

サリドマイド及びレナリドミドの安全管理に関する検討会

2023年5月19日 16:00～18:00

日本医療研究開発機構（AMED）からの研究補助を受け、課題番号19mk0101140
研究開発課題名：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

強い催奇形性を有する医薬品の適正な安全管理手順における 前向き介入クラスターランダム化非劣性比較研究

鈴木 憲史¹⁾ 藤井 知行²⁾ 入山 高行²⁾ 佐藤 泰憲³⁾ 川崎 敏克⁴⁾ 林 邦彦⁵⁾ 遠藤 一司⁶⁾

- 1) 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
- 2) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院女性診療科
- 3) 学校法人慶應義塾慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
- 4) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 薬剤部
- 5) 国立大学法人群馬大学 大学院保健学研究科
- 6) 一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会 監事



COI 開示

発表者名： 鈴木憲史

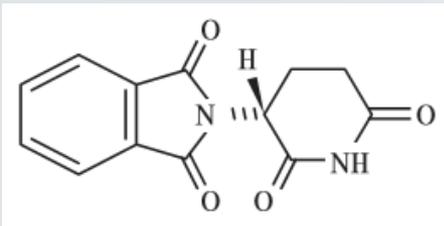
演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

- ① 顧問： なし
- ② 株保有・利益： なし
- ③ 特許使用料： なし
- ④ 講演料： ヤンセンファーマ株式会社 ノバルティス株式会社
セルジーン株式会社、 小野薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社 BMS株式会社
サノフィ株式会社
- ⑤ 原稿料： あり
- ⑥ 受託研究・共同研究費： なし
- ⑦ 奨学寄付金： なし
- ⑧ 寄付講座所属： なし
- ⑨ 贈答品などの報酬： なし
- ⑩ 企業や営利を目的とした団体の被雇用者である：有 株式会社SRL
- ⑪ 試料・薬剤などの提供： なし
- ⑫ 適応外使用： なし

本講演には一部、本邦での未承認薬もしくは保険適応外の
効能・効果、用法・用量に関する内容が含まれます。
各薬剤の使用に当たっては、製品添付文書などをご参照ください。

サリドマイドの歴史

- ✓ 1957年、西独のグリュネンタール社は、自社合成したグルタミン酸誘導体のサリドマイドを催眠鎮静薬「コンテルガン」の販売名で発売。
- ✓ 英国のデスティラーズ社が「ディスタヴァル」、スウェーデンのアストラ社が「ニューロセディン」の販売名で販売。
- ✓ 日本では大日本製薬がグリュネンタール社と異なる合成法でサリドマイドを合成。
- ✓ 1958年に睡眠薬として「イソミン」の販売名で発売。
- ✓ 1960年にサリドマイドを配合した胃腸薬「プロバンM」を大衆薬として発売。



Advertisement for IsoMin (イソミン錠), a hypnotic drug. The text is in Japanese and describes the drug's effectiveness and safety. It mentions that it is derived from glutamic acid and is suitable for long-term use. The advertisement includes a black and white photograph of a person's face, likely representing the target audience or the effect of the drug. A small logo with the letter 'P' is visible in the bottom right corner of the advertisement.

サリドマイドの被害

- サリドマイドは、服用した本人への副作用として、多発性神経炎、中枢神経刺激症状などの神経系の障害。
- サリドマイドを服用した妊婦の児に、重症の四肢の欠損症（無肢症、海豹肢症、奇肢症、母指三指節症）や耳の障害（難聴、無耳症、小耳症）などが認められ、サリドマイド胎芽病と呼ばれている。

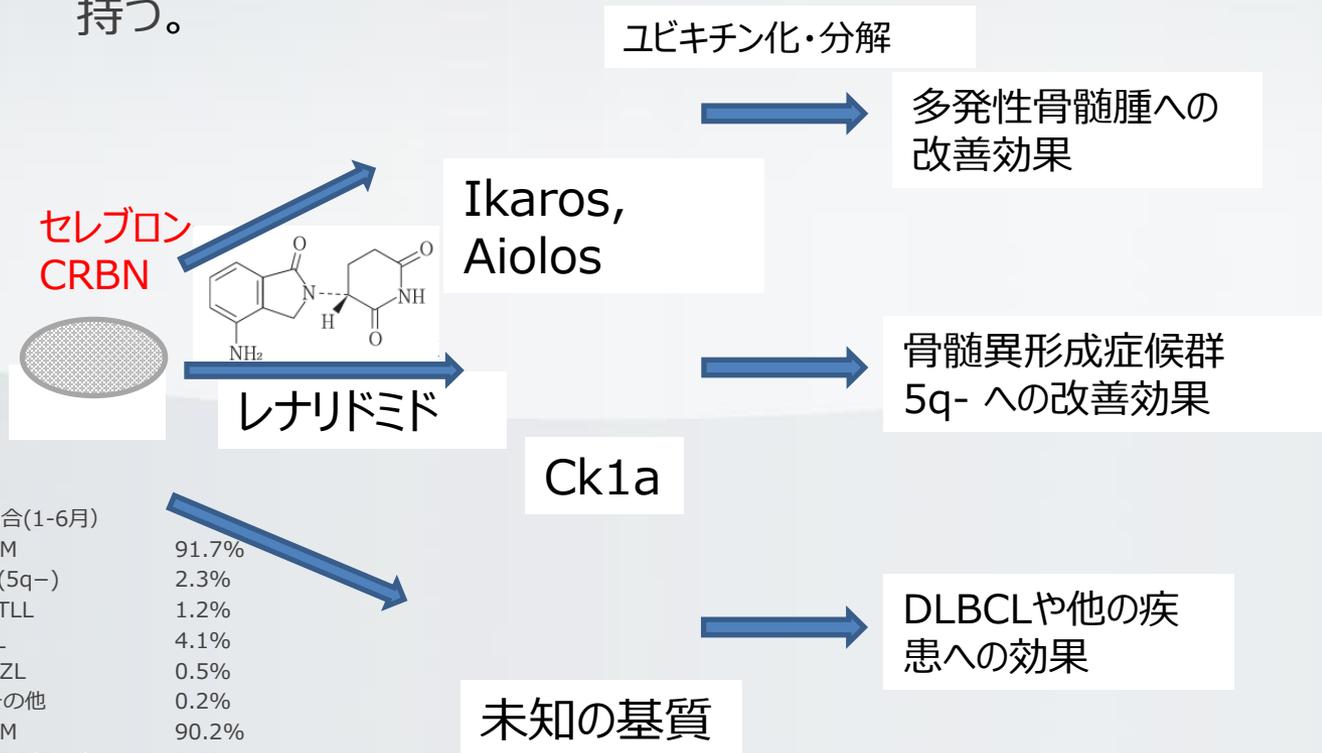
サリドマイド胎芽病患者は、西独3,049例、日本309例、英国201例、カナダ115例、ブラジル99例、イタリア86例、全世界では3,900例が報告されており、30%の死産があったと推定されており、総数は5,800例程度と推定されている。

