

第 11 回 RevMate 第三者評価委員会

[開催日時] 2012 年 11 月 13 日 (火) 18:00~21:30

[開催場所] 東京都内

[出席者：委員] 9 名

[出席者：委員代理オブザーバー] 1 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、本日の議事に関して

- 委員長より開会の挨拶があり、本委員会開催までの経緯確認があった。
- 規制当局から以下の報告があった。

-1) 3 月開催の安全対策調査会では、本委員会の提言を実施する方向で前に進めることとなった。RevMate、TERMS 両第三者評価委員会の意見交換会を含め、議論を重ねたが、実施可能な項目から順次、進めていきたいと考えている。遵守状況確認、処方時の確認事項を合理化し、重複事項等を整理することについては、さらなる議論が必要と思われる。次回調査会を 2012 年 11 月 28 日に予定しており、それに向けた議論を今回望んでいる。

2. RevMate 第三者評価委員会からの提言

- 女性区分についての提案について、規制当局から具体的な説明があった。

-1) 「長期間無月経のため」と、「全身状態不良」を追加することで、調査会での了解を得たが、同意取得の方法や手順などについては具体案が示されていないため、資料を作成した。同意文書では、これまでの定義①（45 歳以上で自然閉経から 1 年以上経過）と②（両側卵巣摘出術もしくは子宮摘出術を受けた）に本委員会の提言を④（長期間無月経のため産婦人科専門医の診察を受けた）と⑤（全身状態不良等により性交渉の可能性がない）に加え、さらに③（XY 遺伝子型、ターナー症候群、子宮発育不全）として加えた。欧州調査から、③に該当する患者は B. 女性に区分されており、症例数はごく僅かであるかもしれないが、具体的に明記する方がよいのではないかと考えた。④と⑤については、患者の同意を取得し、医療者側と患者の間で確認するという方法が望ましいのではないかと考えた。同意取得後の次の段階である患者登録申請書では、同意説明文書の箇所を明らかにし、④の場合は確認した産婦人科専門医施設や医師名を明記し、⑤の場合は理由を明記し、登録するのが良いのではないかと考えた。

-2) 毎回の処方ごとに記入する処方要件確認書では、④や⑤に該当する B. 女性では、卵巣機能回復や全身状態回復の可能性のあることから、時間の経過とともに変

動する該当項目を追加することが良いのではないかと考えた。患者の状態により検査や確認時期が違ふことが予想されるため、次回の検査予定時期を記入することが良いのではないかと考えた。この毎回の処方時に B. 女性の条件に適合することを確認するのであれば、十分に胎児曝露を回避できるのではないかと考えた。

-3) 妊娠反応検査は、病院での対応が可能な状況であれば、血液検査でも、尿検査でもどちらでも選択可能となるよう追加したいと考えている。

a) 2012年2月から3月に、C. 女性患者を診察した経験のある16施設を訪問し、医師に面談した結果をまとめた結果から、患者会の改定案は規制当局提案内容と多くの点が一致している。先日開催された TERMS 第三者評価委員会にも提出したところ、患者自らリスク管理に関わるということが患者会改定案に明記されていることはよいとのコメントがあった。登録申請書については、医師の責任を明確にする目的で医師自ら署名する形式がよいのではないかと考える。④については、産婦人科医師名の記入欄を設けている点は、提案と同様である。処方要件確認書は、書面を簡潔にすることを希望している。

● 産婦人科専門医委員から、「産婦人科診療ガイドライン」の適用条件などについて、以下のコメントがあった。

-1) 同意書提案③の中で、C. 女性除外項目に「子宮発育不全」とあるが、「子宮形成不全」とする方がよいと思われる。発育不全は、例えば、中枢性やホルモンバランスが影響し、月経の調整ができない若年者の場合には、子宮を発育させることが可能となり、妊娠可能となることも考えられる。

-2) 同意書提案④と⑤は非常によいと思う。欧州の資料でも、Premature Ovarian Failure（早発卵巣不全）については、トレーニングされた Health Care Professional である産婦人科医がケース・バイ・ケースで判断するとなっている。50歳未満女性については、月経の状態だけでは B. 女性から除外できないが、閉経しているかどうかの判断のために50歳未満の女性患者全例にホルモン検査を実施することは、感度と特異性から難しいという結論となっており、そのような経緯で50歳未満の女性が C. 女性とされたのではないかと考えられる。

