

201120036A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

更年期障害に対する加味逍遙散のプラセボ対照二重盲検群間比較試験

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 水沼 英樹

平成 24(2012)年 3 月

目次

I. 総括研究報告

更年期障害に対する加味逍遙散のプラセボ対照二重盲検群間比較試験	----- 1
---------------------------------	---------

水沼英樹¹⁾、櫻木範明²⁾、吉村泰典³⁾、久保田俊郎⁴⁾、高松 潔⁵⁾、
苛原 稔⁶⁾、林 邦彦⁷⁾、武田卓⁸⁾、加瀬義男⁹⁾

- 1) 弘前大学医学部産科婦人科
- 2) 北海道大学大学院医学研究科 小児・周産・女性科
- 3) 慶応義塾大学医学部産科婦人科
- 4) 東京医科歯科大学産婦人科
- 5) 東京歯科大学市川総合病院
- 6) 徳島大学医学部産婦人科
- 7) 群馬大学医学部保健学科
- 8) 東北大学医学部産科婦人科
- 9) ツムラ研究所

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

更年期障害に対する加味逍遙散のプラセボ対照二重盲検群間比較試験

研究代表者 水沼 英樹 弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座

研究要旨

本研究は、更年期障害治療に用いられている加味逍遙散の効果を、二重盲検ランダム化比較研究で確認することを目的としている。西洋医学的な研究手段を用いて漢方薬の効果をみる研究はこれまで皆無であり、かつ日本が世界に発信できる非常に独創的な研究であり、治療学的にも医療経済的にも意義ある成果が得られるものである。

研究の手法としては実薬である加味逍遙散と加味逍遙散に酷似したプラセボを用いて無作為割付けを行い、割り付けられた被験薬を8週間投与し、有効性・安全性の検討を行っていくものである。

A. 研究目的

更年期障害の治療薬として漢方療法が多く使用されているが、その効果を客観的かつ科学的に評価した研究はほとんど存在しない。本研究は更年期障害の治療に対し広く使用されている加味逍遙散の有効性を科学的に評価し、本疾患における漢方療法の位置づけを明らかにすることを主目的とし、さらに加味逍遙散に特異的に効果のある症例の特性や症状を明らかにすることを副次目的とする。

B. 研究方法

更年期障害と診断された症例（除外基準に抵触する症例は除く）で、本臨床試験の目的に賛同し了解を得られ

た症例を中央登録し、各施設に配布された試験薬の投与を開始する。試験薬は加味逍遙散と味、臭いを酷似させて特別に製造したプラセボのいずれかであり、これを各々の症例に無作為に割り付ける。加味逍遙散およびプラセボの投与量は一日3包(2.5g/包)で、これを8週間投与する。投与開始前、投与後8週もしくは中止時に採血(10ml)を行い、安全性の確認(肝臓機能、腎臓機能、電解質バランス、性ホルモンなど)、ならびにSDS、STAI、SF-36、簡易更年期指数を用いてうつ状態、不安状態、生活の質、更年期障害の推移などを客観的な指標で有効性を観察する。

(倫理面への配慮)

本研究への参加に当たっては対象の患者に説明文書を用いてインフォームド・コンセントを行い、文書により同意を取得する。本研究に参加しない場合であっても、その後の治療等何ら不利益を被ることはない。研究途中で参加を取止めることも自由であり、その際にも不利益を被ることはないのは同様である。また、個々の患者の個人情報を保護するため、被験者識別コード表を用いて連結匿名化を行う。

C. 研究結果

2011 年度の進捗概況は以下のとおり。

1)各施設での試験開始に向けて

昨年度に引き続き準備作業
倫理審査資料作成補助、試験説明会の実施。倫理委員会での承認後に各施設への資材送付等、研究開始準備を進め、参加予定施設での研究開始準備を整えた。

