

## これまでの議論の整理（案）

サリドマイド及びレナリドミドについては、その製造販売承認に際して、胎児への薬剤曝露防止のため厳格な管理手順が定められたが、その後の遵守状況等の調査結果を踏まえ、患者アクセスを阻害せずに胎児曝露を防止するという観点から必要な見直しが行われてきた。

しかしながら、患者や医療関係者からは、依然として患者アクセスに支障を来しているとの指摘や患者と医療者の信頼関係に基づく安全管理の導入を求める意見が寄せられていることも踏まえ、平成25年3月開催の医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、我が国におけるサリドマイド及びレナリドミドの安全管理の在り方について、新たに検討の場を設けて詳細な議論を行うこととされた。

これを受けて、サリドマイド及びレナリドミドの胎児曝露を防止するための安全管理の考え方や具体的方策等について検討することを目的に、「サリドマイド及びレナリドミドの安全管理に関する検討会」を設置した。

本検討会におけるこれまでの議論を以下のように整理した。

### I. 安全管理に必要な要素について

- |  |
|--|
| <p>○ 患者アクセスを阻害することなく胎児曝露を防止するための安全管理を検討するにあたり、資料1（平成25年10月3日検討会資料）に掲げた安全管理に必要な要素のうち、特に重点を置いて安全管理を行うべき要素はあるか。</p> |
|--|

（区分によるリスクの違い）

- 女性C患者におけるリスクが最も高く、特に重点を置いた安全管理が必要である。
- 男性A患者と女性B患者は女性C患者に比べるとリスクは低いが、男性A患者の中には性交渉の機会が実質的にあり得ないと判断できる患者とそうでない患者がおり、後者の場合は女性B患者に比べてリスクは高くなると考えられるため、男性患者を一律に同一区分として扱うのは適当ではないか。
- ただし、リスクの高い男性A患者をどのように区分し取り扱うかという点に関しては、単純に年齢で区分することも困難であり、現実的には難しい課題。区分実施の可能性も含め医療現場の実務も踏まえたうえでの検討が必要ではないか。

（女性C患者：確実な妊娠回避実施の確保）

- 女性C患者に対する教育が重要ではないか。

- 女性C患者による理解が継続していることの確認が重要ではないか。

(女性C患者：妊娠した女性への曝露防止)

- 妊娠検査は引き続き実施していくのが適当ではないか。
  - 投与開始前の実施は、胎児曝露の防止に寄与している。
  - 投与開始後の実施は、胎児曝露の防止に寄与するものではないが、胎児への曝露量を最小限に抑えることに寄与しているのではないか（ただし、胎児への影響という観点でのリスクを回避できるものではない点には留意が必要。）。
  - 過去に大きな問題を起こした医薬品であることから、本薬剤が適切に使用され問題が起きていないことを記録として残し、それを社会に対して示していくことは重要。その説明責任は国や企業にあり、患者にはそれに協力するという立場ではないか。

(すべての患者：患者本人の適切な薬剤管理必要性の理解)

- 第三者への供与を行わないよう患者への教育が重要ではないか。

(すべての患者：必要量のみ患者の手元にあるようにするための薬剤管理)

- 医療関係者と患者の間で残薬数は、(欧米では実施されていないもの、) 薬剤が過剰に患者の手元に残らないよう、引き続きその確認を行うことが重要ではないか。

(今後の課題)

- 薬剤を服用した男性患者の精液中に薬剤が検出されることを踏まえ必要な安全管理が行われているところではあるが、精液中に存在する薬剤が胎児に及ぼす影響に関して科学的に解明を図るべく、分子発生生物学や薬物動態学、毒性学などの視点から研究が進められることが望まれる。

## II. 安全管理の手順について

### 1. 遵守状況の確認方法について

- 遵守状況の確認を行う目的を踏まえつつ、以下の項目について検討を行う。
  - ・ 確認項目 (確認が必要な項目は何か)
  - ・ 確認方法 (どのように確認を行うべきか)
  - ・ 実施者 (誰が確認を行うべきか)
  - ・ 実施頻度 (どのような頻度が適切か)
  - ・ 記録のあり方 (記録の目的、適切な記録方法)

(事前教育と同意書)

