

## **12. SAFETY EVALUATIONS**

### **12.1 Extent of Exposure**

Every subject received 7.5 mg of meloxicam in these 4 ethnic groups.

### **12.2 Adverse Events**

An AE referred to any unfavourable and unintended sign, 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**

Totally, 23 AEs were reported by 18 subjects. The most frequent AEs were blood triglyceride increased and pruritus (2 events each). Eight AEs were judged as “probably related” (each 1 event of blood uric acid increased, white blood cell count decreased, haemoglobin decreased, rash maculo-papular, rash generalised and rash pruritic, and 2 events of pruritus. and the other AEs were judged to be “unknown”, “probably not related” or “not related”. Four events were judged moderate in severity (each 1 event of hyperbilirubinaemia, elevated C-reactive protein, elevated total cholesterol and elevated LDL cholesterol). AEs other than 3 AEs\* (each 1 event of elevated C-reactive protein, elevated total cholesterol and elevated LDL cholesterol) were short lasting and resolved without concomitant medication or other intervention. No serious AE were observed in these 4 ethnic groups. There were no deaths or other serious AEs.

\* The outcome of 3 AEs in 2 Caucasian subjects was not confirmed since the subjects did not accept a follow-up test.

#### **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, date and time administered, onset and outcome, relationship to study drug and treatment required taken are listed.

Table 12- 2 summarizes the severity of AEs including the number of subjects, the number of events and incidence of reporting each AE after administration of the study drug.

<Japanese (Japan)>

Three subjects reported 3 AEs. All 3 AEs (each 1 events of rash, white blood cells urine positive and somnolence) occurred were mild in severity and estimated to be "unknown". These AEs except rash were resolved without concomitant medication or other intervention.

<Chinese (China)>

Four subjects reported 5 EAs. All 5 AEs occurred were mild in severity. Of them, 3 AEs (each 1 event of blood uric acid increased, white blood cell count decreased and haemoglobin decreased) were estimated to be "probably related" to the study drug, and 2 AEs (2 events of blood triglycerides increased) were estimated to be "probably not related". The 5 AEs were resolved without concomitant medication or other intervention.

<Korean (Korea)>

Eight subjects reported 11 AEs. One (hyperbilirubinaemia) of 11 AEs occurred was moderate in severity and estimated to be "unknown".

All the other 10 AEs were mild in severity. Of them, 5 AEs (2 events of pruritus, each 1 event of rash maculo-papular, rash generalised and rash pruritus) were estimated to be "probably related" to the study drug, and the others were estimated to be "probably not related", "not related" or "unknown".

These AEs except each 1 event of pruritus and feeling hot were resolved without concomitant medication or other intervention.

<Caucasian (US)>

Three subjects reported 4 AEs. Three of 4 AEs occurred were moderate in severity and estimated to be "not related" to the study drug. The other AE (cold symptoms) was mild in severity and estimated to be "not related". All 4 AEs were resolved without concomitant medication or other intervention.

Table 12-1 Listing of Adverse Events by Subject

&lt;Japanese&gt;

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		
000010007	30	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Skin rash (right elbow)	Mild	No	17/Nov/2010	09:12	24/Nov/2010	03:00	Resolved / Recovered without sequelae	08/Dec/2010	11:00	Unknown	Drug treatment
000010009	23	Investigations	White blood cells urine positive	Urine sediment WBC	Mild	No	17/Nov/2010	09:16	20/Nov/2010	08:20	Resolved / Recovered without sequelae	11/Dec/2010	09:00	Unknown	None
000010016	24	Nervous system disorders	Somnolence	Sleepiness	Mild	No	01/Dec/2010	09:00	01/Dec/2010	20:30	Resolved / Recovered without sequelae	01/Dec/2010	21:00	Unknown	None

&lt;Chinese&gt;

