

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-877503	ページ：	
治験の標題：日本人健康成人を対象とした S-877503 の第 1 相反復投与試験		
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 20██年██月██日 (最初の被験者の投与開始日) 20██年██月██日 (最後の被験者の観察終了日)	開発のフェーズ：第 1 相臨床試験	
<p>目的：</p> <p>主要目的 日本人健康成人を対象として、S-877503 を 8 mg まで反復経口投与した際の安全性、忍容性を確認する。</p> <p>副次目的 日本人健康成人を対象として、S-877503 を 8 mg まで反復経口投与した際の薬物動態を確認する。</p>		
<p>治験方法：</p> <p>本治験は、単一施設のプラセボ対照無作為化二重盲検試験であり、スクリーニング期、投与期、漸減期、及び事後観察期で構成した。組み入れる被験者数は 12 名とし、9 名を S-877503 群に、3 名をプラセボ群に割付けた。</p> <p><u>スクリーニング期</u> 同意取得後、Day -28～-2 に被験者の適格性を確認し、Day -1 で再確認した。適格性が確認された被験者は、Day -1 の検査後に入院した。(Day 1：投与開始日)</p> <p><u>投与期</u> Day 1 に被験者を S-877503 群又はプラセボ群に無作為に割付け、以下の用法用量で治験薬を投与した。ただし、個々の被験者について治験中止と判断した場合は、速やかに漸減期に移行させることとした。また、治験全体の継続が不可と判断した場合は、すべての被験者を速やかに漸減期に移行させることとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Day 1～5……………S-877503 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 • Day 6～10……………S-877503 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 • Day 11～15……………S-877503 6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 • Day 16～20……………S-877503 7 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 		

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-877503	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> Day 21～25……………S-877503 8 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 <p><u>漸減期</u></p> <p>以下の用法用量で治験薬を投与した。ただし、漸減投与により被験者に有害事象が発現する恐れがあると治験責任(分担)医師が判断した場合、漸減投与は実施せず、速やかに治験を中止することとした。被験者は、Day 37 の最終評価終了後又は中止時の評価終了後に退院した。なお、投与期中に中止し 1 日投与量が 8 mg 未満である場合、中止時の用量より 1 段階低い用量から漸減を開始することとした。また、中止時の用量が 2 mg である場合、漸減投与は不要とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> Day 26～28……………S-877503 7 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 29～31……………S-877503 6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 32～34……………S-877503 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 35～37……………S-877503 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 <p><u>事後観察期</u></p> <p>退院から 7 日後(±2 日)に来院又は電話による調査を行い、継続中の又は新たな有害事象、重篤な有害事象及び併用薬について確認した。</p> <p>【評価項目】</p> <p>安全性評価項目:診察, 血圧, 脈拍数, 心電図, 臨床検査, コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS), 有害事象</p> <p>薬物動態 (PK) 評価項目: 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投与間隔時間 (24 時間) までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$), みかけの全身クリアランス (CL/F), 体重あたりのみかけの全身クリアランス (CL/F/kg)</p>		
<p>被験者数：</p> <p>目標被験者数：12 名</p> <p>登録被験者数：12 名</p> <p>投与被験者数：12 名 (S-877503 群 9 名, プラセボ群 3 名)</p> <p>安全性解析対象集団…12 名</p> <p>PK 濃度集団……………9 名</p> <p>PK パラメータ集団…8 名</p>		
<p>診断及び主要な組み入れ基準：</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-877503	ページ：	

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及び意思を有し、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に従ってスクリーニング実施前に文書同意が得られる者。
- 2) 同意取得時に 20 歳以上 55 歳以下の男性又は女性。
- 3) Body mass index (BMI) が 18.5 (kg/m²) 以上 25.0 (kg/m²) 未満で、体重 50 kg 以上の者。
- 4) 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び遊離チロキシン (Free T4) が基準値範囲内である者。
- 5) 両親及び祖父母が日本人である者。
- 6) 避妊に関する以下の事項を遵守できる男性又は女性。ただし、妊娠中、授乳中、又は出産後 90 日未満の女性は除く。
 - [男性] 無精子症であるか、そうでない男性の場合、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 (避妊具と避妊薬との併用など) で避妊することに合意できる者。
 - [女性] 入院日 (Day -1) から最終投与 3 ヶ月後までの間、バリア法 (コンドーム、ペッサリー、子宮頸管キャップなど) と殺精子剤との併用による避妊又は有効性の高い避妊法 (避妊インプラント、注射避妊薬、混合型経口避妊薬、子宮内避妊器具、パートナーが精管切除済など) により避妊することに合意できる者 [閉経後である (2 年以上月経がなく卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている) 者を除く]。

