

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 における錠剤のバイオアベイラビリティ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 2008 年 3 月 █████ 日 (最初の症例の投与日) 2008 年 4 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> <p>健康成人男性を対象として、S-888711 2 mg の溶液製剤*と錠剤との単回経口投与時の薬物動態を比較検討する。あわせて錠剤における食事の影響を検討する。</p> <p>[副次目的]</p> <p>1) 健康成人男性を対象として、S-888711 の 10 mg 錠の単回経口投与時の薬物動態を検討する。 2) S-888711 単回投与時の安全性及び忍容性を検討する。</p> <p>*：本報告書の表及び本治験の結果に関する記述の箇所では、液剤と表記する。</p>																														
<p>治験方法：</p> <p>健康成人男性を対象に本薬 2 mg (クロスオーバー群) 又は 10 mg (10 mg 群) を単回経口投与した時の有害事象及び副作用発現例数及び薬物動態学的パラメータを比較した。</p> <p>クロスオーバー群では、入院～フォロー検査を 3 回繰り返し、休薬期間は 12 日間とした。事後検査は、クロスオーバー群の第 3 期の投薬 13 日目 (Day 13) 及び 10 mg 群の投薬 16 日目 (Day 16) に実施した。</p> <p>[クロスオーバー群]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組</th> <th colspan="2">第 1 期</th> <th colspan="2">第 2 期</th> <th colspan="2">第 3 期</th> </tr> <tr> <th>入院 (5 日間)</th> <th>退院後 (8 日間)</th> <th>入院* (5 日間)</th> <th>退院後 (8 日間)</th> <th>入院* (5 日間)</th> <th>退院後通院 (9 日間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>液剤/空腹時</td> <td rowspan="3">フォロー検査</td> <td>錠剤/空腹時</td> <td rowspan="3">フォロー検査</td> <td>錠剤/食後</td> <td rowspan="3">フォロー検査 事後検査</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>錠剤/食後</td> <td>液剤/空腹時</td> <td>錠剤/空腹時</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>錠剤/空腹時</td> <td>錠剤/食後</td> <td>液剤/空腹時</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 第 2 期及び第 3 期の入院日検査は、それぞれ第 1 期及び第 2 期の事後検査も兼ねる。</p>			組	第 1 期		第 2 期		第 3 期		入院 (5 日間)	退院後 (8 日間)	入院* (5 日間)	退院後 (8 日間)	入院* (5 日間)	退院後通院 (9 日間)	1	液剤/空腹時	フォロー検査	錠剤/空腹時	フォロー検査	錠剤/食後	フォロー検査 事後検査	2	錠剤/食後	液剤/空腹時	錠剤/空腹時	3	錠剤/空腹時	錠剤/食後	液剤/空腹時
組	第 1 期			第 2 期		第 3 期																								
	入院 (5 日間)	退院後 (8 日間)	入院* (5 日間)	退院後 (8 日間)	入院* (5 日間)	退院後通院 (9 日間)																								
1	液剤/空腹時	フォロー検査	錠剤/空腹時	フォロー検査	錠剤/食後	フォロー検査 事後検査																								
2	錠剤/食後		液剤/空腹時		錠剤/空腹時																									
3	錠剤/空腹時		錠剤/食後		液剤/空腹時																									
[10 mg 群]	スクリーニング検査はクロスオーバー群とは別に実施	入院 (5 日間) 錠剤/食後	退院後通院 (12 日間) フォロー検査 事後検査																											

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：	

● クロスオーバー群：

	スクリーニング時	(第1～3期で繰り返し)								第3期のみ	
		入院期間 (4泊5日)						フォロー検査		事後検査	
		入院日 ^{b)} (投与前日)	Day 1 (投与前)	Day 1 (投与後)	Day 2	Day 3	Day 4	Day 6	Day 7	Day 13	
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	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
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 ^{a)}	●	●	●		●	●	●		●	●	
血液生化学的検査	●	●	●		●	●	●		●	●	
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) プロトロンビン時間 (PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) については, スクリーニング時, Day1 の投与前2時間, 投与後4時間及び Day 4 のみ測定. また, 投与後4時間では PT 及び APTT のみ測定.

b) 第2期及び第3期の入院日検査は, それぞれ第1期及び第2期の事後検査も兼ねる.

