

事 務 連 絡
平成26年8月25日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）」
に関する質疑応答集（Q&A）について

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）につきましては、ICH E2C(R2)ガイドライン「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）について」（平成25年5月17日付け薬食審査発第0517第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）により、各都道府県衛生主管部（局）長宛てに通知したところです。

今般、日米EU医薬品規制調和国際会議において、標記Q&Aが別添のとおり合意されましたので、御了知の上、業務の参考として貴管内関係業者等に周知方よろしく御配慮願います。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体宛てに発出していることを申し添えます。

E2C(R2)実装作業部会

ICH E2C(R2) ガイドライン: 定期的ベネフィット・リスク評価報告

質疑応答集

**E2C(R2)ガイドラインの実装を支援する目的で
ICH 作業部会により作成された質疑応答集**

**E2C(R2) 質疑応答集
文書履歴**

コード	履歴	日付
E2C(R2) Q&As	ICH 運営委員会によるステップ 4 での承認	2014 年 3 月 31 日

参考

ICH E2C(R2) 定期的ベネフィット・リスク評価報告 2012 年 12 月

目次

1. 緒言.....	2
2. 一般的ガイダンス.....	3
3. モジュール方式.....	5
4. 国際誕生日.....	7
5. 長年販売されてきた製品.....	8
6. 参照情報.....	8
7. 使用患者数データ.....	9
8. サマリーテーブル.....	11
9. 臨床試験.....	12
10. 非臨床データ.....	13
11. 文献.....	13
12. 有効性の欠如.....	14
13. シグナル及びリスクの評価.....	14
14. リスクとベネフィットの項.....	19
15. ベネフィットの評価.....	19

1. 緒言

ICH E2C(R2)ガイドライン（本ガイドライン¹）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、従来の定期的安全性最新報告（PSUR）を定期的な安全性報告から累積的なベネフィット・リスク評価へと発展させる新たな概念が導入された。これにより、報告書の焦点は個別症例副作用報告から累積データの評価へと変化した。また、対象とする範囲が拡大された結果、報告書内での情報の統合がより必要となった。

本ガイドラインがICH参加国や参加地域において一貫した方法で施行され、解釈される場合に初めて規制要件を調和させることの利益が得られる。2012年11月、ICH運営委員会は本ガイドラインの実装を支援する目的で、E2C(R2)に関する実装作業部会（IWG）の設置を承認した。ICH E2C（R2）IWGは本ガイドラインの実装を支援するため、この質疑応答集（Q&A）を作成した。これはPBRERの実際の活用を促すことを意図しており、この新しい定期的安全性報告が有するいくつかの新たな特徴に対処するための留意事項が含まれている。

¹ ICH E2C(R2)ガイドラインは <http://www.ich.org> から入手できる。

E2C(R2) 質疑応答集

2. 一般的ガイダンス

No.	承認日	質問	回答
2.1	2014年3月	さまざまな国や地域で調査期間が異なる場合、販売承認取得者(MAH)はPBRERの提出をどのように管理すればよいか？	<p>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を提出している場合、年単位の調査期間の後半6カ月の要件を満たすために、6カ月ごとのPBRERの代わりに12カ月間のデータを含む最新のPBRERの提出が認められる場合がある（本ガイドラインの図2（下記）参照）。ある地域で6カ月ごと、別の地域で3年ごとのスケジュールで報告される製品の場合も同様である。ただし、MAHはこの方法が受け入れられるか否かについて関係する規制当局と常に相談する必要がある。その際、この方法がその地域の報告頻度を変更しようとするものではなく、短い調査期間の報告要件を満たすのに12カ月間のデータを使用する可能性を探るものであることについて言及すること。</p> <p>図2：6カ月単位及び年単位でのPBRERの提出</p> <p>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）。</p> <p>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。</p>
2.2	2014年3月	サマリーブリッジングレポート及び追加報告書(Addendum Reports)の提出は引き続き可能であるか？	ICH E2C(R2)に準拠する場合、サマリーブリッジングレポート及び追加報告書は今後提出すべきではない。報告書が対象とする調査期間にかかわらず、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なければならない。
2.3	2014年	製品の適応外使用(off-label use)に関	PBRERでは医薬品のあらゆる使用方法に基づく安全性情報の評価を報告する必要があ

3月	<p>する情報は PBRER のどの項に提示すればよいか？</p>	<p>り、これには製品参照情報に記載される内容以外の使用方法（一般には、適応外使用と呼ばれる）も含まれる。ベネフィット・リスク評価は承認適応を対象として実施されるが、リスク評価では製品のあらゆる使用方法を考慮することがきわめて重要である。</p> <p>本ガイドラインの 1.3 項（PBRER が対象とする範囲）では、承認適応以外の使用方法に関連したデータから得られる医薬品の安全性に関する知見が入手可能であり、適切かつ必要な場合には、そうした知見をリスク評価の考察に反映させるよう述べている。承認適応以外の使用方法に関する情報源の例としては、有害事象の自発報告、医師が自ら実施する臨床試験、医薬品使用実態に関するデータ又は調査、公表された文献などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。</p> <p>適応外使用に関する具体的な情報は PBRER の以下の項に記載される場合がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 5.2 項（市販後の累積及び調査期間の使用患者数）、第 3 段落（その他の承認後の使用） <p>MAH は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の簡潔な説明を示す。このとき、適応外使用が臨床ガイドラインや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法がないことによるものか否かを含め、適応外使用に関する情報を記載する必要がある。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 のデータロックポイント（DLP）時点の製品参照情報の適切な項（例：承認適応、禁忌）を用いる。製品参照情報の文書を選択する際の留意事項については、質問 6.1 を参照されたい。</p> ● 15 項（シグナルの概要：新規、評価継続中又は評価確定）及び 16 項（シグナル及びリスクの評価） <p>MAH は本項に製品のあらゆる使用方法から生じるシグナル及びリスクを記載する。</p> ● 18.2 項（ベネフィット・リスク分析の評価） <p>ベネフィットの評価は承認された使用方法に限定して行われるべきであるが（本ガイドラインの 17 項を参照）、全体的なベネフィット・リスク評価では製品のあらゆる使用方法に伴うリスクを考慮する。</p>
----	--	---

2.4	2014年 3月	PBRERの作成にあたり、どのような情報源の利用が可能であるか？	MAHがある有効成分に関してPBRERを作成する場合、MAHが合理的にアクセス可能であり、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が用いられる。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る。例えば、MAHが依頼者でない臨床試験に関しては公表された報告しか入手できない可能性がある。MAHはPBRERの作成に用いた情報源の一覧表をPBRERの添付資料として提供することも考慮する（本ガイドラインの添付資料Eを参照）。
-----	-------------	----------------------------------	--

3. モジュール方式

No.	承認日	質問	回答
3.1	2014年 3月	PBRERでは、モジュール方式の使用により、他の規制関連文書からの情報活用が促進される。他の規制関連文書のDLPがPBRERと同一でないとき、どのようにして情報を再利用できるか？	規制関連文書が異なる時期に作成される場合には、ある期間から次の期間までに情報の変更が発生することがあるため、必ずしも各項の再利用が可能であるとは限らない。例えば、PBRERが6カ月単位で提出され、治験安全性最新報告（DSUR）が年単位で提出される場合がこれにあたる。6カ月単位のPBRERに由来する情報のなかには、年単位で作成されるDSURのいくつかの項の根拠として利用可能なものがある。他の規制関連文書と共用が可能なPBRERの項のリストは本ガイドラインの添付資料Dに掲載されている。
3.2	2014年 3月	DSURとPBRERの作成を統合して管理する際、MAHは実際にどのような点に留意すべきか？	<ul style="list-style-type: none"> ● 報告書作成時点で入手可能な情報の性質によっては、MAHは複数の文書間で同じ情報を使用できる場合がある。MAHは作成を予定している報告書の種類ごとに調査期間及び報告頻度を最初に確認する。 ● MAHは最近提出した他の報告書（例：DSUR）が情報源としてどの程度利用可能であるかを評価する。 ● MAHは国際誕生日（IBD）に基づき各種文書のDLPを同期させることにより、他の文書と関連してPBRERの計画立案及び作成を容易にできる。DLPを同期させるためには、MAHは関係する規制当局の承認を得る必要があり、これにより他の文書からの情報が再利用可能になる。 ● 新規の重要な情報がないと確認されている場合、MAHは最近提出した文書の一部の項をほぼ修正なしに再利用することを検討してもよい。 ● 重要な新しい情報が存在する場合、MAHは最近提出した文書の項をレビューし、ソース情報の更新、小改訂又は全面改訂を行う。 ● この他、本ガイドラインの2.8.1項（国際誕生日とデータロックポイント）及び添付資

			料 D を参照できる。表 1 にさらに明確な説明を示す。
--	--	--	------------------------------

表 1-PBRER と DSUR との内容の共有

本表は、添付資料 D（他の規制関連文書と共有が可能な PBRER の項のリスト）を補完し、共有可能と考えられる項を提示している。誕生日と DLP が一致する場合、PBRER と DSUR との間では、これらの項に記載すべき情報を共有できると考えられる。さらに、本表では、PBRER の特定の項の情報源となり得る DSUR の項を明確にし、その逆の場合も同様に示す。記載内容の共有によってモジュール方式の促進が図られ、文書間の一貫性が確保されるとともに、可能な場合には作業の重複が回避される。MAH は共有される情報又は情報源として使用される情報を精査し、それらが最新かつ正確なものであり、また、報告書に関する規制要件を満たしていることを確認すること。

DSURにおける項の番号	DSUR (E2F) における項の表題	PBRER における項の番号	PBRER (E2C(R2)) における項の表題
2*	世界各国における販売承認状況	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対象期間内に実施された措置について	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
6.1*	臨床開発計画中の累積使用被験者数	5.1*	臨床試験における累積使用被験者数
6.2*	市販後の使用経験に基づく使用患者数	5.2*	市販後の累積及び調査期間の使用患者数（注：DSURの6.2項ではPBRERの累積使用患者数を考慮してもよい）。
7.1	参照情報	6.1**	参照情報
7.3*	重篤な有害事象の累積サマリーテーブル	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
8.1*	終了した臨床試験	7.1*	終了した臨床試験
8.2*	継続中の臨床試験	7.2*	継続中の臨床試験
8.3*	長期追跡結果	7.3*	長期追跡結果
8.4*	治験薬の臨床試験以外での治療的使用	7.4*	医薬品の他の治療的使用
8.5*	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	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
9*	非介入試験からの安全性知見	8*	非介入試験からの知見
10*	他の臨床試験からの安全性情報	9.1*	その他の臨床試験

11	市販後の使用経験に基づく安全性情報	15**	シグナルの概要：新規、評価継続中又は評価確定
		9.2**	投薬過誤
		5.2 (第3段落)**	その他の承認後の使用
12*	非臨床データ	10*	非臨床データ
13*	文献	11*	文献
14***	他のDSUR	12	他の定期報告
15*	有効性の欠如	13*	比較臨床試験における有効性の欠如
17*	データロックポイント後に入手した情報	14*	データロックポイント後に入手した情報
18.1	リスク評価	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
18.2	ベネフィット・リスクの検討	18.2**	ベネフィット・リスク分析の評価
19	重要なリスクの要約	16.1**	安全性の懸念事項の要約
20*	結論	19*	結論及び措置