2)被験者登録状況

各施設での被験者登録の進捗状況は2011年度(2012年3月末)までで登録数は91例であった。

3)症例報告書の回収、データ固定

研究期間が終了した症例に対して、順次症例報告書を回収し、データ入力と症例固定を進めた。

4)中間検討会の実施

2012年1月に中間検討会を実施し、現状の登録数から目標症例達成に向けての方策や、現状の課題、施設内での工夫等について各参加施設での先生方で協議を行った。

D. 考察

現段階ではなし

E. 結論

今後、目標症例達成に向けて、被験者登録の促進と症例報告書回収とデータ固定に向けて対応していく。

F. 健康危険情報

2011年度に発生した試験薬と因果関係が否定できない有害事象としては、嘔気、下痢、全身発疹、嘔吐が報告された。

G. 研究発表

現段階で該当するものはない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

現段階で該当するものはない。

臨床試験計画書

更年期障害に対する加味逍遙散のプラセボ対照二重盲検群間比較試験

厚生労働省科学研究班（水沼英樹）

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

作成日：2010年12月7日

第1回改訂日：2011年5月17日

目次

1. 試験計画の経緯、背景および意義.....	4
2. 課題名.....	4
3. 目的.....	4
4. 本試験で用いる基準・定義.....	4
5. 試験薬の概要.....	5
6. 対象.....	5
6.1 対象患者.....	5
6.2 適格基準.....	5
6.3 除外基準.....	6
7. 試験方法.....	6
7.1 試験デザイン.....	6
7.2 被験薬.....	6
7.3 試験期間.....	6
7.4 併用薬.....	7
7.5 観察時期スケジュール.....	7
7.6 被験者の登録・割付方法.....	8
7.7 被験薬の割付及び割付表の保管.....	8
7.8 エマージェンシーキーの作成.....	8
7.9 被験薬製造・保管・輸送.....	8
7.10 盲検性の維持.....	8
7.11 キーオープンの手続き.....	8
8. 調査項目および観察項目と観察時期.....	8
8.1 患者背景に関する調査項目.....	9
8.2 被験薬の服用状況の確認.....	9
8.3 有効性観察項目.....	9
8.4 安全性観察項目.....	9

8.5 有害事象と副作用の確認.....	10
9. 有害事象発生時の取扱	10
9.1 有害事象発生時の被験者への対応	10
9.2 重篤な有害事象の報告	10
9.3 その他の有害事象報告	10
9.4 救済処置	11
10. 中止・脱落基準	11
11 試験の終了、中止、中断	11
11.1 試験の終了	11
11.2 試験全体の中止、中断	12
12. 目標症例数	12
13. 試験実施期間	12
14. 登録期間	12
15. 統計学的事項	12
15.1 試験の評価項目	12
15.2 有効性及び安全性の評価.....	12
15.3 解析方法	13
16. 記録の保存	14
17. 本試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険性並びに必然的に伴う心身 に対する不快な状態	14
17.1 本試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険性	14
17.2 本試験に参加することにより必然的に伴う心身に対する不快な状態	14
18. 倫理的事項.....	14
18.1 被験者の人権保護および個人情報の保護に関する事項	14
18.2 インフォームド・コンセントの手順.....	15
18.3 被験者識別コード対応表の作成	15
18.4 その他附則説明	15

19. 症例報告書.....	15
20. 健康被害に対する補償・賠償.....	15
20.1 健康被害の補償.....	15
20.2 賠償保険への加入.....	16
20.3 臨床研究保険への加入.....	16
21. 予測される医療費（被験者の負担）.....	16
22. 研究資金の拠出元及び利益の衝突.....	16
23. 臨床試験組織.....	16
24. 参考文献.....	17

1. 試験計画の経緯、背景および意義

多種多様な症状の出現を特徴とする更年期障害はその原因も多岐にわたり、また更年期女性の QOL に著しい弊害をもたらす症候群であり、かつその診断や治療に対し過剰検査、不適切投与などによってそれぞれ 434 億円、188 億円もの無駄が発生しているなど(朝日新聞 2007 年 11 月 17 日版)医療経済的にも問題を抱える疾患である。ホルモン補充療法(HRT)は卵巣機能の低下に起因する症状に対しては合目的かつ極めて高い奏効率を示すが、それ以外の症状、とくに精神神経系の症状に対する効果は限定的であり、また乳がんリスクの問題も指摘されている(ホルモン補充療法ガイドライン 2009)。

