

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調査・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 強い催奇形性を有する医薬品の適正な安全管理手順の調査研究
(英語) In appropriate safety management procedures for pharmaceuticals with strong
teratogenic properties Prospective Intervention Cluster Randomized Non-
Inferiority Comparative Study (Report)

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 鈴木 憲史
(英語) Suzuki Kenshi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 日本赤十字社医療センター・骨髄腫アミロイドーシスセンター・顧問
(英語) Japanese Red Cross Medical Center・Myeloma Amyloidosis Center・Advisor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

背景

強い催奇形性を有するサリドマイド系薬剤の処方には、厳格な薬剤安全管理手順の実施に加え妊娠回避行動の遵守が条件となる。患者は事前に医師又は薬剤師から服用上の注意事項について口頭および書面(手順書 TERMS や RebMate) で詳細な説明を受け、正しく理解できていると確認されたうえで治療をスタートする。遵守状況の継続を確認するため患者には「定期確認票」を記入、提出してもらう方法が導入されたが、プライバシーに踏み込む質問に定期的に紙面回答を求められる患者のみならず、確認を義務付けられる医療者側にも精神的負担が大ききとして問題が提起された。

既に 2016 年から 2018 年にかけて実施された研究(「患者に対してセンシティブな内容(性交渉や避妊等)を説明する医療従事者向け教育プログラムの策定に関する研究」)の結果を踏まえ、医療従事者向け教育資料が作成されたことで医療コミュニケーションスキルの向上が図られているが、さらなる負担軽減のため、安全管理手順の簡素化に向け科学的検証を行う必要があるとの観点から 2019 年に本研究を開始した。

研究対象および方法

本研究は、参加 31 施設においてサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドいずれかの薬剤を 1 年以上服用中で、かつ研究に同意した患者の中から、薬剤服用上の注意事項を正しく理解し、遵守行動を継続できているかを定期的に確認する「定期確認票」を指示された間隔で提出し、かつ 2 回の「理解度調査」に答えた男性 208 名および妊娠可能性のある女性 7 名、計 215 名を最終的な解析対象にした。

対象は、「定期確認票」提出の間隔により「**非延長群**」(本調査開始以前と同様の男性 2 か月、女性毎月)、「**4 か月延長群**」(同票提出を 4 か月毎に延長)および「**6 か月延長群**」(同票提出を 6 か月毎に延長)に無作為に割り付けるが、被験者単位ではなく研究施設を単位とするクラスターランダム化とし、割り付け比 1 : 1 : 1 とした。研究施設による割り付け比は「大学病院」、「500 床以上病院」、「499 床以下病院」を層別因子とし、それぞれ 1 : 1 : 1 とした。

試験方法は、7 つの設問からなる「理解度調査」を試験開始時(1 回目調査)と 24 週時(2 回目調査)に実施し、正答割合を比較した。

解析結果

主たる解析対象集団を最大の解析可能集団として、性別を因子とする層別解析に基づく群間の理解度調査での正答割合の差およびその両側 95%信頼区間を混合効果モデルにより推定した。混合効果モデルの固定効果は割り付け因子とし、共分散構造は無相関または複合対象とした。非劣性マージンは 10%と設定し、理解度調査正答割合の群間差の両側 95%信頼区間の上限が 10%を下回った場合、非劣性が証明されたと判断した。

「理解度調査」設問 7 は「定期確認票」提出の間隔が延長されることによる行動・意識変容に関する質問であるが、設問 7 まで含めた解析結果では、全体では 1 回目 69.8%、2 回目は 73.5%と改善した。群別では、非延長群 62.7%→74.6%、「4 か月延長群」は 75.9%→79.3%、「6 か月延長群」では 70.4%→69.4%であった。施設別では、全問正答割合は「499 床以下病院」がやや低い傾向がみられ、男女別では女性の意識が高いことが分かった。

2 回目の理解度調査票において、設問 7 を除いた 6 問の正答割合は 87.0%であった。すべての群で 1 回目

(82.7%–83.1%) より 2 回目 (84.7%–89.8%) の正答割合が高く、その中でも規模の大きい病院ほど正答割合が高い傾向がみられた。女性参加者が 7 名しかおらず性別を因子とする層別解析は実施できなかったが、男女別の正答割合は男性 (86.5%) より女性 (100%) が高かった。

施設区分は「大学病院」と「500 床以上病院」では正答割合はほとんど変わらなかった一方で、「499 床以下病院」の係数は -0.65679 となり、「大学病院」を 0 としたときにマイナス側となっているため、正答割合は悪い傾向にあるが、統計的に有意ではなかった。

個人差や施設の効果を調整した混合モデル解析では、「非延長群」と「延長群」(4 か月延長群+6 か月延長群) の正答割合を推定したところ、「非延長群」の全問正答割合の推定値は 72.0%であり、「延長群」は 78.7%であった。女性群でも同様の傾向であった。正答割合の差の推定値は 6.8%であり、「延長群」で正答割合が高い傾向がみられたが、95%信頼区間が 0 を含んでおり、統計的有意差はなかった。

