

# 医薬品リスク管理計画の策定

## 入門編

—企業と PMDA とのコミュニケーションのための、必要最低限の準備—

日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会・PMS 部会  
継続課題対応チーム 1

平成 28 年 12 月作成

## 目次

はじめに .....	1
第 1 部 安全性検討事項の特定に際して留意すべきポイント .....	2
第 1 章 安全性検討事項 (SS) 候補の抽出.....	6
第 2 章 重要か? .....	29
第 3 章 特定か潜在か? .....	32
第 4 章 重要な不足情報か? .....	40
第 2 部 安全性検討事項評価管理シート .....	52
第 3 部 社内連携 (社内体制と作成スケジュール) .....	56

## はじめに

PMDA のホームページにて公開された医薬品リスク管理計画書 (J-RMP) は 200 製品を超え、J-RMP を作成した経験のある企業は増えてきていますが、J-RMP 作成はこれからという企業も多くあるようです。

PMS 部会タスクフォース (TF) 1 (2014-15 年度) では、J-RMP 策定における実務レベルの課題について、会員企業の担当者と TF1 メンバーとの意見交換を通して、知識・経験の共有、課題抽出、当局への提言につなげることなどを目的として「RMP 小規模勉強会」を実施してきましたが、J-RMP 作成はこれからという参加者より、どのように作成してよいかわからない、何を最初に行えばよいかわからない等の質問を多く受け、一方、既に J-RMP を作成した経験のある参加者からは、J-RMP を申請資料として提出したものの、PMDA との合意に至る過程で、様々な照会事項が発出され、その対応に追われた結果、十分なディスカッションを行わないまま J-RMP が確定してしまったという残念な意見もありました。

そこで、安全性検討事項 (Safety Specification : SS) を特定するために、担当者がいつ、何をどのようにすればよいかを、より実務的に検討できるよう、入門編の解説書として本書をまとめました。本書を参照の上、SS を特定し、J-RMP を作成することにより、基本事項に関する照会事項が少なくなり、また、照会事項があっても作成した検討資料から円滑に回答することにより、十分なディスカッションが行われ、PMDA と企業双方が納得した上で質の高い J-RMP になることを期待します。

本書の作成にあたり、TF1 メンバーから照会事項の事例について可能な範囲で収集し\*、SS の抽出に際して留意する事項を整理した上で、重要か/重要でないか、特定か/潜在か、について評価ポイントを抽出し考慮事項集としてまとめました。それらの事項を整理するため、SS ごとに判断根拠と共に示すテーブルを作成することを提案し、その後の作業プロセスとコミュニケーション方法についても解説しています。また、考慮すべき事項について、tips やコラムを交えて、経験の少ない方のために噛み砕いて解説しています。なお、照会事項等の事例については、実例そのものではなく、事例としてわかりやすいように改変したものですので、その点をご留意ください。

また、J-RMP の記載方法については PMS 部会 TF1 発行のホワイトブック「医薬品リスク管理計画 (RMP) 策定の手引き-暫定版 (平成 26 年 8 月改訂版) -」を参照してください。

(<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/rmp.html>)

再度になりますが、本報告書の照会事項等の事例については、TF1 での限られた情報\*から作成されていること、また、tips 等に関しても筆者らの経験からきているものであり、完全に網羅できているとはいえませんが、考え方や心構えについては十分にカバーされているものと考えています。最後に、本書は、これまで J-RMP の十分な経験のない方を対象としています。また、経験があっても、より効率的に作成ができるようになるよう、まとめたつもりです。本書をチェックリストとして活用して頂き、また、テーブルを使用して考え方をまとめることをきっかけに、よりサイエンティフィックに漏れなく検討が行われ、他部門とのコミュニケーションを効率的に実施し、より質の高い J-RMP を作成することの一助となれば幸いです。

\* : TF1 参加企業から 2015 年 2 月時点までに入手した情報

本書における略語・用語

用語	解説
Core RMP	Core Risk Management Plan 企業が作成する中核リスク管理計画書
CSP	Clinical Study Protocol 治験実施計画書、プロトコル
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準：米国 National Cancer Institute が提供する、臨床試験を実施する際には発生する有害事象を評価・集計する規準
EPAR	European Public Assessment Report 欧州公共評価報告：CHMP（欧州医薬品委員会、Committee for Medicinal Products for Human Use）が行った評価の概要を記した審査報告書
EU-RMP	European Union（欧州連合）で提出が求められる Risk Management Plan
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System FDA 有害事象報告システム
IB	Investigator's Brochure 治験薬概要書
ICF	Informed Consent Form 同意・説明文書
iPLEDGE program	イソトレチノイン使用時の妊娠防止プログラム
J-RMP	Japan Risk Management Plan 日本で提出が求められる医薬品リスク管理計画書
PASS	Post-Authorisation Safety Studies 市販後安全性研究
PMR	Post Marketing Requirement 市販後要求事項：FDA が企業に要求する市販後研究など
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy リスク評価・リスク軽減戦略：FDA が、医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを特に確保する必要があると判断した場合に、企業に対して、当該医薬品のリスクを評価し、そのリスクを軽減するための管理計画をとりまとめて提出させる
SMQ	Standardised MedDRA Queries MedDRA 標準検索式
SS	Safety Specification 安全性検討事項
タイプ B の副作用 <sup>†</sup>	特異体質的、予測困難、用量非依存的、低頻度
タイプ C の副作用 <sup>†</sup>	薬の治療対象となる集団で元々ある程度の頻度で発現する事象であり、薬がそのリスクを高めるタイプの副作用。対照群との比較でしか因果関係が特定できない。薬

	の関与が大きくない場合も多く、個別症例の因果関係判定は困難
--	-------------------------------

†Meyboom らによる副作用分類（出典：Meyboom, RHB., et al. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Saf 1997; 16(6): 355-365.）

## 第 1 部 安全性検討事項の特定に際して留意すべきポイント

晴れて承認申請を行うことになり、医薬品リスク管理計画書（案）を提出したところ、PMDA から下記のような照会事項がきました。

『安全性検討事項 S について、重要な特定されたリスクとしていますが、リスクとした理由に詳細なデータが示されていません。本副作用に関する非臨床試験での検討結果や本剤の薬理作用、代謝経路、臨床試験での中止例や減量例、市販後の副作用の状況などの情報も勘案して、「重要な」「特定された」リスクと設定した理由を再度説明してください。』

素早く的確に回答することができるのでしょうか？あるいはこういった照会事項が発出されないような J-RMP を作るにはどういった点に注意する必要があるのでしょうか？

安全性検討事項（Safety Specification : SS）を特定するには、その候補を見つけ出し、「重要な」「特定されたリスクか潜在的リスクか」の 2 つの視点で検討していく必要があります。この 2 点は、これまでの照会事項でも、頻繁に説明を求められています。

また、この検討結果は、仮に「重要なリスク」に該当しない事象と判断された場合も、照会事項対応などで役に立つと考えられますので、企業の財産として記録に残しておくことをお勧めします。

では SS を特定するには、どのようなデータをもとに特定することが必要でしょうか？

また SS だと特定するにはどのような判断軸が必要なのでしょうか？

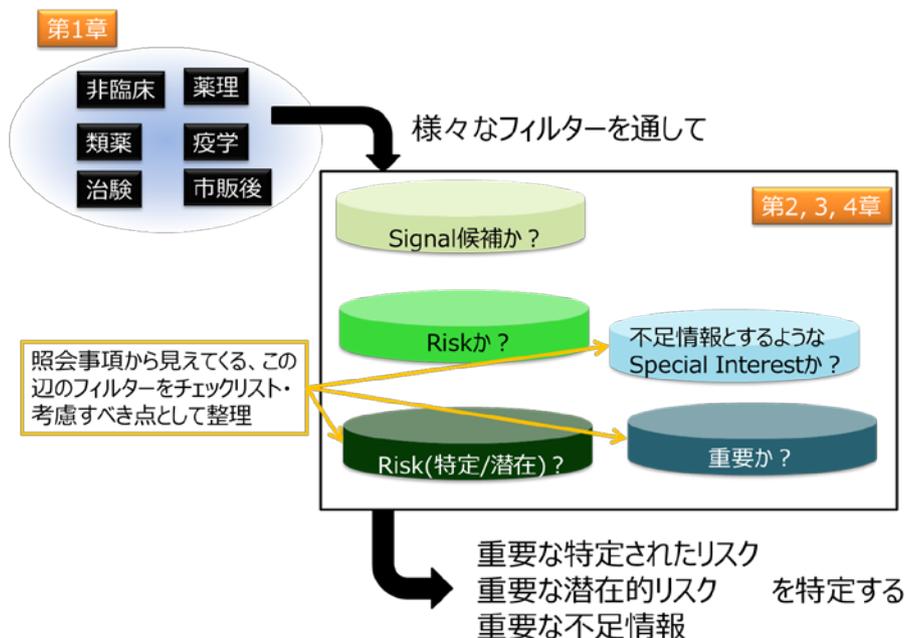
EU-RMP（GVP module V）には、データのまとめ方や考え方が整理されており、精読することはとても有益なことですし、その考え方は J-RMP を立案する過程で利用できるものです。特に EU-RMP の Part II で検討/記載が求められる事項を参考に、必要な情報を収集し整理しておくことが様々な場面で推奨されています。

### EU-RMP Part II

SI	適応症と標的集団における疫学データ	Epidemiology of the indications and target population
SII	安全性検討事項の非臨床パート	Non-clinical part of the safety specification
SIII	臨床試験における曝露	Clinical trial exposure
SIV	臨床試験で研究されていない集団	Populations not studied in clinical trials
SV	承認後の経験	Post-authorisation experience
SVI	安全性検討事項に対する EU での追加要求事項	Additional EU requirements for the safety specification
SVII	特定されたおよび潜在的リスク	Identified and potential risks
SVIII	安全性懸念事項の要約	Summary of the safety concerns

一方でそのボリュームに圧倒されてしり込みしたり、また、EU 規制当局特有の視点や EU-RMP を作成するための指針も含まれるため、J-RMP 作成時に EU-RMP を利用する際には工夫（切り分け）が必要かもしれません。

第 1 部「安全性検討事項の特定」では、次のように解説していきます。



第 1 章は、日本の規制当局から出された照会事項をふまえ、安全性検討事項（Safety Specification : SS）を特定する際の留意点について、（J-RMP を意識して）整理しています。

第 2 章は、重要なリスクか？という視点で留意すべき点を整理しています。

第 3 章は、特定されたリスクか、潜在的リスクか？という視点で考慮すべき点を整理しています。

第 4 章は、重要な不足情報、特に特定の患者集団に対するリスクの検討について整理しています。

## 第1章 安全性検討事項（SS）候補の抽出

SS を特定するにあたっては、まずその候補を絞っていかなくてはなりません。そのためには様々なデータを集約し分析していくことが必要です。つまり、SS の候補を絞る・SS を特定するにあたっては、できるだけ多くのデータを様々な切り口で検討することが必要です。

どのようなデータをどのような視点で整理し SS の候補を絞っていくかは、効果的・効率的に安全性プロファイルを把握するために重要なポイントとなります。

### データソース

少なくとも次の 1~7 のデータを収集し分析することが必要です。

1. 作用機序
2. 集積有害事象データ
3. 海外 RMP
4. 添付文書
5. 相互作用
6. 非臨床試験
7. その他

これらは、いずれも何らかの形で照会事項が出されている項目です。また 1~7 は重複するデータを扱うこともあります。分析する際の視点が異なります。様々な視点から同じデータを見ることでより精度の高い明確な安全性プロファイルを描くことができます。

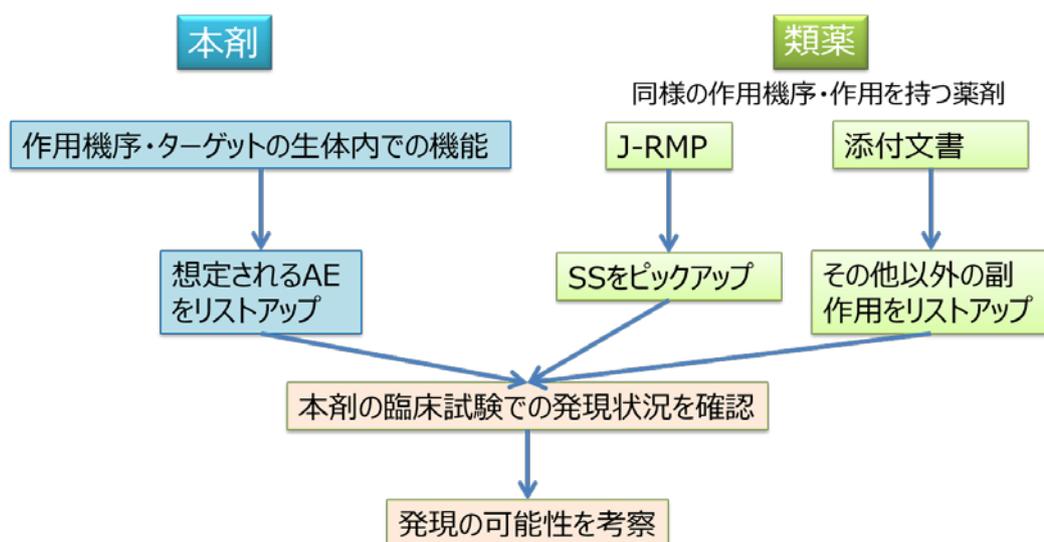
では、これらについてそれぞれもう少し細かく説明していきます。なお、検討した結果（考え方）を整理して記録しておくことは、照会事項の回答作成や社内での合意形成、また新たな情報が追加された場合の対応がよりスムーズになり業務の効率化にもつながるため、各社で利用しやすい形で整理していくことを推奨します（第2部参照）。

註）本書は、企業の安全性担当部門が承認申請の準備、資料作成する社内チームに参加して初めて、臨床試験のプロトコルやデータなどに触れることを想定して構成しています。したがって、臨床試験実施中から安全性担当部門が深く関わっている企業においては、上記の 1~7 のような順番ではなく、非臨床試験や臨床試験のデータなどから評価しているでしょう。企業ごとに異なる業務内容を頭の中で調整しながら、ご参照ください。

## 1. 作用機序

### 照会事項例

- ✓ 薬剤 M の薬理作用から起こりうる有害事象について説明してください（想定される影響の大小を加味せず、リスクを否定できないものについて網羅的に抽出し、検討を行ってください）。その上で、臨床試験におけるそれらの有害事象の発現状況を提示し、薬剤 M の作用に関連する有害事象がヒトで発現する可能性について説明してください。なお、有害事象は、MedDRA の PT 単位ではなく、SMQ などを用いて、関連する事象をグルーピングして検討してください。
- ✓ 同様の薬理作用を有する他の薬剤の添付文書で注意喚起されている副作用（「その他の副作用」項のみで注意喚起されているものは除く）について一覧表形式で提示した上で、本剤の作用機序を踏まえ、本薬でも同様の副作用が発現すると考えられるか、説明してください。また、本剤の臨床試験におけるそれらの副作用に関連する有害事象の発現状況を提示してください。
- ✓ 安全性検討事項 S の設定理由について、臨床試験における発現状況に加え、本剤の薬理学的作用機序から副作用 R が懸念される旨、薬剤 M により副作用 R を引き起こす可能性がある旨等を記載してください。



