



Medicines & Healthcare products
Regulatory Agency

Guidance on pharmacovigilance procedures

This guidance summarises our approach to pharmacovigilance

From:

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

Published

31 December 2020

Last updated

28 October 2022 — See all updates

MHRA

医薬品安全性監視の手順に関するガイダンス

MHRA PV Guidance

<https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-pharmacovigilance-procedures>

更新日:2022年10月28日

目次

1. 医薬品安全性監視の運用に関する一般的な考え方
 2. ICSR 送信・受信アクション
 3. シグナル検出
 4. リスク管理計画 (RMP)
 5. 安全性定期報告 (PSUR)
 6. 承認後安全性調査 (PASS)
 7. 安全に関する照会
 8. 主な安全性レビュー
 9. その他 M H RA 安全性レビュー
 10. 認可後措置 (PAM)
 11. PSUR、PASS、シグナル評価および PAM に関する EU 安全照会および手順結果実施
 12. 安全通信
 13. Unfettered Access ルート経由で付与される MA 要件
- 連絡先



©クラウン著作権 2022

この出版物は、特に明記されていない限り、Open Government License v 3.0 の条件に基づいてライセンスされている。このライセンスを表示するには、nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3 にアクセスするか、Information Policy Team, The National Archives, Kew, London TW 9 4 DU にお問い合わせるか、電子メール:psi@nationalarchives.gov.uk。

第三者の著作権情報を特定した場合は、関係する著作権者の許諾を得る必要がある。

この出版物は、<https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-pharmacovigilance-procedures/Guidance-on-pharmacovigilance-procedures> から利用可能。

© Crown copyright 2022

This publication is licensed under the terms of the Open Government Licence v3.0 except where otherwise stated. To view this licence, visit nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3 or write to the Information Policy Team, The National Archives, Kew, London TW9 4DU, or email: psi@nationalarchives.gov.uk.

Where we have identified any third party copyright information you will need to obtain permission from the copyright holders concerned.

This publication is available at <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-pharmacovigilance-procedures/guidance-on-pharmacovigilance-procedure>

1. 医薬品安全性監視の運用に関する一般的な考え方

MHRA は、英国全体の医薬品安全性監視に対する責任を保持している。

イギリスで市場に出される製品には、グレートブリテンと北アイルランドに関していくつかの異なる要件がある。グレートブリテンはイングランド、ウェールズ、スコットランドである。北アイルランドでの販売または供給が承認された製品については、本ガイドに示されている英国の要件に加えて、EU の医薬品安全性監視要件が引き続き適用される。

英国内で国内承認されている医薬品については、製造販売業者 (MAH) として、英国の要件に従って、以下を含む医薬品安全性監視データを MHRA に提出する必要がある。

- 英国および英国以外の個別症例安全性報告 (ICSR)
- 安全性定期報告 (PSUR)
- リスク管理計画 (RMP)
- 承認後安全性試験 (PASS) のプロトコルと最終試験報告書
-

これらはすべての関連情報を考慮して評価され、英国における患者の安全性を最善に支援するために、英国の臨床診療を反映して決定される。

[Good Vigilance Practices \(GVP\) モジュール \(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.isp&mid=WC0b01ac058058f32c#section_2\)](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.isp&mid=WC0b01ac058058f32c#section_2) は引き続き有効であるが、[優れた警戒慣行に関する EU ガイドラインの例外と修正に関するガイドラインノート \(https://www.gov.uk/government/publications/exceptions-and-modifications-to-the-eu-guidance-on-good-pharmacovigilance-practices-that-will-apply-to-uk-mahs-and-the-mhra\)](https://www.gov.uk/government/publications/exceptions-and-modifications-to-the-eu-guidance-on-good-pharmacovigilance-practices-that-will-apply-to-uk-mahs-and-the-mhra) が公表されており、提出書類を作成する際にはこれらのガイドラインを参照する必要がある。

これらの要件に加えて、製品の使用がどの国でも制限されている場合を含め、製品のメリットとリスクの評価に影響を与える可能性があると思われる情報については、認識した後、合理的に実行可能な限り速やかに当社に通知する義務があることに留意すること。これは、新しい情報が患者の臨床管理に影響を与える可能性がある場合に特に重要であり、医療専門家への積極的なコミュニケーションが必要になる場合も含まれる。

また、製品に関する情報を最新の科学的知識に確実に更新する責任があることにも留意すること。これには、MHRA のウェブサイト、欧州医薬品庁 (EMA) および医薬品庁長官 (HMA) のウェブサイト、製品情報を参照し、特に指示がない限り、適切なバリエーションアプリケーションを介して英国で製品情報の更新を実装する必要がある。

特定の領域の詳細は次のとおり。

2. ICSR の送信と受信のアクション

英国 (北アイルランドを含む) のすべての ICSR (重篤および非重篤) および他の国の重篤な ICSR については、MHRA ゲートウェイおよび/または ICSR 提出ポータルを介して提出する必要がある。

英国への医薬品副作用 (ADR) 情報の送受信の詳細については、[「医薬品副作用 \(ADR\)」](#)

[\(https://www.gov.uk/quidance/send-and-receive-information-on-adverse-drug-reactions-adrs\)](https://www.gov.uk/quidance/send-and-receive-information-on-adverse-drug-reactions-adrs) 」を参照のこと。

MHRA-Gateway や ICSR Submissions ポータルに登録して、システムへの設定を有効にすることができる。北アイルランドで市場に投入された製品については、EU の要件に従って ICSR を引き続き Eudravigilance データベースに提出する必要がある。これには、英国およびその他の国からのすべての重篤な報告書と、EEA または北アイルランドで発生した非重篤な報告書が含まれる。これらのケースは、規制上の目的で、フィールドの一次ソース国の国コード「XI」を使用して識別する必要がある。組織は、国コード「XI」または「GB」のどちらかを、全世界のケース ID と安全性レポート ID の最初の 2 文字として使用するオプションがある。

2021 年 1 月 1 日以前に最初に提出された北アイルランドに関連する英国の症例については、全世界の症例 ID を変更すべきではないが、GVP モジュール VI ガイダンスに従い、フォローアップ報告書を送付する際に、組織は必要に応じて安全性報告の症例 ID を変更することができる。

