

薬生薬審発1206第3号
薬生安発1206第1号
平成30年12月6日

各〔都道府県〕
〔保健所設置市〕衛生主管部（局）長 殿
〔特別区〕

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

サリドマイド製剤、レナリドミド製剤及びポマリドミド製剤の使用に当たっての
安全管理手順の改訂について（医療機関への注意喚起及び周知徹底依頼）

サリドマイド製剤（販売名：サレドカプセル25、同50及び同100）、レナリドミド製剤（販売名：レブラミドカプセル2.5mg及び同5mg）及びポマリドミド製剤（販売名：ポマリストカプセル1mg、同2mg、同3mg及び同4mg）（以下「サリドマイド製剤等」という。）の使用に当たっては、胎児曝露を未然に防止するための安全管理方策として「サリドマイド製剤安全管理手順」（以下「TERMS」という。）及び「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」（以下「RevMate」という。）が定められています。

TERMS第三者評価委員会及びRevMate第三者評価委員会からの提言等に基づき、平成30年4月5日に第8回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にてTERMS及びRevMateの改訂内容の検討を行いました。その後、同年6月26日の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、TERMS及びRevMateの改訂案について審議を行い了承され、同年8月3日の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会に報告したところです。

今般、改訂後のTERMS及びRevMateの実施に向けた準備が整いましたので、下記のとおり概要をお知らせするとともに、今後、改訂されたTERMS及びRevMateを実施するに当たり、サリドマイド製剤等の安全確保が徹底されるよう、貴管下の医療機関に対して周知をお願いいたします。

なお、改訂後のTERMS及びRevMateはそれぞれ、藤本製薬株式会社のホームページ（<http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/iyakuhin.html>）及び、セルジーン株式会社のホームページ（<http://www.revmate-japan.jp/index.html>）に、本通知日以

降に掲載され、平成 31 年 2 月 1 日付けで施行される予定です。

記

1. TERMS 改訂の概要

(1) 薬剤管理者の要件の見直しについて

サリドマイド製剤のリスクを理解し、患者と定期的に接する機会がある、患者の身近な者、医療関係者又は介護職員等を薬剤管理者の要件として設定

(2) 残薬の回収について

残薬の回収が困難な場合であって、第三者曝露のリスクが見込まれない場合には、残薬の回収を必須としない

(3) 定期確認票の運用の見直しについて

- ・男性患者及び女性患者 C (※ 1) の定期確認票の提出先を医師又は薬剤師とする
- ・女性患者 B (※ 2) の定期確認票は廃止とする

(4) 女性患者 C の同意書について

パートナーの情報の企業への提供に同意する項目を廃止する

(※ 1) 女性患者 B に該当しない場合で、処方医師が本剤の服用による治療方法が適切と判断した女性

(※ 2) 以下の区分のいずれかを満たす女性患者

- ① 自然閉経した女性 (45 歳以上で 1 年間以上月経がない)、子宮又は両側 卵巣を摘出した女性、あるいは子宮又は両側卵巣が先天的にない女性
- ② 年齢にかかわらず、産婦人科専門医が産婦人科診療ガイドライン (婦人科外来編の早発卵巣不全の項) に準じて、定期的に卵巣機能が停止していると確認した女性
- ③ 処方医師が、患者の申告を踏まえ、全身状態不良等の重篤な身体的理由により妊娠の機会がないと判断した女性