- (安全管理の適切な運用と胎児曝露の防止を図るためにも、) 全ての患者に対する投薬開始前の教育と同意書の取得は引き続き必要ではないか。

(確認方法・実施者)

- 患者からの定期的な遵守状況報告を求める必要性は低いのではないかと。
  - 医療関係者が、診察時に遵守状況と患者理解の確認と説明を行うことで遵守の確保を図っていくことは可能であり、患者からの定期的な遵守状況報告が医療関係者による確認を上回る安全管理になっているとは言えないのではないかと。
  - 患者層の特徴（現在の患者による定期確認票の回収率は約 90%と勤勉な集団といえるのではないかと）も踏まえると、医療関係者による確認により遵守の確保を図っていくことは可能ではないかと。
  - 現在の患者による定期確認票の回収率は 100%ではなく、（これまで本手順により医療機関で確認できなかった患者による不順守が確認されたことはなく、）また、回答内容に問題があれば、医療機関を通じて理解の確認が行われているという現状を踏まえると、これを行う意義があるのか疑問。
  - 現行は、医療関係者による情報発信と患者によるその受取状況を確認するシステムになっているが、人と人のコミュニケーションはモノを送るように行われるものではないので、医療関係者による患者理解の確認に一本化することでよいのではないかと。
  - インフォームド・コンセントに関する実証研究が行われてきており、医療関係者が関わり確認しないと理解が上がらないことが明らかになってきている。
  - 医療関係者が直接関わることの効果、患者から直接企業に送付することについて抵抗感があるとの声があること、可能な限り患者の負担を減らすことが望ましいことを踏まえると、医療関係者が患者と直接向き合って、理解の確認やリマインドを図っていく方式に転換することが現実的ではないかと。
- 患者からの定期的な遵守状況報告を不要とするのは早計ではないかと。
  - TERMS の基礎となった米国の STEPS は患者からの定期報告を重視している。おり、これは単なる患者理解遵守状況の確認だけではなく、遵守状況の確認を患者自身が行いシステムに参加することでリマインドにつながるという考えなのではないかと。
  - リスク管理の観点から、安全管理手順の実施状況をモニタリングするために、医師による確認と患者自身による確認という 2 つの経路を確保することはリスクを低減するうえで有効ではないかと。
  - 過去のアンケート調査において、医師から毎回同じ内容の確認を受けることに対する抵抗があるとの意見が多い一方で、患者による定期的な遵守状況報告については肯定的な意見が多いことから、あえてこの手順を不要とする必要はないのではないかと。患者による遵守状況報告は維持することとし、その報告を踏まえて医師による確認を緩和する方向で検討するのが適当ではないかと。
  - 過去のアンケート調査に回答した患者は、安全管理手順を実施するこ

とに理解がありアンケート調査にも前向きに協力するような方々であると考えられることや薬剤師への調査結果等を踏まえると。患者全体の意見を捉えられているかどうかは疑問。

- ~~現在患者は受診毎に医師・薬剤師の両者から説明・確認を受けているが、これをどこか1カ所にまとめることでよいのではないか。~~
- 医薬品の使用状況を把握するために、問題が発生していないことの定期的な確認は必要。遵守状況や患者理解の確認は受診時に医療関係者が行い、その結果を所定の様式に記録として残すことでよいのではないか。

#### (確認項目・実施頻度)

- 医師による診察時の説明と患者理解の確認は、(両手順で項目を共通とすべきであり、また)一律に、毎回、同一項目について実施するのではなく、
  - 患者の病態や理解度等に応じて医療関係者の判断により実施することでよいのではないか。
  - 同意取得時に説明した事項に該当することはなかったかを申告してもらうことでよいのではないか。
- 患者からの定期的な遵守状況報告の際の確認項目については、両手順で共通とすることが適当である。また、献血に関しては、(患者アンケート調査の結果やこれまで実績がないことを踏まえると今後も行われる可能性は低いと考えられること、)献血時の問診で服薬状況やがん又は血液疾患等に罹患したことがあるかの確認が行われていることから定期的な確認項目とする必要はないと考える。

