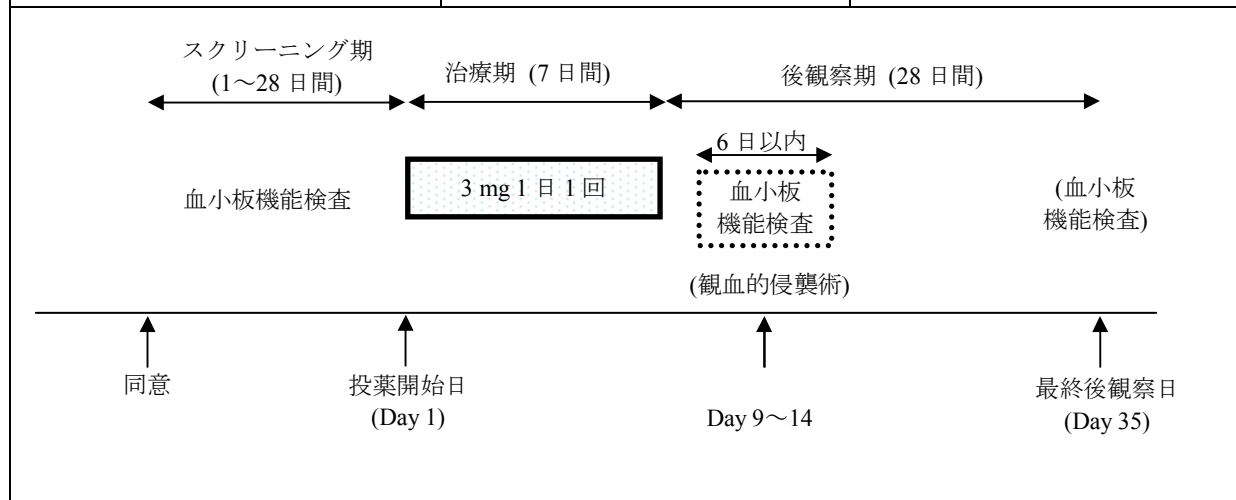


## 2. 概要

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：慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした S-888711 の血小板機能試験		
治験責任医師名： ██████████ ██████████ ██████████ 他 計 13 名		
治験実施医療機関： ██████████ 他 計 13 医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：5 ヶ月 2014 年 3 月 █████ 日 (最初の症例の投与開始日) 2014 年 7 月 █████ 日 (最終症例の投与終了日又は観察終了日)	開発のフェーズ：第 1 相	
目的： 1. 主要目的 慢性肝疾患による血小板減少患者に S-888711 3 mg を反復投与した時の血小板機能を検討する。 2. 副次目的 慢性肝疾患による血小板減少患者に S-888711 3 mg を反復投与した時の有効性，安全性及び薬物動態を検討する。		
治験方法： 慢性肝疾患による血小板減少患者 8 例を対象として，多施設共同の非盲検で実施した。 本治験は，1～28 日間のスクリーニング期，7 日間の治療期，及び 28 日間の後観察期で構成された。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患者は，本治験に登録され，S-888711 を 1 日 1 回 3 mg 投与された (投与開始日を Day 1 とする)。治験薬投与期間は 7 日間とした (治療期)。治験薬の投与終了後，定められた診察及び検査を実施した (後観察期)。血小板機能検査は，投与開始前，Day 9～14 の間に 1 回，及び Day 35 の計 3 回実施した。なお，観血的侵襲術を実施する場合は，血小板機能検査のための採血後，かつ Day 9～14 の間に実施可能とした。		

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： S-888711	ページ：	



**被験者数：**

- 目標症例数：6 例
- 登録症例数：8 例
- 解析対象例数：8 例
  - 安全性解析対象例数 8 例
  - PK 濃度集団例数 8 例
  - PK パラメータ集団例数 8 例

**診断及び組み入れ基準：**

1. 選択基準

- 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患者
- 2) 同意取得時に 20 歳以上の男性又は女性患者
- 3) 慢性肝疾患による血小板減少患者
- 4) スクリーニング時の血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満の患者
- 5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の全身状態 (Performance Status) が Grade 0 又は 1 の患者
- 6) 男性は、無精子症であるか、そうでない場合には、登録から後観察終了までの間、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患者
- 7) 女性は、最終月経から 2 年以上経過した閉経後の患者

