

別添

# 術後非オピオイド鎮痛新薬の臨床試験 デザインに関する技術ガイドライン

2023年6月

## 目次

一、概要 .....	1
二、全体的な考慮事項 .....	2
三、初期臨床試験 .....	4
四、検証的臨床試験 .....	6
(一) 試験デザイン .....	6
(二) 登録集団の特徴 .....	7
(三) 有効性評価指標 .....	9
(五) 安全性評価 .....	12
五、参考文献 .....	12

# 術後非オピオイド鎮痛新薬の臨床試験デザインに関する技術ガイドライン

## 一、概要

術後疼痛（postoperative pain）は、体性痛や内臓痛を含む手術直後に発生する急性侵害受容性疼痛であり、通常3-7日しか持続せず、外傷性手術や人工関節置換術など長時間の機能的運動を必要とする手術では、数週間の鎮痛が必要になることもある。手術後の短期間の不十分な疼痛管理は、患者の循環器系、呼吸器系、消化器系、泌尿器系および機能に影響を及ぼし、患者の睡眠に影響を及ぼし、術後の回復を促進せず、慢性疼痛に発展することさえある。

従来、鎮痛薬はオピオイドと非オピオイドの二種類に大別される。オピオイド鎮痛薬は、その鎮痛力の強さによって強オピオイドと弱オピオイドに細分化される。軽度から中等度の術後疼痛の場合、非オピオイド鎮痛薬や弱オピオイドの単剤療法または併用によって満足のいく鎮痛を達成できるが、中等度から重度の術後疼痛には強オピオイドが必要になることがよくある。強オピオイドは中等度から重度の痛みに効果的であるが、呼吸抑制、過度の鎮静、吐き気、嘔吐、便秘、尿閉、皮膚掻痒症など、一部の患者では耐え難い副作用もあり、身体的および精神的依存を引き起こす傾向もある。従って、高い有効性と優れた安全性を持ち、薬物依存のリスクがない革新的な非オピオイド鎮痛剤の開発は、明確な臨床的価値がある。

中国における術後非オピオイド鎮痛新薬の臨床研究開発を科学的に指導し標準化するため、国内外の関連技術ガイドラインに基づき、中国での術後非オピオイド鎮痛新薬の臨床試験デザインに関する技術ガイドラインが策定され、臨床試験デザインの科学性を向上させ、関連する技術要件を明確にする。

このガイドラインは、医薬品の研究開発ユニットおよび臨床研究ユニットの参考となるもので、主に術後鎮痛の開発を目的とした非オピオイド新薬の臨床試験デザインに適用される。このガイドラインは、末梢のオピオイド受容体に作用し、中枢神経系に影響を与えない術後鎮痛薬の臨床試験デザインにも使用できる。ブリッジング研究を必要とする非オピオイド鎮痛薬の後発品も、臨床試験デザインの技術的なポイントを参照できる。

このガイドラインを適用する際には、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、ICH）及び国内外で公開されているその他の関連技術ガイドラインも併せて参照する必要がある<sup>[1-5]</sup>。このガイドラインは、そのような医薬品の臨床評価に関する医薬品監督管理部門の現在の見解と理解を示しているに過ぎない、強制的な法的拘束力はない。

## 二、全体的な考慮事項

### 臨床的位置付け

現在、軽度から中等度の術後疼痛は、非オピオイド鎮痛薬や弱オピオイドの単剤療法または併用によって満足のいく有効性が得られる。軽度から中等度の術後疼痛の治療を目的として開発された革新的な非オピオイド薬は、単剤でも十分な疼痛制御を実現することができるはずである。

現在、重大な副作用なしに中等度から重度の術後疼痛を効果的に制御できる単一の薬剤は存在しない。中等度から重度の術後疼痛を目標とする革新的な非オピオイド薬を開発する場合、単剤で満足のいく有効性を達成できる薬剤の開発が奨励されている。単剤療法が不十分な場合は、オピオイドとの併用も許容できる開発戦略である。中等度から重度の疼痛の治療において、オピオイドと併用する革新的な薬剤の開発目標には、併用レジメンでは単剤で制御できない疼痛の緩和（すなわち、ある疼痛パターンにおいて、いずれかの薬剤の単剤療法よりも併用療法がより効果的である）、または関連する副作用を軽減するためのオピオイド使用の削減が含まれる。オピオイド使用を削減するための研究戦略において、オピオイドの削減が、オピオイド関連の副作用の臨床的に有意な減少、または術後の早期回復（胃腸機能、尿閉の発生率の低下、随意運動など）や医療的監視から離れるために要する時間の短縮などの術後の機能回復などの利益をもたらすことを実証する必要があることに注意すべきである<sup>[6]</sup>。

