

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（第2回）	
平成25年10月3日	参考資料2

ヨーロッパにおけるレナリドミドの妊娠関連症例一覧（妊娠、パートナーの妊娠、及び妊娠時の薬物曝露・妊娠時の母体の曝露）

表A. 女性患者の妊娠

No	初回情報入手日	発生国・ 情報原	概要
1	2010年5月29日	フランス・ 自発報告	<p>2010年5月14日、医療専門家より初回情報入手。</p> <p>サイトケラチン(CK)-8陽性でNK細胞の免疫不全を伴う皮膚T細胞性リンパ増殖性疾患(40歳・女性)が治療のため、2008年2月から2010年2月1日まで20mg/日にてlenalidomideが投与された。2010年2月8日に処方された薬剤を患者は服用していないことが確認され、最終服用日は2010年2月1日。</p> <p>既往歴/合併症は、プロトロンビン(factor II)のホモ接合体遺伝子変異(過去に血栓ができた際に診断された)による血液凝固異常のハイリスク。</p> <p>過去15ヶ月間のベータHCG値は、正常(非妊娠)。催奇形性作用を有するZeclar (clarithromycin)及びPreviscan (fluindione)を併用していた。</p> <p>2010年5月10日、ベータHCG値50,000。</p> <p>2010年5月11日、ベータHCG値56,000(妊娠反応陽性)。</p> <p>2010年4月2日が最終月経。2010年5月17日に実施された超音波検査では妊娠7週と診断された。受精日は2010年3月末と推定された。妊娠の原因是、避妊法及び予防法の欠如であった。患者は、出血及び感染リスクのため、経口避妊薬及び子宮内避妊器具は使用できず。担当医は、「患者の夫には避妊を遵守する旨を指導していた。」と報告。</p> <p>患者が、「夫はコンドームを使用することを望まない。」と述べたことから、担当医は危惧し、2010年1月末で患者のlenalidomide治療を中止した。超音波検査により推定された妊娠期間中に、lenalidomideを服薬していたか(最終服薬日が2010年2月1日であったか)どうかを確認するため、未使用のカプセルを薬局に返却する旨を要請。患者は、人工妊娠中絶を望んでいない。</p> <p>2010年6月2日、処方医より追加情報入手。</p> <p>初回報告以降に、処方医は患者と面会。</p> <p>患者は、原疾患の状態、感染性疾患、及び妊娠に関する診察のため10日間入院した。</p> <p>2010年2月に調剤された42カプセルは返却されていないが、患者は「全ての薬剤を廃棄した」と報告。</p> <p>担当医は、患者の発言を信用し、「患者は妊娠時における薬剤曝露のリスクを理解していた。」と述べた。</p> <p>前回の報告に関する修正はなし。</p> <p>2011年1月14日、処方医より追加情報入手。</p> <p>既往歴/合併症として、陰部ヘルペス及びインスリン非依存性糖尿病。</p> <p>2010年4月10日に懷妊したと考えられる。血清学的検査の結果、風疹陽性。</p> <p>同年12月17日(妊娠37週)、帝王切開で2,785g 49cmの男児を出産。アプガールスコアは10。</p>

		<p>退院時の診察より、男児に異常なし。入院中、患者に鎮痛剤及び Lovenox を投与。 同年 12 月 27 日、患者退院。</p> <p>2011 年 6 月 29 日、追加情報入手。 本症例(42 歳)のパートナーは 30 歳。子宮内の Previscan 曝露といったリスクファクターにもかかわらず、6 カ月の時点で新生児に先天異常なし。報告者によると、lenalidomide は閾値に達する前に投与中止となっていることから、子宮内の lenalidomide 曝露はないと考えられる。 新生児については経過観察のため小児科及び免疫・血液科を受診する予定であり、本報告時において免疫不全は検出されず。</p>
--	--	--

表 B. 男性患者のパートナーの妊娠

No.	初回情報入手日	発生国・情報原	概要
2	2010年4月2日	フランス・ 自発報告	<p>2010年3月31日、医師より情報入手。</p> <p>多発性骨髄腫(再発)患者(55歳男性)が治療のため、lenalidomideを25mg/日で3サイクル投与(1-21日/28日)。併用薬はdexamethasone。それ以外の既往歴/合併症情報は提供されず。</p> <p>当該患者は、身寄りが無くアフリカで一人住まいしており、父親になることを希望していなかった。</p> <p>当該患者は、「妻が妊娠していた」と担当医に電話で連絡(日付不明)。</p> <p>担当医は、自発的な人工妊娠中絶を勧めたが、担当の婦人科医師から「アフリカでは人工妊娠中絶はたいへん困難であり、患者が受けける苦しみを計り知ることはできない。」と連絡あり。</p> <p>2010年4月1日に入手した追加情報によると、人工妊娠中絶が実施された(日付不明)。</p> <p>多発性骨髄腫との診断は2000年。患者のパートナーの妊娠が報告された際、患者は3サイクルのlenalidomide投与を受けていた。患者のパートナーは正式な配偶者ではない。</p> <p>2010年4月15日、担当医より追加情報入手。</p> <p>lenalidomide(25mg/日、連日)は2010年1月より服用開始。受胎日は2010年2月13日。</p> <p>2010年3月12日の妊娠反応検査(beta HCG)で陽性となり、患者のパートナーの妊娠が確認された。患者はコンドームの使用を忘れ、避妊をしなかったとのことである。人工妊娠中絶の実施日は、2010年4月1日。</p>
3	2011年1月21日	スペイン・ 臨床試験	<p>2011年1月10日、医療専門家より初回情報入手。</p> <p>2010年7月に診断された多発性骨髄腫患者が「lenalidomide投与患者を対象とした非介入、観察、承認後安全性試験」に登録され、治療のため、治験薬のサイクル1(2010年11月15日～2010年12月5日)としてlenalidomide 25mg/日(経口)を服用開始。</p> <p>関連する既往歴は、dexamethasoneと共にbortezomibによる導入療法(2010年7月～2010年8月)の前治療歴、未特定の治療との併用(2010年9月～2010年10月)、腎仙痛(結石の排出なし)、腰痛及びNCI-CTCグレード1の神経障害などであった。静脈血栓塞栓症の既往はなかった。併用薬は造血コロニー刺激因子、予防薬としての低分子量ヘパリン及びdexamethasoneなどであった。</p> <p>患者は妊娠防止プログラムに関するカウンセリング及び教育を受けた。</p> <p>本試験中、最後の来院時に、患者からパートナーの月経がないとの話があった。患者によれば、患者は避妊しておらず、妻は妊娠したかもしれないとのこと。患者の妻の身元は不明である。患者はZometa(ゾレドロン酸)の投与を開始する予定であったため、パートナーとともに来院する必要があり、その際の妊娠検査で妊娠が確認された。しかし、患者は医師とのミーティングに参加せず、患者と連絡を取るために何度か電話したが、電話に出なかった。</p> <p>報告時には妊娠は未確認であり、妊娠反応検査が可能な限り早期に実施される予定であった。妊娠に伴いlenalidomideの投与について取られた措置の情報は提供されず。妊娠の可能性の転帰についても情報は提供されず。</p> <p>2011年1月24日及び2011年1月31日、医療専門家より追加情報入手。</p>

