

8. この治験に参加されない場合の他の治療方法について

気管支喘息の治療薬として現在日本で使用されているのは、気管支拡張薬(β 2刺激薬、テオフィリン、抗コリン薬)です。また、予防薬としてステロイドを始めとする抗アレルギー薬が使用されています。

9. 健康被害が発生した場合の補償及び治療について

あなたがこの治験に参加することによって傷害又は疾病等何らかの新たな健康被害を被った場合には適切な治療を行いません。また、その障害疾病等が治験依頼者である●●●●製薬株式会社の定める補償基準に該当するときは、治験依頼者がその補償基準に基づき補償を行います。ただし、あなたにその健康被害の発生について故意または重大な過失がある場合には、補償は減額されたり、行なわれないことがあります。

* 補償には医療費(自己負担分及び室料差額、文書料等の自費分)、医療手当て、補償金がありません。詳細をお知りになりたい方は、治験責任医師・分担医師又は治験コーディネーターにお問い合わせください。

10. この治験への参加は自由意思であること

治験に参加するかどうかはあなたご自身でお決め下さい。また、一旦同意された後も、いつでも同意を取り消すことができます。参加されない場合でも、あるいは同意を取り消した場合でも、何ら不利益はありません。今まで通りの治療が受けられますのでご安心ください。

11. この治験に関する新たな情報の提供について

治験に参加されている期間中、あなたの治験継続の意思に影響を与えるような何らかの情報を新たに入手した場合は、速やかにお知らせいたします。その場合には、この治験を続けることに関して、もう一度あなたに参加の意思を確認させていただくことがあります。

12. この治験への参加が中止される場合について

あなたに治験参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には治験に参加していただけなかったり、治験を中止することがありますのでご了承ください。

- 1) あなたが治験継続の中止を申し出た時
- 2) 検査などの結果、あなたの症状が治験への参加条件に合わないことがわかった場合
- 3) 治験に参加いただいている途中で、あなたの体の状態やその他の理由により、治験を中止した方がよいと担当医師が判断した場合
- 4) あなたが医師の指示通りにお薬を使用できなくなったり、都合により、規定日に来院できなくなった場合
- 5) 治験薬の開発を依頼している製薬会社が、この治験を中止した場合
- 6) その他医師が継続することが好ましくないと判断した場合

この治験を中止した後も患者さんの安全性を確かめるため健康状態を追跡調査させていただく場合がありますのでご協力をお願い致します。

13. この治験の結果が公表される場合における個人情報の保護について

この治験から得られた結果(成績)は、医薬品としての製造承認を国から得るための申請資料として利用されたり、医学雑誌などに公表する場合がありますが、いずれの場合もあなたのデータから特定されることはありません。名前などの個人情報は分からないようにし、プライバシーは守ります。

14. この治験に参加された場合のカルテなどの調査について

あなたの人権が守られながら、正しくこの治験が行われているかどうかを確認するために、病院の職員、治験審査委員、厚生労働省の関係者、製薬会社の担当者などの治験の関係者が、あなたのカルテなどの医療記録を見ることとなります。ただし、その場合でもあなたの個人情報が関係者以外の人に漏れることはないようにします。治験に参加することに同意された場合は、あなたの医療記録

著作権保有者 日本臨床薬理学会 許可無く転用・転載を禁じます

を治験の関係者が見ることについて承諾していただいたこととなりますのでご了承ください。

なお、あなたが他院を受診された場合、当院より治験に参加していることを他院の主治医にお知らせすることがあります。また、他院におけるあなたの診療情報をご提供いただくことがありますので、ご了承ください。その際にはあらためて御連絡します。

15. この治験参加中に守っていただきたいこと

この治験に参加していただく場合、担当医師や、治験コーディネーターの指示を守って下さい。また、以下の点にも気を付けて下さい。

- 1) 他の病院にかかっている、あるいは他の主治医がいる場合には申し出てください。また、現在他の治験に参加している(もしくは過去に治験に参加したことがある)場合もお伝えください。
- 2) 治験期間中に、他の治療や、新たにお薬*を服用(使用)することになった場合は、事前に、治験担当医師あるいは治験コーディネーターにお知らせ下さい。また、薬局等でお薬*をご自分で購入する場合もご相談ください(他の治療法やお薬を服用したりすると、治験薬の効果が強くなったり、弱くなったり、思わぬ副作用が現れる可能性があります)。

*お薬・・・内服薬、外用薬、サプリメント等を含む

- 3) 治験期間中に、急な病気などで、他の病院にかかることになった場合は、その医師に治験に参加している旨を必ずお伝えください。また、治験参加カードをご提示してください。上記1)～3)のような、他の医療機関における診療の内容は、その医療機関から教えていただくことがあります。
- 4) 治験期間中に、お体に関して何か普段と異なることを感じましたら、治験担当医師あるいは治験コーディネーターにお知らせ下さい。
- 5) 都合により、来院できなくなった場合には、必ず治験担当医師あるいは治験コーディネーターにご連絡ください。あらためて来院日を調整させていただきます。
- 6) 日記およびピークフローの測定は毎日行ってください。
- 7) のみ忘れの薬がありましたら、必ず治験担当医師あるいは治験コーディネーターにお申し出

著作権保有者 日本臨床薬理学会 許可無く転用・転載を禁じます

ださい。

- 8) 以下のお薬を以前から服用されている方は同意をされてから治験終了 2 週後まで種類、用法、用量を変えないようお願いいたします。ご不明の点がございましたら治験担当医師あるいは治験コーディネーターにおたずねください。

