

- － 3) 当申請書はオリジナル1部と写し2部を提出してください。
- － 4) 審査対象に関する書類（参考文献等）がある場合には、3部添付してください。
- － 5) 書類は全て片面印刷したものを提出してください。

臨床試験「新規消化管ペプチド「グレリン」による慢性腎臓病患者に対する安全確認試験プロトコール

目次

1. 研究計画（試験実施計画）の概要	3
1.1 目的.....	3
1.2 対象.....	3
1.2.1 選択基準.....	3
1.2.2 除外基準.....	3
1.3 試験デザイン.....	3
1.4 試験薬、投与量.....	4
1.5 投与期間.....	4
1.6 併用薬.....	4
1.7 主な検査・観察・評価項目および時期.....	4
1.8 主たる評価項目および評価指標.....	4
1.9 計画研究協力者数.....	5
1.10 試験実施期間.....	5
2. 研究の背景	6
3. 研究の目的	7
4. 対象	7
4.1 対象.....	7
4.2 選択基準.....	7
4.3 除外基準.....	7
4.4 研究対象人数.....	8
5. 本研究に用いる試験薬	8
5.1 ヒト合成グレリン.....	8
5.2 基礎試験.....	8
5.3 臨床試験.....	9
6. 試験方法	11
6.1 試験デザイン.....	11
6.2 適格性の確認.....	11

6.3	登録および割り付け手順.....	11
6.4	投与量および投与方法.....	11
6.4.1	試験薬.....	11
6.4.2	投与量.....	12
6.4.3	投与方法.....	12
6.5	投与期間.....	12
6.6	投与の中止.....	12
6.7	併用薬など.....	13
7.	検査・観察.....	13
7.1	研究協力者背景.....	13
7.2	検査および評価項目.....	13
7.3	検査スケジュール.....	14
7.4	血液・尿検査項目.....	14
7.5	有害事象・副作用.....	14
8.	評価内容.....	14
8.1	主要評価項目.....	14
8.2	副次評価項目.....	15
8.3	有害事象の定義・基準.....	15
8.4	有害事象の評価.....	15
8.5	症例報告書への記載事項.....	17
9.	試験の安全性確保.....	17
9.1	研究協力者の安全を確保するための事項.....	17
9.2	有害事象等が発現した時の処置.....	17
10.	試験薬の投与および観察についての中止基準およびその手順.....	18
11.	来院しなかった研究協力者への対応.....	18
12.	試験実施期間.....	18
13.	倫理的配慮.....	18
13.1	遵守すべき諸規則.....	17
13.2	同意取得に関する事項.....	17
13.2.1	説明用文書・同意書の作成.....	18
13.2.2	同意取得の時期と方法.....	18
13.2.3	説明内容.....	19
13.3	個人情報情報の保護.....	19
14.	研究費用.....	19

14.1	資金源.....	19
14.2	本研究の治療に関する費用.....	19
15.	健康被害に対する補償.....	19
16.	研究結果の発表に関する取り決め.....	20
17.	試験実施計画書の承認および改訂.....	20
18.	研究の終了.....	20
19.	研究組織.....	20
20.	引用文献.....	22

1. 研究計画（試験実施計画）の概要

1.1 目的

慢性腎臓病の進展阻止のための有効な治療方法を確立するため、新規消化管ペプチド「グレリン」を慢性腎臓病患者に投与し、その安全性を確認すること。

1.2 対象

慶應義塾大学病院腎臓内分泌代謝内科外来に通院加療中の慢性腎臓病 G4 および G5 の患者 (eGFR<30ml/min/1.73m²) で、透析導入されていない者

1.2.1 選択基準

以下の条件を全て満たす患者を対象とする

1. 年齢 20 歳以上 (性別は問わない)
2. 慢性腎臓病 G4 および G5 の患者 (eGFR<30ml/min/1.73m²) で、透析導入されていない当院外来患者
(慢性腎臓病の原因疾患は問わない)
3. BMI 25 未満
4. 研究の主旨を十分理解し、協力の同意を得たもの

1.2.2 除外基準

以下の条件に一つでも該当する場合は対象としない。

1. 重度の肝機能障害のある患者
2. 悪性新生物を有する患者
3. 重症感染症を有する者
4. 精神疾患を有する患者
5. 小麦、卵、牛乳アレルギーを有するもの
6. 妊婦または妊娠している可能性のある患者
7. その他主治医が不相当と判断した患者

