

治験実施計画書

軽症 SARS-CoV-2 感染症に対する

チクゼナビル経口投与の有効性と安全性を検証する

プラセボ対照、多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

治験調整医師

筑前大学病院・感染症内科

博多 通右衛門

版番号：第1.1版

作成年月日：2023年2月6日

秘密保持のお願い

本研究計画書は機密情報であり、治験調整医師、治験調整事務局、治験責任医師、治験分担医師、治験薬管理者、治験協力者、実施医療機関の長、治験事務局、その他の治験スタッフ等、及び治験審査委員会、効果安全性評価委員会に限定して提供されるものである。本治験実施計画書は、治験に参加する被験者に対して本治験の内容を説明する場合を除き、治験調整医師に事前の同意なしに治験と関係のない第三者に開示したり、本研究の目的以外に利用したりすることは出来ない。

略語一覧

略語	省略していない表現	
	英語	日本語
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
Cre	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
eClinRO	electronic clinician-reported outcome	電子的医療者報告アウトカム
EDC	electronic data capture	電子的データ収集システム
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FiO ₂	percutaneous oxygen saturation	吸入酸素濃度
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mFAS	modified full analysis set	修正された最大の解析対象集団
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO-CTCAE	patient-reported outcome - common terminology criteria for adverse events	患者報告アウトカムによる有害事象共通用語規準
RT-PCR	reverse transcriptase - polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SAS	safety analysis set	安全性解析集団
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (新型コロナウイルス)
SpO ₂	percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度

COVID-19 の重症度分類

重症度	酸素飽和度	臨床状態
軽症	$SpO_2 \geq 96\%$	呼吸困難なし、かつ肺炎所見を認めない
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	$93\% < SpO_2 < 96\%$	呼吸困難あり又は肺炎所見あり
中等症Ⅱ 呼吸不全なし	$SpO_2 \leq 93\%$	酸素投与が必要
重症		ICU 入室又は人工呼吸器が必要

酸素飽和度と臨床状態で重症度に差がある場合、重症度の高い方に分類する。

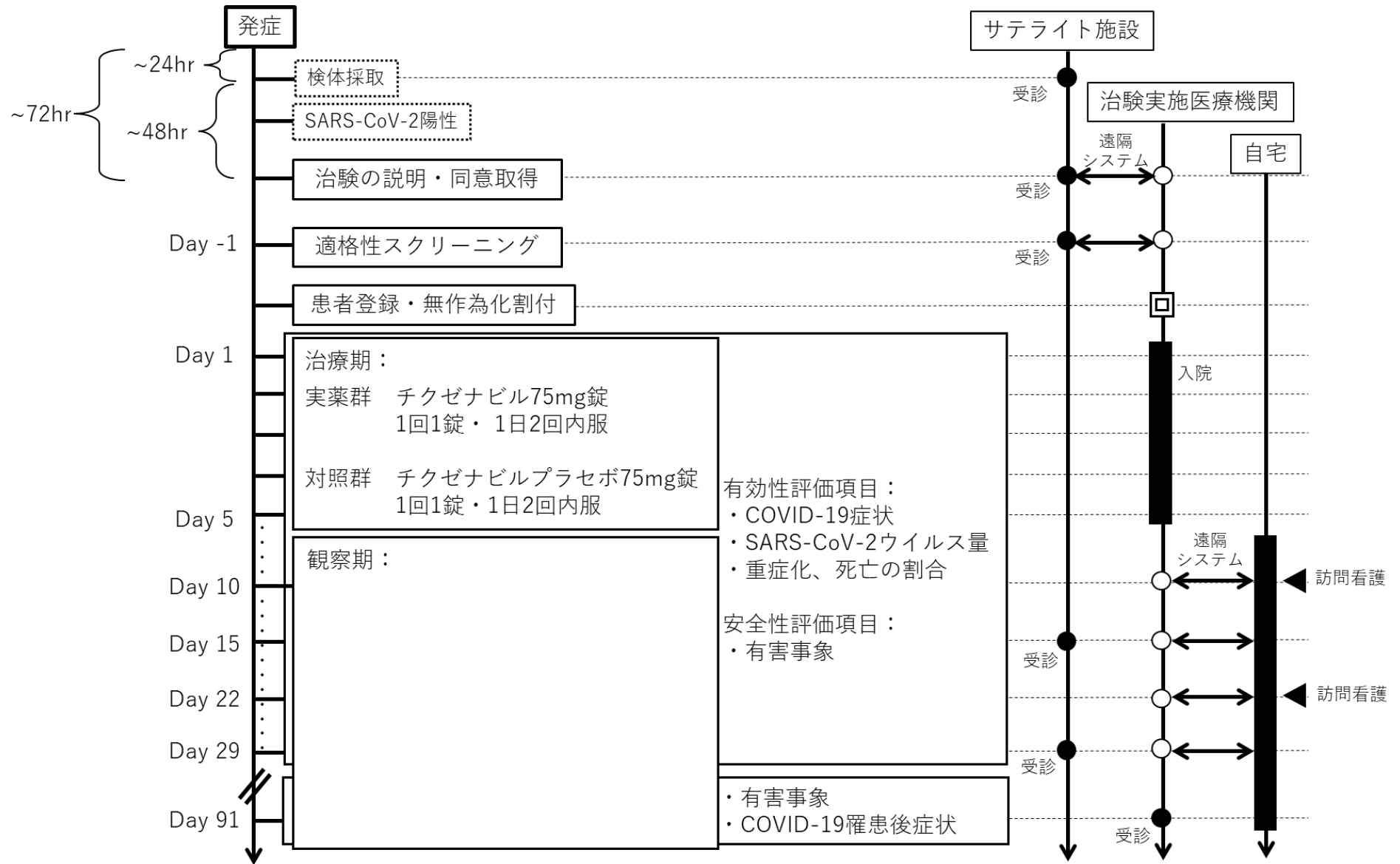
治験実施計画の要約

治験課題名	軽症SARS-CoV-2感染症（COVID-19）に対するチクゼナビル経口投与の有効性と安全性を検証するプラセボ対照、多施設共同二重盲検ランダム化比較試験
被験薬	治験成分記号：QQQ 有効成分：チクゼナビル
対象疾患	SARS-CoV-2感染症（COVID-19）
目的	軽症のSARS-CoV-2感染症（COVID-19）に対するチクゼナビル経口投与の有効性と安全性を検証する
治験デザイン	プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較、第Ⅲ相試験
投与方法	[実薬群] チクゼナビル錠 75mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回、5 日間経口投与 [対照群] チクゼナビルプラセボ錠 75mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回、5 日間経口投与
評価項目	<p><主要評価項目></p> <p>被験薬又は対照薬の投与開始（Day1）から COVID-19 の 5 症状^{#1}すべてが消失^{#2}するまでの時間</p> <p>^{#1} ① 熱っぽさ又は発熱 ② 鼻水又は鼻づまり ③ のどの痛み ④ 咳 ⑤ 息切れ（呼吸困難）</p> <p>^{#2} 被験者が症状を 4 段階（0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度）で評価した場合に 0 又は 1 に該当すること。一旦 0 になった後に、COVID-19 以外の原因で症状が出現した場合は除く。</p> <p><副次評価項目></p> <p>➤ 有効性評価項目</p> <p>1) 被験薬又は対照薬の投与開始（Day1）から以下の COVID-19 の 12 症状^{#3}すべてが消失^{#2}するまでの時間</p> <p>^{#3} ① 倦怠感又は疲労感 ② 筋肉痛又は体の痛み ③ 頭痛 ④ 悪寒又は発汗 ⑤ 熱っぽさ又は発熱 ⑥ 鼻水又は鼻づまり ⑦ のどの痛み ⑧ 咳 ⑨ 息切れ（呼吸困難） ⑩ 吐き気 ⑪ 嘔吐 ⑫ 下痢</p> <p>2) 被験薬又は対照薬の投与開始（Day1）から投与開始 5 日後（Day6）までの COVID-19 の 12 症状合計スコア^{#4}の変化量</p> <p>^{#4} ①～⑫の各症状の 4 段階評価（0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度）の合計点（0～36）</p> <p>3) 被験薬又は対照薬の投与開始翌日（Day2）から Day29 までの間に、重症の基準に該当した被験者の割合</p> <p>4) 被験薬又は対照薬の投与開始翌日（Day2）から Day29 までの間に、中等症以上の基準に該当した被験者の割合</p> <p>5) 被験薬又は対照薬の投与開始（Day1）から Day29 における COVID-19 関連の死</p>

	<p>亡（感染症状による死亡）の発生割合</p> <p>6) 被験薬又は対照薬の投与開始（Day1）から Day29 における全死亡の発生割合</p> <p>7) Day5 時点での唾液中の SARS-CoV-2 ウイルス量（死滅ウイルスゲノムの断片を含む）</p> <p>8) 各観察時点での唾液を用いた SARS-CoV-2 RT-PCR における Ct 値</p> <p>9) Day1 で発熱（37.5℃以上）がある患者における解熱（37.5 度未満が 2 日以上続く）までの期間</p> <p>➤ 安全性評価項目</p> <p>1) 有害事象発現割合</p> <p>2) 重篤な有害事象発現割合</p> <p>3) 副作用発現割合</p> <p><探索的評価項目></p> <p>1) 各観察時点における COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day1 からの変化量</p> <p>2) 被験薬又は対照薬の投与開始（Day1）から唾液中の SARS-CoV-2 ウイルス力価（感染力のあるウイルス量）陰性が最初に確認されるまでの時間</p> <p>3) Day91 時点の COVID-19 罹患後症状^{#5}（post-COVID-19 condition）の発現割合^{#5}以下の 20 症状またはその他の症状で、少なくとも 2 カ月以上持続し、かつ他の疾患による症状として説明がつかないもの</p> <p>① 疲労感・倦怠感 ② 関節痛 ③ 筋肉痛 ④ 咳 ⑤ 喀痰 ⑥ 息切れ ⑦ 胸痛 ⑧ 脱毛 ⑨ 記憶障害 ⑩ 集中力低下 ⑪ 不眠 ⑫ 頭痛 ⑬ 抑うつ ⑭ 嗅覚障害 ⑮ 味覚障害 ⑯ 動悸 ⑰ 下痢 ⑱ 腹痛 ⑲ 睡眠障害 ⑳ 筋力低下</p>
選択基準	<p>以下の 1)～6) のすべての基準を満たす患者を対象として選択する。</p> <p>1) 本人の自由意思により同意が得られた患者</p> <p>2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者</p> <p>3) COVID-19 発症（COVID-19 の 5 症状^{#1}のうちいずれかが「2:中等度」以上に該当^{#6}すること）してから 24 時間以内、かつ同意取得前 48 時間以内に採取した検体を用いた抗原検査又は PCR 検査により SARS-CoV-2 陽性と診断された患者（自己検査は除く）</p> <p>^{#6}被験者が症状を 4 段階（0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度）で評価した場合に 2 又は 3 に該当すること</p> <p>4) 同意取得時に認める COVID-19 の 5 症状^{#1}について、症状の発現（いずれかが「2:中等度」以上に該当^{#6}）が同意取得前 72 時間以内であり、かつ同意取得時において「2:中等度」以上に該当^{#6}する症状を 1 つ以上認める患者</p>

