

200735021A

厚生労働科学研究研究費補助金

医薬品・医療機器レギュトリーサイエンス研究事業

個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

久保田潔

平成 20 (2008) 年 3 月

平成 20 (2008) 年 3 月

目次

**I. 総括研究報告**

久保田 潔 個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究 p. 1

資料 1. SMUD 調達仕様書

資料 2. マニュアル「はじめての SMUD」

**II. 分担研究報告**

木内 貴弘 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移転作業  
p.79

服部 豊 我が国における造血器疾患に対するサリドマイド療法の確立。  
安全使用システム利用推進の方策を含めた検討 p.87

## I. 総括研究報告

厚生労働科学研究研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
総括研究報告書

## 個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究

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 客員准教授  
分担研究者 木内貴弘 東京大学大学院医学系研究科、医療コミュニケーション  
分野 教授  
(UMIN 研究センター センター長)  
服部 豊 慶応義塾大学医学部内科 講師  
研究協力者 青木則明 東京大学大学院医学系研究科、医療コミュニケーション  
分野 准教授  
(UMIN 研究センター 副センター長)  
佐藤嗣道 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 助教  
渡邊ひかる 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 教務補佐

### 研究要旨

サリドマイドを例にとり、未承認薬の使用登録・管理システム (Safety Management system for Unapproved Drugs, SMUD) のあり方について検討した。SMUD は、平成 18 年度に大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) の Web 上に作成されたが、その本格稼動をめぐる関係者間の協議の結果、SMUD は UMIN 上においてではなく、SMUD を永続的に運用可能な機関 (仮称：新運用センター) に移転する方向で検討を進めることで研究班員の合意を得た。そこで本年度は、厚生労働省の了解の下、新運用センター (仮称) における SMUD の運用のあり方について検討し、以下の結論を得た。SMUD に報告された重篤有害事象等の症例報告は、厚生労働省及び日本臨床血液学会がプライバシー保護の観点等からチェックした後に、チェック済みの内容を別途 SMUD 利用者限定して公開する。SMUD の移転に伴い、ユーザ認証方式を変更し、また研究班内部で議論のあった SMUD の登録管理のあり方については、医師個人輸入の実態に合わせて、少なくとも当面は医療機関を単位としてではなく、診療科単位で実施する。SMUD の運用にあたり、厚生労働省と新運用センター (仮称) は、①関係者が参加する運営会議を開催し関係者の理解を得ること、②ユーザ登録において「成りすまし」などの問題を防止する手段を講じること、③ SMUD 利用者が薬監証明の発給申請等に支障をきたすことのないようサポートを行うこと、④集計データ等の公表を行うこと、などが重要である。SMUD 稼動後は、システムの評価・検証を行い必要な改善を行うとともに、サリドマイド承認後も個人輸入が一部継続され

SMUDによる安全管理がなされる場合には、SMUDのレベルを承認薬のシステムのレベルに引き上げることが望まれる。

#### A. 研究目的

平成18-19年度の2年度にわたる本研究は、平成17年度厚生労働科学特別研究事業の「未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究」<sup>1)</sup>を引き継ぎ、個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策のあり方を明らかにすることを目的とする。

具体的には、サリドマイドを例にとり、未承認薬の使用登録・管理システム(Safety Management system for Unapproved Drugs, SMUD)をWeb(大学病院医療情報ネットワーク、UMIN)上に作成して稼働させ、その稼働状況や得られたデータを集計解析することで、個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策のあり方を明らかにすることを計画した。

SMUDは本研究の初年度(平成18年度)にほぼ完成し、平成19年度中の本格稼働を予定してUMIN研究センターにより試験運用が行われていたが、SMUDの本格稼働のあり方をめぐる関係者間の協議の結果、SMUDは、UMIN上においてではなく、SMUDを永続的に運用可能な機関(仮称:新運用センター)に移転する方向で検討を進めることで研究班員の合意を得た。このため、平成19年度は、当初計画していたSMUDの稼働状況の評価や得られたデータの集計解析を行う代わりに、厚生労働省の了解の下、研究の目的を「SMUDをUMIN研究センターから外部の機関へ円滑に移転させるために必要な事項を検討すること」に変更した。

SMUDのUMINから新運用センターへの移行に伴うシステムの仕様変更に関しては、分担研究報告書「安全性確認システムの移転作業」(分担研究者:木内貴弘)に記述されていることから、本総括報告書ではおもに新運用センター(仮称)におけるSMUDの運用のあり方について記述する。

#### B. 研究方法

以下のB-1からB-5の事項について本研究班の内部委員会\*で検討し、その結果を内部委員会の配布資料と議事録、および本研究の成果物である「サリドマイド使用登録システム(SMUD)の導入管理及び運用に係る調達仕様書(草案)」(資料1)などをもとに記述した。

\*内部委員会:本研究班の研究者および研究協力者である東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座、UMIN研究センター、日本臨床血液学会に属するものからなる委員会。本研究班は、このメンバーに加え、日本骨髄腫患者の会、財団法人いしずえ(サリドマイド被害者の団体)の代表者が参加する外部委員会をもつが、外部委員会は平成19年度には開催されなかった。

##### B-1. 試験運用の評価

平成18年度(平成19年2月)に改訂されたSMUD利用者向けマニュアル(利用のてびき)、「緊急時の対応(血液疾患)」。資料2に試験後に本番運用用に微修正を加えたマニュアル「はじめてのSMUD(血液疾患用)」を示す)にもとづいたSMUDの試験運用を、平成19年2月から4月にかけて日本臨床血液学会の評議員の参加を得てUMIN上で実施し、試験運用に参加した医師からコメントを収集した(方法の詳細については本研究の平成18年度総括報告書<sup>2)</sup>を参照。この時点ではまだ、SMUDをUMIN上から新運用センターに移行させることは予定されておらず、改訂されたマニュアルおよび参加医師のコメントはUMIN上での運用を前提としたものである。

