

医薬品リスク管理計画書記載事例

別紙の医薬品リスク管理計画記載事例に係る留意事項は次のとおり。

<留意事項>

(1) 位置付け

- － 医薬品リスク管理計画書の表記方法の参考のために、例示として提示するものである。

(2) 作成方針

- － 特定の薬剤を想定していないが、項目間の整合はできる限り考慮した。
- － 可能な範囲ですべての項目についての記入例を提示した。

(3) 注意事項

- － 安全性検討事項が本記載事例に挙げられているものと同じだとしても、必ずしも安全性監視活動及びリスク最小化活動について本記載事例と同じになるとは限らない。
- － 実際の策定の際には適応症、使用患者群など医薬品の特徴に応じて特定される安全性検討事項に基づいて策定すること。

医薬品リスク管理計画書（案）

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	(空欄とする)	薬効分類	87*** (予定)
再審査期間	(空欄とする)	承認番号	(空欄とする)
国際誕生日	20**年*月*日		
販売名	ABC		
有効成分	DEF		
含量及び剤型 ¹	ABC：・・・・・・ (予定)		
用法及び用量 ¹	・・・・・・ (予定)		
効能又は効果 ¹	・・・・・・ (予定)		
承認条件	(空欄とする)		

¹ 予定される承認内容をすべて記載すること。一部変更承認申請の場合は、その対象部分に下線を引くこと。

備 考	担当者：(所属、氏名) 連絡先：
--------	---------------------

変更の履歴
前回提出日 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
過敏症関連事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合した成績において過敏症関連の有害事象の発現が比較対照群に比べて本剤群で多く確認されており、また発現した場合重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 長期の特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>過敏症関連事象は本剤投与開始後早期に見られる例が殆どであるが、複数回投与後に認められる例も散見されるため、製造販売後における過敏症関連事象の発現割合及び好発時期をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向け医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 4. 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 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における過敏症関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（○○試験）、国際共同第Ⅱ相試験（××試験）で本剤投与に伴い重篤な感染症の発現が認められており、本剤の薬理学的作用からも発症が予測される。また海外製造販売後においても多数の報告があり、</p>

	<p>米国においてWarnings and Precautionsの項で注意喚起されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 長期の特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の作用機序を踏まえると、長期間投与による感染症の発現例が増加する可能性が考えられる。製造販売後の感染症の発現割合・重篤度、及び好発時期をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 4. 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 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における感染症の発現状況に関する情報、及び臨床試験において実施されていた具体的な処置内容を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
高血圧	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（〇〇試験）、及び国内試験（●×試験、▽□試験）の統合した成績で、高血圧の有害事象の発現がプラセボ群に比べて本剤群で多く確認されており、投与中止例を含む重篤例も多数報告されているため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p>

	<p>本剤による高血圧の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 4. 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 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供する。また、患者自身による具体的な血圧管理方法を情報提供することで、適正使用の推進を行うため。</p>
重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非臨床試験において悪性腫瘍発現の可能性が示唆されている。また、市販されている類薬においても市販後に悪性腫瘍の発現が認められているため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による悪性腫瘍の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査等での国内外の知見の収集に努める。また、特定使用成績調査や自発報告における悪性腫瘍の発現割合の推移についても定期的に確認する。これらの情報を基に、必要に応じて薬剤疫学研究等の新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査

	<p>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</p> <p>3. 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</p> <p>【選択理由】</p> <p>非臨床試験の情報及び臨床試験で得られている悪性腫瘍の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、本剤投与による悪性腫瘍発現リスクの可能性を医療従事者が理解した上で、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
間質性肺炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内外の臨床試験（●○試験及び×▽試験）において、比較対照群と発現割合は大きく変わらないものの、間質性肺炎の発現が認められている。また、市販されている類薬において間質性肺炎の発現が認められており、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 長期の特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の間質性肺炎の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（類薬）」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後の間質性肺炎の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>
重要な不足情報	
長期投与における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は、長期間使用することが想定され、長期使用に伴い●●等の副作用の発現率が増加する可能性が懸念されるが、開発段階では2年を超えて投与</p>

	<p>された事例はなく、国内における長期使用時の安全性に関する情報が得られていないため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常的安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、長期の特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>長期使用時の副作用の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p>

