

200500125A

厚生労働科学研究研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

久保田潔

平成18(2006)年3月

平成 18（2006）年 3 月

目次

I. 総括研究報告

未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究	久保田 潔	p.1
資料 1.サリドマイド使用登録システムシンポジウムプログラム		p.11
資料 2.サリドマイド使用登録システムの構築の経緯と意義		p.12
資料 3-1.個人輸入されるサリドマイドに関する取り扱い等について		p.20
資料 3-2.サリドマイド使用登録システム（SMUD）の運用イメージ		p.21
資料 4.CTCAE ver.3 における副作用のグレード付け		p.22

II. 分担研究報告

未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究 ・安全性確認システムの構築	木内 貴弘	p.26
システム周知の方策の検討に関する研究	服部 豊	p.38

## I. 総括研究報告

## 厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

### 総括研究報告書

#### 未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究

主任研究者：久保田潔（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）

分担研究者：木内貴弘（東京大学医学部附属病院、医療情報学）

服部 豊（慶應義塾大学医学部内科）

研究協力者：松葉尚子（東京大学医学部附属病院、医療情報学）

佐藤嗣道（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）

河邊絵里（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）

渡邊ひかる（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）

### 研究要旨

未承認薬サリドマイドの適正使用支援と一元管理の方法、及びサリドマイドに限らない未承認薬一般の一元管理の方法を検討した。

サリドマイドの適正使用支援のシステムは大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）上のサリドマイド使用登録システム（Safety Management System for Unapproved Drugs, SMUD）として実現する。2004年12月に発表された日本臨床血液学会「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」を参考に、同ガイドラインが求める各医療機関におけるサリドマイドの安全管理の実施を支援するシステムを作成する。また、SMUDはエビデンスのないサリドマイドの使用を推奨するものではない、との立場を明確にする。一元管理の方法、意義については、SMUDの機能を、米国FDAのガイダンス「リスクマネジメントプラン」や米国Celgene社によるS.T.E.P.S.（System for Thalidomide Education and Prescribing Safety）と対比させて評価した。未承認薬一般の一元管理にSMUDが果たしうる役割についても米国FDAの同ガイダンスと対比させ考察した。

SMUDは日本臨床血液学会のガイドラインが求める安全管理のための事項の実施を医師・薬剤師が確認することを促すとともに、医師・薬剤師が適切な時期に適切な安全管理のための事項を実施したことを証明する機能を持ち、安全管理を支援するシステムとして機能することが期待される。サリドマイドは、大きなベネフィットを得る患者がいる一方、適切な避妊により回避することが可能な催奇形性という重大なリスクを有し、米国FDAのガイダンスで定義される、特別な「リスク最小化計画」を必要とする薬剤である。SMUDの当初の計画に従うと「リスク最小化計画」においてSMUDが果たす役割は主に「リスク最小化ツール」の「評価」であり、「リスク最小化ツール」自体の機能としては医師・薬剤

師に「情報収集システムへの参加を求めること」を通じた「注意喚起」の手段となること  
が期待されるにとどまっていた。2006年3月に「SMUDの稼働の暁には薬監証明の発給過  
程においてSMUDの活用を検討したい」との厚生労働省の意向を受けてSMUDの一元管  
理機能は拡張され、「条件付使用許可」のためのツールとしても機能することになった。サ  
リドマイド以外の未承認薬については今後の課題であるが、未承認薬一般の管理において  
SMUDが果たしうる役割は主に有害事象情報の収集と共有と考えられる。

2006年3月現在、SMUDは「注意喚起」とともに「条件付使用許可」という「リスク最  
小化ツール」として機能することが期待されているが、米国S.T.E.P.S.などと比べると「リ  
スク最小化ツール」としての機能は限定的であり、SMUDは未承認段階の暫定的なシステ  
ムと考えるべきである。ただし、承認後もサリドマイドの製造販売業者が行う「リスク最  
小化ツール」を「評価」する第三者機関としてSMUDを活用することは可能である。また、  
サリドマイドに限定しない未承認薬一般に関しては今後さらなる議論が必要である。

**キーワード：**サリドマイド、未承認薬、リスクマネジメント、リスク最小化計画

本研究報告書は研究計画書に掲げられた3項目に沿  
って大きく「1. サリドマイド適正使用支援システム  
構築の経緯と検討結果」(1. 「支援システムの検討」)、  
「2. サリドマイドの一元管理の方法に関する検討 (2.  
「サリドマイドの一元管理方法の検討」)」、「3. 未承  
認薬の一元管理の方法に関する検討」(3. 「未承認薬  
の一元管理方法の検討」)の3つから構成される(た  
だし、研究計画書では「2」「1」「3」の順で記載され  
ており、順序については変更した)。目的・方法・結果・  
考察では、この3つを順に記載する。

## A. 研究目的

1. 「支援システムの検討」：サリドマイド適正使用支  
援システムをUMIN上のサリドマイド使用登録シス  
テム(Safety Management System for Unapproved  
Drugs、SMUD)として実現するに至った経緯と支援  
システムが満たすべき要件を記述する。
2. 「サリドマイドの一元管理方法の検討」：SMUDを  
通じたサリドマイドの一元管理の必要性和意義、特に  
一元管理がサリドマイドのリスク最小化計画において  
もつ必要性和意義を明らかにする。
3. 「未承認薬の一元管理方法の検討」：サリドマイド

に限定しない個人輸入される未承認薬一般の一元管理  
においてSMUDが果たしうる役割を明らかにする。

## B. 方法

1. 「支援システムの検討」：本厚生労働科学研究の議  
事録などをもとに、サリドマイド適正使用支援システ  
ムをSMUDとして構築するに至った経緯を検証した。  
また、日本臨床血液学会が2004年12月に発表した「多  
発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドラ  
イン」<sup>1)</sup>を参考に、SMUDの内容として盛り込むべき  
事項を検討した。
2. 「サリドマイドの一元管理方法の検討」：米国FDA  
が最近発表した製薬企業のためのガイダンスである  
「リスクマネジメントプラン」<sup>2)5)</sup>、特にその「リスク  
最小化のための活動計画の作成と活用について」  
(Development and Use of Risk Minimization  
Action Plans)<sup>3) 4)</sup>におけるリスク最小化計画(Risk  
Minimization Action Plans、RiskMAP)と米国の  
Celgene社が開発したサリドマイド管理プログラムの  
S.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and  
Prescribing Safety)<sup>6)</sup>を参考に、サリドマイドの一元  
管理の必要性和実現方法を検討した。さらに、薬監証

明の発給過程において SMUD を活用することが検討されることとなった経緯を検討し、この決定が一元管理にとってもつ意義を明らかにした。

3. 「未承認薬の一元管理方法の検討」：米国 FDA の「リスクマネジメントプラン」<sup>25)</sup>を参考に未承認薬一般の一元管理において SMUD が果たしうる役割を検討した。

(倫理面への配慮) 本厚生労働科学研究の成果として作成するサリドマイド使用登録システム (Safety Management System for Unapproved Drugs、SMUD) の実働開始にあたっては、サリドマイド使用者の SMUD への登録と得られたデータの研究への利用に関する倫理審査を受けることが必要と判断され、本研究の実施期間中の平成 18 年 2 月に東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会に審査を申請し、平成 18 年 3 月現在、審査中である。また、サリドマイドのリスクマネジメントに関する倫理について、「E. 考察」の項でより詳細に検討した。

