

ト . 臨床試験

	頁
総括	309
1 . 臨床試験成績	318
1) 第一相試験	318
(1) 2時間の静脈内持続投与試験	318
(2) 5分間の静脈内投与試験	339
2) 前期第一相試験(重症感染症に伴う肺障害)	
パイロット試験	356
3) 後期第一相試験(全身性炎症反応症候群に伴う肺障害)	
用量設定試験	391
4) 第二相試験(全身性炎症反応症候群に伴う肺障害)	
(1) 二重盲検比較試験	435
(2) ARDS Network の試験方法に準拠した試験	531
5) 一般臨床試験(全身性炎症反応症候群に伴う肺障害)	582
(1) 一般臨床試験	582
(2) 一般臨床試験	611
(3) 一般臨床試験	623
6) 臨床薬理試験(全身性炎症反応症候群に伴う肺障害)	
臨床薬理試験	639
7) 特発性間質性肺炎の急性増悪	670
(1) 第一相試験(特発性間質性肺炎の急性増悪)	
用量設定試験	670
(2) 第二相試験(特発性間質性肺炎の急性増悪)	
一般臨床試験	678
2 . 臨床試験成績のまとめ	689
1) 臨床試験判定症例数	689
2) 有効性のまとめ	689
3) 安全性のまとめ	690
(1) 全身性炎症反応症候群に伴う肺障害(重症感染症を含む)	690
(2) 特発性間質性肺炎の急性増悪	691
(3) 全症例	691

3 . 効能・効果 , 用法・用量 , 使用上の注意(案)及びその設定根拠	711
1) 効能・効果及びその設定根拠	711
2) 用法・用量及びその設定根拠	712
3) 使用上の注意(案)及びその設定根拠	716

略号一覧表

SIRS	: 全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
ARDS	: 急性呼吸促迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome)
IIP	: 特発性間質性肺炎 (Idiopathic Interstitial Pneumonia)
PaO ₂	: 動脈血酸素分圧
A-aDO ₂	: 肺胞気動脈血酸素分圧較差
F _i O ₂	: 吸入気酸素濃度
PaO ₂ /F _i O ₂	: 動脈血酸素分圧・吸入気酸素濃度比
PEEP	: 呼気終末陽圧 (Positive End Expiratory Pressure)
BALF	: 気管支肺胞洗浄液 (Bronchoalveolar Lavage Fluid)

ト. 臨床試験

総括

表ト-1 臨床試験一覧表

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与時間	投与期間	代表施設名及び施設数	治験期間
第相試験	静脈内持続投与試験	オーブン	健常人	1群： 2~6例	0.1, 0.2, 0.5, 1.0 (mg/kg/hr)	2時間	単回 および 反復 (3日間)	1施設	~
	静脈内投与試験	オーブン	健常人	1群： 2~5例	0.2, 0.5, 1.0 (mg/kg)	5分	単回 および 反復 (3日間)	1施設	~
前期第相試験	ハロット試験	オーブン	重症感染症患者	20例	0.1, 0.2 (mg/kg/hr) 0.5 (mg/kg)	24 時間/日 および 5分/回	3日 ~ 7日	4施設	~
後期第相試験	用量設定試験	二重盲検	SIRSに伴う肺障害患者	L:60例 M:62例 H:57例	0.01, 0.05, 0.20 (mg/kg/hr)	24 時間/日	5日	41施設	~
第相比較試験	比較試験	二重盲検	SIRSに伴う肺障害患者	L:114例 H:116例	0.004, 0.200 (mg/kg/hr)	24 時間/日	14日	61施設	~
第相試験	ARDS Networkの試験方法に準拠した試験	オーブン	SIRSに伴う肺障害患者	20例	0.20 (mg/kg/hr)	24 時間/日	14日	10施設	~

表ト-1 臨床試験一覧表(つづき)

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与時間	投与期間	代表施設名及び施設数	治験期間	
一般臨床試験	一般臨床試験	オープン	SIRSに伴う肺障害患者	45例	0.20 (mg/kg/hr)	24 時間/日	14日	10施設	~	
	一般臨床試験	オープン	SIRSに伴う肺障害患者	5例	0.20 (mg/kg/hr)	24 時間/日	14日	1施設	~	
	一般臨床試験	オープン	SIRSに伴う肺障害患者	10例	0.30 (mg/kg/hr)	24 時間/日	14日	5施設	~	
臨床薬理試験	臨床薬理試験	オープン	SIRSに伴う肺障害患者	8例	0.20 (mg/kg/hr)	24 時間/日	14日	1施設	~	
第相試験	用量設定試験	二重盲検	IIP患者	P:28例 L:28例 H:28例	プロセボ、 0.05, 0.20 (mg/kg/hr)	24 時間/日	14日	32施設	~	
第相試験	一般臨床試験	オープン	IIP患者	34例	0.20 (mg/kg/hr)	24 時間/日	28日	23施設	~	

1) : IIP の第相試験および第相一般臨床試験は、今回申請した効能・効果から削除したため、参考資料とした。

ONO-5046・Na の全身性炎症反応症候群 (SIRS) に伴う急性肺障害に対する臨床的有用性を以下に示す各試験方法に基づき検討した。

・第 相試験

健常成人男子における忍容性および薬物動態の検討では、薬効薬理試験および毒性試験の成績を考慮して、2 時間の静脈内持続投与試験を 年 月より実施し、引き続き臨床的により簡便な投与法である 5 分間の静脈内投与試験を行った。

(1) 2 時間の静脈内持続投与試験

単回予備試験の投与量は 1 時間当たり 0.1, 0.2, 0.5 および 1.0mg/kg を 2 時間静脈内持続投与し、安全性上問題ないことを確認後、単回本格試験を実施した。単回本格試験は 1 時間当たり 0.5 および 1.0mg/kg を 2 時間静脈内持続投与し、反復投与試験は 1 回 1 時間当たり 0.5mg/kg を 2 時間、12 時間毎に 3 日間計 5 回静脈内持続投与した。

自覚症状として、単回本格試験の 1.0mg/kg において投与終了 7~8 時間後に「軽度な頭痛」が 6 例中 2 例に見られたが、翌日には消失した。発現時期および問診から ONO-5046・Na との関連性は否定された。その他の自覚症状、他覚所見、心電図、眼底所見および臨床検査では、臨床上特に問題となるものはなかった。

血漿中未変化体濃度は 2 時間の静脈内持続投与において定常に達せず、18 時間以上で定常状態に達することが推定された。単回の予備および本格試験では血漿中未変化体並びに代謝物の AUC および C_{2hr} は用量依存的に増加し、線形性が確認された。本格試験での未変化体の最終消失相の半減期は 6~7 時間であり、0.5~1.0mg/kg/hr の用量では一定であった。また、投与開始から 24 時間後までの尿中排泄率は 80% 以上であり、尿中に未変化体は検出されなかった。反復投与試験として 1 回 2 時間投与を 1 日 2 回行った。反復投与期間中の C_{2hr} は 11.365~13.080μg/mL の範囲でほぼ一定であり、蓄積性はなかった。

単回本格試験および反復投与試験において、血漿中の全血活性化好中球エラスターーゼ活性を有意に抑制した。

(2) 5 分間の静脈内投与試験

静脈内持続投与試験の結果、投与終了後初期の消失相の半減期はラットの約 10 分、イヌの約 6 分に比較してヒトでは約 2 時間と長く、静脈内持続投与以外の投与方法として 5 分間の静脈内投与試験を 年 月より行った。

単回予備試験は 0.2 および 0.5mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与した。単回本格試験は 0.5 および 1.0mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与した。反復投与試験は 1 回につき 1.0mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与し、12 時間毎に 3 日間計 5 回投与した。

自覚症状として反復投与試験の初回投与時に「中等度の頭痛」が 1 例に見られたが、鎮痛剤を内服し、

速やかに消失した。ONO-5046-Naとの関連性は不明とされた。その他の自覚症状、他覚所見、心電図、眼底所見および臨床検査では臨床上特に問題となるものはなかった。

血漿中未変化体濃度は投与終了直後 Cmax に達し、単回の予備および本格試験では血漿中未変化体並びに代謝物 M-1 の AUC および Cmax は用量依存的に増加し、線形性が確認された。未変化体の最終消失相の半減期は 3~4 時間であり、いずれの用量においても一定であった。また、投与開始から 24 時間後までの排泄率は 80% 以上であり、尿中には未変化体は検出されなかった。反復投与試験の Cmax は投与 1, 5 回目で変化なく、単回本格試験の成績とほぼ一致し、蓄積性はなかった。

単回本格試験および反復投与試験において、血漿中の全血活性化好中球エラスター活性を有意に抑制した。

以上、健常人において ONO-5046-Na は安全性に問題なく静脈内持続投与および静脈内投与が可能であると判断した。静脈内持続投与では 18 時間以上で定常状態に達することが推定された。なお、本剤での治療効果を得るために、持続的な静脈内投与が必要か、短時間の静脈内投与でよいのかは、この時点では明確でなく、前期第 1 相試験に移行した。

・第 1 相試験

第 1 相試験では 2 つの試験を行った。

(1) 前期第 1 相試験（重症感染症に伴う肺障害）

重症感染症に伴う肺障害患者を対象に、安全性および有効性の検討を目的として 年 月より実施した。なお、血漿中薬物濃度を参考までに測定した。

24 時間の静脈内持続投与と 5 分間の静脈内投与を行った。静脈内持続投与の投与量は定常状態の血漿中未変化体濃度が前相の 1 時間当たり 0.5mg/kg の C_{2hr} に達すると想定される 0.2mg/kg とその 1/2 量の 0.1mg/kg を用いた。5 分間の静脈内投与の投与量は 0.5mg/kg を用いた。投与期間は静脈内持続投与ではまず 3 日間（以下、0.1mg/kg : A 群、0.2mg/kg : B 群と略す）の忍容性を確認した後、7 日間（以下、0.2mg/kg : D 群と略す）に延長した。5 分間の静脈内投与では 12 時間毎に 3 日間計 6 回投与（以下、C 群と略す）した。

総症例数は 20 例で、A 群 5 例、B 群 5 例、C 群 3 例および D 群 7 例であった。

24 時間の静脈内持続投与において、血漿中未変化体濃度は投与開始 24 時間後に定常状態に達し、7 日間投与においても蓄積性は認められなかった。D 群の血漿中未変化体濃度は基礎実験での有効血漿中濃度に達した。

ONO-5046-Na の主代謝臓器である肝臓の障害を合併した症例と非合併症例とで血漿中未変化体濃度に違いはなかった。また、ONO-5046-Na の蛋白結合率は 96.4~99.6% と高く、併用されうる薬剤の中で蛋白結合率が 98.4% のセフピラミドナトリウム併用症例、非併用症例で血漿中未変化体濃度を比較したが両者に違いはなく、基礎検討と同様の結果であった。

静脈内持続投与での全般改善度の「改善」以上の症例は 13 例中 9 例で、その内訳は A 群 4 例中 3 例、

B群3例中1例およびD群6例中5例であった。肺機能検査所見ではPEEPは投与前に実施された8例中5例で低下し、PaO₂/FiO₂は300以下の肺障害症例10例中9例で上昇し、さらにFiO₂は投与前に酸素吸入を受けていた12例中11例で低下した。

副作用は、D群の1例で軽度な「代謝性アシドーシス」を認めたが、特に処置することなく当日中に消失した。臨床検査値の異常変動のうち、ONO-5046・Naとの関連性が否定できないものは20例中3例4件（桿状核低下、LDH・ALP上昇、γ-GTP上昇）であった。いずれも特に臨床上問題となる変動ではなかった。

以上、ONO-5046・Naは重症感染症に伴う肺障害患者に対し、臨床上特に問題となる副作用は認めなかつた。また、血漿中未変化体濃度は投与24時間後に定常状態に達し、肺機能に対する有効性が示唆された。

(2) 後期第 相試験 (SIRSに伴う肺障害)

後期第 相試験はSIRSに伴う肺障害患者を対象に、有効性、安全性および至適投与量の設定を目的として、多施設二重盲検法により 年 月より実施した。

1時間当たりの投与量は0.01mg/kg, 0.05mg/kg, 0.20mg/kgの3用量（以下、それぞれL群、M群、H群と略す）とし、5日間静脈内持続投与した。総症例数は179例で、この内解析対象症例は175例（L群59例、M群61例、H群55例）であった。

全般改善度は「中等度改善」以上の改善率で、L群42.1%（24/57例）、M群46.6%（27/58例）およびH群54.7%（29/53例）であり、用量依存性は認められなかつたが、H群の改善率が約10%高かった。背景別全般改善度では、投与前の障害臓器数が肺を含め3臓器以下の症例の改善率はL群38.5%（15/39例）、M群44.4%（16/36例）およびH群63.2%（24/38例）となり、用量依存性が認められた（Cochran-Armitage傾向検定：p=0.0122）。

肺障害スコアーより肺機能検査所見では、3臓器以下の症例において群内比較で4項目肺障害スコアー、PEEP、PaO₂/FiO₂およびA-aDO₂が、投与前に比較して、H群で有意に改善した。

有用度は「有用」以上の有用率で、L群42.1%（24/57例）、M群43.1%（25/58例）およびH群56.6%（30/53例）であり、用量依存性が認められた（Cochran-Armitage傾向検定：p=0.0470）。

投与開始から30日間の生存率はL群61.4%（35/57例）、M群65.5%（38/58例）およびH群66.0%（35/53例）で、用量依存性は認められなかつたが、呼吸不全のみを死因とした死亡率はL群17.5%（10/57例）、M群6.9%（4/58例）およびH群5.7%（3/53例）で用量依存性が認められた（Cochran-Armitage傾向検定：p=0.0483）。

概括安全度は「安全である」の安全率がL群96.6%（57/59例）、M群95.1%（58/61例）およびH群92.7%（51/55例）で用量依存性は認められなかつた。なお、副作用発現率はL群3.4%（2/59例）、M群3.3%（2/61例）およびH群7.3%（4/55例）で用量依存性は認められなかつた。副作用の内訳は肝機能異常がL群2例2件、M群2例2件、H群4例5件、好酸球増加がL群1例1件、貧血がM群1例1件であった。重篤な副作用はなかつた。

以上、ONO-5046・NaはSIRSに伴う肺障害患者の中でも、投与前の障害臓器数が肺を含め3臓器以下

の症例において、用量に依存した肺機能の改善効果が見られた。また、ONO-5046-Na の投与量は 1 時間当たり 0.20mg/kg が至適と考えられ、安全に使用されうる薬剤であると結論した。

・第 相試験

第 相試験は二重盲検比較試験、ARDS Network の試験方法に準拠した試験および 3 つの一般臨床試験の計 5 試験を行った。

(1) 二重盲検比較試験 (SIRS に伴う肺障害)

SIRS に伴う肺障害患者を対象に、有効性、安全性および有用性の検証を目的として、低用量群を対照として、多施設二重盲検試験を 年 月より実施した。

1 時間当たりの投与量は 0.20mg/kg および 0.004mg/kg の 2 用量（以下、それぞれ H 群、L 群と略す）とし、14 日間静脈内持続投与した。投与量および投与期間の設定の経緯は資料 P.428～P.432 に示した。総症例数は 230 例で、この内全般改善度採用症例は 221 例（H 群 113 例、L 群 108 例）であった。背景の分布（SIRS の原因、心障害、肝障害）に偏りが見られたが、補正後の成績は補正前と同様であった。全般改善度は「著明改善」が H 群 53.1%（60/113 例）、L 群 32.4%（35/108 例）、「中等度改善」以上が H 群 71.7%（81/113 例）、L 群 55.6%（60/108 例）で、H 群の分布が L 群に比較して有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：p=0.0030）。投与終了時の肺機能改善度は「著明改善」が H 群 53.1%（60/113 例）、L 群 38.0%（41/108 例）、「中等度改善」以上が H 群 69.0%（78/113 例）、L 群 60.2%（65/108 例）で、H 群の分布が L 群に比較して有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：p=0.0297）。肺機能検査所見および肺障害スコアのうち、3 項目および 4 項目肺障害スコア、PEEP、胸部 X 線所見スコア、 F_1O_2 、A-aDO₂ で、H 群が L 群と比較して有意に優れていた（それぞれ GSK 接近法を用いた回帰分析：p=0.0006, p=0.0138, 分散分析：p=0.0362, GSK 接近法を用いた回帰分析：p=0.0226, 分散分析：p=0.0077, p=0.0029）。投与終了時に肺障害スコアを 0 点に改善し、正常域に回復した症例の割合は L 群 12.0%（13/108 例）、H 群 24.8%（28/113 例）であり、L 群に比べ、H 群に有意に多かった（Fisher の直接確率検定：p=0.0113）。

人工呼吸器の離脱率の推移は投与開始から 30 日間で両群間に有意差はなかった（一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0636）。なお、投与開始から 15 日間で比較した場合は H 群が L 群に比し有意に優れていた（一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0400）。なお、H 群は 11 日後、L 群は 19 日後にそれぞれ 50% の症例が人工呼吸器から離脱した。

集中治療室からの退出率の推移は投与開始から 30 日間で H 群が L 群に比較して有意に優れていた（一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0495）。H 群は 16.5 日後、L 群は 29 日後にそれぞれ 50% の症例が集中治療室から退出した。

有用度は「極めて有用」が H 群 42.5%（48/113 例）、L 群 22.2%（24/108 例）、「有用」以上が H 群 69.9%（79/113 例）、L 群 50.9%（55/108 例）で、H 群の分布が L 群に比較して有意に優れていた（Wilcoxon 符号付順位和検定：p=0.0010）。

概括安全度は「安全である」の安全率が H 群 83.2% (94/113 例) , L 群 72.5% (79/109 例) で , 両群間の分布に有意な差がなかった(Wilcoxon 順位和検定 : $p=0.0767$). なお , 副作用発現率は H 群 18.6% (21/113 例) , L 群 31.2% (34/109 例) で , L 群が H 群に比較して有意に高かった (Fisher の直接確率検定 : $p=0.0427$) .

