

### 3. 試験の種類およびデザイン

#### 3.1 試験の種類

本試験は、非盲検、単回投与試験として実施する。

#### 3.2 試験デザイン

試験デザインを表 3-1 に示す。

表 3-1 試験デザイン

|        |  |
|--------|--|
| 試験方法   | 非盲検、単回投与試験   |
| 試験薬    | シンバスタチン。各国で同一ロットの製剤を用いる。   |
| 目標被験者数 | 40 例（日中韓米で計 160 例）   |
| 用法・用量  | 10 時間以上の絶食後、試験薬 20 mg 錠 1 錠を軟水ミネラルウォーター（硬度 100 未満、Volvic 等）150 mL とともに単回投与する。投薬後 2 時間は飲料水の摂取を禁止とし、2 時間以降 4 時間目までは軟水ミネラルウォーター（硬度 100 未満、Volvic 等）を 500 mL まで摂取できるものとする。食事は投薬後 4 時間まで摂取禁止とする。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。<br>前日の夕食と投与当日の昼食・夕食のカロリーおよび三大栄養素のバランス（PFC バランス）は可能な限り各国間で揃える。 |

#### 【設定根拠】

目標被験者数： 各民族の薬物動態学的な差の検討を行う試験に必要な被験者数を算出した<sup>5)</sup>。文献調査により、日本人と欧米人では  $AUC_{0-\infty}$  の差が 60% 近くあり、ロスバスタチンの結果から東アジア人の間では差がないことが想定された。そこで、少なくとも欧米人との差 40% を 80% 以上の検出力で検出するための例数設計を行った。その結果、日本人と欧米人の  $AUC_{0-\infty}$  の差を 40%、日本人と中国・韓国人の差を 20% と想定したとき、帰無仮説「4 民族間の薬物動態には差がない」、対立仮説「少なくとも 1 つの人種はその他の人種と薬物動態の平均に差がある」のもと、検出力 80% で検出するのに必要な各民族の被験者数は、少なくとも 25 名となった。遺伝子多型解析は薬物動態解析終了後に実施することにしたため、CYP3A5 遺伝子多型検査結果から CYP3A5\*3 homo となる被験者数および中止例・脱落例を考慮し、本試験の目標被験者数を 40 例とした。

目標被験者数が解析に必要な被験者数の約 1.5 倍になった理由は、CYP3A5 遺伝子多型の民族間の差を検討して得られた情報<sup>6)</sup> から、CYP3A5\*3 の頻度が、東アジアでは 0.7~0.77、コケージアンでは 0.85~0.95 であることに基づくものである。

用法・用量： 各国で承認されている用法・用量の範囲内とし、血漿中シンバスタチンおよびシンバスタチンオープンアシド体濃度が十分な期間にわたって測定できる 20 mg の 1 回経口投与とした。

試験薬の消化管からの吸収のばらつきを抑えるために、投薬時以降の飲料水の摂取方法、前日の夕食と投与当日の昼食・夕食のカロリーおよび PFC

バランスは各国間で可能な限り統一することとした。

#### 4. 対象

日本、中国および韓国では、2 世代前（祖父母）まで父系母系いずれも自国の国籍を有する者を対象とする。なお、中国人は漢民族に限定する。米国ではヨーロッパ系コケージアンを用いる。

本試験ではこれらの志願者のうち、以下の「4.1 選択基準」をすべて満たし、かつ「4.2 除外基準」のいずれにも該当しない健康成人男性志願者を対象とする。

##### 4.1 選択基準

- 1) 文書による同意が得られた者
- 2) 同意取得時に 20～35 歳の男性
- 3) スクリーニング時に BMI 18.5～30.0 未満、かつ体重 50.0～100.0 kg の者
- 4) 研究責任者がスクリーニング検査で健康と診断し、かつ本試験に適格と判断した者

##### 【設定根拠】

- 1) 本試験の倫理性を配慮し設定した。
- 2) 本試験への自由意思による参加にあたり、法律上個人で同意が成立する 20 歳以上とし、検査値のばらつきや薬物動態における変動を小さくするために年齢の上限を 35 歳とした。
- 3) 個体間変動をより小さくするために設定した。
- 4) 健康成人を対象とすることから、健康上試験参加が不適切な者を除外するために設定した。

