

別添

日米EU医薬品規制調和国際会議

ICH 調和三極ガイドライン

定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)

E2C (R2)

平成25年5月17日

E2C (R2)
文書履歴

初回成文化	履歴	日付	新規成文化 2005年11月
-------	----	----	-------------------

親ガイドライン：臨床安全性データの取扱い：市販医薬品に関する定期的安全性最新報告

E2C	運営委員会によるステップ2での承認及び意見募集のための公表	1995年11月30日	E2C
E2C	運営委員会によるステップ4での承認及びICH三極規制当局への採択の勧告	1996年11月6日	E2C

親ガイドラインに対する補遺

V1	運営委員会によるステップ2での補遺の承認及び意見募集のための公表	2002年9月11日	E2C (R1) にて
E2C に対する 補遺	運営委員会によるステップ4での補遺の承認及びICH三極規制当局への採択の勧告。 運営委員会は本文書（従来はV1と呼称）をE2Cに対する補遺とすることに同意した。	2003年2月6日	E2C (R1) にて
E2C (R1)	補遺が親ガイドラインへ組み込まれたため、親ガイドラインの名称をE2C (R1) へ変更した。	2005年11月	E2C (R1)
E2C (R2)	運営委員会によるステップ2での承認及び意見募集のための公表	2012年2月20日	E2C (R2)

Step 4最新版

E2C (R2)	運営委員会によるステップ4での承認及びICH三極規制当局への採択の勧告	2012年11月15日	E2C (R2)
E2C (R2)	5ページ目、Section 1.4の最後の項目における不要な参照に関する誤植の削除	2012年12月17日	E2C (R2)

定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)

ICH調和三極ガイドライン

目次

1.	結 言	3
1.1	背 景	3
1.2	目 的	4
1.3	PBRER が対象とする範囲	5
1.4	PBRER とその他の ICH ガイドラインとの関連	5
2.	一般原則	6
2.1	1 有効成分に 1 つの PBRER	6
2.2	配合剤である場合の PBRER	6
2.3	複数の企業が製造及び／又は販売する製品	7
2.4	参照情報	7
2.5	PBRER 内における詳細度	8
2.6	有効性／有用性	8
2.7	ベネフィット・リスク評価	8
2.8	報告頻度と PBRER のデータロックポイント	8
2.8.1	国際誕生日とデータロックポイント	8
2.8.2	提出頻度の異なる PBRER の扱い	9
2.8.3	データロックポイントと提出との期間	11
2.9	PBRER の様式と目次	11
2.9.1	様式	11
2.9.2	目次	11
3.	PBRER の内容に関するガイダンス	12
3.1	結 言	13
3.2	世界各国における販売承認の状況	13
3.3	安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置について	14
3.4	安全性参照情報の変更	15
3.5	推定使用患者数と使用実態	15
3.5.1	臨床試験における累積使用被験者数	15
3.5.2	市販後の累積及び調査期間の使用患者数	15
3.6	サマリーテーブルのデータ	16
3.6.1	参照情報	16
3.6.2	臨床試験に基づく重篤有害事象の累積サマリーテーブル	17
3.6.3	市販後データの情報源に基づく累積及び調査期間のサマリーテーブル	17
3.7	調査期間中の臨床試験で認められた重大な安全性情報の要約	18
3.7.1	終了した臨床試験	18
3.7.2	継続中の臨床試験	18
3.7.3	長期追跡結果	18

3.7.4	医薬品の他の治療的使用.....	19
3.7.5	複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ.....	19
3.8	非介入試験からの知見.....	19
3.9	他の臨床試験及び情報源からの情報.....	19
3.9.1	その他の臨床試験.....	19
3.9.2	投薬過誤.....	19
3.10	非臨床データ.....	20
3.11	文献.....	20
3.12	他の定期報告.....	20
3.13	比較臨床試験における有効性の欠如.....	20
3.14	データロックポイント後に入手した情報.....	20
3.15	シグナルの概要：新規、評価継続中又は評価確定.....	21
3.16	シグナル及びリスクの評価.....	22
3.16.1	安全性の懸念事項の要約.....	22
3.16.2	シグナルの評価.....	23
3.16.3	リスク及び新しい情報の評価.....	24
3.16.4	リスクの特徴づけ.....	24
3.16.5	リスク最小化策の有用性（該当する場合）.....	25
3.17	ベネフィットの評価.....	25
3.17.1	調査期間開始時における重要な有効性／有用性情報.....	25
3.17.2	有効性／有用性に関して新たに特定された情報.....	26
3.17.3	ベネフィットの特徴づけ.....	26
3.18	承認適応に対する包括的なベネフィット・リスク分析.....	27
3.18.1	ベネフィット・リスクの背景－医学的必要性及びその他の重要な治療選択肢.....	27
3.18.2	ベネフィット・リスク分析の評価.....	27
3.19	結論及び措置.....	28
3.20	PBRERの添付資料.....	28
4.	本ガイドラインの添付資料.....	28
添付資料 A	- 用語集.....	29
添付資料 B	- サマリーテーブルの例.....	32
添付資料 C	- 調査期間に評価が継続中又は評価が確定した安全性シグナルの一覧表の例.....	35
添付資料 D	- 他の規制関連文書と共用が可能な PBRER の項のリスト.....	37
添付資料 E	- PBRER 作成時に使用する可能性がある情報源の例.....	39
添付資料 F	- シグナル及びリスクの PBRER の項へのマッピング.....	40

定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)

E2C (R2)

1. 緒言

本ガイドラインで提案する定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER) は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 参加国や参加地域において、販売後の医薬品 (現在、追加的な試験を行っている承認済み医薬品を含む。) に関する定期的なベネフィット・リスク評価の報告の共通の基準となることを意図している。

本ガイドラインでは、PBRER の推奨される内容と様式を定め、その作成及び提出において考慮すべきポイントを概説する。

本ガイドラインで使用されている用語の定義は「用語集 (添付資料 A)」に記載されており、本文中初めて記載された場合にアスタリスク (*) が付けられている。

1.1 背景

新医薬品が販売承認を受ける際には、安全性及び有効性は、一般に限られた患者数のデータにて確認されており、その多くはランダム化試験の管理された状況で検討が行われる。そのため、高リスクのサブグループや他の医薬品投与が必要な合併症を有する患者が臨床試験から除外されていることや、長期投与のデータが限られていることが多い。さらに、臨床試験に参加する患者は、有害事象のエビデンスに関して詳細にモニタリングされる。日常の診療下では、モニタリングはそれほど集中的に行われなかったり、より広い範囲 (年齢、合併症、併用薬、遺伝子異常など) の患者が治療を受けたり、さらには、臨床試験ではあまりにまれなために発現することがない事象 (例: 重度の肝障害) が観察されたりすることがある。したがって、これらの要因は、定期的に、重要な知見が得られた際には直ちに、累積データの全体的評価を実施することで、安全性、有効性¹及び有用性¹に関する情報を医薬品のライフサイクルに渡り継続的に分析する必要性があるという根拠となっている。新しい情報の大部分は安全性関連事項であるが、有用性、使用方法の制限、治療の選択肢、治療における医薬品の位置付けに関するその他多くの側面もベネフィット・リスク評価に関連することがある。

ICH E2C ガイドライン「臨床安全性データの取扱い: 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告」は、1996年にステップ4となり、規制当局に対する定期報告の規制要件を調和させることと、共通様式により、承認後一定のタイミングで、医薬品に関する全世界の安全性情報を定期的に報告することを意図していた。当時、定期的安全性最新報告 (PSUR) の焦点は、使用患者数を考慮した関連する新規の安全性情報に当てられており、製品の継続的かつ安全な使用方法を最適化するために安全性参照情報* (RSI) に変更が必要かどうかを判断することを目的としていた。本ガイドラインは、必要な明確化、助言及び柔軟性を示すために2003年に改訂された。

それ以降、医薬品安全性監視 (pharmacovigilance) を取り巻く環境は進化し、規制当局に提出する多種多様な安全性文書における PSUR の役割の再評価が喫緊の課題となった。この再評価により、この分野の進展を考慮しガイドラインをより有用なものとするために、これを改訂しその焦点を再調整することの合意につながるいくつかの要因が明らかとなった。

- 医薬品安全性監視における技術及び科学の著しい進展。例えば、規制当局に対する個別症例安全性報告 (ICSR) の電子的提出、自動化されたデータマイニング技術、及びベネフィット・リスク評価に対する関心の高まり
- 能動的かつ文書化されたリスク管理計画のさらなる重視

¹ 有効性 (efficacy) 及び有用性 (effectiveness) の用語は標準化されていないため、地域によって異なる意味になる場合がある。2.6項参照のこと。

- 重要な新規のリスク情報の有意義な評価は、医薬品のベネフィットと関連づけて行うべきであるという認識の高まり
- 医薬品安全性監視に関連する他の ICH ガイドラインとの内容の重複

前述のように、PSUR の主たる目的は、既承認医薬品の安全性に関する全体像を示すことにあった。医薬品のリスク評価はベネフィットと関連づけて考えた場合に最も有意義であるとの認識の下に提案されたこの報告書は、特にリスク推定値の重大な変更があった際に、PSUR よりもベネフィットをより重視している。そのような場合、ベネフィット・リスクの全体的かつ系統的な評価が必要となる。したがって、名称は「定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)」とされた。PBRER では、新規の情報に注目する一方で、医薬品に関する累積的な知見についても非常に重要視している。

ベネフィットの正式な評価は、PBRER の新しい特徴の 1 つである。しかし、調査期間における安全性又はベネフィット・リスクプロファイルに重要な変更がない限り、通常、ベネフィット評価はその簡潔な考察で十分であると認識されている。そのため、PBRER の特定の項 (例：安全性及び有効性に関するデータの評価、安全性シグナル*の評価又はベネフィット・リスク評価) で提供される詳細度は、医薬品の既知もしくは新規で重要なリスクや、新規で重要なベネフィットのエビデンスに対応させる必要がある。

PBRER が対象とする範囲は、安全性に加えてベネフィットを含むように拡大されたため、報告に用いる参照情報もこの新たな要素を加味する必要がある。一般に、販売承認取得者 (MAH) が以下のような 1 つの参照情報源を持つことは非現実的である。

- ベネフィット・リスク評価に供するすべてのパラメータ (すなわち、ベネフィット、有効性/有用性、承認適応及び安全性情報) を含む
- すべての ICH 地域に共通である
- すべての状況に対応している (例：後発医薬品、1 カ国のみで承認されている医薬品)

したがって、本ガイドラインでは、PBRER に用いる最も適切な製品参照情報を MAH が選択する際に検討可能な、より現実的な選択肢を提案する。初版の ICH E2C の安全性参照情報 (例：企業中核安全性情報* [CCSI]) の概念に、製品の承認適応の情報を加えるというものである。この製品参照情報は、企業中核データシート (CCDS) *又は MAH が提示するその他の文書である場合がある (2.4 項を参照)。

PBRER の 17.1 項に要約される調査期間開始時の重要な有効性/有用性情報は、MAH が用いる製品参照情報に関係なく、ベネフィット評価の基準 (又は「参照」となる) となる。

規制当局への報告の提出頻度は、各国又は地域の規制要件により決定されることから、様々な要因により異なることがある。本ガイドラインには、各地域で様々な頻度で行われる PBRER の提出を管理する際のアドバイスを記載する。

ICH E2C (R1) ガイドライン改訂の背景の 1 つには、各種規制関連文書の作成に要する作業の重複を減らすことにより効率性を高めるというねらいがあった。このため、本ガイドラインは、PBRER、DSUR (ICH E2F) 及びリスク管理計画の安全性検討事項 (ICH E2E) の対応する項と同一の内容となるよう作成されている。(1.4 項「PBRER とその他の ICH ガイドラインとの関連」を参照のこと。)

1.2 目的

PBRER の主たる目的は、製品の全体的なベネフィット・リスクプロファイル評価を可能にするため、医薬品のリスク及び承認適応に対するベネフィットに関する新しい情報又は明らかになりつつある情報の包括的、簡潔かつ重要な分析を示すことにある。PBRER には、以下の累積情報に基づき、調査期間に MAH が入手した医薬品に関する新規の情報の評価が含まれていなければならない。

