



ICH M4E(R2): Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH M4E(R1) Guideline

2016年7月21日 第34回 ICH即時報告会

M4E(R2) MHLW/PMDA Topic Leader

一丸 勝彦

M4E(R2) EWG Member

Party	Member
EU	Francesco Pignatti, Andreas Kouroumalis
EFPIA	Filip Mussen, Lesley Wise
MHLW/PMDA	Katsuhiko Ichimaru, Yukiko Komori, Hana Sugai, Junji Moriya (PMDA)
JPMA	Yukiko Watabe, Yoko Hattori, Eriko Ogura
FDA	Patrick Frey (EWG Rapporteur and Regulatory Chair) , Ellis Unger, Richard A. Forshee, Pujita Vaidya
PhRMA	Paul Huckle, (Hons), Rebecca Noel, Tarek A. Hammad
Health Canada	Kader Kourad
Swissmedic	Claus Bolte
Others	Chen Chi-Hsun (Chinese Taipei), Michael Coory (Australia), Luiza Novaes Borges (Brazil), Ju Hye Kang (Korea), Mara Ernst (WSMI)

Charge for M4E(R2) EWG

- M4E(R1)において、CTD Section2.5.6「ベネフィットとリスクの結論」に記載する内容が示されているが、ベネフィット-リスク評価を構造的に行う上で、参考となるガイダンスは示されていない。
- 現在、CTD Section2.5.6の記載内容は様々。

申請者と規制当局間のベネフィット及びリスクに関する情報共有が円滑に行えるよう、CTDにおけるベネフィット及びリスクに関する情報提示方法を標準化

What is out-of-scope of discussion?

- It is important to acknowledge that **each regulator is required to follow its own approach in conducting a benefit-risk assessment**. These approaches are generally based on the unique laws and regulations relevant to each regulatory authority. Therefore, it is important to also stipulate what is not in the scope of this new proposal. Issues that will not be addressed in the proposed guideline include:
 - The approach or process to be applied by regulators in conducting the benefit-risk assessment, such as **specifying quantitative and qualitative methodologies** and/or;
 - Issues that are related to how a regulator reaches a specific conclusion on benefit-risk information.

- 規制当局が用いるBR評価の具体的な手法については記載しない。
- 規制当局がBR情報についてどのように結論づけるかについては記載しない。

Charge for M4E(R2) EWG

- 2014年6月

- ミネアポリス会合において、新規トピックとしてM4E(R2)がSteering Committeeにて了承される。

改訂検討の範囲はCTD2.5.6のみ

- 2015年3月

- Concept Paperに以下の追記が了承される。
- “to other parts of the Clinical Overview to ensure that the revised guidance is both harmonized and appropriate in its entirety.”

M4E Activities in Lisbon and since(1/3)

- 2014年11月
First Face-to Face Meeting in Lisbon
 - B-R評価の一般的要素の明確化
 - 2.5.6の新しい構造についての合意
 - 粗ドラフトガイドラインの作成
- Post-Lisbon Activities（5回の電話会議を通じて）
 - サブセクション記載内容の詳細検討
 - 「臨床に関する概括評価」他の項目への影響検討

M4E Activities in Lisbon and since(2/3)

- 2015年6月
Second Face-to Face Meeting in Fukuoka
 - Step 1 Documentの完成
- 2015年7-8月
 - Step 2a/b Sing off
- 2015年9月 – 2016年6月
Step 3 activities
 - パブリックコメント
 - コメントの詳細なチェック（5回の電話会議を通じて）
 - Documentの内容に大きな変更を与えるコメントはなし⁷

M4E Activities in Lisbon and since(3/3)

- **2016年6月**
Third Face-to Face Meeting in Lisbon
 - *EWG Step 3 Sign off*
 - *Assemblyの合意 (Step 4)*

Revised 2.5.6 Structure

2.5.6 Benefits and Risks Conclusions

2.5.6.1 Therapeutic Context

2.5.6.1.1 Disease or Condition

2.5.6.1.2 Current Therapies

2.5.6.2 Benefits

2.5.6.3 Risks

2.5.6.4 Benefit-Risk Assessment

2.5.6.5 Appendix

CTD 2.5.6項改訂案：特記事項

2.5.6 Benefit Risk Conclusions (全般)

- 本項の目的は、当該医薬品の目的とする適用について、簡潔、包括的かつ明確にベネフィットリスク評価を記載すること。

各サブセクションの記載内容は、申請者の結論および、その結論にたどり着いた分析の背景および、申請者の考え方の道筋 (Thought Process) を明確に説明するものであること。