医薬品が治療効果を示すのは、何らかの作用を生体に対して示すからです。しかし、その作用は、良い面だけではなく悪い作用を示すこともあります。ここでは、作用機序をベースとした SS 候補の抽出について説明します。

### 1.1 本剤の作用機序・薬理作用から想定される有害事象は何か？

本剤の作用機序・薬理作用から想定される有害事象について、できる限り想像力を働かせて、リストアップします（1.1 リスト）。

主作用と異なる作用部位に対する副作用（抗アレルギー薬（H1 受容体阻害作用）による眠気）、主作用の延長線にある副作用（インスリン製剤による低血糖）など、その医薬品の薬理作用で

説明できるような有害事象について、臨床試験における発現有無にこだわらず、できる限り抽出します。

## 1.2 同様の作用機序/薬理作用を持つ薬剤からの情報は？

類薬（コラム：類薬（9 頁）参照）の中でも、作用機序が同じ薬剤、作用機序は若干異なるが同じ薬理作用を示す薬剤をリストアップします。この類薬は CTD Module1.8 で記載する類薬にこだわる必要はありません。

### 1.2.1 類薬の J-RMP

類薬の J-RMP が公開されていれば集めます。類薬の J-RMP で SS に特定されている事象をピックアップします（1.2.1 リスト）。海外 RMP は、「3. 海外 RMP（15 頁）」で検討しますので、ここでは触れません。

### 1.2.2 類薬の添付文書

添付文書を集めます。この時少なくとも日本の添付文書は集めます。海外の添付文書は必要に応じて集めますが、「4.2 海外添付文書での注意喚起の状況は？（20 頁）」で検討することになるので、この項では必要に応じて検討材料に加えることでもいいと思います。

集めた添付文書に記載されている副作用のうち、少なくとも「重大な副作用」をリストアップします（1.2.2 リスト）。類薬の添付文書に記載されている副作用の中には、作用機序・薬理作用で説明が十分できない副作用が含まれているかもしれません。あるいは、非臨床試験で本剤では起こらないことが示唆されている副作用が含まれているかもしれませんが、ここでは本剤の SS の候補を抽出することが目的なので、まずは事象を抽出していくことが重要です。場合によっては「その他の副作用」から気になる事象名を抽出してもかまいませんが、注視すべき情報が埋もれないように注意することが必要です。

#### <Tip>

薬理作用に基づく副作用を「その他の副作用」の項に記載することはよくあるので、基本的には「その他の副作用」に記載されているものも検討の俎上にあげるべきです。ただし、これまでに発出されている照会事項では「重大な副作用」の項に絞って説明を求められていることもあるので、事前準備として少なくとも「重大な副作用」に挙げられている副作用は抽出しておきましょう。

## 1.3 1.1 リスト、1.2.1 リスト、1.2.2 リストにあがった有害事象の発現状況を確認する

1.1 と 1.2 で作成したリストにあがっている有害事象について、本剤の臨床試験での発現状況を確認します。確認の視点は、次項 2. 集積有害事象データで示した点を参考に整理することになります。また市販後のデータも、必要に応じて参照することが必要と思われませんが、該当する市販後症例のデータの質や使用患者数/暴露量等にも留意する必要があります。

臨床試験等で本剤投与時に発現しているか、市販後の実臨床の間でも発現する可能性があるかを検討し、SS の候補としてキープしておく必要のある事象かを判断します。

<Tip>

- リストアップの際には、インパクトの大小は意識せずに可能性があるものを網羅的にリストアップし検討の俎上にあげることが重要です。
- ターゲット分子の生体内の機能からアプローチすることが有効なケースがあります。
- 作用機序が SS 設定の理由の一つとなれば、その設定理由には例えば「本剤の薬理作用から考えて、副作用 R を起こす可能性があり、また、類薬においても同様の副作用が報告されている。臨床試験では、本剤投与群では□% (□/□例)、プラセボ投与群では□% (□/□例) に副作用 R が発現しており、そのうち□%は投与中止に至っており、重要な特定されたリスクに設定している。」など作用機序からの考察も含めて記載することが必要です。

コラム：類薬

類薬といってもその範囲は、状況や人によって認識している範囲は様々です。これは、その定義が場面によって異なることに起因すると思われます。

「薬価算定の基準について（保発 0210 第 1 号 平成 28 年 2 月 10 日）」では、

15 類似薬

類似薬とは、次の既記載品をいう。

イ 既記載品のうち、次に掲げる事項からみて類似性があると認められるもの。ただし、新規後発品の薬価算定においては、同一剤形区分内における剤形の違いは考慮しない。

(イ) 効能及び効果

(ロ) 薬理作用

(ハ) 組成及び化学構造式

(ニ) 投与形態、剤形区分、剤形及び用法

ロ 新薬の薬価算定においては、イに規定する既記載品について、新薬として薬価収載されたものに限るものとする。ただし、既記載品に類似性があると認められる新薬がない場合であって、必要と認められるときは、イに規定する既記載品のうち新規後発品として薬価収載されたもの以外の既記載品を含むものとする。

16 最類似薬

最類似薬とは、汎用規格の類似薬のうち、類似薬を定める際に勘案する事項（新規後発品の薬価算定においては、同一剤形区分内における剤形の違いは考慮しない。）からみて、類似性が最も高いものをいう。

ただし、複数の類似薬を組み合わせた場合が最も類似性が高いと認められるときは、当該類似薬の組合せを最類似薬とする。

17 薬理作用類似薬

薬理作用類似薬とは、類似薬のうち、次の要件を全て満たす既記載品をいう。

イ 同一の効能及び効果を有するものであって、当該効能及び効果に係る薬理作用が類似していること。

ロ 投与形態が同一であること。

とされています。安全性プロファイルを考える上での「類薬」も、さまざまな定義が考えられますが、SS の特定にあたっては「作用機序が同じ薬剤、作用機序は若干異なるが同じ薬理作用を示

す薬剤」と考える場合が多いと思われます。

ただし、安全性に関する情報収集においては、同じ作用機序の薬剤がない場合（First in Class）は、同効能の薬剤も含む必要があります。例えば、降圧剤における ACE 阻害薬、ARB はそれぞれが別のクラスであっても、アンジオテンシンを介する一連の降圧剤特有の安全性情報の情報源として評価しておくべきと思われます。

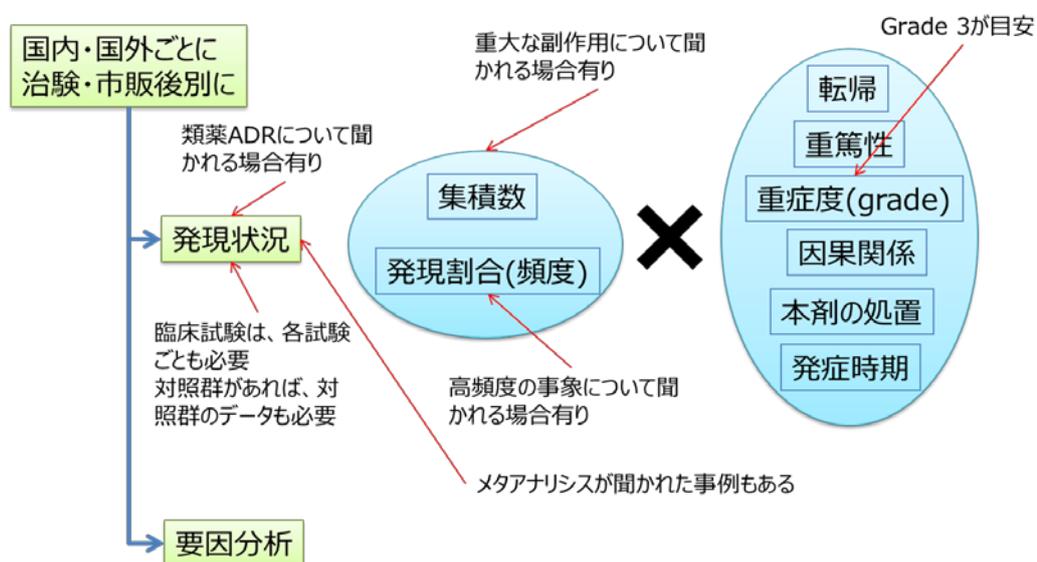
経口糖尿病用薬であれば、ビグアナイド、SU 薬、チアゾリジン、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬などのクラスごとに安全性プロファイルも異なりますが、同時に薬効の点から似たリスクもみられます。

また、作用機序だけでなく、化合物の特性という点からも（効能が異なっても）類薬の情報を収集・検討すべき場合があります。例えば、基本骨格（テオフィリンやカフェインであればキサンチン誘導体、ベンゾジアゼピンなど）の面から類似の副作用の可能性は検討されるべきです。また、抗体医薬品においては、例えばキメラ抗体であれば、その効能がいずれであったとしても共通の副作用としてアナフィラキシーを含む重篤な過敏性反応については評価する必要があると思われます。

## 2. 集積有害事象データ

### 照会事項例

- ✓ 重要な特定されたリスクである副作用 R に関し、臨床試験において高頻度で認められた以外に、非臨床試験にて示唆される情報又は臨床試験にて認められた発現例の重篤性や転帰、中止例の有無等を明示した上で、これらが「重要」と考えた理由について説明してください。
- ✓ 重要な特定されたリスク S について、臨床試験における Grade3 以上の発現頻度及び本薬の処置状況（投与中止、休薬及び減量）を踏まえ、重要な特定されたリスクとした理由を詳細に説明してください。
- ✓ 副作用 R について、重要な特定されたリスクとしているが、海外市販後における自発報告に関する詳細（報告数、重篤性、因果関係等）を示してください。
- ✓ 重要な潜在的リスクとした理由について、各臨床試験での発現状況（対照群での発現状況も含む）、市販後における集積状況（各有害事象の本薬との因果関係の検討内容も含む）をふまえて、それぞれ詳細に説明した上で、安全性検討事項に追加することを検討してください。
- ✓ 安全性検討事項 S について、重要な特定されたリスクとしていますが、リスクとした理由に詳細なデータが示されていません。本副作用に関する非臨床試験での検討結果や本剤の薬理作用、代謝経路、臨床試験での中止例や減量例、市販後の副作用の状況などの情報も勘案して、「重要な」「特定された」リスクと設定した理由を再度説明してください。



集積データと一口に言ってもその範囲や集積データの作成方法は企業あるいは人によってそのイメージはバラバラと思われます。ここでは最低限検討すべきデータとその整理の方法（視点）について説明します。また、ここで記載した視点は照会事項でも指摘されていることを考えると、以下に示した整理ができるようにデータを集積しておくことが SS を特定するために必要なことと考えられます。

## 2.1 国内・国外・治験・市販後のデータを集める

SS を特定するにあたってはあらゆるデータを集めて検討することが必要であり、また J-RMP は日本での承認（申請）範囲で策定することから、日本人での集積状況についても検討した上で SS を検討する必要があります。

従ってその切り口は、国内・国外・治験・市販後の 4 つのカテゴリーで行うことが重要です（①~④のカテゴリー）。もちろん、①~④だけではなく、⑤~⑧のカテゴリーでも検討することも必要です。

	治験	市販後	Total
国内	①	②	⑤
国外	③	④	⑥
Total	⑦	⑧	

註) 必ずしも①~⑧の全てのデータが必要なわけではありません。また全てが別々に存在するわけではありません（例：グローバル試験など）

## 2.2 発現状況は？

①~⑧の各カテゴリーのデータを用いて、発現状況を整理・確認していきます。

発現状況の指標として、集積症例数と発現割合（頻度）の 2 種類を使い分ける必要があります。特に臨床試験など母数が明確な場合は、これらの両方の指標で整理しておくことが必要です（コラム：発現頻度（35 頁）参照）。

データをどのような切り口で分類し、これらの指標（集積症例数と発現割合（頻度））で示していくかですが、発現した事象に対して

- 転帰
- 重篤性
- 重症度（Grade）
- 因果関係
- 本剤の処置（投与中止、休薬及び減量など）
- 発症時期

といった切り口で分類して整理していくと特徴が見出しやすくなります。またこれらの切り口は照会事項でも頻繁にみられるキーワードです。

### <Tip>

- 2.集積有害事象データの項以外でリストアップされた事象についても、このパートで示した切り口で発現状況を確認することが必要です。まず集積データの整理から始めることが得策かもしれません。
- 類薬でよく認められるような事象は、（類似の事象名も含めて）本剤での発現状況を確認しておく必要があります。ここで留意しておく必要があるのは、「類薬でよく認められる事象」が、必ず類薬の添付文書の「重大な副作用」に記載されているとは限らないということです。そのため、種々のデータベースなどを活用することも必要なケースがあります。利用できるデータベースは、PMDA の医薬品副作用データベースや FDA の FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) などがあります。

- 臨床試験データでは、「試験ごとのデータ」と「併合したデータ」の2種類を確認/整理しておく必要があります。また対照群がある場合は、対照群での発現状況を整理し、本剤と比較する必要があります。「併合したデータ」を作成する際には、どのような試験を併合するのか（対象患者や投与量、期間等）に留意する必要があります。
- 添付文書に記載した重大な副作用の発現状況をすぐに確認できるようにしておくことは、照会事項回答の作成の際に非常に有用と思われます。
- 個別症例へのアクセスも容易にしておくことが必要です（どのような因果関係評価をしたのか等）。臨床試験等で高頻度に発現した事象について、個別症例について照会された例もあります。
- 抗がん剤に限らず、重症度では、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）の Grade 3 が一つの目安になります。
- 類似の事象を集約して検討する場合、どのような定義（広義/狭義の SMQ、オリジナルの MedDRA 検索式等）で集約したかを明確にしておく必要があります。

### 2.3 要因分析

体内動態や薬理作用などをふまえ、臨床試験等のデータからリスク因子と考えられることがあればリストアップしておきます。

コラム：副作用の特徴

- ✓ 臨床試験で認められている有害事象（関連する有害事象含む）が場合によっては重篤な転帰に至る可能性がある場合、「重要な特定されたリスク」に該当するとされるケースがあります。例えば、臨床試験で高頻度だが非重篤な低血糖しか認められていない場合でも、実臨床の場で重篤な低血糖の発現が懸念されるなど、臨床試験データが良く管理された状態から得たデータであり、被験者の健康状態は実臨床の患者よりも全般的に良好であることも留意する必要があります。
- ✓ 一変申請時に際し初めて J-RMP を作成する場合、現行（既承認）の添付文書の重大な副作用に記載されており自発報告で重篤な事象が報告されている場合、SS として設定することが求められる場合があります。添付文書の重大な副作用への記載と SS との関係については、どのような背景（添付文書の記載根拠、関連性の濃淡、重篤性だけではなく、臨床的な重要度など）のもと設定されたかを整理しておくことが重要です（「4 添付文書」（18 頁）参照）。
- ✓ 一般的に、次表のような項目に沿って特徴を確認していきます。

