

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF  
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS  
PUBLISH DATE: DECEMBER, 2004**

<b>LABORATORY</b>				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>HEMATOLOGY</b> <i>Standard International Units are listed in italics</i>				
Absolute CD4+ count - Adult and Pediatric > 13 years (HIV <u>NEGATIVE</u> ONLY)	300 – 400/mm <sup>3</sup> <i>300 – 400/μL</i>	200 – 299/mm <sup>3</sup> <i>200 – 299/μL</i>	100 – 199/mm <sup>3</sup> <i>100 – 199/μL</i>	< 100/mm <sup>3</sup> <i>&lt; 100/μL</i>
Absolute lymphocyte count - Adult and Pediatric > 13 years (HIV <u>NEGATIVE</u> ONLY)	800 – 650/mm <sup>3</sup> <i>0.600 × 10<sup>9</sup> – 0.650 × 10<sup>9</sup>/L</i>	500 – 599/mm <sup>3</sup> <i>0.500 × 10<sup>9</sup> – 0.599 × 10<sup>9</sup>/L</i>	350 – 499/mm <sup>3</sup> <i>0.350 × 10<sup>9</sup> – 0.499 × 10<sup>9</sup>/L</i>	< 350/mm <sup>3</sup> <i>&lt; 0.350 × 10<sup>9</sup>/L</i>
Absolute neutrophil count (ANC)				
Adult and Pediatric, > 7 days	1,000 – 1,300/mm <sup>3</sup> <i>1.000 × 10<sup>9</sup> – 1.300 × 10<sup>9</sup>/L</i>	750 – 999/mm <sup>3</sup> <i>0.750 × 10<sup>9</sup> – 0.999 × 10<sup>9</sup>/L</i>	500 – 749/mm <sup>3</sup> <i>0.500 × 10<sup>9</sup> – 0.749 × 10<sup>9</sup>/L</i>	< 500/mm <sup>3</sup> <i>&lt; 0.500 × 10<sup>9</sup>/L</i>
Infant <sup>†</sup> , 2 – ≤ 7 days	1,250 – 1,500/mm <sup>3</sup> <i>1.250 × 10<sup>9</sup> – 1.500 × 10<sup>9</sup>/L</i>	1,000 – 1,249/mm <sup>3</sup> <i>1.000 × 10<sup>9</sup> – 1.249 × 10<sup>9</sup>/L</i>	750 – 999/mm <sup>3</sup> <i>0.750 × 10<sup>9</sup> – 0.999 × 10<sup>9</sup>/L</i>	< 750/mm <sup>3</sup> <i>&lt; 0.750 × 10<sup>9</sup>/L</i>
Infant <sup>†</sup> , 1 day	4,000 – 5,000/mm <sup>3</sup> <i>4.000 × 10<sup>9</sup> – 5.000 × 10<sup>9</sup>/L</i>	3,000 – 3,999/mm <sup>3</sup> <i>3.000 × 10<sup>9</sup> – 3.999 × 10<sup>9</sup>/L</i>	1,500 – 2,999/mm <sup>3</sup> <i>1.500 × 10<sup>9</sup> – 2.999 × 10<sup>9</sup>/L</i>	< 1,500/mm <sup>3</sup> <i>&lt; 1.500 × 10<sup>9</sup>/L</i>
Fibrinogen, decreased	100 – 200 mg/dL <i>1.00 – 2.00 g/L</i> OR 0.75 – 0.99 x LLN	75 – 99 mg/dL <i>0.75 – 0.99 g/L</i> OR 0.50 – 0.74 x LLN	50 – 74 mg/dL <i>0.50 – 0.74 g/L</i> OR 0.25 – 0.49 x LLN	< 50 mg/dL <i>&lt; 0.50 g/L</i> OR <i>&lt; 0.25 x LLN</i> OR Associated with gross bleeding
Hemoglobin (Hgb)				
Adult and Pediatric ≥ 57 days (HIV <u>POSITIVE</u> ONLY)	8.5 – 10.0 g/dL <i>1.32 – 1.55 mmol/L</i>	7.5 – 9.4 g/dL <i>1.16 – 1.31 mmol/L</i>	6.50 – 7.4 g/dL <i>1.01 – 1.15 mmol/L</i>	< 6.5 g/dL <i>&lt; 1.01 mmol/L</i>
Adult and Pediatric ≥ 57 days (HIV <u>NEGATIVE</u> ONLY)	10.0 – 10.9 g/dL <i>1.65 – 1.69 mmol/L</i> OR Any decrease 2.5 – 3.4 g/dL <i>0.39 – 0.53 mmol/L</i>	9.0 – 9.9 g/dL <i>1.40 – 1.54 mmol/L</i> OR Any decrease 3.5 – 4.4 g/dL <i>0.54 – 0.68 mmol/L</i>	7.0 – 8.9 g/dL <i>1.09 – 1.39 mmol/L</i> OR Any decrease ≥ 4.5 g/dL <i>≥ 0.69 mmol/L</i>	< 7.0 g/dL <i>&lt; 1.09 mmol/L</i>
Infant <sup>†</sup> , 36 – 56 days (HIV <u>POSITIVE</u> OR <u>NEGATIVE</u> )	8.5 – 9.4 g/dL <i>1.32 – 1.46 mmol/L</i>	7.0 – 8.4 g/dL <i>1.09 – 1.31 mmol/L</i>	6.0 – 8.9 g/dL <i>0.93 – 1.08 mmol/L</i>	< 6.00 g/dL <i>&lt; 0.93 mmol/L</i>

\* Values are for term infants.

† Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin), including preterm infants.

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF  
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS  
PUBLISH DATE: DECEMBER, 2004**

<b>LABORATORY</b>				
<b>PARAMETER</b>	<b>GRADE 1 MILD</b>	<b>GRADE 2 MODERATE</b>	<b>GRADE 3 SEVERE</b>	<b>GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING</b>
Infant <sup>†</sup> , 22 – 35 days (HIV POSITIVE OR NEGATIVE)	9.5 – 10.6 g/dL <i>1.47 – 1.63 mmol/L</i>	9.0 – 9.4 g/dL <i>1.24 – 1.46 mmol/L</i>	7.0 – 7.9 g/dL <i>1.09 – 1.23 mmol/L</i>	< 7.00 g/dL < 1.09 mmol/L
Infant <sup>†</sup> , 1 – 21 days (HIV POSITIVE OR NEGATIVE)	12.0 – 13.0 g/dL <i>1.86 – 2.02 mmol/L</i>	10.0 – 11.9 g/dL <i>1.55 – 1.85 mmol/L</i>	9.0 – 9.9 g/dL <i>1.40 – 1.54 mmol/L</i>	< 9.0 g/dL < 1.40 mmol/L
International Normalized Ratio of prothrombin time (INR)	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.0 x ULN	2.1 – 3.0 x ULN	> 3.0 x ULN
Methemoglobin	5.0 – 10.0%	10.1 – 15.0%	15.1 – 20.0%	> 20.0%
Prothrombin Time (PT)	1.1 – 1.25 x ULN	1.26 – 1.50 x ULN	1.51 – 3.00 x ULN	> 3.00 x ULN
Partial Thromboplastin Time (PTT)	1.1 – 1.66 x ULN	1.67 – 2.33 x ULN	2.34 – 3.00 x ULN	> 3.00 x ULN
Platelets, decreased	100,000 – 124,999/mm <sup>3</sup> <i>100,000 x 10<sup>9</sup> – 124,999 x 10<sup>9</sup>/L</i>	50,000 – 99,999/mm <sup>3</sup> <i>50,000 x 10<sup>9</sup> – 99,999 x 10<sup>9</sup>/L</i>	25,000 – 49,999/mm <sup>3</sup> <i>25,000 x 10<sup>9</sup> – 49,999 x 10<sup>9</sup>/L</i>	< 25,000/mm <sup>3</sup> < 25,000 x 10 <sup>9</sup> /L
WBC, decreased	2,000 – 2,500/mm <sup>3</sup> <i>2,000 x 10<sup>9</sup> – 2,500 x 10<sup>9</sup>/L</i>	1,500 – 1,999/mm <sup>3</sup> <i>1,500 x 10<sup>9</sup> – 1,999 x 10<sup>9</sup>/L</i>	1,000 – 1,499/mm <sup>3</sup> <i>1,000 x 10<sup>9</sup> – 1,499 x 10<sup>9</sup>/L</i>	< 1,000/mm <sup>3</sup> < 1,000 x 10 <sup>9</sup> /L
<b>CHEMISTRIES</b> <i>Standard International Units are listed in italics</i>				
Acidosis	NA	pH < normal, but ≥ 7.3	pH < 7.3 without life- threatening consequences	pH < 7.3 with life- threatening consequences
Albumin, serum, low	3.0 g/dL – < LLN <i>30 g/L – &lt; LLN</i>	2.0 – 2.9 g/dL <i>20 – 29 g/L</i>	< 2.0 g/dL <i>&lt; 20 g/L</i>	NA
Alkaline Phosphatase	1.26 – 2.5 x ULN <sup>†</sup>	2.6 – 5.0 x ULN <sup>†</sup>	5.1 – 10.0 x ULN <sup>†</sup>	> 10.0 x ULN <sup>†</sup>
Alkalosis	NA	pH > normal, but ≤ 7.5	pH > 7.5 without life- threatening consequences	pH > 7.5 with life- threatening consequences
ALT (SGPT)	1.25 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
AST (SGOT)	1.25 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
Bicarbonate, serum, low	16.0 mEq/L – < LLN <i>16.0 mmol/L – &lt; LLN</i>	11.0 – 15.9 mEq/L <i>11.0 – 15.9 mmol/L</i>	8.0 – 10.9 mEq/L <i>8.0 – 10.9 mmol/L</i>	< 8.0 mEq/L < 8.0 mmol/L
<b>Bilirubin (Total)</b>				
Adult and Pediatric > 14 days	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN

\*Values are for term infants.

† Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin), including preterm infants.

