

**Allergies to drugs, food, etc.**

None of the subjects allergic to drugs, food, etc. were enrolled in any study site.

**Medical History**

Of 160 subjects, 42 subjects (11 in Japan; 6 in Korea; 25 in the US) had medical history abnormalities at screening, although none of these abnormalities precluded inclusion into the study. All subjects were well at the screening visit.

**Smoking History**

None of the patients smoked just before the study. Although 19 patients (13 in Japan; 2 in Korea; 4 in the US) smoked previously, they refrained from smoking more than 6 months before the study.

**Alcohol History**

Half or more subjects in each study site except China drank alcohol less than 50 g per day, did not comply with the exclusion criteria. In China, none of subjects drank alcohol.

**Vital Signs and 12-Lead ECG**

All values of vital sign measurements (SBP, DBP, pulse rate and body temperature) were judged as normal. Several abnormalities were observed in ECG measurements, but were not clinically significant.

**10.4 Measurement of Treatment Compliance**

A hand-and-mouth check was performed following study drug administration, and all drug administration times were recorded in the appropriate CRF.

**10.5 Concomitant Medication or Intervention**

No concomitant medications or intervention was necessary in any country during the course of this study.

**11. PHARMACOKINETIC EVALUATION**

Pk evaluation and gene polymorphism test of the CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, OATP1B1 and ABCG2 related to the PK of simvastatin were conducted in healthy adult male subjects in each ethnic group. See the report written by Dr. Masahiro Tohkin.

## 12. SAFETY EVALUATIONS

### 12.1 Extent of Exposure

Every subject received 20 mg of simvastatin in these four ethnic groups.

### 12.2 Adverse Events

An AE referred to any unfavourable and unintended sign (laboratory values and vital signs), symptom or disease newly occurred after administration of the study drug, regardless of the causal relationship with the study drug.

#### 12.2.1 Brief Summary of Adverse Events

Although 10 AEs occurred in the study, no serious AE were observed in these four ethnic groups.

These 10 AEs were reported by 9 subjects:

<Japanese (Japan)>	Six subjects reported 7 AEs
<Chinese (China)>	No AE reported
<Korean (Korea)>	Two subjects reported 2 AEs
<Caucasian (US)>	One subject reported 1 AE

One diarrhoea in the Korean subject was judged to be “probably related” to the study drug. The most frequent AEs 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. AEs 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 AEs.

#### 12.2.2 Display of Adverse Events

Complete listings of all AEs by subject reported during the course of the study are presented in Table 12-1. The reported term (original), MedDRA preferred term and system organ class, severity, seriousness, onset and outcome, relationship to study drug and treatment required taken are listed.

Table 12-2 summarizes the numbers, incidence and the numbers of events of reporting each AE after administration of the study drug, and also presents summaries of AEs by severity.

<Japanese (Japan)>

Seven AEs occurred were mild in severity. Of them, 6 AEs (2 events of somnolence, each 1 event of neutrophil count increased, faeces hard, protein urine present and urinary sediment abnormal) were estimated to be “probably not related” to the study drug, and 1 AE (diarrhoea) was estimated to be “unknown”.

<Chinese (China)>

No AE occurred.

<Korean (Korea)>

Two AEs occurred were mild in severity. One (feeling hot) was estimated to be “probably not related” to the study drug, and the other 1 AE (diarrhoea) was estimated to be “probably related”.

<Caucasian (US)>

One AE (elevated bilirubin) occurred was moderate in severity and estimated to be “probably not related” to the study drug.

**Table 12-1 Listing of Adverse Events by Subject**

**<Japanese>**

Subject Identifier	Age (years)	Adverse Event			Severity	Seriousness	Administered		Onset		Outcome			Relationship to Study Drug	Treatment Required
		SOC	PT	Original			Date	Time	Date	Time	Assessment	End Date	End Time		
000010002	22	Investigations	Neutrophil count increased	Neutrophil Increase	Mild	No	06/Jul/2010	09:02	07/Jul/2010	09:02	Resolved / Recovered without Sequelae	12/Jul/2010	10:13	Probably not related	None
000010017	26	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Muddy Stool	Mild	No	06/Jul/2010	09:12	06/Jul/2010	20:30	Resolved / Recovered without Sequelae	08/Jul/2010	18:00	Unknown	None
000010020	23	Gastrointestinal disorders	Faeces hard	Hard Stool	Mild	No	06/Jul/2010	09:18	06/Jul/2010	20:00	Resolved / Recovered without Sequelae	07/Jul/2010	12:00	Probably not related	None
000010026	24	Investigations	Protein urine present	Urine Protein Positive	Mild	No	08/Jul/2010	09:10	09/Jul/2010	08:20	Resolved / Recovered without Sequelae	14/Jul/2010	14:50	Probably not related	None
000010026	24	Investigations	Urinary sediment abnormal	Urine Sediment Abnormality	Mild	No	08/Jul/2010	09:10	09/Jul/2010	08:20	Resolved / Recovered without Sequelae	14/Jul/2010	14:50	Probably not related	None
000010030	29	Nervous system disorders	Somnolence	Sleepiness	Mild	No	08/Jul/2010	09:18	08/Jul/2010	11:00	Resolved / Recovered without Sequelae	08/Jul/2010	11:30	Probably not related	None
000010039	24	Nervous system disorders	Somnolence	Sleepiness	Mild	No	08/Jul/2010	09:16	08/Jul/2010	12:00	Resolved / Recovered without Sequelae	08/Jul/2010	12:30	Probably not related	None

