

令和6年6月25日

令和6年度第3回 医薬品等安全対策部会安全対策調査会

資料1-2

TERMS®及び RevMate®の整合性と

レナリドミド後発品の TERMS®による安全管理について

令和6年1月18日

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

サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS[®]）及びレナリドミド・ポマリドミド適正管理手順（RevMate[®]）の整合性については、かねてより指摘されており、累次にわたるそれぞれの管理手順改定の中で対応に努めてきたところである。

また、レナリドミド製剤の管理手順については、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での検討において、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こと等を踏まえ、「後発品についてもレブラミド・ポマリド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。」等の方針で対応して差し支えないとされた。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12月に「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、「令和3年度報告書」という。）をとりまとめ、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ところである。その後、レナリドミド製剤の後発品における安全管理方策を盛り込んだ RevMate[®] Ver. 7.0 が令和5年6月に施行されている。一方で、令和3年度報告書では、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から、この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こととした。

その後、藤本製薬株式会社より、開発中のレナリドミド後発品が承認された場合には、同社が定める TERMS[®]による安全管理を実施したいとの申し出があった。これを踏まえ、令和5年9月より3回にわたり議論を行い、TERMS[®]と RevMate[®]の違いについてより一層の整合性を図るとともに、藤本製薬株式会社のレナリドミド後発品が他のレナリドミド製剤と比べて製品固有の問題なく承認された場合を想定して、その安全管理について取りまとめた。

TERMS®及び RevMate®の整合性とレナリドミド後発品の TERMS®による安全管理

(1) 基本的な考え方について

- これまで、サリドマイド製剤の安全管理手順として、サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS®) が、レナリドミド製剤及びポマリドミド製剤の安全管理手順として、レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順 (RevMate®) がそれぞれ運用されてきた。TERMS® 及び RevMate®の両方を運用する医療機関が存在すること等を踏まえると、両管理手順の整合性を図り、その違いにより発生し得る過誤を可能な限りなくすことは重要な課題である。
- また、レナリドミド製剤について、RevMate®以外の管理手順を使用する場合、医療機関の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。そのため、レナリドミド製剤の後発品については、令和3年度報告書において記載したとおり RevMate®に基づき安全管理を行うことが原則であり、すなわち、RevMate®以外の安全管理手順を用いるのは例外的なケースのみに限られるものとすべきである。

(2) TERMS®及び RevMate®の整合性について

- 藤本製薬株式会社より、TERMS®における規程について、RevMate®との整合を図るとの説明があり、今後の TERMS®改定の方向性について確認を行った。
- 多発性骨髄腫等の血液がんに対する処方のため日本血液学会認定血液専門医以外が登録する場合の医師登録要件について、RevMate 第三者評価委員会より、レナリドミド製剤の安全管理において非常に重要な点であることから、先発品と同一の内容とすることが適切ではないかとの意見が提出された。なお、RevMate 第三者評価委員会は、議論の上で先発品における管理手順を含めて変更・統一されることも選択肢だと考えるとも述べている。TERMS®において、多発性骨髄腫に対する医師登録要件として「日本血液学会認定血液専門医と連携が可能である医師」と規定されているが、RevMate®の運用に合わせて TERMS®における関連の医師登録要件を以下のとおりとすることを確認した。

①日本血液学会認定血液専門医（専門医）

②同一医療機関にて専門医に直接指導を受けることができる [前期研修医（初期臨床研修の2年間を研修中の医師）は除く]

③但し、TERMS 委員会の審議により、患者の治療アクセスに制限があり、専門医との連携が可能であることが確認され、専門医と同等の知識と経験を有するか否かを踏まえて、総合的に判断して、処方医師として登録することが差し支えないと判断された医

師（以下「特例医師」とする。）は、この限りではない。その場合において、専門医と同等の知識と経験を有すると確認できない特例医師にあっては、患者ごとに TERMS 委員会の確認を受けるものとする。

処方医師登録要件は、要件を満たす医師でなければ胎児曝露防止に係る指導等を適切に実施できないものとして設定されたものではなく、要件を満たす医師が適切な診断（投与開始、継続、中止の判断を含む）により、サリドマイド製剤やレナリドミド製剤を必要とする患者のみに処方することを通じ、間接的に胎児曝露防止に寄与するものと考えられる。また、処方医師の登録は、責任薬剤師の登録などと相まって、サリドマイド製剤やレナリドミド製剤を使用する医療機関として適切な医療機関であることを構成することになる。この考え方を踏まえて、患者の治療アクセスを過度に阻害することのないよう運用に留意し、もし必要が生じた場合には、規程を見直していくことが適切と考える。