*他の規制関連文書と共用が可能な項として ICH E2C(R2)の添付資料 D に記載されている項。

** DSUR の情報源として使用可能な PBRER の項。

*** PBRER の情報源として使用可能な DSUR の項。

4. 国際誕生日

No.	承認日	質問	回答
4.1	2014年 3月	PBRER への移行に際して、現在の DLP と新たに定義された IBD が同期していない医薬品については、どのように対処すべきか？	本ガイドラインにおける IBD の定義は、当該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とされている。多くの国では公式の規制要件、非公式のガイダンス等で、MAH に PBRER の DLP と IBD を同期させるための対応策が提供されている。MAH は詳しい情報を得るために、関連する各国及び地域の規制要件を参照すべきである。また、必要に応じてしかるべき規制当局に照会し、PBRER の DLP と IBD 間の調整を要求する。このような要求を認めるかどうかは各規制当局の判断に任されているが、国際的調和のためにはほとんどの規制当局がこの対応に前向きである。
4.2	2014年	MAH は本ガイドラインの IBD の	本ガイドラインにおける IBD の定義は、当該有効成分を含む製剤について世界のいずれかの

	3月	定義に基づき、どのように製品のIBDを決定すればよいか？	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とされている。MAHが製品の実際のIBDに関する情報を持ち合わせていない場合、まず最初に、一部の地域で作成され公表されている誕生日の一覧表を参照する。製品がいずれの一覧表にも記載されていなければ、MAHは有効成分について知られている最初の販売承認に基づき、規制当局に誕生日の申告を行い、次いで規制当局の了承を得る。
4.3	2014年3月	DSURで使用する開発国際誕生日とPBRERで使用するIBDはどのように調和させればよいか？	ICH E2Fガイドライン（DSUR-2.2項）に示されているように、MAHが希望する場合は、PBRERのIBDに基づきDSURを提出できる。DSURとPBRERのDLPを同期させる場合には、次回のDSURの対象調査期間は1年を超えてはならない。DLPを同期させるためには、MAHは関連する規制当局から承認を得なければならない。

5. 長年販売されてきた製品

No.	承認日	質問	回答
5.1	2014年3月	製品によっては過去の情報の入手が難しく、課題となり得る。MAHはこうした製品のPBRERを作成するにあたり、累積する情報が盛り込まれた項をどのように作成すべきか？	MAHはPBRER作成時点で入手可能なすべての情報を提供する。そして、どの情報を入手できないかを明確に述べ、入手不可能である理由を詳細に説明する。例えば、臨床試験における正確な累積使用被験者数のデータを入手できない場合、MAHは累積データからのデータの欠落を説明する。長年販売されている製品のオリジナルの治験総括報告書を利用できないときは、MAHは公表文献などの公開されている情報源から得られる情報に基づき有効性/有用性を提示することが望ましい。
5.2	2014年3月	後発医薬品のPBRERには有効成分と関連した情報を盛り込むべきか？	各国や地域の法規制により後発医薬品のPBRERが求められる場合、本ガイドラインは後発医薬品に対しても適用される。後発医薬品に関して作成されるPBRERでは、本ガイドラインに述べられているのと同じ様式及び内容に準拠する。情報源としては、当該有効成分に関して利用可能な情報が含まれる（利用可能な情報とは、MAHが合理的にアクセス可能であり、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作成時に使用する可能性がある情報源の例も参照のこと）。本ガイドラインの1.3項（PBRERが対象とする範囲）も参照されたい。

6. 参照情報

No.	承認日	質問	回答
6.1	2014年3月	有効成分は同じであるが適応症の異なる各種製品のPBRERを作成する	国や地域によって適応症が異なる場合など、参照情報に関する手引きが本ガイドラインの2.4項に示されている。PBRERでは、同一の有効成分を含有するすべての製品に共通する側

		にあたり、どのような製品参照情報を選択すべきか？	面について検討するとともに、そのサブセクションにおいて特定の剤形及び適応症について検討すべきである。 例えば、喘息や慢性閉塞性気道疾患（吸入薬）、鼻炎（鼻腔内噴霧薬）、クローン病（経口薬）及び潰瘍性大腸炎（座薬）の管理に使用可能な副腎皮質ステロイド薬の PBRER を MAH が作成しようとしていると想定する。このような状況では、 MAH は製品参照情報として用いた単一の文書を明記するが、実際には多くの場合、企業中核データシート（ CCDS ）が選択される。ただし、 CCDS がない製品の場合、 MAH は最も包括的な地域の添付文書を使用する。
6.2	2014年 3月	PBRER の作成時、製品参照情報における承認適応としては含まれているものの、ある地域の製品情報における承認適応からは外れる場合の使用実態についてはどの項に記載すべきか？	PBRER が提出されている一以上の国や地域において、各製品情報の記載を外れた方法での製品の使用が使用実態から示唆される場合、 MAH は PBRER の 5 項に適応外（off-label）とみなされる使用方法がある国や地域を明記する。使用実態から安全性シグナルが示される場合には、 MAH はシグナルの一覧表（15 項）にこれを追記し、 PBRER のその他の関連する項においても検討する。

7. 使用患者数データ

No.	承認日	質問	回答
7.1	2014年 3月	販売開始からすでに数年間が経過した製品については、これまでに実施された臨床試験の被験者数についてどのようなデータを提示すべきか？	本ガイドラインの 3.5.1 項に MAH が提示すべき情報が説明されている。正確な使用被験者数のデータを入手できない場合、最良の推定値を提示し、その推定値の根拠及び元になる前提を示す。

<p>7.2</p>	<p>2014年 3月</p>	<p>本ガイドラインによれば、PBRERの5.2項において、市販後の使用患者数をさまざまなパラメータ別（例：承認適応、性別、年齢、用量、剤形及び地域）に提示することになっている。また、特殊な集団に対する使用状況に関しても、詳細な情報を提示するように述べられている。このような分類に従ってデータを取得できないときには、MAHはどのようにしてこの要求に応じるべきか？</p>	<p>MAHは使用患者数に関する正確かつ完全な市販後データを得るために相応の努力を払うべきである。考えられる情報源として、売上データ、登録制度（registries）及び医療保健データベースがあるが、これらに限定されるものではない。入手可能な場合、MAHはPBRERの5.2項にこれらのデータを示し、データの正確さの限界について述べる。データが入手不可能であれば、その旨と理由を記述する。</p>
-------------------	---------------------	---	--

8. サマリーテーブル

No.	承認日	質問	回答
8.1	2014年 3月	本ガイドラインの3.6.2項で言及されるサマリーテーブルには、介入臨床試験において、PBRERに記述する製品と同じ有効成分を含有する治験薬について収集された重篤有害事象（SAE）のみを記載すればよいのか？	<p>本ガイドラインの3.6.2項で言及されているPBRERのサマリーテーブルには、MAHが依頼者である介入臨床試験において、PBRERに記述する製品と同じ有効成分を含有する治験薬について収集されたSAEのみを記載する。このサマリーテーブルにはMAHが依頼者であるすべての臨床試験から得られたデータを含めるが、承認範囲の適応、用法・用量、対象集団又は剤形を検討するための臨床試験から得られたデータに限定されない。また、サマリーテーブルには、安全性ハザードの特定、特徴づけ若しくは定量化、又は安全性プロファイルの確認を主な目的とする臨床試験から得られたデータも記載する。さらに、関連する場合及び／又は適切な場合には、未承認の用法・用量を検討する臨床試験、又は未承認の適応や未検討の集団を対象として治験薬を検討する臨床試験に基づくSAEも記載する。</p> <p>PBRERに記述する製品に含まれる有効成分が使用された臨床試験を情報源とする安全性シグナル又はその他の重大な安全性情報については、評価中の市販製品の安全性プロファイルを十分に特徴づけるため、PBRERの該当する項に要約する。未承認の適応、新剤形、未検討の集団又は用法・用量を検討する臨床試験からの知見であっても、市販製品に関連する場合には記載する。</p>
8.2	2014年 3月	例えば、PBRERの対象となる製品（製品A）が別の製品（製品B）に関する臨床試験の比較対照薬として用いられた可能性がある場合、製品Bに対して実施された臨床試験に基づく製品Aに関連するSAEは、製品Aに関するPBRERのSAEの累積サマリーテーブルの比較対照薬の欄に記載するのか？	<p>いいえ。MAHは、製品Bを使用した臨床試験で認められた製品Aに関する臨床的に重要な安全性の知見があれば、PBRERの7.1項、7.2項又は9.1項のうち最も適切な項（MAHが情報源とする臨床試験プログラムの依頼者であったかどうかに応じて）に要約する。本ガイドラインの3.6.2項に記載する比較対照薬とは、PBRERの対象となる製品の臨床開発計画で比較対照薬として使用された他の薬剤のことを指す。</p> <p>同様に、製品BのMAHが、製品BのPBRERを作成するときは、製品Bの臨床試験で比較対照薬として使用された製品AのSAEを記載する。本ガイドラインの添付資料B、表6に臨床試験におけるSAEの累積サマリーテーブルの例を示しているので参照されたい。</p>
8.3	2014年 3月	MAHは、MAHが依頼者ではない臨床試験（例：医師が自ら実施する臨床試験）で収集されたSAEもサマリーテーブルに記載すべきか？	<p>一般には、MAHは、MAHが依頼者である臨床試験で治験薬又は実薬対照として使用された製剤のSAEのみをサマリーテーブルに記載すべきである（質問8.1を参照されたい）。</p> <p>MAHが依頼者でない臨床試験で認められた重大な安全性情報については、PBRERの9.1項に要約する。該当する場合には、MAHはPBRERの15～18項にさらに詳しい情報を提</p>

			<p>供し、評価する。</p> <p>透明性の確保のため、MAHは自身が依頼者でない臨床試験からSAEの症例報告を入手した場合、PBRERの6.2項で言及すべきであるが、このような報告はSAEのサマリーテーブルには含めないものとする。</p> <p>ただし、場合によっては、MAHは、MAHの市販製品に対する臨床試験を実施する第三者の代わりに依頼者の責任を果たすこともできる。その場合は、そのような臨床試験に基づくSAEを関連するPBRERのSAEのサマリーテーブルに含め、作表の背景で説明すべきである（PBRERの6.2項）。</p>
8.4	2014年3月	市販後の情報源に基づくサマリーテーブルに関してMAHが表に含めるべきは、すべての事象あるいはすべての症例報告（各症例報告は1件以上の事象を含む）のいずれであるか？また、重篤性は症例レベル又は事象レベルのいずれで反映させるのか？	<p>本ガイドラインの表7に例示されているように、市販後の情報源に基づくADRのサマリーテーブルでは、症例報告から入手した非重篤及び重篤なADRの両者を記載する。サマリーテーブルに反映する重篤性は事象レベルとする。</p>

