

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 (2 0 0 6) 年 3 月

目次

．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

．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

・ 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と意義、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必要性と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」¹⁾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」^{2,5)}、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)^{3, 5)}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)⁶⁾を参考に、サリドマイドの一元管理の必要性と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」²⁻⁵⁾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」:

SMUD 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」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、漏れの無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)。

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

妊娠と有害事象の扱いについて

上記の詳細については、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。

ii. 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。

iii. 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^{3,5)}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(ガイダンス^{3,5)}のIIC)。「リスク最小化ツール」はターゲットを絞った教育と伝達(Targeted Education and Outreach) 注意喚起システム(Reminder system) 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.⁶⁾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。そのほかガイダンス^{3,5)}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¹⁾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に期待しうる「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ガイダンスで定義される「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ガイダンスによれば、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、受け入れが困難な、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評価も行われない。

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^{7,8)}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⁹⁾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 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 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には求めない。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 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#prem> (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 - 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 - 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 - 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 ヶ月後をめぐりに 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。

サリドマイド使用登録システムの構築の経緯と意義

歴史(1)

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

- 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

TABLE 2. PARAPARESIS RESPONSE

Paraparesis Response	No. of Patients (%)
Complete resolution	3 (2)
>95% decrease in paraparesis	6 (7)
>75% decrease in paraparesis	6 (7)
>50% decrease in paraparesis	7 (8)
>25% decrease in paraparesis	6 (7)
Total	27 (32)
No response	57 (68)

- 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。

歴史(3)

- 1999年Singhal S. et al.

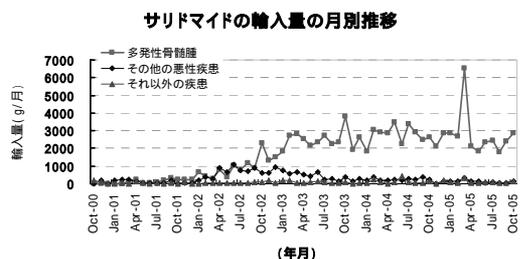
NEJM 1999;341:1565-1571

- 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)

- 広くがんの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」

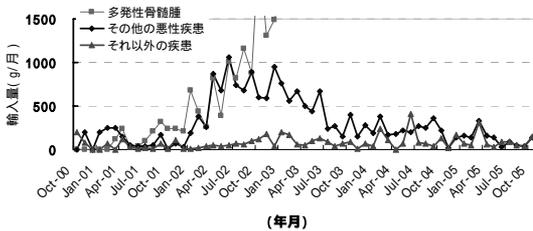
日本への個人輸入量の推移



- 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) [*]	割合(%) [#]		
		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	10
平成14年度(2002)	40.1	61	35	4
平成15年度(2003)	49.7	85	12	3
平成16年度(2004)	51.4	90	6	3
平成17年度(2005)	-	93	4	3

^{*}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[#]→ 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-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
 - サリドマイドは膀胱がん患者の「やせ」の進行を抑制したが生存期間は変えなかった。

「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、オプゾバーン・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血ガイドライン(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(SMUD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)

S.T.E.P.S.

System for Thalidomide Education and Prescribing Safety

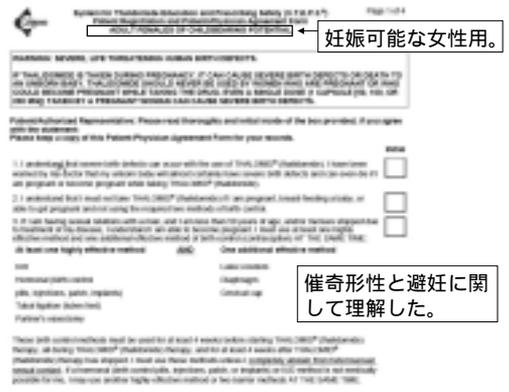
- 患者向けの携帯可能な小冊子
 - 「いしずえ」が発行
- 「ガイドライン」に沿った内容
 - サリドマイドの歴史
 - ガイドラインとSMUDの紹介
 - 自宅での管理方法など守るべき事項
 - サリドマイドの副作用
 - 同意書(例)(実際の同意書としても使用可)
 - 服用記録簿(12ヶ月分)
 - 残薬受領書(実際の受領書としても使用可)

- 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と万一妊娠した場合の対処。 現在妊娠していない。

4. I know that I must have a pregnancy test done by my doctor within 24 hours prior to starting THALIDOMIDE (thalidomide) therapy, even if I have not had my period, due to treatment of my disease. Then once each during the first 4 weeks of THALIDOMIDE (thalidomide) therapy, I will then have a pregnancy test every 2 weeks. If I have regular and/or no menstrual cycles, or every 2 weeks if my cycles are irregular while I am taking THALIDOMIDE (thalidomide).

5. I know that I must immediately stop taking THALIDOMIDE (thalidomide) and inform my doctor if I become pregnant while taking the drug, if I miss my menstrual period, or experience unusual menstrual bleeding, stop using birth control, or think, FOR ANY REASON, that I may be pregnant. If my doctor is not available, I can call Celgene Drug Safety at 1-888-423-5426 or 1-888-888-2628 for information on emergency contraception.

6. I am not now pregnant, nor will I be to become pregnant for at least 4 weeks after I have completely finished taking THALIDOMIDE (thalidomide).

7. I understand that THALIDOMIDE (thalidomide) will be prescribed ONLY for me. I must NOT share it with ANYONE, even someone who has similar symptoms to mine. It must be kept out of the reach of children and should NEVER be given to women who are able to have children.

(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。

8. I agree any unused drug will be returned to Celgene by calling 1-888-423-5426. Shipping costs will be paid by Celgene.

9. I have read the THALIDOMIDE (thalidomide) patient brochure and/or viewed the videotape, "Important Information for Men and Women Taking THALIDOMIDE (thalidomide)". I understand the contents, including other possible side-effects from THALIDOMIDE (thalidomide). I know that I cannot donate blood while taking THALIDOMIDE (thalidomide).

10. I understand that I must participate in a telephone survey and patient registry while I am on THALIDOMIDE (thalidomide).

11. My doctor has answered any questions I have asked.

12. I understand that I might be asked to participate in an additional voluntary survey by mail or telephone to evaluate the S.T.E.P.S. program. My agreement or disagreement will not interfere with my ability to receive THALIDOMIDE (thalidomide).

13. I acknowledge I may be contacted by a Celgene representative in regards to following the rules with the S.T.E.P.S. program.

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。



Authorization

I understand that the information my doctor and I provide about my participation in the S.T.E.P.S.® may be shared with outside researchers, who will be conducting an evaluation of the S.T.E.P.S.® program. I also understand that these researchers will be contacting me to ask if I am willing to answer some additional questions that will help them evaluate the S.T.E.P.S.® program. All information that they receive will be maintained in the strictest of confidence.

Check one:

- Yes, I would like to participate in the voluntary survey to evaluate the S.T.E.P.S.® program.
 No, I would not like to participate in the voluntary survey to evaluate the S.T.E.P.S.® program.

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。

The information has been read aloud to me in the language of my choice. I understand that I consent to the sharing of my information with outside researchers, who will be conducting an evaluation of the S.T.E.P.S.® program. I also understand that these researchers will be contacting me to ask if I am willing to answer some additional questions that will help them evaluate the S.T.E.P.S.® program. All information that they receive will be maintained in the strictest of confidence.

The following information was submitted by doctor to help researchers evaluate this program:

Date: 05/21/2005
 Patient Name: N/A
 Address: 00_000_00000
 Telephone Number: 1-00-000-0000
 Social Security No.: 00-00-0000
 Date of Birth: 00/00/0000
 Sex: F
 US & Dispenser Code: 000000 0000 0000 0000 0000
 Physician/Pharmacist Registration Number: _____
 Signature: _____
 Date: _____

Description of Case: S.T.
 Date of Birth: 00/00/0000
 Social Security No.: _____
 Address: 00_000_00000
 Telephone Number: 000-000-0000
 Fax Number: _____
 Physician/Pharmacist Registration Number: _____
 Signature: _____
 Date: _____

患者と医師の氏名、住所、Social Security No.、生年月日、電話、病名、署名。

ファックス送付先。

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”(毎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Stone 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(IIB)
 - 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るべき(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、実施するか否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・外来患者のいづれにも、また都会でも地方でも利用可能なツールを選択。

Risk MAPの評価

- 最終目標の評価とツールの評価
 - ツールがうまく機能していなくても最終目標が達成されることはありうる。
 - ツールが最終目標に貢献しているかを評価する。

A centralized system is likely to offer the best safeguards for proper use of thalidomide

- It establishes the accountability of physicians and pharmacists
- Without centralization, each physician may interpret the rules in his or her own way, and there is more opportunity for non-compliance, whether intentional or unintentional, to occur.

