

# 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 医薬品リスク管理計画制度の充実と効果の向上のための基盤研究  
(英語) Research for improved implementation of Risk Management Plan system for pharmaceuticals

研究開発実施期間: 平成30年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 成川 衛  
(英語) Mamoru Narukawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 北里大学薬学部・臨床医学(医薬開発学)・教授  
(英語) Professor, Department of Clinical Medicine (Pharmaceutical Medicine), Kitasato University School of Pharmacy

## II 研究開発の概要

医薬品市販後の包括的なリスク管理のための活動を計画し、実行するためのスキームである医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan)の制度が我が国で実施され5年余が経過し、製薬企業、規制当局及び医療従事者の各々において、RMPを作成・評価し、理解・実行する経験が蓄積されてきた。今後、本制度の実効性を向上させていくためには、個々の活動内容の充実を図っていくことと並行して、関係者に必要以上の負荷をかけないような仕組みの検討を行い、これらのバランスを維持していくことが求められる。先行して医薬品のリスク管理に係る規制を敷く欧米では、その一層の充実を目指し、リスク管理活動の効果の測定や標準化、活動に伴う医療従事者・患者の負荷軽減のための議論が盛んに行われている。リスク管理活動は、製薬企業と医療従事者の十分なコンセンサスに基づいて実施されるとき最も効果を発揮すると考えられることから、これらに係る国内外の最新の知見及び状況を評価・分析し、我が国に適用可能な内容として整理した上で、これを実行に移していくことが求められている。

このような背景のもと、本研究では、医療機関、製薬業界、規制当局の各方面からの関係者の参画・協力を得て、リスク最小化活動の最適化、ルーチンな安全性監視活動の充実、医療従事者におけるRMPの利活用の向上等の課題に係る状況の調査・分析及びそれに基づく議論を行い、我が国におけるRMP制度の一層の充実と効果の向上を図るための方策を提案することを目的とした。

RMP に基づくリスク最小化活動の最適化については、先ず、特に追加のリスク最小化活動に関する欧米規制当局及び製薬業界（EMA、FDA、CIOMS など）における取り組みのフォローとアップデートを行うとともに、国内外での関連文献等の収集を行った。また、実際の製品において行われている追加のリスク最小化活動の効果を測定するために、計画書の作成、倫理審査手続きを含めた準備を行った上で、効果の測定を行った。これと並行して、医療従事者における RMP の認知・利活用のさらなる向上を目的として、個別製品のリスク最小化資材について横断的なレビューを行った。

RMP に基づく安全性監視活動の充実に関しては、これまでの研究では焦点を当ててこなかったルーチンな安全性監視活動のベースとなる副作用自発報告について、自発報告が行われる際の製薬企業及び医療機関内の手順等に関し、ヒアリング及びアンケート調査により実態及び課題の把握を行った。また、通常の医薬品安全監視活動の充実と見える化を目的として、欧米での考え方と実装方法などを参考に、日本におけるシグナル管理の概念の導入を目指した基本的な文書作成に向けた検討を行った。

上述の各課題に関して収集・分析した種々の研究結果、並びに改善策の提案に向けた論点整理に基づき、研究開発担当者間及びその他の関係者も交えて議論を行い、医薬品リスク管理活動の効果と効率性の向上に向けた対応策を取りまとめた。それらの概要は以下のとおりである。

#### ○追加のリスク最小化活動の最適化と実効性の向上

RMP に記載する安全性検討事項（Safety Specification: SS）の選定の根拠や背景について、医療従事者の理解を得られるよう、RMP への記載を充実させる必要がある。添付文書の「重大な副作用」と RMP の「重要な特定されたリスク」は必ずしも一致するべきものではなく、また、単に既承認類薬の RMP に倣って SS を取捨選択するのは適切ではないという考え方を関係者間で共有する。初回 RMP で SS として特定されたものについて、医療従事者の認知状況や安全対策の効果等を含めた市販後の状況を見ながら、適切なタイミングで SS から削除するという対応を行う際の考え方を整理する。

