

医療従事者の利活用を踏まえた 医薬品リスク管理計画（RMP） 策定のための留意事項

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（KT1）

平成 29 年 3 月作成

目次

はじめに	1
1. 安全性検討事項の分類について	3
2. 安全性検討事項の名称について	6
3. 安全性検討事項の設定理由について	7
4. 医薬品の使用時における安全性検討事項について	11

はじめに

医薬品の安全対策において、非常に重要な役割を担う医薬品リスク管理計画（以下「RMP」という。）が、本邦においても平成 26 年 4 月 1 日から本格的に運用が開始され、すでに医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）のホームページにおいて数多くの RMP が公表されている。RMP を通して医療従事者と市販後のリスク管理の内容を広く共有することで、市販後の安全対策の一層の充実強化が期待されている。

RMP の利活用については、平成 26 年 12 月に一般社団法人日本病院薬剤師会から「病院薬剤師業務への医薬品リスク管理計画の利活用について」¹⁾という提言が発出された。この提言の中で RMP は、医療現場に勤務する薬剤師として、新採用薬の院内安全管理立案、患者への情報提供や薬学的指導内容への反映、病棟や外来における臨床薬剤業務を通じた患者モニタリングや処方設計において有用な情報源として位置付けられている。

また、薬剤師の RMP に対する認知度については、平成 26 年度の PMDA による「病院における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況等に関する調査」²⁾及び平成 27 年度の日本医療研究開発機構の基盤研究（以下「AMED」という。）による「医薬品リスク管理計画制度の効果的な実施と一層の充実のための基盤研究」³⁾の調査結果によると、上昇しているとの結果が得られている。

しかし、RMP を作成している製薬企業においては、まだまだ RMP を当局とのコミュニケーションツールのひとつとしてのみ認識しているところもあり、医療従事者とのコミュニケーションツールでもあることを十分に意識できていないとは言えない。

そこで、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 では、医療機関における RMP の利活用をさらに推進することを目的とし、医療従事者の利活用を踏まえた RMP 策定のための留意事項をまとめた。

本留意事項は、平成 27 年度の AMED による「医薬品リスク管理計画制度の効果的な実施と一層の充実のための基盤研究」の調査結果³⁾及びその他医療従事者から寄せられた情報を基に作成した。作成にあたっては、「病院薬剤師業務への医薬品リスク管理計画の利活用について」¹⁾の提言を発出した一般社団法人日本病院薬剤師会と意見交換を行うとともに、本資料の内容についても確認いただいた。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 から平成 28 年 12 月に発行した「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－」⁴⁾に加え、本留意事項をご利用いただくことにより、RMP の記載内容がよりサイエンスベースの情報となり、医療現場への明確なメッセージを有したものになることを期待したい。

出典

- 1) 日本病院薬剤師会 <http://www.jshp.or.jp/cont/14/1215-3.pdf>
- 2) PMDA <https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0010.html>
- 3) 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品リスク管理計画制度の効果的な実施と一層の充実のための基盤研究」平成 27 年度総括研究報告書

4) 日本製薬工業協会

http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/rmp_3.html

平成 29 年 3 月

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

リーダー 竹本 信也

サブリーダー 山田 知子

拡大幹事 石田 和彦

1. 安全性検討事項の分類について

【全般的な留意事項】

「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」の分類は適切に行われているか

リスクの分類を行う際には、全般的に以下の事項を考慮する。

- 1) 薬剤とリスクとの関連性がどの程度明確になっているか。
- 2) 臨床経験に則したデータがどの程度得られているか。
- 3) 同一作用機序を持つ薬剤とリスクとの一般的な関連性評価。
- 4) 現時点で情報が不十分と考えられるリスクの取り扱い。

【医療従事者の意見①】

重要な特定されたリスクに設定した理由として、「本剤が事象に及ぼす影響は明らかではない」と記載されている薬剤がある。薬剤の作用機序から発現が予想できること及び市販後に当該事象の報告が集積されていることも併せて記載しているが、薬剤と事象との関連性が明らかではないとのことから、重要な潜在的リスクとしても良いのではないか。

【留意点】

薬剤との関連性が明確になっていない事象を特定されたリスクとするには情報が不足している印象を受ける場合がある。関連性が明らかでない事象を重要な特定されたリスクとして記載する際には、得られている情報から論理的に説明する必要がある。また、重要な潜在的リスクに分類する可能性も考慮する必要がある。

