ムルプレタ錠 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612) 7
2.7.6.1.1 試験方法 7
2.7.6.1.2 試験成績 9
2.7.6.1.3 結論 14
2.7.6.2 海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618) 15
2.7.6.2.1 試験方法 15
2.7.6.2.2 試験成績 18
2.7.6.2.3 結論 22
2.7.6.3 国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A) 22
2.7.6.3.1 試験方法 22
2.7.6.3.2 試験成績 23
2.7.6.3.3 結論 26
2.7.6.4 国内単回投与試験 (M0611) 27
2.7.6.4.1 試験方法 27
2.7.6.4.2 試験成績 28
2.7.6.4.3 結論 33
2.7.6.5 国内反復投与試験 (M0613) 34
2.7.6.5.1 試験方法 34
2.7.6.5.2 試験成績 36
2.7.6.5.3 結論 41
2.7.6.6 国内白人薬物動態試験 (M0614) 42
2.7.6.6.1 試験方法 42
2.7.6.6.2 試験成績 43
2.7.6.6.3 結論 48
2.7.6.7 海外反復投与試験 (M0615) 49
2.7.6.7.1 試験方法 49
2.7.6.7.2 試験成績 51
2.7.6.7.3 結論 55
2.7.6.8 海外マスバランス試験 (M0619) 56
2.7.6.8.1 試験方法 56
2.7.6.8.2 試験成績 58
2.7.6.8.3 結論 62
2.7.6.9 海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616) 63
2.7.6.9.1 試験方法 63
2.7.6.9.2 試験成績 64

2.7.6.9.3 結論 69
2.7.6.10 海外薬物相互作用試験 (M0617) 71
2.7.6.10.1 試験方法 71
2.7.6.10.2 試験成績 73
2.7.6.10.3 結論 79
2.7.6.11 国内 Thorough QT 試験 (M061D) 80
2.7.6.11.1 試験方法 80
2.7.6.11.2 試験成績 82
2.7.6.11.3 結論 88
2.7.6.12 国内血小板機能試験 (M061B) 89
2.7.6.12.1 試験方法 89
2.7.6.12.2 試験成績 91
2.7.6.12.3 結論 101
2.7.6.13 国内第 2 相用量探索試験 (M0623) 102
2.7.6.13.1 試験方法 102
2.7.6.13.2 試験成績 105
2.7.6.13.3 結論 120
2.7.6.14 国内第 2 相高用量探索試験 (M0625) 121
2.7.6.14.1 試験方法 121
2.7.6.14.2 試験成績 124
2.7.6.14.3 結論 134
2.7.6.15 国内第 2 相用量設定試験 (M0626) 135
2.7.6.15.1 試験方法 135
2.7.6.15.2 試験成績 139
2.7.6.15.3 結論 164
2.7.6.16 国内第 3 相検証試験 (M0631/L-PLUS 1) 165
2.7.6.16.1 試験方法 165
2.7.6.16.2 試験成績 169
2.7.6.16.3 結論 189
2.7.6.17 海外 ITP 用量設定試験 (M0621) 190
2.7.6.17.1 試験方法 190
2.7.6.17.2 試験成績 192
2.7.6.17.3 結論 201
2.7.6.18 海外 ITP 継続投与試験 (M0622) 202
2.7.6.18.1 試験方法 202
2.7.6.18.2 試験成績 204
2.7.6.18.3 結論 213

略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義
ADP	アデノシン2リン酸
ANOVA	分散分析
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	台形法により算出した投与時から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	台形法により算出した投与間隔での血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	台形法により算出した投与時から無限大時間まで外挿した時の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	
AUC_{last}	台形法により算出した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
$AUC_{0\text{-}last}$	
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CV	変動係数
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group)
FAS	最大の解析対象集団
ITP	特発性血小板減少性紫斑病
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MRT	平均血漿中滞留時間
MRT_{inf}	
PD	薬力学
PK	薬物動態
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	プロトロンビン時間
λ_z	終末相消失速度定数
$Ratio_{AUC}$	AUC_{inf} の未変化体に対する光学異性体の比率
R_{AUC}	反復投与時の AUC の蓄積比
R_{Cmax}	反復投与時の C_{max} の蓄積比
RFA	ラジオ波焼灼術
$R_{MD,AUC}$	代謝物の未変化体に対する AUC 比
S-888711	治験薬コード番号
SMQ	MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries)
$t_{1/2}$	消失半減期

$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期
$t_{1/2,24hr}$	投与時から 24 時間までの血漿中薬物濃度における半減期
TACE	肝動脈化学塞栓術
TAE	肝動脈塞栓術
TEAE	治験薬投与下の有害事象
T_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
Ur	各投与回における尿中排泄率
Ur,total	初回投与から 14 日目投与までの累積投与量に対する最終測定時間までの累積尿中排泄率
V_Z/F	みかけの分布容量
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示す.

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	添付資料番号	見出し番号	資料分類
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M0612	5.3.1.1-01	2.7.6.1	参考資料
海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験	M0618	5.3.1.1-02	2.7.6.2	評価資料
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M061A	5.3.1.2-01	2.7.6.3	評価資料
国内単回投与試験	M0611	5.3.3.1-01	2.7.6.4	評価資料
国内反復投与試験	M0613	5.3.3.1-02	2.7.6.5	評価資料
国内白人薬物動態試験	M0614	5.3.3.1-03	2.7.6.6	参考資料
海外反復投与試験	M0615	5.3.3.1-04	2.7.6.7	参考資料
海外マスバランス試験	M0619	5.3.3.1-05	2.7.6.8	評価資料
海外肝機能障害患者薬物動態試験	M0616	5.3.3.3-01	2.7.6.9	評価資料
海外薬物相互作用試験	M0617	5.3.3.4-01	2.7.6.10	評価資料
国内 Thorough QT 試験	M061D	5.3.4.1-01	2.7.6.11	評価資料
国内血小板機能試験	M061B	5.3.4.2-01	2.7.6.12	評価資料
国内第 2 相用量探索試験	M0623	5.3.5.1-01	2.7.6.13	評価資料
国内第 2 相高用量探索試験	M0625	5.3.5.1-02	2.7.6.14	評価資料
国内第 2 相用量設定試験	M0626	5.3.5.1-03	2.7.6.15	評価資料
国内第 3 相検証試験	M0631/L-PLUS 1	5.3.5.1-04	2.7.6.16	評価資料
海外 ITP 用量設定試験	M0621	5.3.5.4-01	2.7.6.17	参考資料
海外 ITP 継続投与試験	M0622	5.3.5.4-02	2.7.6.18	参考資料

2.7.6.1 国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612)

[添付資料 5.3.1.1-01]

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.1-2 に示す．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>M0612</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>健康成人男性を対象とした S-888711 単回経口投与時の溶液製剤 (液剤) と錠剤との薬物動態の比較検討及び錠剤における食事の影響の検討</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単一施設，非盲検，3 群 3 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>20 歳以上 40 歳未満の健康な成人男性</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>目標例数 26 例 (クロスオーバー群：18 例，10 mg 群：8 例)
投与例数 26 例 (クロスオーバー群：18 例，10 mg 群：8 例)</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>S-888711 錠及び溶液製剤 (液剤)</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>クロスオーバー群：S-888711 2 mg (2 mg 錠又は液剤) を空腹時又は食後に単回投与
<table>
<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>
<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</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>
</table>
* 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た．

10 mg 群：S-888711 10 mg 錠を食後単回投与
投与日の食事：総エネルギー量 901 kcal (蛋白質 116 kcal，脂質 318 kcal，炭水化物 467 kcal)</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>1 日 (クロスオーバー群は 3 回投与のため計 3 日間)</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>1. 薬物動態の評価
S-888711 の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})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，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)．

2. 安全性の評価
自覚症状及び他覚所見，治験薬投与後の有害事象及び副作用，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，心電図)．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定．</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 薬物動態の解析
薬物動態解析対象集団を用いた．S-888711 の血漿中濃度測定値から，薬物動態パラメータと要約統計量を算出した．クロスオーバー群で得られた薬物動態パラメータは，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．

2. 安全性の解析
安全性解析対象集団を用いた．有害事象を MedDRA (バージョン 11.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．明らかに関連有り，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと判断された事象を副作用と定義して集計した．</td></tr>
<tr><td>実施地域及び
施設数</td><td>日本 (1 施設)</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施時期

【クロスオーバー群の実施スケジュール】

	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 a) (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 b)	●	●	●		●	●	●		●	●
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) 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，第 1 期及び第 2 期の Day 13 に実施.

b) 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，Day 1 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.

【10 mg 群の実施スケジュール】

	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) PT，APTT については，スクリーニング時，Day 1 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.

2.7.6.1.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

組み入れられた被験者は 26 例であり，18 例がクロスオーバー群，8 例が 10 mg 群として治験薬を投与され，全例が治験を完了した．

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれもクロスオーバー群 18 例，10 mg 群 8 例であった．

(2) 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に示す．クロスオーバー群の被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 25.2 歳 (20～34 歳)，身長 170.97 cm (159.0～183.0 cm)，体重 62.10 kg (53.1～70.7 kg)，BMI 21.27 (18.6～24.8) であり，10 mg 群の被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 22.4 歳 (21～26 歳)，身長 172.79 cm (161.5～177.8 cm)，体重 66.15 kg (59.2～74.5 kg)，BMI 22.19 (19.2～24.4) であった．

表 2.7.6.1-3　人口統計学的特性

投与群			Crossover group	10 mg group
例数			N=18	N=8
Age		Mean	25.2	22.4
(Years)		SD	4.5	1.8
		Min	20	21
		Median	23.5	21.5
		Max	34	26
Height		Mean	170.97	172.79
(cm)		SD	5.33	5.71
		Min	159.0	161.5
		Median	171.45	175.50
		Max	183.0	177.8
Weight		Mean	62.10	66.15
(kg)		SD	4.90	5.44
		Min	53.1	59.2
		Median	62.35	65.25
		Max	70.7	74.5
BMI		Mean	21.27	22.19
(kg/m^2)		SD	1.80	1.77
		Min	18.6	19.2
		Median	21.00	22.75
		Max	24.8	24.4
Race	American Indian or Alaska Native		0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Asian		18 (100.0%)	8 (100.0%)
	Black or African American		0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 (0.0%)	0 (0.0%)
	White		0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino		0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino		18 (100.0%)	8 (100.0%)

[出典：5.3.1.1-01，表 11.2-1 及び表 14.1-1]

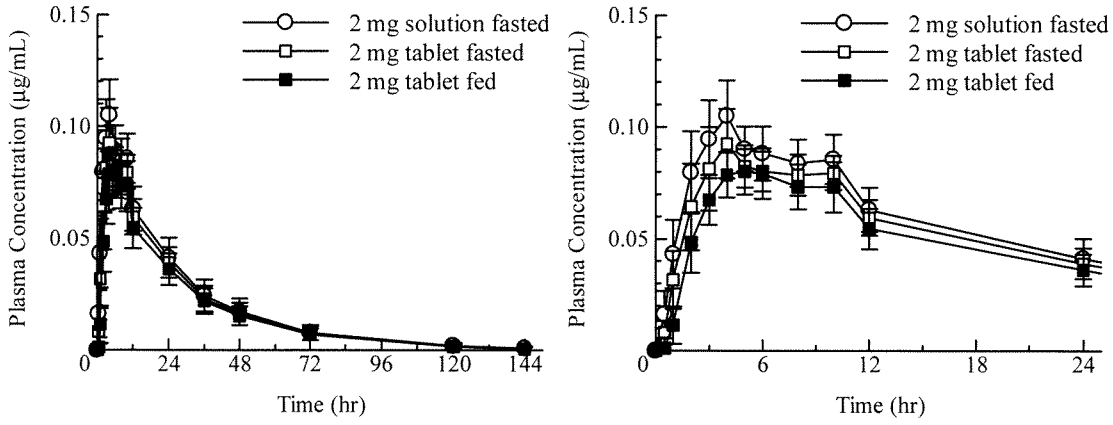
(3)　薬物動態

(A)　クロスオーバー群の薬物動態

S-888711 の 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時の S-888711 平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.1-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 に示す．空腹時に 2 mg 液剤及び錠剤を投与した時の S-888711 薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比を表 2.7.6.1-5 に，2 mg 錠を食後及び空腹時に投与した時の S-888711 薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比を表 2.7.6.1-6 に示す．

液剤に対する錠剤の C_{max} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は 0.890 (0.851～0.931)，AUC_{inf} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は 0.931 (0.896～0.967) であった．空腹時に対する食後投与時の C_{max} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は 0.904 (0.864～0.945)，AUC_{inf} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は 0.920 (0.886～0.956) であった．以上より，S-888711 2 mg の薬物動態に及ぼす剤形 (液剤と錠剤) 及び食事の影響は小さいと考えられる．

図 2.7.6.1-1　クロスオーバー群の S-888711 血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差．n=18)



(左：0～144 hours，右：0～24 hours)

[出典：5.3.1.1-01，図 11.4-1]

表 2.7.6.1-4　クロスオーバー群の S-888711 薬物動態パラメータ

投与群	N	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)

a) 幾何平均値 [変動係数 (CV) %]，b) 中央値 (最小値 － 最大値)

[出典：5.3.1.1-01，表 11.4-1]

表 2.7.6.1-5　空腹時に 2 mg 液剤及び錠剤を投与した時の S-888711 薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比

パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (錠剤/液剤)	幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間 下限	上限
C_{max}	0.890	0.851	0.931
AUC_{last}	0.929	0.894	0.964
AUC_{inf}	0.931	0.896	0.967
$t_{1/2,z}$	0.989	0.940	1.04
CL/F	1.07	1.03	1.11
MRT_{inf}	1.02	0.988	1.05

[出典：5.3.1.1-01，表 11.4-2]

表 2.7.6.1-6　2 mg 錠を食後及び空腹時に投与した時の S-888711 薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比

パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (食後/空腹時)	幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間 下限	上限
C_{max}	0.904	0.864	0.945
AUC_{last}	0.921	0.887	0.956
AUC_{inf}	0.920	0.886	0.956
$t_{1/2,z}$	0.988	0.940	1.04
CL/F	1.09	1.05	1.13
MRT_{inf}	1.02	0.990	1.05

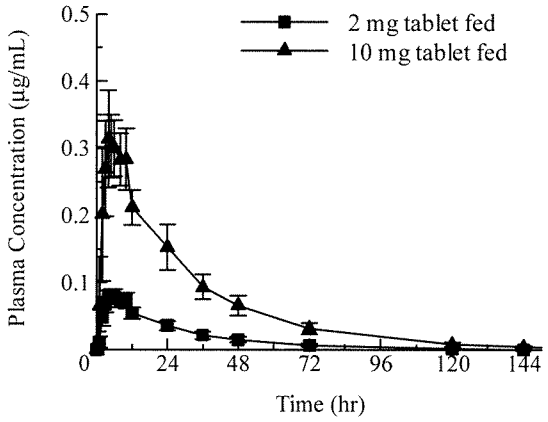
[出典：5.3.1.1-01，表 11.4-3]

(B)　10 mg 錠の薬物動態

健康成人男性に S-888711 の 10 mg 錠を食後に単回投与した時の平均血漿中濃度時間推移及び薬物動態パラメータを 2 mg 錠/食後投与時とともに図 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-7 に示す．また，S-888711 の 2 mg 錠投与時と 10 mg 錠投与時の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何最小二乗平均の比を表 2.7.6.1-8 に示す．

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，その比は用量比 (5 倍) よりもやや低値であった．

図 2.7.6.1-2　2 mg 錠及び 10 mg 錠の食後単回投与時の S-888711 血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



(2 mg tablet fed：n=18，10 mg tablet fed：n=8)　　[出典：5.3.1.1-01，図 11.4-3]

表 2.7.6.1-7　2 mg 錠及び 10 mg 錠の食後単回投与時の S-888711 薬物動態パラメータ

投与群	N	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)
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)
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)

a) 幾何平均値 (CV%), b) 中央値 (最小値 – 最大値)

[出典：5.3.1.1-01，表 11.4-4]

表 2.7.6.1-8　2 mg 錠及び 10 mg 錠の食後単回投与時の S-888711 C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何最小二乗平均の比

パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (10 mg/2 mg)	幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間 下限	上限
C_{max}	3.87	3.52	4.24
AUC_{last}	4.20	3.63	4.87
AUC_{inf}	4.16	3.60	4.81

[出典：5.3.1.1-01，表 11.4-5]

(4)　安全性

(A)　有害事象

発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.1-9 に示す.

クロスオーバー群では，有害事象は 18 例中 3 例に 5 件発現し，液剤/空腹時で 1 例 2 件，錠剤/空腹時で 1 例 1 件，錠剤/食後で 1 例 2 件であった．これらのうち副作用は，2 例 4 件であり，液剤/空腹時で 1 例 2 件，錠剤/食後で 1 例 2 件であった．クロスオーバー群の各投与方法/条件間の有害事象の発現件数及び発現率は，ほぼ同程度であった．10 mg 群では，有害事象は 8 例中 2 例に 3 件発現し，すべてが副作用であった.

有害事象を発現件数順にみると，クロスオーバー群では WBC 増加 2 件，好中球百分率増加 2 件，皮膚裂傷 1 件であった．10 mg 群では WBC 増加 1 件，CRP 増加 1 件，尿中ウロビリン陽性 1 件であった．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，偶発的なもので治験薬との因果関係は否定され，治験中に回復が確認された．その他の有害事象は，無処置のまま回復し，軽度と判定された.

中止に至った有害事象はみられなかった.

表 2.7.6.1-9　有害事象及び副作用

投与群	クロスオーバー				10 mg 錠剤/食後
	2 mg 液剤/空腹時	2 mg 錠剤/空腹時	2 mg 錠剤/食後	合計	
安全性解析対象	18	18	18	18	8
有害事象発現例数	1	1	1	3	2
有害事象発現件数	2	1	2	5	3
有害事象発現率	5.6%	5.6%	5.6%	16.7%	25.0%
器官別大分類 a)					
基本語 a)					
障害，中毒および処置合併症		1 (1)		1 (1)	
皮膚裂傷		1 (1)		1 (1)	
臨床検査	1 (2)		1 (2)	2 (4)	2 (3)
WBC 増加	1 (1)		1 (1)	2 (2)	1 (1)
好中球百分率増加	1 (1)		1 (1)	2 (2)	
CRP 増加					1 (1)
尿中ウロビリン陽性					1 (1)
副作用発現例数	1	0	1	2	2
副作用発現件数	2	0	2	4	3
副作用発現率	5.6%	0.0%	5.6%	11.1%	25.0%
器官別大分類 a)					
基本語 a)					
臨床検査	1 (2)		1 (2)	2 (4)	2 (3)
WBC 増加	1 (1)		1 (1)	2 (2)	1 (1)
好中球百分率増加	1 (1)		1 (1)	2 (2)	
CRP 増加					1 (1)
尿中ウロビリン陽性					1 (1)

a) 発現例数 (括弧内は発現件数).

[出典：5.3.1.1-01，表 12.2-2]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった.

(C)　臨床検査

有害事象と判断された変動以外に臨床的に重要な異常変動は認められなかった.

クロスオーバー群の各投与方法/条件間及びクロスオーバー群と 10 mg 群間で臨床検査値の平均値の推移に差はみられなかった.

(D)　バイタルサイン及び心電図

クロスオーバー群の各投与方法/条件間及びクロスオーバー群と 10 mg 群の間で，血圧，脈拍数，呼吸数及び体温はほぼ同様の推移であり，異常変動とみなされた検査項目もなかった.

クロスオーバー群の各投与方法/条件間及びクロスオーバー群と 10 mg 群の間で，心拍数，RR 間隔，QT 間隔及び QTcF 間隔の測定値はほぼ同様の推移であり，異常変動とみなされた検査項目もなかった.

2.7.6.1.3 結論

S-888711 2 mg 錠と 2 mg 液剤間の薬物動態の差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，問題ないことが確認された．

2.7.6.2 海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618)

[添付資料 5.3.1.1-02]

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.2-2 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>M0618</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>健康成人を対象とした S-888711 単回経口投与時の高脂肪食及び Ca 摂取の影響の検討</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単一施設，非盲検，クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>18 歳以上 70 歳未満の健康な成人男性及び女性</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>目標例数 15 例
投与例数 15 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>S-888711 0.25 mg 錠，炭酸カルシウム 1000 mg 錠</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>A (0.75 mg/空腹時)：S-888711 0.75 mg (0.25 mg 錠 × 3 錠) を空腹時に単回投与.
B (0.75 mg/食後)：S-888711 0.75 mg (0.25 mg 錠 × 3 錠) を食後 (高脂肪食) に単回投与.
C (0.75 mg + Ca 併用空腹時)：S-888711 0.75 mg (0.25 mg 錠 × 3 錠) を空腹時に炭酸カルシウム 4000 mg (1000 mg 錠 × 4 錠) とともに投与.
<table>
<tr><th rowspan="2">Sequence</th><th colspan="3">Regimens</th></tr>
<tr><th>Study Period 1</th><th>Study Period 2</th><th>Study Period 3</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>C</td><td>A</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>A</td><td>B</td></tr>
</table>
高カロリー高脂肪低カルシウム食：約 1050 kcal (蛋白質 120 kcal，炭水化物 400 kcal，脂質 530 kcal)</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>1 日 (3 期クロスオーバーのため，1 人あたり 3 日)</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>1. 薬物動態の評価
S-888711 の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})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，λ_z (終末相消失速度定数)，みかけの全身クリアランス (CL/F)，S-888711 代謝物 (脱ヘキシル体，5-ケト体) の血漿中濃度測定及び脱ヘキシル体の薬物動態評価.

2. 安全性の評価
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，12 誘導心電図及び診察 (心血管系，呼吸器系，消化器系及び皮膚，体重及び身長)，治験薬投与後の有害事象．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，related (関連あり)，possibly related (関連あるかもしれない)，unlikely related (おそらく関連なし)，及び not related (関連なし) の 4 カテゴリーで判定.</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 薬物動態の解析
薬物動態評価解析対象集団 14 例を用いた．血漿中 S-888711 濃度測定値から，薬物動態パラメータと要約統計量を算出した．得られた S-888711 の各種薬物動態パラメータに関して，被験者を変量効果，順序，時期及び処方を固定効果として考慮した分散分析を実施した．分散分析は各薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比率 (%) 及びその 90%信頼区間を算出した．脱ヘキシル体の各種薬物動態パラメータと要約統計量を算出した.

2. 安全性の解析
安全性解析対象集団を用いた．有害事象を MedDRA (バージョン 12.0) に読み替え，器官別大分類及び基本語別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．関連あり，関連あるかもしれないと判断された事象を治験薬に関連する有害事象と定義して集計した.</td></tr>
<tr><td>実施地域及び施設数</td><td>米国 (1 施設)</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-2　観察・検査項目及び実施時期

	Screening[a]	Period 1						W/O	Period 2						W/O	Period 3						End of Study/ Early Termination
		Confinement				Outpatient			Confinement				Outpatient			Confinement				Outpatient		
Days	**-14 to -7**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**5 days**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**5 days**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**35 to 40**
Evaluation																						
Informed consent	X																					
Medical, surgical, and social history	X	X							X							X						
Physical examination	X[b]	X[b]			X[c,d]				X[b]			X[c,d]				X[b]			X[c,d]			X[b]
Vital signs[e]	X	X[f]	X[g,h]	X[d]	X[d]				X[f]	X[g,h]	X[d]	X[d]				X[f]	X[g,h]	X[d]	X[d]			X
ECG[i]	X																					X
Inclusion/ exclusion criteria	X	X[f]							X[f]							X[f]						
Urine screen for drugs of abuse	X	X[f]							X[f]							X[f]						
Urine cotinine	X	X[f]							X[f]							X[f]						
Immunological tests[j]	X																					
Hematology tests (except for PT, aPTT, and INR)	X	X[f]	X[g]	X[d]	X[d]				X[f]	X[g]	X[d]	X[d]				X[f]	X[g]	X[d]	X[d]			X
PT, aPTT, and INR	X	X[f]			X[d]				X[f]			X[d]				X[f]			X[d]			X
Blood biochemistry tests	X	X[f]			X[d]				X[f]			X[d]				X[f]			X[d]			X
Urinalysis	X	X[f]			X[d]				X[f]			X[d]				X[f]			X[d]			X
Urine pregnancy test (females only)	X	X[f]							X[f]							X[f]						
Admission to CRU		X[k]							X[k]							X[k]						
Assign randomization sequence		X																				
Drug administration			X[l]							X[l]							X[l]					
PK blood sampling[m]			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X[n]
AE assessment	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Prior/concommitant medication review	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Discharge from CRU[o]					X							X							X			

W/O=washout period; ECG=electrocardiogram; PT=prothrombin time; APTT=activated partial thromboplastin time; INR=international normalized ratio; CRU=clinical research unit; PK=pharmacokinetic; AE=adverse event

a Within 7 to 14 days prior to dosing.
b Complete physical examination, including weight. Height is collected at Screening only.
c Symptom-focused physical examination.
d Collected in the morning prior to breakfast.
e Blood pressure, respiratory rate, heart rate, and body temperature performed with subject in a sitting position after at least a 3-minute rest.
f Collected at entry to CRU.
g Collected prior to dosing.
h Performed 2 hours after dosing.
I Performed with subject in supine position after at least a 5-minute rest.
j Human immunodeficiency virus (HIV); hepatitis A IgM antibody (IgM HAV); hepatitis B surface antigen (HBsAg) or hepatitis C antibody (HCV).
k In the evening by 2000 hours.
l With 240 mL of water according to randomized regimen sequence:
- Regimen A: Single dose of 0.75-mg S-888711 (administered as three 0.25-mg tablets) in the fasted state. Subjects fasted from 10 hours prior to dosing and for 4 hours after dosing.
- Regimen B: Single dose of 0.75-mg S-888711 (administered as three 0.25-mg tablets) in the fed state. Subjects fasted for 10 hour prior to receiving a standardized high-fat/high-calorie/low-calcium breakfast 30 minutes prior to dosing with S-888711, which should be consumed within 30 minutes, and no food was allowed for at least 4 hours after dosing.
- Regimen C: Single dose of 0.75-mg S-888711 (administered as three 0.25-mg tablets) in the fasted state with 4000 mg of calcium carbonate (administered as four 1000-mg tablets). Subjects fasted from 10 hours prior to dosing and for 4 hours after dosing.

m Plasma samples for S-888711/S-888711 deshexyl/S-888711 5-keto concentrations immediately prior to dosing and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, and 96 hours following administration of S-888711 during each Study Period.
n If early termination.
o Following completion of all required study procedures.

2.7.6.2.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

組み入れられた被験者 15 例全員に治験薬が投与された．1 例は食後 (B) 及び Ca 併用空腹時 (C) を完了後，家族の体調不良により治験を中止したため，14 例が治験を完了した．

安全性解析対象集団は 15 例，薬物動態最大解析対象集団は 15 例であった．中止例の 1 例は薬物動態 (PK) 採血が 2 期までしか実施されなかったため，薬物動態評価解析対象集団は 14 例であった．

(2) 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-3 に示す．被験者背景 (安全性解析対象集団 15 例) の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 33.5 歳 (19～70 歳)，身長 167.57 cm (154.5～182.5 cm)，体重 74.11 kg (57.7～93.6 kg)，BMI 26.33 (20.6～29.7) であった．

表 2.7.6.2-3　人口統計学的特性

		安全性 解析対象集団 N=15	薬物動態 最大解析対象集団 N=15	薬物動態 評価解析対象集団 N=14
Age (Years)	Mean	33.5	33.5	34.0
	SD	14.72	14.72	15.16
	Median	29.0	29.0	30.0
	Min	19	19	19
	Max	70	70	70
Gender, n (%)	Male	7 (46.7%)	7 (46.7%)	7 (50.0%)
	Female	8 (53.3%)	8 (53.3%)	7 (50.0%)
Race; n (%)	Black or African American	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
	American Indian or Alaskan Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	White or Caucasian	13 (86.7%)	13 (86.7%)	12 (85.7%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity: Hispanic or Latino; n (%)	Yes	9 (60.0%)	9 (60.0%)	8 (57.1%)
	No	6 (40.0%)	6 (40.0%)	6 (42.9%)
	Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Height at Screening (cm)	Mean	167.57	167.57	167.99
	SD	8.147	8.147	8.291
	Median	167.00	167.00	167.15
	Min	154.5	154.5	154.5
	Max	182.5	182.5	182.5
Weight at Screening (kg)	Mean	74.11	74.11	74.82
	SD	10.227	10.227	10.217
	Median	72.80	72.80	73.75
	Min	57.7	57.7	57.7
	Max	93.6	93.6	93.6
BMI at Screening (kg/m^2)	Mean	26.33	26.33	26.46
	SD	2.464	2.464	2.503
	Median	26.50	26.50	26.55
	Min	20.6	20.6	20.6
	Max	29.7	29.7	29.7

[出典：5.3.1.1-02, Table 7.1]

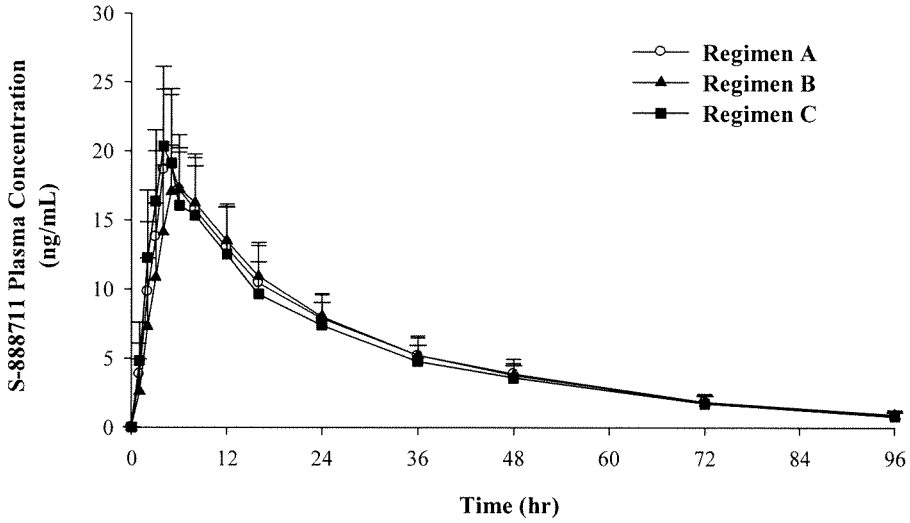
(3)　薬物動態

(A)　S-888711 の薬物動態

3 つの投与方法 [空腹時 (A), 食後 (B) 及び Ca 併用空腹時 (C)] で S-888711 0.75 mg を単回経口投与した時の, 薬物動態最大解析対象集団 (15 例) での S-888711 平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.2-1 に, 薬物動態評価解析対象集団 (14 例) での S-888711 の薬物動態パラメータ及び各投与方法での薬物動態パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示す.

平均血漿中濃度時間推移は, 投与方法間で同程度であった. C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{0\text{-inf}}$, CL/F 及び $t_{1/2,z}$ の幾何最小二乗平均は投与方法間で同程度であり, 各薬物動態パラメータの (A) に対する (B) の幾何最小二乗平均の比率及び (A) に対する (C) の幾何最小二乗平均の比率はいずれも 100%前後であった. 幾何最小二乗平均の比率の 90%信頼区間はすべてのパラメータで生物学的同等性の判定基準である 80%から 125%の範囲内であった.

図 2.7.6.2-1　S-888711 血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差. N=15)



Regimen A, 0.75 mg/空腹時 ; Regimen B, 0.75 mg/食後 ; Regimen C, 0.75 mg + Ca 併用空腹時.