9. 臨床試験

No.	承認日	質問	回答
9.1	2014年3月	共同開発者が提供するランダム化臨床試験からの知見やその他の安全性情報、又は医師が自ら実施する臨床試験からの安全性情報は、どの程度詳細に記載する必要があるか？	MAHが依頼者である臨床試験以外の情報源から得られた情報は、9.1項（その他の臨床試験）に簡潔に要約する。そのような情報源に基づく重要な新しい安全性又は有効性の所見がある場合は、例えば、報告書の後半で包括的評価を支持するために、より詳細な記述が適切な場合もある。
9.2	2014年3月	PBRERの7.4項の意図は、他の治療的使用に関する臨床試験の結果から臨床的に重要な安全性情報を得ることにあるのか？あるいは、「特定の実施計画書に従ってMAHにより実施され、非自発的な報告が行われる他のプログラム」に由来する安全性	PBRERの7.4項には、特定の実施計画書に従ってMAHにより実施された他のプログラム（例：拡大利用プログラム（Expanded Access Program）、コンパッションネ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。MAHは、PBRERに記述する製品の他の治療的使用に対して実施された臨床試験（例：新しい承認適応のための第IIIb相臨床開発計画）に由来する、重要な安全性情報を要約する。該当

		情報を入手することを意図しているのか？	する場合、MAH が情報源とする臨床試験プログラムの依頼者であったかどうかに応じて、PBRER の 7.1 項、7.2 項及び 9.1 項に情報の要約を記載する。
--	--	---------------------	---

10. 非臨床データ

No.	承認日	質問	回答
10.1	2014 年 3 月	PBRER の 10 項は、MAH が依頼者である非臨床試験のみに言及したものか？あるいは、文献で公表されているものなど、他の試験のことも指しているのか？	試験の依頼者及び／又は実施者に関係なく、調査期間中に実施及び／又は報告されたすべての非臨床試験に由来する主要な安全性情報を PBRER の 10 項に要約又は参照するという趣旨である。このような所見が他の組織により実施された非臨床試験や公表された文献に由来する場合、MAH は 11 項（文献）に要約を記載し、10 項（非臨床データ）に 11 項との適切な相互参照を示す。このようにして、情報の不要な重複を回避できる。

11. 文献

No.	承認日	質問	回答
11.1	2014 年 3 月	本ガイドラインの 3.11 項には、「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。」と述べられている。「既承認医薬品に関する」という文言は、有効成分あるいは特定の先発品のいずれを指しているのか？	PBRER の 11 項には、PBRER に記述する製品に関するすべての新しい重大な安全性情報を要約する。そのようなものとして、同一の有効成分に関する安全性情報などが挙げられるが、必ずしも MAH により販売されている製品ブランドに限定されるものではない。したがって、本ガイドラインによれば、PBRER に対して実施する文献検索は、個別の副作用症例の文献検索（すなわち、緊急報告の目的で行われるもの）よりも広範にわたるものであり、関連する場合、PBRER において同一クラスの有効成分に関する情報を検討することになる。
11.2	2014 年 3 月	本ガイドラインの 3.11 項には、「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る」と述べられているが、広範にわたる検索にはどのようなものが含まれるか？	PBRER の文献検索は、被験者群の安全性アウトカムを報告する文献や同一の有効成分を含む他の製品（剤形を問わない）について報告する文献も対象とすることから、個別の副作用症例の文献検索よりも広範にわたる。この検索は製品ブランドに限定されず、非臨床試験や投薬過誤に関して公表された論文も含む。PBRER のこの項には、非臨床及び臨床試験に基づく情報を要約するとともに、適切かつ該当する場合、同一クラスの薬剤に関する情報も要約する。

12. 有効性の欠如

No.	承認日	質問	回答
12.1	2014年 3月	PBRERの13項の適用範囲は比較臨床試験に限定されているのか？	いいえ。本ガイドラインの13項の表題は「比較臨床試験における有効性の欠如」であるが、本項の趣旨は、調査期間中に実施又は終了したあらゆる種類の臨床試験に由来する有効性データの欠如を対象に含めるというものである。
12.2	2014年 3月	臨床試験における有効性の欠如は、「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」についてはPBRERの13項で検討し、致命的でない疾患については7項で検討することになっている。その医薬品が生命を脅かす疾患又は致命的でない疾患のいずれを治療するためのものであるかは、どのようなパラメータを用いて定義すればよいのか？	生命を脅かす疾患あるいは症候であるかどうかの決定は医学的な判断の問題であり、主として、疾患の予後となり得る死亡率及び罹患率の程度との関連で検討される。本ガイドラインの3.13項では、重篤な疾患又は生命を脅かす疾患と判断される可能性があるものを説明するために例として急性冠動脈症候群を取り上げているが、ここで考慮すべき重要な点は、有効性の欠如はその製品で治療された集団に対する重大なリスクになり得ることである。

13. シグナル及びリスクの評価

No.	承認日	質問	回答
13.1	2014年 3月	本ガイドラインのいくつかの項では、「重要な安全性情報」の考察について言及されているが、 <u>重要</u> という言葉の解釈によって大きく異なる可能性がある。本ガイドラインが意図している <u>重要な安全性情報</u> の意味をPBRERとの関連で説明してほしい。	これは判断の問題であり、 <u>重要な安全性情報</u> という言葉の意味は定義されていない。例えば、評価の結果として製品の安全性プロファイルの理解に影響を及ぼす可能性がある情報や、添付文書による情報提供を必要とする可能性がある情報が含まれる。新たなシグナルの特定につながるデータや、シグナルの裏付け又は否定につながる情報も含まれるであろう。
13.2	2014年 3月	本ガイドラインによれば、PBRERの6項～14項に安全性に関連するデ	a) PBRERでデータの繰り返しを避ける際の留意事項 PBRERの複数の項の間で情報を繰り返すことは完全に回避できるものではなく、

	<p>ータや知見を提示するようになって いる。MAHは、a) 15 項及び 16 項 でのデータの繰り返しを避けなが ら、b) 結論の裏付けに足る詳細を 提示するにはどのようにすればよい か？</p>	<p>繰り返しが適切な場合もある。MAHはそのような繰り返しが最小限にするため、 社内のテンプレート／手引書を利用してスタッフに指示を与えることを検討しても よい。これにより、PBRER で最初にデータが提示された前出の項を相互参照する よう指示できる。ただし、相互参照の多用により、読者に伝えるべきメッセージが 不明瞭にならないよう注意が必要である。 PBRER の 6 項～14 項は、これらの項で対象とする各種情報源に基づくデータ又は 知見のみを提示することを目的としている。これに対し、15 項及び 16 項では、6 項～14 項までの重要なデータ及び知見に関連する解釈及び評価を提示することを目 的としている。 例えば、MAH は調査期間中に公表された文献報告に基づく新たなシグナルや評価 が継続中のシグナルを特定した場合、11 項（文献）に文献報告を要約し、15 項 （シグナルの概要）にサマリーテーブルを掲載する。調査期間中に終了したランダ ム化臨床試験の結果に基づき評価が継続中の安全性シグナルを否定する場合、7.1 項（終了した臨床試験）に関連する試験結果を簡潔に要約する。さらに、15 項のシ グナルの一覧表でシグナルの状態を更新するとともに、16.2 項（シグナルの評価） で新規及び累積的なデータを批判的に分析する。この総合的な分析では、MAH は シグナルを否定する根拠と結論を述べる。16.2 項の考察で否定されたシグナルの分 析では、7.1 項に記載した知見をすべて繰り返して述べるのではなく、むしろこの ような知見の評価と解釈に焦点を絞った概要を提示する。同様に、16.2 項及び 16.3 項に示した分析の概要は PBRER の 16.4 項（リスクの特徴づけ）に繰り返して記載 しない。 本ガイドラインの添付資料 C にシグナルの一覧表の例が示されており、二つのシグ ナルの例が含まれている。添付資料 F には、シグナル及びリスクの PBRER の項へ のマッピングについて詳しい手引きがある。</p> <p>b) PBRER の 15 項及び 16 項に十分な詳細を提示する際の留意事項</p> <p>留意事項（全般）：</p> <p>本ガイドラインの 2.5 項で述べたとおり、MAH は知見を提示する項（6 項～14 項） と評価を提示する項（15 項及び 16 項）の両者において、提示する知見の臨床的意 義に基づいて詳細度を調整しなければならない。これには医学的及び科学的判断が 必要である。詳細度は、MAH の結論並びに実施又は提案された措置の裏付けに足 るようにすべきである。これらの項では、医学的に重要な影響を有する所見又は因</p>
--	--	---

			<p>果関係の綿密な評価を必要とする所見があれば、より詳細に論じるべきである。</p> <p>留意事項（個別事項）：</p> <p>15 項：シグナルの概要 MAH は調査期間に評価が継続中及び評価が確定したシグナルの概要を一覧表として提示する。本ガイドラインの添付資料 C に、詳細なデータの代わりに要約された情報を記載した一覧表の例を示す。調査期間中に評価が確定したシグナルに関しては、16.2 項に入手可能なデータの評価結果を要約し、一覧表に掲載されている情報を補足説明する。規制当局により、ある特定事象（シグナルと判断されない事象）のモニタリング及び PBRER での報告を求められている場合、分析の結果からシグナルとして否定される場合は、MAH は PBRER の 15 項にその分析結果を要約する。</p> <p>16.1 項：安全性の懸念事項の要約 本検討事項に関する考察については、質問 13.4 に対する回答を参照されたい。</p> <p>16.2 項及び 16.3 項：シグナルの評価、並びにリスク及び新しい情報の評価 PBRER の 16.2 項及び 16.3 項では、審査官が MAH の結論及び措置（実施又は提案された措置がある場合）の根拠を理解できるように、MAH は十分な情報を提供するとともに利用可能なデータの解釈を示す。</p> <p>16.2 項では、MAH は入手可能なエビデンスについて明確な評価を行い、可能性のある因果関係を支持又は否定する。提示する分析は、MAH がどのようにして以下の結論に達したかに焦点を当てる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 入手可能なエビデンスに基づき、シグナルの因果関係が否定された ● シグナルは特定されたリスクであると判断された（関連性を示す十分なエビデンスがある） ● シグナルは潜在的リスクであると判断された（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） <p>16.3 項には、既に認識されたリスクに関連する新しい情報のうち、16.2 項に記述されていない情報を記述する。すなわち、新しい情報自体がシグナルに相当しないときがこれに該当する。これには、重要と分類されなかったリスクに関する最新情報に加えて、重要なリスクに関する情報及び重要な不足情報に関する最新情報が含まれる。この新しい情報により、既に認識されたリスクについての規制当局からの要求</p>
--	--	--	--