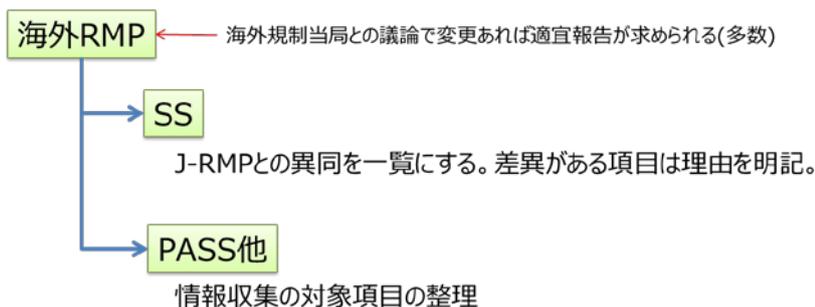
リスクの名称	可能であれば、MedDRA 基本語で表す
重篤性／転帰	転帰の分布を示す 例：死亡%、回復%／治療の有無／後遺症の有無、未回復%、入院% 等
重症度及びリスクの性質	可能な場合、重症度のグレードを示す。また、投与中止%も有用。 例：抗がん剤であれば CTCAE、ワクチンであればブライトン分類を利用する
頻度（累積発現割合ないしは発現率とその 95%信頼区間）	プラセボまたは対照薬に対する相対リスク（リスク比）と発現率の差（リスク差）と集団における発現率を記載する： 1. 無作為化盲検試験の全対象患者集団のみ 2. 全ての臨床試験の対象患者集団（非盲検継続試験を含む） 3. 適応症ごとに示した薬剤疫学研究の結果 集団間で明確な差がある場合には層別して提示する 臨床試験や観察研究からの確からしいデータが欠如しているような比較的古い薬剤の場合、市販後自発報告に基づく報告率を示してもよい。また、proportional reporting ratio が有用な場合もある
背景発現率あるいは有病割合	適応集団における背景発現率あるいは有病割合を示す 特に患者背景により発現することが知られている安全性検討事項については、背景発現率を把握することにより、自発報告の報告数を評価することも一法である。ただし、自発報告数を推定曝露患者数で除して得られた報告頻度は実際の発現頻度よりも低くなることが多いことに留意して評価する
リスク集団あるいはリスク因子	投与量、投与期間などの、副作用発現に関連する因子あるいは見出されたリスク因子を示す
推定される薬理機序	記載する
予防の可能性	副作用の予測・予防可能性に関するデータ、前駆症状などを示す
可能性のある安全性に関する保健衛生への影響	可能であれば、以下の例を用いて記述または列挙する 例：Number Needed to Harm（何人治療することで 1 人に害（副作用）が生じるか）あるいは健康被害を受ける患者数、入院した患者数、予測される集団での使用における死亡者数
根拠となる情報源	承認申請時であれば、CTD または CTD に添付するデータの中でこれらの記述の基となったデータあるいはそれを補足ないし補強するデータを特定する。CTD 以外の市販後臨床試験、安全性研究、薬剤疫学的研究、PSUR、他の安全性報告等

薬剤疫学 2014; 19: 57-74.

### 3. 海外 RMP

#### 照会事項例

- ✓ 国内医薬品リスク管理計画書（案）と海外リスク管理計画書の異同を一覧表等で説明した上で、差異が生じている項目については、差異が生じた理由について説明してください。なお、海外規制当局との議論において、海外リスク管理計画書に変更が生じた場合には、当該内容について適宜報告してください。
- ✓ 欧州リスク管理計画書を提出してください。
- ✓ 海外で●●素因を有する患者を対象とした製造販売後臨床試験が実施されている旨についても、重要な特定されたリスク S の設定理由の項に記載してください。



海外 RMP が存在する場合、少なくとも EU-RMP と REMS/Post Marketing Requirement (PMR) については、どのような情報が記載されているかを整理しておく必要があります。また海外規制当局との議論で海外 RMP に変更が生じれば、適宜 PMDA に報告\*することが求められます。

\*承認時までに変更があれば、薬事部門などを通じて新薬審査担当部へ速やかに連絡します。

#### 3.1 SS として何がリストされているか？J-RMP との差は？

海外 RMP がある場合、特定されている SS をリストアップします。これらは J-RMP の SS 候補となりますが、そのまま J-RMP に横滑りさせるのではなく、なぜ海外 RMP で SS として特定されたかを確認することが重要です。

J-RMP として SS を特定した際には、J-RMP と海外 RMP との異同を一覧表などにして整理し、差異がある場合はその理由を確認しておくことが重要です。これは規制当局に対してだけでなく、企業内のグローバル組織への説明の上でも有用で必要なことです。

また、RMP にもいろいろあります。Core RMP 以外は規制当局との議論（指示）のすえにできた RMP ということ意識する必要があります（コラム：EU-RMP との違い①②（16 頁、30 頁）参照）。

- ✓ Core RMP
- ✓ EU-RMP
- ✓ J-RMP
- ✓ REMS
- ✓ その他 local RMP

### 3.2 Post-authorisation safety studies (PASS) 等で情報収集している事項は何か？

PASS 等の海外で行われている追加の安全性監視活動などで情報収集の対象としている事項の有無を確認しておく必要があります。これらの項目は、何らかの根拠をもってより注意深く情報を集める必要があると判断された事項であるはずです。

国内においても、効能追加の場合、既承認時に課せられた製造販売後調査等の重点調査項目も同様の視点で認識しておく必要があります。

#### 照会事項例

✓ 薬剤 M の製造販売後調査で検討すべきとされていた以下の事項について現時点の検討結果を示した上で、今後の更なる検討の必要性を説明してください。

#### <Tip>

- 海外 RMP との異同は、SS だけではなく安全性監視活動やリスク最小化活動についても整理しておく必要があります。
- 異を一覧表に示し、その理由とともに提出を求められることもあります。

#### コラム：EU-RMP との違い（よくある誤解）①

J-RMP は基本的に日本における承認効能・効果、用法・用量の範囲で使用される前提において設定します。そのため、自社の Core RMP や EU-RMP に設定されているからといって、安易に J-RMP にも設定することは避けましょう。海外パートナーや Global PV/海外本社には、J-RMP の設定に関して Core RMP/EU-RMP とは異なることを事前に説明し、一定の違いが出ることを合意しておくこと、J-RMP 提出にあたりスムーズな社内対応ができるでしょう。

そのためには、事前に Core RMP/EU-RMP の設定根拠を十分に理解するとともに、J-RMP の項目と並べて、差分や理由を確認できるようにしておきます。

なお、照会事項によって Core RMP/EU-RMP との差分に関する説明を求められることが多く、社内でもその差分が発生する背景・理由を協議・合意しておく必要があります。

EU-RMP に記載している内容については、必ずしも全てをそのまま J-RMP に記載する必要はありません。たとえば「投薬過誤（処方/調剤過誤）」については本剤の承認の範囲外（適正使用を逸脱した場合）に該当するため、特段の問題がない限り（下記サリドマイドの例参照）は本剤の有効性及び安全性プロファイルに基づくものではなく、同様に、妊婦への投与が禁忌となっている場合も、適正使用の範囲では曝露がないと考え、J-RMP において安全性検討事項に設定しないという選択肢も出てきます。

これについては、以下のような照会事項が出ています。

- ・本剤は妊婦での使用は通常想定できませんが、妊婦での使用を重要な不足情報とすることが適切であるのか説明してください。
- ・安全性検討事項の「投薬過誤・服薬過誤」について、本剤の使用にあたり投与過誤や服薬過誤が予測されるのであれば早急にその予防策について検討してください。なお、これらの事象は安全性検討事項ではないと考えるため、安全性検討事項から削除することを検討してください。

しかしながら、サリドマイドによる「催奇形性」のように、適応外使用でのリスクに特に着目すべき場合は、この限りではありません。

これについては、「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について（事務連絡 平成 24 年 9 月 7 日）」の Q13 に以下のとおり見解が述べられています。

Q13：適応外使用での使用等によるリスクは、医薬品リスク管理計画書の検討対象に含まれるか。

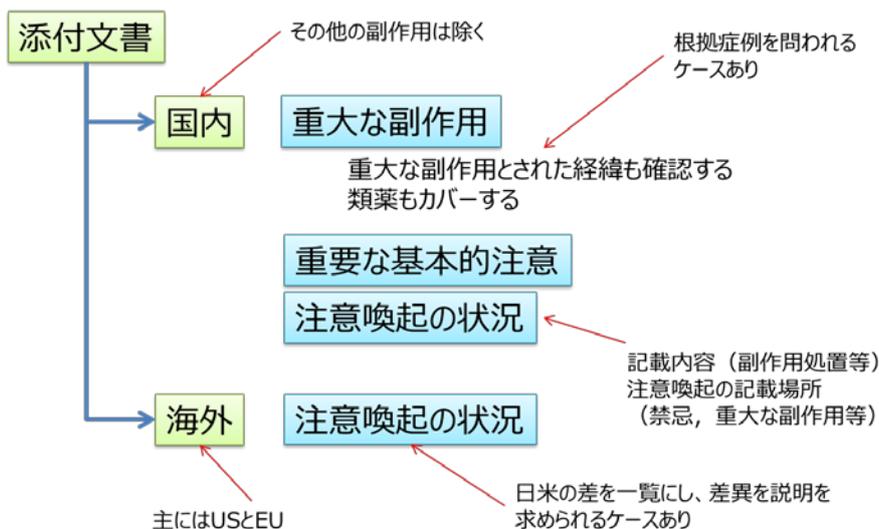
A13：原則、医薬品リスク管理計画書の検討対象は承認の範囲内である。しかし、適応外使用等についても、特に着目すべき状況にあるなど、医薬品リスク管理計画書の対象に含めるか検討が必要な場合もある。

なお、医療用医薬品の「使用上の注意」は、医薬品医療機器法第五十二条第一号の規定に基づき医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し適正使用を図るために、医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供することを目的としています。

#### 4. 添付文書

##### 照会事項例

- ✓ 副作用 R を重要な潜在的リスクとしているが、本剤の国内外の臨床試験及び市販後情報、並びに、類薬の国内添付文書及び本剤の海外添付文書における注意喚起状況等も踏まえて、医薬品投与と本事象との関連性を検討して、本事象を重要な潜在的リスクとする必要性について説明してください。
- ✓ 同様の薬理作用を有する他の薬剤の添付文書で注意喚起されている副作用（「その他の副作用」項のみで注意喚起されているものは除く）について一覧表形式で提示した上で、本薬と同薬理作用を有する他の薬剤の作用機序を踏まえ、本薬でも同様の副作用が発現すると考えられるか、説明してください。
- ✓ 既承認の同クラスの薬剤の添付文書で重大な副作用に設定されている副作用を安全性検討事項に設定する必要はないか説明してください。
- ✓ 日米における添付文書の差異について、一覧表に纏めて提示してください。 なお、各国で記載が異なる部分については下線を付す等して差異を明示した上で、差異が生じた理由について説明してください。
- ✓ 米国添付文書に記載されている副作用 R の発現状況（内訳及び発現頻度●/●例（●%））を説明してください。 また、発現状況を踏まえて、安全性検討事項として追加する必要性について申請者の見解を説明してください。
- ✓ 承認事項一部変更承認申請時に医薬品リスク管理計画書を新たに作成する際には、「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その2について（事務連絡 平成25年3月6日）」のQ2において、「安全性検討事項は、既承認の承認事項に係る審査報告書、最新の添付文書等を基に特定する」旨が記載されていますが、本薬の添付文書の重要な基本的注意、重大な副作用で注意喚起されている事象等で、医薬品リスク管理計画書（案）の安全性検討事項に挙げられていない事象が複数認められます。 それらの各事象の安全性検討事項としての設定の可否について、事象ごとに申請者の見解を説明してください。
- ✓ 重篤な副作用 R が認められていること、重要な基本的注意でモニタリングも推奨していること等から安全性検討事項への設定を検討してください。



ここで扱う添付文書は、効能追加申請の際の既承認の添付文書と海外の添付文書を念頭に置いています。しかしながら、新規承認申請時の添付文書の記載との関係においても同様の視点が必要になります。

また、コラム：添付文書と J-RMP①②（20 頁、21 頁）でも触れていますが、

- ・ RMP と添付文書はその役割や記載の根拠が異なること
- ・ 添付文書に記載し情報提供することは、リスク最小化活動の一つとして示されていることに注意する必要があります。つまり、SS を特定する過程で安全性プロファイルが明確にされ、必要な情報が添付文書に記載されることとなります。

全ての SS が添付文書に記載されているわけではありませんが、SS の一部は添付文書に記載されているため、SS 候補の抽出においては有用な情報源となります。

#### 4.1 国内添付文書（特に重大な副作用）に何が記載されているか？

既承認の添付文書あるいは新規に承認申請をする際の添付文書案の「重大な副作用」の項目について検討する必要があります。ここで注意することは、どのような経緯で重大な副作用として記載されることになったかを明確に把握することです。つまり、「重大な副作用」の位置づけと「重要なリスク」の位置づけは異なることを再認識したうえで、添付文書に記載されている項目をピックアップすることになります（コラム：添付文書と J-RMP②（21 頁）参照）。

この他、重要な基本的注意の記載内容も必要に応じて整理する必要があります。記載されている注意喚起レベルと SS としての取り扱いのバランスが取れているかは（例えば追加のリスク最小化策を要するか否か等）、SS 候補としてピックアップする時のヒントにもなります。どのようなリスクが、どのような注意喚起（内容、記載場所）をしているかも整理しておく、SS の特定だけでなく医薬品安全性監視活動やリスク最小化策の検討で役に立ちます。

また 1.2 で検討することになりますが、類薬がある場合、それらの添付文書の重大な副作用は、少なくとも本剤同様に整理しておく必要があります。ただし、類薬をどの範囲で設定するかはよく吟味しましょう（コラム：類薬（9 頁）参照）。「1.2 同様の作用機序/薬理作用を持つ薬剤からの情報は？」（8 頁）での検討の範囲に入れなかった同薬効群などの類薬があれば、ここで検討することが必要になります。また、類薬の場合、添付文書に記載された背景が明確に捉え

きれないケースもあり注意が必要です。

一方、重要なリスクがその他の副作用にのみ記載されることは多くないと思われませんが、もしその他の副作用に重要なリスクに該当する可能性のあるリスクが記載されていたとしても、1.作用機序や2.集積有害事象データでの検討でピックアップされるでしょう。

#### 4.2 海外添付文書での注意喚起の状況は？

本剤が海外で承認されている場合、海外添付文書（主に EU と US）と日本添付文書の注意喚起の状況の異同を一覧表などに整理しておくことが必要です。前述した海外 RMP と同様、国内外の差が適切か、適切である場合はその根拠を明確にすることで J-RMP として SS にすべきかを考えやすくなります。

#### <Tip>

- 海外添付文書の記載内容について、説明が求められた例があります。
- SS の設定理由と混乱しないためにも「重大な副作用」への記載理由は、明確にしておくことが重要です。「重大な副作用」に記載している事象の根拠症例を求められるケースもあります。
- リスク最小化策とも関連しますが、SS として設定した項目を添付文書に記載する場合、どこに記載するかは重要です（SS をその他の副作用のみに記載する場合\*、その理由を理解しやすいか？）。

\*例えば、インスリンによる注射部位反応やメトホルミンによる消化器症状のように、発現頻度は高いが重篤化することが少ないあるいは一過性の経過をたどる副作用など。

#### コラム：添付文書と J-RMP①

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について（薬発第 607 号 平成 9 年 4 月 25 日）」では、重大な副作用の項は「当該医薬品にとって特に注意を要するものを記載すること」、「類薬で知られている重大な副作用については、必要に応じ本項に記載すること」など定義されていますが、実際には、重篤と報告された副作用を記載する項になっており、当該医薬品にとって特に注意を要するものかどうか判断されていません。これは「特に注意を要する」の基準や指針が明示されていないことも影響しているかもしれません。

