

The effect of dexmedetomidine on arterial-cardiac baroreflex function assessed by spectral and transfer function analysis

Toru Ehara · Yojiro Ogawa · Jitsu Kato ·
Ken Aoki · Setsuro Ogawa · Ken-ichi Iwasaki

Received: 11 October 2011 / Accepted: 14 February 2012
© Japanese Society of Anesthesiologists 2012

Abstract

Purpose The α_2 -adrenergic receptor agonist dexmedetomidine reportedly weakens heart rate (HR) responses to ‘rapid’ (during a few seconds) reduction in arterial pressure, but does not affect HR responses to ‘gradual’ (during 60 s) reduction in arterial pressure. As the speed of neurotransmission along the parasympathetic nerve is relatively rapid, alteration of parasympathetic-mediated arterial-cardiac baroreflex function plays a more important role in HR responses to ‘rapid’ changes in arterial pressure. We therefore hypothesized that dexmedetomidine attenuates parasympathetic-mediated arterial-cardiac baroreflex function.

Methods Twelve healthy men received placebo, low-dose (loading, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ for 10 min; maintenance, 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ for 60 min) (low-DEX), or moderate-dose (loading, 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ for 10 min; maintenance, 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ for 60 min) (moderate-DEX) dexmedetomidine infusions in a randomized, double-blind, crossover study. Before and after 70 min of infusion, arterial-cardiac baroreflex function was assessed by spectral and transfer function analysis between arterial pressure variability and HR variability.

Results The high-frequency power of systolic arterial pressure (SAP) variability increased significantly with low-DEX and moderate-DEX infusions (significant interaction effects, $P = 0.005$), whereas the high-frequency power of

R-wave–R-wave interval (RRI) variability (as an index of cardiac parasympathetic activity) did not change significantly at any dose infusions. Then, transfer function gain in the high-frequency range (as an index of parasympathetic arterial-cardiac baroreflex) decreased significantly with low-DEX and moderate-DEX infusions (significant interaction effects, $P = 0.007$).

Conclusions The present results suggest that dexmedetomidine attenuates parasympathetic-mediated arterial-cardiac baroreflex function, implying weakened HR response to ‘rapid’ reduction in arterial pressure.

Keywords Dexmedetomidine · Autonomic baroreflex regulation · Autonomic nerve activity · Spectral analysis · Transfer function analysis

Introduction

Dexmedetomidine, a highly selective α_2 -adrenergic receptor agonist, is often used for sedation in the operating theater and intensive care unit [1–3]. Many studies have reported various effects of dexmedetomidine on the autonomic nervous system or cardiovascular system [4–9]. Thus, the effects of dexmedetomidine on heart rate (HR) responses to reduction in arterial pressure are controversial [4, 6, 9]. A few studies have examined HR responses to a ‘gradual’ (during 60 s) decrease in arterial pressure by nitroprusside administration during dexmedetomidine infusion [4, 6]. These previous studies concluded that dexmedetomidine has no effect on baroreflex sensitivity. Conversely, our previous study evaluated cardiovascular reflex responses to ‘rapid’ (during a few seconds) reduction in arterial pressure after thigh cuff deflation during dexmedetomidine infusion [9]. Our previous research

T. Ehara · J. Kato · S. Ogawa
Division of Anesthesiology, Department of Anesthesiology,
Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

Y. Ogawa (✉) · K. Aoki · K. Iwasaki
Division of Hygiene, Department of Social Medicine, Nihon
University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamicho,
Itabashi-Ku, Tokyo 173-8610, Japan
e-mail: ogawa.yojiro@nihon-u.ac.jp

demonstrated that dexmedetomidine weakens HR responses to temporal reduction in arterial pressure, implying attenuated baroreflex function. The discrepancy between our study and other previous studies may be explained by the difference in the speed of neurotransmission between sympathetic and parasympathetic regulatory mechanisms [10] responding to different speeds of reduction in arterial pressure. Because the parasympathetic nerve with fast neurotransmission can modulate HR more rapidly than the sympathetic nerve [10], alteration of parasympathetic arterial-cardiac baroreflex function would probably play a more important role in HR responses to 'rapid' changes in arterial pressure during dexmedetomidine sedation.

We therefore hypothesized that dexmedetomidine attenuates parasympathetic arterial-cardiac baroreflex function. Spectral and transfer function analysis between arterial pressure variability and HR variability can distinguish parasympathetic arterial-cardiac baroreflex function from other functions [11–14]. By using these analyses, arterial-cardiac baroreflex function was estimated in the same subjects as in our previous study [9].

Methods

The institutional review board of Nihon University School of Medicine approved this study. All study volunteers provided written informed consent as well as a medical history and were screened by a physical examination including electrocardiography (ECG) and arterial pressure measurements. We investigated 12 healthy, normotensive males with a mean age of 21 years (range, 18–23 years), a mean height of 173 cm (163–182 cm), and a mean weight of 66 kg (57–79 kg). The present study is a follow-up on two earlier articles on dexmedetomidine research [9, 15] and is based on reanalysis of the data obtained from the same subjects in a previous study on cardiovascular reflexes during dexmedetomidine infusion [9].

The present experiment protocol was the same as the description provided in our previous reports [9, 15]. Briefly, an analog ECG and continuous arterial pressure waveforms obtained from a 3-lead ECG (Life scope BSM-5132; Nihon Kohden, Tokyo, Japan) and tonometry (JENTOW 7700; Colin, Aichi, Japan) were recorded at a sampling rate of 1 kHz using commercial software (Notocord-hem 3.3; Notocord, Paris, France) throughout the experiment. A pulse oximeter, nasal cannula (Life scope BSM-5132; Nihon Kohden), and bispectral index monitor (BIS XP; Aspect Medical Systems, Norwood, MA, USA) were applied. All participants received placebo (normal saline), low-dose dexmedetomidine (low-DEX; loading dose of 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ for 10 min; maintenance dose of 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ for 60 min), or moderate-dose dexmedetomidine (moderate-DEX; loading

dose of 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ for 10 min; maintenance dose of 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ for 60 min) infusions in a randomized, double-blind, crossover study. These doses and periods of infusion were chosen to obtain dexmedetomidine plasma concentrations of approximately 0.6 and 0.3 ng/ml, respectively, as described in the manufacturer's material (Hospira Japan, Osaka, Japan). Moreover, these infusion regimens were similar to those used in previous studies [16, 17], including dexmedetomidine plasma concentrations [18]. At least 7 days were allowed between experiments. Drugs were administered after recording baseline data for 6 min after at least 30 min of rest. Seventy minutes after commencement of infusion of dexmedetomidine or placebo (loading, 10 min; maintenance, 60 min), 6-min data of ECG and continuous arterial pressure waveforms were analyzed for spectral and transfer function analyses. Before each 6-min data acquisition, sedation depths were assessed by the modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) scale [19]. Bispectral index (BIS) was used to confirm the stability of sedation depth during data acquisition. Steady-state values of HR, systolic arterial pressure (SAP), and diastolic arterial pressure (DAP) were obtained by averaging the 6 min of data. Steady-state values of arterial oxygen saturation (SpO_2), respiratory rate, and BIS that were manually recorded every minute were averaged over this 6-min time interval. After the data measurements, infusion of the drugs was discontinued.

