

目次

1. 製品情報
2. 規格及び試験方法
3. 保管条件
4. 包装形態
5. 輸送及び納品方法
6. 製造方法
7. 出発物質
8. 製造管理及び品質管理
9. 治験薬GMPについての確認
10. 記録、参考品の保存

1. 製品情報

製品名： Adrenomedullin(Human)

構造：

YRQSMNNFQG LRSFGCRFGT CTVQKLAHQI YQFTDKDKDN VAPRSKIS PQ
GY-NH₂

C₂₆₄H₄₀₆N₈₀O₇₇S₃ : 6028.73

[148498-78-6]

数量： 5 g

2. 規格及び試験方法

試験項目	規格値	試験方法
性状	白色の粉末	肉眼観察
純度試験		
主成分	95%以上 ¹⁾	液体クロマトグラフィー
メチオニン酸化体	1%以下 ²⁾	液体クロマトグラフィー
構成アミノ酸	設定せず	アミノ酸分析法
酢酸	設定せず	ガスクロマトグラフィー
水分	設定せず	電量滴定法
元素分析	設定せず	有機微量元素分析装置にて測定
質量分析	設定せず	質量分析法
旋光度	設定せず	旋光度測定法
残留溶媒	設定せず	ガスクロマトグラフィー
エンドトキシン	設定せず	エンドトキシン試験法

※構成アミノ酸、酢酸、水分、元素分析、質量分析、旋光度、残留溶媒及びエンドトキシンの試験項目については、規格値を設定せず、実測値を報告する。

1) 純度試験 (その他の類縁物質)

Adrenomedullin(Human)1 mg を薄めた酢酸(100) (1→100) 約 1.5 mL に溶かし試料溶液とする。この液 10 μLにつき、それぞれ次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、各々のピークの面積を自動積分法により測定し、Adrenomedullin(Human)のピークの面積百分率を求める。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：内径約 4.6 mm, 長さ約 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25°C 付近の一定温度。

移動相 A：アセトニトリル 0.1 L に 0.1 mol/L 塩化ナトリウム溶液 (pH2.4) を加えて全量を 1 L にする。

移動相 B：アセトニトリル 0.6 L に 0.1 mol/L 塩化ナトリウム溶液 (pH2.4) を加えて全量を 1 L にする。

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~25	100→0	0→100
25~35	0	100

流量：毎分 1 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後 30 分まで

0.1 mol/L 塩化ナトリウム溶液 (pH2.4)：塩化ナトリウム 5.8 g に水 1 L を加えて溶かし、塩酸を加えて pH2.4 に調整する。

2) 純度試験 (メチオニン酸化体)

Adrenomedullin(Human)約 1 mg を薄めた酢酸(100) (1→100) 約 1.5 mL に溶かし試料溶液とする。この液 10 μ L につき、それぞれ次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、各々のピーク的面積を自動積分法により測定し、Adrenomedullin(Human)に対するメチオニン酸化体のピーク的面積百分率を求める。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：内径約 4.6 mm, 長さ約 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25°C 付近の一定温度。

移動相 A：アセトニトリル 0.3 L に 0.1 mol/L 塩化ナトリウム溶液 (pH2.4) を加えて全量を 1 L にする。

流量：Adrenomedullin(Human)の保持時間が約 5~7 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後 20 分まで

0.1mol/L 塩化ナトリウム溶液 (pH2.4) : 塩化ナトリウム 5.8 g に水 1 L を加えて溶かし、塩酸を加えて pH2.4 に調整する。

3. 保管条件

-20℃以下

4. 包装形態

(1) 直接容器

ガラス製容器又はポリエチレン製容器

(2) 直接容器の包装

ポリエチレン製袋で包装し、封緘する

(3) 外容器

発泡スチロール製クーラーボックス (包装した直接容器を入れて、約 5 kg のドライアイスを詰める)

(4) 表示ラベル (例)

治験用 Adrenomedullin (Human)
内容量: _____ g
製品ロット番号: _____
貯法: 冷凍 (-20℃以下)
〒0000-0000 住所
会社名

5. 輸送及び納品方法

(1) 輸送条件 : 冷凍

(2) 輸送にかかる日数 : 2~3日 (輸送上、特別な事情が発生しなければ)

(3) 納品場所 : 本学が指定する場所

(4) 納品物の確認

納品される製品は、本仕様書で定めた規格及び試験方法についてロット毎に照合分析を行い、本品輸送可否決定後、「出荷判定書」(別紙1)にその結果を記録、署名・捺印し、ロット毎に作成された試験結果報告書と合わせて本学に送付すること。

6. 製造方法

(1) 製造フロー (治験薬GMP (平成20年7月9日薬食発第0709002号) に準拠)

