CDER SMALL BUSINESS AND INDUSTRY ASSISTANCE (SBIA)

WEBINARS

www.fda.gov/CDERSBIALearn

ICH E2B R3基準を用いたFDA有害事象報告システム (FAERS) への個別有害事象 (ICSR) 報告

FDA：CDER (SBIA) 中小企業･産業支援

CDER Small Business and Industry Assistance (SBIA)

WEBINARS (ウエブセミナー)

2023年1月13日

https://www.fda.gov/media/165786/download

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Reporting premarket and postmarket safety reports to FDA using ICH E2B(R3) standards

JANUARY 13, 2023

Suranjan De, M.S., M.B.A
Deputy Director, Regulatory Science
Office of Surveillance and Epidemiology, CDER, U.S. FDA

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

本ウェビナーについて

- FDAは最終的に、特定のIND安全性報告書、市販後安全性報告書を要求し、IND免除のBA/BE安全性報告書をICH E2B(R3) 形式でFDA Adverse Events Reports System (FAERS) に提出することを許可する。これにより、この重要な安全性データの分析、視覚化、追跡が改善される。
- このセッションでは、ICH E2B(R3) と地域データ要素を使用して、FAERSへの安全性報告を受け取るための地域技術仕様と実施プロセスについて説明する。
- このセッションでは、市販前および市場後の安全性報告のための地域E2Bデータ要素、および安全性報告規制とFDAガイダンスの要件を満たすFAERSへの安全性報告書の提出に関する規定について議論する。 さらに、FAERSに提出するための2つの別々の提出方法とパス (FDAゲートウェイまたはウェブベースの安全性報告ポータル) について議論する。

カバーするトピック

- ICH E2B(R3) 及び地域データ要素を用いてFAERSに安全性報告を受けるための地域技術仕様及び実施プロセス
- 市販前及び市販後の安全性報告のための地域 E2Bデータ要素
- FAERSに提出するための提出方法及びパス (FDAゲートウェイ又はウェブベースの安全性報告ポータル) 並びに試験方法

対象となる聴衆

- 市販前と市販後の両方の安全性報告書のFDAへの提出に取り組む規制科学および規制業務の専門家
- コンサルタントは、E2B(R3)基準を使用して、市販前と市販後の両方の安全性報告書をFDAに提出することに焦点を当てた
- 市販前と市販後の両方の安全性報告書をFDAに提出する責任を負う臨床研究コーディネーター
- 技術専門家は、E2B(R3)基準を使用して、市販前と市販後の両方の安全性報告書をFDAに提出することに焦点を当てた

FDAの講演者

- **スランジャン・デ・MS・MBA**
  レギュラトリーサイエンスのスタッフ
  監視疫学室 (OSE)
  Center for Drug Evaluation and Research (CDER) |米国FDA

FDAのリソース

- FDA有害事象報告システム (FAERS) の電子提出

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

概要

- 背景
- E2B(R3) のFDA地域要件の実装
- 提出方法とメカニズム
- IND安全報告
- IND免除BA/BE試験安全報告報告
- 試験及び実施

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

背景

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

背景

- 初期計画: INDおよびIND免除のBA/BE安全報告にE2B(R2)を使用
- 報告の複雑さと業界からの提案に基づいて、市販前と市販後の両方の安全報告を同時に E2B(R3)で報告できる機能を実装する。
- 対応方針の変化が実装のタイムラインの遅れに影響。 これに関係する要素には以下が含まれる。
  - 最終ガイダンスへの更新とクリアランス
  - 技術仕様の更新
  - ベンダーのタイムライン
- ボランタリー報告の新しい日付は、FAERS電子提出ウェブページで伝達される。

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

FDAによるE2B(R3) の地域要件の適用

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

FDAによるE2B (R3) の地域要件の適用

- 標準対応
  - 市販前: R3規格のみ
  - 市販後: 現在のR2と、R3規格への移行:R2の廃止日は未定
- E2B(R3) のテストと実装に関する情報は、FAERS Electronic SubmissionsのWebページで利用可能になる。
- 地域の拡張要件: ICH E2B(R3) データ要素に加えて、ICSRファイルのFDAデータ要素と用語のサポートを参照
- 人間とコンピュータシステムの識別と理解を容易にするために、XMLデータ要素「displayName」の使用を推奨

```
<subjectOf 2 typeCode="SBJ">
<observation classCode="OBS"moodCode="ENV">
<code code code="C16564“ displayName="Ethnic Group"codeSystem="2.16.840.1.113883.3.26.1.1"/>
```

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

FDAによるE2B (R3) の地域要件の適用

- Acknowledgement -2つの Acknowledgement
  - ACK1: FDA Message Delivery Notification (MDM)
  - ACK2: FAERS Review Acceptance/Rejection (FAERSレビューの受理/却下)
    - ACK.B.r.7: エラー/警告メッセージまたはコメント–最大長を**2000**に更新
- FDA E2B(R3) Core and Regional Data Elements and Business Rulesを参照

  ICSRファイルを作成するためのすべてのcore ICHおよびregional extensionに関する文書

・FDAのデータ要素の適合性は、Regional規制仕様
  - 変動はFDA E2B(R3) Core and Regional Data Elements and Business Rules文書に記載されている

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

FDAによるE2B (R3) の地域要件の適用

- 統制用語
  - NCIエンタープライズ語彙サービス (EVS)
  - MedDRAについて
  - 計量単位統一コード (UCUM)
  - 欧州医薬品品質局 (EDQM)
  - デバイス製品コード (“ProCode“)
  - FDAグローバル物質登録システム (GSRS) 固有成分識別子 (UNII)
  - 構造化製品表示 (SPL)
- FDAが管理する用語を使用するICH要素は、技術仕様書の関連セクションに記載され、定義されている

