

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 報告書

平成 26 年 12 月

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

目 次

はじめに	1
1. サリドマイド及びレナリドミドの管理手順と課題について	3
(1) 現在の安全管理手順	3
(2) 本検討会の検討事項	4
2. 安全管理に必要な要素について	4
3. 安全管理の手順のあり方について	6
(1) 遵守状況の確認について	6
(2) 患者登録（個人情報の取り扱い）について	12
(3) その他の手順について	14
4. その他の意見について	16
5. 本検討会の提言の取りまとめ	16
(1) 初回患者登録時の手順について	17
(2) 毎処方時の手順について	18
(3) 医療関係者に対する教育の充実、強化	21
(4) その他	21
おわりに	22

はじめに

多発性骨髄腫等の治療薬であるサリドマイド及びこれと類似の化学構造を有するレナリドミドは、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：レブラミド適正管理手順（RevMate®））の実施が承認条件とされ、承認された。

これまでに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、TERMS 第三者評価委員会及び RevMate 第三者評価委員会により管理手順の実施状況等に係る調査が行われ、その結果を踏まえ、患者の治療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、処方医の登録要件の変更、薬剤管理者の選定要件の緩和、妊娠可能性のない女性患者の定義の拡大など、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、患者の実態に必ずしもそぐわない管理手順に対する不満は依然としてあり、患者と医療関係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。また、管理手順の負担のため、医師が処方躊躇することにより、治療開始が遅れる等、患者の治療アクセスに支障を来しているとの指摘があることを踏まえ、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あり方について、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として、「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」（以下「本検討会」という。）が設置され、平成 25 年 6 月より 7 回にわたり議論を行った。

今回、その検討結果を取りまとめたので報告する。

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

構成員名簿（五十音順・敬称略、◎：座長）

遠藤 一司	一般社団法人 日本病院薬剤師会 専務理事
尾崎 修治	徳島県立中央病院 血液内科部長
久保田 潔	特定非営利活動法人 日本医薬品安全性研究ユニット 理事長
田代 志門	昭和大学 研究推進室 講師
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 薬剤部長
◎藤井 知行	東京大学 医学部附属病院 産婦人科学講座 教授
山口 斉昭	早稲田大学 法学部 教授

審議経過

第1回：平成25年6月13日（木）

- ・検討会設置の背景、我が国と海外における安全管理状況について
- ・今後の進め方について

第2回：平成25年10月3日（木）

- ・安全管理手順の目的・要素の確認について
- ・論点の整理

第3回：平成26年1月16日（木）

- ・安全管理のあり方について

第4回：平成26年5月9日（金）

- ・安全管理のあり方について（続）
- ・安全管理手順案の検討

第5回：平成26年7月10日（木）

- ・安全管理手順案の検討（続）

第6回：平成26年10月16日（木）

- ・公益財団法人いしずえ及び日本骨髄腫患者の会からの意見陳述の聴取
- ・報告書案の検討

第7回：平成26年11月28日（金）

- ・報告書案の検討（続）

1. サリドマイド及びレナリドミドの管理手順と課題について

(1) 現在の安全管理手順

TERMS®について

サリドマイドは、昭和 30 年代に催眠鎮静薬等として販売され、これを妊娠初期に服用した母親からサリドマイド胎芽症と呼ばれる四肢や耳、内臓等に重い障害を受けた子どもが出生することが明らかとなり、昭和 36 年 11 月のレンツ警告後、欧州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、欧州各国における販売中止と回収の措置開始後も販売を継続して被害を拡大させたが、昭和 37 年にサリドマイドの販売停止、回収等の措置が執られることとなった。その後、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。

サリドマイドは平成 10 年に米国で承認され、その後、平成 20 年に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、サリドマイド被害者団体の財団法人いしずえから、①日本におけるサリドマイドの安全管理は、米国の安全管理システム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、中央一元管理、評価等を構成要素とする管理手順が検討され、製造販売承認の条件として胎児曝露防止を目的とした TERMS®の実施が義務づけられた。

その後、本管理手順の実施状況等の調査結果を踏まえ、患者の治療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、平成 22 年から平成 25 年までに 3 回の改訂が行われている。(別紙 1 : TERMS®の概要)

RevMate®について

レナリドミドは、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®と同様に承認条件として胎児曝露防止を目的とした RevMate®の実施が義務づけられた。なお、RevMate®は、TERMS®と同様に米国の安全管理システムを参考に作成されており、製造販売業者による中央一元管理や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。

その後、TERMS®と同様、本管理手順の実施状況等の調査結果を踏まえ、患者の治療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、平成 25 年に改訂が行われている。（別紙 2：RevMate®の概要）

（２）本検討会の検討事項

平成 25 年 3 月 11 日に開催された平成 24 年度第 7 回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®の更なる改善に向けた課題として遵守状況の確認方法及び個人情報の取り扱いについて議論を行った結果、これらの課題も含めた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あり方について、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。

安全対策調査会からの検討指示を受けて、本検討会では、患者の治療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の目的及びその目的を達成するために必要な要素の整理を行い、本薬剤を使用する患者群の現在の年齢構成、患者、医師及び薬剤師を対象としてこれまでに実施されたアンケート調査の結果、海外における安全管理の実施状況等の関連情報も踏まえた上で、上記の課題を中心にサリドマイド及びレナリドミドの安全管理のあり方について検討を行った。

2. 安全管理に必要な要素について

患者の治療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について検討を行うにあたり、リスク管理の目的とそれを達成するために必要な要素を確認するとともに、現在、TERMS®及び RevMate®において行われている手順や規定に関し、

それぞれの目的の整理を行った（別紙3：安全管理手順の目的・要素の整理）。本整理結果を踏まえ、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について検討を行った結果、以下のような意見があった。

患者区分によるリスクの違いについて

- ・ 女性C患者（妊娠する可能性のある女性患者）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A患者を一律に同一区分として扱うのは適当ではないと考えられる。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である。

女性C患者における安全管理について

- ・ 確実な妊娠回避の確保のためには、教育の実施と理解が継続していることの確認が重要である。
- ・ 妊娠した女性への曝露防止のためには、次の点を踏まえ、妊娠検査を引き続き実施していくのが適当である。
 - 投薬開始前の実施は、胎児曝露の防止に寄与している。
 - 投薬開始後の実施は、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。（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意味でも妊娠検査の実施は重要である。なお、社会に対する説明責任は国や企業にあり、患者は国や企業が説明責任を果たすために行う安全管理等の実施に協力するという立場である。

すべての患者に共通する安全管理について

- ・ 欧米も含めて第三者による誤服用や供与における妊娠事例の報告はないが、第三者曝露防止に対する対応は引き続き取っていく必要があると考える。

- ・ 第三者への曝露を防止するためには、第三者による誤服用防止や第三者へ供与を行わないよう患者教育を行うことが重要である。
- ・ 医療関係者と患者の間での残薬数の確認は欧米では実施されていないものの、薬剤が過剰に患者の手元に残らないよう、その実施を継続するのが適当である。

