

7.3 飲食

入所期間中は施設から提供される食事および飲料水（軟水ミネラルウォーター、硬度 100 未満、Volvic 等）以外の摂取は禁止とする。

投薬後 2 時間は飲料水の摂取を禁止とし、2 時間以降 4 時間目までは飲料水 300 mL を摂取するものとする。以降、試験中の飲料水はすべて軟水ミネラルウォーター（硬度 100 未満、Volvic 等）とする。

入所日および試験薬投与後の食事時間は以下のように定める。

第 1 日の朝食を絶食とする。下記以外の食事の時間は特に定めない。

- 1 日（入所日）：19 時

第 1 日（投与日）：昼食は、投与後 4 時間の諸検査および採血終了後とする。

第 2 日：朝食は、投与後 24 時間の諸検査および採血終了後とする。

第 3 日：朝食は、投与後 48 時間の諸検査および採血終了後とする。

7.4 喫煙

入所期間中（投与日前日の入所以降）は禁煙とする。

【設定根拠】

ニコチンが、血圧・脈拍数等の検査値に影響を及ぼす可能性が高いため設定した。

7.5 運動

入所期間中（投与日前日の入所以降）は、過激な身体的負荷を伴う運動および作業を禁止する。

【設定根拠】

運動により AST、ALT および CK 等の逸脱酵素が上昇する可能性があるために設定した。

7.6 姿勢

試験薬投与時より投与後 3 時間の検査終了時までは、血圧等の検査時以外で臥位または伏位の姿勢をとることを禁止する。

【設定根拠】

姿勢の違いによる吸収への影響を避けるために設定した。

8. 観察・評価項目

8.1 試験実施手順

8.1.1 スクリーニング時

同意を文書により取得した被験者を対象に、スクリーニング検査を実施する。スクリーニング検査として表 8-1 に示す観察・検査項目を実施し、本試験に適合しているか確認する。また、その内容を症例報告書に記載する。

表 8-1 スクリーニング時の観察・検査項目

被験者背景および臨床観察	性別、身長、体重・BMI、背景（生年月日、現在の健康状態、薬物アレルギー歴、既往歴、喫煙・飲酒の習慣）、医師の診察
血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数
血液生化学検査	血糖、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、CRP
尿検査	糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白、ウロビリノーゲン、沈渣
バイタルサイン、心電図	血圧・脈拍数（坐位）、体温、12 誘導心電図
感染性疾患検査	HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒血清反応、HIV 抗体

【観察・検査項目の設定根拠】

臨床試験に参加する被験者の健康状態の確認に必要と考えられる一般的な項目を採用した。感染性疾患の検査は、血液取扱い者への感染防止を目的として設定した。

8.1.2 本試験

試験参加に同意した被験者を対象に、表 8-2 に示す観察・検査項目を表 8-3 の試験スケジュールに従って実施する。

表 8-2 本試験時の観察・検査項目

臨床観察	医師の診察
薬物動態	血漿中薬物濃度、尿中薬物濃度
血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数
血液生化学検査	血糖、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、CRP
腎機能検査	クレアチニンクリアランス
尿検査	糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白、ウロビリノーゲン、沈渣
バイタルサイン、心電図、体重測定	血圧・脈拍数（坐位）、体温、12 誘導心電図、体重
遺伝子多型検査	採取した血液検体（EDTA-2Na 添加）は -20℃以下の凍結状態で保管する。可能な限り採取後 2 週間以内に、ドライアイス存在下にて遺伝子多型の検査施設へ輸送する。

表 8-3 試験スケジュール

		本試験																	
試験日	スクリーニング	第 1 日														第 2 日		第 3 日	
		-1日	8:00	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	21:00	21:00	9:00	21:00	9:00			
時刻	-30日以内	16:30までに入所																	
服薬経過時間 (h)			-1	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	12	24	36	48				
入所・来所		入所																	
同意取得		○																	
被験者背景		○																	
試験薬投与			○																
医師の診察		○	○						○										
体重		○	○																
身長		○																	
バイタルサイン		○	○						○										
12誘導心電図		○	○						○										
有害事象																			
遺伝子多型検査																			○ ^{a)}
薬物動態			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査		○	○																○
感染性疾患検査		○																	
薬物動態																			
臨床検査		○																	○ ^{c)}

入所中の食事時間：投与日の朝食を絶食とする。下記以外の食事の時間は特に定めない。

投与 1 日前 (-1 日 19:00)

投与 日 (第 1 日： 昼食は、投与後 4 時間の諸検査および採血終了後とする。)

投与 2、3 日目 (第 2、3 日： 朝食は、各々投与後 24、48 時間の諸検査および採血終了後とする。)

a)：採取した血液検体 (EDTA-2Na 添加) は、20℃以下の凍結状態で保管する。可能な限り採取後 2 週間以内に、ドライアイス存在下にて遺伝子多型の検査施設へ輸送する。

b)：尿検査用に採取した尿の残部を、尿中薬物濃度のプランク測定用とする。

c)：尿検査用に採取した尿の残部を、24～48 時間の蓄尿用容器に加える。

8.2 調査・検討項目

8.2.1 薬物動態評価のための検討項目

① 血漿中薬物濃度

- 1) 測定物質：モキシフロキサシンおよび代謝物（モキシフロキサシンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）
- 2) 採血時期：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24、36、48 時間（計 12 時点）
- 3) 処理方法：所定の採血時点にヘパリンリチウム含有真空採血管を用いて、肘静脈より 6 mL ずつ採血する。採取した血液を速やかに遠心分離機（必須ではないが冷却機能付きが望ましい）にて 1500~2770 × g で 10 分間遠心分離した後、得られた血漿の 1.0~1.5 mL を薬物濃度測定施設への送付用とし、残りの血漿を臨床研究機関にてバックアップ用として保管する。血漿試料用容器はポリプロピレン製のものを用い、保管は -20°C 以下の凍結状態にて行う。血漿試料を直射日光に晒さないように注意すること。
- 4) 血漿試料の保存容器のラベル表示および輸送方法：