英国内で発生する報告対象の SUSAR には、国コード「GB」を使用する必要がある。組織が SUSAR の報告に国コード「XI」を使用することは可能であるが、北アイルランドと英国の他の地域との間で臨床試験の症例に関する報告要件に違いはないため、要件とはならない。

3. シグナル検出

シグナル検出システムでは、利用可能なすべてのデータソースで累積シグナル検出の要件を満たすことができる必要がある。英国の関連データを報告者のシステムに組み込むことができるようにするため、MHRA は、当社のデータベースに対してシグナル検出を行う必要はない。

MHRA は、シグナルの評価を実施し、MHRA によって特定されたシグナルと国際的に強調されたシグナルについて決定を下す。

英国で承認されたすべての製品について、データソース (当社のデータベースを除く) から生じ、販売承認に影響を与える新しい情報を当社に通知する義務がある。これには、英国製品に関連する EMA に送信されたスタンドアロンのシグナル通知や、EMA によって発生したシグナルが含まれる。ただし、PRAC の議題に上がった後は、シグナルを通知する必要はない。

この新しい情報を MHRA に報告する方法の詳細は以下に記載されている。
次の場合には必ず報告すること。

3.1 新規の安全性問題

新規の安全性の問題の定義を満たすあらゆる発生源からのシグナルまたは安全性の問題を確立した後、3 営業日以内に MHRA に新たな安全性の問題を通知する義務がある ([GVP-Module IX Signal Management \(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-qvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-qvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf) を参照)。
signalmanagement@mhra.gov.uk で MHRA に通知する必要がある。

3.2 英国承認製品のシグナル

シグナルは、検証された後のみ通知する必要がある。シグナルの検証には、利用可能な ICSR データの徹底的な分析が含まれるべきであり、他の英国で承認された製品でリスクが対処されているかどうかを含む他の関連情報の評価によって補完されるべきである。

これらの検証済みシグナルは、次のルートで通知する必要がある。

MA のバリエーション

結論が出た場合は、製品情報やリスク管理計画 (RMP) の変更を必要とする新たなリスクまたは変更されたリスクがあるとの評価に基づき、変更申請書を提出する必要がある。この場合、提案された変更と裏付けとなる証拠は、ライセンス当局による変更手順内で評価されるため、個別の独立したシグナル通知は必要ない。

シグナルに対処するためのバリエーションが EU に提出され、英国で認可された製品に影響を与える場合は、MHRA にもバリエーションを提出する必要がある。関連する場合、バリエーションは信頼ルートを介して提出することができ、この場合、EU 評価報告書、CH MP 意見および EC 決定 (関連する場合) は、利用可能になった時点で提出されるべきである。このような状況では、MHRA は英国の臨床状況との関連で EU の結果を考慮する。通常、信頼性に関する手続きは、CH MP の意見書が入手でき次第提出されるものと思われるが、新たな情報がベネフィットとリスクの評価に影響を及ぼす可能性があり、患者の臨床管理に影響を及ぼす可能性が高い場合や、事前の連絡(例:DHPC 経由)が必要な場合には、速やかに連絡することが義務付けられている。

このような状況では、信頼ルートを使用するかどうかにかかわらず、EU と並行して MHRA にバリエーションを提出する必要がある。信頼性手順が使用される場合、MHRA は一般的に、EU の決定(該当する場合は、CH MP 意見書または EC 決定のいずれか)があるまでバリエーションを締結しない。

変更案を英国外の規制当局に提出し、変更が英国で認可された製品に影響を与える場合は、変更案を当社にも提出する必要があるかどうかの評価を行う必要がある。

定期安全性情報 (PSUR) への組み込みについて

シグナルの評価が完了してから 6 か月以内に PSUR が提出される予定の場合、シグナルは PSUR で報告されるべきであり、別途通知しない限り、独立したシグナル通知は必要ない。ただし、PSUR に重要なリスクに対応するシグナルが含まれている場合 (GVP 附属書 1 参照) は、PSUR の提出時に別途 [signalmanagement \(g\) mhra.gov.uk](https://www.mhra.gov.uk/signalmanagement) で通知する必要がある。これは、英国外の別の規制当局からシグナルの評価を依頼された場合にも適用される。反論されたシグナルは PSUR でのみ報告する必要がある。

スタンドアロンシグナル通知

上記の状況が当てはまらない場合は、検証されたシグナルに対して反論することも、報告者の評価によって新たなリスクまたは変更されたリスクとして確認することもできない場合に、さらなる分析を求めることができる。この場合、[signalmanagement \(a\) mhra.gov.uk](https://www.mhra.gov.uk/signalmanagement) でシグナルをスタンドアロンシグナル通知として送信する必要がある。

検証されたシグナル

検証されたシグナルは PSUR でのみ報告する必要がある。
上記以外の状況でシグナルを通知する場合は、その理由と、検証されたシグナルが英国で認可された製品にどのような影響を与えるかについて、提案されたアクションとともに説明する必要がある。

3.3 EU 主導のシグナルアセスメント

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) の議題に関するシグナルについては、評価の結果や、必要に応じて、貴社の英国製品に関して提案されている措置を含む、利用可能な追加情報を随時最新のものにしていただきたい。PRAC の推奨事項が利用可能になった時点で、利用可能な PRAC 信号評価レポートを共有することを希望する。信号評価報告書は [safetyprojects \(g\) mhra.gov.uk](https://www.mhra.gov.uk/safetyprojects) に提出すること。

3.4 北アイルランドで使用が認められている製品

北アイルランドで認可された製品の場合、上記の要件に加えて、EudraVigilance の監視時に新しいシグナルを検出した場合は、シグナルを検証して EMA に通知する必要がある。

さらに、新たな安全性問題の定義を満たすと考えられる安全性シグナルを EMA に報告する必要がある ([GVP-Module IX Signal Management \(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/quideline-good-pharmacovigilance-practices-qvp-module-ix-signal-management-rev-1-en.pdf\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/quideline-good-pharmacovigilance-practices-qvp-module-ix-signal-management-rev-1-en.pdf) を参照)。

4. リスク管理計画 (RMP)

製品のライフサイクルの中で、いつでも新しいリスク管理計画 (RMP) の提出または既存の RMP の更新が必要となる場合がある。RMP は、[EU のテンプレート GVP module V Risk Management Systems \(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf) に従うべきである。

