

2023年9月15日

レナリドミド製剤後発品における医師登録基準等について

厚生労働省 医薬局 医薬安全対策課 御中

RevMate 第三者評価委員会

1. レナリドミド製剤後発品に適用される手順について

レナリドミド製剤は、一部の疾患に薬効を有する医薬品ですが、ヒトに対する催奇形性を示す可能性がある薬剤であり、過去の薬害も踏まえて、胎児曝露の防止を目的とした厳格な薬剤配布プログラムの下で患者に提供されなければならないとされています（RevMate[®]レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順。以下「RevMate」といいます。ver7.0「2.目的」）。

この度、レナリドミド製剤の後発薬の承認が進められており、当初レナリドミド製剤を製造販売していた企業以外の事業者が参入しつつある状況にあります。この点、貴省が設置された「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」の令和3年12月付報告書「レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策について」においては、以下の方針で対応して差支えないとされたと述べられています。

- (1) 後発品についてもレブラミド・ポマリドミド適正管理手順に基づき安全管理を行うことを原則とする。その際、人員等も含め、先発品と同等の安全管理を行う体制を有することを求める。
- (2) 特段の事情等から同管理手順以外の管理手順を用いることを希望する企業が出てきた場合には、その必要性・妥当性も含め、個別に適否を検討することとする。
- (3) 先発品企業と後発品企業との安全管理体制の共有の是非については、個別の後発品企業の判断に委ねるものとする。
- (4) 先発品企業と後発品企業との連携の在り方、特にシステム等の安全管理体制を共有する場合の具体的な手順の在り方については、別途検討することとする。

この件につき、特に処方医師の登録基準について、調査及び検討をお願いしたく、以下のとおり当委員会の意見を述べます。

2. 処方医師登録基準及びその運用の重要性について

RevMate においては、「6.1 処方医師の登録基準」の定めがあります。

- レナリドミド、ポマリドミドに関する情報提供を製造販売業者から受け、十分な理解が確認されている。
- RevMate に関する情報提供を RevMate センターから受け、十分な理解が確認されている。
- RevMate の遵守について同意が得られている。
- 日本血液学会認定血液専門医（以下、専門医）である。あるいは専門医としての資格は有

していないが、同一医療機関にて専門医に直接指導を受けることができる〔前期研修医（初期臨床研修の2年間を研修中の医師）は除く〕。但し、合同運営委員会の審議により、専門医と同等の知識と経験を有し且つ専門医との連携が可能であることが確認され、処方医師として登録することが差し支えないと判断された場合は、この限りではない。

- 産婦人科医との連携が可能である。
- なお、処方医師が所属する医療機関は、以下のすべての条件を満たすこととする。
(以下略)

当委員会では、医師登録基準につき、

- ①RevMate は、レナリドミド及びボマリドミドの胎児への薬剤曝露防止という目的を達成するために、これらの医薬品を処方する医師を血液専門医に限定している。
- ②ただし、血液専門医の人数は限られ、地域偏在もあることから、患者が必要な医薬品にアクセスする権利を保障する観点で4点目ただし書（以下、「本件特例条項」といいます。）が設けられた。

と理解しており、処方医師の登録条件の判断は胎児曝露防止の観点からも非常に重要で、要件を緩和する必要性（患者のアクセス制限の程度）と要件を緩和することの許容性（対象となる医師の経験・能力等）を踏まえて慎重な判断をすべきと考えています。

これに対して、当初レナリドミド製剤を製造販売していたセルジーン株式会社の本件特例条項の運用はRevMateの趣旨を没却するものではないかと強い懸念を抱くもので、当委員会は同社らに対し、本件特例条項の運用方法について繰り返し意見を述べてまいりました。

その結果、現在では、本件特例条項の運用につき、緩和の必要性（患者アクセス制限）と緩和の許容性（処方医師が有する経験等）について確認すべき情報の項目と、判断の順序について定めた判断フローが作成され、プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社ではこの判断フローに基づき登録要件の検討がなされていると認識しております。

以上のように、当委員会では、処方医師の医師登録基準とその運用は、安全管理方策の中でも、非常に重要な意味を持つものと理解しております。

【参考：TERMSにおける処方医師登録要件】

この点、レナリドミド製剤と同様に催奇形性を有することから特別な安全管理方策を取ることが求められるサリドマイド製剤についてはサリドマイド製剤安全管理手順（TERMS[®]）の遵守が求められています。ただし、「6.2 処方要件」「6-①処方医師」の定めがあり、具体的には以下のとおりです。

6-① 処方医師（抜粋）

登録要件は、以下の1)～5)の全てを満たすものとする。

- 1) サリドマイドの催奇形性及び本手順に関する情報提供を受けている
- 2) 本手順を理解し、遵守に同意が得られている（別添様式 1）
- 3) 産科婦人科医師と連携を図ることに同意が得られている（別添様式 2）
- 4) 研修医ではない（ただし、日本血液学会認定血液専門医、日本皮膚科学会認定皮膚科

専門医又は日本神経学会認定神経内科専門医は除く)

5) 次のいずれかに該当する

【多発性骨髄腫の場合】

- ・日本血液学会認定血液専門医
- ・日本血液学会認定血液専門医と連携が可能である医師
- ・上記以外にあっては、TERMS 委員会にて評価し、藤本製薬株式会社が登録して差し支えないと判断した医師

(以下略)

この処方医師の登録要件においては、多発性骨髄腫に対する治療の場面では、少なくとも規程文言上は、「日本血液学会認定血液専門医と連携が可能である医師」は、同一医療機関にて専門医に直接指導を受けることができず、かつ、特段評価・審査を経ない場合でも、対象薬剤を処方することが可能となっており、RevMate の規程に比すと緩やかな定めとなっており、処方医師の基準が異なります。

3. 提言及び検討のお願い

前述の貴省のご方針によれば、後発薬に関して、「特段の事情等から同管理手順以外の管理手順を用いることを希望する企業が出てきた場合には、その必要性・妥当性も含め、個別に適否を検討することとする。」となっております。

当委員会としても、安全管理の方針につき、胎児曝露防止の観点から妥当性がある方法を承認されることに異論はありません。ただし、同一の医薬品につき、処方要件等については原則として同一の基準を用いられるべきことは当然だと思われまじ、前述のように医師の登録基準及び運用はレナリドミド製剤の安全管理において非常に重要な点であることから、仮に例外的にレブラミド・ポマリスト適正管理手順以外の方法で承認される場合においても、少なくとも医師の登録基準等については、先発品と同一の内容で承認されることが適切ではないかと思料いたします。なお、議論の上で先発品における管理手順を含めて変更・統一されることも選択肢だと考えております。

同一の医薬品を同一疾病に対して処方する場合、特にレナリドミド製剤のように厳しい規制がなされている場合、医師が医薬品を選択する際、登録基準上、自身が処方可能かどうかは重要な要素だと思われまじ。そのような状況で、登録医師基準に違いがあれば、より緩やかな基準の製品が選択されることは想像に難くありませんが、医師登録基準が胎児曝露防止のための重要な要素であることも踏まえ、このような事態は到底適切とはいえません。

以上のとおり、レナリドミド製剤は胎児曝露防止の観点から特別の手順が定められた薬剤であることを踏まえ、貴省においては、レナリドミド製剤の処方医師の登録基準若しくは運用の統一について、適切な規制権限を行使いただき、また、この分野で既に TERMS と RevMate という二つの安全管理手順が併存しているところですが、将来的には、これらの差異を解消して統一運用を目指すことも含めて検討いただき、適切な規制権限を行使いただきますよう、お願い申し上げます。

以上