

## 2. 治験計画

### 2.1 治験実施体制

#### 2.1.1 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

〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200

Tel. 0985-85-0872, Fax. 0985-85-6596

治験テーマ責任者 宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野 教授 北村 和雄

治験テーマ担当者 宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野 准教授 北 俊弘

#### 2.1.2 開発業務受託機関

社名 役職 氏名

住所

電話番号、Fax

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野は、受託業者社名に対して、臨床試験実施に係る業務のうち、症例報告書の見本(案)の作成、モニタリング、データマネジメント、統計解析(安全性のみ)及び監査に関して委託する。

##### (1) モニター

モニタリング責任者 役職 氏名

モニタリング担当者 役職 氏名

役職 氏名

役職 氏名

電話番号、Fax

##### (2) SDV サポート担当者

SDV サポート担当者 役職 氏名

役職 氏名

電話番号、Fax

##### (3) DM・統計解析責任者／担当者

DM・統計解析責任者 役職 氏名

DM・統計解析担当者 役職 氏名

役職 氏名

役職 氏名

電話番号、Fax

(4) 監査責任者／担当者

監査責任者	役職	氏名
監査担当者	役職	氏名
監査担当者	役職	氏名
電話番号、Fax		

(5) 品質管理担当者

品質管理担当者	役職	氏名
電話番号、Fax		

(6) 治験薬管理責任者

治験薬管理責任者	役職	氏名
電話番号、Fax		

(7) 記録管理責任者

治験薬管理責任者	役職	氏名
電話番号、Fax		

2.1.3 治験実施医療機関および治験責任(分担)医師

医療機関名

住所

電話番号、Fax

治験責任医師:

治験分担医師:

2.1.4 血漿中薬物濃度測定機関

会社名

住所

電話番号、Fax

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野は、会社名に対して、臨床試験実施に係る業務のうち、血漿中薬物濃度測定、統計解析(薬物動態)に関して委託する。

薬物濃度測定責任者	役職	氏名
-----------	----	----

薬物動態解析責任者	役職	氏名
-----------	----	----

2.1.5 治験薬割付責任者

会社名

住所

電話番号、Fax

## 2.2 背景情報

### 2.2.1 治験薬の名称及びその他の説明

治験薬ヒトアドレノメデュリンは 1993 年、ヒト褐色細胞腫から発見された 52 個のアミノ酸より構成される内因性血管拡張ペプチドである。アドレノメデュリンは、全身炎症性反応症候群 (SIRS) 動物モデルの臓器障害を軽減させることが判明し、アドレノメデュリンが抗炎症作用を発揮することが明らかになっている。更に、大腸潰瘍モデルラットおよび大腸炎モデルマウスにおいて、アドレノメデュリン (注腸および腹腔内投与) が大腸において炎症改善作用を有することが判明しており、その機序として炎症性サイトカインの抑制や腸管血流改善作用、上皮再生作用等が関与している事が考えられている。また、胃粘膜障害モデルラットにおいても炎症改善作用を有することが複数報告されており、腸管粘膜障害に対して改善作用を有すると考えられる。

### 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

ラット、イヌにおける単回投与及び 28 日間反復投与毒性試験の結果、その最小無影響量はヒトでの推定臨床投与量を上回ることが確認されている。また、溶血性試験、血管刺激性試験、変異原性試験などの特殊毒性試験あるいは呼吸器、心血管系、中枢神経系に関する安全性薬理試験においても問題となる所見は認められていない。さらに、薬物動態学的検討の結果、本薬に蓄積性は認められず、排泄も速やかであることが確認されている。

なお本薬は、これまで国内並びに海外において健常成人志願者あるいは種々の疾患患者に対する医師主導型の臨床薬理試験が報告されている。健常成人志願者における試験では最大 4.32 $\mu$ g/kg (0.096 $\mu$ g/kg/分の用量で 45 分間の投与)までの持続静脈内投与においてアドレノメデュリンの忍容性が確認されているが、血管拡張によると推測される血圧の低下が観察されていることから、本剤の投与は血圧をモニターしながら、慎重に行うことが必要とされる。

### 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

本薬は血管を拡張する作用があるため、血圧低下並びに頭痛・顔のほてり等のその作用に基づく一般症状の変化が現れる可能性がある。

### 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

アドレノメデュリンの臨床応用を目指して、宮崎大学を含めていくつかの施設でトランスレーショナル研究が進行しているが、動物実験を含めて安全性が検証されているのは、持続静注法のみである。当初、イヌを用いた 28 日間反復投与による無毒性量 (30  $\mu$ g/kg) の 1/60 量 (0.5  $\mu$ g/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。宮崎大学医学部で、同用量の 10 倍 (30 ng/kg/min 又は 5.0 pmol/kg/min) を正常人を含む 28 名の対象者に対して 90 分間投与したところ、忍容性に問題はないものの 1 時間以内に軽度だが有意な血圧低下がみられた。続いて、12 名の対象者に対し投与量を半減 (15 ng/kg/min 又は 2.5 pmol/kg/min) して 27 時間のアドレノメデュリン持続静注試験を実施し、忍容性に問題はなかった。ただし、27 時間持続投与試験では、夜間に有意な血圧低下が認められた。このため、本臨床試験ではアドレノメデュリンの最大投与量を 15 ng/kg/min に設定し、かつ持続投与時間を 3 分の 1 以下である 8 時間 (昼間のみ) に限定することで、重篤な血圧低下が生じないと予想される設定とした。