出発物質: 保護ペプチド hAM

- 工程 1 ↓ 脱 Boc (TFA)
 保護ペプチド hAM 脱 Boc 体
 工程 2 ↓ 脱保護 HF-p-Cresol
 hAM HF crude (2SH 体)
 工程 3 ↓ I₂ 酸化 0.1M I/MeOH
 1M アスコルビン酸で反応停止
 ↓ 精製 分取 HPLC
 工程 4 ↓ 精製 CM-toyopearl
 工程 5 ↓ 脱塩 逆相 HPLC
 工程 6 ↓ 精製 逆相 HPLC
 工程 7 ↓ Dowex 1x2 3% AcOH
 工程 8 ↓ Sephadex G-10 1% AcOH
 Adrenomedullin (Human)

(2) 製造手順

工程 1

保護ペプチド hAM に TFA を加えて脱 Boc 後、TFA を留去し、ジイソプロピルエーテルを加えて保護ペプチド hAM 脱 Boc 体の結晶を得る。

工程 2

保護ペプチド hAM 脱 Boc 体と p-Cresol を HF 反応管に加え、HF を導入し、60 分攪拌する。溶媒を留去後、ジイソプロピルエーテルを加えて hAM HF crude (2SH 体) の結晶を得る。

工程 3

0.1M I/MeOH でヨウ素酸化してジスルフィド架橋させる。1M アスコルビン酸で反応停止し分取 HPLC カラムに吸着させ、脱塩分取した後、凍結乾燥する。

工程 4

カルボキシメチル型陽イオン交換樹脂 CM-toyopearl を用いて、イオン交換クロマト精製を行う。

工程 5

逆相 HPLC カラムに吸着させ、脱塩した後、凍結乾燥する。

工程 6

逆相 HPLC カラムに吸着させ、精製した後、凍結乾燥する。

工程 7

強塩基性陰イオン交換樹脂 Dowex 1×2 を使い、TFA 塩を酢酸塩に変換した後、凍結乾燥する。

工程 8

Sephadex G-10 を使い、溶出する。0.2 μm のフィルターで濾過し、凍結乾燥して Adrenomedullin (Human) を得る。

7. 出発物質

出発物質となる保護ペプチド hAM は、液相合成法により合成した 6 つのフラグメントを原料としてフラグメント縮合にて順次伸張し、最終骨格まで構築した保護ペプチドとする。

(1) 品名

保護ペプチド hAM

(2) 構造

Boc-Tyr(BrZ)-Arg(Tos)-Gln-Ser(Bzl)-Met-Asn-Asn-Phe-Gln-Gly-
Leu-Arg(Tos)-Ser(Bzl)-Phe-Gly-Cys(MeBzl)-Arg(Tos)-Phe-Gly-Thr(Bzl)-
Cys(4MeBzl)-Thr(Bzl)-Val-Gln-Lys(CIZ)-Leu-Ala-His-Gln-Ile-Tyr(BrZ)-
Gln-Phe-Thr(Bzl)-Asp(OcHex)-Lys(CIZ)-Asp(OcHex)-Lys(CIZ)-
Asp(OcHex)-Asn-Val-Ala-Pro-Arg(Tos)-Ser(Bzl)-Lys(CIZ)-Ile-Ser(Bzl)-
Pro-Gln-Gly-Tyr(BrZ)-NH₂

(3) 規格

試験項目	規格値
HPLC 確認試験	標準品と一致
アミノ酸分析	構成する 17 種のアミノ酸のピークを認める

8. 製造管理及び品質管理

製造管理及び品質管理は、治験薬 GMP に基づいて厳格に行うこと。

9. 治験薬GMPについての確認

Adrenomedullin(Human)の品質確保のために必要な構造設備を備え、且つ適切な製造管理及び品質管理の下で製造され、出荷されていることについての確認を本学が申し入れた場合、これに協力すること。

