

臨床研究計画書の要約

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シンバスタチンの薬物動態学的臨床試験 (臨床研究登録 ID : UMIN000003644)
試験の目的	シンバスタチンを用いて、日本人、中国人、韓国人および白人の健康成人男性における薬物動態に関する民族差の有無を、4 国間で同一の試験計画に基づく臨床試験にて検討する。
試験デザイン	非盲検、単回投与試験
対 象	<p>日本、中国および韓国では、2 世代前（祖父母）まで父系母系いずれも自国の国籍を有する者を対象とする。なお、中国人は漢民族に限定する。米国ではヨーロッパ系コケージアンを用いる。本試験ではこれらの志願者のうち、以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない健康成人男性志願者を対象とする。</p> <p>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 文書による同意が得られた者 2) 同意取得時に 20～35 歳の男性 3) スクリーニング時に BMI 18.5～30.0 未満、かつ体重 50.0～100.0 kg の者 4) 研究責任者がスクリーニング検査で健康と診断し、かつ本試験に適格と判断した者 <p>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心、肺、肝、腎等の臓器障害のある者 2) 本試験に影響を及ぼすと考えられる心、肺、腎、血液（凝固系疾患等）、中枢神経系、代謝系等の疾患の既往を有する者 3) 甲状腺機能低下症の者、遺伝性の筋疾患またはその家族歴を有する者、薬剤性の筋障害の既往歴のある者 4) 薬物・食物等に対する過敏症またはアレルギーを有する者〔特にスタチン系高脂血症剤（脂質異常症治療薬）に対してアレルギーまたは副作用の既往のある者〕 5) 試験薬投与前 1 週間以内に市販薬等の薬剤を服用した者、試験薬投与 2 週間前から投与 2 日目までの間に何らかの健康食品・サプリメントならびにグレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物を摂取した者、試験薬投与前日から投与 2 日目までの間に何らかのフルーツジュース、カフェイン入り飲料および緑茶を摂取した者、および試験終了までに他の薬剤の使用を必要とする者。 6) 喫煙者および禁煙後 6 ヶ月以内の者（必要に応じてコチニン検査を実施する） 7) 薬物依存者またはその疑いのある者（必要に応じて薬物スクリーニングを実施する） 8) アルコール常飲者（1 日当たりのアルコール摂取量*が 50 g 以上の者） <p style="margin-left: 20px;">*アルコール摂取量 (g) = [アルコール度数] × [飲酒量 (mL)] × [0.8 (比重：アルコール 1 mL の重さ)] 例：ビール（アルコール度数 5.5 度）を 1000 mL 飲酒した場合 アルコール摂取量 = 0.055 × 1000 × 0.8 = 44 g</p> 9) 肝または腎機能検査項目のうち、施設基準値の上限の 1.25 倍以上の値が認められた者。ただし、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT および ALP では施設基準値の上限の 1.5 倍以上の値が認められた者。 10) 試験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血、2 週間以内に成分献血（血漿または血小板）、または 3 ヶ月以内に 400 mL を超える採血を行った者 11) 試験薬投与前 4 ヶ月以内に新有効成分含有医薬品の第 I 相試験に、または 3 ヶ月以内にその他の臨床試験に参加し、投与を受けた者（パッチテストについては試験薬投与前 1 ヶ月以内）。ただし、これ以上の期間であっても、前回の治験薬の特性を考慮して本試験への参加が不適当であると判断された者。 12) その他、研究責任者が本試験の被験者として不適当と判断した者

試験薬	1錠中にシンバスタチンとして20mg含有する白色フィルムコート錠。 日中韓米で同一ロットの製剤を用いる。
用法・用量	10時間以上の絶食後、試験薬20mg錠1錠を軟水ミネラルウォーター（硬度100未満、Volvic等）150mLとともに単回投与する。投薬後2時間は飲料水の摂取を禁止とし、2時間以降4時間目までは軟水ミネラルウォーター（硬度100未満、Volvic等）を500mLまで摂取できるものとする。食事は投薬後4時間まで摂取禁止とする。以降、試験中の飲料水はすべて軟水ミネラルウォーター（硬度100未満、Volvic等）とする。 前日の夕食と投薬当日の昼食・夕食のカロリーおよび三大栄養素のバランス（PFCバランス）は可能な限り各国間で揃える。
評価項目	<p>薬物動態評価項目</p> <p>1) 血漿中シンバスタチンおよびシンバスタチンオープンアシド体濃度 【採血時期】 投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24時間（計12時点）</p> <p>【算出する薬物動態パラメータ】 各測定対象物質および総阻害物質濃度について、モデル非依存性パラメータおよびコンパートメント・モデルに関連したパラメータを算出する。モデル非依存性パラメータでは、下記のパラメータを算出する。 最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）、平均滞留時間（MRT）、みかけの全身クリアランス（CL/f）、分布容積（Vd/f） 体重当たりの投与量で標準化した各測定対象物質および総阻害物質濃度の最高血漿中濃度（$C_{max, norm}$）、血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-t, norm}$、$AUC_{0-\infty, norm}$）。</p> <p>遺伝子多型検査</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シンバスタチンの薬物動態に関連するCYP3A4、CYP3A5、ABCB1、OATP1B1およびABCG2の遺伝子多型について解析を行うものとする。 <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験薬投与後に発現した有害事象の種類、重症度、発現日時、持続期間、発現例数、発現件数および発現率を求める。 ・臨床検査値、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、体重については、各検査時期に基本統計量（平均値、標準偏差）を算出する。
観察・検査項目	<p>1) 観察期間：試験薬投与日（第1日）から退院時（第2日）まで</p> <p>2) 検査項目：診察所見（問診、自覚症状、他覚所見、聴打診）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、体重測定</p>
目標被験者数	40名（日中韓米で計160名）
実施予定期間	2010年6月～2010年11月