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		
000020008	31	Investigations	Blood triglycerides increased	Triglyceride increased	Mild	No	19/Nov/2010	08:08	22/Nov/2010	08:08	Resolved / Recovered without sequelae	29/Nov/2010	07:54	Probably not related	None
000020009	26	Investigations	Blood triglycerides increased	Triglyceride increased	Mild	No	19/Nov/2010	08:10	22/Nov/2010	08:10	Resolved / Recovered without sequelae	16/Dec/2010	08:02	Probably not related	None
000020018	29	Investigations	Blood uric acid increased	Uric acid increased	Mild	No	19/Nov/2010	08:18	22/Nov/2010	08:19	Resolved / Recovered without sequelae	29/Nov/2010	07:52	Probably related	None
000020025	32	Investigations	White blood cell count decreased	White blood cell count decreased	Mild	No	26/Nov/2010	08:01	29/Nov/2010	08:01	Resolved / Recovered without sequelae	06/Dec/2010	08:02	Probably related	None
000020025	32	Investigations	Haemoglobin decreased	Hemoglobin decreased	Mild	No	26/Nov/2010	08:01	06/Dec/2010	08:02	Resolved / Recovered without sequelae	16/Dec/2010	08:20	Probably related	None

SOC: Sysyem Organ Class  
PT: Preferred Term

**Table 12-1 Listing of Adverse Events by Subject (continued)**

<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		
000030004	25	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	Pain in extremity	Mild	No	25/Nov/2010	09:50	26/Nov/2010	20:00	Resolved / Recovered without sequelae	26/Nov/2010	22:30	Probably not related	None
000030006	28	Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Pruritus	Mild	No	25/Nov/2010	09:54	25/Nov/2010	13:52	Resolved / Recovered without sequelae	25/Nov/2010	14:54	Probably related	None
000030006	28	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash maculo-papular	Rash maculo-papular	Mild	No	25/Nov/2010	09:54	25/Nov/2010	15:54	Resolved / Recovered without sequelae	26/Nov/2010	19:53	Probably related	None
000030007	25	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash generalised	Rash generalised	Mild	No	02/Dec/2010	09:36	02/Dec/2010	15:30	Resolved / Recovered without sequelae	03/Dec/2010	08:00	Probably related	None
000030012	23	Injury, poisoning and procedural complications	Nail injury	Nail injury	Mild	No	02/Dec/2010	09:46	02/Dec/2010	19:40	Resolved / Recovered without sequelae	03/Dec/2010	09:28	Not related	None
000030020	29	Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Pruritus	Mild	No	07/Dec/2010	09:48	09/Dec/2010	14:00	Resolved / Recovered without sequelae	13/Dec/2010	12:00	Probably related	Drug treatment
000030020	29	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash pruritic	Rash pruritic	Mild	No	07/Dec/2010	09:48	09/Dec/2010	14:00	Resolved / Recovered without sequelae	19/Dec/2010	20:00	Probably related	None
000030027	22	Injury, poisoning and procedural complications	Skin laceration	Skin laceration	Mild	No	14/Dec/2010	09:54	15/Dec/2010	14:41	Resolved / Recovered without sequelae	15/Dec/2010	19:13	Not related	None
000030028	24	Hepatobiliary disorders	Hyper-bilirubinaemia	Hyper-bilirubinaemia	Moderate	No	14/Dec/2010	09:56	17/Dec/2010	12:05	Resolved / Recovered without sequelae	20/Dec/2010	14:15	Unknown	None
000030029	25	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	Cough	Mild	No	14/Dec/2010	09:58	15/Dec/2010	10:00	Resolved / Recovered without sequelae	17/Dec/2010	08:00	Unknown	None
000030029	25	General disorders and administration site conditions	Feeling hot	Feeling hot	Mild	No	14/Dec/2010	09:58	16/Dec/2010	10:00	Resolved / Recovered without sequelae	17/Dec/2010	08:00	Unknown	Drug treatment

SOC: System Organ Class  
 PT: Preferred Term

Table 12-1 Listing of Adverse Events by Subject (continued)

<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		
000040011*	31	Other (Laboratory)	Elevated C-Reactive Protein		Moderate	No	18/Dec/2010	09:09	18/Dec/2010	08:59	Not Resolved / Not Recovered			Not Related	None
000040037**	24	Other (Laboratory)	Elevated Total Cholesterol		Moderate	No	18/Dec/2010	09:48	21/Dec/2010	09:48	Not Resolved / Not Recovered			Not Related	None
000040037**	24	Other (Laboratory)	Elevated LDL Cholesterol		Moderate	No	18/Dec/2010	09:48	21/Dec/2010	09:48	Not Resolved / Not Recovered			Not Related	None
000040038	21	Respiratory System	Cold Symptoms		Mild	No	18/Dec/2010	09:51	18/Dec/2010	09:00	Resolved / Recovered without sequelae	23/Dec/2010	10:00	Not Related	None

SOC: System Organ Class  
PT: Preferred Term

\*: Subject 000040011 did not respond to call / letter request to repeat labs.

