

ICH E2C(R2) ガイドライン説明会

ICHE2C(R2) STEP2ガイドラインドラフト
General Principle: 一般的原則

2012年1月18日(水)、タワーホール船堀、東京

渡部ゆき子
中外製薬株式会社

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 一般原則:コンテンツ

- ▶ 1有効成分に1冊のPBRER
- ▶ 配合剤のPBRERの対応
- ▶ 2企業以上が製造している製品のPBRER
- ▶ 参照情報
- ▶ PBRER記述の詳細度合い
- ▶ ベネフィット・リスク評価
- ▶ 報告頻度およびデータロックポイント
- ▶ PBRERの様式と表示

2.1 1有効成分に1冊のPBRER

- ▶ 医薬品1有効成分に係る、全ての承認適応症、剤型、用法・用量に関する情報を、同一のデータロックポイントで取りまとめ掲載する
 - 適応症、剤型、用法・用量、患者人口(小児と成人等)別にデータを掲載することが適切な場合、PBRERの各項にて区分して提示
- ▶ 例外的にPBRERを別々に提出することが適切と考えられる場合、承認取得時に規制当局に連絡・了承を得ること
 - 1つの有効成分が2剤型で全く異なる適応症に対し、全身投与と皮膚投与で使用されている場合等

2.2 配合剤のPBRER対応

- ▶ 配合剤について、その個々の有効成分が別に販売されているような場合、場合に応じて、配合剤の情報は独立したPBRERで報告しても良いし、それぞれの有効成分のPBRERに含めて報告しても良い
 - この場合、関連する全てのPBRERを相互引用(Cross Reference)することが重要

2.3 2企業以上が製造している製品のPBRER

- ▶ 各MAHは自社の製品についてPBRERを提出する責任を負う
- ▶ ある製品について、複数の企業が契約関係にある場合、PBRERの作成と規制当局への報告の責務について、覚書等で明確にすること
- ▶ 関連会社から入手したデータが製品の安全性、ベネフィット-リスク分析に意味があり、その製品情報に影響を及ぼす場合、これをPBRERに掲載し、検討する

2.4 参照情報

変更ポイント: 参照文書がCCSI⇒CCDSへ
調査期間の最後(最新)のCCDSを用いる

- ▶ 製品のベネフィット・リスクプロファイルの変化を評価するために、当該製品の安全性情報を掲載した唯一の文書が必要となる
 - 安全性、適応症、用量、薬理および他の情報について記載した企業中核情報(CCDS)および、CCDS中で安全性に関して記載した企業中核安全性情報(CCSI)をMAHが作成
 - 調査対象期間の最後に使用していた(有効であった)CCDSがPBRERのベネフィット・リスク関連項目の参照情報となる
 - 各国・地域のローカルの製品情報(添付文書等)は各規制当局への緊急報告要否を判断する際の予測性の根拠文書となる
 - CCSIと各国・地域のローカルの製品情報との差異について、PBRERのカバーレターまたは地域毎のAppendixに記載し、提出する

Level of Detail within PBRER

NEW!

2.5 PBRER記述の詳細度合い

製品の重要なベネフィット・リスクの状況に応じて、求められるデータ、安全性監視計画やリスクマネジメントへの取り組みの程度は異なり、それに従って、PBRERに記載すべき内容の程度も異なる

例えば

報告期間中に
新たな重要な安全性情報を検出

BRバランスへの影響を検討し、
詳細にPBRERに記載

報告期間中の
安全性情報に大きな変更なし

報告期間中における
安全性情報のアップデートのみ

2.6 ベネフィット・リスク評価

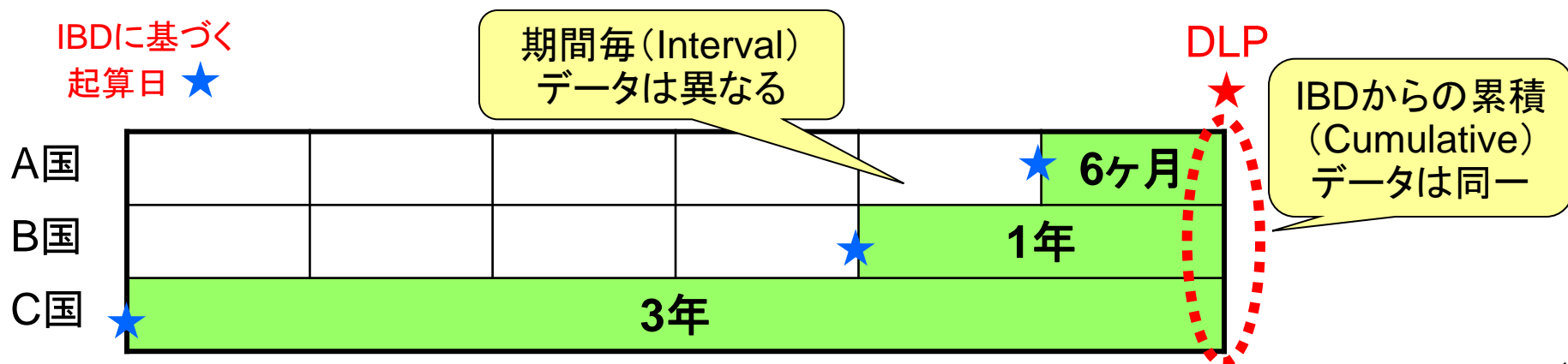
- ▶ 承認時に、承認された製品情報に従って当該医薬品を使用した場合、そのベネフィットはリスクを上回っていると結論付けられている

