



# RMPを利活用したプレアボイド活動による副作用報告事例

医薬品情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 舟越 亮寛（医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤部）

平成24年4月に、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（risk management plan：以下、RMP）を策定するための指針および具体的な計画書の様式、提出などの取り扱いがとりまとめられました<sup>1)</sup>。平成26年12月15日に当会医薬情報委員会が発出した「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」<sup>2)</sup>の通り、RMPは新しい医薬品情報源として重要な特定されたりリスク・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るようになりました。追加のリスク最小化活動として患者向け資料、医療従事者向け資料が作成されるようにもなりました。病院薬剤師は、医薬品情報収集時にリスク把握の情報源として利活用し、リスク最小化活動として作成された患者向け資料を服薬指導に利活用できるようになりました。

RMPは製薬企業による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）と薬剤師によるプレアボイド活動において副作用の早期発見と重篤化回避による副作用報告により薬剤師のプレアボイド活動自体が医薬品のリスクを低減できる可能性があり、薬剤師の役割が一層可視化されることとなります。今回は、RMPを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、プレアボイド活動の結果、副作用報告に至った症例を紹介します。

## ◆事例1

薬剤師のアプローチ：

重要な特定されたりリスク（内分泌障害）を疑い、重症化を防いだ事例

貢献した利益：

甲状腺ミオパチー（筋力低下、易疲労性、筋強直、筋痛）などの重症化を回避できた

患者情報：60歳代 男性

原疾患：非小細胞肺癌

処方情報：

ペムプロリズマブ点滴静注 200 mg

臨床経過：

4/4 PD-L1陽性非小細胞性肺癌に対してペムプロリズマブの投与を開始

6/6 ペムプロリズマブ4コース目施行

〔薬剤師〕

がん患者指導管理料3（（新）ハ）の服薬指導において経過の有害事象等についてRMPを参考に確認。面談において05/30頃から倦怠感と寒気があると患者の訴えを聴取。看護記録より脈拍50回/分で徐脈であることを確認し、甲状腺機能異常の可能性を考え、主治医に検査オーダーを提案。

6/6 採血結果。F-T3 0.74 pg/mL, F-T4 0.24 ng/dL, TSH 1.26 μIU/mL

6/7 主治医から代謝内科医へコンサルテーションと

なり「甲状腺機能低下症」の診断

レボチロキシナトリウム 50 μg/日

9/9 F-T3 3.14 pg/mL, F-T4 1.06 ng/dL, TSH 2.25 μIU/mL 転院

9/10 製薬企業および医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）への副作用報告を実施

## 【薬剤師の介入ポイント】

免疫チェックポイント阻害薬による副作用は、ニボルマブの1型糖尿病<sup>3,4)</sup>や大腸炎・重度の下痢<sup>5,6)</sup>と立て続けに添付文書の改訂指示、安全対策情報が発出・発行されたことで話題になりました。その後も多くの副作用による添付文書改訂がなされているところです。

本症例は、ニボルマブ同様の抗PD-1抗体ペムプロリズマブ投与にあたりRMPを確認し特定されたりリスクとして内分泌障害（甲状腺機能低下症）を薬剤師による身体所見により甲状腺機能異常を疑い、重症化を回避できました。また、薬剤師は特定されたりリスクであることを確認していたため症例転帰を製薬企業およびPMDAへの副作用報告を実施しました。日本病院薬剤師会ががん薬物療法認定薬剤師が患者と面談を行い、身体所見から検査オーダーを提案し副作用の早期発見につながりました（表1, 2）。

## ◆事例2

薬剤師のアプローチ：

重要な特定されたりリスク（貧血・ヘモグロビン (he-

表1 ヘムプロリズマブRMP (2017年2月) より

【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
間質性肺疾患	神経障害 (ギランバレー症候群)	ヘムプロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加 (造血器悪性腫瘍)
大腸炎・重度の下痢	重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑, 類天疱瘡等)	
肝機能障害・硬化性胆管炎		
腎機能障害	脳炎・髄膜炎	
内分泌障害 (下垂体機能障害, 甲状腺機能障害, 副腎機能障害)	重症筋無力症 心筋炎	
1型糖尿病	免疫性血小板減少性紫斑病	
ぶどう膜炎	溶血性貧血	胚・胎児毒性
筋炎・横紋筋融解症	赤芽球癆	【重要な不足情報】
肺炎	infusion reaction	該当なし

