第20回日本医薬品情報学会総会・学術大会
シンポジウム3「Communication for リスクコミュニケーション」

医薬品医療機器総合機構における医薬品リスク管理計画と添付文書の検討について

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
江崎　麻美

第20回日本医薬品情報学会
総会・学術大会

演題：医薬品医療機器総合機構における医薬品リスク管理計画と添付文書の検討について

所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

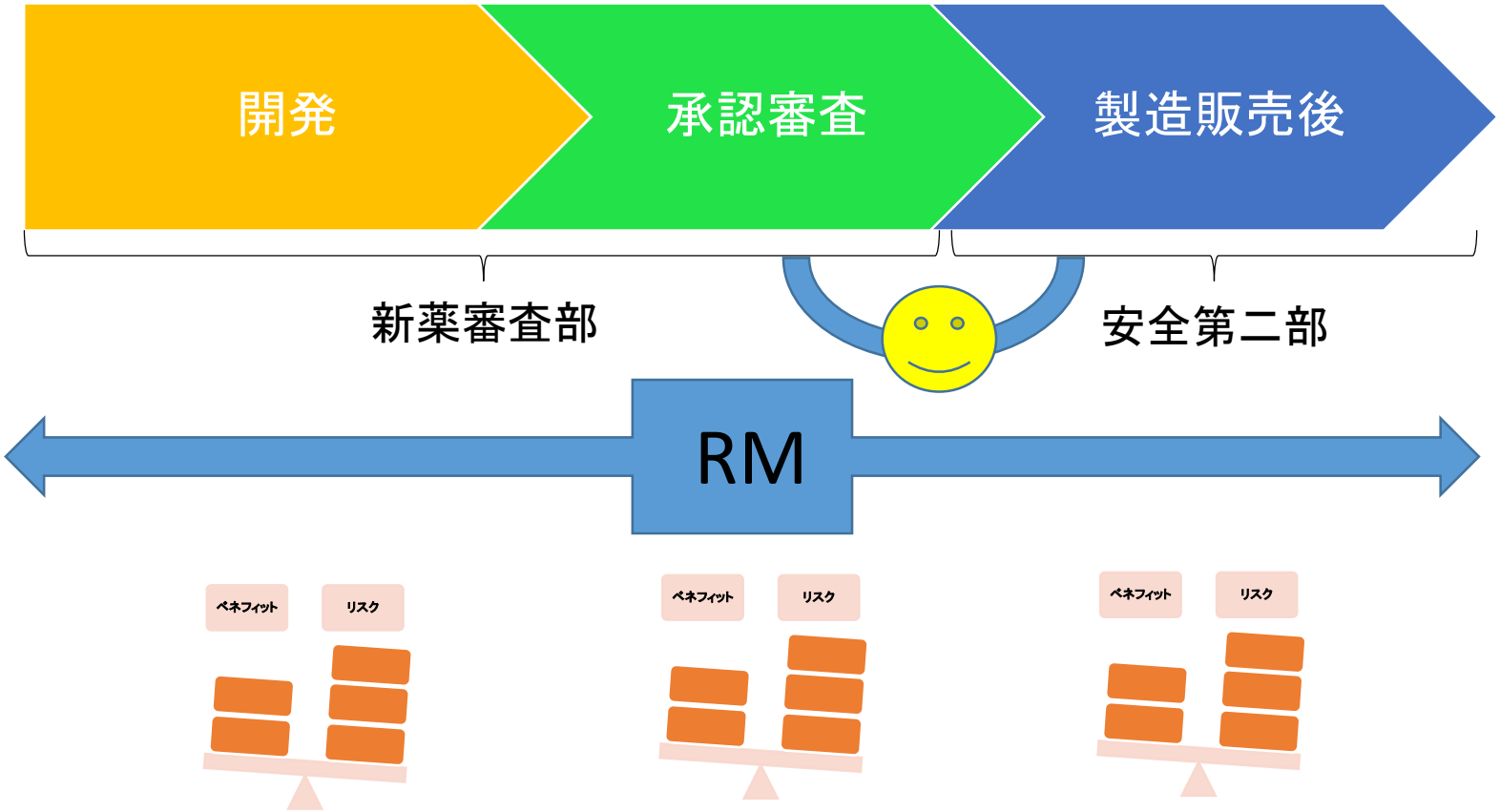
発表者：江崎 麻美

本演題発表に関連して、開示すべきCOI（Conflict of Interest）関係にある企業等はありません。

本発表は演者の個人的見解です

所属する組織の公式な見解ではありません

はじめに
～Risk Manager（RM）について～



医薬品のLifecycleを通して一貫したリスクマネジメントを実行

本日の内容

- 医薬品リスク管理計画（RMP）について
- RMP作成の流れ
- 添付文書改訂とRMPの変更

RMPについて

RMPの目次

ABC 錠 1mg 他に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ABC 錠1mg、ABC 錠2mg、ABC 錠3mg、ABC OD 錠1mg、ABC OD 錠2mg、ABC OD 錠3mg	有効成分	DEF 塩酸塩
製造販売業者	○○○○○株式会社	薬効分類	87***
提出年月		平成○年○月	

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
過敏症関連事象	3	悪性腫瘍	
感染症	3	間質性肺炎	
高血圧	4		
1.2. 有効性に関する検討事項			
長期投与における有効性		の改善に対する有効性	8

↓上記に基づく安全性監視のため

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	9
追加の医薬品安全性監視活	
市販直後調査	9
特定使用成績調査（長期使用）	9
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査（長期使用）	11
製造販売後臨床試験	11

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	12
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	12
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	12
患者向け資材の作成と提供	12
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	13

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

該当ページにジャンプ

医薬品リスク管理計画書

平成○年○月○日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住 所 ：東京都●●区●●●△丁目△番△
氏 名 ：○○○○○株式会社
代表取締役社長 □□　□□　印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成○年○月○日	薬効分類	87***
再審査期間	8 年	承認番号	××△△○○□□
国際誕生日	20**年*月*日		
販売名	ABC 錠 1mg、ABC 錠 2mg、ABC 錠 3mg、ABC OD 錠 1mg、ABC OD 錠 2mg、ABC OD 錠 3mg		
有効成分	DEF 塩酸塩		
含量及び剤型	ABC：・・・・・・・・		
用法及び用量	・・・・・・・		
効能又は効果	・・・・・・・		
承認条件	・・・・・・・		