2. RevMate 改訂の概要

(1) 薬剤管理者の要件の見直しについて

レナリドミド製剤及びポマリドミド製剤のリスクを理解し、患者と定期的に接する機会がある、患者の身近な者、医療関係者又は介護職員等を薬剤管理者の要件として設定

(2) 残薬の回収について

残薬の回収が困難な場合であって、第三者曝露のリスクが見込まれない場合には、残薬の回収を必須としない

(3) 定期確認票の運用の見直しについて

- ・男性患者、C 女性 (※ 3) の定期確認票の提出先を医師又は薬剤師とする
- ・B 女性 (※ 4) の定期確認票は廃止とする

(4) ハンディ端末から、タブレット端末への移行に伴う所要の改訂

(※3) B女性の条件を満たさない女性患者（妊娠する可能性のある女性患者）

(※4) 以下のいずれかを満たす女性患者

- ① 自然閉経した女性（45 歳以上で、1 年以上月経がない）、子宮又は両側卵巢を摘出した女性、あるいは子宮又は両側卵巢が先天的にない女性
- ② 年齢にかかわらず、産婦人科専門医が産婦人科診療ガイドライン（婦人科外来編の早発卵巢不全の項）に準じて、定期的に卵巢機能が停止していることを確認した女性
- ③ 処方医師が、患者の申告を踏まえ、全身状態不良等の重篤な身体的理由により妊娠の機会がないと判断した女性

参考：平成三十年度第一回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 資料1-8

<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000341849.pdf>

TERMS 及び RevMate の改訂について

1. 背景

多発性骨髄腫等の治療薬であるサリドマイド並びにこれと類似の化学構造を有するレナリドミド及びポマリドミドは、強い催奇形性を有する薬剤であることから、胎児への薬剤曝露防止を目的とした厳格な管理手順（サリドマイド：サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）、レナリドミド・ポマリドミド：レブラミド・ポマリスト適正管理手順（RevMate））の実施が義務づけられている。

今般、TERMS 第三者評価委員会及び RevMate 第三者評価委員会の調査及び意見を踏まえ、平成 30 年 4 月 5 日第 8 回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において TERMS 及び RevMate の改訂に関する審議を実施し、同年 8 月 3 日の安全対策調査会です承された。

RevMate において、ハンディ端末からタブレット端末へのシステムの移行に伴う改訂を含め、平成 30 年 12 月 6 日に TERMS 及び RevMate の改訂に関する通知を発出した。

2. TERMS 及び RevMate の主な改訂について

（１）薬剤管理者の要件の見直しについて

＜概要（RevMate 第三者評価委員会提言書）＞

薬剤管理者の設置については、患者本人が確実に薬剤を管理できることを処方医が確認した場合に限り、設置の省略を可能としているが、RevMate 第三者評価委員会によるアンケート調査から、薬剤管理者を設置していない患者に対し、患者本人による管理が難しくなってきた場合において、設置するタイミングの指標がない、管理者になり得る人がいない場合があり困るといった状況があることが分かった。

また、今後、高齢化の進行等により、患者自身のみでは薬剤管理が困難な患者が増えること、薬剤の処方を受けている患者が施設に入所するなどのケースも想定される。

以上を鑑み TERMS 及び RevMate とともに、下記のとおり施設への入所や在宅医療等も考慮した具体的な薬剤管理者の要件を設定する。

【薬剤管理者】

患者以外の者の誤飲防止や不要となった薬剤の返却等の徹底のため、患者に代わって薬剤管理を行い、下記の要件を全て満たすと処方医師が判断した、患者の身近な者（家族、親戚、近隣住民）、医療関係者又は介護職員等。

- ・ 本剤が胎児に障害を起こす可能性があることを理解している者
- ・ 処方された本剤を患者以外に共有したり、譲ってはならないことを理解している者
- ・ 患者と定期的に接する機会がある者

ただし、患者本人が自身で確実に薬剤を管理でき、且つ不要になった薬剤の返却を徹底できると処方医師が判断した場合に限り、薬剤管理者の設置を省略することができる。なお、患者の状態は変化するため、薬剤管理者の設置を省略可能と判断した患者についても、診察の都度患者の状態を確認し、薬剤管理者の設置の必要性について判断すること。