### 臨床試験に関する全体的な要件

術後鎮痛薬の臨床試験で選択された患者に対する手術の種類を以下「モデル」という。

軽度から中等度の痛みを和らげるといっても、中等度から重度の痛みを和らげるということを意味するものではないと一般的に信じられている。ただし、中等度から重度の痛みに有効であることが証明されれば、軽度から中等度の痛みに対しても有効であることが合理的に期待できるが、異なる痛みの強さを和らげるための用量の合理性については、研究データによる裏付けが必要である。

同じ作用機序を持つ上市されている非オピオイド鎮痛薬については、体性疼痛および体性・内臓混合痛の各モデルのうち1つを検証することで、「術後鎮痛」の適応をサポートすることができる。新しい作用機序を持つ鎮痛薬は、そのターゲットに応じて適切なモデルを選択し、適用範囲を決定することができる。

術後鎮痛薬の上市のために完了する必要がある臨床試験の数は、薬物メカニズムが検証されているかどうか、申請する適応症の範囲、選択したモデル、臨床試験デザインの検査効果が十分であるかどうかなどに関連しており、具体的な数を特定することは困難であるが、一般的には、適切に実施された無作為化二重盲検比較試験が2つ以上必要である。

### 三、初期臨床試験

新しい作用機序を有する革新的医薬品は、「革新的医薬品の臨床薬理学研究技術ガイドライン」を参考に、体系的な研究を実施する必要がある。

#### 薬物動態試験

最初のヒト試験には一般的に健康な被験者が選ばれ、忍容性と薬物動態試験が同時に実施される。痛みは身体の生理機能の変化を引き起こし、それが生体内の薬物の分布と代謝に影響を及ぼす可能性があるため、臨床開発においては、対象集団と健康な被験者の薬物動態の違いの可能性に注意を払う必要がある。さらに、髄腔内投与などの特別な投与経路では、倫理的要件に従って術後疼痛のある患者を選択できる。

現在、痛みを表す公に認められたバイオマーカーはない。開発提案された医薬品の作用機序や適用集団に適したバイオマーカーの開発を奨励する。

#### 探索的研究

用量反応性試験は、鎮痛剤の有効性を証明する上で重要な部分である。末梢に作用する非オピオイド鎮痛薬の場合は、曝露と反応の関係を研究することが奨励される。用量反応性試験では、性別、年齢、教育レベルなど、各用量群と対照群間の疼痛評価に影響を与える集団特性の構成比のバランスに注意を払う必要がある。

研究の初期段階において、可能な限り薬剤に適した鎮痛モデルを探索し、薬剤の鎮痛効果、作用発現時間、維持時間などを明らかにし、第Ⅲ相臨床試験のモデル選択の基礎を提供することが奨励される。異なる外科的処置および集団は、術後疼痛の異なる特徴を有する、すなわち、疼痛の性質（体性痛または内臓痛）、疼痛の強度およびその変化経過（ピーク強度の大きさ、ピークの発生時間、疼痛持続時間）は、異なる手術および患者の間で明らかに不均一である。均質集団における検査効率はより高いと一般に考えられているため、検証的試験ではいくつかの代表的な手術モデルが用いられることが多い。

術後の疼痛緩和が不十分または不適切であった場合の結果は、手術によって異なる<sup>[7]</sup>。例えば、術後疼痛は一般的には自然に痛みを和らげる傾向があるが、疾病や外科的損傷による痛みを慢性化する傾向もある。一部の特定の手術の周術期ケアのさまざまな要件は、術後の回復を改善するために早期運動を重視するなど、さまざまである。従って、検証的試験における有効性および安全性の観察指標、観察時間、改善薬の選択などの重要な試験パラメータは、特に新しい作用機序を持つ薬剤や新しい治療コンセプトに適用される薬剤を開発する場合、既存の規格に劣らない基準に基づいて個別に検討する必要がある。探索的試験で十分に検討する必要がある。

