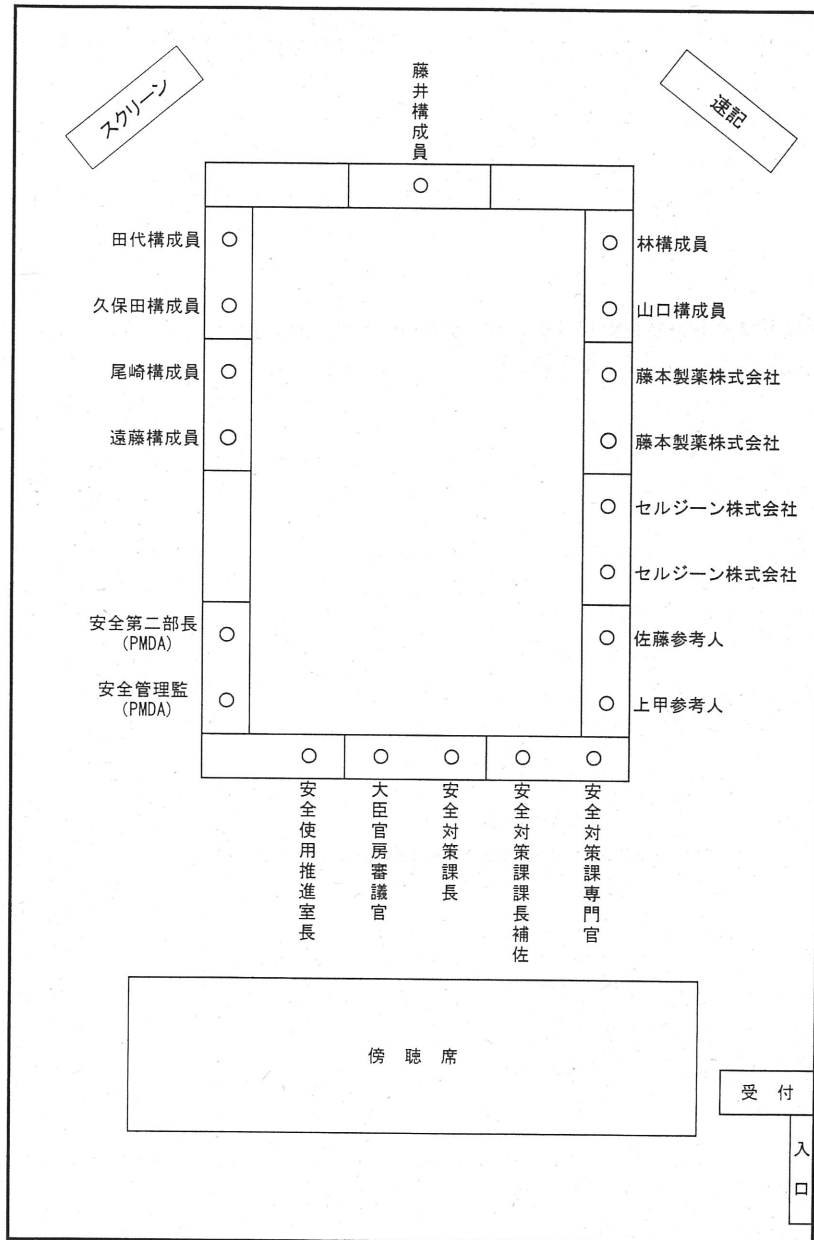


サリドマイド及びレナリドミドの安全管理に関する検討会（第6回）
座席図

平成26年10月16日（木）10:00～12:00
中央合同庁舎第5号館専用第14会議室（厚生労働省12階）



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6回)

日時： 平成26年10月16日（木） 10:00～12:00
場所： 中央合同庁舎第5号館専用第14会議室（12階）
（東京都千代田区霞が関1-2-2）

議事次第：

1. サリドマイド及びレナリドミドの安全管理について
2. その他

配付資料一覧

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6回）
平成26年10月16日 資料1

（資料）

資料1：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（案）

資料2：これまでの議論の整理（案）

資料3：「サリドマイド及びレナリドミドの安全管理のあり方に関する意見」（2014年10月14日公益財団法人いしずえ）

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（案）

（参考資料）

「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」開催要綱

前回配付資料

平成〇年〇月

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	10
(3) その他の手順について	13
4. その他の意見について	14
5. 本検討会の提言の取りまとめ	15
(1) 初回患者登録時の手順について	15
(2) 毎処方時の手順について	16
(3) その他	18
おわりに	19

