

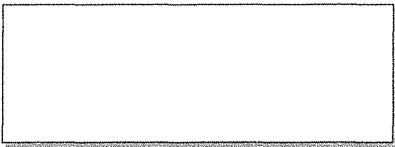


剤割付番号、治験薬名、貯法、製造番号、有効期間、治験依頼者の所在地及び治験依頼者名などが記載されている。

[アルミビロー包装の治験薬ラベルの表示事項]

	薬剤割付番号: _____
XXX 第Ⅲ相臨床試験 《二重盲検比較試験》	
貯 法: 室温	
製造番号: nnnn	(治験会社) 株式会社
有効期間: 201y 年 mm 月	Address
残った薬と箱は試験終了時まで保管しておいて下さい。	

[外箱の治験薬ラベルの表示事項]

	薬剤割付番号: _____
がん性疼痛を対象とした XXX7 の第Ⅲ相臨床試験	
《プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検無作為化治療中止試験》	
貯 法:	
製造番号: nnnnn	
有効期間: 201y 年 mm 月	
(治験会社) 工業株式会社	
Address	

8.5 治験薬の交付、保管、回収の手順

(1) 治験薬の交付数量

本治験では治験薬を被験者へ動的に割り付けること、及び各実施医療機関の実施予定症例数を n 症例と計画していることから、登録センターが指示する薬剤割付番号の治験薬を n 症例分(プラセボ投与群、被験薬投与群各 n 症例)ずつ実施医療機関に治験薬提供者が設置する。n 症例を超えて症例を追加する場合は、登録センターが追加症例数、未使用治験薬などから必要交付数量を算定し、登録センターが指示する薬剤割付番号の治験薬を治験薬提供者が交付する。

(2) 治験薬の交付

治験依頼者及び開発業務受託機関(以下、「治験依頼者など」)は、実施医療機関の長宛の「治験薬の管理に関する手順書」(「治験薬の取扱い方法を説明した文書」を含む)を治験薬交付前に遅滞なく作成し、治験事務局へ提出する。また治験薬は、治験薬交付書とともに実施医療機関の治験薬管理者へ治験薬提供者が交付する。治験薬管理者は数量を確認後、治験薬受領書を治験薬提供者へ提出する。

(3) 治験薬の保管・管理

実施医療機関の治験薬管理者は、治験薬提供者などから示された「治験薬の管理に関する手順書」に従い、治験薬を適切に保管・管理するとともに、治験薬の使用状況及び治験の進行状況を把握するため治験薬管理表を作成し、治験薬の払出しごとに治験薬管理表へ数量などを記載する。なお、本剤の成分は劇薬、向精神薬に規制区分されるものであり、本剤の保管・管理には十分注意し、治験薬の紛失に関しては、紛失が判明した時点で早急に治験薬提供者などへ連絡する。

治験薬提供者などは「治験薬の管理に関する手順書」を治験薬管理者、治験責任医師などにも交付し、治験薬の取扱い方法について説明する。また、治験実施中は治験薬管理者を訪問し、治験薬の保管・管理状況並びに治験薬管理表から治験薬の使用状況を確認する。

(4) 未使用治験薬などの返却及び回収

実施医療機関の治験薬管理者は、一症例が投薬終了することに未使用治験薬をすべて治験実施診療科から回収し、治験終了後に治験薬管理者が保管している未使用治験薬、外箱とともに治験薬提供者などへ返却する(空の直接容器もできる限り回収し、返却する)。

治験薬回収の際、治験薬提供者などは治験薬管理者から治験薬返却書、治験薬管理表(写)を受け取り、治験薬残数量を確認後、治験薬回収書を治験薬管理者へ提出する。実施医療機関側あるいは被験者が治験薬を間違えて廃棄又は紛失してしまった場合などは、治験薬返却書にその理由を得る。

なお、本治験は二重盲検比較試験であるため、キーコードの開封後に回収するか、若しくはキーコードの開封前に治験薬を回収する場合は、治験薬管理者に未使用治験薬の数量確認を依頼し、治験薬管理者が治験薬を元の箱に納め封印(割印又は署名)した後、回収する。

8. 被験者の登録

(1) 被験者候補の選定

治験責任医師または治験分担医師は、診療記録などをもとに「前観察期開始まで」に確認すべき選択基準への適合性と除外基準への抵触の有無を検討し、被験者候補を選定する。

(2) 同意説明及び同意の取得

治験責任医師または治験分担医師は被験者候補に本治験の内容について説明し、本治験に必要な検査・観察を実施するまでに患者本人の文書による同意を取得する。なお、前観察期開始前 4 週間以内に本治験とは関係なく適格性の判断のための AST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン、血清クレアチニンが測定されていた場合は、その検査値で代用可能とする。また、前観察期開始までに被験者に「痛み日記(前観察期)」を手交する。

(3) 適格性の確認

治験責任医師または治験分担医師は診療記録、検査、観察結果及び「痛み日記(前観察期)」をもとに、「投与開始日まで」に確認すべき選択基準への適合性と除外基準への抵触の有無を検討し、「登録票」へ必要事項を記載する。

(4) 登録と割付結果の報告

治験責任医師または治験分担医師は投与開始日の治験薬投与前に登録センターへ「登録票」を FAX する。登録センターは「登録票」より被験者の適格性を判定し、適格被験者の場合は被験者識別コード、薬剤割付番号が記載された「登録確認票」を、不適格な被験者の場合は「不適格連絡票」を治験責任医師などに FAX する。また、治験薬提供者及び治験調整医師も同時に登録センターから FAX された「症例登録票」及び「登録確認票」又は「不適格連絡票」により被験者の登録と適格性の判定を確認する。

XXX 登録センター [(治験会社)]

TEL:tel FAX:fax

受付時間:月曜日～金曜日 (8:00 ~ 18:00) ※土・日・祝祭日を除く

9. 被験者の治療への割付け

(1) キーコードの作成と保管

登録センターは乱数発生プログラムを用いて適切なブロックサイズの置換ブロックによりキーコードを作成する。キーコードには薬剤割付番号、ランダムな順序の治験薬名(プラセボ投与群および被験薬投与群)を含める。割付完了後は、直ちにキーコード(正本)及びその(写)を封印し、登録センターで盲検下レビュー終了後の開鍵まで厳重に保管する。

(2) 緊急時キーコードの作成と保管

重篤な有害事象発生時など治験責任医師が割付薬剤の内容を知る必要が生じた場合などのために、1 症例ごとに封印した緊急時キーコードを別途作成し、盲検下レビュー終了後の開鍵時まで登録センターで別途管理・保管する。

(3) 治験薬の割付け

登録センターはあらかじめ作成したキーコードに従い、割り付けられた薬剤割付番号を治験責任医師または治験分担医師に通知する。キーコードは開鍵時まで登録センターが保管し、試験が終了し症例の取扱いも含めて盲検下レビューにより症例データが固定するまでは他の者には開示しない。ただし、緊急時キーコードの開封はこの限りではない。

(4) 被験者の投与群への割付け

最小化法を用いて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。

割付因子は:

治験実施医療機関

前観察期間の平均疼痛 NRS 値

基礎がん疾患(血液がん vs 固形がん)

(5) 製剤試験

治験薬提供者は治験開始前及びキーコード開封時に製剤試験実施機関各治験薬の含量を確認する。

10. 盲検化

11.1 盲検化の手順及び盲検化の範囲

割付け完了後は、直ちにキーコードを封印し、登録センターでキーコードの開鍵まで厳重に保管する。治験薬提供者は割付け時とキーコード開鍵時に製剤及び包装の識別不能性を確認する。この手順により、登録センターを除くすべての関係者に対して治験期間中の盲検性を維持する。

割付けられた治験薬剤による特徴的な臨床検査値の変化はないと予想される。また、本剤特有の随伴症状が発現することが予想されるものの、プラセボ投与において同様の症状が発現すると推測される。従って臨床検査値及び有害事象から盲検性が破れる可能性は低いものと推定される。

11.2 キーコードの開鍵

治験終了後に以下の手順によりキーコードを開封する。

- 1) 治験調整医師は治験実施計画書に基づき、全登録症例の取扱いを決定する。
- 2) 登録センターは保管されているキーコードが封印されていることを確認する。
- 3) 登録センターは、緊急時キーコードが適切に保管されていたことを確認する。
- 4) 治験調整医師は登録センターへ資料、データなどを提出し、引き替えにキーコードを受領し、開封する。

11.3 緊急時キーコードの開鍵

治験中に重篤な有害事象が発現した場合などで、被験者の安全性確保のために治験薬の内容を知る必要が生じた際には、緊急時キーコードを開鍵する。

(※※上記の役割分担を実際に即して訂正してください)