大腸炎モデルへのアドレノメデュリン投与実験において、Gonzalez らはアドレノメデュリン 12 µg/kg の腹腔内投与、Talero は 100ng/kg の腹腔内投与の有効性を示している。我々が行った大腸人工潰瘍モデルへの注腸投与での検討では 5.0 µg/kg での効果が最も高かったが、それより低用量では効果が減弱した。さらに、5.0 µg/kg より高濃度でも効果減弱が確認されており、アドレノメデュリン濃度と治療効果はベルシェイプの様相を呈した。これは、胃潰瘍モデルマウスへのアドレノメデュリン投与における潰瘍改善効果にも同様の現象を認めており、アドレノメデュリンに特徴的な治療効果と考えられる。このため、低濃度から高濃度までを割り振った濃度設定が必要と考えた。宮崎大学の臨床試験では、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) して 8 時間持続静脈内投与を実施し、有効性と安全性が確認されている。以上の状況を総合して、今回は臨床問題となるような大きな血圧低下が起きない範囲内で 3 ng/kg/min、9 ng/kg/min、15 ng/kg/min 各 8 時間持続投与の用量設定を行った。

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

本治験は、本治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する事項ならびに、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令 (平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号)」および「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の一部改正 (平成 25 年 4 月 4 日薬食審査発 0404 第 4 号) を遵守して実施されなければならない。

2.2.6 治験対象集団の説明

健常成人男子を対象とする。

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

ヒト合成アドレノメデュリン治験薬概要書

## 2.3 治験の目的

健康成人男子を対象としてアドレノメデュリン (3 ng/kg/min、9 ng/kg/min、15 ng/kg/min) を持続静脈内投与した時の安全性と薬物動態の検討を目的とする。

## 2.4 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。次ステップへの移行に関しては、治験責任医師および治験分担者が協議し、投与中および投与後における忍容性・安全性を確認した後、次の用量群の試験を開始する。重篤な有害事象、程度が高度の有害事象が認められた際には、治験責任医師が認められたステップまでのすべての諸検査及び有害事象に関する結果を検討し、次ステップへの移行の可否を判断する。なお、次ステップ移行の決定責任者は治験テーマ責任者とする。

### 【設定根拠】

本治験では、アドレノメデュリンがはじめて日本人に投与されることから(製剤としてははじめてであるが、成分としては投与成績あり)、開始用量は成分として同じアドレノメデュリンの国内外の医師主導型試験成績および非臨床試験成績より導かれている無影響量を勘案し3 ng/kg/minからの投与とし、安全性を確認しながら逐次高用量へ増量する用量漸増法とした。予定最高用量は、治験製剤と同成分によるヒトでの安全性がすでに確認されている用量とほぼ同量かつ本薬の28日間反復静脈内投与毒性試験における毒性学的無影響量であるラット100  $\mu$ g/kg、イヌ30  $\mu$ g/kgより低い用量を設定した。これによって、本治験の目的である安全性の検討および予想される有害事象の探索が可能であるとともに、被験者に対して不必要に危険性のある高用量に暴露させることも回避できると考えられる。

以上の点を考慮し、本治験の目的である日本人健康成人男性を対象として、本剤の安全性、薬物動態について検討を目的とする治験デザインを設定した。

### 2.4.1 薬物動態

治験スケジュール(表1)に定められた時点において採取された血液サンプルより、血漿中アドレノメデュリン濃度を求める。

### 2.4.2 治験の手順

治験責任医師は、医療機関の長による治験実施の承認が得られ、本治験実施の契約内容について確認を行った後に治験を開始しなければならない。治験の開始とは被験者に対する同意取得時とする。さらに、全症例の「症例報告書」を回収した後に、治験終了(中止)報告書を医療機関の長に提出しなければならない。

#### 2.4.2.1 同意取得

治験責任(分担)医師は被験者の登録に先立ち、対象となる本人へ同意説明文書に基づいて十分に説明した後、被験者へその文書を手交する。治験責任(分担)医師は被験者が内容をよく理解したことを確認したうえで、本治験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書にて得る。

治験責任(分担)医師は同意取得日、同意方法および署名者を症例報告書へ記入する。また、治験責任(分担)医師または治験協力者は、同意を取得した全ての被験者について、被験者 ID 番号、被験者イニシャル、性別、同意取得日、説明した医師名などをスクリーニングリスト(別紙)へ記入する。

#### 2.4.2.2 適格性の確認

治験責任(分担)医師は、被験者としての適格性(選択基準・除外基準)を確認するため、同意取得後に下記の検査を実施する。この調査において、異常所見が認められず、全ての除外基準に抵触しない場合、「被験者の登録」を行う。

登録時に必要な調査

・ 問診	アレルギー歴, 治験参加歴, 服薬歴, 治療歴, 既往歴, 献血歴
・ 理学的検査	血圧, 脈拍数, 心拍数, 呼吸数
・ 免疫学的検査	HIV-1/2 抗体, HBs 抗原, HCV-抗体
・ 血液学的検査	赤血球数, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, 網赤血球比率, ヘモグロビン, ヘマトクリット
・ 血液生化学検査	Na, K, Cl, P, Ca, 血糖, 総コレステロール, 総蛋白, アルブミン, A/G, 総ビリルビン, GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, クレアチニン, 尿酸, LAP, $\gamma$ -GTP, ZTT, TTT, CPK, HDL-コレステロール, $\beta$ -リポ蛋白, 中性脂肪
・ 尿検査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ケトン体, 潜血, 比重, pH, 沈査
・ 心電図検査	12 誘導心電図

