

レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策について
令和4年度第4回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議案件

令和4年6月22日
医薬安全対策課

1. 背景

多発性骨髄腫等の治療薬であるサリドマイドと類似の化学構造を有するレナリドミドは、催奇形性を有する薬剤であることから、胎児への薬剤曝露防止を目的とした厳格な管理手順（レブラミド・ポマリスト適正管理手順（RevMate））の実施が義務づけられている。

今般、複数の企業より、後発品を開発したいとの意向が示されていることから、令和3年6月21日に開催された医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「調査会」という。）において後発品における安全管理方策について検討いただいたところ、以下の方針で了承され、令和3年7月9日に開催された医薬品等安全対策部会において確認いただいたところ。

- 後発品についてもレブラミド・ポマリスト適正管理手順に基づき安全管理を行うことを原則とする。その際、人員等も含め、先発品と同等の安全管理を行う体制を有することを求める。
- 特段の事情等から同管理手順以外の管理手順を用いることを希望する企業が出てきた場合には、その必要性・妥当性も含め、個別に適否を検討することとする。
- 先発品企業と後発品企業との安全管理体制の共有の是非については、個別の後発品企業の判断に委ねるものとする。
- 先発品企業と後発品企業との間の連携の在り方、特にシステム等の安全管理体制を共有する場合の具体的な手順の在り方については、別途検討することとする。

その後、サリドマイド及びレナリドミドの安全管理に関する検討会において、令和3年10月より2回にわたり議論を行い、「レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策について」（以下「本とりまとめ」という。）がとりまとめられた（別紙）。また、本とりまとめについては、令和3年12月23日から令和4年1月21日までの間、パブリック・コメント手続により、広く国民から意見を募集した。

以上を踏まえ、令和4年5月24日に開催された調査会において、本とりまとめに基づくレ

ナリドミド製剤の後発品における安全管理について審議が行われた。

2. 調査会での検討結果

令和4年5月24日に開催された調査会では、特に以下について意見があった。

- 後発品企業の信頼が落ちている状況に鑑み、第三者評価委員会による確認と提言を受けながら、医療機関への定期的な訪問や逸脱発生時の対応も含め、各企業において適正な安全管理体制を確保すること。
- 後発品のシェア拡大等によって先発品企業と後発品企業の関係性が変化しても、RevMate センターの継続的な運用を含め、各社の連携による安全管理体制を維持すること。

上記の意見について留意した上で、レナリドミド製剤の安全管理方策については、以下の方針で対応して差し支えないと判断された。

- レナリドミド製剤の後発品における安全管理については、本とりまとめをもとに実施する。
- レブラミド・ポマリスト適正管理手順については、本とりまとめを踏まえ、後発品参入に合わせて改訂する。
- 本とりまとめについては、今後の後発品の使用実態や安全管理手順の実施状況等を踏まえ、実際の医療現場、企業連携、患者等にとって適切なものとなっているのか、必要に応じて見直しを行う。

レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策について

令和3年12月

サリドマイド及びレナリドミドの安全管理に関する検討会

はじめに

レナリドミド製剤については、複数の企業より、後発品を開発したいとの意向が示されていることから、令和3年6月21日に開催された薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策について検討が行われた。その結果、レナリドミド製剤の安全管理手順としてはレブラミド・ポマリスト適正管理手順（RevMate）という確立された手順が既に存在しており、複数の管理手順が併存することは医療現場の混乱を招くおそれがある。一方で、同管理手順は特定の企業が開発したものであり、他の管理手順を一律に排除した場合、企業間の公平な競争を損ねることも考えられること等を踏まえ、以下の方針で対応して差し支えないとされたところ。

- (1) 後発品についてもレブラミド・ポマリスト適正管理手順に基づき安全管理を行うことを原則とする。その際、人員等も含め、先発品と同等の安全管理を行う体制を有することを求める。
- (2) 特段の事情等から同管理手順以外の管理手順を用いることを希望する企業が出てきた場合には、その必要性・妥当性も含め、個別に適否を検討することとする。
- (3) 先発品企業と後発品企業との安全管理体制の共有の是非については、個別の後発品企業の判断に委ねるものとする。
- (4) 先発品企業と後発品企業との連携の在り方、特にシステム等の安全管理体制を共有する場合の具体的な手順の在り方については、別途検討することとする。

その後、RevMate 第三者評価委員会において、先発品企業と後発品企業との安全管理体制の共有による具体的な運用体制案について検討が行われた。RevMate 第三者評価委員会からは、安全管理手順の共有の範囲や、後発品参入後の第三者評価委員会及び運営委員会の在り方、同意書の取扱い等を含め、幅広いご意見が出された。先発品企業であるブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社は、それらを踏まえて後発品参入後の運用体制案を取りまとめた。

これを受け、サリドマイド及びレナリドミドの安全管理に関する検討会（以下、「本検討会」という。）において令和3年10月より2回にわたり議論を行い、レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策について取りまとめた。

レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策

(1) 安全管理手順等の共有について

- レナリドミド製剤の安全管理手順としては、レブラミド・ポマリスト適正管理手順 (RevMate) (以下、「本剤管理手順」という。) が既に存在する。本剤管理手順以外の管理手順を使用する場合、医療機関側においても、業務の複雑化に伴い過誤が発生するリスクが増大する懸念があることに留意が必要である。
- また、同一の手順を使用する場合においても、これまでの知見・経験の共有や、運用の平準化を図る観点から、レナリドミド製剤を取り扱う各企業が安全管理体制を共有し、連携して本剤管理手順を運用することが有用と考えられる。
- 一方で、本剤管理手順は、先発品企業が作成・運用しているものであり、企業間の公正な競争を阻害しない配慮も必要。特に、安全管理体制を共有する場合には、競合企業間で共有しがたい情報の取扱い等に留意が必要である。
- 以上を踏まえ、レナリドミド製剤の後発品においても、本剤管理手順に基づき胎児への薬剤曝露防止を目的とした厳格な管理を行うとともに、その運用に際しても、先発品企業と各後発品企業が安全管理体制を共有し、緊密に連携を図ることが望ましい。

(2) 各企業の連携体制について

- 本剤管理手順に関する業務のうち、各製品に共通し、集中的に実施することが合理的・効率的だと考えられる業務 (データベースの管理・運営、処方医師・責任薬剤師の研修、医療機関への定期訪問等) については、代表する企業が実施する。
- 本剤管理手順に関する業務のうち、後発品企業を含む各社がその責任の下に自ら実施することが合理的だと考えられる業務 (本剤安全管理手順に基づく資材の提供、個別の逸脱事例への対応等) については、各社が実施する。
- 各社の具体的な役割分担については、予め本剤管理手順等に規定し明確化を図るとともに、これを公表することで透明性を確保する。
- 代表する企業が集中的に実施する業務については、企業間で委受託契約を締結し責任の所在を明確化するとともに、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」(昭和 36 年厚生省令第 1 号) 第 98 条の 2 等の規定に基づき、責任者の設置、手順書の作成、記録の作成等の適切な措置を執り、企業秘密に係る事項以外のものは公開する。
- 本剤管理手順に従って各企業の担当者は業務を行い、各担当者の業務の遂行に必要な情

報は RevMate センターを介して迅速かつ確実に共有されるシステム・運用体制を構築する。

- 各企業の担当者間で知識・技能・経験に差が生じないように、必要な研修を継続的に行い、研修記録を残すためのシステムを構築する。
- 安全管理体制の共有によって生じる、システムの維持管理・運用等のための各社における負担の在り方については、その考え方を公表し、透明性を確保することにより、企業間の公正な競争を阻害しないように留意が必要である。

(3) 第三者評価委員会及び運営委員会について

○第三者評価委員会

- 第三者評価委員会については、従前通り、企業から独立した組織として、薬剤の胎児曝露の防止と患者の薬剤へのアクセス確保の両立に関する確認及び提言を行うこととし、事務局は第三者に委託する。
- 第三者評価委員会は、関連する企業から合同で報告を受け、関連する企業にまとめて提言を行うほか、各社から個別に報告を受け、各社に個別に提言をすることも可能とする。
- 各社からの独立性・公平性と透明性を確保するため、委員の選出方法、事務局の運営方法、情報の取扱いなど、必要な手順、規程等を予め定めて公表する。

○運営委員会

- 運営委員会については、従前通り、本剤管理手順を適正に運営・管理することを目的とする。当該目的を達成するため、本剤管理手順を共有する企業が合同で設置・運営し、本剤管理手順の運用によって得られた知見・経験を各企業に共有することとする。
- 各社が合同で設置・運営する運営委員会（以下、「合同運営委員会」という。）については、従前の運営委員会と同様に、医師（血液内科医師及び産婦人科医師）、薬剤師等を社外委員として委嘱するほか、各社からも委員を選出して参加する。委員長は互選とする。
- 処方医師及び責任薬剤師の登録の特例承認や、胎児への曝露に直接影響を及ぼす重大な逸脱等があった場合の検討等については、合同運営委員会での検討事項とする。一方、企業間の公平な競争の確保の観点から、従前の運営委員会の検討事項のうち、各社の品目に特化した内容であって、本剤管理手順の厳格な運用に直接関わらないもの（出荷数量、処方患者数等）については、各社の社内委員会において検討することとする。
- また、合同運営委員会において検討する情報のうち、患者の個人情報や企業間の競合企業としての立場から共有しがたい情報については、検討に支障を来さない範囲でマスク

ングや匿名化を行うこととする。(例：逸脱の発生した医療機関の名称はマスキングしつつ、医療機関 ID 等を提示する。)

- 本剤管理手順の各医療機関における遵守状況や逸脱事案等については、関係企業間で随時共有し、必要な対応を行うとともに、合同運営員会においても慎重に検討を行う。
- 公平性・透明性を確保するため、委員の選出方法、事務局の運営方法、情報の取扱いなど、必要な手順、規程等を定めて公表する。