11. 併用薬・併用療法

12.1 併用を禁止する薬剤及び治療法

(1) 治験開始前

前観察期開始前 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。前観察期開始前 4 週間以内はオピオイドを含む鎮痛剤を使用している場合はその用法・用量の変更を禁止する。

(2) 治験期間中

治験期間中は治験薬以外のがん性疼痛の治療を禁止する。ただし、投与期間中に疼痛管理が不十分で治験薬以外の疼痛管理が必要な場合は、その症例を無効例とし、治験薬の投与を中止し適切な代替え療法に変更する。

また、がん性疼痛の治療目的以外の併用薬についてはその用法・用量の過度の変更がない限り、治験責任医師または治験分担医師の判断により継続を可能とする。

12.2 併用が許容される薬剤及び治療法

(1) 薬物治療

治験開始前より使用しているがん疾患、合併症の治療のための薬剤は過度の用法・用量の変更がない限り使用してもよいが、新規投与は禁止する。新規投与または過度の投与量の変更の必要が生じた場合は、当該症例を脱落例として治験を中止する。

(2) 有害事象に対する処置

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、発熱などに対する鎮痛剤の使用は原則禁止とする。

12.3 後治療

投与期間中に鎮痛効果が消失、若しくは忍容できない副作用が発生し治験を中止した場合には、必要に応じて他の鎮痛薬を使用するか、又は他の治療法を実施する。

12. 被験者に対する服薬指導、服薬状況の調査など

13.1 被験者に対する服薬指導

治験責任医師などは治験開始までに投与方法、注意事項に留意し、被験者に「治験薬の使用方法の説明書」を手渡しして治験薬使用方法などの説明・指導する。また、被験者では対処できない症状(有害事象)が発現した場合には、治験責任医師または治験分担医師へ至急連絡し、被験者の判断で追加投与せず、治験責任医師の指示に従うように指導する。また、他人には絶対譲渡しないように指導する。

(治験薬使用の際の注意事項)

(※※特定の注意事項があれば下記の例に従って記載してください)

- (1) 治験薬が破損した場合は、その治験薬は廃棄せずに治験責任医師などへ返却し、新たな治験薬を貼付する。
- (2) アルコールは治験薬の効果を増強させるおそれがあるため、治験期間中は飲酒を控えること。
- (3) 治験薬投与後は傾眠、浮動性めまいなどが起こることがあるので、投与期間中は自動車の運転など危険を伴う機械の操作はさせないようにする。

13.2 被験者への治験薬の交付

治験責任医師または治験分担医師は、被験者へは14錠(14日分)の治験薬を交付する。ただし、入院患者の場合は入院患者管理の規則に従って処方する。

13.3 服薬状況の調査

治験責任医師などは、外来の被験者には投与初日の治験薬交付時に「痛み日記」を手渡し服薬状況を確認する。「痛み日記」は、初回の来院時に未使用薬とともに回収して薬の使用状況を確認し、症例報告書(様式)に転記する。転記後は治験責任医師などが、「痛み日記」を保管しておくこと。入院患者の場合は病棟看護師または治験コーディネーターなどの治験協力者が「痛み日記」の管理またはその補助を行う。

13. 観察・検査項目

14.1 前観察期開始前4週間～前観察期直前まで

治験責任医師などは、前観察期開始前4週間～前観察期直前までに以下の被験者の情報を調査し、症例報告書(様式)に記載する。

【調査項目】

性別、年齢、同意取得情報、入院・外来の区別、病歴、前治療歴、神経ブロック療法間隔、疼痛NRS値、がん性疼痛発症時期(がんと診断された時期)、痛みの発症時期、痛みの性質、罹患部位、罹患部位の知覚低下度

- (1) 前治療歴:がん性疼痛に対する治療(鎮痛剤、鎮痛補助剤)の用法・用量、治療期間
- (2) 神経ブロック療法間隔:神経ブロック療法の施行間隔を「週1回、2週に1回、未実施」に分類する。
- (3) 疼痛NRS値:被験者が100mmの直線上に縦線を入れてその時点での痛みの強さを示し、治験責任医師などが「痛みなし(0mm)」からの長さを測定する。
- (4) 痛みの性質:痛みの性質を以下の基準で分類する(複数回答可)

1. 電気が走るような 2. 裂かれるような 3. 切り刻まれるような 4. 針を刺すような
5. ずきずきする 6. ヒリヒリする 7. 焼けるような 8. しめつけられるような
9. その他の痛み

- (5) 罹患部位:デルマトーム図により主な罹患部位を特定する。
- (6) 罹患部位の知覚低下度:事前に治験依頼者から配布された筆を用いて罹患部位に触れ、知覚低下度を健康部位と比較し、0(感覚を全く感じない)～10(正常)の11段階で評価する。なお、知覚の低下している部位が複数ある場合は、主な罹患部位(最も知覚が低下している部位)を特定し、知覚低下度を測定する。

14.2 治験期間中の観察・検査

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。治験期間中、治験責任医師などは下記のフローチャートに従って観察・検査を行う。

(※※このチャートは適宜、貼り替えてください)

【観察・検査項目及びフローチャート】

項目	投薬・前観察期間	投与開始日	投与期間				後観察期間
			増量期間	用量維持期間			
時期*	4週間	0週	投与1週後	投与2週後	投与3週後(投与継続)	投与4週後(終了時)または中止時	終了(中止)4週後
受診	受診1	受診2	受診3	受診4	受診5	受診6	受診7
同意取得	○						
患者同意の確認	○						
試験薬投与		←	→	→	→	→	→
自覚症状・他覚所見	○	○	●	●	●	●	●
有害事象の観察*		←	→	→	→	→	→
血圧(座位)測定	○	○	●	●	●	●	●
脈拍測定	○	○	●	●	●	●	●
呼吸数測定	○	○	●	●	●	●	●
体重測定	○	○				●	
臨床検査	血液学的検査†	○				●	●
	血液生化学検査*	○				●	●
疼痛に関する調査	○	○	●	●		●	●

(1) 治験薬の服薬状況

治験責任医師などは「痛み日記」(入院患者の場合は看護日誌なども)、問診及び被験者が返却した未使用治験薬により服薬状況(服薬日時、服薬状況)を確認し、治験薬投与ごとに症例報告書に記載する。

(2) 疼痛症状(疼痛 NRS 値)

治験責任医師などは以下の測定時期に疼痛 NRS 値を調査し、症例報告書に記載する。なお、被験者ごとにあらかじめおおよその測定時期を決めておくこと(※※例えば、朝食後・昼食後・夕食後など)。

- ・ 前観察期3から14日間 : 朝・昼・夜の3回
- ・ 投与期第1日目 : 治験薬投与前、夜の2回
- ・ 投与期第2~14日目(毎日) : 朝・昼・夜の3回
- ・ 後観察期第1日目(投与終了又は中止の翌日) : 朝・昼・夜の3回

(3) アロディニアの評価

治験責任医師などは投与期第1日目の治験薬投与前にアロディニアの有無、「有」の場合は部位を特定し(複数ある場合は最も強い部位)、事前に治験依頼者から配布され

た筆を用いてその部位を軽くなぞり、その程度(軽度、中等度、強度)を被験者から聴取し症例報告書(様式)に記載する。またアロディニアの評価(投与前と比べたアロディニアの程度)を、投与期第8日目、及び後観察期第1日目(投与終了又は中止の翌日)に下記の5段階で被験者から聴取し、症例報告書に記載する。

『治療前に比べ筆でなぞった時の痛み方はいかがですか?』

0. 軽減した 1. やや軽減した 2. 変わらない 3. やや悪くなった 4. 悪くなった

(4) 睡眠の満足度

治験責任医師などは投与期第1日目、投与期第8日目、及び後観察期第1日目(投与終了又は中止の翌日)に睡眠の満足度(夜間)を下記の4段階で被験者から聴取し、症例報告書に記載する。

『夜はよく眠れますか?』

0. ぐっすり眠れる 1. 比較的によく眠れる 2. あまりよく眠れない 3. ほとんど眠れない

(5) 被験者の印象度

治験責任医師などは投与期第8日目と後観察期第1日目(投与終了又は中止の翌日)に治験前と比べた被験者の印象度を下記の5段階で聴取し、症例報告書に記載する。

『治療前に比べ痛みはいかがですか?』

0. 良くなった 1. やや良くなった 2. 変わらない 3. やや悪くなった 4. 悪くなった

(6) 身体所見

治験責任医師などは治験期間中、傾眠(眠気)、浮動性めまい(めまい・ふらつき)、体位性めまい(立ちくらみ)、頭痛、悪心・嘔気、嘔吐、口渇、多汗(発汗)などの身体所見を観察する。外来被験者の場合は来院時に持参する「痛み日記」(入院患者の場合看護日誌なども)に記入された症状及び来院時の問診などにより身体所見を観察し、身体所見のうち随伴症状を症例報告書の有害事象欄へ記載する。また、治験期間中に身体的依存を示す諸症状(中止時の睡眠障害、不穏、錯乱、嘔気、異常発汗など)、及び精神依存を示す諸症状(継続使用の病的欲求など)について注意して観察する。