1

2017年3月末時点で270のRMPが公表されています。

RMPについて

安全性検討事項

・重要な特定されたリスク
・重要な潜在的リスク
・重要な不足情報

随時見直し！

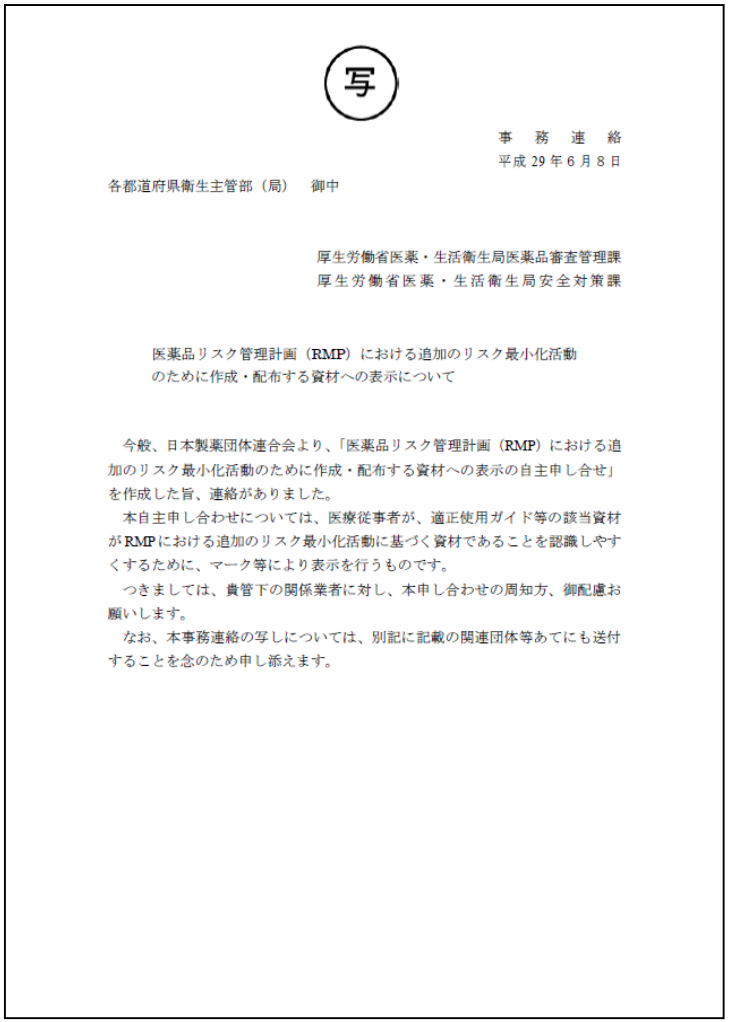
医薬品安全性監視活動

- 自発報告
- 文献調査
- 市販直後調査（自発報告の収集強化）
- 使用成績調査
- 特定使用成績調査
- 製造販売後臨床試験　等

リスク最小化活動

- 添付文書
- 患者向医薬品ガイド
- 市販直後調査（確実な情報提供）
- 情報提供資材（医療従事者向け、患者向け）
- 使用条件の設定　　等

RMPで「追加のリスク最小化活動」に設定されている資材はどれ？



写

事　務　連　絡
平成 29 年 6 月 8 日

各都道府県衛生主管部（局）　御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課
厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課

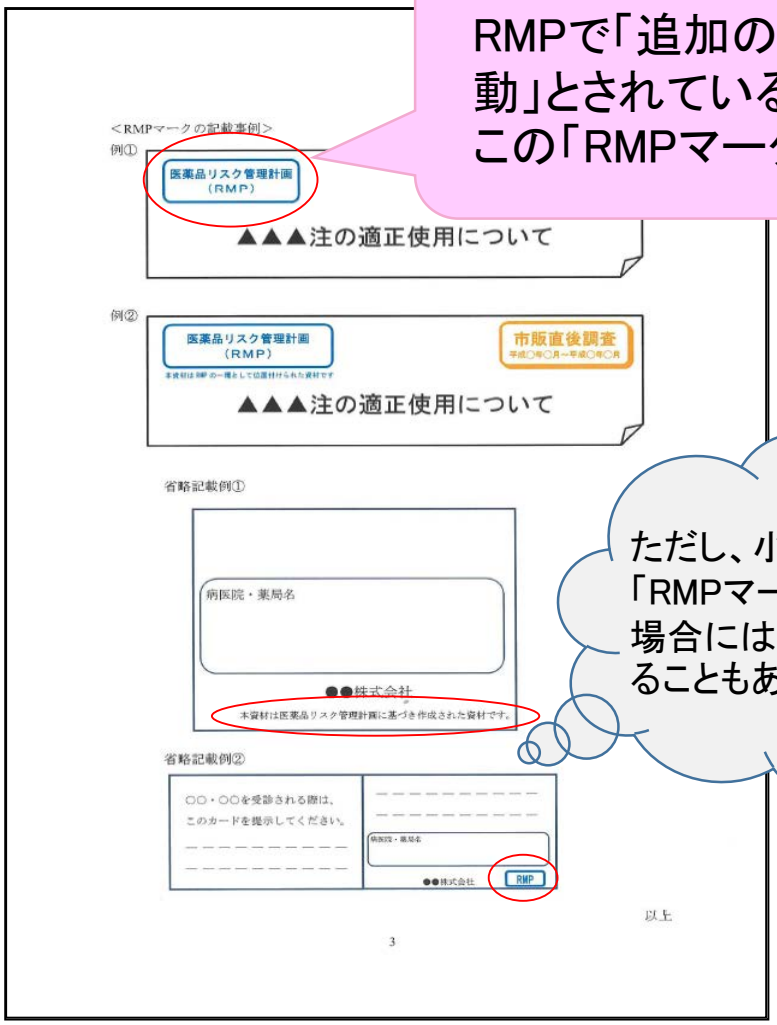
医薬品リスク管理計画（RMP）における追加のリスク最小化活動のために作成・配布する資材への表示について