【医療従事者の意見②】

重要な潜在的リスクに設定した理由として、治験において用量依存的に事象の発現頻度が増加しており、またプラセボ群との比較でも発現頻度が増加していたことが記載されている。このような場合、リスクとして特定されているのではないか。

【留意点】

薬剤の投与量に依存して事象の発現頻度が増加している場合や、プラセボ群と比較して実薬群で発現頻度が高い場合、重要な特定されたリスクと認識される場合が多いと考えられる。治験時の発現頻度から明らかに当該薬剤で発現頻度が高くなる傾向が認められる事象であれば、重要な特定されたリスクへの設定を検討する必要がある。

【医療従事者の意見③】

重要な特定されたリスクや重要な潜在的リスクに設定した理由として、臨床経験が限られていることから、現時点では薬剤による事象発生のリスクは評価困難であることを記載している場合がある。この場合、臨床経験が限られているため重要な不足情報とした方がわかりや

すい。

【留意点】

臨床経験が限られている場合、薬剤との関連性を示すことが難しく、引き続きの情報収集が必要と考えられる。非臨床試験や類薬の情報からもリスクが評価困難である場合には、重要な不足情報と分類する可能性を考慮する必要がある。

【医療従事者の意見④】

重要な潜在的リスクに設定されている事象の設定根拠で、「事象の発現リスクを上昇させる報告がある一方で、上昇させないとの報告もあり、薬剤と事象発現リスクの関連性については評価が確定していない」という記載がある薬剤がある。設定根拠からは薬剤と事象の関連性をどのように考察したのかの記載がないことから、具体的に考察を記載するか、潜在的リスクではなく不足情報と位置づけた方がわかりやすい。

【留意点】

一般的に薬剤と事象との関連性について現時点で明確な見解が得られておらず、当該薬剤の臨床成績からも関連性の評価が困難な場合、現時点では情報が不足していると捉えられる可能性がある。また、今後の情報収集によりリスクを評価することが必要とも考えられるため、重要な不足情報とする可能性を考慮する必要がある。なお、重要な潜在的リスクとする場合には、その結論に至った考察をリスクに設定した理由として記載することが望ましい。

【医療従事者の意見⑤】

重要な潜在的リスクに設定されている事象について、審査報告書では、薬剤と事象との関連性、安全性への影響について記載しており、その結果を踏まえて「承認後も引き続き当該事象について情報収集を行う必要がある」旨が記載されている。そのような場合、潜在的リスクではなく不足情報とした方が良いのではないかと。

【留意点】

薬剤と事象との関連性や事象の重要性を評価する上で、承認後も引き続きの情報収集が必要と考えられる場合、現時点ではそれらを評価するための情報が不足していると認識されやすい。このような事象を潜在的リスクに設定する場合には、情報が不足しているものの潜在的リスクと考えられる根拠について、得られている情報（治験時の発現状況、安全性への影響等）から論理的に説明する必要がある。また、重要な不足情報に分類する可能性も考慮する必要がある。

【医療従事者の意見⑥】

安全性が確立されていない併用療法による副作用発現リスクが、重要な潜在的リスクとして設定されている場合がある。重要な潜在的リスクとするより、重要な不足情報に設定して調査を行うことが望ましい。また、限られた情報しか得られていない患者群や投与方法における副作用発現リスクが、重要な潜在的リスクとして設定されている。重要な潜在的リスクとするより、重要な不足情報に設定して調査を行うことが望ましいのではないかと。

【留意点】

一般的に安全性が確立されていない併用療法や、限られた情報しか得られていない患者群や投与方法における副作用発現リスクについては、現時点で薬剤と事象との関連性や重要性を評価する上で情報が不足していると考えられる。そのような事象については、引き続き調査を行い情報収集することが望ましいと認識される可能性があることから、重要な不足情報に分類することを検討する必要がある。なお、重要な潜在的リスクとする場合には、その結論に至った考察をリスクに設定した理由として記載することが望ましい。

【医療従事者の意見⑦】

一つの有効成分で複数の効能・効果を有する医薬品において、リスクが効能によって異なると考えられる場合であっても、全ての効能に対して同じ安全性検討事項が設定されているものがある。疾患（当該医薬品の使用理由）によってはその治療体系等から発現しえないリスクが異なる効能等で一様に設定されていることがあり、一様にベネフィット・リスクに影響を及ぼすのかが不明確で分かりにくい。

