



表5 入院期間中の検査・観察項目一覧

診察	問診、視診（皮膚状態観察含む）、触診、聴打診	
自覚症状	自覚症状	
生理学的検査	心電図* <sup>2</sup> 、血圧（収縮期及び拡張期、座位）* <sup>1</sup> 、脈拍数（座位）、体温（腋窩）	
臨床検査	血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）
	血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH、総コレステロール、中性脂肪、尿酸、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、血糖（空腹時）
	尿検査	糖定性、蛋白定性、ウロビリノゲン定性、ケトン体定性、潜血反応

\*1：5分間安静後座位にて測定

\*2：安静時仰臥位にて測定

#### 9.4.2 治験薬の同定

##### 9.4.2.1 治験薬

治験薬名：SR-0379 液

一般名：未定

アミノ酸配列：

Met-Leu-Lys-Leu-Ile-Phe-Leu-His-Arg-Leu-Lys-Arg-Met-Arg-Lys-Arg-Leu-DLys-Arg-Lys

分子量：2665.5

剤形及び含量：SR ペプチド液：SR-0379 を 0%（生理食塩水）、0.02、0.1、0.25、0.5%含有する溶液

包装形態：SR-0379 液 10mL 入りボトルを各用量ごとに個装箱に入れて提供した。

性状：白色の粉末

貯法：気密容器にて 2~8℃で遮光して保存した。

##### 9.4.2.2 治験薬の表示

ラベルには、治験用である旨、自ら治験を実施する者の氏名及び住所、治験薬コード名、製造番号、貯蔵方法、使用期限を記載した。ラベルはボトルと個装箱に表示した。

##### 9.4.2.3 本治験で用いた治験薬

本治験で用いた治験薬の製造番号及び使用期限を示す。

製造番号：Z4901

使用期限：製造日から 3 カ月（2014 年 12 月 18 日まで）

### 9.4.3 治験薬の割付方法

#### 9.4.3.1 治験薬の割付

治験責任医師又は治験分担医師は、同意取得した被験者に被験者識別コードを付与した後、スクリーニング検査を実施して適格性を確認する。治験責任医師又は治験分担医師は、Day1の入院時検査の適格性を確認した後、投与予定被験者及び予備被験者を決定し投与予定被験者について、スクリーニング検査時の被験者識別コードの番号の若い順に、連続5×5ラテン方格法により作成された割付け表に従って割付け、被験者番号「561001～561020」を付与した。但し、割付け後、被験者候補の治験薬投与前までの間、被験者の治験参加辞退等が発生した場合、予備被験者と交代することがあるとしていたが、当該事象は発生しなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者識別コード、被験者番号を症例報告書に記載した。

#### 9.4.3.1 治験薬の割付け表作成

治験薬管理責任者は、治験開始に先立って、被験者識別コードごとに無作為に割り付け、治験薬割付け表を作成（付録2）した。治験薬管理責任者は、治験薬割付け表を症例報告書固定時まで保管した。

### 9.4.4 治験における用量の選択

薬効試験のラット感染創モデルにおいてSR-0379液0.1%の濃度で効果を認めていることから、その1/5の濃度である0.02%を最低用量と設定した。0.02%から漸増し、0.1%、0.25%、0.5%の用量とした。

### 9.4.5 各被験者の用量の選択及び投与時期

#### 9.4.5.1 用量の選択

Finn chamber on Scanpor<sup>®</sup>（SmartPractice.jp.Inc.社製）付属の濾紙を白色ワセリンでchambe上に固定し、その上にSR-0379液(0%（生理食塩水）、0.02%、0.1%、0.25%、0.5%）それぞれを15μLずつ滴下し、これを背部傍脊椎の左の外見上正常な場所（図3 治験薬塗布部位）にScanpor tape<sup>®</sup>を用いて48時間塗布する。また、Scanpor tape<sup>®</sup>塗布後、テストユニットを絆創膏で補強する。塗布後48時間に除去、軽く清拭する（皮膚所見判定医師以外が行う）。治験薬塗布開始前、治験薬除去後1時間、24時間にはパッチテスト判定を行った。