[出典 : 5.3.1.1-02, Figure 10.2.1]

表 2.7.6.2-4　S-888711 の薬物動態パラメータ

投与方法	N	C_{max}[a)] (ng/mL)	T_{max}[b)] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$[a)] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$[a)] (hr)	λ_z (1/hr)	CL/F[a)] (L/hr)
0.75 mg/空腹時 (A)	14	19.2 (30.2)	5.0 (4.0, 6.0)	488[c)] (26.0)	538 (26.1)	24.1 (7.9)	0.0288 (7.9)	1.39 (26.1)
0.75 mg/食後 (B)	14	18.5 (18.8)	6.0 (4.0, 12.0)	511[d)] (18.5)	549 (18.8)	23.2 (15.6)	0.0299 (15.6)	1.37 (18.8)
0.75 mg + Ca 併用空腹時 (C)	14	20.5 (29.0)	4.0 (4.0, 8.0)	505[d)] (20.3)	528 (20.1)	23.1 (13.9)	0.0300 (13.9)	1.42 (20.1)

a) 幾何平均値 (CV%)

b) 中央値 (最小値, 最大値)

c) N=12 [投与後 96 時間の採血が遅れた被験者を除外 (実際の採血時刻は投与後 120 時間以上経過)]

d) N=13 [投与後 96 時間の採血が遅れた被験者を除外 (実際の採血時刻は投与後 120 時間以上経過)]

[出典 : 5.3.1.1-02, Table 7.2]

表 2.7.6.2-5　S-888711 薬物動態パラメータの分散分析結果

パラメータ (単位)	投与方法	N	幾何最小二乗平均	比較	幾何最小二乗平均の比率 (%) (比率の 90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	A	14	19.0727		
	B	14	18.5289	B/A	97.15 (86.40, 109.24)
	C	14	20.5690	C/A	107.85 (95.91, 121.26)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	A	12[a)]	493.322		
	B	13[a)]	509.819	B/A	103.34 (94.43, 113.10)
	C	13[a)]	502.316	C/A	101.82 (92.92, 111.58)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	A	14	535.947		
	B	14	548.263	B/A	102.30 (94.47, 110.77)
	C	14	529.783	C/A	98.85 (91.29, 107.04)
λ_z (1/hr)	A	14	0.0288		
	B	14	0.0299	B/A	103.75 (96.98, 110.99)
	C	14	0.0300	C/A	104.02 (97.23, 111.28)
$t_{1/2,z}$ (hr)	A	14	24.009		
	B	14	23.141	B/A	96.39 (90.10, 103.12)
	C	14	23.080	C/A	96.13 (89.86, 102.85)
CL/F (L/hr)	A	14	1.3994		
	B	14	1.3680	B/A	97.75 (90.28, 105.85)
	C	14	1.4157	C/A	101.16 (93.43, 109.54)

a) 投与後 96 時間の採血が遅れた被験者を除外 (実際の採血時刻は投与後 120 時間以上経過)
投与方法：A，0.75 mg/空腹時；B，0.75 mg/食後；C，0.75 mg + Ca 併用空腹時.

[出典：5.3.1.1-02，Table 7.3]

(B)　S-888711 代謝物の薬物動態

一部の被験者で S-888711 代謝物の脱ヘキシル体が血漿中でわずかに定量された．薬物動態評価解析対象集団 (14 例) での脱ヘキシル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-6 に示す．他の代謝物，5-ケト体の血漿中濃度はすべての被験者ですべての時間，定量下限未満であった．

表 2.7.6.2-6　S-888711 代謝物 脱ヘキシル体の薬物動態パラメータ

投与方法	N	C_{max}[a)] (ng/mL)	T_{max}[b)] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$[a)] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$[a)] (hr)
0.75 mg/空腹時 (A)	14	0.127[c)] (13.7)	5.0[c)] (5.0, 12.0)	0.642[c)] (415.6)	---	---
0.75 mg/食後 (B)	14	0.130[c)] (17.4)	12.0[c)] (5.0, 16.0)	1.291[c)] (92.8)	---	---
0.75 mg + Ca 併用空腹時 (C)	14	0.134[d)] (19.8)	4.05[d)] (4.0, 8.0)	0.240[d)] (242.4)	---	---

a) 幾何平均値 (CV%)，b) 中央値 (最小値，最大値)，c) N=4，d) N=7，--- 算出せず

[出典：5.3.1.1-02，Table 10.2.2]

(4)　安全性

(A)　有害事象

発現した有害事象を表 2.7.6.2-7 に示す．全体で，15 例中 4 例に 7 件の有害事象が発現した．空腹時投与では 14 例中 1 例に 1 件，空腹時 Ca 同時投与では 15 例中 4 例に 6 件の有害事象が発現した．空腹時投与で発現した有害事象は便秘 1 件で，空腹時 Ca 同時投与で発現した有害事象は，頭痛 2 件，悪心 2 件，下痢 1 件及び接触性皮膚炎 1 件であった．頭痛 2 件は中等度であったが，その他の有害事象は軽度であった．有害事象による中止例はなかった．すべての有害事

象が関連なし又はおそらく関連なしと判定されたため，治験薬に関連する有害事象はなかった．また，すべての有害事象が無処置で回復した．

表 2.7.6.2-7　有害事象

投与群	0.75 mg/空腹時 (A)	0.75 mg/食後 (B)	0.75 mg + Ca 併用空腹時 (C)	合計
安全性解析対象	14	15	15	15
有害事象発現例数	1	0	4	4
有害事象発現件数	1	0	6	7
有害事象発現率	7.1%	0%	26.7%	26.7%
器官大分類 [a)]				
基本語 [a)]				
胃腸障害	1 (1)		3 (3)	4 (4)
悪心			2 (2)	2 (2)
便秘	1 (1)			1 (1)
下痢			1 (1)	1 (1)
神経系障害			2 (2)	2 (2)
頭痛			2 (2)	2 (2)
皮膚および皮下組織障害			1 (1)	1 (1)
接触性皮膚炎			1 (1)	1 (1)

a) 発現例数 (発現件数).

[出典：5.3.1.1-02，Table 8.3，Table 8.4]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．

(C)　臨床検査

臨床検査値の異常変動はみられなかった．

(D)　バイタルサイン及び心電図

心電図検査及びバイタルサインの異常所見はなかった．

2.7.6.2.3 結論

S-888711 0.75 mg 投与時の薬物動態に及ぼす高脂肪食又はカルシウム (制酸剤，ミネラルサプリメント，乳製品など) の影響は小さいことが示された．忍容性及び安全性についても問題ないことが確認された．

2.7.6.3 国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A)

[添付資料 5.3.1.2-01]

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.3-2 に示す.

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>M061A</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>健康成人男性を対象とした S-888711 単回経口投与時の 4 mg 錠と 1 mg 錠の剤形比較及び 4 mg 錠の食事の影響の検討</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単一施設，非盲検，クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>20 歳以上 40 歳未満の健康な成人男性</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>目標例数 15 例，投与例数 15 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>S-888711 4 mg 錠，1 mg 錠</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>S-888711 4 mg (4 mg 錠 1 錠又は 1 mg 錠 4 錠) を空腹時又は食後に単回投与
食後投与時の食事：高脂肪食 (炭水化物約 250 kcal，脂質約 500 kcal，蛋白質約 150 kcal，総カロリー約 900 kcal)
<table>
<tr><th>組</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>C</td><td>B</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>A</td><td>C</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr>
</table>
A (1 mg 錠/空腹時)：S-888711 1 mg 錠 4 錠を空腹時に単回経口投与
B (4 mg 錠/食後)：S-888711 4 mg 錠 1 錠を食後に単回経口投与
C (4 mg 錠/空腹時)：S-888711 4 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>1 日 (3 期クロスオーバーのため，1 人あたり 3 日)</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>1. 薬物動態の評価
血漿中 S-888711 濃度，薬物動態パラメータ [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})，台形法により算出した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 ($AUC_{0\text{-}last}$)，台形法により算出した投与時から無限大時間まで外挿した時の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$)．終末相消失速度定数 (λ_z)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，みかけの全身クリアランス (CL/F)，平均血漿中滞留時間 (MRT)]

2. 安全性の評価
自覚症状及び他覚所見，治験薬投与後の有害事象及び副作用，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，心電図)．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定.</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 薬物動態の解析
薬物動態解析対象集団を用いた．血漿中 S-888711 濃度測定値から，薬物動態パラメータを算出した．空腹時投与の薬物動態パラメータについて製剤間の比較，及び 4 mg 錠投与時の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を分散分析 (ANOVA) により評価した.

2. 安全性の解析
安全性解析対象集団を用いた．有害事象を MedDRA (バージョン 15.1) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．明らかに関連有り，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと判断された事象を副作用と定義して集計した.</td></tr>
<tr><td>実施地域及び
施設数</td><td>日本 (1 施設)</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング時	(第1～3期で繰り返し) 観察期間 入院								退院	事後検査 (第3期のみ) 又は中止時
		Day −1[a] (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 8～12 又は 8～13 (第3期のみ)	Day 14
説明・同意取得	●											
背景因子 (第1期のみ)	●	●										
適格性の確認 (第1期のみ)	●	●	●									
診察	●	●	●	●[b]	●	●	●	●	●	●		●
バイタルサイン	●		●	●[b]	●	●	●	●	●	●		●
心電図検査	●		●	●[c]						●		●
血液学的検査	●		●		●	●	●	●	●	●		●
血液生化学的検査	●		●		●		●			●		●
免疫学的検査	●											
内因性トロンボポエチン濃度			●									●
尿検査	●		●		●		●			●		●
呼気アルコール検査	●	●										
尿中薬物乱用スクリーニング検査	●	●										
血漿中薬物濃度測定用検体採取			●	●[d]	●[e]	●	●	●	●	●		

a) 第2期及び第3期の Day −1 の検査は，それぞれ第1期及び第2期の Day 13 に実施.
b) 投与後 2，4，8，12 時間に実施.
c) 投与後 4 時間に実施.
d) 投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 時間に採血.
e) 投与後 24，36 時間に採血.

2.7.6.3.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

組み入れられた被験者は 15 例であり，全例に 1 mg 錠/空腹時，4 mg 錠/食後，及び 4 mg 錠/空腹時の投与が行われ，全例が治験を完了した.

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれも 15 例であった.

(2)　被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-3 に示す. 被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 25.7 歳 (20～37 歳)，身長 173.07 cm (164.1～180.7 cm)，体重 68.43 kg (60.5～79.8 kg)，BMI 22.83 (19.8～24.9) であった.

表 2.7.6.3-3　人口統計学的特性

		Overall N=15 n (%)
Sex	Male	15 (100.0)
	Female	0 (0.0)
Age (years)	n	15
	Mean	25.7
	SD	4.9
	Min	20
	Median	24.0
	Max	37
Height (cm)	n	15
	Mean	173.07
	SD	4.04
	Min	164.1
	Median	172.50
	Max	180.7
Weight (kg)	n	15
	Mean	68.43
	SD	5.78
	Min	60.5
	Median	68.00
	Max	79.8
BMI (kg/m^2)	n	15
	Mean	22.83
	SD	1.44
	Min	19.8
	Median	22.80
	Max	24.9
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0)
	Not Hispanic or Latino	15 (100.0)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)
	Asian	15 (100.0)
	Black or African American	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)
	White	0 (0.0)

[出典：5.3.1.2-01，Table 14.1.3]

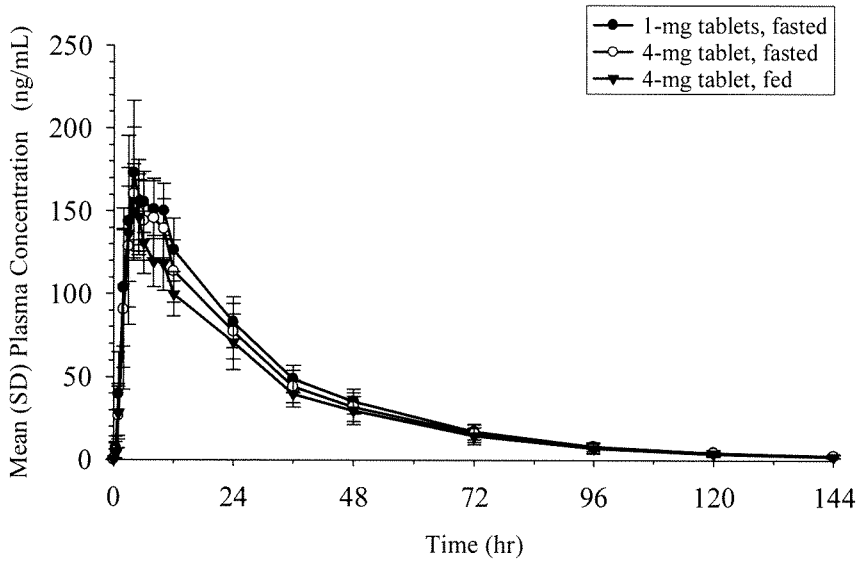
(3)　薬物動態

S-888711 平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.3-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に，ANOVA による各条件での薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-6 に示す.

1 mg 錠に対する 4 mg 錠の幾何最小二乗平均の比が，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ ともに，約 0.9 であったこと，及び比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 に含まれ，4 mg 錠のバイオアベイラビリティは 1 mg 錠と同程度であることが示された.

空腹時に対する食後投与時の幾何最小二乗平均の比も，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ ともに，約 0.9 であり，比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 に含まれていたことから，4 mg 錠投与時の S-888711 の薬物動態に及ぼす食事の影響はないと判断した.

図 2.7.6.3-1　S-888711 血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



[出典：5.3.1.2-01，図 11.4.1]

表 2.7.6.3-4　S-888711 薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max}[a)] (ng/mL)	T_{max}[b)] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$[a)] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$[a)] (hr)	CL/F[a)] (L/hr)	MRT[a)] (hr)
1 mg 錠/空腹時	15	179 (17.0)	4.0 (4.0-10)	5124 (17.0)	5220 (17.4)	26.1 (11.6)	0.766 (17.4)	33.5 (9.5)
4 mg 錠/空腹時	15	165 (20.3)	4.0 (4.0-10)	4685 (20.9)	4776 (21.5)	27.0 (10.8)	0.837 (21.5)	33.5 (12.7)
4 mg 錠/食後	15	151 (18.7)	4.0 (3.0-5.0)	4256 (22.1)	4336 (22.6)	26.5 (11.2)	0.923 (22.6)	33.2 (11.3)

a) 幾何平均値 (%変動係数)，b) 中央値 (最小値 - 最大値)

[出典：5.3.1.2-01，表 11.4.1]

表 2.7.6.3-5　ANOVA による 1 mg 錠又は 4 mg 錠投与時の S-888711 薬物動態パラメータの比較

パラメータ	幾何最小二乗平均		比 (4 mg 錠/1 mg 錠)	比の 90%信頼区間
	4 mg 錠/空腹時	1 mg 錠/空腹時		
C_{max} (ng/mL)	165	179	0.920	0.845-1.002
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	4684	5124	0.914	0.861-0.971
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	4776	5220	0.915	0.862-0.972

[出典：5.3.1.2-01，表 11.4.2]

表 2.7.6.3-6　ANOVA による空腹時又は食後投与時の S-888711 薬物動態パラメータの比較

パラメータ	幾何最小二乗平均		比 (食後/空腹時)	比の 90%信頼区間
	4 mg 錠/食後	4 mg 錠/空腹時		
C_{max} (ng/mL)	151	165	0.917	0.842-0.999
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	4256	4684	0.909	0.855-0.965
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	4336	4776	0.908	0.855-0.964

[出典：5.3.1.2-01，表 11.4.3]

(4) 安全性

(A) 有害事象

発現した有害事象を表 2.7.6.3-7 に示す.

安全性解析対象集団の 15 例中 1 例 (6.7%) に 1 件の有害事象が発現した. 発現した有害事象は, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり, 1 mg 錠/空腹時投与 (3 期) の事後検査時 (1 期の投与後 40 日目) に発現した. 軽度であり自覚症状はなく, 無処置で回復した. オーバーカロリーによるものとして治験薬との因果関係なしと判断され, 副作用はなかった.

表 2.7.6.3-7 有害事象

器官別大分類 a) - 基本語 a)	1 mg/fasted state N=15	4 mg/fasted state N=15	4 mg/fed state N=15	Overall N=15
(全体)	1 (1) 6.7%	---	---	1 (1) 6.7%
臨床検査	1 (1) 6.7%	---	---	1 (1) 6.7%
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 6.7%	---	---	1 (1) 6.7%

a) 発現例数 (発現件数) 発現率.　　[出典 : 5.3.1.2-01, Table 14.3.1.2j]

(B) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった.

(C) 臨床検査

有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が報告された被験者は, 3 期の 1 mg 錠/空腹時投与後の Day 14 に高値を示したが, 発現から 8 日後 (Day 22) には正常値に回復した. その他の項目では臨床的に重要な異常変動は認められなかった. 他の被験者に臨床的に重要な異常変動は認められなかった.

本剤の有効性の主作用である血小板数の増加に関しては, 各投与群ともに Day 5 頃から徐々に認められ Day 7 で最大となり, Day 14 には回復した. Day 7 での血小板数の平均値は, 基準値上限 ($34.0\times10^4/\mu L$) 以下であり, 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.

(D) バイタルサイン及び心電図

血圧, 脈拍数, 呼吸数及び体温には, 臨床上問題となる異常変動は認められなかった.

異常と判定された心電図はなかった. 心拍数, RR 間隔, QT 間隔及び QTc 間隔に関しても, 臨床上問題となる異常変動は認められなかった.

2.7.6.3.3 結論

S-888711 の 4 mg 錠のバイオアベイラビリティは 1 mg 錠と同程度であることが示された. また, S-888711 の 4 mg 錠投与時の S-888711 の薬物動態に及ぼす食事の影響はないと判断した.

S-888711 の 4 mg を健康成人男性に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.

2.7.6.4 国内単回投与試験 (M0611)

[添付資料 5.3.3.1-01，添付資料 5.3.2.2-02]

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.4-2 に示す.

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0611
目的	健康成人男性を対象とした S-888711 単回経口投与の安全性，忍容性及び薬物動態の検討
治験デザイン	プラセボ対照，単一施設，無作為化二重盲検試験
対象	20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性
症例数	目標例数 : 64 例 [S-888711 各投与群 6 例 × 8 用量及びプラセボ群 16 例 (2 例 × 8 用量群)] 割付/投与例数 : 47 例 [S-888711 投与群 36 例 (1，2，4，10，25，50 mg ; 各 6 例)，プラセボ投与群 11 例]
使用薬剤	S-888711 液剤とプラセボ用液剤 (用時調製)
投与方法	1 (Step I)，2 (Step II)，4 (Step III)，10 (Step IV)，25 (Step V)，50 (Step VI)，75* (Step VII)，100* mg (Step VIII) 又はプラセボを空腹時単回投与 * 実施せず
投与期間	1 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 S-888711 及びその光学異性体の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})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)，終末消失相半減期 ($t_{1/2,z}$)，みかけの全身クリアランス (CL/F) 及び各投与回における尿中排泄率 (Ur). 2. 安全性の評価 自覚症状及び他覚所見，有害事象及び副作用，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査)，生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，心電図)，血小板凝集能．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 薬物動態解析対象集団を用いた．投与後 72 時間までの S-888711 及びその光学異性体の血漿中濃度測定値から，薬物動態パラメータと要約統計量を算出した．S-888711 の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} に対して，回帰分析で投与量比例性を検討した．S-888711 の $t_{1/2,z}$ 及び CL/F に対しては，分散分析で投与群間比較を実施した. 2. 安全性の解析 安全性解析対象集団を用いた．有害事象を MedDRA (バージョン 10.1) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．明らかに関連有り，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと判断された事象を副作用と定義して集計した.
実施地域及び 施設数	日本 (1 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.4-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング時	入院期間						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 7	Day 10	Day 14
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	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象				←	—	—	—	—	—	→
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	●	●	●		●	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	●		●		●	●	●	●	●	●
内分泌学的検査			●		●	●	●	●	●	●
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)			●	●	●	●	●	●	●	●
尿中薬物濃度測定用検体採取 b)		←	—	—	—	—	→			

a)　Step III, Step IV, Step V, Step VI, Step VIII では，投与直前，投与後 1，4，8，24 時間に主代謝物検索用の検体を採取する.

b)　Step III, Step IV, Step V, Step VI, Step VIII では，投与後 0～6 時間，6～12 時間，12～24 時間に主代謝物検索用の検体を分取する.

2.7.6.4.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

投与例数の内訳を表 2.7.6.4-3 に示す. 組み入れられた被験者は 47 例 (S-888711 投与群 36 例, プラセボ投与群 11 例) であり，全例に治験薬が投与され治験を完了した.

薬物動態解析対象集団は 36 例 (1，2，4，10，25，50 mg の各投与群 6 例) で，安全性解析対象集団は 47 例 (S-888711 投与群 36 例，プラセボ投与群 11 例) であった.

表 2.7.6.4-3　投与例数の内訳

投与群/.投与量	投与被験者	S-888711 投与群	プラセボ投与群
Step I (1 mg)	8	6	2
Step II (2 mg)	8	6	2
Step III (4 mg)	8	6	2
Step IV (10 mg)	7	6	1
Step V (25 mg)	8	6	2
Step VI (50 mg)	8	6	2
全 Step	47	36	11

[出典：5.3.3.1-01，表 10.1-1]

(2)　被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-4 に示す．全被験者の被験者背景の平均値 (最小値～

最大値) は，年齢 24.7 歳 (20～34 歳)，身長 171.63 cm (160.5～187.8 cm)，体重 63.65 kg (50.2～77.0 kg)，BMI 21.57 (18.6～24.9) であった．S-888711 投与群の被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 24.8 歳 (20～34 歳)，身長 170.97 cm (160.5～184.0 cm)，体重 63.81 kg (50.2～77.0 kg)，BMI 21.79 (18.6～24.9) であり，プラセボ投与群の被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 24.5 歳 (21～32 歳)，身長 173.80 cm (165.0～187.8 cm)，体重 63.15 kg (52.0～75.0 kg)，BMI 20.87 (18.7～24.9) であった．

表 2.7.6.4-4　人口統計学的特性

Demographic	Statistic	1 mg N=6	2 mg N=6	4 mg N=6	10 mg N=6	25 mg N=6	50 mg N=6	Active N=36	Placebo N=11	Overall N=47
Age (Years)	Mean	26.8	25.2	23.0	23.7	25.3	24.5	24.8	24.5	24.7
	SD	4.7	5.5	2.0	2.4	4.2	4.4	4.0	3.3	3.8
	Min	22	20	20	21	22	20	20	21	20
	Median	26.0	22.5	23.0	23.5	23.5	23.5	23.0	24.0	24.0
	Max	34	34	26	28	31	32	34	32	34
Height (cm)	Mean	172.30	170.25	169.75	168.12	172.30	173.12	170.97	173.80	171.63
	SD	8.02	5.70	0.99	7.70	5.71	3.71	5.67	6.86	6.02
	Min	163.0	160.5	168.4	160.6	167.0	168.5	160.5	165.0	160.5
	Median	172.50	170.95	169.65	165.35	170.85	173.65	170.35	173.60	171.10
	Max	184.0	177.4	171.4	178.8	182.5	177.2	184.0	187.8	187.8
Weight (kg)	Mean	66.25	66.70	60.37	60.37	60.62	68.55	63.81	63.15	63.65
	SD	9.77	7.58	4.27	5.63	8.36	5.36	7.43	7.52	7.37
	Min	51.6	57.7	54.9	50.2	51.9	60.4	50.2	52.0	50.2
	Median	67.80	67.50	60.95	62.35	58.45	68.75	62.80	63.30	62.80
	Max	77.0	74.1	66.4	65.8	76.0	74.6	77.0	75.0	77.0
BMI (kg/m^2)	Mean	22.22	22.98	20.95	21.38	20.32	22.88	21.79	20.87	21.57
	SD	1.77	1.92	1.55	2.00	1.41	1.93	1.92	1.83	1.92
	Min	19.2	20.4	18.7	18.7	18.6	20.1	18.6	18.7	18.6
	Median	22.10	23.70	21.35	21.55	20.15	23.60	21.90	20.20	21.50
	Max	24.4	24.7	22.9	24.5	22.8	24.9	24.9	24.9	24.9
Race										
American Indian or Alaska Native		---	---	---	---	---	---	---	---	---
Asian		6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	36 (100.0%)	11 (100.0%)	47 (100.0%)
Black or African American		---	---	---	---	---	---	---	---	---
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		---	---	---	---	---	---	---	---	---
White		---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ethnicity										
Hispanic or Latino		---	---	---	---	---	---	---	---	---
Not Hispanic or Latino		6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	36 (100.0%)	11 (100.0%)	47 (100.0%)

[出典：5.3.3.1-01，表 11.2-1 及び表 14.1-1]

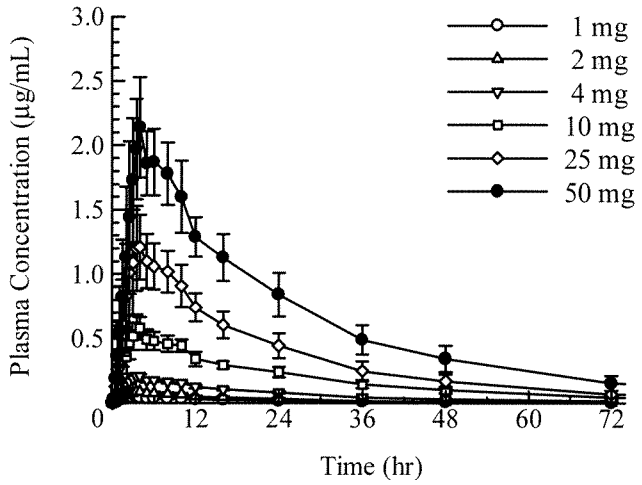
(1)　薬物動態

(A)　S-888711 の薬物動態

各投与群の平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.4-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-5 に示す．1，2，4，10，25 及び 50 mg 単回投与後の T_{max} の中央値は，投与後 3.5～4.0 時間で

あり，いずれの投与量でもほぼ同じであった．C_{max}，AUC_{last}，及び AUC_{inf} のいずれも 1～50 mg の用量範囲で用量に比例した増大を示した．$t_{1/2,z}$ 及び CL/F は，いずれも用量に依存した変動はみられなかった．

図 2.7.6.4-1　S-888711 の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



[出典：5.3.3.1-01，図 11.4 1]

表 2.7.6.4-5　S-888711 の薬物動態パラメータ

投与群	N	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)
1 mg	6	0.0449 (29.1)	4.0 (3.5-4.0)	1.18 (21.1)	1.34 (21.5)	23.2 (17.8)	0.748 (21.4)
2 mg	6	0.0897 (15.8)	3.8 (3.5-4.0)	2.04 (15.4)	2.21 (16.0)	20.4 (7.9)	0.905 (15.9)
4 mg	6	0.213 (5.7)	3.8 (3.5-4.0)	4.84 (7.9)	5.29 (8.1)	20.5 (9.0)	0.757 (8.1)
10 mg	6	0.593 (16.0)	3.5 (3.5-4.0)	13.8 (16.2)	15.2 (17.1)	21.2 (9.1)	0.657 (17.1)
25 mg	6	1.23 (22.5)	4.0 (3.5-6.0)	26.4 (22.9)	28.3 (24.1)	19.3 (7.9)	0.883 (24.1)
50 mg	6	2.14 (16.3)	4.0 (3.5-6.0)	48.7 (17.8)	53.5 (19.5)	21.1 (19.4)	0.934 (19.4)

a) 幾何平均値 (%変動係数)，b) 中央値 (最小値 - 最大値)

[出典：5.3.3.1-01，表 11.4 1]

(B)　(+)-S-888711 (S-888711 の光学異性体) の薬物動態

(+)-S-888711 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-6 に示す．S-888711 の 4 mg 以下の単回投与では，血漿中 (+)-S-888711 は定量下限 (1 ng/mL) 未満であった．S-888711 の 10, 25 及び 50 mg を単回投与した時の (+)-S-888711 の T_{max} の中央値は投与後 2.5～3.8 時間，$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 5.17～9.69 時間であった．C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf} は，10～50 mg の範囲内で用量に比例した増大を示したが，(+)-S-888711 の血漿中濃度は未変化体に比べて非常に低く推移し，AUC_{inf} の未変化体に対する光学異性体の比率 ($Ratio_{AUC}$) の幾何平均値は，0.003 未満であった．

表 2.7.6.4-6　(+)-S-888711 の薬物動態パラメータ

投与群	N	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)	$Ratio_{AUC}$[a)]
1 mg	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2 mg	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4 mg	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
10 mg	6	0.00320 (11.8)	3.3 (2.5-3.5)	0.0186 (15.3)	0.0317 (16.7)	7.04 (36.1)	0.00209 (20.1)
25 mg	6	0.00691 (31.1)	2.5 (2.5-4.0)	0.0500 (29.2)	0.0599 (26.6)	5.17 (9.2)	0.00211 (8.9)
50 mg	6	0.0123 (10.9)	3.8 (2.5-4.0)	0.111 (12.2)	0.134 (14.5)	9.69 (27.5)	0.00251 (9.1)

a) 幾何平均値 (%変動係数), b) 中央値 (最小値 - 最大値)　　N.D. : Not determined

[出典 : 5.3.3.1-01, 表 11.4 2]

(C)　尿中排泄率

S-888711 及び (+)-S-888711 は，いずれの投与群でも定量下限 (1 ng/mL) 未満であった.

(2)　主代謝物の検索

血漿中には, S-888711, 5-ケト体及び 4 種類の代謝物が検出された. 1 種類目の代謝物 (HP-1) は S-888711 からヘキシル側鎖基が外れたもの, 2 種類目の代謝物 (HP-2) は HP-1 の水酸基が更にカルボニル基に酸化したもの, 3 種類目の代謝物 (HP-3) はヘキシル側鎖基が水酸化又はブチルカルボン酸に変換されたもの, 4 種類目の代謝物 (HP-4) はヘキシル側鎖基が水酸化されたものが更に脱水反応を起こしたものであることが推定された.

尿中には，S-888711 アシルグルクロニド及び 2 種類の代謝物が検出された．1 種類目の代謝物 (HU-1) は HP-1 と同じ, 2 種類目の代謝物は HP-4 と同じものであることが推定された.

(3)　安全性

(A)　有害事象

発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.4-7 に示す．全投与群で発現した有害事象は，47 例中 11 例に 14 件であった．このうち，S-888711 投与群では 36 例中 10 例 13 件，プラセボ投与群では 11 例中 1 例 1 件であり，すべて臨床検査値の異常変動であった．中止に至った有害事象はみられなかった.

S-888711 投与群で発現した有害事象を種類別にみると，血小板数増加は 10 mg 投与群に 2 例 2 件，25 mg 投与群に 1 例 1 件及び 50 mg 投与群に 3 例 3 件発現し，C-反応性蛋白増加は 10 mg 投与群に 2 例 2 件，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 10 mg 投与群に 2 例 2 件，好酸球百分率増加は 2 mg 投与群に 1 例 1 件及び 50 mg 投与群に 1 例 1 件，白血球数増加は 1 mg 投与群に 1 例 1 件であった．発現した有害事象はすべて軽度と判定され，投与後 28 日目までに無処置のまま回復が確認された．臨床検査項目以外の各種検査項目及び自覚症状・他覚所見に関する有害事象は認められなかった.

血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 2 例 2 件は治験薬との因果関係が否定されたため，発現した副作用は，10 例 11 件であった.