1. 2 有効性に関する検討事項

長期投与における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤は、長期間使用することが想定されるが、開発段階においては、2年を超えて投与された症例はなく、国内における長期使用時の有効性に関する情報が得られていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・長期の特定使用成績調査
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>2年を超える長期使用時の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。</p>
××の改善に対する有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>これまでに実施された臨床試験から、代替エンドポイントである〇〇の改善に対する本剤の有効性は示されているが、真のエンドポイントである××の改善に対する有効性を検討することが重要であると考えられるため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>本剤のリスク・ベネフィットをより明確にするため、本剤における××の改善作用を検討するための製造販売後臨床試験を実施する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（長期使用）	
	<p>【安全性検討事項】 過敏症関連事象、感染症、間質性肺炎、長期投与における安全性</p> <p>【目的】 2 年以上の長期投与における安全性及び有効性の確認 (特に過敏症関連事象及び感染症の好発時期、リスク要因等の特定)</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は販売開始から○年（登録期間は販売開始から△年 6 ヶ月） 目標症例数：○例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 3 年間。 重点調査項目：過敏症関連事象、感染症、間質性肺炎</p> <p>【実施計画の根拠】 (観察期間、目標症例数等の設定根拠)</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・本調査は 2 年を超える長期投与例の収集が目的であるため、2 年を超える長期投与例▲例の 3 年間のデータ固定が終わった段階で中間解析を実施し、報告書を作成する。また、○例（調査対象症例数）のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 ・安全性定期報告時。安全情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、RMP の見直しを行う。 ・過敏症関連事象及び感染症について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、資材の改訂可否を検討する。 ・間質性肺炎について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期や</p>

	<p>リスク要因が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期使用）を参照。
製造販売後臨床試験	
	<p>【目的】</p> <p>××の改善作用に対する本剤の有効性の検討</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間： ■年□月△日～○年●月×日（登録期間： ■年□月△日～○年●月×日、観察期間： ■年□月△日～○年●月×日）</p> <p>試験デザイン： 多施設共同非盲検無作為化比較臨床試験</p> <p>〇〇の患者を対象として、投与期間を△、主要評価項目を◇◇のベースラインからの変化量と設定する。</p> <p>目標症例数： 本剤群●例、××群○例</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>（試験デザインの設定根拠）</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>試験終了時</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>試験終了時に、RMP の見直しを行う。</p>

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 過敏症関連事象、感染症、高血圧、悪性腫瘍</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、過敏症関連事象・感染症・高血圧・悪性腫瘍の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後 1 年間は 1 ヶ月毎に、それ以降は半年毎及び調査・試験結果が得られた各時点において、資材配付状況、及び過敏症関連事象・感染症・高血圧・悪性腫瘍の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 過敏症関連事象、感染症、高血圧</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。とくに、高血圧については、血圧手帳を用いたセルフチェックを促すため。</p> <p>【具体的な方法】 ・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。</p>

	<p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>販売開始後 1 年間は 1 ヶ月毎に、それ以降は半年毎及び調査・試験結果が得られた各時点において、過敏症関連事象・感染症・高血圧・の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
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	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>過敏症関連事象、感染症、高血圧、悪性腫瘍、間質性肺炎</p> <p>【目的】</p> <p>製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供する</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>実施期間：販売開始後○年間</p> <p>更新頻度：販売開始後 6 ヶ月は X ヶ月に 1 回、それ以降は Y ヶ月に 1 回更新する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>販売開始後 6 ヶ月時点で更新頻度の要否の検討、また特定使用成績調査の中間報告が得られた 4 年時点で各安全性検討事項の発現状況から、本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：20XX 年 X 月</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定	販売開始から8ヵ月以内
特定使用成績調査（長期使用）	△例／○例	・安全性定期報告時 ・開始後4年（中間報告書作成時） ・6年（最終報告書作成時）	販売開始後に実施予定	・開始後4年（中間報告書作成時） ・開始後6年（最終報告書作成時）

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査（長期使用）	□例（2年を超える使用症例として）	・安全性定期報告時 ・開始後4年（中間報告書作成時） ・6年（最終報告書作成時）	販売開始後に実施予定	・開始後4年（中間報告書作成時） ・開始後6年（最終報告書作成時）

製造販売後臨床試験	◇例	○年（最終報告書作成時）	販売開始後に実施予定	開始後○年（最終報告書作成時）
-----------	----	--------------	------------	-----------------

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向け医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から 6 ヶ月後	販売開始時より実施予定
適正使用のための資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 追加の措置実施 1 年後	計画中
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時 追加の措置実施 1 年後	計画中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時 追加の措置実施 1 年後	計画中
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	・販売開始後 6 ヶ月 ・販売開始後 4 年	計画中

6. 医薬品リスク管理計画のための組織体制

6. 1 責任者

責任者	所属	氏名
安全管理責任者	医薬品安全性保証部	〇〇 〇〇
製造販売後調査等 管理責任者	市販後調査部	〇〇 〇〇

6. 2 安全管理業務のための組織体制

別紙①のとおり

6. 3 製造販売後調査等業務のための組織体制

別紙②のとおり

7. 参考資料

資料の名称

資料番号

安全管理業務のための組織体制

別紙①

製造販売後調査等業務のための組織体制

別紙②

医療従事者向け資材（骨子案）

添付資料①

患者向け資材（骨子案）

添付資料②

承認申請に際し申請書に添付した資料の概要（薬
事・食品衛生審議会担当部会用）

（空欄とする）

審査報告書

（空欄とする）

薬事・食品衛生審議会の審議結果報告書

（空欄とする）

添付文書（案）

CTD1.8 に添付