

## 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 の健康成人男性を対象とした第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：5 ヶ月 2008年5月 █████ 日 (最初の症例の投与日) 2008年9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：健康成人男性を対象として，S-888711 の反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を探索的に検討する。																		
治験方法：																		
[実施スケジュール]																		
	スクリーニング時	入院	治験薬投与期															
		投与前日	Day 1 投与前	Day 1 投与後	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14	
説明・同意取得	●																	
背景因子	●	●																
免疫学的検査	●																	
尿中乱用薬物スクリーニング	●	●																
選択・除外基準確認	●	●	●															
治験薬投与				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象				←														
自覚症状・他覚所見	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
心電図検査	●	●	●	●				●			●			●				
血液学的検査 (PT 及び APTT 以外)	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査 (PT 及び APTT のみ)	●	●	●								●							
生化学的検査	●	●	●		●			●			●			●				
内分泌学的検査			●								●							
尿検査	●	●	●		●			●			●		●					
血小板凝集能	●	●	●								●							
血漿中薬物濃度測定用検体採取			●	●	●	●	●	●	●	●	●		●				●	
尿中薬物濃度測定用検体採取 <sup>a)</sup>		←																

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：	

[実施スケジュール (続き)]

	投与後観察期														来院	中止時	
	Day 15	Day 16	Day 17	Day 18	Day 19	Day 20	Day 21	Day 22	Day 23	Day 24	Day 25	Day 26	Day 27	Day 28 退院	Day 35 事後検査		
治験薬投与																	
有害事象																	→
自覚症状・他覚所見	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
心電図検査	●			●			●			●				●			●
血液学的検査 (PT 及び APTT 以外)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査 (PT 及び APTT のみ)	●						●							●	●		●
生化学的検査	●			●			●			●				●	●		●
内分泌学的検査	●						●							●			●
尿検査	●			●			●			●				●	●		●
血小板凝集能	●						●							●	●		●
血漿中薬物濃度測定 用検体採取	●	●	●	●	●	●											
尿中薬物濃度測定 用検体採取 <sup>a)</sup>							→										

a) 採尿時期は、Day 1：初回投与前、Day 1～14：各日投与後 0～24 時間目、Day 15～19：最終投与後 24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 時間目。

健康成人男性を対象に S-888711 2 mg 錠, 0.5 mg 及び 0.25 mg 溶液製剤 (以下、液剤とする) を 1 日 1 回 14 日間反復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検討した。

各用量 8 例とし、実薬 6 例及びプラセボ 2 例となるように治験薬を無作為に割付けた。

治験実施計画書では、Step 1 (2 mg) → Step 2 (4 mg) → Step 3 (6 mg) の増量移行を基本とし、増量移行すべきでないとは判断された場合に移行する予備投与群として液剤の Extra Step A～C も設定した。実際には Step 1 → Step 2 への増量移行中止が判断されたため、Step 1 (2 mg) → Extra Step A (0.5 mg) → Extra Step C (0.25 mg) の順に実施した。

各用量とも入院期間は 28 泊 29 日とし、入院翌日から 14 日間の反復投与を行った。初回投与後 28 日目 (Day 28) に退院時の検査を、初回投与後 35 日目 (Day 35) に事後検査を実施した。

被験者数：

目標症例数：24 例，割付症例数：24 例

投与症例数：S-888711 投与群 18 例，プラセボ投与群 6 例

薬物動態評価対象例数 18 例 (0.25 mg 投与群 6 例，0.5 mg 投与群 6 例，2 mg 投与群 6 例)

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：	
安全性評価対象例数 24 例 (S-888711 投与群 18 例, プラセボ投与群 6 例)		
<b>診断及び主要な組み入れ基準：</b> 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：50 kg 以上 80 kg 以下かつ BMI「体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup> 」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/ $\mu$ L 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), $\beta$ 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 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相当と判断した者 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 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 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) 11) アルコール依存又は薬物依存の既往を有する者 12) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者		