(7) バイタルサイン

治験責任医師などは以下の項目について検査を実施し、その測定結果を症例報告書に記載する。

- ・身長:投与期第1日目(治験開始以前の測定値でも可)
- ・体重:投与期第1日目の治験薬投与前、投与期第8日目、後観察期第1日目及び治験終了時(後観察期第8日目)
- ・血圧(収縮期、拡張期)、脈拍数、呼吸数、体温(座位):投与期第1日目の治験薬投与前、投与期第8日目、後観察期第1日目及び治験終了時(後観察期第8日目)

(8) 安静時12誘導心電図

治験責任医師などは投与期第1日目の治験薬投与前、投与期第8日目及び治験終了時(後観察期第8日目)に安静時12誘導心電図をとる。

(9) 臨床検査

治験責任医師などは投与期第1日目の治験薬投与前、投与期第8日目及び治験終了時(後観察期第8日目)に被験者より必要量の血液及び尿を採取し、以下の臨床検査を実施する。測定結果を症例報告書(様式)に転記するか、測定機器のプリントアウトを症例報告書(様式)へ貼付し、割印する。

1) 血液学的検査

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画

2) 血液生化学的検査

総コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、尿酸、総ビリルビン、クレアチニン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-p、CK(CPK)、Ca、Na、K、Cl

3) 尿検査(定性)

蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、pH

(10) 有害事象

有害事象とは、治験薬投与開始以降、後観察期第8日目までの期間に、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとで、当該治験薬の投与との因果関係の有無に関係はない。すなわち、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、あるいは意図しない兆候(臨床検査値異常を含む)、症状又は病気のことである。ただし、治験薬の治療効果が不十分のために生じた事象、及び後観察期第8日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない事象(薬物依存により発現した離脱症状など)については、その内容などを勘案し、有害事象であるかどうか判断する。

1) 随伴症状

治験薬の投与開始前には認められなかった症状が投与後に発現し、あるいは投与開始前より認められた症状が投与期間中に悪化した場合には、その症状を随伴症状とし、治験薬との因果関係を判定する。投与開始前のみ認められた症状、及び原疾患や合併症による症状が投与開始前から認められ、投与期間中も悪化しな

かった場合は随伴症状としない。

治験責任医師または治験分担医師は、診察・問診などにより投与期間中に随伴症状を認めた場合には、症例報告書(様式)の有害事象欄に、有害事象名、発現日時、重篤性、程度、治験薬の投与経過、処置とその内容、転帰、消失日時(又は転帰確認日)、治験薬との因果関係及び治験薬との因果関係を否定された場合はその根拠をコメント欄に記載する。

有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連なし」と判断されたものについては偶発症とし、因果関係の否定できないものを副作用とする。随伴症状が認められた場合は、症状が消失あるいは投与開始前の程度以下に回復するまで可能な限り追跡調査を行い、症例報告書に追跡データと日付を記載する。なお、症状が消失又は回復しない場合は、治験責任医師または治験分担医師が追跡不要と判断するまで追跡し、判断の理由を症例報告書の「有害事象のコメント」欄に記載する。

2) 臨床検査値など

治験責任医師または治験分担医師は、各実施医療機関の基準値(基準値がない場合は治験責任医師が治験実施前に基準値範囲を設定する)に基づき、以下の基準に従って臨床検査値の逸脱の有無と臨床的に重要な異常変動の有無を判定する。

《投与前の臨床検査値》

施設基準値からの逸脱の有無を判定する。

- ・施設基準値内
- ・異常値(施設基準値外)

《投与期及び後観察期の臨床検査値》

施設基準値からの逸脱の有無、及び異常値の場合は異常変動の有無を判定する。

- ・基準値内
- ・異常値(施設基準値外)であるが、生理的変動の範囲内であり、異常変動ではない。
- ・異常値(施設基準値外)であるが、被験者特有の変動範囲内であり、異常変動ではない。
- ・異常値(施設基準値外)であるが、原疾患、合併症による変動範囲内であり、異常変動ではない。
- ・異常値(施設基準値外)であるが、測定機器や検体の不具合によるものであり、異常変動でない。
- ・異常値(施設基準値外)であり、異常変動である。

また治験責任医師または治験分担医師は、臨床的に重要なバイタルサイン及び

12 誘導心電図の異常変動の有無を判断する。

治験責任医師または治験分担医師は、臨床検査値、バイタルサイン、又は心電図の異常変動を認めた場合、症例報告書の「有害事象」欄に有害事象名、発現日時、重篤性、程度、治験薬の投与経過、処置とその内容、転帰、消失日時(または転帰確認日)、治験薬との因果関係及び治験薬との因果関係を否定した場合はその根拠をコメント欄に記載する。

臨床検査値などの異常変動のうち治験薬との因果関係を否定できないものを治験薬による臨床検査値などの異常変動とする。また、臨床検査値の異常変動が認められた場合は、施設基準値範囲内又は投与開始前値以下に回復するまで可能な限り追跡調査を行い、症例報告書に追跡データと日付を記載する。臨床検査の異常値が回復しない場合は、その理由を症例報告書の「有害事象のコメント」欄に記載する。

3) 有害事象の判定基準

有害事象の程度、重篤性、処置、治験薬の投与経過、転帰、治験薬との因果関係は以下の基準に従って判定する。

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考とし、以下の基準で判定する。

(重症度)

0. 軽 度: 処置を必要とせず、投与の継続が可能であった場合

1. 中等度: 処置あるいは投与の中止(被験者からの参加辞退、偶発的事故は除く)が必要となった場合

2. 重 度: 投与を中止(被験者からの参加辞退、偶発的事故は除く)し、さらに何らかの処置が必要となった場合

(重篤性) 0. 非重篤 1. 重篤

重篤な有害事象とは、治験薬が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下に該当するものをいう。

- ・ 死亡
- ・ 死亡につながるおそれのあるもの
- ・ 当該有害事象の治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
- ・ 障害(日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現)
- ・ 障害につながるおそれのあるもの
- ・ 上記5項目に準じて重篤であるもの
- ・ 後世代における先天性の疾病又は異常

(処置) 0. 無 1. 有 (処置の内容も記載する)

(治験薬の投与経過) 0. 継続 1. 中止 2. その他

《転帰》

0. 回復 1. 回復したが後遺症あり 2. 軽快 3. 不変 4. 悪化 5. 不明 6. 死亡
(治験薬との因果関係)

0. 明らかに関連あり: 治験薬と時間的に明白な相関関係があり、その薬剤に既知(非臨床試験及び今までの臨床試験)の反応を示す。

1. 多分関連あり: 治験薬投与と時間的に明白な相関関係があり、治験薬の薬理作用から予想される反応を示し、かつ被験者の既往及び環境因子などの要因が否定され、治験薬との関連性が否定できない場合

2. 関連ないともいえない: 治験薬投与と時間的に明白な相関関係があり、被験者の既往又は環境因子などの治験薬以外の要因も推定されるが、治験薬による可能性も除外できない場合

3. 関連なし: 治験薬投与と時間的に相関関係がないと考えられる場合、又は治験薬に関連しないと十分な情報がある場合

4) 有害事象の例外規定

以下の事象は有害事象あるいは重篤な有害事象として取り扱わない。

- ・ 診断及び治療を目的とする非侵襲的及び侵襲的処置(手術、内視鏡検査、抜歯など)

(注)ただし、これらの処置を必要とする元の症状が有害事象報告期間中に発現した場合は有害事象とする。

- ・ 試験開始前から存在する合併症の治療又は検査のための入院で、新たな有害事象の発現や既存の合併症の悪化とは関係のないもの。
- ・ 治験実施計画書に規定された検査を行うための入院あるいは入院期間の延長。
- ・ 有害事象を伴わない施設(リハビリ施設、介護療養施設など)への入院、入所
- ・ 在宅看護を受けている患者の一時的入院(看護人の休養のためなど)。
- ・ 便宜的な理由(宿泊施設がない、健康診断、美容整形手術など)による入院あるいは入院期間の延長・

(11)嘔気の調査

被験者は治験期間中の毎日、朝・昼・夜に嘔気の程度を以下の基準で「痛み日記」

(入院患者の場合看護日誌なども)に記載する。

0. なし

1. 軽 度: 少し気持ちが悪い

2. 中等度: 気持ちが悪い

3. 重 度:嘔吐した

(12)薬物依存性の調査

治験責任医師または治験分担医師は、治験終了(中止)時(後観察期第8日目)に随伴症状などから以下の基準で薬物依存性を判定し、症例報告書に記載する。また、1~3と判定した場合は、判定根拠も記載する。

