

薬物療法を安全に実施するための 新医薬品リスク管理計画（RMP）のがん看護への活用

竹村玲子 飯野京子 長岡波子

国立看護大学校；〒204-8575 東京都清瀬市梅園 1-2-1
takemurar@adm.ncn.ac.jp

Use of a New Drug Risk Management Plan for Cancer Nursing to Facilitate Safe Pharmacotherapy

Reiko Takemura Keiko Iino Namiko Nagaoka

National College of Nursing, Japan : 1-2-1 Umezono, Kiyose-shi, Tokyo, 〒204-8575, Japan

【Abstract】 Drug Risk Management Plan (RMP) is an official document concerning the safety of drugs. Since April 2013, RMPs have been prepared for each drug for which an application for approval has been made. RMPs specify the safety specification for individual drugs, such as important side effects, and document pharmacovigilance plans (e.g., post-marketing side effects surveys) and risk minimization action plans. Previously, the documentation accompanying the drug did not provide sufficient information on the management of side effects or information for patient guidance. The risk minimization part of RMP requires development of materials for medical professionals and patients based on guidance from the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. The use of RMPs as a new information source in the field of cancer nursing, including presentation of different treatment methods based on side-effect grade, needs to be investigated. We present an outline of RMP and report the initiatives that are being implemented for drug risk minimization in cancer nursing in the United States, where RMPs have been used for some time.

【Keywords】 医薬品リスク管理計画 risk management plan, リスク評価・軽減対策 risk evaluation and mitigation strategies, 副作用マネジメント drug safety and risk management, がん看護 oncology nursing

I. 緒言

がん医療において扱われる医薬品は、抗悪性腫瘍薬やオピオイド鎮痛薬など副作用のリスクが高いものが多く、新薬の開発も著しい。近年、医薬品のリスクを把握し、安全に薬を用いるための医薬品の「リスク管理における新たな時代」と称される「医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan : RMP)」の制度が始まった(天沼ら, 2013)。看護師は、この制度を認識し、治療計画に沿った安全・確実・安楽ながん薬物療法の実践に向け、医療チームにおいて役割を果たすことが期待される。

従来、医薬品情報を得られる公的文書としては、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(旧薬事法)」に基づく添付文書がある。また、添付文書を補完するものとして日本病院薬剤師会の書式によるインタビューフォームがある。これらの情報源は、警告、禁忌、用法・用量、適応、相互作用、薬物動態、使用上の注意などの基本的な医薬品情報を得るには有用である。しかし、副作用マネジメントに必要な具体的な臨床情

報(どの程度の重症度の副作用に対してどのような対処をすればよいのかなど)を得るには十分とは言い難かった。

RMPは、2012年4月の厚生労働省の通知に基づいて策定され、従来の副作用報告制度や添付文書作成を含めた医薬品の安全性確保の取り組みについて医薬品ごとに総合的に文書化した新しい公的文書である(江崎ら, 2013; 厚生労働省医薬食品局, 2013; 成川, 2014; 鈴木ら, 2014)。RMPは、「安全性検討事項」、「安全性監視計画」、「リスク最小化計画」で構成されており、2013年4月1日以降の医薬品の承認申請から適用されている。詳細は後述するが、安全性検討事項は主に重要な副作用の特定、安全性監視計画は主に市販後の副作用調査に関する計画、リスク最小化計画は主に情報提供に関する計画である(図1, 図2)。このうち、リスク最小化計画には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceutical and Medical Devices Agency : PMDA)の指導のもとに作成される医療従事者向け資材や患者向け資材が含まれ、それらの資材にはより具体的に副作用マネジメントについての情報提供がなされており、臨床において有用な情報源となると考えられる。日

安全性検討事項の特定

ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる、又は保健衛生上の危害の発生・拡大の恐れがあるような重要なものについて3つのリスク・情報を特定

◆ 重要な特定されたリスク

- すでに医薬品との関連性がわかっているリスク、例えば、
- ✓ 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、時間的関連性等から因果関係が示唆される副作用

◆ 重要な潜在的リスク

- 関連性が疑われるが十分確認されていないリスク、例えば、
- ✓ 薬理作用等から予測されるが、臨床的には確認されていない副作用
 - ✓ 同種同効薬で認められている副作用