2.5.6.1 Therapeutic Context (治療の背景)

本項では、承認申請する製品の背景情報を定義する目的で、対象となる疾患の情報、現在使用されている治療方法のベネフィットとリスクについて記述する。

- **2.5.6.1.1 Disease or Condition (疾患または症状)**
- **2.5.6.1.2 Current Therapies (現行の治療)**

既存の「2.5.1 製品開発の根拠」に疾患・既存の治療法に関する情報は一部入って来るため、本項で重複記載されるのは避けたい。

⇒2.5項を先頭から読んでいくことを考慮し、必要な情報は2.5.1に記載し、2.5.6.1ではこれを引用するように記載を整備した。

「2.5.1 製品開発の根拠」 変更

申請医薬品の開発の根拠については、次のとおり記載すること。

- 申請医薬品の薬理学的分類を特定すること。
- 申請医薬品の治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面を記述すること。
- 目的の集団に対し使用されている主な現行の治療に関する概略を含めること。
- 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景を簡潔に要約すること。
- 臨床開発計画を簡潔に記述すること。進行中及び計画中の臨床試験についての記述、また、開発計画全体における申請のタイミングの妥当性に関する記述を含めること。外国臨床データの利用計画についても簡潔に記述すること（ICH E5）。
- 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点を挙げ、説明すること。関連する公表文献を引用すること。規制当局によるガイダンスや助言を記述し（臨床概括評価を提出する地域の当局からのものについては最低限必要）、いかにその助言に従ったかを論じること。公式の助言文書（例：公式議事録、ガイダンス、当局からの書簡）を参照し、その写しを第5部の参考文献の項に添付すること。

2.5.6.2 Benefits (ベネフィット)

- ‘Benefit’の定義

申請医薬品の好ましい効果

複数の評価項目が1つのBenefitを構成する場合もある。

- Key Benefitsを特定する時に考慮すべき性質

Benefitの臨床的重要性、比較対照との効果の差の大きさ等

- Key Benefitsを記載する時に考慮すべきポイント

Benefitの経時的変化、部分集団における差異等

- Key Benefitsに関するエビデンスの強さ、限界、不明点についての考察時に考慮すべきポイント

2.5.6.3 Risks (リスク)

- ‘Risk’の定義

申請医薬品に関連する有害事象と他の好ましくない効果をいう

- Key Risksを特定する時に考慮すべき性質

重篤性/重症度、発現率、可逆性、忍容性

- Key Risksを記載する時に考慮すべきポイント

比較対照との発現率の差、部分集団におけるリスクの差異等

- Key Risksに関する情報の強さ、限界、不明点について考察する際に考慮すべきポイント

- Key Riskの管理の方策

2.5.6.4 Benefit-Risk Assessment (ベネフィット・リスク評価)

- 申請者のB-R評価に関する結論を記載する。

*Key BenefitとKey Riskの評価ならびに比較に用いられた根拠および判断
エビデンスの不確実性がその解釈に及ぼす影響*

- B-R評価の方法は多々あるが、本GLではこれ以上の評価方法については言及しない。通常は叙述的な評価方法で十分である。

申請者が定量的なBR評価方法を用いる場合はその手法の適切性と結果の解釈について事前に検討する

B-R評価を示すために要約表やグラフの使用を考慮してもよい

Outlook

- 改訂した2.5.6項では、B-R評価に関する異なる手段に対応するため、内容、フォーマット及び柔軟性に関する各規制当局の考え方を取り入れている。
- B-R評価は、急速に発展している領域であり、経験と専門知識には差異がある。
- 現時点において、更なるimplementationの調和（Q&Aの作成等）の範囲と時期について、EWGの合意は得られなかった。
 - 実装の段階で挙がる質問の内容によっては、現在のEWGで対応できる範囲とは異なる範囲でIWGを立ち上げる必要があるかもしれない。
 - 各地域で、本ガイドラインの実装後に挙げた質問に基づき、さらなるガイダンスの提供が必要と判断されるかもしれない。