

関係各位

2020年7月13日

謹啓

この度は「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」に御協力のご意向をいただき、誠にありがとうございます。研究班一同厚く御礼申し上げます。

コロナ感染問題等で、遅くなりまして大変申し訳ございませんが、研究内容詳細、臨床研究倫理申請の関連書類をお送りさせていただきます。各ご施設における研究倫理申請の必要性は、ご施設ごとのご判断頂きますよう、お願い申し上げます。

本研究では、サリドマイド類の「定期確認票」の意義、必要性について検証を行います。男性患者Aと女性患者Cの検証を同期間で実施します。

ご協力いただけるご施設に対し、「定期確認票」の継続あるいは中止(4ないし6か月)の無作為に振り分けを行います。研究を行うに際し、事前に倫理委員会に申請する必要がある施設に関しましては、貴施設の倫理委員会承認後に、申請の必要が無い施設はこちらの書類が届き次第、下記メールアドレスまでご連絡を頂ければと存じます。ご連絡を頂いた施設より、貴施設が継続あるいは中止(4ないし6か月)であるかをメールにてご連絡いたします。

2020年7月以降の検証期間中、“継続”のご施設は、これまで通り「定期確認票」を継続いただきます。“中止”のご施設は、「定期確認票」を中止いただきます。また、検証前(初回調査)および検証終了後(2回目後調査)の2回、患者さんにアンケート調査の記入・提出をいただきますよう、お願いいたします。

今回、以下の書類をお送りしております。

<USB内>※USBに記載されている番号が貴施設番号です。

- ① 説明文書「レプラミド、ポマリスト、サレドを使用されている方へ」・同意書・同意撤回書
- ② 理解度アンケート(初回調査)
- ③ 理解度アンケート(2回目後調査)  
※恐れ入りますが①～③は対象患者数分コピーして使用して下さい。
- ④ 日本赤十字社医療センターでの臨床研究倫理委員会審査結果通知書・患者用説明文書・同意書・同意撤回書
- ⑤ AMED 研究概要

<USB外>

- ⑥ 返送用バック

<連絡先メールアドレス>

日本赤十字社医療センター 医療秘書課

[iryohisyoka2@med.jrc.or.jp](mailto:iryohisyoka2@med.jrc.or.jp)

各書類につきまして、以下にご説明させていただきます。

① 説明文書「レブラミド、ポマリスト、サレドを使用されている方へ」・同意書・同意撤回書

検証開始前に対象患者様にお渡しください。同意書は各ご施設で管理をお願いいたします。

② 理解度アンケート（初回調査）

上段「施設番号」の欄に、各ご施設で USB に記載されている施設番号のご記入をお願いいた

します。「患者識別番号」につきましては、各ご施設ごとに患者識別番号を作成いただき、

対応表の管理をお願いいたします。「患者識別番号」にご記入の上、検証開始前に①と一緒に

対象患者様にお渡しください。患者様記入後は、検証終了まで各ご施設で保管をお願いいたします。

③ 理解度アンケート（2回目後調査）

②と同様、各ご施設で USB に記載されている施設番号のご記入をお願いいたします。②と

同一の「患者識別番号」を記入の上、検証終了後に対象患者様にお渡しください。患者様記

入後、②と一緒に、⑤返送用封筒に入れてご返送ください。\*返送期限 2021年3月15日

なお、お手数ですが①～③は必要分印刷・コピーしてお使いください。

②③はほぼ同一の書式になりますが、2回目後調査には行動に関する質問がありますので

ご注意ください。上段右側に、②は「初回調査」、③は「2回目後調査」と記しております。

④日本赤十字社医療センターでの臨床研究倫理委員会審査結果通知書・患者用説明文書・同意書・同意撤回書

臨床研究倫理申請は、研究班代表であります日本赤十字社医療センターでは承認を得ておりますが、各ご施設での対応はご施設ごとにご検討いただきますよう、よろしくごお願いいたします。倫理申請が必要な場合は、こちらを必要に応じてご利用ください。こちらの患者用説明文書・同意書・同意撤回書は、倫理申請手続き上のものになります。

研究協力施設でこの後進めていただく作業につきましては、別紙の「研究遂行次第」もご

参照いただけますと幸いです。ご不明点につきましては、下記連絡先までお問い合わせいただけますよう、お願いいたします

日常診療でご多忙の中、誠に恐れ入りますが、何卒よろしくお願い申し上げます。

謹言

本研究は、第8回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（担当：厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）で議論された研究として、日本医療研究開発機構（AMED）からの研究補助を受けて行われます。

#### 研究班代表

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長 鈴木 憲史

連絡先 TEL：03-3400-1311(内線 67006)

Mail：ken-suzuki@mtb.biglobe.ne.jp

#### 研究分担者

国立大学法人東京大学 医学部附属病院女性診療科 産科教授 藤井 知行

国立大学法人東京大学 医学部附属病院女性診療科 産科講師 入山 高行

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 准教授 佐藤 泰憲

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 薬剤部 薬剤部長 川崎 敏克

国立大学法人群馬大学 大学院保健学研究科 教授 林 邦彦

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会 監事 遠藤 一司

## 研究遂行次第（定期確認票を“継続”の場合）

臨床研究倫理申請（必要な場合）



親施設；日本赤十字社医療センターにて臨床研究倫理承認を得ており、研究協力者である貴施設における倫理申請の必要性は、ご確認をお願いいたします。研究協力者は分担研究者として報告致しますので貴院での倫理申請は原則として不要と考えます。

各ご施設ごとに、対象患者のご確認をお願いいたします。

対象患者

男性患者 A および 女性患者 C で、過去 1 年以上断続的にでも内服しており、現在サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドいずれかの治療を受けてい



2020 年 7 月 13 日以降、受診時

対象患者さんの外来受診時に、①②をお渡しく下さい。

① は各ご施設で管理をお願いいたします。

2021年3月13日以降、

検証開始から6か月を経過した患者さんは検証終了となります。

検証終了した患者さんに③をお渡しし、ご記入・提出いただくようお願いいたします。

対象患者さん全員分の②と③が回収されましたら、まとめて返送用パックに入れてお送りください。  
\*返送期限 2021年3月15日

## 研究遂行次第（定期確認票を“中止”の場合）

臨床研究倫理申請（必要な場合）



親施設；日本赤十字社医療センターにて臨床研究倫理承認を得ており、研究協力者である貴施設における倫理申請の必要性は、ご確認をお願いいたします。研究協力者は分担研究者として報告致しますので貴院での倫理申請は原則として不要と考えます。

各ご施設ごとに、対象患者のご確認をお願いいたします。

対象患者

男性患者 A および女性患者 Cで、過去 1 年以上断続的にでも内服しており、現在サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドいずれかの治療を受けている患者

患者識別番号は貴院で付与していただき、理解度アンケート前後の用紙で同一になるようにご記入下さい。

理解度アンケート②③に患者識別番号をご記入ください。



2020 年 7 月 13 日以降、受診時

対象患者さんの外来受診時に、①②をお渡しください。

①は各ご施設で管理をお願いいたします。

②は、患者さんにご記入・提出いただき、検証終了まで保管してください。（研修終了後、③と一緒にご返送ください）

患者さんに、次回以降の定期確認票の記入・提出を中止するよう、ご指示ください。中止期間は 4-6 か月となります。男性患者 A は 2-3 回分、女性患者 C は 4-6 回分です。