これに対し漢方療法は HRT とは異なる作用機序を持ち安全性が高いという理由から多くの医師や患者の支持を得ているものの(産婦人科の世界 1986、和漢医薬学雑誌 2003、産婦人科漢方研究の歩み 2004 など)、その効果を裏付ける科学的エビデンスは極めて少ない。このため、我々は更年期医学会メンバーなど更年期の専門医らを中心にして研究グループを立ち上げ、更年期障害の治療に最も繁用されている漢方薬(加味逍遙散)と HRT との比較研究(無作為割り付けオープン試験)を実施し、加味逍遙散は HRT に比較してエストロゲン欠落症状の緩和効果は劣るものの精神神経症状に対して同等の効果を発揮することを明らかにした(現在投稿中)。更年期症状の中で精神神経系症状の存在は患者の QOL を最も低下させるといわれており、したがって、加味逍遙散の特性を明らかにし、さらに更年期障害の治療法選択の根拠を明らかにすることは、更年期女性の QOL の向上を目的とする治療法の改良に貢献するものである。漢方医療と西洋医学を融合させ、新たに有効な医療を提供するためには、これまで明らかにされていなかった部分を解決する必要がある。

そこで、科学的評価に耐え得るエビデンスを作るためには更年期症状に対する加味逍遙散の効果を二重盲検ランダム化比較研究で確認する必要があると考え本研究を企画した。西洋医学的な研究手段を用いて漢方薬の効果をみる研究はこれまで皆無であり、かつ日本が世界に発信できる非常に独創的な研究であり、治療学的にも医療経済的にも意義ある成果が得られるものである。

2. 課題名

更年期障害に対する加味逍遙散のプラセボ対照二重盲検群間比較試験

3. 目的

更年期障害の治療薬として漢方療法が多く使用されているが、その効果を客観的かつ科学的に評価した研究はほとんど存在しない。本研究は更年期障害の治療に対し広く使用されている加味逍遙散の有効性を科学的に評価し、本疾患における漢方療法の位置づけを明らかにすることを主目的とし、さらに加味逍遙散に特異的に効果のある症例の特性や症状を明らかにすることを副次目的とする。

4. 本試験で用いる基準・定義

- 1) SDS (Self-rating Depression Scale : うつ性自己評価尺度)
- 2) STAI (State-Trait Anxiety Inventory : 状態・特性不安検査)
- 3) SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey : 健康関連 QOL)
- 4) 日本人女性の更年期症状評価表

5. 試験薬の概要

5.1 加味逍遙散エキス顆粒 (TJ-24)

組成	本品 7.5g 中、下記の割合の混合生薬の乾燥エキス 4.0g を含有する。	
	日局サイコ……………3.0g	日局サンシシ……………2.0g
	日局シャクヤク……………3.0g	日局ボタンピ……………2.0g
	日局ソウジュツ……………3.0g	日局カンゾウ……………1.5g
	日局トウキ……………3.0g	日局ショウキョウ……………1.0g
	日局ブクリョウ……………3.0g	日局ハッカ……………1.0g
	添加物	日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物
性状	剤形	顆粒剤
	色	黄褐色
	におい	特異なにおい
	味	わずかに苦い
	識別コード	ツムラ/24

[試験薬選定理由]

- 1) 試験薬のバラツキを最小限に抑えるために、一種類の加味逍遙散を選定した。
- 2) 株式会社ツムラの加味逍遙散が市場で最も多く使用されているため。
- 3) 株式会社ツムラには、プラセボ製造の経験・ノウハウがあるため

5.2 対照薬(プラセボ)

