



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：	
それぞれ第1～3期のDay 30の検査も兼ねた).		
<b>被験者数：</b> 目標症例数：60例 割付け・投与症例数：60例 QTc 解析対象集団 60例 薬物動態 (PK) 濃度集団 60例 PK パラメータ集団 59例 PK/薬力学 (PD) 解析対象集団 58例 安全性解析対象集団 60例		
<b>診断及び主要な組み入れ基準：</b> 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者。 2) 同意取得時に20歳以上50歳未満の男性又は女性。 3) 体重が50kg以上かつBody mass index (BMI) が18.5以上25.0未満の者。 4) 第1期入院日 (Day -1) から最終投与3ヵ月後までの間、適切な避妊法で避妊することに合意できる者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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ヵ月後までの間、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。</li> <li>● 入院日 (Day -1) から最終投与3ヵ月後までの間、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</li> </ul>		

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>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) 又は外科的手術 (子宮摘出, 両側卵巣摘出など) により不妊であることが文書で確認できる者を除く].</p> <p>5) 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.</p> <p>6) 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/<math>\mu</math>L 以下の者.</p>		
<p>2. 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) スクリーニング時又は第 1 期入院日 (Day -1) の妊娠検査で陽性と判明した者 (女性のみ).</li> <li>2) 授乳中の者 (女性のみ).</li> <li>3) 心疾患の既往を有する者, あるいは QT 間隔延長の既往のある者.</li> <li>4) QT 延長症候群の家族歴のある者.</li> <li>5) 電解質異常の既往のある者.</li> <li>6) 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.</li> <li>7) 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, その他临床上重要な疾患, 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相当と判断した者.</li> <li>8) 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.</li> <li>9) 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).</li> <li>10) 出血傾向が認められる者.</li> <li>11) スクリーニング時の拡張期血圧が 60 mmHg 以下若しくは 90 mmHg 以上の者, 又は収縮期血圧が 100 mmHg 以下若しくは 140 mmHg 以上の者.</li> <li>12) スクリーニング時又は第 1 期入院日 (Day -1) の心電図検査で, QTcF が 450 msec 超, 又は仰臥位で 10 分間安静後の心拍数が 50~95 bpm の範囲外である者.</li> <li>13) スクリーニング時又は第 1 期入院日 (Day -1) の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.</li> <li>14) 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.</li> <li>15) 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.</li> <li>16) 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</li> </ol>		

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>(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>17) スクリーニング実施前 4 週間以内に以下の薬剤又はサプリメントを服薬した者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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, 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)]</li> <li>● 血小板数を低下させる薬剤 (キニジン, バルプロ酸等)</li> <li>● 造血薬 (エポエチンアルファ等)</li> <li>● 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</li> </ul> <p>18) 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>19) 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>20) 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>21) アルコール依存又は薬物依存の既往を有する者。</p> <p>22) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者。</p> <p>23) 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>24) 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>25) 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>26) 以前に S-888711 又は TPO 受容体アゴニストを投与されたことがある者。</p> <p>27) 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。</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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● S-888711 の 6 mg 群 : S-888711 の 3 mg 錠 2 錠と S-888711 のプラセボ錠 6 錠</li> <li>● S-888711 の 24 mg 群 : S-888711 の 3 mg 錠 8 錠</li> </ul> <p>3. 投与方法</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：	
空腹時単回経口投与		
4. ロット番号 (製造番号) S-888711 の 3 mg 錠： ██████████		
対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号：		
1. 対照薬 S-888711 のプラセボ錠		
2. 用量 ● S-888711 のプラセボ群：S-888711 のプラセボ錠 8 錠		
3. 投与方法 空腹時単回経口投与		
4. ロット番号 (製造番号) S-888711 のプラセボ錠： ██████████		
対照薬, 用量及び投与方法：		
1. 対照薬 実施医療機関で処方するモキシフロキサシン 400 mg 錠		
2. 用量 ● モキシフロキサシン群：モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠		
3. 投与方法 空腹時単回経口投与		
投与期間：1 日間 (4 期クロスオーバーのため, 1 人あたり 4 日)		
評価基準：		
1. Continuous 心電図 (ECG) の評価		
1) QTc データ		
各測定時点におけるベースラインからの QTcF 変化量のプラセボ群に対する差		
各測定時点におけるベースラインからの QTcB 変化量のプラセボ群に対する差		
各測定時点におけるベースラインからの QTcF 変化量及び各測定時点における QTcF		
各測定時点におけるベースラインからの QTcB 変化量及び各測定時点における QTcB		
2) その他のパラメータ, T 波の形態異常や U 波の出現率等		
2. 薬物動態の評価		
血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ [最高血漿中薬物濃度 (C <sub>max</sub> ), 最高血漿中薬物濃度到		