今般、日本製薬団体連合会より、「医薬品リスク管理計画（RMP）における追加のリスク最小化活動のために作成・配布する資材への表示の自主申し合せ」を作成した旨、連絡がありました。

本自主申し合わせについては、医療従事者が、適正使用ガイド等の該当資材がRMPにおける追加のリスク最小化活動に基づく資材であることを認識しやすくするために、マーク等により表示を行うものです。

つきましては、貴管下の関係業者に対し、本申し合わせの周知方、御配慮お願いします。

なお、本事務連絡の写しについては、別記に記載の関連団体等あてにも送付することを念のため申し添えます。



＜RMPマークの記載事例＞

例①

医薬品リスク管理計画（RMP）

▲▲▲注の適正使用について

例②

医薬品リスク管理計画（RMP）

本資材は RMP の一環として位置付けられた資材です

市販直後調査
平成○年○月～平成○年○月

▲▲▲注の適正使用について

省略記載例①

病医院・薬局名

●●株式会社

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です。

省略記載例②

○○・○○を受診される際は、
このカードを提示してください。

病医院・薬局名

●●株式会社

RMP

以上

3

RMPで「追加のリスク最小化活動」とされている資材には、今後この「RMPマーク」が付されます！

ただし、小さな資材など、「RMPマーク」の表示が難しい場合には、このように表記されることもあります

本日の内容

- 医薬品リスク管理計画（RMP）について
- RMP作成の流れ
- 添付文書改訂とRMPの変更

承認審査時のRMP作成の主な流れ

① 安全性検討事項の特定

✓非臨床試験結果
✓類薬における副作用の発現状況
✓副作用の発現率、重篤度（比較対照試験、非対照試験、自発報告等）

② 各安全性検討事項に対して必要な“活動”の選択

✓医薬品安全性監視活動（追加の活動は必要？）
✓リスク最小化活動（通常の活動は必要？追加の活動は必要？）

③ 各活動の内容の精査

✓検討目的に合致した調査計画か
✓伝えたい内容が、分かりやすく記載されている資材か
・・・etc

①安全性検討事項の特定
～重要な特定されたリスクの事例～

重要な特定されたリスクとは･･･
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

■1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
高血圧	
	重要な特定されたリスクとした理由： 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI（5-フルオロウラシル+ロイコボリン+イリノテカン）併用の海外第Ⅲ相試験（以下、EFC10262 試験）において、高血圧に関連する有害事象が本剤群で 41.4%（253/611 例）、プラセボ群で 10.7%（65/605 例）認められた。そのうち Grade3 以上は、本剤群で 19.3%（118/611 例）、プラセボ群で 1.5%（9/605 例）認められた。 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用の国内第Ⅱ相試験（以下、EFC11885 試験）において、高血圧に関連する有害事象が 46.8%（29/62 例）認められ、そのうち Grade3 以上は 27.4%（17/62 例）であった。 EFC10262 試験及び EFC11885 試験においては認められていないが、海外で膵癌患者を対象とした EFC10547 試験で 0.7%（2/270 例）、卵巣癌患者を対象とした ARD6122 試験で 0.5%（1/215 例）に高血圧クリーゼが認められた。また、海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない高血圧クリーゼが 28 例報告されている（2016 年 10 月 28 日時点）。 なお、VEGF 阻害作用を有する他剤においても、高血圧はリスクとして知られている。VEGF 阻害作用により、細動脈及び他の末梢血管の血管収縮がおこり、血圧が上昇すると考えられる。