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 月より〇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 医学部付属病院 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）

- ・報告書案の検討

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。

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や患者、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 患者と女性 B 患者(妊娠する可能性がない女性患者)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 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、患者にはそれに協力するという立場で行われるものがある。

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、教育の実施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。

男性A患者と女性B患者は女性C患者に比べリスクは低い。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（現在の患者記載の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。
- ▶ 現在の患者が記載する定期確認票の回収率は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。

(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。患者による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。（一方で、患者アンケート調査の結果については、患者全体の真の意見を捉えられているかどうかは疑問との意見もあった。）
- ▶ TERMS®の基礎となった米国の STEPS®では患者による定期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両手順で共通とすべきである。ただし、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）

- ・ 患者からの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）

- ・ 患者自らが記入する定期的な遵守状況報告については、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、いつ誰が記載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。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よいと考える。

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)のとおり確認する方法へ転換するのが適当である。

なお、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

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。

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るべきである。ただし、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載し、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

- ・ 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。
 - 患者が記載する様式は、患者自らが記載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。

(2) 患者登録（個人情報の取り扱い）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要否は、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、企業に個人情報を登録するか否かで、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を削減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の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に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、二人の異なる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。
- ・ 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遵守状況確認票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明らかにはされていない。については、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構成員より意見提供等を受けて、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、これまでと同様に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
- ・ 処方医による遵守状況確認票の記載
- ・ 薬剤師による遵守状況確認票及び処方せんの記載内容の確認

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」の記載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。その結果、患者による定期的な遵守状況報告を実施する方法(手順案2)を提案する。

- 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載する。
 - ・ 薬剤師は、遵守状況確認票及び処方せんの記載内容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。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載する。

- 手順案2: ・ 医療機関内で診察前に一定の頻度(男性A患者: 2ヶ月、女性B患者: 6ヶ月、女性C患者: 1ヶ月)で遵守状況確認票を患者に渡し、患者は自身の遵守状況を記入する。
- ・ 処方医は、診察時に当該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載する。
 - ・ 薬剤師は、遵守状況確認票及び処方せんの記載内容を確認するとともに、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載する。あわせて、必要な服薬指導を行う。

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。

コメント [m1]:
(追加議論ポイント)
手順案1ではなく手順案2を採用する理由について

コメント [m2]:
(追加議論ポイント)
患者が遵守状況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確認・説明のあり方について

コメント [m3]:
(追加議論ポイント)
「精子・精液提供の有無」を確認項目とすることを不要とする理由について

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、患者・医療関係者間のコミュニケーションの質と量の確保を図るため、医療関係者に対する教育の充実、強化を図っていくことが重要である。

(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明らかにはされていない。については、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。

コメント [m4]:

(追加議論ポイント)

企業による安全管理手順の実施状況の確認方法(企業への遵守状況確認票の随時送付の必要性)について

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年〇月まで、〇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。については、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。

安全管理手順の目的・要素 (TERMS)

目的	要素	対象	TERMS(サリマイト)で行われている手順・規定						
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 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	定期的		雇用中止後	
		(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 (遵守状況確認票)	患者の自己申告* (定期確認調査票)	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)	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 (男性A患者)	確実な妊娠回避実施の 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	定期的		雇用中止後	
		(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 (遵守状況確認票)	患者の自己申告* (定期確認調査票)	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)	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						
第三者への曝露防止 (すべての患者)	(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				
	(病院内)	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			
	(病院内)	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)