製品に承認された RMP がある場合は、新しいデータが利用可能になるたびに RMP の変更が必要かどうかを考慮する必要がある。更新された RMP が必要とされる状況には、新たな安全性上の懸念がある場合や、既存の医薬品安全性監視活動や追加のリスク最小化活動に新たな、または重大な変更が加えられた場合などがある。

使用された製品に承認された RMP (2012 年 7 月以前に承認された製品) がない場合、MA に大幅な変更がある場合や、製品の利点とリスクのバランスに影響を与える安全上の懸念が新規または変更された場合など、RMP を導入する必要がある。

我々は、EU RMP の承認されたバージョンを引き続き受け入れるが、GB/UK 固有の情報がある場合は、[この形式 \(https://mhra-qov.filecamp.eom/s/GIW6PJnx3TMFDr55/d\)](https://mhra-qov.filecamp.eom/s/GIW6PJnx3TMFDr55/d) を使用して GB/UK 固有の付属書で提供することができる。必要に応じてこの形式を使用することを推奨するが、別の形式で承認された RMP 付属文書がすでにある場合は、この形式に変換する必要はない。

GB/UK 固有の RMP を必要とする新しい MA またはその他の手順を申請する場合は、GB/UK RMP を提出するか、または承認された EU RMP (ある場合) を特定の GB/UK の付属書とともに使用できる。GB/UK 固有の RMP 付属書は、対応する EU RMP に添付されるべきであり、単一の文書の中で GB/UK 固有の付属書を第一に、EU RMP を第二に置く。GB/UK RMP と EU RMP の違いが広範囲に及び、RMP の大部分のセクションに影響を与える場合は、EU RMP テンプレートを使用してスタンドアロンの GB/UK RMP を準備する必要がある。

新規または更新された RMP を規制手順外で提出する必要がある場合は、適切な変更手順を使用して MHRA に提出する必要がある。これには、承認された GB/UK RMP があるが、承認された EU RMP に合わせて更新を申請したい場合が含まれる。

PSUR 評価のために RMP を更新する必要がある場合は、変更手順を介して MHRA に提出する必要がある。MHRA PSUR ポータルは RMP を受け入れられない。

4.1 追加的リスク最小化措置 (aRMM)

MHRA は、英国で認可された製品に必要な追加的リスク最小化措置 (aRMM) の監督責任を負う。英国で実施する前に、追加的リスク最小化措置を MHRA に提出し、合意を得るべきである。aRMM が教材の形をしている場合は、これらを配布先の詳細とともに当社に提出する必要がある。

[RM 割り当て \(g\) mhra.gov.uk](https://www.mhra.gov.uk)。教材の詳細については、[「教材の手引き」](#) を参照してください。
(<https://www.gov.uk/guidance/educational-materials-and-associated-distribution-plans>) を参照すること。

北アイルランド(例えば、中央で認可された製品の場合)に関して追加的なリスク最小化措置の実施を求める要件がある場合、英国の他の地域におけるアプローチの違いについて MHRA と議論すべきである。

5. 定期安全更新レポート (PSUR)

5.1 PSUR の形式と内容

PSUR の形式と内容は、GVP モジュール VI と関連する例外ドキュメントに設定されている。PSUR を MHRA と EU の両方に提出する必要がある場合、同じ PSUR が両方の当局に提出されることが期待される。ただし、MHRA が特定の情報を要求した場合や、ベネフィット/リスク評価に関連する英国固有の情報がある場合には、これを特定の付属文書に含めるべきである。内容は対象となる特定の問題に依存するため、この付属文書のテンプレートは用意されていないが、含める情報について懸念がある場合は、[vigilanceservice \(g\) mhra.gov.uk](https://www.vigilanceservice.gov.uk) に問い合わせること。

5.2 PSUR の提出

英国製品の PSUR は、EU 基準日 (EURD) リストに従って引き続き提出する必要がある。製造販売承認で異なる規定がない限り、現在 EURD リストに掲載されていない有効成分/配合剤の PSUR は、市場に投入されてから最初の 2 年間は月に 6 回以上、次の 2 年間は年に 1 回、その後は 3 年ごとに提出すること。この例外は、製品が第 10 条 (1) または第 10 a 条に基づいて認可されている場合であり、このような状況では、MA に特定の要件がない限り、PSUR は要求されない。

英国のみの MA の PSUR は、当社の PSUR ポータル (下記を参照) からご提出ください。英国全体または北アイルランドのみの MA の PSUR は、EU の PSUR リポジトリに提出する必要がある。EU の PSUR リポジトリからアクセスできることを条件に、これらの PSUR を個別に提出する必要はなくなった。申請要件の詳細については、以下を参照すること。

英国専用 MA の PSUR

英国のみの MA を介して承認された製品の PSUR に関する独自の提出要件を作成し、英国の参照日のリストを公開する場合がある。ただし、その間は、MHRA への PSUR 提出のための EU 基準日 (EURD) リストに従い、指定された日付に従って提出する必要がある。

EU で MA が付与される前に英国で承認された製品については、承認時に PSUR 提出要件について通知される。EU で承認された時期に応じて、後で EURD リストとの提出の整合性を要求する機能がある。これに該当する場合は、具体的な状況についてご連絡すること。

PSUR 提出ポータルから PSUR を提出すること。[ポータルへの送信方法の詳細な要件は、MHRA \(https://www.gov.uk/guidance/register-to-make-submissions-to-the-mhra\)](https://www.gov.uk/guidance/register-to-make-submissions-to-the-mhra) への送信に記載されているが、PSUR は PDF またはワード形式で、または zip ファイル形式の一部としてポータルに送信できる。ポータルのプロセス番号を使用して PSUR を送信する必要がある。これは、EURD リストの「USA」がないプロセス番号 (例:PS/12345678/123456) と同じになる。英国では eCTD ライフサイクルの一部として申請は必要ない。

