

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)
革新的がん医療実用化研究事業
支持／緩和治療領域臨床試験に関する各分野における方法論確立に関する研究

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー

(各論)

支持／緩和治療領域研究における研究者主導二重盲検比較試験
を実施する際のプラセボ薬剤の設定に関する考え方

ver1.1 2021年4月1日

Version	改訂日	理由
1.0	2020年11月12日	初版作成
1.1	2021年4月1日	書式・誤記修正

作成メンバー一覧

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業
支持/緩和治療領域臨床試験に関する各分野における方法論確立に関する研究

研究開発代表者

国立がん研究センター東病院 放射線治療科

全田 貞幹

- 支持療法・緩和治療領域研究ポリシー(各論) 支持療法・緩和治療領域研究における
二重盲検比較試験を実施する際のプラセボ薬剤の設定に関する考え方 作成 WG

作成責任者

国立がん研究センター中央病院 薬剤部

橋本 浩伸

作成メンバー

国立国際医療研究センター 薬剤部

寺門 浩之

国立がん研究センター中央病院 薬剤部

山口 正和

国立がん研究センター東病院 薬剤部

川崎 敏克

国立がん研究センター東病院 薬剤部

米村 雅人

東京大学大学院 医学研究科 臨床試験データ管理学講座

宮路 天平

国立がん研究センター東病院 薬剤部

岡野 朋果

国立がん研究センター東病院 薬剤部

竹野 美沙樹

(敬称略)

目次

1	はじめに.....	1
2	プラセボ薬(対照薬)の設定の考え方.....	2
2.1	用語の定義.....	2
2.2	考え方の適用範囲.....	2
2.3	盲検性確保が困難な製剤について.....	2
2.4	被験薬提供者がプラセボ薬を提供できず、研究者自身がプラセボ設定を行う必要がある場合.....	3
2.5	試験薬を用いる際の課題.....	4
3	試験薬の識別不能性を確保する方法論(事例).....	5
3.1	投与剤形:内服薬.....	5
3.1.1	元剤形:錠剤.....	5
3.1.2	元剤形:散剤・顆粒剤.....	6
3.2	投与剤形:注射剤.....	6
3.2.1	元剤形:注射剤.....	6
3.3	投与剤形:外用薬(外用塗布).....	7
3.3.1	元剤形:軟膏剤.....	7
3.3.2	元剤形:原末または純度の高い試薬.....	7
3.4	投与剤形:坐剤.....	8
3.4.1	元剤形:坐剤.....	8
3.5	投与剤形:含嗽剤.....	9
3.5.1	元剤形:注射剤.....	9
3.6	投与剤形:点眼剤・点鼻剤・点耳剤.....	9
3.6.1	元剤形:投与剤形と同じ.....	9
4	プラセボ薬を用いた二重盲検比較試験を実施する際の運用上の注意について.....	10
4.1	盲検性の維持.....	10
4.2	試験薬管理の手順書の作成.....	11
4.3	盲検化における割り付け群の通知と開錠.....	11
4.3.1	割り付け結果の通知方法.....	11
4.3.2	緊急時の割り付け群開示(緊急キーオープン).....	12
4.3.3	施設研究責任者における手順.....	12
4.3.4	研究代表者における手順.....	13

4.3.5 薬剤部(非盲検薬剤師)における手順	13
4.3.6 データセンターにおける手順.....	13
4.3.7 緊急キーオープン後の対応.....	13
4.4 試験薬の使用期限の設定.....	13
4.5 試験薬の回収.....	14
5 まとめ.....	14

1 はじめに

支持／緩和治療領域における臨床試験は、サロゲートエンドポイントを設定する 경우가多く、互換性の無い指標では他試験との比較評価が困難となり、研究の発展性を欠くおそれがある。そのような状況下において、支持／緩和治療領域における医薬品を用いた臨床試験は、盲検性確保の工夫を施すことで、客観性を維持した共通の試験デザインの設定が可能となり、支持／緩和治療領域における研究の質向上の発展に寄与することが可能と考える。

臨床試験における対象の偏りを回避するための最も重要な技法として、盲検化及びランダム化が挙げられており、日・米・EU 三極医薬品規制調和国際会議(ICH)における合意に基づき発出された「臨床試験のための統計的原則」においても触れられている¹⁾。盲検化は、臨床試験の実施及び解釈における意識的、無意識的な対象の偏りの発生を制限するために行われる。割り付けられた試験治療を知ることが、被験者の募集と割り付け、それに引き続き行われるケア、被験者の試験治療に対する態度、評価項目の評価、試験治療を中止した被験者の取り扱い、解析からのデータの除外等に影響を及ぼし、対象の偏りを発生させるためである。盲検化の本質的な目的は、割り付けられた試験治療を知ることにより対象の偏りが生じる可能性のある間は、試験治療の同定を防ぐことである。