下記にラベルの例を示す。

ラベルには、分析物名、バイエル薬品株式会社内で設定した試験番号（14988）、臨床研究機関別コード 5 桁（日本 00001、中国 00002、韓国 00003、米国 00004）と連結可能匿名化した被験者識別コード 4 桁の一連の番号（全 9 桁）、試験日、採血時間、試料の種類を記載して各試料容器に貼付する。

Analyte	MOXIFLOXACIN
Trial No.	14988
Subject No.	000010001
Visit No.	Day1
Planned Time	5 MIN
Matrix	PLASMA

凍結させた薬物濃度測定施設への送付用血漿試料は、可能な限り採取後 2 週間以内にドライアイス存在下にて臨床研究機関より送付するものとし、送付手順は別途定める手順書に従って行う。

5) バックアップ用試料

バックアップ用試料は、薬物濃度測定施設へ送付する試料の輸送中の破損等による遺失の担保とするものである。同試料は薬物濃度の測定が終了するまで各臨床研究機関にて -20°C 以下で保管し、その後、国立医薬品食品衛生研究所に送付するものとする。バックアップ用試料の送付、保管、廃棄の手順は、別途手順書に定める。

【採血時点の設定根拠】

アベロックス錠 400 mg を日本人健康成人男性 6 名に単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシン濃度の t_{max} は 1.75 時間、 $t_{1/2}$ は 13.9 時間である²⁾。これらの知見をもとに「医薬品の臨床薬物動態試験について」⁵⁾に準拠し、本試験での採血時点を、投与直前に 1 点、 C_{max} に達するまでに 1 点、 C_{max} 付近に 2 点、消失過程に 3 点の計 7 点以上を設定した。

【ラベル表示の設定根拠】

試料の取違い防止および安定性の確保のために設定した。

② 尿中薬物濃度

- 1) 測定物質：モキシフロキサシンおよび代謝物（モキシフロキサシンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）
- 2) 蓄尿期間：投与後 0～6、6～12、12～24、24～48 時間（計 4 区画）
ブランク測定用試料として、投与前の尿検査用に採取した尿の残部を用いる。また、投与後 48 時間の尿検査用に採取した尿の残部は 24～48 時間の蓄尿用 2 L 容器に加えるものとする。
- 3) 処理方法：各区画とも、2 L 容器内に採取中の尿検体は 8℃未満（冷蔵）で保管する。各区画での蓄尿終了後、尿量（mL）を症例報告書に記載する。十分にかき混ぜた後、2 本の 10 mL 用ポリプロピレン製容器に尿を約 4 mL ずつ入れ、いずれも -20℃以下の凍結状態で保管する。一方を薬物濃度測定施設への送付用とし、もう一方を臨床研究機関にてバックアップ用とする。残りの尿は廃棄する。
尿試料を直射日光に晒さないように注意すること。

4) 尿試料の保存容器のラベル表示および輸送方法：

下記にラベルの例を示す。

ラベルには、分析物名、バイエル薬品株式会社内で設定した試験番号（14988）、臨床研究機関別コード 5 桁（日本 00001、中国 00002、韓国 00003、米国 00004）と連結可能匿名化した被験者識別コード 4 桁の一連の番号（全 9 桁）、試験日、蓄尿期間、試料の種類を記載して各試料容器に貼付する。

Analyte	MOXIFLOXACIN
Trial No.	14988
Subject No.	000010001
Visit No.	Day1
Planned Time	0 HR - 6 HRS
Matrix	URINE

凍結させた薬物濃度測定施設への送付用尿試料は、可能な限り採取後 2 週間以内にドライアイス存在下にて臨床研究機関より送付するものとし、送付手順は別途定める手順書に従って行う。

5) バックアップ用試料

バックアップ用試料は、薬物濃度測定施設へ送付する試料の輸送中の破損等による遺失の担保とするものである。同試料は薬物濃度の測定が終了するまで各臨床研究機関にて -20℃以下で保管し、その後、国立医薬品食品衛生研究所に送付するものとする。バックアップ用試料の送付、保管、廃棄の手順は、別途手順書に定める。

【蓄尿期間の設定根拠】

試験薬の薬物動態を評価するために適切な蓄尿期間として設定した。

【ラベル表示の設定根拠】

試料の取違い防止および安定性の確保のために設定した。

8.2.2 遺伝子多型検査のための調査項目

- 1) 測定遺伝子：UGT1A1 とモキシフロキサシンの薬物動態に関連する遺伝子多型について解析を行うものとする。
- 2) 採血時期：投与後 48 時間
- 3) 処理方法：