血小板数増加については，本剤の薬理作用による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．しかし，その他の有害事

象には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.

表 2.7.6.4-7　有害事象及び副作用

投与群	S-888711							プラセボ
	1 mg	2 mg	4 mg	10 mg	25 mg	50 mg	計	
安全性解析対象	6	6	6	6	6	6	36	11
有害事象発現例数	1	1	0	4	1	3	10	1
有害事象発現件数	1	1	0	6	1	4	13	1
有害事象発現率	16.7%	16.7%	0.0%	66.7%	16.7%	50%	27.8%	9.1%
器官別大分類 a)								
基本語 a)								
臨床検査	1 (1)	1 (1)		4 (6)	1 (1)	3 (4)	10 (13)	1 (1)
血小板数増加				2 (2)	1 (1)	3 (3)	6 (6)	
C-反応性蛋白増加				2 (2)			2 (2)	1 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				2 (2)			2 (2)	
好酸球百分率増加		1 (1)				1 (1)	2 (2)	
白血球数増加	1 (1)						1 (1)	
副作用発現例数	1	1	0	4	1	3	10	1
副作用発現件数	1	1	0	4	1	4	11	1
副作用発現率	16.7%	16.7%	0.0%	66.7%	16.7%	50%	27.8%	9.1%
器官別大分類 a)								
基本語 a)								
臨床検査	1 (1)	1 (1)		4 (4)	1 (1)	3 (4)	10 (11)	1 (1)
血小板数増加				2 (2)	1 (1)	3 (3)	6 (6)	
C-反応性蛋白増加				2 (2)			2 (2)	1 (1)
好酸球百分率増加		1 (1)				1 (1)	2 (2)	
白血球数増加	1 (1)						1 (1)	

a) 発現例数 (括弧内は発現件数).

[出典：5.3.3.1-01，表 12.2-4]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった.

(C)　臨床検査

S-888711 の各投与群の異常値の発現例数・発現率は，血小板数の増加異常以外のすべての検査項目で，プラセボ投与群と差はみられなかった．また，有害事象と判断された変動以外に臨床的に重要な異常変動は認められなかった.

血小板数は本剤の薬理作用により増加することが予想されていた臨床検査項目であり，血小板数のピーク値に用量増加に伴った上昇傾向がみられ，平均比としては最大約 2 倍 (50 mg 投与群) を示したが，臨床的には軽度に分類される程度であった．投与前値をベースラインとした血小板数の平均変化量は，1 mg 及び 2 mg 投与群では投与 7 日目にピークが認められ，それぞれ 4.33 及び 3.50 $\times 10^4/\mu L$ であった．4, 10, 25 及び 50 mg 投与群では投与 10 日目にピークが認められ，それぞれ 5.27，12.42，14.42 及び 22.23 $\times 10^4/\mu L$ であった.

(D)　バイタルサイン及び心電図

S-888711 の各投与群の血圧，脈拍数，呼吸数及び体温の平均値及び異常値の発現例数・発現率は，いずれの測定時点でもプラセボ群と同様であった.

S-888711 の各投与群の RR 間隔，QT 間隔，心拍数及び QTcF 間隔の平均値及び異常値・異常判定の発現例数・発現率は，いずれの測定時点でもプラセボ群と同様の推移を示した.

(E)　血小板凝集能検査

S-888711 の各投与群の血小板の最大凝集率 (用いた agonist は，ADP 2 μM 又はコラーゲン 1 μg/mL) の平均値及び異常判定の発現例数・発現率は，いずれの測定時点でもプラセボ群と同様の推移を示した.

2.7.6.4.3 結論

健康成人男性に，S-888711 の 1，2，4，10，25 及び 50 mg を空腹時に単回経口投与をした時，薬物動態は 1～50 mg の用量範囲で線形性を示すこと，安全性及び忍容性は良好であることが確認された.

2.7.6.5 国内反復投与試験 (M0613)

[添付資料 5.3.3.1-02]

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.5-2 に示す.

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0613
目的	健康成人男性を対象とした S-888711 反復経口投与の安全性, 忍容性及び薬物動態の探索的検討
治験デザイン	プラセボ対照，単一施設，無作為化二重盲検試験
対象	20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性
症例数	目標例数：24 例 (S-888711 各投与群 6 例 ×3 用量及びプラセボ群 6 例) 割付/投与例数：24 例 [S-888711 投与群 18 例 (0.25，0.5，2 mg；各 6 例)，プラセボ投与群 6 例]
使用薬剤	S-888711 錠 2 mg，S-888711 液剤，プラセボ錠及びプラセボ液剤
投与方法	増量移行*：Step 1 (2 mg) → Step 2 (4 mg) → Step 3 (6 mg) 予備投与群へ移行：Step 1 (2 mg) → Extra Step A (0.5 mg) → Extra Step C (0.25 mg) S-888711 0.25 (液剤)，0.5 (液剤)，2 mg (2 mg 錠) 又はプラセボ錠/液剤を 1 日 1 回朝食後に反復経口投与 *実施せず
投与期間	14 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 S-888711 及びその光学異性体の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})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び AUC_{inf})，消失半減期 ($t_{1/2,24hr}$ 及び $t_{1/2,z}$)，みかけの全身クリアランス (CL/F)，反復投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の蓄積比 (R_{Cmax} 及び R_{AUC}) 及び尿中排泄率 (Ur 及び Ur,total). 2. 安全性の評価 自覚症状及び他覚所見，治験薬投与後の有害事象及び副作用，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査)，生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，心電図)，血小板凝集能. 有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 薬物動態解析対象集団を用いた. S-888711 及びその光学異性体の血漿中濃度測定値及び尿中濃度測定値のうち, 初回投与 (Day 1), 投与 7 日目 (Day 7) 及び投与 14 日目 (Day 14) の血漿中濃度測定値から，投与群ごと，被験者ごとに C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}24hr}$，AUC_{inf}，$t_{1/2,24hr}$，$t_{1/2,z}$，CL/F，R_{Cmax}，R_{AUC}，Ur，及び Ur,total を算出して評価した. 2. 安全性の解析 安全性解析対象集団を用いた. 有害事象を MedDRA (バージョン 11.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した. 有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした. 明らかに関連有り，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと判断された事象を副作用と定義して集計した.
実施地域及び施設数	日本 (1 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.5-2　観察・検査項目及び実施時期

	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)	●	●	●								●						
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 a)		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

	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)	●						●							●	●	●
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 a)	—	—	—	—	—	→										

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，Day 15～19：最終投与後 24～48，48～72，72～96，96～120，120～144 時間.

2.7.6.5.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

投与例数の内訳を表 2.7.6.5-3 に示す. 組み入れられた被験者は 24 例 (S-888711 投与群 18 例, プラセボ投与群 6 例) であり, 全例に治験薬が投与され, 治験薬投与開始後に中止となった未完了例 3 例を除く 21 例が治験を完了した. 2 mg 錠剤投与群の中止例 1 例は, Day 12 の血小板数が 50 万/μL を超えたため中止となった (治験薬は Day 11 まで投与). 0.5 mg 液剤投与群の中止例 1 例は, 有害事象 (胃腸炎) による中止であった (治験薬は Day 1 のみ投与). プラセボ群の中止例 1 例は, 被験者からの申し出によって Day 7 に中止時検査を実施し退院となった (治験薬は Day 7 まで投与). また, Step 1 (2 mg) → Step 2 (4 mg) → Step 3 (6 mg) を基本の増量移行として計画したが, Step 1 で血小板数 50 万/μL を超える被験者が 5 例発生し増量移行中止基準に合致したため, 予備投与群に移行した. 結果として, Step 1 (2 mg) → Extra Step A (0.5 mg) → Extra Step C (0.25 mg) の順に実施した.

薬物動態解析対象集団は 18 例 (0.25, 0.5, 2 mg の各投与群 6 例) で, 安全性解析対象集団は 24 例 (S-888711 投与群 18 例, プラセボ投与群 6 例) であった.

表 2.7.6.5-3　投与例数の内訳

投与群	投与被験者	S-888711 投与群	プラセボ投与群
2 mg 錠剤	8	6	2
0.5 mg 液剤	8	6	2
0.25 mg 液剤	8	6	2
全 Step	24	18	6

[出典：5.3.3.1-02, 表 10.1-1]

(2) 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-4 に示す. S-888711 投与群全例の被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は, 年齢 26.4 歳 (20～37 歳), 身長 170.60 cm (161.5～182.0 cm), 体重 63.82 kg (51.6～75.2 kg), BMI 21.90 (19.5～24.0) であった. 一方, プラセボ投与群全例の被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は, 年齢 28.7 歳 (21～37 歳), 身長 172.10 cm (168.5～175.4 cm), 体重 64.35 kg (54.2～70.8 kg), BMI 21.73 (18.9～24.5) であった.

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性

投与群			S-888711				Placebo
			2 mg Tablet	0.5 mg Sol.	0.25 mg Sol.	Active	
例数			N=6	N=6	N=6	N=18	N=6
Age		Mean	27.3	25.2	26.7	26.4	28.7
(Years)		SD	1.8	4.4	6.1	4.3	6.9
		Min	25	20	21	20	21
		Median	27.5	25.0	25.0	26.0	29.0
		Max	30	33	37	37	37
Height		Mean	172.03	170.55	169.22	170.60	172.10
(cm)		SD	6.38	6.10	5.25	5.70	2.86
		Min	165.7	163.5	161.5	161.5	168.5
		Median	170.35	171.65	169.70	170.55	172.45
		Max	182.0	179.4	175.6	182.0	175.4
Weight		Mean	63.10	64.03	64.32	63.82	64.35
(kg)		SD	7.78	3.11	7.42	6.10	6.96
		Min	53.6	60.4	51.6	51.6	54.2
		Median	62.85	63.95	65.85	65.05	66.55
		Max	75.2	68.3	74.1	75.2	70.8
BMI		Mean	21.25	22.05	22.40	21.90	21.73
(kg/m^2)		SD	1.37	1.19	1.82	1.48	2.42
		Min	19.5	20.3	19.8	19.5	18.9
		Median	20.80	22.20	23.05	22.20	21.80
		Max	23.1	23.6	24.0	24.0	24.5
Race	American Indian or Alaska Native		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Asian		6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	6 (100.0%)
	Black or African American		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	White		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino		6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	6 (100.0%)

[出典：5.3.3.1-02，表 11.2-1 及び表 14.1-1]

(1)　薬物動態

(A)　S-888711 の薬物動態

初回投与，投与 7 日目及び 14 日目の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-5 に，各投与群での S-888711 平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.5-1 に，トラフ時の血漿中濃度の経時的変化を表 2.7.6.5-6 に示す．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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，0.25～2 mg の用量範囲で用量に比例した増大を示した．$t_{1/2,24hr}$ 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．トラフ時の血漿中 S-888711 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_{max} の蓄積比及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の蓄積比はどちらも約 2 倍であった．

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濃度の増大を示し，0.25～2 mg の用量範囲での線形性が確認された．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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．

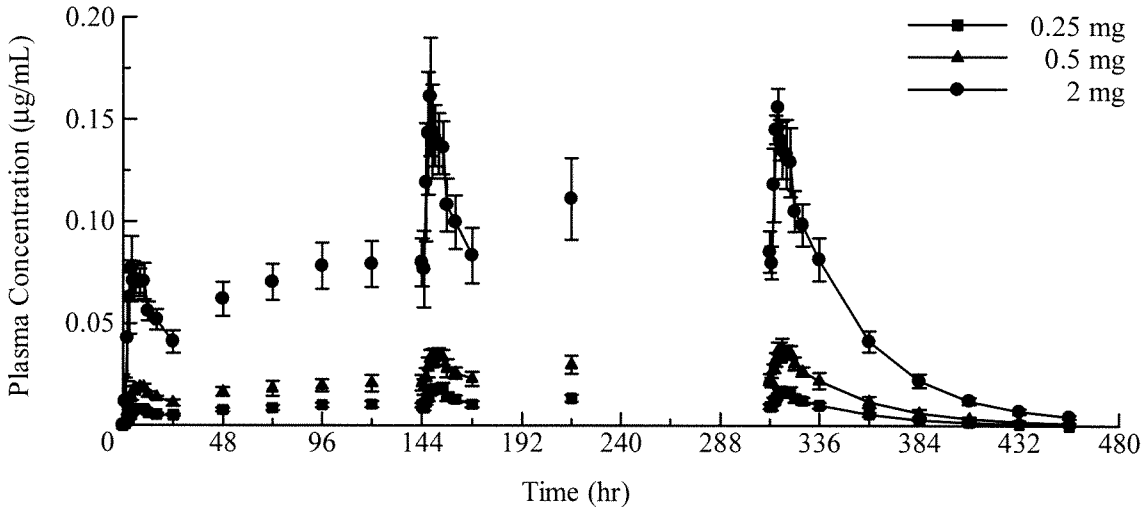
表 2.7.6.5-5　S-888711 の薬物動態パラメータ

投与群	投与時期	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}[a)] (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2,24hr}$ (hr)	R_{Cmax}[b)]	R_{AUC}[b)]
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_{max} 又は $AUC_{0\text{-}24hr}$ の比.

[出典：5.3.3.1-02，表 11.4-1]

図 2.7.6.5-1　S-888711 の平均血漿中濃度時間推移



(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)

[出典：5.3.3.1-02，図 11.4-2]

表 2.7.6.5-6　S-888711 のトラフ時血漿中濃度の経時的変化

投与時期 (初回投与後時間)	トラフ時血漿中濃度 (μg/mL)[a)]		
	0.25 mg (N=6)	0.5 mg (N=5)[b)]	2 mg (N=6)
Day 2 (24 時間)	0.00515 (11.1)	0.0110 (13.2)	0.0408 (13.2)
Day 3 (48 時間)	0.00776 (11.9)	0.0165 (11.9)	0.0614 (13.5)
Day 4 (72 時間)	0.00866 (12.9)	0.0180 (18.6)	0.0697 (12.6)
Day 5 (96 時間)	0.0102 (11.2)	0.0196 (14.9)	0.0775 (14.0)
Day 6 (120 時間)	0.0104 (14.0)	0.0205 (19.9)	0.0785 (13.6)
Day 7 (144 時間)	0.0100 (12.7)	0.0208 (18.8)	0.0793 (14.0)
Day 8 (168 時間)	0.0104 (15.6)	0.0228 (15.6)	0.0825 (14.8)
Day 10 (216 時間)	0.0133 (14.6)	0.0295 (16.0)	0.110 (17.5)
Day 14 (312 時間)	0.00948 (14.2)	0.0228 (11.3)	0.0848 (11.6)[c)]

a) 幾何平均値 (%変動係数). b) 投与中止により Day 2 以降は 5 例. c) 投与中止により Day 14 は 5 例.

[出典：5.3.3.1-02，表 11.4-2]

(B)　(+)-S-888711 (S-888711 の光学異性体) の薬物動態

いずれの投与群でも定量下限 (1 ng/mL) 未満であった.

(C)　尿中排泄率

S-888711 及び (+)-S-888711 は，いずれの投与群でも定量下限 (1 ng/mL) 未満であった.

(2)　安全性

(A)　有害事象

発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.5-7 に示す. 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 投与群の有害事象は，すべてが副作用であった.

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 (副腎皮質刺激ホルモン) 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.

発現した有害事象は，すべて軽度と判定され，プラセボ投与群の節足動物刺傷以外は治験期間中に回復が確認された. 2 mg 投与群の 1 例は Day 12 に血小板数が中止基準である 50 万/μL を超えたため，Day 12 に投与中止となった. 0.5 mg 液剤投与群の 1 例は Day 2 の朝食前に胃腸炎が発現し朝食が摂取できなかったため，治験継続困難と判断され中止となった.

血小板数増加は，S-888711 の薬理作用による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. しかし，その他の有害事象には 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.

表 2.7.6.5-7　有害事象及び副作用

投与群	S-888711				プラセボ
	2 mg 錠剤	0.5 mg 液剤	0.25 mg 液剤	合計	
安全性解析対象	6	6	6	18	6
有害事象発現例数	6	3	1	10	2
有害事象発現件数	6	3	1	10	3
有害事象発現率	100.0%	50.0%	16.7%	55.6%	33.3%
器官別大分類 [a)]					
基本語 [a)]					
感染症および寄生虫症		1 (1)		1 (1)	
胃腸炎		1 (1)		1 (1)	
傷害，中毒および処置合併症					1 (1)
節足動物刺傷					1 (1)
臨床検査	6 (6)	2 (2)	1 (1)	9 (9)	1 (2)
血小板数増加	6 (6)	1 (1)		7 (7)	
ALT 増加			1 (1)	1 (1)	1 (1)
AST 増加					1 (1)
血中コルチコトロピン増加		1 (1)		1 (1)	
副作用発現例数	6	3	1	10	1
副作用発現件数	6	3	1	10	2
副作用発現率	100.0%	50.0%	16.7%	55.6%	16.7%
器官別大分類 [a)]					
基本語 [a)]					
感染症および寄生虫症		1 (1)		1 (1)	
胃腸炎		1 (1)		1 (1)	
臨床検査	6 (6)	2 (2)	1 (1)	9 (9)	1 (2)
血小板数増加	6 (6)	1 (1)		7 (7)	
ALT 増加			1 (1)	1 (1)	1 (1)
AST 増加					1 (1)
血中コルチコトロピン増加		1 (1)		1 (1)	

a) 発現例数 (括弧内は発現件数).

[出典：5.3.3.1-02，表 12.2-2]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった.

(C)　臨床検査

S-888711 の各投与群の異常値の発現例数・発現率は，血小板数以外のすべての検査項目で，各群間で異常値の発現頻度に差はみられなかった．また，有害事象と判断された変動以外に臨床的に重要な異常は認められなかった.

本試験では，非臨床試験で認められた副腎皮質に対する毒性を検討するために，内分泌検査 [測定項目：副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)，血漿中アルドステロン，血漿中コルチゾール，尿中コルチゾール，尿中 17-ヒドロキシコルチコステロイド，17-ケトステロイド] を実施した．その結果，0.5 mg 投与群で，Day 28 (治験薬最終投与から 14 日後であり 29 日間の入院期間最終日) に血中コルチコトロピンである血漿中 ACTH 値の上昇が認められ，有害事象と判断された．当該被験者のその他の内分泌検査項目では，血漿中コルチゾール値のみが軽

度上昇を示していたが，その他の内分泌検査項目には変化が認められず，内分泌検査項目全体では血中コルチコトロピン増加に起因するような変化は認められなかった．

血小板数は，S-888711 投与群で治験薬投与開始後に増加が認められ，S-888711 の用量増加に伴って増加量が上昇する傾向がみられた．S-888711 投与群の血小板数の平均値のピークは，最終投与から 2～5 日後である Day 16～19 にみられた．各群のベースラインでの平均値は，0.25 mg 投与群では 21.00 × 10^4/μL，0.5 mg 投与群では 21.32 × 10^4/μL，2 mg 投与群では 18.32 × 10^4/μL であり，各群の平均値の最高値は，0.25 mg 投与群では 20.63 × 10^4/μL (Day 16)，0.5 mg 投与群では 32.18 × 10^4/μL (Day 19)，2 mg 投与群では 52.26 × 10^4/μL (Day 18) であった．最終投与から 21 日後までには投与前の検査値に回復した．

(D) バイタルサイン及び心電図

S-888711 の各投与群で血圧，脈拍数，呼吸数及び体温の推移に差はなく，異常変動とみなされた検査項目もなかった．

S-888711 の各投与群で RR 間隔，QT 間隔，心拍数及び QTcF 間隔の推移の差はなく，異常変動とみなされた検査項目もなかった．

(E) 血小板凝集能検査

血小板凝集能は，個々の被験者の凝集曲線から 1 次凝集と 2 次凝集の有無や程度も含めて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．

2.7.6.5.3 結論

S-888711 の 2 mg 錠，0.5 mg 及び 0.25 mg 液剤の 1 日 1 回朝食後 14 日間反復経口投与時の投与 7 日目及び 14 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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．

2.7.6.6 国内白人薬物動態試験 (M0614)

[添付資料 5.3.3.1-03]

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.6-2 に示す.

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>M0614</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>白人健康成人男性を対象とした S-888711 単回経口投与の安全性, 忍容性及び薬物動態の探索的検討</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単一施設，非盲検，クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>20 歳以上 45 歳未満の健康な白人成人男性 (日本在住)</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>目標例数 28 例, 投与例数 28 例 (2 mg 投与群 8 例, 0.25 mg クロスオーバー群 10 例, 0.1 mg クロスオーバー群 10 例)</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>S-888711 錠又は液剤</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>S-888711 0.25 mg (液剤又は錠剤)，0.1 mg (液剤又は錠剤)，2 mg (2 mg 錠) を食後単回投与
0.25 mg クロスオーバー群：
<table>
<tr><th>組</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>1</td><td>0.25 mg 錠剤</td><td>0.25 mg 液剤</td></tr>
<tr><td>2</td><td>0.25 mg 液剤</td><td>0.25 mg 錠剤</td></tr>
</table>
0.1 mg クロスオーバー群：
<table>
<tr><th>組</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>1</td><td>0.1 mg 錠剤</td><td>0.1 mg 液剤</td></tr>
<tr><td>2</td><td>0.1 mg 液剤</td><td>0.1 mg 錠剤</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>1 日 (クロスオーバー群は，1 日 1 回投与 ×2 期であり合計 2 日間)</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1. 薬物動態の評価
S-888711 及びその光学異性体の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})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)，終末消失相半減期 ($t_{1/2,z}$)，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).

2. 安全性の評価
自覚症状及び他覚所見，治験薬投与後の有害事象及び副作用，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，心電図). 有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定.</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 薬物動態の解析
薬物動態解析対象集団を用いた．S-888711 及びその光学異性体の血漿中濃度測定値から，薬物動態パラメータと要約統計量を算出した．クロスオーバー群で得られた薬物動態パラメータは，組及び投与時期を考慮したクロスオーバー分散分析を行い，錠剤の薬物動態を液剤の薬物動態と比較分析した.

2. 安全性の解析
安全性解析対象集団を用いた．有害事象を MedDRA (バージョン 11.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．明らかに関連有り，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと判断された事象を副作用と定義して集計した.</td></tr>
<tr><td>実施地域及び施設数</td><td>日本 (1 施設)</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-2　観察・検査項目及び実施時期

【2 mg 投与群の実施スケジュール】
※スクリーニング検査は，投与 4 週間前～2 日前に行う．

	スクリーニング時	入院									事後検査	中止時
		入院日(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 10	
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	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
心電図検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査 [a)]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	●	●	●		●		●			●	●	●
尿検査	●	●	●		●		●			●	●	●
血漿中薬物濃度測定用検体採取			●	●	●	●	●	●	●	●		

a) PT，APTT については，スクリーニング時，Day 1 の投与 2 時間前，投与後 4 時間目，Day 7 及び中止時に測定．
また，投与後 4 時間目では PT 及び APTT のみ測定．

【クロスオーバー群の実施スケジュール】
※スクリーニング検査は，第 1 期投与 4 週間前～2 日前に行う．

	スクリーニング時	入院(第 1 期～2 期で繰り返し)									中止時
		入院日(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[a)](事後検査)	
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	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
心電図検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査 [b)]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	●	●	●		●		●			●	●
尿検査	●	●	●		●		●			●	●
血漿中薬物濃度測定用検体採取			●	●	●	●	●	●	●	●	

a) 第 1 期の事後検査は第 2 期の投与前日検査を兼ね，第 1 期の Day 10 に実施．
b) PT，APTT については，スクリーニング時，Day 1 の投与 2 時間前，投与後 4 時間目，Day 7 及び中止時に測定．
また，投与後 4 時間目では PT 及び APTT のみ測定．

2.7.6.6.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

組み入れられた被験者は 28 例であり，8 例が 2 mg 投与群，10 例が 0.25 mg クロスオーバー群，10 例が 0.1 mg クロスオーバー群として治験薬を投与され，全例が治験を完了した．

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれも 28 例 (2 mg 投与群 8 例，0.25 mg クロスオーバー群 10 例，0.1 mg クロスオーバー群 10 例) であった.

(2) 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-3 に示す. 2 mg 投与群の被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 26.8 歳 (24～32 歳)，身長 176.20 cm (167.5～184.3 cm)，体重 67.36 kg (58.1～81.2 kg)，BMI 21.70 (19.0～24.9) であった.

0.25 mg クロスオーバー群の被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 31.9 歳 (25～43 歳)，身長 173.84 cm (166.4～179.8 cm)，体重 71.27 kg (64.2～83.0 kg)，BMI 23.59 (20.9～27.6) であった.

0.1 mg クロスオーバー群の被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 34.3 歳 (25～42 歳)，身長 181.32 cm (172.5～189.8 cm)，体重 77.11 kg (67.2～87.7 kg)，BMI 23.49 (20.4～27.7) であった.

表 2.7.6.6-3　人口統計学的特性

投与群			2 mg group	0.25 mg crossover group	0.1 mg crossover group
例数			N=8	N=10	N=10
Age		Mean	26.8	31.9	34.3
(Years)		SD	2.4	5.5	4.9
		Min	24	25	25
		Median	26.0	33.5	33.5
		Max	32	43	42
Height		Mean	176.20	173.84	181.32
(cm)		SD	5.01	4.36	4.51
		Min	167.5	166.4	172.5
		Median	176.95	174.30	181.40
		Max	184.3	179.8	189.8
Weight		Mean	67.36	71.27	77.11
(kg)		SD	6.85	5.70	6.93
		Min	58.1	64.2	67.2
		Median	67.65	70.90	77.00
		Max	81.2	83.0	87.7
BMI		Mean	21.70	23.59	23.49
(kg/m^2)		SD	1.91	1.89	2.23
		Min	19.0	20.9	20.4
		Median	21.55	23.30	23.45
		Max	24.9	27.6	27.7
Race	American Indian or Alaska Native		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Asian		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Black or African American		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	White		8 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino		8 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)

	投与群	2 mg group	0.25 mg crossover group	0.1 mg crossover group
Nationality	米国	3 (37.5%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)
	英国	1 (12.5%)	4 (40.0%)	1 (10.0%)
	カナダ	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (10.0%)
	オーストラリア	0 (0.0%)	3 (30.0%)	4 (40.0%)
	ニュージーランド	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	スウェーデン	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ブラジル	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	フランス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
	ウクライナ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)

[出典：5.3.3.1-03，表 11.2-1 及び表 14.1-1]

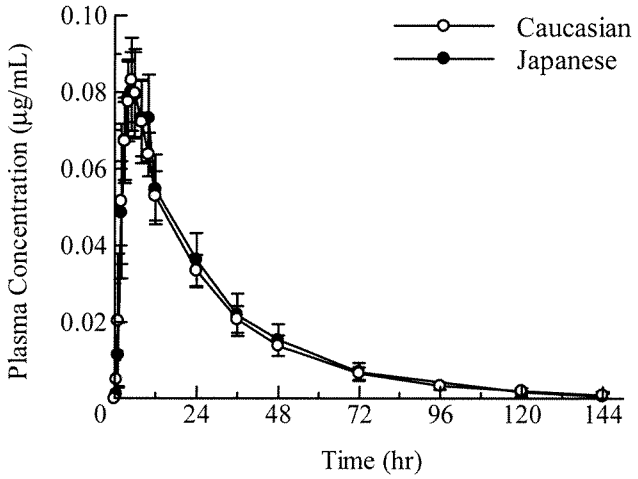
(3) 薬物動態

(A) 白人健康成人の薬物動態

日本在住の白人健康成人男性に S-888711 の 2 mg 錠を食後単回経口投与した時の S-888711 の平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.6-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-4 に示す．日本人との比較のため，剤形比較及び食事の影響検討試験 (添付資料 5.3.1.1-01，試験番号 M0612) で得られた日本人健康成人男性に S-888711 の 2 mg 錠食後単回経口投与時の S-888711 の平均血漿中濃度時間推移及び薬物動態パラメータも，それぞれ図 2.7.6.6-1 及び表 2.7.6.6-4 に示す．

白人の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何最小二乗平均と日本人の幾何最小二乗平均との比は，それぞれ 1.01，0.976 及び 0.979 であり，白人と日本人の体内曝露が同程度であると考えられた．白人の CL/F 及び MRT_{inf} の日本人との幾何最小二乗平均の比も，いずれも 1 に近く，白人と日本人との間に明確な差はないと考えられた．一方，$t_{1/2,z}$ の日本人との幾何最小二乗平均の比は，1 より大きかったが，$t_{1/2,z}$ は白人及び日本人でそれぞれ 29.1 時間及び 23.2 時間であり，その差は小さいと考えられた．T_{max} の中央値は，日本人での投与後 5 時間と同程度であり，統計学的に有意な差はなかった (P=0.415)．

図 2.7.6.6-1　白人及び日本人の S-888711 平均血漿中濃度時間推移 (2 mg 錠投与時)



平均値±標準偏差
白人：N=8，日本人：N=18 [国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612) から引用]

[出典：5.3.3.1-03，図 11.4-1]

表 2.7.6.6-4　白人及び日本人の S-888711 の薬物動態パラメータとその比 (2 mg 錠投与時)

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)		幾何最小二乗平均の比	幾何最小二乗平均の比の90%信頼区間	
	白人 (N=8)	日本人 [b] (N=18)	(白人/日本人)	下限	上限
C_{max} (μg/mL)	0.0850 (12.9)	0.0842 (10.7)	1.01	0.929	1.10
AUC_{last} (μg·hr/mL)	2.20 (13.2)	2.25 (20.8)	0.976	0.852	1.12
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	2.26 (13.7)	2.31 (20.0)	0.979	0.857	1.12
$t_{1/2,z}$ (hr)	29.1 (20.0)	23.2 (15.0)	1.26	1.10	1.43
CL/F (L/hr)	0.886 (13.9)	0.866 (20.0)	1.02	0.896	1.17
MRT_{inf} (hr)	33.2 (14.5)	31.2 (13.6)	1.06	0.964	1.18
T_{max} [a] (hr)	5.0 (4.0-6.0)	5.0 (4.0-10.0)		P=0.415 [c]	

a) 中央値 (最小値-最大値).
b) 剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612) から引用.
c) Wilcoxon 順位和検定.

[出典：5.3.3.1-03，表 11.4-1]

(B)　液剤に対する錠剤の薬物動態

S-888711 の 0.1 mg 又は 0.25 mg を錠剤又は液剤で日本在住の白人健康成人男性に食後単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-5 に示す.

C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，0.1 mg 投与時及び 0.25 mg 投与時のいずれも，液剤に対する錠剤の幾何最小二乗平均の比が 0.801～0.904 と，錠剤は液剤よりも若干小さかった．$t_{1/2,z}$ 及び MRT_{inf} は，0.1 mg 投与時及び 0.25 mg 投与時のいずれも，液剤に対する錠剤の幾何最小二乗平均の比は 1 に近く，製剤間に明確な差はなかった．CL/F は，液剤に対する錠剤の比が 1 よりもわずかに大きく，錠剤投与時のバイオアベイラビリティは液剤投与時よりもわずかに低いことが示唆された．また，T_{max} は，液剤投与時と錠剤投与時の間に統計学的に有意な差はなかった (0.1 mg は P=0.0625，0.25 mg は P=0.141).