実際の臨床試験では、被験者及びその評価者である当該試験の医療従事者を対象に含めた範囲を盲検化することで、結果への影響を最小限にすることが可能となる。

支持／緩和治療領域におけるクリニカルクエスチョンは、患者が自覚する有害事象や腫瘍の影響によって生じた苦痛や症状といった『患者の主観的な評価』が必要となる場面が多い。その際、実薬のみを用いた単群の臨床試験は、ヒストリカルコントロールとの比較が困難であることなどの理由により、有効性や安全性を十分に評価できない。とりわけ、支持／緩和治療領域で行われる検証的臨床試験において客観性を維持した評価を可能とするためには、プラセボを用いた二重盲検比較試験によって検証的な試験を行うことが望まれる。その解決の為の一つの方策として、使用する医薬品の取扱いに関する盲検化を工夫することにより、客観性を維持した評価を可能とし、研究の質の向上に繋げることができると考えている。支持／緩和治療領域における臨床試験は、薬剤の投与効果を目的とした比較試験のみならず、試験の目的が多岐にわたること、使用される医薬品は、注射薬だけではなく、内服薬、外用薬等様々な剤形が使用されるため、我々は、盲検化の取扱いにおける全般的な考え方をまとめておく必要があると考え、本考え方を発出することとした。

なお、計画する試験が特定臨床試験に該当する場合、「臨床研究に用いる医薬品等の品質確保のために必要な措置について」平成 30 年 3 月 2 日発出(医政研発 0302 第 5 号)²⁾を併せて参考にされたい。

2 プラセボ薬(対照薬)の設定の考え方

2.1 用語の定義

本考え方における各用語の定義については、以下のとおりとする。

- ① 被験薬:試験の対象とされる薬物のこと
- ② プラセボ薬:被験薬と比較する目的で用いられる対照薬としてのプラセボ(アクティブ・プラセボを含まない)のこと
- ③ 試験薬:被験薬及びプラセボ薬のこと
- ④ 盲検薬剤師:被験者への試験薬の交付等、被験者に接する業務を担い、盲検性の維持に係る業務(試験薬の割り付け、調剤・予製等)を行わない薬剤師のこと
- ⑤ 非盲検薬剤師:試験薬の割り付け、予製、調剤に関わり、被験薬とプラセボ薬を外観上で判別できないようにする役割を担う薬剤師のこと
- ⑥ 盲検スタッフ:被験者に接する業務を担い、盲検性の維持に係る業務(試験薬の割付・調剤・予製等)を行わない医療者のこと
- ⑦ 非盲検スタッフ:被験者の割付情報を元に試験薬の割付、予製、調剤、データ管理等に関わり被験者に直接接することなく業務を行う医療者のこと

2.2 考え方の適用範囲

支持／緩和治療領域で行われる検証的臨床試験を実施する際に、患者の主観的評価を研究目的とし、盲検性の維持が必要な場合、あるいは被験薬の取扱いの工夫により盲検化が可能となり、当該臨床試験の質を向上させることが期待される場合に、本考え方の適用を考慮すること。

2.3 盲検性確保が困難な製剤について

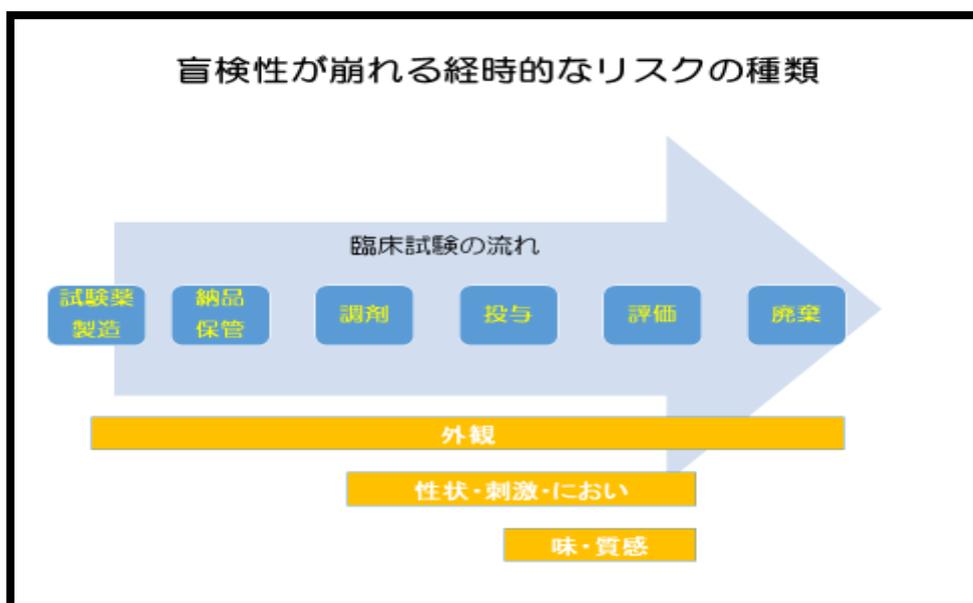
試験薬の外観・被験者の体感の差異によって盲検性の確保が困難な場合がある。

- ① 注射薬、色調や粘性等の外観の差異により、盲検性が崩れる可能性がある。
- ② 外用薬、外観の影響以外に、におい、質感等の違いにより盲検性が崩れる可能性がある。
- ③ 内服薬、外観、におい、質感、味、刺激等により盲検性が崩れる可能性がある。