<http://www008.upp.so-net.ne.jp/ishizue/aboutthalidomide.html>

生年	男	女	合計
1959	6	6	12
1960	16	9	25
1961	34	24	58
1962	88	74	162
1963	24	23	47
1964	2	2	4
1969	1	0	1
計	171	138	309

IMiDsとセレブロン制御

サリドマイドはセレブロン（CRBN）をターゲットとして結合し、CRBN E3ユビキチンリガーゼ複合体の酵素活性を改変する。それにより催奇性が誘導され、S体の方がR体よりも約10倍高い活性を持つ。



レブラミド処方疾患	2022年の割合(1-6月)
A男性49.9%	MM 91.7%
	MDS(5q-) 2.3%
	ATLL 1.2%
	FL 4.1%
	MZL 0.5%
	その他 0.2%
B女性49.2%	MM 90.2%
	MDS(5q-) 3.4%
	ATLL 1.4%
	FL 3.9%
	MZL 0.8%
	その他 0.3%
C女性0.9%	MM 89.6%
	MDS(5q-) 3.0%
	FL 3.7%
	その他 3.7%

伊藤拓水他：サリドマイドの標的ユビキチンリガーゼ“セレブロン”とその機能、医学のあゆみ、256(8) 891-895, 2016

継続して服用する時

2回目以降は、遵守状況と残薬が確認されます



2回目以降のレブラミド及びポマリストの処方・調剤は、以下の手順で行われます。

- (1) 主治医から、レブメイトのことや守っていただきたいこと(遵守事項※)について説明を受けます。
- (2) 前回処方されたレブラミド及びポマリストの飲み残しの有無とそのカプセルの種類と数が確認されます。
- (3) 主治医から受け取った処方箋、**遵守状況確認票**などの書類一式を薬剤部(薬局)に提出してください。
- (4) 薬剤師から、再度、レブメイトの遵守事項についての説明を受けます。
- (5) レブラミド及びポマリストが手渡されます。また、定期的にレブメイトの遵守状況を確認する「**レブメイト定期確認票**」が手渡されます。必ず記入のうえ、診察時に主治医に提出してください。

ただし、患者区分がC女性の患者さんは、上記のほかに、**妊娠の回避が適切に行われていること、妊娠反応検査が「陰性」であることを、4週間を超えない間隔で確認**されます。

レブメイト定期確認票

薬剤師 → 患者 → 薬剤師 → RevMate®センター宛 FAX: ☎0120-021-507
TEL: ☎0120-071-025

60271

レブメイト®定期確認票

枠線から出ないように記入してください。
チェックボックスは該当する に を記入してください。

A 男性

これはレブメイト®の手順が守られているか、確認するためのものです。

記載されているレブメイト®の患者IDと生年月日が正しいか確認の上、質問事項にご回答いただき、担当医師又は薬剤師に提出してください。
この確認票に記載された個人情報、レブメイト®以外の目的に使用されることはありません。また、厳重に管理されます。

A男性の方へ

最近2カ月間の行動を思い出して、その実際の状況を教えてください。(必ず、回答のどちらか一方に○を記入してください)。
なお、質問によっては、あなたの生活に当てはまらないこともあるかもしれませんが、この確認票はすべてのA男性を対象にしていますので、ご了承ください。

記入例	お薬の保管・管理を適切に行いましたか?	適切に管理した	<input type="radio"/>	適切に管理できなかった	<input type="checkbox"/>
-----	---------------------	---------	-----------------------	-------------	--------------------------