- 医薬品のベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす可能性がある関連する新たな安全性情報の要約
- 調査期間において入手した重要な新しい有効性／有用性の情報の要約
- 調査期間において MAH が入手した情報が、医薬品のベネフィット・リスクプロファイルに関する過去の知見に一致しているか否かの検討
- 重要な新しい安全性情報が明らかになりつつある場合には、承認適応に対する総合的なベネフィット・リスク評価の実施

適切な場合には、PBRER はベネフィット・リスクプロファイルの最適化を目的とした措置の提案を含める。

緊急の安全性情報は、適切な方法により報告する。PBRER が重大な新たな安全性情報の第一報を提供する手段や、新たな安全性の懸念事項^{*}を検出する手段として使われてはならない。

1.3 PBRER が対象とする範囲

PBRER が主に焦点を当てるのは、国際誕生日^{*} (IBD、世界のいずれかの国で最初の販売承認を取得した日) 以降、又は開発国際誕生日 (DIBD、いずれの国で介入臨床試験の実施が最初に認可された日) 以降に利用可能な情報源から得られた関連する新たな安全性情報³を該当する有効性／有用性情報の中で評価することである²。調査期間³において確認されたすべての関連する新たな安全性及び有効性／有用性情報は、PBRER の適切な項で考察される。

本ガイドラインの目的において、利用可能な情報源とは、医薬品又はそれに含まれる有効成分に関して、MAH が合理的にアクセスすることが可能な、安全性又はベネフィット・リスクプロファイルの評価に関連する情報のことである (添付資料 E 「PBRER 作成時に使用する情報源の例」を参照)。例えば、後発医薬品に関しては、MAH が先発医薬品開発会社である製品と比較して得られる情報が少ない可能性があり、また、MAH が依頼者でない臨床試験に関しては公表された報告のみしか入手できない可能性がある。これに対して、MAH が依頼者である臨床試験に関しては、MAH は製品のベネフィット・リスクの評価を目的として患者ごとのデータを入手することが可能であろう。MAH が希望する場合、PBRER の作成に用いる情報源の一覧表を PBRER の添付資料として提供することができる。

PBRER は、製品に関する新しい情報に引き続き注目する一方で、累積された知見も記載する。すなわち、全体的な安全性評価及び総合的なベネフィット・リスク評価では累積する情報を考慮する必要がある。医薬品の臨床開発は販売承認後も継続することが多いため、未承認の適応や対象集団に関する市販後の調査又は臨床試験の関連する情報も PBRER に記載する。同様に、医薬品の安全性に関する知見は、適応外使用と関連する情報の評価に由来することがあるため、適切かつ必要な場合には、そのような知見もリスク評価に反映させる。

1.4 PBRER とその他の ICH ガイドラインとの関連

現在、一部の ICH 参加国や参加地域では、各国及び地域の規制要件を満たすことを目的とした各国ごとの定期報告を、承認後のある期間内に提出することを認めている。つまり、既承認の医薬品の安全性に関する定期報告のための PSUR (ICH E2C ガイドライン (R1))、臨床開発中の医薬品の安全性に関する定期報告 DSUR (ICH E2F ガイドライン) 並びに承認申請の時点で提出する ICH E2E ガイドラインの安全性検討事項の要素及び／又は医薬品安全性監視活動の計画立案を支援する PSUR の提出である。これらの文書には異なる規制目的、異なる報告頻度があり、単一の規制当局内の異なる部門が文書を審査することもあるため、各文書は単独で完結している必要がある。すなわち、単独で成立する包括的文書であることが必須である。しかし、DSUR、

² 本文書の目的のため、用語「認可」及び「認可された」は臨床試験実施の可否を表し、用語「承認」及び「承認済み」は販売承認を表すものとする。

³ 本ガイドラインは、医薬品のベネフィット・リスク評価において提供すべき情報の範囲を制限するものではない。PBRER を提出すべき各国及び地域で適用される法律及び規制を参照のこと。

PSUR 及び安全性検討事項の間での内容の重複又は不一致によって、MAH による文書作成に非効率が生じる可能性がある。

モジュール方式

本ガイドラインでは、個々の項が複数の報告に共通する場合には「モジュール」を使用することにより、異なる規制当局や異なる目的に柔軟に対応することを意図している。すなわち、PBRER はモジュール方式を基本として、いくつかの項の内容がその他の文書の項として使用できるような方法で作成されている。例えば、ICH E2F に提案されているように、ある医薬品の DSUR の DIBD を当該医薬品の PBRER の IBD と一致させた場合、データロックポイント (DLP) が同一であれば、すなわち、各報告書が IBD に基づく 1 年間を対象とするとき、DSUR の多くの項の内容を PBRER にも用いることが可能である。

適切な場合に DSUR (ICH E2F) 又はリスク管理計画の安全性検討事項 (ICH E2E) のいずれかと共用することができる PBRER の項を本ガイドラインの添付資料 D に示した。

モジュール方式として PBRER、DSUR 及び安全性検討事項の間で共通する項を用いることには以下のような多くの利点がある。

- 複数の規制関連文書間でのモジュールの活用の最大化
- PBRER、DSUR 及び安全性検討事項の間の一貫性の向上
- 作業の不要な重複の回避
- MAH によるこれらの文書の作成における効率の改善
- 例えば、PBRER の対象とする期間が異なる場合や複数の異なる当局に異なる時期に提出する必要がある場合には、既存の項 (モジュール) の柔軟な活用を促進する。このような場合、PBRER を提出する際に更新する必要があるのは新しい情報又は新しい評価を含むモジュールのみである。

現時点では ICH E2C (R2) ガイドラインが対象とする範囲ではないが、各種文書間に共通する項について提示されているモジュール方式は、将来、規制当局への提出に用いる電子モジュールの開発を最終的に促すことを期待している。

2. 一般原則

2.1 1 有効成分に 1 つの PBRER

PBRER は、単一の DLP におけるすべての承認適応、剤形及び有効成分に対する投与レジメンに関する情報を記載する。状況によっては、PBRER の項目内において、承認された適応別、剤形別、投与レジメン別又は対象集団別 (例：小児対成人) にデータを示すことが適切と考えられる。全く別の承認適応に対して全身投与用及び局所投与用の 2 種類の製剤として 1 種類の有効成分が使用されるなどの例外的な場合では、PBRER を個別に提出することが適切と考えられる。これらの場合は、規制当局に必ず相談し、同意を得ること。その時期は、承認時点であることが望ましい。

2.2 配合剤である場合の PBRER

個別に販売されることもある有効成分の組み合わせの場合、配合剤に関する情報は、状況に応じて、単独の PBRER として報告するか、又は各成分のうち 1 つの成分の PBRER に配合剤の情報として含めて記載することで対応できる。関連する PBRER を一覧として示すことが重要と考えられる。

2.3 複数の企業が製造及び／又は販売する製品

各 MAH は、自社製品の PBRER 提出に対して責任を負う。

企業が契約関係（例：ライセンサーとライセンシーの関係）を締結する場合には、PBRER の作成及び規制当局に対する提出に関して、契約書にそれぞれの責任を明確に定める。

パートナー企業から入手するデータが安全性、ベネフィット及び／又はベネフィット・リスク分析に重要な役割を果たし、報告企業の製品情報に影響を及ぼす場合には、これらのデータを PBRER に記載し、考察する。

2.4 参照情報

PBRER の目的は、調査期間において入手した情報が製品のベネフィット及びリスクプロファイルに関する過去の知見と一致しているか否かを評価し、製品参照情報に変更を加えるべきか否かを示すことにある。3 つの ICH 地域で利用可能な同一の参照情報があることにより、ベネフィット・リスク評価はより実践的、効率的かつ一貫したものと促され、PBRER がすべての国や地域で受入れ可能な唯一の報告となるであろう。

PBRER に用いる製品参照情報は「中核的な安全性情報」及び「承認適応」の要素を含む。PBRER の評価の項における承認適応ごとのベネフィット及びベネフィット・リスク評価を促進するため、製品参照情報の文書には ICH 参加国や参加地域でのすべての承認適応を記載する。これらの承認適応は、ICH 参加国や参加地域以外の国や地域にも該当する可能性が高い。しかし、地域特有の追加の承認適応を有している国にも PBRER を提出しようとする場合、これらの承認適応に関する情報は、MAH が最も適切であると判断した方法で、製品参照情報に追加するか又は地域ごとの添付資料とするかのいずれかで提示する。ベネフィット評価の基準は、PBRER の 17.1 項に要約される調査期間開始時の重要な有効性／有用性情報とする。

PBRER に用いる最も適切な製品参照情報を選択する際、MAH は以下の選択肢を検討することができる。

- 企業中核データシート

ICH E2C (R1) の提案事項に従い、MAH が独自の CCDS を作成することは一般的に行われている。CCDS は、安全性、承認適応、用法・用量、薬理その他医薬品に係る情報に関する項を含む。CCDS に含まれる中核的な安全性情報は、CCSI と呼ばれる。PBRER のリスクに関する項及びベネフィットが評価される主な承認適応の両方について、調査期間末の時点で有効な最新の CCDS を製品参照情報として用いることが MAH にとって現実的な選択肢である。

医薬品の CCDS に承認適応に関する情報が含まれない場合、MAH は PBRER における承認適応のための参照情報として用いた文書を明記する。

- 製品参照情報に関する他の選択肢

製品に CCDS 又は CCSI が存在しない場合、例えば、1 カ国若しくは 1 地域のみで承認されている製品又は長年販売されている既存品や後発品の場合、MAH は、使用している参照情報を明記する。このような情報には、米国の添付文書 (USPI)、欧州の製品概要 (SmPC) 又は日本の添付文書などの各国又は地域の製品情報が必要に応じて含まれる。ベネフィット評価の基準は、PBRER の 17.1 項に要約される調査期間開始時の重要な有効性／有用性情報とする。

承認適応に関する参照情報が RSI とは異なる文書である場合、PBRER の DLP 時点での最新版の当該参照情報を添付資料 1 に記載する。

MAH は、調査期間中に新しい安全性情報を入手したときは随時、製品参照情報又は RSI の改訂が必要か否かを継続的に評価する。調査期間中に行った製品参照情報又は RSI の重要な改訂は、PBRER の 4 項「安全性参照情報の変更」に記載する。例えば、以下の点が含まれる。

- RSIの禁忌、警告／注意の項の変更
- 副作用又は相互作用の追加
- 過量投与に関する重要な新しい情報の追加
- 安全性上の問題又は有効性の欠如を理由とする承認適応の取り消し又はその他の制限

DLP後であるがPBRERの提出前に行われたRSIの重要な変更については、可能であればPBRERの14項「データロックポイント後に入手した情報」に記載する。

該当する地域の規制要件に規定されている場合、MAHは地域毎の添付資料に、各国又は地域の承認済み製品情報への最終的な変更、継続中の変更又は予定する変更に関する情報も記載する。

2.5 PBRER内における詳細度

PBRERの特定の項目における詳細度は、医薬品の既知又は明確になりつつある重要なベネフィット又はリスクに依存する。この考え方は、安全性データ、有効性／有用性データ、安全性シグナル及びベネフィット・リスクの評価が行われるPBRERの項にも当てはまる。したがって、このようなPBRERの各項で示される情報の詳細度は、個々のPBRER間で異なる。

例えば、重要な新しい安全性情報が存在する場合、頑健なベネフィット・リスク分析を促進するためには、そのような情報の詳細な記載に加え、関連するベネフィットの情報の記載が必要である。反対に、調査期間において重要な新しい安全性情報がほとんど入手できなかった場合には、ベースライン時のベネフィット情報の簡潔な要約で十分であり、ベネフィット・リスク評価は主として、直近の調査期間の安全性データの評価から構成される。

