

## 第 10 回 RevMate 第三者評価委員会

[開催日時] 2012 年 7 月 17 日 (火) 18:00～21:30

[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

- 事務局から RevMate 運営委員会の報告があった。
  - 1) 2012 年 5 月 31 日現在の処方可能施設数、ウェブ掲載許可施設数、登録医師数、薬剤師受講者数、登録責任薬剤師数の報告があった。
  - 2) 累計患者登録数の報告があった。
  - 3) 6 月 25 日現在、血液専門医外医師登録数の報告があった。
- 事務局から遵守状況確認票についての事例報告があった。
  - a) 遵守状況確認票の余白に、有害事象と思われる記載がなされていたという事例があり、患者が記載した遵守状況にはマスキングし、セルジーン社から主治医へ照会を行い、評価し、当局への報告の必要性について検討したことが報告された。

#### 3. 欧州調査、厚生労働省パブリックコメントの報告

- 規制当局から 2012 年 5 月にドイツとイタリアの 2 ヶ国で行った調査結果について報告があった。
  - 1) ドイツにおける妊娠防止プログラムでは、プログラムの監視主体が企業ではなく行政当局である BfArM (ドイツ連邦医薬品医療機器庁) である点が日本と大きく違っており、企業は患者向けあるいは医療従事者向けの説明資材の作成と情報の提供のみを行っている。
  - 2) 企業は妊娠事例の報告義務があり、BfArM は処方数とともに妊娠事例の状況、プログラムの遵守状況を EMA (欧州医薬品庁) に報告している。
  - 3) ドイツでは C. 女性患者に対して、日本と同様に毎月の妊娠検査を行っており、妊娠検査は 100%実施されている。
  - 4) イタリアにおける妊娠防止プログラムは、ドイツと同様に行政当局である AIFA (イタリア医薬品庁) が管理主体となっており、企業は患者向け、医療従事者向けの説明資材の作成、情報の提供のみを行っている。
  - 5) イタリアでは CIRR (インターネットを利用した処方情報登録システム) により処方ごとの情報が集積され、半年に 1 回 EMA へ処方量、妊娠状況、プログラム

遵守状況について報告されている。

- 6) イタリアでの C. 女性に対する投与開始前及び毎月の妊娠検査が義務づけられていることも日本と同様であるが、イタリアは必ず血液検査で実施することが行政当局から義務づけられている。
  - 7) EU では、各国が処方数量、妊娠事例の有無、プログラム遵守状況について EMA へ報告しており、結果はウェブサイトで公表されている。欧州での妊娠例状況を直近で確認したところ、サリドマイドでは承認以降の妊娠例はなく、レブラミドでは避妊コンプライアンスを怠った患者で妊娠した事例があった。
    - a) ドイツでの妊娠検査は、定めはなく、尿検査、血液検査が可能となっている。
    - b) 日本においては血液検査は妊娠検査ではなく hCG の定量検査である。妊娠反応というのは、単に尿中に 25 単位/L 以上のものがあるかどうかを調べるのであって、定量ではない。血液検査は主に疾患のフォローのために使っており、より細かい検査であるため、費用と時間がかかる。血液検査の場合に施設によっては、受診当日に結果が出ないこともある。一番の問題は、患者が尿採取に抵抗があるのではなく、妊娠反応検査を受けることに苦痛を感じることにあるのではないか。
    - c) 骨髄腫患者受診の際には血液検査は必ず実施されるため、採取した血液検体から妊娠反応検査を行うことは可能ではないか。
- 出席委員から、欧州での調査結果についての報告があった。
- 1) 欧州稀少疾病患者会組織 保健政策局長フランソワ・ウイエズ氏にインタビューした。フランソワ・ウイエズ氏は、ポジションペーパーをまとめた本人であり、経緯を最も知っている人物である。欧州稀少疾病患者会組織は、常に中立を意識している組織である。
  - 2) フランソワ・ウイエズ氏から、欧州におけるリスク管理は今のところ完璧に成功しており、胎児曝露はない、四肢欠損児の誕生はゼロであると述べた。欧州では、半期ごとにすべての項目が EMA に集積され、それが PSUR (Periodic Safety Update Report) として公開されている。まず企業がまとめ、患者団体、被害者団体、行政当局に提出し、そのデータによりフォローアップミーティングが半期ごとに開催され、その情報を共有している。仮に胎児曝露があった場合は、EMA が関係諸団体と一緒に再検討することが決定している。
  - 3) 実施されているプログラムでは、欧州での胎児曝露はないと報告されており、継続していけるとフランソワ・ウイエズ氏が強調していた。
  - 4) 欧州において、STEPS を拒否し、欧州独自の RMP 構築に至ったのは、患者の個人情報や性生活の状況を企業に登録、報告することが倫理的、法的に問題があり、医療従事者が担うべきリスク管理が企業の管理下に置かれることに対して、医療従事者側からも賛同が得られなかったことがある。医療従事者が患者からサリドマイドのリスク等に関する情報を収集する能力が重要であり、製薬会社の介入があることは、EU では考えられていないとのことであった。個人情報登録、

