目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1 海外第 I 相：健康成人男性における絶対的バイオアベイラビリティ試験（AC-065-110） 7
2.7.6.2 国内第 I 相：健康成人男性及び健康高齢男性における単回・反復投与試験（NS304/P1/01） 18
2.7.6.3 海外第 I 相：健康成人男性における単回・反復投与及びワルファリンとの併用試験（QGUY/2006/NS-304/-01） 53
2.7.6.4 海外第 I 相：健康成人男性における用量漸増反復投与試験（AC-065-101） 93
2.7.6.5 海外第 I 相：健康成人男性における ^{14}C-セレキシパグ単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（186933） 121
2.7.6.6 海外第 I 相：健康成人男性における早期探索的臨床試験（PS003） 128
2.7.6.7 海外第 I 相：肝障害患者における単回投与試験（AC-065-104） 134
2.7.6.8 海外第 I 相：腎障害患者における単回投与試験（AC-065-105） 145
2.7.6.9 海外第 I 相：健康成人男性におけるロピナビル・リトナビル配合錠との併用試験（AC-065-109） 155
2.7.6.10 海外第 I 相：健康成人男性における光安全性試験（AC-065-102） 167
2.7.6.11 海外第 I 相：健康成人における QT/QTc 評価試験（AC-065-106） 184
2.7.6.12 海外第 II 相：PAH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（NS-304/-02） 213
2.7.6.13 海外第 III 相：PAH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（AC-065A302）－オープンラベル継続投与試験（AC-065A303）を含む－ 246
2.7.6.14 国内第 II 相：PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（AC-065A201） 326
2.7.6.15 国内第 II 相：CTEPH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（AC-065B201） 408
2.7.6.16 国内第 II 相：CTEPH 患者を対象としたオープンラベル試験（AC-065B202） 434
2.7.6.17 付録 462

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類及び相（資料取扱い）	試験番号（実施国）	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数	被験者	投与期間	進行状況報告書の種類
PK 第 I 相 （評価資料）	AC-065-110 （フランス）	5.3.1.1-1 （2.7.6.1）	絶対的バイオアベイラビリティ 静脈内投与時及び経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性	ランダム化 オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー	注射剤 セレキシパグ 200 μg 単回静脈内投与（投与時間：80 分間、絶食） 錠剤 NS-304 400 μg 単回経口投与（絶食）	16 例	外国人健康成人男性	単回	完了 完全な報告書
PK 第 I 相 （評価資料）	NS304/P1/01 （日本）	5.3.3.1-1 （2.7.6.2）	単回及び反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 年齢の影響 食事の影響	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検	錠剤 単回経口投与 健康成人男性 1) NS-304 200 μg 又はプラセボ（絶食） 2) NS-304 400 μg 又はプラセボ［絶食及び食後（標準食）］ 3) NS-304 600 μg 又はプラセボ（絶食） 健康高齢男性 4) NS-304 200 μg 又はプラセボ（絶食） 反復経口投与（1 日 2 回、食後） 健康成人男性 5) NS-304 1 回 200 μg 又はプラセボ 6) NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボ 7) NS-304 1 回 400/600 μg 又はプラセボ 健康高齢男性 8) NS-304 1 回 400 μg 又はプラセボ	64 例 1)～8)の各 Step：NS-304 群 6 例 プラセボ群 2 例	日本人健康成人男性、高齢男性	1)～4)：単回 5), 6), 8)：10 日間 7)：12 日間	完了 完全な報告書