			<p>医療専門家は男性患者のパートナー(30歳女性)の妊娠を認識していた。患者のパートナーは薬局で購入した商標不明の妊娠検査薬を使用して妊娠に気付いた(正確な実施日は不明)。報告によればいずれの治験担当医も患者の妻と直接に連絡しておらず、得られた情報はすべて患者からの情報であった。</p> <p>2011年1月31日に担当医より, lenalidomide を投与中であった男性患者の女性パートナーが妊娠中絶を決意したことを確認。2011年1月26日, 婦人科医が経膣超音波検査(子宮内胎嚢の可視化)により妊娠を確認。Gravindex(尿の凝集阻害による妊娠検査薬)の再検査は実施せず。女性パートナーは婦人科医に「混合経口避妊薬を使用していたが, 服用を忘れた」と報告。同日(2011年1月26日), 女性パートナーは合法的中絶の説明同意書に署名した。婦人科医は2011年1月28日にmifepristone 200 mg, 同日, misoprostol 800 mg を経膣投与。2011年1月31日, パートナーは人工妊娠中絶のため分娩室に入室。経膣超音波検査により, 胎嚢を認めないことを確認し, 薬剤誘発性人工流産が完了した。</p>
4	2012年12月6日	フランス・ 自発報告	<p>2012年11月27日, 医療従事者より初回情報入手。</p> <p>2012年10月29日, 多発性骨髄腫患者(50歳男性)が治療のため lenalidomide 15 mg/日の服用開始。治療の切り替え前の2012年6月25日～2012年10月29日, 患者は thalidomide 100 mg/日を使用していた。同時に, 2012年6月25日より, 患者は bortezomib 1mg/m² 及び dexamethasone 40mg/日を投与されていた。</p> <p>患者のパートナー(妻, 31歳女性)の妊娠が報告された。妊娠は超音波スキャンにより確認され, 進行中と報告された。報告によれば, 妊娠開始日は2012年10月2日(妊娠10週との報告と一致して, 受胎日と考えられる)であった。妊娠に関する勧告内容を確定するため, 2週間以内に再度超音波検査を実施する計画であった。</p> <p>妊娠歴, 出産歴, 最終月経日など妊婦の既往歴に関する情報は提供されなかった。</p> <p>妊婦は先天異常に関するコンサルテーション／勧告機関に紹介され, 避妊方法に関する不遵守のため, 現行治療の中止が勧告された。患者は治療の催奇形性リスクについて説明を受け, 理解していた。報告によれば, 患者とパートナーは避妊法として経口避妊薬を使用していた(確認予定)。</p> <p>処方医は, 妊婦のパートナーに対する lenalidomide の投与を継続するつもりであるとのこと。ただし, セルジーン社は今後の性交渉でコンドームが使用されない疑いがあれば, 治療を中止する必要があると強調した。</p> <p>2012年11月30日, 処方医及びパートナーの婦人科医より追加情報を入手。</p> <p>患者の処方医は, 患者のパートナーは31歳, 妊娠開始日は2012年10月2日(±3日)と確認した。日付は, 患者が受診した独立の婦人科医(開業医)が実施した, 最初の超音波検査に基づく。この婦人科医は, 妊娠が「証明され, 進行中である」ことを患者のパートナーに確認した。処方医は, 患者が避妊していたが受胎時には無効であったのか, 避妊していなかったのか知らなかった。</p> <p>患者は2012年6月に多発性骨髄腫と診断された。患者は bortezomib + dexamethasone + thalidomide による一次治療を受けた。患者の thalidomide 投与期間は2012年6月25日～2012年10月13日, 投与量は50 mg, 0-0-2/日であった。その後, 1次治療中に不十分な部分寛解と疾患進行が認められたため, 2012年10月29日～11月11日, その後11月20日から現在までの期間, bortezomib + dexamethasone + lenalidomide による2次治療を受け, lenalidomide の投与量は15 mg, 0-0-1/日であった。</p> <p>患者とパートナーは, 妊娠中の thalidomide /lenalidomide 曝露のリスクについて, 医師から再度説明を受けた。しかし, パートナーは, 患者が先天異常を引き起こしうる治療を受けていることを説明されても, 妊娠継続を希望した。妊娠は偶発的ではなく, 患者とパートナーが望んだものであった。</p>

		<p>セルジーン社は、処方医及び婦人科開業医に対して、精液中には thalidomide(及び lenalidomide)が認められ、受胎時及びその後の妊娠期間中に潜在的な曝露リスクがあることを情報提供していた。</p> <p>処方医は Teratogenic Agent Reference Center(TARC)に連絡し、現状に対する指針を求めた。TARC からの詳細な回答内容には、以下の記載があった。</p> <p>投与日を考慮すると、thalidomide への曝露は無月経期間(WA)の 0~3.4 週(すなわち、受胎時)、lenalidomide への曝露は 6 WA 以降(すなわち器官形成期の一部)に生じたと考えられる。thalidomide は前臨床試験で変異原性を示していないため、精子の染色体物質の損傷はないと考えられる。治療中の男性のパートナーである妊婦にとって、精液中に存在する thalidomide 及び lenalidomide への臍内曝露の潜在的リスクがあるかについては、疑問が残る。</p> <p>専門的知見によれば、thalidomide の催奇形性リスク期間は、受胎の 20 日後、すなわち 4.6 WA より始まると考えられる。この患者では、曝露が生じたのは 3.4 WA までであることが、もう一つの安心材料となった。lenalidomide については、精液中の薬剤がすべて臍内経路で吸収された(最悪の場合の想定)と仮定すると、母体血中では、$2 \mu\text{g}$ が 6 L 中に希釈されることになる。したがって、血漿中濃度は、治療濃度(平均 219 ng/mL)未満、あるいはウサギでの NOAEL(3 mg/kg/日)と比べるとかなり低い濃度となる。結論として、専門的知見に基づき「この妊娠については通常の追跡以外に特別なモニタリングは不要と考えられる。」旨が結論付けられた。いずれにしても、残りの妊娠期間中は予防策としてコンドームの使用が推奨された。したがって、開業医は、リスクのある妊娠を専門とする産婦人科医による診察は、それ以降は不要と判断した。</p> <p>医師の説明にもかかわらず夫妻はコンドームの使用を拒否したが、残りの妊娠期間中は性交渉を行わないとしたことが報告された。この情報に照らし、処方者は患者の lenalidomide 投与継続を希望した。</p> <p>2013 年 2 月 19 日、医療従事者より、さらなる情報を得るために電話した際の追加情報(女性パートナーの同意が得られるまで保留)を入手。報告者によれば、妊娠(21 週目)の経過は順調であり、形態は正常とのことであった。</p> <p>追加情報は、パートナー(女性)の同意が得られるまで保留。</p> <p>2013 年 3 月 8 日、処方医及びパートナーの婦人科医より追加情報を入手。</p> <p>患者のパートナーの妊娠前の体重は 132kg、身長は 170 cm。</p> <p>最終月経期から推定した妊娠開始日は 2012 年 10 月 6 日。</p> <p>超音波診断から推定した妊娠開始日は 2012 年 9 月 29 日。</p> <p>2013 年 2 月 4 日付報告によれば、妊娠は臨床的に正常であると評価され、超音波検査結果が裏付けられた。</p> <p>2012 年 12 月 14 日(妊娠初期)の超音波検査結果は以下のとおり。</p> <p>計測結果は以下のとおり。頭殿長(CRL) : 66.2 mm、大横径(BPD) : 23.3 mm、頭蓋周囲(CP) : 82.4 mm、腹囲(AP) : 63.2 mm、大腿骨長(FL) : 7.9 mm、項部透過性(NC) : 1.20 mm</p> <p>バイタルサインの検査結果から、胎児の心臓の活動が確認された。心拍数は 149 bpm。検査中、胎児の活発な動きを認めた。</p> <p>エコー輝度が不十分であり、検査条件は十分ではなかった。</p> <p>2013 年 2 月 22 日の超音波検査(妊娠初期)の結果は以下のとおり。</p> <p>大横径(BPD) : 55.0 mm、頭囲(HC) : 200.3 mm、腹部横経(TAC) : 57.5 mm、腹囲(AC) : 177.1 mm、大腿骨長(FL) : 39.5 mm、小脳横径 : 22.7 mm、眼窩間距離(IOD) : 25.2 mm、鼻骨 : 6.8 mm、足 : 43.9 mm、胎児の推定体重(BPD-HC-AC-FL) : 519 g(±15%)</p> <p>バイタルサインの検査結果から、胎児の心臓の活動が確認された。心拍数は 140 bpm。検査中、胎児の動きを認めた。</p>
--	--	--