10. 記録、参考品の保存

本仕様に基づき製造並びに試験検査等の記録を、作成の日から少なくとも5年間保存する。

また、製造された本品の参考品を次に示すとおり保管することとする。

保管量：Adrenomedullin(Human)の品質試験を2回以上行うために必要な量

保管期間：輸送後5年間

品質管理
責任者



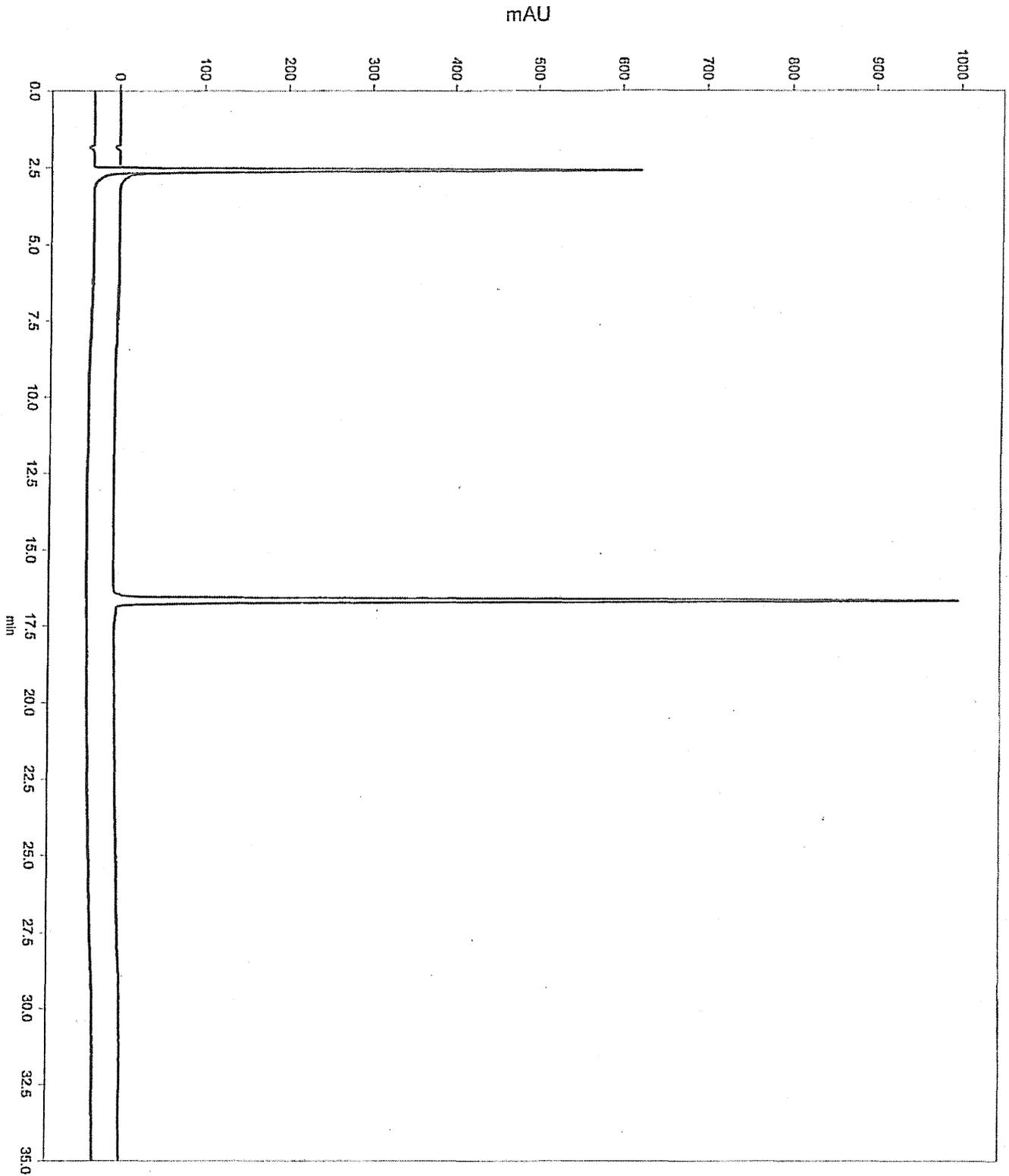
試験検査報告書

2014年7月25日

品名	Adrenomedullin(Human)
ロット番号	640609
製造日	2014年6月19日
容量・数量	0.5g × 1
検査年月日	2014年6月19日～2014年7月16日