2021 年 1 月 13 日以降、検証開始から 4 か月を経過した患者さんは検証終了となります。

2021 年 3 月 13 日以降、検証開始から 6 か月を経過した患者さんは検証終了となります。

検証終了した患者さんに③をお渡しし、ご記入・提出いただくようお願いいたします。

対象患者さん全員分の②と③が回収されましたら、まとめて返送用パックに入れてお送りください。  
\*返送期限 2021 年 3 月 15 日

検証終了後は、定期確認票の記入・提出を再開するようご指示ください。

<Q & A>

[Q1] 検証開始から4か月以内にサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドによる治療が終了した場合は？

[A1] その時点で検証終了とし、③のご記入・ご提出をお願いいたします。

[Q2] 検証開始後、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドが一時的に休薬となった場合は？

[A2] 検証期間をできるだけ延長し、期間内での受診時に③のご記入・ご提出をお願いいただき、検証終了としてください。

[Q3] 研究への登録（エントリー）期間はいつからか。例えば、検証期間4か月の数え方はどうなるのか？

[A3] 当研究への登録期間は2020年7月13日より9月13日までの2か月間とさせていただきます。2020年7月13日以降の外来で検証への参加を同意いただいた日より、検証開始としてください。例えば2020年7月15日より検証開始となった場合、2020年11月15日を検証終了とし、翌日11月15日以降の外来で③をお渡しいただき、ご記入・提出いただくようお願いいたします。

[Q4]アンケート調査であり必ずしも必要はありませんが、貴施設内で研究倫理申請が必要と判断された場合、どうするのか？

[A4]研究倫理申請が承認されてからの開始となります。できるだけ早期に手続きを進めていただき、承認が得られましたら研究班代表（Mail：[iryohisyoka2@med.jrc.or.jp](mailto:iryohisyoka2@med.jrc.or.jp)）までご連絡ください。検証期間につき指示をさせていただきます。

[Q5]患者の理解度アンケートの中に性交渉の有無を確認する設問があり、患者から強い反発を受けた。この設問の趣旨を教えてください。

[A5]本研究は「定期確認票が本当に毎月ないし2か月おきに必要なのか」ということを改めて検証するための研究です。定期確認票は、①患者の遵守事項の理解状況を確認するものであるとともに②患者自身の遵守行動を促すものです。

「頻回な定期確認票が不要であること」を立証するためには、定期確認票を延長・休止しても、①理解状況に変化がないこと、②患者の行動に影響がないことを示す必要があります。それが今回の理解度アンケートの設問になります。

ただ、②の患者行動に影響がないことを確認する前提として、そもそも患者がどういう行動をとっているのかも確認する必要があり、定期確認票の中で最も重要な項目である性交渉の有無を確認する設問を入れた次第です。



プライベートに深くかかわる設問となりますので、無理強いする必要はなく回答できる患者さんのみに回答していただけますと幸いです。

[Q6]本研究について不明な点がある場合はどこに問い合わせたら良いか。

A. 「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」事務局

日本赤十字社医療センター 医療秘書課責任者：細川昌彦、担当者：田澤伶奈

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22 e-mail: [iryohisyoka2@med.jrc.or.jp](mailto:iryohisyoka2@med.jrc.or.jp)

また、緊急時には 03-3400-1311 内線 67006 の鈴木憲史宛てに連絡。

施設番号		患者識別番号		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おられ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。

( ) 他の方が誤って服用しないように保管する。

( ) 薬が余ったので、同じ病気の知人にあげた。

( ) 薬を紛失した時は届け出る。

( ) 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。

(次のページに続きます。)

(前のページからの続きです。)

◎ サリドマイドの薬害について

- ・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

- ・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

現在、男性 A の方には 2 ヶ月ごと、女性 C の方には 1 ヶ月ごとに定期確認票を記入・提出して頂き、サレドやレブラミド、ポマリストの正確な理解と適切な行動をうながしています。

定期確認票がなくなると、妊娠回避（妊娠したり、妊娠させたりを避けること）のための適切な行動（性交渉を完全に控えたり、適切な避妊をすること）と意識に影響が出るとお思いますか？ 普段の生活で性交渉がまったくない方は、お薬の管理への影響についてお答えください。

( ) 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）

( ) 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）

ご協力ありがとうございました。

ご記入いただいた日付                      令和                      年                      月                      日

施設番号		患者識別番号 (1回目と同じ番号)		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

このアンケートはみなさんが飲んでおられ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。

◎ 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。

- ( ) 他の方が誤って服用しないように保管する。
- ( ) 薬が余ったので、同じ病気の知人にあげた。
- ( ) 薬を紛失した時は届け出る。
- ( ) 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

(次のページに続きます。)

(前のページからの続きです。)

◎ サリドマイドの薬害について

- ・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
- ・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

本研究では、定期確認表の間隔を 4 ヶ月（もしくは 6 ヶ月）にしましたが、それらが妊娠回避（妊娠したり、妊娠させたりを避けること）のための適切な行動（性交渉を完全に控えたり、適切な避妊をすること）に及ぼす影響についてご自身の感覚に近いものに○を付けてください。普段の生活で性交渉がまったくない方は、お薬の管理への影響についてお答えください。

- ( ) 適切な行動と意識に影響はなかった（定期確認票の間隔が開いても、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はなかった。またはお薬を適切に管理した）
- ( ) どちらかと言えば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どちらかと言うとあった。またはお薬を適切に管理しないことがどちらかと言うとあった）
- ( ) 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）

その他本研究に関して気になることがあればお答えください。（自由記載）

ご協力ありがとうございました。

ご記入いただいた日付                      令和                      年                      月                      日

## 試験実施計画書

### 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クラスターランダム化 比較研究

A cluster randomized controlled trial on a procedure to ensure appropriate management  
of medications with strong teratogenicity.

#### 研究班代表

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長 鈴木 憲史  
連絡先 TEL : 03-3400-1311(内線 67006)  
Mail : ken-suzuki@mtb.biglobe.ne.jp

#### 研究分担者

国立大学法人東京大学 医学部附属病院女性診療科 産科教授 藤井 知行  
国立大学法人東京大学 医学部附属病院女性診療科 産科講師 入山 高行  
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 准教授 佐藤 泰憲  
国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 薬剤部 薬剤部長 川崎 敏克  
国立大学法人群馬大学 大学院保健学研究科 教授 林 邦彦  
一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会 監事 遠藤 一司

#### 秘密の保全に関する記述

本臨床試験実施計画書は、実施医療機関の長、研究分担医師、協力者等の本試験の関係者にのみ提供されるものです。本試験実施計画書の記載内容については、第三者に漏洩することなく秘密情報としてお取り扱い頂きますようお願い致します。

第 1.0 版 (2020 年 3 月 29 日作成)

第 2.0 版 (2020 年 5 月 25 日作成)

第 2.1 版 (2020 年 6 月 25 日作成)

第 2.2 版 (2020 年 9 月 4 日作成)



## 目次

目次.....	3
<b>0 要約.....</b>	<b>7</b>
0.1 試験課題名 .....	7
0.2 シェーマ .....	7
0.3 目的 .....	7
0.4 対象 .....	8
0.5 試験方法 .....	8
0.6 予定登録数と研究期間.....	8
0.7 問合せ先 .....	8
<b>1 概要.....</b>	<b>9</b>
1.1 試験情報 .....	9
1.1.1 試験課題名 .....	9
1.1.2 試験を特定する番号 .....	9
1.1.3 試験計画書の版番号、作成日及び施行日 .....	9
1.2 研究実施体制 .....	9
1.2.1 研究運営組織.....	9
1.2.2 研究代表者 .....	9
1.2.3 研究分担者 .....	9
1.2.4 外部評価委員.....	10
1.2.5 試験実施施設及び研究責任者 .....	10
1.2.6 統計解析責任者 .....	10
1.2.7 研究事務局.....	10
1.2.8 データセンター .....	11
<b>2 背景情報.....</b>	<b>12</b>
2.1 対象薬剤の概要 .....	12
2.2 対象薬剤に対する薬剤安全管理手順 .....	12
2.3 被験者のリスクとベネフィット .....	12
2.3.1 予想される利益.....	12
2.3.2 予想される危険と不利益.....	13
2.4 試験期間 .....	13
2.5 準拠する諸規則等 .....	13
2.6 試験対象集団 .....	13



