

試験実施計画書

臨床試験

「小児の過活動膀胱患者に対する抗コリン
薬の
安全性と有効性の検討」

目 次

1. 試験の概要	3
2. 試験計画の経緯および背景	5
3. 試験の目的および評価項目	6
4. 対象患者と選択基準	6
5. 試験方法	7
6. 観察・調査、検査項目および実施時期	10
7. 試験の中止	12
8. 倫理的配慮	14
9. 有害事象	16
10. 症例の取り扱い及び統計解析	21
11. 試験の品質管理および品質保証	21
12. 公表に関する取り決め	22
13. 試験実施体制	22
14. 試験実施期間	23
15. 金銭の支払いおよび健康被害補償	23
16. 薬剤に関する問い合わせ先	23

1. 試験の概要

1.1. 課題名

小児の過活動膀胱患者に対する抗コリン薬の安全性と有効性の検討

1.2. 目的

過活動膀胱に伴う昼間尿失禁を有する小児患者に対する抗コリン薬の安全性と有効性について、コハク酸ソリフェナシンおよび塩酸プロピペピリンを用いて検討する。

1.3. 評価項目

【主要評価項目】

昼間尿失禁記録における来院前1週間の昼間尿失禁日数の変化量（資料1）

【副次評価項目】

1. 来院前1週間のうち、2日間の排尿日誌における昼間尿失禁回数、1日排尿回数、最大1回排尿量および平均1回排尿量の抗コリン薬投与前後の変化量（資料2）
2. 過活動膀胱症状質問票(OABSS)の点数の抗コリン薬投与前後の変化量および変化率(資料3)
3. 排泄問診票の質問1, 2, 3の合計スコアにおける抗コリン薬投与前後の変化量（資料4）
4. 残尿量の抗コリン薬投与前後の変化量および変化率（残尿測定は超音波検査にて実施）
5. 有害事象、副作用の発現率
6. 血液検査〔末梢血、肝機能、腎機能〕の登録時と抗コリン薬投与後の数値の比較
7. 抗コリン薬投与後における精神神経系副作用の発現率（資料5）
8. 抗コリン薬投与前後における知能発達検査の変化量（資料6）

1.4. 対象

5歳以上、16歳未満で、行動療法（資料7）を3週間以上実施し、最後の1週間において1回以上の昼間尿失禁を認め、選択基準に該当し、除外基準に該当しない症例。

1) 選択基準：以下の基準をすべて満たす場合、本試験の対象とする。

- ① 代諾者の同意取得時における年齢が満5歳以上、満16歳未満の小児患者
- ② 自然排尿の患者
- ③ 排泄問診票の質問1が1点以上かつ質問1, 2, 3の合計が3点以上の患者

2) 除外基準

- ① 登録前1週間の昼間尿失禁記録において一度も昼間尿失禁を認めない患者
- ② 排泄問診票の質問5, 6, 7のいずれかでも1点以上の患者
- ③ 排泄問診票の質問8, 9の合計が3点以上の患者
- ④ 残尿50ml以上の患者
- ⑤ 下部尿路閉塞疾患の合併または尿閉状態の患者
- ⑥ 先天性尿路奇形のある患者
- ⑦ 下部尿路機能に影響する神経疾患のある患者
- ⑧ 登録時に活動性の尿路感染症を合併する患者
- ⑨ 多尿（1日尿量(L)/体表面積(m²)が2(L/m²)以上)の患者
- ⑩ 糖尿病の患者

- ⑪ 高度の精神遅滞を有する患者（特別支援学級等に通学する患者）
- ⑫ てんかんを合併する患者
- ⑬ 重篤な心、腎、あるいは肝障害のある患者
- ⑭ その他、抗コリン薬の投与が不適切の患者
- ⑮ 排尿機能に影響を及ぼすと考えられる薬剤を服用中の患者
- ⑯ その他、試験責任医師または試験分担医師が不適当と判断した患者

1.5. 中止基準

- ① 登録後に選択基準を満たさないこと、もしくは除外基準に抵触することが判明した場合
- ② 有害事象が発現し、試験を中止すべきと試験責任医師あるいは分担医師が判断した場合
- ③ 試験計画書からの逸脱
 - ④ 観察継続不能
 - ⑤ 効果不十分
 - ⑥ 同意の撤回
 - ⑦ その他、試験責任医師または試験分担医師が試験の中止が必要と判断した場合

1.6. 試験方法

オープン試験

1.7. 試験治療の用法・用量および投与期間

コハク酸ソリフェナシンまたは塩酸プロピペリンのいずれかを、それぞれ以下の用量で投与する。なお、試験期間中は投与量の変更は行わない。投与期間は投与開始から12週間とする。

- ①ソリフェナシン群：コハク酸ソリフェナシン(ベシケア®)を体重30kg未満は2.5mg、30kg以上は5mgを1日1回朝食後経口投与する。
- ②プロピペリン群：塩酸プロピペリン(バップフォー®)を体重30kg未満は10mg、30kg以上は20mgを1日1回朝食後経口投与する。

※本試験においてはジェネリック医薬品を使用しないこととする。

1.8. 研究期間と目標症例数

研究期間 2012年4月～2017年3月（登録期間：2016年12月まで）

目標症例数 150例（解析対象として各75例）

1.9. 試験参加施設と試験実施施設数について

【試験参加施設】

本研究に賛同する医師が所属する施設

2. 試験計画の経緯および背景

過活動膀胱は、尿意切迫感を主症状とし、通常これに頻尿や夜間頻尿を伴い、場合によっては切迫性尿失禁を来す症状症候群である。本邦においては、男女40歳以上の12.4%、約810万人が罹患していると推定されている。¹⁾ その治療薬として、複数の抗コリン薬が2006年以降に保険適応を取得しており、その診療は促進されつつある。