◆ 重要な不足情報

- 安全性を予測するうえで十分な情報が得られてないリスク、例えば、
- ✓ 治験対象から除外されているが実地医療では高頻度で使用が想定される患者集団（高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、妊婦、小児など）における安全性情報

図1 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項の特定

(厚生労働省 医薬品・医療機器等安全性情報 No.300 より転載, 2016年8月1日アクセス)

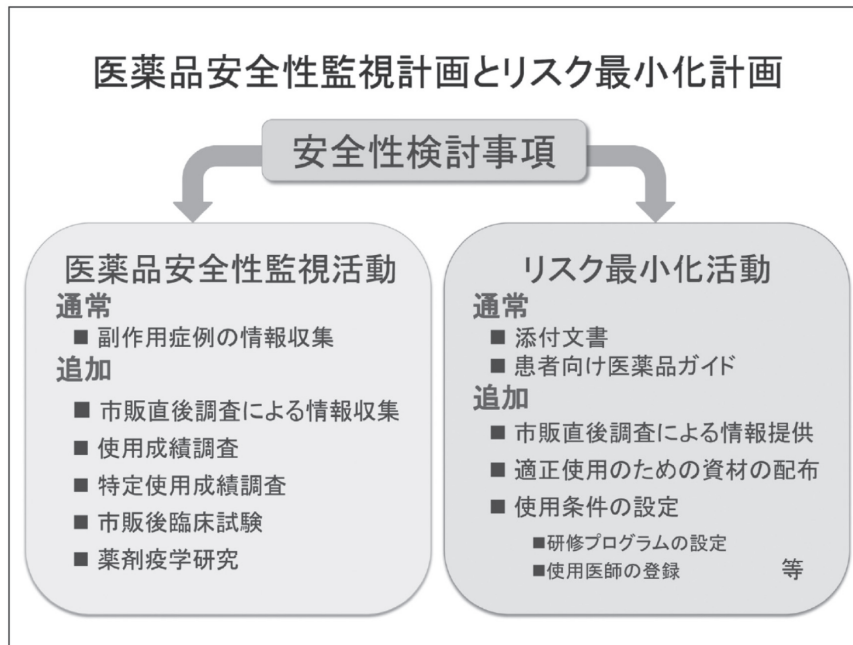


図2 医薬品リスク管理計画における医薬品安全性監視計画とリスク最小化計画

(厚生労働省 医薬品・医療機器等安全性情報 No.300 より転載, 2016年8月1日アクセス)

**ABC錠1mg他に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

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
製造販売業者	○○○○株式会社	薬効分類	87***
提出年月		平成○年○月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
過敏症関連事象	3	悪性腫瘍	5	長期投与における安全性	6
感染症	3	間質性肺炎	6		
高血圧	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
長期投与における有効性	8	××の改善に対する有効性			8

↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動	
2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁	4. リスク最小化計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	9	通常のリスク最小化活動	12
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	9	市販直後調査	12
特定使用成績調査（長期使用）	9	医療従事者向け資材（適正使用ガイド） の作成と提供	12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁	患者向け資材の作成と提供	12
特定使用成績調査（長期使用）	11	企業ホームページにおける本罪の副作 用発現状況の公表	13
製造販売後臨床試験	11		

図3 医薬品リスク管理計画書の概要 記載事例

（医薬品医療機器総合機構ウェブサイト「医薬品リスク管理計画書の概要の記載事例
<https://www.pmda.go.jp/files/000211952.pdf>」より転載，2016年8月1日アクセス）

本病院薬剤師会は、インタビューフォームを2013年7月にRMPを踏まえた内容に改訂し（日本病院薬剤師会医薬情報委員会，2013）、2014年12月に、RMPを臨床における患者ケアに活用しうる新たな情報源と提言している（日本病院薬剤師会医薬情報委員会，2014）。

日本においては、RMPが2013年の承認申請より適用され、3年目を迎えた。そこで、筆者らは日本におけるこの分野の検討を行うために厚生労働省の指針や通知とともに、医学中央雑誌Web版で文献を検索した。その結果、104件の文献が検索された（2011年2件、2012年8件、2013年35件、2014年18件、2015年28件、2016年9月現在13件）。内訳は、解説・総説59件、原著論文7件、会議録38件のみであった。原著論文は、医薬情報担当者（MR）を対象とした意識調査など、会議録は薬剤師などによる活用の実践報告などであり、看護に関しては全く報告されておらず、RMPの活用の実態は不明であった。