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>達時間 (<math>T_{max}</math>), 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 (<math>AUC_{0-last}</math>)]].</p> <p>3. 安全性の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象及び副作用</li> <li>バイタルサイン, 臨床検査値, Safety ECG</li> </ul> <p>有害事象は, 同意取得時から事後観察 (又は中止時) までに発現した有害事象を調査した. 自覚症状・他覚所見を観察し, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査), バイタルサイン, 心電図を行い, 有害事象発現の有無を評価した. 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 (treatment-emergent adverse event, TEAE) として取り扱った. 治験薬との因果関係は, 関連なし, 関連あるかもしれない, おそらく関連あり, 明らかに関連ありの4段階で判定した. 関連なし以外に判定された TEAE を副作用とした.</p>		
<p>統計手法：</p> <p>1. Continuous ECG の解析</p> <p>1) QTc データの解析</p> <p>ベースラインからの QTcF 変化量を応答変数とし, 投与群, 時期, 評価時点, 時期と評価時点の交互作用, 投与群と評価時点の交互作用を固定効果, ベースライン値を共変量, 被験者を変量効果とする線形混合効果モデルをあてはめた. このモデルのもとで, S-888711 6 mg 群, S-888711 24 mg 群及びモキシフロキサシン群のそれぞれについて, プラセボ群に対する QTcF 変化量の差の両側 90%信頼区間を評価時点別に算出した. 主要解析は, 信頼区間の上限が 10 msec を超えないことを指標とする, S-888711 の QT 延長作用の評価とした. QTcB 変化量についても同様の解析を行った.</p> <p>投与群ごとに, 以下の基準に該当する被験者数を要約した. QTcB についても同様の解析を行った.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインからの QTcF 変化量が 30 msec 超</li> <li>ベースラインからの QTcF 変化量が 60 msec 超</li> <li>QTcF が 450 msec 超</li> <li>QTcF が 480 msec 超</li> <li>QTcF が 500 msec 超</li> </ul>		

