



結語：

- 現行の電子カルテシステムは、十分な医師の診療補助を担うことが出来ていないことが明らかになった。
- より実臨床に即したアラートシステムの構築がアクシデント、インシデント削減には不可欠である。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成26-27年度厚生労働科学研究費補助金
地域医療基盤開発推進研究事業

安全な薬物治療を促進する多職種間 情報共有システムの開発に関する研究

多職種を通じた医薬品のリスク最小化活動

兵庫医科大学

岡本里香



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

医薬品リスク管理計画
(RMP : Risk Management Plan)

(写)

薬食安発 0411 第 1 号
薬食安発 0411 第 2 号
平成 24 年 4 月 1 日

各都道府県衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長
厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品リスク管理計画指針について

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から製造販売後に至るまで常に医薬品のリスクを適正に管理する方策を検討することが重要です。特に新医薬品の製造販売後早期における医薬品安全性監視活動については、その計画の立案を支援することを意図して、「医薬品安全性監視の計画について」(平成 17 年 9 月 16 日付け薬食安発 0916001 号・薬食安発 0916001 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) を示してきました。このたび、医薬品安全性監視計画に加えて、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、「医薬品リスク管理計画」を策定するための指針を別添のとおり取りまとめましたので、御知のうえ貴管下関係業者に対し周知方御配慮願います。

この指針は、新医薬品及びバイオ後継品については平成 25 年 4 月 1 日以降製造販売承認申請する品目から適用し、後発医薬品については適用時期を別途通知します。

「医薬品リスク管理計画指針について」

平成25年4月1日より施行

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

RMPの概要

RMPとは、個別の医薬品ごとに、

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 (安全性検討事項)
2. 市販後に実施される情報収集活動 (医薬品安全性監視活動)
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 (リスク最小化活動) ←

をまとめた文書

医薬品リスク管理計画

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

医薬品安全性監視活動

それぞれのリスクについて、情報を収集する活動を計画

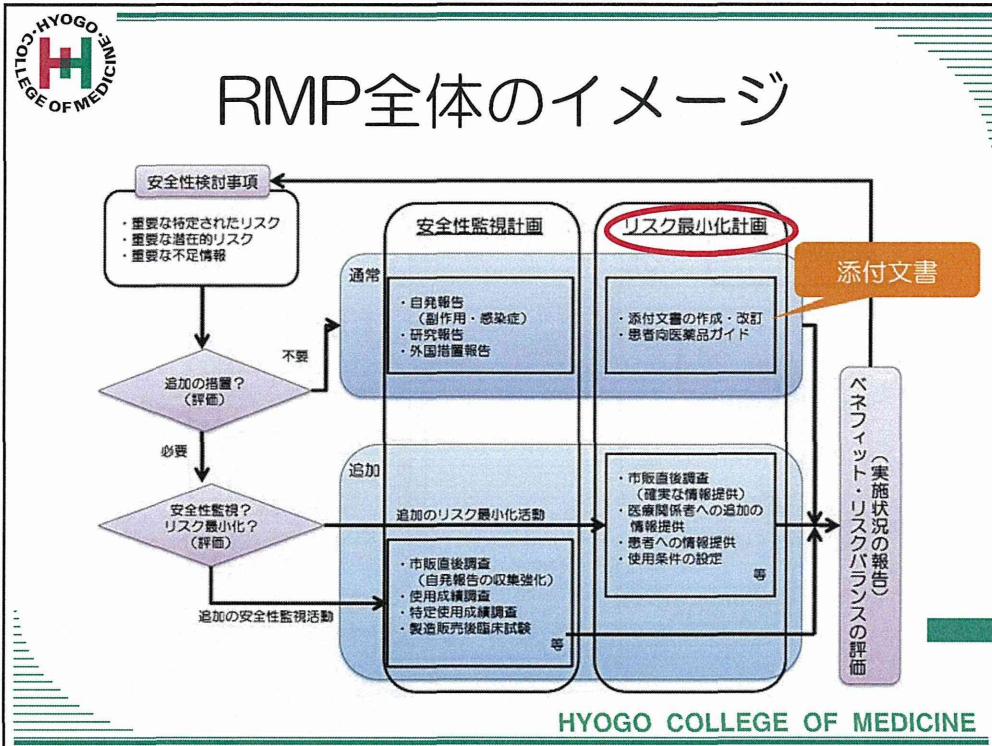
通常：副作用症例の情報収集
追加：市販直後調査による情報収集
使用成績調査
市販後臨床試験 等

