

2012年6月22日
EMA/827661/2011

ファーマコビジランスガイドライン (GVP)

モジュール IX – シグナルマネジメント

加盟国と当局が共同でまとめ、欧州リスク・マネジメント戦略促進グループ (ERMS FG) へ提出した草案	2012年1月19日
欧州リスク・マネジメント戦略促進グループ (ERMS FG) で合意された草案	2012年1月24日
常任理事により可決された草案	2012年2月20日
一般相談開始	2012年2月21日
一般相談終了 (コメントの締切)	2012年4月18日
加盟国と当局が共同でまとめた草案の改訂	2012年6月20日
欧州リスク・マネジメント戦略促進グループ (ERMS FG) で合意された改訂草案	2012年6月21日
最終版として常任理事により可決された改訂草案	2012年6月22日
発効日	2012年7月2日

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, 2012. Reproduction is authorized provided the source is acknowledged.

目次

IX.A. 序文	3
IX.B. 構造とプロセス	4
IX.B.1. ソースデータと情報	4
IX.B.2. シグナル検出法	4
IX.B.3. シグナル管理プロセス	5
IX.B.3.1. 序文	5
IX.B.3.2. シグナル検出	5
IX.B.3.2.1. 個別症例安全性報告書の再調査	6
IX.B.3.2.2. 統計解析	6
IX.B.3.2.3. 統計的手法と個別症例安全性報告書の再調査の組み合わせ	6
IX.B.3.3. シグナルバリデーション	7
IX.B.3.4. シグナル解析と優先順位化	8
IX.B.3.5. シグナル評価	8
IX.B.3.6. 措置の提言	9
IX.B.3.7. 情報の交換	9
IX.B.4. 品質要件	10
IX.B.4.1. 経過観察	10
IX.B.4.2. 品質システムと情報管理	10
IX.C. 欧州ネットワーク対応	11
IX.C.1. 役割および責任	11
IX.C.1.1. 当局の役割および責任	12
IX.C.1.2. 主要加盟国の役割および責任	13
IX.C.1.3. 所轄官庁の役割および責任	13
IX.C.1.4. ファーマコビジランスリスク評価委員会の役割および責任	13
IX.C.1.5. 販売承認取得者の役割および責任	14
IX.C.2. EMA の副作用電子報告データシステムにおけるデータモニタリングの周期性	14
IX.C.3. ファーマコビジランスリスク評価委員会(PRAC)によるシグナル解析、優先順位化および評価	15
IX.C.4. 欧州規制の経過観察のプロセス	16
IX.C.5. 欧州規制ネットワークにおける記録管理	16
IX.C.6. 透明性	17

IX.A. 序文

国際医科学組織協議会ワーキンググループⅧ「ファーマコビジランスにおけるシグナル検出の実践」の報告（CIOMS、ジュネーブ 2010）によると、シグナルとは、単一あるいは複数のデータソース（観察研究及び試験）から得られた情報であり、それらは、介入と事象あるいは一連の関連事象の間で、検証する活動であることが十分妥当であること判断される、有害事象もしくは有用な事象で新たな潜在的な因果関係や、既知関係での新たな側面を示すものである。

本モジュールの目的は、副作用に関連する新しい情報のみを考慮する。

新しい潜在的因果関係または既知関係の新たな側面を示すために、あらゆるシグナルは他の関連する情報ソースを考慮し検証する必要がある。

シグナル管理プロセスは、個別症例安全性報告書（ICSR）、積極的監視システムまたは試験から集約されたデータ、文献情報または他のデータソースなどの調査に基づいて、有効成分または医薬品に関係する新しいリスクがあるかどうか、もしくは既知のリスクに変更があるかどうかを判断するために実施される一連の活動と定義することができる。シグナル管理プロセスは、初回のシグナル検出から、バリデーションおよび確認、解析および優先順位化、また措置の提言のためのシグナル評価をとおし、且つ実施された措置といくつかの提言の手順の経過観察などである[IR Art 21(1)]。

欧州では、シグナル管理プロセスは、患者、医療従事者、販売承認取得者、規制当局、科学委員会、政策決定機関（例えば、加盟国および欧州委員会（EC）の所轄官庁）など医薬品の安全性監視に関与するすべての利害関係者にとって関心がある。

EMA（欧州医薬品庁）の副作用電子報告データシステムのデータベースが、ファーマコビジランス情報の主要なデータソースであるのに対して、シグナル管理プロセスは、EMA 副作用電子報告データシステムのデータベース以外で生じるシグナルや EMA 副作用電子報告データシステムのデータベースで直接支持されないシグナルをとりあつかう。EMA 副作用電子報告データシステムのデータベースのモニタリングデータの目的のために、副作用に関連するシグナルのみが考慮されるものとする[IR Art 19(1)]。

規則(EC) No 726/2004 および DIR2001/83/EC で規定されているファーマコビジランス活動の実施についての規則 (EU) No 1235/2010 改正規則(EC) No 726/2004、指令 2010/84/EU 改正 DIR2001/83/EC および委員会施行規則(EU) No 520/2012 は、欧州におけるシグナル管理の規定がある。

このモジュールでは、適用できる法的要件は GVP 冒頭表紙に説明された方法で言及し、法動詞「shall」によって通常は確認できる。法的要件の実施ガイダンスは、法動詞「should」を使用して規定される。

本モジュールの目的は、

- シグナル管理に関する構造とプロセスについての一般的なガイダンスおよび要件を規定する(セクション IX.B.)、
- シグナル管理の構造とプロセスが欧州ファーマコビジランスおよび規制ネットワークの設定において適用される方法をのべる(セクション IX.C.)。