この他、被験薬の代謝物による排泄物や分泌液の色調や臭気の変化が盲検性を崩す可能性がある。

図 1 に臨床試験における盲検性が崩れる経時的なリスクの例示を示した。外観の差異は試験薬製造から試験薬の廃棄までの全過程において盲検性が崩れるリスクとなる。これらを踏まえ行程を検討してもなお、盲検性の確保が困難な場合には試験デザインを再検討する。

図1 臨床試験における盲検性が崩れる経時的なリスクの例示

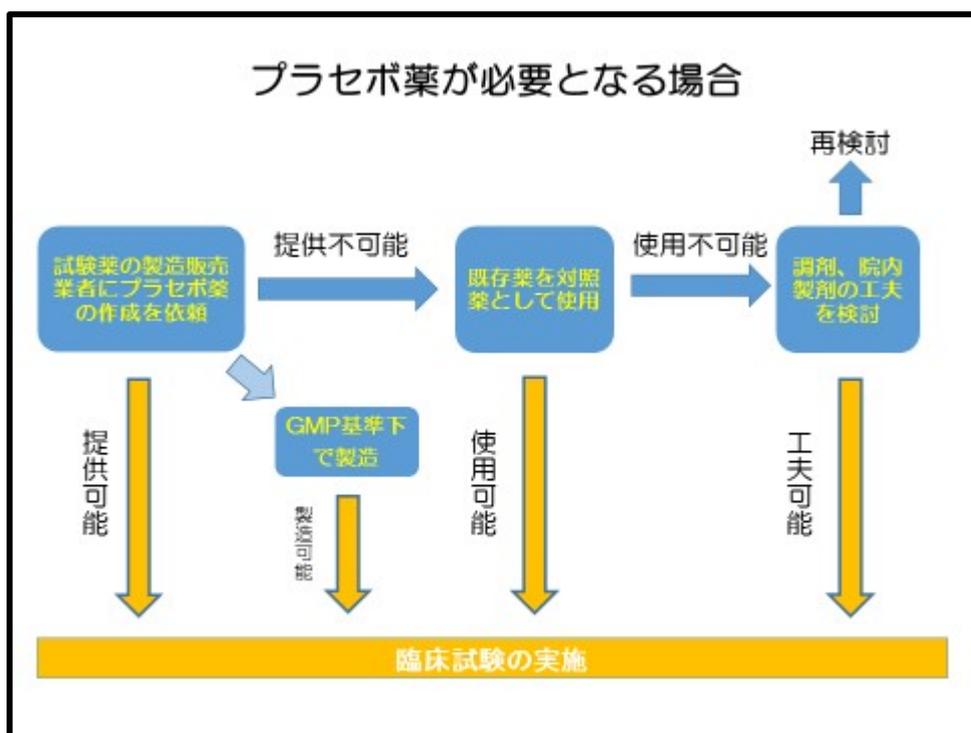


2.4 被験薬提供者がプラセボ薬を提供できず、研究者自身がプラセボ設定を行う必要がある場合

試験薬を用いた検証的臨床試験を実施する場合、最善の方法は、被験薬提供者が、主薬のみを除去したプラセボ薬を製造し、当該試験に用いることである。注射剤であれば、性状を近づけることが可能であり、投与時の差異を減じることが可能となる。被験薬提供者が主薬のみを除去したプラセボ薬を提供しようとする場合、製造ラインを止めるなど時間やコストがかかり、提供が困難と回答されることがあり、研究者自身が、GMP 基準下又はそれに近い環境下で、プラセボ薬を製造し、用いることで対応することがある。

一方、既存品を工夫しプラセボ薬として用いることが出来れば、検討することが望まれる。無色透明の注射剤であれば、当該試験結果の評価を行わないとする非盲検薬剤師を設定し、補液への調製を行うことで投与する被験薬としての盲検化が可能となる。その際には、非盲検薬剤師であることを試験実施上、明確に示しておく必要があり、試験薬を取り扱う際の手順書等の作成が必要となる。手順書については、第4章で詳しく述べることとする。同様に、錠剤、顆粒剤を用いる場合においては、院内製剤としての範囲の中で、粉碎、カプセル封入等の調剤上の工夫を加えることにより、外観上の盲検化を保つことが可能となる。外用剤においては、外観上の工夫を加えたとしても、製剤としての質感(粘性、展延性等)の違い、色調の違い等にも配慮する必要が生じる。詳細な運用上の留意点については、第4章で触れることとする。

図2 プラセボ薬が必要となる状況の例示



2.5 試験薬を用いる際の課題

臨床研究法に該当する場合、医薬品の加工等に該当することがあるため、事前に該当関連法規²⁾を参照されたい。

➤ 粉碎・混合等による薬剤の安定性について

試験結果に影響を与える可能性がある製剤特性に関する確認については、可能な限り実施した方が良いと考えられる。製品中の主薬の含有量のばらつきや加工後の主薬の安定性の担保については、説明できることが望ましく、錠剤を粉碎しようとする際、添付文書等に粉碎を制限する記載がある場合、遵守すべきであるが、他に代わる方法がない場合、生じうる事象を被験者に説明することを考慮すべきである。