以上の議論をまとめると以下のとおり。

胎児曝露のリスクは女性C患者が最も高く、特に重点を置いた安全管理が必要であり、教育と理解が継続していることの確認、投薬開始前及び投薬中の妊娠検査は引き続き実施する必要がある。

また、男性A患者の中には女性B患者よりリスクが高い患者が存在し、一律に同一区分として扱うのは適当ではないと考えられるが、そのような男性A患者をどのように扱うかという点に関しては、医療現場の実務なども踏まえ、今後更なる検討が必要な課題である。

すべての患者に共通な第三者曝露のリスクに関しては、その防止のため患者への教育を行っていくことは重要であり、また、引き続き残薬数の確認も行っていくのが適当である。

3. 安全管理の手順のあり方について

(1) 遵守状況の確認について

患者による安全管理手順の遵守状況の確認を行う目的を踏まえつつ、確認方法、実施者、確認項目、実施頻度、記録の在り方について検討を行った結果、以下のような意見があった。

患者自身による確認について

- ・ 患者による安全管理手順の不遵守といった問題が発生していないことや患者理解が継続していることについて定期的な確認は引き続き必要である。
- ・ 現在実施されている患者自身による定期的な遵守状況報告（患者自らが定期的に

所定の遵守状況報告の様式（TERMS®：「定期確認調査票」、RevMate®：「遵守状況確認票」）に記入のうえ、直接郵送若しくは医療機関を通じて企業へ提出するもの。）の必要性については、「本手順の必要性は低い（医療関係者による確認・説明のみでよい）」、「不要とするのは早計である（医療関係者による確認・説明と患者自身による定期的な遵守状況報告を併存させるべき）」との相対する意見があったが、前者を支持する意見が多かった。なお、それぞれの意見に対する考え方は次のとおりであった。

（本手順の必要性は低い）

- 医療関係者が診察時に患者の遵守状況・理解の確認と必要な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、患者自身による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。
- 現在の患者層の特徴（現在の患者自らが記入する遵守状況報告の様式（TERMS®：「定期確認調査票」、RevMate®：「遵守状況確認票」）の回収率は約90%と勤勉な集団といえるのではないかと踏まえると、医療関係者による直接の確認と説明により遵守の確保を図っていくことは可能ではないか。
- 現在の患者自らが記入する遵守状況報告の様式（TERMS®：「定期確認調査票」、RevMate®：「遵守状況確認票」）の回収率は100%ではないこと、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遵守項目の不遵守が確認されたことはないこと、また、回答内容に問題があれば医療機関を通じて患者理解の確認が行われているという現状を踏まえると、医療関係者による直接の確認と説明によることで差し支えなく、追加的に本手順を実施する意義があるのか疑問である。
- 現在は医療関係者による患者への情報発信（＝説明）と患者によるその受取状況（＝理解とそれに基づく行動）を別々に確認するシステムになっている。人と人のコミュニケーションはモノを授受するように行われるのではなく、また、インフォームド・コンセントに関する実証研究により、医療関係者が患者に直接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ことから、医療関係者による患者の遵守状況・理解

の確認に一本化することでよいのではないか。

- 医療関係者が直接患者に関わることの効果、直接企業に送付することについて抵抗感があるとの患者からの声、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。
- 患者に対する過去のアンケート調査では、処方医から毎回同じ内容の確認を受けることに対して抵抗があるとの意見が多い一方で患者自身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との指摘（本項後述の「(本手順を不要とするのは早計である)」を参照）があったが、この患者アンケート調査の結果は、安全管理手順を遵守できると医師が判断し、且つアンケート調査にも協力的な患者からの回答に基づくものであることから、この結果が患者全体の真の意見を捉えられているかどうかは疑問である。

(本手順を不要とするのは早計である)

- 患者に対する過去のアンケート調査において、処方医から毎回同じ内容の確認を受けることに対して抵抗があるとの意見が多い一方で患者自身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（TERMS に係る PMDA 調査（平成 23 年度）では、54.6%の患者が「薬害を起こさないためには必要だと思う」を選択）、また現在 9 割前後の患者が所定の様式（TERMS®：「定期確認調査票」、RevMate®：「遵守状況確認票」）をスケジュール通りに提出しており、提出しなかった場合も本剤の使用が禁止されるなどの措置はとられておらず、治療を受ける権利には十分配慮されていることから、あえてこの手順を不要とする必要はないのではないか。患者自身による定期的な遵守状況報告は維持することとし、その報告内容を踏まえて処方医から必要な内容について確認と説明を行う方向で検討するのが適当ではないか。
- TERMS®の基礎となった米国の STEPS®では患者自身による定期的な遵守状況報告を重視している。本手順は単なる患者理解の確認ではなく、遵守状況の確認を患者自らがを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考える。

- 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、処方医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上で有効である。

確認項目と確認の実施頻度について

(医療関係者による遵守状況の確認について)

- ・ 診察時に処方医により患者理解のために確認する項目と説明を要する項目はTERMS®と RevMate®の両手順で共通とするべきである。ただし、遵守状況の確認は一律に、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、若しくは同意取得時に説明した禁止事項に該当することはなかったかを申告してもらうといった方法によることでよいと考える。

(患者自身による定期的な遵守状況報告について)

- ・ 患者自身による定期的な遵守状況報告の際の確認項目は、両手順で共通とすることが適当である。また、献血の有無に関しては、患者アンケート調査の結果（大多数がその機会はないとの回答）やこれまで行われた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、また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、これを定期的な確認項目とする必要はないと考える。精子・精液提供の有無に関しては、患者アンケートの調査結果（理解度は高く、大多数がその機会はないと回答）やこれまで行われた実績がないこと、現行 RevMate®では確認項目とされていないこと、我が国の医療実態等を踏まえると精子・精液提供が行われる可能性は非常に低く実質的にはないと考えられることから、これを定期的な確認項目とする必要はないと考える。

遵守状況確認の記録のあり方について

(医療関係者による遵守状況の確認について)

- ・ 患者の遵守状況・理解の確認は受診時に医療関係者が行い、確認した医療関係者が署名の上その結果を所定の様式に記録として残すことでよいと考える。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ある。
- ・ 現在のような医療関係者が記入する様式（TERMS®：「遵守状況等確認票」、

RevMate®：「処方要件確認書」に相当するもの。以下同じ。）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もよいと考える。