見た目、におい、味を加味逍遙散に似せたもの

6. 対象

6.1 対象患者

更年期障害と診断された患者。

6.2 適格基準

- 1) ほてり、不眠、頭痛、精神神経症状などの症状を有し、更年期障害と診断された患者。閉経の有無は問わない
- 2) 文書により同意が得られる患者
- 3) 同意取得時に 40 歳以上、60 歳以下の外来患者
- 4) 重篤な合併疾患(肝疾患、腎疾患、心疾患、肺疾患、血液疾患、悪性腫瘍など)がない患者
- 5) 精神疾患と診断されていない患者
- 6) 同意取得時の SDS が 60 点未満の患者
- 7) 投与開始前 4 週間以内にホルモン補充療法(HRT)、漢方療法、併用禁止薬の投与を受けていない患者

【設定根拠】

- 1) 本臨床試験の最重要条件である。
- 2) 明確な意思表示をしてもらうため
- 3) 更年期の年齢分布をふまえた、また入院している患者には負担が大きいと考え外来患者のみを対象とした。
- 4) 患者に大きな負担がかかることが考えられるため。
- 5) 更年期の精神神経障害と区別するため。
- 6) 患者に負担がかかることが考えられるため。
- 7) 他の薬剤の影響をなくすため。

6.3 除外基準

以下の項目の1つでも該当する患者は除外する。

- 1) 著しく胃腸の虚弱な患者
- 2) 食欲不振、悪心、嘔吐のある患者
- 3) 漢方薬により過去に過敏症などの症状が出たことがある患者
- 4) 過去4ヶ月以内に他の臨床試験に参加したか、または本試験中に他の臨床試験への参加を予定している患者
- 5) その他、担当医師が不相当と判断した患者

【設定根拠】

- 1)、2) 食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等が現れたり、これらの症状が悪化することがあるため。
- 3) 有害事象の発生を防ぐため
- 4) 他の臨床試験薬により、臨床試験結果に影響を受けないようにするため

7. 試験方法

7.1 試験デザイン

プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験

7.2 被験薬

加味逍遙散エキス顆粒 (TJ-24)

用法・用量：1回1包(2.5g)を1日3回、食前又は食間に経口投与する。

プラセボ

用法・用量：1回1包(2.5g)を1日3回、食前又は食間に経口投与する。

7.3 試験期間

被験薬投与期間：8週間

7.4 併用薬

- 1) 原疾患に対する治療薬は試験薬剤のみの単独投与とし、併用薬の使用は禁止とする。
- 2) 原則として試験期間中に新たに薬剤を使用してはならないが、有害事象に対する治療薬は併用可能とする。
- 3) 試験開始前から投与している合併症に対する治療薬については、本試験に影響を与えると思われる薬剤の併用療法は禁止する。それ以外の治療薬をやむを得ず継続する場合は試験期間を通じて原則用法・用量を変えないこととする。
- 4) 試験期間中に使用した薬剤については、薬剤名、投与量、投与期間、使用目的等を症例報告書に記載する。

〔併用禁止薬剤〕

性ステロイドホルモン薬、抗不安薬、抗うつ薬、SSRI、SNRI、自律神経調節薬、カリジノゲナーゼ製剤、抗不安作用の適応のある睡眠薬、加味逍遙散(TJ-24)以外の漢方薬、カンゾウ含有製剤、グリチルリチン酸およびその塩類を含有する製剤、その他、薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤

【併用禁止薬剤設定の根拠】

本試験薬の効果に影響を与える薬剤、本試験薬の副作用を誘発・増強させてしまう薬剤を併用禁止薬剤として設定した。

7.5 観察時期スケジュール

観察・検査項目とその時期

		投与開始前 (投与前評価期間 0~14 日)	4 週間後	8 週間後
	同意取得	○		
患者背景	生年月日	○		
	身長・BMI	○		
	産婦人科学的所見	○		
	既往歴・合併症	○		
	併用薬剤	○	○	○
	服用状況		○	○
	血中 FSH、TSH	○		
有効性	ホットフラッシュ		←—————→	
	SDS	○	○	○
	STAI	○	○	○
	SF-36	○	○	○
	日本人女性の更年期症状評価表	○	○	○
全	血液生化学検査	○		○