(参考) 現行の TERMS 及び RevMate の薬剤管理者の定義

○TERMS

患者の薬剤管理を行い、患者以外の者の誤飲防止や不要になった薬剤の返却を徹底するため等を選定される患者の身近な者又は医療関係者（患者本人が自身で確実に薬剤を管理でき、且つ不要になった薬剤の返却を徹底できると処方医師が判断した場合に限り、設置の省略を可能とする。ただし、患者本人が薬剤を管理できなくなった場合は、薬剤管理者を設置するものとする）。

○RevMate

患者に代わってレブラミド[®]、ポマリスト[®]の管理を行う者。ただし、患者本人が自身で確実に管理できることを処方医師が確認した場合に限り、薬剤管理者の設置を省略することができる。

（２）残薬の回収について

<概要>

平成 30 年 2 月 28 日に開催された第 34 回 TERMS 第三者評価委員会において、死亡した患者の残薬を回収するために、企業が薬剤師に対して患者の個人情報の取得を試みたという企業の報告に対して、一部の委員より「残薬の数の確認を含む第三者暴露防止」と「企業による安全管理手順」への関与に共通して関わるもので、現実的かつ社会的に許容可能な対応を検討する必要があるのではないかと指摘があった。

現行の TERMS 及び RevMate の残薬の回収に関する記載については、治療の中止等により、不要な薬剤が発生した場合に関する記載はあるものの、患者が亡くなった場合など、回収が困難な場合に関する記載はない状況であるため、TERMS 及び RevMate の薬剤の返却に関する記載の項に、薬剤の返却が困難な場合の対応として下記のとおり追記する。

ただし、独居の患者が亡くなった場合など、残薬の回収が困難な場合であって、第三者曝露のリスクが見込まれない場合にはこの限りではない。

（参考）現行の TERMS 及び RevMate の薬剤の返却の記載は下記のとおりである。

○TERMS

8. 1. 4. 薬剤の返却

本剤の服用中止等の理由で不要薬が発生した場合は、患者又は薬剤管理者は不要薬を 調剤元の医療機関の責任薬剤師等へ返却する。

返却を受けた責任薬剤師等は、不要薬受領書（別添様式 37）を患者又は薬剤管理者へ交付する。

○RevMate

11. 4. 不要な薬剤の返却

レブラミド®、ポマリスト®による治療の中止等により、不要な薬剤が発生した場合、患者又は薬剤管理者は不要な薬剤を責任薬剤師へ返却する。返却を受けた責任薬剤師は、ハンディ端末に所定の事項を入力し、「RevMate®返却薬剤受領書」（様式 25）を発行する。なお、ハンディ端末の不具合等の場合は、「RevMate®ハンディ端末不具合時連絡書」（様式 23）に必要事項を記入し、RevMate®センターに送信する。RevMate®センターは、内容を確認し、「RevMate®返却薬剤受領書」（様式 25）を発行する。

（３）TERMS に関する女性患者 C の同意書の改訂

<概要（TERMS 第三者評価委員会からの指摘）>

現行の TERMS の女性患者 C の同意書の下記文言について、女性患者 C のパートナーの情報を企業に提供することにより、胎児曝露防止につながるとは考えにくいため、TERMS 第三者評価委員会からの指摘のとおり、下記文章を削除する。

【同意書抜粋】

また、必要に応じて、パートナーの情報を藤本製薬株式会社に提供することを承諾します。

（４）定期確認票の運用の見直し

＜概要（RevMate 第三者評価委員会提言書、検討会報告書）＞

- ① 定期確認票の提出先は「医師」となっているが、RevMate 第三者評価委員会のアンケート調査によると、医師、薬剤師ともに提出先は「薬剤師」が最も良いと考えていることが明らかになった。