##### B-2. 重篤有害事象と妊娠の報告に関する取り扱い

SMUDに送信された重篤有害事象と妊娠の症例報告をSMUDユーザ間で共有するためのしくみに関し、平成18年度には結論が出なかった点について、外部

委員会のメンバーや日本臨床血液学会の医薬品等適正使用評価委員会メンバーを含む関係者に意見を求め検討した。

### B-3. SMUD の移転に伴う変更事項の検討

SMUD を新運用センター（仮称）に円滑に移転させるための準備として、現行の SMUD に関して変更を必要とする事項を整理した。内部委員会を開催して、試験運用において得られた医師のコメントを参考に、おもに次の点について検討した。システムの仕様変更については、分担研究「安全性確認システムの移転作業」（木内貴弘）において行われた。

ア) ユーザ認証方式の変更

イ) SMUD の登録管理の基本構造の変更（医療機関単位から診療科単位への変更）

ウ) 画面の変更

エ) SMUD 利用者向けマニュアル（利用のてびき）の変更

### B-4. 新運用センター（仮称）の要件に関する検討

SMUD を導入し運用するために新運用センター（仮称）が満たすべき要件として、おもに次の点を検討した。

ア) 新運用センター（仮称）への SMUD の導入管理に関する作業要件

イ) 新運用センター（仮称）の立地要件と設備要件

ウ) SMUD の運用要件

① SMUD 利用者に対するサービス業務

② 稼働状況の監視と障害受付

③ サリドマイドの安全管理に係る支援業務

厚生労働省は、SMUD を活用したサリドマイドの安全管理を実施するため、SMUD の導入管理と運用作業について調達を実施する方針を打ち出し、委託先を選定するための調達仕様書案の作成を本研究班に依頼した。そこで、本研究班は、上記の検討結果を踏まえ、SMUD の導入管理と運用に係る調達仕様書の案を作成した。

### B-5. システムの評価・検証に関する検討

SMUD のシステム自体を評価・検証するために必要と考えられる項目について検討した。

#### （倫理面への配慮）

本研究では、SMUD の本格稼働には至らなかったが、SMUD の試験運用においては、次のことに配慮した。①登録・管理システムへの登録は、患者の同意を得て行う。SMUD の新規患者登録画面では「サリドマイドの使用と個人情報の提供についての同意を取得していますか？」の項目については、他の項目と異なり、「はい」の回答でないと進むことができない。②登録・管理システムに登録された情報については、個人情報保護法の主旨に沿って厳格に管理される。③研究結果については、集計データのみを公表する。

本研究の実施に伴う倫理面に関する問題点については、東京大学大学院医学系研究科・医学部の倫理委員会で審査を受け、平成 18 年 5 月 22 日に「SMUD 運用開始の半年後に、運用状況を報告すること」との附帯条件の下に承認されている。

新運用センター（仮称）において SMUD を本格稼働させる際には、試験運用でなされた①から③の配慮に加え、SMUD に報告された重篤有害事象等の症例報告を SMUD 利用者間で共有するため、次のことを検討すべきと考えられる。SMUD に報告された重篤有害事象等の症例報告の原データは、厚生労働省及び日本臨床血液学会（統合等により名称が変更される場合には、同学会の機能を引き継ぐ学会）のみが閲覧可能とし、報告内容から患者個人が特定されないことなどをチェックした後に、チェック済みの内容を別途 SMUD 利用者限定して公開する。

### C. 研究結果

#### C-1. 試験運用の評価

平成 19 年 2 月改訂の SMUD ユーザ向けマニュアル（利用のてびき）にもとづいた SMUD の試験運用の結果、平成 19 年 4 月までに SMUD の基本構造とマニュアルに関してさらに修正を求める意見はなかった。この結果から、SMUD を UMIN 上で運用する限りにおいてはシステムおよびマニュアルを変更することなく本格稼働の開始が可能な状態となった。

しかし、SMUD はサリドマイドの個人輸入において必要な薬監証明発給申請時に義務付けられることになる添付文書発行機能を持ち、この添付文書は地方厚生局における薬監証明発給時に活用されることから、SMUDの本格稼働によりSMUDの運用は研究者による研究の範囲を超え事業として実施されることとなり、これに伴う問題について関係者間で協議が行われた。この協議の結果を踏まえ、平成19年8月に開かれた研究班の内部委員会において、SMUDを、UMIN上ではなく、SMUDを永続的に運用可能な機関に厚生労働省が委託して運用する旨の意向が厚生労働省から表明された。

そこで、本研究班は、SMUDをUMINから新運用センター（仮称）に移転させることを前提に以下の事項について検討した。

## C-2. 重篤有害事象と妊娠の報告に関する取り扱い

SMUDには重篤有害事象と妊娠に関する症例報告の機能があり、登録した患者について、登録後、随時これらの症例報告をSMUDに送信することができる。当初、これらの報告については、SMUDユーザが互いに原報告を共有しあうことを意図していたが、本研究の平成18年度総括報告書で述べたように、SMUDに報告される血液疾患の重篤有害事象についてはサリドマイドの適正使用を促す観点から正確な情報を提供することが重要と考えられ、また個人情報保護の観点から自由記載欄に個人の特定が可能な情報が誤って記載されることに伴うリスクが認識された。

