

# 1 「医薬品リスク管理計画」の 実施について

## 1. はじめに

「医薬品リスク管理計画」(RMP : Risk Management Plan) は、個々の医薬品について安全性上の検討課題を特定し、使用成績調査、市販直後調査等による調査・情報収集や、医療関係者への追加の情報提供などの医薬品のリスクを低減するための取組を、医薬品ごとに文書化したものです。

平成25年4月1日以降に製造販売承認申請される新医薬品とバイオ後続品からRMPの策定が求められています。

本稿では、本制度の概要、今後の取組等を紹介するとともに、今後公表を予定している医薬品リスク管理計画書の医療関係者による活用をお願いいたします。

## 2. 「医薬品リスク管理計画」の概要

医薬品は、有効性とともに一定のリスク（副作用）を伴うものであり、リスクをゼロにすることはできませんが、これを可能な限り低減するための方策を講じ、適切に管理していくことが重要です。これまで、薬事法のもと、承認審査の過程を経てリスクを低減するために必要な注意事項が添付文書に「使用上の注意」として記載されるとともに、副作用報告制度、市販直後調査制度、安全性定期報告制度、再審査・再評価制度により、必要な安全対策が図られてきました。また、医薬品の製造販売後に実施される調査・試験については、その計画の策定にあたり参照すべきガイドラインとして国際整合した「医薬品安全性監視の計画について」<sup>1)</sup>が示され、対応が行われてきました。

医薬品の安全性の確保のためには、開発の段階から承認審査を経て製造販売後に至るまで、常に医薬品のリスクを適切に管理する方策を検討することが重要であり、今回導入されるRMPは、現在行われているこれらの取組を医薬品ごとに文書化し、関係者で共有できるようにすることで、市販後安全対策の一層の充実強化を図ろうとするものです。平成24年4月に「医薬品リスク管理計画指針について」<sup>2)</sup>及び「医薬品リスク管理計画の策定について」<sup>2)</sup>が通知され、RMP策定のための指針、様式、提出等の取扱いが示され、平成25年4月1日以降に製造販売承認申請される新医薬品とバイオ後続品からRMPの策定が求められることになりました。

RMPは、基本的に3つの要素（「安全性検討事項」「医薬品安全性監視計画」「リスク最小化計画」）から構成されます。得られた知見に基づいて「安全性検討事項」を特定し、それぞれの安全性検討事項について「医薬品安全性監視計画」及び「リスク最小化計画」を策定し、またこれに加え、必要に応じ

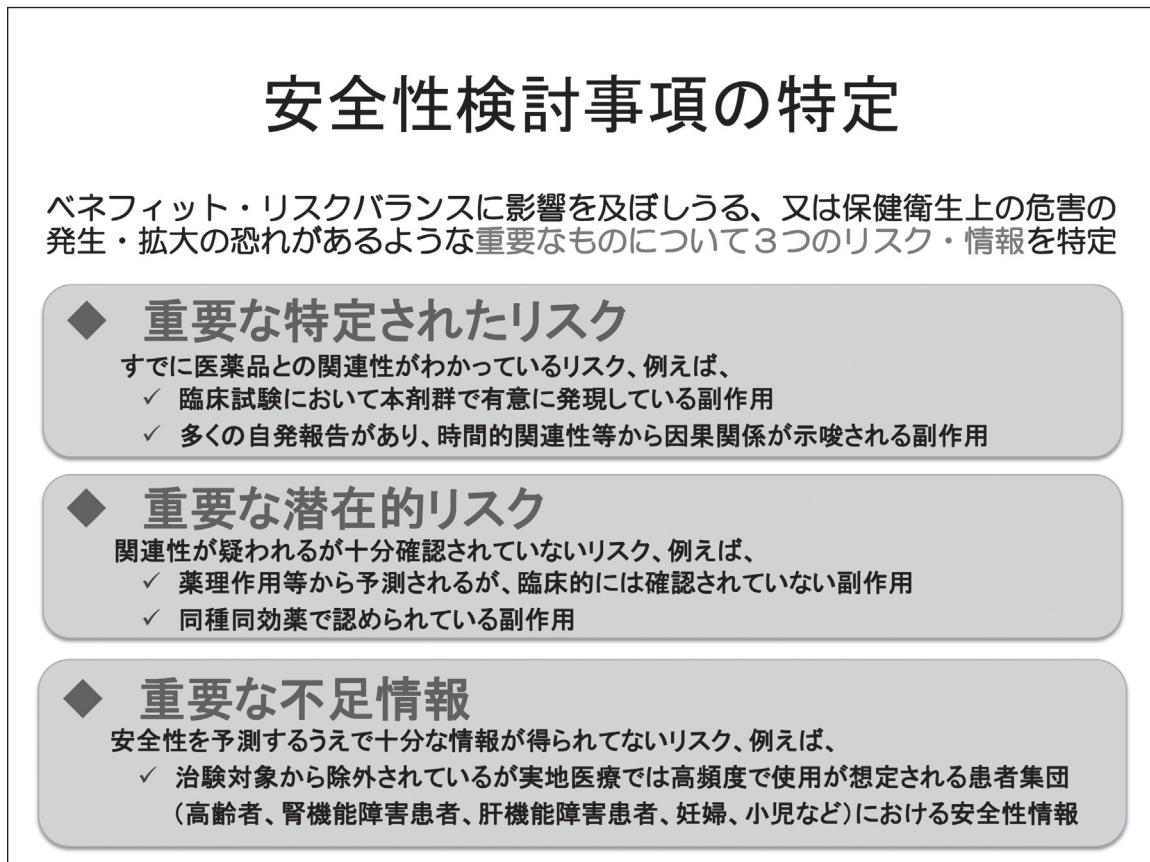
て有効性に関する調査・試験の計画を作成することが求められます。これらの計画の全体を取りまとめ文書化したものがRMPです。