2.6 有効性／有用性

本文書の目的のため、臨床試験及び日常診療におけるベネフィットに関するエビデンスを報告する。「有効性／有用性」の用語が地域間で統一されていないため、本ガイドラインでは、臨床試験及び日常診療の両方から得られた情報は、PBRERに含めるべきベネフィットに関する情報の範囲内であることを明確にするために「有効性／有用性」の用語を用いる。地域によっては、有効性は比較臨床試験からのベネフィットに関するエビデンスを指し、有用性は日常診療での使用を意味するが、この区別がない地域もある。

2.7 ベネフィット・リスク評価

医薬品が販売承認された際には、承認された製品情報に準拠して使用する場合には医薬品のベネフィットがそのリスクを上回るという結論に達したことを意味する。市販後に医薬品に関する新しい情報が明らかとなるに伴い、ベネフィットが引き続きリスクを上回るか否かを判断し、リスク最小化活動（例：製品情報の変更、処方者への情報伝達又はその他の措置）を通じてベネフィット・リスクのバランスを改善する措置が必要か否かを検討するため、ベネフィット・リスク評価を実施する必要がある。

2.8 報告頻度とPBRERのデータロックポイント

2.8.1 国際誕生日とデータロックポイント

各医薬品には1つのIBDを用いることとする。IBDとは世界のいずれかの国で有効成分を含む製剤に最初の販売承認が会社に与えられた日付である。報告が、様々な剤形、処方又は使用方法（承認適応、投与経路及び／又は対象集団）に関する情報を含む場合には、各種承認のうち最初に販売承認を取得した日をIBDとみなし、PBRER作成の目的のためにDLPを定めることとする。DLPは、PBRERに記載されるべきデータのカットオフとして指定された日付である。共通のIBDに基づき調和させたDLPを用いてPBRERを作成することにより、全世界のすべての規制当局が同一かつ最新の安全性及びベネフィット・リスク情報を審査することが可能になる。

1つの配合剤に対し単独のPBRERを作成する場合(2.2項参照)、当該PBRERのDLPは、含まれる有効成分のうち1つの最も早いIBD、又は当該配合剤が世界のいずれかの場所で最初の販売承認を取得した日であるIBDのいずれに基づくことも可能である。

医薬品の臨床開発が販売承認後も継続する場合、依頼者/MAHが希望する場合は、DSURとPBRERの両方を同時に作成できるように、同一のDLPを用いてDSURの調査期間の開始時点(IBD)に基づくサイクルと同期させることができる。この方法を用いることにより、PBRERとDSURを毎年提出する際に、提示する共通の項又はモジュールをPBRERとDSURの両方に用いることが促進される(添付資料D参照)。

2.8.2 提出頻度の異なるPBRERの扱い

PBRERの提出の必要性和規制当局に対する報告提出の頻度は、各国又は地域の規制要件に従うとともに、通常、承認日や製品が販売されている期間、製品のベネフィット・リスクプロファイルに関する知見の程度などの要因に依存する。PBRERの様式及び内容は、6カ月以上の報告を対象とする定期報告に適用することを意図している。数年にわたり医薬品が販売されていると、各国又は地域の規制は、間隔を延長した提出頻度の設定を認めることがある。例えば、確立し、かつ許容可能なプロファイルを示すと判断された製品又はリスクが低いと判断された製品の場合には、1年を超える間隔での提出を認めることがある。しかし、地域によってはより頻繁なPBRER提出を引き続き求めることもある。結果として、MAHにとっては以下の状況が考えられる。

- 異なる地域から同時に6カ月ごと、1年ごと又はより低頻度の提出スケジュールでPBRERの提出を求められることがある。
- 臨床的な使用方法の重要な追加又は変更が承認された後(例:新しい承認適応及び/又は新しい投与対象集団の追加)に報告頻度の変更が適用されることもある。このような状況では、PBRER提出頻度が過去に減じられた古い製品であっても、調査期間が短縮されることがある。
- 規制当局によって臨時のPBRERが求められることがある(本ガイドラインの2.8.2.1項を参照)。

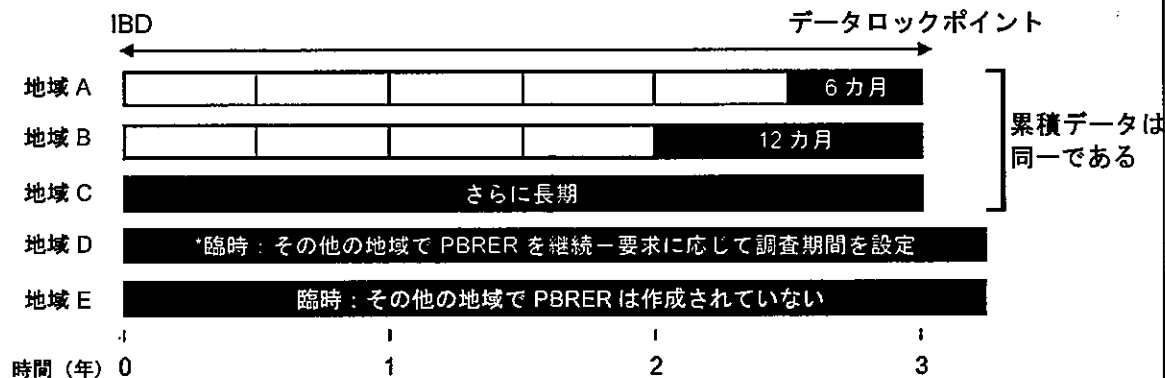
報告が対象とする調査期間の長さにかかわらず、

- 各PBRERは単独で成立する文書であり、MAHが現在入手している新規の及び累積的な情報を反映するものである。
- 規制当局は、通常、PBRERのDLPを定めるために、IBDを用いることを認める。各国又は地域の要件がこれと異なる場合、MAHは当該規制当局に相談することができる。各製品に対して調和した単一のIBD及びDLPを使用することは、PBRER作成に伴う作業負担を軽減するうえで重要であり、PBRERの本来の目的、すなわち、異なる規制当局に提出できる1製品についての世界で唯一の概要を作成することを尊重している。
- 新たに承認された製品の場合、承認後、少なくとも最初の2年間にわたり、6カ月ごとの報告が多く地域で適用される。
- 定期的に提出されるPBRERの場合、報告は、6カ月の調査期間のデータセット又はその倍数の累積データに基づく必要がある。
- 各PBRERの調査期間情報を提示する項は、更新する必要性が生じやすいが、前回のPBRER作成以降に新しい情報が発生していない項については、適切な場合、前回のPBRERで使用した内容をレビューし、これを再利用することができる。レビューを実施し、内容が現在の情報に合った最新の状態であれば、累積データの評価を提示する項を更新する必要はないと判断することができる。図1を参照のこと。
- MAHが異なる規制当局に対して6カ月及び年単位の両方でPBRERを作成している場合、6カ月ごとのPBRERを求める規制当局に対して12カ月間のデータを含むPBRERを提出することが認められる場合がある。図2を参照のこと。MAHは、この方法が受け入れられるかについて関係する規制当局と相談する。

図 1: 様々な調査期間と、同一のデータロックポイントに基づく PBRER の提出

影付きは、調査期間データを示す。

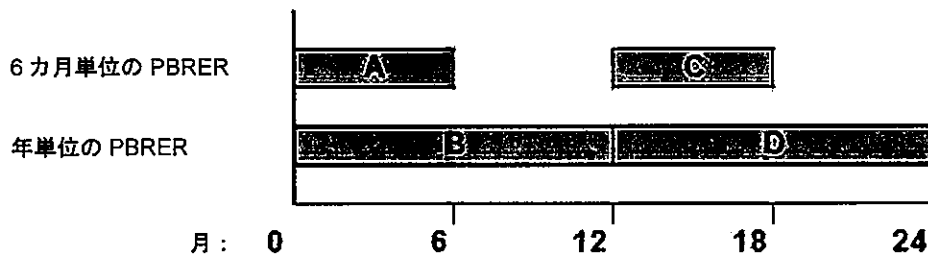
すべての報告に関して、累積データは IBD/DIBD**からのすべてのデータを反映する。



*必要に応じて、最新の累積データ及び調査期間データを更新する

** 臨床試験に基づく重篤有害事象の累積サマリーテーブル及び臨床試験における使用データに限る

図 2: 6 カ月単位及び年単位での PBRER の提出



地域 1 では 6 カ月単位の PBRER が要求され、A、B、C 及び D の PBRER を提出する（関係する規制当局と合意に至っている場合を想定）。

地域 2 では年単位の PBRER が要求され、B 及び D の PBRER を提出する。

2.8.2.1 臨時の（「理由付き」）PBRER

臨時の PBRER とは通常の報告要件の範囲外にある報告であり、一部の規制当局によって要求されることがある。臨時の報告が要求され、長年にわたり PBRER が作成されていない場合には、MAH が全く新しい報告を作成する必要性が生じることもある。

2.8.3 データロックポイントと提出との期間

PBRER の範囲拡大の結果として、DLP から PBRER 提出までの期間は以下になる。

- 6 カ月間又は 12 カ月間の調査期間を対象とする PBRER : 70 暦日以内
- 12 カ月間を超える調査期間を対象とする PBRER : 90 暦日以内
- 臨時の PBRER : 90 暦日(臨時の要求において特に指定がない場合)

DLP の日付は、DLP から報告書提出までの 70 又は 90 暦日の期間の 0 日目である。各国又は地域の規制要件が上記と異なる場合には、MAH は、関連する規制当局と提出スケジュールを協議する。

2.9 PBRER の様式と目次

2.9.1 様式

目次、各項の付番及び内容など、PBRER の推奨する様式と内容の概略を以下に示す。

すべての PBRER に関して、完全な ICH E2C (R2) ガイドライン様式を使用する。関連する情報が入手不可能な場合、又は PBRER の項が該当しない場合には、その旨を記述する。PBRER の特定の項は、例えば、ICH ガイドラインの E2E 及び E2F に記載されている文書等の他の規制関連報告書と内容を共有することができる。MAH は、そのような規制ニーズを円滑にし、内容の有用性を最大化するとともに、重複作業を削減するため、モジュール方式の PBRER（すなわち、分割して個別に提出したり、その他の文書と結合したりできる各項の構成）を活用することができる場合がある。

2.9.2 目次

推奨される PBRER の目次、各項の付番などを以下に示す。

表紙

エグゼクティブサマリー

目次

1. 緒言
2. 世界各国における販売承認の状況
3. 安全性上の理由で調査期間内に実施された措置について
4. 安全性参照情報の変更
5. 推定使用患者数と使用実態
 - 5.1 臨床試験における累積使用被験者数
 - 5.2 市販後の累積及び調査期間の使用患者数
6. サマリーテーブルのデータ
 - 6.1 参照情報
 - 6.2 臨床試験に基づく重篤有害事象の累積サマリーテーブル

- 6.3 市販後の情報源に基づく累積及び調査期間のサマリーテーブル
 - 7. 調査期間中の臨床試験からの重要な所見の要約
 - 7.1 終了した臨床試験
 - 7.2 継続中の臨床試験
 - 7.3 長期追跡結果
 - 7.4 医薬品の他の治療的使用
 - 7.5 複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ
 - 8. 非介入試験からの知見
 - 9. 他の臨床試験及び情報源からの情報
 - 10. 非臨床データ
 - 11. 文献
 - 12. 他の定期報告
 - 13. 比較臨床試験における有効性の欠如
 - 14. データロックポイント後に入手した情報
 - 15. シグナルの概要：新規、評価継続中又は評価確定
 - 16. シグナル及びリスクの評価
 - 16.1 安全性の懸念事項の要約
 - 16.2 シグナルの評価
 - 16.3 リスク及び新しい情報の評価
 - 16.4 リスクの特徴づけ
 - 16.5 リスク最小化策の有用性（該当する場合）
 - 17. ベネフィットの評価
 - 17.1 調査期間開始時における重要な有効性／有用性情報
 - 17.2 有効性／有用性に関して新たに特定された情報
 - 17.3 ベネフィットの特徴づけ
 - 18. 承認適応に対する包括的なベネフィット・リスク分析
 - 18.1 ベネフィット・リスクの背景-医学的必要性及びその他の重要な治療選択肢
 - 18.2 ベネフィット・リスク分析の評価
 - 19. 結論及び措置
 - 20. 付録
- 3. PBRER の内容に関するガイダンス**

