

4.2 用量漸増の方法及び妥当性

【用量漸増フロー】

1 症例 0.1mg/kg

↓

2 症例 0.3mg/kg

↓

3 症例 1.0 mg/kg

5. 対象患者

5.1 選択基準

1. 治験参加に自由意思による文書同意（代諾者も含む）が得られた患者。
2. 年齢 12 歳以上で 85 歳未満のプリオン病と診断（確実例及びほぼ確実例）された患者。

【設定根拠】

1. GCP に基づき、適切なインフォームドコンセントによる適切な同意を得るため。
2. 満 12 歳以上とし、上限は、本治験の対象疾患が高齢者に多いことを勘案し安全性を考慮した上で、85 歳未満と設定した。
3. 本治験の対象疾患であるため。
4. 4 ヶ月以上の生存が見込まれる患者

5.2 除外基準

1. 昏睡状態を有する場合。
2. 終末期を迎えた場合。
3. 抗プリオン治療を受けて 8 週間以内の場合。
4. その他、担当医が不相当と認めた場合。

【設定根拠】

1. 本治験の評価結果に影響を与える因子として考えられるため設定した。
2. 被験者の安全性確保のため設定した。
3. 上記以外の項目で、本治験の被験者として、治験責任（分担）医師が不適切と判断した者を除外することとした。
4. 被験者の安全性確保のため設定した。

6. 治験薬

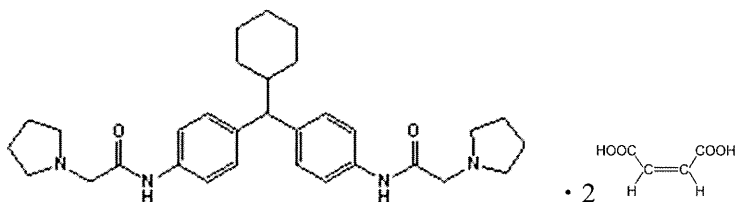
6.1 治験薬

本治験に用いる治験薬の名称及び規格を以下に要約した。

- ・ 治験薬名 : P092 注射剤 (仮)
- ・ 製造者 : 富士薬品工業株式会社
- ・ 製剤 : P092 の組成は以下のとおりである。

凍結乾燥 P092 マレイン酸塩	:	mg
(日局第 16 局)	:	mg
塩化ナトリウム (日局)	:	mg
無水リン酸一水素ナトリウム (薬添規)	:	mg
リン酸二水素カリウム (日局)	:	mg
- ・ 有効期限 : 治験薬ラベルに記載
- ・ 外観 : 白色の粉末 (調整後 白色の溶液)
- ・ 保存条件 : 冷蔵 (5±3℃) にて治験薬調整時まで保存する。

6.1.1 P092 マレイン酸塩の構造



化学名 : N,N'-((Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene)bis(2-(1-pyrrolidin)acetamide) Dimaleate
示性式 : $C_{37}H_{42}N_4O_2 \cdot 2C_4H_4O_4$

6.1.2 P092 マレイン酸塩の調整(注射剤の場合)

凍結乾燥品を用時 1 バイアル当たり 1 mL の注射用水 (日局) で溶解する。

適宜、生理食塩水にて投与液量を調整し、必要溶解液量を投与する。その際に他の注射剤等とは混合しないこと。調整後は被験者への投与まで、氷上または冷蔵庫にて保管し、6 時間以内に投与する。(詳細は手順書参照)

〈適用上の注意〉

1) 調製用の注射筒と注射針

溶解液 (注射用蒸留水 (日局)) の添加には、2.5 mL 注射筒と 20G 注射針を使用する。

また、調整後の採取には、10 mL 注射筒と 20G 注射針を用いること。

2) 投与経路

P092 は静脈内投与としてのみ用い、その他の経路からは投与しないこと。

6.1.3 P092 マレイン酸塩の品質試験

以下の P092 の品質試験を引き抜き検査で予め実施する。想定される原薬、製剤の試験項目は以下のとおりである。日本薬局方に準じる。

1. 性状：本品は、白色の粉末である。
2. 確認試験：本品のスペクトルと標準品のスペクトルを比較する時、同様の吸収強度を認める。
3. 定量：99%以上（非水滴定）
4. pH：3.5～5.0
4. 無菌試験：適合
5. マイコプラズマ：適合
6. エンドトキシン：0.5 ～ 2λの範囲

