

## 医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）に対するご意見募集の結果について

平成 24 年 7 月 3 日

厚生労働省医薬食品局安全対策課

審査管理課

医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）について、平成 23 年 4 月 20 日から平成 23 年 10 月 31 日まで、ご意見を募集しました。

お寄せいただいたご意見等とそれらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、ご報告いたします。なお、いただいたご意見のうち同じ趣旨のご意見については適宜集約しました。表現の修正に係るご意見について適切に本文に反映したもの、ご質問の回答内容を本文に反映したもの、ご意見募集の対象外のもの及び趣旨が不明なものは省略しましたのでご了解下さい

今回、ご意見をお寄せいただきました方々のご協力に厚くお礼申し上げます。

| 連番 | ご意見の分類     | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方  |
|----|------------|--|---|
| 1  | 前文         | 通知から完全実施までに移行期間が設けられると考えてよろしいでしょうか。  | 「医薬品リスク管理計画指針について」(平成24年4月11日薬食安発第0411第1号・薬食審査発第0411第2号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長連名通知)(以下、「指針」という。))において、約1年の周知期間を設け、平成25年4月1日より適用することとしました。   |
| 2  | 1 緒言(適用範囲) | 本ガイダンス施行日以前に承認された薬剤は、安全性検討事項が新たに示された時のみRMPを提出すればよいのか。  | 本ガイダンス施行日以前に承認された薬剤は、安全性検討事項が新たに示された場合には、すみやかに、必要な措置を検討した上で医薬品リスク管理計画を策定し、医薬品医療機器総合機構(以下、「総合機構」という。))と相談してください。   |
| 3  | 1 緒言(適用範囲) | 再審査期間を終了した医薬品についても安全性検討事項が新たに示された場合には、使用成績調査などを行う可能性を示唆する仕組みになっている。その必要性について、別途項を設け別扱いする等、よりわかりやすく記載して欲しい。           | 製造販売後に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すような新たな安全性の懸念が判明した場合には、再審査期間中か否かに関わらず、すみやかに、必要な措置を検討した上で、医薬品リスク管理計画の策定の必要性を検討してください。  |
| 4  | 1 緒言(適用範囲) | 「後発医薬品及び再審査期間を終了した医薬品については製造販売後に安全性検討事項が新たに示された時」とありますが、「製造販売後に安全性検討事項が新たに示された時」とは、どのような安全性検討事項かを具体的な事例を示して解説してください。 | 製造販売後に稀で重篤な副作用が見つかったり、薬剤疫学的手法による研究などにより長期的な安全性についての懸念(例えば発がんリスク)などが指摘されることがあります。  |
| 5  | 1 緒言(適用範囲) | 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。   | 「指針」の「1. 2 適用範囲」に明記しました。  |
| 6  | 1 緒言(適用範囲) | 「安全性検討事項が新たに示された時」とあるが「新たに」示される前の状態の安全対策立案に対する指針にはしないのか。   | 「指針」に基づく医薬品リスク管理計画の提出については、「医薬品リスク管理計画の策定について」(平成24年4月26日薬食審査発第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)(以下、「4月26日通知」という。))に示したとおりです。ご指摘の、「指針」が示される以前から製造販売業者が実施している安全対策について、それらの活動を医薬品リスク管理計画として社内に取りまとめることは望ましいことだと考えますが、計画書の提出を義務付けるものではありません。 |

| 連番 | ご意見の分類       | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方  |
|----|--------------|--|---|
| 7  | 1 緒言(適用範囲)   | 「後発医薬品及び再審査期間を終了した医薬品については製造販売後に安全性検討事項が新たに示された時」との記載があるが、ガイダンスのどの項が後発医薬品及び再審査期間を終了した医薬品に関連しているのかが不明。  | 「指針」の「1. 2 適用範囲」に適用範囲を示しましたが、これに該当する場合には、指針の全ての項目が関係します。  |
| 8  | 1 緒言(適用範囲)   | 後発メーカーで効能追加、用法用量の変更・追加の場合は、このガイダンスの「新医薬品」に該当するのか。  | 「指針」の「1. 2 適用範囲」に記載したとおり、新医薬品とは、薬事法第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品をいいます。  |
| 9  | 1 緒言(適用範囲)   | ガイダンスに含める範囲のうち、「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後発医薬品においては、当該後発医薬品の承認時」には、平成23年6月17日薬食安発0617第1号「エダラボン製剤に係る製造販売後安全対策について」が事例に該当するか。                  | ご指摘のケースも事例のひとつに該当すると考えます。   |
| 10 | 1 緒言(適用範囲)   | 個々の医薬品について、当該医薬品のベネフィットとリスクのバランスが適正な状況であることを確保するために、安全性検討事項として「重要な特定されたリスク」等を提出する旨の記載があるが、同一成分の後発医薬品において、個々の医薬品ではなく、後発各社が共同で、同一の内容を提出することは可能なのか。 | 4月26日通知の1. (3)に示したように、複数の製造販売業者が共同で医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施する場合には、連名で医薬品リスク管理計画書を提出しても差し支えありません。なお、後発品への適用については、追って通知することとしています。   |
| 11 | 1 緒言(適用範囲)   | 後発医薬品ではどのようなリスク管理計画を実施するのか。先発医薬品と同等のリスク管理計画を行う必要があるのか。   | 後発医薬品の取り扱いについては、追って通知します。   |
| 12 | 1 緒言(適用範囲)   | RMPを提出すべき品目を特定してほしい。<br>また、一変承認後に新たに再審査期間が設定された医薬品については、従来通り、新たな「製造販売後調査等基本計画書」を提出するのか。  | 「指針」の「1. 2 適用範囲」及び4月26日通知を参照ください。   |
| 13 | 1 緒言(目的)     | 「1.(1) ガイダンスの目的」の 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。  | これまでも製造販売業者は、ベネフィットとリスクの評価を行っており、今後もこれまでと異なる対応を求めるものではありません。  |
| 14 | 2 医薬品リスク管理計画 | 「医薬品リスク管理計画ガイダンス」の作成単位について明確にして欲しい。<br>安全性定期報告のように成分でひとつ作成するのか、承認された効能・効果、用法用量、剤型別で作成するのか。   | 4月26日通知の1. (2)に示したように、医薬品リスク管理計画書は、一つの有効成分について、効能・効果、用法・用量、剤型、投与経路等の異なる製剤に対し、一つの計画書を作成することで差し支えありません。また、個別の医薬品の状況に応じて、同一有効成分であっても、複数の医薬品リスク管理計画書を作成することも差し支えありません。なお、その場合は必要に応じ総合機構に個別にご相談ください。 |