プライバシー保護と医療者の職権を企業が侵害することについて、EU の法律家から問題視されたことも挙げられている。

- 5) 欧州では、当初サリドマイド被害者が記者会見でサリドマイド承認は受け入れられないと表明したが、その後、骨髄腫がどのような疾患であるのか、サリドマイドの有効性についてなど、様々な段階を経て歩み寄ることができるようになったとことが確認されている。ポジションペーパーに署名をしていない団体は、時間の制約により署名できなかった団体とか、仮に奇形児が生まれた場合の補償について盛り込まれていないことを理由に署名しなかった団体であった。
  - 6) 将来、サリドマイドの薬害を知らない世代が多くを占める時代が到来するため、教育が非常に重要であると挙げられている。
  - 7) 持続的な教育があり、骨髄腫患者、サリドマイド被害者、規制当局、医師、薬剤師、学会も相互に理解をし、前向きな協力関係を築くことによって、サリドマイドやレブラミドを安全に使っていくことができると信じていると結んだ。
    - a) 欧州における C. 女性の定義は、STEPS と同様、50 歳以上となっている。
    - b) 実際には男性患者のパートナーが妊娠した例、女性患者の妊娠事例もあり、「胎児曝露がゼロ」ではないため、厳密に区別する必要がある。
    - c) 欧州においてサリドマイド被害者が製薬会社の提案を拒否した理由の 1 つに、会社に対する不信感が非常に強いことがあったと聞いている。サリドマイドを承認申請した会社が STEPS を欧州各国の言語に翻訳したが、各国毎に翻訳に間違いがあり、そのような会社にサリドマイドの製造販売を任せられないと被害者たちが強く感じたということであった。
    - d) 欧州の RMP と TERMS や RevMate との相違点は、企業がこのシステムに介入するかしないかの違いであり、患者の個人情報企業が登録されるかどうか大きな違いである。
    - e) EU RMP は、各国で少しずつ違っているが、妊娠検査は、明確に記載されており、投与開始前、投与中は 4 週間ごとの検査が基本的に各国で実施されている。患者登録は基本的には行われていない。医師登録が全員登録か否かは、現時点では不明である。
    - f) 英国では STEPS 類似システムで運用されていたが、最近 EU RMP が導入され、患者登録は行われていない。患者氏名記入欄は存在するが、医療機関で保存するように定められているようである。EU RMP では、登録が必須であることは明記されていないため、登録を行っている国がある可能性もある。ただし、どこかがデータを持ち、統計を行う必要があるが、氏名、住所、電話番号などの特定可能な個人情報の登録はされていないと思われる。
    - g) 患者の薬剤へのアクセスを改善するためには、患者登録がなくなることによって、待ち時間は短縮されるのではないかと。
- TERMS と RevMate の見直しに関するパブリックコメントについての報告があった。
    - 1) 約 60 件のパブリックコメントがあり、反対意見がそのうちの約 10 件、賛成意

