

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)

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

目次

1. 試験実施計画の要約	1
1.1 試験名	1
1.2 試験実施計画書番号	1
1.3 試験の相	1
1.4 試験の目的	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 試験デザイン	2
1.7 試験薬	2
1.8 試験の方法	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 試験実施予定期間	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 試験実施の妥当性	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. 試験実施体制	8
4.1 試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 前観察期間開始前 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	デスマートーム図
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 to 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) 被験薬 : XXX yymg を含有する ZZZ 製剤
- (2) プラセボ : 被験薬と識別不能の 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 (被験薬投与群) 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、yymg / 1 日 (分割)

(5) 制吐剤: メクロプラミド錠 (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 日目以降は、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樞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、閉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 _{me}	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-バッテリー: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て、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) 前観察期間開始前 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

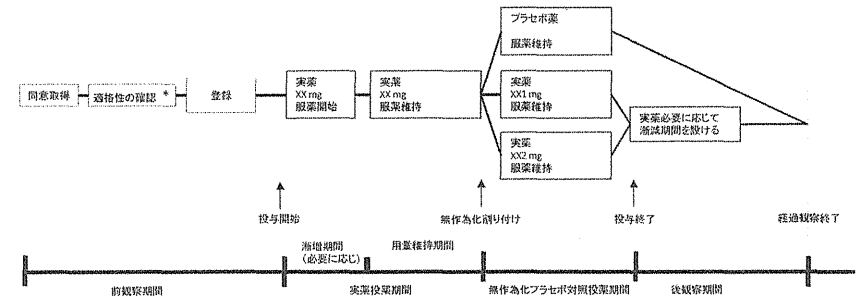
7.1 治験デザイン

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著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に割り付ける。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に割り付けら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証的な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

メクロプラミド錠(ブリンペラン錠など)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

初回量はメクロプラミド錠が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 nmmg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


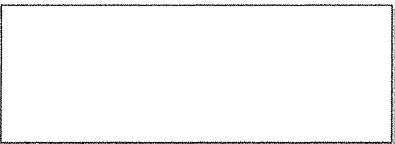
直接容器および外装には治験薬ラベルが貼られており、ラベルには治験用である旨、薬

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。

[アルミピ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: mnnn	(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。

割り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「治験薬の使用法の説明書」を手渡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プロ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	休薬・前観察期間	投与開始日	投与期間					後観察期間
			漸増期間	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3週後(任意))	投与4週後(投与7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. 比較的良好に眠れる 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(投与終了又は中心の翌日)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なために生じた事象、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。投与開始前だけに認められた症状、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、又は治験薬に関連ないとする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(様式)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

16.1 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様態では口渇が●●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。