Grade 3以上の事象も含めて、プラセボ群よりも本剤群で発現率が高い。

高血圧クリーゼに至るような重篤例が報告されている。

作用機序の観点から、副作用の発現が考えられる。

ザルトラップ点滴静注100mg、同200mg RMPより抜粋
https://www.pmda.go.jp/files/000218229.pdf

※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

①安全性検討事項の特定
～重要な潜在的リスクの事例～

重要な潜在的リスクとは･･･
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

■1.1 安全性検討事項

重要な潜在的リスク
間質性肺疾患
重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の臨床試験において、本剤との関連は明確ではないが、重度（Grade 3 以上）を含む間質性肺疾患の発現が確認されていること及び、日本人患者で死亡例が認められていることから設定した。 臨床試験： CA204004 試験では、間質性肺疾患の発現割合は、E-Ld 群において 2.2%（7/318 例）、Ld 群において 2.2%（7/317 例）であり、このうち Grade 3 以上の間質性肺疾患は E-Ld 群で 0.3%（1/318 例）、Ld 群で 0.9%（3/317 例）であった。また、間質性肺疾患のため投与を中止した患者は両群において同様であった[E-Ld 群：0.3%（1/318 例）、Ld 群：0.3%（1/317 例）]。死亡例は認められなかった。 現在実施中の未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用のランダム化国内第 2 相試験（CA204116 試験）において、本剤投与群の 1 例に間質性肺疾患による死亡例が認められた。本患者は、本剤投与開始から 122 日目（本剤及びレナリドミドの最終投与日は 121 日目で、デキサメタゾンの最終投与日は 120 日目）に間質性肺疾患を発現し、ステロイドパルス療法が実施されたが、治験薬投与中止 50 日後に死亡した。なお、レナリドミドとの因果関係は否定されなかった一方で、本剤との因果関係は否定されている。

Grade 3以上の事象も含め本剤群（E-Ld群）と対照群（Ld群）で発現率は同程度。

国内試験において死亡例が認められており、重篤である。ただし、併用薬による副作用とされ、本剤との因果関係は否定されている。（が、本剤も同じタイミングで投与されており、本剤との因果関係を完全に否定することは難しい？？）

エムプリシティ点滴静注用300mg、同400mg RMPより抜粋
https://www.pmda.go.jp/files/000215537.pdf

①安全性検討事項の特定
～実際に考えてみましょう～

事例）本剤は、進行再発の乳癌患者さんに使用する医薬品です。
以下の情報から、この副作用は、安全性検討事項に設定は必要でしょうか？
また、設定する場合、いずれのリスクに該当しますか？

特定？潜在？

重要なリスク？

- 副作用名：感染症
- 国内第Ⅲ相比較試験での当該副作用の発現状況：
  - 全Gradeの発現率は、本剤群50%、プラセボ群25%
  - Grade 3以上の発現率は、本剤群6%、プラセボ群5%
  - 死亡例、投与中止に至った例はいない。
  - 発現事象の内訳について、鼻咽頭炎がほとんどであり、その他、結膜炎、歯肉炎、膀胱炎、気管支炎、中耳炎が1～2例ずつ報告されている。

副作用の発現状況からは「特定されたリスク」とは言えそう。
Grade 3以上等の発現状況や発現事象の内訳から、「重要」とまでは言えなさそう。

↓

「安全性検討事項には設定しない」

② 各安全性検討事項に対して必要な“活動”の選択
～医薬品安全性監視活動の事例～

- 悪性神経膠腫の適応追加
- 安全性検討事項のうち、「出血」と「感染症」のみ追加の安全性監視活動にて情報収集
- それ以外の安全性検討事項は通常の安全性監視活動にて情報収集

- 自発報告のみでは収集できない情報は何か
- 疾患ごとに判断

2. 医薬品安全性監視計画の概要

悪性神経膠腫における使用成績調査（AVA1301）

【安全性検討事項】
出血（特に脳出血），感染症

【目的】
腫瘍関連出血を含む脳出血は生命に影響し得る重篤な有害事象であることから，国内使用実態下での悪性神経膠腫における脳出血の発現状況を確認するため。また，国際共同第 III 相臨床試験でプラセボ群に比べアバスチン群において発現率の高い傾向にあった感染症について，国内使用実態下での発現率を把握するため。

【実施計画】
－調査開始時期：承認後3カ月後に調査を開始する。
－登録期間：国内における対象症例数の推定等より，登録期間は19カ月の予定。
－症例毎の観察期間，調査票回収時期：試験における投与期間，及び観察期間を考慮し，症例毎の観察期間は18カ月後とする。
－調査期間：登録期間を19カ月，最終症例を18カ月観察した後，1～2カ月間で調査票の回収を行うと想定し，調査期間は3年2カ月～3カ月の予定である。
－目標症例数：264例