本稿では、薬物療法における安全性確保のための新しい制度であるRMPに関する基礎知識をまとめるとともに、RMPの導入が先行している米国において、がん看護の分野で医薬品のリスク最小化活動の実際や課題などを概観することを通し、今後の日本におけるがん看護へのRMPの活用に向けた示唆を得る。

Ⅱ. 医薬品の市販後の安全性監視の国際調和とRMP

従来、医薬品承認に必要なデータや書式などは国ごとに異なり、このことが承認申請の遅れにつながっていた。1990年代から日米EU3極の規制当局は共同して、日米EU医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use：ICH）を開催し、新薬承認審査基準の国際的な統一、医薬品の承認の遅れの解消な

ど、効率的によりよい医薬品を開発する努力を進めてきた(医薬品医療機器総合機構, 2016)。ICH では、品質・有効性・安全性といった分野のテーマごとに協議し、合意(調和)に至ると基本のガイドラインが作成され、それに基づいて各国で、法的な整備を含めた必要な措置が取られる。

RMP は安全性の監視等に関わる ICH ガイドラインに基づくもので、EU では 2005 年に EU リスク管理計画 (EU-RMP) として開始され、米国では 2007 年にリスク評価・軽減対策 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy: REMS) として開始された(天沼ら, 2013)。日本では先に述べたように、2012 年の通知に基づき、2013 年 4 月 1 日以降に承認申請される医薬品とバイオ後続品に RMP が策定されることになった。

III. RMP を構成する項目

PMDA のウェブサイトには RMP 提出品目一覧 (<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>) があり、2016 年 9 月現在、約 200 品目が掲載されている。このうち、抗悪性腫瘍薬は約 40 品目である。以下にその中からいくつか具体例をあげながら、「安全性検討事項」、「安全性監視計画」、「リスク最小化計画」について紹介する。

1. 安全性検討事項の特定

RMP の「安全性検討事項」は、「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」の 3 つから構成される(図 1, 図 3)。

「重要な特定されたリスク」は、医薬品との関連がすでにわかっているリスクで、主には具体的な副作用を指している。たとえば、乳がん等に用いる殺細胞性抗がん薬(微小管阻害薬)で新薬の 1 つであるエリブリンでは、殺細胞性抗がん薬に一般的な骨髄抑制や感染症、微小管阻害薬に一般的な末梢神経障害を含む 7 項目があげられている。それぞれの項目について、特定した理由(承認申請のための臨床試験での副作用の重症度ごとの発現頻度など)が記載されている。なお、エリブリンは RMP 開始前の 2011 年より市販されているが、2015 年に悪性軟部腫瘍の効能追加承認申請を行なっているために、この時点で RMP が策定されている。

「重要な潜在的リスク」は、薬理作用や同種同効薬等から予測されるが臨床的に十分確認されていない副作用などである。たとえば、慢性骨髄性白血病に用いるチロシンキナーゼ阻害薬であるボスチニブでは、白血病の治療薬でしばしば認められる腫瘍崩壊症候群が承認申請の臨床試験で認められなかった。しかし、同効薬のイマチニブで注意喚起されているために、重要な潜在的リスクとされている。

「重要な不足情報」は、安全性を予測するために十分な情報が得られていないリスクである。たとえば、承認申請の臨床試験では対象から除外されているが、実地医療では高頻度で使用が想定される患者集団(高齢者や腎機能障害者など)における安全性情報などである。がん患者のうち 65 歳以上は 70% であり、その比率は増大すると予測されている(がん研究振興財団, 2015)。スウェーデンにおける調査では、高齢者(70 歳以上)の非小細胞肺癌 1,059 名の患者のうち、243 名(23%)が化学療法を受け、パフォーマンスステータス(PS)がよければ治療を計画的に実施でき、延命に寄与すると報告されている(Koyi et al., 2015)。日本では、現在、高齢者に対する薬剤減量や治療除外に関する検討が徐々に進んでいるが、高齢者に対するがん化学療法の明確な指標はない。また、がん患者の多くが、RMP の「重要な不足情報」の対象とされている高齢者であることを認識し、安全性予測の情報が十分でない対象群として患者個々の観察を密にする必要がある。