検査項目	検査結果															
1. 性状	白色粉末															
2. 純度試験 主成分	98.7% (規格:96%以上)															
メチオニン酸化体	0.6% (規格:1%以下)															
3. 構成アミノ酸	<p>構成アミノ酸に由来する17種のアミノ酸ピークを認めた。</p> <p>Pheを4としたときのモル比率 Asp(6) 5.84, Thr(3) 2.80, Ser(4) 3.41, Glu(6) 5.78, Pro(2) 2.05, Gly(4) 3.97, Ala(2) 2.00, Val(2) 1.99, Met(1) 0.99, Ile(2) 1.96, Leu(2) 2.02, Tyr(3) 2.98, Phe(4) 4.00, Lys(4) 3.95, His(1) 1.06, Arg(4) 4.05, 1/2Cystine(2) 0.77</p> <p>ペプチド含量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>繰り返し1回目</th> <th>繰り返し2回目</th> <th>繰り返し3回目</th> <th>平均値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>84.0%</td> <td>83.2%</td> <td>83.5%</td> <td>83.6%</td> </tr> </tbody> </table>	繰り返し1回目	繰り返し2回目	繰り返し3回目	平均値	84.0%	83.2%	83.5%	83.6%							
繰り返し1回目	繰り返し2回目	繰り返し3回目	平均値													
84.0%	83.2%	83.5%	83.6%													
4. 酢酸	<table border="1"> <thead> <tr> <th>繰り返し1回目</th> <th>繰り返し2回目</th> <th>繰り返し3回目</th> <th>平均値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8.4%</td> <td>8.5%</td> <td>8.7%</td> <td>8.5%</td> </tr> </tbody> </table>	繰り返し1回目	繰り返し2回目	繰り返し3回目	平均値	8.4%	8.5%	8.7%	8.5%							
繰り返し1回目	繰り返し2回目	繰り返し3回目	平均値													
8.4%	8.5%	8.7%	8.5%													
5. 水分	<table border="1"> <thead> <tr> <th>繰り返し1回目</th> <th>繰り返し2回目</th> <th>繰り返し3回目</th> <th>平均値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5.8%</td> <td>5.8%</td> <td>5.9%</td> <td>5.8%</td> </tr> </tbody> </table>	繰り返し1回目	繰り返し2回目	繰り返し3回目	平均値	5.8%	5.8%	5.9%	5.8%							
繰り返し1回目	繰り返し2回目	繰り返し3回目	平均値													
5.8%	5.8%	5.9%	5.8%													
6. 旋光度	-88°															
7. 元素分析	<table border="1"> <thead> <tr> <th>実測値</th> <th>炭素</th> <th>水素</th> <th>窒素</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>48.43</td> <td>6.89</td> <td>15.88</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>からの計算値</td> <td>48.43</td> <td>7.04</td> <td>15.91</td> <td>%</td> </tr> </tbody> </table> <p><chem>C264H466N80O77S3 · 10CH3COOH · 23H2O</chem></p>	実測値	炭素	水素	窒素	%	48.43	6.89	15.88			からの計算値	48.43	7.04	15.91	%
実測値	炭素	水素	窒素	%												
48.43	6.89	15.88														
からの計算値	48.43	7.04	15.91	%												
8. 質量スペクトル(ESI)	<p>実測値: m/z=1508.1, 1206.6, 1005.7, 862.2, 754.5, 670.8, 603.9 (計算値: [M+nH]⁺ exact/n: 1507.7 (n=4), 1206.4 (n=5), 1005.5 (n=6), 862.0 (n=7), 754.4 (n=8), 670.7 (n=9), 603.7 (n=10))</p>															
9. 残留溶媒	<p>ジイソプロピルエーテル:100ppm 以下(実施した分析条件で検出限界以下) アセトニトリル:100ppm 以下(実施した分析条件で検出限界以下) メタノール:200ppm 以下(実施した分析条件で検出限界以下) トリフルオロ酢酸:100ppm 以下(実施した分析条件で検出限界以下)</p>															
10. エンドトキシン試験	0.15EU/mg 以下															
備考	HPLC チャート2枚添付															

Sample : Adrenomedullin (Human)
Sample Size : 10 μ L (1.01 mg/1.5 mL-1% AcOH)
Column : YMC Pack ODS-A (4.6 mm I.D. \times 150 mm) + G (4 \times 10 mm) #0415140164 (W)
Eluent : 0.1 M NaCl (pH2.4)
Gradient : Acetonitrile 10% to 60% [25 min.]
Flow Rate : 1.0 mL/min. ; Press. : 102 kg/cm². ; Temp. : 25 $^{\circ}$ C
Detection : 210 nm



Sample : Adrenomedullin (Human)
 Sample Size : 10 µL (1.01 mg/1.5 mL-1% AcOH)
 Column : YMC Pack ODS-A (4.6 mm I.D. × 150 mm) + G (4×10 mm) #0415140164 (W)
 Eluent : 0.1 M NaCl (pH2.4)
 Gradient : Acetonitrile 10% to 60% (25 min.)
 Flow Rate : 1.0 mL/min. ; Press. : 101-102 kg/cm² ; Temp. : 25°C
 Detection : CH. 1 210 nm 0.04 a.u.f.s. ; CH. 2 280 nm 0.01 a.u.f.s.

