

二日酔いの症状緩和に対する ロキソニンの有効性の検討

プラセボ対照無作為化二重盲検試験

- Hungovercome Study -

初版:2017年4月17日

研究責任医師:日本臨床研究学会 代表理事 原 正彦

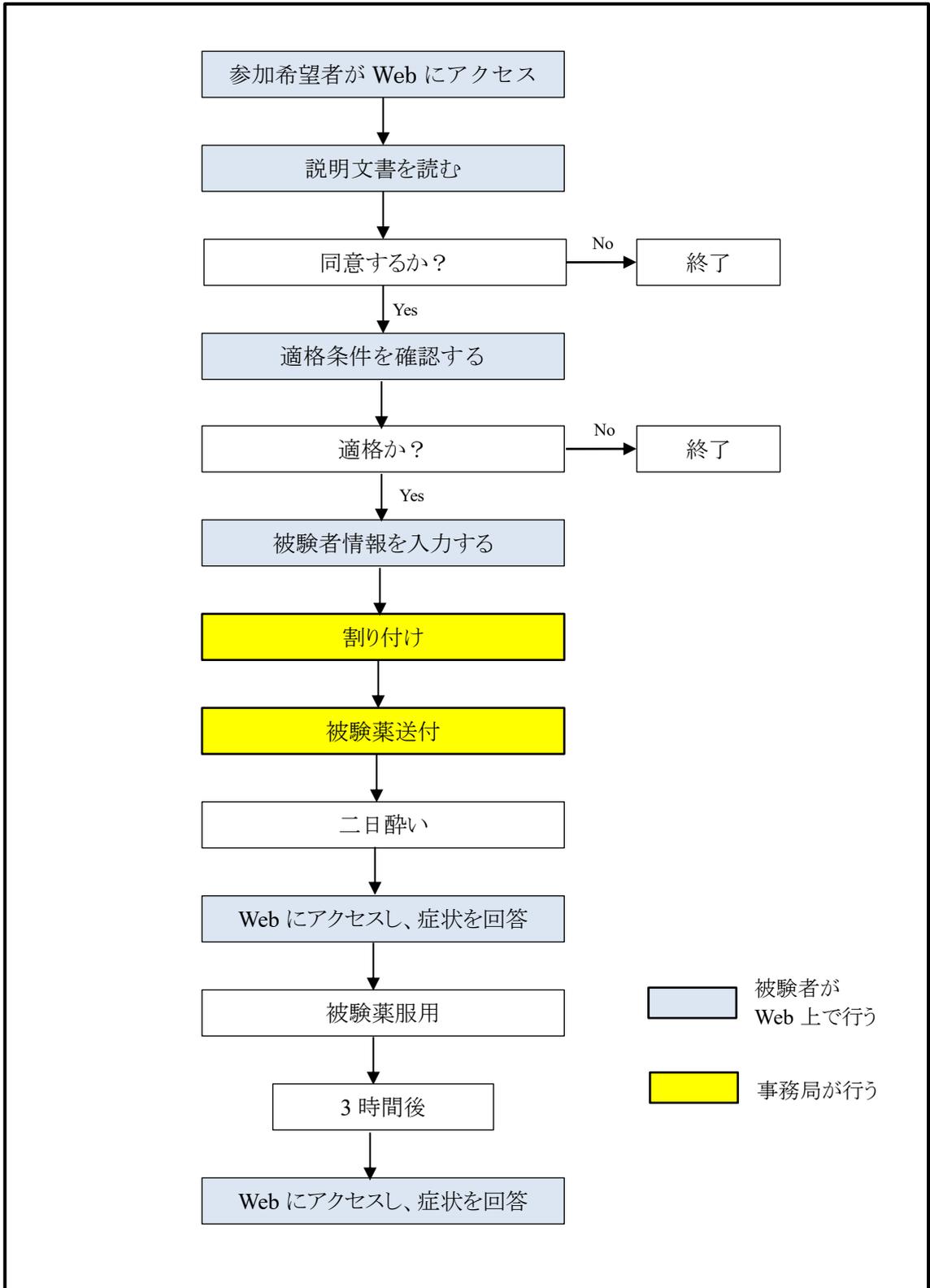
研究の概略

項 目	内 容
目 的	二日酔いの症状緩和に対するロキソの有効性の検討
対 象	症状として全身倦怠感を有する二日酔いの医療従事者
被験薬	ロキソプロフェン(商品名 ロキソニン錠 60mg)
選択基準	以下の①から③までの全項目を満たしたものを本研究の対象とする。 ① 日本の医師免許を有するもの ② 投与前日に飲酒をし、投与日に二日酔いの症状として全身倦怠感を有するもの ③ 本研究参加の説明を理解し、本人の自発的意思による研究参加への同意を得られるもの
除外基準	同意取得前の適格性判定時に以下の①～⑬までのいずれかに抵触した場合には、本研究の対象とはしない ① 消化性潰瘍のあるもの ② 重篤な血液の異常のあるもの ③ 重篤な肝障害のあるもの ④ 重篤な腎障害のあるもの ⑤ 重篤な心機能不全のあるもの ⑥ 悪性腫瘍の合併又は既往のあるもの ⑦ 本剤の成分に過敏症のあるもの ⑧ アスピリン喘息又はその既往のあるもの ⑨ 全身性ステロイドを投与しているもの ⑩ 妊婦、妊娠している可能性のあるもの、又は授乳中のもの ⑪ 本研究参加3ヶ月以内に他の臨床試験(治験又は臨床研究)に参加していたもの ⑫ 精神疾患等により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任医師又は研究分担医師(以下、研究責任医師という)が判断したもの ⑬ その他、研究責任医師の判断により、本研究への参加が不相当と考えられたもの
被験者の同意	研究に参加を希望する者が、自ら Web 上で説明文書を読んで理解し、内容を理解した場合に、Web 上の「同意」ボタンを押すことによって研究参加に同意したものとみなす。

研究方法	プラセボ対照無作為化二重盲検試験
研究スケジュール	本文に記載
併用禁止薬	<ul style="list-style-type: none"> ・非ステロイド系消炎鎮痛剤 ・その他あらゆる鎮痛薬、制吐薬 (ナウゼリン、プリンペラン、トラベルミン等)
併用注意薬	<ul style="list-style-type: none"> ・クマリン系抗凝固剤(ワルファリン) ・ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等) ・メトトレキサート(炭酸リチウム) ・リチウム製剤 ・チアジド系利尿薬(ヒドロフルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等) ・スルホニル尿素系血糖降下剤(トリブタミド等) ・降圧剤(ACE 阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤等)
観察・検査スケジュール	本文に記載