1.3 試験デザイン

単群での対照を置かない薬剤投与による安全性の確認のための介入試験

試料 (グレリン) は (株) ペプチド研究所から購入する。(純度 90%以上、TFA 塩、GMP グレード) また既に国立循環器病研究センター研究所ではグレリンの臨床研究を施行しており、本研究施行に際し指導及び助言を頂く。

適格性が確認され、文書による同意取得が行われた研究協力者にグレリン
3 μ g/kg 体重を入院の上静注にて投与する。

1.4 試験薬、投与量

グレリン(純度 95%以上、TFA 塩、GMP グレード)

グレリンを秤量し、3.75 % マンニトール液に溶解し、グレリン注射液(200 μ g/2ml/バイアル)を作る。

3 μ g/kg 体重のグレリン注射液(200 μ g/2ml/バイアル)必要量を生理食塩水に溶解し、シリンジポンプを用いて静注にて投与する。

1.5 投与期間

入院の上、1 日のみ朝食前に 1 回静注する。

1.6 併用治療

試験期間中は医学的に必要と認められる他の薬剤は投与可能である。

1.7 主な検査・観察・評価項目および時期

	試験開始前	入院投薬時
身体計測	○	○
血液、尿検査	○	○
生理機能・画像検査	○	

1.8 主たる評価項目および評価指標

主要評価項目：グレリンの血中濃度の経時的変化

副次評価項目：

身体計測：体重、BMI、体脂肪量、腹囲、上腕三頭筋囲、上腕三頭筋皮下脂肪厚

腎機能：血清クレアチニン、血清シスタチン C、随時尿の尿中蛋白、随時尿の尿中 NAG、

尿中 β 2M、尿中 α 1 ミクログロブリン、尿中クレアチニン、eGFR の変化率

代謝マーカー：血糖、血清脂質、空腹時インスリン、HOMA-IR

酸化ストレスマーカー：尿中 8-ヒドロキシ-2 デオキシグアノシン

(9-OH₂DG)、尿中イソプロスタン(15-Isoprostane F₂)、酸化 LDL

栄養状態：血清アルブミン、プレアルブミン、コリンエステラーゼ
グレリン投与による副作用（腸管運動亢進、腹部違和感、下痢、顔面紅潮、不眠）の
発現率

1.9 計画研究協力者数

パイロット study としてグレリン投与群 6 名

1.10 試験実施期間

2013 年 4 月から 2013 年 10 月まで
(登録期間 2013 年 4 月から 2013 年 7 月)

2. 研究の背景

我が国の国民医療費の増加の一因として慢性腎臓病 (CKD) の進行による心血管事故の増加と高額医療である維持透析患者の増加が挙げられる。近年 CKD の発症に対する早期介入および進展阻止のための様々な試みが行われているが、有効な治療方法はなく、新規透析患者数は未だ減少していない。

CKD の基盤病態の一つにエネルギー消耗状態である protein-energy wasting syndrome (PEW) が知られている。CKD は腎性インスリン抵抗性症候群を引き起こし、そのためエネルギーの利用障害が起こる。それと並行して酸化ストレスの亢進も腎性インスリン抵抗性症候群を引き起こす。また、尿毒症物質の蓄積により食思不振となり、エネルギー利用障害と相まって PEW の状態となる。

PEW では、筋委縮、脂肪委縮が認められ、体力の消耗、生活の質の低下、易感染性となり、心血管疾患の合併頻度の増加や腎機能障害の進行を来す。このため、抗酸化作用を有し、消耗性の疾患に有用性のある内因性ペプチドの投与により PEW の病態を改善し、腎予後の改善を図るため、消化管ペプチドであるグレリンを投与し、その安全性を確認するのが本研究の目的である。

グレリンは最近我が国で発見された消化管ペプチドである。グレリンには食欲増進作用、抗加齢、抗酸化、臓器保護作用が期待でき、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、神経性食思不振症などに対して臨床試験が施行され、有効性、安全性が証明されている。また維持透析患者への投与の報告もあり、神経性食思不振症に関しては国内第 III 相試験が進行中である。

近年我々はマウスを用いた検討によりグレリンの慢性投与が慢性の腎障害を抑制することを発見した。このメカニズムがミトコンドリア (Mit) 脱共役蛋白である Uncoupling Protein-2 (UCP-2) の増加、Mit 膜電位差の減少、Mit 由来の酸化ストレスの軽減、さらに Mit 数の増加によることを証明した。本試験は我々のこれまでの研究と新知見を総合した translational research である。そして CKD 患者の病態の基盤となるエネルギー消耗状態である PEW の改善により CKD 患者の腎予後の改善が期待でき、医療費の増加も抑制できる可能性が考えられる。

