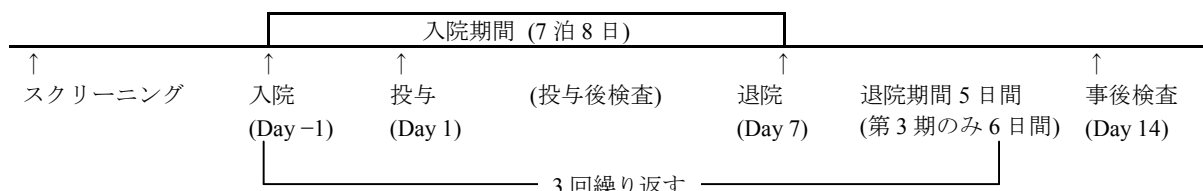


2. 概要

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：	ページ：	
治験の標題：S-888711 の 4 mg 錠のバイオアベイラビリティ比較及び食事の影響検討試験		
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：2 ヶ月 2013 年 2 月 █ 日 (最初の症例の投与日) 2013 年 3 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	
<p>目的：</p> <p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> • S-888711 の 4 mg 錠と 1 mg 錠の単回投与時の薬物動態を比較する。 • S-888711 の 4 mg 錠を単回投与した時の食事の影響を確認する。 <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> • S-888711 単回投与時の安全性及び忍容性を検討する。 		
<p>治験方法：</p> <p>15 名の健康成人を対象として、単一施設、無作為化、非盲検、3 組 3 期クロスオーバーにより実施した。</p> <p>本治験は、スクリーニング期 (1~28 日間)、クロスオーバー期 (40 日間：13 日×3+1 日) 及び第 3 期終了後の事後検査の構成で実施した。同意取得後、スクリーニング期に適格であることが確認された被験者は、本治験に登録され、5 名ずつ 3 組に無作為に割付けられた。割付後、投与剤形 (1 mg 錠又は 4 mg 錠) 及び投与条件 (空腹時又は食後) が異なる投与群 (1 mg 錠/空腹時、4 mg 錠/食後、及び 4 mg 錠/空腹時) の治験薬の単回投与を、各期で規定された順序で実施した。空腹時投与のグループでは、前日の夕食から 10 時間以上絶食で経過した空腹の状態での投与した。食後投与のグループでは、高脂肪食の朝食を摂取した後に投与した。</p> <p>割付けられた被験者は、入院～投与後検査を 3 回繰り返した。休薬期間は 12 日間とした。事後検査は、第 3 期の投薬 14 日目 (Day 14) に実施した (第 2 期及び第 3 期の Day 1 の投与前検査は、それぞれ第 1 期及び第 2 期の Day 14 の検査も兼ねた)。</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：	ページ：	

<スケジュールの概要図>



被験者数：

- 目標症例数：15 例
- 登録症例数：15 例
- 投与症例数：15 例
- 薬物動態評価対象例数 15 例
- 安全性評価対象例数 15 例

診断及び主要な組み入れ基準：

1. 選択基準

下記のすべての選択基準を満たす者を対象とした。

- 1) 本治験について理解し、本治験の規定事項等を遵守する能力があり、スクリーニング前に文書同意が得られる者。
- 2) 同意取得時に 20 歳以上 40 歳未満の男性。
- 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者。
- 4) 体重が 50 kg 以上 80 kg 以下かつ body mass index (BMI) が 18.5 以上 25.0 未満の者。
- 5) スクリーニング検査時の血小板数が基準値範囲内で、30 万/ μ L 以下の者。
- 6) 入院日 (Day -1) から最終投与 3 ヶ月後までの間、適切な避妊法 (殺精子剤とコンドームの併用など) で避妊することに合意できる者。

2. 除外基準

下記のいずれかの基準に抵触する者は除外した。

- 1) 心疾患の既往を有する者、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適当と判断した者。
- 2) 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。
- 3) 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。