見が約 50 件であった。賛成意見の多くは、患者やその家族、医師などであった。反対意見の多くは、サリドマイド被害者やその家族であった。

- 日本臨床腫瘍薬学会からの提言書についての報告があった。
  - 1) 日本臨床腫瘍薬学会は、2012 年 3 月から学会形式となった。構成員は、病院、薬局の薬剤師が多い。TERMS、RevMate に薬剤師として関わっており学会として提出した。
  - 2) 処方時、調剤時の患者への確認をワンストップ化し、必要なことだけ確認し、確認事項や確認する場所を集中し、必須でない項目を削除するなどの効率化を図ることを目的としている。
    - a) ワンストップ化に賛同する。個人情報保護されている下でレブラミド服用中の C. 女性に対する毎月の遵守状況確認は本当に必要なのかと考えさせられることがある。また、診療報酬上の評価は、非常にいい提案だと思う。
    - b) ダブルチェックがいいという意見もあるが、現状ではダブルでチェックする必要がない項目もあると思われる。
    - c) RevMate において、薬剤部で使用する端末は、現状では患者ごとに全ての項目を入力しなければならない。多くの患者を診察している施設では、まとめたの入力や送信するなどの方法に変更して欲しいと薬剤部の現場から聞いている。
    - d) 妊娠検査の結果は医師と薬剤師がダブルチェックしているので、その結果を企業側のセンターで確認する必要はないと考えられる。患者ごとにセンターの理解がないと調剤できないという考え方を変えた方がいい。
    - e) 医師や薬剤師から指導される以外に、患者自身の申告が必要であるならば、患者もそれをすべきかと思うが、「これが一番簡便な方法」というだけでは、患者の理解は得がたい。内容がどのようなものになるかという点も患者の理解には重要な部分である。A. 男性は、避妊に関して 2 カ月ごとに確認されるが、この方法以外に患者が自ら安全管理に関して能動的に行動する方策があればよいのではないか。
    - f) C. 女性の遵守状況確認が毎月必要かどうかについては、検討されるべきではないか。医療者側から患者への指導もあるが、患者からの訴えなど双方向的な部分も必要である。残薬の確認については、診察時に確認した残薬数と薬剤部での残薬数が異なり、現場での確認作業でさらに時間を費やすことがある。そのような状況からも、ワンストップがよいと感じる。
    - g) 現状の体制では、医療者がやりづらいという問題は理解した上で、間違いを少なくするための議論をする必要がある。コンプライアンスの問題は、日本の外来診療の実情では、医者がすべて把握する状況は難しい。安全性と利便性とは相反することである。
    - h) 残薬の確認に関しては、コンプライアンスとリスクマネジメントと一緒に議論されることが多いが、分けて考えるべきである。STEPS、欧州 18 カ国のレ

ビューでも残薬の確認は行われていない。不要薬は返却することになっている。

i) 患者申告による残薬確認は合理的だと思われる。ただし、持参することを原則とし、持参しない患者は申告する。持参忘れの患者に対する対応は別のレベルとして考えるべきであり、原則は、安全対策上守るべき対策を置き、医療者の裁量によってそれを外すことは可能であるが、外した場合には、当事者の責任において情報提供をすることがよいのではないか。