一方、小児において、排尿障害は10~20%の頻度で発現していると本邦の疫学調査で報告されている。²⁾ その中で、過活動膀胱症状（尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁）の占める割合は多いものと予想されるが、成人を対象としている過活動膀胱の疾患概念を、小児を対象にして検証した報告は極めて少ない。また、その治療においては主として生活指導を含む行動療法が行われる事が多いが、薬物による介入治療もしばしば行われる。薬物としては、経験的に抗コリン薬が主として用いられているが、小児の過活動膀胱に対する抗コリン薬の臨床検討の報告は極めて少なく、エビデンスとして十分であるとは言いきれない。そのため、抗コリン薬の選択においても治療を担当する医師の判断に任されているのが現状である。そこで、今回、小児過活動膀胱に対して抗コリン薬の安全性、有効性を検討することとした。

本検討に際しては、小児の過活動膀胱を診断する問診票として、Dysfunctional Voiding Scoring System (DVSS、通称『トロント式アンケート』)³⁾ を和訳して用いることとした。通常、成人では過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score : OABSS)⁴⁾ を用いるが、小児では質問の表現を理解して的確に回答できないことが懸念されるため、あくまでもOABSSは補助資料とし、小児を対象に開発され、かつ過活動膀胱の各症状を把握できる『トロント式アンケート』を一部改変した排泄問診票を使用することとした。一方、抗コリン薬を高齢者に投与した場合、認知機能の低下やせん妄の発生など中枢神経系への影響が報告されている⁵⁾。そこで今回の検討では抗コリン薬の治療前後において日本語版WISC-IIIを用いた知能発達検査を行い評価することとし、さらに治療中の中枢神経系の副作用発現には十分に留意し、精神神経系への影響が確認された場合にはすみやかに抗コリン薬の投与を中止することとした。

また、抗コリン薬としては、コハク酸ソリフェナシンと塩酸プロピペリンを選択した。塩酸プロピペリンは、海外で行われたプラセボを対象とする二重盲研試験にて小児過活動膀胱に対する有用性、安全性が報告されている⁶⁾。一方、コハク酸ソリフェナシンは、成人の過活動膀胱に対し、本邦において適応を取得し、従来の抗コリン薬と比べて忍容性が高く、有効性も高いことが報告されているが¹⁾、小児の過活動膀胱に対する臨床報告は少なく⁷⁾、小児を対象とした試験により有用性、安全性を評価することは意義があると考えられる。以上より、今回、これら2種類の薬剤を用いた臨床検討を行い、小児における過活動膀胱診療の確立を目指すこととした。尚、本検討はこの2剤の比較検討が目的ではなく、それぞれの薬剤の有用性、安全性を個別に検討することを目的としている。

1) 日本排尿機能学会：過活動膀胱診療ガイドライン改訂ダイジェスト版, 2008.

2) 梶原充ら; 排尿障害プラクティス, 12(3):219, 2004.

3) Farhat, W et al; J. Uro, 164:1011, 2000.

4) 本間之夫ら; 日泌会誌, 96:182, 2005.

5) Campbell, N et al. Clinical Interventions in Aging, 4: 225, 2009.

6) Marschall-Kehrel D et al, Eur Urol, 55(3):729. 2009.

7) Bolduc, S et al; J. Urol, 184: 1688, 2010

3. 試験の目的および評価項目

3.1. 試験の目的

過活動膀胱に伴う昼間尿失禁を有する小児患者に対する抗コリン薬の安全性と有効性について、コハク酸ソリフェナシンと塩酸プロピペピリンを用いて検討する。

3.2. 評価項目

【主要評価項目】

昼間尿失禁記録（資料1）における来院前1週間の昼間尿失禁日数の変化量

【副次評価項目】

1. 来院前1週間のうち2日間の排尿日誌（資料2）における昼間尿失禁回数、1日排尿回数、最大1回排尿量および平均1回排尿量の抗コリン薬投与前後の変化量
2. OABSS（資料3）の点数の抗コリン薬投与前後の変化量および変化率
3. 排泄問診票（資料4）の質問1, 2, 3の合計スコアにおける抗コリン薬投与前後の変化量
4. 残尿量の抗コリン薬投与前後の変化量および変化率
5. 有害事象、副作用の発現率
6. 血液検査〔末梢血、肝機能、腎機能〕の登録時と抗コリン薬投与後の数値の比較
7. 抗コリン薬投与後における精神神経系副作用（資料5）の発現率
8. 抗コリン薬投与前後における知能発達検査（資料6）の変化量
※測定時期（必須項目）の確認は6.1. スケジュールを参照のこと

4. 対象患者と選択基準

4.1. 対象

5歳以上、16歳未満で、行動療法を3週間以上実施し、最後の1週間において1回以上の昼間尿失禁を認め、選択基準に該当し、除外基準に該当しない症例。行動療法導入時に本試験につき説明し、同意を得る。

4.2. 選択基準

以下の基準をすべて満たす場合、本試験の対象とする。

- ① 代諾者の同意取得時における年齢が満5歳以上、満16歳未満の小児患者
- ② 自然排尿の患者
- ③ 排泄問診票の質問1が1点以上かつ質問1, 2, 3の合計が3点以上の患者

4.3. 除外基準

- ① 登録前1週間の昼間尿失禁記録において一度も昼間尿失禁を認めない患者
- ② 排泄問診票の質問5, 6, 7のいずれかでも1点以上の患者
- ③ 排泄問診票の質問8, 9の合計が3点以上の患者
- ④ 残尿50m l以上の患者
- ⑤ 下部尿路閉塞疾患の合併または尿閉状態の患者
- ⑥ 先天性尿路奇形のある患者
- ⑦ 下部尿路機能に影響する神経疾患のある患者

- ⑧ 登録時に活動性の尿路感染症を合併する患者
- ⑨ 多尿（1日尿量（L）/体表面積（m²）が2（L/m²）以上）の患者
- ⑩ 糖尿病の患者
- ⑪ 高度の精神遅滞を有する患者（特別支援学級に通学する患者）
- ⑫ てんかんを合併する患者
- ⑬ 重篤な心、腎、あるいは肝障害のある患者
- ⑭ その他、抗コリン薬の投与が不適切の患者
- ⑮ 排尿機能に影響を及ぼすと考えられる薬剤を服用中の患者
- ⑯ その他、試験責任医師または試験分担医師が不適当と判断した患者

