

企業事例から見た J-RMP のメンテナンス

-適切な医薬品リスク管理のための提案-

-令和 4 年 3 月版-

令和 4 年 3 月作成

編集 日本製薬工業協会

医薬品評価委員会

PV 部会 継続課題対応チーム 1

目次

はじめに	4
本書における略語・用語	6
1. 要旨	8
2.1. 安全性検討事項の評価	10
2.2. 新たな安全性検討事項に繋がるシグナル検出	11
2.3. 評価時期	13
2.4. 提案	13
3. 医薬品リスク管理計画の評価の記録及び評価手順の文書化	15
3.1. 評価の記録	15
3.2. 評価の手順の文書化	16
3.3. 提案	16
4. 医薬品リスク管理計画を改訂した場合の医療機関への周知	18
4.1. 周知の有無	18
4.2. 周知の方法	19
4.3. 周知の手順の文書化	19
4.4. 提案	20
5. 医薬品リスク管理計画の終了	22
5.1. 再審査申請時と J-RMP 終了後の評価	22
5.1.1. 安全性検討事項の評価（手順化を含む）	22
5.1.2. 再審査期間終了後のシグナル評価	23
5.2. 再審査期間終了後のリスク最小化活動の継続要否	25
5.2.1. 追加のリスク最小化活動の評価	25
5.2.2. J-RMP 終了後の RMP 資材	26
5.3. 再審査結果通知後（終了）の J-RMP の取り扱い	27

5.3.1.	再審査期間終了後の J-RMP 継続	27
5.3.2.	再審査期間終了後の社内 J-RMP 管理手順	28
5.4.	提案と今後の課題	29
6.	アンケート結果	30
6.1.	2018 年度アンケート結果（1 回目）	30
6.2.	2021 年度アンケート結果（2 回目）	35

はじめに

2014年10月1日に施行された改正GVP省令及び改正GPSP省令により法制化された医薬品リスク管理計画書（J-RMP）は、2022年2月時点でPMDAのWEBサイトに650品目を超える数が掲載されており、多くの企業が作成している。

J-RMPは、企業が作成し、承認審査の過程で規制当局と議論を重ね、承認時に完成する。製造販売後、企業は、J-RMPに従った安全管理活動を実施している。

J-RMPの策定については、規制当局から平成31年3月14日付で「製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」（薬生薬審発0314第4号、薬生安発0314第4号）が発出され、J-RMPに対して承認審査時に当局が求める方向性が示された。また、日本製薬工業協会は、医薬品評価委員会ファーマコビジランス部会継続課題対応チーム1（以下、KT-1）で、J-RMPの運用に関する課題対応をテーマに挙げて活動し、事例に基づいたJ-RMPの策定時のポイントを検討し、ホワイトブック「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PMS部会KT-1作成）」

（https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/rmp_3.html）にまとめた。ホワイトブックは企業がJ-RMPを策定する際の参考として役立っているとの声が、各方面から聞かれている。

一方、J-RMPの実装後の運用については、該当する指針がなく、再審査でJ-RMPの運用の評価がなされた製品が少ないことから、J-RMPの管理部門の担当者から、リスク管理の対象範囲が不明瞭でシグナルの取りこぼしがあるような気がする、シグナルの検出の方法や基準が分からず担当者の経験に依存しているといった声が挙がっていた。そこで、J-RMPの実装後の運用の課題を抽出するために、先ず、2019年当時、KT-1に参加していた18社に対し第1回アンケート調査を実施したところ、「医薬品リスク管理計画（以下、RMP）の評価」と「J-RMP改訂後の周知方法」の2点が課題として挙がってきた。これらの課題に対するヒントを得るために「RMPの評価」のシステムが既に確立している企業にヒアリング調査を実施し、集めた具体的な情報を検討し、理想とするJ-RMPの運用を2020年2月にホワイトブックとして提案した。

その後、2年が経過し、再審査期間終了に伴い、再審査申請資料を通してRMPの評価を行い、J-RMPを終了する事例が集積されてきた。一方、J-RMP終了時の手順、J-RMP終了後のRMP資材の取り扱い、シグナル評価手順等については、明確な指針等はなく、各社で方法を模索している状況である。そこで、2021年度にKT-1に参加していた16社に第2回アンケート調査を実施し、再審査申請時及び終了後の各社のJ-RMPの手順や方針を確認した。また、これらの調査を通して、我々が考えるJ-RMP終了にあたっての留意点を「5. 医薬品リスク管理計画の終了」にまとめ、今回、令和4年2月版として改訂を行った。なお、再審査申請にあたっては、追加のリスク最小化活動を評価することも必要となるが、その留意事項については、KT-1が2021年6月に作成した「医薬品リスク管理計画（RMP）」

追加のリスク最小化活動（資材）の効果を評価するための留意事項」

(https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/rmp_risk_points.html) を参照されたい。

本書は「アンケート結果」と一部の会社を実施した「ヒアリング結果」、そして、望ましい姿の「提案」という形で構成している。「提案」は、実現するには難しい部分もあるが、既に実施している J-RMP の運用方法を立ち止まって考えるきっかけになれば幸いである。本書のタイトルは、重く捉えすぎないように「J-RMP のメンテナンス」とした。本書を通じ、J-RMP の運用に携わっている方々の日々の問題や疑問が解決できる一助になれば幸いである。

令和 4 年 3 月

日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会
継続課題対応チーム 1 拡大幹事 長濱 敬樹
リーダー 竹本 信也

本書における略語・用語

用語	説明
Core-RMP	Core Risk Management Plan 企業が作成する中核リスク管理計画書
CCDS	Company Core Data Sheet 企業中核データシート
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report database 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が提供している「副作用が疑われる症例報告に関する情報『医薬品副作用データベース』」
J-RMP	Japanese Risk Management Plan 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「医薬品リスク管理計画の策定について」に規定される「医薬品リスク管理計画書」を指す。
RMP	医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan) 常に医薬品の適正使用を図り、ベネフィット・リスクバランスを適正に維持するため、医薬品について安全性検討事項を特定し、これを踏まえて、医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を策定し、有効性に関する製造販売後の調査・試験の計画を策定し、実行する概念や制度のこと。本書では上記概念を RMP として記載する。
MR	Medical Representative 医薬情報担当者
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report 定期的ベネフィット・リスク評価報告
PRR	Proportional Reporting Ratio 自発報告のデータベースにおいて、すべての薬剤を対象にした時のあるイベントの報告割合と、特定の薬剤を対象とした時のそのイベントの報告割合の比。この値の比率として表され、データベースにおけるそのイベントの観察度数/期待度数を反映している。
ROR	Reporting Odds Ratio 自発報告データベースにおいて、特定の薬物が記載されているすべてのケースレポートの中の特定の有害事象名を見出すオッズと、その薬物が記載されていないそれ以外のすべてのケースレポートで同じ有害事象名を見出すオッズで除した比。

用語	説明
PV	Pharmacovigilance 医薬品安全性監視 医薬品の有害な作用または医薬品に関連する諸問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動（WHO（世界保健機関）の定義より）

1. 要旨

医薬品のリスク管理は、①シグナルを検出・評価し、②リスクを評価・特徴づけし、③安全性検討事項に設定したものを、④適切な監視活動およびリスク最小化活動を実施する、というサイクルを回すことで実施している。その実態に関する 2 回のアンケート調査結果から、今後のリスク管理のあり方として、以下の取り組みを製薬企業に対して提案する。

第 1 回アンケート結果（2018 年 8 月実施）からの提案については第 2 章から第 4 章に、第 2 回アンケート結果（2021 年 4 月実施）からの提案については第 5 章に記載した。

【医薬品リスク管理計画の評価】（第 2 章）

- 安全性検討事項は、安全性検討事項のレベル毎に基準を設け、シグナルを多角的に拾い上げられるように、集積状況や医薬品のライフステージに応じて特定の有害事象の報告数を指標にするなどの伝統的シグナル検出手法に加え、データベースを利用した統計的シグナル検出手法を用いることが望ましい。統計的シグナル検出においては、製品特性やシグナル検出の目的により適したデータベースを選択する。
※「シグナル検出」は、データマイニングを使った統計的手法（ROR 等）のみを指す場合（狭義）と、集積状況を確認する伝統的手法と統計的手法の両手法を含めたものを指す場合がある（広義）。本書の「シグナル検出」は広義のシグナル検出を指す（図 1）。
- J-RMP の評価の節目として「定期報告作成時」、「再審査申請時」、「製造販売後調査等の結果に関する報告書の作成時」などの大規模なデータ解析を行う時期に加えて、シグナル検出の節目として製品の特性やライフサイクルに応じた定期的な評価実施時期を設定する。

【評価手順の文書化】（第 3 章）

- J-RMP の改訂の記録は、評価した材料や判断の経緯を後から追えるように、検出したシグナル、設定した安全性検討事項の分類、安全確保措置の対応の有無、対応有りの場合はその方法を含めた記録を残す。
- シグナルおよびリスクの評価方法や評価時期は、製品ごとにあらかじめ手順書や評価計画書などに定める。

【改訂 J-RMP の周知】（第 4 章）

- 適切な版の J-RMP が医療現場で利活用されるように、改訂内容に応じた周知方法を設定し、変更のレベルが大きいものは、MR および医療機関を対象に適切に周知する。また、周知することを含めた手順書を作成する。

【J-RMP の終了】（第 5 章）

- 再審査期間終了後も、シグナル評価実施の頻度や基準等を見直しつつ、適切なリスク評価に必要な解析を実施できる体制を整えておく。
- 追加のリスク最小化活動について、承認当時に設定した活動を漫然と継続するのではなく役目の終わったものは終了し、メリハリをもった活動を目指す。
- 医療従事者向け／患者向け資材とは異なる性質の追加のリスク最小化活動を設定して

いる場合は、再審査申請資料提出前に、J-RMP を継続するか否か、社内で十分に協議を行う。

- J-RMP 終了に伴い、J-RMP の様式に捉われず、リスク管理に必要な要素（安全性検討事項等）を継続していくことも可能である。

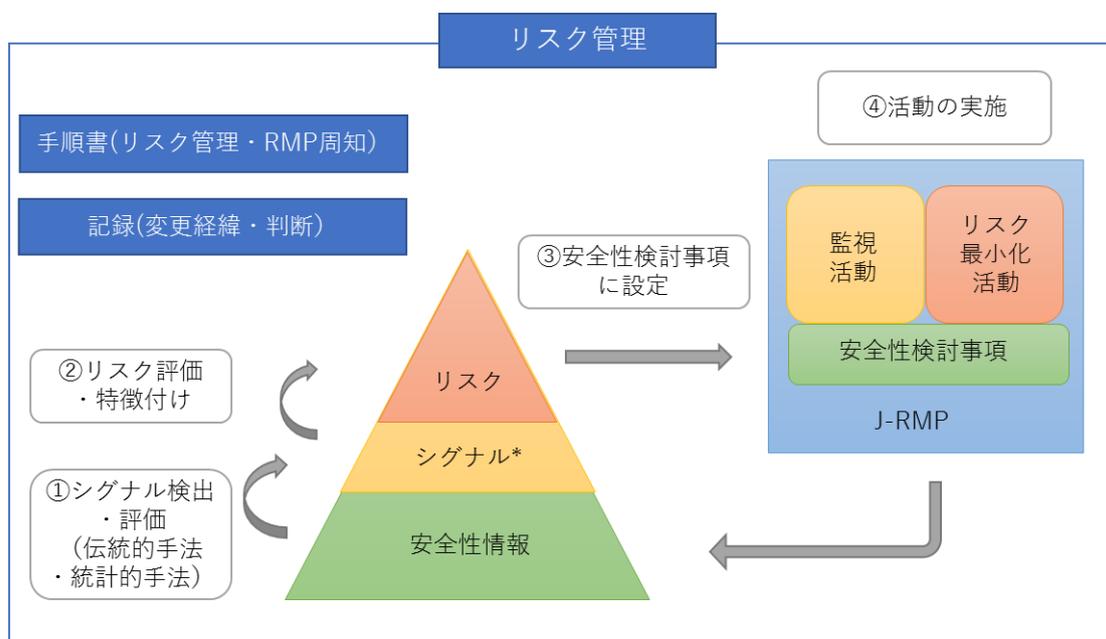


図1 リスク管理の概念

* それまで知られていなかったかもしくは不完全にしか立証されていなかった有害事象と医薬品との因果関係の可能性に関するさらに検討が必要な情報（WHOの定義）

2. 医薬品リスク管理計画の評価

RMP の評価の手段およびその時期について、それぞれのアンケート結果およびヒアリング結果、並びに提案をまとめた形で以下に示す。評価の手段については、J-RMP に定めた「安全性検討事項の評価」と新たな安全性検討事項に繋がる「シグナル検出」に分けて設定している会社があったため、それぞれについて述べる。