目標症例数	<p>目標登録症例全 500 例(うち投与症例 150 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ① ロキソニン群:250 例(うち投与症例 75 例) ② プラセボ群 250 例(うち投与症例 75 例) <p>但し、研究期間内に投与症例の達成が見込めないと判断された場合には、目標登録症例数を各群 1000 例まで加増してもよいこととする。</p>
主要評価項目	被験薬服薬 3 時間後の倦怠感の VAS 評価改善度
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ① 被験薬服薬 3 時間後頭痛の VAS 評価改善度 ② 被験薬服薬 3 時間後嘔吐・嘔気 of VAS 評価改善度 ③ 被験薬服薬 3 時間までの有害事象発生割合 ④ 教育効果に関する調査項目
統計解析方法	<p>主評価項目である被験薬服薬 3 時間後の倦怠感の比較は、多変量線形回帰分析を用いて行う。回帰モデルには服薬前の倦怠感と、層別因子である性別を共変量として投入する。副次評価項目である被験薬服薬 3 時間後の頭痛、嘔吐・嘔気の比較についても同様の解析を行う。被験薬服薬 3 時間までの有害事象発生割合については、必要に応じて記述統計、検討を行う。また適宜その他の情報ベースライン情報や、研究終了時に収集する教育効果に関する調査項目についても、治療効果との関連について検討する。</p> <p>統計解析は両側検定で 5%を有意水準とする。解析は R(version 3.2.2, F Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)で行う。</p>
研究実施期間	2017 年 6 月 1 日 ~ 2019 年 3 月 31 日
被験者登録期間	研究実施許可日 ~ 2019 年 3 月 31 日

研究責任者	日本臨床研究学会 代表理事 原 正彦
資金提供者	一部クラウドファンディングにて募集(※日本臨床研究学会)
その他の研究組織	本文に記載

【シェーマー】



目 次

1. 緒言	1
2. 始めに	1
3. 研究の目的	2
3.1 研究目的	2
3.2 対象疾患	2
3.3 目標症例数	2
3.4 試験法	3
3.5 試験物名及びその概要	3
3.6 研究期間	3
4. 適格基準	3
4.1 選択基準	3
4.2 選択基準設定の根拠	3
4.3 除外基準	3
4.4 除外基準設定の根拠	4
4.5 併用禁止及び併用注意薬	4
4.5.1 併用禁止薬	4
4.5.2 併用禁止薬設定の根拠	4
4.5.3 併用注意薬	4
4.5.4 併用禁止薬設定の根拠	4
5. 割り付け	5
6. 被験者の同意	5
6.1 インフォームドコンセント	5
6.1.1 説明文書	5
6.1.2 同意文書	5
7. 登録	6
7.1 同意の取得	6
7.2 適格性の確認	6
8. 被験薬の投与	6
8.1 被験薬	6
8.2 被験薬の割り付け及び送付	6
8.3 被験薬の服薬及び結果報告	6
8.3.1 試験治療の開始	6