これらの点を考慮して新運用センター（仮称）における重篤有害事象と妊娠の報告に関する取り扱いを内部委員会で検討した結果、SMUDに報告された重篤有害事象等の症例報告の原データは、厚生労働省及び日本臨床血液学会（統合等により名称が変更される場合には、同学会の機能を引き継ぐ学会）のみが閲覧可能とし、報告内容から患者個人が特定されないことなどをチェックした後に、チェック済みの内容を別途SMUD利用者に限定して公開することが適切であるとの見解で一致し、この見解が「サリドマイド使用登録システム（SMUD）の導入管理及び運用に係る調達仕様書（草案）」（資料1）の18頁、(3).サリドマイド

の安全管理に係る支援業務の「イ.重篤有害事象のSMUD利用者間での共有に関する支援」に記述された。

## C-3. SMUDの移転に伴う変更事項の検討

SMUDを新運用センター（仮称）に円滑に移転させるため、現行のSMUDをおもに次の点（ア～ウ）について変更することとした（システムの変更内容の詳細については、分担研究報告書「安全性確認システムの移転作業」（分担研究者：木内貴弘）を参照）。

### ア) ユーザ認証方式の変更

SMUDをUMIN上で運用する場合にはUMIN IDによるユーザ認証が行われるが、UMIN外で運用される場合にはUMIN IDが利用できないため、別途、ユーザ登録と認証を行うことができるようシステムを変更する。

### イ) SMUDの登録管理の基本構造の変更（医療機関単位から診療科単位への変更）

UMINをプラットフォームとするWebシステムでは、医療機関を登録管理の基本単位としており、SMUDにおいても医療機関を基本単位とする構造が採用されていた。すなわち、医療機関ごとに「SMUD責任者」を登録し、この「SMUD責任者」が診療科ごとの「SMUD責任者」を指定し、診療科ごとの「SMUD責任者」が「SMUD利用者」を登録する3層からなる構造を基本としていた。例えば、1つの病院の複数の診療科で各々別個にSMUDに登録してサリドマイドを個人輸入する場合には、病院において診療科ごとに異なる複数の「SMUD責任者」を登録し、各々の診療科の「SMUD責任者」が診療科内の「SMUD利用者」を登録する。

この3層構造には、SMUDの登録管理を医療機関の責任において実施できる利点がある反面、医師個人の責任において輸入される未承認薬については医療機関としての一貫した対処を求めることは実際的といえない場合が少なくないとの指摘もなされていた。この点について研究班で検討した結果、SMUDがUMINの外部に移転するにあたり、SMUDの登録管理を医療機関単位から診療科単位として行うことが合意された。新運用センターでSMUDが稼働する際には、

「SMUD 責任者」の SMUD ID の登録申請を診療科単位で直接行い、SMUD に登録された「SMUD 責任者」が診療科内の「SMUD 利用者」を登録する 2 層構造に変更される予定である。

#### ウ) 画面の変更

上記ア、イの変更に伴い画面を変更する。また、UMIN の文字・ロゴなどを画面から消去する。

### C-4. 新運用センター（仮称）の要件に関する検討

SMUD を導入し運用するために新運用センター（仮称）が満たすべき要件について検討し、その結果を「サリドマイド使用登録システム（SMUD）の導入管理及び運用に係る調達仕様書（草案）」（資料 1）としてまとめた。

この仕様書案では、新運用センターへの SMUD の導入管理および運用サービスを調達の対象とし、システムの移行・導入および保守作業についてはこの調達の対象からは除外された。この調達の目的は SMUD を活用したサリドマイドの安全管理を実施することであり、とくに次の点に留意することの必要性が強調されている。①SMUD の稼働は、エビデンス（根拠）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く、またサリドマイドの個人輸入に当たっては、わが国に存在する未承認薬に関する唯一の公式のガイドラインである「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>3)</sup>（以下、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こと。

②SMUD の構築に関しては、本研究班の構成メンバーのほか、日本骨髄腫患者の会、財団法人いしづえ（サリドマイド被害者の団体）の代表者が参加し、これら関係者の合意のもとに進められてきた経緯があることから、SMUD の運用に当たっても、これら関係者から意見を聴取し関係者の理解を得て実施すること。

以下、新運用センター（仮称）が満たすべきと考えられた要件の概略を示す。

#### ア) 新運用センター（仮称）への SMUD の導入管理に関する作業要件

SMUD の移行・導入に必要な環境を整備するとともに、円滑な移行・導入作業が実施されるよう管理す

ることが必要であり、そのために導入管理計画を策定すること、SMUD を導入した結果、実際の使用環境下でシステムが稼働することを確認することを作業要件とした。

#### イ) 新運用センター（仮称）の立地要件と設備要件

立地要件として業務利便性の確保が必要と考えられた。設備要件としては、システムの確実な運用環境を保障する設備が求められ、またセキュリティ確保の観点から入退室管理と防犯対策が施されていることが必要と考えられた。運用センターに必要と思われる設備のうち、サーバの設置スペースについては情報システムに通常求められる程度の比較的厳格な要件が求められるが、それ以外のオペレーションルーム等については運用コスト等を考慮すると過度に厳格な要件は現実的でないと考えられたため、サーバの設置スペースに関する設備要件と運用センター全体の設備要件とを区別して記述した。