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF  
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS  
PUBLISH DATE: DECEMBER, 2004**

<b>LABORATORY</b>				
<b>PARAMETER</b>	<b>GRADE 1 MILD</b>	<b>GRADE 2 MODERATE</b>	<b>GRADE 3 SEVERE</b>	<b>GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING</b>
Infant <sup>†</sup> , ≤ 14 days (non-hemolytic)	NA	20.0 – 25.0 mg/dL 342 – 428 µmol/L	25.1 – 30.0 mg/dL 429 – 513 µmol/L	> 30.0 mg/dL > 513.0 µmol/L
Infant <sup>†</sup> , ≤ 14 days (hemolytic)	NA	NA	20.0 – 25.0 mg/dL 342 – 428 µmol/L	> 25.0 mg/dL > 428 µmol/L
<b>Calcium, serum, high (corrected for albumin)</b>				
Adult and Pediatric ≥ 7 days	10.6 – 11.5 mg/dL 2.65 – 2.88 mmol/L	11.6 – 12.5 mg/dL 2.89 – 3.13 mmol/L	12.6 – 13.5 mg/dL 3.14 – 3.38 mmol/L	> 13.6 mg/dL > 3.38 mmol/L
Infant <sup>†</sup> , < 7 days	11.5 – 12.4 mg/dL 2.88 – 3.10 mmol/L	12.5 – 12.9 mg/dL 3.11 – 3.23 mmol/L	13.0 – 13.5 mg/dL 3.245 – 3.38 mmol/L	> 13.6 mg/dL > 3.38 mmol/L
<b>Calcium, serum, low (corrected for albumin)</b>				
Adult and Pediatric ≥ 7 days	7.8 – 8.4 mg/dL 1.95 – 2.10 mmol/L	7.0 – 7.7 mg/dL 1.75 – 1.94 mmol/L	6.1 – 6.9 mg/dL 1.53 – 1.74 mmol/L	< 6.1 mg/dL < 1.53 mmol/L
Infant <sup>†</sup> , < 7 days	8.5 – 7.5 mg/dL 1.63 – 1.88 mmol/L	6.0 – 6.4 mg/dL 1.50 – 1.62 mmol/L	6.50 – 6.90 mg/dL 1.38 – 1.51 mmol/L	< 6.50 mg/dL < 1.38 mmol/L
Cardiac troponin I (cTnI)	NA	NA	NA	Levels consistent with myocardial infarction or unstable angina as defined by the manufacturer
Cardiac troponin T (cTnT)	NA	NA	NA	≥ 0.20 ng/mL OR Levels consistent with myocardial infarction or unstable angina as defined by the manufacturer
<b>Cholesterol (fasting)</b>				
Adult ≥ 18 years	200 – 239 mg/dL 5.18 – 6.19 mmol/L	240 – 300 mg/dL 6.20 – 7.77 mmol/L	> 300 mg/dL > 7.77 mmol/L	NA
Pediatric < 18 years	170 – 199 mg/dL 4.40 – 5.15 mmol/L	200 – 300 mg/dL 5.16 – 7.77 mmol/L	> 300 mg/dL > 7.77 mmol/L	NA
Creatine Kinase	3.0 – 5.9 x ULN <sup>†</sup>	6.0 – 9.9 x ULN <sup>†</sup>	10.0 – 19.9 x ULN <sup>†</sup>	≥ 20.0 x ULN <sup>†</sup>
Creatinine	1.1 – 1.3 x ULN <sup>†</sup>	1.4 – 1.8 x ULN <sup>†</sup>	1.9 – 3.4 x ULN <sup>†</sup>	≥ 3.5 x ULN <sup>†</sup>
<b>Glucose, serum, high</b>				
Nonfasting	116 – 180 mg/dL 6.44 – 8.89 mmol/L	181 – 250 mg/dL 8.89 – 13.89 mmol/L	251 – 500 mg/dL 13.89 – 27.75 mmol/L	> 500 mg/dL > 27.75 mmol/L
Fasting	110 – 125 mg/dL 6.11 – 6.94 mmol/L	126 – 250 mg/dL 6.95 – 13.89 mmol/L	251 – 500 mg/dL 13.89 – 27.75 mmol/L	> 500 mg/dL > 27.75 mmol/L

\* Values are for term infants.

<sup>†</sup> Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin), including preterm infants.

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF  
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS  
PUBLISH DATE: DECEMBER, 2004**

