

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

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：UMIN000002968

3.0 版：作成日 2010年1月18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モキシフロキサシンの薬物動態学的臨床試験
試験の目的	既に市販されているモキシフロキサシンを用いて、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、中国では漢民族、米国ではヨーロッパ系コケージアンを対象とする。 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"> 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
【除外基準】	<ol style="list-style-type: none"> 1) 心（QTc延長*等）、肺、肝、腎等の臓器障害および低カリウム血症を有する者 *QTc延長は「用語の定義一覧」（ページvi）を参照。 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、代謝系および骨格筋等の疾患の既往を有する者 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（特にキノロン系抗菌剤に対してアレルギーまたは副作用の既往のある者） 4) 試験薬投与前1週間以内に、市販薬等の薬剤またはサプリメント・健康食品を服用した者、および試験終了までに他の薬剤の使用を必要とする者。 5) 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） 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検査を実施する） 7) アルコール常飲者（1日当たりのアルコール摂取量*が50 g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) 肝機能検査項目のうち、総ビリルビンおよび直接ビリルビンは施設基準値の上限の1.5倍以上、他は1.25倍以上の値が認められた者 9) 試験薬投与前1ヵ月以内に200 mL以上の全血献血、2週間以内に成分献血（血漿成分または血小板成分）、または3ヵ月以内に400 mLを超える全血献血を行った者 10) 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。 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錠中に塩酸モキシフロキサシンを、モキシフロキサシンとして400mg含有する淡灰赤色のフィルムコーティング錠。各国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400mg錠1錠を軟水ミネラルウォーター（硬度100未満、Volvic等）150mLとともに単回経口投与する。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）300mLを摂取するものとする。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。食事は投薬4時間後まで摂取禁止とする。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とともに、牛乳、チーズ、ヨーグルトの摂取を禁止する。
評価項目	<p>薬物動態評価項目</p> <p>1) 血漿中モキシフロキサシンおよび代謝物（モキシフロキサシンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）濃度</p> <p>【採血時期】 投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24、36、48時間（計12時点）</p> <p>【算出する薬物動態パラメータ】 モデルに依存しない解析法およびコンパートメント・モデルによる解析法を用いて、各測定対象物質の薬物動態パラメータを算出する。 モデルに依存しない解析法により、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最高血漿中濃度（$C_{max, nom}$）、血漿中濃度・時間曲線下面積（$AUC_{0-t, nom}$、$AUC_{0-\infty, nom}$）</p> <p>2) 尿中モキシフロキサシンおよび代謝物（モキシフロキサシンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）濃度および排泄量</p> <p>【蓄尿期間】 投与後0～6、6～12、12～24、24～48時間（計4区画）</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これらを合わせたすべての測定対象物質の尿中排泄量・排泄率（モル換算：蓄尿区画ごと、累積）を算出する。</p> <p>遺伝子多型検査</p> <ul style="list-style-type: none"> ・UGT1A1とモキシフロキサシンの薬物動態に関連する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、程度、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）、12誘導心電図、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）から退所時（第3日）まで</p> <p>2) 検査項目：診察所見（問診、聴打診）、薬物動態、血液学的検査、血液生化学検査、腎機能検査、尿検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、12誘導心電図、体重測定、遺伝子多型検査</p>
目標被験者数	20名（日中韓米で計80例）
実施予定期間	2009年11月～2010年7月

試験スケジュール

試験日	スクリーニング -30日 以内	本試験													
		-1日	第1日											第2日	第3日
時刻		16:30 までに 入所	8:00	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	21:00	9:00	21:00	9:00
服薬経過時間 (h)			-1	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	12	24	36	48
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	○	○												○
採尿	感染性疾患検査	○													
	薬物動態		蓄尿 ←								→	←	→	←	→
	臨床検査	○	○ ^{b)}												○ ^{c)}