## (1) 安全性検討事項

「安全性検討事項」については、開発段階で得られた情報や市販後の副作用報告などから明らかとなつたリスクのうち、医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる、又は保健衛生上の危害の発生・拡大の恐れがあるような重要なものについて、「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」、「重要な不足情報」の3つのリスク・情報を特定することが求められます。(図1)

例えば、臨床データにおいて医薬品との関連性が確認されている場合や市販後に多くの自発報告があり時間的関連性などから因果関係が示唆される場合など、関連性に十分な根拠がある重要な副作用は「重要な特定されたリスク」とされ、非臨床データから予測される又は同種同効薬では認められているが、当該医薬品の臨床試験では確認されなかった重大な副作用は「重要な潜在的リスク」とみなされます。また、高齢者や腎・肝機能障害患者など臨床試験の対象から除外されていた患者集団であるものの実地医療では高い頻度での使用が想定される場合など、安全性を予測するにあたり不足している情報は「重要な不足情報」と位置づけられます。

図1



## (2) 医薬品安全性監視計画

「医薬品安全性監視計画」とは、特定された「安全性検討事項」を踏まえて、情報を収集するために市販後に実施される調査・試験の計画であり、これには「通常の医薬品監視活動」と「追加の医薬品監視活動」があります。

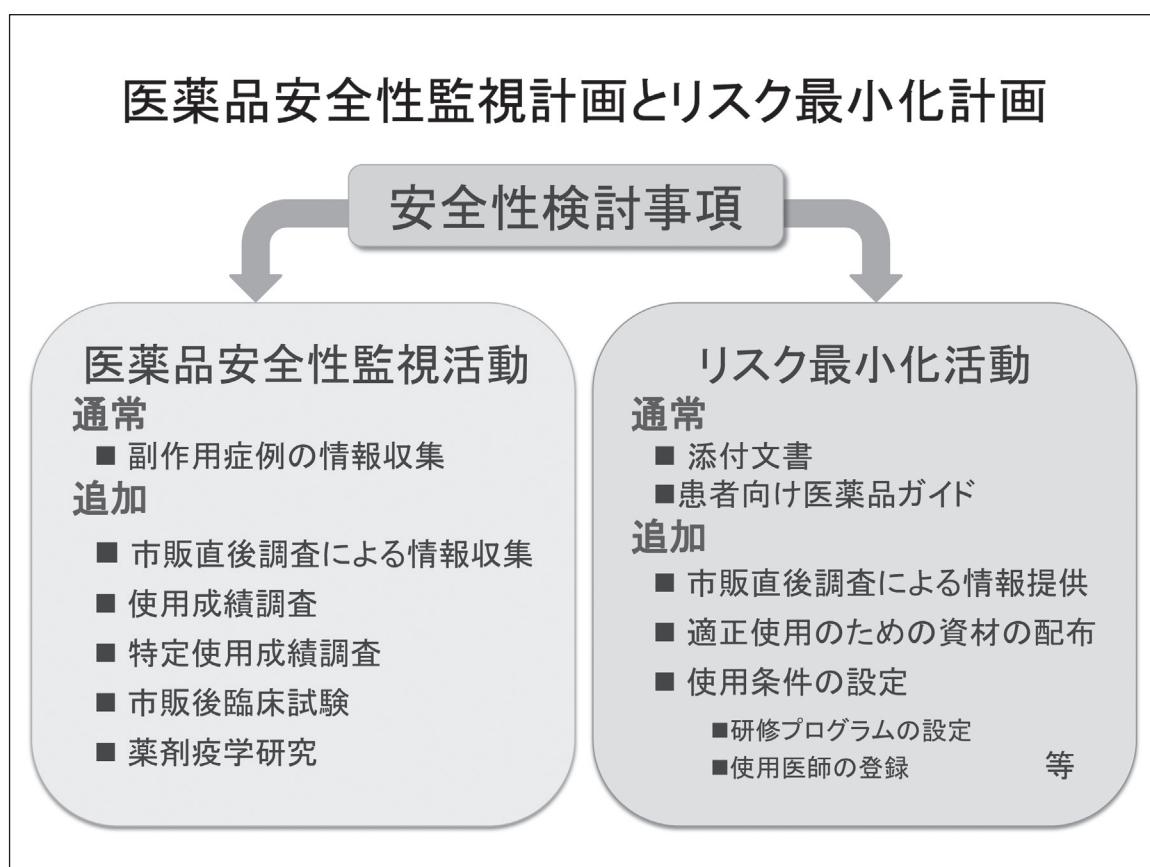
全ての医薬品では、通常、市販後に副作用症例や文献情報等の収集が行われますがこれは「通常の医薬品安全性監視活動」であり、これに加えて実施されるもの、例えば新医薬品における「市販直後調査」や再審査・再評価申請のために実施される「使用成績調査」や「製造販売後臨床試験」などは「追加の医薬品安全性監視活動」に位置づけられます。(図2)