		<p>形態学的評価は困難であったが、以下の所見が認められた。</p> <p>頭蓋:頭蓋円蓋部の形状及び輪郭は正常。脳:透明中隔を含め正中線構造の位置は正常。脳室に観認可能な拡張なし。後頭蓋窓の外観は正常。顔:鼻及び口唇の外観は正常、今回は口唇裂を認めず。</p> <p>エコー輝度が不十分であり、腹部の脂肪組織が大きいため、検査条件は十分ではなかった。</p> <p>2013年5月14日、婦人科医より電話にて追跡情報を入手。</p> <p>前回の診察は2013年5月初旬。報告時、妊娠33週であり、妊娠の経過は良好。前回の超音波検査(32週、日付は情報提供されず)では、胎児の形態は正常。出産予定日は2013年6月30日。</p> <p>2013年7月15日、医師より電話にて追加情報を入手。</p> <p>医師のアシスタントによれば、出産(出生)に問題はなかったとのこと。</p> <p>その他の情報は提供されなかった。</p>
--	--	--

表 C. 妊娠時の薬物曝露・妊娠時の母体の曝露（男性被験者・患者のパートナー/医療従事者/製造所勤務職員）

番	初回情報入手日 安全性報告識別子 識別番号	発生国・ 情報原	概要
5	2011年5月9日	英国・医療 従事者	<p>2011年4月21日、薬剤師より初回情報を入手。</p> <p>2011年4月(日付は不明)、約3日前に、妊娠の可能性がある病院職員の女性(年齢不明)が、病棟で手袋を着用せずに(要確認) lenalidomide を取り扱った。</p> <p>それ以上の情報は提供されなかった。追加情報を依頼中。</p>
6	2011年12月6日	スイス・ 自発報告	<p>消費者／非医療専門家より、2011年11月22日に初回情報、2011年11月23日に追跡情報を入手。</p> <p>2011年11月22日、妊婦(10週前後、年齢20～30歳)が皮膚接触(手)により lenalidomide に曝露。直ちに手を洗い、2011年11月23日に医師を受診。詳細情報を依頼したが、この段階では、報告者はいかなる追加情報の公開も希望していなかった。</p> <p>2011年12月15日、医療専門家より追加情報を入手。</p> <p>この35歳女性の最終月経期は2011年9月初旬であった。</p> <p>患者に先天異常の家族歴はなく、アルコール摂取、薬剤使用、喫煙はいずれもなし。</p> <p>併用薬は補給療法としての葉酸及びビタミンなどであった。</p> <p>2011年11月22日又は2011年11月23日、患者が郵便小包を開封した際、開封状態であったブリスター内の lenalidomide 破損カプセルに偶然曝露された。郵送中に破損した可能性があった。製品は患者の手に接触したが、接触の際、手に傷はなく、残った粉末の吸収が促進されるような皮膚状態もなかった。患者は直ちにさらなる接触を避け、産婦人科医を受診。</p> <p>報告者によれば、報告時点では妊娠は問題なく継続していた。出産予定日は2012年6月14日と報告された。</p> <p>詳細情報を依頼する。</p> <p>2012年7月18日、照会に対する回答として、医師より詳細情報を入手。</p> <p>2012年6月、患者は正常分娩で出産。これが唯一提供された情報であり、それ以上の情報については同意が得られなかった。</p> <p>それ以上の情報は提供されず。</p>
7	2012年7月4日	英国・業務 委託会社 職員	<p>2012年5月4日、セルジーン社従業員より初回情報を入手。</p> <p>妊婦は Clinical Services 社(薬剤のアセンブリライン—FCS)で勤務していた。lenalidomide は臨床試験のため、Clinical Services 社でカプセルからブリスターに再包装される。妊婦(2012年5月9日に施設に提出された報告書によれば、出産日は2012年8月31日)が lenalidomide に曝露された可能性がある(日付は不明)。lenalidomide の2次包装中、妊婦はブリスターーシート上に白色の残留物を認めた。ブリスター(各816個、合計2,448個)が入った箱(3個)を隔離して調べたところ、調べた2箱のブリスターの最大約5%に欠陥があった。残留物の外観は白色の粉末であり、ブリスターの容器フィルムと蓋フィルムの間にたまっている場合と、容器フィルム及び蓋フィルムの表面上に出ていた場合があった。ロット12C0030/A0134Aの3箱は当該作業に交付されたままになっている。また、5,153個はFCS保管場所に保管された状態であり、他のいずれの作業工程においても加工されていないことが確認された。このように、問題が認識されたのは、包装作業でストック品を受領して最初の処理を行っている間であった。</p> <p>妊婦が、報告された残留粉末に曝露されたのか、また直接接触があったのかは不明であった。残留物が実際に lenalidomide であったことの確認を依頼する。曝露が確認された場合、上記の予定日及び報告のタイミングから、妊娠中期の終わりであった可能性が高いと考えられる(要確</p>

		<p>認)。妊婦は産婦人科医に紹介された。</p> <p>患者の人口統計学的情報及び妊娠開始日, lenalidomide 曝露の可能性の確認, 再包装施設における調査の最終結果, 産婦人科医の診察結果, 妊娠の追跡／転帰などの詳細情報を依頼する。</p> <p>2012年10月12日, 包装工程の上級管理職であった25歳の妊婦について, 照会への回答として消費者よりさらなる情報を入手。lenalidomide の曝露の可能性に関しては, 新たな情報／確認事項は提供されず。</p> <p>妊娠中, 患者は以下の検査を行った。</p> <p>2012年1月26日:超音波=正常</p> <p>2012年4月17日:超音波=正常</p> <p>2012年7月6日:超音波=大きい胎児確認</p> <p>妊娠合併症として, 高血圧, 妊娠糖尿病及び喘息などを発現。妊娠中, 妊娠糖尿病の治療薬としてMetformin及びインスリンが投与された。</p> <p>2012年8月19日, 妊娠38週で子瘤前症を発症し, 同日, 帝王切開により出産。出産後の合併症として, 輸血を要した。</p> <p>患者は正常児(出生体重4.98kg, 身長50cm)を出産した。Apgarスコアは不明。胎児ジストレス, 子宮内胎児発育遅延, 新生児合併症, 先天性欠損はいずれも認めず。追跡のための小児科への乳児紹介は行われていない。</p> <p>それ以上の情報は提供されなかった。追加情報を依頼中。</p>
--	--	---