0. なし	1. 軽度	2. 中等度	3. 重度
-------	-------	--------	-------

(13)被験者の総合調査

治験責任医師または治験分担医師は治験終了(中止)時(後観察期第8日目)に治療に対する満足度を被験者から下記の4段階で聴取し、症例報告書に記載する。

0. 満足	1. やや満足	2. やや不満	3. 不満
-------	---------	---------	-------

(14)担当医師の総合調査

治験責任医師または治験分担医師は治験終了(中止)時(後観察期第8日目)に有効性及び安全性より治験薬の実用性を下記の4段階で判定し、症例報告書に記載する。

0. 実用性あり	1. やや実用性あり	2. やや実用性なし	3. 実用性なし
----------	------------	------------	----------

(15)追加検査

治験期間中に治験責任医師または治験分担医師が必要と認めた場合、追加検査を行い、その結果を症例報告書に記載する。

(16)前治療、併用治療、後治療

治験責任医師または治験分担医師は、前治療(前観察期開始前4週間)及び治験期間中に使用した併用薬剤、併用療法について、薬剤名(除痛療法)、目的(鎮痛、鎮痛補助、有害事象、合併症、予防投与、その他)、投与量(1日投与量)、投与方法、治療期間を症例報告書に記載する。

【各観察・検査項目の設定理由】

- (1): 本被験薬が向精神薬に分類されると推測され、適切に使用されたことを確認するため、またコンプライアンスを評価するため。
- (2): 本剤の有効性を適切に評価するため。
- (3): 本剤の有効性を適切に評価するため。

- (4): 本剤の有効性を適切に評価するため。
- (5): 本剤の有効性を適切に評価するため。
- (6): 本剤の安全性を適切に評価するため。
- (7): 本剤の安全性を適切に評価するため。
- (8): 本剤の安全性を適切に評価するため。
- (9): 本剤の安全性を適切に評価するため。
- (10): 本剤の安全性を適切に評価するため。
- (12): 本剤の安全性を適切に評価するため。
- (13): 本剤の安全性を適切に評価するため。
- (14): 本剤の有効性と安全性を評価するため。
- (15): 本剤の安全性を評価するため。
- (16): 本剤の有効性、安全性を評価するため。

14. 被験者の安全の確保

15.1 基本的事項

治験責任医師などは、被験者の登録に際しては、選択基準及び除外基準を遵守し、スクリーニング時の検査などにより登録の可否を判定し、安全性を確保できない被験者が登録されないようにする。治験期間中においては、被験者との緊急時の連絡方法を確保するなど、常に被験者の健康状態を把握できるようにするとともに、治験薬に関連すると考えられる安全性情報の収集、伝達に努める。

15.2 有害事象への対処方法

実施医療機関の長、及び治験責任医師は、被験者の治験参加中及びその後を通じて、治験に関連した臨床的問題となるすべての有害事象に対して十分な医療が被験者に提供されることを保証するものとする。有害事象が発現した場合には、治験薬の中止や被験者への適切な医療の提供を行うことで被験者の安全性を確保する。

15.3 重篤な有害事象の報告

(1) 治験責任医師または治験分担医師の対応

治験責任医師または治験分担医師は治験期間中あるいは治験終了(中止)後4週間以内に治験実施計画書及び治験薬概要書などの文書において緊急の報告が不要であると規定されている場合を除き、重篤と判断した有害事象が発現した場合には、被験者の安全性の確保のため治験薬の投与を中止し、有害事象に対する医療が必要となった場合にはその旨被験者に伝え、適切な医療を施す。

治験責任医師または治験分担医師が重篤と判断した有害事象については、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、早急に治験調整医師および治験薬提供者に報告し、後日実施医療機関の様式又は依頼薬提供者の様式を用いて報告書を作成し、治験治験調整医師および治験薬提供者へ提出する。なお、薬剤を特定する必要がある場合は、「緊急時キーコードの開鍵」の項に準じて緊急時キーコードの開鍵を行う。

(2) 治験調整医師の対応

- 1) 治験調整医師は、治験の継続、変更、一時中断又は中止などを決定する。また、必要に応じて治験実施医療機関の長、及び各治験実施医療機関の治験責任医師に報告する。
- 2) 治験調整医師は、重篤と判定された有害事象のうち、重篤で未知の副作用、重篤で既知であっても死亡又は死亡につながるおそれのある副作用が発現した場合は、緊急報告の対象となるため、治験責任医師が情報を入手(情報入手日を0日とする)してから7日若しくは15日以内に治験責任医師機構に報告していることを確認する。

※未知の有害事象、既知の有害事象

治験薬概要書に有害事象として記載されていない事象、あるいは記載されていてもその性質、症状又は発生傾向が記載内容と一致しないものを未知の有害事象とし、治験薬

概要書に記載されたそれ以外の有害事象を既知の有害事象とする。

15.4 緊急時キーコードの開鍵

治験中に重篤な有害事象が発現した場合などで、被験者の安全性確保のために治験薬の内容を知る必要が生じた際には、治験責任医師は登録センターに連絡する。治験責任医師より連絡を受けた登録センターは開鍵理由などの記録を残し、緊急時キーコードを開鍵し、開鍵内容を治験責任医師へ連絡する。

登録センターは早急に治験調整医師に、開鍵した被験者識別コード、薬剤割付番号、開封理由をFAXなどで連絡する。また、治験調整医師は、必要に応じてすべての治験実施医療機関にその情報及び対策の連絡を行う。

治験責任医師は当該被験者の症例報告書(横式)の記入し、症例の固定を行う。

15. 予想される副作用と対処方法

15.1 予想される副作用

先行する非臨床試験から推測される副作用および先行する臨床試験から得られた安全性情報を要約し、また、類薬で見られる副作用から予想される副作用を列挙してください。※※例えば;

本剤の慢性疼痛患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験(二重盲検比較試験)では本剤の1週間の投与が計画された。安全性解析対象となった●●例に発現した主な副作用は、胃腸障害では悪心が●●件(●●%)、嘔吐が●●件(●●%)、神経系障害では浮動性めまいが●●件(●●%)、傾眠●●件(●●%)、頭痛が●●件(●●%)、全身障害及び投与局所状態では口渇が●●件(●●%)などであった。また治験薬との因果関係が否定できなかった臨床検査値の有害事象は、プラセボ群でALT増加が●●件、γ-GTP増加、血中Al-p増加が各●●件、実薬投与群で血圧上昇、血圧低下、尿中ブドウ糖陽性が各●●件であった。重篤な有害事象として▲▲が●●例発現した。本症例は合併症として気管支喘息を有しており、投与初日に症状が発現したため、入院加療が必要となり投与が中止された。治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」であった。対症療法により翌日に症状が消失した。

慢性疼痛患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験(継続投与試験)では本剤の24週間にわたる投与が計画された。安全性解析対象となった●●例の投与期間の中央値は24週間で、●●例が規定どおり24週間の治験薬投与を受けた。安全性解析対象例に発現した主な副作用は悪心●●件(●●%)、傾眠●●件(●●%)、口渇●●件(●●%)、便秘●●件(●●%)、頭痛●●件(●●%)、浮動性めまい●●件(●●%)、嘔吐●●件(●●%)、多汗症●●件(●●%)、食欲不振●●件(●●%)であり、二重盲検比較試験より頻度が高かった症状は便秘であった。

現在までに実施した XXX の臨床試験成績では、有害事象として悪心、浮動性めまい、傾眠、嘔吐、口渇、頭痛などの発現率が高く、特に悪心、嘔吐に関しては投与初期あるいは増量時に発現率が高くなり、投与中止の要因となったことから、制吐剤の事前投与及び症状発現時には投与中止を含めた適切な処置が必要である。また、長期投与時には便秘の発現率が高くなることが予想されることから、悪心、嘔吐と同様に事前処置を含めた対応が必要である。重篤な有害事象として本剤で▲▲が●●例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。モルヒネは▲▲患者には使用禁忌となっており、その代替薬として XXX が使用されていることから、XX が▲▲を誘発した可能性は低いと考えられる

なお、副作用の発現状況の詳細情報については、最新の「XX の 治験薬概要書」を参照のこと。

16.2 副作用に対する対処方法

- (1) 中枢性鎮痛薬に共通するものであるが、起立・歩行時に悪心・嘔吐、めまい、ふらつきなどの症状が現れやすい場合はできる限り安静とする。特に外来被験者の場合は、治験薬投与後は安静にし、安全性に問題がないことを確認後に帰宅させる。
- (2) 嘔気・悪心・嘔吐は投与初期に出現しやすいが、継続投与のうちに症状が改善する例もあり、悪心・嘔吐に対する対策として安静にしていれば治まりやすい。本治験では制吐剤を毎日投与するが、必要に応じて精神神経用剤を併用する。
- (3) その他にあれば記載してください。