さらに、分散分析を用いて三群の平均値の比較を行い、三群間に差があるかも調べた。各郡の 1 回目と 2 回目の正答数の平均値は「非延長群」で $6.08 \rightarrow 6.16$ 、「4 か月延長群」は $6.10 \rightarrow 6.15$ 、6 か月群で $6.03 \rightarrow 6.04$ であった。正答数の平均値は「非延長群」で 0.08、「4 か月延長群」は 0.04、「6 か月延長群」で 0.01 と改善しており、1 回目、2 回目、変化量はいずれも有意差はなかった。

考察

研究計画書作成段階では、7 設問で解析することとなっていたが、2022 年 3 月 22 日の班会議の際に、行動変容を確認するための質問である「設問 7」まで含めるのは期間延長の非劣性の検証には不適切と判断、6 設問での検証を行った。「延長群」と「非延長群」の差の推定値は -6.8% 、信頼区間は $-20.1\% \sim 6.6\%$ と、その上限は事前に設定した許容範囲 10%を下回っていることから、どちらの正答率が有意に高いとは言えず、事前に設定した許容範囲のもと、今回は結果として非劣性が検証できたと判断して問題ないと結論づけた。

「設問 7」の正答割合からは 86%の患者は催奇形性に常に高い意識を維持していることが確認され、12%の患者には今回の介入試験で催奇形性をリマインドできたといえるものの、服薬指示事項遵守を継続させるためのこれまでの手順や患者教育の結果としてこの数値を受け止めるなら、十分高い値とは言い難い。

結論

催奇形性薬剤を服用する患者の安全管理意識と妊娠回避の遵守状況を継続的に確認するために用いる「定期確認票」は、今後、男女いずれも 4 か月または 6 か月に 1 回の提出でよいと思われる。患者、医療者双方の負担軽減に向けた取り組みをさらに進めていく必要があると同時に、本研究において実施した患者の「理解度調査」の結果からみれば、患者によりわかりやすい説明、遵守行動継続のためのリマインド手法などの検討も求められる。

本試験は、「定期確認票」の有効性に関する AMED の 2019–2021 年度研究である「強い催奇形性を有する医薬品の適正な安全管理手順の調査研究」報告で、UMIN 臨床試験登録 (UMIN-CTR) 試験 ID: UMIN T000007671 である。

In this study, we scientifically verified whether there was any difference in patients' awareness of compliance depending on the length and shortness of the confirmation interval using the "periodic confirmation sheet" for thalidomide drugs, and examined more appropriate drug safety management procedures. While safety has been emphasized since the introduction of drug safety management procedures, simplification of appropriate drug safety management procedures to reduce the burden on patients and healthcare professionals, which has not been done so far, was examined in a prospective intervention cluster randomized non-inferiority-controlled trial. The subjects included patients who had received either thalidomide, lenalidomide, or pomalidomide treatment for more than one year at the beginning of the study, but did not include female patients B who had no chance of becoming pregnant. Thus, male patient A (male myeloma patients with possible semen-mediated teratogenicity over 18 years of age) and female patient C (female patients with the possibility of pregnancy) were included in 31 institutions with 215 participants (208 men and 7 C women).

Subjects randomly clustered the group of patients who used periodic confirmation slips in the conventional confirmation period (hereinafter referred to as the "non-extended group") and the patient group that extended the confirmation period to 4 months or 6 months in units of cooperating facilities rather than on a subject basis.

There were no cases of pregnancy as a safety concern. As a result, in the analysis test results including Question 7 in the research proposal, the percentage of those who answered all the questions correctly in the first time was 69.8% in the whole by extension, and the ratio improved to 73.5% in the second time. By group, 62.7% → 74.6% in the non-extended group, 75.9% → 79.3% in the 4-month extended group, and 6 months extended In the group it was 70.4% → 69.4%. By facility size, the percentage of correct answers to all questions tended to be slightly lower in hospitals with 499 beds or less.

In the 24-week comprehension questionnaire, the percentage of correct answers to all 6 questions 1-6, excluding Question 7 to confirm behavior change, was 87.0%. By group, it was 89.8% in the non-extended group, 87.9% in the 4-month group, and 84.7% in the 6-month group. Comparing the percentage of correct answers to all 6 questions at the beginning of the exam (1st time) and the 2nd time, the percentage of correct answers in the second time (84.7-89.8%) was higher than the first time (82.7-83.1%) in all groups. It was high, and among them, the larger the hospital, the higher the accuracy rate. Non-inferiority was also shown by the mixed-effect model in patient groups whose confirmation period was extended to 4 or 6 months. In the future, it seems that male patient A and female patient C can also fill in the periodic confirmation form once every 4 or 6 months.