Beat-to-beat values of SAP and R-wave–R-wave interval (RRI) were obtained using PC-based Notocord-hem 3.3 software to assess arterial-cardiac baroreflex function. Using previously validated algorithms [13, 20, 21], these data were linearly interpolated and resampled at 2 Hz to create an equidistant time series for spectral and transfer function analysis. The time series of SAP and RRI were first de-trended with third-order polynomial fitting and then subdivided into 256-point segments with a 50% overlap. This process resulted in five segments of data over a 6-min period of data collection. Fast Fourier transform analysis was implemented with each Hanning-windowed data segment and then averaged to calculate the autospectra of SAP and RRI. The minimal resolution of these spectra is ~ 0.0078 Hz. High-frequency powers of SAP variability and RRI variability in the range of 0.15–0.50 Hz and low-frequency power in the range of 0.04–0.15 Hz were calculated from integration of the autospectra [20, 21]. This data acquisition and processing strategy conforms to the recommendations of international consensus panels for the assessment of cardiovascular variability [21]. Transfer function gain, phase, and coherence (squared coherence function) between SAP and RRI variability were estimated using the cross-spectral method [11–14] as mean values of high and low frequency in the ranges of 0.15–0.35 and 0.04–0.15 Hz, respectively. Transfer function gain between

SAP and RRI variability reflects changes in RRI variability in response to changes in SAP mediated by baroreflex function, whereas the estimated phase reflects the time relationship between these two variables. The assumption of linearity and reliability of the transfer function estimation were evaluated by coherence ≥ 0.4 [22, 23]. Transfer function estimates in the high-frequency range are predominantly determined by parasympathetic modulation, whereas estimates of transfer function in the low-frequency range are influenced by both sympathetic and parasympathetic modulation [11–14]. Data were analyzed using PC-based software (DADiSP; DSP Development, Cambridge, MA, USA).

Variables were compared using two-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with stage (baseline and drug administration) \times dose (placebo, low-DEX, and moderate-DEX). If the spectral power estimates were not normally distributed, transformation into the square root was performed before the ANOVA. The interaction effect was considered the most relevant for differences occurred. To determine where significant difference occurred, a Student–Newman–Keuls post hoc test was used for all pairwise comparisons. $P < 0.05$ was considered statistically significant. The analyses were performed using PC-based software (SigmaStat; Systat Software, Chicago, IL, USA). Data are presented as mean \pm SEM.

Results

Because continuous measurement of BIS at baseline was not stable with the electromyogram in two subjects, these values were excluded from the group-averaged data for statistical analysis. The average values of steady-state

hemodynamic and respiratory data with each infusion dose are presented in Table 1. HR decreased significantly with low-DEX and moderate-DEX infusions (significant interaction effects, $P < 0.001$). SAP and DAP decreased significantly with low-DEX and moderate-DEX infusions (significant interaction effects, $P < 0.001$ and $P = 0.005$, respectively). SpO₂ and respiratory rate did not change significantly at any dose infusions. The OAA/S score decreased significantly with moderate-DEX (significant interaction effects, $P = 0.008$), whereas BIS did not change significantly at any dose infusions.

Group-averaged power spectral density and transfer function indices of beat-to-beat changes in SAP and RRI are presented in Fig. 1 and Table 2. The high-frequency power of SAP variability increased significantly with low-DEX and moderate-DEX (significant interaction effects, $P = 0.005$), whereas the high-frequency power of RRI variability (as an index of cardiac parasympathetic activity) did not change significantly. Transfer function gain in the high-frequency range (as an index of parasympathetic arterial-cardiac baroreflex) decreased significantly with low-DEX and moderate-DEX (significant interaction effects, $P = 0.007$). The values of all these indices were not significantly different between low-DEX and moderate-DEX infusions.

The low-frequency powers of SAP variability (as an index of sympathetic vasomotor activity) decreased significantly with low-DEX and moderate-DEX (significant interaction effects, $P < 0.001$). The low-frequency powers of RRI variability (as an index of cardiac sympatho-vagal activity) decreased significantly with moderate-DEX (significant interaction effects, $P = 0.021$). Transfer function gain in the low-frequency range (as an index of sympathetic and parasympathetic baroreflex) increased significantly with moderate-DEX compared with baseline (significant

Table 1 Steady-state hemodynamics and respiratory conditions

	Placebo		Low-DEX		Moderate-DEX	
	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration
HR (beats/min)	59 \pm 2	58 \pm 2	61 \pm 1	53 \pm 2*	60 \pm 3	53 \pm 2*
SAP (mmHg)	114 \pm 3	117 \pm 4	113 \pm 3	98 \pm 3*:#	117 \pm 3	102 \pm 3*:#
DAP (mmHg)	58 \pm 1	62 \pm 3	56 \pm 1	51 \pm 1#	61 \pm 2	54 \pm 2*:#
SpO ₂ (%)	98 \pm 0	98 \pm 0	98 \pm 0	97 \pm 0	98 \pm 0	97 \pm 0
Resp-R (breath/min)	13 \pm 1	13 \pm 1	12 \pm 1	13 \pm 1	12 \pm 1	14 \pm 1
OAA/S score	4.8 \pm 0.1	4.7 \pm 0.2	4.8 \pm 0.0	4.3 \pm 0.3	4.8 \pm 0.1	3.3 \pm 0.2*:#,†
BIS	84 \pm 2	86 \pm 2	88 \pm 1	84 \pm 2	86 \pm 3	78 \pm 2

Values are means \pm SEM

Low-DEX low-dose dexmedetomidine, *moderate-DEX* moderate-dose dexmedetomidine, *HR* heart rate, *SAP* systolic arterial pressure, *DAP* diastolic arterial pressure, *SpO₂* arterial oxygen saturation, *Resp-R* respiratory rate, *OAA/S* Observer's Assessment of Alertness/Sedation Score (*OAA/S score of 5* responds readily to name spoken in normal tone, *OAA/S score of 4* lethargic response to name spoken in normal tone, *OAA/S score of 3* responds only after name is called loudly and/or repeatedly), *BIS* bispectral index

* $P < 0.05$ (vs. each baseline), # $P < 0.05$ (vs. placebo in drug administration), † $P = 0.052$ (vs. low-DEX in drug administration)