			<p>に対応できる場合がある。MAHは簡潔な情報を提供すべきであるが、リスクの理解及び／又はその特徴づけに与える影響の有無を規制当局の審査官が判断できるに足る詳細を概要に含めるよう留意すること。</p> <p>16.4項：リスクの特徴づけ</p> <p>PBRERの16.4項のリスクの特徴づけでは、MAHはリスクが重要であるか否かを判定する。発現頻度が低く、非重篤で可逆的であり、個々の患者又は公衆衛生に重大な影響を及ぼすことなく容易に管理できるものであれば、そのようなリスクは重要ではないと考えられる。高頻度に発現するADRであっても、臨床的に重要な有害な後遺症と関係していなければ、重要なリスクには相当しない場合もある。</p> <p>すべてのシグナル及びリスクを対象としている15項、16.2項及び16.3項とは異なり、16.4項では重要なリスクのみを扱う。16.4項では、MAHはそのリスクを重要とみなす理由を説明するために、本ガイドラインに示すパラメータに関してより詳細な情報を提示する。</p>
13.3	2014年3月	規制当局により、ある特定事象のモニタリング及びPBRERでの報告を求められている場合、MAHはPBRERのどの項に分析の結果を要約すべきか？	<p>MAHはその特定事象がシグナルに相当すると判断した場合は、シグナルの一覧表に追記し、これを評価し、PBRER内でシグナルを要約するための通常のアプローチに従って処理する。</p> <p>その特定事象がシグナルに相当しないと判断した場合、PBRERの15項にモニタリングが求められている事象に関する分析結果を要約する。</p>
13.4	2014年3月	本ガイドラインの3.16.1項によれば、PBRERには、調査期間開始時点において判明している重要なリスクと不足情報の要約を記載するようになっている。しかし、各国に提出された安全性検討事項が既に存在する製品の場合、特定の安全性の懸念事項が国や地域によって異なるのは珍しいことではない。例えば、ある地域の規制当局から特定の安全性の懸念事項の追加を指示されることがある。また、ある地域	<p>MAHは、追加の検討事項の数や、各国や地域の規制当局からの異なる要請の範囲を踏まえて、このような状況への対処方法を検討する。その方法を以下に説明するが、あらゆる状況に最適というわけではない。MAHがその製品に対する最良の方法に確信がなく、特に安全性検討事項に大きな地域差が存在する場合には、関連する規制当局の指導を求めることが望ましい。</p> <p>このような状況への対応方法を以下に説明する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● リスクの分類方法（潜在的又は特定されたリスク）又はリスク管理計画に不足情報として記載すべき情報の範囲に関するこれまでの評価結果が異なっており、PBRERを複数の規制当局に提出する場合、MAHは安全性の懸念事項の要約にすべてのリスク及び不足情報を提示するとともに、脚注にてある国や地域にのみ特有のものを明らかにし、この安全性の懸念事項が追加で適用される国や地域を示してもよい。

		<p>の規制当局によって重要な潜在的リスクと判断されるものが、別の地域の規制当局によっては重要な特定されたリスクと判断されることもある。</p> <p>PBRER の 16.4 項（リスクの特徴づけ）もこれと同様の影響を受ける可能性がある。MAH はこの状況にどのように対処すべきか？</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 安全性の懸念事項が、ある地域では重要な特定されたリスクであると判断され、別の地域では重要な潜在的リスクとして判断された場合、PBRER の本項では、両方の分類としてリスクを表示する。以下の一覧表の例を参照のこと。 ● 異なる規制当局による分類に加え、MAH は各リスクの分類に対する自社の基本的見解を示すとよいであろう。 ● 本項において地域ごとの個別一覧表を用いるなど、別の提示方法を使用することもできる。その際、基本原則として、情報提示の明確さと透明性の確保が求められる。 ● 以下に例を示す。 <p>安全性の懸念事項の要約</p> <table border="1" data-bbox="909 576 1753 906"> <tr> <td data-bbox="909 576 1281 699">重要な特定されたリスク</td> <td data-bbox="1281 576 1753 699"> <ul style="list-style-type: none"> ● 重要なリスク A¹ ● 重要なリスク B ● 重要なリスク C² </td> </tr> <tr> <td data-bbox="909 699 1281 853">重要な潜在的なリスク</td> <td data-bbox="1281 699 1753 853"> <ul style="list-style-type: none"> ● 重要なリスク A¹ ● 重要なリスク D ● 重要なリスク E ● 重要なリスク F³ </td> </tr> <tr> <td data-bbox="909 853 1281 906">重要な不足情報</td> <td data-bbox="1281 853 1753 906"> <ul style="list-style-type: none"> ● 重要な不足情報 G⁴ </td> </tr> </table> <p>¹ EU 及びスイスでは重要な特定されたリスク；カナダでは重要な潜在的なリスク。 ² 日本、韓国及びスイスでは重要な特定されたリスク。 ³ EU のみ。 ⁴ 米国、カナダ及びオーストラリアのみ。</p> <p>この方法を用いる場合、重要な不足情報の説明も含めて、PBRER の 16.1 項に記載されているすべての安全性の懸念事項について、16.4 項において特徴づけを行う。実務上の観点から考えると、ここで提案された方法を用いる場合、PBRER の 16.1 項は、異なる規制当局に同時に提出される複数の PBRER の間で同一の記載となる。したがって、この方法により透明性の向上が図られ、場合によっては地域ごとの異なる規制要件を満たすために PBRER 本文にさまざまな項を追加する必要がなくなる。</p>	重要な特定されたリスク	<ul style="list-style-type: none"> ● 重要なリスク A¹ ● 重要なリスク B ● 重要なリスク C² 	重要な潜在的なリスク	<ul style="list-style-type: none"> ● 重要なリスク A¹ ● 重要なリスク D ● 重要なリスク E ● 重要なリスク F³ 	重要な不足情報	<ul style="list-style-type: none"> ● 重要な不足情報 G⁴
重要な特定されたリスク	<ul style="list-style-type: none"> ● 重要なリスク A¹ ● 重要なリスク B ● 重要なリスク C² 								
重要な潜在的なリスク	<ul style="list-style-type: none"> ● 重要なリスク A¹ ● 重要なリスク D ● 重要なリスク E ● 重要なリスク F³ 								
重要な不足情報	<ul style="list-style-type: none"> ● 重要な不足情報 G⁴ 								
13.5	2014 年 3 月	ICH E2C(R2)ガイドラインの 3.16.4 項（リスクの特徴づけ）では、重要	<p>実際には、これは複数の要因や検討事項を加味すべき複雑な作業であるため、公衆衛生に対する影響をどのように評価するかについて助言をすることは、本ガイドライン及び本</p>						

	<p>なりリスクの特徴づけに含めることのできる項目の一つとして「公衆衛生に対する影響」が記載されている。</p> <p>PBRERの16.4項の目的においては、MAHはこの情報を提供する上でどのような要素を考慮すべきであるか？</p>	<p>Q&Aの範囲外である。</p> <p>PBRERの16.4項では、PBRERの目的において、MAHは重要なリスクの特徴づけの一環として、リスクが公衆衛生に及ぼす影響の評価を提示する。個々のリスクの公衆衛生に対する影響を評価するとき、MAHは、包括的であるよりむしろ具体的に次の項目を検討する：製品の使用範囲（治療対象集団のサイズ）、頻度及び健康上の影響（重篤性、予防可能性及び可逆性の考慮を含む）。</p> <p>リスクの特徴づけでは、集団全体に対する影響とともに、患者個人に対する影響も考慮する。</p>
--	---	--

14. リスクとベネフィットの項

No.	承認日	質問	回答
14.1	2014年3月	<p>3.16.5項（リスク最小化策の効果）に関しては、本ガイドラインの文言から、MAHは調査期間に得られた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記載すべきであると解釈される。</p> <p>MAHが調査期間中に Dear Healthcare Professional Communication（又は各国でこれに相当する連絡文書）を用いて医療関係者にリスクを注意喚起した場合、PBRERにおいてそのリスクコミュニケーションの効果を検討すべきか？</p>	<p>そのような活動の効果に関する報告は、リスク管理計画の基準又は規制当局との合意によって決まる。リスク最小化策の効果に関する評価結果が異なる地域にも適用可能である場合、MAHはPBRERの16.5項にそのようなリスク最小化活動の効果に関する情報を記載する。それ以外の場合は、この情報は関連する地域ごとの添付資料で提示する。</p>

15. ベネフィットの評価

No.	承認日	質問	回答
15.1	2014年3月	<p>有効性及び有用性という用語の意味合いを説明してほしい。</p>	<p>これらの用語の使用は地域間で統一されていない。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が、PBRERに含めるべきベネフィット情報の範囲内であることを明確にするため、「有効性／有用性」という文言を使用している。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</p>

			<p>診療での使用を意味するが、この区別がない地域もある。</p> <p>PBRERを作成する目的では、臨床試験及び日常診療の両方から得られた該当する有効性／有用性情報が含まれる。</p>
15.2	2014年3月	<p>PBRERの17.1項（調査期間開始時における重要な有効性／有用性情報）には、どのような有効性／有用性情報を提示すべきか？</p>	<p>MAHがPBRERの17.1項に有効性／有用性情報を提示する際、本ガイドラインの3.17.1項に示されているガイダンスの他にも次のような点を考慮するとよいであろう。</p> <p>MAHは、承認適応に関する有効性／有用性情報として、PBRERの17.3項におけるベネフィットの特徴づけに関連するか又はこれを裏付ける情報があれば、この項で提示する。ここでは製品のベネフィットを裏付ける重要なエビデンスに注目する。MAHは、表、グラフ及び／又は文章を用いてこの情報を示すことができる。</p> <p>以下に、PBRERの17.1項に含まれる情報を検討する際の留意事項の例を示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用目的の説明、及び各承認適応の治療対象集団におけるアウトカムへの影響に関する説明。これにはベネフィットの性質（診断、予防的治療、対症療法又は病態修飾療法）に関する説明も含まれる。 ● 臨床試験データ、システマティックレビュー、メタアナリシス、臨床薬理、関連するアウトカム研究などのエビデンス（ただし、これらに限定されるものではない）。 ● 本ガイドラインの添付資料 E（PBRER作成時に使用する可能性がある情報源の例）に記載されている情報のほか、MAHは以下の点も考慮する。 <ul style="list-style-type: none"> ○ ベネフィットが小児、高齢者、妊婦、脆弱な集団などのサブグループにも適用されることのエビデンス。 ○ 有効性／有用性の裏付けとなる複数の有効性評価項目に関する情報。 ○ 各種情報源からの有効性／有用性に関するエビデンス（例：プラセボ対照試験、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におけるベネフィットの傾向、パターン及び／又はエビデンス、あるいはベネフィットの欠如。
15.3	2014年3月	<p>PBRERの17.2項（有効性／有用性に関して新たに特定された情報）に提示すべき新しい情報とは、どのようなものを指すのか？</p>	<p>PBRERの17.2項では、MAHはデータに基づく科学的根拠のある情報を提示する。</p> <p>新しい情報に相当するものは、承認適応における製品の既知のベネフィットプロファイルを変化させる可能性がある有効性／有用性情報である。したがって、新しい有効性／有用性情報であっても、製品に関する既知の内容を確認するにとどまるものは記載しない。</p> <p>PBRERの調査期間中に入手した、臨床的に重要な新しい有効性／有用性情報の要約を他の項で提示する際も、この原則が適用される。</p>