質問	回答	
1 お薬の保管・管理を適切に行いましたか?	適切に管理した	適切に管理できなかった
2 過去2カ月の間、性交渉がなかった、又は規定された避妊方法を行いましたか?	性交渉がなかった、又は、適切な避妊をした	適切な避妊ができなかった
3 お薬を他人へ譲渡したり、あるいは廃棄しましたか? ※薬剤部(院内薬局)への残薬を返却された場合は、「譲渡」や「廃棄」に該当しませんので、ご注意ください。	譲渡したり廃棄していません	譲渡又は廃棄しました
4 お薬を紛失しましたか?	紛失していません	紛失しました

記入日	年 月 日	患者氏名	※
-----	-------	------	---

※患者氏名はFAX送信時、黒塗りとなる加工を施しております。

以上で確認は終了です。ご協力ありがとうございました。

薬剤師記入欄	薬局ID	<input type="text"/>	医療機関名	<input type="text"/>
	レブメイト®の患者ID	<input type="text"/>		
	患者の生年月日	大正 昭和 平成 西暦	<input type="text"/>	年 <input type="text"/>
	定期確認票交付日	20 <input type="text"/>	年 <input type="text"/>	月 <input type="text"/>

定期確認票交付番号 (RevMate®遵守状況確認票受領連絡書に記載)

薬剤師 → 患者 → 薬剤師 → RevMate®センター宛 FAX: ☎0120-021-507
TEL: ☎0120-071-025

60272

レブメイト®定期確認票

枠線から出ないように記入してください。
チェックボックスは該当する に を記入してください。

C 女性

これはレブメイト®の手順が守られているか、確認するためのものです。

記載されているレブメイト®の患者IDと生年月日が正しいか確認の上、質問事項にご回答いただき、担当医師又は薬剤師に提出してください。
この確認票に記載された個人情報、レブメイト®以外の目的に使用されることはありません。また、厳重に管理されます。

C女性の方へ

最近1カ月間の行動を思い出して、その実際の状況を教えてください。(必ず、回答のどちらか一方に○を記入してください)。
なお、質問によっては、あなたの生活に当てはまらないこともあるかもしれませんが、この確認票はすべてのC女性を対象にしていますので、ご了承ください。

記入例	お薬の保管・管理を適切に行いましたか?	適切に管理した	<input type="radio"/>	適切に管理できなかった	<input type="checkbox"/>
-----	---------------------	---------	-----------------------	-------------	--------------------------

質問	回答	
1 お薬の保管・管理を適切に行いましたか?	適切に管理した	適切に管理できなかった
2 過去1カ月の間、性交渉がなかった、又は規定された避妊方法を行いましたか?	性交渉がなかった、又は、適切な避妊をした	適切な避妊ができなかった
3 お薬を他人へ譲渡したり、あるいは廃棄しましたか? ※薬剤部(院内薬局)への残薬を返却された場合は、「譲渡」や「廃棄」に該当しませんので、ご注意ください。	譲渡したり廃棄していません	譲渡又は廃棄しました
4 お薬を紛失しましたか?	紛失していません	紛失しました

記入日	年 月 日	患者氏名	※
-----	-------	------	---

※患者氏名はFAX送信時、黒塗りとなる加工を施しております。

以上で確認は終了です。ご協力ありがとうございました。

薬剤師記入欄	薬局ID	<input type="text"/>	医療機関名	<input type="text"/>
	レブメイト®の患者ID	<input type="text"/>		
	患者の生年月日	大正 昭和 平成 西暦	<input type="text"/>	年 <input type="text"/>
	定期確認票交付日	20 <input type="text"/>	年 <input type="text"/>	月 <input type="text"/>

定期確認票交付番号 (RevMate®遵守状況確認票受領連絡書に記載)

