

2. 概要

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-888711	ページ：									
治験の標題：S-888711 の健康成人男性を対象とした第1相単回投与臨床試験										
治験責任医師名： ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████										
治験実施医療機関： ██████████ ██████████ ██████████										
公表文献：なし										
治験期間：5 ヶ月 2007年10月 █████ 日 (最初の症例の投与日) 2008年2月 █████ 日 (最後の症例の観察終了日)							開発のフェーズ：第1相臨床試験			
目的： プラセボ対照無作為化二重盲検法により、健康成人男性を対象とした S-888711 単回経口投与の安全性、忍容性及び薬物動態について検討する。										
治験方法： [実施スケジュール]										
	ニ ス ク リ 時	入院期間						フォロー検査		事後検査
		入院日 (投与前日)	Day 1 (投与前)	Day 1 (投与後)	Day 2	Day 3	Day 4	Day 7	Day 10	Day 14
説明・同意取得	●									
背景因子	●	●								
選択・除外基準確認	●	●								
自覚症状・他覚所見	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象				←						→
免疫学的検査	●									
尿中乱用薬物スクリーニング	●	●								
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査	●	●	●		●	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	●		●		●	●	●	●	●	●
内分泌学的検査			●		●	●	●	●	●	●
尿検査	●		●		●	●	●			●
血小板凝集能	●	●	●		●		●	●		●
心電図検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血漿中薬物濃度測定用検体採取 ^{a)}			●	●	●	●	●	●	●	●
尿中薬物濃度測定用検体採取 ^{b)}		←								→
a) Step III, Step IV, Step V, Step VI, Step VIII においては、投与直前、投与後 1, 4, 8, 24 時間に主代謝物検索用の検体を採取する。 b) Step III, Step IV, Step V, Step VI, Step VIII においては、投与後 0~6 時間、6~12 時間、12~24 時間に主代謝物検索用の検体を分取する。										

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-888711	ページ：	
<p>健康成人男性を対象に本薬 1, 2, 4, 10, 25, 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回空腹時経口投与し、投与後の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。本薬 1 mg から投与を開始し、安全性を確認しながら順次増量し、本薬 50 mg まで投与した時の有害事象及び副作用発現例数並びに薬物動態パラメータを求めた。治験薬は、実薬 6 例、プラセボ 2 例となるように、各投与量 8 例の被験者に S-888711 又はプラセボを無作為に割付けた。治験期間は、入院日 (投与前日) から投与後 14 日目の事後検査までとし、被験者は入院翌日の治験薬投与開始後、投与 4 日目まで入院し、投与 7, 10 日目にフォロー検査を、14 日目に事後検査を受けた。</p> <p>治験実施計画書では、投与量 50 mg の次用量として、75 mg 及び 100 mg を計画していたが、50 mg 投与後の検査結果を慎重に検討した結果、75 mg へは移行せず、50 mg で治験終了となった。</p>		
<p>被験者数：</p> <p>< 単回投与試験 ></p> <p>目標症例数：64 例</p> <p>割付症例数：47 例</p> <p>投与症例数：S-888711 投与群 36 例、プラセボ投与群 11 例</p> <p>薬物動態評価対象例数 36 例 (1, 2, 4, 10, 25, 50 mg ; 各 6 例)</p> <p>安全性評価対象例数 47 例 (S-888711 投与群 36 例、プラセボ投与群 11 例)</p>		
<p>診断及び主要な組み入れ基準：</p> <p>1. 選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 5) 血小板数：基準値範囲内で、30 万/μL 以下の者 		
<p>2. 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) スクリーニング実施前 3 日以内に薬剤 (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前 24 週間以内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 3) スクリーニング実施前 4 週間以内にチトクローム P450 による薬物代謝系における阻害剤 (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薬した者 		