1. 副腎皮質ステロイド薬
2. 気管支喘息治療薬(但し併用が禁止されているものは除く)

16. 費用の負担について

あなたがこの治験に参加されている間の全ての検査費用、画像診断、一部の薬代は、この治験を依頼している会社から支払われます。そのため、治験に参加されている間は、あなたが普段支払っている医療費などの負担額が少なくなります。

17. 治験参加の負担軽減費

この治験協力費は、あなたが被験者になることに同意された臨床試験に協力していただき、来院していただく時の交通費等の負担軽減するためのものです。指定された診察・測定・検査の来院毎に、治験負担軽減費として1回 10,000 円をお支払いいたします。交通費やお食事代などにお使いください。また、入院中の方は、1 回の入院につき 10,000 円をお支払いいたします。但し、入院期間が 2 週間を超える場合は、2 週間毎に 1 回 10,000 円をお支払いいたします。

支払い予定日 [同意日、治験薬投与日、投与後来院時]

18. 治験責任医師・治験分担医師・相談窓口

著作権保有者 日本臨床薬理学会 許可無く転用・転載を禁じます

治験責任医師 XXXX 部長 PHS 89999

担当医師 _____ PHS _____

連絡先:000-999-1111(代表) 内線 9900
(この番号は医局につながります)* 夜間緊急連絡先:000-999-1111 内線 6900
(この番号は本館▲階病棟につながります)

治験相談窓口

治験管理室 _____

連絡先:000-999-1111(代表) 内線 9999/9998

(日曜・祭日及び休院日を除く、午前8:30から午後5:00まで、

土曜日は午前8:30から午後0:30まで)

19. 治験審査委員会について

当院では病院長が院内に治験審査委員会を設置しており、医学、薬学などの専門家および専門家以外の方や、当院と利害関係のない方にも委員となっただき、医学的な立場および患者さんの立場になって、治験の実施内容に問題がないかどうかを審査しています。

治験審査委員会の名称 : ○○○○大学附属病院等治験審査委員会
 治験審査委員会の種類 : 当該医療機関の長が他の医療機関の長と共同で設置した
 治験審査委員会の設置者 : ○○○○大学病院 病院長
 : ○○○○大学附属富士山病院 病院長
 : ○○○○大学附属ラベンダー病院 病院長
 : ○○○○大学附属ビーコンプラザ病院 病院長
 治験審査委員会の所在地 : 東京都中央区大手町1-1-1

著作権保有者 日本臨床薬理学会 許可無く転用・転載を禁じます

○ 病院長殿

同意文書

私は、「M-123 の第Ⅲ相臨床試験」に参加するにあたり、以下の内容について説明を受け、十分に理解した上で、自らの自由意思により本治験に参加することに同意します。なお、本説明文書の写しを受け取りました。

1. 治験について
2. この治験の目的について
3. この治験の方法について
4. この治験への参加予定期間について
5. この治験に参加する患者さんの予定人数について
6. この治験薬の予測される利益と不利益について
7. この治験に参加されない場合の他の治療方法について
8. 健康被害が発生した場合の補償及び治療について
9. この治験への参加は自由意思であること
10. この治験に関する新たな情報の提供について
11. この治験への参加が中止される場合について
12. この治験に参加された場合のカルテなどの調査について
13. この治験の結果が公表される場合における個人情報の保護について
14. この治験参加期間中に守っていただきたいこと
15. 費用の負担について
16. 負担軽減費
17. 治験責任医師・治験分担医師・相談窓口
18. 治験審査委員会について

本人

代諾者

同意日:平成 年 月 日

同意日:平成 年 月 日

署名: _____

署名: _____

本人との関係: _____

説明日:平成 年 月 日

担当医師名: _____

説明日:平成 年 月 日

説明補助者名: _____

著作権保有者 日本臨床薬理学会 許可無く転用・転載を禁じます

○ 病院長殿

同意文書

私は、「M-123 錠剤の第Ⅲ相臨床試験」に参加するにあたり、以下の内容について説明を受け、十分に理解した上で、自らの自由意思により本治験に参加することに同意します。なお、本説明文書の写しを受け取りました。

1. 治験について
2. この治験の目的について
3. この治験の方法について
4. この治験への参加予定期間について
5. この治験に参加する患者さんの予定人数について
6. この治験薬の予測される利益と不利益について
7. この治験に参加されない場合の他の治療方法について
8. 健康被害が発生した場合の補償及び治療について
9. この治験への参加は自由意思であること
10. この治験に関する新たな情報の提供について
11. この治験への参加が中止される場合について
12. この治験に参加された場合のカルテなどの調査について
13. この治験の結果が公表される場合における個人情報の保護について
14. この治験参加期間中に守っていただきたいこと
15. 費用の負担について
16. 負担軽減費
17. 治験責任医師・治験分担医師・相談窓口
18. 治験審査委員会について

本人

代諾者

同意日:平成 年 月 日

同意日:平成 年 月 日

署名: _____

署名: _____

本人との関係: _____

説明日:平成 年 月 日

担当医師名: _____

説明日:平成 年 月 日

説明補助者名: _____

患者保管用

著作権保有者 日本臨床薬理学会 許可無く転用・転載を禁じます

○ 病院長殿

同意文書

私は、「M-123 錠剤の第Ⅲ相臨床試験」に参加するにあたり、以下の内容について説明を受け、十分に理解した上で、自らの自由意思により本治験に参加することに同意します。なお、本説明文書の写しを受け取りました。