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

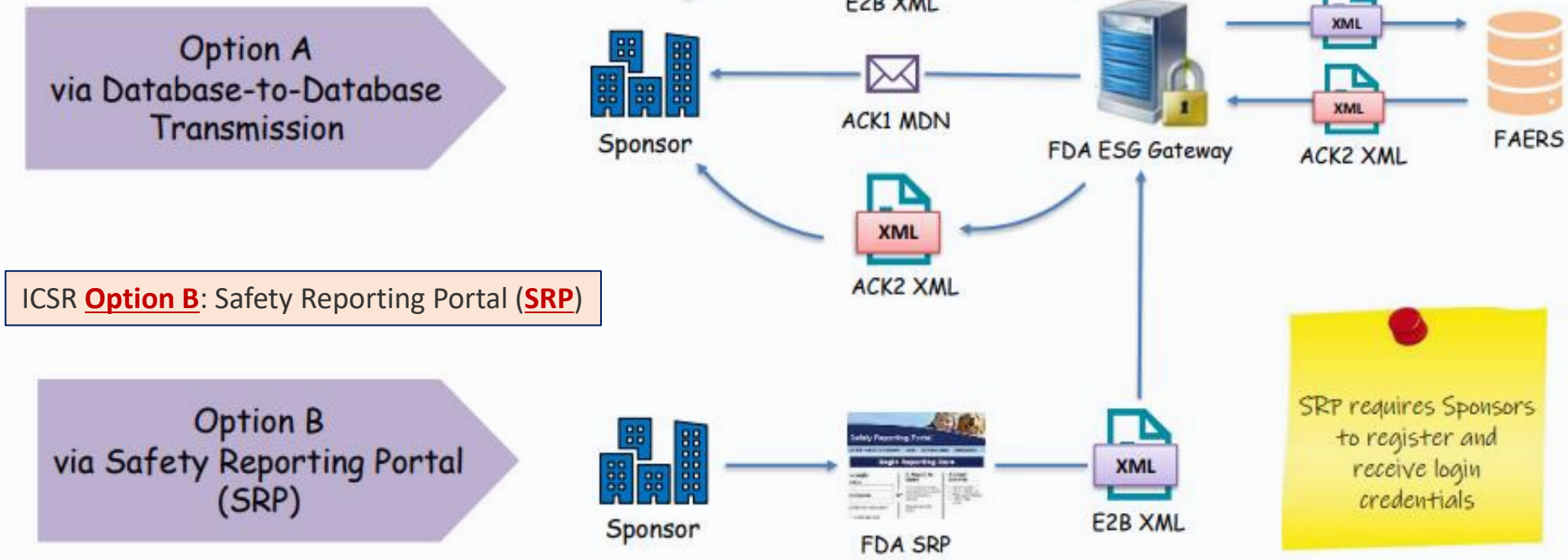
提出方法とメカニズム

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

送信方法

ICSR **Option A**: Database-to-Database Transmission (“E2B”)
XML format via the Electronic Submissions Gateway (**ESG**)



ICSR **Option B**: Safety Reporting Portal (**SRP**)

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

送信方法

- ICSRオプションA: データベース間伝送 (“E2B”)
  - データベース間伝送機能を持つ提出者は、電子提出ゲートウェイ (“**ESG**”) を介してXML形式でICSRを直接提出することができる

ICSR **Option A**: Database-to-Database Transmission (“**E2B**”)
XML format via the Electronic Submissions Gateway (“**ESG**”)

- ICSRオプションB: 安全性報告ポータル (“SRP”)
  - 登録とログインクレデンシャルの受信が必要
  - 送信者は、ICSR情報を手動でWebベースのフォームに入力して送信する。
  - FAERSデータベースにアップロードされた送信者ICSR

ICSR **Option B**: Safety Reporting Portal (“**SRP**”)

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

安全報告ポータル (“SRP”)

- SRP対象
  - ESG (ゲートウェイ間) を直接提出するためのインフラストラクチャを持たないスポンサーおよびCRO用
  - 個別レポートのみ: SRPによるバッチレポートなし
  - 市販と研究の両方のIND安全レポートに使用可能
- CROの場合
  - スポンサー/ライセンス保有者ごとに個別のアカウントが必要
- 市販後・市販前報告
  - 個別に管理–事前に選択しその間を移動できる
  - オンラインフォームに入力する
- 「無料」(使用にあたり追加費用なし)
- FAERSESUB@fda.hhs.govに連絡してSRPアカウントをリクエスト

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

個別の送信パス

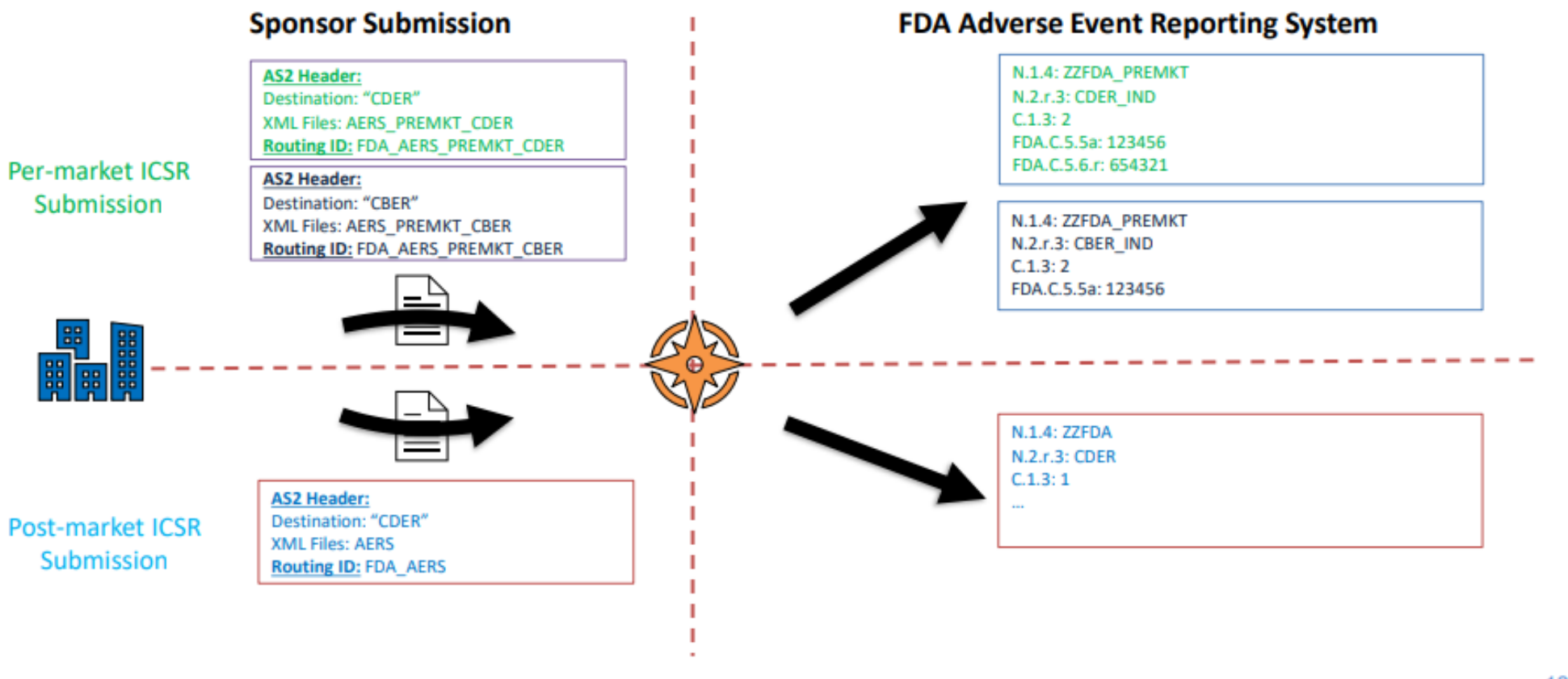
- 市販前安全レポートの新しいヘッダー属性とルーティングIDを定義する
- 2つの経路により、市販前と市販後の分離が可能
- 市販前レポートは公開されない

