

2011年10月31日

厚生労働大臣 小宮山洋子殿

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル4階

電話 03-3350-0607 FAX03-5363-7080

[yakugai@t3.rim.or.jp](mailto:yakugai@t3.rim.or.jp) <http://www.yakugai.gr.jp>

## 「医療品リスク管理計画（RMP）ガイダンス案」に関する意見書

### 意見の趣旨

- 1 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
- 2 「医薬品リスク管理計画書案」（参考資料）を改め、EUのテンプレートを参考にしたフォーマットを策定して示すべきである
- 3 「追加のリスク最小化活動の内容」について、既存の最小化策を整理して列挙するに止まらず、これらを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
- 4 医薬品リスク管理計画（RMP）およびその実行状況の公開をガイダンスに明記するべきである
- 5 薬剤疫学的な手法を取り入れた医薬品安全監視計画等の妥当性を検討する第三者委員会を設置するとともに、ガイダンスにシステムの全体像を明記するべきである
- 6 薬剤疫学研究推進のための公的基金を創設し、人材育成を図るべきである

### 意見の理由

#### 1 はじめに

本意見書は、厚生労働省によって提案された「医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス（案）」に関する意見（パブリックコメント）である。

本ガイダンス案は、2010年4月に公表された「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の「最終提言」に基づく市販後安全対策の改革の実行の一つとして作成されたものであるが、同ガイダンス案、及びその参考資料として公表された「医薬品リスク管理計画書（案）」は、最終提言及び同提言の指摘するICH-E2Eを適切に反映したものとは言えず、上記「意見の

趣旨」に記載のとおり、改め、追加の措置が講じられるべきである。  
以下詳しく述べる。

## 2 医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス案と薬害肝炎検証委員会「最終提言」

まず、検討に当たり、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の「最終提言」が何を求めているのか、また、厚労省が策定した医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス案がどのような内容なのかを確認しておきたい。

### (1) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会「最終提言」

ア 「最終提言」は、市販後安全対策に関する「新たなリスク管理手法の導入」として「開発段階から、市販後に想定されるリスクを特定し、特別な懸念があれば市販後においてどのような安全性確保の措置や計画が必要かを検討する仕組みが必要であり、欧米における制度を参考に、『リスク最小化計画実施制度』（仮称）を速やかに導入すべきである。また、ICH-E2Eガイドラインに沿って、『リスク最小化計画実施制度』（仮称）に加え、『医薬品安全性監視の方法』を取り入れた『医薬品リスク管理（リスクマネジメント）』を適切に実施」することを求め（最終提言 56 頁）、さらに以下の点を指摘した。

- ① 計画の策定においては薬剤疫学的手法を取り入れるべきこと（比較対照の設定を考慮することが重要）
- ② 薬剤疫学の専門家が不足する総合機構の現状に鑑み、公正な第三者の立場にある専門家が参加する外部専門家による委員会において、透明性を確保しながら、適切な計画のアドバイスをする等の方法も検討されるべきこと
- ③ 承認時において重点項目等は公表されるべきであること

イ 要するに、「最終提言」は、これまでわが国で行われてきた画一的な市販後安全対策を脱却し、ICH-E2Eガイドラインに沿って、個別の医薬品毎に異なるはずのリスクを承認審査の段階から具体的に特定し、その特定されたリスクに応じた科学的な合理性のある適切な市販後安全対策をとること及び、これを可能にする環境を整備することを求めているのである。

ウ このような提言がなされた背景には、ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）で合意された市販後安全性監視に関するE2Eガイドラインが国内で平成17年9月16日付で通知（厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知一薬食審査発第0916001号・薬食安発第0916001号）されたにもかかわらず、実行されてこなかったという経緯があった。