4.4. 目標症例数および根拠

目標症例数 150 例（解析対象として各 75 例）

投与前後の「来院前1週間の昼間尿失禁日数」の平均減少量が2、その標準偏差が4、前後の相関0.2、有意水準5%、検出力90%として計算した場合、各薬剤で70例ずつで合計で140例となる。脱落などを含めた余裕をみて合計で150例（各群75例ずつ）とした。

本試験の目的は、小児の過活動膀胱患者に対するコハク酸ソリフェナシンおよび塩酸プロピペリンの安全性、有効性の検討であるが、先行研究が極めて少ない。塩酸プロピペリンとプラセボとの比較試験では、塩酸プロピペリン84例とプラセボ80例の比較で、塩酸プロピペリンのプラセボに対する優位性が報告されているが、文中には塩酸プロピペリン60例の時点で有意差を認めたと報告されている⁶⁾。

6) Marschall-Kehrel D et al; Eur Urol. 55(3):729. 2009.

5. 試験方法

5.1. 試験デザイン

オープン試験

5.2. 試験治療の用法・用量および投与期間

コハク酸ソリフェナシンまたは塩酸プロピペリンのいずれかを、それぞれ以下の用量で投与する。なお、試験期間中は投与量の変更は行わない。投与期間は投与開始から12週間とする。

- ① ソリフェナシン群 : コハク酸ソリフェナシン(ベシケア®)を体重30 kg未満は2.5 mg、30 kg以上は5 mgを1日1回朝食後経口投与する。
- ② プロピペリン群 : 塩酸プロピペリン(バップフォー®)を体重30 kg未満は10 mg、30 kg以上は20 mgを1日1回朝食後経口投与する。

※本試験においてはジェネリック医薬品を使用しないこととする。

・Marshall-Kehrelらは5才以上、10才以下の非神経因性過活動膀胱の小児に対する塩酸プロピ

ベリンの安全性、有効性を報告しているが、至適投与量を 0.8 mg/kg としていることを投与量の目安とした⁶⁾。

- Bolduc らは、平均 9 才の神経因性または非神経因性過活動膀胱の小児に対するコハク酸ソリフェナシンの安全性、有効性を報告しているが、開始時の投与量を 0.1 mg/kg - 0.25 mg/kg で最大 5 mg としていることを投与量の目安とした⁷⁾。

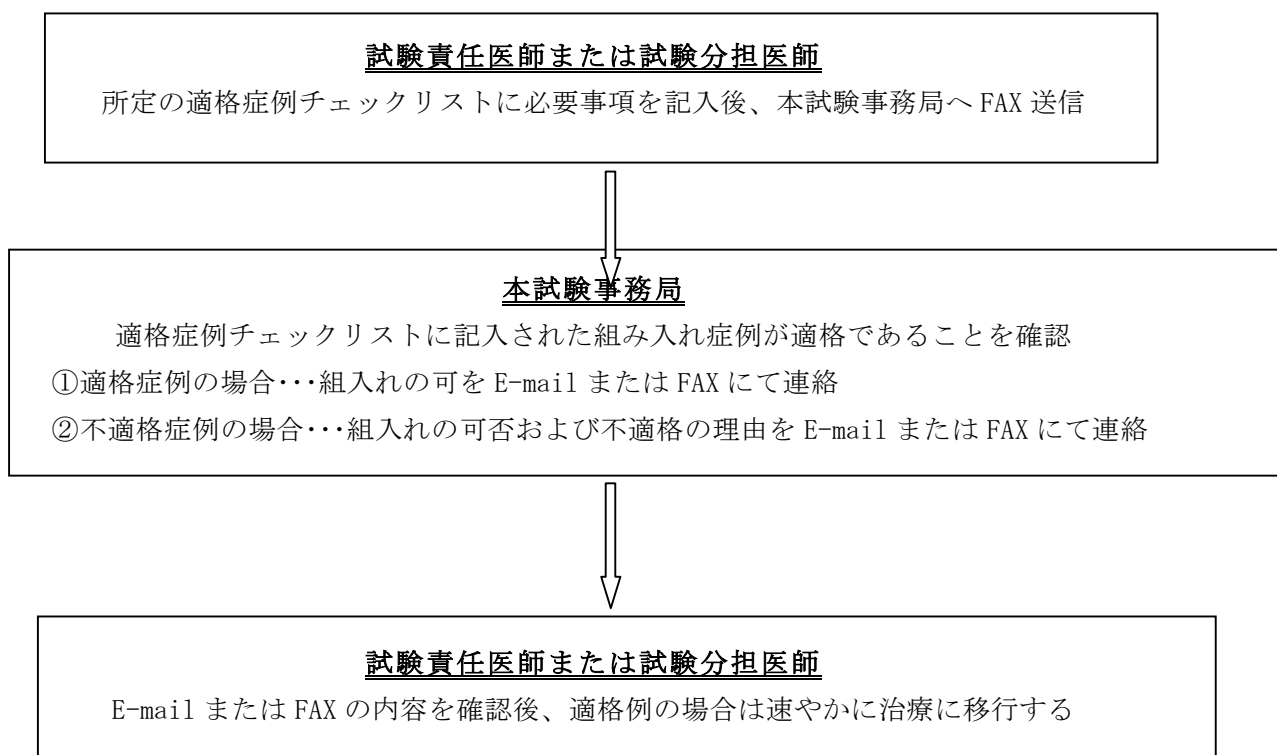
6) Marschall-Kehrel D et al; Eur Urol. 55(3):729. 2009.

7) Bolduc, S et al; J. Urol, 184:1688, 2010.