6.1.4 治験薬投与時の注意

P092 を注射する際に、アナフィラキシーと考えられる症状が出現した場合には、出現症状にあわせて、早期エピネフリン筋注（ボスミン注® 0.01 mg/kg を大腿外側広筋又は腕三角筋に筋注）、抗ヒスタミン薬投与、気管支拡張薬吸入・点滴、ステロイド薬投与、酸素投与、補液等を行う。

6.2 治験薬の包装及び表示

6.2.1 P092 マレイン酸塩の包装及び表示（後日記載）。

6.3 治験薬の保管

6.3.1 P092 マレイン酸塩

凍結乾燥品のバイアルを密栓した状態で $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ の条件で冷蔵保存される。

6.3.2 調整後 P092 マレイン酸塩

調整後に P092 は、投与直前まで注射用シリンジ内に入れた状態で、被験者への投与時まで、氷上または冷蔵庫内で 4 度前後の条件で保存し、調整後 6 時間以内に投与する。

6.4 治験薬の管理

自ら治験を実施する者は、治験薬提供者より治験薬の提供を受けた後、治験薬管理者に治験薬の保管を依頼する。治験薬の管理・回収は、「治験薬管理手順書」に従うものとする。

7. 治験方法

7.1 治験の方法

本治験では表 5 に示す通り、P092 を週 1 回投与を 4 週間行い、4 週間休薬する。この治療を 1 Cycle とし、3Cycle 行い、安全性は治験期間中を通じて評価を行う。

また、投与継続が困難と考えられる有害事象が発現した場合などは、再投与を最大 1 週間延期することが出来ることとするが、中止または終了した被験者への本治験薬の再投与は行わない。

【設定根拠】

本治験薬のこれまでに実施した非臨床試験の成績から設定した。ラットに 1mg/kg 静脈内投与すると脳への移行は、1 週間後 100ng/ml であり、4 週間投与後 400ng/ml となる。P092 の IC₅₀ は 200ng/ml であることより、十分な有効性が得られる条件にて安全性が評価できるよう設定した。

7.2 治験参加期間

7.3 症例の登録

症例登録は以下の手順にて行う。

- (1) 治験責任（分担）医師は被験者本人（代諾者）から文書による同意を取得後、被験者識別コードを付与する。
- (2) 被験者識別コードを付与した被験者について、適格性を判断するためにスクリーニング検査を実施する。
- (3) 治験責任（分担）医師は、スクリーニング検査終了後「症例登録票」に必要事項を記入の上、原則としてプロトコール治療開始予定日 3 日前までに治験調整医師事務局に FAX で送付する。
- (4) 「症例登録の手順」を参照にして、治験調整事務局は「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。FAX の受領翌日までに「症例登録確認票」を治験責任（分担）医師に FAX し、適格性確認の結果を知らせる。
- (5) 治験責任（分担）医師は送付した「症例登録票」及び受領した「症例登録確認票」を診療録と共に保管する。

なお、症例登録の詳細、治験の中止及び中断時の手順は「症例登録に関する手順書」に従う。

7.4 投与量及び投与方法

7.4.1 投与量

5mg, 15mg および 50mg/body の 3 用量とする。

【設定根拠】

非臨床試験の結果から投与可能な最大容量を総合的に勘案し設定した。

7.4.2 投与方法

凍結乾燥剤のバイアルに注射用生理塩水を添加し、溶解させたのち、500ml 輸液バッグに加え、約 1 時間で点滴静注を行う。

(投与時の注意) 投与部位における血管硬化に注意すること。

【設定根拠】

評価を適切に行うため、非臨床試験成績及び本治験における 1 被験者あたりの 1 日投与量を勘案し設定した。

8. 観察・検査・調査項目及び実施期間

治験責任(分担)医師は、被験者から同意を取得した後、以下に記載されている検査・観察項目を規定された日程で実施する。治験責任医師は、被験者の選択基準・除外基準に基づき、被験者の適否を総合的に判断し、その結果を症例報告書に記載する。