#### 2.4.2.3 治験薬の投与

治験責任(分担)医師は、被験者へ指定された番号の治験薬を適宜希釈した後、適正量を投与する。

#### 2.4.2.5 治験中の評価及び検査

治験責任(分担)医師は、治験実施計画書に規定されたスケジュール(表1)に従い、治験薬投与、規定の観察・検査を実施する。また、被験者に対して被験者が守るべき事項を遵守するよう促す。なお、事後検査の実施は±2日の範囲を許容することとする。

治験薬投与開始後、評価期間中に有害事象が発現した場合、治験責任(分担)医師はモニタリング担当者に連絡する。ただし、重篤な有害事象が発現した場合には、当該実施医療機関の重篤な有害事象の連絡に関する手順および本治験実施計画書の「2.7.4 重篤な有害事象の連絡・処置」に則って連絡を行うものとする。有害事象が認められた場合には、原則として正常化または有害事象として捉えないと治験責任(分担)医師が判断するレベルに回復するまで追跡調査を行う。器質的な障害によ

る不可逆的な有害事象の場合には、症状が安定または固定するまで追跡調査を行う。

#### 2.4.2.6 症例報告書の作成・提出

治験責任(分担)医師は、治験データが収集された後、速やかに「症例報告書」を作成し、治験責任医師に提出する。また、モニタリング担当者が「症例報告書」の記載事項と「原資料」を照合するための直接閲覧を受け入れるのもとする。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。

### 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

#### 2.4.3.1 被験薬の名称、剤型(含量)

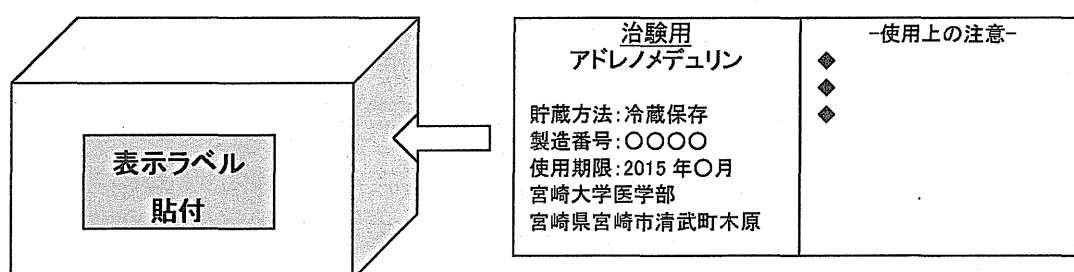
被験薬の名称	アドレノメデュリン
一般名	ヒト合成アドレノメデュリン
剤型、含量	アドレノメデュリン 0.5mg バイアル: 1バイアル中にヒト合成アドレノメデュリン 0.5mg を含有する凍結乾燥品
容器	10mL バイアル

#### 2.4.3.2 対照薬(プラセボ)

剤型	1バイアル中にヒト合成アドレノメデュリン 0.5mg を含有する凍結乾燥品と外観上識別不能なプラセボ凍結乾燥品
----	---

#### 2.4.3.3 治験薬の包装および表示

以下に示した表面ラベルを貼付したバイアルを10 バイアルずつ箱に詰めたものを使用する。



#### 2.4.3.4 治験薬の用法・用量、投与経路

低用量群 (3 ng/kg/min)、中用量群 (9 ng/kg/min)、高用量群 (15 ng/kg/min) の3群について、低用量群より開始し、安全性を確認しながら増量する。

投与時間は8時間とし、シリンジポンプを用いて投与を行う。被験者の体重当たりで必要量を計算し、バイアルを日局生理食塩水で用時溶解し使用する。

#### 2.4.3.5 用法用量に関連する注意事項

##### 溶解方法

本剤は用時溶解とすること。(溶解後 4 時間以内に投与開始すること)

- ・ ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-G あるいはさらに細い注射針を用いて、1 バイアル当たり 10ml の日局生理食塩水を静かに注入すること
- ・ 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと

##### 希釈方法

被験者の体重あたりで計算した必要量を 20mL の日局生理食塩液に希釈すること。

#### 2.4.3.6 投与経路

本剤は点滴静注のみ行い、皮下・筋肉中には投与しないこと。

#### 2.4.3.7 貯法

冷蔵保存

#### 2.4.3.8 症例報告書への記載

症例報告書には、治験薬投薬日、アドレノメデュリン投与量、投薬開始時刻、投薬終了時刻を記載する。

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  
治験薬割付責任者は、コンピュータにより生成されたランダム表に基づき、割付けを行う。

##### 2.4.4.1 識別不能性の確認

治験薬割付責任者は、各ロットの治験薬の割付前および投与終了時に、被験薬およびプラセボのそれぞれについて外観・形状、各投与群のラベル表示などの識別不能性を確認する。

##### 2.4.4.2 割付け

治験薬割付責任者は、治験薬の識別不能性を確認した後、予め作成された割付表に従って、無作為に割付けを行い、一連の番号を付し、治験薬を治験責任医師へ引き渡す。

##### 2.4.4.3 エマージェンシー・キーの作成

治験薬割付責任者は、緊急時に対応するため、1 例毎にエマージェンシー・キーを作成し保管する。

#### 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

本治験開始に先立ち、被験者本人に十分に本治験について説明した上で、治験参加について文書にて同意を得る。同意取得後、被験者が選択基準に適合し、除外基準に抵触しないことを確認し、速やかに登録する。