ONO-5046·Na は SIRS に伴う肺障害に対し , 肺機能の改善効果を示し , 集中治療室の滞在期間を短縮した . また , 肺障害スコアを 0 点に改善し , 正常域に回復させた患者の割合が多かった . 以上のことから , ONO-5046·Na は新規の急性肺障害の治療薬になることが示された .

(2) ARDS Network の試験方法に準拠した試験 (SIRS に伴う肺障害)

先に示した一連の試験成績を基に , 1997 年 10 月 29 日に注射用エラスパール 100 の製造承認申請を行った . その結果 , 調査会(1999 年 10 月 25 日開催)において提示された調査会見解を踏まえ , 可能な限り ARDS Network の試験方法に準拠して対象患者を明確にし , 人工呼吸器の離脱基準を予め設定し , VFD を主評価項目とした小規模非盲検であっても確實に解釈のできる質の高い追加臨床試験を実施することとした . 本試験は先に実施した第 相二重盲検比較試験あるいは ARDS Network が実施した 2 試験^{1) 2)}と比較考察することで , 国際的な試験方法における本剤の有効性の検証を行うこととした .

本試験は 14 施設で 年 月より実施し , 用法・用量は第 相二重盲検比較試験で有効性が示された至適用量 (1 時間当たり 0.2mg/kg の 1 用量) での 14 日間静脈内持続投与とした . なお , 以下の比較考察は , 先に実施した第 相二重盲検比較試験のうち , 本試験の選択・除外基準を満たす対象集団での成績を用いた .

実施症例数は 20 例であり , 人工呼吸器の離脱基準に際しては , 予め設定した Ventilator free days(VFD ; 28 日間の評価期間のうち , 人工呼吸器を装着しなかった日数) は平均 ± 標準偏差で 14.3 ± 8.6 日 , 中央値で 19.0 日であった . この追加試験で得られた VFD は , 先に実施した第 相二重盲検比較試験の至適用量群うち , 追加臨床試験の選択・除外基準を満たす対象集団の 13.1 ± 10.9 日 , 中央値 18.5 日と同程度の成績であり , 低用量群の 10.7 ± 10.8 日 , 中央値 8.0 日を上回る成績であった . さらに , 最近実施された ARDS Network の試験 A¹⁾におけるプラセボ群の VFD の中央値 9 日 , および試験 B²⁾における対照群(Traditional tidal volume 群) の VFD の平均値 ± 標準偏差 10.7 ± 10.8 日を上回る成績であった . 肺機能改善度 , 転帰などの副次的な項目も第 相二重盲検比較試験の至適用量群に劣らない , 選色のない結果であった . これらのことから , 国際的な ARDS Network の基準で実施した本試験において本剤は全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に有効性を発揮することが示された .

(3) 一般臨床試験 (SIRS に伴う肺障害)

一般臨床試験 は SIRS に伴う肺障害患者を対象に , 肺機能の改善効果とともに血漿中エラスター γ 値 , 炎症性サイトカインの推移 , 結合組織の分解に対する影響を検討する目的で 年 月より実施した . 1 時間当たりの投与量は 0.20mg/kg で , 14 日間静脈内持続投与した .

全般改善度は改善率で , 79.5% (35/44 例) であった . 終了時の肺機能改善度は改善率で , 81.8% (36/44

例)であった。投与 5 日後、10 日後および 14 日後の肺機能改善度は改善率で、それぞれ 54.5% (24/44 例)、73.8% (31/42 例) および 83.3% (35/42 例) と経日的に上昇した。

結合組織の分解の指標であるフィプロネクチン、7S コラーゲンなどについて測定した結果、本剤投与により、7S コラーゲン、IL-8 は「中等度改善」以上の症例、「人工呼吸器離脱」の症例、生存例で、いずれも改善していた。

以上のことから、ONO-5046・Na の肺機能改善効果には結合組織の分解抑制が関与していると推察された。

一般臨床試験 は SIRS に伴う肺障害患者を対象に、SIRS 患者で最近頻用されてきた血液浄化法との併用療法での血漿中未変化体濃度への影響を検討する目的で、 年 月より実施した。1 時間当たりの投与量は 0.20mg/kg で、14 日間静脈内持続投与した。血液浄化法の併用療法において血漿中未変化体濃度に影響は認められなかった。

一般臨床試験 は SIRS に伴う肺障害患者を対象に、至適投与量として設定された 1 時間当たり 0.20mg/kg 以上の用量での有効性、安全性および血漿中未変化体濃度の推移を検討する目的で、 年 月より実施した。1 時間当たりの投与量は 0.30mg/kg で、14 日間静脈内持続投与した。副作用は全 10 例中 3 例に見られ、その内容は「心室性頻脈と心室細動」、「GOT、GPT および γ -GTP の上昇」、「GOT の上昇」が各 1 例ずつであった。血漿中未変化体濃度は投与 1 日後より定常状態に達し、至適投与量として設定された 0.20mg/kg の約 1.5 倍であった。

・臨床薬理試験

臨床薬理試験は SIRS に伴う肺障害患者を対象に、エラスターーゼ、炎症性サイトカインおよび結合組織の分解に対する影響を気管支肺胞洗浄液 (Bronchoalveolar Lavage Fluid; 以下、BALF と略す) および血漿を用いて検討することを目的に、 年 月より実施した。1 時間当たりの投与量は 0.20mg/kg で、14 日間静脈内持続投与した。

SIRS に伴う肺障害時に BALF 中では、好中球の浸潤および蛋白質の漏出とともにエラスターーゼ値、エラスターーゼ活性、炎症性サイトカイン、7S コラーゲンを認めた。BALF 中のエラスターーゼ値およびエラスターーゼ活性は血漿中に比較してそれぞれ約 8.5 倍、約 1000 倍高かった。

投与 5 日後までの推移で、BALF 中の好中球数は有意に低下した (GSK 接近法を用いた回帰分析: $p=0.0446$)。また、BALF 中の蛋白質は投与 5 日後、6 例中 4 例で低下し、肺血管透過性亢進の抑制が見られた。エラスターーゼ活性は血漿中で検出された全 4 例で低下した。

血漿中未変化体濃度は、投与 1 日後より定常化した。また、BALF 中にも未変化体が検出され、肺局所への移行が認められた。

以上、ONO-5046・Na の投与前に比べ、投与後の BALF 中好中球の浸潤の抑制がみられ、基礎の有効性薬理試験の結果を勘案すると、ONO-5046・Na の肺機能改善は肺への好中球数集積に対する抑制効果も作用機序の一端を担っている可能性が推察された。

<参考資料>

IIP の急性増悪に伴う急性肺障害については審査を踏まえ，申請の効能・効果から削除した。以下に，参考として安全性についてまとめた。

・第 相試験 (IIP の急性増悪)

上記の SIRS に伴う肺障害と類似の病態を呈する IIP の急性増悪患者を対象に，有効性，安全性および至適投与量の設定を目的とし，多施設二重盲検試験を 年 月より実施した。1 時間当たりの投与量は 0.05mg/kg, 0.20mg/kg (以下，それぞれ L 群，H 群と略す) の 2 用量を設定し，プラセボ (以下，P 群と略す)との比較を行った。投与期間は 14 日間とし静脈内持続投与した。総症例数は 84 例で，解析対象症例は 78 例 (P 群 27 例，L 群 26 例，H 群 25 例) であった。

安全率は「安全である」が P 群 81.5% (22/27 例)，L 群 80.8% (21/26 例)，H 群 88.0% (22/25 例) で用量依存性は認められなかった。副作用は P 群 2 例 2 件，L 群 2 例 2 件で，H 群では見られなかった。副作用発現率は P 群 7.4%，L 群 7.7% で 3 群間に差はなかった。L 群の副作用の内訳は多尿と蕁麻疹であり，多尿は糖尿病による浸透圧利尿の可能性が考えられた。蕁麻疹はハイドロキシジンおよびクロタミトンで処置され，投与は継続され発現 16 日後に消失した。

・一般臨床試験 (IIP の急性増悪)

一般臨床試験は IIP の急性増悪患者を対象に，血液ガス所見に対する改善効果とともに呼吸困難などの呼吸器症状への影響の有無を検討する目的で， 年 月より実施した。1 時間当たりの投与量は 0.20mg/kg で，28 日間静脈内持続投与した。

安全率は「安全である」が 71.4% (20/28 例) であった。副作用は 9 例 27 件発現し，発現率は 32.1% であった。その内容は呼吸困難 2 件，食欲不振，下血の各 1 件，その他臨床検査値異常変動 23 件であった。

参考文献

- 1) The ARDS Network Authors for the ARDS Network: Ketoconazole for early treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: a randomized controlled trial. JAMA, 283(15): 1995-2002, 2000.
- 2) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. N. Engl. J. Med., 342(18): 1301-1308, 2000.

1. 臨床試験成績

1) 第一相試験

(1) 2時間の静脈内持続投与試験

要 約

ONO-5046-Na を健常成人男子に 2 時間静脈内持続投与し、安全性および体内薬物動態を検討した。単回予備試験は 1 時間当たり 0.1, 0.2, 0.5 および 1.0mg/kg、単回本格試験は 1 時間当たり 0.5 および 1.0mg/kg を 2 時間静脈内持続投与し、反復投与試験は 1 回につき 1 時間当たり 0.5mg/kg を 2 時間、12 時間毎に 3 日間で計 5 回静脈内持続投与した。結果を以下に示す。

- 1) 自覚症状としては、単回本格試験の 1.0mg/kg において投与終了 7~8 時間後に「軽度な頭痛」が 6 例中 2 例に見られたのみで、いずれも翌日には消失した。発現時期および問診から試験薬剤との関連性は否定された。その他の自覚症状、他覚所見、心電図、眼底所見および臨床検査では、臨床上特に問題となるものは認めなかった。
- 2) 血漿中未変化体濃度は 2 時間の静脈内持続投与では定常に達せず、18 時間以上で定常状態に達することが推定された。単回の予備および本格試験では血漿中未変化体の AUC および C_{2hr} は用量依存的に増加し、線形性が確認された。本格試験での未変化体の最終消失相の半減期は 6~7 時間であった。また、投与開始から 24 時間後までの尿中排泄率は 80% 以上であり、尿中に未変化体は検出されなかった。
- 3) 反復投与試験の反復投与期間中の C_{2hr} は 11.365 ~ 13.080μg/mL の範囲でほぼ一定であり、蓄積性はなかった。
- 4) 単回本格試験および反復投与試験において、全血活性化好中球エラスターーゼ活性を有意に抑制した。
- 5) 反復投与試験において、白血球機能の貪食能および殺菌能に影響を認めなかった。

以上、ONO-5046-Na は 1 時間当たり 1.0mg/kg まで、臨床上問題となる自覚症状、他覚所見および臨床検査値への影響を認めず、安全性に問題ないと判断した。

健常成人男子を対象に ONO-5046-Na の第一相試験（静脈内持続投与試験）を実施した。試験の方法を表ト-2 に示す。

表ト-2 第相試験(静脈内持続投与試験)の方法

項目	内容
試験の目的	健常成人男子に対するONO-5046・Na静脈内持続投与の安全性および体内薬物動態について検討する。
試験の種類	オープン試験
対象	健常成人男子ボランティア
例数	単回予備試験：0.1, 0.2, 0.5, 1.0mg/kg/hr 各2例 単回本格試験：0.5mg/kg/hr 5例, 1.0 mg/kg/hr 6例 反復投与試験：0.5mg/kg/hr 6例
使用薬剤	1バイアル中にONO-5046・Naとして10mg, 100mgを含有する注射用凍結乾燥製剤
用法・用量	単回予備試験：1時間当たり0.1, 0.2, 0.5および1.0mg/kgを2時間静脈内持続投与する。 単回本格試験：1時間当たり0.5, 1.0mg/kgを2時間静脈内持続投与する。 反復投与試験：1回1時間当たり0.5mg/kgを2時間静脈内持続投与する。第1, 2日目は朝, 夕の2回, 第3日目は朝のみの計5回投与する。
検査・観察項目	1) 自覚症状, 他覚所見 問診, 聴打診, 觸診により自覚症状および他覚所見を投与前から観察する。 2) 理学的検査 (1) 血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温 臥位で安静にした後実施する。 (2) 心電図 投与前および投与開始から24時間後に測定する。また, 投与開始から6時間後まで, テレメーターにて監視するとともにホルター心電図に記録する。 3) 眼底所見 4) 一般臨床検査 血液一般検査：赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 血液生化学検査：GOT, GPT, ALP, LDH, LAP, CPK, γ -GTP, 総蛋白, アルブミン, A/G, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca, グルコース, 総コレステロール, 遊離脂肪酸, 中性脂肪, リン脂質, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン 凝血学的検査：PT, aPTT, フィブリノーゲン, FDP

検査・観察項目	<p>尿検査 : pH , 蛋白 , 糖 , ウロビリノゲン , 潜血 , ビリルビン , ケトン体 , 比重 , 沈渣</p> <p>5) 体内薬物動態</p> <p>(1) 試料の採取および調整</p> <p>血漿サンプルはヘパリン添加下採取し , 測定まで - 20 にて凍結保存する . また , 尿サンプルは尿量を測定後 , その一部を分取し , 測定まで - 20 にて凍結保存する .</p> <p>(2) 定量法</p> <p>未変化体および代謝物は高速液体クロマトグラフィー法により小野薬品工業(株)にて測定する .</p> <p>6) 全血活性化好中球エラスターゼ活性</p> <p>ヘパリンまたはクエン酸ナトリウム添加下採血し , 全血 0.8ml に好中球活性化剤としてフォルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン (fMLP) (終濃度 1 g/ml) およびサイトカラシン B (終濃度 0.5 g/ml) を添加し , 合計 1.0ml とし , 37 にて 15 分間インキュベートして好中球の脱顆粒反応を惹起する . 5 にて 3000rpm , 10 分間の遠心分離後 , その上清を - 80 にて凍結保存し , エラスターゼ特異的基質 Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNa を用いてエラスターゼ活性を測定する .</p> <p>7) 白血球機能検査</p> <p>白血球機能として貪食能および殺菌能を にて測定する . 貪食能は蛍光標識された粒子を白血球に貪食させ , フローサイトメトリーを用いて算定する . また , 殺菌能は無蛍光物質 DCFH-DA (2',7'-dichlorofluorescin diacetate) を白血球内に取り込ませ , 白血球活性化剤である Phorbol myristate acetate の添加により活性酸素を産生させ , 生成した蛍光物質 DCF (Dichlorofluorescein) をフローサイトメトリーを用いて算定する .</p> <p>8) 随伴症状</p> <p>試験期間中に新たな臨床症状あるいは検査値に異常が発生し , 試験薬剤との関連性が否定出来ない場合これを随伴症状として取り扱い , その内容 , 程度 , 発生時期 , 消失時間などについて記録する . この副作用に対し処置を行なった場合には , 処置方法などについて記録する . また , 重篤な副作用が発現した場合には , 担当医師は直ちに適切な処置を施すと共に治験総括医師および小野薬品工業(株)に連絡する .</p>
検査・観察時期	表ト - 3 , 4 のとおり