16. 中止基準

16.1 投与の中止

治験責任医師または治験分担医師は、治験期間中に下記の事項に該当した場合は、該当する被験者に対する投与及び治験を中止する。

- (1) 有害事象が発現し、治験責任医師または治験分担医師が中止すべきと判断した場合
- (2) 有害事象が発現し、対症療法として新規に鎮痛剤の投与が必要となった場合
- (3) 原疾患又は合併症の増悪あるいは新たな合併症の発症により、治験責任医師または治験分担医師が中止すべきと判断した場合
- (4) 治験薬による鎮痛効果が不十分であり、治験責任医師または治験分担医師が他の鎮痛剤や鎮痛補助剤の投与が必要と判断した場合、又は他の治療法を新規に開始する場合、あるいは治療内容(用法・用量など)の変更が必要となった場合
- (5) がん性疼痛が完治、あるいは疼痛のコントロールが可能となり、治験薬での治療が不要と治験責任医師または治験分担医師が判断した場合
- (6) 偶発的事故又は罹病など、治験と直接関係しない理由で治験の実施を打ち切る場合
- (7) 被験者が治験途中で治験参加の辞退を申し出た場合
- (8) 治験開始後に対象として不適切であることが判明した場合(選択基準違反又は除外基準抵触など)、あるいは GCP 違反など治験実施計画書からの重大な逸脱が見られた場合。
- (9) 治験開始後に被験者の都合で必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した場合
- (10) 原疾患、合併症の治療のための併用薬剤の用法・用量を変更、あるいは新規薬剤を使用した場合
- (11) 治験薬の未服薬など被験者が治験責任医師などの指示に不従順であることが判明した場合
- (12) その他、治験責任医師などが投与継続を不適当と判断した場合

【中止基準の設定理由】

- (1)、(3)、(6)は安全性配慮のため。
- (2)、(10)、(11)は有効性が正確に評価できないため。
- (4)は本剤で鎮痛効果が不十分な場合は投与を中止し、早急に他の除痛治療法に移行すべきであると考えられるため。また、他の治療法を開始、又は新規に鎮痛補助剤を投与した場合、あるいは治療法の内容を変更した場合は、本剤の薬効評価が正確に評価できないため。
- (5)は完治した場合は被験者の治験参加のメリットがなくなるため。また、治療上不必要な治験薬を継続投与すべきでないため。
- (7)は同意取得時の説明事項である。

- (8)は治験開始後に不適格と判断された被験者は、早期に治験を中止すべきであるため。
- (9)は必要な観察・検査が実施できない被験者は、臨床評価が不可能であるため。
- (12)は中止基準に規定していない事項でも、治験責任医師などの医学的判断により中止することができるようにするため。

17.2 中止の手順

治験責任医師または治験分担医師は、中止基準に該当する事象が発生した場合は当該被験者への治験薬の投与を中止し、適切な処置を行う。また、治験中止時には、原則として治験終了時に実施予定の観察・検査すべて実施し、評価を行い、中止理由(有害事象の発現、原疾患又は合併症の増悪など、鎮痛効果が不十分、被験者などからの治験参加辞退の申し出、偶発的事故、その他)とともに症例報告書に記載する。なお、有害事象の発現、合併症の悪化など、安全性上の問題が発生し中止した場合は、適切な処置を実施するとともに、症状が消失・軽快又は臨床検査の異常値が投与前値に回復するまで可能な限り追跡調査する。

17. 統計解析計画

解析計画の概要を以下に記載した。解析計画の詳細は盲検下レビュー終了後のキーコードの開鍵までに確定し、「解析計画書」に記載する。

18.1 症例の取扱い

症例を以下のとおり分類する。

(1) 完遂症例

治験実施計画に規定された試験期間を完了し、すべての規定条件を満たしている症例

(2) 非完遂症例

1) 不適格症例

- ・選択基準に合致しない、又は除外基準に抵触する症例
- ・前観察期間中の併用薬剤、併用療法違反症例

2) 脱落症例

①未完了症例

- ・中止症例: 中止例、治験参加の辞退例、転院(転科)症例
- ・投与前中止症例: 治験薬投与前の中止例(治験薬と無関係な理由であることを確認する。)

②完了前逸脱症例

- ・併用治療違反症例: 併用薬剤、併用療法違反症例
- ・服薬規定違反症例: 治験薬の投与、服薬規定違反症例

3) 観測値不完備症例

- ・主要評価項目である疼痛 NRS 値について、投与期の最後の 3 日間の観測値がすべて欠測又は妥当性を欠く症例。全評価項目について不完備な観測値が極端に多い症例

4) 緊急時キーコード開鍵症例: 症例固定までに緊急時キーコードを開鍵した症例

5) 薬剤割付番号指示違反症例: 指示された薬剤割付番号の治験薬を使用しなかった症例

6) GCP 違反症例: GCP に違反した症例

18.2 解析対象集団

(1) 適格症例

全登録症例から GCP 違反症例と不適格症例を除いた症例

(2) 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、FAS)

適格症例から投与前中止症例、緊急時キーコード開鍵症例、薬剤割付番号指示違反症例を除いた症例

(3) 治験実施計画書に適合した集団 (Per Protocol Set、PPS)

FASから脱落症例と観測値不完備症例を除いた症例

(4) 安全性解析対象集団

全登録症例から GCP 違反症例と投与前中止症例を除いた症例

18.3 データの取扱い

FAS では、脱落症例については脱落時点までのデータを採用する。ただし、服薬規定違反症例のうち、服薬規定より過少な違反症例については全データを採用する。PPS と安全性解析対象集団では対象症例の全データを採用する。以下の時期規定に従って個々のデータを採用する。データがない場合は欠測値とし、補完しない。なお、データの取扱い時における中止日の定義は、最終投与日とする。

(1) 疼痛 NRS 値、嘔気の調査

治験期間を通じて毎日発生するデータのため、各日の評価では補完しない。

(2) バイタルサイン、安静時 12 誘導心電図、臨床検査値、アロディニアの評価、睡眠の満足度、被験者の印象度、被験者の総合調査、担当医師の総合調査、薬物依存性

下記の時間わく内に得られたデータを採用する。

- ・ 投与期第 1 日目: 規定受診日から 1 日後まで
- ・ 投与期第 8 日目: 規定受診日の 1 日前から 1 日後まで
- ・ 後観察期第 1 日目 (投与終了又は中止の翌日): 規定受診日の 1 日前から 3 日後まで
- ・ 後観察期第 8 日目: 規定受診日の 3 日前から 3 日後まで

18.4 統計解析計画

(1) 人口統計的データ及び他の基準値の解析

解析は FAS を対象とするものを主解析とし、参考までに安全性解析対象集団と PPS を対象とした解析も実施する。

人口統計学的データ、調査項目 (患者背景、投与期第 1 日目のバイタルサイン、安静時 12 誘導心電図、臨床検査値、疼痛症状 (疼痛 NRS 値、疼痛程度 (VRS))、罹患部位の知覚低下度、アロディニアの程度、睡眠の満足度に対して群間比較をデータの性質に応じて χ^2 検定、Fisher の直接確率法、Kruskal-Wallis 検定、分散分析などを用いて行う。

(2) 主要評価項目

※※ 予定されている解析方法を要約してください。※※ 例えば:

解析は FAS を対象とするものを主解析とし、参考までに PPS を対象とした解析を副解析として実施する。疼痛 NRS 値について、投与期最後の 3 日間 (朝 3 ポイント、昼 3 ポイント、夜 3 ポイント) の合計 9 ポイントの平均値 (投与期の平均疼痛 NRS 値) を算出する。欠損値については朝、昼、夜別に LOCF (Last Observation Carried Forward) により補完し、投与後 1 日目まで遡ることができることとする。また、平均値算出時は 1 ポイントでも

値があればそれを用いることとする。投与期の平均疼痛 NRS 値について、下記の線形混合モデルを用いて解析し、被験薬投与群とプラセボ投与群の差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 (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を因子とする。

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta + \gamma_j + \delta X_{ijk} + \varepsilon_{ijk}$$

Y_{ijk} : 薬剤群 i 神経ブロック療法施行間隔 j 、被験者 k の治療効果

μ : 全体の平均

α_i : 薬剤群 i の効果 (i =プラセボ錠群、0.3mg 錠群、0.6mg 錠群)

