

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 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

##### 17.1 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 unnecessary 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

試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

下記の時間枠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  $\chi^2$  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

$\mu$ : 全体の平均

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

$\beta$ : 実施医療機関の変量効果  $\sim N(0, \omega^2)$

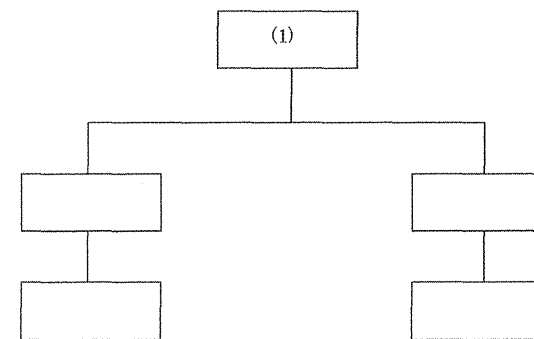
$\gamma_j$ : 神経ブロック療法施行間隔  $j$  の効果 ( $j$ =無、1 回/1 週間、1 回/2 週間)

$\delta$ : 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

$\varepsilon_{ijk}$ : 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頻度集計を行い、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為、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) 予期される臨床上的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かななければならない。
  - 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を入手した場合には、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合わせた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、必要があると認める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。

## 27. 被験者への金銭の支払い

本剤投与期間中のすべての検査の費用及び同種同効薬の費用は、保険外併用療養費に基づき治験実施医療機関が負担する。ただし、基本診療料などの治験に関係のない費用は、通常の診療と同様、被験者の一部負担となる。また、被験者の不便を考慮して、実施医療機関の規定に基づき当該医療機関を通して、被験者に交通費の補助などを行う場合がある。

なお、費用及び支払い方法については別途実施医療機関と治験責任医師が協議して決定する。

## 28. 公表に関する取り決め

- (1) 本治験の結果は、本治験薬の規制当局への製造販売承認申請に際して添付する資料として使用し、それ以外の目的には使用しない。
- (2) 実施医療機関は治験結果の一部又は全部を外部に発表する場合は、事前に治験薬提供者の承認を得る。

29. 治験実施予定期間

201y 年 mm 月から 201y 年 mm 月まで

30. 緊急連絡先

32.1 治験薬手強者の連絡先

(治験会社)工業株式会社

Adress

担当責任者: ××××

(フリーダイヤル)

(ダイヤルイン)

《夜間・休日の緊急連絡先》

担当者

32.2 モニタリング業務受託機関の連絡先

(治験会社)株式会社

Adress

担当責任者: ××××

TEL: FAX:

《夜間・休日の緊急連絡先》

担当者

31. 参考文献

- 1) ///
- 2) ///
- 3) ///
- 4) ///
- 5)

東京大学医学部附属病院麻酔科痛みセンター様委託業務

統計解析報告書

痛みにおける遺伝的要因の探索

平成 24 年 1 月 26 日

株式会社ステージン  
遺伝統計解析事業部

## 目次

1	解析目的 .....	4
2	解析対象データ .....	4
2.1	遺伝型.....	4
2.2	形質 .....	4
2.3	個体群.....	4
3	解析手法 .....	4
3.1	個体の品質管理 .....	5
3.2	解析対象座位の選択.....	5
3.3	形質との関連解析.....	6
3.4	関連解析結果の評価 .....	6
3.4.1	関連解析の視覚化 .....	6
3.4.2	関連解析の客観的評価.....	6
3.5	解析ソフトウェア.....	7
4	解析結果 .....	7
4.1	データの品質評価.....	7
4.1.1	個体における品質評価.....	7
4.1.2	多型データに対する品質評価 .....	9
4.2	ゲノムワイド関連解析 .....	11
4.2.1	モデル 1: 「疼痛強度」に対する GWAS (156 個体).....	11
4.2.2	モデル 2: 「全総量フェンタニル」に対する GWAS(156 個体) .....	11
4.2.3	モデル 3: 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対する GWAS(第 2 群:90 個体) 12	
4.2.4	モデル 4 : 「追加した opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対する GWAS(第 2 群:90 個体) .....	12
4.3	候補遺伝子関連解析 .....	13
4.3.1	モデル 5: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(CYP4F12, ADAMTS17, Syntaxin-7, TME183A, ARHGEF12, IPMK, RETN, XDH)-第 2 群: 90 個体.....	13
4.3.2	モデル 6: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(metabolic syndrome 関連遺伝子) .....	13
4.3.3	モデル 7: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析 ( 「11221List_of_taget_genes.xls」 ファイルの候補 SNPs1 ワークシートの遺伝子群)-第 2 群:90 個体.....	13