#### ウ) SMUD の運用要件

##### ①SMUD 利用者に対するサービス業務

おもに次のサービス業務が実施されることが必要と考えられた。

##### ア. SMUD 利用者のユーザ ID の登録管理

イ. 何らかの事情により薬監証明の発給申請に必要な添付文書を SMUD から印刷できない利用者に対する手書用の添付文書様式の発行とその管理

##### ウ. SMUD に関するホームページの管理・運営

エ. SMUD 利用者向けマニュアル（利用のてびき）の改訂

オ. SMUD 利用者からの問合せへの対応（ヘルプデスク）

上記のうち、ア. SMUD 利用者のユーザ ID の登録管理については、詳細を仕様書案の「表. SMUD ユーザ ID 管理の詳細」に示したが、とくに次のことが重要と考えられた。「成りすまし」などの問題を防止するため利用申請者の資格等について確認する必要があり、UMIN センターで採用されている方法と同様に、利用申請時とユーザ ID 発行時の 2 段階でチェックすることが望まれる。利用申請については書面での申請を求め、ユーザ ID 発行の際も所属先に郵送すること



等により所属先について確認することが必要である。

「SMUD 責任者」については医師であること及び所属に関する確認が必要であるが、「SMUD 利用者」については「SMUD 責任者」による身元保証を前提に医師のほか「SMUD 責任者」が特に認めた医師以外の勤務者の登録を可としており、申請者が所属先に実在することが個別に確認できればよいと考えられた。また、同一のユーザが異なる医療機関で SMUD を利用しようとする場合には、運用上の混乱を避けるため、その都度 ID の申請を課することが望ましいと思われた。

利用者へのサービス業務のうち、オ. SMUD 利用者からの問合せへの対応(ヘルプデスク)についても、稟監証明の発給申請に支障をきたすことのないよう配慮することが重要であり、ヘルプデスクに専任の担当者が最低 1 人は配置されることが望ましいと思われた。

#### ②稼働状況の監視と障害受付

システムの不具合等による稼働停止といった緊急事態に備えることが重要である。稼働状況の監視とアプリケーションに関する障害連絡受付を実施し、システム障害が発生した場合には、保守業者に速やかに連絡するなどの必要な対処を行う体制を確保することが必要と思われた。

#### ③サリドマイドの安全管理に係る支援業務

厚生労働省が SMUD を活用したサリドマイドの安全管理を実施するために、新運用センター(仮称)において次の事項が実施されることが重要と思われた。

ア. データ集計

イ. 重篤有害事象の SMUD 利用者間での共有に関する支援

ウ. 日本臨床血液学会へのデータ提供

エ. 公表用データの提供

オ. SMUD 運営会議の事務局業務

カ. 研究への協力と資料の作成

このうち、SMUD に入力された情報を集計した結果を、プライバシーの保護に配慮したうえで、定期的に広く国民に公表すること、および重篤有害事象を SMUD 利用者間で共有することは、サリドマイドのリスク管理の社会的重要性に照らして、とくに重要であると考えられた。また、サリドマイドの安全管理に

については関係者の理解を得て実施する必要があることから、SMUD の運営に当たっては関係者が参加する運営会議を定期的開催して関係者から意見を聴取することが重要と思われた。

#### C-5. システムの評価・検証に関する検討

サリドマイドのリスクマネジメントプランの一環として、SMUD システム自体について評価・検証する必要があることから、SMUD システムを評価・検証するために必要と考えられる項目について検討した。本厚生労働科学研究は平成 19 年度をもって終了することから、システム自体の評価・検証を誰がいつ実施するかとともに主たる項目について SMUD の稼働開始までには予め決定しておくことが望ましいと思われた。本研究班での検討の結果、以下の項目についての検討が早急に必要と考えられた。

①SMUD の入力項目の整理・検討: SMUD 稼働後、医療機関におけるサリドマイドの安全対策実施上の課題と改善策を検討するため、SMUD に入力された情報を集計し、医療機関においてどのように安全対策が実施されたかを明らかにする。

②SMUD の稼働状況評価のための調査: SMUD の本格稼働後半年程度経過時に、アンケート調査などの方法で SMUD の利用が医療機関にどの程度の負担を与えているかなど、医療機関における SMUD の利用に伴う問題や受け入れ状況などに関する調査を別途実施する。

③サリドマイドの安全管理上必要であるが SMUD で直接カバーされない事項の検討: 製造販売後のサリドマイドのリスク管理システムである米国の S.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety)<sup>4)</sup>などを参考に、SMUD で直接カバーされない事項の明確化と、これを実現する上で SMUD がどのような役割を果たしうるかを明確にする。

④サリドマイド以外の未承認薬の安全管理: SMUD 運用の経験をまとめ、サリドマイド以外の未承認薬の安全管理に SMUD を利用可能か、また有効に利用するための条件は何かを明確にする。

#### D. 考察

平成 18・19 年度の 2 年度にわたって実施された本研究は、サリドマイドを例にとり、未承認薬の使用登録・管理システムである SMUD を Web 上に作成して稼働させ、その結果をもとに未承認薬の医療機関における安全対策のあり方を明らかにしようとしたものであるが、こうした研究は世界的にもほとんど例がない。平成 19 年度は、SMUD の稼働開始が延期され、予定した SMUD の稼働状況の評価や得られたデータの集計解析を行うことができなかったため、その結果をもとに未承認薬の医療機関における安全対策のあり方を検討することはできず、今後に委ねられることとなった。しかし、SMUD を、厚生労働省の委託により、SMUD を永続的に運用可能な機関において稼働させることが実現すれば、それは医薬品の規制当局による未承認薬のリスク管理の先駆けとなる事例となり、きわめて大きな意義を有するものと思われる。