試料およびバックアップ用として、7 mL 用 EDTA-2Na 含有採血容器 2 本を用いて静脈血を採取する。血中 DNA の劣化を防ぐために、いずれも -20°C 以下の凍結状態で保管する。一方を遺伝子多型の検査施設への送付用とし、もう一方を臨床研究機関にてバックアップ用とする。

- 4) 血液試料の保存容器のラベル表示および輸送方法：

下記にラベルの例を示す。

ラベルには、分析物名、バイエル薬品株式会社内で設定した試験番号 (14988)、臨床研究機関別コード 5 桁 (日本 00001、中国 00002、韓国 00003、米国 00004) と連結可能匿名化した被験者識別コード 4 桁の一連の番号 (全 9 桁)、試料の種類を記載して各試料容器に貼付する。

Analyte	MOXIFLOXACIN
Trial No.	14988
Subject No.	000010001
Matrix.	Whole blood

遺伝子多型の検査施設への送付用血液試料は、可能な限り採取後 2 週間以内にドライアイス存在下にて臨床研究機関より送付するものとし、送付手順は別途定める手順書に従って行う。

- 5) バックアップ用試料

バックアップ用試料は、遺伝子多型の検査施設へ送付する試料の輸送中の破損等による遺失の担保とするものである。同試料は遺伝子多型の検査施設での DNA 抽出が終了するまで各臨床研究機関にて -20°C 以下で保管し、その後、遺伝子多型の検査施設 (日本、韓国、米国は国立医薬品食品衛生研究所、中国は Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd. Jiaxing Pharmacokinetics and Bioanalysis Center) に送付するものとする。バックアップ用試料の送付、保管、廃棄の手順は、別途手順書に定める。

- 6) 解析時期：血漿中薬物濃度の推移から種々の薬物動態パラメータを算出した後に、UGT1A1 とモキシフロキサシンの薬物動態に関連する遺伝子多型について解析を行うものとする。
- 7) 解析方法：ダイレクトシーケンス法あるいはパイロシーケンス法

8.2.3 試料等の保管場所および保管期間並びに廃棄方法

血漿中および尿中薬物濃度測定に用いた試料の残りは、研究統括責任者の指示があるまで、表 8-4 に示す薬物濃度測定施設内にて -20℃以下の凍結状態で保管する。廃棄の指示があった場合、あるいは研究期間が終了した時点で、すべての試料を速やかにオートクレーブ等で処理した後、廃棄する。

遺伝子多型の検査に用いた血液試料については、表 8-4 に示すように、中国人試料の残りは美西生物科技（上海）有限公司 嘉興薬物分析センター（Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd. Jiaxing Pharmacokinetics and Bioanalysis Center）で研究終了後 3 年間、日本人、韓国人および米国人（ヨーロッパ系コケージアン）試料の残りは国立医薬品食品衛生研究所で研究終了後 3 年間、いずれも -20℃以下の凍結状態で保管する。研究終了後 3 年間が経過した時点で、すべての試料をオートクレーブ等で処理した後、廃棄する。なお、UGT1A1 とモキシフロキサシンの薬物動態に関連する遺伝子多型以外の解析を行う必要が生じた場合は、関連する研究機関での研究倫理委員会での許可を得てから行うものとする。また、ヒト細胞・遺伝子・組織バンクにこれらの試料を提供することはない。

表 8-4 試料の送付先

[日本、韓国、米国]

試料	各臨床研究機関からの送付先
薬物濃度測定（血漿、尿）	Pharma Research Center, Preclinical Pharmacokinetics, Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany
遺伝子多型検査（全血：DNA 試料）	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

[中国]

試料	臨床研究機関からの送付先
薬物濃度測定（血漿、尿）	Pharma Research Center, Preclinical Pharmacokinetics, Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany
遺伝子多型検査（全血：DNA 試料）	Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd. Jiaxing Pharmacokinetics and Bioanalysis Center

8.2.4 安全性評価のための検査項目

① 自覚症状およびその確認

- 1) 検査項目：入所期間中に発現した自覚症状およびその確認
- 2) 検査時期：入所期間中
- 3) 検査方法：入所期間中の自覚症状は、被験者自身が所定の記録用紙に症状の有無、種類、発現時間、消失時間を随時記録する。研究責任者および研究者はこの記録に基づいて問診を行い、症例報告書に記載する。

② 診察所見（問診、聴打診）

- 1) 検査項目：問診および聴打診
- 2) 検査時期：投与前、投与後 3、24、48 時間
- 3) 検査方法：研究責任者は、問診および聴打診により身体的異常所見の有無を確認し、診察所見を症例報告書に記載する。

③ 血液学的検査

- 1) 検査項目：白血球数、白血球分画（好中球比、リンパ球比、単球比、好酸球比、好塩基球比）、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数
- 2) 採血時期：投与前、投与後 48 時間
- 3) 評価方法：基準値の上限を逸脱している場合は「H」、下限を逸脱している場合は「L」を付記し、さらに異常値判定およびグレード判定を行う。

④ 血液生化学検査

- 1) 検査項目：血糖、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、CRP
- 2) 検査時期：投与前、投与後 48 時間
- 3) 評価方法：基準値の上限を逸脱している場合は「H」、下限を逸脱している場合は「L」を症例報告書に付記し、さらに異常値判定およびグレード判定を行う。