210 nm

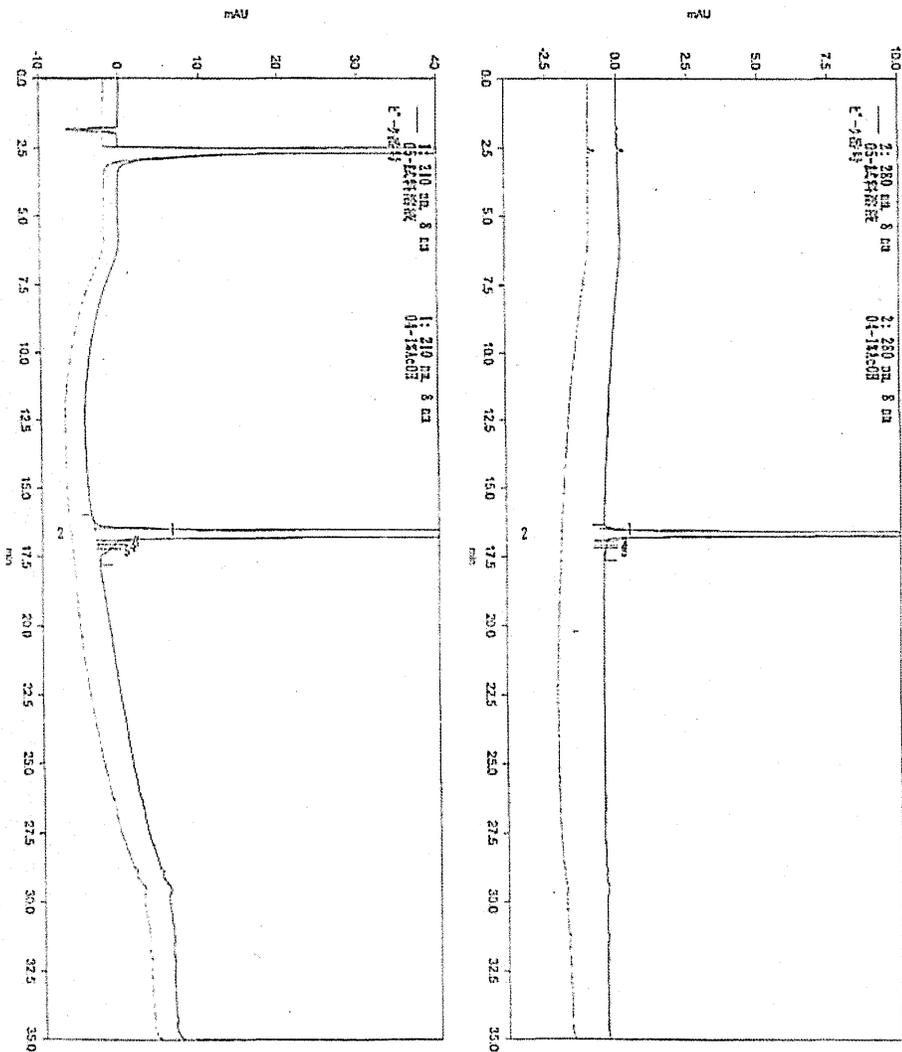
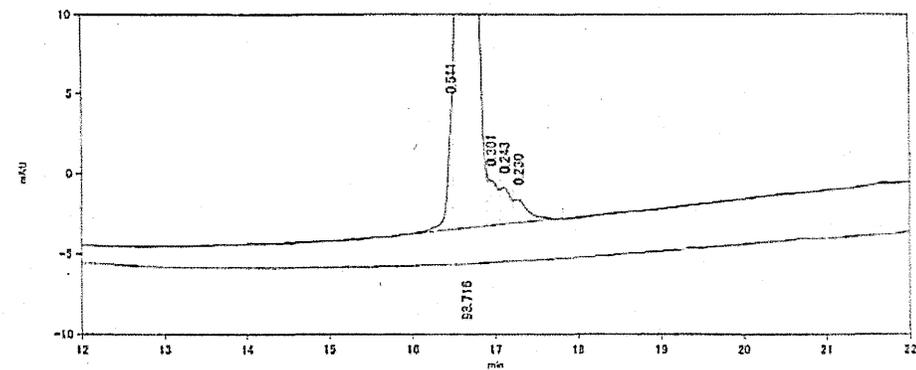
ピーク番号	保持時間	面積	高さ	波形処理マーク	面積%	理論段数	シャトル係数
1	16.480	38643	8318	BV	0.5105	0	0.000
2	16.653	7472425	1003606	VV	98.7159	114800	1.194
3	16.960	22765	2774	VV	0.3007	0	0.000
4	17.120	18365	2204	VV	0.2426	46	0.000
5	17.291	17426	1381	VB	0.2302	0	0.000

Total		7569624	1018284		100.0000		
-------	--	---------	---------	--	----------	--	--