	<p>5) 以下の①及び②を満たす患者</p> <p>① 次の全てが認められる 呼吸数が 20 回/分未満、脈拍が 90 回/分未満、SpO₂ が 96%以上^{#7}</p> <p>② 次のいずれも認められない 胸部 X 線での肺炎像（他疾患による既存の病変は除く）、安静時の息切れ、呼吸不全^{#8}、ショック状態、多臓器機能不全</p> <p>^{#7} 室内気又は SARS-CoV-2 感染症以外の理由で酸素投与されており、COVID-19 の症状発現以降に酸素投与量が増量されていない状態における数値</p> <p>^{#8} 鼻カニューレを用いた高流量酸素療法（20L/min 超、FiO₂ 0.5 以上）、気管内挿管、侵襲的陽圧換気、非侵襲的陽圧換気、ECMO のいずれかを要する状態</p> <p>6) 本治験で利用するオンライン診療システムや電子被験者日誌入力用アプリケーションの使用が可能なスマートフォン又はタブレット端末を所持し（本人専用の端末に限る）、自身で操作可能な患者</p>
除外基準	<p>以下の 1)～11) のいずれかの基準に該当する患者は本治験の対象から除外する。</p> <p>1) 同意取得前 72 時間以上 14 日以内に、COVID-19 の 14 症状^{#9}のうちいずれかにおいて「2: 中等度」以上に該当^{#5}する症状を有する患者 ^{#9} 12 症状スコアに⑬ 味覚異常 ⑭ 嗅覚異常を加える</p> <p>2) 治験責任医師又は治験分担医師により、同意取得後 48 時間以内に SARS-CoV-2 感染症の悪化により入院加療が必要になると予想される患者</p> <p>3) 同意取得時に COVID-19 以外の治療を要する活動性で全身性の感染症が疑われる患者</p> <p>4) 中等度以上の肝疾患（AST/ALT 値が施設基準の 3 倍以上）又は胆管の異常を有する患者（ジルベール症候群及び無症候性胆石は除く）</p> <p>5) 中等度以上の腎疾患（eGFR が 60 ml/分/1.73m² 未満）を有する患者</p> <p>6) 同意取得前 7 日以内に既承認/未承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬、外用を除く抗ウイルス薬・抗菌薬・抗真菌薬を使用した患者</p> <p>7) 同意取得前 14 日以内に強い CYP3A 阻害薬、強い CYP3A 誘導薬、セントジョーンズワート含有製品を使用した患者</p> <p>8) 妊娠中又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、同意取得から治験薬投与後 30 日以内の避妊に同意が得られない患者</p> <p>9) 製剤添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者</p> <p>10) 他の治験に参加中あるいは 6 ヶ月以内に参加した患者</p> <p>11) 治験責任医師又は治験分担医師が治験への組み入れを不適切と判断した患者</p>
目標症例数	500例（実薬群250、対照群250）
治験期間	<p>登録期間：2022/Z/ZZ ～ 2023/X/XX</p> <p>観察期間：2022/Z/ZZ ～ 2024/Y/YY</p>

フローチャート



スケジュール

		期間						同意取得	スクリーニング期	登録	治療期					観察期					中止時			
		Day									1	2	3	4	5	6-9	10	11-14	15	16-21		22	23-28	29
		許容範囲 (Day)						○	○	△	◎	◎	◎	◎	◎	△	△	△	○	△	△	△	○	○
		測定方法						データ収集						備考										
off site	on site	項目	院内検査	中央測定	D to P with D	D to D	D to P / TEL	eWS	検査機関から	eClinRO	ePRO													
		同意取得			◆						◆													
		適格性確認			◆	◆						◆◆												
		体温								○														※7
		バイタルサイン (体温以外)								○									○					○
		身長・体重								○														○
		SARS-CoV-2 検査		■					●	○※2			■●○						■●○					■●○
		血液検査	■	■	◆			●	●	○※2			■◆●						■●○					■●○
		尿検査	■	■	◆			●	●	○※2			■◆●						■●○					■●○
		妊娠検査	■		◆			●					■◆●											■●○
		心電図	■		◆			●					■◆●						■◆●					■◆●
		胸部レントゲン	■		◆			●					■◆●※3											■◆●
		被験者背景			◆			●					◆◆											◆◆
		COVID-19 14症状								◎			◎											◎
		併用薬・併用療法			◆			●					◆●											◆●
		有害事象			◆			●					◆●											◆●
		登録・割付																						★
		治験薬処方																						★
		治験薬投与																						→
		治験薬服薬確認						●					●	●	●	●	●							●
		SARS-CoV-2 検査		■				●※1	●				■●●※4	■●●	■●●	■●●	■●●							■●●
		体温						●					●	●	●	●	●							●
		バイタルサイン (体温以外)						●					●※4	●	●	●	●							●
		血液検査	■					●					■●	■●	■●	■●								■●
		尿検査	■					●					■●	■●	■●	■●								■●
		心電図	■					●					■●	■●	■●	■●								■●
		胸部レントゲン	■					●					■●	■●	■●	■●								■●
		併用薬・併用療法						●					●	●	●	●	●							●
		有害事象						●					●	●	●	●	●							●
		COVID-19 12症状スコア						●					◎※4	◎	◎	◎	◎							◎
		PRO-CTCAE																						◎
		COVID-19罹患後症状						●																●
		訪問看護		■				●	○※2											■●○				■●○
		SARS-CoV-2 検査						●	○※2											○				○
		バイタルサイン (体温以外)							○															○
		COVID-19 12症状スコア							◎											◎	◎	◎	◎	◎
		PRO-CTCAE							◎											◎	◎	◎	◎	◎
		体温							◎											◎	◎	◎	◎	◎
		併用薬・併用療法				◇		●												◇●	◇●	◇●	◇●	◇●
		有害事象				◇		●												◇●	◇●	◇●	◇●	◇●
		COVID-19罹患後症状				◇		●												◇●	◇●	◇●	◇●	◇●

<スケジュール表の見方>

測定方法：■実施医療機関又はサテライト施設の院内検査で実施する。

■中央測定のため検体を外注検査に提出する。

遠隔システム：◆治験実施医療機関の治験担当医師がオンライン診療システムを利用して実施する。被験者はサテライト施設を受診し、サテライト施設の医師がオンライン診療に同席する。

◆サテライト施設の医師から治験実施医療機関の治験担当医師へ、FAX 等により情報を提供する。

◇治験実施医療機関の治験担当医師がオンライン診療システムを利用して実施する。被験者は自身の自宅に滞在し、医療者の同席は必要としない。

データ収集：●治験実施医療機関の担当者が eWS へ入力する。

●中央測定機関からの検査結果を直接データセンターへ提出する。

○サテライト施設の担当者又は訪問看護師が eClinRO に入力する。

◎被験者が ePRO に入力する。

<注釈>

※1 検査実施の有無と検体採取日を eWS に入力する。

※2 検査実施の有無と検体採取日を eClinRO に入力する。

※3 同意取得前の検査であっても、COVID-19 の 12 症状のいずれか出現後で、同意取得前 2 日以内の検査結果がある場合は使用可。

※4 治験薬内服前に実施する。

※5 Day15 時点で COVID-19 の 12 症状すべてが消失（「なし」又は「軽度」に該当）している場合、Day16 以降は不要。

※6 Day15 時点で 2 日以上連続で解熱（37.5℃以下）が得られている場合、Day16 以降は不要。

※7 Day7 以降の中止の場合に実施する。

※8 Day30 以降の中止の場合は不要。

※9 Day6 以前の中止の場合に実施する。

※10 Day60 以降の中止の場合のみ取得する。

目次

1.	緒言.....	5
1.1.	対象疾患について.....	5
1.2.	開発の経緯.....	5
2.	目的.....	5
3.	治験デザイン.....	6
4.	評価項目.....	6
4.1.	主要評価項目.....	6
4.2.	副次的評価項目.....	6
4.2.1.	有効性評価項目.....	6
4.2.2.	安全性評価項目.....	7
4.2.3.	探索的評価項目.....	7
5.	エスティマンド.....	8
6.	適格基準.....	8
6.1.	選択基準.....	8
6.2.	除外基準.....	9
7.	治験薬の概要.....	10
7.1.	被験薬.....	10
7.2.	対照薬.....	10
7.3.	包装.....	10
7.4.	表示.....	10
7.5.	貯法.....	10
8.	治験期間中の治療.....	10
8.1.	被験薬又は対照薬の投与方法.....	10
8.2.	被験薬又は対照薬の中止.....	11
8.3.	併用薬・併用療法等に関する規定.....	11
8.3.1.	治験期間中の対症療法.....	11
8.3.2.	併用禁止薬及び併用禁止療法.....	11
8.4.	被験者に対する特定の指導事項.....	12
8.5.	症状悪化時の対応.....	12
8.6.	後治療.....	12
9.	目標登録数と治験実施期間.....	13
9.1.	目標登録数.....	13
9.2.	治験実施期間.....	13
10.	遠隔システム等の利用.....	13
10.1.	D to P with D (Doctor to Patient with Doctor).....	13
10.2.	D to P (Doctor to Patient).....	13
10.3.	D to D (Doctor to Doctor).....	13

