

平成 26 年 12 月 15 日

会員各位

一般社団法人 日本病院薬剤師会  
医薬情報委員会

## 病院薬剤師業務への医薬品リスク管理計画の利活用について

### Summary

1. 新しい医薬品情報源である医薬品リスク管理計画(RMP)の紹介
  - ・ 重要な特定されたリスク・潜在的リスク・不足情報が根拠とともに記載されており、企業の責任で行うリスク最小化活動が把握できます。
  - ・ 追加のリスク最小化活動として患者向け資材、医療従事者向け資材が作成される場合があります。
2. 病院薬剤師業務への RMP 利活用の提言
  - ・ 医薬品情報収集時にリスク把握の情報源として利活用。
  - ・ リスク最小化活動として作成された患者向け資材を服薬指導に利活用。

医薬品リスク管理計画(RMP : Risk Management Plan)は、厚生労働省、PMDA の指導のもと製造販売元である製薬企業が作成するものです。医薬品の安全性確保には、開発、承認審査、製造販売後の過程で、常に医薬品のリスクを適切に管理する方策を検討することが重要とされています。RMP は作成時点で考えるリスク管理の取り組みを文書化、共有し市販後安全対策の一層の充実強化を図ろうとするものです。この RMP は臨床における薬学的患者ケアや院内適正使用策の立案・実践に利活用しうる新たな情報源と考えられます。

医薬情報委員会の予備調査では、RMP を実務に生かしきれていないとの現状もうかがえました。そこで、医薬情報委員会において公開されている RMP について調査し利活用を提言することとしました。

### 1. 医薬品リスク管理計画と医療現場における利活用

RMP の構成要素には、①安全性検討事項(重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報)、②医薬品安全性監視活動(通常・追加)、③リスク最小化活動(通常・追加)があります。

薬剤師は医薬品の適正使用推進とリスク最小化を担う専門職であり、新たな情報源である RMP についても医療現場において利活用していくことが望まれます。

RMP 自体の解説は、医薬品医療機器等安全性情報 No.300(平成 25 年 3 月 25 日)に掲載されていますので、ご一読いただくことをお勧めいたします。また、全ての RMP は PMDA の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から参照できます。

## 2. 情報源としての医薬品リスク管理計画の特徴

RMPは製薬企業の立場で作成される文書です。このためリスク最小化活動として「添付文書に記載して注意喚起」、あるいは「市販直後調査を通じた情報提供」などの記載が多くみられており必ずしも医療現場向けの記述にはなっていません。一方、医薬情報委員会における調査では、従来の適正使用情報源と異なる点として、以下のような特徴を有していることが確認されました。

- ① 重要な実在するリスクを特定し、潜在的リスクと区別して明記される。(図 1)
- ② リスクを特定した根拠が、臨床と基礎データにより解説される。(図 2)
- ③ 重要な特定されたリスクに関し追加リスク最小化活動が明示される。(図 3)
- ④ 添付文書に記載されていない潜在的リスクや、情報不足な患者群が示される。
- ⑤ 特定の病態や高齢者における使用、長期投与時の安全性など追加安全監視活動が明示される。(図 4)
- ⑥ 製造販売後臨床試験や特定の集団を対象とした調査の実施期間が明文化される。

## 3. 追加のリスク最小化活動と定めた「患者向け資材」「医療従事者向け資材」の利活用

製薬企業が作成する資材は多種多様で、服薬指導に全てを利用すると煩雑となるおそれがあります。多くの医療施設では医師・薬剤師の協議に基づき治療方針を加味して作成した医薬品情報提供書を用いて情報提供を行っており、製薬企業作成の患者向け資材の利活用は必須ではありませんでした。

一方、RMPにおいて追加のリスク最小化策と定められた「患者向け資材」(図5)は、当局指導のもと製薬企業の責任において作成されたリスク最小化のための重要資材と位置づけられており積極的に利活用することを考慮すべきと考えられます。

薬剤師法25条2において、薬剤師は「必要な情報を提供し、及び必要な薬学的知見に基づく指導を行わなければならない」と定められています。RMPに規定された「重要な特定されたリスク」は薬学的に重要な知見の一つであり、このリスクを最小化するための「患者向け資材」の利活用は有用であると期待されます。

従来、安全管理に必要な場合は製薬企業より「適正使用ガイド」という冊子が提供されていました。RMPにおいても「医療従事者向け資材」として適正使用ガイドが作成されることがありRMP本体と合わせての利活用が推奨されます。