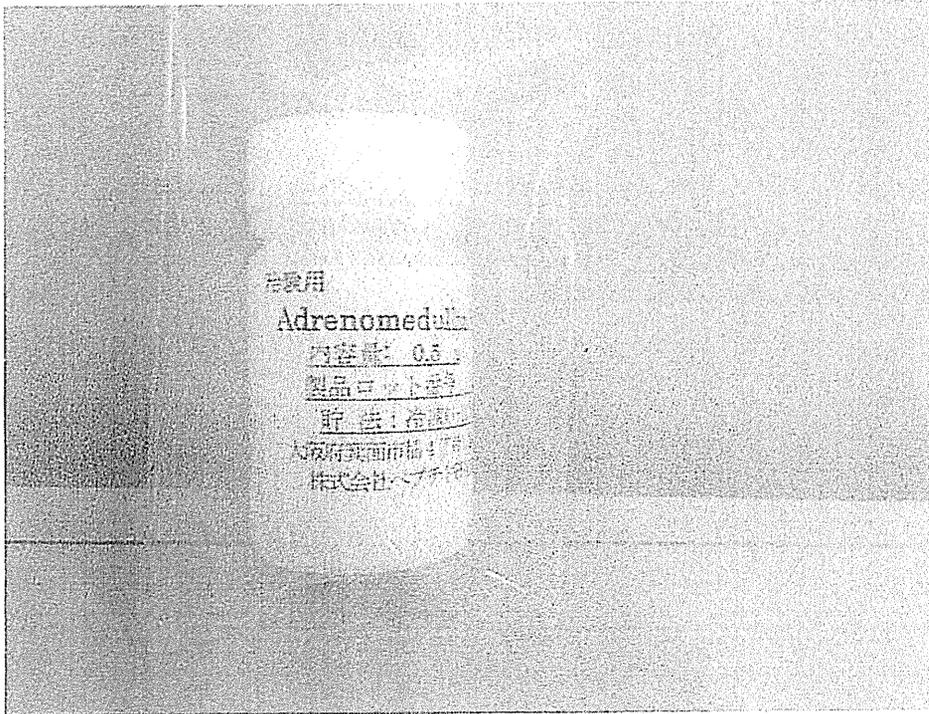
280 nm

ピーク番号	保持時間	面積	高さ	波形処理マーク	面積%	理論段数	シャトル係数
1	16.491	1129	238	BV	0.5046	0	0.000
2	16.654	221027	30124	VV	98.8333	119066	1.194
3	16.975	640	80	VV	0.2861	0	0.000
4	17.113	321	59	VV	0.1436	0	0.000
5	17.293	520	47	VB	0.2324	82988	2.961

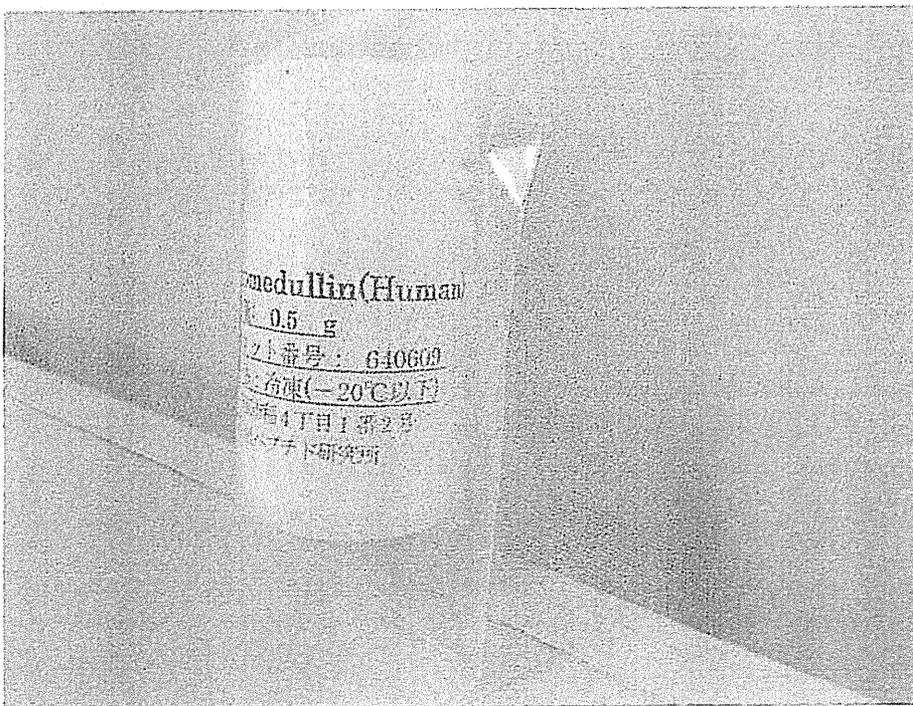
Total		223636	30548		100.0000		
-------	--	--------	-------	--	----------	--	--



・正面からの写真 (密封の送付方)



・正面より少し右からの写真



(資料3)

アドレノメデュリンの Phase 1 概要書(改訂版)

治験依頼者

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野

治験計画番号:

版番号: 第2版

作成年月日: 2014年3月13日

1 治験の目的

健常成人男子を対象としてアドレノメデュリン持続静注 (3 ng/kg/min、9 ng/kg/min、15 ng/kg/min) を行い、安全性と薬物動態を検討することを目的とする。

