

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：	
4) 薬物動態パラメータ		
被験者数： 目標症例数：15名 (各組5名×3組) 登録症例数：15名 (各組5名×3組) 投与症例数：15名 薬物動態評価対象例数 15名 安全性評価対象例数 15名		
診断及び主要な組み入れ基準： 1. 選択基準 1) スクリーニング実施前に自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる者 2) 年齢：20歳以上40歳未満 (同意取得時) 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 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 2. 除外基準 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 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 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 4) スクリーニング実施 24 週間前から入院までに、喫煙した者又はニコチンを含有する禁煙補助剤を使用した者 5) 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 6) 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 7) 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 8) 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		

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>る者</p> <p>9) 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>10) 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>11) アルコール依存又は薬物依存の既往を有する者</p> <p>12) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者</p> <p>13) 肝機能障害、あるいはその既往を有する者</p> <p>14) 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>15) 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> <p>16) 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>17) 入院前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者</p> <p>18) 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>19) 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>20) 過去に S-297995 を投与されたことのある者</p> <p>21) その他、治験責任 (分担) 医師が本治験への参加を不適当と判断した者</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) S-297995 10 mg 溶液製剤又は錠剤</p> <p>2. 用法・用量 S-297995 10 mg を 1 日 1 回</p> <p>3. 投与方法 本薬 10 mg を空腹時又は食後に単回経口投与</p> <p>4. ロット番号 (製造番号) S-297995 monotosylate 原薬： XXXXXXXXXX S-297995 錠 10 mg： XXXXXXXXXX</p>		
<p>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>該当せず</p>		
<p>投与期間： 1 日間×3 回</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：	
評価基準：		
1. 薬物動態の評価		
<p>S-297995 10 mg 単回投与時の血漿中濃度 (S-297995 未変化体, nor-S-297995, S-297995 3-O-β-D-glucuronide, S-297995 6-O-β-D-glucuronide 及び benzamidine) を測定し, それらから算出した薬物動態パラメータ [最高血漿中薬物濃度 (Cmax), 最高血漿中薬物濃度到達時間 (Tmax), 血漿中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC), 消失相半減期 ($t_{1/2,z}$), 平均血漿中滞留時間 (MRT_{0-inf})] を算出した. 製剤の影響及び食事の影響を検討するためにそれぞれの薬物動態パラメータを比較した.</p>		
2. 安全性の評価		
<p>自覚症状・他覚所見を観察し, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学検査, 内分泌学的検査, 尿検査), バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温) 及び心電図検査を行い, 有害事象発現の有無を評価した. 有害事象に関しては, 発現時期・消失時期, 重症度, 処置及び転帰の調査内容を勘案し, 治験薬との因果関係を判定した.</p>		
統計手法：		
1. 薬物動態の解析		
<p>S-297995 10 mg 単回投与時の各投与条件の薬物動態パラメータを算出し, 溶液製剤と錠剤との間の薬物動態を比較するとともに, 10 mg 錠剤投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討した. なお, Cmax, AUC, $t_{1/2,z}$ 及び MRT_{0-inf} は, 幾何平均値及び幾何平均値の比の 90%信頼区間も算出した.</p>		
2. 安全性の解析		
<p>有害事象及び副作用の発現頻度を集計し, 発現率の 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した. また, 有害事象及び副作用の器官別大分類別, 基本語別の発現例数, 発現率及び発現件数を求め, 重症度, 重篤区分, 治験薬の処置, 治験薬以外の処置, 転帰, 治験薬との因果関係の各カテゴリーでの発現例数, 発現率及び発現件数も求めた. 臨床検査, バイタルサイン及び心電図検査を経時的に実施し, 各測定値の要約統計量及び異常値の発現頻度を算出した. 尿検査 (定性値) は, 異常値の発現頻度を算出した.</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：	

要約—結論

薬物動態の結果：

- S-297995 10 mg 空腹時投与での各薬物動態パラメータの錠剤/溶液製剤の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、C_{max} で 0.909 (0.775 - 1.07), AUC_{0-last} で 0.980 (0.940 - 1.02), 及び AUC_{0-inf} で 0.980 (0.941 - 1.02) であった。また、T_{max} の中央値は溶液製剤で 0.50 時間、錠剤で 0.75 時間であった。溶液製剤と錠剤の薬物動態パラメータは C_{max} のみ同等性の基準を満たさなかったものの、大きな違いは認められなかった。
- S-297995 10 mg 錠剤の単回経口投与時の薬物動態パラメータでの食後/空腹時の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、C_{max} で 0.806 (0.687 - 0.945), AUC_{0-last} で 0.951 (0.913 - 0.990), 及び AUC_{0-inf} で 0.951 (0.913 - 0.990) であった。また、T_{max} の中央値は空腹時で 0.75 時間、食後で 1.5 時間であった。食後投与では S-297995 の吸収が遅延し、C_{max} が 20%減少した。そのため同等性の基準を満たさず S-297995 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響が認められたが、その程度は小さかった。
- 各投与条件での nor-S-297995 の S-297995 未変化体に対する AUC_{0-inf} の比 (MR_{AUC}) は幾何平均値で 20.1%~24.0%であった。Nor-S-297995 の t_{1/2,z} は幾何平均値で 17.0~17.8 時間であり、S-297995 未変化体の t_{1/2,z} の幾何平均値 10.4~11.4 時間と比べて長かった。各投与条件での S-297995 3-O-β-D-glucuronide 及び S-297995 6-O-β-D-glucuronide の S-297995 未変化体に対する MR_{AUC} はいずれの投与条件でも幾何平均値でそれぞれ 2%以下及び 0.1%以下であった。Benzamidine の血漿中濃度はほとんどの測定時点で定量限界 (0.300 ng/mL) 未満であった。