「追加の活動」を行ってまで最小化すべき重要なリスクの選定基準を明確化する。当該リスクが通常の医療体制の中で防ぎ得るものであるかどうかの視点を取り入れる。追加のリスク最小化策（additional Risk Minimization Measure: aRMM）の設定が必要と判断した SS の選定理由及び aRMM の設定理由を RMP に詳細に記載する。また、重要な潜在的リスクに対して aRMM としての患者向け情報資材を作成する場合には、その背景及び必要性について医療従事者の理解を得られるよう RMP に十分な記載を行う。設定した aRMM について、確実な実行、医療従事者の負担軽減の視点から、その活動を医療提供体制に組み込んでいくことを進める。そのためには、医療法や診療報酬体系への将来的な関連付けを念頭に置くことも重要である。初回 RMP で設定された aRMM について、市販後の状況を見ながら、当該活動を終了するという対応を行う際の考え方を整理する。この場合、当該 aRMM の効果の評価とどう関連付けるかについても検討が必要である。

aRMM に基づく情報資材は、本来、具体的な SS に焦点を当てて、これに関わるリスクの回避及び最小化のための明確かつ具体的な情報を提供するものであるべきである。資材の目的に鑑み、対象とするリスクの回避又は最小化に関する情報の資材中での配置場所及び相対的な分量に十分配慮して資材を作成する。添付文書等の基本的文書のみでは十分なリスク最小化が図られないと判断される場合に限り、aRMM としての追加の資材を作成することを基本とする。「適正使用ガイド」的な資材について、その意義を否定するものではないが、RMP に基づく aRMM 資材として位置付ける必要性は低い。

aRMM として情報資材を作成する以上は、製造販売業者は、責任をもって当該資材を医療機関に提供する必要がある。この際、資材の電子媒体による提供・利用も積極的に進めていくべきであるが、多忙な医療従事者の目に確実にとまるような方策を工夫する必要がある。

aRMM は、通常のリスク最小化活動では不十分な場合に計画・実施される活動であり、本来は、その各々につ

いて効果の評価が行われるべきものである。しかし、RMPに含まれるツールのほかに RMP には紐づいていない多種多様なツール類が様々な方法で流通している現状では、すべての aRMM について効果の評価を行うことは現実的ではない。将来的には、(aRMM の実施例の限定を前提として) すべての aRMM について実施前に効果の評価するための計画を策定し、適切なタイミングで評価を行っていくという姿が望ましい。

上記を具現化するにあたり、aRMM のツール類の分類と要件に関する規定と科学的な効果評価に関する指針が示されることにより、aRMM を作成する企業に動機が生じるとともに、企業に指示する規制側、作成者、医療従事者や患者がそれぞれの役割を理解してリスク最小化を実現できることが期待される。

#### ○通常の医薬品安全監視活動の充実と見える化

欧米での考え方と実装方法などを参考に、日本におけるシグナル管理の概念の導入を目指した基本的な文書作成を行う。その際には、シグナル管理に関連する用語について、国際標準にも整合する正確な定義を示し、関係者間で共通の理解を図ることが先ず必要である。シグナル管理には、集積する情報の種類、自発報告の品質、情報が集積されるデータベースの種類やその質と量などの差異により様々な形態が存在しうることから、一律の方法を示すのではなく、プロセスの大きな枠組みや方向性について解説した文書とすることが望ましい。

Over five years have passed since the implementation of the Risk Management Plan (RMP) system in Japan. To enhance the effectiveness of this system, we need to take a balance of the improvement of each risk management activity and the burden on related parties, healthcare professionals, pharmaceutical companies, and patients, in conducting such activities. Against this background, this research project investigated the issues on the RMP system in Japan aimed for its improved implementation focusing on (1) optimization of risk minimization measures through their prioritization and evaluation of the effectiveness, (2) visualization and standardization of routine pharmacovigilance activities, and (3) enhancement of utilization of RMP and related documents for risk minimization among healthcare professionals.

As for the optimization of risk minimization activities based on the RMP, first, we collected information on the recent efforts by the regulators and related parties in Europe and the US (e.g. EMA, FDA, CIOMS) as well as related domestic and international literature. Next, we evaluated the effectiveness of additional risk minimization measures, information materials for specific products, in terms of delivery/receipt and understanding of the material, and implementation of countermeasures according to the material. Cross-product review of information materials for risk minimization with the aim of improving the recognition and use by healthcare professionals was also conducted.

For the improvement of pharmacovigilance based on the RMP, we focused on spontaneous reports of suspected adverse reactions, on which less attention was paid in previous studies, forming the basis of routine pharmacovigilance activities. Actual situation and challenges in terms of procedure in spontaneous reporting within pharmaceutical companies and medical institutions were investigated through hearing and questionnaire surveys. With the aim of improving and visualizing routine pharmacovigilance activities, a draft document describing the basic concept of signal management in Japan was prepared by reference to the view and the implementation status in Europe and the US.

Based on the study results for the above issues, through discussion among the researchers and with other relevant parties, a proposed measure toward the improved implementation of RMP system in Japan was prepared.