

薬生薬審発 1205 第 1 号
薬生安発 1205 第 1 号
平成 29 年 12 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

「医薬品リスク管理計画の策定について」の一部改正について

「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（平成 29 年厚生労働省令第 116 号）が公布され、平成 30 年 4 月 1 日に施行されます。この省令により、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 171 号、以下「GPSP 省令」という。）において、医療情報データベースを用いて実施する調査として「製造販売後データベース調査」が新たに定義されることから、「医薬品リスク管理計画の策定について」（平成 24 年 4 月 26 日付け薬食審査発 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「RMP 策定通知」という。）を下記のとおり改正するので、御了知の上、貴管下関係業者等に対し御周知方願います。なお、後発医薬品の取扱いについては、「医薬品リスク管理計画指針の後発医薬品への適用等について」（平成 26 年 8 月 26 日付け薬食審査発 0826 第 3 号・薬食安発 0826 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）に示したとおりです。

記

1 RMP 策定通知の一部改正

- (1) RMP 策定通知の記を、この通知の別紙 1 の新旧対照表のように改める。
- (2) RMP 策定通知の別紙様式中、「7. 参考資料」を「7. 添付資料」に改める。
- (3) RMP 策定通知の記載要領を、この通知の別紙 2 の新旧対照表のように改める。
- (4) RMP 策定通知の別添をこの通知の別紙 3 のように改める。

2 適用期日

本日から、改正後の GPSP 省令の例により、平成 30 年 4 月 1 日以降に実施する製造販売後調査等を計画し、医薬品リスク管理計画を作成又は変更し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出することができる。

RMP 策定通知の記の新旧対照表

改正前	改正後
1. 医薬品リスク管理計画書の作成について (1) (略) (2) 医薬品リスク管理計画書は、一つの有効成分であれば、効能・効果、用法・用量、<u>剤型</u>、投与経路等の異なる製剤について、一つの計画書を作成することでも差し支えないこと。 (3) (略) 2. 承認申請時の医薬品リスク管理計画書の案の提出について (1) 新医療用医薬品の承認申請に当たっては、「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成13年6月21日付け医薬審発第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）の記の第三の I. 1. (11) 及び別紙2の11に示す製造販売後調査等基本計画書の案を提出することとしているが、平成25年4月1日以降に承認申請を行う品目については、製造販売後調査等基本計画書の案に代えて、別紙様式により作成した医薬品リスク管理計画書の案を提出すること。 <u>なお、本通知日以降、製造販売後調査等基本計画書の案に代えて、承認申請書に添付する資料として医薬品リスク管理計画書の案を提出しても差し支えないこと。</u>	1. 医薬品リスク管理計画書の作成について (1) (略) (2) 医薬品リスク管理計画書は、一つの有効成分であれば、効能・効果、用法・用量、<u>剤形</u>、投与経路等の異なる製剤について、一つの計画書を作成することでも差し支えないこと。 (3) (略) 2. 承認申請時の医薬品リスク管理計画書の案の提出について (1) 新医療用医薬品の承認申請に当たっては、「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成13年6月21日付け医薬審発第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）の記の第三の I. 1. (11) 及び別紙2の11に示す製造販売後調査等基本計画書の案を提出することとしているが、平成25年4月1日以降に承認申請を行う品目については、製造販売後調査等基本計画書の案に代えて、別紙様式により作成した医薬品リスク管理計画書の案を提出すること。

(2) バイオ後続品の承認申請に当たっては、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(平成 21 年 3 月 4 日付け薬食審査発第 0304007 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)の別添の 9. に基づき製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画を提出することとしているが、平成 25 年 4 月 1 日以降に承認申請を行う品目については、これに代えて、別紙様式により作成した医薬品リスク管理計画書の案を提出すること。 <u>なお、本通知日以降、製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画に代えて、承認申請書に添付する資料として医薬品リスク管理計画書の案を提出しても差し支えないこと。</u> 3. 医薬品リスク管理計画書及び製造販売後調査等実施計画書の提出について (1) ① 上記 2 の (1) により、承認申請時に、医薬品リスク管理計画書の案を提出した品目にあつては、「新医療用医薬品の再審査に係る製造販売後調査等基本計画書等について」(平成 17 年 10 月 27 日付け薬食審査発第 1027007 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)の 3. に基づく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、原則として販売開始予定時期の 1 か月前までに、<u>参考</u>資料とともに提出すること。	(2) バイオ後続品の承認申請に当たっては、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(平成 21 年 3 月 4 日付け薬食審査発第 0304007 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)の別添の 9. に基づき製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画を提出することとしているが、平成 25 年 4 月 1 日以降に承認申請を行う品目については、これに代えて、別紙様式により作成した医薬品リスク管理計画書の案を提出すること。 3. 医薬品リスク管理計画書及び製造販売後調査等実施計画書の提出について (1) ① 上記 2 の (1) により、承認申請時に、医薬品リスク管理計画書の案を提出した品目にあつては、「新医療用医薬品の再審査に係る製造販売後調査等基本計画書等について」(平成 17 年 10 月 27 日付け薬食審査発第 1027007 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)の 3. に基づく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、原則として販売開始予定時期の 1 か月前までに、<u>添付</u>資料とともに提出すること。
---	---

