

E2C(R2)PBRRER Step4 Guideline

ICH San Diego

2012年11月11日～11月15日

本日の内容

- San Diego 会議の状況
- E2C(R2)の歴史
- E2C(R2) PBRER Step4 Guideline
 - Introduction
 - General Principles
 - PBRER Table of Contents
 - Guidance on Contents of the PBRER
 - Appendices to this Guideline

San Diego 会議

- 2012年11月14日 SCでStep4 了承
- 2012年11月15日 Step4 到達
 - Sample PBRERの作成、Education Programの作成についてIWGを立ち上げることをSCが承認
 - IWGは面談会議は現時点で予定していない
 - EFPIA,PhRMAが共同でConcept Paper をSCに提案予定
- 2012年11月15日 3極の規制当局により Step4 サイン

E2C(R2)の歴史

- 1996年11月6日 E2C Step4
- 2003年2月6日 E2C Addendum Step4
- 2005年11月 E2C Addendum も含めR1
- 2012年2月20日 E2C(R2) Step2
- 2012年11月15日 E2C(R2) Step4

E2C(R2) PBRRR Step4 Guideline

緒言

1. 緒言

- Regulators from EU, Japan, and the US believe that the PBRER may be used to meet prevailing national and regional requirements for periodic safety and/or benefit-risk reports for approved medicinal products.の削除
 - 理由: ICHガイドラインに各国の規制に合致するか否かの判断を記載することは適切でないと考えられたため

背景・目的

1.1 背景

- 安全性のみならず、有効性・安全性のバランス評価にシフト
- Reference Information がCCSIからCCDSとなった
- Efficacy and Effectiveness – Benefit Evaluation
- E2C(R2),E2F,E2E との関係(同一内容は相互に利用)

1.2 目的

- MAHが報告期間に知りえたBenefit Risk Profileを記載

対象範囲・他のICH Guideline との関係

1.3 PBRERが対象とする範囲

- Safety & Benefit-risk Profile (Appendix E: Sources of Information の事例記載)

1.4 PBRER とその他のICH Document との関係

- Modular Approach について記載を追記 (Appendix D PBRER Section と他のICH Document の関係)
 - PBRER, DSUR(E2F), Safety Specification (E2E)
 - 報告期間が承認取得状況、各極の規制により異なる (2.8.2. 2.8.3 参照)

一般原則

2. 一般原則

2.1 1つの有効成分で1つのPBRER

2.2 配合剤のPBRER

2.3 共同製造販売承認・共同販売の場合

2.4 参照情報

- Benefit 情報が対象となったことから、CCDSが参照情報
- Reference Product InformationとしてUSPI, SmPC, JPI
- RPI/RSI の重要な改訂

2.5 PBRERの内容の粒度(詳細度)

2.6 Efficacy/Effectiveness Step2から追加

- Region により定義がちがう: 統一されていない
 - EU: Efficacy = 臨床試験の有効性の結果、Effectiveness = 市販後の使用実態における有効性
 - US: 臨床試験、市販後の使用実態における有効性で言葉の使い分け無し

2.7 Benefit Risk 評価

一般原則

2.8 報告頻度とPBRERのData Lock Point

2.8.1 IBD & PBRER Data lock Point

- Fixed-dose combination product のIBD
 - 有効成分のIBDの早い方に合わせる
 - Fixed-dose combination product の最初の承認日