試験の種類及び相（資料取扱い）	試験番号（実施国）	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数	被験者	投与期間	進行状況報告書の種類
PK 第 I 相 （評価資料）	QGUY/2006/ NS-304/-01 （イギリス）	5.3.3.1-2 （2.7.6.3）	A: 単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 B：食事の影響 C: 反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 D: ワルファリンとの薬物相互作用	A：ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 B：ランダム化 オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー C：ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 D：ランダム化 二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー	錠剤 A：NS-304 100、200、400、600、800 µg 又はプラセボ、単回経口投与（絶食） B：NS-304 400 µg、単回経口投与［絶食及び食後（高脂肪食）］ C：NS-304 1 回 200、400、400/600 µg 又はプラセボ、反復経口投与（1 日 2 回、食後） D：NS-304 1 回 400 µg 又はプラセボ、反復経口投与（1 日 2 回、食後） ワルファリン 20 mg、単回投与	A：40 例 NS-304 群 30 例 プラセボ群 10 例 B：12 例 C：25 例 NS-304 群 19 例 プラセボ群 6 例 D：19 例	外国人健康成人男性	A, B：単回 C：8 日間 D：12 日間	完了 完全な報告書
PK/PD 第 I 相 （評価資料）	AC-065-101 （ドイツ）	5.3.3.1-3 （2.7.6.4）	反復投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間 用量漸増	錠剤 NS-304 1 回 400→600→800→1000→1200→1400→1600→1800 µg 又はプラセボ、反復経口投与（1 日 2 回、食後）	16 例 NS-304 群 12 例 プラセボ群 4 例	外国人健康成人男性	24 日間	完了 完全な報告書
PK 第 I 相 （評価資料）	186933 （イギリス）	5.3.3.1-4 （2.7.6.5）	^{14}C-セレキシパグ単回投与時の吸収、代謝及び排泄	オープンラベル	経口液剤 ^{14}C-セレキシパグ 400 µg、単回経口投与（食後の約 2 時間後に投与、投与後 4 時間まで絶食）	6 例	外国人健康成人男性	単回	完了 完全な報告書
PK 第 I 相 （参考資料）	PS003 （イギリス）	5.3.3.1-5 （2.7.6.6）	単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性	オープンラベル	経口液剤 セレキシパグ 100 µg、単回経口投与（絶食）	5 例	外国人健康成人男性	単回	完了 完全な報告書
PK 第 I 相 （評価資料）	AC-065-104 （チェコ共和国）	5.3.3.3-1 （2.7.6.7）	肝障害の影響	オープンラベル	錠剤 軽度及び中等度肝障害患者、健康成人 NS-304 400 µg、単回経口投与（食後） 高度肝障害患者 NS-304 200 µg、単回経口投与（食後）	26 例 軽度及び中等度肝障害患者、健康成人：各 8 例 高度肝障害患者：2 例	外国人肝障害患者、健康成人	単回	完了 完全な報告書

試験の種類及び相（資料取扱い）	試験番号（実施国）	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数	被験者	投与期間	進行状況報告書の種類
PK 第 I 相 （評価資料）	AC-065-105 （ドイツ）	5.3.3.3-2 （2.7.6.8）	腎障害の影響	オープンラベル 並行群間	錠剤 NS-304 400 μg、単回経口投与（食後）	16 例 高度腎障害患者、健康成人：各 8 例	外国人腎障害患者、健康成人	単回	完了 完全な報告書
PK 第 I 相 （評価資料）	AC-065-109 （ドイツ）	5.3.3.4-1 （2.7.6.9）	ロピナビル・リトナビル配合錠との薬物相互作用	ランダム化 オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバー	錠剤 A：NS-304 400 μg、単回経口投与（絶食） B：ロピナビル・リトナビル配合錠 1 回 400 mg/100 mg、反復経口投与（1 日 2 回） NS-304 400 μg、単回経口投与（絶食）	20 例	外国人健康成人男性	A：単回 B：12 日間	完了 完全な報告書
PK/PD 第 I 相 （評価資料）	AC-065-102 （ドイツ）	5.3.4.1-1 （2.7.6.10）	光安全性	ランダム化 プラセボ対照 陽性対照 二重盲検 （NS-304） 評価者盲検（全治験薬） 並行群間	錠剤 A（NS-304 1 回 800 μg まで漸増）： NS-304 1 回 400→600→800 μg 及びプラセボ、反復経口投与（1 日 2 回、食後） B（NS-304 1 回 1200 μg まで漸増）： NS-304 1 回 400→600→800→1000→1200 μg、反復経口投与（1 日 2 回、食後） C（プラセボ）： プラセボ、反復経口投与（1 日 2 回、食後） D（シプロフロキサシン）： シプロフロキサシン 1 回 500 mg 及びプラセボ、反復経口投与（1 日 2 回、食後）	52 例 A：12 例 B：16 例 C：12 例 D：12 例	外国人健康成人男性	17 日間	完了 完全な報告書