| 連番 | ご意見の分類       | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方   |
|----|--------------|--|--|
| 15 | 2 医薬品リスク管理計画 | 「医薬品リスク管理計画」の内容を「製造販売後調査等基本計画書」に含めることとなりますが、現在は再審査期間を終了した医薬品や後発医薬品では「製造販売後調査等基本計画書」を作成することがありません。今後は、再審査期間を終了した医薬品や後発医薬品においても「製造販売後調査等基本計画書」を作成することになるのでしょうか。                      | 医薬品リスク管理計画書の提出については、4月26日通知に示しました。平成25年4月1日以降申請する新医薬品については、現在の「製造販売後調査等基本計画書」に代えて、医薬品リスク管理計画書を提出することとなります。また、再審査期間を終了した医薬品や後発医薬品についても、必要なものについては、医薬品リスク管理計画書を提出することとなります。なお、後発医薬品の取扱いについては、別途通知することとしています。 |
| 16 | 2 医薬品リスク管理計画 | RMPはliving documentであるという意味合いを加えていただきたい。   | 「指針」の「2. 4 医薬品リスク管理計画の見直し」に、追加の措置の実施状況に応じて見直しを行うことが必要であることを規定しました。   |
| 17 | 2 医薬品リスク管理計画 | 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。   | 医薬品安全性監視計画とリスク最小化計画を一つの文書にまとめることで、リスクの管理のために行われている事項全般を一貫して把握し、全体が見渡せることなどの理由から、医薬品リスク管理計画として一つの文書に記載することとしました。4月26日通知に様式を示しました。   |
| 18 | 2 医薬品リスク管理計画 | 監視計画のマイルストーンを示すことになっているが、製販後に得られた結果の評価について、見直し時期だけでなく、達成目標についても明記しておいた方がいいのではないかな？   | 4月26日通知の様式に示したように、医薬品安全性監視計画については、節目となる時期とともに、節目となる症例数/目標症例数を記載することとしました。  |
| 19 | 2 医薬品リスク管理計画 | 「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検討事項に基づき、安全性監視計画やリスク最小化活動の追加措置を実施する場合には、事前に規制当局と相談する。」とありますが、特に重大ではない安全性検討事項に基づく追加のリスク最小化活動を実施する場合には、改訂した「製造販売後調査等基本計画書」を規制当局に提出するとともに実施してもよいのでしょうか。 | 医薬品リスク管理計画に特定する安全性検討事項は、その医薬品におけるリスクのうち、「重要な」リスクであり、これに基づき追加の措置を実施する場合には、事前に総合機構と相談してください。   |
| 20 | 2 医薬品リスク管理計画 | 同一成分について、複数会社が承認を取得している場合に特定されたリスクなどの見解が異なるケースはどうしたらいいのか。  | 同一成分同一効能効果の製剤については、基本的に同様のリスク管理が行われるべきであると考えます。具体的な事例については総合機構に相談してください。   |

| 連番 | ご意見の分類       | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方  |
|----|--------------|--|---|
| 21 | 2 医薬品リスク管理計画 | 医薬品リスク管理計画の概要には現時点で実施している内容もしくは計画している内容についてのみ記載するのか。終了した場合、終了したことを明記した上で記載を残しておく様式に記載いただきたい。   | 医薬品リスク管理計画を提出する時点で実施中又は計画中の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を記載してください。終了して計画書から記載がなくなるものについては、削除を行った改訂後の計画書を提出する際に、変更履歴にその概要を記載してください。 |
| 22 | 2 医薬品リスク管理計画 | 追加措置の必要がないと判断する場合の具体的な事例をQAで提示いただきたい。<br>重篤な副作用が数件集積したが、海外含めて因果性を評価するのに十分な情報がない場合、今後自発報告(文献を含む)で収集するため追加措置は必要ないと判断していいのか。  | 追加の措置の必要性については、個々の事例に応じて検討する必要があります。必要に応じ、総合機構に相談してください。  |
| 23 | 2 医薬品リスク管理計画 | 「⑦海外での市販状況」とは具体的にどのような内容の記載を想定しているのか。「⑦海外での市販状況」の具体的な説明をお願いしたい。  | 海外における開発、製造販売の有無、製造販売されている国における状況を想定しています。<br>「指針」の該当箇所を修正し、「海外での開発又は製造販売の状況」としました。                                       |
| 24 | 2 医薬品リスク管理計画 | RMPの追加措置の必要性検討における考慮点に「⑨海外との安全性プロファイルの相違」が挙げられている。日本の添付文書に追記すべき副作用は、国内での発現有無が重要視され、海外の添付文書や企業中核データシート(CCDS)の改訂とは整合しないことが多い。<br>海外との安全性プロファイルの相違に対するRMPでの考え方を確認したい。 | 国内外で、効能・効果、用法・用量などの承認内容が異なっている場合もあり、また、人種差や医療環境等の違いにより、安全性プロファイルが同じであるとはいえないこともあるので、個々の事例に応じて検討する必要があります。                 |
| 25 | 2 医薬品リスク管理計画 | 「海外との安全性プロファイル」とは海外で販売されている同一成分を含む開発品を含めた医薬品の安全性プロファイルという意味でしょうか。  | ご意見のとおりです。  |
| 26 | 2 医薬品リスク管理計画 | EUのRMPテンプレートを参考にしたRMPの様式を示すべきである。  | 医薬品リスク管理計画書の様式については、4月26日通知で示しました。医薬品リスク管理計画書の個々の事例の具体的な記載内容については、個別の医薬品の特性、リスクの内容等により適切に記載する必要があります。                     |

| 連番 | ご意見の分類                   | ご意見の概要  | ご意見に対する考え方   |
|----|--------------------------|---|--|
| 27 | 2 医薬品リスク管理計画             | <p>医薬品リスク管理計画書の作成事例を具体的に示していただきたい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性を含むベネフィットとリスクの評価の実施計画は、どのように基本計画書に記載するのか。</li> <li>・有効性の検討事項に関しては実際にどのような事例があるのか。</li> <li>・市販直後調査や使用成績調査に関しても検討事項ごとに記載する必要があるのか。</li> <li>・「進行状況」については、調査においては、症例登録数等が日々変化するのが通常であるが、どのような記載内容を意図して項目立てしたのか。</li> <li>・マイルストーンを設定する際に考慮すべき点として挙げられている4点について、具体的な実例を挙げるべきではないか。</li> <li>・それぞれの章、項で何のデータを根拠に何を述べればいいのか。</li> <li>・「実施計画案の理論的根拠」は、“計画を実施する根拠”か。それとも“例数設計の根拠”か。</li> <li>・市販直後調査を記載する場合の「実施の根拠」に記載すべき事項は何か。</li> <li>・「進捗状況」の詳細は安全性定期報告に記載するので、RMPIには、計画中・実施中・報告済み・終了等の簡潔な記載でよいことを様式の下段に記載いただきたい。</li> <li>・リスク最小化活動毎又は情報提供手段毎のどちらで記載すべきか。</li> <li>・それぞれの項目について、エビデンス(例えば、臨床試験データ、外国データ、疾患背景と事象との関連性評価および事象に関するリスク因子、発現機序、予防可能性、公衆衛生への影響度など)や根拠等の内容をどの範囲まで記載したらよいか。</li> </ul> | <p>医薬品リスク管理計画書の個々の事例の具体的な記載内容については、個別の医薬品の特性、リスクの内容等により適切に記載する必要があります。必要に応じ、総合機構に相談してください。</p> |
| 28 | 2 医薬品リスク管理計画(節目となる予定の時期) | <p>「実施中及び計画中の行動をマイルストーン及びスケジュールと共に記載する。」とあるが、新医薬品の再審査期間中に安全性検討事項が新たに示された際や適応追加の場合には、再審査申請までにマイルストーンを設定することが困難なことも予想される。そのような場合はマイルストーンを再審査終了後に設定してもよいのでしょうか。中間の予定にとどめるのでしょうか。</p>   | <p>状況に応じて、節目の時期を再審査終了後に設定することも差し支えありません。必要に応じ、総合機構に相談してください。</p>                               |
| 29 | 2 医薬品リスク管理計画(節目となる予定の時期) | <p>マイルストーンとなる期日について具体的に事例を提示していただきたい。</p>   | <p>医薬品の特性、リスクの内容、実施する医薬品安全性監視活動に応じて節目となる予定の時期を設定します。必要に応じ、総合機構に相談してください。</p>                   |