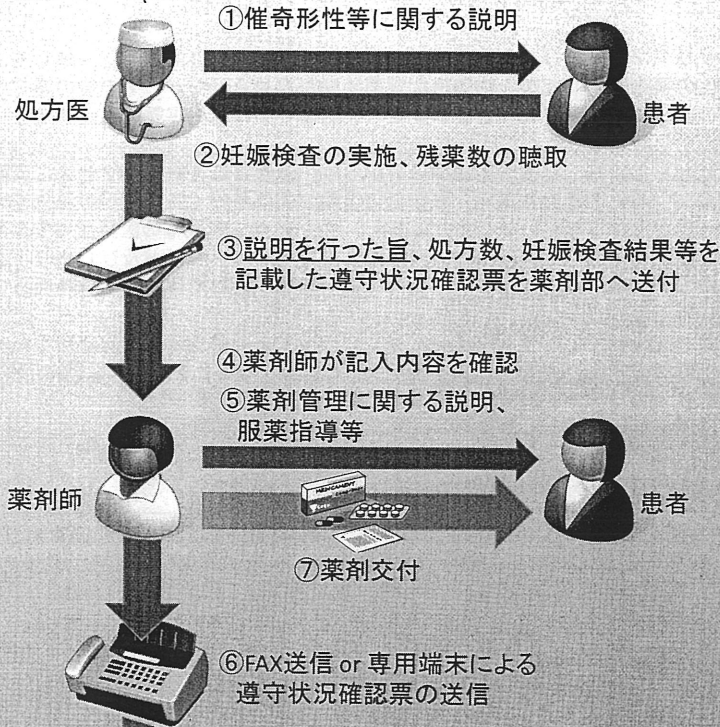
目的	要素	対象	RevMate(レナリドミド)で行われている手順・規定						
女性患者自身の妊娠防止 (C女性患者)	確実な妊娠回避実施の 患者本人の妊娠回避必要性の理解	(医師)	医師への情報提供	医師同意書の取得	医師の登録	定期的		PTPシートへの注意喚起表示	
		(患者本人)	情報提供・登録を受けた 医師から患者への教育	患者同意書の取得	患者の登録	処方毎の医師からの説明・記録・薬剤師による記録の確認 (処方要件確認票)	患者の自己申告* (遵守状況確認票)	PTPシートへの注意喚起表示	
	パートナーの妊娠回避必要性の理解	(パートナー)	患者からパートナーへの説明						
	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 (A男性患者)	確実な妊娠回避実施の 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	定期的		PTPシートへの注意喚起表示	
		(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						
	妊娠した女性への曝露防止	(患者本人)	妊娠検査の実施						
第三者への曝露防止 (すべての患者)	(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				
	(病院内)	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)	患者の自己申告* (遵守状況確認票)	
		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				
	(病院内)	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	不要薬の返却	薬剤紛失等報告書			
		(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				
	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

* 男性A:8週ごと 女性B:24週ごと 女性C:4週ごと

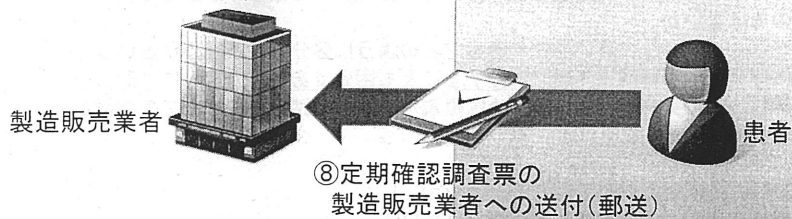
医療機関における手順

(処方毎)