			臨床試験から得られた臨床的に重要な新しい有効性／有用性の情報が PBRER の先の項、例えば、7項、9.1項又は13項に記載されている場合、文書中の他の項に提示されている情報を重複して記載する必要はないため、 MAH は関連する項への相互参照を示す。したがって、前項までには臨床試験から得られた新しい情報が含まれ、17.2項で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に焦点が当てられることになる。さらに、17.2項には調査期間中に承認された新規適応に関する簡潔な情報を記載する。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の裏付けに足るようにすべきである。
15.4	2014年3月	本ガイドラインの3.17.2項によれば、「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。」となっている。この場合の 関連する という言葉の定義を説明してほしい。	これは判断の問題であるため、 関連する 、という用語を定義することはできない。 MAH は未承認の適応に関する新しい有効性／有用性の情報が既承認の適応のベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす可能性があるかどうかを考慮し、影響がみられる場合は、それに応じて新たな情報の要約を記載する。
15.5	2014年3月	PBRER との関連において、 主要なリスク及び主要なベネフィット とは何を意味しているのか？	本ガイドラインの3.18.2項に記載されているように、 主要なリスク及び主要なベネフィット とは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ベネフィット及びリスクのことであり、 PBRER に記載されているすべての 主要なベネフィット及びリスク を必ずしも含める必要はない。 MAH が 主要と考えるべき特定のリスク及びベネフィット とは医学的判断の問題である。
15.6	2014年3月	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行うための特別な方法はあるか？	正式な定量的又は半定量的分析を行うための特定の評価方法について明確な助言を与えることは、本ガイドラインの範囲外である。 MAH がベネフィット・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、使用した分析方法の概要を示すこと。
15.7	2014年3月	PBRER には、地域ごとの製品情報と関連して実施されたベネフィット・リスク評価を記載できるか？	一般に、 MAH は、 PBRER の作成に用いた製品参照情報との関連においてベネフィット・リスクを評価する。本ガイドラインは MAH に対し、参照文書として地域の製品情報を使用できるよう規定を設けている。したがって、本ガイドラインでは、各地域の製品情報を考慮してベネフィット・リスク評価が行われる可能性を否定しない。このようなベネフィット・リスク評価は、ほとんどの場合、特定の製品に対する特定の規制当局からの要請に基づき実施されることになると考えられる。 MAH はその評価を PBRER の適切なサブセクション内で行うか、又は添付資料として提示できる。



E2C(R2) Implementation Working Group
ICH E2C(R2) Guideline: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
Questions & Answers

Current version
dated 31 March 2014

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

ICH Secretariat, Chemin Louis-Dunant 15, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland
Telephone: +41 (22) 338 32 06, Telefax: +41 (22) 338 32 30
admin@ich.org, <http://www.ich.org>

**In order to facilitate the implementation of the E2C(R2) Guideline,
the ICH Experts have developed a series of Q&As:**

**E2C(R2) Q&As
Document History**

Code	History	Date
E2C(R2) Q&As	Approval by the ICH Steering Committee under <i>Step 4</i>	31 March 2014

Reference

ICH E2C(R2) [Periodic Benefit-Risk Evaluation Report](#) December 2012

Table of Content

1. INTRODUCTION.....	1
2. GENERAL GUIDANCE	2
3. MODULAR FORMAT	4
4. INTERNATIONAL BIRTH DATES	5
5. MATURE PRODUCTS.....	7
6. REFERENCE INFORMATION	7
7. EXPOSURE DATA.....	8
8. SUMMARY TABULATIONS	9
9. CLINICAL TRIALS.....	10
10. NON-CLINICAL DATA	11
11. LITERATURE	11
12. LACK OF EFFICACY	12
13. SIGNAL AND RISK EVALUATION	12
14. RISK AND BENEFIT SECTIONS.....	17
15. BENEFIT EVALUATION	17

1. INTRODUCTION

The ICH E2C(R2) Guideline: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) is intended to be a common standard for periodic benefit-risk evaluation reporting on marketed products among the ICH regions. The ICH E2C(R2) Guideline¹ introduced new concepts linked to an evolution of the traditional Periodic Safety Update Report (PSUR) from an interval safety report to a cumulative benefit-risk report. It changed the focus from individual case safety reports to aggregate data evaluation. In addition, the broadened scope increased the need for integrating information within the report.

The benefits of harmonising technical requirements can only be achieved if the Guideline is implemented and interpreted in a consistent way across the ICH regions. In November 2012, the ICH Steering Committee endorsed the establishment of an Implementation Working Group (IWG) on E2C(R2) to assist with the implementation of the Guideline. The ICH E2C(R2) IWG has prepared this Question and Answer (Q&A) document to support implementation of the Guideline in practice. It is intended to facilitate practical implementation of the PBRER, including points to consider in addressing some of the more novel aspects of the new periodic safety report.

¹The ICH E2C(R2) Guideline is available at <http://www.ich.org>

E2C(R2) Questions and Answers

2. GENERAL GUIDANCE

#	Date of Approval	Questions	Answers
2.1	March 2014	How can a Marketing Authorisation Holder (MAH) manage the submission of PBRERs when the reporting interval is different across multiple countries or regions?	<p>In situations where the MAH is preparing PBRERs on both a 6-month and an annual basis for different regulatory authorities, it is possible that a PBRER on a 6-month cycle could be submitted as an up-to-date PBRER containing 12-month interval data (to fulfil the second 6-month interval of an annual cycle) (see Figure 2 below from the Guideline). The same may be true if a product is on a 6-month cycle in one region and a 3-year cycle in another region. However, the MAH should always discuss the acceptability of this approach with the relevant regulatory authority or authorities, noting that this approach is not an attempt to amend local reporting periodicity, but rather an opportunity to use the 12-month document to fulfil the shorter reporting period requirement.</p> <p>Figure 2: Submission of 6-Month and Annual PBRERs</p> <p>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.</p>
2.2	March 2014	Can Summary Bridging Reports and Addendum Reports still be submitted?	Summary Bridging Reports and Addendum Reports should no longer be submitted when following ICH E2C(R2). Independent of the time interval covered by the report, each PBRER should stand alone and reflect new and cumulative information currently available to the MAH.

<p>2.3</p>	<p>March 2014</p>	<p>Where in the PBRER can we present information on off-label use of the product?</p>	<p>The PBRER should report the evaluation of safety information based on all uses of the medicinal product, including uses outside the terms of the reference product information (more commonly known as off-label use). Although the benefit-risk evaluation should be conducted across approved indications, it is critical that the risk assessment take into account all uses of the product.</p> <p>Section 1.3 of the Guideline (Scope of the PBRER) indicates that knowledge of a medicinal product's safety that is derived from data associated with uses other than the approved indication(s) should be reflected in the discussion of risk evaluation when it is available, relevant, and appropriate. Examples of potential sources of information on use outside the approved indication include, but are not limited to, spontaneous adverse event reports, investigator-initiated clinical trials, drug utilisation data/studies, and published literature.</p> <p>Specific information relating to off-label use can be included in the following sections of the PBRER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Section 5.2 (Cumulative and Interval Patient Exposure from Marketing Experience), paragraph 3 (Other post-approval use) <p>The MAH should provide a brief description of patterns of use considered relevant for interpretation of safety data. This can include information on off-label use, including whether or not such use is supported by clinical guidelines, clinical trial evidence or an absence of approved alternative treatments. For purposes of identifying patterns of use outside the terms of the reference product information, the MAH should use the appropriate sections (e.g., approved indication[s], contraindication[s]) of the reference product information that was in effect at the Data Lock Point (DLP) of the PBRER. See Question 6.1 for points to consider in selecting the reference product information document.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sections 15 (Overview of Signals: New, Ongoing, or Closed) and 16 (Signal and Risk Evaluation) <p>The MAH should include in this section the signals and risks arising from all uses of the product.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Section 18.2 (Benefit-Risk Analysis Evaluation) <p>Although the evaluation of benefit should be limited to approved use (see Section 17 of the Guideline), the overall benefit-risk evaluation should take into account the risks associated with all uses of the product.</p>
------------	--------------------------	---	--

2.4	March 2014	What information sources could be used in preparing a PBRER?	The MAH should prepare the PBRER on the active substance(s) using data that the MAH might reasonably have access to and that are relevant to the evaluation of the safety or benefit-risk profile. Compared to the product for which the MAH is the innovator, there may be less information available to the MAH on a generic product. For example, only a published report may be accessible for a clinical trial not sponsored by the MAH. The MAH can consider providing as an appendix to the report a list of the information sources used to prepare the PBRER (see Appendix E of the Guideline).
-----	------------	--	--

3. MODULAR FORMAT

#	Date of Approval	Questions	Answers
3.1	March 2014	The modular format of the PBRER facilitates using information from other regulatory documents. How can information be reused when the other documents do not share the same DLP?	If the regulatory documents are written at different times, it may not always be possible to re-use sections, because the information may change from one period to another. For example, this can occur when the PBRER is on a 6-month cycle and the Development Safety Update Report (DSUR) is on an annual cycle. Some of the information from the 6-month PBRER could be used as a basis for populating some of the sections covering interval information in the annual DSUR. Appendix D of the Guideline lists the PBRER sections that can be shared with other regulatory documents.
3.2	March 2014	What practical points should the MAH consider to coordinate preparing DSURs and PBRERs?	<p>Depending on the nature of information available at the time of writing, the MAH may be able to use information across multiple documents. The MAH should first determine the interval and periodicity for each type of report the MAH is planning to produce.</p> <p>The MAH should assess the extent to which other recently submitted reports (e.g., DSUR) can be used as a data source.</p> <p>The MAH can facilitate the planning and production of PBRERs in association with other documents by synchronising the DLPs for the various documents based on the International Birth Date (IBD). The MAH must obtain approval from the relevant regulatory authorities to synchronise the DLPs, and this can make it possible for the MAH to re-use information from other documents.</p> <p>Where it has been established that there is no new and significant information, the MAH can consider reusing some sections from recently submitted documents with little modification.</p> <p>If there is new and significant information, the MAH should review sections from recently submitted documents and provide updates of the source information, minor revisions, or a complete revision.</p> <p>The reader can also refer to Section 2.8.1 (IBD and DLP) and Appendix D of the Guideline. Table 1 provides further clarification.</p>

Table 1 - Sharing Content between PBRER and DSUR

This table is intended to supplement Appendix D (List of PBRER Sections that May be Shared with Other Regulatory Documents) and sets out the sections that were proposed to be common. The information to be included in these sections is intended to enable sharing of content between the PBRER and DSUR when the birth dates and DLPs are aligned. In addition, this table identifies additional DSUR sections that can be considered information sources for corresponding sections in the PBRER, or vice versa. The sharing of content facilitates the modular approach, ensuring consistency across documents and avoiding duplicated effort when possible. The MAH should review information being shared or used as a data source to ensure that it is current and accurate and reflects the regulatory needs of the report in which it is being used.

