

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  
(H21-地球規模-指定01)

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 川 合 眞 一

平成 23 (2011) 年 5 月

## 報告書の〔修正〕について

本報告書を利用することが可能であるため、以下の通り〔修正〕しました。

文献番号：201003009A

課題番号：H21-地球規模-指定-01

補助金名：厚生労働科学研究費補助金

研究事業名：地球規模保健課題推進研究（地球規模保健課題推進研究）

年度・研究成果の区別：平成 22 年度 総括研究報告書

研究課題名：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

研究代表者名：川合 眞一

### 【修正箇所】

奥付ページ

「禁・無断転載・複製」を削除。

報告書タイトル（表紙～P.1）

「総括研究年度終了報告書」から「総括研究報告書」に修正。

### 【修正理由】

○奥付ページについて

当初「禁・無断転載・複製」と記載されていたが「厚生労働科学研究データベース閲覧システム コンテンツ利用規約」に則り、本報告書を利用する事が可能であるために記載を削除した。

○報告書タイトルについて

当該研究報告書は総括研究報告書であるところ誤って記載したため、修正した。

平成 30 年 10 月 11 日

研究代表者 川合 眞一

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  
(H21-地球規模-指定-01)

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 川 合 眞 一

平成23 (2011) 年 5月

## 目 次

### 総括研究報告

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 ----- 1  
川合眞一

(研究代表者が一括して報告)

#### (資料1)

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 [安全性  
に関する報告]

(終了報告：2010年12月24日現在)

#### (資料2)

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メロキシカムの薬物動態学的臨床試験

(終了報告：2011年3月31日現在)

研究代表者（班長）

川 合 眞 一

所属

東邦大学医学部内科学講座（大森）膠原病科

分担研究者（班員）

頭 金 正 博

蓮 沼 智 子

竹 内 正 弘

山 添 康

渡 邊 裕 司

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

北里大学臨床薬理研究所医学管理部

北里大学薬学部臨床医学

東北大学大学院薬学研究科

浜松医科大学臨床薬理学

# 総括研究報告

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）  
総括研究報告書

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

研究代表者 川合 眞一 東邦大学 教授

**研究要旨：**

わが国における新規医薬品の開発期間が長期化する要因の一つとしてあげられている国内治験の遅れを解消する有効な手段として、遺伝的な背景が類似していると思われる日本を含む東アジア地域を一つの地域として症例を登録し、効率的に日本人を含む東アジア諸民族を国際共同治験に組み込む治験システムが考えられる。しかし、医薬品の有効性や安全性は、遺伝などの内的要因以外にも環境などの外的要因にも影響を受けることから、東アジア諸民族での医薬品の応答性に関する全般的な民族差についての科学的な検証を行う必要がある。そこで、2007 および 2008 年度に国立医薬品食品衛生研究所の頭金正博氏を中心とした厚生労働省研究班が組織され、東アジア諸民族および欧米系民族を対象にした治験データや原著論文として公表された臨床研究データなどを用い、薬物動態学的観点から民族差に関する包括的な検討を行った。その結果、一部の医薬品では東アジア民族間でも薬物動態に差がみられ、その原因としては内的要因以外の要因が示唆された。そこで、本研究班では、頭金班で東アジア民族間に差の認められた医薬品について、日中韓米において同一試験計画で薬物動態試験を実施することにより、東アジア民族間の薬物動態特性を厳密に比較すると同時に、差が認められた場合はその要因を検討することを目的とした。

既に昨年度の報告書に示したように、頭金班の文献調査から東アジア民族間で薬物動態において民族差が示唆されたシンバスタチンについて、同一試験計画による日中韓米の施設における健常男性成人を対象とした薬物動態試験の一部（日韓）については 2009 年度に既に実施したが、残る米中におけるシンバスタチンの薬物動態試験を本年度（2010）に実施した。さらに、本年度はメロキシカムの薬物動態試験を日中韓米で実施した。また、薬物血中濃度測定および薬物代謝酵素遺伝子多型解析も終了した。現在、薬物動態およびそれに関係することが予想されるさまざまな要因について解析中である。それらの結果については、随時学会発表や論文によりデータを公表する予定である。