	N	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	T _{max} ^{b)} (hr)	AUC _{0-last} ^{a)} (ng·hr/mL)	AUC _{0-inf} ^{a)} (ng·hr/mL)	t _{1/2,z} ^{a)} (hr)	MRT _{0-inf} ^{a)} (hr)
溶液製剤/空腹時	14	186 (29.4)	0.50 (0.25, 2.5)	1041 (19.1)	1045 (19.1)	11.1 (10.4)	8.92 (14.7)
錠剤/空腹時	15	169 (26.4)	0.75 (0.50, 4.0)	1020 (17.9)	1025 (17.9)	11.4 (12.2)	9.14 (15.5)
錠剤/食後	14	136 (31.4)	1.5 (0.50, 4.0)	968.6 (22.6)	972.9 (22.6)	10.4 (10.2)	10.1 (14.9)

a) Geometric Mean (CV% of Geometric Mean)

b) Median (Min, Max)

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：	

安全性の結果：

	溶液製剤/空腹時	錠剤/空腹時	錠剤/食後
対象例数	14	15	14
有害事象発現例数	2	3	1
有害事象発現件数	2	3	1
有害事象発現率	14.3	20.0	7.1
事象名 (PT)			
細菌性胃腸炎	1 (1) 7.1%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
血中プロラクチン増加	1 (1) 7.1%	3 (3) 20.0%	0 (0) 0.0%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 7.1%

上段に例数 (件数), 下段に発現率を示す.

- 有害事象は溶液製剤/空腹時で 14 名中 2 名に 2 件, 錠剤/空腹時で 15 名中 3 名に 3 件, 錠剤/食後で 14 名中 1 名に 1 件発現した. また, 副作用は溶液製剤/空腹時で 14 名中 1 名に 1 件, 錠剤/空腹時で 15 名中 3 名に 3 件発現し, 錠剤/食後では発現しなかった.
- 有害事象は溶液製剤/空腹時で細菌性胃腸炎及び血中プロラクチン増加がそれぞれ 14 名中 1 名に 1 件, 錠剤/空腹時で血中プロラクチン増加が 15 名中 3 名に 3 件, 錠剤/食後でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 14 名中 1 名に 1 件認められた. 有害事象の重症度は, 処置がなされた細菌性胃腸炎のみ中等度と判定され, 他はすべて軽度と判定された. 有害事象はすべて回復が確認された. 治験薬との因果関係は, 血中プロラクチン増加はすべて副作用と判定され, その他の事象は治験薬との因果関係が否定された. いずれの投与条件でも投与開始日 (Day 1) に有害事象は認められず, 投与開始後 3 日目 (Day 3) 以降に発現した有害事象が多かった.
- 血中プロラクチン増加が計 4 名 (溶液製剤/空腹時で 1 名, 錠剤/空腹時で 3 名) に認められた. いずれも第 1 期の治験期間中に認められ, 副作用と判定された. このうち 1 名 (被験者識別コード: ■) では, 血中プロラクチン以外の臨床検査値異常及び自覚症状・他覚所見は認められなかったものの, Day 4 に血中プロラクチン値が投与開始前の状態まで回復しなかったことから, 第 1 期で治験を終了した. ただし, 追跡調査時 (Day 7) には治験薬以外の処置なしで血中プロラクチン値が投与開始前の状態まで回復したことを確認した. また, 他の 3 名は Day 4 に処置なしで血中プロラクチン値が投与開始前の状態まで回復した.
- 死亡及びその他の重篤な有害事象はなかったが, 他の重要な有害事象として溶液製剤/

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>空腹時で細菌性胃腸炎が1名、錠剤/空腹時で血中プロラクチン増加が1名に認められた。細菌性胃腸炎は治験薬以外の処置がなされたため中等度と判定されたが、治験薬との因果関係は否定された。血中プロラクチン増加はDay 4に血中プロラクチン値が投与開始前の状態まで回復しなかったものの、追跡調査時 (Day 7) には治験薬以外の処置なしで血中プロラクチン値が投与開始前の状態まで回復したことから軽度と判定された。いずれの有害事象も回復したことから、臨床的に問題となるものではなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> バイタルサイン及び心電図検査では、临床上問題となる異常は認められなかった。 <p>以上の結果から、溶液製剤/空腹時、錠剤/空腹時及び錠剤/食後のいずれの投与条件でも S-297995 10 mg 単回投与は安全であり、忍容性も良好であることが確認された。</p>		
<p>結論：</p> <p>薬物動態については、溶液製剤と錠剤の薬物動態パラメータは Cmax のみ同等性の基準を満たさなかったものの、大きな違いは認められなかった。また、食後投与では S-297995 の吸収が遅延し、Cmax が 20%減少した。そのため同等性の基準を満たさず S-297995 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響が認められたが、その程度は小さかった。</p> <p>一方、安全性については、投与後に認められた有害事象は、種類、件数、程度並びに転帰に関して、投与条件間で明らかな差が認められず、臨床的に問題となる有害事象も認められなかった。以上のことから、溶液製剤/空腹時、錠剤/空腹時及び錠剤/食後のいずれの投与条件でも S-297995 10 mg 単回投与は安全であり、忍容性も良好であることが確認された。</p>		
<p>報告書作成日：2009年12月24日</p>		