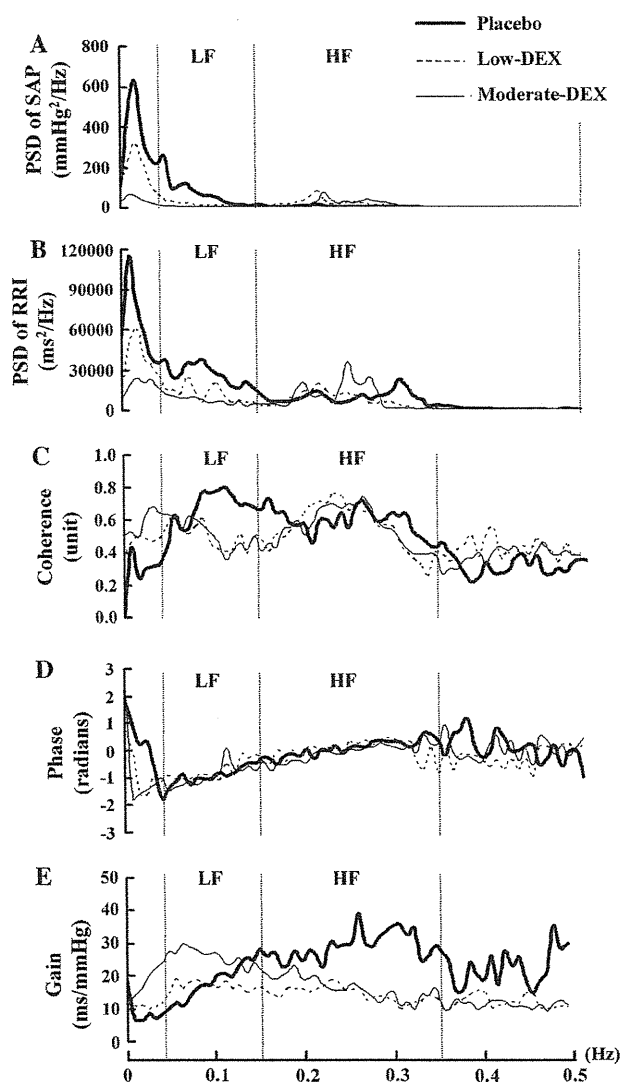


Fig. 1 Group-averaged power spectral density (PSD) and transfer function indices between systolic arterial pressure (SAP) and R-wave-R-wave interval (RRI) during administration of placebo and two doses of dexmedetomidine (DEX). **a** PSD of SAP. **b** PSD of RRI. **c** Coherence function. **d** Phase between SAP and RRI. **e** Transfer function gain between SAP and RRI. *LF* low-frequency range, *HF* high-frequency range. Placebo data (placebo), *thick line*; low-dose dexmedetomidine data (low-DEX), *dotted line*; moderate-dose dexmedetomidine data (moderate-DEX), *thin line*

main effect of time, $P = 0.027$). Coherence in the high- and low-frequency ranges was above 0.5 with all infusions, and phase in these frequency ranges did not change significantly at any dose infusions.

Discussion

The main findings of the present study were as follows: RRI variability in the high-frequency range (as an index of cardiac parasympathetic activity) remained unchanged despite

increase in SAP variability with dexmedetomidine infusion. Then, transfer function gain in this range, representing the parasympathetic component of autonomic baroreflex regulation, decreased significantly with dexmedetomidine infusion. As expected, the present results suggest that dexmedetomidine attenuates parasympathetic arterial-cardiac baroreflex function.

In the previous studies, dexmedetomidine has been reported to weaken heart rate (HR) responses to ‘rapid’ reduction in arterial pressure resulting from thigh cuff deflation [9], but does not affect HR responses to ‘gradual’ reduction in arterial pressure induced by nitroprusside administration [4, 6]. This discrepancy may result from differences in the regulatory mechanisms responding to different speeds of reduction in arterial pressure. We therefore speculated that HR responses to ‘rapid’ reduction in arterial pressure would consist primarily of parasympathetic baroreflex.

In the present study, we used spectral and transfer function analysis between SAP variability and RRI variability to assess autonomic baroreflex regulation of the heart. RRI variability includes output signals of arterial-cardiac baroreflex [11, 24]. In other words, a change in SAP variability as input would influence estimation of RRI variability as output. In fact, both the low- and high-frequency powers of SAP variability changed significantly with dexmedetomidine infusions in the present study, possibly influencing RRI variability. To further understand the changes in autonomic circulatory control [11, 25], investigation of not only RRI variability but also SAP variability and transfer function between these two variables was applied in the present study. Transfer function analysis estimates the relationship between SAP variability as input and RRI variability as output, and transfer function gain between these two variables represents autonomic baroreflex regulation of the heart [11–14]. Moreover, transfer function analysis would be able to provide detailed information on autonomic baroreflex regulation by considering their frequency region: for example, the estimates of transfer function in the high-frequency range (0.15–0.35 Hz or 3–7 s) are primarily determined by parasympathetic modulation [11–14].

In the present results, RRI variability in the high-frequency range remained unchanged with dexmedetomidine infusion, suggesting unchanged cardiac parasympathetic activity. This result is consistent with previous reports that investigated the effects of dexmedetomidine on autonomic nervous activity assessed by spectral analysis of HR variability [6]. However, SAP variability in the high-frequency range (as input on the baroreflex arc) significantly increased with dexmedetomidine infusion. It is likely that dexmedetomidine induces capacitive vessel dilatation, leading to relative central hypovolemia.

Table 2 Autonomic nerve activity and arterial-cardiac baroreflex function

	Placebo		Low-DEX		Moderate-DEX	
	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration	Baseline	Drug administration
HF _{SAP} (mmHg ²)	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.6 ± 0.3	3.9 ± 0.7*. [#]	1.4 ± 0.3	4.0 ± 0.7*. [#]
HF _{RRI} (ms ²)	1950 ± 813	2055 ± 1023	1235 ± 341	1567 ± 600	1937 ± 646	2088 ± 900
Gain-HF (ms/mmHg)	30.1 ± 5.7	29.2 ± 6.0	21.5 ± 2.7	14.5 ± 2.3*. [#]	29.0 ± 4.9	16.6 ± 3.8*. [#]
LF _{SAP} (mmHg ²)	6.7 ± 1.0	7.7 ± 1.4	5.5 ± 0.7	1.9 ± 0.7*. [#]	6.0 ± 1.0	0.6 ± 0.1*. [#]
LF _{RRI} (ms ²)	1592 ± 491	2856 ± 955*	983 ± 181	1291 ± 786 [#]	1963 ± 508	932 ± 398*. [#]
Gain-LF (ms/mmHg)	15.3 ± 3.1	17.2 ± 3.1	12.2 ± 0.8	16.5 ± 1.4*	20.1 ± 4.4	26.0 ± 4.7*. [†]

Values are means ± SEM

Low-DEX low-dose dexmedetomidine, *Moderate-DEX* moderate-dose dexmedetomidine, *HF_{SAP}* power in high-frequency range of systolic arterial pressure variability, *HF_{RRI}* power in high-frequency range of R-wave–R-wave interval variability, *Gain-HF* transfer function gain in high-frequency range, *LF_{SAP}* power in low-frequency range of systolic arterial pressure variability, *LF_{RRI}* power in low-frequency range of R-wave–R-wave interval variability, *Gain-LF* transfer function gain in low-frequency range

* $P < 0.05$ (vs. each baseline), [#] $P < 0.05$ (vs. placebo in drug administration), [†] $P = 0.052$ (vs. low-DEX in drug administration)

Therefore, the increased SAP variability in this range would be caused by augmented effects of pleural pressure by respiration under the relative central hypovolemia. For precise interpretation of autonomic circulatory control as already stated, the present study also evaluated transfer function between these two variables. As expected, transfer function gain in the high-frequency range significantly decreased with dexmedetomidine infusions, suggesting attenuation of parasympathetic arterial-cardiac baroreflex function. Therefore, we consider that the attenuated parasympathetic baroreflex would weaken HR responses to rapid changes in arterial pressure, and this speculation is consistent with our previous report [9].

In the low-frequency range, SAP variability and RRI variability decreased significantly with dexmedetomidine infusions, suggesting diminished sympathetic vasomotor activity and cardiac sympatho-vagal activity. However, transfer function gain in this range, as an index of both sympathetic and parasympathetic arterial-cardiac baroreflex function, remained unchanged with low-dose dexmedetomidine or increased with moderate-dose dexmedetomidine infusions in the present study. This finding may imply augmentation of sympathetic baroreflex function, which has a relatively slow rate of neurotransmission [10], because of attenuation of parasympathetic baroreflex function as already stated. This dissociation between diminution of sympathetic vasomotor activity and maintenance of baroreflex function in the low-frequency range is consistent with the previous study, which reported decreased muscle sympathetic nerve activity and unchanged baroreflex function as estimated by vasoactive drug injection during clonidine administration [26]. Thus, there is a possibility that dexmedetomidine may have different effects on sympathetic and parasympathetic baroreflex regulation. The complex effects may relate to discrepant alterations of baroreflex function between previous studies [4, 6, 9].

