

1
2 5.4.仮登録番号及び症例番号の付番

3 以下、省略
4

5 6. 治験薬

6 6.1.治験薬の名称等

7 (1) 被験薬名：M-123
8 治験薬コード：M-123 分子量：……………
9 化学名：…………… 分子式：……………
10 構造式：略
11 その他の物理化学的特性値については治験薬概要書参照
12

13 (2) 対照薬名：▲▲▲ (以下▲▲▲と略す) 分子量：……………
14 化学名：…………… 分子式：……………
15 構造式：略
16

17 6.2.剤形及び含量

18 本治験では、表 6.1. に示す治験依頼者が提供する 5 種類の錠剤を使用する。M-123
19 プラセボ錠及び M-123 25mg 錠、50mg 錠は●●●●株式会社にて、▲▲▲プラセボ錠
20 及び▲▲▲150mg 錠は××××株式会社にて製造する。

21 表 6.1. 剤形及び含量

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

22
23 6.3.包装及び表示

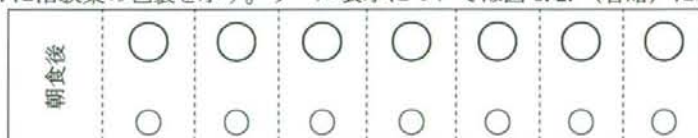
24 6.3.1.包装形態

25 (1)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
26 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(乾
27 燥剤入り)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
28 小箱に入れて封印する。

29 (2)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。
30

31 6.3.2.包装及びラベル表示

32 図 6.1. に治験薬の包装を示す。ラベル表示については図 6.2. (省略) に示す。



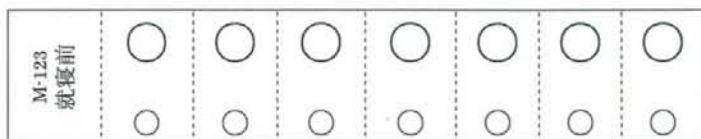


図 6.1. PTP包装 (1シート)

図 6.2. 治験薬小箱ラベルおよび大箱ラベル
以下、省略

6.4. 治験薬の管理

以下、省略

6.5. 治験薬の識別不能性の確認

以下、省略

7. 治験薬の盲検化

7.1 割付け（無作為化）の方法

無作為割付け

7.2. 盲検化の方法及び盲検性の維持

本治験は二重盲検法により実施する。盲検化は M-123 25mg 錠及び 50mg 錠と識別不能なプラセボ錠、▲▲▲ 150mg 錠と識別不能なプラセボ錠を用いて行う。

治験終了後も、キーコードが開封されるまで、治験薬割付け責任者以外の本治験に関係する全ての者は盲検下に置かれる。治験薬の外観上及び包装の識別不能性については、割付け前及びキーコードの開鍵前（治験終了時）に、治験薬割付け責任者が確認する。

エマージェンシーキーが開鍵された場合、治験薬割付け責任者はキーコードの開鍵前に開鍵報告書等の内容により、定められた手順に従い開鍵作業が実施されたことを確認する。

7.3. キーコード及びエマージェンシーキーの作成及び保管

以下、省略

7.4. キーコードの開鍵（キーオープン）

全ての症例報告書の作成が終了し、症例報告書により収集されたデータが固定された後に治験薬割付け責任者がキーコードを開鍵（キーオープン）する。

7.5. エマージェンシーキーの開鍵

重篤な有害事象が発現し、被験者の安全確保等の観点から治験責任医師が割付けられた治験薬を特定する必要があると判断した場合には、その旨を治験依頼者に連絡する。

1 治験依頼者は、あらかじめ定めた方法により当該症例のエマージェンシーキーのキー
2 オープンを決定、キーオープンし、治験責任医師に連絡する。
3 治験依頼者は、エマージェンシーキーのキーオープンが必要であると判断した理
4 由とともにキーオープン結果を知らせた範囲を記録に残す。

6 8. 投与量および投与方法

7 8.1. 投与量

8 M-123 25mg 錠、50mg 錠及びそのプラセボ錠、▲▲▲ 150mg 錠及びそのプラセボ錠
9 のいずれかを投与する。投与量は以下のとおりとする。

10 M-123 L群：M-123 50mg/日

11 M-123 H群：M-123 100mg/日

12 ▲▲▲群：▲▲▲ 300mg/日

14 8.2 投与方法

15 M-123 25mg 錠、50mg 錠及びそのプラセボ錠、▲▲▲ 150mg 錠及びそのプラ
16 セボ錠のいずれかを図 8.1. に示すように 1 回 2 錠を 1 日 2 回（朝食後、就寝前）
17 に経口投与する。投与期間は 4 週間とする。なお、投与 1 日目は就寝前のみ服用
18 し、投与 29 日目は朝食後にのみ服用する。

