

ICH E2C(R2) ガイドライン説明会

PEBERの構成及び記述内容に関するガイダンス
(ガイドライン3.15-3.19)

2012年1月18日(水)、タワーホール船堀、東京

阪口 元伸
武田薬品工業株式会社

ガイドライン 3.15 - 3.19

- ▶ 3.15 Overview of Signals: New, Ongoing, or Closed
- ▶ 3.16 Signal and Risk Evaluation
 - ▶ 3.16.1 Summary of Safety Concerns
 - ▶ 3.16.2 Signal Evaluation
 - ▶ 3.16.3 Evaluation of Risks and New Information
 - ▶ 3.16.4 Characterisation of Risks
 - ▶ 3.16.5 Effectiveness of Risk Minimisation (if applicable)
- ▶ 3.17 Benefit Evaluation
 - ▶ 3.17.1 Important Baseline Efficacy and Effectiveness Information
 - ▶ 3.17.2 Newly Identified Information on Efficacy and Effectiveness
 - ▶ 3.17.3 Characterisation of Benefit
- ▶ 3.18 Integrated Benefit-risk Analysis for Approved Indications
 - ▶ 3.18.1 Benefit-risk Context
 - ▶ 3.18.2 Benefit-risk Analysis Evaluation
- ▶ 3.19 Conclusions and Actions

3.15 シグナルの要約 – 新規・継続・終了

3.15 シグナルの要約 – 新規・継続・終了 (1)

「シグナル」の定義： CIOMS VIIIに準じる

単一あるいは複数の情報源（観察及び実験）から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係、あるいは有害もしくは有用な事象の中での新たな潜在的な因果関係や、すでに知られていた関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性がある」と判断されたもの

ファーマコビジランスにおけるシグナル検出の実践 CIOMS VIII報告

3.15 シグナルの要約 – 新規・継続・終了 (2)

- 以下のシグナルについての要約の提供
 - 報告期間中に**新規に検出されたシグナル** (newly identified)
 - DLP時点で**継続レビュー中のシグナル** (ongoing)
 - 報告期間中に**評価が終了したシグナル** (closed)
- シグナルの情報源及びシグナル検出方法についても簡潔に記載
- シグナル評価の詳細は、Section 16.2「シグナル評価」もしくは16.3「リスク及び新規情報の評価」にて記載



3.15 シグナルの要約 – 新規・継続・終了 (3)

■ シグナルの要約としてテーブルを作成

ガイドラインのAppendix Cにあるテーブルテンプレート

シグナル名	検出日	シグナルの状態 (新規・継続・終了)	検討終了日	シグナル検出のきっかけとなった情報源	理由	シグナル評価方法	結果 (評価が終了したシグナルの場合)
脳卒中	年月	新規	年月	自発報告 非臨床情報	主要な情報及び更なる評価に関する根拠の概要	症例レビュー 疫学研究	

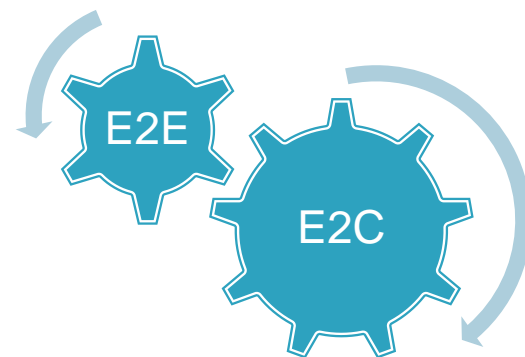
3.16 シグナル及びリスク評価

3.16.1 安全性懸念のサマリー (1)

- **報告期間開始時**の重要な安全性懸念の要約を提供
- 重要性を判断するための要因
 - リスクの医学的重篤性(患者個人への影響も考慮)
 - 発現頻度、予測可能性、予防可能性、可逆性
 - 公衆衛生への潜在的影響
 - 公衆衛生への影響が考えられるリスクの社会的認知度
- 以下の安全性情報の要約を記載
 - 重要な特定されたリスク
 - 重要な潜在的リスク
 - 重要な不足情報

3.16.1 安全性懸念のサマリー (2)

- **Safety Specification (ICH E2E)** がある医薬品については、報告期間開始時のSSをこの要約として利用可能
- **Safety Specification** がない医薬品については、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報についての情報を記載
 - 重要な adverse reactions
 - 相互作用
 - 薬理学的なクラスエフェクト