リスク最小化活動

それぞれのリスクについて、それを最小化するための活動を計画

通常：添付文書
患者向医薬品ガイド
追加：市販直後調査による情報提供
適正使用のための資料の配布
使用条件の設定 等

OF MEDICINE



リスク最小化計画

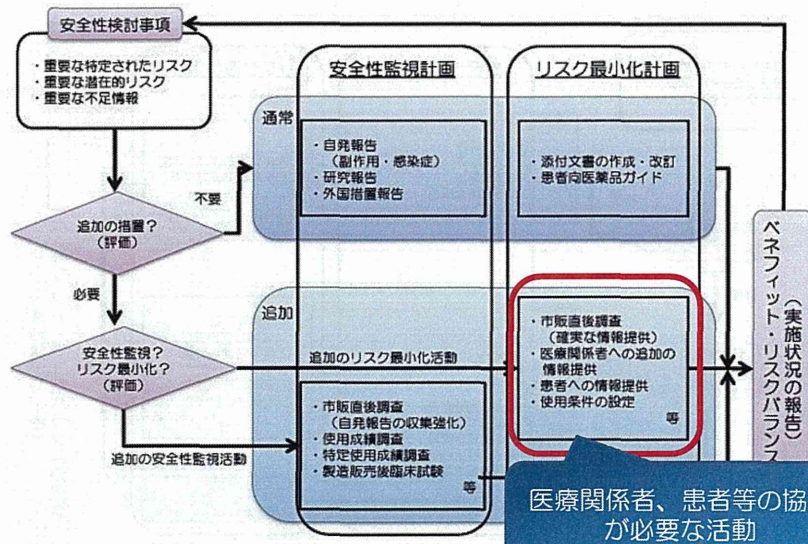
6. リスク最小化計画

リスク最小化計画とは、医薬品の承認時までには得られた情報及び当該医薬品の製造販売後に医薬品安全性監視活動により収集された安全性等に関する情報並びにそれらの情報の評価に基づき、当該医薬品のリスクを最小に抑え、ベネフィット・リスクバランスを適切に維持するために実施する個々のリスク最小化活動の全般を束ねたものをいう。リスク最小化活動は、全ての医薬品において通常行われる活動と、当該医薬品の特性等を踏まえ、必要に応じて通常のリスク最小化活動に追加して行われる活動がある。

「医薬品リスク管理計画指針について」より

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

RMP全体のイメージ



追加のリスク最小化活動とは

6. 2 追加のリスク最小化活動

追加のリスク最小化活動としては、例えば、以下に示すような、通常行われる添付文書情報の提供に加えて、特に安全性検討事項について行われる医療関係者への情報提供、当該医薬品の投与対象となる患者への情報提供、当該医薬品の使用条件の設定等がある。個別の医薬品の特性等に応じて、これらのリスク最小化活動の実施の必要性及び組合せを検討し、追加のリスク最小化計画を策定する。

「医薬品リスク管理計画指針について」より



追加のリスク最小化活動

- 医療関係者への追加の情報提供
 - ・ 市販直後調査による情報提供
 - ・ 適正使用のための資材の作成及び配布
 - ・ 製造販売後の医薬品安全性監視活動により得られた情報の迅速な公表
- 患者への情報提供
 - ・ 安全性検討事項に応じた資材の作成及び提供
- 医薬品の使用条件の設定
 - ・ 専門的知識・経験のある医師による使用の確保
 - ・ 医薬品の使用管理体制の確保
 - ・ 投与対象患者の慎重な選定
 - ・ 投与に際しての患者への説明と理解の実施
 - ・ 特定の検査等の実施
- その他の活動
 - ・ 表示、容器・包装等の工夫

医療関係者、患者等の
協力が必要な活動

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



公表RMPにおける 追加のリスク最小化活動

公表RMP数：176品目（157成分） 2016/1/25時点

→集計は、原則として成分ごと（先発品、後発品は各1としてカウントする。同一有効成分で製品名が異なる場合、安全性検討事項、追加の活動など主な内容が同一であれば1成分として扱う。等）

追加のリスク最小化活動の内訳	活動数
市販直後調査	131
医療従事者向け資材	96
患者向け資材	73
HPで公開	16
医師教育プログラム	7
医薬品の使用条件の設定	4
流通管理	6
患者教育プログラム	3
表示・容器・包装等の工夫	7

出典 e-RMP Update(<http://www.rmp.jp>)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



医療関係者向け資材の内容

具体的な資材の名称

適正使用ガイド

適正使用のお願い

適正使用に関するお知らせ

適正使用ハンドブック

具体的な資材の名称なし

- 目的、方法等に「適正使用」関連の記載あり
- 特に記載なし

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



医療関係者向け資材とは？

【目的】及び【具体的な方法】の項の記載事例

【目的】	【具体的な方法】
適正使用ガイド（例）	
<p>本剤の安全性の包括的な情報、副作用</p> <p>適正使用の促進</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性情報 ● 診断方法及び治療のための情報 <p>療従事者に対して情報提供を行い、適正使用の推進を図る。</p>	<p>本剤の納入時及び適正使用ガイドの改訂時に</p> <p>MRによる医療機関への資材提供、説明、活用の依頼</p>