20

M-123 L群		M-123 H群		▲▲▲群	
朝食後	就寝前	朝食後	就寝前	朝食後	就寝前
◎□	◎□	●□	●□	○■	○■

21

22 ◎：

23 25mg 錠、●：M-123 50mg 錠、○：M-123 プラセボ錠

24 ■：▲▲▲ 150mg 錠、□：▲▲▲ プラセボ錠

25

26 図 8.1.用法・用量

27 【設定根拠】

28 本剤の探索的試験（第Ⅱ相）において、プラセボ投与群（P 群）、25mg 1 日 1 回投与群（L
29 群）、50mg 1 日 1 回投与群（H1 群）、25mg 1 日 2 回投与群（H2 群）の効果を比較した。この
30 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、
31 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、
32 H2 群で 45.0±35.0 と、H2 群における変化量が他の群に比較して有意に高かった（起床時：t
33 検定：Pvs.H2；p<0.05、Lvs.H2；p<0.05、H1vs.H2；p<0.001）。また、安全性に関しては、
34 健常成人男子を対象とした臨床薬理試験において、250mg/日まで問題となる有害事象は認めら
35 れず、探索的試験（第Ⅱ相）において P 群、L 群、H1 群、H2 群の副作用発現率には差は認め
36 られなかった。

37 以上の結果より、起床時ピークフロー値の変化量は H2 群のみが P 群に比し有意に高かったこ
38 とから、用法については「朝食後及び就寝前の 1 日 2 回投与」と設定した。

39 本剤の検証的試験（第Ⅱ相）において、プラセボを対照とした本剤 25mg 1 日 1
40 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）における
41 有効性、安全性及び用量反応性を起床時のピークフロー値及び有害事象により検討した。その結
42 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、
43 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
44 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
45

1 れ (P vs L; $p < 0.05$, P vs M; $p < 0.05$, P vs H; $p < 0.05$)、本剤の有効性が検証された。しか
2 しながら、L群、M群及びH群の一元配置分散分析モデル対比検定の結果、対比(-1,0,1) (-2,1,1)
3 (-1,-1,2) のいずれにおいても有意ではなく、用量反応性は認められなかった。

4 安全性に関しては、副作用発現率はP群が14.0%、L群が18.0%、M群が24.0%、H群は25.0%
5 と実薬群の発現率が高いものの、P群と各実薬投与群に有意差は認められず、またいずれの副作
6 用も臨床上問題となるものではなかった。

7 以上の結果より、有効性においてはM群の効果が最大であると考えられたものの、L群との差
8 はわずかであったことから、効果の再現性を確認する必要があると考えられた。そこで、本剤の
9 用法用量を50mg 1日2回投与(M-123 L群)及び100mg 1日2回投与(M-123 H群)と設定
10 した。

11 ▲▲▲は承認用法用量に則り、150mg 1日2回朝食後及び夕食後投与とした。
12

13 9.併用薬及び併用療法

14 9.1.併用禁止薬剤 (別紙参照)

15 以下の薬剤は観察期間開始後から投与終了時まで使用しないものとする。

- 16 (1)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
17 ップ、PL、ベレックスは除く)
18 (2)持続型副腎皮質ステロイド薬

19 * : 抗ヒスタミン薬とは、下記の薬剤とする。(詳細は別紙参照)

20 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
21 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รามミン、塩酸ジフェ
22 ンヒドราม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
23 剤、テオクラ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
24 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
25 ホモクロルシクリジン
26

27 【設定根拠】

28 本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤は併用禁止とした。
29
30

31 9.2.併用制限薬

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

- 34
35 (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)

36 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。
37 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
38 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
39 ロン換算 (別紙参照) 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
40 ロン換算に含めないが、その使用は必要最小限に留める。

- 41 (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)

42 内服薬、貼付薬及び長時間作用性 β 刺激薬の吸入薬は観察期間開始から治験薬投与
43 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。
44 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。

		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			○	○		

1 ○：必須項目 ●：必要な場合実施

2

3

図 10.1. 観察、検査、調査項目及び時期（スケジュール）

4

5 10.1. 被験者背景

6

7 投与開始前までに以下に示す内容について調査し、症例報告書に記入する。

8

8 ①性別 ②生年月日 ③身長 ④体重 ⑤病型（アトピー型、混合型、感染型）

9

9 ⑥症状の程度・症状の頻度・重症度 ⑦発症時期 ⑧好発時期

10

10 ⑨アレルギー性疾患家族歴 ⑩既往歴* ⑪合併症

11

11 ⑫併用療法の有無 ⑬同意取得前12週間以内の▲▲▲の使用の有無

12

12 *：治験責任（分担）医師が重要と判断したもののみ症例報告書に記入する。

13

14

15 10.2. アレルギー検査

16

16 血清 IgE 及び特異的 IgE 抗体検査を同意取得日以降、治験薬の投与開始前までに実施する。なお、採血は各実施医療機関で実施し、測定は臨床検査測定施設で実施する。