#### D-1. 情報の共有

SMUD はユーザ間で重篤有害事象や妊娠の報告に関する情報を共有する機能をもつが、これは S.T.E.P.S. にはないユニークな特徴である。未承認薬の安全性に関する情報伝達は現行の法規制の範囲外の事項であり、製薬企業にとっても規制当局にとっても個人輸入された未承認薬を使用して起こった有害事象等の情報を医療従事者に伝達する役割を直接担うことを正当化するのは容易ではないと思われる。本研究の平成 18 年度総括報告書<sup>2)</sup>で述べたように、そのような状況下で、血液疾患の治療のためのサリドマイド使用に伴う有害事象の報告の評価・伝達のためのしくみが日本血液学会および日本臨床血液学会においてすでに稼働していることは高く評価できる。この取り組みは、ガイドラインにもとづくものであるが、承認後医薬品に関して製薬企業や規制当局の責任において行われるような情報の評価・伝達の仕組みが存在しない未承認薬に関して、学会が情報交換の場を提供する役割を果たすものと捉えることができる。SMUD も、これらの学会との協力関係を維持しながら、未承認薬に関する症例報告の収集と伝達の機能を Web で提供する。

SMUD はまた、非血液疾患に対するサリドマイド使用に伴う重篤有害事象の報告についても、その情報

をユーザ間で共有するしくみを提供する。サリドマイドの使用が試みられる非血液疾患の種類は様々であると推定され、非血液疾患の報告を一括して収集・伝達する適当な学会などが見当たらない状況下でも情報の共有を可能とする点は SMUD の強みである。

SMUD が Web 上のシステムであるという特徴を最大限に活かすならば、Web 上でユーザが入力した症例報告の情報を他のユーザがリアルタイムに閲覧できることが望ましい。しかし、この特徴は同時に、不正確な情報の発信や患者のプライバシーが侵害されるリスクを合わせ持つ。本研究班では、厚生労働省が委託した新運用センター（仮称）による運用後は、入力された症例報告の原データには SMUD 利用者がアクセスできないようにし、[a]血液疾患の有害事象については日本臨床血液学会が情報の正確性と患者個人が特定されないことをチェックした後に、[b]非血液疾患の有害事象と妊娠の症例報告については厚生労働省が患者個人が特定されないことをチェックした後に、チェック済みの内容を別途 SMUD 利用者限定して Web などに掲載することが適切であると考えた。具体的な手続きについては今後決定されるであろうが、その際には SMUD 利用者が情報を可能な限りリアルタイムにアクセスできるよう、情報を迅速に掲載する体制をいかに保障するかについても検討が必要と思われる。

#### D-2. システムの評価・検証

SMUD の稼働開始の延期に伴い、当初予定していたシステムの評価・検証についても今後の課題として残された。SMUD 稼働後は、SMUD に入力された情報を集計し、医療機関においてどのように安全対策が実施されたかを明らかにするとともに、アンケート調査を別途実施するなどして医療機関における SMUD の利用に伴う問題や受け入れ状況などを明らかにすることが重要である。これらを実施することにより、SMUD が未承認薬の安全管理にどの程度寄与するか、また関係者に不必要な負担をかけていないかを評価し、システムに必要な改善を加えることが可能になると考えられる。

本研究の平成 18 年度報告書<sup>2)</sup>に記述されているように、防止可能な大きなリスクを持つ薬の「リスク最

小化計画」に使われる「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<sup>5)</sup>。SMUDを「リスク最小化ツール」の一つとして評価した場合、SMUDに期待される機能は、上記①から③のうち、おもに②注意喚起システム(Reminder system)としての機能である。この機能に加え、SMUDからダウンロードされる書類が薬監証明添付文書の発給の条件となるため、SMUDは登録についてだけではあるが一部③条件付使用許可(Performance-Linked Access)の側面もあわせもつ。一般に「条件付使用許可」は薬使用者に多大な負荷をかけるとされており、無意味な制限を廃し、薬の安全な使用に結びつくことが証明された必要最小限度の使用条件の遵守を求めるととどめなければならない。したがって、SMUD稼働後に、SMUDのサリドマイドの安全管理への寄与と関係者の負担を評価するため、システムの評価・検証を行うための計画が早急に立てられることが望まれる。

### D-3. サリドマイド承認後の個人輸入の可能性とSMUDの活用

平成18年に国内の製薬会社からサリドマイドの製造販売承認申請が出され、厚生労働省において審査が行われていることから、サリドマイドは近い将来、承認され市販される可能性が高い。厚生労働省は、承認後のリスク管理プログラムについて、米国のS.T.E.P.S.と同等以上の確実性をもってサリドマイドによる胎児の健康被害発生を防止できるものであること等との考えを示しており<sup>6)</sup>、承認薬のサリドマイドについては、S.T.E.P.S.と同様の機能を備えたツールを用いたシステムが稼働することが予想される。S.T.E.P.S.は、「リスク最小化ツール」の①ターゲットを絞った教育と伝達(Targeted Education and Outreach)と②注意喚起システム(Reminder system)が多数の③条件付使用許可(Performance-Linked Access)と結びついた「条件付使用許可」の「複合体」ともいえるべきシステムであるが、SMUDは、S.T.E.P.S.のようなサリドマイドの安全管理に必要な「リスク最小化計画」全般に対応す

ることを意図したものではない。たとえば「①ターゲットを絞った教育と伝達」(患者や医療従事者に対する教育や情報伝達)の実施はSMUDでは意図されおらず、またSMUDにおける「条件付使用許可」はSMUDへの登録についてだけである。