除外基準

- 1) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある者。
 - 自殺企図の既往がある者
 - 自殺念慮のある者、又はその既往がある者
 - コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5、もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する者。ただし、自殺行動に関する質問のうち、自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である者は、それが過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る
- 2) 高血圧の既往がある者、もしくはスクリーニング時における安静時の座位収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の者。ただし、本基準を超えた場合、10 分間安静後、座位血圧を 1 回に限り再測定可とする。
- 3) 症候性又は臨床的に意味のある起立性低血圧、もしくは失神の既往があると治験責任 (分担) 医師が判断した者。
- 4) 臨床的に意味のある心電図異常又は臨床検査値異常を有する者。

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-877503	ページ：	
<p>5) 臨床症状を伴う重要な、代謝、肝臓、腎臓、血液、肺、心臓、胃腸 [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)], 泌尿器、内分泌、神経、精神の疾患がある者、又はその既往がある者。その他、病歴又は診察により、臨床的に意味のある異常があると治験責任 (分担) 医師が判断した者。</p> <p>6) 何らかの治療が必要な者、又は治験の完了が困難な医学的障害を有する者、治験薬の服薬規定又は治験手順から逸脱する可能性を有する者、もしくは身体的又は精神疾患を有する者。</p> <p>7) 治験薬投与開始前 14 日以内に重大な疾患があると治験責任 (分担) 医師が判断した者。</p> <p>8) 普段の便通が週 3 回未満の者。</p> <p>9) 治験薬投与開始前 14 日以内に一般用医薬品 (ビタミン剤及びサプリメント等を含む) を使用した者。</p> <p>10) 治験薬投与開始前 14 日以内に医療用医薬品 (ホルモン補充療法及び経口避妊薬を除く) を使用した者。</p> <p>11) S-877503 の薬理作用又は薬物動態に影響を及ぼす可能性がある、もしくは安全性評価又は臨床検査評価に影響を及ぼす可能性がある疾患又は再発性疾患を有する者。</p> <p>12) 治験薬、関連化合物、含有成分のいずれかに不耐性又は過敏症のある者、もしくはその疑いがある者。</p> <p>13) 1 週当たりアルコール 21 ユニット超、又は 1 日当たり 3 ユニット超を摂取する男性、もしくは 1 週当たりアルコール 14 ユニット超、又は 1 日当たり 2 ユニット超を摂取する女性。(アルコール 1 ユニット = ビール約 360 mL = ワイン約 150 mL = 日本酒約 150 mL = 蒸留酒約 45 mL)</p> <p>14) 治験薬投与開始前 48 時間以内にアルコール、カフェイン、キサンチン含有製品を摂取、もしくは投与開始前 7 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツ含有製品又はセビリアオレンジ含有製品を摂取した者。</p> <p>15) 過去 1 年以内にアルコール乱用又はその他物質乱用の既往がある者。</p> <p>16) スクリーニング時のアルコール又は薬物検査が陽性の者。ただし、偽陽性が疑われる場合、当日 1 回に限り再検査可とする。</p> <p>17) スクリーニング時の尿中妊娠検査が陽性、又は授乳中の女性。</p> <p>18) HIV 抗原・抗体、HBs 抗原、又は HCV 抗体が陽性の者。</p> <p>19) タバコ (形態は問わず、噛みタバコ等も含む)、又はニコチン含有製品を摂取している者。ただし、治験薬投与開始前 7 日以上摂取していない者は除く。</p> <p>20) スクリーニング実施前 16 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</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-877503	ページ：	
<p>た者、又はスクリーニングから入院までに供血を行った者。</p> <p>21) 貧血の既往がある者。</p> <p>22) 治験薬投与開始前 90 日以内に S-877503 を使用、もしくは他の薬剤又はワクチンの臨床試験に参加し治験薬が投与された者。</p> <p>23) その他、治験責任 (分担) 医師により、本治験に不適格と判断された者。</p>		