試験スケジュール

		本試験															
試験日	スクリーニング -30日以内	第1日														第2日	
		16:30頃までに入所	8:00	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	21:00	9:00		
時刻			8:00	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	21:00	9:00		
服薬経過時間 (h)			-1	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	24		
入所・来所		来所	入所												↑		
同意取得		○															
被験者背景		○															
試験薬投与				○													
医師の診察		○	○												○		
体重		○	○												○		
身長		○															
バイタルサイン		○	○												○		
12誘導心電図		○															
有害事象															↑		
採血	遺伝子多型検査															○ ^{a)}	
	薬物動態				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	臨床検査	○	○													○	
	感染性疾患検査	○															
採尿	○	○													○		

入所中の食事時間：投与日の朝食は絶食とし、下記以外の食事の時間は各施設の規定に従う。

投与1日前 (-1日：19:00)
 投与日 (第1日：朝食は、投与後4時間の諸検査および採血終了後とする。)
 投与2日目 (第2日：朝食は、投与後24時間の諸検査および採血終了後とする。)

a)：採取した血液試料 (EDTA-2Na 等添加) は -60℃以下の凍結状態で保管する。可能な限り採取後2週間以内に、ドライアイス存在下にて遺伝子多型の検査施設へ輸送する。

略号一覧

略号	省略していない表現
ABC	ATP-binding cassette (ATP 結合カセット) ABC トランスポーター: ABCB1 遺伝子、ABCG2 遺伝子
ALP	alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
AUC	area under the plasma concentration-time curve (血漿中濃度 - 時間曲線下面積) AUC _{0-t} : 最終定量時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 AUC _{0-∞} : 無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CK	creatine kinase (クレアチンキナーゼ)
CL/f	apparent total clearance (みかけの全身クリアランス)
C _{max}	peak concentration (最高血漿中濃度)
CRP	C-reactive protein (C 反応性蛋白)
CYP	Cytochrome P450 (チトクローム P450: 水酸化酵素ファミリーの総称)
f	bioavailability (バイオアベイラビリティ、生物学的利用率)
γ-GTP	gamma glutamyl transpeptidase (γ-グルタミル・トランスペプチダーゼ)
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen (B 型肝炎抗原)
HCV 抗体	anti-hepatitis C virus antibody (C 型肝炎ウイルス抗体)
HDL	high density lipoprotein (高比重リポ蛋白質)
HIV 抗体	human immunodeficiency virus antibody (ヒト免疫不全ウイルス抗体)
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA)
LDH	lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
LDL	low-density lipoprotein (低比重リポ蛋白質)
MDR	multidrug resistance protein (多剤耐性蛋白質)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬規制用語集)
MRT	mean residence time (平均滞留時間)
OATP	organic anion-transporting polypeptide (有機アニオントランスポーター)
PFC バランス	Protein- Fat- Carbohydrate balance (蛋白質、脂質、炭水化物の割合)
t _{1/2}	half-life (消失半減期)
t _{max}	time of peak concentration (最高血漿中濃度到達時間)
Vd/f	volume of distribution (分布容積)

用語の定義一覧

用語	定 義
連結可能匿名化	必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号または番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。

目次

1. 緒言	1
2. 試験の目的	2
2.1 評価項目	2
2.1.1 薬物動態評価項目	2
2.1.2 遺伝子多型検査	2
2.1.3 安全性評価項目	2
3. 試験の種類およびデザイン	3
3.1 試験の種類	3
3.2 試験デザイン	3
4. 対象	4
4.1 選択基準	4
4.2 除外基準	4
4.3 中止・脱落基準	5
4.4 中止・脱落手順	5
5. 試験薬	6
5.1 試験薬の提供	6
5.2 試験薬の名称およびその他の説明	6
5.3 試験薬の管理・保管	7
6. 他の薬剤との併用投与	7
7. 被験者の管理	7
7.1 各時期での被験者の管理	7
7.2 健康食品・サプリメント、グレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物、 フルーツジュース、カフェイン入り飲料ならびに緑茶の摂取	7
7.3 飲食	8
7.4 喫煙	8
7.5 運動	8
7.6 姿勢	8
8. 観察・評価項目	9
8.1 試験実施手順	9
8.1.1 スクリーニング時	9
8.1.2 本試験	9
8.2 調査・検討項目	11
8.2.1 薬物動態評価のための検討項目	11
8.2.2 遺伝子多型検査のための調査項目	12
8.2.3 試料等の保管場所および保管期間並びに廃棄方法	13
8.2.4 安全性評価のための検査項目	14