17

18

19

19 10.3. 日記（日記の記入方法等については別途作成する「日記に関する手引き」に従う。）

20

20 治験責任（分担）医師は、同意取得後、被験者に日記（別紙参照）を手交し、観察期間開始から治験薬投与終了まで、喘息の症状（程度、せき、たん、日常生活、夜間睡眠）、ピークフロー、服薬状況について毎日記入し、投与4週後（又は中止時）に本治験薬を

21

22

1 使用した印象について記入するように指示する。観察期間終了時、投与 2、4 週後（又
2 は中止時）に記入内容について確認し、投与 4 週後（又は中止時）に被験者から日記を
3 回収する。

4
5 **【設定根拠】**

6 気管支喘息の分野では患者が日記を記入し、症状を把握することが一般的であるため、本方法を用
7 いることとした。

8
9
10 **10.4 有効性評価のための調査項目**

11
12 **(1) ピークフロー値**

13 治験責任（分担）医師は、被験者に対し観察期間開始から治験薬投与終了までの期
14 間、毎日、起床時及び就寝前（いずれも朝食後及び就寝前服用の喘息治療薬の使用前）
15 の 2 回、可能な限り一定時刻にピークフロー値を測定させる。測定はピークフローメ
16 ーター（●●●社製：ライト目盛り）を用いて、立位にて 1 時点につき 3 回行い（苦
17 しい時は 1 回又は 2 回の測定でもよい）、その最高値と測定回数を日記に記入させる。

18 **【データの集計方法：治験依頼者が実施】**

19 観察期間、投与 1～2 週目（投与開始後 1～14 日目；以下省略）、投与 3～4 週目（投
20 与開始後 15～28 日目；以下省略）及び投与終了時（「12.2.2.1.主要評価項目とその
21 解析方法」に記載；以下省略）におけるピークフロー値の平均値を算出する。更に、
22 投与 1～2 週目、投与 3～4 週目及び投与終了時の平均値と観察期間の平均値との差
23 をそれぞれ算出する。

24
25
26
27
28 **(2) 肺機能検査**

29 投与開始前、投与 2、4 週後（又は中止時）に FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%（[FEV_{1.0}/FVC
30 ×100]）、V₅₀ 及び V₂₅ を測定する。投与 2、4 週後（又は中止時）に、各項目について
31 投与開始前との差で評価する。

32
33 **(3) 喘息症状（程度、せき、たん、日常生活、夜間睡眠）**

34 治験責任（分担）医師は、各診察の時点で、日記の記入内容を確認する。

35 なお、観察期間の日記から喘息症状を確認し、「3.2.選択基準 (6)観察期間の症状」の基準
36 に該当するか確認する。

37 **【データの集計方法：治験依頼者が実施】**

38 観察期間、投与 1～2 週目、投与 3～4 週目及び投与終了時の喘息の症状（症状
39 の程度、せき、たん、日常生活、夜間睡眠）、喘息に対する治療薬をもとに、症状点数、
40 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
41 数の平均値を各点数の算出表（別紙）より、それぞれ算出する。

42 更に、投与 1～2 週目、投与 3～4 週目及び投与終了時の平均値と観察期間の平均値
43 との差をそれぞれ算出する。なお、症例報告書に気管支喘息治療としての併用薬及
44 び併用療法の記入がある場合には、該当する点数の集計に含める。

1
2 (4)ラ音

3 投与開始前及び投与4週後(又は中止時)にラ音(湿性・乾性)を聴診する。ラ音は
4 強い(++)、少しある(+)、なし(-)の3段階で判定する。投与4週後(又は中止時)
5 に、投与開始前に対する変化で評価する。
6
7

8 (5)被験者の印象

9 治験責任(分担)医師は、投与4週後(又は中止時)に、被験者に対し投与開
10 始前と比較し、治験薬を使用した印象について、下記の6段階で評価させ、日記
11 に記入させる。

- 12 1.大変良くなった
13 2.良くなった
14 3.少し良くなった
15 4.変わらない
16 5.悪くなった
17 9.判定不能(判定できない)
18

19 10.5. 安全性評価のための調査項目

20 (1)臨床検査

21 同意取得日、投与開始日、投与2、4週後(又は中止時)の来院時に、以下に示す臨
22 床検査を実施する。採血及び採尿は各実施医療機関で実施し、測定は臨床検査測定施設
23 で実施する。
24

25 <<臨床検査項目>>

- 26 ①血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、
27 血小板数、白血球分画(好中球桿状型、好中球分葉型、好酸球、単球、リンパ球、
28 好塩基球)
29 ②血液生化学検査：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、総蛋白、
30 アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセライド、
31 総ビリルビン、直接ビリルビン、Na、K、Cl、Ca、血糖
32 ③尿検査
33 蛋白定性、糖定性、ウロビリノーゲン定性、潜血反応
34