評価方法および評価基準	安全度評価 試験薬剤投与終了 22 時間後に、副作用および臨床検査値の推移から総合し、4段階で判定する。 1. 安全である 2. ほぼ安全である 3. やや問題がある 4. 問題がある
解析方法	各検査項目に関して、平均値 ± 標準偏差を算出する。検定は投与前と比較し対応のある t 検定により行い、有意水準は両側 5% とする。
治験総括医師	
試験実施施設	
試験期間	年 月 ~ 年 月

用法用量設定の根拠 :

単回予備試験の投与量は、ラットおよびイヌを用いた 4 週間投与による毒性試験の無毒性量（それぞれ 150mg/kg および 15mg/kg）の 1/60 である 2.5mg/kg および 0.25mg/kg、エンドトキシン誘発モルモット肺傷害モデルおよびエラスターーゼ誘発モルモット皮内出血モデルでの最小有効量（1 ~ 3mg/kg/hr）の 1/10 である 0.1 ~ 0.3mg/kg/hr を参考として、1 時間当たり 0.1, 0.2, 0.5 および 1.0mg/kg に設定した。

表ト-3 試験スケジュール - 単回投与試験 -

前日	1日目												2日目		3日目
	16:30		7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	14:00	16:00	18:00	20:00	22:00	8:00	14:00	8:00
	投与 前日	投与 開始時	1 時間 後	2 時間 後	3 時間 後	4 時間 後	5 時間 後	6 時間 後	8 時間 後	10 時間 後	12 時間 後	14 時間 後	24 時間 後	30 時間 後	48 時間 後
静脈内持続投与			—												
食事															
自覚,他覚所見			—										—		
臨床検査															
血圧,心拍数														
体温,呼吸数															
眼底所見															
心電図			—												
血漿中薬物濃度															
尿検査,尿量			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
エラスター γ															

.....: 5分間隔で測定

表ト-4 試験スケジュール - 反復投与試験 -

前日	1日目						2日目						3日目			4日目		5日目										
	16:30		8:00	10:00	12:00	18:00	22:00	8:00	10:00	12:00	18:00	22:00	8:00	12:00	16:00	8:00	14:00	18:00	8:00									
	投与 前日	投与 開始時	2 時間 後	4 時間 後	6 時間 後	8 時間 後	10 時間 後	12 時間 後	14 時間 後	24 時間 後	26 時間 後	28 時間 後	30 時間 後	34 時間 後	36 時間 後	38 時間 後	48 時間 後	50 時間 後	52 時間 後	54 時間 後	56 時間 後	58 時間 後	62 時間 後	72 時間 後	76 時間 後	78 時間 後	80 時間 後	82 時間 後
静脈内持続投与		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
食事																												
自覚,他覚所見		—																										
臨床検査																												
Vital Sign																												
眼底所見																												
心電図		—																										
血漿中薬物濃度																												
尿検査,尿量		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
エラスター γ																												
白血球機能																												

試験成績

i) 単回予備試験

(i) 被験者背景

被験者背景を表ト - 5 に示す .

表ト - 5 被験者背景

投与速度 (mg/kg/hr)	症例 番号	被験者	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)	臥位血圧 (mmHg) (収縮期 / 拡張期)	心拍数 (回/分)	体温 ()
0.1			3□	80	185	102/54	53	36.3
			2□	66	178	112/67	56	36.5
0.2			2□	65	175	108/65	53	36.0
			2□	55	171	95/50	51	35.0
0.5			2□	74	177	108/56	51	36.3
			2□	51	161	105/61	58	35.9
1.0			2□	63	166	125/72	60	36.1
			2□	57	171	103/53	55	36.5

(ii) 安全性

1 時間当たり 0.1 , 0.2 , 0.5 および 1.0mg/kg を 2 時間静脈内持続投与した結果 , 自覚症状および他覚所見において試験薬剤投与によると思われる異常は認めず , 血圧 , 心拍数 , 呼吸数および体温についても特に影響は認めなかった . また , 心電図上および眼底所見上にも異常は認めなかった .

臨床検査値の異常変動一覧を表ト - 6 に示す . いずれも臨床上問題となる変化ではなかった .

以上の結果を踏まえた安全度評価では , 全例が「安全である」と評価された .

表ト - 6 臨床検査値異常変動一覧

投与速度 (mg/kg/hr)	症例 番号	項目	投与前	投与後	正常値	(単位)
0.1		リン脂質	163	155	160 ~ 260	(mg/dl)
		総蛋白	6.6	6.4	6.5 ~ 8.2	(g/dl)
		アルブミン	4.0	3.8	4.0 ~ 5.0	(g/dl)
		総蛋白	6.6	6.3	6.5 ~ 8.2	(g/dl)
0.2		尿比重	1.030	1.035	1.002 ~ 1.030	
		LDH	243	225	230 ~ 460	(IU/l)
		尿比重	1.028	1.031	1.002 ~ 1.030	
		ウロビリノゲン	±	+	±	
0.5		C K	58	48	57 ~ 197	(IU/l)
					: 増加 , - : 減少	
1.0						

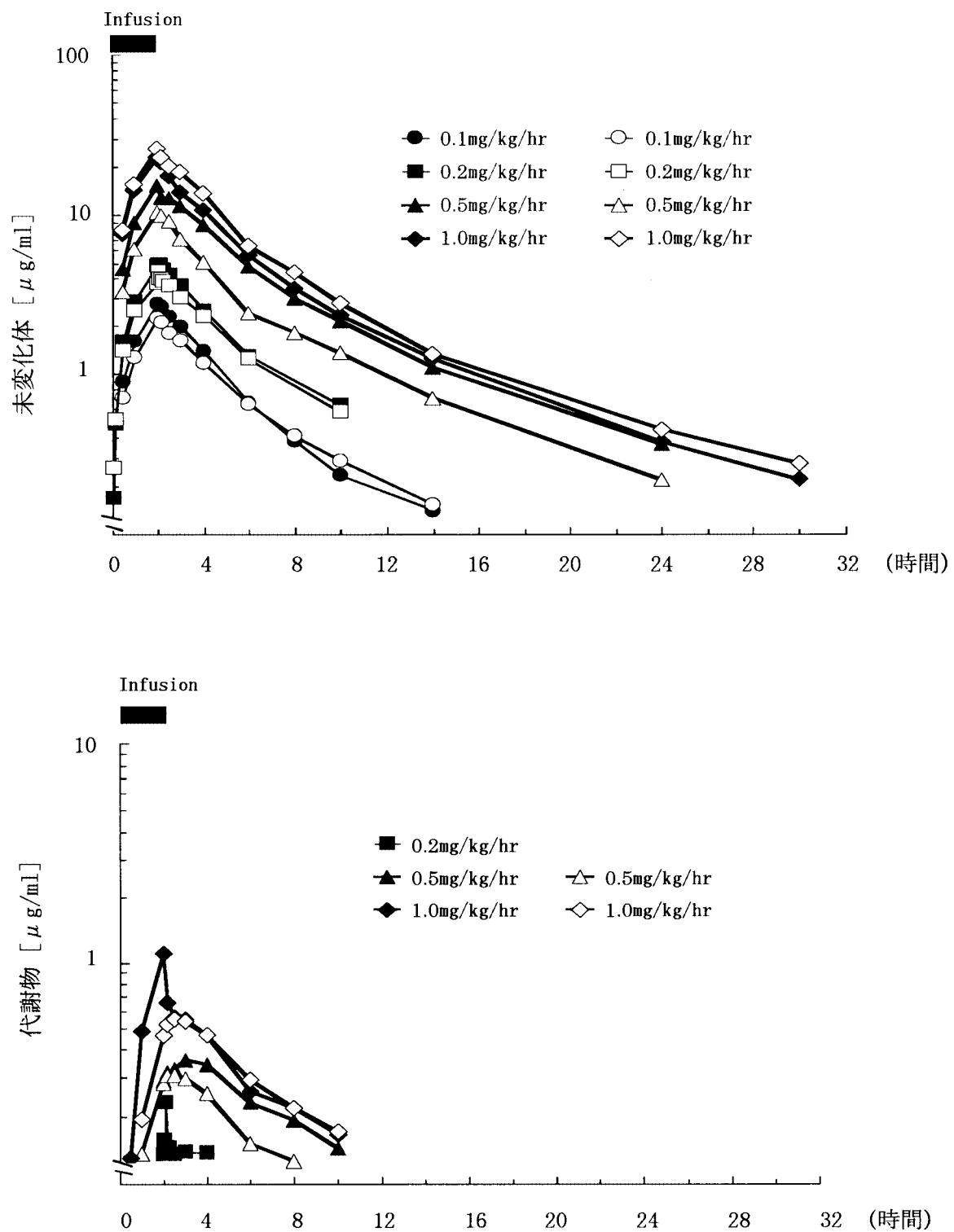
(iii) 薬物動態

1例毎の血漿中薬物濃度の推移を図ト-1に、また薬物動態パラメータを表ト-7に示す。

1時間当たり 0.1, 0.2, 0.5 および 1.0mg/kg の静脈内持続投与時の血漿中未変化体濃度は、2時間の静脈内持続投与中には定常に達しなかった。また、各用量の未変化体の C_{2hr} , $AUC(0 - \infty)$ は用量依存的に増加し、線形性が確認された。投与終了後の未変化体の最終消失相の半減期は 3~6 時間であった。

代謝物の C_{max} は 0.1 および 0.2mg/kg では検出限界以下であった。また、0.5 および 1.0mg/kg での代謝物の最終消失相の半減期はともに約 6 時間であった。

また、尿中には未変化体は検出されず、代謝物のみ認められた。各用量の尿中総排泄率は投与 24 時間まで、いずれの用量でも 80% 以上であった。



図ト-1 血漿中薬物濃度の推移
(図ヘ-14に同じ)

表ト - 7 血漿中薬物動態パラメータ

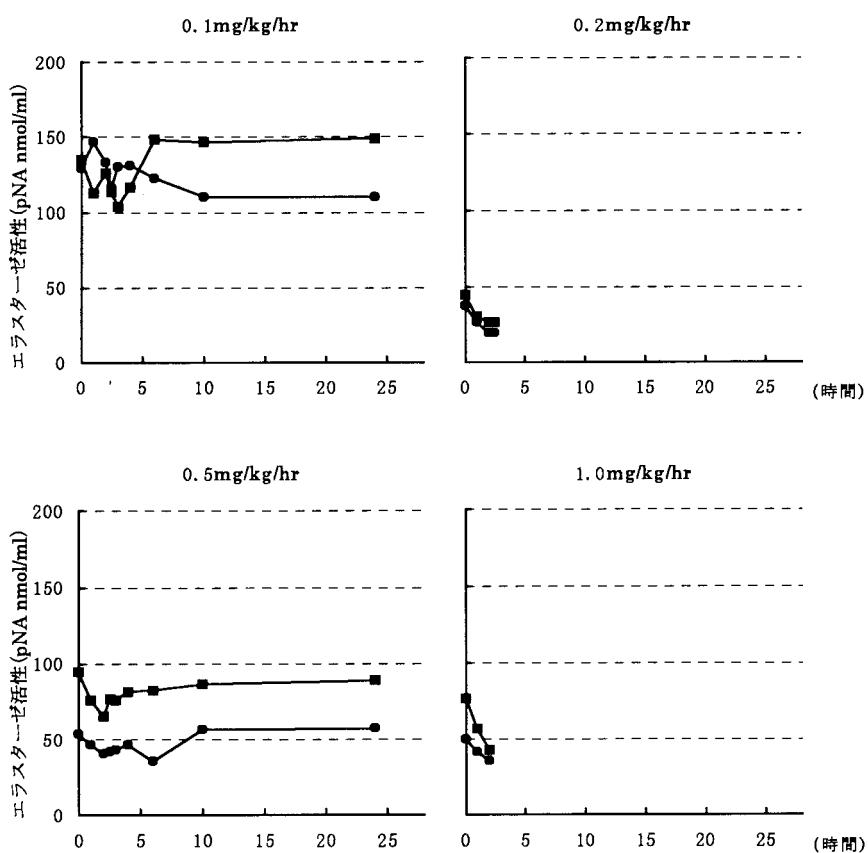
投与速度 (mg/kg/hr, 2hr)	未変化体			代謝物		
	C _{2hr} [μg/mL]	AUC ₀₋ [μg· hr/mL]	T _{1/2} [min]	AUC ₀₋ [μg· hr/mL]	T _{1/2} [min]	尿中排泄率 (0~24hr) [%]
0.1	2.513	11.868	183.1 ^{a)}	-	-	85.9
0.2	4.278	22.515	226.8 ^{a)}	-	-	90.9
0.5	12.905	67.461	330.6 ^{b)}	3.180	387.1 ^{a)}	81.2
1.0	24.430	116.931	359.0 ^{c)}	4.708	340.6 ^{a)}	85.3

(n=2) 平均値

a) : T_{1/2}(6~10hr), b) : T_{1/2}(10~24hr), c) : T_{1/2}(10~30hr)

(iv) 全血活性化好中球エラスターーゼ活性

全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移を図ト - 2 に示す。エラスターーゼ活性は、投与期間中抑制された。なお、0.2 および 1.0mg/kg/hr については投与期間中のみ測定した。



図ト - 2 全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移

ii) 単回本格試験

(i) 被験者背景

被験者背景を表ト - 8 に示す .

表ト - 8 被験者背景

投与速度 (mg/kg/hr)	症例 番号	被験者	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)	臥位血圧 (mmHg) (収縮期 / 拡張期)	心拍数 (回/分)	体温 ()
0.5			3□	62	170	107/61	58	36.1
			2□	59	170	99/57	49	35.9
			2□	68	175	114/61	63	36.9
			2□	66	178	116/64	56	36.7
			2□	65	177	118/72	68	36.5
	平均値 ± 標準偏差		28 ± 2	64 ± 4	174 ± 4	111 ± 8/63 ± 6	59 ± 7	36.4 ± 0.4
1.0			2□	71	172	114/70	51	35.0
			3□	75	178	118/75	54	35.3
			2□	66	170	103/58	45	35.5
			2□	63	174	110/69	51	35.8
			2□	72	178	110/59	48	35.1
			2□	80	176	129/76	79	35.5
	平均値 ± 標準偏差		28 ± 1	71 ± 6	175 ± 3	114 ± 9/68 ± 8	55 ± 12	35.4 ± 0.3

(ii) 安全性

自覚症状として , 1.0mg/kg 投与の 6 例中 2 例 (被験者 □ 番 , □ 番) に投与終了 7~8 時間後に頭痛を認めた . うち 1 例 (被験者 □ 番) は熱感も伴っていた . これらの症状はともに軽度なもので , 翌日にはいずれも消失し , 発現時期および問診などから試験薬剤とは関連ないと判断された . その他 , 他覚所見 , 心電図 , 眼底所見では異常を認めなかった .

血圧 , 心拍数および呼吸数の推移を図ト - 3 , 4 に示す . 投与中の変動はなく , 投与開始 8 時間以降に拡張期血圧の軽度低下と心拍数 , 呼吸数の軽度上昇が散見されたが , 時間経過からみて本剤投与による変動ではないと判断された .

