

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-297995	ページ：	
<p>3) スクリーニング検査において健康であると判断された日本人男性志願者</p> <p>4) 体重：50 kg 以上 80 kg 以下，かつ，BMI「体重 (kg) / {身長 (m)}²」が 18.5 以上 25.0 未満の者</p>		
<p>2. 除外基準</p> <p>1) スクリーニング実施前 3 日以内又は入院前 1 週間以内に，薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等) を使用した者</p> <p>2) スクリーニング実施 2 週間前から入院までに，オピオイドを含有する薬剤 (コデインなどの鎮咳薬等) を使用した者</p> <p>3) スクリーニング実施 4 週間前から入院までに，チトクローム P450 による薬物代謝系に対する阻害剤 (イトラコナゾール等) 又は誘導剤 (リファンピシン等) として知られる薬剤を服用した者</p> <p>4) スクリーニング実施 24 週間前から入院までに，喫煙又はニコチンを含有する禁煙補助剤を摂取した者</p> <p>5) 臥位での安静時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は 90 mmHg 未満の者，拡張期血圧が 90 mmHg 以上又は 40 mmHg 未満の者，及び，脈拍数が 90 回/分以上又は 40 回/分未満の者</p> <p>6) 立位での血圧が臥位での血圧と比較して，収縮期血圧で 20 mmHg 以上あるいは拡張期血圧で 10 mmHg 以上低い者，及び起立性低血圧の診断を受けたことがある者</p> <p>7) 心電図検査で異常所見があり，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者</p> <p>8) 薬物治療又はその他の治療 (食事制限や理学的治療等) を必要とする慢性疾患を有する者</p> <p>9) 慢性的な便通異常 (慢性便秘，慢性下痢，過敏性腸症候群等) の診断を受けたことがある者</p> <p>10) 薬剤に起因すると考えられる過敏症又は重篤な副作用の既往を有する者</p> <p>11) アレルギー症状又はその既往を有する者 (食物アレルギーを含む。ただし，現時点で症状のない花粉症を除く)</p> <p>12) アルコール依存又は薬物依存の既往を有する者</p> <p>13) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者</p> <p>14) 肝機能障害，あるいはその既往を有する者</p> <p>15) 神経，胃腸，腎臓，循環器，精神，呼吸器，代謝，内分泌，血液の疾患，その他臨床上重要な疾患，又はそれらの既往を有する者で，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者</p> <p>16) 胃，迷走神経，腸の切除等の手術歴のある者 (虫垂切除を除く)</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-297995	ページ：	
<p>17) スクリーニング実施前12週間以内に400 mL, 又は4週間以内に200 mLを超える供血を行った者, 又はスクリーニングから入院までに採血・供血を行った者</p> <p>18) 入院前16週間以内に他の治験薬の投与を受けた者</p> <p>19) 本治験実施計画書の「被験者の管理」の各項目を遵守できない者</p> <p>20) 梅毒血清反応, HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体のいずれかの反応が陽性の者</p> <p>21) その他, 治験責任 (分担) 医師が本治験への参加を不相当と判断した者</p>		
<p>被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号：</p> <p>1. 被験薬 (S-297995)</p> <p>0.1 mg 投与群～30 mg 投与群：S-297995 monotosylate を含有する溶液</p> <p>100 mg 投与群：S-297995 monotosylate を含有する懸濁剤</p> <p>(以降, まとめて「溶液製剤」と記載)</p> <p>2. 用法・用量</p> <p>S-297995 を 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 又は 100 mg 含有する溶液製剤を 1 日 1 回, 空腹時に単回投与した.</p> <p>3. 投与方法</p> <p>治験薬調製後に, 治験薬割付け責任者によって割付けられた溶液製剤 60 mL を被験者に手渡し服薬させた. その後, 投与に用いたガラス容器 (全褐色ガラス瓶) に 60 mL の注射用水 (日局品) を入れ, 洗い込みながら服薬させる操作を 2 回繰り返した (洗い込み量合計 120 mL).</p> <p>4. ロット番号 (製造番号)</p> <p>S-297995 原薬 (溶液製剤調製用)： XXXXXXXXXX</p>		