## C. 研究結果

1. 「支援システムの検討」：

### ①SMUD 構築に至る経緯

本厚生労働科学特別研究に関して開催された初めての会合は平成 17 年 6 月 23 日の「サリドマイド安全性確認システムのための会議」である。この会議には日本臨床血液学会、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)、日本骨髄腫患者の会、財団法人「いしずえ」、東京大学医学部薬剤疫学講座の 5 つの団体に属する者のほか、厚生労働省医薬食品局安全対策課の担当者が出席した。この会議では医師・薬剤師が、日本臨床血液学会が平成 16 年 12 月に発表した「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」<sup>26)</sup>に沿って、サリドマイドの安全管理のために必要な事項の実施確認に利用できるシステムの構築を目指すことが決定された。また、当該研究事業を厚生労働科学特別研究「未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究」として実施することが正式に決定されてから後に、この平成 17 年 6 月 23 日の会議はさかのぼって、同厚生労働科学研究の外部委員会の第 1 回

会議とみなすことが合意された。これに対し、内部委員会は日本臨床血液学会、UMIN、薬剤疫学講座に所属する本厚生労働科学研究の主任研究者と分担研究者から構成され、これに日本骨髄腫患者の会、財団法人「いしずえ」が加わった委員会を外部委員会と位置づけた。会議の日程は以下の通りである。

#### i. 外部委員会

- 第 1 回会議 (平成 17 年 6 月 23 日)：支援システム構築に関する初めての話し合い
- 第 2 回会議 (平成 17 年 7 月 21 日)：血液疾患と非血液疾患の扱いなどについて
- 第 3 回会議 (平成 17 年 11 月 30 日)：UMIN 上の支援システムを SMUD と命名、SMUD における血液疾患と非血液疾患の二分、もれのない登録に向けての取り組みについて
- 第 4 回会議 (平成 18 年 3 月 2 日)：藤本製薬の担当者を招き、藤本製薬のサリドマイド安全管理プラン (T.E.R.M.S.) に関して討議

#### i i. 内部委員会

- 第 1 回会議 (平成 17 年 6 月 27 日)：システムの基本仕様
- 第 2 回会議 (平成 17 年 7 月 28 日)：サンプル画面の検討
- 第 3 回会議 (平成 17 年 10 月 7 日)：固形がんに対するサリドマイド使用に対する関係学会理事への申し入れを行うことなどについて
- 第 4 回会議 (平成 17 年 11 月 11 日)：システム上の血液疾患以外の扱い、固形がんに対するサリドマイド使用に対する基本的立場などについて
- 第 5 回会議 (平成 17 年 12 月 16 日)：各方面への依頼発送などについて
- 第 6 回会議 (平成 17 年 1 月 19 日)：各方面への依頼発送の結果などについて
- 第 7 回会議 (平成 18 年 3 月 9 日)：薬監証明発行における SMUD の活用について

#### i i i. SMUD の構築・運用に関する主要な議論

a. 多発性骨髄腫以外の疾患に対するサリドマイド使用に対する SMUD の基本的立場：

サリドマイドの有効性が示唆される多発性骨髄

腫に対するサリドマイドの使用をそれ以外の疾患に対するサリドマイドの使用と同列に並べることはできないが、同時に、全てのサリドマイド使用者をモニタリング対象とすることも重要である。研究班の内部委員会および外部委員会の会議ではこの点に関する議論が繰り返し行われた。最終的に、SMUDの基本的立場として以下の2点を明確化し、表明することが決定された。

[1]本システムはエビデンスのない疾患へのサリドマイドの使用を奨励するものではない。使用にあたっては日本臨床血液学会の「ガイドライン」の適正使用の指針に従い、倫理委員会などで使用の基準とその妥当性について承認を受けるべきである。

[2]医師と患者の同意と協力を得て、可能な限りサリドマイド使用者を全例把握し、漏れのない登録によるサリドマイドの一元的管理の実現を目指す。

#### b. 日本臨床血液学会への登録

日本臨床血液学会の「ガイドライン」では、日本臨床血液学会事務局への患者登録を求めているが、SMUD稼働後、血液疾患の患者についてはSMUDへの登録が臨床血液学会への登録を兼ねることとした。

#### c. もれのない登録について

「いしずえ」からの要望に応える形で、臨床系の学会、日本血液学会の研修施設、輸入代行業者などに対して、SMUDへの協力依頼を行い、また、SMUDを周知させるために、Web上に専用サイト(<http://square.umin.ac.jp/pe/smud/smud.htm>)を新設した。周知のあり方の詳細については分担研究者服部豊による分担研究報告書「システム周知の方策の検討に関する研究」に譲るが、そこにも記載されている通り、平成18年3月2日にはMINCS(大学病院衛星医療情報ネットワーク)による「サリドマイド使用登録システムシンポジウム」を開催した(資料1:案内、資料2:主任研究者久保田がシンポジウムで使ったパワーポイントスライド)。さらに、後述するように厚生労働省から、薬監証明の発給過程においてSMUDの活用を検討したい旨の連絡があり、もれのない登録の条件作りが進められた。

#### d. 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けるSMUDの紹介

平成18年1月27日には薬事・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、SMUDが資料(資料3)を用いて紹介され、新聞報道された(このうち、掲載許可の出た記事については上記サイトに掲載)。

#### ②支援システムの内容

日本臨床血液学会のガイドラインに沿って各患者について以下の点についての情報収集を医師・薬剤師から行うこととした。医師・薬剤師がこれらの情報収集に協力することを通じ、安全性管理に必要な事項がそれぞれの患者に対し実施されたことの確認が可能である。さらに、以下の事項に関する入力済みの事項は、後日ダウンロード・印刷可能であり、適切な時期に適切な事項を実施していた旨を証明する手段となるなど、SMUDの安全管理を支援するツールとしての機能が期待される。

##### i. 施設の属性

- a. 施設名、住所など
- b. 日本血液学会の研修施設か
- c. 研修施設でない場合、「連携」しているか、またその内容
- d. 倫理委員会の有無、倫理委員会での研究計画の承認状況

##### i i. 医師の属性(日本血液学会が認定する専門医か)

##### i i i. 個別の患者に関する情報

- a. 登録時の情報
  - a-1. イニシャル、生年月日、患者の性別、診断名
  - a-2. 個人情報の提供についての同意の有無
  - a-3. 管理責任者
  - a-4. サリドマイド治療に関する同意取得日
- b. 投与開始時の情報
  - b-1. 診断日
  - b-2. 倫理審査(個別患者ごと/すでに登録されている研究計画)
  - b-3. サリドマイド投与開始日
  - b-4. 投与時の患者の入院/退院の別
  - b-5. 避妊が必要な患者か