8.1 患者背景

治験開始時に次の項目について調査し、症例報告書に記載する。

- ・ 被験者背景：年齢(生年月日)、性別、被験者識別コード
- ・ 被験者の同意：同意取得年月日
- ・ 原疾患：診断日、診断方法、臨床病期
- ・ 原疾患の治療歴：治験薬投与までに使用した治療薬の名称と開始時期
- ・ 既往歴(治験薬投与までに治癒している事象)：有・無 有の場合、その疾患名
- ・ 合併症(治験薬投与時点で未回復の事象)：有・無 有の場合、その疾患名

8.2 治験期間中の観察・検査・調査

8.2.1 診察・問診

8.2.2 身長・体重

スクリーニング時に「身長」、「体重」を測定する。

8.2.3 妊娠検査 (β -HCG)

女性の場合、スクリーニング時に妊娠の有無を確認する。ただし、以下の場合は、妊娠検査の適用から除外する。

- ・閉経後（他の医学的理由を伴わずに、最終月経から 1 年以上経過している女性）
- ・子宮全摘出、卵巣摘出等の手術歴を有する女性
- ・外科的避妊を受けた女性

8.2.4 バイタルサイン

スクリーニング、治験薬投与後、中止時に「体温」、「血圧」、「脈拍」を測定する。

※： 治験薬投与前後に実施する。

8.2.5 Prion Disease Rating Scale

各項目をそれぞれスコア化して、全合計が 14 以下の場合をプリオン病の疑いありとする。Prion Disease Rating Scale¹²⁾。

8.2.6 Performance Status

スクリーニング、治験終了時および中止時に治験責任（分担）医師は、被験者の一般全身状態を判定する。判定基準は「ECOG の Performance Status (PS)」を用いる。

8.2.7 臨床検査

スクリーニング、中止時に以下の項目を実施する。なお、スクリーニングについては、同意取得前であっても治験薬投与 21 日前以内であれば、最新の測定値で代用可とする。

血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分類、血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP

血液生化学的検査：総たん白、アルブミン、グロブリン、TTT、ZTT、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LAP、ChE、LDH、A/G 比、BUN、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、空腹時血糖、アミラーゼ、CRP、血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg)、ハプトグロビン

尿検査：たん白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣、pH、ヘモグロビン、尿中クレアチニン

8.2.8 プリオン蛋白遺伝子検査

プリオン病を確認するため、血液中の白血球を用いてプリオン蛋白遺伝子検査を行う。なお、検体の採取及び保存方法については別途定める手順書に従うものとする。

8.2.9 心電図

スクリーニング時に 12 誘導心電図を実施する。その測定結果より、治験責任（分担）医師は、「正常」、「臨床的意義がない異常」、「臨床的意義がある異常」を判定する。

なお、試験中、終了時、手術時/中止時については、医学的に必要と判断した場合のみ実施する。

8.2.10 胸部 X 線検査

スクリーニング、試験中、試験終了時/中止時に胸部 X 線検査を実施する。

8.2.11 MRI

投与前検査、試験中、試験終了時/中止時に実施する。

MRI 拡散強調画像(DWI:diffusion-weighted image)や FAIR 画像(fluid-attenuated inversion recovery)のうち最も正確で、再現性のある測定値が得られる方法を用いて実施する。なお、スクリーニング時の結果をベースラインとし、治療期間を通して同一の測定方法を用いる。