北アイルランドで認可された製品の PSUR の提出要件

北アイルランドで認可された製品の PSUR は、EU PSUR リポジトリを介して EMA に提出する必要がある。これには、英国全体の承認(すなわち、GB と NI の両方をカバーする)の対象となる製品の PSUR と NI のみの MA が含まれる。これらの PSUR は MHRA によっても要求されますが、EU の PSUR リポジトリにアクセスできるため、NI をカバーする英国 MA がある二重提出を避けるために、PSUR を MHRA に提出する必要はなくなった。これは、PSUR が EU の PSUR リポジトリに提出され、そこからアクセスできることを条件とする。ただし、[safetyprojects \(a\) mhra.gov.uk](mailto:safetyprojects(a)mhra.gov.uk) に電子メールを送信し、PSUR を EU PSUR リポジトリに提出するときに通知すること。

状況によっては、必要と判断した場合はポータルから PSUR の提出を要請することがありますので、必要に応じてポータルへの提出指示に従うこと (詳細は上記を参照)。

非公式の PSUSA フォローアップ手順

PSUR が非公式の PSUSA フォローアップ手順の対象となる場合 (この手順の詳細については、CMDh の Web サイトを参照) は、手順が開始されたら safetyprojects@mhra.gov.uk に電子メールで連絡のこと。引き続き、この手順に固有のルート(すなわち、EU PSUR リポジトリや MHRA 申請ポータルではなく CESP 経由)を使用して、手順に関する情報を送信する必要がある。結果は、EU と同じタイプの変動手順を介して実装されるべきであり、MHRA に追加の要件がある場合は個別に通知する。

5.3 手数料

我々のポータルに提出する必要がある、現在 EURD (または英国の基準日リスト) に記載されているアクティブ/組み合わせの PSUR に対しては、890 ポンドの手数料が必要である。複数の PSUR が手続きに関与し、MHRA に提出された場合、各 PSUR に対して 445 ポンドに減額される。発注書 (PO) は、提出時に準備しておく必要がある。タイプ IA のバリエーションによって行われるべき UK アセスメントの結果としての製品情報の修正については、それ以上の料金は必要ない。

5.4 評価と結果

EU 単一評価プロセスの対象となる PSUR

EU の評価の結果、製品情報が修正された場合は、できるだけ早く PRAC 勧告を通知し、CMDH 決定または CHMP 意見のコピーをできるだけ早く提出すること。この情報は、safetyprojects@mhra.gov.uk に電子メールで送信する必要がある。これにより、我々の評価において EU の勧告を考慮することができ、不必要な相違を避けることができる。我々は、我々の評価に従って、EU に追加の要求事項がある場合は、製造販売業者に直接通知する。EU 評価に関して提供された情報は、EU の成果の公表前または直後 (14 暦日以内) に適時に我々に提出される。そうでなければ、EU の成果は EU と同じタイプの手続きによって実施されるべきである。MHRA への必要な情報の提供が遅れると、この期間外に追加の要求が行われる可能性がある。

対応する中央承認製品の結果が別個の変更なしに EC 決定の一部として実施される場合、別途通知がない限り、英国のみの MA について同じ結果を実施するためにタイプ IAIN の変更を提出すべきである。MHRA は、EU によって回覧されたものに加えて、PSUR 評価報告書を定期的に発行することはない。

英国のみの評価の対象となる PSUR

対処すべき問題がある場合は、製造販売業者に直接連絡する。

6. 承認後の安全性調査 (PASS)

6.1 PASS プロトコルと結果

PASS プロトコル

以下のアドバイスは非介入研究を指すが、臨床試験の定義に該当する PASS については関連するガイダンスを参照のこと。

試験が課されている場合、すなわち英国 MA (カテゴリー1 および 2 試験) の特定の義務または条件である場合、試験開始前にプロトコル草案を MHRA に提出する必要がある。MA が北アイルランドで適用される場合、試験実施計画書の草案は医薬品安全性監視リスク評価委員会 (PRAC) にも提出されるべきである。この例外は、MHRA の要請により英国でのみ実施される研究であり、その場合、プロトコルは MHRA にのみ提出されるべきである。GB MA または MHRA の要請により英国で研究が実施される英国 MA の条件である研究については、MHRA がプロトコルを評価し、60 日以内に連絡する。

PASS が課される場合、プロトコル草案に対する重要な修正は、MHRA にも提出されるべきであり、MA が北アイルランドで適用される場合は、PRAC に加えて (研究が MHRA の要請により英国のみで実施されている場合を除き)。重要な改正の定義は、GV Practice Module VIII に規定されているものと一致する。

RMP (カテゴリー3 試験) の一部として要求される非強制試験を含め、任意 (MA の条件ではない) である PASS のプロトコル草案を提出する特定の要件はない。ただし、評価が必要と考えられる場合は提出を求めることがあり、この場合はタイプ II (標準) のバリエーションとして提出する必要がある。

PASS の結果

患者/医療従事者からの安全性データの収集を伴う全ての非介入 PASS (任意または強制) の最終試験報告書は、MHRA に提出されるべきである。

最終的な試験報告書は、データ収集終了後 12 ヶ月以内に提出すること。

英国 MA の条件である PASS の中間報告も MHRA に提出されるべきである。

MA が北アイルランドで適用される場合、MA の条件である PASS の中間報告および非介入 PASS のすべての最終研究報告も PRAC に提出されるべきである (ただし、研究が英国のみで実施され、PRAC の要請がなかった場合を除く)

通常、非強制試験の中間報告は必要ありませんが、これらの PASS の中間報告が必要な場合は個別に通知する。

6.1.2 提出・手数料

強制 PASS

- プロトコルと最終調査レポート

治験実施計画書及び最終試験報告書は、入手可能な場合には MHRA に提出すること。

プロトコルと最終研究報告書も PRAC に提出される場合、MHRA は EU の決定を考慮に入れ、関連する EU の文書 (評価報告書、CH MP 意見書等。)は利用可能になり次第提供されるべきである。734 ポンドの軽減された手数料が適用され、提出を容易にするために、プロトコルと最終研究報告書は、タイプ II (標準) 変更手順(分類 C.L 13)を使用して MHRA に提出されるべきである。

PASS が英国のみで実施されるか、または英国のみで認可された製品に関連しており、プロトコルおよび最終試験報告書が PRAC に提出されていない場合、プロトコルおよび最終試験報告書は MHRA に提出されるべきである。この場合、8, 309 ポンドの手数料が適用され、提出を容易にするために、このカテゴリーに該当する治験実施計画書及び最終試験報告書は、タイプ II (複雑な) 変更手続き(分類 C.L 13)を経て提出されるべきである。