8.2.5 試験全体の採血量	15
9. 有害事象	16
9.1 有害事象の定義	16
9.1.1 有害事象	16
9.1.2 重篤な有害事象	16
9.1.3 副作用	16
9.2 有害事象の判定	16
9.2.1 診察における有害事象判定	16
9.2.2 バイタルサインの有害事象判定	16
9.2.3 臨床検査値の判定	16
9.3 有害事象の評価	17
9.3.1 重症度の判定基準	17
9.3.2 試験薬との因果関係の判定基準	17
9.4 有害事象発生時の対処および事後措置	17
9.4.1 有害事象（臨床症状）発現時の対応	17
9.4.2 検査値異常発現時の対応	18
9.4.3 重篤な有害事象発現時の対応	18
9.4.4 未知の重篤な有害事象発現時の報告	18
10. 統計解析	19
10.1 解析上のデータの取扱い	19
10.2 解析対象集団	19
10.3 解析項目	20
11. 試験の倫理的および科学的実施	21
11.1 被験者の安全性の確保	21
11.2 倫理（治験）審査委員会	21
11.2.1 審査	21
11.2.2 新しい情報の提供	21
11.3 同意取得の時期と方法	21
11.3.1 登録時	21
11.3.2 被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合	22
11.4 説明文書および同意書の改訂	22
11.5 被験者の人権保護	22
12. 臨床研究計画書の承認・遵守および変更	22
12.1 臨床研究計画書の承認	22
12.2 臨床研究計画書の遵守	22
12.3 臨床研究計画書の変更	22
13. 試験の終了、中止または中断	23
13.1 試験の終了	23
13.2 試験全体の中止または中断	23

13.2.1 試験全体の中止または中断基準.....	23
13.2.2 臨床研究機関での中止または中断.....	23
14. 症例報告書の作成.....	23
15. 記録等の保管.....	24
15.1 研究統括責任者.....	24
15.2 臨床研究機関.....	24
16. 金銭の支払いおよび健康被害への対応.....	24
16.1 金銭の支払い.....	24
16.2 健康被害への対応.....	24
17. 公表に関する取決め.....	24
18. 実施体制.....	24
19. 試験実施期間.....	24
20. 研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突について.....	25
21. 参考文献.....	25
22. 付録.....	25

1. 緒言

近年、新規医薬品開発の効率化・迅速化並びにドラッグラグ解消の観点から国際共同治験が推進されている。2007年4月にソウルで開催された「第1回日中韓三国保健大臣会合」においては、3カ国が臨床試験データに関する人種・民族差の明確化に取り組み、最終的には治験データの相互受け入れを目指すことで合意している。

このような状況を踏まえ、我が国では「日中韓の臨床データにおける民族的要因を評価するための研究班（頭金班）」において、既存の臨床薬物動態試験データを用いて民族差に検討を加えてきた。この研究成果を受け、2009年度厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）「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（川合班）」では、既存データを用いた検討成果を参考にして選定された試験薬を用い、民族差に関する補強データの収集、あるいはデータの信頼性の向上を目的として国際共同薬物動態試験を実施する計画である。

本試験で試験薬として用いるシンバスタチンは、すでに各国で市販されているスタチン系抗高脂血症剤（脂質異常症治療薬）である。用量は各国で異なり、日本では初期用量が5 mg/day、最高用量が20 mg/dayに対して、韓国・中国・米国では通常の初期用量が20～40 mg/dayとなっており、日本と韓中米とでは初期用量に4倍以上もの差がある。薬物動態学的特徴としては、プロドラッグであり、ヒトでは肝臓でオープンアシド体になることで薬理活性を発揮する。主に、腸管・肝臓でCYP3A4/5によって代謝されるが、代謝産物にも薬理活性が認められる。未変化体の薬物動態パラメータはCYP3A4/5や肝臓への取り込みを行う薬物トランスポーターであるOATP1B1等の機能変動の影響を受ける可能性がある。経口投与時のバイオアベイラビリティは低く、オープンアシド体として5%未満である。排泄率は糞中に約60%、尿中に約13%で、主排泄経路は胆汁排泄であると考えられる。既存の薬物動態データを比較した研究班での検討では、日本人と欧米人を一律の統計処理によって比較した結果、本剤のヒトにおける体内動態には日・欧米間で大きな差が見られたものの、中国人と韓国人の相当するデータがなく、東アジア民族での動態について情報が不足している。このような背景から、東アジア人のデータをとり、あらためてシンバスタチンの民族差に関する考察を行うため、東アジア民族と対照群としての白人を対象にして同一プロトコールに従って臨床薬物動態試験を実施することになった。

2. 試験の目的

既に市販されているシンバスタチンを用いて、日本人、中国人、韓国人および白人の健康成人男性における薬物動態に関する民族差の有無を、4 国間で同一の試験計画に基づく臨床試験にて検討する。