IX.B. 構造とプロセス

IX.B.1. ソースデータと情報

新しいシグナルを特定するデータソースは、多様である。これらのソースは、品質、非臨床、臨床、ファーマコビジランスおよび薬剤疫学データを盛り込んだ医薬品の使用に関わるすべての科学情報が潜在的にはいる。シグナルの特定ソースは、自発的副作用（ADR）報告システム、積極的監視システム、非介入試験、臨床試験、科学文献およびその他の情報ソースがある。

自発報告に基づくシグナルは、個別症例安全性報告書（ICSRs）のモニタリング、ADR データベース、科学文献の記事または規制手続き（例えば、変更、更新、承認後の義務、定期的安全性最新報告（PSURs）、リスク管理計画（RMP）の更新もしくは、医薬品の継続中のベネフィットリスクのモニタリングに関わるその他の活動から）との関連で販売承認取得者により規定された情報の再調査などから検出される。

ADRs の自発報告書は、中毒情報センター、奇形情報サービス、ワクチン監視プログラム、販売承認取得者によって設置された報告システム、また患者と医療従事者に医薬品の疑わしい副作用を報告してもらうために構成され組織化されたデータ収集政策に通知される場合がある。管轄当局は、これらの疑わしい副作用が通知されるようにこのような報告システムを管理する他の機関や団体と連携すべきである。

(ADRs)の自発報告書の数の増加、患者と医療従事者による電子的安全報告の導入、および販売承認取得者から管轄当局への症例報告には必須である電氣的送信により、シグナル検出は現在 EMA の副作用電子報告データシステムのような大規模データベースの定期的なモニタリングに基づきつつある。

シグナルは、品質、非臨床、介入・非介入試験、系統的レビューとメタ解析など広範囲のさまざまな試験から生じる可能性がある。介入試験および観察試験は、試験計画ごとに募集し、ADRs が起こる可能性がある規定対象集団を経過観察することがある。データの集約および統計解析の再調査で、有害事象のリスクが上昇し、シグナルとしてさらなる検討することを指摘することもある。

関連試験の公表結果は、販売承認取得者によって科学文献をスクリーニングすることにより、特定されなくてはならない。文献検索に関する一般ガイダンスについては、[Module VI](#) 参照。

販売承認取得者は、新しいシグナルの特性を示すかもしれない疑わしい ADRs の潜在的な報告のために、[Module VI](#) に規定されているように販売承認取得者の管理もしくは責任のもと、インターネットやデジタルメディアを定期的に検査する必要がある。販売承認取得者および管轄当局は、あらゆるソースからきづく疑わしい ADRs に関連するさらなる情報を探索しなくてはならない。疑わしい重篤な ADRs は、可能であれば EMA の副作用電子報告データシステムのような他のデータソースをとおして確認するものとする。

IX.B.2. シグナル検出法

一般的な原則としてシグナル検出は、取り扱われているであろう医薬品分類ごとで変わるかもしれない。例えばワクチンは、別の方法論的な戦略を必要とするかもしれない。

シグナルの検出は、集学的治療アプローチに基づくものである。EMA の副作用電子報告データベースのシグナル検出は、必要に応じて統計解析により補完されるものとする[IR Art 19(2)]。

一般に認められている方法でシグナルの根拠としての価値（すなわち、支持できる根拠）を決めるためには、臨床的関連性、その関連性の定量的強度、データの一貫性、曝露反応関係、生物学的妥当性、実験結果、類似性の可能性、データの特性と品質を考慮して適用されるものとする[IR Art 20(1)]。

シグナルの優先順位化のために、さまざまな要因が考慮されるかもしれない。すなわち、関連性があるかもしくは有効成分/医薬品が、新しいか、関連性は強固であるか、関連する副作用が重篤であるか EMA の副作用電子報告データベースでの報告の記録が考慮される場合がある[IR Art 20(2)]。

IX.B.3. シグナル管理プロセス

IX.B.3.1. 序文

シグナル管理システムが取り扱うシグナル検出から措置の提言のすべての段階は以下のとおり：

- シグナル検出；
- シグナルのバリデーション；
- シグナル解析および優先順位化；
- シグナル評価；
- 措置の提言；
- 情報交換。

これらの段階は一般的に、論理的な順序に従っているが、シグナル検出のために利用できる広範囲なデータソースは、シグナル管理実施においていくらかの柔軟性が求められる場合がある。例えば、

- シグナル検出が主に個別症例安全性報告(ICSRs)の再調査に基づいている場合、この活動は検出されたシグナルのバリデーションおよび予備的優先順位化があるかもしれない、
- シグナルが試験結果から検出される場合、個々の症例ごとに評価することは一般的には不可能もしくは実用的ではなく、バリデーションには追加的なデータの収集が必要かもしれない、
- (適用法令に準拠した決定に従った) 措置の提言および情報の交換は、プロセスの各段階で考慮に入れるべき構成要素である。

本ガイダンスの目的は、自発報告システムによるデータのモニタリングから生じるシグナルを、シグナル管理プロセスの開始点と考えることである。同じ原理が、他のデータソースから生じるデータに適用されなければならない。

IX.B.3.2. シグナル検出

シグナル検出法に関する詳細なガイダンスは、CIOMS ワーキンググループⅧ **ファーマコビジランスにおけるシグナル検出の実用面** (CIOMS、ジュネーブ 2010) の報告、および EMA の副作用電子報告データ解析システムの統計的シグナル検出方法の使用に関するガイドライン (Doc. Ref. EMEA/106464/2006 rev. 1) でみられるかもしれない。

シグナル検出のためにどちらかの方法が使用されても、同じ原則が適用される。すなわち：

- 使用される方法は、データセットに適切であるものとする；例えば、複雑な統計手法の使用はより小規模なデータセットには適切ではないかもしれない；
- すべて適切なソースからのデータが考慮されるものとする；
- システムは、シグナルの検出活動の質を保証するためのものである；