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

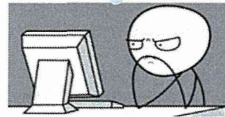
追加のリスク最小化活動の効果とは？

主な追加のリスク最小化活動（医療従事者向け資材、患者向け資材）は、添付文書の注意喚起を遵守する（または遵守しやすくなる）活動と考えられる。

資材は医療現場で活用されている？

資材によって添付文書の注意喚起は遵守できた？

資材は副作用発現の低減に効果的だった？



近年の安全対策を講じた事例から学ぶ適切な追加のリスク最小化活動とは？

RMP施行以降の安全性速報（ブルーレター）

平成27年2月4日	ラミクタール錠小児用2mg、5mg、ラミクタール錠25mg、100mg による重篤な皮膚障害について
平成26年10月24日	ソプリアードカプセル 100mg による高ビリルン血症について
平成26年4月17日	ゼプリオン水懸筋注25mg、50mg、75mg、100mg、150mgシリンジの使用中の死亡症例について
平成26年1月17日	月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による血栓症について
平成25年5月17日	ケアラム25mg/コルベット錠25mg（イグラチモド）とワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血について



近年の安全対策を講じた事例から学ぶ 適切な追加のリスク最小化活動とは？

医療機関における安全性情報の伝達・活用状況に関する調査

調査趣旨等

PMDAでは、医薬品や医療機器の安全な使用を図るため、報告された副作用情報等をもとに、添付文書の「使用上の注意の改訂」等の安全対策を厚生労働省とともに検討・決定しております。これらの安全性情報は、厚生労働省、PMDA、製薬企業等から医療機関に情報提供されていますが、提供された最新の情報が、臨床現場へ適切に伝達され、活用されることが求められています。

PMDAでは、第二期及び第三期中期計画において、「企業から伝達された情報の医療機関内での伝達・活用の状況を確認するための調査を段階的に実施する」こととしており、医療機関における安全性情報の伝達・活用状況に関する調査を実施しております。

本調査は、医療機関・薬局における安全性情報の入手・伝達・活用状況を把握し、安全性情報がより臨床現場で利用しやすいものとなるよう、その最適な情報のあり方や提供方法等を検討するための材料となるものです。また、適切な情報の入手・伝達・活用方策等のあるべき姿を提言し、医薬品等の安全使用の推進に役立てていただくことを目的として実施するものです。

ご多用のところ誠に恐縮でございますが、本調査の趣旨をご理解いただき、ご協力いただけますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



近年の安全対策を講じた事例から学ぶ 適切な追加のリスク最小化活動とは？

調査概要

【調査目的】

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)では、安全対策の一環として、医薬品や医療機器の安全な使用を図るため、報告された副作用情報等をもとに、添付文書の「使用上の注意の改訂」等の安全対策を厚生労働省と連携して検討決定するとともに、情報発信等の業務を実施し、全国の医療機関との情報交換を通じて、安全対策を推進している。

本調査は、講じた安全対策措置のフォローアップの強化・充実を図るため、医療機関における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況を把握し、医療機関における安全性情報の活用策を検討することを目的として実施した。

【調査対象】

全国の病院全数：8,481施設^{※1}

※1：調査時点において、警戒区域及び計画的避難区域に所在する施設が対象となった場合には、調査対象外とした。

【調査期間】

平成26年12月15日～平成27年3月13日

【調査方法】

調査対象施設の院長宛に調査票を郵送した。医薬品安全管理責任者もしくは医薬品情報管理業務に従事する薬剤師等による自記式アンケート調査とし、回答方法はインターネット上のウェブ調査票での回答を原則としたが、電子媒体(Microsoft Excel 調査票)の返送、紙面調査票の返送での回答も選択できるようにした。

【集計範囲】

本報告書は、平成27年3月16日までに回収されたデータをもとに集計した。

【回収状況】

4,903施設(回収率57.8%)

医薬品安全性情報

平成27年3月

MRI 株式会社三菱

8.事例1：ヤーズ配合錠

9.事例2：ソブリアードカブ

<http://www.>

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

ラミクタールによる 重篤な皮膚障害について (平成27年2月)