Carla van Bennekomさん(ボストン大学SEC)*からのメッセージ
*第三者機関としてS.T.E.P.S.を評価

Caveats

- If there are too many restrictions, physicians and patients may be more likely to go outside the established system.
- System needs to do more than simply register patients. It must be a closed loop system that ensures that pharmacies dispense thalidomide only to patients that physicians have "qualified" to receive the drug*.
- Evaluation of the effectiveness of the system is essential.
- **Qualified" = physician has done appropriate testing and is assured that the patient understands the risks of thalidomide and will comply with the RMP requirements.

Carla van Bennekomさん(ボストン大学SEC)からのメッセージ

Risk 最小化ツールとしての S.T.E.P.S.

- (1)ターゲットを絞った教育と情報伝達
 - 患者のリスクに応じた6種類の同意書、リスクグループごとに(間隔/内容が)異なる電話による質問。
- (2)中央集中型の注意喚起システム
 - 同意書をCelgene社へファックスで送付。
 - 情報収集システムへの参加(センターが患者・医師・薬剤師から電話で情報収集)。
- (3)条件付使用許可
 - 同意書の送付や定期的な質問に応じないと使用が続けられない。
 - 毎回の詳細を報告しないと処方・調剤できない。

サリドマイドの適切な使用のための安全装置として中央集中型のシステムが最良

- 中央集中のシステムは医師と薬剤師の責任を明確にすることにつながる。
- 中央集中のシステムを使わないと、各医師はそれぞれルールを勝手に解釈し、意図的にまたは意図せずにルールに従わない事例が起こる可能性が高くなる。

Carla van Bennekomさん(ボストン大学SEC)*からのメッセージ
*第三者機関としてS.T.E.P.S.を評価

警告

- 制限を多くしすぎれば、医師も患者もシステムには従わなくなる。
- 単に患者を登録するだけにとどまらないシステムが必要。医師が「資格がある」*と認めた患者に対してだけ薬剤師がサリドマイドを調剤することを確実にする「閉じたループ」でなければならない。
- システムの有効性の評価は極めて重要。

*「資格」=医師が適切なテストをし、患者がサリドマイドのリスクを理解し、リスクマネジメントの要件に従うことが確実にしている

Carla van Bennekomさん(ボストン大学SEC)からのメッセージ

Risk 最小化ツールとしての SMUD

(1)ターゲットを絞った教育と情報伝達

- SMUDは医師・薬剤師を対象。患者さんをターゲットとしていない。
 - ・ 安全性情報の共有化の手段としての機能は期待できる。
- 「いしずえ」の安全手帖は患者さんの便宜を考えた(患者さんをターゲットとした)ツール。

(2)中央集中型の注意喚起システム

- SMUD=医師・薬剤師に「情報収集システムへの参加」を求めるシステム。

(3)条件付使用許可

- 現状では、考えられていない。

Risk MAPとSMUD

- SMUD：(医師・薬剤師の自発意志による)「安全性確認システム」
「情報の共有」のために構築開始。Risk MAPへの貢献としては…
 - 主にリスクの評価に寄与。
 - 注意喚起のためのツール(医師・薬剤師に情報収集への参加を求める)として機能することも期待できる。
- SMUD：Risk最小化ツールとしての役割は限定的。
 - サリドマイドの催奇形性のリスク最小化のキーとなるのは患者さん本人(自宅での薬の管理・残薬の回収など)。
 - ・ 今後中央集中型の患者さん本人を対象とする(プライバシー保護に十分留意した)システムの必要性を検討するべき。

2005年末～2006年

- 2006年に入ってから、「ガイドライン」からの逸脱事例などの新聞報道
 - 特定病院名をあげて逸脱事例を報道
 - 厚生労働省のアンケート(2005年12月実施、医師355名を対象)
 - 回答率=177/355 (50%)
 - 日本臨床血液学会へ患者を「登録している」=63/177 (36%)
 - 「責任薬剤師をおいている」=124/177 (70%)

「サリドマイドを個人輸入しようとする医師への 文書配布について」

安全対策課長 / 監視指導・麻薬対策課長(H.17.12.14)

「以下の点に留意してほしい」

- 倫理委員会等の承認を受ける
- 文書による説明と同意
- 妊娠可能な女性の妊娠検査
- 薬袋などの工夫
- 薬品管理簿に購入量、個々の患者の処方量、廃棄数量などの記帳
- 残薬の回収
- 返納されたサリドマイドの粉碎など廃棄
- 家庭内の薬剤管理責任者の選任



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

条件付使用許可の是非

- 「『中央集中システム』と『閉じたループ』が重要」。
(ポストン大学SEC: Carla van Bennekomさん)
- 使用にあたっての大きな制限・負荷になるのは事実。
- SMUDは現時点では医師・薬剤師の自発性を前提にしたシステム。
 - 行政からの条件付使用許可のシステムへの協力要請があれば検討する。

個人輸入されるサリドマイドに関する取扱い等について

1 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の周知と個人輸入における取扱い

平成 16 年 12 月 10 日、厚生労働省からの依頼により日本臨床血液学会がとりまとめた「多発性骨髄腫に対するサリドマイドガイドの適正使用ガイドライン」について、厚生労働省から都道府県、日本医師会、日本薬剤師会等に対して周知を依頼。

平成 16 年 12 月 14 日、サリドマイドの医師等の個人輸入に当たって、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ることを誓約する旨を記載した必要理由書を提出させるよう、地方厚生局長に対して通知。

平成 17 年 12 月 14 日、今までにサリドマイドを個人輸入したことがある医師に対して、サリドマイドを厳重に管理し、適正に使用することについて、改めて通知。あわせて、これからサリドマイドを個人輸入しようとする医師に対して、サリドマイドに係る薬監証明発給時に、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長連名の文書を交付し、サリドマイドを厳重に管理し、適正に使用できるよう周知徹底することを、再度、地方厚生局長に対して通知。

2 サリドマイド使用実態調査

平成 17 年 7 月から 12 月まで、サリドマイドを個人輸入した医師を対象に調査票を配布し、サリドマイドの使用対象患者の疾患、ガイドラインの遵守状況等について、サリドマイド使用実態調査を実施した。本年 1 月 17 日時点の結果は、参考資料 5 - 5 のとおり。

3 サリドマイドを輸入した医師の登録システムの開発

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：久保田潔東京大学医学部助教授）において、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を利用してサリドマイドを個人輸入した医師が薬剤の使用状況等を登録することができるシステムを検討している。このシステムは、本年 5 月を目途に稼働する予定である。

CTCAE ver.3における副作用のグレード付け

SMUD(サリドマイド使用登録システム)への有害事象報告時の参考としてください。

「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」(日本臨床血液学会作成)に記載された有害事象に対応する「CTCAE」を表示しています。

多発性骨髄腫など悪性の血液疾患の治療中に発生した血液に関する有害事象/副作用については「Grade4」以上を、その他の有害事象/副作用については「Grade3」以上を「その他医学的に重篤」に当てはまるかどうかを判断する上での参考にして下さい。ガイドラインで言及されていない副作用につきましては、CTCAE version 3.0(CTCAE version 3.0 December 12, 2003)のJCOGのホームページ: <http://www.jcog.jp/SHIRYOU/ctcae.htm>、

「CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0(CTCAE version 3.0 December 12, 2003) 有害事象共通用語規程v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版(2004年10月27日)」