レブメイト定期確認票（様式27）運用の改訂

1 定期確認票を、直接、薬剤師にも提出できるようになりました。

薬剤部



改訂前

提出先は医師のみ

改訂後

提出先は医師または薬剤師

2 「B女性」の定期確認が不要になり、定期確認票から「B女性」用の様式がなくなりました。

改訂前

A男性 B女性 C女性

頻度 2か月ごと 6か月ごと 1か月ごと



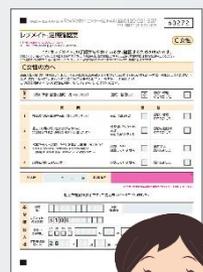
改訂後

A男性 B女性 C女性

頻度 2か月ごと **不要** 1か月ごと

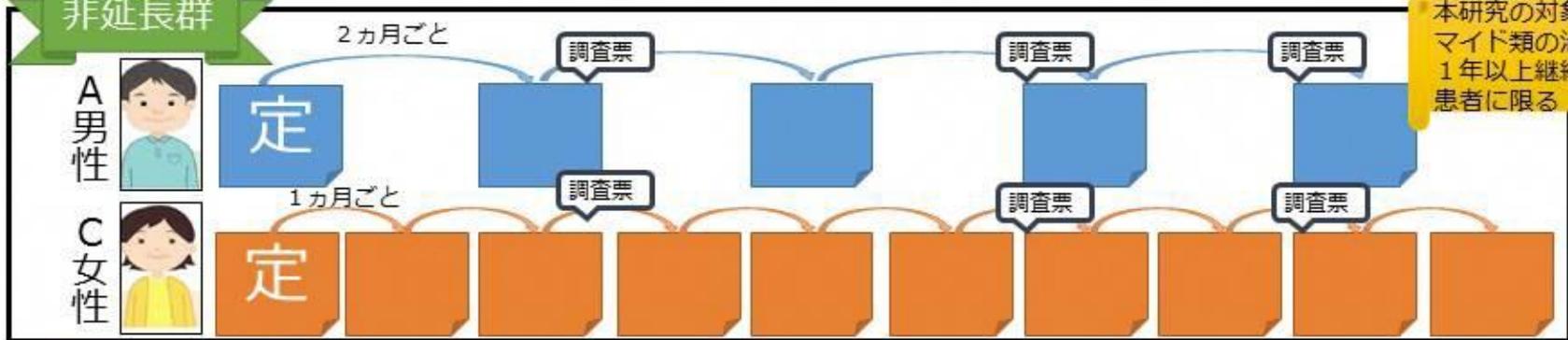


「B女性」は定期確認票の提出が不要



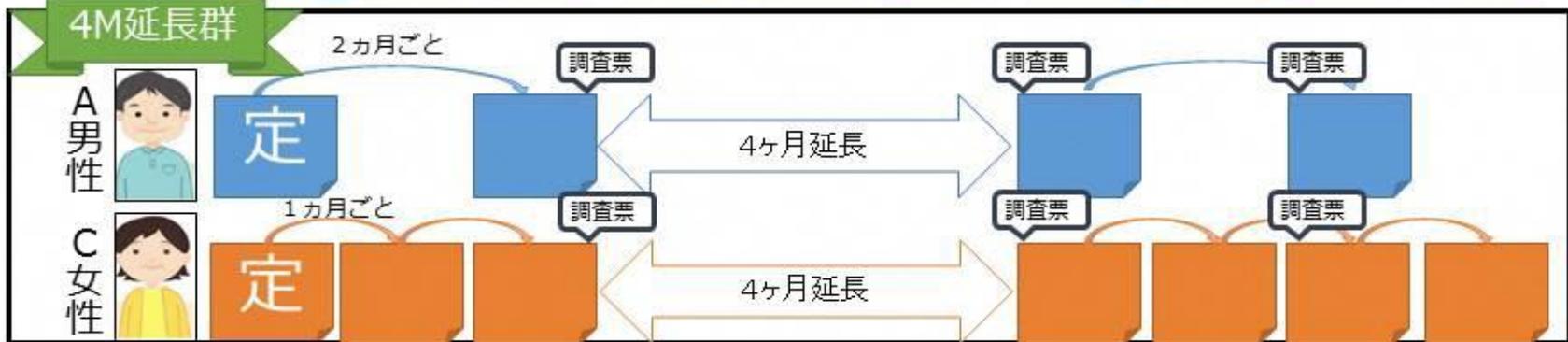
研究イメージ

非延長群

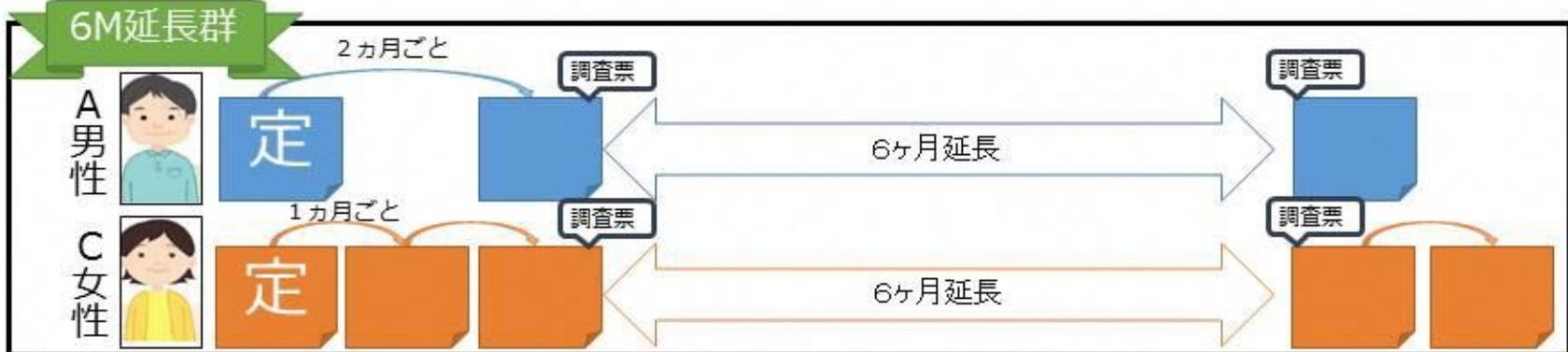


本研究の対象者はサリドマイド類の治療を始めて1年以上継続している患者に限る

4M延長群



6M延長群

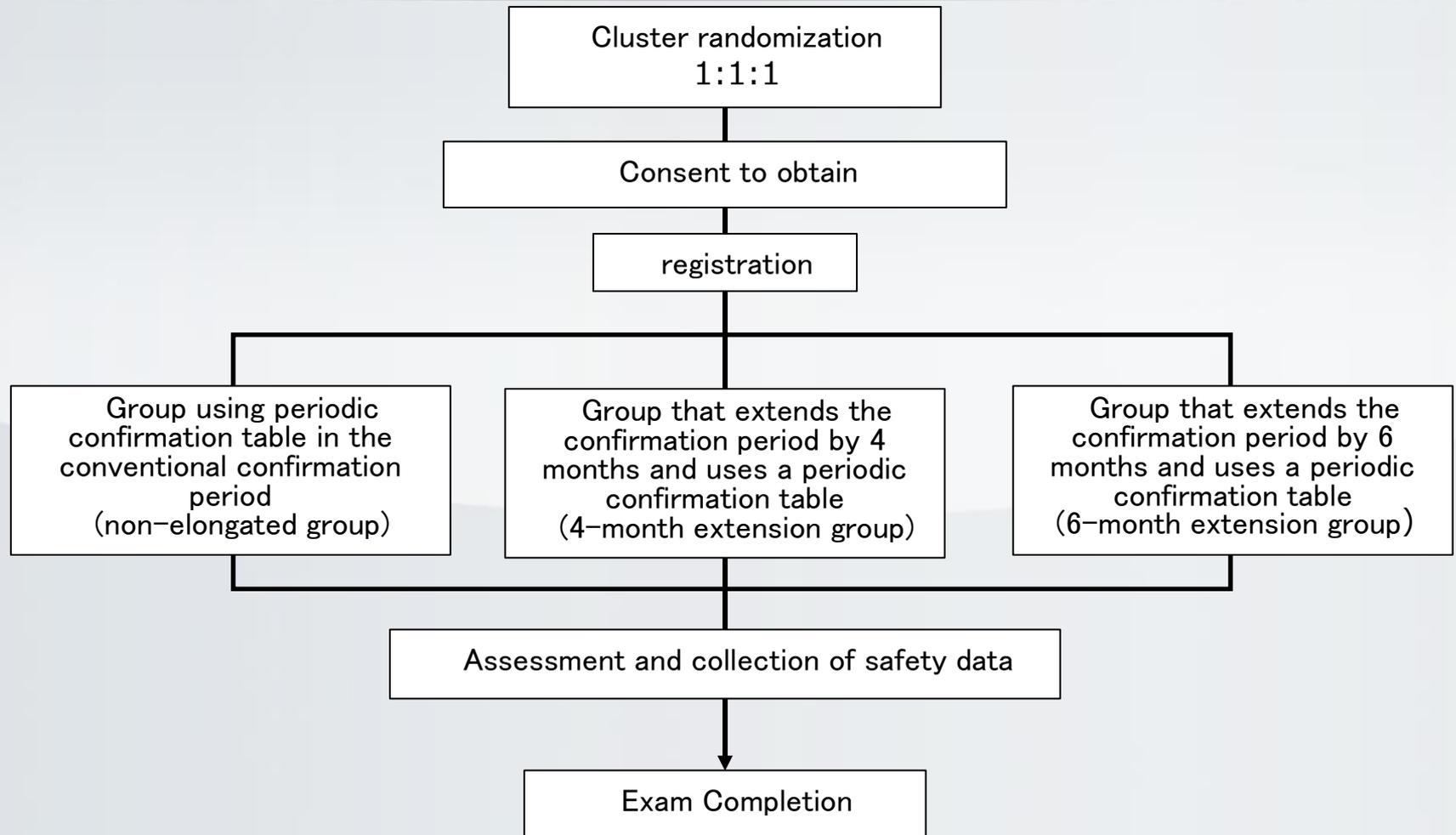


検証前後で患者の理解度アンケート調査を実施し、定期確認表の継続あるいは中止前後で患者の薬剤に関する知識に差異があるかどうかを比較検証する。

研究の流れ図

研究協力施設（クラスター）単位で無作為に割り付けを行う。

各クラスターを非延長群、4か月間間隔延長群、6か月間間隔延長群の1:1:1ずつ無作為に割付けた



目的

医師は遵守状況確認票を処方ごとに作成し、患者は薬剤管理や避妊等の遵守状況について患者自身が定期確認票を記入し、男性患者Aは2ヶ月に1回、女性患者Cは月に1回の頻度で医師等に提出する。