Section #s in DSUR	Section Headings in DSUR (E2F)	Section #s in PBRER	Section Headings in PBRER (E2C(R2))
2*	Worldwide Marketing Approval Status	2*	Worldwide Marketing Approval Status
3*	Actions Taken in the Reporting Period for Safety Reasons	3*	Actions Taken in the Reporting Interval for Safety Reasons
6.1*	Cumulative Subject Exposure in the Development Programme	5.1*	Cumulative Subject Exposure in Clinical Trials
6.2*	Patient Exposure From Marketing Experience	5.2*	Cumulative and Interval Patient Exposure from Marketing Experience. (N.B., Cumulative exposure from PBRER could be considered for the DSUR Section 6.2)
7.1	Reference Information	6.1**	Reference Information
7.3*	Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events	6.2*	Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events from Clinical Trials
8.1*	Completed Clinical Trials	7.1*	Completed Clinical Trials
8.2*	Ongoing Clinical Trials	7.2*	Ongoing Clinical Trials
8.3*	Long-Term Follow-up	7.3*	Long-Term Follow-up
8.4*	Other Therapeutic Use of Investigational Drug	7.4*	Other Therapeutic Use of Medicinal Product
8.5*	New Safety Data Related to Combination Therapies	7.5*	New Safety Data Related to Fixed Combination Therapies
9*	Safety Findings From Non-interventional Studies	8*	Findings from Non-Interventional Studies
10*	Other Clinical Trial/Study Safety Information	9.1*	Other Clinical Trials
11	Safety Findings From Marketing Experience	15**	Overview of Signals: New, Ongoing, or Closed
		9.2**	Medication Errors
		5.2 (para.3)**	Other post-approval use
12*	Non-Clinical Data	10*	Non-Clinical Data

13*	Literature	11*	Literature
14***	Other DSURs	12	Other Periodic Reports
15*	Lack of Efficacy	13*	Lack of Efficacy in Controlled Clinical Trials
17*	Late-Breaking Information	14*	Late-Breaking Information
18.1	Evaluation of the Risks	16.2**	Signal Evaluation
		16.3**	Evaluation of Risks and New Information
		16.4**	Characterisation of Risks
18.2	Benefit-Risk Considerations	18.2**	Benefit-Risk Analysis Evaluation
19	Summary of Important Risks	16.1**	Summary of Safety Concerns
20*	Conclusions	19*	Conclusions and Actions

* Sections listed in Appendix D of ICH E2C(R2) as sections that can be shared with other regulatory documents.

** PBRER sections that could be used as an information source for the DSUR.

***DSUR sections that could be used as a data source for the PBRER.

4. INTERNATIONAL BIRTH DATES

#	Date of Approval	Questions	Answers
4.1	March 2014	When transitioning to the PBRER, how should the MAH handle medicinal products whose current DLP is not synchronised to the new definition of the IBD?	The definition of IBD in the Guideline refers to the date of the first marketing approval for any product containing the active substance granted to any company in any country in the world. Provisions are available in many countries, whether through formal regulation or informal guidance, for the MAH to synchronise the PBRER DLP with the IBD. The MAH should consult the relevant local/regional regulations for further information. It should also contact the appropriate regulatory authority and request adjustment of the PBRER DLP to the IBD, as necessary. Granting these requests is at the discretion of each regulatory authority; experience has shown that most regulatory authorities are willing to do so, in the interest of international harmonisation.
4.2	March 2014	How can the MAH determine the IBD for products based on the definition of IBD in the Guideline?	The definition of IBD in the Guideline refers to the date of the first marketing approval for any product containing the active substance granted to any company in any country in the world. If the MAH has no information on the actual IBD for a product, the MAH should first refer to listings of birth dates that some regions develop and make publicly available. If the product is not included in any listing, the MAH should propose to the regulatory authority a birth date that is based on the earliest known marketing approval of the substance and then obtain the regulatory authority's agreement.

4.3	March 2014	How can the Development International Birth Date used for DSURs be harmonised with the IBD used for PBRERs?	As indicated in the ICH E2F Guideline (DSUR - Section 2.2), the MAH can, if desired, submit a DSUR based on the PBRER IBD. In synchronising the DLPs for the DSUR and PBRER, the period covered by the next DSUR should be no longer than one year. The MAH must obtain approval from the relevant regulatory authorities to synchronise the DLPs.
-----	------------	---	--

5. MATURE PRODUCTS

#	Date of Approval	Questions	Answers
5.1	March 2014	There can be challenges related to lack of availability of historical information for some products. How should the MAH prepare sections that should include cumulative information when preparing PBRERs for these products?	The MAH should provide all information that is available at the time they prepare the PBRER. The MAH should specify what information is not available and fully explain why it is not available. For example, if it is not feasible to obtain precise cumulative clinical trial exposure data, the MAH should explain any omission of data from the cumulative data. When the original clinical study report for a product marketed for many years is not accessible, the MAH is advised to base its presentation of efficacy/effectiveness on information obtained from publicly available data sources, such as the published literature.
5.2	March 2014	Should the PBRER for a generic product include information regarding the active substance?	The Guideline is applicable to generic products for which a PBRER for a generic product is required by national/regional laws and regulations. A PBRER prepared for a generic product should follow the same format and content as outlined in the Guideline. Sources of information can include information available for the active substance (sources of available information are those that the MAH might reasonably have access to, and that are relevant to evaluating the safety or benefit-risk profile [see also Appendix E, Examples of Possible Sources of Information that May Be Used in the Preparation of the PBRER]). Refer also to ICH E2C(R2) Section 1.3 (Scope of the PBRER).

6. REFERENCE INFORMATION

#	Date of Approval	Questions	Answers
6.1	March 2014	Which reference product information should the MAH choose to prepare a PBRER for different products with different indications that are based on the same active substance?	Section 2.4 of the Guideline provides guidance on reference information, including when indications vary across countries or regions. The PBRER should address aspects common to all products containing the active substance, with subsections that address specific formulations and indications. For example, consider an MAH that is preparing a PBRER for a corticosteroid that can be used to manage asthma and chronic obstructive airway disease (inhaler), rhinitis (intranasal spray), Crohn's Disease (oral) and ulcerative colitis (suppository) – in this situation, the MAH should specify a single

			reference product information document, which in practice is often the Company Core Data Sheet (CCDS). However, if the product does not have a CCDS, then the MAH should use the most comprehensive local prescribing text.
6.2	March 2014	When preparing the PBRER, where should the MAH include information on patterns of use that extend beyond the approved indications in a local label, including situations in which the reference product information covers all approved indications?	If patterns of use suggest that a product is being used beyond the local label in one or more countries or regions where the PBRER is being submitted, the MAH should indicate in Section 5 of the PBRER those countries or regions where the use is considered off-label. If patterns of use give rise to a safety signal, the MAH should include it in the signal tabulation (Section 15) and also address it in other relevant sections of the PBRER.

7. EXPOSURE DATA

#	Date of Approval	Questions	Answers
7.1	March 2014	What exposure data from historical clinical trials should the MAH provide for products that have been on the market for several years?	Section 3.5.1 of the Guideline describes the information the MAH should provide. If precise exposure data is not available, the MAH should provide its best estimate, indicating the basis and the underlying assumptions for this estimate.
7.2	March 2014	According to the Guideline, Section 5.2 of the PBRER should include patient exposure from marketing experience that is presented by various parameters (e.g., indication, sex, age, dose, formulation and region). The Guideline also states that detailed information should be provided on use in special populations. How should the MAH comply with this request when it cannot obtain the data in these groupings?	The MAH should make reasonable efforts to obtain accurate and complete post-marketing exposure data. Potential sources include, but are not limited to, sales data, registries, and healthcare databases. When available, the MAH should provide these data in Section 5.2 of the PBRER and describe any limitations regarding the data accuracy. If data are not available, the MAH should state this and indicate why.

8. SUMMARY TABULATIONS

#	Date of Approval	Questions	Answers
8.1	March 2014	Should the tabulation referred to in Section 3.6.2 of the Guideline contain only Serious Adverse Events (SAEs) collected during interventional clinical trials in which the investigational drug contains the same active substance as that contained in the product(s) represented in the PBRER?	<p>The PBRER tabulation referred to in Section 3.6.2 of the Guideline should include only the SAEs collected during interventional clinical trials sponsored by the MAH in which the investigational drug contains the same active substance as the product or products represented in the PBRER. This tabulation should include data from all such clinical trials sponsored by the MAH and is not limited to data from clinical trials that study the approved indication(s), approved dose(s), approved population(s), and approved formulation(s). The tabulations should also include data from clinical trials with the primary aim of identifying, characterising or quantifying a safety hazard, or confirming the safety profile. In addition, the tabulations should include SAEs from clinical trials that test unapproved doses or that test the investigational drug in unapproved indications or unstudied populations, if relevant and/or appropriate.</p> <p>Any safety signals or other significant safety information arising from clinical trials utilising the active substance contained in the product(s) represented in the PBRER should be summarised in the applicable sections of the PBRER in order to fully characterise the ongoing safety profile of the marketed product. Any findings from clinical trials that study unapproved indications, new formulations, unstudied populations or doses should be included if relevant to the marketed product(s).</p>
8.2	March 2014	In some instances, the product that is the subject of a PBRER (product A) might have been used as a comparator product for a clinical trial regarding another product (product B). Should SAEs related to product A from the clinical trial undertaken for product B be included in the comparator column of the Cumulative Tabulation of SAEs in the product A PBRER?	<p>No. The MAH should summarise any clinically important safety findings for product A that arise from the clinical trial with product B in Sections 7.1, 7.2, or 9.1 of the PBRER, as most appropriate (depending on whether or not the MAH was the sponsor of the trial programme giving rise to the information). The term comparator in Section 3.6.2 of the Guideline, refers to other drugs used as comparators in the clinical development programme for the product that is the subject of the PBRER.</p> <p>Likewise, the MAH for product B, in preparing a PBRER for product B, should include the SAEs for product A in the comparator column when it is used as a comparator in clinical trials for product B. See Appendix B, Table 6 of the Guideline, which provides an example of a cumulative tabulation of SAEs from clinical trials.</p>
8.3	March 2014	Should the MAH include in the summary tabulation SAEs that were collected in studies not sponsored by the MAH (e.g., investigator-initiated trials)?	<p>In general, the MAH should include in the summary tabulations only those SAEs that were reported during clinical trials sponsored by the MAH, for which the drug is used as the investigational medicinal product or active comparator (see also Question 8.1).</p> <p>The MAH should summarise in Section 9.1 of the PBRER the important safety information from</p>