\*\* : Subject 000040037 Elevated Total Cholesterol and Elevated LDL Cholesterol were considered Not Clinically Significant for the study.

Table 12- 2 Incidence of AEs – Evaluation for severity

&lt;Japanese&gt;

N=30

Severity	Mild		Moderate		Severe		Total	
Adverse Event SOC PT	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)
	3 (3)	10.0	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	3 (3)	10.0
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
Rash	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
<b>Investigations</b>	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
White blood cells urine positive	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
<b>Nervous system disorders</b>	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
Somnolence	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3

&lt;Chinese&gt;

N=30

Severity	Mild		Moderate		Severe		Total	
Adverse Event SOC PT	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)
	4 (5)	13.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	4 (5)	13.3
<b>Investigations</b>	4 (5)	13.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	4 (5)	13.3
Blood triglycerides increased	2 (2)	6.7	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	2 (2)	6.7
Blood uric acid increased	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
White blood cell count decreased	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
Haemoglobin decreased	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3

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

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

Table 12-2 Incidence of AEs – Evaluation for severity (continued)

&lt;Korean&gt;

N=29

Severity Adverse Event SOC PT	Mild		Moderate		Severe		Total	
	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)
PT	7 (10)	24.1	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	8 (11)	27.6
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	3 (5)	10.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	3 (5)	10.3
Pruritus	2 (2)	6.9	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	2 (2)	6.9
Rash maculo-papular	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
Rash generalised	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
Rash pruritic	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	2 (2)	6.9	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	2 (2)	6.9
Nail injury	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
Skin laceration	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
<b>Hepatobiliary disorders</b>	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
Hyperbilirubinaemia	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
Pain in extremity	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
Cough	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
<b>General disorders and administration site conditions</b>	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4
Feeling hot	1 (1)	3.4	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.4

Incidence = the percentage of subjects

SOC: System Organ Class

PT: Preferred Term

Source: Table 12.1

\* Coded using MedDRA (Ver. 13.0)

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

<Caucasian>

N=30

Severity Adverse Event SOC PT	Mild		Moderate		Severe		Total	
	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)	Number of subjects (events)	Incidence (%)
	1 (1)	3.3	3 (3)	10.0	0 (0)	0.0	4 (4)	13.3
<b>Respiratory System</b>	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
Cold Symptoms	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
<b>Other (Laboratory)</b>	0 (0)	0.0	3 (3)	10.0	0 (0)	0.0	3 (3)	10.0
Elevated C-Reactive Protein	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
Elevated Total Cholesterol	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3
Elevated LDL Cholesterol	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3	0 (0)	0.0	1 (1)	3.3

Incidence = the percentage of subjects

SOC: System Organ Class

PT: Preferred Term

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 “Low” or “High” as appropriate. Normal/abnormal rating shift in laboratory values are tabulated in Appendix 8.1.1. Summary statistics for laboratory values and shift tables for urinalysis parameters are presented in Appendices 8.1.2 and 8.1.3, respectively. Abnormal laboratory values by subject are listed in Appendix 8.2. Follow-up/additional test results by subject are listed in Appendix 8.5.

Abnormalities in various laboratory values were reported before and/or 72 hours after administration of the study drug. Although most of them were mild in severity, 8 cases (2 cases at LDL cholesterol and 1 case at total cholesterol in 2 Japanese subjects, 1 case at total bilirubin in 1 Korean subject, each 1 case at LDL cholesterol, total cholesterol, total bilirubin and urinal protein in 3 Caucasian subjects) were evaluated to be moderate. Of them, 4 cases (each 1 case at LDL cholesterol and total cholesterol in both 1 Japanese subject and 1 Caucasian subject exceeded moderately the upper limit of normal range 72 hours after administration.