2. 除外基準

- 1) 以下のいずれかの疾患を合併している患者

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：	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 造血器腫瘍</li> <li>● 再生不良性貧血</li> <li>● 骨髄異形成症候群</li> <li>● 骨髄線維症</li> <li>● 先天性血小板減少症</li> <li>● 薬剤性血小板減少症</li> <li>● ウイルス性肝疾患以外の治療を要する全身感染症</li> <li>● 免疫性血小板減少症 (慢性型特発性血小板減少性紫斑病)</li> </ul> <p>2) 本治験の治療対象部位以外に、以下のいずれかの悪性腫瘍を合併している患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 皮膚癌 (メラノーマを除く)、粘膜内癌、及び上皮内癌に相当しない悪性腫瘍</li> <li>● リンパ節転移、遠隔転移、又は近隣臓器への浸潤を認める悪性腫瘍</li> <li>● 治験期間中に治療を要する悪性腫瘍</li> </ul> <p>3) 脾臓摘出術を受けた患者</p> <p>4) 肝移植を受けた患者</p> <p>5) スクリーニング時の検査で、以下のいずれかに該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 肝障害の程度が、Child-Pugh 分類の C</li> <li>● 薬剤コントロールが不可能な肝性脳症を有する</li> <li>● 薬剤コントロールが不可能な腹水を有する</li> </ul> <p>6) 門脈腫瘍栓を有する患者</p> <p>7) 以下のいずれかの疾患の合併又は既往がある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血栓症 (脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症候群等)</li> <li>● 先天的血栓性疾患 [アンチトロンビン欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症、凝固因子の遺伝子 (Factor V Leiden) 変異等]</li> <li>● 後天的血栓性疾患 (抗リン脂質抗体症候群、発作性夜間血色素尿症、高ホモシステイン血症、第 VIII 因子増加症等)</li> <li>● バッド・キアリ症候群</li> <li>● 出血のリスクを有する疾患 (血液凝固因子欠乏症、von Willebrand Factor 欠乏症等)</li> <li>● 血小板機能異常症 (血小板無力症、Bernard-Soulier 症候群、Storage pool 病等)</li> </ul> <p>8) 登録前 28 日以内の超音波検査又は画像検査で門脈血栓症を合併していることが判明した患者又は門脈血栓症の既往のある患者</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：	
<p>9) 登録前 28 日以内の超音波ドプラで、門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者</p> <p>10) 登録前 180 日以内の上部消化管内視鏡検査で、出血しているか又は治療を要する胃食道静脈瘤を合併していることが判明し、治療がなされていない患者 (ただし、本治験で胃食道静脈瘤治療を実施する場合は除く)</p> <p>11) スクリーニング時に World Health Organization (WHO) 出血スコア (Bleeding scale) の Grade 2 以上の出血が認められる患者</p> <p>12) アルコール依存症の患者</p> <p>13) 登録前 90 日以内に、下記のいずれかを投与又は実施された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗癌剤 (肝動脈化学塞栓術及びリピオドリゼーションによる使用は除く)</li> <li>● インターフェロン製剤</li> <li>● 放射線療法</li> <li>● 瀉血</li> </ul> <p>14) 登録前 90 日以内に、以下の観血的侵襲術を実施された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 開胸、開腹、開頭、又は開心を伴う手術</li> <li>● 臓器切除又は部分切除を伴う手術</li> <li>● 部分的脾動脈塞栓術</li> </ul> <p>15) 登録前 28 日以内に、以下の治療を実施された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血液製剤 (赤血球及びアルブミン製剤は除く)</li> <li>● 抗血栓薬 <ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombopoietin (TPO) 受容体アゴニスト (S-888711 を含む)</li> </ul> </li> <li>● 何らかの観血的侵襲術 (ただし、胃食道静脈瘤の治療は除く)</li> </ul> <p>16) 登録前 90 日以内に、他の治験薬が投与された患者</p> <p>17) 治験責任 (分担) 医師により、本治験に不相当と判断された患者</p>		
<p><b>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b></p> <p>1. 被験薬 (S-888711) S-888711 3 mg 錠</p> <p>2. 用量 S-888711 3 mg 錠を 1 錠</p> <p>3. 投与方法 1 日 1 回経口投与</p> <p>4. ロット番号 (製造番号)</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：	
S-888711 3 mg 錠； ██████████		
治療期間： 治験薬投与期間；7日間		
対照薬，用量及び投与方法，ロット番号： なし		
<p><b>評価基準：</b></p> <p>1. 血小板機能</p> <p>血小板凝集能，血小板放出能及び末梢血塗抹標本を評価した。血小板凝集能検査は，血小板機能異常症の診断のために行われる標準的なものである。血小板放出能検査は，血小板活性化機構や放出機構の異常の診断に用いられる。また，末梢血塗抹標本による血小板の形態学的評価により，凝集能に異常があった場合，形態異常によるものか否かを鑑別できる。これらの評価により，投与開始前と比較して臨床的意義のある異常な変化の有無を検討した。また，投与開始前後の血小板数の推移を確認した。</p> <p>2. 薬物動態</p> <p>血漿中薬物濃度，最高血漿中薬物濃度 (<math>C_{max}</math>)，最高血漿中薬物濃度到達時間 (<math>T_{max}</math>)，投与時から投与間隔時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (<math>AUC_{0-t}</math>)，みかけの全身クリアランス (CL/F)</p> <p>3. 安全性</p> <p>同意取得後から後観察終了時 (又は観察・検査中止時) までに発現した有害事象を調査した。有害事象は，種類，重篤度，重症度，転帰等を調査し，治験薬との因果関係を評価した。また，臨床検査，バイタルサイン (血圧・脈拍数)，心電図を測定し，それらの値の異常が，臨床的に重要なものか否かを判断し，臨床的に重要と判断したものを有害事象として記録した。有害事象及び副作用の発現頻度，出血に関連する有害事象の発現頻度及び血栓に関連する有害事象の発現頻度を評価した。更に，門脈血栓発現の有無及び門脈血流方向も確認した。</p>		
<p><b>統計手法：</b></p> <p>1. 血小板機能 (血小板凝集能，血小板放出能，末梢血塗抹標本)</p> <p>血小板凝集能は，惹起物質とその濃度ごとに，各観測時点 (ベースライン，Day 9～14 の間の1点，Day 35) の最大凝集率の要約統計量及びベースラインからの最大凝集率変化量の要約統計量を求めた。2次凝集の有無に関しては，治験薬投与前後のシフトテーブル形式で要約した。血小板放出能は，惹起物質とその濃度ごとに，各観測時点 (ベースライン，Day 9～14 の間の1点，Day 35) の血小板活性化バイオマーカー発現率の要約統計量及びベースラインからの発現</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：	

