

# ICH E2C(R2) ガイドライン説明会

PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)  
の構成及び記述内容に関するガイダンス  
(ガイドライン3.1-3.14)

2012年1月18日(水)、タワーホール船堀、東京

足立 式子  
ブリistol・マイヤーズ株式会社

# PBRERガイドラインの構成

- ▶ Introduction

PBRERガイドラインの背景、目的

- ▶ General Principle

PBRER作成・管理に関する運用ルール

- ▶ Table of Contents

PBRER各項の記載内容・ガイダンス

# PBRER Table of Contents

[Title Page](#)  
[Executive Summary](#)

**製品情報**

[1 Introduction](#)  
[2 Worldwide Marketing Approval Status](#)  
[3 Actions Taken in the Reporting Interval for Safety Reasons](#)  
[4 Changes to Reference Safety Information](#)

[5 Estimated Exposure and Use Patterns](#)

5.1 Cumulative Subject Exposure in Clinical Trials  
5.2 Cumulative and Interval Patient Exposure from Marketing Experience

[6 Data in Summary Tabulations](#)

6.1 Reference Information  
6.2 Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events from Clinical Trials  
6.3 Cumulative and Interval Summary Tabulations from Post-marketing Data Sources

[7 Summaries of Significant Findings from Clinical Trials during the Reporting Period](#)

[8 Findings from Non-interventional Studies](#)

[9 Information from Other Clinical Trials and Sources](#)

[10 Non-clinical Data](#)

**データ・情報**

[11 Literature](#)

[12 Other Periodic Reports](#)

[13 Lack of Efficacy in Controlled Clinical Trials](#)

[14 Late Breaking Information](#)

[15 Overview on Signals : New, Ongoing or Closed](#)

[16 Signal and Risk Evaluation](#)

16.1 Summary of Safety Concerns  
16.2 Signal Evaluation  
16.3 Evaluation of Risks and New Information  
16.4 Characterisation of Risks  
16.5 Effectiveness of Risk Minimisation (if applicable)

[17 Benefit Evaluation](#)

Important Baseline Efficacy and Effectiveness Information  
17.1 Information  
17.2 Newly Identified information on Efficacy and Effectiveness  
17.3 Characterisation of Benefits

[18](#)

[Integrated Benefit-risk Analysis for Approved Indications](#)

18.1 Introduction  
18.2 Discussion on the Benefit-risk Balance

[19 Conclusions and Actions](#)

[20 Appendices to the PSUR](#)

**評価・考察**

# ガイドライン3.1-3.14

## 3.Guidance on the contents of the PBRER

- 3. 1: Introduction
- 3. 2: Worldwide Marketing Approval Status
- 3. 3: Action Taken in the Reporting Interval for Safety Reasons
- 3. 4: Changes to Reference Safety Information

製品情報

- 3. 5: Estimated Exposure and Use Patterns
- 3. 6: Data in Summary Tabulations
- 3. 7: Summaries of Significant Safety Findings from Clinical Trials during the Reporting Interval
- 3. 8: Findings from Non-interventional Studies
- 3. 9: Information from Other Clinical Trials and Sources
- 3.10: Non-clinical Data
- 3.11: Literature
- 3.12: Other Periodic Reports
- 3.13: Lack of Efficacy in Controlled Clinical Trials
- 3.14: Late-Breaking Information

データ・情報

# 3. PBRERの構成及び記述内容に関するガイダンス

- 全項を完成させること。
- 新情報がない場合は、その旨を記載すること。
- ガイドラインの3.X.YはPBRER上ではX.Yとする。

## ▶ Title Page

- 報告書提出年月日
- 製品名
- 国際誕生日
- 調査期間
- MAHの名称及び住所
- 守秘義務に関する表記

# 3. PBRERの構成及び記述内容に関するガイダンス

## ▶ Executive Summary

当該レポートに含まれる重要な情報を簡潔にまとめて記載する。

- 緒言及び調査期間
- 医薬品－作用機序、薬効分類、適応症、投与量、投与経路、剤型
- 臨床試験における推定累積被験者数及び市販後の調査期間及び累積の推定使用患者数
- 当該医薬品の承認国数
- Section 18.2に基づく総合的なベネフィット-リスク評価のサマリー
- 安全性の理由でとられた措置または提案(例: 添付文書の重要な変更、その他のリスク最小化策等)
- 結論

## ▶ Table of contents

# 3.1: 緒言

## ▶ 緒言に含める情報

- IBD
- 調査期間
- 医薬品－作用機序、薬効分類、適応症、投与量、投与経路、剤型
- 承認適応症及び患者集団の概要
- 当該レポートにおいて評価された臨床試験の要約
- 当該PBRERに含まれていなかった情報の概要と説明
- ある製品に対して複数のPBRERを提出する場合、複数にするものの論理的根拠