② 上記２の（２）により、承認申請時にリスク管理計画書の案を提出した品目にあつては、製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画に代えて、医薬品リスク管理計画書を、原則として販売開始予定時期の１か月前までに、<u>参考資料</u>とともに提出すること。 （２） <u>追加の医薬品安全性監視活動についての個別の製造販売後調査等実施計画書</u>は、別添に掲げる事項を記載し、原則として調査又は試験の開始予定時期の１か月前までに提出すること。 （３）・（４） （略） ４．（略） ５．その他 <u>（１）</u> 上記４の場合を含め、医薬品リスク管理計画の変更にあたっては、軽微な変更を除き、最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出すること。提出にあたっては、変更部分に下線を引くとともに、<u>参考として直近の提出内容を併記</u>すること。 <u>（２） 医薬品リスク管理計画の実施に基づく定期的な報告の様式については、追って通知する。</u>	② 上記２の（２）により、承認申請時にリスク管理計画書の案を提出した品目にあつては、製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画に代えて、医薬品リスク管理計画書を、原則として販売開始予定時期の１か月前までに、<u>添付資料</u>とともに提出すること。 （２） 製造販売後調査等実施計画書は、別添に掲げる事項を記載し、原則として調査又は試験の開始予定時期の１か月前までに、<u>医薬品リスク管理計画書の添付資料として提出</u>すること。 （３）・（４） （略） ４．（略） ５．その他 上記４の場合を含め、医薬品リスク管理計画の変更にあたっては、軽微な変更を除き、最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出すること。提出にあたっては、<u>変更の履歴欄に変更内容の概略（該当する項目名と変更内容の概要、変更の理由等）を記載した上で、変更部分に下線を引くとともに、参考として変更内容の詳細を明記した資料（変更前後の内容を含む新旧対照表や修正履歴等）を併せて提出</u>すること。 <u>（削除）</u>
---	--

RMP 策定通知の記載要領の新旧対照表

改正前	改正後
1. 全般的事項について ○ (略) ○ <u>記載欄に記載事項の全てを記載できない場合には、その欄に「別紙○のとおり」と記載し、別紙を添付しても差し支えないこと。</u> ○ (略) ○ (略) ○ 承認申請の時点以外で本計画書の案を提出する場合には、追加の医薬品安全性監視活動及び<u>追加のリスク最小化活動に関する実施計画書及び資材の案</u>を作成し、併せて提出すること。	1. 全般的事項について ○ (略) <u>(削除)</u> ○ (略) ○ (略) ○ 承認申請の時点以外で本計画書の案を提出する場合には、追加の医薬品安全性監視活動及び<u>有効性に関する調査・試験に係る製造販売後調査等実施計画書並びに追加のリスク最小化活動に用いる資材の案</u>を作成し、併せて提出すること。
2. 「品目の概要」について ○ (略) ○ 「備考」には、以下の事項を記載すること。 ・<u>再審査期間中、再審査期間終了、後発医薬品等の別</u> ・担当者の氏名、所属、連絡先の電話番号等 ・共同開発品目がある場合には、品目名及び会社名。ただし、本計画書を連名で提出する場合には、共同開発品目についての記載は不要であること。	2. 「品目の概要」について ○ (略) ○ 「備考」には、以下の事項を記載すること。 ・後発医薬品等の別 ・担当者の氏名、所属、連絡先の電話番号等 ・共同開発品目がある場合には、品目名及び会社名。ただし、本計画書を連名で提出する場合には、共同開発品目についての記載は不要であること。
3. 「医薬品リスク管理計画の概要」について ○ (略)	3. 「医薬品リスク管理計画の概要」について ○ (略)

○ (略) ○ 「有効性に関する検討事項」が複数ある場合には、必要な数だけ欄を増やして記載すること。<u>なお、該当する項目がない場合には記載は不要であること。</u> ○ <u>医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の実施又はリスク最小化活動が、承認条件、薬事・食品衛生審議会における指示事項等に基づく場合は、その旨を記載すること。</u>	○ (略) ○ 「有効性に関する検討事項」が複数ある場合には、必要な数だけ欄を増やして記載すること。 <u>(削除)</u>
8. 「医薬品リスク管理計画のための組織体制」について ○ (略) ○ 「安全管理業務のための組織体制」及び「製造販売後調査等業務のための組織体制」については、製造販売業者におけるそれぞれの業務の全般を概説し、関連する部門について、会社組織全体の中における位置付け及び医薬品リスク管理計画の実施における連携を確認できる組織図等の資料を添付すること。 ○ (略) 9. 「参考資料」について ○ 本計画書に添付する参考資料について、一覧を作成すること。 ○ <u>参考資料として、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)、審査報告書、薬事・食品衛生審議会の審議結果報告書、添付文書(案)を添付すること。</u>	8. 「医薬品リスク管理計画のための組織体制」について ○ (略) ○ 「安全管理業務のための組織体制」及び「製造販売後調査等業務のための組織体制」については、製造販売業者におけるそれぞれの業務の全般を概説し、関連する部門について、会社組織全体の中における位置付け及び医薬品リスク管理計画の実施における連携を確認できる組織図等の資料を別紙とすること。 ○ (略) 9. <u>その他「添付資料」について</u> ○ 本計画書に添付する添付資料について、一覧を作成すること。 ○ <u>添付資料として、以下を添付すること。</u> <u>(1) 追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験に係る製造販売後調査等実施計画書</u> <u>(2) 追加のリスク最小化活動に用いる資材等</u>