以上のように特定された「安全性検討事項」に基づき、以下の「安全性監視計画」、「リスク最小化計画」が策定されている。

2. 医薬品安全性監視計画

医薬品安全性監視計画は、市販後の副作用調査等を指しており、「通常の医薬品安全性監視活動」と「追加の医薬品安全性監視活動」に分類される(図 2, 図 3)。承認審査のための臨床試験は、有効性・安全性を統計的に厳密に評価するために、限られた人数で、合併症や併用薬などが無い患者集団を対象として行われる。しかし、発売後は飛躍的に使用人数が増え、さまざまな合併症に罹患していたり併用薬を使用している患者にも用いるため、臨床試験では発生しなかった個人差によるまれな副作用なども明らかになる。安全性が課題となる医薬品は、市販後にデータを蓄積し、安全な使用に向けた体制の構築が重要である。

「通常の医薬品安全性監視活動」はすべての医薬品について製薬企業が行わなければならない活動で、副作用症例、公表論文、海外規制当局による措置などの PMDA への報告が該当する。

「追加の医薬品安全性監視活動」は、RMP においてその実施が求められた医薬品について行われるもので、「市販直後調査」や「使用成績調査」がある。「市販直後調査」では、医薬品の発売開始から 6 ヶ月間、製薬企業が概ね 2 週間または 4 週間ごとに調査対象医薬品を使用するすべての医療機関を原則訪問し、副作用などの情報収集と安全性に関する情報提供を行う(鈴木ら, 2014)。また、「使用成績調査」では、一定数の症例を登録して、登録症例について、薬の使用開始から副作用の発現やその重症度の推移、腎機能との関係などを追跡調査する。

これらの安全性監視活動の結果は PMDA に報告され、PMDA では情報を確認・評価するとともに、添付文書の改訂や緊急安全性情報（イエローレター）や安全性速報（ブルーレター）の発出などを行う（鈴木ら，2014）。これらの安全性監視活動の多くは、RMP 策定前にも行われていたが、RMP において、医薬品ごとに項目が文書化されることとなった。

3. リスク最小化計画

リスク最小化計画には「通常のリスク最小化活動」と「追加のリスク最小化活動」がある（図2，図3）。医薬品は、有効性ととも一定のリスクを伴うものであり、リスクをゼロにすることはできないが、可能な限り低減しようとするのがリスク最小化活動であり、適正使用に関する情報提供や使用条件の設定などを指す。

「通常のリスク最小化活動」は、すべての医薬品に求められるもので、医療従事者向けには添付文書、患者向けには医薬品ガイドがある。「患者向け医薬品ガイド」は、厚生労働省が定める書式に従って製薬企業が作成するもので、医薬品の名称、効果、用法・用量、副作用などが患者向けに記載されている。PMDA の添付文書検索サイトで添付文書とともに基本情報として見ることができる。

「追加のリスク最小化活動」は、必要に応じて求められるもので、適正使用のための追加の資料の配布（医療従事者向け、患者向け）、医薬品の使用条件の設定などがある。

筆者らは、がん化学療法看護認定看護師教育課程において薬理学に関する効果的な教授法について模索してきた（飯野ら，2015）。新薬の開発が著しいがん化学療法において、確実に信頼性が高い最新の医薬品情報としての添付文書などは難易度が高く、看護に活用するためには、入手方法や読み方など、特別な研修が必要であった。今回の「リスク最小化活動」により、厚生労働省の指導のもとわかりやすい資料が活用できることになった意義は大きい。これらの情報は、看護基礎教育から継続教育においても有用であると考えられる。

1) 医療従事者向け資料

RMP による医療従事者向け資料は、適正使用ガイドなどの名称で作成されている。適正使用ガイドは従来も製薬企業から任意で配布されていたが、RMP に文書化されることにより公的な指導のもとに作成されることになる。また、以前から適正使用ガイドがあった医薬品についても RMP 策定後に改訂されており、今後充実が図られることが期待される。

近年の新薬は、これまでとは異なる副作用を有することが多い。これまでの学習資料としては添付文書、または、インタビューフォームを参考にしていたが、これらは副作用の対処法が不明確な点があった。しかし、RMP の医療

従事者向け資料では、がん薬物療法において頻用されている基準である有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）（日本臨床腫瘍研究グループ，2016）のグレードによる対処法などが具体的に記載されていることが多く、臨床で活用できる情報が網羅されるようになった。