8.3.2 結果の報告	6
9. 主要評価項目及び副次評価項目	6
9.1 主要評価項目	6
9.2 主要評価項目設定の根拠	7
9.3 副次評価項目	7
9.4 副次評価項目設定の根拠	7
10. 臨床研究実施計画	7
10.1 研究デザイン	7
10.2 目標症例数	7
10.3 症例数設定の根拠	7
10.4 研究スケジュール	8
10.5 観察・検査項目	8
10.5.1 倦怠感	8
10.5.2 頭痛	8
10.5.3 嘔吐・嘔気	8
10.5.4 有害事象	8
10.5.5 教育効果	9
11. 被験者及び提供者の安全性の確保	9
11.1 基本的事項	9
11.2 有害事象の定義	9
11.2.1 重篤な有害事象の定義	9
11.2.2 重篤な有害事象発現時の対応	9
12. 臨床研究の中止基準及び手順	10
13. 症例報告書の作成	10
14. データマネジメント	10
15. 統計解析	10
16. 臨床研究の品質管理	11
17. モニタリング及び監査	11
18. 臨床研究の倫理的実施	11
18.1 倫理審査委員会	11
18.2 被験者の人権	11
18.3 個人情報保護	11
19. 記録等の保存	11
20. 健康被害の補償	11
21. 利益相反マネジメントに関する取り決め	12
22. 研究組織	12

22.1 研究責任医師	12
22.2 研究協力医師	12
22.3 倫理審査委員会	12
22.4 データマネジメント組織	12
22.5 統計解析責任者	13
22.6 研究事務局	13
23. 参考文献	13

1. 緒言

本研究は、「ヘルシンキ宣言(2013年 フォルタレザ改訂)」¹⁾、「人を対象とした医学系研究における倫理指針」²⁾、「を対象とした医学系研究における倫理指針 ガイダンス」³⁾、及びその他関連法規に基づいて倫理的及び科学的な原則を順守し実施する。

2. 始めに

二日酔いとは、酒などのアルコール飲料(エタノール)を、自身の代謝能力以上に摂取することにより引き起こされる不快な身体的状態のことをいう。一般的にはエタノールがアセトアルデヒドに代謝された結果、体内に残存したアセトアルデヒドが二日酔いの症状を引き起こすと言われているものの、その機序については諸説がある⁴⁾⁷⁾。

アルコールを摂取すると、体内でアルコールはアルコール脱水素酵素(アルコールデヒドロゲナーゼ)によりアセトアルデヒドに分解される。さらにアセトアルデヒドは、アセトアルデヒド脱水素酵素(アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ)により酢酸へと分解され、最終的には水と二酸化炭素に分解されることにより体外へと排出される。アルコールの中間代謝物質であるアセトアルデヒドは毒性が非常に強く、その毒性により引き起こされる症状が二日酔いであると言われている。つまり二日酔いの原因はアルコールそのものではなく、代謝過程におけるアセトアルデヒドによって引き起こされると考えられている。

一般的に二日酔いは悪酔いが翌日になって現れる状態を指すが、急性アルコール中毒とは異なり、生命に直接の危険はないものの、しばしば吐き気や頭痛などの著しい不快感を伴う。巷間、ロキソニンが二日酔いの予防や症状緩和に効果があるということが言われていたが、それを検証した研究はこれまで行われておらず、噂の域をでなかった。2015年に原正彦が日経メディカル社の協力を得て医師に対して行ったアンケート調査⁸⁾では有効回答数2,739人のうち、472人(17.2%)の医師が「二日酔いの症状緩和に対するロキソニンの効果」について、「聞いたことがある」と答え、467人(17.1%)が「実際に自分も服用している」と回答した。また、二日酔いの症状緩和に対して「有効である」と回答した医師は354人(12.9%)、「ロキソニンに限らずNSAIDは有効である」としたものが325人(11.9%)であった。しかしながら、否定的な意見も350人(12.8%)見られ、「よくわからない」としたものが1,710人(62.4%)であった。いずれの場合もハッキリとしたエビデンスに基づくものではなかった。