ヒトへのグレリン投与については、京都大学医学部探索医療センター・グレリン創薬プロジェクトにおいて、健常人にグレリンを静脈内投与した際の安全性、体内動態、薬理作用を検討し、重篤な有害事象を発生しないことが確認され報告されている

(Akamizu et al. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 447-55)。さらに、グレリンに関する臨床試験・治験として、摂食不振患者や変形性股関節症による人工股関節置換術患者を対象とした臨床第 2 相試験が実施されている。一方、アスピオファーマ株式会社では、ヒトグレリンの製造、製剤化に成功し (Makino T et al. *Biopolymers.* 2005; 79:

238-47.)、グレリンの工業的生産法を確立し、さらに、グレリンの前臨床試験や健常人での安全性や作用を確認し、神経性食欲不振症、ならびにカヘキシアを対象とした臨床第2相試験を、日本、及び欧米で開始している。また、血液透析患者に $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を一週間投与した報告もあり、有効性、安全性が示されている (Damien R. Ashby et al. *Kidney International* 2009; 76: 199-206)。

3. 研究目的

慢性腎臓病の進展阻止のための有効な治療方法を確立するため、新規消化管ペプチド「グレリン」を慢性腎臓病患者に投与し、その安全性を確認すること。

4. 対象

4.1 対象

慶應義塾大学病院腎臓内分泌代謝内科外来通院加療中の慢性腎臓病 G4 および G5 の患者 ($\text{eGFR} < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) で、透析導入されていない者

4.2 選択基準

以下の条件を全て満たす患者を対象とする

1. 年齢 20 歳以上(性別は問わない)
2. 慢性腎臓病 G4 および G5 の患者 ($\text{eGFR} < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) で、透析導入されていない当院外来患者
(慢性腎臓病の原因疾患は問わない)
3. BMI 25 未満
4. 研究の主旨を十分理解し、協力の同意を得たもの

4.3 除外基準

以下の条件に一つでも該当する場合は対象としない。

1. 重度の肝機能障害のある患者
2. 悪性新生物を有する患者
3. 重症感染症を有する者
4. 精神疾患を有する患者
5. 小麦、卵、牛乳アレルギーを有するもの
6. 妊婦または妊娠している可能性のある患者
7. その他主治医が不相当と判断した患者

4.4 研究対象人数

パイロット study としてグレリン投与群 6 名

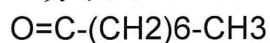
5. 本研究に用いる薬剤

ヒト合成グレリン(純度 90%以上、TFA 塩、GMP グレード)

5.1 合成ヒトグレリン

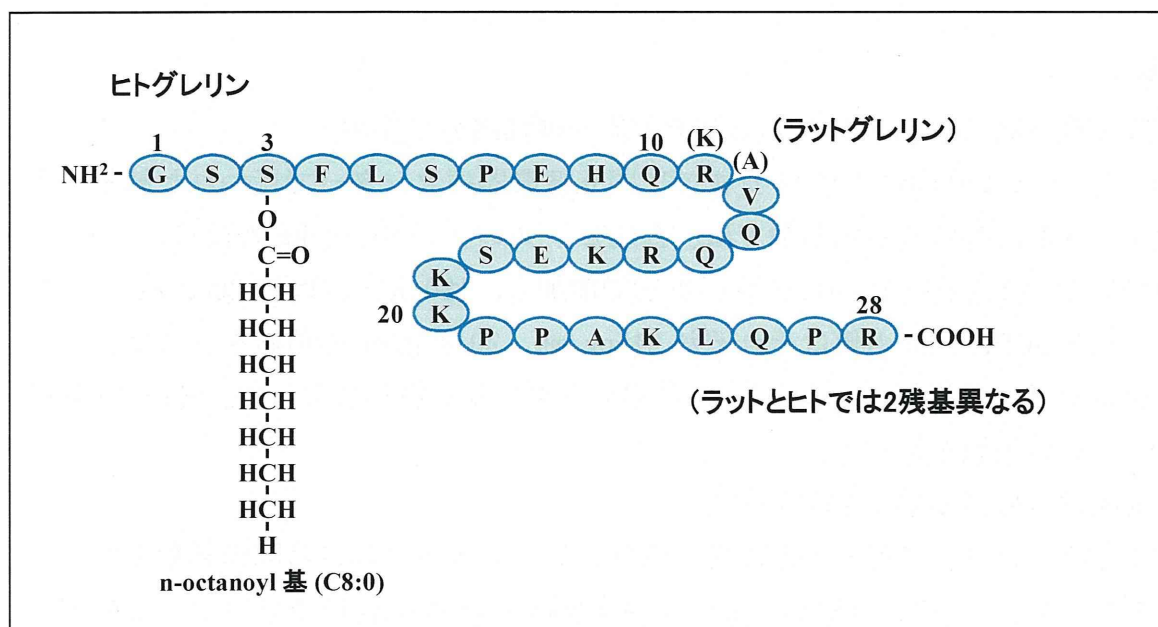
一般名 (和) 合成ヒトグレリン (英) synthetic human ghrelin