			<p>clinical trials that the MAH has not sponsored. If applicable, the MAH should provide further information and evaluation in Sections 15 through 18 of the PBRER.</p> <p>In the interest of transparency, the MAH should provide a statement in Section 6.2 of the PBRER if the MAH receives SAE case reports from a clinical trial it has not sponsored, but the MAH should not include these reports in the SAE summary tabulation.</p> <p>It is important to note, however, that in some situations the MAH can assume the responsibilities of a sponsor on behalf of third parties that conduct clinical trials on the MAH's marketed product. In that case, any SAEs arising from those trials should be included in the SAE summary tabulations of the applicable PBRERs and described in the background to the tabulations (Section 6.2 of the PBRER).</p>
8.4	March 2014	Regarding the summary tabulations from post-marketing data sources, should the MAH list all events or all case reports, which can include more than one event? And should seriousness be reflected at the case level or the event level?	<p>The MAH should include both the non-serious and serious Adverse Drug Reactions (ADRs) from the case reports in the tabulation of ADRs from post-marketing sources, as exemplified by Table 7 of the Guideline.</p> <p>The seriousness reflected in the summary tabulations should be at the event level.</p>

9. CLINICAL TRIALS

#	Date of Approval	Questions	Answers
9.1	March 2014	What level of detail should be included on findings from randomised clinical trials and other safety information provided by co-development partners or from investigator-initiated trials?	Information from sources other than MAH-sponsored clinical trials should be briefly summarised in Section 9.1 (Other Clinical Trials). If there are new significant safety or efficacy findings from such sources, more detail might be appropriate, for example, to support a more comprehensive evaluation later in the report.
9.2	March 2014	Is Section 7.4 of the PBRER intended to capture clinically important safety information from clinical trials conducted on other therapeutic uses, or is it meant to capture safety information from "other programmes conducted by the MAH that follow a specific protocol, with solicited reporting?"	Section 7.4 of the PBRER should include clinically important safety information from other programmes conducted by the MAH that follow a specific protocol (e.g., expanded access programmes, compassionate use programmes, particular patient use, single-patient Investigational New Drug applications [INDs], treatment INDs, and other organised data collection). The MAH should summarise important safety information arising from clinical trials conducted on other therapeutic uses of the product represented in the PBRER (e.g., a phase IIIb clinical development programme for a new indication). The information should be summarised in Sections 7.1, 7.2, and 9.1 of the PBRER, as applicable, depending on whether or not the MAH was the sponsor of the trial programme giving rise to the information.

10. NON-CLINICAL DATA

#	Date of Approval	Questions	Answers
10.1	March 2014	Does Section 10 of the PBRER only refer to non-clinical studies that are sponsored by the MAH, or does it also refer to other studies, including those found in the literature?	The intention is that Section 10 of the PBRER should summarise or reference major safety findings arising from all non-clinical studies conducted and/or reported during the reporting interval, regardless of who sponsored and/or conducted the study. If such findings arise from non-clinical studies conducted by other organisations and published in the literature, the MAH should summarise them in Section 11 (Literature) and provide a suitable cross-reference in Section 10 (Non-Clinical Data) back to Section 11. In this way, unnecessary duplication of information can be avoided.

11. LITERATURE

#	Date of Approval	Questions	Answers
11.1	March 2014	Section 3.11 of the Guideline states, "This section should summarise new and significant safety findings, either published in the peer reviewed scientific literature or made available as unpublished manuscripts, relevant to the approved medicinal product that the MAH became aware of during the reporting interval." Does the phrase "relevant to the approved medicinal product" refer to the active substance or to a specific brand name?	Section 11 of the PBRER should summarise all new and significant safety findings that are relevant to the product represented in the PBRER. This may include safety findings related to the same active substance of the product, but not necessarily the brand sold by the MAH. Hence, the Guideline indicates that literature searches conducted for PBRERs should be wider than those for individual adverse reaction cases (i.e., for expedited reporting purposes), and if relevant, the PBRER should address information on active substances of the same class.
11.2	March 2014	Section 3.11 of the Guideline states, "Literature searches for PBRERs should be wider than those for individual adverse reaction cases." What should the MAH include in the wider search?	Section 11 of the PBRER should summarise all new and significant safety findings that are relevant to the product represented in the PBRER. This may include safety findings related to the same active substance of the product, but not necessarily the brand sold by the MAH. Hence, the Guideline indicates that literature searches conducted for PBRERs should be wider than those for individual adverse reaction cases (i.e., for expedited reporting purposes), and if relevant, the PBRER should address information on active substances of the same class.

12. LACK OF EFFICACY

#	Date of Approval	Questions	Answers
12.1	March 2014	Does the scope of Section 13 of the PBRER only include controlled clinical trials?	No. Although Section 13 of the Guideline is titled "Lack of Efficacy in Controlled Clinical Trials", the intent of this section is that it should include lack of efficacy data arising from all types of clinical trials conducted or completed during the reporting interval.
12.2	March 2014	Lack of efficacy in clinical trials should be addressed in Section 13 of the PBRER for "products intended to treat or prevent serious or life-threatening illnesses" and in Section 7 for non-life-threatening diseases. What parameters should be used to define whether the drug is treating a life-threatening or a non-life-threatening condition?	The determination of what is and is not a life-threatening disease or illness is a matter of medical judgement. The primary consideration relates to the degree of morbidity and mortality that is a potential consequence of the disease. Section 3.13 of the Guideline provides an example, namely, acute coronary syndrome, to illustrate what might be considered a serious or life-threatening illness, and here the key consideration is that lack of efficacy could present a significant risk to the population treated by the product.

13. SIGNAL AND RISK EVALUATION

#	Date of Approval	Questions	Answers
13.1	March 2014	Some sections of the Guideline refer to discussing "important safety information"; this could vary widely based on the interpretation of the word important. What is the Guideline's intended meaning of important safety information in the context of the PBRER?	Important safety information has not been defined, because it is a matter of judgement. For example, it could include information that, upon evaluation, might have an impact on the understanding of the product's safety profile or call for communication through the product label. It could include data that contribute to identifying a new signal. It could also provide information that either supports or refutes a signal.

<p>13.2</p>	<p>March 2014</p>	<p>The Guideline states that the PBRER should present safety-related data and findings in Sections 6 through 14. How can the MAH a) avoid repeating data in Sections 15 and 16 and b) provide sufficient detail to substantiate conclusions?</p>	<p>a) Points to Consider in Avoiding Repetition in the PBRER</p> <p>Although repetition of information across different sections of the PBRER is not entirely avoidable and sometimes appropriate, the MAH can consider providing instructions to their staff in their internal templates/guidance documents to minimise such repetition. These instructions could recommend cross-referencing earlier sections of the PBRER in which the data were initially presented. However, the MAH should not overuse cross-referencing, because this could prevent a clear message from being conveyed to the reader.</p> <p>Sections 6 through 14 of the PBRER are intended to present only the data or findings from the various sources covered by these sections. In contrast, Sections 15 and 16 are intended to present the relevant interpretation and evaluation of the significant data and findings from Sections 6 through 14.</p> <p>For example, if the MAH identifies a new and ongoing signal based on a literature report published during the reporting interval, the MAH should summarise the literature report in Section 11 (Literature) and the identified safety signal should be included in the summary tabulation in Section 15 (Overview of Signals). If the MAH refutes an ongoing safety signal based on the results of a randomised clinical trial completed during the reporting interval, then the MAH should briefly summarise the relevant study findings in Section 7.1 (Completed Clinical Trials). In addition, the MAH should update the status of the signal in the Section 15 signal tabulation, as well as provide a critical analysis of new and cumulative data in Section 16.2 (Signal Evaluation). This integrated analysis should include the MAH's rationale and conclusions for refuting the signal. The analysis of the refuted signal discussed in Section 16.2 should not completely repeat the findings included in Section 7.1 but should instead provide a high-level summary that focuses on the evaluation and interpretation of these findings. Similarly, the summary analyses included in Sections 16.2 and 16.3 should not be repeated in Section 16.4 (Characterisation of Risks) of the PBRER.</p> <p>Appendix C of the Guideline provides a format for signal tabulation, including two examples; Appendix F provides further guidance on mapping signals and risks to the appropriate PBRER sections.</p> <p>b) Points to Consider in Providing Sufficient Detail in Sections 15 and 16 of the PBRER</p> <p><u>General Considerations:</u></p> <p>As described in Section 2.5 of the Guideline, the MAH should tailor the level of detail it provides for both the presentation of findings (Sections 6 through 14) and evaluation sections (Sections 15 and 16) based upon the clinical significance of the presented findings; this involves medical and scientific judgement. The level of detail should be sufficient to substantiate the MAH's conclusions and any actions taken or proposed. In these sections, the MAH should discuss in greater detail any</p>
-------------	--------------------------	--	--

		<p>findings that have a substantial medical impact or call for a more in-depth evaluation of causality.</p> <p><u>Considerations for Specific Sections:</u></p> <p>Section 15: Overview of Signals The MAH should provide in a summary table an overview of signals ongoing and closed in the reporting interval. Appendix C of the Guideline provides an example summary table that contains information at a high level, as opposed to detailed data. For signals closed during the reporting interval, the MAH should supplement the information appearing in the table with a summary evaluation of available data in Section 16.2. When a regulatory authority has requested that a specific topic (not considered a signal) be monitored and reported in a PBRER, the MAH should summarise the result of the analysis in this section if it is negative.</p> <p>Section 16.1: Summary of Safety Concerns For a discussion on this topic, please refer to the answer for Question 13.4.</p> <p>Sections 16.2 and 16.3: Signal Evaluation and Evaluation of Risks and New Information In Sections 16.2 and 16.3 of the PBRER, the MAH should include sufficient information and interpretation of the available data to enable a reviewer to understand the rationale for the MAH's conclusions and actions (if taken or proposed). The MAH should present a clear evaluation of the available evidence for or against a possible causal relationship in Section 16.2. The focus of the presented analysis should support how the MAH came to the conclusion that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A signal was refuted based on available evidence against a causal relationship. • A signal became an identified risk (adequate evidence of an association). • A signal became a potential risk (there is some basis to suspect an association, but the association has not been confirmed). <p>Section 16.3 should contain new information relevant to a previously recognised risk that was not already included in Section 16.2, i.e., when the new information itself does not constitute a signal. This should include information on important risks and an update on important missing information, as well as updates on risks not otherwise categorised as important. The new information may be in response to a regulatory request on a previously recognised risk. Although the MAH should provide concise information, it should ensure that sufficient detail is contained in the summary to allow a regulatory authority reviewer to determine whether the information has an impact on the understanding of the risk and/or its characterisation.</p> <p>Section 16.4: Characterisation of Risks In characterising the risk for Section 16.4 of the PBRER, the MAH should consider whether the risk</p>
--	--	--