1. 治験について
2. この治験の目的について
3. この治験の方法について
4. この治験への参加予定期間について
5. この治験に参加する患者さんの予定人数について
6. この治験薬の予測される利益と不利益について
7. この治験に参加されない場合の他の治療方法について
8. 健康被害が発生した場合の補償及び治療について
9. この治験への参加は自由意思であること
10. この治験に関する新たな情報の提供について
11. この治験への参加が中止される場合について
12. この治験に参加された場合のカルテなどの調査について
13. この治験の結果が公表される場合における個人情報の保護について
14. この治験参加期間中に守っていただきたいこと
15. 費用の負担について
16. 負担軽減費
17. 治験責任医師・治験分担医師・相談窓口
18. 治験審査委員会について

本人

代諾者

同意日:平成 年 月 日

同意日:平成 年 月 日

署名: _____

署名: _____

本人との関係: _____

説明日:平成 年 月 日

担当医師名: _____

説明日:平成 年 月 日

説明補助者名: _____

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

治験実施計画書

M-123 の成人気管支喘息を対象とした 二重盲検群間比較による 検証的試験(第Ⅲ相)

秘密保全のお願い

本文書中の情報は、治験の直接関係者等に限定して、提供される情報が含まれています。本文書中の内容を公表又は第三者へ開示する場合には、事前に●●●●株式会社の文書による同意を得るようお願い致します。

治験依頼者：●●●●株式会社

治験実施計画書番号：M-123-I-01

作成番号 第1版

作成日：●●●●年●月●日

治験実施計画の要約

目的	<p>成人気管支喘息の患者を対象として、M-123 50mg/日（25mg 1日2回）及び100mg/日（50mg 1日2回）の4週間投与における有効性及び安全性を▲▲▲▲300mg/日（150mg 1日2回）を対照に、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較法により比較検討する。</p> <p>有効性はピークフロー値（起床時）の観察期間からの変化量について▲▲▲▲に対する優越性の検証を行う。</p>
対象	<p>(1)対象疾患：成人気管支喘息</p> <p>(2)選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)本治験の参加について、文書にて同意が得られた患者 （但し、未成年の場合は代諾者からも同意を得るものとする） 2)年齢：年齢が16歳以上 3)性別：不問 4)入院・外来：不問 5)重症度：「日本アレルギー学会成人気管支喘息重症度判定基準」により、軽症あるいは中等症と診断された患者 6)観察期間の症状：2週間の観察期間において、いずれの週も1回以上の発作若しくは3回以上の喘鳴あるいは胸苦しいという喘息症状が認められた患者 7)病型：不問 <p>(3)除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)ブレドニゾン換算で10mg/日以上副腎皮質ステロイド薬（内服薬、吸入薬、注射薬）を連用している患者 2)観察期間にブレドニゾン換算で10mg/日以上副腎皮質ステロイド薬（内服薬、吸入薬、注射薬）を使用した患者 3)内服薬又は吸入薬の抗アレルギー薬を観察期間開始前2週間以内に使用した患者 4)持続型副腎皮質ステロイド薬を観察期間開始前4週間以内に使用した患者 5)特異的減感作療法または非特異的変調療法を実施中で維持療法に達していない患者 6)慢性気管支炎、肺気腫又は気管支拡張症を合併しており、治験責任医師又は治験分担医師（以下、「治験責任（分担）医師」と略す）が薬効評価に影響すると判断した患者 7)M-123の使用経験のある患者 8)重篤な肝機能障害・腎・心・肺または造血器障害のある患者 9)薬物アレルギーの既往歴のある患者 10)同意取得前12週間以内に他の治験に参加したことのある患者 11)妊娠または妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者 12)その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