したがって、仮に承認後も個人輸入が一部継続され、その安全管理のためにSMUDが活用されるならば、サリドマイドの安全管理に2つのシステムが並存するいわゆるダブル・スタンダードが出現することになる。実際、承認薬としてのサリドマイドの供給は血液疾患への使用を前提に特定施設に限るべきとの議論もなされており、承認後も血液疾患以外の使用に関しては個人輸入が継続する可能性がある。米国では催奇形性のある医薬品イソトレチノインのリスク管理において、ジェネリック品の出現とともに複数の製薬企業による複数の管理システムが並存して医療現場と患者が混乱し、後に改良された一つの管理システムに統合された実例があり、サリドマイドのリスク管理でダブル・スタンダードが出現すれば、混乱は避けられないと予想される。この問題に対処する最良の策は、単一の安全管理システムが日本国内における全てのサリドマイド使用をカバーすることであるが、それが難しい場合には次善の策として、個人輸入されるサリドマイドの安全管理のレベルを引き上げることが考えられる。すなわち、承認後のシステムには存在するがSMUDにはない構成要素をSMUDに付加することである。例えば、「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」で指示されている安全管理では、S.T.E.P.S.で採用されているような中央の安全管理センターが患者本人から直接情報を収集することは想定されておらず、SMUDもこれを踏襲している。個人輸入が承認後も残るのなら、サリドマイドの安全管理上必要であるがSMUDで直接カバーされない事項を明確化し、SMUDに必要な構成要素を付加することが検討されるべきと思われる。例えば、個人輸入されるサリドマイドについても患者本人から直接情報を収集するメカニズム(センター機能の確立とWeb・電話の活用など)と登録に漏れがないことを確実にするメカニズム(各医療機関からの患者ごとの処方量に関する定期的報告など)を確立することを検討することな

どが必要と思われる。

以上のD-1からD-3の検討とSMUD運用の経験を踏まえ、サリドマイド以外の未承認薬の安全管理にSMUDを利用可能か、また有効に利用するための条件は何かについても、今後明確にされることが期待される。

## E. 結論

厚生労働省の了解の下、SMUDの新運用センター（仮称）での運用要件などについて検討した。SMUDに報告された重篤有害事象等の症例報告については、厚生労働省及び日本臨床血液学会がプライバシー保護の観点等からチェックした後に、チェック済みの内容を別途SMUD利用者に限定して迅速に公開すべきである。SMUDの移転に伴い、ユーザ認証方式の変更が行われ、またSMUDの登録管理の基本構造を医師個人輸入の実際に合わせて医療機関単位から診療科単位へ変更することが予定された。SMUDの運用にあたっては、厚生労働省と新運用センター（仮称）は、①関係者が参加する運営会議を定期的に開催するなどして関係者の理解を得て運用すること、②ユーザ登録において「成りすまし」などの問題を防止する手段を講じること、③SMUD利用者が薬監証明の発給申請等に支障をきたすことのないようサポートを行うこと、④集計データ等の公表を行うこと、などが重要と考えられた。SMUD移転後は、システムの評価・検証を行い必要な改善を行うことが重要であるとともに、サリドマイド承認後も個人輸入が一部継続されSMUDによる安全管理がなされる場合には、SMUDのレベルを承認薬のシステムのレベルに引き上げることが望まれる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) [記事] 第13回日本薬剤疫学会“薬害の原点”サリドマイド再承認を前にリスク管理を考える。  
Medical Tribune 2008年1月24日。Vol.41, No.4,

p56-57.

### 2. 学会発表

- 1) Tsugumichi Sato, Takahiro Kiuchi, Noriaki Aoki, Hikaru Watanabe, Kiyoshi Kubota. Risk Management of Unapproved Drugs in Japan: An Academic Activity for Safety Data Exchange via the Internet. 23rd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. Quebec City, Canada. August 21, 2007. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2007; 16: S182-S183.
- 2) 久保田潔. サリドマイドの安全管理に求められること. 第13回日本薬剤疫学会学術総会. シンポジウム2「薬害の原点—サリドマイド被害から何を学ぶか」. 東京大学医学部. 2007年10月21日. 薬剤疫学 2007; 12 (Suppl): S46-S47.
- 3) Hikaru Watanabe, Yong Sa Lim, Kiyoshi Kubota. Risk management of thalidomide in Japan: A complicated situation. ISPE's second Asian meeting: Part II-Educational Workshop. Tokyo, Japan. October 27, 2007.

## H. 知的財産権の出願, 登録状況

なし

## I. 参考文献

1. 久保田潔, 木内貴弘, 服部豊. 平成17年度厚生労働科学特別研究「未承認医薬品の管理・安全システムに関する研究」報告書. 2006年3月.
2. 久保田潔, 木内貴弘, 服部豊. 平成18年度厚生労働科学研究「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」総括研究報告書. 2007年3月.
3. 日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会「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」2004年12月10日.
4. Uhl K et al. Thalidomide Use in the US: Experience with Pregnancy Testing in the S.T.E.P.S. Programme. Drug Saf 2006; 29: 321-9.

5. FDA. Development and Use of Risk Minimization  
Action Plans. March 2005.

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/riskminim.htm>

(2008.03 アクセス). (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. くすりの  
適正使用協議会監訳. レーダー出版センター2005  
年.)

6. [記事] 第13回日本薬剤疫学会“薬害の原点”サリ  
ドマイド再承認を前にリスク管理を考える.  
Medical Tribune 2008年1月24日. Vol.41, No.4,  
p56-57.