- 日本血液学会診療委員会からの意見書についての報告があった。

#### 4. RevMate 改訂に向けた検討事項

- C. 女性の妊娠反応検査の方法（尿検査、血液検査）についての検討がされた。

- 1) 患者は月 1 回の血液検査は必須であるので、それと併せて検査を行うことは可能ではないか。
- 2) 患者会の要望として「妊娠検査の廃止」は要望していない。「患者の自己申告による検査不実施の是非」については、欧州調査の結果からも現状では議論することは難しい。将来リスクマネジメントが成熟した後に議論をしたい。患者会は「血液検査による妊娠反応検査を実施する方法の採否」についての議論を願いたい。
- 3) 日本での妊娠反応検査は、妊娠すると受精卵から胎盤のもととなる栄養膜細胞ができ、それがヒト胎盤性性腺刺激ホルモン（hCG）を分泌し、それを測っている。hCG は、 $\alpha$  と  $\beta$  の 2 つのペプチドから成り立っているが、 $\beta$  は hCG に特異的であり、それに対する単クローン抗体と反応させてみるのが妊娠反応検査である。血液中と尿中のその物質の量は非常に相関性が高いが、尿は濃度により変動するが血液は正確である。一つは hCG の定性検査であり、プラスかマイナスである。カットオフ値はキットにより違うが、日本では 25 単位/L あるいは 50 単位/L であり、正常な妊娠の場合では、受精後約 10 日ないし 2 週間で陽性となる。キットは簡便で、尿では数分で結果が判明し、保険点数は 55 点である。ただし、細菌尿、結晶尿、血尿、たんぱく尿、pH の変化によって影響されることがあり、アセトアミノフェン、アスコルビン酸、カフェイン、サルチル酸などの薬剤によっても影響される。もう一つは、hCG を測定する定量検査であるが、これは妊娠しているかどうかの検査に使うのではなく、異所性妊娠かどうかを判断するために、hCG 濃度が上昇しているかどうかを追跡するための検査である。これは血液による定量検査であり、感度が非常に良好であるが、厳密であるため時間がかかり、施設によっては外注も考えられ、その場合、結果入手に何日かかる。保険点数は 150 点である。血液検査では、患者の待ち時間が長くなる。
- 4) 骨髄腫患者の血液検査では、一般的な検査は IgG、ヘモグロビン、CRP などの検査で 1 時間以内に結果が出るが、特殊な検査は、外注のため 3~4 日後になる場

合もある。

- 5) 現状で妊娠反応検査は尿検査のみとなっているが、「妊娠反応(尿または血液)」とし、選択可能にするのがよいのではないか。
- 現状の総括と今後の方向性について委員長からのコメントは以下の通りであった。
  - 1) 患者個人情報の登録を廃止することは可能ではないかと思われるが、提言書には含まれていないため、さらなる議論が必要である。
  - 2) RevMate の基本骨格については、委員間で確認を求めたいとの意見があった。提言書では、B. 女性と C. 女性の定義についての修正を提言し、委員から同意があり、TERMS 委員会からも歓迎するという意見が寄せられた。この修正提言については、諸外国の状況からみても新しいものであるため、この提言のままでもいいかどうかの再確認をしたい。この修正は、今後の基礎になるだろう。
  - 3) 手続上の簡素化に関しては、詳細な諸条件が明確化されていないが、企業側のハンディ端末の改善など、RevMate では具体的な案がある。
  - 4) 遵守状況確認票の内容、項目、頻度、対象ごとの差別化などについては、本委員会において項目ごとの詳細な検討を経た賛同を得ていないため、課題として残っているが、今回提案のあったワンストップ方式、それとは別の定期的なりマインドによるリスク管理など、ある程度議論を煮詰める必要がある。可能であれば、次回の安全対策調査会までには結論を出す必要があるのではないか。
  - 5) 次回の安全対策調査会では、TERMS と RevMate の最終提言書を目指したい。安全対策調査会の前にもう 1 回本委員会を開催し、提言の最終文章案を諮る必要があるのではないか。
    - a) 本日の議論では、最終案作成が難しいと感じる。TERMS は、明後日に第三者評価委員会が開催され、欧州での調査結果報告し、議論することになっているため、すぐに結論が出るかどうかは不明である。
    - b) 安全対策調査会の開催を機会に、検討可能な事項を絞り込み、C. 女性の定義、C. 女性に対する妊娠反応検査の方法、可能であれば遵守状況の定期的な確認方法のみを集中的に議論することがいいのではないか。その他の項目については、現段階における検討課題と明確にしておくことにより、今後の調査会につなげていくことがよいのではないか。
    - c) 患者個人情報の登録は、欧州の状況、関連団体の提言などから、規制当局も検討すべき項目ではある。個人情報の登録についても本委員会で議論し、調査会でも前向きに検討できるのではないか。
    - d) 個人情報については RevMate の場合、患者フルネームと万が一何か起こった時のために電話番号を登録しているが、このシステムを運用するための重要な要素ではない。そのような情報を企業に登録しておく必要はないと思われる。
    - e) 患者の個人情報が企業によりどのように使われているのかを検証する必要がある。