<p>被験薬、用法・用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>1. 被験薬 (S-877503) S-877503 の 2 mg 錠, S-877503 の 3 mg 錠, S-877503 の 4 mg 錠</p> <p>2. 用法・用量 投与期に S-877503 の 2, 4, 6, 7 及び 8 mg を 5 日間ずつ増量しながら 1 日 1 回投与し、続いて漸減期に 7, 6, 4, 及び 2 mg を 3 日間ずつ減量しながら 1 日 1 回投与した。</p> <p>3. 投与方法 180 mL の水とともに経口投与。</p> <p>4. ロット番号 (製造番号) S-877503 錠 2 mg : ██████████ S-877503 錠 3 mg : ██████████ S-877503 錠 4 mg : ██████████</p>		
<p>対照薬、用法・用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>1. 対照薬 (S-877503 のプラセボ) プラセボ錠</p> <p>2. 用法・用量 投与期及び漸減期を通して 37 日間プラセボを 1 日 1 回投与した。</p> <p>3. 投与方法 180 mL の水とともに経口投与。</p> <p>4. ロット番号 (製造番号) S-877503 錠 PLACEBO-B : ██████████ S-877503 錠 PLACEBO-C : ██████████ S-877503 錠 PLACEBO-D : ██████████</p>		
投与期間：37 日間		
<p>評価基準： 安全性の評価</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-877503	ページ：	
<p>安全性は、診察、血圧、脈拍数、心電図、臨床検査及び C-SSRS の結果、並びに有害事象発現の有無に基づき評価した。</p> <p><u>薬物動態の評価</u></p> <p>治験実施計画書で規定した時期に血漿中 S-877503 濃度測定用の採血を実施し、薬物濃度測定機関でバリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により血漿中 S-877503 濃度を測定した。</p> <p><u>統計手法：</u></p> <p><u>安全性の解析</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を治験薬投与下の有害事象 (TEAE) と定義した。TEAE の発現例数、死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、重要な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現例数について投与群ごとに計数し、これらの TEAE の発現率と 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で算出した。報告された件数もあわせて示した。治験薬と関連ありと判定された TEAE (副作用) について同様に要約した。器官別大分類と基本語による TEAE の要約について、発現例数とその割合を投与群ごとに示した。さらに、重症度別、転帰別に要約した。治験薬の初回投与前に出現した有害事象を含めて、全ての有害事象を一覧表に示した。 ● 血圧及び脈拍数について、ベースライン時及び無作為化後に予定された測定時点の観測値と、ベースラインから各時点の変化量に対して、要約統計量を求めた。 ● 臨床検査の定量的データについて、ベースライン時及び無作為化後に予定された測定時点の観測値と、ベースラインから各時点の変化量に対して、要約統計量を求めた。また、定性的臨床検査データをベースラインと予定された観測時点で検査カテゴリーに分類した。 ● 心電図について、ベースライン時及び無作為化後の各測定時点の観測値と、各測定時点のベースラインからの変化量に対して、要約統計量を求めた。 ● C-SSRS について、観測された全ての値を被験者別の一覧表で示した。 <p><u>薬物動態の解析</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 血漿中 S-877503 濃度を用量ごと、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 (CV% Geometric Mean = $[\exp(sd^2)-1]^{1/2} \times 100$ で算出。sd は自然対数に変換した値の標準偏差)、中央値、最小値及び最大値で要約した。 ● 血漿中薬物濃度-時間推移を適切にグラフ化した。 		

