

## 第 16 回 RevMate 第三者評価委員会

[開催日時] 2014 年 11 月 26 日 (水) 18:00~20:30

[開催場所] 東京都内

[出席者：委員] 7 名

[出席者：オブザーバー] 3 名

[欠席者：委員] 2 名

### [議事]

#### 1. RevMate 第三者評価委員会開会の挨拶

#### 2. 本委員会の謝金の取扱、会則について

- 1) 謝金について、企業側に聴取したところ、現行の設定金額は、社内規定に則っており、同業他社でもほぼ同様の金額である。
  - a) 大学等の施設に所属する委員では、謝金額の上限は設定されている場合がある。
  - b) 各委員の所属団体の方針により、謝金及び交通費などの実費も受領不可の場合がある。
  - c) 謝金額については、出席委員の合意が得られた。
- 2) 謝金額の公表については、特に公表は行わない (案 1)、利益相反に係る自己申告において、謝金としての受取額を含めて申告することとし、これを公表する (案 2)、上記の設定金額を直接公表する (案 3) の 3 案について、以下の議論がされた。
  - a) 改訂版会則第 19 条では、本委員会における運営費、委員謝金、委員旅費は企業が負担することとなっており、本委員会のウェブで会則を公開し、さらに受領していない委員がいる旨を書き加えれば、公表と同じ意味をもつのではないか。
- 3) 謝金の公表に伴う利益相反申告について、以下の議論がされた。
  - a) 利益相反申告の対象となるレブラミドと競合する 3 品目は、厚労省のルールが適用されており、売上順に 3 品目となっており、具体的な製品名、会社名は定めていない。基本的な考え方は、効能効果、薬理作用等の類似性、売上高等の観点から、開発中の製品を含め市場において競合することが想定される製品を選定することとなっているため、厚労省では毎回サリドマイド関係の審議をする際には、セルジーン、藤本製薬、ヤンセンファーマの 3 社について申告を依頼している。会則に盛り込む場合は、品目が変わる可能性があることを踏まえる必要があると思われる。事務局が規定に基づき 3 品目を選び、申告を依頼する際に通知する方法もある。

- b) 申告の回数は、1年1回でよいのではないか。
- c) 申告の区分については、過去3年間で最も金額が高い1年間の申告をし、500,000円未満、500,000円から5,000,000円、5,000,000円超の区分のいずれかに印を付ける案で委員の合意が得られた。

### 3. 本委員会事務局運営担当会社の変更に伴う挨拶

### 4. 企業からの追加調査報告書について

- 1) 企業の態度、姿勢の問題であり、この問題で委員会の時間をこれ以上費やすことは、意味がないようにも感じられる。一方、患者との関係により本問題に関わっている関係者の気持ちは非常に大事でもある。
- 2) 元委員の発言中では、規制を緩めようとする意図は見られなかったように思われるため、過去に遡り確認する必要は感じていない。
- 3) 報告書では、改善策の目標到達プロセスを含め、配慮された報告になっており、提出された報告書を企業側の最終報告として承認し、委員選出当時の経緯が明らかにならなかったことは非常に残念であったことを付け加えることで合意された。

### 5. 委員会の第2報の原案について

- 1) 今回の議論により、第2報原案に修正を加え、電子メール等で最終確認をする。
- 2) 第2報原案にある企業側の報告書の公開については、企業へ確認することとなった。

### 6. 委員委嘱期間について

- 1) 会則では、委員の任期は1年となっており、11月あるいは12月の初旬から1年との提案があり、委員の合意が得られた。
- 2) 第15回、第16回委員会への出席については、事務局から個別に委員会出席依頼状を委員長名で送付することで委員が了承した。

### 7. RevMate 運営委員会の運用状況報告

- セルジーン株式会社から以下の報告があった。
  - 1) 第34回 RevMate 運営委員会において、登録基準外医師 A（血液学会認定専門医の資格は無いが、診療経験6年以上、日本血液学会会員歴3年以上、連携する

産婦人科、血液内科専門医がいる場合)の医師から申請があり、運営委員会で了承された。

-2) 登録基準外医師 B (診療経験 6 年未満、日本血液学会会員歴 3 年未満、または日本血液学会非会員、連携する産婦人科医、連携する血液内科専門医がいる場合)の医師 (診療経験 6 年未満、日本血液学会会員歴 3 年以上) から申請があり、了承された。