➤ 中央管理施設が院内製剤したものを他の施設で使うことについて

臨床研究は、医薬品医療機器等法による規制の範疇外のため、通例、臨床研究に関する倫理審査手順を踏まえた適切な手順を遵守した中で運用されている。

➤ 色素など添加物の安全性について

被験薬とプラセボ薬の色調を合わせる際に、経口剤において食品添加物の色素を加えることは可能と考えるものの、外用薬として皮膚・粘膜等に塗布される場合、色素による診断・治療への影響を考慮する必要が生じる。

3 試験薬の識別不能性を確保する方法論(事例)

以下の各論においては、試験薬提供の協力が得られず、被験薬と同様なプラセボ薬を製造できない場合を想定し、本書作成メンバーが経験した事例から投与剤形別に、被験薬とプラセボ薬の識別不能性を確保する方法を示す。本例示は、各試験薬に用いることが可能な元の剤形によって分類した。

事例の参照にあたって臨床研究法に該当する場合、医薬品の加工等に該当することがあるため、事前に該当関連法規²⁾を参照されたい。

3.1 投与剤形:内服薬

3.1.1 元剤形:錠剤

【方法】

1. 錠剤を粉砕し適当な賦形剤を用いて、被験薬とプラセボ薬のカサ、重量、色調が同様となるよう製剤する。
2. 錠剤をそのままカプセルに封入する。
3. 錠剤を粉砕後、被験薬とプラセボ薬の重量が同様となるように適当な賦形剤を加えてからカプセルに封入する。

【留意点】

1. 粉砕後の粉末の色調を基に調節することが必要となる。
2. 錠剤をカプセルに封入する場合、プラセボ薬には錠剤が入らないため試験薬、プラセボ薬をカプセル内で錠剤が動く音で識別できる可能性がある。
3. 粉砕時の安定性、刺激性の確認が必要。試験薬の使用期限を決める際、原薬の使用期限とすることはできない。基本的には作り置きが難しく用時調剤となるため被験者の登録後、可及的に盲検担当者が調剤できることが望ましい。

【対応事例】 オランザピン randomized P II 試験³⁾

1. 同一成分で二用量の試験薬を識別不能に製する事例

調剤担当薬剤師(非盲検薬剤師)は、処方箋の処方内容と症例登録確認通知の割り付け結果を確認し、調剤を行う。A群(オランザピン 10 mg 群)、B群(オランザピン 5 mg 群)ともに、研究事務局より交付されたオランザピン錠 5mg を用いて調剤を行う。試験薬の調剤は、必要量(4日分)のオランザピン錠 5mg を粉砕した後に、規定量の乳糖を賦形し、散薬分包機で1回服用量が1包となるよう分包する。分包紙にはオランザピンの内容量を記載しない(例:臨床試験オランザピン)。

調剤担当薬剤師は処方箋の処方内容と症例登録確認通知の割り付け結果を確認し鑑査を行う。

3.1.2 元剤形：散剤・顆粒剤

【方法】

1. 試験薬(散剤・顆粒剤)を秤量しカプセルに封入する。

【留意点】

1. 原薬の色調とプラセボの色調が異なる場合、カプセル封入後透けてしまうことで盲検性が保てなく恐れがあるため中身の色調が透けない臨床試験用のカプセルを選択する必要がある。
2. 製剤後、含量均一性試験、溶出試験を行うことが望ましい。溶出試験については実施が困難な場合で市販薬をカプセルに封入する以外に原薬に熱・圧を加えるなど物性が変化する操作を行わない場合は市販薬と封入するもの(カプセル)の溶出性のデータをもって代用することも致し方ない。
3. 被験薬とプラセボ薬で粒度が異なる場合(散剤と顆粒剤)適宜賦形するなど重量やカプセルに充填する量を調整する必要がある。

【対応事例】 J-FORCE 試験⁴⁾

以下の手順で作成する

- ① プラセボ薬または被験薬を 5g 秤量する
- ② 専用カプセル充填機に○号カプセル 100 カプセルを装填する
- ③ ①で秤量した薬を充填機に投入し振盪、圧縮し試験薬を均等に充填する
- ④ カプセル 100 個を専用容器に入れる。容器には「J-FORCE 試験 A 群(Placebo)」または「J-FORCE 試験 B 群(試験薬名)」と表記する

3.2 投与剤形：注射剤

3.2.1 元剤形：注射剤

【方法】

試験薬を生理食塩液、5%ブドウ糖液等の適当な注射薬に溶解し総量が同一になるように調整する。

【留意点】

1. プラセボは生理食塩液、ブドウ糖液等を利用するため調製時の空き箱、空容器等で割り付け内容を知ることができる場合があり調製場所、ごみの出し方に注意が必要である。
2. 被験薬とプラセボ薬で色調が異なる場合、輸液ボトル、点滴ルートを遮光袋等で覆うなどの対応策が考えられるが、確実に盲検性が保てるとは言い難い。