2 投与量設定根拠

イヌを用いた 28 日間反復投与による無毒性量 (30 μ g/kg) の 1/60 量 (500 ng/kg) を 3 時間で投与するとして 3 ng/kg/min の投与速度をまず設定した。同容量の 10 倍 (30 ng/kg/min 又は 5.0 pmol/kg/min) を健常人に投与したところ、1 時間以内に有意な血圧低下がみられた。長時間投与では投与量を半減 (15 ng/kg/min) して 27 時間投与したところ、忍容性に問題はなかったが、夜間に有意な血圧低下がみられた。そこで、潰瘍性大腸炎患者を対象として、アドレノメデュリン投与量をさらに減量 (9 ng/kg/min) し、なおかつ投与持続時間を 8 時間/日に限定して臨床試験を行ったところ、有効性と安全性が確認できた。以上の結果を総合して 3、9、15 ng/kg/min の投与速度を決定し、持続投与時間を 8 時間とした。

3 治験のデザイン

プラセボを対照とした二重盲検試験とし、低用量 (3 ng/kg/min)、中用量 (9 ng/kg/min)、高用量 (15 ng/kg/min) の 3 用量について、各々プラセボを対照薬としてアドレノメデュリン持続静脈内投与を行う。投与症例数は各群 6 例とし、それぞれの群に 2 名のプラセボ投与群を設ける (症例総数は 24 名)。アドレノメデュリン又はプラセボ投与はシリンジポンプを用いた 8 時間の持続静脈内投与とする。試験は低用量より開始し、投与中および投与終了時、1 時間後、16 時間後 (翌朝) における忍容性・安全性を確認した後、順次高用量の投与へと移行する。

4 予定症例数

24 症例

5 被験者の選択、除外、中止基準

5.1 選択基準: 次の選択基準を全て満たし、同意能力を有する者を対象とする。

- (1) 治験責任 (分担) 医師によりスクリーニング検査で健康と判断された者
- (2) 同意取得時における年齢が 20 歳以上の男性
- (3) すべての遵守事項に従うことが出来る者
- (4) 本治験の参加について、被験者本人による同意が文書により得られた者

5.2 除外基準: 以下の基準に一つでも該当する者は対象としない。

- (1) アレルギーまたは薬剤過敏症の既往のある者
- (2) 同意取得前 3 ヶ月以内に他の治験に参加していた、または現在他の治験に参加している者
- (3) 日常、薬剤を服用している者
- (4) 2 週間以内に、治験薬と相互作用を起こす可能性のある薬物治療をした者
- (5) 理学的検査で、治験を妨げる可能性がある所見がある者
- (6) 脈拍数が 45 回/分以下か、100 回/分以上の者
- (7) 陳旧性心筋梗塞の既往のある者
- (8) 収縮期血圧が 100mmHg 以下か 160mmHg 以上で拡張期血圧が 95mmHg 以上の者
- (9) 12 誘導心電図で異常 (2~3 度の AV ブロック、QRS 間隔の 120ms 以上の延長、QTcB の 430msec 以上の延長) が認められる者
- (10) 3 ヶ月以内に、400mL 以上の献血をした者

アドレノメデュリンの Phase 1 試験(改訂版)

治験実施計画書

治験依頼者

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野

治験計画番号:

版番号: 第2版

作成年月日: 2014年3月13日

目次

1. 治験実施計画の要約.....	58
1.1 治験の目的.....	52
1.2 治験のデザイン.....	52
1.3 予定症例数.....	52
1.4 被験者の選択, 除外, 中止基準.....	52
1.5 薬物動態の評価.....	53
1.6 安全性の評価.....	53
1.7 治験実施期間.....	53
1.8 観察検査項目.....	53
2. 治験計画.....	60
2.1 治験実施体制.....	60
2.1.1 治験依頼者.....	6
2.1.2 開発業務受託機関.....	6
2.1.3 治験実施医療機関および治験責任(分担)医師.....	61
2.1.4 血漿中薬物濃度測定機関.....	61
2.1.5 治験薬割付責任者.....	61
2.2 背景情報.....	62
2.2.1 治験薬の名称及びその他の説明.....	62
2.2.2 非臨床試験及び臨床試験から得られた臨床的に重要な所見の要約.....	62
2.2.3 被験者に対する既知及び可能性のある危険の要約.....	62
2.2.4 投与経路、用法・用量及び投与期間に関する説明と根拠.....	62
2.2.5 当該治験が治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びに本基準を遵守して実施される旨の陳述.....	63
2.2.6 治験対象集団の説明.....	63
2.2.7 治験に関連し、その背景を明らかにする参考文献及びデータ.....	63
2.3 治験の目的.....	64
2.4 治験のデザイン.....	64
2.4.1 薬物動態.....	64
2.4.2 治験の手順.....	64
2.4.3 治験薬の用法・用量の説明、治験薬の剤型、包装及び表示に関する記載.....	66
2.4.4 治験におけるバイアスを最小限にする、または避けるための無作為化及び盲検化等の方法の説明.....	67
2.4.5 被験者の参加予定期間、及びフォローアップを含む全ての治験の順序と期間.....	67
2.4.6 治験の一部及び全体の中止規定.....	68
2.4.7 プラセボを含む治験薬の管理の手順.....	69
2.4.8 無作為化のコードの保管及びコードの開封手続き.....	69