5.3. 試験治療の症例登録

試験責任医師または試験分担医師は、所定の適格症例チェックリストに必要事項を記入し、本試験に関する事務局へ FAX 送信する。本試験に関する事務局は組み入れ候補症例が適格であることを確認し、適格と判断された症例について、E-mail または FAX にて試験責任医師または試験分担医師に組み入れの可否を連絡する。候補症例が不適格の場合には、その理由を連絡する。

5.4.1. 症例登録方法シエーマ



5.5. 試験中に禁止される治療法ならびに許容される治療法

5.5.1 禁止される治療法

(1) 併用禁止薬

- ① 尿失禁・頻尿治療薬
抗コリン作用剤/抗痙攣剤
- ② 抗コリン作用を有する薬剤

麻薬（市販の鎮咳薬を含む）、抗うつ薬（三環系及び四環系）、抗ヒスタミン剤、タイプ I 抗不整脈薬、副交感神経抑制・遮断薬、パーキンソン治療薬、抗コリン剤を含む消化性潰瘍薬、抗インフルエンザ薬

③ その他の薬物

漢方薬（蓄排尿障害に対する）、MAO 阻害薬、フェノチアジン系精神安定剤、CYP3A4 誘導剤、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、ループ利尿薬

※上記以外の薬剤（抗利尿ホルモン等）は併用可とするが、試験期間中の投与量の変更は原則不可とする。また、緩下剤も併用も可とするが、コハク酸ソリフェナシン、塩酸プロピペリンによる副作用により投与した場合は、症例報告書に記載することとする。

(2) 併用禁止療法

- ① カテーテル留置もしくは間欠導尿
- ② 電気刺激法（干渉低周波療法，磁気刺激療法等）
- ③ バイオフィードバック法

5.5.2. 許容される治療法

上記以外の薬剤、療法については併用可能とするが、できる限り用法・用量を変更しないようにする。

6. 観察・調査、検査項目および実施時期

6.1. スケジュール

項目	行動療法	抗コリン薬投薬開始 (行動療法開始から3週間以降)	投薬開始 2週間後	投薬開始 4週間後	投薬開始 8週間後	投薬開始 12週間後 (終了時)
選択基準・除外基準の確認	◎	◎				
同意取得(文章)		◎				
行動療法	◎					
排泄問診票	◎	◎		◎	◎	◎
OABSS		◎		◎	◎	◎
尿失禁・服薬記録表 渡す	◎	◎	◎	◎	◎	
尿失禁・服薬記録表 回収		◎	◎	◎	◎	◎
排尿日誌* ⁽¹⁾ 渡す	◎				◎	
排尿日誌* ⁽¹⁾ 回収		◎				◎
残尿測定* ⁽²⁾	(◎)	◎				◎
精神神経副作用チェ ック* ⁽³⁾		◎	◎	◎	◎	◎
知能発達検査* ⁽⁴⁾		◎				◎
血液検査* ⁽⁵⁾	(◎)	◎				◎
尿検査	(◎)	◎				◎
登録・割り付け		◎				
有害事象			◎	◎	◎	◎

◎：必須で実施する項目

*⁽¹⁾ 排尿日誌は来院前1週間のうち2日間の排尿時間、排尿量と昼間尿失禁回数を記録する。

*⁽²⁾ 残尿測定は超音波検査にて実施し、行動療法前に行ってもよい。尿流測定は可能ならば行う。

*⁽³⁾ 精神神経系副作用チェックリストにより確認する。

*⁽⁴⁾ 知能発達検査は日本版 WISC-III を用いる。

*⁽⁵⁾ 登録前の血液検査は抗コリン薬開始前4週間以内であれば有効とする。

6.2. 試験開始前(事前検査)

6.2.1. 被検者背景因子

- ① 同意取得日
- ② 被検者特定番号(カルテ番号、識別コードなど)
- ③ 年齢
- ④ 性別

- ⑤ 身長・体重
- ⑥ 合併症
- ⑦ 既往歴
- ⑧ 排泄質問票
- ⑨ OABSS
- ⑩ 精神神経系副作用チェック
- ⑪ 知能発達検査（日本版 WISC-III）

6.2.2. 検査

- ① 残尿測定 残尿測定は超音波検査にて実施する
- ② 血液検査 末梢血、肝機能、腎機能
- ③ 尿検査
- ④ 昼間尿失禁記録 昼間尿失禁記録は毎日の昼間尿失禁の有無を記録する
- ⑤ 排尿日誌 排尿日誌は来院前1週間のうち、2日間の排尿時間、一回排尿量、昼間尿失禁回数を記録する

6.3. 試験期間中の観察・調査、検査項目

6.3.1. 安全性の評価

(1) 自覚症状

試験開始前から試験終了時（12週後）までに新たに発現したか状態が増悪した医療上好ましくない出来事を有害事象として取り扱い、薬剤との因果関係は問わない。これらの有害事象のうち、試験治療との因果関係を否定できない事象を副作用として取り扱う。

評価については、有害事象、副作用ともに発現率を算出する。精神神経系の副作用に関しては精神神経系副作用チェックリストを用いて評価し、抗コリン薬投与後に新たな異常項目を認めた場合には副作用として取り扱う。

なお、これらの事象が発現した場合には、医療上問題ないと判断されるまで追跡する。

(2) 他覚所見の観察・調査、検査項目と評価方法

登録時と試験終了時（12週後）もしくは中止時に残尿量を測定し変化量について評価する。登録時、試験終了時（12週後）もしくは中止時に、血液検査を実施し、投与前後での変化量について評価する。登録時、試験終了時（12週後）もしくは中止時に、尿検査を実施し、投与前後での変化について評価する。

(3) 観察・調査、検査項目

登録時、2週後、4週後、8週後、12週後（試験終了時）もしくは中止時まで、下記項目の調査、検査を実施する。

- ① 昼間尿失禁記録は毎日の昼間尿失禁の有無を記録する。
 - ② 排尿日誌は来院前1週間のうち2日間の排尿時間、一回排尿量と昼間尿失禁回数を記録する。
 - ③ 排泄質問票
 - ④ OABSS
- * 上記項目の評価時期はスケジュール表に従う。

(4) 有効性評価項目

有効性の主たる評価項目は、昼間尿失禁記録による来院前1週間の昼間尿失禁回数とする。副次的な評価項目は、来院前1週間のうち2日間の排尿日誌における24時間排尿回数、最大一回排尿量、平均一回排尿量、昼間尿失禁回数、排泄問診票の質問1, 2, 3の各項目の変化量、OABSS(総合計点数)の投与前後における変化量とする。探索的に主たる評価項目及び副次的な項目について、試験前後での変化率についても評価する。