Dexmedetomidine reportedly produces complex dose-dependent responses in the systemic circulation at a wide range of plasma concentrations (0.7–14.7 ng/ml) [4]. For example, HR and cardiac output decrease progressively with increasing concentrations of dexmedetomidine. Mean arterial pressure and vascular resistance show a biphasic dose–response relationship. Moreover, plasma levels of norepinephrine and epinephrine decreased substantially after the first dose and remained suppressed until high plasma concentrations of dexmedetomidine. In the present results, transfer function gain in the high-frequency range decreased with low-dose dexmedetomidine and remained at the same low-dose level even with moderate-dose dexmedetomidine. This change may be a similar type of dose-dependent response as plasma levels of catecholamines and does not indicate a simple linear dose-dependent response. Also, transfer function gain in the low-frequency range increased only with moderate-dose dexmedetomidine, implying a possible threshold for this alteration. The present study used low and moderate clinical doses of dexmedetomidine, probably equivalent to plasma concentrations of 0.3 and 0.6 ng/ml [15]. To provide a complete overview of dose-dependent effects of dexmedetomidine on autonomic baroreflex regulation, a wider range of infusion doses should be used in future studies.

The primary limitation of the present study is that autonomic circulatory control was estimated by the variable output of a complex system passing through a target organ, namely, the heart and arterioles. SAP variability and RRI variability are only indirect indices of autonomic nerve activity, being influenced by many other factors such as respiratory condition and reactivity of the heart and arterioles [27], although dexmedetomidine sedation produces little respiratory depression [28]. In addition, the steady-state changes in SAP or HR might affect the spontaneous arterial-cardiac baroreflex function, i.e.,

transfer function gain. Generally, the steady-state changes in SAP or HR lead to movement of the operating point on the static stimulus–response curve of the arterial-cardiac baroreflex, shift of static stimulus–response curve itself, or modification of the shape of the curve. Because SAP and HR in the present study decreased with dexmedetomidine infusions, some alteration of static stimulus–response relationship should occur. However, the present study cannot reveal which alterations of the static stimulus–response relationship occurred. Also, transfer function analysis cannot estimate the buffering capacity of the stimulus–response relationship. On the other hand, the transfer function analysis can show the dynamic properties of baroreflex function around the operating point. The gain (slope) around the operating point is dependent on the speed of changes in SAP, that is, the dynamic properties of baroreflex function. The present study revealed differences in dynamic properties of baroreflex function with speed of changes in SAP (gain-LF vs. gain-HF) during dexmedetomidine infusions.

The present protocol has limitations. In this study, no power analysis for baroreflex function indices was performed before the experiment because the present study was a follow-up analysis on our earlier article that investigated the effects of dexmedetomidine on cerebral circulation [15]. Because the sample size is small, there is a possibility that the present study could not show significant differences between low-DEX and moderate-DEX infusions (type II error).

In conclusion, the present study determined the effects of dexmedetomidine on arterial-cardiac baroreflex function assessed by spectral and transfer function analysis between SAP variability and RRI variability. Dexmedetomidine may have complex effects on autonomic circulatory control, but such effects would lead to simple attenuation of parasympathetic arterial-cardiac baroreflex function at low and moderate doses.

Acknowledgments Financial support for this work was partly provided by Hospira Japan K.K. (Osaka, Japan) and institutional funding.

References

- Venn M, Newman J, Grounds M. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2003;29:201–7.
- Kunisawa T, Nagashima M, Hanada S, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H. Awake intubation under sedation using target-controlled infusion of dexmedetomidine: five case reports. *J Anesth.* 2010;24:789–92.
- Turan A, Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Ozkan S, Koyuncu O, Dağlı G. Dexmedetomidine: an alternation for epidural anesthesia in tension-free vaginal-tape surgery. *J Anesth.* 2011;25:386–91.
- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382–94.
- Drew GM, Whiting SB. Evidence for two distinct types of postsynaptic alpha-adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo. *Br J Anaesth.* 1979;67:207–15.
- Hogue CW Jr, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology.* 2002;97:592–8.
- Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev.* 1981;32:337–61.
- Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ. Distribution of α_2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, autonomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res Rev.* 1984;7:69–101.
- Kato J, Ogawa Y, Kojima W, Aoki K, Ogawa S, Iwasaki K. Cardiovascular reflex responses to temporal reduction in arterial pressure during dexmedetomidine infusion: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 2009;103:561–5.
- Persson PB, Di Rienzo M, Castiglioni P, Cerutti C, Pagani M, Honzikova N, Akselrod S, Parati G. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *J Hypertens.* 2001;19:1699–705.
- Iwasaki K, Zhang R, Perhonen MA, Zuckerman JH, Levine BD. Reduced baroreflex control of heart period after bed rest is normalized by acute plasma volume restoration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287:R1256–62.
- Saitoh T, Ogawa Y, Aoki K, Shibata S, Otsubo A, Kato J, Iwasaki K. Bell-shaped relationship between central blood volume and spontaneous baroreflex function. *Auton Neurosci.* 2008;143:46–52.
- Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol.* 1991;261:H1231–45.
- Triedman JK, Cohen RJ, Saul JP. Mild hypovolemic stress alters autonomic modulation of heart rate. *Hypertension.* 1993;21:236–47.
- Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Kojima W, Kato J, Ogawa S. Dexmedetomidine weakens dynamic cerebral autoregulation as assessed by transfer function analysis and the thigh cuff method. *Anesthesiology.* 2008;109:642–50.
- Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000;90:699–705.
- Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg.* 2002;95:461–6.
- Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage HD, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg.* 2002;95:1052–9.
- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10:244–51.
- Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension.* 1995;25:1276–86.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate

- variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93:1043–65.
22. Dietrich A, Riese H, van Roon AM, van Engelen K, Ormel J, Neeleman J, Rosmalen JGM. Spontaneous baroreflex sensitivity in (pre)adolescents. *J Hypertens*. 2006;24:345–52.
 23. Pinna GD, Maestri R. New criteria for estimating baroreflex sensitivity using the transfer function method. *Med Biol Eng Comput*. 2002;40:79–84.
 24. Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S, Oi Y. Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis. *J Clin Anesth*. 2006;18:87–95.
 25. Introna R, Blair J, Martin DC. Measurement of the low-frequency component of blood pressure variability can assist the interpretation of heart rate variability data. *Anesthesiology*. 2003;99:237.
 26. Muzi M, Goff DR, Kampine JP, Roerig DL, Ebert TJ. Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology*. 1992;77:864–71.
 27. Parati G, Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G, Taylor JA, Studinger P. Point: counterpoint: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol*. 2006;101:676–82.
 28. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*. 1992;77:1125–33.