	体重・血圧	○	○	○
--	-------	---	---	---

* 中止時においても可能な限り、全ての評価を行う。

7.6 被験者の登録・割付方法

- 1) 臨床試験責任者および臨床試験分担者（以下、臨床試験責任者等）は、適格・除外基準に適合しうる患者が受診した場合、同意書により同意を取得する。
- 2) 同意取得した被験者の登録は、臨床試験責任者等が登録票（書式①）に必要事項を記入し FAXにて登録センターに送信し、予め乱数表を基にランダム化された被験薬を割り付け番号の小さい順に割り付ける。
- 3) 臨床試験責任者等は、患者識別コードから、患者・識別コード対応表（書式②）を作成する。
- 4) 登録センター：株式会社総合臨床サイエンス

7.7 被験薬の割付及び割付表の保管

被験薬割付責任者は予め無作為に割付を行う。また、割付表並びにエマージェンシーキーは、全て被験薬割付責任者が保管することとし、特定の手順以外ではこれらキーをキーオープンしてはならない。

7.8 エマージェンシーキーの作成

被験薬割付責任者は被験薬割付にあたり、割付表を作成する。また有害事象の発現等によりキーオープンの必要がある場合のため、被験者個別にキーオープンできるエマージェンシーキーを作成する。

7.9 被験薬製造・保管・輸送

被験薬の製造は、株式会社ツムラが行う。また、被験薬の保管は、株式会社総合臨床サイエンスが行う。

株式会社総合臨床サイエンスは、被験薬4症例分を予め実施施設に設置する。

7.10 盲検性の維持

試験の盲検化は、外的に識別不能な薬剤を被験薬割付責任者が無作為化の方法を用いて登録順に割付けることにより実施する。割付表は被験薬割付責任者がキーオープン時まで保管し、盲検性は被験薬割付責任者を除く全ての関係者に対して維持される。

7.11 キーオープンの手続き

全ての症例報告書の記載が完了し、解析のためのデータ入力終了し、さらに症例固定が終了していることを確認した後、被験薬割付責任者より、割付表が開示される。

8. 調査項目および観察項目と観察時期

患者背景は投与開始前までに調査する。副作用は適宜、その他の項目は投与開始時、4週間後、8週間後（又は中止時）に調査する。

8.1 患者背景に関する調査項目

臨床試験責任者等は、投与開始前に以下の患者背景について調査する。

患者識別コード、患者イニシャル、生年月日、身長、体重、血圧、脈拍数、産婦人科学的所見（最終月経時期、子宮摘出歴、卵巣摘出歴、乳癌および子宮癌などの性器がんの家族歴、症状発現時期、出産回数など）、既往歴、合併症、併用薬剤（なお同意取得前に有していた疾患または障害を既往歴、同意取得時に有している疾患または障害を合併症とみなし、重症度は試験責任医師/分担医師が判断する）、更年期障害の治療に用いた前治療薬の有無・内容、アルコール摂取、喫煙の有無

8.2 被験薬の服用状況の確認

投与4週間後、投与8週間後（又は中止時）に被験薬の服用状況を調査し、症例報告書に記入する。

8.3 有効性観察項目

1) 主要評価項目

以下の項目で群間比較を行う。

- a) ホットフラッシュ回数
- b) SDS

2) 副次的評価項目

以下の項目で群間比較または群内比較を行う。

- a) STAI
- b) SF-36
- c) 日本人女性の更年期症状評価表

8.4 安全性観察項目

1) 有害事象

2) 副作用

3) 血液生化学検査

- a) 試験薬の副作用として、偽アルドステロン症（低カリウムなど）や肝機能障害（AST, ALT, ALP, γ -GTPの著増）などが考えられるので、投与開始前、投与8週後に検査を行う。
- b) 検査項目：AST, ALT, ALP, γ -GTP, LDH, 総タンパク, アルブミン, 総コレステロール, Na, K, Cl
- c) 検査結果を貼付する際、それぞれの項目で異常値を示した場合は項目名に○印をつけること。
なお、上記異常値を示すマークがすでに記載されている場合は省略してもよい。
- d) 異常変動の有無については、検査値の生理学的変動、関連する検査値の変動、年齢、性別等から総合的に判断すること。