<p>対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号：</p> <p>1. 対照薬</p> <p>0.1 mg 投与群～30 mg 投与群：S-297995 monotosylate のプラセボを含有する溶液</p> <p>100 mg 投与群：S-297995 monotosylate のプラセボを含有する懸濁剤</p> <p>(以降, まとめて「溶液製剤」と記載)</p> <p>2. 用法・用量</p> <p>被験薬と同量の S-297995 プラセボ溶液製剤を 1 日 1 回, 空腹時に単回投与した.</p> <p>3. 投与方法</p> <p>調製したプラセボ溶液製剤を被験薬の投与方法に準じて投与した.</p>		
<p>投与期間：1 日間</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-297995	ページ：	
<p>評価基準：</p> <p>1. 薬物動態の評価</p> <p>本薬の未変化体及び代謝物 (Nor-S-297995, S-297995 3-<i>O</i>-β-D-glucuronide, S-297995 6-<i>O</i>-β-D-glucuronide 及び Benzamidine) の薬物動態学的パラメータ [Cmax (ng/mL), Tmax (hr), t_{1/2,z} (hr), AUC (ng·hr/mL), CL/F (L/hr), Ratio_{AUC} (未変化体 AUC_{inf} に対する代謝物の AUC_{inf} の比率)] 及び尿中排泄率 (%) を各投与量群間で比較した。</p> <p>1) 本薬投与直前及び投与 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 32 時間後の血漿中 S-297995 未変化体及び代謝物濃度</p> <p>2) 本薬投与直前, 投与後 0～6 時間, 6～12 時間, 12～24 時間の尿中 S-297995 未変化体及び代謝物濃度</p> <p>2. 安全性の評価</p> <p>本薬の投与前と投与終了時 (又は中止時あるいは投与期間中) における自覚症状及び他覚所見を観察し, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査) を行い, 有害事象発現の有無を評価した。また, バイタルサイン (臥位血圧・立位血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温) 及び心電図検査を行い, 投与前後の変化を検討した。有害事象が発現した場合は, 発現日, 程度, 処置, 転帰及び転帰確認日を調査し, 以下の基準 (因果関係の分類とその定義) に従い, 副作用の有無を判定した。</p> <p>《因果関係の分類とその定義》</p> <p>発現した有害事象と本治験薬との因果関係は, 以下の 4 段階で判定した。「4. 関連なし」以外に判定された有害事象を副作用として取り扱った。</p> <p>1. 明らかに関連あり : 治験薬の投与からその有害事象の発生までの時間的関連性に妥当性があり, 治験薬以外の原因から説明できないもの</p> <p>2. おそらく関連あり : 治験薬以外のことが原因で発現した可能性が低いもの</p> <p>3. 関連あるかもしれない : 治験薬以外のことが原因で発現したと考えられるが, 治験薬との因果関係が否定できないもの</p> <p>4. 関連なし : 治験薬以外の要因により明瞭に説明できるもの, 又は治験薬とその有害事象との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの</p> <p>有害事象の程度は, 当該有害事象が認められた期間中, 最も重い程度とし, 以下の定義を参照し 3 段階で判定した。</p> <p>1. 軽度 : 徴候又は症状が認められるが, 日常的活動が妨げられず処置を要さないもの</p>		

