報告する責任がある。	<p>症例は破棄しない。</p> <p>販売承認取得者 A は、共同の販売承認取得者 B に当該症例が既に報告されている旨の説明を送信する。販売承認取得者 B は、同じ「世界固有の症例識別番号」(ICH-E2B(R2) A.1.10)」と共にフォローアップ報告書として、症例に関する追加情報を提供する。</p>

VI. Appendix 6 電子送信後 ICSR データ品質モニタリング

図 VI.7. ビジネスプロセスマップ - 電子送信後 ICSR データ品質モニタリング

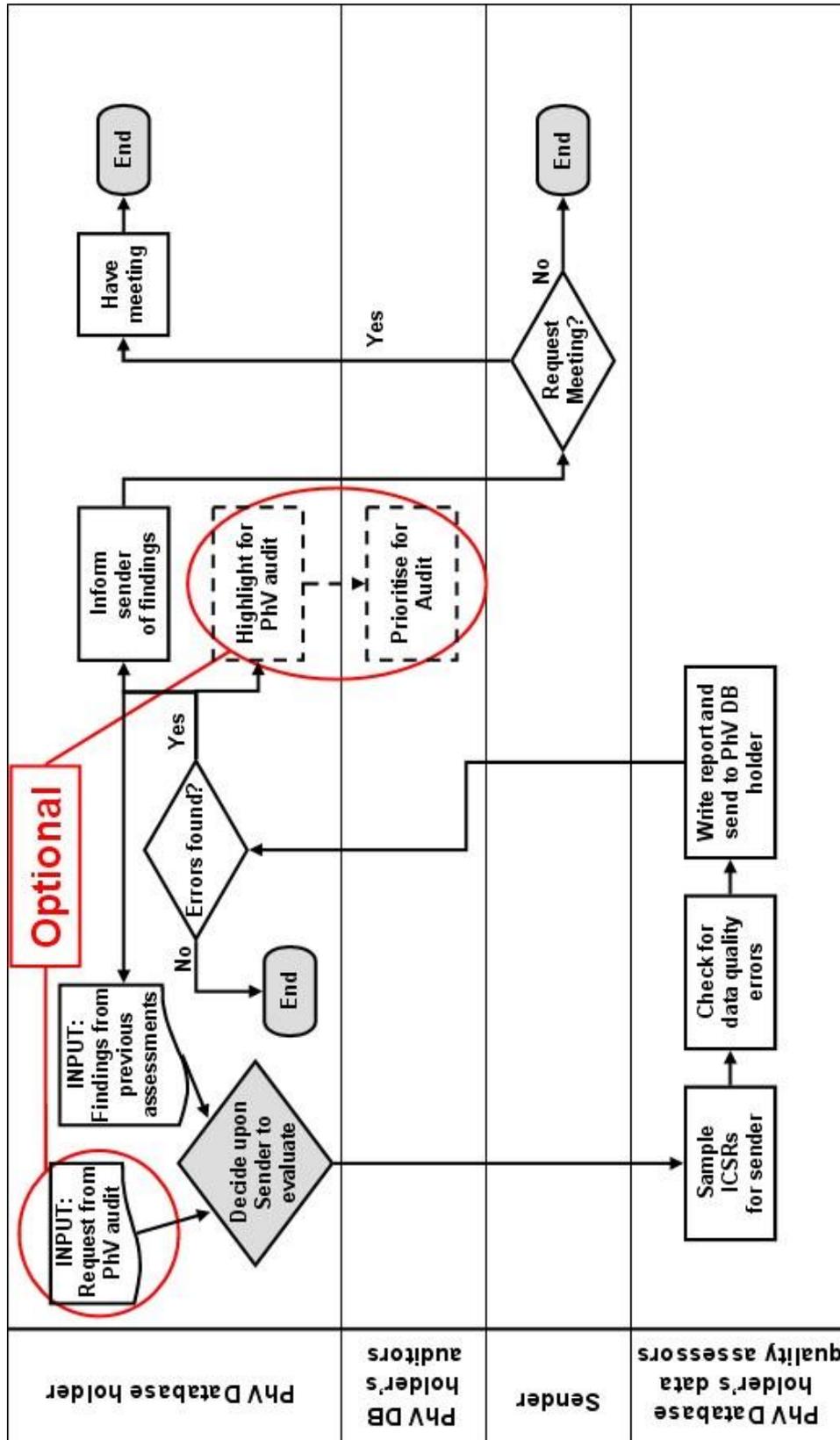


表 VI.13. プロセスの説明 - 電子送信後 ICSR データ品質モニタリング

ビジネスマップとプロセス説明は、PharmacoVigilance DataBase(PhV DB)保有者、PhV DB 保有者のデータ品質評価者(QA)および PhV DB 保有者の監査人での役割分担のシステムを記述する；但し、これは必須ではなく当該担当者または当該グループによって実施される場合がある。