<b>LABORATORY</b>				
<b>PARAMETER</b>	<b>GRADE 1 MILD</b>	<b>GRADE 2 MODERATE</b>	<b>GRADE 3 SEVERE</b>	<b>GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING</b>
<b>Glucose, serum, low</b>				
<b>Adult and Pediatric ≥ 1 month</b>	55 – 84 mg/dL 3.05 – 3.55 mmol/L	40 – 54 mg/dL 2.22 – 3.06 mmol/L	30 – 39 mg/dL 1.67 – 2.23 mmol/L	< 30 mg/dL < 1.67 mmol/L
<b>Infant<sup>*</sup>, &lt; 1 month</b>	50 – 54 mg/dL 2.78 – 3.00 mmol/L	40 – 49 mg/dL 2.22 – 2.77 mmol/L	30 – 39 mg/dL 1.67 – 2.21 mmol/L	< 30 mg/dL < 1.67 mmol/L
<b>Lactate</b>	< 2.0 x ULN without acidosis	≥ 2.0 x ULN without acidosis	Increased lactate with pH < 7.3 without life- threatening consequences	Increased lactate with pH < 7.3 with life- threatening consequences
<b>LDL cholesterol (fasting)</b>				
<b>Adult ≥ 18 years</b>	130 – 159 mg/dL 3.37 – 4.12 mmol/L	160 – 190 mg/dL 4.13 – 4.90 mmol/L	≥ 190 mg/dL ≥ 4.91 mmol/L	NA
<b>Pediatric &gt; 2 - &lt; 18 years</b>	110 – 129 mg/dL 2.85 – 3.34 mmol/L	130 – 159 mg/dL 3.35 – 4.90 mmol/L	≥ 190 mg/dL ≥ 4.91 mmol/L	NA
<b>Lipase</b>	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 3.0 x ULN	3.1 – 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
<b>Magnesium, serum, low</b>	1.2 – 1.4 mEq/L 0.60 – 0.70 mmol/L	0.9 – 1.1 mEq/L 0.45 – 0.59 mmol/L	0.8 – 0.8 mEq/L 0.39 – 0.44 mmol/L	< 0.80 mEq/L < 0.30 mmol/L
<b>Pancreatic amylase</b>	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.0 x ULN	2.1 – 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
<b>Phosphate, serum, low</b>				
<b>Adult and Pediatric &gt; 14 years</b>	2.5 mg/dL – < LLN 0.81 mmol/L – < LLN	2.0 – 2.4 mg/dL 0.65 – 0.80 mmol/L	1.0 – 1.9 mg/dL 0.32 – 0.64 mmol/L	< 1.00 mg/dL < 0.32 mmol/L
<b>Pediatric 1 year – 14 years</b>	3.0 – 3.5 mg/dL 0.97 – 1.13 mmol/L	2.5 – 2.9 mg/dL 0.81 – 0.96 mmol/L	1.5 – 2.4 mg/dL 0.48 – 0.80 mmol/L	< 1.50 mg/dL < 0.49 mmol/L
<b>Pediatric &lt; 1 year</b>	3.5 – 4.5 mg/dL 1.13 – 1.45 mmol/L	2.5 – 3.4 mg/dL 0.91 – 1.12 mmol/L	1.5 – 2.4 mg/dL 0.48 – 0.80 mmol/L	< 1.50 mg/dL < 0.48 mmol/L
<b>Potassium, serum, high</b>	5.6 – 6.0 mEq/L 5.6 – 6.0 mmol/L	6.1 – 6.5 mEq/L 6.1 – 6.5 mmol/L	6.6 – 7.0 mEq/L 6.6 – 7.0 mmol/L	> 7.0 mEq/L > 7.0 mmol/L
<b>Potassium, serum, low</b>	3.0 – 3.4 mEq/L 3.0 – 3.4 mmol/L	2.5 – 2.9 mEq/L 2.5 – 2.9 mmol/L	2.0 – 2.4 mEq/L 2.0 – 2.4 mmol/L	< 2.0 mEq/L < 2.0 mmol/L
<b>Sodium, serum, high</b>	146 – 150 mEq/L 145 – 150 mmol/L	151 – 154 mEq/L 151 – 154 mmol/L	155 – 159 mEq/L 155 – 159 mmol/L	≥ 160 mEq/L ≥ 160 mmol/L
<b>Sodium, serum, low</b>	130 – 135 mEq/L 130 – 135 mmol/L	125 – 129 mEq/L 125 – 129 mmol/L	121 – 124 mEq/L 121 – 124 mmol/L	≤ 120 mEq/L ≤ 120 mmol/L
<b>Triglycerides (fasting)</b>	NA	500 – 750 mg/dL 5.65 – 8.48 mmol/L	751 – 1,200 mg/dL 8.49 – 13.56 mmol/L	> 1,200 mg/dL > 13.56 mmol/L
<b>Uric acid</b>	7.5 – 10.0 mg/dL 0.45 – 0.59 mmol/L	10.1 – 12.0 mg/dL 0.60 – 0.71 mmol/L	12.1 – 15.0 mg/dL 0.72 – 0.89 mmol/L	> 15.0 mg/dL > 0.89 mmol/L

\* Values are for term infants.

<sup>†</sup> Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin), including preterm infants.

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF  
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS  
PUBLISH DATE: DECEMBER, 2004**

<b>LABORATORY</b>				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>URINALYSIS</b> <i>Standard International Units are listed in italics</i>				
Hematuria (microscopic)	6 – 10 RBC/HPF	> 10 RBC/HPF	Gross, with or without clots OR with RBC casts	Transfusion indicated
Proteinuria, random collection	1 +	2 – 3 +	4 +	NA
Proteinuria, 24 hour collection				
<b>Adult and Pediatric ≥ 10 years</b>	200 – 999 mg/24 h <i>0.200 – 0.999 g/d</i>	1,000 – 1,999 mg/24 h <i>1.000 – 1.999 g/d</i>	2,000 – 3,500 mg/24 h <i>2.000 – 3.500 g/d</i>	> 3,500 mg/24 h <i>&gt; 3.500 g/d</i>
<b>Pediatric &gt; 3 mo - &lt; 10 years</b>	201 – 499 mg/m <sup>2</sup> /24 h <i>0.201 – 0.499 g/d</i>	500 – 799 mg/m <sup>2</sup> /24 h <i>0.500 – 0.799 g/d</i>	800 – 1,000 mg/m <sup>2</sup> /24 h <i>0.800 – 1.000 g/d</i>	> 1,000 mg/m <sup>2</sup> /24 h <i>&gt; 1.000 g/d</i>

\*Values are for term infants.

† Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin), including preterm infants.