**分担研究者氏名・所属機関名・職名：**

頭金正博・国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長

蓮沼智子・北里大学臨床薬理研究所医学管理部・部長

竹内正弘・北里大学薬学部臨床医学・教授

山添 康・東北大学大学院薬学研究科・教授

渡邊裕司・浜松医科大学臨床薬理学・教授

を行う必要がある。そこで、2007 および 2008 年度に国立医薬品食品衛生研究所の頭金正博氏を中心とした厚生労働省研究班が組織され、東アジア諸民族および欧米系民族を対象にした治験データや原著論文として公表された臨床研究データなどを用い、薬物動態学的観点から民族差に関する包括的な検討を行った。その結果、一部の医薬品では東アジア民族間でも薬物動態に差がみられ、その原因としては内的要因以外の要因が示唆された。そこで、本研究班では、頭金班で東アジア民族間に差の認められた医薬品について、日中韓米において同一試験計画で薬物動態試験を実施することにより、東アジア民族間の薬物動態特性を厳密に比較すると同時に、差が認められた場合はその要因を検討することを目的とした。

**B. 研究方法：**

**1. 臨床試験受託機関および施設の選定**

本研究計画は、東アジア民族間での薬物動態を比較することを主目的としているため、各国で臨床試験を実施する必要がある。しかし、臨床試験

**A. 研究目的：**

わが国における新規医薬品の開発期間が長期化する要因の一つとしてあげられている国内治験の遅れを解消する有効な手段として、遺伝的な背景が類似していると思われる日本を含む東アジア地域を一つの地域として症例を登録し、効率的に日本人を含む東アジア諸民族を国際共同治験に組み込む治験システムが考えられる。しかし、医薬品の有効性や安全性は、遺伝などの内的要因以外にも環境などの外的要因にも影響を受けることから、東アジア諸民族での医薬品の応答性に関する全般的な民族差についての科学的な検証

の実施には極めて多くの実務があり、研究者のみでは実施できず、一般に企業主導の臨床試験では CRO (clinical research organization) と呼ばれる臨床試験受託機関に委託して行っている。今年度については、前年度と同様の理由で CRO を選定した。また実施施設については、日本は分担研究者の所属施設である北里研究所に依頼し、中韓については研究班で議論した結果、わが国とも関連した臨床試験を多く手掛けている施設を選定した。

## 2. 薬物濃度の定量および薬物代謝酵素遺伝子多型の測定の委託先の選定

今回の薬物動態試験において、血中薬物濃度の測定や薬物代謝酵素遺伝子多型については、中国人血液検体の国外への輸送が諸規制によりときに困難であることから、わが国と中国に拠点を有する分析受託会社を選定した。

## 3. モキシフロキサシンの薬物動態試験

モキシフロキサシンについては、既に 2009 年度に薬物動態試験を日中韓米で実施した。薬物血中濃度測定および薬物代謝酵素遺伝子多型解析も終了しており、薬物動態およびそれに関係することが予想されるさまざまな要因について定法により解析する。

## 4. シンバスタチンの薬物動態試験

シンバスタチンについては、既に 2009 年度に薬物動態試験を日韓で実施したが、本年度に米中で実施した。これら 4 カ国における臨床試験のいずれについても本年度中に薬物血中濃度測定および薬物代謝酵素遺伝子多型解析を終了し、薬物動態およびそれに関係することが予想されるさまざまな要因について定法により解析する。

## 5. メロキシカムの薬物動態試験

メロキシカムについては、本年度に薬物動態試験を日中韓米で実施した。これら 4 カ国における臨床試験のいずれについても本年度中に薬物血中濃度測定および薬物代謝酵素遺伝子多型解析を終了し、薬物動態およびそれに関係することが予想されるさまざまな要因について定法により解析する。