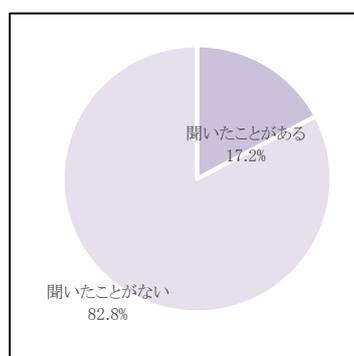


図1.二日酔いの症状緩和にロキソニンが有効だと聞いたことがあるか

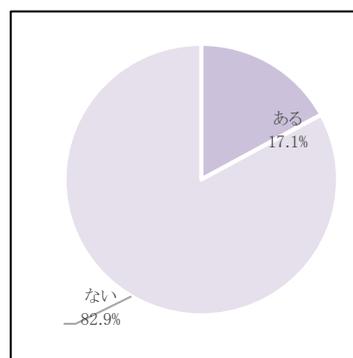


図2.二日酔いの症状緩和にロキソニンを服用したことがあるか

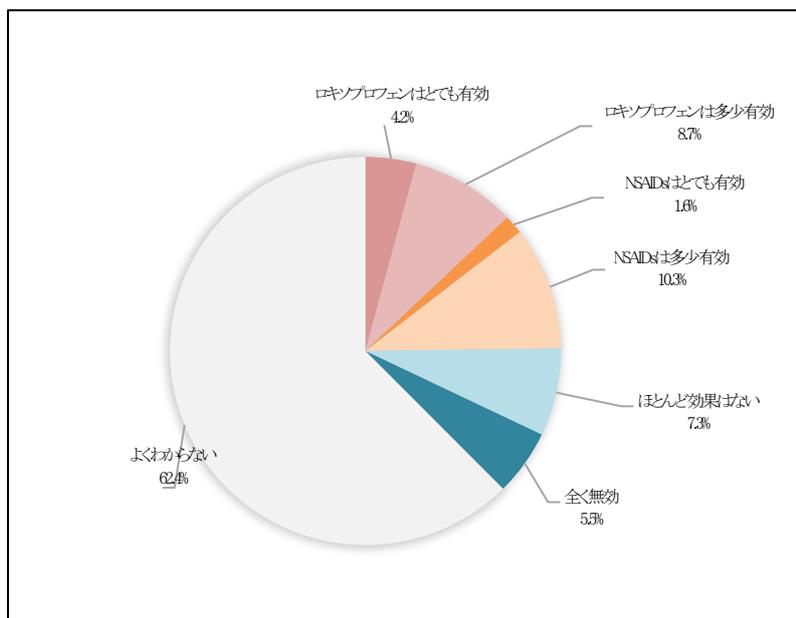


図 3.二日酔いの症状緩和にロキソニンは無効だと思うか

今回、我々はこれまで治療薬のなかった「二日酔い」に対してロキソニンが治療薬となりうるか否かをプラセボ対照無作為化二重盲検試験にて検証することとした。また、研究参加者を「医師」に限定することによって一般の医師の臨床研究に対する知識やリテラシーを向上させるために、日本初の「Physician's Study」として計画した。

3. 研究の目的

3.1 研究目的

二日酔いの症状緩和に関するロキソニンの有効性の検討。

3.2 対象疾患

症状として全身倦怠感を有する二日酔いの医療従事者

3.3 目標症例数

目標登録症例全 500 例(うち投与症例 150 例を予定)

- ① ロキソニン群:250 例(うち投与症例 75 例を予定)

- ② プラセボ群 250 例(うち投与症例 75 例を予定)

3.4 試験法

プラセボ対照無作為化二重盲験試験

3.5 試験物名及びその概要

以下の実薬及び対照薬を被験薬とする。

(1) 実薬:ロキソニン

商品名:ロキソニン錠 60mg

一般名: 和名:ロキソプロフェンナトリウム(JAN)、

洋名:Loxoprofen (JAN)

化学式: $C_{15}H_{18}O_3$

分子量:246.302g/mol

販売会社:第一三共株式会社

(2) 対照薬:プラセボ

商品名:非公開

販売会社:非公開

3.6 研究期間

2017年6月1日～2019年3月31日

4. 適格基準

被験者登録時に以下の選択基準の①と③を満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本研究の対象者とする。

4.1 選択基準

- ① 日本の医師免許を有するもの
- ② 投与前日に飲酒をし、投与日に二日酔いの症状として倦怠感を有するもの
- ③ 本研究参加の説明を理解し、本人の自発的意思による研究参加への同意を得られるもの

4.2 選択基準設定の根拠

- ① 本研究を「Physician's Study」とするために設定した
- ②～③ 適切な被験者を選択するために設定した。

4.3 除外基準

- ① 消化性潰瘍のあるもの
- ② 重篤な血液の異常のあるもの
- ③ 重篤な肝障害のあるもの
- ④ 重篤な腎障害のあるもの
- ⑤ 重篤な心機能不全のあるもの
- ⑥ 悪性腫瘍の合併又は既往のあるもの
- ⑦ 本剤の成分に過敏症のあるもの
- ⑧ アスピリン喘息又はその既往のあるもの
- ⑨ 全身性ステロイドを投与しているもの
- ⑩ 妊婦、妊娠している可能性のあるもの、又は授乳中のもの
- ⑪ 本研究参加 3 ヶ月以内に他の臨床試験（治験又は臨床研究）に参加していたもの
- ⑫ 精神疾患等により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任医師又は研究分担医師(以下、研究責任医師という)が判断したもの
- ⑬ その他、研究責任医師の判断により、本研究への参加が不相当と考えられたもの