- f) 患者個人名が本当に必要かは不明であり、医療機関と紐づけができる程度の情報があれば十分であるとすれば、企業に患者の個人情報登録する必要はない。臨床試験や治験は患者個人情報が登録されることがなくとも問題なく実施されている。
- g) 患者の認識番号はヒューマンエラーを起こしにくいシステムにする方向で検討する必要がある。
- h) 次々と改善提案が出てくると対応が困難になる。提言した内容を最初のステップとして、形にしてもらいたい。C. 女性の定義も大きな変更であり、世界初の試みである。産婦人科医が卵巣機能廃絶をどのように判定するか、判定の定期的な確認をし、それを最終的に中央で一元管理の中で確認したことの証拠としてどのようにフィードバックするのも検討されていない。C. 女性の定義を見直すことだけでも相当丁寧な議論が必要であり、それだけでも十分時間を費やす必要がある。処方要件と遵守状況の確認については、コンセンサスが得られておらず、改良の余地があるということだけは共通しているが、まだ議論を始めたばかりであり、何か結論を出す段階であるとは全く思われない。
- i) 欧州での実態が明らかになり、哲学的な部分、テクニカルな部分があり、調査会への答えとして案の提示は可能と考える。一方では、この管理手順の影響で治療を受けられない患者が存在することを考えるのであれば、時間を費やすことは避けたいが、拙速に実行したいということでもない。
- j) 遵守状況確認は、根幹に関わることであり、患者が直接企業へ確認票を送付することは、施設を介さないことが重要である。患者が病院ではない場所で回答し、定期的に遵守項目をリマインドすることが大切である。これは、重要な位置づけであるため、丁寧な議論をし、容易に変更することは難しい。
- k) 欧州の報告などを受け、サリドマイド被害者が多い国でも STEPS と違うシステムによる運用がなされており、我々には驚きであった。TERMS と RevMate をより安全に運用できるシステムに改良することを目的に、議論できるところから議論していくのがよいのではないかと。様々なことが明らかになり、新しい知見から考え、拙速に結論を出すということではない。
- l) 欧州の調査状況は、新しい情報であった。さらに、ワンストップという新しい方式の提案があり、総合的にこれから検討し、具体的な対処法や間隔などに至るための議論は全くしてない状況である。1 回の会議では難しいのではないかと。
- m) パブリックコメントでは、患者の治療へのアクセスに関する意見があった。「現在は、サリドマイドやレブラミドの処方されていないが、今後これらの薬剤の服用が必要になった場合には、転院せざるを得ないと医師からいられておられる」とのコメントがあり、長年信頼関係を構築してきた医師と患者には切実な問題が存在する。リスク管理の手順は必要であるが、治療へのア

クセスを制限しないシステム作りに早く着手する必要性を感じている。

- n) 実際に薬剤部では、管理手順が煩雑であるためにレブラミドを採用しない施設も存在する。安全を担保し、不要な部分を削除し、スリム化を目指す方向での検討が必要である。レブラミドは今後、適応が追加され、対象となる患者が増加することが予想されるが、採用しない施設がさらに増える可能性がある。現在は、病院の薬剤師業務が病棟にシフトしており、外来の調剤担当の薬剤師が削減されている傾向にある。
- o) ドイツでは若年層を含め、サリドマイド被害についてはよく知られており、日本以上に認知度が高い。ドイツとイギリスでの認知度は高いが、イタリアは認知度が低い。フランスは院外処方されていないため、薬剤師でもサリドマイドの薬剤としての認知も低いと聞いており、各国によって認知度は大きく差がある。

## 5. その他

- 次回の日程調整が行われ、2012年9月5日（水）とすることで、出席者の合意が得られた。

以上をもって、議事を終了し、議長は閉会を宣言した。