- ・ 累積データの再調査からのいかなる出力も適時、適切な方法で専門家によって評価されるものとする；
- ・ プロセスは、シグナルの検出活動の方法および周期の論拠など、適切に記述されるものとする。

シグナルの検出は、ICSRの再調査に基づいており、大規模データベースの統計解析から、またはその両方の組み合わせから、実施されることがある。

IX.B.3.2.1. 個別症例安全性報告書の再調査

モジュール VI に規定されているように、ICSRs は自発的報告システム、承認後試験および文献のモニタリングから生じることが考えられる。重篤または重度な副作用の一つの報告（例えば、中毒性表皮壊死症、再生不良性貧血または肝臓移植の 1 例）でさえも、シグナルを大きくし、さらなる策をこうじるには十分かもしれない。この目的についての ICSR 再調査は、症例数（重複症例を除いた後の）、患者の人口統計（年齢および性別など）、疑わしい医薬品（投与量、剤型など）、疑わしい副作用（兆候や症状など）、時間的な関連性、薬剤継続投与または中止に関する臨床転帰（すなわち、投与中止/再投与情報）を考慮しなくてはならない。疑わしい因果関係の評価は、他の併用薬、基礎疾患、報告者の因果関係の評価、生物学的および薬理学的関連性の妥当性など潜在的な代替原因の有無をも考慮しなくてはならない。

IX.B.3.2.2. 統計解析

シグナル検出は、いまでは、ADRs の自発報告書の大規模データベースの定期的なモニタリングに基づきつつある。このようなデータベースでは、規定された有効成分または医薬品について、定められた期間にわたる投与後の副作用に関する情報を提示する統計報告ができる。さまざまな方法が、不均衡な報告たとえばデータベース上（例えば均衡する報告比率の下限を 1 としてあらわした）の他のすべての有効成分/医薬品と比較し、本有効成分/医薬品の疑わしいと予測された有害事象が上回る報告の統計を特定するために開発されている。これらの方法の限界を考えると、不均衡な報告の統計だけが、さらに検討するシグナルがあることや因果関係が存在することを必ずしも示しているものではない。

統計手法の使用は、あらゆる状況で適切ではない可能性がある。データセットの規模、利用可能な情報の網羅性および副作用の重篤度は、シグナルの検出のための統計方法の使用および基準の選択を検討する場合、考慮しなければならない。

統計報告の作成および再調査の周期は、有効成分/医薬品、その適応疾患、いかなる既知の潜在的リスクまたは特定されたリスクに従ってかわる可能性がある。有効成分/医薬品の中には、データモニタリングの頻度を増やしたほうがよいものがある（IX.C.2.参照）。モニタリング頻度を増やす期間も変わる可能性があり、該当する有効成分/医薬品の使用に関連するリスクプロファイルの情報の蓄積にも柔軟に対応できる。

IX.B.3.2.3. 統計的手法と個別症例安全性報告(ICSR)の再調査の組み合わせ

統計報告には、頻度、重症度、臨床的意義、新規性または統計的関連性を事前に規定した基準に合致する疑わしい副作用を特定するための手法を規定するよう設計される。このようなフィルタリング手法は、第一段階として再調査される ICSR の選択を促進する可能性がある。このフィルタリング処理に

使用される閾値（例えば、少なくとも3症例が報告された）は、医薬品の使用程度やさらには潜在的な公衆衛生上の影響に従ってかわるかもしれない。

使用される統計方法に関係なく、データベースを自動的にスクリーニングするために統計報告が使用される場合、シグナル検出はつねに臨床的判断と関連があり、また該当する ICSR は臨床的関連を考慮して、個別に再調査されなくてはならない。

したがって、統計方法はシグナル検出のプロセス全体、および後に続くバリデーションを支持するものでなければならない。

IX.B.3.3. シグナルのバリデーション

シグナルのバリデーションは、利用可能な記録に新たな潜在的因果関係または既知の関連情報などの新たな側面があることを検証する十分な根拠があり、したがってさらなる解析が妥当であることを証明するため、検出されたシグナルを支持するデータを評価するプロセスである。 [IR Art 21(1)]。

シグナルを証明するために、下記を考慮する：

- 臨床的関連性があるのは、例えば：
 - 因果効果のための根拠の強さ（例えば、報告数、曝露、時間的関連性、妥当なメカニズム、投与中止/再投与、代替説明/交絡因子）；
 - 副作用の重篤度と重症度およびその転帰；
 - 副作用の新規性（例えば、新規および重篤な副作用）；
 - 薬物間相互作用；
 - 特別な対象集団に発現する副作用。
- これまでの認知：
 - 製品情報概要（SmPC）または患者リーフレットに既にある情報の程度；
 - 関連性が既に PSUR または RMP において評価され、科学委員会レベルで議論されたか、または規制手続きの対象となっているか。

原則として、これまで認知がない新しいシグナルのみが証明されなければならない。しかしながら、明らかな報告頻度、期間、重症度またはこれまでに報告された転帰（例えば新規の死亡）の変更が、SmPCにあるまたはこれまでに管轄当局によって評価された情報と比較して新しい情報が示唆されれば既知の関連性に新たなシグナルを生じさせる可能性がある。

- 同じ関連性において一連の、より豊富なデータを規定する他の関連する情報ソースの利用可能性：
 - 類似する症例に関する文献の所見；
 - 実験所見または生物学的メカニズム；
 - 大規模なデータセットを有するデータベースのスクリーニング（例えば、シグナルが国家または企業固有のデータベースからのデータによってはじめて供給された EMA の副作用電子報告データシステム）。