(5) 安全性評価項目

安全性の評価項目は、排泄質問票の質問8, 9の各項目の変化量、残尿量の投与前後における変化量および変化率、知能発達検査であるWISC-IIIのスコアの変化量、有害事象および副作用の発現率とする。また、血液検査および尿検査の登録時ならびに12週後の変化も評価項目とする。

6.4. 服薬状況

試験終了または中止時に患者より試験治療としている薬剤毎の服薬状況を服薬日誌にて調査する。

7. 試験の中止

中止とは、試験に組み入れられた被検者がいかなる理由においても途中で試験の処置を終了することを意味する。被検者または代諾者はいつでもいかなる理由においても試験の中止を申し出ることができ、その際理由の提示は必要なく、中止により不当な扱いや不利益を受けることはない。試験責任医師も被検者の臨床状態より必要であれば、いつでも中止することができる。また、試験中止の権限を有するものは、運営上の問題または安全性を考慮し、いつでも試験を中止することができる。

7.1.1. 試験の中止基準

- (1) 試験開始後に選択基準を満たさなかった場合、もしくは除外基準に抵触することが判明した場合
- (2) 有害事象が発現し（原疾患の増悪、合併症の増悪または偶発症を含む）、試験の継続が困難となった場合
- (3) 試験継続不相当と考えられる逸脱が判明した場合
- (4) 被験者が来院しなくなった場合や被験者と連絡が取れなくなった場合
- (5) 試験薬による改善が十分でなく、治療方法の変更が必要と判断された場合
- (6) 被験者から中止の申し出があった場合
- (7) その他、試験責任医師又は試験分担医師が試験の中止が必要と判断した場合

なお、試験を中止した場合、必要に応じて適切な処置・治療を行い、可能な限り試験終了時に予定されている観察、検査、評価等を実施する。

また、中止理由、処置、その後の経過（被験者が来院しない場合は、電話などにより追跡調査を実施する）等を可能な限り調査し症例報告書に記入する。

7.1.2. 医療機関の理由による試験の中止・中断基準

試験の進行中に以下の事項により実施医療機関における試験の継続が困難であると考えら

れる場合は、本試験に関する事務局、試験責任医師及び実施医療機関とで協議し、当該実施医療機関における試験の中止又は中断を決定する。

- (1) 試験責任医師、医療機関又は試験に係わるその他の施設による重大な又は継続した試験実施計画書の不遵守が発見された場合
- (2) 試験責任医師が異動になり、新たな試験責任医師が選定されるまでの間
- (3) 本試験において重篤な有害事象が発現した場合
- (4) 被験者の安全性の確保など、倫理上あるいは医療上やむを得ない事情のため
 - ① 試験責任医師が試験を中止又は中断した場合には、試験責任医師は医療機関の長に速やかにその旨を文書で通知し詳細に説明する。
 - ② 医療機関の長は、試験責任医師が試験の中止又は中断を報告してきた場合、倫理審査委員会に対し速やかに文書で通知し詳細に説明する。
 - ③ 医療機関の長は、倫理審査委員会が試験の中止又は中断を決定した場合、これに基づく医療機関の長の指示、決定を倫理審査委員会の決定に関する日付入りの文書の写しと共に試験責任医師に速やかに文書で通知し詳細に説明する。

試験責任医師は試験が中止又は中断された場合には、被験者に速やかにその旨を通知し、適切な治療及び事後処理を行う。

7.1.3. 試験全体の中止・中断

試験依頼者は、被験薬の品質、有効性および安全性に関する事項その他の試験を適正に行う上で障害となるような重要な情報を知った場合、必要に応じ試験責任医師等と協議のうえ試験の中止を決定し、試験責任医師および試験実施医療機関の長に文書にて中止およびその理由を連絡する。

医療機関の長は、試験依頼者から試験を中止する旨の連絡を受けた場合には、倫理審査委員会等に文書にて中止およびその理由を通知する。

7.2. 中止の調査・処置

- (1) 中止の際には当該被験者を中止例として扱い、中止時に実施すべきすべての観察、評価をおこなう。さらに中止年月日（試験責任医師または試験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。
- (2) 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、試験責任医師または試験分担医師は適切な処置を実施するとともに、被験者の協力を得られない場合を除いて、試験責任医師または試験分担医師は患者が安全であると確認し、追跡調査が必要なしと判断するまで追跡調査をおこなう。
- (3) 被験者が試験の途中で参加を取りやめようとする場合、または取りやめた場合には、被験者はその理由を明らかにする必要はないが、試験責任医師または試験分担医師は被験者の権利を十分に尊重した上で、その理由を可能な限り確認する。
- (4) 試験治療投与期間中に被験者の都合によって来院しなくなった場合には、試験責任医師または試験分担医師は手紙、電話等で追跡調査をおこない、連絡方法、来院しなくなった理由とその確認日、および被験者の健康状態（有害事象発現の有無等）を可能な限り調査し、その確認日およびその内容を症例報告書に記載する。

8. 倫理的配慮

本試験は、ヘルシンキ宣言（2002年 米国 ワシントン改訂版）に基づく倫理的原則および臨床試験に関する倫理指針（2003年 7月 30日 厚生労働省）に従い、本試験実施計画書を遵守して実施する。

8.1. 倫理審査委員会による審査・承認

本試験は、あらかじめ医療機関の倫理審査委員会において本試験実施計画書等の内容、試験責任医師または試験分担医師の適格性等について審査を受ける。倫理審査委員会が試験の実施を承認した後に実施する。なお、試験期間を通じ倫理審査委員会の審査の対象となる文書が追加、更新または改定された場合、（軽微な追加、更新または改定は除く）にも同様に審査を受けるものとする。

8.2. 被検者の選定とインフォームドコンセント

8.2.1. 被験者の選択

試験責任医師または試験分担医師は被験者に選択・除外基準に基づき、および本試験を実施する個々の被験者の選定にあたり、人権保護の観点から、および試験の目的に応じ、被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力を考慮し、本試験に参加を求める事の適否について慎重に検討する。また、合併症（精神病、重度の精神発達遅延等）の理由により同意の能力を欠くものは、試験の被験者とならないものとする。