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-888711	ページ：	
<p>4) スクリーニング実施前 4 週間以内に血小板凝集能を低下させる薬剤 (非ステロイド系抗炎症薬 (アスピリン等), 冠血管拡張薬 (ジピリダモール等), 血圧降下薬 (ニフェジピン等), 利尿薬 (フロセミド等), 向精神薬 (クロルプロマジン), プロスタグランディン製剤 (プロスタンディン等), 抗生物質 (ペニシリン), 抗凝固薬 (ヘパリン等), 抗血小板薬 (チクロピジン等))を服薬した者</p> <p>5) スクリーニング時の血小板凝集能検査において, ADP 及びコラーゲンを agonist とした最大凝集率が共に 70%未満の者</p> <p>6) スクリーニング実施前 4 週間以内に血小板数を低下させる薬剤 (キニジン, バルプロ酸等)を服薬した者</p> <p>7) 心臓発作, 心雑音の既往を有する者, あるいは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相当と判断した者</p> <p>8) 薬物治療及びその他の治療 (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) 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, 非活動性の花粉症を除く)</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) 神経, 胃腸, 腎臓, 肝臓, 循環器, 精神, 呼吸器, 代謝, 内分泌, 血液の疾患, その他臨床重要な疾患, 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相当と判断した者. 更に, 家族に血栓・凝固系異常又は血小板増多症の既往歴がある者</p> <p>14) 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>15) 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</p> <p>16) 出血傾向が認められる者</p> <p>17) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者</p> <p>18) 本治験実施計画書の「7. 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 (梅毒脂質抗体, 梅毒 TP 抗体), HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗体のいずれかの結果が陽性の者</p> <p>20) 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>		

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-888711	ページ：	
被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号： 1. 被験薬 (S-888711) S-888711 を含む溶液製剤 2. 用法・用量 S-888711 を 1, 2, 4, 10, 25, 50 mg 含有する溶液製剤を空腹時に経口投与した. 3. 投与方法 投与量ごとに S-888711 群 6 例として用時調製した S-888711 溶液 20 g (約 20 mL) を空腹時に リンス液 (S-888711 溶液調製液 20 mL 及び注射用水 200 mL) とともに単回経口投与した. 4. ロット番号 (製造番号) S-888711 原薬 (溶液製剤調製用) ; ██████████		
対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号： 1. 対照薬 S-888711 のプラセボ溶液製剤 2. 用法・用量 S-888711 のプラセボ溶液製剤を空腹時経口投与 3. 投与方法 投与量ごとにプラセボ群 2 例として用時調製したプラセボ溶液 20 g (約 20 mL) を空腹時にリ ンス液 (S-888711 溶液調製液 20 mL 及び注射用水 200 mL) とともに単回経口投与した.		
投与期間： 1 日間		
評価基準： 1. 薬物動態の評価 S-888711 及びその光学異性体の血漿中薬物濃度測定値から、用量ごと、被験者ごとに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 ($t_{1/2,z}$)、みかけの全身クリアランス (CL/F) 及び尿中排泄率 (Ur) を算出して評価した. 2. 安全性の評価 下記項目で評価した. 1) 自覚症状及び他覚所見 2) 有害事象及び副作用 3) 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) の治験薬投与前からの異常変動の有無		

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-888711	ページ：	
<p>3) 生理学的検査 (血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 心電図) の治験薬投与前からの異常変動の有無</p> <p>4) 血小板凝集能の治験薬投与前からの異常変動の有無</p>		
<p>統計手法：</p> <p>1. 薬物動態の解析</p> <p>投与後 72 時間までの S-888711 及びその光学異性体の血漿中薬物濃度測定値から薬物動態パラメータを, 用量ごと, 被験者ごとに算出し, 用量ごとに算術平均値及びその標準偏差と変動係数, 幾何平均値及びその変動係数, 中央値, 最小値及び最大値を算出した. Tmax については算術平均値及びその標準偏差と変動係数, 中央値, 最小値及び最大値を算出した. 血漿中濃度推移, 尿中排泄率, 薬物動態解析結果等は適宜グラフ化した. S-888711 の Cmax, AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} について, 用量との関係を回帰分析により検討し, 薬物動態パラメータの投与量比例性について考察した. また, S-888711 の t_{1/2,z} 及び CL/F について分散分析により投与群間での比較を行った.</p> <p>2. 安全性の解析</p> <p>1) 有害事象及び副作用</p> <p>投与群別に発現例数及び発現件数を計数し, 評価対象例に占める発現例数の割合として発現率を算出し, その 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した. また, 各投与群での有害事象及び副作用の器官別大分類及び基本語ごとに, 発現例数と発現件数を集計し, それらの発現日, 程度, 治験薬以外の処置, 重篤性, 転帰, 治験薬との因果関係の各カテゴリー頻度についても解析した.</p> <p>2) 臨床検査, 生理学的検査及び血小板凝集能</p> <p>投与群別及び観測時点別に要約統計量 (例数, 平均値, 標準偏差, 最小値, 中央値, 最大値) を算出し, 定性値で観察される検査項目については投与前と各観測時点での頻度を 2 元分割表で集計し解析した. また, 異常値及び異常変動の発現頻度についても集計し解析した.</p>		
<p>要約一結論</p> <p>薬物動態の結果：</p> <p>S-888711 の溶液製剤を空腹時に単回経口投与後の S-888711 未変化体の薬物動態パラメータは, Tmax は投与後 3.5~4.0 時間であり, Cmax, AUC_{0-last} 及び AUC_{inf} は, いずれも 1~50 mg の用量範囲で用量比例的な増加がみられ, t_{1/2,z} 及び CL/F では, 1~50 mg の用量範囲で用量相関的な変動はみられなかった. これらの結果より, S-888711 未変化体の薬物動態の線形性が示された.</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-888711	ページ：	