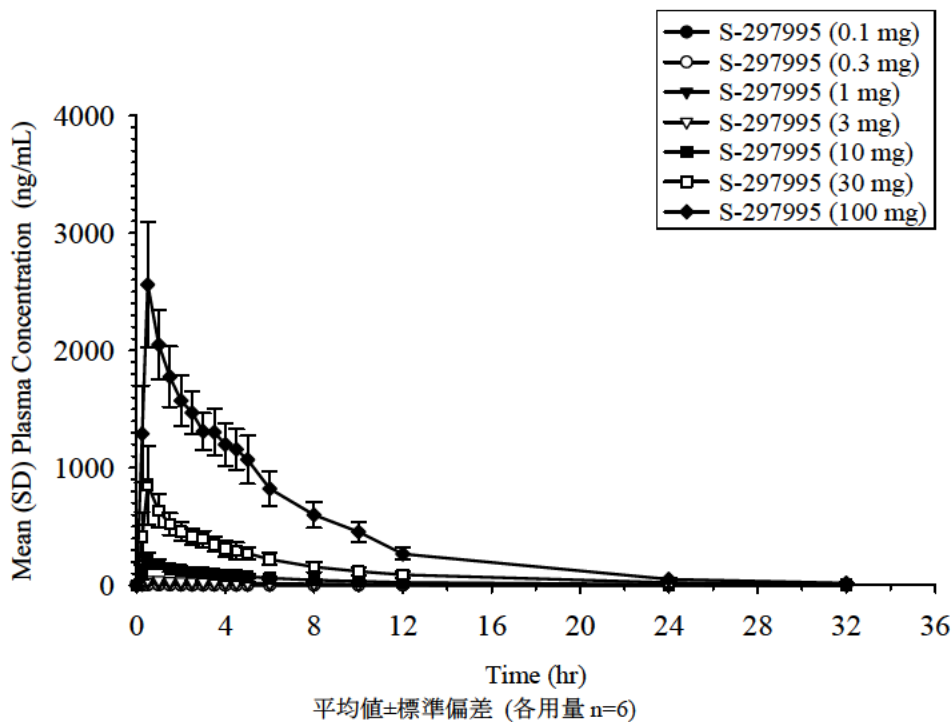
治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-297995	ページ：	
<p>2. 中等度：不快感のため日常的活動が妨げられる，又は臨床状態に影響が認められるもので，処置を要するもの</p> <p>3. 高度：日常的活動が不能となる，又は臨床上重大な影響が認められるもの</p>		
<p>統計手法：</p> <p>1. 薬物動態の解析</p> <p>血漿中及び尿中薬物濃度測定値から，投与群ごとに未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ [Cmax (ng/mL), Tmax (hr), t_{1/2,z}(hr), AUC (ng·hr/mL), CL/F (L/hr) 及び Ratio_{AUC}] 及び尿中排泄率 (%) を算出した．更に，得られた未変化体の各種薬物動態パラメータについて用量依存性を検討した．</p> <p>2. 安全性の解析</p> <p>有害事象及び副作用の発現頻度を，程度，重篤区分，治験薬以外の処置，転帰，治験薬との因果関係について各カテゴリー別の件数を集計した．また，バイタルサイン (臥位血圧・立位血圧・脈拍数・呼吸数・体温) 及び心電図検査を経時的に実施し，投与群別及び測定時点別に要約統計量を算出するとともに，経時推移プロットを作成した．血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査のうち，定量値として観察される各検査項目について，投与群別及び測定時点別に要約統計量を算出し，基準値に基づいて3つのカテゴリーに分類して症例頻度を計数した．尿検査のうち，定性値として観察される各検査項目については，投与群別及び測定時点別にカテゴリー頻度を計数した．</p>		
<p>要約一結論</p> <p>薬物動態の結果：</p> <p>健康成人男性に，S-297995 の 0.1～100 mg を空腹時に単回経口投与したとき，Cmax の幾何平均値は 1.98～2510 ng/mL であった．また，AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値はそれぞれ 10.99～13270 ng·hr/mL，11.60～13410 ng·hr/mL であった．Cmax，AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} は 0.1～100 mg の範囲で用量比よりもわずかに増大したが，臨床的には 0.1～100 mg の範囲で用量比例的に増加していると判断した．Tmax の中央値は 0.50 時間であり，用量にかかわらず同程度の値であった．t_{1/2,z} 及び CL/F の幾何平均値は，0.1～100 mg の範囲でそれぞれ 5.15～9.24 時間，7.46～9.35 L/hr であった．</p> <p>S-297995 の主要代謝物である Nor-S-297995 の S-297995 未変化体に対する AUC_{inf} 比 (Ratio_{AUC}) は 0.1～100 mg の範囲で 0.201～0.286 であった．Nor-S-297995 の t_{1/2,z} の幾何平均値は未変化体 S-297995 よりも長く，0.1～100 mg の範囲で 11～27 時間であった．その他の代謝物である S-297995 3-O-β-D-glucuronide 及び S-297995 6-O-β-D-glucuronide の Ratio_{AUC} の幾何平均値はそれ</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-297995	ページ：	