表 2.7.6.6-5　錠剤又は液剤投与時の S-888711 の薬物動態パラメータとその比

投与量 (mg)	パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)		幾何最小二乗平均の比	幾何最小二乗平均の比の90%信頼区間	
		錠剤 (N=10)	液剤 (N=10)	(錠剤/液剤)	下限	上限
0.1	C_{max} (μg/mL)	0.00219 (19.3)	0.00243 (14.8)	0.904	0.838	0.975
	AUC_{last} (μg·hr/mL)	0.0594 (21.6)	0.0741 (24.3)	0.801	0.746	0.859
	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	0.0646 (20.7)	0.0786 (23.5)	0.822	0.767	0.880
	$t_{1/2,z}$ (hr)	24.8 (15.4)	24.7 (11.7)	1.00	0.927	1.08
	CL/F (L/hr)	1.55 (20.6)	1.27 (23.5)	1.22	1.14	1.30
	MRT_{inf} (hr)	34.6 (14.5)	36.0 (11.9)	0.961	0.941	0.981
	T_{max} [a] (hr)	5.0 (4.0-6.0)	5.5 (5.0-12.0)		P=0.0625 [b]	
0.25	C_{max} (μg/mL)	0.00660 (12.5)	0.00749 (9.6)	0.881	0.813	0.954
	AUC_{last} (μg·hr/mL)	0.194 (17.6)	0.238 (15.5)	0.817	0.785	0.851
	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	0.201 (17.7)	0.245 (16.0)	0.820	0.787	0.853
	$t_{1/2,z}$ (hr)	29.5 (25.2)	31.3 (19.0)	0.942	0.866	1.02
	CL/F (L/hr)	1.24 (17.6)	1.02 (16.0)	1.22	1.17	1.27
	MRT_{inf} (hr)	36.6 (12.8)	37.6 (11.6)	0.972	0.953	0.991
	T_{max} [a] (hr)	5.5 (4.0-10.0)	6.0 (5.0-12.0)		P=0.141 [b]	

a) 中央値 (最小値-最大値).
b) Wilcoxon 符号付順位検定.

[出典：5.3.3.1-03，表 11.4-2]

(C) 用量と薬物動態

S-888711 の 0.1 mg 錠，0.25 mg 錠又は 2 mg 錠を日本在住の白人健康成人男性に食後単回経口投与した時の各投与量の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-6 に示す．

C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，0.1～2 mg の用量範囲で S-888711 の用量の増加に伴って増大したが，用量間のパラメータの比は，用量比よりもやや大きい値を示した．CL/F は S-888711 の用量の増加に伴って減少する傾向がみられたが，$t_{1/2,z}$ 及び MRT_{inf} は，各用量間で明確な差はなかった．

表 2.7.6.6-6　各投与群の S-888711 の薬物動態パラメータ

Dose Group		0.1 mg 錠剤	0.1 mg 液剤	0.25 mg 錠剤	0.25 mg 液剤	2 mg 錠剤
N		10	10	10	10	8
C_{max} (μg/mL)	Mean	0.00223	0.00245	0.00664	0.00752	0.0856
	SD	0.00047	0.00037	0.00078	0.00073	0.0107
	CV%	20.9	15.1	11.7	9.7	12.5
	GeoMean	0.00219	0.00243	0.00660	0.00749	0.0850
	GeoCV%	19.3	14.8	12.5	9.6	12.9
T_{max} (hr)	Mean	4.8	7.3	5.8	7.6	5.2
	Minimum	4.0	5.0	4.0	5.0	4.0
	Median	5.0	5.5	5.5	6.0	5.0
	Maximum	6.0	12.0	10.0	12.0	6.0
AUC_{last} (μg·hr/mL)	Mean	0.0607	0.0763	0.197	0.240	2.21
	SD	0.0149	0.0217	0.031	0.036	0.28
	CV%	24.5	28.5	15.8	15.0	12.7
	GeoMean	0.0594	0.0741	0.194	0.238	2.20
	GeoCV%	21.6	24.3	17.6	15.5	13.2
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	Mean	0.0659	0.0807	0.204	0.248	2.28
	SD	0.0156	0.219	0.032	0.038	0.30
	CV%	23.7	27.2	15.9	15.5	13.2
	GeoMean	0.0646	0.0786	0.201	0.245	2.26
	GeoCV%	20.7	23.5	17.7	16.0	13.7
$t_{1/2,z}$ (hr)	Mean	25.0	24.9	30.3	31.8	29.8
	SD	4.0	3.1	7.1	5.3	6.7
	CV%	15.8	12.3	23.5	16.8	22.5
	GeoMean	24.8	24.7	29.5	31.3	29.1
	GeoCV%	15.4	11.7	25.2	19.0	20.0
CL/F (L/hr)	Mean	1.58	1.30	1.26	1.03	0.894
	SD	0.28	0.26	0.24	0.17	0.127
	CV%	18.1	20.0	19.2	16.4	14.2
	GeoMean	1.55	1.27	1.24	1.02	0.886
	GeoCV%	20.6	23.5	17.6	16.0	13.9
MRT_{inf}	Mean	34.9	36.2	36.8	37.8	33.5
	SD	5.1	4.5	4.7	4.2	4.9
	CV%	14.7	12.4	12.7	11.2	14.5
	GeoMean	34.6	36.0	36.6	37.6	33.2
	GeoCV%	14.5	11.9	12.8	11.6	14.5

Mean：算術平均値，SD：標準偏差，CV%：変動係数 (CV%=SD/Mean × 100).
GeoMean：幾何平均値，GeoCV%：幾何平均値の変動係数.

[出典：5.3.3.1-03，表 14-2-1]

(D) (+)-S-888711 の薬物動態

2 mg 投与群でのみ測定した．いずれの測定時点でも定量下限 (1 ng/mL) 未満であった．

(4)　安全性

(A)　有害事象

発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.6-7 に示す．有害事象は，安全性評価対象 28 例中に 1 例 1 件発現した．投与群別には，2 mg 投与群に 8 例中 1 例 1 件であった．0.25 mg クロスオーバー群及び 0.1 mg クロスオーバー群では，錠剤投与及び液剤投与のどちらにも有害事象は発現しなかった．発現した有害事象は急性扁桃炎で，軽度と判定されて治験期間中に回復が確認され，治験薬との因果関係が否定されたため，副作用は発現しなかった．中止に至った有害事象もなかった．

表 2.7.6.6-7　有害事象

投与群	2 mg 投与群	0.25 mg クロスオーバー群		0.1 mg クロスオーバー群	
	2 mg 錠剤	0.25 mg 錠剤	0.25 mg 液剤	0.1 mg 錠剤	0.1 mg 液剤
安全性解析対象	8	10	10	10	10
有害事象発現例数	1	0	0	0	0
有害事象発現件数	1	0	0	0	0
有害事象発現率	12.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
器官別大分類 a)					
基本語 a)					
感染症および寄生虫症	1 (1)				
急性扁桃炎	1 (1)				

a) 発現例数 (括弧内は発現件数).

[出典：5.3.3.1-03，表 12.2-2]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった．

(C)　臨床検査

臨床的に重要な異常変動は認められなかった．

(D)　バイタルサイン及び心電図

各投与群で血圧，脈拍数，呼吸数及び体温の推移に差はなく，異常変動とみなされた検査項目もなかった．

各投与群で RR 間隔，QT 間隔，心拍数及び QTcF 間隔の測定値の推移に差はなく，異常変動とみなされた検査項目もなかった．

2.7.6.6.3 結論

日本在住の白人健康成人男性に S-888711 の 2 mg 錠を食後単回経口投与した時の薬物動態は日本人の薬物動態と同様であること，0.1 mg 錠及び 0.25 mg 錠のバイオアベイラビリティは両者とも液剤の約 82%であること，0.1～2 mg の用量範囲で安全性及び忍容性が良好であることが確認された．

2.7.6.7 海外反復投与試験 (M0615)

[添付資料 5.3.3.1-04]

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.7-2 に示す.

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0615
目的	健康成人を対象とした S-888711 反復経口投与の安全性，忍容性及び薬物動態の検討
治験デザイン	プラセボ対照，単一施設，無作為化二重盲検試験
対象	18 歳以上 55 歳以下の健康成人
症例数	目標例数：32 例 (S-888711 投与群 6 例 × 4 用量及びプラセボ 8 例) 割付/投与例数：32 例 [S-888711 投与群 24 例 (0.25，0.5，0.75, 1.0 mg；各 6 例)，プラセボ投与群 8 例]
使用薬剤	S-888711 0.25 mg 錠，プラセボ錠
投与方法	S-888711 0.25 (0.25 mg 錠 1 錠)，0.5 (0.25 mg 錠 2 錠)，0.75 (0.25 mg 錠 3 錠)，1.0 mg (0.25 mg 錠 4 錠) 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に反復経口投与
投与期間	14 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 S-888711 及びその主要代謝物 (脱ヘキシル体，5-ケト体) の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})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$)，消失半減期 ($t_{1/2}$)，終末相消失速度定数 (λ_z)，みかけの全身クリアランス (CL/F)，反復投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の蓄積比 (R_{Cmax} 及び R_{AUC}) 及び尿中排泄率 (Ur 及び Ur,total)，代謝物の未変化体に対する AUC 比 ($R_{MD,AUC}$). 2. 安全性の評価 自覚症状及び他覚所見，治験薬投与後の有害事象及び副作用，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，甲状腺機能検査，血中コルチゾール，尿検査)，生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，心電図)，血小板凝集能．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，definitely related (明らかに関連あり)，probably related (おそらく関連あり)，possibly related (関連あるかもしれない)，及び not related (関連なし) の 4 カテゴリーで判定.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 薬物動態解析対象集団を用いた．S-888711 及びその主要代謝物 (脱ヘキシル体，5-ケト体) の血漿中濃度測定値及び尿中濃度測定値から，PK パラメータを算出し，要約統計量を求めた．初回投与 (Day 1)，投与 7 日目 (Day 7) 及び投与 14 日目 (Day 14) の血漿中濃度測定値から，投与群ごと，被験者ごとに C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}24hr}$，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F，R_{Cmax}，R_{AUC}，Ur，及び Ur,total を算出して評価した. 2. 安全性の解析 安全性解析対象集団を用いた．有害事象を MedDRA (バージョン 12) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと判断された事象を副作用と定義して集計した.
実施地域及び施設数	米国 (1 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.7-2　観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Admission		Administration Period (Day)														
				Day 1														
		−2	−1[a]	Pre-dose	Post-dose	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Informed consent	X																	
Medical history	X		X															
Immunological tests	X																	
Urine drug screen	X		X															
Urine cotinine test	X		X															
Inclusion and exclusion criteria	X		X	X														
Serum pregnancy test (females only)	X		X															
Follicle-stimulating hormone test (postmenopausal females only)	X																	
Admission to CRU		X[b]																
Study drug administration					X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]
Adverse events monitoring	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications recording	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X[d]		X[d]	X[e,j]	X[e,f]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]	X[e,j]
Vital signs[g,h]	X		X	X[j]	X[f]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]
ECG[i]	X		X	X[j,k]	X[f]				X[j]			X[j]			X[j]			
Hematology tests (except for PT, APTT, and INR)[r]	X		X[r]	X[j]		X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j]	X[j,r]
PT, APTT and INR	X		X	X[j]								X[j]						
Blood biochemistry tests	X		X	X[j]		X[j]			X[j]			X[j]			X[j]			
TSH, T4 (thyroid function tests) and serum cortisol			X															X
Urinalysis	X		X	X[j]		X[j]			X[j]			X[j]			X[j]			
Platelet aggregation	X		X	X[j]								X[j]						
PK blood sampling				X[l]	X[m]	X[l]	X[l]	X[l]	X[l]	X[l]	X[l,m]	X[l]		X[l]		X[l]		X[l,m]
Urine collection for PK analysis			X[p]	X[p]		X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]

Follow-up Period (Day)															EOS Visit[a]	Discontinu-ation[a]
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	35±2	
Adverse events monitoring	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications recording	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[a,e]	X[d]	X[d]
Vital signs[g,h]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X	X
ECG[i]	X[a]			X[a]						X[a]				X[a]	X	X
Hematology tests (except for PT, APTT and INR)[r]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[r]	X[r]
PT, APTT and INR	X[a]						X[a]							X[a]	X	X
Blood biochemistry tests	X[a]			X[a]			X[a]			X[a]				X[a]	X	X
TSH, T4 (thyroid function tests) and serum cortisol															X	
Urinalysis	X[a]			X[a]			X[a]			X[a]				X[a]	X	X
Platelet aggregation	X[a]			X[a]			X[a]							X[a]	X	X
PK blood sampling	X[n]	X[n]	X[n]	X[n]	X[n]	X[n]										X
Urine collection for PK analysis	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]	X[p]											
Discharge from CRU														X[q]		

a Assessments performed before breakfast.
b Subjects checked into CRU in the evening.
c Study drug administered in the morning after breakfast.
d Complete physical examination, including height and weight was performed.
e Abbreviated physical examination was performed.
f Performed 2, 4, 8, and 12 hours after dosing.
g Blood pressure, respiration rate, heart rate, and body temperature.
h Performed with subject in a sitting position after at least a 3-minute rest.
i Performed with subject in supine position after at least a 5-minute rest.
j Performed within 2 hours before dosing (before breakfast).
k Performed 3 times before 1st dose of study drug.
l Performed immediately prior (within -2 minutes) to dosing.
m Performed 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, and 16 hours postdose (within ± 2 minutes).
n PK assessment performed 24 (Day 15), 48 (Day 16), 72 (Day 17), 96 (Day 18), 120 (Day 19), and 144 (Day 20) hours after final dosing.
o Performed 24 hours before initial dosing.
p Urine collected for 24 hours starting at 8:00 AM on the day noted and ending at latest 8:00am on the following day.
q Discharge from CRU following completion of all Day 28 assessments.
r Peripheral blood smears were taken on Day -1, Day 14, and at the EOS (Day 35 ± 2)/early termination visit, (whichever comes last).

2.7.6.7.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者数の内訳を表 2.7.6.7-3 に示す. 組み入れられた被験者は 32 例 (S-888711 投与群 24 例, プラセボ投与群 8 例) であり, 全例が治験薬を投与された. 7 例 (0.5 mg 投与群 1 例, 0.75 mg 投与群 2 例, 1.0 mg 投与群 4 例) が中止基準によって治験薬投与中止となったが, 治験で定められたスケジュールは全例が完了した. 薬物動態解析対象集団は S-888711 投与群 24 例, 安全性解析対象集団は 32 例 (S-888711 投与群 24 例, プラセボ投与群 8 例) であった.

表 2.7.6.7-3　被験者の内訳

	Pooled Placebo (n=8)	0.25 mg S-888711 (n=6)	0.5 mg S-888711 (n=6)	0.75 mg S-888711 (n=6)	1.0 mg S-888711 (n=6)
Subjects Randomized; n (%)	8 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Subjects Completed the study; n (%)[a]	8 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Subjects in Safety Population; n (%)	8 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Subjects in Pharmacokinetic (PK) Full Population; n (%)	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Subjects in PK Evaluable Population; n (%)	0	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)

a　Seven subjects had study drug discontinued due to meeting the individual stopping rule. All 7 subjects completed all safety assessments and were listed as completing the study.

[出典：5.3.3.1-04, Table 6.1]

(2)　被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-4 に示す. S-888711 投与群間に僅かな差が認められたが，臨床的に重要な差ではなく，安全性評価に影響を及ぼさなかった.

表 2.7.6.7-4　人口統計学的特性

		S-888711			
	Pooled Placebo (n=8)	0.25 mg (n= 6)	0.5 mg (n= 6)	0.75 mg (n= 6)	1.0 mg (n= 6)
Age (years)	8	6	6	6	6
Mean (SD)	34.4 (10.62)	39.3 (8.36)	35.2 (6.85)	40.0 (10.49)	35.5 (11.11)
Median	34.0	41.0	33.0	36.5	36.5
Min, max	21, 54	27, 48	28, 47	29, 54	21, 50
Gender; n (%)					
Male	5 (62.5)	5 (83.3)	6 (100.0)	2 (33.3)	4 (66.7)
Female	3 (37.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
Race; n (%)					
White	7 (87.5)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)
Black/African American	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity: Hispanic/Latin American; n (%)					
Yes	4 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
No	4 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)
Height at Screening (cm)					
Mean (SD)	169.60 (12.18)	174.60 (11.27)	172.95 (4.05)	167.78 (10.75)	171.02 (11.10)
Median	170.85	173.60	173.35	163.25	170.20
Min, max	150.4, 189.4	162.9, 192.6	166.9, 177.3	159.7, 187.4	154.3, 187.5
Weight at Screening (kg)					
Mean (SD)	74.51 (16.554)	75.38 (9.277)	77.70 (5.836)	75.68 (8.177)	75.17 (13.457)
Median	77.50	76.75	77.75	75.90	74.60
Min, max	52.4, 99.3	59.4, 86.5	69.3, 84.8	62.7, 86.5	57.6, 93.7
Body Mass Index at Screening; kg/m^2					
Mean (SD)	25.61 (3.066)	24.78 (2.829)	25.95 (1.494)	26.95 (2.627)	25.57 (2.844)
Median	25.75	24.75	26.60	26.45	26.30
Min, max	20.3, 30.8	21.6, 28.2	23.5, 27.2	24.6, 30.6	20.6, 28.2

SD=standard deviation; min=minimum; max=maximum

[出典：5.3.3.1-04, Table 7.1]

(3)　薬物動態

(A)　S-888711 の薬物動態

各投与群の初回投与，投与 7 日目及び 14 日目の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-5 に示す.

平均血漿中濃度の推移は，Day 7 までに定常状態に達した. Day 1, Day 7 及び Day 14 の C_{max}

及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ はいずれも，0.25～1 mg の用量範囲で比例性がみられた．

また，Day 7 及び Day 14 の Day 1 に対する C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}24hr}$ の蓄積比 (R_{Cmax} 又は R_{AUC}) はともに，約 2 倍であった．Day 1，7 及び 14 の T_{max} の中央値は，0.25 mg 投与群では 4.5～5.0 時間，0.5 mg 投与群では 5.0 時間，0.75 mg 投与群では 4.5～5.0 時間，1 mg 投与群では 4.0～5.0 時間の範囲であった．$t_{1/2}$ は用量に依存せずほぼ一定であった．

表 2.7.6.7-5　S-888711 の薬物動態パラメータ

投与群	投与時期	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$[b] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	R_{Cmax}[c]	R_{AUC}[c]
0.25 mg	Day 1	6	6.73 (20.0)	5.00 (4.00, 10.00)	94.8 (19.8)	-	-	-
	Day 7	6	12.2 (27.7)	4.50 (3.00, 5.00)	194 (29.9)	-	1.81 (11.0)	2.05 (12.8)
	Day 14	6	11.5 (20.9)	5.00 (5.00, 6.00)	190 (20.3)	29.4 (5.9)	1.71 (13.8)	2.00 (7.0)
0.5 mg	Day 1	6	12.5 (14.7)	5.00 (5.00, 6.00)	182 (14.2)	-	-	-
	Day 7	6	22.4 (14.6)	5.00 (4.93, 8.00)	370 (14.6)	-	1.79 (4.6)	2.04 (11.6)
	Day 14	5	21.8 (16.6)	5.00 (4.00, 5.00)	347 (17.6)	28.3 (10.3)	1.81 (5.4)	1.96 (6.1)
0.75 mg	Day 1	6	22.8 (14.6)	5.00 (4.00, 6.00)	287 (16.5)	-	-	-
	Day 7	6	37.0 (23.1)	5.00 (4.00, 5.00)	564 (22.6)	-	1.62 (10.3)	1.93 (11.2)
	Day 14	4	35.5 (18.6)	4.50 (4.00, 8.00)	528 (24.3)	27.0 (12.2)	1.58 (9.6)	1.82 (6.6)
1 mg	Day 1	6	29.0 (15.0)	5.00 (4.00, 6.07)	423 (20.6)	-	-	-
	Day 7	6	52.8 (20.1)	4.50 (3.00, 6.00)	833 (19.8)	-	1.82 (9.5)	1.97 (11.8)
	Day 14	2	50.9 (9.2)	4.00 (3.00, 5.00)	769 (2.7)	27.6 (15.8)	1.82 (8.5)	1.94 (23.7)

幾何平均値 (%変動係数).
a, 中央値 (最小値，最大値).
b, $AUC_{0\text{-}24hr}$: Day 1 及び 7 の AUC_{last}.
c, Day 1 に対する C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}24hr}$ の比.

[出典：5.3.3.1-04，Table 7.2]

(B)　S-888711 代謝物 (S-888711 の脱ヘキシル体及び 5-ケト体) の薬物動態

脱ヘキシル体の血漿中濃度は，0.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群に比べて，1 mg 投与群で高かったが，0.25 mg 投与群では，ほとんどの測定時点で定量下限 (0.1 ng/mL) 未満であった．5-ケト体の血漿中濃度は，いずれの投与群でも，ほとんどの測定時点で定量下限 (0.1 ng/mL) 未満であった．

(C)　尿中排泄率

S-888711 はいずれの投与群でも定量下限 (0.1 ng/mL) 未満で，5-ケト体及び脱ヘキシル体もほとんどが定量下限 (0.1 ng/mL) 未満であった．

(4)　安全性

(A)　有害事象

発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.7-6 に示す．有害事象は，全投与群で 19 例に発現した．S-888711 投与群では 24 例中 16 例に 47 件の有害事象が，プラセボ投与群では 8 例中 3 例に 10 件の有害事象が発現した．各投与群につき 2 例以上に発現した有害事象は，頭痛 4 件 (0.75 mg 投与群で 3 例)，浮動性めまい 2 件 (0.75 mg 投与群で 2 例)，及び疲労 2 件 (0.25 mg

投与群で 2 例) であった. 0.75 mg 投与群の歯痛と 1.0 mg 投与群の皮膚炎は中等度と判定されたが，その他の有害事象は軽度であった．1.0 mg 投与群の傾眠，プラセボ群の頭痛，浮動性めまい, 白血球減少症, 及び好中球減少症のみ関連あるかもしれないと判定された (副作用). 有害事象による中止例はなかった.

表 2.7.6.7-6　有害事象及び副作用

投与群	S-888711 (0.25 mg 錠)					プラセボ
	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.0 mg	全体	
安全性解析対象	6	6	6	6	24	8
有害事象発現例数	5	3	4	4	16	3
有害事象発現件数	14	6	16	11	47	10
有害事象発現率	83.3%	50.0%	66.7%	66.7%	66.7%	37.5%
S-888711 群全体で 2 例以上に発現した有害事象						
器官別大分類 [a)]						
基本語 [a)]						
神経系障害						
頭痛	1 (1)		3 (4)		4 (5)	1 (1)
浮動性めまい			2 (2)		2 (2)	1 (1)
胃腸障害						
悪心			1 (1)	1 (1)	2 (2)	
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	2 (2)	1 (1)			3 (3)	
副作用発現例数				1		2
副作用発現率				16.7%		25.0%
器官別大分類 [a)]						
基本語 [a)]						
神経系障害						
傾眠				1 (1)		
頭痛						1 (1)
浮動性めまい						1 (1)
血液およびリンパ系障害						
白血球減少症						1 (1)
好中球減少症						1 (1)

a) 発現例数 (括弧内は発現件数).

[出典：5.3.3.1-04, Table 8.2, Table 8.3, Table 10.3.1.6, Table 10.3.1.7]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった.

(C)　臨床検査

臨床的に重要な変動はなかった.

(D)　バイタルサイン及び心電図

すべての群のバイタルサインに，臨床的に重要な変動はみられなかった.

すべての群の ECG パラメータに，臨床的に重要な変動はみられなかった.

2.7.6.7.3 結論

S-888711 の 0.25～1 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時，平均血漿中濃度は Day 7 までに定常状態に達し，Day 1, Day 7 及び Day 14 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ はいずれも 0.25～1 mg の用量範囲で比例性がみられた．$t_{1/2}$ は用量に依存せずほぼ一定であった．また，有害事象の発現頻度や種類に明らかな用量反応性は認められず，安全性及び忍容性に問題はないことが確認された．

2.7.6.8 海外マスバランス試験 (M0619)

[添付資料 5.3.3.1-05，5.3.3.1-06]

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.8-2 に示す.

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0619
目的	健康成人男性を対象とした S-888711 単回経口投与後の吸収，分布，代謝，排泄の検討
治験デザイン	単一施設，非無作為化，非盲検試験
対象	18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性
症例数	目標例数：7 例，投与例数：7 例
使用薬剤	[^{14}C]-S-888711 (100 μCi) を含む S-888711 の 2 mg 溶液
投与方法	S-888711 2.0 mg を空腹時単回経口投与
投与期間	1 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 [^{14}C]-S-888711 を用いて S-888711 及びその代謝物 (脱ヘキシル体及び 5-ケト体) の PK 評価，全血中及び血漿中の放射能濃度測定，尿中及び糞中の放射能回収率測定を実施. ・ 血液中：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})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)，消失速度定数 (λ_Z)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，みかけの全身クリアランス (CL/F)，みかけの分布容量 (V_Z/F)，S-888711 に対する代謝物の C_{max} 比及び AUC 比，血漿中放射能濃度に対する血漿中濃度の C_{max} 比及び AUC 比，血漿中放射能濃度に対する全血中放射能濃度の C_{max} 比 AUC 比. ・ 尿中：尿中排泄量 (A_{eu})，尿中累積排泄量 (Cum A_{eu})，尿中排泄率 (%F_{eu})，尿中累積排泄率 (Cum %F_{eu})，腎クリアランス (CL_R) ・ 糞中及びトイレットペーパー：放射能回収量 (A_{ef})，放射能累積回収量 (Cum A_{ef})，回収率 (% F_{ef})，累積回収率 (Cum % F_{ef}) 2. 血漿，尿，糞中代謝物の同定 3. 安全性及び忍容性の評価 自覚症状及び他覚所見，治験薬投与後の有害事象及び副作用，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，心電図). 有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，definitely related (明らかに関連あり)，probably related (おそらく関連あり)，possibly related (関連あるかもしれない)，及び not related (関連なし) の 4 カテゴリーで判定.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 薬物動態解析対象集団を用いた．全血中，血漿中，尿中及び糞中の S-888711 及びその代謝物 (脱ヘキシル体及び 5-ケト体) の薬物濃度及び放射能濃度から，薬物動態パラメータを算出した. 2. 安全性の解析 安全性解析対象集団を用いた．有害事象を MedDRA (バージョン 13.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと判断された事象を副作用と定義して集計した.
実施地域及び施設数	米国 (1 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.8-2　観察・検査項目及び実施時期

Study Procedures	Screening (Day -28 to 2)	Check-in (Day-1)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8-14	Clinic Discharge/Study Completion/Day 15 or ET
Confined to the Study Site [a]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Discharge
Medical History [b]	X	X									
Physical Exam [c]	X	X									X
BMI	X										
Informed Consent	X										
Evaluation of Current/Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Demographic Data	X										
12-Lead ECG [d]	X	X	X								X
Vital Signs [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HDYF? Inquiry [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Event Assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dose [g]			X								
PK Blood Samples [h]			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Total Radioactivity in Whole Blood and Plasma [i]			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma Samples for Metabolite Profiling and Identification [j]			X	X	X	X	X				
Blood Samples for Hct Analysis [k]			X	X	X						
Urine Samples for PK and Total Radioactivity [l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine Samples for Metabolite Profiling and Identification [l]		X	X	X	X	X	X				
Fecal Samples for Total Radioactivity [m]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fecal Samples for Metabolite Profiling and Identification [m]		X	X	X	X	X	X				
Chem-20, CBC, and UA [n]	X	X			X						X
Hepatitis & HIV Screen	X										
Drug Screen [o]	X	X									

Notes: ET = end time; BMI = body mass index; PK = pharmacokinetic; CBC = complete blood count; UA = urinalysis; HIV = human immunodeficiency virus; Chem-20; 20 chemical tests performed on serum; Hct = hematocrit; ECG = electrocardiogram; HDYF = how do you feel?

[a] Subjects were discharged from the clinic no sooner than the minimum in-house stay of 8 days (7 days postdose) provided study discharge criteria had been satisfied. In the event these criteria were not met by the morning of Day 8, subjects were confined in-house up to the maximum stay of 15 days (14 days postdose). Samples for the total radioactivity analysis of whole blood, urine, and feces were collected at least every 24 hours or in 24-hour intervals until the study discharge criteria were met.

[b] Interim medical history at check-in (Day -1).

[c] A complete physical examination at screening and check-in and an abbreviated physical examination at clinic discharge.

[d] A 12-lead ECG obtained at screening, check-in, 0 hour (predose), 4 hours postdose, and prior to clinic discharge/study completion.

[e] Vital signs (oral temperature, respiratory rate, seated blood pressure and pulse) obtained at screening, check-in, at 0 hour (predose), at approximately 2, 4, 8, and 12 hours postdose and continuing every 24 hours, and prior to clinic discharge/study completion.

[f] An "HDYF?" inquiry performed at screening, at check-in, and at each subsequent vital sign measurement.

[g] Single dose of 2 mg (approximately 100 μCi) [^{14}C]-S-888711 administered orally as a solution in a fasted state.

[h] Plasma samples for PK analysis of S-888711 and its metabolites were collected at the following time points: predose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours postdose.

[i] Blood samples for whole blood total radioactivity analysis and plasma total radioactivity analysis were collected at the following time points: predose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours postdose. Only blood samples for whole blood total radioactivity were collected at 24-hour intervals until study discharge criteria were met.

[j] Plasma samples for S-888711 metabolite profiling and identification were collected at the following time points: predose, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours postdose.

[k] Blood samples for Hct analysis were collected at the following intervals: 2, 4, 12, 24, and 48 (Day 3 CBC) hours postdose.

[l] Urine samples for PK, total radioactivity analysis, and/or for metabolite profiling and identification were collected at the following intervals: -12 to 0 hours (predose), 0 to 6, 6 to 12, 12 to 24, 24 to 48, 48 to 72, and 72 to 96 hours postdose, with radioanalysis sample collection continuing at 24-hour intervals until study discharge criteria were met.
[m] Fecal samples for total radioactivity analysis and/or metabolite profiling and identification were collected at the following time intervals: -24 to 0 hours (predose), 0 to 24, 24 to 48, 48 to 72, and 72 to 96 hours postdose, with radioanalysis sample collection continuing at 24-hour intervals until study discharge criteria were met.
[n] Chem 20, CBC, and UA were collected at screening, check-in, Day 3, and prior to clinic discharge/study completion.
[o] Drug screen included alcohol and cotinine testing at screening and at check-in.