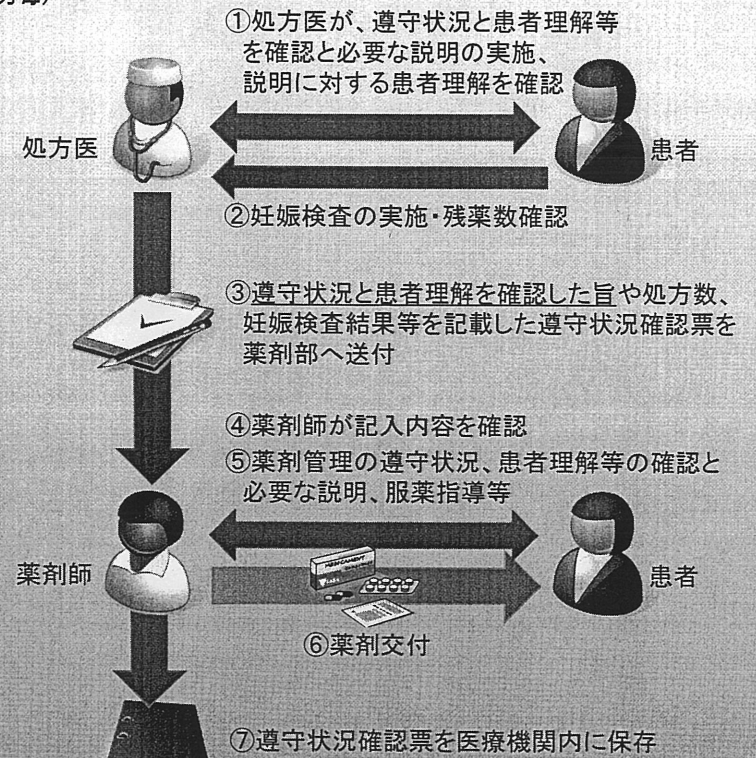
患者自宅における手順

(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)

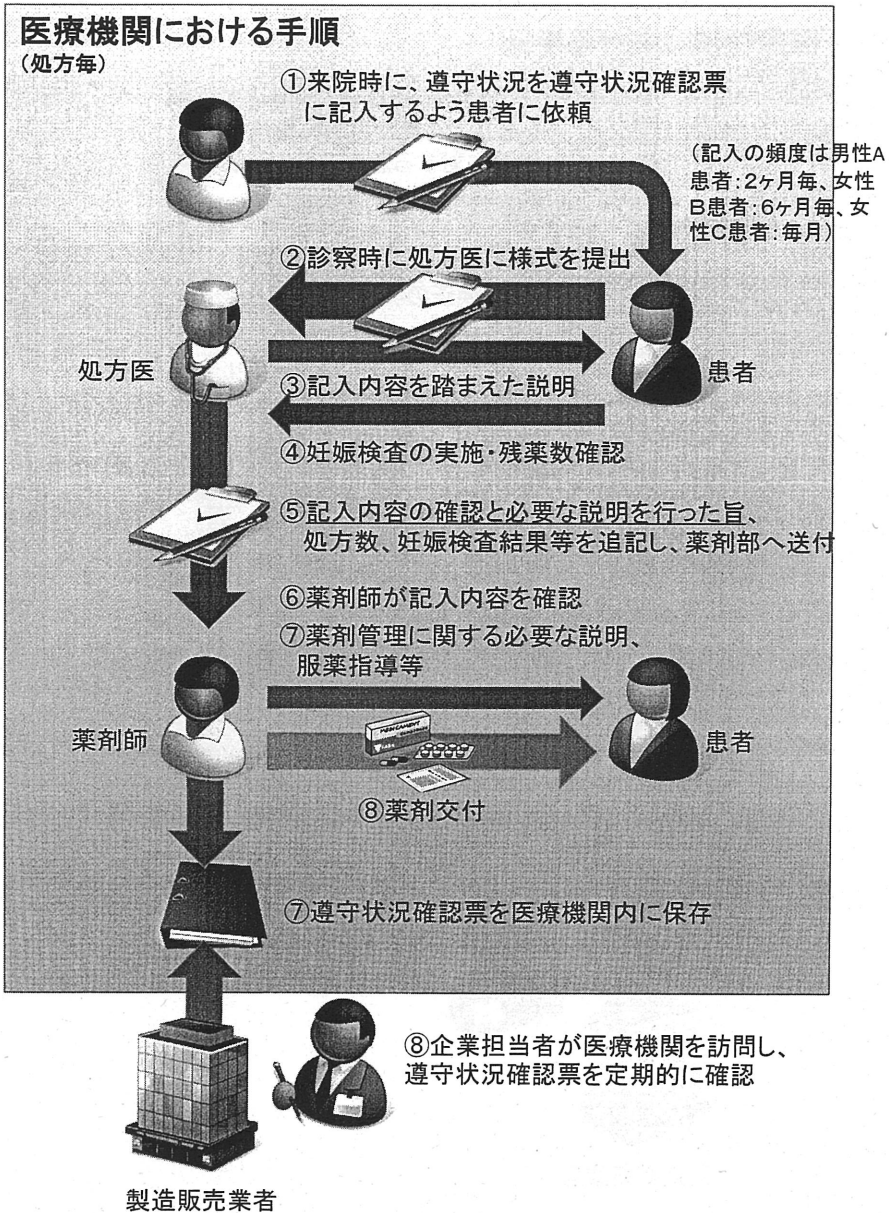


⑧ 企業担当者が医療機関を訪問し、遵守状況確認票を定期的に確認

製造販売業者

手順案2

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

- 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。

(区分よるリスクの違い)