SOC: System Organ Class  
PT: Preferred Term

**<Korean>**

Subject Identifier	Age (years)	Adverse Event			Severity	Seriousness	Administered		Onset		Outcome			Relationship to Study Drug	Treatment Required
		SOC	PT	Original			Date	Time	Date	Time	Assessment	End Date	End Time		
000030034	24	General disorders and administration site conditions	Feeling hot	Feeling Hot	Mild	No	27/Aug/2010	09:54	27/Aug/2010	16:00	Resolved / Recovered without Sequelae	27/Aug/2010	19:00	Probably not related	None
000030040	20	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Diarrhoea	Mild	No	27/Aug/2010	10:04	27/Aug/2010	22:00	Resolved / Recovered without Sequelae	27/Aug/2010	22:10	Probably related	None

SOC: System Organ Class  
PT: Preferred Term

**<Caucasian>**

Subject Identifier	Age (years)	Adverse Event			Severity	Seriousness	Administered		Onset		Outcome			Relationship to Study Drug	Treatment Required
		SOC	PT	Original			Date	Time	Date	Time	Assessment	End Date	End Time		
000040053	27	Hepatic System	Elevated Bilirubin	Elevated Bilirubin	Moderate	No	09/Oct/2010	9:24	10/Oct/2010	9:24	Unknown			Probably not related	None

SOC: System Organ Class  
PT: Preferred Term

**Table 12-2 Incidence of Adverse Events – Evaluation for severity**

<Japanese>

Severity	Mild		Moderate		Severe		Total	
	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)
Adverse Event SOC PT	6 (7)	15.0					6 (7)	15.0
<b>Investigations</b>	2 (3)	5.0					2 (3)	5.0
Neutrophil count increased	1 (1)	2.5					1 (1)	2.5
Protein urine present	1 (1)	2.5					1 (1)	2.5
Urinary sediment abnormal	1 (1)	2.5					1 (1)	2.5
<b>Gastrointestinal disorders</b>	2 (2)	5.0					2 (2)	5.0
Diarrhoea	1 (1)	2.5					1 (1)	2.5
Faeces hard	1 (1)	2.5					1 (1)	2.5
<b>Nervous system disorders</b>	2 (2)	5.0					2 (2)	5.0
Somnolence	2 (2)	5.0					2 (2)	5.0

N=40

SOC: System Organ Class  
 PT: Preferred Term  
 Incidence = the percentage of subjects

<Chinese>

N=40

No AE

Source: Table 12.1  
 \* Coded using MedDRA (Ver. 13.0)

**Table 12-2 Incidence of Adverse Events – Evaluation for severity (continued)**

<Korean>

N=40

Severity	Mild		Moderate		Severe		Total	
	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)
Adverse Event SOC PT	2 (2)	5.0					2 (2)	5.0
General disorders and administration site conditions	1 (1)	2.5					1 (1)	2.5
Feeling hot	1 (1)	2.5					1 (1)	2.5
Gastrointestinal disorders	1 (1)	2.5					1 (1)	2.5
Diarrhoea	1 (1)	2.5					1 (1)	2.5

SOC: System Organ Class  
 PT: Preferred Term  
 Incidence = the percentage of subjects

<Caucasian>

N=40

Severity	Mild		Moderate		Severe		Total	
	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)
Adverse Event SOC PT			1 (1)	2.5			1 (1)	2.5
Hepatic system disorder			1 (1)	2.5			1 (1)	2.5
Elevated Bilirubin			1 (1)	2.5			1 (1)	2.5

SOC: System Organ Class  
 PT: Preferred Term  
 Incidence = the percentage of subjects

Source: Table 12.1  
 \* Coded using MedDRA (Ver. 13.0)

### **12.2.3 Deaths, Discontinuations Due to Adverse Events, and Serious Adverse Events**

There were no deaths, discontinuations due to AEs, or serious AEs during this study in each study site.

## **12.3 Clinical Laboratory Evaluation**

Laboratory values (hematology, blood biochemistry and urinalysis) outside the normal reference range are flagged H (high) or L (low) as appropriate. Normal/abnormal rating shift in abnormal laboratory values are tabulated in Appendix 8.1.1. Abnormal laboratory values by subject are listed in Appendix 8.2. Summary statistics for laboratory values and shift tables for urinalysis parameters are presented in Appendices 8.1.2 and 8.1.3, respectively. Follow-up/additional test results by subject are listed in Appendix 8.5.