⑤ 腎機能検査

- 1) 検査項目：クレアチニンクリアランス (CCr)
- 2) 検査時期：投与前
- 3) 評価方法：CCr は下記の Cockcroft-Gault 計算式（男性用）に当てはめて算出する。

$$\text{CCr (mL/min)} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \div (72 \times \text{血清クレアチニン})$$

⑥ 尿検査

- 1) 検査項目：糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白、ウロビリノーゲン、沈渣
- 2) 検査時期：投与前、投与後 48 時間
- 3) 評価方法：基準値の上限を逸脱している、または陽性である場合は「H」、下限を逸脱している場合は「L」を症例報告書に付記し、さらに異常値判定およびグレード判定を行う。

⑦ バイタルサイン

- 1) 検査項目：血圧、脈拍数、体温
- 2) 検査時期：各検査項目とも、投与前、投与後 3、24、48 時間
- 3) 検査方法：体温は、臨床研究機関ごとのすべての被験者において、同一の部位（腋窩、耳内または口中（舌下）のいずれか）にて測定する。
血圧および脈拍数は坐位にて測定する。
- 4) 評価方法：投与前との比較により、臨床的意義のある変化が認められた場合、有害事象として症例報告書に記載する。

⑧ 心電図

- 1) 検査項目：12誘導心電図
- 2) 検査時期：投与前、投与後3、24、48時間
- 3) 検査方法：安静時12誘導心電図を測定する。
- 4) 評価方法：投与前と比較し、異常値判定およびグレード判定を行う。

⑨ 体重

- 1) 検査項目：体重測定
- 2) 検査時期：投与前、投与後48時間
- 3) 検査方法：体重（風袋引き後）を測定し、症例報告書に記載する。

⑩ 試験全体の採血量

1名当たりの総採血回数：13回

<採血回数、採血量の内訳>

	感染性疾患検査	臨床検査	遺伝子多型検査 ^{a)}	薬物動態 ^{b)}	合計
日本	2 mL (2 mL×1回)	27 mL (9 mL×3回)	14 mL (14 mL×1回)	72 mL (6 mL×12回)	115 mL
中国	5 mL (5 mL×1回)	15 mL (5 mL×3回)	14 mL (14 mL×1回)	72 mL (6 mL×12回)	106 mL
韓国	0 mL ^{c)}	21 mL (7 mL×3回)	14 mL (14 mL×1回)	72 mL (6 mL×12回)	107 mL
米国	8.5 mL (8.5 mL×1回)	36 mL (12 mL ^{d)} ×3回)	14 mL (14 mL×1回)	72 mL (6 mL×12回)	130.5 mL

^{a)}：バックアップ分を含む

^{b)}：バックアップ分を含む

^{c)}：スクリーニング用の臨床検査用検体を用いて実施するため不要（韓国）

^{d)}：内訳 [血液学的検査用 3.5 mL/回、血液生化学検査用 8.5 mL/回]（米国）

【検査項目①～⑨の設定根拠】

- ①有害事象としての自覚症状の把握および医師による他覚的な確認を目的として設定した。
- ②医師による一般診察での有害事象の確認のために設定した。
- ③体重当たりの投与量で標準化した薬物動態パラメータの算出に用いるために設定した。
- ④①～⑨健康成人を対象とする臨床試験で、被験者の健康状態の確認に必要と考えられる一般的な項目として採用した。

9. 有害事象

9.1 有害事象の定義

9.1.1 有害事象

有害事象とは、試験薬が投与された際に新たに発現した、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、バイタルサイン、12 誘導心電図）、症状、疾患のことであり、当該試験薬との因果関係の有無は問わない。

ただし、試験薬投与以前より存在する徴候または症状で、有意に悪化しないものは有害事象とはしない。

9.1.2 重篤な有害事象

重篤有害事象とは、試験期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、下記のことをいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入所または入所期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常を来たすもの
- 6) その他、医学的に重大なもの

9.1.3 副作用

発現した有害事象のうち、試験薬との因果関係を否定できないものを副作用とする。

9.2 有害事象の判定

9.2.1 診察における有害事象判定

入所期間中の各々の診察において、異常の有無を判定する。「異常あり」と判定した場合は、その詳細を有害事象として症例報告書に記載する。

9.2.2 バイタルサイン・心電図の有害事象判定

入所期間中のバイタルサインおよび心電図の内容を確認の上、各国の基準値を基にした判断により有害事象の判定を行う。

9.2.3 臨床検査値の判定

本試験において、臨床検査値とは血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を指すものとする。臨床検査値が異常か否かは、臨床研究機関および臨床検体測定施設の基準値を逸脱した値（異常値）かどうかで判断する。なお、そのグレードは、National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) の Division of AIDS (DAIDS) が作成した有害事象の程度の分類基準「22. 付録 1)」に基づいて分類する。この基準に規定されていない項目については、下記に従って判定し症例報告書に記載する。