-3) 「産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編」が2011年に発行され、CQ310に早発卵巣不全（POF）の取り扱いがある。早発卵巣不全は病気であり、この診断基準は年齢が40歳未満、4～6カ月の無月経期間となっており、原発性無月経ではなく、エストロゲンと黄体ホルモンの両方を投与しても月経が起こらない第2度無月経であり、第2次性徴、つまり女性としての性徴があるという条件がある。これは、中枢ではゴナドトロピンという卵巣の刺激ホルモンが大量に産生され、高ゴナドトロピン状態である一方、卵巣からのエストロゲンホルモンは出ていない状況を満たす場合とされているが、高ゴナドトロピン値と低エストロゲン値の明確な定義はない。具体的な検査値は患者によって差があるが、エストロゲンは20pg/mL未満、ゴナドトロピンは40～50と幅があり、教科書的な

資料ではこのような記述が大多数を占めている。

- 4) 問題は、ガイドラインでは40歳～45歳未満の患者が対象から外れてしまうことにある。例えば42歳で、無月経が1年以上、高ゴナドトロピン値、低エストロゲン値であってもC.となってしまうことになり、「産婦人科診療ガイドラインに基づいて」と記載しない方がよいと思われる。年齢以外の部分では、「高ゴナドトロピン値、低エストロゲン値を満たす」あるいは、「卵巣機能停止」ではなく、「卵巣性無月経が長期間継続している」とする方法も考えられる。産婦人科医は「卵巣性無月経」で理解できる上、早発卵巣不全の定義では期間が4～6カ月となっている。RevMateでは1年以上の無月経が定義であるが、ホルモン検査不要とするために1年以上とされていると思われるため、欧州と同じ考え方で、無月経の期間についてはあえて明記せず、「長期間、卵巣性無月経が継続し、卵巣機能が停止していると産婦人科専門医が判断するもの」とすることでよいのではないかとと思われる。
- 5) ガイドラインの解説にも、卵巣機能が復活することがあるとの記述がある。元々は早発卵巣不全は病気とされており、それを復活させるための治療法が書かれているが、無月経について触れているCQは早発卵巣不全だけである。
- 6) 早発卵巣不全は可逆性であり、45歳未満の場合、特に若年者ほど卵巣機能が戻りやすい傾向にある。
 - a) 産婦人科診療ガイドラインに「準じて」などの記述により、若干緩和されるような印象と受け取られる可能性もあるのではないか。
 - b) 産婦人科専門医は臨床研修が5年で専門医試験合格者である。
 - c) C. 女性の除外項目に先天性の病態をあげるよりも、様々な症候群を包括する意味で「先天的に卵巣あるいは子宮がない」とすることがよいのではないか。
 - d) 「等（など）」を文書中に入れることにより、拡大解釈が起こることについての懸念がある。
 - e) 基本的に身体的な問題であるとの解釈が自然と思われる。全身状態だけでなく、局所的な症状によって性交渉ができない場合もあり、「等」によって包括されるのではないか。
 - f) 当委員会提言の注1（多発骨折で寝たきりなどの患者を想定しているが、さまざまなケースが考えられるため、「など」を加えた。外来通院している患者については、本人が理解してもパートナーが理解していない場合があると考えられるので慎重な判断が求められる。）、注2（化学療法による卵巣機能の廃絶を想定したが、卵巣機能が復活することがまれにあるため、産婦人科専門医の定期検査を条件とした。具体的な検査間隔はデータがないため特定していない。）として具体例を挙げており、主治医、産婦人科専門医の判断があり、幅があることが理解できるのではないか。
 - g) 「入院中、妊娠の機会」の前に「身体的理由により」を付加すると意味が狭められる。

- h) 身体的理由だけになってしまうと、軽症も入ってくる恐れがあり、「重篤な身体的理由」であれば明確になるが、「入院中」は独立したカテゴリーになる恐れがあるので、削除した方がよいのではないか。
- i) 局所的な理由は患者本人のみでしかわからない場合もあり、患者から申告は、患者もリスク管理に加わるという意思表示であり、申告しても認められないケースも考えられる。認められなければ C. 女性として分類され、より厳しい管理下におかれることになるので、申告することも想定した方がよいのではないか。
- j) 直接的に「性交渉の可能性がない」よりも「妊娠の機会がない」との表現がよいのではないか。
- k) 「主治医が妊娠の機会がないと判断した」とする方がよいのではないか。
- l) 新たな除外項目により、「条件付き B. 女性」などの新たな分類は設けず、B. 女性に全て含むことがよいのではないか。
- m) 処方要件確認書における患者区分の確認方法については、書類が複雑化するのを回避するために、全ての確認項目を同じ枠内に入れ、いずれかにチェックをつける方法がよいのではないか。
- n) 産婦人科専門医が判断する場合には、「適切に」では基準として裁量の幅が広いように感じられ、「定期的に」の方が明確になるのではないか。
- o) 産婦人科専門医の定期的な検査の予定時期を処方要件確認書に記入する項目を入れることについては、患者が処方ごとに検査を受ける必要がないよう、「患者の申告により」を挿入することがよいのではないか。