市販後に新たな安全性の問題が発生した際には、依然としてベネフィットがリスクを上回っているか評価し、リスクを最小化策を用いてベネフィット・リスクバランスを改善する必要があるかを検討する必要がある

- ベネフィット・リスク評価には、臨床試験で研究されていない患者人口や有効性指標の評価も含む

報告頻度およびデータロックポイント(サマリー)

- 複数国で販売されている製品であっても、PBRERの報告起算日は**国際誕生日 (IBD) で統一**することで、各極の規制当局は合意
(ただし要求によっては当該国の販売承認日となる可能性あり)
- 報告起算日は統一されても、報告頻度(6カ月毎、1年毎、3年毎等)は、各国の承認取得時期や規制当局の要求により異なる
- 規制当局は細切れのレポートはレビューに適していないと考えている
⇒ (6カ月毎のreport+) **Summary Bridging Report、Addendum Reportの廃止**
- 各国規制に合わせ、調査対象期間の異なるPBRERを準備する可能性あり



報告頻度およびデータロックポイント(サマリー) PBRER作成作業軽減の試み

- ▶ PBRER中の累積データ項目と期間毎(Interval)データ項目の明確化
 - 累積データはIBDからの累積情報を表示
 - 期間毎データは6カ月の倍数で調査期間をカバーするものを表示
- ▶ Modular Approachの導入
 - 情報に変更があったModuleのみ変更して使用
- ▶ DLPから規制当局への提出期限の延長

報告頻度およびデータロックポイント

2.7.1 国際誕生日 (IBD) とデータロックポイント

世界のいずれかの国で当該医薬品の販売承認を取得した日を国際誕生日 (International Birth Date) とする

各国・地域で当該医薬品が承認された日を National Birth Date とする場合もあるが、この場合も規制当局と合意した上で IBD にシンクロさせること

データロックポイントは IBD に基づく。手続き上、MAH が望む場合は PBRER の DLP を調査対象期間の最後の月の最終日に変更し、次の調査期間のスタートをこれに合わせる事ができる

変更ポイント:
DLP を月末に合わせる場合の表現

報告頻度およびデータロックポイント

2.7.2 PBRER提出頻度が異なる場合の対応

各国規制当局へのPBRER提出頻度が異なるシナリオ

- 製品の承認時期が異なるため、各地域の規制当局が求めるPBRERの調査期間が異なる場合
- (地域によって)安全性プロファイルが確立した、またはリスクが低いと判断された際に、PBRER提出が不要となる場合
- 適応症追加等で再度短期間のPBRERを求められる場合
- 規制当局からAd HocにPBRERを求められた場合



ハーモナイズするためのポイント

- モジュール形式で作成することで、内容の一致・質の担保を図る
- 規制当局は可能な限り本ガイドラインに従って作成されたIBDを基準としたPBRERを受領すること
- 新規に承認された製品は最低最初の2年間は6カ月毎の提出頻度とする
- 定期的に報告されるPBRERは累積情報と6カ月(とその倍数)を単位とした調査期間内データに基づき構成される
- 前回作成したPBRERから新規情報が追加されていないモジュールについてはそのまま利用できる

Summary Bridging Reportと Addendum Reportの廃止

全てのPBRERは独立した文書
でなければなりません。

IBDを起点として6カ月単位で作成したPSUR

地域A

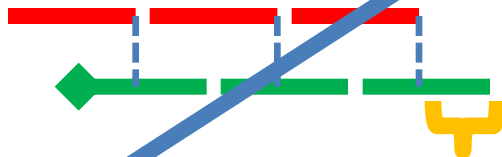


地域B



SBR: 報告頻度が1年以上になっている地域では6カ月単位のPSURを複数提出することで規制要件を満たすことが可能。SBRは複数のPSURを提出する際、それらの内容を簡潔に取りまとめた概要報告。