35 臨床検査値は、臨床検査測定施設の基準値から逸脱した場合を異常値とする。

36 臨床検査値異常変動を認めた症例では、可能な限り投与開始前の検査値に復するまで
37 あるいは回復傾向が確認されるまで追跡調査する。但し、更なる追跡調査を不必要と判
38 断し追跡調査を打ち切った場合、又は何らかの理由で追跡調査が実施できなかった場合
39 はその理由を症例報告書に記入する。
40

41 【設定根拠】

42 検査項目は検証的試験(第Ⅱ相)と同一に設定した。検査時期は参加適格性を確認するために投与開始
43 4日前までに1回、投与開始後検査値との比較対照とするために投与開始時に1回実施することとし、
44 その他の検査時期については検証的試験(第Ⅱ相)と同一に設定した。
45
46

47 (2)有害事象

48 有害事象については12.2に記載した。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

10.6 治験薬服薬状況の調査

治験責任（分担）医師は、被験者の来院ごとに日記の記入内容、残薬錠数及び被験者への問診より服薬状況を確認する。

なお、治験責任（分担）医師は、以下の点に注意して被験者に服薬指導を行う。

- 1)朝食後に2錠、就寝前に2錠、1日計2回服用すること。
- 2)飲み忘れ等により残薬が生じた場合は、次回来院時に必ず持参すること。
- 3)不明な点があった場合は、治験責任（分担）医師に問い合わせること。

12

10.7 併用薬、併用療法の調査

13

気管支喘息治療以外の併用薬の使用について調査する。

14

気管支喘息治療薬については、日記を確認するとともに、診察時に使用した薬剤も含め調査する。併用療法の有無、内容についても同様に調査する。

15

なお、特異的減感作療法及び非特異的変調療法以外の療法に関しては、医師が重要と判断したもののみ調査する。

16

17

18

19

20

10.8 薬理遺伝学研究

21

M-123 を用いる本治験または一連の臨床試験において、薬物動態、薬力学あるいは臨床反応においてばらつきが認められ、その原因が遺伝子多型に起因することが疑われる場合、探索的に遺伝子解析研究を実施する。本研究は、詳細を記載した「遺伝子解析研究実施計画書」（別添）について、治験審査委員会の承認が得られた施設で実施する。

22

23

24

本治験参加の同意とは別に、遺伝子解析研究に対する同意が文書で得られた被験者に対し、観察期間に1回10mlを治験の採血とは別に採取する。

25

26

27

28

29

30

11 有効性および安全性の評価

31

11.1 有効性の評価項目

32

（各評価項目の算出方法等の詳細は「10.4.有効性の評価」、「10.5.安全性の評価」に示した）

33

(1)有効性の主要評価項目

34

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

35

36

37

【設定根拠】

38

ピークフローは、喘息での気道閉塞の程度及びその変化を経時的にモニターでき、患者の状態を正確かつ客観的に評価することが可能な測定項目とされ、近年欧米をはじめ各国で発表されている喘息治療のガイドラインにおいても喘息自己管理の基準とされている。本邦においても喘息予防・管理ガイドラインで喘息患者の自己管理の一環としてその測定が推奨され、測定法も簡便であることから医療現場で広く用いられている。また、呼吸機能には日内変動があり、気管支喘息患者では

39

40

41

42

1 早朝にピークフロー値が最も低くなるとの報告がある。
2 以上より、起床時のピークフロー値を本治験の有効性の主要評価項目とすることとした。

3
4 (2)有効性の副次評価項目

- 5 1) 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
6 2) 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
7 了時の変化量
8 3) 肺機能検査 (FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25})
9 4) 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、
10 ステロイド点数
11 5) ラ音 (湿性・乾性)
12 6) 被験者の印象

13
14 【設定根拠】

15 以下、省略
16
17

18 11.2.安全性の評価

19 有害事象発現率及び副作用発現率
20 有害事象については、11.3 に示す。
21
22

23 11.3.有害事象等の定義

24 (1)有害事象の定義

25 有害事象とは、治験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくない医療上のできご
26 とをいう。必ずしも治験薬の投与との関連性が明らかなもののみを示すものではない。
27 つまり、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、或いは意図しない徴
28 候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、又は病気のことであり、治験薬との関連性の有
29 無は問わない。なお、重篤に該当しない喘息の悪化に伴う症状については有害事象と扱
30 わないこととする。また、投与終了 2 週間までは、本治験における有害事象として扱う。

31
32 臨床検査値については、治験薬の投与開始後に臨床的に意義のある異常な変化が認
33 められた場合には、異常変動「有」とし、症例報告書に記入する。なお、検査値が「正
34 常→異常」、「異常→異常 (悪化)」に推移したにも拘らず、異常変動を「無」と判定し
35 た場合は、その理由を症例報告書に記入する。
36