AS 2ヘッダ/ルーティングID	市販前レポート	CDERの市販前レポート	CBERの市販前レポート
AS2 Headers	Destination: “CDER” XML files: AERS	Destination: “CDER” XML files: AERS_PREMKT_CDER	Destination: “CBER” XML files: AERS_PREMKT_CBER
Routing IDs	XML files: FDA_AERS WebTrader Account: CDER AERS AS2 Accounts: FDA_AERS	XML files: FDA_AERS_PREMKT_CDER	XML files: FDA_AERS_PREMKT_CBER

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

ESGによるICSRのトリアージへのアプローチ



Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

個別の送信パスビジネスルール

- セクションN.1:ICH CSR送信識別
  - **バッチ受信者識別子 (N.1.4) とメッセージ受信者識別子 (N.2.r.3)**

		AS 2ヘッダー	ルーティングID	N.1.4 値	N.2.r.3値
Premarket	CDER IND ICSR	Destination: “CDER” XML Files: AERS_PREMKT_CDER	XML Files: FDA_AERS_PREMKT_CDER	ZZFDA_PREMKT	CDER_IND
	CDBR IND ICSR	Destination: “CDBR” XML Files: AERS_PREMKT_CDBR	XML Files: FDA_AERS_PREMKT_CDBR	ZZFDA_PREMKT	CBER_IND
	CDER IND exempt BA/BE ICSR	Destination: “CDER” XML Files: AERS_PREMKT_CDER	XML Files: FDA_AERS_PREMKT_CDER	ZZFDA_PREMKT	CDER_IND_EXEMPT_BA_BE
Postmarket	Postmarket ICSR	Destination: “CDER” XML Files: AERS	XML Files: FDA_AERS	ZZFDA	CDER

すべてのMessage Receiver Identifier (データ要素N.2.r.3)=CDERの場合、Batch Receiver Identifier (データ要素N.1.4)は"ZZFDA"である必要がある。

すべてのMessage Receiver Identifier (データ要素N.2.r.3)=CDER_INDまたはCBER_INDまたはCDBR_IND_EXEMPT_BA_BEの場合、Batch Receiver Identifier (データ要素N.1.4)は"ZZFDA_PREMKT"である必要がある。

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) のFDA地域適用

- セクションC.1:ケース安全性報告書の特定

  このデータ要素は、ICSRが提出された日数を示す。

  - 要素名: ローカル基準レポートタイプ
  - 要素ID: FDA.C.1.7.1
  - 最大長: 1
  - データ型: 数値
  - 適合性: 必須
  - ビジネスルール: ビジネスルールについては、FDA E2B(R3) Core and Regional Data Elements and Business Rulesドキュメントを参照

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) のFDA地域適用

- セクションC.1: ケース安全性報告書の特定

-C.1.7: このケースは、迅速な報告のためのローカル基準を満たしているか?

- ケースが迅速な報告のための地域の仕様を満たしているかどうかを指定する
- Local Criteria Report Type (FDA.C.1.7.1) =7日間の報告、15日間の報告、または5日間の報告が迅速な報告と見なされる場合、C.1.7は「true」でなければならない
- Local Criteria Report Type (FDA.C.1.7.1) =非迅速な報告、または30日間の報告が非迅速な報告と見なされる場合、C.1.7は「false」でなければならない

-初期ICSRとフォローアップICSRのリンク

- **データ要素Sender (case) Safety Report Unique Identifier (C.1.1) は、ケースのライフサイクルのフォローアップレポートを送信するときに、初期ICSRに割り当てられたものと常に同じ識別子を使用する。**

-FDA.C.5.5a: AEが発生したIND番号

-FDA.C.5.5b: AEが発生したANDA以前の番号

-FDA.C.5.r.6: 相互報告INDのIND番号

INDおよびIND-exempt BA/BE safety reportingで後述するデータ要素

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) のFDA地域要件適用

- セクションD: 患者の特徴
  - **D.1: 患者 (名前またはイニシャル)**

	条件	値
Premarket	No patient involved on a compounding product report or medication error report	NullFlavor: NA
	Combination product malfunction ICSR with no AE	NullFlavor: NA
	Malfunction on a batch of combination products with no AE	SUMMARY
Postmarket	Aggregate report	AGGREGATE

- **FDA.D.11.r: 患者の人種コード**
  - 送信者は、患者の人種に関する複数の観察コードを提出することができる (要素の詳細については、FDA E 2 B (R 3) Core and Regional Data Elements and Business Rules documentを参照)
- **FDA.D.12: 患者の民族コード**
  - 送信者は、患者の民族グループの観察コードを1つだけ提出することができる (要素の詳細については、FDA E 2 B (R 3) Core and Regional Data Elements and Business Rules documentを参照)

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) のFDA地域要件適用

- セクションG.k: 医薬品情報

-G.k.2.1.1 b: 医薬品識別子 (MPID)

- 既知の場合、FDA National Drug Code (NDC) を地域MPIDとして使用すべきである

-G.k.2.2: 一次情報源から報告された医薬品名

- **FDAは、利用可能な構造化製品表示 (SPL) に対して、米国で販売されている製品の医薬品名を検証した**
- **医薬品名が記載されていないが、有効物質名がわかっている場合は、FDAのGSRSに記載されている活性物質名を記載する**
- **外国製品の商品名が記載されている場合は、FDAのGSRSに記載されている活性物質名を記載する**

-G.k.2.3.r.2 b: Substance/Specified Substance TermID

- **FDAのGSRS UNIIを使用して、データ要素*G.k.2.3.r.1*、Substance/Specified Substance Name、および入力された*G.k.2.3.r.2 b:Substance/Specified Substance TermID* (使用可能な場合) を常に入力する**
- **FDAのUNIIコードは毎月更新され、FDAのGSRS UNIIリストから入手できる**

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) のFDA地域適用

- セクションG.k:医薬品情報
  - **G.k.3.1: 認可/申請番号**

商品の種類	FDA申請の種類*	推奨フォーマット
Human drug/biological product	NDA/ANDA/BA/BN	NDA123456 or ANDA012345 or BA123456 or BN123456
Biological product	BLA	BLA123456
Prescription drug products marketed without an approved application		000000
Non-prescription drug products marketed without an approved application		999999
Compounded product marketed	Compounded Product	COMP999