試験の種類 及び相 （資料取扱い）	試験番号 （実施国）	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数	被験者	投与期間	進行状況 報告書の 種類
PK/PD 第 I 相 （評価資料）	AC-065-106 （米国）	5.3.4.1-2 （2.7.6.11）	QT/QTc 評価 性別の影響	ランダム化 プラセボ対照 陽性対照 二重盲検 並行群間（NS-304 vs モキシフロキサシン/プラセボ） 2 群 2 期クロスオーバー（モキシフロキサシン vs プラセボ） 用量漸増	錠剤（NS-304）、カプセル剤（モキシフロキサシン） A（NS-304）： Day 1：プラセボ（NS-304）、単回経口投与（食後） Day 2, 24：プラセボ（モキシフロキサシン）、単回経口投与（食後） Day 3～23：NS-304 1 回 400→600→800→1000→1200→1400→1600 μg、反復経口投与（1 日 2 回、食後） B（モキシフロキサシン/プラセボ）： Day 1：プラセボ（NS-304）、単回経口投与（食後） Day 2, 24：モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボ（モキシフロキサシン）、単回経口投与（食後） Day 3～23：プラセボ（NS-304）、反復経口投与（1 日 2 回、食後）	159 例 A：91 例 B：68 例	外国人健康成人	24 日間	完了 完全な報告書
有効性/安全性 第 II 相 （評価資料）	NS-304/-02 （オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド）	5.3.5.1-1 （2.7.6.12）	PAH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態	Acute hemodynamic study： オープンラベル 二重盲検試験： ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	錠剤 Acute hemodynamic study： NS-304 200、400 μg、単回経口投与 二重盲検試験： NS-304 又はプラセボを 1 回 200 μg から最大 800 μg まで 200 μg の用量幅で漸増後（Day 35 まで）、各患者の維持用量を反復経口投与（1 日 2 回、食後）	Acute hemodynamic study：43 例 二重盲検試験：43 例 NS-304 群 33 例 プラセボ群 10 例	外国人 PAH 患者	Acute hemodynamic study：単回 二重盲検試験： 21 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 及び相 （資料取扱い）	試験番号 （実施国）	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数	被験者	投与期間	進行状況 報告書の 種類
有効性/安全性 第 III 相 （評価資料）	AC-065A302 （アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米の 39 ヵ国）	5.3.5.1-2 （2.7.6.13）	PAH 患者に対する有効性、安全性、薬物動態及び薬力学	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	錠剤 NS-304 又はプラセボを 1 回 200 μg から最大 1600 μg まで 200 μg の用量幅で漸増後（Week 12 まで）、各患者の維持用量を反復経口投与（1 日 2 回、食後）	1156 例 NS-304 群 574 例 プラセボ群 582 例	外国人 PAH 患者	イベント発現又は試験終了通知後の試験終了（中止）時来院日まで	完了 完全な報告書 （AC-065A303 試験のカットオフまでの成績を含む）
有効性/安全性 第 II 相 （評価資料）	AC-065A201 （日本）	5.3.5.2-1 （2.7.6.14）	PAH 患者における有効性、安全性及び薬物動態	オープンラベル	錠剤 NS-304 を 1 回 200 μg から最大 1600 μg まで 200 μg の用量幅で漸増後（Week 12 まで）、各患者の維持用量を反復経口投与（1 日 2 回、食後）	37 例	日本人 PAH 患者	承認取得時又は開発中止時まで	継続中 カットオフまでの中間報告書
有効性/安全性 第 II 相 （参考資料）	AC-065B201 （日本）	5.3.5.4-1 （2.7.6.15）	CTEPH 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	[redacted]	[redacted]	日本人 CTEPH 患者	[redacted]	完了 完全な報告書
安全性 第 II 相 （参考資料）	AC-065B202 （日本）	5.3.5.4-2 （2.7.6.16）	CTEPH 患者に対する長期的な安全性（AC-065B201 の継続投与試験）	オープンラベル	[redacted]	[redacted]	日本人 CTEPH 患者	[redacted]	完了 完全な報告書

2.7.6.1 海外第I相:健康成人男性における絶対的バイオアベイラビリティ試験(AC-065-110)