#### b-6. 同意の内容

<以下は避妊が必要な患者についてのみ>

#### b-7. 妊娠の確認（問診・検査）

#### b-8. 避妊の指導の有無・実施日・説明方法・内容

#### c. 投与終了時の情報

##### c-1. 投与期間

##### c-2. 平均的または代表的な1日投与量

##### c-3. サリドマイドと因果関係が否定できない有害事象の発生の有無

##### c-4. 有害事象の内容/経過

##### c-5. 本人の薬剤管理が必要な外来の期間の有無

##### c-6. 薬剤管理者の変更

##### c-7. 服用記録簿の利用

##### c-8. サリドマイドの譲渡/紛失の有無

##### c-9. 残薬回収/受領証の発行の有無

##### c-10. サリドマイド治療の有用性/Best Response/終了の理由

#### d. 随時

##### d-1. 重篤有害事象

##### d-2. 妊娠

### ③妊娠と有害事象の扱いについて

上記②の詳細については、分担研究者木内貴弘の分担研究報告書「安全性確認システムの構築」に譲るが、重篤有害事象についての取り扱いについては以下の通りである。

#### i. 厚生労働省への報告について

妊娠については、その報告は全て厚生労働省への送信対象とする。これに対し、重篤有害事象については報告者に厚生労働省への緊急報告とするか否かについて選択を求め、報告者が報告対象とすることを求めたものだけが送付される。

#### i i. 情報の共有について

重篤有害事象については、厚生労働省への緊急報告の対象となったか否かを問わず、本システムに登録されているユーザーであれば誰であれ、どの施設で発生したかを問わず、SMUDの「報告されたすべての重篤な有害事象一覧」を通じてその内容を閲覧することを可能とした。

#### i i i. 重篤性の基準について

重篤有害事象/副作用の報告については、報告の基準を示すことがユーザーにとって有用と判断され、ICH（日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議）の基準に準じて、

##### a. 死亡

##### b. 生命を脅かすもの

##### c. 治療のために入院または入院期間の延長があったもの

##### d. 永続的または顕著な障害が発生したもの

##### e. 先天性異常をきたしたもの

##### f. 以上に準じて重篤と判断されるもの

とし、「f. 以上に準じて重篤と判断されるもの」の判断材料として、多発性骨髄腫については米国 National Cancer Institute の Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE version3.0)を参考とすることとし、有害事象が白血球減少など血液に関する事象の場合はその Grade4 以上、それ以外の事象については Grade3 以上であることを挙げることにした。また、日本臨床血液学会の「ガイドライン」に挙げられているサリドマイドの副作用に関する NCI-CTC のグレード分類については、特に別表（資料4）を作って掲げることとした。

2. 「サリドマイドの一元管理方法の検討」：米国 FDA が最近発表した RiskMAP ガイダンス<sup>35)</sup>では「現行のリスク最小化措置でほとんどの製品はカバーされる」と述べられている（ガイダンスの III B）。「現行のリスク最小化措置」とは「通常のリスク評価とリスク最小化の要件」のことであり、「製品ラベルや有害事象モニタリングおよび報告など全ての製品に適用される措置を意味する」（ガイダンスの II B）。

これに対し、サリドマイドは、催奇形性という重大なリスクをもつが、「適切な避妊の実施」というリスク回避の方法が明確であり、かつ多発性骨髄腫（及び、らい性結節性紅斑）に対する有効性（ベネフィット）が示唆されている薬である。すなわち、使用により大きなベネフィットを得る患者がいる一方、最小化可能な重大なリスクがあり、特別な「リスク最小化計画」を必要とする薬剤である。

リスク最小化計画にあたっては、究極的なゴール（サ



リドマイドの場合、胎児のサリドマイドへの曝露を起こさない」と、これを達成するための（特定の「Risk 最小化ツール」によって実現する）実践的目標を明確にする必要がある（ガイドンス<sup>3, 5</sup>の IIC）。「リスク最小化ツール」は①ターゲットを絞った教育と伝達（Targeted Education and Outreach）②注意喚起システム（Reminder system）③条件付使用許可（Performance-Linked Access）に分けることができる。

サリドマイドの安全管理のためのシステムである米国 S.T.E.P.S.<sup>6</sup>では、患者の性別、年齢、妊娠可能性などにより区別された 6 つのリスクグループを設定し、各患者に対し、その 6 グループのいずれに属するかによって異なる注意事項を配布するなどの「ターゲットを絞った教育と伝達」が行われる。また、Celgene 社におかれた一元管理のための中央のセンターが管理する電話を使った「音声自動応答システム」（Interactive Voice Response System、IVRS）を介した定期的な患者からの情報収集、医師からの処方内容と妊娠検査に関する情報収集など「情報収集システムへの参加を求めること」を通じた「注意喚起」が行われる。そのほかガイドンス<sup>3, 5</sup>の「注意喚起システム」の例としても挙げられている一回処方量の制限、同意書やビデオによる教育なども S.T.E.P.S.の構成要素をなしている。さらに医師は各患者への処方ごとに IVRS で処方内容を報告し、その報告内容とその他の情報の内容（例えば該当患者から直接得た情報内容）に問題がないと判断された場合に限り発行される、処方ごとに異なる“Dispensing Number”を取得することが要求される。医師はこの“Dispensing Number”を取得しない限り処方できない。薬剤師は IVRS で“Dispensing Number”と処方内容を報告しないと調剤できない。各患者も一定期間（どのリスクグループに属するかにより異なる時間間隔）ごとに定期的に IVRS で、避妊その他について報告をしないと治療を続けることができない。このように、S.T.E.P.S.は強力な「条件付使用許可」のシステムである。S.T.E.P.S.の情報収集は電話により中央から行われる一元的管理の方法をとっているが、中央から行う一元管理は確実な「条件付使用許可」の実現のために有用である。

SMUD は、Web を介した一元的な情報収集と重篤有害事象その他に関する情報交換のための大学病院情報ネットワーク（UMIN）上のシステムである。SMUD は前項の『1.「支援システムの検討」』で記載したように日本臨床血液学会のガイドライン<sup>11</sup>に沿って、患者登録を行い、そこで指定された安全管理のために必要な事項の実施状況に関する情報収集を行うシステムである。SMUD は当初、同意の得られた患者について、医師が自発的に登録・報告を行うことを前提に計画された。したがって、SMUD に期待する「リスク最小化のためのツール」としての役割は、当初、主に医師と薬剤師に「情報収集システムへの参加を求めること」を通じた「注意喚起」とどまっていた。

日本臨床血液学会のガイドラインで指定されている安全管理のために必要な事項は、FDA の RiskMAP ガイドンスで定義される「Risk 最小化ツール」とみなすことができる。当初、SMUD に期待することが可能であった主な役割は、日本臨床血液学会のガイドラインで指定されている安全管理のために必要な事項の「リスク最小化のツール」としての機能（院内・家庭内の責任体制の確立、同意文書の活用などがどの程度行われ、最終的なリスク管理の目標にどの程度貢献しているか）の「評価」であった。

FDA の RiskMAP ガイドンスによれば、リスク最小化ツールの評価にあたっては、最終目標の達成（治療中の妊娠がゼロ）のほか、個々のツールの実績、ツールの（患者・医師などへの）受け入れ、RiskMAP のための諸手順（process or procedures）の遵守を「数」「%」「率」などの数字として評価することが望まれる。評価項目には最終ゴールを直接反映する指標（例：妊娠の有無）のほか、最終ゴールに密接に関連する検査（例：妊娠検査）の実施、リスクについての説明をした上での同意の取得、管理方法などの行動に関する指標を用いる。

SMUD では、妊娠については、医師が随時報告することが可能であり、最終目標の達成に直接関係する指標が測定される。また、妊娠検査や同意の取得方法、家庭内でのリスク管理のあり方、服用記録簿の使用、残薬の回収、残薬受領書の発行の有無など、最終目標