【対応事例】 TRIPLE 試験

- ① 試験薬を必要量秤量する
- ② 秤量した薬を生理食塩液、5%ブドウ糖液等適当な溶媒に溶解する

- ③ 容器に添付するラベルには「TRIPLE 試験 A 群(Placebo)または B 群(試験薬名)」と表記する

3.3 投与剤形:外用薬(外用塗布)

3.3.1 元剤形:軟膏剤

【方法】

被験薬となるべく似た基剤を準備し、製剤的工夫によって色調、におい、使用感をなるべく同等にできるように製する。

【留意点】

1. 主薬含有製品において、基剤が同様であれば、物性が近い製品を選択できる可能性がある。
2. 主薬含有の製品に対して、添加剤の情報については、開示されていないことがある。
主薬含有の製品の基剤として、白色ワセリンが使用されているが、白色ワセリンは精製度の違いにより色調が異なる。
日本薬局方における一般試験法による比較検討が、必ずしも適格に製剤間差を示すわけではない。
3. 主薬含有の製品に対して、物理化学的特徴の比較だけでは、塗り心地等の使用感の差異を検証しきれない。

【対応事例】 TOPICS PⅢ試験⁵⁾

被験薬としてステロイド軟膏薬を用いる第Ⅲ相試験を実施するにあたり、ステロイド成分を含有しないプラセボ薬の設定を類似薬、基剤情報の有無、流通性、物理化学的性質から検討を行い、プラセボ薬評価委員会を通じて、プラセボ薬の選定を実施した。

【実施可能性の確認】

- ①本試験に合致するステロイドの効力、②主成分が単剤であること、③基剤情報の有無
④大容量規格の有無、⑤製品の流通性

【物理化学的特徴の比較】

- ⑥粘度、⑦稠度、⑧輝度

【官能試験】

- ⑨ヒトによる外観の評価、⑩におい、⑪実際に塗布した際の使用感

上記において、点数評価を行い、プラセボ薬評価委員会を設定し、主薬含有の製品に対して、最も類似性の高い既存製品を上記の評価を行い、選定した。

また、実際の運用に際しては、各実施施設の治験薬管理者等において非盲検薬剤師を設定し、臨床評価に関わらない試験薬管理及び調剤を行う役割を設定することで、盲検性の確保を行った。

3.3.2 元剤形:原末または純度の高い試薬

【方法】

被験薬となるべく似た基剤を準備し、製剤的工夫によって色調、におい、使用感をなるべく同等にできるように製する。

【留意点】

1. 主薬を分散させるため、主薬の溶解性や安定性によって適当な pH 緩衝液に溶解することで薬剤の使用が可能である。
2. 局所での薬効発現を期待する場合、局所での正確な吸収率等適当な基礎的データが得られないことがあるため、結果の取り扱い、異なる投与経路への応用時には注意を要する。

【対応事例】口腔粘膜炎の疼痛に対するインドメタシンスプレーのプラセボ対照二重盲検ランダム化第 II 相試験⁶⁾

- ① 試験薬は、被験薬とプラセボ薬の 2 種類を用いる。
- ② 被験薬は、インドメタシン(和光純薬、試薬特級)をゼーレンセンの等リン酸緩衝液(PH7.4)に溶解し、0.25%のインドメタシン溶液を調製する。これを滅菌メンブランフィルター(Stericup,0.22 μ m,GVDurapore,500ml,MILLIPORE)で処理し、滅菌済みスプレー容器(ターキー喉用 20ml, TU-20, sintou 化学)に 20ml ずつ充鎮して使用する。これで 0.2mg/push となる。調製した薬剤は冷暗所に保存し、使用期限は 1 ヶ月とする。
- ③ プラセボ薬は、ゼーレンセンの等リン酸緩衝液(PH7.4)を、滅菌済みのスプレー容器(同上)に 20ml ずつ充鎮する。

3.4 投与剤形:坐剤

3.4.1 元剤形:坐剤

【方法】

被験薬となるべく似た基剤を準備し、製剤的工夫によって色調、におい、使用感をなるべく同等にできるように製する。

【留意点】

1. 坐剤の基剤中に分散させるため、基剤の溶解温度に耐える物性の薬剤の使用が可能である。また、直腸もしくは腔内における吸収が可能となる薬剤の使用に限られる。
2. 肝臓における初回通過効果を経ない、速やかな吸収により最高血中濃度到達時間が早い等、経口摂取とは異なる薬物動態を示すため、結果の取り扱い、異なる投与経路への応用時には注意を要する。

【対応事例】

無し

3.5 投与剤形:含嗽剤

3.5.1 元剤形:注射剤

【方法】

必要とされる有効成分を含有する注射剤を、試験に用いる濃度になるよう生理食塩液や精製水等で希釈し、被験薬とする。プラセボ薬は、希釈液を基に、味や色調を調整して製する。