- 重大な修正及び中間研究報告

課された PASS の研究プロトコルおよび中間研究報告の大幅な改訂は、情報更新ルートを経た事後承認措置/コミットメントとして MHRA に提出されるべきであり、手数料は発生しない。修正または中間報告が課された PASS に関するものであることは、カバーレターに明記されるべきである。これらの申請は事後承認措置 (PAM) として扱われる (10 節参照)。

非強制 PASS

これには RMP (カテゴリー3 試験) で要求された PASS も含まれる。ドラフトプロトコルが要求される場合は、タイプ II (標準) バリエーションルートを経して提出する必要がある。強制されていない PASS の最終試験報告書は、常にタイプ II (標準) 変更手続きを経て我々に提出されるべきであるが、最終試験報告書が PRAC にも提出される場合は、MHRA (タイプ II またはとして。事後認可措置)に対しても同じ提出ルートを用いることができる (承認後の措置に関するセクション 10 も参照)。タイプ II バリエーションルートは、製品情報が影響を受ける場所では常に使用する必要がある。プロトコルと最終研究報告書も PRAC に提出される場合、MHRA は EU の決定を考慮し、関連する EU 文書(評価報告書、CH MP 意見書等。)を我々への提出に含めるべきである。

課されていない PASS に中間報告が必要な場合、これらは情報更新ルートを経た事後承認措置/コミットメントとして当社に提出されるべきであり、手数料は発生しない (セクション 10 を参照)

6.1.3 研究結果を反映した製品情報の更新

PASS 試験の結果が製品情報に影響を及ぼす場合、改訂はタイプ II のバリエーションで提出する必要がある。結果および修正は、適切な手数料が支払われることを条件として、同じバリエーションの一部として提出することができる(研究結果と修正案が PRAC にも提出される場合は 734 ポンド、それ以外の場合は 8, 309 ポンド)。

PASS の申請要件を図 1 と図 2 にまとめる。

7. 安全に関する照会

英国製品は、北アイルランドに関しては引き続きユニオンへの紹介手続きの一部となっている。科学的見解および委員会または CMDH 決定には、北アイルランドに関する英国製品が含まれる。MA が北アイルランドをカバーする関連するバリエーション手順を介して結果を実装する必要がある。

英国のみの MA を保持しており、EU の紹介の結果が MA に反映される場合は、タイプ II の変更申請書を紹介に関するすべての関連書類とともに提出する必要がある。これは、EU の決定を考慮して MHRA によって評価され、必要な措置を決定する。

製品のメリットとリスクの評価に影響を与える可能性のある新しい情報が明らかになった場合は、合理的に実用的であるとすぐに当局に知らせる義務があることに留意すること。したがって、英国で承認された製品に影響を与える紹介手続きの開始について通知され、関連するデータと評価について常に通知されることを期待する。[signalmanagement \(a\) mhra.gov.uk](https://www.signalmanagement(a)mhra.gov.uk) へ連絡のこと。

8. 主な安全性レビュー

英国で承認されている医薬品または医薬品のクラスに関して懸念がある場合、MHRA は大規模な安全性レビューを実施し、利用可能なデータをレビューし、どのような規制措置が必要かを検討することができる。我々は、安全性の懸念の性質及び大きさが、医薬品又は医薬品のクラスのプラスの利益/リスクバランスに影響を及ぼすような状況において、EU とは独立してレビューを開始する。その状況には、安全性の懸念の初期レビューにおいて、禁忌の導入、承認された効能への制限、承認されたポソロジーの修正等、使用に重大な制限が必要である可能性が示唆されている場合、又は安全性の懸念が公衆衛生に重大な影響を及ぼす可能性があるか、又は特に公衆の関心事である場合を含む。

Fig 1: Submission Requirements - Study Protocol or Substantial Protocol Amendment for Non-Interventional PASS