| 連番 | ご意見の分類                   | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方   |
|----|--------------------------|--|--|
| 30 | 2 医薬品リスク管理計画(節目となる予定の時期) | 「マイルストーンを設定する際には、以下を考慮すべきである」との記載があり、一覧表には「結果報告書作成予定日」の記載があるが、通常、本ガイダンスの主たる対象が新医薬品の場合であり、調査・試験以外の研究を実施していない場合は、再審査申請時、あるいは再審査結果通知日が固定されたデータとしての「結果報告書作成予定日」となり、マイルストーンを設定する意味が希薄になることも想定されるが、どのような認識でこの項を設定したのか。 | 医薬品安全監視活動としての個々の調査・試験等は、結果が得られた時点で速やかに報告書を作成し、その評価結果を踏まえて、さらに必要な措置がないか検討を行うべきものと考えています。したがって、再審査申請日に関係なく、個々の調査・試験等ごとに結果を製造販売業者がとりまとめることを想定しています。   |
| 31 | 2 医薬品リスク管理計画(節目となる予定の時期) | 「リスク因子を十分な正確さで評価できるのはいつか」について、リスク因子を十分な正確さで評価する方法について事例等を提示して考え方を説明いただきたい。   | 対象疾患、投与対象の患者群の特性等を考慮した上で、個々の事例に応じて検討する必要がある、必要に応じ、総合機構と相談してください。   |
| 32 | 2 医薬品リスク管理計画(節目となる予定の時期) | リスク最小化活動の効果の評価時期としては、どのような時期が考えられるか。   | それぞれのリスク最小化活動の内容を踏まえて、個々の事例に応じて適切な評価時期を設定してください。必要に応じ、総合機構と相談してください。   |
| 33 | 3 安全性検討事項                | CTDの作成時にリスク評価を行い、安全性検討事項についてCTDとの整合性を図る必要がある。  | ご指摘のとおりです。   |
| 34 | 3 安全性検討事項                | 安全性検討事項のうち、「潜在リスク」又は「不足情報」について、製造販売後に情報が集積され、評価を行った結果に応じてどのように記載すれば良いでしょうか。<br>(1)「特定リスク」、「潜在リスク」への変更が妥当と判断した場合、どのように記載変更したらよいか。<br>(2)リスクとならなくなった場合、記載は削除するのか。あるいは、記載を残し、評価結果を記すのか。                             | 製造販売後の状況により、安全性検討事項に変更が生じた場合及び、それに関連して従来の追加の措置に変更が生じる、又は新たに追加の措置を実施する場合には、4月26日通知に示した様式の「変更の履歴」欄に、削除も含めて変更した理由を簡潔に記載するとともに、必要な改訂を加えた最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出してください。4月26日通知の「5. その他(1)」を参考ください。 |
| 35 | 3 安全性検討事項                | 「臨床試験等で、因果関係が示唆された副作用」とは、どのような副作用を指すのか。  | その医薬品の特性や、臨床試験における個々の副作用症例の因果関係についての評価や集積状況等から、医薬品との因果関係を否定できない副作用をいいます。なお、「指針」の3.1.1及び3.1.2に記載を追記しています(例:適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用等)                               |
| 36 | 3 安全性検討事項                | 「重要な」「特定された・潜在的・不足」「追加必要性」を誰が判断するのか。   | 製造販売業者が安全性検討事項の検討を行い、医薬品リスク管理計画書の案を作成しますが、総合機構が確認し、製造販売業者と協議した上で確定します。   |

| 連番 | ご意見の分類    | ご意見の概要  | ご意見に対する考え方   |
|----|-----------|---|--|
| 37 | 3 安全性検討事項 | 「特定されたリスク」、「潜在的なリスク」、「不足情報」の「重要な」と判断する基準について明確に示していただきたい。                               | 「重要な」とは、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、その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をいいますが、その医薬品、対象疾患、投与対象の患者群の特性、医薬品のベネフィットとリスクのバランス等を考慮したうえで決められます。<br>安全性検討事項の定義については「指針」の3の定義のとおりです。 |
| 38 | 3 安全性検討事項 | 安全性検討事項に「高頻度で起こるもの」とあるが、高頻度の定義を示して頂きたい。   | 対象疾患、リスクの内容などにより異なることから、一律に高頻度の数値を定めることはできません。   |
| 39 | 3 安全性検討事項 | 「製造販売業者は、承認審査時及び製造販売後において、常に安全性検討事項として安全性課題を特定しなければならない。」において、特定すべき課題のレベルについて基準を示してほしい。 | 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、その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を特定しますが、その医薬品の対象疾患、投与対象の患者群の特性、医薬品のベネフィットとリスクのバランス等を考慮した上で決められます。<br>安全性検討事項の定義については「指針」の3の定義のとおりです。         |
| 40 | 3 安全性検討事項 | 「重要な不足情報」について、臨床現場での使用頻度が高くなければ、重要な不足情報に該当しないという理解でよい。                                  | 臨床現場での使用頻度が高くない場合でも、安全性を検討する必要性の高い患者群があるなど、重要な不足情報がある場合があります。  |
| 41 | 3 安全性検討事項 | 安全性検討事項は、承認申請時にどのレベルまで特定しておくべきか、目安を示して欲しい。  | 承認申請時のデータをもとに、可能な範囲で特定して案を提出してください。承認審査の過程で評価し、申請者と協議して決定していきます。   |
| 42 | 3 安全性検討事項 | 海外のRMPとの整合性にどこまで配慮すべきか明確でない。不要と考える事項があるのであれば、きちんとした理由を求められる可能性はある。考えをガイダンスに明記いただきたい。    | 日本における用法・用量、効能・効果、医療実態等を踏まえ、日本における安全性検討事項を特定し、医薬品リスク管理計画を作成してください。その際に欧米のRMPを参考にすることも有益です。なお、海外のRMPとの違いについては、その理由を説明できるようにしておくことが望ましいです。   |