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-877503	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> • 可能であれば、血漿中 S-877503 濃度測定値からモデルに依存しない方法により、被験者ごと用量ごとに薬物動態パラメータ (C_{max}, T_{max}, $AUC_{0-\tau}$, CL/F, $CL/F/kg$) を算出することとした。解析には予定の採血時間 (nominal time) を用いることとした。 • C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性を、パワーモデルを用いた線形回帰分析により検討した。用量比例性が示されなかった場合は、分散分析 (ANOVA) により投与群間で C_{max} あるいは $AUC_{0-\tau}$ の用量依存性を評価することとした。また、CL/F 及び $CL/F/kg$ について、ANOVA により用量依存性を評価した。 		
<p>要約—結論</p> <p>安全性の結果：</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAE は、S-877503 群では 9 例中 7 例 (77.8%) に 20 件、プラセボ群では 3 例中 2 例 (66.7%) に 3 件発現した。副作用は、S-877503 群では 9 例中 5 例 (55.6%) に 11 件発現したが、プラセボ群では発現しなかった。 • 治験期間中の死亡はなかった。 • 重篤な TEAE は S-877503 群の 1 例に 1 件 (急性精神病) 発現した。本事象は Day 3 (発現時用量 2 mg) に発現し、投与量を変更せず治験薬投与を継続したが、Day 5 に治験中止となった (最終投与は Day 4)。中止理由は被験者による申し出 (長期入院がつかなくなってきたため) であった。当該被験者は治験参加以前よりコミュニケーションがうまく取れないなど社会適応性が悪く、治験参加による長期入院に対する強い精神的ストレスを感じていたことから、当該事象はこれらの要因により発現したものと考えられたため、治験薬との因果関係は否定された。 • 重要な TEAE (高度な有害事象又は治験薬投与中止の原因となった TEAE のうち、重篤でないもの)、中止に至った TEAE はなかった。 • 2 例以上に発現した TEAE は、体位性めまい (2 例)、耳鳴 (2 例)、起立性低血圧 (3 例)、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (2 例) であり、全て S-877503 群であった。このうち耳鳴 (1 例) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (1 例) を除く全ての TEAE について、治験薬との因果関係があると判定された。 • 高度な TEAE が 1 例に、中等度の TEAE が 1 例に報告された。いずれも S-877503 群であった。その他は全て軽度であった。高度な TEAE (急性精神病) は重篤な TEAE として報告された。中等度の TEAE (起立性低血圧) は投与量を変更することなく、また、その他の処置を要することなく発現日当日に回復した。 • S-877503 群で発現した TEAE のうち、急性精神病及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (各 1 例) は軽快、その他は全て回復した。プラセボ群の TEAE は全て回復した。 		

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-877503	ページ：	

- 発現時用量別の TEAE 発現状況から、用量の増加に伴う TEAE の明らかな増加は認められなかった。投与期 (投与開始～漸増投与) の方が漸減期より TEAE 発現件数が多かった。
- 特に注目すべき有害事象 (低血圧、徐脈、失神、鎮静、傾眠、及び QT 延長と定義) として、起立性低血圧が 3 例に 3 件、傾眠が 1 例に 3 件発現した (全て S-877503 群)。いずれも投与量を変更せず規定通りの漸増又は漸減投与を行って治験薬投与を継続し、その他の処置を要することなく回復した。起立性低血圧 1 件が中等度であったが、その他の事象は全て軽度であった。全て治験薬との因果関係があると判断された。
- 臨床検査値は、いずれの項目でも治験薬の投与前後で大きな変動は認められなかった。また、S-877503 群に特有の傾向も認められなかった。
- 仰臥位収縮期血圧、仰臥位拡張期血圧、仰臥位脈拍数、立位収縮期血圧、及び立位拡張期血圧は、S-877503 群でプラセボ群より低値を示す傾向にあった。立位脈拍数には、両投与群の間に大きな差は認められなかった (下表参照)。
血圧及び脈拍数に関連する TEAE として、起立性低血圧が 3 例に 3 件発現した。これらについては特に注目すべき有害事象として上述した。

項目	S-877503 群の傾向	プラセボ群の傾向	BL からの変化量の群間差
仰臥位収縮期血圧	Day 1～Day 33 の間 BL より低値の傾向	特定の傾向なし	大きな差なし
仰臥位拡張期血圧	Day 1～Day 35 の間 BL より低値の傾向	特定の傾向なし	ほとんどの評価時点で S-877503 群が低値
仰臥位脈拍数	Day 1～Day 33 の全ての評価時点で BL より低値	特定の傾向なし	Day 2～Day 33 の全ての評価時点で S-877503 群が低値
立位収縮期血圧 立位拡張期血圧	Day 1～Day 36 の全ての評価時点で BL より低値 用量相関あり	特定の傾向なし	Day 1～Day 34 までの全ての評価時点で S-877503 群が低値
立位脈拍数	特定の傾向なし	特定の傾向なし	大きな差なし