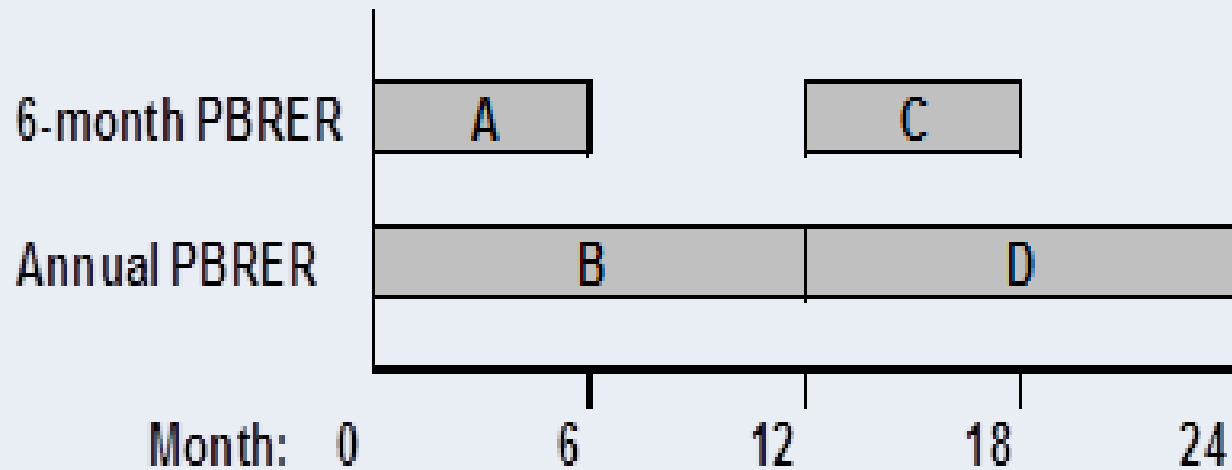
2.8.2 地域間で報告頻度が異なる場合のPBRER

- **Fig.2に6ヶ月、1年のPBRERが同一IBDで存在する場合の対応**
 - EMA,FDAは受入可能と表明

2.8.2.1 Ad hoc (“正等な理由による”)PBRER

- 何年もPBRERを作成していない場合、Ad hoc PBRERの作成を指示された場合新しいPBRERを作成しなければならない

Figure 2: Submission of 6-Month and Annual PBRERs



Region 1 requires 6-monthly PBRER, and receives PBRER A, B, C, and D (assuming agreement has been reached with pertinent regulatory authority[ies]).

Region 2 requires annual PBRER, and receives PBRER B and D.

一般原則

2.8.3 PBRERのDLPと規制当局への提出時期

- 6ヶ月、12ヶ月：70暦日以内
 - 12ヶ月を超えるもの：90暦日以内
 - Ad hoc PBRER：特別な要求がある以外は90暦日以内
- DLPの起算は day0

2.9 PBRER の Format & Presentation

2.9.1 Format

- E2E,E2Fと共有

2.9.2 Presentation

- Title Page, Executive Summary, Table of Contents

PBRER Table of Contents

製品情報

データ・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](#)

Important Baseline Efficacy and Effectiveness

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](#)

Benefit-Risk Context—Medical Need & Important

18.1 Alternatives

18.2 Benefit-Risk Analysis Evaluation

[19 Conclusions and Actions](#)

[20 Appendices to the PSUR](#)

評価・考察

PBRERの内容に関するガイダンス

3. Guidance on Contents of The PBRER

3.5.2 Cumulative and Interval Patient Exposure from Marketing Experience

3. Other post-approval use: _overdose, drug abuse, misuse, and use beyond that recommended in the reference product information

- Data Lock Point 時のProduct Information に比較して

- Regional における状況については、適応外のような Use patternが安全性データの解釈に影響を及ぼす可能性があった場合に記載する

PBRERの内容に関するガイダンス

3.6.3 市販後のデータソースの累積及び 調査期間のSummary Tabulations(Appendix B Table 7) →Step2 から変更

- 個別症例報告は報告者が有害事象とその成分の因果関係を疑ったもの
 - Healthcare professionals, Consumers, Scientific literature, Regulatory authorities
 - 非介入試験のSerious adverse reaction
 - 自発報告のSerious & Non-serious adverse reaction, その合計

Table 7 - Numbers of Adverse Drug Reactions by Term from Post-Marketing Sources

	Spontaneous, including regulatory authority and literature					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources*	
	Serious		Non-serious		Total Spontaneous	Serious	
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative	Interval	Cumulative
SOC 1							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
SOC 2							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
MedDRA PT							

*This does not include interventional clinical trials.