【実施計画の根拠】
膠芽腫及び悪性神経膠腫を対象とした臨床試験において，本剤に特徴的な副作用である腫瘍関連出血を含む脳出血の発現が報告されており，脳出血は生命に影響し得る重篤な有害事象であることから，国内使用実態下での悪性神経膠腫における脳出血の発現状況を調査するとともに，本剤の投与状況を把握し，安全性上の懸念がないことを確認するため。また，国際共同第 III 相臨床試験でプラセボ群に比べアバスチン群において発現率の高い傾向にあった感染症について，国内使用実態下での発現率を把握するため。
－症例数設定根拠
初発の膠芽腫を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BO21990試験）において，脳出血（腫瘍関連出血を含む）の発現率が本剤群で4.3%（20/464例），プラセボ群で2.5%（11/447例）と本剤群が高かったため，本剤使用実態下での悪性神経膠腫患者に対する脳出血発現率を推定することを目的として症例数設定を行うこととした。

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL、400 mg/16 mLRMPより抜粋
http://www.pmda.go.jp/files/000212354.pdf

② 各安全性検討事項に対して必要な“活動”の選択
～リスク最小化活動の事例～

■4. リスク最小化計画の概要

医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<SRE>）の提供

【安全性検討事項】
低カルシウム血症、ONJ
【目的】
本剤の安全性の包括的な情報、ランマーク投与による低カルシウム血症・ONJ の予防と治療のための情報を提供する。
【具体的な方法】
- MR が医療従事者に対し提供、説明する。

る。
採択される可能性がある更なる措置】
各時点において、SRE 患者における低
本結果から、リスク最小化活動の更な
性検討事項が認められた場合には資材

医薬品リスク管理計画
(Risk Management Plan: RMP)
日本標準商品分類番号 873999

ランマークの適正使用について
多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

低カルシウム血症／顎骨壊死

低カルシウム血症については、以下にご注意くださいますようお願い致します。
・投与前及び投与後頻回に血清カルシウムを測定してください。
・カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与してください。
・重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与してください。
・低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行ってください。

本冊子では、ランマークを適正に使用していただくため、本剤の副作用である低カルシウム血症及び顎骨壊死の発現状況や発現時期、投与前・投与中に注意すべき事項等について解説しています。
本剤の使用に際しては、本冊子を熟読いただき、十分に注意をしていただきますようお願い致します。

薬価基準収載
ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤
ランマーク®皮下注120mg
一般名／デノスマブ（遺伝子組換え）
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*
*注意－医師等の処方箋により使用すること

第一三共株式会社　提携 AMGEN

医療従事者向け資材（ランマークの適正使用について<GCTB>）の提供

【安全性検討事項】
低カルシウム血症、ONJ、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症
【目的】
本剤の安全性の包括的な情報、ランマーク投与による低カルシウム血症・ONJの予防と治療、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者における投与中止後の高カルシウム血症の予防と治療のための情報を提供する。
【具体的な方法】
- MR が医療従事者に対し提
- 医療従事者向け企業ホーム

【節目となる予定の時期、実施し
GCTB の効能追加承認後 6 ヵ月
定期報告作成時及び調査・試験結
カルシウム血症及び ONJ の発現
る強化が必要と判断される場合、
材の改訂、追加の資材作成等を検
報告 ・市販直後調査

医薬品リスク管理計画
(Risk Management Plan: RMP)
日本標準商品分類番号 873999

ランマークの適正使用について
骨巨細胞腫

低カルシウム血症については、以下にご注意くださいますようお願い致します。
・投与前及び投与後頻回に血清カルシウムを測定してください。
・カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与してください。
・重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与してください。
・低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行ってください。

本冊子では、ランマークを適正に使用していただくため、本剤の副作用である低カルシウム血症及び顎骨壊死の発現状況や発現時期、投与前・投与中に注意すべき事項等について解説しています。
本剤の使用に際しては、本冊子を熟読いただき、十分に注意をしていただきますようお願い致します。

薬価基準収載
ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤
ランマーク®皮下注120mg
一般名／デノスマブ（遺伝子組換え）
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*
*注意－医師等の処方箋により使用すること