| 連番 | ご意見の分類    | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方   |
|----|-----------|--|--|
| 43 | 3 安全性検討事項 | 安全性検討事項に係る定義として示されている内容は、GUIDELINE ON RISK MANAGEMENT SYSTEMS FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005)が参考となっていると思われる(このガイドラインはその後Volume 9aに取り込まれているはずですが、Volume 9aには明確には示されていない)が、ニュアンスが異なるものもあるように思います。日本だけではなくEUにおいても活動している製薬企業(つまりEU-RMPを作成してEU当局へ提出している企業)にとっては、日本だけ安全性検討事項の定義が異なるのは、何を安全性検討事項として挙げるかという点において好ましくないと思われるので、可能な限り、先行しているEUの定義にあわせた方が良いと思います。 | 医薬品リスク管理計画指針は、日米EUで合意されたICH E2Eガイドライン(医薬品安全性監視の計画)に示されている安全性検討事項及びそれを踏まえた医薬品安全性監視計画に加えて、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、医薬品リスク管理計画を策定するための基本的な考え方を示すものです。 |
| 44 | 3 安全性検討事項 | 日本の添付文書、製造販売後調査の重点調査項目に併せてRMPのSafety-Specification、および実施計画を記載する必要があるのか。  | 医薬品リスク管理計画の作成に当たっては、医薬品安全性監視計画を検討した後、安全性検討事項を特定するのではなく、安全性検討事項を特定し、その内容に応じて、医薬品安全性監視計画を検討します。安全性検討事項の特定及び医薬品安全性監視活動については、ICH E2Eガイドラインを参考してください。       |
| 45 | 3 安全性検討事項 | 重要な不足情報について、効能・効果等から使用が想定できない集団での情報は設定する必要はないのか。   | 原則として、効能・効果、用法・用量の範囲内で使用する場合を想定して、安全性検討事項を特定することで差し支えありません。  |
| 46 | 3 安全性検討事項 | 「重要な不足情報」において、調査の対象でない患者集団は本項には記載する必要はないのか。  | 医薬品リスク管理計画の策定に当たっては、医薬品安全性監視計画を検討した後、安全性検討事項を特定するのではなく、安全性検討事項を特定し、その内容に応じて、医薬品安全性監視計画を検討します。安全性検討事項の特定及び医薬品安全性監視活動については、ICH E2Eガイドラインを参考してください。       |
| 47 | 3 安全性検討事項 | 製造販売後臨床試験で情報の収集が必要と思われる安全性検討事項は「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」のどちらに該当するのか。   | 医薬品リスク管理計画の策定に当たっては、医薬品安全性監視計画を検討した後、安全性検討事項を特定するのではなく、安全性検討事項を特定し、その内容に応じて、医薬品安全性監視計画を検討します。安全性検討事項の特定及び医薬品安全性監視活動については、ICH E2Eガイドラインを参考してください。       |
| 48 | 3 安全性検討事項 | 「集積された因果関係不明の副作用報告」は予測性や重篤性を考慮していないと読み取れるため、対象範囲が広範囲になる懸念がある。Q&Aにて、対象範囲を具体的に示していただきたい。   | 「指針」の「3. 1. 2 重要な潜在的リスク」の記載を「製造販売後に自発報告から生じたシグナルとして検出された当該医薬品との因果関係が明らかでない有害事象」としました。  |

| 連番 | ご意見の分類       | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方   |
|----|--------------|--|--|
| 49 | 3 安全性検討事項    | 「審査過程における指摘事項である等の根拠(審査報告書、照会事項回答等)もあわせて記載する。」とされている。審査過程におけるPMDAからの指摘事項については、根拠とすることであるならば、審査報告書の中で、PMDAからの指示であることが、より具体的に読み取れる記載として頂きたい。 | これまでどおり、重要な事項については、審査の過程で行った照会・回答や総合機構からの指示・指摘を踏まえて、審査報告書に記載します。   |
| 50 | 3 安全性検討事項    | 「適応となる患者集団において、原疾患や合併症の自然経過で発現する背景発現率の高い有害事象の発現があり、それが薬剤による副作用と区別が難しい状況が判明した場合など」と記載があるが、「副作用と区別が難しい状況が判明」とはどのような場合を指すのか。例を記載していただきたい。     | 原疾患や合併症の自然経過で発現する背景発現率の高い有害事象であるが、医薬品の投与時期からみて医薬品との因果関係も否定できないような症例の報告があった場合などが考えられます。                                     |
| 51 | 3 安全性検討事項    | ①重要な特定されたリスク②重要な潜在的リスク等のリスクの記載があるが、従来は新薬申請時には、安全性の懸念があるものを重点調査項目等の記載を使っている。  | 安全性検討事項の特定については、ICH E2Eガイドラインを参照してください。<br>なお、4月26日通知16ページの調査実施計画書(3)力(イ)の「重点調査事項」としては、当該調査により検討すべき安全性検討事項を示すことで差し支えありません。 |
| 52 | 3 安全性検討事項    | 安全性検討事項の根拠について、根拠はどの程度どこに記載するのか。審査報告書の該当箇所を引用するのみでよいのか。照会事項にならず、口頭指示で対応しているものについてはどのように記載するのか。   | 安全性検討事項の特定の根拠については、4月26日通知の医薬品リスク管理計画書の様式の該当する項目に記載してください。<br>審査報告書の該当箇所を引用するのみでよいかなどについては、個々の事例の内容に応じて判断する必要があります。        |
| 53 | 4 医薬品安全性監視計画 | 追加の安全性監視活動が必要と判断する基準がわかり難い。  | その医薬品、対象疾患、投与対象の患者群の特性、医薬品のベネフィットとリスクのバランス等を考慮した上で決定してください。必要に応じ、総合機構に相談してください。  |
| 54 | 4 医薬品安全性監視計画 | 追加の医薬品安全性監視活動の優先順位は、1. 薬剤疫学的手法、2. 製造販売後臨床試験、3. 使用成績調査と考える。   | 医薬品安全性監視活動には、特に一律の優先順位はありません。<br>その医薬品の特性、リスクに応じて適切な手法を選択して行うことが必要です。  |
| 55 | 4 医薬品安全性監視計画 | 通常の安全性監視活動として纏める範囲は、情報の収集、評価、責任者への報告並びに当局への報告を含むことを確認したい。また個々の製品特性及び安全性検討事項を考慮した報告頻度や評価方法・基準・体制も含まれるのか。                                    | 通常の医薬品安全性監視活動とは、医薬品の製造販売後安全管理の基準(GVP)のもとで全ての医薬品について行うこととされている医薬品安全性監視活動であり、薬事法に基づいた安全性情報の収集・評価活動などがこれに当たります。               |

| 連番 | ご意見の分類       | ご意見の概要  | ご意見に対する考え方   |
|----|--------------|---|--|
| 56 | 4 医薬品安全性監視計画 | 「原疾患や合併症の自然経過で発現する背景発現率の高い有害事象の発現があり、それが薬剤による副作用と区別が難しい状況が判明した場合」について、このような場合は、通常疾患の疫学的情報が必要となるため、薬剤による介入がない単なる疫学観察研究を行うことがあり得ると考えます。そのような研究を企業が行った場合でも、本ガイダンスがGPSPの枠内に位置付けられるのであれば、市販後調査として届け出が必要になるのでしょうか。  | 医薬品のリスク評価を行うためにご指摘のような疫学調査を行う場合には、追加の医薬品安全性監視活動の一環として実施するものと考え、医薬品リスク管理計画書に記載してください。   |
| 57 | 4 医薬品安全性監視計画 | 「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及びそれら措置を開始する決定基準を詳述する。」とあるが、具体的にどのような記載をすべきか事例を示していただきたい。  | 医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動については、事前にその結果についても予想を立てた上で、どのような結果が出た場合に、新たにどのような追加の措置を実施する可能性があるかについて計画いただくものです。   |
| 58 | 4 医薬品安全性監視計画 | 「(2)製造販売後の状況による追加措置」の項目全体に関して、現状の措置の流れとどこが異なるのか具体的に説明して欲しい。   | これまでも、ご指摘の項目と同様、収集した情報に基づき必要な措置を行っていると考えており、これまでの対応と大きく異なることはないと考えます。  |
| 59 | 4 医薬品安全性監視計画 | 措置を決定する基準の詳細、評価・報告する症例数／目標症例数との記載があるが、評価基準や評価時期は事象の既知・未知、重篤性、治験での知見、他の交絡因子の存在などにより固定したものではないと考える。ガイドライン案での「マイルストーン」の位置づけは「調査・試験」を前提に記載されているが、製造販売後調査等(調査・試験)における症例数や目標症例数のみを想定していると理解して良いのか。それとも市販直後調査や自発報告の集積なども想定して「安全性監視計画及び有効性検討計画の一覧」のPageを立案したのか。 | 市販直後調査は医薬品安全性監視活動のひとつでもありますので、医薬品安全性監視計画に記載していただくこととなりますが、目標の症例数を設定する必要はありません。個々の医薬品安全性監視活動の特性に応じて、該当する項目を記載してください。なお、自発報告の収集は通常の医薬品安全性監視活動です。 |
| 60 | 4 医薬品安全性監視計画 | 「医療情報データベース」の具体的な例を示すべき。  | 医療情報データベースについては、現在、国においても大規模医療情報データベースの構築を進めていますが、その他にも既存のデータベースの活用も考えられます。  |
| 61 | 4 医薬品安全性監視計画 | 通常の医薬品安全性監視活動について簡潔にまとめると記載されているが、RMP概念図において、通常の安全性監視活動とは、自発報告、文献調査をさすものであり、その活動方法および実施体制についてはGVP手順書に記載している。RMPにおいて「簡潔なまとめ」は、自発報告および文献調査を行うことを記載した上で、詳細は手順書を参照することでよいのか。  | 計画書には簡潔なまとめとして、実施する事項を列挙することで差し支えありません。  |