「シグナル検出」の方法には、未知の副作用を“3 例以上”などの基準で集積状況を確認する伝統的手法と、注目している医薬品とそれ以外の全医薬品の副作用報告割合を比較する等のデータマイニングを使った統計的手法（ROR 等）の両方が挙げられていた。

2.1. 安全性検討事項の評価

1) 第 1 回アンケート結果（対象：18 社）

J-RMP 改訂の要否の検討については、伝統的手法で評価している会社が 18 社中 16 社で大半を占めた。このうち 15 社では、当局報告数や重篤事象の集積件数等、検討対象事象を定め、その事象の件数の推移を確認して評価していた。

伝統的手法で評価している会社のうち 5 社では、伝統的手法に加えて統計的手法もしくは統計に似た手法を用いたシグナル検出も行っていた（一部製品での実施を含む）。更に、追加の医薬品安全性監視活動（使用成績調査等）の結果より発現頻度を確認している会社もあった。

評価の結果、J-RMP の安全性検討事項を改訂した経験がある会社は 4 社あり、うち 1 社は、安全性検討事項と同時に医薬品安全性監視計画の改訂も実施していた。

2) ヒアリング結果（対象：4 社）

安全性検討事項毎に評価方法を分けて実施していた。

①重要な特定されたリスクに対する評価

既にリスクとして特定されているため、新たなシグナル検出よりも報告数の傾向変化の評価手法が多く用いられていた。発現傾向の検討においては出荷数量と報告数をあわせて検討している事例もあった。死亡等の重大な転帰なども考慮されていた。

評価の結果、使用上の注意の重大な副作用が追加された事例があった。

②重要な潜在的リスクに対する評価

リスクとして特定されていないため、有害事象の集積結果を基に評価を実施している会社があった。

評価の結果、「重要な潜在的リスク」から、「重要な特定されたリスク」に変更した事例があった。

③重要な不足情報に対する評価

重要な潜在的リスクと同様の観点で評価していた。特定の患者群（妊産婦、小児、高齢者等）は、使用成績調査の層別集計から検討している事例もあった。

2.2. 新たな安全性検討事項に繋がるシグナル検出

1) 第1回アンケート結果（対象：18社）

集積した安全性情報の解析に統計的手法を用いている会社は18社中5社で、このうち3社は統計的手法と伝統的手法の両方を用いており、2社は統計的手法のみを用いていた。一方、解析に伝統的手法を用いている会社は18社中16社で、そのほとんど（13社）が安全性検討事項毎に事象を決めて副作用の集計を行い、かつ安全性検討事項に設定していない副作用の発現数の集計も行っていた。

2) ヒアリング結果（対象：4社）

統計的手法を用いている会社では、入手した安全性情報全体を対象に当該製品の副作用に関する特徴や傾向をつかむことが可能であり、重篤事象の累積件数とは別の視点からシグナルを検出することができることから、データベースを利用したデータマイニングを取り入れていた。統計的手法で利用しているデータベースは、JADERの場合と自社のデータベースの場合があった。

データマイニングを取り込んだシグナル管理の手法の一例を図2（シグナルからリスクへの管理プロセス）に示す。この事例では、PV部門（安全性部門）とは別の専門部門により検出されたシグナルについて、PV部門にて検証・評価が行われていた。

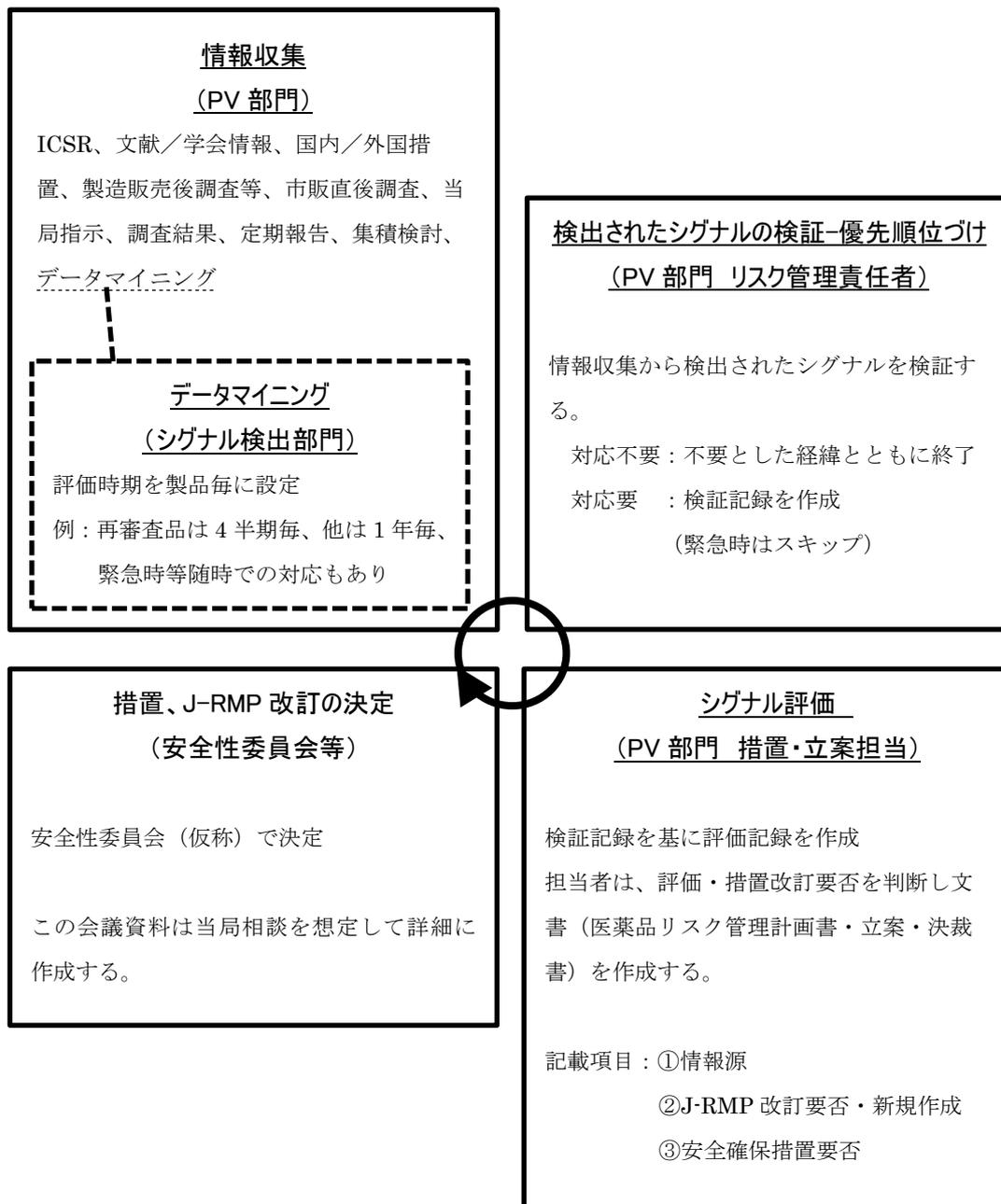


図2 シグナルからリスクへの管理プロセス（ヒアリングの事例）

2.3. 評価時期

1) 第1回アンケート結果（対象：18社）

J-RMP の節目となる予定の時期は、調査を行った 18 社全てが安全性定期報告書作成時を設定していた。その中の 12 社が、安全性定期報告書作成時に加えて、追加の医薬品安全性監視活動の報告書作成時（中間報告を含む）を設定しており、更に 3 社が、その他として再審査申請時を節目として設定していた。

2) ヒアリング結果（対象：4社）

J-RMP の安全性検討事項の評価時期とは別に、社内運用でシグナル検出などの安全性検討事項の前段階のリスク検出の時期が設定されていた。

再審査対象外製品（再審査期間終了後でも J-RMP を付与された製品、バイオシミラー等）の J-RMP の評価時期は、医薬品未知・非重篤副作用定期報告時に合わせ 1 年毎に設定していた。

販売開始直後には、市販直後調査が実施されているため、販売開始後 6 ヶ月間の追加の医薬品安全監視活動が行われているが、医薬品の特性（例：末期がん患者など重篤な対象疾患）やライフステージに応じ、四半期毎のシグナル検出を追加している会社もあった（表 1 参照）。

表 1 ライフステージとシグナル検出の実施時期（例）

ライフステージ承認・販売開始後（年）	シグナル検出の実施時期
1 年迄	4 半期毎
1 年以降、2 年迄	半年毎
2 年以降	1 年毎

2.4. 提案

医薬品リスク管理においては、安全性検討事項に対する検討に加え、シグナル検出を含めた検討を実施すべきである。また、シグナル検出の方法として、伝統的手法によるシグナル検出のみでなく、統計的手法を用いたシグナル検出を取り入れることが望ましい。

安全性検討事項は、安全性検討事項の分類毎に基準を設けて評価を行うことが望ましい。重要な特定されたリスクは、発生傾向や転帰等を確認した上で、更なるリスク最小化活動の必要性を検討することが必要である。重要な潜在的リスクや重要な不足情報は、定期的に有害事象の集積状況を確認することに加え、類薬の集積件数の比較等の「シグナル検出」を取り入れて評価することが有用と考える。

シグナル検出の方法としては、個別症例や文献情報の評価に加え、過去の安全性情報の集積件数等から特定の有害事象の報告数を指標にするなどの伝統的手法と、データベースを利用したデータマイニングによる統計的手法がある。統計的手法を用いる場合は、統計の専

門家などの協力が必要であり、得られた結果については、PV 部門の検証が必要である。一方、伝統的手法は、集積件数の目視等による検討であり、シグナルの見逃しや判断における恣意性が危惧される。伝統的手法と統計的手法とは互いに補完する方法であり、シグナルを多角的に拾い上げられるように、集積状況や医薬品のライフステージに応じて選択することが望ましい。

統計的手法に用いるデータベースは、自社のデータベースと公開データベース（JADER 等）から選択できる。JADER の利用は、PMDA と同じデータベースを用いることで PMDA が検出するシグナルを同時もしくは事前に検出できることや他社製品との比較ができることなどが利点として挙げられるが、非重篤な副作用情報が含まれておらず、新たなリスク発生傾向の兆しを重篤事象が発生するまで検出できないことが懸念される。一方、自社のデータベースは、PMDA とは異なるデータベースを用いることで PMDA が検出するシグナルとは別の視点からシグナルを検出できることが利点に挙げられるが、自社で取り扱っている製品に偏っていることや規模が小さいことなどが懸念される。これらの点を考慮し、製品特性やシグナル検出の目的に適したデータベースを用いることが望ましい。

J-RMP の評価時期は、安全性検討事項の評価と「シグナル検出」を実施する「定期報告作成時（安全性定期報告、医薬品未知・非重篤副作用定期報告）」、「再審査申請時」に加え、「製造販売後調査等の結果に関する報告書（総括報告書）作成時（中間報告を含む）」等の大規模なデータ解析を行う時期を節目として設定することが望ましい。