2.1 評価項目

2.1.1 薬物動態評価項目

1) 血漿中シンバスタチンおよびシンバスタチンオープンアシド体濃度

【採血時期】

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24 時間（計 12 時点）

【算出する薬物動態パラメータ】

各測定対象物質および総阻害物質濃度について、モデル非依存性パラメータ及びコンパートメント・モデルに関連したパラメータを算出する。モデル非依存性パラメータでは、下記のパラメータを算出する。

最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、消失半減期 ($t_{1/2}$)、血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$)、平均滞留時間 (MRT)、みかけの全身クリアランス (CL/f)、分布容積 (Vd/f)

体重当たりの投与量で標準化した各測定対象物質および総阻害物質濃度の最高血漿中濃度 ($C_{max, norm}$)、血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ($AUC_{0-t, norm}$ 、 $AUC_{0-\infty, norm}$)。

2.1.2 遺伝子多型検査

- ・シンバスタチンの薬物動態に関連する CYP3A4、CYP3A5、ABCB1、OATP1B1 および ABCG2 の遺伝子多型について解析を行うものとする。

【選定理由】

シンバスタチンは CYP3A4、CYP3A5 にて代謝されることが知られている¹⁾。また、薬物の血中から肝臓への取り込みを行う OATP1B1 の遺伝子多型により、薬物動態に差があると報告されている²⁾。さらに、薬物の肝臓から胆汁への排泄を行う ABCB1 と ABCG2 でも遺伝子多型により薬物動態に差があると報告されている^{3,4)}。以上のことから、シンバスタチンの薬物動態に影響を与えると考えられるこれらの遺伝子の多型について測定を行うものとする。

2.1.3 安全性評価項目

- ・試験薬投与後に発現した有害事象の種類、重症度、発現日時、持続期間、発現例数、発現件数および発現率を検討する。
- ・臨床検査値、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、体重については、各検査時期に基本統計量（平均値、標準偏差）を算出する。

3. 試験の種類およびデザイン

3.1 試験の種類

本試験は、非盲検、単回投与試験として実施する。

3.2 試験デザイン

試験デザインを表 3-1 に示す。

表 3-1 試験デザイン

試験方法	非盲検、単回投与試験
試験薬	シンバスタチン。各国で同一ロットの製剤を用いる。
目標被験者数	40 例（日中韓米で計 160 例）
用法・用量	10 時間以上の絶食後、試験薬 20 mg 錠 1 錠を軟水ミネラルウォーター（硬度 100 未満、Volvic 等）150 mL とともに単回投与する。投薬後 2 時間は飲料水の摂取を禁止とし、2 時間以降 4 時間目までは軟水ミネラルウォーター（硬度 100 未満、Volvic 等）を 500 mL まで摂取できるものとする。食事は投薬後 4 時間まで摂取禁止とする。以降、試験中の飲料水はすべて軟水ミネラルウォーター（硬度 100 未満、Volvic 等）とする。 前日の夕食と投与当日の昼食・夕食のカロリーおよび三大栄養素のバランス（PFC バランス）は可能な限り各国間で揃える。

【設定根拠】

目標被験者数： 各民族の薬物動態学的な差の検討を行う試験に必要な被験者数を算出した⁵⁾。文献調査により、日本人と欧米人では $AUC_{0-\infty}$ の差が 60% 近くあり、ロスバスタチンの結果から東アジア人の間では差がないことが想定された。そこで、少なくとも欧米人との差 40% を 80% 以上の検出力で検出するための例数設計を行った。その結果、日本人と欧米人の $AUC_{0-\infty}$ の差を 40%、日本人と中国・韓国人の差を 20% と想定したとき、帰無仮説「4 民族間の薬物動態には差がない」、対立仮説「少なくとも 1 つの人種はその他の人種と薬物動態の平均に差がある」のもと、検出力 80% で検出するのに必要な各民族の被験者数は、少なくとも 25 名となった。遺伝子多型解析は薬物動態解析終了後に実施することにしたため、CYP3A5 遺伝子多型検査結果から CYP3A5*3 homo となる被験者数および中止例・脱落例を考慮し、本試験の目標被験者数を 40 例とした。

目標被験者数が解析に必要な被験者数の約 1.5 倍になった理由は、CYP3A5 遺伝子多型の民族間の差を検討して得られた情報⁶⁾ から、CYP3A5*3 の頻度が、東アジアでは 0.7~0.77、コケージアンでは 0.85~0.95 であることに基づくものである。

用法・用量： 各国で承認されている用法・用量の範囲内とし、血漿中シンバスタチンおよびシンバスタチンオープンアシド体濃度が十分な期間にわたって測定できる 20 mg の 1 回経口投与とした。

試験薬の消化管からの吸収のばらつきを抑えるために、投薬時以降の飲料水の摂取方法、前日の夕食と投与当日の昼食・夕食のカロリーおよび PFC

バランスは各国間で可能な限り統一することとした。

4. 対象

日本、中国および韓国では、2世代前（祖父母）まで父系母系いずれも自国の国籍を有する者を対象とする。なお、中国人は漢民族に限定する。米国ではヨーロッパ系コケージアンを用いる。