## 3.2:世界各国における市販承認状況

世界各国における市販承認状況の概要を以下の情報を含めて簡便に記載する

- 最初に承認された年月日
- 適応症
- 承認用量
- 承認国



## 3.3: 安全性の理由で調査期間中にとられた措置

- ▶ 治験あるいは市販後の製品の使用について、MAH、治験依頼者、規制当局データモニタリング委員会、倫理委員会等が、調査期間中に講じた以下のような安全性に関する重要な措置について記載する。
  - 承認された製品のベネフィット-リスクプロファイルに重大な影響を及ぼすおよび/または
  - 特定の臨床試験の実施あるいは臨床開発プログラム全体にインパクトを与える
- ▶ それぞれの措置に対する理由および適切であれば追加の関連情報についても記載する。
- ▶ 過去に講じた措置に関連する最新情報についても、この項に要約を記載する。

## 3.4: Reference Safety Informationの変更

- ▶ 調査期間内における重要なReference Safety Informationの変更を記載する。

重要なReference Safety Informationの変更例:

- 禁忌
- 警告
- 使用上の注意
- 副作用
- Adverse event of Special interest
- 相互作用
- 実施中及び完了した臨床試験からの重要な知見
- 非臨床で得られた重要な知見(例:発癌性の研究)
- ▶ 変更に関する詳細情報はPBRERの適切な項で記載する。
- ▶ 最新版のCCSIに基づく各国/地域の製品情報(最終版、変更中、変更案のいずれであろうと)についても記載する。

## 3.5 推定使用患者数と使用状況(Use pattern)

### ▶ 臨床試験のデータ:

- 臨床試験におけるDIBDからの累積被験者数
- データTableはDSURと同様
- DSURにさらに詳細なデータがある場合はこれを掲載する

### ▶ 市販後のデータ: 累積及び当該報告期間

- IBDからの累積患者数および当該PBRERの調査期間の使用患者数
- 可能な限りvalidateされた(正確な)推定使用患者数を算出方法と共に提示する(不可能な場合は理由を記載)
- 推定使用患者数を提示することが不可能な場合、他の算出方法を考慮し、その結果と算出方法を記載する
- 投与日数と処方数により投与患者数を推定する等
- 上記の全てが不可能であった場合のみ、医薬品販売量(Tonnage、Dosage units)から推定算出する

## 3.5.1 臨床試験の推定累積使用患者数-1

### ▶ 臨床試験データ

**Table 1 – 臨床試験の推定累積使用患者数**

Treatment	Number of subjects
medicinal product	
comparator	
placebo	

**Table 2 – 完了した臨床試験の累積使用患者数 – 年齢及び性別**

Age range	Number of subjects		
	Male	Female	Total

## 3.5.1 臨床試験の推定累積使用患者数-2

Table 3 – 完了した臨床試験の推定累積使用患者数 - 人種集団

Racial group	Number of subjects
Asian	
Black	
Caucasian	
Other	
Unknown	
Total	

## 3.5.2 市販後の累積及び調査期間の推定使用患者数-2

### 1. 承認後（臨床試験以外）の使用状況

- 全体的な推定使用患者数
- 可能な限り、適応症、性別、年齢群、用量、剤型、地域別に提示
- 製品によって他の区分も考慮する（投与経路、治療期間等）

indication	sex		age (years)				dose (mg/day)			formulation		region					
	male	female	2 to ≤16	>16 to 65	>65	unknown	<40	≥40	unknown	IV	oral	EU	Japan	Mexico	/Canada	US	other
depression																	
migraine																	

### 2. 承認後の特定集団における使用状況（累積）

- 特定集団での使用状況と算出方法を記載
- 考慮すべき特定集団：小児、高齢者、妊産・授乳婦、肝・腎機能障害患者、他の合併症保有患者、臨床試験で対象とされた症状より重症度の高い患者、遺伝子多型、人種の異なる患者 等

## 3.5.2 市販後の累積及び調査期間の推定使用患者数-3

### 3. 承認適応外の使用状況 (Off-label Use)

- 適応外使用状況がリスク評価に影響を与えられた場合、その状況を簡潔に述べる  
例) -学会ガイドライン等に基づく使用か  
-臨床試験のエビデンスがある使用方法か  
-代替治療がないために使用されているのか 等
- 「適応外使用」の判断はCCDSに基づいて行う

#### 適応外使用:

承認されている以外の「適応症」「患者人口(例:未承認の小児への使用)」「コンパッショネート・ユース」および「臨床試験の設定外での未承認使用」。  
オフラベルユースは地域によって異なる場合がある

## 3.6 個別症例データの表示

- ▶ PSURで作成していたラインリスト、Individual Case History→削除
- ▶ 臨床試験：累積サマリーテーブルの作成
- ▶ 市販後：累積及び調査期間のサマリーテーブルの作成
- ▶ Reference Information
  - ADRの分析に用いたCoding dictionaryのversionを明記する
  - 各国/地域の法律または規制に定められる場合は、臨床試験のTabulationに対して予測性評価に用いたReference Safety InformationのDocument及びVersionを明記する。



## 3.6 個別症例データの表示-1

### 臨床試験のサマリーテーブル

- ▶ DIBDからの累積SAE(DSURと共通)