| 連番 | ご意見の分類                                 | ご意見の概要  | ご意見に対する考え方  |
|----|--|---|---|
| 62 | 4 医薬品安全性監視計画                           | 薬剤疫学的手法の定義、具体例を示して解説してほしい。また、データベース研究を使用成績調査として実施することは可能か。  | 薬剤疫学的手法については、ICH E2Eガイドラインを参照してください。<br>医療情報データベースについては、現在、大規模医療情報データベースの構築、活用等について、検討を進めており、今後、市販後の安全対策に活用できるようにしたいと考えています。      |
| 63 | 4 医薬品安全性監視計画                           | 薬剤疫学的手法を取り入れた医薬品安全性監視活動については、薬剤疫学の外部専門家による委員会を設置するとともに、システムの全体像を明記すべきである。   | 薬剤疫学的手法を取り入れた市販後安全対策については、平成23年度より医療情報データベース構築事業を開始し、環境整備を進めています。今後、システムの利活用に当たっては、外部専門家の活用も含め、検討していくこととしています。                    |
| 64 | 4 医薬品安全性監視計画<br>6 リスク最小化計画<br>(市販直後調査) | 「補助資料を用いて市販直後調査に基づく情報提供を実施する」とあるが、現状では医療機関に対しての市販直後調査結果に基づく情報提供は必須とはされていない。「実施する」とされているのは、必須とすると理解して良いか。また、提供対象は規定するのか、規定する場合、院外の処方箋薬局も対象とするのか。 | 市販直後調査における医療機関への情報提供については、これまでどおり、適切な情報提供を行う必要があります。  |
| 65 | 4 医薬品安全性監視計画<br>6 リスク最小化計画<br>(市販直後調査) | EU-RMPでは、必要と評価された物のみ「追加の安全性監視活動」が付記されるが、日本の場合は追加措置実施が必要ないと判断される医薬品であっても、少なくとも1つの追加の安全性監視活動(市販直後調査)が必要であるということか。                                 | 日本においても、医薬品の特性、対象疾患、対象患者群などに応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討します。市販直後調査は必ずしも一律に実施されるものではありません。  |
| 66 | 4 医薬品安全性監視計画<br>6 リスク最小化計画<br>(市販直後調査) | 市販直後調査は追加の安全性監視活動・リスク最少化活動ではなく、通常の安全性監視活動・リスク最少化活動として位置付けるべきだと考えます。   | 市販直後調査は、新医薬品の発売後6か月間、適正使用を促すとともに重篤副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を早期に実施し、副作用等の被害を最小限にすることを目的として実施されるものであり、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動と考えます。 |
| 67 | 4 医薬品安全性監視計画<br>6 リスク最小化計画<br>(市販直後調査) | 「①市販直後調査による情報提供」とあるが、市販直後調査終了後の調査医療機関への調査結果のフィードバックを意図しているのか、あるいは隔週に納入医療施設に対して実施するリマインドを意図しているのか。   | ご指摘の両方を指しています。  |
| 68 | 4 医薬品安全性監視計画<br>6 リスク最小化計画<br>(市販直後調査) | 現在は市販直後調査の計画書は調査終了後に提出することとなっているが、今後は調査実施前に、製造販売後調査等基本計画書中に記載して提出することになるのか。   | 医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の中に市販直後調査を実施する旨記載してください。ただし、市販直後調査実施計画書の提出時期については、これまでと変更はありません。これまでどおり、必要があれば、事前に総合機構に相談してください。              |

| 連番 | ご意見の分類            | ご意見の概要  | ご意見に対する考え方  |
|----|-------------------|---|---|
| 69 | 5 有効性に関する調査・試験の計画 | Q&A等で「有効性を含むベネフィットとリスクの評価の実施計画」の具体的な事例をお示し頂きたい。   | これまでも製造販売後調査において、有効性及び安全性についての検討、評価が行われてきており、今後もこれまでと異なる対応を求めるものではありません。<br>有効性に関する調査・試験の計画については、個別の事例ごとに、必要に応じて、各種相談制度を活用するなどして、総合機構と相談してください。   |
| 70 | 5 有効性に関する調査・試験の計画 | 「安全性監視計画の立案においては、有効性に関する情報の収集を考慮すること」との記載があるが、新医薬品の場合は通常、品質・有効性・安全性の検討のための使用成績調査等が実施されるため、有効性に関する情報の収集を考慮しての立案になるが、後発品や再審査後の医薬品において考慮する意味はあるのか。 | 有効性に関する情報の収集は、主として新医薬品について求められることとなりますが、その他の場合についても必要な場合には、個々の事例に応じて検討し、対応する必要があります。  |
| 71 | 5 有効性に関する調査・試験の計画 | 2.5 有効性検討事項<br>この項目については特に記載すべき事項がない場合は空欄のまま(もしくは特にナシ)でも受け入れられるのか。  | 記載すべき事項がない場合には、「特になし」と記載ください。必要に応じ総合機構と相談してください。  |
| 72 | 5 有効性に関する調査・試験の計画 | 有効性に関する情報収集を考慮する根拠(目的)や有効性情報をどのように安全性監視に役立てるのかの記述も加えていただけないか。   | これまでも製造販売後調査において、安全性とともに有効性についても検討、評価が行われてきており、今後もこれまでと異なる対応を求めるものではありません。<br>有効性に関する調査・試験の計画については、個別の事例ごとに、必要に応じて、各種相談制度を活用するなどして、総合機構と相談してください。 |
| 73 | 5 有効性に関する調査・試験の計画 | 「特定されたリスク」、「潜在的なリスク」、「不足情報」の定義が記載されていますが、「有効性についての検討事項」についての定義及び具体例について提示いただきたい。  | これまでも製造販売後調査において、安全性とともに有効性についても検討、評価は行われてきており、今後もこれまでと異なる対応を求めるものではありません。<br>有効性に関する調査・試験の計画については、個別の事例ごとに、必要に応じて、各種相談制度を活用するなどして、総合機構と相談してください。 |
| 74 | 5 有効性に関する調査・試験の計画 | 「5. 有効性に関する調査・試験」には、詳細な記述がないが、試作様式では、「追加の安全性監視計画」と同様の計画項目が設定されている。その必要性は何か。(特にマイルストーンについて)説明いただきたい。   | これまでも製造販売後調査において、安全性とともに有効性についても検討、評価は行われてきており、今後もこれまでと異なる対応を求めるものではありません。<br>有効性に関する調査・試験の計画については、個別の事例ごとに、必要に応じて、各種相談制度を活用するなどして、総合機構と相談してください。 |