に密接に関連する指標についても情報収集が行われる。

これらに関する情報収集と評価は FDA の RiskMAP が求める、受け容れが困難な、あるいは、予期せぬ結果を招くツールの改良やリスク最小化につながらず、煩雑で薬のアクセスを妨げるだけの不要なツールの除去などを可能にするものであり、当初 SMUD は RiskMAP においてリスク最小化ツールそのものとしての役割というよりもむしろ、リスク最小化ツールの評価システムとして計画されたとみなすことが可能である。

しかし、2006 年に入ってから、SMUD の基本的性格には大きな修正が加えられた。すなわち、SMUD にリスク最小化ツールのうち「条件付使用許可」の機能をもたせる修正が厚生労働省からの依頼を受ける形で行われた。この修正は 2006 年 3 月 9 日の厚生労働科学研究「未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究」第 7 回内部委員会において決定された。厚生労働省からは、薬監証明の発行にあたって、SMUD へ登録された患者のリストを SMUD からダウンロード・印刷し、ここに患者ごとにサリドマイドの個人輸入の数量を記載し、添付することを指導することを前提に、薬監証明申請時に添付するリストの作成・ダウンロード機能を付加することが依頼され、同内部会議では、この依頼の受諾が決定された。

米国の S.T.E.P.S. では Celgene 社が直接運営するセンターが IVRS による一元的管理を実現している。この一元管理が S.T.E.P.S. に強力な「条件付使用許可」の機能を保証している。「条件付使用許可」としてのツールとしての機能を当初想定していなかった SMUD も Web を通じた一元的管理という点では S.T.E.P.S. と共通しており、このことが SMUD を「条件付使用許可」のツールとして機能させることを可能とした。SMUD の本格稼働は平成 18 年 6 月頃を予定している。

3. 「未承認薬の一元管理方法の検討」：本システムをサリドマイド以外の未承認薬管理のために用いるか否かについては現時点では未定である。

SMUD をサリドマイド以外の未承認薬に対して使用する場合、SMUD に期待されるのは、サリドマイドのように特別な「リスク最小化計画」を必要とする

薬剤を除く大多数の薬については、リスク情報の収集と共有の手段としての役割になると考えられる。

承認された薬と異なり、未承認薬については、安全性情報を収集する製薬企業が不在であり、厚生労働省への医薬品・医療機器等安全性情報報告制度における扱いも未承認薬については十分明確にはされていない。また、製薬企業が不在である以上、当然、企業における系統的评价も行われない。

現在、日本に個人輸入される未承認薬の多くは、海外のいずれかの国で承認されている薬である。これら未承認薬の日本人における有効性や安全性は十分に確認されておらず、特に安全性については gefitinib による間質性肺炎が欧米諸国で 1% 以下であるのに、日本の患者では数%に達する<sup>7)</sup>など民族差が顕著であるものが潜んでいる可能性があり、日本人に関するデータの蓄積・情報伝達は重要である。SMUD は Web を通じて情報を一元的に管理することにより、製薬企業が不在であっても安全性に関する情報を収集・伝達する機能を果たしうると考えられる。

## D. 考察

### 1. 「支援システムの検討」：

SMUD は患者登録後に求められる登録時、投与終了時の情報入力を通じて、ガイドラインが求める安全管理のための事項が実施されているかを医師・薬剤師が確認することを促す支援システムとして機能することが期待される。また、入力内容の印刷機能は、適切な時期に適切な安全管理が実施されていたことを証明するので、この点についても SMUD は支援システムとして機能しうると期待される。

これ以外の機能としては、重篤有害事象などに関する情報の共有が挙げられ、またガイドラインにはない項目として、有効性や終了の理由に関する簡単な質問も実施する。得られる情報（特に重篤有害事象に関する情報）の収集・伝達により、単に催奇形性のリスク管理にとどまらない広い意味での適正使用への支援システムとなることも期待される。

「標準的ガイドラインの整備」とともに「情報の共有化」は、サリドマイドの使用実態を調査した平成 14

年度厚生科学研究報告書<sup>9)</sup>の「結論」においてもその必要性が強調されているところであり、この実現のために、SMUD が力を発揮することが期待される。

## 2. 「サリドマイドの一元管理方法の検討」:

サリドマイドの管理における SMUD の果たす役割は「リスク最小化ツール」の「評価」が主であり、SMUD の「リスク最小化ツール」自体としての機能は「注意喚起システム」程度にとどまることが当初想定されていた。

2006年3月9日の厚生労働科学研究「未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究」第七回内部委員会において、薬監証明の発給過程において SMUD の活用が検討されることとなり、SMUD は「条件付使用許可」のツールとしての役割が期待されることになった。

リスク最小化ツールとしての SMUD の役割はしかし、それでも限定的なものと考えざるをえない。第一に、SMUD は①ターゲットを絞った教育と伝達に関するツールの提供を直接実施するシステムではない。

第二に②注意喚起システムとしても、医師・薬剤師からの情報収集システムへの参加を通じた注意喚起が中心である。特に、患者本人の注意喚起には直接なりえない点が米国 S.T.E.P.S. と大きく異なる。SMUD では日本臨床血液学会のガイドラインに従い、イニシャル、生年月日、患者の性別、診断名の4項目以外の患者個人情報是不求めない。今後、登録された患者に関する登録時の情報、投与終了時の情報の医師・薬剤師による入力の実施率は十分高いか？またその内容から各医療機関において安全管理に必要な事項が十分に行われていると判断できるか？を注意深く検討し、必要と判断されれば、情報の機密性の保持に万全を期するなど倫理面に関する配慮を十分行った上で、患者本人に対する直接的注意喚起のシステムを検討することが必要になる可能性も考えられる。

また③条件付使用許可についても、SMUD への患者登録が指導されることとはなるが、それ以外の制限を行うことは現時点では考えられていない。米国の S.T.E.P.S. では、登録のみならず、その後の避妊の実施および患者本人からの定期的な報告が使用継続の条件

とされている。SMUD は未承認段階で UMIN という学術目的のネットワーク上のシステムであり、実施可能な事柄には限界があるが、米国 S.T.E.P.S. において実施されている厳密な条件付使用許可に比べると制限の程度ははるかに緩いものであり、SMUD の「条件付使用許可」に関する役割は未承認の期間に限った限定的なものと考えらるべきであろう。

条件付使用許可の「条件」に適応疾患を加えることも可能である。この点は本研究班の会議でも繰り返し議論された。サリドマイドは有効性が示唆される多発性骨髄腫（及びらい性結節性紅斑）に対する使用のみが認められるべきであり、それ以外の延命その他の効果に関するエビデンスがない疾患（特に固形がん）に対する安易な使用は本来容認すべきではない。適用疾患の限定が可能になれば、患者や使用施設を限定することも可能となり、安全管理も容易になるので、サリドマイドのようなリスクの高い医薬品では、適用疾患の厳格な制限の実施を考慮するべきである。本研究班では、議論の末、SMUD の基本姿勢として「医師と患者の同意と協力を得て、可能な限りサリドマイド使用者を全例把握し、漏れのない登録によるサリドマイドの一元的管理の実現を目指す」点と「本システムはエビデンスのない疾患へのサリドマイドの使用を奨励するものではない。使用にあたっては日本臨床血液学会の「ガイドライン」の適正使用の指針に従い、倫理委員会などで使用の基準とその妥当性について承認を受けるべきである」点を明確にし、この二点を Web 上の SMUD を広く知らせるためのページ (<http://square.umin.ac.jp/pe/smud/smud.htm>) や運用後の SMUD 自体にも掲げることとした。ただし、基本姿勢の表明だけでは実際の使用の制限につながり難いことは明らかであり、今後のサリドマイドの承認にあたっての適応外使用に関する取り扱いや承認後の使用実態を注意深く見守る必要がある。