2.4.9 症例報告書に直接記入され、かつ原データと解すべき資料の特定.....	- 69 -
2.4.10 原資料との矛盾.....	- 69 -
2.5 被験者の選択基準、除外基準、中止基準.....	- 70 -
2.5.1 選択基準.....	- 70 -
2.5.2 除外基準.....	- 70 -
2.5.3 被験者の中止基準.....	- 70 -
2.6 被験者の取り決め事項の遵守状況を確認する手順.....	- 71 -
2.7 薬物動態の評価.....	- 72 -
2.8 安全性の評価.....	- 72 -
2.8.1 安全性評価指標の特定.....	- 72 -
2.8.2 安全性評価に関する検査項目.....	- 73 -
2.8.3 有害事象.....	20
2.8.4 重篤な有害事象の連絡・処置.....	- 75 -
2.9 データの集計・統計解析.....	- 76 -
2.9.1 被験者の取扱い.....	- 76 -
2.9.2 解析対象例の定義.....	- 77 -
2.9.3 解析方法.....	- 77 -
2.9.4 被験者背景.....	- 77 -
2.9.5 薬物動態の解析方法.....	- 77 -
2.9.6 安全性.....	- 77 -
2.10 原資料等の直接閲覧.....	- 77 -
2.11 治験の品質管理、品質保証.....	- 78 -
2.12 倫理.....	- 78 -
2.12.1 GCP の遵守.....	- 78 -
2.12.2 治験審査委員会.....	- 78 -
2.12.3 被験者への説明及び同意.....	- 78 -
2.12.4 被験者の秘密保全.....	- 79 -
2.13 データの取り扱い及び記録の保存.....	- 79 -
2.13.1 症例報告書記入上の注意.....	- 79 -
2.13.2 記録文書の保存.....	- 79 -
2.14 金銭の支払い及び保険.....	- 80 -
2.15 被験者の健康被害に対する補償.....	- 80 -
2.16 公表に関する取り決め.....	- 80 -
2.17 治験期間.....	- 80 -

1. 治験実施計画の要約

1.1 治験の目的

健常成人男子を対象としてアドレノメデュリン持続静注（3 ng/kg/min、9 ng/kg/min、15 ng/kg/min）を行い、安全性と薬物動態を検討することを目的とする。

1.2 治験のデザイン

プラセボを対照とした二重盲検試験。

低用量(3 ng/kg/min)、中用量(9 ng/kg/min)、高用量(15 ng/kg/min)の3用量について、各々プラセボを対照薬としてアドレノメデュリン持続静脈内投与を行う。投与症例数は各群6例とし、それぞれの群に2名のプラセボ投与群を設ける(症例総数は24名)。アドレノメデュリン又はプラセボ投与はシリンジポンプを用いた8時間の持続静脈内投与とする。試験は低用量より開始し、投与中および投与終了時、1時間後、16時間後(翌朝)における忍容性・安全性を確認した後、順次高用量の投与へと移行する。

1.3 予定症例数

24 症例

1.4 被験者の選択, 除外, 中止基準

1.4.1 選択基準: 次の選択基準を全て満たし、同意能力を有する者を対象とする。

- (1) 治験責任(分担)医師によりスクリーニング検査で健康と判断された者
- (2) 同意取得時における年齢が20歳以上の男性
- (3) すべての遵守事項に従うことが出来る者
- (4) 本治験の参加について、被験者本人による同意が文書により得られた者

1.4.2 除外基準; 以下の基準に一つでも該当する者は対象としない。

- (1) アレルギーまたは薬剤過敏症の既往のある者
- (2) 同意取得前3ヶ月以内に他の治験に参加していた、または現在他の治験に参加している者
- (3) 日常、薬剤を服用している者
- (4) 2週間以内に、治験薬と相互作用を起こす可能性のある薬物治療をした者
- (5) 理学的検査で、治験を妨げる可能性がある所見がある者
- (6) 脈拍数が45回/分以下か、100回/分以上の者
- (7) 陳旧性心筋梗塞の既往のある者
- (8) 収縮期血圧が100mmHg以下か160mmHg以上で拡張期血圧が95mmHg以上の者
- (9) 12誘導心電図で異常(2~3度のAVブロック、QRS間隔の120ms以上の延長、QTcBの430msec以上の延長)が認められる者
- (10) 3ヵ月以内に、400mL以上の献血をした者
- (11) HIV-1/2抗体、HBs抗原又はHCV抗体が陽性を示す者
- (12) その他、治験責任(分担)医師が本治験の対象として不適格と判断した者

1.4.3 被験者の中止基準: 下記に該当する場合は、被験者への投与を中止する。

- (1) 治験開始後、被験者より中止の申し入れがあった場合
- (2) 有害事象の発現のため、治験の継続が困難であると判断された場合