本試験ではこれらの志願者のうち、以下の「4.1 選択基準」をすべて満たし、かつ「4.2 除外基準」のいずれにも該当しない健康成人男性志願者を対象とする。

4.1 選択基準

- 1) 文書による同意が得られた者
- 2) 同意取得時に20～35歳の男性
- 3) スクリーニング時にBMI 18.5～30.0未満、かつ体重50.0～100.0 kgの者
- 4) 研究責任者がスクリーニング検査で健康と診断し、かつ本試験に適格と判断した者

【設定根拠】

- 1) 本試験の倫理性を配慮し設定した。
- 2) 本試験への自由意思による参加にあたり、法律上個人で同意が成立する20歳以上とし、検査値のばらつきや薬物動態における変動を小さくするために年齢の上限を35歳とした。
- 3) 個体間変動をより小さくするために設定した。
- 4) 健康成人を対象とすることから、健康上試験参加が不適切な者を除外するために設定した。

4.2 除外基準

- 1) 心、肺、肝、腎等の臓器障害のある者
- 2) 本試験に影響を及ぼすと考えられる心、肺、腎、血液（凝固系疾患等）、中枢神経系、代謝系等の疾患の既往を有する者
- 3) 甲状腺機能低下症の者、遺伝性の筋疾患またはその家族歴を有する者、薬剤性の筋障害の既往歴のある者
- 4) 薬物・食物等に対する過敏症またはアレルギーを有する者〔特にスタチン系高脂血症剤（脂質異常症治療薬）に対してアレルギーまたは副作用の既往のある者〕
- 5) 試験薬投与前1週間以内に市販薬等の薬剤を服用した者、試験薬投与2週間前から投与2日目までの間に何らかの健康食品・サプリメントならびにグレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物を摂取した者、試験薬投与前日から投与2日目までの間に何らかのフルーツジュース、カフェイン入り飲料および緑茶を摂取した者、および試験終了までに他の薬剤の使用を必要とする者。
- 6) 喫煙者および禁煙後6ヵ月以内の者（必要に応じてコチニン検査を実施する）
- 7) 薬物依存者またはその疑いのある者（必要に応じて薬物スクリーニングを実施する）
- 8) アルコール常飲者（1日当たりのアルコール摂取量*が50g以上の者）

*アルコール摂取量 (g) = [アルコール度数] × [飲酒量 (mL)] × [0.8 (比重: アルコール1 mLの重さ)]

例: ビール (アルコール度数5.5度) を1000 mL 飲酒した場合

$$\text{アルコール摂取量} = 0.055 \times 1000 \times 0.8 = 44 \text{ g}$$

- 9) 肝または腎機能検査項目のうち、施設基準値の上限の1.25倍以上の値が認められた者。ただし、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT およびALP では施設基準値の上限の1.5

倍以上の値が認められた者。

- 10) 試験薬投与前1ヵ月以内に200 mL以上の採血、2週間以内に成分献血（血漿または血小板）、または3ヵ月以内に400 mLを超える採血を行った者
- 11) 試験薬投与前4ヵ月以内に新有効成分含有医薬品の第I相試験に、または3ヵ月以内にその他の臨床試験に参加し、投与を受けた者（パッチテストについては試験薬投与前1ヵ月以内）。ただし、これ以上の期間であっても、前回の治験薬の特性を考慮して本試験への参加が不適当であると診断された者。
- 12) その他、研究責任者が本試験の被験者として不適当と判断した者

【設定根拠】

- 1)~4) 被験者の安全確保のために設定した。
- 5)~9) 安全性の確保とともに、薬物動態の解析および安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるために設定した。
- 10) 被験者の安全性および倫理性を考慮するとともに、献血研究班のまとめた献血基準（健康成人男子：1回400 mL、採血間隔3ヵ月以上、年間総採血量1200 mL以内、実施回数3回以内）を満たすように設定した。
- 11) 試験薬と相互作用を有する薬剤、長期間作用型の薬剤の影響を除くとともに、被験者の安全性および倫理性を考慮して設定した。
- 12) 研究責任者が全般的要因も勘案して判断できるように設定した。

4.3 中止・脱落基準

以下のいずれかに該当する被験者は、本試験を中止または脱落とする。

- 1) 同意取得後に、被験者自身が試験参加の撤回を申し出た場合
- 2) 研究責任者により、被験者が臨床研究計画書を遵守できないと判断された場合
- 3) その他、研究責任者が試験を中止すべきと判断した場合
（明らかな発熱（37.5℃以上）を呈している場合、重篤な急性疾患に罹患している場合、等）

【設定根拠】

- 1) 被験者の自由意思の尊重の観点から設定した。
- 2) 被験者への安全性の配慮から設定した。
- 3) 研究責任者が全般的な要因を勘案し、試験薬投与の中止を判断できるように設定した。

4.4 中止・脱落手順

- 1) 研究責任者は試験を中止する場合、被験者に速やかにその旨を説明する（被験者が試験の中止を希望した場合は、可能な限り詳細な理由を確認する）。また、中止・脱落時期、理由等を症例報告書に記入する。
- 2) 研究責任者は、試験薬投与後に試験を中止・脱落する場合、「8.2.4 安全性評価項目のための検査項目（ただし、⑦体重は除く）」に準じて、観察を実施する。中止・脱落した被験者に対する投与後の血漿中濃度測定用の採血については、可能な場合のみ実施することとする。
- 3) 有害事象が認められた場合、研究責任者は発現した症状が回復または安定するまで調査する（最長1ヵ月）。
- 4) なお、中止例・脱落例に対する被験者の補充は行わないものとする。