各被験者への治験薬の塗布部位は、あらかじめ治験薬割付け責任者により作成した割付け表に従い、パッチテストの皮膚所見判定医師にはその割付け内容を秘匿した。

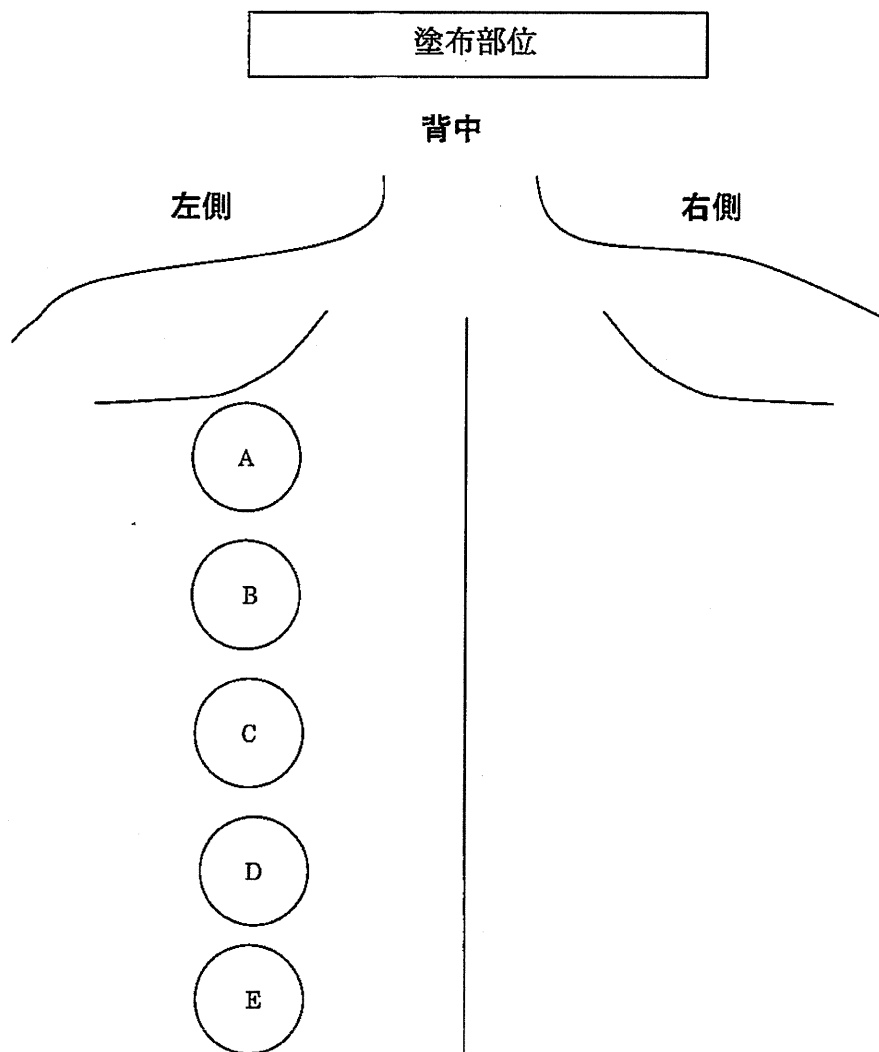


図3 治験薬塗布部位

#### 9.4.5.2 投与時間

SR-0379 液(0% (生理食塩水)、0.02%、0.1%、0.25%、0.5%)を Finn chamber on Scanpor<sup>®</sup>に塗布した被験者の背部傍脊椎の左の皮膚へ Finn chambe on Scanpor<sup>®</sup>ごと閉鎖塗布した。なお、塗布時間については、48 時間とした。

#### 9.4.6 盲検化

本邦において標準化されているパッチテストの方法に従って単盲検法で実施した。

#### 9.4.7 前治療及び併用療法

#### 9.4.7.1 前治療

健康成人における試験であることから、前治療は該当しない。

#### 9.4.7.2 併用薬及び併用療法

同意取得後、最終の観察・検査が終了するまで、治験責任医師又は治験分担医師が有害事象に対する治療が必要であると判断した場合を除き、人工涙液を除く治験薬以外の他の薬剤の使用は禁止した。なお、使用した治験薬以外の他の薬剤については、治験責任医師又は治験分担医師が薬剤名、1日投与量及び投与経路、使用目的、使用開始日、使用終了日を確認し、診療録等に記録し、その内容を症例報告書に記載するとしていたが、当該事象は発生しなかった。

#### 9.4.7.3 パッチテストの判定

皮膚所見判定医師は、「図2 パッチテストスケジュール」で定めた時期に判定を行った。なお、判定時間についてはプラス5分を許容範囲とした。

皮膚所見判定医師は、背部傍脊椎の左の治験薬塗布部位を治験薬除去（軽く清拭する）後1時間（48時間判定）及び治験薬除去後24時間（72時間判定）に、塗布部位の皮膚反応について、「表6 皮膚所見の判定基準（本邦基準）」<sup>7)</sup>に従い判定した。また、判定部位を写真撮影し、記録した。

表6 皮膚所見の判定基準（本邦基準）

反応	判定（本邦基準）
反応なし	—
軽い紅斑	±
紅斑	+
紅斑＋浮腫	++
紅斑＋浮腫＋丘疹、漿液性丘疹、小水疱	+++
大水疱	++++

#### 9.4.8 治療方法の遵守

##### 9.4.8.1 治験薬の管理

治験薬の納入準備及び依頼

- (1) 自ら治験を実施する者は、治験薬提供者から GCP 第26条の2第5項第1号に規定された記録を入手した。
- (2) 自ら治験薬を製造しない場合、自ら治験を実施する者は、「治験薬提供依頼書」により治験薬提供者に治験薬納入を依頼した。

#### 治験薬の納入

- (1) 治験薬管理者は、治験薬納入時までに当該実施医療機関の治験薬の使用状況及び出納を管理するための「治験薬管理表」を作成した。
- (2) 治験薬管理者又は自ら治験を実施する者は、「治験薬納入書」及び納入された治験薬の数量を確認し、問題がなければ必要項目を「治験薬管理表」に記載し、以後の治験薬の出納を管理した。
- (3) 治験薬管理者は、「治験薬受領書」を治験薬提供者に提出した。また、自ら治験を実施する者又は治験薬管理者は、「治験薬納入書」を適切に保存した。