<b>3 目的</b> .....	<b>13</b>
3.1 背景.....	13
3.2 目的・意義.....	15
<b>4 試験デザイン</b> .....	<b>14</b>
4.1 評価項目.....	14
4.1.1 主要評価項目.....	14
4.1.2 副次的評価項目.....	16
4.2 試験方法.....	16
4.3 バイアス.....	16
4.3.1 無作為化.....	16
4.3.2 盲検化.....	16
4.4 研究実施期間.....	16
4.5 試験の中断・中止.....	17
4.6 無作為化のコードの保管及び開封手続き.....	17
4.7 原データの特定.....	17
<b>5 被験者の選択・除外・中止基準</b> .....	<b>17</b>
5.1 選択基準.....	17
5.2 除外基準.....	17
5.3 中止基準.....	18
<b>6 評価項目</b> .....	<b>18</b>
6.1 被験者背景に関する評価項目及び評価方法.....	18
6.2 主要評価項目及び評価方法.....	18
6.2.1 妊娠報告の有無の確認.....	18
6.2.2 理解度アンケートの正答率.....	18
<b>7 有害事象</b> .....	<b>19</b>
7.1 定義.....	19
7.1.1 有害事象（adverse event, AE）の定義.....	19
7.1.2 重篤な有害事象（serious adverse event, SAE）の定義.....	19
7.2 SAE を収集、記録、報告する手順.....	19
7.2.1 報告対象とする事象.....	20
7.3 有害事象発現後の被験者のフォローアップ.....	20
7.3.1 追跡調査.....	20
7.3.2 健康被害補償の有無.....	20

<b>8 統計解析</b> .....	<b>20</b>
8.1 解析対象集団 .....	20
8.2 解析方法 .....	20
8.2.1 主要評価項目の解析方法.....	20
8.3 有意水準 .....	20
8.4 登録症例数 .....	21
8.4.1 症例数の決定.....	21
8.5 試験中止基準 .....	21
8.6 試験データの取り扱い.....	21
8.7 中間解析 .....	21
8.8 統計解析計画からの逸脱.....	21
<b>9 原データ及び原資料の直接閲覧</b> .....	<b>22</b>
<b>10 モニタリング及び監査</b> .....	<b>22</b>
10.1 モニタリング .....	22
10.2 監査 .....	22
<b>11 倫理</b> .....	<b>22</b>
11.1 被験者の利益と不利益.....	22
11.2 インフォームド・コンセント .....	22
11.2.1 患者への説明 .....	22
11.2.2 同意.....	23
11.2.3 代諾.....	23
11.3 被験者のプライバシー保護と患者識別.....	24
11.4 臨床研究審査委員会.....	24
11.4.1 承認.....	24
11.4.2 継続審査.....	24
11.5 試験に関する情報公開.....	24
11.6 被験者及びその関係者からの相談等への対応 .....	25
11.7 利益相反.....	25
11.8 試験終了後の被験者への対応 .....	25
11.10 臨床検体の保存と将来の研究利用、他の研究機関への提供 .....	25
<b>12 データの取り扱いと記録の保存</b> .....	<b>25</b>
12.1 データの取り扱い.....	25
12.2 記録の保存 .....	25

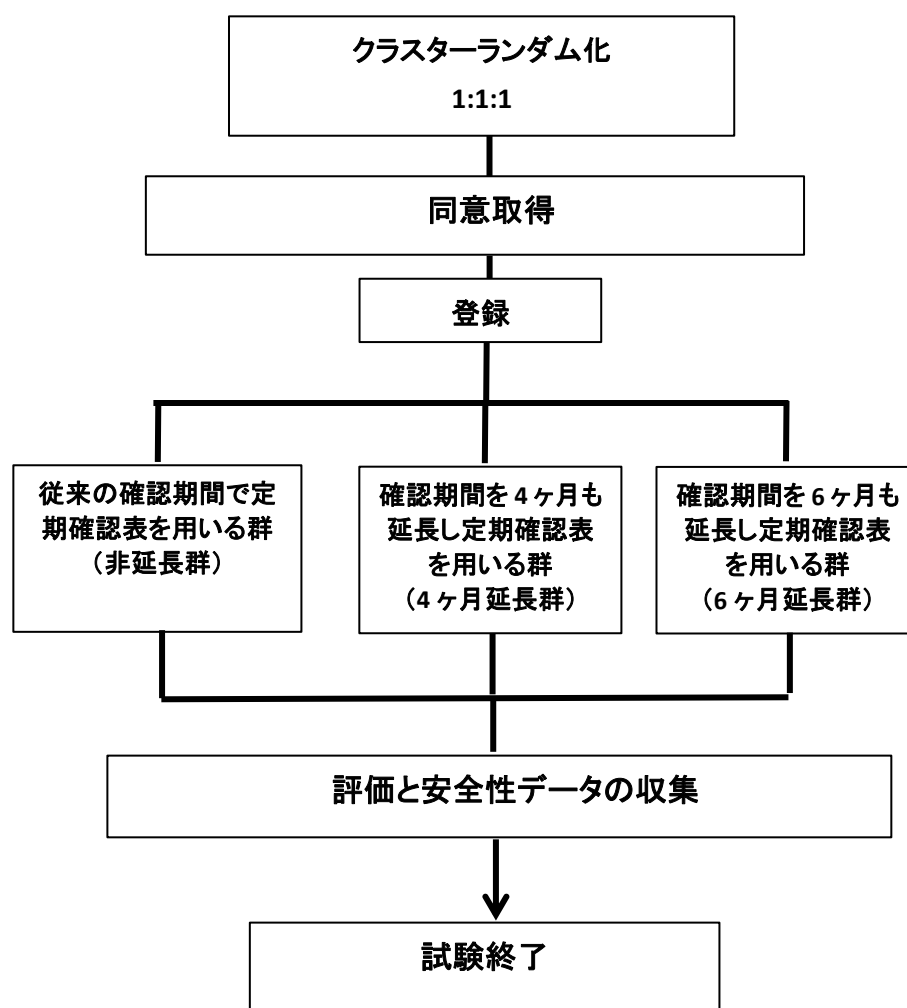
<b>13 被験者の経済的負担及び保険その他の措置</b> .....	<b>25</b>
13.1 被験者の経済的負担.....	25
13.2 保険 .....	25
<b>14 試験結果の公表に関する取決め</b> .....	<b>25</b>
15 参考文献 .....	25

## 0 要約

### 0.1 試験課題名

強い催奇形性を有する医薬品の適正な安全管理手順におけるクラスターランダム化比較研究 (A cluster randomized controlled trial on a procedure to ensure appropriate management of medications with strong teratogenicity)

### 0.2 シェーマ



### 0.3 目的

本研究は「定期確認票」の確認期間に関わらず、患者の遵守に対する意識に差異がないかどうかを科学的に証明し、より適切な薬剤安全管理手順のあり方を検討するものである。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、患者の負担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する。