8.2.12 脳脊髄液および尿中プリオン蛋白のモニタリング

以下の項目を測定する。なお、検体及び保存方法については別途定める手順書に従うものとする。

採取ポイントは、投与前検査、試験中、手術時/中止時とする。

- (1) 総タウ蛋白
- (2) 14-3-3 蛋白
- (3) 神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
- (4) 異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})

8.2.13 有害事象

治験薬投与開始日から、治験終了/中止時までには発生したすべての有害事象について調査し、症例報告書に記載する。

8.2.14 併用薬/併用療法

治験期間中に使用した併用薬/併用療法について、以下の内容を調査しその内容を症例報告書に記載する。なお、治験期間中とは、治験薬投与開始日から、中止時および 3Cycle 終了時までとする。

- ・薬剤名
- ・投与経路
- ・投与量
- ・開始年月日

- ・ 終了年月日
- ・ 適応理由（合併症治療、有害事象治療、その他）

試験の種類：オープンラベル試験

表 5 治験の観察、検査項目

項	休薬・ 前観察期 間	投薬 開始日	投 薬 期 間					投与8週後 (終了時) または中止時	4W wash out後
			投与 1週後	投与 2週後	投与 3週後	投与 4週後	終了 (中止) 4週後		
時 期	2~4週前	0週							
受 診	○	○	○	○	○	○	○	○	
同 意 取 得	○								
患者背景の確認	○								
治 験 薬 投 与		○	○	○	○				
自他覚症状の確認	○	○	●	●	●	○	○	○	
有害事象の観察		○	●	●	●	○	○	○	
血圧測定(座・臥)	○	○	●	●	●	○	○	○	
脈 拍 測 定	○	○	●	●	●	○	○	○	
体 重 測 定	○	○	●				○		
臨床検査	血液学的検査 ¹⁾	○	○	●	●	●	○	○	○
	血液生化学検査 ²⁾	○	○	●	●	●	○	○	○
	尿 検 査 ³⁾	○	○	●	●	●	○	○	○
胸 部 X 線 検 査	○						○		
心 電 図 検 査	○		●	●	●	○	○	○	
脳 波 検 査	○		●	●	●	○	○	○	

試験の種類：オープンラベル試験

脳脊髄液中プリオン蛋白質測定	○	○	●	●	●	○	○	○
尿中プリオン量測定	○		●	●	●	○	○	○
M R 測 定	○					●	●	

○印は試験薬投与開始前に行う項目 ●印は試験薬投与開始後に行う項目

8.3 治験スケジュール

8.3.1 スクリーニング

同意取得後、初回の P092 マレイン酸塩投与 3 週間前までに、以下のスクリーニング検査及び評価を行う。

- (1) 被験者背景：年齢（生年月日）、性別、被験者識別コード、原疾患（診断日、診断方法、臨床病期）、原疾患の治療歴、既往歴、合併症
- (2) 診察・問診：一般症状、全身外観、皮膚症状（投与部位の皮膚状態を含む）等
- (3) 脳波および画像診断：MRI 拡散強調画像
- (4) バイタルサイン：体温、血圧、脈拍
- (5) 身長・体重
- (6) Performance Status (PS)
- (7) 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分類、血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP
- (8) 血液生化学的検査：総たん白、アルブミン、グロブリン、TTT、ZTT、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、 γ -GTP、Al-P、LAP、ChE、LDH、A/G 比、BUN、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、空腹時血糖、アミラーゼ、CRP、血清電解質（Na, K, Cl, Ca, Mg）、ハプトグロビン
- (9) 尿検査：たん白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣、pH、ヘモグロビン、尿中クレアチニン
- (10) プリオン蛋白遺伝子検査：尿中及び髄液
- (11) HIV1,2 抗体検査
- (12) HBV 検査：HBe 抗原
- (13) HCV 検査：HCVmRNA
- (14) 妊娠検査： β -HCG（女性の場合）
- (15) 心電図
- (16) 胸部 X 線検査
- (17) 脳脊髄液および尿中プリオン蛋白モニタリング
- (18) Quick 検査¹³⁾
- (19) PMCA 検査¹⁴⁾
- (20) Nasal blushing 検査¹⁵⁾