分子式



分子量 3,343

28 個のアミノ酸からなり、3 番目のセリン残基が脂肪酸(n-オクタン酸)でアシル化された特徴的構造を持つ。



5.2 基礎試験

① 薬効薬理 (GH 分泌刺激作用およびその他の神経分泌作用)

ラット培養下垂体細胞において、合成ラットグレリン（ヒトグレリンの Arg¹¹-Val¹² が LyS¹¹-Ala¹² に置換）は、GHRH と同等の GH 分泌刺激作用を有していた（EC₅₀ = 2.1nM）。グレリンは 10 μM の濃度においても ACTH、FSH、LH、PRL および TSH の分泌に影響を及ぼさなかった。雄性ラットにおいて合成ラットグレリン（10 μg iv）は 5-10 分後に 140ng/mL 程度の GH の頂値をもたらした。また、この in vivo の系においても合成ラットグレリンは他の下垂体前葉ホルモンの分泌に影響を及ぼさなかった。

② 毒性

サントリー株式会社（現アスピオファーマ株式会社）で 2000 年 3 月 21 日より同年 10 月 2 日にかけて行われたグレリンの毒性試験では、1 群 5 例の Crj:CD (SD) IGS ラットにラットグレリンを 10 及び 50 μg/kg、2 週間反復静脈内投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、飲水量測定、尿検査、血液及び血液生化学的検査、骨髄検査、病理学的検査および BrdU 取り込みによる DNA 合成検査を行い、ラットグレリンの in vivo における生化学的作用を検討した。その結果、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、飲水量測定、尿検査、血液及び血液生化学的検査、骨髄検査、病理学的検査および BrdU 取り込みによる DNA 合成検査で、ラットグレリン投与による影響は認められなかった。以上の結果から、本試験条件下では、ラットグレリンの 10 及び 50 μg/kg 投与を 2 週間反復静脈内投与しても、明らかな毒性は認められなかった。

5.3 臨床試験

① 薬効薬理（GH 分泌刺激作用およびその他の神経内分泌作用）

2001 年 1 月 17 日より同年 4 月 11 日までに国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア 6 名における臨床試験では、合成ヒトグレリン 10 μg/kg の投与によって、血清 GH は 30 分後に約 80ng/mL のレベルまで増加し、120 分後には約 20ng/mL まで減少した。血中 ACTH、PRL の値はそれぞれ 215pg/mL、20.4ng/mL の頂値をとった。イタリアのグループによると、1.0 μg/kg の合成ヒトグレリン投与によって、GH は 30 分後に 92.1ng/mL の頂値を取った。

② 薬効薬理（血行動態に及ぼす作用）

国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア 6 名における臨床試験では、合成ヒトグレリン 10 μg/kg の投与によって平均動脈圧を 12mmHg 降下させた。この値はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。その際に有意な心拍数の増加は認められなかった。

③ 薬物動態

国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア 6 名における臨床試験では、合成ヒトグレリン 10 μg/kg 投与によって血中グレリン濃度は 1 分後に基礎値の約 61 倍