	有害事象 <造血ガイドライン>	有害事象 <CTCAE, JCOG/JSCO版>	重篤と思われるGrade (参考)	その他の下位Grade (参考)
血液	血液/骨髄 BLOOD/BONE MARROW			
	-	ヘモグロビン(Hgb) ^{*1} Hemoglobin	Grade4 <6.5 g/dL Grade5 死亡	Grade1 <LLN - 10.0 g/dL Grade2 <10.0 - 8.0 g/dL Grade3 <8.0 - 6.5 g/dL
	-	白血球減少(症) 白血球 Leukocytes(total WBC)	Grade4 <1000 /mm ³ Grade5 死亡	Grade1 <LLN - 3000 /mm ³ Grade2 <3000 - 2000 /mm ³ Grade3 <2000 - 1000 /mm ³
	-	リンパ球減少 ^{*2} Lymphopenia	Grade4 <200 /mm ³ Grade5 死亡	Grade1 <LLN - 800 /mm ³ Grade2 <800 - 500 /mm ³ Grade3 <500 - 200 /mm ³
	-	好中球/顆粒球(ANC/AGC) ^{*2} Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC) ¹	Grade4 <500 /mm ³ Grade5 死亡	Grade1 <LLN - 1500 /mm ³ Grade2 <1500 - 1000 /mm ³ Grade3 <1000 - 500 /mm ³
	-	血小板減少 血小板 Platelets	Grade4 <25,000 /mm ³ Grade5 死亡	Grade1 <LLN - 75,000/mm ³ Grade2 <75,000 - 50,000 /mm ³ Grade3 <50,000 - 25,000 /mm ³
	^{*1} ガイドライン上では副作用ではありませんが、参考までに示しました。 ^{*2} 好中球/顆粒球(ANC/AGC)は、「成熟好中球」(棒状核球+分節核球)を意味し、幼好中球はカウントに含まない。			
	不整脈 CARDIAC ARRHYTHMIA			
	-	どろき 心悸亢進 Palpitations	Grade3 規定なし Grade4 規定なし Grade5 規定なし	Grade1 あり Grade2 随伴症状を伴う(例:ふらつき,息切れ)
	-	徐脈 上室性および結節性不整脈-洞性徐脈 Supraventricular and nodal arrhythmia- Sinus bradycardia	Grade3 症状があり,内服薬ではコントロール不良,または器具(例:ペースメーカー)によるコントロールが可能 Grade4 生命を脅かす(例:うっ血性心不全,血圧低下,失神,ショックを伴う不整脈) Grade5 死亡	Grade1 症状がなく,治療を要さない Grade2 内科的治療を要するが緊急性はない
全身症状 CONSTITUTIONAL SYMPTOMS				
-	倦怠感 疲労(無力,嗜眠,倦怠感) Fatigue(asthenia,lethargy,malaise)	Grade3 高度の疲労,日常生活に支障あり Grade4 活動不能/動作不能 Grade5 規定なし	Grade1 ベースラインに比して軽度の疲労の増強 Grade2 中等度の疲労,または日常生活の一部に困難を生じる	
-	発熱 発熱 (ANC<1.0*10 ⁹ /Lと定義される好中球減少がない場合) Fever(in the absence of neutropenia,where neutropenia is defined as ANC<1.0*10 ⁹ /L)	Grade3 >40.0 が 24時間持続 Grade4 >40.0 が >24時間持続 Grade5 死亡	Grade1 38.0 - 39.0 Grade2 >39.0 - 40.0	
¹ ここて示した体温は口腔内または鼓膜測定のものである。 ² 訳注:日本の標準である「腋窩温」は,口腔測定や鼓膜測定に比してやや低いことが知られているが確立された換算式はない。腋窩温にこの規準を用いる場合には,プロトコルおよび論文にその旨を明記すること。				
皮膚科/皮膚 DERMATOLOGY/SKIN				
-	発疹 皮膚疹 Rash/desquamation	Grade3 高度または全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹; BSAの 50%を占める落屑 Grade4 全身性の剥脱性/潰瘍性/水泡性皮膚炎 Grade5 死亡	Grade1 自覚症状を伴わない。斑状/丘疹状の皮疹または紅斑 Grade2 腫痒や随伴症状を伴う。斑状/丘疹状の皮疹または紅斑; 体表面積(BSA)の<50%を占める限局性の落屑その他の病変	
消化器 GASTROINTESTINAL				
-	便秘 便秘 Constipation	Grade3 日常生活に支障をきたす症状;排便を要する頑固な便秘 Grade4 生命を脅かす(例:腸閉塞,中毒性巨大結腸症) Grade5 死亡	Grade1 不定期または間欠的な症状;便軟化剤/緩下剤/食事の工夫/洗腸を不定期に使用 Grade2 緩下剤または洗腸の定期的使用を要する持続的の症状	
-	吐きけ 嘔心 Nausea	Grade3 カロリーや水分の経口摂取が不十分; 24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する Grade4 生命を脅かす Grade5 死亡	Grade1 摂食習慣に影響のない食欲低下 Grade2 顕著な体重減少,脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少; <24時間の静脈内輸液を要する	

リンパ管 LYMPHATICS					
血液以外	浮腫/むくみ Edema/head and neck	Grade3	機能障害を伴う顔面または頸部全体の浮腫（例：ベースラインと比較して首を回したり開口が困難）	Grade1	顔部近傍に局限し、機能障害なし
		Grade4	潰瘍または脳浮腫を伴う重篤な浮腫、気管切開または経管栄養を要する	Grade2	機能障害を伴う顔面の一部分または頸部の一部分に局限する浮腫
		Grade5	死亡		
		Grade3	Grade1	四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積または周長の差が5 - 10%；腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる；圧痕浮腫（pitting edema）	
	浮腫/四肢 Edemalimb	Grade3	体積の差が>30%；リンパ漏；解剖学的な輪郭の異常が著明である；日常生活に支障あり	Grade1	四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積または周長の差が5 - 10%；腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる；圧痕浮腫（pitting edema）
		Grade4	悪化した場合（すなわちリンパ管肉腫）；切断を要する；活動不能/動作不能	Grade2	四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積または周長の差が10 - 30%；腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる；皮膚のしわの消失；解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる
		Grade5	死亡		
		Grade3	Grade1	腫脹または解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる；圧痕浮腫（pitting edema）	
	浮腫/体幹/生殖器 Edematrunk/genital	Grade3	リンパ漏；解剖学的な輪郭の異常が著明である；日常生活に支障あり	Grade1	腫脹または解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる；圧痕浮腫（pitting edema）
		Grade4	悪化した場合（すなわちリンパ管肉腫）；活動不能/動作不能	Grade2	解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる；皮膚のしわの消失；解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる
		Grade5	死亡		
		Grade3	Grade1	腫脹または解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる；圧痕浮腫（pitting edema）	
	浮腫/内臓 Edemaviscera	Grade3	症状があり、経口的に十分な栄養を摂取できない；IVRによる処置/外科的処置を要する	Grade1	症状がない；臨床所見または画像所見のみ
		Grade4	生命を脅かす	Grade2	症状がある；内科的治療を要する
		Grade5	死亡		
		Grade3	Grade1	腫脹または解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる；圧痕浮腫（pitting edema）	
神経 NEUROLOGY					
運動失調 Ataxia(incoordination)	Grade3	症状があり、日常生活に支障あり；補助器具を要する	Grade1	症状がない	
	Grade4	活動不能/動作不能	Grade2	症状があるが、日常生活に支障がない	
	Grade5	死亡			
	Grade3	Grade1	頭位変換または眼振の時のみ；機能障害がない		
めまい Dizziness	Grade3	日常生活に支障あり	Grade1	頭位変換または眼振の時のみ；機能障害がない	
	Grade4	活動不能/動作不能	Grade2	機能障害はあるが、日常生活に支障がない	
	Grade5	規定なし			
	Grade3	Grade1	頭位変換または眼振の時のみ；機能障害がない		
うつ状態/抑うつ 気分変動-鬱 Mood alteration-Depression	Grade3	高度の気分変動により日常生活に支障あり	Grade1	軽度の気分変動、ただし機能障害はない	
	Grade4	自殺企図；自傷他害の危険あり	Grade2	中等度の気分変動により機能障害はあるが、日常生活に支障はない；薬物治療を要する	
	Grade5	死亡			
	Grade3	Grade1	軽度の気分変動、ただし機能障害はない		
しびれ (末梢神経障害) Neuropathy:sensory	Grade3	日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常	Grade1	症状がない；深部腱反射消失または知覚異常（疼きを含む）があるが機能障害はない	
	Grade4	活動不能/動作不能	Grade2	知覚変化または知覚異常（疼きを含む）による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	
	Grade5	死亡			
	Grade3	Grade1	知覚変化または知覚異常（疼きを含む）による機能障害はあるが、日常生活には支障がない		
眠気 煩悶/意識レベルの低下 Somnolence/depressed level of consciousness	Grade3	感覚鈍麻または昏迷；覚醒困難；日常生活に支障あり	Grade1	規定なし	
	Grade4	昏睡	Grade2	睡眠または鎮静により機能低下をきたすが、日常生活に支障がない	
	Grade5	死亡			
	Grade3	Grade1	規定なし		
ふるえ Tremor	Grade3	高度の振戦、日常生活に支障あり	Grade1	短時間または間欠的、かつ軽度；機能障害なし	
	Grade4	活動不能/動作不能	Grade2	中等度の振戦；機能障害はあるが日常生活には支障なし	
	Grade5	規定なし			
	Grade3	Grade1	短時間または間欠的、かつ軽度；機能障害なし		
疼痛 PAIN					
頭痛 疼痛-頭部/頭痛 Pain-Head/headache	Grade3	高度の疼痛；疼痛または鎮痛薬使用により日常生活に重大な支障あり	Grade1	機能障害のない軽度の疼痛	
	Grade4	活動不能/動作不能	Grade2	中等度の疼痛；疼痛または鎮痛薬使用による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	
	Grade5	規定なし			
	Grade3	Grade1	機能障害のない軽度の疼痛		
肺/上気道 PULMONARY/UPPER RESPIRATORY					
息切れ 呼吸困難(息切れ) Dyspnea(shortness of breath)	Grade3	日常生活動作に伴う呼吸困難あり	Grade1	労作時呼吸困難、ただし休息をとらずに階段を1階分上がることができ	
	Grade4	安静時呼吸困難；挿管/人工呼吸器を要する	Grade2	労作時呼吸困難、ただし階段を1階分上る、または市街地の1区画(0.1km)を歩く際に休息を要する	
	Grade5	死亡			
	Grade3	Grade1	労作時呼吸困難、ただし休息をとらずに階段を1階分上がることができ		
血管 VASCULAR					
深部静脈血栓症 血栓症/血栓/肺栓症 Thrombosis/thrombus/embolism	Grade3	深部静脈血栓症または心内血栓；処置を要する（例：抗凝固薬、血栓溶解剤、フィルター、侵襲的処置）	Grade1	規定なし	
	Grade4	肺塞栓症を含む塞栓症；生命を脅かす	Grade2	深部静脈血栓症または心内血栓；処置は要さない（例：抗凝固薬、血栓溶解剤、フィルター、侵襲的処置）	
	Grade5	死亡			
	Grade3	Grade1	規定なし		