8.3.2 投与前検査

被験者登録後、初回の治験薬投与前日までに以下を行う。

- 1) 脳脊髄液および尿中プリオン蛋白モニタリング

- 1)総タウ蛋白
- 2)14-3-3 蛋白
- 3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
- 4)異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})
- 5)Quick
- 6)PMCA
- 7)Nasal brushing

8.3.3 投与および投与後の検査

投与日、投与 7 日、投与 14 日および投与終了時に検査する。

(1) 治験薬投与日

- 1) P092 投与
- 2) 診察・問診
- 3) バイタルサイン：体温、血圧、脈拍（治験薬投与前後に実施する）
- 4) 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分類、血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP
- 5) 血液生化学的検査：総たん白、アルブミン、グロブリン、TTT、ZTT、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、 γ -GTP、Al-P、LAP、ChE、LDH、A/G 比、BUN、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、空腹時血糖、アミラーゼ、CRP、血清電解質（Na, K, Cl, Ca, Mg）、ハプトグロビン
- 6) 尿検査：たん白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣、pH、ヘモグロビン、尿中クレアチニン
- 7) 脳脊髄液プリオン蛋白のモニタリング：
 - 1)総タウ蛋白
 - 2)14-3-3 蛋白
 - 3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
 - 4)異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})
 - 5)Quick
 - 6)PMCA
 - 7)Nasal brushing
- 8) 心電図（医学的に必要と判断された場合のみ実施する）
- 9) 有害事象

(2) Day7±1

- 1) 診察・問診（必要と判断した場合のみ実施する）
- 2) 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、

- 白血球分類, 血小板数, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP
- 3) 血液生化学的検査：総たん白, アルブミン, グロブリン, TTT, ZTT,
総ビリルビン, 直接ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LAP,
ChE, LDH, A/G 比, BUN, クレアチニン, 尿酸,
総コレステロール, 空腹時血糖, アミラーゼ, CRP,
血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg), ハプトグロビン
- 4) 尿検査：たん白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, ヘモグロビン,
尿中クレアチニン
- 5) 脳脊髄液プリオン蛋白のモニタリング：
1) 総タウ蛋白
2) 14-3-3 蛋白
3) 神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
4) 異常プリオン蛋白(PrPSc)
5) Quick
6) PMCA
7) Nasal brushing
- 5) 心電図 (医学的に必要と判断された場合のみ実施する)
- 6) 有害事象
- (3) Day14、Day28 \pm 2
- 1) P092 投与
- 2) 診察・問診
- 3) バイタルサイン：体温、血圧、脈拍 (治験薬投与前後に実施する)
- 4) 血液学的検査：赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類,
血小板数, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP
- 5) 血液生化学的検査：総たん白, アルブミン, グロブリン, TTT, ZTT, 総ビリルビン,
直接ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LAP, ChE, LDH, A/G 比, BUN, クレアチ
ニン, 尿酸, 総コレステロール, 空腹時血糖, アミラーゼ, CRP, 血清電解質 (Na,
K, Cl, Ca, Mg), ハプトグロビン
- 6) 尿検査：たん白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, ヘモグロビン, 尿中クレアチ
ニン
- 7) 脳脊髄液および尿中プリオン蛋白のモニタリング：
1) 総タウ蛋白
2) 14-3-3 蛋白
3) 神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
4) 異常プリオン蛋白(PrPSc)
5) Quick