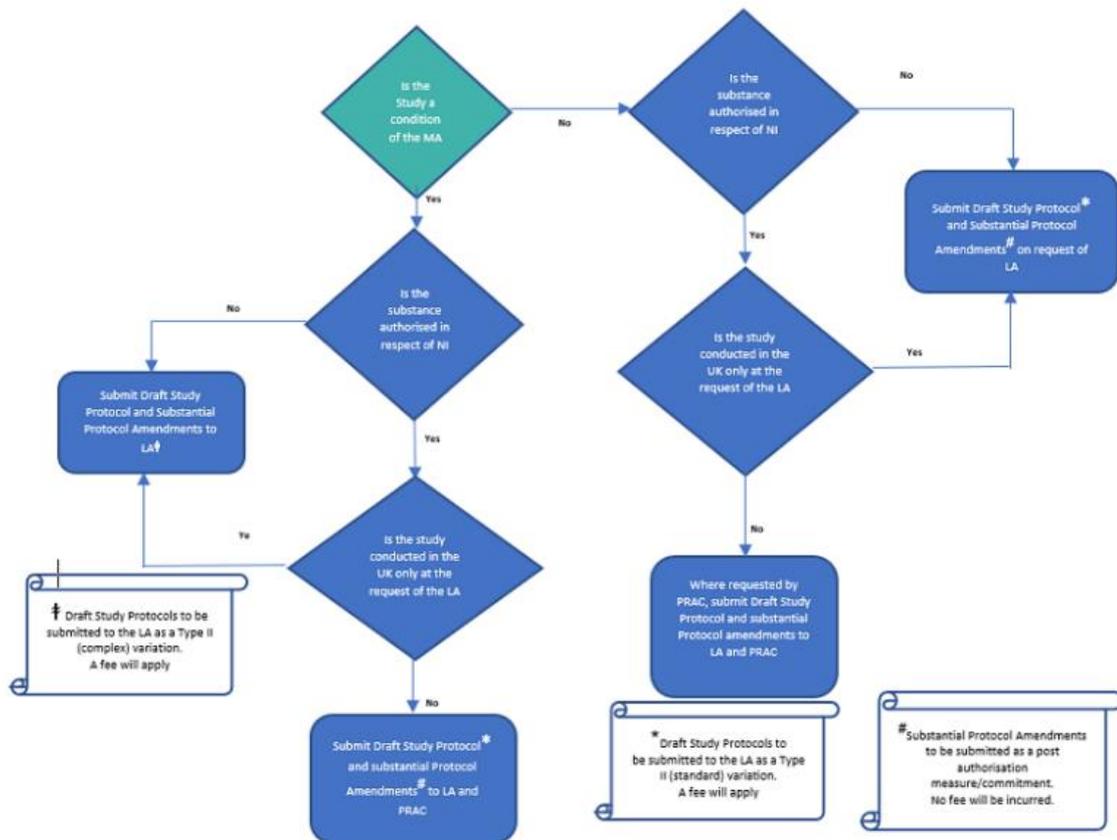
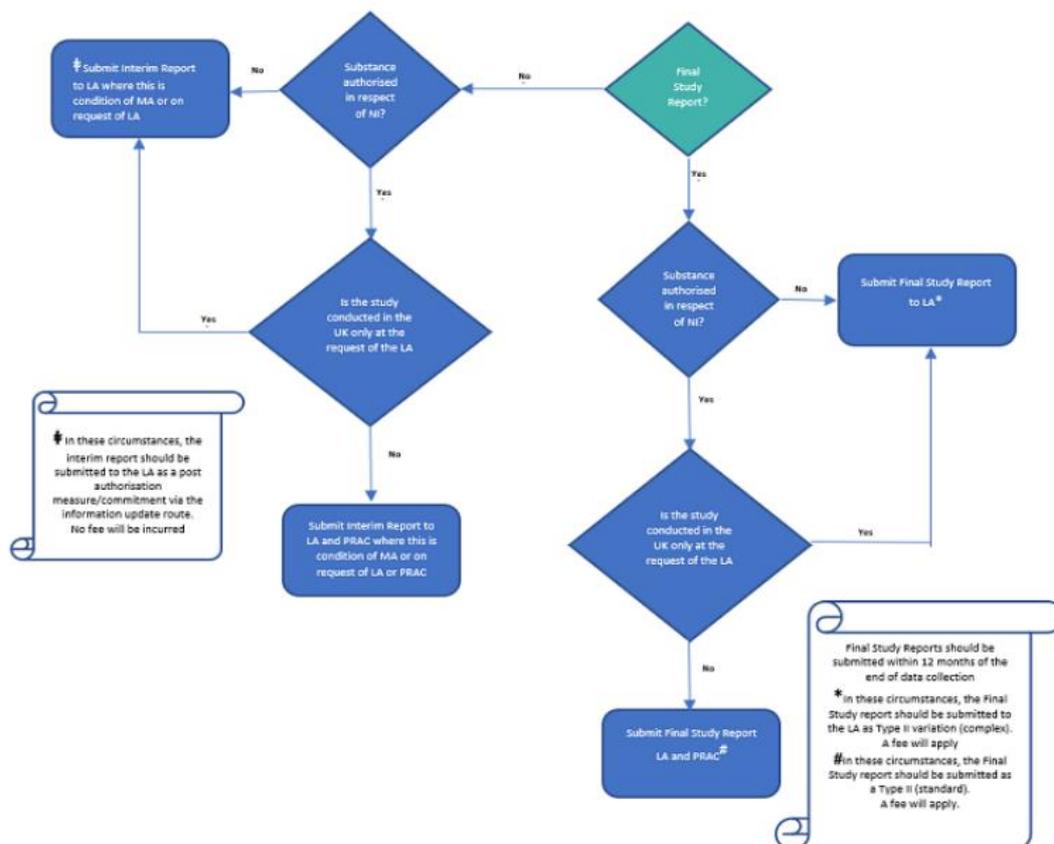


Fig 2: Submission Requirements - Final Study Report or Interim Study Results for Non-Interventional PAS



このような状況において、我々は、レビューの理由、影響を受けた有効な物質及び製品の一覧、並びにレビューのための期間を概説し、レビューの開始を公に発表する。

影響を受ける製品の MA を開催すると、レビューの開始と理由が通知される。また、要求された情報を提出する期限と共に、全ての製造販売業者が取り組むべき質問のリストが提供される。

最初の例では、この通信は医薬品安全性監視適格者 (QPPV) を介して行われるが、将来の通信のために別のまたは追加の連絡先を指名することができる。審査結果は公表される。勧告に規制措置の提案が含まれている場合には、製品情報の変更を含め、とるべき措置の詳細が公表される。

大規模な安全性審査では、以下の評価手数料が発生する。

- 一つもしくは二つの有効成分または有効成分の組み合わせが含まれる場合は 51, 286 ポンド
- 三つの有効成分または有効成分の組み合わせが含まれる場合は 59, 595 ポンド
- £67, 904 (四種類の有効成分、または有効成分の組み合わせが含まれる)
- 五以上の有効成分又は有効成分の組み合わせを含む場合は 76, 213 ポンド

レビューが 2 つ以上の承認に関連する場合、料金はレビューの一部を構成する承認の数で分割され、保有する関連する承認ごとにその減額された料金が支払われる。

9. その他 MHRA 安全性レビュー

また、新たな安全シグナルへの対応や効果的なリスク最小化を支援するために、大規模な安全レビューが適用されない状況においても、英国製品の安全レビューを実施する。この場合、審査の結果及び実施すべき文言について製造販売業者に直接連絡する。当社は、必要に応じて、安全性レビューに関連する公的評価報告書を公表する。当社の審査には手数料はかかりませんが、製品情報への文言の実装には通常のバリエーション料金が適用される。

レビューが MR/DC 手順を介して承認された製品に影響を与える場合、当社は変更を直接要求しないが、現在の科学的知識に沿って MA を更新し続ける義務に沿って、新しい安全性情報をレビューし、MR/DC 手順内で必要に応じて問題をを進めることを期待する。CMDh ガイダンスで述べられているように、MR/DC 手順の製品に対する MHRA 安全性レビューの結果を TIB 手順を介して実施することは不可能であり、いかなる更新もタイプ II 変動申請 CMDh minutes SEPT 2021 ([https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human Medicines/CMD h/Aqendas and Minute s/Minutes/2021 09 CMDh Minutes.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Aqendas_and_Minutes/Minutes/2021_09_CMDh_Minutes.pdf)) を介して提出する必要がある。MR/DCP アプリケーションをサポートするために使用できる評価レポートを提供するが、必要に応じて独自の情報で補足できる。また、いくつかの RMS が関与している RMS、または CMDH に連絡し、レビューと結果を通知する。CMDh は、加盟国に対して、さらなる情報が必要な場合は直接連絡することができると助言している [CMDh minutes OCT 2021](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Aqendas_and_Minute_s/Minutes/2021_10_CMDh_Minutes.pdf) ([https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human Medicines/CMD h/Aqendas and Minute s/Minutes/2021 10 CMDh Minutes.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Aqendas_and_Minute_s/Minutes/2021_10_CMDh_Minutes.pdf))