被験者は、投与 1 週間前から、薬剤の服用を禁止し、さらに投与 12 時間前から投与終了翌日まで治



験実施施設に入院させ、その間指示された飲食物のみ摂取する。アルコール、カフェイン含有飲食物の摂取および喫煙を投与 24 時間前より投与 24 時間後まで禁止する。

投与は、8 時間の持続静脈内投与で行う。

有害事象が認められた場合、治験責任(分担)医師は、治験薬との因果関係の有無に関わらず、原則として正常化または有害事象として捉えないと治験責任(分担)医師が判断するレベルに回復するまで追跡調査を行う。器質的な障害による不可逆的な有害事象の場合には、症状が安定または固定するまで追跡調査を行うこととする。

#### 2.4.6 治験の一部及び全体の中止規定

2.4.6.1 治験責任医師は次の事例があった場合、治験実施継続の可否を検討する。

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>(1) 治験薬の品質、有効性および安全性に関する事項、その他、治験を適正に行うために重要な情報を知った場合</li><li>(2) 治験実施計画書の変更が必要となり、医療機関がこれに対応できない場合</li><li>(3) 医療機関の治験審査委員会の意見に基づく医療機関の長からの治験実施計画書等に対する修正の指示があり、治験責任医師がこれを承諾できない場合</li></ol> |
|---|

その結果、治験責任医師が治験の中止を決定した場合には、その旨とその理由の詳細を規制当局および医療機関の長に速やかに文書で通知しなければならない。医療機関の長は、治験責任医師および治験審査委員会の速やかにその旨を文書で通知しなければならない。

##### 2.4.6.2 治験責任医師による治験の中止

治験期間中に、治験責任医師が自らの判断により治験の中止を決定した場合には、その旨とその理由を医療機関の長に文書で通知しなければならない。医療機関の長は、治験責任医師および治験審査委員会に速やかにその旨を文書で通知しなければならない。

##### 2.4.6.3 治験審査委員会による治験の中止

治験期間中に、治験審査委員会の判断により治験の中止を決定した場合には、その旨とその理由の詳細を医療機関の長に文書で通知しなければならない。医療機関の長は、治験責任医師に速やかにその旨を文書で通知しなければならない。

##### 2.4.6.4 実施医療機関との契約解除による治験の中止

治験期間中に、実施医療機関による重大なまたは継続した「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関する省令」、治験実施計画書(ただし、被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない場合を除く)または治験の契約の不遵守が判明した場合、治験責任医師は当該治験責任(分担)医師、医療機関の治験への参加を打ち切らなければならない。なお、不遵守のため治験への参加を打ち切った場合には、は規制当局に速やかにその旨を報告するものとする。

また、治験が中止された場合には、治験責任医師は被験者に速やかに治験の中止の旨を通知し、被験者に対する適切な処置を保証しなければならない。

#### 2.4.7 プラセボを含む治験薬の管理の手順

治験責任医師は、医療機関との間で治験契約が締結された後、治験薬を交付する。治験薬管理者は、治験責任医師が定める「治験薬管理手順書」に従い治験薬を保管・管理する。

なお、治験薬は本治験実施計画書に則った目的以外(他の臨床試験、動物実験、基礎実験など)に使用してはならない。

#### 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

##### 2.4.8.1 無作為化コードの保管

治験薬割付責任者は、治験薬の識別不能性を確認した後、予め作成された割付表に従って無作為に割付けを行い、一連の番号を付す。割付表は、治験薬割付責任者が保管する。

##### 2.4.8.2 キーコードの開封

キーコードの開封は以下の手順で行う

- (1) 原則としてキーコードの開封は治験薬の投与がすべて終了し、症例報告書の内容が固定され、その取扱いが決定された後に治験薬割付責任者が実施する。
- (2) 統計解析責任者は、治験薬割付責任者から受領したキーコードをもとに統計解析を実施する。なお、重篤な有害事象の発生などで被験者の安全性確保のため、エマージェンシー・キーの開封が必要と考えられた場合は、「エマージェンシー・キーの開封」に示す手順に従い、当該症例のエマージェンシー・キーの開封を行う。

#### 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

以下の記載事項は、症例報告書を原資料とする。ただし、原資料が別にある場合には、それらを原資料とする。

投与時刻、薬物動態評価用採血時刻、アドレノメデュリン投与量、血圧、心拍数、体温、呼吸数、有害事象（重篤度、程度、転帰およびその判定日、関連性およびその判定理由）、異常化した検査値について有害事象としない場合その理由、中止時刻、中止理由、中止の原因となった有害事象、中止後の経過および治験責任（分担）医師コメント

#### 2.4.10 原資料との矛盾

症例報告書中のデータのうち、原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何からの矛盾がある場合(原資料間の不整合を含む)には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成して治験責任医師に提出し、その写しを保存しなければならない。

## 2.5 被験者の選択基準、除外基準、中止基準

### 2.5.1 選択基準

次の選択基準を全て満たし、同意能力を有する健常人を対象とする。

- (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

#### 【設定根拠】

- (1) 被験者の安全を確保するとともに、安全性を的確に評価するために設定した。
- (2) 被験者本人が本治験の目的及び内容を十分理解でき、かつ同意能力を有する 20 歳以上の成人とした
- (3) 本治験を円滑に実施するために設定した。
- (4) ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び GCP に従った。