シグナルの大きさおよび臨床的重要性は、他の利用可能なデータソースの記述解析により、もしくは曝露患者とそれ

らの患者の医薬品の使用パターンの特性解析によっても調査される。

妥当性が確認されていないシグナルは、後に続く解析において特別な注意を要することがある。すなわち、シグナルを確認するために十分な根拠があるまで、潜在的シグナルのモニタリングをし続けるのが適切であるかもしれない。例えば、一部の ICSR のみに不適切な症例記録または因果関係を支持する根拠があるかもしれない。このような場合、同じ副作用の新規症例またはこれまでの経過観察報告は、関連するすべての症例を考察することを保証するために適切なタイミングで再調査されなくてはならない。

販売承認取得者および管轄当局は、なぜシグナルが証明されなかったか、また ICSR とシグナルの証明のさらなる探索を促進する情報のあるシグナルのバリデーション結果を記録するために経過観察システムを設置しなければならない。

IX.B.3.4. シグナル解析と優先順位化

シグナル管理プロセスの重要な要素は、重大な公衆衛生への影響、または治療された患者に対する医薬品のベネフィットリスクのプロファイルにとっても大きな影響を与えるかもしれない証明されたシグナルを迅速に特定することである。これらのシグナルは、早急な注意を必要とし、遅延なくより一層の管理のために優先順位化が必要とされる。この優先順位化は、下記を考慮する：

- 重症度、可逆性、潜在的な予防、および関連性の臨床転帰による患者への影響度；
- 疾患における治療中止の結果、および他の治療選択肢の利用可能性；
- 関連性を支持する根拠の強さと一貫性、たとえば、生物学的妥当性、短期間に報告された多数の症例、報告への過度の措置、と経時的なその措置の急速な増加およびさまざまな状況（例えば、一般診療および入院）、いくつかのデータソースあるいは国々でのシグナルの特定；
- 臨床状況（例えば、関連性が他の作用があるかもしれない臨床症候群を示唆するかどうか）；
- 一般対象集団と特別な対象集団（例えば、妊婦、小児または高齢者）における製品の利用の程度、および医薬品の利用のパターン（例えば、承認適応症外使用また誤用）などがある公衆衛生への影響。公衆衛生への影響は、副作用により影響を受ける可能性がある推定患者数であり、この数は一般対象集団、標的疾患集団および治療対象集団の大きさに関連して考慮される；
- 既知の副作用の頻度または重症度の増大；
- 疑わしい副作用の新規性、例えば、未知の疑わしい副作用が新規医薬品の市販直後に発現した場合；
- 新しい有効成分の販売承認申請がまだ評価中である場合。

ある状況では、可能な限り早期に公衆と医療従事者に結果を伝えるため、有望なメディアやファーマコビジランスの利害関係者の関心をとおして医薬品もしくは医学的事象の特定シグナルに優先順位を付与できる。

シグナルの優先順位化の結果は、シグナル管理期間の提言である。

シグナル優先順位化のプロセスの結果は、決定された優先順位の妥当性をもって経過観察システムに登録される。

IX.B.3.5. シグナル評価

シグナル評価の目的は、追加データの収集またはあらゆる規制措置の必要性を特定するために、検証したシグナルを

さらに評価することである。シグナル評価は、利用可能な薬理的、非臨床および臨床データと他のデータソースからの情報の評価で構成される。この再調査は、承認申請資料、文献記事、自発報告、専門家への相談、および販売承認取得者と管轄当局が保有する情報などの情報ソースに関して、できる限り完全にすることが必要である。情報がさまざまなソースから収集される場合、それぞれの情報源の強さおよび限界は、措置の提言のためにシグナルの全体的な評価を規定するその貢献を査定するために考慮されなければならない。それぞれのデータソースから得られる要約情報は、国際的に合意された症例の定義（たとえば、ワクチン用ブライトンコロレーションの症例の定義）の選択もまた必要とされる。このような定義がない場合、使用可能な定義がつけられる。

シグナルはより広範囲、たとえば治療または器官別分類、または MedDRA 標準検索式 (SMQ) のレベルで評価されることが必要である。シグナルの重要性を評価するための情報の調査は、同分類の他の医薬品および他の副作用、つまり複雑な疾患（たとえば、多発性硬化症の初期兆候の可能性のある視神経炎）に関連する他の条件、副作用（たとえば、QT 延長と心室頻拍）の前段階に関してもしくは、副作用が原因の臨床的合併症（たとえば、脱水と急性腎不全）へ広げる必要がある。

さまざまなソースから情報を収集することは、時間がかかるかもしれない。重篤または重度の副作用の新しいシグナルに関して、もしタイムリーに予防または最小化する必要がある潜在的なリスクがあるという結論をすでに利用可能な情報が支持するのであれば、検出などシグナルの管理におけるいかなる段階において、策を講じる必要がある。

IX.B.3.6. 措置の提言

シグナルの評価は、さらなる活動が現時点で必要なのか、または必要でないのかの提言をもたらす。措置の提言は普通、情報の程度に基づいたシグナルの評価後に論理的な順序で行われるが、措置の必要性はシグナル管理のプロセスをとおして考慮されなくてはならない。たとえば、製造上の不具合がもたらす副作用の 1 例目では、製品バッチのすみやかなリコールが求められる。シグナルのバリデーションまたは優先順位化の段階で利用可能な情報の再調査では、その根拠が一時的な措置を導入するにはかなり強く十分であると同様の結論に達する。このような状況では、確認のために、もしくは安全性の問題ではなく一時的な措置を延長する、または解除するためにもシグナルの正式な評価を進めることが必要である。