##### 4.2 除外基準

- 1) 心、肺、肝、腎等の臓器障害のある者
- 2) 本試験に影響を及ぼすと考えられる心、肺、腎、血液（凝固系疾患等）、中枢神経系、代謝系等の疾患の既往を有する者
- 3) 甲状腺機能低下症の者、遺伝性の筋疾患またはその家族歴を有する者、薬剤性の筋障害の既往歴のある者
- 4) 薬物・食物等に対する過敏症またはアレルギーを有する者 [特にスタチン系高脂血症剤（脂質異常症治療薬）に対してアレルギーまたは副作用の既往のある者]
- 5) 試験薬投与前 1 週間以内に市販薬等の薬剤を服用した者、試験薬投与 2 週間前から投与 2 日目までの間に何らかの健康食品・サプリメントならびにグレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物を摂取した者、試験薬投与前日から投与 2 日目までの間に何らかのフルーツジュース、カフェイン入り飲料および緑茶を摂取した者、および試験終了までに他の薬剤の使用を必要とする者。
- 6) 喫煙者および禁煙後 6 ヶ月以内の者（必要に応じてコチニン検査を実施する）
- 7) 薬物依存者またはその疑いのある者（必要に応じて薬物スクリーニングを実施する）
- 8) アルコール常飲者（1 日当たりのアルコール摂取量\*が 50 g 以上の者）  
\*アルコール摂取量 (g) = [アルコール度数] × [飲酒量 (mL)] × [0.8 (比重: アルコール 1 mL の重さ)]  
例: ビール (アルコール度数 5.5 度) を 1000 mL 飲酒した場合  
アルコール摂取量 = 0.055 × 1000 × 0.8 = 44 g
- 9) 肝または腎機能検査項目のうち、施設基準値の上限の 1.25 倍以上の値が認められた者。ただし、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT および ALP では施設基準値の上限の 1.5

倍以上の値が認められた者。

- 10) 試験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血、2 週間以内に成分献血（血漿または血小板）、または 3 ヶ月以内に 400 mL を超える採血を行った者
- 11) 試験薬投与前 4 ヶ月以内に新有効成分含有医薬品の第 I 相試験に、または 3 ヶ月以内にその他の臨床試験に参加し、投与を受けた者（パッチテストについては試験薬投与前 1 ヶ月以内）。ただし、これ以上の期間であっても、前回の治験薬の特性を考慮して本試験への参加が不適當であると診断された者。
- 12) その他、研究責任者が本試験の被験者として不適當と判断した者

#### 【設定根拠】

- 1)~4) 被験者の安全確保のために設定した。
- 5)~9) 安全性の確保とともに、薬物動態の解析および安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるために設定した。
- 10) 被験者の安全性および倫理性を考慮するとともに、献血研究班のまとめた献血基準（健康成人男子：1 回 400 mL、採血間隔 3 ヶ月以上、年間総採血量 1200 mL 以内、実施回数 3 回以内）を満たすように設定した。
- 11) 試験薬と相互作用を有する薬剤、長期間作用型の薬剤の影響を除くとともに、被験者の安全性および倫理性を考慮して設定した。
- 12) 研究責任者が全般的要因も勘案して判断できるように設定した。

#### 4.3 中止・脱落基準

以下のいずれかに該当する被験者は、本試験を中止または脱落とする。

- 1) 同意取得後に、被験者自身が試験参加の撤回を申し出た場合
- 2) 研究責任者により、被験者が臨床研究計画書を遵守できないと判断された場合
- 3) その他、研究責任者が試験を中止すべきと判断した場合  
（明らかな発熱（37.5℃以上）を呈している場合、重篤な急性疾患に罹患している場合、等）

#### 【設定根拠】

- 1) 被験者の自由意思の尊重の観点から設定した。
- 2) 被験者への安全性の配慮から設定した。
- 3) 研究責任者が全般的な要因を勘案し、試験薬投与の中止を判断できるように設定した。

#### 4.4 中止・脱落手順

- 1) 研究責任者は試験を中止する場合、被験者に速やかにその旨を説明する（被験者が試験の中止を希望した場合は、可能な限り詳細な理由を確認する）。また、中止・脱落時期、理由等を症例報告書に記入する。
- 2) 研究責任者は、試験薬投与後に試験を中止・脱落する場合、「8.2.4 安全性評価項目のための検査項目（ただし、⑦体重 は除く）」に準じて、観察を実施する。中止・脱落した被験者に対する投与後の血漿中濃度測定用の採血については、可能な場合のみ実施することとする。
- 3) 有害事象が認められた場合、研究責任者は発現した症状が回復または安定するまで調査する（最長 1 ヶ月）。
- 4) なお、中止例・脱落例に対する被験者の補充は行わないものとする。