No.	ステップ	説明	担当機関
1	Start. Decide upon Sender to evaluate.	データベースに ICSR を送信した機関を選択する。 本決定への入力は、過去の評価の結果やファーマコビジランス監査からの要件が含まれるが、限定する必要はない。	PhV DB 保有者
2	Sample ICSRs from Sender.	選択した送信者によって送信された ICSR のサンプルを取得する。	QA
3	Check for data quality errors.	データ品質エラーがないか症例を確認する。症例は、適切な公開基準および同様の文書、例えば、MedDRATM 用語選択：考慮事項等により評価される。	QA
4	Write report and send to PhV DB holder.	データ品質評価の結果は、1つのレポートに纏める。当該レポートには、15日間の報告準拠、エラー報告修正の有無、および類似の統計情報など関連する内容が含まれる。	QA
5	Errors found?	症例の分析中にエラーが検出されたか？ No の場合、ステップ 5.1 へ。 Yes の場合、ステップ 5.2、5.3 & 6 へ。	PhV DB 保有者
5.1	End.	エラーが検出されなかった場合、他のアクションを取る必要はない。本プロセスは、次回送信者が評価されるまで終了とする。 PhV DB の保有者は、評価された送信者、および送信者による評価を判断する必要がある監査人と、本情報を共有することを選択する場合がある。	PhV DB 保有者
5.2	Highlight for PhV audit.	PhV DB 保有者組織に監査部門がある場合、重要な情報は常に共有する。	PhV DB 保有者

No.	ステップ	説明	担当機関
5.2.1	Prioritise for Audit.	監査部門または査察部門は、監査実施または査察実施において、組織の優先順位付けを決定するために、提供された情報を使用する。	PhV DB 保有者の監査人
5.3	INPUT: Findings from previous assessments.	検出されたエラー（または不足情報）は全て、評価する送信者についての決定に組み込むものとし、また評価（例えば、特定の症例を対象とする）およびその報告（過去に特定された症例が処理されたかどうかの文書化）の実施を通知する。	PhV DB 保有者
6	Inform sender of findings.	送信者に、要求の是正措置（例えば、特定症例の再送信）および、当該措置の期限を含めた調査結果を通知する。	PhV DB 保有者
7	Request meeting?	送信者は、調査結果と適切な是正措置および期間について討議するミーティングの開催を要求できるようにする。 ミーティングが要求されない場合は、ステップ 7.1 に進む。 ミーティングが要求された場合は、ステップ 8 に進む。	送信者
7.1	Address the findings & retransmit any required cases.	全ての結果に対処し、そのような結果の再発を防止するために必要な措置を講じ、求められる症例は全て再送する。	送信者
7.2	End.	全結果の処理後は、そのような結果の再発を防止するために実施される必要な措置、および当該症例は再送信され、送信者が次回評価するまでプロセスは終了となる。	送信者
8	Have meeting.	関係者から要請があった場合は、データベースの症例が適正であり、将来的にも適正であるように、品質評価並びに適切な是正措置および予防措置の結果を討議するため、ミーティングを開催する。	PhV DB 保有者 & 送信者
9	End.	更なる措置を特定しない限り（例えば、今後の討議または評価）、プロセスは送信者が次回評価するまで終了とする。	PhV DB 保有者