PBRERの内容に関するガイダンス

3.7 調査期間中の臨床試験からの重大な安全性情報の要約

- MAHがSponsor の市販後臨床試験のリストに記載すべき事項を例示

3.8 非介入研究からの知見

- 3.7と同様に、安全性を主眼においた市販後の非介入研究のリストについて記載
- Regional Requirements によるものは Regional Appendix に記載

PBRERの内容に関するガイダンス

3.9 その他の臨床試験及び情報源からの情報

3.9.1 その他の臨床試験

3.9.2 Medication Errors → Step2 から追加

- Medication Error, Potential Medication Error を患者、使用者、医療専門家から収集し安全性、Benefit-Risk 評価を実施
- Medication Errorの項は、有害事象を伴わないものについて、傾向が見られたら記述する

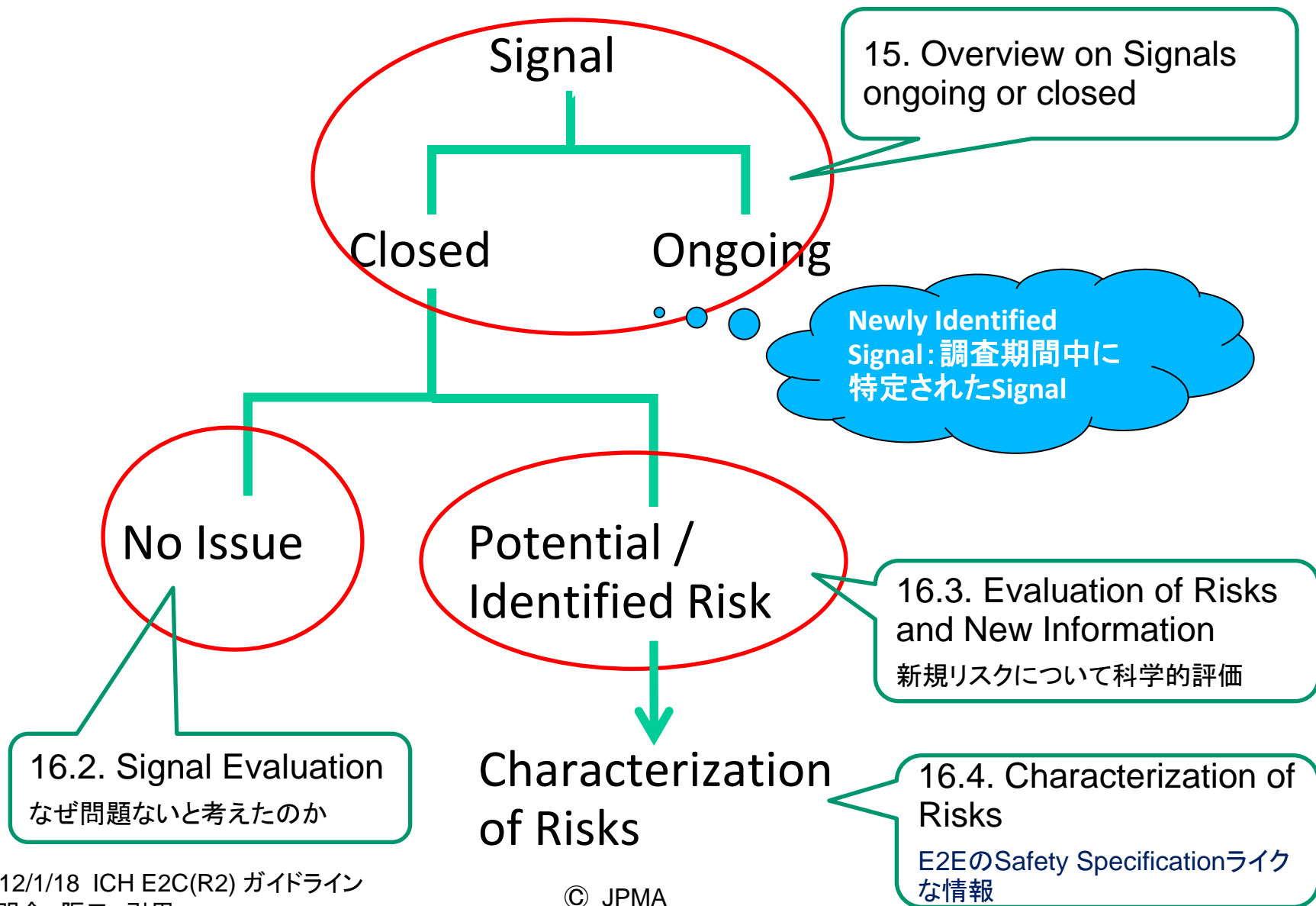
特に時間をかけて
検討し記載充実

E 2C(R2) PBRRER Step4 Guideline

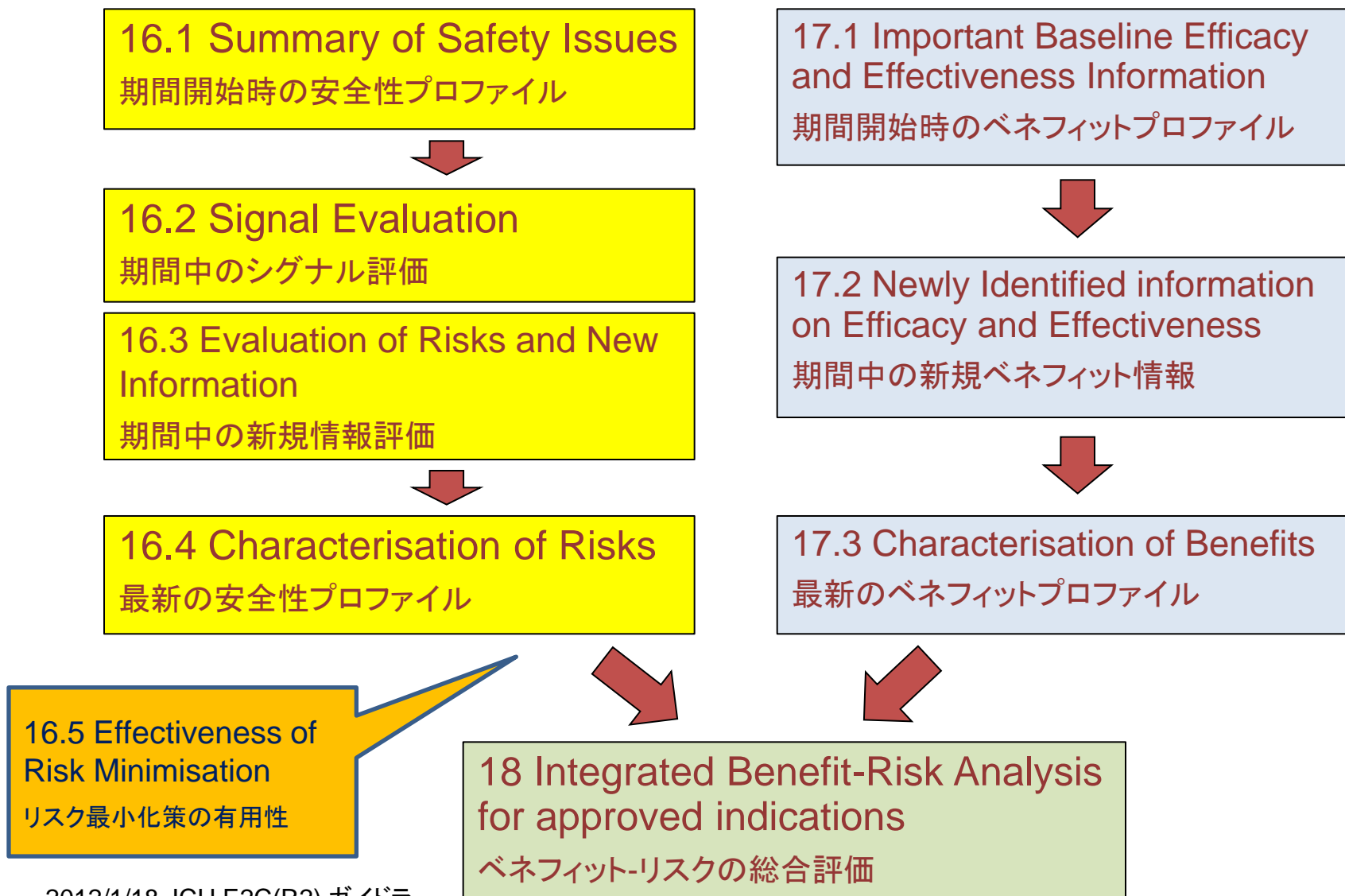
Appendix F
参照

- 3.15 シグナルの概略: 新規、評価中又は評価確定
- 3.16 シグナル及びリスクの評価
- 3.17 ベネフィットの評価
- 3.18 承認適応に対するベネフィット・リスク分析
- 3.19 結論及び措置