### (倫理面での配慮)

本研究はヒトにおける薬物動態を調べる臨床試験であり、厚生労働省の臨床試験に関する倫理指針に則って行われた。本研究計画は、実施前に大学病院医療情報ネットワーク (University hospital Medical Information Network, UMIN) にインターネットで登録した。また、各国の実施施設においては施設内審査委員会で試験計画は審査され、被験者からは十分な説明に基づいた同意を取得して行った。

## C. 研究結果：

### 1. 臨床試験受託機関および実施施設の選定

CRO としてシミック株式会社を選定した経緯については、既に前年度の報告書で詳述した通りである。

実施施設については、わが国については前述した通り分担研究者の所属施設である北里研究所 (責任医師：蓮沼智子氏) で実施した。また、中国については Peking University First Hospital (研究協力者；Dr. Cui Yimin)、韓国については Seoul National University Hospital (研究協力者；Dr. In-Jin Jang) に依頼して実施した。また、対照として米国でのコケージアンを対象とした臨床試験を行う予定であったが、本臨床試験の意図を十分に伝えて実施していただくことを念頭に選定した結果、薬物代謝酵素遺伝子多型の検討を依頼する予定であった (株) 新日本科学の米国臨床試験実施施設である SNBL Clinical Pharmacology Center (研究協力者；Dr. Masaru Kaneko) を選定した。

### 2. 薬物濃度の定量および薬物代謝酵素遺伝子多型の測定の委託先の選定

中国では中国国内で採取したヒト DNA サンプル (DNA を抽出できるヒト血液を含む) を国外に輸出することを原則的に禁止している。そこで、本研究では中国国内で被験者の末梢血での薬物濃度の定量、および薬物代謝酵素遺伝子多型の測定を実施する機関を確保する必要がある。そのため、日本および中国に拠点を有し、同一条件で分析受託を行っている新日本科学に委託することに決定した。

### 3. モキシフロキサシンの薬物動態試験

モキシフロキサシンの臨床試験に関しては、既に 2010 年度の報告書に詳細を添付した。なお、本臨床試験は「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」(UMIN 試験 ID：UMIN000002968) で臨床試験登録を行った。薬物血中濃度測定および薬物代謝酵素遺伝子多型解析も終了しており、薬物動態およびそれに関係することが予想されるさまざまな要因について解析中である。

### 4. シンバスタチンの薬物動態試験

シンバスタチンの臨床試験 (UMIN 試験 ID：UMIN000003644) は、2009 年度に日韓で終了していたが、本年度に、残る中米で終了した。薬物血中濃度測定および薬物代謝酵素遺伝子多型解析も終了しており、現在、薬物動態およびそれに関係することが予想されるさまざまな要因について解析中である。



#### 5. メロキシカムの薬物動態試験

メロキシカムについては、日中韓米全ての臨床試験（UMIN 試験 ID：UMIN000004173）を本年度中に終了した。薬物血中濃度測定および薬物代謝酵素遺伝子多型解析も終了しており、現在、薬物動態およびそれに関係することが予想されるさまざまな要因について解析中である。

#### D. 健康危険情報：

特になし。

#### E. 研究発表：

本研究に関する研究発表はない。

#### F. 知的財産権の出願・登録状況：

特になし。

#### G. 添付資料

（資料1）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：安全性に関する報告（終了報告：2010年12月24日現在）

（資料2）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メロキシカムの薬物動態学的臨床試験（終了報告：2011年3月31日現在）

(資料 1)

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

安全性に関する報告

(終了報告：2010年12月24日)

研究統括責任者 川合 眞一  
東邦大学医学部内科学講座（大森）膠原病科 教授

要約

この試験の目的は、中国で販売されているシンバスタチンを用いて、日本人、中国人、韓国人および米国在住のヨーロッパ系コケージアン（コケージアン）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ことである。

