

1) 患者さんへの説明・同意取得状況について *印=必須項目

1-1) サリドマイドに催奇形性があり、避妊が必要であることを説明しましたか? *

はい いいえ

1-2) サリドマイドのその他の副作用について説明しましたか? *

はい いいえ

1-3) サリドマイド使用者の精液中にサリドマイドが認められるのでコンドーム使用が必要であることを説明しましたか? *

はい 今後必要に応じて説明 性交渉の可能性が全くなく説明不要

図 6. 患者基本情報入力画面

登録患者一覧 検索条件 -条件としない-

患者コード番号	イニシャル(姓・名)		生年月日	登録日	フォーム		厚労省への緊急報告	投与終了
	性別	病名			投与開始時	重篤な有害事象		
TS00000024	X・X	1999/01/01	2007/03/15	編集	入力 編集	入力 編集	入力	
	男	多発性骨髄腫(難治性・再発性)		閲覧 ・ 印刷	閲覧 ・ 印刷	閲覧 ・ 印刷		

図 7. 登録患者一覧画面

1) **どのような有害事象が発生しましたか?(事象名)** *

2) **サリドマイドとの因果関係** *

関連性あり おそらく関連性あり 関連性を否定できない 関連性ない 判断不能・判断保留

3) **サリドマイド投与の継続** *

投与を継続 投与を中断(休薬) 投与を終了

4) **経過、転帰、サリドマイド以外の原因の可能性など**

『転帰』など追加情報が得られた場合は、可能な限り追加入力してください。

図 8. 有害事象登録画面

パートナーの妊娠 * 印=必須項目

1) **妊娠の経過** *

出産した
 不明
 中絶
 死産
 自然流産
 妊娠中(ヶ月)

1-1) **出産について**

出産年月(西暦): 年 月

子の先天性異常の有無: 有 無

2) **経過など**

図9. 男性患者向けパートナーの妊娠事象画面

妊娠 印=必須項目

1) **妊娠の経過**

出産した 不明 中絶 死産 自然流産 妊娠中(ヶ月)

1-1) **出産について**

出産年月(西暦): 年 月

子の先天性異常の有無: 有 無

2) **経過など**

図 10. 女性患者向けパートナーの妊娠事象画面

投与予定患者および投与予定量

患者コード番号	予定投与量		イニシャル (姓・名)	生年月日	登録日	備考欄
	規格	数量	性別	病名		
TS00000024	50mg(100tabs) [マロブアイなど]	10 <small>必須データ項目です</small>	X・X 女	1999/01/01	2007/03/15	

過去の提出書類一覧 | 登録患者一覧 | 公式添付書類印刷 | 非公式書類印刷

図 11. 薬監証明申請時添付文書作成画面

サリドマイド使用登録システム [血液疾患]
薬監証明申請時添付文書

偽・印刷番号:2007-000013H
出力日:2007年03月15日

投与対象の患者および今回の輸入量

患者コード番号	生年月日	薬剤規格・剤形	数量	登録日
イニシャル・性別	病名			
TS00000024	1999/01/01	D. 50mg(100tabs)	10	2007/03/15
X・X・女	多発性骨髄腫（難治性・再発性）			
今回輸入予定の人数	薬剤規格・剤形		数量	
計 1人	D. 50mg(100tabs)		計 10パック	

テスト病院2・血液内科

輸入医師氏名 _____

図12. 薬監証明申請時添付文書の例

C-3. 分担研究「システム利用推進の方策の検討（分担研究者：服部豊）」（平成 18-19 年度）

C-3-1. SMUD の血液専門医への周知

SMUD 試運転に際して、日本血液学会代議員、日本臨床血液学会評議員から操作の煩雑さの指摘があった。例えば、SMUD 入力資格取得の際は、あらかじめ必要書類を準備し郵送にて申請し ID パスワードを取得する必要がある。また、同一診療科内に SMUD 利用者を統括する者において管理する必要がある。これらの作業は、個人情報の流出や悪質なアクセスを防ぐための防衛手段としてやむを得ないと考えられた。煩雑さのもう一つの理由は、入力画面にどのようにアクセスし入力作業を行うかといった操作法に対するものであった。これに対しては、画面入力を分かり易くかつ入力作業が迅速に行えるよう簡略化すると同時に、図入りの分かり易いマニュアルを作成することで対応した。