### 2.5.2 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
- (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

#### 【設定根拠】

- (1) 被験者の安全を確保するために設定した。
- (2) (10)、(12) 被験者の安全性を確保するとともに、治験薬の安全性及び薬物動態を的確に評価するために設定した。
- (11) 被験者及び治験協力者の安全性を確保するために設定した。

### 2.5.3 被験者の中止基準

治験責任医師又は治験分担医師は下記の中止基準に従い、治験の継続が被験者にとって有害と

判断された場合は中止できる。

また、被験者は自身の判断で、いつでもどのような理由でも治験への参加を止めることができる。被験者自身の判断で治験への参加を止めた場合には、治験責任医師又は治験分担医師は被験者の権利を十分に尊重した上でその理由を確認するための適切な努力を払わなければならない。

治験責任医師又は治験分担医師は、治験を中止した場合、必要に応じて適切な処置・治療を行い、可能な限り事後検査時に予定されている観察、検査、評価等を実施する。有害事象により中止した場合は、症状が治験開始前の状態に回復するまで、あるいは治験責任医師又は治験分担医師が更なる観察・調査を不要と判断するまで経過観察を行う。また中止理由、処置、その後の経過（被験者が来院しない場合は、電話や手紙などにより追跡調査を実施する。）等を可能な限り調査し、症例報告書に記録する。

- (1) 有害事象のため
- (2) 有害事象に該当しない臨床検査における検査値の異常のため
- (3) 有害事象に該当しない理学的検査及び心電図における検査値の異常のため
- (4) 治験実施計画書の重大な違反（契約外症例、文書での同意未取得、本治験参加後の同意取得、治験責任医師及び治験分担医師以外による治験の実施等のため）
- (5) 被験者からの同意撤回のため
- (6) 治験開始後に被験者の都合で必要な観察・検査の実施が不可能あるいは追跡不能（予定された検査日に来院せず、かつ連絡が取れない場合）のため
- (7) 死亡のため
- (8) その他の理由（治験責任医師による治験中止、新たに選択基準に違反又は除外基準に抵触することが判明した場合等）のため

#### 【設定根拠】

- (1)～(3) 安全性配慮のため設定した。発現した事象に対して適切な処置を施し、治験継続の可否を医学の専門的な立場から判断する。
- (4) (7) 投与すべきでない、あるいは投与できない被験者は、早期に治験を中止すべきであることから設定した。
- (5) 同意取得時の説明事項であり、倫理的配慮から設定した。
- (6) 必要な観察・検査ができない被験者は、安全性を考慮した場合、その確保が十分にできないこと、必要な臨床データが得られず適切な治験の実施が困難であることより早期に治験を中止すべきであることから設定した。
- (8) (1)～(7)以外の理由で早期に治験を中止すべき事象が発生した場合を想定し、設定した。

## 2.6 被験者の取り決め事項の遵守状況を確認する手順

### 2.6.1 被験者が遵守すべき事項

被験者は、投与前日から治験薬投与後 24 時間の諸検査終了後まで実施医療機関に入院し、治験責任医師及び治験分担医師の管理下に置かれるものとする。治験責任医師及び治験分担医師は、被験者が下記に示す内容を遵守するよう指導する。

なお、被験者は治験薬投与後 24 時間に実施される診察・検査の結果、健康状態に異常が認めら

れない場合において退院が許可されるものとする。ただし、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の健康状態に問題があり、必要と判断した場合は入院期間の延長、再検査及び追加検査等による追跡調査を実施する。

#### 飲食物及び嗜好物等の制限

- (1) 入院 2 日前から事後検査までは、グレープフルーツ、カフェイン、アルコール含有食物・飲料の摂取を禁止する。
- (2) 治験期間中は、禁煙とする。
- (3) 入院期間中は、献立に指定されたもの以外の食物の摂取を禁止する。
- (4) 投与前日 22 時から投与後 4 時間までは絶食とする。
- (5) 飲水は治験薬投与前後 1 時間は禁止する。

#### 姿勢及び運動等の制限

- (1) 治験薬投与後 1 時間までは検査時以外は原則としてベッド上座位を保つこととする。
- (2) 入院前日から事後検査終了まで、激しい運動を禁止する。
- (3) 入院期間中は外出を禁止する。

#### 他剤使用の制限

他剤の使用は投与前日検査から事後検査まで禁止する。

ただし、本治験中に発現した自覚症状、他覚所見の異常で、処置が必要と治験責任医師等が判断した場合はその限りではない。治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験期間中の治験薬以外の併用薬剤及び併用治療は、症例報告書に記録する。

## 2.7 薬物動態の評価

血漿中アドレノメデュリン濃度を求めるため、治験責任(分担)医師あるいは治験協力者は表 1 に基づいた採血を行う。EDTA・2Na を含有するバイアルに 2.0mL 採血し、採血後速やかに遠心機を用いて血漿を分離し、血漿をポリプロピレン製容器に移す。その後、試験場所への発送まで超低温フリーザーに凍結保存する。

血漿中アドレノメデュリン濃度を測定して薬物動態解析を行い、基本的な薬物動態パラメータを算出する。詳細は別途計画書を作成する。

## 2.8 安全性の評価

### 2.8.1 安全性評価指標の特定

治験薬の投与以降、評価期間中に発現した好ましくないまたは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状または病気は全て有害事象とする。治験薬との因果関係の有無は問わない。有害事象のうち治験薬との因果関係を否定できない反応(例えば「関連あり」「関連あるかもしれない」「関連不明」の有害事象)を副作用として扱う。安全性評価指標として、治験責任(分担)医師は、症状または疾患、他覚所見(一般臨床検査、理学的検査、心電図)の各項目における観察および検査を実施する。