（患者自身による定期的な遵守状況報告について）

- ・ 現在のような患者自らが記入する定期的な遵守状況報告の様式（TERMS®：「定期確認調査票」、RevMate®：「遵守状況確認票」に相当するもの。以下同じ。）については、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、いつ誰が記入したかが明確になる。
- ・ 患者自らが遵守状況報告の様式に記入（患者自らによる記入が困難な場合の代筆を含む。）したことを担保できるのであれば、医療機関又は自宅等いずれで記入することでも差し支えない。また、この場合、本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と考える。
- ・ 患者自身が遵守状況報告の様式を企業へ直接郵送又は医療機関を通じて提出する現行の手順は、医療関係者による手順の不遵守（処方医が、患者の理解及び遵守状況の確認と必要な説明を十分に、あるいは全く実施していないのに実施したとして記載する、あるいは患者自身が記入すべき様式を医療関係者が記入するなど）を起こりにくくする役割を持つことから、現行の本手順を維持すべきである。
- ・ 患者が記入した定期的な遵守状況報告の様式を医療関係者が確認する手順とした場合においても、本来患者が記入すべき様式を医療関係者が自らの判断で勝手に記入するような医療関係者による手順の不遵守は現実的には考えられない。
- ・ 医療関係者による手順の不遵守を防ぐという目的のために、患者に対して、患者自らが直接企業に遵守状況報告の様式を送付するという通常の医療以上の負担を強いるのではなく、企業が定期的に医療機関を訪問し医療関係者の手順遵守状況の確認・問題点の指摘を行う仕組みとすることで担保すべきである。
- ・ 患者が記入した定期的な遵守状況報告の様式を医療関係者が確認する手順とした場合、その報告内容に問題があれば医療機関においてその場で解決を図ることができるという利点がある。

- ・ 患者自らが記入する定期的な遵守状況報告の様式を企業ではなく医療機関に提出することとした場合、医療機関の負担が更に増すことになり、患者の治療アクセスに支障を来すことを助長する事態が起こらないとも限らないのではないか。

以上の議論をまとめると以下のとおり。

患者による安全管理手順の遵守状況の確認は、医療関係者¹と企業²の両者が行う従来の方法から、医療関係者が患者の遵守状況の確認と説明を行い、その結果を企業が以下(3)の「企業による安全管理手順の実施状況のモニタリング)」のとおりに確認する方法へ転換するのが適当である。

なお、一部の委員より、患者自身が定期的に遵守状況報告の様式を企業へ直接郵送又は医療機関を通じて提出する現行の手順を維持すべきであるとの意見があった。

また、患者自身による安全管理手順の遵守状況報告に関しては、以下の2つの意見があったが、前者を支持する意見が多かった。

① 患者自身による定期的な遵守状況報告は不要とする意見

患者理解と手順遵守の継続性の確保は、医療関係者と患者による直接のコミュニケーションによることが効果的であり、毎回の診療の中で医療関係者が患者の遵守状況・理解の確認とそれを踏まえた必要な説明を行っていくのが適当である。

なお実施にあたっては、

- 医療関係者による患者理解の確認と説明を要する項目は両手順で共通とすべきである。ただし、遵守状況の確認は一律に、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必要な項目について実施することで差し支えない。
- 医療関係者が必要な確認と説明を行ったことを所定の様式に記入し、記録として残すことが必要である。

② 患者自身による定期的な遵守状況報告を引き続き実施すべきとする意見

¹ 現在の安全管理手順では、医療関係者が患者に対して遵守項目の「説明」を行うこととされている。

² 現在の安全管理手順では、患者自身が遵守項目を遵守したか否かの報告を定期的に企業に対して行うこととされており、不遵守の報告があった場合は、企業から医療機関を通じて確認が行われている。

過去の患者アンケート調査では本手順を肯定的に捉える意見が多いこと、患者自らが遵守状況を確認しシステムに参加することはリマインドにつながると考えられること、安全管理手順の遵守状況をモニタリングする2つの経路を確保することはリスク低減に有効であることから、本手順は引き続き行うのが適当である。

なお実施にあたっては、

- 患者による遵守状況の確認項目は両手順で共通とするべきであり、現在行われている献血及び精子・精液提供の有無の確認は不要である。
- 患者が記入する遵守状況報告の様式は、患者自らが記入したことが担保できるのであれば、医療機関又は自宅等いずれで記入することでも差し支えない。

（２）患者登録（個人情報取り扱い）について

現在は、企業への患者及び薬剤管理者の登録が行われており、氏名、住所、生年月日等の個人情報が提供されているが、患者からは企業に個人情報を提供することに抵抗感があるとの意見があることも踏まえ、患者登録のあり方について検討を行った結果、以下のような意見があった。

安全管理への影響について

（患者の登録）

- ・ 患者数や処方状況等の把握のため企業への患者登録は引き続き必要であるが、氏名、住所、電話番号の情報を企業へ登録しなかったとしても、治験と同様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、連絡等は可能で、安全管理上も特に問題なく、氏名、住所、電話番号の企業への登録は不要である。
- ・ 企業が患者へ直接連絡することが必要な場合は、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、そのために予め企業が個人情報を保有しておく必要はない。
- ・ 現在、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、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あり、企業が患者の個人情報を保有する必要はない。

(薬剤管理者の登録)

- ・ 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第三者の被害発生防止のための対策として、家族にも周知する意味で薬剤管理者が設定された。しかしながら、現在は PTP シート等に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と考える。
- ・ 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おけ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と考える。
- ・ 薬剤管理者の設置の可否は、患者個人で適切に管理でき、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、処方医が患者の状況に応じて個別に判断するのが適当である。また設置が必要と判断された場合も基本的に医療機関側で必要な情報の管理・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く、設置の有無やその方の続柄も含めた関連情報を予め企業が保有しておく必要はない。

企業と医療機関の責任について

- ・ 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当たっては、そもそも企業と医療機関には一定の責任があり、企業に個人情報に登録するか否かで、企業と医療機関のそれぞれの責任に変化はないと考える。
- ・ 企業へ患者の氏名、住所、電話番号を登録しない場合は、企業が患者又は薬剤管理者へ連絡する際の手順を予め定めておく必要がある。

企業へ登録する情報の範囲について

企業による患者への使用状況等の把握のために必要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、電話番号の登録は不要である。

二重登録の発生について

- ・ 企業に登録する個人情報に氏名や住所、電話番号を含めないとすることにより二

重登録の完全な防止ができなくなり、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医療機関間での共有についての周知、単一登録番号の使用や患者カードの配布などにより、二重登録の発生をかなり抑えられると考えられる。

- ・ 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安全管理手順に基づき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安全管理上の問題が起きる可能性はほとんどないと考えられる。

以上の議論をまとめると以下のとおり。

企業への患者登録は引き続き必要であるが、現行で登録されている氏名、住所及び電話番号は不要であり、患者への使用状況等の把握のため必要最低限の情報を登録しID等で管理することで差し支えない。また、薬剤管理者は一律に設置を求めるのではなく、処方医が患者の状況に応じて個々に必要性を判断するのが適当であり、設置をする場合であっても企業への登録は不要である。

ただし、企業へ患者の氏名、住所及び電話番号を登録しない場合は、企業が患者又は薬剤管理者へ直接連絡する際の手順を予め定めておく必要がある。

また、二重登録の発生をできるだけ抑えるために、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医療機関間での共有についての周知、単一登録番号の使用や患者カードの配布などの対応を取ることが適当である。

（３）その他の手順について

「遵守状況の確認」及び「患者登録」以外の手順や規定のあり方について検討を行った結果、以下のような意見があった。

事前教育と同意書の取得

- ・ 安全管理の適切な運用と胎児暴露の防止を図るためにも、引き続き、全ての患者に対する投薬開始前の教育と同意の取得は必要である。

安全管理手順の実施状況のダブルチェック

- ・ 安全管理手順が適切に運用されていることを確保するためには、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。その方法としては、次の2つが考えられる。
 - ① 「医療関係者同士（例：処方医と薬剤師）」又は「医療関係者と企業」
 - ② 「処方医と患者」（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。）

