

平成23年10月25日

「医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）」に対する意見と要望

一般財団法人

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

会長 寺尾 允 男

はじめに

1990年代末から我が国が先行し、ICH の場などで欧米に働きかけてきた、開発・審査段階から市販後段階までの一貫した医薬品のライフサイクルマネジメント・リスクマネジメントの考え方が、ICH-E2E ガイドラインとして結実し、その後リスク最小化のためのガイダンス等が欧米で相次いで示されてきている。我が国が今回「医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）」（以下「ガイダンス（案）」という。）を産官共同でまとめられたことは誠に時宜を得たものと考えられる。

いうまでもなく、近年、製薬企業の活動範囲は急速にグローバル化しており、日米 EU 間での薬事規制の相違は、外資系製薬企業のみならず、内資系製薬企業にとっても新薬を国内で開発し海外に導出する際の大きな障害となる恐れがある。

ついでには、リスクマネジメントプラン（RMP）の導入に際しては、欧米との調和にもご留意いただき、科学的で透明性の確保された制度にしていきたいと思います。

1. ガイダンス（案）に対する全般的要望と意見

- 1) 我が国には「市販直後調査制度」を含めた優れた市販後安全対策のための制度が既に存在するが、RMP の導入に当たっては、旧制度を廃止し、残すべき部分は RMP に基づく新しい制度の中に導入することが、重複を避け、理解を容易にし、製薬企業への新しい RMP の定着が円滑に進むものとする。例えば、「市販直後調査制度」を「市販直後の自発報告の強化」と「市販直後の適正使用情報の提供」とする。
- 2) 従来の「製造販売後調査基本計画書」を「医薬品リスク管理計画書（仮称）」に改め、安全性監視計画部分は「医薬品安全性監視計画書（仮称）」、リスク最小化活動部分は「医薬品リスク最小化計画書（仮称）」に分離することにより、その目的がより明確になると考える。なお、将来的には、「医薬品リスク管理計画書（仮称）」は ICH-E2C（R2）の動向も勘案し、「医薬品ベネフィット・リスク管理計画書（BRMP）」とする。

3) 新医薬品における RMP は、承認審査の延長線上に位置づけられるべきものであり、「医薬品安全性監視計画書（仮称）」と「医薬品リスク最小化計画書（仮称）」を合わせて「医薬品リスク管理計画書（仮称）」として承認申請資料の添付資料として提出させる。

審査の科学性と透明性を確保するため、審査の評価結果は審査報告書に記載し、医薬品リスク管理計画書（仮称）の概要を添付し公表する。

4) RMP の中には、新医薬品について薬事法に基づき承認条件として付されるものと、行政指導等に基づくものが混在することになる。したがって、承認条件以外のものについても、規制当局が関与せずに企業が自主的に行うものと、規制当局が関与し判断を示して行わせるものとに明確に峻別する必要がある。規制当局が判断に関与するものについては、規制当局が企業側に合意した旨の文書を発出するか、例えば、治験届のように届け出後〇日以内に規制当局が修正指示しなかった場合には、企業が実施できることを法的に明記する。

2. ガイドランス（案）に対する各論的要望と意見

以下の意見は、「1. 全般的要望と意見」を反映させたものである。

No.	行	項目	意見	理由
1	6-13	1.(1) ガイドランスの目的	以下のように明解に表現を変更する； このガイドランスは、ICH E2E ガイドラインに従って策定される「医薬品安全性監視計画」、及びリスクを低減するための「医薬品リスク最小化策」の計画に関する標準的な考え方を示すものである。これらの計画全体を「医薬品リスク管理計画」という。	ICH E2E ガイドラインでは、risk communication は含まないとされているので、本ガイドランスと E2E ドキュメントとの関連をもう少し、正確に記述する必要があると考える。
2	17	1.(1) ガイドランスの目的	ベネフィットおよびリスクの定義と、評価法についての定義・説明が必要である。	今まで、安全性定期報告や再審査には品質、有効性及び安全性に関する事項の報告が求められ、その基本資料は使用成績調査等であった。