軽 度：(グレード 1) 徴候や症状は認められるものの、日常生活に不自由はなく、治療を要しない。

中等度：(グレード2) 不快で日常生活に支障をきたすか、もしくは臨床状態に影響を及ぼし治療を要する。

重 度：(グレード3、グレード4) 日常生活上重大な支障をきたすか、臨床上重大な影響が認められる。

9.3 有害事象の評価

研究責任者は、有害事象発現の有無、有の場合は、有害事象の内容、発現日時、重症度、重篤性(重篤、非重篤)、試験薬の処置(中止、投与終了日以降に発現、その他の場合は処置内容)、その他の処置、転帰(未回復、回復したが後遺症あり、回復、不明、その他の場合はその内容)、試験薬との因果関係を症例報告書に記入する。なお、重症度および試験薬との因果関係については下記基準を参考に判定する。

9.3.1 重症度の判定基準

軽 度：有害事象に対する治療・処置を必要としなかった。

中等度：有害事象に対する何らかの治療・処置を必要とした。

重 度：有害事象発現のため試験薬の投与を中止した。

9.3.2 試験薬との因果関係の判定基準

投与前・投与後および経過観察時の症状、検査値等の推移を十分に比較するとともに、関連症状や検査項目の変動、日内変動、測定誤差等についても考慮し、試験薬との因果関係を評価する。なお、試験薬との因果関係を「関連なし」と判定した事象については、その理由を症例報告書に記載する。

- ① 関連あり : 試験薬投与と時間的に明白な相関関係があり、その薬剤に既知の反応を示し、他の理由による可能性がほとんどない場合。
- ② 多分関連あり : 試験薬投与と時間的に明白な相関関係があり、試験薬の薬理作用から予想される反応を示し、かつ被験者の既往および環境因子等の要因が否定され、試験薬との関連性が否定できない場合。
- ③ 関連不明 : 試験薬投与と時間的に明白な相関関係があり、被験者の既往または環境因子等の本剤以外の要因も推定されるが、試験薬による可能性も除外できない場合。
- ④ 多分関連なし : 試験薬投与と時間的に相関関係がほとんどないと考えられる場合、または試験薬に関連ないとする情報がある場合。
- ⑤ 関連なし : 試験薬投与と時間的に相関関係がないと考えられる場合、または試験薬に関連ないとする十分な情報がある場合。

9.4 有害事象発生時の対処および事後措置

9.4.1 有害事象(臨床症状)発現時の対応

- 1) 有害事象が発現した場合、研究責任者は被験者の安全性確保のため、必要に応じて医療上の処置等を検討する。
- 2) 医療上の処置が必要となった場合、研究責任者は被験者にその旨を伝えた後、最善の処置を行い、原則として症状が消失するまで観察を継続する。

- 3) 有害事象が未知と判断され、かつ試験薬との因果関係が否定できない場合 (9.3.2 ①～③) は、9.4.4 に従う。
- 4) 研究責任者は発現した有害事象が回復または安定することを確認する。
- 5) 研究責任者は有害事象発現のために試験の継続が困難と判断した場合、試験を中止し、その後の経過を観察する。

予測可能性について、当該症例等の発生または発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が試験薬の添付文書から予測できないものを未知、予測できるものを既知とする。

9.4.2 検査値異常発現時の対応

- 1) 試験薬投与後に検査値の異常が認められた場合、研究責任者は原則として基準値または投与前値に復するまで追跡調査を行うとともに、必要に応じて治療を行う。
- 2) 研究責任者は有害事象発現のために試験の継続が困難と判断した場合、試験を中止し、その後の経過を観察する。
- 3) 有害事象が未知と判断され、かつ試験薬との因果関係が否定できない場合 (9.3.2 ①～③) は、9.4.4 に従う。

9.4.3 重篤な有害事象発現時の対応

- 1) 重篤な有害事象が発現した場合、研究責任者は被験者の安全性確保のために、必要に応じて医療上の処置等を検討する。
- 2) 医療上の処置が必要となった場合、研究責任者は被験者にその旨を伝える。
- 3) 研究責任者は、発現した重篤な有害事象が回復または安定することを確認する。
- 4) 重篤な有害事象と試験薬との因果関係が否定できない場合 (9.3.2 ①～③) は、9.4.4 に従う。

9.4.4 試験薬との因果関係が否定できない、未知または重篤な有害事象発現時の報告

有害事象が未知または重篤と判断され、かつ試験薬との因果関係が否定できない場合は、研究責任者は e-mail にて速やかに臨床研究機関の長、研究統括責任者および製造販売元に報告する。各連絡先への報告が同時に行われなかった場合でも、製造販売元への連絡は遅くとも 24 時間以内とすること。e-mail にて報告すべき内容を「22. 付録 2)」に示す。その後、可及的速やかに臨床研究機関の長を通じて治験審査委員会および研究統括責任者に「治験による重篤な有害事象に関する報告書」の書式を用いて報告する。

【試験薬との因果関係が否定できない、未知または重篤な有害事象発現時の連絡先】

・研究統括責任者

東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター

センター長・教授 川合 眞一

e-mail : skawai@med.toho-u.ac.jp

TEL : +81-3-3762-4151 (内線 6591)

FAX : +81-3-5753-8513

・製造販売元

日本 バイエル薬品株式会社 (Bayer Yakuhin, Ltd.)
大阪市北区梅田2-4-9
e-mail : BYL_AE_REPORT_POST@BAYER.co.jp

中国 Bayer Healthcare Company
16th Floor, Fortune Plaza, No.7, Dong San Huan Zhong Road,
Chaoyang District, Beijing 100020
e-mail : drugsafety.china@bayerhealthcare.com