企業による安全管理手順の実施状況のモニタリング

- ・ 企業責任の観点からも、安全管理手順が適切に運用されているか否かを企業がモニタリングできるような仕組みが必要であるが、仕組みの検討に当たっては、企業による実施可能性も考慮する必要がある。
- ・ 医療関係者が記入する様式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採用した場合、企業がリアルタイムに情報を得ることができなくなるという欠点がある。
- ・ 本剤のように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、単に医療機関から送付されてくる医療関係者が記入する様式だけを確認するのではなく、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、安全管理手順の実施状況の確認に企業が主体的に関わっていくべきである。
- ・ 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。

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等の統一

- ・ 現在、RevMate®と TERMS®の両手順は、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、遵守状況の確認項目等が一致していないといった課題がある。医療現場での混乱を避けるためにも、これらについては両手順においてできるだけ統一を図るべきである。

以上の議論をまとめると以下のとおり。

「遵守状況の確認」と「患者登録」以外の手順については以下の対応が必要である。

- ① 全ての患者に対する投薬開始前の教育と同意取得
- ② 安全管理手順が適切に運用されていることを確認するためのダブルチェック機能の確保、企業によるモニタリングの実施
- ③ 医療関係者に対する教育の充実、強化
- ④ RevMate®と TERMS®の両手順における様式名等の統一

4. その他の意見について

安全管理のあり方に係る上記意見のほか、以下のような意見があった。

- ・ 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、現在、必要な安全管理が行われているが、精液中に存在する薬剤が胎児に及ぼす影響に関しては十分には明らかにされていない。ついては、この点について科学的な解明を図るべく、今後、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。
- ・ 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。

5. 本検討会の提言の取りまとめ

本検討会では、以上のとおり、サリドマイド及びレナリドミドの安全管理のあり方について、検討課題ごとに議論を行った。本薬剤の安全管理に関しては、患者の治療

アクセスを阻害することなく胎児暴露を防止していくことが重要であるとの認識に立ち、本検討会における議論を踏まえた安全管理手順の骨子や今後の検討課題を以下のとおり提言としてとりまとめた。

(1) 初回患者登録時の手順について

初回患者登録時の手続き

初回患者登録時には、これまでと同様に以下の手続きを行うこととする。

- ・ 患者及び薬剤管理者への催奇形性及び管理手順等に関する事前教育
薬剤管理者の設置については、患者本人が自身で確実に管理できることを処方医が確認した場合に限り、その設置の省略を可能とする。
- ・ 患者及び薬剤管理者からの管理手順の理解と遵守に関する同意取得
薬剤管理者の設置については同上。
- ・ 患者区分の確認
- ・ 女性C患者における妊娠検査の実施又は性交渉をしていないことの確認
- ・ 患者カードの交付
- ・ 企業への登録

企業への登録

患者情報等の企業への登録については、以下のとおり取り扱うこととする。

① 登録対象

- ・ 企業への登録を行う対象は患者のみとし、薬剤管理者の登録は不要とする。
なお、不要薬剤の回収や妊娠患者のフォローアップ等、適正使用の確保や保健衛生の観点から企業による患者又は薬剤管理者への直接連絡が必要な場合には医療機関から企業に患者及び薬剤管理者の情報の提供を行うことを手順上に規定する。

② 患者の個人情報の取扱い

- ・ 企業に登録する患者情報は、患者区分の確認や本薬剤の使用状況の把握のために必要な情報に限ることとし、「患者区分」、「生年月日」、「疾患名」を引き続き登録情報に含めることとする。
- ・ これまでと同様に、これらの情報に対して ID 等を付与し、これを用いて企

業と医療機関間での必要な情報の共有、連絡等を行うこととする。

（２）毎処方時の手順について（別紙４：毎処方時の手順フロー図）

毎処方時の手続き

毎処方時には、以下の手続きを行うこととする。

- ・ 患者区分の確認
- ・ 女性C患者における、4週間を超えない間隔での妊娠検査の実施及び適切な避妊実施状況の確認
- ・ 残薬数の確認及びその結果を踏まえた必要数量の処方
- ・ 処方医による、患者の遵守状況・理解の確認結果等についての所定の様式（現在、処方医及び薬剤師が記入を行っている TERMS®：「遵守状況等確認票」、RevMate®：「処方要件確認書」に相当するもの。以下「遵守状況確認票」という。）への記入
- ・ 薬剤師による、遵守状況確認票の記入内容及び処方せんの記載事項の確認、薬剤管理に係る患者の遵守状況・理解の確認結果等についての遵守状況確認票への記入

医療機関における患者の遵守状況確認

上記の医療機関における「遵守状況確認票」の記入に当たっての患者の遵守状況確認の方法については、以下のとおり取り扱うこととする。

① 医療機関における遵守状況確認

患者の遵守状況確認の方法については、上記３．（１）のとおり、患者による定期的な遵守状況報告の必要性について相対する意見があったことから、次のとおり２つの方法について議論した。

手順案１及び２ともに、患者に対する遵守項目の説明と患者による遵守状況の確認に医療関係者³と企業⁴の両者が関わる従来の方法から、患者の遵守状

³ 現在の安全管理手順では、医療関係者が患者に対して遵守項目の「説明」を行うこととされている。

⁴ 現在の安全管理手順では、患者自身が遵守項目を遵守したか否かの報告を定期的に企業に対して行うこととされており、不遵守の報告があった場合は、企業から医療機関を通じて確認が行われている。

況・理解の確認とそれに応じた説明の実施の全てを、企業を介さず医療機関で行うようになるという点で大きな変更を伴う。よって、手順案1を支持する意見は多いものの、まずは手順案2により、現在行われている書面を用いた患者自身による定期的な遵守状況報告を求め、これにより遵守状況を確認する手順を維持する方式で手順改正を行うのが望ましいと考える。

なお、一部委員より、患者自身が企業へ直接郵送又は医療機関を通じて提出する現行の手順を維持すべきとの意見もあった。

- 手順案1：
- ・診察時に処方医が患者の理解及び遵守状況を確認し、必要な説明を行い、説明に対する患者の理解を確認する。なおその際は、毎回、全ての患者に一律に同一項目について行うのではなく、患者の病態や理解度等に応じて処方医の判断により実施する。
 - ・処方医は、患者の遵守状況と患者理解を確認した旨を遵守状況確認票に記入する。
 - ・薬剤師は、遵守状況確認票の記入内容及び処方せんの記載事項を確認するとともに、薬剤管理に関する患者理解と遵守状況を確認し、必要な説明を行い、説明に対する患者の理解を確認する。なおその際は、毎回、全ての患者に一律に同一項目について行うのではなく、患者の病態や理解度等に応じて薬剤師の判断により実施する。あわせて、必要な服薬指導を行う。
 - ・薬剤師は、患者の遵守状況と患者理解を確認した旨を遵守状況確認票に記入する。
 - ・薬剤師は、遵守状況確認票を企業に送付する。