<u>System Organ Class</u> Preferred Term	medicinal product	Blinded	Active comparator	Placebo
<u>Investigations</u>	n	n	n	n
Alanine aminotransferase increased	n	n	n	n
Aspartate aminotransferase increased	n	n	n	n
<u>Nervous System Disorders</u>	n	n	n	n
Syncope	n	n	n	n
Headache	n	n	n	n

## 3.6 個別症例データの表示-2

### 市販後のサマリーテーブル

- 市販後データ: IBDからの累積・調査期間の重篤および非重篤ADR

	Spontaneous, including reports from regulatory authority and literature				Non-interventional post-marketing study(ies)				Total
	serious		non-serious		serious		non-serious	cumulative, all	
	interval	cumulative	interval	cumulative	interval	cumulative	interval		
SOC 1									
MedDRA PT 1									
MedDRA PT 2									
SOC 2									
MedDRA PT 1									
MedDRA PT 2									

Non-interventional post-marketing studyのNon-serious AE情報はPASS(Post Authorisation Safety Study)から報告されたもののみ

## 3.7 調査期間中に臨床試験から得られた 重要な安全性情報の要約

- ▶ **終了した臨床試験** : 重要な有効性と安全性の知見についてのサマリー
- ▶ **実施中の臨床試験** : 臨床的に重要な情報についてサマリー
- ▶ **長期追跡調査** : 被験者の長期追跡調査により得られた情報を記載
- ▶ **他の治療的使用** : MAHが主導した上記以外のプログラムから得られた臨床的に重要な安全性情報を記載  
e.g.) Expanded access program, Compassionate use program 等
- ▶ **配合剤に関連した新たな安全性データ:**
  - 配合剤あるいは多剤併用療法の1成分として承認または開発中である場合、配合剤、併用療法の使用から得られた重要な知見のサマリーを作成
  - 配合剤のPBRERである場合、承認後、開発中に関わらず個々の成分から得られた重要な安全性情報のサマリーを作成

## 3.8 非介入試験からの知見

- ▶ 調査期間中にMAHが実施した非介入試験から得られた安全性情報、ベネフィットまたはリスク評価に影響を及ぼす可能性のある情報について要約する。
- ▶ 調査期間中に終了した、または実施中の非介入試験(non-Interventional study)のリストをAppendixに含める。
  - Observational study
  - Epidemiological study
  - Registry
  - Active surveillance program ....等

## 3.9 他の臨床試験及び情報源からの情報

- ▶ 調査期間中にMAHの妥当で適切な努力により入手可能となった他の治験/臨床試験等の情報源からリスク評価に関連のある情報を要約する。
  - 無作為化臨床試験の統合分析あるいはメタアナリシスの結果
  - 共同開発会社によって、あるいは医師主導治験から提供された安全性情報  
.....等

## 3.10 非臨床データ

- ▶ 調査期間中に終了または実施中の非臨床in vivo及びin vitro試験（例：発がん性、生殖、免疫毒性試験等）から得られた主要な安全性の知見を要約する。
- ▶ 非臨床試験の知見から推測されることについてはSection 16及び18で考察する。

## 3.11 文献

- ▶ 調査期間中にMAHが入手した論文審査のある学術誌で公表された文献及び入手可能な未発表の原稿から製品に関する新規の重要な安全性の知見を要約する。

## 3.12 他の定期報告

- ▶ MAHは各国/各地域の規制要件で規定される場合を除き、1有効成分に対して一冊のPBRERを作成すること。
- ▶ MAHがひとつの製品に対して複数のPBRERを作成した場合(他の適応症あるいは剤型に対して)において、当該PBRERに含まれていない重要な知見が他方のPBRERに含まれている場合は、他方のPBRERに記載されている重要な知見のサマリーを作成する。
- ▶ 可能であれば、MAHは調査期間中に他の企業等(例:スポンサー、他のMAH、提携企業等)から入手した定期報告に含まれている重要な知見をサマライズすること。

## 3.13 無作為化対照臨床試験における効果欠如

- ▶ 重篤あるいは生命を脅かす疾患を治療、防止することを目的とした製品の効果欠如は、治療対象となる患者集団に対する重大なリスクを示す可能性があり、当該sectionに要約を記載する。
  - 効果欠如を示唆する臨床試験データ
  - 確立した治療法との比較における効果欠如  
例: ACSに対する新規の抗血小板薬の試験における心血管イベントの超過
- ▶ 生命を脅かす疾患の治療を目的としていない製品についても、ベネフィット-リスク評価に影響する効果欠如については要約を記載する。

## 3.14 最新情報

- ▶ データロックポイント後～PBRERの作成期間中に発生した潜在的に重要な安全性および有効性 (efficacy/effectiveness) の知見を要約する。
  - 臨床的に重要な新規論文
  - 重要な追跡調査データ
  - 臨床的関連性のある毒性学的所見
  - MAH、データモニタリング委員会、規制当局が安全性の理由で講じた措置

※個別症例報告については、重要な事象であったとしても含めない