C-3-2. 学会としてのサリドマイド安全使用への取り組み

臨床血液学会は、サリドマイドの安全使用徹底のために次のような活動を行った。(1)学会に寄せられたサリドマイドの使用に関する問い合わせには、これまで通り分担研究者が窓口になって対応し、重要事項に関してはガイドライン作成委員の意見を収集し、原則一週間以内に迅速に対応した。(2)学会に寄せられた血液疾患に対する重篤副作用情報は、臨血倫理診療委員会（委員長東京医大大屋敷教授）および日血同委員会（委員長、慶応義塾大学池田康夫医学部長）に報告する。その結果を臨血ホームページに掲示することとした。これにより、血液専門医の間で重篤有害事象報告に関する正確な情報の共有をめざす。

臨床血液学会には、同学会委員からガイドラインに関する多数の問い合わせが寄せられ、これには学会が対応した。平成 18 年度は、サリドマイド投与中の意識障害および肺高血圧症の 2 例の学会報告があった。これには、上述のように臨血および日血倫理診療等委員会が審議し、必要事項を報告者に問い合わせるなどして、客観性が高く正確な有害事象報告を臨血ホーム

ページに記載し情報の共有化を行った。平成 19 年度は、問い合わせ件数は減ったものの、同薬廃棄方法、購入・搬送方法、併用薬に関する質問、個別患者に対するサリドマイドの適応に関する質問などがあった。これらには、分担研究者が窓口になって、ガイドライン作成委員が迅速に対応した。平成 19 年度に新たに寄せられ重篤副作用報告はなかったが、今後も、日本血液学会において同様の活動を継続する。

C-3-3. サリドマイド臨床試験を通じて SMUD への提言

日本人患者へのサリドマイドの有効性のエビデンスを確立するために、分担研究者は臨床試験責任者共にガイドラインでいう責任医師として、骨髄腫および骨髄線維症に対するサリドマイドの臨床試験を施設内で行った。班会議では、この過程で得られた経験を生かして意見を述べ、SMUD の構築に貢献した。研究成果を以下に概説する。①難治・再発性骨髄腫に対する救済療法においては、56 例中 15 例(27%)に部分寛解が得られた。この際、一日 400 mg を日本人患者に投与すると、半数以上が副作用のため投与継続が不可能であった。一方、200mg 以下の投与量でも、欧米からの報告と遜色のない治療効果が得られた。以上より、日本人患者に対する至適投与量は一日 200mg 以下と推測された。多因子解析では、サリドマイドへの反応不良、染色体異常、CRP 高値、過去に 6 コース以上の化学療法歴が予後不良因子となった。副作用として、眠気、便秘、口渇、皮疹、末梢神経障害を 50% 以上に認め、特に末梢神経障害は一日投与量や総投与量よりも薬への投与期間に応じて頻度が高くなり、1 年以上投与すると 100% の症例に発症することがわかった。また、サリドマイド投与前後で患者血清中肝細胞増殖因子(HGF)濃度を測定した。同薬に抵抗性を示す症例では、治療後も有意に HGF 値が高く、かつ治療前・後共に HGF 濃度が高い症例の生存期間は有意に短かった。すなわち、血清 HGF 値は病勢に関連があり、サリドマイドを投与しても HGF 値が低下しない症例の予後は不良である。続いて研究分担者は、HGF は骨髄腫細胞が産生しており、HGF 特異的阻害剤である NK4 を用いて、独自のマウスモデルで in

vivo で HGF の骨髄腫の進展への関与を証明した。換言すれば、HGF は単なる病勢のマーカーではなく、サリドマイド抵抗性にかかわる分子であり、その標的療法は同薬抵抗性の克服に有用と考えられた。②骨髄腫に対する造血幹細胞移植後の維持・強化療法の検討では、現在 20 例の登録がありうち 10 例は 1 年以上の病勢コントロールがえられ、中には 4 年以上病勢再燃を認めない症例も 3 例出現している。サリドマイド投与により M 蛋白が消失し完全寛解に到達するも、末梢神経障害により投与を断念せざるをえない症例が複数例出現している。③骨髄線維症の QOL 改善の検討では症例蓄積中であるが、約 40% の症例に貧血や血小板減少の改善を認め、中にはサリドマイド 50mg 単剤で輸血依存から離脱し一年半以上良好な病勢コントロールが得られている症例も出現している。

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。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、平成 19 年 2 月改訂の SMUD ユーザ向けマニュアル『マニュアル「はじめての SMUD」』(資料 2) (改訂版マニュアル) にもとづいた SMUD の試験運用が行われた。その結果はおおむね好評で、SMUD の基本構造と改訂版マニュアルに関して、参加した日本臨床血液学会の評議員からさらに修正を求める意見が表明されなかったことから、SMUD の本格稼働を UMIN 上で開始することが可能な状態となった。しかし、その本格稼働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 SMUD の本格稼働の延期に伴い、平成 19 年度に予定した SMUD の稼働状況の評価や得られたデータの集計解析については実施できず、その結果にもと