治験薬投与開始後に観察された症状または疾患、他覚所見において、有害事象が認められた場合、

治験責任(分担)医師はモニタリング担当者に連絡する。ただし、重篤な有害事象が発現した場合には、当該実施医療機関の重篤な有害事象の連絡に関する手順および本治験実施計画書の「重篤な有害事象の連絡・処置」に則って連絡を行うものとする。有害事象が認められた場合には、原則として正常化または有害事象として捉えないと治験責任(分担)医師が判断するレベルに回復するまで追跡調査を行う。器質的な障害による不可逆的な有害事象の場合には、症状が安定または固定するまで追跡調査を行うこととする。

## 2.8.2 安全性評価に関する検査項目

治験責任(分担)医師は、安全性評価に関する評価項目として下記の各項目における観察および検査を実施する。

### 2.8.2.1 症状または疾患

治験薬投薬開始直後から投与開始後 24 時間までに認められた症状または疾患について、被験者の自発報告や、問診により調査する。

### 2.8.2.2 一般臨床検査

下記の臨床検査項目の測定を治験実施医療機関にて行う。測定は、投与開始前、投与中、投与終了後、及び退院日に実施する。測定結果は、症例報告書に貼付または記載する。貼付した場合は、治験責任(分担)医師、あるいは治験協力者は割印を行うこととする。

・ 血液学的検査	赤血球数, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, 網赤血球比率, ヘモグロビン, ヘマトクリット
・ 血液生化学検査	Na, K, Cl, P, Ca, 血糖, 総コレステロール, 総蛋白, アルブミン, A/G, 総ビリルビン, GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, クレアチニン, 尿酸, LAP, $\gamma$ -GTP, ZTT, TTT, CPK, HDL-コレステロール, $\beta$ -リポ蛋白, 中性脂肪
・ ホルモン検査	ACTH, コルチゾール, アルドステロン, ANP, BNP
・ 尿検査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ケトン体, 潜血, 比重, pH, 沈査

採血量: 約 10mL, 採尿量: 約 10mL

### 2.8.2.3 理学的検査(血圧・心拍数・体温・呼吸数)

血圧・心拍数については、投与開始前、投与開始から 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、並びに 9 時間目で測定し、最後に投与開始後 24 時間に測定する。

体温・呼吸数については、投与開始前、投与開始から 1 時間、4 時間、8 時間、並びに 9 時間目で測定し、最後に投与開始後 24 時間に測定する。

測定結果は、症例報告書に貼付または記載する。貼付した場合は、治験責任(分担)医師、あるいは治験協力者は割印を行うこととする。

#### 2.8.2.4 心電図

投与開始前、投与中、および投与開始後 24 時間に 12 誘導で測定し、治験薬投与開始前から試験終了まではモニター心電図の測定を行う。測定結果は、症例報告書に記載する。

### 2.8.3 有害事象

#### 2.8.3.1 評価基準

“程度”

- (1) 軽度: 被験者の日常生活を損なわない程度
- (2) 中等度: 被験者の日常生活に支障があるが、かなり我慢すれば活動が行える程度
- (3) 高度: 被験者の日常生活の遂行を大きく妨げる程度

“重篤度”

- (1) 重篤:
  - a) 死亡
  - b) 死亡につながるおそれのある症例
  - c) 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例
  - d) 障害
  - e) 障害につながるおそれのある症例
  - f) a)から e)に揚げる症例に準じて重篤である症例
  - g) 後世代における先天性の疾病または異常
- (2) 重篤でない

“治験薬との関連性”は被験者の状態、投与との時間関係、その他の要因による可能性等を勘案

- (1) 明らかに関連あり
- (2) おそらく関連あり
- (3) 関連あるかもしれない
- (4) 関連なし

“有害事象の転帰”

- (1) 回復: 正常化または有害事象として捉えないレベルまでに回復したもの
- (2) 継続: その時点で回復に至っていないもの
- (3) 死亡: 当該有害事象により死亡したもの
- (4) 不明: 当該有害事象以外の原因で患者死亡のため転帰が不明だったもの

#### 2.8.3.2 症状または疾患

有害事象が発生した場合は、その症状・疾患・所見、重篤度、程度、感染症か否か、発現日、発現時刻、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、治験薬との関連性およびその判定理由を症例報告書の有害事象欄に記入する。当該有害事象により試験中止に至った場合は、中止欄に中止に至った有害事象として記入する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状あるいは

は臨床検査値の異常化は有害事象として記載せず、有害事象記入欄の関連性の判定理由欄に記載する。

### 2.8.3.3 他覚所見

#### (1) 一般臨床検査及び理学的検査(血圧、心拍数、体温、呼吸数)

一般臨床検査値または血圧、心拍数、体温、呼吸数の正常・異常は、基準範囲\*1)を逸脱したものを「異常」として取扱うものとする。治験責任(分担)医師は、投与前値と比較して異常化(「正常→異常」または「異常→さらに異常」)した検査項目について、治験責任(分担)医師が好ましくない又は意図しないものと判断した場合(例えば、何らかの処置が必要と判断した場合、追加検査の実施が必要と判断した場合など)には有害事象として取り上げる。本治験において、一般臨床検査値は、実施医療機関にて測定された測定値について評価する。ただし、規定外の検査項目及び院内測定値の変動については、治験責任(分担)医師が有害事象として取り上げると判断した場合は、その限りではない。