新たな安全性検討事項に繋がる「シグナル検出」の設定時期は、例えば四半期毎に行うなど、製品特性とライフステージに合わせて J-RMP の評価時期とは別に設定することも考慮する。特に再審査対象外製品の評価の間隔は、最も長い場合でも医薬品未知・非重篤副作用定期報告時の 1 年に 1 回となるが、製品特性に応じ、半年に 1 回などより短く設定することも考慮する。

リスク管理の全体の流れとしては、検出されたシグナルや安全性検討事項の検討結果など関連する情報をリスク管理の責任者に集約した上で、十分に検討することが重要である。製品特性やライフステージに応じた頻度で検討することで、検出されたシグナルを安全性検討事項に設定するかどうかを検討し、その後、安全性検討事項に設定するという流れが明確になり、適切なリスク管理が可能になると考える。

3. 医薬品リスク管理計画の評価の記録及び評価手順の文書化

3.1. 評価の記録

1) 第1回アンケート結果（対象：18社）

検討した経緯をどのように記録しているかについて調査を行ったところ、18社中17社が専用の検討シートまたは評価結果のみの簡単な記録等を作成し保管していた。

2) ヒアリング結果（対象：4社）

評価の記録の様式は2タイプに分かれており、①GVP省令第9条の2を意識した「J-RMPの安全性検討事項に特化した検討票」タイプと②GVP省令第8条、第9条を網羅した「安全確保措置の検討票」タイプがあった。次に概要を示す。

① 「J-RMPの安全性検討事項に特化した検討票」

再審査申請資料の報告様式をベースとした「死亡例」、「未知の事象」、「重篤な事象」に加え、J-RMPの安全性検討事項別集積結果を一覧に示し、新たなシグナルを安全性検討事項へ追加する等のJ-RMP改訂の要否も記録していた。

<ヒアリングの事例：概要表示>

シグナル検出	
死亡例	
未知	
重篤	
その他	

安全性検討事項	
特定	
潜在	
不足情報	

RMP改訂	
要	否

② 「安全確保措置の検討票」

安全確保措置を主とした検討票では、①で示した「RMPの安全性検討事項に特化した検討票」を情報源の一つとし、他の情報源（市販直後調査、過去の安全性定期報告、医薬品未知・非重篤副作用定期報告等）も加えてJ-RMP改訂の要否を検討していた。また、安全確保措置の立案・実施の要否の記載欄を設け、「電子化された添付文書改訂」の要否、「追加のリスク最小化活動の実施」、「安全性監視活動の実施」の有無および内容についても記録していた。

<ヒアリングの事例：概要表示*>

1.情報源	
<input type="checkbox"/> 個別症例	<input type="checkbox"/> 市販直後調査
<input type="checkbox"/> 製造販売後調査結果	<input type="checkbox"/> 再審査申請資料
<input type="checkbox"/> 定期報告	<input type="checkbox"/> C-RMP
<input type="checkbox"/> 機構からの照会事項	<input type="checkbox"/> その他(PBRER等)

2.RMP改訂・新規作成の要否	
<input type="checkbox"/> 不要	<input type="checkbox"/> 要

3.安全確保措置 立案・実施の要否	
<input type="checkbox"/> 添付文書改訂	⇒ 使用上の注意の改訂 <input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 否
<input type="checkbox"/> 追加のリスク最小化活動実施	
<input type="checkbox"/> 安全性監視活動の実施	

*ヒアリング実施当時の内容を示しており、「添付文書」は現在、「電子化された添付文書」に変更となっている。

3.2. 評価の手順の文書化

1) 第1回アンケート結果（対象：18社）

J-RMP の評価に関する手順書（マニュアル）のある会社が 18 社中 4 社、安全性検討委員会、集積評価等の他の手順書に含めている会社が 18 社中 3 社、改訂手順等のマニュアルはあるが評価マニュアルはない会社が 18 社中 4 社であった。手順を定めていない会社は 6 社であった。

2) ヒアリング結果（対象：4社）

評価方法など詳細な手順を手順書で定めている会社がある一方で、J-RMP 全体の共通の手順を定めず、製品毎にリスクの評価計画書を作成し、評価計画書の中で評価手法や評価時期を定めている会社もあった。

3.3. 提案

評価の記録については、J-RMP の検討に用いた情報源、J-RMP 改訂要否の判断及び改訂が必要となった場合には安全性検討事項の変更内容についても記録に残す必要があると考える。さらに、安全確保措置の要否を検討した場合には、その記録も一緒に残すことが望ましい。その際に使用する理想とする評価の記録を別紙（P.41 様式 1、P.42 様式 2）に示した。様式 1 では RMP 改訂概要について安全性検討事項等の項目毎の改訂有無がわかる表形式とし、様式 2 では軽微変更の場合や改訂内容が多岐にわたる場合に RMP の変更履歴から転記する様式とした。また、各社の状況に応じて活用できるように、それぞれの記入見本を別紙（P.43 記入見本 1、P.44 記入見本 2）に例示した。なお、情報源には、データマイニング、集積検討（市販直後調査、医薬品未知・非重篤副作用定期報告及び PBRER 等）、

厚生労働省及び PMDA からの照会事項、海外情報等が挙げられる。

評価の手順の文書化については、全製品共通の J-RMP 評価のプロセスを手順書で定め、さらに手順書とは別に製品特性に応じた製品毎の評価方法や検討時期等を評価計画書に定めることを提案する（表 2 参照）。評価計画書には、評価方法等の設定理由も記載し、集積状況等を踏まえて評価計画書を適宜見直すことも明記しておくことが望ましい。

評価手順を手順書や評価計画書等であらかじめ定めておくことで、常に一定の評価方法・基準で判断できるため、恣意性を排除でき、J-RMP においてリスクとして設定した理由に沿った確実な評価が可能になると考える。

表 2 評価計画書に定めるべき項目（例）

評価方法	内容
集積検討（伝統的手法）	頻度、手法、検討基準（例：3 例以上等）
データマイニング（統計的手法）	実施有無（対象：再審査品、集積状況をみて）、頻度（例：1 年毎等）、対象データベース（JADER、自社等）、検討基準（ROR > 2%等）
その他	注釈：緊急の場合はこの限りではない

4. 医薬品リスク管理計画を改訂した場合の医療機関への周知

医療従事者による J-RMP の利活用を促進するため、2019 年 4 月より J-RMP に加え、J-RMP に紐づく資材も PMDA の WEB サイトに掲載されている。また、2019 年 5 月より、更新掲載された J-RMP について、PMDA メディナビで案内が出ている（更新掲載の J-RMP については、安全性検討事項の新設または削除等、追加のリスク最小化活動の新設、その他の重要な変更があった J-RMP に限定）（図 3）。

J-RMP の改訂には、安全性検討事項の新設など医療現場への影響が大きい改訂から、組織名の変更など軽微な改訂まで様々なレベルがあるが、このように、公表する範囲が広がった昨今の状況を踏まえ、PMDA の WEB サイトで公表する以外に、J-RMP の改訂を医療機関へ周知する方法があるか調査した。



図 3 PMDA メディナビ（事例）

4.1. 周知の有無

1) 第 1 回アンケート結果（対象：17 社）

J-RMP を改訂した場合の医療機関への周知のマニュアルがなく、周知方法の手順もない回答を“周知無し”と分類した場合、周知無しの会社は、5 社であった。

4.2. 周知の方法

1) 第1回アンケート結果（対象：17社）

J-RMP を改訂した場合の医療機関への周知方法に関する手順書やマニュアルが「ある」と回答した企業5社のすべてが、周知方法として「MRに教育（情報共有）する」を挙げていた。「MRに教育（情報共有）する」に加え、「資材を作成し、情報提供」が1社、「自社ホームページ（HP）掲載」が1社、医療関係者向け説明用スライドセットも合わせてMRへ提供しているとの回答が1社であった。なお、「MRに教育（情報共有）」は軽微な変更の場合には行っていない旨の回答もあった。

手順書が「ない」と回答した11社のうち、運用についての補足回答があった6社においては、「MRに教育（情報共有）する」が4社、「HP掲載のみ」が2社であった。なお、自由記載のコメントから軽微変更の場合は、MRへの情報共有を行わないと回答する会社が1社あった。

2) ヒアリング結果（対象：2社）

「MRに教育（情報共有）する」に関する内容をヒアリングした。

・企業A（医療機関への周知方法に関する手順書：あり）

J-RMP の改訂内容が、安全性検討事項の変更のように影響が大きい場合と軽微な変更のように影響が小さい場合等で区別せずに、変更箇所を一律MRへ連絡する。

製品毎の担当者に任せているが、情報共有する際にMR説明会用スライドも作成し、MRへ提供する。

・企業B（医療機関への周知方法に関する手順書：なし）

MRへのJ-RMPの改訂の連絡は、社内イントラネットで実施し、変更内容の解説はしない。

電子化された添付文書の改訂を伴ってJ-RMPを改訂する場合は、MRに説明し、Q&Aも作成する。

承認事項の一部変更承認による改訂の場合は、J-RMPの変更箇所と予定される調査関連の内容とを合わせてMRへ教育を実施する。

4.3. 周知の手順の文書化

1) 第1回アンケート結果（対象：17社）

J-RMP を改訂した場合の医療機関への周知方法を定めている手順書やマニュアルがある会社は17社中5社、ない会社が11社であった。「その他」と回答した企業は1社で、安全管理実施部門への連絡のみを手順として定めており、社外向けホームページ掲載、安全管理実施責任者への連絡及びMRに情報共有を行っているとの回答であった。

J-RMP を改訂した場合の医療機関への周知方法に関して明文化している企業は調査した企業の約3割（17社中5社）であり、大半の企業は、J-RMPの改訂内容に応じて何らかの医療機関への周知を実施しているとしても、その手順が文書化されていなかった。

4.4. 提案

2019年5月以降、J-RMP改訂情報はPMDAメディナビからも案内されているが、重要な変更があったJ-RMPについては、メディナビに加え、企業から医療関係者への周知を直接行うことも可能と考える。ただし、J-RMPの改訂内容は安全性検討事項の新設から軽微な変更まで様々であることから、改訂内容に応じ周知方法を場合分けして、MRへの周知・教育（医療関係者からの質問に対応）、更に医療機関への周知について実施の有無を選択できるよう、J-RMP改訂時における、MR及び医療機関への周知に関する手順書・マニュアルを整備することが望ましい（表3参照）。

表3 改訂内容に応じた周知方法

(◎：実施が望ましい、○：可能な限り実施、×：不要)

		変更	軽微変更	
			調査等の実施状況の変更等	部署名の変更等 (非公開箇所)
改訂内容 (事例)		<ul style="list-style-type: none"> 品目概要の改訂（効能・効果追加等） 安全性検討事項の新設/変更/削除 安全性監視活動の変更/追加 リスク最小化活動の変更/追加 等 	調査等の実施状況の変更等	部署名の変更等 (非公開箇所)
提出・公開		PMDA 提出 機構 HP 更新	PMDA 提出不要 機構 HP 更新	PMDA 提出不要 機構 HP 更新不要 ^{※3}
MR への 周知	社内通知、社内 イントラネット等	◎	○	×
	研修・教育	◎	○	×
	説明会用スライド ^{※1}	◎	○	×
医療 機関 への 周知	企業 HP 掲載	◎	○	×
	MRを通じた情報提供 (説明会 ^{※1} ・資材 ^{※2} 等)	○	-	×

※1：医療機関向け RMP 説明会用スライドを用いた説明会等

※2：電子化された添付文書改訂を伴う場合はお知らせも活用可

※3：更新要否は各社判断

J-RMPの新規作成時のみならずJ-RMPの改訂時においても、必要な情報を速やかに医療機関に提供できるよう社内プロセスの明文化を図ることは、J-RMPの利活用を促進するために望ましい。J-RMPの改訂時の医療機関への周知の有無は、現状、各企業それぞれであり、医療関係者の立場では、一様のレベルの内容の情報提供がされず、不都合に感じると考えられた。なお、MR及び医療機関への情報提供の必要性については次のように考える。