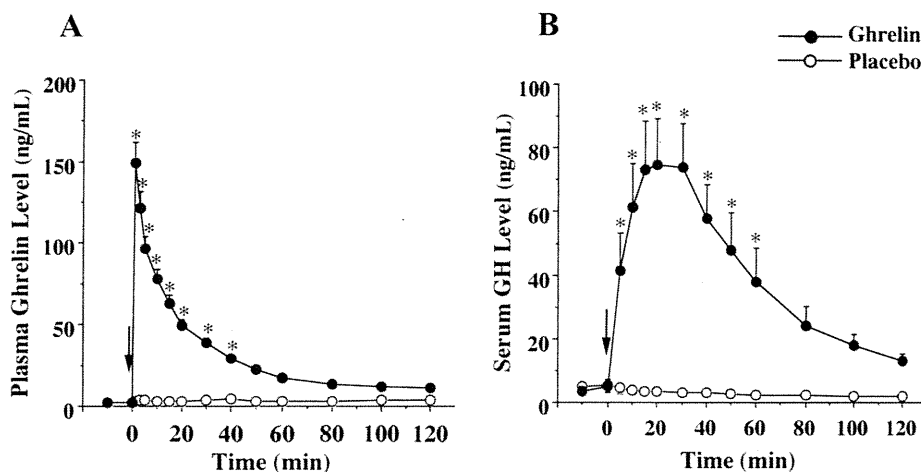
(150ng/ml) の濃度に達した。投与されたグレリンは約 10 分の半減期で急速に血中より消失し、120 分後にはほぼ基礎値のレベルにまで低下していた。

④ 毒性

これまでの臨床研究では、グレリンの静脈内投与によって、軽度の熱感や腸蠕動の亢進を数分自覚したのみで、その他に特記すべき自覚症状および他覚症状は認められなかった。これまでに、慢性心不全患者、慢性閉塞性肺疾患患者、高齢者股関節置換術、神経性食欲不振症、慢性下気道感染症など多彩な疾患に対して反復投与試験が行われているが、特記すべき有害事象は認められていない。

グレリンの生理作用のまとめ

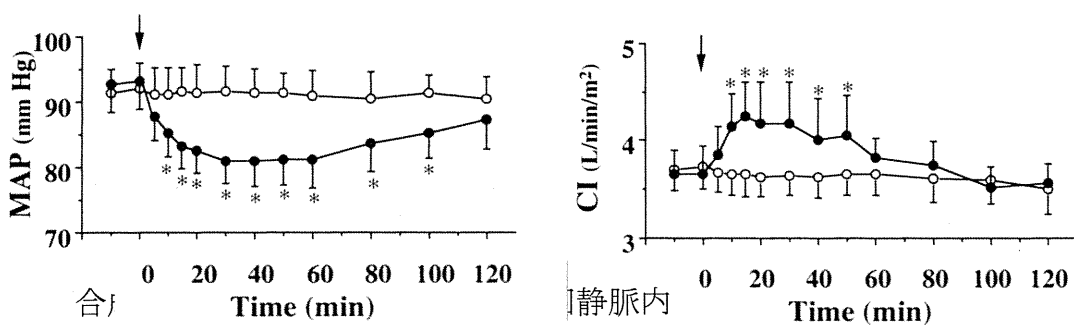
① 成長ホルモン分泌促進



(A) 合成ヒトグレリン 10 μg/kg の単回静脈内投与後の血中グレリン濃度

(B) 合成ヒトグレリン 10 μg/kg の単回静脈内投与後の血清 GH 濃度

② 血管拡張・心拍出量増加



③ 交感神経抑制

- ④ 心筋細胞、血管内皮細胞のアポトーシス抑制
- ⑤ 摂食促進
- ⑥ エネルギー代謝改善
- ⑦ 抗炎症

なお②から⑦は成長ホルモンを介さないグレリン独自の作用である。

6. 試験方法

6.1 試験デザイン

単群での対照を置かない薬剤投与による安全性の確認のための介入試験

6.2 適格性の確認

試験担当医は、登録に先立ち研究協力候補者が選択基準を満たしているか、除外基準に抵触していないか確認し、適格性の確認後登録用紙に必要事項を記入し登録を行う。

6.3 登録および割り付け手順

登録は研究協力者から文書で同意を得たことを確認の上で登録する。

6.4 試験薬、投与量および投与方法

試料（グレリン）は（株）ペプチド研究所から購入する。（純度 90%以上、TFA 塩、GMP グレード）

6.4.1 試験薬

①一般名：（和）合成ヒトグレリン （英）synthetic human ghrelin

剤形：グレリン注射液（200 μ g/2mL/バイアル）

貯蔵：遮光し、-20℃に保存（薬剤部にて施錠できる冷凍庫に保存する）

②製造方法と無菌試験

合成ヒトグレリンは株式会社ペプチド研究所で合成されたものを原末として購入する。慶應義塾大学病院薬剤部でその純度を確認し、必要な場合はさらに再精製の過程を加える。慶應義塾大学病院薬剤部にてこれを秤量し、3.75%マンニトール溶液に溶解後、フィルターにて濾過して無菌化し、バイアル詰めにし、製剤化する。ロットが異なるごとに薬剤部にて純度を確認を、エンドトキシン試験、無菌試験を外部委託により行う。異物検査に合格したものにラベルを貼付する。

