

オピオイド鎮痛薬のリスク管理に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-12-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 反町, 和子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/31608

東京女子医科大学大学院医学研究科および
早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文概要

論文題目

オピオイド鎮痛薬のリスク管理に関する研究
Study on Risk Management of the Opioid
Analgesic in Japan

申請者

反町	和子
Kazuko	SORIMACHI

共同先端生命医科学専攻 先端治療機器臨床応用・開発評価研究

2014年12月

オピオイド鎮痛薬は鎮痛効果が最も高い薬物であり，中でも強オピオイド鎮痛薬は疼痛強度に応じて増量することでがん疼痛など難治性の疼痛にも効果があることから，緩和医療の現場ではなくてはならない薬物である．その一方で麻薬に指定され，呼吸抑制，薬物依存症や乱用などの副作用もある．

本研究は，強オピオイド鎮痛薬の非がん疼痛に適応拡大するにあたり，国内における適正使用の方策を提案することを目的としている．本論文は全7章から構成されている．

強オピオイド鎮痛薬の使用実態は国内外で大きく異なっている．第1章では，海外とは大きく異なる日本でのオピオイド鎮痛薬の使用実態と国内と米国の麻薬規制について述べる．日本の麻薬規制は麻薬及び向精神薬取締法である．麻薬の取り扱いはすべて期限付きの免許制度で，麻薬を取り扱うすべての者に麻薬の授受・廃棄の記録及び金庫での管理，紛失・盗難の届出が義務づけられている．一方，米国の **Control Substance Act** では，強オピオイド鎮痛薬の処方者は登録制で免許までは不要であり，流通管理も日本のように残数管理が厳格ではない．また，使用したい患者を制限するものにはなっていない．海外では「中等度から高度の疼痛」全般に対して処方されているが，日本では「がん疼痛」が中心である．国内で非がん疼痛を対象として開発されなかった背景には，麻薬に対する国民感情と厳格な規制が考えられる．しかし，国内でも2010年以降フェンタニル貼付剤の効能拡大がされた．その後，フェンタニル貼付剤の効能追加から9ヵ月で過量投与の副作用が3例報告されたことを受けて，非がん疼痛投与への効能拡大に対して懸念する声がある．

第2章では，米国で大きな社会問題となっている医療用オピオイド鎮痛薬の乱用の実態と日本の現状を比較する．前述のように，日本ではオピオイド鎮痛薬の管理に関する規制と限定された効能のため，医療用麻薬の不適切な使用は極めて限られてきた．一方，米国では乱用の実態は大きく異なる．米国で薬物中毒により死亡した人は2011年で38,329名，その約60%の22,134名が違法ではない医薬品によるものである．更に処方された鎮痛薬（主として強オピオイド鎮痛薬）による死亡はその4分の3，16,651名となっている．厚生労働省の人口動態調査によると，日本で有害物質により死亡した人は自殺も含め2011年1,099名，そのうち医薬品によるもので615名，ベンゾジアゼピン系薬剤で69名，オピオイド系薬剤による死亡は0となっている．しかし，今後効能拡大により，乱用のリスクは確実に増えることが予想される．乱用のためのオピオイド鎮痛薬の入手経路は，米国では有償か無償を問わずに友人や家族から入手するケースが7割を超える．一方，日本では，薬物依存で入院した患者の向精神薬や鎮痛薬の入手先は医師が圧倒的に多い．その点からも乱用防止には医師への教育が重要と考える．

第3章では、国内のオピオイド鎮痛薬の非がん適応における適正使用対策について考察する。これまで強オピオイド鎮痛薬では、フェンタニル貼付剤とフェンタニルクエン酸塩貼付剤が、弱オピオイド鎮痛薬としてブプレノルフィン貼付剤の3剤が承認されている。非がん疼痛適用取得時には、製造販売業者に対して適正使用のための承認条件が出されている。強オピオイド鎮痛薬では、医師が非がん投与患者に処方する時は、製造販売業者が準備した e-Learning を受講し、テストに合格して、処方箋と共に患者に渡す確認書をダウンロードすることが可能となる。患者は確認書と麻薬処方箋を持参して薬局に行く。確認書を持たない患者が来た場合、薬剤師は処方箋に書かれた医師がテストに合格していることを別途確認しない限り、処方を拒否する。これらシステムは製薬企業が製品ごとにプログラムを作成しており、医師は処方する薬剤ごとに教育プログラムを受講する必要がある。