米国におけるレナリドミドの妊娠関連症例一覧（妊娠、パートナーの妊娠、及び妊娠時の薬物曝露・妊娠時の母体の曝露）

表 A. 女性患者の妊娠（※No.1～3は詳細情報なし）

No	初回情報入手日	発生国・情報原	概要
4	2008年9月5日	米国・ 臨床試験	<p>2005年6月に診断された多発性骨髄腫の患者（39歳女性）が臨床試験（医師主導）に登録され、lenalidomide（25mg/日・経口・21日間/28日サイクル）の投与を2005年6月20日より開始した。治験開始時のECOG/Zubrodスケールは1であった。併用薬として、dexamethasone（40mg/日・経口・1～4日、9～12日、17～20日/28日サイクル、最低4サイクル）が含まれている。また、それ以外の併用薬としては、アスピリン（325mg/日・経口・28日間/28日サイクル）、Levenox（40mg・皮下注射・28日間/28日サイクル）、またはINR値2～3を目標にしたCoumadin（equivalent or Full dose）が使用された。</p> <p>2008年6月17日（第36サイクルの最終日）：患者は、次サイクルに入るための評価を行うために受診した。当日の妊娠反応検査の結果は陰性であった。</p> <p>2008年7月23日：患者の希望により臨床試験より脱落した。</p> <p>2008年7月28日：患者は、担当医に妊娠5週目であることを知らせた。</p> <p>2008年7月29日：人工妊娠中絶を実施した。</p> <p>2008年9月3日：治験担当医より追加情報入手。</p> <p>2008年6月18日～2008年7月8日：患者は、多発性骨髄腫治療目的でlenalidomide（10mg/日・経口・21日間）を服用。</p> <p>2008年7月29日：人工妊娠中絶実施。</p> <p>患者は過去に2人の子供を通常分娩により出産。この他に死産あるいは流産があったかは不明。担当医はこれ以上の情報を有していない。患者は治験担当医の診療所を受診せず。</p>
5	2010年12月13日	米国・ 臨床試験	<p>2010年12月1日、治験担当医より初回情報入手。</p> <p>2009年3月に診断されたホジキンリンパ腫患者（24歳女性）が、2010年7月12日より治療のため治験薬lenalidomide（25mg/日）の投与を開始。関連する既往歴は、2009年3月のAdriamycin, Bleomycin, Vinblastine及びDacarbazineの投与歴（8サイクル、進行あり）、2010年1月のIfosfamide, Carboplatin及びEtoposideの投与歴（5サイクル、進行あり）などであった。治験薬の効果は良好であったと報告されている。併用薬は使用されなかった。</p> <p>患者の母が施設に電話し、患者は妊娠していると連絡。家庭医によって妊娠が確認された。2010年11月29日、妊娠反応検査は陽性と報告され、同日、lenalidomideの投与が中止された。この医師主導治験の治験実施計画書には妊娠防止プログラムについて記載されており、被験者は遵守が求められている。被験者は、治験薬の胎児へのリスク及び推奨される避妊法の使用について、定期的にカウンセリングを受けていた。ただし、被験者が避妊に関する推奨事項を遵守していたかを明確に尋ねてはいなかった。lenalidomideの投与開始時より、被験者は治験実施計画書に従って妊娠反応検査を毎月受けているが、医師主導治験の治験実施計画書に従い実施された直近の妊娠反応検査（2010年11月15日に予定されていた）の結果は、治験担当医オフィスではレビューは実施されなかった。その前の妊娠反応検査（2010年10月18日実施）の結果は陰性であった。</p> <p>本治験薬は先天性欠損のリスクが高いため、患者は可能な限り早期に子宮内容除去術（D&C）を計画していた。追加情報を依頼中。</p>

			<p>2010年12月20日, 治験担当医のリサーチナースより追加情報入手。</p> <p>前の週に治験担当医が患者を診察。D&Cは受けていなかった。D&C実施予定日当日に出血が始まり, 医師より流産したと知られた。超音波検査により流産が確認された。患者は一貫して避妊法を使用していたが, コンドームのみであった。治験担当医は, その来院後4週間以上は2つの避妊法を継続して使用する必要があると患者に説明した。患者は未使用の錠剤をすべて返却した。追跡用妊娠質問票を医師に再送済みである。追加情報入手予定。</p> <p>2011年2月18日, 治験担当医より追加情報入手。</p> <p>2009年3月(日付は不明)にホジキンリンパ腫と診断され, 2010年7月12日～2010年11月29日にlenalidomideを投与された患者に関するセルジーン社Drug Safety部門からの照会に対して, 治験担当医から回答あり。2010年7月12日から2010年12月13日までの間, 予防薬としてAspirin腸溶錠を投与。報告者は, 患者のOTC薬又は漢方薬の使用については把握していない。関連する既往歴は不明。流産した日は2010年12月7日。</p> <p>セルジーン社の妊娠質問票への回答として, 以下の情報が報告された。</p> <p>妊娠歴は不明。アルコール使用歴及び喫煙歴はなし。患者の報告によれば1種類の避妊法(コンドーム)を使用していた。lenalidomideの投与再開予定はなし。妊娠中の有害事象はなし。患者のパートナーに関して求めた情報は, 不明と回答された。自然流産は20週未満, 最終月経日から6週間後であった。最終月経日は2010年10月26日であった。胎児に関する検査は実施されず。2010年10月18日の血清定量検査の結果は10未満であり, 10未満は陰性と報告された。これが最終に実施された妊娠反応検査と考えられる。</p> <p>患者の産婦人科医の氏名及び住所を要求したが, 不明との回答であった。また, 報告によれば, 処方者は医院の電話番号を受け取ったが, 患者の来院に関する情報は得られなかつたとのこと。それ以上の情報は提供されなかつた。</p>
6	2009年10月5日	米国・自発報告	<p>2009年9月22日, ナース・プラクティショナーより初回情報入手。</p> <p>形質細胞腫患者(18歳女性)が, 2008年7月より治療のためlenalidomideを25mg/日で服用(21/28日)開始。直前の調剤は, 2009年8月19日。</p> <p>既往歴/合併症として, 高血压。併用薬として, Amlodipine(5mg/日, 連日), カルシウム及びビタミンD製剤(2錠/日, 連日), dexamethasone(day 1, 8, 15, 22/28日:lenalidomideのサイクル), Vicodin(1～2錠/日, 頓用), Prevacid(30mg/日, 連日), Pentamidine(吸入500mg, 1回/月), 塩化カリウム(30meq, 3回/日, 連日)。</p> <p>患者が妊娠していると報告された。</p> <p>セルジーン社は, 社内データ(RevAssist)を確認し, 当該患者の調査記録をレビュー。いずれの調査記録にも, 当該患者は「直前の4週間は男性パートナーとの性交渉は無かった」との記載あり。当該患者は無効とされ, 医学的に明確になるまでlenalidomideを受領できず。</p> <p>翌23日, ナース・プラクティショナーより追加情報入手。</p> <p>形質細胞腫との診断は, 2007年12月。既往歴として, 治療歴(特定されず)及び外科的切除(特定されず)が追加された。lenalidomideの投与開始は, 2008年7月17日。</p> <p>サイクル1以降, 反応は良好で, 2008年8月と10月の画像検査では, 顕著な形質細胞腫の減少が認められた。直近の検査である2009年1月には, 無病状態であった。</p> <p>直近のRevAssistによる調査では, 2009年8月19日に記入された医師用調査票には「2009年8月18日に妊娠反応試験が実施され, 結果が陰性であることを患者が確認し, 処方者により確定された」旨の記載あり, 患者用調査票では, 「直前の4週間は男性パートナーと性交渉は無かった」とされており, 妊娠を疑う理由なし。同月19日に, lenalidomide 25mgを21カプセル処方が許可され, 同日調剤された。</p>