## 4. RMP の院内利活用の実践例

医薬情報委員会による予備調査ではRMPを利活用している施設は少ない状況でしたが、幾つかの活用例がありましたので以下に紹介します。

- ① 新薬ヒアリング、適応追加ヒアリングで、リスク把握の情報源として利活用。
- ② 追加のリスク最小化活動として作成された「患者向け資材」を服薬指導に利活用。
- ③ 重要な特定されたリスクを患者モニタリングに利活用。
- ④ 副作用発現時の原因薬剤調査において、潜在リスクの情報を利活用。
- ⑤ 製造販売後臨床試験等の終了時期を利活用し、追加情報の入手計画を管理。

## 5. 医療現場における RMP の利活用における留意点

### ① 重要な特定されたリスクに関連した「追加の安全性監視活動」

重要な特定されたリスクに関連した「追加の安全性監視活動」として、特定使用成績調査(高齢者、長期使用等)、製造販売後臨床試験が行われることがあります。

追加活動として安全性監視を行うということは、承認時までの情報ではリスク解析に不足がある、あるいは重点的に監視すべきリスク集団があると解釈できます。

薬剤師業務においても「追加の安全性監視活動」で指定された集団を、重点的な副作用モニタリング対象と位置づけて薬学的患者ケアを実践することも一案です。必要に応じて「追加の安全性監視活動」で指定された調査に協力することも適正使用情報の構築に参画する意味で必要なこととなるでしょう。

### ② RMP は医薬品ごとに作成される(リスク最小化策は適応ごとに異なる場合がある)

RMP は製薬企業が成分ごとに作成するものです。複数の効能・効果を有する医薬品では、適応疾患ごとに患者の病態が異なり、対応するリスク最小化においても異なる配慮が必要となる場合があります。

### ③ RMP の更新

RMP は平成 25 年 4 月以降に製造承認申請された医薬品の製造承認取得時のほか、効能・効果の追加や、用法・用量の変更、追加安全性情報の蓄積によって作成または改訂されることがあります。RMP のホームページを定期的に確認する、PMDA メディアナビの情報に留意する等して、RMP の新規公開や更新に対応する必要があります。

## 6. RMP の臨床における利活用に関する問題点の検討

RMP は、製薬企業の責任で作成するものであり、医療現場の薬剤師には分かり難い、使いづらいと感じる記載があるとの意見をいただいています。今後、医療現場の薬剤師の声を集約・検討して対応を要請するなどの働きかけを考えていますので、RMP に関するご意見を日本病院薬剤師会事務局、医薬情報委員会 RMP ご意見募集係 ([rmp@jshp.or.jp](mailto:rmp@jshp.or.jp)) までお寄せ下さい。