8.2.2. 同意説明文書の作成

試験担当医師は、代諾者または患者から本試験への参加の同意を得るために用いる説明文書（資料8）および同意文書（資料9）を作成し、治験審査委員会の承認を得ること。なお、同意文書には、以下の項目を含むものとする。

- (1) 本試験の目的が研究を伴うこと
- (2) 試験の目的
- (3) 試験担当医師の氏名、および連絡先
- (4) 試験の方法
- (5) 予想される試験治療の効果および予測される被験者に対する不利益（被験者にとって予想される利益がない場合には、その旨を知らせなければならない）
- (6) 他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性
試験に参加する期間試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は試験への参加を随意拒否または撤回できる事試験に参加しないこと、または拒否・撤回によって被験者が不利益な取扱いを受けない事や試験への参加を中止させる場合の条件

8.2.3. 被験者および代諾者への説明及び同意

試験責任医師または試験分担医師は、本試験の実施に先立ち、予め倫理審査委員会の承認が得られた同意説明文書に基づいて、被験者と代諾者に対して本試験の内容等を十分に説明する。被験者あるいは代諾者には質問する機会および本試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、本試験の内容を良く理解したことを確認した上で、試験開始前に本試験への参加について自由意思による同意を代諾者より文書で得る。同意文書等には、説明を行った試験責任医

師または試験分担医師および同意した代諾者が署名し、日付を記入し、その写しを代諾者に渡すものとする。同意書はコピーをとり、原本をカルテに保管し、1枚を代諾者にわたす。

8.2.4. 被検者への新たな情報の提供

本試験期間中に、被験者あるいは代諾者の同意に関連し得る新たな重要な情報あるいは本試験に継続して参加するかどうかについての被験者あるいは代諾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は、試験責任医師は速やかに当該情報に基づき同意説明文書等を改訂し、医療機関の倫理審査委員会の承認を得る。試験責任医師または試験分担医師は当該情報を速やかに被験者と代諾者に説明し、新たに本試験への継続参加について自由意思による同意を文書により得、その同意文書の写しおよび改訂された説明文書を代諾者に渡すものとする。

8.3. 被験者のプライバシー保護

試験実施上入手した被験者個人の医療情報は機密事項として扱い、第三者への開示は禁止する。被験者個人の医療情報は代諾者から了解を得た場合のみ、被験者の主治医又は被験者の健康に対して責任を有する医療関係者へ開示することが出来る。

8.4. 健康被害発生時の対応

本試験の実施により被験者に健康被害が発生した場合には、試験責任医師または試験分担医師は、十分な治療その他の適切な措置を行うと同時にその原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

本試験の実施にともない、医薬品被害救済制度への対応が必要となる健康被害が生じた場合、試験責任医師または試験分担医師はこれに対処し、必要に応じて十分な協議を関係者と行うものとする。

8.5. 試験実施計画書からの逸脱または変更

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、倫理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試験実施計画書の逸脱又は変更を行ってはならない。但し、被験者の緊急の危険を回避するためのものであるなど、医療上やむを得ないものである場合、又は試験の事務的事項(病院名、科名、肩書き等)のみに関する変更である場合には、この限りではない。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらず逸脱又は変更の内容及び理由を全て記録し、倫理審査委員会および実施医療機関の長に通知する。

8.6. 試験の中止・中断

本試験進行中に、以下の理由により本試験の中止・中断または本試験実施計画書等の変更を余儀なくされた場合は、本試験に関する事務局は速やかにその内容および理由を全ての試験責任医師に連絡する。

試験責任医師は、当該情報について速やかに医療機関の長および倫理審査委員会に報告するものとする。

- ① 新たな重大な毒性知見が報告された場合
- ② 重篤な有害事象の発現により本試験実施計画書の変更が必要と判断された場合

9. 有害事象

試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または病気のことであり、本試験治療との因果関係の有無は問わない。試験担当医師は試験中に観察されたか、被験者もしくは代諾者が訴えた全ての有害事象を症例報告書の有害事象欄に記入する。

コハク酸ソリフェナシン（ベシケア®）

国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1267 例中、副作用発現症例は 577 例（45.5%）で、主なものは口内乾燥 358 例（28.3%）、便秘 182 例（14.4%）、霧視 42 例（3.3%）であった。関連が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は 1265 例中 157 例（12.4%）で、主なものは BUN 上昇 27 例（2.1%）、尿沈渣陽性 24 例（1.9%）、ALT (GPT) 上昇 23 例（1.8%）、CK (CPK) 上昇 21 例（1.7%）であった（承認時）。なお、コハク酸ソリフェナシン（ベシケア®）の投与により、以下の副作用の発現が予想される。詳細はコハク酸ソリフェナシン（ベシケア®）の添付文書を参照とする。

- (1) 重大な副作用
 - ① 肝機能障害
 - ② 尿閉
- (2) 重大な副作用（類薬）
 - ① 急性緑内障発作
 - ② 麻痺性イレウス
 - ③ 幻覚・せん妄
 - ④ QT 延長，心室性頻拍

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球数増多，白血球数減少，血小板数増多，血小板数減少	
心臓障害		狭心症，上室性期外収縮，心室性期外収縮	
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害		霧視，調節障害，乾性角結膜炎，視力低下	
胃腸障害	口内乾燥，便秘	腹部不快感，腹部膨満，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，下痢，消化不良，硬便，胃炎，萎縮性胃炎，舌炎，悪心，胃不快感，口内炎，舌変色	嘔吐
全身障害及び投与局所様態		胸部不快感，胸痛，倦怠感，発熱	浮腫

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
感染症		膀胱炎，尿路感染，気管支炎，鼻咽頭炎，上気道感染，尿沈渣陽性	
代謝及び栄養障害		CK（CPK）上昇，尿酸上昇，総コレステロール上昇，K上昇，尿糖陽性	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛，背部痛，側腹部痛	
神経系障害		浮動性めまい，味覚異常，頭痛，傾眠	
精神障害		不眠症	幻覚
腎及び尿路障害		排尿困難，膿尿，排尿躊躇，クレアチニン上昇，BUN上昇，尿蛋白陽性	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		咳嗽，鼻乾燥，咽頭不快感	
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥，湿疹，そう痒症，発疹，蕁麻疹	
血管障害		潮紅，高血圧	