率の変化量の要約統計量を求めた。末梢血塗抹標本は、観測時点ごとに、正異判定結果のカテゴリ分布を要約した。血小板形態と血小板顆粒がともに「正常」と判定されていた場合は「正常」、いずれかが「異常」と判定されていた場合は「異常」に分類した。なお、血小板数が本剤により増加していることを確認するため、血小板数の要約統計量も算出した。

2. 薬物動態

血漿中 S-888711 濃度を測定時点ごとに集計し、例数、算術平均値 (Mean)、標準偏差 (SD) 及びその変動係数 ( $CV\% = SD/Mean \times 100$  で算出)、幾何平均値及びその変動係数 ( $Geometric\ CV\% = [\exp(sd^2)-1]^{1/2} \times 100$  で算出。sd は自然対数に変換した値の標準偏差)、中央値、最小値並びに最大値で要約した。T<sub>max</sub> を除く薬物動態パラメータの要約統計量として、例数、算術平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、幾何平均の変動係数、中央値、最小値及び最大値を算出した。T<sub>max</sub> の要約統計量として、例数、算術平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値を算出した。

3. 安全性

1) 有害事象及び副作用の発現率

有害事象を Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 17.0) による器官別大分類 (system organ class) と基本語 (preferred term) で分類した。症例報告書で報告される有害事象のうち、治験薬投与下の有害事象 (TEAE: treatment-emergent adverse event) を安全性の解析に用いた。

A) TEAE 及び副作用の発現例数と発現件数を集計し、発現率とその 95%信頼区間を算出した。発現率は解析対象例数に対する発現例数の割合とし、発現率の信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

