

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書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。
- 可能な範囲で具体的な記入例を提示した。

(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。
- 承認申請時に新規で作成する医薬品リスク管理計画書(案)においては、「承認年月日」、「再審査期間」、「承認番号」、「承認条件」等の未定の項目については空欄とするなど、医薬品リスク管理計画書の作成時期に応じて、各項目の記載内容は適切なものとする。

医薬品リスク管理計画書¹

会社名：〇〇〇〇〇株式会社

| 品目の概要 | | | |
|---------------------|--|------|-------------------------------------|
| 承認年月日 | 20**年*月*日 (未定の場合は空欄とする) | 薬効分類 | 87*** (未定の場合は「87*** (予定)」とする) |
| 再審査期間 | ●年 (未定の場合は空欄とする) | 承認番号 | ***** (未定の場合は空欄とする) |
| 国際誕生日 | 20**年*月*日 (未定の場合は空欄とする) | | |
| 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 ² | ABC : (未定の場合は「. (予定)」とする) | | |
| 用法及び用量 ² | (未定の場合は「. (予定)」とする) | | |
| 効能又は効果 ² | 効能 A、効能 B (未定の場合は「. (予定)」とする) | | |
| 承認条件 | 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 (未定の場合は空欄とする) | | |
| 備考 | | | |

¹ 承認申請時に提出する資料 (CTD M1.11) の場合は、「医薬品リスク管理計画書 (案)」とすること。

² 承認申請の場合は、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。

| 変更の履歴 |
|----------------|
| 前回提出日 なし |
| 変更内容の概要： なし |
| 変更理由： なし |

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： 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割合はプラセボ群▲%（■/■例）に比べて本剤群△%（□/□例）で高く、アナフィラキシーショックなどの重篤な例も複数報告されている。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による過敏症関連事象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、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： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向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、患者向け資材の作成、配布を行う。 【選択理由】 過敏症関連事象の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、過敏症関連事象の初期症状及び具体的な処置内容を患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p> |
| 感染症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第Ⅱ相試験（××試験）及び海外第Ⅲ相試験（○○試験）の本剤群において、敗血症等を含む重篤な感染症の有害事象の発現割合は、それぞれ▼%（◆/●●例）及び◆%（▽/▲▲例）であり、本剤の免疫抑制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重篤な感染症の報告がある。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】</p> |

| | |
|------------|--|
| | <p>本剤による感染症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、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： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」及び「重要な基本的注意」の項、並びに患者向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. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>感染症の発現をより早期に発見し、重篤化を防止するため、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。</p> |
| <p>高血圧</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合した成績において、高血圧の有害事象の発現割合はプラセボ群●%（×／■■例）に比べて本剤群◇%（□／□□例）で高く、高血圧クリーゼにより投与中止に至った重篤例も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： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の高血圧安全性監視活動 <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、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： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向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. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。また、患者向け資材</p> |