- ✓ MR（社内）：PMDAのWEBサイトに掲載された情報について医療機関より問い合わせがある可能性を考慮すると、改訂内容については認識・理解しておくことが必要である。

- ✓ 医療機関：安全性検討事項の新設や RMP 資材の作成・改訂など、当該製品のリスク管理に影響を及ぼす改訂については情報提供が必要と考える。

周知方法については、電子化された添付文書の使用上の注意の改訂のように手順化されておらず、各企業および担当者の考えに左右されやすいことから、社内で一定の基準を設けて整備していくことが望ましい。電子化された添付文書改訂を同時に実施した場合は、「使用上の注意改訂のお知らせ」を活用して RMP 改訂情報を提供することも可能であり、また、RMP 改訂情報に関するお知らせを作成することも可能と考える。また、2021 年 4 月より提供された「添文ナビ」アプリを通じて、包装や資材等に掲載された GS1 バーコードを読み取ることで、J-RMP と RMP 資材がスマートフォン等でも容易に確認できるようになり、情報提供の一助として活用が可能と考える。

なお、2019 年 4 月に MR が医療機関にて紹介する際の補助資料^{※3}が KT-1 より作成されている。医療従事者への情報提供が、MR による製品プロモーションの一環にならないよう留意し、これらを活用することで医療従事者と情報を共有し、患者への充実した安全確保につなげていくことが重要と考える。

※3：「MR 向け RMP 研修スライド」及び「MR による RMP 説明スライド（医療機関向け RMP 説明用スライドテンプレート）」製薬協

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/mr_rmp-slide.html

今まで J-RMP の改訂について述べてきたが、改訂時のみならず、再審査期間終了後に J-RMP の策定・実施に係る承認条件が満たされたと判断され J-RMP が終了となる場合においても、医療機関へ周知すべきと考える。平成 29 年 12 月 5 日付け事務連絡「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」QA37 に基づき、再審査の終了に伴い RMP に係る承認条件が満たされ次第、PMDA の「医薬品リスク管理計画」の WEB ページより J-RMP は削除されるが、再審査申請時点で公表されていた RMP は再審査報告書とともに公表される。安全性検討事項が消滅したわけではなく、リスクに対する最小化活動（資材による情報提供）は継続して実施される場合もあることから、医療機関へ J-RMP 終了後のリスク最小化活動の状況も含め終了及び終了後の体制を医療従事者と共有することがリスク管理のため望ましいと考える。

5. 医薬品リスク管理計画の終了

再審査期間終了に伴う J-RMP 終了時の手順、J-RMP 終了後の RMP 資材の取り扱い、シグナル評価手順等について、アンケート結果およびヒアリング結果、並びに提案と今後の課題を以下に示す。

5.1. 再審査申請時と J-RMP 終了後の評価

5.1.1. 安全性検討事項の評価（手順化を含む）

安全性定期報告時（再審査期間中）及び再審査期間終了時の安全性検討事項の評価方法についてアンケート結果およびヒアリング結果を以下に示す。評価方法については、「発現傾向の変化や集積件数を評価する伝統的手法」、「自社データベース、JADER 等のデータベースを利用した統計的手法」、「その他」で確認した。

1) 第 2 回アンケート結果（対象：16 社）

安全性定期報告時（再審査期間中）の安全性検討事項の評価については、「伝統的手法」と「統計的手法」の両方で評価している会社が 3 社、「伝統的手法」のみで評価している会社が 12 社、「統計的手法」のみで評価している会社が 1 社であった。

次に、安全性定期報告時のシグナル検出の評価については、「伝統的手法」と「統計的手法」の両方で評価している会社が 4 社、「伝統的手法」のみで評価している会社が 8 社、「統計的手法」のみで評価している会社が 2 社、「その他」2 社であった。「その他」の 2 社はいずれもローカル事情がない限り日本独自では実施していないとの回答であった。

一方、再審査期間終了時については、J-RMP を作成しており、かつ再審査期間を終了した品目があると回答した 9 社に確認した。再審査期間終了時（J-RMP 終了時）の評価方法について、社内で手順や規定が「ある」と回答した企業は 4 社、「まだないが、方針はある」と回答した企業は 2 社、「ない」と回答した企業は 3 社であった。また、社内で手順や規定が「ある」若しくは「方針はある」と回答した 6 社のうち、安全性定期報告時と再審査期間終了時（J-RMP 終了時）の評価方法が「異なる」と回答した企業が 2 社、「同じ」と回答した企業が 4 社であった。

2) ヒアリング結果（対象：2 社）

安全性定期報告時と再審査期間終了時の評価方法が「異なる」と回答した 2 社に具体的な評価方法についてヒアリングを行った。

・企業 A

安全性定期報告時は「統計的手法」、再審査期間終了時は「伝統的手法」と評価手法を変えているとの回答であった。

・企業 B

評価手法はいずれも「伝統的手法」だが、安全性定期報告時は未知・重篤症例 3 件以上集

積した事象に対して評価を実施し、再審査期間終了時は未知・重篤だけでなく未知（重篤・非重篤）、死亡等も含め、それぞれにボーダー件数を設けて評価を実施しているとの回答であった。

5.1.2. 再審査期間終了後のシグナル評価

1) 第2回アンケート結果（対象：16社）

再審査期間終了によるJ-RMP終了後のシグナル評価の現状を確認する目的で、アンケートを実施した。全16社中、再審査期間終了後のシグナル評価基準（評価頻度等）が再審査期間中と「同じ」会社は9社、「異なる」会社は7社であった。また、再審査期間終了後に統計的手法を用いたシグナル評価を実施するかについて質問したところ、「実施あり」が5社、「実施なし」が11社であった。なお、16社中8社がアンケート回答時点で再審査結果を受領したJ-RMP作成品目を有しており、その8社においては、シグナル評価基準は「同じ」3社と「異なる」5社で、統計的手法を用いたシグナル評価は「実施あり」3社、「実施なし」5社であった。質問に対する回答数の内訳を以下に示す。

		再審査期間終了前後のシグナル評価基準		
		同じ	異なる	計
再審査期間終了後の統計的手法を用いたシグナル評価	実施あり	3 (1)	2 (2)	5 (3)
	実施なし	6 (2)	5 (3)	11 (5)
	計	9 (3)	7 (5)	16 (8)

（カッコ内は再審査結果を受領したJ-RMP作成品目を有する8社の回答数）

半数以上の会社が再審査期間終了後もシグナル評価基準は「同じ」との回答であった。但し、表中のカッコ内に示した再審査結果を受領したJ-RMP作成品目を有する会社に絞ってみた場合はシグナル評価基準が「異なる」会社のほうが多かった。統計的手法を用いたシグナル評価については、約7割の会社が「実施なし」であった。なお、シグナル評価基準が再審査期間中と「同じ」、統計的手法「実施なし」で再審査結果を受領したJ-RMP作成品目を有する2社は、シグナル評価を基本的に日本ローカル独自では実施していないとの回答であった。

再審査期間終了後のシグナル評価は各社各様であり、再審査期間終了前後でシグナル評価基準が同じという会社も多かったが、今回アンケートを実施した16社のうち半数はまだ再審査期間終了に伴いJ-RMPを終了した品目がなく、J-RMPを作成していない長期収載品でのシグナル評価の対応を基にした回答が含まれていると思われる。今後、再審査期間終了を迎えてJ-RMPが終了し、J-RMPに設定していた節目となる時期が無くなる品目が実際に増えていくことで、再審査期間終了後のシグナル評価基準の見直しが進むことも考えられる。

2) 各社事例（対象：7社）

再審査期間終了後のシグナル評価基準が再審査期間中と「異なる」と回答した7社の具体的な事例を紹介する。

A社	<ul style="list-style-type: none"> ・ 手順に記載されている評価頻度の目安が再審査前後で変わり、再審査期間中には3～6ヶ月毎であった評価頻度が、再審査期間終了後は1年毎が目安となる。現時点では頻度のみで、評価内容についての再審査後の規定などはない。 ・ 評価内容について、製品毎に評価内容を検討しているが、基本的には再審査の前後で大きく変わることはない。 ・ 統計的手法を用いたシグナル評価は現時点では行っていない。現在対応中。
B社	<ul style="list-style-type: none"> ・ 再審査期間中は安全性定期報告や市販直後調査など頻度高く網羅的に評価しているが、再審査期間終了後は医薬品未知・非重篤副作用定期報告や海外本社からの連絡に伴い評価を行っており、評価基準も変わる。 ・ 統計的手法を用いたシグナル確認は毎月実施している。
C社	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品未知・非重篤副作用定期報告における評価対象事象の基準が異なり、再審査品は因果関係が示唆される症例が5例集積した時点で評価・措置検討を実施するが、再審査期間終了後の製品は直近3年間で5例以上集積した場合に対象とする。 ・ シグナル検出として、未知・非重篤副作用定期報告書以外に定期的にJADERのデータベースを用いた検討を実施しているが、こちらは再審査期間中の製品のみで、再審査期間終了後の製品は原則対象外としている（他社との提携等を理由にシグナル検出が必要な製品を除く）。 ・ 再審査期間終了後は統計的手法を用いたシグナル評価は原則実施しない。
D社	<ul style="list-style-type: none"> ・ 再審査というよりMatureか否かで基準を変え、頻度と基準を緩めている。 ・ 明確な定義はないが、目安として、発売から2年まで、2年以降から再審査期間終了時点、再審査期間終了以降で頻度を変えている。最終的には製品毎に判断している。 ・ Matureとなった製品のシグナル評価は、半年～1年毎に実施する。不均衡分析を実施しない場合もあるが、製品毎に判断する。 ・ 再審査終了以降の統計的手法を用いたシグナル解析は、年に1回確認する。
E社	<ul style="list-style-type: none"> ・ 集積件数の多い製品は件数から傾向変化（推移）になり、報告事象全件と特定の事象の報告率の継時的推移をグラフ化して傾向変化に適するかを判断。 ・ 傾向変化によるシグナル評価の頻度と基準については、経験則（過去事例の分析）を踏まえて、特定の数値を決めている。但しその数値を超えたら必ず詳細な検討に入るわけではなく、報告症例を吟味しケースバイケースで判断している。 ・ シグナル解析に統計的手法は用いていない。
F社	<ul style="list-style-type: none"> ・ 集積評価のタイミングが3ヶ月/6ヶ月毎から1年毎になる。 ・ 再審査期間中は統計的手法も用いるが、再審査終了後は実施しない。
G社	<ul style="list-style-type: none"> ・ 長期収載品と新薬ではシグナル評価の重みづけが変わる。 ・ 統計的手法は実施しておらず、実施予定は今のところ未定。

※アンケート回答時点で再審査結果を受領したJ-RMP作成品目を有していた会社は、A～Eの5社。

5.2. 再審査期間終了後のリスク最小化活動の継続要否

5.2.1. 追加のリスク最小化活動の評価

1) 第2回アンケート結果（対象：16社）

① 再審査期間終了時の追加のリスク最小化活動の継続要否の評価方法

J-RMPを作成しており、再審査期間の終了を迎えた品目があると回答した企業は、アンケートを実施した16社中9社であった。

一方で、これらの品目の再審査期間終了を迎えるにあたり、予め再審査期間終了時に追加のリスク最小化活動を終了することができる一定の評価基準等を設定していた企業はなかった。実際にどのように評価したかについては、具体的な手法に関する回答が得られた5社はすべて、再審査期間中の資材の配布部数や有害事象／副作用の発現状況等を踏まえ、追加のリスク最小化活動を設定している安全性検討事項における新たな懸念を認めたか否かにより評価・判断を行ったとの回答であった。