入所中の食事時間：投与日の朝食を絶食とする。下記以外の食事の時間は特に定めない。

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、3日目（第2、3日：朝食は、各々投与後24、48時間の諸検査および採血終了後とする。）

a)：採取した血液検体（EDTA-2Na 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)：尿検査用に採取した尿の残部を、尿中薬物濃度のブランク測定用とする。

c)：尿検査用に採取した尿の残部を、24～48時間の蓄尿用容器に加える。

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 _{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
BMI	body mass index (体格指数)
CCr	creatinine clearance (クレアチニンクリアランス)
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)
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)
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)
PFC バランス	Protein- Fat- Carbohydrate balance (蛋白質、脂質、炭水化物の割合)
SULT	sulfotransferase (硫酸転移酵素) SULT2A1: ヒドロキシステロイド硫酸転移酵素サブファミリー (SULT2A) 中の酵素の1つ。
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)
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDP グルクロン酸転移酵素) UGT1A1: UGT の分子種の1つであり、遺伝子多型 (UGT1A1*1、*6、*28、*36、*37、*60) が存在する。
Vd/f	volume of distribution (分布容積)

用語の定義一覧

用語	定 義
QTc 延長	本試験では、450 msec 以上を QTc 延長と定義する。
クレアチニンクリアランス (CCr)	本試験では、血清クレアチニン値、年齢、体重を用いて Cockcroft-Gault 計算式に当てはめて算出する。
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 サプリメント・健康食品の摂取	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	13
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	14
8.2.4 安全性評価のための検査項目	14
9. 有害事象	17

9.1 有害事象の定義	17
9.1.1 有害事象	17
9.1.2 重篤な有害事象	17
9.1.3 副作用	17
9.2 有害事象の判定	17
9.2.1 診察における有害事象判定	17
9.2.2 バイタルサイン・心電図の有害事象判定	17
9.2.3 臨床検査値の判定	17
9.3 有害事象の評価	18
9.3.1 重症度の判定基準	18
9.3.2 試験薬との因果関係の判定基準	18
9.4 有害事象発生時の対処および事後措置	18
9.4.1 有害事象（臨床症状）発現時の対応	18
9.4.2 検査値異常発現時の対応	19
9.4.3 重篤な有害事象発現時の対応	19
9.4.4 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報告	19
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	21
10.3 解析項目	21
10.4 統計解析計画の追加および変更	23
11. 試験の倫理的および科学的実施	23
11.1 被験者の安全性の確保	23
11.2 倫理（治験）審査委員会	23
11.2.1 審査	23
11.2.2 新しい情報の提供	23
11.3 同意取得の時期と方法	23
11.3.1 登録時	23
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	24
11.4 説明文書および同意文書の改訂	24
11.5 被験者の人権保護	24
12. 臨床研究計画書の承認・遵守および変更	24
12.1 臨床研究計画書の承認	24
12.2 臨床研究計画書の遵守	24
12.3 臨床研究計画書の変更	24
13. 試験の終了、中止または中断	25
13.1 試験の終了	25
13.2 試験全体の中止または中断	25
13.2.1 試験全体の中止または中断基準	25

13.2.2 臨床研究機関での中止または中断.....	25
14. 症例報告書の作成.....	25
15. 記録等の保管.....	26
15.1 研究統括責任者.....	26
15.2 臨床研究機関.....	26
16. 金銭の支払いおよび健康被害への対応.....	26
16.1 金銭の支払い.....	26
16.2 健康被害への対応.....	26
17. 公表に関する取決め.....	26
18. 実施体制.....	26
19. 試験実施期間.....	26
20. 研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突について.....	27
21. 参考文献.....	27
22. 付録.....	27

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。

今回、当該研究班における最初の医師主導試験として「健康成人男性におけるモキシフロキサシンの国際共同薬物動態試験：日中韓および米国における同一試験計画による民族間比較研究」を計画し、日中韓3カ国（モンゴロイド）の各民族的集団の健康な成人男性を対象として、モキシフロキサシン^{1,2)}を用いた同一の試験計画に基づく薬物動態に関する臨床試験を実施することとした。なお、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。