### (2) 医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス案

最終提言に基づくものと位置づけて厚労省が提案した医薬品リスク管理計画（R

MP) は、以下の2つの要素で構成されている。

- ①「医薬品安全性監視計画」（通常は自発報告や文献調査、追加は市販直後調査や使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験があると例示されている）
- ②「リスク最小化策」（通常は添付文書や使用上の注意の改訂、追加は市販直後調査による情報提供、患者向医薬品ガイドによる情報提供、教育プログラム、アクセス制限、添付文書改訂があると例示されている）

そして、ガイダンス案は、医薬品リスク管理計画（RMP）に関する標準的な考え方を示し、承認審査時及び製造販売後において、主として安全性に関する追加的な調査・試験の計画立案やリスク最小化のための追加的な措置を検討する際の指針として活用するものであると位置づけられている。

また、製造販売業者に対し、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、これを起点としたRMPを策定して、「製造販売後調査等基本計画書」および「実施計画書」に記載して厚生労働省に提出することを求めている。

### 3 医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス案の問題点

しかし、上記医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス案並びに参考として公表された「医薬品リスク管理計画書」案は、「最終提言」の求めるところを適切に反映したものとは言い難く、以下のとおりに改めることおよび追加の措置が必要である。

（なお、パブリックコメント募集要項では、意見の対象項目を特定することが求められているが、以下は、すべてガイダンス全体に関する意見である。また、文中にガイダンス案の頁もしくは項目があるものは当該の頁及び項目に対する意見も含む。）

#### (1) 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

ガイダンス案は、「従前の『製造販売後調査等基本計画書』は、製造販売後の『医薬品リスク管理計画（RMP）』の内容を含むものに改めることとし、今後『製造販売後調査等基本計画書』に『安全性監視計画』及び『リスク最小化策』を記載するものとする」と記載している（1頁28行から30行）。

これは、従前の「製造販売後調査等基本計画書」の基本的な枠組を維持しつつ、RMPを含むものに変更するという対応であるが、これでは、従前の枠組の限界を超えることができない。

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。

**(2) 「医薬品リスク管理計画書案」(参考資料)を改め、EUのテンプレートを参考にしたフォーマットを策定して示すべきである**

ガイダンス案は、参考資料として「医薬品リスク管理計画書案」のフォーマットを明らかにした。

しかし、このフォーマットには、従来の基本計画書の枠組みに医薬品リスク管理計画(RMP)を入れ込もうとした前記の問題点が端的に現れている。

たとえば、医薬品リスク管理計画(RMP)の最も重要な部分である「安全性検討事項」(2頁)欄では、「(リスク等とその根拠)」という指示があるだけで、記載スペースも小さい。これでは、一体何をどこまで記載することが要求されているのかが分からず、真の意味でガイダンスとはいえない。

案を見る限り、数行の文書を出せば済むとさえ受け取れる。EUのテンプレートでは、記載すべき事項が具体的に明確にされているのと対照的である。

アクトスの膀胱がんリスクを例にとれば、EUのテンプレートでは、非臨床試験の結果、一般人口における膀胱がんリスク、2型糖尿病患者での膀胱がんリスク、一般人口における2型糖尿病患者の有病率、膀胱がんの予後等の情報を具体的に書き込まなければならないようになっているが、参考資料として提案された「医薬品リスク管理計画書案」のフォーマットでは、「海外の疫学研究でリスク上昇を示す報告がある。」と一行ですませることさえ可能である。

これでは、ICH-E2Eに沿った安全対策の実行を担保することができない。EUのテンプレートをとりいれ、最終提言の求めるRMPにふさわしい管理計画書のフォーマットを作成すべきである。

**(3) 「追加のリスク最小化活動の内容」について、既存の最小化策を整理して列挙するに止まらず、これらを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**

ガイダンス案は、前記のとおり、リスク最小化策について、通常は添付文書や使用上の注意の改訂、追加は市販直後調査による情報提供、患者向医薬品ガイドによる情報提供、教育プログラム、アクセス制限、添付文書改訂を例示して記載しているが、それぞれの内容それ自体は、従前行われてきたものを前提とし、これら自体を改善すべきという視点を打ち出していない(6頁以下「6 リスク最小化策」)。

