

1-P-076

全国医療機関における医師・CRC・IRB 委員に対する
治験教育の現状 —全国 300 床以上の医療機関を対象
としたアンケート調査を基に—

¹聖マリアンナ医科大学薬理学, ²聖マリアンナ医科大学腎臓高
血圧内科学, ³大分大学医学部創薬育薬医学, ⁴自治医科大学臨
床薬理学

○熊井 俊夫¹, 松本 直樹¹, 竹ノ下(中谷)祥子¹,
木村健二郎², 中野 重行³, 藤村 昭夫⁴, 小林 真一¹

治験実施環境の改善には医師, CRC, IRB 委員の教育の充
実が重要であることはいうまでもない。このため, 治験実
施環境の整備を推進していくには各医療機関での治験に関
する教育の現状の把握が重要である。そこで, 今回治験を
実施していると思われる医療機関を対象に医師, CRC,
IRB 委員向けの治験教育の現状についてアンケート調査を
実施した。

【方法】全国 1598 の病床数 300 床以上の国公私立医療機関
を対象にアンケート調査を実施した。有効回答数は 464 医
療機関であった。

【結果】治験管理室を有する医療機関, 及び治験実施医療機
関はともに 78.7%であった。治験に関わるそれぞれのス
タッフの教育は“行っている”と答えた医療機関は医師:
35.3%, CRC: 58.6%, IRB 委員: 36.7%であった。教育
の実施頻度について“年数回”と答えた医療機関は医師:
47.3%, CRC: 68.2%で, IRB 委員は“年 1 回”が 41.8%
と最も多かった。さらに教育時間は医師と IRB 委員が“年
4 時間未満”の回答が最も多く, CRC は年 20 時間以上が
最も多かった。

【考察】治験に関わるスタッフの教育実施状況は CRC が最
も多かった。教育の実施頻度, 教育時間も CRC が最も多
く, 医師, IRB 委員では少なかった。この結果, CRC の教
育には時間が割かれているが, 医師, IRB 委員に対する教
育は十分とはいえない状況が明らかとなった。教育が十分
ではない理由としてスタッフ不足と周囲の治験に対する理
解不足を挙げていた。また医師は多忙であることも理由で
あった。一方, 治験事務局を中心に治験を実施しようとす
る意欲は見られ, 治験実施体制の基盤整備に取り組んでい
る様子がうかがえた。これらの施設の多くは今後整備すべ
き事項として, 治験に関する教育資源(人材, 材料)の不
足を挙げており, 講師や DVD などの手軽な教育資源の充
実が要望として多く寄せられた。また, 地方の施設では主
に首都圏で行われている研修会を地方でも実施してほしい
との要望が寄せられた。(本研究は平成 19, 20 年度厚生労
働省(医療技術実用化総合研究事業)で行った)

CRCの教育に協力した模擬患者（一般人）の治験意識の変化 —ワークショップに参加した模擬患者に対するアンケートをもとに—

¹聖マリアンナ医科大学薬理学, ²大分大学医学部創薬育薬医学

○熊井 俊夫¹, 松本 直樹¹, 竹ノ下(中谷)祥子¹,
中野 重行², 小林 真一¹

【目的】治験の活性化のためには一般市民の理解と協力が欠かせない。これまで一般市民への啓発のため市民公開講座や新聞広告などの広報活動が行われてきた。しかしながら、これらの活動だけでは市民の治験への理解が十分になされてきたとはいえなかった。これまでに厚生労働省科学研究事業として臨床研究コーディネーター（CRC）のための参加体験型のワークショップを開催し、模擬患者（SP）の協力のもと、医療面接のトレーニングにおいてインフォームドコンセントの実際を行った。今回、ワークショップに一般人として参加したSPの人々がワークショップに協力したことによって治験に対する意識がどのように深まったかを調べることを目的として参加後のSPにアンケート調査を行った。