一方、本試験の試験薬として用いるモキシフロキサシンは、既に各国において市販されているキノロン系抗菌剤であり、通常用法・用量は1回400mg 日1回投与である。薬物動態学的特性としては、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが高く（約90%）、血漿中および尿中代謝物として硫酸抱合体（SULT2A1）およびグルクロン酸抱合体（UGT1A1）が確認されており、投与量の約35%が尿中に、約61%が糞中に排泄される。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、本剤のヒトにおける体内動態には日・欧米間で差がみられ、さらにアジア（日中韓）内でも差がみられる薬に分類されたものの、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確な結論が得られていない。

本研究班では、本試験を手始めとして、今後も民族差に関する信頼できるデータを確保し、臨床開発を進める上で、どのように東アジア民族を含む国際共同臨床試験を行うか考察していく予定である。

2. 試験の目的

既に市販されているモキシフロキサシンを用いて、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) 血漿中モキシフロキサシンおよび代謝物（モキシフロキサシンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）濃度

【採血時期】

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24、36、48 時間（計 12 時点）

【算出する薬物動態パラメータ】

モデルに依存しない解析法およびコンパートメント・モデルによる解析法を用いて、各測定対象物質の薬物動態パラメータを算出する。

モデルに依存しない解析法により、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) 尿中モキシフロキサシンおよび代謝物（モキシフロキサシンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）濃度および排泄量

【蓄尿期間】

投与後 0~6、6~12、12~24、24~48 時間（計 4 区画）

【算出する薬物動態パラメータ】

各測定対象物質およびこれらを合わせたすべての測定対象物質の尿中排泄量・排泄率（モル換算：蓄尿区画ごと、累積）を算出する。

2.1.2 遺伝子多型検査

- ・UGT1A1 とモキシフロキサシンの薬物動態に関連する遺伝子多型について解析を行うものとする。

2.1.3 安全性評価項目

- ・試験薬投与後に出現した有害事象の種類、程度、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（血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図、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	モキシフロキサシン。各国で同一ロットの製剤を用いる。
目標被験者数	20 例（日中韓米で計 80 例）
用法・用量	10 時間以上の絶食後、試験薬 400 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 とともに単回経口投与する。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）300 mL を摂取するものとする。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。 食事は投薬 4 時間後まで摂取禁止とする。 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たとともに、牛乳、チーズ、ヨーグルトの摂取を禁止する。

【設定根拠】

目標被験者数：各民族間の薬物動態学的な差の検定を行う試験に必要な被験者数を算出した³⁾。その結果、民族間の $AUC_{0-\infty}$ の 20% の差を検出力 80% で検出するのに必要な各民族の UGT1A1 遺伝子多型を除外した被験者数は、少なくとも 6 名となった。また、多重性の問題を考慮したときの必要な被験者数は、少なくとも 8 例であった。遺伝子解析は薬物動態解析終了後に実施することにしたため、UGT1A1 遺伝子多型検査結果から除外となる被験者および中止例・脱落例を考慮し、本試験の目標被験者数を 20 例とした。

目標被験者数が解析に必要な被験者数の約 2 倍となった最大の理由は、UGT1A1 遺伝子多型の民族間の差を検討して得られた情報⁴⁾ から、UGT1A1*6、*28、*36、*37 を合わせた頻度が、日本人では 0.244~0.282、韓国人では 0.247、アジア人（主に東アジア人であり、日本人、韓国人を含む）では 0.24、コケージアンでは 0.34~0.413 であることに基づくものである。

用法・用量：承認された用法・用量の範囲内とし、血漿中未変化体および各代謝物濃度が十分な期間にわたって測定できる 400 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。なお、試験薬は飲料水中のカルシウムおよびマグネシウムとキレートを形成して吸収が阻害され、効果が減弱する可能性があるために、硬度（カルシウムとマグネシウ