### (3) リスク最小化計画

「リスク最小化計画」は、開発段階で得られた情報や市販後の副作用報告などから明らかとなったりスクを最小に抑えるための安全対策の計画です。

どのような副作用が起こり得るのか、どのような患者で注意が必要なのかといった情報は「使用上の注意」として添付文書に記載されますが、このような情報提供は、通常全ての医薬品に共通して行われる基本的な安全対策であり「通常のリスク最小化活動」にあたります。また、医薬品によっては重大なリスクの更なる低減のために、市販直後調査による医療関係者への頻繁な注意喚起や重要な注意を要する医薬品について適正使用を周知するための資材の配布を行う場合や、登録した医師のみ処方を可能とする、患者にインフォームドコンセントを得たうえで投与するといった条件を設定する場合があります。これらは通常行われる添付文書による情報提供に加えて実施されるものであり、「追加のリスク最小化活動」に位置づけられます。(図2)

図2

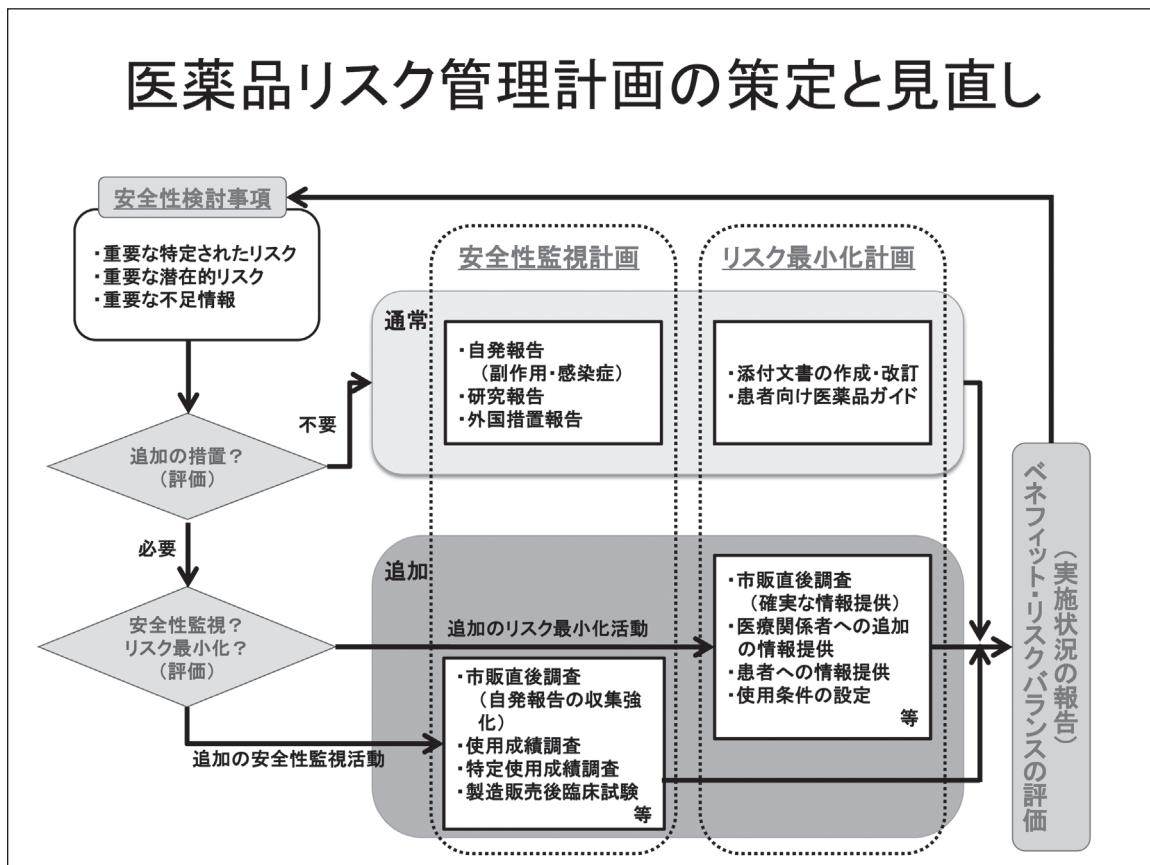


### (4) 医薬品リスク管理計画の見直し

RMPは一度策定すれば終わりというものではなく、市販後に得られた新たな安全性・有効性の情報に基づき常に見直しを行う必要があります。例えば、新たな副作用が判明した場合など安全性検討事項

の内容に変更があった時、計画に基づき実施した調査又は試験が終了して新たな知見が得られた時などが挙げられます。このようにRMPは医薬品の一生にわたって計画の策定、実施、評価、見直しが継続して行われていくことになります。(図3) また、見直しの結果は医薬品医療機器総合機構(以下、「総合機構」という。)に報告され、その妥当性の確認が行われます。

図3



### 3. 今後の取り組み

RMPの策定と実施が確実に履行されるように、RMPを承認の条件として義務付け、その策定と実施を製造販売業者が守るべき市販後安全管理基準の中に位置づけることとしました。このため、必要な省令(「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全性管理の基準に関する省令」(GVP省令)及び「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令」(GPSP省令))の改正を平成25年3月11日に行い、一定の周知・準備期間を設けて平成26年10月1日から施行することとしています。よって、これ以降に承認される医薬品については、医薬品リスク管理計画の策定・実施が承認条件として付与されることになります。

また、後発医薬品については、現在、参加希望企業を対象にRMP作成の試行を行っており、今後、この結果を踏まえて後発医薬品における運用方法を検討のうえ、別途RMPの策定を求めていくこととしています。