定期確認票は患者の負担となりうる上に、患者のセンシティブな情報を紙面で提出することについて、プライバシー保護の観点からは懸念も聞かれる。このような背景を呈するものの、定期確認票の不要性を提言するには科学的根拠が不足しているので検討する。

薬剤安全管理手順の導入以降、安全性が重視される一方で、これまで行われてこなかった、患者および医療従事者の過度な負担の軽減に向けた適正な薬剤安全管理手順のあり方をクラスターランダム化比較試験で検討した。

初回調査票

調査票1 初回調査 サレド、レブラミド、ポマリストを使用されている方へ

このアンケートはみなさんが飲んでいるお薬とお薬の管理手順（TERMSやレブメイト）を正しく理解されているか確認させて頂くために行います。以下にお答え頂き、担当医師または薬剤師にご提出ください。

あなたについてお答えください。

- ◎ 性別は () 男性 () 女性
◎ 年代は () ~39歳 () 40~49歳 () 50~59歳
() 60~69歳 () 70~79歳 () 80歳以上

◎ 過去1年間の性交渉の状況（TERMSやレブメイトをよりよい管理手順にするためにお聞きします。回答できる方のみお答えください。）

() 有り () 無し

◎ サレド、レブラミド、ポマリストを飲み始めて、どれくらいになりますか？

（いずれかのお薬を一番最初に開始した時点から数えてください。）

() 1~2年 () 3~5年 () 6年以上

お薬の管理や妊娠回避（妊娠したり、妊娠させたりを避けること）の方法について、正しいものに○、間違っているものに×をつけてください。

1. () 他の人が誤って服用しないように保管する。
2. () 薬が余ったので、同じ病気の知人にあげた。
3. () 薬を紛失した時は届け出る。
4. () 薬の内服中は、性交渉をできるだけ控え、性交渉の際は、適切な避妊（男性がコンドームを使用し、女性がピルを使用するなど）をする。