ムの含有量の指標) が 100 未満の軟水ミネラルウォーター (Volvic 等) を用いることにした。また、同様の理由により、カルシウム含量の多い牛乳、ヨーグルト、チーズは前日の夕食と投与後の昼食・夕食では摂取禁止とした。

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、中国では漢民族、米国ではヨーロッパ系コケージアンを対象とする。

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 (QTc 延長*等)、肺、肝、腎等の臓器障害および低カリウム血症を有する者
*QTc 延長は「用語の定義一覧」(ページ vi) を参照。
- 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、代謝系および骨格筋等の疾患の既往を有する者
- 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 (特にキノロン系抗菌剤に対してアレルギーまたは副作用の既往のある者)
- 4) 試験薬投与前 1 週間以内に、市販薬等の薬剤またはサプリメント・健康食品を服用した者、および試験終了までに他の薬物の使用を必要とする者。
- 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検査を実施する)
- 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)]

参考) 酒類ごとのアルコール度数

ビール 5.5 度、日本酒 15 度 (14~16)、ワイン 15 度 (12~15)、焼酎 25 度 (25~40)、泡盛 40 度 (20~60)、紹興酒 17 度 (16~18)、マッコリ 7 度 (6~8)、ウイスキー 40 度 (40~50)、ブランディ 40 度、ジン 40 度 (40~50)、ラム酒 40 度 (40~75)、テキーラ 40 度、ウォッカ 40 度 (35~50)、カクテル 35 度 (15~35)

例: ビール 1000 mL を飲酒した場合のアルコール摂取量

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

- 8) 肝機能検査項目のうち、総ビリルビンおよび直接ビリルビンは施設基準値の上限の 1.5 倍以上、他は 1.25 倍以上の値が認められる者
- 9) 試験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の全血献血、2 週間以内に成分献血（血漿成分または血小板成分）、または 3 ヶ月以内に 400 mL を超える全血献血を行った者
- 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診断された者。
- 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

【設定根拠】

- 1)~3) 被験者の安全確保のために設定した。
- 4)~8) 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。
- 9) 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 ヶ月以上、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。
- 10) 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。
- 11) 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」に準じて、観察を実施する。ただし、投与後の血漿中濃度測定については、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 ヶ月）。
- 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

本試験に用いる試験薬（単一ロット）は、ドイツ・バイエル社で製造し、中国で販売されている製剤を用いる。

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 拜复乐

販売元 拜耳医药保健有限公司（北京）

適応症

- ・ 18歳以上の上気道・下気道感染症（急性副鼻腔炎）
- ・ 慢性気管支炎の急性増悪
- ・ 市中肺炎、皮膚軟部組織感染症

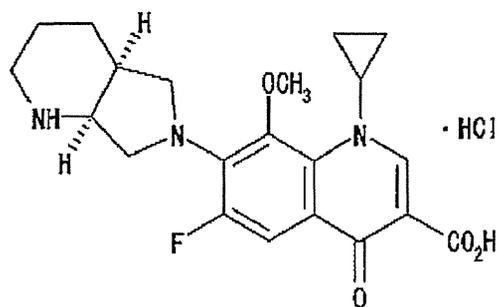
モキシフロキサシンはドイツのバイエル社によって開発されたニューキノロン系抗菌剤である。1999年6月に世界で初めてドイツで承認されてから、2008年5月時点には経口剤として世界109ヵ国で承認されている。なお、日本での販売名はアベロックス錠400 mgであり、販売元は塩野義製薬株式会社（製造販売承認取得者 バイエル薬品株式会社）である。

有効成分

[一般名] 塩酸モキシフロキサシン

[化学名] 1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4a*S*, 7a*S*)-octahydropyrrolo[3,4-*b*]pyridine-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

[化学構造]



[分子式] $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$

[分子量] 437.89

含量および剤型

1錠中に塩酸モキシフロキサシンを、モキシフロキサシンとして400 mg含有する淡灰赤色のフィルムコーティング錠

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・管理・回収は、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後までは、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3日目(第3日:退所)