- カプセルシート及び薬剤管理キットについては、現在、RevMate®において規定がないが、TERMS®と同様に規定する方針であることを確認した。レブラミド製剤及びポマリドミド製剤を用いる場合、患者ごとにカプセルシート又は薬剤管理キットのいずれかを適切に選択し、誤投与の防止や患者への注意喚起、さらには薬剤管理に結びつけることが重要である。TERMS®のカプセルシートの表示について改善が検討されており、患者への注意喚起として有用であり、RevMate®に基づくカプセルシートや薬剤管理キットを含めて、同様の注意喚起文書を付属させる方向であることも確認した。

(3) レナリドミド後発品の TERMS®による安全管理について

○藤本製薬株式会社からの申し出について

- 藤本製薬株式会社は、「自社において確立したシステム（TERMS®）を使用した方が、製造販売業者としての安全管理などの責任を適切に果たせる」として、自社のレナリドミド製剤を TERMS®で管理することを提案している。

○管理手順と運用体制について

- TERMS®は、これまで、10年以上にわたりサリドマイド製剤の安全管理手順として運用されており、今回の提案は、既に医療現場に活用されているシステムを利用するものである。ただし、現実的には想定されにくいものの、1つの医療機関が複数のレナリドミド製剤を導入し、同じレナリドミド製剤を TERMS®及び RevMate®の二つの安全管理手順で管理することは、特に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

るため望ましいとは言えない。

- TERMS®における、サリドマイド製剤とレナリドミド製剤の取扱いの違いについて、サリドマイド製剤について、より厳格な管理を維持するとの方針は理解できる。ただし、今後、TERMS®内での取扱いの違いについて、医療現場及び患者に分かりやすく医療機関に伝える工夫に努めるべきであり、RevMate®との違いについても必要に応じて情報提供できるよう準備を進めるべきである。
- 藤本製薬株式会社からは TERMS®における同意取得について、RevMate®のように薬剤ごとに同意を得るのではなく、安全管理手順への同意と位置づけることが提案されたが、
 - ①TERMS®は、対象薬剤を使用する際の前提として遵守すべき安全管理手順であり、それに対する同意という形式に違和感があること、
 - ②レナリドミドは、サリドマイド誘導体であることのほか、レナリドミドを用いた毒性試験の結果を踏まえ、ヒトで催奇形性を有する可能性があるとしてされており、サリドマイドからレナリドミドに切り替える場合にも、改めてレナリドミドについて安全管理が必要ということに関する同意を取得する意義があると考えられることを踏まえて、現時点では、RevMate®と同様に薬剤ごとに同意を求めるのが適切と考える。
- また、TERMS®におけるタブレット端末の導入以降、RevMate®導入施設のうち、新たにTERMS®の運用を開始した医療機関において、多くの施設において混乱などの問題が生じていないことが確認された。今後、RevMate®から TERMS®に切り替える医療機関があった場合は、患者や医療現場の負担や過誤の誘因となる事項の有無を積極的に把握することにより、レナリドミド後発品の TERMS®における適切な運用に万全を期すことはもとより、TERMS®の今後の運用改善に活用することが望まれる。
- TERMS 第三者評価委員会と RevMate 第三者評価委員会は、年に 1 回程度の会合を持ち、判断に差が出ないように調整する方針も示されており、こうした取組の中でさらに運用の違いを低減することが期待される。

○藤本製薬株式会社のレナリドミド後発品の TERMS®による安全管理

- TERMS®は既に 10 年以上にわたりサリドマイド製剤の安全管理手順として運用されており、今回の提案は従来の管理手順を大きく変更するものではない。また、TERMS®及び RevMate®の整合については現時点で考えられる措置が講じられる予定である。ただし、海外では、過去に同一の医薬品に対して運用していた複数の安全管理手順が一つに

まとめられた経緯がある¹。以上を踏まえると、藤本製薬株式会社および医療現場が、複数の安全管理手順を同一の医薬品に運用するという、これまでに経験したことのない状況下で、起こりうる混同による過誤の可能性を熟慮し、引き続き過誤を回避するために必要な措置を適切に実施することを前提に、藤本製薬株式会社のレナリドミド後発品の TERMS[®]による管理について、患者や医療現場等への負担は許容されるものと考え

る。

おわりに

上記は、TERMS[®]及び RevMate[®]の整合性等について、現時点で取り得る方策について検討を行い、その結果を取りまとめたものである。製造販売業者においては、サリドマイド、レナリドミド及びポマリドミドの安全管理が患者、医療従事者の理解と協力の下で成り立っていることを常に念頭に置いて活動するべきである。今回の改定方針も整合性を図る一歩であり、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、TERMS[®]及び RevMate[®]が実際に、患者や医療現場の方々等にとって適切なものなるよう不断の努力を継続するとともに、必要に応じて見直しを行うべきである。

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

¹ Br J Dermatol. 2011 Feb;164(2):238-44.

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 准教授

遠藤 一司 一般社団法人北海道薬剤師会相談センター 医薬情報センター長

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 神奈川県立保健福祉大学大学院 ヘルスイノベーション研究科・准教授

◎ 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)