FDA の RiskMAP ガイダンスでも強調されている通り、計画された RiskMAP が期待通り機能しているかを継続的に評価することは重要であり、RiskMAP には、RiskMAP で提案されているプログラム自体をどのように評価するかに関するプランを含めるべきと

されている。米国の Celgene 社の S.T.E.P.S.の評価では、ボストン大学の Slone Epidemiology Center による第三者の立場から行う評価が重要である。SMUD にも「リスク最小化ツール」の評価の機能があり、この機能については承認後も活用可能であるかも知れない。

### (倫理面に関する考察)

SMUD では個人情報保護に配慮した日本臨床血液学会のガイドラインに沿っており、患者個人情報については、患者からの同意を得てイニシャル、生年月日、患者の性別、診断名のみを登録する。これに対し S.T.E.P.S.では、患者氏名、連絡先などの全個人情報 が Celgene 社に一括登録され、さらに、避妊その他のプライバシーに関わる情報を患者本人が Celgene 社へ定期的に直接報告することが求められる。患者登録や定期的報告は患者本人の同意の下に行われるが、これらの条件を満たさない限り、サリドマイドの使用の開始・継続はできない。

個人情報保護は倫理上重要であるが、サリドマイドに関しては、胎児の健康被害の発生防止のための方策をとることも倫理的に重要である。FDA の RiskMAP ガイダンスでは、この二つのいずれも実現すべきことを「患者自身と患者のプライバシーの両方を守ることが重要」(IIB) と表現している。SMUD では、日本臨床血液学会のガイドラインに沿って患者個人情報については、イニシャル、生年月日、患者の性別、診断名のみを登録することを求めるが、2006 年 3 月の厚生労働省からの依頼の受諾によって、サリドマイド治療を希望する限り医師による登録と調査への協力の同意は必須となり、通常の学術調査では認められる同意撤回の自由は実質的に失われた。

FDA のリスクマネジメントプランに含まれる「条件付使用許可」の規定や強力な「条件付使用許可」を内容とする S.T.E.P.S.における個人情報保護・調査への協力の同意のあり方は、今後、わが国におけるサリドマイドの安全管理のあり方を考える上で参考になると考えられる。

### 3. 「未承認薬の一元管理方法の検討」:

サリドマイド以外の未承認薬一般に SMUD をどのように使用するかについては、現時点では未定である。

しかし、サリドマイド以外の未承認薬の多くについて SMUD が果たしうる役割は有害事象などに関する情報収集と共有の機能であろう。この機能はサリドマイドに関しても発揮されることが期待されるので、サリドマイド管理に関する SMUD の稼働後得られる成果から、SMUD の未承認薬一般についての一元管理の役割に関する評価が可能になると考えられる。

## E. 結論

医師・薬剤師のサリドマイドの安全管理を支援するシステムを UMIN 上の SMUD として構築する。2006 年 6 月頃にテスト運用を開始し、2006 年 8 月以後に実運用させる予定である。また、SMUD の機能をリスクマネジメントの観点から評価した。当初の計画では SMUD の主たる機能は「リスク最小化ツール」の評価であり、「リスク最小化ツール」そのものとしての機能としては自発的に SMUD に協力する医師・薬剤師からの情報収集システムへの参加を通じた「注意喚起」にとどまると想定されていた。平成 18 年 3 月に厚生労働省から、薬監証明の発給過程において SMUD の活用を検討したいとの連絡があり、SMUD には「条件付使用許可」の機能が付加された。しかし、米国 S.T.E.P.S.などに比べると、SMUD に期待できるリスク最小化ツールとしての役割は限られている。したがって、SMUD は未承認の期間における暫定的なシステムと考えるべきであるが、「リスク最小化ツール」の「評価」の手段としての機能については承認後も活用可能と考えられる。また、SMUD は安全管理のための事項が実施されているかを医師・薬剤師が確認することを促し、適切な時点で安全管理に必要な事項が実施されていたことを証明するなど、医師・薬剤師による安全管理の推進を支援するシステムとして働くことが期待される。サリドマイド以外の未承認薬について SMUD をどのように活用するかについては未定であるが、活用する場合、期待される最大の機能は情報収集・評価する製薬企業が不在である未承認薬の安全性情報の収集・共有機能と考えられる。

## F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

## G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表など：サリドマイド登録システムシンポジウム。東京大学医学部附属病院。平成 18 年 3 月 2 日。

## H. 知的財産権の出願，登録状況：なし

## I. 参考文献

1. 日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会 (2004) 多発性骨髄腫に対するサリドマイド適正使用ガイドラインについて。 <http://www.rinketsu.jp/> (2006.03 アクセス)
2. FDA. Premarketing Risk Assessment. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm#pre> (2006.03 アクセス)
3. FDA . Development and Use of Risk Minimization Action Plans. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm#minim> (2006.03 アクセス)
4. FDA. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm#pharma> (2006.03 アクセス)
5. FDA のリスクマネジメントプラン--製薬企業のためのガイダンス 監訳：くすりの適正使用協議会 レーダー出版センター 2005 年 10 月日本製薬工業協会医薬品評価委員会・PMS 部会タスクフォース 2. 新医療用医薬品の再審査に係る市販後調査基本計画書の作成の手引き。医薬出版センター，平成 15 年。
6. Carla M Van Bennekom et al. (2003) The voluntary thalidomide survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12: Supple 1; S131.
7. Kaneda H, Tamura K, Kurata T, Uejima H, Nakagawa K, Fukuoka M (2004) Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 46: 247-54.
8. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Tamura T, Kodama T, Saijo N (2004) *Lung Cancer* 45: 93-104.
9. 厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業) 「未承認薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に関する調査研究 (主任研究者：清水直容)」総括研究報告書

## サリドマイド使用登録システムシンポジウム

日時：平成18年3月2日（木） 16：00～18：30 （15：30開場予定）

会場：東京大学医学部附属病院旧中央診療棟3階 MINCS 室

地図：<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/access/map.html>（東大病院）  
<http://www.umin.ac.jp/mincs/map/tokyo.htm>（MINCS 室）

### プログラム

司会：木内貴弘（東京大学医学部附属病院 UMIN センター）

1. サリドマイド使用登録システムの構築の経緯と意義（仮題）  
久保田潔（東京大学・薬剤疫学） 40分
2. サリドマイド使用登録システムについてー臨床血液学会の立場から（仮題）  
服部豊（慶応大学・医学部 血液内科） 30分
3. サリドマイド使用登録システムについてーサリドマイド被害者の立場から（仮題）  
「いしずえ」 15分
4. サリドマイド使用登録システムについてー骨髄腫患者の立場から（仮題）  
「骨髄腫患者の会」 15分
5. サリドマイド使用登録システムの概要と使い方  
松葉尚子（東大病院・UMIN センター） 30分
6. 質疑応答

### 受講方法のご案内

下記受講方法にて、どなたでも無料でご参加いただけます。  
本シンポジウムは、すべて「公開」を前提としております。

#### 1) 直接会場に来場

- ・事前の参加申し込みは不要です。当日直接 MINCS 室へお越しください。
- ・入口で受付されましたら、来場された順にご自由にお座りください。
- ・主会場の MINCS 室（定員 80 名程度）が満席になった場合は、第 2 会場で聴講していただくこととなります。その旨、あらかじめご了承ください。