特定/潜在的リスクの判断も含めて、このような周辺環境も考慮して、リスクの特徴を把握し、注意喚起の方法を熟考してください。

## コラム：添付文書と J-RMP②

下記のような照会事項が出されたら、どうしますか？

国内添付文書にて「重大な副作用」として注意喚起されている副作用を、本剤の安全性検討事項に検討する必要があるか検討してください。

添付文書と J-RMP はその位置づけ・役割は異なります。

RMP は、医薬品の開発段階、承認審査時から市販後の全ての期間において、ベネフィットとリスクを評価し、これに基づいて必要な安全対策を実施することで、市販後の安全性の確保を図ることを目的としています。

添付文書は、医療用医薬品の投与を受ける患者の安全を確保し、適正使用を図るために必要な情報を医師、歯科医師および薬剤師などの医療関係者に提供することを目的としています。また J-RMP 内では、添付文書はリスク最小化策の 1 つとして位置づけられています。

SS を設定する時にこの点を意識して情報の整理、SS の設定理由を明確にしておかないと、「重要」と「重大」という一見よく似た言葉に惑わされてしまい、正しい判断ができなくなってしまう。J-RMP では SS の設定根拠を記載することが求められますが、添付文書にはその根拠まで記載されることはあまりありません。そのため添付文書記載の根拠データ、関連性の濃淡、重篤性だけでなく、臨床的な重要度などを整理し明文化しておくことは SS 設定の上で重要になるはずです。

また類薬の場合、他社のデータを十分に得ることはできないかもしれませんが、さまざまなデータベースやインタビューフォーム、審査報告書、申請資料概要などの資材も参考に、本剤で起こる可能性はないか考察することは必要です。

例) 重大な副作用に記載されているが、J-RMP 上の重要なリスクではない事例

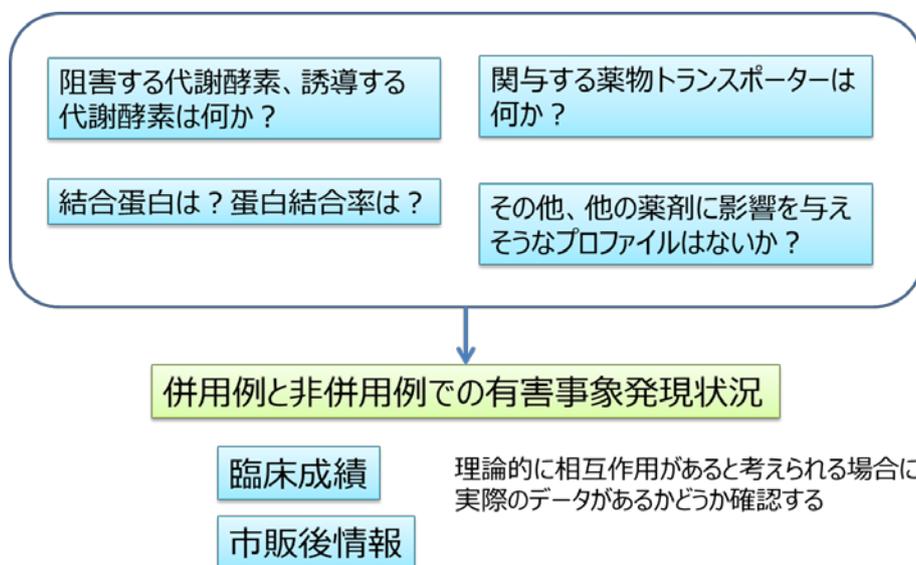
薬剤	副作用
アフィニトール錠	悪性腫瘍（二次発癌） 肺胞蛋白症 心嚢液貯留
イリボー錠	ショック、アナフィラキシー
ベルケイド注射用	発熱

※本書作成時点の公開 J-RMP、添付文書をベースに作成しています。当該医薬品の J-RMP、添付文書について内容を保証するものではありません。

## 5. 相互作用

### 照会事項例

- ✓ 本薬と、CYP△△阻害剤、CYP△△基質薬剤及び蛋白結合率の高い薬剤との併用が安全性に及ぼす影響（併用例と非併用例との有害事象発現状況の差異等）について、臨床試験成績、市販後情報等に基づき、説明してください。
- ✓ 「重要な特定されたリスク」の「薬物相互作用」について、これらの薬剤と本剤の併用における安全性の懸念について、臨床試験及び市販後における併用例及び相互作用による臨床症状発現の有無も含めて説明し、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えた理由を具体的に説明してください。
- ✓ 患者群 P に対し一般的に使用される薬剤が、本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がないか、臨床試験で実際に併用された薬剤等も踏まえて説明してください。また、本剤がこれらの薬剤の薬物動態に影響する可能性についても説明してください。



J-RMP で相互作用を SS として取り扱う場合、具体的データに基づいて特定することが必要です。併用例と非併用例での比較をする、また臨床成績と市販後情報は区別して整理します。また、整理の視点は「2.2 発現状況は？」（12 頁）で示した項目が参考になります。

まず、5.1~5.4 で検討するポイントを見つけます。その後、5.5 で実際のデータ（併用例と非併用例）での比較を行い SS の候補としての可能性を検討します。

### 5.1 阻害する代謝酵素、誘導する代謝酵素は何か？

CYP3A4 に代表されるチトクローム P450 系の酵素、グルクロン酸抱合に寄与する酵素など代謝に関与する酵素は何か、阻害作用や阻害形式、誘導作用はあるかについてまとめます。

## 5.2 関与する薬物トランスポーターは何か？

P-糖蛋白質に代表される薬物トランスポーターの基質となるのか、またこれらの蛋白質の発現や機能に影響しないかをまとめます。対象となるトランスポーターには、尿中排泄に関与するトランスポーターや肝臓や腎臓のトランスポーターなども含まれます。

## 5.3 結合蛋白は？蛋白結合率は？

一般的な蛋白結合率だけではなく、薬物特有の結合蛋白質にも考慮する必要があります。

## 5.4 その他、他の薬剤に影響を与えそうなプロファイルはないか？

5.1～5.3 以外にも考慮すべきポイントを考えます。例えば、pH を大きく変化させる、消化管運動に影響を与えるといった作用などがあります。また本剤の作用点が他の薬剤の活性化や不活性化に影響する（例えば、プロドラッグの活性化に関与するような酵素に作用する）場合、留意する必要があります。

## 5.5 体内薬物動態や薬力学的影響の確認

実際に血中濃度や薬効にどのような影響があるかについて臨床データを確認します。

仮に薬剤の曝露量が増加する場合、

- ・ 曝露量増加の程度と、それが薬効や副作用に及ぼす影響を評価；相互作用試験だけでなく、用量設定試験や併用投与試験などのデータも参照します。SS に挙げている副作用が観察されているかどうかを確認します。
- ・ 予定される臨床用量よりも曝露量が増加した被験者が含まれる臨床試験において、曝露量増加により発現すると想定される副作用が観察されていなくても、当該副作用の一般的な発現頻度や被験者数、観察期間などをふまえ、実臨床での影響を検討します。

一方で、「理論的に」相互作用が推測される場合もあります。例えばCYPが関与する代謝への影響が推測される場合は、酵素の誘導/阻害の程度を他の基質と比べたり、代謝に当該酵素が寄与する割合、酵素との親和性、代謝物の作用、短期併用と長期併用との違いなど多くの点から、実臨床での影響を検討し、候補となりうるか、引き続きモニタリングする必要があるかを考える必要があります（「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）（事務連絡 平成26年7月8日）などが参考になります）。

### <Tip>

- J-RMP で SS として特定する場合、強い CYP3A4 阻害薬のような広い範囲を対象とするよりも具体的なデータがある特定の薬剤を対象として SS を設定することが求められる場合もあります。
- 相互作用によって、どちらの薬剤が影響を受けるかも確認しておく必要があります（データとともに）。その上で本剤の SS として特定すべきかどうかを考察しなければなりません。
- 薬物相互作用に関与しそうな分子のピックアップができれば、データとして確認できてい

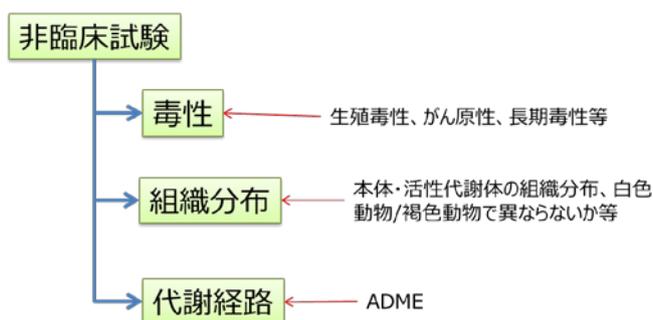
ることは何かを整理しておく必要があります。In vitro だけなのか、in vivo（動物なのかヒトなのか）もあるのかという点も判断に影響します。

- 他剤との併用が十分に想定される疾患領域の場合、併用される薬剤との相互作用があるかないかを探ることも必要になるケースがあります。この場合、併用薬剤は同じ疾患に対してだけではなく、合併症なども考慮することが必要です。
- コラム：相互作用（38 頁）参照。

## 6. 非臨床試験

### 照会事項例

- ✓ 本薬の●●親和性について検討した試験成績、公表文献等があれば説明してください。また、本剤の分布については白色動物のみで検討されていますが、有色動物で分布が異なる可能性がないか、可能な限り説明してください。
- ✓ In vivo 組織分布試験において、本薬は臓器 O に高濃度に認められていますが、毒性試験における臓器 O に関連する所見及び国内外臨床試験及び市販後安全性情報における臓器 O に関連する有害事象の発現状況（発現割合、重症度等）を提示し、本薬の臓器 O における安全性について説明してください。



一般毒性試験、がん原性試験、生殖毒性試験など非臨床試験の情報から SS として検討すべき情報がないかを整理します。

### 6.1 毒性試験

いわゆる「毒性試験」として取り扱われる非臨床試験結果について、認められた所見を整理しておく必要があります。

特に妊婦・授乳婦における投与時の安全性を推察するという点で、生殖毒性試験の情報は整理しておく必要があります、照会事項等でも説明が求められるケースがあります。

### 6.2 組織分布

体内での分布に加え、白色動物と褐色動物で分布が異なるかなどについても整理しておく必要があります。特定の臓器への蓄積や偏りが認められる場合は、6.1 の毒性試験で関連する所見がないかも確認する必要があります。

### 6.3 代謝経路

どのような代謝経路によって体外に排泄されるのかを整理しておく必要があります。

吸収 (Absorption)

分布 (Distribution)

代謝 (Metabolism)

排泄 (Excretion)

#### 6.4 その他

一塩基多型 (SNPs) などが薬理作用に関与する可能性がないか等、最新の科学に照らし合わせながら必要な情報をピックアップして検討します。

## 7. その他

下記のポイントは照会事項中に散見されるキーワードなので、留意する必要があります。

リスク因子

疫学

民族差

使用方法

併用前提の場合、併用時のSSも考える必要がある  
適切な使用ができなかったケースのリストアップが求められたケースあり

海外措置

FDAによる注意喚起

既承認・申請内容

既承認で求められた調査での検討事項  
申請範囲（J-RMPは、Jでの承認範囲で設定する）

### 照会事項例

- ✓ 疫学研究報告、症例報告等で現在までに得られている情報を示し、本剤のリスクとベネフィットのバランスに与える影響について申請者の見解を説明してください。
- ✓ 国内外臨床試験及び市販後安全性情報における有害事象発現状況（発現割合、重症度、発現時期、転帰）を比較し、異同を説明してください。また、民族差が認められないかについても、可能な限り説明してください（異なる点が認められた場合には、その理由についても説明してください）。
- ✓ 疾患 D を有する患者の背景と本剤の特徴を踏まえ、本剤の投与対象として疾患 D を有する患者が追加されることによって、新たに本剤の安全性及び有効性の情報を収集する必要性が生じていないのか検討してください。
- ✓ 副作用 R については、使用成績調査の結果より疾患 D がリスク因子であることが示されているため重要な特定されたリスクとした理由の欄に、疾患 D が副作用 R のリスク因子である旨を追記してください。
- ✓ 米国食品医薬品局より注意喚起がなされています。これを踏まえ、副作用 R を重要な潜在的リスクに設定してください。
- ✓ 薬剤 M の製造販売後調査で検討すべきとされていた事項について、現時点の検討結果を示した上で、今後の更なる検討の必要性を説明してください。
- ✓ 重要な潜在的リスクの副作用 R に関して、承認用法・用量の範囲内にて重大な副作用 R は生じておらず、検討事項は原則承認の範囲内で記載することとされていることを踏まえ、副作用 R の設定理由の記載について、非臨床試験成績又は初回承認時における当該リスクの情報をもとに修正することを検討してください。

## <チェックリスト>

データを見るときのポイントとして、本章で整理した点を示します。

### 1 作用機序

- 1.1 本剤の作用機序・薬理作用から想定される有害事象は何か？
- 1.2 同様の作用機序/薬理作用を持つ薬剤からの情報は？
- 1.3 1.1 リスト、1.2 リスト、1.2.2 リストにあがった有害事象の発現状況を確認する

### 2 集積有害事象データ

- 2.1 国内・国外・治験・市販後のデータを集める
- 2.2 発現状況は？
- 2.3 要因分析

### 3 海外 RMP

- 3.1 SS として何がリストされているか？J-RMP との差は？
- 3.2 Post-authorisation safety studies (PASS) 等の PVP で情報収集している事項は何か？

### 4 添付文書

- 4.1 国内添付文書（特に重大な副作用）に何が記載されているか？
- 4.2 海外添付文書での注意喚起の状況は？

### 5 相互作用

- 5.1 阻害する代謝酵素、誘導する代謝酵素は何か？
- 5.2 関与する薬物トランスポーターは何か？
- 5.3 結合蛋白は？蛋白結合率は？
- 5.4 その他、他の薬剤に影響を与えそうなプロファイルはないか？
- 5.5 体内薬物動態や薬力学的影響の確認

### 6 非臨床試験

- 6.1 毒性試験
- 6.2 組織分布
- 6.3 代謝経路
- 6.4 その他

### 7 その他

## 第2章 重要か？

「重要か？」については、「医薬品リスク管理計画指針（薬食安発 0411 第 1 号 薬食審査発 0411 第 2 号 平成 24 年 4 月 11 日）」に、

ヒトにおいて発現した場合に重篤である、又は高頻度に発現する等の理由から、当該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若しくは拡大のおそれがあるような重要なもの

また、「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）について（薬食審査発 0517 第 1 号 平成 25 年 5 月 17 日）」では、

リスクが重要であるか否かを判定する際は、以下の要因を考慮する。

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

と解説されています。

「重要か」の評価を行う上での具体的な判断軸は、品目や適応疾患の特性、データの種類と質などにより多種多様であることから一律な基準を示すことは非常に難しく、また誤解を生みかねません。そこで、ここではまず、勘所の共有や経験値をあげることを期待して照会事項例を示すこととします。重要かどうかには絞った照会事項例は少なく、特定か潜在かも合わせて問われているため、第3章の「特定か潜在か」と合わせて参考にしてください。