There were neither marked changes nor apparent trends in laboratory parameters following administration of meloxicam.

## **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 administration of meloxicam.

### **12.4.2 12-Lead ECG**

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

Although there were several subjects with sinus bradycardia et al. in each study site, all of them were judged as “not clinically significant”. The other subjects in each study site showed normal value.

### **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 administration of meloxicam.

## **12.5 Safety Conclusions**

Most of treatment-related AEs were mild in severity, and none required concomitant medication or intervention. Laboratory and other safety assessments did not appear to show any clinically relevant abnormalities arising from the administration of meloxicam. Meloxicam showed the similar safety results in these 4 ethnic groups.

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

The data from this study indicate that meloxicam given in oral dose of 7.5 mg is safe and well-tolerated in healthy male Japanese, Chinese, Korean and Caucasian subjects.

## **14. REFERENCES**

- 1) Drug interview form: Mobic tablet 5 mg/10 mg 7th edition, Nov 2009

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

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：UMIN000004173

1.0 版：作成日 2010 年 9 月 6 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メロキシカムの薬物動態学的臨床試験 (臨床研究登録 ID : UMIN000004173xxxx)
試験の目的	既に市販されているメロキシカムを用いて、日本人、中国人および韓国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、同一の試験計画に基づいて 3 国間で検討する。対照として、米国在住のヨーロッパ系コケージアンに対して同様の試験計画に基づく臨床試験を行う。
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】	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、かつ本試験に適切と判断した者
【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、消化性潰瘍、炎症性腸疾患、高血圧、喘息および骨格筋等の疾患と、その既往を有する者 3) 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 [特に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）とサリチル酸塩（アスピリン等）に対してアレルギーまたは副作用の既往のある者] 4) 試験薬投与 1 週間前から試験終了（投与 4 日目）までに、市販薬等の薬剤、健康食品・サプリメントを摂取した者 5) 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） 6) 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） 7) 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 アルコール摂取量 = 0.055 × 1000 × 0.8 = 44 g 8) 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。 9) 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 10) 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。 11) 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錠中にメロキシカムとして7.5 mg含有する淡黄色の錠剤。 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7.5 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。試験薬投与後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、試験薬投与後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。 前日の夕食と試験薬投与当日の昼食・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。
評価項目	<p>薬物動態評価項目</p> <p>1) 血漿中メロキシカム濃度</p> <p>【採血時期】</p> <p>投与前、投与後1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、60、72時間（計14時点）</p> <p>【算出する薬物動態パラメータ】</p> <p>血漿中メロキシカム濃度から、WinNonlinのノンコンパートメント・モデル解析により下記パラメータを算出する。</p> <p>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（<math>MRT_{0-t}</math>、<math>MRT_{0-\infty}</math>）、みかけの全身クリアランス（<math>CL/f</math>）、分布容積（<math>Vd/f</math>）</p> <p>体重当たりの投与量で標準化したメロキシカムの最高血漿中濃度（<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>遺伝子多型検査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>メロキシカムの代謝・動態に関与する代謝酵素（CYP2C9）の遺伝子多型について解析を行うものとする。</li> </ul> <p>安全性評価項目</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、重篤性、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（血液学的検査、血液生化学検査）、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）から退所院時（第4日）まで</p> <p>2) 検査項目：診察所見（問診、聴打診）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、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	各国30名とし、日中韓米で計120名
実施予定期間	2010年9月～2011年3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		第 3 日		第 4 日
時刻		16:30 まで に入所	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	21:00	9:00	21:00	9:00	21:00	9:00
服薬経過時間 (h)				0	1	2	3	4	5	6	8	12	24	36	48	60	72
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 <sup>b)</sup>			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	臨床検査	○		○													○
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 頃）