\*1) 基準範囲

院内で測定された臨床検査項目	実施医療機関で定めた基準範囲
血圧	収縮期血圧 ; 90 以上 140 未満(mmHg) 拡張期血圧 ; 50 以上 90 未満(mmHg)
心拍数	50 以上 110 未満(拍/分)
体温	37°C以上
呼吸数	15~18(回/分)

#### (2) 心電図

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。

### 2.8.4 重篤な有害事象の連絡・処置

治験薬の投与以降、評価期間中に重篤な有害事象が発現した場合は、治験薬との因果関係の有無に関わらず、治験責任(分担)医師は、被験者に対して直ちに適切な処置を行う。また、治験責任医師は、全ての重篤な有害事象を、文書により直ちに当該実施医療機関の長および治験責任医師に報告しなければならない。その際、「重篤な有害事象に関する報告書」を使用して報告することとする。ただし、当該実施医療機関で定められた報告様式があり、代用利用が可能な場合は、それを使用して報告してもよい。

#### 【重篤な有害事象】

- a) 死亡
- b) 死亡につながるおそれのある症例
- c) 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例
- d) 障害
- e) 障害につながるおそれのある症例
- f) a) から e) に掲げる症例に準じて重篤である症例



g) 後世代における先天性の疾病または異常

#### 治験薬に係る副作用・感染症症例等の規制当局への緊急報告

治験責任医師は、規制当局への緊急報告の対象となる有害事象の情報を入手した場合は、「治験薬副作用・感染症症例報告書」を作成し、以下の期限内に規制当局へ報告する、なお、報告期限の起算日は、治験責任医師が情報を入手した日を0日とする。

1) 7日以内

a) 死亡または b) 死亡につながるおそれのある症例等の発生のうち、当該被験薬等(当該被験薬または外国で使用されているもので被験薬と成分が同一性を有するもの)の副作用によると疑われるもの、またはそれらの使用によると疑われる感染症によるものであり、かつ、そのような症例等の発生、発生頻度、発生傾向が、治験薬概要書から予測できないもの

2) 15日以内

(1) c) 治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる症例、d) 障害、e) 障害につながるおそれのある症例、f) c)~e) まで並びに1)の a) および b) に掲げる症例に準じて重篤である症例、g) 後世代における先天性疾病または異常の症例等の発生のうち、当該被験薬等の副作用によると疑われるものであり、かつ、発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が、治験薬概要書から予測できないもの [1)に該当する場合は除く]

(2) a) 死亡または b) 死亡につながるおそれのある症例等の発生のうち、当該被験薬等(当該被験薬または外国で使用されているもので被験薬と成分が同一性を有するもの)の副作用によると疑われるもの、またはそれらの使用によると疑われる感染症によるもの。

(3) 外国で使用されているものであって被験薬と成分が同一性を有するものに関して、製造、輸入または販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するための措置の実施

(4) 当該被験薬等の副作用、感染症により h) 癌その他の重大な疾病、障害または死亡が発生するおそれがあること、i) 当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病またはそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したこと、または j) 当該被験薬が治験対象疾患に対して効能効果を有しないことを示す研究報告

## 2.9 データの集計・統計解析

### 2.9.1 被験者の取扱い

治験責任医師は、下記に示すような問題症例等について、治験終了後、データ固定前に解析に際しての取扱いを決定する。

- (1) 選択基準、除外基準違反の症例
- (2) 用法、用量違反の症例
- (3) 被験者の理由により、治験を実施し得なかった症例
- (4) データの欠測、はずれ値及び測定日のずれ、その他治験実施計画書からの逸脱等のある症例

## 2.9.2 解析対象例の定義

安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団：投与対象者全員

有効性解析対象集団：Phase 1 では正常対象者への投与のため有効性の判定はできない

## 2.9.3 解析方法

データ解析は、被験者の取扱いを決定する前に作成する解析計画書に従って実施する。

## 2.9.4 被験者背景

背景因子の指標の特性に応じて、一元配置分散分析等、適切な手法を用いて検定を行う。検定の有意水準は両側 5%とする。

## 2.9.5 薬物動態の解析方法

血漿中アドレノメデュリン濃度を測定して薬物動態解析を行い、基本的な薬物動態パラメータを算出する。詳細については、別途定める解析計画書に従って解析を実施する。

## 2.9.6 安全性

各ステップ(用量)における理学的検査値及び臨床検査値の投与前後の比較は、指標の特性に合わせて、対応のある t 検定又は Wilcoxon 符号付順位検定を用いて検討する。有害事象及び副作用については、発現率及び 95%信頼区間を求めるとともに、症状ごとに分類集計する。検定の有意水準は両側 5%とする。

## 2.10 原資料等の直接閲覧

治験責任医師または実施医療機関は、治験の担当者(モニターならびに監査担当者)、開発業務受託機関のモニター、規制当局(厚生労働省、厚生労働大臣の指定する者)および当該治験の審査を行った医療機関の治験審査委員会の委員による調査を受け入れ、原資料などの全ての治験関連記録を直接閲覧に供し、その正確性と整合性を保証する。ただし、治験の担当者および開発業務受託機関のモニターによる直接閲覧は、当該治験に関わる事項にのみ限定するものとする。

なお、本治験実施計画書で規定するデータの根拠となる原資料、ならびに症例報告書に直接記載されることにより症例報告書以外の記録が存在しないデータ(症例報告書が原資料となるデータ)と症例報告書以外に原資料が存在するデータの区分を以下に示す。