4) 体重、血圧

- a) 試験薬の副作用として偽アルドステロン症（血圧上昇、体重増加）が考えられるので、投与開始前、投与4週後、投与8週後に検査を行う。
- b) 異常な上昇を示した場合には項目名に○印をつけること。

8.5 有害事象と副作用の確認

試験期間中に、新たに発現あるいは増悪した「臨床上好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状」または「臨床検査値の異常変動」を有害事象とする。試験期間を通じて問診および観察により、有害事象の有無を確認し、有害事象が認められた場合は、内容、発現日、重症度、重篤度、処置、転帰、被験薬との因果関係等を症例報告書に記載する。必要があれば追跡調査する。被験薬との関連を否定できない有害事象を副作用とする（因果関係判定下記参照）。重篤度は「9.2 重篤な有害事象の報告」で定義し、重篤に該当する場合は速やかに報告する。

[重症度]

1. 軽度	無処置で投与継続可能な状態
2. 中等度	何らかの処置により投与継続可能な状態
3. 重度	投与を中止あるいは中止すべき状態

[因果関係]

1. 関係あり	副作用として扱う
2. おそらく関連あり	
3. 関連性は否定できない	
4. 不明	
5. 関連なし	副作用として扱わない

9. 有害事象発生時の取扱

9.1 有害事象発生時の被験者への対応

臨床試験責任医師等は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に記載する。また、被験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

9.2 重篤な有害事象の報告

投与期間中の全ての重篤な有害事象、研究終了（中止）後に被験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。

臨床試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに病院長に重篤な有害事象に関する報告書を提出する。

9.3 その他の有害事象報告

その他の有害事象については、「8.5 有害事象と副作用の確認」に記載した手順により症例報告書に記載する。

9.4 救済処置

血圧上昇、浮腫、体重増加などの偽アルドステロン症が疑われる症状や脱力感、四肢痙攣、麻痺などのミオ

パシーが疑われる症状、発熱、倦怠感、黄疸などの肝機能障害が疑われる症状が生じた場合、ただちに血清カリウム値、ALT, AST 等を確認し、適切な処置を行う。

10. 中止・脱落基準

1) 中止の基準

- a) 原疾患の悪化のため、被験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- b) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- c) 有害事象により試験の継続が困難な場合
- d) 登録後に選択基準・除外基準を満足しないことが判明した場合
- e) 試験全体が中止された場合
- f) その他の理由により、臨床試験責任者等が試験を中止することが適当と判断した場合

2) 脱落の基準

- a) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
試験参加の撤回の申し出があった場合、安全性のために行う検査を除き、当該患者に係る検査を中止する。
- b) 登録後に被験者が転院などにより来院できないことが判明した場合

3) 中止・脱落の調査・処置

- a) 中止・脱落の際には、中止時に実施すべきすべての観察、評価を行う。さらに中止年月日(試験責任医師/分担医師が中止と判断した日)、理由、処置・経過について症例報告書に記載する。
- b) 有害事象の発現、合併症悪化等の安全上の問題が生じ試験を中止した場合、試験責任医師/分担医師は適切な処置を実施するとともに、協力を得られない場合を除き、患者の安全を確認し、必要なしと判断するまで追跡調査を行う。なお、追跡調査終了後、速やかに症例報告書を作成する。
- c) 患者が臨床試験の途中で参加を取りやめようとするまたは取りやめた場合、患者はその理由を明らかにする必要はないが、試験責任医師/分担医師は患者の権利を十分に尊重したうえで、その理由を可能な限り確認する。

11 試験の終了、中止、中断

11.1 試験の終了

試験の終了時には、臨床試験責任者は、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。

試験終了後も、被験者に対して、得られたデータ、結果をもとに最善の治療を行う。

11.2 試験全体の中止、中断

臨床試験責任者等は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 被験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られ、臨床試験責任医師等がこれ以上の試験の継続が困難であると判断したとき。
- 2) 患者の登録が困難で予定症例を達成することが困難であると判断されたとき。
- 3) 倫理審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