韓国 Bayer Korea Ltd
Samsung Boramae Omni, Tower 395-62, Shindaebang-dong,
Dongjak-ku, Seoul 156-712
e-mail : pvkorea@bayerhealthcare.com

米国 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
P.O. Box 1000, Montville 07045-1000
e-mail : DrugSafety.GPV.US@bayer.com

10. 統計解析

10.1 解析上のデータの取扱い

試験終了後、研究統括責任者は症例報告書の固定を行うとともに、必要に応じて専門家の助言を参考に、下記に該当する不完全例の取扱いを決定する。

- 1) 不適格例：選択基準に合致しない者、または除外基準に抵触する者
- 2) 中止例：被験者の中止基準に該当する者
- 3) 処置違反例：投与、観察の方法や実施時期等において臨床研究計画書からの逸脱が認められた者
- 4) その他の逸脱例

上記 1)～4) のうち「1) 不適格例」「3) 処置違反例」「4) その他の逸脱例」を逸脱例とする。

ただし、下記の範囲内の採血・検査実施時間のずれは、臨床研究計画書からの逸脱とはみなさない。蓄尿（尿中薬物濃度）に関しては、尿を 2L 容器内に採取せずに廃棄した場合を逸脱とする。

① 採血時間（血漿中薬物濃度）の許容範囲

- ・投与後 0.5～6 時間： ±5 分未満
- ・投与後 12～24 時間： ±10 分未満
- ・投与後 36～48 時間： ±30 分未満

② 臨床検査実施時間の許容範囲

- ・投与後 3 時間： ±20 分未満
- ・投与後 24 時間： ±30 分未満
- ・投与後 48 時間： ±1 時間未満

欠測値、はずれ値（異常値）の取扱い

被験者の早期中止は欠測としてそのまま処理を行い、補完等の手法は用いない。保存容器の破損による試料漏出等によって欠測となった場合は、バックアップとして保管していた検体を測定して補完する。また、はずれ値（異常値）についても棄却せず、必要に応じてその取扱い内容に関して総括報告書に記載するものとする。

10.2 解析対象集団

1) 同意取得被験者集団

同意を取得したすべての被験者による集団

2) 組み入れられた被験者集団

試験組入れに適格とされ、被験者番号が付与された被験者による集団

3) 薬物動態解析対象集団

試験薬が投与され、解析可能な薬物動態パラメータが得られた被験者による集団

4) 安全性解析対象集団

試験薬が投与されたすべての被験者による集団

10.3 解析項目

データ解析は、別途定める解析方法を詳述した統計解析計画書に従って行う。

1) 被験者背景

ベースライン（スクリーニング時）の被験者の背景についての一覧表を作成し、頻度集計または基本統計量（平均値、中央値等）を算出する。

2) 薬物動態

① 血漿中モキシフロキサシンおよび代謝物（モキシフロキサシンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）の濃度推移から算出する薬物動態パラメータ

モデルに依存しない解析法およびコンパートメント・モデルによる解析法を用いて、各測定対象物質の薬物動態パラメータを算出する。

モデルに依存しない解析法により、下記のパラメータを算出する。

C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 $^*AUC_{0-t}$ 、 $^*AUC_{0-\infty}$ 、MRT、CL/f、Vd/f、および体重当たりの投与量で標準化した $C_{max, norm}$ 、 $^*AUC_{0-t, norm}$ 、 $^*AUC_{0-\infty, norm}$ を算出する。

*: 0 から t_{last} （最終定量時点）までの時間の関数として台形法により算出された値を AUC_{0-t} とし、 t_{last} から無限大時間までの外挿された値 $AUC_{t-\infty}$ と AUC_{0-t} との和を $AUC_{0-\infty}$ とした。

- ② 尿中モキシフロキサシンおよび代謝物（モキシフロキサシンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）の蓄尿区画ごとの濃度および尿量から算出する薬物動態パラメータ

各測定対象物質およびこれらを合わせたすべての測定対象物質の尿中排泄量・排泄率（モル換算：蓄尿区画ごと、累積）を算出する。

- ③ 集計方法

各測定対象物質の血漿中薬物濃度については、採血時点ごとに算術平均を算出し、推移図を作成する。薬物動態パラメータについては、測定対象物質ごとに、基本統計量、必要に応じて幾何平均、幾何変動係数等により要約する。

尿中薬物排泄量（モキシフロキサシン、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）については、蓄尿区間ごとおよび0～48時間の基本統計量、必要に応じて幾何平均、幾何変動係数等により要約する。各代謝物の排泄量を分子量換算し、すべてモキシフロキサシンとしたときの合算した排泄量の基本統計量、必要に応じて幾何平均、幾何変動係数等により要約する。

3) 遺伝子多型検査

UGT1A1 とモキシフロキサシンの薬物動態に関連する遺伝子多型について解析を行う。なお、具体的な測定対象遺伝子多型や解析手順の詳細については、統計解析計画書に定めるものとする。

4) 安全性評価項目の集計

- ① 有害事象

有害事象は MedDRA (Ver. 12.1 以上) にてコーディングを行う。有害事象は被験者ごとの一覧表を示すとともに、集計表（発現した有害事象の種類、程度、持続期間、発現例数、発現件数および発現率）を示す。