4.4 除外基準設定の根拠

- ①～⑨ ロキソニンの添付文書⁹⁾より被験者の安全性を考慮して設定した
- ⑩ 妊婦及び乳児への安全性を考慮して設定した
- ⑪～⑬ 倫理的側面から設定した

4.5 併用禁止及び併用注意薬

4.5.1 併用禁止薬

- ・非ステロイド系消炎鎮痛剤
- ・その他あらゆる鎮痛薬、制吐薬(ナウゼリン、プリンペラン、トラベルミン等)

4.5.2 併用禁止薬設定の根拠

被験薬の有効性を明確にするために設定した。

4.5.3 併用注意薬

- ・クマリン系抗凝固剤(ワルファリン)
- ・ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等)
- ・メトレキサート(炭酸リチウム)
- ・リチウム製剤
- ・チアジド系利尿薬(ヒドロフルメチアジド、ヒドロクロロチアジド)
- ・スルホニル尿素系血糖降下剤(トリブタミド等)
- ・降圧剤(ACE 阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤等)

4.5.4 併用注意薬設定の根拠

ロキソニンの添付文書⁹⁾より安全性に考慮して設定した。

5. 割り付け

Redcap に入力された情報により適格性を確認したのち、適格症例の場合は、置換ブロック法により作成された被験薬割付コード表に従って、各層における若い薬剤番号から割り当てる。層別因子は性別(男・女)とする。

治験の盲検性を確保するために、治験薬割付責任者は、被験薬割付コード表に従い無作為に割り付けを行う。

6. 被験者の同意

6.1 インフォームドコンセント

「ヘルシンキ宣言」¹⁾及び「人を対象とした医学的研究における倫理指針」²⁾の規定に則り、本研究に対する参加は、責任医師から十分な説明を受けた後に、被験者本人の自由意思による自発的な参加によるものとする。ただし、本研究の性質上、研究の説明は Web 上に掲載したものを被験者自身が読み、内容について理解することとする。

本研究においては参加希望者を Web で登録する方式を採用した。この方式を採択した理由は、「二日酔い」の発生を予め予測することが困難であること、及び「二日酔い」で医療機関を訪れる患者はいないことから医療機関での研究の実施が難しいことと判断されたためである。従って、本研究におけるインフォームド・コンセントは全て Web 上で行い、6.1.1 の規定に従って用意された説明文書を参加希望者が自ら読んだ上で内容を理解し、自らの自由意志に従って研究参加に同意したものを被験者とした。

6.1.1 説明文書

研究責任医師等は、インフォームドコンセントを取得するにあたり、上記の法令等で規定された項目を含み、わかりやすい用語で作成した「説明文書」を用いて被験者に説明を行う。説明文書に記載すべき事項は上述のガイドライン等で規定されているが、特に「参加が被験者の自由意思によること」、「研究参加した場合の利益と不利益」、「参加を断った場合でも、不利益は被らないこと」、「参加しなかった場合に受けられる治療法」、及び「参加を承諾した場合であっても、いつでも自由に同意を取り消すことができること」については十分説明しなければならない。

6.1.2 同意文書

6.1 の規定通りに研究に参加を希望する者が、自ら Web 上で説明文書を読んで理解し、内容を理解した場合に、Web 上の「同意」ボタンを押すことによって研究参加に同意したものとみなす。この場合には、「被験者の自筆による同意参加の意思を文書にて取得しなければならない」という規定は適用しない。

被験者個人の同意の確認は、原則として「8.2 被験薬の割り付け及び送付」に規定された被験者の所属する医療機関への被験者名による被験薬の送付を持って行う(個人宅には送付しない)。ただし医療機関への送付が困難な場合は例外的に研究責任者の判断により個人宅への送付を行うこともあり得る。

7. 登録

以下の手順に従い被験者の登録を行う

7.1 同意の取得

研究責任医師等は、本臨床研究への参加候補となる患者に対し Web 上において説明文書を提供し 6.1.1 の手順に則り十分な説明を行った後に、本臨床研究への参加の同意を 6.1.2 の手順に従って得る。

7.2 適格性の確認

上記の手順で同意が得られた被験者は、Web 上で適格性の確認を行う。回答は被験者の自己申告とし、適格性に問題がない場合には試験薬の送付先等の入力画面に移り情報を入力する。情報が入力された被験者は自動的に登録される。