| 連番 | ご意見の分類     | ご意見の概要  | ご意見に対する考え方  |
|----|------------|---|---|
| 75 | 6 リスク最小化計画 | リスク最小化活動の一環として、企業ホームページに副作用報告の状況を掲載する場合には、自社の情報を掲載することによりか。   | よい。ただし、自社のホームページに掲載されているものが全てではない場合には、それを明示して、可能な限り、副作用報告状況の全体像が分かる情報源を示すことが望ましいことから、総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページにおける「副作用が疑われる症例報告に関する情報」を紹介するなど、その医薬品の全体的な副作用報告状況がわかるようにすることが重要であると考えます。<br>なお、後発医薬品に係る情報提供については、「後発医薬品の情報提供の適正な実施について」(平成20年3月31日付け医政経発第0331001号・薬食安発第0331004号厚生労働省医政局経済課長・医薬食品局安全対策課長連名通知)に留意し取り組んでください。 |
| 76 | 6 リスク最小化計画 | 「緊急安全性情報は含まない」との記載があるが、含まないとした理由は。  | 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)の配布は、リスク最小化活動の一つですが、事前に計画できるものではなく短期間での対応が必要であるので、医薬品リスク管理計画に記載して事前に提出することはできないという趣旨でしたが、リスク最小化活動でないとの誤解を受けないよう最終的な「指針」からは削除しました。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)については、配布開始後速やかに医薬品リスク管理計画を改訂し提出してください。   |
| 77 | 6 リスク最小化計画 | メディナビ登録依頼はリスク最小化策なのか。<br>メディナビ登録依頼は、依頼や結果等の記録が必要か。<br>また、リスク最小化策として、当該医療機関で登録されるまで継続して依頼するのか。   | メディナビ登録依頼自体はリスク最小化活動には該当しませんので、最終的な「指針」からは記載を削除しました。  |
| 78 | 6 リスク最小化計画 | RMPガイダンス(案)で(例)に示されたリスク最小化策が、現行制度で実施される場合には、「薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会」の審議等を経るもの、承認条件とされるもの、厚生労働省から通知(指示)されるもの、企業の自主的な判断によるもの、などリスク最小化策のレベルに応じて、行政の対応が区分されているように見受けられる。RMPガイダンスでは、リスク最小化策のレベルに応じた行政指導の指針のようなものを示してほしい。 | それぞれの医薬品におけるリスク最小化のための活動は、これまでどおり、第一義的には当該医薬品の製造販売業者の責任の下で計画され、実施されるものですが、医薬品の承認に当たって必要とされる事項等については、従来同様、承認条件として付与されます。   |

| 連番 | ご意見の分類     | ご意見の概要  | ご意見に対する考え方   |
|----|------------|---|--|
| 79 | 6 リスク最小化計画 | 医薬品の使用条件の設定に、「安全管理手順等の一環としての規定などの形で設定される」との記載があるが「添付文書への記載や承認条件としての規定」以外にも使用条件が設定される事例が生じる可能性があるのか。また、その法的な位置づけは。                       | 承認条件として付与されているものや、添付文書に記載されているもの以外にも、製造販売業者の責任において、リスク最小化のために必要であると判断されるものについては、これまでと同様に実施される可能性はあると考えます。  |
| 80 | 6 リスク最小化計画 | 「①表示、容器、包装等の工夫」に関して、「ヒューマンエラー防止等」の定義は何か。<br>例えば、飲み忘れ防止の工夫で1シートの錠数を1週間の錠数で設定している場合もあたるのか。<br>注射剤アンプルで、シリンジに移した場合の誤薬投与防止のためのシールラベルも当たるのか。 | ヒューマンエラーによる重要なリスクが想定され、そのリスクを最小化するために追加のリスク最小化活動が必要と判断される場合が該当します。単に飲み忘れを防止するためにシートを1週間の錠数にすることをもって、原則として追加のリスク最小化活動とはみなされませんが、投与スケジュールが複雑でかつ投与量の誤りが重大な健康被害をもたらすような場合は、追加のリスク最小化活動として容器・包装等の工夫が考えられます。 |
| 81 | 6 リスク最小化計画 | 「その他」に記載されている Medikation エラーについては、安全対策上は必要な対応かと思うが、薬剤自体が持つリスクではないので、本ガイドンスに記載するのは妥当か。   | ヒューマンエラーには、医薬品について措置を講じることにより防止することが可能なものがあり、医薬品自体が持つリスクではないものの、リスク最小化活動のひとつになると考えます。  |
| 82 | 6 リスク最小化計画 | ヒューマンエラーの情報を収集することが明記されていない。  | 製造販売業者が、副作用報告の情報収集活動などを通じたり、日本医療機能評価機構の公表している医療事故情報、ヒヤリハット情報などを活用するなど、種々の方法で収集した情報に基づき、医療安全対策を行うことは重要であると考えます。   |
| 83 | 6 リスク最小化計画 | ヒューマンエラー防止等の観点から、医薬品の表示、容器・包装等に特別の措置を講じるとの記述があるが、表示スペースが小さいものはどうするのか。（現状でも記載する項目が多く、スペースに余裕がないのではない。）                                   | それぞれの医薬品の特性に応じて、表示や容器・包装の工夫のほか、注意喚起のシールを同梱するなどの対応もあります。  |
| 84 | 6 リスク最小化計画 | 規制当局が把握しているリスク最小化策の成功例を例として、このガイドンスに含めて貰いたい。  | リスク最小化活動は、個々の事例の特性に応じて検討し、必要に応じ総合機構と相談して決定してください。リスク最小化活動の例としては、総合機構の情報提供ホームページに掲載されている「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」や「製薬企業からの医薬品の適正使用に関するお願い」も参考にしてください。  |
| 85 | 6 リスク最小化計画 | 患者説明や患者同意など、医師が患者に対して行う行為に対してリスク最小化策として掲げた場合、企業は何処まで関与あるいは規制することができるのか。また実施の担保は必要であるか。  | これまでどおり、注意喚起文書の継続的な配布や患者説明用資材の提供などにより、医薬品の製造販売業者が必要と判断する場合には適正使用を促す活動を実施することがあります。   |