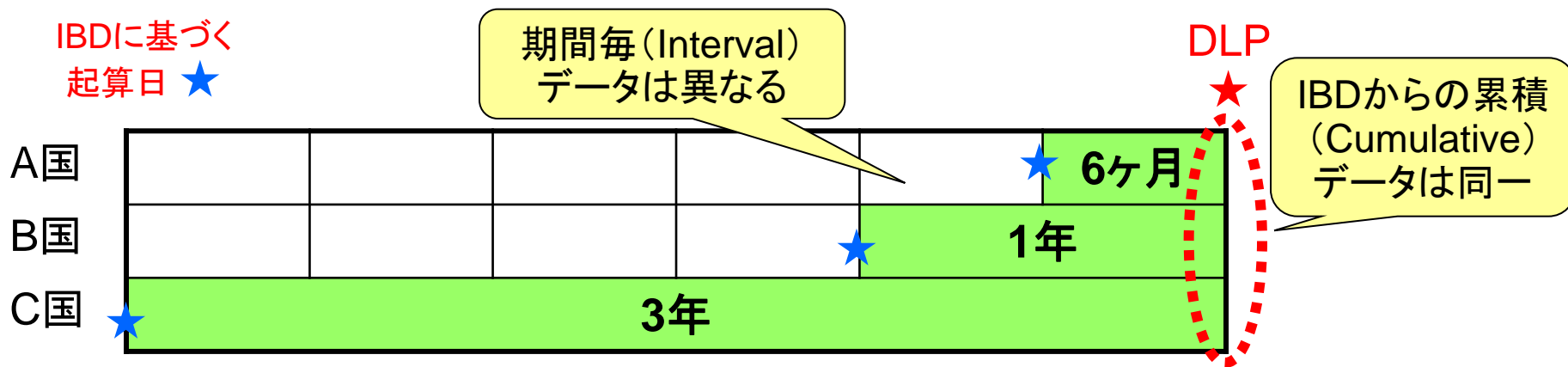
地域C



AR: IBDではなく地域特有の起算日を起点として定期報告が求められた場合、最新のPSURに加え、ARを作成し、提出することが可能。ARには差分の期間の安全性情報の簡単なサマリーを記載する。

報告頻度およびデータロックポイント

2.7.3.1 IBDに基づくDLPで作成された複数のPBRER



最新のPBRERからの累積データに該当する調査期間のデータを加えてPBRERを作成する

• 期間毎データの該当項目

- 安全性上とられた措置
- 参照情報の変更点
- 臨床試験からの安全性情報
- Non-interventional試験からの安全性情報
- 非臨床情報
- 文献情報 等

報告頻度およびデータロックポイント

2.7.3.1 評価に関する項目の取り扱い

- シグナル評価：調査対象期間にあわせてシグナルのステータス「Ongoing」「Closed」を表示する
- 新たに確認されたリスク、有効性・有用性情報については調査期間中に作成された各PBRERを確認し、総括的なベネフィット-リスク評価に影響を及ぼし、調査期間のベースラインでCCDSに反映されていなかった新規情報について記載する
- 最近作成されたPBRERの累積のベネフィット、リスク、ベネフィット-リスク評価の項をレビューし、必要に応じアップデートする

報告頻度およびデータロックポイント

2.7.3.2 Ad-hoc PBRER

- ▶ 新たなリスク情報、有効性・有用性の変化、BRプロファイルが変化した等の場合、規制当局により、Ad-hoc PBRERが求められる場合がある
→ 緊急性の高いリスク発生時は除く
- ▶ Ad-hoc PBRERは、PBRER様式を用いる。期間毎データ項目の期間は規制当局が指定する
- ▶ Ad-hocに求められる原因となった事項に重点を置き、直近に提出したPBRERのベネフィット・リスクバランス評価や結論をアップデート&再検討して作成する
(しばらく作成していない場合は新たに作り直す必要あり)
- ▶ ある国の規制当局からAd-hoc PBRERを要求された場合、当該医薬品を販売している他の国の規制当局にもAd-hoc PBRERの内容を連絡することを考慮する

報告頻度およびデータロックポイント

2.7.4 DLPから報告までの期間

- ▶ PBRERの範囲が広がった結果、DLPから報告までの期間は以下の通りとする
 - 6-12カ月のPBRER: 70暦日以内
 - 12か月を超えるPBRER: 90暦日以内
 - Ad Hoc PBRER: 90暦日または規制当局からの指示に従う

各国・地域の規制要件が上記と異なる場合、MAHは提出の期限について各規制当局と相談すること

2.8 PBRERの様式と表示

2.8.1 PBRERの様式

- ▶ PBRERを作成する際はICH E2C(R2)ガイドラインの様式に従う
- ▶ 該当しない、または情報がない項目についてはその旨述べる
- ▶ 国・地域によってはPBRERは他の規制当局報告文書（例：DSUR、PV Plan）とリンクしている場合があるが、その場合はModule方式を有効利用し、重複項目は同じModuleを用いるなどして対応する

PBRER Table of Contents

製品情報

[Title Page](#)

[Executive Summary](#)

[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](#)

[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](#)

17.1 Important Baseline Efficacy and Effectiveness 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