## 5. 試験薬

### 5.1 試験薬の提供

本試験には、Merck China 社（杭州默沙东制药有限公司）で製造し、中国で販売されている製剤（単一ロット）を用いる。

### 5.2 試験薬の名称およびその他の説明

中国における販売名、販売元および適応症は下記のとおりである。

販売名 ZOCOR<sup>®</sup>

販売元 Merck China 社（杭州默沙东制药有限公司）

適応症

- ・高脂血症（脂質異常症）
- ・冠動脈性心疾患
- ・小児における家族性高コレステロール血症

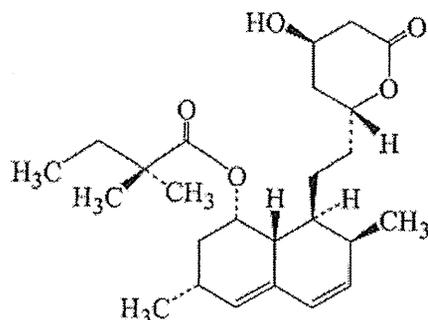
シンバスタチンは1979年、米国のメルク社によって開発されたHMG-CoA還元酵素阻害作用を有する化合物である。1988年にスウェーデンで承認されてから、2010年3月時点には経口剤として世界117カ国以上で承認されている。シンバスタチンはプロドラッグ（不活性体）であり、活性体はオープンアシド体である。

有効成分

[一般名] シンバスタチン

[化学名] (+)-(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-Hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl 2,2-dimethylbutanoate

[化学構造]



[分子式] C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>

[分子量] 418.57

含量および剤型

1錠中にシンバスタチンとして20mg含有するフィルムコート錠

保存条件

室温保存

### 5.3 試験薬の管理・保管

研究統括責任者は、中国で販売されている製剤を試験薬として各臨床研究機関の試験薬管理者に管理・保管を委託する。試験薬の納品および管理は、研究統括責任者から提供された「試験薬の管理に関する手順書」に従って実施する。試験終了後の試験薬残余分については、研究責任者の指示を受けた後、試験薬管理者がその数量を確認した上で、施設の手順に従って廃棄または破壊し処理する。

## 6. 他の薬剤との併用投与

試験薬投与1週間前から試験終了後までは、すべての薬剤の併用を禁止する。

なお、有害事象の治療等の理由によりやむを得ず使用した場合、研究責任者は、その薬剤名、用法・用量、使用期間、使用目的等について症例報告書に記載する。

## 7. 被験者の管理

### 7.1 各時期での被験者の管理

#### 1) スクリーニング

研究責任者は、同意取得後、試験薬投与前30日以内にスクリーニング検査を行う。

#### 2) 試験薬投与前日（-1日：入所）～投与2日目（第2日：退所）

研究責任者は、試験薬投与前日の16時半頃までに被験者を入所させる。入所日の夕食摂取後から試験薬投与4時間後まで絶食とする。投与日は、医師の診察、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）等の検査および薬物濃度測定用の投与前採血を行った後、午前9時より順次、試験薬投与を開始する。以後、試験スケジュールに従い、諸検査、薬物濃度測定用の採血を行う。

投与2日目に、研究者は被験者の諸検査および薬物濃度測定用の採血、シンバスタチンの薬物動態に関連するCYP3A4、CYP3A5、ABCB1、OATP1B1およびABCG2の遺伝子多型検査用の血液検体の採取とともに安全性（健康状態）に問題がないことを確認した後、退所させる。ただし、安全性確保が必要と判断した場合は、入所期間の延長および再検査あるいは追加検査を行い、追跡調査を実施する。この場合、実施内容を症例報告書に記載する。

### 7.2 健康食品・サプリメント、グレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物、フルーツジュース、カフェイン入り飲料ならびに緑茶の摂取

試験薬投与2週間前から投与2日目（第2日：退所）までは、すべての健康食品・サプリメントならびにグレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物を、試験薬投与前日から投与2日目まではすべてのフルーツジュース、カフェイン入り飲料および緑茶の摂取をいづれも禁止とする。