コハク酸ソリフェナシン（ベシケア®）の添付文書（2008年2月改訂 第4版）から抜粋

塩酸プロピペリン（バップフォー®）

市販後調査（使用成績調査および特別調査）における副作用評価可能症例は11087例であり、副作用発現率は9.9%（1094例）であった。主な副作用は口渇4.8%、便秘0.9%、腹痛0.4%等の消化器症状、排尿困難1.7%、残尿感0.6%等の泌尿器系症状であった。

なお、塩酸プロピペリン（バップフォー®）の投与により、以下の副作用の発現が予想される。詳細は塩酸プロピペリン（バップフォー®）の添付文書を参照

(1) 重大な副作用

- ① 急性緑内障発作
- ② 尿閉
- ③ 麻痺性イレウス
- ④ 幻覚・せん妄
- ⑤ 腎機能障害
- ⑥ 横紋筋融解症
- ⑦ 血小板減少症
- ⑧ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）
- ⑨ QT 延長、心室性頻拍
- ⑩ 肝機能障害

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	口渇			
泌尿器		排尿困難、残尿感		

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		めまい、頭痛	しびれ、眠気	意識障害（見当識障害、一過性健忘）、パーキンソン症状（すくみ足、小刻み歩行等の歩行障害、振戦等）、ジスキネジア
循環器			動悸、血圧上昇	徐脈、期外収縮、胸部不快感
過敏症		掻痒、発疹	蕁麻疹	
眼		調節障害	眼球乾燥	
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇		
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇	
血液		白血球減少		
その他			倦怠感、浮腫、脱力感、味覚異常、腰痛、嗝声、痰のからみ	咽頭痛

塩酸プロピペリン（バップフォー®）の添付文書（2009年12月改訂 第11版）から抜粋

9.2. 薬物相互作用

本試験において、コハク酸ソリフェナシンおよび塩酸プロピペリンの添付文書により薬物相互作用の可能性があるために併用注意の薬剤については、いずれも併用禁止薬に規定されている。

(5.5.1 禁止される治療法、併用禁止薬を参照のこと)

9.3. 予測される副作用による処置

予測される副作用として、排尿困難や尿閉が考えられる。排尿困難や他の有害事象が発現した際には、試験責任医師または試験分担医師は適切な処置を行い、試験継続が困難と判断した場合には試験治療を中止する。尿閉が発現した場合には速やかに試薬の投与を中止するとともに、導尿等の適切な処置を行う。(5.5.1 禁止される治療法、併用禁止薬を参照のこと)

9.4. 有害事象発現時の対応

試験責任医師または試験分担医師は全ての有害事象について、その因果関係（例えば試験治療か他の疾患によるものかなど）を判定するための十分な情報を入手し、因果関係を判定した

結果を症例報告書に記載する。さらに、有害事象またはその後遺症が持続している場合は、試験中止後も追跡調査する。追跡調査はその有害事象または後遺症が消失するか、試験責任医師または試験分担医師が容認し得る程度に安定するまで続けるものとする。なお、試験治療との因果関係は「9.5.6 試験治療との因果関係」に示す基準に基づいて5段階に分けて評価する。

9.5. 有害事象に関する用語の定義

9.5.1. 有害事象

試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または病気のことであり、本試験治療との因果関係の有無は問わない。

9.5.2. 副作用

投与量にかかわらず、試験治療に対するあらゆる有害で、意図しない反応（臨床検査値の異常変動を含む）、すなわち有害事象のうち、本試験治療との因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応をいう。（9.5.6 試験治療との因果関係項参照）

9.5.3. 重篤な有害事象

有害事象のうち、次のいずれかに該当するものをいう。重篤な有害事象とは、投与量を問わず、発現する以下の事象を指す。

- 1) 死亡に至ったもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 入院または入院・加療期間の延長が必要となったもの
- 4) 永続的または重大な機能不全に陥ったもの
- 5) 先天異常を来したもの
- 6) その他の重大な医学的事象

死亡、生命を脅かす事象、あるいは入院を要する事象とはならなかった場合でも、被験者を危機にさらしたり、上記のいずれかの結果に至らぬよう内科的あるいは外科的処置を要すると医学的に判断される場合は重篤な有害事象とみなされる。

9.5.4. 重要な有害事象

重篤な有害事象（9.5.3.項参照）に該当するもの以外で、次のいずれかに該当するものを重要な有害事象として取り扱う。

- 1) 試験治療が中止された、または中止すべきだったもの
- 2) 試験治療の薬剤（コハク酸ソリフェナシンまたは塩酸プロピペリン）が減量、または休薬されたもの
- 3) 重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかったもの

9.5.5. 予測できない副作用

副作用のうち、試験治療として用いる薬剤（コハク酸ソリフェナシンおよび塩酸プロピペリン）の添付文書等に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質、症状の程度または発現数、発現頻度、発現条件等の発現傾向が記載内容と一致しないもの。

9.5.6. 試験治療との因果関係

以下の基準により、因果関係を「1. 関係なし」と判定されたもの以外を副作用および不具合（臨床検査値の異常を含む）とする。

(1) 関連なし

その有害事象の発現と試験治療との因果関係があるとする妥当性がないもの

(2) 可能性小

有害事象が試験治療の使用により発現した可能性がある場合、即ち他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合

(3) 可能性大

有害事象が試験治療の使用により発現した可能性がある場合、即ち他の理由による可能性がほとんどない有害事象、あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象