PBRERにおけるシグナル検出および評価の流れ



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



PBRERの内容に関するガイダンス

3.15 シグナルの概略：新規、評価中又は評価確定

- Appendix F : Signal & Risk のPBRER SectionのMapping 図でシグナルの状況に応じてどの Section を参照すればいいのか、分かりやすく示した
- 新規シグナル、評価中のシグナル、評価の確定したシグナル
 - シグナルを分析・評価（医学的判断 & 科学的判断）
 - 報告期間にMAHが認識したシグナル
 - 一度確定したシグナルも新しい追加情報により評価変更

PBRERの内容に関するガイダンス

- Appendix C : 調査期間中のシグナルの状態(評価中、評価確定)を記載
 - シグナルの概要、シグナルとした日、状態、評価確定日(可能ならば)、情報源、キーとなるデータの概要、評価計画、措置が必要か否か(その予定)

3.16シグナル及びリスクの評価

報告期間の当初に確認された重要な潜在的リスク、重要な不足情報について簡潔に述べる

- 評価確定したシグナルの評価
- 報告期間前の潜在的リスクに関する新情報の評価
- 重要な潜在的リスクの新規追加情報
- リスク最小化活動の効果の概要

PBRERの内容に関するガイダンス

3.16.1 安全性の問題の要約

調査期間の開始時の重要な安全性検討事項を要約

- 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
 - リスクの医学的重大性、頻度、予測可能性、予防可能性、可逆性、公衆衛生に対する影響等

安全性検討事項がある成分は開始時E2Eの安全性検討事項の要約と同様

安全性検討事項がない成分は承認前後の状況から重要な特定されたリスク、潜在的リスクの情報を提示

PBRERの内容に関するガイダンス

3.16.2 シグナル評価

報告期間に確定した安全性シグナルを纏める

- 医学的判断と科学的評価に基づく
- 効果の欠如を含む潜在的リスク、特定されたリスクに分類されたシグナル
 - 評価確定したシグナル: 重要な潜在的シグナル、重要な特定されたシグナル、潜在的シグナル、特定されたシグナル
 - 反証されたシグナル
- シグナルの情報源、評価に関する背景、評価方法、基準、条件、分析方法、結果

PBRERの内容に関するガイダンス

3.16.3 リスクと新しい情報の評価

16.2シグナル評価の前に認められたリスクに関する新規情報の評価

- 新規情報
 - 潜在的リスクの情報(重要、重要ではない)
 - 特定されたリスクの情報(重要、重要ではない)
 - 重要な不足情報のupdate
 - 新しい情報源、評価に関連する背景、評価方法: 基準と分析方法、結果

PBRERの内容に関するガイダンス

3.16.4 リスクの特徴付け

累積データ(調査期間に限定されない)に基づき重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクの特徴付けを行い、重要な不足情報を説明する

- 頻度、症例数(分子)、患者数(分母)、相対リスクの推定値、絶対リスクの推定値、個別患者への影響、公衆衛生に対する影響、リスクに関する患者の特徴、用量、投与経路、投与期間、予防の可能性、可逆性、エビデンスの確からしさ
- 不足情報が重要なリスクであれば、安全性検討事項に含める。
- 安全性データベースの限界を述べる。
- 承認適応、製剤、投与経路が複数ある場合はリスクの提示方法が適切と思われる方法で示す。
 - 有効成分に関連するリスク、特定の製剤 投与経路に関連するリスク、特定の患者集団に関するリスク、非処方使用に伴うリスク、

PBRERの内容に関するガイダンス

3.16.5 リスク最小化の有用性(該当する場合)

調査期間で明確となった重要な特定されたリスクのリスク最小化活動の有用性・限界を要約

- ある地域でのリスク最小化活動で、他の地域でも有用と考えられるものの評価について記載する
 - 複数の地域で共通の重要な特定されたリスクに対する最小化活動については、地域別に要約
 - 1地域から評価結果の記載を要求された場合は地域用のAppendixに記載