-3) A 病院から、患者が 2014 年 1 月 8 日外来受診時に 16 カプセル紛失したとの事例があった。2013 年 12 月 18 日レブラミドカプセル 2 カプセル分 1 を 21 日分処方された患者は 12 月 30 日までは、医師の指示通りに内服した。31 日に内服しようとしたところ、紛失に気付いた。これは患者が旅行中であり、帰宅後、自宅を探したが見つからなかった。本事例に関しては、追加の詳細調査は行わないが、本情報は記録することが運営委員会で了承された。

a) クリニックでレブラミドが処方される場合は、処方医師が責任薬剤師を兼務し、院内処方が行われているとのことだが、RevMate では院内処方とし、院内の医師と薬剤師によるダブルチェックが基本となっている管理手順である。責任薬剤師を処方医師が代行してしまうと 1 人で全てをチェックし、薬剤を交付しているのであれば、RevMate の根幹が崩れてしまうのではないかと。

b) 開業医による処方、調剤は 1 人で全てのチェック業務を行うことで、当事者のエラーを防ぐことができないため、ハイリスクな事案である。不必要な誤薬を無くすための管理手順であることが本来の RevMate の主旨であるため、開業医による責任薬剤師兼務の事例は、再検討すべきである。

c) 個人医院による処方、責任薬剤師を医師が兼任している件は、企業内で外部の意見も聴取した上で、今後の対応を検討する。

d) 医師が責任薬剤師を兼務している事例があることを、厚労省、本委員会へ報告し、今後の改善を求めたい。

e) RevMate では、責任薬剤師の登録基準の例外規定があり、「患者のアクセスが制限されている状況において処方医師自らが調剤せざるを得ない場合においては、RevMate 運営委員会の審議を経て、責任薬剤師の業務代行者としての申請が可能である」と記載されている。これは、限定された状況を想定してのことが考えられるが、徐々に制限が緩和される方向になっているように思われる。

f) 運営委員会の構成は、セルジーン社内スタッフ、大学病院血液内科医師、産婦人科医師が参画しているが、外部に公表しないよう医師本人の希望があり氏名を公表していないが、利益相反の報告は受けている。

## 8. 新規多発性骨髄腫治療薬承認に伴う RevMate の改定案について

- セルジーン株式会社から新薬承認後の RevMate 改定案の策定状況について報告され、質疑が行われた。

- 1) 新規多発性骨髄腫治療薬は、2014年7月に承認申請し、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）指定を受けて迅速審査対象となった。承認後の適正管理手順は、既存のRevMateを改定して胎児の薬剤への曝露防止プログラムを策定する計画としている。
- 2) 新薬は、サードラインという位置付けで開発した。レブラミド、ボルテゾミブによる治療での不応例、再発例に対する新規治療薬としている。2013年2月に米国、同年8月に欧州でそれぞれ承認され、発売済みである。
- 3) 新薬は、ウサギおよびラットの試験で胎児に催奇形性を認め、レブラミドと同様に注意が必要である。レブラミドと構造式が類似している。
- 4) 新薬の薬剤管理手順は、米国本社とも協議し、新薬とレブラミドの2剤を一括管理できるシステムとしてRevMateを再構築することとなった。その根拠は、胎児の薬剤曝露防止に関して、TERMS、RevMate、新薬を別々に管理する場合に懸念される現場の混乱を避けるためである。新薬は、レブラミドを使用している医療関係者がおおむね重複し、新薬を処方される患者はレブラミド処方歴がある場合が多いと考えられるため、レブラミドと同じ手順を導入することで、比較的スムーズに取り扱えるのではないかと考えた。この方針は、世界各国においても統一した手順、システムで管理することを本社が推奨しており、国内でもその方針に沿った。
- 5) 新薬承認後のRevMateの改定の主な項目は、処方前にセルジーン社担当者が、処方医師と責任薬剤師に対して新薬に関する教育を行い、改定RevMateの手順遵守の同意を取得する。患者に対しては、新薬への薬剤変更があってもレブラミドと同様の手順が実施されることを医師から説明し、同意を取得する。処方箋発行などの手順には変更はなく、同じレブメイトカードを使って新薬が処方される。調剤においては、薬剤師から新薬の服薬指導を行う。継続処方においてもほぼ同じ手順が行われる。
- 6) 新薬承認後のRevMate改定のキーポイントは、登録医師、登録責任薬剤師への事前教育と同意取得を必須とし、説明会出席記録と同意書の提出をもって登録することとし、レブメイトセンターで管理し、受講記録、同意書を入手していない場合は処方できないこととする。患者には、新薬処方時に必ず同意を取ることとし、処方医師は、患者が服用する薬剤について理解可能な説明をし、RevMate遵守の同意を個々の薬剤の初回処方時に文書で取得する。再申請は不要であり、すでに発行済みのレブメイトカード1枚で各薬剤の処方が可能となる。
- 7) 患者登録申請書は、患者がRevMateに初回登録される際の用紙であるが、これまでは、同意をこの用紙で取得していた。同意説明文書では、同意内容については記載されているが、署名欄がなかったため、今回の改訂にともない、署名欄を移した。同意書については、レブラミドと新薬で別途取得するよう様式は別としている。この同意書は、3枚複写とし、1枚目は患者へ、2枚目は医療機関保管用、3枚目はレブメイトセンターで保管することとする。