● 10 mg 群：

	スクリーニング時	入院期間 (4泊5日)						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 6	Day 7	Day 10	Day 13	Day 16
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	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
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 ^{a)}	●	●	●		●	●	●		●	●	●	●
血液生化学的検査	●	●	●		●	●	●		●	●	●	●
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) プロトロンビン時間 (PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) については, スクリーニング時, Day1 の投与前2時間, 投与後4時間及び Day 4 のみ測定. また, 投与後4時間では PT 及び APTT のみ実施.

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：26例 (クロスオーバー群：各6例×3組, 10mg群：8例) 登録症例数：26例 (クロスオーバー群：各6例×3組, 10mg群：8例) 投与症例数：26例 (クロスオーバー群：各6例×3組, 10mg群：8例) 薬物動態評価対象例数 26例 安全性評価対象例数 26例		
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男性志願者 4) 体重：50kg以上 80kg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		
2. 除外基準 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 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), 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), 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 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 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 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適当と判断した者 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		

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) 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、その他臨床的に重要な疾患、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。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) 過去に S-888711 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-888711) S-888711 錠又は S-888711 を含む溶液製剤</p> <p>2. 用量 クロスオーバー群：S-888711 を 2 mg 含有する溶液製剤又は 2 mg 錠 10 mg 群：S-888711 の 10 mg 錠</p> <p>3. 投与方法 1) クロスオーバー群：各組 6 例×3 組 (下表参照) 各組では、下記の投与剤形 (錠剤又は溶液製剤) 及び投与条件 (空腹時又は食後) の順序で各期に治験薬を単回投与する。 S-888711 2 mg 錠は、朝の空腹時又は朝食後に注射用水 240 mL と共に経口投与する。</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 溶液は、用時調製し、1 回約 20 mL を朝の空腹時に S-888711 溶液調製液 20 mL 及び注射用水 200 mL (100 mL×2 回) と共に経口投与する。

組	第 1 期	第 2 期	第 3 期
1	液剤/空腹時 (A)	錠剤/空腹時 (C)	錠剤/食後 (B)
2	錠剤/食後 (B)	液剤/空腹時 (A)	錠剤/空腹時 (C)
3	錠剤/空腹時 (C)	錠剤/食後 (B)	液剤/空腹時 (A)

2) 10 mg 群：8 例

10 mg 錠 (食後) 単回投与

S-888711 10 mg 錠は、朝食後に注射用水 240 mL と共に経口投与する。

4. ロット番号 (製造番号)

S-888711 原薬；

S-888711 錠 2 mg；, S-888711 錠 10 mg；

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

対照薬は使用しなかった。

投与期間：1 日間 (クロスオーバー群は 3 回投与のため計 3 日間)

評価基準：

1. 薬物動態の評価

S-888711 の血漿中薬物濃度測定値から、投与方法ごと、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) 及び平均血漿中滞留時間 (MRT) 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

3) 臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査) の治験薬投与前からの異常変動の有無

4) 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

統計手法：

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>1. 薬物動態の解析</p> <p>得られた S-888711 の血漿中薬物濃度測定値から、クロスオーバー群及び 10 mg 群の投与方法ごと及び被験者ごとに薬物動態パラメータを算出し、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、薬物動態解析結果等は適宜グラフ化した。</p> <p>クロスオーバー群において得られた各薬物動態パラメータの対数変換値については、順序効果、時期効果、処方効果及び被験者を考慮した分散分析を行い、製剤の影響 (錠剤/空腹時、液剤/空腹時) 及び食事の影響 (錠剤/食後、錠剤/空腹時) について、分散分析により各薬物動態パラメータの平均値の比の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。なお Tmax については、対数変換せずに分散分析を行った。</p> <p>2. 安全性の解析</p> <p>1) 有害事象及び副作用</p> <p>クロスオーバー群及び 10 mg 群の投与方法ごと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) 臨床検査及び生理学的検査</p> <p>クロスオーバー群及び 10 mg 群の投与方法ごとに、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観測時点別にカテゴリー頻度を 2 元分割表で集計した。また、異常値及び異常変動の発現頻度についても集計した。</p>		
<p>要約－結論</p> <p>薬物動態の結果：</p> <p>S-888711 2 mg を液剤/空腹時、錠剤/食後及び錠剤/空腹時の 3 つの投与方法/条件で単回経口投与した結果、空腹時投与での液剤に対する錠剤の Cmax、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.890、0.929 及び 0.931 であり、錠剤のほうが液剤よりもやや低かった。錠剤の空腹時投与に対する食後投与時の Cmax、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.904、0.921 及び 0.920 であり、空腹時投与に比べ食後投与時の吸収がやや低かった。しかし、いずれの投与方法/条件でもそのほかの薬物動態パラメータはほぼ同程度の値であり、液剤と錠</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：	

