



薬食審査発 0517 第 1 号

平成 25 年 5 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

（ 公 印 省 略 ）

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）について

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところである。

今般、ICH における三極の合意事項として、販売後の医薬品のベネフィットとリスクに関する情報を定期的に報告する際に共通の基準となる「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）」が取りまとめられ、その作成のための標準的な方法（原文）を別添の通り翻訳したので、貴管下関係業者等に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本通知の施行に伴い、「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（PSUR）について」（平成 9 年 3 月 27 日付薬安第 3 2 号）及び「ICH E2C に対する補遺 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について」（平成 15 年 4 月 25 日付医薬審発第 0 4 2 5 0 0 1 号・医薬安発第 0 4 2 5 0 0 1 号）は廃止する。



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.	緒言	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	緒言	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。

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められなければならない。

- ・ 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に促され、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の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(開始)を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的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)。

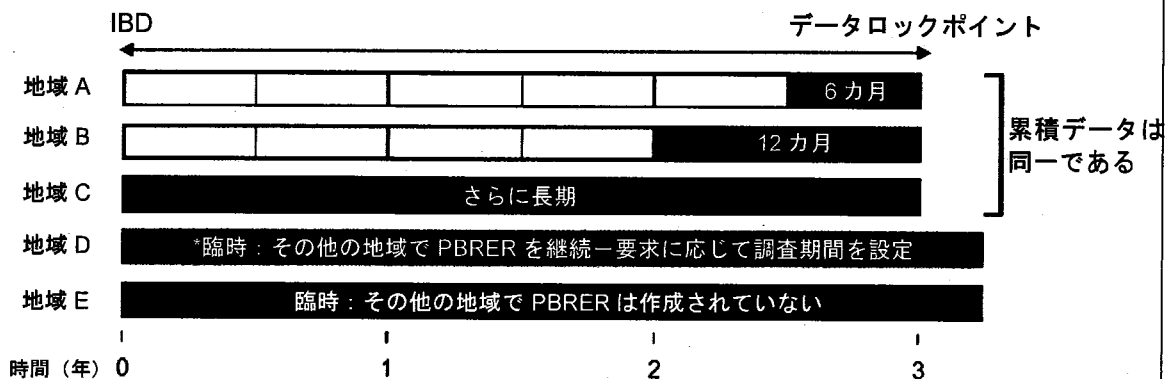
報告が対象とする調査期間の長さにかかわらず、

- 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。

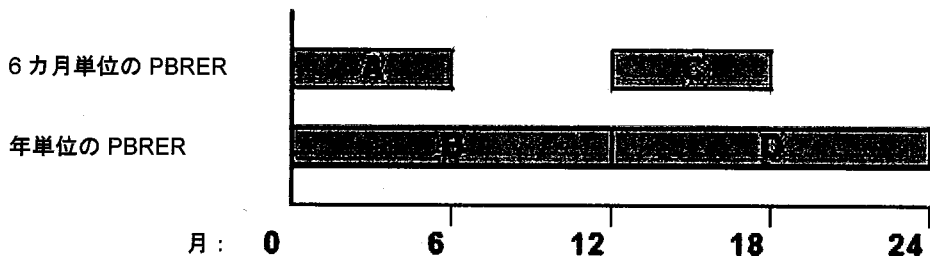
すべての報告に関して、累積データは IBD/DIBD**からのすべてのデータを反映する。



*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段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、正確なデータを手に入れ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。