- 手順案2：
- ・一定の頻度（男性A患者：2ヶ月、女性B患者：6ヶ月、女性C患者：1ヶ月）で所定の様式（現在、患者が記入を行っている TERMS®：「定期確認調査票」、RevMate®：「遵守状況確認票」に相当するもの。以下「定期確認票」という。）を患者に渡し、患者は自身の遵守状況を記入する。
 - ・処方医は、診察時に定期確認票の記入内容を確認した上で必要な説明を行い、遵守状況確認票に患者記入内容の確認と必要な説明を行った旨を記入する。

- ・薬剤師は、遵守状況確認票の記入内容及び処方せんの記載事項を確認するとともに、定期確認票の記入内容を確認した上で薬剤管理に関する必要な説明を行い、遵守状況確認票に患者記入内容の確認と必要な説明を行った旨を記入する。あわせて、必要な服薬指導を行う。
- ・薬剤師は、遵守状況確認票を企業に送付する（定期的な記入のタイミングには定期確認票も合わせて送付）。
- ・なお、患者が定期確認票を記入するタイミング（男性A患者：2ヶ月、女性B患者：6ヶ月、女性C患者：1ヶ月）以外の診察時の遵守状況の確認・説明は、毎回、全ての患者に一律に同一項目について行うのではなく、手順案1に準じ、患者の病態や理解度等に応じて処方医及び薬剤師の判断により実施する。

② 患者による定期的な遵守状況の確認項目

上記の手順案2によることとした場合、両手順で共通の項目を設定することとし、その項目は「本剤の適正な保管管理」、「性交渉がない又は規定の避妊方法の実施の確認」、「本剤の譲渡、廃棄、紛失の有無」とするのが適当である。

企業による安全管理手順の実施状況の確認

- ・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、問題点や懸念がある場合に限らず定期的に企業担当者が医療機関を訪問し、遵守状況確認票等を確認することにより、安全管理手順の確認に企業が主体的に関わっていくこととする。
- ・企業による実施可能性を踏まえ、
 - ①医療機関から毎処方時に送付される遵守状況確認票及び定期確認票（定期確認票は定期的な記入のタイミングのみ）を確認、に加えて、
 - ②企業担当者が定期的に医療機関を訪問し、遵守状況確認票等の関連記録を確認、
 の両者を併行して実施することにより、安全管理手順の実施状況の確認を行うこととする。

- ・ 企業担当者の医療機関への訪問による確認は、本剤及び安全管理手順に係る知識を有しており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。

（３）医療関係者に対する教育の充実、強化

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、安全管理手順の変更についての医療関係者に対する周知徹底が重要である。また、性交渉や避妊といったセンシティブな内容に関する患者教育が必要であることも踏まえ、患者・医療関係者間のコミュニケーションの質と量の更なる向上を図るために、例えばこのようなセンシティブな内容に係る患者とのコミュニケーションのための教育プログラムを作成するなど、医療関係者に対する教育の充実、強化を図っていくことも重要である。

（４）その他

その他、今後の課題として以下のような意見があった。

- ・ 本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、現在、必要な安全管理が行われているが、精液中に存在する薬剤が胎児に及ぼす影響に関しては十分には明らかにされていない。ついては、この点について科学的な解明を図り、科学的な根拠に基づき真に必要な措置の検討に資するべく、今後、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。
- ・ 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。
- ・ 男性患者を一律に性交渉の機会があるものとして同一区分に扱うのは患者の実態から鑑み適当ではないと考えられるが、男性患者を二区分に分けるのは現実的でない。女性B患者と同様にリスクの低い男性患者に対し、どのように遵守状況の確認や説明、理解の確認を行うかという点に関しては、医療現場の実務などを踏まえ、今後更なる検討が必要な課題である。

おわりに

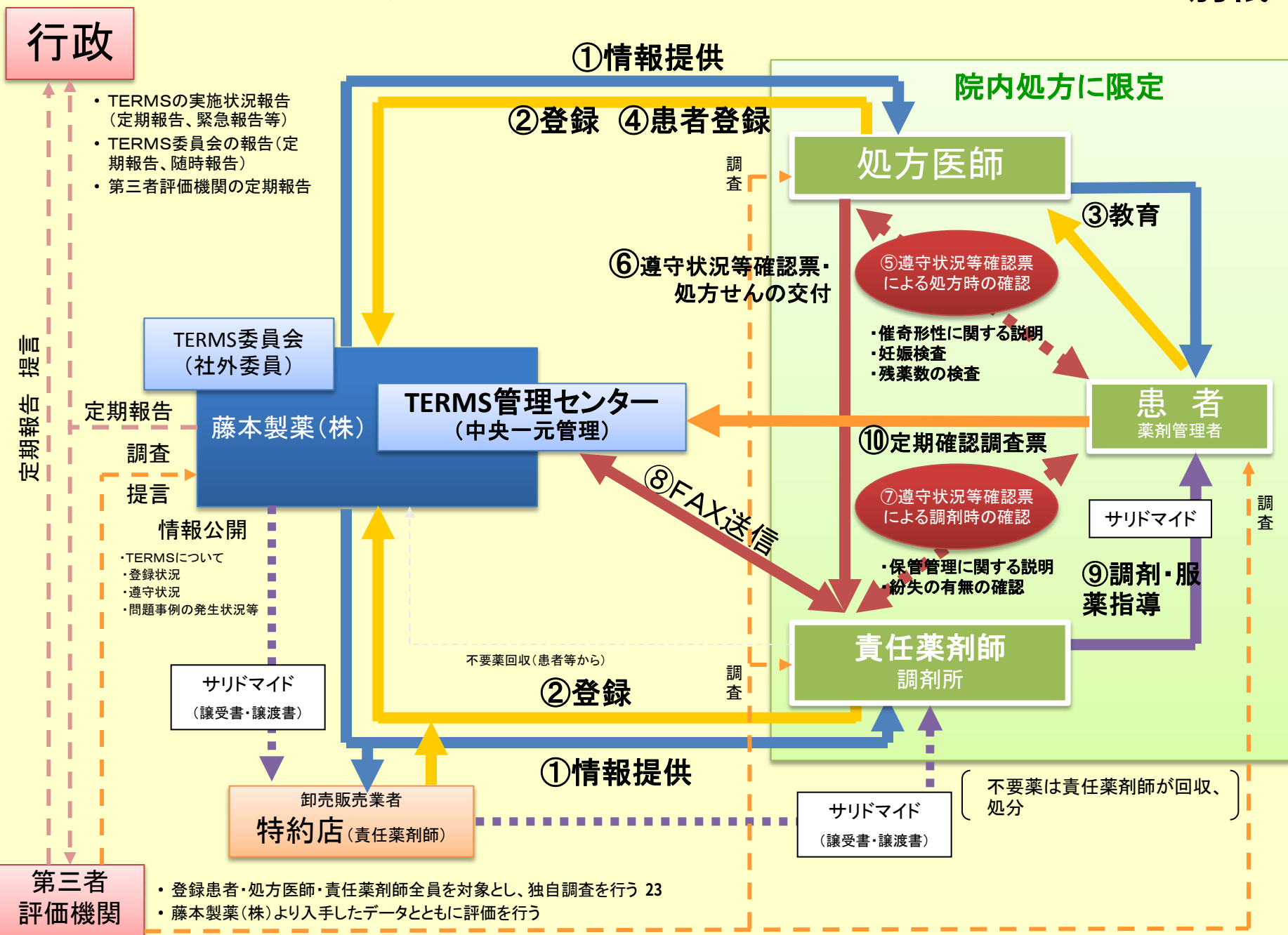
本検討会では、サリドマイド及びレナリドミドの安全管理のあり方について、平成25年6月から平成26年11月まで、7回にわたって検討を行った。本報告書は、その検討の結果を取りまとめたものである。