【留意点】

1. 含嗽剤は、微量を飲み込むことや口腔粘膜吸収の可能性もあるため、注射剤に含まれる添加物の安全性について十分に確認する必要がある。
2. 被験薬とプラセボ薬の色調を整える必要がある場合は、着色剤の安全性を十分に確認する必要がある。また、着色剤により口腔内や舌に色が着くと識別できてしまう。
3. 有効成分あるいは注射剤に由来する味や臭いがある場合でも、被験薬・プラセボ薬ともに矯味矯臭剤を加えることによって盲検化を図れる可能性がある。
4. 試験薬の保管条件及び使用期限を決定するにあたり、注射剤希釈後の安定性の確認が必要である。また、基本的に作り置きは難しいと考えられ、盲検担当者が必要時に調製できる体制の確保も必要となる。
5. 有効成分あるいは注射剤の添加物に口腔粘膜への刺激性がある場合、それをマスクすることは難しい。

【対応事例】

無し

3.6 投与剤形:点眼剤・点鼻剤・点耳剤

3.6.1 元剤形:投与剤形と同じ

【方法】

容器等によって被験薬とプラセボ薬を判別できないよう工夫する。

【留意点】

1. プラセボ薬として医療用医薬品をそのまま用いることができる場合はそのまま用い、色調、刺激、におい等が被験薬に近いものが製造販売されていない場合、被験薬から有効成分を除いたもの又はそれに近いものをプラセボ薬として院内で調製できる可能性がある。
2. 点眼剤・点鼻剤・点耳剤は、全身循環の可能性もあるため、プラセボ薬として用いる製剤の安全性について十分に確認する必要がある。
3. 試験薬の保管条件及び使用期限を決定するにあたり、調製後の安定性の確認が必要である。
4. 有効成分あるいは添加物に色調、刺激、におい等がある場合、それをマスクすることが難しい場合がある。

4 プラセボ薬を用いた二重盲検比較試験を実施する際の運用上の注意について

4.1 盲検性の維持

盲検性を維持するために以下の項目について事前に検討を行い研究計画書等に記載する。

(1) 非盲検スタッフ及び盲検スタッフの設定

(ア) 非盲検スタッフの設定

非盲検スタッフは薬剤師を必須とするが、薬剤師以外の職種を非盲検スタッフとして追加することも可能である。その場合には事前に人選の範囲や登録方法等の取り決めを行うこと。

被験薬とプラセボ薬の区別が外観変化(製剤の色、形、容器、搬送方法等)によって判別できる場合、各参加施設に非盲検薬剤師を設定し、盲検性を維持するための作業を行う必要がある。非盲検スタッフは知り得た情報を口外しない等の取り決めも併せて行う。

納品依頼、搬入、出納管理、廃棄については、在庫の偏りにより各群の割り付けが判明しないように非盲検スタッフが行う。調剤時(必要な場合は予製を含む)に外観上、被験薬とプラセボ薬が判別できないよう加工する必要がある場合には、非盲検薬剤師を設定し、その者が調剤を行う。非盲検スタッフ・盲検スタッフの役割を明確にする

(イ) 盲検スタッフの設定

必要に応じて盲検スタッフの登録等の設定を行う。ただし、非盲検スタッフと盲検スタッフの業務内容については、試験開始前までに設定する。

(ウ) 評価の盲検性を担保するため、非盲検スタッフを有効性または安全性の評価者として設定しない。

(2) 試験薬の交付方法

(ア) 盲検性が担保できるよう、非盲検スタッフから直接被験者に交付しないこと等の工夫が必要である。

(イ) 服薬指導が必要な場合は、非盲検スタッフ以外の者が行う等の工夫が必要である。

(3) 処方箋の記載方法

医師が処方する際には、処方した試験薬が被験薬かプラセボ薬かが分からないようにするため、薬品名の区別がつかない状態で処方できるように試験毎又は参加医療機関毎にあらかじめ定めておく必要がある。

(4) 保険請求時の取り扱い

(ア) 試験薬を研究費にて購入するなど被験者に薬剤費を保険請求しない場合は、誤って保険請求しない方法を参加医療機関ごとにあらかじめ定める。電子カルテを使用する場合には、医薬品マスタへの工夫と医事課との連携にて設定が可能である。

(イ) 適応内の医薬品を使用するなど被験者に薬剤費を保険請求する場合は、盲検性が担保できるように工夫する。特に薬剤費に差がある場合には、請求金額にて盲検性が担保できない可能性があることに注意し、請求タイミングの工夫が必要である。

- (5) 盲検性に係わる逸脱時の対応
あらかじめ研究計画書に記載しておくこと。

4.2 試験薬管理の手順書の作成

試験薬の管理を行う上で必要な事項を記載した手順書の作成を行う。下記の項目を参考にする。4.1 の盲検性の維持の記載事項について研究計画書に記載しない場合には、別途手順書を作成し記載することも可能である。

- (1) 試験薬の管理方法
- (2) 試験薬管理表
- (3) 試験薬の期限
- (4) 試験薬の授受の方法

試験薬の一括購入など中央管理が必要な場合は、中央管理者の氏名及び中央管理者から施設管理者への試験薬の配布方法についても記載する。また中央管理の薬剤の授受についても記載する。

- (5) 試験薬調剤手順
- (6) 試験薬の廃棄方法

4.3 盲検化における割り付け群の通知と開錠

割り付け結果を各参加施設の非盲検スタッフに確実に連絡するために、Electronic Data Capture (EDC)の割り付け機能を用いて行う場合の方法を説明する。EDC を用いて割り付け及び割り付け結果を通知する方法は主に 2 つあり以下に示す。試験薬の払い出し方法や管理方法等の施設での運用面と、EDC の仕様を考慮し、実施可能な方法を選択する。