◎ サリドマイドの薬害について

5. 約60年前に妊婦がつわりどめや睡眠剤として服用したサリドマイドによって、お腹の赤ちゃんに手足が短くなる奇形をもたらす等の薬害が起きたことを知っていますか？ () 知っている () 知らない
6. レブラミドとポマリストは、サリドマイドと化学的な構造が似ている薬のため、妊婦が服用した場合、お腹の赤ちゃんにサリドマイドと同様の危険性があることを知っていますか？ () 知っている () 知らない

2回目調査票追加項目

行動変容についての質問

調査票2 2回目調査 サレド、レブラミド、ポマリストを使用されている方へ
調査票1に7cの設問と自由記載を追加した。

7a. () **影響はないと思う**(定期確認票の有無に関わらず、適切な避妊をせずに性交渉を行ったり、行いそうになるような意識の変化はないと思う。またはお薬を適切に管理すると思う)

7b. () **影響すると思う**(定期確認票がないと、適切な避妊をせずに性交渉を行ったり、行いそうになるような意識の変化があると思う。またはお薬を適切に管理しないことがあると思う)

7c. () **適切な行動や意識をしなくなった**(定期確認票の間隔が開くと、適切な避妊をせずに性交渉を行ったり、行いそうになるようなことがあった。またはお薬を適切に管理しなかった)

実施施設名、調査予定数と実施数

実施は31施設、参加者は215名

実施施設一覧	割付	男性	女性	予定症例数	2回目終了	1回目のみ終了	1回目調査用紙なし	同意不可	備考
1 北海道大学病院	非延長	20	1	21	3	2			2名調査実施困難（そのほか）
2 山形大学医学部附属病院	非延長	6	7	13	2				
5 信州大学医学部附属病院	4か月	20	0	20	7				
8 近畿大学病院	6か月	16	2	18	14	4			4名調査実施困難（転院、死亡、休業）
11 山口大学医学部附属病院	4か月	6	1	7	1				
16 山形県・酒田市病院機構日本海総合病院	4か月	3	0	3	7	2			2名調査実施困難（併発疾患の増悪）
18 埼玉県立がんセンター	6か月	14	0	14	6	2			2名調査実施困難（転院、死亡）
20 国家公務員共済組合連合会虎の門病院	6か月	10	0	10	4				
21 国立病院機構東京医療センター	6か月	18	0	18	11	2			2名調査実施困難（その他）
22 日本赤十字社医療センター	6か月/非延長	115	7	122	83	20	1		
30 市立四日市病院	4か月	15	0	15	11				
31 日本赤十字社伊勢赤十字病院	4か月	18	0	18	9				
33 日本赤十字社京都第一赤十字病院	4か月	11	0	11	10				
36 国立病院機構岡山医療センター	6か月	37	23	60	10	2			2名調査実施困難（併発疾患増悪、中止希望）
37 日本赤十字社岡山赤十字病院	4か月	9	0	9	9				
44 医療法人杏林会今井病院	非延長	1	0	1	1				
46 公立碓氷病院	非延長	4	2	6	1				
47 群馬県済生会前橋病院	6か月	6	0	6	4				
49 医療法人社団武蔵野会新座志木中央総合病院	6か月	10	1	11	7	1	1		
51 国家公務員共済組合連合会三宿病院	6か月	7	0	7	3				
54 東京逋信病院	非延長	7	0	7	2				
56 社会医療法人河北医療財団河北総合病院分院	非延長	3	0	3	1				
67 国家公務員共済組合連合会舞鶴共済病院	4か月	2	0	2	1				
70 社会福祉法人四天王寺福祉事業団四天王寺病院	4か月	15	0	15	5	1			1名途中辞退（転院）
71 医療法人財団樹徳会上ヶ原病院	6か月	4	0	4	2			1	
75 国立病院機構広島西医療センター	6か月	8	15	23	8				
76 社会医療法人清風会五日市記念病院	非延長	2	0	2					2
77 徳島県立中央病院	4か月	10	0	10	3	1			1名調査実施困難（死亡）
83 医療法人春水会山鹿中央病院	6か月	1	0	1	1	1			1名調査実施困難（死亡）
85 出水総合医療センター	非延長	3	0	3	1				
86 天使病院	4か月	2	0	2	2				