全く新しい機序として最近導入された、免疫チェックポイント阻害薬（イピリムマブ、ニボルマブ）は、がん細胞に対する免疫作用を増強する医薬品である。これらは、従来の分子標的治療薬とも副作用の作用機序が異なり、過度の免疫反応により自己の臓器を攻撃することによる症状・徴候がある。このため、下痢であっても、その原因が腸に対する自己免疫反応の亢進による可能性があり、慎重な対応が必要である。これらの薬剤の適正使用ガイドには、具体的に症状と対処法が記載されている。

たとえば、イピリムマブの適正使用ガイドでは、CTCAE グレード1の下痢（ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加）では、投与を継続し対症療法を行うこと；グレード2（ベースラインと比べて4～6回/日の排便回数増加，24時間未満の静脈内輸液を要する，日常生活に支障がない）では、投与を延期し対症療法を行うこと；グレード3（ベースラインと比べて7回/日の排便回数増加，便失禁，24時間以上の静脈内輸液を要する，日常生活に支障あり）では、投与を中止し高用量のステロイド静脈内投与（例，メチルプレドニゾロン1～2mg/kg/日）を行うことが記載されている。また、それぞれのグレードについて、フォローアップ方法が記載されている。たとえば、グレード2の下痢のフォローアップでは、症状が改善した場合、投与を再開すること；症状が5～7日を超えて持続，増悪，または再燃した場合，中用量～高用量のステロイド経口剤を投与することなどが詳細に記載されている。

これらの情報は、がん患者の看護ケアにおける副作用モニタリングとケアにも活用できると思われる。なお、イピリムマブの適正使用ガイドを米国で提供されている資料と比較すると、内容は非常に近く、グローバルに精査されたものであることが推察される。

2) 患者向け資料

患者向け資料は、RMP でその作成が求められた医薬品について「〇〇（医薬品の販売名）による治療を受けられる患者さんへ」などの小冊子として作成されている。従来、任意で作成されていた患者向け資料もあったが、RMP で求められることで公的な指導のもとに作成されることになった。

免疫チェックポイント阻害薬は、患者向け資料が作成されている例の1つである。たとえば、イピリムマブの患者向け資料では、「・・・重大な副作用を引き起こす可能性があるため、次の症状が現れた場合は、すぐに主治医に知

らせましょう。症状発現の早期に適切な対処を行えば、重症化を防ぎ、治療が続けられることにつながります。・ ・ (中略) ・ ・ 副作用は治療が終わってから数週間後、数ヵ月後に現れることがあります。治療が終わった後も気になる症状があれば医師に相談してください」として、症状が具体的に説明されている。これらも、患者指導における看護ケアに活用できると考えられる。

3) 医薬品の使用条件の設定

医薬品使用条件の設定の例としては、使用する患者を登録する、薬剤を使用する医師や施設の要件を設定する、などがある。具体例としては、多発性骨髄腫に用いられるボマリドミドの RevMate[®] という薬剤配布プログラムがある。ボマリドミドはサリドマイド誘導体で「安全性検討事項」として、「重要な特定されたりスク」に催奇形性がある。このため、RevMate[®] は、胎児への薬剤曝露防止のために、全患者を登録することとなっている。

甲状腺髄様がんを用いるバンデタニブは、臨床試験で心電図の QT 間隔延長がみられた。心電図 QT 延長は Torsade de pointes (心室多形性頻拍) のリスクを増大させると考えられ、発現した場合には重篤な転帰をたどることが考えられる。そこで、バンデタニブは QT 延長、Torsade de pointes 等に関して、処方をする医師は e-learning 等の研修を受ける必要がある。

また、腎細胞がん、乳がんを用いるエベロリムスは、臨床試験で間質性肺炎患により死亡に至った例が報告されている。そこで、この医薬品を用いる場合は、呼吸器専門医が常駐または常に連携がとれること等が要件とされている。

IV. 米国でのがん薬物療法におけるリスク最小化の取り組みと課題

1. 米国の REMS におけるがん医療の位置づけ

医薬品リスク計画を先行して実施している米国の活動について文献を検討した。キーワードを“oncology”, “REMS”, “Risk Evaluation and Mitigation Strategy” とし、PubMed にて検索を行なった結果、2010 年以降 10 件検索された。2007 年に制度が開始されたが、2011 年以降に 2 件の研究が実施され、その他は解説であった。これらの文献から、米国のがん看護に関連する REMS について解説する。