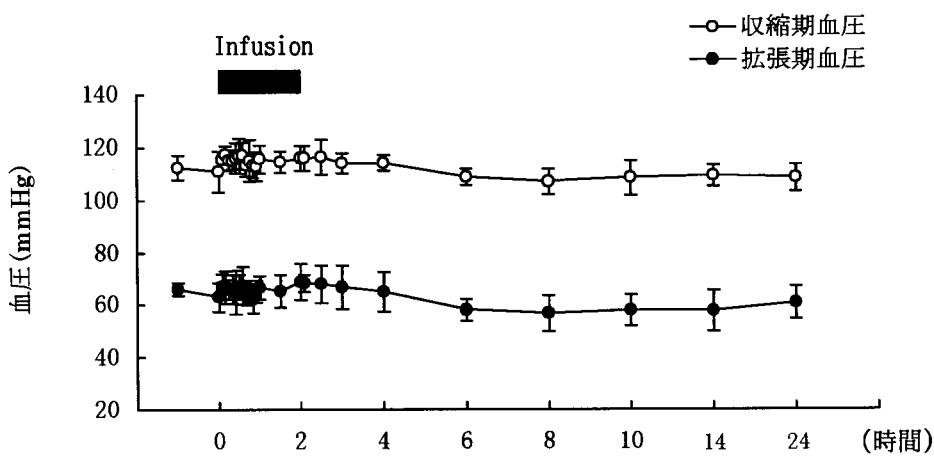
また , 臨床検査値の異常変動一覧を表ト - 9 に示す . いずれも臨床上問題となる変化ではなかった .

以上の結果を踏まえた安全度評価では , 全例が「安全である」と評価された .

表ト - 9 臨床検査値異常変動一覧

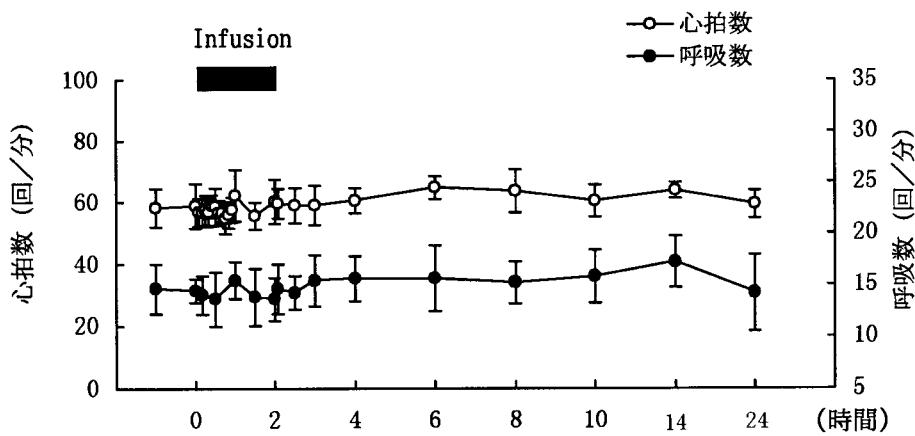
投与速度 (mg/kg/hr)	症例 番号	項目	投与前	投与後	正常値	(単位)
0.5		白血球数	4000	3600	3900 ~ 9800	(/ μ l)
		遊離脂肪酸	0.16	0.09	0.10 ~ 0.85	(mEq/l)
		赤血球数	433	416	427 ~ 570	($\times 10^4$ / μ l)
		ヘモグロビン	14.1	13.4	13.5 ~ 17.6	(g/dl)
		アルブミン	4.1	3.9	4.0 ~ 5.0	(g/dl)
1.0		リン脂質	160	155	160 ~ 260	(mg/dl)
		直接ビリルビン	0.3	0.5	0.0 ~ 0.3	(mg/dl)
		フィブリノーゲン	204	182	200 ~ 400	(mg/dl)
		CK	64	53	57 ~ 197	(IU/l)
		総蛋白	6.5	6.4	6.5 ~ 8.2	(g/dl)
		尿比重	1.027	1.031	1.002 ~ 1.030	

: 増加 , : 減少



検定結果		平均値±標準偏差												
測定期間	項目	投与前	直前	5min	10min	15min	20min	25min	30min	35min	40min	45min	50min	55min
	収縮期血圧	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
測定期間	項目	1hr	1hr 30min	2hr	2hr 5min	3hr	4hr	6hr	8hr	10hr	14hr	24hr		
	収縮期血圧	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	拡張期血圧	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	* ↓	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

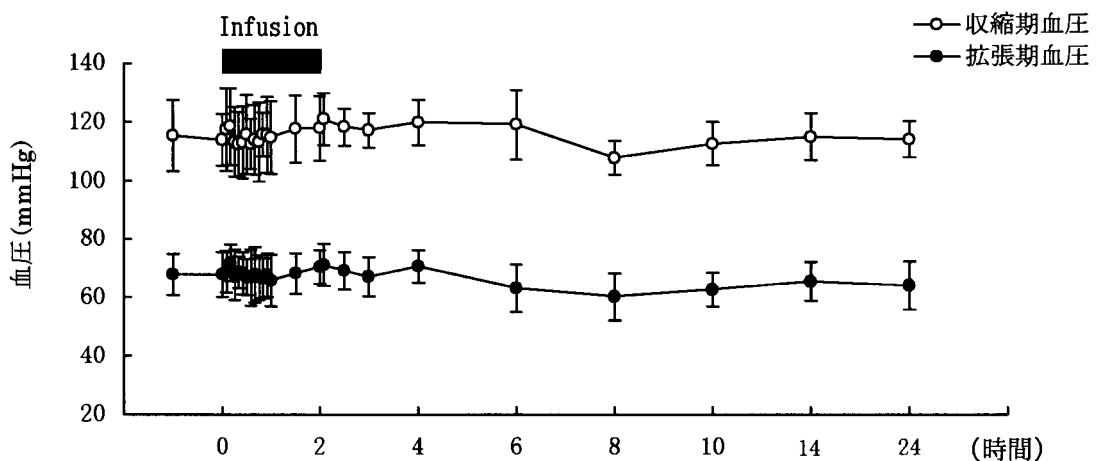
投与直前値に対する対応のある t 検定 ; * : p<0.05, N.S. : Not significant



検定結果		平均値±標準偏差												
測定期間	項目	投与前	直前	5min	10min	15min	20min	25min	30min	35min	40min	45min	50min	55min
	心拍数	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
測定期間	項目	1hr	1hr 30min	2hr	2hr 5min	3hr	4hr	6hr	8hr	10hr	14hr	24hr		
	心拍数	* ↑	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	呼吸数	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	* ↑	N.S.	N.S.

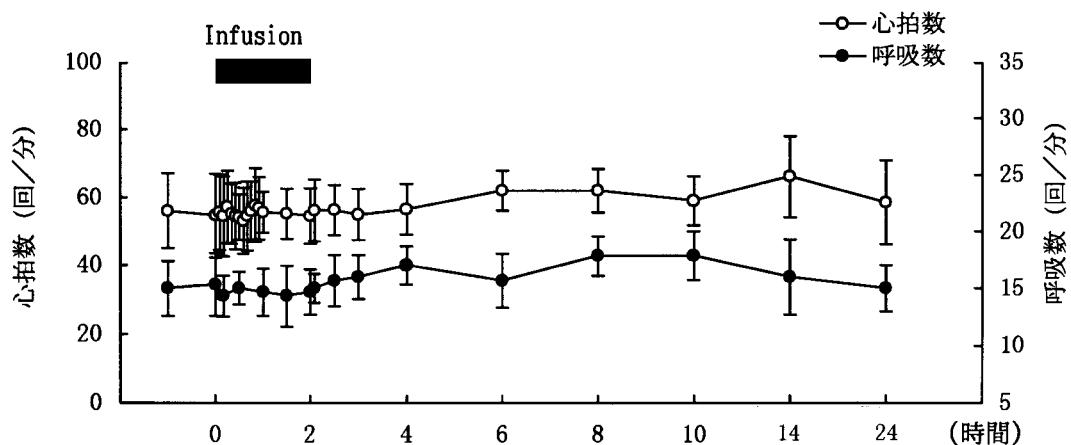
投与直前値に対する対応のある t 検定 ; * : p<0.05, N.S. : Not significant

図ト-3 血圧、心拍数および呼吸数の推移 (n=5) - ONO-5046-Na 0.5mg/kg/hr -



検定結果		平均値±標準偏差												
測定期	項目	投与前	直前	5min	10min	15min	20min	25min	30min	35min	40min	45min	50min	55min
収縮期血圧	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
拡張期血圧	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
測定期	項目	1hr	1hr 30min	2hr	2hr 5min	3hr	4hr	6hr	8hr	10hr	14hr	24hr		
収縮期血圧		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.		
拡張期血圧		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	* ↓	* ↓	N.S.	** ↓		

投与直前値に対する対応のある t 検定 ; * : p<0.05, ** : p<0.01, N.S. : Not significant



検定結果		平均値±標準偏差												
測定期	項目	投与前	直前	5min	10min	15min	20min	25min	30min	35min	40min	45min	50min	55min
心拍数	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
呼吸数	-	-	-	N.S.	-	-	-	N.S.	-	-	-	-	-	-
測定期	項目	1hr	1hr 30min	2hr	2hr 5min	3hr	4hr	6hr	8hr	10hr	14hr	24hr		
心拍数		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	** ↑	N.S.		
呼吸数		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	* ↑	N.S.	N.S.	

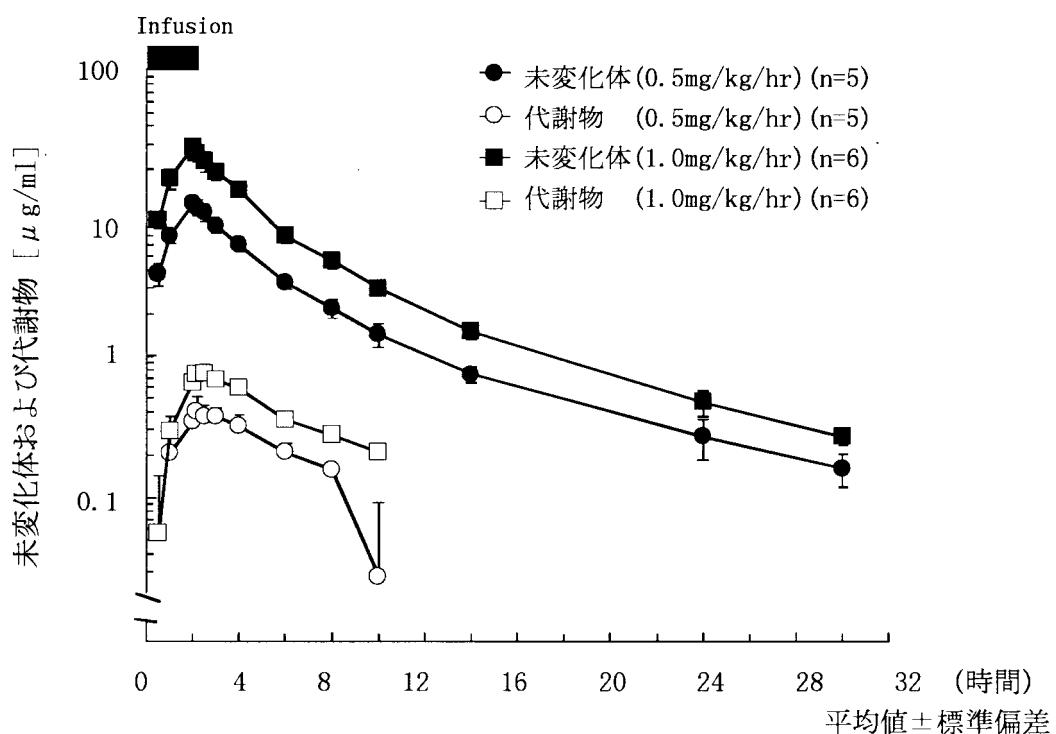
投与直前値に対する対応のある t 検定 ; * : p<0.05, ** : p<0.01, N.S. : Not significant

図ト - 4 血圧 , 心拍数および呼吸数の推移 (n=6) - ONO-5046-Na 1.0mg/kg/hr -

(iii) 薬物動態

血漿中薬物濃度の推移を図ト-5に、薬物動態パラメータを表ト-10に示す。

血漿中未変化体濃度は2時間の静脈内持続投与中には定常に達せず、18時間以上で定常状態に達することが推定された。投与終了後の未変化体の最終消失相の半減期は6~7時間で、用量による差は見られなかった（ t 検定： $p=0.1370$ ）。なお、血漿中未変化体は投与開始から48時間で検出限界以下となった。また、尿中には未変化体は検出されず、代謝物のみ認められた。尿中総排泄率は投与24時間まで、0.5, 1.0mg/kgとともに80%以上であった。



図ト-5 血漿中薬物濃度の推移

（図ヘ-15に同じ）

表ト - 10 血漿中薬物動態パラメータ

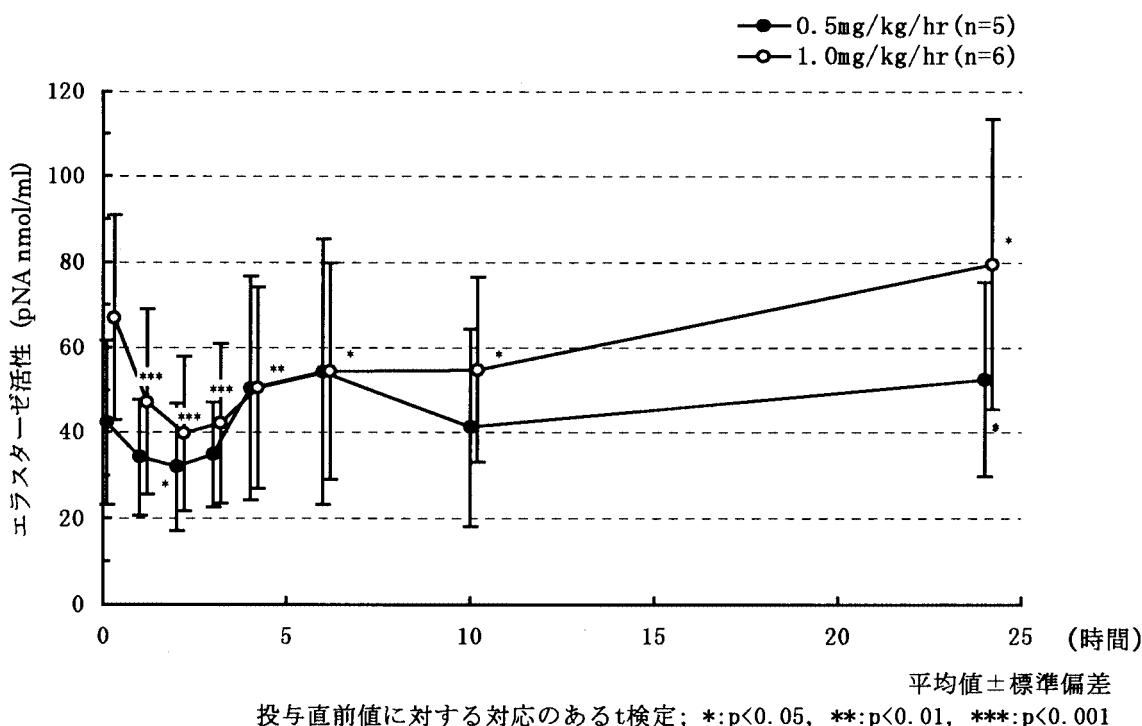
化合物	パラメータ	投与速度 [mg/kg/hr]	
		0.5 (n=5)	1.0 (n=6)
未変化体	C_{2hr} [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	11.678 ± 1.318	28.883 ± 3.607
	$AUC_0-\infty$ [$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$]	61.113 ± 5.365	136.864 ± 13.968
	$T_{1/2}(10-30hr)$ [min]	390.9 ± 48.2	350.7 ± 14.1
代謝物	C_{max} [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	0.426 ± 0.071	0.776 ± 0.118
	$AUC_0-\infty$ [$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$]	3.122 ± 0.455	5.784 ± 0.597
	$T_{1/2}(6-10hr)$ [min]	293.3 ± 110.2^a	343.4 ± 98.5
尿中排泄率(0-24hr) [%]		81.0 ± 4.6	82.4 ± 2.0
代謝物 / 未変化体 [%]		3.7 ± 0.5	2.7 ± 0.6

平均値 \pm 標準偏差

a) : $T_{1/2}(6-8hr)$

(iv) 全血活性化好中球エラスターゼ活性

全血活性化好中球エラスターゼ活性の推移を図ト - 6 に示す。投与前に比較して、0.5mg/kg では投与開始 2 時間後で 24.8% の抑制が見られたが、その後抑制効果は消失した。1.0mg/kg では投与開始 1 時間後で 29.2%，2 時間後で 40.4% の抑制が見られ、その後も 10 時間後まで有意な抑制が見られた。投与開始 24 時間後には 0.5 および 1.0mg/kg においてエラスターゼ活性の上昇が見られた。



図ト - 6 全血活性化好中球エラスターゼ活性の推移

iii) 反復投与試験

(i) 被験者背景

被験者背景を表ト - 11 に示す .