3.16.2 シグナル評価 (1)

- 報告期間中に**評価が完了したシグナル**について記載
- シグナルの評価結果によりカテゴリ化
 - ① **特定されたリスクもしくは潜在的リスク**と判断した場合
 - Section 16.3「リスク及び新規情報評価」にて詳述
 - ② **偽のシグナル (false signal)**と判断した場合
 - シグナルの棄却に至った評価についてこのSectionに詳述

3.16.2 シグナル評価 (2)

- シグナル評価の記載する情報のレベルは、公衆衛生への影響やエビデンスの強さによって異なるが、以下の情報を含むことが望ましい
 - シグナルのきっかけとなった情報源
 - 評価に関する背景情報
 - 評価方法(情報源、検索条件、統計学的アプローチ、等)
 - 結果
 - 考察
 - 結論(対策の提案を含む)



3.16.3 リスク及び新規情報の評価

- 報告期間中に得られた全てのリスクに関する全ての新規情報について評価
- 報告期間中に新たに検出された、潜在的・特定されたリスクや既知のそれらリスクに対する新規情報も含む
- 新規情報は以下のように整理される
 - 新たな潜在的リスク
 - 新たに特定されたリスク
 - 以前に確認された潜在的・特定されたリスクに関する新たな情報
 - 重要な不足情報に関する追加情報
- リスクは「**重要なリスク**」「**その他のリスク**」に分類される

3.16.4 リスクの特性化

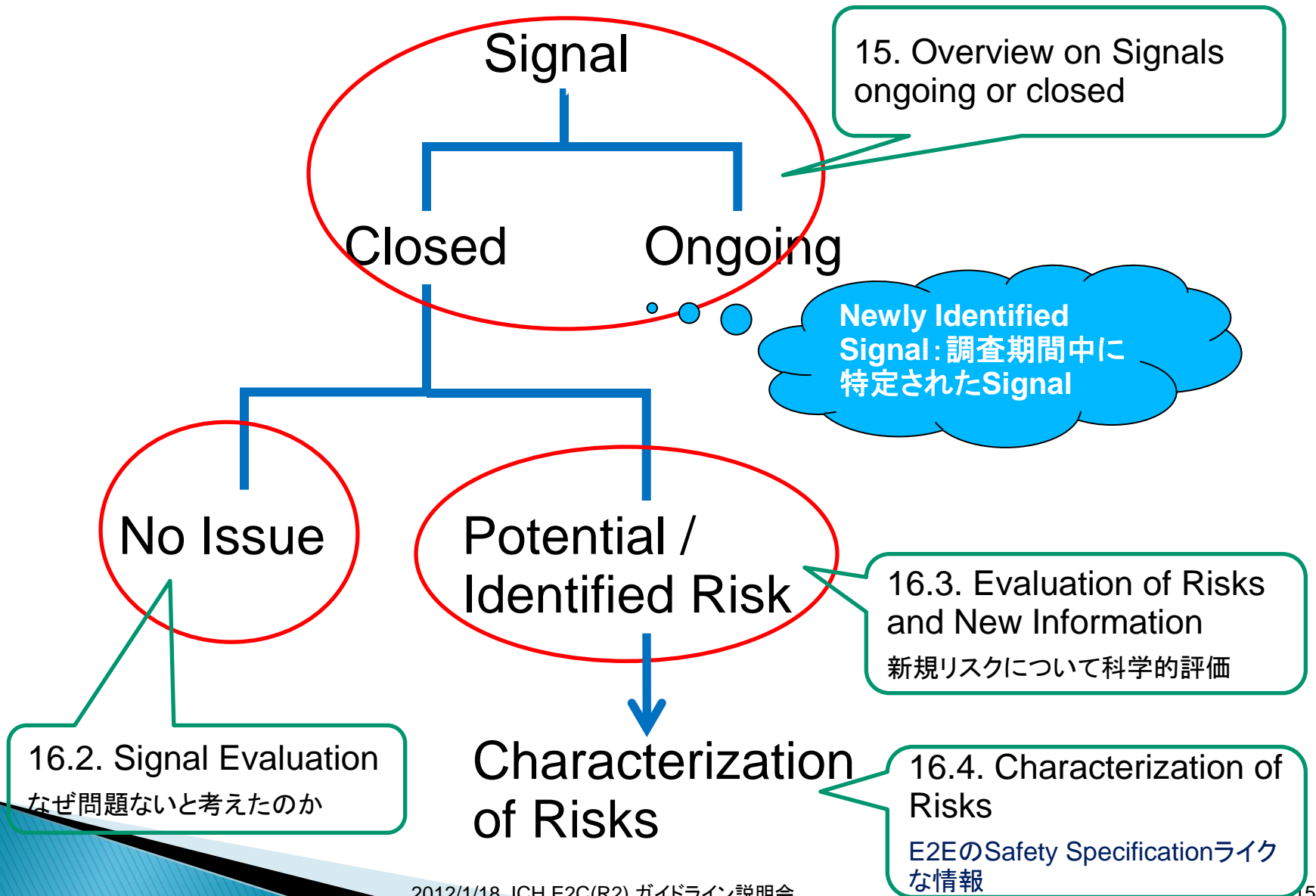
- **累積情報**にもとづき、**重要な特定されたリスク・潜在的リスクと重要な不足情報**の特性化を行う
- リスクの特性化には以下の情報を考慮する
 - 頻度情報(分母・分子情報も含む)
 - 相対リスク(推定方法も含む)
 - 個々の患者や公衆衛生へのインパクト
 - リスク因子
 - リスクプロファイル(継続期間、予測可能性、予防可能性、可逆性、発生機序 等)
 - エビデンスの確からしさ
- 複数の適応症・剤型・投与経路があり、リスクに差がある場合は別々に記載