安全性速報

重要
2015年3月
14日

ラミクタール® 錠小児用 2mg、5mg、
ラミクタール® 錠 25mg、100mg による
重篤な皮膚障害について

2014年9月～2014年12月までの約4ヶ月間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が4例報告され、死亡に至った症例が4例報告されました。これら4例はいずれも用法・用量が守られていない症例であり、皮膚障害の発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例でした。そこで、更なる適正使用の徹底を図るべく、本剤の「使用上の注意」の「警告」を改訂することに致しました。

なお、これらの症例を含めて、2014年12月31日の販売開始以降、2015年1月26日までの間に、本剤の投与により、重篤な皮膚障害が4例報告された症例が36例報告されています（確定使用患者数 336,000人）。※ 確定使用患者数336,000人です。

本剤の服用にあたっては、以下の点に十分注意してご使用ください。

用法・用量を遵守してください。

用法・用量を揃えて正確に服用しないと皮膚障害の発症率が高くなります。

- 投与開始時は定められた用法・用量を揃えないこと
- ルビプロピルトリウム併用時の投与開始と週間までは隔日投与にすること（成人のみ）
- 維持用量までの増量時も定められた用法・用量を揃えないこと
- 増量時期を早めないこと

皮膚障害の早期発見、早期治療に努めてください。

- 発疹に加えて以下に示す症状があらわれた場合には、重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること

○発熱(38℃以上)	○眼充血
○口唇・口唇結膜のびらん	○眼瞼腫
○全身発疹	○口の増悪感、痒

- 発疹が重篤な重篤な発疹となることがあるので、早い段階で、皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと
- 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること

※ 詳細は本剤の添付文書（2015年2月改訂）を参照してください。

2014年9月～2014年12月までの約4カ月の間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、**死亡に至った症例が4例報告**されました。これら**4例はいずれも用法・用量が守られていない症例**であり、皮膚障害の発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例でした。そこで、更なる適正使用の徹底を図るべく、本剤の「使用上の注意」の「警告」を改訂することに致しました。

ラミクタールによる 重篤な皮膚障害について (平成27年2月)

改訂内容 (部: 薬食安指示による改訂、 部: 自主改訂)	改訂前
<p>改訂後 (下線部: 変更箇所)</p> <p>【警告】 本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されていますので、以下の事項に注意すること(「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p>1. 用法・用量を揃えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発症率が高いことから、本剤の「用法・用量」を遵守すること。</p> <p>(1) 投与開始時は定められた用法・用量を揃えないこと。ルビプロピルトリウム併用時の投与開始と週間までは隔日投与にすること(成人のみ)。</p> <p>(2) 維持用量までの増量時も定められた用法・用量を揃えないこと。また、増量時期を早めないこと。</p> <p>2. 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加えて以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。</p> <p>発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口唇結膜のびらん、眼瞼腫、全身発疹感、リンパ節腫脹、等</p> <p>3. 重篤な皮膚障害の発症率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。</p> <p>4. 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。</p>	<p>【警告】 本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること(「用法・用量」に関連する使用上の注意、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。</p>

「用法・用量を遵守する」旨を【警告】に追記

ラミクタールのリスク最小化活動

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
1. 添付文書による情報提供		
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
安全性速報の作成及び配布	—	終了
医療従事者向け資料の作成及び配布	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け安全性速報の作成及び配布	—	終了
患者向け資料の作成及び配布	安全性定期報告提出時	実施中
市販直後調査（小児の定型欠神発作）	小児定型欠神発作の承認取得から6ヵ月後	実施中

ソブリアードによる 高ビリルビン血症について (平成26年10月)

安全性速報 重要

2014年10月14日

ソブリアード®カプセル 100mg による
高ビリルビン血症について

2013年12月6日販売開始以降、2014年10月10日までの間に、本剤（シメプレビルナトリウム）投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が報告されています。このように状況が重篤化しているため、本剤の「使用上の注意」を改訂し、以下の事項に十分注意してください。

本剤投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が報告されているので、次の事項に注意してください。

- ▶ 本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定してください。
- ▶ 血中ビリルビン値の特異的な上昇等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- ▶ 本剤投与中止後も血中ビリルビン値が上昇する可能性があるため、患者の状態を注意深く観察してください。
- ▶ 患者に対し、本剤投与後に腹痛・皮膚の黄染・褐色尿・全身倦怠感等がみられた場合は、速ちに受診するよう指導してください。

「警告」、「注意」を改訂する使用上の注意、「重要なお知らせ」及び「重大なお知らせ」の内容を改訂しましたので、あわせてご確認ください。

お問合わせ先につきましては添付文書をご覧ください。

2013年12月6日の販売開始より、2014年10月10日までの間に、本剤（シメプレビルナトリウム）投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、**死亡に至った症例が3例**報告されています（推定使用患者約18,900人）。このような状況を考慮し、本剤の「使用上の注意」の「警告」を改訂し注意喚起することに致しました。