**資料1**

草案作成：平成18-19年度厚生労働科学研究「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」班（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准教授）

**サリドマイド使用登録システム（SMUD）の  
導入管理及び運用に係る  
調達仕様書（草案）**

厚生労働省大臣〇〇〇〇〇〇

平成20年1月

目次

1. はじめに .....	1
1.1 件名 .....	1
1.2 本調達の目的 .....	1
1.3 本調達の概要 .....	4
1.3.1 調達内容 .....	4
1.3.2 契約期間 .....	4
1.3.3 成果物 .....	4
1.3.4 成果物の納入期限 .....	6
1.3.5 成果物の納入場所 .....	6
1.3.6 検収 .....	6
1.3.7 責任の所在 .....	6
1.3.8 著作権等 .....	6
1.3.9 機密保持 .....	7
1.3.10 前提条件 .....	7
1.3.11 その他 .....	7
2. プロジェクト管理 .....	8
2.1 基本要件 .....	8
2.2 プロジェクト管理内容 .....	8
2.2.1 スケジュール管理 .....	8
2.2.2 課題管理 .....	8
2.2.3 セキュリティ管理 .....	8
2.2.4 要員管理 .....	9
2.2.5 コミュニケーション管理 .....	9
2.2.6 課題管理 .....	9
2.2.7 SLA管理 .....	10
2.2.8 品質管理 .....	10
2.3 プロジェクト推進体制 .....	10
3. 新運用センターへのSMUDの導入管理 .....	11
3.1 導入対象システム概要 .....	11
3.1.1 SMUDシステムの概要 .....	11
3.1.2 SMUDのシステム構成 .....	11

## 資料1

草案作成:平成18-19年度厚生労働科学研究「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」班(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准教授)

3.2 導入管理作業要件.....	12
3.2.1 導入管理計画の策定.....	12
3.2.2 導入結果の確認.....	12
4. 新運用センター要件.....	13
4.1 立地要件.....	13
4.1.1 業務利便性.....	13
4.2 設備要件.....	13
4.2.1 オペレーションルームの配置.....	13
4.2.2 サーバの配置.....	13
4.2.3 防災対策.....	13
4.2.4 セキュリティ.....	14
4.2.5 空調設備.....	15
4.2.6 漏水危険性の有無.....	15
4.2.7 施設の電力システム（バックアップ電源、UPS等）.....	15
4.2.8 サーバ設置要件.....	16
5. 運用要件.....	17
5.1 基本要件.....	17
5.2 運用要領の策定.....	17
5.3 運用サービス.....	17
5.3.1 運用業務.....	17
5.4 運用の対象範囲.....	20
5.5 サービスレベルアグリーメント（SLA）の締結.....	21
5.5.1 SLA/SLM要件.....	21
5.5.2 サービスレベルの改善プロセスにおける担当と責任.....	21
5.5.3 SLA遵守に関する規定.....	22
5.6 運用体制.....	22
5.7 運用に関する実施状況の報告.....	23



草案作成：平成18-19年度厚生労働科学研究「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」班（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准教授）

## 1. はじめに

### 1.1 件名

サリドマイド使用登録システム（SMUD）の導入管理及び運用に係る調達

### 1.2 本調達の目的

サリドマイドは、過去に睡眠薬や胃腸薬として販売されたが、その副作用により胎児に健康被害を起し、その販売が中止された医薬品である。近年、海外の一部の国でハンセン病や多発性骨髄腫の治療薬としてサリドマイドが承認・使用され、我が国でも、多発性骨髄腫等の治療のため、医師の個人輸入により多発性骨髄腫等に使用されることが多くなっている。我が国では、サリドマイドは薬事法に基づく承認はなされておらず、これを個人輸入する場合には、医師が個人輸入に先立って申請・取得した薬監証明を通関時に提示することが必要である（平成17年3月31日薬食発第0331001号「医薬品等輸入監視協力方依頼について」、平成17年3月31日薬食監麻発第0331001号「数量に関わらず厚生労働省の確認を必要とする医薬品の製品一覧について」、平成18年7月19日薬食監麻発第0719005号「数量に関わらず厚生労働省の確認を必要とする医薬品の追加について」）。

サリドマイドについては、多発性骨髄腫を予定効能効果とした承認申請が平成18年8月に行われたところであるが、今後、審査の結果、製造販売承認がなされた場合においても、サリドマイド製剤を個人輸入する場合には、現行の個人輸入の手続きと同様、医師による薬監証明の取得・提示が必要とされる。

サリドマイドは催奇形性という重篤な副作用のある医薬品であり、医療機関での使用管理の徹底が求められていることから、平成15・16年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業として「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」（以下、「ガイドライン」という。）が作成され（平成16年12月10日、日本臨床血液学会）、サリドマイドを使用する医師等に対し、厳重な管理と適正使用の遵守が必要とされているところである。

サリドマイド使用登録システム（Safety Management System for Unapproved Drugs。以下、「SMUD」という。）は、個人輸入されたサリドマイドの一元的管理及びそれを基盤とするサリドマイドの適正使用の推進に資するため、サリドマイドを処方する医師がガイドラインに従い薬剤を適正に使用していることを確認するとともに、薬剤の使用状況等を登録することを目的として作成されたWebシステムである。SMUDは、厚生労働科学研究研究費補助金を活用した平成17年度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」（主任研究者：久保田潔東京大学大学院医学系研究科准教授）ならびに平成18・19年度（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合）研究事業「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」（主任研究者：久保田潔東京大学大学院医学系研究科准教授）として、広く未承認薬の安全管理のためのシステム構築

## 資料1

草案作成:平成18-19年度厚生労働科学研究「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」班(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准教授)

を視野に入れつつ作成されたが、当面は個人輸入されるサリドマイドの安全管理に資することを目的としている(詳細については、現行の SMUD ご案内ホームページ“<http://square.umin.ac.jp/pe/smud/smud.htm>”及び別添資料“マニュアル「はじめての SMUD」”等を参照のこと)。

SMUD は、これら研究の一環として、大学病院医療情報ネットワーク(以下、「UMIN」という。)の Web 上に構築され、現在、UMIN 研究センター(東京大学医学部附属病院内)によりテスト運用されているが、厚生労働省では、SMUD を事業として運用することが可能な機関(以下、「新運用センター」という。)に導入し、平成 20 年 4 月以降のしかるべき時期に SMUD の本格稼働を開始して、個人輸入されたサリドマイドの一元的管理を実施する予定である。