2.7.6.8.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

組み入れられた被験者は 7 例であり，全例に治験薬が投与され治験を完了した．

薬物動態解析対象集団は少なくとも 1 つの PK パラメータが得られた被験者 7 例で，安全性解析対象集団は治験薬が投与された被験者 7 例であった．

(2) 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-3 に示す．被験者背景の平均値 (最小値～最大値) は，年齢 25 歳 (20～37 歳)，身長 180 cm (176～187 cm)，体重 79.2 kg (60.5～104.1 kg)，BMI 24.3 (19.5～29.9) であった．

表 2.7.6.8-3　人口統計学的特性

Demographic	Statistic	薬物動態及び安全性解析集団 N=7
Age (Years)	Mean	25
	SD	5
	Min	20
	Median	24
	Max	37
Height (cm)	Mean	180
	SD	4
	Min	176
	Median	181
	Max	187
Weight (kg)	Mean	79.2
	SD	15.1
	Min	60.5
	Median	72.0
	Max	104.1
BMI (kg/m^2)	Mean	24.3
	SD	4.3
	Min	19.5
	Median	22.0
	Max	29.9
Sex		
	Female	0 (0.0%)
	Male	7 (100.0%)
Race		
White		4 (57.1%)
Black or African American		3 (42.9%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 (0.0%)
American Indian or Alaska Native		0 (0.0%)
Others		0 (0.0%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino		0 (0.0%)
Not Hispanic or Latino		7 (100.0%)

[出典：5.3.3.1-05，Table 14.1.3]

(3)　薬物動態

全血中，血漿中，尿中及び糞中の放射能濃度，血漿中及び尿中の S-888711 及び S-888711 代謝物 (脱ヘキシル体及び 5-ケト体) 濃度により，薬物動態を評価した．

表 2.7.6.8-4 に血漿中の [^{14}C]-S-888711 濃度，S-888711 濃度及び脱ヘキシル体濃度及び全血中の [^{14}C]-S-888711 濃度から算出した薬物動態パラメータ (C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，$t_{1/2,z}$) を示す．

血漿中の放射能濃度に対する S-888711 の C_{max} 比及び $AUC_{0\text{-inf}}$ 比はそれぞれ 80.0%及び 55.9%であった．また，血漿中放射能の $t_{1/2,z}$ は S-888711 の $t_{1/2,z}$ よりも長かった．また，血漿中の放射能に対する脱ヘキシル体の C_{max} 比では 0.649%であった．なお，5-ケト体の濃度は定量下限未満であった．血漿中の放射能に対する S-888711 の $AUC_{0\text{-inf}}$ 比が約 56%であったこと及び血漿中の脱ヘキシル体及び 5-ケト体の濃度が放射能濃度よりも極めて低かったことから，脱ヘキシル体及び 5-ケト体以外の代謝物が血漿中に存在することが示唆された．

血漿中に対する全血中の放射能のC_{max}比及び$AUC_{0\text{-}inf}$比はそれぞれ53.3%及び57.7%であり，これらの比は全血中に占める血漿の容積の割合 (約 55%) に相当した [1]．また，赤血球中への放射能の移行はほとんど認められなかった．これらの結果から，S-888711 及びその代謝物は主に血漿中に分布し，血球へはほとんど移行しないことが示唆された．

表 2.7.6.8-4　血漿中 [^{14}C]-S-888711，S-888711 及び脱ヘキシル体並びに全血中 [^{14}C]-S-888711 に関する薬物動態パラメータ

	血漿中 [^{14}C]-S-888711	血漿中 S-888711	血漿中 脱ヘキシル体	全血中 [^{14}C]-S-888711
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·Eq·hr/g or ng·hr/mL)	3000 (26.1%)	1870 (29.6%)	4.51 (68.6%)	1820 (24.8%)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·Eq·hr/g or ng·hr/mL)	3370 (24.7%)	1880 (30.1%)	ND	1950 (23.9%)
C_{max} (ng·Eq/g or ng/mL)	82.8 (22.6%)	66.2 (25.6%)	0.461 (27.4%)	44.1 (23.3%)
T_{max} [a)] (hr)	5.00 (5.00 – 8.00)	5.00 (4.00 – 10.00)	5.00 (5.00 – 8.00)	5.00 (4.00 – 8.00)
$t_{1/2,z}$ (hr)	70.7 (20.2%)	25.7 (6.9%)	ND	111 (14.9%)
CL/F (L/h)	0.597 (24.6%)	1.07 (29.9%)	NA	1.04 (24.0%)
Vz/F (L)	60.9 (39.1%)	39.6 (24.4%)	NA	166 (33.5%)
血漿中 C_{max} 比 (代謝物/S-888711)	NA	NA	0.00812 (21.6%)	NA
血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ 比 (代謝物/S-888711)	NA	NA	ND	NA
血漿中 C_{max} 比 (S-888711/放射能)	NA	0.800 (3.6%)	0.00649 (20.7%)	NA
血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ 比 (S-888711/放射能)	NA	0.559 (8.3%)	ND	NA
放射能 C_{max} 比 (全血/血漿)	NA	NA	NA	0.533 (3.8%)
放射能 $AUC_{0\text{-}inf}$ 比 (全血/血漿)	NA	NA	NA	0.577 (1.9%)

幾何平均 (幾何変動係数)，n = 7．a) 中央値 (範囲)．NA：適用せず．ND：算出せず (脱ヘキシル体の $t_{1/2,z}$ を算出できた被験者は 1 例のみであったため)．

[出典：5.3.3.1-05，Table 11.1, Table 11.2, Table 14.2.10]

表 2.7.6.8-5 に投与後 336 時間までの糞中及び尿中への放射能の累積排泄率 (%) を示す．投与後 336 時間までに放射能の 83.13%が糞中 (トイレットペーパー回収分を含む) に，1.06%が尿中に排泄されたことから，S-888711 の主たる排泄経路は糞中排泄であると考えられた．そのため，代謝又は排泄過程への肝臓の寄与が大きいものと予想された．

表 2.7.6.8-5　放射能の糞中及び尿中累積排泄率

尿中回収率 (%)	糞中回収率 (%)		合計 (%)
	糞	トイレットペーパー	
1.06 (15.1%)	83.00 (6.2%)	0.13 (206.1%)	84.24 (6.1%)

幾何平均 (幾何変動係数)，n = 7.

[出典：5.3.3.1-05，Table 11.3]

(4) 代謝物検索

血漿中の代謝物検索の結果，血漿中放射能のうち約 97%が未変化体として検出された．血漿中放射能に対する血漿中 S-888711 の C_{max} 比及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 比も考慮すると，検出限界未満の多数の微量代謝物が血漿中に存在することが示唆された．糞中の代謝物検索の結果，投与された放射能の 16.22%が未変化体として検出され，脱ヘキシル体及び *O*-プロパノール代謝物 (又は *O*-酢酸代謝物) の 2 つが混合したピークは，投与された放射能に対して 17.93% [質量分析クロマトグラムのピーク強度比から脱ヘキシル体は約 2%，*O*-プロパノール代謝物 (又は *O*-酢酸代謝物) は約 16%と推定] 検出され，*O*-エタン-1,2-ジオール代謝物 (推定) は，投与された放射能の 16.86%検出された．尿中の代謝物検索では，回収された放射能量が少なく，定量的な検討はできなかったが，アシルグルクロン酸抱合体がトレース可能なレベルで検出された．

(5) 安全性

(A) 有害事象

発現した有害事象を表 2.7.6.8-6 に示す．7 例中 4 例に 7 件の有害事象が発現した．発現した有害事象は，頭痛 (3 例 5 件)，製品の異味 (1 例 1 件) 及び失神寸前の状態 (1 例 1 件) であった．失神寸前の状態はカテーテル挿入に対する血管迷走神経反応として報告されたものであり治験薬とは関連なしと判断されたが，他の有害事象は関連あるかもしれないと判断された．したがって，副作用は頭痛 (3 例 5 件)，製品の異味 (1 例 1 件) であった．すべての有害事象は軽度で治験中に無治療で回復した．有害事象による中止例はみられなかった．

表 2.7.6.8-6　有害事象及び副作用

	安全性解析対象集団
安全性解析対象	7
有害事象発現例数	4
有害事象発現率	57.1%
器官別大分類	
基本語 [a)]	
一般・全身障害および投与部位の状態	
製品の異味	1 (14.3%)
神経系障害	
頭痛	3 (42.9%)
失神寸前の状態	1 (14.3%)
副作用発現例数	4
副作用発現率	57.1%
器官別大分類	
基本語 [a)]	
一般・全身障害および投与部位の状態	
製品の異味	1 (14.3%)
神経系障害	
頭痛	3 (42.9%)

a) 発現例数 (発現率)

[出典：5.3.3.1-05，Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.3]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった.

(C)　臨床検査

臨床検査値の異常変動はみられなかった.

(D)　バイタルサイン及び心電図

心電図検査及びバイタルサインの異常所見はみられなかった.

2.7.6.8.3 結論

S-888711 の主たる排泄経路は糞中排泄であり，S-888711，脱ヘキシル体及び 5-ケト体の尿中排泄率はいずれも 0.1%未満であった．投与 14 日後の回収率は 75.21%～89.62%であり，投与 10 日以内に約 80%に達していた．赤血球中への放射能の移行はほとんど認められなかった．S-888711 は全身放射能濃度に対して，C_{max} は 80%，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 56%を占めた．脱ヘキシル体は血漿中放射能濃度の 1%未満で，5-ケト体の血漿中濃度は定量下限未満であり，脱ヘキシル体及び 5-ケト体以外の多数の微量代謝物が血漿中に存在することが示唆された．糞中では，投与された放射能に対して S-888711 は 16.22%，脱ヘキシル体及び *O*-プロパノール代謝物は合わせて 17.93%，*O*-エタン-1,2-ジオール代謝物は 16.86%検出された．尿中には，アシルグルクロン酸抱合体のみがトレース可能なレベルで検出された.

[^{14}C]-S-888711 (100 μCi) を含む S-888711 2 mg 溶液の単回経口投与の忍容性は良好であることが確認された.

2.7.6.9 海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616)

[添付資料 5.3.3.3-01]

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.9-2 に示す.

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0616
目的	軽度及び中等度肝機能障害患者での S-888711 単回投与時の薬物動態, 安全性及び忍容性の検討
治験デザイン	単一施設，非無作為化，非盲検試験
対象	18 歳以上 70 歳以下の軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者，又は健康成人 (健康成人の年齢，性別，人種，体重，及び喫煙歴は，中等度の肝機能障害患者と可能な限り揃うようにした)
症例数	目標例数 24 例 (健康被験者 8 例，軽度肝機能障害患者 8 例，中等度肝機能障害患者 8 例) 投与例数 24 例 (健康被験者 8 例，軽度肝機能障害患者 8 例，中等度肝機能障害患者 8 例)
使用薬剤	S-888711 0.25 mg 錠
投与方法	S-888711 0.75 mg (0.25 mg 錠 × 3 錠) を空腹時に単回投与
投与期間	1 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 S-888711 の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})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，終末相消失速度定数 (λ_z)，みかけの全身クリアランス (CL/F)，S-888711 代謝物 (脱ヘキシル体，5-ケト体) の血漿中濃度測定及び薬物動態評価. 2. 安全性の評価 臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，血小板凝集能，妊娠検査，バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，12 誘導心電図及び診察，治験薬投与後の有害事象．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，definitely related (明らかに関連あり)，probably related (おそらく関連あり)，possibly related (関連あるかもしれない)，及び not related (関連なし) の 4 カテゴリーで判定.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 薬物動態解析対象集団 24 例を用いた. 血漿中 S-888711 濃度測定値から, 薬物動態パラメータと要約統計量を算出した．健康被験者と肝機能障害患者との間の薬物動態の差異を調べるため，分散分析により各薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した. 2. 安全性の解析 安全性解析対象集団 24 例を用いた．有害事象を MedDRA (バージョン 13.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと判断された事象を治験薬に関連した有害事象と定義して集計した.
実施地域及び施設数	米国 (1 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.9-2　観察・検査項目及び実施時期

Evaluation	Screen-ing		Treatment Period								Follow -up
	Days -21 to -2	Day -1 (Check -in)	Day 1 Pre-dose	Day 1 Post-dose	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7 (Discharge)	Day 14 ± 1
Informed Consent	X										
Demographic Data	X										
Medical History	X	X[1]									
Inclusion and Exclusion Criteria	X	X	X								
Complete Physical Examination	X	X									X
"For Cause" Physical Examination			X	X	X	X	X	X	X	X	
Height, Weight, BMI	X										X[2]
Drug and Alcohol Screen	X	X									
Vital Signs[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG[4]	X	X	X	X						X	
Serum Pregnancy Test (Females)	X	X								X	
FSH Test (Females)	X										
Coagulation Factors	X										
Hematology	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Serum Chemistry	X	X	X		X		X			X	X
Hepatitis & HIV Screen	X										
Urinalysis	X	X	X		X		X			X	X
PK Blood Samples[5]			X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Drug Administration			X								
Adverse Event Assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1. Interim medical history at Check-in (Day -1).
2. Weight only at the Follow-up visit.
3. Vital signs (oral temperature, respiratory rate, supine blood pressure, and pulse) were obtained at Screening, Check-in, predose, at approximately 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, and 144 hours postdose; and at the Follow-up visit.
4. 12-lead ECG obtained at Screening, Check-in, Day 1 at 1 hour predose, Day 1 at 2 hours postdose (prior to 2 hour PK blood sample), and on Day 7.
5. Plasma samples for PK analysis of S-888711 and its metabolites were collected predose and at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, and 144 hours postdose.

2.7.6.9.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

組み入れられた被験者は健康被験者 8 例，軽度肝機能障害患者 8 例，中等度肝機能障害患者 8 例の計 24 例であり，全例が空腹時に治験薬を投与され，治験を完了した．

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は 24 例であった．

(2) 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-3 に示す．肝機能障害患者の病歴及び例数を表 2.7.6.9-4 に示す．

被験者特性はすべての群でほぼ同様であった．平均体重は，健康被験者 (84.19 kg) 及び軽度肝機能障害患者 (73.88 kg) に比べて中等度肝機能障害患者 (100 kg) が明らかに高かったが，その差は 20%以内であり，治験実施計画書で規定した体重に適合した．

表 2.7.6.9-3　人口統計学的特性

		Hepatic Impairment			
Trait	Category/Statistic	Healthy N=8	Mild N=8	Moderate N=8	Overall N=24
Gender	Female	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)	6 (25%)
	Male	6 (75%)	6 (75%)	6 (75%)	18 (75%)
Age (yrs)	Mean	53.5	56.6	54.6	54.9
	SD	5.48	6.65	5.58	5.82
	Median	54.5	58.0	53.5	55.0
	Min	43	47	46	43
	Max	60	65	63	65
Weight (kg)	Mean	84.19	73.88	100.00	86.02
	SD	11.291	9.326	17.004	16.545
	Median	83.00	73.00	98.00	83.00
	Min	67.5	62.0	82.0	62.0
	Max	103.5	94.0	128.0	128.0
Height (cm)	Mean	167.63	166.13	173.75	169.17
	SD	8.035	7.717	9.953	8.904
	Median	169.00	168.00	176.00	170.00
	Min	154.0	155.0	160.0	154.0
	Max	176.0	176.0	189.0	189.0
BMI (kg/m^2)	Mean	29.90	26.79	32.91	29.87
	SD	2.109	3.231	2.860	3.680
	Median	30.25	25.50	33.20	30.80
	Min	27.0	23.5	27.1	23.5
	Max	33.4	32.0	35.8	35.8
Ethnicity	Hispanic or Latino	8 (100%)	6 (75%)	4 (50%)	18 (75%)
	Non-Hispanic or Non-Latino	0 (0%)	2 (25%)	4 (50%)	6 (25%)
Race	Black or African American	2 (25%)	0 (0%)	2 (25%)	4 (17%)
	White	6 (75%)	8 (100%)	6 (75%)	20 (83%)
Smoking Status	Non-smoker	5 (63%)	6 (75%)	5 (63%)	16 (67%)
	Smoker	3 (38%)	2 (25%)	3 (38%)	8 (33%)

[出典：5.3.3.3-01, Table 4, Table 14.1.2]

表 2.7.6.9-4　肝機能障害患者の既往歴及び現在の病状及び例数

	肝機能障害	
Condition	軽度 (N=8)	中等度 (N=8)
Hepatic cirrhosis	7	5
Alcoholic cirrhosis	1	3
Hepatitis A	1	0
Hepatitis B	0	2
Hepatitis C	5	5
Alcoholic hepatitis	2	0
Alcohol abuse (not ongoing)	3	2
Thrombocytopenia	2	1
Hyperlipidemia	2	0
Hypertension	3	5
Anemia	0	3
Diabetes mellitus/type 2 diabetes mellitus	2	2
Hypothyroidism	2	0
Anxiety	4	3

[出典：5.3.3.3-01，Table 5]

(3)　薬物動態

(A)　S-888711 の薬物動態

健康被験者群 8 例，軽度肝機能障害患者群 8 例，中等度肝機能障害患者群 8 例にそれぞれ S-888711 の 0.75 mg を空腹時に単回経口投与した時の S-888711 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-5 に示す.

投与後 16 時間まで，S-888711 平均血漿中濃度はすべての群で類似の時間推移を示し，投与後 24 時間以降は中等度肝機能障害患者群での濃度が健康被験者群，軽度肝機能障害患者群に比べてわずかに高く推移した.

表 2.7.6.9-5　S-888711 薬物動態パラメータ

群	N	C_{max}[a)] (ng/mL)	T_{max}[b)] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$[a)] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$[a)] (hr)	λ_z[a)] (1/hr)	CL/F[a)] (L/hr)
健康被験者	8	14.9 (30.9)	4.0 (4.0, 5.0)	322.1 (21.3)	328.4 (20.6)	25.0 (6.7)	0.0278 (6.7)	2.28 (20.7)
軽度肝機能障害患者	8	15.4 (29.8)	5.0 (4.0, 5.0)	336.8 (25.8)	344.1 (25.6)	25.4 (12.7)	0.0273 (12.7)	2.18 (25.6)
中等度肝機能障害患者	8	14.9 (29.8)	4.0 (3.0, 5.0)	379.0 (27.3)	395.6 (28.7)	31.3 (17.5)	0.0221 (17.5)	1.90 (28.8)

a) 幾何平均値 (幾何 CV%)，b) 中央値 (最小値，最大値)

[出典：5.3.3.3-01，Table 6]

(B)　S-888711 の薬物動態パラメータの統計解析 (群間比較)

S-888711 薬物動態パラメータの，健康被験者群に対する軽度肝機能障害患者群，健康被験者群に対する中等度肝機能障害患者群の比較結果をそれぞれ表 2.7.6.9-6 及び表 2.7.6.9-7 に示す.

軽度肝機能障害患者での C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$ を健康被験者群と比較した結果，幾何最小二乗平均の比は約 3%から 5%高かった．軽度肝機能障害患者での T_{max} の中央値は健康被験者群に比べわずかに遅れたが，範囲は 4～5 時間と両群で同じであった．$t_{1/2,z}$ は両群で変わら

ず，CL/F の幾何最小二乗平均の比は健康被験者群に比べ軽度肝機能障害患者で 5%低かった．

中等度肝機能障害患者での C_{max} は健康被験者群と同じであったが，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$ を健康被験者群と比較した結果，幾何最小二乗平均の比は約 18%から 20%高かった．T_{max} の中央値は両群で同じであった．$t_{1/2,z}$ の幾何最小二乗平均の比は健康被験者群に比べ中等度肝機能障害患者で約 25%高く，CL/F の幾何最小二乗平均の比は健康被験者群に比べ中等度肝機能障害患者で約 17%低かった．

表 2.7.6.9-6　健康被験者群と軽度肝機能障害患者群との比較

パラメータ (単位)	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (%) (肝機能障害患者/健康被験者)	幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間 (下限，上限) (肝機能障害患者/健康被験者)
	軽度肝機能障害患者群	健康被験者群		
C_{max} (ng/mL)	15.358	14.941	102.79	79.73, 132.52
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	336.845	322.134	104.57	84.64, 129.19
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	344.069	328.378	104.78	84.62, 129.74
$t_{1/2,z}$ (hr)	25.401	24.953	101.80	91.02, 113.85
λ_z (1/hr)	0.027	0.028	98.24	87.83, 109.87
CL/F (L/hr)	2.180	2.284	95.44	77.08, 118.18

[出典：5.3.3.3-01，Table 14.2.3]

表 2.7.6.9-7　健康被験者群と中等度肝機能障害患者群との比較

パラメータ (単位)	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (%) (肝機能障害患者/健康被験者)	幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間 (下限，上限) (肝機能障害患者/健康被験者)
	中等度肝機能障害患者群	健康被験者群		
C_{max} (ng/mL)	14.919	14.941	99.86	77.45, 128.73
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	379.037	322.134	117.66	95.24, 145.37
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	395.599	328.378	120.47	97.29, 149.17
$t_{1/2,z}$ (hr)	31.304	24.953	125.45	112.2, 140.31
λ_z (1/hr)	0.022	0.028	79.71	71.27, 89.15
CL/F (L/hr)	1.896	2.284	83.01	67.04, 102.78

[出典：5.3.3.3-01，Table 14.2.4]

(C)　S-888711 代謝物の薬物動態

S-888711 代謝物の脱ヘキシル体の血漿中濃度は各群の半数以上の被験者で限られた時点のみで定量された．算出可能であった被験者での脱ヘキシル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-8 に示す．S-888711 代謝物の 5-ケト体の血漿中濃度は健康被験者群の 3 例，軽度肝機能障害患者の 1 例で限られた時点のみで定量されたが，中等度肝機能障害患者ではいずれの被験者も定量下限未満であった．算出可能であった被験者での 5-ケト体の薬物動態パラメー

タを表 2.7.6.9-9 に示す.

表 2.7.6.9-8　S-888711 代謝物 脱ヘキシル体の薬物動態パラメータ

群	被験者番号	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)
健康被験者	102	0.268	72.0	22.3
	103	0.153	5.00	0.894
	106	0.122	5.00	0.168
	107	0.325	4.00	0.163
	108	0.130	72.0	4.61
軽度肝機能障害患者	201	0.153	5.00	0.910
	202	0.143	5.00	1.19
	203	0.390	96.0	35.2
	204	0.177	5.00	2.10
	205	0.139	8.00	1.10
	207	0.155	10.0	0.623
中等度肝機能障害患者	301	0.130	5.00	0.840
	303	0.135	5.00	0.187
	304	0.105	5.00	0.0525
	305	0.180	12.0	1.88
	306	0.119	16.0	1.41
	307	0.365	4.00	4.07
	308	0.123	8.00	0.779

50%以上の採血ポイントが定量下限未満で不十分なデータであるため，要約統計量は算出せず.

[出典：5.3.3.3-01，Table 14.2.2.4，Table 14.2.2.5，Table 14.2.2.6]

表 2.7.6.9-9　S-888711 代謝物 5-ケト体の薬物動態パラメータ

群	被験者番号	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)
健康被験者	102	0.349	72.0	25.3
	107	0.338	4.00	0.169
	108	0.150	72.0	5.20
軽度肝機能障害患者	203	0.525	96.0	42.8

50%以上の採血ポイントが定量下限未満で不十分なデータであるため，要約統計量は算出せず.

[出典：5.3.3.3-01，Table 14.2.2.7，Table 14.2.2.8]

(4)　安全性

(A)　有害事象

発現した有害事象 (例数/件数) を表 2.7.6.9-10 に示す.

29% (7/24 例) の被験者で 12 件の有害事象が報告された．有害事象が報告された被験者数は健康被験者群で 2/8 例 (25%)，軽度肝機能障害患者群で 2/8 例 (25%)，中等度肝機能障害患者群で 3/8 例 (38%) であり，有害事象の発現率は投与群間で同程度であった．健康成人での発疹 1 件と中等度肝機能障害患者での頭痛 1 件は，治験薬との因果関係は関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断されたが，残りの 10 件の有害事象は関連なしと判断された．中等度と判断された筋骨格系胸痛 1 件及び四肢痛以外はすべて軽度な有害事象であった．有害事象による中止例はなかった.

表 2.7.6.9-10　有害事象及び副作用

投与群	健康被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者	合計
投与例数	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	24 (100%)
有害事象発現例数	2 (25%)	2 (25%)	3 (38%)	7 (29%)
器官別大分類 [a)]				
基本語 [a)]				
胃腸障害		1 (13%)/1		1 (4%)/1
胃酸過多		1 (13%)/1		1 (4%)/1
感染症および寄生虫症	1 (13%)/1	1 (13%)/1	1 (13%)/1	3 (13%)/3
鼻咽頭炎		1 (13%)/1	1 (13%)/1	2 (8%)/2
扁桃炎	1 (13%)/1			1 (4%)/1
臨床検査	1 (13%)/4			1 (4%)/4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (13%)/1			1 (4%)/1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (13%)/1			1 (4%)/1
血中トリグリセリド増加	1 (13%)/1			1 (4%)/1
尿中血陽性	1 (13%)/1			1 (4%)/1
筋骨格系および結合組織障害			1 (13%)/2	1 (4%)/2
筋骨格系胸痛			1 (13%)/1	1 (4%)/1
四肢痛			1 (13%)/1	1 (4%)/1
神経系障害			1 (13%)/1	1 (4%)/1
頭痛			1 (13%)/1	1 (4%)/1
皮膚および皮下組織障害	1 (13%)/1			1 (4%)/1
発疹	1 (13%)/1			1 (4%)/1
副作用発現例数	1 (13%)		1 (13%)	2 (8%)
器官別大分類 [a)]				
基本語 [a)]				
神経系障害			1 (13%)/1	1 (4%)/1
頭痛			1 (13%)/1	1 (4%)/1
皮膚および皮下組織障害	1 (13%)/1			1 (4%)/1
発疹	1 (13%)/1			1 (4%)/1

a)　発現例数 (発現率)/発現件数

[出典：5.3.3.3-01，Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.3，Table 14.3.1.4]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はなかった.

(C)　臨床検査

有害事象と判断された変動以外に臨床的に重要な異常変動は認められなかった.

(D)　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図測定で有害事象はみられなかった.

2.7.6.9.3 結論

健康成人との AUC_{inf} の差は軽度肝機能障害患者で約 5%，中等度肝機能障害患者で約 20%であった．その他の薬物動態パラメータも，軽度及び中等度の肝機能障害患者と健康成人との間で差は小さかった. 肝機能障害患者においても S-888711 の代謝物 (脱ヘキシル体及び 5-ケト体)

に関しては，ほとんどの採血ポイントで，血漿中濃度は定量下限付近又は未満であった．

また，男女の健康被験者あるいは軽度，中等度肝機能障害患者に対し，S-888711 の 0.75 mg 単回投与は安全で忍容されることが示唆された．

2.7.6.10 海外薬物相互作用試験 (M0617)

[添付資料 5.3.3.4-01]

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.10-2 に示す.

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0617
目的	健康成人男女を対象としたミダゾラム薬物動態に及ぼす S-888711 併用反復投与の影響の検討
治験デザイン	単一施設，非盲検，上乗せクロスオーバー試験
対象	18 歳以上 55 歳未満の健康な成人男性及び女性
症例数	目標例数 15 例 投与例数 15 例
使用薬剤	S-888711 0.25 mg 錠，ミダゾラムシロップ (2 mg/mL)
投与方法	Day 1 にミダゾラム 5 mg を単独投与，Day 2 に S-888711 1.5 mg (0.25 mg 錠 × 6 錠) を単独投与，Day 3～Day 7 に S-888711 0.75 mg (0.25 mg 錠 × 3 錠) を単独投与，Day 8 にミダゾラム 5 mg と S-888711 0.75 mg (0.25 mg 錠 × 3 錠) を併用投与．いずれの日も朝空腹時投与.
投与期間	8 日間
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. ミダゾラム，S-888711 の薬物動態評価 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})，Day 1 及び Day 8 でのミダゾラムとその代謝物，α-hydroxymidazolam の台形法により算出した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 (AUC_{last})，Day 1 及び Day 8 でのミダゾラムと α-hydroxymidazolam の台形法により算出した投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf})，Day 8 での S-888711 とその代謝物，S-888711 脱ヘキシル体の台形法により算出した投与間隔での血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，Day 1 及び Day 8 でのミダゾラム並びに Day 8 での S-888711 のみかけの全身クリアランス (CL/F) 2. 安全性の評価 臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，甲状腺機能検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧，心拍数，呼吸数，体温)，12 誘導心電図及び診察 (心血管系，呼吸器系，消化器系及び皮膚，体重及び身長)，血小板凝集能，妊娠検査，治験薬投与後の有害事象．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，related (関連あり)，possibly related (関連あるかもしれない)，unlikely related (おそらく関連なし) 及び not related (関連なし) の 4 カテゴリーで判定.
統計解析方法	1. 薬物動態の統計解析 ミダゾラムと α-hydroxymidazolam 及び S-888711 と S-888711 脱ヘキシル体の各血漿中濃度測定値から，薬物動態パラメータとそれらの要約統計量を算出した．ミダゾラムと α-hydroxymidazolam の各種薬物動態パラメータについて，被験者を変量効果とし，固定効果として処理を考慮した分散分析を行った．分散分析により各薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比 (%) 及びその 90%信頼区間を算出した．S-888711 と S-888711 脱ヘキシル体の各種薬物動態パラメータとそれらの要約統計量を算出した. 2. 安全性の解析 安全性解析対象集団 15 例を用いた．有害事象を MedDRA (バージョン 12.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象発現例数及び解析対象例数に対する発現例数の割合とした．関連あるかもしれない，又は関連ありと判断された事象を治験薬に関連した有害事象と定義して集計した.
実施地域及び施設数	米国 (1 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.10-2　観察・検査項目及び実施時期

Evaluation*	Screening[a] Day -14 to -3	Confinement Period (Day)																	Final End-of-Study Visit or Early Termination Day 22 ± 2
		Admission		Dosing Period								Follow-up Period							
		-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Informed consent	X																		
Medical, surgical, and social history	X		X																
Physical examination	X[b]		X[b]	X[cd]	X[cd] e	X[cd]	X[cd]	X[cd]	X[cd]	X[cd]	X[bc] de	X c	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[b]	X[b]
Vital Signs[f]	X		X	X[de]	X[de]	X[dg]	X[dg]	X[dg]	X[dg]	X[dg]	X[de]	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG[h]	X		X	X[i]	X[de]						X[de]							X	X
Inclusion/ exclusion criteria	X		X	X															
Urine drug screen	X		X																
Urine cotinine	X		X																
Immunological tests (HIV, HBsAg, anti-HCV)	X																		
Hematology tests (except for PT, APTT, and INR)	X		X[r]	X[dr]	X[dr]	X[dr]	X[dr]	X[dr]	X[dr]	X[dr]	X[dr]	X	X	X	X	X	X	X	X
PT, APTT, and INR	X		X	X[d]				X[d]			X[d]	X			X			X	X
Platelet aggregation	X										X[d]							X	
Blood biochemistry tests	X		X[s]	X[ds]	X[ds]			X[ds]			X[ds]	X			X			X	X
TSH and Free T_4	X																		
Urinalysis	X		X	X[d]	X[d]			X[d]			X[d]	X			X			X	X
Serum pregnancy test (females only)	X		X																
Assign subject number			X																
Admission to CRU		X																	
S-888711 dosing					X[j]	X[k]	X[k]	X[k]	X[k]	X[k]	X[k]								
Midazolam dosing				X[l]							X[l]								
PK blood sampling[m]				X[n]	X[o]	X[o]	X[o]	X[o]	X[o]	X[o]	X[p]								X[q]
Adverse Event assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior/concomitant medication review	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Discharge from CRU																		X	

* Unless otherwise indicated, all evaluations (except for Screening and End-of-Study Visit evaluations) were performed in the morning before breakfast, if possible.

a Within 14 days prior to dosing.
b Complete physical examination, including weight. Height was collected at Screening only.
c Symptom-focused physical examination.
d Performed within 2 hours prior to dosing.
e Performed 2, 4, 8, and 12 hours after dosing.
f Blood pressure, respiratory rate, heart rate, and body temperature performed with subject in a sitting position after at least a 3-minute rest.
g Performed within 2 hours after dosing.
h Performed with subject in a supine position after at least a 5-minute rest.
i Performed 3 times within 2 hours prior to dosing
j Oral administration of 1.5-mg dose of S-888711 in the morning following an 8-hour fast.
k Oral administration of 0.75-mg dose of S-888711 in the morning following an 8-hour fast.

l Oral administration of 5-mg dose of midazolam in the morning following an 8-hour fast.
m PK blood sampling prior to dosing must be within < 2 minutes of scheduled time; all other samples were drawn within + 2 minutes of scheduled time.
n Plasma samples for midazolam/α-hydroxymidazolam concentrations immediately prior to dosing and 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, and 24 hours after dosing.
o Plasma samples for S-888711 trough levels immediately prior to dosing.
p Plasma samples for midazolam/α-hydroxymidazolam and S-888711/S-888711 deshexyl/S-888711 5-keto concentrations immediately prior to dosing and 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, and 24 hours after dosing.
q Plasma sample for PK sample was performed at Early Termination.
r Excluded reticulocytes.
s Excluded CRP.