3.16.5 リスク最小化の有用性 (if applicable)

- 報告期間中に**リスク最小化策の有用性評価**が実施された場合に記載
- 多地域に適用可能なリスク最小化策の有用性評価が実施された場合には特に重要
- 各国の規制で求められる場合は、地域毎のAppendixでリスク最小化策の評価結果を記載



PBRERにおけるシグナル検出および評価の流れ



3.17 ベネフィット評価

3.17.1 ベースラインにおける重要な有効性及び有用性情報 (1)

- CCDSに記載された承認された適応症に関し、調査期間開始時の有効性及び有用性プロファイルに記載
- 複数の適応症、患者集団、投与経路を有する医薬品については、それぞれについて記載



3.17.1 ベースラインにおける重要な有効性及び有用性情報 (2)

- B/Rプロフィールに変更がなければ簡単な記載で十分
- B/Rプロフィールに影響を及ぼす情報が発生した場合は、Section 17.3「ベネフィットの特性化」を更新するために以下のような情報を記載 (if available and relevant)
 - 疾患の疫学的および臨床的情報
 - ベネフィットの性質 (例: 診断、予防的、対症療法的、疾患修飾的)
 - ベネフィットの主要な評価項目 (例: 死亡率に対する効果)
 - 有効性及び有用性のエビデンス (例: 実薬対照試験、メタアナリシス、観察研究)
 - 重要なサブグループでのベネフィット (例: 年齢、性別、人種、疾患の重症度、遺伝子多型)

3.17.2 新規に特定された有効性及び有用性情報

- 承認された適応症に関し、報告期間中に新たに入手した有効性及び有用性の情報を記載
- 治療環境の変化によって、有効性・有用性が変わる可能性があるものについては特に注意
(例: ワクチン、抗生剤に対する耐性菌、他の治療薬の承認)
- 記載する項目内容は、Section 17.1と同様

3.17.3 ベネフィットの特性化 (1)

- 最新のベネフィットプロファイル
- ベースラインのベネフィット (Section 17.1) と新たなベネフィット情報 (Section 17.2) を統合したもの
- 新規ベネフィット情報もリスク情報もない場合 17.1 を引用することによい
- 報告調査期間中にリスクプロファイルに重大な変更が生じた場合や、ベネフィットが既知のものより低いということが示唆された場合は、エビデンスに基づき詳細に記載

3.17.3 ベネフィットの特性化 (2)

- ベネフィットの特性化には以下の情報を考慮
 - エビデンスの強さ(対照群、効果サイズ、統計、方法論、一貫性、等)
 - サロゲートエンドポイントの妥当性 (if used)
 - 臨床的意義
 - 一般化可能性
 - 用量反応性
 - 効果の継続期間