(別添)

1. 使用成績調査実施計画書（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）

- (1) 調査の目的
- (2) 安全性検討事項、有効性に関する検討事項
- (3) 調査の実施計画（案）
 - 1) 調査の対象者の数及び設定根拠
 - 2) 調査の対象者の範囲
 - 3) 調査を予定する診療科別の施設数
 - 4) 調査の方法
 - 5) 調査の実施期間
 - 6) 調査を行う事項
 - 7) 解析を行う項目及び方法
 - 8) 調査実施のための組織体制（医薬品リスク管理計画書と同じ場合はその旨を記載する。）
 - 9) 調査に係る業務の一部を委託する場合にあっては、当該業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲
- (4) 調査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
- (5) 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠
- (6) その他必要な事項

○添付資料

- 1) 実施要綱（案）
- 2) 登録票（案）
- 3) 調査票（案）

2. 製造販売後データベース調査実施計画書

- (1) 調査の目的
- (2) 安全性検討事項、有効性に関する検討事項
- (3) 調査の実施計画（案）
 - 1) 調査に用いる医療情報データベースの概要
 - 2) 調査の対象者の数及び設定根拠
 - 3) 調査の対象者の範囲
 - 4) 調査の方法
 - 5) 調査の対象期間（データ期間）
 - 6) 調査を行う事項
 - 7) 解析を行う項目及び方法
 - 8) 調査実施のための組織体制（医薬品リスク管理計画書と同じ場合はその旨を記載する。）
 - 9) 調査に係る業務の一部を委託する場合にあっては、当該業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲
- (4) 調査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
- (5) 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠
- (6) その他必要な事項

○添付資料

- 1) 調査結果の確からしさを説明する資料

3. 製造販売後臨床試験実施計画書

(1) 試験の目的

(2) 安全性検討事項、有効性に関する検討事項

(3) 試験の実施計画（案）

- 1) 製造販売後臨床試験の依頼をしようとする者の氏名及び住所
- 2) 試験に係る業務の一部を委託する場合にあっては、当該業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲
- 3) 実施医療機関の名称及び所在地（試験を予定する診療科別の施設数）
- 4) 製造販売後臨床試験責任医師となるべき者の氏名及び職名
- 5) 被験薬の概要
- 6) 試験の方法
- 7) 被験者の選定に関する事項（試験の対象患者）
- 8) 試験の対象者の数及び設定根拠
- 9) 観察項目及び評価項目等の調査を行う事項
- 10) 試験の実施期間
- 11) 解析を行う項目及び方法
- 12) 原資料の閲覧に関する事項
- 13) 記録（データを含む。）の保存に関する事項
- 14) 製造販売後臨床試験調整医師に委嘱した場合にあっては、その氏名及び職名
- 15) 製造販売後臨床試験調整委員会に委嘱した場合にあっては、これを構成する医師等の氏名及び職名
- 16) 効果安全性評価委員会を設置したときは、その旨
- 17) 製造販売後臨床試験の依頼をしようとする者は、当該製造販売後臨床試験が被験者に対して製造販売後臨床試験薬が効果を有しないこと、及び当該製造販売後臨床試験への参加についてあらかじめ文書による説明と同意を得ることが困難な者を対象にすることが予測される場合には、その旨及び次に掲げる事項
 - ① 当該製造販売後臨床試験が、試験への参加についてあらかじめ文書による説明と同意を得ることが困難と予測される者を対象にしなければならないことの説明
 - ② 当該製造販売後臨床試験において、予測される被験者への不利益が必要な最小限度のものであることの説明
- 18) 製造販売後臨床試験を依頼しようとする者は、当該製造販売後臨床試験が、試験への参加についてあらかじめ文書による説明と同意及び代諾者の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしている場合

には、その旨及び次に掲げる事項

- ① 現在における治療方法では被験者となるべき者に対して十分な効果が期待できないことの説明
- ② 被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあることの説明
- ③ 効果安全性評価委員会が設置されている旨

19) 試験実施のための組織体制（医薬品リスク管理計画書と同じ場合はその旨を記載する。）

- （４）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
- （５）試験の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠
- （６）その他必要な事項

○添付資料

- １）被験者に対して行う説明文書（案）及び同意文書（案）
- ２）症例報告書（案）

事 務 連 絡
平成 29 年 12 月 5 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・生活衛生局医薬安全対策課

医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について

医薬品リスク管理計画に係る取扱いについては、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 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）及び「医薬品リスク管理計画の策定について」（平成 24 年 4 月 26 日付け薬食審査発 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）により示しており、これに対する質疑応答については、「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 24 年 9 月 7 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡）、「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 2 について」（平成 25 年 3 月 6 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡）、「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 3 について」（平成 25 年 12 月 25 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡）及び「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 4 について」（平成 28 年 7 月 29 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡）（以下「Q&A 1～4」という。）により示してきたところです。このたび、これまでの質疑応答を整理統合すると共に、新たな質疑応答を加えた質疑応答集（Q&A）を別添のとおり取りまとめましたので、御了知の上、業務の参考として貴管下関係業者に対し周知方御配慮願います。