製品が MR/DC 手順を介して承認されている場合、純粹に英国ベースで更新を実装することはでないが、[MR.DR 手順の処理](https://www.gov.uk/guidance/guidance-on-handling-of-decentralised-and-mutual-recognition-procedures-which-are-approved-or-pending) (<https://www.gov.uk/guidance/guidance-on-handling-of-decentralised-and-mutual-recognition-procedures-which-are-approved-or-pending>) を選択した場合は、MR/DC 手順から撤退して英国の国内 MA を持つオプションがある。

10. 認可後の措置 (PAM)

特定の義務 (SOB)、附属書 II の条件、RMP における追加的な医薬品安全性監視活動 (MEA)、法的拘束力のある措置 (LEG) 又は 1 で実施されている勧告 (REC) を含む承認後の措置及びコミットメント 2021 年 1 月は、履行されたとみなされるまで、EU MA の転換のための措置が継続される。2021 年 1 月 1 日以降に信頼ルートを通じて付与された MA については、EU MA に関して合意されたすべての承認後措置とコミットメントも適用される。義務または条件または MEA が非介入 PASS の定義に該当する場合は、セクション 6 に概説されている提出のためのガイダンスに従うこと。

10.1 PAMに関する情報の提出

特定債務 (SOB)

例外的な状況下で許可された製造販売承認または条件付き承認に課される特定の義務 (SOB) は、毎年再評価または毎年更新の基礎となる。SOB は、追加的な医薬品安全性監視活動であり、RMP (カテゴリー2 試験) に含まれることもある。SOB は拘束力のある条件であり、説明に関する変更は、年次再評価、年次更新、またはバリエーションのいずれかの適切な手順内で提出されるべきである。年 1 回の再評価・更新以外で提出される製品情報に影響を与えない中間結果は、下記の PAM 提出ルートで提出することができる。SOB の履行につながる最終結果は、適切な手続き (年次再評価、年次更新又は変更申請) の範囲内で提出されるべきである。

付表 II の条件 (ANX)

承認後の措置を実施するために課された義務である附属書 II の条件は、製品のベネフィット・リスクの鍵であると考えられ、追加の医薬品安全性監視活動であり、RMP (カテゴリー1 の試験) に含まれる場合もある。拘束条件であるため、説明に関する変更は、変更手順を介して提出する必要がある。製品情報に影響を与えない中間結果は、下記の PAM 提出ルートで提出できる。附属書 II の条件を満たすための最終結果は、変更申請を通じて提出されるべきである。

医薬品リスク管理計画 (MEA) における追加の医薬品安全性監視活動

RMP における追加の医薬品安全性監視活動 (カテゴリー3 試験) は、安全性の懸念を調査するために必要な試験である。RMP 内で合意された追加の医薬品安全性監視活動の変更は、RMP を改訂するための適切な変更手順を介して提出されるべきである。製品情報や対策自体の説明・期限に影響を与えない情報は、以下のように PAM ルートで提出できる。MEA の達成につながる最終結果は、変更申請を通じて提出されるべきである。

法的拘束力のある措置 (LEG)

EU で LEG の手続きが開始された場合は、手続きが開始されたら safetYproiects@mhra.gov.uk までメールで連絡すること。その後の情報は、PAM ルートで送信する必要がある (下記参照)。

推奨事項 (REC)

推奨事項は MA に拘束されないが、推奨事項が作成された場所では、製品情報の影響がある場合以外に、REC に関する情報を PAM として提出することができる。

PAM に関する情報が製品情報に影響を与える場合は、必要に応じて変更申請を提出する必要がある。

10.2 スタンドアロン PAM 送信ルート

他の手順の一部として提出されず、製品情報に影響を与えない PAM に関する情報は、情報更新ルートを使用して、承認後のコミットメントとして MHRA ポータルを介して MHRA に提出されるべきであり、PAM の性質を明確に述べている。

10.3 PAM の評価

PAM が EU で適用される場合、我々は EU の決定を考慮し、CH MP の意見が利用可能になった時点で我々に提出されるべきである。CH MP 意見書およびその他の関連する EU 文書 (AR 評価報告書等がある場合等。) は、提出書類の一部として提供されるべきである。ただし、新しい情報が製品のベネフィットとリスクの評価に影響を与える可能性がある場合は、その旨を当社に通知する義務がある。この情報は、合理的に実行可能な限り速やかに MHRA に提供されるべきであり、これには EU 評価の一部として情報が明らかになる場合も含まれる (詳細については 11 項を参照)。

ほとんどの場合、MHRA は、追加の要件がない限り、または PAM が MHRA の要請に応じない限り、スタンドアロン PAM として提出された情報に対して個別の承認を発行しない。

11. PSUR、PASS、信号評価および PAM に関する EU 安全照会 および手順の結果の実施

製品の情報が最新の科学的知識に更新されていることを確認する必要がある。製造販売業者は、EMA および Heads of Medicines Agencies (CMDH の結果) のウェブサイトを引き続き監視し、必要に応じて EU の決定による結果を実施すべきである。北アイルランドをカバーする英国 MA を開催する場合、EU の成果は実施されるべきである。

英国 MA の変更を実装するには、EU の手順で推奨されているのと同じタイプの変更手順を使用する必要がある。英国のみの MA の場合、EU の結果に従い、対応する EU MA に対して行ったのと同じ変更を英国のみの MA に対して行うことが期待される。そのためには、対応する手順を MHRA に提出する必要がある。

例外的な状況では、MHRA は、EU の決定に従って MA を更新すべきではないと考える場合があり、これが適用される場合は、EU の結果の公表から 14 日以内に製造販売業者に通知する。それ以外の場合は、適切なバリエーションを提出すること。