表ト - 11 被験者背景

症例番号	被験者	年齢(歳)	体重(kg)	身長(cm)	臥位血圧(mmHg) (収縮期/拡張期)	心拍数(回/分)	体温()
		2□	61	170	111/68	60	35.5
		2□	69	176	105/67	66	36.5
		2□	69	176	104/56	59	36.5
		2□	54	171	97/53	48	35.8
		2□	53	170	105/55	45	35.9
		2□	56	174	110/49	51	36.1
平均値±標準偏差		26±2	60±7	173±3	105±5/58±8	55±8	36.1±0.4

(ii) 安全性

自覚症状および他覚所見並びに心電図上、眼底所見上に試験薬剤投与によると思われる異常は認めなかつた .

血圧、心拍数および呼吸数の推移を図ト - 7 に示す . 収縮期血圧および拡張期血圧の軽度な上昇が投与前・中・後と散見されたが、一定の傾向は見られず、生理的変動内の変化と判断された . また、心拍数、呼吸数の軽度な上昇が散見された一方、軽度な低下も見られた . これらの変化は投与前・中・後と散見され、本剤による影響と言うよりは生理的変動内の変化と判断された .

また、臨床検査値の異常変動一覧を表ト - 12 に示す . いずれも臨床上問題となる変化ではなかった .

以上の結果を踏まえた安全度評価では、全例が「安全である」と評価された .

表ト - 12 臨床検査値異常変動一覧

症例番号	項目	投与前	投与後	正常値	(単位)
	ウロビリノゲン	±	+	±	
	CK	84	51	57 ~ 197	(IU/l)
	総蛋白	6.5	6.4	6.5 ~ 8.2	(g/dl)
	LDH	245	216	230 ~ 460	(IU/l)
	ウロビリノゲン	±	+	±	

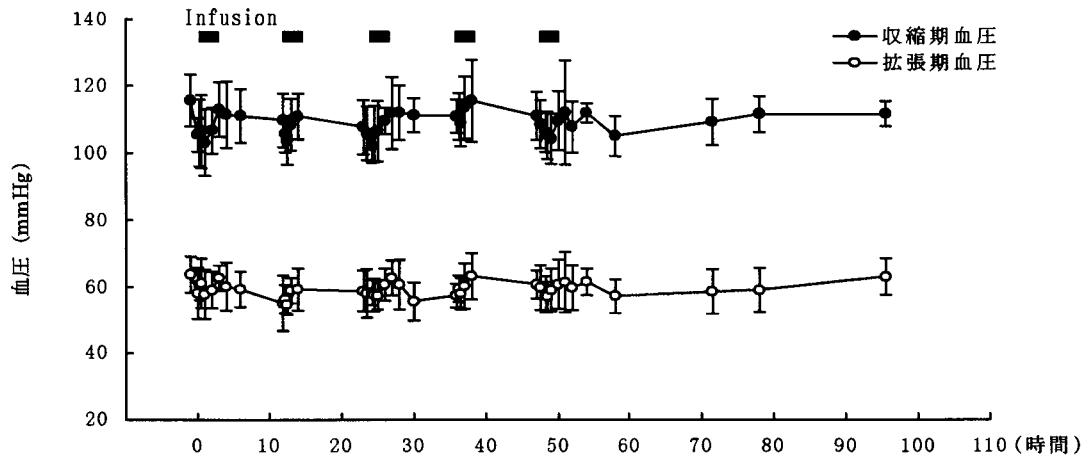
: 増加 , - : 減少

(iii) 薬物動態

血漿中薬物濃度の推移を図ト-8に、薬物動態パラメータを表ト-13に示す。

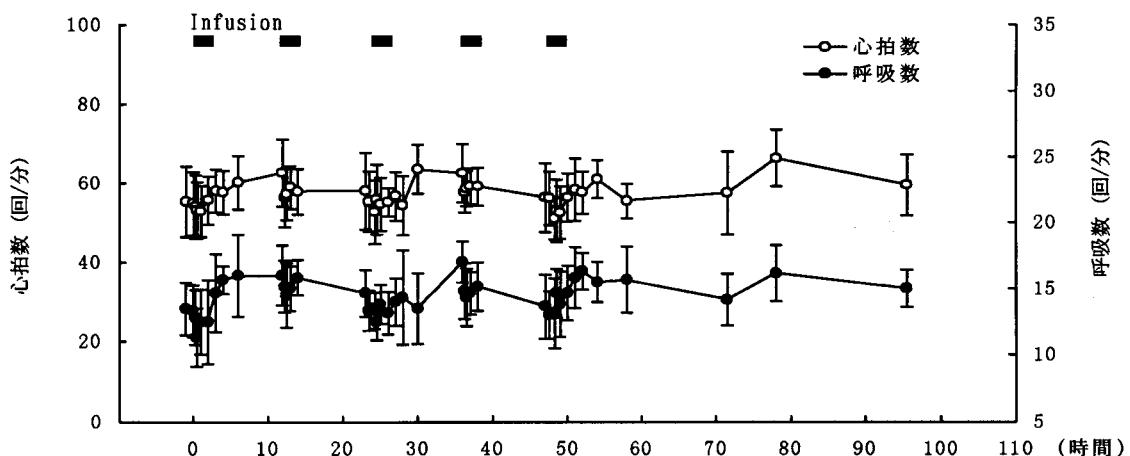
血漿中未変化体濃度は単回本格試験と同様に各2時間の静脈内持続投与中には定常に達しなかった。未変化体のC_{2hr}は投与1, 5回目でそれぞれ11.365 ± 1.522 μg/ml, 13.080 ± 2.252 μg/mlであった。5回目の最終消失相の半減期は単回本格試験と同様の結果であった。なお、血漿中未変化体は初回投与から96時間で検出限界以下になった。

尿中には単回本格試験と同様に未変化体は検出されず、代謝物のみ認められた。尿中総排泄率は投与開始から72時間で83.5 ± 3.0%, 96時間で84.8 ± 3.1%であった。



検定結果		平均値土標準偏差													
項目	測定時期	投与前	直前	15min	30min	1hr	2hr	3hr	4hr	6hr	11hr 55min	12hr 15min	12hr 30min	13hr	14hr
収縮期血圧		-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
拡張期血圧		-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
項目	測定時期	23hr 30min	24hr 15min	24hr 30min	25hr	26hr	27hr	28hr	30hr	35hr 55min	36hr 15min	36hr 30min	37hr	38hr	
収縮期血圧		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
拡張期血圧		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑
項目	測定時期	47hr 30min	48hr 15min	48hr 30min	49hr	50hr	51hr	52hr	54hr	58hr	71hr 30min	78hr	95hr 30min		
収縮期血圧		*↑	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	**↑	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
拡張期血圧		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

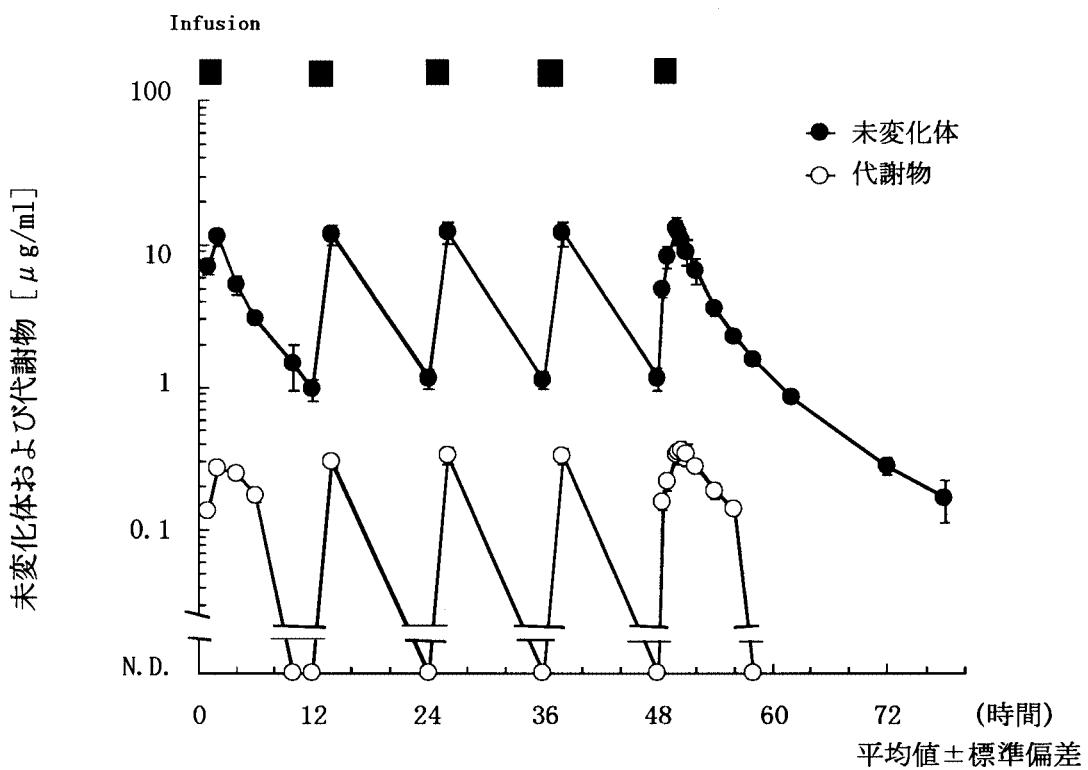
投与直前値に対する対応のあるt検定； * : p<0.05, ** : p<0.01, N.S. : Not significant



検定結果		平均値土標準偏差													
項目	測定時期	投与前	直前	15min	30min	1hr	2hr	3hr	4hr	6hr	11hr 55min	12hr 15min	12hr 30min	13hr	14hr
心拍数		-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
呼吸数		-	-	N.S.	***↓	N.S.	N.S.	N.S.	**↑	*↑	*↑	***↑	N.S.	*↑	**↑
項目	測定時期	23hr 30min	24hr 15min	24hr 30min	25hr	26hr	27hr	28hr	30hr	35hr 55min	36hr 15min	36hr 30min	37hr	38hr	
心拍数		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	***↑	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
呼吸数		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	***↑	N.S.	N.S.	*↑	*↑	N.S.
項目	測定時期	47hr 30min	48hr 15min	48hr 30min	49hr	50hr	51hr	52hr	54hr	58hr	71hr 30min	78hr	95hr 30min		
心拍数		N.S.	N.S.	*↓	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	**↑	***↑		
呼吸数		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	**↑	*↑	N.S.	*↑	*↑	**↑	*↑	

投与直前値に対する対応のあるt検定； * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001, N.S. : Not significant

図ト-7 血圧、心拍数および呼吸数の推移 (n=6)



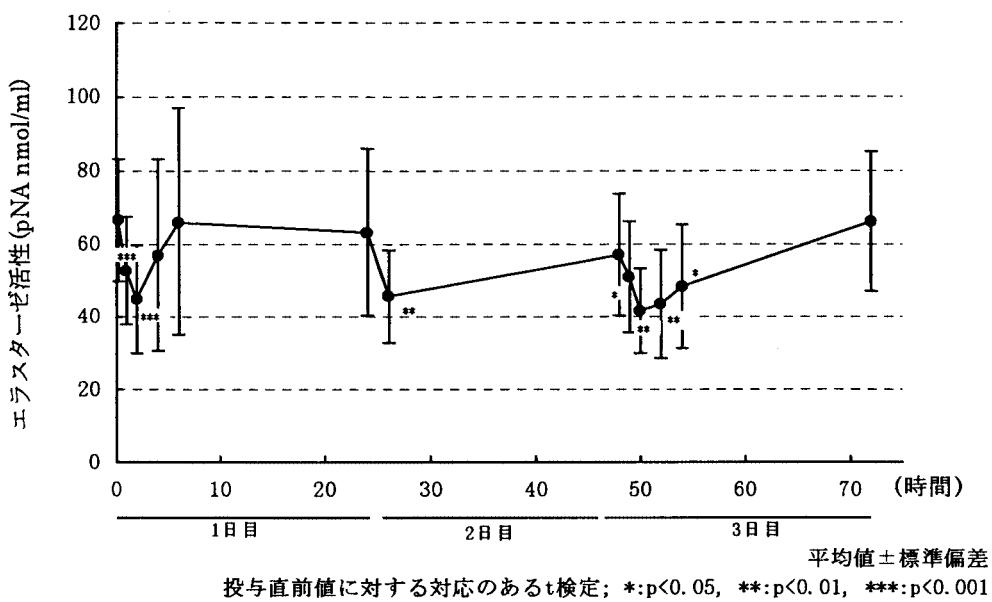
図ト-8 血漿中薬物濃度の推移
(図ヘ-16に同じ)

表ト-13 血漿中薬物動態パラメータ

化合物	パラメータ	投与回数	
		1回目	5回目
未変化体	C_{2hr} [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	11.365 ± 1.522	13.080 ± 2.252
	$AUC(0 \sim 14hr)$ [$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$]	-	59.060 ± 8.125
	$T_{1/2}(10 \sim 30hr)$ [min]	-	374.3 ± 50.1
代謝物	C_{max} [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	0.271 ± 0.020	0.376 ± 0.048
	AUC_{0-} [$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$]	-	2.882 ± 0.344
	$T_{1/2}(6 \sim 8hr)$ [min]	-	304.2 ± 85.0
尿中排泄率($0 \sim 96hr$)[%]		-	84.8 ± 3.1
代謝物 / 未変化体 [%]		-	2.9 ± 0.5
(n=6) 平均値 ± 標準偏差			

(iv) 全血活性化好中球エラスターーゼ活性

全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移を図ト-9に示す。投与前に比較して、1回目の投与開始1時間後で20.7%，2時間後で32.6%，3回目の2時間後で31.2%，5回目の1時間後で23.4%，2時間後で37.5%の抑制が見られ、その後も6時間後まで抑制が見られた。



図ト-9 全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移

(v) 白血球機能

白血球機能の検査結果を表ト-14に示す。白血球機能のうち、貪食能および殺菌能に対する影響は認めなかった。

表ト-14 白血球機能

症例番号	貪食能(%)		対応のある t 検定	殺菌能(%)		対応のある t 検定
	投与前	投与後		投与前	投与後	
	85	88	N.S.	78	76	N.S.
	82	84		85	74	
	87	87		88	91	
	86	83		91	88	
	78	74		88	89	
	82	79		91	93	
平均値±標準偏差	83±3	83±5		87±5	85±8	
正常値	70~87			93~97		

N.S. : Not Significant

以上 , ONO-5046·Na は 1 時間当たり 1.0mg/kg まで臨床上問題となる自覚症状 , 他覚所見および臨床検査値への影響を認めず , 安全性に問題ないと判断した .

ONO-5046·Na のエラスター^セ抑制作用は 1 時間当たり 0.5 および 1.0mg/kg で認められ , 投与終了時に最も強く抑制された . 0.5 および 1.0mg/kg での血漿中未変化体の C_{2hr} は , それぞれ約 12μg/ml および約 29μg/ml であった .