なお、本日をもって Q&A 1～4 は廃止します。

(別添)

医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集 (Q & A)

<医薬品リスク管理計画書の策定>

(承認申請時の策定)

Q1

「医薬品リスク管理計画指針について」では、「1.2 適用範囲」として、「新医薬品の承認申請を行おうとする時点」が挙げられている。ここでいう新医薬品は、新有効成分含有医薬品、新効能医薬品、新用量医薬品などで再審査期間の付与が想定される品目が対象となると考えてよいか。

A1

医薬品リスク管理計画書は承認審査の過程で確認を行うものであり、再審査期間の付与の有無にかかわらず、新医薬品の承認申請時には医薬品リスク管理計画書の提出が必要である。なお、「医薬品リスク管理計画指針について」の「1.2 適用範囲」でいう新医薬品は、原則として「医薬品の承認申請について」（平成17年3月31日付け薬食発第0331015号厚生労働省医薬食品局長通知）でいう新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤形医薬品及び新用量医薬品が該当するが、必要に応じて事前に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）に相談されたい。

Q2

剤形追加のみに係る医薬品では承認申請の添付資料として医薬品リスク管理計画書の案の提出は不要か。

A2

不要である。

Q3

新医薬品では承認申請の添付資料として医薬品リスク管理計画書の案を提出することとされているが、公知申請を行う場合、承認申請の添付資料として医薬品リスク管理計画書の案を提出する必要があるか。

A3

当該申請に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であることから、原則、申請時の提出は不要であり、申請時のコモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) のモジュール 1.11 にはその旨を簡潔に記載すること。ただし、承認審査の過程において追加の措置が必要と判断され、医薬品リスク管理計画書の提出が必要

となる場合もある。なお、医薬品リスク管理計画書を公表している品目及び申請時において追加の措置が必要と申請者が判断する場合においては、申請時に医薬品リスク管理計画書の案を提出すること。

Q4

配合剤の承認申請の場合、有効成分ごとに複数の医薬品リスク管理計画書を提出する必要があるか。

A4

配合剤として一つの医薬品リスク管理計画書を提出すること。なお、安全性検討事項の特定に当たっては、配合又は併用によるリスクのみでなく、各有効成分のリスクについても考慮すること。

(一変申請時又は製造販売後の策定)

Q5

医薬品リスク管理計画書を提出していない品目について、総合機構に新たに医薬品リスク管理計画書を提出する必要があるのはどのような場合か。また、その場合、提出時期等のスケジュールも含め、どのように手続きを進めればよいか。

A5

平成 25 年 4 月 1 日以降、製造販売後に新たな安全性の懸念の判明により、追加の活動を実施する場合等が該当する。医薬品リスク管理計画書を新たに提出する必要があると考える場合には、新たに実施する追加の活動の実施時期及び医薬品リスク管理計画書の提出時期について、事前に総合機構に相談すること。なお、総合機構は、提出された医薬品リスク管理計画書のうち、新たに実施する追加の活動に関する記載以外の部分については、提出から 3 か月以内に問題点の有無について連絡する。

Q6

医薬品リスク管理計画書を提出していない既承認の医薬品について、承認事項一部変更承認（以下、「一変」という。）申請時に医薬品リスク管理計画の策定が必要になった場合、既承認の効能・効果等に関する内容については記載を省略してよいか。

A6

原則、医薬品リスク管理計画書は一つの有効成分毎に作成されるものであることから、申請時に医薬品リスク管理計画書の案を作成する場合は、既承認部分についても必要な内容を記載すること。

Q7

医薬品リスク管理計画書を提出していない品目について、一変申請時や製造販売後の新たな安全性の懸念の判明により、医薬品リスク管理計画の策定が必要となった場合、新たに策定する医薬品リスク管理計画書には既承認の効能・効果等に関する内容をどのように記載すればよいか。

A7

安全性検討事項は、既承認の承認事項に係る審査報告書、最新の添付文書等を基に特定すること。

医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動については、医薬品リスク管理計画書の「1. 医薬品リスク管理計画の概要」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」、「4. リスク最小化計画の概要」及び「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」の項に、医薬品リスク管理計画策定時点で実施中及び計画中の活動のみ記載すること。このとき、実施中の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の概要は、既に提出済みの製造販売後調査等基本計画書を基に、節目となる予定の時期も含め、必要な内容を記載すること。また、医薬品リスク管理計画の策定時点で実施中の活動については、医薬品リスク管理計画書の「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」に記載する各活動の「実施状況」に注釈を付し、欄外に「医薬品リスク管理計画策定以前より開始」の旨を記載すること。

Q8

一変申請中に新たな一変申請を行う場合、申請時に提出する医薬品リスク管理計画書の案には全ての申請効能・効果等に関する内容を記載すべきか。

A8

最終的には一つの医薬品リスク管理計画書として取りまとめる必要があるので、申請中の効能・効果等に関する内容も反映した医薬品リスク管理計画書の案を提出することが望ましい。

(添付文書と医薬品リスク管理計画書)