			<p>is important or not. A risk may not be important if it is infrequent, non-serious, reversible, and readily managed with no significant impact on the individual patient or public health. Even a common ADR may not constitute an important risk if it is not linked to clinically significant adverse sequelae.</p> <p>Unlike Sections 15, 16.2, and 16.3, which cover all signals and risks, section 16.4 only includes important risks. In Section 16.4, the MAH should present more detailed information on the parameters outlined in the Guideline to illustrate why the risk should be considered important.</p>
13.3	March 2014	<p>When a regulatory authority has requested that a specific topic be monitored and reported in a PBRER, where in the PBRER should the MAH summarise the results of the analysis?</p>	<p>If the MAH determines that the specific topic constitutes a signal, the MAH should include it in the signal tabulation, evaluate it as such, and handle it in accordance with the usual approach for summarising signals within the PBRER.</p> <p>If the MAH does not consider the specific topic to constitute a signal, the MAH should summarise its analysis on the requested monitoring topic in Section 15 of the PBRER.</p>
13.4	March 2014	<p>Section 3.16.1 of the Guideline states that the PBRER should include a summary of important risks and missing information that are known at the beginning of the reporting interval. However, for products that have existing safety specifications submitted to different countries, it is not unusual for the particular safety concerns to differ across countries or regions.</p> <p>For example, a local regulatory authority may request that certain additional safety concerns be addressed. In addition, what is considered an important potential risk by the regulatory authority in one region may be considered an important identified risk by the regulatory authority in another region.</p> <p>Section 16.4 of the PBRER (Characterisation of Risks) could be similarly affected. How should the</p>	<p>The MAH should tailor the way it handles this situation based on the number of additional concerns or the range of different regional or national requests from the different regulatory authorities. One approach is detailed below, but it may not be optimal in every situation. If the MAH is unsure about which approach is best for its product, the MAH should seek guidance from the relevant regulatory authorities, particularly if there are substantial regional differences in the safety specifications.</p> <p>One approach to handling such a situation is described below:</p> <ul style="list-style-type: none"> • When a PBRER will be submitted to regulatory authorities with previously different assessment conclusions on how a risk should be classified (potential or identified) or the scope of information that should be documented in a Risk Management Plan as missing information, the MAH can include all risks and missing information in the summary of safety concerns and clarify, using footnotes, those that are specific to only one country or region, indicating the country or region to which this additional safety concern applies. • If a safety concern is considered to be an important identified risk in one region and an important potential risk in another region, then the risk should appear under both categories within this section of the PBRER (see sample tabulation below). • In addition to the categorisation from the different regulatory authorities, the MAH may wish to indicate the company core position on categorising the various risks. • Other approaches to presentation, such as the use of individual tables for each region within this section, may be used, and the guiding principle should be to ensure a clear and transparent presentation of information. • An example is given below:

		MAH handle this situation?	<p style="text-align: center;">Summary of Safety Concerns</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Important Identified Risks</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Important Risk A¹ • Important Risk B • Important Risk C² </td> </tr> <tr> <td>Important Potential Risks</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Important Risk A¹ • Important Risk D • Important Risk E • Important Risk F³ </td> </tr> <tr> <td>Important Missing Information</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Important Missing Information G⁴ </td> </tr> </table> <p>¹ Important identified risk in EU and Switzerland; important potential risk in Canada. ² Important identified risk in Japan, Korea and Switzerland. ³ EU only. ⁴ United States, Canada, and Australia only.</p> <p>If this method is used, all the safety concerns listed in Section 16.1 should be characterised in Section 16.4 of the PBRER, including a description of the important missing information.</p> <p>From a practical perspective, if this suggested approach is used, Section 16.1 of the PBRER should remain common across multiple PBRERs that are submitted to different regulatory agencies at the same time. As such, this approach promotes transparency and avoids the need to create different sections in the main body of the PBRER to meet different regulatory requirements, which may be regional.</p>	Important Identified Risks	<ul style="list-style-type: none"> • Important Risk A¹ • Important Risk B • Important Risk C² 	Important Potential Risks	<ul style="list-style-type: none"> • Important Risk A¹ • Important Risk D • Important Risk E • Important Risk F³ 	Important Missing Information	<ul style="list-style-type: none"> • Important Missing Information G⁴
Important Identified Risks	<ul style="list-style-type: none"> • Important Risk A¹ • Important Risk B • Important Risk C² 								
Important Potential Risks	<ul style="list-style-type: none"> • Important Risk A¹ • Important Risk D • Important Risk E • Important Risk F³ 								
Important Missing Information	<ul style="list-style-type: none"> • Important Missing Information G⁴ 								
13.5	March 2014	In Section 3.16.4 (Characterisation of Risks) of the ICH E2C(R2) Guideline, “public health impact” is listed as one of the points that can be included in characterising an important risk. What factors should the MAH consider in providing this information for the purposes of Section 16.4 of the PBRER?	<p>It is outside the scope of the Guideline and this Q&A to provide advice on how to conduct a public health impact assessment because, in reality, this is a complex undertaking that takes into account multiple factors and considerations.</p> <p>In Section 16.4 of the PBRER, the MAH should present its evaluation of the public health impact of the risk as part of the characterisation of important risk(s) for the purposes of the PBRER. In assessing the public health impact of individual risks, the MAH should consider the following points that are intended to be illustrative rather than comprehensive: extent of product use (size of treated population), frequency, and health consequences (including consideration of seriousness, preventability, and reversibility).</p> <p>Characterisation of risk should include consideration of the impact on the individual patient, as well as on the overall population.</p>						

14. RISK AND BENEFIT SECTIONS

#	Date of Approval	Questions	Answers
14.1	March 2014	<p>Regarding Section 3.16.5 (Effectiveness of Risk Minimisation), the wording of the Guideline implies that the MAH should include information relevant to the effectiveness and/or limitations of specific risk minimisation activities that has become available during the reporting period.</p> <p>If the MAH communicated the risk with a Dear Healthcare Professional Communication (or local equivalent) during the reporting interval, should the MAH address the effectiveness of that risk communication in the PBRER?</p>	<p>Reporting on the effectiveness of such activities is driven by the standards of the risk management plan, or as agreed with the regulatory authorities. The MAH should include information on the effectiveness of such risk minimisation activities in section 16.5 of the PBRER if the results are applicable across different regions; otherwise this information should be included in the appropriate regional appendix.</p>

15. BENEFIT EVALUATION

#	Date of Approval	Questions	Answers
15.1	March 2014	<p>What is meant by the terms efficacy and effectiveness?</p>	<p>Because the use of these words is not harmonised across regions, the phrase “efficacy/effectiveness” is used in the Guideline to clarify that information from both clinical trials and everyday medical practice is within the scope of the information on benefit that should be included in the PBRER. In some regions, efficacy refers to evidence of benefit from controlled clinical trials, while effectiveness refers to use of the product in everyday medical practice. However, in other regions this distinction is not made.</p> <p>For the purposes of the PBRER, any pertinent efficacy/effectiveness information from clinical trials and from everyday medical practice should be included.</p>

<p>15.2</p>	<p>March 2014</p>	<p>What efficacy/effectiveness information should be presented in Section 17.1 (Important Baseline Efficacy/Effectiveness Information) of the PBRER?</p>	<p>In addition to the guidance provided in Section 3.17.1 of the Guideline, the MAH may wish to consider the following points when presenting efficacy/effectiveness information in Section 17.1 of the PBRER.</p> <p>The MAH should present any efficacy/effectiveness information on approved indications that is relevant and supports the characterisation of benefit presented in Section 17.3 of the PBRER. The content should focus on important evidence that supports the benefit of the product. The MAH can use tables, graphs, and/or narrative descriptions to communicate this information.</p> <p>The following are examples of points to consider for information that might be included in Section 17.1 of the PBRER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A statement about the intended purpose and impact of the product on the outcome(s) of each approved indication in the populations treated, including the nature of the benefit (diagnostic, preventative, symptomatic, or disease-modifying treatment). • Evidence including (but not limited to) clinical trial data, systematic reviews, meta-analyses, clinical pharmacology, relevant outcome studies. • Information described in Appendix E in the Guideline (Examples of Possible Sources of Information that May Be Used in the Preparation of the PBRER), the MAH should also consider the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Evidence that the benefits are applicable to subpopulations, for example, paediatric, elderly, pregnant, vulnerable populations. ○ Information about multiple efficacy endpoints, where they support efficacy/effectiveness. ○ Evidence of efficacy/effectiveness from various sources (e.g., placebo-controlled trials, active controlled trials, meta-analyses, observational studies). ○ Trends, patterns, and/or evidence of benefit or lack of benefit in important subgroups.
<p>15.3</p>	<p>March 2014</p>	<p>What new information should be included in Section 17.2 (newly identified information on efficacy/effectiveness) of the PBRER?</p>	<p>In Section 17.2 of the PBRER, the MAH should present information that is data-driven and scientifically-based.</p> <p>What constitutes new information is efficacy/effectiveness information that might alter the known benefit profile of the product in the approved indication. As such, the MAH should not include new efficacy/effectiveness information that only confirms what was already known for the product. The same principle applies to other sections of the PBRER in which the MAH provides summaries of new, clinically important efficacy/effectiveness information that became available during the interval covered by the PBRER.</p>

			<p>If new clinically important efficacy/effectiveness information from clinical trials has been included in previous sections of the PBRER, for example, in Sections 7, 9.1, or 13, the MAH should include cross-references to the relevant section(s), because it is not necessary to duplicate information presented elsewhere in the document. It is therefore likely that earlier sections will include new information from a clinical trial setting, and Section 17.2 will focus on new information on efficacy/effectiveness under conditions of actual use.</p> <p>In addition, the MAH should include in Section 17.2 concise information on new indications approved during the reporting interval. The MAH should provide a level of detail sufficient to support the characterisation of benefit in Section 17.3 of the PBRER.</p>
15.4	March 2014	Section 3.17.2 of the Guideline states, "New information about efficacy/effectiveness in uses other than the approved indication(s) should not be included, unless relevant for the benefit-risk evaluation in the approved indication". Please provide the definition of relevant.	It is not possible to define relevant because this is a matter of judgement. The MAH should consider whether or not new efficacy/effectiveness information relating to an unapproved indication may have an impact on the benefit-risk profile for the approved indication(s) and, if so, should summarise the new information accordingly.
15.5	March 2014	What is meant by key risk and key benefit in the context of the PBRER?	Key risks and key benefits are those benefits and risks that contribute importantly to the overall benefit-risk evaluation and may not necessarily include all important benefits and risks included in the PBRER, as described in Section 3.18.2 of the Guideline. The particular risks and benefits the MAH should consider as key is a matter of medical judgement.
15.6	March 2014	Are there specific methods for performing a formal quantitative or semi-quantitative assessment of benefit-risk?	It is beyond the scope of the Guideline to provide definitive advice on specific methods for performing a formal quantitative or semi-quantitative analysis. If the MAH provides a formal quantitative or semi-quantitative assessment of benefit-risk, the MAH should include a summary of the analytical methods used.
15.7	March 2014	Can the PBRER include a benefit-risk evaluation in the context of the local label?	In general, the MAH should perform the benefit-risk assessment within the context of the applicable Reference Product Information for the PBRER. The Guideline does make provision for the MAH to use regional product information as the reference document. As such, the Guideline does not exclude the possibility of a benefit-risk assessment within the context of a local label, which would most likely occur at the request of a specific regulatory authority for a specific product. The MAH could provide the assessment either within a suitable subsection of the PBRER or as an appendix.