また、再審査申請資料においては「医薬品リスク管理計画の変更、追加または終了の要否」を記載することとなっているが、追加のリスク最小化活動の継続要否まで明言するかどうかは各社で対応が分かれており、その記載内容についても手探りとなっている状況が窺えた。

② 再審査期間終了時（J-RMP 終了時）に完全に終了した追加のリスク最小化活動の有無

再審査期間終了時（J-RMP 終了時）に、活動そのものを完全に終了した追加のリスク最小化活動があると回答した企業は、再審査期間の終了を迎えた J-RMP 作成品目があると回答した9社中3社であった。6社は J-RMP 終了後も J-RMP には紐づかない活動としてそのまま活動継続しており、各社の判断で対応に幅がある様子が窺えた。

行政や業界より追加のリスク最小化活動の継続要否に関する判断基準が明確に示されている状況とは言い難く、各社とも継続要否の判断に難しさを感じている点は共通していた。

③ 再審査期間中に完全に終了した追加のリスク最小化活動の有無

再審査期間中に、活動を終了した追加のリスク最小化活動があるかについても聴取をした。その結果、今回アンケート調査を実施した16社においては、承認条件（全例調査）の解除のタイミングで、承認条件に伴う一連のリスク最小化活動を終了した事例等を除いては、再審査期間中に企業の判断に基づき活動終了に至ったものは確認されなかった。

2) ヒアリング結果（対象：3社）

上記アンケートにて、再審査期間終了時に活動そのものを終了した事例があると回答した3社にその詳細をヒアリングした。事例としては、いずれの企業も資材の終了であった。

・企業 A

(ア) 終了した活動内容

医療従事者向け資材の作成と提供

(イ) 終了に至った経緯

実際のところ殆ど使用されていないことがわかり、廃止しても影響がないとの判断となった。

・企業 B 及び 企業 C

(ア) 終了した活動内容

患者向け資材の作成と提供

(イ) 終了に至った経緯

副作用の発現状況から勘案し、活動不要と判断した。

5.2.2. J-RMP 終了後の RMP 資材

1) 第 2 回アンケート及びヒアリング結果 (対象 : 8 社)

J-RMP を作成しており、かつ再審査結果通知を受領した品目があると回答した 8 社に対して、再審査期間中に RMP 資材であった資材に関してそのまま使用する場合、再審査期間終了後、資材の管理手順や配布方針 (作成部署、配布先、配布方法、印刷部数等) に変更があったか確認を行った。8 社中 6 社は「原則変更はない」との回答であった。また、1 社は「再審査結果通知受領にあわせて、RMP 資材を終了した事例の経験のみ」、もう 1 社は「RMP 資材とそれ以外の資材で手順書が異なる」との回答であった。

また、上記 8 社に対して、アンケート及び個別にヒアリングを行い、再審査期間終了後、RMP マークの削除を含め、RMP 資材の改訂をどのように行っているか、実例を含め確認した。

8 社中 2 社は、RMP マーク削除のみを目的とした速やかな改訂を行わない (そのうち、1 社は今後の可能性として回答) との回答であった。

8 社中 4 社からは、RMP マーク削除のみを目的とした速やかな改訂について回答があったので、それぞれ紹介する。

- 医療現場の混乱を避けるため、RMP マーク削除のみを目的とした速やかな改訂を行う。
- RMP マークを削除する目的がメインであるが、DI 部分の承認条件の記載を削除する等の記載整備を併せて行う。現時点で明確な期限は設けておらず、できる限り速やかに改訂を進める、という方針のみ。
- 電子化された添付文書改訂等と併せて実施することになると思うが、他の改訂案件がない場合には、RMP マーク削除のみを目的とした速やかな改訂を行うことになるだろう。
- 最近の事例では、RMP マークの削除のみを目的とした改訂があった。

その他の 2 社については、経験がないとの回答であった。

5.3. 再審査結果通知後（終了）の J-RMP の取り扱い

5.3.1. 再審査期間終了後の J-RMP 継続

1) 第 2 回アンケート結果（対象：8 社）

J-RMP を作成しており、かつ再審査結果通知を受領した品目があると回答した 8 社のうち、再審査期間終了後も J-RMP を継続し、評価報告が必要となった品目がある企業は 2 社あった。その他の 6 社については、いずれも経験がないとの回答であった。

	企業 A	企業 B
対象薬剤の決定時期	再審査申請時	再審査申請後
対象薬剤の決定方法	GVP 手順書で定める RMP 改訂の順に従い、自主的に継続を決定した。	元々 J-RMP 公開対象ではない品目において、自主的に J-RMP を作成し、PMDA に提出していた。J-RMP 中では流通管理が追加のリスク最小化活動として記載されていたが、再審査申請後から再審査結果通知受領前のタイミングで諸事情により流通管理の強化が PMDA より指示され、承認条件に RMP の策定が追加された。再審査結果にも、承認条件に RMP を策定する旨が記載され、再審査終了後も J-RMP が継続となっている。

2) ヒアリング結果（対象：2 社）

アンケートにおいて、再審査期間終了後も J-RMP を継続し、評価報告が必要となった品目があると回答した 2 社それぞれに詳細な内容をヒアリングした。

・企業 A

① 自主的な J-RMP 継続に至った背景

安全性速報（ブルーレター）を配布した案件でもあり、追加のリスク最小化活動の効果も認められることから継続した。

② 自主的な J-RMP 継続をどのように規制当局と相談したのか

再審査申請資料に記載を行った。

③ J-RMP 継続に関して、規制当局からどのようなコメントがあったのか

自主的に J-RMP 継続の提案を行い、規制当局から特段コメントはなく、提案通り J-RMP 継続が必要と評価された。

④ 現在の対応状況（評価、報告）と今後の予定（いつ J-RMP を終了するのか）

年 1 回評価・報告を行っており、今後も当面は継続予定である。

・企業 B

- ① PMDA からの指示内容として、具体的にどのようなコメントがあったのか
追加のリスク最小化活動として流通管理が設定されている製品であり、より厳密な流通管理基準及びその徹底が再審査期間満了後も必要との指示。
- ② 現在の対応状況（評価、報告）と今後の予定（いつ J-RMP を終了するのか）
流通管理については、定期的に評価を行い、報告を行っている。J-RMP 終了時期は未定。

5.3.2. 再審査期間終了後の社内 J-RMP 管理手順

1) 第 2 回アンケート結果（対象：9 社）

再審査期間終了を迎えた J-RMP 作成品目を有する 9 社のうち、再審査期間終了後の J-RMP の管理方法に関する「手順や規定がある」会社は 3 社であった。「手順や規定はないが、方針がある（作成中を含む）」との回答が 1 社、「ない」との回答が 5 社であった。

「手順や規定がある」「手順や規定はないが、方針がある（作成中を含む）」と回答した 4 社における再審査期間中及び終了後の J-RMP の社内の管理方法について、Core-RMP の有無も踏まえて確認した結果、「Core-RMP の有無に関わらず同じ」が 3 社、「Core-RMP が有る場合は同じ」が 1 社であった。しかし、「Core-RMP が有る場合は同じ」であっても再審査期間終了後には J-RMP は終了することから、いずれの会社においても Core-RMP の有無により再審査期間中及び終了後の社内管理手順が異なる事例はなかった。

再審査期間終了後も社内文書として J-RMP の管理を継続するかの質問に対して、「終了する」が 5 社、「継続する」が 1 社、「継続するが別のもので管理（リスク管理シート等）」が 1 社、「未定」が 2 社であった。

なお、J-RMP を継続する場合、企業ホームページへの掲載有無、Core-RMP との整合性の検討などについては、検討中であり未定との回答であった。

2) ヒアリング結果（対象：1 社）

アンケートにおいて、「再審査期間終了後も J-RMP の管理を行うが、別のもので管理」と回答した 1 社に対してヒアリングを実施した。

別のものとは、J-RMP の構成要素である、安全性検討事項・リスク監視活動・リスク最小化活動を管理しているシートである。Core-RMP 及び各国の RMP における上記の該当項目を一覧化して一元管理を行っており、J-RMP の有無には依存しないため、J-RMP 終了後も引き続きこのシートで管理を行う。また、安全性検討事項については、シグナルの評価ともリンクさせ、特定されたリスク or 潜在的リスクに該当するか、また重要なリスクであるかの検証を行い、設定理由とともに記録・管理されていた。

5.4. 提案と今後の課題

今回実施した第 2 回アンケート調査及びヒアリングより、医薬品リスク管理計画の終了に当たっては、以下の事項を考慮しておくことよと考える。

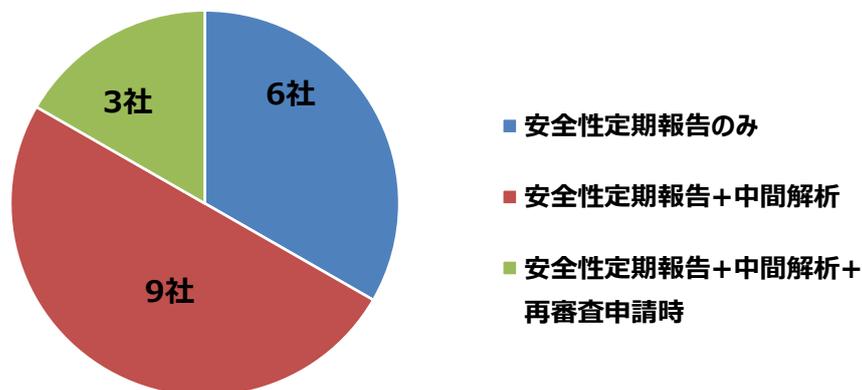
- シグナル評価については、再審査期間終了後も各社のリソースなどの状況や製品毎の特性を踏まえ、シグナル評価実施の頻度や基準、重みづけを見直しつつ、適切なリスク評価に必要な解析を適宜実施できる体制を整えておくことが望ましい。
- 追加のリスク最小化活動の継続要否の判断については、原則的な判断基準を各企業並びに業界にて検討していくことが望まれ、承認当時に設定したものを漫然と継続するのではなく役目の終わったものは終了し、メリハリをもった活動を目指すべきである。
- 再審査期間終了後の J-RMP 継続について、緊急安全性情報、安全性速報が発出された製品や製品の特性上、厳密な流通制限が必要など、多くの薬剤で設定されている医療従事者向け／患者向け資材とは異なる性質の追加のリスク最小化活動を設定している場合は、再審査申請資料を通して追加のリスク最小化活動の効果を評価しつつ、再審査申請資料提出前に、J-RMP を継続するか否か、活動を終了した場合に想定されるリスクの評価を含め、社内で十分に協議を行う必要がある。
- RMP マークは、J-RMP に紐づく資材であることを明示するマークであるため、J-RMP が終了し、その活用目的を示す文書が存在しなくなった段階で、RMP マークが付されている資材がまだ存在していると、医療従事者に混乱をもたらす可能性がある。従って、RMP マークの削除については、再審査申請時点など事前に関係部署と連携を行い、再審査申請後の規制当局とのやり取り、医薬品第一・第二部会の時期などを考慮しながら、再審査結果通知受領から一定のタイミングで RMP マークのみの削除を目的とした改訂を行うことも視野に入れておく。
- 現状、PMDA の WEB サイトで追加のリスク最小化資材がまとめて見られることについて、医療従事者からは肯定的な意見が挙がっている。現行の運用ルールでは、RMP マークを削除するタイミングで当該資材は PMDA の WEB サイトから削除することになるが、医療従事者の視点からすると当該資材へのアクセスという観点で課題が出てくる可能性がある。追加のリスク最小化資材ではなく、企業の自主的な活動として資材を継続する場合は、医療従事者からの当該資材へのアクセスを担保するための打ち手を継続的に検討していくことが必要である。
- J-RMP 終了に伴い、多くの会社において企業独自の J-RMP として継続しておらず、社内管理も含めて終了していた。医療現場とのコミュニケーションツールとして、J-RMP が再審査期間終了後に削除されることに関しては課題が残るが、J-RMP の本質的な要素である、安全性検討事項・リスク監視活動・リスク最小化活動については、J-RMP の様式にこだわらず、社内のシグナル管理との連携や Core-RMP との一元管理など、別の代替ツールを用いて管理していくことも可能である。