措置の提言は下記の要求がはいる。

- 医薬品の販売承認を一時中止する可能性がある即時の措置；
- 販売承認取得者によって規定される追加情報、たとえば結論がすべての適応疾患および患者グループに有効であるかどうかの確認；
- シグナルの定期的再調査、たとえば、PSUR をとおして (Module VII 参照)；
- 追加検討またはリスクの最小化活動；
- 規制手続きをとおして製品情報の更新；
- 承認後安全性試験の実施 (Module VIII 参照)。

販売承認取得者により活動が要求されるたびに、その要求には完了しなければならないシグナルの重症度と公衆衛生の影響に比例した経過報告と中間結果で規定された期間が指定される。

IX.B.3.7. 情報の交換

検証されたシグナル、緊急安全性課題およびシグナル評価結果に関する情報は、管轄当局と販売承認取得者間で交換

される。

販売承認取得者は、公衆衛生と製品のベネフィットリスクのプロファイルに影響を与える可能性があるシグナルを緊急安全性課題（Module VI 参照）として、早急に管轄当局へ通達するものとする。これには必要に応じて、措置の提言もある。

新規または変更されたリスクおよび該当する有効成分／医薬品のベネフィットリスクのバランスに影響するリスクが関わるシグナル評価の結果は、医療従事者と患者（IX.C.6.参照）などの公衆と、また同様に該当する販売承認取得者へ通達するものとする。

IX.B.4. 品質要件

IX.B.4.1. 経過観察

すべてのバリデーション、優先順位化、評価、予定、決定、活動、計画、報告および他の重要な手順はすべて系統的に記録され、経過観察される。経過観察システムは、情報管理のために使用され、また実施されたバリデーションのプロセスが新規の潜在的な因果関係やまたは既知の関連性の新たな側面を示唆しなかったシグナルもはいる。全記録は保管されなければならない[IR Art 24(1)]（Module I 参照）。

IX.B.4.2. 品質システムと情報管理

シグナル管理システムの本質的な特性は、システムが適切にかつ効果的に機能しており、その役割、責任及び求められるタスクが標準化され、またそれらのタスクが適切な専門知識を持った人々により実施されていることと関与する当事者全員に明確であること、さらには適切な管理と必要に応じてシステムの改善の規定があることなどを保証するために明確に情報管理されていることである。したがって、品質システムの規格と一致した品質保証と品質管理のシステムは、構築され、全てのシグナル管理プロセスに適応する必要がある（Module I 参照）。この品質システムの詳細な手順は、作成、情報管理、そして実施されなければならない。情報管理、品質管理また再調査の活動と維持のため、そして是正・予防活動を保証するための組織的役割と責任は、割り当てられ記録されるものとする。これには、シグナル管理システムおよび下請け業者の監査など品質保証監査の責任もはいるものとする。データおよび文書の守秘義務（各適用規則において）、安全性および妥当性（転送時のすべてがはいる）は保証されなくてはならない。経過観察システムをとおして、すべての関係者は各自のシグナル管理活動の監査記録、およびシグナルがどのように検出、検証、確認、そして評価されたかなどの関連した質問とその結果の監査記録を保管しなくてはならない [IR Art 24(2)]。

情報管理は、これらの規定の順守を証明する販売承認取得者から求められ、販売承認の前後に再調査される。

スタッフは、その役割および責任にしたがったシグナル管理活動において、特別に研修される必要がある。研修システムおよび研修記録の所在は情報管理され、履歴書および職務経歴書は保管される。

IX.C. 欧州ネットワーク対応

IX.C.1. 役割および責任

欧州規制ネットワーク対応の一環として、販売承認取得者、当局、所轄官庁は、新規のリスクがあるかどうか、リスクが変化したかどうか、またそのリスクがベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすかどうかを究明するために EMA の副作用電子報告データシステムのデータベースにある利用可能なデータを継続的にモニターする必要がある。広く認められたシグナル検出方法を適用し、検出したシグナルは、必要に応じて検証される。

当局と所轄官庁は、EMA の副作用電子報告データシステムのデータベースにある利用可能なデータのモニタリングにおいて協力するものとする [IR Art 18(1)]。

規則(EC) No 726/2004（中央審査方式にて承認された製品（CAPs））に従って承認された医薬品において、EMA の副作用電子報告データシステムにあるそのデータをモニタリングする場合、当局は、規則[IR Art 22(5)]の第 62 条 1 項 に準拠したファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）から指名された報告者からのサポートを受けるものとする。

1 か国以上の加盟国の指令 2001/83/EC に準拠して承認された医薬品に関して、また指令 2001/83/EC に準拠した少なくとも 1 つの販売承認における複数の医薬品に含まれている有効成分に関して、加盟各国は EMA の副作用電子報告データシステムのデータベースにあるデータのモニタリングを実施するため、また他の加盟国に代わってシグナルの検証と確認のために PRAC と連携し、相互認証方式および分散審査方式の調整グループ（CMDh）と、主要な加盟国を指名することについて合意するかもしれない。主要な加盟国は、タスクの遂行のために主要な加盟国を支援する共同の主要加盟国によって支持される。このような指名は、少なくとも 4 年ごとに再調査されなければならない [IR Art 22(1)]。主要な加盟国、また適切な共同の主要加盟国として指名されるとき、PRAC と連携する CMDh は、指令 2001/83/EC の第 28 条(1)に従い、あらゆる加盟国が基準加盟国として機能しているかどうか、または指令 [IR Art 22(2)] の第 107 条(e)に従い、定期的安全性最新報告の評価に向けて報告者としての役割を果たしているかどうかを考慮するかもしれない。

すべての加盟国は、指令 2001/83/EC [IR Art 22(4)] の第 107 条 h(1)(c) および第 107 条 h(3) に従い EMA の副作用電子報告データシステムのデータベースにあるデータをモニタリングする責任を負うものとする。