がん治療のガイドライン策定のために結成された全米の代表的な 27 のがんセンターからなる全米総合がん情報ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network : NCCN) は、がん医療における薬物療法のリスクの動向や REMS について解説している (Johnson et al., 2010)。これによると、がん薬物療法はこれまでも副作用が不可避であったが、近年は、分子標的治療薬などこれまでの殺細胞性抗がん薬とは異なる作用機序の医薬品が増加しており、副作用も従

来の骨髄抑制や悪心・嘔吐等とは異なっている。分子標的治療薬の副作用は一般に殺細胞性抗がん薬に比べて軽微と考えられがちだが、一部はニロチニブの QT 延長など死に至るものもある。また、経口薬の増加が著しく、注射薬であれば、医療者がダブルチェックして投与管理していたが、経口薬であるために、患者が確実な内服および薬の管理をしなければならなくなり、治療リスクを一層高めている。また、米国では、がん性疼痛に用いられるオピオイド製剤による麻薬中毒などの問題が生じている。

このような重篤で複雑なリスクが予測されるがんの薬物療法であっても、リスク回避のための REMS を活用することで、患者が医薬品を安全に使用でき、リスクよりベネフィットが上回るような計画がされている。REMS には、患者の理解を高めるために処方時に患者用解説書 (Medication Guide) の提供のみでよい医薬品、製薬会社から医療従事者へ情報提供の計画 (Communication Plan) が求められる医薬品、さらには、特にリスクが高い医薬品に対しては、安全な使用を確保するため特別な要件 (Elements to Assure Safe Use : ETASU) が指定されている医薬品がある (Johnson et al., 2010)。多くの医薬品は、患者用解説書の提供のみが要件となっている。しかし、ETASU の指定になると医薬品を取り扱う医療職はリスク回避のための研修を受講し、薬局等は特別な認定を受けること、患者をシステム上に登録することなどが求められる。2011 年の時点で FDA は、21 の医薬品を ETASU の対象と指定したが、そのうち 15 件はがん治療に用いる医薬品であり、がん薬物療法を実施する医療職の研修、実施施設の登録などが進んできている (Frame et al., 2013)。がん薬物療法では、ETASU に多くの医薬品が指定されているため、がん薬物療法におけるリスク管理計画は、他の分野のリスク管理のモデルとなることが期待されている (Frame et al., 2013)。これらは、米国のがん看護学会 (Oncology Nursing Society : ONS) においてもニュースレターで、「REMS は処方医、薬剤師、看護師、患者に、医薬品のリスクや薬を用いるときに取るべき安全対策について情報を与えることに役立つ」と紹介している (Haas, 2010)。また、ONS は 2012 年に、徐放性のオピオイド製剤に関する REMS が設定された際には、ニュースレターで紹介している (Stone, 2012)。

2. 米国のがん医療における REMS の実態

1) REMS の認知度

REMS が 2008 年 3 月に施行され (前年に公布)、2 年後に NCCN は、ONS を含むがん関連の学会員 (医師、看護師、薬剤師など) に REMS に関する質問紙調査を実施し、601 名が回答した。REMS の認知度について 4 段階で調査し、「とてもよく知っている」と回答したのは、薬剤師が

34%、医師・看護師が20%程度であった。「少し知っている」以上を含めると薬剤師が93%、医師・看護師が80%であった (Johnson et al., 2010)。また、米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO) は、2011年にREMSについて質問紙調査を実施し、1,311名が回答した (Frame et al., 2013)。その結果、1,104名 (84%) の医師がREMSを知っていた。以上、REMSに関する認知度は看護師も含め高かった。

2)REMSの臨床への影響

ASCOは、実際にREMSに基づき処方している医師937名を対象に調査を実施した (Frame et al., 2013)。REMSの患者の安全性に対する影響を尋ねたところ、11%のみが患者の安全性向上につながっていると回答し、残りは、効果的でない要素もあるという回答であった。また、臨床における管理業務への影響について尋ねたところ、56%の医師が、REMSの実施要件が、スタッフの業務量が増えるなど患者の利益を上回る負担などがあると回答していた。それらの負担とは、REMSの設定された医薬品の資格要件を満たすために、ときには21種類の異なる教育プログラムを受講する必要があること、一度承認されても定期的な承認更新審査が必要なことなどである。また、医師、看護師、薬剤師を対象としたNCCNの調査では、REMSの負担感が強く、回答者の55%はREMSが患者ケアの妨げになる、60%がREMSの要件のない医薬品を使用する結果になる、53%がREMSの有無によるケアの格差が生じると回答している (Johnson et al., 2010)。このように、米国のがん医療におけるREMSの実施には、医療者の負担感が課題として指摘されている。