#### 2) 衛星中継

- ・MINCS 設置国立大学のうちで、当日受信する大学の各会場  
受信する大学および会場は、<http://www.umin.ac.jp/mincs/>からご確認ください。

#### 3) インターネット生放送

- ・当日、<http://www.umin.ac.jp/tv/>から受信できます。

上記の他、シンポジウム終了後約1ヵ月後をめどにVOD（オンデマンドインターネット放送）、映像ダウンロードによる受講ができるようにする予定です。

資料2

# サリドマイド使用登録システムの構築の経緯と意義

東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座  
久保田 潔

kubotape-ky@umin.net

サリドマイド使用登録システムシンポジウム  
平成18年3月2日(木)  
東京大学医学部附属病院MINCS 室

## 歴史(1)

- 1957年 ヨーロッパでサリドマイド市販開始
- 1958年 日本で販売開始
  - イソミン:不眠症・緊張不安状態の鎮静
  - プロバンM:胃酸過多、胃炎、消化性潰瘍治療薬
- 1961年11月 Lenz警告 ヨーロッパでの販売停止
- 1961年 McBride(Sydney) Lancet(12月16日号)へサリドマイドの催奇形性を報告
- 1962年9月 日本における回収

## 歴史(2)

• 1965年 らい性結節性紅斑(ENL)への効果  
Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharm Therap 1965; 6: 303

• 1999年Singhal S. et al. NEJM 1999;341:1565-1571

- 1997.12から98.06までに84人の進行性の多発性骨髄腫患者にサリドマイドを使用。32%でレスポンス。

Table 2. Characteristics of patients with multiple myeloma who were treated with thalidomide. The table lists various clinical parameters such as age, sex, performance, and laboratory values, along with the number of patients in each category.

## 歴史(3)

• 1999年Singhal S. et al.

NEJM 1999;341:1565-1571

- Larger studies of thalidomide, its analogues, and other inhibitors of angiogenesis are therefore warranted in patients with myeloma and other cancers.
- サリドマイド、その誘導体、その他の血管新生の阻害薬の骨髄腫とその他のがんに対するより大きな研究をする価値がある。

## 歴史(4)

• 広くがんに有効ではないかとの期待の表明

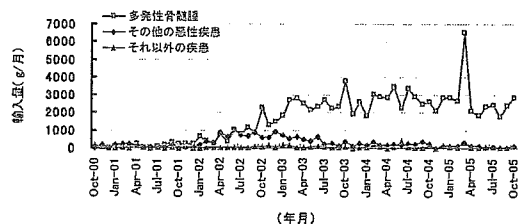
- 1999 Mariott JM et al. Trends Immunology Today 1999;20: 538-40
- 2000 Adlard JW. Anti-Cancer Drug 2000;11: 787-91
- 2001 Stirling D. Semin Oncol. 2001;28: 602-6
- 2002 Raje N et al. Curr Opin Oncol. 2002;14: 635-40
- 2002 Ng SSW et al. Biomed Pharmacother. 2002; 56: 194-9
- 2002 Tim E. J Clin Oncol. 2002;20: 2607-9
- 2002 Singhal S, Mehta J. Biomed Pharmacother. 2002;56: 4-12

• マスコミでも..

- 2002.10.21:アエラ 「にわか人気」の特効薬「サリドマイド」で癌治療

## 日本への個人輸入量の推移

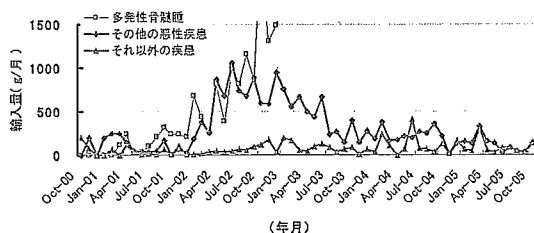
サリドマイドの輸入量の月別推移



- 多発性骨髄腫:2003年初頭にプラトーに達し、以後不変〜微増
  - RHC社(輸入代行業者)占有率 '01年度=33%; '02年度=60%; '03年度=72%; '04年度=72% )から提供を受けたデータを元に作成

## 日本への個人輸入量の推移

サリドマイドの輸入量の月別推移



- その他の悪性疾患: 2002年6月をピークに以後減少
  - RHC社(輸入代行業者)占有率: '01年度=33%; '02年度=60%; '03年度=72%; '04年度=72%)から提供を受けたデータ

## サリドマイド輸入量

個人輸入量 (kg) <sup>#</sup>	割合 (%) <sup>#</sup>		
	多発性骨髄腫	その他の悪性疾患	それ以外の疾患
平成13年度(2001)	13.4	62	27
平成14年度(2002)	40.1	61	35
平成15年度(2003)	49.7	85	12
平成16年度(2004)	51.4	90	6
平成17年度(2005)	-	93	4

\*薬監証明による個人輸入量  
#割合はRHC社(占有率: H13=33%; H14=60%; H15=72%; H16=72%)のデータから推定

- 平成15-16年度: 50kg/年=140g/日。  
平均163mg/日<sup>#</sup>→ 常時850人程度が使用。  
#日本骨髄腫研究会の調査対象73例('00.8~'03.7)の平均維持量

## 多発性骨髄腫以外の悪性疾患 (特に固形がん)への効果

- 2000年前後に期待された効果は見出されていない。
  - 2002 Escudier B. Ann Oncol 2002; 13: 1029-35
    - 高用量のサリドマイドは腎臓がんには推奨できない。
  - 2004 Chang SM. Int J Radiat Oncol 2004;60: 353-7
    - 多型性神経膠芽腫の治療でサリドマイドを (temozolomideに) 追加して得られる有用性については疑問。
  - 2005 Schwarz JD. Oncologist 2005;10:718-727
    - 肝臓がんに対するサリドマイドと低用量のIFN- $\alpha$ 2aの治療には安全性も有効性も認められない。
- 何らかの効果を示したとの報告もある。
  - 2005 Gordon JN et al. Gut 2005;54:540-5
    - サリドマイドは膵臓がん患者の「やせ」の進行を抑制したが生存期間には変えなかった。

## 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(H.16.12.10)

- 未承認薬の適正使用に関する初めてのガイドライン
- 日本血液学会研修施設で認定血液専門医の指導の下に実施
  - 倫理委員会での以下の事項に関する承認の取得
    - 目的と使用の妥当性・責任医師と責任薬剤師・院内での保管管理体制・患者と家族への説明文書と同意文書・避妊と服薬および回収と廃棄の指導・家族内の薬剤管理責任者の選定
  - サリドマイドの責任薬剤師による保管
  - 医師による説明文書を用いた情報提供と同意書取得、家族内の薬剤管理責任者の選定と避妊に関する指導
  - 登録票を日本臨床血液学会事務局へ送付
  - 服用記録簿の作成と服用状況の確認、回収と残薬受領証の交付
  - 重篤副作用の臨床血液学会事務局への報告

## 「医師等のサリドマイドの個人輸入の取扱いについて」監視指導・麻薬対策課長 (H.16.12.14)

- 薬監証明申請時の「必要理由書」に以下を記載
  1. 治療上必要な理由  
輸入が必要な理由及び数量の必要性。
  2. 医師の責任  
一切の責任を医師が負う。
  3. サリドマイドの厳重管理と適正使用  
ガイドラインを参考にしてサリドマイドを厳重に管理し、適正に使用する。
  4. 販売、譲渡  
販売、譲渡はしない。