No.	行	項目	意見	理由
3	20-27	1.(2) ガイダンス に含める範囲	記載内容が複雑なので、「新 医薬品」と「後発医薬品」に分 けて明確に記載していただき たい。 また、各項で「示された時 とされているが、「認められた 場合」と記載する方が適切であ る。 (右欄に記載例を示した)	・新医薬品： －承認審査時及び再審査期間中に 安全性検討事項が新たに認めら れた場合 －再審査期間終了後、安全性検討事 項が新たに認められた場合 ・後発医薬品： －（当該後発品について）製造販売 後に安全性検討事項が新たに認 められた場合 －（当該後発品の）先発医薬品にお いて追加のリスク最小化活動が 課せられた場合
4	26-27	1.(2) ガイダンス に含める範囲	先発医薬品において追加の 安全性監視計画が課せられた 品目の後発医薬品への適用も すべきと考えられる。	先発医薬品において追加のリスク 最小化活動が課せられた品目の取り 扱いは記載されているが、安全性監視 計画が課せられた品目の場合は記載 されていない。
5	28-31	1.(2) ガイダンス に含める範囲	グローバルな視点から「製造 販売後調査基本計画書」を「医 薬品リスク管理計画書（仮称）」 に改め、「医薬品安全性監視計 画（書）」と「医薬品リスク最 小化計画（書）」の二部構成と する。必要に応じて、規制当局 に「医薬品安全性監視計画書 （仮称）」、「医薬品リスク最 小化計画書（仮称）」として個別 に提出できるものとする。	(全般的要望参照)
6	31	1.(2) ガイダンス に含める範囲	行17と同一	行17と同一
7	66	2. 安全性検討事 項とその特定 (3)	「製造販売後調査等基本計 画書」に含まれる」を削除する。	(全般的要望参照)

No.	行	項目	意見	理由
8	79	2. 安全性検討事項とその特定 (6)	「製造販売後調査等基本計画書」を「医薬品安全性監視計画書 (仮称)」に改める。	(全般的要望参照)
9	85-88	3. 医薬品リスク管理計画 (RMP) (1)	<p>医薬品リスク管理計画書の作成責任者は総括製造販売責任者とすべきである。</p> <p>「製造販売後調査等基本計画書」を「医薬品リスク管理計画書 (仮称)」に改める。</p>	<p>製造販売後調査等基本計画書の作成責任者は「製造販売後調査等責任者」となっているが、医薬品リスク管理計画書の作成には、現行の安全管理責任者、品質管理責任者、製造販売後調査等責任者が関与することになると考える。</p> <p>(全般的要望参照)</p>
10	96-97	3. 医薬品リスク管理計画 (RMP) (3)	<p>追加の安全性監視活動として実施される「市販直後調査」は廃止し、「市販直後の自発報告の強化」として、現行の市販直後調査とは別の呼称とすべきである。</p> <p>新たに重大な安全性検討事項が特定され、それを反映した安全性監視計画として「自発報告の強化」を実施する場合の呼称も考慮にいれるべきである。</p>	(全般的要望参照)
11	101-102	3. 医薬品リスク管理計画 (RMP) (4)	追加のリスク最小化活動として実施される「市販直後調査」は廃止し、情報提供は、「市販直後の適正使用情報の提供」として現行の市販直後調査とは別の呼称とすべきである。	<p>同上</p> <p>追加のリスク最小化活動は市販直後でなくても、新たなリスクが生じた場合は必要となる。</p> <p>(全般的要望参照)</p>
12	151	4.2(2) 製造販売後の状況による追加措置	「事前に規制当局と相談する」との記載があるが、とくにこの部分にだけ事前相談を規定している理由は何か。	本来、「相談する」ではなく、「事前に規制当局の承諾を得る」ではないか。