【方法】「CRCのためのワークショップ」では模擬説明同意文書をもとにCRCがSPに対し、20分間治験への参加のためのインフォームドコンセントを行った。札幌、浜松、別府、松山での「CRCのためのワークショップ」に参加したSP50名を対象とした。アンケート用紙は平成21年6月より7月の間に手交また郵送で、44名（回収率88%）から回答を得た。

【結果】SPから「CRCのためのワークショップ」に参加協力したことにより「治験」について（大変良く理解できた50%、少し理解できた45%）、「治験の必要性」について（大いに必要64%、ある程度必要36%）、「CRCの役割」について（大変良く理解できた52%、少し理解できた45%）との回答が得られた。また、「治験が将来の医療の発展」に（大いに役立つ80%、少しは役立つ20%）との回答であった。さらに治験に参加したことのないSPが91%であったが、今後治験に参加する機会があったら（ぜひ参加したい43%、内容によっては参加したい50%）との回答が得られた。

【考察】今回、SPとしてCRC教育に協力してくれた一般の方々の、治験に対するより深い理解と治験参加への意欲に前向きな回答が得られた。このことより、一般市民は何らかの形で医療従事者の教育機会に参加することで自分たちの治験に対する理解を深められ、さらに治験参加への理解にも役立つことが示唆された。

（本研究は平成19-21年度厚生労働科学研究補助金（医療技術実用化総合研究事業）の助成を受けた）

IV. 資料

1. ワークショップ・セミナー用教材

一覧

	タイトル / 資料名 等
①	M-123の第Ⅲ相臨床試験について -気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較試験- プロトコール・説明文書・同意書 *ビギナー、認定向けWS用教材の2パターン
②	M-124の脂質異常症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) プロトコール・説明文書・同意書 *ビギナー、認定向けWS用教材の2パターン
③	—2型糖尿病患者を対象としたM-125の二重盲検比較試験について— 説明文書・同意書
④	わかりやすい臨床研究事前登録 -UMIN登録を用いた臨床研究プロトコールデザインの学習- 資料一式 資料1 わかりやすい臨床研究事前登録 資料2 臨床試験登録を教材とした臨床研究学習用プロトコール(#5) 資料3 臨床試験登録WS用フォーム 資料4 臨床試験登録WS用アンケート 資料5 臨床試験登録WS用フォーム<解答編>

1. ワークショップ・セミナー用教材

	タイトル / 資料名 等
①	M-123の第Ⅲ相臨床試験について -気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較試験- プロトコール・説明文書・同意書 *ビギナー、認定向けWS用教材の2パターン

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) プレドニゾロン換算で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) 観察期間にプレドニゾロン換算で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	<p>(1)治験薬名</p> <ul style="list-style-type: none"> ・被験薬名：M-123 ・対照薬名：▲▲▲▲ <p>(2) 剤形及び含量</p> <p>表 1 に示した 5 種類の錠剤を使用する。</p> <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	1 錠中に▲▲▲▲ 150mg 含有
	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	<p>(3)包装形態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 症例分 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 組分 <p>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。</p> <p>(1)治験デザイン</p> <p>多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較法</p> <p>(2)用法・用量</p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="width: 40%; 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: 40%; 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> <p>(3)治験期間</p> <p>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</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	○ ■																	

治験 デザイン	<p>(4)治験実施期間：●●●●年●月～●●●●年●月</p> <p>(5)評価項目</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>(6)目標症例数：各投与群 200 例（計 600 例）</p> <p>(7)併用治療</p> <p>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から投与終了時まで使用しない。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
------------	--

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

2 (詳細な内容については「M-123 治験薬概要書」参照)

3 1.1. 開発の起源及び経緯

4 以下、省略

6 1.2. 非臨床試験成績の要約

7 以下、省略

9 1.3. 臨床試験成績の要約

10 【臨床薬理試験】

11 臨床試験に関しては、国内で、82名の健常成人男子を対象に臨床薬理試験として単
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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、
17 臨床検査値の異常変動を含め臨床上問題となる変化や所見は認められなかった。薬物動
18 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-∞}の増加率
19 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、
20 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
21 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
22 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、
23 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
24 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
25 た。