すべての項を記述し、情報が入手できない場合には、その旨を記述する。本ガイドラインの「3.N」項はPBRERの「N」項に記述すべき内容に関するガイダンスを提示している。例えば、本ガイドラインの3.6.1項に記載する「参照情報」は、PBRERの6.1項に対応している。

表紙

PBRERの表紙には、以下の情報を記載する。

- 報告日
- 医薬品名
- IBD
- 調査期間
- MAHの名称及び住所
- PBRERに記載する情報の機密保持に関する声明

エグゼクティブサマリー

この項では、報告書に記載する最も重要な情報を簡潔に要約する。

エグゼクティブサマリーには、以下の情報を記載する。

- 緒言
- 調査期間
- 医薬品の作用機序、薬効分類、承認適応、用量、投与経路、剤形
- 臨床試験における推定累積使用被験者数；市販後の調査期間中の使用患者数及び累積使用患者数
- 医薬品が承認されている国の数
- 全体的なベネフィット・リスク評価の要約（PBRERの18.2項に基づく）
- 安全性上の理由により実施した措置又は提案した措置（例：製品参照情報の重要な変更、その他のリスク最小化活動）
- 結論

目次

3.1 緒言

PBRERの1項には以下を記載する。

- IBD
- 調査期間
- 医薬品の作用機序、薬効分類、用量、投与経路、剤形
- 承認適応及び対象集団の簡潔な記述
- 本PBRERに含まれていない情報の簡潔な記述及び説明
- 該当する場合には、ある医薬品に対して複数のPBRERを提出する理由

3.2 世界各国における販売承認の状況

PBRERの2項には、最初の承認の日付、承認適応、承認用法・用量及び承認された国及び地域（該当する場合）など、簡潔な概要説明を記載する。

3.3 安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置について

PBRERの3項では、調査期間中に、治験又は市販後の使用のいずれかに関連して、MAH、治験依頼者、規制当局、データモニタリング委員会又は倫理委員会がとった次のような安全性に関する重要な措置を記載する。

- 既承認医薬品のベネフィット・リスクプロファイルに重要な影響を及ぼした措置及び／又は
- 特定の臨床試験の実施又は臨床開発計画全般に対する影響を及ぼした措置

判明している場合には各措置の理由を記載し、必要に応じて追加的な関連情報を記載する。過去の措置に関連する最新情報についても、本項に要約する。安全性上の理由により実施した重要な措置の例には、以下のものがある。

治験薬*に関連する措置：

- 倫理上又は安全性上の理由による臨床試験の不認可
- 安全性上の問題又は有効性の欠如を理由とした、臨床試験の部分的⁴若しくは全体の中断又は実施中の臨床試験*の早期打ち切り
- 治験薬又は比較対照薬のリコール
- 承認申請の自主的取消しを含む、治験対象適応症についての承認取得の失敗
- 次のようなリスク管理活動：
 - 安全性又は有効性に関する懸念を理由とした試験実施計画書の変更（例：用法・用量の変更、被験者選択・除外基準の変更、被験者モニタリングの強化、試験期間の制限）
 - 対象被験者群又は適応症の制限
 - 安全性上の問題に関連した同意説明文書の変更
 - 剤形変更
 - 規制当局による特別な安全性報告要件の追加
 - 治験分担医師等又は医療専門家への連絡文書の発行
 - 安全性の問題を調査するための新しい試験計画

市販薬に関連した措置：

- 販売承認の更新の失敗又は申請の失敗
- 販売承認の取消し又は中断
- MAHによる医薬品供給の中止
- 次のようなリスク管理活動：
 - 重大な流通制限又はその他のリスク最小化策の導入
 - 使用や対象集団の制限を含む、臨床開発計画に影響を及ぼすおそれのある重大な安全性に関連する製品情報の変更
 - 医療専門家への連絡文書

⁴ 「部分的中断」は以下のような例が含まれる（例：反復投与試験は中断するが単回投与試験は継続する、ある適応症における治験は中断するが別の適応については試験を継続する、同じ治験において特定の投与レジメンは中断するがその他の投与は継続する）。

○ 規制当局が課した新しい市販後試験の要件

3.4 安全性参照情報の変更

PBRER の 4 項では、調査期間内の安全性参照情報における重要な変更を列挙する。これには、禁忌、警告、注意、副作用 (ADR)、過量投与、相互作用に関する情報、継続中又は終了した臨床試験*及び主要な非臨床試験 (例：がん原性試験など) からの重要な所見が含まれる。当該 PBRER の適切な項でこれらの変更に関する具体的な情報を提供する。

PBRER の DLP 時点で最新かつ変更履歴の付いていない参照文書を添付資料 1 に含める。参照情報の変更履歴は不要である。

3.5 推定使用患者数と使用実態

PBRER の 5.1 項及び 5.2 項では、医薬品を使用した対象集団の推定される規模と特性を提示する。PBRER の 5.1 項では、臨床試験における累積使用被験者数を示す。5.2 項では、市販後における累積及び調査期間の使用患者数を示す。使用被験者数/患者数を推定するために使用した算出方法について、その限界とともに概要を簡潔に説明する。同一製品に対してはすべての PBRER を通じて一貫した、使用患者数の算出方法を使用する。算出方法の変更が適切である場合、変更を導入する PBRER において、変更以前及び変更後の両方の算出方法及び結果を示す。

3.5.1 臨床試験における累積使用被験者数

PBRER の 5.1 項には、該当する場合には、表形式で以下の情報を記載する (例については添付資料 B、表 1~3 を参照)。

- DIBD 以降に治験薬、プラセボ、実薬対照を使用した、継続中及び終了した臨床試験からの累積被験者数。古い製品の場合、正確なデータを入手することが不可能なことがある点については認識されている。
- 入手可能な場合、臨床試験におけるより詳細な累積使用被験者数を示す。例えば、開発計画全体において年齢、性別、人種/民族別に分類したサブグループなど。
- 該当する場合、用量、投与経路又は対象集団に関する試験間での重要な差異を表に注記するか、あるいは、別に表を作成してもよい。
- 特殊な集団 (例：妊婦、腎障害、肝障害若しくは心障害を有する患者又は関連する遺伝子多型を有する患者) を対象に臨床試験が行われた、あるいは行われている場合には、必要に応じて使用データを提示する。
- 治験薬又は比較対照薬に無作為化された被験者の間で曝露期間に大きな差異が存在する場合、あるいは臨床試験間で曝露期間に差異が存在する場合には、被験者-時間 (被験者-日、-月、又は-年) により曝露状況を表すことが有用である。
- 健康被験者における治験薬使用は、副作用の種類によっては、特に単回投与試験の場合、全体的な安全性プロファイルとの関連性が低いと考えられる。そのようなデータは、必要に応じて、説明とともに別に表示してもよい。
- 臨床試験による重篤有害事象 (SAE) をサマリーテーブルとして承認適応別に表示する場合には、入手可能な場合は、使用被験者数も承認適応別に表示する。
- 特に重要な臨床試験の場合、その臨床試験に関する人口学的特性を別途提示する。

3.5.2 市販後の累積及び調査期間の使用患者数

調査期間の使用患者数 (前回の PBRER の DLP 以降)、及び可能な場合は累積使用患者数 (IBD 以降) に関してそれぞれ推定値を示す。例については、添付資料 B、表 4~5 を参照する。可能な場合には、推定値を算出するために使用した方法とともに推定使用患者数を提示する。推定使用患者数が入手不可能な場合には、可能であれば使用患者数に関する代替的な推定指標を、その算出方法とともに表示する。使用患者数に関する代替的な指標の例には、曝露患者-日、及

び処方数がある。そのような指標が入手不可能な場合にのみ、医薬品販売の指標（トン数又は投与単位）を使用する。使用患者数を推定するために規定1日用量を用いてもよい。

以下の分類に従ってデータを表示する。

1. 承認後（臨床試験を含まない）の使用：

全般的な推定使用患者数を提示する。

さらに、該当する場合には、承認適応別、性別、年齢別、用量別、剤形製剤別及び地域別にデータを常に表示する。

製品によっては、ワクチン接種のコース数、投与経路及び治療期間などその他の変数別に表示することが適切な場合もある。

安全性シグナルを示す報告のパターンが存在する場合には、可能ならば、関連するサブグループ内の使用患者数のデータを表示する。

2. 特殊な集団に対する承認後の使用

特殊な集団に対し承認後に医薬品が使用された場合には、累積使用患者数及び算出方法に関し入手可能な情報を提示する。そのような情報源としては、当該情報を入手するようにデザインされた登録制度（registries）などの非介入試験が含まれる。考察で検討すべき対象集団には以下のものがある（ただし、以下に限定されない）。：

- 小児集団
- 高齢者集団
- 妊婦又は授乳婦
- 肝障害及び／又は腎障害を有する患者
- その他関連する合併症を有する患者
- 臨床試験における対象と異なる疾患重症度の患者
- 関連する遺伝子多型を有するサブグループ
- 異なる人種及び／又は民族の患者

3. その他の承認後の使用

MAHが、安全性データの解釈にあたり関連すると考えられる医薬品の使用実態に気付いた場合には、その簡潔な説明を示す。そのような使用実態の例には、過量投与、薬物乱用、誤用、及び製品参照情報で推奨されている使用以外の使用（例：神経因性疼痛及び／又は片頭痛の予防のために抗てんかん薬を用いる）がある。このような実態は地域特有である。判明している場合には、MAHは、製品参照情報で推奨されている使用以外の使用が臨床ガイドライン、臨床試験のエビデンスによって裏付けられているか、又はその他の既承認の治療がないことによるものか否かを簡潔にコメントする。入手可能な場合には、定量的な使用情報を提示する。製品参照情報に記載される内容以外の使用実態を特定するため、MAHは、PBRERのDLP時点で有効な製品参照情報の適切な項（例：承認適応、禁忌）を用いる。

3.6 サマリーテーブルのデータ

PBRERの6.1～6.3項には、DIBD以降にMAHに報告されている臨床試験及び市販後の情報源に基づくSAEの累積サマリーテーブルを表示する。理解を促進するために有用な場合には、MAHの判断により、データ固有の特徴を示すことを目的に図表を用いてもよい。

3.6.1 参照情報

PBRERの6.1項では、副作用の分析のために使用したコード辞書（coding dictionary）の版について記載する。

3.6.2 臨床試験に基づく重篤有害事象の累積サマリーテーブル

PBRERの6.2項では、DIBDから今回のPBRERのDLPまでにMAHの臨床試験で報告されたSAEの累積サマリーテーブルを掲載した添付資料について、その背景を説明する。MAHはデータの欠損があれば説明する（例：何年にも渡って販売されている薬剤であり臨床試験データが入手できない）。サマリーテーブルは、治験薬群及び臨床開発計画で使用された比較対照薬群（実薬対照、プラセボ）に対し、器官別大分類（SOC）ごとにまとめる。臨床開発計画全体でデータを統合することができる。あるいは、有用で実際的な場合は、試験別、承認適応別、投与経路別又はその他の分類別にSAEのサマリーテーブルを表示してもよい。ここにはSAEに基づく分析や結論を記載しない。

