

## 第7回 RevMate 第三者評価委員会

[開催日時] 2011年10月5日(水) 18:00~21:00

[開催場所] 東京都内

[出席者: 委員] 9名

[出席者: オブザーバー] 3名

[欠席者: 委員] 1名

### [議事]

#### 1. RevMate 第三者評価委員会開会の挨拶

#### 2. RevMate 運営委員会からの報告

- セルジーン株式会社から RevMate 登録状況の報告があった。
  - 1) 2011年9月30日現在の処方可能施設数、登録医師数、RevMate 説明会を受講した薬剤師数、登録責任薬剤師数の報告があった。
  - 2) 2011年10月3日現在の処方可能施設のうちウェブ掲載許可施設数の報告があった。
  - 3) 2011年9月30日現在の累計登録患者数の報告があった。
  - 4) 2011年9月5日現在の血液専門医不在施設の登録医師数の報告があった。
- セルジーン株式会社から RevMate 逸脱事例の報告があった。
  - 1) RevMate システム上の警告があり、前日に34歳女性患者がB.女性として登録された。主治医判断でB.女性として登録したことが判明した。本事例に対しては、45歳未満の化学療法による閉経の女性はC.女性となる旨を主治医に再度確認した上で、再教育を実施した。
  - 2) RevMate 未登録医師が処方をした事例があった。本事例に対しては、当該医師並びに薬剤師へ、未登録医師は処方不可であることを注意喚起したことが報告された。
  - 3) 患者登録申請書を紛失した事例の報告があった。
  - 4) 遵守状況確認票において、C.女性の避妊または性交渉なしとの設問に対して、逸脱回答があり、再確認を行ったことが報告された。

#### 3. 米国におけるレブラミド薬剤交付プログラム

- セルジーン株式会社から米国におけるレブラミド薬剤交付管理プログラムである RevAssist についての説明があった。

#### 4. RevMate 第三者評価委員会からの提言案の検討にあたって

- 提言案の検討にあたり参考資料が委員から提示された。
  - 1) サリドマイドを承認する際に厚生労働省の検討会が開かれ、本委員会の委員の一部も加わり確認した事項である。最も重要な事項は、胎児曝露による健康被

害を二度と起こさないことを目標に、患者が治療を受ける権利や人権にも配慮し、実効性のある安全管理を実行することであり、これに尽きると思われ、これをいかに実行するかということが、RevMate の改善についても言えるのではない。

- 2) TERMS 改定の際、薬事・食品衛生審議会の安全対策部会において、提示したことは、催奇形性のある薬剤のリスク管理で最も重要な事項は、胎児の薬への曝露を防止するために、以下の点を中央で一元的に管理することである。1 つは、妊娠可能な女性患者と男性患者から定期的に直接情報を得ることとし、医師などの医療従事者とは独立に情報を得ることがポイントである。次に、妊娠検査の結果を確認することで、医師からリアルタイムに情報を得る必要がある。さらに、家庭での薬の管理について、すべての患者から定期的に確認をとる必要がある。
- 3) このような制約が様々な不便を患者、医師、薬剤師に強いることにも繋がり、それをいかに改善するかということと両立しなければならず、非常に難しい課題ではあるが、アイデアを出し合って、より建設的な方向とすることが第三者評価委員会の使命なのではないかと考えている。
  - a) 米国でのコンセプトをモデルにしたから日本でも同じようにするべきだということでは、患者は十分納得ができない。患者に対する制約の目的が説明できなければならぬ。リスクマネジメントの手法として効果があるために、必要なシステムなのだという説明がないと、理解は得られないのではないかとと思われる。RevMate においても同様に患者の不満がいつまでも消えないのではないかと分析している。
  - b) 胎児の曝露を防止すること、患者や医師、薬剤師に負担の少ない方法の両立が可能であれば、米国と同様のシステムである必要はないと考えている。しかし、最初にサリドマイドの承認の際に他にモデルがなかったため、米国の方法を学び、借りたというのが出発点であった。これを変えるならば、明確なコンセプトのもとに、胎児曝露は防止可能であり、かつ負担も少ないものにしないと行けない。少しの変更を加えても改善には至らないと考える。胎児曝露が防止できることをエビデンスに基づいて考えなければならない。
  - c) 安全管理からは、個々の行動を厳密に監視し、誤りが起こらないようにすることで間違いが起こらなくなる一方、監視、管理する側の労力、コストが膨大となり、監視、管理される側のストレスも大きくなる。これらを両立させるための第三者評価委員会が提案すべき内容の議論を継続的に実施する必要がある。RevMate を簡略化する提案があるが、これに流されてしまうと事故が起こる可能性もある。患者、医師、薬剤師において、なぜこれだけ苦労して RevMate を遵守しなければならないのかということについての理解が得られていないと機能しない。これは教育の問題に帰着すると思われる。不遵守事例を考えると、十分な教育ができていないシステムなのではないかと思わ