<略語>
LLN: (施設) 基準値下限
ANC:好中球数
AGC:顆粒球数

<参考>NCI-CTC Ver.2における副作用のグレード付け

SMUD(サリドマイド使用登録システム)への有害事象報告時の参考としてください。

「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」(日本臨床血液学会作成)に記載された有害事象に対応する「NCI-CTC」を表示しています。

多発性骨髄腫など悪性の血液疾患の治療中に発生した血液に関する有害事象/副作用については「Grade4, 以上を、その他の有害事象/副作用については「Grade3, 以上を」その医学的に重篤に、当てはまるかどうかを判断する上での参考として下さい。

ガイドラインで言及されていない副作用につきましては、NCI-CTC version2版までを参照ください(JCOGのホームページ: <http://www.jcoq.jp/shiryou/ncictc.htm>),

*1NCI-CTC: National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria Version2.0 (NCI-CTC Version2.0, April 30,1999)

- 日本語訳JCOG版-第2版-(第1回改訂2001年9月)

	有害事象 <臨床ガイドライン>	有害事象 <NCI-CTC,JCOG版>	重篤とされるGrade (参考)	その他の下位Grade (参考)
血液	血液/骨髄	BLOOD/BONE MARROW		
	-	ヘモグロビン(Hgb) ^{*2} Hemoglobin	Grade4 ≤6.5 g/dl	Grade0 WNL Grade1 <LLN - 10.0 g/dl Grade2 8.0 - <10.0 g/dl Grade3 6.5 - <8.0 g/dl
	-	白血球減少(数) Leukocytes(total WBC)	Grade4 ≤1000 /mm ³	Grade0 WNL Grade1 <LLN - 3000/mm ³ Grade2 2000 - <3000 /mm ³ Grade3 1000 - <2000 /mm ³
	-	リンパ球減少 ^{*2} Lymphopenia	Grade4 規定なし	Grade0 WNL Grade1 <LLN - 1000/mm ³ Grade2 500 - <1000 /mm ³ Grade3 <500 /mm ³
	-	好中球/顆粒球 ^{*2} Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC) ^{*3}	Grade4 ≤500 /mm ³	Grade0 WNL Grade1 1500 - <2000 /mm ³ Grade2 1000 - <1500 /mm ³ Grade3 500 - <1000 /mm ³
-	血小板減少 Platelets	Grade4 ≤10000 /mm ³	Grade0 WNL Grade1 <LLN - 75000/mm ³ Grade2 50000 - <75000 /mm ³ Grade3 10000 - <50000 /mm ³	
<p>^{*2} ガイドライン上では副作用ではありませんが、参考までに示しました。 ^{*3} ANC: 好中球数Absolute Neutrophil Count/AGC: 顆粒球数Absolute Granulocyte Count</p>				
心血管系(不整脈)	CARDIOVASCULAR(ARRHYTHMIA)			
	-	心悸亢進 Palpitations	Grade3 規定なし Grade4 規定なし	Grade0 なし Grade1 あり Grade2 規定なし
	注: 不整脈が確認されていない場合のみ心悸亢進Palpitationにgradingする。			
	-	洞性徐脈 Sinus bradycardia	Grade3 症状があり治療を要する Grade4 生命を脅かす(例: CHF、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)	Grade0 なし Grade1 症状はなく治療を要さない Grade2 症状はあるが治療を要さない
心血管系(一般) CARDIOVASCULAR(GENERAL)				
-	浮腫/むくみ Edema	Grade3 機能を制限する症状を伴う浮腫 治療に反応しない/薬剤投与中止を要する Grade4 全身浮腫(重症の全身浮腫)	Grade0 なし Grade1 症状はなく治療を要さない Grade2 症状があり治療を要する	
-	深部静脈血栓症 Thrombosis/embolism	Grade3 深部静脈血栓症、抗凝固療法を要する Grade4 肺塞栓症を含む血栓症状	Grade0 なし Grade1 規定なし Grade2 深部静脈血栓症、抗凝固薬を要さない	
全身症状 CONSTITUTIONAL SYMPTOMS				
-	倦怠感 疲労(嗜眠、倦怠感、無力) Fatigue(lethargy,malaise,asthenia)	Grade3 重症(例: PSがECOGレベルで 2低下又はKarnofskyで 40%低下) 又は一部の日常生活ができない Grade4 寝たきり又は活動不能	Grade0 なし Grade1 治療前より疲労が増すが日常生活には変化がない Grade2 中等症(例: PSがECOGレベルで1低下又はKarnofskyで20%低下)又は一部の日常生活が困難	
注: 付の機能状態尺度/スコアPerformance status scalesを参照。				
-	発熱 (AGC<1.0*10 ⁹ /Lと定義される好中球減少がない場合) Fever(in the absence of Neutropenia,where neutropenia is defined as AGC<1.0*10 ⁹ /L)	Grade3 ≤40.0 , <24時間 Grade4 ≤40.0 , >24時間	Grade0 なし Grade1 38.0 - 39.0 Grade2 39.1 - 40.0	
アレルギー反応/過敏症 Allergic reaction/hypersensitivity(ALLEergy/IMMUNOLOGY) も参照してgradingする。 注: ここで示した体温は口内又は直腸測定のものである。腋温として用いる場合はプロトコル及び論文にその旨明記すること。				

皮膚科/皮膚 DERMATOLOGY/SKIN			
- 発疹	発疹/脱屑 Rash/desquamation	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		症状のある全身性紅皮症、又は紅斑、丘疹、小水疱、又は体表の50%を占める落屑	なし
		Grade4	Grade1
		全身性の剥脱性皮膚炎又は潰瘍性皮膚炎	関連症状がない小紅斑・丘疹又は紅斑
			Grade2
			かゆみ又は他の症状を伴い体表の<50%を占める小紅斑・丘疹又は紅斑、又は体表の<50%を占める限局性の落屑、その他の病変
消化管系 GASTROINTESTINAL			
- 便秘	便秘 Constipation	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		排便又は浣腸を要する頑固な便秘	なし
		Grade4	Grade1
		腸閉塞又は中毒性巨大結腸	便軟化剤又は食事の工夫を要する
			Grade2
			緩下剤を要する
- はきけ	悪心 Nausea	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		ほとんど経口摂取できず静脈内輸液を要する	なし
		Grade4	Grade1
		規定なし	食べられる
			Grade2
			経口摂取量の著明な減少
神経学 NEUROLOGY			
- 運動失調	運動失調(協調運動障害) Ataxia(incoordination)	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		中等度の症状、日常生活に支障あり	正常
		Grade4	Grade1
		緩たきり又は活動不能	症状はなく診察でわかる異常、機能障害なし
			Grade2
			軽度の症状、機能障害はあるが日常生活には支障なし
- めまい	めまい/ふらつき Dizziness/lightheadedness	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		日常生活に支障あり	なし
		Grade4	Grade1
		緩たきり又は活動不能	機能障害なし
			Grade2
			機能障害はあるが日常生活には支障なし
めまい(回転性) Vertigo	めまい(回転性) Vertigo	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		日常生活に支障あり	なし
		Grade4	Grade1
		緩たきり、活動不能	機能障害なし
			Grade2
			機能障害はあるが日常生活には支障なし
- うつ状態/抑うつ	気分変動・鬱 Mood alteration-depression	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		日常生活に支障をきたす重度の気分変動	正常
		Grade4	Grade1
		自殺願望又は自己に対する危険行動	軽度の気分変動、機能障害なし
			Grade2
			中等度の気分変動、機能障害はあるが日常生活には支障なし
- しびれ (末梢神経障害)	神経障害-知覚性 Neuropathy-sensory	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		日常生活に支障をきたす知覚消失又は知覚異常	正常
		Grade4	Grade1
		機能を障害する恒久的な知覚消失	深部腱反射消失又は知覚異常(疼きを含む)、機能障害はない
			Grade2
			他覚的な知覚消失又は知覚異常(疼きを含む) 機能障害はあるが日常生活には支障なし
- ふるえ	振戦 Tremor	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		重度の振戦; 日常生活に支障あり	なし
		Grade4	Grade1
		規定なし	軽度かつ短時間又は間歇的; 機能障害なし
			Grade2
			中等度の振戦; 機能障害はあるが日常生活には支障なし
疼痛 PAIN			
- 頭痛	頭痛 Headache	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		高度の疼痛: 疼痛又は鎮痛薬により日常生活に高度な支障あり	なし
		Grade4	Grade1
		活動不能	軽度の疼痛、機能障害なし
			Grade2
			中等度の疼痛: 疼痛又は鎮痛薬による機能障害があるが日常生活には支障がない
肺 PULMONARY			
- 息切れ	呼吸困難(息切れ) Dyspnea(shortness of breath)	Grade3	Grade0
		Grade4	Grade1
		通常の活動レベルでの呼吸困難	正常
		Grade4	Grade1
		安静時呼吸困難又は人工呼吸器を要する	規定なし
			Grade2
			労作時呼吸困難
-			
- 皮膚	該当なし	該当なし	該当なし
- 血気	該当なし	該当なし	該当なし