SMUD がサリドマイドの一元的管理システムとして機能するためには、個人輸入されたサリドマイドの利用者を全例把握することが必要とされることから、厚生労働省では、医師と患者の同意と協力を得て、医師と患者に関する情報が担当医師により SMUD へ漏れなく登録されるよう、SMUD 稼働後はサリドマイドの個人輸入に関する薬監証明の発給申請手続きに次のことが必要とされる旨、通知する予定である。すなわち、患者に SMUD への登録の必要性を説明し患者から同意を取得した上で、現行の薬監証明の発給申請に必要な書類(「輸入報告書」、「輸入品目の商品説明書」、「仕入書(写)」、「航空貨物運送状(AWB)又は船荷証券(B/L)(写)」、「医師等の免許証(写)」、「必要理由書」)に加え、別添資料“マニュアル「はじめての SMUD」”の手順に従い SMUD に必要事項を登録した後に SMUD の画面より印刷可能となる「薬監証明申請時添付文書」を、関東信越厚生局、近畿厚生局又は九州厚生局沖縄麻薬取締支所(以下、「各地方厚生局」という。)のいずれかに提出し、各地方厚生局において必要な書類等を確認した上で薬監証明を発給する予定である。

こうした状況を踏まえ、SMUD を活用したサリドマイドの安全管理を実施するため、平成 20 年度における新運用センターを整備することとし、SMUD の導入管理及び運用作業、並びに個人輸入されたサリドマイドの安全管理に関する作業支援について、調達を実施するものである。ただし、SMUD システムの移行・導入及び保守作業については、SMUD を開発した UMIN 研究センターの協力が不可欠であることから、本調達には含まず別途契約により実施する。

なお、SMUD を活用したサリドマイドの安全管理については継続的な実施が必要であることから、SMUD の運用は本調達をもって完了するものではなく、平成 21 年度以降においても実施する予定である。

SMUD を活用したサリドマイドの安全管理を円滑に実施するためには、関係者の理解のもとにガイドラインが遵守されることが重要であり、また今後のサリドマイド及びその他未承認薬の安全対策のあり方を検討する必要から、SMUD の運用に当たっては以下に留意することが必要である。

ア. SMUD の稼働は、エビデンス(根拠)のない疾患へのサリドマイドの使用を奨励す

## 資料1

草案作成：平成18-19年度厚生労働科学研究「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」班（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准教授）

るものではなく、またサリドマイドの個人輸入に当たっては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こと。

イ. SMUD の構築に関しては、上記の厚生労働科学研究の研究者並びに研究協力者からなる研究班（以下、「研究班」という。）の構成メンバーである、日本臨床血液学会、UMIN 研究センター、東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座に所属する者のほか、日本骨髄腫患者の会、財団法人いしずえ（サリドマイド被害者の団体）の代表者が参加し、これら関係者の合意のもとに進められてきた経緯があることから、SMUD の運用に当たっても、これら関係者から意見を聴取し関係者の理解を得て実施すること。

ウ. 厚生労働科学研究研究費補助金等により実施される SMUD に関する研究並びに、サリドマイド以外の未承認薬の安全管理への SMUD 活用の可能性に関する検討が行われる場合には、新運用センターが必要な協力を行うこと。

よって、本調達では、新運用センターへの SMUD の導入管理（システムの移行・導入作業を除く）及び運用サービスを対象としており、個人輸入されたサリドマイドの安全管理を関係者の理解を得て円滑に実施するための導入管理と運用作業を求める。

## 資料1

草案作成:平成18-19年度厚生労働科学研究「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」班(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准教授)

### 1.3 本調達の概要

#### 1.3.1 調達内容

調達内容は、新運用センターのファシリティサービス、SMUDの新運用センターへの導入管理（システムの移行・導入作業を除く）及び運用サービスの提供一式である。

本業務推進に関する管理要件は、本仕様書「2.プロジェクト管理」、新運用センターへの導入管理に関する要件は、本仕様書「3.新運用センターへの導入管理」、新運用センターのファシリティに関する要件は、「4.新運用センター要件」、新運用センターにおけるSMUDの運用に関する要件は、「5.運用要件」、を参考にすること。

#### 1.3.2 契約期間

落札日～平成21年3月31日

#### 1.3.3 成果物

##### (1). 共通要件

成果物については以下の条件を満たすこと。

- ア. 文書を紙及び磁気媒体等（CD-RまたはCD-RW 等）により日本語で提供すること。
- イ. 紙のサイズは、日本工業規格A列 4 番を原則とする。図表については、必要に応じてA列 3 番縦書き、横書きを使用することができる。また、バージョンアップ時等に差し替えが可能なようにバインダー方式とする。
- ウ. 磁気媒体等に保存する形式は、PDF形式またはMicrosoft Office2003 で扱える形式とする。ただし、当省が別に形式を定めて提出を求めた場合はこの限りでない。
- エ. 紙及び磁気媒体について 1 部ずつ用意すること。
- オ. 「2.2.1 (1). 全体作業計画の策定」にて定義する作業工程毎に作業報告書を作成すること。

##### (2). 成果物の修正等

成果物に修正等がある場合は、紙については、更新履歴と修正ページ、磁気媒体等については、修正後の全編を速やかに提出すること。

##### (3). プロジェクト推進に関する成果物

受注者は下記の成果物を担当職員に提出し承認を得ること。

プロジェクトの途中段階で修正・見直しが必要となる場合、担当職員と協議の上、速やかに修正し厚生労働省の担当職員の承認を得ること。