れる。

- d) B. 女性の定義は、生物学的に本人が妊娠しようとしてもできないということである。一方、社会的にみて本人が妊娠したいと思っても妊娠できない患者も一部は恐らく C. 女性に入ってしまう。不測の事態が発生しても、この基準を守っていれば絶対大丈夫というものであるためには十分な検討が必要であると思われる。今は性悪説であるが、教育を十分に実施し、性善説となるようにするのがよいのではないか。また、ある程度患者側にも責任を負ってもらう形であれば、簡素化できるのではないかとも思われる。
- e) 手続に時間がかかることと、C. 女性の毎月の妊娠検査に関して、早急な改善策が必要ではないか。
- f) 集計結果だけでは、判断が難しい部分もある。自由回答欄では、副作用への不安や不満、高薬価に対する不満などが目立っている。
- g) 今回の調査結果から、非常に時間がかかっている施設と、そうでない施設があった。レブラミドに対し過度に厳重な管理をしている施設が一部にはあるのではないかと思われる。そのような施設には標準的な業務手順を示すことにより、改善につながることも考えられる。病院薬剤師会からの情報提供なども含め検討する必要がある。
- h) 臨床現場の立場から、C. 女性の手続きに時間がかかることが最も重要な改善項目である。C. 女性へのレブラミドのアクセスが悪くなることが強く懸念される。毎回の妊娠反応検査が投与を避ける傾向につながる。手続に時間がかかる大きな要因は、残薬と空シートの確認である。外来での確認と薬剤部の再確認で数が一致しなかった場合の訂正などには時間がかかる。空シートの確認は、性悪説に則っているような印象もあり、外来では負担である。それらが改善されれば、手続の時間はスムーズになるのではないかと考えられる。
- i) 残薬と空シートの確認については、服薬コンプライアンスとリスクマネジメントの話が混在しているため、わかりにくくなっている。
- j) レブラミドは薬価が高く、患者には薬剤についての情報提供はしっかりと行われているため、服薬コンプライアンスが悪い患者はほとんどいないと思われる。麻薬と異なり患者からの流出は考えにくい。その点から患者を信用し、コンプライアンスの説明を確実に行えば、空シートの毎回確認は不要ではないかと考える。
- k) 残薬の確認方法が過大と考えられる。今回の調査結果から、患者、医師、薬剤師の負担感が明らかになり、簡素化できる部分があると思われる。防護と負担の大きさとのバランスを検討し、遵守度が高く、患者管理可能な部分を簡素化する方向で考えていくのがよいのではないか。
- l) RevMate 登録施設では、保険点数加算などがいないため、レブラミド処方や調剤によって発生する医師や薬剤師の付加業務に対して何らかの報酬を考慮することについても提言に盛り込んでよいのではないか。

- m) リスクマネジメントの観点から、現状では妊娠例がなく、100%目標を達成している。RevMate の手順の無駄な部分を落としても、かなりの確率で成功すると思われるが、一方で、過去の歴史があり、それを考慮すると手間の部分を削減した上での安全対策を目指すべきである。
- n) 実際に妊娠例がないことから、手続の簡素化を進めていきたい。最も必要な事項は、空シートの提出、2回目以降の手順簡素化と感じている。患者が残薬を持参し、確認することは引き続き実施するのが望ましい。