また、尿中への排泄は、1～50 mg の用量範囲では検出されなかった。

一方、S-888711 の光学異性体である (+)-S-888711 の AUC_{inf} 及び C_{max} は、用量相関的な増加がみられたものの、未変化体に比べ血漿中濃度推移は非常に低く、未変化体との AUC_{inf} 比率 (Ratio_{AUC}) は、0.003 未満であった。

S-888711 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	C _{max} ^{a)} (µg/mL)	T _{max} ^{b)} (hr)	AUC _{0-last} ^{a)} (µg·hr/mL)	AUC _{inf} ^{a)} (µg·hr/mL)	t _{1/2,z} ^{a)} (hr)	CL/F ^{a)} (L/hr)
1 mg	6	0.0449 (29.1)	4.0 (3.5-4.0)	1.18 (21.1)	1.34 (21.5)	23.2 (17.8)	0.748 (21.4)
2 mg	6	0.0897 (15.8)	3.8 (3.5-4.0)	2.04 (15.4)	2.21 (16.0)	20.4 (7.9)	0.905 (15.9)
4 mg	6	0.213 (5.7)	3.8 (3.5-4.0)	4.84 (7.9)	5.29 (8.1)	20.5 (9.0)	0.757 (8.1)
10 mg	6	0.593 (16.0)	3.5 (3.5-4.0)	13.8 (16.2)	15.2 (17.1)	21.2 (9.1)	0.657 (17.1)
25 mg	6	1.23 (22.5)	4.0 (3.5-6.0)	26.4 (22.9)	28.3 (24.1)	19.3 (7.9)	0.883 (24.1)
50 mg	6	2.14 (16.3)	4.0 (3.5-6.0)	48.7 (17.8)	53.5 (19.5)	21.1 (19.4)	0.934 (19.4)

a) 幾何平均値 (%変動係数), b) 中央値 (最小値 - 最大値)

[出典：薬物動態試験報告書 Table 3 (a～f)]

安全性の結果：

S-888711 の溶液製剤を空腹時に単回経口投与した時の 1, 2, 4, 10, 25, 50 mg 及びプラセボ投与群で発現した有害事象は、1 mg 投与群に 1 例 1 件、2 mg 投与群に 1 例 1 件、10 mg 投与群に 4 例 6 件、25 mg 投与群に 1 例 1 件、50 mg 投与群に 3 例 4 件、プラセボ投与群に 1 例 1 件で、S-888711 投与群では 10 例 13 件であり、すべて臨床検査値の異常変動であった。

S-888711 投与群で発現した有害事象を種類別にみると、「血小板数増加」は 10 mg 投与群に 2 件、25 mg 投与群に 1 件及び 50 mg 投与群に 3 件発現し、「C-反応性蛋白増加」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」は 10 mg 投与群にそれぞれ 2 件、「好酸球百分率増加」は 2 mg 投与群に 1 件及び 50 mg 投与群に 1 件、「白血球数増加」は 1 mg 投与群に 1 件の発現がみられた。このうち、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」の 2 件は治験薬との因果関係が否定されたため、発現した副作用は、10 例 11 件であった。

「血小板数増加」については、本薬の薬理作用によるものと考えられる臨床検査異常変動であり、S-888711 の用量相関的な血小板数の増加が認められた。しかし、その他の有害事象には S-888711 の用量相関的な発現頻度や変動幅の増加は認められなかった。

また、発現した有害事象は、すべて軽度と判定され、投与後 28 日目までに無処置のまま回復が確認された。臨床検査項目以外の各種検査項目及び自覚症状・他覚所見に関する有害事象も、死亡、重篤な有害事象もみられず、S-888711 の溶液製剤を 1～50 mg 単回経口投与した時の安全

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-888711	ページ：	
性及び忍容性は良好であることが確認された。		
結論： S-888711 の溶液製剤を空腹時に 1, 2, 4, 10, 25 及び 50 mg の単回経口投与をした時，薬物動態は 1～50 mg の用量範囲で線形性を示すこと，安全性及び忍容性は良好であることが確認された。		
報告書作成日：2008 年 5 月 28 日		