【留意点】

一つの有効成分にて複数の効能等を有する場合に、特定の効能等において発現が想定されないリスクを一様に当該医薬品の安全性検討事項に設定することは、医療従事者の視点を鑑みるとリスクの分類が十分理解されない可能性がある。効能・効果、用法・用量、剤型、投与経路等の異なる製剤について一つの医薬品リスク管理計画書として作成する場合は、注釈を用いるなどして、効能等により設定した安全性検討事項が異なることが分かるように明確に記載する必要がある。

2. 安全性検討事項の名称について

【全般的な留意事項】

リスクの名称から具体的な有害事象について内容が理解しやすいか

安全性検討事項の名称を決定する際には、全般的に以下の事項を考慮する。

- 1) 具体的で理解されやすい表現（事象名等）になっているか。
- 2) リスクそのものが反映されているか。

【医療従事者の意見①】

「胃腸障害」、「眼障害」、「皮膚障害」など、リスクの名称自体がその器官別大分類として消化器等の状態全般をさす広範な概念であり、複数のリスクを包括し、症状が多岐に渡る場合があることから、具体的にどのような有害事象に注意し、対処すべきかが不明瞭である。

また、「心血管系への影響」、「心血管系リスク」など、特定の器官におけるリスクはリスクの名称として認知されている一方で、具体的な事象を示した方が理解されやすいと考えられる。

さらに、「〇〇の安全性への影響」、「〇〇に対する影響」という記載は、広範なリスクの可能性を含む表現であることから、どのような影響が考えられるのか具体的に理解しにくい。

【留意点】

より具体的な表現にすることで具体的なリスクが理解されやすいことがあるため、リスク等の名称がリスクそのものを適切に反映しているか、日常診療で汎用されており理解されやすい名称であるかどうかについても考慮する必要がある。

【医療従事者の意見②】

「新生物」など、悪性か良性か分かり難いため、特定されている場合は「悪性腫瘍」と統一することが望ましい。

【留意点】

良性か悪性か及びどのような部位や組織への発現を懸念しているのか分かり難いため、より具体的な記載が望ましい。

【医療従事者の意見③】

特定の患者集団への投与（例：高齢者）については、当該医薬品投与によりリスク増加の可能性が懸念される患者集団であり、それ自体が医薬品との関連性を疑うようなリスクと認識することが困難な場合がある。

【留意点】

特定の患者集団に対してどのようなリスクがあるのか、なぜ当該患者群でリスクが上昇するのも含めて、より具体的な記載が望ましい。

3. 安全性検討事項の設定理由について

【全般的な留意事項】

リスクの設定根拠が適切にわかりやすく記載されているか

安全性検討事項の設定根拠を記載する際には、全般的に以下の事項を考慮する。

- 1) 当該リスクを安全性検討事項とした理由について、根拠データを示すだけでなく、論理的な説明が記載されているか。
- 2) 文書を引用する際には、医療従事者が参照できる文書が引用されているか。
- 3) 作用機序の異なる薬剤の安全性検討事項を参照し、その設定根拠を援用する場合、援用の妥当性について明確に記載されているか。
- 4) 懸念されるリスクが実際に起こった場合に発生しうる問題・影響が、総説等を含めて明瞭に説明されている場合には、それを設定根拠で引用して概要が記載されているか。
- 5) 以下に示すような情報を用いて、可能な限り定量的に設定根拠が記載されているか。

<臨床情報>

- ▶ 国内あるいは海外臨床試験（用量反応性試験、比較対照試験等）からの情報（発現状況、発現頻度、重篤性、重症度（CTCAE grade 等）、転帰、同効薬・対照薬との比較、好発時期、リスクに対するその他要因、リスク因子、臨床対応（経過、処置内容）等）
- ▶ 製造販売後の国内あるいは海外の使用経験（発現時期、重篤性、転帰、臨床経過、処置等）

<非臨床情報>

- ▶ 基礎研究（毒性試験結果等）、薬理作用、発現機序

<類薬（Class effect）情報>

- ▶ 類薬におけるリスクとの関連性
- ▶ 類薬でみられた副作用をリスクとした経緯

上記情報を設定理由として用いる際、照会事項回答、審査報告書に記載されている説明を参照する（整合性をとる）。

【医療従事者の意見①】

「過敏症（血管浮腫を含む）」と「重要な特定されたリスク」に記載されている薬剤で、設定根拠には血管浮腫に関する記載がない。また、設定根拠内で注射部位反応、注射部位出血、注射部位腫脹、注射部位疼痛など類似の用語が混在していて分かり難い場合がある。