付録 2) 試験薬との因果関係が否定できない、未知または重篤な有害事象発現時の製造販売元への報告すべき内容一覧

1. 報告医師名
2. 施設名
3. 試験薬 アベロックス
4. Study Number 14988
5. 被験者の識別番号
6. 被験者の性別 男性 / 女性
7. 被験者の年齢
8. 有害事象 1 ※有害事象が複数ある場合は、9以下の項目をコピーして繰り返して下さい。
  
9. 有害事象名
10. 重篤と判断した理由
  - ※該当するもののみ記載
  - ※複数選択可 (死に至るもの / 生命を脅かすもの / 入院または入院期間の延長 / 先天異常を来たすもの / 永続的または顕著な障害・機能不全 / その他の重大な状態)
11. 試験薬 (アベロックス) との因果関係 あり / なし
12. 判定理由 ※「判定理由」は必須
13. 発現日 2010/MM/DD
14. 転帰 ※該当するもののみ記載  
(死亡 / 軽快 / 未回復 / 回復 / 回復したが後遺症あり / 不明 / 悪化)
15. 転帰日 2010/MM/DD
16. 試験薬 (アベロックス) の投与
17. 投与開始日 2010/MM/DD
18. 有害事象発現後の措置
  - ※副作用に対する治療薬や処置
19. 有害事象の概要 (発現状況、症状、場所、処置等の経過)
  - ※可能な限り、経時的に記載

日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する  
国際共同臨床研究

健康成人男性を対象としたモキシフロキサシンの  
薬物動態学的臨床試験

別 紙

臨床研究計画書

18. 実施体制

研究統括責任者：川合 眞一

東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター センター長・教授

1.0 版：作成日 2009年12月28日

## 18. 実施体制

1. 研究統括責任者 .....	1
2. 臨床研究機関および研究責任者 .....	1
3. 倫理（治験）審査委員会 .....	2
4. 共同臨床研究機関および研究責任者 .....	2
5. 協力者 .....	3
5.1 試験薬管理者 .....	3
5.2 資料管理責任者 .....	3
5.3 モニタリング .....	4
5.4 臨床検体測定施設 .....	5
5.5 遺伝子多型の検査施設 .....	6
5.6 薬物濃度測定施設 .....	6
5.7 安全性に関するデータのまとめ .....	6
5.8 統計解析 .....	7
5.9 監査 .....	7



## 1. 研究統括責任者

東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター センター長・教授 川合 眞一

住所：〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

TEL：+81-3-3762-4151（内線 6591） FAX：+81-3-5753-8513

[役割]

- ・本試験に関わる業務を統括する。
- ・各国の臨床研究機関から収集した薬物動態データを用いて、民族差に関する解析を実施する。

## 2. 臨床研究機関および研究責任者

日本 臨床研究機関コード：00001

北里大学臨床薬理研究所 バイオイアトリックセンター

センター長 蓮沼 智子

住所：〒108-8642 東京都港区白金五丁目 9 番 1 号

TEL：+81-3-5791-6178 FAX：+81-3-3440-5469

中国 臨床研究機関コード：00002

Peking University First Hospital Cui Yimin

住所：No.8, Xishiku Street, Western District, Beijing, China

TEL：+86-10-6655-1122 (内線 2043、3456)

韓国 臨床研究機関コード：00003

Seoul National University Hospital In-Jin Jang

住所：28 Yeongeon-dong Jongno-gu Seoul, 110-744, Korea

TEL：+82-2-2720-8290 FAX：+82-2-2745-7996

米国 臨床研究機関コード：00004

SNBL Clinical Pharmacology Center, Inc. Masaru Kaneko

住所：800 W. Baltimore St., 6<sup>th</sup> FL, Baltimore, MD 21201, USA

TEL：+1-410-706-8926 FAX：+1-410-706-8964

[研究責任者の役割]

- ・同意説明文書・同意文書を用いて志願者に説明し、本人の自由意思による同意を取得する。
- ・本臨床研究計画書に従って、自国民の健康成人を対象に臨床試験を実施する。
- ・試験の全体調整を行う。

### 3. 倫理（治験）審査委員会

#### 臨床研究機関

日本

北里大学臨床薬理研究所 治験審査委員会

住所：〒108-8642 東京都港区白金五丁目9番1号

中国

Ethic Committee of Clinical Study, Peking University First Hospital

住所：No.8, Xishiku Street, Western District, Beijing, China

韓国

Seoul National University College of Medicine / Seoul National University Hospital Institutional Review Board

住所：28 Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

米国

Independent Investigational Review Board, Inc

住所：6738 West Sunrise Blvd., Suite 102 Plantation, Florida 33313, USA

#### 遺伝子多型の検査施設

日本、韓国、米国

国立医薬品食品衛生研究所 研究倫理審査委員会

住所：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1

中国

Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd. Jiaxing Pharmacokinetics and Bioanalysis Center Institutional Review Board

住所：No.2, Lig Gong Tang Road, jiaxing, Zhe Jiang Province, China

[役割]

- ・臨床研究に関する必要な事項について、被験者の個人の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点および科学的観点から調査審議するための臨床研究機関の長の諮問機関。
- ・本試験実施の審議・承認の履歴を作成する。

### 4. 共同臨床研究機関および研究責任者

韓国：Department of Pharmacology, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Dong-Seok Yim

住所：505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul, Korea

TEL：+82-2-2258-7888 FAX：+82-2-2258-7859

[役割]

- ・試験の計画および結果に対する助言を与える。

## 5. 協力者

### 5.1 試験薬管理者

#### 日本

北里大学臨床薬理研究所 バイオイアトリックセンター 川島 真理子  
住所：〒108-8642 東京都港区白金五丁目9番1号  
TEL：+81-3-5791-6350

#### 中国

Peking University First Hospital Tan Zhizhen  
住所：No.8, Xishiku Street, Western District, Beijing, China  
TEL：+86-10-6513-9211