- 6)PMCA
- 7)Nasal brushing
- 4) 心電図（医学的に必要と判断された場合のみ実施する）
- 5) 有害事象
- (4) Day48±1（次回治験薬投与前まで）
 - 1) 診察・問診（必要と判断した場合のみ実施する）
 - 2) 血液学的検査：赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP
 - 3) 血液生化学的検査：総たん白, アルブミン, グロブリン, TTT, ZTT, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LAP, ChE, LDH, A/G 比, BUN, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 空腹時血糖, アミラーゼ, CRP, 血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg), ハプトグロビン
 - 4) 尿検査：たん白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, ヘモグロビン, 尿中クレアチニン
 - 5) 心電図（医学的に必要と判断された場合のみ実施する）
 - 6) 脳脊髄液および尿中プリオン蛋白のモニタリング
 - 1)総タウ蛋白
 - 2)14-3-3 蛋白
 - 3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
 - 4)異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})
 - 5)Quick
 - 6)PMCA
 - 7)Nasal brushing
 - 7) 有害事象

8.3.4 中止時

- (1) 診察・問診
- (2) バイタルサイン：体温、血圧、脈拍
- (3) 臨床病期
- (4) Performance Status (PS)
- (5) 血液学的検査：赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP
- (6) 血液生化学的検査：総たん白, アルブミン, グロブリン, TTT, ZTT, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LAP, ChE, LDH, A/G 比, BUN, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 空腹時血糖,

アミラーゼ, CRP, 血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg) ,
ハプトグロビン

- (7) 尿検査：たん白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, ヘモグロビン, 尿中クレアチニン
- (8) 脳脊髄液および尿中プリオンマーカー：
 - 1)総タウ蛋白
 - 2)14-3-3 蛋白
 - 3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
 - 4)異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})
 - 5)Quick
 - 6)PMCA
 - 7)Nasal brushing
- (9) 心電図 (医学的に必要と判断された場合のみ実施する)
- (10) 胸部 X 線検査
- (11) 脳波および脳画像評価：
- (12) 有害事象

9. 予想される有害事象

9.1 予想される P092 マレイン酸塩による有害事象

- 1. 局所反応： 発赤、腫脹、血管硬化が起こる可能性がある。
- 2. 全身反応： 発熱またはアレルギー症状がみられる可能性がある。
- 3. 各臓器： 見られる可能性がある。
- 4. 血液学的検査： 溶血が見られる可能性がある。
- 5. 血液生化学的検査： BUN,クレアチニン等の上昇が見られる可能性がある。
- 6. 尿検査： 潜血反応が見られる可能性がある。
- 7. P092 マレイン酸塩に対するアレルギー反応が見られる可能性がある。

9.2 予想される静脈内投与による有害事象

- 局所反応： 疼痛、発赤、水泡が見られる可能性がある。
局所麻酔に対するアレルギー反応が起こる可能性がある。

9.3 予想される有害事象の対処方法

9.3.1 局所反応

- ・ 疼痛、腫脹に対しては、必要に応じて非ステロイド系の消炎・鎮痛剤の投与を行う。それらの投与後も疼痛が持続する場合には湿布剤を使用して局所の冷却を行う。
- ・ 水疱形成については局所の二次感染を防止するため、抗生剤含有軟膏を使用して保護する。

9.3.2 全身反応

- ・ 発熱に対しては対症療法を行う。38.5℃以上の時は解熱剤を投与する。
- ・ アレルギー反応に対しては対症療法を行う。
- ・ 血液細胞の変化については、定期的に血液検査を行って早期発見し、被験者への悪影響が予見される場合には対処を行う。
- ・ 血液生化学的な反応については、定期的に血液検査を行って早期発見し、被験者への悪影響が予見される場合には対処を行う。

10. 有害事象

10.1 有害事象の定義

10.1.1 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬の投与開始から治験終了時までには生じたあらゆる好ましくない徴候・症状又は病気（臨床検査値の異常変動を含む）のことであり、治験薬との因果関係は問わない。

なお、本治験では下記の（1）～（4）は有害事象とはしない。

- (1) 同意取得後から治験薬投与までに被験者に生じたあらゆる好ましくない徴候。
- (2) 治験薬投与終了時点で未回復の疾患、症状については合併症とする。
- (3) 同意取得後から治験薬投与開始までにみられた事象については、症例報告書の既往歴/合併症の項目に記載する。
- (4) 効果不発揮による疾患の進行。ただし、疾患進行に伴う症状・徴候及び後遺症が有害事象/重篤有害事象に該当する場合には報告する。