第一三共株式会社　提携 AMGEN

■添付文書に加えて注意喚起が必要な情報は何か

■疾患ごとに判断

ランマーク皮下注120mgRMPより抜粋
https://www.pmda.go.jp/files/000212701.pdf

本日の内容

- 医薬品リスク管理計画（RMP）について
- RMP作成の流れ
- 添付文書改訂とRMPの変更

添付文書改訂の流れ

安全対策のきっかけとなる情報

- 国内副作用・感染症報告
- 医療関係者からの報告
- 外国副作用・感染症報告
- 研究報告
- 措置報告

etc

副作用データベース

安全対策の要否を検討

企業見解も踏まえ措置内容を検討

専門協議にて添付文書改訂案について検討

添付文書改訂指示通知（厚生労働省）

- 医薬品医療機器安全性情報
- 医薬品安全対策情報（DSU）
- PMDAのHPへの掲載
- PMDAメディナビによる配信

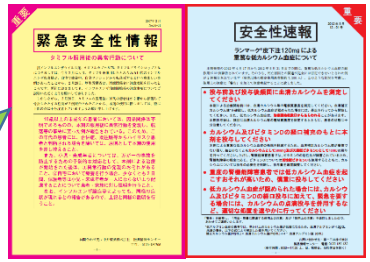
添付文書改訂

患者向医薬品ガイド

情報提供資材

etc

緊急又は迅速な対応が必要な場合はイエローレター・ブルーレターが発出される。



添付文書改訂とRMPの変更（事例）
～添付文書改訂案の検討～

**2017年3月改訂（第14版）
*2016年12月改訂

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注1)

オプジーボ®点滴静注20mg
オプジーボ®点滴静注100mg **
（OPDIVO®）
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

貯　法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示（30ヶ月）

日本標準商品分類番号874291

	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg
承認番号	22500AMX00768	22500AMX00769
薬価収載	2014年9月	
販売開始	2014年9月	
効能追加	2017年3月	
用法追加	2016年2月	
関税編入	2014年7月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

［警　告］
1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の観察及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

［禁忌（次の患者には投与しないこと）］
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［組成・性状］

販売名	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg
有効成分	ニボルマブ（遺伝子組換え）注1)	
含量／容量注2)（1バイアル中）	20mg/2mL	100mg/10mL
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg
	pH調節剤　2成分	適量	適量
剤　形	注射剤（バイアル）	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）	
性　状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子を認めることがある。	

注1）：本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）：本品は注射液調製時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mLである。

［効能・効果］
根治切除不能な悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肉腫
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
＊再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
**再発又は進展転移を有する頭頸部癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
** (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肉腫の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
** (2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
** (3) 再発又は進展転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
** (4) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
(5) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

［用法・用量］
1. 根治切除不能な悪性黒色腫
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。
化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。
**2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は進展転移を有する頭頸部癌
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
** (2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）
1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように、非小細胞肉腫、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
(3) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。
(4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

－1－

（状況）

- 1型糖尿病（劇症1型糖尿病含む）の副作用症例が複数集積
- オプジーボとの因果関係が否定できない症例が複数あり

（改訂案の検討）

- 注意喚起対象を「1型」に限定して良いか。
  - ✓ 1型以外の糖尿病を除外して良いか？
  - ✓ 作用機序的にも1型が適当か？
- 副作用の早期発見のための内容として何を記載するか。
  - ✓ 定期的な検査で捕捉できる？
- 糖尿病発現後の処置として何を記載するか。
  - ✓ オプジーボは「中止」が適当か？
  - ✓ 治療としては何が適当か？オプジーボによる副作用に対しては過度の免疫反応による作用を考慮してステロイド治療を行うことが考えられるが、糖尿病ではどうか？

・・・etc

添付文書改訂とRMPの変更（事例）
～添付文書改訂内容～

4）1型糖尿病
　1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（頻度不明）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