所轄官庁および当局は、EMA の副作用電子報告データシステムのデータベース [IR Art 21(4)] にあるデータのモニタリング中に検出されたシグナルはすべて検証し、確認するものとする。

医薬品または有効成分において、報告者が PRAC に指名されている場合はこの報告者が検証したシグナルを確認しなければならない。医薬品または有効成分において、主要な加盟国が指名されている場合はこの主要な加盟国が検証したシグナルを確認しなければならない。

PRAC の報告者または主要な加盟国による確認は、シグナルが検証されていることを欧州ファーマコビジランス課題追跡ツール (EPITT) (IX.C.5.参照) を介して通達されることを意味する。シグナルが確認できない場合は、正当な理由が規定されなければならない。確認されたシグナルはすべて、PRAC に通達する。そのような医薬品または有効成分のために主要な加盟国が指名されている場合、その加盟国は一つの手順として検出したシグナルを検証し確認する。そのような医薬品または有効成分のために主要な加盟国が指名されていない場合は、所轄官庁は一つの手順として検出したシグナルを検証し確認しなければならない。

IX.C.1.1. 当局の役割および責任

当局は:

- 有効成分/医薬品の一覧、及び EMA の副作用電子報告データシステムのモニタリングを担当する管轄当局（主要加盟国、共同の主要加盟国または当局）を欧州医薬品のウェブポータル上に公表する [IR Art 22(3)] ;
- PRAC との相談後で当局は、シグナル検出において考慮される必要がある医学的事象のリストを公表する [IR Art 19(2)] ;
- 下記内容へのアクセスが所轄官庁に提供されることによって、EMA の副作用電子報告データシステムのデータベースにあるデータのモニタリングを支持する：
 - 有効成分または医薬品と関連する EMA の副作用電子報告データシステムに報告されたすべての副作用の再調査を認めるデータ出力および統計報告；
 - 個別症例の安全性報告および症例の一連の評価を支持するカスタマイズドされた検索；
 - 副作用のより高い発現のリスク、またはより重度な副作用のリスクがある患者グループを特定するデータのカスタマイズドされたグループ化および層別化；
 - 統計的シグナル検出方法 [IR Art 23] ；
- 販売承認取得者による EMA の副作用電子報告データシステムデータのモニタリングを適切に支持する；
- シグナル検出における共通の要件を確立し、EMA の副作用電子報告データシステムのデータ出力と統計報告を説明した技術文書を準備する；
- さらに評価を必要とする検証済みシグナルのための欧州ファーマコビジランス課題追跡ツール (EPITT) を管理 [IR Art 21(5)] する；
- 少なくとも 1 つの販売承認が規則 (EC) 726/2004 に従って保証されている場合、中央審査方式にて承認された製品 (CAPs) と複数の医薬品に含まれている有効成分の EMA の副作用電子報告データシステムのデータのモニタリング、シグナル検出およびシグナルのバリデーションのために率先して実施する；
- EPITT に検出される検証後のシグナルを登録する；
- 当局実施の EMA 副作用電子報告データシステムによりデータモニタリングがされる CAP や有効成分に対して第三者（例えば、欧州圏外の規制当局）より通知された他のいくつかのシグナルを検証し（必要に応じて、EMA の副作用電子報告データシステムのデータベースなど）、EPITT に盛り込む。；
- 当局実施の EMA 副作用電子報告データシステムによりデータモニタリングされる CAP または有効成分に関与する販売承認取得者から通知された検証済みシグナルを、その受け取り日より 30 日以内にできるだけ早急に加盟国と共同で確認する。この状況においてシグナルの検証が確認されない場合は、シグナル確認のためにあらゆる経過観察情報に特別な注意を払うものとする。 [IR Art 21(3)] IX.B.3.3 参照；
- 規則 (EC) No 726/2004 [IR Art 21(5)] の第 28 条 a(2) に従い、初回解析および優先順位化のために確認済みシグナルを PRAC に通知する；
- あらゆる確認済みシグナルの評価における PRAC の結論は、該当する販売承認取得者に早急に通知する [IR Art 21(6)] ；
- シグナル検出活動の監査記録を保管する [IR Art 24(1)]。

IX.C.1.2. 主要加盟国の役割および責任

主要加盟国は:

- 有効成分/医薬品に関して、主導権が与えられた EMA の副作用電子報告データシステムのデータモニタリング、シグナル検出、シグナルバリデーション、シグナル確認などの率先した実施;
- 有効成分/医薬品に関して、所轄官庁によって検出され検証されたシグナルの確認;
- 有効成分/医薬品に関して、EPITT が検出、検証および確認した EPITT シグナルへの登録;
- 有効成分/医薬品に関して、第三者（例えば、欧州圏外の規制当局）により通知された他のシグナルを検証し（必要に応じて、EMA の副作用電子報告データシステムのデータベースなど）、また EPITT への登録;
- 有効成分/医薬品に関して、販売承認取得者から通知され検証されたシグナルを、その受け取り日より 30 日以内にできるだけ早急に確認する。この状況においてシグナルの検証が確認されない場合は、シグナル確認のためにあらゆる経過観察情報に特別な注意を払うものとする。[IR Art 21(3)]IX.B.3.3 参照;
- シグナル検出活動の監査記録を保管する[IR Art 24(1)]。