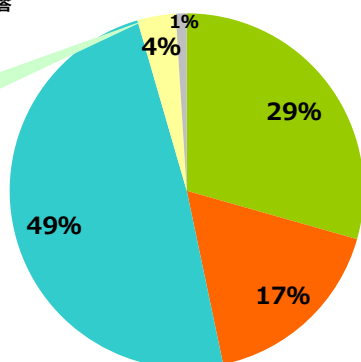
【医師アンケート調査結果】

【薬剤師アンケート調査結果】

Q18 患者さんにとってどのような提出方法が望ましいか
N=490

■ 患者さんご自身で製薬企業へ郵送 ■ 医師へ手渡し
■ 薬剤師に手渡し ■ その他
■ 非回答

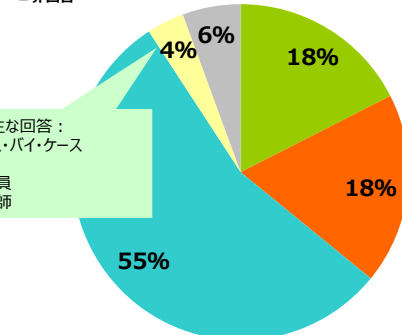
その他主な回答：
◇メーカーから患者さんへ
『定期確認票』を郵送して、
患者さん自身でメーカーさんへ郵送する



Q18 患者さんにとってどのような提出方法が望ましいか
N=674

■ 患者さんご自身で製薬企業へ郵送 ■ 医師へ手渡し
■ 薬剤師に手渡し ■ その他
■ 非回答

その他主な回答：
◇ケース・バイ・ケース
◇不要
◇事務員
◇看護師



- ② 平成 26 年 12 月にとりまとめられた検討会の報告書によると、患者の遵守状況の確認を医療関係者による確認のみとする案が支持されていたものの、段階的な改訂を行うべきとの結論になり、定期確認票を用いて、患者自身による遵守状況の報告は継続することとなった。一方で、平成 27 年 9 月の安全対策調査会において、遵守状況の確認を医療関係者に統一する手順について引き続き検討すべきとの意見が出されている。上記の意見を考慮した審議の結果、下記のとおりとりまとめられた。

○男性患者 A、女性患者 C の定期確認票の提出先を医師又は薬剤師とする。

※患者が薬剤師に定期確認票を提出する場合、薬剤師は必要に応じてその内容を医師に報告する。

○女性患者 B の定期確認票は廃止とする。

※これまで定期確認票で確認していた患者の薬剤管理の遵守状況については、遵守状況確認票を用いて医療関係者が確認する。

なお、定期確認票の効果に関する調査研究を実施し、その結果を踏まえ定期確認票について再度検討を行う予定である。

サリドマイド製剤、レナリドミド製剤及びポマリドミド製剤について

(1) サリドマイドについて

- サリドマイドは、昭和 30 年代後半に催眠鎮静薬として販売され、妊娠中の女性が服用することにより胎児に重度の先天異常を引き起こしたため、世界各国で販売中止と回収が行われた薬剤である。我が国では昭和 37 年に催奇形性の副作用のため販売停止、回収等の措置が執られた。
- 1990 年代後半に、多発性骨髄腫等に対するサリドマイドの効果を示す研究結果が報告される等、その有効性が示されるようになり、我が国においても、主に医師の個人輸入により使用されるようになった。
- 平成 10 年にはサリドマイドの販売が米国で承認され、その後、平成 20 年には我が国においても多発性骨髄腫の治療薬として再承認された。承認に当たっては、承認条件として、胎児暴露防止を目的とした「サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS)」の実施が義務づけられた。

(2) レナリドミド及びポマリドミドについて

- レナリドミド及びポマリドミドは、多発性骨髄腫に対する新薬として開発された薬剤であり、サリドマイドと類似の化学構造を有し、動物実験においてサリドマイドと同様に催奇形性を有することが確認されている。
- 平成 22 年に我が国においてレナリドミドが承認された際には、TERMS と同様に胎児暴露防止を目的とした「レブラミド適正管理手順 (RevMate)」の実施が義務づけられた。平成 27 年にポマリドミドが承認された際、RevMate は「レブラミド・ポマリド適正管理手順 (RevMate)」改定され、レナリドミドと同様の管理が義務づけられた。