#### 治験薬の追加納入

該当せず。

#### 治験薬の保管・管理

治験薬管理者は、保存条件に従い、治験薬を適切に保管・管理した。

#### 治験薬出庫の準備

治験薬管理者は、最初の被験者の同意取得日までに、処方指示等の方法を自ら治験を実施する者と相談の上、決定した。

#### 治験薬の出庫

- (1) 治験薬管理者は同意書に被験者本人の署名(未成年の場合は代諾者の署名)があることを確認した後、治験責任医師又は治験分担医師の処方指示に従って治験薬を出庫する。その際、「治験薬管理表」に必要事項を記載した。
- (2) 治験薬管理者は、治験薬の出庫にあたり治験実施計画書からの逸脱が判明した場合は、速やかに自ら治験を実施する者にその旨を連絡することとしたが、当該事象は発生しなかった。

#### 未使用治験薬の取扱い

- (1) 治験薬管理者は、未使用治験薬を治験薬提供者に返却する際、返却するまでの期間、使用済治験薬と区分して保管した。
- (2) 治験薬管理者は、未使用治験薬等を返却する際、その数量・理由などを「治験薬返却書」に記載した。

#### 使用済治験薬の取扱い

- (1) 治験薬管理者は、使用済治験薬（外箱、空容器（残薬がある場合は残薬入りのまま）を、未使用治験薬が治験薬提供者に返却するまでの期間保管した。
- (2) 治験薬管理者は、使用済治験薬を廃棄・処分した際、その数量・理由等を「治験薬返却書」に記載した。

#### 9.4.8.2 被験者の管理

被験者は治験開始前に信濃坂クリニックに来院し、Day1 より Day4 までの3泊4日入院し、所定の検査を受ける。治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬の塗布状況、逸脱行為の有無を問診時に確認した。

治験責任医師又は治験分担医師は、退院時までのバイタルサイン、心電図及び臨床検査の安全性データから被験者の健康状態（安全性）を確認した上で退院を許可した。

#### 9.4.8.3 姿勢及び行動、飲食物などの規制

- 1) 治験薬塗布後、最終除去終了までは必要な検査時を除き背部を圧迫するような姿勢、摩擦は避ける。

＜避けるべき姿勢の例＞

背もたれや壁に背中をつける

仰向けになるなど

- 2) 入浴・シャワー

入院前日から塗布前に行う入浴・シャワー時には、背部を強くこすらないようにする。また、入院前に行う入浴・シャワー時には、シャンプーや石鹸等が皮膚に残らないように十分に注意する。治験薬塗布後から退院前の診察が終了するまでの間、入浴及びシャワーは禁止とした。

- 3) 運動

入院2日前から退院まで、過度の運動、発汗を伴うような運動・労働を禁止とした。

- 4) 飲物

入院期間中のカフェイン及び入院2日前から退院時までアルコール含有飲料の摂取は禁止とした。

- 5) 食事

入院時から退院までの食事は、治験実施医療機関が提供したもの以外は摂取を禁止とした。食事の内容は、全被験者同一の普通食とし、刺激性のある食べ物は禁止とした。

- 6) 喫煙

入院期間中の喫煙を禁止とした。

- 7) その他規制事項

本薬投与開始から投与4日目まで医学的に信頼できる手段で避妊を行う。

#### 9.4.8.4 治験の安全性を確保するための事項

- (1) 基本的事項

治験責任医師等は、被験者の治験参加に際しては、選択基準及び除外基準を遵守し、スクリーニングの実施等により、組入れの適否を判断し、安全性を確保できない被験者が組入れられないようにした。治験期間中においては、被験者との緊急時の連絡方法を確認する等、常に被験者の健康状態を把握できるようにするとともに、治験薬に関連すると考えられる安全性情報の収集、伝達に努めた。

有害事象が発生した場合には、被験者への適切な医療の提供を行うことで被験者の安全

性を確保した。

(2) 有害事象が発生した場合の措置及び対応

① 有害事象が発生した場合の措置

治験責任医師等は、有害事象が発現した場合には、治験責任医師又は治験分担医師は適切な処置を行うこととした。

② 有害事象が発生した場合の対応

治験責任医師等は、有害事象が発現した場合には、内容及び有害事象に対する治療内容（治験薬及びその他の処置）、その他治験薬の安全性評価に必要な事項を症例報告書に記載するとともに、原則として消失又は回復するまで追跡検査・調査を行う。なお、合理的理由があり、治験責任医師又は治験分担医師が追跡検査・調査不能又は不要と判断した場合は、治験薬除去後から最低4週間（治験薬除去後の発現の場合は、発現日から最低4週間）は追跡検査・調査を行った上で終了しても良い。また、追跡検査・調査不能又は不要と判断した場合及び治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した場合は、その理由を症例報告書に記載した。

(3) 重篤な有害事象への措置及び対応

① 重篤な有害事象への措置

治験責任医師等は、重篤な有害事象が発生した場合には、直ちに適切な処置を行い、被験者の安全を確保することとした。

② 重篤な有害事象への対応

1) 医療機関の長への報告

治験責任医師は、直ちに所属する医療機関の長に文書にてその内容を報告する。報告に際しては、重篤な有害事象が予測できない副作用であるか否かを特定することとした。

2) 自ら治験を実施する者への連絡及び報告

治験責任医師又は治験分担医師は、直ちに（発現を知ってから24時間以内を目処）口頭、電話、FAXなどによりその内容を自ら治験を実施する者に連絡し、治験責任医師は3日以内を目処に文書（自ら治験を実施する者が別途提供する又は実施医療機関が規定する重篤な有害事象の報告様式）を自ら治験を実施する者に提出することとした。