8. 被験薬の投与

8.1 被験薬

目標登録症例全 500 例(うち投与症例 150 例を予定)

- ① ロキソニン群:250 例(うち投与症例 75 例)
- ② プラセボ群 250 例(うち投与症例 75 例)

8.2 被験薬の割り付け及び送付

第 7 章の手順に従って登録された被験者に対し、予め割り付けられた被験薬を郵送にて送付する。ただし、原則として被験薬は被験者の所属する医療機関に登録された被験者名宛で送付することによって、被験者個人の同定とする(※ただし医療機関への送付が困難な場合は例外的に研究責任者の判断により個人宅への送付を行うこともあり得る)。

8.3 被験薬の服薬及び結果報告

8.3.1 試験治療の開始

登録された被験者は、研究期間内に「二日酔い」が起きた場合に、予め指示された通りに試験薬を服用する。

8.3.2 結果の報告

被験者は被験薬服用後に Web 上に設定された回答ページにアクセスし、服用前及び服用 3 時間後の身体状態について VAS スケールで回答する。

9. 主要評価項目及び副次評価項目

9.1 主要評価項目

被験薬服薬 3 時間後の倦怠感の VAS 評価改善度

9.2 主要評価項目設定の根拠

二日酔いの症状において日常生活に大きく影響を与えると推察される「倦怠感」を主要評価項目とした。また、ロキソニンの添付文書⁹⁾より、ロキソニンの吸収・代謝は服薬後、 C_{max} が 5.04 ± 0.27 ($\mu\text{g/mL}$)、 T_{max} が 0.45 ± 0.03 (h)、 $t_{1/2}$ が 1.22 ± 0.07 (h)であったことから、服薬 3 時間後には薬効を示していると考え、服薬 3 時間後の状態を測定することとした。

9.3 副次評価項目

- ① 被験薬服薬 3 時間後頭痛の VAS 評価改善度
- ② 被験薬服薬 3 時間後嘔吐・嘔気 of VAS 評価改善度
- ③ 被験薬服薬 3 時間までの有害事象発生率
- ④ 教育調査の調査項目

9.4 副次評価項目設定の根拠

副次的評価項目として「二日酔い」の時に訴えの多い「頭痛」及び「嘔吐・嘔気」を副次評価項目とした。また、安全性を評価するために有害事象発生率も同様に副次評価項目として設定した。評価時期の設定根拠については前項に同じ。また、本研究参加に起因する臨床研究に対する意識変化(教育的効果)の有無についても評価する。

10. 臨床研究実施計画

10.1 研究デザイン

プラセボ対照無作為化二重盲検試験

10.2 目標症例数

目標登録症例全 500 例(うち投与症例 150 例)

- ① ロキソニン群:250 例(うち投与症例 75 例)
- ② プラセボ群 250 例(うち投与症例 75 例)

10.3 症例数設定の根拠

事前調査に基づき、全身倦怠感 VAS のベースラインからの変化量の標準偏差を 13.79 とし、介入群の変化量はコントロール群より 7 小さくなると想定する。

スチューデントの T 検定を用い、両側の有意水準 5%で 80%の検出力を保持するためには各群少なくとも 62 名の被験者が必要である。ドロップアウト率を約 10%と想定すると、各群 70 名で計 140 名の被験者の登録が必要であるが、脱落率を多めに見積り 1 群 75 例とした。

上記の条件でサンプルサイズを算出した時に片群 75 例となるが、「二日酔い」は飲酒時に常に発生

するものではないことから、目標症例数を達成するためには登録症例数をかなり多く見込む必要があると考えられた。従って、各群の目標登録症例を250例とし、全500例(うち投与例数150例)を本研究における目標登録症例数とした。

ただし、投与症例達成が見込めないと判断された場合には、目標登録症例を各群最大1000例までは加増しても良いものとする。また、研究期間の途中で目標症例に達した場合には、登録を終了する。

10.4 研究スケジュール

【観察検査項目】

項目	登録	二 日 酔 い	服 薬 前	服 薬	服 薬 3 時 間 後
同意取得	○		—	—	—
適格性確認	○		—	—	—
被験者情報	○		—	—	—
前症状入力	—		○	—	—
被験薬服用	—		—	○	—
後症状入力	—		—	—	○