【留意点】

リスク名に「〇〇を含む」といった特定の症状・徴候を併記する場合は、設定根拠においても、その症状・徴候について記載された用語を用いる、または、その症状・徴候に関する具体的な発現部位、重篤性などを示すことで、リスク名と設定根拠の記載内容との間でアンマッチとならないよう注意を払うことが必要である。また、設定根拠内においても、使用する疾患名に類似の用語が混在することで、リスク特定が困難となっていないか注意を払うことが必要である。

【医療従事者の意見②】

糖尿病治療剤において重要な特定されたリスクに設定されている「低血糖」について、インスリン治療を行っている患者の多くは糖尿病治療の経過中に「低血糖」を経験しているため留意すべき真のリスクが分かりにくい。

【留意点】

糖尿病治療における「低血糖」は薬剤の薬効薬理上リスクとしてもっともよく認知されているものではあるが、薬剤のベネフィット・リスクに影響を及ぼしうる重要なリスクとして考えた場合、例えば、「重度の低血糖」のようにより具体的な表現を用いることでリスクが正しく理解されることもあるので、リスクを的確に伝えることのできる表現について検討する必要がある。

【医療従事者の意見③】

「体液減少」が「多尿・頻尿」によるものであれば、一つのリスクとしてまとめた方が望ましい。また、本剤を用いた治療のベネフィット・リスクを覆すような重要な特定すべきリスクは、「多尿・頻尿」による「体液減少」が起因となる、「脱水による血栓塞栓症」とした方がわかりやすい。

【留意点】

随伴症状（チェーンイベント）として発現しているのであれば、それぞれをリスク名として挙げるのではなく、医療従事者が連続性のある副作用症状等として理解できるようまとめて記載するなど工夫が必要である。また、リスク名には症状ではなく、できる限り症状が起因となり重要なリスクとなる疾患名を記載することが望ましい。

【医療従事者の意見④】

国内治験 1 例のみの根拠解説となっているが、1 例のみでは偶発合併例又は患者側素因を否定できず、リスクとした根拠がわかりにくい。

【留意点】

1 例のみでは偶発合併例又は患者側素因といった他因子の影響も否定できないので、1 例で潜在的リスクと位置づけるのではなく、基礎研究や薬理作用または海外試験等も引用して理由の解説を行うなど多角的にリスクとした理由について記載する必要がある。

【医療従事者の意見⑤】

「Summary of Product Characteristics では“4.8 Undesirable effect” に急性腎不全及び腎機能障害が記載され、“4.4 Special warnings and precautions for use” にて、胃腸障害に伴う脱水からこれらの事象に至る危険性を注意喚起している。」と記載されているが、出典が記載されていないため、どのような根拠に基づいて記載されているのか分かり難い。

【留意点】

資料を引用する場合、出典元を記載することが望ましい。また、医師・薬剤師等の医療従事者が出典を参照することができるよう US-PI、SmPC または公表文献等の公になっている資料を引用することが望ましい。また、US-PI、SmPC または公表文献等の資料から引用する場合であっても、可能な範囲で機序を含めた原因から事象発現までを筋道立てて記載することが望ましい。

【医療従事者の意見⑥】

リスクとする根拠には、動物の試験成績に加えて、ヒトへの投与に関する情報を記載することが有用である。

【留意点】

ヒトに関する検討内容は医師・薬剤師にとって臨床の場において有用なものであることが多いことから、動物試験の成績だけでなく、ヒトに対する試験成績を記載することが望ましい。また、本剤のベネフィット・リスクバランスを損なうことのないリスク管理が RMP の目的であることから、発現頻度、発現時期といった情報や発現した際の臨床対応や転帰についても記載することが望ましい。

【医療従事者の意見⑦】

プラセボ群に比し実薬群で発現頻度が高かっただけでは、リスクとして設定した根拠がわかりにくい

【留意点】

プラセボ群と実薬群との発現頻度の比較データだけでなく、試験からのより詳しい情報（発現状況、発現頻度、重篤性、重症度（CTCAE grade 等）、転帰、同効薬・対照薬との比較、好発時期、リスクに対するその他要因、リスク因子、臨床対応等）の記載や、発現機序や類薬の情報を併記する等、リスクとしたことが医療従事者にとって理解しやすい論理的な説明を記載することが望ましい。