### 照会事項例

- ✓ 各安全性検討事項の設定理由について、「重要」と判断した理由及び「特定されたリスク」、「潜在的リスク」又は「不足情報」と判断した理由を、本剤の非臨床及び臨床試験結果等も踏まえて再度説明してください。
- ✓ 「重要な特定されたリスク」として現在挙げられている事項は、臨床試験における発現割合のみに基づいて「重要な特定されたリスク」として設定されていますが、「当該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若しくは拡大のおそれがあるような重要なもの」と言えるかどうかについても説明してください。
- ✓ 「重要な特定されたリスク」に設定した理由は発現頻度が高いことのみであり、これらの事象の添付文書における注意喚起は「その他の副作用」項に記載されていることを考慮すると、この事象を「重要な特定されたリスク」に設定することが適切かどうか説明してください。

- ✓ 本剤の臨床試験においては比較対照群（又は類薬）と同程度のリスクとされていること、重篤な事象が発現していない状況であっても本剤の「重要な特定されたリスク」と考えた理由を説明してください。
- ✓ 本剤の非臨床試験において特段本剤の毒性ではないと考えられること、臨床試験においても重篤な事象は発現していない状況であっても本剤の「重要な潜在的リスク」と考えた理由を説明してください。
- ✓ 授乳婦については、ヒト乳汁中へ移行することを根拠に「重要な特定されたリスク」に設定されていますが、本剤を授乳婦に投与した際に具体的に懸念される有害事象がなければ、安全性検討事項として設定する必要はないと考えますので、削除してください。

#### コラム：EU-RMP との違い（よくある誤解）②

EU-RMP と J-RMP の「重要か」の基準は、規制当局によってすこしレベル感が違うかもしれません。

EU-RMP における SS は、承認時に得られている安全性データから、リスクとして認識されたものをまとめて「Safety profile」として示したのですが、J-RMP では重要かどうかというフィルターをかけた上で、リスクかどうか分からないが注意喚起しておくものも含めたものであり、海外 RMP を参照する際には、設定根拠の確認が重要です。

#### <参考>

PSUR との整合性・安全性プロファイル（safety concern）のカタログ化に、よりシフトすることを意識した、Module V の改訂案が公開されています（2016年7月15日現在）。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500202424&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500202424&mid=WC0b01ac058009a3dc)

一方、添付文書において「重大な副作用」とされている事象を「重要なリスク」として考えられがちですが、必ずしも「重大な副作用」だけが「重要なリスク」とはならないことに注意が必要です。医療用医薬品の使用上の注意記載要領では、重大な副作用とは「当該医薬品にとって特に注意を要するもの」であり、一方 J-RMP における「重要なリスク」とは「当該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若しくは拡大のおそれがあるような重要なもの」と定義されています。添付文書と J-RMP はそれぞれ異なる目的で作成されており、項目の定義も異なることを理解しておく、より J-RMP についての理解が深まり、SS の特定がスムーズになるでしょう（第1章 4. 添付文書(18頁)参照）。

添付文書に記載はされているものの一般的に非重篤と考えられる事象名が、公開 J-RMP の中で、「重要なリスク」として記載されている例も確認されます。

一般的に非重篤と考えられるが、「重要なリスク」として設定されている事象

薬剤（適応疾患）	区分	安全性検討事項
イリボー（過敏性腸症候群）	重要な特定されたリスク	便秘・硬便
エフィエント（虚血性心疾患）	重要な特定されたリスク	貧血
サムスカ（心不全、肝不全における体液貯留など）	重要な特定されたリスク	口渇
ピートル（高リン血症）	重要な特定されたリスク	下痢
ペピオゲル（尋常性ざ瘡）	重要な特定されたリスク	皮膚刺激症状

※本書作成時点の公開 J-RMP をベースに作成しています。当該医薬品の J-RMP について内容を保証するものではありません。

「重要なリスク」として考える場合には、医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすか否かという点を忘れずに検討することが大切です。すなわち、リスクだけではなく、得られるベネフィットの観点にも照らして考えることが大切です。

コラム：ベネフィット・リスクバランスへの影響

グラッシュビスタ（睫毛貧毛症治療薬）の J-RMP を見ると、「重要な特定されたリスク」として「眼瞼溝深化」、「眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰」が設定されています。これは「容姿の改善」を目的として使用される医薬品であるため、容姿に影響を与えうる「眼瞼溝深化」、「眼瞼及び眼瞼周囲の色素過剰」は、ベネフィット・リスクバランスに影響しうる「重要なリスク」と考えられるためです。

### 第3章 特定か潜在か？

「特定されたリスク」については、「医薬品リスク管理計画指針（薬食安発 0411 第1号 薬食審査発 0411 第2号 平成24年4月11日）」では、

医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものをいう。特定されたリスクは、例えば以下のものが挙げられる。

- 非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用及び感染症（以下「副作用等」という。）
- 適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用等
- 市販後に多くの自発報告があり、これらにより時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用等

また、「治験安全性最新報告について（薬食審査発 1228 第1号 平成24年12月28日）」では、

対象となる医薬品との関連性を示す十分なエビデンスを伴う、好ましくない事象。

特定されたリスクの例：

- ・ 非臨床試験で十分に証明され、臨床データによって確認された副作用
- ・ 適切にデザインされた臨床試験又は疫学研究において認められた副作用のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ又は実薬対照）との差が大きいことから、因果関係が示唆されるもの
- ・ 適切に記述された多数の自発報告によって示唆され、時間的関係及び生物学的根拠によって因果関係が強く裏付けられる副作用（アナフィラキシー反応、適用部位反応など）

と解説されています。

一方、「潜在的リスク」については、「医薬品リスク管理計画指針（薬食安発 0411 第1号 薬食審査発 0411 第2号 平成24年4月11日）」では、

医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なものをいう。潜在的リスクは、例えば以下のものが挙げられる。

- 非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象
- 臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない有害事象
- 市販後に自発報告から生じたシグナルとして検出された当該医薬品との因果関係が明らかでない有害事象
- 当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用等
- 当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象

また、「治験安全性最新報告について（薬食審査発 1228 第 1 号 平成 24 年 12 月 28 日）」では、

対象となる医薬品との関連性を示唆する何らかの根拠は存在するが、その関連性が確認されていない好ましくない事象。

潜在的リスクの例：

- ・ 臨床試験で認められていないか解明されていない非臨床での安全性上の懸念
- ・ 臨床試験又は疫学研究において認められた有害事象のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ、実薬対照又は無投与群）との差の大きさから因果関係が疑われるものの、その差が因果関係を示唆するほどではないもの
- ・ 副作用自発報告制度を通じてもたらされたシグナル
- ・ 同一系統の他の製品に関係することが知られている事象又は当該医薬品の特性から見て発現が予想される事象

と解説されています。

上述のように定義は共有されています。では、実際には「特定か潜在か?」をどのように判断するのでしょうか。

ここで求められることは、1 例の個別副作用症例を医薬品医療機器法に基づき、PMDA へ報告するかどうかの基準として用いている「医薬品との因果関係を否定できない」というレベルの判断ではなく、臨床/非臨床試験や副作用自発報告、観察研究など濃淡や矛盾を含む種々の情報を集積したうえで合理的な可能性の有無を判断することであり、定型的な decision tree がない、ケースバイケースの判断です。医薬品の特性や適応疾患、副作用の特徴を組み合わせ判断してください。

参考として、関連する照会事項例を示します。

#### 照会事項例

- ✓ 市販後に報告された副作用であっても、時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用については、潜在的リスクではなく特定されたリスクとしてください。
- ✓ 「重要な特定されたリスク」として挙げられている事象について、国内第 III 相臨床試験において本剤を含む〇〇併用投与例と（本剤を含まない）〇〇併用投与例でその発現率に差が認められておらず、かつ市販後において本剤の関与が積極的に疑われる副作用報告が認められていない事象については、「重要な潜在的リスク」としてください。
- ✓ リスク S については、i) 本剤の XX 作用から理論的に胎児奇形を誘発するリスクがあると説明されていること、ii) 妊娠調査の結果については、先天的大奇形の発現リスクの実質的上昇を示唆するデータはないと説明されていること等を踏まえると、「重要な特定されたリスク」ではなく、「重要な潜在的リスク」とすることが適切と考えます。
- ✓ 「重要な特定されたリスク」とされている「腎機能障害患者への投与」及び「肝機能障害患者への投与」について、照会事項回答において添付文書の慎重投与の項における注意喚起（本剤及び主代謝物のクリアランスの低下）を理由に「重要な特定されたリスク」とすることが適切と説明されていますが、i) 本剤は低用量から投与を開始し、患者の臨床症状に応じ

て用量を増減可能な薬剤であること、ii) 当該患者集団における有害事象の発現率が上昇する等の安全性プロファイルの悪化を示すデータは認められていないこと（該当するデータがあれば提出してください）から、「重要な潜在的リスク」とすることが適切と考えますので対応してください。

#### コラム：薬剤投与と副作用との関係性評価

市販後に報告された副作用であっても、時間的関連性、薬理的妥当性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用については、潜在的リスクではなく特定されたリスクとして設定する必要がある場合もあります。

重要なのは件数や発現率ではなく、1例の自発報告でも、タイプBの副作用（Mayboomらによる副作用の分類の一つ。特異的体質的であり、低頻度、予測は困難）で十分な症例情報を入手しており、かつ他要因が積極的に除外されて合理的で強い因果関係が示唆される場合は、特定されたリスクとして検討する必要があります。一方で、報告数は多くても、薬剤投与中に副作用が発現したので報告されてきたような「因果関係を否定できない」症例が集積しているだけでは、ケースシリーズレビューも十分にできません。また、タイプCの副作用（Mayboomらによる副作用の分類の一つ。治療対象集団でもある程度の発現が認められるため、対照群との比較でしか因果関係が特定できな

い）であれば、投薬していない群や他剤使用群などと比較しなければ評価できないので、このような因果関係が確立していない場合は、潜在的リスクと考える可能性もあります。

単純な集積報告例数（Magic Number）だけの議論ではなく、疾患（副作用）の特性をふまえて、薬剤投与との関連性についても考察して検討することが大切です。

下表に示す、CIOMSの判断基準も参考に評価してください。

#### 医薬品と副作用との関連性を判断する基準

個別症例から得られる情報	臨床試験など集団におけるデータ
<ul style="list-style-type: none"> <li>・再投与後再発（rechallenge positive）</li> <li>・すでに因果関係が確立された副作用である</li> <li>・投与開始から発現までの時間に説得力がある</li> <li>・投与中止後に消失（dechallenge positive）</li> <li>・当該医薬品以外に要因が見当たらない</li> <li>・曝露量や曝露期間との関連性が考えられる</li> <li>・病歴に関する情報が正確で十分に説明できる</li> <li>・併用薬が関与した可能性が低い</li> <li>・健常小児など交絡因子がない例で発現した</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定の安全性事項を検討することを目的とした試験で確かめられた</li> <li>・プラセボに比べて発現頻度が高い</li> <li>・複数の試験において一貫した傾向がある</li> <li>・用量-反応相関がある</li> <li>・症状発現のパターンが一貫している</li> <li>・投与開始から発現までの時間が一貫している</li> <li>・特定の患者層で発現する</li> </ul>

・他に説明できる病因が見当たらない

Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, 2nd Edition : Report of CIOMS Working Groups III and V. 1999.より改変

## 発現頻度

臨床試験や製造販売後調査における有害事象の発現頻度は、特定か潜在かを判断する要素のうちの1つです。例えば国内第3相試験において高頻度で認められている場合、「潜在的」ではなく「特定」されたリスクと考えるよいでしょうか。

試験デザインや、組み入れ患者数などの個別の制限事項については良く考慮する必要があります。たとえば、以下のような場合、国内第3相試験において高頻度で認められていたとしても、「特定」されたリスクと判断するには更なる検討が必要と考えられます。

- ・対照のプラセボ群においても同程度（発現頻度だけでなく、重症度なども含めて考える）で認められている場合
- ・適応疾患の患者集団において自然発生的に観察される事象であり、久山町スタディを含む大規模観察研究など疫学データが示す自然発症率と変わらない場合
- ・オフアンドラッグなど組み入れ患者数に極端な制限がある場合（データセットのサイズが小さいことにより、ごくまれな副作用が強調されたり、データ収集に偏りが生じたりする可能性がある）
- ・国際共同試験全体として発現頻度は高いが、日本人の組み入れ数が少なく、日本人では発現が認められていない場合

### コラム：発現頻度

「高頻度」という言葉は安易に使用してしまいがちですが、言葉そのものの定義はあいまいです。

たとえば A GUIDELINE ON SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (EU の SmPC ガイダンス) では下記のように定義が示されています。

Very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ )

しかしながら、日本においては明確に何%以上が高頻度という定義はありません。そのため、企業として安易に「高頻度」という言葉に頼らず、様々なデータとの比較検証の結果として重要か否かを説明することが大切です。

大切なのは、比較に用いた基準を明示し、意図を明確に説明することです。例えば、頻度を評価する基準、意味合いとしては以下のような条件が考慮されるべきでしょう。

- ・当該薬剤の推定年間使用患者数
- ・当該薬剤による他の副作用の発現頻度（率）との比較
- ・類薬の副作用発現頻度（率及び絶対数）との比較

発現頻度という観点では、メタアナリシスなどの結果も参考になります。ただし、メタアナリシスの結果をそのまま受け入れることは避けましょう。メタアナリシスについては過去に以下のような照会事項が出ています。

#### 照会事項例

「重要な特定されたリスク」とされている副作用 R について、メタアナリシスでのデータ等を踏まえると本剤による副作用 R のリスクの増加の可能性は否定できないと考えますが、本剤投与により副作用 R のリスクが明確に上昇するとまでは判断できないと考えますので、「重要な潜在的リスク」に設定することが適切と考えます。

#### コラム：メタアナリシス

メタアナリシスは以下のような制限やバイアスの余地があります。

##### <メタアナリシスの制限とバイアス>

- ・元データとなる試験のサンプルサイズの違いにより結果に偏りを生じる。  
(良い結果のサンプルサイズが大きく、悪い結果のサンプルサイズが小さいと、結果が良い方に引っ張られる)
- ・解析対象とする試験の選択において、同じデザインの試験を集めても、対象患者等の違いによりメタアナリシスの結果に差が出る可能性がある
- ・ロケーションバイアス：ネガティブな結果の論文はインパクトファクターの低い雑誌に投稿されがちで、認知度が低く、元データとして収集されない可能性がある
- ・選択バイアス：恣意的あるいは意図せずメタアナリシスの元データの選択に偏りを生じている
- ・出版バイアス：否定的な結果が論文となって公表されにくく、薬剤に対して肯定的な結果（元データ）が出版される

したがって、メタアナリシスの結果を批判なく受け入れるのではなく、ファンネルプロットによって出版バイアスを評価するなどして、その解析の限界をよく評価する必要があります。そのうえで、企業として他に利用できるデータもあわせて、薬剤投与との関連性をどのように考えているか、を明確にしていく必要があります。

## コラム：相互作用

相互作用について、以下の2つの観点から考えましょう。

- ・相互作用により本剤/相手薬剤の曝露量が増加するのか、低下するのか
- ・本剤/相手薬剤の曝露量に変化した結果、ベネフィット・リスクバランスに影響があるか

一般的に、曝露量が低下する場合には、ベネフィット・リスクともに低下し、曝露量が増加する場合には、リスクが増大すると考えられます。そのため、相互作用により本剤の曝露量が低下する場合は、一般的にはリスクの増大につながるとは考えにくいとの判断で安全性検討事項から削除するよう照会事項が出された事例があります。