#### 韓国

Seoul National University Hospital Min-Jung Kim  
住所：28 Yeongeon-dong Jongno-gu Seoul, 110-744, Korea  
TEL：+82-2-2072-1688 FAX：+82-2-2072-1970

#### 米国

SNBL Clinical Pharmacology Center, Inc. Joan S. Haywood, R.Ph.  
住所：800 W. Baltimore St., 6<sup>th</sup> FL, Baltimore, MD 21201, USA  
TEL：+1-410-706-8763 FAX：+1-410-706-8964

#### [役割]

- ・試験期間中、試験薬の管理保管を担当する。

### 5.2 資料管理責任者

日本、中国、韓国、米国

担当責任者：各臨床研究機関の研究責任者が担当する。

#### [役割]

- ・臨床研究機関で保管すべき必須文書の保管管理の責任を負う。

### 5.3 モニタリング

#### 日本

シミック株式会社 CRO カンパニー CRO 事業本部 臨床開発部

住所：〒141-0031 東京都品川区西五反田 2-8-1 五反田ファーストビル

TEL : +81-3-5719-6325 FAX : +81-3-5496-9805

担当責任者：山崎 邦光

モニター：柴田 力、牛島 秀人、武市 真実、豊田 好洋、桑波田 龍源、山東 崇紀、  
佐藤 徹

#### 中国

CMIC (Beijing) Co. Ltd

住所：B610-612, COFCO Plaza No.8 Jianguomennei Avenue, Beijing 100005, China

TEL : +86-10-6513-9211 FAX : +86-10-6513-9213

担当責任者：Li Lei

#### 韓国

CMIC Korea Co. Ltd

住所：#702 Hanseong Bldg. 47-2 Seosomun-dong, Jung-gu, Seoul 100-110, Korea

TEL : +82-2-3708-3600 FAX : +82-2-3789-6900

担当責任者：YunJeong Choi

#### 米国

検討中

[役割]

・モニタリング業務を行う。

#### 5.4 臨床検体測定施設

日本

北里大学臨床薬理研究所 ほうせん診療所

住所：〒170-0003 東京都豊島区駒込 1-28-16 本澤ビル

TEL：+81-3-5976-7611

担当責任者：森田 小夜子

中国

Peking University First Hospital

住所：No.8, Xishiku Street, Western District, Beijing, China

TEL：+86-10-6655-1122 (内線 2043、3456)

担当責任者：Feng Zhenru

韓国

Clinical Trials Center Core Lab Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital

住所：28 Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

TEL：+82-2-2072-1679 FAX：+82-2-3675-8334

担当責任者：Sung-Hee Han

米国

Esoterix-LABCORP

住所：13900 Park Center RD, Herndon, VA 20171, USA

LABCORP Clinical Trials

住所：69 First Ave., Raritan, NJ 08869, USA

TEL：+1-908-526-2400 (内線 2505) FAX：+1-908-707-9049

担当責任者：Angela Murphy

[役割]

- ・血液学的検査、血液生化学検査、尿検査用検体を測定する。

## 5.5 遺伝子多型の検査施設

日本、韓国、米国

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

住所：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

TEL：+81-3-3700-1141 FAX：+81-3-3700-9788

担当責任者：頭金 正博

中国

Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd. Jiaxing Pharmacokinetics and Bioanalysis Center

住所：No.2, Lig Gong Tang Road, jiaxing, Zhe Jiang Province, China

TEL：+86-573-8258-6381 FAX：+86-573-8258-6058

担当責任者：千 文

[役割]

- ・遺伝子多型の検査を実施し、その後3年間試料を-20℃以下の凍結状態で保管する。
- ・検査後のデータ解析はすべて国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部にて実施する。

## 5.6 薬物濃度測定施設

Bayer HealthCare AG / Bayer Schering Pharma AG

住所：Wuppertal, Elberfeld, 0468, Germany

TEL：+49-202-36-5223 FAX：+49-202-36-4224

担当責任者：Dr. Uwe Thuß

[役割]

- ・血漿中および尿中薬物濃度を測定する。

## 5.7 安全性に関するデータのまとめ

日本、中国

シミック株式会社 CRO カンパニー CRO 事業本部 臨床開発部

住所：〒141-0031 東京都品川区西五反田 2-8-1 五反田ファーストビル

TEL：+81-3-5719-6325 FAX：+81-3-5496-9805

担当責任者：山崎 邦光

韓国

CMIC Korea Co. Ltd

住所：#702 Hanseong Bldg. 47-2 Seosomun-dong, Jung-gu, Seoul 100-110, Korea

TEL：+82-2-3708-3600 FAX：+82-2-3789-6900

担当責任者：Yong-Jun Kwon

米国

SNBL Clinical Pharmacology Center

住所：800 W. Baltimore St., 6<sup>th</sup> FL, Baltimore, MD 21201, USA

TEL：+1-410-706-8707 FAX：+1-410-706-8964

担当責任者：Tomoka Inoue Davidsen

[役割]

・安全性に関するデータのチェック、データの図表作成を行う。

## 5.8 統計解析

薬物動態評価項目、遺伝子多型検査

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

住所：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

TEL：+81-3-3700-1141 FAX：+81-3-3700-9788

担当責任者：頭金 正博

[役割]

・統計解析計画の立案、薬物動態解析およびその他の集計解析の実施、統計解析報告書(案)の作成を行う。

## 5.9 監査

シミック株式会社 クオリティ・マネジメント本部信頼性保証部

住所：〒141-0031 東京都品川区西五反田 7-10-4 金剛ビル

TEL：+81-3-5745-7045 FAX：+81-3-5745-7095

担当責任者：鈴木 徳昭

[役割]