		<p>lenalidomide の服薬最終日は、2009 年 9 月 14 日。患者は、当該サイクルの服薬を完了しており、残薬なし。処方者からの情報に基づくこれまでの lenalidomide 25mg を 21 カプセル処方の許可を受けた日付は以下のとおり。</p> <p>2008 年: 7 月 7 日, 8 月 7 日, 9 月 3 日, 10 月 2 日, 10 月 29 日, 11 月 26 日, 12 月 22 日</p> <p>2009 年: 1 月 30 日, 2 月 24 日, 3 月 25 日, 4 月 21 日, 5 月 21 日, 6 月 17 日, 7 月 16 日, 8 月 19 日</p> <p>lenalidomide 25mg を 21 カプセルの調剤日は以下のとおり。</p> <p>2008 年: 7 月 10 日, 8 月 8 日, 9 月 8 日, 10 月 6 日, 10 月 30 日, 12 月 1 日, 12 月 23 日</p> <p>2009 年: 1 月 30 日, 2 月 25 日, 3 月 26 日, 4 月 23 日, 5 月 22 日, 6 月 18 日, 7 月 20 日, 8 月 19 日</p> <p>2009 年 9 月 22 日、次のサイクルの処方のために、処方者のオフィスを受診。</p> <p>ナース・プラクティショナーは、患者の妊娠を確認。</p> <p>検査結果は以下のとおり。</p> <p>2009 年 9 月 15 日、尿 beta HCG 定性検査は陽性。翌 16 日に実施された血清 beta HCG 定量検査結果は、33, 505.6 mIU/mL (5.0 mIU/mL 未満: 非妊娠, 5.0-25 mIU/mL: 妊娠初期の可能性あり, 25.0 mIU/mL 超: 妊娠が強く疑われる)。同月 15 日に実施された妊娠反応検査は、次回の処方のために規定されている検査であった。患者の最終月経期は、同年 8 月第 1 週。患者は、妊娠 6 週から 8 週と報告された。</p> <p>以前に報告したとおり、同年 8 月 19 日に実施された患者調査票では、「その前の 4 週間は男性パートナーとの性交渉はなかった。」と報告している。患者は、性交渉の際に使用した避妊法は、コンドームのみであったことをナース・プラクティショナーに告げた。産婦人科の診察は未受診。同月 29 日にナース・プラクティショナーを受診し、今回の妊娠に関する決断を下す予定。患者が決断した際には、ナース・プラクティショナーはセルジーン社に追跡報告を実施する。</p> <p>2009 年 9 月 24 日、ナース・プラクティショナーより追加情報入手。</p> <p>患者の産科関連の既往は不明。</p> <p>dexamethasone の使用理由は lenalidomide との併用療法。Amlodipine の使用理由は高血圧で、管理されていた。Vicodin の使用理由は疼痛。Prevacid の使用理由は、dexamethasone 投与に伴う胃腸障害の予防。カルシウム、塩化カリウム、マグネシウムはサプリメント。Pentamidine は、ニューモシスティス感染予防。</p> <p>lenalidomide カプセルは、1 週間分ずつをボトルに入れて提供しており、空となったボトルが指示どおりにオフィスに返却されていることから、患者は服薬したことは 100% 確実であると報告。本報告(同月 24 日)時点では、患者は異常なし。</p> <p>2009 年 9 月 25 日、ナース・プラクティショナーより追加情報入手。</p> <p>ナース・プラクティショナーは、さらなる妊娠反応検査は必要なしと判断し、同月 29 日に予定されている来院時には、さらなる妊娠反応検査を実施する予定なし。ナース・プラクティショナーは、周産期医師による診察を希望しているが、報告(同月 25 日)時点では、患者は予約していない。</p> <p>下記は、セルジーン社の Global Drug Safety and Risk Management 部門が処方者及び処方者のリスク管理担当弁護士と取った連絡の内容をセルジーン社の社員が文書化した報告である。</p> <p>2009 年 10 月 19 日に処方者より送信された電子メールにより、本報告時点では患者は、セルジーン社への情報の提供を許可していないことが報告された。妊娠の背景、妊娠の追跡調査及び妊娠の転帰に関する追加情報を処方者に要請する予定。</p> <p>2009 年 10 月 21 日に追加情報を受領した。下記は、セルジーン社の Global Drug Safety and Risk Management 部門が処方者及び処方者のリ</p>
--	--	--