治験薬	(1)治験薬名 ・被験薬名：M-123 ・対照薬名：▲▲▲▲																	
	(2) 剤形及び含量 表 1 に示した 5 種類の錠剤を使用する。																	
	<p style="text-align: center;">表 1 剤形及び含量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">治験薬</th> <th style="width: 30%;">剤形</th> <th style="width: 40%;">含量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>M-123 プラセボ錠</td> <td>白色フィルムコート錠</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>M-123 25mg 錠</td> <td>白色フィルムコート錠</td> <td>1 錠中に M-123 25mg 含有</td> </tr> <tr> <td>M-123 50mg 錠</td> <td>白色フィルムコート錠</td> <td>1 錠中に M-123 50mg 含有</td> </tr> <tr> <td>▲▲▲▲ プラセボ錠</td> <td>白色糖衣錠</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>▲▲▲▲ 150mg 錠</td> <td>白色糖衣錠</td> <td>1 錠中に ▲▲▲▲ 150mg 含有</td> </tr> </tbody> </table>	治験薬	剤形	含量	M-123 プラセボ錠	白色フィルムコート錠	-	M-123 25mg 錠	白色フィルムコート錠	1 錠中に M-123 25mg 含有	M-123 50mg 錠	白色フィルムコート錠	1 錠中に M-123 50mg 含有	▲▲▲▲ プラセボ錠	白色糖衣錠	-	▲▲▲▲ 150mg 錠	白色糖衣錠
治験薬	剤形	含量																
M-123 プラセボ錠	白色フィルムコート錠	-																
M-123 25mg 錠	白色フィルムコート錠	1 錠中に M-123 25mg 含有																
M-123 50mg 錠	白色フィルムコート錠	1 錠中に M-123 50mg 含有																
▲▲▲▲ プラセボ錠	白色糖衣錠	-																
▲▲▲▲ 150mg 錠	白色糖衣錠	1 錠中に ▲▲▲▲ 150mg 含有																
治験デザイン	(3)包装形態 ・ 1 症例分 1 回分 2 錠を朝食後および就寝前、計 2 回分、計 4 錠を 1 日分とする。7 日分、計 28 錠を PTP 包装で 1 シートとする。1 シートをアルミピロー包装し、4 アルミピロー包装を 1 症例分 (28 日分、4 週間分) として小箱に入れて封印する。 ・ 1 組分 上記 1 症例分の小箱 3 箱 (3 症例分) を大箱に入れて 1 組分とする。																	
	(1)治験デザイン 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較法																	
	(2)用法・用量 M-123 プラセボ錠 (○)、M-123 25mg 錠 (◎)、M-123 50mg 錠 (●)、▲▲▲▲ プラセボ錠 (□)、▲▲▲▲ 150mg 錠 (■) のいずれかを図 1 に示した用法・用量で経口投与する。																	
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="width: 50%; text-align: center;">M-123 25mg×2 投与 (M-123 L 群)</td> <td style="width: 20%;">朝食後</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">◎ □</td> </tr> <tr> <td>就寝前</td> <td style="text-align: center;">◎ □</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">M-123 50mg×2 投与 (B-123 H 群)</td> <td>朝食後</td> <td style="text-align: center;">● □</td> </tr> <tr> <td>就寝前</td> <td style="text-align: center;">● □</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">▲▲▲▲ 投与群 (▲▲▲▲群)</td> <td>朝食後</td> <td style="text-align: center;">○ ■</td> </tr> <tr> <td>就寝前</td> <td style="text-align: center;">○ ■</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">図 1 用法・用量</p>	M-123 25mg×2 投与 (M-123 L 群)	朝食後	◎ □	就寝前	◎ □	M-123 50mg×2 投与 (B-123 H 群)	朝食後	● □	就寝前	● □	▲▲▲▲ 投与群 (▲▲▲▲群)	朝食後	○ ■	就寝前	○ ■		
M-123 25mg×2 投与 (M-123 L 群)	朝食後		◎ □															
	就寝前	◎ □																
M-123 50mg×2 投与 (B-123 H 群)	朝食後	● □																
	就寝前	● □																
▲▲▲▲ 投与群 (▲▲▲▲群)	朝食後	○ ■																
	就寝前	○ ■																
	(3)治験期間 観察期間 2 週間、治験薬投与期間 4 週間、投与終了後観察期間 2 週間																	

(4)治験実施期間：●●●●年●月～●●●●年●月

(5)評価項目

1)有効性の主要評価項目

ピークフロー値（起床時）の観察期間から投与終了時の変化量

2)有効性の副次評価項目

ピークフロー値（起床時）の観察期間から投与1～2週目、投与3～4週目の変化量、ピークフロー値（就寝前）の観察期間から投与1～2週目、投与3～4週目、投与終了時の変化量、肺機能検査、症状点数、治療点数、喘息点数、日常生活点数、夜間睡眠点数、気管支拡張薬点数、ステロイド点数、ラ音、被験者の印象

3)安全性の評価項目

有害事象（重篤に該当しない喘息の悪化に伴う症状を除く）、臨床検査値

(6)目標症例数：各投与群 200 例（計 600 例）

(7)併用治療

1)併用禁止薬剤

内服薬又は吸入薬の抗アレルギー薬、持続型副腎皮質ステロイド薬は観察期間開始後から投与終了時まで使用しない。

2)併用可能薬剤

下記の気管支喘息に対する薬剤は併用してもよいが、観察期間開始から治験薬投与終了まで原則として同一成分のものを使用する。

①副腎皮質ステロイド薬（持続型副腎皮質ステロイド薬は除く）

内服薬及び吸入薬は観察期間開始から治験薬投与終了までの使用量を一定とする。また、注射薬（持続型副腎皮質ステロイド薬は除く）は使用してもよいが、その使用は必要最小限に留める。ただし、内服薬、吸入薬及び注射薬を合わせ、プレドニゾン換算で 10mg/日未満とする。吸入薬以外の外用薬使用量はプレドニゾン換算に含めず、その使用は必要最小限に留める。

②気管支拡張薬（ β 刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬等）

内服薬、貼付薬及び長時間作動性 β 刺激薬の吸入薬は観察期間開始から治験薬投与終了までの使用量を一定とし、その他の吸入薬は症状の程度に応じて適宜増減する。また注射薬は使用してもよいが、その使用は必要最小限に留める。

③その他の気管支喘息治療薬

上記の併用禁止薬剤、併用可能薬剤に該当しない、その他の気管支喘息に対する治療薬は使用してもよい。

3)その他の気管支喘息治療以外の薬剤

上記の併用禁止薬剤に該当しない薬剤等は使用してもよい。

4)併用療法

特異的減感作療法及び非特異的変調療法は新規には開始しない。既に維持療法中の場合は継続する。合併症や有害事象の治療等のために、気管支喘息に対する療法以外の併用療法は実施してもよい。