| | |
|-----|--|
| | にて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、副作用の早期発見を図る。 |
| 肝障害 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第Ⅱ相試験（××試験）及び国内第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合した成績において、肝障害の有害事象の発現割合は全体集団で、プラセボ群■%（▲/■例）に比較して、本剤群□%（△/□例）で高く、また、肝障害により投与中止に至った重篤例が複数認められている。さらに、類薬である▲▲において肝障害の発現リスクが知られているため。</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、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による肝障害の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、臨床試験では ALT 又は AST が施設基準値の●倍以上の患者が除外されている等、選択・除外基準の影響により、肝障害発現のリスク因子については不明な点が残ることから、本剤投与による肝障害発現のリスク因子を検討するために、本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、一般使用成績調査を実施する。</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、電子添文の「重大な副作用」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. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。また、患者向け資材にて、肝障害の自覚症状を情報提供することで、副作用の早期発見を図る。</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： ラットを用いたがん原性試験において、××等の悪性腫瘍発現が示唆されている。また、本剤の臨床試験（投与期間：1年まで）では悪性腫瘍の発現は認められていないが、類薬である▲▲において悪性腫瘍の発現リスクが示されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 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、通常的安全性監視活動により悪性腫瘍の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて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： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 現時点において、臨床試験成績からは本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについては明確ではないものの、悪性腫瘍の重篤性を踏まえ、ラットを用いたがん原性試験における悪性腫瘍に関する所見を、医療従事者に情報提供する。</p> |
| 白血球減少 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は造血幹細胞に作用するため、白血球減少を引き起こす可能性があり、ラットを用いた非臨床試験（◇◇試験）では白血球減少が認められている。一方、国内第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合した成績において、白血球減少の有害事象の発現割合はプラセボ群▲%（■/■例）、本剤群△%（□/□例）であり、プラセボ群と比較して明らかな差異はないものの、本剤群で重篤な白血球減少が認められている。本剤投与による白血球減少の発現リスクについては明確ではないものの、臨床試験における発現状況に加え、本剤の薬理作用及び非臨床試験における発現状況を考慮し、重要な潜在的リスクとした。</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、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与と白血球減少発現との関連性を検討するために、比較対照を設定した調査を行う。また、本剤及び対照薬の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査とする。</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：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による白血球減少の発現リスクについては明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の白血球減少の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p> |
| <p>重要な不足情報</p> | |
| <p>なし</p> | |

1. 2 有効性に関する検討事項

| | |
|--------------|--|
| ××の改善に対する有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： これまでに実施された臨床試験から、探索的な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。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： ・製造販売後臨床試験 |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤のベネフィット・リスク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。 |

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|--|--|
| 通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 | |
| 通常 <small>の</small> 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 <small>の</small> 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ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 |
| 一般使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】 肝障害</p> <p>【目的】 本剤投与による肝障害の発現のリスク因子を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間：■年□月～○年●月（登録期間：■年□月～○年●月） 目標症例数：本剤群○例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は○ヵ月間。</p> <p>【実施計画の根拠】 ・観察期間： 国内第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合した成績における肝障害の多くは、投与開始後○ヵ月以内に発現していることを踏まえ、肝障害が認められた症例を確実に収集し、本剤による肝障害発現のリスク因子を検討するため、観察期間を○ヵ月と設定した。 ・目標症例数： 国内第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合した成績より、肝障害発現に関して、リスク因子の低リスク集団における肝障害の発現割合は●%未満とはならないことが想定される。検討するリスク因子の低リスク集団と高リスク集団の患者数の比が▲:△、低リスク集団の肝障害発現割合がおおよそ●%、低リスク集団に対する高リスク集団のオッズ比が■であるとした場合、有意水準両側○%の検定において、検出力□%を担保するために必要な症例数は約■例となる。検討するリスク因子に応じて、低リスク集団と高リスク集団における患者数の比が異なる可能性が高いこと等を考慮し、○例と設定した。</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書作成時：調査対象症例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：安全性情報について包括的な検討を行うため。 <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】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤投与による肝障害発現のリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。 |
| <p>製造販売後データベース調査〔白血球減少〕</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>白血球減少</p> <p>【目的】</p> <p>本剤処方後の白血球減少の発現頻度と、類薬処方後の白血球減少の発現頻度を比較することで、使用実態下における本剤の使用と白血球減少の発現との関連性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>データベース：MID-NET</p> <p>データ期間：□年○月（本剤発売開始予定月）～□年○月</p> <p>調査デザイン：コホートデザイン</p> <p>対象集団：△△△患者</p> <p>曝露群：本剤処方患者</p> <p>対照群：▼▼▼処方患者</p> <p>想定症例数：曝露群▽例、対照群▲例</p> <p>アウトカム定義に用いるデータ項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・白血球減少： <ul style="list-style-type: none"> ①傷病名 ②医薬品処方 ③臨床検査値（白血球数、白血球分画） <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査の方法： <ul style="list-style-type: none"> 十分な数の本剤処方患者、かつ、白血球減少を評価する上で必要なデータの取得が可能なデータベースとしてMID-NETが存在するため、MID-NETを用いた製造販売後データベース調査を実施する。 |