37 有害事象 (自覚症状、他覚所見) が発現した場合には、治験責任 (分担) 医師は、症
38 状名、発現日、重篤性、重症度、処置、転帰、消失日、治験薬との因果関係について、
39 調査及び判定し、症例報告書に記入する。

40 治験薬との因果関係は原疾患、合併症など基礎疾患の自然経過、併用療法、その他の
41 危険因子など治験薬以外の原因及び治験薬と事象発現との時間的関連を勘案し、「合理
42 的な可能性」が存在するか否かを評価する。合理的可能性が不明または判断できない場
43 合は可能性ありとする。治験薬との因果関係が「1. 合理的な可能性なし」と判定され
44 た場合は、その理由を症例報告書に記入する。
45
46

表 11.1. 治験薬との因果関係の判断基準

治験薬との因果関係	判断基準
1.合理的な可能性なし	治験薬以外の原因(原疾患、合併症など基礎疾患の自然経過、併用療法、その他の危険因子)が特定できる場合など、治験薬との因果関係を否定できる場合。
2.合理的な可能性あり	治験薬と事象発現との時間的関連、あるいは治験薬以外の原因を勘案し、治験薬との因果関係に合理的な可能性がある場合。また、合理的可能性が不明あるいは判断できない場合も含む。

1
2
3
4
5

なお、重症度は下記の表に従い、判定する。

表 11.2. 有害事象（自覚症状、他覚所見）の重症度の判定基準

重症度	判定基準
1.軽度	日常生活に支障が無く、容易に耐えうる程度
2.中等度	日常生活に支障を生じる程度。あるいは何らかの処置を必要とする程度。
3.高度	日常生活を不可能にする程度。

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

(2)副作用の定義

有害事象のうち、治験薬との因果関係が「2. 合理的な可能性あり」と判定されたものを副作用とする。

(3)重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、以下の何れかに該当するものを重篤な有害事象とする。

- 1)死に至るもの
- 2)生命を脅かすもの
- 3)治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 4)永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5)先天異常をきたすもの
- 6)上記 1)～5)に掲げる症例に準じて重篤である症例

12.有害事象発生時の対応

12.1 有害事象発生時の対応

治験責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、適切な処置を行い、治験依頼者に報告するとともに、可能な限り有害事象が回復するまで治験終了後も経過を観察する（追跡調査）。ただし、医学的根拠に基づき有害事象が回復しないと予想される場合、被験者に説明した上で治験としての観察を終了する。

12.2.重篤な有害事象発現時の対応

治験責任（分担）医師は、重篤な有害事象が発現した場合は適切な処置を行うとともに

31

1 に、治験薬との因果関係の有無に拘らず、直ちに治験依頼者に電話又は FAX 等で報告
2 する（速報：別紙又は実施医療機関様式）。

3 また、治験責任医師は 7 日以内に詳細な報告書（詳報：別紙又は実施医療機関様式）
4 を作成し、治験依頼者に報告する。

5 なお、治験依頼者から追加情報の提供を求められた場合には、治験責任医師はこれに
6 応じなければならない。

7
8
9

12.3. 予測される副作用

10 (1) 本薬の非臨床試験成績

11 ・ 以下、省略……………

12 (2) 先行する治験にて発現した副作用

13 1) 臨床薬理試験

14 ALT(GPT)の上昇 (1/84 例)

15 2) 探索的試験 (第Ⅱ相)

16 尿潜血陽性 (3/120 例)、白血球数増加 (2/120 例)、LDH 増加 (2/120 例)、総コレ
17 ステロール増加 (2/120 例)、尿蛋白陽性 (2/120 例)、胸やけ (2/120 例)、嘔気 (2/120
18 例) 等

19 3) 検証的試験 (第Ⅱ相)

20 γ -GTP 増加(5/200 例)、AST(GOT)増加(4/200 例)、ALT(GPT)増加(4/200 例)、便秘
21 (4/200 例)、ALP 増加(3/200 例)、血清トリグリセリド増加(3/200 例)、尿蛋白陽性
22 (3/200 例)、胃重感(2/200 例)、口喝(2/200 例)、眠気(2/200 例)、嘔気(2/200 例)、総
23 コレステロール増加(2/200 例)、LDH 増加(2/200 例)、尿潜血陽性(2/200 例)、尿糖
24 陽性(2/200 例)等

25

26 (3) 対照薬 (▲▲▲) における副作用 (詳細は「別紙：添付文書 20××年×月改訂 (第△
27 版)」参照)