#### (記録の方法)

- ~~患者からの定期的な遵守状況報告の際には、手順を遵守してきたこと及び今後も遵守することを確認し、患者自身が署名することで、いつ誰が記載したかが明確になるのではないか。なお、患者自らが確かに遵守状況報告の様式に記載(患者自らによる記載が困難な場合の代筆を含む。)したことが担保できるのであれば、医療機関又は自宅のいずれで記載することでも差し支えないのではないか。また、この書面は必ずしも企業に提出する必要はなく、医療機関で保管しておき必要に応じてトレースできるようにしておくことでもよいのではないか。~~
- ~~投薬開始前の患者署名による同意書の取得は必要であるが、医療関係者と患者の関係の中で真偽も含めて確認されるものなので、定期的に同意書のような形で患者署名を求める必要はないのではないか。~~
- 遵守状況や患者理解の確認は受診時に医療関係者が行い、確認を実施した医療関係者が署名のうえその結果を所定の様式に記録として残すことでよいのではないか。なお、当該記録を企業に送付することなく医療機関内で保管する場合は、企業が医療機関を訪問しこれを確認することが必要ではないか。
- 現在の遵守状況確認票のような様式は不要であり、遵守状況の確認結果の記録はカルテ等に医療機関側の記録として残すことでよいのではないか。

(ダブルチェック)

- 管理手順が適切に運用されていることの確保のためには、二者による確認（ダブルチェック）機能が働いて必要があるのではないか。
  - ① 「医療関係者同士（例：医師と薬剤師）」若しくは「医療関係者と企業」
  - ② 「医師と患者」（①とは異なり、二人の異なった人格による確認が必要。ただし、コーディネーターが間に入って患者からの申告を確認することで患者の役割を担うことは可能ではないか。）

(具体的な遵守状況確認の手順案について)

- 上記の意見を踏まえ、二つの手順案（手順案1：患者による定期的な遵守状況報告を実施しない手順、手順案2：患者による定期的な遵守状況報告を実施する手順）について議論した。その結果、手順案2を提案する。

## 2. 個人情報の取扱いについて

- 現在求めている企業への患者及び薬剤管理者の個人情報の登録はどのようにあるべきか。

現在、企業へは患者及び薬剤管理者の氏名、住所、生年月日等の個人情報が登録されているが、患者からは抵抗感があるとの意見が示されていることも踏まえ、個人情報の取り扱いについて検討を行った。

企業への患者登録は引き続き必要であるが、現行と同様な個人情報の企業への登録は不要であり、登録しないことで安全管理上も特に問題ないと考えられる。また、薬剤管理者は一律に設置を求めるとはならず、医師が患者の状況に応じて個別に判断するのが適当であり、設置する場合も企業への登録は不要である。（議論の詳細は以下のとおり。）

(安全管理への影響)

<患者>

- 患者の氏名、住所などの企業への登録は不要であり、これらの情報の企業への登録を行わなかったとしても、治験などのように企業が付与した患者登録番号を用いることで企業と医療機関間での必要な情報の共有、連絡等は可能と考えられることから、安全管理上も特に問題ないのではないか。
- 企業による患者へのアクセスが必要なケースがあるとしても、必要に応じ医療機関が企業に個人情報を提供することで対応可能であり、企業自らが予め個人情報を保有しておく必要はないのではないか。
- 第三者評価委員会が実施している患者に対する調査についても、企業が患者の個人情報を保有せずとも病院を通じて調査票等の配付を行うことにより対応可能ではないか。

<薬剤管理者>

- 日本独自で薬剤管理者を設置することになった背景としては、日本血液学会作成のガイドラインで設定されたことが挙げられる。当時は、サリドマイドを初めて採用すること、個人輸入製品が使用されていたため容器・包装等にも催奇形性に係る記載がないことなどを踏まえ、家庭内、あるいは譲渡等による社会的な被害発生に対する対策として、家族にも周知する意味で薬剤管理者を設定したが、現在は催奇形性に係る表示もなされており誤って家族が服用することはないと思われるため、患者自らが適切に薬剤を管理できると判断できる場合も含め一律に設置を求める必要はないのではないか。
- 薬剤管理者の設置の要否は、患者個人が適切に管理でき、かつ、家族構成から薬剤管理者の設定が困難な場合も想定されることから、医師が患者の状況に応じて個別に判断するのが適当であり、また、設置の有無、設置が必要と判断された場合もその方の続柄も含め関連情報の企業への登録は不要であり、基本的に医療機関側に必要な情報の管理・運用を行い、必要があれば企業が医療機関に問い合わせることで入手可能な状態にしておくことで差し支えないのではないかと。
- 欧米の安全管理手順では、薬剤管理者の設置は求められていないが、第三者への供与等による妊娠事例の報告はないことを踏まえると、一律に設置を求めないこととしても安全管理上も特に問題はないのではないかと。