・調査デザイン：

本剤の使用と白血球減少の発現との関連を比較対照をおいて評価するため、本剤と臨床的位置付けが同様に、かつ、白血球減少の発現の可能性が低い類薬である▼▼を対照群としたコホートデザインを用いる。

・想定症例数：

データ期間から想定される取得可能な曝露群は約▽例、対照群は▲例である。

効果指標をリスク比とし、曝露群と対照群の人数の比を○、曝露群における白血球減少の発現割合を▽、対照群における白血球減少の発現割合を◇と仮定した場合、有意水準両側 5%、検出力 80%で統計学的に有意に推定するために最低限必要な症例数は曝露群●例、対照群▲例である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：調査進捗状況の確認のために、承認後○年及び△年に集積状況を確認し、安全性定期報告にて結果を報告する。
- ・報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、承認後□年に解析を実施し、報告書を作成する。

【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。

- ・白血球減少について、本剤の重要な特定されたリスクと判断された場合には、リスク最小化策の策定要否を検討する。
- ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| 製造販売後臨床試験 | |
|-----------|--|
| | <p>【有効性に関する検討事項】 ××の改善に対する有効性</p> <p>【目的】 ××の改善作用に対する本剤の有効性の検討</p> <p>【実施計画】 実施期間：■年□月～○年●月（登録期間：■年□月～○年●月、観察期間：■年□月～○年●月） 試験デザイン：多施設共同非盲検無作為化比較臨床試験 対象：○○の患者 投与期間：△ヵ月 主要評価項目：◇◇のベースラインからの変化量 目標症例数：本剤群●例、××群○例</p> <p>【実施計画の根拠】 （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】 報告書作成時</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】 試験終了時に、以下の内容を含めた、RMPの見直しを行う。 ・試験結果に基づいて電子添文や資材の改訂要否を検討する。</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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | 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（効能 A、効能 B） | |
| | <p>【安全性検討事項】 感染症、高血圧、肝障害</p> <p>【目的】 本剤の感染症・高血圧・肝障害の発現状況、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】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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>【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】</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、資材配付状況及び感染症・高血圧・肝障害の関連事象発現状況と販売量の推移を確認する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容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。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p> |
| 患者向け資材（ABC 錠による治療を受ける患者さんへ）の作成と提供（効能 A、効能 B） | |
| | <p>【安全性検討事項】 過敏症関連事象、感染症、高血圧、肝障害</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。特に、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】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が医療従事者に対して提供、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。

【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】

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・肝障害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や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容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。

報告の予定時期：安全性定期報告時

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 | なし | 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 |
| 一般使用成績調査 | ○例／○例 | ・安全性定期報告時 ・報告書作成時 | 販売開始後に実施予定 | ○年○月予定 |
| 製造販売後データベース調査〔白血球減少〕 | 曝露群▽例、対照群▲例 | ・安全性定期報告時 (承認後○年及び△年の集積状況確認時) ・報告書作成時 | 検討中 | ●年●月予定 |

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 |
|-----------------|--------------------|----------------|------------|---------------|
| 製造販売後臨床試験 | ◇例 | 報告書作成時 | 販売開始後に実施予定 | △年△月予定 |

5. 3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--|---|-------------|
| 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | | |
| 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 |
| 市販直後調査による情報提供 | 販売開始から 6 ヶ月後 | 販売開始時より実施予定 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（効能 A、効能 B） | 販売開始後 1 年間は 1 ヶ月毎、それ以降は半年毎及び調査・試験結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時 | 販売開始時より実施予定 |
| 患者向け資材（ABC 錠による治療を受ける患者さんへ）の作成と提供（効能 A、効能 B） | 販売開始後 1 年間は 1 ヶ月毎、それ以降は半年毎及び調査・試験結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時 | 販売開始時より実施予定 |