10.4.	eClinRO (Electronic Clinician-Reported Outcome)	13
10.5.	検体回収	14
10.6.	遠隔システムの利用が適切でない場合の対応	14
11.	被験者登録	14
11.1.	被験者募集	14
11.2.	登録・割付	14
11.3.	登録に際しての注意事項	15
11.4.	割付の方法	15
11.5.	盲検化の方法	15
11.6.	緊急割付コードの開封	15
12.	調査項目・観察項目・実施時期	15
12.1.	被験者背景	15
12.2.	身長・体重	16
12.3.	SARS-CoV-2 検査	16
12.4.	COVID-19 の 14 症状スコア	16
12.5.	COVID-19 の 12 症状スコア	17
12.6.	バイタルサイン	17
12.7.	心電図	17
12.8.	胸部画像検査	17
12.9.	血液検査	18
12.10.	尿検査	18
12.11.	併用薬・併用療法	18
12.12.	有害事象	18
12.13.	PRO-CTCAE	19
12.14.	COVID-19 罹患後症状	19
12.15.	妊娠検査	19
12.16.	服薬状況	19
12.17.	スケジュール	19
13.	電子患者日誌	20
13.1.	入力項目	20
13.2.	入力制限	20
14.	個々の被験者の治験中止基準と手順	20
15.	有害事象および疾病等が発生した際の対応	21
15.1.	有害事象の定義および収集項目	21
15.2.	重篤な有害事象の定義	21
15.3.	重症度の評価	22
15.4.	重篤度の評価	22
15.5.	因果関係の判定	22
15.6.	有害事象の転帰	22

15.7.	重篤な有害事象発生時の対応.....	23
15.8.	予期される有害事象.....	23
16.	治験の終了又は中止.....	23
16.1.	治験の終了.....	23
16.2.	治験の早期中止・中断.....	24
17.	統計学的事項.....	24
17.1.	目標症例数とその設定根拠.....	24
17.2.	解析対象集団.....	24
17.3.	研究対象者の取り扱い.....	24
17.4.	脱落または欠測値の取扱い.....	25
17.5.	多重比較・多重性.....	25
17.6.	用いられる有意水準.....	25
17.7.	解析項目および内容.....	25
17.7.1.	主要評価項目に対する解析.....	25
17.7.2.	副次的評価項目に対する解析.....	25
17.7.3.	安全性の解析.....	25
17.7.4.	その他の解析.....	25
17.8.	中間解析.....	25
17.9.	統計解析計画の変更・追加.....	25
18.	倫理的事項.....	25
18.1.	法令等の遵守.....	25
18.2.	治験審査委員会.....	25
18.3.	個人情報の保護.....	26
18.4.	治験実施計画書の遵守、改訂.....	26
18.5.	治験実施計画書からの逸脱.....	26
18.6.	説明と同意.....	26
18.6.1.	説明.....	26
18.6.2.	同意.....	27
18.6.3.	同意説明文書の改訂、再同意.....	28
18.6.4.	同意撤回時の対応.....	28
19.	記録（データを含む）の取扱いおよび保存に関する事項.....	28
20.	試料・情報の二次利用について.....	28
21.	症例報告書.....	28
21.1.	症例報告書の内容および作成.....	28
21.2.	症例報告書の変更または修正.....	29
21.3.	症例報告書の原本.....	29
22.	品質管理・品質保証.....	29
22.1.	原資料等の閲覧について.....	29
22.2.	データの収集およびデータマネジメント.....	29

22. 3.	モニタリング	29
22. 4.	監査	30
23.	治験データの公開	30
24.	費用と補償	30
24. 1.	経済的負担	30
24. 2.	健康被害に対する補償	30
24. 3.	被験者に対する負担軽減費の支払い	30
25.	研究実施者等の利益相反に関する状況	30
26.	特許権等の知的財産権について	31
27.	研究の実施体制	31
28.	参考資料・文献リスト	31

1. 緒言

1.1. 対象疾患について

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、2019 年 12 月に中国・湖北省武漢市で発生した原因不明の肺炎の原因として同定された、 β コロनावirus に分類される動物由来コロナウイルスである。宿主動物は分かっていないが、ヒト-ヒト感染によって世界的な大流行を引き起こした。本邦においても、2020 年 1 月に国内初症例が報告されて以降、2020 年 8 月上旬、2021 年 1 月上旬、5 月上旬 (アルファ株中心)、8 月下旬 (デルタ株中心)、2022 年 2 月上旬 (オミクロン株中心)、8 月中旬 (オミクロン株 BA.5 中心) をそれぞれピークとする流行を繰り返している。2022 年 8 月時点での主流であるオミクロン株は、潜伏期が 2~3 日、曝露から 7 日以内に発症する者が大部分であると報告されており、発症前から感染性があり発症から間もない時期の感染性が高いことが市中感染の原因となっている。日本国内で 2020 年 1 月 25 日~2021 年 5 月 6 日までに入院した 770 例の患者 (男性 57 %、年齢中央値 51.0 歳、基礎疾患あり 35 %) の積極的疫学調査によると、SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19) の症状は、発熱 (52 %)、呼吸器症状 (29 %)、倦怠感 (14 %)、頭痛 (8 %)、消化器症状 (6 %)、鼻汁 (4 %)、味覚異常 (3 %)、嗅覚異常 (3 %)、関節痛 (3 %)、筋肉痛 (1 %) の順に多くみられた。インフルエンザや普通感冒と比較して、鼻汁・鼻閉は少なく、嗅覚・味覚障害の多いことが COVID-19 の特徴と考えられてきたが、オミクロン株による感染では、ウイルスが上気道で増殖しやすい特性に伴い、鼻汁・鼻閉、咽頭痛などの感冒様症状の頻度が増加している。またオミクロン株による流行では、アルファ株やデルタ株が主体の流行と比較して、酸素療法や人工呼吸管理を必要とする患者の割合が低下していることが報告されている¹⁾。

1.2. 開発の経緯

本邦において COVID-19 に対して製造販売承認された治療薬は、抗ウイルス薬であるレムデシベル、モヌルプラビル、ニルマトレルビル/リトナビル、中和抗体薬であるソトロビマブ、カシリビマブ/イムデビマブ、免疫抑制・調整薬であるトシリズマブ、バリシチニブである。レムデシベルは重症化因子のある軽症患者又は肺炎を有する患者を、モヌルプラビル及びニルマトレルビル/リトナビルは重症化因子のある軽症~中等症 I の患者を対象として使用し、ソトロビマブ及びカシリビマブ/イムデビマブは重症化因子を有するものの抗ウイルス薬が使用できない軽症~中等症 I の患者、トシリズマブ及びバリシチニブは中等症 II 以上の患者を対象として使用される。これらの薬剤を重症度とリスクに応じて適切に使用することが患者の予後改善と医療体制の維持に重要であるが、社会機能の維持にはより軽症の患者に広く安全に使用できる経口薬の開発が急務である。

チクゼナビルは山笠製薬と筑前大学が共同で開発した経口投与可能な新規プロテアーゼ阻害剤であり、発症早期の投与により SARS-CoV-2 の複製を抑制し、COVID-19 症状の軽減と有症状期間の短縮、重症化抑制が期待される。

2. 目的

本治験の目的は、軽症の SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19) に対するチクゼナビル経口投与の有効性及び安全性を検証することである。

3. 治験デザイン

プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較、第Ⅲ相試験

被験者を実薬群又は対照群いずれかの群に 1:1 の割合で無作為割付し、5 日間連続で実薬又は対照薬 (プラセボ) を投与し、4 週間での有効性評価及び 3 か月間での安全性評価を行う。

4. 評価項目

4.1. 主要評価項目

被験薬又は対照薬の投与開始 (Day1) から COVID-19 の 5 症状^{*1}すべてが消失^{*2}するまでの時間

^{*1} COVID-19 の 5 症状

- ① 熱っぽさ又は発熱
- ② 鼻水又は鼻づまり
- ③ のどの痛み
- ④ 咳
- ⑤ 息切れ (呼吸困難)

^{*2}被験者が症状を 4 段階 (0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度) で評価した場合に 1 又は 0 に該当すること

【設定根拠】

SARS-CoV-2 オミクロン株の主症状である上気道症状に対する効果を確認し、COVID-19 罹患後症状 (post-COVID-19 condition) ²⁾の影響を除外するために上記 5 症状を設定した。

4.2. 副次的評価項目

4.2.1. 有効性評価項目

1) 被験薬又は対照薬の投与開始 (Day1) から以下の COVID-19 の 12 症状^{*3}すべてが消失^{*2}するまでの時間

^{*3} ① 倦怠感又は疲労感 ② 筋肉痛又は体の痛み ③ 頭痛 ④ 悪寒又は発汗 ⑤ 熱っぽさ又は発熱 ⑥ 鼻水又は鼻づまり ⑦ のどの痛み ⑧ 咳 ⑨ 息切れ (呼吸困難) ⑩ 吐き気 ⑪ 嘔吐 ⑫ 下痢

2) 被験薬又は対照薬の投与開始 (Day1) から投与開始 5 日後 (Day6) までの COVID-19 の 12 症状合計スコア^{*4}の変化量

^{*4} ①~⑫の各症状の 4 段階評価 (0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度) の合計点 (0~36)

3) 被験薬又は対照薬の投与開始翌日 (Day2) から Day29 までの間に、重症の基準に該当した被験者の割合

4) 被験薬又は対照薬の投与開始翌日 (Day2) から Day29 までの間に、中等症以上の基準に該当した被験者の割合

- 5) 被験薬又は対照薬の投与開始 (Day1) から Day29 における COVID-19 関連の死亡 (感染症状による死亡) の発生割合
- 6) 被験薬又は対照薬の投与開始 (Day1) から Day29 における全死亡の発生割合
- 7) Day 5 時点での唾液中の SARS-CoV-2 ウイルス量 (死滅ウイルスゲノムの断片を含む)
- 8) 各観察時点での唾液を用いた SARS-CoV-2 RT-PCR における Ct 値
- 9) Day1 で発熱 (37.5°C 以上) がある患者における解熱 (37.5 度未満が 2 日以上続く) までの期間