<略語>
WNL: (筒状)基準値範囲内
LLN: (筒状)基準値下限
ANC:好中球数
AGC:顆粒球数

. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業） 分担研究報告書

未承認医薬品の管理・安全性確認システムに関する研究-安全性確認システムの構築

分担研究者 木内 貴弘 東京大学医学部附属病院・UMINセンター
研究協力者 松葉 尚子 東京大学医学部附属病院・UMINセンター

研究要旨

UMINセンターにおいて、未承認薬であり個人輸入で使用されるサリドマイドの安全な使用を確認する「サリドマイド使用登録システム(SMUD)」を開発中である。本システムは、次の事項を実現するものである。

- 確認の基準を「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（「適正使用ガイドライン」）に置き、これへの遵守状況を確認する
- 多発性骨髄腫以外の疾患への使用状況も確認する
- 受け付けられたデータが出力でき、記録としての機能を果たす
- 発生した重篤な有害事象の情報を、サリドマイドを使用する医療機関で共有する

また、付随機能として次の機能を有する。

- 薬監証明申請時添付文書作成機能
- 厚生労働省への緊急報告機能（重篤な有害事象のうち、利用者により特に重要と判断された事象および妊娠）
- サリドマイド使用予定量集計機能

現状では、まずサリドマイドの使用そのものの実態を知る必要もあるため、必ずしも「適正使用ガイドライン」を遵守した使用でなくても、データを受け付け、記録する。

本システムは、テストを経て、2006年夏頃、実運用させる予定である。

A. 研究目的

海外で承認されていながら、日本国内では未承認であるため、医師による個人輸入により海外から医薬品を入手し、治療を行っている例が見られる。このような医薬品に対しては、国内で早期に承認を得ることを可能にする施策が重要なのももちろん、医療現場で未承認薬が使用されている実態に即し、その安全な使用を確認する必要がある。しかし、これまでのところ、確認のための仕

組みは確立されていない。

サリドマイドは未承認薬の個人輸入による治療の代表的な例と言え、しかも、かつて重大な薬害を発生させた医薬品であり、その安全な使用を監視する仕組みを確立することは必要不可欠かつ急務である。そこで、サリドマイドの使用状況を確認するシステム（「サリドマイド使用登録システム」； SMUD (Safety Management System for Unapproved Drugs)）を開発することとした。

サリドマイドの使用に関しては、日本臨床血液学会が中心となり、平成16年12月、「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」[1](以下、「適正使用ガイドライン」)が作成、公表された。ガイドラインが存在することは、使用状況の確認のための基準が存在することになり、確認システムを開発する上で大きなメリットである。

ところで、「適正使用ガイドライン」は、サリドマイドの多発性骨髄腫への使用を想定して作成されたものであり、使用開始に先立ち、投与する患者を日本臨床血液学会に登録することになっている。しかし、実際にはサリドマイドは、必ずしも多発性骨髄腫に限らず、未だエビデンスの確立されていない疾患にも使用されている。「適正使用ガイドライン」は、多発性骨髄腫以外の疾患へのサリドマイドの使用にも準用されるべきであるのは言うまでもないが、そのような疾患への使用も日本臨床血液学会が把握することは、困難である。

また、未承認薬においては、承認薬のように法的に規定されていないため、安全性情報の収集・伝達が系統的に行われず、現状がある。したがって、未承認薬の使用において発生した有害事象情報を集積し、公開する必要がある。

以上を踏まえ、本研究では、次を実現する使用状況の確認システムを作成することを目的とした。

- 確認の基準を「適正使用ガイドライン」に置き、これへの遵守状況を確認する
- 多発性骨髄腫以外の疾患への使用状況も確認する
- 受け付けられたデータが出力でき、記録としての機能を果たす
- 発生した重篤な有害事象の情報を、サリドマ

イドを使用する医療機関で共有する

B. 研究方法

1. 「適正使用ガイドライン」からの必要な質問項目の抽出

「適正使用ガイドライン」から、「サリドマイド使用登録システム」に必要な質問項目を抽出した。

多発性骨髄腫を含む血液疾患におけるサリドマイドの使用を確認することを基本とし、血液疾患以外への使用において不要な質問項目を特定した。

2. 「サリドマイド使用登録システム」のサンプル画面作成

抽出した質問項目に基づき、入力画面を含む、システムの基本動作案に沿って画面遷移する「サリドマイド使用登録システム」のサンプル画面を作成した。

3. 「サリドマイド使用登録システム」の基本的仕様の検討

本研究班参加の研究者により、サンプル画面について検討し、基本的仕様を検討した。また、「適正使用ガイドライン」作成委員等(詳細は、分担研究者服部 豊の分担報告書参照)、関係者にサンプル画面を公開し、質問項目の妥当性やシステムの基本的動きに関する意見を収集した。

4. システム開発およびテスト

基本的仕様に基づき、データベース設計を含む詳細設計を行い、設計に基づきプログラミングを行った。

出来上がったシステムに関して受け入れ検査を実施し、問題ないことが確認された後、関係者によるテストを行う。問題点があった場合、

解決を図り、実運用に移行する。

C. 研究結果

1. 「サリドマイド使用登録システム」の基本的仕様

検討の結果、次に示す通りとした。

1.1 診療科および患者に関する質問項目および入力画面サンプル

質問項目および入力画面サンプルを図1に示す。画面種類は次の通り。

[診療科に関する情報]

- フォーム : 倫理審査およびサリドマイド
- フォーム : 日本血液学会との関係(「非血液疾患用」(後述)では削除)

[患者に関する情報]

- 新規患者登録: 患者の情報および担当医師・薬剤師
- 投与開始時: 投与開始時の情報、避妊の説明に関する情報
- 投与終了時: 投与終了時の情報、避妊に関する情報
- 重篤な有害事象の情報
- 妊娠(緊急報告)

1.2 基本事項

[疾患別システムの設定]

- 「血液疾患用」「非血液疾患用」の独立した2つのシステムを並立させる。
- 両方の疾患を診療する科の場合、対象患者の疾患により、両システムの使い分けを要する。

[診療科および患者データの記録]

- 実態を把握するため、必ずしも「適正使用ガイドライン」を遵守した使用でなくても記録できるものとする。

1.3 基本的機能

[システム管理者用(UMINセンター)機能]

- 利用医療機関・診療科の基本情報(連絡先等)の登録
- 利用診療科の管理者用IDの設定
- 各種履歴閲覧(「2.6 データ変更履歴管理」参照)

[診療科の管理者用機能]

- 利用者(診療科および患者情報を入力・修正できる者)の登録・削除
- 利用医療機関・診療科の基本情報(連絡先等)の変更

[利用者用機能]

- 診療科に関する情報の入力・更新・閲覧・印刷
 - 患者に関する情報の入力・更新・閲覧・印刷(閲覧画面の例を図2に示す)
 - 重篤な有害事象一覧(自診療科および入力された全事象;全事象の閲覧画面を図3に示す)
 - 利用者情報(専門医の資格)の入力・更新
- [日本臨床血液学会担当者用機能-「血液疾患用」システムのみ対象]

- 登録患者一覧表示およびデータダウンロード(現行の書面による患者登録をシステム的に実行可能とする)
- 重篤な有害事象一覧表示およびデータダウンロード

[厚生労働省担当者用機能]

- 緊急報告された重篤な有害事象一覧表示とデータダウンロード
- 妊娠が発生した症例一覧表示とデータダウンロード

[一般からの閲覧]

- 集計結果(本システムで得られたデータに基づき、重要なデータを集計、一般に公開)
- 参考資料(「適正使用ガイドライン」、患者への同意説明文書例など)

1.4 付随機能

[薬監証明申請時添付文書作成機能]

- 薬監証明申請時添付文書（投与予定の患者および投与予定量の申告書）作成機能（出力例を図4に示す）
- 薬監証明申請時添付文書の印刷履歴閲覧（厚生労働省用機能）

[厚生労働省への緊急報告機能]

- 重篤な有害事象のうち、利用者により特に重要と判断された事象の、厚生労働省への緊急報告機能
- 妊娠が判明した症例に関する、厚生労働省への緊急報告機能

[サリドマイド使用予定量集計機能]