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：	ページ：	
<p>4) 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>5) 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>6) 出血傾向が認められる者。</p> <p>7) 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。</p> <p>8) 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。</p> <p>9) 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。</p> <p>10) 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），Ca拮抗薬（ニフェジピン等），βブロッカー（アテノロール等），利尿薬（フロセミド等），向精神薬（クロルプロマジン等），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（ペニシリン等），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>11) 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>12) スクリーニング実施前4週間以内に造血薬（エポエチンアルファ等）を服薬した者。</p> <p>13) スクリーニング実施前4週間以内に血小板凝集能を増強させる薬剤（ビタミンK製剤等）又はサプリメントを服薬した者。</p> <p>14) スクリーニング実施前12週間以内に400 mL以上の供血，又は4週間以内に200 mL以上の供血（血小板，血漿成分を含む）を行った者。</p> <p>15) 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>16) 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>17) アルコール依存又は薬物依存の既往を有する者。</p> <p>18) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者。</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 抗原抗体のいずれかの結果が陽性の者。</p> <p>20) 本治験実施計画書の「6. 被験者に対する制限事項」の各項目を遵守できない者。</p> <p>21) 第1期の治験薬投与前16週間以内に他の治験薬の投与を受けた者。</p> <p>22) 以前に S-888711 又は TPO 受容体アゴニストが投与されたことのある者。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
有効成分名：		
23) 治験責任 (分担) 医師により、本治験に不相当と判断された者.		
被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号： 1. 被験薬 (S-888711) S-888711 4 mg 錠又は 1 mg 錠 2. 用量 本剤 4 mg/回の単回投与 3. 投与方法 各期で規定されている用法・用量に従い、S-888711 の 4 mg 錠又は 1 mg 錠を、200 mL の水とともに第 1～3 期の Day 1 の空腹時又は朝食後に単回経口投与した。 <ul style="list-style-type: none"> • A (1 mg 錠/空腹時)：S-888711 1 mg 錠 4 錠を空腹時に単回経口投与 • B (4 mg 錠/食後)：S-888711 4 mg 錠 1 錠を食後に単回経口投与 • C (4 mg 錠/空腹時)：S-888711 4 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与 4. ロット番号 (製造番号) S-888711 1 mg 錠： ██████████ S-888711 4 mg 錠： ██████████		
対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号： 使用せず.		
投与期間： 1 日間 (3 期クロスオーバーのため、1 人あたり 3 日)		
評価基準： 1. 薬物動態の評価 血漿中 S-888711 濃度、薬物動態パラメータ [最高血漿中薬物濃度 (C_{max}), 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}), 台形法による投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-last}), 台形法による投与時から無限大時間まで外挿した時の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}), 終末相消失速度定数 (λ_z), 終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$), みかけの全身クリアランス (CL/F), 平均血漿中滞留時間 (MRT)] 2. 安全性の評価 診察, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査, 有害事象		
統計手法： 1. 薬物動態の解析 S-888711 の血漿中濃度データを基に、モデルに依存しない解析法を用いて薬物動態パラメータを算出した。空腹時投与の薬物動態パラメータについて製剤間の比較、及び 4 mg 錠投与時の		

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：	ページ：	

薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を分散分析 (ANOVA) により評価した。

2. 安全性の解析

投与群ごとに、有害事象の発現例数と発現件数を求め、発現率を算出した。副作用についても同様の解析を実施した。

要約—結論

薬物動態の結果：

1 mg 錠/空腹時、4 mg 錠/空腹時及び4 mg 錠/食後の各投与群の薬物動態パラメータを以下に示す。

投与群	例数	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)	CL/F ^{a)} (L/hr)	MRT ^{a)} (hr)
1 mg 錠/空腹時	15	179 (17.0)	4.0 (4.0-10)	5124 (17.0)	5220 (17.4)	26.1 (11.6)	0.766 (17.4)	33.5 (9.5)
4 mg 錠/空腹時	15	165 (20.3)	4.0 (4.0-10)	4685 (20.9)	4776 (21.5)	27.0 (10.8)	0.837 (21.5)	33.5 (12.7)
4 mg 錠/食後	15	151 (18.7)	4.0 (3.0-5.0)	4256 (22.1)	4336 (22.6)	26.5 (11.2)	0.923 (22.6)	33.2 (11.3)

a) 幾何平均値 (%変動係数), b) 中央値 (最小値 - 最大値)

1 mg 錠に対する4 mg 錠の最小二乗幾何平均の比が、C_{max}及びAUC_{0-inf}ともに、約0.9であったこと、及び比の90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である0.8~1.25に含まれ、4 mg 錠のバイオアベイラビリティは1 mg 錠と同程度であることが示された。

空腹時に対する食後投与時の最小二乗幾何平均の比も、C_{max}及びAUC_{0-inf}ともに、約0.9であり、比の90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である0.8~1.25に含まれていたことから、4 mg 錠投与時のS-888711の薬物動態に及ぼす食事の影響は無いと判断した。

安全性の結果：

有害事象は、安全性解析対象集団の15例中1例(6.7%)にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が報告されたのみであり、軽度で自覚症状はなく無処置で回復し、治験薬との因果関係はなしと判断された。バイタルサイン、心電図検査、臨床検査の異常所見は認められず、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象も認められなかった。以上のことから、S-888711の4 mg を健康成人男性に単回投与した時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった。

結論：

- S-888711の4 mg 錠のバイオアベイラビリティは1 mg 錠と同程度であることが示された。
- S-888711の4 mg 錠投与時のS-888711の薬物動態に及ぼす食事の影響は無いと判断した。
- S-888711の4 mg を健康成人男性に単回投与した時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった。

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：	ページ：	
れなかった。		
報告書作成日：2013年10月15日		