10.5 観察・検査項目

10.5.1 倦怠感

観察時点:服薬前、服薬3時間後

観察内容:二日酔いに起因する倦怠感の程度をVASスケールにて自己評価する。

10.5.2 頭痛

観察時点:服薬前、服薬3時間後

観察内容:二日酔いに起因する頭痛の程度をVASスケールにて自己評価する。

10.5.3 嘔吐・嘔気

観察時点:服薬前、服薬3時間後

観察内容:二日酔いに起因する嘔吐・嘔気の程度をVASスケールにて自己評価する。

10.5.4 有害事象

観察時点:服薬3時間後

観察内容:被験薬服薬後に発生した新たな症状を有害事象として調査する。

10.5.5 教育効果

観察時点:後症状入力時

観察内容:臨床研究に関する意識調査をアンケートにて回答する。

11. 被験者及び提供者の安全性の確保

11.1 基本的事項

被験者の安全性を確保するために研究責任医師等は、以下の事項を順守する。

- (1) 研究責任医師等は、被験者の選択基準及び除外基準を順守する。
- (2) 研究責任医師等は、被験者より重篤な有害事象の報告を受けた時には、その状態・転機等について調査を行う。

11.2 有害事象の定義

「有害事象」とは、被験者が本治療を受けた時以後に起きる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候(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、本治療との因果関係の有無は問わない。

11.2.1 重篤な有害事象の定義

「重篤な有害事象」とは症状の程度に関わらず、以下の基準に従って、判断されたものを言う。

- ① 死亡
- ② 死亡につながる恐れのあるもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要とされたもの
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながる恐れのあるもの
- ⑥ ①～⑤に準じて重篤なもの
- ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

11.2.2 重篤な有害事象発現時の対応

ロキソニン是一般用医薬品として薬局で市販されているほどに安全性が確立されている。しかしながら、今回の試験においては、研究責任医師が診療は行わず被験薬だけを送付して、二日酔いが発生した場合に服薬するという試験デザインになっていることから、被験者を医師に限定した。

ロキソニンの添付文書において、重篤な有害事象として「消化管障害」が記載されているが、被験者を医師に限定していることから、「重篤な有害事象」が発生した場合であっても被験者自身で適切な対応が取れるものと考え、特に研究責任医師による対応は考慮しなかった。

ただし、被験者より重篤な有害事象の発生が報告された時には、症状・転機等について調査するものとした。

12. 臨床研究の中止基準及び手順

本研究においては一般用医薬品又はプラセボを用い、二日酔いが起きた時に1回だけ服用する試験デザインであることから、臨床研究の中止については考慮しない。

13. 症例報告書の作成

本研究はEDC(Electronic Data Capture)システムである REDCap を用いて、症例登録、適格性確認、データ収集を行うものとする。

各症例データは、被験者が自ら Web 上のデータ入力画面に自ら入力するものとし、REDCap のデータを原資料及び症例報告書と規定する。

14. データマネジメント

本研究はEDC(Electronic Data Capture)システムである REDCap を用いて、症例登録、適格性確認、データ収集を行うものとする。データマネジメントは「日本臨床研究学会 Hungovercome 試験事務局」が担当し、データエントリー画面の構築、研究進捗の確認等のデータマネジメント業務を行う。

本研究におけるデータは被験者が自ら Web にて身体症状を自己評価し、VAS スケールで入力する試験デザインであることから、一般的な臨床研究のようなクエリーは発生しない。

15. 統計解析

・解析対象集団:

対象として適格と判断されたすべての被験者を最大解析対象集団と定める。

・主要評価項目(Primary endpoint):

被験薬服薬 3 時間後の倦怠感の VAS 評価

・副次評価項目(Secondary endpoint):

被験薬服薬 3 時間後頭痛の VAS 評価

被験薬服薬 3 時間後嘔吐・嘔気 of VAS 評価

被験薬服薬 3 時間までの有害事象発生割合

教育効果に関する各種調査項目

・解析方法:

主評価項目である被験薬服薬 3 時間後の倦怠感の比較は、多変量線形回帰分析を用いて行う。回帰モデルには服薬前の倦怠感と、層別因子である性別を共変量として投入する。副次評価項目である被験薬服薬 3 時間後の頭痛、嘔吐・嘔気の比較についても同様の解析を行う。被験薬服薬 3 時間までの有害事象発生割合については、必要に応じて記述統計、検討を行う。また適宜その他の情報ベースライン情報や、研究終了時に収集する教育効果に関する調査項目についても、治療効果との関連について検討する。

統計解析は両側検定で 5%を有意水準とする。解析は R(version 3.2.2, F Foundation for Statistical

Computing, Vienna, Austria)で行う。

16. 臨床研究の品質管理

第13章に定めた通りに、本研究においては REDCap のデータを原資料かつ症例報告書データとする。各症例データは被験者自身が入力する VAS スケールであるため、原資料の直接閲覧等は発生せず、かつロジカルチェック等の誤入力の確認作業も発生しない。