研究責任者は、試験薬投与前日の16時半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)、心電図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および蓄尿を行う。

投与3日目に、研究者は被験者の諸検査、薬物濃度測定用の採血および蓄尿、UGT1A1とモキシフロキサシンの薬物動態に関連する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 サプリメント・健康食品の摂取

試験薬投与1週間前から投与3日目(第3日:退所)までは、すべてのサプリメント・健康食品の摂取を禁止する。

【設定根拠】

試験薬の吸収に影響を及ぼす可能性のあることが確認されている鉄、マグネシウム、アルミニウム、カルシウムを含むサプリメント・健康食品以外のものについても影響を及ぼす可能性が否定できないため、すべてのサプリメント・健康食品の摂取を除外することとした。

7.3 飲食

入所期間中は施設から提供される食事および飲料水（軟水ミネラルウォーター、硬度 100 未満、Volvic 等）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）300 mL を摂取するものとする。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。

第 1 日の朝食を絶食とする。下記以外の食事の時間は特に定めない。

- 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：朝食は、投与後 24 時間の諸検査および採血終了後とする。

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。

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

試験薬投与時より投与後 3 時間の検査終了時までは、血圧等の検査時以外で臥位または伏位の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

被験者背景および臨床観察	性別、身長、体重・BMI、背景（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）、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、尿素窒素、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
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、血液取扱い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、尿中薬物濃度
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、尿素窒素、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
腎機能検査	クレアチニンクリアランス
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
バイタルサイン、心電図、体重測定	血圧・脈拍数（坐位）、体温、12 誘導心電図、体重
遺伝子多型検査	採取した血液検体（EDTA-2Na 添加）は -20°C 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

試験日	スクリーニング	本試験														
	-30日以内	-1日	第1日										第2日		第3日	
時刻		16:30までに入所	8:00	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	21:00	9:00	21:00	9:00	
服薬経過時間 (h)		.	-1	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	12	24	36	48	
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	薬物動態		蓄尿 ←													→
	臨床検査	○	○ ^{b)}													○ ^{c)}

入所中の食事時間：投与日の朝食を絶食とする。下記以外の食事の時間は特に定めない。

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、3日目（第2、3日：朝食は、各々投与後24、48時間の諸検査および採血終了後とする。）

a)：採取した血液検体（EDTA-2Na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)：尿検査用に採取した尿の残部を、尿中薬物濃度のプランク測定用とする。

c)：尿検査用に採取した尿の残部を、24～48時間の蓄尿用容器に加える。

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

① 血漿中薬物濃度

- 1) 測定物質：モキシフロキサシンおよび代謝物（モキシフロキサシンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体）
- 2) 採血時期：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24、36、48 時間（計 12 時点）
- 3) 処理方法：所定の採血時点にヘパリンリチウム含有真空採血管を用いて、肘静脈より 6 mL ずつ採血する。採取した血液を速やかに遠心分離機（必須ではないが冷却機能付きが望ましい）にて 1500~2770 × g で 10 分間遠心分離した後、得られた血漿の 1.0~1.5 mL を薬物濃度測定施設への送付用とし、残りの血漿を臨床研究機関にてバックアップ用として保管する。血漿試料用容器はポリプロピレン製のものを用い、保管は -20℃以下の凍結状態にて行う。血漿試料を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。

ラベルには、分析物名、バイエル薬品株式会社内で設定した試験番号（14988）、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 桁の一連の番号（全 9 桁）、試験日、採血時間、試料の種類を記載して各試料容器に貼付する。

Analyte	MOXIFLOXACIN
Trial No.	14988
Subject No.	000010001
Visit No.	Day1
Planned Time	5 MIN
Matrix	PLASMA

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 -20℃以下で保管し、その後、国立医薬品食品衛生研究所に送付するものとする。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】

アベロックス錠 400 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モキシフロキサシン濃度の t_{max} は 1.75 時間、 $t_{1/2}$ は 13.9 時間である²⁾。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」⁵⁾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 点以上を設定した。