#### 【設定根拠】

セント・ジョーンズワートは本剤の代謝・排泄に影響を及ぼすことが報告されている。セント・ジョーンズワートを含む健康食品・サプリメントを規定することは困難であるためすべての健康食品・サプリメントの摂取を禁止することとした。

グレープフルーツの成分により不可逆的な代謝の阻害が報告されているため、グレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物の摂取を禁止することとした。また、フルーツジュースについても影響を及ぼす可能性が否定できないため、摂取を禁止することとした。

緑茶の同時摂取により、血中薬物濃度に影響することが報告されている。その他のカフェイン入りの飲料の摂取により影響する可能性が否定できないため、カフェイン入り飲料と緑茶の摂取を禁止することとした。

### 7.3 飲食

試験薬投与2週間前から投与2日目まではグレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物の摂取を、試験薬投与前日から投与2日目まで間はずべてのフルーツジュースとカフェイン入り飲料および緑茶の摂取をいずれも禁止とする。

入所期間中は施設から提供される食事および飲料水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時間目までは軟水ミネラルウォーター（硬度100未満、Volvic等）を500 mLまで摂取できるものとする。食事は投薬後4時間まで摂取禁止とする。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。

投与日の朝食は絶食とし、下記以外の食事の時間は各施設の規程に従う。

- 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。

### 7.4 喫煙

入所期間中（投与前日の入所以降）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に設定した。

### 7.5 運動

入所期間中（投与前日の入所以降）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時間までは、臥位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       | 性別、身長、体重・BMI、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  |
| 臨床観察        | 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、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 $\gamma$ -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（蛋白または潜血が陽性の場合に実施する）  |
| 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  |
| 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、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 $\gamma$ -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（蛋白または潜血が陽性の場合に実施する）  |
| バイタルサイン、体重測定 | 血圧・脈拍数（坐位）、体温、体重   |
| 遺伝子多型検査      | 採取した血液試料（EDTA-2Na 等添加）は -60°C 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

|            |         | スクリーニング     | 本試験  |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |                 |
|------------|---------|-------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------|
| 試験日        | -30日以内  | -1日         | 第1日  |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       | 第2日             |
| 時刻         |         | 16:30頃までに入所 | 8:00 | 9:00 | 9:30 | 10:00 | 10:30 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 17:00 | 21:00 | 9:00            |
| 服薬経過時間 (h) |         |             | -1   | 0    | 0.5  | 1     | 1.5   | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 8     | 12    | 24              |
| 入所・来所      | 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       |         | ←           |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       | →               |
| 採血         | 遺伝子多型検査 |             |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       | ○ <sup>a)</sup> |
|            | 薬物動態    |             |      | ○    |      | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○               |
|            | 臨床検査    | ○           |      | ○    |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       | ○               |
|            | 感染性疾患検査 | ○           |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |                 |
| 採尿         | 臨床検査    | ○           |      | ○    |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       | ○               |

入所中の食事時間：投与日の朝食を絶食とし、下記以外の食事の時間は各施設の規定に従う。

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日目（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。）

a)：採取した血液試料（EDTA-2Na添加等）は-60℃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。

## 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

#### 血漿中薬物濃度

- 1) 測定物質：シンバスタチンおよびシンバスタチンオープンアシド体
- 2) 採血時期：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24 時間（許容範囲は投与後 0.5～8 時間：±5 分、投与後 12、24 時間：±10 分とする）【計 12 時点】
- 3) 処理方法：所定の採血時点にヘパリンナトリウム含有真空採血管を用いて、静脈血を 7 mL ずつ採取する。採取した血液を速やかに冷却機能付き遠心分離機にて 3000 rpm、4℃で 10 分間遠心分離した後、得られた血漿を一旦別のプラスチック容器（例：テルモ株式会社清浄試験管 コード番号 LT-P07-M）に採取する。十分に混和させた後、プラスチック製のセラムチューブ等の容器 3 本に血漿をそれぞれ 0.6 mL 以上となるように分注し、そのうち 1 本を薬物濃度測定施設への送付用とし、残り 2 本を臨床研究機関にてバックアップ用として保管する（ガラス製の分注器・容器は使用しないこと）。なお、採取した血液を遠心分離するまでの一時保管、および遠心分離後に得られた血漿の分注等の作業は氷水中で行うこと。送付用およびバックアップ用の血漿検体は - 60℃以下の凍結状態で保管する。  
血漿試料を直射日光および高温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。