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>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 上重要な疾患，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><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 錠 2 mg 及び S-888711 液剤</p> <p>2. 1 回あたりの用量 2 mg 群 : S-888711 錠 2 mg 1 錠 0.5 mg 群 : S-888711 を 0.5 mg 含む液剤 [1 回あたりの服薬量 10 g (約 10 mL)] 0.25 mg 群 : S-888711 を 0.25 mg 含む液剤 [1 回あたりの服薬量 5 g (約 5 mL)]</p> <p>3. 投与方法 2 mg 群 : 1 日 1 回朝食後に注射用水 240 mL とともに，14 日間反復経口投与. 0.5 mg 群及び 0.25 mg 群 : 1 日 1 回朝食後に S-888711 溶液調製液 20 mL 及び注射用水 200 mL (100 mL×2 回) とともに，14 日間反復経口投与.</p> <p>4. ロット番号 (製造番号) S-888711 原薬 : ██████████, S-888711 錠 2 mg : ██████████</p>		
<p><b>対照薬，用量及び投与方法，ロット番号：</b></p> <p>1. 対照薬 S-888711 錠 (PLACEBO-A) (以下，S-888711 プラセボ錠とする) 及び S-888711 液剤のプラセボ</p> <p>2. 1 回あたりの用量</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：	
<p>2 mg 群 : S-888711 プラセボ錠 1 錠</p> <p>0.5 mg 群 : S-888711 液剤のプラセボ [1 回あたりの服薬量 10 g (約 10 mL)]</p> <p>0.25 mg 群 : S-888711 液剤のプラセボ [1 回あたりの服薬量 5 g (約 5 mL)]</p> <p>3. 投与方法</p> <p>2 mg 群 : 1 日 1 回朝食後に注射用水 240 mL とともに, 14 日間反復経口投与.</p> <p>0.5 mg 群及び 0.25 mg 群 : 1 日 1 回朝食後に 1 回あたりの服薬量を S-888711 溶液調製液 20 mL 及び注射用水 200 mL (100 mL×2 回) とともに, 14 日間反復経口投与.</p> <p>4. ロット番号 (製造番号)</p> <p>S-888711 プラセボ錠 : <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span></p>		
投与期間 : 14 日間		
<p>評価基準：</p> <p>1. 薬物動態の評価</p> <p>S-888711 及びその光学異性体の血漿中薬物濃度測定値及び尿中薬物濃度測定値のうち, 初回投与 (Day 1), 投与 7 日目 (Day 7) 及び投与 14 日目 (Day 14) の血漿中薬物濃度測定値から, 投与群ごと, 被験者ごとに最高血漿中薬物濃度 (C<sub>max</sub>), 最高血漿中薬物濃度到達時間 (T<sub>max</sub>), 血漿中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC<sub>0-24hr</sub> 及び AUC<sub>inf</sub>), 消失相半減期 (t<sub>1/2,24hr</sub> 及び t<sub>1/2,z</sub>), みかけの全身クリアランス (CL/F), 反復投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24hr</sub> の蓄積比 (R<sub>C<sub>max</sub></sub> 及び R<sub>AUC</sub>) 及び尿中排泄率 (Ur 及び Ur<sub>total</sub>) を算出して評価した.</p> <p>2. 安全性の評価</p> <p>下記項目で評価した.</p> <p>1) 自覚症状及び他覚所見</p> <p>2) 有害事象</p> <p>3) 臨床検査値 (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) の治験薬投与前からの異常変動の有無</p> <p>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</p>		
<p>統計手法：</p> <p>1. 薬物動態の解析</p> <p>S-888711 及びその光学異性体の血漿中薬物濃度測定値から, 投与群ごと, 測定時点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. また初回投与 (Day 1), 投与 7 日目 (Day 7) 及び投与 14 日目 (Day 14) の</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：	
<p>S-888711 の血漿中及び尿中薬物濃度測定値から、被験者ごとに薬物動態パラメータを算出した。</p> <p>また、薬物動態パラメータは、投与群ごとに初回投与、Day 7 及び Day 14 の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、必要に応じて分散分析による比較を行った。</p> <p>血漿中濃度推移、尿中排泄率及び薬物動態解析結果等は適宜グラフ化した。</p> <p>2. 安全性の解析</p> <p>1) 有害事象及び副作用</p> <p>投与群ごとに、有害事象及び副作用の発現例数と発現件数を計数し、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。</p> <p>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集計した。</p> <p>2) 臨床検査及び生理学的検査</p> <p>投与群ごとに、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><b>要約—結論</b></p> <p><b>薬物動態の結果：</b></p> <p>健康成人男性に S-888711 の 0.25 mg (液剤)、0.5 mg (液剤)、2 mg (錠剤) を 1 日 1 回朝食後に 14 日間反復経口投与した結果、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24hr</sub> は、初回投与、投与 7 日目及び 14 日目のいずれの時点においても、0.25 mg、0.5 mg 及び 2 mg 投与群の 3 用量間で比例性がみられ、線形性が確認された。t<sub>1/2,24hr</sub> はいずれの時点でも用量に依存せずほぼ同じ値であった。</p> <p>トラフ時の S-888711 の血漿中薬物濃度は、いずれの投与群でも投与 5 日目以降にほぼ定常状態となり、各投与群の初回投与に対する投与 7 日目及び投与 14 日目の C<sub>max</sub> の蓄積比及び AUC<sub>0-24hr</sub> の蓄積比はどちらも約 2 倍であった。</p> <p>以上の結果より、0.25 mg、0.5 mg 及び 2 mg の 1 日 1 回食後反復経口投与時の薬物動態は、用量に比例した血漿中未変化体濃度の増加がみられ、0.25～2 mg の用量範囲で線形性を示すことが確認された。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24hr</sub> の初回投与に対する蓄積比は約 2 倍であった。S-888711 の薬物動態に及ぼす反復投与の影響はないと考えられた。</p> <p>0.25 mg、0.5 mg 及び 2 mg の 1 日 1 回食後反復経口投与では、S-888711 の光学異性体である (+)-S-888711 は定量限界未満だった。尿中への排泄は、S-888711 及び (+)-S-888711 のいずれも</p>		