B) TEAE 及び副作用の器官別大分類別、及び基本語別に、発現例数を計数し、発現率を算出した。また、TEAE の器官別大分類別及び基本語別に、重症度の各カテゴリーの発現例数を計数し、発現率を算出した。

C) 血栓に関連する TEAE 及び出血に関連する TEAE について、器官別大分類別及び基本語別に発現例数と発現件数を集計し、発現率を算出した。

2) 臨床検査、バイタルサイン (血圧・脈拍数)

観測時点別に、血小板数及びその他の項目について、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数について、観測時点別に、観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

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： S-888711	ページ：	
<p>3) 心電図 心電図 (12 誘導心電図) の異常の有無について、観測時点別に、各カテゴリーの症例頻度と解析対象例数に占める割合を求めた。</p> <p>4) 門脈血栓及び門脈血流 A) 治験薬投与開始後に1回でも門脈血栓が発現した被験者の例数とその割合を算出した。 B) 超音波ドプラで門脈血流方向 (遠肝性, 求肝性, うっ滞) を測定した。</p>		
<p><b>要約一結論</b></p> <p><b>血小板機能：</b> 血小板数は、Day 5 から増加が認められ、Day 14 で最高値を示し、その後減少に転じた。Day 14 での血小板数平均値は <math>7.93 \times 10^4/\mu\text{L}</math> (ベースラインからの増加数の平均値 <math>3.94 \times 10^4/\mu\text{L}</math>)、治験期間を通じての最高値は Day 10 の <math>12.4 \times 10^4/\mu\text{L}</math> (同 <math>8.4 \times 10^4/\mu\text{L}</math>) であり、被験者の安全性に影響を及ぼすような増加ではなかった。 惹起物質 (ADP 及びコラーゲン) を用いた血小板凝集能検査では、いずれの惹起物質の場合でも S-888711 投与後の血小板の凝集能に異常は認められず、最大凝集率は S-888711 の投与前後で同程度の推移であった。 惹起物質 (ADP) 存在下及び非存在下での血小板放出能検査では、S-888711 投与後の惹起物質の存在下の P-セレクチン発現率が惹起物質の非存在下に比べて高かったことから放出能が認められ、その放出能は治験薬の投与前後で大きな変化はなかった。 血小板の形態学的な正異判定の結果、治験薬投与後に血小板の形態学的な異常が増える傾向は認められなかった。</p> <p><b>薬物動態：</b> S-888711 3 mg の投与開始 5 日後 (5 日間反復経口投与後) の薬物動態パラメータは、<math>C_{\max}</math> の幾何平均値 (Geometric CV%) が 244 ng/mL (27.0%)、<math>AUC_{0-\tau}</math> の幾何平均値 (Geometric CV%) は 4645 ng·hr/mL (30.2%)、CL/F の幾何平均値 (Geometric CV%) は 0.646 L/hr (30.2%) であった。</p> <p><b>安全性：</b> 安全性解析対象集団の 8 例中 8 例 (100.0%) に 39 件の TEAE が発現した。いずれも治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係は否定されたため、副作用はなかった。治験期間中の死亡例はなかった。重篤な TEAE 及び治験薬投与中止の原因となった TEAE もなかった。高度な有害事象は 8 例中 4 例 (50.0%) に 9 件 (処置による高血圧が 4 件、血圧上昇が 2 件、好中球減少症、血中ブドウ糖増加、高尿酸血症が各 1 件) 発現した。このうち 1 例の 1 件 (好中球減少症) を</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：	
<p>除くすべての事象は処置を講じることなく回復した。好中球減少症は治験薬投与終了 26 日後に発現し、29 日間観察されたが、それ以後は通常診療での追跡で問題ないと治験責任 (分担) 医師により判断され、未回復で追跡調査を終了した。</p> <p>臨床検査 (血小板以外)、血圧、脈拍数、及び心電図にも、臨床上問題となる変動は認められなかった。門脈血栓が発現した被験者もなかった。</p>		
<p><b>結論：</b></p> <p>S-888711 3 mg を慢性肝疾患による血小板減少患者に 1 日 1 回最大 7 日間反復投与した時、血小板数の増加が認められ、血小板機能が本剤投与の影響を受けなかったことが確認された。また、安全性及び忍容性に問題は認められなかった。</p>		
<p>報告書作成日：2014 年 11 月 11 日</p>		