BL：ベースライン

- 心拍数は、S-877503 群でプラセボ群より低値を示す傾向にあった。RR 間隔及び QT 間隔は、S-877503 群でプラセボ群より高値を示す傾向にあった。その他の心電図パラメータについても、プラセボ群と異なる傾向が S-877503 群で認められた (下表参照)。
心電図の正異判定の結果、全ての評価時点で全ての被験者について正常と判定された。
心電図に関連する TEAE の発現はなかった。

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： S-877503	ページ：	

項目	S-877503 群の傾向	プラセボ群の傾向	BL からの変化量の群間差
心拍数	Day 2～Day 35 の全ての評価時点で BL より低値	Day 5～Day 37 のほとんどの評価時点で BL より高値	Day 2～Day 36 の全ての評価時点で S-877503 群が低値
RR 間隔	Day 2～Day 34 の全ての評価時点で BL より高値	Day 5～Day 37 のほとんどの評価時点で BL より低値	Day 2～Day 36 の全ての評価時点で S-877503 群が高値
PR 間隔	Day 2～Day 34 の間 BL より高値の傾向	特定の傾向なし	大きな差なし
QRS 間隔	Day 5～Day 37 の間 BL より低値の傾向	特定の傾向なし	大きな差なし
QT 間隔	Day 2～Day 35 の全ての評価時点で BL より高値 用量相関あり	特定の傾向なし	Day 2～Day 35 の全ての評価時点で S-877503 群が高値
QTcB	Day 2～Day 25 の間 BL より低値の傾向	Day 5～Day 37 の間 BL より高値の傾向	大きな差なし
QTcF	Day 2～Day 37 の間 BL より高値の傾向	Day 2～Day 37 の間 BL より高値の傾向	Day 6～Day 32 の間 S-877503 群が高値の傾向

BL：ベースライン

- C-SSRS の調査の結果に異常は認められず、自殺企図又は自殺念慮に関連する TEAE の報告はなかった。

薬物動態の結果：

2, 4, 6, 7, 8 mg の S-877503 を反復投与 (5 日間) した時の S-877503 の PK パラメータを下表に示す。

	Plasma S-877503				
	2 mg	4 mg	6 mg	7 mg	8 mg
N	8	8	8	8	8
C _{max} (ng/mL)	2.64 (22.9)	7.06 (48.6)	11.4 (26.7)	11.6 (33.4)	13.6 (42.4)
T _{max} (hr)	5.00 (5.00, 8.00)	6.50 (5.00, 12.00)	8.00 (5.00, 8.00)	5.00 (5.00, 8.00)	6.50 (5.00, 8.00)
AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	44.98 (24.4)	128.0 (47.9)	207.7 (26.0)	207.9 (37.6)	245.4 (44.0)
CL/F (L/hr)	44.5 (24.4)	31.2 (47.9)	28.9 (26.0)	33.7 (37.6)	32.6 (44.0)
CL/F/kg (L/hr/kg)	0.746 (23.0)	0.524 (45.8)	0.484 (24.4)	0.564 (36.3)	0.547 (42.5)

幾何平均値 (幾何平均値の変動係数)

ただし、T_{max} のみ中央値 (最小値, 最大値)

- 平均血漿中 S-877503 濃度は、2～8 mg の範囲で用量の増加に伴い増大した。

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-877503	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> • S-877503 2～8 mg を反復投与した時の T_{max} の中央値は 5.00～8.00 時間であった。 • 血漿中 S-877503 濃度は、投与開始後 5 日以内に定常状態に達すると考えられた。 • C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、2～8 mg の用量範囲で、統計学的には用量比よりもやや増大することが示されたものの、用量にほぼ比例して増大することが示唆された。 • 用量と T_{max} との間に明らかな相関は認められなかった。CL/F 及び $CL/F/kg$ は、2 mg 投与時に、4～8 mg 投与時と比較してやや高値を示したものの、被験者ごとの値の範囲はいずれの用量でも重複しており、用量間で大きな差はないことが示唆された。 		
結論： <ul style="list-style-type: none"> • S-877503 2～8 mg の用量範囲での 1 日 1 回反復 (漸増及び漸減, 37 日間) 経口投与時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった。 • 血漿中 S-877503 濃度は、投与開始後 5 日以内に定常状態に達すると考えられた。 • S-877503 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 2～8 mg の範囲で用量にほぼ比例して増大すると考えられた。 		
報告書作成日： 2016 年 4 月 18 日		