- 薬監証明申請時添付文書に記載された、サリドマイド使用予定量の入力および集計

1.5 アクセス制限

[診療科の管理者用機能]

- 診療科ごとに発行される、管理者用IDにてアクセス可能。

[利用者用機能]

- UMIN ID保有者 かつ
- 管理者により当該診療科に対して利用登録された者が、当該診療科および患者に関する情報にアクセス可能。

[日本臨床血液学会担当者用機能]

- 日本臨床血液学会担当者用IDにてアクセス可能

[厚生労働省担当者用機能]

- 厚生労働省担当者用IDにてアクセス可能

[一般からの閲覧]

- アクセス制限は設定せず（UMIN IDの保有者以外にも公開）

1.6 データ変更履歴管理

診療科に関する情報および患者に関する情報のバージョンを管理する。任意の日付にさかのぼって、システム管理者（UMINセンター）がデータの内容を確認することができるものとする。

1.7 注意表示

本システムの存在が、サリドマイドの使用を公的に認めるものでないことを明示する。

1.8 サーバ設置場所

東京大学医学部附属病院・大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)研究センター。

サーバが設置される区域・領域は、施錠管理はもちろん、ネットワークへの不正侵入を防ぐためのファイアウォール等の対策が施される。

2. システム開発状況

2006年3月において、システム開発は完了していない。開発は引続き行い、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。

D. 考察

SMUDの仕様・機能に関連して、若干の考察を加える。

1. 疾患別システムの設定

「血液疾患用」「非血液疾患用」の独立した2つのシステムを並立させることは、血液疾患および非血液疾患両方の診療を行う診療科においては、両方のシステムに診療科情報やその利用者情報を設定したり、患者の疾患によりシステムを使い分ける必要が生じ、診療科として患者情報を一括管理しにくいなどの不便が生じる。

システム利用者の不便を認識しつつ並立させたのは、サリドマイドが、必ずしも多発性骨髄

腫に限らず、未だエビデンスの確立されていない疾患にも使用されている実態に即しながら、サリドマイドの使用はエビデンスが示唆されている多発性骨髄腫に限るべきとの「適正使用ガイドライン」の姿勢をより重視した結果である。

なお、日本臨床血液学会として対応できる範囲である「血液疾患用」システムに関してのみ、同学会としての操作やデータ閲覧権限を設定する。

2. 患者登録関連事項

かつてサリドマイドの起こした重大な薬害を考えると、理想的には、投与例の全数把握のため全症例が本システムに登録されるべきである。しかし、システム運営主体であるUMINとしては、全例登録に対する強制力を持ち得ないため、医療関係者の認識不足による登録の漏れ、本システムへの個人情報の提供拒否による登録の漏れなどが危惧された。厚生労働省の薬監証明発行に際し、本システムへの症例登録が条件となり得るような制度的支援が必要と考えられた。これに関して、議論が行われ、投与予定の患者と投与予定量（すなわち輸入数量の内訳）の申告を薬監証明申請時に申請者に対して求めることが検討されることとなった。

2.1 薬監証明申請時添付文書作成機能

上記結論に関連して、本システムでは、薬監証明申請時添付文書作成機能を付加することとした。本機能は、投与予定の患者（投与終了日が入力されていない患者）一覧を出力し、その一覧に対して投与予定量を手で記載することにより、薬監証明申請時添付文書を簡便に作成できることを意図したものである。この機能により、薬監証明申請前に、投与予定患者が本システムに登録されることを促すことが期待される。

なお、上記の仕組みでは、輸入数量は電子デ

ータとして本システムに登録されない。しかし、輸入数量は、一般に公開すべき重要なデータと考えられるため、別途、投与予定量を入力できる機能を付加することとした。

2.2 患者の個人情報の提供

本システムへの患者の登録においては、患者を特定する情報としてイニシャル、性別、生年月日、診断名が必要である。

本システムの検討開始当初、本システムへの個人情報の拒否があった場合、患者登録の漏れにつながる懸念されていた。しかし、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。ただし、本システムへの登録における個人情報の提供の同意が得られているかどうかの質問は、依然重要なポイントであるため、本システムにおいて引続き設定することとした。

3. データ変更履歴管理

本システムで取り扱うデータは保健衛生上重要なデータととらえ、（データ変更のための命令文のみを記録するのではなく、）データ変更の詳細（誰が、いつ、どのデータを変更したか）をデータベースに記録するとともに、データの変更ごとにデータのバージョン（版）管理する。これにより、任意の過去のデータ内容を容易に確認できる。

本システム稼働後は、データの入力状況から稼働状況を分析し、本システムの意義を検証していく必要が出てくる。その際にも、容易に過去のデータ内容を確認できることは重要と考える。また、もし将来的に、本システムが、サリドマイド使用を厳格に管理する目的で使用されるようになった場合、上記のようなデータ変更履歴は、データの信頼性の確保の面からも必要

とされるものとする。

E. 結論

UMINセンターにおいて、未承認薬であり個人輸入で使用されるサリドマイドの安全な使用を確認する「サリドマイド使用登録システム(SMUD)」を開発中である。本システムは、次の事項を実現するものである。

- 確認の基準を「適正使用ガイドライン」に置き、これへの遵守状況を確認する
- 多発性骨髄腫以外の疾患への使用状況も確認する
- 受け付けられたデータがダウンロードでき、記録としての機能を果たす
- 発生した重篤な有害事象の情報を、サリドマイドを使用する医療機関で共有する

また、付随機能として次の機能を有する。

- 薬監証明申請時添付文書作成機能
- 厚生労働省への緊急報告機能(重篤な有害事象のうち、利用者により特に重要と判断された事象および妊娠)

- サリドマイド使用予定量集計機能

本システムは、テストを経て、2006年夏頃、実運用させる予定である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

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性使用評価委員会・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・平成16年12月10日・

UMIN サリドマイド使用登録システム [血液疾患]
診療科に関する情報

HOME TOP 登録システムメニュー 利用の方法 用語の説明 FAQ

利用単位: 東大太郎 UMIN ID: toufai-tyk 施設名: 文京大学附属病院・血液内科

1) 倫理審査について ※1は入力が行われている場合は、その後のフィールドが読取されず表示されません。

1-1) 貴施設は、サリドマイドの使用に関する倫理審査を担当可能な倫理審査委員会を施設内または施設外に持っていますか?

施設内に持っている
 施設外に持っている
 内外どちらにも持っていない

↓

倫理委員会が属する施設名:

↓

1-1-1) 倫理審査は、病室の患者さんへの投与承認、は複数の患者さんへの投与計画のついでに行っていますか?

病室の患者さんへの投与
 複数の患者さんへの投与計画

↓

「投与計画」に詳細を入力してください

2) 計画書 複数の患者さんへの投与計画について審査を受けている場合をこの入力欄

計画書または承認書ID	承認日
1 <input type="text"/>	年 (未選択) 月 (未選択) 日
2 <input type="text"/>	年 (未選択) 月 (未選択) 日
3 <input type="text"/>	年 (未選択) 月 (未選択) 日
4 <input type="text"/>	年 (未選択) 月 (未選択) 日
5 <input type="text"/>	年 (未選択) 月 (未選択) 日

3) サリドマイドのロット

製剤名	<input type="text"/>
製造会社名	<input type="text"/>
1 日工番号	<input type="text"/>
製造年月日	年 (未選択) 月 (未選択) 日
有効期限	年 (未選択) 月 (未選択) 日
個人輸入代理店	<input type="text"/>
製剤名	<input type="text"/>
製造会社名	<input type="text"/>
2 日工番号	<input type="text"/>
製造年月日	年 (未選択) 月 (未選択) 日
有効期限	年 (未選択) 月 (未選択) 日
個人輸入代理店	<input type="text"/>

※2は入力が行われていない場合は、その後のフィールドが読取されず表示されません。

図1：入力画面

診療科に関する情報

左：倫理審査およびサリドマイド
 右：日本血液学会との関係

UMIN サリドマイド使用登録システム [血液疾患]
診療科に関する情報

HOME TOP 登録システムメニュー 利用の方法 用語の説明 FAQ

利用単位: 東大太郎 UMIN ID: toufai-tyk 施設名: 文京大学附属病院・血液内科

4) 日本血液学会との関係について

4-1) 貴科は、日本血液学会が認定する研修施設の血液生化学門としますか?

はい
 いいえ
 不明

↓

4-1-1) 日本血液学会の研修施設の血液生化学門とすると認めていますか?