(2) 5 分間の静脈内投与試験

要 約

ONO-5046·Na を健常成人男子に 5 分間静脈内投与し、安全性および体内薬物動態を検討した。単回予備試験は 0.2 および 0.5mg/kg を、単回本格試験は 0.5 および 1.0mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与し、反復投与試験は 1 回につき 1.0mg/kg を 5 分間かけて、12 時間毎に 3 日間で計 5 回静脈内投与した。

- 1) 自覚症状として、反復投与試験の初回投与時に「中等度の頭痛」が 1 例に見られたのみで、試験薬剤との関連性は不明とされた。その他の自覚症状、他覚所見、心電図、眼底所見および臨床検査では、臨床上特に問題となるものは認めなかった。
- 2) 血漿中未変化体濃度は投与終了直後 Cmax に達した。単回の予備および本格試験では血漿中未変化体並びに代謝物の AUC および Cmax は用量依存的に増加し、線形性が確認された。本格試験での未変化体の最終消失相の半減期は約 3~4 時間であった。また、投与開始から 24 時間後までの排泄率は 80% 以上であり、尿中には未変化体は検出されなかった。
- 3) 血漿中未変化体濃度は反復投与試験の反復投与期間中の各回投与終了後 10 分において差がみられず (t 検定：それぞれ p=0.2440, p=0.0859, p=0.0952, p=0.3971)，蓄積性はなかった。
- 4) 単回本格試験および反復投与試験において、全血活性化好中球エラスター活性を抑制した。
- 5) 反復投与試験において、白血球機能の貪食能および殺菌能に対する影響を認めなかった。

以上、ONO-5046·Na は 5 分間の静脈内投与により「中等度の頭痛」が 1 例認められたが、その他の自覚症状、他覚所見および臨床検査値への影響等は認めず、安全性に問題ないと判断した。

健常成人男子を対象に ONO-5046·Na の第 1 相試験（静脈内持続投与試験）を実施した結果、投与終了後初期の消失相の半減期はラットの約 10 分、イヌの約 6 分に比較してヒトでは約 2 時間と長いことが判明し、間欠的な静脈内投与においても有効性を示す可能性が示唆された。そこで今回、5 分間の静脈内投与における安全性並びに体内薬物動態を検討した。試験の方法を表ト-15 に示す。

表ト-15 第相試験(静脈内投与試験)の方法

項目	内容
試験の目的	健常成人男子に対する ONO-5046·Na 静脈内投与の安全性および体内薬物動態について検討する。
試験の種類	オープン試験
対象	健常成人男子ボランティア
例数	単回予備試験：0.2mg/kg, 0.5mg/kg 各 2 例 単回本格試験：0.5mg/kg, 1.0mg/kg 各 5 例 反復投与試験：1.0mg/kg 5 例
使用薬剤	1 バイアル中に ONO-5046·Na として 10mg, 100mg を含有する注射用凍結乾燥製剤
用法・用量	単回予備試験：0.2mg/kg, 0.5mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与する。 単回本格試験：0.5mg/kg, 1.0mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与する。 反復投与試験：1 回 1.0mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与する。第 1 日目は朝, 夕の 2 回, 第 2 日目も朝, 夕の 2 回, 第 3 日目は朝のみの計 5 回投与する。
検査・観察項目	1) 自覚症状, 他覚所見 問診, 聽打診, 触診により自覚症状および他覚所見を投与前から観察する。 2) 理学的検査 (1) 血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温 臥位で安静にした後実施する。 (2) 心電図 投与前および投与 24 時間後に測定する。また, 投与開始から 6 時間後まで, テレメーターにて監視するとともにホルター心電図に記録する。 3) 眼底所見 4) 一般臨床検査 血液一般検査：赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 血液生化学検査：GOT, GPT, ALP, LDH, LAP, CPK, γ -GTP, 総蛋白, アルブミン, A/G, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca, グルコース, 総コレステロール, 遊離脂肪酸, 中性脂肪, リン脂質, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン

検査・観察項目	<p>凝血学的検査 : PT , aPTT , フィブリノーゲン , FDP</p> <p>尿検査 : pH , 蛋白 , 糖 , ウロビリノゲン , 潜血 , ビリルビン , ケトン体 , 比重 , 沈渣</p> <p>5) 体内薬物動態</p> <p>(1) 試料の採取および調整 血漿サンプルはヘパリン添加下採取し , 測定まで - 20 にて凍結保存する . また , 尿サンプルは尿量を測定後 , その一部を分取し , 測定まで - 20 にて凍結保存する .</p> <p>(2) 定量法 未変化体および代謝物は高速液体クロマトグラフィー法により小野薬品工業(株)にて測定する .</p> <p>6) 全血活性化好中球エラスターゼ活性 クエン酸ナトリウム添加下採血し , 全血 0.8ml に好中球活性化剤としてフォルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン (fMLP) (終濃度 1μg/ml) およびサイトカラシン B (終濃度 0.5μg/ml) を添加し , 合計 1.0ml とし , 37 にて 15 分間インキュベートして好中球の脱顆粒反応を惹起する . 5 にて 3000rpm , 10 分間の遠心分離後 , その上清を - 80 にて凍結保存し , エラスターゼ特異的基質 Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNa を用いてエラスターゼ活性を測定する .</p> <p>7) 白血球機能検査 白血球機能として貪食能および殺菌能を にて測定する . 貪食能は蛍光標識された粒子を白血球に貪食させ , フローサイトメトリーを用いて算定する . また , 殺菌能は無蛍光物質 DCFH-DA (2',7'-dichlorofluorescin diacetate) を白血球内に取り込ませ , 白血球活性化剤である Phorbol myristate acetate の添加により活性酸素を産生させ , 生成した蛍光物質 DCF (Dichlorofluorescein) をフローサイトメトリーを用いて算定する .</p> <p>8) 随伴症状 試験期間中に新たな臨床症状あるいは検査値に異常が発生し , 試験薬剤との関連性が否定できない場合これを随伴症状として取り扱い , その内容 , 程度 , 発生時期 , 消失時間などについて記録する . この副作用に対し処置を行なった場合には , 処置方法などについて記録する . また , 重篤な副作用が発現した場合には , 担当医師は直ちに適切な処置を施すと共に治験総括医師および小野薬品工業(株)に連絡する .</p>
検査・観察時期	表ト - 16 , 17 のとおり

評価方法および評価基準	安全度評価 試験薬剤投与終了24時間後に、副作用および臨床検査値の推移から総合し、4段階で判定する。 1. 安全である 2. ほぼ安全である 3. やや問題がある 4. 問題がある
解析方法	各検査項目に関して、平均値±標準偏差を算出する。検定は投与前と比較し対応のあるt検定により行い、有意水準は両側5%とする。
治験総括医師	
試験実施施設	
試験期間	年 月 ~ 年 月

用法用量設定の根拠 :

先に実施した2時間の静脈内持続投与試験での最大投与量である1時間当たり1.0mg/kgは、5分間当たりでは0.083mg/kgとなり、その約2.5倍の投与量である0.2mg/kgを予備試験の初回投与量として設定した。

表ト-16 試験スケジュール - 単回投与試験 -

	前日	1日目										2日目		
		16:30	7:00	8:00	9:00	10:00	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00	22:00	8:00	14:00
投与前日	投与開始時	1時間後	2時間後	4時間後	5時間後	6時間後	8時間後	10時間後	12時間後	14時間後	24時間後	30時間後		
	静脈内投与													
食事														
自覚,他覚所見		<hr/>												
臨床検査														
血圧,心拍数													
体温,呼吸数														
眼底所見														
心電図		<hr/>												
血漿中薬物濃度														
尿検査,尿量		<hr/> <hr/> <hr/>												
エラスター ^セ														

..... : 5分間隔で測定

表ト - 17 試験スケジュール - 反復投与試験 -

	前日	1日目					2日目					3日目					4日目					
		16:00	8:00	10:00	12:00	18:00	22:00	8:00	10:00	12:00	18:00	22:00	8:00	12:00	16:00	8:00	72	76	78			
投与前日	投与開始時	2時間後	4時間後	6時間後	8時間後	10時間後	12時間後	14時間後	24時間後	26時間後	28時間後	30時間後	34時間後	36時間後	38時間後	48時間後	50時間後	52時間後	54時間後	56時間後	58時間後	60時間後
静脈内投与																						
食事																						
自覚,他覚所見																						
臨床検査																						
Vital Sign																						
眼底所見																						
心電図																						
血漿中薬物濃度																						
尿検査,尿量																						
エラスター γ																						
白血球機能																						

試験成績

i) 単回予備試験

(i) 被験者背景

被験者背景を表ト - 18に示す .

表ト - 18 被験者背景

投与速度 (mg/kg/5min)	症例番号	被験者	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)	臥位血圧 (mmHg) (収縮期 / 拡張期)	心拍数 (回 / 分)	体温 ()
0.2			30	70	165	109/67	56	35.7
			20	56	171	101/54	54	36.2
0.5			20	68	175	103/58	47	35.6
			20	73	177	112/62	52	35.2

(ii) 安全性

自覚症状および他覚所見のいずれにおいても試験薬剤投与によると思われる異常は認めず , 血圧 , 心拍数 , 呼吸数および体温についても特に影響は認めなかった . また , 心電図上および眼底所見上の異常も認めなかった .

臨床検査値の異常変動一覧を表ト - 19 に示す . 0.5mg/kg 投与の被験者 番で好酸球に異常変動が認

められたが、臨床上問題となる変化ではなかった。

以上の結果を踏まえた安全度評価では全例が「安全である」と評価された。

表ト - 19 臨床検査値異常変動一覧

投与速度 (mg/kg/5min)	症例 番号	項目	投与前	投与後	正常値	(単位)
0.5		好酸球	8	13	0 ~ 10	(%)

: 増加

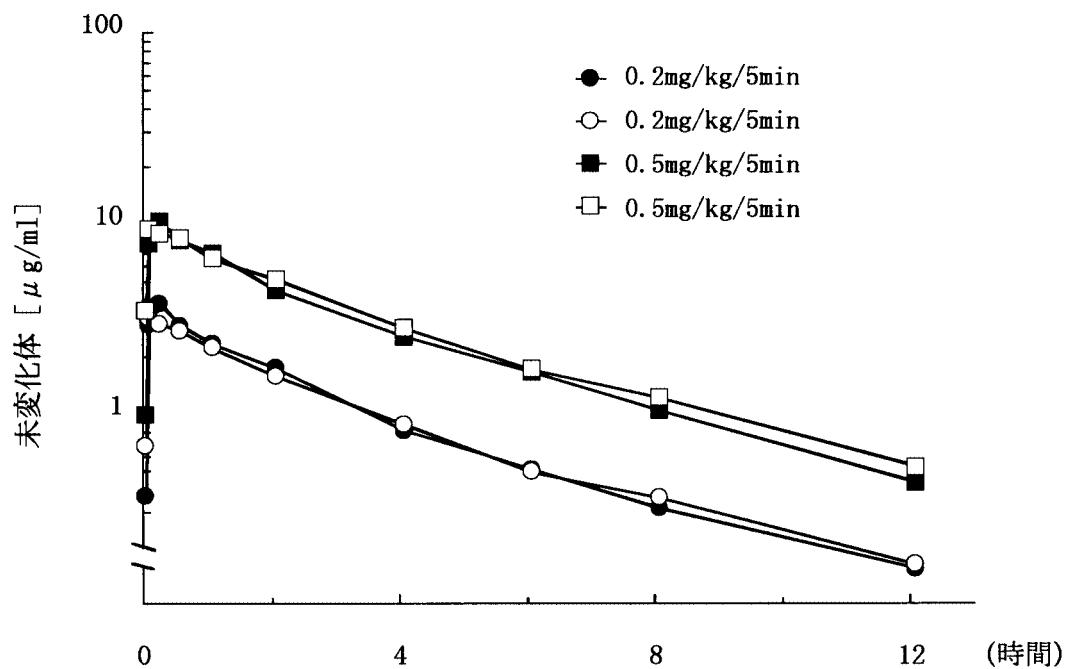
(iii) 薬物動態

血漿中薬物濃度の推移を図ト - 10 に、薬物動態パラメータを表ト - 20 に示す。

血漿中未変化体濃度は投与終了直後 Cmax に達し、投与終了後の未変化体の最終消失相の半減期は 0.2mg/kg で 216.3 分、0.5mg/kg で 196.5 分であった。

各用量の代謝物の血漿中薬物動態については、検出限界以下そのため算出できなかった。

尿中には未変化体は検出されず、代謝物のみ認められた。尿中総排泄率は投与 24 時間後まで、0.2、0.5mg/kg ともに 80% 以上であった。



図ト - 10 血漿中薬物濃度の推移

(図ヘ - 17 に同じ)

表ト - 20 血漿中薬物動態パラメータ

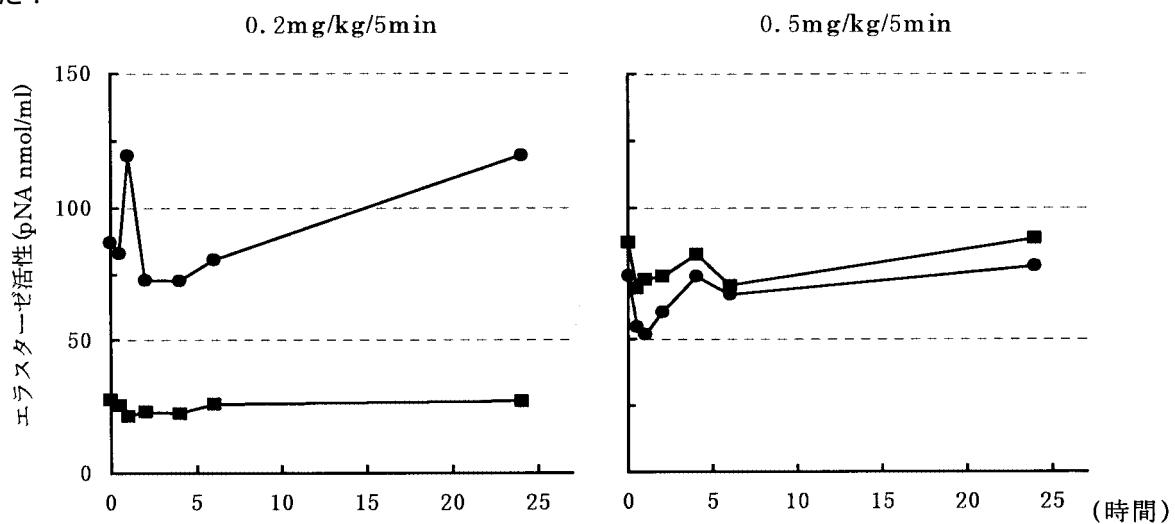
投与量 [mg/kg/5min]	未変化体			代謝物
	Cmax [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	AUC ₀₋ [$\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$]	T _{1/2} [*] [min]	尿中排泄率 (0 ~ 24hr) [%]
0.2	3.405	11.455	216.3	89.2
0.5	9.572	34.590	196.5	82.2

(n=2) 平均値

* : T_{1/2}(6.0833 ~ 12.0833hr)

(iv) 全血活性化好中球エラスターーゼ活性

全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移を図ト - 11 に示す。0.5mg/kg で投与初期に活性が抑制された。



図ト - 11 全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移

ii) 単回本格試験

(i) 被験者背景

被験者背景を表ト - 21 に示す .

表ト - 21 被験者背景

投与速度 (mg/kg/5min)	症例 番号	被験者	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)	臥位血圧 (mmHg) (収縮期 / 拡張期)	心拍数 (回 / 分)	体温 ()
0.5			3□	71	165	112/67	59	35.5
			3□	81	185	110/59	53	36.0
			2□	69	175	119/63	64	36.2
			2□	70	176	115/66	55	36.2
			2□	78	176	117/73	65	35.3
	平均値 ± 標準偏差		29 ± 2	74 ± 5	175 ± 7	115 ± 4/66 ± 5	59 ± 5	35.8 ± 0.4
1.0			2□	55	172	102/53	45	35.7
			2□	60	171	112/72	51	35.8
			2□	62	165	115/66	62	35.1
			2□	62	171	118/71	60	35.8
			2□	76	180	118/76	68	35.8
	平均値 ± 標準偏差		28 ± 1	63 ± 8	172 ± 5	113 ± 7/68 ± 9	57 ± 9	35.6 ± 0.3

(ii) 安全性

自覚症状、他覚所見および眼底所見については異常は認めなかった .