【設定根拠】

- 1) 9) COVID-19 の主要症状に対する有症状期間の短縮効果を評価するために設定した。
- 2) COVID-19 の主要症状に対する症状軽減効果を評価するために設定した。
- 3) 4) 重症化抑制効果を評価するために設定した。
- 5) 6) 死亡率の抑制効果を評価するために設定した。
- 7) 8) ウイルス複製の抑制効果を評価するために設定した。

4.2.2. 安全性評価項目

- 1) 有害事象発現割合
- 2) 重篤な有害事象発現割合
- 3) 副作用発現割合

【設定根拠】

- 1) 2) 3) チクゼナビルの臨床的安全性を評価するために設定した。

4.2.3. 探索的評価項目

- 1) 各観察時点における COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day1 からの変化量
- 2) 被験薬又は対照薬の投与開始 (Day1) から唾液中の SARS-CoV-2 ウイルス力価 (感染力のあるウイルス量) 陰性が最初に確認されるまでの時間
- 3) Day91 時点の COVID-19 罹患後症状^{*5} (post-COVID-19 condition) の発現割合

^{*5}以下の 20 症状またはその他の症状で、少なくとも 2 カ月以上持続し、かつ他の疾患による症状として説明がつかないもの

- ① 疲労感・倦怠感 ② 関節痛 ③ 筋肉痛 ④ 咳 ⑤ 喀痰 ⑥ 息切れ ⑦ 胸痛
- ⑧ 脱毛 ⑨ 記憶障害 ⑩ 集中力低下 ⑪ 不眠 ⑫ 頭痛 ⑬ 抑うつ ⑭ 嗅覚障害
- ⑮ 味覚障害 ⑯ 動悸 ⑰ 下痢 ⑱ 腹痛 ⑲ 睡眠障害 ⑳ 筋力低下

【設定根拠】

- 1) COVID-19 の主要症状に対する経時的な症状軽減効果を評価するために設定した。
- 2) ウイルス複製の抑制効果を評価するために設定した。自宅療養時の検体回収に時間を要し、検体が検査に適さない場合を想定し、本項目は探索的評価項目とした。
- 3) COVID-19 罹患後症状に対する効果を評価するために設定した。

5. エスティマンド

COVID-19 患者全員について、ウイルス力価陰性、症状が消失するまでの時間中央値の絶対値の差、あるいは患者の割合の差。これは、ランダム化された治療のアドヒアランス、レスキュー薬に関係なく推定される。(治療方針エスティマンド)

6. 適格基準

6.1. 選択基準

以下の 1)~6)のすべての基準を満たす患者を対象として選択する。

- 1) 本人の自由意思により同意が得られた患者
- 2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者
- 3) COVID-19 発症 (COVID-19 の 5 症状^{§1}のうちいずれかが「2:中等度」以上に該当^{§2}すること) してから 24 時間以内、かつ同意取得前 48 時間以内に採取した検体を用いた抗原検査又は PCR 検査により SARS-CoV-2 陽性と診断された患者^{§3}(自己検査は除く)
^{§1}① 熱っぽさ又は発熱 ② 鼻水又は鼻づまり ③ のどの痛み ④ 咳 ⑤ 息切れ (呼吸困難)
^{§2} 被験者が症状を 4 段階 (0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度) で評価した場合に 2 又は 3 に該当すること
^{§3} 適格性の判断にスクリーニング検査時の SARS-CoV-2 検査結果は用いないが、治験薬投与開始前にスクリーニング検査時の PCR 検査陰性が判明した場合、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の症状を踏まえた上で、治験薬投与を行うか否かを判断する。
- 4) 同意取得時に認める COVID-19 の 5 症状^{§1}について、症状の発現 (いずれかが「2:中等度」以上に該当^{§2}) が同意取得前 72 時間以内であり、かつ同意取得時において「2: 中等度」以上に該当^{§2}する症状を 1 つ以上認める患者
- 5) 以下の①及び②を満たす患者
 - ① 次の全てが認められる
呼吸数が 20 回/分未満、脈拍が 90 回/分未満、SpO₂ が 96% 以上^{§4}
 - ② 次のいずれも認められない
胸部 X 線での肺炎像 (他疾患による既存の病変は除く)、安静時の息切れ、呼吸不全^{§5}、ショック状態、多臓器機能不全^{§4} 室内気又は SARS-CoV-2 感染症以外の理由で酸素投与されており、COVID-19 の症状発現以降に酸素投与量が増量されていない状態における数値
^{§5} 鼻カニューレを用いた高流量酸素療法 (20L/min 超、FiO₂ 0.5 以上)、気管内挿管、侵襲的陽圧換気、非侵襲的陽圧換気、ECMO のいずれかを要する状態
- 6) 本治験で利用するオンライン診療システムや電子被験者日誌入力用アプリケーションの使用が可能なスマートフォン又はタブレット端末を所持し (本人専用の端末に限る)、自身で操作可能な患者

【設定根拠】

- 1) 2) 治験に関する説明を理解し、本人による同意取得が可能な患者を対象とするために設定した。
- 3) COVID-19 発症から 5 日以内に被験薬の投与を開始するために設定した。
- 4) COVID-19 以外の原因による症状を除外するため、及び被験薬投与開始時に COVID-19 の症状を有すると考えられる (COVID-19 症状が消失していない) 患者を対象とするために設定した。
- 5) 軽症例を対象とするために設定した。
- 6) 電磁的同意、電子患者日誌への対応が可能な患者を対象とするために設定した。

6.2. 除外基準

以下の 1)～11) のいずれかの基準に該当する患者は本治験の対象から除外する。

- 1) 同意取得前 72 時間以上 14 日以内に、COVID-19 の 14 症状^{§6}のうちいずれかにおいて「2: 中等度」以上に該当^{§2}する症状を有する患者^{§6} 12 症状スコアに⑬ 味覚異常 ⑭ 嗅覚異常を加える
- 2) 治験責任医師又は治験分担医師により、同意取得後 48 時間以内に SARS-CoV-2 感染症の悪化により入院加療が必要になると予想される患者
- 3) 同意取得時に COVID-19 以外の治療を要する活動性で全身性の感染症が疑われる患者
- 4) 中等度以上の肝疾患 (AST/ALT 値が施設基準の 3 倍以上) 又は胆管の異常を有する患者 (ジルベール症候群及び無症候性胆石は除く)
- 5) 中等度以上の腎疾患 (eGFR が 60 ml/分/1.73m² 未満) を有する患者
- 6) 同意取得前 7 日以内に既承認/未承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬、外用を除く抗ウイルス薬・抗菌薬・抗真菌薬を使用した患者
- 7) 同意取得前 14 日以内に強い CYP3A 阻害薬、強い CYP3A 誘導薬、セントジョーンズワート含有製品を使用した患者
- 8) 妊娠中又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、同意取得から治験薬投与後 30 日以内の避妊に同意が得られない患者
- 9) 製剤添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者
- 10) 他の治験に参加中あるいは 6 ヶ月以内に参加した患者
- 11) 治験責任医師又は治験分担医師が治験への組み入れを不適切と判断した患者

【設定根拠】

- 1) COVID-19 の主要症状と同様の症状を有する疾患を除外するために設定した。
- 2) 4) 5) 9) 10) 11) 被験者の安全性確保のために設定した。
- 3) 6) 7) チクゼナビルの有効性、安全性評価に影響するために設定した。
- 8) チクゼナビルの妊婦、胎児、乳児に対する安全性は確立していないため設定した。

7. 治験薬の概要

7.1. 被験薬

被験薬名：チクゼナビル錠 75 mg

成分・性状：1錠中にチクゼナビル 75 mg を含有する白色の錠剤。添加物としてヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを含む。

用法・用量：チクゼナビルとして1回 75 mg を1日2回、5日間経口投与する。

7.2. 対照薬

対照薬名：チクゼナビルプラセボ錠 75 mg

成分・性状：チクゼナビルを含有せず、チクゼナビル錠 75 mg と外観上識別不能な白色錠剤。添加物としてヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを含む。

用法・用量：1回1錠、1日2回、5日間経口投与する。

7.3. 包装

一次包装：PTP包装（10錠／PTP）

二次包装：1箱あたり PTP 20シート入

7.4. 表示

二次包装外装に以下を表示する。

治験用

チクゼナビル/プラセボ錠 75 mg

貯法：室温

製造番号：（製造番号を記載）

使用期限：（使用期限を記載）

治験調整医師：筑前大学病院・感染症内科 博多通右衛門

〒999-9999 筑前市博多区 9-9-9

7.5. 貯法

室温保存

8. 治験期間中の治療

8.1. 被験薬又は対照薬の投与方法

割付に従い下記のいずれかを Day1 から Day5 まで経口投与する。

[実薬群]

チクゼナビル錠 75mg を1回1錠、1日2回（10:00±2時間／20:00±2時間）、5日間経口投与

[対照群]

チクゼナビルプラセボ錠 75 mgを1回1錠、1日2回 (10:00±2時間/20:00±2時間)、5日間経口投与

8.2. 被験薬又は対照薬の中止

以下に該当する場合、被験薬又は対照薬を中止する。

- 1) 被験薬又は対照薬と関連があると判断される有害事象が発生し、被験者の健康上許容できないリスクが生じると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
- 2) 被験者の都合により治験実施医療機関への入院の継続が困難となった場合
- 3) 女性被験者で妊娠が判明した場合
- 4) 「14. 個々の被験者の治験中止基準と手順」に記載の基準に該当する場合

8.3. 併用薬・併用療法等に関する規定

8.3.1. 治験期間中の対症療法

同意取得時から Day 91 または中止までの間、発熱等の COVID-19 の症状が強く、被験者がやむを得ずその治療を必要とした場合は、対症療法として以下の使用を可とする。

解熱鎮痛薬：アセトアミノフェン

1回 500 mg 以下、1日最大 1500 mg

鎮咳薬：デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物

1回 30 mg 以下、1日最大 4回

8.3.2. 併用禁止薬及び併用禁止療法

同意取得日から Day91 又は中止までの間、以下の併用を禁止する。ただし 7)及び 10)については、同意取得前と用法・用量の変更がなければ使用可とする。

- 1) レムデシビル
- 2) モルヌピラビル
- 3) ニルマトレルビル/リトナビル
- 4) ソトロビマブ
- 5) カシリビマブ/イムデビマブ
- 6) CYP3A 阻害薬, 強い CYP3A 誘導薬, セントジョーンズワート含有製品
- 7) ステロイド
- 8) バリシチニブ
- 9) トシリズマブ
- 10) 8.3.1に記載以外の解熱鎮痛剤及び鎮咳剤