* INDまたはIND免除のBA/BEで評価されている市販の製剤および生物学的製剤について報告しているINDおよびIND免除のBA/BE安全性報告については、このフィールドにINDまたはIND以前の番号をそれぞれ記載しないこと。データ要素***FDA.C.5.5a:IND Number Where AE Occurred***および***FDA.C.5.5b:Pre-ANDA Number Where AE Occurred*** for IND and IND-exempt BA/BEをそれぞれ使用すること。

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) のFDA地域適用

- セクションG.k: 医薬品情報

-FDA.G.k.10a.r: 医薬品に関するFDA追加情報

  - 製品情報に関連する特性を提供するために使用される
  - コードは、IND-exempt BA/BE studyにおける製品曝露と、製品の配合について構成される
  - 詳細については、FDA E2B(R3) core and Regional Data Elements and Business Rulesを参照

-FDA.G.k.13.r: FDA専用・製品カテゴリ

  - コンビネーション製品に関連する特性を提供するために使用される
  - 詳細についてはFDA E2B(R3) core and Regional Data Elements and Business Rulesを参照

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) のFDA地域適用

- セクションG.k:医薬品情報
  - **FDA.G.k.12.r: 機器情報 (必要に応じて繰り返す)**
    - FDAは、「コンビネーション製品の市販後安全報告」規則によって追加された21 CFR Part 4、Subpart Bで要求されているコンビネーション製品に関する報告書に対応するための地域要件定義を提供している
    - 詳細についてはFDA E2B(R3) core and Regional Data Elements and Business Rulesを参照
- セクションE.i: 一次情報源から報告された反応/イベント
  - コンビネーション製品については、Patient ProblemではなくMedDRA反応/イベント用語を入力
  - 異常のみのコンビネーション製品の報告については、該当する製品の品質問題に関連するMedDRAコード、又はデータ要素E.i.2.1b, Reaction/Event (MedDRAコード) についてMedDRA LLTコード「有害事象なし」を入力
  - **FDA.E.i.3.2h: 必要な介入** (Required Intervention)
    - 必須データ要素
    - 不明な場合は、nullFlavor:NIを使用すること

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) のFDA地域適用

- 提出規則
  - 否定応答になる条件を定義し、満たされない場合はFAERSに受け入れられないようにする。
  - E2B(R3) Core and Regional Data Elements and Business Rulesでは、各データ要素の適合性とビジネスルールを定義する。
  - [Rejection and Warning Rules] タブには、否定受信確認になる拒否ルールと、警告を通知するが肯定受信確認になる待機ルールが一覧表示される。
- 前方互換性
  - 既存の地域E2B(R2) データ要素を地域E2B(R3)データ要素に移行するためのルールを定義する
  - FDA E2B(R3) Forward Compatible Rulesは、データ要素と適用されるルールを一覧表示する
  - “Source” がICHであるデータ要素については、ICH E2B(R3) ICSR Implementation Guide– Backwards and Forwards Compatibility (2022年4月) のAppendix I (B) を参照すること。

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) FDA実施パッケージ

1

ファイル名：Technical Specifications Document-FDA Regional Implementation Guide for E 2 B (R 3) Electronic Transmission Individual Case Safety Reports for Drug and Biological Products (2022年8月)

内容：
- この技術仕様書の目的は、提出者が (FAERS) データベースに添付された電子ICSRを送信するのを支援することである。
- ICSRを提出するためのFDAの技術的アプローチ、地域的に管理された用語を組み込むためのアプローチ、ICH ICSR IGにない地域的な拡張を実装するためのアプローチについて説明する。

2

ファイル名：FDA E 2 B (R 3) Core and Regional Data Elements and Business Rules (Excelファイル2023年1月) バージョン1.3

内容：
- ICHおよびFDAの中核的な地域データ要素、データ要素属性、適合性、ビジネスルール、Xpathsおよび承認属性の包括的なリストを提供する。
- この文書の地域データ要素のいくつかは、E2B(R3) のFDA地域実装技術仕様書に詳述されている。

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

送信方法とメカニズム

E2B(R3) FDA実施パッケージ

3

ファイル名：FDA E2B(R3) Forward Compatible Rules (Excelファイル2022年4月)

内容：
- 地域E2B(R2)および地域E2B(R3)からのデータ変換の推奨ルールを特に重点を置いて、システムの実装において記者および受信者を支援する。
- 主に市販後安全性報告に適用

4

ファイル名：FDA ICSR XML Instances (zipファイル2023年1月)

内容：
- このドキュメントでは、FDA ICH E2B(R3) 技術仕様書に基づいて、FDA ICSR XMLインスタンスとして提供されるシナリオと承認例を一覧表示する。
- zipファイルには、さまざまなシナリオを記述したRead Me.txtファイルがある。

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

IND安全報告

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

IND安全性報告 – 現在および新しいプロセス

- 臨床試験のスポンサーは、21 CFR 312.32に従ってIND安全性レポートを提出する必要がある

現在のプロセス: eCTD形式のPDF	新しいプロセス: ICH E2B XMLファイルからFAERSへ

• 非効率で労働集約的なレビュー
 	
• 普遍的な追跡システムの欠如
	• レビューと追跡のためのデータの視覚化と分析ツールの使用が可能
	• さらに:
	  • 市販後安全性報告 (ICH E2Bデータスタンダード&ゲートウェイ)に使用されている既存のプロセスを活用
	  • 既存の連邦規則21 CFR 312.32(c)(1)(v) に適合

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

IND安全性レポート – 要件とスケジュール

- **FD&C Act745A(a) に基づく必要な形式変更**
  - 商用INDのスポンサーは、次の2つの方法のいずれかで、指定されたIND安全レポートをFAERSに提出する必要がある。
    - 電子申請ゲートウェイ (ESG)