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>2) その他のパラメータの解析</p> <p>心拍数, PR 間隔, QRS 間隔, RR 間隔, QT 間隔について, 観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を求めた. 臨床所見については, 観測時点別に評価カテゴリーに分類した. また, T 波の形態異常, U 波の出現率についても要約した.</p> <p>2. 薬物動態の解析</p> <p>血漿中 S-888711 濃度及び血漿中モキシフロキサシン濃度を投与群ごと, 測定時点ごとに集計し, 血漿中濃度時間推移をグラフ化した. また, 血漿中 S-888711 濃度測定値からモデルに依存しない方法により, 被験者ごとに薬物動態パラメータを算出した. 血漿中 S-888711 濃度とプラセボ群に対するベースラインからの QTcF 変化量の差との相関関係を評価した.</p> <p>3. 安全性の解析</p> <p>1) 有害事象及び副作用の発現率</p> <p>有害事象を 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, TEAE を安全性の解析に用いた. TEAE の発現例数と発現件数を計数し, 発現率とその 95%信頼区間を, 投与群ごとに算出した. 発現率は, 安全性解析対象集団に占め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. また, 治験中の TEAE による死亡例, 重篤な TEAE, 重要な TEAE, 投与中止に至った TEAE, 副作用, 重篤な副作用, 重要な副作用, 投与中止に至った副作用についても同様の集計を行った.</p> <p>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, 重症度別に要約した.</p> <p>治験薬又はモキシフロキサシンの初回投与前に出現した有害事象を含めて, すべての有害事象を一覧表に示した.</p> <p>2) 臨床検査, バイタルサイン, Safety ECG</p> <p>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. 定性的臨床検査データについては, 観測時点別に検査カテゴリーに分類した. Safety ECG の臨床所見については, 観測時点別に評価カテゴリーに分類した.</p>		
<p><b>要約－結論</b></p> <p>薬力学及び薬物動態の結果：</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>S-888711 の 6 mg 群及び 24 mg 群では、いずれの評価時点でも QTcF 変化量のプラセボ群との差 (調整平均値) は 3 msec 以下かつ両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 以下であり、ICH ガイドラインが定める QT/QTc 評価試験陰性の基準に合致したことから、S-888711 6 mg 及び 24 mg の単回投与は QT 間隔に影響を与えないことが示されたと判断した。また、S-888711 の 6 mg 群と 24 mg 群との間に差はみられなかった。モキシフロキサシン群では、いずれの評価時点でも QTcF 変化量のプラセボ群との差 (調整平均値) は 5 msec 超かつ両側 90%信頼区間の下限が 0 msec を超えており、有意な延長が確認された。よって、本治験の分析感度が適切であることが確認された。</p> <p>また、ベースラインからの QTcF 変化量が 30 msec 超に該当した被験者はみられなかった。QTcF が 450 msec 超に該当した被験者が、S-888711 24 mg 群に 1/57 例 (1.8%)、モキシフロキサシン群に 4/57 例 (7.0%) みられたが、480 msec 超に該当した被験者はみられなかった。</p> <p><math>\Delta\Delta</math>QTcF と S-888711 の血漿中濃度との間に明確な関係はみられず、PK/PD モデル解析の結果からも、<math>\Delta\Delta</math>QTcF と濃度との関係に対して推定した傾きは有意なものではなかった。また、<math>C_{max}</math> で予測される <math>\Delta\Delta</math>QTcF の平均の 90%信頼区間の上限は 10 msec 以下であった。</p>		
<p><b>安全性の結果：</b></p> <p>1) TEAE は 60 例中 23 例 (38.3%) に 43 件発現し、S-888711 6 mg 群の 59 例中 9 例 (15.3%) に 13 件、S-888711 24 mg 群の 57 例中 12 例 (21.1%) に 14 件、モキシフロキサシン群の 57 例中 8 例 (14.0%) に 9 件、プラセボ群の 59 例中 5 例 (8.5%) に 7 件であった。</p> <p>2) 副作用は 60 例中 11 例 (18.3%) に 12 件発現し、S-888711 6 mg 群の 59 例中 2 例 (3.4%) に 2 件、S-888711 24 mg 群の 57 例中 8 例 (14.0%) に 8 件、モキシフロキサシン群の 57 例中 1 例 (1.8%) に 1 件、プラセボ群の 59 例中 1 例 (1.7%) に 1 件であった。</p> <p>3) 有害事象はいずれも軽度又は中等度であったが、副作用はすべて軽度であった。死亡、重篤な有害事象、高度な有害事象及び治験薬投与中止の原因となった有害事象はなかった。</p> <p>4) S-888711 のいずれかの群に 2 例以上発現した有害事象は、血小板数増加 (S-888711 24 mg 群 8 例)、<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (S-888711 6 mg 群 2 例、24 mg 群 1 例)、血中ビリルビン増加 (S-888711 6 mg 群 2 例、24 mg 群 2 例、モキシフロキサシン群 1 例、プラセボ群 2 例) 及び上気道の炎症 (S-888711 6 mg 群 3 例、モキシフロキサシン群 1 例) であった。このうち、S-888711 24 mg 群の 8 例にみられた血小板数増加以外はいずれも治験薬との因果関係が否定された。</p> <p>5) 臨床検査値では、血小板数増加、<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び血中ビリルビン増加が有害事象とされたが、いずれも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。</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：	
6) バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要な異常変動は認められなかった。		
<b>結論：</b> S-888711 6 mg 及び 24 mg の健康成人に対する単回投与は QT 間隔に影響を与えないことが示されたと判断した。また、S-888711 の 6 mg 及び 24 mg を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。		
報告書作成日：2014年10月29日		