③調剤方法

使用直前に、凍結試験薬を室温にて融解した後、使用量を総量 20mL の生理食塩水に希

積して調製する。

④臨床試験薬の純度

ヒトグレリンは 99.4%程度の純度で合成されている。

⑤臨床試験薬の安定性

3.75%マンニトール溶液に溶解した合成ヒトグレリン (100 μ g/ml) を 50ml ずつポリプロピレンチューブに分注し、室温にて静置し、0、2、4、6、8、12 時間放置後のサンプルを逆相 HPLC にて展開し、210nm の吸光度を測定した。実験開始時 (0 時間) の吸光度を 100%としたときの各時間経過後の吸光度を示す (des-acyl グレリンは検出されなかった)。

hr	0	2	4	6	8	12
%	100	90	95	94	94	90

以上のことより、グレリン製剤の安定性は少なくとも室温で 12 時間以内は安定であり、実用上問題ないと考えられた。

また既に国立循環器病研究センター研究所ではグレリンの臨床研究を施行しており、本研究施行に際し指導及び助言を頂く。

6.4.2 投与量

適格性が確認され、文書による同意取得が行われた研究協力者にグレリン 3 μ g/kg 体重を入院の上シリンジポンプを用いて静注にて投与する。

入院の上、1 日のみ朝食前にグレリン注射液 (200 μ g/2ml/バイアル) 必要量を生理食塩水に溶解して 3 μ g/kg 体重に調整し、シリンジポンプを用いて 30 分で静注にて投与する。

京都大学医学部探索医療センター・グレリン創薬プロジェクトにおいては、健常人にグレリンを静脈内投与した際の安全性、体内動態、薬理作用を検討し、重篤な有害事象を発生しないことを確認し報告している (Akamizu et al. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 447-55)。

この報告の中で、低用量投与群として 1 μ g/kg 体重を、高用量投与群として 5 μ g/kg 体重を投与しており、また、血液透析患者には、透析後の無尿の状態でも 12 μ g/kg 体重を投与した報告があり、有効性、安全性が示されている (Damien R. Ashby et al. Kidney International 2009; 76: 199-206)。

今回我々は腎臓病患者に対する安全性を確認するため、透析患者に対して投与報告があった量の四分の一で、健常人に対して投与された高用量よりも少ない 3 μ g/kg 体重を投与することとした。更に投与と同時に血中レベルを院内の測定システムを活用して測定することにより過剰投与を防止する。

今回用いる試料（グレリン）は基礎実験用ペプチドではなく、ヒト合成グレリンの原末（純度 90%以上、TFA 塩、GMP グレード）を（株）ペプチド研究所から購入する。

6.4.3 投与方法

グレリン 3 μ g/kg 体重をシリンジポンプを用いて 30 分で静注にて投与する。

6.5 投与期間

入院の上、グレリン 3 μ g/kg 体重を 1 回、朝食前にシリンジポンプを用いて静注にて投与する。（1 日のみ）

6.6 投与の中止

有害事象が確認された場合、協力者から中止の申し出があった場合、維持透析導入となった場合、主治医が継続が困難と判断した場合は薬剤の投与を中止し、通常の慢性腎臓病の治療に準じて治療の継続を行う。

6.7 併用薬など

試験期間中は医学的に必要と認められる他の薬剤は投与可能である。

7. 検査・観察

7.1 研究協力者背景

性別、年齢、生年月日、身長、体重、慢性腎臓病原疾患名、罹病期間、現病歴、家族歴、合併症、既往歴、喫煙歴、過敏症素因（薬剤アレルギーなど）、併用薬を調査する。

7.2 検査および評価項目

身体計測：身長、体重、腹囲、上腕三頭筋囲、上腕三頭筋皮下脂肪厚

血液・尿検査：血液検査（1 回当たり末梢静脈血 10ml）、尿検査（1 回当たり 10ml）

グレリン投与後の体内血中濃度の測定は、入院時に 1 回のみ行う。グレリン投与直前、1 分後、5 分後、10 分後、20 分後、30 分後、40 分後、50 分後、60 分後、90 分後、120 分後、180 分後、の合計 12 回の採血により行う。採血は、第一回目の採血時にサーフローを挿入して行い、採血後にヘパリン生理食塩水を採血チューブに充填しヘパロッ