### 照会事項例

「重要な特定されたリスク」とされている「薬剤 M との併用」の項については、本剤の曝露量が低下するものであり、重篤な有害事象の発現リスクの増加につながるとは考えにくいことから、併用薬剤との相互作用に関する項目については安全性検討事項から削除してください。

しかし本来は、ベネフィットの低下がベネフィット・リスクに影響を与えないか考慮すべきです。

#### 本剤の曝露量が低下する場合、

- ・再発予防、進行抑制を目的とした薬剤の場合、イベント発生リスクが増加する。
- ・致命的な転帰を辿るおそれのある疾病を対象とした治療薬の場合

#### 本剤の曝露量が増加する場合、

- ・本剤の曝露量が（一時的に）増加し、受容体のダウンレギュレーションが起こり、薬効が低下する
- ・当該薬剤がベル型の用量反応曲線を描く場合、曝露量増加により薬効が低下する。

また、本剤だけでなく、相手薬剤についても同様に検討します。

なお、当該薬剤の曝露量が増加するような相互作用がある場合でも、併用時には当該薬剤を減量するような用法用量が設定されている場合、適正使用の範囲であれば（使用上の注意に従って本剤を減量すれば）リスクはないと考えられるため、安全性検討事項に挙げないように照会事項で指示された例があります。

### 照会事項例

「重要な特定されたリスク」とされている「薬剤 M との併用」について、併用により本剤の曝露量が増加する薬剤 M の投与量については用法・用量における規定で対応されており、承認用法・用量を遵守した場合には薬物動態学的相互作用によるリスクは軽減されていると考えられることから、薬剤 M との併用に関する項目については安全性検討事項から削除してください。

その他、併用を前提として臨床試験を実施して安全性・有効性を検討のうえで用量が設定されている場合も、相互作用によるリスクは軽減されていると考えて良いと考えられます。



## 第4章 重要な不足情報か？

「重要な不足情報」は、

- ✓ 特定使用成績調査にあたる特殊患者層が基本？
- ✓ 臨床試験で除外された患者が基本？

ではありません。

これらは不足情報の候補かもしれませんが、重要性についても判断する必要があります。では、「重要な不足情報」を設定するポイントについて見ていきたいと思います。

### 1. 不足情報とは何か？

まず、「医薬品リスク管理計画指針（薬食安発 0411 第1号 薬食審査発 0411 第2号 平成24年4月11日）」における「不足情報」の定義を確認します。

#### 3.1.3 重要な不足情報

医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、市販後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものをいう。不足情報は、例えば以下のものが挙げられる。

- 治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要となる情報

また、「重要な情報」とは

ヒトにおいて発現した場合に重篤である、又は高頻度に発現する等の理由から、当該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若しくは拡大のおそれがあるような重要なもの

と定義されています。

このような定義をふまえて作成した J-RMP 案に対して、これまでに例えば次のような照会事項が出されています。

#### 照会事項例

「臨床試験の除外基準だから」、「使用経験がない／少ない」、「グローバル RMP で設定されているから」ではなく、非臨床試験成績や、当該医薬品が市販後に対象患者群に使用される可能性及びその規模、薬剤の代謝・排泄経路やそれらが副作用発現に及ぼす影響も考慮した上で、安全性に懸念があり、薬剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすであろうと考えた理由を説明してください。

J-RMP を最終化する前に、このような質問に対する回答を準備しておく必要がありますが、企業の担当者は事前にどのような情報を評価して、何を検討しておくべきでしょうか。

ICH-E2E では、以下のような不足情報の候補について検討することが推奨されています。

- b. 承認前の段階で検討されなかった集団

安全性検討事項では、承認前の段階でどの集団について試験されなかったか、あるいは限定的にしか試験されなかったかを議論すべきである。市場における医薬品の安全性の予測について、これが意味するところを明確に記載すべきである（CTD 2.5.5 項）。検討すべき集団として、次のようなものが含まれる（但し、必ずしもこれらに限定されない）：

- 小児
- 高齢者
- 妊婦又は授乳婦
- 安全性検討事項と関連のある合併症を有する患者（例えば、肝障害又は腎障害患者等）
- 罹患している疾患の重症度が臨床試験において検討された重症度とは異なる患者
- 安全性検討事項との関連が既知もしくは予測される遺伝子多型を有する部分集団
- 人種及び／又は民族的要因の異なる患者

このような基礎情報をふまえて、次の7つのチェックポイントを見ていきます。

- ① 不足情報の候補を抽出
- ② 使用可能性を確認
- ③ 当該患者群に特有の懸念の有無
- ④ 重要性
- ⑤ 適応（添付文書）との関係を検討
- ⑥ 既承認で挙げられた検討事項を再評価
- ⑦ 評価方法を検討

## 2. 7つのチェックポイント

### チェックポイント① 不足情報の候補を抽出

臨床試験のプロトコルに設定されている選択基準と除外基準、また、それら基準の設定理由から、不足情報に設定する患者群を検討します。

例 1) 重症肝機能障害のある患者では、有効性の評価指標に影響がある場合（糖尿病など）、正確な薬効評価のために除外することもあります。当該薬剤の適応範囲をふまえて（例えば禁忌に設定したら、使用されない）、データ構築はできない）、不足情報に設定して承認後に重症肝機能障害のある患者のデータセットを構築する必要性について検討します。

例 2) 腎排泄型の薬剤において重症腎機能障害のある患者では著しく血中濃度が上昇するので、有効性／安全性から除外基準に設定されている場合、当該薬剤の予定適応疾患における重症腎機能障害の罹患割合や当該薬剤の適応範囲（使用上の注意も考慮して）、当該薬剤が使用される規模（使用患者数や患者割合など）を考慮の上、不足情報に設定して承認後に重症腎機能障害のある患者のデータセットを構築する必要性について検討します。

例 3) 妊婦や小児は、治験実施における基本事項として除外しますが、予定適応疾患を有する妊婦や小児の規模（可能性ではなく、実際のデータをふまえて）や代替治療のベネフィット・リスクバランス、また当該薬剤の適応範囲（使用上の注意の記載も含む）をふまえて、不足情報に設定して承認後に症例データを収集する必要性について検討します（症例データの収集方法は追加の監視活動を計画するだけでなく、通常の監視活動で十分な場合もあり、収集したいデータの内容に応じて計画する）。

例 4) 悪性腫瘍のある患者や類薬に対するアレルギーの既往のある患者を除外基準に設定している場合がありますが、これは被験者の安全性に配慮して定型的に設定しているものであり、除外基準に設定しているからといって、そのすべてを重要な不足情報にする必要はありません。

また、企業内で Core RMP を作成・維持している場合や、日本以外の国や地域（EU など）で RMP を提出している場合は、その中で設定されている事項も参考にします。

ただし、（例えば EU-RMP の場合）missing information に設定している患者群に関する疫学データを文書中に示していますが、医療システムや慣習、人種などの違いにより、日本においても同じとは限らないので、日本における当該薬剤が使用される規模（使用患者数や患者割合など）を考慮の上、「重要な不足情報」に設定して承認後に安全性データセットを構築する必要性について検討してください。

なお、EU-RMP の場合、local requirement として妊婦や小児について必ず記載されていますが、それを J-RMP に必ず反映する必要はないので、上記のように今一度、日本での使用規模と使用した場合に想定される副作用について再評価してください。

## チェックポイント② 使用可能性を確認

### 照会事項例

- ✓ 「重要な不足情報」として設定されている患者層 P において、本剤の使用がどの程度想定されるのか説明してください。
- ✓ 「重要な不足情報」として設定された「患者層 P における安全性」の設定理由について、臨床試験で除外されていることのみが記載されていますが、実臨床において一定の頻度で使用される可能性がある旨を追記してください。
- ✓ 本剤は妊婦での使用は通常想定できませんが、妊婦での使用を「重要な不足情報」とすることが適切であるのか説明してください。
- ✓ 患者層 P への本剤の投与は推奨されないことから、「重要な不足情報」から削除してください。

治療対象疾患を罹患している患者の年齢・性別の分布などは、小児・高齢者・女性を検討の対象とするかの判断の参考となります。ガイドラインや、薬物動態のデータなども参考となるでしょう。

例 1) 前立腺肥大症の治療薬は、その対象患者が男性に限定されるために、妊婦（妊娠可能な女性）における安全性というのは考慮する必要がないと考えられます。（ただし、パートナーを介しての曝露としては検討の余地があります。）

例 2) 主として肝臓で代謝される薬剤の場合、肝障害患者は検討の対象となります。一方、肝臓で代謝されない薬剤については、肝障害患者は検討の対象から外すことが可能と考えられます。

例 3) 糖尿病治療ガイドラインでは、妊娠時の経口血糖降下剤による治療は避けることになっており、禁忌に設定しているため、経口血糖降下剤では妊婦を検討の対象から外すこともあります。

例 4) 糖尿病治療薬（DPP-4 阻害剤など）においては、SU 剤との併用時におけるリスクなどを考慮する必要があります。対象疾患に対する治療ガイドライン等で推奨されている治療法、治療抵抗時の追加薬剤などを参照することで、ある程度臨床現場で併用が想定される薬剤を予想し、それら併用薬によるリスクの増大が発生し得るかどうかが、検討することができます。

また、潜在患者数と潜在患者において想定される使用頻度を勘案することが大切です。適応となる患者数において、ガイドラインにおける当該薬剤の位置づけ、類薬の有無や使用量などが参考になるでしょう。

例) オーフアンドラッグなどの場合、潜在患者に対する曝露患者数は割合としては非常に高く、曝露患者数は潜在患者数と同程度と考えられる場合もあります。

### チェックポイント③ 当該患者層に特有の懸念の有無

#### 照会事項例

- ✓ 「重要な不足情報」の安全性検討事項 S について、これら患者に対する投与が本剤のリスク・ベネフィットバランスに影響を与えうる「重要な」リスクと考えた理由を「情報が不足している」だけではなく、これらの患者に「特有の」懸念があるかどうか示して説明してください。
- ✓ 「重要な不足情報」については、「使用経験がない（又は少ない）」だけでなく、非臨床試験結果、対象集団にて市販後に使用される可能性及び本剤の代謝・排泄経路等も踏まえた上で、安全性に懸念があると考えた理由を説明してください。
- ✓ 患者群 P における本薬の血中濃度の増大が P 臓器障害のない患者と比較して、どの程度安全性に影響を及ぼすと考えられるのか、データを示して説明してください。
- ✓ 高齢者に特有の有効性又は安全性上の懸念があるのか、ある場合はその根拠データとともに説明してください。
- ✓ 「重要な不足情報」として挙げられた「長期投与における安全性」について、一定期間ごとに区切った副作用の発現状況を基に、長期投与時の安全性について申請者の見解を説明してください。

特定の患者群において何が起こると想定されるのか（血中濃度の変動？相互作用が起きる？）、そして、その結果として具体的にどのような「特有のリスク」が発現する可能性があるのかを示す必要があります。

例 1) 薬剤 C と併用すると、本剤 M の血中濃度が上昇して、副作用 R の発現頻度が高くなる可能性があるが、副作用 R は特に治療の必要はなく、投与量増量時に一過性に発現する副作用であることがすでに知られている場合、第 2 章や本章チェックポイント④で説明する「重要性」という点を勘案して、「重要な不足情報」には設定しないという判断もあります。

例 2) 糖尿病用薬 M はインスリンとの併用試験を実施していないが、その薬理作用から併用の可能性が考えられ、単独投与と比べるとインスリン併用では低血糖の発現頻度および重症度が増悪する可能性がある場合、「重要な不足情報」に設定するという判断もあります。  
この場合、低血糖は糖尿病用薬 M ではすでに知られているリスクかもしれませんが、低血糖という状態の特徴（事故の原因になることや致命的転帰をたどることもある）を考えると、インスリン併用時の安全性データが十分に得られていない場合は、不足情報に設定することを検討しておく必要があります。

例 3) 用量探索試験において、用量依存的に副作用 R の発現頻度と重症度が著しく増悪したというデータが得られたことから用量の上限を定めた薬剤 M について、中等度以上の肝機能障害を有する患者では血中濃度が上昇することが判明している場合、血中濃度上昇の程度を勘案して、副作用 R という特有のリスクがベネフィット・リスクバランスに与える影響が大きいと判断することもあります。ただし、後に示す添付文書（禁忌や慎重投与など）との関係も考慮して、不足情報に設定する必要性を検討します。

コラム：妊産婦・授乳婦

特定の患者集団におけるリスクの検討には、一般論だけではなく、明確なリスクの特定が重要になってきます。一般的に「妊産婦への投与」や「授乳婦への投与（乳児への母乳を介した曝露）」はリスクと考えがちですが、それだけでは RMP 上の「重要なリスク」にはなりません。「胎児の奇形を誘発する可能性がある」という非臨床データがあった場合、リスクとしては「催奇形性」が考えられるように、「発生しうる具体的に懸念される有害事象」を示すことが求められています。

例えば、次のような照会事項が出ています。

#### 照会事項例

治療の必要性のない乳児に対する薬剤 M の曝露をリスクとして扱うことが適切と説明されていますが、これはヒト乳汁中へ移行する薬剤全体における一般的なリスクであり、当該情報のみから安全性検討事項として設定する必要はないと考えますので、授乳婦を安全性検討事項から削除してください。

妊産婦を対象としたリスクが記載されている事例

薬剤	区分	安全性検討事項
アイリーア	重要な潜在的リスク	胚・胎児毒性
ラミクタール	重要な潜在的リスク	生殖発生毒性

※本書作成時点の公開 J-RMP をベースに作成しています。当該医薬品の J-RMP について内容を保証するものではありません。

## チェックポイント④ 重要性

#### 照会事項例

- ✓ 市販後に、本剤がこれらの患者においてどの程度の使用が想定されるのか説明してください。また、これらの患者に特有の安全性上の懸念等があるのかも含め、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えた根拠を説明してください。
- ✓ 不足情報と考えた理由だけではなく、それらのリスク又は情報のうち重要なものと考えた理由も分かるように記載してください。
- ✓ 「重要な不足情報」の安全性検討事項 S について、現時点で患者群 P における特別な安全性の懸念も認められないことから、患者群 P は「重要な」不足情報には当たらないと考えます。したがって当該記載を削除してください。

重要性に関する検討は第 2 章で解説したとおりです。

例) 腎機能障害のある患者やフィブラート系薬剤を投与中の患者に HMG-CoA 阻害薬を投与する

と、横紋筋融解症の発現頻度が高くなる場合、副作用の重症度と、続発的に腎不全をもたらした場合の治療経過、転帰を勘案して、「重要な不足情報」に設定するという判断もあるでしょう。

## チェックポイント⑤ 適応（添付文書）との関係を検討

### 照会事項例

- ✓ 「患者層 P への投与」は「禁忌」とされており市販後の使用が想定されないため、「重要な不足情報」から削除することを検討してください。
- ✓ 妊婦への本剤の投与は推奨されないことから、「重要な不足情報」から削除してください。