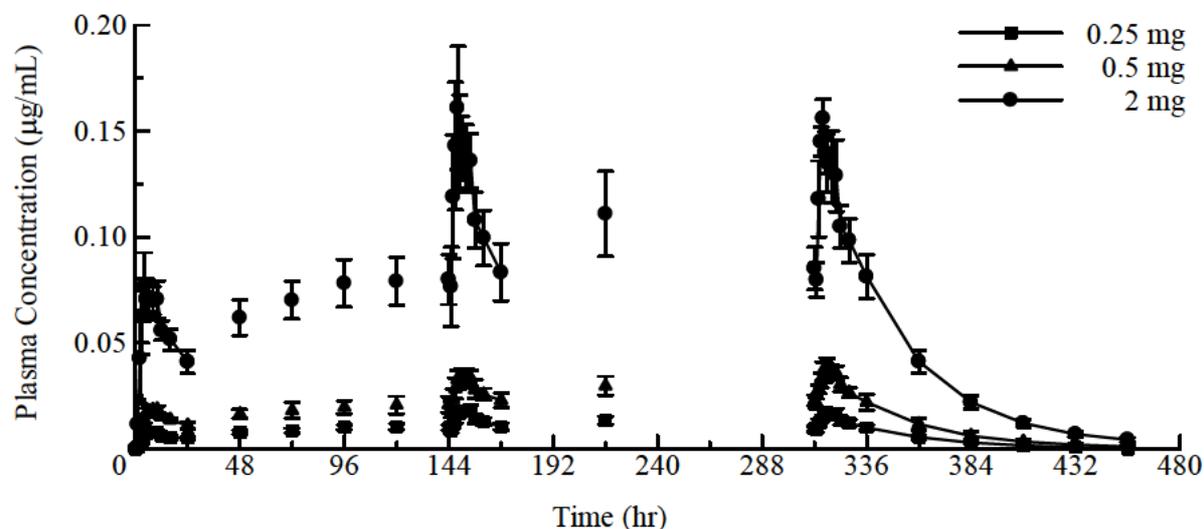
治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	

検出されなかった。

表 S-888711 反復経口投与時の薬物動態学的パラメータ (1日1回食後14日間投与)

投与群	投与時期	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (µg·hr/mL)	t <sub>1/2,24hr</sub> (hr)	R <sub>C<sub>max</sub></sub> <sup>b)</sup>	R <sub>AUC</sub> <sup>b)</sup>
0.25 mg	Day 1	6	0.00848 (6.8)	8.0 (5.0-10.0)	0.135 (8.1)	26.6 (28.0)	-	-
	Day 7	6	0.0197 (5.3)	8.0 (4.0-10.0)	0.333 (11.9)	28.1 (11.3)	2.32 (6.3)	2.47 (7.0)
	Day 14	6	0.0180 (11.7)	6.5 (4.0-10.0)	0.317 (13.0)	30.1 (22.6)	2.12 (10.4)	2.34 (8.7)
0.5 mg	Day 1	5	0.0192 (9.6)	8.0 (5.0-10.0)	0.327 (7.1)	24.7 (26.2)	-	-
	Day 7	5	0.0349 (13.6)	8.0 (5.0-10.0)	0.657 (12.8)	32.0 (34.2)	1.81 (10.1)	2.01 (7.3)
	Day 14	5	0.0389 (13.7)	6.0 (4.0-6.0)	0.703 (10.4)	23.8 (21.2)	2.03 (13.5)	2.15 (7.2)
2 mg	Day 1	6	0.0783 (16.7)	4.0 (4.0-10.0)	1.28 (12.3)	23.1 (19.6)	-	-
	Day 7	6	0.159 (16.6)	4.0 (4.0-10.0)	2.67 (12.6)	27.8 (39.8)	2.03 (7.1)	2.09 (5.7)
	Day 14	5	0.156 (5.7)	4.0 (4.0-4.0)	2.63 (8.1)	29.3 (26.8)	2.11 (7.5)	2.13 (11.0)