本研究における品質管理は、登録症例に割り付けられた被験薬が間違いなく送付されることを確認することで保証できるものとする。

17. モニタリング及び監査

全てのデータは、被験者自身が直接 EDC に入力することから、データマネジメントによる品質管理によって試験の質は担保されるものと考え、モニタリング及び監査は行わないこととした。

18. 臨床研究の倫理的実施

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言¹⁾に基づく倫理的原則に留意し、「人を対象とした医学系研究における倫理指針」²⁾及び本プロトコルを順守して実施する。

18.1 倫理審査委員会

「一般社団法人 日本臨床研究学会」の倫理審査委員会を本研究の倫理審査委員会とする。学会長の諮問を受け、臨床研究実施計画書(プロトコル)、同意説明文書、症例報告書の様式の記載内容等に基づき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究の実施及び継続について審議を行う。

18.2 被験者の人権

研究責任者等は、被験者の人権の保護の観点から被験者の状態や同意能力等を十分考慮する。

18.3 個人情報の保護

被験者の同意取得後のデータ管理及び症例の取り扱いにおいては全て連結匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理される。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されない等、被験者の個人情報の保護について十分に配慮する。

19. 記録等の保存

研究終了後の EDC データは、「一般社団法人 日本臨床研究学会」が適切に管理する。

20. 健康被害の補償

本研究は一般用市販薬を用いた試験であることから、健康被害が発生した場合には「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」の「健康被害救済制度」を適用する。

21. 利益相反マネジメントに関する取り決め

本研究は、研究責任者がクラウドファンディングにより募集し、実施するため考慮すべき利益相反は発生しない。

22. 研究組織

22.1 研究責任医師

施設名	所属・職名	氏名
一般社団法人 日本臨床研究学会	代表理事	原 正彦
責 務	本研究における全体の責任及び管理	

22.2 研究協力医師

施設名	所属・職名	氏名
福島県立医科大学	災害医療支援講座 特任准教授	本多 通孝
大阪大学大学院医学系研究科	社会環境医学講座 助教	北村 哲久
責 務	本研究における医学的アドバイス	

22.3 倫理審査委員会

施設名	住 所
一般社団法人 日本臨床研究学会 倫理審査委員会	〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田1丁目11番4-1000号 大阪駅前第4ビル10階 TEL: 06-6131-5495 FAX: 06-7635-7081
責 務	本研究の実施に係る倫理審査

22.4 データマネジメント組織

組織名	所 属	氏 名
一般社団法人 日本臨床研究学会	理事	玉城 方丈
責 務	・EDC 画面構築 ・進捗状況管理	

22.5 統計解析責任者

組織名	所属	
大阪大学大学院医学系研究科	社会環境医学講座 助教	北村 哲久
責務	<ul style="list-style-type: none"> ・割り付け業務 ・本研究によって得られた症例データの統計解析 	

22.6 研究事務局

施設名	住所
一般社団法人 日本臨床研究学会	〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田1丁目11番4-1000号 大阪駅前第4ビル10階 TEL: 06-6131-5495 FAX: 06-7635-7081
責務	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品送付 ・その他の事務的業務

23. 参考文献

- 1) 「ヘルシンキ宣言（フォルタレザ改訂）」、世界医師会、2013
- 2) 「人を対象とする医学系研究における倫理指針(平成26年)」、文部科学省、厚生労働省、告示第三号
- 3) 「人を対象とする医学系研究における倫理指針 ガイダンス(平成27年3月31日一部改訂)」、厚生労働省
- 4) A.N.Dueland, Headache: The Journal of Head and Face Pain, The Journal of Head and Face Pain, 55(7) 1045-1049, 2015
- 5) S.G.Hedlund, K.H.Kiessling, The Physiological Mechanism Involved in Hangover 1. The Oxidation of Some Lower Aliphatic Fusel Alcohols and Aldehydes in Rat Liver and their Effect on the Mitochondrial Oxidation of Various Substrates, Acta. Pharmacol. et Toxicol, 27, 381-396, 1969.
- 6) Ottar Sjaastad and Leiv S. Bakkeiteig, Hangover headache: various manifestations and proposal for criteria. Vågå study of headache epidemiology, J Headache Pain, 5:230-236, 2004
- 7) Kangasaho M, Hillbom M, Kaste M, Vapaatalo H., Effects of ethanol intoxication and hangover on plasma levels of thromboxane B2 and 6ketoprostaglandin F1 alpha and on thromboxane B2 formation by platelets in man., Thromb Haemost., Oct 29;48(2):2324, 1982.
- 8) 「「二日酔いにロキソニンが効く」は本当か」、田島健、日経メディカルオンライン、2015/9/16
- 9) ロキソニン錠 60mg 添付文書(第17版)、第一三共株式会社、2013年6月