28 以下、省略

29

30 (4) 類薬における副作用

31 以下、省略

32

33 13. 中止基準と手順

34 治験全体の中止又は中断の基準については「19. 治験の終了又は中止及び中断」に記
35 載した。

36

37 13.1. 中止基準

38 治験責任 (分担) 医師は治験薬の投与開始後に下記のような事由が発生した場合には
39 当該被験者の治験を中止する。中止した場合は、その中止時点で可能な限り観察・評価
40 等を行うとともに、中止日 (治験薬の服用を中止した日)、中止理由、その他詳細を症
41 例報告書に記入する。

42 (1) 被験者又はその代諾者から治験中止の申し出があった場合

43 (2) 有害事象が認められ、治験の継続が困難と判断された場合

44 (3) 症状の悪化により治験の継続が困難と判断された場合

- 1 (4)合併症等により治験の継続が困難と判断された場合
- 2 (5)選択基準から逸脱あるいは除外基準に抵触することが判明した場合
- 3 (6)その他、治験責任（分担）医師が、治験の継続が困難と判断した場合

5 【設定根拠】

- 6 (1)倫理性の配慮のため設定した。
- 7 (2)～(4)安全性の配慮のため設定した。
- 8 (5)有効性あるいは安全性の評価を行う上で、治験薬を投与すべきでない被験者であることから設定し
- 9 た。
- 10 (6)前述(1)～(5)以外の安全性上重要な事象が発現した場合等に、治験の継続の可否を判断できるように
- 11 するために設定した。

14 13.2.中止手順

- 15 (1)治験責任（分担）医師は、中止基準に該当することが判明した場合には、当該被験者
- 16 にその旨を説明し、治験を中止する。また、必要な場合には適切な処置を行う。
- 17 (3)予定来院日に来院せず、継続観察ができなくなった被験者については、早急に健在確
- 18 認を行い、その理由とその後の経過について可能な限り調査する。

19 中止した症例については、中止年月日、中止理由、処置、その後の経過等について症例

20 報告書に記載する。

24 14.統計解析

25 治験依頼者は、治験終了後、本項に従って症例の取扱いを決定し、症例の固定を行う。

26 本項に規定していない事項で症例の取扱いを検討する必要がある場合には、治験依頼者の

27 GCP 標準業務手順書に定められた手順に従って、症例の取扱い規定及び症例の取扱いを

28 決定する。

30 14.1.解析対象集団及びデータの取扱い

31 14.1.1.有効性に関する解析対象

32 有効性の解析の対象とする集団は以下に規定する最大の解析対象集団（Full

33 Analysis Set：以下「FAS」と略す）と治験実施計画書に適合した対象集団 PPS とす

34 る。

36 (1)FAS

37 投与開始症例のうち、以下の症例を除いたものとする。

- 38 1)GCP に違反した症例
- 39 2)対象疾患が成人気管支喘息でなかった症例
- 40 3)服薬期間が2週間未満の症例
- 41 4)治験薬投与開始後の有効性の主要評価項目データが全く得られなかった症例

43 (2)PPS

44 FAS の中で以下の症例を除いたものとする。

- 45 1)治験薬の服薬率が80%未満の症例

1 2) 治験薬投与期間の副腎皮質ステロイド薬の内服薬と吸入薬の治療点数の合計の 1 日
2 あたりの平均、又は気管支拡張薬の内服薬、貼付薬、長時間作動性 β 刺激薬の吸入薬
3 の治療点数の合計の 1 日あたりの平均については、服薬期間の観察期間からの変化量
4 が $\pm 20\%$ 以上であった症例

5 3) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触した症例

6
7 なお、PPS における日記データの取扱いについては、ピークフロー、喘息の症状、
8 喘息に対する治療薬の各項目において、2 週ごとの日記の記載率が 80%未満の項
9 目は欠測値扱いとする。

11 14.1.2. 安全性に関する解析対象

12 安全性解析対象集団は、投与開始症例のうち、以下の症例を除いたものとする。

13 (1) 治験薬を全く服用しなかった症例

14 (2) 治験薬投与開始後の安全性データが全く得られなかった症例

17 14.2. 統計解析計画

18 以下に記す解析方法について、より詳細な内容を記載した統計解析計画書を、治験薬
19 のキーコードの開封前までに別途作成する。

21 14.2.1. 人口統計学的及び他の基準値の特性に関する検討

22 FAS において、主要な人口統計学的及び他の基準値の特性に関する群間の均一性を
23 検討する。

25 14.2.2. 有効性に関する解析

26 主たる解析対象集団を FAS とし、本剤の有効性を検討するために以下の解析を実施
27 する。また結果の安定性を確認するため、PPS についても同様の解析を実施する。

31 14.2.2.1. 主要評価項目とその解析方法

32 (1) 主要評価項目

33 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

34 * : FAS ; 4 週間の投与完了症例は投与 3~4 週目 2 週間のデータの平均値とす
35 る。中止症例は中止日 14 日前~中止日前日とする。

36 PPS ; 投与 3~4 週目 2 週間のデータの平均値とする。

37 (2) 主解析

38 ▲▲▲群を対照とした M-123 L 群及び M-123 H 群の優越性を検証するために、ピ
39 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（以下、「変化量」と略
40 す）について、▲▲▲群と M-123 H 群の 2 標本 t 検定を実施する。