Abnormalities in various laboratory values were reported before and/or 24 hours after administration of the study drug. Most of them were evaluated to be “not clinically significant”. Only three events were evaluated as “clinically significant” One was “elevation of creatine kinase” reported before and 24 hours after administration in the Caucasian subject 000040004. This abnormal high value was considered to be exercise-related. The value of creatinine turned to normal at the follow-up labo test. The rest two were “elevation of total bilirubin” reported in the Caucasian subjects 000040031 and 000040053. The follow-up test showed still high abnormal value of total bilirubin in the subject 000040031, but not regarded as “clinically significant”. The Caucasian subject 000040053 did not come to the hospital for the follow-up test, though the principal investigator tried to contact the subject several times. The outcome was unknown.

There were no apparent trends in laboratory parameters following administration of simvastatin.

## **12.4 Other Safety Assessments**

### **12.4.1 Vital Signs**

Summary statistics for vital signs are shown in Appendix 8.1.4.

There were no clinically relevant abnormalities in vital signs, and no apparent trends following dose administration.

### 12.4.2 12-Lead ECG

Individual 12-lead ECG abnormalities at screening are listed in Appendix 8.6.

Although several subjects with sinus bradycardia existed in study sites except China, all of them were judged as “not clinically significant”.

### 12.4.3 Body Weight

Summary statistics for body weight are shown in Appendix 8.1.5.

There were no clinically relevant abnormalities in body weight, and no apparent trends following dose administration.

## 12.5 Safety Conclusions

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 in order to investigate the PK profile of single oral dose of 20 mg of simvastatin. Two Caucasian subjects withdrew their informed consent with personal reason before study drug administration, 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 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 AEs 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 AEs 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. AEs 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 AEs.

Laboratory measurements and clinical safety assessments (vital signs and physical examinations) did not show any clinically relevant abnormalities.



### **13. DISCUSSION AND OVERALL CONCLUSIONS**

Almost all of the reported AEs 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.

### **14. REFERENCES**

1. Section of Genetic Data Analysis, Stagen; Report, "Estimation of statistical power and number of subjects for testing ethnic differences in drug pharmacokinetics, No.2" (August 7, 2009)
2. Saito Y, Maekawa K, Ozawa S, Sawada J. Genetic Polymorphism and Haplotypes of Major Drug Metabolizing Enzymes in East Asiana and Their Comparison with Other Ethnic Populations. *Current Pharmacogenomics* 5: 49-78, 2007

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

臨床研究計画書

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

臨床研究登録 ID：UMIN000003644

1.0 版：作成日 2010 年 5 月 31 日

本文書中の情報は、本試験に携わる研究統括責任者、研究責任者および研究者等（協力者、倫理（治験）審査委員会等）に限定して提供しています。

したがって、志願者から同意を取得する場合を除き、研究統括責任者の事前の同意なしに本試験と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

## 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	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。
【選択基準】	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 文書による同意が得られた者</li> <li>2) 同意取得時に20~35歳の男性</li> <li>3) スクリーニング時にBMI 18.5~30.0未満、かつ体重50.0~100.0kgの者</li> <li>4) 研究責任者がスクリーニング検査で健康と診断し、かつ本試験に適切と判断した者</li> </ol>
【除外基準】	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 心、肺、肝、腎等の臓器障害のある者</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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]</li> <li>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。</li> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>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1mLの重さ)] 例: ビール(アルコール度数5.5度)を1000mL飲酒した場合 アルコール摂取量 = 0.055 × 1000 × 0.8 = 44g</li> <li>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。</li> <li>10) 試験薬投与前1ヵ月以内に200mL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400mLを超える採血を行った者</li> <li>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判断された者。</li> <li>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</li> </ol>

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朝食・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><b>薬物動態評価項目</b></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</p> <p>【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（<math>C_{max}</math>）、最高血漿中濃度到達時間（<math>t_{max}</math>）、消失半減期（<math>t_{1/2}</math>）、血漿中濃度-時間曲線下面積（<math>AUC_{0-t}</math>、<math>AUC_{0-\infty}</math>）、平均滞留時間（MRT）、みかけの全身クリアランス（<math>CL/f</math>）、分布容積（<math>Vd/f</math>） 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（<math>C_{max, norm}</math>）、血漿中濃度-時間曲線下面積（<math>AUC_{0-t, norm}</math>、<math>AUC_{0-\infty, norm}</math>）。</p> <p><b>遺伝子多型検査</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> <p><b>安全性評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
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

		スクリーニング	本試験												
試験日	-30日以内	-1日	第1日												第2日
時刻		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
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														○ <sup>a)</sup>
	薬物動態			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	臨床検査	○		○											○
	感染性疾患検査	○													
採尿	臨床検査	○		○											○

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：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 <sub>0-t</sub> : 最終定量時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 AUC <sub>0-∞</sub> : 無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CK	creatinine 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 <sub>max</sub>	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 <sub>1/2</sub>	half-life (消失半減期)
t <sub>max</sub>	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取り、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3,4)</sup>。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。