なお、有害事象が発現した場合、以下の内容を症例報告書に記載する。

- ・ 有害事象の事象名、発現年月日、消失または転帰確認日
- ・ 転帰
- ・ 重症度
- ・ 重篤度

- ・ 治験薬の投与変更の有無
- ・ その他の処置
- ・ 因果関係

10.1.2 有害事象等に関して考慮すべき事項

- ・ 診断名と徴候・症状：
 - 1) 本治験では、治験責任（分担）医師は被験者の事象を評価し、徴候（臨床検査値の異常変動を含む）や症状が診断に含まれる場合には、可能な限り個々の徴候や症状ではなく、診断名を症例報告書に記録する。診断名としては可能な限り “Common Terminology Criteria for Adverse Events version4.0（CTCAE v4.0：有害事象共通用語基準）の有害事象名を用いる。
 - 2) 診断名が見つからない場合は、徴候や症状を事象名として症例報告書に記録する。
 - 3) 徴候や症状を含む診断名のついた有害事象及び診断名が見つからない徴候や症状は、CTCAE v4.0 の Grade に従い、あるいは治験責任（分担）医師の判断で、投与前の直近の Grade と比較して Grade が悪化したものを有害事象として扱う。
- ・ 臨床検査値：

実施医療機関の臨床検査値異常については、下記の場合、有害事象とする。

 - 1) 臨床検査値の異常により治療のための薬剤の使用、処置が必要になった場合
 - 2) 臨床検査値の異常により被験者の正常な生理的変動値域を超えた場合
 - 3) その他、治験責任（分担）医師が臨床的に問題あると判断した場合

10.2 有害事象の判定基準

10.2.1 重症度

有害事象の重症度は、CTCAE v4.0 に規定される grading に準じ判定する。CTCAE v4.0 で規定できない事象の場合、以下の通りに判定する。

- (1) 「軽度」 一過性で、被験者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度
- (2) 「中等度」 被験者の何らかの処置により治験の継続が可能である程度
- (3) 「高度」 治験の継続が不可能である程度

10.2.2 因果関係

以下の基準により判定する。

- (1) 「関連あり」

有害事象が治験薬投与により発現した可能性がある場合、即ち他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であること等から、因果関係を除外することができない場合。

- (2) 「関連なし」
有害事象発現と治験薬投与に時間的合理性等の観点から、明らかに関連なしと判断できる場合。
- (3) 「不明」
因果関係の判定が困難、または不明な場合。

10.3 有害事象の追跡調査

治験責任医師及び治験分担医師は全ての有害事象について、その因果関係（例えば治験薬か他の疾患によるものか等）を判定するための十分な情報を入手し、因果関係を判定した結果を症例報告書に記載する。さらに、有害事象又はその後遺症が持続している場合は、治験終了（中止）後も追跡調査する。追跡調査はその有害事象又は後遺症が消失するか、治験責任（分担）医師が容認し得る程度に安定するまで続けるものとする。

11. 重篤な有害事象

11.1 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、次のいずれかに該当するものをいう。

- (1) 死亡に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のため入院又は入院・加療機関の延長が必要なもの
- (4) 永続的又は重大な障害・機能不能に陥るもの
- (5) 先天異常を来すもの
- (6) その他の重大な医学的事象

死亡、生命を脅かす事象、あるいは入院を要する事象とはならなかった場合でも、被験者を危機にさらしたり、上記のいずれかの結果に至らぬよう内科的あるいは外科的処置を要すると医学的に判断される場合は重篤な有害事象とみなす。