| 連番 | ご意見の分類     | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方   |
|----|------------|--|--|
| 86 | 6 リスク最小化計画 | 患者向医薬品ガイドやくすりのしおり等の患者向けの教育プログラム等の提供を行う場合の具体例を示しておくべき。  | これまでと同様、各リスク最小化活動の特徴を踏まえて、適切な手段を選択してください。<br>なお、患者向医薬品ガイドは「患者向医薬品ガイドの作成要領」に基づき作成され、くすりのしおりは企業の判断で作成されています。                                   |
| 87 | 6 リスク最小化計画 | 「⑤特定の検査等の実施：予測される特定の副作用の発生を防止するため、医薬品の投与前又は投与後に特定の検査等の実施を行う旨の条件を設定する。」とあるが、すべての医薬品において特定の検査等の実施を義務付けるものではないと思いますが、どういう医薬品を対象とするのかについての記載がなくて問題ないでしょうか。 | すべての医薬品について投与前、投与中の検査を義務付けるものではありません。個々の医薬品の特性、リスクに応じて検査の実施がリスクの最小化に効果的であるか否かを個別に検討する必要があります。  |
| 88 | 6 リスク最小化計画 | 製造販売業者の判断や審査過程での指示に基づき、新医薬品の解説、製品情報概要、患者向け医薬品ガイド等の市販後資材が作成・配布・提供されることがあるとありますが、これらの資材作成の法的な位置づけを確認させていただきたい。   | 情報提供資材は、これまでも作成、提供されており、その位置づけは、医薬品リスク管理計画指針適用後も、これまでと変わりません。  |
| 89 | 6 リスク最小化計画 | 適正使用のための資材は、製造販売業者によってさまざまな部署が作成した、さまざまな内容のものが存在します。安全管理部門以外が作成するものは、リスク最小化活動の範囲外と考えて良いでしょうか。  | 適正使用のための資材は、安全管理部門が作成するものに限定されるものではありません。  |
| 90 | 6 リスク最小化計画 | プロモーションコード遵守、製品情報概要記載要領に準拠の必要性はあるか。  | 業界団体が作成した基準の適用については、その基準の作成者に確認してください。   |
| 91 | 6 リスク最小化計画 | 製品情報概要は必ずしも追加のリスク最小化活動には該当しないと考えられますので、製品情報概要の作成・改訂時にリスク管理計画の改訂は必須ではないと考えて良いでしょうか。   | 追加のリスク最小化活動として製品情報概要の作成・改訂を行う場合には、医薬品リスク管理計画を改訂する必要があります。  |
| 92 | 6 リスク最小化計画 | 患者向医薬品ガイドはリスク最小化策が終了しても継続と考えるが、適正使用のための資材は他の追加のリスク最小化策が終了した場合、併せて終了できるのか。  | 患者向医薬品ガイドは作成要領及び運用に関する通知に基づき、リスク最小化活動がすべて終了しても、継続して作成するものです。<br>適正使用のための資材の配布が終了できるか否かについては、その他の追加のリスク最小化活動が終了したか否かによらず、個々の事例に応じて判断されると考えます。 |



| 連番  | ご意見の分類                    | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方   |
|-----|---------------------------|--|--|
| 93  | 6 リスク最小化計画                | 適正使用のための資材とはどのようなものか具体的に示して欲しい。またその資材の位置づけはどのようになるのか。  | 様々な種類の資材があり、個々の事例に応じて検討する必要がありますが、例えば、医療関係者向けの投与時チェックシートや患者説明用資材などのほか、総合機構の情報提供ホームページに掲載された「製薬企業からの医薬品の適正使用に関するお知らせ」などが挙げられます。       |
| 94  | 6 リスク最小化計画                | 通常のリスク最小化活動に「使用上の注意改訂のお知らせ」や「適正使用情報」などは含まれないのか。  | 個々の事例の内容に応じて、通常のリスク最小化活動か、追加のリスク最小化活動かを判断する必要があります。  |
| 95  | 6 リスク最小化計画                | 追加のリスク最小化活動の内容について、不断に改良していく必要があることを明記すべきである。  | リスク最小化活動については、「個別の医薬品の特性等に応じて、…、追加のリスク最小化計画を策定する」としているとおおり、適切な方策を常に検討していくことが重要と考えます。   |
| 96  | 7 医薬品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告 | 報告及び評価について 定期報告において、安全性、有効性に関する定期的な報告を行うこと。とあるが、安全性定期報告の制度や様式は見直しますか。  | 今後、必要に応じ、関連する通知等の改正等を行う予定です。   |
| 97  | 7 医薬品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告 | 「その効果に係る評価を上記定期報告において報告する」との記載があるが、「評価」を行うためには、リスク最小化活動を実施しなかった場合を対照としなければならないが、具体的にどのような評価を想定しているのか。              | これまでも、安全対策として実施される情報提供等の活動の効果について、安全対策の前後での副作用症例の発生状況の評価するなど、一定の評価が行われてきました。今後も、医薬品、副作用の特性に応じ、可能な範囲の評価方法で効果に関わる評価を行っていくことが必要と考えています。 |
| 98  | 7 医薬品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告 | 「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」だけでなく、評価結果に基づく見直しの結果、新たな対策の必要性についても、定期報告において報告すべきと考えます。                                 | 「指針」の「7. 医薬品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告」において、「この報告の際には、医薬品リスク管理計画の見直しについて、その検討結果も報告すること」と明記しました。  |
| 99  | 7 医薬品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告 | 「製造販売後調査等基本計画書」に基づき、…定期的な報告を行うことと記載されているが、個々の活動に対する評価ではなく、個々の(または関連する複数の)リスクに対する統合的な安全性監視計画およびリスク最小化活動の評価と考えてよいのか。 | 「指針」の「7. 医薬品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告」において、「評価の際には、医薬品リスク管理計画に基づいて実施された各活動から得られた情報を踏まえて、医薬品のベネフィット・リスクバランスに関する評価及び考察も行う。」と規定しました。         |
| 100 | 7 医薬品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告 | 「報告及び評価」の項で、定期報告や製造販売後調査等基本計画書の見直しなどが記載されているが、本項は後発メーカーにも求められる事項か。   | 医薬品リスク管理計画を策定した医薬品について求められるもので、後発医薬品も含まれます。なお、後発医薬品の取り扱いについては追って通知します。   |

| 連番  | ご意見の分類 | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方   |
|-----|--------|--|--|
| 101 | 8 その他  | リスク最小化策を含む新たな「製造販売後調査等基本計画書」は、「GVP省令の遵守状況調査」では、どのように取扱われるのか。   | 医薬品リスク管理計画に基づく対応は、「医薬品の製造販売後安全管理の基準」(GVP)における安全管理業務であり、適切に実施することが求められますが、GVP上に医薬品リスク管理計画書を明確に位置付けることを検討しており、今後GVP省令の改正を行う予定です。   |
| 102 | 8 その他  | 医薬品リスク管理計画の当局の責任並びに位置付け(当局が提出された計画を評価しその結果を連絡するのか、届け出に相当するのか等)を明確にしていきたい。  | 平成25年4月1日以降承認申請を行う新医薬品、バイオ後続品については、申請時に医薬品リスク管理計画書の案の提出を求め、総合機構が審査の過程で確認し、必要に応じ申請者と議論した上で内容を確定していきます。そのうえで、承認後に協議結果を踏まえた最終版を正式な医薬品リスク管理計画書として提出することになります。                    |
| 103 | 8 その他  | 製造販売後の状況による追加措置が必要と考えた場合、マイルストーンに対応した規制当局の相談窓口を明示してほしい。  | 医薬品リスク管理計画書に関する相談は、承認審査中は総合機構の各担当審査部、製造販売承認後は安全第二部で対応します。ただし、製造販売承認後であっても、一部変更承認申請中の場合、審査対象の追加の措置については、各担当審査部で対応します。   |
| 104 | 8 その他  | 2011年7月15日より掲載開始されたPMDAの医薬品に関する評価中のリスク等の情報について<br>( <a href="http://www.info.pmda.go.jp/riscommu/riscommu_list.html">http://www.info.pmda.go.jp/riscommu/riscommu_list.html</a> )とRMPガイダンス“適用”との関係は。 | 総合機構が公表している医薬品に関する評価中のリスク等の情報は、副作用報告の一定の集積、市販直後調査の結果等において示唆されるリスク情報で、厚生労働省及び総合機構において、医薬品との関連性を評価中であって、使用上の注意の改訂等につながるものとして注目しているものなどです。その評価結果に基づき、安全性検討事項の見直しが必要となる場合もあり得ます。 |
| 105 | 8 その他  | 新医薬品の再審査制度において、当局は再審査期間中のデータは未だ確定した情報ではないとの理由から添付文書等へ記載することは認めておらず、各企業責任の枠の中で対応されている。今後は、再審査期間中であってもタイムリーにデータ利用を認め、より早い時期に評価・公開し、承認後のリスク最小化に活用すべきと考える。   | これまでも、必要に応じて再審査期間中のデータであっても添付文書に記載してきており、今後も同様の対応を行うこととしています。  |