対応する中央承認製品の結果が別個の変更なしに EC 決定の一部として実施される場合、別途通知がない限り、英国のみの MA について同じ結果を実施するためにタイプ IAIN の変更を提出すべきである。英国固有の手続き提出要件がある場合は、本ガイダンスの関連セクションに詳述する。

このガイダンスに特に明記されていない限り (PASS と紹介に関する具体的なアドバイスを参照)、信頼ルートは、英国のみの MA の対応する EU 手順の結果を実装するために使用できる。この場合、関連するすべての EU 文書 (CHMP の意見、評価報告書、および該当する場合は EC の決定) を提供する必要がある。信頼性ルートの申請は通常、CHMP の意見があれば提出する必要があり、申請書には CHMP の意見と対応する評価レポートを含める必要がある。EC の決定が必要な場合、送信者がこれを当局に提出するまで、当局は申請を締結しない。

しかし、信頼ルートは、医薬品安全性監視のデータと情報を MHRA に提出し、MA を最新の科学的知識に更新するという MAH の義務に代わるものではない。製品のベネフィットとリスクの評価に影響を与える可能性のある新しい情報があり、患者の臨床管理に影響を与える可能性がある場合、および/または EU 評価の情報を含む積極的なコミュニケーション (例: DHPC 経由) が必要な場合は、これをできるだけ早く当社に提出する必要があり、CHMP 意見書が入手可能になるまで待つべきではない (安全性に関するコミュニケーションについてはセクション 12 も参照)。

MHRA の評価の結果、英国固有の追加要件が生じた場合、EU の結果の公表の直前または直後 (14 暦日以内) に製造販売業者に連絡する。ただし、上記のように必要な情報が提供されていない場合は、英国固有の要求に関する連絡が遅れる可能性がある。

12. 安全通信

GVP モジュール XV に概説されている安全コミュニケーションの原則は、英国で認可されたすべての製品に引き続き適用される。医薬品安全性監視の懸念に関する公示、北アイルランドで承認された医薬品および英国のみで承認された製品の使用に関連する製造販売業者の責任は、医薬品安全性監視の実施に関する EU ガイダンス (<https://www.gov.uk/government/publications/exceptions-and-modifications-to-the-eu-guidance-on-good-pharmacovigilance-practices-that-will-apply-to-uk-mahs-and-the-mhra>) の例外および修正に関するガイダンスノートに記載されている。MHRA は、予定されているいかなる連絡も可能な限り速やかに通知したいと考えており、製造販売業者は、適切な場合には、EU の評価からのものを含め、利用可能なすべての文書を我々に提供すべきである。これは、ベネフィットとリスクの評価に影響を与える可能性のある新しい情報がある場合に、それを通知する義務の一部であると考えている。

12.1 直接医療専門家コミュニケーション (DHPC)

直接医療専門家コミュニケーション (DHPC) のドラフト作成に関する製造販売業者向けガイダンスは、「[PH PC \(https://www.gov.uk/government/publications/how-to-draft-a-direct-healthcare-professional-communication\)](https://www.gov.uk/government/publications/how-to-draft-a-direct-healthcare-professional-communication) のドラフト作成方法」に記載されている。

認可のルートにかかわらず、DHPC とコミュニケーション計画の内容は、英国で普及する前に MHRA と合意されるべきである。DHPC のドラフトは RMPAllocation@mhra.gov.uk に送信する必要がある。

DHPC が EU の評価の結果である場合、英国での DHPC の普及の遅れを避けるために、上記のように、連絡が必要になる可能性があることを認識したらすぐに連絡し、必要な情報があればすべて提供する必要がある。中核的な EU メッセージを設定する中核的な EU DHPC が合意されれば、DHPC の最終版とコミュニケーション計画が MHRA に送られ、審査を受けるべきである。英国で DHPC を普及させる前に、MHRA からコメントと同意を得るまで待つ必要がある。配布のタイミングは、状況の緊急性に応じて調整される場合がある。

13. Unfettered Access ルート経由で付与される MA の要件

自由なアクセスルートを通じて英国のみの MA を付与されている場合は、すべての医薬品安全性監視義務が引き続き適用される。英国の患者の安全を確保するために、MA の条件に影響を与える可能性のある、および/または製品の利益とリスクのバランスに影響を与える可能性のある新しい情報を提供しなければならない。これには、臨床試験の情報や MA の条件外での製品の使用に関するデータが含まれる。特に明記されていない限り、EU に提供されたものと同じデータ/提出物を MHRA に提出すべきである。

その他の要件を以下に示す。

13.1 ICSRS の提出

英国およびその他の国で発生したすべての重篤な疑いのある副作用、および英国で発生したすべての非重篤な疑いのある副作用の報告は、MHRA ゲートウェイおよび/または ICSR 提出ポータルを介して MHRA に提出する必要がある。

13.2 その他の医薬品安全性監視データの提供

定期安全更新報告書 (PSUR) のコピーを MHRA ポータルに提出する必要がある。EU に提出された PSUR のコピーは、EU が設定した頻度で受け付ける。

RMP、PASS プロトコル及び最終試験報告書等を含む、EU に提出された他の全ての医薬品安全性監視データも MHRA に提出されるべきであり、我々は EU に提出された同じ情報のコピーを受け入れる。

連絡先

詳細については、カスタマーサービスセンター (info@mhra.gov.uk) にメールするか、020 3080 6000 まで問い合わせること。緊急の質問がある場合は、viqilanceservice@mhra.gov.uk にメールすることもできる。または、次の電子メールで取引協会に連絡すること。

- 英国製薬工業協会 (ABPI) : regulatory@abpi.org.uk
- 英国ジェネリック製造業者協会 (BGMA) : info@britishgenerics.co.uk
- バイオインダストリー協会 (BIA) : regulatory@bioindustry.org
- 一般社団法人臨床受託研究協会 (CCRA) : mail@ccra.org.uk
- 医療用医薬品産業グループ (EMIG) : info@emiq.org.uk
- 健康食品工業協会 (HFMA) : pennyviner@btconnect.com
- 全米薬局協会 (NPA) : independentsvoice@npa.co.uk
- Proprietary Association of Great Britain (PAGB) : regulatory@pagb.co.uk

OGI

すべてのコンテンツは Open Government License の下で利用可能
v 3.0 特に記載のない限り©クラウンの著作権

OGI

All content is available under the Open Government Licence
v3.0, except where otherwise stated

© Crown copyright