41 以下、省略

42 (3) 副解析

43 結果の安定性を確認するために、▲▲▲群と M-123 L 群及び▲▲▲群と M-123 H
44 群の 2 標本 Wilcoxon 検定を実施する。

45 (4) 有意水準

46 各検定の有意水準は両側 5%とする。また、信頼区間は両側とし、信頼係数を 95%とする。

47

14.2.2.2.副次評価項目とその解析方法

(1) 副次評価項目とその解析方法

- ①ピークフロー値(起床時)の観察期間からの変化量
(投与 1~2 週目 2 週間のデータ、投与 3~4 週目 2 週間のデータ)
- ②ピークフロー値(就寝前)の観察期間からの変化量
(投与 1~2 週目 2 週間のデータ、投与 3~4 週目 2 週間のデータ、投与終了時)
- ③肺機能検査 (投与 2 週後、投与 4 週後、投与終了時)
- ④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
(投与 1~2 週目 2 週間のデータ、投与 3~4 週目 2 週間のデータ、投与終了時)
- ⑤ラ音 (湿性・乾性) (投与 4 週後、投与終了時)
- ⑥被験者の印象 (投与 4 週後、投与終了時)

①~⑥に対して以下の解析を実施する。

以下、省略

(2) 有意水準及び信頼係数

有意水準は両側5%とする。また信頼区間は両側とし、信頼係数を95%とする。

14.2.3.安全性に関する解析

解析対象集団を安全性解析対象集団とし、本剤の安全性を検討するために、以下の解析を実施する。

14.2.3.1.評価項目

有害事象、副作用、重篤な有害事象、臨床検査値

14.2.3.2.解析方法

- (1) ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の器官別大分類、基本語別に有害事象発現頻度、重篤な有害事象発現頻度、副作用発現頻度を集計し、それぞれの発現割合について、群間差を検討するために、分割表 χ^2 検定又は Fisher の直接確率法を実施する。
- (2) 臨床検査値については、各投与群ごとに投与開始前を基準とした投与 2、4 週後 (又は中止時) との差の要約統計量の算出及び paired t 検定を実施する。また 2 標本 Wilcoxon 検定を実施する。

14.2.3.3.有意水準

有意水準は両側 5%とする。

14.2.4.統計・解析上の論点

14.2.4.1.人口統計学的及び他の基準値の特性の不均衡の調整

投与群間に不均一が認められた人口統計学的及び他の基準値の特性については、共分散分析 (又はロジスティック回帰分析) を用い、有効性の主要評価項目への影響について考察する。投与群間の不均衡の有無によらず、その投与初期値を共変量に含めた共分散分析を実施する。

さらに、医学的に関心のある人口統計学的及び他の基準値の特性について層別解析、欠測値及び外れ値の取扱いは統計解析計画書に記載する。また、盲検下レビューにて各評価項目の分布を検討し、データの分布が歪んでいる場合は必要に応じて対数変換等適切なデータ変換や解析手法の変更を検討し、統計解析計画書に記載する。

1
2 **15. 目標症例数**

3 600例（各投与群200例）を目標症例数とする。

4
5 **【設定根拠】**

6 以下、省略

7 **16. 治験実施期間**

8 ●●●●年●月～●●●●年●月
9
10

11 **17. 倫理**

12 **17.1 治験の倫理的実施**

13 本治験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関
14 する省令（GCP）」並びに関連法規制を遵守して実施する。また、治験責任（分担）医師
15 は、被験者の選定に当たって、人権保護の観点から、並びに選択基準、除外基準に基づき、
16 被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、治験責任（分担）医師との依存関係、他の治
17 験への参加の有無等を十分に考慮のうえ、治験に参加を求めることの適否について慎重に
18 検討する。なお、未成年者（16～19歳）の場合は代諾者の同意も必要とする。

19
20
21 **17.2. 治験審査委員会**

22 **(1) 治験実施の審査**

23 本治験は、治験を行うことの適否について、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観
24 点から、治験審査委員会にて審査を受け、承認を得た後に実施する。

25 **(2) 治験の継続審査等**

26 本治験は、年に1回以上または以下のような場合、又は治験審査委員会の求めに応
27 じてそれ以上の頻度で、各実施医療機関において治験を継続して行うことの適否につ
28 いて治験審査委員会の審査を受ける。

- 29 ①重篤で予測できない副作用等について治験依頼者から実施医療機関の長が通知
30 を受けた場合
31 ②重篤な有害事象について治験責任医師から実施医療機関の長が通知を受けた場合
32 ③治験責任医師が実施医療機関の長に同意説明文書を改訂した旨の報告をした場合
33 ④その他実施医療機関の長が必要と認めたとき。

