

# 医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan:RMP)を 薬剤業務に活用する!!

山口大学医学部附属病院

薬剤部長 古川 裕之

## ●医薬品リスク管理計画とは●

独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」のホームページでは、医薬品リスク管理計画(Risk Management Plan、以下、RMPと略します)について、「(1)重要な関連性が明らか、又は疑われる副作用や不足情報、(2)市販後に実施される情報収集活動、(3)医療関係者への情報提供や使用条件の設定等の医薬品のリスクを低減するための取り組みをまとめた文書」と書かれています。

RMPの提出が必要な医薬品は、2013年4月1日以降に製造販売承認申請された新規医薬品とバイオ後続品ですが、適応追加が行われた場合も含まれます。また、追加のリスク最小化活動が実施されている先発医薬品の後発医薬品、さらにイエローレターやブルーレター発出など製造販売後において新たな安全性の心配が生じたときも、RMPの作成が必要となります。後発医薬品では、メトホルミン塩酸塩錠について、販売している9社がRMPを作成し、公開しています。

2016年10月17日現在、204成分229品目がPDFファイルとして、独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」のホームページ上で公開されています。

## ●医薬品リスク管理計画は、患者の安全性監視のために有用●

RMPは、基本的に「A. 安全性検討事項」「B. 医薬品安全性監視計画」、そして「C. リスク最小化計画」という3つの部分から構成されています。このうち、「A. 安全性検討事項」はさらに3つ、すなわち「①重要な特定されたリスク」「②重要な潜在的リスク」「③重要な不足情報(情報不足による重要なリスク)」に細分化されています。それぞれについて、もう少し詳しく説明します。

「①重要な特定されたリスク」とは、医薬品との関連性が既にわかっているリスクのこと

です。具体的には、

- ・臨床試験において、本剤群で有意に発現している副作用
- ・多くの自発報告があり、時間的関連性などから因果関係が示唆される副作用が含まれます。

「②重要な潜在的リスク」とは、本剤との関連性が疑われるが、十分な確認が行われていないリスクのことです。具体的には、

- ・薬理作用などから予測できるが、臨床的な確認が行われていない副作用
  - ・同種同効薬で認められている副作用
- が含まれます。

「③情報不足による重要なリスク」は、安全性を予測するうえで、十分な情報が得られていないリスクのことです。具体的には、

- ・日常診療において高頻度で使用が想定される患者集団、たとえば、小児、高齢者、腎・肝機能障害患者、妊婦での安全性情報が含まれます。

ここで、「重要な」という用語と「特定された」「潜在的な」あるいは「情報不足」という用語は、非常に大切です。たとえば、RMP公開第1号「レゴラフェニブ錠」の場合、医薬品添付文書中に記載されている「重大な副作用」として、手足症候群、中毒性表皮壊死融解症（TEN）など10事象、「その他の副作用」として、頭痛、回転性めまいなど56事象が記載されています。一方、RMPでは「重要な特定されたリスク」として6事象、「重要な潜在的リスク」として1事象が記載されています。「副作用」には重要性の点で差があるので、“重要なリスク”に焦点を当てて観察を行うことは、患者のリスクを最小化するために効果的です。

続いて、「B. 医薬品安全性監視計画」について説明します。こちらは、「①通常の安全性監視活動」と「②追加の安全性監視活動」の2つに分けられます。

「①通常の安全性監視活動」とは、具体的に、自発報告（副作用・感染症）、研究報告、そして外国措置報告からの安全性情報の収集のことです。

「②追加の安全性監視活動」とは、具体的に、「市販直後調査（自発報告の収集強化）」と「製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）」による安全性情報の収集のことです。

ただ、最近、医療機関側のMR訪問規制が強くなる傾向にあり、MRを主体とした安全性情報の収集が困難な状況になっています。病院薬剤師、保険薬局薬剤師ともに、モノからヒトを対象とした業務にシフトしていることから、薬剤師が市販直後調査と製造販売後調査において医師とMRの接点になり、安全性情報の収集と蓄積に取り組んでいく必要があると考えています。

また、「リスク最小化活動」ですが、こちらは特定されたリスクを最小化するための医療機関、医療スタッフへの制限事項や、患者教育・指導用資材についてまとめられています。

## ●医薬品リスク管理計画（RMP）を、薬剤業務において有効に活用する。●

薬物治療において、相対的に、医師は「有効性」に注目するので、薬剤師は「安全性」に注目することにより良好な役割分担が実現します。薬剤師は、RMPを有効に活用し、安全性と有効性の情報収集と薬物治療のリスク最小化のために、以下の具体的な行動が必要と考えています。

- ① 「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的リスク」について、定期的（医薬品ごとに設定）に患者モニタリングを行い、その結果を記録し、医師と情報共有を行う。また、重要なリスクが観察された場合には、医師とともに適切な対応を行う。
- ② 「重要な不足情報」については、収集対象の不足情報を、どのような方法で収集するのかを「調査実施要項」から理解し、製造販売後調査に協力する。また、近い将来には、症例報告書への記載を支援できるように準備する。
- ③ 販売開始後1年以内の新薬については、リスク最小化のための患者指導を適切に行う。また、治験段階では検出されなかった未知の副作用と相互作用が発生する可能性があることを認識して、継続した患者観察を行う。この際、これまでのように過去に報告された副作用の確認だけにとらわれず、「未知事象」については経過を正確に記録し、データを集積する。

## ●我々薬剤師も、医薬品リスク管理計画（RMP）がより役に立つものにする●

どんなに良い制度ができて、行政通知だけでは現場は動けないし、動かないことを何度も経験しています。2013年8月、20ページを超える文字ばかりのRMP文書を初めて見た時、このままでは今後次から次と公開されるRMPの内容を理解することが難しくなると予想しました。そこで、RMP文書をA4サイズ1枚の概要にまとめ、それと本文の該当部分をひも付ける仕組み（電子的階層化）を実用化しました。これを、日本病院薬剤師会を通じて日本製薬工業協会の医薬品評価委員会PMS部会に提案した結果、それが受け入れられ、2015年5月に、同協会のホームページに、「医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要 作成と利活用に関する検討」として検討結果が公開され、さらに2016年3月には、厚生労働省から「医薬品リスク管理計画書の概要の作成及び公表について」という課長通知が出て、2016年5月8日以降に提出されるRMPは概要付きであることが義務付けられました。この通知のおかげで、医療現場での混乱が回避されました。

しかし、実際にRMP本文を見ると、まだまだ解決すべき問題があります。一つは、リスクの事象名が具体的でないことです。たとえば、「心血管系への影響」や「肝機能障害」などと記載されても、具体的なことがわかりません。現在、本院の薬剤師が、2016年5月以降に公開されたRMPのリスク事象名と本文の表現を確認していますが、それをまとめて、医療スタッフが理解できる用語を使用するよう製薬会社に提案する予定です。また、別の問題として、リスク最小化のための患者向け資材に、どのようなものがあるのかわかりにくいことです。多大な作成時間と経費を無駄にしないためにも、医療スタッフにとって役立つものに向けて具体的に提案したいと考えています。

また、製薬会社内の担当部門が異なるためか、RMPの3つの部分の関連付けが十分とはいえません。RMPを作成するのは製薬会社ですが、実際にそれを使用するのは薬物治療の場です。我々薬剤師がRMPを実際に活用し、改善すべき点を具体的に示すことで、薬物治療を受けている患者のリスクを最小化する、このことが重要と考え、我々はそれらを一歩ずつ進めています。