- ② 臨床検査値

測定時期ごとに正常・異常について頻度集計を行う。また、連続値データは基本統計量を算出し、定性データはシフトテーブル等を作成して解析を行う。

- ③ バイタルサイン

測定時期ごとに、基本統計量（平均値、標準偏差）を算出する。

- ④ 12 誘導心電図

測定時期ごとに正常・異常について頻度集計および基本統計量（平均値、標準偏差）の算出を行う。

- ⑤ 欠測値、不採用および異常値の取扱い

試験開始前に予期されなかった異常値、臨床研究計画書に逸脱した値については、研究責任者および統計解析担当責任者が協議し、その取扱いを決定する。その取扱い内容に関しては、必要に応じて総括報告書に記載するものとする。

10.4 統計解析計画の追加および変更

必要に応じ解析項目および解析方法の追加を行う。なお、臨床研究計画書に記載の解析計画に変更が生じた場合は、解析計画書にその旨を記載する。

11. 試験の倫理的および科学的実施

11.1 被験者の安全性の確保

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法第14条第3項および80条の2に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（2008年2月29日、厚生労働省令第24号）（改正GCP）、「臨床研究に関する倫理指針」（2008年7月31日全部改正、厚生労働省）、「遺伝子検査に関するガイドライン」（2003年8月、遺伝医学関連学会）、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（2008年12月1日一部改正、文部科学省・経済産業省）等により、参加者の保護が十分に配慮され、臨床研究計画書および手順書を遵守して実施する。

11.2 倫理（治験）審査委員会

11.2.1 審査

本試験は臨床研究機関における試験の実施に先立ち、倫理（治験）審査委員会にて審査を受け、承認を得た後に実施する。

11.2.2 新しい情報の提供

研究責任者は、被験者の安全に悪影響を及ぼし、試験の実施に影響を与え、または試験継続に関する倫理（治験）審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を入手した場合、速やかに臨床研究機関の長および研究統括責任者に連絡する。研究統括責任者は、その情報を製造販売元に連絡する。

11.3 同意取得の時期と方法

11.3.1 登録時

被験者から試験への参加の同意、および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（2008年12月1日一部改正、文部科学省・経済産業省）に基づいた遺伝子多型検査実施の同意を得るために用いる説明文書および同意文書は、いずれも研究責任者が作成し、倫理（治験）審査委員会の同意を得る。

スクリーニング検査に先立ち、研究責任者は本試験および遺伝子多型検査に関する同意取得用説明文書・同意文書を志願者に手渡した上で正しく理解できるように説明する。両説明文書の内容を志願者自身が十分理解した上で、志願者本人の自由意思による同意をそれぞれ文書により取得する。

これら2種類の同意取得用説明文書・同意文書には、説明を行った研究責任者および被験者が試験開始前に記名捺印または署名、日付を記入し、それぞれ1部ずつを保有する。なお、研究責任者以外の臨床研究機関の研究者等が補足的な説明を行った場合には、その研究者等も記名捺印または署名、日付を記入する。また、それぞれの同意取得日を症例報告書に記載する。

11.3.2 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

試験参加の継続に関して、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報（安全性に関する情報等）が得られた場合、研究責任者は当該情報を被験者に伝え、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を確認した日付とともに文書にて記録する。

11.4 説明文書および同意文書の改訂

研究責任者は、被験者の同意に関連しうる新たな重要な情報を入手した場合等、説明文書および同意文書を改訂する必要があると認めた時には、速やかに説明文書および同意文書の改訂を行い、倫理（治験）審査委員会の承認を得る。

説明文書および同意文書を改訂した場合、研究責任者は被験者の同意を取得する。

11.5 被験者の人権保護

被験者の人権を保護するため、本試験の実施にあたっては下記項目を遵守する。

- 1) 本試験に関与する者は、同意文書、症例報告書、原資料等の取扱いおよび試験結果の公表に際して、被験者の人権保護について十分配慮する。
- 2) 個々の被験者の識別・特定は連結可能匿名化した被験者識別コードを用いる。
- 3) モニタリング、監査およびその他の業務において、被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、被験者のプライバシーと秘密の保全に配慮する。

12. 臨床研究計画書の承認・遵守および変更

12.1 臨床研究計画書の承認

研究責任者は試験開始に先立ち、臨床研究計画書の内容について臨床研究機関の長の承認を得る。臨床研究機関の長は、臨床研究計画書が「臨床研究に関する倫理指針」（2008年7月31日全部改正）に適合しているか否かその他臨床研究の適正な実施に関する必要な事項について、予め倫理（治験）審査委員会に審査を行わせる。

12.2 臨床研究計画書の遵守

研究責任者は倫理（治験）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、臨床研究計画書からの逸脱または変更を行わない。

12.3 臨床研究計画書の変更

研究責任者は、試験の実施に重大な影響を与えるまたは被験者への危険性を増大させるような試験のあらゆる変更について、臨床研究機関の長、研究統括責任者および倫理（治験）審査委員会に速やかに文書にて報告する。

13. 試験の終了、中止または中断

13.1 試験の終了

試験が終了した場合、研究責任者は臨床研究機関の長に、試験が終了した旨を文書で報告する。臨床研究機関の長は、研究統括責任者および倫理（治験）審査委員会にその旨を文書で報告する。