ただし、治験開始前より予定していた手術や、検査目的のための入院については重篤な有害事象とはしない。

11.2 重篤な有害事象の報告

因果関係の有無にかかわらず、重篤な有害事象が発現した場合は、治験責任医師または治験分担医師は、被験者の安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、情報入手後24時間以内に実施医療機関の長及び治験調整医師に対してその内容を電話又はFAXにて報告し、「安全性情報取扱い手順書」に従いその後の対応を行う。

また、実施医療機関の長への文書での報告は、当該医療機関の手順、書式に従う。
なお、当該医療機関で報告様式等の定めがない場合には「重篤な有害事象に関する報告書」（統一書式:書式 12-1、12-2）及びを使用する。

12. 被験者ごとの中止基準

12.1 被験者ごとの中止基準

1. 被験者より同意撤回の申し出があった場合。
2. 被験者の都合により実施計画書を遵守した治験継続が不可能となった場合。
3. 有害事象の発現を認め、治験責任医師または治験分担医師が当該被験者についての治験の継続が困難と判断した場合。
4. 治験開始後、被験者が適格除外規準を満たしていなかったことが判明した場合。
5. その他、治験責任医師、治験分担医師が、治験の中止を適切と判断した場合。

【設定根拠】

1. 被験者への倫理的配慮のため設定した。
2. 適切な評価を実施できなくなる可能性があるため設定した。
3. 被験者への安全性における配慮のため設定した。
4. データ取得症例として不適切であるため設定した。
5. 治験責任医師及び治験分担医師が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全性確保を配慮して本治験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

12.2 被験者ごとの中止時の対応

被験者ごとの中止基準に該当した場合、その旨、治験調整医師に報告の上、当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。また、中止時における所定の検査の実施及び評価を可能な限り実施し、中止日、中止理由及びその理由とともに症例報告書に記載する。

13. 治験の終了、中止又は中断

13.1 治験の中止・中断

本治験進行中に、治験薬の安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合又はこれまでのリスク・ベネフィットの肯定的な評価が無効となった等の理由により本治験の中止・中断又は本治験実施計画書等の変更を余儀なくされた場合は、自ら治験を実施する者は速やかにその内容及び理由を治験実施医療機関の長にする。

13.2 治験の終了

- (1) 治験責任医師は治験終了後、実施医療機関の長に治験が終了した旨を文書で通知し、治験結果の概要を文書で報告する。
- (2) 実施医療機関の長は、治験責任医師が治験の終了を報告してきた場合、治験審査委員会に対しその旨を文書で通知すると共に、治験責任医師から提出された報告書に基づき治験結果の概要を報告する。

14. 統計解析

14.1 解析項目・方法

- (1) 統計解析方法
解析対象の定義、統計解析方法を以下に説明する。被験者特性、安全性及び有効性の詳細な解析内容は、別途「統計解析計画書」に記述する。特に断りがない限り、検定の有意水準は 5 %、区間推定の信頼係数は両側 95 % とする。原則として欠測値の補完は行わない。
- (2) 解析対象
安全性の解析に対しては、安全性解析対象集団を、有効性の解析に対しては有効性解析対象集団を定義する。
 - 1) 安全性解析対象集団
治験薬を 1 回でも投与された症例を安全性解析対象集団とする。
 - 2) 有効性解析対象集団
登録されたすべての症例のうち未投与例、投与後有効性未観測例を除いた集団とする。
- (3) 解析対象集団の内訳
登録例数、不適格例数、治験薬未投与例数、登録後逸脱例数、解析対象集団数、中止例数を集計する。治験薬未投与例、登録後逸脱例、中止例についてはその理由別に集計する。
被験者背景情報について記述統計量を算出する。
- (4) 被験者の背景因子
患者の人口統計的特性と検査項目等のベースライン値に関して、カテゴリ変数については症例頻度を、連続変数については記述統計量を用量群ごとに算出する。
- (5) 主要評価項目
有害事象評価
用量群別及び全体で有害事象発現例の頻度、発現率を算出する。また。器官別大分類別、有害事象の事象別に、重篤度別発現頻度と発現割合を算出する。観察され