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。）

投与 3 日目 （第 3 日： 朝食は、投与後 48 時間の諸検査および採血終了後とする。）

投与 4 日目 （第 4 日： 朝食は、投与後 72 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-2K 添加）は - 20℃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。

b)：薬物動態用の血漿試料は - 20℃以下の凍結状態で保管する。可能な限り速やかに、ドライアイス存在下にて測定施設へ輸送する。

略号一覧

略号	省略していない表現
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
BMI	body mass index (体格指数)
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 <sub>max</sub>	peak concentration (最高血漿中濃度)
COX	cyclooxygenase (シクロオキシゲナーゼ)
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)
GCP	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
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)
LDH	lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
LDL	Low-density lipoprotein (低比重リポ蛋白質)
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)
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (非ステロイド性抗炎症薬)
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。
研究者	研究統括責任者、研究責任者および臨床研究機関の長を除くその他の臨床研究に携わる者 [「臨床研究に関する倫理指針」(2008年7月31日全部改正)の「研究者等」より]

## 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・サプリメントの摂取.....	7
7.3 飲食.....	7
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ならびに廃棄方法.....	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 重篤な有害事象発現時の報告.....	18
10. 統計解析.....	20
10.1 解析上のデータの取扱い.....	20
10.2 解析対象集団.....	20
10.3 解析項目.....	21
11. 試験の倫理的および科学的実施.....	22
11.1 被験者の安全性の確保.....	22
11.2 倫理（治験）審査委員会.....	22
11.2.1 審査.....	22
11.2.2 新しい情報の提供.....	22
11.3 同意取得の時期と方法.....	22
11.3.1 登録時.....	22
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.....	23
11.4 説明文書および同意書の改訂.....	23
11.5 被験者の人権保護.....	23
12. 臨床研究計画書の承認・遵守および変更.....	23
12.1 臨床研究計画書の承認.....	23
12.2 臨床研究計画書の遵守.....	23
12.3 臨床研究計画書の変更.....	23
13. 試験の終了、中止または中断.....	24
13.1 試験の終了.....	24
13.2 試験全体の中止または中断.....	24
13.2.1 試験全体の中止または中断基準.....	24

13.2.2 臨床研究機関での中止または中断 .....	24
14. 症例報告書の作成.....	24
15. 記録等の保管 .....	25
15.1 研究統括責任者 .....	25
15.2 臨床研究機関.....	25
16. 金銭の支払いおよび健康被害への対応 .....	25
16.1 金銭の支払い.....	25
16.2 健康被害への対応.....	25
17. 公表に関する取決め.....	25
18. 実施体制.....	25
19. 試験実施期間.....	25
20. 研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突について .....	26
21. 参考文献.....	26
22. 付録.....	26

## 1. 緒言

近年、新規医薬品開発の効率化・迅速化なら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メロキシカムは、既に各国で市販されているオキシカム系の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）である。通常の用量は、日本では10 mg/day に対し、韓国・中国・米国では7.5 mg/day となっているが、最高用量は各国15 mg/day である。薬物動態学的特徴としては、経口投与時の絶対バイオアベイラビリティが89～97%と高く、主に代謝酵素（CYP2C9）で不活性型へと代謝され、未変化体の尿中・糞中への排泄はほとんどない。排泄率は尿中に42.8%、糞中に47%である。頭金班の検討において、民族差を一律の統計処理によって比較した結果、日本人、韓国人および欧米人は同類であったが、中国人との間で本剤における体内動態には差がみられた。しかし、試験に用いられた剤型が異なるなど、各国で実施された試験計画に違いがあったため、これらの民族差については明快な結論が得られていない。このような背景から、東アジア民族間での差の有無を検討するために、白人を対照群とした同一プロトコールに従った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メロキシカムを用いて、日本人、中国人および韓国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、同一の試験計画に基づいて3国間で検討する。対照として、米国在住のヨーロッパ系コケージアンに対して同様の試験計画に基づく臨床試験を行う。

### 2.1 評価項目

#### 2.1.1 薬物動態評価項目

##### 1) 血漿中メロキシカム濃度

###### 【採血時期】

投与前、投与後1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、60、72時間（計14時点）

###### 【算出する薬物動態パラメータ】

血漿中メロキシカム濃度から、WinNonlinのノンコンパートメント・モデル解析により下記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 ( $MRT_{0-t}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ )、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メロキシカムの最高血漿中濃度 ( $C_{max, norm}$ )、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

- ・メロキシカムの薬物動態に関連するCYP2C9の遺伝子多型について解析を行う。

#### 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、重篤性、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。