資料番号：5.3.1.1-1（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1 試験方法

試験の標題：Single-center, open-label, Phase 1 study consisting of a single-dose pilot phase and a randomized, two-way crossover, single-dose main phase to investigate the absolute bioavailability of a single oral dose of selexipag in healthy male subjects.
試験番号：AC-065-110
試験責任医師：[redacted]（[redacted]）
試験実施施設（実施国）：[redacted]（フランス）
試験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 健康成人男性を対象にセレキシパグ（注射剤）を単回静脈内投与し、NS-304（錠剤）を単回経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、忍容性及び安全性を検討する。
試験デザイン： pilot phase（セレキシパグ 50 μg を 20 分間かけて単回静脈内投与：3 例）の薬物動態、忍容性及び安全性の結果から、main phase のセレキシパグの投与量（200 μg）を決定した。以下、本文も含め、main phase についてのみ記載する。 プロスペクティブ、単施設、ランダム化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー 試験デザインを図 2.7.6.1.1-1 に示す。 Day -28～Day -3 にスクリーニング検査を実施した。第 1 期及び第 2 期で、治験薬投与前日に入院し、8 時間以上絶食後の Day 1 朝にセレキシパグ 200 μg を 80 分間かけて単回静脈内投与（Treatment A）又は NS-304 400 μg を単回経口投与（Treatment B）した（Treatment A/B 群及び B/A 群は 1:1 でランダム化）。Day 1～Day 3 を観察期間とし、Day 4 の試験終了時（EOS）に終了時検査を実施し、治験薬最終投与 30～32 日後に安全性の追跡調査（safety follow-up）を実施した。第 1 期と第 2 期の間に wash-out 期間を 7～10 日間設けた。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 16 例 投与例数 16 例 All-treated set 16 例（Treatment A/B 群、B/A 群：各 8 例） Per-protocol set 15 例（Treatment A/B 群：8 例、B/A 群：7 例） 被験者数の設定根拠： 統計学的仮説を設定していないため、経験、並びに欧州の生物学的同等性試験のガイドラインを参考に設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 【選択基準】 ・ 健康成人男性 ・ 年齢：18～45 歳 ・ 体重：50 kg 以上 ・ BMI：18～28 kg/m^2 ・ 収縮期血圧：110～145 mmHg、拡張期血圧：60～90 mmHg、脈拍数：45～90 bpm

治験薬：

治験薬	剤形	含量	ロット
セレキシパグ注射剤	注射剤	1 バイアル中にセレキシパグを 200 μg 含有（生理食塩液 8 mL で用時溶解）	13G01
NS-304 200 μg 錠	錠剤	1 錠中にセレキシパグを 200 μg 含有	1302943

用法・用量：
第1期及び第2期の8時間以上絶食後のDay 1朝に、セレキシパグ200 μg（8 mL）を80分間かけて単回静脈内投与又はNS-304 400 μg（200 μg錠2錠）を単回経口投与した。

治療期間：1 日×2 期（wash-out 期間は 7～10 日間）

前治療及び併用療法：スクリーニング前 2 週間から試験終了後まで、有害事象に対する治療を除き、OTC 薬を含む全ての薬剤の使用を禁止した。

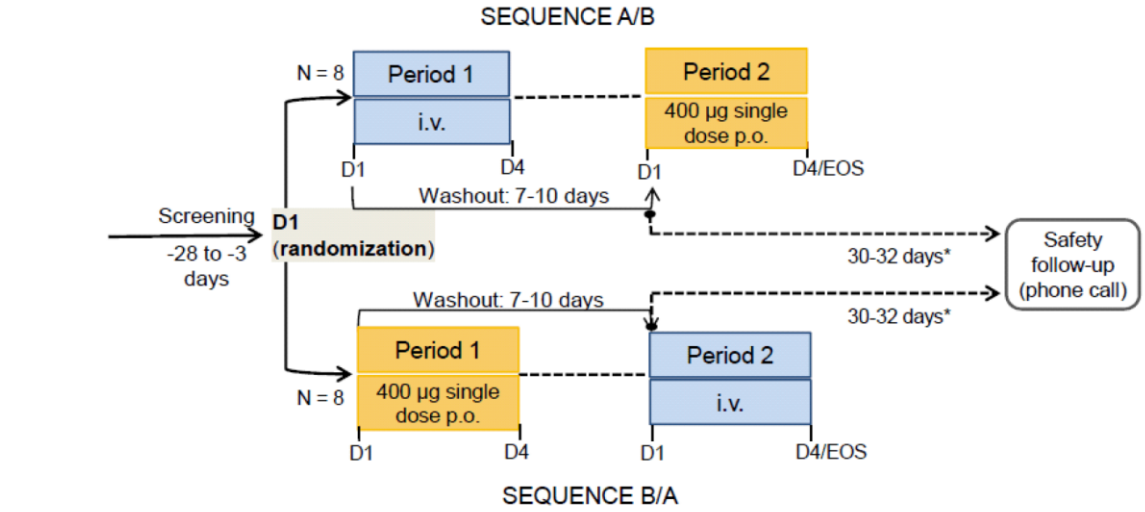
評価項目：
(1) 薬物動態
セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、t_{max}、$t_{1/2}$、セレキシパグの全身クリアランス（CL：静脈内投与のみ）、定常状態の分布容積（V_{ss}：静脈内投与のみ）、絶対的バイオアベイラビリティ（F）
(2) 安全性
有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、標準12誘導心電図