本ガイドラインの添付資料B、表6に、臨床試験に基づくSAEのサマリーテーブルの例を示す。以下の点を考慮すること。

- 一般に、臨床試験に基づくSAEのサマリーテーブルには、症例を重篤と判断した際に使用した有害事象用語のみを記載する。サマリーテーブルには非重篤な事象を含めない。
- 有害事象／副作用用語のコード化にICH国際医薬用語集（MedDRA）を使用する場合には、サマリーテーブルに基本語レベル及びSOCを表示する。
- サマリーテーブルには、盲検及び盲検解除の臨床試験データを含める。盲検解除のSAEは、終了した治験及び、該当する場合には、安全性上の理由（例：緊急報告）から盲検解除された個々の症例から発生する場合がある。治験依頼者／MAHは、PBRERを作成する目的でデータを盲検解除してはならない。
- 臨床試験におけるある種の有害事象を臨床試験サマリーテーブルから除外することは可能であるが、そのような除外事象がある場合は報告書中で説明する。例えば、対象集団において発現が予期され、試験の評価項目とされるような有害事象については、特別な収集及び安全性データベースへの入力から「除外事象」として治験実施計画書で定められ、これをサマリーテーブルから除外することができる（例：全死因死亡が主要有効性評価項目であるうっ血性心不全の治療薬の臨床試験で報告された死亡、抗がん剤臨床試験における疾患の進行）。
- 一般に、因果関係評価は個々のまれな副作用の評価をする際に有用である。発生率の群間の比較が可能な場合、個々の症例の因果関係評価は、集計データ分析において重要性が低い。したがって、サマリーテーブルには、治験薬、実薬対照薬及びプラセボに対するすべてのSAEを記載する。用量ごとの発生率表示が有用な場合もある。

3.6.3 市販後の情報源に基づく累積及び調査期間のサマリーテーブル

PBRERの6.3項では、IBDから今回のPBRERのDLPまでの累積及び調査期間中の副作用のサマリーテーブルを掲載する添付資料について、その背景を説明する。ICH E2Dガイドラインで述べられているように、市販された医薬品の場合、自発的に報告された*有害事象は通常、少なくとも報告者が因果関係を疑っていることを意味しており、規制報告の目的では副作用と見なされるべきである。サマリーテーブルには以下を記載する。

- 医療従事者、消費者、科学文献及び規制当局からの報告を含む自発的ICSRに由来する重篤及び非重篤な副作用
- 非介入試験からの重篤な副作用
- 非自発的な報告*に由来する重篤な副作用

サマリーテーブルには、調査期間データと累積データを並べて表示し（添付資料B、表7を参照）、SOCによって分類する。

特別な問題点又は懸念事項については、承認適応別、投与経路別又はその他の要因別に副作用の追加的な表を表示する。ここには、表示されたデータに基づく分析や結論を記載しない。

3.7 調査期間中の臨床試験で認められた重大な安全性情報の要約

PBRERのこの項では、報告の調査期間中に、MAHが依頼者である臨床試験から得られた臨床的に重要かつ新しい有効性／有用性上及び安全性上の所見を簡潔に要約する。臨床試験を情報源とする安全性シグナルは、PBRERの15項に表で示す。調査期間中に評価が確定したシグナル（否定されたシグナルに分類されたのか又は潜在的リスク*若しくは特定されたリスク*のいずれかに分類されたのかを問わず）の評価は、PBRERの16.2項に示す。既知の潜在的リスク又は特定されたリスクに関連する新規の情報が得られ、それらが新たに特定されたシグナルではないと判断された場合、16.3項において評価し、16.4項において特徴づけを行う。MAHが依頼者でない臨床試験からの所見は、PBRERの関連する項に記載する。

ベネフィット・リスク評価に関連する場合、承認適応のうち致命的でない疾患の治療に関する臨床試験から得られた有効性の欠如についての情報は、この項に要約する。重篤な疾患又は生命を脅かす疾患の治療又は予防を目的とする製品について、臨床試験から得られた有効性の欠如に関する情報は、PBRERの13項に要約する。

可能かつ関連する場合には、性別及び年齢別（特に小児対成人）、承認適応別、用法・用量別、並びに地域別に分類したデータを表示する。

安全性ハザードの特定、特徴づけ若しくは定量化、又は医薬品の安全性プロファイルの確認を主な目的とする、MAHが依頼者である市販後の介入臨床試験について、調査期間中に終了した又は継続中であるものの一覧表を添付資料に掲載する。表には各試験の以下の情報を記載する。

- 試験ID（例：治験実施計画書番号又はその他の識別コード）
- 治験の標題（該当する場合、治験の標題の略名）
- 治験の種類（例：ランダム化臨床試験、コホート研究、症例対照研究）
- 試験対象集団（国名、及び小児患者や腎機能障害患者などのその他の関連する集団に関する記述を含む）
- 試験開始日（MAHの定義による）及び終了予定日
- 試験の状態：
 - 継続中（臨床試験が開始されている）
 - 終了（臨床試験が終了している）

3.7.1 終了した臨床試験

PBRERの7.1項では、調査期間中に終了した臨床試験から取得された臨床的に重要かつ新しい有効性及び安全性の知見を簡潔に要約する。この情報は叙述してもよく、シノプシス様式⁵を使用して提示してもよい。すでに明らかになっている安全性上の問題を裏付ける情報やこれに反論する情報、さらに新たな安全性シグナルを示唆するエビデンスを記載する。

3.7.2 継続中の臨床試験

MAHが、継続中の臨床試験で生じた臨床的に重要な情報を知った場合（例：中間安全性解析や有害事象発現被験者の盲検解除の結果知り得た情報）、ここにその問題を簡潔に要約する。すでに明らかになっている安全性の問題を裏付ける情報やこれに反論する情報、さらに新たな安全性のシグナルを示唆するエビデンスを記載する。

3.7.3 長期追跡結果

該当する場合、ここには治験薬、特に先進的な治療薬の臨床試験に参加した被験者の長期追跡に由来する情報を提示する。

⁵ シノプシスの例はICH E3及びCIOMS VIIに記載されている。

3.7.4 医薬品の他の治療的使用

PBRER のこの項には、MAH が実施した特定の実施計画書に従った ICH E2D ガイドラインで報告が定められている他のプログラム（例：拡大利用プログラム (Expanded Access Program)、コンパッションエートユースプログラム (Compassionate Use Program)、特定の患者への使用、単一患者 IND (Single-Patient Investigational New Drug Applications)、治験薬有償利用制度 (Treatment IND) 及びその他の組織的なデータ収集) に由来する、臨床的に重要な安全性情報を記載する。

3.7.5 複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ

各国又は地域の規制要件により他に特別の定めがない限り、複数成分が関わる治療法に関連するデータを表示するために、以下の選択肢を用いることができる。

- PBRER の対象である製品が、配合剤の 1 成分又は多剤併用療法としても承認された、又は開発中である場合には、配合剤/併用療法の使用により得られた重要な安全性知見をこの項で要約する。
- PBRER の対象が配合剤である場合は、個々の成分に関する重要な安全性情報をこの項で要約する。

配合剤/併用療法に特異的な情報については、当該配合剤/併用療法の個々の成分又は全成分に関する PBRER 中のそれぞれの該当する項に組み入れることも可能である。

3.8 非介入試験からの知見

この項では、調査期間中に入手した、MAH がスポンサーである非介入試験（例：観察研究試験、疫学研究、登録制度 (registries) 及び積極的サーベイランスプログラム (active surveillance programmes)）から明らかになった安全性情報又はベネフィット若しくはリスク評価に潜在的に影響する情報を要約する。複数の地域に該当する場合には、これに医薬品使用実態調査 (drug utilization studies) からの関連情報を含む。

安全性ハザードの特定、特徴づけ若しくは定量化、医薬品の安全性プロファイルの確認又はリスク管理の有用性評価を主な目的とする、MAH がスポンサーである市販後の非介入試験について、調査期間中に終了した又は継続中であるものの一覧表を添付資料に掲載する（表に含める情報については、本ガイドラインの 3.7 項を参照）。

各地域の規制要件に規定されている場合は、上記段落で述べた試験に関する、調査期間中に完成した最終報告書も PBRER の地域ごとの添付資料に含める。

3.9 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

このサブセクションでは、合理的かつ適切な努力によって MAH が入手可能な、無作為化臨床試験の併合解析又はメタアナリシスの結果、共同開発者が提供する安全性情報や医師が自ら実施する臨床試験からの安全性情報を要約する。

3.9.2 投薬過誤

このサブセクションでは、投薬過誤のパターン及び起こり得る投薬過誤に関する関連情報を、有害な転帰を伴わない場合を含め要約する。起こり得る投薬過誤とは、投薬過誤につながる可能性のある状況が認識されることであり、患者が関与しているか否かを問わない。このような情報は、安全性データの解釈や医薬品の全体的なベネフィット・リスク評価に関連することがある。投薬過誤は、医薬品を使用する過程のどの段階においても発生する可能性があり、患者、消費者又は医療従事者が関与する可能性がある。

MAH は、このような情報を自発報告システム、医学情報検索、消費者からの苦情、電子媒体の調査、患者支援プログラム又はその他の利用可能な情報源を通じて得ることがある。

いかなる情報源及び／又は報告の種類に関わらず、特定されたシグナル又はリスクについて PBRER の関連する項で提示・評価を行う。

3.10 非臨床データ

この項では、調査期間中に継続中か終了した非臨床の *in vivo* 及び *in vitro* 試験（例：がん原性試験、生殖試験、免疫毒性試験）に由来する主要な安全性情報を要約する。特定の安全性の懸念事項に対応するようにデザインされた試験からの結果は、その結果にかかわらず、PBRER に記載する。PBRER の 10 項に提示された所見の解釈については、PBRER の関連する評価の項で考察する。

3.11 文献

この項では、調査期間中に MAH が知り得た、専門家によって査読された科学文献に発表された、あるいは未発表の原稿として入手した既承認医薬品に関する新しい重大な安全性情報を要約する。PBRER の文献検索は、個別の副作用症例の文献検索よりも広範にわたり、被験者群の安全性アウトカムを報告する研究も対象とする。関連する場合には、同一クラスの有効成分に関する情報を検討する。

3.12 他の定期報告

各国又は地域の規制要件により他に特別の定めがない限り、MAH は、1 つの有効成分に対して 1 つの PBRER を作成する。しかし、MAH が 1 つの有効成分に対して複数の PBRER を作成する場合（例：異なる適応症又は剤形を対象とする場合）であって、他の定期報告からの重要な知見が本 PBRER の他の項で提示されていない場合は、これを本項に要約する。

MAH は、契約に基づき入手可能な場合、調査期間において他の作成者（例：治験依頼者、MAH、その他契約パートナー）から提供された定期報告に基づく重大な情報を本項に要約する。

3.13 比較臨床試験における有効性の欠如

重篤な疾患や生命を脅かす疾患の治療又は予防を目的とする製品では、有効性の欠如又は他の既存の治療法と比較した有効性の欠如を示唆する臨床試験データ（例：急性冠動脈症候群に対する新しい抗血小板薬の臨床試験で、心血管の有害事象が過度にあった）は、治療対象集団に対する重大なリスクを示唆する可能性が考えられるので、そのデータを本項で要約する。

3.14 データロックポイント後に入手した情報

DLP 後の PBRER 作成中に入手した重要な安全性及び有効性／有用性の知見となり得る情報を本項に要約する。臨床的に重要な新しい発表、重要な追跡データ、臨床に影響を及ぼす毒性所見並びに MAH、データモニタリング委員会及び規制当局が安全性上の理由で実施した措置がこれに含まれる。新しい個別症例については、重要な初発症例（すなわち、重要な事象の初の症例）若しくは重要な安全性シグナルであると判断された場合、又は PBRER に既に提示されている安全性の懸念事項の評価に対する追加的情報である場合（例：骨髄への有害作用に関連することが知られている医薬品における再生不良性貧血に関する適切に記述され、かつ交絡のない症例報告）を除き、記載しない。

PBRER の DLP 後であるが提出前に提案された製品参照情報の重要な変更も可能であれば本項に含める。そのような変更としては、新たな禁忌、警告／重要な基本的注意、又は新たな副作用が含まれ得る。

本項に提示されるデータは、リスク及び新たな情報の評価の際にも考慮されるべきである（本ガイドラインの 3.16.3 項を参照）。

3.15 シグナルの概要：新規、評価継続中又は評価確定

PBRER 内でシグナル及びリスクに関する情報を提示する通常の項は、本ガイドラインの添付資料 F に示されている。PBRER の 15 項の目的は、調査期間中に評価が確定した（すなわち、評価が完了した）安全性シグナルに加え、調査期間終了時点で評価が行われている継続中のシグナル*に関するハイレベルな概要を提示することにある。PBRER の目的においては、シグナルは、最初のスクリーニング又は明確化する段階を経て、MAH による追加的な評価の実施が決定された時点で記載する。安全性シグナルは、検証する段階を要するため、特定の薬／事象の組み合わせに関する不均衡報告（disproportionate reporting）の統計値と同じ意味ではない点に留意する。シグナルは質的（例：重要な個別安全性症例報告、症例集積検討）又は量的（例：不均衡スコア（disproportionality score）、臨床試験又は疫学研究の結果）である。シグナルは規制当局からの安全性の問題に関する情報の要請や照会という形で生じることがある。