4.3.1 割り付け結果の通知方法

1. 試験薬番号を用いた通知方法

研究者が EDC 上で割り付けの操作をしたのち、割り付け結果として、「試験薬番号」が表示される。「試験薬番号」だけでは、割り付け群を知ることができないので、研究者、盲検薬剤師の権限においても「試験薬番号」が閲覧できる設定で問題ない。

非盲検薬剤師は、予めデータセンターから送付された「試験薬番号」と「割り付け群」の対応表を参照し、当該試験薬番号の割り付け群を確認し、試験薬(被験薬もしくはプラセボ薬)を交付する。

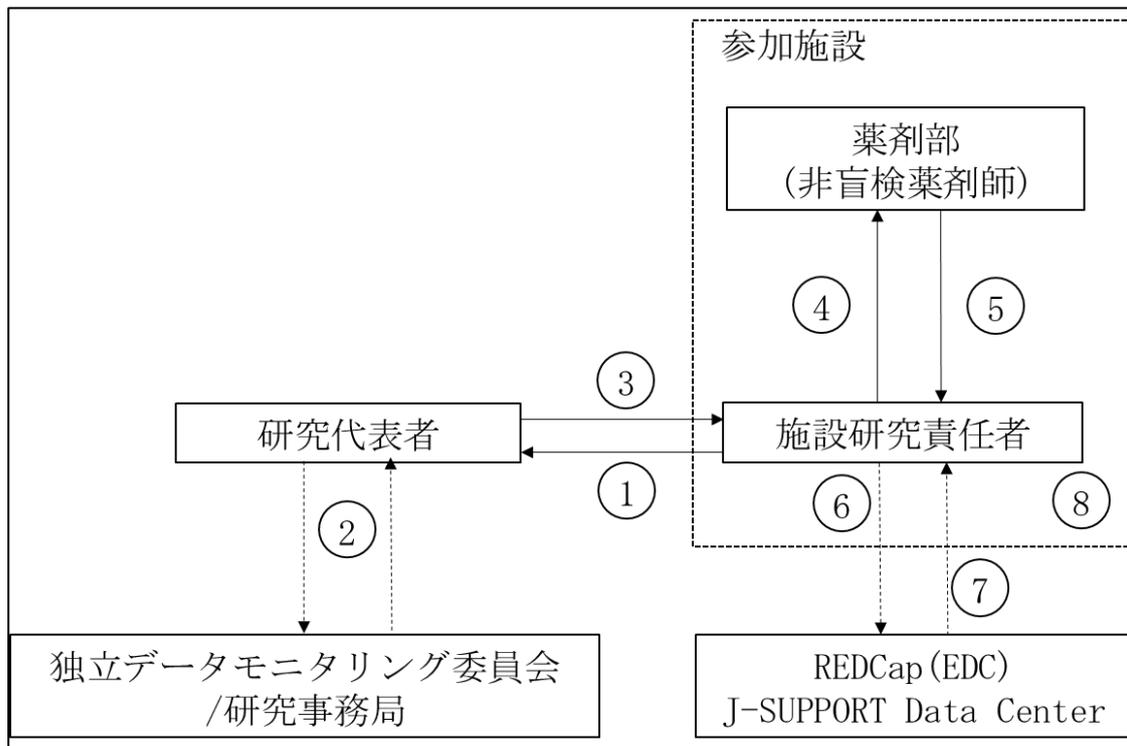
2. 非盲検薬剤師のみに対して EDC 上で割り付け群の結果が表示させる方法

研究者が EDC 上で割り付けの操作は行うが、研究者や盲検薬剤師の EDC 権限には割り付け結果が表示されないように EDC を設定する。逆に非盲検薬剤師の EDC 権限には、EDC の画面上で割り付け結果が表示されるように設定し、非盲検薬剤師が直接 EDC 上で割り付け結果を確認し、試験薬(被験薬もしくはプラセボ薬)を交付する。

4.3.2 緊急時の割り付け群開示(緊急キーオープン)

重篤な有害事象等が発生し、処置や後治療のために割り付け群の開示(キーオープン)が必要と判断した場合、当該患者の割り付け群の盲検性よりも、当該患者の安全性を優先し、キーオープンを担当医等に行う。二重盲検で臨床試験を実施する場合には、盲検化の方法と構築するとともに、緊急時の割り付け群の開示(緊急キーオープン)の方法をあわせて、試験開始前に、その手順を定めることが必要となる。以下に、TOPICS 試験における割り付け群の緊急キーオープンの手順の事例をあげる。

図: 有害事象発生から、割り付け群開示までの流れ



4.3.3 施設研究責任者における手順

- ① 施設研究責任者は、有害事象等が発生し、処置等のためにキーオープンが必要と判断した場合、研究代表者に、対象患者のキーオープンを「緊急時の割り付け群開示依頼書」を用いて依頼する。
- ② 研究代表者がキーオープンする必要があると判断した場合、施設研究責任者は薬剤部(非盲検薬剤師)に対して、対象患者のキーオープンを依頼する。その際、記入済みの「緊急時の割り付