5. 試験薬

5.1 試験薬の提供

本試験には、Merck China 社（杭州默沙东制药有限公司）で製造し、中国で販売されている製剤（単一ロット）を用いる。

5.2 試験薬の名称およびその他の説明

中国における販売名、販売元および適応症は下記のとおりである。

販売名 ZOCOR®

販売元 Merck China 社（杭州默沙东制药有限公司）

適応症

- ・高脂血症（脂質異常症）
- ・冠動脈性心疾患
- ・小児における家族性高コレステロール血症

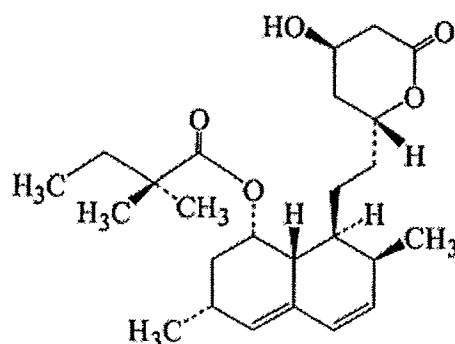
シンバスタチンは1979年、米国のメルク社によって開発されたHMG-CoA還元酵素阻害作用を有する化合物である。1988年にスウェーデンで承認されてから、2010年3月時点には経口剤として世界117ヵ国以上で承認されている。シンバスタチンはプロドラッグ（不活性体）であり、活性体はオープンアシド体である。

有効成分

[一般名] シンバスタチン

[化学名] (+)-(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-Hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl 2,2-dimethylbutanoate

[化学構造]



[分子式] C₂₅H₃₈O₅

[分子量] 418.57

含量および剤型

1錠中にシンバスタチンとして20mg含有するフィルムコート錠

保存条件

室温保存

5.3 試験薬の管理・保管

研究統括責任者は、中国で販売されている製剤を試験薬として各臨床研究機関の試験薬管理者に管理・保管を委託する。試験薬の納品および管理は、研究統括責任者から提供された「試験薬の管理に関する手順書」に従って実施する。試験終了後の試験薬残余分については、研究責任者の指示を受けた後、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。

6. 他の薬剤との併用投与

試験薬投与1週間前から試験終了までは、すべての薬剤の併用を禁止する。

なお、有害事象の治療等の理由によりやむを得ず使用した場合、研究責任者は、その薬剤名、用法・用量、使用期間、使用目的等について症例報告書に記載する。

7. 被験者の管理

7.1 各時期での被験者の管理

1) スクリーニング

研究責任者は、同意取得後、試験薬投与前30日以内にスクリーニング検査を行う。

2) 試験薬投与前日(-1日:入所)～投与2日目(第2日:退所)

研究責任者は、試験薬投与前日の16時半頃までに被験者を入所させる。入所日の夕食摂取後から試験薬投与4時間後まで絶食とする。投与日は、医師の診察、臨床検査、バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温)等の検査および薬物濃度測定用の投与前採血を行った後、午前9時より順次、試験薬投与を開始する。以後、試験スケジュールに従い、諸検査、薬物濃度測定用の採血を行う。

投与2日目に、研究者は被験者の諸検査および薬物濃度測定用の採血、シンバスタチンの薬物動態に関連するCYP3A4、CYP3A5、ABCB1、OATP1B1およびABCG2の遺伝子多型検査用の血液検体の採取とともに安全性(健康状態)に問題がないことを確認した後、退所させる。ただし、安全性確保が必要と判断した場合は、入所期間の延長および再検査あるいは追加検査を行い、追跡調査を実施する。この場合、実施内容を症例報告書に記載する。

7.2 健康食品・サプリメント、グレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物、フルーツジュース、カフェイン入り飲料ならびに緑茶の摂取

試験薬投与2週間前から投与2日目(第2日:退所)までは、すべての健康食品・サプリメントならびにグレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物を、試験薬投与前日から投与2日目まではすべてのフルーツジュース、カフェイン入り飲料および緑茶の摂取をいづれも禁止とする。

【設定根拠】

セント・ジョーンズワートは本剤の代謝・排泄に影響を及ぼすことが報告されている。セント・ジョーンズワートを含む健康食品・サプリメントを規定することは困難であるためすべての健康食品・サプリメントの摂取を禁止することとした。

グレープフルーツの成分により不可逆的な代謝の阻害が報告されているため、グレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物の摂取を禁止することとした。また、フルーツジュースについても影響を及ぼす可能性が否定できないため、摂取を禁止することとした。

緑茶の同時摂取により、血中薬物濃度に影響することが報告されている。その他のカフェイン入りの飲料の摂取により影響する可能性が否定できないため、カフェイン入り飲料と緑茶の摂取を禁止することとした。