はい
 いいえ

↓

連携施設名:

医師名:

↓

4-1-1-1) 「連携の旨」(複数回答可)

治療に関する指針を受けている
 倫理審査を受けた
 その他(内容を右に記述) →「その他」の内容:

図1：入力画面

新規患者の登録・投与開始時
 右上：患者の情報と担当医師・薬剤師
 左：投与開始時の情報
 右下：避妊の説明に関する情報

UMIN サリドマイド使用登録システム [血液疾患]
 投与開始時の情報

BACK TOP 登録システムメニュー 利用の方法 利用の説明 FAQ

利用者名: 東大太郎 UMIN ID: toudai-tyh 所属名: 文京大学附属

イコラール(特・品): A・H 性別: 男 生年月日: 1954/08/13 診断名: 多発性骨髄腫

1) 患者さんとサリドマイドの投与について

1-1) 診断名またはサリドマイドの使用理由となった病名の診断日はいつですか?
 診断名または使用理由: 多発性骨髄腫
 年 (本連桁) 月 (本連桁) 日

1-2) 投与の開催審査
 この患者さんへの投与に対して
 → 承認日: 年 (本連桁) 月 (本連桁) 日
 複数の患者さんへの投与計画に対して
 → 計画書(または研究案)?: (本連桁)
 開催審査を受けていない

1-3) 投与開始時期
 年 (本連桁) 月 (本連桁) 日

1-4) 投与開始時に患者さんは
 入院 外来

1-5) 投与開始時、患者さんは、薬剤が必要な方に該当しますか?
 はい いいえ

2) 患者さんへの説明・同意取得状況について

2-1) サリドマイドの投与に関する説明は、どのように行いましたか?
 口話のみ 文書による

2-1-1) サリドマイドに発癌性があり、薬剤が必要であることを説明しましたか?
 はい いいえ

2-1-2) 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

2-2) 投与前に患者さんにサリドマイド投与に関して同意を取りましたか?
 はい 同意取得日: 2008年1月30日 いいえ

2-2-1) 同意の方法は?
 口話のみ 同意書へ目撃

UMIN サリドマイド使用登録システム [血液疾患]
 新規患者の登録

BACK TOP 登録システムメニュー 利用の方法 利用の説明 FAQ

利用者名: 東大太郎 UMIN ID: toudai-tyh 所属名: 文京大学附属病院・血液内科

患者の情報

1 患者のイコラール(特・品)	A・H
2 生年月日	1954年8月13日
3 患者の性別	男
4 患者の診断名	多発性骨髄腫
5 患者の個人医療の履歴についての同意取得	はい
6 家族関係者(同居のイコラール(特・品))	姓: 名:
7 家族関係者(同居の患者との医師)	<input type="radio"/> 配偶者 <input type="radio"/> 子 <input type="radio"/> 親 <input type="radio"/> 兄弟姉妹 <input type="radio"/> 孫 <input type="radio"/> その他の親族() <input type="radio"/> 訪問看護士 <input type="radio"/> その他()
8 投与開始日 (サリドマイド投与に際する)	年 (本連桁) 月 (本連桁) 日

担当医師・薬剤師の情報

1 医師職名	文京大学附属病院
2 薬剤師	血液内科
3 主治医職名 (UMIN ID)	東大太郎 (toudai-tyh) <input type="checkbox"/> はい(場合はチェック) <input type="checkbox"/> はい(医師のみ)
4 薬剤師職名 (UMIN ID)	東大太郎 (toudai-tyh) <input type="checkbox"/> はい(場合はチェック) <input type="checkbox"/> はい(薬剤師のみ)

UMIN サリドマイド使用登録システム [血液疾患]
 避妊の説明に関する情報(登録時)

BACK TOP 登録システムメニュー 利用の方法 利用の説明 FAQ

利用者名: 東大太郎 UMIN ID: toudai-tyh 所属名: 文京大学附属病院・血液内科

イコラール(特・品): A・H 性別: 男 生年月日: 1954/08/13 診断名: 多発性骨髄腫

患者さんへの避妊に関する説明について

この患者さんは、避妊が必要か(妊娠可能な女性/男性)に該当します

1) 投与前に本人またはパートナーの妊娠の可能性について問及あるいは確認しましたか?
 はい いいえ 該当しない(現在パートナーがいない/男性または小児男子)

2) 投与前に本人またはパートナーに妊娠検査を依頼しましたか?
 はい いいえ 該当しない(現在パートナーがいない/男性または小児男子)

3) 投与前の問及や妊娠検査では本人またはパートナーの妊娠の可能性を否定できませんでしたか?
 はい いいえ 該当しない(現在パートナーがいない/男性または小児男子)
 ↓はいの場合はこちら ↓いい場合はこちら ↓該当しない場合はこちら
 妊娠の可能性が否定できるまで投与前に避妊させましたか?

4) 避妊の指導しましたか?
 はい いいえ 該当しない(現在パートナーがいない/男性または小児男子)
 ↓はいの場合はこちら ↓いい場合はこちら ↓該当しない場合はこちら
 ↓はいの場合はこちら ↓いい場合はこちら ↓該当しない場合はこちら

4-1) 避妊の指導した日
 同意取得日に実施
 その他の日に実施 → 実施日: 年 (本連桁) 月 (本連桁) 日

4-2) 避妊の説明方法
 口話のみ 文書による

4-3) 2種類以上の避妊方法を併用することの重要性を説明しましたか?
 はい いいえ

4-4) 避妊せずに性交が行われた場合に關する2時間以内の緊急避妊薬の妊娠防止法について説明しましたか?
 はい いいえ

お問い合わせ
 サリドマイドの血液疾患への使用について: [日本臨床血液学会](#)
 このシステムの利用方法について: [UMINセンター](#)

UMIN サリドマイド使用登録システム [血液疾患]
投与終了時の情報

BACK 登録 登録システムメニュー 特約の方法 特約の活用 F.A.Q

利用者の氏名: 東大太郎 利用者のID: tsutsumi-sky 所属科: 文京大学附属病院・血液内科

イコノム(姓・名): A*H 性別: 男 生年月日: 1954/08/12 年齢: 大欄

3) サリドマイドの投与について

3-1) サリドマイドの投与期間
 投与開始日: 2025年8月1日 ~ 投与終了日: 年 月 日
※(未選択) 選択 (未選択) 選択

3-2) サリドマイドの投与量
 投与期間中の平均または代表的な1日投与量: mg
 投与量に関する補足情報(あれば記入):

4) 有害事象の発生について

4-1) サリドマイドと因果関係が否定できない有害事象(副作用の疑い)が発生しましたか?
はい いいえ

4-1-1) どのような有害事象が発生しましたか?(複数回答可)
 便秘 (便秘ありの場合) モルチネの使用 はい いいえ
 深部静脈血栓症
 末梢神経障害 (末梢神経障害ありの場合) はい いいえ その他
 倦怠感 嘔吐 めまい 発熱 浮腫
 頭痛 浮腫 吐気 頭痛 腹痛 嘔吐
 尿崩 (尿崩ありの場合) 造尿薬の使用 はい いいえ
 白血球減少 血小板減少 口渇 発熱
 その他 (その他の場合の詳細)

経過、サリドマイド以外の原因の可能性など(あれば記入):

5) 薬剤管理状況と薬剤管理責任者について

5-1) サリドマイド使用期間には本人による薬剤管理が必要な外来の期間が含まれていましたか?
はい いいえ

5-2) 終了時の薬剤管理責任者は患者さん本人:
 開始時の薬剤管理責任者から変更がある場合は、変更後の情報に修正してください。
 配偶者
 子
 親
 兄弟姉妹
 孫
 その他関係者()
 訪問看護士
 その他()

5-2-1) 終了時の薬剤管理責任者のイニシャル:
 開始時の薬剤管理責任者から変更がある場合は、変更後の情報に修正してください。
 姓 名

5-3) 服用記録簿は提出しましたか?
 本人に渡した 渡りなかった
 本人に渡さず、薬剤師が管理した

5-3-1) 服用記録簿を活用しましたか?
 活用した 活用しなかった

6) サリドマイドによる治療について

6-1) サリドマイドはこの患者さんにとって有用でしたか?
 はい いいえ

6-2) サリドマイド治療によるBest responseは?
 自由記述:

6-3) サリドマイドを終了した理由は何ですか?
 当初の治療計画に当たった治療が終了
 副作用
 サリドマイドによると考えられる副作用 副作用の詳細: ()
 その他 その他の詳細: ()

6-4) サリドマイド治療終了後、患者さんの治療は
 終了
 別の薬で治療(見込みを含む)
 患者さん自らの意志で治療を中止したので不明
 その他の理由で不明 その他の理由の詳細: ()
 死亡 死亡日: 年 月 日

6-5) その他、サリドマイドの治療について
 自由記述:

図1：入力画面
投与終了時



図1: 入力画面

左上: 投与終了時 (妊娠に関する情報)
 右上: 重篤な有害事象
 左下: 妊娠 (緊急報告)



図2：患者に関する情報の閲覧画面例

サリドマイド使用登録システム [血液疾患] 投与開始時の情報

[BACK](#)
[TOP](#)
[登録システム ホーム](#)
[利用の方法](#)
[用語の説明](#)
[FAQ](#)