これらの負担感に対し、ONS、NCCN、ASCOを含む米国のがん関連のいくつかの学術団体は、合同ワークショップを開催し、REMSの問題点等を検討し、改善策を提言している (Frame et al., 2013)。それは、がん薬物療法においては、副作用が不可避である医薬品を用いるために、既に多くのリスク改善のための方策を取っており、それとREMSを効果的に組み合わせるという提言である。たとえば、がん治療には治療ガイドラインが整備され、副作用管理の指標となる検査値等が明確で、患者教育やインフォームドコンセントに活用する教材などが開発されている。また、リスクに関する患者への情報提供や、適切に治療を行うための処方指示、鑑査、調製、投与管理を含む安全性の管理がなされている。医師を主とした学術団体であるASCOと看護師の学術団体であるONSは、安全ながん化学療法の投与管理のための方策を検討し共同宣言を出している (Jacobson et al., 2009 ; Jacobson et al., 2012) など、医師と看護師の職種を越えた学術団体がリスク軽減の共同の取り組みを実施している。

3)患者向け資料に対する課題

REMSのがん医療における実用性の課題として患者向け資料について検討されている。患者向け資料は、治療に伴う影響や患者の副作用対策など、リスクのみに焦点が当てられており、治療に伴うベネフィットや代替療法に関する情報がないことが指摘されている。患者が薬物療法を受けることについて意思決定するためには、リスクとベネフィットに関する情報が網羅され、理解が容易であることが求められる (Frame et al., 2013)。その上で、医療者が患者のニーズを引き出す適切なコミュニケーションをとることが重要であるといわれている (Johnson et al., 2010)。REMSの患者向け資料の難易度は、標準的な米国人の読解レベルに合わせる必要があるが、一部は大学レベルの内容となっていることが報告されており、難易度の点で改善点が指摘されている (Frame et al., 2013)。

3. オピオイド製剤に関するREMS

米国では、日本でも頻用されている徐放製剤/持続性オピオイド製剤のREMSが指定され、取り扱う医師、看護師、薬剤師はFDAの設定した研修の基準 (Blueprint) に沿った教育を受けることが求められている。

Alfordら (2016) は、この基準に基づいた研修の1つである Safe and Competent Opioid Prescribing Education (SCOPE) に関する成果を報告している。安全で確実なオピオイドの使用に関する研修会を2,850名の医療職に実施し、参加者は、医師が69%、高度実践看護師 (advanced practice nurse) が25%、フィジシアンアシスタント (physician assistant) が6%であった。知識、自信、姿勢、実践能力について研修成果がみられたことを報告している (Alford et al., 2016)。

現在、日本における医薬品リスク計画にある研修は医師のみが対象となっている。今後、看護師もRMPにおいて役割を担うことが期待されると考える。

V. おわりに

日本における「医薬品リスク管理計画」は、がん薬物療法を受ける患者の安全を守るための重要な制度変更であり、米国の課題を参考にしながら、看護師の教育への活用についても検討していくことが課題である。