試験デザインは、非盲検、シンバスタチン 20 mg の単回経口投与試験であった。北里大学臨床薬理研究所（日本）、北京大学第一医院（中国）、ソウル大学病院（韓国）、SNBL Clinical Pharmacology Center（米国）の4施設が試験に参加し、2010年7月5日から2010年10月10日にかけて試験が実施された。

日本、中国、韓国および米国の4ヵ国で164例（日本、中国、韓国は各40例、米国44例）が試験に組み込まれた。日本、中国および韓国ではその全例に試験薬としてシンバスタチン 20 mg を単回経口投与した。米国では投与前に、2例が個人的理由により同意を撤回し、さらに別の2例に逸脱（他の薬剤との併用禁止の逸脱1例、研究責任者が心電図検査の必要性を認めた者1例）が認められたため、シンバスタチンを投与された被験者数は40例であった。その結果、選択基準を満たし、除外基準に抵触しなかった被験者は合計160例であり、これら全例について背景（人口統計学的データ）および安全性の評価を行った。有害事象は10件（日本人6例7件、韓国人2例2件、コケージアン1例1件）発現した。そのうち試験薬との因果関係が「多分関連あり」と判定されたのは、韓国人1例に発現した下痢1件であった。最も多く発現した有害事象は、傾眠と下痢（各2件）であった。重症度においては、コケージアン1例に発現したビリルビン増加1件が中等度であった以外はすべて軽度であった。追跡調査に応じなかったコケージアン1例を除いて、有害事象はいずれも持続時間が短く、治療や処置を必要とせず回復した。また、臨床検査値、バイタルサインおよび診察所見による安全性評価においては、シンバスタチンの投与に起因する異常所見は認められなかった。

この試験で得られたデータから、シンバスタチン 20 mg 経口投与は日本人、中国人、韓国人およびヨーロッパ系コケージアン（コケージアン）の健康成人男性において安全で、忍容性が良好である

ことが示された。

添付資料

Clinical Study Safety Report

Study Title: Global Clinical Study on Ethnic Differences in Drug Metabolism Based on the Joint  
Statement by the Japanese, Chinese and Korean Ministers of Health,  
Clinical Pharmacokinetic Study of Simvastatin in Healthy Adult Male Subjects

Author: Executive Investigator: Professor Shinichi Kawai, MD, PhD, Division of Rheumatology,  
Department of Internal Medicine (Omori), Toho University School of Medicine

**1. TITLE PAGE**

# Clinical Study Safety Report

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

Clinical Pharmacokinetic Study of Simvastatin  
in Healthy Adult Male Subjects

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine (Omori),  
Toho University School of Medicine  
6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan  
Professor Shinichi Kawai, MD, PhD

**EXECUTIVE INVESTIGATOR SIGNATURE**

**Global Clinical Study on Ethnic Differences in Drug Metabolism Based on  
the Joint Statement by the Japanese, Chinese and Korean Ministers of Health  
Clinical Pharmacokinetic Study of Simvastatin in Healthy Adult Male Subjects**

Study No ID: UMIN000003644

I, the undersigned, hereby declare that the safety part of this study was performed according to the procedures herein described and that this report represents a true and accurate record of the results obtained.

**EXECUTIVE INVESTIGATOR**

Division of Rheumatology,  
Department of Internal Medicine (Omori),  
Toho University School of Medicine  
6-11-1 Omori-nishi,  
Ota-ku,  
Tokyo 143-8541  
Japan