Q9

安全性検討事項の全てを添付文書の使用上の注意に含める必要はないという理解でよいか。

A9

重要な潜在的リスク等、必ずしも安全性検討事項を全て使用上の注意に記載する必要はないので、個別に判断すること。

Q10

医薬品リスク管理計画書を提出していない品目について、一変申請や製造販売後の新たな安全性の懸念の判明により、医薬品リスク管理計画の策定が必要となった場合、添付文書の使用上の注意に記載されている内容の全てを安全性検討事項に含める必要はないという理解でよい。

A10

使用上の注意に記載されている内容を全て安全性検討事項に含める必要はない。「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 0411 第 1 号・薬食審査発 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）に照らして個別に判断すること。

（記載の方法）

Q11

一つの有効成分で効能等により安全性検討事項が異なる場合はどのように記載すべきか。

A11

一つの有効成分であれば、効能・効果、用法・用量、剤形、投与経路等の異なる製剤について一つの医薬品リスク管理計画書を作成し、注釈を用いる等して、効能等により安全性検討事項の内容が異なることが分かるように記載すること。ただし、効能等により安全性検討事項が大きく異なる場合は、医薬品リスク管理計画書を分けて作成することも可能である。

Q12

医薬品リスク管理計画書の「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」にある「報告書の作成予定日」欄には、再審査資料として報告書を作成する予定日を記載するのか、それとも企業内で当該監視活動の結果をとりまとめる日を記載するのか。

A12

医薬品安全性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必要がある。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日を記載すること。

Q13

医薬品リスク管理計画書に記載を要する追加の活動とはどのようなものか。

A13

追加の医薬品安全性監視活動又は有効性に関する調査・試験としては、製造販売業者が実施を計画している製造販売後調査等のうち、承認審査の過程又は製造販売後に実施が必要と判断されたものを、医薬品リスク管理計画書に記載すること。製造販売業者が自主的に実施する調査・試験については、原則記載は不要である。

追加のリスク最小化活動としては、例えば、重篤な副作用の発生を回避するための適正使用について、添付文書又は患者向医薬品ガイドでの記載に加え情報を提供する資材の作成・配布、医薬品の使用管理体制の確保のための投与対象患者の登録等、製造販売業者が実施するものを、医薬品リスク管理計画書に記載すること。添付文書改訂の際に作成・配布する、改訂内容のみを掲載したお知らせ文書はこれに該当しない。

個別には、「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 0411 第 1 号・薬食審査発 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）に照らして判断の上、承認審査や製造販売後の確認の過程において、その記載の可否を総合機構と協議すること。

Q14

有効性に関する検討事項には何を記載すべきか。

A14

承認前には十分に検討できなかった有効性に関する検討事項を記載すること。例えば、以下の場合が想定される。

- ・ 承認後には臨床試験で検討した投与期間を超える長期間の投与が想定されるが、作用機序等から長期投与により有効性の減弱が懸念されるなど、長期投与時の有効性に関する情報収集が必要となる場合
- ・ 承認前には探索的なエンドポイントに対する本剤の有効性のみが示されており、真のエンドポイントに対する有効性を検討することが重要である場合

個別には、承認審査や製造販売後の確認の過程において、その記載の可否を総合機構と協議すること。なお、承認の範囲外の効能・効果又は用法・用量に関する検討内容は記載する必要はない。

Q15

海外でのみ実施している臨床試験や調査からの情報収集は、追加の医薬品

安全性監視活動や有効性に関する調査・試験として記載するのか。

A15

記載しない。ただし、海外でのみ実施している臨床試験や調査からの情報が、安全性検討事項や有効性に関する検討事項の検討・評価に用いられる場合には、必要に応じて、安全性検討事項や有効性に関する検討事項の項への記載を考慮すること。

(その他)

Q16

適応外使用での使用等によるリスクは、医薬品リスク管理計画書の検討対象に含まれるか。

A16

原則、医薬品リスク管理計画書の検討対象は承認の範囲内である。しかし、適応外使用等についても、特に着目すべき状況にあるなど、医薬品リスク管理計画書の対象に含めるか検討が必要な場合もある。

Q17

医薬品リスク管理計画に関する総合機構の相談窓口はどこか。

A17

医薬品リスク管理計画に関する相談は、承認審査中は各担当審査チーム、承認後は安全第二部で対応する。ただし、承認後であっても、一変申請中の場合、審査内容にかかる計画については、各担当審査チームで対応する。

承認申請前の相談については、従来の製造販売後調査等に関する相談と同様に治験相談を利用して、担当審査チームに相談すること。

<医薬品リスク管理計画書の提出・変更>

(承認後の提出)

Q18

医薬品リスク管理計画の策定・実施に係る承認条件が付与されている品目について、効能・効果 A の追加に係る一部変更承認時であって、効能・効果 A に係る追加の医薬品安全性監視活動や追加のリスク最小化活動は不要とされた場合、医薬品リスク管理計画書の変更は必要か。

A18

品目の概要及びその他の該当箇所を変更した医薬品リスク管理計画書を提出すること。

Q19

医薬品リスク管理計画書は原則として販売開始予定時期の 1 か月前までに提出することとされているが、一変承認の場合には、いつまでに総合機構に提出すればよいのか。

A19

当該一変承認の日から 2 週間以内に提出すること。ただし、当該一変承認の日より開始すべき追加の活動がある場合は、総合機構における確認期間を考慮して、薬事・食品衛生審議会医薬品部会終了後すみやかに提出すること。