2.7.6.10.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-3 に示す. 組み入れられた被験者は 15 例であり, 上乗せクロスオーバー群として治験薬を投与された. 15 例が治験を完了した.

安全性解析対象集団は 15 例, 薬物動態解析対象集団は 15 例であった.

表 2.7.6.10-3　被験者の内訳

Day	1	2	3	4	5	6	7	8
例数	15	15	15	15	15	15	15	15
治験薬投与	5 mg ミダゾラム 単独	1.5 mg S-888711 単独	0.75 mg S-888711 単独	0.75 mg S-888711 単独	0.75 mg S-888711 単独	0.75 mg S-888711 単独	0.75 mg S-888711 単独	0.75 mg S-888711 + 5 mg ミダゾラム

[出典：5.3.3.4-01, Table 5.1]

(2) 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-4 に示す.

すべての被験者の特性に, 臨床的に重要な問題がないことが確認された.

表 2.7.6.10-4　人口統計学的特性

	安全性解析対象集団 (N=15)[a]
Age (years)	
Mean (SD)	34.9 (8.84)
Median	32.0
Min, max	24, 55
Gender; n (%)	
Male	13 (86.7)
Female	2 (13.3)
Race; n (%)	
White	11 (73.3)
Black or African American	3 (20.0)
Asian	1 (6.7)
Ethnicity: Hispanic or Latino; n (%)	
Yes	6 (40.0)
No	9 (60.0)
Height at Screening (cm)	
Mean (SD)	174.54 (7.56)
Median	174.40
Min, max	162.0, 186.9
Weight at Screening (kg)	
Mean (SD)	81.50 (13.743)
Median	79.50
Min, max	64.7, 108.8
BMI at Screening (kg/m^2)	
Mean (SD)	26.65 (3.225)
Median	27.10
Min, max	21.3, 31.1
Presence of Medical History; n (%)	
Yes	8 (53.3)
No	7 (46.7)

a 薬物動態評価解析対象集団と同じ.

[出典：5.3.3.4-01, Table 7.1]

(3)　薬物動態

(A)　ミダゾラムの薬物動態

健康成人男女にミダゾラム 5 mg を Day 1 の朝空腹時に単独投与した時，及び Day 8 の朝空腹時にミダゾラム 5 mg を S-888711 の 0.75 mg と併用経口投与した時の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-5 に示す. Day 8 で，1 例の被験者の終末相消失速度定数 (λ_z) の推定ができなかったため，この 1 例の $AUC_{0\text{-inf}}$, λ_z, $t_{1/2,z}$ 及び CL/F は算出せず，要約統計から除外した (N = 14).

C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値は Day 1 と Day 8 で近い値であった. Day 1 と Day 8 の T_{max} 中央値はそれぞれ 0.5 時間，0.75 時間とわずかに違いがみられたが，範囲は Day 1 と Day 8 で 0.5～1.0 時間と同じであった. λ_z の幾何平均値は Day 1 と Day 8 でそれぞれ 0.165, 0.186 (1/hr) であった.

表 2.7.6.10-5　ミダゾラムの薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	要約統計	Day 1 ミダゾラム単独投与	Day 8 ミダゾラムと S-888711 併用投与
C_{max} (ng/mL)	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	24.42 (5.57)	24.97 (7.51)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	23.77 (25.1)	24.07 (27.7)
	中央値 (最小値, 最大値)	25.50 (15.7, 34.4)	24.10 (16.5, 46.0)
T_{max} (hr)	N	15	15
	中央値 (最小値, 最大値)	0.500 (0.50, 1.00)	0.750 (0.50, 1.00)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	60.916 (17.075)	63.667 (19.576)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	58.734 (28.6)	60.990 (31.0)
	中央値 (最小値, 最大値)	57.861 (36.47, 99.66)	62.325 (37.20, 106.28)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	N	15	14[a]
	平均値 (標準偏差)	65.263 (18.180)	68.026 (21.690)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	62.958 (28.4)	64.934 (32.5)
	中央値 (最小値, 最大値)	61.610 (40.04, 104.57)	67.939 (39.00, 112.79)
$t_{1/2,z}$ (hr)	N	15	14[a]
	平均値 (標準偏差)	4.532 (2.058)	4.199 (2.043)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	4.207 (39.4)	3.735 (54.9)
	中央値 (最小値, 最大値)	4.081 (2.50, 10.69)	3.913 (1.88, 8.40)
λ_z (1/hr)	N	15	14[a]
	平均値 (標準偏差)	0.17509 (0.05875)	0.20951 (0.10675)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	0.16476 (39.4)	0.18556 (54.9)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.16986 (0.0648, 0.2776)	0.17790 (0.0825, 0.3683)
CL/F (L/hr)	N	15	14[a]
	平均値 (標準偏差)	82.339 (23.060)	80.626 (25.247)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	79.419 (28.4)	77.001 (32.5)
	中央値 (最小値, 最大値)	81.156 (47.81, 124.86)	73.626 (44.33, 128.21)

a　λ_z の推定が出来ない被験者 1 例のデータを除外.

[出典：5.3.3.4-01, Table 10.2.3]

(B)　ミダゾラム代謝物 α-hydroxymidazolam の薬物動態

α-hydroxymidazolam の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-6 に示す. Day 1 及び Day 8 で, AUC_{inf}の推定精度が低い, 又は終末相消失速度定数 (λ_z) の推定ができない, あるいは推定精度が低い被験者の AUC_{inf}, λ_z, $t_{1/2,z}$及び CL/F データを要約統計から除外した.

C_{max}の幾何平均値は Day 1 と Day 8 で近い値であった. Day 1 及び Day 8 で AUC_{inf}を推定可能であった例数はそれぞれ 5 例及び 7 例であった. Day 8 の AUC_{last}及び AUC_{inf}は Day 1 の値に比べそれぞれわずかに高かった. T_{max}の中央値はそれぞれ 0.5 時間, 0.75 時間とわずかに違いがみられたが, 範囲は Day 1 と Day 8 で 0.5～1.0 時間と同じであった. Day 1 及び Day 8 で λ_zを推定可能であった例数はそれぞれ 7 例及び 8 例であった. λ_zの幾何平均値は Day 1 及び Day 8 でそれぞれ 0.146 及び 0.155 (1/hr) であった.

表 2.7.6.10-6　α-hydroxymidazolam の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	要約統計	Day 1 ミダゾラム単独投与	Day 8 ミダゾラムと S-888711 併用投与
C_{max} (ng/mL)	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	12.430 (4.636)	12.584 (4.135)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	11.671 (38.4)	11.987 (33.0)
	中央値 (最小値, 最大値)	11.500 (5.37, 24.20)	12.500 (7.33, 21.9)
T_{max} (hr)	N	15	15
	中央値 (最小値, 最大値)	0.500 (0.50, 1.00)	0.750 (0.50, 1.00)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	24.815 (7.745)	28.437 (7.784)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	23.689 (32.7)	27.429 (28.7)
	中央値 (最小値, 最大値)	24.371 (12.37, 40.40)	28.042 (16.84, 41.53)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	N	5[a]	7[a]
	平均値 (標準偏差)	32.258 (6.104)	39.731 (7.356)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	31.769 (20.1)	39.191 (17.7)
	中央値 (最小値, 最大値)	33.717 (23.69, 39.41)	35.994 (33.68, 51.43)
$t_{1/2,z}$ (hr)	N	7[b]	8[b]
	平均値 (標準偏差)	5.621 (3.579)	5.586 (3.418)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	4.754 (69.2)	4.481 (88.4)
	中央値 (最小値, 最大値)	5.571 (2.30, 12.39)	6.070 (1.63, 9.91)
λ_z (1/hr)	N	7[b]	8[b]
	平均値 (標準偏差)	0.17070 (0.09846)	0.19934 (0.14918)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	0.14581 (69.2)	0.15467 (88.4)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.1244 (0.0560, 0.3011)	0.12261 (0.0700, 0.4241)

a　λ_z の推定が出来ない，又は推定精度が低い，あるいは $AUC_{0\text{-}inf}$ の推定精度が低い被験者のデータを除外.
b　λ_z の推定が出来ない，又は推定精度が低い被験者のデータを除外.

[出典：5.3.3.4-01，Table 10.2.3]

(C)　ミダゾラム薬物動態パラメータの分散分析

ミダゾラム薬物動態パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.10-7 に示す.

C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ それぞれの Day 1 に対する Day 8 の幾何最小二乗平均の比はそれぞれ 101.26%，103.84%，103.58%と，いずれも 100%に近かった．また，それらのパラメータの比の 90%信頼区間はすべて生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であった．CL/F の Day 1 に対する Day 8 の幾何最小二乗平均の比は 96.54%，その 90%信頼区間は 90.15%～103.38%であった．λ_z の Day 1 に対する Day 8 の幾何最小二乗平均の比は 111.22%であった.

表 2.7.6.10-7　ミダゾラム薬物動態パラメータの分散分析結果

パラメータ (単位)	Day 8 ミダゾラムと S-888711 併用投与		Day 1 ミダゾラム単独投与		Day 8/Day 1 幾何最小二乗平均の比 (%) (比の 90%信頼区間)[a]
	N	幾何最小二乗平均[a]	N	幾何最小二乗平均[a]	
C_{max} (ng/mL)	15	24.072	15	23.771	101.26 (90.76, 112.98)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	15	60.990	15	58.734	103.84 (97.49, 110.61)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	14[b]	65.214	15	62.958	103.58 (96.73, 110.92)
λ_z (1/hr)	14[b]	0.183	15	0.165	111.22 (90.96, 135.98)
CL/F (L/hr)	14[b]	76.670	15	79.419	96.54 (90.15, 103.38)

a　得られた各薬物動態パラメータの対数変換値について，処理を固定効果，被験者を無作為効果として分散分析を行った．結果を真数に戻し，幾何平均値の比の点推定値及びその 90%信頼区間で示した.
b　λ_z の推定が出来ない被験者 1 例のデータを除外.　[出典：5.3.3.4-01，Table 7.5]

(D) α-hydroxymidazolam 薬物動態パラメータの分散分析

α-hydroxymidazolam 薬物動態パラメータの分散分析を表 2.7.6.10-8 に示す.

C_{max} の Day 1 に対する Day 8 の幾何平均値の比は 102.71%と，100%に近く，比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であった．Day 8 の AUC_{last} は Day 1 での値に比べ 15.8%増大し，比の 90%信頼区間の上限は 127.74%となり，125%を上回った．Day 8 の AUC_{inf} は Day 1 での値に比べ 23.4%増大し，比の 90%信頼区間は 101.35%～150.15%となり，80%～125%の範囲内に含まれなかった．λ_z の Day 1 に対する Day 8 の幾何平均値の比は 110.67%であった.

表 2.7.6.10-8　α-hydroxymidazolam 薬物動態パラメータの分散分析結果

パラメータ (単位)	Day 8 ミダゾラムと S-888711 併用投与		Day 1 ミダゾラム単独投与		Day 8/Day 1 幾何平均値の比 (%) (比の 90%信頼区間)[a]
	N	幾何平均値 [a]	N	幾何平均値 [a]	
C_{max} (ng/mL)	15	11.987	15	11.671	102.71 (88.16, 119.65)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	15	27.429	15	23.689	115.79 (104.96, 127.74)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	7[b]	39.191	5[b]	31.769	123.36 (101.35, 150.15)
λ_z (1/hr)	8[c]	0.167	7[c]	0.151	110.67 (83.19, 147.24)

a　得られた各薬物動態パラメータの対数変換値について，処理を固定効果，被験者を無作為効果として分散分析を行った．結果を真数に戻し，幾何平均値の比の点推定値及びその 90%信頼区間で示した.
b　λ_z の推定が出来ない，又は推定精度が低い，あるいは $AUC_{0\text{-}inf}$ の推定精度が低い被験者のデータを除外.
c　λ_z の推定が出来ない，又は推定精度が低い被験者のデータを除外.

[出典：5.3.3.4-01，Table 7.6]

(E) S-888711 及びその代謝物，S-888711 脱ヘキシル体の薬物動態

S-888711 及びその代謝物，S-888711 脱ヘキシル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-9 に示す．なお，他の代謝物，S-888711 5-ケト体の血漿中濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であったため，薬物動態パラメータの要約統計量は算出しなかった.

表 2.7.6.10-9　S-888711 及びその代謝物，S-888711 脱ヘキシル体の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	要約統計	S-888711	S-888711 脱ヘキシル体
C_{max} (ng/mL)	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	35.887 (9.720)	0.2239 (0.0756)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	34.628 (28.591)	0.2124 (34.9)
	中央値 (最小値，最大値)	33.700 (20.50, 52.60)	0.2040 (0.104, 0.353)
T_{max} (hr)	N	15	15
	中央値 (最小値，最大値)	5.000 (0.50, 12.00)	5.000 (0.50, 12.00)
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	538.76 (123.70)	4.0684 (0.9260)
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	524.59 (24.8)	3.9812 (22.0)
	中央値 (最小値，最大値)	549.29 (320.1, 686.1)	3.9856 (2.970, 5.907)
CL/F (L/hr)	N	15	---
	平均値 (標準偏差)	1.4713 (0.3786)	---
	幾何平均値 (幾何標準偏差, %)	1.4297 (24.8)	---
	中央値 (最小値，最大値)	1.3654 (1.093, 2.343)	---

--- 該当せず.

[出典：5.3.3.4-01，Table 10.2.4]

(4) 安全性

(A) 有害事象

有害事象の集計結果 (発現例数及び頻度) を表 2.7.6.10-10 に示す. 全投与期で 15 例中 8 例に発現した. 2 件以上発現した有害事象は, 鎮静 4 件 (ミダゾラム単独投与時に 2 例, S-888711 単独投与時に 1 例及び S-888711 とミダゾラム併用時に 1 例), 浮動性めまい 2 件 (S-888711 単独投与時に 1 例及び S-888711 とミダゾラム併用時に 1 例) であった. すべての有害事象は軽度で, 治験期間中に無処置で回復した. ミダゾラム単独投与時の鎮静 2 件は, S-888711 投与前であったためミダゾラムに対して関連ありと判定された. その他の有害事象はおそらく関連なし又は関連なしと判定された. 有害事象による中止例はなかった.

表 2.7.6.10-10　有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団 15 例)

器官別大分類及び基本語 [a]	ミダゾラム単独投与 Day 1 (N = 15)	S-888711 単独投与 (Day 2~7) (N = 15)	ミダゾラムと S-888711 併用投与 Day 8 (N = 15)	Follow-up (Day 9~15) (N = 15)	Follow-up (Day 16~22) (N = 15)	全体 (Day 1~22) (N = 15)
有害事象発現例数	3 (20.0%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	8 (53.3%)
神経系障害	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)			4 (26.7%)
鎮静	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)			3 (20.0%)
失見当識			1 (6.7%)			1 (6.7%)
浮動性めまい		1 (6.7%)	1 (6.7%)			1 (6.7%)
頭痛		1 (6.7%)				1 (6.7%)
心臓障害				1 (6.7%)		1 (6.7%)
第一度房室ブロック				1 (6.7%)		1 (6.7%)
胃腸障害		1 (6.7%)				1 (6.7%)
下痢		1 (6.7%)				1 (6.7%)
悪心		1 (6.7%)				1 (6.7%)
代謝および栄養障害					1 (6.7%)	1 (6.7%)
高トリグリセリド血症					1 (6.7%)	1 (6.7%)
腎および尿路障害	1 (6.7%)					1 (6.7%)
血尿	1 (6.7%)					1 (6.7%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害				1 (6.7%)		1 (6.7%)
副鼻腔うっ血				1 (6.7%)		1 (6.7%)
副作用発現例数	2 (13.3%)					2 (13.3%)
神経系障害						
鎮静	2 (13.3%)					2 (13.3%)

[a] 発現例数 (発現率)

[出典：5.3.3.4-01, Table 8.1, Table 8.3]

(B) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はなかった.

(C) 臨床検査

Follow-up 期間に高トリグリセリド血症が 1 例に認められた以外は, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 及び尿検査の結果に臨床上問題となるような異常変動は認められなかった.

(D) バイタルサイン及び心電図

バイタルサインで有害事象の報告はなかった．心電図測定結果で臨床上問題となるような傾向はみられなかった．

2.7.6.10.3 結論

Day 1 と Day 8 のミダゾラムの C_{max} 及び AUC を調べた結果，S-888711 の反復投与はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさず，S-888711 は CYP3A の阻害あるいは誘導をしないことが示唆された．

本試験で安全性についての懸念はなく，S-888711 とミダゾラム併用での忍容性が確認された．

2.7.6.11 国内 Thorough QT 試験 (M061D)

[添付資料 5.3.4.1-01]

2.7.6.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.11-2 に示す.

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M061D
目的	S-888711 の 6 mg (臨床用量 3 mg の反復投与に相当) 及び 24 mg (臨床用量を超える用量) を単回投与した時の Fridericia 補正 QTc (QTcF) に対する影響についての検討
治験デザイン	単一施設，無作為化，プラセボ及び実薬陽性対照，クロスオーバー，二重盲検 (ただし，実薬陽性対照は非盲検) 試験
対象	20 歳以上 50 歳未満の健康成人
症例数	目標例数：60 例 割付け・投与症例数：60 例
使用薬剤	S-888711 の 3 mg 錠，S-888711 のプラセボ錠，モキシフロキサシン 400 mg 錠
投与方法	各期の Day 1 に，以下の用量を 1 日 1 回空腹時経口投与. 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 S-888711 の 24 mg 群：S-888711 の 3 mg 錠 8 錠 S-888711 のプラセボ群：S-888711 のプラセボ錠 8 錠 モキシフロキサシン群：モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠
投与期間	1 日 (4 期クロスオーバーのため，1 人あたり 4 日)
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. Continuous ECG から得られた QTc データの評価 各測定時点における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 各測定時点における QTcB のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 各測定時点における QTcF のベースラインからの変化量及び各測定時点における QTcF 間隔 各測定時点における QTcB のベースラインからの変化量及び各測定時点における QTcB 間隔 2. 薬物動態の評価 血漿中薬物濃度，薬物動態パラメータ [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})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)]. 3. 安全性の評価 有害事象及び副作用，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン，心電図．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定.
統計解析方法	1. Continuous ECG から得られた QTc データ及びその他のパラメータの解析 QTc 解析対象集団を用いた．ベースラインからの QTcF 変化量を応答変数とし，薬剤，時期，評価時点，時期と評価時点の交互作用，薬剤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．QTcB 変化量についても同様の解析を行った. また，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. ・ ベースラインからの QTcF 変化量が 30 msec 超 ・ ベースラインからの QTcF 変化量が 60 msec 超 ・ QTcF 間隔が 450 msec 超 ・ QTcF 間隔が 480 msec 超 ・ QTcF 間隔が 500 msec 超 心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，RR 間隔，QT 間隔，臨床所見，T 波の形態異常，U 波の出

	現率についても要約した. 2. 薬物動態の解析 薬物動態解析対象集団を用いた. 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. 3. 安全性の解析 安全性解析対象集団を用いた. 有害事象を MedDRA (バージョン 17.0) に読み替え, 器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した. 安全性の解析では, 治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を用いた. 有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした. 治験薬との因果関係が, 関連なしと判断された有害事象以外を, 副作用として集計した.
実施地域及び施設数	日本 (1 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.11-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング時	(第 1～4 期で繰り返し) 観察期間 入院					退院 [Day 4～28 又は Day 4～29 (第 4 期のみ)] [a]		事後検査 (第 4 期のみ) 又は中止時
		Day −1[b] (投与前日)	Day 1 (投与前)	Day 1 (投与後)	Day 2	Day 3	Day 7	Day 14	Day 30[b]
説明・同意取得	●								
背景因子 (第 1 期のみ)	●	●							
適格性の確認 (第 1 期のみ)	●	●	●						
診察	●	●	●	●[c]	●	●			●
バイタルサイン	●		●	●[c]	●	●			●
血液学的検査	●		●		●	●	●[d]	●[d]	●
血液生化学的検査	●		●		●				●
免疫学的検査	●								
内因性トロンボポエチン濃度			●						●
尿検査	●		●		●				●
呼気アルコール検査	●	●							
薬物乱用スクリーニング検査	●	●							
妊娠検査	●	●							
Continuous ECG [e]			←―	――	→―				
Safety ECG	●	●	●	●[f]	●[g]				●
血漿中薬物濃度測定用採血			●	●[h]	●[i]				

a) 退院期間は, 投与開始 4 日目から 1～3 期は投与開始 28 日目+3 日まで, 第 4 期は投与開始 29 日目+3 日まで可.
b) 第 2 期, 第 3 期, 及び第 4 期の Day −1 の検査は, それぞれ第 1 期, 第 2 期, 及び第 3 期の Day 29 (許容幅 : 0～+3 日) に実施. 事後検査は, 第 4 期の Day 30 (許容幅 : 0～+3 日) に実施.
c) 投与後 2, 4, 8, 12 時間に実施.
d) 血小板数のみ測定.
e) 投与 1 時間前から開始. 各期の投与前 (1 時間, 30 分, 10 分), 投与後 (0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 時間) のそれぞれで複数回測定した結果を採用.
f) 投与後 1, 4 時間に実施.
g) 投与後 24 時間に実施.
h) S-888711 の各群 (プラセボ群含む) の場合, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 時間に採血.
モキシフロキサシン群の場合, 投与後 1, 2 時間に採血.
i) S-888711 の各群 (プラセボ群含む) の場合のみ, 投与後 24 時間に採血.

2.7.6.11.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

組み入れられた被験者 60 例のうち，完了例は 56 例であり，4 例が被験者の申し出により治験を中止した．

QTc 解析対象集団は 60 例全例であった．S-888711 及びモキシフロキサシン濃度の算出に用いる PK 濃度集団は 60 例全例であった．S-888711 の薬物動態パラメータの算出，及び S-888711 の血漿中濃度時間推移のグラフ及び要約に用いる PK パラメータ集団は，S-888711 が投与されなかった 1 例を除く 59 例が解析対象であった．S-888711 の血漿中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の評価に用いる PK/PD 解析対象集団は，S-888711 とプラセボの両方が投与されなかった 2 例を除く 58 例であった．安全性対象集団は 60 例全例であった．

(2) 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-3 に示す．被験者はすべて男性，年齢 [平均 (最小～最大)] は 35.2 (20～49) 歳，体重 [平均 (最小～最大)] は 64.21 (53.4～76.3) kg，BMI [平均 (最小～最大)] は 21.84 (19.1～24.6) であった．

表 2.7.6.11-3　人口統計学的特性

		Overall N=60 n (%)
Sex	Male	60 (100.0)
	Female	0
Age (years)	Mean	35.2
	SD	9.5
	Min	20
	Median	36.0
	Max	49
Weight (kg)	Mean	64.21
	SD	5.84
	Min	53.4
	Median	63.40
	Max	76.3
Height (cm)	Mean	171.42
	SD	5.02
	Min	162.1
	Median	171.30
	Max	185.5
BMI	Mean	21.84
	SD	1.61
	Min	19.1
	Median	21.75
	Max	24.6
Ethnicity	Hispanic or Latino	0
	Not Hispanic or Latino	60 (100.0)
Race	Asian	60 (100.0)

[出典：5.3.4.1-01，Table 14.1.3]

(3) Continuous ECG データの解析

S-888711 の 6 mg 群，24 mg 群，及びモキシフロキサシン群の QTcF 変化量 (ベースラインからの QTcF 変化量) のプラセボ群に対する差 (ΔΔQTcF) とその両側 90%信頼区間を，評価時点ごとに表 2.7.6.11-4 に示す．なお，continuous ECG により測定されるパラメータのベースラインは，各期の Day 1 に観測される 3 時点 (投与前 1 時間，30 分，10 分) の平均値とした．S-888711 の 6 mg 群及び 24 mg 群では，いずれの評価時点でもΔΔQTcF (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 群のΔΔQTcF は同程度であった．モキシフロキサシン群では，いずれの評価時点でもΔΔQTcF (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．

表 2.7.6.11-4　ベースラインからの QTcF 変化量のプラセボ群に対する差

Treatment Group	Time Point	Change from Baseline		Placebo-corrected change from Baseline	
		LS mean (SE)	90% CI	LS mean (SE)	90% CI
S-888711 6 mg	0.5 hr	-2.78 (0.79)	(-4.07, -1.48)	0.37 (0.97)	(-1.23, 1.97)
	1 hr	-2.52 (0.79)	(-3.81, -1.22)	-0.26 (0.97)	(-1.86, 1.34)
	2 hr	-2.40 (0.79)	(-3.69, -1.10)	0.69 (0.97)	(-0.91, 2.29)
	3 hr	-1.86 (0.79)	(-3.15, -0.56)	1.43 (0.97)	(-0.17, 3.03)
	4 hr	-0.59 (0.79)	(-1.88, 0.71)	1.48 (0.97)	(-0.12, 3.08)
	5 hr	-2.46 (0.79)	(-3.75, -1.16)	1.32 (0.97)	(-0.28, 2.92)
	6 hr	-5.41 (0.79)	(-6.71, -4.12)	2.25 (0.97)	(0.65, 3.85)
	8 hr	-6.95 (0.79)	(-8.25, -5.66)	1.59 (0.97)	(-0.01, 3.19)
	10 hr	-3.67 (0.79)	(-4.97, -2.38)	-0.25 (0.97)	(-1.84, 1.35)
	12 hr	-4.52 (0.79)	(-5.81, -3.23)	1.26 (0.97)	(-0.34, 2.86)
	Day 2	-3.25 (0.79)	(-4.54, -1.95)	1.07 (0.97)	(-0.53, 2.67)
S-888711 24 mg	0.5 hr	-2.81 (0.80)	(-4.12, -1.50)	0.34 (0.98)	(-1.28, 1.95)
	1 hr	-2.39 (0.80)	(-3.71, -1.08)	-0.13 (0.98)	(-1.75, 1.48)
	2 hr	-2.46 (0.80)	(-3.77, -1.14)	0.63 (0.98)	(-0.98, 2.24)
	3 hr	-0.54 (0.80)	(-1.86, 0.77)	2.74 (0.98)	(1.13, 4.36)
	4 hr	-0.01 (0.80)	(-1.32, 1.30)	2.06 (0.98)	(0.44, 3.67)
	5 hr	-1.88 (0.80)	(-3.20, -0.57)	1.89 (0.98)	(0.28, 3.51)
	6 hr	-5.71 (0.80)	(-7.02, -4.39)	1.96 (0.98)	(0.34, 3.57)
	8 hr	-7.02 (0.80)	(-8.33, -5.71)	1.53 (0.98)	(-0.09, 3.14)
	10 hr	-3.55 (0.80)	(-4.87, -2.24)	-0.13 (0.98)	(-1.74, 1.48)
	12 hr	-3.78 (0.80)	(-5.09, -2.47)	2.00 (0.98)	(0.39, 3.61)
	Day 2	-4.30 (0.80)	(-5.61, -2.99)	0.02 (0.98)	(-1.60, 1.63)
Moxifloxacin	0.5 hr	6.21 (0.80)	(4.89, 7.53)	9.36 (0.98)	(7.73, 10.98)
	1 hr	12.11 (0.80)	(10.80, 13.42)	14.37 (0.98)	(12.76, 15.98)
	2 hr	11.98 (0.80)	(10.67, 13.29)	15.06 (0.98)	(13.45, 16.68)
	3 hr	10.60 (0.80)	(9.29, 11.91)	13.89 (0.98)	(12.28, 15.50)
	4 hr	11.71 (0.80)	(10.39, 13.02)	13.77 (0.98)	(12.16, 15.38)
	5 hr	7.65 (0.80)	(6.34, 8.96)	11.43 (0.98)	(9.82, 13.04)
	6 hr	4.35 (0.80)	(3.02, 5.67)	12.01 (0.98)	(10.39, 13.63)
	8 hr	3.42 (0.80)	(2.10, 4.73)	11.96 (0.98)	(10.35, 13.58)
	10 hr	6.53 (0.80)	(5.22, 7.85)	9.96 (0.98)	(8.35, 11.57)
	12 hr	3.88 (0.80)	(2.57, 5.20)	9.66 (0.98)	(8.05, 11.28)
	Day 2	3.36 (0.80)	(2.05, 4.68)	7.68 (0.98)	(6.07, 9.30)
Placebo	0.5 hr	-3.15 (0.79)	(-4.44, -1.85)		
	1 hr	-2.26 (0.79)	(-3.55, -0.96)		
	2 hr	-3.09 (0.79)	(-4.38, -1.79)		
	3 hr	-3.29 (0.79)	(-4.58, -1.99)		
	4 hr	-2.06 (0.79)	(-3.36, -0.77)		
	5 hr	-3.78 (0.79)	(-5.07, -2.48)		
	6 hr	-7.66 (0.79)	(-8.96, -6.37)		
	8 hr	-8.55 (0.79)	(-9.84, -7.25)		
	10 hr	-3.43 (0.79)	(-4.72, -2.13)		
	12 hr	-5.78 (0.79)	(-7.07, -4.49)		
	Day 2	-4.32 (0.79)	(-5.61, -3.02)		

[出典：5.3.4.1-01，Table 14.2.1.1]

また，いずれかの観測時点 (投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 時間) で 1 回でも以下の基準に該当する被験者数とその割合を表 2.7.6.11-5 に示す.