IX.C.1.3. 所轄官庁の役割および責任

所轄官庁は、IX.B.1. に記述されているソースから生じたデータなど、自国領域で発生したデータを特にモニタリングする[IR Art 18(4)]。

主要加盟国または当局が、有効成分/医薬品のモニタリングにおいて指名されている場合、所轄官庁は、

- 主要加盟国または確認のために PRAC により任命された報告者のために、EPITT が検出し検証したシグナルを登録する。

主要加盟国または当局が、有効成分/医薬品のモニタリングにおいて指名されていない場合、所轄官庁は、

- 自国領域で承認された有効成分/医薬品に関する EMA の副作用電子報告データシステムデータベースのデータをモニタリングする;
- 自国領域で承認された有効成分/医薬品に関する EMA の副作用電子報告データシステムから検出されたいくつかのシグナルを検証し確認する;
- 自国領域で承認された有効成分/医薬品に関して、検出した検証および確認したシグナルを EPITT に登録する;
- 自国領域で承認された有効成分/医薬品に関して、販売承認取得者から通知された検証したシグナルを、その受け取り日より 30 日以内にできるだけ早急に確認する。この状況においてシグナルの検証が確認されない場合は、シグナル確認のためにあらゆる経過観察情報に特別な注意を払うものとする。[IR Art 21(3)]IX.B.3.3 参照。

所轄官庁は、シグナル検出活動の監査記録を保管するものとする[IR Art 24(1)]。

IX.C.1.4. ファーマコビジランスリスク評価委員会の役割および責任

ファーマコビジランスリスク評価委員会 (PRAC) は:

- さらに評価を行うために、検証および確認したシグナルの優先順位化を行う [REG Art 28a];

- 検証および確認したシグナルを期間内で評価するため報告者を任命する；
- シグナルの評価後の措置の提言は、必要に応じて CHMP または CMDh に通知される；
- 使用するシグナル管理方法の定期的な再調査を実施し、また必要に応じて提言を公表する [IR Art 20 (3)]；
- EMA 副作用電子報告データシステムのデータのモニタリングを担当する主要加盟国および共同の主要加盟国を少なくとも 4 年ごとに再調査する [IR Art 22(1)]；
- 当局による公表前に、シグナルの検出のために考慮しなければならない医学的事象の一覧表を再調査する [IR Art 19(2)]。

IX.C.1.5. 販売承認取得者の役割および責任

販売承認取得者は医薬品の安全性を継続的に監視し、販売承認に影響を及ぼすかもしれないいかなる変更も関係当局に通知する。販売承認取得者は、

- アクセスできる範囲において EMA の副作用電子報告データシステムにあるデータをモニタリングする [IR Art 18(2)]。また、ヒト用医薬品のための EMA の副作用電子報告データシステムのアクセス政策における利害関係者グループ III のための EMA の副作用電子報告データシステムのアクセス権を参照のこと。モニタリングの頻度は少なくとも月 1 回とし、特定リスク、潜在的リスク、追加情報の必要性に応じたものとする [IM Art 18(3)]；
- EMA の副作用電子報告データシステムから検出したすべてのシグナルを検証し、当局が公表した一覧表に沿ったシグナル検出の担当である管轄当局に早急に通知するものとする [IR Art 21(2)]。バリデーションの段階に関しては、IX.B.3.3. に示される情報の要素が考慮される；
- 新たに発生した安全性の課題として、医薬品が承認された加盟国の管轄当局と当局へ電子メール (P-PV-emerging-safetvissue@ema.europa.eu) を介して、書面にて通知する (Module VI 参照)。シグナル検出活動から生じる安全性の問題は、医薬品のベネフィットリスクのバランスに重大な影響があること、および／もしくは公衆衛生への影響がある。
- 要請に応じて、追加情報を規定することによりシグナルの評価を PRAC と共同で実施する。
- シグナル検出活動の監査記録を保管する。

IX.C.2. EMA の副作用電子報告データシステムにおけるデータモニタリングの周期性

所轄官庁および当局は、特定リスクと潜在リスクおよび追加情報の必要性に応じた頻度で、EMA の副作用電子報告データシステムのデータベースにあるデータを継続的にモニタリングすることを保証する [IR Art 18(3)]。モニタリングは、有効成分／医薬品の安全性プロファイルに新しいリスクがあるか、またはリスクの変更があるかどうかを究明するための統計的な出力（たとえば、作用モニタリング報告）の定期的な再調査に基づいている。統計的な出力には、有効成分／医薬品で構成された階層（たとえば、MedDRA 階層）にある ADRs があり、必要に応じてフィルターおよび限界値が部分的に適用される。

EMA の副作用電子報告データシステムからの統計的な出力を再調査する基本的な頻度は、月 1 回とする。EMA の副作用電子報告データシステムのデータモニタリングの基本的な頻度の増加は、製品の特定リスクまたは潜在リスクにおいて、あるいは追加情報の必要性において妥当とされた場合に、主要加盟国、所轄官庁または当局によって決定されることがある。その決定および妥当性は、PRAC へ報告されるものとする。

追加モニタリング(**Module X** 参照)の対象となる製品における統計的な出力を再調査するための頻度は、追加モニタリング終了までの2週間毎とする。統計的な出力の再調査のための2週間の頻度は、下記の基準を考慮する他のどんな製品においても適用される場合がある。

- ・ ベネフィットリスクのバランスに重大な影響を及ぼすかもしれない特定リスク、または潜在リスクがあることが考えられる、もしくは公衆衛生への影響があることが考えられる製品。これには、重大な誤用、乱用または適応外使用に関連するリスクがはいる。リスクが確認されない場合、その製品は基本的な頻度で実施されるモニタリングへ戻る場合がある；
- ・ 医薬品の開発中において、患者への低曝露のため安全性情報に限界があるすべての製品。それには、条件つきで承認されたものや例外的な状況で承認された製品がある。加えて、市販後の曝露が重大な可能性がある一方で、脆弱または不十分な試験患者集団、あるいは重要な不明情報（たとえば、小児、妊婦、腎機能障害患者）があるもの；
- ・ 欧州ですでに承認された有効成分の製品であるが、新しい患者集団や新しい投与経路での使用が適応である製品；
- ・ 既存の販売承認に大きく変更があった（たとえば、適応、薬量、剤形または投与経路の変更）製品においては、曝露患者集団または安全性プロファイルを修正する。