7.3 飲食

試験薬投与2週間前から投与2日目まではグレープフルーツおよびグレープフルーツ含有飲食物の摂取を、試験薬投与前日から投与2日目までの間はすべてのフルーツジュースとカフェイン入り飲料および緑茶の摂取をいずれも禁止とする。

入所期間中は施設から提供される食事および飲料水以外の摂取は禁止とする。

投薬後2時間は飲料水の摂取を禁止とし、2時間以降4時間目までは軟水ミネラルウォーター（硬度100未満、Volvic等）を500 mLまで摂取できるものとする。食事は投薬後4時間まで摂取禁止とする。以降、試験中の飲料水はすべて軟水ミネラルウォーター（硬度100未満、Volvic等）とする。

入所日および試験薬投与後の食事時間は以下のように定める。

投与日の朝食は絶食とし、下記以外の食事の時間は各施設の規程に従う。

- 1日（入所日）： 19時

第1日（投与日）： 昼食は、投与後4時間の諸検査および採血終了後とする。

第2日（退所日）： 朝食は、投与後24時間の諸検査および採血終了後とする。

7.4 喫煙

入所期間中（投与前日の入所以降）は禁煙とする。

【設定根拠】

ニコチンが、血圧・脈拍数等の検査値に影響を及ぼす可能性が高いために設定した。

7.5 運動

入所期間中（投与前日の入所以降）は、過激な身体的負荷を伴う運動および作業を禁止する。

【設定根拠】

運動によりAST、ALTおよびCK等の逸脱酵素が上昇する可能性があるために設定した。

7.6 姿勢

試験薬投与时より投与後3時間までは、臥位姿勢をとることを禁止する。

【設定根拠】

姿勢の違いによる吸収への影響を避けるために設定した。

8. 観察・評価項目

8.1 試験実施手順

8.1.1 スクリーニング時

同意を文書により取得した被験者を対象に、スクリーニング検査を実施する。スクリーニング検査として表 8-1 に示す観察・検査項目を実施し、本試験に適合しているか確認する。また、その内容を症例報告書に記載する。

表 8-1 スクリーニング時の観察・検査項目

被験者背景	性別、身長、体重・BMI、生年月日、現在の健康状態、薬物アレルギー歴、既往歴、喫煙・飲酒の習慣
臨床観察	医師の診察
血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数
血液生化学検査	血糖、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、CRP
尿検査	糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白、ウロビリノーゲン、沈渣（蛋白または潜血が陽性の場合に実施する）
バイタルサイン、心電図	血圧・脈拍数（坐位）、体温、12 誘導心電図
感染性疾患検査	HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒血清反応、HIV 抗体

【観察・検査項目の設定根拠】

臨床試験に参加する被験者の健康状態の確認に必要と考えられる一般的な項目を採用した。感染性疾患の検査は、血液取扱者への感染防止を目的として設定した。

8.1.2 本試験

試験参加に同意した被験者を対象に、表 8-2 に示す観察・検査項目を表 8-3 の試験スケジュールに従って実施する。

表 8-2 本試験時の観察・検査項目

臨床観察	医師の診察
薬物動態	血漿中薬物濃度
血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数
血液生化学検査	血糖、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、CRP
尿検査	糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白、ウロビリノーゲン、沈渣（蛋白または潜血が陽性の場合に実施する）
バイタルサイン、体重測定	血圧・脈拍数（坐位）、体温、体重
遺伝子多型検査	採取した血液試料（EDTA-2Na 等添加）は -60℃以下の凍結状態で保管する。可能な限り採取後 2 週間以内に、ドライアイス存在下にて遺伝子多型の検査施設へ輸送する。

表 8-3 試験スケジュール

		本試験														
試験日	スクリーニング -30日以内	-1日	第1日											第2日		
		16:30頃までに入所	8:00	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	21:00	9:00	
時刻			-1	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	24	
服薬経過時間 (h)																
入所・来所	来所	入所 ←													→	
同意取得	○															
被験者背景	○															
試験薬投与			○													
医師の診察	○		○												○	
体重	○		○												○	
身長	○															
バイタルサイン	○		○												○	
12誘導心電図	○															
有害事象		↓													→	
採血	遺伝子多型検査															○ ^{a)}
	薬物動態		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	臨床検査	○	○													○
	感染性疾患検査	○														
採尿	○	○													○	

入所中の食事時間：投与日の朝食を絶食とし、下記以外の食事の時間は各施設の規定に従う。

投与1日前 (-1日：19:00)

投与日 (第1日：昼食は、投与後4時間の諸検査および採血終了後とする。)

投与2日目 (第2日：朝食は、投与後24時間の諸検査および採血終了後とする。)

a)：採取した血液試料 (EDTA-2Na 添加等) は -60℃以下の凍結状態で保管する。可能な限り採取後2週間以内に、ドライアイス存在下にて遺伝子多型の検査施設へ輸送する。