---

Professor Shinichi Kawai, MD, PhD

---

Date

## 2. SYNOPSIS

<b>Name of Executive Investigator:</b> Shinichi Kawai	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	
<b>Name of Study Drug:</b> Simvastatin	Volume:	
<b>Name of Active Ingredient:</b> Simvastatin		
<b>Study Title:</b> Global Clinical Study on Ethnic Differences in Drug Metabolism Based on the Joint Statement by the Japanese, Chinese and Korean Ministers of Health Clinical Pharmacokinetic Study of Simvastatin in Healthy Adult Male Subjects		
<b>Principal Investigators:</b> <Japan> Tomoko Hasunuma <China> Cui Yimin <Korea> In-Jin Jang <US> Masaru Kaneko		
<b>Study Sites:</b> <Japan> Kitasato University, Research Center for Clinical Pharmacology Biatric Center <China> Peking University First Hospital <Korea> Seoul National University Hospital <US> SNBL Clinical Pharmacology Center Inc.		
<b>Publications:</b> Not applicable		
<b>Study Period*:</b>		
	<b>Date of first admission</b>	<b>Date of final follow-up</b>
<Japan>	5 July 2010	9 July 2010
<China>	9 August 2010	18 August 2010
<Korea>	10 August 2010	28 August 2010
<US>	27 August 2010	10 October 2010
*When the study is conducted in the divided several groups, the date of the first admission of the first group and the date of final follow-up of the last group were described.		
<b>Clinical Phase:</b> Clinical pharmacokinetic study		
<b>Objectives:</b> To investigate whether or not there were ethnic differences in the pharmacokinetics of simvastatin in healthy adult Japanese, Chinese, Korean and Caucasian male subjects based on the same protocol among the four countries.		
<b>Methodology:</b> This was an open-label, single administration study in male healthy volunteers. In Japan, China (the Han race) and Korea, the nationalities of these subjects were the same as those of grandfather, grandmother, father and mother. In the US, only European Caucasian was eligible. One 20 mg tablet of simvastatin was orally administered with 150 mL of soft mineral water (hardness<100, Volvic® etc.) after fasting for at least 10 hours. Water drinking was prohibited up to 2 hours after taking the study drug. Food intake was not allowed up to 4 hours after administration. The calories and the balance of three major nutrients (PFC balance) of the dinner on the day before administration and the first lunch and dinner after administration were unified among the countries as much as possible. Safety assessments were performed at pre-determined times during the study period. Adverse events were monitored throughout the study.		
<b>Number of subjects (planned):</b> 40 subjects for each country (Total 160 subjects)		
<b>Diagnosis and main criteria for inclusion:</b> Healthy adult male volunteers aged 20-35 years, with body mass index of 18.5 to <math>30.0 \text{ kg/m}^2</math> and body weight of 50.0 to 100.0 kg, having given written informed consent.		
<b>Study drug, dose, administration route and batch numbers:</b> One 20 mg tablet of simvastatin (Lot No.107093) was administered with 150 mL of soft mineral water (hardness<100, Volvic® etc.).		

**SYNOPSIS (continued)**

<b>Name of Executive Investigator:</b> Shinichi Kawai	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>  Volume:	
<b>Name of Study Drug:</b> Simvastatin		
<b>Name of Active Ingredient:</b> Simvastatin		
<b>Duration of study:</b> 3 days: hospitalization (-Day 1) to discharge (Day 2)		
<b>Reference therapy, dose, administration route and batch numbers:</b> None		
<b>Criteria for evaluation:</b> <b>Safety:</b> Subjective symptoms and physical examination, laboratory test values (hematology, blood biochemistry and urinalysis), vital signs (body temperature, blood pressure and pulse rate), body weight and adverse events were included in the safety evaluation.		
<b>Statistical methods:</b> <b>Safety parameters:</b> For laboratory test values (hematology, blood biochemistry, and urinary pH), vital signs (temperature, blood pressure and pulse rate) and body weight, basic statistics (means and standard deviations) were obtained at each test period. For the laboratory safety data out of range values were to be flagged in the data listings and a list of clinically significantly abnormal values was to be presented. Adverse events were tabulated and summarized according to MedDRA (Ver.13.0), and classified by System Organ Class and Preferred Term.		
<b>SAFETY RESULTS:</b> A total of 164 eligible subjects that consisted of 40 subjects each for Japanese, Chinese and Koreans and 44 Caucasians were enrolled in the study. Two Caucasian subjects withdrew their informed consent with personal reason before administering the study drug, and 1 Chinese subject withdrew his informed consent after administration. Other 2 Caucasian subjects were judged as deviation because of Ineligible (the use of a prohibited concomitant medication) or other deviation (the principal investigator's judgment on the necessity of ECG investigation). All other subjects satisfied with all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria. Consequently, 160 subjects were evaluated for safety and 159 subjects completed the study.  A total of 10 adverse events occurred in the study. Seven events in 6 Japanese subjects, 2 events in 2 Korean subjects and 1 event in 1 Caucasian subject were reported. One diarrhoea in 1 Korean subject was judged to be "probably related" to the study drug. The most frequently reported adverse events were somnolence and diarrhoea (2 events each). Only 1 event of elevated bilirubin observed in 1 Caucasian subject was moderate in severity, and all the others were mild. Adverse events other than the Caucasian subject who did not accept a follow-up test were short lasting and resolved without concomitant medication or other intervention. There were no deaths or other serious adverse events. Laboratory measurements and clinical safety assessments (vital signs and physical examinations) did not show any clinically relevant abnormalities.		
<b>CONCLUSION:</b> Almost all of the reported adverse events were mild in severity, and none required concomitant medication or intervention. Laboratory and other safety assessments did not show any clinically relevant abnormalities by the administration of simvastatin.  The data from this study indicate that simvastatin 20 mg is safe and relatively well-tolerated similarly in healthy male Japanese, Chinese, Korean and Caucasian.		
<b>Date of the final report:</b> 24 December 2010		