サリドマイド及びレナリドミドを医療の中で使用していくに当たっては、患者の治療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が行われることが極めて重要である。ついては、本報告書の内容を十分に踏まえて、また企業及び医療現場における実施可能性にも十分配慮した上で、現在の安全管理手順の具体的な見直しに向けた検討が進められることを強く期待する。

また、一旦見直しを行った後も、本手順の実施状況や本手順案に対する患者・医療関係者からの意見、適応の拡大等に伴う患者背景の変化、欧米等の諸外国における対応状況などを踏まえて、安全管理のあり方を見直し、必要に応じて改めていくことが必要である。

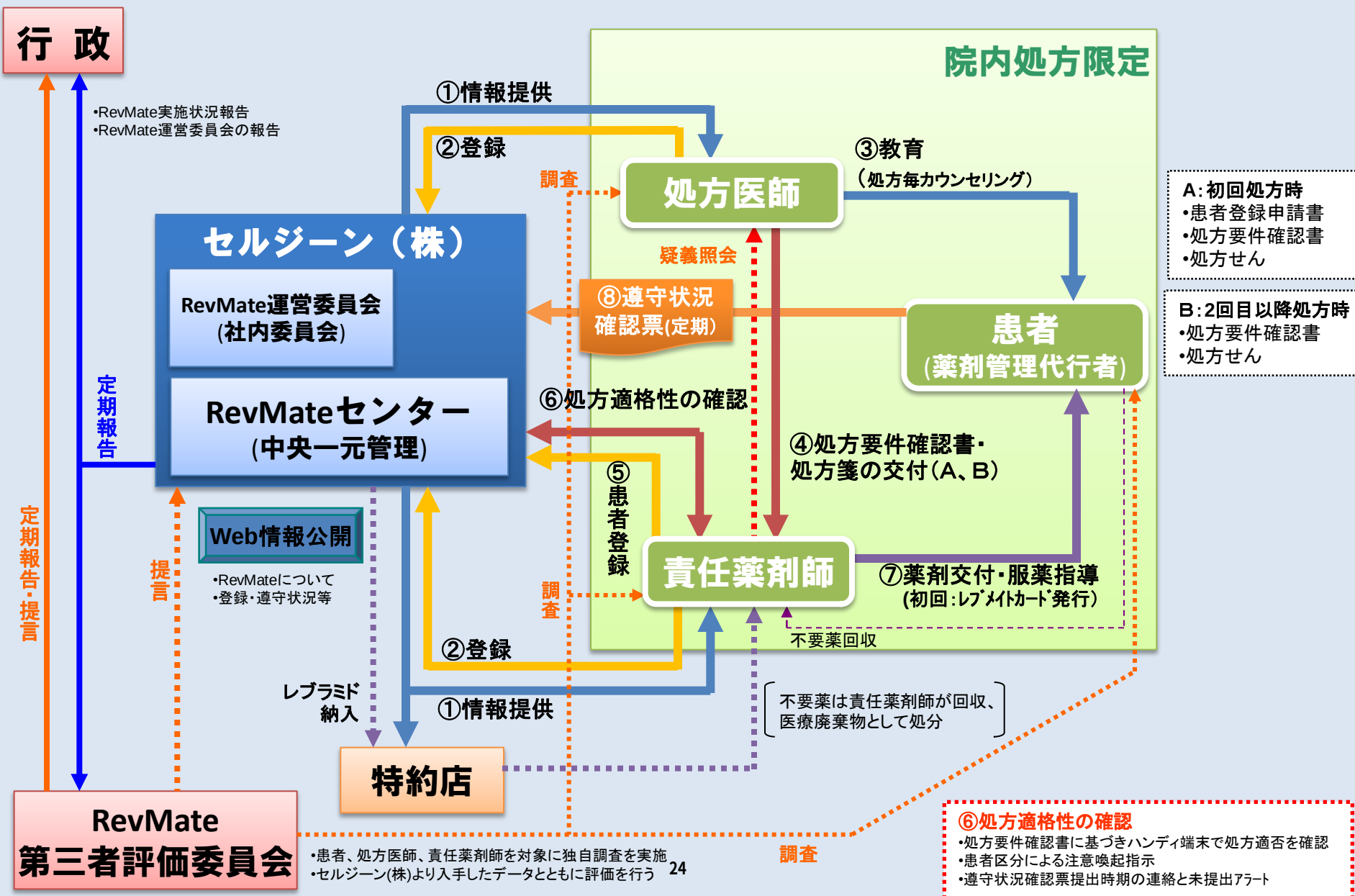
サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS) の概要

別紙 1



RevMate® (レブラミド®適正管理手順) の概要

別紙2



安全管理手順の目的・要素(TERMS)