## 0.4 対象

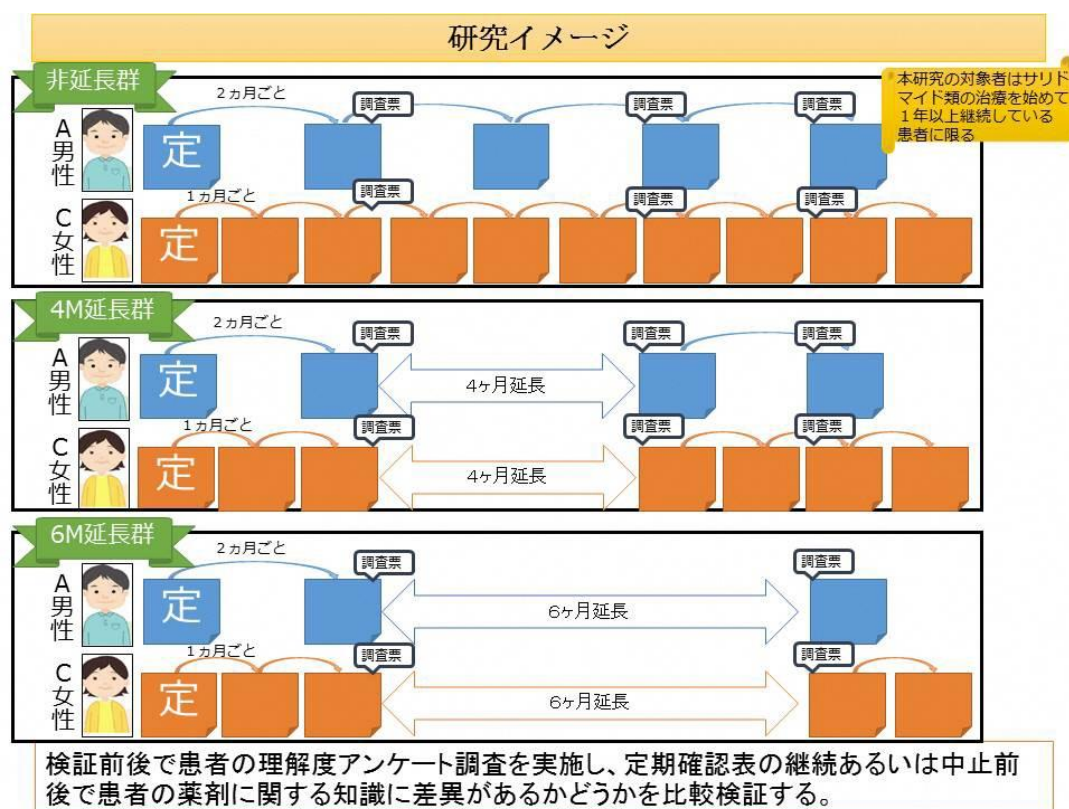
研究開始時に、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドによるいずれかの治療を受けている患者を対象とするが、妊娠の可能性がない女性患者 B は対象に含めない。従って、男性患者 A および女性患者 C が対象となる。

## 0.5 試験方法

RevMate の登録がある全国の医療機関のうち、研究協力の意向を確認できた施設を対象とする。被験者はこれまで通りの従来の確認期間で定期確認表を用いる患者群（以下：非延長群）と、確認期間を 4 ヶ月もしくは 6 ヶ月間に延長する患者群（以下：延長群）にランダムに割付ける。割付は被験者単位ではなく、研究協力施設を単位としたクラスターランダム化を行う。

主要評価項目を全ての被験者およびそのパートナーの妊娠が報告されなかったこと、24 週時での理解度アンケートの正答者割合とする。主な副次的評価項目は定期確認表の確認期間の違いによる正答者割合、安全性、脱落率である。

研究協力施設内での具体的な運用方法として、患者は薬剤払い出し場所または担当医の外来窓口にて、同意書ないしアンケート用紙に記入し、薬剤部にて管理することが望ましい。



## 0.6 予定登録数と研究期間

予定登録例数	: 900 例
登録期間	: 割付決定後より 2 ヶ月間
介入期間	: 24 週間
データ回収・解析・報告書作成期間	: 1 年間
総研究期間	: 2 年

## 0.7 問合せ先

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 鈴木 憲史  
〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22  
e-mail: ken-suzuki@mtb.biglobe.ne.jp

## 1 概要

### 1.1 試験情報

#### 1.1.1 試験課題名

強い催奇形性を有する医薬品の適正な安全管理手順におけるクラスターランダム化比較研究 (A cluster randomized controlled trial on a procedure to ensure appropriate management of medications with strong teratogenicity)

#### 1.1.2 試験を特定する番号

UMIN 試験 ID : UMIN T000007671

#### 1.1.3 試験計画書の版番号、作成日及び施行日

版番号：第 2.2 版

作成日：2020 年 9 月 4 日

## 1.2 研究実施体制

### 1.2.1 研究運営組織

本研究は第 8 回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（担当：厚生労働省医薬安全対策課）で議論された研究として、研究班が構成された。

### 1.2.2 研究代表者

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 鈴木 憲史

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22

TEL：03-3400-1311 FAX：03-3409-1604

e-mail: [ken-suzuki@mtb.biglobe.ne.jp](mailto:ken-suzuki@mtb.biglobe.ne.jp)