2011/8011A (資料)

第3次対がん総合戦略研究事業

「がん性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築」

平成23年度

(資料)

- a) 試験実施計画書
- b) 統計解析報告書
- c) 付録一 関連解析結果
- d) 質問回答書
- e) 翻訳

がん性疼痛を対象とした
XXX の第Ⅲ相臨床試験
(プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化治療中止試験)

試験実施計画書

XXX 研究会 (※研究実施者)

治験実施計画書 : XXX-01
版番号 : Ver.01
20yy 年 mm 月 dd 日

目次

1. 治験実施計画の要約	1
1.1 試験名	1
1.2 治験実施計画書番号	1
1.3 治験の相	1
1.4 治験の目的	1
1.5 対象	1
1.5.1 対象	1
1.5.2 選択基準	1
1.5.3 除外基準	1
1.6 治験デザイン	2
1.7 治験薬	2
1.8 治験の方法	2
1.9 評価項目	3
1.10 解析計画	4
1.11 目標被験者数	4
1.12 治験実施予定期間	4
2. 略号および専門用語	5
2.1 略号	5
3. 緒言	6
3.1 開発の経緯	6
3.2 非臨床試験成績の要約	6
(1) 毒性試験の要約	6
(2) 安全性薬理試験(コアーバッテリー:中枢神経系、循環系、呼吸系)の要約	6
(3) 有効性非臨床試験の要約	6
3.4 臨床試験成績の要約	6
先行する臨床試験の要約	6
3.5 予想される被験者への利益及び危険性	6
3.6 治験実施の妥当性	6
3.7 参考としたガイドラインなど	6
3.8 遵守する倫理的原則	7
4. 治験実施体制	8
4.1 治験責任医師及び実施医療機関	8

4.2	治験依実施者	8	12.	被験者に対する服薬指導、服薬状況の調査など	23
4.3	治験調整委員会、医学アドバイザー	8	13.1	被験者に対する服薬指導	23
4.4	モニタリング、データマネジメント、統計解析などの業務受託機関	8	13.2	被験者への治験薬の交付	23
4.5	薬剤割付けなどの業務受託機関	8	13.3	服薬状況の調査	23
4.6	登録などの業務受託機関	8	13.	観察・検査項目	24
4.7	製剤試験実施機関	8	14.1	前観察期開始前 4 週間～前観察期直前まで	24
5.	治験の目的	9	14.2	治験期間中の観察・検査	25
6.	対象	10	14.	被験者の安全の確保	33
6.1	対象患者	10	15.1	基本的事項	33
6.2	選択基準	10	15.2	有害事象への対処方法	33
6.3	除外基準	10	15.3	重篤な有害事象の報告	33
7.	対象	12	15.4	緊急時キーコードの關鍵	34
7.1	治験デザイン	12	15.	予想される副作用と対処方法	34
7.3	副次的評価項目	13	16.1	予想される副作用	34
7.4	その他の評価	14	16.2	副作用に対する対処方法	35
7.5	治験薬の用法・用量	14	16.	中止基準	36
7.6	制吐剤の用法・用量	14	17.1	投与の中止	36
7.7	治験期間	15	17.2	中止の手順	37
7.8	目標被験者数	15	17.	統計解析計画	38
8.1	コード名、化学名、含有量、剤形、有効期間、貯法および外形	16	18.1	症例の取扱い	38
8.2	治験薬提供者	16	18.2	解析対象集団	38
8.3	包装形態	16	18.3	データの取扱い	39
8.4	表示	16	18.4	統計解析計画	39
8.5	治験薬の交付、保管、回収の手順	17	18.5	盲検下レビュー	41
8.	被験者の登録	19	18.6	症例数の設定	42
9.	被験者の治療への割付け	20	18.	治験責任医師の責務と業務の分担	44
10.	盲検化	21	19.	治験実施計画からの逸脱及び治験実施計画書の改訂	45
11.1	盲検化の手順及び盲検化の範囲	21	20.1	治験実施計画からの逸脱及び変更	45
11.2	キーコードの關鍵	21	20.2	治験実施計画書の改訂	45
11.3	緊急時キーコードの關鍵	21	20.	治験の終了又は中止	46
11.	併用薬・併用療法	22	21.	症例報告書への記録方法	47
12.1	併用を禁止する薬剤及び治療法	22	23.1	本治験で用いる症例報告書の様式	47
12.2	併用が許容される薬剤及び治療法	22	23.2	症例報告書作成の手順	47
12.3	後治療	22	23.3	症例報告書の記載の修正（治験依頼者に提出する前）	47

23.4 症例報告書の記載の修正.....	48
22. 原資料などの直接閲覧.....	49
23. 治験の品質管理及び品質保証.....	50
25.1 品質管理.....	50
25.2 品質保証.....	50
24. 記録の保存.....	52
26.1 治験実施医療機関の長.....	52
26.2 治験実施医療機関.....	52
25. 倫理.....	53
27.1 被験者の同意の取得の手順.....	53
27.2 被験者の権利保護.....	55
27.3 治験審査委員会の審査.....	55
26. 健康被害の補償.....	56
27. 被験者への金銭の支払い.....	57
28. 公表に関する取り決め.....	58
29. 治験実施予定期間.....	59
30. 緊急連絡先.....	60
32.1 治験薬手強者の連絡先.....	60
32.2 モニタリング業務受託機関の連絡先.....	60
31. 参考文献.....	61
1) ////.....	61
2) ////.....	61
3) ////.....	61
4) ////.....	61

別紙

別紙1	治験責任医師の氏名並びに治験実施医療機関の名称
別紙2	治験実施体制
別紙3	副作用の重篤度分類基準
別紙4	症例登録票
別紙5	治験薬の使用方法
別紙6	デルマトーム図
別紙7	重篤な有害事象報告書

1. 治験実施計画の要約

1.1 試験名

がん性疼痛を対象とした XXX の第Ⅲ相臨床試験

(プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化治療中止試験)

1.2 治験実施計画書番号

XXX-01

1.3 治験の相

第Ⅲ相

1.4 治験の目的

がん性疼痛を訴える対象に、プラセボを対照とした多施設共同による二重盲検無作為化治療中止試験により、XXX の有効性(疼痛 NRS 値を主要評価項目とした優越性検証)および安全性を比較検討する。

1.5 対象

1.5.1 対象

がん性疼痛を訴える血液がんまたは固形がんを有する患者

1.5.2 選択基準

- (1) 組織または細胞診断により血液または固形がんの確定診断がされている患者
- (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の 70 歳以下の患者
- (3) 治験参加について本人の文書による同意が得られている患者
- (4) 入院・外来を問わないが、外来の場合は 1 週間に 1 回の受診が可能な患者
- (5) がん性疼痛を訴え、前観察期間(3~14 日)にがん性疼痛に対する薬物治療が施行されている患者(現在疼痛管理を施行されている患者を対象とする場合)
- (6) 神経ブロック療法を施行している場合、定期的(週 1 回、または 2 週に 1 回)に実施している患者、あるいは前観察期間開始 2 週間前より定期的に実施可能な患者
- (7) ※※そのほかあれば

1.5.3 除外基準

- (1) 頭部障害、脳に病変のある場合で、意識混濁が危惧される患者
- (2) 頭蓋内圧上昇の既往歴または合併症のある患者
- (3) 意識障害(会話不可能など)又はけいれん(てんかん重積症など)を有している患者

(4) 重篤な呼吸抑制状態および肺機能障害を有する疾患を合併している患者

(5) オピオイドなどの鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(6) 薬物依存症または麻薬乱用者、あるいは薬物依存の既往歴のある患者

(7) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者、または治験期間中に妊娠を希望する患者

(8) 前観察期間開始前 90 日以内に他の治験に参加した患者

(9) 前観察期間の臨床検査値で、AST(GOT)、ALT(GPT)が 100IU/L 以上、総ビリルビンが 3.0mg/dl 以上、血清クレアチニン 2.0mg/dl 以上のいずれかに該当する患者

(10) その他、治験責任医師などが不適当と判断した患者

1.6 治験デザイン

多施設共同、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験

1.7 治験薬

- (1) 試験薬 : XXX ymg を含有する ZZZ 製剤
- (2) プラセボ : 試験薬と識別不能の ZZZ 製剤

1.8 治験の方法

(1) 投与群:プラセボ製剤(プラセボ投与群)および XXX 製剤(試験薬投与群)の 2 群並行比較試験

(2) 症例の登録:登録センターが登録票に基づき両群に動的割付けする。

(3) 用法: 1 日 1 回、14 日間継続投与する。(※※投与方法:経口。貼付他)