【設定根拠】

チクゼナビルの有効性及び安全性の評価に影響を与えるため設定した。

8.4. 被験者に対する特定の指導事項

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に以下の事項を遵守するよう指導する。

- 1) 他の疾患などにて他科又は他院を受診する場合には、本治験に参加している旨を報告する。また、この受診によって薬剤を服用する必要がある場合には、治験責任医師又は治験分担医師に連絡する。
- 2) 妊娠可能な女性被験者[†]は、効果の高い避妊法 [排卵抑制作用のあるエストロゲン及びプロゲステロン配合ホルモン避妊薬、排卵抑制作用のあるプロゲステロン単剤ホルモン避妊薬、子宮内避妊具、子宮内ホルモン放出システム、両側卵管結紮術、パートナーの無精子症（精管切断術を含む）、二重バリア法（コンドームと殺精子薬を含む避妊ペッサリーの併用等）]、又は性交渉を避ける（排卵後法・症候体温法・カレンダー法による周期的禁欲は避妊法として許容されない）、のうちいずれかの方法で避妊措置を行う。男性被験者は、女性との性行為時にバリア法を使用し、妊娠を意図した性行為または精子の提供を行わない。なお、この指導は本治験への参加のために、避妊手術及び緊急避妊薬や手術などによる人工中絶を勧めるものではない。避妊は、被験薬又は対照薬の最終投与後 1 か月まで行うよう指導する。
[†]初潮を経験しており、不妊手術（子宮摘出術、両側 卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず、閉経していない女性。閉経の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、12 ヶ月以上連続して無月経であることとする。
- 3) 被験薬又は対照薬を飲み忘れた場合、同日に気が付いた場合は気づいた時点で服用する。その場合、次の服薬は 6 時間以上空けて行う。翌日以降に気が付いた場合は、飲み忘れた分の服用は行わない。

8.5. 症状悪化時の対応

被験者、サテライト施設、又は訪問看護師から連絡を受けた治験実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師が、規定された Visit 以外での受診が必要と判断した場合、治験実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師による対面診察又はオンライン診療を実施し、必要に応じて適切な医学的処置を講じる。

COVID-19 の症状悪化により、治験責任医師又は治験分担医師が Day6 以降に入院が必要と判断した場合、原則として治験実施医療機関又はサテライト施設（「10. 遠隔システム等の利用」参照）にて受け入れ、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 8.0 版」に沿って入院加療を行う。ECMO など医療資源の制限により治験実施医療機関及びサテライト施設以外の医療機関へ入院した場合は、Day 29 における転帰調査のため、治験責任医師又は治験分担医師が入院先の医療機関より被験者情報を入手し、症例報告書および診療録に記録する。

入院の必要性の判断は下記を参考とする。

- 1) 重症度分類の中等症以上に該当する
- 2) 収縮期血圧 80mmHg 以下
- 3) 意識障害

8.6. 後治療

後治療は規定しない。

9. 目標登録数と治験実施期間

9.1. 目標登録数

500 例（実薬群 250 例、対照群 250 例）

9.2. 治験実施期間

登録期間：2022 年 X 月 X 日～2023 年 Y 月 YY 日

観察期間：2022 年 X 月 X 日～2023 年 Y 月 YY 日

10. 遠隔システム等の利用

本治験は、治験実施医療機関と GCP 第 39 条の 2 に基づく業務委託契約を締結したサテライト施設及び訪問看護ステーションが、遠隔システム等の利用により連携して実施する。利用する主な手段は下記である。

10.1. D to P with D (Doctor to Patient with Doctor)

被験者への治験の説明、スクリーニング時の問診は、被験者がサテライト施設を受診し、サテライト施設の医師が同席した状態で、治験責任医師又は治験分担医師がオンライン診療システムを利用して実施する。

10.2. D to P (Doctor to Patient)

Visit10・Visit15・Visit22・Visit29・中止時の有害事象及び併用薬・併用療法、Day29・中止時の COVID-19 罹患後症状は、治験責任医師又は治験分担医師が、自宅にいる被験者とオンライン診療システム又は電話で確認する。

10.3. D to D (Doctor to Doctor)

治験説明を希望する患者の情報提供は、サテライト施設の医師から実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師への診療情報提供書の FAX 等、速やかに情報提供できる手段にて行う。スクリーニング時の画像等の検査結果は、サテライト施設の医師がクラウドシステム等を利用し、実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師へ共有する。

10.4. eClinRO (Electronic Clinician-Reported Outcome)

スクリーニング時の身長・体重、バイタルサインは、サテライト施設での測定者が eClinRO へ測定値を入力する。Day10・Day22 のバイタルサイン（体温を除く）は、測定した訪問看護師が eClinRO へ測定値を入力する。eClinRO の入力方法については、別途定める「eClinRO 入力マニュアル」を参照する。

10.5. 検体回収

治験実施医療機関及びサテライト医療施設にて実施される検査のうち、中央測定に提出する検体は、中央測定を行う外部検査機関が回収する。Day10, Day22 に自宅で採取した検体は、訪問看護師が自宅を訪問し回収し、訪問看護ステーションに持ち帰る。その後外部検査機関が訪問看護ステーションにて検体を回収する。

10.6. 遠隔システムの利用が適切でない場合の対応

治験責任医師又は治験分担医師が、本計画書で規定された遠隔システム等を利用して実施又は確認する事項について、被験者の健康状態またはシステム障害等により遠隔での実施では被験者の安全性が十分に確保できないと判断する場合、被験者へ治験実施医療機関への来院を指示し、治験実施医療機関にて実施する。システム障害時への対応については、各システムの手順書を参照する。

11. 被験者登録

11.1. 被験者募集

有症状の患者がサテライト施設の発熱外来を受診し、PCR 検査又は抗原検査の検体を採取した場合、サテライト施設の担当者は本治験に関する情報サイトを閲覧できる QR コード等を表示した資料を渡す。サテライト施設の医師は、PCR 結果を患者へ電話連絡する際、陽性であった患者については治験の説明を受ける希望があるかどうかを確認する。希望がある場合、サテライト施設から治験実施医療機関へ診療情報提供書を送付する。

診療情報提供書を受領した治験実施医療機関は患者の ID を作成する。治験責任医師又は治験分担医師は、サテライト施設の医師と D to P with D の実施時刻を調整し、サテライト施設より患者へ外来受診時刻を連絡する。

サテライト施設に患者が受診した後、D to P with D により、「18.6 説明と同意」に従い治験責任医師又は治験分担医師が治験の説明を行い、eConsent により治験参加への同意を得る。

11.2. 登録・割付

患者の同意完了後、治験実施医療機関で被験者識別コードを付与する。治験責任医師又は治験分担医師は当該被験者の適格性を確認し、適格と判断した場合、下記登録システムへの登録を行う。登録手順の詳細は、別途定める「登録に関するマニュアル」を参照する。登録は、メンテナンス時を除き 24 時間受付可能である。

【登録システム】

REDCap : <URL を記載>

受付時間 : 24 時間登録可能 (保守・点検時を除く)

【登録システムに関する連絡先と問い合わせ時間】

登録センター : 筑前大学病院 ARO 次世代医療センター

TEL : 000-000-0000

FAX : 000-000-0000

e-mail :

平日 9 時～17 時 (祝祭日、土曜日・日曜日、年末年始 (12/29～1/3) を除く)

11.3. 登録に際しての注意事項

- 1) 治療薬投与後の登録は、例外なく認められない。
- 2) 登録システムへの入力内容が不十分な場合、すべてが満たされるまで登録は受けつけられない。
- 3) 投与群が割付されたことをもって登録完了とする。
- 4) データの利用拒否を含む同意撤回を除いて、一度登録された被験者は、その登録が抹消されることはない。重複登録された場合は、初回の登録情報を採用する。誤登録・重複登録が判明した場合は、速やかに上記「登録システムに関する連絡先」へ連絡する。

11.4. 割付の方法

治療群は登録システムによって無作為に割り付けられる (割付比 1:1)。無作為割付は層別置換ブロック法を用い、詳細な手順は治験実施関係者及び統計解析業務担当者には知らせない。なお層別因子は施設、年齢 (60 歳以上、60 歳未満)、性別 (男性、女性)、ワクチン接種歴 (あり、なし) とする。

11.5. 盲検化の方法

治験薬割付機関における治験薬割付作業責任者は、割付キーコード及び緊急割付キーコードを作成する。割付キーコードは治験薬割付責任者が厳重に保管・管理する。割付は番号で治験薬に表示されるが、割付内容は治験実施医療機関の治験関係者、被験者、及び治験調整事務局やデータセンターなどの当該治験関係者には告知されない。

11.6. 緊急割付コードの開封

緊急割付コードは治験薬割付者が封印後、緊急割付コード保管責任者が保管する。重篤な有害事象の発現等により、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者の治療法を決定するために割付を緊急に知る必要が生じた場合にのみ、治験調整医師に連絡の上、治験調整医師から緊急割付コード保管責任者に指示し、当該被験者の緊急割付コードを開封することができる。開封結果は緊急割付コード保管責任者より、治験調整医師に通知される。緊急割付コード開封の詳細な手順は別途手順書に定める。開封した場合、緊急割付コード保管責任者は開封が必要であると判断した理由及び開封結果を知らせた範囲を記録に残す。

12. 調査項目・観察項目・実施時期

12.1. 被験者背景

- 1) 生年月日、同意取得時の年齢
- 2) 性別
- 3) 発症日時 (COVID-19 の 5 症状のうちいずれかが「2:中等度」以上に該当した日時)