これらのシグナルのその後の分類及び評価の結論に関する決定には、PBRER の 16 項に提示される、利用可能なデータの医学的判断及び科学的解釈が必要である。

新たなシグナルとは、MAH が調査期間中に新たに知り得たシグナルである。また、PBRER の報告期間中に入手可能となった、過去に評価が確定したシグナル*に関する臨床的に重要な新しい情報（すなわち、過去に否定されたシグナル又は確認のための追加的措置を要すると認識されたリスクの新たな側面）も新たなシグナルとなる。新たなシグナルは、PBRER の DLP 時点でのシグナル評価の状態により、評価確定又は評価継続中に分類される。例としては、以下のような新たな情報が含まれる。

- 以前に評価が確定しかつ否定されたシグナルに関する新たな情報で、シグナルの評価再開に至るもの
- 特定されたリスクに関する新たな情報で、リスクの程度に関して臨床的に重要な違いを示すもの（例：一時的な肝酵素上昇が特定されたリスクである場合に、肝不全などのより重篤な転帰を示す新たな情報の入手、又は好中球減少症が特定されたリスクである場合に、無顆粒球症に関する適切に記述され、交絡のない症例報告の入手）
- 特定されたリスクに関する新たな情報で、そのリスクのより高い頻度が（例えば、あるサブグループにおいて）新たに判明したもの
- 潜在的リスク*に関する新たな情報で、当該潜在的リスクが確認された場合には、新たな警告や注意、新たな禁忌若しくは承認適応や集団の制限、又はその他のリスク最小化活動を要するもの

この項又は添付資料には、PBRER の DLP 時点で評価が継続中の又は確定したすべてのシグナルの一覧表を記載する。この表には以下の情報を含める。例については、添付資料 C を参照。

- シグナルの簡潔な記述
- MAH がシグナルを知り得た日付
- シグナルの状態（DLP 時点で評価が確定又は継続中）
- 該当する場合、シグナルの評価が確定した日付
- シグナルの情報源
- 主要データの簡潔な要約
- 追加的な評価の計画
- 実施された又は実施予定の措置

評価が確定したシグナルについては、詳細なシグナルの評価をこの項に記載せず、PBRER の 16.2 項「シグナルの評価」に提示する。既に知られている特定されたリスク又は潜在的リスクに

関連し、新たに特定されたシグナル*ではないと判断された新しい情報の評価は、PBRERの16.3項「リスク及び新しい情報の評価」に提示する。

規制当局により、ある特定事象（シグナルと判断されないもの）のモニタリング及びPBRERでの報告を求められている場合、分析結果が否定的内容であるときは、MAHはPBRERの15項にその分析の結果を要約する。その特定事象がシグナルとなったときは、代わりにシグナルの一覧表に追記し、PBRERの16.2項で考察する。

3.16 シグナル及びリスクの評価

PBRERの16項の目的は以下を提示することである。

- PBRERが対象とする調査期間開始時点において、重要な特定されたリスク又は潜在的リスクに関して判明していること並びに重要な不足情報*の簡潔な要約（16.1項）
- 調査期間中に評価が確定したすべてのシグナルの評価（16.2項）
- 既に認識されている特定されたリスク又は潜在的リスクに関する新しい情報の評価（16.3項）
- 該当する場合、重要な潜在的リスク又は特定されたリスクの特性の変化（16.4項）
- 他の国や地域においても有用である可能性のある、いずれかの国又は地域におけるリスク最小化活動の有用性に関する要約（16.5項）

シグナル及びリスクのPBRERの特定の項へのマッピングを解説するフローチャートを本ガイドラインの添付資料Fに示す。

評価に関するサブセクションでは、PBRERの前の項で提示した情報を要約したり繰り返したりをせずに、重要と判定されたリスクのプロファイルを特徴づけるために情報の解釈を示す。原則として、個別症例の経過をPBRERの評価の項に含める必要はないが、シグナルやリスクの科学的な分析に欠かせない場合は、重要な又は例示的な症例（例：無顆粒球症との関連が知られている薬効群に属する有効成分による、無顆粒球症が疑われた最初の症例）の臨床評価を示す。

3.16.1 安全性の懸念事項の要約

この項の目的は、新規の情報及び評価の基準となる調査期間の開始時における安全性の懸念事項を要約することにある。安全性の懸念事項は以下を含む。

- 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

リスクが重要であるか否かを判定する際は、以下の要因を考慮する。

- リスクの医学的重篤性（個別患者に対する影響など）
- リスクの頻度、予測可能性、予防可能性及び可逆性
- 公衆衛生に対する潜在的影響（頻度、治療対象集団のサイズ）
- 一般市民がリスクを認識した結果として、予防的ベネフィットのある医薬品を回避する可能性

安全性検討事項が既に存在する製品の場合、この項は、今回のPBRERの調査期間開始時点における安全性検討事項の要約（ICH E2Eガイドラインに準拠）と同じであるかそれに基づく内容である場合がある。安全性検討事項を作成していない製品の場合、この項では、承認前後の経験に基づき、製品の使用に関連する重要な特定されたリスク及び潜在的リスク並びに重要な不足情報に関する情報を提示する。重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクは、例えば、以下を含む。

- 重要な副作用
- 他の医薬品との相互作用
- 食品及びその他の物質との相互作用
- 投薬過誤
- 職業上の医薬品曝露の影響
- 薬効群共通の作用

重要な不足情報に関する要約では、特定の安全性の問題又は医薬品を使用する対象集団に関する知識に重大なギャップが存在するか否かを考慮する。

3.16.2 シグナルの評価

PBRER の 16.2 項では、調査期間中に評価が確定したすべての安全性シグナル（重要と分類されたか否かを問わない）の評価結果を要約する。安全性シグナルは、評価の結果、否定されること又は潜在的若しくは特定されたリスクであると判定されることのいずれかにより、評価を確定することができる。したがって、本項に含めるべき 2 つの主な分類は以下のとおりである。

1. 評価の結果、医学的判断及び現在入手可能な情報の科学的評価に基づき、「偽の」シグナルとして否定されたシグナル
2. 評価の結果、潜在的リスク又は特定されたリスクのいずれかに分類されたシグナル（有効性の欠如を含む）

評価が確定したシグナルのいずれの分類についても、MAH がシグナルを否定、又は潜在的若しくは特定されたリスクであると判断した根拠を規制当局に提示するため、各シグナル評価の簡潔な説明を記載する。

シグナル評価の説明の詳細度は、シグナルの医学的重要性、公衆衛生上の重要性及び入手可能なエビデンスの程度に対応させることが推奨される。評価が確定したシグナルの両方の分類に複数の評価を記載する場合は以下の順序で提示する。

- 評価が確定し否定されたシグナル
- 重要な潜在的リスクとして評価が確定したシグナル
- 重要な特定されたリスクとして評価が確定したシグナル
- 重要と分類されない潜在的リスクとして評価が確定したシグナル
- 重要と分類されない特定されたリスクとして評価が確定したシグナル

該当する場合は、評価が確定したシグナルの評価は承認適応又は対象集団別に提示してもよい。

シグナル評価に関する記述は、PBRER のこの項又は添付資料に含めてもよい。各シグナル評価には、必要に応じて、以下の情報を含める。

- シグナルの情報源
- 評価に関連する背景
- 評価方法：情報源、検索条件（該当する場合、レビューした特定の MedDRA 用語[PT、HLT、SOC など]又は MedDRA 標準検索式[SMQ]) 及び解析方法を含む
- 結果—シグナルの評価で検討したデータの要約及び批判的分析。評価に欠かせない場合、症例集積検討や適切に記述された無顆粒球症やスティーブンス・ジョンソン症候群の最初の症例などの ICSR の記述を含む場合がある。
- 考察
- 結論

3.16.3 リスク及び新しい情報の評価

この項では、PBRERの16.2項「シグナルの評価」でまだ述べられていない、既に認識されたリスクに関連する新しい情報について批判的吟味を行う。

既に認識されたリスク又は過去に否定されたシグナルに関する新しい情報でシグナルに相当するものはPBRERの添付資料Cの一覧表に掲載し、また、当該シグナルがPBRERの調査期間中に評価が確定している場合には、16.2項で評価を行う。

既に認識されたリスクに関するアップデート情報で、シグナルには相当しないものはこの項に含める。例としては、潜在的リスクが特定されたリスクとなったことを裏付ける情報、又は既に認識されたリスクのさらなる特徴づけを可能とする情報が挙げられる。

新しい情報は、以下のとおり分類することができる。

1. 重要な潜在的リスクに関する新しい情報
2. 重要な特定されたリスクに関する新しい情報
3. 重要と分類されないその他の潜在的リスクに関する新しい情報
4. 重要と分類されないその他の特定されたリスクに関する新しい情報
5. 重要な不足情報に関する最新情報

評価の焦点は、PBRERの調査期間中に明らかになった新しい情報に当てられる。評価は簡潔に記載し、リスクの理解や特徴づけに及ぼす影響がある場合は、その解釈を行う。該当する場合は、この評価はPBRERの16.4項における重要な潜在的リスク及び特定されたリスクの特徴づけの更新の根拠となる。この項に記載される評価の詳細度は、当該リスクに関して入手可能なエビデンスの程度、医学的重要性及び公衆衛生上の重要性に対応させることが推奨される。

新しい情報、及び不足情報に関する最新情報の評価は、PBRERのこの項又は添付資料に記載する。各評価には、必要に応じて、以下の情報を含める。

- 新しい情報の情報源
- 評価に関連する背景
- 評価方法—情報源、検索基準及び解析方法を含む
- 結果—リスク評価で検討したデータの要約及び批判的分析
- 考察
- 結論—評価結果がPBRERの16.4項における重要な潜在的リスク及び特定されたリスクのいずれかの特徴づけの更新を支持するか否かを含む

使用した対象集団に関する新しい情報、又は以前からの不足情報に対応するために収集されたデータについては、この項で批判的に評価する。未解決の懸念事項及び不確実性について述べる。

3.16.4 リスクの特徴づけ

この項では、累積データに基づいて（すなわち、調査期間に限定されない）、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを特徴づけし、重要な不足情報を説明する。

情報源の性質に応じて、該当する場合には、リスクの特徴づけに以下を含める。

- 頻度
- 症例数（分子）；情報源を考慮した推定値の精度
- 患者数、患者—時間などで表示した使用の程度（分母）及び推定値の精度
- 相対リスクの推定値；推定値の精度
- 絶対リスクの推定値；推定値の精度

- 個別患者に対する影響（症状、生活の質又は生存期間に対する影響）
- 公衆衛生に対する影響
- リスクに関連する患者背景（例：年齢、妊娠／授乳、疾患重症度、肝障害／腎障害、関連する合併症、遺伝子多型）
- 用量、投与経路
- 治療期間、リスクの時期
- 予防可能性（予測可能性、「指標となる」副作用又は臨床検査マーカーのモニタリング可能性）
- 可逆性
- 推定されるメカニズム
- エビデンスの確からしさと不確かさ。該当する場合には、相反するエビデンスの分析を含む

不足情報が重要なリスクである可能性がある場合、安全性の懸念事項として記載する。安全性データベースの限界（調査した患者数、累積使用患者数又は長期投与患者数などについて）を考察する。

複数の承認適応、剤形又は投与経路を有する製品の PBRER について、特定されたリスク及び潜在的リスクに有意な差異が存在する場合には、承認適応別、剤形別又は投与経路別にリスクを提示することが適切と考えられる。想定される見出しには以下のものがある。