(4) 用量:プラセボ、ymg/1 日(分割)

(5) 制吐剤:メトクロプラミド錠(プリンペラン錠など)またはドンペリドン錠(ナウゼリン錠など)を原則として治験薬開始の 1 日前(前観察期第 7 日目)より投与第 7 日目までは 1 日 3 回、食前に経口投与する。なお、投与第 8 日目は降は、悪心、嘔吐の発現状況や程度などより医師の判断で用法を変更あるいは制吐剤の投与を中止する。

(6) 治験期間: 前観察期:3~14 日間、投与期:14 日間、後観察期:8 日間)

(7) 併用薬剤・併用療法:

1) 併用を禁止する薬剤および治療法

前観察期間開始前 90 日以内は、すべての治験薬の投与、治験用医療機器の使用を禁止する。前観察期間中はオピオイドを含む疼痛管理薬の投与を認めるが、前観察期間中の用法・用量の変更はなさない。

併用禁止薬・療法	前観察期	治験薬投与期間	後観察期
オピオイド鎮痛剤	使用可	禁止	併用可※
非オピオイド鎮痛剤 (NSAIDs など)の新規投与	使用可	禁止	併用可
鎮痛補助剤の新規投与	使用可	禁止	併用可
除痛療法 (神経ブロックなど)の新規開始	禁止	禁止	併用可
バルビツール酸誘導体薬剤、MAO 阻害剤、CYP3A4 阻害剤	使用可	禁止	併用可
疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術、神経ブロック療法での神経破壊薬の使用	使用可	禁止	併用可※

2) 併用が許容される薬剤および治療法

治験開始前より使用している原疾患、合併症の治療のための薬剤、非オピオイド鎮痛剤 (NSAIDs など)、鎮痛補助剤は前観察期および投与期間中、使用薬剤、用法・用量を変更しないことを条件に使用してもよいが、新規投与は禁止する。なお、鎮痛補助剤のうち、ベンゾジアゼピン系薬剤の催眠鎮痛剤、抗けいれん剤、フェノチアジン系の精神神経用剤などの中枢神経抑制剤の使用にあたっては被験者の状態に注意し、投与量の変更の必要が生じた場合は、治験を中止する。

前観察期開始 2 週間前より定期的 (週 1 回または 2 週に 1 回) に施行されている神経ブロック療法は、前観察期および投与期間中も使用薬剤、用法・用量、施行間隔を変更しないことを条件に可能とする。

有害事象の対症療法として使用する薬剤は使用可能とするが、発熱などに対する消炎鎮痛剤の使用は禁止とする。

(8) 観察・検査項目

患者背景調査、適格性確認、バイタルサイン、安静時 12 誘導心電図、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、治験薬の服薬状況、制吐剤服薬状況、治験薬投与状況、疼痛 NRS 値、嘔気の調査、アロディニアの評価、睡眠の満足度 (夜間)、被験者の印象度、被験者の総合調査、薬物依存性の調査、担当医師の総合調査、前治療・併用療法・後治療の調査、有害事象の収集

1.9 評価項目

(1) 主要評価項目

疼痛 NRS 値: 0-10 までの 11 段階

(2) 副次的評価項目

アロディニアの評価、睡眠の満足度 (夜間)、被験者の印象度、嘔気の調査、薬物依存性、有害事象

(3) その他の評価

被験者の総合調査、担当医師の総合調査

1.10 解析計画

有効性の解析は FAS を対象とするものを主解析とし、参考までに PPS を対象とした解析も実施する。疼痛 NRS 値について、投与期最後の 3 日間 (朝、昼、夜) の全 9 ポイントの平均値 (以下、投与期の平均疼痛 NRS 値) を算出する。欠損値は LOCF (Last Observation Carried Forward) により補完する。投与期の平均疼痛 NRS 値について、線形混合モデルを用いて解析し、XXX mg 錠群とプラセボ錠群の差 (プラセボ錠群-XXX mg 錠群) と XXX mg 錠群とプラセボ錠群の差 (プラセボ錠群-XXX mg 錠群) の最小二乗平均値とその 95% 信頼区間を算出する。それらの信頼区間の下限値と 0 を比較して優越性を判定する。なお、前観察期後半 3 日間の全 9 ポイントの平均値 (以下、前観察期の平均疼痛 NRS 値) を共変量、実施医療機関を変量効果、神経ブロック療法間隔を因子とする。なお、XXX mg 錠群と XXX mg 錠群のそれぞれプラセボ錠群に対する優越性の検証は、開手順により実施するため、多重性の調整は行わない。

1.11 目標被験者数

yyy 例 (プラセボ群: yy 例、被験薬群: yy 例)

1.12 治験実施予定期間

2011 年 mm 月 ~ 201y 年 mm 月

2. 略号および専門用語

2.1 略号

略号	省略していない表記法
Al-p	Alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
AUC ₀₋₂₄	Area under the concentration-time curve 血中濃度-時間曲線下面積 (0~24 時間)
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve 血中濃度-時間曲線下面積 (0 時間~∞)
C _{max}	Maximum drug Concentration 最高血中濃度
CK (CPK)	Creatine phosphokinase クレアチンフォスファキナーゼ
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome 複合性局所疼痛症候群
FAS	Full Analysis Set 最大の解析対象集団 (主要な解析対象集団)
γ-GTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GCP	Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practice 医薬品および医薬品外品の製造管理および品質管理の基準
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
LDH	Lactate Dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
MAO	Monoamine Oxidase モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MRT	Mean Residence Time 平均滞留時間
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs 非ステロイド系鎮痛剤
PaCO ₂	Partial pressure of arterial carbon dioxide 動脈血二酸化炭素分圧
PPS	Per Protocol Set 治験実施計画書に適合した集団 (副次的な解析対象集団)
QOL	Quality of Life 生活の質
t _{1/2}	Elimination half life 血中半減期
T _{max}	Maximum drug concentration time 最高血中濃度到達時間
T _{mecc}	Minimal Effective Concentration Time 最低有効血中濃度維持時間
NRS	Numeric Rating Scale 視覚アナログ尺度
VRS	Verbal Rating Scale 疼痛程度
WHO	World Health Organization 世界保健機構
治験責任 医師など	治験責任医師および(又は)治験分担医師
LOCF	Last Observation Carried Forward 欠測値を脱落前の最後の測定値で補う方法

3. 緒言

3.1 開発の経緯

- ・がん性疼痛び病態
- ・がん性疼痛の治療(非オピオイド・オピオイド、ラダー・オピオイドロテーション他)
- ・がん性疼痛に対する現存オピオイド治療の問題点
- ・被験薬 XXX の発見の経緯

3.2 非臨床試験成績の要約

- (1) 毒性試験の要約
- (2) 安全性薬理試験(コアーバツテリー:中枢神経系、循環系、呼吸系)の要約
- (3) 有効性非臨床試験の要約

3.4 臨床試験成績の要約

先行する臨床試験の要約

3.5 予想される被験者への利益及び危険性

3.6 治験実施の妥当性

これまでの非臨床試験成績及び臨床試験成績から、本剤のがん性疼痛患者に対する有効性が十分期待できる。

本剤の副作用の多くは耐容できるものであり、重度の副作用が発現する可能性は低い。

(先行する臨床試験で見られた有害事象の考察)