役割：試験実施グループを代表し、プロトコールに署名する権限を有する。また、当該試験の医学専門家としてグループ全体に関わる医学的な判断を行う。

### 1.2.3 研究分担者

東京大学医学部附属病院 藤井 知行

東京大学医学部附属病院 入山 高行

役割：アウトカムとしての患者の利便性とリスクおよび倫理面への配慮

国立がん研究センター東病院 川崎 敏克

役割：サリドマイド系統の催奇性を有する薬剤でのリスクを回避する方策の検討

日本臨床腫瘍薬学会 遠藤 一司

役割：催奇形性を有する医薬品に対する国民への啓蒙

慶應義塾大学 佐藤 泰憲

役割：統計的側面からの研究計画立案及び解析結果の解釈  
群馬大学 林 邦彦

役割：統計的側面からの研究計画立案及び解析結果の解釈

#### 1.2.4 外部評価委員

慶應義塾大学薬学部教授 服部 豊

研究協力者として外部有識者を必要に応じて招集する。なお、研究責任者／研究分担者を外部評価委員に指名することはできないものとする。

役割：研究代表者の求めに応じ、研究継続の可否及び試験実施計画書の変更の可否を提言する。

#### 1.2.5 試験実施施設及び研究責任者

別紙参照

役割：臨床研究審査委員会／倫理審査委員会及び施設管理者の承認に基づき、各試験実施施設にて試験実施計画書に従い本試験を実施する（研究責任者）。

#### 1.2.6 統計解析責任者・無作為割り付け者

慶應義塾大学 佐藤 泰憲

群馬大学 林 邦彦

役割：統計解析計画書を作成し、解析計画書に基づく解析を実施する。佐藤は、割付因子を考慮したクラスターのランダム割付を行う。

#### 1.2.7 研究事務局

<事務統括・実務担当（登録推進・契約手続等担当）>

<施設の試験参加登録および割付群の連絡>

日本赤十字社医療センター 医療秘書課

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22

e-mail: iryohisyoka2@med.jrc.or.jp

役割：試験のスムーズな遂行を目的に研究責任者及び研究実務担当者の支援を行う。

また、試験のスムーズな遂行を目的に、積極的な症例登録策を企画実施するとともに各試験実施施設との契約手続きを担当する。

各施設から試験参加の登録表を受け、内容を確認して割付条件の確認を行う。

無作為割付者の指示により、割付条件の情報から当該施設の割付群を連絡する。



<SAE 報告受付センター>

日本赤十字社医療センター 医療秘書課

責任者：細川昌彦、担当者：石澤 沙紀、田澤伶奈

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22

e-mail: iryohisyoka2@med.jrc.or.jp

役割：重篤な有害事象が発現した場合に、研究責任者から重篤な有害事象に関する報告を受け付け、研究代表者に報告する。

### 1.2.8 データセンター

株式会社メディリード

役割：クラスターランダム化、データの点検・固定、データの検証・バリデーションを行う。解析計画書にもとづく解析を実施する。

## 2 背景情報

### 2.1 対象薬剤の概要

サリドマイドは過去に催眠鎮静薬として広く使用された薬剤であるが、妊婦の服用により多数の胎児被害がもたらされた<sup>1,2)</sup>。これにより一度使用中止となったが、多発性骨髄腫に対する有効性が明らかとなり<sup>3,4)</sup>、薬剤安全管理手順 (TERMS) 作成の上、2008 年製造販売開始に至った。その後サリドマイド誘導体であるレナリドミド、ポマリドミドも開発され、RevMate と呼ばれる薬剤安全管理手順のもと販売が開始されている。TERMS、RevMate の目的は、胎児への薬剤曝露を完全に防止することである<sup>1)</sup>。現在に至るまで国内ではこれら薬剤の胎児曝露事例は発生していないが、処方患者数は増加の一途を辿っており、処方背景も多様化している。

現在、サリドマイド、ポマリドミドは再発・難治性の多発性骨髄腫に、レナリドミドは再発・難治例の他、初発の多発性骨髄腫にも保険収載されている。各薬剤は、サリドマイド類以外の薬剤との併用でも高い有効性を示しており、多発性骨髄腫の予後の改善に大きく貢献していると言える<sup>5)</sup>。また、レナリドミドは多発性骨髄腫以外にも、一部の骨髄異形成症候群、再発・難治性の成人 T 細胞性リンパ腫白血病にも保険適用であり、今後、他疾患へとさらに適用が拡大していくことが期待されている<sup>6)</sup>。

### 2.2 対象薬剤に対する薬剤安全管理手順

サリドマイド並びに類似の構造を有するレナリドミド及びポマリドミド (以下、サリドマイド類) は、強い催奇形性を有することから厳格な薬剤安全管理手順 (TERMS 及び RevMate) の実施が義務づけられている<sup>1)</sup>。

患者は、サリドマイド類の処方を受ける際に医師から薬剤管理に関する注意点の理解について問診を受け、医師は遵守状況確認票を作成し提出する。定期確認票は、患者の薬剤管理や避妊等の遵守状況について患者自身が記入し、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<sup>7)</sup>。このような背景を呈するものの、定期確認票の必要性を提言するには科学的根拠が不足している。

### 2.3 被験者のリスクとベネフィット

#### 2.3.1 予想される利益

本研究は「定期確認票」の確認期間に関わらず、患者の遵守に対する意識に差異について科学的に証明するものである。より適正な薬剤安全管理手順のあり方が検討される。利便性とともプライバシーの保護にも役立つ。

### 2.3.2 予想される危険と不利益

被験者の性行動等を取り扱う研究のため、潜在的にプライバシー侵害の危険性があるが、匿名化によりその危険性を最小限とする。

### 2.4 試験期間

試験期間は 24 週間とする。

### 2.5 準拠する諸規則等

本試験に関係するすべての研究者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月改訂）」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び実施計画書を遵守して本試験を実施する。

### 2.6 試験対象集団

研究開始時に、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドによるいずれかの治療を受けている患者を対象とするが、妊娠の可能性がない女性患者 B は対象に含めない。従って、男性患者 A および女性患者 C を対象集団とする。

## 3 目的

### 3.1 背景

サリドマイド並びに類似の構造を有するレナリドミド及びポマリドミド（以下、サリドマイド類）は、強い催奇形性を有することから厳格な薬剤安全管理手順（TERMS 及び RevMate）の実施が義務づけられている<sup>1)</sup>。

この過程には、患者の性的プライバシーに関わる内容（性交渉や避妊等）の問診による状況確認が不可欠であるが、このような医療コミュニケーションに際した患者心理への対応が遅れている問題が指摘されていた<sup>7,8)</sup>。医療従事者においても、センシティブな内容に関わるコミュニケーション経験が不足しており、サリドマイド類の処方医療従事者においても精神的負担となっていた<sup>7,9)</sup>。このような背景から、サリドマイド類の処方現場における患者とのコミュニケーションスキルの向上が必要とされ、平成 28～30 年度において「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」が進められた<sup>7)</sup>。これにより、サリドマイド類の処方に関わる全ての医療従事者を対象とした医療コミュニケーションモデルが構築され、その教育用資料（教育用 DVD 及び基本的知識を解説する副読本）が作成された<sup>4)</sup>。今後、この教育用資料を全国的に導入、活用することで、医療コミュニケーションレベルの向上、患者・医療従事者双方の精神的負担の軽減が期待されている。

薬剤安全管理手順においてこのような改善が進められる中、「定期確認票」の効果、必要性に焦点が当てられている。患者は、サリドマイド類の処方を受ける際に医師から薬剤管

理に関する注意点の理解について問診を受け、医師は遵守状況確認票を作成し提出する。定期確認票は、患者の薬剤管理や避妊等の遵守状況について患者自身が記入し、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。女性患者 B は6ヶ月に1回であったが、TERMS 第三者評価委員会及び RevMate 第三者評価委員会の調査及び意見を踏まえ、2018年4月5日第8回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において TERMS 及び RevMate の改訂に関する審議を実施した。同年5月11日から6月9日に実施したパブリックコメントの意見を踏まえ、TERMS 及び RevMate の改訂案を策定し、6月26日の安全対策調査会において改定案が了承された。同年5月11日から6月9日に実施したパブリックコメントの意見を踏まえ、女性患者 B の定期確認票は廃止とし、これまで定期確認票で確認していた患者の薬剤管理の遵守状況については、遵守状況確認票を用いて医療関係者が確認する。なお、定期確認票の効果に関する調査研究を実施し、その結果を踏まえ定期確認票について再度検討を行う予定であることが、6月26日の安全対策調査会において了承された。なお、男性患者 A、女性患者 C の定期確認票の提出先を医師又は薬剤師とする。患者が薬剤師に定期確認票を提出する場合、薬剤師は必要に応じてその内容を医師に報告する。

定期確認票は、作業が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、定期確認票の必要性を提言するには科学的根拠が不足している。前研究の成果による医療コミュニケーションの向上が、薬剤安全管理手順のさらなる遵守にも貢献すると期待されることを鑑み、定期確認票の意義、必要性について検証を行う。具体的には、男性患者 A、女性患者 C を対象とすることを視野に入れた上で、非延長群と延長群に分けて、患者に対してアンケート調査を実施し、その有無により患者の遵守に対する意識に差異があるか等の評価を行う。

### 3.2 目的・意義

本研究は「定期確認票」の確認期間に関わらず、患者の遵守に対する意識に差異について科学的に証明するものである。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、患者の負担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する。

## 4 試験デザイン

### 4.1 評価項目

#### 4.1.1 主要評価項目

- ・全ての被験者およびそのパートナーで妊娠の報告がないことの確認
- ・24週時での理解度アンケート（Appendix）の正答者（アンケート7設問全問正解者）の割合