6. アンケート結果

6.1. 2018 年度アンケート結果（1 回目）

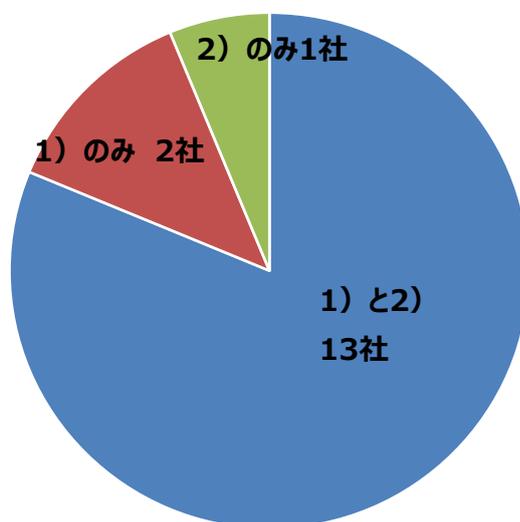
実施時期：2018 年 8 月、対象：18 社

[1] 「J-RMP の節目となる予定の時期」はどのように設定していますか？（複数回答可）



[2] J-RMP の節目の時に J-RMP の改訂可否をどのように検討していますか？（複数回答可）。

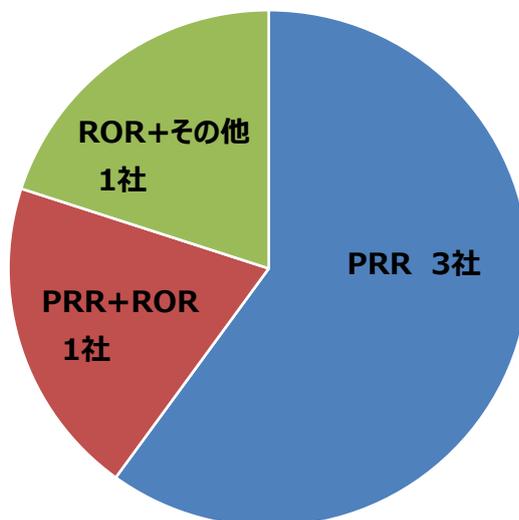
A：統計的手法を使わずに評価する、または評価する製品がある：16 社



統計的手法を使わない製品の評価を実施している会社は 16 社であった。検討方法については、

- 1) 安全性検討事項毎に事象を決めて副作用の集計件数を算出し、問題ないか検討
- 2) 安全性検討事項に設定していない副作用の発現数を集計し、発現数や発現傾向を評価の 2 種類の中から選択としたところ、1)、2)の両方を実施している会社が最も多く 13 社であった。

B：統計的手法を使って評価する、または評価する製品がある：5社



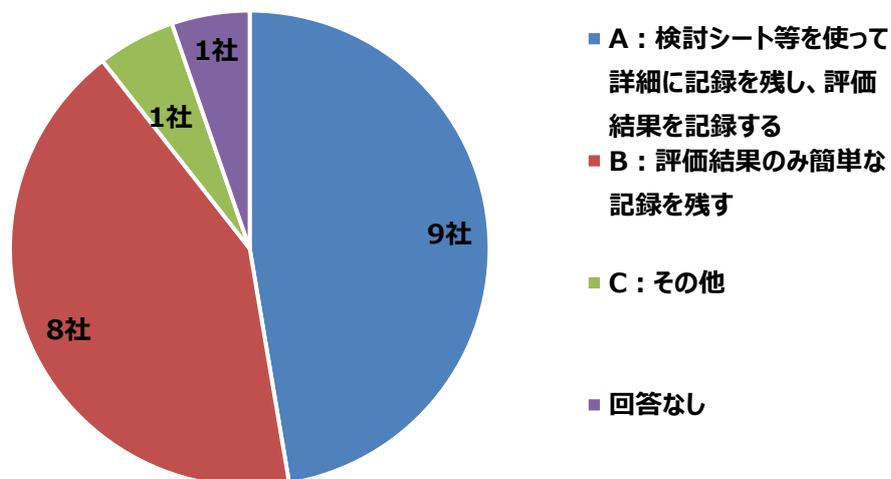
【世界主要レギュレーション機関で用いられる統計解析手法(シグナル値)】

シグナル値	採用機関
PRR (Proportional Reporting Ratio)	EMA(欧州医薬品庁) MHRA(英国医薬品・医療製品規制庁)
ROR (Reporting Odds Ratio)	Lareb(オランダ薬剤監視センター)
BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network)	WHO(世界保健機関)
GPS (Gamma-Poisson Shrinker)	FDA(米国食品医薬品局)

統計的手法を使っている会社は5社だったが、その他として

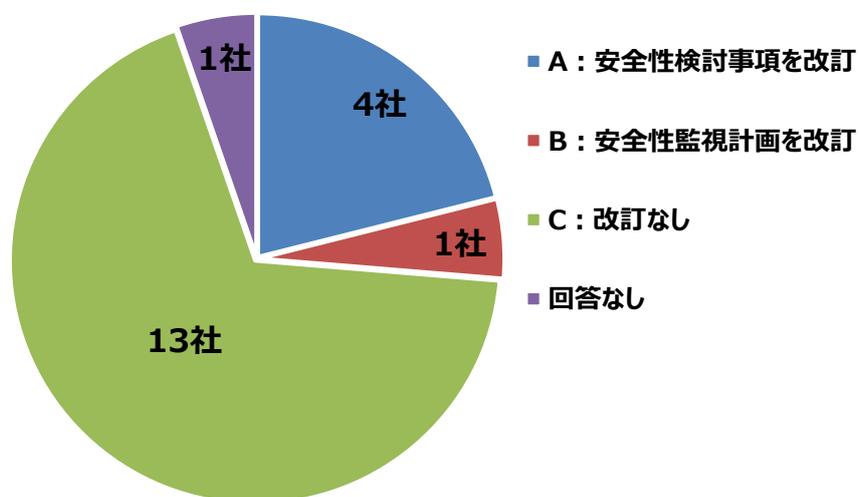
- ・ PRR に似ているが、統計的手法は用いていない
- ・ 製品（担当者）によっては統計的手法も考慮しているが、規定はないとの回答があった。

[3] 検討した経緯がわかる記録を作っていますか？（複数回答可）



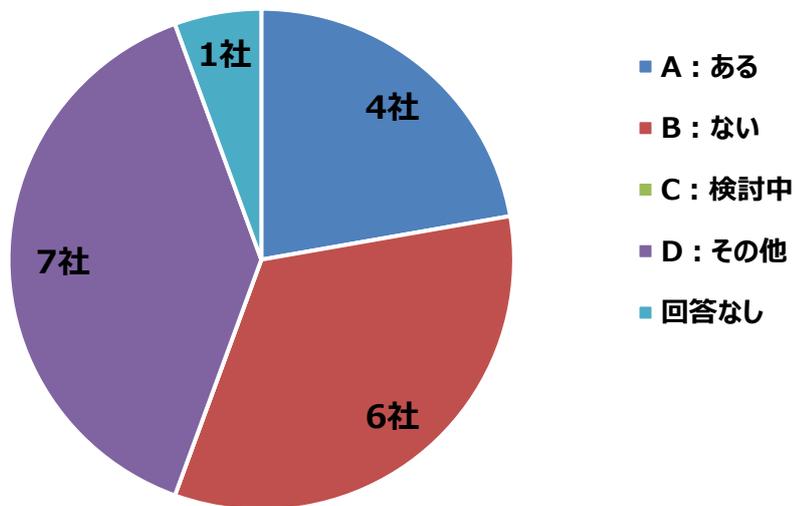
A が 9 社、B が 8 社であり、17 社の会社が評価結果を記録に残していた。

[4] 検討した結果、J-RMP を改訂したことがありますか？（複数回答可）



改訂を実施した会社 4 社は安全性検討事項を改訂し、うち 1 社が安全性監視計画も同時に改訂していた。

[5] RMP の節目として、RMP の評価に関する手順書（マニュアル）はありますか？

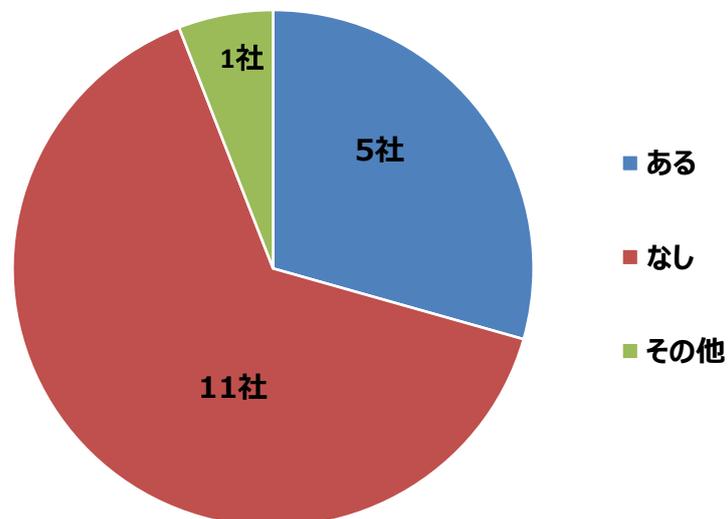


評価に関する手順書がある会社は 4 社だった。その他 7 社における内容を以下に示す。

【その他】

- 改訂手順のマニュアルあるが、評価方法のマニュアルはない（4 社）
- 他*の手順に含まれている（3 社） *安全性検討委員会、RMP 全般、集積評価

[6] J-RMP を改訂した場合、医療機関に周知する手順がありますか？



1) 周知する手順が「ある」会社 (5社) (自由記載を集計)

MR に教育 (情報共有のみ) : 2社

資材にて情報提供 および MR に教育 (情報共有) : 1社

MR に教育 (情報共有) および HP 掲載 : 1社

MR に教育 (情報共有) およびその他 (説明用スライドセット) : 1社

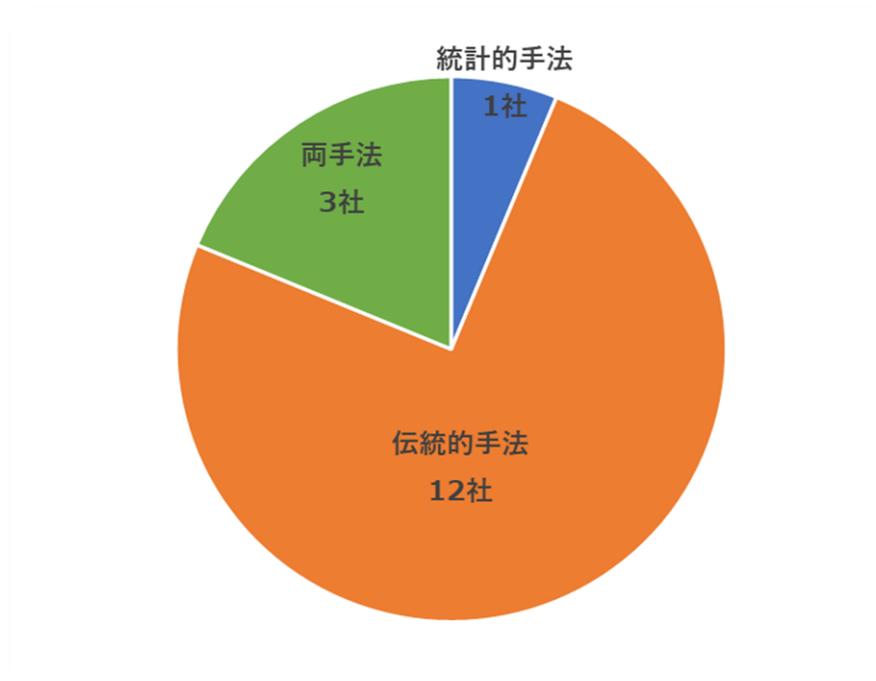
2) 周知する手順が「ない」会社 : 11社

運用で周知方法あり : 6社 (MR に教育 (情報共有のみ) 4社、HP 掲載のみ : 2社)