## 9.5 有効性及び安全性の項目

### 9.5.1 評価項目

#### 9.5.1.1 皮膚安全性の評価項目

皮膚安全性の評価は、皮膚所見判定医師による皮膚観察判定結果から評価した。

(1) 皮膚刺激指数

以下の式に従って皮膚刺激指数を算出した。

（小数点以下第2位を四捨五入し、小数点以下第1位まで求める）

$$\text{皮膚刺激指数} = \frac{\text{治験薬除去後1時間あるいは24時間の反応の強い方の評点総和}}{\text{症例数}} \times 100$$



#### 9.5.1.2 安全性の評価項目

全ての安全性評価に関する検査・観察項目（自覚症状、他覚所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査）は、治験実施医療機関にて観察・測定した。

- 1) 自覚症状・他覚所見
- 2) バイタルサイン及び心電図
- 3) 臨床検査

#### 9.5.1.3 バイタルサイン及び臨床試験

治験責任医師等は「表4 検査・観察スケジュール」に従い各検査を実施した。

##### 1) 異常値

基準値が設定されている検査項目については、基準値を逸脱しているものを異常値とし、症例報告書に「H」（基準外高値）又は「L」（基準外低値）を付した。

基準値が設定されていない検査項目については、治験責任医師及び治験分担医師が判定を行った。

##### 2) 異常変動

生理学的検査については、治験責任医師又は治験分担医師が異常値のうち治験薬塗布後の検査値の変動が臨床上問題となる悪化と判断した場合は異常変動とした。

臨床検査については、治験責任医等が日本化学療法学会 副作用判定基準検討委員会報告「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」に準じた下記の基準を参考に異常変動の判定を行い、異常変動とした場合は、有害事象として扱い、検査値が基準範囲内又は治験薬塗布前値に回復するまで追跡調査を行った。但し、医学的に妥当な根拠に基づいて追跡調査を終了する場合はその限りではないが、その理由を症例報告書に記載した。

なお、下記基準に記載されていない検査項目については、治験責任医師又は治験分担医師が異常変動の判定を行った。

また、治験薬塗布後に異常変動が認められたが異常変動「無」と判定した場合には、その理由等を症例報告書に記載した。

#### 9.5.1.4 被験者背景

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の背景情報として、以下の項目について調査するとともに、スクリーニング検査・観察項目を実施し、記録した。

- 1) 生年月日
- 2) 年齢
- 3) 性別
- 4) 既往歴
- 5) 薬物アレルギー歴
- 6) 3ヵ月以内の治験参加歴
- 7) 3ヵ月以内の献血歴
- 8) 身長

- 9) 体重
- 10) BMI

#### 9.5.1.5 スクリーニング時の観察・検査

治験責任医師等は、文書による同意が得られた被験者に対して、「表 3 スクリーニング検査・観察項目一覧」に基づきスクリーニング時の観察・検査を実施した。

#### 9.5.1.6 入院期間中の観察・検査

治験責任医師等は、「表 5 入院期間中の検査・観察項目一覧」に基づき入院期間中の観察・検査を実施した。

#### 9.5.1.7 実施時期の許容範囲

全ての安全性評価に関する検査・観察項目（自覚症状、他覚所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査）は、プラス 30 分を許容範囲とした。

#### 9.5.2 測定項目の適切性

安全性に関する評価項目の設定根拠は「9.5.4 安全性の評価」に記載した。

#### 9.5.3 皮膚安全性の評価項目

皮膚安全性の評価は、皮膚所見判定医師による皮膚観察判定結果から以下のような基準で評価した。

##### (1) 皮膚刺激指数

治験薬除去後 1 時間（48 時間判定）と治験薬除去後 24 時間（72 時間判定）について、「表 7 皮膚所見の判定基準（本邦基準）及び評点」に従って評点化した。求めた 2 評点のうち、高い評点をその被験者の評点とし、皮膚刺激指数を算出した。

表 7 皮膚所見の判定基準（本邦基準）及び評点

反応	判定（本邦基準）	評点
反応なし	—	0
軽い紅斑	±	0.5
紅斑	+	1.0
紅斑＋浮腫	++	2.0
紅斑＋浮腫＋丘疹、漿液性丘疹、小水疱	+++	3.0
大水疱	++++	4.0

以下の式に従って皮膚刺激指数を算出した。

（小数点以下第 2 位を四捨五入し、小数点以下第 1 位まで求める）

$$\text{皮膚刺激指数} = \frac{\text{治験薬除去後 1 時間あるいは 24 時間の反応の強い方の評点総和}}{\text{症例数}} \times 100$$

パッチテストより得られた皮膚刺激指数は「表 8 安全性判断基準」を参考に評価した<sup>1)</sup>。

表 8 安全性判断基準

皮膚刺激指数 (SI)	評価
$SI \leq 5$	安全品
$5 < SI \leq 15$	許容品
$15 < SI \leq 30$	要改良品
$30 < SI$	危険品