・本試験に参加した臨床研究機関における監査を行う。

## 臨床研究計画書 変更点一覧

試験の名称: 日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究  
健康成人男性を対象としたモキシフロキサシンの薬物動態学的臨床試験

対象: 臨床研究計画書 (Ver.1.0 2009年12月28日作成版)

### 【臨床研究計画書の改訂】

No.	セクション	項・行	ページ	変更前 (Ver.1.0)	変更後 (Ver.2.0)	変更の理由
1	表紙	研究統括責任者(川合先生)の所属	i	東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター センター長・教授	東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科 教授	研究統括責任者の指定により変更
2	表紙	下部 枠内の文章中	i	研究者等および直接関係者(協力者、倫理(治験)審査委員等)	研究者等(協力者、倫理(治験)審査委員等)	名称変更に伴い、直接関係者を削除
3	表紙	臨床研究登録ID	i	記載なし	臨床研究登録ID: UMIN000002968	研究統括責任者の指定により追加
4	8.2.2	5) バックアップ試料	13	Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd.	Biomedical Research (GZ), Ltd.	会社名称の変更
5	8.2.3	文章中	14	Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd.	Biomedical Research (GZ), Ltd.	同上
6	8.2.3	表8-4 [中国]	14	Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd.	Biomedical Research (GZ), Ltd.	同上
7	8.2.4	①自覚症状およびその確認 ③検査方法	14	・・・研究者は・・・	・・・研究者等は・・・	名称変更に伴い、研究者等を追加
8	8.2.4	②診察所見 ③検査方法	14	・・・研究責任者は、・・・	・・・研究責任者および研究者等は、・・・	研究者等を追加
9	8.2.4	⑩採血量(中国)	14	感染症疾患検査 5ml (5ml x 1回)	3ml (3ml x 1回)	採血量の変更
10	8.2.4	⑩採血量(中国)	14	臨床検査 15ml (5ml x 3回)	21ml (7ml x 3回)	同上
11	8.2.4	⑩採血量(中国)	14	合計 106ml	110ml	同上
12	9.4.4	研究統括責任者(川合先生)の所属	19	東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター センター長・教授	東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科 教授	研究統括責任者の指定により変更
13	11.3.1	登録時	23	スクリーニング・・・研究責任者は・・・	スクリーニング・・・研究責任者および研究者等は、・・・	研究者等を追加
14	別紙 表紙	研究統括責任者(川合先生)の所属	i	東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター センター長・教授	東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科 教授	研究統括責任者の指定により変更
15	別紙 表紙	臨床研究登録ID	i	記載なし	臨床研究登録ID: UMIN000002968	研究統括責任者の指定により追加
16	別紙 18.1	研究統括責任者(川合先生)の所属	1	東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター センター長・教授	東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科 教授	研究統括責任者の指定により変更



No.	セクション	項・行	ページ	変更前 (Ver.1.0)	変更後 (Ver. 2.0)	変更の理由
17	別紙 18.3	遺伝子多型の検査施設 (中国)	2	Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd.	Biomedical Research (GZ), Ltd.	会社名称の変更
18	別紙 18.5.5	遺伝子多型の検査施設 (中国)	6	Shin Nippon Biomedical Shanghai Laboratories, Ltd.	Biomedical Research (GZ), Ltd.	同上
19	別紙 18.5.5	遺伝子多型の検査施設 (中国) 担当者	6	千文	Zheng Guodong	担当者の変更
20	別紙 18.2	臨床研究機関および研 究責任者(中国)	1	TEL: +86-10-6655-1122(内線2043,3456)	TEL: +86-10-6611-0802	電話番号の変更
21	別紙 18.5.1	試験薬管理者(中国)	3	Tan Zhizhen	Zhao Dongfang	担当者の変更
22	別紙 18.5.1	試験薬管理者(中国)	3	TEL: +86-10-6513-9211	TEL: +86-10-6611-0802	電話番号の変更
23	別紙 18.5.4	臨床検体測定施設(中 国)	5	担当者 責任者 Feng Zhenru	Xu Guobin	担当者の変更
24	別紙 18.5.4	臨床検体測定施設(中 国)	5	TEL: +86-10-6655-1122(内線2043,3456)	TEL: +86-10-8357-2426	電話番号の変更

## 臨床研究計画書 変更点一覧

試験の名称: 日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究  
 権成成人男性を対象としたモキソプロキサシンの薬物動態学的臨床試験

対象: 臨床研究計画書(Ver.2.0 2009年1月13日作成版)