		<p>スク管理担当弁護士と取った連絡の内容をセルジーン社の社員が文書化した報告である。</p> <p>処方者は, lenalidomide の投与による潜在的な催奇形性リスクだけでなく, 要請された情報の入手が極めて重要とする理由については説明を受けていると述べたが, 患者がセルジーン社に対する情報公開を許可していないため, 患者に関する情報は共有できないことを再度報告した。処方者は, 患者の妊娠に関する情報をセルジーン社に提供することに対して患者の許可を求める予定である。処方者の報告によると, 患者は lenalidomide で治療効果を得ていた。現在, 患者は本プログラムへの参加を中止している。</p> <p>処方者との電話連絡の内容を報告した 2009 年 10 月 30 日付の電子メールには, 患者が近く来院予定であることが明記されていた。</p> <p>2009 年 11 月 20 日に追加情報を入手</p> <p>下記は, 2009 年 11 月 19 日にセルジーン社の Global Drug Safety and Risk Management 部門が処方者と直接面会して行った協議の内容をセルジーン社の社員が文書化した報告である。</p> <p>同協議には処方者のリスク管理担当弁護士も同席した。担当医は協力的であり, すべての質問に対して率直に回答した。担当医は, 患者の回復を見ることは医師として喜ばしい経験であり, 本患者の場合も同じであることを指摘し, 患者を援助することを強く希望した。</p> <p>同日の協議の要点を以下にまとめる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者は本人の医療記録を担当医がセルジーン社に提供することを許可した。 2. 2007 年 12 月, 患者は脊椎と肋骨の形質細胞腫と診断された。院内の標準的な治療プロトコールに従い, 腫瘍の放射線治療と外科的切除術を施行した。本治療に対する患者の反応は良好であり, 十分な治療効果があったと判断された。しかし, 2008 年 5 月, 後腹膜領域の初発形質細胞腫と診断された。標準的治療を開始したが, 残念ながら本患者に対しては標準的治療が奏効せず, 副作用のため QOL に悪影響があつたことも患者から報告された。2008 年 7 月, lenalidomide の投与を開始した。1 サイクルの投与後, 患者の腫瘍は 50% 縮小し, lenalidomide による副作用はなかった。その後も lenalidomide の投与を継続し, 2009 年 1 月のスキャンで腫瘍の消失が認められた。担当医は lenalidomide によって本患者の生命が救われ, 通常の生活を送ることができるようになったと考えた。現在患者は大学に通っている。 3. 担当医は, lenalidomide に腫瘍縮小効果があつたことから, 少なくとも 3 サイクルの投与継続を希望し, 他の腫瘍専門医と今後の治療方針について検討した。 4. 妊娠に関する詳細: <ol style="list-style-type: none"> a) 患者は妊娠が確認された時点で(2009 年 9 月), ハイリスク患者を受け入れる産婦人科に紹介された(この病院では, 抗癌剤投与中に妊娠したすべての未成年患者を対象とする標準治療として行っている)。ハイリスク患者を受け入れる産婦人科施設は, カリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)にある。産婦人科の診察結果と超音波検査所見により, 胎児が生存していないことが示され, 人工中絶を行うことが決定された。2009 年 11 月の第 1 週に人工中絶が行われた。担当医は胎児死亡の状況に関する詳細を入手していない。産婦人科医も患者と避妊法の選択について話し合う機会を設けており, IUD の使用を推奨していた。 b) 本患者は, 治療期間を通して, lenalidomide による胎児へのリスクについて規定された助言を受けており, 避妊法を併用することにより妊娠を避ける必要があるという説明を受けていた。患者は lenalidomide の投与開始後は週 1 回の観察を受けており, これは小児癌患者を対象とする治療科としてほぼ標準的な頻度であった。具体的な対応として, 看護ケースマネージャーが月 1 回の頻度で患者と連絡を取り, カウンセリングと避妊の必要性について説明を行った。患者は lenalidomide に関する患者向け小冊子も渡されており, 性行為と避妊法の使用に関して質問があればソーシャルワーカーに相談できるものとし, ソーシャルワーカーはやはり院内の標準的プロトコールの一部として小児患者とこれらの問題を話し合う体制をとっていた。 c) 患者は週 1 回の治療のため必ず来院していたことから, 担当医は本患者の治療の遵守状況は極めて良好であったと報告した。担当医は, 未成年者に対する性と生殖に関する健康情報を法律と規制の範囲内で提供するという点で, 職員と共に患者に対して適切な助言を適宜行つ
--	--	---

		<p>たと考えている。患者との会話に基づく担当医の意見によると、患者の交際相手が避妊に対してずさんな態度を取っており、患者もその影響を受けた可能性がある。患者は性交時にコンドームを利用したと主張しているが、担当医は患者が妊娠した時期の詳細を話すことに消極的であったことを指摘した。今回の妊娠は患者とその家族にとって精神的外傷を残し、この辛い経験を忘れて前へ進みたいと考えているようであった。</p> <p>その他の要点：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 担当医は、妊娠記録を作成することになっており、作成に際して必要な情報の提供を患者に依頼する予定である。作成された記録はセルジーン社に送付される。 2. 担当医は患者への lenalidomide の投与再開について、セルジーン社の意思決定を待つ状態にある。投与再開の前に考慮すべき手順についての協議も行われており、担当医は直接治療を担当する領域に関しては、投与再開の手順を遂行すべきであることを確信している。担当医は、lenalidomide が患者の生命を救ってきたこと、患者もそのことを認識していること、また患者が投与再開のために必要な注意事項を守る意思があることを、再度確認した。 3. 弁護士は、カリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)の最高リスク管理責任者に連絡を取り、セルジーン社が本患者に関する情報の入手を希望していること、特に胎児死亡の状況の詳細と胎児に関して行った臨床検査の結果などの追加情報が必要であることを注意した。弁護士の説明によると、カリフォルニア州法により、小児患者に関する情報の入手を希望する者は、患者本人からの明確な許可を得なければならないと定められている。患者は、小児病院における治療に関する範囲内として本人の医療情報を担当医が共有することを許可しているが、UCSD に対しての開示は許可していない。 <p>追加情報を処方者より入手する予定である。</p>
7	2010年6月9日	<p>2010年5月27日、薬剤師より初回情報入手し、同日に契約薬局を介して看護師より情報入手。</p> <p>以前に処方医から入手した情報によると、患者(36歳女性)の原疾患は多発性骨髄腫で、lenalidomide の初回の処方・調剤は 2009 年 6 月 4 日。</p> <p>2010 年 5 月 27 日、妊娠反応検査(定性)が陽性。lenalidomide 投与中止。同年 4 月 22 日に実施された前回の検査結果は陰性。</p> <p>看護師は、「患者のコンプライアンス意識は低く、妊娠反応検査の実施は困難である。」と報告。本患者は、妊娠可能な女性。卵管結紮術が施行されていたが、その他の避妊方法に関する情報は提供されず。患者は、避妊及び定期的な妊娠反応検査を実施することの重要性は教育されていた。翌 28 日に処方医を訪問し、薬剤や妊娠に関して協議する予定。薬剤配布プログラムのデータベースにおいて、本患者は失効。</p> <p>2010 年 6 月 4 日、処方医のオフィスから追加情報入手。</p> <p>5 月 28 日に、患者は処方医を訪問し、「性交渉中に、パートナーのコンドームが破れた。」と報告し中絶を決断した。処方医は、できるだけ早く産婦人科医を受診するように指示し、「できるかぎり早く妊娠を医学的に中断する必要性」を記載した紹介状が産婦人科に送付された。処置を実施する日時は不明であるが、処置された際は、セルジーンに連絡される予定である。追加情報の入手を依頼中。</p> <p>2010 年 7 月 20 日、追加情報入手。</p> <p>患者のかかりつけの産婦人科医に関する情報、患者がその産婦人科医を受診したか、あるいは中絶したかは不明。患者のコンプライアンス意識は低く、直近の診察時には来院せず。</p> <p>同月 23 日、追加情報入手。</p> <p>患者に電話をかけるも直接会話はできず。妊娠中にレナリドミド曝露した場合のフォローアップの重要性、妊娠中にレナリドミド曝露した場合のリスク、及び出来るだけ早くかかりつけ医あるいはセルジーン安全性情報部まで連絡するよう留守番電話にメッセージを残した。</p>