構造的に類似または同一の標的薬に基づいて開発された新薬については、それら自体の薬理作用、他の薬物との相互作用のリスク、および投与経路や投与部位の変更に関連する新しいリスクなど、既知の安全性リスクを早期に検討する必要がある<sup>[8]</sup>。

## 四、検証的臨床試験

### (一) 試験デザイン

無作為化、二重盲検、プラセボ対照は、鎮痛薬の臨床試験の標準的なデザインとして認められている。

#### 無作為化

性別、年齢、手術の種類などは疼痛評価に明らかな影響を及ぼすため、臨床試験の無作為化において、群間のバランスに注意を払う必要がある。

#### 対照

検証的臨床試験では、対照としてプラセボを使用することが必要である。疼痛評価の主観的な性質上、実薬のみを選択する非劣性臨床試験は、実際に効果のない薬物より劣っていないと結論付ける可能性があるため、実薬のみを対照として使用する非劣性仮説の検証的試験は一般的に受け入れられない。しかし、臨床的に選択可能な鎮痛薬の数が増えるにつれて、既存の選択可能な薬物、特に同じ作用機序を有する市販薬に対する新規開発薬の相対的な有効性と安全性の特性を反映するために、実薬を対照として使用する臨床試験が全体的な臨床開発計画において必要である。検証的臨床試験におけるプラセボおよび実薬対照の3群試験が奨励される。



## 改善薬の使用

臨床試験における倫理的な理由から、鎮痛薬の臨床試験では、改善薬の使用を認めなければならない。統計計画は、研究の目的に応じて改善薬使用の付随するイベントを十分に考慮し、合理的な治療戦略を立てる必要がある。疼痛改善量を主な有効性指標として薬物の有効性を評価する場合、改善薬が群間でバランスが取れていること、あるいは試験群での改善薬使用量が対照群よりも少ないことを前提とすべきである。改善薬の使用量、使用期間、頻度は、薬物作用の特徴を間接的に反映する指標として使用される。

## 観察時間

術後の急性疼痛は通常3-7日間続き、半減期の短い薬剤は通常複数回の投与が必要であり、複数回の投与による有効性と安全性を観察する必要がある。有効性観察の時間は、モデル疼痛の一般的な変化規則に依存し、最低でも24時間以上、一般的に有効性評価は48時間以上であることが推奨される。安全性評価は、一般に、被験者が医学監視環境から離れ、被験薬の最終投与から3-7消失半減期を下回らなく、又は薬物の非臨床、早期臨床安全性情報に基づいて決定されるまで継続すべきである。局所治癒を調べる必要がある外科的切開部への局所投与など、一部の特別な薬物については、適切な要件を満たす必要がある。

## (二) 登録集団の特徴

臨床試験に登録された集団の均質化は、モデル検査の感度を向上させることができるが<sup>[9]</sup>、臨床試験における集団範囲が狭すぎると、臨床診療でより広い集団を代表することは困難である。

検証的試験のモデルには、一般に体性疼痛と内臓痛のモデルを含める必要があり、製品の特性に応じて適切なモデルを選択することもできる。

## モデル選択

手術の種類は疼痛強度と関連しており、一部の手術では術後患者において中等度から重度の疼痛の割合が高く<sup>[10,11]</sup>、臨床試験のスクリーニング失敗率を低下させる可能性がある。異なる種類の手術を組み合わせることで、異質性により検査の効果が低下する可能性がある。臨床試験モデルの選択には、薬物の作用機序、モデルのスクリーニング成功率、検査効果などの要素を総合的に考慮する必要がある。よく使われるモデルの例を表1に示す。治験依頼者は、薬物の特性に基づいて新しい臨床試験モデルを選択または開発することもでき、選択するモデルの疼痛特徴や検査効果に関する情報が不十分な場合は、臨床試験の初期段階で十分に検討する必要がある。

表1 一般的な術後鎮痛有効性試験の疼痛モデルの例

疼痛強度		軽度から中等度の疼痛 (一般 NRS $\leq$ 6 , VAS $\leq$ 60mm)	中等度の疼痛 (一般NRS $\geq$ 4, VAS $\geq$ 40mm)
疼痛 モデル	体性疼痛	皮膚の小手術	膝関節全置換術、人工股関節全置換術（重度）などの整形外科の大手術 膝関節とその以下の下肢手術、肩や背中の中手術、顎顔面外科手術（中等度）
	体性・内臓 混合痛	低侵襲性(腹腔鏡) 腹部・婦人科手術* 鼠径ヘルニア修復術、 静脈瘤	開腹・開胸手術、大血管（大動脈）手術 子宮摘出術