### 【臨床研究計画書の改訂】

No.	セクション	項・行	ページ	変更前 (Ver.2.0)	変更後 (Ver.3.0)	変更の理由
1	臨床研究計画書の要約	除外基準 9)	ii	全血採血	全血献血	表現の修正
2	5.3	試験薬の管理・保管	7	試験薬管理者がその数量を確認した上で廃棄する。	試験薬管理者がその数量を確認した上で、施設の手順に従って廃棄または破壊し処理する。	米国内国試験実施施設からの要望により変更
3	7.3	飲食	8	2時間目以降4時間目までは飲料水300mLを	2時間目以降4時間目までは軟水ミネラルウォーター(硬度100未満、Valvic等)300mLを	表現の修正
4	8.2.3	文章中	14	美西生物科技(上海)有限公司 嘉興薬物分析センター (Biomedical Research (GZ), Ltd. ...)	Biomedical Research (GZ), Ltd. ...	英語表記のみに変更
5	9.1.2	文章中	17	重篤有害事象	重篤な有害事象	表現の修正
6	10.1	錠剤上のデータの扱い ②臨床検査実施時間の許容範囲	21	② 臨床検査実施時間の許容範囲 ・投与後 3時間: ±20分未満 ・投与後24時間: ±30分未満 ・投与後48時間: ±1時間未満	② 臨床検査実施時間の許容範囲 ・投与後48時間: ±1時間未満	投与後3時間、24時間が設定されていないかつため削除
7	別紙18	5.3 モニタリング 米国	4	検討中	Scientific Consulting, LLC Address:6871 Daly Road, Dexter, MI 48130, USA TEL: +1-317-910-2351 Fax: +1-317-245-2325 Responsible person: Emily Huston	米国モニタリング施設が選定されたため追記
8	別紙18	5.4 臨床検体測定施設 中国 担当責任者	5	Xu Guibin	Xu Guobin	スペル修正

Global Clinical Study on Ethnic Differences in Drug Metabolism  
Based on the Announcement by the Japanese, Chinese and Korean  
Ministers of Health, Labor and Welfare

Clinical Pharmacokinetic Study of Moxifloxacin  
in Healthy Adult Male Subjects

Protocol

Executive investigator: Shinichi Kawai  
Professor of Internal Medicine, Division of Rheumatology,  
School of Medicine,  
Faculty of Medicine, Toho University

Ver. 1.0: Issued on December 28, 2009

Information presented in this document is provided only to the executive investigator, principle investigators, investigators and personnel directly involved in the study (e.g. collaborators and Ethics (Institutional) Review Committee).

The information shall not be, therefore, disclosed to the third party not related to the study without prior consent of the principal investigator, except for the purpose of obtaining informed consent from volunteers.

## Protocol Synopsis

Title of study	Global Clinical Study on Ethnic Differences in Drug Metabolism Based on the Announcement by the Japanese, Chinese and Korean Ministers of Health, Labor and Welfare Clinical Pharmacokinetic Study of Moxifloxacin in Healthy Adult Male Subjects
Objective	To investigate whether or not there are ethnic differences in the pharmacokinetics (PK) of the marketed moxifloxacin in healthy adult Japanese, Chinese and Korean male subjects based on the same protocol among the three countries. For comparison, a US clinical study in European Caucasians is conducted on the same protocol.
Design	Open-label, single administration study
Subject	<p>Healthy adult male volunteers are eligible. In Japan, China and Korea, the nationalities of these subjects should be the same as those of grandfathers, grandmothers, father and mother. In China, only the Han race is eligible. In the U.S., only European Caucasian is eligible. In this study, the above healthy adult male volunteers who satisfy all of the following inclusion criteria and none of the following exclusion criteria are eligible.</p> <p>[Inclusion criteria]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Those who are capable of providing written informed consent.</li> <li>2) Men aged 20 to 35 years at the time of signing informed consent.</li> <li>3) BMI of 18.5 to &lt; 30.0 and body weight of 50.0 to 100.0 kg at screening.</li> <li>4) Those who are determined by the investigator to be healthy in the screening test and eligible for the study.</li> </ol> <p>[Exclusion criteria]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Organopathy involving the heart (QTc prolongation* etc.), lung, liver and/or kidney, etc., and hypokalemia. See the definitions of the terms (page vi)</li> <li>2) A history of diseases involving the heart, lung, kidney, blood (such as coagulation system disorder), central nervous system, metabolic system and skeletal muscle system that may interfere with the study.</li> <li>3) Hypersensitivity or allergies to drugs, food, etc. (Particularly, a history of allergy to or adverse reactions associated with quinolone antibacterials)</li> <li>4) Oral administration of drugs such as over-the-counter drugs, supplements or health foods within 1 week prior to the study drug administration, or the necessity for using other medications before study completion.</li> <li>5) Smokers or a smoking history within the last 6 months. (The cotinine test is performed, if necessary)</li> <li>6) Drug abuse or suspicion of drug abuse (The drug screening test is performed, if necessary)</li> <li>7) Alcohol drinkers (daily alcohol intake* of 50 g or more). <ul style="list-style-type: none"> <li>* Alcohol intake (g)</li> <li>= [alcohol content] x [amount of alcohol intake (mL)] x [0.8 (specific gravity: weight of 1 mL of alcohol)]</li> <li>Example: When drinking 1000 mL of beer (alcohol content: 5.5%),</li> <li>alcohol intake = 0.055 x 1000 x 0.8 = 44 g</li> </ul> </li> <li>8) Total bilirubin or direct bilirubin is 1.5 times higher and other liver function tests items are 1.25 times higher than the upper limits of normal at the sites.</li> <li>9) Transfusion of 200 mL or more within 1 month prior to study drug administration, blood component donation (plasma or platelet) within 2 weeks, or blood collection of 400 mL or more within 3 months</li> <li>10) Participation in a Phase I study of a drug containing a new active ingredient within 4 months prior to study drug administration or another clinical study within 3 months, and being administered the investigational drug (within 1 month prior to study drug administration for a patch test). However, even if the period is longer than these, those who are determined to be not eligible for enrollment in the study in consideration of the characteristics of the previous investigational drug.</li> <li>11) Those who are determined by the investigator to be not suitable as subjects of the study.</li> </ol>