観察、検査、 調査項目 及び時期	観察、検査、調査項目及び時期（スケジュール） 図2参照
評価項目	(1)有効性の評価 1)日記 ①ピークフロー値 ②喘息の症状(症状の程度、せき、たん、日常生活、夜間睡眠)、喘息に対する治療薬 ③被験者の印象 2)肺機能検査（FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %、V ₅₀ 、V ₂₅ ） 3)ラ音（湿性・乾性） (2)安全性の評価 有害事象（重篤に該当しない喘息の悪化に伴う症状を除く）、臨床検査値

1
2

	同意 取得日	観察 期間	治験薬投与期間			投与終了後 観察期 間	追跡 調査
			投与 開始日	投与 2週 後	投与 4週 後 (又は 中止時)		
被験者背景	○	→					
アレルギー検査	○	→					
日記の交付・確認・回収	交付		確認	確認	確認 回収		
日記の記入	○	→					
肺機能検査			○	○	○		
(規定実施日からの許容範囲)			-7日～ 投与開始前	±3日	±3日		
ラ音			○		○		
(規定実施日からの許容範囲)			-7日～ 投与開始前		±3日		
臨床検査	○	→	○	○	○		●
(規定実施日からの許容範囲)		-6週～ -4日	-3日～ 投与開始前	±3日	±3日		
有害事象の調査			○	→	→	○	●
服薬状況の調査				○	○		

3 ○：必須項目 ●：必要に応じ実施

4 図2 観察、検査、調査項目及び時期（スケジュール）

1. 経緯

(詳細な内容については「M-123 治験薬概要書」参照)

1.1. 開発の起源及び経緯

以下、省略

1.2. 非臨床試験成績の要約

以下、省略

1.3. 臨床試験成績の要約

【臨床薬理試験】

臨床試験に関しては、国内で、82名の健康成人男子を対象に臨床薬理試験として単回投与試験(25、50、100、200mgを朝の空腹時に、250mgを朝食後に経口投与)、食事の影響の検討(100mgを朝の空腹時あるいは朝食後に経口投与)、投与時期の影響の検討(100mgを朝あるいは夜の空腹時に経口投与)及び反復投与試験(50、100mgを朝の空腹時に7回経口投与、250mgを朝食後に7回経口投与、100mgを朝食後及び就寝前に14回経口投与)が実施されている。安全性に関し、いずれの試験においても、臨床検査値の異常変動を含め臨床問題となる変化や所見は認められなかった。薬物動態に関し、単回投与試験では、投与量の増加率に比して、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加率は低かった。食事の影響の検討、投与時期の影響の検討また反復投与試験においても、本薬の血漿中未変化体濃度推移に与える影響は小さいものと考えられた。排泄については、単回投与時における本薬の尿中未変化体の累積排泄率は、いずれの投与量においても低く、本薬は未変化体として尿中にはほとんど排泄されないものと考えられた。また、本薬の糞中未変化体の累積排泄率(100mg投与時)は80.0%であった。更に、反復投与試験から、本薬の尿中未変化体の排泄は投与回数の影響を受けにくいものと考えられた。

【探索的試験：第Ⅱ相】

成人気管支喘息に対する本剤の有効性、安全性をプラセボ投与群(P群)、25mg 1日1回投与群(L群)、50mg 1日1回投与群(H1群)及び25mg 1日2回投与群(H2群)の4群で検討した。その結果、投与終了時における起床時ピークフロー値の観察期間からの変化量(L/min:PPS)は、P群で 14.0 ± 30.0 (平均値±標準偏差;以下省略)、L群で 12.0 ± 33.0 、H1群で 13.0 ± 33.0 、H2群で 45.0 ± 35.0 と、H2群が他の3群に対して有意に高かった。安全性については、副作用発現率では各群間における差は認められず、また、いずれの群においても重篤な副作用は認められなかった。

【検証的試験：第Ⅱ相】

成人気管支喘息に対する本剤の有効性、安全性及び用量反応性並びに検証的試験(第Ⅲ相)に用いるべき用量を、プラセボ投与群(P群)、25mg 1日1回投与群(L群)、50mg 1日1回投与群(M群)及び100mg 1日1回投与群(H群)の4群で検討した。その結果、投与終了時における起床時のピークフロー値の観察期間からの変化量(L/min:PPS)は、P群で 10.0 ± 25.0 、L群で 23.0 ± 30.0 、M群で 25.0 ± 35.0 、H群で 23.0 ± 35.0 とM群で最大であった。2標本t検定の結果、L群、M群、H群のいずれにおいてもP群との有意差が認められ、本剤の有効性が検証された。しかしながら、用量反応性は認められなかった。一方、副作用発現率では各群間における差は認められず、また、いずれの群においても重

1 篤な副作用は認められなかった。

2

3 2. 治験の目的

4 2.1. 治験の目的

5 成人気管支喘息の患者を対象として、M-123 50mg/日 (25mg 1日2回) 及び 100mg/
6 日 (50mg 1日2回) 4週間投与における有効性及び安全性を対照薬▲▲▲300mg/日
7 (150mg 1日2回) を用いて、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較法により比較
8 検討する。

9 有効性についてはピークフロー値 (起床時) 変化量について▲▲▲に対する優越性の
10 検証を行う。

11

12 2.2 治験のデザイン

13 2.2.1. 治験のデザイン

14 本試験は、成人気管支喘息の患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並
15 行群間比較法を用いた検証的試験 (第Ⅲ相) とする。