づいた未承認薬の医療機関における安全対策のあり方の検討については今後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. リスク最小化計画における「条件つき使用許可」と SMUD の評価・検証

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」報告書³⁾において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)、および③条件付使用許可(Performance-Linked Access)に分けることができる⁵⁾。SMUD は本来、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 では意図されていない。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②注意喚起システム(Reminder system)としての機能である。「注意喚起システム」には様々な形態のものが存在するが、医師などに安全管理のあり方に関する情報収集への参加を求めることにより、情報収集システムが「注意喚起システム」として機能するとされている⁵⁾。

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になったため、SMUD は一部③条件付使用許可(Performance-Linked Access)の側面もあわせもつことになった。S.T.E.P.S.では、単にサリドマイドの使用開始にあたっての登録だけではなく、その後も個々の患者にサリドマイドを処方するたびに使用許可のための条件が満たされているか否かがチェックされ、その都度条件が満たされている場合にだけ使用が許可される⁴⁾。すなわち S.T.E.P.S.は多数の「条件付使用許可」

の「複合体」というべきシステムである。これに比べると 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。しかし、薬監証明申請時に SMUD から発行される文書の添付が必須となったことに伴うシステムの再検討の結果、表 1 に示したような質問項目の大幅見直しなどが適切と判断されるに至った。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、無意味な使用条件を廃し、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どめなければならない。SMUD についても「条件付使用許可」という使用者に大きな負荷をかけるシステムとして機能させる以上、負荷を最小限にするとともに、SMUD の本格稼働後は、SMUD が未承認薬の安全管理にどの程度寄与するかを検証することが重要である。

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・検証については今後の課題として残されたが、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必要である。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。

D-2. SMUD のためのマニュアル

平成 18 年度において最初に作成した SMUD の利用者向けマニュアルを改良する必要が生じたのは、直接的にはマニュアル作成を担当した本厚生労働科学研究の主任研究者に Web システムを対象とするマニュアル作りの経験が不足していたことによっている。しかし、資料 2 のマニュアル改訂版作成に至る改良のプロセスは、同時に未承認薬の安全管理をいかに行うべきかについてのコンセンサスがほとんど存在していないわが国の現状を反映していると理解することもできる。「個人輸入」の制度には薬事法に根拠となる明確な条項が存在せず、サリドマイドなど医師が個人輸入する

薬の場合、輸入する医師個人が「必要理由書」に医師個人が「一切の責任を負う」ことを誓約することが求められてきた。ガイドライン³⁾は、多発性骨髄腫についてはサリドマイドの有効性に関する相当程度のエビデンスが存在することを示すとともに、サリドマイドの管理について「各医療機関においては責任体制を明確にする目的で、サリドマイド治療における責任医師及び責任薬剤師を任命し、薬剤の使用と管理についての実施計画書を作成した上で各医療機関の倫理委員会などにおいて承認を受ける」「医療機関の薬剤部門をサリドマイドの管理組織とし、責任薬剤師は管理基準に関する文書を作成して、遵守すべきである」など、薬の管理については薬剤師の関与も求めるなど医療機関における責任体制の明確化を求めている。また、平成 16 年 12 月 14 日通知（医薬監麻発第 1214001 号）において、「必要理由書」に従来からの「一切の責任を負う」ことなどの誓約に加えて「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」³⁾を参考にして、サリドマイドを厳重に管理するとともに、サリドマイドを必要とする患者に対し適正に使用することを誓約することが求められるようになった。しかし、SMUD 構築とマニュアル作成の過程で直面した「非血液疾患への使用をも含むサリドマイドの一元的安全管理」や「単一の医療機関における複数の診療科がサリドマイドを使用する状況下」における医療機関での管理体制のあり方そのものについては未解決のままである。

このガイドラインは、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が、米国においてはサリドマイド承認前に国がガイドラインを整備していなかったことから、わが国においてはサリドマイドに対する関心の高さを示すものであると考える。このガイドラインを参考にしてサリドマイドを厳重に管理すべきとする通知が出たとはいえ、薬事法に「個人輸入」の制度の根拠となる条項が存在しない状況などは変わっていないが、この状況については米国においても同様である。世界的にも未承認薬に関する安全管理については法や制度の整備が進んでおらず、わが国においてもそのあるべき姿についての十分なコンセンサスが得られていないのが現状であろう。そのよう

な状況の中で、SMUD の構築は未承認薬の安全管理を模索する上で一つの指針を示すものとなるかも知れない。なお、資料 2 に示したマニュアルが比較的好評を得たのは、現実的にはサリドマイドを個人輸入して使用する診療科の特定の医師個人が、関連する業務を全て背負い込むしかないことがしばしばである現状を反映していると考えられる。