5	考察.....	14
5.1	ゲノムワイド関連解析.....	14
5.2	候補遺伝子の関連解析.....	15
6	付録.....	18
6.1	モデルにおけるコーディング法と推定結果.....	18
6.1.1	ゲノム関連解析.....	18
7	参考文献.....	19

## 1 解析目的

痛み関連遺伝子を探索するために観測形質に対してゲノムワイド関連解析および候補遺伝子関連解析を行う。

## 2 解析対象データ

### 2.1 遺伝型

東京大学医学部麻酔科より提供された 156 個体について HumanOmni1-Quad BeadChip Kit による網羅的 SNP 多型データを使用する。観測された SNP 数は 1,140,419 SNPs であった。ただし、そのうち 124,000 SNPs は計測されてなかったため、これらの座位は解析の対象から外し、1,016,419 SNPs を解析対象とする。

### 2.2 形質

以下の 3 つの形質について関連解析を行う。

番号	形質名
1	疼痛強度
2	全総量フェンタニル換算（解熱鎮痛薬なし） $\mu\text{g}/\text{kg}$ .
3	痛みアンケート(減少率)

### 2.3 個体群

本解析では観測個体を以下の 2 群に分けて解析を行う。

- 第 1 群：2011 年 3 月の報告において解析対象となった 66 個体
- 第 2 群：今回、新たに観測された 90 個体

今回の解析では第 1 群の解析から得られた結果を第 2 群で検証することを目標とする。

## 3 解析手法

本解析対象はすべて量的形質であるため、遺伝継承様式の下で遺伝型ごとの分布の違いについて検討する。また個体の背景情報の形質への影響を考慮するために、統計モデルを導入し、遺伝的要因の探索を行う。本解析では解析の目的に応じて個体の背景情報、例えば年齢、性別、体重などを選択する。ただし形質 2 の場合は形質に体重の情報が反映されているので体重は背景情報として選択しない。

個体の背景情報を考慮した解析では、量的形質を目的変量とした線形モデルを導入する。このとき、個体の背景情報の形質への影響を各 SNP について評価する方法を用いて関連解析を行う。

例えば、観測形質を  $y$ 、個体の背景情報である年齢、性別、体重をそれぞれ Age, Sex, Weight と書くと、線形モデルは

$$y = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Age} + \beta_2 \times \text{Sex} + \beta_3 \times \text{Weight} + \beta_4 \times \text{SNP} + \varepsilon$$

と表せる。ここで SNP はマイナーアレルの個数として数値へコーディングしたものを与え

る。そして、SNP に対する係数  $\beta_4$  について注目し、最小 2 乗法によって推定された  $\hat{\beta}_4$  の値について評価する。

本解析では以下の手順で形質の遺伝的要因を網羅的に解析する。

### 3.1 個体の品質管理

#### 個体あたりの CR(Call Rate)

1 個体に注目して、何らかの遺伝型が決定された座位の割合（個体あたりの CR）が 0.99 未満の個体を解析対象から原則除外する。

#### X 染色体のヘテロ接合体頻度

遺伝型から性別を推定し、記録との一致性について調べる。男性の場合、X 染色体を 1 つしか持っていないので X 染色体のヘテロ接合体頻度は 0 の値をとるはずである。経験的に、男性の X 染色体のヘテロ接合体頻度が 0.2 以上の値をとる個体は解析対象から除外する。