#### 4.1.2 副次的評価項目

- ・ ベースラインから 24 週時点での理解度アンケートの正答設問数の変化量
- ・ 4 ヶ月間もしくは 6 ヶ月間に延長した群の正答者割合の比較
- ・ 脱落率

#### 4.2 試験方法

本試験は RevMate の登録がある全国の医療機関のうち、倫理審査の承認が得られた施設を対象とした多施設共同非盲検クラスターランダム化比較試験である。研究責任者／研究分担者は、選択・除外基準を満たすことを確認の上、対象患者の同意を得た後、登録する。

本研究では、非延長群と延長群（4 か月延長群、6 か月延長群）に無作為に割付けて検証を行うが、割付けは患者単位ではなく、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。4 か月延長、6 か月延長は、確実に安全管理行動が維持されると考えられる延長期間として、医薬品安全対策の観点から設定された。

#### 4.3 バイアス

##### 4.3.1 無作為化

1 クラスターは患者で約 10～50 人程度の規模を目安とする。クラスターの構成は各施設の患者数に応じて行ない、全ての患者を 1 つのクラスターとする。複数のクラスターに分割する際は、異なるクラスターに属する患者の生活上の交流が少なくなるように配慮することとする。

各クラスターを非延長群、4 か月間延長群、6 か月間延長群の 1:1:1 ずつ無作為に割付ける。ただし、非延長群、延長群で、地域性、病床数、患者数が大きく偏らないように調整する。研究期間中、各クラスターはいかなる事情があっても割り付けられた群を変更してはならない。

##### 4.3.2 盲検化

本試験では盲検化は行わない。

#### 4.4 研究実施期間

本研究は各試験実施施設の研究実施許可日から開始する。総研究期間は 2 年を想定し、研究終了は 2021 年 3 月を予定しているが、登録状況により適宜延長する。

登録期間	: 割付決定後より 2 ヶ月間
介入期間	: 24 週間
データ回収・解析・報告書作成期間	: 12 週間
総研究期間	: 2 年

#### 4.5 試験の中断・中止

下記に該当した場合は試験全体を中止する。研究代表者は、研究を中止する場合には速やかに各試験実施施設の研究責任者に通知する。研究責任者は被験者に速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。

- 1) 研究代表者が審査を依頼した臨床研究審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
- 3) その他、研究代表者が必要と判断した場合

#### 4.6 無作為化のコードの保管及び開封手続き

本試験の無作為化のコードについては研究事務局内に保管される。本試験では盲検化は行わないため、開封手続きについては規定しない。

#### 4.7 原データの特定

症例報告書に記録される全てのデータは、原資料と矛盾しないことが必要である。原資料とは、最初に記録された文書、データ及び記録類と定義する。

### 5 被験者の選択・除外・中止基準

本試験は A 男性及び C 女性を対象とする。以下の選択基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも該当しない患者を対象とする。

#### 5.1 選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が満 18 歳以上の患者。
- 2) 本試験実施計画を十分理解し、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。

#### 5.2 除外基準

- 1) 自然閉経した女性（45 歳以上で、1 年以上月経がない）、子宮又は両側卵巣を摘出した女性、あるいは子宮又は両側卵巣が先天的にない女性。
- 2) 年齢にかかわらず、産婦人科専門医が産婦人科診療ガイドライン（婦人科外来編の早発卵巣不全の項）に準じて、定期的に卵巣機能が停止していることを確認した女性<sup>10)</sup>。
- 3) 処方医師が、患者の申告を踏まえ、全身状態不良等の重篤な身体的理由により妊娠の機会がないと判断した女性。
- 4) その他、研究責任者／研究分担者が医学的根拠から不相当と判断した患者。

### 5.3 中止基準

以下のいずれかの中止基準に該当した場合は試験参加を中止する。その際は、中止時に行う観察及び検査を実施する。また、必要に応じて中止の理由を被験者に説明し、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう誠意を持って対応する。

研究責任者／研究分担者は、中止日及びその理由を症例報告書に記録する。また、追跡可能な被験者については臨床経過のフォローアップを行い、研究事務局に報告する。なお、中止理由に関わらず、中止した被験者を補充する必要はない。

- 1) 被験者が中止を希望した場合
- 2) 被験者が同意の撤回を申し出た場合
- 3) 重篤な（あるいは重大な）有害事象が発現し、試験の継続が困難と判断された場合
- 4) 併発疾患（合併症等）の増悪のため、試験の継続が困難と判断された場合
- 5) 被験者もしくはそのパートナーの妊娠の妊娠が確認された場合
- 6) 重大なプロトコル逸脱が認められた場合
- 7) 試験の対象から除外すべき条件が、本試験への登録後に判明した場合
- 8) その他、本試験の継続が好ましくないと研究責任者／研究分担者が判断した場合

## 6 評価項目

### 6.1 被験者背景に関する評価項目及び評価方法

登録時に下記の項目に関する情報について調査し、初回調査票・2回目調査票に記録する。症例報告書には、これらの調査項目に加え、被験者識別番号も併せて記録する。

- 1) 性別
- 2) 年齢（同意取得時）
- 3) サリドマイド類の治療歴

### 6.2 主要評価項目及び評価方法

#### 6.2.1. 妊娠報告の有無の確認

全ての被験者及びそのパートナーにて妊娠の報告がなかったことを確認する

#### 6.2.2 理解度アンケートの正答者割合

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。理解度アンケートは、“初回調査（検証前）”用と“2回目後調査（検証後）”用の2種類を用意する。検証時にアンケート回答結果に連結可能性を持たせるため、協力施設は患者ごとに患者識別番号を記入した上で対応する患者に提供する。

理解度アンケートの7設問をすべて正解した者を正答者とする。

## 7 有害事象

### 7.1 定義

#### 7.1.1 有害事象 (adverse event, AE) の定義

試験との因果関係の有無にかかわらず、試験に参加した被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象とする。試験開始日から 24 週までの間に発現又は悪化した有害事象を本試験の有害事象として取り扱う。

#### 7.1.2 重篤な有害事象 (serious adverse event, SAE) の定義

重篤な有害事象とは、サリドマイド類の投与にかかわらず認められた以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象である。

- ・ 死に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの（「生命を脅かすもの」とは、被験者にその事象が起こった際に死に至るリスクを伴っていた場合である。さらに重症であった場合、死に至ったかもしれない又は試験薬の投与を継続していた場合には死に至ったかもしれないという仮定的な意味を指すものではない。）
- ・ 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ・ 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
- ・ 先天異常を来すもの（試験薬が投与された被験者の子供に発現した場合）

その他の医学的に重要な事象、すなわち直ちに生命を脅かしたり死亡又は入院には至らなくとも、適切な医学的判断の結果、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬよう処置を必要とするような重大な医学的事象の場合には、それらも重篤とみなす。

有害事象が「重篤な有害事象」に該当するか否かの判断は研究責任者が行う。

重篤な有害事象については、回復するまで又は回復が認められそうもない場合には症状が安定するまで追跡調査を行う。

### 7.2 SAE を収集、記録、報告する手順

重篤な有害事象の発現を感知した場合、研究責任者は、試験との因果関係にかかわらず全ての重篤な有害事象について、情報入手後可能な限り速やかに（原則、1 労働日以内に）重篤な有害事象報告書を用いて研究事務局 (SAE 報告受付センター) に報告するとともに、研究責任者が試験との因果関係を「関連あり」と判断する場合は病院長にも報告する。研究分担者等、研究責任者以外が重篤と疑われる有害事象の発現を感知した場合は、速やかに研究責任者に報告する。