No.	行	項目	意見	理由
13	154	4.3 追加の医薬品 安全性監視計画 の具体的な実施 計画	行79と同一	(全般的要望参照)
14	186- 187	5. 有効性に関する 調査・試験	有効性に関する情報の収集 について具体的に記載する。	何をすべきか理解できない。
15	210- 216	6.3(1)① 市販直後 調査による情報 提供	「市販直後調査による情報 提供」は、「市販直後の適正使 用情報の提供」に改める。	(全般的要望参照)
16	331 332 335 336 339	6.4 追加的のリス ク最小化活動の 実施計画	「追加的」の「的」は不要で は？	6.4 では、「追加的」と「追加の」が 混在している。 (参考) の医薬品リスク管理計画書 (案) では「追加の」で統一されてい る。
17	337- 339	6.4 追加的のリス ク最小化活動の 実施計画	「フォローアップ」は「評価」 に改める。	医薬品リスク管理計画書(案) では 「評価」となっており、本来「評価」 とすべきである。
18	354 362	8. 報告及び評価 について(1) 8. 報告及び評価 について(3)	「製造販売後調査等基本計 画書」は「医薬品リスク管理計 画書(仮称)」に改める。	安全性監視計画及びリスク最小化 策は、「医薬品リスク管理計画書」に 記載されている。 (全般的要望参照)
19	358- 360	8. 報告及び評価 について(2)	行17と同一	有効性・安全性とベネフィット・リ スクの関係が記載されていない。
20	367- 368	8. 報告及び評価 について(4)	「・・・そのリスク最小化活動の 実施状況とその効果に係る評価 を上記の定期報告において報告 すること。」とあるが、リスク最小化 活動の評価の事例を示していた だきたい。	企業が現状で行える評価方法として は、使用上の注意改訂前後で副作用の 発現状況の変化を把握することや使用 上の注意の遵守状況のアンケート調査く らいしかないと思われるが、規模が小さ く、精度や客観性に欠ける。現在、構築 中の医療情報データベースを活用する ことにより、より大規模で正確な情報が得 られると期待される。

No.	行	項目	意見	理由
21		医薬品リスク管理計画 (RMP) の概念図	記載内容は上記内容を反映したものとすべきである。	「医薬品リスク管理計画ガイダンス」に記載されていない事項は「医薬品リスク管理計画の概念図」に記載すべきではない。
22	「追加の安全性監視計画」中にあることから、新医薬品で使用成績調査をしなくても良いものがあると考えられるが、その旨、薬事法施行規則に反映すべきである。		「使用成績調査」が「追加の監視」となっており、薬事法施行規則第62条の記載内容と異なる。	
23	通常の安全性監視計画の中に「安全性定期報告」を含めるべきである。 また、「リスク最小化活動」は、「リスク最小化活動計画」とすべきである。		ICH-E2E ガイドラインの記載と矛盾している。	
24	「※医療現場における負担・混乱も考慮する」を削除する。		このようなことは当然のことであり、あえて概念図に記載することは、規制当局の後ろ向きの姿勢を示すことになる恐れがある。	
25	(参考) 医療用医薬品の製造販売後調査後基本計画書 (医薬品リスク管理計画書) (案)	内資系企業のグローバル化をサポートする面からも、様式案は EU テンプレートに準じるべきである。	「はじめに」で言及したとおり、抜本的な改正とすべきで、グローバル基準と大きくかけ離れた様式は国際的動向からさらに大きく遅れる原因となる。	
26		記載要領の中で、記載すべき事項を明確にすべきである。 誤解を避けるために、例示は、様式中には含めずに記載要領等につき、「必要な事項につき記載する」と書くべきである。	「安全性監視計画の概要」、「有効性検討計画の概要」、「リスク最小化策の概要」における説明内容が分かりにくく、「簡潔に記載する」の表現では理解しにくい。	