## 9.5.4 安全性の評価

### 9.5.4.1 安全性に関する評価項目

全ての安全性評価に関する検査・観察項目（自覚症状、他覚所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査）は、治験実施医療機関にて観察・測定した。各検査結果のベースラインからの変化について、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に異常と判断した場合には有害事象とした。なお、診察・測定時間についてはプラス 30 分を許容範囲とした。

#### 1) 自覚症状・他覚所見

治験責任医師及び治験分担医師は、Day1（治験薬塗布前）、Day3（治験薬除去後）及び Day4（治験薬除去後 24 時間）に被験者の自覚症状を問診するとともに視診、触診、聴打診により、診察（他覚所見）した。但し、自覚症状については、治験期間中（Day1 から Day4 まで）の情報を収集した。

#### 2) バイタルサイン及び心電図

Day1（治験薬塗布前、治験薬塗布後 0.5 時間）、Day2（治験薬塗布後 24 時間）及び Day4（治験薬除去後 24 時間）に「表 5 入院期間中の検査・観察項目一覧」に示すとおり心電図、血圧（収縮期及び拡張期、座位）、脈拍数（座位）、体温（腋窩）を測定した。正確な測定実施時刻を被験者ごとに全て記録し、症例報告書に記載した。心電図検査は、被験者を臥位で 5 分以上安静にさせた後、標準 12 誘導心電図を記録した。治験責任医師又は治験分担医師は、検査結果を総合して「正常範囲内」又は「臨床的に有意な異常あり」を判定した。

#### 3) 臨床検査

被験者から Day1（治験薬塗布前）及び Day3（治験薬除去後）に血液及び尿を採取し、「表 5 入院期間中の検査・観察項目一覧」に示す臨床検査を実施し、治験実施医療機関にて測定した。

治験責任医師又は治験分担医師は測定結果を検査報告書にて確認する。各検査の正確な採取時刻を被験者ごとに全て記録し、症例報告書に記載した。

### 9.5.4.2 有害事象

#### 1) 有害事象

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常変動を含む）、症状又は病気を「有害事象」とし、治験薬との因果関係の有無は問わない。「副作用」とは、発現した有害事象のうち治験薬との因果関係

が否定できないものをいう。

2) 重篤な有害事象

有害事象のうち、以下のものを重篤な有害事象とする。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながる恐れのある症例
- (3) 入院又は入院期間の延長が必要とされる症例  
(ただし、有効性に関する検査入院は除く)
- (4) 障害（日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの）
- (5) 障害につながる恐れのある症例
- (6) 上記(1)～(5)のような症例に準じて重篤である症例
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

3) 有害事象の評価方法及び基準

(1) 有害事象名

可能な限り、疾患名（症状名）で記載し、随伴する症状名及び検査値異常の内容を記載する。

(2) 発現日時

自他覚症状については、発現又は増悪した日時とする。

検査（臨床検査、生理学的検査等）異常については、その異常変動が認められた検査実施日時とする。

(3) 重篤性

- ① 重篤でない
- ② 重篤である

(4) 重症度

有害事象の最も悪化した時の程度について、下記の3段階で判定する。

- ① 軽度：日常生活に特に支障をきたさない程度。多くの場合、対症療法を要しない程度。
- ② 中等度：日常生活に支障をきたす程度。多くの場合、対症療法を要する程度。
- ③ 高度：日常生活に重度の支障をきたす程度。多くの場合、対症療法が必要であり、治験薬の投与の中止などを要する程度。

(5) 有害事象に対する治療

- ① なし
- ② あり（「あり」の場合、その処置内容（薬剤名、療法等）を具体的に記録する）

(6) 転帰

- ① 回復  
症状・所見が消失あるいは回復したもの、臨床検査値などが基準範囲内あるいは塗布前値へ回復したもの
- ② 軽快  
症状・所見がほぼ消失したもの。臨床検査値などが回復傾向を示したもの
- ③ 未回復

症状・所見が残存し軽快していないもの

④ 回復したが後遺症あり

当該有害事象に起因して日常生活に支障をきたす程度の機能不全が起きたと判断したもの

⑤ 死亡

当該有害事象と死亡との関連がある又は否定できないもの

⑥ 不明

(7) 回復日又は転帰確認日時

転帰日時は、治験責任医師又は治験分担医師が直接転帰を確認又は判定し得た最終日時とする。検査（臨床検査、生理学的検査等）異常については、発現日と同様に検査実施日時を転帰日時とする。また、不来院などにより転帰日を正確に確認できない場合は、電話や手紙などで転帰を確認又は判定した日を転帰日時とする。

(8) 治験薬との因果関係

① 関連なし

時間的な相関関係がなく、治験薬以外の要因であると考えられる場合

② 関連あるかもしれない

時間的な相関関係に矛盾がなく、治験薬以外の他の要因も推定されるが、治験薬による可能性（例えば治験薬概要書に記載された薬剤の性質から事象との関連性が示唆される場合）も除外できない場合