- ベースラインからの QTcF 変化量が 30 msec 超

- ベースラインからの QTcF 変化量が 60 msec 超
- QTcF が 450 msec 超
- QTcF が 480 msec 超
- QTcF が 500 msec 超

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．QTcF が 480 msec 超に該当した被験者はみられなかった．S-888711 24 mg 群で QTcF が 450 msec 超に該当した 1 例 (被験者識別コード 3CP205) は，ベースライン時から 450 msec を超えていた被験者であり，投与 2 時間以降には 450 msec 未満となった．

表 2.7.6.11-5　ベースラインからの QTcF 変化量及び QTcF

	Category	S-888711 6 mg N=59 n (%)	S-888711 24 mg N=57 n (%)	Moxifloxacin N=57 n (%)	Placebo N=59 n (%)
Change from baseline	> 30 msec	0	0	0	0
	> 60 msec	0	0	0	0
Observed value	> 450 msec	0	1 (1.8)	4 (7.0)	0
	> 480 msec	0	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0	0

[出典：5.3.4.1-01，Table 14.2.2.1]

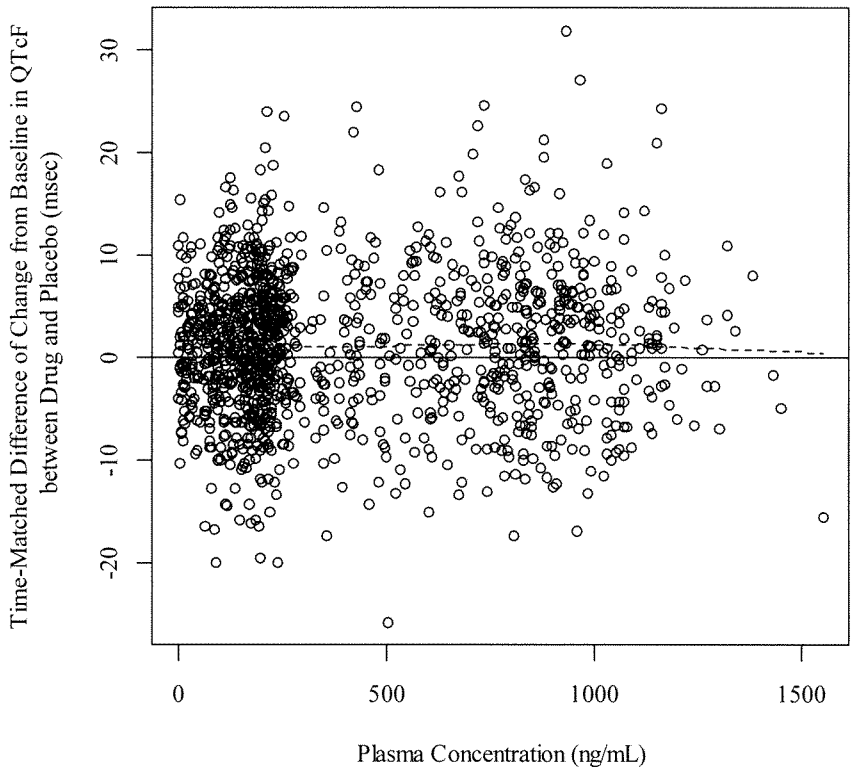
QTcB に関しても，QTcF とほぼ同様の結果が得られた．

(4)　薬物動態及び薬物動態/薬力学

S-888711 の C_{max} の幾何平均値 (%変動係数) は 6 mg 群及び 24 mg 群でそれぞれ 232 ng/mL (16.5%) 及び 1030 ng/mL (18.0%) であった．

S-888711 の血漿中濃度とΔΔQTcF の関係を図 2.7.6.11-1 に示す．ΔΔQTcF 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，ΔΔQTcF 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，C_{max} で予測されるΔΔQTcF の平均の 90%信頼区間の上限は，6 mg 群で 1.23 (−0.239～2.74) msec，24 mg 群 1.92 (0.0615～3.83) msec] であり，10 msec 以下であった．

図 2.7.6.11-1　S-888711 の血漿中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



[出典：5.3.4.1-01，図 11.4-1]

(5)　安全性

(A)　有害事象

発現した有害事象を表 2.7.6.11-6 に，副作用を表 2.7.6.11-7 に示す．

有害事象は 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．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．治験薬の投与中止の原因となった有害事象はみられなかった．

表 2.7.6.11-6　有害事象

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 6 mg N=59	S-888711 24 mg N=57	Moxifloxacin N=57	Placebo N=59	Overall N=60
Subjects with any TEAEs	9 (13) 15.3%	12 (14) 21.1%	8 (9) 14.0%	5 (7) 8.5%	23 (43) 38.3%
眼障害	1 (1) 1.7%	0	0	0	1 (1) 1.7%
- 眼充血	1 (1) 1.7%	0	0	0	1 (1) 1.7%
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2) 3.5%	1 (1) 1.8%	0	3 (3) 5.0%
- 無力症	0	1 (1) 1.8%	0	0	1 (1) 1.7%
- 倦怠感	0	0	1 (1) 1.8%	0	1 (1) 1.7%
- 発熱	0	1 (1) 1.8%	0	0	1 (1) 1.7%
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1) 1.8%	0	1 (1) 1.7%
- 歯肉炎	0	0	1 (1) 1.8%	0	1 (1) 1.7%
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1) 1.8%	0	1 (1) 1.7%
- 末梢神経損傷	0	0	1 (1) 1.8%	0	1 (1) 1.7%
臨床検査	5 (8) 8.5%	11 (11) 19.3%	3 (3) 5.3%	5 (7) 8.5%	17 (29) 28.3%
- 血小板数増加	0	8 (8) 14.0%	0	0	8 (8) 13.3%
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2) 3.4%	1 (1) 1.8%	0	0	3 (3) 5.0%
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.7%	0	0	1 (1) 1.7%	2 (2) 3.3%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.7%	0	0	1 (1) 1.7%	2 (2) 3.3%
- 血中ビリルビン増加	2 (2) 3.4%	2 (2) 3.5%	1 (1) 1.8%	2 (2) 3.4%	2 (7) 3.3%
- 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 (1) 1.7%	1 (1) 1.7%
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1) 1.8%	0	1 (1) 1.7%
- 血中尿素増加	0	0	1 (1) 1.8%	0	1 (1) 1.7%
- 好中球数減少	0	0	0	1 (1) 1.7%	1 (1) 1.7%
- 白血球数減少	0	0	0	1 (1) 1.7%	1 (1) 1.7%
- 白血球数増加	1 (1) 1.7%	0	0	0	1 (1) 1.7%
- 尿中蛋白陽性	1 (1) 1.7%	0	0	0	1 (1) 1.7%
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1) 1.8%	0	0	1 (1) 1.7%
- 背部痛	0	1 (1) 1.8%	0	0	1 (1) 1.7%
神経系障害	1 (1) 1.7%	0	2 (2) 3.5%	0	3 (3) 5.0%
- 頭痛	1 (1) 1.7%	0	2 (2) 3.5%	0	3 (3) 5.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3) 5.1%	0	1 (1) 1.8%	0	3 (4) 5.0%
- 上気道の炎症	3 (3) 5.1%	0	1 (1) 1.8%	0	3 (4) 5.0%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：5.3.4.1-01，Table 14.3.1.2j]

表 2.7.6.11-7　副作用

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 6 mg N=59	S-888711 24 mg N=57	Moxifloxacin N=57	Placebo N=59	Overall N=60
Subjects with any ADRs	2 (2) 3.4%	8 (8) 14.0%	1 (1) 1.8%	1 (1) 1.7%	11 (12) 18.3%
眼障害	1 (1) 1.7%	0	0	0	1 (1) 1.7%
- 眼充血	1 (1) 1.7%	0	0	0	1 (1) 1.7%
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1) 1.8%	0	1 (1) 1.7%
- 歯肉炎	0	0	1 (1) 1.8%	0	1 (1) 1.7%
臨床検査	0	8 (8) 14.0%	0	1 (1) 1.7%	9 (9) 15.0%
- 血小板数増加	0	8 (8) 14.0%	0	0	8 (8) 13.3%
- 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 (1) 1.7%	1 (1) 1.7%
神経系障害	1 (1) 1.7%	0	0	0	1 (1) 1.7%
- 頭痛	1 (1) 1.7%	0	0	0	1 (1) 1.7%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：5.3.4.1-01，Table 14.3.2.2j]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった．

(C)　臨床検査

臨床検査値では，S-888711 群で，血小板数増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，白血球数増加，及び尿中蛋白陽性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．

(D)　バイタルサイン及び心電図

発熱の有害事象が 1 例に認められた以外は，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．

2.7.6.11.3 結論

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．

2.7.6.12 国内血小板機能試験 (M061B)

[添付資料 5.3.4.2-01]

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.12-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.12-2 に示す.

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M061B
目的	慢性肝疾患による血小板減少患者に S-888711 3 mg を反復投与した時の血小板機能の検討
治験デザイン	多施設共同，非盲検試験
対象疾患及び主要な組み入れ基準	20 歳以上の慢性肝疾患による血小板減少患者．スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満，かつ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の全身状態 (Performance Status) が Grade 0 又は 1
症例数	目標例数：6 例 投与例数：8 例
使用薬剤	S-888711 3 mg 錠
投与方法	S-888711 3 mg (3 mg 錠 1 錠) を 1 日 1 回反復経口投与
投与期間	7 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 血小板機能の評価 血小板凝集能，血小板放出能及び末梢血塗抹標本により，投与開始前と比較して臨床的意義のある異常な変化の有無を検討した．また，投与開始前後の血小板数の推移を確認した. 2. 薬物動態の評価 血漿中薬物濃度，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})，投与時から投与間隔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). 3. 安全性の評価 臨床検査，バイタルサイン (血圧・脈拍数)，心電図を測定し，それらの値の異常が，臨床的に重要なものか否かを判断し，臨床的に重要と判断したものを有害事象として記録した．有害事象及び副作用の発現頻度，出血に関連する有害事象の発現頻度及び血栓に関連する有害事象の発現頻度を評価した．更に，門脈血栓の有無及び門脈血流方向も確認した．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，明らかに関連有り，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定した.
統計解析方法	1. 血小板機能の解析 安全性解析対象集団を対象に解析した．血小板凝集能は，惹起物質とその濃度ごとに，各観測時点 (ベースライン，Day 9～14，Day 35) の最大凝集率の要約統計量及びベースラインからの最大凝集率変化量の要約統計量を求めた．2 次凝集の有無に関しては，治験薬投与前後のシフトテーブル形式で要約した．血小板放出能は，惹起物質とその濃度ごとに，各観測時点 (ベースライン, Day 9～14, Day 35) の血小板活性化バイオマーカー発現率 (P-セレクチン) の要約統計量及びベースラインからの発現率の変化量の要約統計量を求めた．末梢血塗抹標本は，観測時点ごとに，正異判定結果のカテゴリー分布を要約した．血小板形態と血小板顆粒が共に「正常」と判定されていた場合は「正常」，いずれかが「異常」と判定されていた場合は「異常」に分類した．なお，血小板数が本剤により増加していることを確認するため，血小板数の要約統計量も算出した. 2. 薬物動態の解析 薬物濃度の一覧表作成には PK 濃度集団を，血漿中濃度時間推移のグラフ作成及び要約には PK パラメータ集団を用いた．血漿中 S-888711 濃度を投与群ごと，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%)，幾何平均値及びその変動係数 (Geometric CV%)，中央値，最小値及び最大値で要約した．T_{max} を除く薬

	物動態パラメータの要約統計量として，例数，算術平均値，標準偏差，変動係数 (CV%)，幾何平均値，幾何平均の変動係数 (Geometric CV%)，中央値，最小値及び最大値を算出した．T_{max} の要約統計量として，例数，算術平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値及び最大値を算出した． 2. 安全性の解析 安全性解析対象集団を対象に解析した．症例報告書で報告される有害事象のうち，治験薬投与下の有害事象 (TEAE: treatment-emergent adverse event) を安全性の解析に用いた．明らかに関連有り，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと判断された事象を副作用と定義した．有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 17.0) の用語に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象の発現例数を計数し，発現率を算出した．
実施地域及び施設数	日本 (13 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.12-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング	治療期								後観察期 (Day 9～14：観血的侵襲術実施可能期間)											中止時 a)
Day	−28～	1 投与前	1 投与後	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	17	21	28	35	
同意取得	●																				
被験者背景	●																				
ECOG の Performance Status	●																				
肝機能障害の程度 (Child-Pugh)	●																				
WHO Bleeding scale	●																				
胃食道静脈瘤 b)	●																				
脾腫の有無・腹水の程度 c)	●																				
免疫学的検査，トロンボポエチン	●																				
血圧，脈拍数	●	○ d)					●	●	●	●		●		●		●	●	●	●	●	●
血小板機能検査	●										←		● e)			→				○ f)	○ g)
アルコール検査 h)	●										←		● e)			→				○ f)	○ g)
血小板関連項目 (血小板数，平均血小板容積 (MPV)，幼若血小板比率*，網血小板比率*)	●	○ d)					● i)	● i)	● i)	●		●		●		●	●	●	●	●	●
血液学的検査 (血小板数以外)	●	○ d)								● j)						●				●	●
血液生化学的検査	●	○ d)								● j)						●				●	●
血液凝固・線溶系検査 k)	●	○ d)								● j)						●				●	●
心電図	●	○ d)								● j)						●				●	●
門脈血栓の有無 l)	●									○ m)				←		● n)	→				

門脈血流方向 o)	●								○m)				←—		●n)	—→				
有害事象	←—																			●
登録		●																		
S-888711 服薬			●	●	●	●	●p)	●p)	●p)											
血漿中薬物濃度測定用検体採取 q)				←—			●	—→												

●：実施するもの (中止時は除く).　　○：必須項目ではないもの.

* 測定可能な施設のみ.

a) 投与中止時及び観察・検査中止時.

b) 上部消化管内視鏡検査で確認する．なお，登録前 180 日以内に実施している場合には，その結果を採用できることとした.

c) 超音波，CT 又は MRI で確認する．なお，脾腫の有無については，登録前 28 日以内に検査を実施している場合には，その結果を採用できることとした.

d) 登録前の検査を投与開始前 7 日以内に実施している場合は，その検査を投与開始前検査として採用できることとした.

e) 観血的侵襲術実施前，かつ血小板輸血実施前に実施することとした.

f) Day 9～14 の血小板機能検査で異常を疑う所見が認められなければ不要とした．**

g) 一度も血小板機能検査を実施せずに治験を中止した場合，又は Day 9～14 の血小板機能検査で異常を疑う所見が認められた場合に実施することとした.

h) 血小板機能検査採血前に実施することとした.

i) 治験薬の投薬前に採血することとした.

j) 投与中止時検査を実施している場合は，Day 8 の血小板数以外の臨床検査及び心電図の測定は不要とすることとした.

k) プロテイン C 活性，プロテイン S 遊離型抗原，von Willebrand 因子活性は，スクリーニング期のみ.

l) 超音波，CT 又は MRI で確認．なお，登録前 28 日以内に実施している場合には，その結果を採用することができるが，胃食道静脈瘤の治療をした場合は，治療後に確認することとした.

m) 観血的侵襲術をする場合のみ，投与開始 8 日目～観血的侵襲術直前までの間に実施することとした.

n) Day 12～17 に実施する．観血的侵襲術をする場合は Day 12～17 の代わりに観血的侵襲術日の 3～10 日後の間に実施．なお，門脈血栓の有無及び門脈血流方向については，追加で観血的侵襲術を実施する場合は，初回の観血的侵襲術後の確認は追加の術前に行い，追加の観血的侵襲術後にも再度確認することとした.

o) 超音波ドプラで測定.

p) 血小板数を確認した上で投薬.

q) 治験薬投与期間が 1～4 日間の場合は，最終投与の 24 時間後に採血．治験薬の投与期間が 5～7 日間の場合は，Day 5 の投与の直前，投与 2，4，6，8，24 時間後に採血.

** 実際には，Day 9～14 の異常の有無にかかわらず，全例に対して Day 35 でも血小板機能検査を実施した.

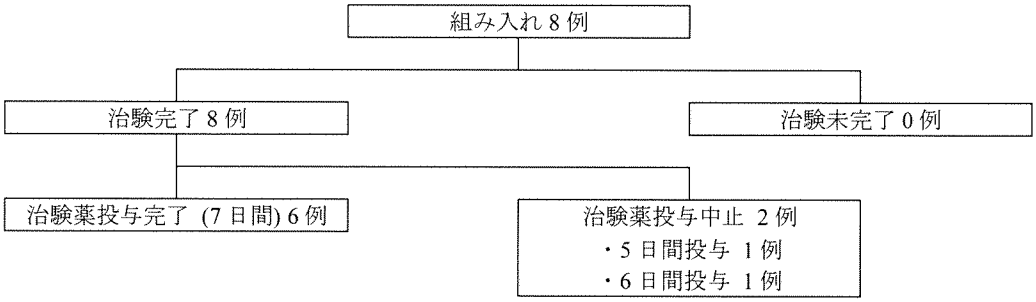
2.7.6.12.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験の完了・未完了 (中止) 例の構成を図 2.7.6.12-1 に示す．組み入れられた被験者は 8 例であり，全例に治験薬が投与され，治験を完了した．うち 2 例が，血小板数による投与中止基準に合致したことにより投与を中止したため，治験薬を 7 日間投与されたのは 6 例であった．安全性解析対象集団，PK 濃度集団及び PK パラメータ集団はいずれも 8 例であった.

なお，本治験は，S-888711 を過去に投与されたことがある患者であっても除外しないこととしていた．組み入れられた 8 例中 3 例は，検証試験 (M0631) に参加経験のある患者であった (M0631 試験での投与群は，3 mg 群 1 例及びプラセボ群 2 例であった).

図 2.7.6.12-1　完了・未完了 (中止) 例の構成



[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 10.1-1]

(2)　被験者特性

安全性解析対象集団での人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布を表 2.7.6.12-3 に示す．被験者は男性が 5 例 (62.5%) 及び女性 3 例 (37.5%)，年齢 [平均値 (最小値～最大値)] は 71.0 (56～83) 歳，体重 [平均値 (最小値～最大値)] は 56.31 (45.6～74.9) kg であった．肝機能障害の種類は，全例が C 型肝炎 (1 例がアルコール性肝炎を合併)，Child-Pugh 分類は，A が 4 例 (50.0%) 及び B が 4 例 (50.0%)，ベースラインの血小板数 [平均値 (最小値～最大値)] は 3.99 (3.2～4.9) 万/μL であった．

表 2.7.6.12-3　人口統計学的特性

		Overall N=8 n (%)
Sex	Male	5 (62.5)
	Female	3 (37.5)
Age (years)	n	8
	Mean	71.0
	SD	8.1
	Min	56
	Median	72.5
	Max	83
Weight (kg)	n	8
	Mean	56.31
	SD	10.76
	Min	45.6
	Median	53.40
	Max	74.9
Ethnicity	Hispanic or Latino	0
	Not Hispanic or Latino	8 (100.0)
Race	American Indian or Alaska Native	0
	Asian	8 (100.0)
	Black or African American	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	White	0
Medical history of chronic hepatitis B	Yes	0
	No	8 (100.0)
Medical history of chronic hepatitis C	Yes	8 (100.0)
	No	0
Medical history of alcoholic hepatitis	Yes	1 (12.5)
	No	7 (87.5)
Medical history of non-alcoholic hepatitis	Yes	0
	No	8 (100.0)
Medical history of autoimmune hepatitis	Yes	0
	No	8 (100.0)
History of transfusion	Yes	0
	No	8 (100.0)
Child-Pugh grade	A	4 (50.0)
	B	4 (50.0)
	C	0
Baseline platelet count (*10^4/uL)	n	8
	Mean	3.99
	SD	0.54
	Min	3.2
	Median	4.00
	Max	4.9

[出典：添付資料 5.3.4.2-01, Table 14.1.3]

(3)　血小板数の推移

各観測時点の血小板数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.12-4 に示す.

血小板数の平均値は，Day 5 から増加が認められ，Day 14 で最も高く，その後減少に転じた.

観血的侵襲術実施可能期間とした Day 9～14 での血小板数の平均値は，Day 10 で $7.33\times10^4/\mu L$ (ベースラインからの増加数の平均値 $3.34\times10^4/\mu L$)，Day 12 で $7.73\times10^4/\mu L$ (同 $3.74\times10^4/\mu L$)，Day 14 で $7.93\times10^4/\mu L$ (同 $3.94\times10^4/\mu L$) であり，また治験期間を通じての最高値は Day 10 の $12.4\times10^4/\mu L$ (同 $8.4\times10^4/\mu L$) と，いずれも $20.0\times10^4/\mu L$ 未満であり，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.

表 2.7.6.12-4　各観測時点の血小板数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量

Time Point	Statistic	Overall N=8	
		Observed Value	Change from Baseline
Baseline	n	8	---
	Mean	3.99	---
	SD	0.54	---
	Min	3.2	---
	Median	4.00	---
	Max	4.9	---
Day 5	n	8	8
	Mean	4.43	0.44
	SD	0.81	0.81
	Min	3.1	−1.2
	Median	4.70	0.60
	Max	5.2	1.3
Day 6	n	8	8
	Mean	4.88	0.89
	SD	0.80	0.94
	Min	3.5	−0.7
	Median	5.10	1.10
	Max	5.8	2.3
Day 7	n	8	8
	Mean	5.14	1.15
	SD	1.29	1.17
	Min	2.8	−0.7
	Median	5.50	1.30
	Max	6.7	2.7
Day 8	n	8	8
	Mean	6.03	2.04
	SD	1.61	1.60
	Min	3.3	−0.1
	Median	6.20	2.20
	Max	8.6	4.6
Day 10	n	8	8
	Mean	7.33	3.34
	SD	2.75	2.81
	Min	4.0	−0.2
	Median	7.10	3.35
	Max	12.4	8.4
Day 12	n	8	8
	Mean	7.73	3.74
	SD	2.04	2.09
	Min	4.7	0.9
	Median	7.90	4.15
	Max	10.4	6.4

Time Point	Statistic	Overall N=8	
		Observed Value	Change from Baseline
Day 14	n	8	8
	Mean	7.93	3.94
	SD	2.59	2.41
	Min	4.1	0.9
	Median	8.45	4.55
	Max	11.9	7.9
Day 17	n	8	8
	Mean	7.39	3.40
	SD	1.92	1.47
	Min	4.4	1.2
	Median	7.25	3.25
	Max	11.1	6.2
Day 21	n	8	8
	Mean	6.49	2.50
	SD	1.40	1.00
	Min	3.7	0.5
	Median	6.70	2.75
	Max	8.2	3.5
Day 28	n	8	8
	Mean	4.48	0.49
	SD	1.00	0.62
	Min	2.9	−0.3
	Median	4.25	0.35
	Max	6.0	1.2
Day 35	n	8	8
	Mean	4.03	0.04
	SD	0.58	0.65
	Min	3.2	−0.7
	Median	4.00	−0.15
	Max	4.8	1.3

Except the data after the first platelet transfusion.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01, Table 14.3.3]

(4) 血小板機能

(A) 血小板凝集能

惹起物質 [アデノシン 2 リン酸 (ADP) 及びコラーゲン] とその濃度ごとの，各観測時点の最大凝集率の要約統計量及びベースラインからの最大凝集率変化量の要約統計量を表 2.7.6.12-5 に示す.

最大凝集率の中央値 (最小値～最大値) は，ADP 1 μmol/L ではベースライン時 23.0% (20%～92%)，Day 9～14 で 41.5% (16%～84%)，Day 35 で 28.5% (16%～80%)，ADP 10 μmol/L ではベースライン時 54.0% (36%～86%)，Day 9～14 で 66.5% (32%～89%)，Day 35 で 52.5% (30%～90%)，コラーゲン 2 μg/mL ではベースライン時 59.5% (36%～96%)，Day 9～14 で 69.0% (10%～90%)，Day 35 で 51.0% (11%～90%)，コラーゲン 5 μg/mL ではベースライン時 66.0% (40%～90%)，Day 9～14 で 72.5% (53%～91%)，Day 35 で 57.0% (25%～90%) であり，いずれの惹起物質のいずれの濃度でも，観血的侵襲術実施可能期間とした Day 9～14 で凝集能が認められた．最大凝集率の中央値は，いずれの惹起物質のいずれの濃度でもベースラインと比

較して Day 9～14 でやや高くなり，Day 35 で同程度かそれ以下になる傾向がみられた．しかし，いずれも最大凝集率の最小値～最大値の範囲はベースライン時と Day 9～14 とで同程度であった．

Day 9～14 に 2 次凝集がみられなかった被験者が，ADP 1 μmol/L で 2 例，コラーゲン 2 μg/mL で 1 例に認められた (後者の被験者ではベースライン時でも 2 次凝集がみられなかった)．一方，いずれの被験者も ADP 10 μmol/L 又はコラーゲン 5 μg/mL の場合では 2 次凝集が認められた．ADP 10 μmol/L，コラーゲン 5 μg/mL で 2 次凝集が認められれば血小板凝集能は正常であるとされていることから [2]，ADP 1 μmol/L，コラーゲン 2 μg/mL で 2 次凝集がみられなかったのは惹起物質の濃度が低いことが原因であり，血小板凝集能の異常によるものではないと考えられた．

以上のことから，S-888711 投与後の血小板の凝集能に異常は認められないことが示された．また，Day 9～14 時点の凝集能には，ベースラインと比較して大きく変動する傾向は認められなかった．

表 2.7.6.12-5　各観測時点の最大凝集率の要約統計量及びベースラインからの最大凝集率変化量の要約統計量

Agonist	Statistic	Maximum Aggregation Rate (%)				
		Baseline	Day 9-14		Day 35	
			Value	Change	Value	Change
ADP (1 μmol/L)	n	8	8	8	8	8
	Mean	34.8	45.0	10.3	38.1	3.4
	SD	24.6	27.2	19.3	23.6	14.8
	Min	20	16	−8	16	−12
	Median	23.0	41.5	1.0	28.5	−2.5
	Max	92	84	39	80	32
ADP (10 μmol/L)	n	8	8	8	8	8
	Mean	55.6	66.0	10.4	56.0	0.4
	SD	17.2	17.4	13.3	18.8	16.2
	Min	36	32	−6	30	−20
	Median	54.0	66.5	6.0	52.5	2.0
	Max	86	89	31	90	31
Collagen (2 μg/mL)	n	8	8	8	8	8
	Mean	60.9	64.0	3.1	50.3	−10.6
	SD	19.0	25.1	27.0	24.1	22.7
	Min	36	10	−49	11	−48
	Median	59.5	69.0	5.0	51.0	−9.5
	Max	96	90	35	90	24
Collagen (5 μg/mL)	n	8	8	8	8	8
	Mean	64.9	72.0	7.1	57.1	−7.8
	SD	17.4	12.7	15.2	19.1	18.8
	Min	40	53	−11	25	−33
	Median	66.0	72.5	5.5	57.0	−5.5
	Max	90	91	31	90	21

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 14.2.1.1]

(B)　血小板放出能

惹起物質 (ADP) 存在下及び非存在下での，各観測時点の P-セレクチン発現率の要約統計量及びベースラインからの発現率変化量の要約統計量を表 2.7.6.12-6 に示す.

P-セレクチン発現率の中央値 (最小値～最大値) (小数点第 2 位を四捨五入) は，惹起物質 (ADP) 非存在下ではベースライン時 8.4% (4.5%～28.4%)，Day 9～14 で 7.6% (4.2%～21.6%)，Day 35 で 6.0% (2.7%～14.3%)，惹起物質 (ADP) 存在下ではベースライン時 37.4% (21.9%～55.5%)，Day 9～14 で 33.6% (17.1%～55.6%)，Day 35 で 40.8% (22.3%～46.7%) であり，惹起物質非存在下と比較して存在下での値が高かった．また，観血的侵襲術実施可能期間とした Day 9～14 では，ベースラインと比較して同程度に P-セレクチンの発現が認められた.

以上のことから，血小板が惹起物質により活性化され，その活性化能は治験薬の投与前後で大きな変化はないことが確認された.

表 2.7.6.12-6　各観測時点の P-セレクチン発現率の要約統計量及びベースラインからの発現率変化量の要約統計量

Agonist	Statistic	Platelet Activation Biomarker Expression Rate (%)				
		Baseline	Day 9-14		Day 35	
			Value	Change	Value	Change
ADP (8 μmol/L)	n	8	8	8	8	8
	Mean	37.720	34.439	−3.281	37.479	−0.241
	SD	12.165	11.931	7.167	9.958	10.358
	Min	21.90	17.11	−13.29	22.27	−15.49
	Median	37.425	33.620	−4.070	40.835	−0.580
	Max	55.52	55.62	10.15	46.72	17.39
No agonist	n	8	8	8	8	8
	Mean	11.221	11.125	−0.096	7.500	−3.721
	SD	7.924	7.620	5.503	4.454	4.529
	Min	4.53	4.16	−10.29	2.69	−14.15
	Median	8.425	7.585	−0.605	5.955	−2.785
	Max	28.44	21.58	7.68	14.29	0.72

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 14.2.2]

(C)　末梢血塗抹標本

観測時点ごとの，血小板の形態学的な正異判定結果のカテゴリー分布を表 2.7.6.12-7 に示す．血小板形態及び血小板顆粒がともに正常と判定された場合は「正常 (Normal)」，いずれかが異常と判定された場合は「異常 (Abnormal)」に分類した.

治験薬投与後に巨大血小板はみられず，血小板の形態学的な異常が増える傾向は認められなかった.

表 2.7.6.12-7　血小板の形態学的な正異判定結果

Time Point	Category	n (%)
Baseline	Normal	4 (50.0)
	Abnormal	4 (50.0)
	Total	8 (100.0)
Day 9-14	Normal	3 (37.5)
	Abnormal	5 (62.5)
	Total	8 (100.0)
Day 35	Normal	7 (87.5)
	Abnormal	1 (12.5)
	Total	8 (100.0)

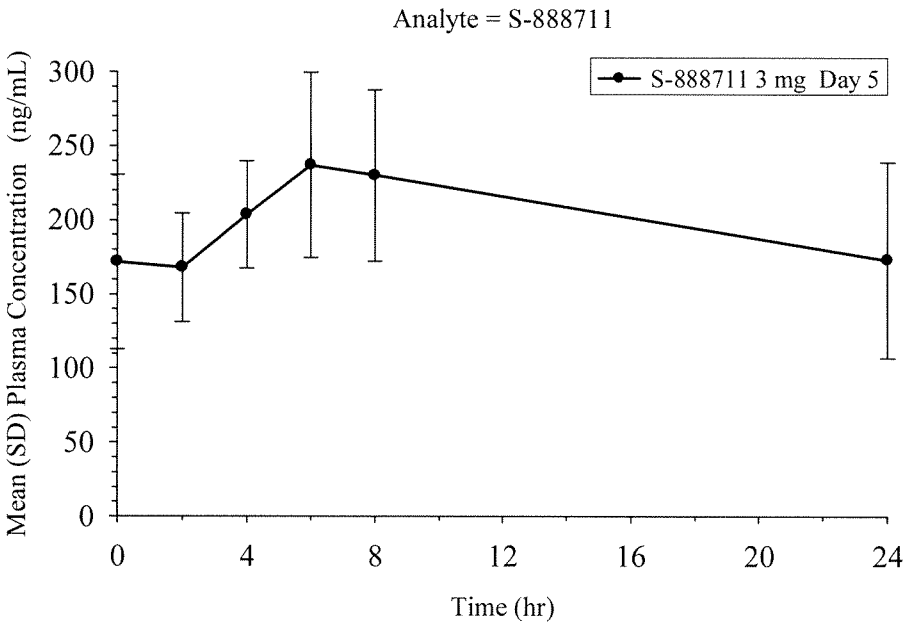
[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 14.2.3]

(5)　薬物動態

本剤 3 mg 1 日 1 回反復経口投与時の平均血漿中 S-888711 濃度時間推移を図 2.7.6.12-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-8 に示す．

すべての被験者の投与期間が 5 日以上であったため，全 8 例の Day 5 の投与直前，投与 2，4，6，8，及び 24 時間後の血漿中 S-888711 濃度をもとに解析した．C_{max} の幾何平均値 (Geometric CV%) は 244 ng/mL (27.0%)，$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値 (Geometric CV%) は 4645 ng·hr/mL (30.2%)，CL/F の幾何平均値 (Geometric CV%) は 0.646 L/hr (30.2%) であった．

図 2.7.6.12-2　本剤 3 mg 1 日 1 回反復経口投与時の平均血漿中濃度時間推移 (算術平均値 ± 標準偏差)



[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Figure 11.4-1]

表 2.7.6.12-8　本剤 3 mg 1 日 1 回反復経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	S-888711 3 mg n=8
C_{max} (ng/mL)	244 (27.0)
T_{max} (hr)	8.00 (8.00, 6.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	4645 (30.2)
CL/F (L/hr)	0.646 (30.2)

C_{max}，$AUC_{0-\tau}$，CL/F：幾何平均値 (Geometric CV%)
T_{max}：中央値 (最大値，最小値)

[出典：添付資料 5.3.4.2-01，Table 11.4-1]

(6)　安全性

(A)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.12-9 に示す.