\*レベルIVの膵臓がん根治手術など、一部の腹腔鏡手術後の疼痛強度は、中等度から重度になる可能性がある。

### (三) 有効性評価指標

鎮痛効果は通常、鎮痛薬の評価の最も中心的な要素である<sup>[12]</sup>。鎮痛剤の臨床試験では、疼痛の強度を測定する必要がある。

疼痛は常に主観的なものであり、鎮痛効果は、認知・表現能力が十分な小児<sup>[13]</sup>や成人患者において、患者自身の申告による疼痛強度の評価を用いて測定されるべきである。一般に、安静時および運動時の疼痛強度を測定する必要がある。

年齢、教育レベル、文化背景が異なる集団では、疼痛測定ツールの使用の嗜好や信頼性・妥当性などの基準が異なることに注意すべきである<sup>[14]</sup>。使用される測定ツールの適合性は、高い信頼性・妥当性が認められるか、又は第II相試験段階で探索的検証を実施して検討しなければならない。

自己申告能力のない乳幼児、認知障害のある患者、持続的鎮静の患者などに対しては、医療関係者や介護者評価のための測定ツールがいくつか開発されているが、評価者間のばらつきがあるため、鎮痛効果の信頼性・妥当性を評価する手段としては広く受け入れられていない。これらの集団では、医療者による疼痛評価尺度を参考情報として測定することができる。

術後鎮痛薬の作用発現時間や作用維持時間は、その作用特性を評価する上で重要なパラメータである。投与のタイミングに応じて、現在、様々な測定方法がある。例えば、術中や術前に投与される薬剤については、薬物の有効性の喪失のマーカーとして、最初の治療鎮痛または自己調節鎮痛ポンプのプレス時間などの間接的な方法を使用することができる。疼痛の発現後に投与される薬剤については、「ダブルストップウォッチ法」などの患者の直接的評価に基づく測定することもできる。薬剤自体の特性に適した測定方法の開発を奨励する。

術後疼痛の臨床試験では、有効性の判定に影響を及ぼす複数の交絡因子が存在することが多く、鎮痛の有効性を評価するために二つ以上の主要な有効性指標を用いる必要がある場合もある。臨床試験の前に、有効性評価指標について規制当局とのコミュニケーションを奨励する。

## 1、主要な有効性指標

### 疼痛強度スコアに基づく主要な有効性指標

術後の疼痛は、一般的に一定期間持続し、徐々に軽減する傾向を示し、時には誘因となる要因によって増強し、少数の患者では慢性痛に変化することがある。痛みが消える前に、患者が経験する「疼痛量」の変化が臨床的に重要である。主要な有効性指標は、通常、術後期間中の「疼痛量」の変化を直接反映する必要がある。最も一般的に使われる指標は、疼痛強度差の合計（SPID, sum of pain intensity difference）である。術前または術中に薬剤を投与する場合、信頼できるベースラインの疼痛強度スコアを収集できないため、疼痛強度差を計算できず、疼痛強度スコアの時間的加重積分（AUC）のみを取得できる。AUCは、主要な有効性指標としても一般的に使用される。

疼痛スコアに基づくこれらの有効性の評価指標は、いずれも改善薬の使用の影響を受ける可能性がある。統計解析を行う際には、ウィンドウ期最悪観測値キャリーオーバー（wWOCF）などの手法を用いた後の補正感度解析を考慮する必要がある。AUC値を主要な評価指標として使用する場合、疼痛スコアに影響を与える他の薬剤（手術終了前に使用した他の鎮痛・鎮静剤など）要因も交絡する可能性があり、具体的な状況で検討する必要がある。必要に応じて二つ以上の主要な評価指標の設定を検討することができる。例えば、AUCに加えて、オピオイドの使用量、疼痛の発現時間の遅延を反映する指標などを追加する。なお、疼痛の発現時間の遅延が臨床的に有意であるかどうかは、他の予防的鎮痛薬の作用時間や群間のバランスなどの要因とあわせて判断することに注意する必要がある。