### 3. TABLE OF CONTENTS

1.	<b>TITLE PAGE</b> .....	<b>1</b>
2.	<b>SYNOPSIS</b> .....	<b>3</b>
3.	<b>TABLE OF CONTENTS</b> .....	<b>5</b>
4.	<b>LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS</b> .....	<b>9</b>
5.	<b>ETHICS</b> .....	<b>10</b>
5.1	Independent Ethics Committee (IEC) .....	10
5.2	Ethical Conduct of the Study .....	10
5.3	Subject Information and Consent .....	11
5.3.1	At Enrollment .....	11
5.3.2	In the Event of Obtaining Information Possibly Affecting the Subject's Will .....	12
5.3.3	Revision of the Informed Consent Document and Form .....	12
6.	<b>INVESTIGATORS AND STUDY ADMINISTRATIVE STRUCTURE</b> .....	<b>13</b>
7.	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
8.	<b>STUDY OBJECTIVES</b> .....	<b>21</b>
9.	<b>INVESTIGATIONAL PLAN</b> .....	<b>21</b>
9.1	Overall Design and Plan Description .....	21
9.2	Discussion of Study Design and Choice of Control Groups .....	22
9.3	Selection of Study Population .....	22
9.3.1	Inclusion Criteria .....	22
9.3.2	Exclusion Criteria .....	23
9.3.3	Removal of Subjects from Therapy or Assessment .....	24
9.4	Treatments .....	25
9.4.1	Treatments Administered .....	25
9.4.2	Identity of Study drug .....	26
9.4.3	Control/Storage of the study drug .....	27
9.4.4	Methods of Assigning Subjects to Treatment Groups .....	27
9.4.5	Selection of Doses in the Study .....	27
9.4.6	Blinding .....	27
9.4.7	Prior and Concomitant Therapy .....	28
9.4.8	Management of subjects .....	28
9.4.8.1	Screening .....	28
9.4.8.2	Day before the study drug administration to 2 days after administration .....	28
9.4.9	Treatment Compliance .....	29
9.5	Pharmacokinetic and Safety Evaluations .....	29
9.5.1	Procedure for Study Implementation .....	29
9.5.1.1	Screening .....	29
9.5.1.2	Study .....	30