研究事務局 (SAE 報告受付センター) は情報入手後 2 労働日以内に研究代表者に報告する。研究代表者は「関連あり」の重篤な有害事象を臨床研究審査委員会に定められた期間



内に報告するとともに、他の実施医療機関の研究責任者にも報告する。報告を受けた研究責任医師は所属する実施医療機関の病院長に当該事象を報告する。

重篤な有害事象は、試験との因果関係の有無にかかわらず最終来院時まで発現した全ての事象を収集する。全ての重篤な有害事象について、回復するまで又は回復が認められそうもない場合には症状が安定するまで追跡調査を行う。研究責任者又は研究分担者が試験薬（又は試験実施計画書で規定された手順）との因果関係が否定できないと判断した重篤な有害事象については、試験終了からの経過時間の長さにかかわらず研究事務局に報告する。

重篤な有害事象報告書は、研究責任者又は研究分担者による試験薬との因果関係評価も含め、初回報告時に可能な限り完全に記入されていることが重要である。

重篤な有害事象に関する追加情報を得た場合、入手から 1 労働日以内に研究責任者から研究事務局へ連絡する。

重篤な有害事象報告書に記載された内容について研究事務局から追加情報を要求された場合には、院内の医療記録、剖検報告書及びその他の文書の写しを含む詳細な記述によって可能な限り速やかに情報を補足する。

## 7.2.1 報告対象とする事象

試験の実施手順との因果関係の有無にかかわらず、妊娠及び授乳については研究事務局（SAE 報告受付センター）に報告する。さらに、過量投与、誤用、乱用、投薬過誤、適応外使用、職業上の暴露、偶発的暴露についても研究事務局（SAE 報告受付センター）についてはすべて報告する。

## 7.3 有害事象発現後の被験者のフォローアップ

### 7.3.1 追跡調査

試験の実施手順との因果関係の有無にかかわらず、妊娠及び授乳については追跡調査を行う。

### 7.3.2 健康被害補償の有無

サリドマイド類使用に当たって健康被害が発生した際には、保険適用薬の使用に伴う健康被害に準じて対処する。健康被害の治療に関する患者自己負担は各国の制度に基づくものとする。

## 8 統計解析

### 8.1 解析対象集団

(1) 最大の解析可能集団（Full analysis set : FAS）

FAS は、サリドマイド類が投与され、試験開始後の理解度テストが1回以上実施された被験者集団とする。

## 8.2 解析方法

### 8.2.1 主要評価項目の解析方法

本研究の主たる解析は、主要評価項目である24週時の理解度テストの正答者割合に関して、対照の非延長群に対して、4か月及び6か月を併合し延長群が非劣性であることを証明する。主たる解析対象集団をFAS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テストの正答率の差及びその両側95%信頼区間を混合効果モデルより推定する。混合効果モデルの固定効果は割付因子（大学病院、施設規模：500床以上）とし、共分散構造は無相関又は複合対称とする。非劣性マージンは10%と設定し、理解度テストの正答者割合の群間差の両側95%信頼区間の上限が10%下回った場合に、非劣性が証明されたと判断する。

## 8.3 有意水準

非劣性の評価は両側95%信頼区間で実施する。それ以外の比較は、特に記載がない限り、有意水準両側5%で実施する。

## 8.4 登録症例数

- ・計画する登録症例数

900例（各実施施設の予定登録症例数は試験実施施設一覧に示す）

- ・割り付け比

大学病院、施設規模：500床以上を層別因子とし、層ごとに1:1:1とする。

### 8.4.1 症例数の決定

定期確認票継続群及び定期確認延長群について、被験者を個別に継続群1:延長群1（継続群1:4か月群1:6か月群1）でランダム化した場合の必要被験者数を求めると継続群は142名、4か月群は142名、6か月群は142名となり合計426人となる。ただし、定期確認票を用いた群の正答者割合を90%、定期確認票を用いない群（4か月群および6か月群）の正答者割合を90%、と仮定し、有意水準片側2.5%、検出力90%、非劣性マージンを10%とした。非劣性マージンの設定においては、各種ガイドラインを参考に、定期確認票実施での予想正答者割合と定期確認票未実施での予想正答者割合との差の1/3以下となる値であり、予想割合が高値である領域でも用いられている10%とした。

個別にランダム化したときの必要被験者数を $n$ とすると、クラスターランダム化した場合の必要クラスター数 $C$ および必要被験者数 $N$ は、クラスターサイズ(平均クラスター内患者数)を $m$ 、クラスター内相関係数を $\rho$ として

$$C = N/m = (1 + (m - 1)\rho)n / m$$

となる。

ここでアンケート回収率を対象者の60%とし  $n$  を710、 $m$  を10、 $\rho$  を0.1 とすると、必要なクラスター数は  $C=81$  および必要な被検者数は  $N=810$  となる。

## 8.5 試験中止基準

被験者もしくはそのパートナーの妊娠が確認された場合試験全体を中止する。研究代表者は、研究を中止する場合には速やかに各試験実施施設の研究責任者に通知する。研究責任者は被験者に速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。

## 8.6 試験データの取り扱い

中止又はその他の理由で理解度テストの評価において欠測が認められる被験者は、その時期の評価は欠測値として取り扱う。

## 8.7 中間解析

中間解析は実施しない。

## 8.8 統計解析計画からの逸脱

試験開始後に解析計画の変更が必要となった場合には、研究代表者は、当該変更が本試験に及ぼす影響並びに当該変更の適用方法を決定する。変更内容の詳細は、本試験の総括報告書に記載する。

## 9 原データ及び原資料の直接閲覧

研究責任者及び試験実施施設は、試験に関連するモニタリング、監査、臨床研究審査委員会による審査及び当局の査察の際に試験に関する原データ及び原資料を直接閲覧に供しなければならない。

## 10 モニタリング及び監査

### 10.1 モニタリング

試験がプロトコルを遵守して実施されていること、データが正確に収集されていること、インフォームド・コンセントが適切に実施されていること、また被験者の安全性が十分に確保されていることを確認する目的で中央モニタリングを実施する。

### 10.2 監査

本研究では監査は実施しない。

## 11 倫理

### 11.1 被験者の利益と不利益

本研究は「定期確認票」の確認期間に関わらず、患者の遵守に対する意識に差異がないかどうかを科学的に証明するものである。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、患者の負担軽減に向けた適正な薬剤安全管理手順のあり方が検討される。利便性とともプライバシーの保護にも役立つ。被験者の性行動等を取り扱う研究のため、潜在的にプライバシー侵害の危険性がある。

### 11.2 インフォームド・コンセント

#### 11.2.1 患者への説明

本試験への登録に先立って、研究責任者／研究分担者は患者本人に臨床研究審査委員会の承認を得た説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を平易な言葉を用いて口頭で詳しく説明する。