血圧、心拍数および呼吸数の推移を図ト - 12 , 13 に示す . 0.5 および 1.0mg/kg のいずれにおいても収縮期血圧の軽度な上昇と拡張期血圧の軽度な上昇または低下が見られたが、一定の傾向は見られず、生理的変動内の変化と判断された . また、心拍数の軽度な上昇または低下と、呼吸数の軽度な低下も見られたが、一定の傾向が見られないことから、本剤による影響と言うより生理的な変動と判断された .

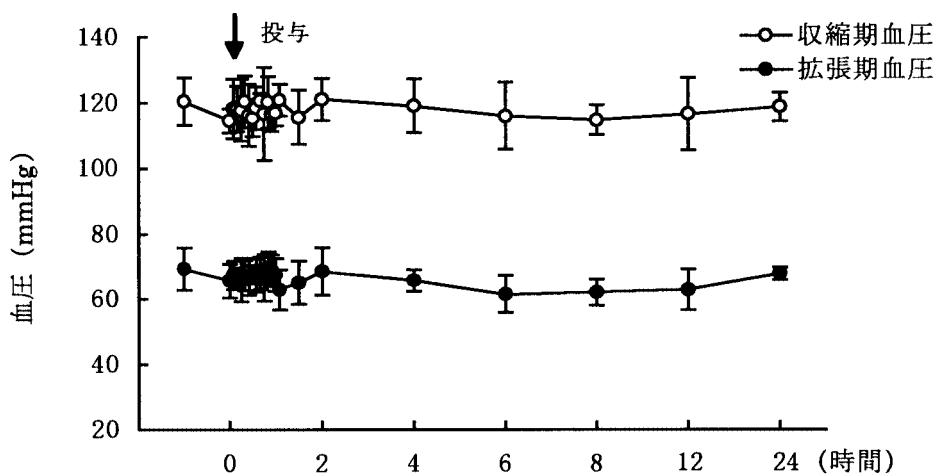
臨床検査値の異常変動一覧を表ト - 22 に示す . いずれも臨床上問題となる変化ではなかった .

以上の結果を踏まえた安全度評価では、全例が「安全である」と評価された .

表ト - 22 臨床検査値異常変動一覧

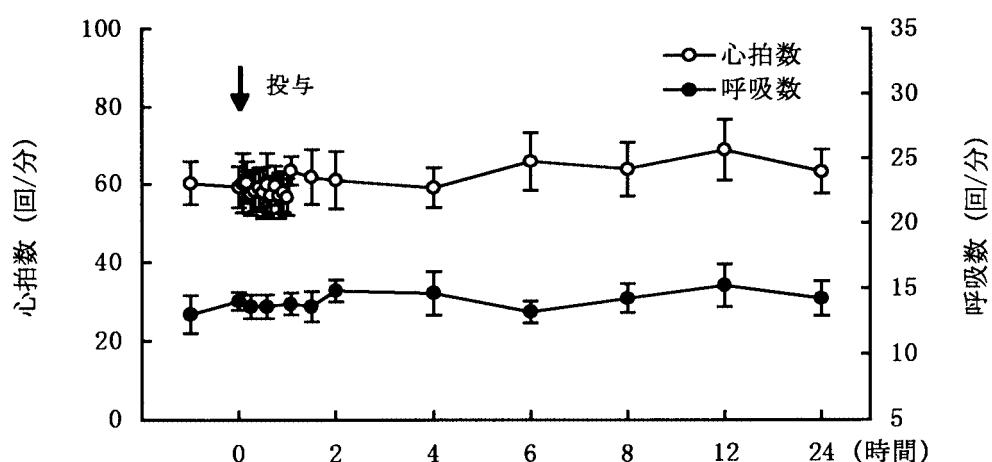
投与速度 (mg/kg/5min)	症例 番号	項目	投与前	投与後	正常値	(単位)
0.5		Na	137	136	137 ~ 145	(mEq/l)
		フィブリノーゲン	211	198	200 ~ 400	(mg/dl)
1.0		遊離脂肪酸	0.22	0.08	0.10 ~ 0.85	(mEq/l)
		尿比重	1.029	1.032	1.002 ~ 1.030	
		中性脂肪	124	184	36 ~ 130	(mg/dl)
		ウロビリノゲン	±	+	±	

: 増加 , - : 減少



		平均値±標準偏差										
測定時期 項目	投与前	直前	5min	10min	15min	20min	25min	30min	35min	40min	45min	
		-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	N.S.	
測定時期 項目	50min	55min	1hr	1hr 5min	30min	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr	
		N.S.	N.S.	N.S.	*↑	N.S.	*↑	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	
収縮期血圧	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	
拡張期血圧	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

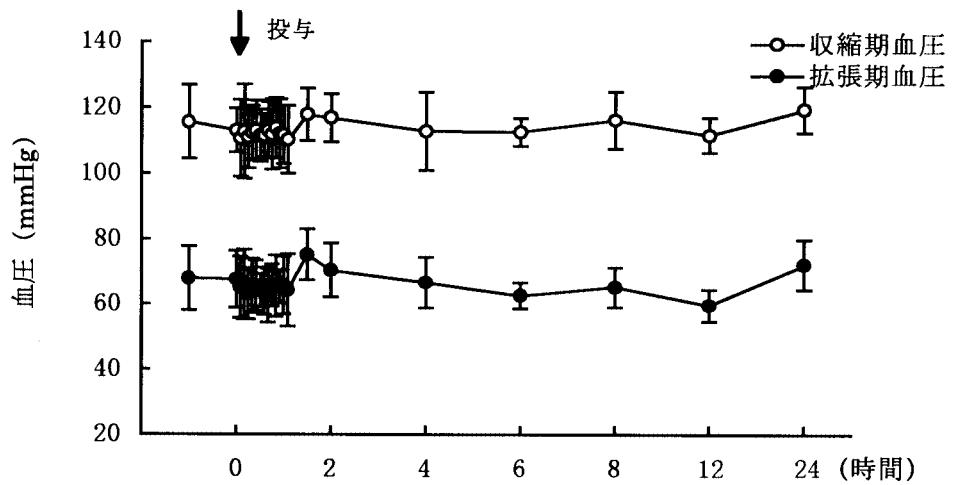
投与直前値に対する対応のある t 検定 ; * : p<0.05, N.S. : Not significant



		平均値±標準偏差										
測定時期 項目	投与前	直前	5min	10min	15min	20min	25min	30min	35min	40min	45min	
		-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	
測定時期 項目	50min	55min	1hr	1hr 5min	30min	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr	
		*↓	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	**↑	**↑	**↑	N.S.	
心拍数	-	-	-	-	N.S.	-	-	-	N.S.	-	-	
呼吸数	-	-	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	*↓	N.S.	N.S.	N.S.	

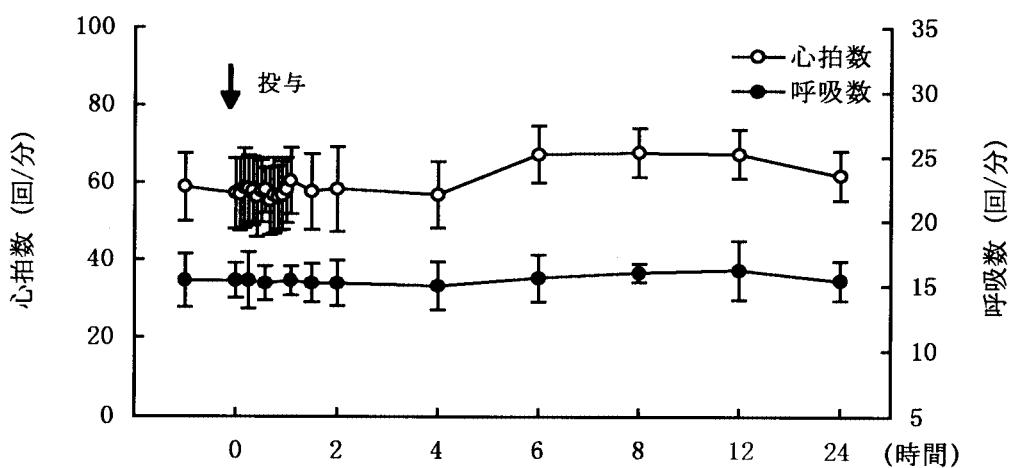
投与直前値に対する対応のある t 検定 ; * : p<0.05, ** : p<0.01, N.S. : Not significant

図ト-12 血圧、心拍数および呼吸数の推移 (n=5) - ONO-5046-Na 0.5mg/kg/5min -



検定結果											
測定時期 項目	平均値±標準偏差										
	投与前	直前	5min	10min	15min	20min	25min	30min	35min	40min	45min
収縮期血圧	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
拡張期血圧	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
測定時期 項目	50min	55min	1hr	1hr 5min	1hr 30min	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr
	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	
収縮期血圧	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	*↑	N.S.	N.S.	N.S.	*↓	N.S.
拡張期血圧	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

投与直前値に対する対応のある t 検定 ; * : p<0.05, N.S. : Not significant



検定結果											
測定時期 項目	平均値±標準偏差										
	投与前	直前	5min	10min	15min	20min	25min	30min	35min	40min	45min
心拍数	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
呼吸数	-	-	-	-	N.S.	-	-	-	N.S.	-	-
測定時期 項目	50min	55min	1hr	1hr 5min	1hr 30min	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr
	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	**↑	**↑	**↑	N.S.
心拍数	-	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
呼吸数	-	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

投与直前値に対する対応のある t 検定 ; ** : p<0.01, N.S. : Not significant

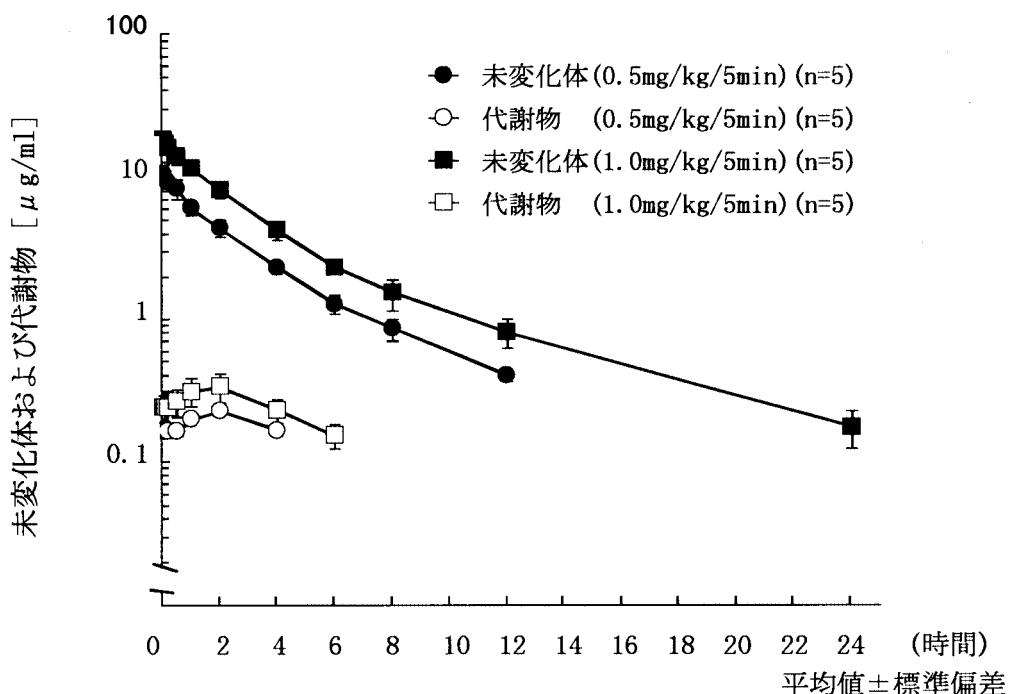
図ト-13 血圧、心拍数および呼吸数の推移 (n=5) - ONO-5046-Na 1.0mg/kg/5min -

(iii) 薬物動態

血漿中薬物濃度の推移を図ト-14に、薬物動態パラメータを表ト-23に示す。

血漿中未変化体濃度は投与終了直後 C_{max} に達し、投与終了後の未変化体の最終消失相の半減期は 0.5mg/kg で 220.9 分、 1.0mg/kg で 238.9 分であった。なお、血漿中未変化体は 0.5mg/kg では投与開始から 24 時間で、 1.0mg/kg では 30 時間で検出限界以下となった。概要 P.282、表ヘ-33 および概要 P.290、表ヘ-41 に示したように、全身クリアランス (CL_{total}) はほぼ同じであり、 $T_{1/2}$ もほぼ一致した。

尿中には未変化体は検出されず代謝物のみ認められた。尿中総排泄率は投与開始から 24 時間後まで、 0.5 、 1.0mg/kg ともに 80% 以上であった。



図ト-14 血漿中薬物濃度の推移

(図ヘ-18 に同じ)

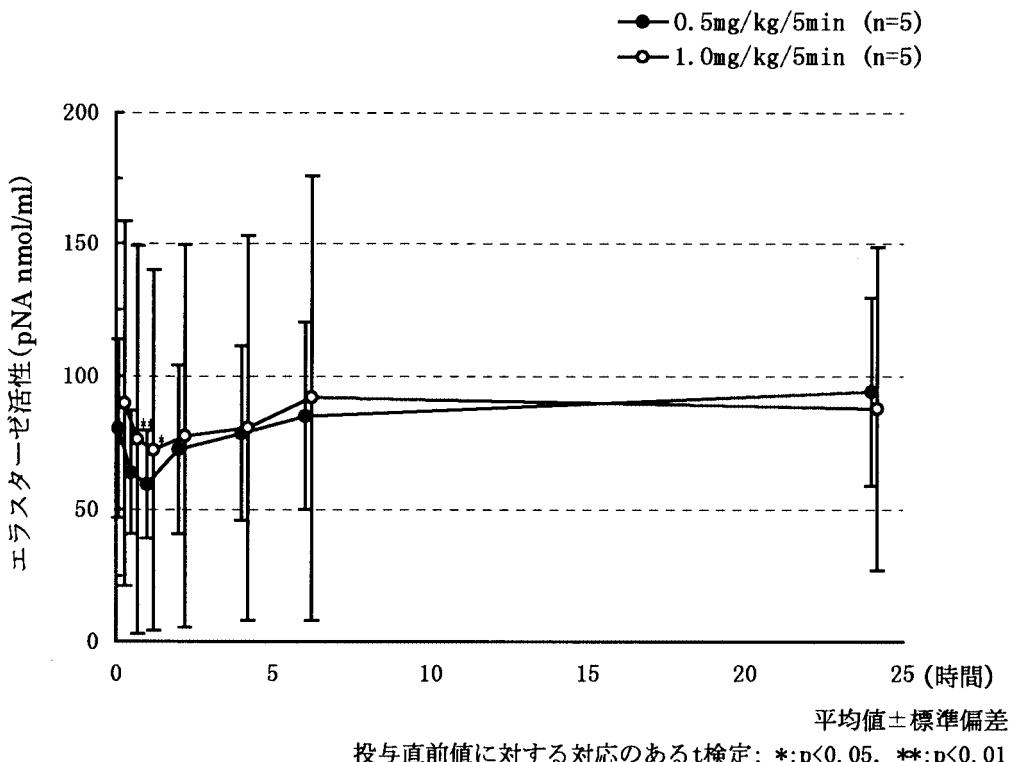
表ト - 23 血漿中薬物動態パラメータ

化合物	パラメータ	投与量 [mg/kg/5min]	
		0.5 (n=5)	1.0 (n=5)
未変化体	Cmax [μg/mL]	10.588 ± 1.696	18.308 ± 2.963
	AUC ₀₋ [μg·hr/mL]	31.037 ± 3.096	59.500 ± 6.722
	T _{1/2} (6.0833 – 12.0833hr) [min]	220.9 ± 25.6	238.9 ± 26.2
代謝物	Cmax [μg/mL]	0.227 ± 0.018	0.336 ± 0.080
	AUC ₀₋ [μg·hr/mL]	-	2.442 ± 0.518
	T _{1/2} (2.0833 – 6.0833hr) [min]	-	214.5 ± 30.4
尿中排泄率(0 – 24hr)[%]		86.5 ± 2.7	83.5 ± 3.8
代謝物 / 未変化体 [%]		2.4 ± 0.4	2.0 ± 0.2

平均値 ± 標準偏差

(iv) 全血活性化好中球エラスターーゼ活性

全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移を図ト - 15 に示す。エラスターーゼ活性は 1.0mg/kg で投与前に比較して投与 30 分後 15.1%、1 時間後 19.7% 抑制されたが、その後回復した。



図ト - 15 全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移

iii) 反復投与試験

(i) 被験者背景

被験者背景を表ト - 24 に示す .