β : 実施医療機関の変量効果 $\sim N(0, \omega^2)$

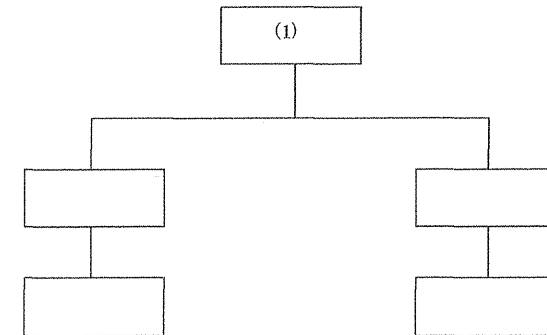
γ_j : 神経ブロック療法施行間隔 j の効果 (j =無、1 回/1 週間、1 回/2 週間)

δ : 共変量 (前観察期の平均疼痛 NRS 値) の回帰係数

X_{ijk} : 共変量の値

ε_{ijk} : 誤差 $\sim N(0, \sigma^2)$

なお、0.6mg 錠群と 0.3mg 錠群のそれぞれプラセボ錠群に対する優越性の検証は、閉手順により実施する。以下にその手順を示す。



被験薬投与群のプラセボ投与群に対する優越性の検証
(最小二乗平均の差の 95% 信頼区間下限 > 0)

(1) 副次的評価項目

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。

アロディニアの評価、睡眠の満足度、被験者の印象度、被験者の総合調査、担当医師の総合調査についてデータの性質に応じて、ロジスティック回帰分析、比例オッズモデル、共分散分析(一般線形モデル)などを用いて検討する。

(2) 安全性データ

安全性解析対象集団で実施する。

1) 有害事象の解析

有害事象の発現頻度と発現率(95%信頼区間)を算出する。症状別にも発現頻度と発現率(95%信頼区間)を算出する。また有害事象を、程度別、因果関係別に集計する。

2) 嘔気、薬物依存性、バイタルサイン、安静時 12 誘導心電図、臨床検査値

データの性質に応じて基本統計量の算出や傾度集計を行い、ロジスティック回帰分析、比例オッズモデル、共分散分析(一般線形モデル)などを用いて検討する。

(3) その他の補足的解析

必要に応じて上記以外の解析を実施する。

(4) 欠測値の取扱い基準

すべての測定項目、観察項目について、時期規定(18.3)から外れたデータは欠測値として取り扱う。

(5) 有意水準と信頼水準

特に断らない限り、すべての検定は両側検定で行い、有意水準は項目ごとに 5% ($p < 0.05$)とし、信頼水準は 95%とする。

(6) 解析実施時期

治験薬割付責任者によるキーコード開封後に実施する。

(7) 追加解析の報告

キーコード開封後に治験実施計画書又は解析計画書に記載のない追加解析を実施した場合は、キーコード開封前に計画した解析報告とは区別して報告する。

18.5 盲検下レビュー

盲検下レビューとは、割り付けられた治療を盲検化した状態で行う検討のことで、以下の目的のために実施する。なお、その際には治験調整医師のみならず、各治験責任医師、治験薬提供者その他の医学専門家などの参加を求めることができる。盲検下レビューの結果はすべて記録に残す。

・ 治験実施計画書の規定に従った、各解析対象集団からの除外を確認する。

- ・ 治験実施計画書の規定に従った、各解析項目の解析データの取扱いを確認する。
- ・ 治験実施計画書に規定されていない例外的な違反などの症例、データの取扱いを決定する。
- ・ 解析項目ごとに必要に応じてデータの分析や特性を確認し、パラメトリック手法かノンパラメトリック手法かを決定する。
- ・ 解析項目ごとに必要に応じてデータの変換方法(対数変換など)を決定する。
- ・ 主要評価項目について、共変量の選択など統計モデルの妥当性を検討する。
- ・ その他、治験実施計画書に規定されていないが、実施する解析を決定する。

18.6 症例数の設定

nn 例 (プラセボ投与群:nn 例、 被験薬投与群 nn 例)

【パラメータの推定】

※※症例数設定の統計学的根拠を記載してください。※※例えば:

後期第 II 相臨床試験では、プラセボ錠、XX mg 錠、XX mg 錠及び XX mg 錠の固定用量並行群間比較デザインで実施し、投与期の平均疼痛 NRS 値の最小二乗平均はそれぞれ●●、●●●、●●●●及び●●●●であった。また、後期第 II 相臨床試験ではプラセボ錠で投与前後に変化がなく、ほとんどプラセボ効果が見られなかった。

本治験では投与期間が 2 週間と後期第 II 相臨床試験に比べて長いため、さらに高いプラセボ効果が認められ、XX mg 錠群と XX mg 錠群のプラセボ錠群との差が後期第 II 相臨床試験で得られた結果より小さくなる可能性もあることから、投与期の平均疼痛 NRS 値をプラセボ錠群、XX mg 錠群、XX mg 錠群でそれぞれ●●●、●●●●、●●●と厳しく見積もった。

なお、分散は後期第 II 相臨床試験の 4 群比較の共分散分析から得られた残差分散●●●を用いた。

【症例数設定の設定根拠】※※例えば:

総症例数を固定した場合、2 群比較での最大の検出力は割付け比率が 1:1 の時に得られる。しかし、本治験のように 3 群比較で XX mg 錠群と XX mg 錠群それぞれプラセボ錠群との比較を行う場合、効果の小さい群 (XX mg 錠群 vs プラセボ錠群) の検出力を保証した例数を効果の大きい群 (XX mg 錠群 vs プラセボ錠群) にも同数割付けを行うとオーバーパワーとなる。そこで、総症例数を固定し、XX mg 錠群の割付け比率を 1:1:1 から 1:1:0.3 まで変化させ、【推定値の設定根拠】で示した平均や分散を用いて両側有意水準 5% で優越性を検証する場合の検出力を算出した。図 1-1 は 0.3mg 錠群 vs プラセボ錠群と XX mg 錠群 vs プラセボ錠群の検出力の積(以下、総検出力)、図 1-2 と図 1-3 はそれぞれ XX mg 錠群 vs プラセボ錠群と XX mg 錠群 vs プラセボ錠群の単独の検出力である。

まず、図 1-1 では、割付け比率 1:1:1 に比べて 0.6mg 錠群の比率が低い 1:1:0.6、1:1:0.5、1:1:0.4 で総検出力が高いことがわかった。また、割付け比率 1:1:0.3 では総症例数▲▲例

以下で検出力の低下が見られた。よって、1:1:0.6から1:1:0.4の割付け比率で総検出力が良いことがわかった。

次に、図1-2と図1-3より、XX mg錠群 vs プラセボ錠群とXX mg錠群 vs プラセボ錠群の単独の検出力は反比例の関係にあること、今回検討している範囲内での割付け比率では、XX mg錠群 vs プラセボ錠群の検出力が低いことがわかった。つまり、XX mg錠群 vs プラセボ錠群では割付け比率1:1:0.4以上であればどの比率でも100例以上で検出力0.90を満たしているが、XX mg錠群 vs プラセボ錠群では検出力が最も高い割付け比率1:1:0.3でも100例程度の症例数では●●程度の検出力しか得られず、割付け比率を1:1:0.4、1:1:0.5、1:1:0.6と変化させるごとに約0.02ずつの検出力の低下が見られ、1:1:0.6では0.8以下となった。また、最小化法を用いて被験者に割り付けることを考慮し、単純な整数比2:2:1となる1:1:0.5を選択した。割付け比率1:1:0.5としたときの総症例数●●から●●例について詳細な検出力を表1-1に示した。なお、総検出力>0.8の場合を網掛けで表示した。

表1-1より、XX mg錠群 vs プラセボ錠群での検出力が85%を上回るためには、プラセボ錠群、XX mg錠群、XX mg錠群でそれぞれ●●例、●●例、●●例の症例数が必要であることがわかった。さらに、主要な解析対象集団であるFASからの逸脱症例の発生率をおよそ15%とし、プラセボ錠群、XX mg錠群、XX mg錠群の予定症例数をそれぞれ●●例、●●例、●●例、合計予定症例数を●●例とした。

18. 治験責任医師の責務と業務の分担

(1) 治験責任医師は、以下の業務を行う。

- 1) 被験者の選定
- 2) 被験者の同意の取得
- 3) 被験者に対する医療
- 4) 治験実施計画書の合意及びその遵守
- 5) 治験審査委員会への文書の提出
- 6) 実施医療機関の長の指示・決定の遵守
- 7) 治験実施計画書を遵守した治験薬の使用など
- 8) 治験実施計画書からの逸脱などの記録
- 9) 被験者が他科又は他院を受診する際の担当医師への連絡など
- 10) 症例報告書などの記録の作成及び治験依頼者への提出
- 11) 治験中の治験審査委員会、治験依頼者及び実施医療機関の長への報告など
- 12) 治験の中止・中断時の被験者への通知と治療及び実施医療機関の長への通知と報告
- 13) 治験の終了時の実施医療機関の長への通知と結果概要の報告
- 14) 治験の実施に係わる必須文書の保存