      または
    - 安全報告ポータル (SRP)
  - 最終ガイダンス公表後24ヶ月で有効

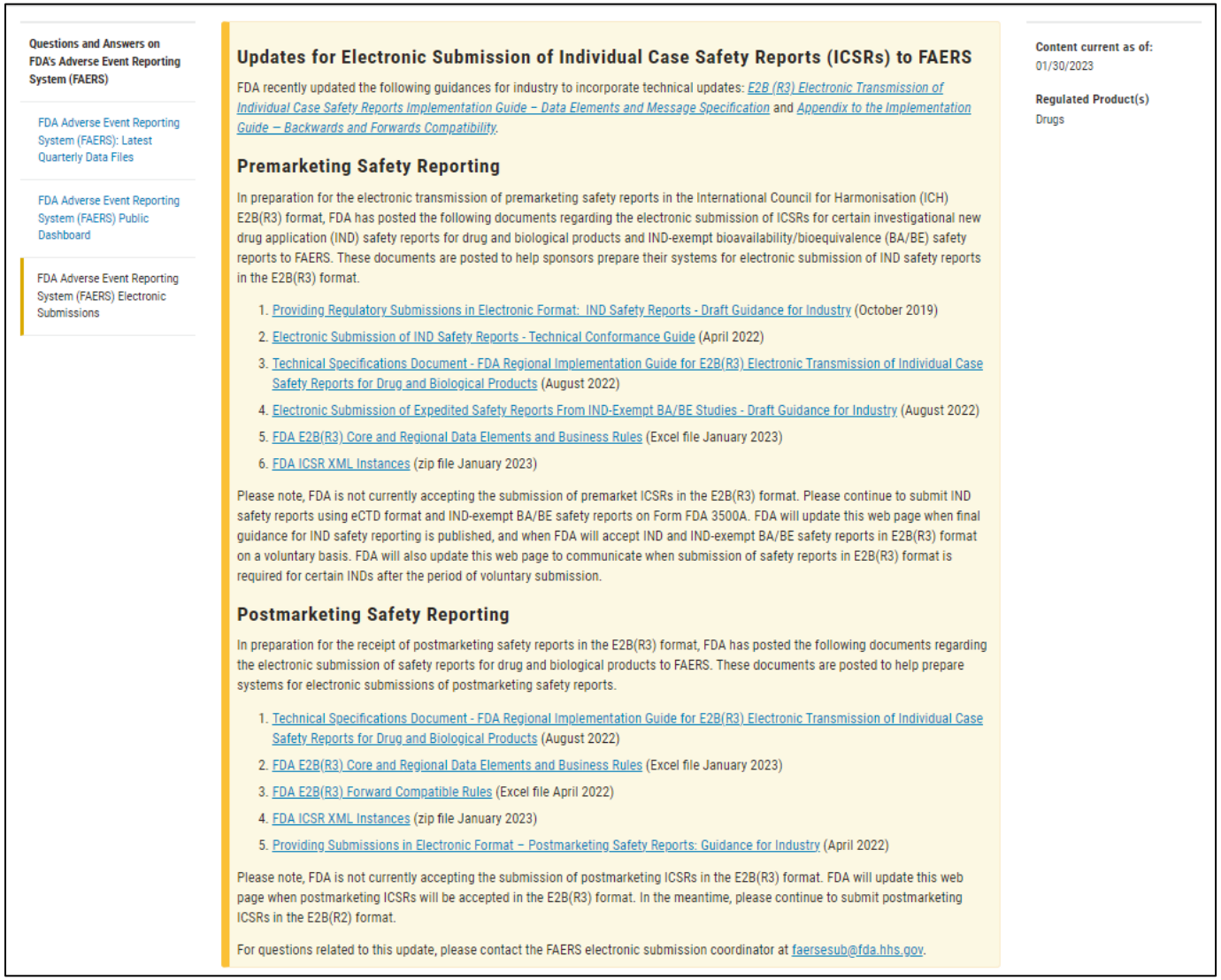
- 年内の任意提出開始目標
  - 30日前にFAERSホームページに掲載予定

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

IND安全性レポート– コミュニケーション計画

- **FAERSのウェブサイトを更新し、以下へのリンクを掲載:**
  - ドラフトガイダンス
  - 技術適合ガイド
  - 技術仕様
  - 地域およびコードデータ要素とビジネスルール
  - XMLインスタンス
- **ePromptミーティング**
- **DIAなどのその他の通信**

https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-electronic-submissions



Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS)

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Latest Quarterly Data Files

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Electronic Submissions

Updates for Electronic Submission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) to FAERS

FDA recently updated the following guidances for industry to incorporate technical updates: *E2B (R3) Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Implementation Guide – Data Elements and Message Specification* and *Appendix to the Implementation Guide – Backwards and Forwards Compatibility*.

Premarketing Safety Reporting

In preparation for the electronic transmission of premarketing safety reports in the International Council for Harmonisation (ICH) E2B(R3) format, FDA has posted the following documents regarding the electronic submission of ICSRs for certain investigational new drug application (IND) safety reports for drug and biological products and IND-exempt bioavailability/bioequivalence (BA/BE) safety reports to FAERS. These documents are posted to help sponsors prepare their systems for electronic submission of IND safety reports in the E2B(R3) format.

1. Providing Regulatory Submissions in Electronic Format: IND Safety Reports - Draft Guidance for Industry (October 2019)
2. Electronic Submission of IND Safety Reports - Technical Conformance Guide (April 2022)
3. Technical Specifications Document - FDA Regional Implementation Guide for E2B(R3) Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports for Drug and Biological Products (August 2022)
4. Electronic Submission of Expedited Safety Reports From IND-Exempt BA/BE Studies - Draft Guidance for Industry (August 2022)
5. FDA E2B(R3) Core and Regional Data Elements and Business Rules (Excel file January 2023)
6. FDA ICSR XML Instances (zip file January 2023)

Please note, FDA is not currently accepting the submission of premarket ICSRs in the E2B(R3) format. Please continue to submit IND safety reports using eCTD format and IND-exempt BA/BE safety reports on Form FDA 3500A. FDA will update this web page when final guidance for IND safety reporting is published, and when FDA will accept IND and IND-exempt BA/BE safety reports in E2B(R3) format on a voluntary basis. FDA will also update this web page to communicate when submission of safety reports in E2B(R3) format is required for certain INDs after the period of voluntary submission.

Postmarketing Safety Reporting

In preparation for the receipt of postmarketing safety reports in the E2B(R3) format, FDA has posted the following documents regarding the electronic submission of safety reports for drug and biological products to FAERS. These documents are posted to help prepare systems for electronic submissions of postmarketing safety reports.

1. Technical Specifications Document - FDA Regional Implementation Guide for E2B(R3) Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports for Drug and Biological Products (August 2022)
2. FDA E2B(R3) Core and Regional Data Elements and Business Rules (Excel file January 2023)
3. FDA E2B(R3) Forward Compatible Rules (Excel file April 2022)
4. FDA ICSR XML Instances (zip file January 2023)
5. Providing Submissions in Electronic Format – Postmarketing Safety Reports: Guidance for Industry (April 2022)

Please note, FDA is not currently accepting the submission of postmarketing ICSRs in the E2B(R3) format. FDA will update this web page when postmarketing ICSRs will be accepted in the E2B(R3) format. In the meantime, please continue to submit postmarketing ICSRs in the E2B(R2) format.

For questions related to this update, please contact the FAERS electronic submission coordinator at faersesub@fda.hhs.gov.