表ト - 24 被験者背景

症例番号	被験者	年齢(歳)	体重(kg)	身長(cm)	臥位血圧(mmHg) (収縮期/拡張期)	心拍数(回/分)	体温()
		2□	68	177	108/70	64	35.2
		2□	69	179	111/58	56	35.9
		2□	57	171	111/57	55	35.8
		2□	64	178	114/76	67	35.6
		2□	57	174	115/67	57	36.0
平均値±標準偏差		27±3	63±6	176±3	112±3/66±8	60±5	35.7±0.3

(ii) 安全性

5 例中 1 例で 1 回目投与開始 4 時間後に中等度の頭痛を認めた . 6 時間持続したため担当医師の判断で 2 回目以降の投与を中止した . 鎮痛剤セデス G 1 錠を内服し頭痛は速やかに消失した . 血圧 , 体温などに異常は見られなかつたが , 試験薬剤投与との関連性については完全に否定できず「関連不明」と判断された . 本被験者の投与開始から 24 時間後の臨床検査には異常は認めなかつた .

その他 , 他覚所見 , 並びに心電図上 , 眼底所見上に異常は認めなかつた .

血圧 , 心拍数および呼吸数の推移を図ト - 16 に示す . 収縮期血圧の軽度な上昇と拡張期血圧の軽度な低下が散見された . また , 心拍数の軽度な上昇および低下と呼吸数の軽度な低下が散見された . これらの変化は投与前 , 後に見られ , 本剤投与とは無関係に変動しており , 本剤による影響と言うよりは生理的変動内の変化と判断された . なお , 被験者 番で投与開始 5 時間後に心室性期外収縮 1 拍をホルター心電図で認めたが , 発現時期および発生頻度から見て , 試験薬剤投与との関連は否定された .

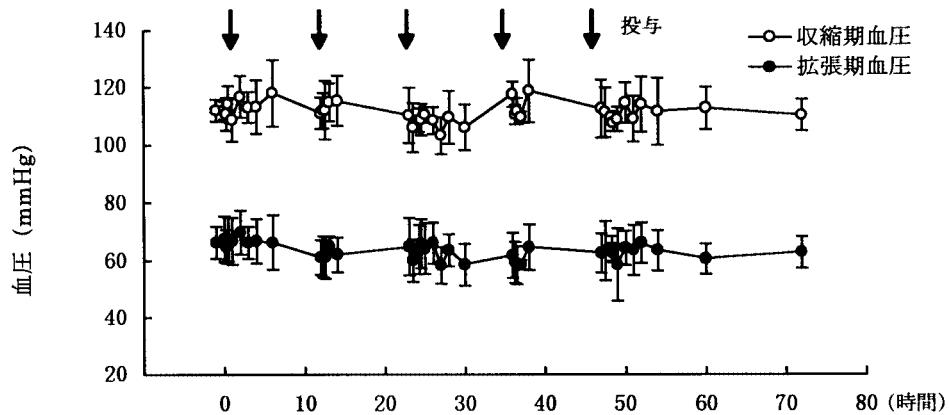
また , 臨床検査値の異常変動一覧を表ト - 25 に示す . いずれも臨床上問題となる変化ではなかつた .

以上の結果を踏まえた安全度評価では , 頭痛を認め「やや問題がある」とされた被験者を除き , 他はいずれも「安全である」と評価された .

表ト - 25 臨床検査値異常変動一覧

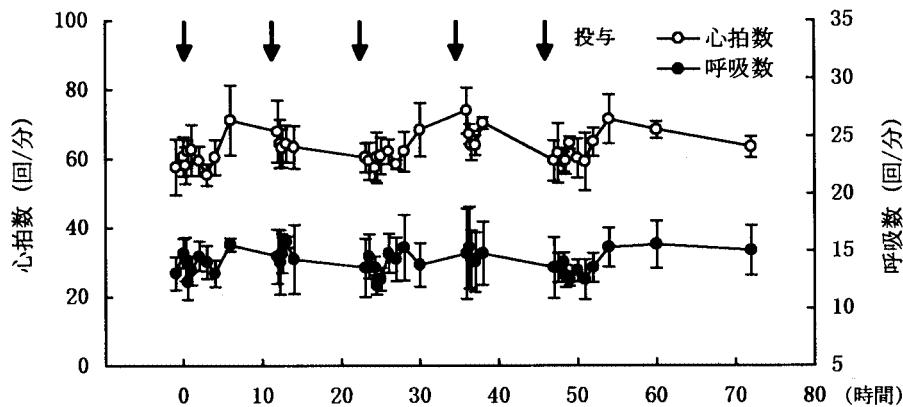
症例番号	項目	投与前	投与後	正常値	(単位)
	A/G	1.3	1.2	1.3 ~ 2.0	
	CK	80	48	57 ~ 197	(IU/l)
	CK	57	51	57 ~ 197	(IU/l)
	血小板数	35.4	37.9	13.1 ~ 36.2	(× 10 ⁴ /μl)

: 増加 , - : 減少



検定結果		平均値±標準偏差												
測定期間	項目	投与前	直前	15min	30min	1hr	2hr	3hr	4hr	6hr	11hr 55min	12hr 15min	12hr 30min	13hr
	収縮期血圧	-	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
測定期間	項目	14hr	23hr	23hr 30min	24hr	24hr 15min	25hr	26hr	27hr	28hr	30hr	35hr 55min	36hr 15min	36hr 30min
	収縮期血圧	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	**↑	N.S.	N.S.
測定期間	項目	37hr	38hr	47hr	47hr 30min	48hr	48hr 30min	49hr	50hr	51hr	52hr	54hr	60hr	72hr
	収縮期血圧	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
測定期間	項目	37hr	38hr	47hr	47hr 30min	48hr	48hr 15min	49hr	50hr	51hr	52hr	54hr	60hr	72hr
	拡張期血圧	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↓	N.S.	*↓

投与直前値に対する対応のある t 検定 ; * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001, N.S. : Not significant



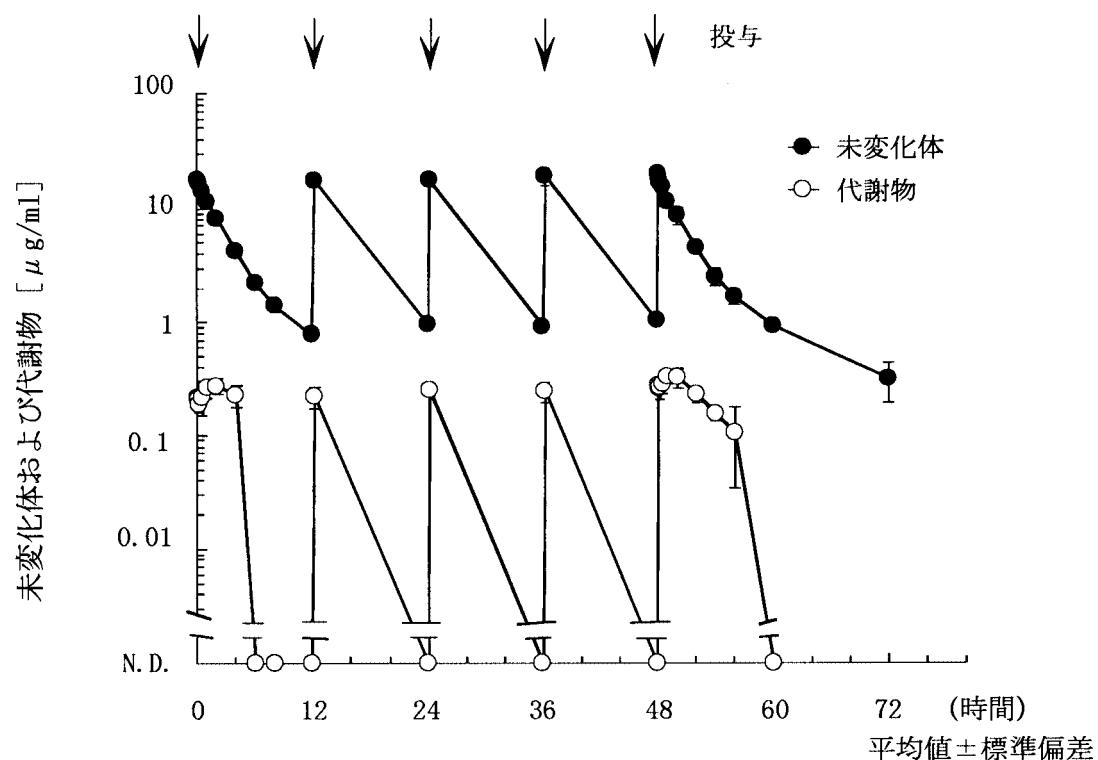
検定結果		平均値±標準偏差												
測定期間	項目	投与前	直前	15min	30min	1hr	2hr	3hr	4hr	6hr	11hr 55min	12hr 15min	12hr 30min	13hr
	心拍数	-	-	*↓	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	*↑	*↑	N.S.	*↑
測定期間	項目	14hr	23hr	23hr 30min	24hr	24hr 15min	25hr	26hr	27hr	28hr	30hr	35hr 55min	36hr 15min	36hr 30min
	呼吸数	-	-	N.S.	*↓	*↓	N.S.	N.S.	*↓	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
測定期間	項目	37hr	38hr	47hr	47hr 30min	48hr	48hr 15min	49hr	50hr	51hr	52hr	54hr	60hr	72hr
	心拍数	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↑	*↑	N.S.	N.S.
測定期間	項目	37hr	38hr	47hr	47hr 30min	48hr	48hr 15min	49hr	50hr	51hr	52hr	54hr	60hr	72hr
	呼吸数	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	*↓	*↓	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

投与直前値に対する対応のある t 検定 ; * : p<0.05, ** : p<0.01, N.S. : Not significant

図ト - 16 血圧、心拍数および呼吸数の推移 (n=4)

(iii) 薬物動態

血漿中薬物濃度の推移を図ト-17に、薬物動態パラメータを表ト-26に示す。
 血漿中未変化体は各回投与終了後10分において差が見られず(t 検定：それぞれ $p=0.2440$ ， $p=0.0859$ ， $p=0.0952$ ， $p=0.3971$)、蓄積性は認めなかった。
 尿中には未変化体は検出されず、代謝物のみ認められた。尿中総排泄率は投与72時間後で $80.0\pm5.0\%$ ，78時間で $80.5\pm5.1\%$ であった。



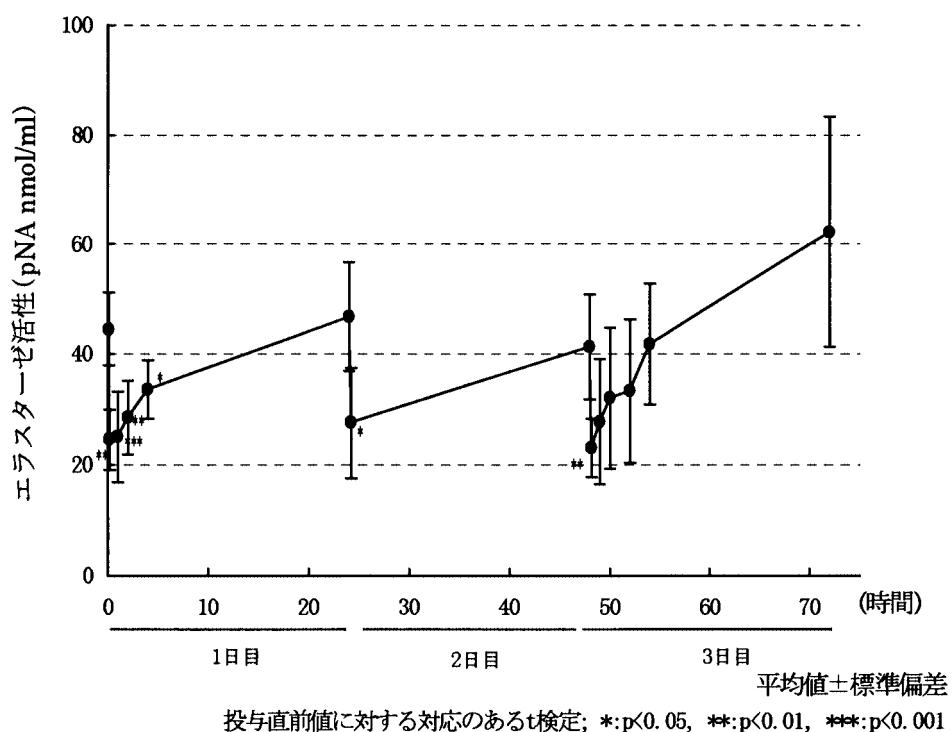
図ト-17 血漿中薬物濃度の推移
 (図ヘ-19に同じ)

表ト - 26 血漿中薬物動態パラメータ

化合物	パラメータ	投与回数	
		1回目	5回目
未変化体	Cmax [μg/mL]	17.575 ± 1.901	19.680 ± 2.479
	AUC(0 ~ 12.0833hr) [μg·hr/mL]	-	55.364 ± 5.151
	T _{1/2} (6.0833 ~ 12.0833hr) [min]	-	265.9 ± 60.8
代謝物	Cmax [μg/mL]	0.280 ± 0.035	0.343 ± 0.042
	AUC(0 ~ 12.0833hr) [μg·hr/mL]	-	2.016 ± 0.366
	T _{1/2} (2.0833 ~ 6.0833hr) [min]	-	239.7 ± 73.6
尿中排泄率(0 ~ 78.0833hr) [%]		-	80.5 ± 5.1
代謝物 / 未変化体 [%]		-	1.8 ± 0.3
(n=4) 平均値 ± 標準偏差			

(iv) 全血活性化好中球エラスターーゼ活性

全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移を図ト - 18 に示す。全血活性化好中球エラスターーゼ活性は投与前に比較して、1回目の投与 10 分後 44.8%，1 時間後 44.1%から 4 時間後まで、3 回目の投与 10 分後 39.0%，5 回目の投与 10 分後 48.6%と抑制が見られた。



図ト - 18 全血活性化好中球エラスターーゼ活性の推移

(v) 白血球機能

白血球機能を表ト - 27 に示す。貪食能については投与前に異常低値を示したが、投与後には正常化した。殺菌能については影響は見られなかった。

表ト - 27 白血球機能

症例番号	貪食能(%)		対応のある t 検定	殺菌能(%)		対応のある t 検定
	投与前	投与後		投与前	投与後	
	65	85	**	91	90	N.S.
	57	中止		85	中止	
	65	94		89	87	
	55	83		88	90	
	57	76		95	93	
平均値 ± 標準偏差	60 ± 5	85 ± 7		90 ± 4	90 ± 2	
正常値	70 ~ 87			93 ~ 97		

** : p<0.01 , N.S. : Not Significant

以上、ONO-5046·Na は 5 分間の静脈内投与により「中等度の頭痛」が 1 例認められたが、その他の自覚症状、他覚所見および臨床検査値への影響は認めず、安全性に問題ないと判断した。また、未変化体の半減期 $T_{1/2}$ は第 1 相で約 2 時間であり、先に実施した静脈内持続投与試験の結果と一致した。5 分間の静脈内投与で、静脈内持続投与時ほぼ匹敵する AUC が得られ、間欠的な静脈内投与でも治療効果を示す可能性が示唆された。