ラベルの様式は問わないが、必須記載事項として薬物動態用、試験薬名、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 桁からなる被験者番号（全 9 桁）、採血日、採血時間、試料の種類を記載したものを各試料容器に貼付する。

|             |             |
|-------------|-------------|
| Study Drug  | SIMVASTATIN |
| Subject No. | 000010001   |
| Time        | 0.5 h       |
| Date        | DD/MM/YY    |
| Matrix      | PLASMA <PK> |

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（株式会社新日本科学 薬物代謝分析センター）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 - 60℃以下で保管する。薬物濃度測定が終了し、再測定不要との判断が下された場合は各臨床研究機関にてバックアップ用試料はすべて廃棄処分とするが、再測定を行うとの判断が下された場合は必要な検体のみを株式会社新日本科学 薬物代謝分析センターへ送付し、他はすべて各機関にて廃棄

処分とする。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】

リポバス錠 20 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シンバスタチン濃度の  $t_{max}$  は 2.6 時間、 $t_{1/2}$  は 3.1 時間 (n=4、投与後 2~12 時間より) および 15.6 時間 (n=4、投与後 12~24 時間より) である<sup>7)</sup>。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」<sup>8)</sup> 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 点以上で、かつ最終採血時点までの  $AUC_{0-t}$  が  $AUC_{0-\infty}$  の 80% 以上となる時点を設定した。

【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。

8.2.2 遺伝子多型検査のための調査項目

- 1) 測定遺伝子：シンバスタチンの薬物動態に関連する CYP3A4、CYP3A5、ABCB1、OATP1B1 および ABCG2 の遺伝子多型
- 2) 採血時期：投与後 24 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 を含有するプラスチック製採血容器 2 本 (容器が入手できない場合は、6 mL 用 EDTA-2K 含有採血容器 2 本でも可) を用いて静脈血を採取する。プラスチック製の採血容器を使用する。ガラス製の採血容器を使用した場合はプラスチック容器に移し替えること。容器の破損を防ぐために一旦 -20°C で凍結させた後、24 時間以内に -60°C 以下の凍結状態での保管とする。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。

ラベルの様式は問わないが、必須記載事項として遺伝子多型検査用、試験薬名、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 桁からなる被験者番号 (全 9 桁)、採血日、採血時間、試料の種類を記載したものを各試料容器に貼付する。

|             |                    |
|-------------|--------------------|
| Study Drug  | SIMVASTATIN        |
| Subject No. | 000010001          |
| Time        | 24 h               |
| Date        | DD/MM/YY           |
| Matrix.     | Whole blood <Gene> |

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 - 60℃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 医薬安全科学部、中国は Biomedical Research (GZ), 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、シンバスタチンの薬物動態に関連する CYP3A4、CYP3A5、ABCB1、OATP1B1 および ABCG2 の遺伝子多型について解析を行うものとする。

7) 解析方法：リアルタイム PCR (Polymerase Chain Reaction) 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、株式会社新日本科学 薬物代謝分析センター内にて - 60℃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 Biomedical Research (GZ), 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 - 60℃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、シンバスタチンの薬物動態に関連する CYP3A4、CYP3A5、ABCB1、OATP1B1 および ABCG2 の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）  | 株式会社新日本科学 薬物代謝分析センター |
| 遺伝子多型検査（全血） | 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）  | 株式会社新日本科学 薬物代謝分析センター   |
| 遺伝子多型検査（全血） | Biomedical Research (GZ), 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 24 時間
- 3) 検査方法：研究責任者および研究者は、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 24 時間（許容範囲は $\pm 1$  時間とする）
- 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」を付記する。さらに逸脱値については、グレード判定および異常変動判定を行う。

##### 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、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、CRP
- 2) 検査時期：投与前、投与後 24 時間（許容範囲は $\pm 1$  時間とする）
- 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」を付記する。さらに逸脱値については、グレード判定および異常変動判定を行う。

##### ⑤ 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（蛋白または潜血が陽性の場合に実施する）
- 2) 検査時期：投与前、投与後 24 時間（許容範囲は $\pm 1$  時間とする）
- 3) 評価方法：基準値の上限を逸脱しているかまたは定性検査で陽性の場合は「H」、下限を逸脱している場合は「L」を付記する。さらに逸脱値については、グレード判定および異常変動判定を行う。

⑥ 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 24 時間（許容範囲は±30 分とする）
- 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。

⑦ 体重

- 1) 検査項目：体重測定
- 2) 検査時期：投与前、投与後 24 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。