(2) 治験責任医師は、治験関連の重要な業務の一部を治験分担医師又は治験協力者に分担させる場合には、分担させる業務と分担させる者のリストを作成し、治験開始までに実施医療機関の長の指名を受けること。

(3) 治験責任医師は、治験分担医師又は治験協力者などに、治験実施計画書、治験薬及び各人の業務について十分な情報を与え、指導、監督する。

19. 治験実施計画からの逸脱及び治験実施計画書の改訂

20.1 治験実施計画からの逸脱及び変更

(1) 治験責任医師などは、次の場合を除き、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審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。

- 1) 被験者の緊急の危険を回避するなど、医療上やむを得ない場合
- 2) 治験の事務的事項（※※例えば、モニターの変更や電話番号の変更）のみに関する変更である場合

上記 1) の場合、治験責任医師は、逸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はその案を可能な限り早急に治験依頼者並びに実施医療機関の長に提出し、治験審査委員会の承認を得た後、治験依頼者と文書で合意しなければならない。

- (2) 治験責任医師などは、治験実施計画書から逸脱した行為をすべて記録し、その理由などを説明した記録を治験依頼者に提出し、その写しを保存する。
- (3) 治験責任医師などは、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、治験依頼者、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審査委員会に速やかに報告書を提出する。

20.2 治験実施計画書の改訂

(1) 治験調整医師は、次のような事例があった場合、医学専門家と協議の上、実施医療機関全体、又は一部の実施医療機関における治験実施計画書の改訂を行う。

- 1) 治験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他の治験を適正に行うために重要な情報を知った場合
 - 2) 医療上やむを得ない事情により、治験実施計画書の変更を行う場合
 - 3) 実施医療機関の治験審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の修正の指示があった場合
- (2) 治験調整医師と治験責任医師は、改訂に際し十分に協議・検討を行い、改訂内容とその遵守について合意し、この合意を証するため、治験実施計画書又はそれに代わる文書に各自署名又は記名・捺印し、日付を記入する。
- (3) 治験責任医師は治験実施計画書改訂及び症例報告書(様式)改訂版を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審査委員会に速やかに提出する。

20. 治験の終了又は中止

(1) 治験の終了

- 1) 治験責任医師は、治験が終了した場合には実施医療機関の長にその旨及び治験結果の概要を文書で報告する。
- 2) 実施医療機関の長は治験責任医師が治験の終了を報告した場合、治験審査委員会に対し速やかにその旨を文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要を報告する。

(2) 治験の中止基準

- 1) 治験責任医師は、本治験を中断又は中止する場合には、その内容とその理由を実施医療機関の長に速やかに文書により通知する。
- 2) 実施医療機関の長は、治験責任医師から治験の中断又は中止する旨の通知を受けた場合、その内容及び理由を治験審査委員会に対し、速やかに文書により通知する。また、投与中の被験者に対して速やかにその旨を伝え、治験を中止し、事後検査を実施し、被験者の健康状態を確認する。

21. 症例報告書への記録方法

23.1 本治験で用いる症例報告書の様式

「がん性疼痛を対象としたXXXの第Ⅲ相臨床試験(プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検無作為化治療中止試験)」の症例報告書を用いる

23.2 症例報告書作成の手順

治験責任医師は、症例ごとに治験期間が終了後速やかに、「症例報告書の作成、変更又は修正の手引き書」に従い症例報告書を作成し、これに署名又は記名・捺印し、作成年月日を記入する。

治験分担医師が症例報告書を作成した場合、並びに治験協力者が原データから症例報告書に転記した場合には、治験責任医師はその内容を点検し、問題がないことを確認した上で、これに署名又は記名・捺印し、確認年月日を記入後、治験依頼者へ提出するとともに、その写しを保管する。

なお、臨床検査の測定結果については、測定機器のプリントアウトを症例報告書へ貼付し、割印することでも可とする。

【症例報告書の記載方法】

- 1) 記入は、ボールペン又は万年筆で行う。
- 2) 空欄には記入もれと区別するため、未実施と記載するか、あるいは斜線を入れる。
- 3) 症例報告書中の記載事項と原資料とで何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を症例報告書へ記載するか、あるいは「原資料との矛盾を説明した記録」を作成し、その写しを保管する。

23.3 症例報告書の記載の修正（治験依頼者に提出する前）

治験責任医師は、症例報告書の記載内容に変更、修正又は追記の必要が生じた場合には、「症例報告書の作成、変更又は修正の手引き書」に従って行う。

治験分担医師が症例報告書を変更・修正した場合、並びに治験協力者が原データから症例報告書に転記した場合には、治験責任医師はこの変更、修正又は追記について点検し、問題がないことを確認後、確認年月日を記入する。

【症例報告書の変更・修正方法】

- 1) 変更・修正は訂正前の記載がわかるように一重線又は、二重線などを引き、訂正を行う。
訂正箇所には、署名又は捺印し、変更・修正の経緯がわかるように変更日又は修正日を記入する。
- 2) 重要項目(被験者識別コード、薬剤割付番号、被験者の同意に関する記載、有害事象の内容の記載)に関する変更・修正は、その理由を併せて記入する。
- 3) 投書の記載に内容追加する場合にも、追加箇所に署名又は捺印し追加日を記載する。
また、上記2)と同様に重要項目に関しては追加記載の理由を記載する。

23.4 症例報告書の記載の修正

治験責任医師などは、症例報告書の記載内容に変更・修正又は追記の必要が生じた場合には、症例報告書の変更及び修正記録(Data Clarification Form, DCF)を作成する。治験責任医師などは、署名又は記名・捺印して治験依頼者に提出し、その写しを保管する。

治験責任医師がDCFを作成した場合、並びに治験協力者が原データからDCFに転記した場合には、治験責任医師はその内容を点検し、問題がないことを確認した上で、これに署名又は記名・捺印し、確認年月日を記入後、治験依頼者へ提出するとともに、その写しを保管する。

22. 原資料などの直接閲覧

(1) 原資料などの直接閲覧

実施医療機関の長及び治験責任医師は、モニター及び監査担当者、治験審査委員会並びに規制当局の求めに応じ調査を受け入れ、原資料などのすべての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならない。また、モニターおよび監査担当者は実施医療機関の直接閲覧に関する手順に従い、原資料の直接閲覧を行う。

(2) 症例報告書照合の際の原資料の特定

本治験においては、以下の資料を原資料とする。

診療記録(カルテ)、看護記録、臨床検査記録(電子データを含む)、心電図記録、同意書、痛み日記

(3) 症例報告書中の記載内容を原データとすべき項目の特定

以下に示す項目は、症例報告書に記載されているデータを原データとする。

- 1) 併用薬剤、併用療法の治療目的
- 2) 有害事象の程度、重篤性、転帰、治験薬との因果関係
- 3) 治験責任医師などのコメント
- 4) 臨床検査値及び生理学的検査の異常変動の有無
- 5) 被験者の終了状況
- 6) 被験者が来院しない場合の追跡調査のデータ

23. 治験の品質管理及び品質保証

25.1 品質管理

治験の品質管理は、GCP・治験実施計画書の遵守、症例報告書のデータ管理、モニタリング、原資料などの直接閲覧、及び評価・判定の標準化などにより行う。

(1) モニタリング

モニターは、治験開始に当たり治験責任医師など、治験協力者及び治験薬管理者全員に治験実施に必要な情報を提供するとともに、治験実施計画書の内容、治験薬の管理方法などを詳細に説明し、必要に応じて協議を行う。また、モニターは治験が適切に実施されていること、及びデータの信頼性が十分に確保されていることを確認するために以下の業務を行う。

- 1) 治験実施医療機関の調査・確認(実施医療機関、治験責任医師、検査室など)
 - 2) 契約などの諸手続き(治験薬提供者との契約などを含む)
 - 3) 治験薬に関する確認
 - 4) 実施医療機関の長の指示、決定及び治験実施計画書の遵守の確認
 - 5) 実施医療機関の長及び治験責任医師への情報の提供と確認
 - 6) 治験進捗状況の確認
 - 7) 症例報告書の回収
 - 8) 原資料などが正確、かつ完全に作成、保存されていることの確認
 - 9) すべての報告、通知が適切に行われていることの確認
 - 10) 症例報告書の内容と原資料などの治験関連記録を直接閲覧により照合し、転記ミス、記載漏れ又は判読不能事項などを治験責任医師に連絡し、適切な修正、追記又は削除などの措置の確認
 - 11) すべての有害事象の適切な報告の確認
 - 12) 実施医療機関における資料保管の確認
 - 13) 治験実施計画書やGCPからの逸脱事項について治験責任医師への伝達と再発防止の措置
- (2) 評価・判定の標準化
- 1) 臨床検査値などの異常変動は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考に判定する。ただし、同基準に記載のない検査項目については、治験責任医師などの医学的判断をもとに判定する。
 - 2) 治験責任医師などの評価・判定の妥当性は、医学専門家などと治験依頼者が症例ごとに検討し、確認する。また、その際の指摘事項などについては、治験調整医師と治験責任医師などと協議し、その内容を踏まえ治験責任医師が最終決定する。