16 比較群の構成

17 M-123 L 群 : M-123 1日 50mg

18 M-123 H 群 : M-123 1日 100mg

19 ▲▲▲ 群 : 1日 300mg

20 【設定根拠】

21 本治験の目的である▲▲▲を対照とした有効性における優越性の検証、安全性の検討のために、
22 上記3群による並行群間比較法により実施することとした。また、治験における偏りを最小限にす
23 るために無作為化二重盲検法により実施することとした。なお、本治験の目標症例数が600例であ
24 ることから別紙に示す多施設にて共同で実施することとした。

25 本剤の検証的試験 (第Ⅱ相) において有効性は50mg 1日1回投与群 (M 群) の効果が最大であ
26 ると考えられたものの、25mg 1日1回投与群との差はわずかであったことから、効果の再現性を
27 確認するために、検証的試験 (第Ⅲ相) に用いるべき用量を25mg 1日2回投与 (M-123 L 群) 及
28 び50mg 1日2回投与 (M-123 H 群) と設定した。

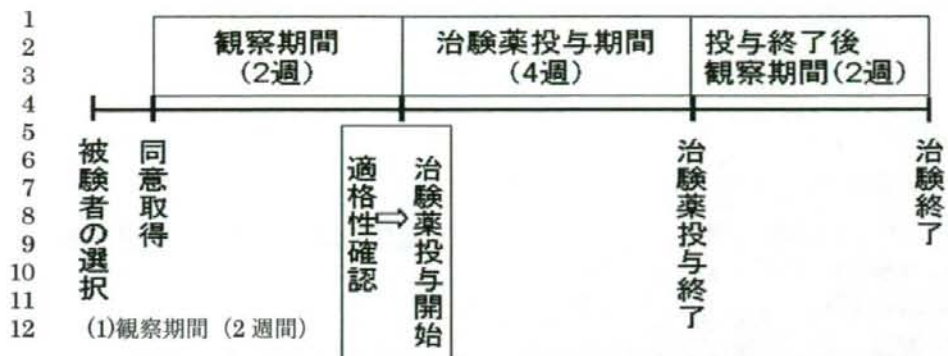
29 さらに、有効性及び安全性を検討するための比較対照薬としては、医療現場において使用経験が
30 十分あり、有効性、安全性に対する評価が確立した、同様の薬効薬理作用を有する薬剤を選択すべ
31 きとされている。現在、本邦で本剤と同様の○○○作用を有する気管支喘息治療薬としては▲▲
32 ▲及び■ ■ ■ の2剤が臨床の場で使用されている。これらの薬剤のうち、▲▲▲は承認取得後●年
33 を経過して再審査期間を終え、医療現場で最も繁用されている薬剤である。また、▲▲▲は、■ ■
34 ■ ■ の二重盲検比較試験においても対照薬として用いられている。以上より本剤の比較対照薬として
35 ▲▲▲を選択した。

36

37 2.2.2 治験期間

38 同意取得日から、投与終了後観察期間終了日までを治験期間とする。

39



13 同意取得後、被験者に日記を手交し必要事項を毎日記入するよう指示する。投与開始
14 日前日までの 2 週間を観察期間とする。臨床検査は同意取得後に実施する。観察期間
15 の終了時にこれらの結果を基に適格性の確認を行い、治験薬投与開始症例として適格で
16 であると判断された場合に、治験薬の投与を開始する。

17
18 (2)治験薬投与期間 (4 週間)

19 M-123 25mg 錠、50mg 錠及びそのプラセボ錠、▲▲▲ 150mg 錠及びそのプラ
20 セボ錠のいずれかを図 2. 1. に示すように朝食後に 2 錠、就寝前に 2 錠、1 日計 2
21 回、4 週間、経口投与する。なお、投与 1 日目は就寝前にのみ服用し、投与 29 日
22 目は朝食後にのみ服用する。



30 図 2. 1. 用法・用量

31
32
33 (3)投与終了後観察期間 (2 週間)

34 治験薬の投与終了後 2 週間を投与終了後観察期間とし、問診等によりこの間に発現
35 した有害事象の調査を実施する。

36
37
38 【設定根拠】

- 39 1)観察期間：参加適格性の確認及び比較データ入手のために、観察期間を設定した。
40 2)投与期間：治験薬投与期間については、探索的試験（第Ⅱ相）の結果、起床時のピークフロー値
41 の観察期間との差が H2 群において投与 1~2 週目の時点から有意に増加し(投与 1~2 週目：30.0 L/min、
42 投与 3~4 週目：40.0 L/min、投与 5~6 週目：45.0 L/min)、P 群及び他の群との差の比較においても
43 有意であったこと、▲▲▲の主な臨床試験及び▲▲▲を対照とした■ ■ ■の比較試験が 4 週間の投与期
44 間で実施され評価が可能であったことから、4 週間を投与期間とした。
45 3)投与終了後観察期間：投与終了後も治験薬が安全性に影響を及ぼす可能性があることから設定し