SMUD が今後このような現状の改善に何らかの寄与ができることが期待されるが自ずと限度はあり、今後未承認薬に関する法制度上の整備が進められることが期待されるとともに、根本的には有効で安全な医薬品を迅速に提供するため、承認審査のあり方や実施体制等について議論を深めていく必要がある。

D-3. 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、これは製造販売後のリスク管理システムである米国の S.T.E.P.S.⁴⁾ 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。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、「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」³⁾ 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 上に提供する。

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 利用者に限定して 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-4. 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⁸⁾、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。D-1 で述べたように、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」

ともいう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 では意図されておらず、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事例があり、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、ガイドライン³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。

以上の検討と今後の 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

平成 18-19 年度の 2 年度にわたる本厚生労働科学研究の結果を報告した。平成 18 年度は、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ための前提条件として、SMUD 本体の構築と関係者に受け入れ可能なマニュアルなど稼働のための条件作りを目標とした。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における添付文書発行機能の追加に伴うシステムの全面見直し作業や、日本臨床血液学会医薬品等適正使用評価委員会のメンバーからの要請に応ずる形でのマニュアル改訂作業などの実施が必要となったため、システム開発には相当の時間を要した。

平成 19 年度は、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 稼働後は、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) 久保田潔. 未承認薬使用に関する安全管理システムについて: thalidomide 関連薬剤を中心に. CRITICAL EYES on Clinical Oncology. 2006. 10.31.
- 2) Isshiki I, Okamoto S, Kakimoto T, Chen CK, Mori T, Yokoyama K, Hattori Y, Ikeda Y. Recurrence of autoimmune disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Int J Hematol.* 84:354-358, 2006.
- 3) Hattori Y, Yabe M, Okamoto S, Morita K, Tanigawara Y, Ikeda Y. Thalidomide for the treatment of leptomeningeal multiple myeloma. *Eur J Haematol*;76: 358-359, 2006
- 4) 服部 豊 サリドマイド・免疫調節薬による治療. 大野竜三編 造血器腫瘍. 日本臨床65 増刊 日本臨床社 (大阪) 2007、pp596-600.
- 5) 服部 豊 新規薬剤サリドマイド. 河野道生, 島崎千尋, 村上博和編. 多発性骨髄腫up-to-date. メディカルレビュー社 (東京) . 2006, pp129-137.
- 6) 服部 豊 多発性骨髄腫と関連疾患. 押味和夫, 木崎昌弘編. 造血器腫瘍治療. 中外医学社 (東京) 2006, pp184-189.
- 7) 服部 豊. サリドマイド治療の現状と問題点. *Cancer Frontier* 2006 Vol.8: pp107-114.
- 8) 服部 豊. 多発性骨髄腫治療におけるサリドマイド誘導体(lenalidomide)の将来性. 悪性腫瘍に対する抗体療法と分子標的療法の最近の進展. *血液腫瘍科* 2006; 52: pp395-399.

9) Hattori Y, Okamoto S, Shimada N, Kakimoto T, Morita K, Tanigawara Y, Ikeda Y. Single-institute phase 2 study of thalidomide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma: prognostic factors and unique toxicity profile. *Cancer Science in press.*

10) Du W, Hattori Y, Yamada T, Matsumoto K, Nakamura T, Sagawa M, Otsuki T, Niikura T, Nukiwa T, Ikeda Y. NK4, an antagonist of hepatocyte growth factor (HGF), inhibits growth of multiple myeloma cells in vivo: molecular targeting of angiogenic growth factor. *Blood*;109:3042-9, 2007.

11) 服部 豊 多発性骨髄腫 池田康夫編 臨床医学の展望 2008 血液病学 日本医事新報 4374:57-58, 2008.

12) 服部 豊 新規薬剤を使用した多発性骨髄腫の治療、その現状と問題点. 日本検査血液学会雑誌 8:263-274, 2007.

13) 服部 豊 多発性骨髄腫に対するサリドマイドとその誘導体. *医学のあゆみ*, 220 : 727-732, 2007.

14) 服部 豊 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 分子細胞治療 7:69-73, 2008.

2. 学会発表

1) 久保田潔, 木内貴弘, 佐藤嗣道, 日下部哲也. 第12回日本薬剤疫学会学術総会 ランチョンセミナー「未承認薬の安全管理」. パシフィコ横浜会議センター. 2006年11月12日.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 井口豊崇, 服部豊, 岡本真一郎, 島田直樹, 谷川原祐介, 池田康夫. 日本人再発難治性多発性骨髄腫に対するサリドマイドの有効性と安全性: 単施設臨床第二相試験. 第68回日本血液学会総会, 第48回日本臨床血液学会総会 2006年10月(福岡).