③ おそらく関連あり

時間的な相関関係が明らかにあり、治験薬以外の他の要因がほぼ除外される場合

④ 明らかに関連あり

時間的な相関関係が明らかにあり、治験薬以外の他の要因が除外される場合  
なお因果関係が②～④と判定された有害事象を副作用とする。

## 9.5.5 薬物濃度の測定

### 9.5.5.1 採血時期

薬物濃度の測定は実施しなかった。

### 9.5.5.2 採血量

薬物濃度の測定はしなかったが、治験期間中の採血回数はスクリーニングで1回、採血量14mL（血液学的検査2mL、生化学的検査6mL、免疫学的検査6mL）、試験中に2回（治験薬塗布前と除去後）、採血量8mL（血液学的検査2mL、生化学的検査6mL）で合計16mLが採血された。

## 9.6 データの品質保証

本治験では、以下を実施することでデータの品質保証を行った。なお監査証明書を付録3に添付した。

### 9.6.1 治験の品質管理及び品質保証

自ら治験を実施する者は、本治験が治験実施計画書を遵守して行われていることを保証するため、標準業務手順書を用いて品質管理及び品質保証を行った。

### 9.6.2 症例報告書の作成及び訂正

- 1) 症例の記録は所定の「症例報告書」に黒のボールペン又はペン等、容易に消すことのできないもので記載した。
- 2) 治験責任医師及び治験分担医師は、症例報告書作成に先立って、署名・印影一覧表を作成し、自ら治験を実施する者に提出した。
- 3) 症例報告書を作成した治験責任医師及び治験分担医師は、表紙に記名・押印又は署名した自ら治験を実施する者に提出する際には、治験責任医師がその内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名・押印又は署名したものを提出した。
- 4) 治験責任医師及び治験分担医師は、症例報告書の記載内容を変更した場合には、記載事項がわかるように二重線で消し、変更又は修正部分に日付を記載し、捺印又は署名した。また必要な場合、修正理由を記載する。治験責任医師は変更又は修正部分を点検し、問題がないことを確認した上で記名・押印又は署名後、自ら治験を実施する者に提出した。
- 5) あらかじめ治験実施医療機関の長により症例報告書の記載を承認された者（治験協力者）が、医学的判断を伴わない事項に関して、原資料からの転記を行うことは可とする。また上記の者が、自身の転記した箇所の内容を変更又は修正することは可とした。その場合、手順は上記4)に準ずる。なお、治験責任医師はその内容及び変更又は修正部分を点検し、問題がないことを確認したうえで記名・押印又は署名後、自ら治験を実施する者に提出した。
- 6) 治験責任医師は、修正後の最終的な症例報告書の写しを保管した。
- 7) 本症例報告書の作成、変更及び修正に関する詳細を「症例報告書の作成及び変更・修正に関する手引き」に基づき作成した

### 9.6.3 原資料等の直接閲覧

#### 9.6.3.1 症例報告書の記載内容が原資料となるものの特定

症例報告書に記載されたデータのうち、直接、症例報告書に記載される以下に示す項目について、症例報告書の記載を原資料とした。なお、これらのデータが、他の資料（診療録、各種検査伝票等）に記載されている場合には、その資料を原資料とした。

- 1) バイタルサイン、臨床検査の異常変動の有無の判定、及び異常変動「無」の理由
- 2) 有害事象の重篤性、重症度の分類、転帰及び治験薬との因果関係の判定
- 3) 治験の終了状態
- 4) 治験責任医師又は治験分担医師のコメント

### 9.6.3.2 直接閲覧

治験実施医療機関の長及び治験責任医師は、自ら治験を実施する者が指名する開発業務受託機関のモニター及び監査担当者、治験審査委員会又は規制当局の求めに応じて、全ての治験関連記録を直接閲覧に供する。

モニターは、原資料、同意文書及び必須文書等の有無及び保管状況を確認した。また原資料との照合により症例報告書が正確に記載されていることを確認した。なお、症例報告書と原資料の照合に先立ち、同意文書を閲覧し、適切に同意が得られていることを確認した。

## 9.6.4 記録等の保存

### 9.6.4.1 自ら治験を実施する者による保管

自ら治験を実施する者は、自ら治験を実施する者が保存すべき治験に関する記録を被験薬に係る医薬品の製造販売承認日（開発が中止された場合には開発中止が決定された日から3年が経過した日）又は治験の中止若しくは終了後3年が経過した日のうちいずれか遅い日までの期間適切に保存しなくてはならない。また、被験薬に係る医薬品が承認を受けた場合には、承認を受けた日から5年間（再審査に係るものであって、再審査が終了するまでの期間が承認を受けた日から5年を超えるものにあつては再審査が終了するまでの期間）適切に保存しなくてはならない。

自ら治験を実施する者は治験実施医療機関の長又は治験審査委員会の設置者が保存すべき必須文書について、その保存の必要がなくなった場合には、その旨を治験実施医療機関の長又は治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会の設置者に対して通知しなければならない。

### 9.6.4.2 治験実施医療機関による保管

治験実施医療機関の長は、本治験に係る記録類のうち治験実施医療機関及び治験責任医師において保存すべき記録（治験審査委員会に関する記録、治験の手続きに関する文書、治験実施計画書、治験薬管理に関する記録、被験者の同意に関する記録、契約に関する記録、症例報告書（写し）及びその作成に関する記録、原資料、終了通知文書など）を治験実施医療機関の長が定めた記録保管責任者のもと、次の1)又は2)のうち遅い方の日まで保存しなければならない。但し、自ら治験を実施する者がこれよりも長期間の保存を必要と判断する場合には、保存期間及び保存方法について自ら治験を実施する者と協議するものとする。