謝辞

欧米における医薬品リスク管理計画についてご教示いただいた国立医薬品食品衛生研究所安全情報部の青木良子博士、天沼喜美子博士に感謝いたします。

利益相反

開示すべきCOIはない。

■文献

- Alford, D. P., Zisblatt, L., Ng, P., Hayes, S. M., Peloquin, S., Hardesty, I. et al.(2016). SCOPE of pain: An evaluation of an opioid risk evaluation and mitigation strategy continuing education program. *Pain Med*, 17(1), 52-63.
- 天沼喜美子, 青木良子 (2013). 欧米における医薬品リスク管理計画の状況. レギュラトリーサイエンス学会誌, 3(2), 133-142.
- 江崎麻美, 堀明子 (2013). 医薬品の安全対策について— Risk management plan(RMP)の取り組み—. 癌と化学療法, 40(3), 279-284.
- Frame, J. N., Jacobson, J. O., Vogel, W. H., Griffith, N., Wariabharaj, D., Garg, R. et al.(2013). Assessment of risk evaluation and mitigation strategies in oncology: summary of the oncology risk evaluation and mitigation strategies workshop. *J Oncol Pract*, 9(2), e24-39.
- がん研究振興財団 (2015). がんの統計 2014, 2016 年月 1 日 アクセス, http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2014/cancer_statistics_2014_date_J.pdf
- Haas, M. L.(2010). Oncology nurses at all levels need to know about REMS. *ONS Connect*, 25(3), 23.
- 飯野京子, 竹村玲子, 森文子, 望月朋美, 栗原陽子 (2015). がん化学療法看護認定看護師教育課程の実践報告. 国立看護大学校研究紀要, 14(1), 31-38.
- 医薬品医療機器総合機構 (2016). 日米 EU 医薬品規制調和国際会議, 2016 年 8 月 1 日アクセス, <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/0001.html>
- Jacobson, J. O., Polovich, M., McNiff, K. K., Lefebvre, K. B., Cummings, C., Galioto, M. et al.(2009). American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *J Clin Oncol*, 27(32), 5469-5475.
- Jacobson, J. O., Polovich, M., Gilmore, T. R., Schulmeister, L., Esper, P., Lefebvre, K. B. et al.(2012). Revisions to the 2009 American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards: expanding the scope to include inpatient settings. *J Oncol Pract*, 8(1), 2-6.
- Johnson, P. E., Dahlman, G., Eng, K., Garg, R., Gottlieb, S., Hoffman, J. M. et al.(2010). NCCN oncology risk evaluation and mitigation strategies white paper: recommendations for stakeholders. *J Natl Compr Canc Netw*, 8 Suppl 7, S7-S27.
- 厚生労働省医薬食品局 (2013). 「医薬品リスク管理計画」の実施について. 医薬品・医療機器等安全性情報. No.300, 2016 年 8 月 1 日アクセス, <http://www.pmda.go.jp/files/000143744.pdf>.
- Koyi, H., Hillerdal, G., Andersson, O., Kolbeck, K. G., Liv, P., Branden, E.(2015). Chemotherapy treatment of elderly patients(≥ 70 years) with non-small cell lung cancer: a seven-year retrospective study of real-life clinical practice at Karolinska university hospital, Sweden. *Lung Cancer Int*, 317868.
- 成川衛 (2014). 医薬品リスク管理計画の実際 (第 6 回) RMP (リスク管理計画) におけるリスク最小化計画. PHARM TECH JAPAN, 30(1), 21-24.
- 日本病院薬剤師会医薬情報委員会 (2013). インタビューフォーム記載要領 2013 策定と合意について, 2016 年 8 月 1 日アクセス, <http://www.jsph.or.jp/cont/13/0702-1.html>
- 日本病院薬剤師会医薬情報委員会 (2014). 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, 2016 年 8 月 1 日アクセス, <http://www.jsph.or.jp/cont/14/1215-3.pdf>
- 日本臨床腫瘍グループ (2016). 有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版, 2016 年 8 月 10 日アクセス, <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html>.
- Stone, A.(2012). FDA remodels REMS for opioid medications. *ONS Connect*, 27(9), 18.
- 鈴木翔, 高松昭司 (2014). 医薬品のリスク管理. 医学のあゆみ, 251(9), 677-682.

【要旨】 医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan : RMP) は 2013 年 4 月以降に承認申請される医薬品に策定が求められるようになった医薬品の安全性に関する新しい公的文書である。RMP では、個々の医薬品について「安全性検討事項」(重要な副作用など)を特定し、「安全性監視計画」(市販後の副作用調査など)、「リスク最小化計画」が文書化される。従来、添付文書からは副作用マネジメント、患者指導に必要な情報を得るには不十分な点があった。RMP においてリスク最小化策として求められる「医療従事者向け資料」や「患者向け資料」は、医薬品医療機器総合機構の指導のもとに作成され、副作用のグレードごとの対処法などが具体的に示されるなど、がん看護の分野でも新しい情報源として活用を検討していく必要があると考える。RMP の概要を紹介するとともに RMP 作成が先行している米国において、がん看護の分野で医薬品のリスク最小化にどのような取り組みが行われているかを報告する。

受付日 2016 年 9 月 14 日 採用決定日 2016 年 9 月 30 日