1 た。

2

3 3.対象

4 3.1.対象疾患／症状

5 成人気管支喘息と診断された患者のうち、下記の選択基準をすべて満たし、かつ下記
6 の除外基準に抵触しない患者を対象とする。

7 3.2.選択基準

8 (1) 本治験の参加について、文書同意が得られた患者（但し、未成年の場合は代諾者から
9 も同意を得るものとする）

10 (2) 年齢：16 歳以上

11 (3) 性別：不問

12 (4) 入院・外来：不問

13 (5) 重症度：「日本アレルギー学会成人気管支喘息重症度判定基準」（別紙参照）により、
14 軽症あるいは中等症と診断された患者

15 (6) 観察期間の症状

16 2 週間の観察期間において、いずれの週も 1 回以上の発作若しくは 3 回以上の喘鳴あ
17 るいは胸苦しいという喘息症状が認められた患者

18 (7) 病型：不問

19

20

21

【設定根拠】

22 (1) 「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関する省令」に基づく患者保護の規定を遵守すべく設定
23 した。

24 (2) 年齢に関しては、小児において本剤の安全性が未確認であること、同種同効薬の成人気管支喘息
25 患者を対象とした治験において 16 歳以上の患者を対象としていることから、16 歳以上とした。また、
26 これまでに実施された本剤の治験において高齢者に特有の有害事象は認められておらず、更に、承
27 認後、臨床の場で多くの高齢者に使用されることが予測されることから、本治験では高齢者を含め
28 た成人気管支喘息患者に対する有効性及び安全性を検討することとし、対象年齢の上限は設定しな
29 いこととした。

30 (3) (4) 性別及び入院・外来の別に関しては、特に限定する根拠がないことから不問とした。

31 (5) 喘息予防・管理ガイドラインにおける ●●●● 剤の医療上の位置付けを考慮して、軽症あるいは
32 中等症の患者とした。

33 (6) 本治験薬の薬効評価が可能な程度の症状を有する気管支喘息の患者を選定する目的で設定した。

34 (7) 喘息の病型はアトピー型と非アトピー型に分類されるが、気管支喘息において気道の炎症像、気道
35 過敏性に病型による差異は認められず、いずれの病型においてもアレルギー物質の関与があるとの
36 報告がある。また、同種同効薬の治験において、いずれの病型でもほぼ同程度の有効性が認められ
37 ていることから、病型は薬効評価に影響ないと考え不問とした。

38

39

40

41

42

3.3.除外基準

43 (1) プレドニゾン換算（別紙参照）で 10mg/日以上 の副腎皮質ステロイド薬（内服薬、
44 吸入薬、注射薬）を連用している患者

45 (2) 観察期間にプレドニゾン換算で（別紙参照）10mg/日以上 の副腎皮質ステロイド薬（内
46 服薬、吸入薬、注射薬）を使用した患者

- 1 (3)内服薬又は吸入薬の抗アレルギー薬(抗ヒスタミン薬*及び総合感冒薬(LL シロップ、
2 PL、ペレックス)は除く)(別紙参照)を観察期間開始前 2 週間以内に使用した患者
3 * : 本試験では、以下の薬剤を抗ヒスタミン薬とする。(詳細は別紙参照)
4 酒石酸アリメマジン、塩酸イソチベンジル、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マ
5 レイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェ
6 ンヒドラミン・臭化カルシウム、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸ジフェニルピラリン配合
7 剤、テオカル酸ジフェニルピラリン、塩酸シプロヘプタジン、ジメンヒドリナート、塩酸
8 トリプロリジン、塩酸ヒドロキシジン、パモ酸ヒドロキシジン、塩酸プロメタジン、塩酸
9 ホモクロルシクリジン
10 (4)持続型副腎皮質ステロイド薬(別紙参照)を観察期間開始前 4 週間以内に使用した患
11 者
12 (5)特異的減感作療法または非特異的変調療法を実施中で維持療法に達していない患者
13 (6)慢性気管支炎、肺気腫又は気管支拡張症を合併しており、治験責任(分担)医師が薬
14 効評価に影響すると判断した患者
15 (7)M・123 の使用経験のある患者
16 (8)重篤な肝・腎・心・肺機能障害または造血器障害のある患者
17 (9)薬物アレルギーの既往歴のある患者
18 (10)同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加したことのある患者
19 (11)その他、治験責任(分担)医師が本治験の対象として不適格と判断した患者
20
21

22 【設定根拠】

- 23 (1)喘息予防・管理ガイドラインにおける●●●●●剤の医療上の位置付けを考慮して、重症の患者を除
24 外するために設定した。
25 (2)~(7)本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられることから設定した。
26 (8)~(10)患者への安全性及び倫理性に配慮して設定した。
27 (11)前述(1)~(10)以外の全般的要因を勘案し、患者の安全性確保を配慮して本治験参加の可否を判断
28 できるようにするために設定した。
29

30 3.4.被験者スクリーニング名簿の作成

31 治験責任医師は、被験者識別コード及び原資料との照合を行う際のキーとなる情報を
32 記載した被験者識別コードリストを作成する。スクリーニングを実施した被験者につい
33 ては、その全てを被験者識別コードによりリストし、スクリーニング名簿として、治験
34 依頼者に被験者の特定が可能な情報を伏せる等、被験者のプライバシー及び個人情報の
35 保護に十分注意して、その写しを提供する。このうち同意が得られた被験者については
36 被験者識別コード、性別、同意日を記入し、被験者登録名簿を作成する。
37

38 4.同意の取得

39 4.1.同意説明文書及び同意文書の作成

40 治験責任医師は、治験依頼者の協力を得て、被験者から治験への参加の同意を得るた
41 めに用いる同意説明文書及び同意文書を作成する。同意説明文書及び同意文書は一体化
42 させた文書又は一式の文書とし、必要な場合にはこれを改訂する。