例 1) 動物試験の結果から催奇形性が懸念されるので、妊婦への投与が禁忌に設定された薬剤の場合、妊婦への投与経験がなくても、不足情報に設定しないという判断もあります。ただし、当該薬剤の投与患者に妊娠する可能性のある年齢層の女性が多く含まれる場合、生殖発生毒性を「重要な潜在的リスク」として設定することも検討します（例えば、isotretinoin の iPLEDGE program）。

例 2) 用量探索試験において、用量依存的に副作用 R の発現頻度が高くなり、重症度が著しく増悪したというデータが得られたことから用量の上限を定めた薬剤 M について、中等度以上の肝機能障害を有する患者では血中濃度が上昇することが判明している場合、血中濃度上昇の程度を勘案して、副作用 R という特有のリスクがベネフィット・リスクバランスに与える影響が大きいと判断し、「重要な不足情報」に設定することもあります。ただし、中等度以上の肝機能障害を有する患者を禁忌に設定しており、薬剤 M の適応から外れた場合、「重要な不足情報」に設定しないという判断もありえます。

## チェックポイント⑥ 既承認で挙げられた検討事項を再評価

### 照会事項例

- ✓ 既承認の承認事項に係る審査報告書において、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者については市販後の情報収集が必要とされていることを踏まえ、当該患者群 P への投与時の安全性を「重要な不足情報」に設定する必要があるか検討してください。

製造販売後調査等基本計画書とは異なり、J-RMP においては、それぞれの患者集団において、薬剤が使用される可能性、使用される場合の曝露患者数、想定される併用薬など、臨床現場においてどの程度の影響があるかという観点を考慮する必要があります。したがって、製造販売後調査等基本計画書で特定使用成績調査の対象として挙げられる患者群すべてを、J-RMP でそのまま「重要な不足情報」に挙げる必要はありません。適応疾患によっては検討不要な場合もあります。既承認時の審査報告書を参照して、審査段階で指摘されている懸念事項をふまえ、一部変更承認申請における J-RMP を再検討する必要があります。

## チェックポイント⑦ 評価方法を検討

### 照会事項例

- ✓ 患者群 P は「重要な不足情報」とされていますが、市販後の安全性情報収集計画を具体的に説明してください。また、市販後にどのような評価を行うことで安全性検討事項 S について問題がないことを説明する予定なのか、統計学的にどの程度の評価が可能かについての説明（推定精度の観点等）も含め、詳細に説明してください。

### コラム：疫学情報の構築

不足情報に設定するかしないかを判断する場面において、安全性検討事項に設定した副作用（疾患／症状／所見）の、予定適応疾患における発現状況（頻度や重症度など）を把握（あるいは推測）しておく必要があります。その発現状況が、不足情報に該当する患者群においてどのように変化するか（発現頻度が上昇するか）を検討しないと、不足情報とすべきか否か、安全性データセットにどのようなデータを含めるべきか、を判断できないからです。

例えば、糖尿病患者における膵炎は、投薬の有無にかかわらず、よくみられる疾患です。無作為化比較対照試験であれば、対照群と比べることも可能ですが、自発報告を含む観察研究における評価検討には、背景発現率が必要になります。

また、前立腺癌治療薬の場合、適応患者は高齢男性になりますが、当該薬剤に心筋梗塞のリスクが疑われる場合には、投薬治療を受けていない前立腺癌患者あるいは同年齢グループの男性における心筋梗塞の推定発症率が分かれば、評価に有用な情報になります。

データの入手先として、総務省統計局のホームページで公開されている、厚生労働省が実施した患者調査もありますが、求めるデータが必ずしも提供されるわけではありません。

難病指定されている疾患の場合は研究班の報告書なども参考にしながら、発現状況を把握します。また、全ての副作用について必要というものではありませんが、重要な副作用については、自らデータを構築することもできます（下記例示）。開発フェーズの早期に将来評価が必要になる「重要なリスク」を見極めて、積極的にデータを入手することが、医薬品の安全性プロファイルを理解するために有用です。

例) 中皮腫と間質性肺疾患：Incidence of interstitial lung disease in patients with mesothelioma in the west part of Japan. *Pharmacoepi Drug Saf* 2011; 20: 643.

糖尿病と急性膵炎：Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: An observational study using a Japanese hospital database. *PLoS ONE* 2012; 7(12): e53224.

糖尿病と肝障害：Epidemiology of hepatic impairment among diabetes patients in Japan. *Pharmacoepi Drug Saf* 2014; 23(S1): 51.

糖尿病とアシドーシス：Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. *Pharmacoepi Drug Saf* 2016; 25: 1196.

なお、このような安全性検討事項に設定した副作用の背景発現率に関する情報は、臨床試験や市販後調査で得られたデータの解釈（場合によっては評価）にも必要になりますし、他の薬剤での評価にも役立ちます。

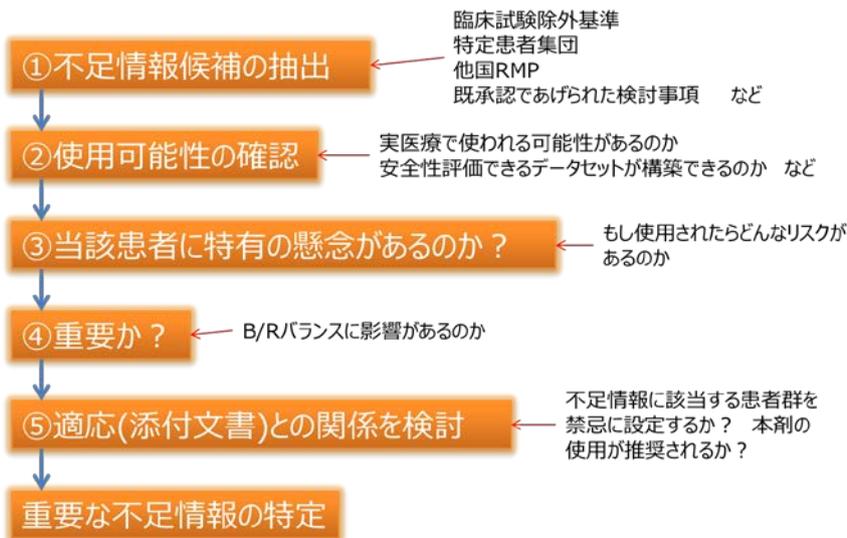
### 3. まとめとチェックリスト

適応疾患における、年齢別、性別、各臓器障害の有無別、適応疾患の重症度別などについて、一般患者の分布、割合、規模（患者数や罹患率など）を調査した上で、臨床試験のプロトコルから推定される被験者の特徴、あるいは実際の臨床試験に参加した被験者背景と比べて、実臨床で使用されると推測されるにもかかわらず、臨床試験や市販後の経験ではカバーしきれていない患者群があれば、当該患者群における安全性および有効性の変化を考慮して、「重要な不足情報」に設定して、承認後に安全性データセットを構築する必要性（データセットを構築して、解析した結果が及ぼす影響の大きさを考慮）について検討してください。また、臨床試験の選択/除外基準を設定する際には、臨床試験が完了した時点で、どのような患者群のデータセットが十分に得られていないかを予測した上で設定することも必要です。

なお、当該患者群が薬物療法の適応になるかどうかや代替薬（当該患者群におけるベネフィット・リスクバランスも含めて）なども考慮してください。

#### <チェックリスト>

データを見るときのポイントとして、本章で整理した点を示します。



チェック事項	
① 不足情報の候補を抽出	
✓	臨床試験の除外基準をふまえ、除外基準に該当する患者が当該医薬品の適応になりえるかどうか、薬効、安全確保、代替薬、倫理面などから検討する。
➤	臨床試験の除外基準により、一定数の不足患者が適応患者群に含まれるならば、当該除外基準を設定することが適切かどうかも考慮する（プロトコルテンプレートに組み込まれているから、という理由は成立しない）。
	例えば、糖尿病患者において肝機能障害を有する患者は実臨床において相当数含まれるので、糖尿病用薬の臨床試験において、軽度な肝機能障害を有する患者まで除

外基準に設定することは、糖尿病患者の特徴に合わなくなる。

第3相試験（抗がん剤などでは第2相試験の場合もある）のプロトコルが決まると、RMPの不足情報とともに「使用上の注意」の慎重投与などの項目もおおよそ決まってくることに留意すること。

特定の患者集団において個別に検討すべき事項

- ・妊婦（妊娠可能な女性）、そのパートナー
  - ✓ 薬物動態（胎盤通過の有無）
  - ✓ 理論的に胎児に及ぼす影響
  - ✓ 妊娠調査等の結果による、リスク発現の実質的上昇を示唆するデータ
- ・授乳婦
  - ✓ 母体血中濃度/乳汁中濃度比
  - ✓ 経口摂取による体内吸収率、同曝露量が乳児に及ぼす影響
- ・高齢者
  - ✓ 加齢が薬物の代謝・排泄に及ぼす影響
- ・腎機能・肝機能障害患者
  - ✓ 臓器障害による薬剤クリアランスへの影響に関するデータ
  - ✓ 当該患者集団における有害事象の発現率が上昇する等の安全性プロファイルの悪化を示すデータの有無
  - ✓ 本剤の使用方法から鑑みた当該リスクの重要度
    - 例) 低用量から投与開始し、臨床症状に応じて用量を増減する場合や、生命を脅かすような緊急処置に利用する場合など
- ✓ Core RMPを参考に、Missing informationに設定されている患者群を確認する。EU-RMPをテンプレートに使用している場合は、EU-local requirement事項が、company coreなconcernとして設定されたものか、あるいはテンプレートに沿って設定されたものかを確認して、その根拠が日本にも適用できるかどうかを検討する。（「Core RMPに設定されているから」は理由にならない。使用上の注意も同様）

② 使用可能性を確認

- ✓ 臨床試験の除外基準に該当する患者が、適応患者群にどの程度含まれるか（割合や実数）を確認する（禁忌や慎重投与の設定にも影響する）。
- ✓ 適応疾患を有する患者の数（新規発症数や罹患数など）、そのうち投薬治療が適応となる割合、さらにそのうち当該医薬品が投与されるであろう患者数を試算する。
- ✓ 「使用経験がない／少ない」、「使用される場合もある」ではなく、実際に使用が想定されるかどうかを検討する。
- ✓ 適応疾患を有する患者のうち、臨床試験や市販後データから安全性について十分に評価できるデータセットが構築できていない患者群を特定する。

③ 当該患者群に特有の懸念の有無

- ✓ 臨床試験で対象とされなかったので不足患者群であるが、当該患者群に投与した場合に想定される安全性上の懸念（新規の副作用が発現する、副作用の発現頻度が高くなる、重症度が悪化するなど）が考えられるか？

例えば、肝機能障害を有する患者では有しない患者に比べて血中濃度が数倍に上昇するが、副作用は増えない（安全域が広く、高用量投与でも副作用が増えるわけではないなど）と推測されるならば、臨床試験の除外基準を理由に肝機能障害を有する患者は不足情報に該当しても、重要な情報に該当するだろうか。

⑤ 適応（添付文書）との関係を検討

- ✓ 不足情報に該当する患者群を禁忌に設定するか？ 本剤の使用が推奨されるか？

## 第2部 安全性検討事項評価管理シート

第1部で紹介した情報収集や評価、判断などについては、安全性の担当者だけでなく、承認申請を担当するチームなど様々な関係者と共有した上で、承認申請から承認審査、承認、発売後までメンテナンスしていく貴重な情報です。

しかしながら、全ての元データを全員が共有して理解するのは大変です。

そこで、次のようなメリットを期待して、次頁に安全性検討事項に関する評価管理シートを紹介します。

- 安全性検討事項に設定した事項と設定しなかった事項の両方を記入することにより、安全性検討事項に採用した基準の整合を確認する。
- 安全性検討事項に設定しなかったリスクについても同様に記入していくことにより、J-RMPには記載しなくても添付文書に記載するリスクを漏れ落ちなく把握するとともに、リスクの影響度と対策の整合を確認する。
- J-RMPに掲載したリスクだけでなく、他のリスクに関するデータもこのような資料を用いて社内関連部門と共有することにより、CTDなどの文書内容の整合を保つことができる。
- Core RMPからの deviation とその理由を確認する。
- 安全性検討事項に設定しなかったリスクに関する照会事項対応の基礎資料になる。
- 安全性プロファイルを把握する作業の進捗状況を把握できる。

第3部で紹介しますが、情報収集は早期から始めて、この評価管理シートの類薬情報（添付文書や審査報告書、文献情報、開発中止情報など）や Core RMP の情報を記入することにより、当該医薬品クラスにおける安全性プロファイルの特徴を大まかに把握していきます（遅くとも第3相試験開始までにまとめて、安全性の課題に関する観察項目や検査項目をプロトコルに反映することにより、臨床試験中の安全性モニタリングを促進する）。

また、薬理作用から考えられる副作用も、動物試験成績や臨床試験成績、類薬情報などから推測して、重大性を考慮せず、漏れなく挙げていきます。

動物試験や in vitro 試験の成績も必ず評価して、本評価管理シートに記入します。なお、それらの試験成績が医薬品と安全性検討事項との関連性を疑わせるデータではない場合は、J-RMPには含まないという選択肢もありますが、メモを作成することにより、それらの評価結果を記録、一覧できるメリットもあります。

### シートの使い方

次頁に評価管理シートを例示していますが、項目には基本的な事項を挙げています。

第1部で挙げた情報を収集する過程においては「追加調査事項」などの欄を設けて action plan を記入したり、また、承認申請後や承認後には「当局との論点や相違点」などの欄を増やしたりするなど、状況に応じて活用の幅を拡げてください。

なお、目的はシートの欄を埋めることではありません。データを羅列するだけでなく、整理・統合した上で、薬剤の **safety profile** を明示した上で、「だからどうする」という安全対策の必要性・内容を検討していく「素材」であることを忘れないでください。