			<p>同月 27 日, 担当医より追加情報入手。 患者のかかりつけの産婦人科医, あるいは患者の妊娠に関する情報を入手できず。追加情報依頼中。</p> <p>2010 年 8 月 27 日, 処方医より追加情報入手。 2010 年 8 月 4 日, 人工妊娠中絶を実施。 病理報告書: 妊娠 16.5 週で, 胎内での胎児の発育は正常。男児。外見及び体内ともに異常所見なし。未成熟な胎盤組織 (75 g), 胎膜及び 3 本の臍血管は異常なし。 肉眼的測定: 体重 130.0 g, 頭殿長 12.6 cm, 頂踵長 6.4 cm, 右足長 2.4 cm, 左足長 2.5 cm, 頭囲 12.7 cm, 胸囲 10.6 cm, 腹囲 10.2 cm。</p> <p>処方医は, セルジーン社からの質問に対する回答を完了しておらず, 患者の訪問時(日付けは不明)に完了させる予定であり, 「処方医に連絡すること」と記載した手紙を患者に送付済である。</p>
8	2011 年 8 月 9 日	米国・自発報告	<p>2011 年 7 月 25 日, 処方医のオフィスの看護師より初回情報入手。 多発性骨髄腫患者(35 歳女性)が治療のため 2011 年 6 月 21 日より lenalidomide(5 mg を 2 日に 1 回, 1~14 日/28 日サイクル)の投与を開始。 2011 年 8 月 5 日, 同報告者より追加情報入手。報告によれば, 患者は投与中に妊娠し, 2011 年 7 月 19 日のベータ HCG は約 57000 であった。投与開始時の 2011 年 6 月 21 日の妊娠反応検査は陰性であった。妊娠の報告により, lenalidomide の投与は中止。患者は 2011 年 7 月 28 日に産婦人科受診が予定されていた。 2011 年 8 月 5 日に入手した追跡情報によれば, 患者は経妊娠回数 2, 経産回数 5 であった(要確認)。ハイリスク患者を受け入れる産科医を受診し, 妊娠中絶を決断した。患者は指示された 2 種類の避妊法を使用していなかったと報告された。</p> <p>2011 年 8 月 24 日, 患者の産科医より追加情報を入手。 2010 年 2 月頃から lenalidomide の投与を開始した形質細胞性白血病(多発性骨髄腫)患者(女性)について, 以下の情報を入手した。治療歴は 2010 年 2 月 3 日の幹細胞移植などであった。併用薬は, 多発性骨髄腫の治療のため 2010 年 2 月から投与された bortezomib 及び dexamethasone などであった。患者の妊娠歴は, 満期の経産分娩 2 回, 生存出生児 2 名であった。過去のいずれの妊娠でも死産及び流産はなく, 先天性欠損もなかった。また, 早産もなかった。患者は過去に 2 回, 人工妊娠中絶していた。 2011 年 7 月 21 日及び 2011 年 7 月 28 日に超音波検査実施。羊水穿刺及び母体血清 AFP 検査は実施されず。2011 年 7 月 28 日の超音波検査で, 出産予定日は 2012 年 3 月 8 日と確認された。産科医の報告によれば, 産科医は患者とそのパートナーに対して出産に関するコンサルテーションを行った。患者とパートナーは妊娠中絶を選択し, 2011 年 8 月 2 日に人工妊娠中絶が実施された。胎児に先天性欠損は認められなかった。それ以上の詳細は情報提供されなかった。</p>

表 B. 男性患者のパートナーの妊娠 (※No. 9 は詳細情報なし)

No.	初回情報入手日	発生国・情報原	概要
10	2009年12月15日	米国・自発報告	<p>2009年12月3日, RevAssist プログラムを介して初回情報入手。</p> <p>多発性骨髓腫患者(男性・37歳)が lenalidomide 25mg/日による治療中に、妊娠中のパートナー(年齢不明)が lenalidomide に曝露された。</p> <p>既往歴/合併症/併用薬に関する情報は提供されず。</p> <p>男性患者からの報告によると、lenalidomide 服用開始後にパートナーが妊娠し、出産予定日は 2009 年 12 月 24 日。</p> <p>2009 年 12 月 3 日、セルジーン社が当該男性患者の処方医と電話連絡により得た情報は以下のとおり。</p> <p>患者にはおそらく妊娠しているパートナーが存在し、そのパートナーは患者の妻ではなく、lenalidomide 服用開始前から妊娠していた。当該患者への初回の調剤は 2009 年 10 月 26 日であり、lenalidomide 処方後の経過は知らなかった。男性患者には「lenalidomide による治療中は、ラテックス製コンドームを使用することを遵守すること」を情報提供している。現在、当該患者はもはや処方医の患者ではない(患者は投獄中)。</p> <p>妊娠しているパートナーは患者の妻ではないことから、セルジーン社は患者の自宅と連絡を取ることができず、処方医はこの妊娠したパートナーを知らない。患者が収監されている監獄の場所が不明であり、患者と連絡はとれず。</p> <p>処方医より「本患者は、もはや自分の患者ではないことから、フォローアップの手段は講じない。」と連絡があり、追加情報は提供されない。</p>
11	2007年11月27日	米国・自発報告	<p>2007年11月19日:初回情報入手</p> <p>骨髄異形成症候群の患者(74歳男性)が治療のため lenalidomide(10mg/日、経口)服用。</p> <p>患者の妻が妊娠 4 カ月との連絡があった。処方医が患者の妻にコンドームの使用について尋ねたところ、当時患者は lenalidomide を服用していないかったと答えた。その後の会話の中で、妊娠当時における患者の lenalidomide 服用状況は曖昧になってきた。以前に処方医により連絡された情報によると、患者は lenalidomide(経口・10mg/日)を 2007 年 6 月より服用していた。患者の妻の氏名、生年月日、産婦人科医の氏名等は不明である。</p> <p>2010 年 2 月 8 日、追加情報入手。</p> <p>2008 年 5 月 15 日に子供を出産。子供に奇形及び障害は認められず。</p> <p>患者の妻は、「受胎前の 4 週間は lenalidomide 服用せず、妊娠期間中は性交渉はなかった。」と報告。なお、当該患者への lenalidomide の調剤は中断されずに継続されていた。</p>
12	2009年12月8日	米国・自発報告	<p>2009年11月24日、医療専門家より情報入手。</p> <p>骨髄異形成症候群患者(76歳男性)の妻(33歳)が妊娠 5 カ月であることが報告された。</p> <p>lenalidomide は、2007 年 6 月 11 日より 10 mg/日で投与開始。</p> <p>処方医から以前に入手していた情報では、本患者は 2007 年 6 月から 2008 年 2 月まで 10 mg/日で服用しており、2009 年 1 月から服用を再開し最近の調剤は 2009 年 11 月。</p> <p>患者の妻の最終月経期は不明であるが妊娠 7 カ月であり、妊娠する前の 4 週間は患者は lenalidomide を休薬したが、妻の妊娠後に lenalidomide 服用再開。この夫婦には 1 歳半の男児がいるが、奇形やその他の異常なし。処方医は今回の妊娠を知っていたがセルジーン社には報告せず。契約薬局の職員によると、本薬剤を手渡す際に毎回、「lenalidomide を服薬期間中はコンドームを使用すること」を注意喚起していたとのこと。しかし、本患者は、処方医やそれ以外の誰からも教育は受けたことがないと主張している。本患者に対して lenalidomide は次の通知まで処方されない。</p> <p>2010 年 2 月 8 日、追加情報入手。</p>