Q20

承認後、治験から製造販売後臨床試験に移行する場合、医薬品リスク管理計画書及び実施計画書は承認の 1 か月前に提出する必要があるか。

A20

承認の際に、治験から製造販売後臨床試験へ移行する場合は、治験届の備考欄にその旨記載することで、承認前の医薬品リスク管理計画書及び製造販売後臨床試験実施計画書の提出は不要である。その場合、事後的に、販売の 1 か月前（一変承認の場合は、承認の日から 2 週間以内）に医薬品リスク管理計画書を提出する際、当該試験に係る製造販売後臨床試験実施計画書を提出すること。なお、製造販売後臨床試験実施計画書の事前の提出は不要とするが、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年厚生省令第 28 号）等に基づき、引き続き、製造販売後臨床試験実施計画書の作成・保存等は必要である。

（リスク管理計画書の変更）

Q21

平成 25 年 4 月 1 日以降に、「従来の製造販売後調査等基本計画書」を変更・追加する場合、「従来の製造販売後調査等基本計画書」の変更届・追加届の様式で提出することによりよい。

A21

製造販売後に新たな安全性の懸念が判明する等の理由で、新たに医薬品リスク管理計画書を作成するような場合を除いては、従来のとおりの取扱いで差し支えない。ただし、新たな安全性の懸念が判明し、変更する場合については、総合機構に相談すること。

Q22

医薬品リスク管理計画書の変更に当たっては、軽微な変更を除き、最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出することとされているが、変更後

の医薬品リスク管理計画書はいつまでに提出すればよいか。また、提出すべき資料はなにか。
--

A22

変更する項目により、以下に従って提出すること。なお、いずれの場合においても、必要に応じ、事前に総合機構に相談されたい。

1. 安全性検討事項又は有効性に関する検討事項の追加・削除・変更が生じたとき：

変更した最新の医薬品リスク管理計画書をすみやかに総合機構に提出すること。

2. 医薬品安全性監視活動又は有効性に関する調査・試験に関する項目

1) 医薬品安全性監視活動又は有効性に関する調査・試験を新たに追加するとき：

当該活動又は調査・試験の開始予定時期の1か月前までに、変更した最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出すること。

2) 実施中の医薬品安全性監視活動又は有効性に関する調査・試験の内容を変更するとき（製造販売後調査等実施計画書を変更するときを含む。ただし、軽微な変更を除く。）：

当該活動又は調査・試験の内容に変更が生じる時期の1か月前までに、変更した最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出すること。

3) 医薬品安全性監視活動又は有効性に関する調査・試験が終了したとき：

当該活動又は調査・試験に係る結果を取り纏めた報告書を、市販直後調査の実施報告書、安全性定期報告書又は医薬品リスク管理計画に関する評価報告書として機構に提出した後、すみやかに変更した最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出すること。

3. リスク最小化活動に関する項目

1) リスク最小化活動を新たに追加するとき：

医薬品リスク管理計画書を変更する前に総合機構に相談すること。

2) 実施中のリスク最小化活動の内容を変更するとき（ただし、軽微な変更を除く。）：

重要な変更については、医薬品リスク管理計画書を変更する前に総合機構に相談すること。それ以外については、変更した最新の医薬品リスク管理計画書をすみやかに総合機構に提出すること。

3) リスク最小化活動が終了したとき：

変更した最新の医薬品リスク管理計画書をすみやかに総合機構に提出すること。

なお、総合機構は、最新の医薬品リスク管理計画書の提出から 1 か月以内に問題点の有無について連絡する。

提出資料については、以下に従って提出すること。

- ・ 医薬品リスク管理計画書の添付資料に変更が生じる場合には、医薬品リスク管理計画書の様式の変更の履歴欄に変更内容の概略を記載するとともに、変更内容の詳細を明記した資料（新旧対照表等）及び変更した添付資料を合わせて提出すること。なお、必要に応じて、その他、添付資料に添付する資料についても変更内容の詳細を明記した資料の提出を求めることがある。
- ・ 添付資料として提出済みの資料について、変更がなければ、医薬品リスク管理計画書の変更の度に提出する必要はなく、その場合には、「7. 添付資料」の項において提出済みと記載すること。

Q23

「医薬品リスク管理計画の策定について」（平成 24 年 4 月 26 日付け薬食審査発 0426 第 2 号、薬食安発 0426 第 1 号）、記の「5. その他」において「医薬品リスク管理計画の変更に当たっては、軽微な変更を除き、最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出すること。」とされているが、提出を要さない「軽微な変更」とはどのような場合であるか。

A23

医薬品リスク管理計画の内容に実質的な影響を伴わない場合にのみ、「軽微な変更」に該当する。「軽微な変更」に該当する事例について、代表的な事例を以下に示す。「軽微な変更」の範囲について判断に迷う場合は、必要に応じ PMDA に相談すること。

1. 医薬品リスク管理計画書に係る変更

- ・ 意味の変更を伴わない、誤記の修正又は用語の変更
- ・ 製造販売後調査等の開始による、「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」の「実施状況」欄の変更（例：「〇〇から実施予定」から「実施中」への変更）
- ・ 安全管理業務又は製造販売後調査等業務のための組織体制について、業務の実態の変更を伴わない変更（例：部署名の名称のみの変更、安全管理責任者又は製造販売後調査等管理責任者の変更等）