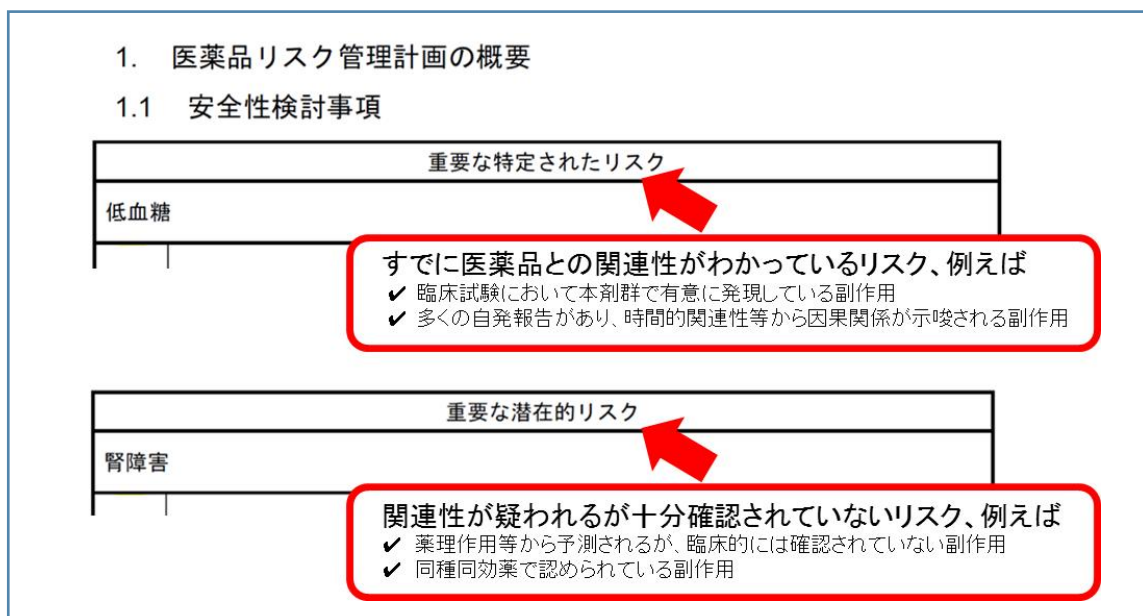


図 1. 重要リスクを、実在するリスクとして「特定」し潜在的リスクと区別

出血
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>臨床試験の成績から、出血の全体的な発現率及びプラセボを対照としたレゴラフェニブ投与によるリスク上昇を評価するために、出血（臨床検査用語を除く）SMQ による解析を行った結果、出血の発現率は、有害事象として、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14387）では、<u>プラセボ群で 7.5%（19/253 例）</u> に対しレゴラフェニブ群で <u>21.4%（107/500 例）</u>、消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14874）ではプラセボ群で 3.0%（2/66 例）に対しレゴラフェニブ群で 11.4%（15/132 例）と高く、死亡例も報告されているため。</li> <li><u>VEGF シグナル阻害により全身性あるいは腫瘍内の血管・止血機構の破綻が出血事象を引き起こす契機になると考えられるため。</u><sup>1)3)</sup></li> </ol>

※ スチバーガ®錠 40mg に関わる医薬品リスク管理計画書より引用一部改変

図 2. リスクと判断した根拠が、臨床と基礎データにより明快に解説される

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたりスク	
低血糖	

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、添付文書の「慎重投与、重要な基本的注意、相互作用、重大な副作用」の項に、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。
  1. 市販直後調査
  2. 医療従事者向け資材の作成と提供
  3. 患者向け資材の作成と提供

**【選択理由】**

製造販売後における低血糖の発現状況に関する情報を医療従事者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

図 3. 重要な特定されたりスクに対して追加リスク最小化策を明示

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
- ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
  1. 市販直後調査
  2. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査）
  3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

**【選択理由】**

製造販売後における低血糖の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

図 4. 高齢者、長期投与の安全性など「追加」安全監視活動の内容を明示

注意していただくこと

**② 脱水症状**

**!** 以下のような症状が出たときは脱水かもしれません。水分補給をして、早めに主治医に相談してください。特に、夏場などは注意してください。血圧を下げるお薬を飲んでいる場合は、血圧が下がりすぎるがあるので、注意してください。

- のどが渇く
- めまい、ふらつき
- たちくらみ
- 眠気、疲れを感じる、ぼんやりする
- 脈拍がいつもより速く感じる



トイレに行く回数が増えたり(頻尿)、1回に出る尿の量が増えたり(多尿)しているときは脱水を起こしやすいので注意が必要です。

**!** 以下のような方は脱水になりやすいと考えられますので、特にご注意ください。

- 65歳以上
- 減塩食療法を行っている
- 血圧を下げるお薬(特に利尿剤)を飲んでいる
- 腎臓の働きが低下している



脱水が起こらないように、ふだんよりも水分を多めに摂取しましょう。夏場は特に気をつけましょう。尿の回数や量が多いと水分を控えがちですが、そのようなときも水分摂取を続けましょう。



注意していただくこと

**③ 尿路系や性器の感染症**

**!** 以下のような症状が出たときは、恥ずかしがらずにすみやかに主治医に相談してください。また、このような症状が既にある方、または経験したことがある方は、主治医にそのことを伝えてください。

- **尿路感染症(男女とも)**
  - 排尿時の痛み
  - 残尿感
  - 発熱、寒気
  - 背中やわき腹の痛み など
- **性器感染症(女性)**
  - 性器およびその周辺のかゆみ
  - 粥状・ヨーグルト状・酒粕状の白いおりもの など
- **性器感染症(男性)**
  - 性器の赤み、かゆみ、腫れ、湿疹
  - 性器からの悪臭のある排せつ物
  - 性器周囲の皮膚の痛み など

尿意を感じたら、排尿をがまんしないようにしましょう。毎日入浴する、通気性のよい下着を着るなど、性器を清潔にすることを心がけましょう。女性はビデを使いすぎないようにしましょう。



※ カナグル<sup>®</sup>錠 100mg に関わる医薬品リスク管理計画書記載の患者向け資料より抜粋

図5. 患者向けRMP資料の具体例