目的		要素		対象	TERMS(サリドマイド)で行われている手順・規定								
患者アクセスを阻害することなく胎児曝露を防止	女性患者自身の妊娠防止 (女性C患者)	確実な妊娠回避実施の確保	患者本人の妊娠回避必要性の理解	(医師)	医師への情報提供	医師同意書の取得	医師の登録						
				(患者本人)	情報提供・登録を受けた医師から患者への教育	患者同意書の取得	患者の登録	処方毎の医師からの説明・記録、薬剤師による記録の確認 (遵守状況等確認票)	患者の自己申告* (定期確認調査票)	カプセルシートの使用 PTPシートへの注意喚起表示		服用中止後4週間の妊娠回避実施の申告 (中止後確認調査票)	
			パートナーの妊娠回避必要性の理解										(パートナー)
			妊娠した女性への曝露防止			(患者本人)	妊娠検査の実施						
	男性患者のパートナーへの曝露防止 (男性A患者)	確実な妊娠回避実施の確保	患者本人の妊娠回避必要性の理解	(医師)	医師への情報提供	医師同意書の取得	医師の登録						
				(患者本人)	情報提供・登録を受けた医師から患者への教育	患者同意書の取得	患者の登録	処方毎の医師からの説明・記録、薬剤師による記録の確認 (遵守状況等確認票)	患者の自己申告* (定期確認調査票)	カプセルシートの使用 PTPシートへの注意喚起表示		服用中止4週間の妊娠回避実施の申告 (中止後確認調査票)	
			パートナーの妊娠回避必要性の理解										(パートナー)
	第三者への曝露防止 (すべての患者)	適切な薬剤管理の確保	(病院内)	医療関係者のリスクの理解	(医師・薬剤師・看護師)	医師・薬剤師・看護師への情報提供	医師・薬剤師同意書の取得	医師・薬剤師の登録	カプセルシートの使用 (薬剤師・看護師)				
				病院内での薬剤管理	(薬剤師)	不要薬の廃棄 (不要薬受領書、譲渡書・譲受書)	紛失届						
			(病院外)	患者本人の適切な薬剤管理必要性の理解	(患者本人)	情報提供・登録を受けた医師から患者への教育	患者同意書の取得	患者の登録	処方毎の薬剤師からの説明・記録 (遵守状況等確認票)	患者の自己申告* (定期確認調査票)	カプセルシートの使用		
				家族の適切な薬剤管理必要性の理解	(薬剤管理者)	情報提供・登録を受けた医師から薬剤管理者への教育	薬剤管理者同意書の取得	薬剤管理者の登録					
				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	(医師・薬剤師)	処方毎の残薬数の確認	最大処方量の制限						
					(患者本人)	処方毎の残薬数の確認	不要薬の返却	紛失届					
(薬剤管理者)					不要薬の返却	紛失届							
(流通)			適正な市場流通の確保	(医療機関・卸業者)	卸業者責任薬剤師への情報提供	卸業者責任薬剤師同意書の取得	卸業者責任薬剤師の登録	譲受書・譲渡書の記入	医療機関・卸業者での出納表の記入	紛失届			
献血・精子/精液・授乳を通じた曝露防止			(患者本人)	情報提供・登録を受けた医師から患者への教育	患者同意書の取得	患者の登録	患者の自己申告* (定期確認調査票)	カプセルシートの使用					
直接の関係者以外への注意喚起			(第三者)	カプセルシートの使用	PTPシートへの注意喚起表示								

中央一元管理、第三者機関/TERMS委員会による評価・行政への報告

* 男性A:8週ごと 女性B:24週ごと 女性C:4週ごと

安全管理手順の目的・要素 (RevMate)

目的		要素		対象		RevMate（レナリドミド）で行われている手順・規定						
患者アクセスを阻害することなく胎児曝露を防止	女性患者自身の妊娠防止 （C女性患者）	確実な妊娠回避実施の確保	患者本人の妊娠回避必要性の理解	（医師）	医師への情報提供	医師同意書の取得	医師の登録					
				（患者本人）	情報提供・登録を受けた医師から患者への教育	患者同意書の取得	患者の登録				処方毎の医師からの説明・記録、薬剤師による記録の確認 （処方要件確認票）	患者の自己申告＊ （遵守状況確認票）
			パートナーの妊娠回避必要性の理解					（パートナー）	患者からパートナーへの説明			
			妊娠した女性への曝露防止		（患者本人）	妊娠検査の実施						
		男性患者のパートナーへの曝露防止 （A男性患者）	確実な妊娠回避実施の確保	患者本人の妊娠回避必要性の理解	（医師）	医師への情報提供				医師同意書の取得	医師の登録	
	（患者本人）				情報提供・登録を受けた医師から患者への教育	患者同意書の取得	患者の登録	処方毎の医師からの説明・記録、薬剤師による記録の確認 （処方要件確認票）	患者の自己申告＊ （遵守状況確認票）	PTPシートへの注意喚起表示		
				パートナーの妊娠回避必要性の理解							（パートナー）	患者からパートナーへの説明
	第三者への曝露防止 （すべての患者）			適切な薬剤管理の確保	（病院内）	医療関係者のリスクの理解	（医師・薬剤師）	医師・薬剤師への情報提供	医師・薬剤師同意書の取得	医師・薬剤師の登録		
		病院内での薬剤管理	（医師、薬剤師）			不要薬の廃棄 （返却薬剤受領書、薬剤廃棄連絡書）	薬剤紛失等報告書					
		（病院外）	患者本人の適切な薬剤管理必要性の理解		（患者本人）	情報提供・登録を受けた医師から患者への教育	患者同意書の取得				患者の登録	処方毎の医師からの説明・記録 （処方要件確認票）
			家族の適切な薬剤管理必要性の理解		（薬剤管理者）	情報提供・登録を受けた医師から薬剤管理者への教育	薬剤管理者の登録					
			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		（医師・薬剤師）	処方毎の残薬数の確認						
					（患者本人）	処方毎の残薬数の確認				不要薬の返却	薬剤紛失等報告書	
			（薬剤管理者）		不要薬の返却	薬剤紛失等報告書						
		（流通）	適正な市場流通の確保		（医療機関・卸業者）	卸業者への情報提供				卸業者での医療機関ごとの入出庫状況の監視		
						初回		定期的				
		献血・精子/精液・授乳を通じた曝露防止			（患者本人）	情報提供・登録を受けた医師から患者への教育	患者同意書の取得	患者の登録	患者の自己申告＊ （遵守状況確認票）			
		直接の関係者以外への注意喚起			（第三者）	PTPシートへの注意喚起表示						