剤間の薬物動態及び空腹時投与と食後投与での薬物動態の違いは小さいと考えられた。

さらに、S-888711 の 10 mg 錠食後投与時の 2 mg 錠食後投与時に対する C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 3.87、4.20 及び 4.16 であり、10 mg 錠食後投与時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は 2 mg 錠食後投与時に比べて増大したが、その比は投与量比 (5 倍) よりやや低値であった。

クロスオーバー群及び 10 mg 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 _{last} ^{a)} (µg·hr/mL)	AUC _{inf} ^{a)} (µg·hr/mL)	t _{1/2,z} ^{a)} (hr)	CL/F ^{a)} (L/hr)	MRT _{inf} ^{a)} (hr)
2 mg 液剤/空腹時	18	0.105 (14.2)	4.0 (3.0-10.0)	2.63 (23.5)	2.70 (22.9)	23.7 (17.5)	0.742 (22.9)	30.1 (14.6)
2 mg 錠剤/空腹時	18	0.0932 (13.5)	4.0 (4.0-10.0)	2.45 (21.6)	2.51 (20.6)	23.4 (15.2)	0.797 (20.6)	30.6 (14.1)
2 mg 錠剤/食後	18	0.0842 (10.7)	5.0 (4.0-10.0)	2.25 (20.8)	2.31 (20.0)	23.2 (15.0)	0.866 (20.0)	31.2 (13.6)
10 mg 錠剤/食後	8	0.326 (17.1)	5.0 (4.0-10.0)	9.46 (19.6)	9.61 (20.0)	24.1 (11.3)	1.04 (20.0)	33.3 (9.3)

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~d) 及び Table 8]

安全性の結果：

クロスオーバー群の有害事象は、18 例中 3 例に 5 件発現し、液剤/空腹時では 1 例 2 件、錠剤/空腹時では 1 例 1 件、錠剤/食後では 1 例 2 件であった。副作用は 18 例中 2 例に 4 件であり、液剤/空腹時では 1 例 2 件、錠剤/食後では 1 例 2 件であった。

液剤/空腹時投与では WBC 増加 1 件及び好中球百分率増加 1 件、錠剤/空腹時投与では皮膚裂傷 1 件、錠剤/食後投与では WBC 増加 1 件及び好中球百分率増加 1 件の有害事象がみられた。2 mg 液剤と 2 mg 錠剤との投与剤形の違い及び錠剤投与時の食事の有無による有害事象の発現頻度や発現した有害事象の種類に明らかな差は認められなかった。

10 mg 群の有害事象及び副作用は、8 例中 2 例に 3 件発現し、WBC 増加 1 件、CRP 増加 1 件、尿中ウロビリリン陽性 1 件であった。

いずれの投与群でも、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はみられず、心電図検査での異常所見及びバイタルサインでの異常変動は認められなかった。

クロスオーバー群で発現した皮膚裂傷は、処置を要したため中等度と判定されたが、その他の有害事象は、すべて臨床検査の異常変動であり、自覚症状・他覚所見は認められておらず無処置のまま回復したため軽度と判定された。いずれの有害事象も治験中に回復が確認されており、いずれの投与方法/条件でも、安全性及び忍容性に問題がないことが確認された。

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>結論：</p> <p>以上の結果より，S-888711 2 mg 錠と 2 mg 液剤投与時の薬物動態の違いは小さいものであり，また，錠剤投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響も小さいことが示された．安全性及び忍容性についても 2 mg 液剤と 2 mg 錠剤の投与剤形の違い及び投与時の食事の有無による明らかな差は認められず，問題がないことが確認された．</p>		
<p>報告書作成日：2008 年 8 月 6 日</p>		