34
35
36 **17.3. 被験者のプライバシー保護**

37 被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は被験者識別コードで行う
38 とともに、治験の実施に係る原データ類及び被験者の同意書等の直接閲覧、並び
39 に治験成績の公表においては、被験者のプライバシーの保護に十分配慮し、保護
40 する。
41

1

2 18. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更、並びに改訂

3 18.1. 治験実施計画書の遵守

4 治験責任医師は、治験実施計画書及び症例報告書について治験依頼者と合意する前に、
5 治験依頼者から提供される治験実施計画書案、症例報告書案及び最新の治験葉概要書そ
6 の他必要な資料・情報に基づき治験依頼者と協議し、当該治験を実施することの倫理的
7 及び科学的妥当性について十分検討しなければならない。治験実施計画書及び症例報告
8 書が修正される場合も同様とする。

9

10 18.2. 治験実施計画書からの逸脱又は変更

11 (1)治験責任（分担）医師は、治験実施計画書からの逸脱した行為をすべて記録する。治
12 験責任医師は、その理由等を説明した記録を作成して治験依頼者に提出し、その写しを保
13 管する。

14 (2)治験責任（分担）医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等、医療上やむを得な
15 い理由により、治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の承認な
16 しに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。その際、治験責任医師は逸
17 脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書の改訂が適切な場合にはその案を可能
18 な限り早急に治験依頼者並びに実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して治験
19 審査委員会に提出してその承認を得るとともに、実施医療機関の長の了承及び実施医療
20 機関の長を経由して治験依頼者との合意を文書で得る。

21

22

23 19. 治験の終了又は中止・中断

24 19.1 治験の終了

25 治験責任医師は、実施医療機関の長に治験が終了した旨及び治験結果の概要を文書で
26 報告する。

27 実施医療機関の長は、治験審査委員会及び治験依頼者に対し、治験の終了を速やかに文
28 書で通知するとともに、治験責任医師から提出された報告書に基づき治験結果の概略を
29 報告する。

30 19.2. 治験の中止又は中断

31 (1)治験全体の中止又は中断

32 以下、省略

33 (2)個々の実施医療機関で治験を中止又は中断する場合の手続き

34 以下、省略

35

36 20. 症例報告書の作成及び記入の注意

37 20.1 症例報告書

38 成人気管支喘息を対象とした M・123 の二重盲検群間比較による検証的試験(第Ⅲ相)
39 症例報告書

1	
2	20.2.作成並びに変更又は修正する場合の注意
3	以下、省略。
4	
5	20.3.症例報告書中の記入内容を原データとすべき項目の特定
6	以下、省略
7	
8	
9	
10	21.記録類の保存
11	以下、省略
12	
13	
14	
15	22.原資料等の直接閲覧
16	
17	治験責任医師及び実施医療機関の長は、治験依頼者によるモニタリング及び監査、並
18	びに規制当局及び治験審査委員会による調査の際に、原資料等の全ての治験関連記録を
19	供する。
20	
21	23.治験の品質管理及び品質保証
22	以下、省略
23	24. 治験実施体制
24	以下、省略
25	
26	25.金銭の支払い
27	本治験に伴う費用については、各実施医療機関との契約に基づき、治験依頼者が実施
28	医療機関に支払う。被験者に金銭等を支払う場合は、各実施医療機関の規定に基づき、
29	当該実施医療機関を通して支払う。支払方法等については協議する。
30	なお、実施医療機関が本治験に伴う費用の管理業務等を第三者に委託している場合に
31	は、支払先、支払方法等について別途協議のうえ、取り決めを行う。
32	
33	
34	26.健康被害補償及び保険
35	26.1.健康被害補償
36	本治験に起因して被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療

1 その他必要な措置を講ずるものとし、治験依頼者は、治験との関連性が否定された場合
2 を除き、治験依頼者が定めた基準により適切な補償を行う。
3 但し、次の(1)～(5)の何れかに該当する場合この限りではない。
4 (1)他の要因に起因することが明確な場合
5 (2)実施医療機関あるいは被験者の故意又は重過失による場合
6 (3)第三者の故意又は過失によることが明らかな場合
7 (4)効能不発揮により治療上の利益が得られなかった場合
8 (5)原疾患悪化によることが明らかな場合
9

10

11 26.2.保険

12 以下、省略
13
14
15

16 27. 公表に関する取り決め

17 以下、省略
18
19

20 28.参考資料

21 以下、省略
22
23
24
25
26
27

連 絡 先		
●●●●株式会社		
.....		
TEL		
FAX		
夜間・休日連絡先		
.....		
.....		
.....		
<table border="1"><tr><td>●●●●株式会社 緊急連絡センター</td></tr></table>		●●●●株式会社 緊急連絡センター
●●●●株式会社 緊急連絡センター		



1
2
3