VI. Appendix 7 ICSR の重複検出および管理

図 VI.8. ビジネスプロセスマップ - ICSR の重複検出および管理

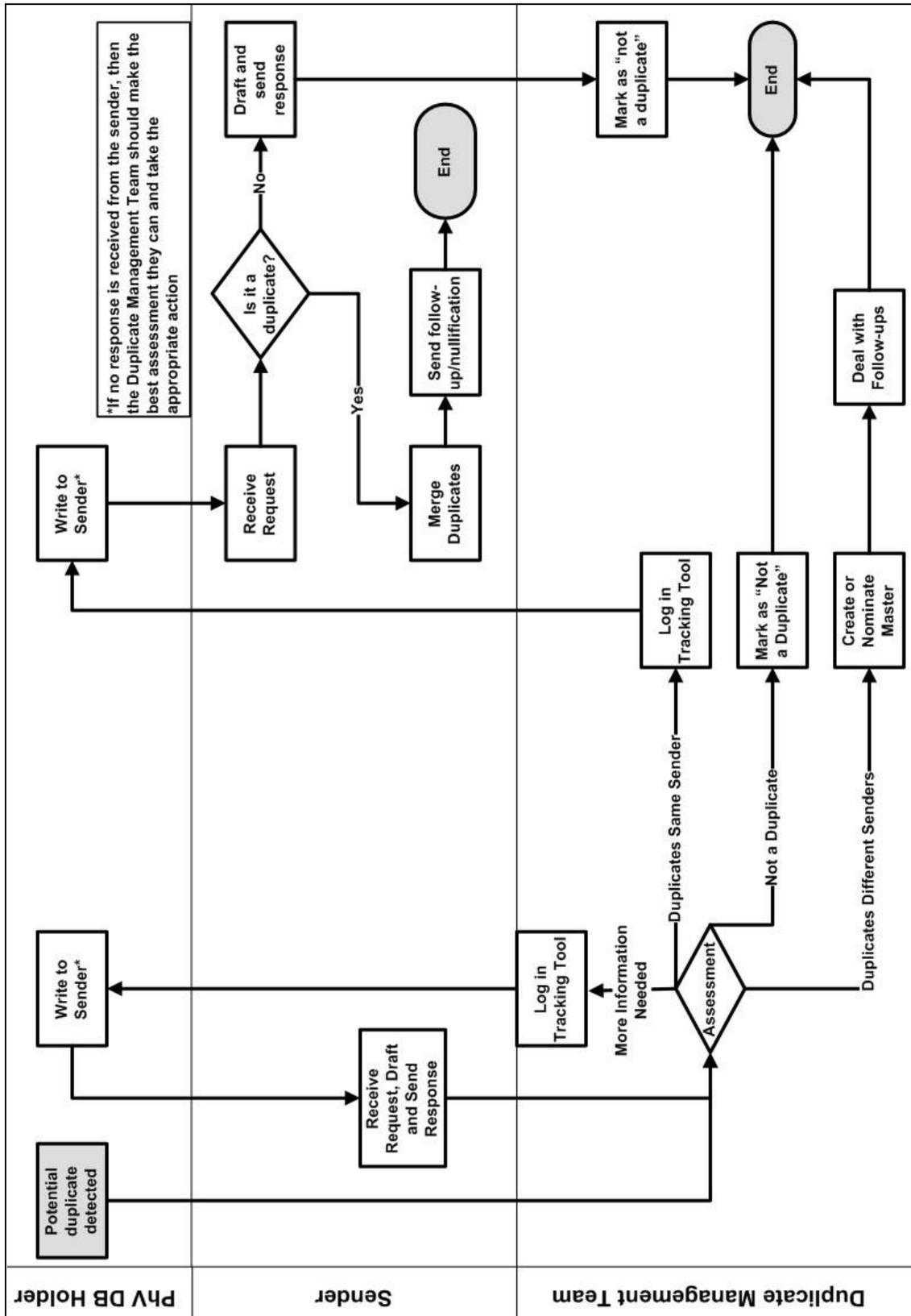


表 VI.14. P プロセスの説明 - ICSR の重複検出および管理

No.	ステップ	説明	担当機関
1	Start. Potential duplicate detected.	ファーマコビジランスデータベース (PhV DB) の保有者組織が、潜在的な重複を検出しているか、若しくは症例の受信者が、PhV DB 保有者組織に潜在的な重複の通知をする。	PhV DB 保有者
2	Assessment.	潜在的な重複は全て、当該重複状況の確認または拒否のため、組織の重複管理チーム(DMT)による評価が必要である。 評価後、4 項目の結果が考えられる： <ul style="list-style-type: none"> • 重複ではない (ステップ 2.1 へ進む)、 • 詳細な情報が必要 (ステップ 2.2 へ進む) • 異なる送信者からの重複 (ステップ 2.3 へ進む) • 同じ送信者からの重複 (ステップ 2.4 へ進む) 後続バージョンが出た時、同じ症例を継続的に再評価しないように、全ての評価結果を記録する。当該の記録結果は、今後の開発段階において重複データ検出方法を改善するためにも使用する。	DMT
2.1	Not a Duplicate: Mark as not a duplicate.	症例が互いに重複していないと評価された場合、両症例にその旨を記す。 ステップ 3 へ進む(End)。	DMT
2.2	More information needed: Log in tracking tool.	より多くの情報が必要な場合や連絡を送信した場合、または回答を受信した場合など、追跡のためのツールが必要である。	DMT
2.2.1	Write to Sender.	明確な評価を実施するためには、より多くの情報が必要である。(症例の案件を PhVDB 保有者組織へ送付した) 送信者は、重複の確認または拒否のために必要な特定情報の要求連絡を受ける。 個人情報の保護は最優先事項であるため、安全性が確保されていない通信には、個人を特定するための十分なデータを含めてはならない。	PhV DB 保有者