- 有効成分に関連するリスク
- 特定の剤形又は投与経路に関連するリスク（職業上の医薬品曝露を含む）
- 特定の対象集団に関連するリスク
- 非処方使用に伴うリスク（処方製品及び非処方製品の両方として利用可能な化合物の場合）

3.16.5 リスク最小化策の効果（該当する場合）

この項では、調査期間に得られた重要な特定されたリスクに対する特定のリスク最小化活動の効果及び／又はその限界に関する情報を要約する。

他の国や地域においても有用である可能性のある、いずれかの国又は地域におけるリスク最小化活動の効果に対する見解は、特に関心が高い。該当し、関連する場合は、情報を地域別に要約する。

1つの地域のみに関連する、調査期間に得られた評価結果は、PBRER での報告が求められる場合、地域ごとの添付資料で提示する。

3.17 ベネフィットの評価

PBRER の 17.1 項及び 17.2 項では、調査期間開始時の（17.1 項）及び新たに特定された（17.2 項）ベネフィットに関する情報を提示し、これが 17.3 項に記載されるベネフィットの特徴づけを裏付けし、ひいては 18 項のベネフィット・リスク評価を裏付ける。

3.17.1 調査期間開始時における重要な有効性／有用性情報

この項では、調査期間開始時における医薬品の有効性／有用性に関する情報を要約し、ベネフィット評価の基準を提示する。この情報は、製品参照情報（2.4 項を参照）にあげられた医薬品の承認適応に関連するものである。

複数の承認適応、対象集団及び／又は投与経路を有する医薬品については、適切な場合、これらの因子別にベネフィットを提示する。

この項における詳細度は、PBRERの17.3項におけるベネフィットの特徴づけや18項におけるベネフィット・リスク評価の裏付けに足るようにすべきである。

3.17.2 有効性／有用性に関して新たに特定された情報

この項では、調査期間中に入手された承認適応の有効性／有用性に関する新しい情報を提示する。承認適応については、入手可能な場合には、実際の使用状況下における有効性／有用性に関する新規の情報もこの項に記載する。承認適応のベネフィット・リスク評価に関連する場合を除き、承認適応以外の使用方法における有効性／有用性に関する新しい情報は記載しない。調査期間中に承認された適応に関する情報もこの項に含める。この項における詳細度は、PBRERの17.3項におけるベネフィットの特徴づけや18項におけるベネフィット・リスク評価の裏付けに足るようにすべきである。

有効性／有用性に関する新たな情報は、時間の経過とともに有効性／有用性に影響を与える可能性がある治療環境の変化も含む可能性がある。例えば、ワクチン、抗感染症薬に対する薬剤耐性の発現などがある。

3.17.3 ベネフィットの特徴づけ

PBRERの17.3項では、承認適応に関する調査期間開始時のベネフィット情報(3.17.1項を参照)と、調査期間において入手された関連する新しいベネフィット情報(3.17.2項を参照)を統合して提示する。

この項において、入手可能な際には以下の事項を考慮したうえで、有効性／有用性に関するエビデンスの確からしさ及び限界について簡潔かつ批判的な吟味を行う。

- ベネフィットのエビデンスの確からしさに関する簡潔な説明：比較対照薬、効果のサイズ、統計学的厳密性、方法論的確実性及び欠陥並びに試験や研究から得られた知見の一貫性を考慮する
- 代替エンドポイントを使用した場合、その妥当性に疑いを生じさせる新しい情報
- 効果のサイズの臨床的意義
- 適応とされた対象集団全体に対する治療反応の一般化可能性。例えば、サブグループの治療効果の不足を示す情報
- 用量反応の特徴づけの妥当性
- 効果の持続期間
- 相対的な有効性
- 臨床試験に基づく有効性の所見を、実診療下で治療される対象集団にどの程度一般化可能かに関する判断

PBRERの17.3項における詳細度は、18項におけるベネフィット・リスクの分析の裏付けに足るようにすべきである。

新規の関連するベネフィットデータがない場合は、この項ではPBRERの17.1項の情報の特徴づけを記載する。

今回の調査期間において新規の肯定的なベネフィット情報が存在する一方で、リスクプロファイルに重要な変化がない場合には、この項における調査期間開始時の情報と新しい情報の統合は簡潔にする。

3.18 承認適応に対する包括的なベネフィット・リスク分析

PBRERの16.4項及び17.3項ではそれぞれリスク及びベネフィットを提示し、18項では、以下に記載されるとおり、これらの項の重要情報を統合し、批判的分析を行う。18項にはベネフィット・リスク分析を提示し、16.4項及び17.3項で提示したベネフィット及びリスクの特徴づけを単に重複して記載してはならない。

3.18.1 ベネフィット・リスクの背景—医学的必要性及びその他の重要な治療選択肢

この項では、承認適応における医薬品の医学的必要性を簡潔に説明するとともに、治療選択肢（薬物治療、外科的治療又はその他、治療なしを含む）を要約する。

3.18.2 ベネフィット・リスク分析の評価

ベネフィット・リスクプロファイルは、承認適応及び対象集団に固有のものである。複数の承認適応を有する製品の場合、ベネフィット・リスクプロファイルは、各承認適応に対して個別に評価・提示する。承認適応内の対象集団にベネフィット・リスクプロファイルの重要な差異が存在する場合には、可能ならば、ベネフィット・リスク評価を対象集団別に提示する。評価は、ベネフィットとリスクの比較を容易にする方法により提示及び考察し、以下の点を考慮する。

- 前項までにすべての重要なベネフィット及びリスク情報を記載しているが、すべてのベネフィット及びリスクが全体的なベネフィット・リスク評価に重要な影響を及ぼすとは限らない。したがって、評価の中で考慮した主要なベネフィット及びリスクを特定する。前項までに提示した主要なベネフィット及びリスクに関する情報は、ベネフィット・リスク評価の際に統合する。
- 医薬品の使用される状況を考慮する：治療、予防又は診断される疾患、その重症度及び重篤性並びに治療対象集団。
- 主要なベネフィットに関して、その性質、臨床的重要性、期間及び一般化可能性並びに他の治療法及び代替治療に対する不応答患者における有効性のエビデンスを考慮する。効果のサイズを考慮する。ベネフィットに個別要素が存在する場合には、そのすべてを考慮すること（例：関節炎の治療の場合：症状の緩和及び関節損傷のX線学的進行の抑制）。
- リスクに関して、その臨床的重要性を考慮する。例えば、毒性の性質、重篤性、頻度、予測可能性、予防可能性、可逆性、患者に対する影響、及びリスクが適応外使用、新たな使用方法、又は誤用から生じたかどうか考慮する。
- ベネフィット・リスク評価を検討する際には、エビデンスの確からしさ、弱さ及び不確かさを考慮する。ベネフィット及びリスクの不確かさがどのように評価に影響するかを説明する。評価の限界を考察する。

ベネフィット・リスク評価を行うために使用した方法論及び根拠を明確に説明する。

- ベネフィット・リスク評価の結論を裏付ける前提、考慮事項及び判断又は重みづけは明確でなければならない。
- ベネフィット・リスクの正式な定量的又は半定量的評価を提示する場合には、評価方法の要約を記載する。

ベネフィット・リスク評価では経済的側面（例：費用対効果）を考慮しない。

重要な新規の情報が存在する際、又は臨時的PBRERが求められている際には、詳細なベネフィット・リスク分析が必要である。

反対に、調査期間において新しい情報がほとんど入手されなかった場合には、ベネフィット・リスク評価の主要な焦点は、調査期間の最新の安全性データの評価から構成される。

3.19 結論及び措置

この項では、全体的なベネフィット・リスク評価の観点から、調査期間において生じた新しい情報の影響について結論を提示する。適切な場合には、各承認適応とともに、関連するサブグループに対してこれを述べる。

MAHは、累積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、製品参照情報の変更の必要性を評価し、必要に応じて変更を提案する。

また、該当する場合、結論には、関連する規制当局とのさらなる協議のため、ベネフィット・リスクのバランスを最適化又はさらに評価するための予備的な提案を記載する。これには、追加のリスク最小化活動の提案が含まれる。

これらの提案は、必要に応じて、例えば、E2Eガイドラインに基づく医薬品安全性監視計画及び/又はリスク最小化計画などのリスク管理計画に組み入れることも検討する。

該当する地域の法規制により求められる場合、MAHは地域毎の添付資料として、各国又は地域の承認された製品情報の最終的な変更、継続中の変更又は予定する変更に関する情報も掲載する。

3.20 PBRERの添付資料

PBRERには、必要に応じて、以下のように付番した添付資料を添付する。

1. 参照情報
2. 臨床試験からの重篤有害事象に関する累積サマリーテーブル、市販後の調査期間/累積情報に関するサマリーテーブル
3. 安全性シグナルの一覧表（報告書の本体に含まれていない場合）
4. 承認後の安全性監視を主な目的とした介入及び非介入試験の一覧表
5. PBRER作成に使用した情報源のリスト（MAHが必要とする場合）

PBRERには、必要に応じて、各国及び地域の規制要件を満たすため、地域毎の添付資料も添付する。

4. 本ガイドラインの添付資料

添付資料 A-用語集

添付資料 B-サマリーテーブルの例

添付資料 C-調査期間に評価が継続中又は評価が確定した安全性シグナルの一覧表の例

添付資料 D-他の規制関連文書と共用が可能なPBRERの項のリスト

添付資料 E-PBRER作成時に使用する可能性がある情報源の例

添付資料 F-シグナル及びリスクのPBRERの項へのマッピング

添付資料 A - 用語集

可能な限り、本ワーキンググループは、その他の ICH ガイドラインが使用する用語又は国際医学科学機構評議会 (CIOMS) の各ワーキンググループが過去に提案した用語を使用している。一般に、PBRER にとって特に重要性があるものを除き、ICH 文書で過去に定められた用語の定義は、以下の用語集では繰り返し記載しない。

番号	用語	定義の出所	定義/コメント
1.	評価が確定したシグナル	ICH E2C ガイドライン (R2)	調査期間において評価が完了したシグナル。
2.	企業中核データシート (CCDS)	ICH E2C ガイドライン	MAH によって作成される書類で、安全性情報に加えて、適応症、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている。
3.	企業中核安全性情報 (CCSI)	ICH E2C ガイドライン	MAH によって作成される CCDS 中に含まれ、各国の規制当局が特に修正を要求する場合を除いて、製品を販売しているすべての国において、MAH が記載することを求めているすべての関連安全性情報。これは市販製品の定期的な報告のために「記載されている (listed)」かまたは「未記載 (unlisted)」かを決定するための参照情報であり、緊急報告の際の「予測できる (expected)」かまたは「予測できない (unexpected)」かを決定するための参照情報ではない。
4.	終了した臨床試験	ICH E2F ガイドライン	最終総括報告書がある臨床試験。
5.	特定されたリスク	ICH E2F ガイドライン	対象となる医薬品との関連性を示す十分なエビデンスを伴う、好ましくない事象。 特定されたリスクの例： <ul style="list-style-type: none"> 非臨床試験で十分に証明され、臨床データによって確認された副作用 適切にデザインされた臨床試験又は疫学研究において認められた副作用のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ又は実薬対照）との差が大きいことから、因果関係が示唆されるもの 適切に記述された多数の自発報告によって示唆され、時間的關係及び生物学的根拠によって因果関係が強く裏付けられる副作用（アナフィラキシー反応又は適用部位反応など）
6.	重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク	ICH E2C ガイドライン (R2)	製品のリスク-ベネフィットプロファイルに影響する、又は公衆衛生に影響する可能性がある特定されたリスク又は潜在的リスク。重要なリスクを構成するものは、個人に対する影響、リスクの重篤性及び公衆衛生に対する影響など、いくつかの要因に依存する。通常、製品情報の禁忌又は警告及び注意の項に記載される可能性が高いリスクは重要と見なす。
7.	重要な不足情報	ICH E2C ガイドライン (R2)	特定の安全性の問題又は市販製品を使用する対象集団に関する知見に存在する重要なギャップ。