- 1) 当該治験薬に係る医薬品製造販売承認日（開発の中止若しくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には、開発中止が決定された若しくは申請書に添付されない旨の通知を受けた日から3年が経過した日）
- 2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

## 9.7 治験実施計画書で計画された統計手法及び症例の決定

### 9.7.1 統計及び解析計画

以下に、統計解析計画の概略を示した。統計解析に関する詳細については別途、統計解析計画書に定め、解析を実施する。なお、付録4に統計解析計画書を添付した。

#### 9.7.1.1 解析対象集団

以下の集団について解析を行った。

##### 1) 皮膚安全性解析対象集団

以下の症例を不採用とした。

- (1) 重大な GCP 違反の症例
- (2) 治験薬未塗布の症例

##### 2) 安全性解析対象集団

治験薬が塗布された全症例を対象とした。

##### 3) その他

治験実施計画書不遵守例については、事例ごとに自ら治験を実施する者が取扱いを決定した。

#### 9.7.1.2 症例の分類

治験終了後、自ら治験を実施する者は治験実施計画書不遵守例について症例の分類及びデータの取扱いについて検討し、統一的な取扱いを決定する。症例の取扱いについては、原則として下記の分類に従うとしたが、該当する症例はなかった。

- 1) 不適格例（選択基準に違反する場合又は除外基準に抵触する場合）
- 2) 中止例
- 3) 逸脱例（治験実施計画書に基づく観察・検査、評価方法や時期等の不遵守、及び被験者が指示に従わない場合）
- 4) 重大な GCP 違反

#### 9.7.1.3 被験者背景の解析

人口統計学的項目に関し、計量値は基本統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)、計数値は頻度と出現率を求めた。

#### 9.7.1.4 皮膚安全性の統計解析

##### 1) 皮膚刺激指数

治験薬除去後 1 時間（48 時間判定）及び 24 時間（72 時間判定）の判定対象のうち、皮膚反応の強い方の評点（高い評点）を用いて、治験薬（5 種類）ごとの皮膚刺激指数を算出し、皮膚刺激指数の評価基準に従った検討を行った。

##### 2) 皮膚反応

治験薬除去後 1 時間（48 時間判定）及び 24 時間（72 時間判定）の判定のうち、皮膚反応の強い方の判定について、治験薬（5 種類）ごとに分類集計を行い、それぞれ (±) 以上及び (+) 以上の陽性率の算出を行った。

#### 9.7.1.5 安全性の統計解析

- 1) 発現した全ての有害事象について、症状別、重篤度別、因果関係別の発現例数・発現件



数を集計した。

- 2) バイタルサイン、臨床検査（計量値）については、各検査時期における基本統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）の算出を行った。

## 9.7.2 被験者数の決定

### 9.7.2.1 目標症例数

治験完了症例として 20 症例

### 9.7.2.2 設定根拠

本剤使用による皮膚刺激性及び安全性を把握する適切な規模の例数と考えた。

## 9.8 治験の実施又は計画された統計に関する変更

### 9.8.1 治験実施計画書の遵守

本治験は治験責任医師と自ら治験を実施する者の合意のもとに本治験実施計画書を遵守して実施した。

### 9.8.2 治験実施計画書の変更及び改訂

本治験では、治験実施計画書の変更はなかった。

### 9.8.3 計画された解析の変更

本治験では、解析計画の変更はなかった。

## 10. 治験対象患者

### 10.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた被験者の内訳を図 4 に示した。

同意を取得した 66 症例にスクリーニングを実施し、そのうち 20 症例を無作為化割付し、治験薬が投与された。

なお、中止症例はなかった。

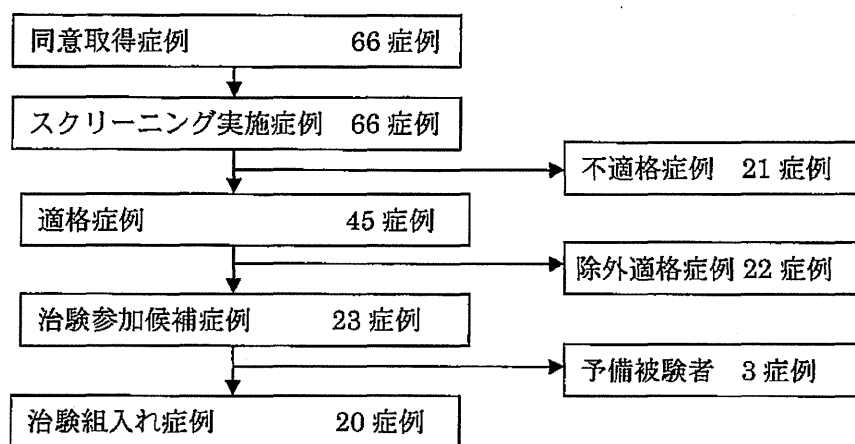


図4 被験者の内訳

## 10.2 治験実施計画書からの逸脱

治験責任医師及び治験分担医師は、治験責任医師が自ら治験を実施する者との事前の文書による合意及び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、治験実施計画書からの逸脱（調査項目の欠測等の逸脱も含む）又は変更を行わない。但し、治験責任医師及び治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するためなど医療上やむを得ないものである場合又は治験の事務的事項（例えば電話番号の変更）のみに関する変更である場合は、この限りではないとしたが、当該事象は発生しなかった。