クする。以降はそこからシリンジを用いて血液を採取する（1回当たり末梢静脈血 10ml）。穿刺は1回のみ。検体は慶應義塾大学病院内で東ソーの自動 ELISA 測定装置を用いて行う。

尿検査は、1回当たり 10ml で、グレリン投与直前、60 分後、120 分後、180 分後の計 4 回行う。

生理機能検査、画像検査：心電図、胸部レントゲン、心エコー（登録時）

7.3 検査スケジュール

身体計測：身長、体重、腹囲、上腕三頭筋囲、上腕三頭筋皮下脂肪厚を試験開始前、入院投薬時、外来受診時に測定する。

血液・尿検査：血液検査（1回当たり末梢静脈血 10ml）を投与直前、1、5、10、20、30、40、50、60、90、120、180 分後の 1 2 回、尿検査（1回当たり 10ml）を投与直前、60、120、180 分後の 4 回施行する。

生理機能検査、画像検査：心電図、胸部レントゲン、心エコーを試験開始前登録時に施行する。

	試験開始前	入院投薬時
身体計測	○	○
血液、尿検査	○	○
生理機能・画像検査	○	

7.4 血液・尿検査項目

グレリン投与後の体内血中濃度の経時的変化

血液生化学検査：末梢血、総蛋白、血清アルブミン、プレアルブミン、BUN、血清クレアチニン、血清シスタチン C、GOT、GPT、LDH、アミラーゼ、コリンエステラーゼ、空腹時血糖、血清脂質、HOMA-IR、酸化 LDL、ナトリウム、カリウム、クロール、空腹時インスリン、グレリン血中濃度

尿検査：随時尿の尿中蛋白、尿中 NAG、尿中 β 2M、尿中 α 1 ミクログロブリン、尿中 8-ヒドロキシ-2 デオキシグアノシン (9-OH₂DG)、尿中イソプロスタン (15-Isoprostane F₂)、尿クレアチニン

7.5 有害事象・副作用

試験中新たに発現、増悪した有害事象・副作用がないか定期的に観察する。

8. 評価内容

8.1 主要評価項目

グレリン血中濃度の経時的変化

8.2 副次評価項目

身体計測：体重、BMI、体脂肪量、腹囲、上腕三頭筋囲、上腕三頭筋皮下脂肪厚

腎機能：血清クレアチニン、尿中蛋白、尿中NAG、尿中 β 2M、尿中 α 1ミクログロブリン、尿クレアチニン、eGFRの変化率

代謝マーカー：空腹時血糖、血清脂質、空腹時インスリン、HOMA-IR

酸化ストレスマーカー：尿中8-ヒドロキシ-2-デオキシグアノシン(9-OH₂DG)、尿中イソプロスタナン(15-Isoprostane F₂)、酸化LDL

栄養状態：血清アルブミン、プレアルブミン、コリンエステラーゼ

グレリン投与による副作用(腸管運動亢進、腹部違和感、下痢、顔面紅潮、不眠など)の発現率

8.3 有害事象の定義・基準

有害事象の定義

(1) 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは次の場合を指す

①有害事象による死亡

②死亡につながる恐れ(有害事象発生時に患者が死の危険にさらされた場合であり、症状がもっと重症であったら死亡に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない)

③永続的または顕著な障害もしくは機能不全

④有害事象の治療のための入院または入院期間の延長(有害事象に関連した検査を行うための入院または入院期間の延長は含まない)

⑤上記①～④の結果に至らぬように処置を必要とした重大な事象等(障害の恐れも含む)

⑥後世代における先天性の疾病または異常(妊娠前または妊娠中の当該市販後臨床試験薬の暴露による出生児の異常)

(2) 重篤でない有害事象

重篤でない有害事象とは、重篤な有害事象の定義に該当しないものをいう。

8.4 有害事象の評価

入院中、外来診察時の問診にて有害事象の調査をする。

(1) 発生日

有害事象の認められた日とする。ただし、無症候性の合併症・偶発症については診断が確定した日とする。

(2) 重篤度（3分類）

重篤度については次のように分類する。

- ①軽微：症状が軽く容易に治癒するもの
- ②軽微でない（中等度）：重篤でなく、軽微でないもの
- ③重篤：8.3（1）に定義された重篤な有害事象に該当する場合