E2C(R2)Step4

3.17 ベネフィットの評価

3.17.1 ベースラインの重要な有効性/有用性情報

- 調査期間の開始時の承認適応のベネフィット評価の根拠を要約
- 複数の承認適応、対象集団、投与経路がある場合、これらの因子別にベネフィットの特徴を述べる

3.17.2 有効性/有用性に関して新たに特定された情報

- 調査期間に入手した承認適応の有効性/有用性の新規情報
- 有効性/有用性に影響を与える可能性がある治療環境の変化に注意する。

PBRERの内容に関するガイダンス

3.17.3 ベネフィットの特徴付け

- 承認適応の調査期間開始時のベネフィット情報と調査期間に入手した新たなベネフィット情報を統合し提示
- 有効性/有用性に関するエビデンスの確実性・限界について簡潔・批判的な吟味
- 新しいベネフィット情報がない場合は17.1に従う。
- 報告期間に新たなベネフィット情報、リスクプロファイルに重要な変更があるときは簡潔に記載

PBRERの内容に関するガイダンス

3.18承認適応に対するベネフィット・リスク分析

主要な情報の統合・批判的分析を述べる

3.18.1 ベネフィット・リスク評価の背景 医学的必要性及び重要な代替手段

3.18.2 ベネフィット・リスク分析評価

- ベネフィット・リスクプロファイルを承認適応毎に個別に評価・提示
- ベネフィット・リスクプロファイルに重要な差異がある場合は可能であれば対象集団別に提示
 - 評価で考察する主要なベネフィット、リスクを特定
 - 使用状況の考察：疾患の重症度、治療対象集団
 - 主要ベネフィット：他の治療での有効性、臨床上の重要性等
 - リスクに対する臨床的重要性
 - ベネフィット・リスク評価の際のエビデンスの信頼性、結論の裏づけ
 - ベネフィット・リスクの定量的方法を用いる場合は方法の要約
- 調査期間に新情報がない場合は安全性データの評価で構成

PBRERの内容に関するガイダンス

3.19 結論及び措置

- 承認適応に対し調査期間に生じた新情報の影響に対する結論を提示
- 累積した安全性データの評価及びベネフィット・リスク分析に基づきMAHはRSIの改訂の必要性を評価し、必要に応じ改訂を提案
- ベネフィット・リスクのバランスの最適化、評価するための提案を記載→規制当局と協議
- RMPへの取り込み、安全性監視計画、リスク最小化活動の提案が必要であれば記載
- 地域の法律・規制により求められた場合はRegional Appendix に記載し地域のPIの改訂提案

PBRER: 必要に応じ添付する Appendix

1. Reference Information (参照情報)
2. 臨床試験の累積重篤有害事象、市販後の調査期間及び累積の表
3. 安全性シグナルの概要表 (本体にない場合)
4. 承認後の安全性監視のための介入試験、非介入試験のリスト
5. PBRERを作成するために使用した情報源リスト

PBRERに各国・地域の必要な要件に応じて Regional Appendix を添付する

ガイドラインの別添資料

APPENDIX A Glossary

APPENDIX B 概要表の事例

APPENDIX C 安全性シグナル(新規、評価中、評価確定)
の概要表の事例

APPENDIX D PBRER のセクションに関連する他のICHガイド
ライン(E2E,E2F)

APPENDIX E PBRERに使用可能な情報源の事例

APPENDIX F シグナル及びリスクに関連するPBRERのセ
クションのフローチャート

APPENDIX E – Examples of Possible Sources of Information that May Be Used in the Preparation of the PBRER

PBRERに使用すべきベネフィット及びリスクの評価に関連する情報源の例

- non-clinical studies
- clinical trials, including research in unapproved indications or populations
- spontaneous reports (for example, on the MAH's safety database)
- MAH-sponsored websites (for additional information see ICH E2D Guideline, Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting)
- observational studies such as registries
- product usage data and drug utilization information
- published scientific literature or reports from abstracts including information presented at scientific meetings
- unpublished manuscripts
- active surveillance systems (for example, sentinel sites)
- systematic reviews and meta-analyses
- information arising from licensing partners, other sponsors or academic institutions/research networks
- patient support programmes
- investigations of product quality
- information from regulatory authorities

APPENDIX F – Mapping Signals and Risks to PBRER Sections