【検査項目①～⑦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。
- ⑦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。
- ①～⑦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。

8.2.5 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 <sup>a)</sup> | 薬物動態 <sup>b)</sup>  | 合計       |
|----|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| 日本 | 2 mL<br>(2 mL×1回)     | 27 mL<br>(9 mL×3回)                 | 14 mL<br>(14 mL×1回)   | 84 mL<br>(7 mL×12回) | 127 mL   |
| 中国 | 3 mL<br>(3 mL×1回)     | 21 mL<br>(7 mL×3回)                 | 14 mL<br>(14 mL×1回)   | 84 mL<br>(7 mL×12回) | 122 mL   |
| 韓国 | 0 mL <sup>c)</sup>    | 21 mL<br>(7 mL×3回)                 | 14 mL<br>(14 mL×1回)   | 84 mL<br>(7 mL×12回) | 119 mL   |
| 米国 | 8.5 mL<br>(8.5 mL×1回) | 36 mL<br>(12 mL <sup>d)</sup> ×3回) | 14 mL<br>(14 mL×1回)   | 84 mL<br>(7 mL×12回) | 142.5 mL |

<sup>a)</sup>：バックアップ分を含む（6 ml 用採血容器を使用した場合は 12 mL）

<sup>b)</sup>：バックアップ分を含む

<sup>c)</sup>：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）

<sup>d)</sup>：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）

## 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、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

重篤な有害事象とは、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 バイタルサインの有害事象判定

入所期間中のバイタルサインの内容を確認の上、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0) 施設基準値を逸脱しているが、DAIDSのグレード1に満たない。

(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、有害事象の発現が認められた場合は、有害事象の内容、発現日時、重症度、重篤性(重篤、非重篤)、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：有害事象に対する何らかの治療・処置を必要とし、試験を中止した。

#### 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「関連不明」、「多分関連なし」または「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) 未知の重篤な有害事象については、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) 未知の重篤な有害事象については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) 未知の重篤な有害事象については9.4.4 に従う。

#### 9.4.4 未知の重篤な有害事象発現時の報告

- 1) 未知の重篤な有害事象が発現した場合、研究責任者は直ちにその旨を臨床研究機関の長、研究統括責任者および他の臨床研究機関の研究責任者に報告する。臨床研究機関の長（もしくは研究責任者）は、倫理審査委員会に報告をした後、当該臨床研究期間内における必要な措置を講じる。
- 2) 臨床研究機関の長（もしくは研究責任者）は、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合には、有害事象への対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣に報告する。死亡・生命を脅かす未知の重篤な有害事象については7日以内、その他の重篤な有害事象については15日以内を報告の目安とする。厚生労働大臣への報告の際には、「22. 付録2」に示す様式を使用すること。厚生労働省に報告した内容は、当試験に参加している他の臨床研究機関と共有する。
- 3) 未知の重篤な有害事象が日本以外で発生した場合には、研究統括責任者が厚生労働大臣に報告する。

## 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。

- ① 採血時間（血漿中薬物濃度）の許容範囲
  - ・投与後 0.5~8 時間： ±5 分
  - ・投与後 12~24 時間： ±10 分
- ② 臨床検査実施時間の許容範囲
  - ・投与後 24 時間： ±1 時間
- ③ バイタルサイン測定時間の許容範囲
  - ・投与後 24 時間： ±30 分

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し、参考値として取り扱う。また、はずれ値（異常値）についても棄却せず、その取扱い内容に関しては必要に応じて解析結果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

#### 1) 被験者背景

安全性解析対象集団のベースライン（スクリーニング時）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 血漿中シンバスタチンおよびシンバスタチンオープンアシド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、各測定対象物質および総阻害物質濃度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 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。

#### 3) 遺伝子多型検査

シンバスタチンの薬物動態に関連する CYP3A4、CYP3A5、ABCB1、OATP1B1 および ABCG2 の遺伝子多型について解析を行うものとする。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、結果報告書に記載するものとする。

#### 4) 安全性評価項目の集計

##### ① 有害事象

有害事象は MedDRA（Ver. 13.0 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、重症度、発現日時、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する。

##### 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 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、必要に応じて解析結果報告書に記載するものとする。

## 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、研究責任者および研究者等は本試験および遺伝子多型検査に関する同意・説明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・説明文書には、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書を改訂する必要があると認められた時には、速やかに説明文書および同意書の改訂を行い、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。