- 4) ワクチン接種歴（接種回数、最終接種日、種類（オミクロン株対応又は非対応））
- 5) 喫煙歴（なし、現在喫煙あり*¹、過去喫煙あり）*²
- 6) 既往歴（過去の SARS-CoV-2 感染歴を含む、SARS-CoV-2 感染歴以外は同意取得前 1 年間に限る）
- 7) 重症化リスク因子（慢性肺疾患*³、肥満*⁴、心血管疾患*⁵、糖尿病、高血圧、活動性の悪性新生物*⁶）
- 8) その他の合併症
- 9) 併用薬・併用療法
- 10) SARS-CoV-2 感染診断時の検査結果（抗原検査、PCR 検査、ウイルス型のうち施行したもの）

*¹ 過去 30 日以内の喫煙

*² 現在又は過去喫煙ありの場合は喫煙本数/日と喫煙年数

*³ 喘息は薬剤治療中のものに限る

*⁴ BMI > 25 kg/m²

*⁵ 以下のいずれかの既往：心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトロ製剤の処方がある狭心症、冠動脈バイパス術後、経皮的冠動脈インターベンション術後、頸動脈内膜剥離術後、大動脈バイパス術後

*⁶ 表在に限定する皮膚癌を除く

[実施日] スクリーニング期

12.2. 身長・体重

[実施日] スクリーニング期

12.3. SARS-CoV-2 検査

唾液による定量的 RT-PCR 検査及びウイルス力価（TCID₅₀ , Median tissue culture infectious dose）測定を行う（中央測定）。検体採取の 30 分前から飲食を禁止する。Day1 は被験薬又は対照薬の内服前、Day2 から Day6 までは、AM 9:00（±1 時間）に検体を採取する。

[実施日] スクリーニング期、Day1、Day2、Day3、Day4、Day5、Day6、Day10、Day15、Day22、Day29、中止時*⁷

*⁷ Day30 以降の中止の場合は不要

12.4. COVID-19 の 14 症状スコア

① 倦怠感又は疲労感、② 筋肉痛又は体の痛み、③ 頭痛、④ 悪寒又は発汗、⑤ 熱っぽさ又は発熱、⑥ 鼻水又は鼻づまり、⑦ 喉の痛み、⑧ 咳、⑨ 息切れ（呼吸困難）、⑩ 吐き気、⑪ 嘔吐、⑫ 下痢、⑬ 味覚障害、⑭ 嗅覚障害の各症状を、4 段階（0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度）で被験者が評価したスコアを電子患者日誌で取得する。

[実施日] スクリーニング期

12.5. COVID-19 の 12 症状スコア

① 倦怠感又は疲労感、② 筋肉痛又は体の痛み、③ 頭痛、④ 悪寒又は発汗、⑤ 熱っぽさ又は発熱、⑥ 鼻水又は鼻づまり、⑦ 喉の痛み、⑧ 咳、⑨ 息切れ（呼吸困難）、⑩ 吐き気、⑪ 嘔吐、⑫ 下痢の各症状を、4段階（0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度）で被験者が評価したスコアを電子患者日誌で取得する。電子患者日誌への入力は、Day1 は被験薬又は対照薬の内服前、Day2 以降は 20:00 に 1 日の最悪値を入力する。

[実施日] Day1～Day29^{*8}、中止時

^{*8} Day15 時点で 12 症状すべてが 0 又は 1 に該当する場合は、Day16 以降の収集は不要

12.6. バイタルサイン

体温：実測式の電子体温計又は水銀体温計で腋窩体温を測定する。Day1 から Day5 の治験実施医療機関に入院中は 1 日 3 回以上体温を測定し、1 日の最高値を収集する。Day6 以降は被験者自身が自宅で 1 日 1 回以上体温を測定し、測定した体温のうち、1 日の最高値を 20:00 に電子患者日誌に入力する。

[実施日] スクリーニング期、Day1～Day29^{*9}、中止時

^{*9} Day15 時点で、2 日以上連続で解熱（37.5℃以下）が得られている場合は、Day16 以降の収集は不要

血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度：Day1 から Day5 の治験実施医療機関に入院中は 1 日 3 回測定し、酸素飽和度が最も低かった時点での各測定値を収集する。Day10 と Day22 は訪問看護師が自宅で測定した値、Day15 と Day29 はサテライト施設で測定した値を収集する。

[実施日] スクリーニング期、Day1、Day2、Day3、Day4、Day5、Day10、Day15、Day22、Day29、中止時

12.7. 心電図

12 誘導心電図

[実施日] スクリーニング期、Day2、Day5、Day29、中止時^{*10}

^{*10} Day30 以降の中止の場合は不要

12.8. 胸部画像検査

胸部 X 線検査（正面像、立位（立位が困難な場合座位））

[実施日] スクリーニング期^{*11}、Day2

*11 COVID-19 の 12 症状のいずれか出現後で同意取得前 2 日以内の検査がある場合は使用可

12.9. 血液検査

<血算>

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数

[実施日] スクリーニング期、Day2、Day5、Day15、Day29、Day91、中止時

<生化学的検査>

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、BUN、Cre、CRP、Na、K、Cl、グルコース

[実施日] スクリーニング期、Day2、Day5、Day15*12、Day29*12、Day91、中止時*12

*12 Day15、Day29、Day7 以降の中止時の検査は中央測定へ提出

12.10. 尿検査

尿蛋白、尿潜血

[実施日] スクリーニング期、Day2、Day5、Day15、Day29、Day91、中止時

12.11. 併用薬・併用療法

治験期間中に使用した併用薬及び併用療法を確認する。症例報告書に、併用薬・併用療法名、開始又は変更した日、終了日、投与経路、投与頻度、投与量、開始・変更理由について記載する。

[実施日] スクリーニング期、Day1、Day2、Day3、Day4、Day5、Day6、Day10、Day15、Day22、Day29、Day91、中止時

12.12. 有害事象

同意取得～被験薬又は対照薬投与開始前までは、重篤な有害事象のみを収集する。Day1 以降はすべての有害事象を収集する。症例報告書に、事象名、発現日、重症度、重篤度、被験薬又は対照薬との因果関係、処置の有無（被験薬又は対照薬に対する処置及び有害事象に対する処置、有の場合はその内容）、転帰、消失日（15.6 有害事象の転帰 の 1, 4, 5 の場合に記載）、転帰確認日（15.6 有害事象の転帰の 2, 3, 6 の場合に記載）を記入する。

[実施日] スクリーニング期、Day1、Day2、Day3、Day4、Day5、Day6、Day10、Day15、Day22、Day29、Day91、中止時、随時

12. 13. PRO-CTCAE

NCI-PRO-CTCAE® ITEMS-JAPANESE Item Library Version 1.0 (version date 2022/1/28) (別紙2)の下記項目を電子患者日誌で収集する。Day10以降は、前回入力から入力時までの状態を評価する。

- 11. 胸やけ
- 13. 腹部膨満感
- 22. 腕や脚のむくみ
- 24. 発疹
- 28. 皮膚の痒み
- 29. じんましん
- 39. 手足の痺れやピリピリ感
- 40. めまい
- 45. 耳鳴り

[実施日] Day5、Day10、Day15、Day22、Day29、中止時^{*13}

^{*13} Day30以降の中止の場合は不要

12. 14. COVID-19 罹患後症状

下記 20 症状又はその他の症状で、他の疾患による症状として説明がつかない症状の有無を確認する。20 症状以外の症状の場合は、詳細を症例報告書に記入する。Day91 では、Day29 から該当症状が持続しているか否かも確認する。

- ①疲労感・倦怠感 ②関節痛 ③筋肉痛 ④咳 ⑤喀痰 ⑥息切れ ⑦胸痛 ⑧脱毛
- ⑨記憶障害 ⑩集中力低下 ⑪不眠 ⑫頭痛 ⑬抑うつ ⑭嗅覚障害 ⑮味覚障害
- ⑯動悸 ⑰下痢 ⑱腹痛 ⑲睡眠障害 ⑳筋力低下

[実施日] Day29、Day91、中止時^{*14}

^{*14} Day60以降の中止の場合のみ取得

12. 15. 妊娠検査

妊娠検査 (尿中 hCG) (妊娠が可能な女性のみ)

[実施日] スクリーニング期

12. 16. 服薬状況

内服の有無及び内服時刻

[実施日] Day1、Day2、Day3、Day4、Day5

12. 17. スケジュール

P. 7 に記載

13. 電子患者日誌

13.1. 入力項目

被験者は自身のスマートフォン又はタブレット端末を用い、下記の項目を入力する。

1) COVID-19 の 12 症状スコア

① 倦怠感又は疲労感、② 筋肉痛又は体の痛み、③ 頭痛、④ 悪寒又は発汗、⑤ 熱っぽさ又は発熱、⑥ 鼻水又は鼻づまり、⑦ 喉の痛み、⑧ 咳、⑨ 息切れ (呼吸困難)、⑩ 吐き気、⑪ 嘔吐、⑫ 下痢) の各症状を 4 段階 (0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度) で被験者が評価したスコア。

Day1 は被験薬又は対照薬内服前、Day2 から Day29 及び Day91 は 20:00 にその日の最悪値を入力する。

2) 体温

Day6 以降、被験者は自宅で 1 日 1 回以上腋窩体温を測定し、測定した体温のうち 1 日の最高値を 20:00 に入力する。

3) PRO-CTCAE

NCI-PRO-CTCAE® ITEMS-JAPANESE Item Library Version 1.0 (version date 2022/1/28) の下記項目について、Day5 は過去 7 日間、Day10 以降は前回入力から入力時までの状態を被験者自身で評価し、入力する。

11. 胸やけ 13. 腹部膨満感 22. 腕や脚のむくみ 24. 発疹 28. 皮膚の痒み
29. じんましん 39. 手足の痺れやピリピリ感 40. めまい 45. 耳鳴り 49. 頭痛

13.2. 入力制限

患者日誌は、23:00 まで当該日の記録を入力、送信することができる。被験者は、送信ボタンを押すまでは自ら修正することができるが、送信後にデータの間違いに気がついた場合には、治験責任医師又は治験分担医師に申し出る。

14. 個々の被験者の治験中止基準と手順

治験責任医師又は治験分担医師は、同意取得以降、以下に該当する事象が発生した場合は、当該被験者の治験を中止する。

- 1) 有害事象の発生等安全性に関する総合的な判断により、治験の継続が困難と判断された場合
- 2) 被験者により同意が撤回された場合
- 3) 登録後に被験者が不適格であると判明した場合
- 4) 被験者が死亡した場合
- 5) 併用禁止薬または併用禁止療法 (8.3.2) を実施した場合
- 6) 被験者の都合により、必要な検査・観察の実施が不可能であることが判明した場合
- 7) その他、治験責任医師又は治験分担医師がプロトコル治療の中止が必要と判断した場合