## モルヒネ使用量に基づく主要な有効性指標

強オピオイドの使用量を減らすことを目標として、中等度から重度の術後疼痛における強オピオイドと併用する革新的な非オピオイド鎮痛薬の臨床試験では、オピオイド（通常はモルヒネ）の使用量を主要な有効性指標の一つとして使用することができる。この場合、モルヒネの使用量は患者の疼痛経験を犠牲にして減少させるべきではなく、試験群の疼痛強度スコアは対照群の疼痛強度スコアより劣っていないべきである。モルヒネ節約の臨床的に意味のあるカットオフ値はまだ確立されていないため、臨床試験ではオピオイド関連の副作用の発生率（臨床的に意味のあるもの）や程度の低下も必要である。

疼痛強度に関する患者の自己評価データが確実に利用できない場合、医療関係者がオンデマンドで投与する、または患者によって制御されるモルヒネの減少量を代替指標として用いることができる。

## 2、副次的な有効性指標

すべての検証的試験は、試験薬とプラセボとの効果の違いを視覚的に反映できるように、疼痛強度スコア-時間曲線を提供すべきである。臨床的に意味のある主要時点の疼痛スコアの差及び/又はAUC、主要時点の疼痛強度スコア、主要時点の疼痛強度が軽度、中度又は重度の被験者の割合、改善薬の使用量、最初の使用時間、その他薬物の作用特性を反映する指標は、薬力学的評価のための参照を提供することができる。

## (五) 安全性評価

類似した構造または同じ作用標的を持つ非オピオイド鎮痛薬が既にある場合、臨床試験において構造または機序に関連した副作用に十分な注意を払う必要がある。例えば、局所麻酔薬の特徴的な副作用、心血管系の副作用、神経系の副作用、NSAIDsに関わる出血・血液凝固、創傷治癒、腎機能、心血管系、肝機能などの副作用である。オピオイドと併用する際に、鎮静、呼吸抑制、悪心、嘔吐、腹部膨満、尿閉、睡眠障害などのオピオイド関連の有害事象の発生率も注目すべきである。

投与経路が変更された改良型新薬の研究では、投与方法の変更による局所的な（外科的切開など）副作用や、製剤の変更によって引き起こされる薬物動態変化に関連する薬理学的な副作用（局所麻酔薬関連副作用など）も注目すべきポイントである。

## 五、参考文献

1. 国家医薬品監督管理局.国家衛生健康委員会.「薬物臨床試験品質管理規範（2020年）」.2020年4月.
2. 国家食品医薬品監督管理局.「薬物第I相臨床試験管理ガイドライン（試行）」.2011年12月.
3. 国家食品医薬品監督管理総局.「薬物臨床試験の一般的な考慮事項に関するガイドライン」.2017年1月.

5. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 「革新的医薬品の臨床薬理学試験技術ガイドライン」. 2021年12月.
6. Henrik Kehlet, Postoperative Opioid Sparing to Hasten Recovery. *Anesthesiology* 2005; 102:1083-5
7. Development of evidence-based recommendations for procedure-specific pain management: ROSPECT methodology *Anaesthesia* 2019, 74, 1298-1304 G. P. Joshi,<sup>1</sup> M. Van de Velde,<sup>2,3</sup> H. Kehlet,<sup>3,4</sup> and on behalf of the PROSPECT Working Group Collaborators
8. THE CLINICAL ASSESSMENT OF ANALGESIC DRUGS D.W. LITTLEJOHNS & D.W. VERE *Br. J. clin. Pharmacol.* (1981), 11, 319-332
9. Farrar, J. Advances in clinical research methodology for pain clinical trials. *Nat Med* 16, 184-1293 (2010). <https://doi.org/10.1038/nm.2249>
10. Heterogeneity in meta-analyses of treatment of acute postoperative pain: a review, *British Journal of Anaesthesia* 111 (6): 897-906 (2013)
11. Pain Intensity on the First Day after Surgery A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures *Anesthesiology* 2013; 118:934-44

12. 成人の急性術後疼痛に関する専門家コンセンサス、臨床麻酔学雑誌、2017、33 (9) : 911-917
13. K.A. Birnie et al.·PAIN, 160 (2019) 5-18 Recommendations for selection of self-report pain intensity measures in children and adolescents: a systematic review and quality assessment of measurement properties
14. 疼痛評価尺度の使用に関する中国専門家コンセンサス (2020版) 万麗、趙晴他「中華疼痛学雑誌」2020年16巻3期177-187ページ