患者情報

背景情報		全体		非延長群		4か月群		6か月群		延長群(4か月+6か月)	
合計		215	100.0%	59	100.0%	58	100.0%	98	100.0%	156	100.0%
施設規模	大学病院	27	12.6%	5	8.5%	8	13.8%	14	14.3%	22	14.1%
	500床以上	151	70.2%	48	81.4%	44	75.9%	59	60.2%	103	66.0%
	499床以下	37	17.2%	6	10.2%	6	10.3%	25	25.5%	31	19.9%
性別	男性	208	96.7%	57	96.6%	58	100.0%	93	94.9%	151	96.8%
	女性	7	3.3%	2	3.4%	0	0.0%	5	5.1%	5	3.2%
年齢	30代以下	6	2.8%	5	8.5%	1	1.7%	0	0.0%	1	0.6%
	40代	14	6.5%	5	8.5%	2	3.4%	7	7.1%	9	5.8%
	50代	42	19.5%	17	28.8%	7	12.1%	18	18.4%	25	16.0%
	60代	61	28.4%	15	25.4%	17	29.3%	29	29.6%	46	29.5%
	70代	61	28.4%	13	22.0%	22	37.9%	26	26.5%	48	30.8%
	80代以上	31	14.4%	4	6.8%	9	15.5%	18	18.4%	27	17.3%
性交渉	なし	182	84.7%	46	78.0%	50	86.2%	86	87.8%	136	87.2%
	あり	24	11.2%	11	18.6%	3	5.2%	10	10.2%	13	8.3%
	無回答	9	4.2%	2	3.4%	5	8.6%	2	2.0%	7	4.5%
服用期間	1~2年	91	42.3%	29	49.2%	25	43.1%	37	37.8%	62	39.7%
	3~5年	98	45.6%	26	44.1%	21	36.2%	51	52.0%	72	46.2%
	6年以上	26	12.1%	4	6.8%	12	20.7%	10	10.2%	22	14.1%

施設規模別、男女別正答数割合（1）

1st		Number	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7
whole		215	98.6%	96.7%	96.3%	95.3%	94.4%	91.6%	83.7%
gender	Male	208	98.6%	96.6%	96.2%	95.2%	94.7%	91.3%	83.2%
	Female	7	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	85.7%	100.0%	100.0%
Facility scale	University Hospital	27	100.0%	100.0%	100.0%	96.3%	92.6%	92.6%	77.8%
	500 beds or more	151	98.0%	96.0%	95.4%	94.7%	96.0%	94.7%	86.8%
	499 beds or less	37	100.0%	97.3%	97.3%	97.3%	89.2%	78.4%	75.7%
During use	1-2 years	91	98.9%	94.5%	96.7%	96.7%	95.6%	91.2%	84.6%
	3-5 years	98	98.0%	98.0%	94.9%	92.9%	92.9%	91.8%	82.7%
	More than 6 years	26	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	96.2%	92.3%	84.6%

2nd		Number	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7
whole		215	97.7%	93.0%	93.0%	87.9%	92.1%	91.2%	92.1%
gender	male	208	97.6%	92.8%	92.8%	87.5%	91.8%	90.9%	91.8%
	female	7	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Facility scale	University Hospital	27	100.0%	96.3%	96.3%	88.9%	92.6%	92.6%	85.2%
	500 beds or more	151	97.4%	91.4%	91.4%	87.4%	92.7%	93.4%	93.4%
	499 beds or less	37	97.3%	97.3%	97.3%	89.2%	89.2%	81.1%	91.9%
During use	1-2 years	91	100.0%	96.7%	96.7%	94.5%	94.5%	93.4%	93.4%
	3-5 years	98	94.9%	91.8%	89.8%	81.6%	89.8%	88.8%	90.8%
	More than 6 years	26	100.0%	84.6%	92.3%	88.5%	92.3%	92.3%	92.3%

患者の性に関する情報

男女別の解析では女性Cは7名(30歳代が1名、40歳代が5名で、50歳代が1名)で、服薬期間は40歳代の2名のみ1-2年間で、ほかの5名は3-5年)と少ないが正答率が高く、2回目調査で100%であった。

1回目の調査で40歳代の女性1名のみ催奇性のことを知らないと答えていた点が唯一の問題点であった。

208名の男性の内14.1%が過去1年間に性交渉ありと答え、服薬年数が1-5年で13%台から6年以上で18.5%と長期服用で増加する傾向がみられた。

女性7名全員が過去1年間に性交渉はないと回答していた。

施設規模別、男女別正答数割合（2）

研究計画書設問7まで含めた解析試験結果では延長別全体では1回目69.8%であり、2回目は73.5%と改善した。群別では非延長群で62.7%→74.6%、4か月延長群75.9%→79.3%、6か月延長群で70.4%→69.4%であった。以下は6問までの結果。

		1st			p*	2nd			
		Number	5 correct answers	6 correct Answers		Percentage of correct answers	5 correct answers	6 correct Answers	Percentage of correct answers
whole		215	37	178	82.8%	28	187	87.0%	
prolong	Non-extended	59	10	49	83.1%	1.000	6	53	89.8%
	4 months	58	10	48	82.8%		7	51	87.9%
	6 months	98	17	81	82.7%		15	83	84.7%
gender	Male	208	36	172	82.7%	1.000	28	180	86.5%
	Female	7	1	6	85.7%		0	7	100.0%
Facility scale	University Hospital	27	4	23	85.2%	0.230	3	24	88.9%
	500 beds or more	151	23	128	84.8%		19	132	87.4%
	499 beds or less	37	10	27	73.0%		6	31	83.8%
During use	1-2 years	91	14	77	84.6%	0.247	5	86	94.5%
	3-5 years	98	21	77	78.6%		18	80	81.6%
	More than 6 years	26	2	24	92.3%		5	21	80.8%

*By Fisher's exact test

大学病院を0としたときの施設区分別係数

大学病院と500床以上は、正答率はほとんど変わらない。一方で、499床未満の係数は-0.65679とある。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、正答率が悪い傾向にあるが統計的には有意ではない。