(4) 関連あり

他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象

(5) 関連不明

評価のための材料あるいは情報が不足し、試験治療との関連性の判定が不可能である場合。または、事象発現と試験治療実施との時間的な関係が無く、他の原因が見出せない場合

9.5.7. 有害事象の重症度判定

(1) 軽度

通常、一過性で被験者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度
（正常な活動が可能である）

(2) 中等度

被験者の日常生活に多少の支障をきたし、十分な不快感を与え、治療を要する程度
（活動に不快感を伴う）

(3) 高度

被験者の日常生活の遂行に大きな支障があり、治療を要する程度
（正常な活動が困難である）

9.6. 有害事象の記録

試験責任医師または試験分担医師は、試験治療開始後に発現した新たな有害事象について、その内容、重篤区分（重篤、非重篤）、重症度、発現・増悪の日時および確認日、消失日時、処置、転帰および転帰確認日ならびに試験治療との因果関係を症例報告書に記入する。試験責任医師または試験分担医師が臨床上重要と判断した臨床検査値の異常変動については、その根拠とともに症例報告書に記入する。有害事象と試験治療との因果関係については、判定の根拠を症例報告書に記入する。

9.7. 重篤な有害事象の報告

試験治療との因果関係の有無にかかわらず、重篤な有害事象が発現した場合は、試験責任医師または試験分担医師は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、当該医療機関により定められた手順に従い、速やかに当該医療機関の長ならびに本試験に関わる事務局に

報告する。また、試験責任医師は、必要と認めた場合は試験治療として用いている薬剤の製造販売元（医薬品情報担当者）に対しても有害事象報告を行う。

試験治療として用いている薬剤の製造販売元は、試験責任医師または試験分担医師から重篤な有害事象の報告を受けた場合は、必要に応じて（重篤な有害事象のうち、「副作用による死亡例」、「死亡につながるおそれのある副作用」、「重篤で予測できない副作用」は規制当局への報告が必要である）、定められた期間内に規制当局に報告する。

本試験に関わる事務局は、副作用による死亡例、死亡につながるおそれのある副作用、重篤で予測できない副作用が発現したとの報告を受けた場合は、当該情報を試験に参加しているすべての試験責任医師に連絡し、試験責任医師は医療機関の長に報告する。

10. 症例の取り扱い及び統計解析

10.1. 解析対象

10.1.1. 安全性解析対象

試験に組み入れられた全ての症例を安全性の解析対象とする。

10.1.2. 有効性解析対象

服薬状況が「1. ほとんど毎日服用している」以上であれば採用することとする。その他の条件については症例固定のための検討会メンバーにて決定する。

10.1.3. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順

途中中止した症例については、できるだけ可能な検査・調査を中止時点においても実施し、FAS (Full Analysis Set) の結果として集計する。なお、欠落や不採用となったデータについては欠測値として取り扱う。

10.2. 解析方法

10.2.1. 背景因子

被験者の背景因子に関して、事前検査として実施された被験者背景因子項目及び主・副次的評価項目について、カテゴリ項目に関しては頻度分布（例数、%）、連続量に関しては要約統計量（例数、平均値、中央値、最小値、最大値）を求める。

10.2.2. 有効性評価

投与開始前ならびに投与終了時における要約統計量を計算するとともに、投与前後の対応のある t 検定を用いて検討する。

10.2.3. 安全性評価

全ての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。試験治療開始後に認められた副作用（有害事象のうち試験治療との因果関係を否定できない事象）は集計するとともに、発現症例数、件数および発現割合を算出する。なお、因果関係にかかわらず、すべての有害事象についても同様の集計を行う。

11. 試験の品質管理および品質保証

11.1. データの品質管理および品質保証

試験の実施ならびにデータの作成、記録および報告が試験実施計画書に遵守して行われることを、各試験実施医療機関が確認する。

11.2. 症例報告書の記入上の注意

症例報告書の作成などにおいては、被験者の氏名およびイニシャルは用いず、被験者識別コードで特定するなど、被験者のプライバシーの保護に努める。

11.3. 試験の終了

研究責任医師は、試験終了後、速やかに医療機関の長に試験の終了報告書を提出する。

12. 公表に関する取り決め

本試験実施計画書に基づいて行われた試験成績は、研究会および実施医療機関の共有のものとする。成績の公表に関する事項は、本試験に関する事務局により決定する。公表の際には被験者の秘密を保全する。

13. 試験実施体制

本試験は、次のメンバーからなる研究組織により計画・実施する。

13.1. 試験研究会

・試験代表者 柿崎秀宏（旭川医科大学腎泌尿器外科学教授）

・本試験に関わる事務局および問い合わせ先：

責任者：柿崎秀宏（旭川医科大学腎泌尿器外科）

（住所）旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

（電話）0166-68-2533

（FAX）0166-68-2539

〔業務内容〕

試験の計画の立案を行い、実施医療機関への試験の依頼、多施設間の調整、試験結果の取りまとめ、報告書の作成及び内容の確認、試験の品質管理などの業務に直接関わる責任者である。

13.2. 試験実施基幹施設および試験責任医師：

旭川医科大学 腎泌尿器外科 柿崎 秀宏

自治医科大学 小児泌尿器科 中井 秀郎

東京大学 コンチネンス医学講座 井川 靖彦

13.3. 登録センター・データ管理・統計解析

自治医科大学地域医療学

石川鎮清

自治医科大学医療情報学

三重野牧子

14. 試験実施期間

2012年4月 ～ 2017年3月

15. 金銭の支払いおよび健康被害補償

15.1. 患者への費用負担

患者への負担軽減費の支払いについては、行わないこととする。(本試験が通常の診療範囲内であることから、患者への負担軽減費用は支払わない。また、治験時の特定療養費の対象とはならないため保険診療の自己負担分は通常どおり患者負担とする。)

15.2. 健康被害補償

試験責任医師または試験分担医師は、本試験で発生した被験者の健康被害に対し、必要かつ適切な処置を行うこととする。また、本試験の遂行の前に臨床研究保険に加入し、薬剤の副作用に起因する被害についてはこれにより補償する。

16. 薬剤に関する問い合わせ先

コハク酸ソリフェナシン

製造販売元：アステラス製薬 株式会社

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2-3-11

電話：0120-189-371 (DI センター)

塩酸プロピペリン

製造販売元：大鵬薬品工業株式会社

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27

電話：0120-20-4527 (製品情報部 医薬品情報室)