- 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ですが、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あり、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のではないか。
- 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。
 - 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。
 - 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）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。
 - 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遵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。
 - 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。
 - 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がリマインドにつながるという考えなのではないか。
 - 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。
 - 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。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。
 - 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、これをどこか一方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のではなく、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と。
- 薬剤管理者の設置の可否は、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、企業に個人情報を登録するか否かで、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と。

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と。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と。
- 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と。
- 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と。

(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

2014年10月14日

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。

サリドマイド及びレナリドミドの安全管理のあり方に関する意見

厚生労働省「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」
座長 藤井 知行 殿

公益財団法人いしずえ
理事長 佐藤 嗣道

サリドマイド被害者の福祉センターである公益財団法人いしずえ（以下、「いしずえ」という）は、「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、「検討会」という）において進められている議論について、胎児被害防止の観点から、以下のとおり意見を申し上げます。

1. 患者からの定期的な遵守状況報告について：現行手順を堅持すべきです

現行の安全管理手順では、患者は遵守状況に関する確認票に、日常生活の場である自宅で記入し、受診のタイミングとは異なる頻度で定期的に製薬企業の管理センターに郵送しています。患者に定期的に遵守状況の報告を求めることの意義は、単なる知識の確認ではなく、適切な妊娠回避と家庭での薬剤管理について患者自身が定期的に自らの行動を振り返って確認することです。また、それを中央の管理センターに患者が直接送付することにより、中央での一元的な確認を可能にしています。検討会では、この確認票を受診の際に患者が病院内の待合室などで記入して医師に渡す手順に改定すること、および患者が記入した確認票を中央の管理センターに送付せず医療機関内で保管する手順に改定することが議論されています。しかし、この改定手順には次の点で問題があると思われる：

- ①妊娠回避等についての行動を自ら振り返って確認する行為が日常生活の場ではなく、病院の受診時という非日常の場で、しかも待合室という落ち着いた場所で行われることで、自らの行動確認の質が変わり、受診の際の形式的な手順となってしまう可能性があります。
- ②妊娠回避という極めてプライベートな事柄について他の患者もいる待合室で記入させることはプライバシー保護の観点からも問題です。
- ③確認票を医師の診察の前に患者に渡し、診察前に患者が確実に記入する手順を明確にしないと、患者が記入すべき確認票を受診の際に医師が患者の負担を考慮して代わりに記入してしまう可能性があります。また、患者の署名欄がない現在の確認票では、そのような逸脱について中央の管理セン

ターでの確認ができません。

- ④確認票を中央の管理センターに送付しない場合には、中央での一元的な確認が困難となります。
- ⑤患者が記入する確認票を医師が受け取る手順に改定すること、および患者が記入した確認票を医療機関内で保管する手順に改定することは、安全管理手順の遵守について医師が従来より重い責任を負うこととなります。

以上の問題点を考慮すると、患者からの定期的な遵守状況報告の手順を改定することについては相当に慎重な議論が必要ですが、これまでの検討会での議論を聴く限り、これらの問題点について十分な検討がなされたとは思われません。検討会として、これらの問題点について慎重に検討するとともに、現時点では、胎児被害の防止の観点を重視して現行の手順を改定せずに堅持すべきと考えます。

2. 患者氏名等の登録について：慎重な検討が必要です。

現行の管理手順では、患者の氏名、生年月日、患者区分（A 男性、B 女性、C 女性）、疾患名等を企業の管理センターに登録することとなっていますが、検討会では生年月日、患者区分（A 男性、B 女性、C 女性）、疾患名のみを登録する改定案が検討されています。検討会では、個人情報の企業への登録は不要であり安全管理上も特に問題ないと考えられる、との意見が多数ですが、中央での一元的な管理を行う上で患者氏名の登録が不要であるとの意見には次の点で疑問があります。