倫理審査委員会より、中止の指示があった場合は、試験全体を中止する。

試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

12. 目標症例数

- 1) 登録目標症例数：240 例（加味逍遙散エキス顆粒群：120 例 プラセボ群：120 例）
- 2) 目標症例設定根拠
 α (有意水準)：5%、 β (見逃し率)：10・20・30%、 p_1 を実薬群の有効率、 p_2 をプラセボ群の有効率として、下の式に当てはめてサンプルサイズを計算した。

13. 試験実施期間

2010年4月～2013年3月

14. 登録期間

2011年4月～2012年10月

15. 統計学的事項

15.1 試験の評価項目

ホットフラッシュ回数、SDS スコア、STAI スコア、SF-36 スコア、日本人女性の更年期症状評価表スコア

15.2 有効性及び安全性の評価

1) 有効性の評価

a) 主解析

最終評価時におけるホットフラッシュ回数・SDS の成績について、次の解析を行う。

- ①投与開始前の成績を共変量とし、実薬群(加味逍遙散)かプラセボ群かどうかを要因として、投与8週後の成績を目的変数とする共分散分析を行う。

- ②実薬群とプラセボ群における、投与開始前と投与 8 週後のそれぞれの成績の差(変化量)の要約統計量を求め、実薬群とプラセボ群の比較を t 検定で行う。
- ③実薬群とプラセボ群における、投与開始前と投与 8 週後のそれぞれの成績の変化率の要約統計量を求め、実薬群とプラセボ群の比較を t 検定で行う。

b) 副次解析

STAI、SF-36、日本人女性の更年期症状評価表について、主解析と同様に解析する。

2) 安全性の評価

a) 有害事象および副作用

- ①自覚症状や他覚症状、血液生化学検査、体重・血圧に基づく有害事象を対象として、被験薬との関連性が否定できない有害事象を副作用とする。
- ②実薬群とプラセボ群において、何らかの有害事象あるいは副作用が発現した症例の頻度、割合、およびその 95%信頼区間を求める。薬剤群間の発現割合の比較のために Fisher 直接確立計算法による両側 p 値を求める。
- ③実薬群とプラセボ群において、有害事象ごとに、発現した有害事象あるいは副作用の重症度別の頻度を求める。
- ④実薬群とプラセボ群において、有害事象ごとに、発現した有害事象の試験薬との関連性別の頻度を求める。
- ⑤実薬群とプラセボ群において、有害事象ごとに、発現した有害事象あるいは副作用の発現時期別の頻度を求める。

b) 血液生化学検査および体重・血圧について

投与開始前、投与 4 週後、投与 8 週後の検査値において、実薬群とプラセボ群の各時期の要約統計量を求める。

c) 比較可能性の検討

主要な背景因子について、実薬群とプラセボ群の一様性を確認する。

15.3 解析方法

有効性評価、安全性評価ともに ITT(Intention To Treat)を用いる。

15.4 症例の取扱い

臨床試験計画書通りに試験がなされなかった症例についての主要な解析上での取扱いは、以下の分類に従う。ITT で解析する場合は、すべての症例を採用する。

- ①登録違反：指定された試験薬と違うものを投与してしまった場合
- ②不適格：選択基準に合致しなかったり、除外基準に触れてしまう場合
- ③中止：投与継続困難な有害事象の発現や、試験責任医師/分担医師または患者の判断で投与を中止した場合
- ④脱落：同意撤回、転居、転医・転院、多忙、追跡不能等、試験と直接関係ない患者側の個人的な理由により試験が打ち切られた場合
- ⑤治療違反：試験責任医師/分担医師により、用法・用量違反、併用薬違反等、試験実施計画書に