利用者名: 東大太郎
 UMIN ID: toudai-ky
 施設名: 文京大学附属病院・血液内科

イニシャル(姓・名): A・H
 性別: 男
 生年月日: 1954/08/13
 診断名: 多発性骨髄腫

1) 患者さんとサリドマイドの投与について

1-1) 診断名またはサリドマイドの使用理由となった病気の診断日はいつですか?
診断名または使用理由: 多発性骨髄腫 2002年2月2日
1-2) 投与の倫理審査
複数のお患者さんへの投与計画に対して 計画書(または研究名称): 1難治性骨髄腫患者に対するサリドマイド投与の臨床研究(承認日:2004年11月11日)
1-3) サリドマイドの投与開始日

2) 患者さんへの説明・同意取得状況について

2-1) サリドマイドの投与に関する説明は、どのように行いましたか?
文書による
2-1-1) 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
2-1-2) 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
2-2) 投与前に患者さんにサリドマイド投与に関して同意を取得しましたか?
はい 同意取得日:2005年7月20日
2-2-1) 同意の方法は?
同意書へ目書

患者さんへの避妊に関する説明について

この患者さんは、**避妊が必要な方**(妊娠可能な女性/男性)に該当します

1) 投与開始前に本人またはパートナーの妊娠の可能性について問診あるいは確認しましたか?
はい
2) 投与開始前に本人またはパートナーに妊娠検査を実施しましたか?
はい
3) 投与開始前の問診や妊娠検査では本人またはパートナーの妊娠の可能性を否定できましたか?
はい
3-1) 妊娠の可能性が否定できるまで投与開始を遅らせましたか?
はい
4) 避妊の指導をしましたか?
はい
4-1) 避妊の指導をした日:
その他の日に実施 → 実施日:2005年7月25日
4-2) 避妊の説明方法:
文書による
5) 2種類以上の避妊方法を併用することの重要性を説明しましたか?
はい
6) 避妊せずに性交渉が行われた場合に関する72時間以内の緊急避妊的妊娠防止法について説明しましたか?
はい

---日付情報---

最新開始時の情報 (1) 患者さんとサリドマイドの投与について (2) 患者さんへの説明・同意取得状況について
 印刷入力日:2005/7/30
 最終更新日:2005/9/16
 患者さんへの説明に関する説明について
 印刷入力日:2005/7/30
 最終更新日:--
 出力日:2005/7/30(当日のシステム日時)

印刷
戻る

お問い合わせ
 サリドマイドの血液疾患への使用について: [日本難治血液学会](#)
 本システムの利用方法について: [UMINポータル](#)

サリドマイドは現在、「日本全国に約100ヶ所」に広がる医師会が主催する臨床試験で使われています

ページが表示されました

図3:報告されたすべての重篤な有害事象一覧画面



図4:薬監証明申請時添付文書出力例

サリドマイド使用登録システム

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
	容量	数量	合計			
TS000001	_____mg	錠/カプセル	_____mg	A・H 男	1954/8/13 多発性骨髄腫	2005/7/30 2005/8/10
TS000026	_____mg	錠/カプセル	_____mg	T・J 女	1930/10/13 骨髄繊維症	2005/8/20 2005/9/2
TS000112	_____mg	錠/カプセル	_____mg	O・Y 男	1961/8/13 骨髄異形成症	2005/10/5
計_____人			_____mg			

文京大学附属病院・血液内科

輸入医師氏名: _____ (署名)

--日付情報--
印刷番号:
No.00000001
出力日: 2005/11/30

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

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

分担研究者 服部 豊 慶應義塾大学医学部内科助手

研究要旨 SMUD の設立にあたって、サリドマイドを必要とする症例には同薬が速やかに行き渡りかつ有効性のエビデンスのない疾患への乱用につながらないよう臨床の現場から血液内科医の意見を集め提言を行った。さらに、SMUD を事前に日本血液学会認定血液専門医および日本臨床血液学会評議員全員に公表して意見を収集し、それを反映した。また、各地での講演会やシンポジウムにおいても SMUD の周知に努め、臨床血液学会に寄せられたガイドラインや SMUD に対する問い合わせに対応した。

A. 研究目的

サリドマイドの安全使用のためには「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」の遵守が必要であり、特に使用患者の登録徹底は不可欠である。そこでネットワークを利用したより迅速かつ正確な登録システムを構築すると共に、血液内科医に同システムを周知し逆に彼らからの意見をシステムに反影することによって、血液疾患診療の現場に沿った同薬の管理・安全性確認システムを構築することを目的とする。

B. 研究方法

当システム構築に際し、ガイドライン作成委員 11 名および慶應義塾大学血液内科スタッフには随時進行状況を伝えると共に意見を収集し SMUD に関する会議に議題として取り上げた。上記に加えて平

成 18 年 1 月には、日本血液学会認定血液専門医および日本臨床血液学会評議員約 2000 名に書面または e-mail によって SMUD 登録システムの通知を流しその意見を収集した。臨床血液学会には、同学会委員から SMUD およびガイドラインに関する多数の問い合わせが寄せられているが、これには服部が窓口となってすべての質問に対応した。

C. 研究成果

上述のように(1)サリドマイドの有効性に関するデータが存在する骨髄腫、MDS、骨髄線維症などの血液疾患とデータが不十分な固形がんなどの非血液疾患を分けて考え、血液疾患に関しては臨床血液学会が対応することとしその登録データはただちに臨床血液学会に送られるようにすること、

(2)使用者が「当システムに登録さえすれば自由にサリドマイドを使って良い」という間違った認識を持たないように警告すること、(3)現状では、登録は主治医の自主性に任せられないが、登録の徹底をはかるために臨床血液学会・日本血液学会以外にも関係学会、日本医師会、輸入業者、患者の会にも登録を推進する様依頼し、厚生労働省からも登録の呼び掛けをしてもらう。さらには、輸入業者にも使用患者数と使用施設数や使用医師数を教示してもらうよう依頼し、実際の投与患者数を把握すること、などの意見が寄せられた。これらを、SMUDの会議にとりあげ議論し、SMUD作成に取り入れることができた。

さらに、服部は第47回米国血液学会に参加し、世界におけるサリドマイドやその誘導體さらにボルテゾミブに関する情報を収集しその結果を、平成18年3月2日シンポジウム、同年2月18日第12回広島多発性骨髄腫研究会などにおいて発表した。

ガイドラインに関して臨床血液学会に寄せられた質問のうち重要なものの一つに、日本臨床血液学会への登録が徹底されていない、ということが挙げられる。SMUDを日本血液学会ならびに臨床血液学会員に周知徹底することは、登録洩れをなくす最善の方策と考えられた。

平成18年3月2日に東京大学構内において、サリドマイドの新規登録システムについてのシンポジウムが開催された。この中で服部は、多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の最新情報を紹介し、同薬適正使

用のガイドラインの現状と問題点を指摘した後、SMUD登録の重要性を強調した。

平成18年3月9日のSMUD会議において、厚生労働省より、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報告があった。これにより同薬を使用する非血液疾患も含めた全症例の登録が徹底されることが期待される。すなわち公の目に触れないところでのサリドマイドの不適切な使用を回避することにつながる。従って、今後はSMUD登録のメリットを血液専門医に理解していただけるよう周知するとともに協力を呼びかけてゆく予定である。

D. 考察

SMUDの特徴は、多発性骨髄腫だけでなく、固形がんを含む全疾患を登録対象としている点である。SMUDは、我が国でサリドマイド投与を受けている全ての患者を登録し、それを管理してゆくことを最大の使命と考え、これを達成して初めてサリドマイドの安全管理が徹底可能となる。サリドマイド使用の大半の症例は、骨髄腫患者であることより、まずはSMUD登録の重要性を血液専門医に十分伝達し理解を求めることが第一歩と考えられた。

E. 結論

サリドマイドを使用する医師、医療機関、患者へのSMUDの周知徹底は、我が国におけるサリドマイドの安全使用に不可欠と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hattori Y, Yabe M, Okamoto S, Morita K, Tanigawara Y, Ikeda Y. Thalidomide for the treatment of leptomeningeal multiple myeloma. Eur J Haematol;76:358-9,2006.
- 2) Hattori Y, Shimoda M, Okamoto S, Satoh T, Kakimoto T, Ikeda Y. Pulmonary hypertension and thalidomide therapy in multiple myeloma. Br J Haematol; 128: 885-887, 2005.

2. 学会発表

- 1) 服部豊ほか。HGF アンタゴニスト NK4 を用いた多発性骨髄腫における分子標的遺伝子治療の前臨床的検討、第 67 回日本血液学会総会、口演、2005 年 9 月。
- 2) 井口豊崇、斉藤香里、服部豊ほか。サリドマイドの構造展開により得られた新規微小管重合阻害剤 5HPP-33 による骨髄腫細胞に対する抗腫瘍効果。同上。
- 3) 服部豊、新規薬剤による多発性骨髄腫の治療。第 12 回広島骨髄腫研究会、講演、2006 年 2 月。
- 4) 井口豊崇、服部豊ほか。再発・治療抵抗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、単施設での臨床第二相試験。第 4 回日本臨床腫瘍学会、ポスターデイスカッション、2006 年 3 月。