全文については <http://square.umin.ac.jp/pe/smud/smud.htm>参照

## サリドマイド使用登録システム (SMUD)

- サリドマイド「安全性確認システム」(仮称)のための会議 (H.17.6.23) (後に平成17年度厚生労働科学特別研究「未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究」として実施することになり、その第1回外部委員会とみなすことに決定)
  - 参加(以下の団体・学会に属する方): 日本臨床血液学会、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)、いしずえ、日本骨髄腫患者の会、東京大学医学部薬剤学講座、オプザバーン、厚生労働省医薬食品局安全対策課
    - 多発性骨髄腫以外を含む全てのサリドマイドの使用をカバーする医師・薬剤師の安全確認に資するシステムをWeb上に構築する。
    - 安全管理については臨床ガイドライン(2004.12)を参考にする。



## 「安全性確認システム」の目標(1)

- 医師・薬剤師のガイドラインに沿った安全性確認に役立つシステムを作る。
  - 医師・薬剤師の自発意志を前提に、ガイドラインに沿った事項(同意、催奇形性の説明、避妊の指導、残薬の回収など)の医師・薬剤師による再確認に資する。
  - 後日、自分の入力した記録をダウンロード可能とし、安全性確保に必要な事項を自らが適切な時期に実施した旨、医師・薬剤師が証明する手段としても機能する。

## 「安全性確認システム」の目標(2)

- 安全性に関する医師・薬剤師同士の情報交換
  - 情報を収集する企業が存在しない。
  - 行政への報告についても未承認薬は「グレーゾーン」。
  - SMUD (Safety Management system for Unapproved Drugs = 未承認薬の安全管理システム) 本来の中心的機能。
    - 「サリドマイドに必ずしも限定しないシステム」は厚生労働科学特別研究として位置づけられてから付加された性格。
    - SMUDの対象は当面はサリドマイドに限定。
    - 今後他の未承認薬にSMUDを機能させるかは未定。
    - 本来、海外で承認されている有用な未承認薬は、個人輸入することによってではなく、正規の治験を実施し、承認を受けて使用されるべき。

## 研究班での討論(1)

- 多発性骨髄腫以外の疾患へのサリドマイドの使用に対する立場
  - 全ての使用者をモニターすることが必要だが、エビデンスのない使用を推奨するのような誤解を与えてはならない。
  - 以下の基本姿勢を示す。

- 本システムはエビデンスのない疾患へのサリドマイドの使用を奨励するものではない。使用にあたっては日本臨床血液学会の「ガイドライン」の適正使用の指針に従い、倫理委員会などで使用の基準とその妥当性について承認を受けるべきである。
- 医師と患者の同意と協力を得て、可能な限りサリドマイド使用者を全例把握し、漏れのない登録によるサリドマイドの一元的管理の実現を目指す。

## 研究班での討論(2)

- 日本臨床血液学会への登録について
  - SMUD稼働後は、日本臨床血液学会への登録はSMUDを通じて行う。
  - 登録システムを「血液疾患」と「非血液疾患」に大きく二つに分ける。
    - 「血液疾患」: 日本臨床血液学会への登録を兼ねる。
    - 「非血液疾患」: 日本臨床血液学会には登録されない。

## 研究班での討論(3)

- 「もれのない登録に何が必要かを検討してほしい」(「いしずえ」からの要望)
  - 学会・研修病院・輸入代行業者への協力依頼(2005年12月・2006年2月)
    - 輸入代行業者へは、医師・患者の同意を得て使用者リスト(SMUDIに登録される病名・性・生年月日・イニシャル)の定期的報告を依頼。
  - 「サリドマイド使用登録システム」のホームページ開設 <http://square.umin.ac.jp/pe/smud/smud.htm>
  - UMINの性格上、強制力はもちえない。

## SMUDの概要

- 医師(薬剤師)による患者登録と入力
  - 投与開始時の入力
    - 倫理審査・同意取得の状況・避妊指導など
  - 投与終了時の入力
    - 投与期間・有害事象発生の有無・譲渡/紛失/残薬回収の状況・有用だったか?・中止の理由
  - 随時
    - 重篤有害事象
    - 妊娠
  - 入力した者は、自ら入力した内容を後日ダウンロード可
- 定期的な集計・公表
- 重篤有害事象の報告者間での共有

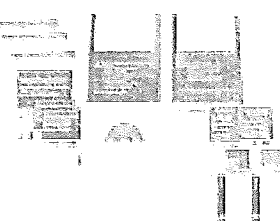
## サリドマイド安全手帖(紹介)

- 患者向けの携帯可能な小冊子
  - 「いしずえ」が発行
- 「ガイドライン」に沿った内容
  - サリドマイドの歴史
  - ガイドラインとSMUDの紹介
  - 自宅での管理方法など守るべき事項
  - サリドマイドの副作用
  - 同意書(例)(実際の同意書としても使用可)
  - 服用記録簿(12ヶ月分)
  - 残薬受領書(実際の受領書として使用可)

## S.T.E.P.S.

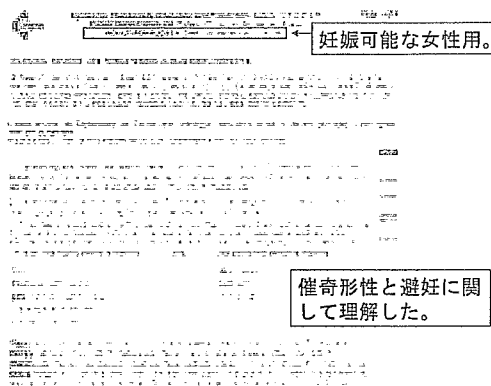
System for Thalidomide Education and Prescribing Safety

- 米国Celgene社による(承認後の)サリドマイドの安全管理システム

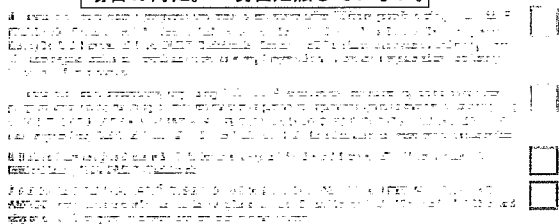


## S.T.E.P.S.概要 (1)

- 処方希望する医師にCD、患者向けのパンフレット・ビデオなど一式が送付される。
- 医師はCDにより(注意事項を含む)同意書発行のツールを自分のPCにインストール。
- 医師はサリドマイドを処方する患者ごとに患者氏名、住所、電話番号、Social Security No、生年月日、性、病名を入力し、これらの情報がプリントされる同意書を印刷。
  - 年齢と性により、6種類の異なる同意書が作成される。
    - 成人男性 ・18歳未満の男子 ・妊娠可能性のない成人女性
    - 成人女性 ・18歳未満の妊娠可能性のある女子
    - 18歳未満の妊娠可能性のない女子
- 同意書の注意事項ごとにイニシャルを入れ、最後に患者と医師がサインしてファクスでCelgene社へ送付。