3. RevMate における個人情報の取り扱いについて

- 現状の RevMate においては、患者個人名が企業側に登録されているが、リスク管理上の意義などについて検討された。
 - 1) 企業側では他施設へ移った患者の重複登録の有無を確認しているが、実名でなくても管理可能であり、イニシャルでも可能ではないかという認識がある。
 - 2) 患者重複確認だけでは、氏名と生年月日を企業に登録している価値はないように思われる、治験と同様の取り扱いでよいのではないか。
 - 3) 多発性骨髄腫は、特殊な疾患であり、氏名と生年月日だけでも重大な個人情報であると思われる、他の方法で追跡できる識別手段を導入すべきである。
 - 4) 患者と病院とは氏名でつながっており、病院と企業は、イニシャルなどと生年月日だけではなく、RevMate には 10 桁の患者 ID があり、識別可能である。もし、患者個人まで確認が必要な事態が発生した場合には、医療機関の協力を得て対応をとることが可能である。
 - 5) 患者は紹介状によって受診するのが通常であり、薬剤を初回で患者の要望で処方することはあり得ない。このような手続きでは患者の意向を尊重できるよう、医療者が行うべき手続や手順を明確にして教育することが、患者二重登録を防

ぐために敷居を高くするより大事である。

- 6) 登録を患者イニシャルとした場合、何か発生した際は、患者登録番号と病院のカルテが繋がっているので照合・追跡が可能である。
- 7) 患者を登録することは、リスク管理以外に各分類の患者数推移などの集計に必要であるが、氏名は不要である。
- 8) TERMS では、患者は企業と同意契約を締結するという位置づけになっている。この契約をするのであれば、同意説明文書には患者署名が必要であり、それが企業側に登録されることになることは仕方ないが、患者の同意は文書で結ぶべきだと思われるが、患者が企業との間で契約すべきなのか。米国では患者と企業が契約を結ぶことになっているが、欧州では同意説明文書に患者は署名するが、施設の中でカルテに保管されるという形式となっている。
- 9) 患者氏名と疾患が全て企業に集められる方法というのは、本人が望んでいないのに一方的に行われ、行き過ぎではないか。
- 10) RevMate はあくまでも安全管理のためのシステムであるため、それ以外のメリットがあっても、それは犠牲にしなければいけない。あくまでもレブラミドを安全に使うシステムを作っているのであり、それ以外の目的で、患者氏名、生年月日など、安全管理上不要な情報は企業に登録する必要が全くない。
- 11) 重複登録を回避する方法として、患者が転院する場合には、その情報を企業に伝達する方法を RevMate の手順として追加するのがよいのではないか。ID 番号が入ったレブメイトカードを転院先でも引き継いで使用できるように申し合わせることで重複登録の回避も可能ではないか。
- 12) 登録申請書は患者の署名があり、企業にファクシミリで送信することになっているが、患者氏名をマスキングするなどして企業に提供しないようにするのがよいのではないか。
- 13) 患者が同意書に署名する際は、主治医に対して同意すると思っているが、主治医は病院または企業に対して同意していると感じているのではないか。
- 14) 法律的な解釈では、同意書をもって患者と製薬企業が直接契約を結ぶと言うことは難しい。
- 15) イニシャルの文字選択については、企業に任せ、用紙の形式も含め、企業側にドラフト作成を依頼する方がよいのではないか。
- 16) RevMate では薬剤管理代行者の氏名と電話番号も登録されているが、実際には利用されていないようであり、この件も検討すべきではないか。RevMate における薬剤管理代行者の登録は、まさに個人情報登録であり、薬剤のリスクを理解し、患者に寄り添ってもらえる人を決めてもらい、その確認が取得できれば登録は不要ではないか。

4. その他 RevMate の提言に関する項目について

- 1) 患者が服薬不可能となった場合の残薬の取り扱いについて、書類などの作成を

- し、RevMate 適正管理手順にも明記することが必要である。
- 2) 残薬返却対応についての説明書、患者やその家族に手渡し可能なものは、すでに企業側で検討に入っているなので、検討を重ね実施していきたい。

以上をもって、議事を終了し、議長は閉会を宣言した。