- 8) 処方要件確認書では、投与薬剤および同意取得の確認欄を追加した。投与薬剤の項目にレブラミドまたは新薬にチェックを入れ、どちらの薬剤を処方されるか、初回処方時には同意を取得したことをチェックして、確認欄とした。初回処方時には、患者の同意取得のうえで処方したことを薬剤師が把握できるようにする。
- 9) 患者登録申請書では、薬剤管理代行者が署名することが手順書に記載されていたが、今回の改定においては、この「または薬剤管理代行者」を削除し、あくまでも同意は患者自身、あるいは代諾者の方が署名するということとし、新書式においては、患者署名欄とその代諾者の署名欄の二つを用意した。
  - a) 患者の受診施設が変わっても、再申請や再登録は不要である。
  - b) 新薬の5年生存率等、副作用の詳細、催奇形性の強さ、催奇形性が発生する薬剂量、ヒトにおける精液への移行については、後日詳細資料を提供することとなった。
  - c) 新薬は、レブラミドとボルテゾミブの不应例にも効果があるため、患者は期待している。基本的には新薬も構造上、セレブロンでターゲットは決まっているが、それ以外のマルチアクションがあり、各薬剤で異なるという特徴があると考えられる。
  - d) 既存の2剤により治療が行われた後、新薬での治療までに1~2年程度の間隔がある場合も想定され、その際にC.女性であった患者がB.女性に変わっていることや薬剤管理代行者が変わることなども考えられる。登録申請は再度する必要がないことは利便性が高いと感じるが、前治療から間隔があいてしまった場合には、前治療での登録状況が不明な場合も考えられるため、治療再開連絡書などにより、患者区分や薬剤管理代行者を記載、確認するほうがよいのではないか。
  - e) 化学療法により卵巣機能が停止した場合でも、治療が行われない期間に月経が復活する場合もまれにあるため、新薬による治療再開時には、再確認が必要と考える。
  - f) 新薬承認後の改定 RevMate での手順では、処方要件確認書に患者区分の確認があり、B.女性については詳細にチェックすることになり、C.女性についても避妊を具体的に注意喚起しており、チェック項目によって医師が気づくようになっているのではないか。
  - g) 新薬治療後にまたレブラミドに戻ることも予想され、薬剤変更の度に申請書が増えることで煩雑になることは避けたい。レブメイトカードを持っている患者であれば、登録済みであり、その際にB.女性、C.女性のチェックは可能である。
- 規制当局から新薬承認までの予定について報告があった。
  - 1) 改定 RevMate の内容については、厚労省安全対策調査会に諮ることになる。通常、パブリックコメントを30日間募集し、その後に医薬品審査部会で承認の見

通しが立った段階で、安全対策調査会でパブリックコメントの結果も含め、最終的な手順についての議論をすることになる。

- 2) 現時点では、2014年12月頃からパブリックコメントを30日間募集し、2015年1月後半から3月頃までに安全対策調査会、またその前に審査部会の開催が見込まれている。

以上をもって、議事を終了し、議長は閉会を宣言した。