A. Mixed model results (male only)

model: glmmML(formula = nscore ~ extend + site_2 + site_3, family = binomial("logit"), data = revglmm_m, cluster = pid)

variable	coefficient	SE	z	Pr(> z)
intercept	0.94371	0.5086	1.8554	0.0635
extension group	0.36681	0.3319	1.1051	0.2690
500beds or more	0.09954	0.4655	0.2139	0.8310
less than 499 beds	-0.65679	0.5512	-1.1916	0.2330

Percentage correct estimates for the non-extension group: 0.720

Percentage correct estimates for the extension group: 0.787

Difference in Percent Correct (Non-Extension Group - Extension Group) Estimates: -0.068

Difference 95% confidence interval lower limit for correct response rate: -0.201

Difference 95% confidence interval upper limit for correct response rate: 0.066

※Female-only results were not conducted because only 7 women were registered.

B. Mixed model results (gender fed into fixed effects)

model: glmmML(formula = nscore ~ extend + site_2 + site_3, family = binomial("logit"), data = revglmm, cluster = pid)

variable	coefficient	SE	z	Pr(> z)
intercept	0.8509	0.4989	1.7055	0.0881
female	1.9391	1.1958	1.6215	0.1050
extension group	0.3435	0.3295	1.0426	0.2970
500beds or more	0.2212	0.4553	0.4859	0.6270
less than 499 beds	-0.5257	0.5383	-0.9766	0.3290

Percentage correct estimates for the non-extension group: 0.701

Percentage correct estimates for the extension group: 0.768

Difference in Percent Correct (Non-Extension Group - Extension Group) Estimates: -0.067

Difference 95% confidence interval lower limit for correct response rate: -0.203

Difference 95% confidence interval upper limit for correct response rate: 0.070

分散分析による3群の平均値の比較

分散分析を用いて3群の比較を行ったところ、
1回目、2回目、変化量いずれも有意差はなかった。

Number of correct answers by extension

		non-extension	4months	6months	p value*
n		59	58	98	
Number of correct answers in the 1st	Av.	6.08	6.10	6.03	0.653
	SD	0.859	1.025	1.095	
Number of correct answers in the 2nd	Av.	6.16	6.15	6.04	0.246
	SD	0.867	0.971	1.059	
Change in the number of correct answers	Av.	0.08	0.04	0.01	0.464
	SD	0.911	0.973	0.936	

* Analysis of variance

survey on behavior changes

	Male				Total	Female	Total	Total male and female				Total
	A-A	A-C	B-A	incomplete		A-A only		A-A	A-C	B-A	incomplete	
4 months	28	1	18	7	54	4	4	32	1	18	7	58
6 months	86	1	6	4	97	1	1	87	1	6	4	98
non-extension	50		4	3	57	2	2	52		4	3	59
Sum	164	2	28	14	208	7	7	171	2	28	14	215

	Male				Total	Female	Total	Total male and female				Total
	A-A	A-C	B-A	incomplete		A-A		A-A	A-C	B-A	incomplete	
1~2 years	73		11	5	89	2	2	75		11	5	91
3~5 years	70	1	13	9	93	5	5	75	1	13	9	98
6 years ~	21	1	4		26			21	1	4		26
Sum	164	2	28	14	208	7	7	171	2	28	14	215

提出時期のずれ、非記載等で設問7のみ14人の脱落があった。
 男女計201人の解析で、7aから7aが171名（85%）、7bから7aが28人（13.9%）と行動意識が高まった患者もいた。しかし、7aから7cへの2人（70歳代と80歳代でともに男性で3年以上の内服歴あり）は適切な行動や意識をしなくなったと答えた。

その他で7bから7bが1人（60歳代男性で1-2年の内服歴あり）いた。女性患者はすべて7aから7aであった。自由記載欄では、性行動を控えるようになった/献血禁止を知った/リスクとベネフィットを考慮した重要な研究だ、などの意見があった。

結果

- 妊娠事例は認めなかった。
- 2回目の理解度調査票において、行動変容を確認するための設問7を除いた問1-6の全6問正答の割合は、87.0%であった。
- 試験開始時と2回目の全6問正答の割合を比べると、すべての群で2回目の正答割合が同等であり、確認期間を延長した患者群でも混合効果モデルにより非劣性が示された。

考察

- 研究計画書作成段階では設問7まで含めて解析することになっていたが、2022年3月22日の班会議の際に設問7は行動変容を確認するための設問であり、事前に設計した研究計画は、期間延長の非劣性の検証には不適切と判断して変更した。再吟味の上で、設問1から6に限定して再解析も行われた。
- 今回は結果として非劣性が検証できたと判断した。両群の差の推定値は-6.7%、信頼区間は-20.3%~7.0%と、その上限は事前に設定した許容範囲10%を下回っていた。事前に設定した許容範囲のもと、非劣性と判断した。
- 設問7に関しては、86%の患者は催奇性に常に高い意識を維持しており、12%の患者が介入試験により催奇性の重要性をリマインドしたことは重要である。7aから7cへの2名は70歳以上の長期使用の高齢男性であり、認知症等も疑われ、家族等の薬剤管理者が必須と思われる。
- 症例数は少ないが定期確認票の必要性に関する提言をでき得る初めての科学的根拠と思われる。今後は男性患者Aおよび女性患者Cでも4か月または6か月に1回の定期確認票記載でよいと思われる。