番号	用語	定義の出所	定義/コメント
8.	国際誕生日	ICH E2C ガイドライン	その有効成分を含む製剤について、世界のいずれかの国でいずれかの会社に最初の販売承認が与えられた日付。
9.	治験薬	ICH E2F ガイドライン	本ガイドラインでいう治験薬とは、臨床試験で使用されている、又は開発段階にある試験対象の薬剤のみを意味する。注：この用語は、比較対照薬及びプラセボを含めた「治験薬 (investigational medicinal product)」よりさらに特異的である。
10.	新たに特定されたシグナル	ICH E2C ガイドライン (R2)	調査期間において初めて特定されたシグナルで、評価を目的とした追加的措置を促すもの。この用語は、追加的措置や評価を促す新しい情報が調査期間に入手された、過去に評価が確定したシグナルにも該当する可能性がある。
11.	継続中の臨床試験	ICH E2F ガイドライン	被験者登録が開始されているが、最終総括報告書が完成していない臨床試験。中断しているか、解析が終了しているかにかかわらない。
12.	評価が継続中のシグナル	ICH E2C ガイドライン (R2)	DLP時点で評価中のシグナル。
13.	潜在的リスク	ICH E2F ガイドライン	対象となる医薬品との関連性を示唆する何らかの根拠は存在するが、その関連性が確認されていない好ましくない事象。 潜在的なリスクの例： <ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験で認められていないか解明されていない非臨床での安全性上の懸念 • 臨床試験又は疫学研究において認められた有害事象のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ、実薬対照又は無投与群）との差の大きさから因果関係が疑われるものの、その差が因果関係を示唆するほどではないもの • 同一系統の他の製品に関係することが知られている事象、又は当該医薬品の特性から見て発現が予想される事象
14.	安全性参照情報	ICH E2C ガイドライン (R2)	地域の規制当局が特に変更を要求する場合を除き、MAHが作成する製品参照情報（例：CCDS）に記載されるすべての関連する安全性情報及びMAHが医薬品を販売するすべての国で記載する必要があるすべての関連する安全性情報。安全性参照情報は、PBRERのためのMAHの製品参照情報に含まれる情報の一部である。製品参照情報が企業中核データシート（CCDS）である場合、安全性参照情報は企業中核安全性情報（CCSI）である。
15.	安全性の懸念事項	ICH E2C ガイドライン (R2)	重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク又は重要な不足情報。

番号	用語	定義の出所	定義/コメント
16.	シグナル	ICH E2C ガイドライン (R2)	単一あるいは複数のデータソース（観察研究及び試験）から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係、あるいは有害事象若しくは有用な事象の中での新たな潜在的な因果関係や、既に知られている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して判断されるもの。PBRERの16.2項の目的は、有害作用に関連するシグナルである。
17.	非自発的な報告	ICH E2D ガイドライン	依頼に基づく非自発的なデータソースから得られる報告とは、臨床試験、登録制度（registries）、承認後に医師の要望に基づき製造販売業者が患者を登録したうえで医薬品を提供するプログラム（post-approval named patient use programs）、患者支援・疾病管理プログラム（patient support and disease management programs）、患者又は医療提供者に対する調査、有効性又は患者のコンプライアンスに関する情報収集など、系統的な方法で収集された報告である。
18.	自発報告又は自発連絡	ICH E2D ガイドライン	企業、規制当局又は他の組織に対する自発的な報告。1種類あるいは複数の医薬品を投与された患者における副作用を記述するものであって、試験又は何らかの系統的な方法で収集された症例は自発報告にあたらない。

添付資料 B - サマリーテーブルの例

注記： MAH は特定の状況に合わせて、これらの例を必要に応じて修正することができる。

表 1 - 臨床試験における累積推定使用被験者数

終了した臨床試験の実際の使用データ、及び継続中の試験の登録/ランダム化計画に基づく累積使用被験者数の推定。

治療	被験者数
医薬品	
比較対照薬	
プラセボ	

表 2 - 終了した臨床試験において治験薬が投与された被験者の年齢別、性別累積使用被験者数*

年齢層	被験者数		
	男性	女性	合計

* [日付] 時点で完了した試験に基づくデータ

表 3 - 終了した臨床試験において治験薬が投与された被験者の民族別累積使用被験者数*

人種	被験者数
アジア人	
黒人	
白人	
その他	
不明	
合計	

* [日付] 時点で完了した試験に基づくデータ

表 4 - 市販後の累積使用患者数

承認適応	性		年齢 (歳)				用量 (mg/日)			剤形		地域					
	男性	女性	2~≤16	>16~65	>65	不明	<40	≥40	不明	静注	経口	EU	日本	メキシコ	カナダ	米国	その他
全体																	
うつ病																	
片頭痛																	

表 4 には、年/月/日から年/月/日までに入手した累積データを記載する。

表 5 - 市販後の調査期間の使用患者数

承認適応	性		年齢 (歳)				用量 (mg/日)			剤形		地域					
	男性	女性	2~≤16	>16~65	>65	不明	<40	≥40	不明	静注	経口	EU	日本	メキシコ	カナダ	米国	その他
うつ病																	
片頭痛																	

表 5 には、入手可能な場合には、年/月/日から年/月/日までに入手した調査期間のデータを記載する。

表 6 - 臨床試験における重篤有害事象の累積サマリーテーブル

器官別大分類 基本語	治験薬	盲検下	実薬対照	プラセボ
臨床検査				
アラニン・ アミノトランスフェラーゼ増加				
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加				
神経系障害				
失神				
頭痛				

表 7 - 市販後の情報源における副作用の件数 (基本語別)

	自発報告 (規制当局及び文献を含む)					市販後の非介入試験及びその他の情報源*からの報告
	重篤		非重篤		自発報告合計	
	調査期間	累積	調査期間	累積	累積	
SOC 1						
MedDRA PT						
MedDRA PT						
MedDRA PT						
SOC 2						
MedDRA PT						
MedDRA PT						
MedDRA PT						
MedDRA PT						

*介入臨床試験を含まない。

添付資料 C - 調査期間に評価が継続中又は評価が確定した安全性シグナルの一覧表の例

調査期間：年／月／日～年／月／日

シグナル用語	検出日	状態 (評価継続中又は評価確定)	評価が確定した日付 (評価が確定したシグナルの場合)	シグナルの情報源	主要データの評価及び要約の理由	シグナル評価の方法	講じられた又は計画された措置
脳卒中	月／年	継続中	月／年	メタアナリシス (公表された試験)	統計的に有意な頻度の増加	メタアナリシス及びの利用可能なデータのレビュー	未決
SJS	月／年	確定	月／年	自発症例報告及び第IV相試験における症例報告 1例	発疹は既に特定されたリスク。 承認前の臨床試験で SJS の報告なし。 承認後 6 カ月以内に交絡がないと考えられる報告が 4 報。発現までの時間に矛盾がない。	病院への現場訪問による報告の追跡調査。 MAH の皮膚科医による症例のすべてのレビュー及び文献検索。	RSI の警告及び重要な基本的注意の更新。 がん専門医への DHPC の送付。 DHPC 送付から 6 カ月後に有用性の調査を予定。 RMP を更新。

説明のための注記

• シグナル用語

シグナルの医学的概念を簡潔に説明する名称。シグナルの評価とともに、記述が進化し、洗練されることがある。概念及び範囲は、シグナルの情報源に応じて、特定の MedDRA 用語に限定されたり、限定されなかったりすることがある。

• 検出日 (月／年)

MAH がシグナルを知り得た月及び年

• 状態

評価継続中： PBRER の DLP 時点で評価中のシグナル。判明している場合には、予測される完了日を示す。

評価確定： PBRER の DLP 以前に評価が完了したシグナル。

注記： MAH が調査期間中に知り得た新たなシグナルは、PBRER の DLP 時点でのシグナル評価の状態により、評価確定又は評価継続に分類される。

• 評価が確定した日付 (月／年)

シグナルの評価が完了した月及び年。

- **シグナルの情報源**

シグナルが発生したデータ又は情報源。例は以下のとおりである（ただし、以下に限定されない）：有害事象の自発報告、臨床試験データ、科学文献、非臨床試験結果又は規制当局からの情報の要請若しくは照会。

- **評価の理由**

追加的な評価のための主要データ及び理論的根拠の簡潔な要約。

- **講じられた又は計画された措置**

潜在的リスク又は特定されたリスクとして分類された評価が確定したすべてのシグナルについて、特定の措置が講じられているか又は計画されているか否かを記載する。DLP時点で評価中の新たに又は過去に特定されたシグナルについて、追加的措置が計画された場合は、それらを記載する。計画されていない場合は、評価が継続中のシグナルについてはblankにする。

添付資料 D - 他の規制関連文書と共用が可能な PBRER の項のリスト

		モジュール共有可能性
1	緒言	
2	世界各国における販売承認の状況	E2F
3	安全性上の理由で調査対象期間内に実施された措置について	E2E 及び E2F と部分を共有することがある
4	安全性参照情報の変更	
5	推定使用患者数と使用実態	
5.1	臨床試験における累積使用被験者数	E2E 及び E2F
5.2	市販後の累積及び調査期間の使用患者数	E2E 及び E2F (累積のみ)
6	サマリーテーブルのデータ	
6.1	参照情報	
6.2	臨床試験に基づく重篤有害事象の累積サマリーテーブル	E2F
6.3	市販後の情報源に基づく累積及び調査期間のサマリーテーブル	
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	
7.1	終了した臨床試験	E2F
7.2	継続中の臨床試験	E2F
7.3	長期追跡結果	E2F
7.4	医薬品の他の治療的使用	E2F
7.5	複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ	E2F
8	非介入試験からの知見	E2F
9	他の臨床試験及び情報源からの情報	E2F
10	非臨床データ	E2F
11	文献	E2F
12	他の定期報告	
13	比較臨床試験における有効性の欠如	E2F
14	データロックポイント後に入手した情報	E2F (報告が同一期間を対象とし、同時に提出される場合)
15	シグナルの概要：新規、評価継続中又は評価確定	
16	シグナル及びリスクの評価	
16.1	安全性の懸念事項の要約	
16.2	シグナルの評価	
16.3	リスク及び新しい情報の評価	
16.4	リスクの特徴づけ	
16.5	リスク最小化策の有用性 (該当する場合)	
17	ベネフィットの評価	

定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)

17.1	調査期間開始時の重要な有効性／有用性情報	
17.2	有効性／有用性に関して新たに特定された情報	
17.3	ベネフィットの特徴づけ	
18	承認適応に対する包括的なベネフィット・リスク分析	
18.1	ベネフィット・リスクの背景 - 医学的必要性及びその他の重要な治療選択肢	
18.2	ベネフィット・リスク分析の評価	
19	結論及び措置	E2F
20	PBRER の添付資料	

添付資料 E - PBRER 作成時に使用する可能性がある情報源の例

このリストは全ての情報源を網羅することを意図して作成されたものではない。当該製品に対して適した既に知られている及び重要かつ新規のベネフィット及びリスク等の安全性及び有効性／有用性のデータを PBRER に提示し、ベネフィット・リスクプロファイルを評価する目的で、MAH は他の情報源を用いることがある（利用可能な情報源については、「緒言」の 1.3 項「PBRER が対象とする範囲」を参照する）。

関連する場合、PBRER 作成時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可能性のある情報源の例は以下を含むが、これらに限定されない。

- 非臨床試験
- 未承認の適応や集団に関する研究を含む臨床試験
- 自発報告（例：MAH の安全性データベース上での報告）
- MAH が運営するウェブサイト（詳細は ICH E2D ガイドライン「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」を参照）
- 登録制度 (registries) などの観察研究
- 製品使用データ及び医薬品使用実態に関する情報
- 公表された科学文献又は学会で発表された情報を含む抄録に由来する報告
- 未発表の原稿
- 積極的サーベイランス (active surveillance) システム（例：拠点医療機関 [sentinel sites]）
- システムティックレビュー及びメタアナリシス
- ライセンス供与先、他の治験依頼者又は学術機関／研究ネットワークからの情報
- 患者支援プログラム
- 製品の品質に関する調査
- 規制当局からの情報

添付資料 F - シグナル及びリスクの PBRER の項へのマッピング