Content current as of:
01/30/2023

Regulated Product(s)
Drugs

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

IND安全性レポート – 個別提出パス

ビジネスルール

- バッチ受信者識別子 (N.1.4) とメッセージ受信者識別子 (N.2.r.3)

		AS 2ヘッダー	ルーティングID	N.1.4 値	N.2.r.3値
Premarket	CDER IND ICSR	Destination: “CDER” XML Files: AERS_PREMKT_CDER	XML Files: FDA_AERS_PREMKT_CDER	ZZFDA_PREMKT	CDER_IND
	CDBR IND ICSR	Destination: “CDBR” XML Files: AERS_PREMKT_CDBR	XML Files: FDA_AERS_PREMKT_CDBR	ZZFDA_PREMKT	CBER_IND
	CDER IND exempt BA/BE ICSR	Destination: “CDER” XML Files: AERS_PREMKT_CDER	XML Files: FDA_AERS_PREMKT_CDER	ZZFDA_PREMKT	CDER_IND_EXEMPT_BA_BE
Postmarket	Postmarket ICSR	Destination: “CDER” XML Files: AERS	XML Files: FDA_AERS	ZZFDA	CDER

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ1: INDの安全性レポートの種類

- **すべてのINDの安全性レポートがFAERSに送信されるわけではない**

IND安全性報告の種類	FAERS提出	eCTD形式提出
一般的ではなく、薬物曝露と強く関連することが知られている事象が1件発生した場合 (21 CFR 312.32 (c)(1)(i)(A))	X	
薬物曝露との関連性は一般的ではないが、薬物に曝露された集団では一般的ではない事象の1回以上の発生 (21 CFR 312.32 (c)(1)(i)(B)	X	
臨床試験で観察された特定のイベント (基礎疾患または状態の既知の結果) を集計し、それらのイベントが同時または過去の対照群よりも薬物治療群で発生する頻度が高いことを示す分析。 (21 CFR 312.32 (c)(1)(i)(C)	X	
他の試験からの所見 (21 CFR 312.32 (c)(1)(ii))		X
動物試験またはin vitro試験からの知見 (21 CFR 312.32 (c)(1)(iii))		X
重篤な疑わしい副作用の発生率の上昇 (21 CFR 312.32 (c)(1)(v))		X

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ1: ディスカッション

- #1571またはFAERSに送付されるIND安全報告のカバーレター
- PV/Safety条件とRegulatory Affairsの間のプロセス/相互作用はどのように変化するか?
- 質問?

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ2 – Primary INDに関するレポート作成

- FAERSへのレポートでは、イベントが発生したINDに1つのIND安全レポートのみを提出する (Primary IND)
  - **要素名: AEが発生したIND番号**
  - 要素ID: FDA.C.5.5a
  - 最大長: 10
  - データ型: 数値
  - 適合性: 条件付き必須
  - ビジネスルール:
    - Type of Report (C.1.3) が2=Report from study and Message Receiver Identifier (N.2.r.3) =‘CDER_IND’または‘CBER_IND’の場合、IND Number where AE Occurred (FDA.C.5.5 a) が必要である。形式は「123456」である必要がある。
    - なお、複数のINDで実施された試験の集計解析 (312.32 (c)(1)(i)(C)) から提出されたIIND安全性報告については、「親」IND番号を用いる。
    - 処理およびルーティングには有効なIND番号であることが必要

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ3: IND安全性レポート「相互報告」

- 「相互報告」の新しいプロセスに対応するためには、どのようなプロセス変更が必要になるか。
- 同じ疑わしい製品を評価する他のスポンサーINDは、以下のように同じ報告書に記載する。
  - **要素名: クロス報告されたINDのIND番号**
  - 要素ID: FDA.C.5.6.r
  - 最大長: 10
  - データ型: 数値
  - 適合性: 条件付き必須
  - ビジネスルール:
    - AEが発生したIND番号 (FDA.C.5.5 a) が入力されている場合、
      - 交差報告IND (FDA.C.5.6.r) のIND番号が必要だ。
      - 他に交差報告INDがない場合はNullFlavor=NAを使用する

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ4 – 集計分析のレポート

- 21 CFR 312.32 (c)(1)(i)(C) に基づき必要
- プライマリINDに「親」IND番号を使用
- この新しいプロセスにはどのようなプロセス変更が必要になるか。
  - 「親」INDを特定するには
  - 分析に関連するレポートのリンク

要素名	要素ID	データ値とルール
Sender's (case) Safety Report Unique Identifier	C.1.1	集計分析からのレポートには、独自の送信者 (ケース) の安全レポート固有識別子が必要。すべてのフォローアップで同じ値を使用する。
IND Number where AE Occurred	FDA.C.5.5a	複数のINDで実施された試験の集計分析312.32 (c)(1)(i)(C) から提出されたIND安全性報告については、「親」IND番号を使用すること。
Patient (name or initials)	D.1	aggregate Reportの場合、要素値は「AGGREGATE」でなければならない
Identification Number of the Report Which is Linked to This Report	C.1.10.r	*Patient (name or initials) (D.1) =AGGREGATE*の場合、312.32(c)(1)(i)(C) に従い、集約分析を構成するすべての送信者 *(case)* の安全性レポート固有識別子 *(C.1.1)* について、このレポートにリンクされているレポートの識別番号 (C.1.10.r) を提供しなければならない

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ5: 治験薬および承認薬

- 2群試験:治験薬Aと承認薬Bおよび/またはCの比較

要素名	要素ID	被疑薬はA剤のみ	被疑薬はB剤またはC剤のみで、報告はIND安全性報告要件 (21 CFR 312.32) を満たす	被疑薬はB剤およびC剤のみで、報告はIND安全性報告要件 (21 CFR 312.32) を満たす
Medical Product Name as Reported by the Primary Source	G.k.22	会社コード または A剤の先発医薬品名	B剤又はC剤の先発医薬品名	フィールドは、次のように2回入力する必要がある。 医薬品BおよびCの先発医薬品名
Substance / Specified Substance Name	G.k.2.3.r.1	A剤の実薬名	B剤またはC剤の活性原薬名	フィールドには、次のように2回入力する必要がある。 B剤とC剤の活性原薬名
IND Number where AE Occurred	FDA.C.5.5a	事象が発生した臨床試験が実施されたIND番号 IND number under which the clinical trial where the event occurred is conducted		