6) 服部豊, 第2回「日本血液学会・日本臨床血液学会若手血液臨床医のための教育プログラム」において「多発性骨髄腫の病態と治療」を講義. 2006年4月(京都).

7) M von Lilienfeld-Toal, C Hahn-Ast, F Bertolini, J Bila, M Boulin H Oakervee, Teresa Cibeira, G Cook, A Dmoszynska, R Fenk, T Guglielmelli, H Goldschmidt, Y Hattori, B Myers, M Offidani, F Patriarca, M T Petrucci, Pini M Prince, S Schey, P Sonneveld, I Yakoub-Agha, A Waage and A Glasmacher. Longer Duration of Thalidomide Monotherapy Results in Improved Outcome in Relapsed/refractory Multiple Myeloma. 第49回米国血液学会 2007年12月(アトランタ).

8) 服部豊, 井口豊崇, 岡本真一郎, 島田直樹, 杜文林, 山田健人, 松本邦夫, 中村敏一, 佐川森彦, 大槻剛巳, 池田康夫. 多発性骨髄腫における肝細胞増殖因子(HGF)の予後因子としての意義と分子標的療法. 第69回日本血液学会総会, 第49回日本臨床血液学会総会 2007年10月(横浜).

9) M von Lilienfeld-Toal, C Hahn-Ast, F Bertolini, J Bila, M Boulin, T Cibeira, G. Cook, A., Dmoszynska, R. Fenk, T. Guglielmelli, K. Neben, Y Hattori, B Myers, H Oakervee, M. Offidani, F. Patriarca, M.T. Petrucci, M. Pini, M. Prince, S.

Schey, P. Sonneveld, I. Yakoub-Agha, A. Waage, A. Glasmacher. Thalidomide monotherapy individual patient analysis: response. 第11回国際骨髄腫ワークショップ(多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の国際共同研究) 2007年6月(ギリシャ, コス島)

10) M. von Lilienfeld-Toal, C. Hahn-Ast, F. Bertolini, J. Bila, M. Boulin, J. Cavenagh, T. Cibeira, G. Cook, A. Dmoszynska, R. Fenk, T. Guglielmelli, H. Goldschmidt, Y. Hattori, B. Myers, M. Offidani, F. Patriarca, M.T. Petrucci, M. Pini, M. Prince, S. Schey, P. Sonneveld, I. Yakoub-Agha, A. Waage, A. Glasmacher. Thalidomide monotherapy individual patient analysis: duration. 第11回国際骨髄腫ワークショップ(多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の国際共同研究) 2007年6月(ギリシャ, コス島)

11) M. von Lilienfeld-Toal, C. Hahn-Ast, F. Bertolini, J. Bila, M. Boulin, T. Cibeira, G. Cook, A. Dmoszynska, R. Fenk, P. Gimsing, T. Guglielmelli, K. Neben, Y Hattori, B. Myers, H. Oakervee, M. Offidani, F. Patriarca, M.T. Petrucci, M. Pini, M. Prince, S Schey, P. Sonneveld, I. Yakoub-Agha, A. Glasmacher. Thalidomide monotherapy individual patient analysis: toxicity. 第11回国際骨髄腫ワークショップ(多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の国際共同研究) 2007年6月(ギリシャ, コス島)

12) 石澤 丈, 岡本真一郎, 山根明子, 宮川義隆, 横山健次, 淡谷典弘, 木崎昌弘, 池田康夫, 服部豊. サリドマイド単剤で貧血・脾腫の改善を認めた原発性骨髄線維症の一例. 第169回日本臨床血液学会例会 2007年6月(伊勢原)

13) 上田智基, 横山健次, 加藤淳, 塚田唯子, 陳建綱, 森毅彦, 服部豊, 池田康夫, 岡本真一郎. 多発性骨髄腫に対する自家造血幹細胞移植併用 L-PAM 大量療法の安全性と有効性. 第29回日本造血細胞移植学会総会 2007年2月(福岡)

3. その他

- 1) [記事] 薬害から45年、サリドマイド再承認へ：
個人輸入の安全性管理システム。
Medical Tribune. 2006. 09.21. P21.
- 2) [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
- 3) [市民講座] 服部豊 骨髄腫の治療 慶應義塾大
学ノバルティスファーマ市民公開講座「血液のがん
と共に生きてゆくために」2008年3月（東京）。

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」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

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）

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

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

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。