## 4. 医療関係者へのお願い

平成25年4月1日以降に承認申請される新医薬品及びバイオ後続品では、承認申請時にRMPの案が提出され、承認審査における検討を経て、承認後に最終的なものが提出されることになります。また、平成25年4月1日以降に新たな安全性の懸念が判明した既承認の品目についても新たにその提出が求められることになります。このようにして提出された医薬品リスク管理計画書は、今後、総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載して公表することとしています。

医療関係者においては、RMPの内容を把握し、それぞれの医薬品に現時点でのどのようなリスクがあり、それに対してどのような安全対策が実施されているかを理解して適正使用に活用いただくことが望されます。また、市販後の調査・試験の円滑な実施には、医療関係者の理解と協力が必要であり、どのようなリスクについてどのような調査・試験が実施されているかを理解し、これに積極的に参画していただくようご協力をお願いします。

### 〈参考文献〉

- 1) 医薬品安全性監視の計画について（平成17年9月16日付薬食審査発0916001号・薬食安発0916001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知）  
(日本EU医薬品規制調和国際会議（ICH）情報ホームページ)  
[http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e\\_05\\_9\\_16.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e_05_9_16.pdf)
- 2) 医薬品リスク管理計画指針について（平成24年4月11日付薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長連名通知）  
(医薬品医療機器情報提供ホームページ)  
<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h240411-001.pdf>
- 3) 医薬品リスク管理計画の策定について（平成24年4月26日付薬食審査発0426第2号・薬食安発0426第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知）  
(医薬品医療機器情報提供ホームページ)  
<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h240426-001.pdf>