3.18 ベネフィット-リスクの総合評価

前セクションまでで記載してきた最新のリスク
及びベネフィットプロファイルから、その製品の
B/Rバランスを包括的に評価

3.18.1 ベネフィットーリスクの背景

- 承認された適応の範囲における当該医薬品の医学的必要性について簡潔に記載
- 他の治療選択肢(内科学的、外科学的、その他、無治療含む)について簡潔に記載



3.18.2 ベネフィットーリスク評価 (1)

- 複数の適応がある医薬品については、適応症毎にB/Rプロファイルを評価
- 同じ適応症内において、対象集団間でのB/Rプロファイルに重要な差異がある場合は、各々の対象集団でのB/R評価を実施 (if possible)



3.18.2 ベネフィットーリスク評価 (2)

■ B/R評価における一般的留意事項

- 評価する上でKeyとなるベネフィット及びリスク情報の特定
- リスク及びベネフィットセクションにて記載したKey情報はそのまま流用
- 当該医薬品の臨床使用の背景：
対象疾患の性質（疾患の重症度、急性・慢性）、治療対象となる患者集団の特性、等
- ベネフィットに関する当該医薬品の臨床的重要性：
効果の継続期間、一般化可能性、有効性のサイズ、他の治療不応者に対する有効性、等
- リスクに関する当該医薬品の臨床的重要性：
毒性の性質、重篤性、頻度、予測可能性、予防可能性、可逆性、off-label use、等
- エビデンスの不確からしさ及びB/R評価への影響

3.18.2 ベネフィットーリスク評価 (3)

■ B/R評価実施の手順及びその根拠の記載

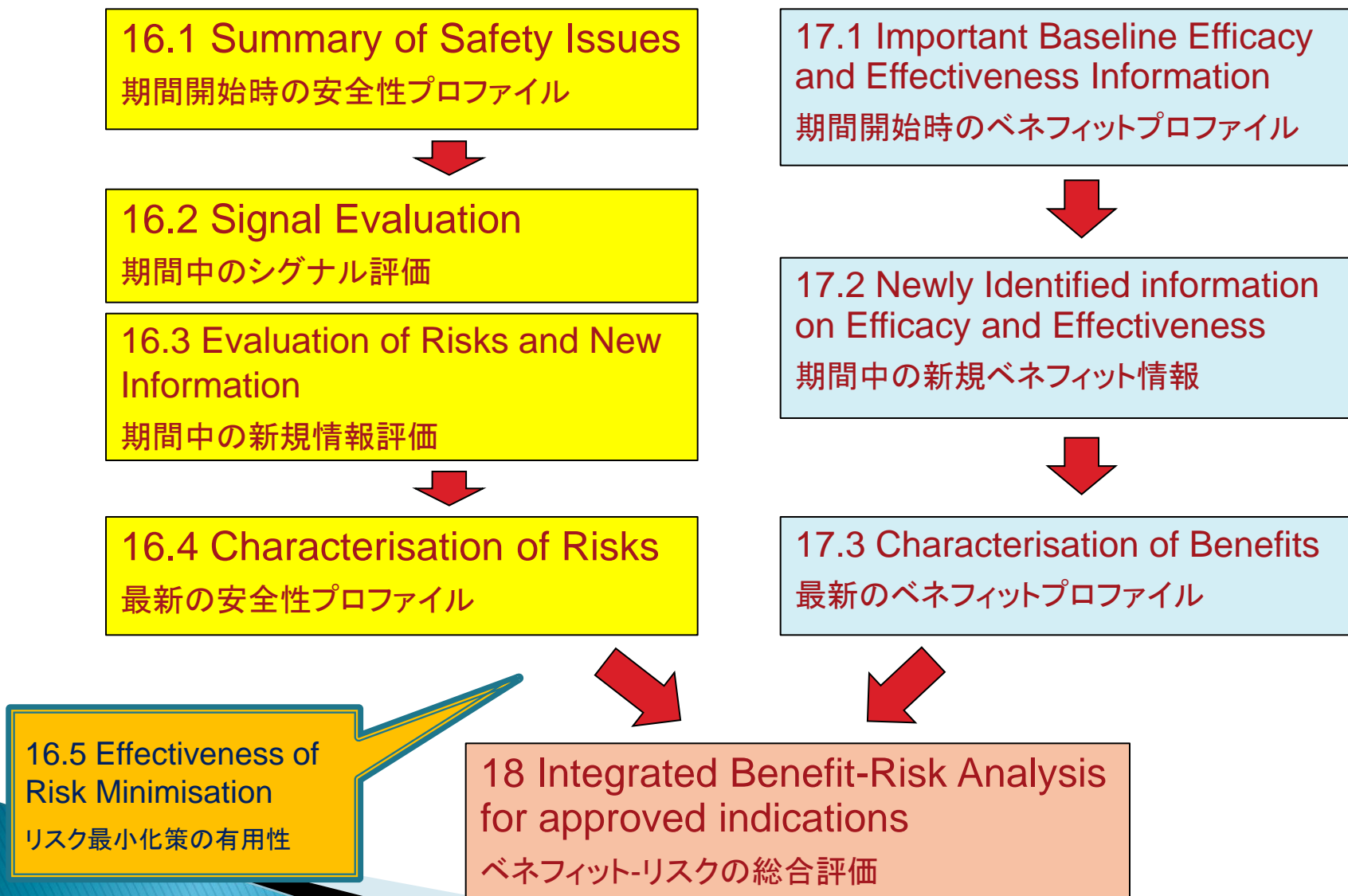
- B/R評価の結論をサポートする前提、考慮事項、判断、重みづけは明確であること
- 定量的評価を実施した場合は、その評価手法のサマリーも記載
- 経済学的考察 (e.g., cost-effectiveness) はB/R評価に含めない