27 【探索的試験：第Ⅱ相】

28 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)、25mg1日1回
29 投与群(L群)、50mg1日1回投与群(H1群)及び25mg1日2回投与群(H2群)の4群で
30 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
31 (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±
32 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
33 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
34 ずれの群においても重篤な副作用は認められなかった。

36 【検証的試験：第Ⅱ相】

37 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)
38 に用いるべき用量を、プラセボ投与群(P群)、25mg1日1回投与群(L群)、50mg1日1回
39 投与群(M群)及び100mg1日1回投与群(H群)の4群で検討した。その結果、投与終了
40 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
41 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
42 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
43 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。
44 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 (150mg1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 50mg1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、25mg1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。

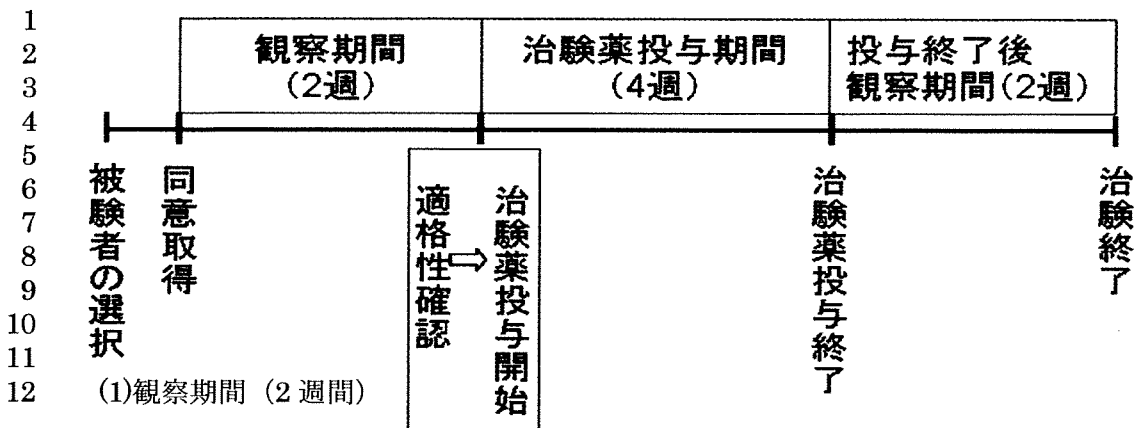
29 さらに、有効性及び安全性を検討するための比較対照薬としては、医療現場において使用経験が
30 十分あり、有効性、安全性に対する評価が確立した、同様の薬効薬理作用を有する薬剤を選択すべ
31 きとされている。現在、本邦で本剤と同様の○○○○作用を有する気管支喘息治療薬としては▲▲
32 ▲及び■ ■ ■ の2剤が臨床の場で使用されている。これらの薬剤のうち、▲▲▲は承認取得後●年
33 を経過して再審査期間を終え、医療現場で最も繁用されている薬剤である。また、▲▲▲は、■ ■
34 ■ の二重盲検比較試験においても対照薬として用いられている。以上より本剤の比較対照薬として
35 ▲▲▲を選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

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。

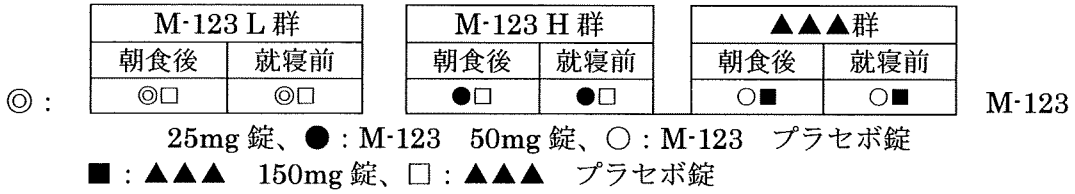
39



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 あると判断された場合に、治験薬の投与を開始する。

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 日目
 22 は朝食後にのみ服用する。



30 図 2.1. 用法・用量

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。

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患
25 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)プレドニゾロン換算（別紙参照）で10mg/日以上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ロン換算で（別紙参照）10mg/日以上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、塩酸イソチペンジル、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、テオク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、被験者に係わ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