(4) 同意書について

○患者に対する同意書

- 同意の内容は、①RevMate に関する内容について理解の確認、②RevMate を遵守するための誓約、③個人情報企業が渡ることへの承諾の 3 点で構成されている。
- 上記③については、後発品の参入により他社にも個人情報が渡ることとなることから、同意書の様式を改訂し、RevMate センターを運営する企業のほか、服用する品目の製造販売業者にも個人情報が提供される旨を明示することとする。また、個人情報の取扱いの詳細については、企業において説明資料を作成し、当該資料に基づき医師又は薬剤師から説明を行うこととする。
- 新たな様式で同意を取得した患者に対しては、他社のレナリドミド製剤に変更を行ったとしても、改めての同意取得は不要とする。ただし、変更に際しては、医師又は薬剤師は、患者に説明資料を用いて十分に説明し、説明を行った旨を遵守状況確認票に記録する。
- 後発品参入前から先発品での治療を継続している患者、すなわち現行の様式で同意を取得した患者に対しては、後発品への切り替え時に新様式で改めて同意を取得することとする。新様式での同意後は、さらに別の企業のレナリドミド製剤に切り替えたとしても、改めての同意取得は不要とする。

○医療従事者（処方医師及び責任薬剤師）に対する同意書

- 同意の内容は、本剤管理手順の遵守である。
- これまで先発品を採用してきた医療機関が新たに後発品を採用することとなった場合、登録情報（氏名、医療機関名、連絡先等）が当該後発品の企業にも渡ることになるが、当該情報は執務上の一般的な情報であり、同意を取得した内容に変更もないことから改めての同意は不要とする。ただし、本剤管理手順の改訂に際しては、企業は関係する医療従事者に対し、登録情報の取扱いも含め、本剤管理手順について十分に説明を行い、

理解を得る。

(5) 情報の管理等について

○共有データの取扱い

- 本剤管理手順に基づく登録情報、遵守状況等を記録するデータベースは、単一の共通データベースとし、代表する企業のデータセンターにおいて一元的に管理する。
- 処方医師及び責任薬剤師に関する情報は必要となる各社に共有されるが、患者に関する情報は、患者が実際に服用している品目の製造販売業者にのみ共有される。また、逸脱事例を含む安全管理手順の遵守状況に関する情報については、合同運営委員会における情報の取扱いと同様に匿名化した上で各社に共有する。
- 代表する企業において統一データベースにアクセス可能な担当者は、本剤管理手順の実施のために必要な最小限度に留め、営業部門をはじめとする他部門に情報が漏洩することのないよう情報管理を徹底する。また、このための手順、規程等は予め定め、その概要や実施状況を他社に開示することで、透明性・公平性を確保する。

○販売情報提供活動からの分離

- データベースに記録された情報は、本剤管理手順の運用のみに用いるべきものであり、営業活動に用いることは厳に認められない。このため、本剤管理手順の運用に携わる者と営業活動に携わる者は明確に区別し、兼任は行わない。
- また、データの取扱いについては、各社において手順を策定し、厳密に管理する。

(6) その他

- 上記については、先発品企業と後発品企業が安全管理体制を共有して安全管理を行う場合の原則を示したものである。上記取扱いに依らずにレナリドミド製剤の後発品の安全管理を行うことを希望する企業が出てきた場合には、その必要性・妥当性も含めて十分に吟味を行った上で、具体的な管理手順、運用体制に基づき個別に適否を検討する。

おわりに

上記は、レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策について、後発品の参入に先立って検討を行い、その結果を取りまとめたものである。今後、後発品の適応拡大や浸透等に伴い先発品企業と後発品企業との関係も変わる可能性がある。そのため、今回取りまとめた安全管理方策については、実際の医療現場、企業連携、更に、患者の方々等にとって適切なものとなっているか、今後の後発品の使用実態や安全管理手順の実施状況等を踏まえ、必要に応じて見直しを行うべきである。

なお、検討の過程においては、胎児への薬剤曝露防止を目的とする本剤管理手順とは別の観点からの意見として、昨今の後発品企業における不適切な事案も踏まえ、レナリドミド製剤の後発品についても、その品質を十分に確保するとともに、他の製剤にレナリドミドが混入しないように細心の注意を払う必要がある旨の指摘もあった。

今後とも、患者の治療アクセスを阻害することなく、医療現場にも十分配慮した上で、各企業が連携して薬剤の胎児曝露防止のための安全管理が徹底されることを強く期待する。

以上

サリドマイド及びレナリドミドの安全管理に関する検討会
構成員名簿

- 入山 高行 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 講師
- 遠藤 一司 一般社団法人北海道薬剤師会相談センター 業務処理責任者
- 尾崎 修治 徳島県立中央病院血液内科医療局 次長
- 久保田 潔 特定非営利活動法人日本医薬品安全性研究ユニット 理事長
- 中田 はる佳 国立がん研究センター研究支援センター
生命倫理部 COI 管理室・室長
- ◎ 林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 薬事専門役
- 山口 斉昭 早稲田大学法学学術院 教授

(五十音順・敬称略、◎：座長)