No.	ステップ	説明	担当機関
2.2.2	Receive request, draft and send response.	<p>詳細情報要求の連絡を受信した場合、症例の送信者は、症例のフォローアップバージョンを送信すること、または要求者に返信することで迅速に対応する必要がある。</p> <p>DMT は、新規の情報に基づき、症例を再評価する(ステップ 2 に戻る)。</p>	送信者
2.3	Duplicates Different Senders: Create or nominate master.	<p>症例が他と重複していると判断され、異なる送信者または報告者により PhV DB 保有者に送信された場合、当該症例はマスタ症例に基づき、同一の個別症例および同一の個別症例安全性報告書(ICSRs)、EMA/13432/2009の検出と管理に関するガイドラインのチャプター2.3 章「重複症例の管理」に記述しているプロセスに従い、統合する。</p>	DMT
2.3.1	Deal with follow-ups.	<p>症例に関してフォローアップ情報があった場合は、当該情報はマスタ症例の再評価が必要となることがある。受信したフォローアップ情報と同様に、マスタ症例を再評価し、必要に応じて修正する。</p> <p>ステップ 3 へ進む (End)。</p>	DMT
2.4	Duplicates Same Sender: Log in tracking tool.	<p>症例が他と重複していると判断され、同じ送信者により PhV DB 保有者に送信された場合、本決定およびステップ 2.4.1 で説明している対応は、ステップ 2.2 で参照される追跡ツールに記録する。</p>	DMT
2.4.1	Write to Sender.	<p>重複の情報源である送信者機関は、同一の個別症例および同一の個別症例安全性報告書(ICSRs)、EMA/13432/2009の検出と管理に関するガイドラインのチャプター2.3.3 章に従い連絡を取る。</p> <p>送信者は、前述のガイドラインの 2.3.1 章に従って重複を確認または拒否し、適切な対応が求められる。</p>	PhV DB 保有者
2.4.2	Receive request.	<p>送信者の PhV DB 上の重複が疑われる情報を受け取り、記録する。</p>	送信者

No.	ステップ	説明	担当機関
2.4.3	Is it a duplicate?	重複の可能性を評価する。症例は重複していないか？ Yes の場合、ステップ 2.4.3.1 へ進む。 No の場合、ステップ 2.4.3.2 へ進む。	送信者
2.4.3.1	Merge duplicates.	同一の個別症例および同一の個別症例安全性報告書(ICSRs) EMA/13432/2009 の検出と管理に関するガイドラインのチャプター2.3.1.3 フローチャート 1 を考慮し、重複を統合する。	送信者
2.4.3.1.1	Send follow-up/nullification.	マスタの下、統合された症例については、破棄のメッセージを PhV DB 保有者に送信する。 マスタ症例については、フォローアップ情報として症例の更新版を PhV DB 保有者に送信する。 統合および送信は、症例に重複の可能性があると考えられる PhV DB 保有者が報告した情報を受領した日から 15 日以内に迅速に完了させる。当該の日付は、規制報告目的のため最新情報を受領した日とする。	送信者
2.4.3.1.2	End.	重複は、送信者のシステムおよび PhV DB 保有者のシステムから削除され、マスタのみがシグナル検出ならびにデータ品質分析に使用できる。 フォローアップ情報を受領しない限り、以降のステップを実施する必要はない。	送信者
2.4.3.2	Draft and send a response.	症例が重複していないことを通知した PhV DB 保有者に返信する。	送信者
2.4.3.2.1	Mark as "Not a duplicate".	症例は重複していない、という確認を送信者機関から受領した場合は、症例に"Not a duplicate"と記し、ステップ 3 (End)に進む。	DMT
3	End.	以後の実行は必要ない。	DMT