### 1) 治験実施計画書から逸脱した場合

治験責任医師及び治験分担医師は、本治験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらず全て記録する。

### 2) 本治験実施計画書の重大な変更をした場合の手順

治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与えるか、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更を行った場合は、自ら治験を実施する者、治験実施医療機関の長及び治験審査委員会に速やかに報告書を提出する。

### 3) 医療上やむを得ない事情により治験実施計画書から逸脱又は変更した場合の手順

当該治験の目的に反しない限り、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情による場合、自ら治験を実施する者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。その際には、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書の改訂が適切な場合には、その案を可能な限り早急に自ら治験を実施する者並びに治験実施医療機関の長及び治験実施医療機関の長を経由して、治験審査委員会に提出してその承認を得るとともに、治験実施医療機関の長の了承及び治験実施医療機関の長を経由して、自ら治験を実施する者の合意を文書で得る。

## 11.有効性の評価

### 11.1 解析したデータセット

症例の取扱いは、9.7.1.2 症例の分類に従って、皮膚刺激指数解析対象集団、皮膚反応解析対象集団及び安全性解析対象集団について採用することとした。解析対象集団の内訳を表9に示した。

表9 解析対象集団の内訳

解析対象集団	被験者症例数	
	採用	不採用
皮膚刺激指数解析対象集団	採用	20
	不採用	0
安全性解析対象集団	採用	20
	不採用	0

### 11.2 人口統計学的及び他の基準値の徳性

下記の投与開始時における人口統計学的及び他の基準値の特性について、計数値については、頻度とその割合、計量値については、例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値の基本統計量を求めた。また、患者ごとの被験者背景の一覧表を表10及び11に示した。

- 1) 性別 (男性)
- 2) 年齢 (歳) (Mean, SD, Median, Min, Max) (30 歳未満, 30 歳以上)
- 3) 身長 (cm) (Mean, SD, Median, Min, Max)
- 4) 体重 (kg) (Mean, SD, Median, Min, Max)
- 5) BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (Mean, SD, Median, Min, Max) (18.5 未満, 18.5 以上 25 未満, 25.0 以上)
- 6) 既往歴 (有、無)

### 11.3 治療の遵守状況の測定

本治験では、被験者は治験薬投与当日に実施医療機関に入所し、医師の管理下のもと、治験薬 SR-0379 液を塗布されたが、被験者の管理方法を含め投与上問題とある事項はなかった。

### 11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覧

#### 11.4.1 有効性の解析

本治験は皮膚刺激性についての安全性の検討であり、有効性に関して解析は行わない。

##### 11.4.1.1 症例数、期間及び用量

治験薬未塗布例はなく20例全例に塗付された。治験からの脱落・中止例はなく、塗布開始時、塗布48時間後(治験薬除去1時間)、治験薬除去24時間後の各時点の症例数はいずれも20例であった(表12)。

#### 11.4.1.2 皮膚安全性

##### 1) 皮膚刺激指数

皮膚安全性の評価指標として、治験薬塗布濃度別に、治験薬除去後 1 時間（48 時間判定）と治験薬除去後 24 時間（72 時間判定）の「表 7 皮膚所見の判定基準（本邦基準）及び評点」に基づく評点について、高い評点をその被験者の評点とし、皮膚刺激指数（SI）を算出した。算出した皮膚刺激指数について、「表 8 安全性判断基準」に基づき評価した。

##### 2) 皮膚反応

治験薬塗布濃度別に、治験薬除去後 1 時間（48 時間判定）及び 24 時間（72 時間判定）の皮膚判定のうち、皮膚反応の強い方の判定について、分類集計表を作成し、それぞれ（±）以上及び（+）以上の陽性率の算出を行った。

##### 3) パッチテスト結果の一覧表

以下の一覧表を作成した

(1) パッチテスト結果の皮膚安全性の評価として、治験薬除去後 1 時間（48 時間判定）と治験薬除去後 24 時間（72 時間判定）の皮膚反応の評価結果一覧表を作成した（表 12）。

(2) パッチテスト結果の皮膚反応について、評点（スコア）一覧表を作成した（表 13）。

#### 11.4.2 統計・解析上の論点

##### 1) 脱落例又は欠測値の取扱い

中止、脱落例の発現、及び欠測値の発生はなかった。

##### 2) 多施設共同治験

1 施での実施並びに比較試験でないことから治療-施設間交互作用の検討は行わない。

##### 3) 多重比較・多重性

主たる評価指標に対して仮説検定は行わないため、多重比較・多重性の問題は生じない。

#### 11.4.2.1 共通量による調製

該当しない。

#### 11.4.2.2 脱落又は欠測値の取扱い

本試験では、脱落例はなられなかった。皮膚判定所見、バイタルサイン、臨床検査における検査値に欠測はなかった。

#### 11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング

中間解析及びデータモニタリングは実施しなかった。

#### 11.4.2.4 多施設共同治験

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニックのみで実施した。