- ①患者氏名を管理センターに登録しない場合には、各医療機関において患者氏名と登録番号の対応表を作成し、常に最新の状態で更新して保持することが必要ですが、現在、登録されている全ての医療機関でそれが可能であるか疑問です。最近、医師・薬剤師が記入した確認票を病院の薬剤部（科）が管理センターに送信する手順についての逸脱が多数報告されており、医療機関における安全管理手順の遵守を徹底する必要があると思われる。そのような状況下においては、患者氏名と登録番号の対応表の保持・更新が適切に行われない医療機関が少なからずあることが疑われます。
- ②患者氏名と登録番号との対応表の保持・更新が困難な医療機関については、TERMS および RevMate への登録を抹消する必要がある、それによって患者の薬へのアクセスが阻害される可能性が懸念されます。
- ③管理センターから医療機関への問い合わせの際に、患者の登録番号と生年月日のみでスムーズな確認が可能であるか疑問です。
- ④安全管理手順改定後に、患者氏名と登録番号との対応表の保持・更新が適切に行われないことによって事故が発生した場合には、医療機関の責任は

従来より重くなると考えられますが、その点についての検討が不十分と思われる。

- ⑤現在、登録されている患者において生年月日が同一の方が多数いることが明らかとなっています。これらの患者が医療機関を移った際には、二重登録の可能性があり、その影響について検討する必要があります。

3. 家庭内の薬剤管理者の設置と登録について：薬剤管理者を現行の手順どおり設置し、必要最低限の情報を登録すべきです。

検討会では、家庭内の薬剤管理者を設置することを一律に求めず、設置の可否を医師が個別に判断する改定案が検討されています。しかし、家庭内に薬剤管理者を置くことの意義は、薬剤の管理のみならず、薬の催奇形性に伴う胎児被害の重大なリスクに関する認識を家庭内で患者と共有する者がいることです。そのことは妊娠回避の適切な実施に有効であると思われる。現行の手順でも薬剤管理者の設置が困難な場合には柔軟な対応が可能であることを踏まえると、特段の理由がない限り現行の手順どおり薬剤管理者を設置すべきであると考えます。

また、薬剤管理者の管理センターへの登録を不要とする改定案が検討されていますが、薬剤管理者については個人情報に配慮した上で、中央での一元管理上必要な情報を登録すべきです。すなわち、少なくとも薬剤管理者の設置の有無、薬剤管理者と患者との関係（続柄等）、設置できない場合はその理由などの項目については管理センターに登録すべきです。

いしづえは、現行手順の改定については、患者の要望に沿うのみならず、胎児曝露防止の観点からもより良いものとなる必要があると考えます。

サリドマイド薬害事件をはじめとする薬害事件では、細心の注意をもってすれば被害発生の可能性を予見できたにもかかわらず、そのような注意を怠り、被害発生の可能性を予め想定した対策を講じなかったこと（行政の不作为）が教訓として指摘されています。検討会で議論されているサリドマイド及びレナリドミドの安全管理手順の改定については、行政上の不作为にとどまらず国が積極的に手順を緩和するものであり、改定後にこれらの薬剤の胎児曝露が発生した場合には国の責任は極めて重いと云わざるを得ません。このことを十分に考慮したうえで、妥当な結論を見出すことを期待いたします。

以上

「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」

開催要綱

1. 目的

本検討会は、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する。

2. 構成員等

- (1) 本検討会は、別紙の構成員により構成する。
- (2) 本検討会に座長を置き、構成員の互選によってこれを定める。座長は会務を総括し、本検討会を代表する
- (3) 本検討会は、必要に応じて、構成員以外の専門家及び有識者から意見を聞くことができる。
- (4) 本検討会の構成員等は、議事にあたり知り得た秘密を漏らしてはならない。

3. 運営

- (1) 本検討会は、厚生労働省医薬食品局長が、構成員等の参集を求め開催する。
- (2) 本検討会は、構成員の半数以上が出席しなければ、会議を開くことができない。
- (2) 本検討会は、個人情報や知的財産権等に係る事項を除き原則公開するとともに、議事録を作成し、委員等の了解を得た上で公表する。
- (3) その他、必要な事項は、座長が検討会の了承を得てその取扱いを定める。

4. 庶務

検討会の庶務は厚生労働省医薬食品局安全対策課において行う。

「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

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

(氏名五十音順)