〈文献7〉より引用

く、RMPで特定されたりリスク、重要な不足情報の小児であるため、貧血の被疑薬としてマシテンタンである可能性があると考え主治医に中止を提案し、中止となった

10/25 手術予定日前日Hb 6.5 g/dLまで低下したため手術延期となった

10/31 マシテンタン中止後、Hb 10.5 g/dLまで回復したため、手術施行となった

製薬企業およびPMDAへの副作用報告を実施

表2 ヘムプロリズマブ添付文書より甲状腺機能低下について

副作用	程度	処置
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2以上の下垂体炎</li> <li>症候性の内分泌障害 (甲状腺機能低下症を除く)</li> <li>Grade 3以上の甲状腺機能障害</li> <li>Grade 3以上の高血糖</li> <li>1型糖尿病</li> </ul>	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

〈文献8〉より引用

moglobin: 以下, Hb) 減少) を疑い, 重症化を防いだ事例

貢献した利益: 貧血の重症化, 手術延期の回避

患者情報: 9歳 男性

原疾患: 房室中隔欠損症・肺動脈性肺高血圧症

既往: なし

処方情報:

マシテンタン錠	10 mg/日
フロセミド細粒	45 mg/日
スピロラクトン細粒	45 mg/日
シルденаフィルクエン酸塩懸濁用ドライシロップ	30 mg/日
ファモチジン散	10 mg/日

臨床経過:

10/21 胆石発作の疑いで、胆石摘出術の予定にて入院となった

入院時よりHb 8~9 g/dLとHb減少・貧血を認め、溶性ピロリン酸第二鉄5%の投与を開始

10/22 [薬剤師]

入院時持参薬確認において、マシテンタン錠10 mg/日を内服していることを確認した。併用薬に関しても貧血の副作用が報告されているが、マシテンタンの副作用発現率は4.0%と高

【薬剤師の介入ポイント】

肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: 以下, PAH) 治療薬による副作用は、プロスタグランジン製剤、ホスホジエステラーゼ5 (phosphodiesterase type 5: PDE5) 阻害薬とこれまで把握されていたものから近年ではエンドセリン受容体拮抗 (endothelin receptor antagonist: 以下, ERA) 薬が立て続けに3剤上市され、希少疾病のPAHの治療薬の安全性対策も強化していく必要があります<sup>9)</sup>。ERA薬はこれまでの治療薬と異なり、特定されたリスクとして貧血が確認されています<sup>9)</sup>。マシテンタンは、海外第Ⅲ相試験では重篤となり得るHb濃度 8 g/dL未満は、プラセボ群で0.0% (0/237例)であったのに対し、マシテンタン3 mg群では1.7% (4/241例)、マシテンタン10 mg群では3.9% (9/230例)とマシテンタン群で多く報告されていることから、重大な副作用に設定されています<sup>10~12)</sup>。PAHは症候性の貧血が知られていることから薬剤投与前後の評価を行い、薬剤誘因性かどうかの判断が患者の予後に強く影響を与えるため薬剤師の介入が重要です。

本症例は、肺高血圧症治療ガイドラインに準拠し鉄剤の注射剤が投与されたもののHb濃度が回復しなかったことからERA薬であるマシテンタンを投与するにあたりRMPを確認し特定されたリスクとして貧血・Hb減少を薬剤師により評価検討を行い、優先される手術を安全に施行できるようにHb減少の重症化を回避することができました。また、薬剤師は特定されたリスクであること、また小児への投与は重要な不足情報と確認していたため症例転帰を製薬企業およびPMDAへの副作用報告を実施しました。ほかのERA薬は体重に応じて減量することがあります。このような副作用報告をすることで小児への投与はほかのERA薬と同様に体重に応じて減量する必要性