プラセボを対照とする試験を設定しているが、本治験期間中も従来の除痛療法は用法・用量などを変更しないことを条件に使用可能とし、投与期間は本剤の有効性を評価する最短期間である2週間としている。また、被験者はいつでも、いかなる理由でも治験参加を中止することができるので、本治験のデザインは倫理的に許容できると考える。

以上のことから、がん性疼痛患者を対象とし、実薬群とプラセボ群の二重盲検無作為化治療中止試験の実施は可能と考える。

3.7 参考としたガイドラインなど

- (1) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月27日厚生省令第28号)及び「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」(平成18年9月21日付薬食審査発第0921001号)
- (2) 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成4年6月29日薬安第80号)
- (3) 「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(平成8年5月1日薬審第335号)
- (4) 「臨床試験の一般指針」(平成10年4月21日医薬審第380号)

- (5) 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」(平成7年3月20日薬審第227号)
- (6) 「臨床試験のための統計的原則」(平成10年11月30日医薬審第1047号)
- (7) 「徐放性製剤(経口投与製剤)の設計及び評価に関するガイドライン」(昭和63年3月11日薬審1第5号)
- (8) 「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について」(平成12年12月27日医薬審第1831号)

3.8 遵守する倫理的原則

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本治験実施計画書、薬事法第14条第3項、第80条の2に規定する基準及び平成9年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(以下、GCP省令)、並びに平成18年9月21日付薬食審査発第0921001号医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」を遵守して実施する。

4. 治験実施体制

4.1 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師の氏名及び実施医療機関の名称などは別紙1に記載した。

4.2 治験依実施者

本試験は「自ら治験を実施する者」による治験である。

4.3 治験調整委員会、医学アドバイザー

「自ら治験を実施する者」による治験であり、医学アドバイザーは設定しなかった。

4.4 モニタリング、データマネジメント、統計解析などの業務受託機関

名称:

所在地:

モニタリング、データマネジメント、統計解析、監査などの実施責任者、担当者、主な業務内容などは、別紙2に記載した。

4.5 薬剤割付けなどの業務受託機関

名称:

治験薬剤付責任者、主な業務内容などは、別紙2に記載した。

4.6 登録などの業務受託機関

名称:

登録センター、エマージェンシーキーコード管理センターの責任者、主な業務内容などは、別紙2に記載した。

4.7 製剤試験実施機関

名称:

試験責任者、主な業務内容などは、別紙2に記載した。

5. 治験の目的

がん性疼痛を訴える、組織または細胞診断で血液または固形がんの確定診断をされた患者を対象に、プラセボを対照とした多施設共同による二重盲検無作為化治療中止試験により、被験薬XXXの有効性(疼痛NRS値を主要評価項目とした優越性検証)及び安全性を比較検討する。

6. 対象

6.1 対象患者

組織または細胞診断にて血液がんまたは固形がんと確定診断され、がん性疼痛を有すると診断され、有効性と安全性の適切な評価可能な成人男女の患者

【対象疾患の選定理由】

被験薬はがん性疼痛への有効性と安全性が先行する非臨床試験および臨床試験(薬理的および探索的臨床試験)にて確認されている。本治験は被験薬のがん性疼痛患者に対する有効性と安全性の検証を目的とする第Ⅲ相臨床試験であるところから、対象患者には妊婦、授乳婦、未成年、高齢者および有効性・安全性の適切な評価不可能な患者を除いて特定の制限を設けなかった。

6.2 選択基準

- (1) 組織または細胞診断にて、血液または固形がんと確定診断されている患者
- (2) NRSにてがん性疼痛を有すると診断された患者
- (3) 同意取得時の年齢が20歳以上、70歳以下の患者
- (4) 治験参加について本人の文書による同意が得られている患者
- (5) がん性疼痛の管理について担当医師の指示に従える患者
- (6) 前観察期開始前2週間以内にかん性疼痛に対してオピオイドを含む鎮痛剤などの薬物治療が施行されている患者

【設定根拠】

- (1) がん性疼痛であることを確認するために血液または固形がんが確定診断されている患者を選択するために設定した。
- (2) がん性疼痛の確定診断されている患者を選択するために設定した。
- (3) 年齢の下限は成人の最低年齢である20歳とし、有効性および安全性の適切な評価のために高齢者を除外した。
- (4) ヘルシンキ宣言およびGCPの基本理念に基づく患者の人権保護の観点から、患者に治験内容を説明し、本人が理解した上で、本人の自由意思による文書同意を得る必要があるため。
- (5) 有効性及び安全性の適切な評価のための観察検査スケジュールを順守できる患者を選択するために設定した。
- (6) オピオイドを含む薬物療法で疼痛管理が必要な患者を選択するために設定した。

6.3 除外基準

- (1) がん性疼痛以外に慢性の疼痛の原因となる重症の基礎疾患を有する患者
- (2) 被験薬の有効性・安全性の適切な評価を障害する重症の神経・精神系の疾患を有する

患者。

- (3) 被験薬の有効性・安全性の適切な評価を障害する重症な肝臓、腎臓の障害または機能検査値異常を有する患者
- (4) オピオイドを含む鎮痛剤または制吐剤にアレルギーまたは過敏症の既往のある患者。
- (5) 薬物依存症の現症または既往症のある患者。
- (6) 基礎疾患である血液または固形がん以外に、被験薬の有効性・安全性の適切な評価を障害するような治療を要する別の重症な疾患を有する患者
- (7) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者、又は治験期間中に妊娠を希望する患者
- (8) 前観察期開始前 90 日以内に他の治験に参加した患者
- (9) その他、治験責任医師などが不適当と判断した患者
- (10)

【設定根拠】

- (1) 被験薬のがん性疼痛への有効性と安全性を適切に評価するために設定した。
- (2) 被験薬のがん性疼痛への有効性と安全性を適切に評価するために設定した。
- (3) 被験薬のがん性疼痛への有効性と安全性を適切に評価するために設定した。
- (4) 被験者の安全確保のために設定した。
- (5) 被験者の安全確保および被験薬の乱用を避けるために設定した。
- (6) 被験薬のがん性疼痛への有効性と安全性を適切に評価するために設定した。
- (7) 胎児および乳幼児の安全確保のために設定した。
- (8) 被験薬のがん性疼痛への有効性と安全性を適切に評価するために脱薬期間を設定した
- (9) 除外基準に規定していない事項でも、治験責任医師などが治験の参加に不適当と判断した患者は治験に参加させるべきでないと考えるため。

7. 対象

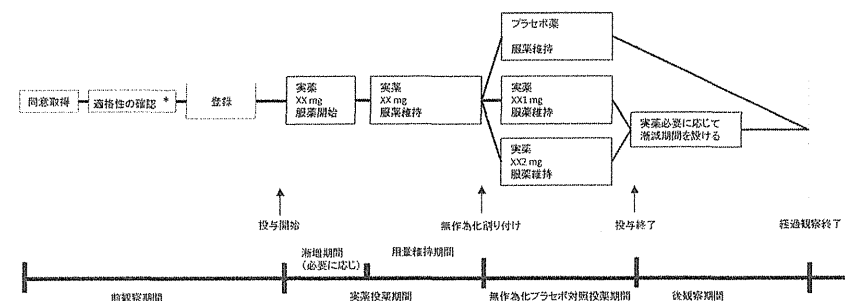
7.1 治験デザイン

多施設共同、二重盲検無作為化治療中止試験より実施する。適格な被験者をプラセボ投与群および被験薬投与群に動的に割り付ける。

【多施設共同ランダム化による二重盲検比較試験とした理由】

目標症例数を考慮して多施設共同試験とし、被験者の割り付けや評価判定の際にバイアスが混入することを防止するため、ランダム化による二重盲検比較試験とした。

【プラセボ対照並行群間比較試験とした理由】



※※例えば、

がん性疼痛の管理は特定の医療機関の命題ではなく、がん治療を実施する医療機関の共通の課題であり、各施設において真摯に取り組まれている。その管理についてはラダーオピオイド、ローテーションなど、個別の症例に対してきめ細かく治療が実施されている。このため、いわゆる標準療法ではなく、対処療法である。疼痛管理の薬剤としてもこのような、個別症例毎の管理であることから標準薬ではなく個別症例の診察毎に選択されている。またこの薬剤選択も全国的に統一されたものではなく、各時点での医師の判断によっている。