13.2 試験全体の中止または中断

13.2.1 試験全体の中止または中断基準

研究統括責任者は、以下のいずれかの項目に該当する場合、本試験全体を中止または中断する。

- 1) 被験者の安全性確保等、倫理上あるいは医療上やむを得ない事情が発生した場合
- 2) 本試験を実施する科学的妥当性が失われた場合

13.2.2 臨床研究機関での中止または中断

研究責任者または臨床研究機関の長は、以下のいずれかの項目に該当する場合、当該臨床研究機関における試験を中止または中断する。

- 1) 研究責任者、研究者等または臨床研究機関による重大または継続した不遵守が発見された場合
- 2) 臨床研究機関の倫理（治験）審査委員会が、実施中の試験の継続審査等において、試験の中止または中断の決定を下した場合
- 3) 研究責任者、研究者等の異動により、試験の継続が不可能な場合
- 4) 選択基準に適合する被験者が見込めなくなった場合
- 5) 当該臨床研究機関が、試験を適切に実施するために求められる要件を満たさなくなった場合
- 6) 研究責任者が試験を中止または中断した場合

14. 症例報告書の作成

研究責任者は症例報告書を作成し、研究統括責任者に提出する。

症例報告書の記録および報告、変更または修正については以下の通りを行う。

- 1) 研究責任者は、必要に応じて協力者リスト等により予め指名された者の協力を得て、黒のボールペン、コンピューター出力等の消えない方法で症例報告書を作成する。未記入欄、空白欄は斜線で抹消し、症例報告書に検査結果等を貼付する場合は研究責任者が当該ページに確認の署名を行う。
- 2) 研究責任者は、記載事項の変更または修正がある場合は変更前の記載事項が判別できるように修正または追記し、症例報告書作成日以降の変更については変更年月日も記入して捺印または署名する。重大な変更または修正についてはその理由も記入する。
- 3) 研究責任者は、症例報告書およびその他すべての報告書のデータが正確かつ完全で読み易く、提出の時期が適切であることを保証する。

- 4) 研究責任者は、症例報告書の内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印または署名し、研究統括責任者に提出する。
- 5) 研究責任者は、症例報告書の写しおよび変更修正の記録の写しを保管する。
- 6) 研究責任者は、症例報告書に記載されたデータと原資料に何らかの矛盾が生じた場合には、研究統括責任者にその理由を説明する。

15. 記録等の保管

15.1 研究統括責任者

研究統括責任者は、臨床研究計画書、症例報告書、総括報告書、契約書、試験薬の品質に関する記録等を、試験の中止または終了後3年の期間保管する。

15.2 臨床研究機関

臨床研究機関の長は、被験者の同意取得に関する記録、症例報告書作成の基礎となったデータ（診療録、検査データ等）、倫理（治験）審査委員会の記録、契約書、試験薬管理表等の臨床研究機関において保管すべき記録類については、それぞれの記録ごとに記録保管責任者を定めて保管する。記録保管責任者はこれらの記録類を、試験の中止または終了後3年の期間保管する。ただし、研究統括責任者がこれよりも長い期間の保管を必要とする場合には、保管期間および保管方法について臨床研究機関と研究統括責任者の協議の上、延長も可能とする。

16. 金銭の支払いおよび健康被害への対応

16.1 金銭の支払い

本試験において被験者に支払われる試験協力費は、臨床研究機関の定めによるものとする。

16.2 健康被害への対応

本試験に伴い被験者に生じた健康被害については、損害賠償保険が措置されている。

17. 公表に関する取決め

本試験の結果を公表する場合には、事前に研究統括責任者の承認を得るものとする。公表の方法は、協議の上で決定する。

18. 実施体制

別紙参照

19. 試験実施期間

2009年11月～2010年7月

20. 研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突について

本試験は厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）「日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究（H21-地球規模-指定-01）」の一環として実施され、実施に必要な研究資金は当補助金が用いられる。

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）「日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究（H21-地球規模-指定-01）」に研究代表者および研究分担者として参加している研究者は、厚生労働省医薬食品局厚生科学課の利益相反委員会によって起こり得る利害の衝突はないと判断されている。

21. 参考文献

- 1) Zhanel GG, Noreddin AM: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Current Opinion in Pharmacology* 1(5): 459-463, 2001
- 2) 大西明弘、豊城隆明、吉川健一ら：塩酸モキシフロキサシン(BAY 12-8039)の第 I 相臨床試験における安全性、薬物動態および腸内細菌叢への影響の検討. *薬理と治療* 33 (10): 1029-1045, 2005
- 3) 株式会社スタージェン遺伝統計解析事業部 報告書「民族間の薬物動態差の検定における検出力と被験者数の推定」（2009年7月23日）
- 4) Saito Y, Maekawa K, Ozawa S, Sawada J; Genetic Polymorphism and Haplotypes of Major Drug Metabolizing Enzymes in East Asiana and Their Comparison with Other Ethnic Populations. *Current Pharmacogenomics* 5: 49-78, 2007
- 5) 「医薬品の臨床薬物動態試験について」（2001年6月1日 医薬審発第796号）

22. 付録

- 1) DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS (PUBLISH DATE: DECEMBER, 2004) — 臨床検査のみ
- 2) 試験薬との因果関係が否定できない、未知または重篤な有害事象発現時の製造販売元への報告すべき内容一覧