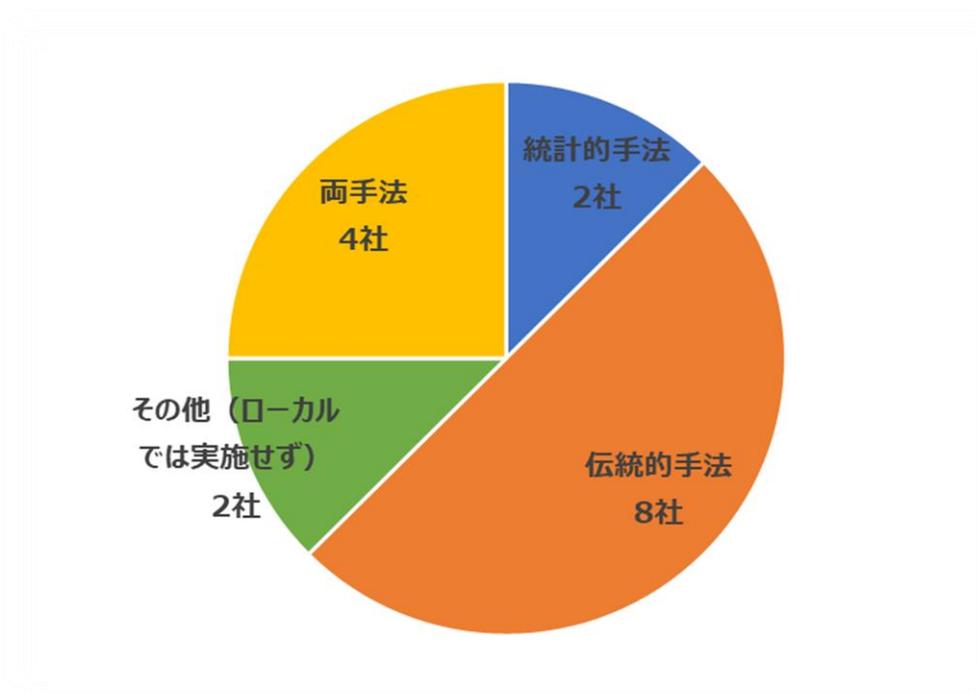
6.2. 2021 年度アンケート結果（2 回目）

実施時期：2021 年 4 月、対象：16 社

[1] 安全性定期報告時の安全性検討事項の評価方法は？

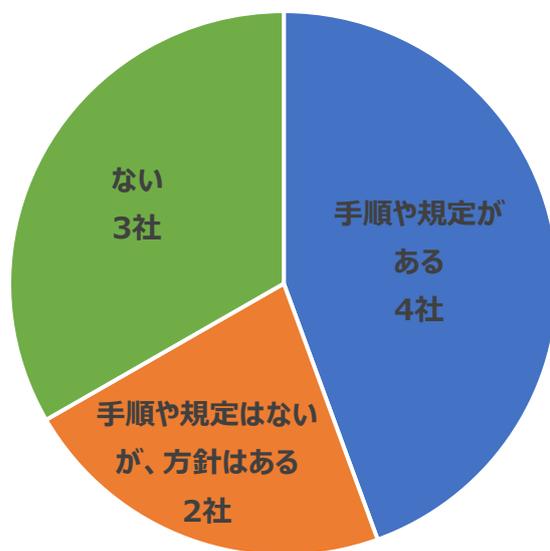


[2] 安全性定期報告時のシグナル検出の評価方法は？



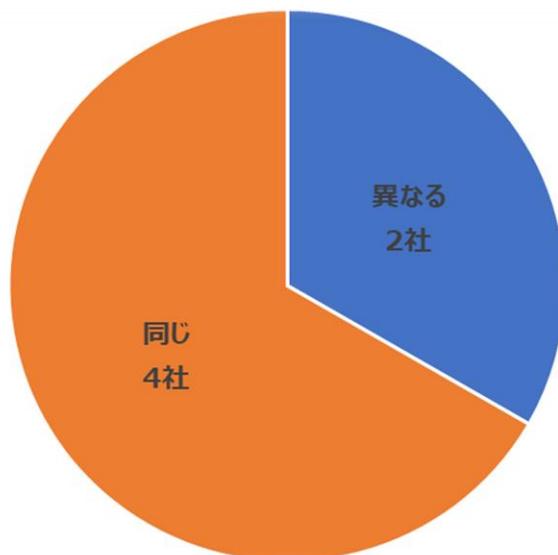
[3] 再審査期間終了時の評価方法が社内で規定されているか？

※対象：再審査期間が終了した J-RMP 作成品目を有していた 9 社

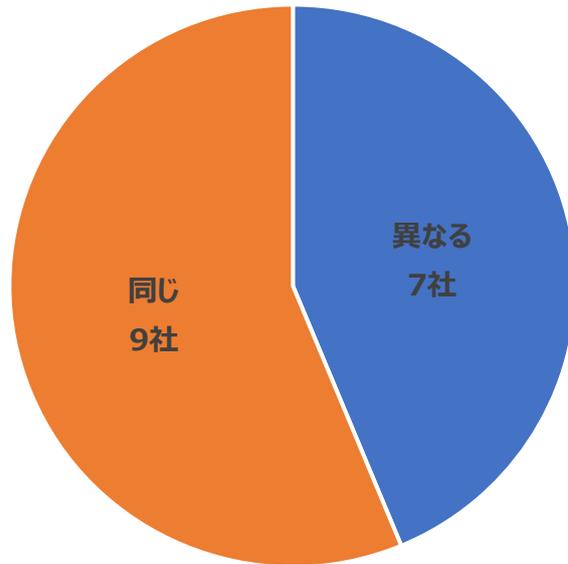


[4] 安全性定期報告作成時と再審査期間終了時(J-RMP 終了時)で評価方法は同じか？

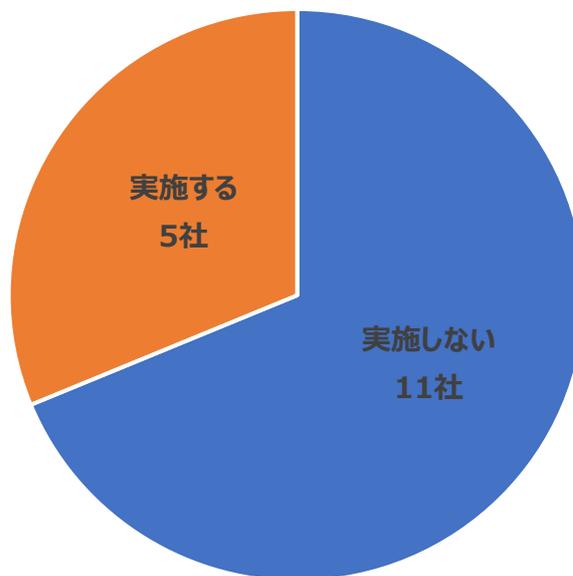
※対象：[3]で手順や規定もしくは方針がある 6 社



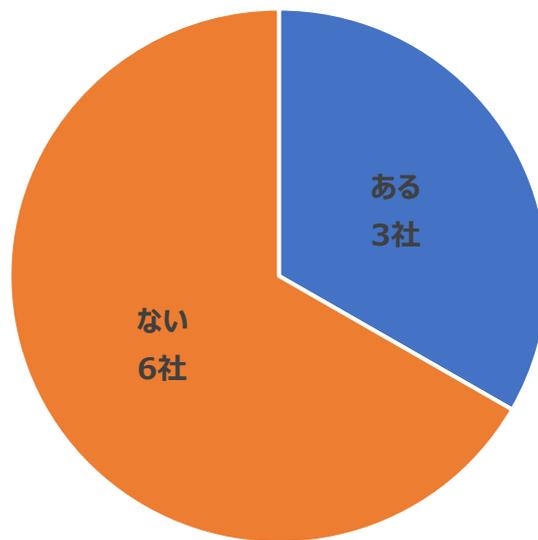
[5] 再審査期間中と再審査期間終了後で、シグナル評価基準（評価頻度等）は同じか？



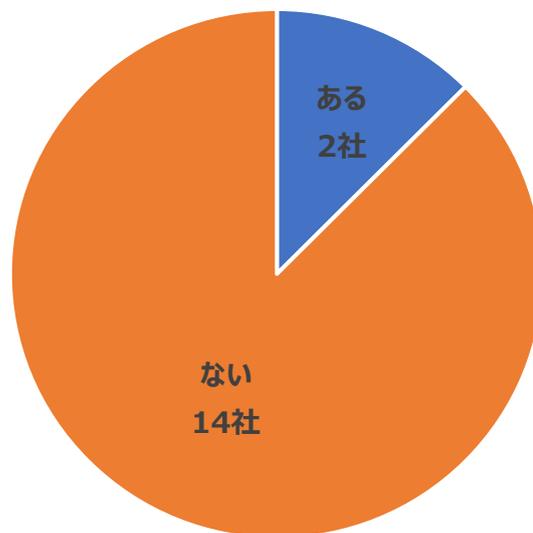
[6] 再審査期間終了後に統計的手法を用いたシグナル評価を実施するか？



- [7] 再審査期間終了時に活動を終了した追加のリスク最小化活動はあるか？
※対象：再審査期間が終了した J-RMP 作成品目を有していた 9 社

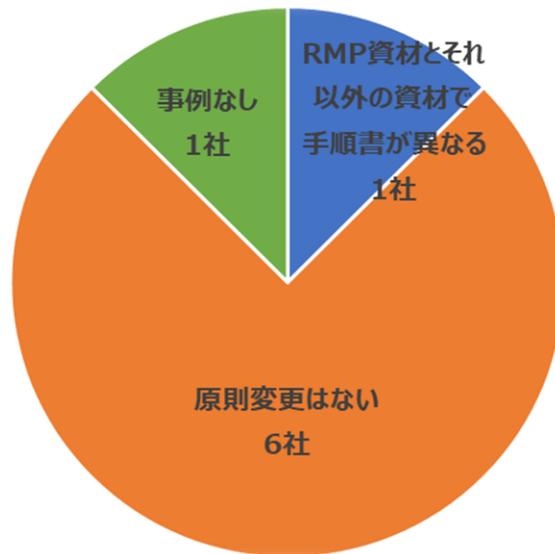


- [8] 再審査期間中に活動を終了した追加のリスク最小化活動はあるか？



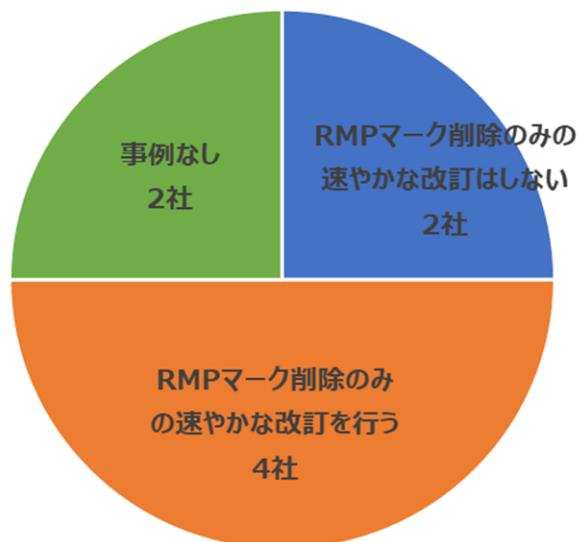
[9] 再審査期間中と再審査期間終了後で、RMP 資材ではなくなった資材の管理手順や配布方針に変更があったか？