- ・ 医薬品リスク管理計画の「品目の概要」欄における販売名のみの追加又は変更（例：剤形追加に伴う販売名の追加）

2. 追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験に係る製造販売後調査等の実施計画書に係る変更

- ・ 意味の変更を伴わない、誤記の修正又は用語の変更
- ・ 実施予定期間について、販売開始の延期による調査開始日の変更
- ・ 予定する施設数の変更
- ・ 調査票、実施要綱、登録票のレイアウトの変更（例：記載項目の位置の移動、記入欄の大きさの変更等）
- ・ 業務を受託する者の氏名、住所及び委託する業務範囲の変更、追加及び削除
- ・ 実施計画書における調査対象薬剤の販売名のみの追加又は変更（例：剤形追加に伴う販売名の追加）

3. 追加のリスク最小化活動に用いる資材等に係る変更

- ・ 意味の変更を伴わない、誤記の修正又は用語の変更
- ・ 内容及び強調の変更を伴わないデザインの変更（資材の大きさ、色調（文字色を除く）、挿絵の変更等）
- ・ 資材における対象薬剤の販売名のみの追加又は変更（例：剤形追加に伴う販売名の追加）

Q24

医薬品リスク管理計画書及び添付資料の軽微な変更を行った場合、次回の該当する資料の変更を伴う医薬品リスク管理計画書の提出時に軽微な変更の内容を反映することでよい。

A24

よい。

<後発医薬品のリスク管理計画について>

Q25

後発医薬品のリスク管理計画の策定について、先発医薬品に効能・効果 A 及び B の二つがあり、医薬品リスク管理計画書の公表が効能・効果 B の追加に係る一変承認時に行われており、後発医薬品では効能・効果 B は再審査期間中等の理由で、効能・効果 A のみで承認申請を行う場合、医薬品リスク管理計画書の案の提出は不要と考えてよい。

A25

よい。効能・効果 A 及び B での承認申請、若しくは効能・効果 B の追加に係

る一変申請の際に、医薬品リスク管理計画書の案を提出すること。

Q26

先発医薬品に効能・効果A、B及びCの三つがあり、医薬品リスク管理計画書の公表が効能・効果Bの追加に係る一変承認時に行われており、効能・効果Cの追加に係る一変承認時には、効能・効果Cに係る追加の医薬品安全性監視活動や追加のリスク最小化活動を実施していない。後発医薬品では効能・効果Bは再審査期間中等の理由で、効能・効果A及びCの承認申請を行う場合、医薬品リスク管理計画書の案の提出は不要と考えてよいか。

A26

よい。効能・効果Bを含む承認申請、若しくは効能・効果Bの追加に係る一変申請の際に、医薬品リスク管理計画書の案を提出すること。

Q27

先発医薬品に用法・用量（投与経路）等が異なる剤形A及びBの二つがあり、医薬品リスク管理計画書の公表が剤形Bの承認に伴い公表された場合、剤形Aの後発医薬品の承認申請を行う場合、医薬品リスク管理計画書の案の提出は不要と考えてよいか。

A27

よい。剤形Bの承認申請の際に、医薬品リスク管理計画書の案を提出すること。

Q28

先発医薬品の医薬品リスク管理計画書の公表が効能・効果A及びBの承認時に行われており、後発医薬品では効能・効果Bは再審査期間中等の理由で、効能・効果Aのみで承認申請を行う場合、医薬品リスク管理計画書の案の提出は不要と考えてよいか。

A28

先発医薬品の医薬品リスク管理計画書において、効能・効果Aを含めた医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験又はリスク最小化活動が計画されているため、効能・効果Aに係る後発医薬品の承認申請を行おうとする場合には、効能・効果Aに係る事項を記載した医薬品リスク管理計画書の案を提出する必要がある。

Q29

後発医薬品の承認申請時に先発医薬品の医薬品リスク管理計画書が公表さ

れておらず、承認審査中に承認申請を行っている「効能又は効果」等に係る医薬品リスク管理計画書が公表された場合、後発医薬品の医薬品リスク管理計画書の案を提出する必要があるか。提出が必要である場合、いつまでに医薬品リスク管理計画書の案を作成し提出すればよいか。

A29

提出が必要である。先発医薬品の医薬品リスク管理計画書が公表された後、1 か月以内に提出すること。

Q30

先発医薬品の医薬品リスク管理計画書が更新された場合、更新した後発医薬品の医薬品リスク管理計画書は、いつまでに提出すればよいか。

A30

更新した先発医薬品の医薬品リスク管理計画書が公表された後、1 か月以内に提出すること。

Q31

後発医薬品の医薬品リスク管理計画書案の作成は、先発医薬品の医薬品リスク管理計画書を参考にし、記載することでよいか。

A31

後発医薬品の医薬品リスク管理計画書は、公表されている先発医薬品の医薬品リスク管理計画書のみならず、添付文書及び審査報告書等を確認した上で、適切に作成すること。

医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動については、公表されている先発医薬品の医薬品リスク管理計画書の「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」における「節目となる予定の時期」及び「実施状況」を参照の上で計画すること。

安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の選定理由、並びに医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の選択理由の記載にあたっては、最新の情報を踏まえ記載すること。