			<p>2009年11月の患者のパートナーの妊娠時以降、患者へのlenalidomide提供は停止していたが、患者への教育を再度実施し、一時的に処方が許可された。2010年1月26日に、lenalidomideは10 mg x 28日間分処方され、2009年11月以降では、初めての処方となる。</p> <p>2010年2月8日、セルジーン社は患者の妻と、2007年7月以降の「以前の妊娠と今回の妊娠の際の夫のlenalidomide服薬状況」に関して事情聴取を実施。患者の妻は、「lenalidomide服薬中のリスクに関して、夫は十分に説明を受けていた。」と報告。以前に連絡をとった際に、男性患者は軽度の錯乱状態であったことから、患者の妻とコンタクトを実施。</p> <p>2010年2月8日、セルジーン社は処方医とコンタクトするも、連絡がとれなかった。</p> <p>2010年4月23日、患者の妻より追加情報入手。</p> <p>2010年3月27日に経膣分娩にて健康な男児(体重3230 g、身長52.1 cm)を出生。新生児は予防のための検査(詳細不明)により10日間入院していた。新生児には、奇形や知能の欠損なし。新生児の授乳状態は正常であり、たいへん活動的である。患者の妻は、「今回の妊娠について、セルジーン社が担当の産婦人科医師から追加で情報を入手することを許可する同意書に署名してセルジーン社に返送することが確認された。患者の妻は、これまで非常に多忙であったことから、セルジーン社から送付された書類などを見る暇がなかったと述べている。</p>
13	2010年6月9日	米国・自発報告	<p>2010年5月27日、及び6月1日に処方医のオフィスより情報入手。</p> <p>多発性骨髄腫患者(36歳男性)が、治療のためlenalidomideを25 mg/日で2009年9月から2010年4月21日まで服用。関連する既往歴/合併症、併用薬情報は提供されず。</p> <p>患者のパートナーに、体外受精が実施された(日付不明)。妊娠に関する情報はこれ以外に提供されず。処方医のオフィスによると、本患者は、避妊の重要性とラテックス製コンドームの適切な使用方法に関する教育を毎月受けていた。患者のパートナーの妊娠の転帰は不明。</p> <p>2010年6月3日、医療専門家より追加情報入手。</p> <p>本報告時点で、患者の妻は妊娠3ヵ月。患者の妻と連絡がつき次第、関連する医療関係者を含め、医療情報の提供に関する同意書を送付予定。</p>
14	2011年9月21日	米国・自発報告	<p>2011年9月12日、委託薬局より初回情報入手。</p> <p>2011年7月26日、多発性骨髄腫患者(51歳男性)が治療のためlenalidomide 25 mg/日の投与開始。ロット番号及び有効期限は不明。関連する既往歴及び併用薬の情報は提供されず。患者へのlenalidomideの処方は、2011年7月26日の一度のみであった。患者から委託薬局への連絡によれば、ハイチにいる患者のガールフレンドから妊娠したとの連絡があった。その他詳細情報は提供されず。処方医に追加情報を依頼中。</p>
15	2012年6月20日	米国・自発報告	<p>2012年6月6日、医療専門家より委託薬局経由で初回情報を入手。</p> <p>男性患者(現在69歳)がlenalidomideを投与された。患者は骨髄異形成症候群の治療のため、2007年1月30日よりlenalidomide(経口、5 mgを2日に1回)を服用。以前処方者から提供された情報によると、患者は2007年1月30日よりlenalidomide 10 mg(カプセル含量10 mg)/日を服用し、その後、2007年5月より5 mg(カプセル含量5 mg)/日を服用(要確認)。関連する既往歴は、アモキシリン及びペニシリンに対するアレルギーなどであった。併用薬はCelebrex、フェンタニルパッチ、Flomax、Humalog、Lamisilクリーム、Lantus、Lortab、マルチビタミン剤、Neurontin、Norco、妊婦用ビタミン剤、Soma及びテストステロンであった。</p> <p>患者によれば、患者には3歳の子供(性別は特定されず)があり、パートナーが3年前に妊娠したと主張している。女性パートナーの人口統計学的情報は提供されていない。患者は医学的指導及びラテックス製コンドーム使用の指示について認識していたが、患者は当初コンドームを使用していなかった。患者はさらに指導を受け、コンドームが破れた(時期は特定されず)と述べた。なお、患者は、子供が生まれるまで女性パートナーの妊娠に気付いていなかった。患者によれば、その時以降、子供のDNA検査を行ったところ、患者の子供ではないとの結果であった(さらに医療専門家に照会予定)。また、患者は「lenalidomideがDNAを変化させ、子供は何らかの医学的問題をもって生まれた」と話した。パ</p>

			<p>パートナーの妊娠の転帰は不明である。処方者に追加情報を依頼中。</p> <p>2012年7月12日、追跡に対する回答として、処方者より追加情報を入手。</p> <p>処方者は、lenalidomide (5 mg, 2日に1回)の開始日が2007年1月30日であると確認した。出生時の女性パートナーの人口統計学的情報は不明。処方者によれば、DNA検査結果はオ克拉ホマ州にあるため、子供の父親は不明とのこと。避妊法としてコンドームが使用されたが、コンドームが破れた。妊娠日は不明。女性パートナーが他の男性パートナーにより妊娠した際、性交渉によって治療薬に対する曝露のリスクが生じたか否かは不明。処方者は、「子供は欠損及び/又は医学的問題をもって生まれた可能性もあるが詳細は不明である。」と述べた。患者が妊娠に気付いていなかったため、lenalidomide の投与に変更はなかった。子供の小児科医及び女性パートナーの産婦人科医の連絡先が入手できなかったため、これ以上の追跡情報の依頼はできなかった。</p>
16	2008年4月1日	米国・ 臨床試験	<p>2008年3月27日:初回情報入手</p> <p>健常成人男性(21歳)が臨床試験に登録され、2008年3月20日よりlenalidomideを服用開始。投与終了日は2008年3月23日と報告されている。既往歴/合併症、併用薬に関しては情報なし。</p> <p>担当医によると、2008年3月27日、治験後の観察期にあった患者からの電話を受けた。被験者の報告によると、2008年3月26日に被験者のパートナーと避妊しないで性交渉を持ったということであった。パートナー(イニシャル、年齢等情報なし)は、相談所(Expectant Mother 相談所)で検査を受け、妊娠反応検査の結果は陽性であった。その時点で最終月経期から約6週間が経過していた。定量的妊娠検査の結果は報告されていない。妊娠は明らかに本剤投与前に成立しているが、厳しいカウンセリングにも係らず、被験者は、治験実施計画書や被験者説明書に明記されている制限を遵守しなかった。被験者は再度、性交渉時のコンドーム使用に関してのカウンセリングを電話で受けた。被験者は、2008年3月30日に再度病院を訪問し、出産までの経過に関するフォローアップについて書かれた書類を受け取ることになっている。</p>

表 C. 妊娠時の薬物曝露・妊娠時の母体の曝露（医療従事者/製造所勤務職員）

No.	初回情報入手日	発生国・ 情報原	概要
17	2012年7月19日	米国・患者 家族	<p>2012年7月12日及び2012年7月13日、医療専門家より初回情報を入手。</p> <p>2012年6月20日より治療のためlenalidomide 5 mg/日の投与を開始した多発性骨髄腫患者を、娘である妊娠18週の女性(年齢は提供されず)が介護していた。lenalidomide投与患者が2012年7月に便失禁をきたした際、患者の娘が便の清掃を手伝い、皮膚が便に接触した。娘は患者と同居しており、患者の衣類の洗濯をして患者の汗に接触しても良いか心配していた。娘は処方者のオフィスから、この種の曝露ではリスクが低いことを知られ、安心のため産婦人科医に相談するよう助言を受けた。産婦人科医に追加情報を依頼中。</p>