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ6: 追加治療

- 2群試験:治験薬Aと承認薬Bおよび/またはCと承認薬BおよびCとの比較

要素名	要素ID	被疑薬はA剤のみ	被疑薬はB剤またはC剤のみで、報告はIND安全性報告要件 (21 CFR 312.32) を満たす	被疑薬はB剤およびC剤のみで、報告はIND安全性報告要件 (21 CFR 312.32) を満たす
Medical Product Name as Reported by the Primary Source	G.k.22	会社コード または A剤の先発医薬品名	フィールドには、次のように入力する必要がある。 医薬品Bおよび/またはCの先発医薬品名	フィールドには、次のように2回入力する必要がある。 A剤は会社コードまたは医薬品名、B剤とC剤は医薬品名
Substance / Specified Substance Name	G.k.2.3.r.1	A剤の有効原薬名	フィールドには以下のように入力する。 薬剤Bおよび/またはCの活性原薬名	フィールドには、次のように2回入力する必要がある。 A剤、B剤、C剤の活性原薬名
IND Number where AE Occurred	FDA.C.5.5a	事象が発生した臨床試験が実施されたIND番号 IND number under which the clinical trial where the event occurred is conducted		

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ7: IND下で承認された薬剤

- 2群試験 (承認された薬剤Aの新しい適応を支持するためにIND下で実施された承認された薬剤) :承認された薬剤A
  ＋ 承認された薬剤Bと承認された薬剤Bの比較

要素名	要素ID	被疑薬はA剤のみ	被疑薬はB剤またはC剤のみで、報告はIND安全性報告要件 (21 CFR 312.32) を満たす	被疑薬はB剤およびC剤のみで、報告はIND安全性報告要件 (21 CFR 312.32) を満たす
Medical Product Name as Reported by the Primary Source	G.k.22	A剤の先発医薬品名	B剤の先発医薬品名	フィールドには、次のように2回入力する必要がある。 A剤とB剤の先発医薬品名
Substance / Specified Substance Name	G.k.2.3.r.1	A剤の実薬名	B剤の実薬名	フィールドには、次の2回入力する必要がある。 A剤及びB剤の有効原薬名
IND Number where AE Occurred	FDA.C.5.5a	事象が発生した臨床試験が実施されたIND番号 IND number under which the clinical trial where the event occurred is conducted		

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ8:因果関係の報告

- IND安全性報告における因果関係の報告

要素名	要素ID	適合性	ビジネスルール
Source of Assessment	G.k.9.i.2.r.1	Conditional-Required	• デフォルトの評価ソース (G.k.9.i.2.r.1) を「**スポンサー**」とし、H.1にInvestigator Assessmentを含める • レポートのタイプ (C.1.3) の要素値が2(=スタディからのレポート) で、AEが発生したIND番号 (FDA.C.5.5a) が提供されている場合は必須
Method of Assessment	G.k.9.i.2.r.2	Conditional-Required	• デフォルトの評価方法 (G.k.9.i.2.r.2) を「**FDA**」に変更し、他の評価方法と区別する。 • レポートのタイプ (C.1.3) の要素値が2(=スタディからのレポート) で、AEが発生したIND番号 (FDA.C.5.5a) が提供されている場合に必須
Result of Assessment	G.k.9.i.2.r.3	Conditional-Required	• IND安全性報告書では、少なくとも1つの疑わしい製品が副作用/事象と薬物の関連性を有するべきである • 評価の結果 (G.k.9.i.2.r.3) には、値「**Suspected**」または「**Not Suspected**」を使用する • レポートのタイプ (C.1.3) の要素値が2(=スタディからのレポート) で、AEが発生したIND番号 (FDA.C.5.5a) が提供されている場合は必須

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

IND免除BA/BE試験安全報告

- 2010年9月29日のFederal Registerにおいて、FDAは、21 CFR part 312に基づくヒトの医薬品および生物学的製剤に対するIND (Bio-INDを含む) 安全性報告要件を改訂した最終規則を公表した。
- 21 CFR 320.31に基づき、IND免除のBA/BE試験を実施する者に対する安全性報告要件を追加した。
- BA試験およびBE試験がIND要件から免除される場合の本規制概要

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

IND免除BA/BE試験Safety Report:個別の送信パスのビジネスルール

- **Batch Receiver Identifier (N.1.4) およびMessage Receiver Identifier (N.2.r.3)**

		AS 2ヘッダー	ルーティングID	N.1.4 値	N.2.r.3値
Premarket	CDER IND ICSR	宛先:「CDER」 XMLファイル:AERS_PREMKT_CDER	XMLファイル: FDA_AERS_PREMKT_CDER	ZFDA_PREMKT	CDER_IND
	CDBR IND ICSR	宛先:「CDBR」 XMLファイル:AERS_PREMKT_CDBR	XMLファイル: FDA_AERS_PREMKT_CDBR	ZFDA_PREMKT	CBER_IND
	CDER IND exempt BA/BE ICSR	宛先:「CDER」 XMLファイル:AERS_PREMKT_CDER	XMLファイル: FDA_AERS_PREMKT_CDER	ZFDA_PREMKT	CDER_IND_EXEMPT_BA_BE
Postmarket	Postmarket ICSR	宛先:「CDER」 XMLファイル:AERS	XMLファイル:FDA_AERS	ZZFDA	CDER

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

IND免除BA/BE試験Safety Report:Pre-ANDAに関する報告

- FAERSへの報告については、イベントが発生したINDに1つのIND Safety Reportのみが提出される (Pre-ANDA)
  - **要素名: AEが発生したIND番号**
  - 要素ID: FDA.C.5.5 b
  - 最大長: 10
  - データ型: 数値
  - 適合性: 条件付き必須
  - ビジネスルール:
    - Type of Report (C.1.3) が2=Report from study and Message Receiver Identifier (N.2.r.3) ='CDER_EXEMPT_BA_BE'の場合、AE Occurred (FDA.C.5.5 a) のPre-ANDA Numberが必要だ。形式は「234567」である必要がある。
    - 処理とルーティングに有効な事前ANDA番号であること

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

ケーススタディ1:登録後に発生した被験者の薬物曝露の報告

- 薬物曝露の報告のためのE 2 Bデータ要素の説明

要素名	要素ID	要素値
薬剤の役割の特徴	G.k.1	1=被疑薬（Suspect） 2=併用薬（Concomitant） 3=相互作用（Interacting） 4=薬剤投与されていない （Drug not administered）
FDA医薬品に関する追加情報 (コード化)	FDA.G.k.10a.r	1=テスト（Test） 2=参照（Referennce） NullFlavor=NA
医薬品の識別	G.k.2	(ヘッダー – 要素値なし) (Header – no element value)
一次情報源から報告された医薬品名	G.k.2.2	医薬品名 (自由記述) Medicinal product name (free text)
物質名/特定物質名	G.2.3.r.1	原薬名 (フリーテキスト) Drug substance name (free text)