43 作成及び改訂した当該文書は治験依頼者に提出するとともに、予め治験審査委員会の
44 承認を得るものとする。
45

1 【同意説明文書に記載すべき内容】

- 2 (1) 当該治験が研究を伴うこと
- 3 (2) 治験の目的
- 4 (3) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準及び各々の処置に割り付けられる
- 5 確率を含む）
- 6 (4) 予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益（予期される
- 7 臨床上の利益）、当該利益が見込まれない場合はその旨及び予測される被
- 8 験者に対する不利益（危険性及び不便）
- 9 (5) 当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容（その治療方法に関して予測され
- 10 る重要な利益及び危険性）
- 11 (6) 治験に参加する期間（参加予定期間）
- 12 (7) 治験に参加する予定の被験者数
- 13 (8) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- 14 (9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者およびその代諾者は、治
- 15 験への参加を随時拒否または撤回することができること。また、拒否・撤回によって
- 16 被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うこと
- 17 はないこと。
- 18 (10) 治験への参加の継続について被験者（及びその代諾者）の意思に影響を与える可能性
- 19 のある情報が得られた場合には速やかに被験者（及びその代諾者）に伝えられること
- 20 (11) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 21 (12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原資料（医療記録）を閲覧で
- 22 きること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者（及び
- 23 代諾者）が記名・捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること
- 24 (13) 結果が公表される場合であっても、被験者に係る秘密が保全されること
- 25 (14) 被験者が費用負担をする必要がある場合はその内容
- 26 (15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 27 (16) 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先
- 28 (17) 被験者が治験及び被験者の権利に関して更に情報が欲しい場合又は健康被害が発生
- 29 した場合に照会又は連絡すべき治験実施医療機関の相談窓口
- 30 (18) 被験者が守るべき事項
- 31 (19) 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会
- 32 において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項（治
- 33 験審査委員会の設置者の名称及び所在地、当該設置者に係る閲覧可能な情報等）
- 34 (20) 被験者に他の主治医がいる場合には、同意のもとに他の主治医に連絡すること
- 35 (21) その他、当該治験に係る必要な事項

36 4.2. 同意取得の時期と方法

37
38 治験責任（分担）医師は選択基準に合致し除外基準に抵触しないと思われる患者本人
39 本人（及びその代諾者）に対して、本治験の開始（本治験に必要な検査の実施、若しくは
40 本治験参加のための治療薬の休業）に先立ち、治験審査委員会により承認された同意説
41 明文書を用いて、十分に説明した後、自由意思による治験参加の同意を文書で得る。説
42 明にあたっては、治験責任（分担）医師は被験者（及びその代諾者）から同意を得る前
43 に、質問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければ
44 ならない。なお、被験者（及びその代諾者）に説明を行った治験責任（分担）医師は同意
45 文書に署名し、日付を記入する。また、治験協力が補足的な説明を行った場合には、
46 当該治験協力者も署名し、日付を記入する。患者が20歳未満の場合には、患者本人及
47 びその代諾者に上記と同様に説明を行い、患者本人及びその代諾者より文書で同意を得

1 　　る。なお、本治験への参加に同意した場合、被験者（及びその代諾者）は同意文書に署名及び日付の記入を行う。治験責任（分担）医師は同意文書を当該実施医療機関の定める部署で保管、あるいは特に規定のない場合は診療録に貼付して保管するとともに、写しを被験者に交付する。

6 4.3.同意取得時の留意事項

- 7 (1)治験責任（分担）医師及び治験協力者は、治験への参加又は治験への参加の継続に関し、被験者に強制したり又は不当な影響を及ぼしてはならない。
- 8 (2)被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、または治験責任（分担）医師、治験協力者、実施医療機関、治験依頼者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれてはならない。
- 9 (3)被験者が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉を用いる。
- 10 (4)代諾者とは、配偶者、保護者、後見人又はそれらに相当する人等、被験者と代諾者両者の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の最善の利益を計りうる人である。従って、本治験に直接又は間接的に関わっている者（医師、看護師等）は代諾者となり得ない。
- 11 (5)被験者が他の医師による治療を受けている場合、治験責任（分担）医師は被験者の同意を得て、その医師に被験者が治験に参加したことを連絡する。

12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 4.4.被験者に対する新たな情報の提供

22 　　治験への参加の継続について被験者又は代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、治験責任(分担)医師は、当該情報を速やかに被験者又は代諾者に伝え、被験者の治験への参加の継続について、被験者又は代諾者の意思を確認しなければならない。また、治験責任医師は、同意説明文書及び同意文書を改訂する必要があると認める情報を得た場合には、速やかに当該情報に基づき同意説明文書及び同意文書を改訂し、治験依頼者に提出するとともに、治験審査委員会の承認を得る。

23 　　なお、被験者が治験に参加している間に同意説明文書及び同意文書を改訂した場合は、治験責任（分担）医師は、その都度改訂された同意説明文書及び同意文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について文書にて同意を得、新たに記名捺印又は署名と日付を記入した同意文書の写し及び改訂された同意説明文書を被験者に交付する。

32 33 5.被験者の登録

34 被験者の治験への登録は、M-123 被験者登録センター（以下、被験者登録センター）が下記の要領で行う。（別紙参照）

35 36 37 5.1.被験者登録の流れ

38 以下、省略

39 5.2 登録されなかった被験者の取り扱い

40 以下、省略

41 42 5.3.登録内容の照会

43 以下、省略