この薬剤選択の現状を踏まえて単一施設における有効性と安全性の評価ではなく多施設における評価を集約することで適切な評価が可能となると考えられるところから多施設共同治験を計画した。有効性と忍容性の間に至適バランスをもたらす用量に着目し、いばらつきがある薬剤(例オピオイド系鎮痛薬)を並行群間比較試験で研究する場合、副作用やベネフィットの欠如により中止する被験者は多数に上ることが考えられるが、慎重な漸増および可変投与によってこれらの中止例は低減可能となるということは頻繁に観察されてきた。無作為化治療中止デザインでは、治療薬投与を1回以上継続する群と中止してプラセボに替える群のいずれかに被験者を無作為割り付けする。このようなデザインは、実薬で鎮痛反応を示す被験者と副作用を許容可能でその後試験の中止相に無作為割り付けされる被験者の両方またはいずれかを特定するために

オープンラベル相または単盲検無作為割り付け前強化相と組み合わせることが多い。主要有効性エンドポイントとしては、不十分な鎮痛による試験からの脱落までの期間、無作為割り付けから試験終了時までの疼痛強度の変化または不十分な鎮痛と「不十分な治療」に関するその他の指標の複合が考えられる。試験が脱落までの期間を主要エンドポイントとして設計されている場合、このデザインは標準ケアまたは代替治療への逃げ道を組み込むことが可能であるため、プラセボ群が望ましいが長期間のプラセボへの曝露が倫理的または実際の懸念を提起する状況下では中止デザインも利用可能である。このデザインは確認臨床試験に許容される方法とみなされており、さまざまな慢性疼痛症状を有する患者を対象としたオピオイド系鎮痛薬の有効性の証明に成功している。

7.2 主要評価項目

治験薬投与期間および後観察期間の疼痛 NRS 値

【設定理由】

対象はがん性疼痛と確定診断された患者であるが、その診断の根拠は疼痛に関する患者の自訴であり、客観的評価を疼痛 NRS であるところから主要評価項目を疼痛 NRS と設定した。

7.3 副次的評価項目

(1) アロディニアの評価

【設定理由】

アロディニアは神経因性疼痛に特徴的に見られる知覚異常であり、「アロディニアの評価」はがん性疼痛の治療効果を評価する上で必要と考えられるため。

(2) 睡眠の満足度(夜間)

【設定理由】

がん性疼痛においても夜間の睡眠障害が生じることがあり、睡眠の満足度が本剤の有効性を反映する指標と考えられるため。

(3) 被験者の印象度

【設定理由】

がん性疼痛においても治験前と比べた疼痛の変化に関する被験者の印象は、本剤の有効性を評価する上で有用と考えられるため。

(4) 嘔気の調査

【設定理由】

鎮痛剤治療は一般的に悪心(嘔気)、嘔吐の発現率が高く、各種の治験において投与中止の要因となることが知られている。本治験では嘔気の発現時期、程度、消失時期などを詳細に調査する必要があると考えたため。

(5) 薬物依存性

【設定理由】

モルヒネに限らず鎮痛剤は一般的に薬物依存性を誘発することが知られている。がん性疼痛患者においては薬物依存性誘発が低いことが知られているが、否定されるには至っていないため。

(6) 有害事象

【設定理由】

本剤の安全性を評価するため。

7.4 その他の評価

被験者の総合調査、担当医師の総合調査

【設定理由】

本剤の有効性と安全性を加味した実用性を調査するために、被験者及び担当医師の総合調査を行うことにした。

7.5 治験薬の用法・用量

(1) 用法及び投与期間

用法および投与期間を記載してください。

投与1日目のみ登録後に1錠、投与2日目以降は1日1回(原則、朝)、zzzを14日間継続投与する。

(2) 用量 ※※例えば

プラセボ ZZZ または被験薬 XXX mg を1日1回投与する。

【用法・用量の設定根拠】

非臨床試験および先行する臨床試験から決定された用法・用量を設定した。

(用法・用量の設定根拠を記述してください)

【投与期間の設定根拠】

有効性と安全性の探索的検討をした先行する臨床試験では投与期間をnn日間とした。今回の治験は検証的な臨床試験であるため、治療の実態に即したより長期の投与期間を考慮した。一方、対象がプラセボであることから、効果発現のないまま長期投与されることを勘案し、14日間投与を設定した。

7.6 制吐剤の用法・用量

(1) 用法 ※※例えば

メトクロプラミド錠(プリンペラン錠など)またはドンペリドン錠(ナルゼリン錠など)を原則として治験薬投与開始の1日前(前観察期第7日目)より投与第7日目までは1日3回、食前

に経口投与する。なお、投与第8日目以降は、悪心、嘔吐の発現状況や程度などより用法を変更あるいは制吐剤の投与を中止する。

(2) 用量 ※※例えば

初回量はシクロプラミド錠が1回5mg(1日15mg)、ドンペリドン錠が1回10mg(1日30mg)とするが、悪心、嘔吐の発現状況や程度により適宜増減又は中止する。

【制吐剤を投与する理由】

がん性疼痛を対象とした治験に限らず一般的に鎮痛剤の治験において、悪心、嘔気、嘔吐が高頻度に出現し、特に投与中止の要因が投与初期に発現する悪心、嘔気、嘔吐である。従って、本治験でも初回投与時に悪心、嘔気、嘔吐が発現する可能性があり、被験者の安全面を考慮し、制吐剤を投与前日から投与第7日目までは毎日投与することとした。

7.7 治験期間

治験期間は前観察期3から14日間、投与期14日間及び後観察期8日間(中止時は投与中止翌日より8日間)の計25から36日間とする。

7.8 目標被験者数

nn例 (プラセボ投与群:nn例、被験薬投与群:nn例)

【設定理由】

後述

治験薬

8.1 コード名、化学名、含有量、剤形、有効期間、貯法および外形

治験薬コード名	XXX
成分名	XXX
化学名	
構造式	[化学式:xxxx、分子量:nnn]
含有量	・ プラセボ ZZ (XXXを含有せず、実薬と識別不能) ・ XXX ZZ (XXX nmgを含有)
剤形	
製造番号	
有効期間	201y年 mm月
貯法	

8.2 治験薬提供者

治験薬は(治験会社)株式会社から提供を受ける。

(治験会社)は治験薬 GMP(平成9年3月31日付薬発第480号「治験薬の製造管理及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」)を順守して治験薬を製造、取扱い、保管及び管理し、治験実施施設に納入する。

8.3 包装形態

実際の包装形態を記述してください。

被験薬とプラセボは治験責任医師等(治験責任医師、治験分担医師、施設における治験薬管理者およびその他の治験協力者)により識別ができないために外見上の区別がつかず、薬剤割付番号が記載される。

8.4 表示

直接容器および外装には治験薬ラベルが貼られており、ラベルには治験用である旨、薬