違反する治療が、投与期間中の観察・検査時期において2回以上認められた場合

- ⑥治療不遵守：試験責任医師/分担医師の指示に従わず、服用不良が投与期間中の観察・検査時期において2回以上認められた場合

16. 記録の保存

1) 保存すべき資料

- a) カルテ
- b) 症例報告書、SDS、STAI、SF-36、日本人女性の更年期症状評価表、ほてり日誌、問診表

2) 保存期間及び保存場所、保存責任者

a) カルテ

保存期間：院内の規定に従う。

保存場所：院内の規定に従う。

保存責任者：院内の規定に従う。

b) 症例報告書、SDS、STAI、SF-36、日本人女性の更年期症状評価表、ほてり日誌、問診表

保存期間：試験の論文公表又は学会発表後5年間のいずれか遅い日とする。但し試験を中止した場合は中止後3年間とする。

保存場所：院内の規定に従う。

保存責任者：院内の規定に従う。

17. 本試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険性並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

17.1 本試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険性

本試験に参加いただくことにより8週間、更年期障害症状の程度を詳細に把握することができる。

加味逍遙散の副作用については、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度は不明であるが、重大な副作用として偽アルドステロン症、ミオパシー、肝機能障害、黄疸、その他の副作用として発疹、発赤、掻痒、食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等があらわれることがある。詳細については加味逍遙散エキス顆粒添付文書を参照。

17.2 本試験に参加することにより必然的に伴う心身に対する不快な状態

観察期間中、質問票（SDS、STAI、SF-36、日本人女性の更年期症状評価表）による調査が3回ある。加味逍遙散エキス顆粒投与群またはプラセボ投与群としてランダムに割り付けられる。

18. 倫理的事項

18.1 被験者の人権保護および個人情報の保護に関する事項

本試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言の精神を尊重し、本臨床試験計画書および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」を遵守する。

また、臨床研究に関する倫理指針に基づき、本試験に係る個人情報の安全管理を十分に図る。

18.2 インフォームド・コンセントの手順

説明文書には臨床研究に関する倫理指針に基づき、以下の事項が含まれていることとする。

- ① 本試験への参加は任意であること
- ② 本試験への参加に同意しない場合でも不利益な対応を受けないこと
- ③ 同意した後いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できること
- ④ 被験者として選択された理由
- ⑤ 本試験の意義、目的、方法及び期間
- ⑥ 臨床試験責任者等の氏名及び職名
- ⑦ 予測される本試験の結果、本試験に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険性、必然的に伴う心身に対する不快な状態、試験終了後の対応
- ⑧ 被験者の希望により、他の被験者の個人情報保護や本試験の独創性の確保に支障がない範囲内で、本試験の計画及び方法に関する資料を入手又は閲覧することができること
- ⑨ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、本試験の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- ⑩ 被験者を特定できないように対処した上で、本試験の成果が公表される可能性があること
- ⑪ 本試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び臨床試験責任者等の関連組織との関わり
- ⑫ 当該臨床試験に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報
- ⑬ 当該臨床試験に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置

18.3 被験者識別コード対応表の作成

本試験において、臨床試験責任者等は、個々の被験者の個人情報を保護するために、「被験者識別コード対応表」を作成し、被験者識別コード、カルテ No、被験者名を記入する。なお、検査を外部委託する場合や臨床試験責任者等が試験関連データを報告する際の被験者の特定は被験者識別コードにより行う。以後の解析には、被験者識別コードのみを使用する。

18.4 その他附則説明

本試験は倫理委員会の承認を得て実施する。

19. 症例報告書

臨床試験責任者等は、症例報告書の作成にあたっては症例毎の観察検査が終了後速やかに記入を行う。

20. 健康被害に対する補償・賠償

20.1 健康被害の補償

本試験で健康被害がもたらされた場合は、治療その他必要な処置をとるものとし、その治療には原則として健康保険を使用する。ただし、本試験で発生した副作用による疾病のうち、入院を必要とする程度のもの、障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）、死亡に該当する健康被害がもたらされた場合、被験者は医薬品副作用被害救済制度による補償を申請することができる（ただし、軽度な健康被害や医薬品の不適正な使用によるもの、または入院を必要とする程度でも、医薬品の副