安全性解析対象集団の 8 例中 8 例 (100.0%) に 39 件の TEAE が発現した．いずれも治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係は否定されたため，副作用はなかった．治験薬投与中止の原因となった有害事象もなかった．高度な有害事象は 8 例中 4 例 (50.0%) に 9 件発現した．2 例以上で認められた TEAE は，術後発熱 37.5% (3/8 例)，処置による高血圧 37.5% (3/8 例)，処置による疼痛 37.5% (3/8 例)，処置後不快感 25.0% (2/8 例)，血圧上昇 25.0% (2/8 例)，及び食欲減退 25.0% (2/8 例) であった.

表 2.7.6.12-9　有害事象の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	Overall N=8
Patients with any TEAEs	8 (39) 100.0%
血液およびリンパ系障害	1 (1) 12.5%
- 好中球減少症	1 (1) 12.5%
心臓障害	1 (1) 12.5%
- 徐脈	1 (1) 12.5%
胃腸障害	3 (3) 37.5%
- 腹水	1 (1) 12.5%
- 下痢	1 (1) 12.5%
- 血便排泄	1 (1) 12.5%
感染症および寄生虫症	1 (1) 12.5%
- 鼻咽頭炎	1 (1) 12.5%
傷害、中毒および処置合併症	7 (17) 87.5%
- 術後発熱	3 (3) 37.5%
- 処置による高血圧	3 (4) 37.5%
- 処置による疼痛	3 (3) 37.5%
- 処置後不快感	2 (2) 25.0%
- 処置後出血	1 (1) 12.5%
- 処置後血腫	1 (1) 12.5%
- 処置による悪心	1 (1) 12.5%
- 処置による嘔吐	1 (1) 12.5%
- 処置による出血	1 (1) 12.5%
臨床検査	3 (7) 37.5%
- 血圧上昇	2 (2) 25.0%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 12.5%
- 血中ブドウ糖増加	1 (1) 12.5%
- フィブリン D ダイマー増加	1 (1) 12.5%
- フィブリン分解産物増加	1 (1) 12.5%
- 酸素飽和度低下	1 (1) 12.5%
代謝および栄養障害	3 (3) 37.5%
- 食欲減退	2 (2) 25.0%
- 高尿酸血症	1 (1) 12.5%
筋骨格系および結合組織障害	3 (3) 37.5%
- 筋骨格痛	1 (1) 12.5%
- 筋肉痛	1 (1) 12.5%
- 関節周囲炎	1 (1) 12.5%
神経系障害	1 (1) 12.5%
- 頭痛	1 (1) 12.5%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2) 12.5%
- 呼吸困難	1 (2) 12.5%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01, Table 14.3.1.2.1j]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった.

(C)　血栓及び出血に関する有害事象

血栓に関する有害事象はみられなかった.

出血に関する有害事象は 4 例 (50.0%) に 4 件発現した. 内訳は, 血便排泄, 処置後出血,

処置後血腫，及び処置による出血が各 1 件であった．処置による出血は生検によるものであり，その他はすべて観血的侵襲術によるものと判断された．

(D)　臨床検査

血小板数については，血小板数の推移の項に記載した．血小板数以外の血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目に，投与前と比較して臨床的に意味のある変動は認められなかった．また，血中エタノールが検出された被験者はなかった．

(E)　バイタルサイン及び心電図

血圧及び脈拍数は治験薬投与前後の推移に大きな変化はなく，異常変動とみなされた検査項目もなかった．

心電図所見は，異常と判断された被験者が治験薬投与後に増えることはなかった．

(F)　門脈血栓及び門脈血流

門脈血栓が発現した被験者はいなかった．

門脈血流方向はすべての被験者で求肝性であり，血流方向が変化した被験者はいなかった．

2.7.6.12.3 結論

S-888711 3 mg を慢性肝疾患による血小板減少患者に 1 日 1 回 7 日間反復投与した時，血小板数の増加が認められ，血小板機能が本剤投与の影響を受けなかったことが確認された．また，安全性及び忍容性に問題は認められなかった．

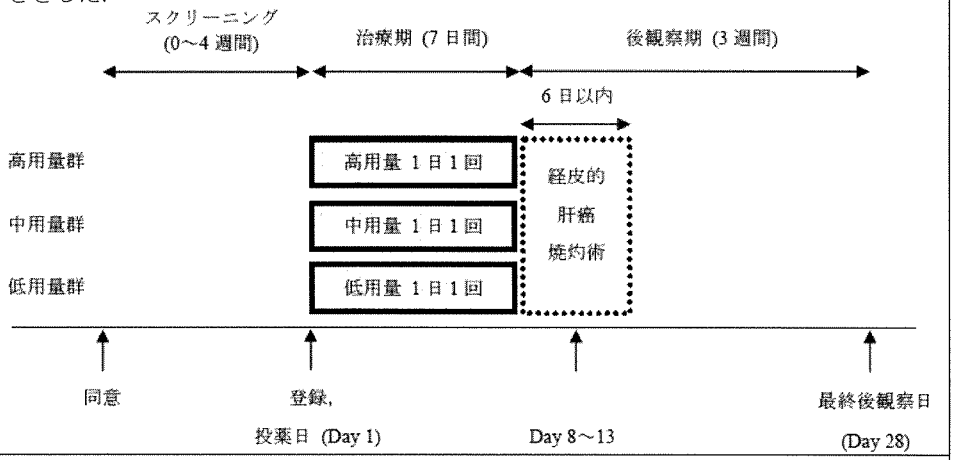
2.7.6.13 国内第 2 相用量探索試験 (M0623)

[添付資料 5.3.5.1-01]

2.7.6.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.13-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.13-2 に示す.

表 2.7.6.13-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0623
目的	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較により，慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に，経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の有効性，安全性及び薬物動態を確認し，本剤の至適用量を探索する. 1. 主目的 S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の各用量の血小板数の推移をもとに，本剤の至適用量を探索する. 2. 副次目的 1) S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の安全性を検討する. 2) S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の薬物動態を確認する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間比較試験 最大 4 週間のスクリーニング期，7 日間の治療期，3 週間の後観察期で構成した. それぞれ割付けられた用量群で，S-888711 を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し，投与開始 8 日目 (Day 8) の観察終了後，投与開始 13 日目 (Day 13) までの間に経皮的肝癌焼灼術を実施し，投与開始 28 日目 (Day 28) まで観察した．開始時用量群は 0.25，0.5，及び 1 mg の 3 用量群とし，開始時用量では十分な有効性が見込めなかった場合や安全性に問題がある場合には用量を見直し，必要に応じて新たな用量群 (0.75，1.5，又は 2 mg) を設定することとした. 
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象疾患 経皮的肝癌焼灼術を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者 2. 選択基準 1) 同意取得時に 20 歳以上の男性又は女性患者 2) B 型又は C 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の合併又は既往がある患者 3) 原発性肝癌に対し，経皮的肝癌焼灼術を予定している患者 4) スクリーニング時の血小板数が，5 万/μL 未満の患者 5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status が Grade 0～1 の患者 6) 投与開始 5 日目から 14 日目までの間，入院が可能な患者 3. 除外基準 1) 原発性肝癌以外の悪性腫瘍を合併している患者 2) 脾臓摘出術を受けた患者

	3)　肝機能障害の程度が，Child-Pugh 分類の C 4)　血栓症の合併又は既往がある患者 5)　門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者
症例数	目標例数：各用量群 12 例 (各群 6 例程度で中間検討を行い，投与量を見直した．最大症例数は計 54 例) 登録例数：35 例 (0.25 mg 群 5 例，0.5 mg 群 6 例，1.0 mg 群 5 例，1.5 mg 群 7 例，2.0 mg 群 12 例) 投与例数：34 例 (0.25 mg 群 5 例，0.5 mg 群 6 例，1.0 mg 群 5 例，1.5 mg 群 6 例，2.0 mg 群 12 例)
使用薬剤	S-888711 0.25 mg 錠
投与方法	それぞれの投与群に以下の用量を 1 日 1 回経口投与した． 0.25 mg 群：S-888711 0.25 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠経口投与 0.5 mg 群：S-888711 0.25 mg 錠を 1 日 1 回 2 錠経口投与 1.0 mg 群：S-888711 0.25 mg 錠を 1 日 1 回 4 錠経口投与 1.5 mg 群：S-888711 0.25 mg 錠を 1 日 1 回 6 錠経口投与 2.0 mg 群：S-888711 0.25 mg 錠を 1 日 1 回 8 錠経口投与
投与期間	7 日間 投与開始 5～7 日目 (Day 5～7) は，当日測定した血小板数を確認後に投与することとし，血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となる場合は治験薬の投与を中止した．
血小板輸血の基準	血小板製剤は，登録以降，治験薬投与開始 8 日目 (Day 8) の観察時までは使用禁止とするが，Day 8 の観察終了後は，以下の基準に従い使用した．なお，使用の要否は Day 8 の観察時以降の血小板数で判断した． 1)　経皮的肝癌焼灼術前，かつ血小板数が 3 万/μL 未満の場合，血小板製剤を使用する． 2)　経皮的肝癌焼灼術前，かつ血小板数が 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満の場合，血小板製剤を使用してもよいこととする． 3)　血小板数が 5 万/μL 以上の場合，血小板製剤を使用禁止とする． 4)　出血に関連する事象が発現した場合は，血小板数の数値にかかわらず，いずれの時点でも血小板製剤を使用してもよいこととする．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 有効性の主要評価項目 投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数が，投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となる患者の割合 有効性の副次評価項目 1)　血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量 (単位) 2)　治験期間中の血小板数 (血小板輸血後の値を除く) が投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となる患者の割合 3)　血小板数 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 3. 安全性の評価 有害事象及び副作用，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固・線溶系検査)，バイタルサイン (血圧及び脈拍)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価した．更に，門脈血栓の有無，門脈血流も確認した．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリー，因果関係は，明らかに関連有り，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定した．
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の主要な解析対象集団は「最大の解析対象集団 (FAS)」とし，主要評価項目の感度分析に「治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)」を用いた． ・ 主要評価項目の解析：投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数が，投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となる患者について，用量群ごとに例数を計数し，解析対象例数に占める割合を算出． ・ 副次評価項目の解析： 1) 血小板輸血した患者の例数，割合，その回数及び用量 (単位) を用量群ごとに要約． 2) 治験期間中の血小板数 (血小板輸血後の値を除く) が，投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合を算出．

	3) 各観測時点での血小板数と投与開始前の血小板からの変化量及び変化率，血小板数の推移図，最大血小板数及び最大値を示した観測時点について要約． 2. 薬物動態 7日間の反復投与を完了した被験者における血漿中薬物濃度データについて，用量群ごと，観測時点ごとに算術平均，標準偏差，変動係数 (CV%)，幾何平均，幾何平均の変動係数 (GeoCV%)，最小値，中央値及び最大値を算出した．また，モデルに依存しない方法により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})，投与間隔時間 (24 時間) あたりの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，及びみかけの全身クリアランス (CL/F) を算出した． 3. 安全性の評価 安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (Ver.14.0) の用語に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．治験薬との因果関係が，関連なしと判断された有害事象以外を，副作用として集計した．血栓に関連する有害事象の集計には，MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries，SMQ) を用いた．「動脈の塞栓および血栓 (SMQ)」，「静脈の塞栓および血栓 (SMQ)」，「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (SMQ)」の階層に属す有害事象を，血栓に関連する有害事象として集計した．出血に関連する有害事象の集計にも，SMQ を用いた．「出血用語 (臨床検査用語を除く) (SMQ)」の階層に属す有害事象を，出血に関連する有害事象として集計した．
実施地域及び施設数	日本 (27 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.13-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング	治療期									後観察 (Day 8～13：経皮的肝癌焼灼術実施可能期間)										中止時
		入院																			
Day	-28～	1 投与前	1 投与後	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	17	21	28		
同意取得	●																				
被験者背景	●																				
ECOG の Performance Status	●																				
肝機能障害の程度 (Child-Pugh)	●																				
脾腫の有無・腹水の程度 [a)]	●																				
胃食道静脈瘤 [b)]	●																				
WHO Bleeding scale	●																				
門脈血栓の有無 [c)]	●												●[d)]								
門脈血流 (流速，方向) [e)]	●												●[d)]								
妊娠検査	●																				
登録		●																			
S-888711 服薬			●	●	●	●	●[f)]	●[f)]	●[f)]												
有害事象			←																→	●	

血圧，脈拍	●	○[g]			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
経皮的肝癌焼灼術										←—		●[h]	—→						
血液学的検査 (血小板数)	●	○[g]			●		●[i]	●[i]	●[i]	●	○[k]		●[d]			○[l]	●	●	●	●
血液学的検査 (血小板数以外)	●	○[g]								●[j]						●			●	●
血液生化学的検査	●	○[g]								●[j]						●			●	●
血小板抗体検査	●																			
血液凝固・線溶系検査	●	○[g]								●[j]						●			●	●
心電図	●	○[g]								●[j]						●			●	●
血漿中薬物濃度測定用検体採取									●[m]	●[n]	●[n]	●[n]		●[n]		●[n]				

●：必ず実施するもの (中止時は除く)　　○：前検査が許容幅にある場合，実施しなくてよいもの.

a) 超音波，CT 又は MRI にて確認.

b) 上部消化管内視鏡検査にて確認．なお，登録前 6 ヵ月以内に実施している場合には，その結果を採用.

c) CT 又は MRI にて確認．ただし，胃食道静脈瘤の治療をした場合は，治療後に確認．なお，登録前 28 日以内に実施している場合には，その結果を採用.

d) 経皮的肝癌焼灼術後 3 日以内に実施.　　e) 超音波ドプラにて計測.　　f) 血小板数を確認した上で投薬.

g) 登録前の検査を投与開始前 7 日以内に実施している場合は，その検査を投与開始前検査として用いることが出来る.

h) Day 8 の観察終了後，Day 13 までの間に実施.　　i) 治験薬の投薬前に採血.

j) 投与中止時検査を実施している場合は，Day 8 の血小板数以外の臨床検査及び心電図の測定は不要.

k) 経皮的肝癌焼灼術実施前 2 日以内に採血．なお，Day 8 の検査を経皮的肝癌焼灼術実施前 2 日以内に実施している場合は，その検査結果を用いることができる.

l) 経皮的肝癌焼灼術後 3 日以内の検査を，Day 14～16 に実施した場合は，その検査を Day 14 のデータとして用いることができる.

m) 7 日目まで投与した場合は，最終投与の直前，投与後 2，4，6，8 時間後に採血.

n) 投与終了又は中止時の最終投与の 24，48，72，120，168 時間後に採血.

2.7.6.13.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

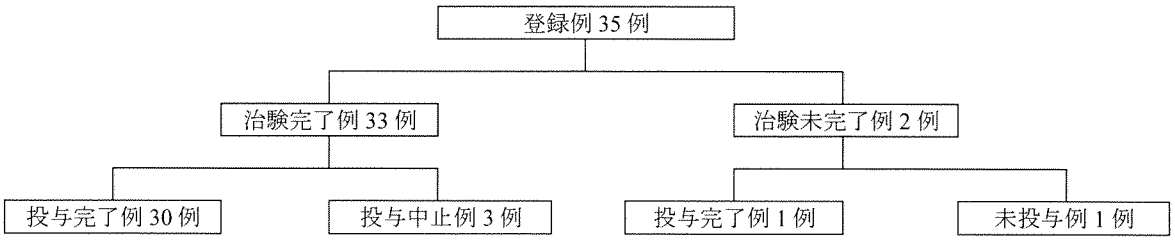
本治験の完了・未完了 (中止) 例の構成を図 2.7.6.13-1 に示す．35 例 (0.25 mg 群 5 例，0.5 mg 群 6 例，1.0 mg 群 5 例，1.5 mg 群 7 例，2.0 mg 群 12 例) が治験に登録された．このうち，1.5 mg 群の 1 例は，登録後に総ビリルビン値が 4.7 mg/dL [除外基準 4) に抵触] を示したため，被験者の安全性を考慮し，未投与で治験中止となった．更に，0.5 mg 群の 1 例は，7 日間の治験薬投与は完了したが後観察期中に発現した重篤な有害事象 (肋間動脈損傷による胸腔内出血) により後観察期中止となった．これらの 2 例を除いた 33 例が治験 (治療期及び後観察期) を完了した.

後観察期まで治験を完了した 33 例のうち，2 mg 群の 3 例が血小板数増加による投与中止基準に合致したことにより投与 5 日間又は 6 日間で投与中止となったため，7 日間投与されたのは 30 例であった．また，未完了例では，後観察期中止となった 0.5 mg 群の 1 例が 7 日間の投与を完了しており，全体で治験薬を 7 日間投与されたのは，31 例であった.

FAS は未投与例を除く 34 例 (0.25 mg 群 5 例，0.5 mg 群 6 例，1 mg 群 5 例，1.5 mg 群 6 例，2 mg 群 12 例) であった．PPS は，FAS から処置違反例 6 例を除外した 28 例 (0.25 mg 群 4 例，0.5 mg 群 5 例，1 mg 群 4 例，1.5 mg 群 6 例，2 mg 群 9 例) であった．薬物動態解析対象例数は，

S-888711 が投与され, 1 点以上の血漿中薬物濃度が測定された 34 例 (0.25 mg 群 5 例, 0.5 mg 群 6 例, 1 mg 群 5 例, 1.5 mg 群 6 例, 2 mg 群 12 例) であった. ただし, 7 日間の投与完了前に中止した 2 mg 群の 3 例は, 薬物濃度の要約統計量及び薬物動態パラメータの算出から除外した. 安全性解析対象集団は, 治験薬を割付けた 35 例から未投与例を除いた 34 例であった.

図 2.7.6.13-1　完了・未完了 (中止・脱落) 例の構成



[出典：添付資料 5.3.5.1-01, 図 10.1-1]

(2)　被験者特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布を表 2.7.6.13-3 に示す. 試験全体で, 性別は男性 61.8%及び女性 38.2%, 年齢 [平均 (最小～最大)] は 68.4 (51～84) 歳, 体重は 59.75 (37.0～81.4) kg, 血小板数は 3.76 (2.0～4.8) 万/μL であった. Child-Pugh は, grade A が 47.1%及び grade B が 52.9%であった.

表 2.7.6.13-3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布

		S-888711 0.25 mg N=5 n (%)	S-888711 0.5 mg N=6 n (%)	S-888711 1 mg N=5 n (%)	S-888711 1.5 mg N=6 n (%)	S-888711 2 mg N=12 n (%)	Overall N=34 n (%)
Sex	Male	2 (40.0)	4 (66.7)	2 (40.0)	3 (50.0)	10 (83.3)	21 (61.8)
	Female	3 (60.0)	2 (33.3)	3 (60.0)	3 (50.0)	2 (16.7)	13 (38.2)
Age (years)	n	5	6	5	6	12	34
	Mean	70.0	70.7	69.8	65.5	67.5	68.4
	SD	12.7	6.8	9.8	9.4	6.8	8.4
	Min	52	61	56	51	57	51
	Median	69.0	72.0	73.0	66.0	67.0	69.0
	Max	84	78	81	76	77	84
Weight (kg)	n	5	6	5	6	12	34
	Mean	54.50	59.25	53.04	58.07	65.83	59.75
	SD	6.68	11.70	14.27	9.02	12.38	11.80
	Min	45.0	43.5	37.0	41.0	38.3	37.0
	Median	54.00	59.50	55.00	60.25	68.00	61.00
	Max	63.8	79.0	70.4	67.3	81.4	81.4
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
	Asian	5 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	34 (100.0)
	Black or African American	0	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
	White	0	0	0	0	0	0
Medical history of chronic hepatitis B	Yes	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	3 (25.0)	6 (17.6)
	No	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (80.0)	5 (83.3)	9 (75.0)	28 (82.4)
Medical history of chronic hepatitis C	Yes	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (80.0)	5 (83.3)	9 (75.0)	28 (82.4)
	No	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	3 (25.0)	6 (17.6)
History of platelet transfusion	Yes	4 (80.0)	5 (83.3)	5 (100.0)	2 (33.3)	6 (50.0)	22 (64.7)
	No	1 (20.0)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	6 (50.0)	12 (35.3)
Child-Pugh grade	A	3 (60.0)	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	16 (47.1)
	B	2 (40.0)	3 (50.0)	2 (40.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	18 (52.9)
	C	0	0	0	0	0	0
Baseline platelet count (*10^4/uL)	< 2	0	0	0	0	0	0
	2 - < 3	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	3 (8.8)
	3 - < 4	5 (100.0)	2 (33.3)	3 (60.0)	0	7 (58.3)	17 (50.0)
	4 - < 5	0	3 (50.0)	1 (20.0)	5 (83.3)	5 (41.7)	14 (41.2)
	n	5	6	5	6	12	34
	Mean	3.36	3.78	3.44	4.08	3.88	3.76
	SD	0.42	0.62	0.70	1.06	0.51	0.68
	Min	3.0	2.8	2.3	2.0	3.3	2.0
	Median	3.20	4.00	3.50	4.45	3.70	3.70
	Max	3.9	4.5	4.2	4.8	4.7	4.8

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，表 11.2-1]

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

FAS を対象に，投与開始 8 日目 (Day 8) のレスポンダー (血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上となる患者) の割合を表 2.7.6.13-4 に示す．FAS での Day 8 のレスポンダーの割合は，1.5 mg 以下の用量群では 0%，2 mg 群では 33.3% (4/12 例) であった．また，肝機能障害の程度別及びベースラインの血小板数別で，レスポンダーの割合に明確な

差は認められなかった.

PPS での Day 8 のレスポンダーの割合は，1.5 mg 以下の用量群では 0%，2 mg 群では 44.4% (4/9 例) であった.

表 2.7.6.13-4　投与開始 8 日目のレスポンダーの割合 (FAS)

	S-888711 0.25 mg N=5	S-888711 0.5 mg N=6	S-888711 1 mg N=5	S-888711 1.5 mg N=6	S-888711 2 mg N=12
Proportion of responders	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	33.3% (4/12)
By Child-Pugh grade					
- A	0.0% (0/3)	0.0% (0/3)	0.0% (0/3)	0.0% (0/2)	20.0% (1/5)
- B	0.0% (0/2)	0.0% (0/3)	0.0% (0/2)	0.0% (0/4)	42.9% (3/7)
By Baseline platelet count (*10^4/uL)					
- < 2	0	0	0	0	0
- 2 - < 3	0	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	0
- 3 - < 4	0.0% (0/5)	0.0% (0/2)	0.0% (0/3)	0	28.6% (2/7)
- 4 - < 5	0	0.0% (0/3)	0.0% (0/1)	0.0% (0/5)	40.0% (2/5)

The responder is defined as the patient whose platelet count at Day 8 achieved ≥50,000/uL and increased ≥20,000/uL from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，表 11.4-1]

(B)　副次評価項目

FAS を対象に，治験期間を通して血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量を表 2.7.6.13-5 に，血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合の血小板数 (中央値) の推移図を図 2.7.6.13-2 に示す.

血小板輸血した患者の割合は，0.25 mg 群 80.0% (4/5 例)，0.5 mg 群 50.0% (3/6 例)，1 mg 群 60.0% (3/5 例)，1.5 mg 群 33.3% (2/6 例)，2 mg 群 16.7% (2/12 例) であり，用量増加に伴い血小板輸血した患者の割合は低くなる傾向が認められた．輸血実施の理由として最も多かったのは，術前の血小板数低値 (3 万/μL 未満又は 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満) であり，血小板輸血した全例で輸血実施の理由として挙げられていた.

治験期間中のいずれかの時点で，少なくとも 1 回はレスポンダーの基準に合致した患者の割合 (FAS) は，血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合で，1 mg 以下の用量群では 0%，1.5 mg 群 50.0% (3/6 例)，2 mg 群 75.0% (9/12 例) であり，1.5 mg 以上の用量群で用量増加に伴いレスポンダーの割合が高くなった.

血小板数の最大値 (平均) は，血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合，1.5 mg 群で 5.83 万/μL，2 mg 群で 7.35 万/μL，最大値を示した観測時点 (平均) は，1.5 mg 群で 10.0 日目，2 mg 群で 12.1 日目であった．特に 2 mg 群では，Day 5 から明確な増加がみられ始め Day 14 で最大となった．また，2 mg 群の血小板数の中央値が 5 万/μL 以上であった観測時点は，Day 8，9，11，14，17 及び 21 であった.

血小板数増加による治験薬投与中止基準 (血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上) を満たした患者は，2 mg 群に 3 例みられ，このうち 2 例が 5 日間投与，1 例が 6 日間投与であった．このうち 5 日間投与の 2 例は，Day 8 でもレスポンダーの基準に合致した．投与を中止した 3 例の血小板数の最大値は，当該投与群で 7 日間投与された患者の血小

板数の最大値を超えるものではなかった.

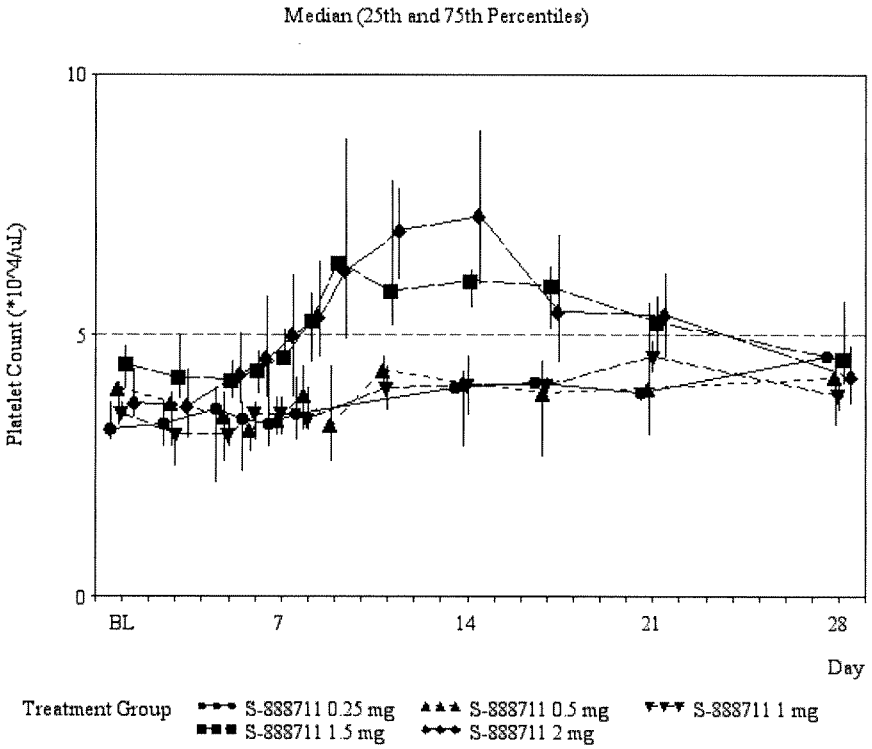
表 2.7.6.13-5　血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量 (FAS)

	S-888711 0.25 mg N=5 n (%)	S-888711 0.5 mg N=6 n (%)	S-888711 1 mg N=5 n (%)	S-888711 1.5 mg N=6 n (%)	S-888711 2 mg N=12 n (%)
Patients with platelet transfusion	4 (80.0)	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
Reason for use					
- Before RFA and platelet count < 30,000/uL	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (16.7)	0
- Before RFA and platelet count ≥ 30,000/uL, < 50,000/uL	3 (60.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	1 (16.7)	2 (16.7)
- Adverse events related to bleeding	0	1 (16.7)	0	0	0
- Other	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0
Frequency of platelet transfusion					
- 1	2 (40.0)	2 (33.3)	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
- 2	2 (40.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	0	0
- 3	0	0	0	0	0
Total dose (unit)					
- n	4	3	3	2	2
- Mean	20.0	18.3	20.0	17.5	15.0
- SD	8.2	7.6	10.0	3.5	7.1
- Min	10	10	10	15	10
- Median	20.0	20.0	20.0	17.5	15.0
- Max	30	25	30	20	20

RFA: radiofrequency ablation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，表 11.4-2]

図 2.7.6.13-2　各群の血小板数の推移 [中央値 (四分位範囲)](FAS，血小板輸血後の値を除く)



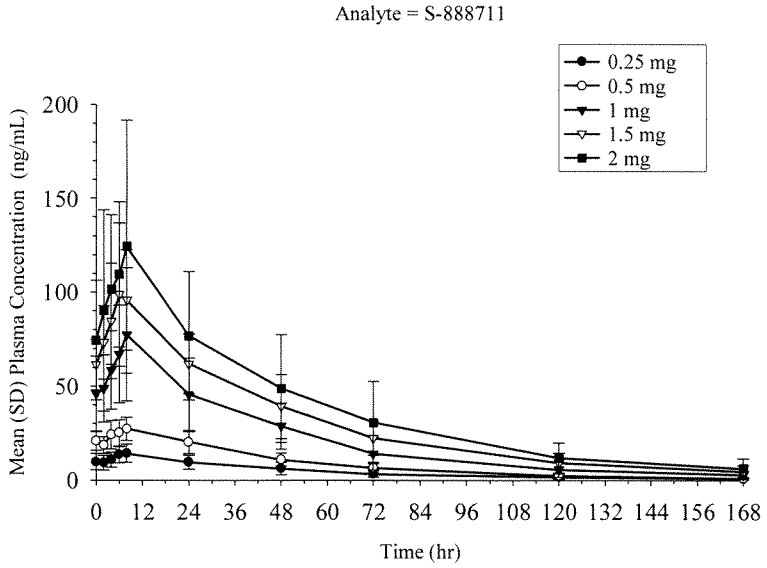
[出典：添付資料 5.3.5.1-01，図 11.4-2]

(4)　薬物動態

S-888711 の 0.25，0.5，1，1.5，2 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の最終投与後の平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.13-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-6 に示す．

S-888711 の 0.25～2 mg の用量範囲で，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値 (%変動係数) は，それぞれ 14.3～115 ng/mL (20.6%～53.2%)，266.6～2146 ng·hr/mL (23.6%～52.1%) の範囲であった．S-888711 の各用量に対する C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の傾き (95%信頼区間) は，それぞれ 1.04 (0.854～1.23), 1.03 (0.849～1.20) であり，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大することが確認された．一方，$t_{1/2,z}$ 及び CL/F は，0.25～2 mg の用量範囲で用量に依存せず，ほぼ一定であった．

図 2.7.6.13-3　S-888711 の 7 日間反復投与後の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



2 mg 群の投与中止例のデータは除く．

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，図 11.4-3]

表 2.7.6.13-6　S-888711 の 7 日間反復投与後の薬物動態パラメータ

投与群	0.25 mg	0.5 mg	1 mg	1.5 mg	2 mg
例数	5	6	5	6	9
C_{max} (ng/mL)	14.3 (32.6)	27.2 (20.6)	72.6 (39.5)	99.6 (40.7)	115 (53.2)
T_{max} [a)] (hr)	8.0 (6.0, 8.0)	8.0 (4.0, 8.0)	8.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)	6.0 (6.0, 8.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	266.6 (33.7)	548.0 (23.6)	1352 (36.6)	1843 (30.2)	2146 (52.1)
λ_z (1/hr)	0.0158 (22.1)	0.0217 (11.8)	0.0193 (25.9)	0.0180 (22.8)	0.0175 (23.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	43.9 (22.1)	31.9 (11.8)	36.0 (25.9)	38.5 (22.8)	39.5 (23.5)
CL/F (L/hr)	0.938 (33.7)	0.912 (23.6)	0.740 (36.6)	0.814 (30.2)	0.932 (52.1)

幾何平均値 (%変動係数)．a) 中央値 (最小値，最大値)．

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，表 11.4-8]

(5)　安全性

(A)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.13-7 に，副作用発現率を表 2.7.6.13-8 に示す．

安全性解析対象集団 34 例中 33 例 (97.1%) に 266 件の有害事象が発現した．各投与群での