一般名	サリドマイド	レナリドミド	ポマリドミド
販売名	サレドカプセル 25、 同カプセル 50 同カプセル 100	レブラミドカプセル 2.5mg、5mg	ポマリドカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
製造販売業者	藤本製薬株式会社	セルジーン株式会社	セルジーン株式会社
承認日	平成 20 年 10 月 16 日	平成 22 年 6 月 25 日 (5mg) 平成 27 年 10 月 28 日 (2.5mg)	平成 27 年 3 月 26 日
効能・効果	・再発又は難治性の多発性骨髄腫 ・らい性結節性紅斑	・多発性骨髄腫 ・5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 ・再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL)	・再発又は難治性の多発性骨髄腫
安全管理手順の名称(資料 2 参照)	サリドマイド製剤安全管理手順 TERMS (タームス)	レブラミド・ポマリド適正管理手順 RevMate (レブメイト)	レブラミド・ポマリド適正管理手順 RevMate (レブメイト)
薬価	25mg : 4,757.60 50mg : 5,670.30 100mg : 6,758.10	2.5mg : 7,838.30 5mg : 9,339.50	1mg : 42,624.80 2mg : 50,802.00 3mg : 56,294.50 4mg : 60,548.00
米国での承認時期	1998 年 (平成 10 年) 7 月 (らい性結節性紅斑) 2006 年 (平成 18 年) 5 月 (多発性骨髄腫)	2005 年 (平成 17 年) 12 月 (骨髄異形成症候群) 2006 年 (平成 18 年) 6 月 (多発性骨髄腫) (ATLL は米国での承認なし)	2013 年 (平成 25 年) 2 月 (多発性骨髄腫)
米国での管理手順	THALOMID REMS (旧 STEPS)	Revlimid REMS (旧 RevAssist)	Pomalyst REMS
欧州での承認時期	2008 年 (平成 20 年) 4 月 (多発性骨髄腫)	2007 年 (平成 19 年) 6 月 (多発性骨髄腫)	2013 年 (平成 25 年) 8 月 (多発性骨髄腫)
欧州での管理手順	RMP-PPP 及び各国独自の規制	RMP-PPP 及び各国独自の規制	RMP-PPP 及び各国独自の規制

TERMS 及び RevMate について

(1) TERMS の概要

サリドマイドの製造販売承認に当たって、サリドマイド被害者団体のいしずえから、①日本におけるサリドマイドの安全管理は、米国 STEPS と同程度かそれ以上の確実性を持って胎児の健康被害発生を防止できるものであるべき、②その検討には厚生労働省も積極的に関与すべきとの要望がなされた。これを受け、厚生労働省に「サリドマイド被害の再発防止のための安全管理に関する検討会」が設置され、承認審査と並行して、サリドマイドに係る情報提供及び教育、登録、評価等を構成要素とする「サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS、Thalidomide Education and Risk Management System)」が検討され、TERMS の実施が製造販売承認の条件とされた。

(2) RevMate の概要

サリドマイドと類似の構造を有するレナリドミド及びポマリドミドについても、サリドマイドと同様に催奇形性を有することから、製造販売承認に当たって、TERMS と同様の安全管理プログラムの実施を承認条件として義務づけることとされ、日本の医療環境等の現状に即したプログラムとして、セルジーン株式会社により、レナリドミド製剤の安全管理手順である「RevMate (レブラミド・ポマリスト適正管理手順)」が作成されている。

なお、RevMate は、TERMS と同様に米国における STEPS や RevAssist を参考に作成されており、第三者評価委員会による監視体制等、制度の基本的な枠組みは TERMS と共通である。

(3) TERMS 及び RevMate の実施状況

	TERMS (平成 30 年 2 月 28 日現在)	RevMate (平成 30 年 2 月 28 日現在)
登録施設数	856 施設	1,038 施設
処方医師登録数	5,015 人	3,611 人
責任薬剤師登録数	799 人	1,060 人
登録患者数	11,395 人	36,025 人