第4章では、米国の2011年に出された大統領令の内容とREMS教育プログラムの特徴を調査し、さらに日本との規制や教育プログラムの違いを考察した。大統領令は、大きく4つの対策（教育、追跡と監視、適正な薬物廃棄方法、不適切な処方行動に対する強制執行）が挙げられている。対策は、米国国家薬物取締政策局（Office of National Drug Control Policy：ONDCP）を中心に、麻薬取締局、米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration：FDA）、疾病予防管理センター、アメリカ薬物乱用精神衛生局など連邦政府機関に対して、各州政府、医療関係者、製薬企業などの民間への指導を行うよう指示している。これに対し日本では、オピオイド鎮痛薬の非がんへ適応拡大された製品を販売する製薬企業に対してのみ、厚生労働省から通知が出され、企業の責任で適正使用対策を行うようになっている。一方米国では、処方者と患者への教育は、徐放性及び持続性オピオイド鎮痛薬を販売するすべての製薬企業に対して、FDAからREMSが義務づけられている。さらにFDAは医師にもControl Substanceの「正しい医学的目的のための処方」を指導できる。大統領令では連邦法を改正し、DEAに登録する医療関係者に対して、事前に教育を受けることをONDCPとFDAを中心に進めている。米国のREMSでは、教育プログラムは第三者機関が作成・運営・管理を行い、製薬企業はそこに投資する。教育プログラムは麻薬処方可能なすべての処方者を対象とし、受講は任意であるが、修了試験に合格すれば米国家庭医協会や米国整形外科学会などプログラムの協力団体の教育点が付与される。プログラムは誰でも閲覧できる。日本の製薬企業が作成した医師向け教育ツールでは、疾病のメカニズムやオピオイド鎮痛薬の作用機序などから始まり、米国では乱用リスクを減らすことを目的として患者への対処方法が中心のプログラムとなっている。米国のREMS教育プログラムでは、最初に治療開始にあたっての患者評価について述べられている。

第5章では、REMSプログラムで示されている患者評価ツールが、日本人に外挿可能かを日米の薬物依存症患者の実態を比較し、考察する。この章は投稿論文の内容が中心となっている。整形外科医は忙しく、さらに社会的・心理的因子を勘案した上で処方するオピオイド鎮痛薬の扱いに慣れていない。このため、オピオイド鎮痛薬のリスクを評価できるようなツールが必要だと考える。REMSプログラムで紹介されているツールは米国の環境では検証されているが、日本とは環境が異なることからすべての項目が日本で適しているわけではない。このため、薬物乱用に関する厚生科学研究や公的機関の発表資料などから項目の外挿性について検討した。例えば、ツールの最初の項目にある「薬物乱用の既往歴、家族歴」について、違法薬物生涯経験率を指標に日米で比較すると、大麻の経験は日本で1.2%に対し米国では41.9%と大きな差がある。しかし、ツールの最後の項目である「精神疾患の有無」について、国内の薬物依存・乱用・過量投与の副作用報告症例で併用薬や合併症の背景情報を調査すると、精神障害の疑いのある患者が、ない患者より多かった。このようなことから、薬物乱用の既往歴や家族歴より、精神疾患を持つ患者のチェックに重点を置くべきではないかと考えられた。

第6章では、オピオイド鎮痛薬のリスクを最小化するための方策を、REMS教育プログラムを参考に提言する。日米では、オピオイド鎮痛薬の適正使用を目的とした教育プログラムのシステムと教育内容に、次の3つの違いがある。①製品ごとのプログラムではなく、第三者機関が中心となって作成、運用。②教育対象を製品の処方者ではなく、処方や調剤に関わる医療関係者全体。③教育内容は臨床での処方に即した内容を優先。この3つを国内でも導入し、さらに、米国で例示されている患者チェックによる事前評価ツールがあれば、リスク低減の一助になる。しかし、米国のスクリーニングツールは、日米の薬物乱用・依存における環境が大きく異なり、外挿は困難と結論づけた。

第7章は結論を述べる。日本でも徐放性オピオイド鎮痛薬の非がん疼痛への適応拡大が進んできたが、リスクを最小化するための対策についてはまだ緒に就いたばかりである。米国の取り組みを参考に国内での適正使用のあり方を考察した。適正使用のためには、米国も日本も処方者に対する教育が重要視されている。日本の医薬品医療機器等法（旧薬事法）が製造販売業者を対象にしか規制できない。適正使用は企業任せという課題を克服するためには、臨床医が最も信頼できるアカデミアによる教育プログラムの作成、製薬企業が資金面をサポートし、規制側が適切な指導や評価を行うなど、産学官の連携により行われるべきだと考える。さらに、日本の医療実態を踏まえて、オピオイド鎮痛薬の投与が不適切な患者のスクリーニング可能なツール、依存症の兆候をいち早く発見するための仕組みも、産学官で協力して構築する必要がある。

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 反町 和子 印

(2015年1月24日現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文 ○	<p><u>Kazuko Sorimachi</u>, Hiroshi Iseki, Ken Masamune: Investigation of the Japanese Availability of the Opioid Analgesic Risk Assessment Tools Used in the United States. Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science (accepted)</p>
講演	<p><u>反町和子</u>, 伊関 洋, 正宗 賢：米国におけるオピオイド鎮痛薬処方者のための教育プログラムに関する調査, 第4回 日本レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 2014年9月5日</p>
講演	<p><u>反町和子</u>, 伊関 洋：海外の事例を参考としたリスクマネジメント方法について。ーオピオイド鎮痛薬を事例としてー. 日本生体医工学会 専門別研究会 第7回 医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会, 東京, 2014年3月8日</p>