ぞれ3%以下, 1%以下であった. また, Benzamidine の AUC_{inf} は 0.1~10 mg の範囲でほとんどの測定ポイントにおいて定量限界 (0.3 ng/mL) 未満であった.

また, S-297995 未変化体の尿中排泄率の幾何平均値は 0.1~100 mg の範囲で 15.9~23.1%, Benzamidine は 0.3~100 mg の範囲で 7.37~12.7%であった. 一方, Nor-S-297995, S-297995 3-O- β -D-glucuronide 及び S-297995 6-O- β -D-glucuronide ではいずれも 1%以下であった.

以上のことから, S-297995 未変化体の C_{max} 及び AUC は 0.1~100 mg の用量範囲で用量比例性があると判断した.



S-297995 未変化体の単回経口投与後の平均血漿中濃度時間推移

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-297995	ページ：	

S-297995 未変化体における空腹時単回経口投与後の各投与群の薬物動態パラメータ

投与群	例数	Cmax ^{a)} (ng/mL)	Tmax ^{b)} (hr)	AUC _{0-last} ^{a)} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} ^{a)} (ng·hr/mL)	t _{1/2,z} ^{a)} (hr)	CL/F ^{a)} (L/hr)	Ur ^{a)} (%)
0.1 mg	6	1.98 (30.9)	0.50 (0.50, 1.0)	10.99 (24.6)	11.60 (25.4)	8.30 (9.8)	8.62 (25.4)	15.9 (29.2)
0.3 mg	6	4.47 (19.3)	0.50 (0.25, 0.50)	29.68 (13.0)	32.53 (16.5)	9.24 (20.4)	9.22 (16.5)	17.8 (10.7)
1 mg	6	16.2 (23.0)	0.50 (0.50, 1.0)	102.9 (8.0)	107.7 (7.9)	7.56 (10.9)	9.28 (7.9)	18.3 (24.2)
3 mg	6	52.2 (14.3)	0.50 (0.25, 1.5)	303.2 (16.0)	320.8 (15.3)	8.13 (14.6)	9.35 (15.3)	23.1 (8.9)
10 mg	6	217 (26.3)	0.50 (0.50, 1.0)	1104 (17.7)	1135 (17.9)	6.62 (6.8)	8.81 (17.9)	20.3 (15.9)
30 mg	6	822 (39.8)	0.50 (0.50, 1.0)	3887 (24.3)	3969 (24.6)	6.10 (5.2)	7.56 (24.6)	18.9 (40.3)
100 mg	6	2510 (23.7)	0.50 (0.50, 0.50)	13270 (16.0)	13410 (16.0)	5.15 (3.9)	7.46 (16.0)	20.5 (21.8)

a) 幾何平均値 (%変動係数), b) 中央値 (最小値, 最大値)

安全性の結果：

本治験では、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった。

有害事象は、S-297995 群で 42 例中 9 例 (21.4%) に 9 件、プラセボ群では 14 例中 2 例 (14.3%) に 3 件発現した。投与量別では、0.1, 3, 10 及び 100 mg で各々 6 例中 2 例 (33.3%) に 2 件、30 mg 群で 6 例中 1 例 (16.7%) に 1 件発現した。用量の増加に伴い、有害事象の発現例数が増加する傾向はみられなかった。

S-297995 投与群に発現した有害事象を種類別にみると、「下痢」が 4 件 (0.1, 10, 30 及び 100 mg 群で各 1 件)、「腹痛」が 2 件 (10 及び 100 mg 群で各 1 件)、「腹部不快感」が 1 件 (0.1 mg 群)、「鼻咽頭炎」が 1 件 (3 mg 群) 及び「血中 CPK 増加」が 1 件 (3 mg 群) であった。これらのうち、「血中 CPK 増加」及び「鼻咽頭炎」以外は治験薬との因果関係が否定されなかったが、発現した有害事象はいずれも軽度であり、すべて無処置で回復した。なお、プラセボ群に発現した有害事象は、「起立性低血圧」、「不快気分」、「血中カリウム減少」が各 1 件であった。

S-297995 投与群に発現した有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は 42 例中 7 例 (16.7%) に 7 件、プラセボ群では 14 例中 1 例 (7.1%) に 2 件に発現した。S-297995 投与群に発現した副作用を種類別にみると、「下痢」が 4 件 (0.1, 10, 30 及び 100 mg 群で各 1 件)、「腹痛」が 2 件 (10 及び 100 mg 群で各 1 件) 及び「腹部不快感」が 1 件 (0.1 mg 群) であった。

「下痢」、「腹痛」及び「腹部不快感」については、本薬の薬理作用により発現した可能性は否

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-297995	ページ：	

定できないが、S-297995 の用量増加に伴って発現頻度が上昇したり重症度が悪化したりする傾向はみられなかった。その他、S-297995 のいずれの用量群でも、バイタルサイン及び心電図検査で異常所見は認められなかった。

以上の結果より、S-297995 の溶液製剤 0.1～100 mg までの単回経口投与は安全であり、忍容性も良好であることが確認された。

有害事象の要約

投与群	S-297995								計	プラセボ
	0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	10 mg	30 mg	100 mg			
安全性解析対象	6	6	6	6	6	6	6	42	14	
有害事象発現例数	2	0	0	2	2	1	2	9	2	
有害事象発現件数	2	0	0	2	2	1	2	9	3	
有害事象発現率 (%)	33.3	0	0	33.3	33.3	16.7	33.3	21.4	14.3	
胃腸障害										
下痢	1	0	0	0	1	1	1	4	0	
腹痛	0	0	0	0	1	0	1	2	0	
腹部不快感	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
感染症および寄生虫症										
鼻咽頭炎	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
臨床検査										
血中CPK増加	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
精神障害										
不快気分	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
血管障害										
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

各有害事象の発現例数を表示

結論：

S-297995 の溶液製剤 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 及び 100 mg を空腹時に単回経口投与をした時、S-297995 未変化体の C_{max} 及び AUC は 0.1～100 mg の用量範囲で用量比例性があり、安全性及び忍容性は良好であることが確認された。また、S-297995 の主要代謝物は Nor-S-297995 であり、Nor-S-297995 の S-297995 未変化体に対する Ratio_{AUC} は、0.1～100 mg の範囲で 0.201～0.286 であった。

報告書作成日：2009年10月27日