| 連番  | ご意見の分類 | ご意見の概要  | ご意見に対する考え方   |
|-----|--------|---|--|
| 106 | 8 その他  | 本ガイダンスは、どのような位置づけで通知されるのでしょうか。  | 医薬品リスク管理計画指針は、医薬品の開発段階、承認審査時から製造販売後の全ての期間において、ベネフィットとリスクを評価し、これに基づいて必要な安全対策を実施することで、製造販売後の安全性の確保を図ることを目的とした、安全対策課長及び審査管理課長連名通知です。      |
| 107 | 8 その他  | 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。 | 医薬品リスク管理計画は、製造販売業者の責任において作成するものですが、今後、新医薬品等の承認申請時に計画書の案の提出を求め、承認審査の過程で内容を確認し、必要に応じ申請者との協議を行って内容を確定していきます。また、改訂に当たっても総合機構に相談することとしています。 |
| 108 | 8 その他  | 「因果関係」の定義は、開発段階と製販後で共通した考え方に基づく必要がある。   | 因果関係については、これまでも開発段階と製造販売後で共通した考えに基づき判断してきていると考えています。   |
| 109 | 8 その他  | 従前の「製造販売後調査等基本計画」を廃止し、医薬品リスク管理計画(RMP)に置き換えることを明確にするべきである。   | 平成25年4月1日以降承認申請をする新医薬品及びバイオ後続品については、「製造販売後調査等基本計画書の案」に代えて、「医薬品リスク管理計画書の案」を提出し、承認後に、製造販売後調査等基本計画書に代えて医薬品リスク管理計画書を提出することとしました。           |
| 110 | 8 その他  | 承認審査の過程でどのようにRMPを審査するのか、企業案の提出時期、確定版の提出時期等、プロセスを明確に示してほしい。  | 医薬品リスク管理計画書の案の提出時期、承認後の計画書の提出時期等については、4月26日通知で示しました。   |
| 111 | 8 その他  | 安全性検討事項、追加の安全性監視活動、追加のリスク最小化活動の追加が必要となり、医薬品リスク管理計画書を改訂する場合、当局の確認を必要とするのか。必要な場合、どのタイミングで確認する必要があるのか。   | 医薬品リスク管理計画書は製造販売業者の責任において作成するものですが、その改訂を行う場合には、事前に総合機構に相談してください。追加の措置の必要性があると判断した場合には、できるだけ早く相談をしてください。                                |
| 112 | 8 その他  | 薬剤疫学研究推進のために人材育成を図るべきである  | 薬剤疫学的手法を活用した安全対策を進めるため、平成23年度より、医療情報データベース構築事業を開始し、環境整備を進めています。産学官において、人材の育成が図られていくことが重要と考えます。   |

| 連番  | ご意見の分類         | ご意見の概要  | ご意見に対する考え方  |
|-----|----------------|---|---|
| 113 | 8 その他(PMDAの体制) | 承認審査では、リスク(安全性)だけでなくベネフィット(有効性)も含めてCTDIに基づいた評価が行われる。RMPがどのような審査過程に基づいて設定されたかについては、新薬審査部の審査チームとPMDA安全第二部のリスクマネージャーという体制で検討されている。承認後にRMPの改訂可否についても、有効性と安全性の両方に基づいて審査時の協議を引き継いだ審査体制が必要になる。<br>承認後のRMP検討について、審査時との継続性を保ち、評価対象となるデータについて審査時と同様の評価が可能な審査体制を確立してほしい。 | 総合機構の審査部門と安全部門の十分な連携の下、対応していきます。  |
| 114 | 8 その他(企業の体制)   | 様式の「製造販売後調査等業務のための組織体制」と「安全管理業務のための組織体制」について、そもそも、製造販売後調査等は安全管理情報収集の一環として行われており、項目を分ける必要はないのではないか。  | 組織体制については、各製造販売業者により異なっており、各製造販売業者の組織体制に応じて、適切に記載してください。  |
| 115 | 8 その他(企業の体制)   | 法整備等 公開された様式では、RMPの責任者は安管責と調査責の連名となっている。GVPとGPSPを総括的に管轄する立場として総販責をRMP責任とする会社があってもよいか。当局の考えを確認したい。   | 組織体制については、各製造販売業者により異なっており、法令に基づき、各製造販売業者の組織体制に応じて、各製造販売業者で検討してください。  |
| 116 | 8 その他(公開)      | ・RMP及びその実行状況を公開するべきである。<br>・公開するのであればその範囲を明確にして欲しい。   | 医療機関や患者を含む国民に、医薬品のリスク管理について理解していただくことは、適正使用の推進や、調査・試験の円滑かつ確実な実施のため重要であることから、医薬品リスク管理計画の一定範囲を公開する予定です。公開する範囲、様式等については、追って通知する予定です。 |
| 117 | 8 その他(後発品)     | 先発医薬品と後発品のRMPの情報共有のかかわりについて明確にしたい。  | 後発品の取り扱いについては、追って通知します。   |
| 118 | 8 その他(省令)      | 本RMPガイダンス(案)を活かすには、場合によっては、GVP省令とGPSP省令を見直し、再構築する必要があると考えます。  | 今後、関係省令の改正等を行う予定です。   |
| 119 | 8 その他(適合性調査)   | 「製造販売後調査等基本計画書」に定めたリスク最小化策の実施結果は、再審査制度の中ではどのように取扱われるか、適合性調査の対象となるのか。  | 適合性調査の対象となるのは、医薬品安全性監視活動のうち、再審査申請のための製造販売後の調査及び試験であって、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準(GPSP)の対象となるものです。リスク最小化活動は適合性調査の対象とはなりません。            |

| 連番  | ご意見の分類       | ご意見の概要   | ご意見に対する考え方  |
|-----|--------------|--|---|
| 120 | 8 その他(適合性調査) | 再審査期間を終了した医薬品や後発医薬品において、追加の安全性監視計画として、調査等を実施した場合、調査終了後に適合性調査に準じるような行政による確認は行われるのか。   | 再審査期間を終了した医薬品や後発医薬品について実施された調査等については、適合性調査に準じるような行政による確認は行われませんが、製造販売業者の責任において、適切に実施する必要があります。  |
| 121 | 8 その他(適合性調査) | 「進行中あるいは提案された安全性研究の結果が利用できるのはいつか。」に関連して、従来再審査期間中に実施した調査・試験は、再審査申請後に実施されるGPSP,GCPの適合性調査により再審査申請資料の信頼性が確認される。マイルストーンを調査試験ごとに設定してその結果を早期リスク管理に利用していく場合、適合性調査はどのタイミングで実施されるのか。 | 適合性調査は再審査時に実施します。   |
| 122 | 8 その他(適合性調査) | 再審査後でも追加の安全性監視の可能性もあるが、この場合、調査・試験はGPSPを準用することでよいか。その場合、データの位置付けはそうなるのか。再審査からGPSPは切り離してはどうか。  | GPSPは、再審査申請資料の信頼性の確保のための基準であり、再審査期間を終了した医薬品や後発医薬品においては、調査終了後に適合性調査に準じるような行政による確認は行われませんが、GPSPを準用するなどして製造販売業者の責任において必要な調査・試験を実施することは差し支えありません。 |