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

テストと実装

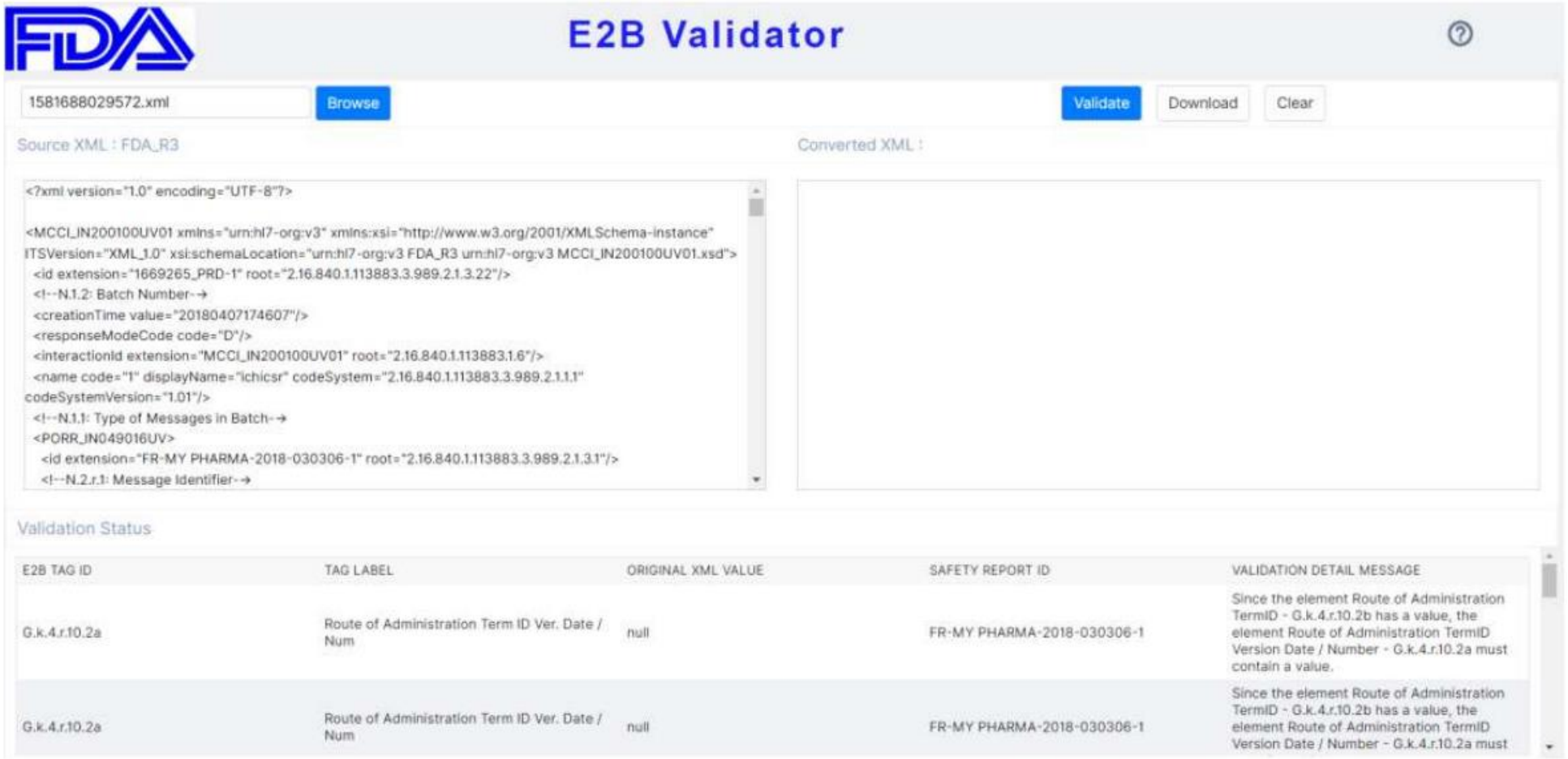
Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

E2Bの検証メカニズム

- 医薬品・医療機器業界が地域E2B R3 XMLファイルを検証するメカニズムを提供
- 本番の提出前にメカニズムを使用可能
- パブリックURL経由で使用可能なメカニズム提供
- アップロードされたファイルはbotに格納
- FAERS Electronic SubmissionのWebページで関連情報を提供

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

E2Bの検証メカニズム



https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e2br3-electronic-transmission-individual-case-safety-reports-implementation-guide-data-elements-and

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

テストと実装

- 地域拡張要件含めてE2B(R3)をテストする準備ができているスポンサーを特定する
- 市販前と市販後の両方のICSRのテストを実施する
- テストスケジュールは、特定されたスポンサーに提供される
- FDA、送信者のICSRを事前テストするための検証ツールを提供
  - 公開URL経由で検証ツールにアクセス可能
- 検証されたスポンサーは、実稼働前の環境でICSRを提出し、ACKを受け取ることができる
- スポンサーは、R3の準備が整うまで、R2形式のポストマーケットICSRでICSRを提出し続ける
- スポンサーは、市販前と市販後の両方でICSRをテストする (コンビネーション製品を含む)
  - 3つの提出メカニズムを使用する (提出パスのスライドで説明)

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

テストと実装

- R3形式でのFDAへの最初の製造申請の準備ができたら、スポンサーはFDAに通知する必要がある
- テスト中の質問はすべてeprompt@fda.hhs.govに送信する必要がある

市販前ICSRの任意提出期間:
- 直接提出にはSafety Reporting Portal (SRP) の使用を推奨
- 1571とカバーレターの提出は不要
- 会社の規制業務に報告書を送付しない

ESGを介してE2B(R3)形式で市場前安全性報告書を提出する準備ができたら:
- SRPアカウントは市販前安全報告のためには停止される

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

Q&A

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

Q&A

Q1:EMAは既に市販前と市販後の症例についてR 3フォーマットを通知しているので、FDAがCT症例のR3フォーマットとゲートウェイ伝送をいつまでに準備できると期待できるか?

A1:プレゼンテーションで示したように、市販前と市販後の両方を同時に実施したいと考えている。今年末（2023年末）までに、E2B(R 3) 形式のICSRを市販前と市販後に提出できるように準備したいと考えている。そのための詳細で正確な開始日付情報はFAERSの電子ウェブページに掲載される。

その発出時点から、企業は市販前と市販後の両方の ICSRをFAERSに提出できるようになる。

市販前でいうと、INDの安全性報告とINDの両方が含まれる。

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd

Q&A and Resources

Click for:

- https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-electronic-submissions

Additional questions or comments?
Email: **eprompt@fda.hhs.gov**

Please submit your questions using the Q&A Pod in the lower right corner.

Click Here for Evaluation and Certificate

Learn about other resources from CDER Small Business & Industry Assistance:
Visit Our Website!

Copyright by HiroPharmaConsulting Co., Ltd