EMAの副作用電子報告データシステムデータのモニタリング活動から生じるシグナルの確認は、製品がさらに頻回にモニタリングされること、またリスクに応じたアプローチが適用されることを必ずしも意味しない。

2週間毎よりさらに頻回なモニタリングは、主要加盟国、所轄官庁または当局からの提案に基づいたものとする。その提案は、特に公衆衛生の緊急事態時（たとえばパンデミック）といった安全性への懸念の影響に焦点をおき、EMAの副作用電子報告データ解析システム(EVDAS)で実施されるカスタマイズされた質問や、リアルタイムの警告などの状況に適用される。

IX.C.3. ファーマコビジランスリスク評価委員会 (PRAC) によるシグナル解析、優先順位化および評価

シグナルを検証または確認する当局または所轄官庁が、次回のPRACの会議前に緊急な措置が必要であると考えた場合、当局または所轄官庁は、即時警告処置を始動させる必要がある (**Module XII** 参照)。当局または所轄官庁により検出、検証、確認された他のシグナルはすべて、次回の会議での検討事項としてPRACに送信される。シグナルの検討事項においてPRACは、ベネフィットリスクのバランスに対する潜在的变化のあった個々の患者と公衆衛生への影響に基づいた優先順位化に、合意しなければならない。優先順位化に応じて、即時の措置の提言のためのさらなる評価に必要な解析は実施され、それにはシグナルを検出した当局もしくは所轄官庁により提案された期間が考慮されている。

開催された会議にてPRACがシグナルを最優先と考える場合は、同会議中に措置の提言が必要とされる。また、販売承認取得者と協力して当局および／または所轄官庁により、適切な処置が取られる。

シグナルのさらなる評価が必要であると考えられる場合、PRACは報告者を任命しシグナルの優先順位化を考慮した評価期間を定めなくてはならない。

シグナルの評価を担当した報告者は、該当する有効成分または医薬品に関して、新規のリスクがある可能性、またはリスクが変更したか、もしくはベネフィットリスクのバランスにおいて変更があるかどうかなどを述べている評価をPRACに通知するものとする。必要に応じて、評価には措置の提言もはいる。PRACはまた、現段階において欧州レベルでの措置は必要ではないと結論することもできる。

報告者からの評価報告書の再調査後、PRACは基本となる理由を述べている措置を提言する必要がある。その提言は、

指令 2001/83/EC の第 107 条 h(2) と規則(EC) 726/2004 の第 28 条 a(2) に従い、問題の程度と重篤度に応じた販売承認取得者の要請した措置の完了のための実施計画表がはいる。

IX.C.4. 欧州規制の経過観察のプロセス

PRAC の措置の提言は、中央審査方式にて承認される有効成分の場合は CHMP に通達され、相互承認または分散型審査許可方式による承認など各国レベルで承認される有効成分の場合は CMDh に通達されるものとする。

CHMP または CMDh は、以下のいずれかの措置もしくは組み合わせたものを決定する場合がある：

- 販売承認取得者は、データのさらなる評価を実施し、明確な予定表に従って評価の結果を規定する；
- 販売承認取得者は、追加の PSUR を提出する；
- 販売承認取得者は、合意のプロトコルに従って市販後試験を出資し、その最終結果を提出する；
- 販売承認取得者は、RMP または更新された RMP の提出を求められる；
- 販売承認取得者は、医薬品の安全性および効果的な使用を保証するために必要とされるあらゆる策を講じる；
- 販売承認は、変更、中止、取り消しはされるが更新はされない；
- 加盟国または欧州委員会は、必要に応じて指令 IR2001/83/EC 第 31 条または緊急手続き（Urgent Union Procedure）セクション 4 に規定されている処置を開始するか、もしくは適切な場合において指令 IR2001/83/EC 第 31 条に規定による処置を開始する；
- 緊急な安全性規制は、規則(EC) 1234/2008 の第 22 条に従い課されるものとする；
- 販売承認取得者が医薬品において、指令 2001/83/EC の表題 IX と XI に規定されているファーマコビジランスの要件を満たしていることを検証するため、査察が実施される；
- 医薬品は規則(EC) 726/2004 の第 23 条で規定されている範囲内で、追加モニタリングの対象となる医薬品の一覧にはいる；

PRAC による提言、および CHMP または CMDh からの合意が適切な場合、販売承認が必要に応じて変更、中止、取り消しはされるが更新はされないといった予定に基づき、処置を開始する。

IX.C.5. 欧州規制ネットワークにおける記録管理

当局および所轄官庁は、EMA の副作用電子報告データシステムに関わるシグナル管理の活動すべて、およびその関連の質問と回答の監査記録を保管しなくてはならない。

当局と所轄官庁が、セクション IX.B. に説明されているプロセスに沿って検出および検証したあらゆるシグナルは、当局が管理しているウェブサイト、欧州ファーマコビジランス課題追跡ツール(EPITT)に登録するものとする。当局および所轄官庁は、ガイダンス 欧州規制ネットワークによる EPITT を介したシグナルに関わる情報交換 (EMA/383041/2011) に沿って、その後の評価、予定、決定、措置、計画、報告のすべておよび他の主要な手順すべてを EPITT に系統的に記録し経過観察する。

IX.C.6. 透明性

規則(EC) 726/2004 の第 26 条(1)は、当局が加盟国および委員会と共同して、欧州で承認される医薬品に関する情報の普及のために、欧州医薬品のウェブポータルを開設して維持することをのべている。この情報には、シグナルおよびあらゆる提言を評価した後の PRAC の結論がはいる。