治験中止時は、医師の判断に基づき適切な医療行為を行うとともに、治験実施計画書で定めた治験中止時の観察・検査を実施する。有害事象の発現により治験を中止した場合は、15.6 有害事象の転帰の1, 4, 5 に該当するか、中止から 28 日後まで追跡調査を実施する。追跡調査を実施できなかった場合は、その理由を症例報告書に記載する。

15. 有害事象および疾病等が発生した際の対応

15.1. 有害事象の定義および収集項目

治験期間中に生じたすべての好ましくない、又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）を「有害事象」といい、治験薬との因果関係の有無は問わない。但し、治験中に重症度の変化や発生頻度の増加がみられる場合を除き、被験者の合併症は有害事象としない。「副作用」とは、有害事象のうち、「因果関係あり」のものをいう。因果関係の判定基準は「15.5 因果関係の判定」を参照すること。

有害事象として報告すべき検査値異常か否かの判定基準は以下のとおりとする。

- 1) 症状を伴う場合
- 2) 追加検査が必要な場合、又は内科的・外科的治療が必要な場合
- 3) 検査値異常により治験を中止する場合、もしくは併用薬又はその他の治療を追加した場合
- 4) 治験責任医師又は分担医師が有害事象と判断した場合

本治験では、被験薬又は対照薬投与開始後から最終観察日もしくは中止日までに発生した有害事象を収集対象とする。

有害事象については、以下の内容を収集する。

- 1) 有害事象の名称
- 2) 発現日
- 3) 転帰日
- 4) 転帰：回復、軽快、回復または消失したが後遺症あり、未回復、死亡、不明
- 5) 処置（被験薬又は対照薬の投与）：変更なし、中止、休薬、減量、増量、該当せず
- 6) その他の処置：なし、薬物治療、その他
- 7) 重篤度：非重篤、重篤（15.4 の評価）
- 8) 重症度：軽度、中等度、高度（15.3 の評価）
- 9) 被験薬又は対照薬との因果関係：関連あり、関連なし

15.2. 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象という。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害

- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 1) から 5) に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

ただし、入院を伴うものであっても、治験開始前より予定していた治療のための入院や、検査のための入院等、有害事象に関連しない入院は含まない。

15.3. 重症度の評価

有害事象の重症度は以下に従って分類する。

- 軽度： 不快感は認められるが、日常生活に支障をきたさない
- 中等度：日常生活に何らかの支障をきたす
- 重度： 日常生活を営む又は仕事することができない

15.4. 重篤度の評価

重篤な有害事象の重篤度は以下に従って分類する。

- 1) 死亡
- 2) 死亡のおそれ
- 3) 入院又は入院期間の延長
- 4) 障害
- 5) 先天異常
- 6) 上記に準じて重篤

15.5. 因果関係の判定

治験責任医師又は治験分担医師はすべての有害事象について被験薬又は対照薬との因果関係の有無を判断し、症例報告書に記載する。因果関係の判定は以下に従って行う。

1) 因果関係なし

事象が被験薬又は対照薬と因果関係がないことについて、合併症・既往歴や併用薬、被験薬又は対照薬の薬理学的性質、手術等の既知の原因により、明らかに事象が説明できる事象。

2) 因果関係あり

少なくとも被験薬又は対照薬と有害事象との間に合理的な可能性があり（i～iiiを参考にする）、因果関係を否定できない事象。

- i 事象の発現時期と被験薬又は対照薬投与時期との時間関係が合理的に説明できること
- ii 本被験薬又は対照薬、及びこれまで知られている類似薬の薬理作用、物理的性質、投与方法等から生じるかもしれないこと
- iii 被験者の合併症や既往症、又は併用薬・併用療法等の影響は考えられないこと

15.6. 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

- 1) 回復：有害事象が消失し、被験者が発現前の状態に回復した
- 2) 軽快：有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った

- 3) 未回復：有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様の状態にある（不変）
- 4) 回復したが後遺症あり：有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある
- 5) 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
- 6) 不明：情報がなく、転帰が不明

15.7. 重篤な有害事象発生時の対応

治験責任医師、治験分担医師及びサテライト施設の医師は、直ちに被験者の治療および安全確保を行うとともに、診療録等にその経緯を記録する。また、有害事象の発生により、治験薬の投与を中止した場合や有害事象に対する治療、処置が必要となった場合には、被験者に対して説明を行い、最善の医療を提供する。

15.8. 予期される有害事象

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	蕁麻疹	皮下出血、紅斑（多形紅斑を含む）、そう痒症
消化器	下痢、腹痛、悪心、嘔吐	口内炎（潰瘍性を含む）、食欲不振、腹部膨満、口腔内不快感、便異常	口唇炎、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍
精神神経系	めまい、頭痛、不眠症	傾眠、嗜眠、感覚鈍麻	激越、振戦、悪夢
循環器		動悸	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常（ST上昇）
肝臓	ALT増加	γ -GTP増加、ALP増加、AST増加	
腎臓	蛋白尿		血尿
血液	好酸球数増加		
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血
眼		眼痛	視覚障害（視野欠損、視力低下）、霧視、複視、結膜炎
その他	低体温	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛、浮腫	疲労、不正子宮出血、耳の障害（灼熱感、耳痛等）、発熱

16. 治験の終了又は中止

16.1. 治験の終了

治験責任医師は、実施医療機関の長に治験が終了した旨及び治験結果の概要を文書で報告する。実施医療機関の長は、治験の終了を治験審査委員会に対し速やかに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略を報告する。

16.2. 治験の早期中止・中断

治験調整医師は、本治験開始後に新たに得られた情報により、安全性又は有効性に関して治験継続に重大な問題があることが明らかになった場合、もしくは効果安全性評価委員会から早期中止・中断の提言があった場合は、治験の早期中止又は中断について判断する。

治験の早期中止の決定を行った場合は、その理由及び以後の対応等必要に応じて、実施医療機関の長、治験審査委員会、効果安全性評価委員会及び本治験の関係者に文書で連絡し、中止後の処理にあたる。治験責任医師は、被験者に対し速やかに中止及びその理由を伝え、被験者の安全性を確保する。

17. 統計学的事項

17.1. 目標症例数とその設定根拠

<<模擬治験のため、記載しません。>>

17.2. 解析対象集団

解析対象集団は以下の通りとする。

1) 最大の解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)

登録された被験者のうち、以下の者を除外した集団。

- ・被験薬又は対照薬が1回も投与されていない者
- ・被験薬又は対照薬投与後の有効性データが収集されていない者

2) 修正された最大の解析対象集団(modified Full Analysis Set; mFAS)

FASのうち、以下の者を除外した集団。

- ・スクリーニング検査時のPCR検査(中央測定)にてSARS-CoV-2が陰性であることが登録・割付後に判明した者

3) 研究計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set; PPS)

FASのうち、以下の者を除外した集団。

- ・適格基準を満たさない者
- ・被験薬又は対照薬の服薬回数が7回未満であった者

4) 安全性解析対象集団(Safety Analysis Set; SAS)

被験薬又は対照薬を一度でも服薬したすべての被験者からなる集団。

17.3. 研究対象者の取り扱い

問題対象者および問題データの取り扱いについて、本計画書に記載されていない事項は、データ固定前に症例検討会で協議の上決定する。

17.4. 脱落または欠測値の取扱い

＜＜模擬治験のため、記載しません。＞＞

17.5. 多重比較・多重性

＜＜模擬治験のため、記載しません。＞＞

17.6. 用いられる有意水準

検定の有意水準は両側 5%とする。また、信頼区間は両側 95%とする。

17.7. 解析項目および内容

17.7.1. 主要評価項目に対する解析

mFAS を対象に以下の解析を行う。

＜＜模擬治験のため、記載しません。＞＞

17.7.2. 副次的評価項目に対する解析

＜＜模擬治験のため、記載しません。＞＞

17.7.3. 安全性の解析

＜＜模擬治験のため、記載しません。＞＞

17.7.4. その他の解析

＜＜模擬治験のため、記載しません。＞＞

17.8. 中間解析

＜＜模擬治験のため、記載しません。＞＞

17.9. 統計解析計画の変更・追加

＜＜模擬治験のため、記載しません。＞＞

18. 倫理的事項

18.1. 法令等の遵守

本治験は、ヘルシンキ宣言（2013 年改訂）及びその改訂版に基づく倫理的原則、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 14 条第 3 項、及び第 80 条の 2 に規定する基準及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) 」等の関連通知、手順書並びに本治験実施計画書を遵守して実施する。またオンライン診療の実施にあたっては、「オンライン診療の適切な実施に関する指針（平成 30 年 3 月厚生労働省）」およびその改正を遵守して実施する。

18.2. 治験審査委員会

本治験の実施にあたっては、治験実施実施機関の治験審査委員会における審議を受け、承認を得た

後に実施する。治験実施中は、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、治験継続の可否について審査を受ける。また被験者の安全や治験の実施に影響を与える可能性のある情報を得た場合には、治験の継続の可否について審査を受ける。

18.3. 個人情報の保護

本治験に関わる関係者は、被験者の個人情報の保護について適用される個人情報の保護に関する法律（平成27年9月9日法律第65号公布、令和4年4月1日一部改正施行）および関連通知を考慮して研究を実施する。また、被験者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本治験を行う上で知りえた個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。

治験責任医師および治験分担医師は、あらかじめ被験者から同意を取得している範囲を超えて、治験の実施に伴って得られた個人情報を取り扱ってはならない。各被験者は被験者識別コードで特定し、症例報告書やサテライト施設、訪問看護ステーションとの被験者記録の授受には被験者識別コードを使用し、氏名など被験者を識別できる情報は使用しない。治験責任医師および治験分担医師は、被験者個人と被験者識別コードの対応表を作成し、当該実施医療機関内で保管・管理し、当該実施医療機関外への提供は行わない。