25.2 品質保証

監査部門は、治験実施計画書及びGCPを遵守し治験が実施されていること、及びデータの信頼性が十分に保たれていることなどを体系的かつ独立的に検証する。

24. 記録の保存

本治験に関連した記録について、各実施医療機関の長は資料保管責任者を定め、規定される期間まで適切に保存する。

26.1 治験実施医療機関の長

治験実施医療機関の長は、GCP省令第26条第1項に規定する下記の記録を製造販売承認日から5年が経過した日(ただし、薬事法第14条の4第1項の規定による再審査対象医薬品で、かつ再審査が終了するまでの期間が5年を超えるものについては、再審査が終了する日)、又は、開発が中止された場合には開発中止が決定された日から3年が経過した日、あるいは治験の中止又は終了後3年が経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存する。

- 1) 治験実施計画書、契約書、総括報告書、その他GCP省令の規定により治験依頼者が作成した文書又はその写し
- 2) 症例報告書、実施医療機関の長より通知された文書、その他GCP省令の規定により治験責任医師などから入手した記録
- 3) モニタリング、監査、その他の治験の依頼及び管理に係わる業務の記録
- 4) 治験を行うことにより得られたデータ
- 5) 治験薬に関する記録

26.2 治験実施医療機関

各実施医療機関において、GCP省令第41条に規定する下記の記録を本治験薬の製造販売承認を受ける日(開発が中止された場合には開発中止が決定された日から3年を経過した日)、又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存する。

- 1) 原資料
- 2) 契約書、同意文書及び説明文書、その他GCP省令の規定により実施医療機関に従事する者が作成した文書又はその写し
- 3) 治験実施計画書、GCP省令第32条第1項から第3項までの規定により治験審査委員会から入手した文書、その他GCP省令の規定により入手した文書
- 4) 治験薬の管理、その他の治験に係わる業務の記録

25. 倫理

27.1 被験者の同意の取得の手順

(1) 同意・説明文書の作成

被験者から治験への参加の同意を得るために用いる同意・説明文書は、治験依頼者より必要な資料、情報の提供を受け、治験依頼者の協力を得て、治験責任医師が作成するものである。治験責任医師は、作成した同意・説明文書を治験依頼者へ提出するとともに、あらかじめ治験審査委員会の承認を得なければならない。

(2) 被験者への説明事項

説明文書には下記の事項が含まれていなければならない。また、治験責任医師などは、治験の説明を被験者に行うとき、説明文書を被験者に交付しなければならない。

- 1) 治験が研究を伴うこと
- 2) 治験の目的
- 3) 治験の方法
- 4) 被験者の治験への参加予定期間
- 5) 治験に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- 7) 当該被験者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 8) 治験に関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
- 9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって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はないこと。
- 10) 治験への参加の継続について被験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速やかに被験者に伝えられること。
- 11) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 12) 治験依頼者のモニター、監査担当者、実施医療機関の治験審査委員会、第三者治験審査委員会及び規制当局が原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が署名又は記名・捺印することによって閲覧を認めたこととなること。
- 13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- 14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭などが支払われる場合にはその内容
- 16) 治験責任医師及び治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- 17) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報がほしい場合又は治験に関連する

健康被害が生じた場合には照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口

18) 被験者が守るべき事項

19) 治験の適否などについて調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項、その他本治験に係わる治験審査委員会に関する事項

(3) 同意取得の時期と方法

- 1) 治験責任医師などは、患者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験審査委員会の承認を得た同意・説明文書を使用して十分説明をおこない、被験者本人より文書による同意を得なければならない。
 - 2) 説明に当たっては、治験責任医師などは被験者から同意を得る前に、被験者が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ならない。その際、当該治験責任医師など又は補足説明者としての治験協力者は、すべての質問に対して被験者が納得できるように答えなければならない。
 - 3) 被験者が説明文書の内容を十分に理解した上で同意文書に、説明を行った治験責任医師など及び被験者が日付を記載して、これに署名又は記名・捺印しなければ効力を生じない。なお、治験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該治験協力者も記名・捺印又は署名し、日付を記入するものとする。
 - 4) 被験者が他の医師により治療を受けている場合には、治験責任医師などは被験者の同意のもとに、被験者が治験に参加する旨を当該医師に通知する。
 - 5) 治験責任医師など及び被験者が署名又は記名・捺印した同意文書は治験責任医師が保管し、その写しを被験者に交付しなければならない。また、必要に応じてその写しを実施医療機関の治験審査委員会などへ提出する。
 - 6) 治験責任医師などは被験者の文書による同意を、被験者の適格性(選択基準、除外基準)を確認し、登録センターへ「症例登録票」をFAXにて送付するまでに必ず取得しておくなければならない。
 - 7) 治験責任医師などは、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思に影響を与えるものと認められる情報入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、治験に継続して参加するか否か被験者の意見を確認しなければならない。この場合、当該情報を被験者に伝えたことを日付とともに文書(診療録など)に記録する。
- #### (4) 同意取得に関する留意事項
- 1) 治験責任医師などは、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。
 - 2) 説明文書を読めない被験者に対する説明及び同意は、公正な立会人を立ち会わせて上で行わなければならない。この場合、被験者に加え立会人も同意文書に署名又は記名・捺印し、自ら日付を記入するものとする。なお、公正な立会人は治験責任医師など、

治験協力者及び実施医療機関の職員であってはならない。

- 3) 説明文書並びに説明に際して口頭で提供される情報には、被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は治験責任医師など、治験協力者、実施医療機関及び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。
- 4) 口頭及び文書による説明並びに同意文書には、被験者が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉を用いなければならない。
- (5) 同意説明文書の改訂

治験責任医師は、説明文書を改訂する必要があるときは、速やかに説明文書を改訂する。また、治験責任医師は説明文書を改訂したときは、その旨を実施医療機関の長に報告し、あらかじめ治験審査委員会の承認を得るとともに、治験依頼者にも報告する。また、既に治験に参加している被験者に対しても速やかに、改訂された説明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よる同意を得なければならない。

27.2 被験者の権利保護

- (1) 本治験はヘルシキ宣言に基づき、被験者の人権、安全及び福祉に対する配慮を行う。
- (2) 治験責任医師などは、被験者の選定に当たって、人権保護の観点、及び選択基準、除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、治験責任医師などとの依存関係、他の治験への参加の有無などを考慮の上、治験に参加を求めるとの適否について慎重に検討する。
- (3) 被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は、被験者スクリーニング番号及び被験者識別コードなどで行うとともに、その取扱い並びに原資料との照合の際には被験者の秘密保持に配慮する。

27.3 治験審査委員会の審査

(1) 治験実施計画書の審査

治験の実施に先立ち、各実施医療機関の治験審査委員会は、治験実施計画書、症例報告書(様式)、治験薬概要書、被験者への説明・同意文書の記載内容及び治験実施の適否に関して審査する。

(2) 継続審査

- 1) 治験責任医師は、治験審査委員会の継続審査を受けるために、治験の現況の概要を年1回又は治験審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で、実施医療機関の長に文書で提出する。
- 2) 実施医療機関の長は、必要があると認めたときは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いて、治験審査委員会の意見を聴く。

26. 健康被害の補償

- (1) 本治験に起因して、被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、実施医療機関は治療その他必要な措置を講ずるものとし、治療に要した医療費のうち、健康保険などからの給付を除く被験者の自己負担額は治験依頼者が負担する。
- (2) 本治験に起因して、被験者に健康被害が発生し、後に第三者との間に紛争が生じ又は生じるおそれがあるときは、実施医療機関は直ちに治験薬提供者に報告し、実施医療機関及び治験薬提供者は協力してその解決に当たるものとする。
- (3) 本治験に起因する健康被害であって、後に賠償責任が生じた場合には、実施医療機関の責に帰すべき場合を除き、実施医療機関が支払った賠償金及び解決に要した費用は、治験実施医療機関が負担する。
- (4) 本治験に起因して被験者に健康被害が発生し、後に補償責任が生じた場合には、その補償責任は治験実施医療機関が負担する。治験実施医療機関は当該補償責任を履行するために、補償に関する手順書を作成とする。
- (5) 前項の補償責任は、医薬品副作用被害救済制度に準じて行うものとする。
- (6) 治験実施医療機関は、賠償責任及び補償責任の履行措置として、保険その他の必要な措置をとるものとする。