安全性検討事項評価管理シートの例

#	SS 候補	SS の 項目	検討理由	JRMP の特定/潜在/重要な 定義	安全性監視 活動	リスク最小化 活動	使用上の注意	治験相談等での 指摘事項	長期試験等の 結果待ち？	Core RMP EURMP/REMS/PMR	CCDS	類薬の使注 SmPC	類薬の使注 USPI
0	安全性 検討事 項を記 入	RMP 中 の項目 を記入	臨床/非臨床のデータ、類薬情報など、評価・判断 に必要なデータを記入	特定/潜在/重要と判断し た根拠を概説	監視計画を 記入	リスク最小化 計画を記入	添付文書での記載 (通常のリスク最小 化)を記入	PMDA との協議 内容を記入	評価・判断 に影響を与 える、実施 中の臨床試 験を記入	海外の RMP 等の情 報を記入	CCDS で の注意喚 起を記入	類薬の欧州添付 文書の情報を記 入	類薬の米国添 付文書の情報 を記入
1	肝機能 異常	Important potential risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>類薬の USPI、SmPC に記載あり (少数例だが重篤肝障害が報告されている：推定使用患者数は○人、重症肝損傷が○例、そのうち○例は肝不全にて死亡、○例は肝移植を要した)</li> <li>国内臨床試験 (○例、○人年) において、肝機能異常に関連する有害事象は報告されているものの重篤例はなく、発現頻度は低く、プラセボ群と同程度の頻度であり、投与中止例もなく、投与量の増加に伴う発現頻度増加はみられなかった。肝機能に関する検査値の平均値は、いずれの試験においてもほぼ基準値内の変動。</li> <li>ラット反復投与毒性試験における ALT の上昇が○mg/kg/日群で認められている。投与長期化による増悪がなく、試験間で一貫性が認められないことから、毒性学的意義はないと判断している。また、肝臓の器質的障害は認められていない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用等、使用量の違いが発現有無の違いか =&gt; 潜在的リスク</li> <li>ヒトにおいて発現した場合に重篤になる可能性があり、本剤の適応疾患も考慮すると BR バランスに影響を及ぼしうる</li> <li>類薬では保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれがある =&gt; 重要な潜在的リスク</li> </ul>	発現頻度が非常に低いと想定されるので、自発報告による情報収集が適切 通常的安全性監視活動 + 追加的安全性監視活動 (市販直後調査)	通常のリスク最小化活動 + 追加のリスク最小化活動 (市販直後調査)	3. 副作用 (その他の副作用、0.1~5%未満) AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、γ-GTP の上昇	併合解析では重篤な肝機能障害は認められなかったが、現在実施中の第 3 相長期投与試験の成績も含めて確認し、市販後の情報収集について再検討する。	Yes	Core & EU => important potential risk: liver injury  REMS/PMR: なし	Adverse reactions Liver injury	5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Liver Injury There have been isolated postmarketing reports of severe liver injury.	4.8 Undesirable effects Hepatobiliary disorders : Hepatitis that may be serious
2	頭痛	Identified risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬理作用から考えられる。</li> <li>臨床試験では○% (○/○ patient・year) と他の副作用に比べて高頻度に発現しているが、重篤例はなく、投与中止例もなかった。</li> <li>発現時期は投与開始から○週までが多く、その後特に処置なく、投与継続下にて消失しており、self-limited な副作用と判断する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬理作用から考えられ、当該医薬品で認められている=&gt; 特定リスク</li> <li>投与継続に影響なく、BR バランスに影響を及ぼさない =&gt; 重要ではない</li> </ul>	NA	NA	3. 副作用 (その他の副作用、5%以上) 頭痛	なし	No	なし	Adverse reactions Headache	Adverse reactions Headache	4.8 Undesirable effects Central nervous system : Headache
3	長期使用の安全性	Missing info.	現在、長期投与試験を実施中であり、長期のデータが確認できていない。臨床試験で得られる長期投与安全性成績は○例、最長 52 週投与。実臨床では、さらに長期に投与される可能性もある。しかし、薬理作用や類薬情報から、長期投与時の課題は見当たらない。	現時点では長期投与に関する十分な安全性データセットが構築されていない => 不足情報？ ・長期投与試験にて長期投与に特有の、具体的な副作用が認められた場合に、その副作用を SS に設定することを検討	NA	NA	記載なし	本薬の効果が認められない場合だけでなく、効果が認められた場合においても、漫然と投与が継続されることのないよう注意喚起すべき	Yes	なし	記載なし (有効性の試験データのみ)	記載なし (有効性の試験データのみのみ)	
4	腎機能障害患者への投与	Missing Info.	臨床試験では、以下を除外基準として設定しており、これに該当する患者に対する使用経験はない。 ・対照観察期開始時の血清クレアチニン値が 2 mg/dL 以上である者	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験から除外された患者集団 =&gt; 不足情報？</li> <li>本剤は腎排泄型の薬剤ではなく、ADME への影響は考え難い。</li> </ul>	NA	NA	記載なし	なし	No	なし	なし	なし	なし

#	SS 候補	SSの 項目	検討理由	JRMPの特定/潜在/重要な 定義	安全性監視 活動	リスク最小化 活動	使用上の注意	治験相談等での 指摘事項	長期試験等の 結果待ち？	Core RMP EURMP/REMS/PMR	CCDS	類薬の使注 SmPC	類薬の使注 USPI
				=> 「重要な」ではない									

### 第3部 社内連携（社内体制と作成スケジュール）

「安全性あるいは市販後の担当者が、承認申請準備に際して、初めて治験薬について学び、J-RMPを作成し始める」という状況下において、どのような情報をいつ誰から入手していくべきか、について、以下のようなプランを提案します。

コラム：安全性部門（PV）の関与

企業によって、安全性部門の治験への関与は異なります。開発プログラムの初期から試験プロトコルにおける安全性モニタリングプログラムの策定を担当する場合もあれば、重篤有害事象入手時の評価だけなど、関与する範囲はさまざまです。

本書では、申請時に初めて関与する場合も対応できるように記載しています。

#### J-RMP 作成における SS 候補抽出に必要な、PV 担当者が知っておくべき情報\*

- 治験薬概要書（IB；薬理作用、動物試験、臨床試験、安全性情報：AE、毒性試験）
- 同意・説明文書（ICF；安全性情報）
- 試験プロトコル（CSP、除外基準、検査項目とスケジュール）
- DSUR/PBRER（DCSI、CCDS、signal と企業見解、必要に応じて過去のものも）
- Core RMP や EU-RMP（ある場合）
- 臨床試験成績（CTD には含まれない試験や海外の成績も含む）
- 添付文書（類薬、海外）
- 海外での承認情報、審査報告書（European Public Assessment Report：EPAR や FDA の各 review report：Medical Review や Risk Assessment and Risk Mitigation review など）
- EU 又は US の CTD Module2.5
- 文献検索（類薬を含む）
- ほか（例：類薬で過去に（他社も含めて、特に安全性の理由で）開発中止に至った場合の情報）

\*：海外・類薬の申請・発売状況により入手可能な情報は異なります。

下記に、これらの情報が本書のどこに主に関係があるかを参考までに表にしました。ただし、チェックがないからといって情報がないのではなく、DSUR/PBRERのようにほぼすべての情報がかなりの粒度で記載されている場合もあります。これにとらわれず関連する情報をうまくリンクしていくことが重要です。

	第1章							第3章
	1 作用機 序	2 集積	3 海外 RMP	4 添文	5 相互作用	6 非臨床	7 その他	2 不足情 報
IB	✓	✓			✓	✓		
ICF	✓	✓			✓	✓		
CSP								✓
DSUR/PBRER		✓						✓
RMP			✓					
臨床成績		✓						
添付文書	✓			✓				
海外承認情報							✓	✓
海外 CTD		✓						
文献	✓						✓	

**J-RMP 策定に必要な情報\*と社内関連部門、情報入手の時期** (\*：海外・類薬の申請・発売状況により入手可能な情報は異なる)

**J-RMP** は開発の早期段階より、その時点で得られているデータをもとに検討に着手すること、また、その薬剤に対する企業の方針を一貫させるためにも、添付文書「使用上の注意」案の作成と並行して進めることが望ましいと考えます。

開発の各段階で入手可能なデータや文書、それに関連する **J-RMP**、**CTD** ならびに添付文書の項目の目安を下表に示します。

申請までの時間 (目安)	試験の種類	データや文書*	関連部門	J-RMP	CTD	使用上の注意	備考	
遅くとも第2相試験開始までに後期第2相試験の計画または製造販売承認申請の1年前その後も継続的に情報収集と評価	全般的事項	治験薬概要書 同意・説明文書	メディカル ライティング				これらはJ-RMP、CTD、 使用上の注意、いずれにも 関連するものであり、 適切な個所に必要な情報 を反映すること。	
		DSUR/PBRER DCSI/CCSI	本社やビジネス パートナー との窓口部門 (Safety)					
		Core RMP						
		国内外臨床試験一 覧表 (申請パッケ ージに含めるか否 かを問わない)	薬事部門					
		海外の添付文書		潜在的リスク	1.6 外国における使用状況			
		類薬の添付文書		潜在的リスク	1.7 同種同効品			
		海外の申請資料・ 審査報告書		潜在的リスク			EPAR/PASS/PAES PMR/REMS	
		海外の RMP/ REMS/PMR 等		潜在的リスク				
非臨床	薬効 ( <i>in vitro</i> )		潜在的リスク	1.8 薬効薬理				
	相互作用 ( <i>in vitro</i> )		潜在的リスク	2.4 非臨床概括 2.6 非臨床概要		相互作用	添付文書では「薬効薬 理」	
	耐性 ( <i>in vitro</i> )		有効性検討事項				添付文書では「薬効薬 理」	
申請までの時間 (目安)	試験の種類	データや文書*	関連部門	J-RMP	CTD	使用上の注意	備考	
		毒性試験 (生殖発生毒性、 遺伝毒性)		特定されたリスク 潜在的リスク 不足情報 <妊婦・授乳婦への 投与>		妊婦、産婦、授乳 婦等への投与	添付文書では「薬効薬 理」	

		毒性試験 (遺伝毒性、がん原性)		特定されたリスク 潜在的リスク <発がん性>		その他の注意	添付文書では「薬効薬理」
		その他の毒性試験 (免疫毒性、光毒性など)		潜在的リスク		その他の注意	添付文書では「薬効薬理」
	製剤	安定性	CMC	特定されたリスク 潜在的リスク 保管条件など	2.3 品質概括	取扱い上の注意	
	第1相	単回投与 反復投与 ADME 高齢者 薬物相互作用 用量漸増投与 QTc 延長 食事の影響 肝・腎機能障害患者への投与	臨床薬理 薬物動態	特定されたリスク 潜在的リスク	2.5.3 臨床薬理概括 2.5.5 安全性概括 2.5.6.2 臨床上的リスク 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.4 臨床的安全性 2.7.6 個々の試験のまとめ	警告 禁忌 慎重投与 重要な基本的注意 相互作用 高齢者への投与 過量投与 適用上の注意 その他の注意	
	第2相	用量設定					
	第2相 終了	有害事象一覧 CSR (治験総括報告書)	統計解析 メディカル ライティング	特定されたリスク 潜在的リスク	2.5.5 安全性概括 2.5.6.2 臨床上的リスク 2.7.4 臨床的安全性 2.7.6 個々の試験のまとめ	警告 禁忌 慎重投与 重要な基本的注意 副作用 高齢者への投与	第2相試験までの安全性 評価をふまえ、より多くの被験者に投与される第3相試験のモニタリング項目を決める →第3相試験のデータにより RMP の SS が決まってくる
申請までの時間 (目安)	試験の種類	データや文書*	関連部門	J-RMP	CTD	使用上の注意	備考

	第3相	プロトコル	プロトコルの立案部門	不足情報 - 特定の背景を有する患者 - 妊婦・授乳婦への投与 - 小児への投与 - 長期投与 - 薬物相互作用 有効性検討事項		警告 禁忌 慎重投与 重要な基本的注意 相互作用 高齢者への投与 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 小児等への投与	
申請の1.5年前	CTD チーム立ち上げ	評価資料 参考資料	薬事部門				未実施試験は不足情報になり得る
		治験定期報告/ DSUR	PV				
		治験実施中の安全性データの継続的な情報収集と評価	PV				
		治験データの速報	PV 統計解析 メディカル ライティング			副作用	
申請の ●ヶ月前 (NDA 準備に間に合うタイミングを設定)		治験プロトコル単位、あるいは治験全体を統合集計した AE 件数、解析結果、評価結果	PV 統計解析 メディカル ライティング	特定されたリスク 潜在的リスク - 副作用 - 特定の背景を有する患者 肝・腎機能障害患者 有効性検討事項	2.5.5 安全性概括 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.7.4 臨床的安全性 2.7.6 個々の試験のまとめ	警告 禁忌 慎重投与 重要な基本的注意 副作用 高齢者への投与 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 小児等への投与 過量投与 適用上の注意 その他の注意	

\*：海外・類薬の申請・発売状況により入手可能な情報は異なる

作成担当

**日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 平成 28 年度 PMS 部会 継続課題対応チーム 1**

- ◎竹本 信也 (中外製薬株式会社) 関戸 智香子 (大鵬薬品工業株式会社)  
○山田 知子 (MSD 株式会社) 宮川 功 (武田薬品工業株式会社)  
□石田 和彦 (アステラス製薬株式会社) 伊藤 順子 (東レ株式会社)  
□小松 文美 (日本たばこ産業株式会社) 鈴木 寛幸 (トーアエイヨー株式会社)  
□篠江 憲司 (ブリストル・マイヤーズスクイ  
ブ株式会社) 平位 由佳 (鳥居薬品株式会社)  
金子 暢巖 (日本ベーリンガーインゲルハイム  
株式会社)  
小金井 愛 (旭化成ファーマ株式会社) 内海 沙織 (マルホ株式会社)  
奥平 可奈子 (エーザイ株式会社) 櫛谷 千奈津 (持田製薬株式会社)  
田原 康弘 (小野薬品工業株式会社) 小関 路加 (ヤンセンファーマ株式会社)  
佐本 留美 (サノフィ株式会社) 木野 孝一 (大日本住友製薬株式会社)  
伊藤 和彦 (千寿製薬株式会社)  
市原 智子 (大正製薬株式会社)  
■慶徳 一浩 (ファイザー株式会社)  
◎リーダー ○サブリーダー □拡大幹事 ■担当副部長

**日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 平成 26-27 年度 PMS 部会 タスクフォース 1**

- ◎慶徳 一浩 (ファイザー株式会社) 柳瀬 秀明 (塩野義製薬株式会社)  
□竹本 信也 (中外製薬株式会社) 馬場 正樹 (千寿製薬株式会社)  
□宮川 功 (武田薬品工業株式会社) 小畑 清隆 (大正製薬株式会社)  
□山田 知子 (MSD 株式会社) 木野 孝一 (大日本住友製薬株式会社)  
□白石 修一 (第一三共株式会社) 為近 一郎 (田辺三菱製薬株式会社)  
□原 直子 (大鵬薬品工業株式会社) 鈴木 寛幸 (トーアエイヨー株式会社)  
石田 和彦 (アステラス製薬株式会社) 及川 寿浩 (鳥居薬品株式会社)  
市川 清 (アストラゼネカ株式会社) 柏木 有紀 (日本化薬株式会社)  
新井 寿久 (エーザイ株式会社) 金子 暢巖 (日本ベーリンガーインゲルハイム  
株式会社)  
奥平 可奈子 (エーザイ株式会社) 小松 文美 (日本たばこ産業株式会社)  
大西 信太郎 (大塚製薬株式会社) 篠江 憲司 (ブリストル・マイヤーズスクイブ  
株式会社)  
増田 愛子 (大塚製薬株式会社) 西谷 敏彦 (丸石製薬株式会社)  
栗山 和也 (キッセイ薬品工業株式会社) 河野 仁 (Meiji Seika ファルマ株式会社)  
齋藤 達洋 (杏林製薬株式会社) 富永 泰史 (Meiji Seika ファルマ株式会社)  
松坂 圭一郎 (協和発酵キリン株式会社) 末永 佳代 (株式会社ヤクルト本社)  
小川 公平 (グラクソ・スミスクライン株式  
会社) 小林 恵 (ヤンセンファーマ株式会社)  
甲斐 靖彦 (参天製薬株式会社)  
松山 憲司 (参天製薬株式会社)  
小泉 一馬 (MSD 株式会社)  
■熊野 伸策 (旭化成ファーマ株式会社)  
◎リーダー □拡大幹事 ■担当副部長

本書の内容を無断で複写・転載  
することを禁じます。

医薬品リスク管理計画の策定  
入門編

－企業と PMDA とのコミュニケーションのための、必要最低限の準備－

平成 28 年 12 月発行

編集

医薬品評価委員会 PMS 部会 継続課題対応チーム 1

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-11

(日本橋ライフサイエンスビルディング)

TEL : 03-3241-0326 FAX : 03-3242-1767