#### 同一個体の混在の評価

観測データについて同一個体、あるいは近親者が含まれているか、IBD(identity-by-descent) を推定することによって検討する。すべての組み合わせの 2 個体について推定された IBD 値が 1.6 以上（基準化値で 0.8 以上）の場合は、同一個体とみなし、片方の個体を解析対象から除外する可能性がある。ただし IBD を推定する場合、適切な SNP を選択するために、集団における SNP の状態について(1) SNP の CR が 0.95 以上 (2) SNP の MAF が 0.01 以上 (3) ケース群における HWE(Hardy-Weinberg equilibrium)の法則への適合度検定 P 値が 0.001 以上を満たす SNP の遺伝型のみを IBD の推定に用いる。

#### 集団の構造化の検討

遺伝型決定の評価が保証された座位のみを用いて、異質な個体が集団内に含まれていないか検出する。本解析ではソフトウェア EIGENSTRAT を用いて、個体の均質性を検討する。その際に、HapMap プロジェクトの日本人データ（44 名）、中国人データ（45 名）を混在し、本個体が日本人データと同じクラスターに入るものだけを解析対象個体とする。

### 3.2 解析対象座位の選択

個体の品質評価をクリアした個体を用いて、以下の条件を満たす座位を解析対象とする。

- SNP の CR が 0.95 以上の座位を選択する。
- MAF(Minor allele frequency)が 0.001 以上の座位。
- HWE 法則への適合度検定 P 値が 0.001 以上の座位

それぞれ CR、MAF の分布についてはヒストグラム、HWE 法則への適合度検定については QQ プロットを用いて分布を確認する。

### 3.3 形質との関連解析

形質との関連性の有無の検定および強さの推定を行う。関連性の有無の検定法、強さの推定値は以下の通りである。

遺伝形式	検定	推定
優性様式	Wald 検定	推定係数、推定係数の標準偏差
劣性様式	Wald 検定	推定係数、推定係数の標準偏差
遺伝型様式	Wald 検定	推定係数、推定係数の標準偏差
傾向性様式	Wald 検定	推定係数、推定係数の標準偏差

ここで回帰係数に対する検定は

推定された係数が 0 であるか（帰無仮説）、0 ではないかを Wald 検定により評価する。それぞれの遺伝継承様式について遺伝型のコーディング法や検定・推定される係数の数や解釈についての詳細は第 6 章を参照のこと。

### 3.4 関連解析結果の評価

ゲノムワイド関連解析や候補遺伝子関連解析結果を視覚的、客観的な方法で解釈する。

#### 3.4.1 関連解析の視覚化

2 つの視覚化を行い、結果を解釈する

##### マンハッタンプロット

関連解析結果の P 値を染色体番号、物理的位置の順に並べて図示する。連鎖不平衡状態にある SNP 間の関連性の有無の検定結果が類似することに注目し、関連性について検討する。

##### QQ プロット

帰無仮説に従う P 値は一様分布に従うことから、理論分布を一様分布とし観測 P 値の QQ プロットを作成する。P 値の小さいところでは対立仮説に従っていることが予想され、直線性から逸脱する P 値に対応する SNP が関連候補 SNP の可能性が示唆される (Balding 2006)

#### 3.4.2 関連解析の客観的評価

タイプ I の誤りの多重性を考慮した有意水準を設定し、それぞれの仮説及び検定法の結果を評価する。

- ボンフェローニの不等式に基づいた補正法 (Bonferroni 1935)
- BH 法 (FDR に基づいた補正法) (Benjamini et al. 1995)

ボンフェローニの不等式に基づいた補正法や BH 法の詳細については鎌谷直之 (2007) の