### 2.10.1 データの根拠となる原資料

診療録、ワークシート、看護記録、検査データ、検査伝票、治験薬管理表、処方記録、被験者署名済同意説明文書、死亡診断書、診療情報提供書、レター、架電記録など

### 2.10.2 症例報告書が原資料となるデータ

「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」を参照のこと。

## 2.11 治験の品質管理、品質保証

治験責任医師は本治験の質及び信頼性維持のために、GCP 標準業務手順書に基づく「治験の品質管理」、及び GCP 監査標準業務手順書に基づく「治験の品質保証」を行わなければならない。また、医療機関及び治験責任医師はこれらの重要性を認識し、実施に協力しなければならない。

モニタリング担当者は適宜、直接閲覧を行い、本治験が医療機関の治験に係る業務に関する手順、最新の治験実施計画書及び「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関する省令」を遵守して実施されていること(医療機関にて保存すべき必須文書すべてを含む)、及び治験責任(分担)医師から報告された症例報告書の記載内容が正確かつ完全であることを、原資料等の治験関連記録に照らして検証し、「治験の品質管理」を行う。

## 2.12 倫理

### 2.12.1 GCP の遵守

本治験は、本治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する事項ならびに、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関する省令(平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号)」および「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の一部改正(平成 25 年 4 月 4 日薬食審査発 0404 第 4 号)を遵守して実施されなければならない。

### 2.12.2 治験審査委員会

医療機関の治験審査委員会は治験薬概要書、治験実施計画書、説明文書・同意文書、症例報告書の見本の記載内容に基づき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から治験の実施及び継続について審査を行う。

### 2.12.3 被験者への説明及び同意

治験責任(分担)医師は治験開始に先立ち、対象となる被験者本人に説明文書を手渡して十分に説明する。また、治験協力者が補足的に説明することもできる。治験責任(分担)医師は被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本治験への参加について被験者本人の自由意思による同意を取得する。なお、同意文書には説明を行った治験責任(分担)医師と被験者が、記名捺印または署名し、各自日付を記入する。治験協力者が補足的に説明を行った場合は、治験協力者の記名捺印または署名及び日付を記入する。被験者には同意文書の写し及び説明文書を渡し、切り取った同意文書は医療機関の記録保存責任者が保存する。

被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、治験責任(分担)医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、予め治験審査委員会の承認を得なければならない。また、治験責任(分担)医師は、すでに治験に参加している被験者に当該情報を口頭で速やかに伝え、治験に継続して参加するか否かについて確認して、診療録に記録する。その後、改訂された説明文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を再度文書により得なければならない。

#### 2.12.4 被験者の秘密保全

症例報告書の作成・取り扱い医学雑誌への発表、規制当局等への資料提出等においては、被験者の秘密を保全する。

### 2.13 データの取り扱い及び記録の保存

#### 2.13.1 症例報告書記入上の注意

- 1) 症例報告書は治験薬の投与が行われた症例について作成する。
- 2) 症例報告書に使用する捺印は、治験責任医師に提出する「署名・印影一覧」に示したものを使用すること。
- 3) 症例報告書への記載は、黒系又は青系ボールペン等容易に消せない筆記用具を用いること。なお、別紙により作成されたものを貼付することも可とする。
- 4) 貼付データは所定の位置にはがれないように貼付し、割印（「署名・印影一覧」に登録された印）を押す。
- 5) 治験責任（分担）医師は、症例報告書の全項目を記載できる。治験協力者は、医学的判断を伴わない項目について原資料から転記できる。その場合、治験協力者も「署名・印影一覧」に記名し、署名・捺印する。
- 6) 症例報告書中、記載すべき測定値当のデータがない項目は、当該記入欄に斜線を引くこと。
- 7) 症例報告書の記載事項を変更又は修正する時は、訂正前の記載内容が判読できるように、訂正箇所には二重線を引き、その日付を記載して、これに「署名・印影一覧」に登録の署名または印鑑で捺印しなければならない（修正液での修正は不可）。さらに重大な変更または修正（評価・判定に関わる項目など）については説明（訂正後の評価に対する評価理由等）が記されなければならない。
- 8) 治験責任（分担）医師及び治験協力者は、作成した症例報告書について、記名捺印又は署名の上、治験責任医師に提出する。治験責任医師は、その写しを保存しなければならないが、最終的に保存する写しは最終版となったものの写しとする。
- 9) 治験責任医師は、治験分担医師あるいは治験協力者が作成した症例報告書については、その内容を点検し、また治験分担医師あるいは治験協力者が行った症例報告書の変更又は修正（追記を含む）についても点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印又は署名し、日付を記載するものとする。

#### 2.13.2 記録文書の保存

本治験に関わる原資料、医療機関の治験審査委員会に関する資料、治験契約書、同意文書、治験薬投与記録、医療機関において保存すべき資料は、医療機関の長が定めた保存責任者が、本治験に係る医薬品についての製造の承認を受ける日（治験責任医師より開発を中止した旨の通知を受けた場合には、開発中止が決定された日から3年を経過した日）または治験の中止もしくは終了の後3年を経過した日のうち、いずれか遅い日までの期間、保存しなければならない。

治験実施計画書、症例報告書、治験総括報告書、治験契約書、治験薬の品質試験記録等については、原則として治験責任医師の保存責任者が、本治験薬に係る医薬品の製造承認を受ける日又は治験の中止もしくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日まで保存する。