※対象：再審査結果を受領した J-RMP 作成品目を有していた 8 社



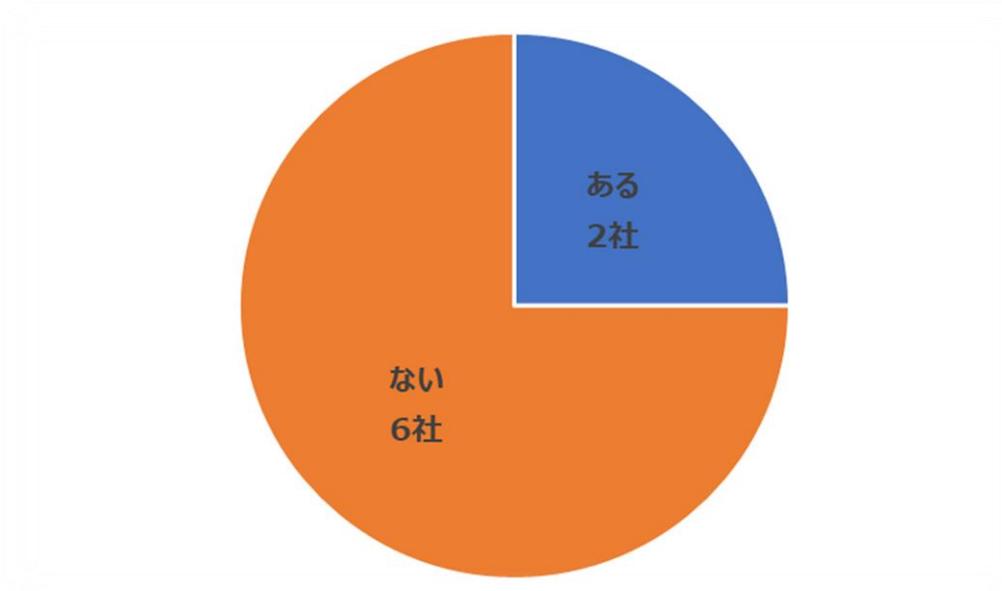
[10] 再審査期間終了後、在庫がなくなるまで RMP マーク入りの資材を使用/掲載しているか？

※対象：再審査結果を受領した J-RMP 作成品目を有していた 8 社



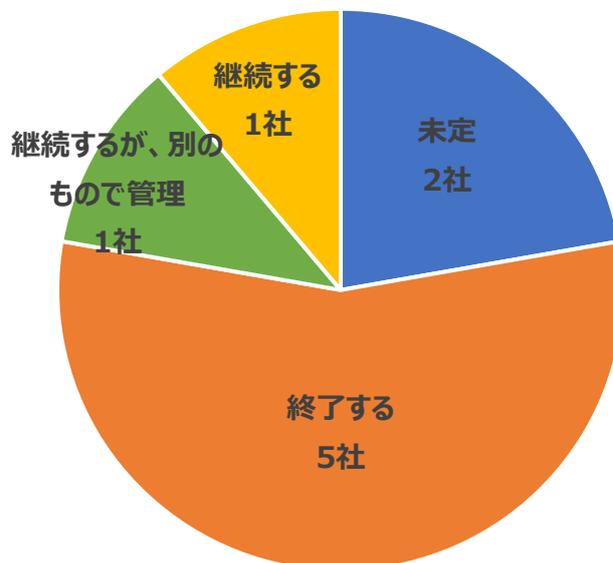
[11] 再審査期間終了後も J-RMP を継続し、評価報告が必要となった品目はあるか？

※対象：再審査結果を受領した J-RMP 作成品目を有していた 8 社



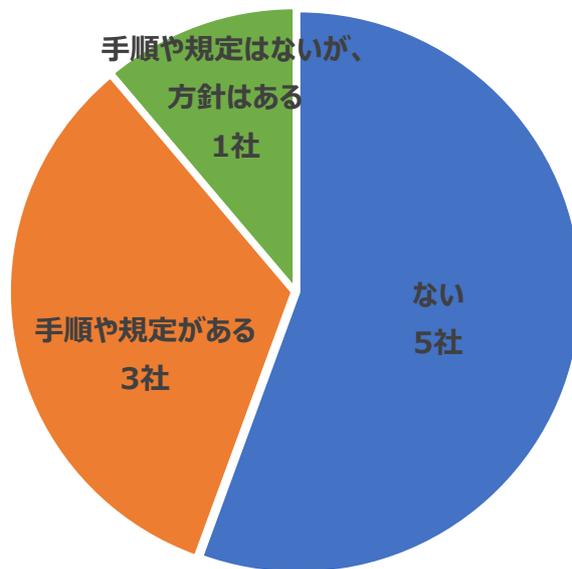
[12] 再審査期間終了後も J-RMP の管理を継続するか？

※対象：再審査期間が終了した J-RMP 作成品目を有していた 9 社



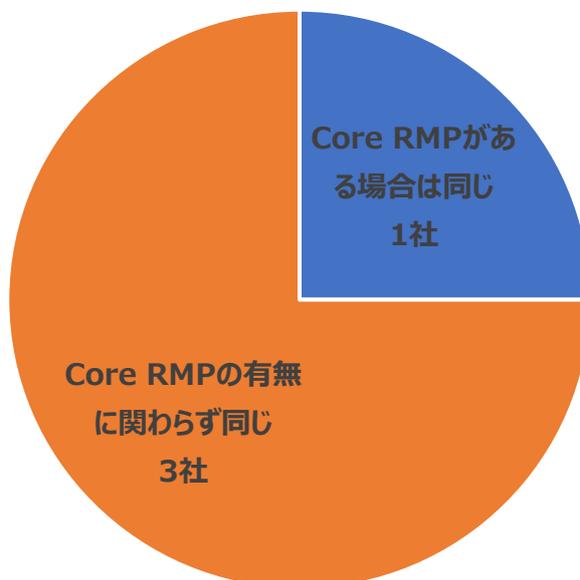
[13] 再審査期間終了後の J-RMP の社内管理方法について、手順や規定があるか？

※対象：再審査期間が終了した J-RMP 作成品目を有していた 9 社



[14] 再審査期間中と再審査期間終了後で J-RMP の社内での管理方法は同じか？

※対象：[13]で手順や規定もしくは方針がある 4 社



医薬品リスク管理計画書に関する検討記録（記入見本1）

作成日

2022年 2月 22日

対象製品	〇〇〇〇点滴静注〇〇mg
J-RMPの有無	<input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> あり（最新版 2022年 1月 11日）

情報源

- データマイニングの結果
- 集積検討
- 安全性定期報告、 市販直後調査、 医薬品未知・非重篤副作用定期報告
- その他（ ）
- 厚生労働省・総合機構からの照会事項
- 海外情報（ 電子化された添付文書、 CCDS、 Core-RMP）
- その他（ ）

J-RMP 改訂要否

- J-RMPの改訂 不要

- J-RMPの改訂（新規作成） 要

【改訂内容】	追加・変更		概要
	なし	あり	
安全性検討事項	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新たに「小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現」を重要な潜在的リスクに設定
追加の安全性監視活動	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
追加のリスク最小化活動	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	適正使用に関する医療関係者向け資材および患者向け資材を改訂

安全確保措置の対応

- 現時点で安全確保措置の対応不要

- 以下の対応要

↓

- 回収および製造・販売の停止
- 緊急安全性情報（イエローレター）、安全性速報（ブルーレター）の提供
- RMP 資材の作成・提供（ 医療従事者向け、 患者向け）：（資材名）
- RMP 資材以外の資材の作成・提供（ ）
- 電子化された添付文書の「使用上の注意等」の改訂・情報提供
- 製造販売後調査等の実施
- その他（ ）

添付資料

- ① J-RMP 改訂案
- ② CCDS

医薬品リスク管理計画書に関する検討記録（記入見本 2）

作成日	2022年 2月 22日
-----	--------------

対象製品	〇〇〇〇点滴静注〇〇mg
J-RMPの有無	<input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> あり（最新版 2022年 1月 11日）

情報源	
<input type="checkbox"/>	データマイニングの結果
<input type="checkbox"/>	集積検討
<input type="checkbox"/>	安全性定期報告、 <input type="checkbox"/> 市販直後調査、 <input type="checkbox"/> 医薬品未知・非重篤副作用定期報告
<input type="checkbox"/>	その他（ ）
<input checked="" type="checkbox"/>	厚生労働省・総合機構からの照会事項
<input checked="" type="checkbox"/>	海外情報（ <input checked="" type="checkbox"/> 電子化された添付文書、 <input checked="" type="checkbox"/> CCDS、 <input type="checkbox"/> Core-RMP）
<input type="checkbox"/>	その他（ ）

J-RMP 改訂要否	
<input type="checkbox"/>	J-RMP の改訂 不要
<input checked="" type="checkbox"/>	J-RMP の改訂（ <input type="checkbox"/> 新規作成） 要
変更の概要	1. 「小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現」を重要な潜在的リスクに設定 2. 適正使用に関する医療従事者向け資材および患者向け資材を改訂
変更理由	本剤を用いた小児を対象とした臨床試験は実施していない。しかし、海外において、類似薬効医薬品の子宮内曝露を受けた乳児が、生後1年以内の〇〇ワクチン接種後に感染症を発現し死亡したとの報告があることから、本剤が投与された小児では、本剤投与と生ワクチン接種との間隔が短い場合には、生ワクチン接種に起因する感染症が発現するリスクが想定されるため。
	<ul style="list-style-type: none"> 詳細は別紙「J-RMP 改訂案」

安全確保措置の対応	
<input checked="" type="checkbox"/>	現時点で安全確保措置の対応不要
<input type="checkbox"/>	以下の対応要
	↓
<input type="checkbox"/>	回収および製造・販売の停止
<input type="checkbox"/>	緊急安全性情報（イエローレター）、安全性速報（ブルーレター）の提供
<input checked="" type="checkbox"/>	RMP 資材の作成・提供（ <input checked="" type="checkbox"/> 医療従事者向け、 <input type="checkbox"/> 患者向け）：（資材名）
<input type="checkbox"/>	RMP 資材以外の資材の作成・提供（ ）
<input type="checkbox"/>	電子化された添付文書の「使用上の注意等」の改訂・情報提供
<input type="checkbox"/>	製造販売後調査等の実施
<input type="checkbox"/>	その他（ ）

添付資料	<ul style="list-style-type: none"> J-RMP 改訂案
------	---

作成担当者

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 令和2年度PV部会 継続課題対応チーム1

- ◎竹本 信也 (中外製薬株式会社) □長濱 敬樹 (グラクソ・スミスクライン株式会社)
○山田 知子 (MSD 株式会社) □山室 達也 (中外製薬株式会社)
□石田 和彦 (アステラス製薬株式会社)

- 奥平 可奈子 (エーザイ株式会社) 飯田 絵美子 (第一三共株式会社)
奥山 明美 (科研製薬株式会社) 市原 智子 (大正製薬株式会社)
瓦谷 みのり (協和キリン株式会社) 東 慶一 (大鵬薬品工業株式会社) (令和2年度)
佐々木 康之 (サンファーマ株式会社) 永田 真子 (大鵬薬品工業株式会社) (令和3年度)
林 倫子 (塩野義製薬株式会社) 芳賀 佳子 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
根本 真吾 (千寿製薬株式会社) 大隅 智香子 (ファイザー株式会社)
岸野 恵巳佳 (ヤンセンファーマ株式会社)

- 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転載することを禁じます

企業事例から見た J-RMP のメンテナンス
-適切な医薬品リスク管理のための提案-
-令和4年3月版-

令和4年3月発行

編集

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

ファーマコビジランス部会 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