3.18.2 ベネフィットーリスク評価 (4)

- 報告期間中に重要な新規情報がある場合やad hoc PBRRERが要求される際には、累積情報にもとづくB/R評価の詳述が望ましい
- 報告期間中に新規情報が乏しい場合は、B/R評価は期間内の安全性情報の評価が主体
(包括的なB/Rプロファイルの変更なし)

PBRERにおけるRisk, Benefit, Benefit-Risk評価の流れ



3.19 結論及びアクション

3.19 結論及びアクション

- 報告期間における**新規情報のB/R評価への影響**を記載
(必要に応じ、適応症毎、対象集団毎)
- 累積情報による安全性評価及びB/R評価にもとづき、**CCDS
変更の必要性(変更案)**について記載
- 規制当局との協議のため、B/Rバランスを最適化するための**アクションプラン**も含める(追加のリスク最小化策、等)
- E2E(PV Planning) documentのある医薬品については、アクションプラン案をそのPV Planやリスク最小化策にも含める

3.20 PBRERの添付資料

1. 参照情報： CCDS
2. サマリーテーブル
 1. 臨床試験
 2. 市販後
3. シグナルテーブル
4. Post-Authorization Safety Studiesのリスト
5. 必要に応じ、地域特有の添付資料(地域毎の要求対応)

E2C改訂：製薬企業に対する影響

製薬企業への影響

【Safety Scienceの視点】

- 市販後安全性において、リスク評価からベネフィット-リスクバランス評価への大幅なシフトが必要
 - 欧米におけるベネフィット-リスクの定量的評価の試み等も注視
- 治験⇒市販への連携が安全性情報メインから、Efficacy⇒Effectivenessの評価についても行われる体制の確立
- 継続的なシグナル検出とその評価に関する社内体制の確立が必須
- リスクプロファイルやベネフィット-リスクバランスの変化発生に伴い、企業からのさらなる調査・安全対策の積極的な提案
- EUの新規制の影響大 ⇒ 今後の動向に注目

製薬企業への影響

【Administrativeな視点】

- PBRRERを作成し規制当局に提出する企業は、データベース環境、PBRRER作成プロセス等の大幅な変更が必要
 - 特にEUにおけるPBRRERの電子化に関する新情報に注意
- 海外のパートナー企業に対し、PBRRER作成用のデータの受け渡しが発生する企業においては、新たなデータの交換が発生する可能性あり（agreement改訂）
- 従来より広域な情報収集が必要であり、PV、臨床、非臨床、薬事等の部門横断的な連携、SOP等の改訂・整備が必要

ICH E2C(R2) EWGスケジュール

- 2012年1月： Step 2 ICH E2C (R2)
- 2012年Q1～： パブコメ対応
- 2012年6月： ICH国際会議(福岡)
- 2012年11月： ICH国際会議(米国)
- 2012年Q4： Step 4 ICH E2C (R2)

End of File