を検討することができます(表3, 4)。

まとめ

今回紹介した症例は、RMPを策定された医療用医薬品において薬剤師が添付文書のみならずRMPを確認したうえで、副作用の早期発見から重篤化回避を行った事例です。RMPに記載されている「重要な特定されたリスク」や「重要な不足情報」は添付文書に記載されている項目もありますが、どの項目が重要なリスクと企業が認識し、市販後の副作用等情報収集を強化しているかは判断が困難です。一方で、「重要な潜在的リスク」と異なり、RMPを利活用することで、市販後も製薬企業、PMDAに積極的に副作用報告をすることは安全対策に重要なリスクに集中して医療機関、製薬企業、PMDA(当局)が一体となって取り組むことができます。さらに医療関係者の副作用報告ガイダンス骨子<sup>15)</sup>の通り、トレーシングレポート等を活用し薬局との連携による副作用報告にRMPを活用することで、新医薬品の重要なリスクに対して薬剤師がどのように介入すればよいか添付文書改訂の根拠症例として公表されるような時代が一般的になるようになると期待しています。

今回は「重要な特定されたリスク」、「重要な不足情報」について薬剤師が介入し重篤化回避した事例を紹介しました。「重要な潜在的リスク」は治験時に確認がされていないものの作用機序より市販後に報告される可能性のある副作用が記載されています。また、ニボルマブの1型糖尿病のように市販当初「潜在リスク」とされていなかった項目のように、RMPや添付文書情報のみにとどまらず患者との面談、身体所見より未知の副作用に対する介入の副作用報告はRMP、添付文書をより充実させることとなります。これまで以上に、プレアボイド報告書(重篤化等回避報告用)で報告していただく際には、副作用報告の区分、副作用救済機構申請の区分のチェックも積極的に記載していただくようお願いします。

引用文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局：医薬品リスク管理計画指針について、薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号、2012年4月11日。
- 2) 日本病院薬剤師会医薬情報委員会：病院薬剤師業務への

表3 マシテンタンRMP (2015年6月) より

【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】
貧血・ヘモグロビン減少	肝機能障害	長期投与における安全性
催奇形性	血小板減少	腎機能障害患者
血圧低下	月経異常(出血も含む)	小児等への投与
肺静脈閉塞性疾患(PVOD)を有する患者	卵巣嚢胞	
	精巣障害及び男性不妊症	

〈文献13〉より引用

表4 貧血の重症度分類「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG版」(CTCAE v5.0-JCOG) より

CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
貧血	ヘモグロビン <10.0 g/dL	8.0 g/dL <10.0 g/dL	<8.0 g/dL	生命を脅かす: 緊急処置を要する	死亡

〈文献14〉より引用

- 医薬品リスク管理計画の利活用について、2014年12月15日。
- 3) 厚生労働省医薬食品局：「使用上の注意」の改訂について別紙、薬生安発1124第1号、2015年11月24日。
  - 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：DSU(医薬品安全対策情報) No.245、2015年12月。
  - 5) 厚生労働省医薬食品局：「使用上の注意」の改訂について、薬食安発0915第1号、2015年8月6日。
  - 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：DSU(医薬品安全対策情報) No.243、2015年10月。
  - 7) MSD株式会社：キイトルーダ®点滴静注20 mg キイトルーダ®点滴静注100 mgに係る医薬品リスク管理計画書、2017年2月。
  - 8) MSD株式会社：キイトルーダ®点滴静注20 mg キイトルーダ®点滴静注100 mg添付文書、第10版、2019年2月。
  - 9) 日本循環器学会、他合同研究班・学会・研究会・研究班：“肺高血圧症治療ガイドライン”，2017年改訂版、2017、p.24。
  - 10) アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社：オプスミット®錠10 mgインタビューフォーム、第5版、2018年8月。
  - 11) アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社、オプスミット®錠10 mg承認申請時評価資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験。
  - 12) T Pulido et al. : *N Engl J Med*, **369**, 809-818 (2013)。
  - 13) アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社：オプスミット®錠10 mgに係る医薬品リスク管理計画書、2015年6月。
  - 14) 日本臨床腫瘍研究グループ：有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG版(CTCAE v5.0 - JCOG)、2018年11月。
  - 15) 厚生労働省医薬・生活衛生局：医薬関係者の副作用報告ガイダンス骨子について、医薬品・医療機器等安全性情報、No.345、2017年8月。