け群開示依頼書」「緊急時の割り付け群開示依頼に対する回答」のコピーを非盲検薬剤師に提出する。

③ 非盲検薬剤師の即時の対応が難しく、緊急を要する場合は、直接データセンターにキーオープンを依頼することができる。

その場合は、記入済みの「緊急時の割り付け群開示依頼書」「緊急時の割り付け群開示依頼に対する回答」のコピーをデータセンターへ送付する。

④ 施設研究責任者は、非盲検薬剤師もしくはデータセンターから得られた割り付け群の情報をもとに、対象患者への処置を行う。

4.3.4 研究代表者における手順

研究代表者は、キーオープンの要否について単独での判断が難しいと判断した場合は、独立データモニタリング委員会や研究事務局に意見を伺うことができる。

研究代表者は、キーオープンの要否を、「緊急時の割り付け群開示依頼書」にて施設研究責任者へ通知する。

4.3.5 薬剤部(非盲検薬剤師)における手順

非盲検薬剤師は、割り付け群対応表を用いて割り付け番号から割り付け群を確認する。

非盲検薬剤師は、対象患者の割り付け群を、「割り付け群開示回答書」にて施設研究責任者に通知する。

非盲検薬剤師は、「緊急時の割り付け群開示依頼書」「緊急時の割り付け群開示依頼に対する回答」のコピーを保管する。

4.3.6 データセンターにおける手順

データセンターは、施設研究責任者からキーオープンの依頼があった場合に、対象患者の割り付け群を「割り付け群開示回答書」にて施設研究責任者に通知する。

4.3.7 緊急キーオープン後の対応

緊急を要し、「3. 緊急時の割り付け群開示の手順」で示された手順に沿って対応ができなかった場合、施設研究責任者は、その時の状況と実際に取った手順を研究代表者に報告を行う。

4.4 試験薬の使用期限の設定

試験薬の使用期限については、被験薬とプラセボ薬の最も使用期限が短い医薬品に合わせておく方法を取ることもできるが、カプセルや添加物の使用期限も合わせて確認する。

試験薬の開封後の安定性についても試験開始前までに確認する必要がある。

院内製剤の場合、安定性試験を行うことで、使用期限の担保を設定することが可能な場合がある。

4.5 試験薬の回収

以下の項目について検討する。

(1) 被験者からの試験薬の回収及び廃棄

被験者からの服用後の空シートや空ボトルの回収の有無や未服用薬の回収については、回収者及び回収タイミングについて事前に検討し、研究計画書又は手順書に記載する。

(2) 未処方薬の廃棄

参加医療機関の未処方薬の廃棄方法について、各施設での廃棄又は中央管理者への返却を行うかについても検討を行う。また、廃棄の際、廃棄手順書が必要であれば、作成を行い参加医療機関に配布する。未処方薬の管理、廃棄については盲検性を担保して行う。

(3) 中央管理薬の廃棄

中央管理薬の未使用薬がある場合には、廃棄方法について検討を行う。また、廃棄の際、廃棄手順書が必要であれば作成を行う。未使用薬の管理、廃棄については盲検性を担保して行う。

5 まとめ

本考え方では二重盲検比較試験の実施に先立ち、研究者自らが、プラセボ薬を準備する必要がある場合に検討すべき内容を実施してきた臨床研究の経験を基に作成した。

各剤形の例示については、本ワーキングメンバーが経験した剤形のみを例示するに留めている。これは、試験に適した状態でプラセボ薬を製剤化するために試行の過程が必要であり、経験のない剤形については文章化できないためである。そのため本考え方は、今後多くの研究者の経験と試行によって完成されるものとする。

今後多くの関係者が、本考え方の作成に関わっていただけることを期待したい。

謝辞:本考え方における各論作成にあたり、インドメタシンスプレーの製法に関する情報提供を頂いた、筑波大学附属病院緩和ケアセンター 長岡広香先生に心より感謝申し上げます。

【引用論文】

1. 厚生省医薬安全局審査管理課長. 臨床試験のための統計的原則について. 医薬審第 1047 号, 1998.
2. ICH Steering Committee,. ICH harmonised tripartite guideline statistical principles for clinical trials. 1998.
3. 厚生労働省医政局研究開発振興課長. 臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保のために必要な措置について. 医政研発 0302 第 5 号, 2018
4. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 382-8.
5. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019.
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30678-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30678-3)
6. Zenda S, Yamaguchi T, Yokota T, et al. Topical steroid versus placebo for the prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy: the study protocol of J-SUPPORT 1602 (TOPICS study), a randomized double-blinded phase 3 trial. *BMC Cancer* 2018. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4763-1>.
7. 百賢二, *YAKUGAKU ZASSHI* 2015, 135(8): 931-935.

本文書は、平成 29 年度 AMED 革新的がん医療実用化研究事業 研究開発課題名:支持/緩和治療領域研究の方法論確立に関する研究[課題管理番号 17ck0106376h0001]班により作成したものである。