ニボルマブ（遺伝子組換え）の「使用上の注意」の改訂について

成分名 該当商品名	成分名	該当商品名（承認取得者）
	ニボルマブ（遺伝子組換え）	オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg　（小野薬品工業株式会社）
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫	
改訂の概要	「重大な副作用」の項に「1 型糖尿病」を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	劇症 1 型糖尿病を含む 1 型糖尿病関連の国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	
直近 3 年度の国内副作用症例の集積状況 【転帰死亡症例】	1 型糖尿病関連症例 5 例 （うち、因果関係が否定できない症例 4 例） 【死亡 0 例】	

添付文書改訂とRMPの変更（事例）
～RMPの検討1～

- 重要か否か？
  - 劇症1型糖尿病の発現が認められており、処置が遅れると致死的な転帰をたどるおそれがある
  - 1型糖尿病は回復する副作用ではない

- 特定か潜在か？
  - オプジーボとの因果関係の否定できない1型糖尿病症例が複数例集積
  - 1型糖尿病は自己免疫機序により発現することが知られており、オプジーボのT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因して発現したと考えられる

↓

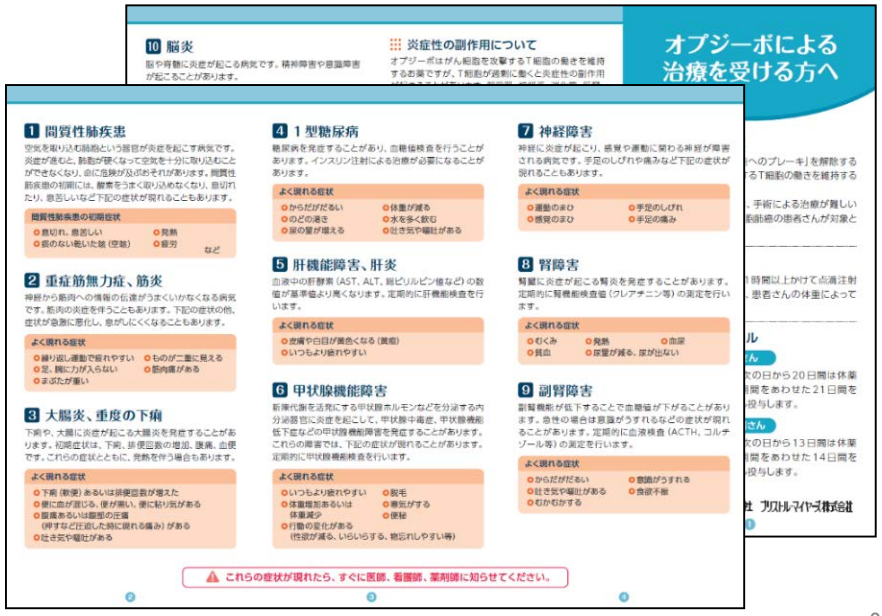
「重要な特定されたリスク」に設定することで良いのでは

しかし、主な検討根拠が「副作用症例報告」であるため、製造販売後ならではの課題も･･･
- 発現率が分からない
- 他剤との併用での使用が必須の薬剤における因果関係評価
- 原疾患での発現が想定される有害事象の評価　etc

添付文書改訂とRMPの変更（事例）
～RMPの検討2～

- 追加のリスク最小化活動は必要か？
  - これまでの抗がん剤治療では経験したことのない副作用であり、資材での注意が必要だろう

- 必要な活動内容は何か？
  - 患者資材：患者さん自らに気づいてもらえるよう症状の説明と対処法の解説
  - 医療従事者資材：1型糖尿病の特徴・診断・自覚症状、対処法、副作用症例の経過



まとめ
～添付文書とRMPについて～

- 添付文書は医療現場への最も重要な情報伝達手段
  - 添付文書では、RMPに設定されている／いないに関わらず、適正使用に必要な情報が記載されている
- RMPは医薬品の有するリスクとその管理方策をまとめた資料
  - RMPでは、情報提供されている副作用の背景情報を（ある程度は）知ることができる
  - RMPでは、各リスクに対して、添付文書以外の追加の活動について実施目的と内容（の概要）を知ることができる
  - RMPでは、潜在的又は不足情報として注目されているリスクについて、どのような情報収集手段が実行されているか、また当該情報収集手段の結果が得られるおおよその時期を知ることができる

医薬品のリスク・特徴を把握し、適正に使用するために、RMPと添付文書の有効活用を！