- 1) 試験の名称、当該試験が研究を伴うこと及び当該試験の実施について試験実施施設の長の許可を受けている旨
- 2) 試験実施施設の名称及び研究責任者の氏名
- 3) 試験の目的及び意義
- 4) 試験の方法（試験の内容及びそれぞれの処置に無作為に割り付けられる確率、全ての定められた試験の手順、及び被験者から取得された情報の利用目的を含む）、被験者の試験への参加予定期間及び試験に参加する被験者の概数
- 5) 被験者として選定された理由
- 6) 被験者の責任、当該試験の実験的な側面、被験者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 7) 試験が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- 8) 試験が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって被験者等が不利益な取扱いを受けない旨
- 9) 試験に関する情報公開の方法
- 10) 被験者等の求めに応じて、他の被験者等の個人情報等の保護及び当該試験の独創性の確保に支障がない範囲内で試験計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- 11) 個人情報等の取扱い（被験者の身元を明らかにする記録の秘密は保全され、法規等に定められた範囲内で公にされることはない旨、試験の結果が公表される場合にも被験者の身元は秘密とされる旨）
- 12) 情報の保管及び廃棄の方法
- 13) 試験の資金源等、試験実施施設の試験に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

- 14) 被験者等及びその関係者からの相談等への対応（被験者が当該試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に起因する健康被害が生じた場合に連絡すべき担当者）
- 15) 被験者等に経済的負担又は謝礼はなし

### **11.2.2 同意**

試験に関する説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。

患者が試験参加に同意した場合、臨床研究審査委員会の承認を得た同意書を用い、説明をした医師又は薬剤師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師又は薬剤師、患者各々が署名する。同意書は、原則として3部同一のものを作成し、1部は患者本人に手渡し、1部は研究責任者が保管し、1部は試験実施施設の事務局に提出することとするが、実際の運用は各施設の規則に従い対応する。

### **11.2.3 代諾**

患者の同意取得時の満年齢が、日本では20歳未満の場合には、代諾者を立てた上で書面にて同意を得て研究対象とする。

なお、代諾者から試験参加の同意を得る場合でも、必ず患者本人にも試験に関する説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。この場合、代諾者とは別に書面にて同意を得ること。

## **11.3 被験者のプライバシー保護と患者識別**

登録患者に関するデータ収集は、登録時に発行される被験者識別番号によって匿名化された症例報告書によって行われ、登録患者の氏名や住所、電話番号など、特定の個人を直接的に識別しうる情報がデータベースに登録されることはない。

また、被験者のプライバシーに関する事項を、業務上知り得る立場にあるものは、それらを第三者へ漏洩しない。

## **11.4 臨床研究審査委員会**

### **11.4.1 承認**

研究責任者施設である日本赤十字社医療センターでの臨床研究審査委員会の承認を得て、分担研究者としてアンケート調査を行うことを説明する。よって、必ずしも各分担研究施設での臨床研究審査委員会の承認は要らず、最終報告書に分担者として名前を連ねる。

#### 11.4.2 継続審査

研究代表者は、年 1 回以上、試験の実施状況（登録症例数、有害事象発現状況、試験実施計画書からの逸脱等）を臨床研究審査委員会へ報告し、本試験の継続について審査・承認を受けなければならない。

#### 11.5 試験に関する情報公開

本試験は、UMIN 臨床試験登録（UMIN-CTR）に登録を行い、情報を公開する。

#### 11.6 被験者及びその関係者からの相談等への対応

研究責任者／研究分担者以外が被験者及びその関係者から試験に関する相談を受けた場合は、速やかに研究責任者又は研究分担者に連絡し、研究責任者／研究分担者が相談へ対応する。必要に応じて研究代表者が対応することもある。

#### 11.7 利益相反

課題番号  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で実施され、特に利益相反無し。

#### 11.8 試験終了後の被験者への対応

24 週の試験完了後と試験中止後は薬剤安全管理手順に従いサリドマイド類の投与を実施する。

#### 11.10 臨床検体の保存と将来の研究利用、他の研究機関への提供

本試験では臨床検体を収集しないため該当しない。

### 12 データの取り扱いと記録の保存

#### 12.1 データの取り扱い

研究責任者又は研究分担者は、各被験者の検査・観察終了後、速やかにデータを症例報告書に入力する。データセンターは、別に定めるデータマネジメント計画に基づき、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査及び問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また入力されたデータをもとに統計解析用データセットを作成する。

#### 12.2 記録の保存

研究責任者は、少なくとも試験終了報告日から 5 年又は最終の研究結果報告日から 3 年のいずれか遅い方まで本試験に関するデータ及び記録を適切に保管する。

## 13 被験者の経済的負担及び保険その他の措置

### 13.1 被験者の経済的負担

試験期間中の薬剤、検査を含む診療費は、患者の保険診療及び自己負担によって支払われる。本試験参加に対する被験者への謝礼はなしとする。

### 13.2 保険

既知の重篤な有害事象に関しては、十分な注意を払って診療を進める。本試験期間中に有害事象が発現した場合、研究責任者／研究分担者は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。保険診療の技術をもって最善の治療、その他必要な措置を受けることができるように、研究責任者及び研究分担者が中心となって対応する。

## 14 試験結果の公表に関する取決め

主たる研究結果の発表は最終解析終了後の英文誌投稿による論文公表によって行う。学会発表は研究代表者、研究実務担当者、運営委員により行うこととする。

## 15 参考文献

- 1) 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン 日本臨床血液学会編 2004
- 2) Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010, 327: p1345-1350.
- 3) D'Amato RJ, et al.: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91: p4082-4085.
- 4) Singhal S, et al: Anti-tumor activity of Thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999 341: p1565-1571.
- 5) Suzuki K: Latest Treatment Strategies Aiming for a Cure in Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients: How I Cure Younger MM Patients with Lower Cost. *Int J Hematol.* 2020 DOI: 10.1007/s12185-020-02841
- 6) 内富庸介、小川朝生編、精神腫瘍学クイックリファレンス p.321-322
- 7) 鈴木憲史：患者に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(日本医療研究開発機構 課題管理番号 18mk0101056h0003) *臨床血液* 2020 61: p280-283
- 8) Kimberly Braxton Lloyd and Bruce A. Berger, Chapter 16 Communication on Sensitive Topics, *Communication Skills for Pharmacists* 2009, p213-228

- 9) 日本ファーマシューティカルコミュニケーション学会監修、ファーマシューティカル  
ケアのための医療コミュニケーション、南山堂 2014
- 10) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来  
編 2020 日本産科婦人科学, 2020



## 『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クラスターランダム化比較研究』

試験実施計画書 第 2.2 版 (2020 年 9 月 4 日作成)

<修正点>

- ・ P.6 0.2 シェーマ  
同意取得→登録→クラスターランダム化 ⇒ クラスターランダム化→同意取得→登録
  
- ・ P.8 0.6 予定登録数と研究期間 登録期間  
2020 年 7 月～2020 年 8 月 (2 ヶ月) ⇒ 割付決定後より 2 ヶ月間
  
- ・ P.11 1.2.7 研究事務局  
担当者：唐澤真理 ⇒ 石澤沙紀
  
- ・ P.11 1.2.8 データセンター  
株式会社クロス・マーケティング ⇒ 株式会社メディリード  
※担当者が株式会社メディリードへ異動のため
  
- ・ P.11 1.2.9 業務委託機関 ⇒ 削除
  
- ・ P.15 4.4 研究実施期間  
登録期間：2020 年 7 月～2020 年 8 月 ⇒ 割付決定後より 2 ヶ月間  
総研究期間：1 年 ⇒ 2 年
  
- ・ P.17 6.1 被験者背景に関する評価項目及び評価方法  
登録時に下記の項目に関する情報について調査し、症例報告書に記録する。  
⇒初回調査票・2 回目調査票に記録する。(同意取得状況、適格性判定結果の記載は不要)
  
- ・ P.23 11.2.2 同意  
説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。⇒ 説明をした医師又は薬剤師が署名する。  
※恐れ入りますが患者署名欄の下に医師又は薬剤師のご署名をお願い致します。

以上