(3) 転帰

有害事象の経過については次のように分類する。

- ①回復：症状、所見の消失あるいは回復
検査値の正常化あるいは投与前値への回復
- ②軽快：程度が1段階以上軽減したものあるいは軽度の症状、所見がほぼ消失ないしは検査値が投与前付近へ回復したもの
- ③未回復：症状、所見や検査値に変化がない
観察できた期間の最後の日追跡データが発見時の程度より悪化した場合
不可逆性の先天異常
死亡例で、当該有害事象が直接の死亡原因でない場合で、当該有害事象が未回復のまま死亡した場合
- ④回復したが後遺症あり：症状、所見の一部が回復したが、症状所見の一部が後遺症として認められた場合
- ⑤死亡：死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められる場合
なお、「直接の関連性が認められる」とは、当該有害事象が死亡の原因になった、または当該有害事象が明らかに死亡に寄与したことを指す。なお、同一症例でみられた直接の死亡原因でないと判定（判断、推定）される有害事象の転帰については死亡したとはしない。
- ⑥不明：転院、転居などにより、試験薬投与中または投与終了直後の試験実施計画書に記載されている追跡が不可能となったもの。

(4) 転帰日

試験薬投与中または終了後に回復、軽快、未回復、回復したが後遺症がある、あるいは死亡した日を記載する。また、転帰日が正確に記載できない場合は転帰の内容を確認・判定した日とする。

(5) 試験薬との因果関係（4分類）

①明らかに関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ下記のいずれかに該当する場合

- ・偶然の再投与により、同様の所見を認める場合
- ・薬剤感受性試験（皮膚テストなど）陽性の場合
- ・体液、血液内濃度測定により中毒量であることが認められる場合

②多分関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等当該試験薬以外の要因がほぼ除外される場合

③関連があるかもしれない

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該試験薬による可能性も除外できない場合

④関連なし

時間的に相関関係がないと考えられる場合。原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因によると考えられる場合

8.5 症例報告書への記載事項

試験期間中に新たな有害事象が発生した場合には、症例報告書の有害事象記入欄にその内容、程度、発生日、処置（試験薬の中止・継続・投与終了・休薬および有害事象に対する治療内容）、転帰（回復・軽快・未回復・回復したが後遺症あり・死亡・不明）、転帰日を記入するとともに、試験との因果関係を前項の「有害事象の評価方法および基準」により判定する。

9. 試験の安全性の確保

9.1 研究協力者の安全を確保するための事項

担当医師は、研究協力者が試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い、研究協力者の安全確保に留意する。

有害事象の発現に際しては必要に応じて適切な処置を施し、研究協力者の安全性の確保に留意し、その原因究明に努める。試験の継続が難しい場合は試験終了とするが、原則として追跡調査を実施する。

9.2 有害事象等が発現した時の処置

- (1) 有害事象の発現に際しては必要に応じて適切な処置を施し、研究協力者の安全性

の確保に留意し、その原因究明に努める。

- (2) 研究協力者の試験参加中およびその後を通じ、試験に関連した臨床上問題となる重篤な有害事象に対して十分な医療措置を行う。
- (3) 重篤な有害事象が認められた場合には試験薬との関連性の有無に関わらず、速やかに研究事務局を通じて安全モニタリング委員会に報告する。
安全モニタリング委員会は有害事象の評価に基づき、試験の妥当性を検討し、継続が適当でないと判断した場合は早期終了を勧告することができる。
- (4) 重篤な有害事象が発生していない場合でも最低1年に1回安全モニタリング委員会に状況を報告し、安全性を確認する。

10. 試験薬の投与についての中止基準およびその手順

以下の場合には投薬を中止する。

- ・投与中止を要する有害事象の発生が疑われた場合
- ・研究協力者が協力の中止を希望した場合

11. 来院しなかった研究協力者への対応

外来来院予定日に受診しなかった研究協力者には電話にて連絡をとり、体調面での異常の有無を確認し、来院を促す。

12. 試験実施期間

2013年4月～2013年10月

(登録期間：2013年4月～2013年7月)

13. 倫理的配慮

13.1 遵守すべき諸規則

- ・臨床試験の倫理指針（厚生労働省）
- ・World Medical Association 倫理ガイドライン(Declaration of Helsinki, 1964 and Declaration of Tokyo 1975, revised 1983)

13.2 同意取得に関する事項

研究協力者には試験の目的、方法などを口頭および文書で説明し、書面にて研究への参加の同意を得る。

13.2.1 説明用文書・同意書の作成

研究責任者が作成し、大学倫理委員会が承認する。