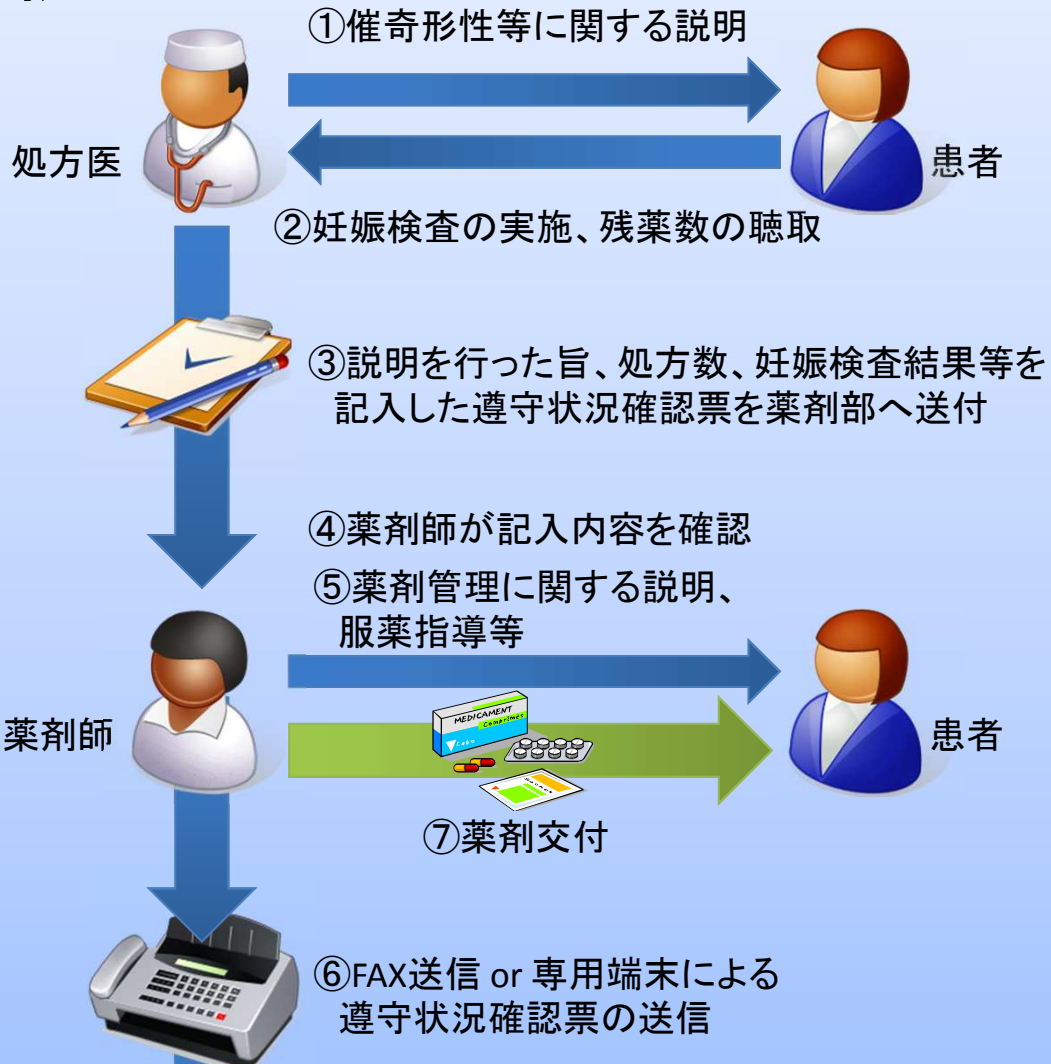
中央一元管理、第三者機関/TERMS委員会による評価・行政への報告

中央一元管理、第三者機関/TERMS委員会による評価・行政への報告

* 男性A:8週ごと 女性B:24週ごと 女性C:4週ごと

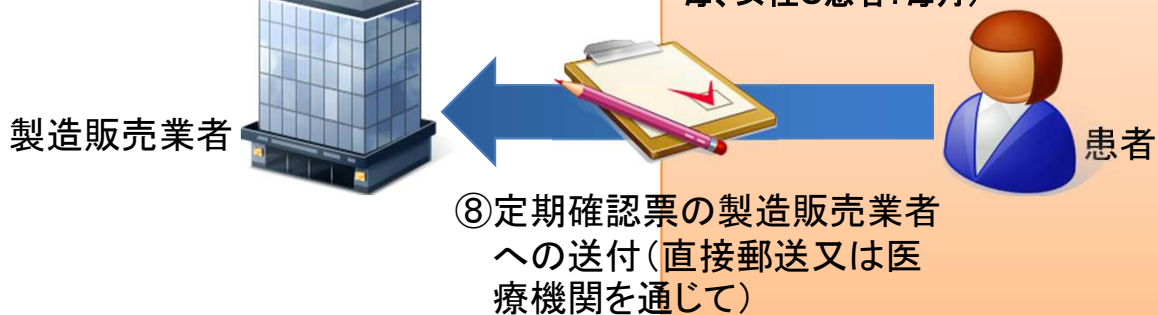
医療機関における手順

(処方毎)



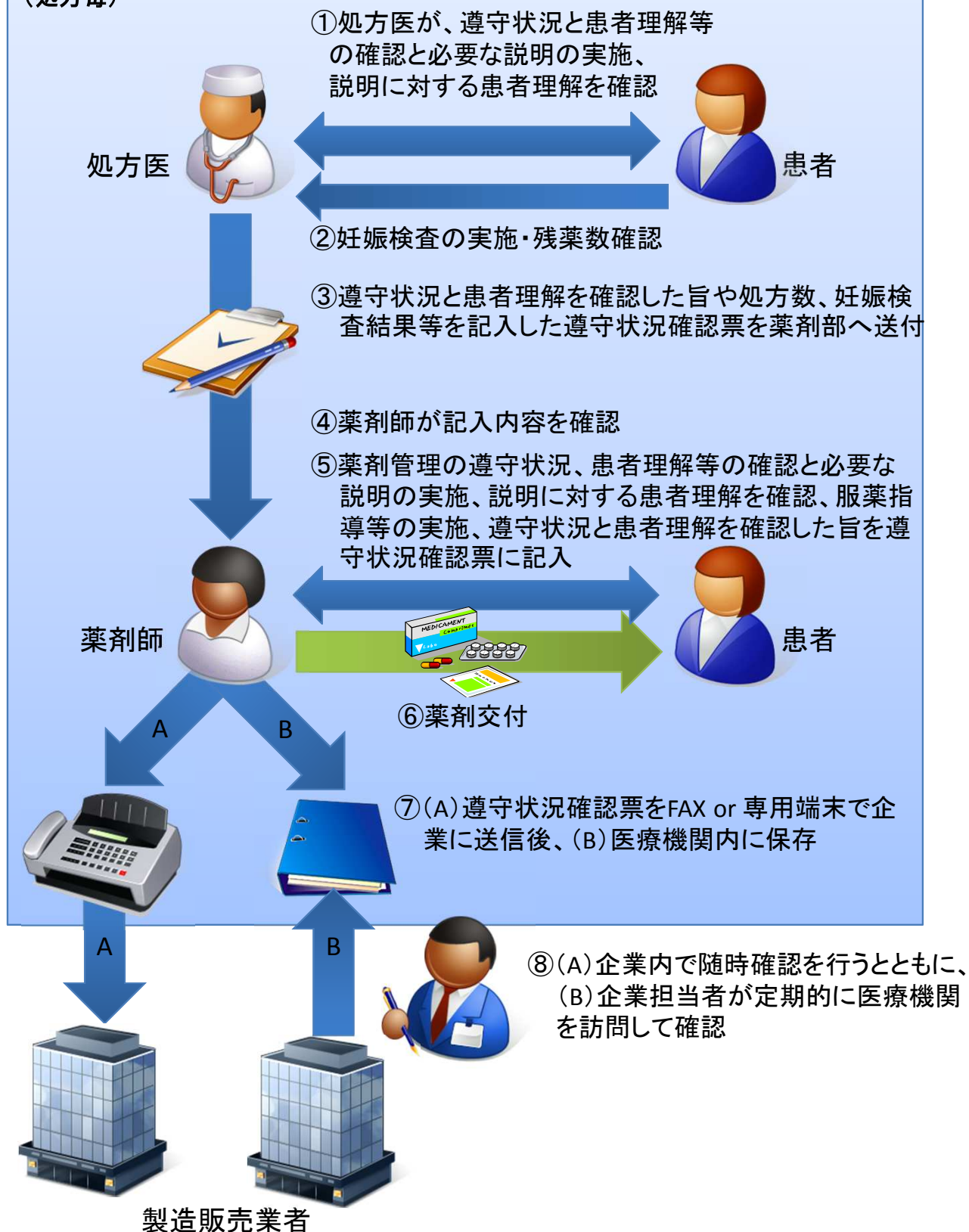
患者による遵守状況確認の手順

(男性A患者: 2ヶ月毎、女性B患者: 6ヶ月毎、女性C患者: 毎月)



医療機関における手順

(処方毎)



医療機関における手順

(処方毎)