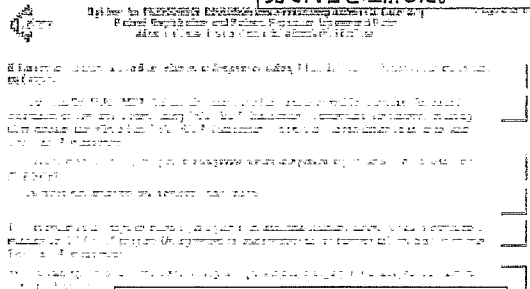


妊娠テストの必要性和万一妊娠した場合の対処。 現在妊娠していない。

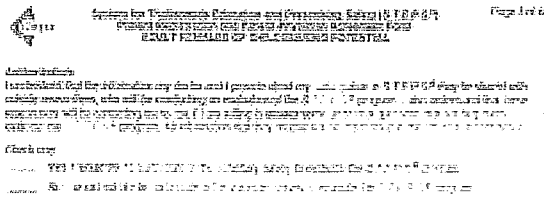


(特に小児と妊娠可能な女性へ)薬を譲渡しない。

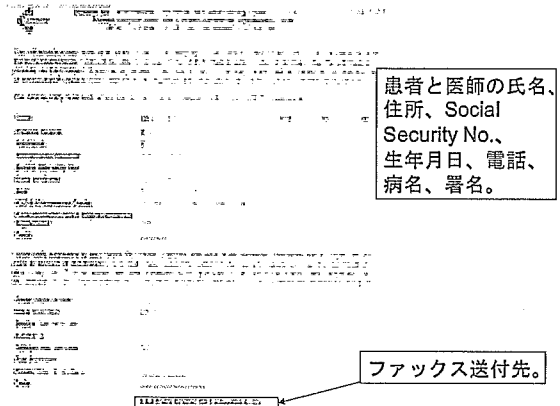
残薬はCelgene社に返却する。パンフレットを読むかビデオを見て内容を理解した。



電話によるサーベイが必要であることを理解した。医師に質問し、回答してもらった。別のサーベイを受ける可能性がある。Celgeneから連絡を受けることがある。



第三者（ボストン大学SEC）に医師と自分の情報が知らされ、サーベイを受ける可能性がある。  
このサーベイに参加する/しない。



### S.T.E.P.S.概要 (2)

- 患者に求められる事項
  - 患者は治療に先立ってセンターに電話。自動音声システムによる避妊などに関する質問に番号をプッシュして回答。質問内容はリスクグループ(性・年齢・妊娠可能性)ごとに異なる。これを実施しないと薬は使用できない。
  - その後も定期的にセンターに電話をして、質問に回答する。実施の間隔は、リスクグループにより異なる。これを実施しないと薬は継続できない。
    - 問題がある場合にはセンターは担当医師に連絡し、対処方法を話し合う。

### S.T.E.P.S.概要 (4)

- 薬剤師に求められる事項
  - 処方せんを受け取った薬剤師は毎回センターに電話をして、自動音声応答システムを用い“Dispensing Number”，患者ID, 処方せんの内容を報告する。

### S.T.E.P.S.概要 (3)

- 医師に求められる事項
  - 医師は毎回の処方ごとにセンターに電話をして、自動音声システムを用いて、患者名、1日処方量と処方日数を報告。該当患者の避妊の有無を医師が確認しているかなどについても回答。全ての条件が満たされると、“Dispensing Number”(每処方ごとに異なる番号)が交付される。
    - 問題がある場合には、医師はセンターと問題解決のための協議をし、解決しなければ処方とはできない。
  - 医師は処方せんに処方内容とともに“Dispensing Number”を記載する。

### S.T.E.P.S.概要 (5)

- 現在サリドマイドを承認している他の国でも基本的には本システム(とほぼ同じシステム)を使用。
  - オーストラリア
  - ニュージーランド
  - トルコ
  - イスラエル
- その他の催奇形性のある(疑われる)薬でも同様のシステムが採用されつつある。
  - 例: Isotretinoin に対する S.M.A.R.T. (System to Manage Accutane Related Teratogenicity)

## S.T.E.P.S.概要 (6)

- S.T.E.P.S.自体を評価する外部機能をもつ。
  - ボストン大学のSlone Epidemiology Center(SEC)がCelgene社と契約して実施。
  - 同意のとれた患者さんにSECが直接質問して、S.T.E.P.S.で得られた情報の正確さとS.T.E.P.S.自体を評価。

## S.T.E.P.S.概要 (7)

- “Dispensing Number”=中央からの直接介入のキーとなるツール(「伝家の宝刀」)
  - 問題があれば“Dispensing Number”は発行されない。
    - 必要なら個別の患者さんについてReal Timeでの介入が可能。
    - “Dispensing Number”が発行されない医師は実際上処方できない(無視が発覚すれば資格を剥奪される)。
    - 薬剤師は“Dispensing Number”のない処方せんを受け取ることができない。(無視が発覚すれば資格を剥奪される。また、各薬局に残っている(はずの)サリドマイド量はCelgene社によって把握されており、この記録にしたがってCelgene社は薬局からの追加発注に応じる。)
  - ルールの完全履行なしにはサリドマイドを使用できない「閉じたループ」のシステムを形成。

## Risk MAPとS.T.E.P.S.

- サリドマイド:薬のRisk Managementの原型
  - 明確な重大なリスク(催奇形性)を有することが明らか
  - リスクがあっても使用するべきベネフィットが明らか
  - リスク防止のために満たされるべき事項が明らか
    - 通常(添付文書などでの注意など)以上のRisk MAPが必要
- Risk Management(MAP)は欧米では体系化
  - アメリカ
    - FDA: Development and Use of Risk Minimization Action Plans (MAP), <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm#min>
  - ヨーロッパ
    - EMEA: Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf>

## FDAのRisk MAP 基本原則

- FDAのRisk MAP
  - 基本原則1:患者自身と患者のプライバシーの両方を守ることが重要(IIIB)
  - 基本原則2:薬のリスクを最小化しながらそのベネフィットを損なわないようにすべき(IIIB)
  - 基本原則3:Risk MAPの究極のゴール(例:胎児のサリドマイドへの曝露が起こらないようにする)とこれを達成するための(特定の「Risk最小化ツール」)によって実現する)実践的目標を明確にする(IIIC)

## FDAのRisk最小化ツール

- 実践的目標達成のための「Risk minimization tool」(IVB)
  - (1)ターゲットを絞った(ターゲットごとに異なる)教育と情報伝達 Targeted Education and Outreach
  - (2)注意喚起システム Reminder system (同意書、教育プログラム、情報収集システムへの参加を求める、1回処方量の制限、特殊なパッケージ、安全策が取られたことを証明するシールなどのシステム)
  - (3)条件付使用許可 Performance-Linked Access System (注意喚起システムが満たされたら・・・医師・薬剤師が特定の資格を満たせば・・・[処方・調剤可]、安全な使用が可能であることの証明(検査結果など)があれば・・・)→負荷が大きいので、実施するかどうか慎重に判断すべき

## FDAのRisk MAP:最良のツールとは?

- 以下の点を考慮すること
  - リスク最小化の条件が満たされているのなら、薬使用に対する無用な制限をしてはならない。
  - その薬のリスクを最小化するためのキーとなる者が誰かを明確にする。
  - 現場(医療従事者・患者)からの意見を取り入れる。
  - 医師(薬剤師)-患者への負担が最小なツールを選択。
  - 最新の技術を用い、入院・外来患者のいずれにも、また都会でも地方でも利用可能なツールを選択。