幾何平均値 (%変動係数). a) 中央値 (最小値 - 最大値). b) Day 1 に対する C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-24hr</sub> の比.



(平均値±標準偏差. N=6, ただし 0.5 mg 投与群の Day 2 以降と 2 mg 投与群の Day 14 以降は N=5)

図 S-888711 反復経口投与時の平均血漿中未変化体薬物濃度時間推移 (1日1回食後14日間投与)

安全性の結果：

健康成人男性を対象に S-888711 の 2 mg 錠, 0.5 mg 及び 0.25 mg 液剤を 1 日 1 回朝食後に 14 日間反復経口投与した時に発現した有害事象は, S-888711 全投与群 18 例中 10 例に 10 件, プラセボ投与群 6 例中 2 例に 3 件であった. S-888711 投与群のうち, 2 mg 投与群では 6 例中 6 例に 6 件, 0.5 mg 投与群では 6 例中 3 例に 3 件, 0.25 mg 投与群では 6 例中 1 例に 1 件であった. S-888711

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>投与群の有害事象は、すべてが副作用であった。</p> <p>有害事象の内訳は、2 mg 投与群に血小板数増加が6例6件、0.5 mg 投与群に胃腸炎、血小板数増加、血中コルチコトロピン増加が各1例1件、0.25 mg 投与群にALT増加が1例1件であった。プラセボ投与群には節足動物刺傷、ALT増加、AST増加が各1例1件であった。</p> <p>血小板数増加は、本薬の薬理作用によるものと考えられる臨床検査値異常変動であり、S-888711の用量増加に伴って発現頻度が上昇する傾向がみられたが、その他の有害事象についてはS-888711の用量増加に伴う発現頻度の上昇や異常値の変動幅の増大は認められなかった。</p> <p>非臨床試験で認められた副腎皮質に対する毒性所見を検討するために実施した内分泌学的検査では、副腎皮質の機能異常を示唆する変動はみられなかった。</p> <p>また、健康成人を対象とした1～50 mgの単回投与試験 (Protocol No.: 0713M0611) でS-888711投与群に発現した血小板数増加以外の有害事象、C-反応性蛋白増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好酸球百分率増加及び白血球数増加のいずれの有害事象も本試験では発現しなかった。剤形比較及び食事の影響検討試験 (Protocol No.: 0801M0612) で発現した有害事象である皮膚裂傷、白血球数増加、好中球百分率増加、C-反応性蛋白増加及び尿中ウロビリן陽性についても同様に本試験では発現しなかった。</p> <p>発現した有害事象は、すべて軽度と判定された。また、プラセボ投与群の節足動物刺傷は治験期間終了間際に発現したため追跡調査を要したが、その他の有害事象はすべて治験期間中に回復が確認された。死亡、重篤な有害事象はみられず、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。</p> <p>血小板凝集能検査は、個々の被験者の凝集曲線を総合的に検討した結果いずれも正常範囲内であると判定されたが、投与21日目の最大凝集率がS-888711の用量増加に伴って一時的に低下する傾向がみられた。そのため、血小板凝集能を詳細に検討するには、より詳細な凝集能検査を設定する必要があると考えられた。</p> <p>以上の結果より、S-888711の2 mg錠、0.5 mg及び0.25 mg液剤を1日1回朝食後に14日間反復経口投与した時の安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。</p>		
<p><b>結論：</b></p> <p>以上の結果より、0.25 mg、0.5 mg及び2 mgの1日1回食後14日間反復経口投与時の投与7日目及び14日目のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>の初回投与に対する蓄積比は約2倍で、投与5日目に定常状態に達すること、S-888711の反復投与による薬物動態への影響はなく、0.25～2 mgの用量範囲で線形性を示すこと、安全性及び忍容性が良好であることが確認された。</p>		
<p>報告書作成日：2008年12月17日</p>		