<医薬品リスク管理計画の評価・報告>

Q32

医薬品リスク管理計画の見直し結果の報告は、安全性定期報告のタイミングでよいか。

Q32

再審査期間中の新医薬品については安全性定期報告書にて報告することで差し支えない。ただし、追加の医薬品安全性監視計画、リスク最小化計画の内容に応じ、安全性定期報告のみならず、あらかじめ医薬品リスク管理計画書に適切な時期を別途設定することが必要な場合がある。

Q33

リスク最小化活動の結果の評価はどのように行えばよいか。

A33

安全対策の前後でのリスク最小化活動の実施状況や副作用症例の発生状況を評価するなど、医薬品、副作用の特性に応じ、可能な範囲の評価方法で評価すること。

Q34

医薬品リスク管理計画における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の全てについて、製造販売業者における取組みが終了した場合、医薬品リスク管理計画の策定・実施に係る承認条件はどのように取り扱われるのか。

A34

医薬品リスク管理計画の策定・実施に係る承認条件は、再審査の際に総合機構による評価を受け、取扱いが検討されることとなるため、引き続き、少なくとも安全性定期報告のタイミングで医薬品リスク管理計画を見直し、結果を報告すること。

Q35

再審査終了後又は再審査が付与されない品目でRMPが承認条件として付与された場合、その承認条件を解除するための手続きはどのように行えばよいか。

A35

総合機構に相談すること。総合機構は「医薬品リスク管理計画の実施に基づく再審査期間終了後の評価報告について」（平成25年12月20日付け薬食安発1220第14号）に基づき提出される報告書の記載内容等に基づき、承認条件の解除を検討することが適切であるか判断する。総合機構での評価及び協議に際しては、当該承認条件に関連する企業に対して必要な情報等の整理及び提出を求めることがある。通常、総合機構における評価及び協議を経て、厚生労働省において薬事・食品衛生審議会（医薬品第一部会、医薬品第二部会又は医薬品等安全対策部会）に報告の上、了承を得て、承認条件の解除の可否が決定される。

＜再審査と医薬品リスク管理計画書＞

Q36

再審査に伴う医薬品リスク管理計画書に係る手続きはどのように行うべきか。

A36

再審査申請の対象となる効能・効果等以外の剤形及び効能・効果等に係る再審査が終了しているか否かにより、以下に従って対応すること。

1. 今回の再審査の対象となる効能・効果等以外、他の全ての剤形及び効能・効果等に係る再審査が終了している場合又は今回の再審査の対象となる効能・効果等以外に承認されている効能・効果等がない場合

- 1) 再審査申請時：

再審査申請中である旨を医薬品リスク管理計画書に反映するための提出は不要である。

再審査申請資料については、以下のとおりとすること。

- ①再審査期間中に収集された情報に基づき、追加の活動を継続する又は新たな追加の活動を実施する必要がある、と申請者が判断する場合には、当該活動を含む医薬品リスク管理計画書の変更案を、再審査申請資料に含めること。
- ②再審査期間中に収集された情報に基づき、追加の活動を継続する又は新たな追加の活動を実施する必要がある、と申請者が判断する場合には、再審査申請資料に医薬品リスク管理計画書の変更案を含める必要はない。

- 2) 再審査終了後（再審査結果通知後）：

- ①医薬品リスク管理計画の策定・実施に係る承認条件は満たされたと判断された場合（追加の活動を継続する又は新たな追加の活動を実施する必要はないと判断された場合）、医薬品リスク管理計画書の変更は不要である。
- ②再審査終了後も引き続き医薬品リスク管理計画の策定・実施に係る承認条件として、追加の活動を継続する又は新たな追加の活動を実施する必要があると判断された場合、医薬品リスク管理計画書の変更が必要である。再審査結果通知発出後に当該変更を加えた医薬品リスク管理計画書の提出をすみやかに行うこと。なお、変更にあたり、再審査において評価が完了した追加の活動については、医薬品リスク管理計画書から削除して差し支えない。

2. 今回の再審査の対象となる効能・効果等以外に、再審査が終了していない効能・効果等がある場合

1) 再審査申請時：

再審査申請中である旨を医薬品リスク管理計画書に反映するための提出は不要である。

再審査申請資料については、今回の再審査の対象となる効能・効果等について、再審査期間中に収集された情報に基づき、追加の活動を継続する又は新たな追加の活動を実施する必要があるか否かを判断した上で、その結果を反映した内容を含む医薬品リスク管理計画書の変更案を、再審査申請資料に含めること。

2) 再審査終了後（再審査結果通知後）：

再審査結果を踏まえた医薬品リスク管理計画書の変更が必要である。

再審査結果通知発出後に変更を加えた医薬品リスク管理計画書の提出をすみやかに行うこと。なお、変更にあたり、再審査において評価が完了した追加の活動については、医薬品リスク管理計画書から削除して差し支えない。

Q37

再審査終了後、医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されている医薬品リスク管理計画書は削除されるのか。

A37

全ての剤形及び効能・効果等に係る再審査が終了し、医薬品リスク管理計画の策定・実施に係る承認条件は満たされたと判断された場合、再審査結果通知発出後、削除される。

なお、再審査申請時点で公表されている医薬品リスク管理計画書は、再審査報告書とともに公表される。

以上