【医療従事者の意見⑧】

類薬との比較で解説することにより、具体的で理解し易くなる場合がある。

【留意点】

類薬でみられた副作用情報等、類薬の情報をを用いて本剤のリスク設定根拠を説明する場合は、類薬群と本剤群の発現頻度、重篤性の比較や発現機序の差異、クラスエフェクトとしての報告を示すなどすると理解がしやすい。なお、他剤を用いての解説は同じ薬理作用の類薬であることが望ましく、薬理作用の異なる薬剤を用いての解説は望ましくない。

【医療従事者の意見⑨】

「習慣性医薬品指定」等の薬事行政上の指定等を理由に設定することは、リスクとした根拠がわかりにくい。

【留意点】

薬事行政上の指定区分等を設定根拠として述べるのではなく、指定の背景となった臨床・非臨床試験や類薬の情報、公表されている総説等を用いて論理的に説明することが望ましい。

4. 医薬品の使用時における安全性検討事項について

【全般的な留意事項】

「投薬過誤」によるリスクは、それがわかるようにリスクの名称または設定理由に記載されているか

投薬過誤等に関する安全性検討事項を設定する際には、全般的に以下の事項を考慮する。

- 1) 不適正使用により生じるリスクの場合はその旨の記載。
- 2) 投薬過誤の結果、引き起こされる有害事象やその発現理由。

【医療従事者の意見①】

インスリン製剤はその製剤の種類が多いこと、投与方法が患者による自己注射も含めて多様であること、投与量の変更が多いことなどから、インスリン含量の誤認、誤解、注入器の取り違いなどの医療事故、ヒヤリ・ハット事例が多い。しかしながらこれらはインスリン製剤に関する一般的なリスクである。また、ヒューマンエラーによって引き起こされた投薬過誤の結果発現した有害事象は、非臨床・臨床データ等に基づいて示された有害事象とは位置付けが異なることから区別して取りあげるのが適切であると考えられる。実際には、他のインスリン製剤からの切り替えや取り違いによって正しいインスリン量が投与されないことによる高血糖や低血糖などがリスクの本質ではないかと考える。

また、GLP-1 アナログ注射液の「重要な特定されたリスク」である「インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖」については、名称自体は理解しやすいものの、インスリン依存状態の患者に対してインスリン製剤を中止することは、副作用ではなく不適切な使用によるものであることから、安全性検討事項として位置付けて良いのか検討が必要である。

【留意点】

「投薬過誤」は意図的か否かに関わらず当該医薬品が医療関係者、患者自身あるいは消費者の管理下にある場合で、患者にとって有害なこと、または不適切な薬剤使用を引き起こす可能性がある全ての回避可能な事象を示すが、本事象は特定の医薬品に限定されるものではない。特に薬剤の取り違いは全ての医薬品において生じうるため、個々の医薬品にてリスクとして扱う際には投薬過誤の結果、引き起こされる有害事象やその理由について記載することが望ましい。

また、医薬品を適正に使用していても起こる事象と「医療過誤による不適切な使用」がなされた場合に生じる事象は区別して取り上げた方がよい。

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) | 木野 孝一 (大日本住友製薬株式会社) |
| ○山田 知子 (MSD 株式会社) | 関戸 智香子 (大鵬薬品工業株式会社) |
| □石田 和彦 (アステラス製薬株式会社) | 宮川 功 (武田薬品工業株式会社) |
| □小松 文美 (日本たばこ産業株式会社) | 伊藤 順子 (東レ株式会社) |
| □篠江 憲司 (ブリistol・マイヤーズ株式会社) | 鈴木 寛幸 (トーアエイヨー株式会社) |
| 会社) | 平位 由佳 (鳥居薬品株式会社) |
| 小金井 愛 (旭化成ファーマ株式会社) | 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) | 内海 沙織 (マルホ株式会社) |
| 田原 康弘 (小野薬品工業株式会社) | 楡谷 千奈津 (持田製薬株式会社) |
| 佐本 留美 (サノフィ株式会社) | 小関 路加 (ヤンセンファーマ株式会社) |
| 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

本書の内容を無断で複写・転載
することを禁じます。

医療従事者の利活用を踏まえた
医薬品リスク管理計画（RMP）策定のための留意事項

平成 29 年 3 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