治験調整医師は、保有する個人情報の安全管理に必要な体制および規定を整備するとともに、本治験に関わる関係者に対して、保有する個人情報の安全管理が図られるよう必要かつ適切な監督を行う。治験結果を公表する際にも、個人が特定される情報は公表しない。

18.4. 治験実施計画書の遵守、改訂

治験責任医師及び治験分担医師は、治験実施計画書等を遵守して治験を実施する。治験調整医師は、治験薬の品質、有効性、安全性及びその他の治験を適正に行うために重要な情報を入手した場合など、必要に応じ治験実施計画書を改訂する。改訂内容とその理由について、実施医療機関の治験審査委員会の承認を得た後に、改訂後の治験実施計画書に基づく治験を実施する。

18.5. 治験実施計画書からの逸脱

治験責任医師又は治験分担医師は、治験審査委員会の事前の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わない。

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等、医療上やむを得ない事情がある場合、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。その際には、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容並びに理由を記載した文書を、早急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る。治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を全て記録に残すとともに、再発を防止するための適切な措置を講ずる。

18.6. 説明と同意

18.6.1. 説明

本治験の開始に先立ち、治験責任医師又は治験分担医師は次の事項について記載された同意取得のための電子的説明文書を用いて十分な説明を行い、被験者候補の質問に対して満足できる回答を行

う。被験者はサテライト施設（発熱外来）にて、サテライト施設の外来主治医が同席の元、治験実施医療機関とオンライン診療（D to P with D）の形で治験責任医師又は治験分担医師が説明を行う。

- 1) 治験が研究を伴うこと
- 2) 治験の目的
- 3) 治験の方法（被験者の選択基準及び除外基準等）
- 4) 治験への参加予定期間
- 5) 治験に参加する被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便（効果と副作用等）
- 7) 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) 治験に関連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) 治験への参加が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出来ること。また、被験者の家族、関係者等から治験参加への拒否又は撤回があった場合は、被験者にその意思を確認すること。いずれの場合も、拒否や撤回によって被験者が治療上、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ったりしないこと
- 10) 治験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) 治験参加を中止する場合の条件又は理由
- 12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書に被験者が署名することによって閲覧を認めたことになること
- 13) 治験の結果が公開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) 被験者に金銭等が支払われる場合には、その内容（支払額算定の取り決め等）
- 16) 治験責任医師の氏名及び連絡先
- 17) 被験者が治験及び被験者の権利に関して更に情報が欲しい場合、又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき、又は連絡をとるべき医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項
- 19) 本治験がオンライン診療を用いた治験であり、対面での診療と比較して診療行為に限界があること
- 20) 個人情報の越境移転について

18.6.2. 同意

スクリーニング実施前に、治験への参加について被験者本人の自由意思による電子的同意を取得する。被験者は同意書に同意した日付を入力し、電子署名を行う。説明を行った医師は、同意書を確認し、電子署名を行う。被験者及び説明を行った医師の署名済みの同意書（PDF）は、被験者へ電子メールで送信される。

18.6.3. 同意説明文書の改訂、再同意

治験責任医師は、治験期間中に同意取得時には想定されなかった被験者の意思に影響を与える可能性のある新たな情報が得られた場合、速やかに説明文書を改訂する。治験責任医師又は治験分担医師は、観察期間中の被験者について、改訂後の初回のオンライン診療時に電子的説明文書を用いて被験者に説明した上で治験参加継続の意思を確認し、18.6.2と同様の手順で再同意を取得する。また、治験実施内容等に変更が生じた場合についても同様に再同意を取得する。

18.6.4. 同意撤回時の対応

治験責任医師および治験分担医師は、被験者からの治験参加の同意撤回があった場合は、同意撤回書にてこれまで得られた試料・データの利用許諾について確認を行い、利用の可否と併せて同意撤回された旨を診療録に記録する。

同意撤回があった被験者の試料・データについては、利用について被験者から許可が得られなかった場合は、試料については廃棄し、データについては解析対象から除外する。

19. 記録（データを含む）の取扱いおよび保存に関する事項

治験調整医師、治験責任医師、実施医療機関、治験審査委員会、サテライト施設及び訪問看護ステーションは、本治験において保存すべき資料を次の 1) 又は 2) のいずれか遅い日までの間保存する。

1) 被験薬に係る医薬品についての製造販売承認日

（治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には、通知を受けた日から3年が経過した日）

2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

20. 試料・情報の二次利用について

本治験で得られた試料・情報を別の研究に二次利用する可能性について被験者から同意を取得の上、改めてその研究計画について倫理審査委員会の承認を得る。

21. 症例報告書

21.1. 症例報告書の内容および作成

- 1) 本治験における症例報告書は、『軽症 SARS-CoV-2 感染症（COVID-19）に対するチクゼナビル経口投与の有効性と安全性を検証するプラセボ対照、多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 症例報告書』とする。
- 2) 症例報告書の作成は、EDC システムを用い、治験責任医師または治験分担医師および治験協力者が『症例報告書の記載、変更および修正に関する手引き』に従い行う。
- 3) 原資料に基づくデータのうち症例報告書に記載されたものは原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と症例報告書に矛盾がある場合には、その理由が説明されていなければ

ならない。

- 4) 治験責任医師または治験分担医師および治験協力者は、評価時期ごとにできるだけ速やかに症例報告書を作成する。また、治験責任医師は症例報告書の内容を確認し、電子署名を行う。

21.2. 症例報告書の変更または修正

症例報告書の変更または修正は、「症例報告書の記載、変更および修正に関する手引き」に従う。

21.3. 症例報告書の原本

症例報告書の原本は、電子データの作成および保存の各段階において、以下のとおり定義する。

- 1) 治験実施中は、EDC システムに直接入力された全ての電子データを原本とする。原本が格納される EDC システムは適切にバックアップを取得し災害やシステム障害等に備える。
- 2) 治験終了後は、EDC システムから本治験の全ての電子データを長期保存可能な電子記録媒体に移送し、これを原本とする。以降、EDC システムのサーバ内の本治験の全ての電子データは無効とする。

22. 品質管理・品質保証

22.1. 原資料等の閲覧について

原資料とは、症例報告書に記載されるデータの元になる資料であり、診療録等（診療録、看護記録、処方記録、検査記録）、eClinRO および電子被験者日誌への入力データ、同意書の電磁的記録、被験者登録名簿、臨床検査の測定結果伝票等を指す。

治験調整医師、治験責任医師および実施医療機関の管理者は、治験に関するモニタリング、監査並びに治験審査委員会および規制当局の調査の際に、原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供する。サテライト施設や訪問看護ステーション等は、治験責任医師が実施する調査、および当局調査等に協力し、治験に係る資料の全てを閲覧に供する。

22.2. データの収集およびデータマネジメント

データマネジメント責任者および担当者は、治験に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データマネジメント業務手順書に基づいてデータの取扱いの各段階において品質管理を実施する。

データマネジメント責任者および担当者は、EDC システムの構築、症例報告書、データの点検などのデータ固定までの手順について、本治験に係る「データマネジメント計画書」等に基づき実施する。データマネジメント業務が終了した際は、「データマネジメント報告書」を作成する。

22.3. モニタリング

本治験が、関連規制および実施計画書を遵守し実施されていることを確認する目的で、モニタリングを実施する。サテライト施設や訪問看護ステーション等への調査が必要と判断される場合には、そのパートナーである治験実施医療機関の治験責任医師の責任のもと実施することができる。詳細に関しては、「モニタリングに関する手順書」に規定する。

22. 4. 監査

本治験が、関連法令および治験実施計画書を遵守して実施されていることを確認し、その保証するために監査を実施する。サテライト施設や訪問看護ステーション等への調査が必要と判断される場合には、そのパートナーである治験実施医療機関の治験責任医師の責任のもと実施することができる。詳細に関しては、「監査に関する手順書」に規定する。

23. 治験データの公開

本治験の情報は、治験開始前に厚生労働省が整備する臨床研究実施計画・研究概要公開システム (Japan Registry of Clinical Trials : jRCT) に登録し、情報公開する。

本治験に関する学術的発表は、治験調整医師又は治験調整医師の承諾を得た者が行うことができる。

24. 費用と補償

24. 1. 経済的負担

本治験で用いるチクゼナビル及びチクゼナビルプラセボは、山笠製薬より無償提供されるため、被験薬又は対照薬について被験者の経済的負担は生じない。また、その他の保険診療の範囲内で実施する治療・診療・検査等に係る費用に関しては、被験者の加入する健康保険および被験者の自己負担により支払われる。保険診療の範囲外となる検査や診療等にかかる費用に関しては、研究費から支払う。

24. 2. 健康被害に対する補償

本治験に参加した結果として被験者に健康被害が生じた場合、実施医療機関はその健康被害に対する医療の提供など必要かつ適切な処置を行い、本治験に起因する健康被害の場合、下記事項に該当する場合を除き、治験保険の契約内容に基づき補償金、医療費、医療手当の支払いを行う。医療費・医療手当は未知・既知いずれの副作用も対象となる。

- 1) 健康被害と被験薬又は対照薬との関連性が否定された場合
- 2) 治験責任医師又は分担医師又は治験協力者が本治験実施計画書を遵守しなかった場合
- 3) 被験者が、同意取得用の説明文書中の「あなたに守っていただきたいこと」の内容を遵守しなかった場合
- 4) 実施医療機関における医療上の故意又は過失が証明された場合
- 5) 被験者の故意又は過失が実施医療機関により証明された場合

24. 3. 被験者に対する負担軽減費の支払い

各治験実施医療機関の規定に従い、被験者へ負担軽減費を支払う。

25. 研究実施者等の利益相反に関する状況

本治験に携わる者は、所属する研究機関の規定に従って、各研究機関に設置された利益相反委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得る。

26. 特許権等の知的財産権について

本治験の成果に係る特許検討の知的財産権は、筑前大学に帰属する。

27. 研究の実施体制

別紙 1 に記載

28. 参考資料・文献リスト

- 1) 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き・第 8.0 版 (2022 年 7 月 22 日) . 令和 4 年厚生労働行政推進調査事業費補助金 予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究.
- 2) 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き・別冊 罹患後症状のマネジメント・第 1 版 (2022 年 4 月 28 日) . 令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究.