9.5.2	Evaluation Items for the Safety Endpoints.....	32
9.5.2.1	Subjective Symptoms and Their Verification .....	32
9.5.2.2	Physical Examination Findings (History Taking and Phonacoscopy).....	32
9.5.2.3	Clinical Laboratory Evaluation .....	32
9.5.2.4	Vital Signs .....	33
9.5.2.5	Body Weight.....	33
9.5.2.6	Number and Amount of Blood Sampling in the Entire Study.....	34
9.5.2.7	Adverse Events.....	34
9.5.2.8	Appropriateness of Measurements.....	38
9.6	Data Quality Assurance .....	39
9.7	Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size .....	39
9.7.1	Handling of Data in Analyses.....	39
9.7.2	Statistical and Analytical Plan for Clinical Safety Data .....	40
9.7.2.1	Criteria for Evaluation .....	40
9.7.2.2	Analytical Plan .....	40
9.7.3	Determination of Sample Size .....	41
9.8	Changes to the Conduct of the Study and Planned Analyses.....	42
<b>10.</b>	<b>STUDY SUBJECTS.....</b>	<b>44</b>
10.1	Disposition of Subjects .....	44
10.2	Protocol Deviations .....	45
10.3	Demographic and Other Baseline Characteristics.....	47
10.4	Measurement of Treatment Compliance .....	49
10.5	Concomitant Medication or Intervention .....	49
<b>11.</b>	<b>PHARMACOKINETIC EVALUATION.....</b>	<b>49</b>
<b>12.</b>	<b>SAFETY EVALUATIONS .....</b>	<b>50</b>
12.1	Extent of Exposure.....	50
12.2	Adverse Events.....	50
12.2.1	Brief Summary of Adverse Events.....	50
12.2.2	Display of Adverse Events.....	50
12.2.3	Deaths, Discontinuations Due to Adverse Events, and Serious Adverse Events .....	55
12.3	Clinical Laboratory Evaluation .....	55
12.4	Other Safety Assessments .....	55
12.4.1	Vital Signs .....	55
12.4.2	12-Lead ECG .....	56
12.4.3	Body Weight.....	56
12.5	Safety Conclusions .....	56
<b>13.</b>	<b>DISCUSSION AND OVERALL CONCLUSIONS.....</b>	<b>57</b>
<b>14.</b>	<b>REFERENCES .....</b>	<b>57</b>

**LIST OF IN-TEXT TABLES**

	<b>Page</b>
Table 9-1 Observation and tests at screening.....	29
Table 9-2 Observation and tests during the study.....	30
Table 9-3 Study Schedule .....	31
Table 10-1 Analysis Population .....	45
Table 10-2 Study period in each ethnic group.....	45
Table 10-3 Summary of demographic and other baseline characteristics .....	48
Table 12-1 Listing of Adverse Events by Subject.....	52
Table 12-2 Incidence of Adverse Events – Evaluation for severity .....	53

**LIST OF IN-TEXT FIGURES**

	<b>Page</b>
Figure 10-1 Disposition of Subjects .....	44

## **LIST OF APPENDICES**

- Appendix 1** Study Protocol and Amendment
- Appendix 2** Sample Case Report Form
- Appendix 3** Independent Ethics Committee, Ethics Committee Approval,  
Subject Information Sheet and Consent Form
- Appendix 4** List of Principal Investigators and Investigators, CV of Executive and  
Principal Investigators
- Appendix 5** Certificates of Analysis
- Appendix 6** Audit Certificate
- Appendix 7** Documentation of Laboratory Methodology and Reference Ranges
- Appendix 8** Subject Data Listings
  - 8.1 Tables referred to but not included in the text
    - 8.1.1 Summary Table of Normal/Abnormal Rating Shift in Laboratory Values
    - 8.1.2 Summary Statistics for Laboratory Values
    - 8.1.3 Shift Tables for Urinalysis Parameters
    - 8.1.4 Summary Statistics for Vital Signs
    - 8.1.5 Summary Statistics for Body Weight
  - 8.2 Listing of Abnormal Laboratory Values by Subject
  - 8.3 Listing of Subjects with Discontinuation / Withdrawal
  - 8.4 Listing of Subjects with Ineligible / Action Violation / Other Deviation
  - 8.5 Listing of Follow-up / Additional Test
  - 8.6 Listing of Demographic and Other Baseline Characteristics by Subject