37 4.2. 同意取得の時期と方法

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
39 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薬）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
45 意文書に署名し、日付を記入する。また、治験協力者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係わっている者（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 4.4. 被験者に対する新たな情報の提供

13 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。

14 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。

15 5.被験者の登録

16 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）

17 5.1.被験者登録の流れ

18 以下、省略

19 5.2 登録されなかった被験者の取り扱い

20 以下、省略

21 5.3.登録内容の照会

22 以下、省略

1
2
3
4

5.4.仮登録番号及び症例番号の付番

以下、省略

6. 治験薬

6.1.治験薬の名称等

(1) 被験薬名：M-123

治験薬コード：M-123

分子量：……………

化学名：……………

分子式：……………

構造式：略

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
14
15

(2) 対照薬名：▲▲▲ (以下▲▲▲と略す)

分子量：……………

化学名：……………

分子式：……………

構造式：略

16
17

6.2.剤形及び含量

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 プラセボ錠及び M-123 25mg 錠、50mg 錠は●●●●株式会社にて、▲▲▲プラセボ錠及び▲▲▲150mg 錠は××××株式会社にて製造する。

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

6.3.1.包装形態

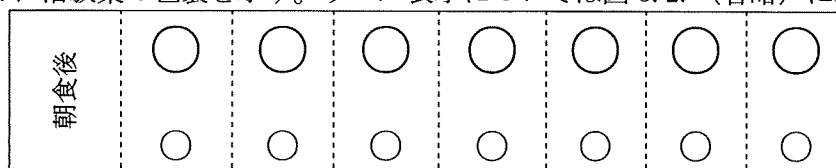
(1)1 症例分：1 回分 2 錠を朝食後および就寝前、計 2 回分、計 4 錠を 1 日分とする。7 日分、計 28 錠を PTP 包装で 1 シートとする。1 シートをアルミピロー包装(乾燥剤入り)し、4 アルミピロー包装を 1 症例分(28 日分、4 週間分)として小箱に入れて封印する。

(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

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。



32

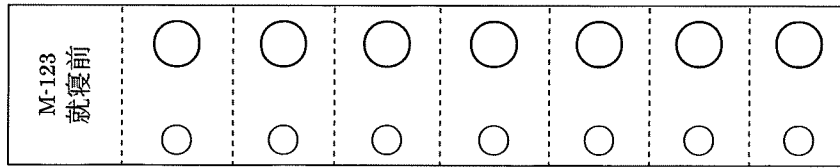


図 6.1. PTP包装 (1シート)

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係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。

5

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

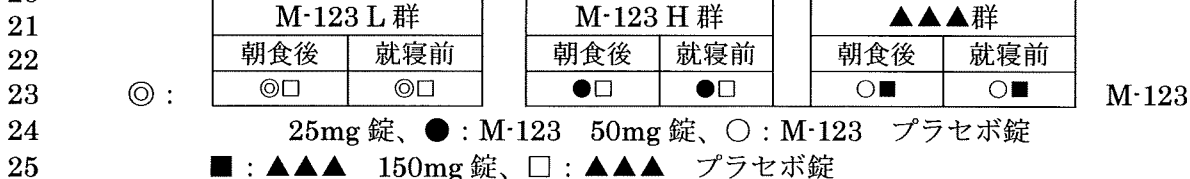
13

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 日目は就寝前にのみ服用
18 し、投与 29 日目は朝食後にのみ服用する。

19

20



25

26

27

28

【設定根拠】

29

30 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
31 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
32 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、
33 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、
34 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
35 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、
36 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
37 れなかった。

38

39 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
40 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。

41 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
42 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
43 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
44 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、
45 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