## 5. RevMate 第三者評価委員会からの提言書案について

### ● 事務局より提言書案の提示があった。

- 1) 各調査対象の改善要望を総括したところ、①多くの患者にとって最も負担となっているのは、「手続に時間がかかること」であった。②2番目は、「手続に時間がかかるに関連する」遵守状況確認票と残薬の確認であったが、これについては患者負担に加え、医師、薬剤師からの改善要望が多かった。③C.女性への毎回の妊娠検査の負担感が最も高かった。
- 2) 第一に、「手続に時間がかかること」と関連する要改善項目として、医師は、2回目処方以降の患者説明と処方要件確認書の記入を挙げた。薬剤師では、患者登録時及び調剤時のハンディ端末の操作を挙げ、これらを最優先の改善項目とした。
- 3) 第二に、「手続に時間がかかるに関連する」遵守状況確認票については、交付間隔の延長、交付対象の限定、設問の見直し、または廃止も含め検討することを提言。「手続に時間がかかるに関連する」残薬や空シートの確認では、レブメイトキットの使用を必須としないこと、医師による残薬の確認は患者の自己申告とするなど方法の変更、患者の空シート持参を不要とすること、返却薬剤の対応では、ハンディ端末による残薬返却処理の説明書作成、を検討することを提言。
- 4) 第三に、C.女性への毎回の妊娠反応検査が最も負担度が高かったことから、事実上妊娠しないC.女性患者の精神的苦痛を軽減するとともに、妊娠反応検査を受ける患者を減らすことを目的にC.女性の定義を変更し、その具体例を示すことを挙げた。
- 5) C.女性の定義の変更案として、委員から提案があった。定義に2項目の除外事由を加える。1つは、「全身状態が著しく不良あるいは入院中など、妊娠の機会がないと主治医が判断できること」。これは、多発骨折で寝たきりの患者を想定しているが、様々なケースがあるのではないかと考え「など」を付加したが、委員会での判断が必要かと思われる。もう1つは、「産婦人科専門医が定期的に検査し、卵巣機能が廃絶していると判断できること」。なお、外来通院患者は除外しないほうが良いと考えた。化学療法による卵巣機能の廃絶については、希に復活することがあるため、産婦人科専門医による定期的な検査の実施が必要

と思われる。卵巣機能の復活の期間はよくわかっていないため、それについては言及していない。この 2 つは、妊娠する可能性が絶対ないとはいえないことから、生物学的な問題ではないため、ある程度患者が自己責任を持つことが前提となる。

- a) C. 女性の定義変更は、外来通院患者も含め、最終的には主治医が判断できることとし、妊娠を防ぐため初回処方時に患者説明を確実にし、妊娠があった場合には産婦人科専門医の協力を仰ぐこととしたほうがよいのではないか。
  - b) C. 女性の定義変更は、臨床医として、医師の裁量や患者の自己管理責任を信じるべきであり、教育を確実にすることで解決できるのではないか。患者の自己責任や医師の裁量権などの要素が入る提言をする以上、教育にも言及しないといけないと思われる。教育の結果である患者理解度は、現状達成されており、それを根拠とすることも 1 つの判断だと思われる。
  - c) C. 女性を主治医が判断可能となった場合には、「先天的に子宮がない例」も含まれることになる。
  - d) C. 女性の定義変更案のポイントは、妊娠の機会がないということについての判断で、全身状態が著しく不良あるいは入院などは、例示として主治医の判断をフォローする抑えが必要ではある。
  - e) 遵守状況確認票で問題なのは、患者が重複して回答している点ではないか。誰が質問するのが得策かを吟味し、必要最低限の項目を残すということを検討するのがよい。この目的は、患者に定期的にリマインドし、重要な事項を思い出すことであり、そのために、最も効果的で、負担のない手段を検討しなければならない。提言書案に遵守状況確認票の質問内容の簡素化も入れるべきである。
  - f) 事務局から欠席した委員からの書面によるコメントの紹介があった。簡略化を突き詰めると省略が進むという可能性もある。同じことを繰り返すことによって安全性の担保が確実となるとのコメントであった。
- 6) 今後の提言書の取りまとめ方法について
- a) 今回の調査結果から様々な実態が伝わってきたと思われる。それに応える形で、漏れなく、緩和策や妥協点を編み出し、今後 1~2 カ月の間にまとめ上げなければいけないのではないかと考えている。
  - b) 規制当局から、本日の議論を踏まえ、RevMate と TERMS を一緒に変更を加えたいと考えているとのコメントがあった。
  - c) まだ幾つかの観点が出ており、もう少し丁寧な議論が必要なのではないかと思われる。安全の担保の観点からは、ある項目を排除しても胎児への被害を防止可能である根拠が必要であり、本当に不要であるということを明確にしない限り、簡単に不要であるとは言えない。明確なデータがなくとも、明確な理由が必要である。単に簡略化とか廃止という文言だけが並ぶのは、空疎な内容の提言になってしまうと思われる。

d) 患者調査の自由記載には、副作用や医療費の負担などのコメントが多く書かれていたが、委員会から回答することは難しいと思われるので、患者向け冊子を作成、配布するように提言することがよい。

6. 次回委員会の開催について

- 提言書修正案の検討のための委員会開催が提案され、2011年12月6日（火）開催することで出席委員の合意が得られた。

以上をもって、議事を終了し、議長は閉会を宣言した。