

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

<Caucasian>

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 (%)
		1 (1)	3.3	3 (3)	10.0	0 (0)	0.0	4 (4)	13.3
Respiratory System		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
Other (Laboratory)		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。対象照として、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50.0~100.0kg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 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 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>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】 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】 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（$AUC_{0-t, norm}$、$AUC_{0-\infty, norm}$）</p> <p>遺伝子多型検査</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <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、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。 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。
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

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)
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)
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 _{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。
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。

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	メロキシカム。各国で同一ロットの製剤を用いる。
目標被験者数	30名（日中韓米で計120名）
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。

【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。民族間の $AUC_{0-\infty}$ の 20% の差を有意水準 5%、検出力 80% 以上で検出するのに必要な各民族の被験者数の算出を試みた。検定の多重性については、日本人と韓国人、日本人と中国人および日本人と白人との同等性が統計学的に示されたときに限り、4 カ国の同等性が示唆された結論付けるとすると、各試験の有意水準は 5% と設定できる。また、試験全体としての検出力を 80% 以上とするためには、個々の試験の検出力を 0.928...（すなわち $\sqrt[4]{0.8}$ ）として計算した。基準となる平均値と分散を既存の日本人のデータとした結果、各民族の被験者数は 29 名となったが、中止・脱落例を考慮し、本試験の目標被験者数を 30 名とした。

用法・用量： 承認された用法・用量の範囲内とし、血漿中未変化体濃度が十分な期間にわたって測定できる 7.5 mg の 1 回経口投与とした。試験薬のばらつきを抑えるために、試験薬投与時以降の飲料の摂取方法、前日の夕食と当日の昼食・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、かつ本試験に適切と判断した者

【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。
女性を本試験に組み込まない理由は、倫理上の問題として妊娠する可能性のある女性を危険にさらすべきでないこと、女性を試験に組み込んだ場合は選択基準および除外基準がより厳しいものとなるため被験者を集めるのが困難になること、民族間で男女比が異なった場合に PK プロファイルの比較が困難となることによるものである。
- 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、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 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
- 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相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相当と判断した者

【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。
- 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(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、ベーリンガーインゲルハイム上海ファーマシューティカルズ (Boehringer Ingelheim Shanghai Pharmaceuticals Co. Ltd) で製造し、中国で販売されているメロキシカム製剤 (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 Mobic[®]

販売元 Boehringer Ingelheim Shanghai Pharmaceuticals Co., Ltd

適応症 下記疾患ならびに症状の消炎・鎮痛

変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎

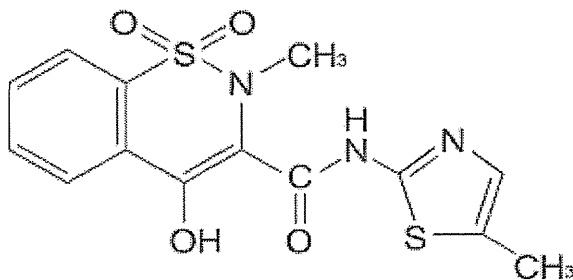
メロキシカムは、ドイツ・ベーリンガーインゲルハイム社が開発したオキシカム系の化学構造式を有し、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) を選択的に阻害するNSAIDである。1996年に欧州で発売され、現在では世界100ヵ国以上で発売されている¹⁾。

有効成分

[一般名] メロキシカム

[化学名] 4-Hydroxy-2-methyl- N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide
-1,1-dioxide

[化学構造]



[分子式] $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

[分子量] 351.40

含量および剤型

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

保存条件

遮光した気密容器にて、30°C以下で保存する。開封後は吸湿に注意すること。

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（投与4日目）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4日目（第4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4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、メロキシカムの薬物動態に関連するCYP2C9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、すべての被験者を退所させる。ただし、安全性確保が必要と判断した場合は、当該被験者の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、実施内容を当該被験者の症例報告書に記載する。

7.2 健康食品・サプリメントの摂取

試験薬投与1週間前から試験終了（投与4日目）までは、すべての健康食品*・サプリメントの摂取を禁止とする。

*：健康食品とは、広く健康の保持増進に資する食品として販売・利用されるもの全般を指す。

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以外の摂取は禁止とする。

試験薬投与後2時間目までは水の飲料を禁止とし、2時間以降4時間目までは500 mLまで摂取できるものとする。食事は、試験薬投与後4時間目までは摂取禁止とする。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定規程に従う。

- 1 日（入所日）： 19 時頃

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。

第 4 日（退所日）： 朝食は、投与後 72 時間の諸検査および採血終了後とする。

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、投与 4 日目の退所時まで）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設定した。

7.6 姿勢

試験薬投与時より投与後 4 時間（採血終了昼食後）までは、血圧等の検査や採血等で必要な場合を除き時以外で臥位姿勢を保持することを禁止する。

【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	
臨床検査	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	
臨床検査	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-2K 等添加）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。	