#### (企業と医療機関の責任)

- 一定のリスクを有する医薬品を医療の中で使用していくにあたり、そもそも企業と医療機関には一定の責任があり、企業に個人情報登録するか否かで、企業と医療機関のそれぞれの責任に変化はないのではないかと。
- 企業責任の観点からも、管理手順が適切に運用されているか否かを企業が確認・モニタリングできるような仕組みの確保が必要ではないかと。
- 企業による患者又は薬剤管理者へのアクセスが必要なケースを想定して必要な手順を定めておく必要があるのではないかと。

#### (二重登録)

- 企業に登録する個人情報を削減することにより二重登録の完全な防止と正確な患者数の把握は困難となるが、医療関係者による患者への服用経験の確認や患者による申告、転院時の投与情報の共有についての周知、単一登録番号の使用などにより、その発生率をかなり抑えられるのではないかと。
- 仮に二重登録が発生したとしても、本薬剤の性質や各医療機関において管理手順に基づく必要な管理が行われることを踏まえると、過剰な量の薬剤が患者の手元にあるといったような問題が起きる可能性はほとんどないのではないかと。

#### (企業へ登録する情報の範囲)

- 企業による患者数や処方状況等の把握のため企業への患者登録は必要であるが、連結可能な最低限の情報だけを登録して ID 等で管理することで差し

支えなく、氏名や住所の登録は不要ではないか。

### 3. その他の手順について

- 上記以外に、安全管理手順の目的・要素の整理結果を踏まえ、手順を改善すべき点がないか。

#### (企業による実施状況のモニタリング)

- 企業責任の観点からも、管理手順が適切に運用されているか否かを企業が確認・モニタリングできるような仕組みの確保が必要ではないか。その場合、企業による実施可能性も考慮する必要があるのではないか。
- 遵守状況確認票は医療機関で保管し、企業が定期的に医療機関を訪問して安全管理手順の実施状況を確認するという方法を取った場合、企業がリアルタイムに情報を得ることができないという欠点がある。
- 本剤のような他の医薬品とは異なる背景事情を有する医薬品を販売する企業の責任として、医療機関から送付されてくる遵守状況確認票だけを単に確認するだけでなく、問題点や懸念がある場合に限らず定期的に医療機関を訪問して安全管理手順の実施状況を確認することにより、企業が主体的に関わっていくべきではないか。
- 安全管理手順の実施状況の確認を企業が医療機関を訪問して行う場合は、MRにより通常業務の傍らで行われるのではなく、本剤及び安全管理手順について十分な知識を有し、適切にその役割を担うことができる者によりプロモーション活動とは独立した形で行われる必要があるのではないか。

#### (具体的な企業による実施状況のモニタリングの手順案について)

- 上記の意見(II.1.(記録の方法)及び3.(企業による実施状況のモニタリング))を踏まえ、二つの手順案(手順案A:医療機関から企業に送付される遵守状況確認票を確認する方法、手順案B:遵守状況確認票は医療機関で保管し、企業が定期的に医療機関を訪問して安全管理手順の実施状況を確認)について議論した。その結果、手順案Bを提案する。

#### (医療関係者に対する教育)

- 患者への遵守状況の確認と説明を医療現場に委ねるにあたっては、患者・医療関係者間のコミュニケーションの質と量が保たれる必要があり、そのために企業による安全管理手順の実施状況のモニタリングのほか、医療関係者に対する教育の充実、強化を図ることも重要である。

#### (安全管理手順における様式名称の統一)

- 現在両手順では異なる目的を有する様式に酷似した名称が付されているが、医療現場での混乱を避けるためにも、様式の名称はできるだけ統一するべ

き。

(診療報酬等における評価)

- 医療機関における安全管理手順の適正な実施のための体制確保に資するべく、医療機関に対する診療報酬等における評価も検討されることが望まれる。