しかし、それぞれのリスク最小化策に改善すべき課題があるのだから、ガイダンスに、冒頭に「既に行われている最小化活動については不断に見直し改善すべきである」ことを明記すべきである。

**(4) 医薬品リスク管理計画(RMP)およびその実行状況の公開をガイダンスに明記すべきである**

医薬品リスク管理計画(RMP)は、特定された安全性検討事項を起点として作成されるものであるから、これを公開することは、その医薬品の安全性における課題を科学的な根拠をもって端的に示すことになる。従って、これを公開することそれ自体が有益な情報提供となる。

そこで、製造販売業者に対し、医薬品リスク管理計画（RMP）およびその実行状況の公開を義務づけるとともに、PMDAのWEBサイト等においても容易にアクセスできるようにするべきである。

また、「提言」が指摘するように、承認時において重点項目を公表すべきである。

**(5) 薬剤疫学的な手法を取り入れた医薬品安全監視計画等の妥当性を検討する第三者委員会を設置するとともに、ガイダンスにシステムの全体像を明記するべきである**

ガイダンス案は、医薬品リスク管理計画（RMP）に関する標準的な考え方を示すとしていながら、結局、製造販売業者が行うべきことについて説明するのみで、提出を受けた計画書をもとに、PMDAが計画の適切さをどのように評価し、また指導監督していくのかという点についての手続や全体像を示していない。

ガイダンス案でも記載されているように、計画の策定においては、時には薬剤疫学的手法が取り入れられるべきであるが、PMDAおよび製造販売業者の薬剤疫学の専門家は大幅に不足している。

そのため、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」最終提言は、公正な第三者の立場にある専門家が参加する外部専門家による委員会において、透明性を確保しながら、適切な計画のアドバイスをすることにより科学性をも担保する等の方法を検討するべきであるとしているのである。

よって、「検討委員会」を設置するとともに、ガイダンスにおいて、システムの全体像についても記載するべきである。

**(6) 薬剤疫学研究推進のための公的基金を創設し、人材育成を図るべきである**

医薬品リスク管理計画（RMP）が真に機能する前提としては、わが国における薬剤疫学の専門家の養成と研究の促進が不可欠である。この基盤のないところで、適切な計画の策定や監視は期待できない。

ところが、薬剤疫学の専門家は、PMDAのみならず、製造販売業者においても不足している。

最終提言は、薬剤疫学や生物統計学など医薬品評価の専門家を育成するために必要な大学の講座を増やす必要があること、政府からの多額の資金援助や企業からの拠出金によって「公的基金」を創設して研究の促進に役立てている諸外国の例なども参考に、公的資金やその他の中立的な研究資金の確保及び研究資金の配分を行い、必要に応じて企業から独立して実施される仕組みを検討する必要があることを提言している。

しかしながら、薬剤疫学研究の推進のための人材育成、及び公的基金の創設については、具体的な取り組みが示されていない。

すみやかに着手すべきである。

#### 4 「最終提言」が求めた医薬品リスク管理計画（RMP）を実施すべき

以上、厚生労働省が公表した医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス案は、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の「最終提言」が求めたものとは似て非なるものと言わざるを得ず、提言の実行と位置づけることはできない。

歴代の厚生労働大臣が実行を約束した最終提言に合致するよう、全面的に見直し、「意見の趣旨」のとおり改訂および追加の措置を求める次第である。

以上

#### 参考資料

1. 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」（平成22年4月28日）  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0428-8.html>
2. 厚生労働省「「医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス（案）」に関する意見募集の実施について」に所載の下記3件資料  
    医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス（案）  
    （参考）医薬品リスク管理計画書（案）  
    医薬品リスク管理計画（RMP）の概念図  
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495110028&Mode=0>
3. ICH E2E ガイドライン  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf)  
[http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e\\_05\\_9\\_16.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e_05_9_16.pdf)
4. Template for the EU Risk Management Plan (EU テンプレート)  
<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/docs/19263206en.pdf>