8.2 調査・検討項目

8.2.1 薬物動態評価のための検討項目

血漿中薬物濃度

- 1) 測定物質：シンバスタチンおよびシンバスタチンオープンアシド体
- 2) 採血時期：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24 時間（許容範囲は投与後 0.5～8 時間：±5 分、投与後 12、24 時間：±10 分とする）【計 12 時点】
- 3) 処理方法：所定の採血時点にヘパリンナトリウム含有真空採血管を用いて、静脈血を 7 mL ずつ採取する。採取した血液は遠心分離時まで氷冷し、採血後 1 時間以内に冷却機能付き遠心分離機にて 1900×g（約 3000 rpm）、4℃で 10 分間の遠心分離を開始する。遠心後、得られた血漿をプラスチック製のセラムチューブ等の容器 3 本にそれぞれ 0.6 mL 以上となるように氷冷下にて分注し、そのうち 2 本を薬物濃度測定施設への送付用、残り 1 本を臨床研究機関にてバックアップ用として、血漿入手後 1 時間以内に -60℃以下に設定した冷凍庫内にて保管する（ガラス製の分注器・容器は使用しないこと）。血液および血漿中のシンバスタチンは温度や光によって加水分解を受けやすいため、取扱いは氷冷下にて行うとともに、直射日光に晒さないように注意すること。
- 4) 血漿試料の保存容器のラベル表示および輸送方法：

下記にラベルの例を示す。

ラベルの様式は問わないが、必須記載事項として薬物動態用、試験薬名、臨床研究機関別コード 5 桁（日本 00001、中国 00002、韓国 00003、米国 00004）と連結可能匿名化した被験者識別コード 4 桁からなる被験者番号（全 9 桁）、採血日、採血時間、試料の種類を記載したものを各試料容器に貼付する。

Study Drug	SIMVASTATIN
Subject No.	000010001
Time	0.5 h
Date	DD/MM/YY
Matrix	PLASMA <PK>

凍結させた薬物濃度測定施設への送付用血漿試料は、可能な限り採取後 2 週間以内にドライアイス存在下にて臨床研究機関より送付するものとし、送付手順は別途定める手順書に従って行う。

5) バックアップ用試料

バックアップ用試料は、薬物濃度測定施設（株式会社新日本科学 薬物代謝分析センター）へ送付する試料の輸送中の破損等による遺失の担保とするものである。同試料は薬物濃度の測定が終了するまで各臨床研究機関にて -60℃以下で保管する。薬物濃度測定が終了し、再測定不要との判断が下された場合は各臨床研究機関にてバックアップ用試料はすべて廃棄処分とするが、再測定を行うとの判断が下された場合は必要な検体のみを株式会社新日本科学 薬物代謝分析センターへ送付し、他はすべて各機関にて廃棄処分とする。バックアップ用試料の送付、保管、廃棄の手順は、別途手順

書に定める。

【採血時点の設定根拠】

リポバス錠20 mgを日本人健康成人男性6名に単回経口投与したときの血漿中シンバスタチン濃度の t_{max} は2.6時間、 $t_{1/2}$ は3.1時間(n=4、投与後2~12時間より)および15.6時間(n=4、投与後12~24時間より)である⁷⁾。これらの知見をもとに「医薬品の臨床薬物動態試験について」⁸⁾に準拠し、本試験での採血時点を、投与直前に1点、 C_{max} に達するまでに1点、 C_{max} 付近に2点、消失過程に3点の計7点以上で、かつ最終採血時点までの AUC_{0-t} が $AUC_{0-\infty}$ の80%以上となる時点を設定した。

【ラベル表示の設定根拠】

試料の取違い防止および安定性の確保のために設定した。

8.2.2 遺伝子多型検査のための調査項目

- 1) 測定遺伝子：シンバスタチンの薬物動態に関連する CYP3A4、CYP3A5、ABCB1、OATP1B1 および ABCG2 の遺伝子多型
- 2) 採血時期：投与後 24 時間
- 3) 処理方法：試料およびバックアップ用として、7 mL 用 EDTA-2Na を含有するプラスチック製採血容器 2 本（容器が入手できない場合は、6 mL 用 EDTA-2K 含有採血容器 2 本でも可）を用いて静脈血を採取する。プラスチック製の採血容器を使用する。ガラス製の採血容器を使用した場合はプラスチック容器に移し替えること。容器の破損を防ぐために一旦 -20℃で凍結させた後、24 時間以内に -60℃以下の凍結状態での保管とする。一方を遺伝子多型の検査施設への送付用とし、もう一方を臨床研究機関にてバックアップ用とする。
- 4) 血液試料の保存容器のラベル表示および輸送方法：

下記にラベルの例を示す。

ラベルの様式は問わないが、必須記載事項として遺伝子多型検査用、試験薬名、臨床研究機関別コード 5 桁（日本 00001、中国 00002、韓国 00003、米国 00004）と連結可能匿名化した被験者識別コード 4 桁からなる被験者番号（全 9 桁）、採血日、採血時間、試料の種類を記載したものを各試料容器に貼付する。

Study Drug	SIMVASTATIN
Subject No.	000010001
Time	24 h
Date	DD/MM/YY
Matrix.	Whole blood <Gene>

遺伝子多型の検査施設への送付用血液試料は、可能な限り採取後 2 週間以内にドライアイス存在下にて臨床研究機関より送付するものとし、送付手順は別途定める手順書に従って行う。