統計手法：
(1) 薬物動態
薬物動態の解析は Per-protocol set を用いて行った。
セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、t_{max}、C_{max}、CL、V_{ss}）をノンコンパートメント解析により算出し、記述統計量で要約した。
セレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティ（F）は、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値を用いて以下の式で分散分析により算出した。幾何平均値は用量補正した $AUC_{0-\infty}$の対数変換値を、投与法、投与順序及び投与期を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて算出した。

$$F = \frac{[AUC]_{po} * dose_{IV}}{[AUC]_{IV} * dose_{po}}$$

$[AUC]_{po} = AUC_{0-\infty}$ from Treatment B; $[AUC]_{IV} = AUC_{0-\infty}$ from Treatment A.

(2) 安全性
安全性は All-treated set を用いて記述的に要約した。



D: day; EOS: end of study visit; i.v.: intravenous; p.o.: per os; *after last study drug administration in Period 2

図 2.7.6.1.1-1 試験デザイン

［5.3.1.1-1 p.29 Figure 9-2 を引用］

2.7.6.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-1 に示す。

本試験に組み入れられた 16 例は、Treatment A/B 群（Treatment A 先行群：8 例）又は Treatment B/A 群（Treatment B 先行群：8 例）に 1:1 でランダムに割り付けられた。このうち、B/A 群の 1 例が同意撤回により、第 2 期（Treatment A）の開始前に中止した。All-treated set は投与した全例 16 例（A/B、B/A 群：各 8 例）で、Per-protocol set は B/A 群の中止した 1 例を除く 15 例（A/B 群：8 例、B/A 群：7 例）であった。

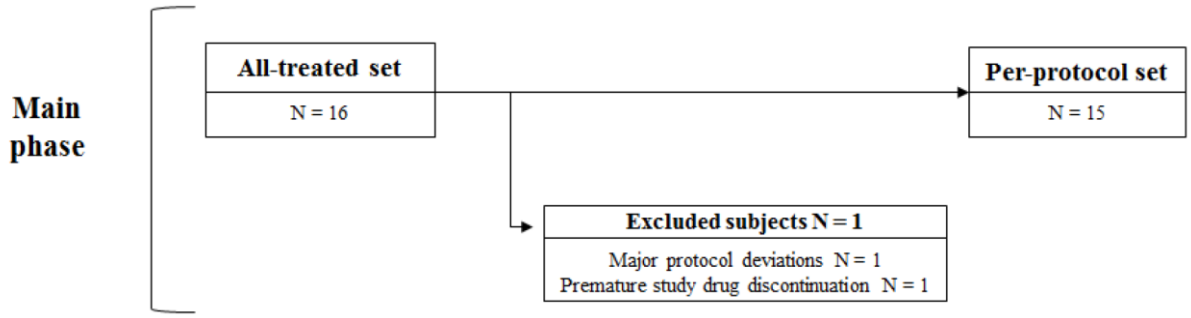


図 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳

［5.3.1.1-1 p.64 Figure 10-1 を引用］

2.7.6.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.3-1 に示す。

表 2.7.6.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性－All-treated set－

		Treatment A/B 群 (N=8)	Treatment B/A 群 (N=8)	全体 (N=16)
年齢（歳）	Mean (SD)	34.4 (7.56)	33.0 (5.98)	33.7 (6.62)
	Min, Max	25, 43	23, 40	23, 43
BMI（kg/m^2）	Mean (SD)	24.07 (1.018)	23.92 (1.981)	23.99 (1.523)
	Min, Max	22.2, 25.0	19.4, 26.2	19.4, 26.2
人種	White	8 (100%)	7 (87.5%)	15 (93.8%)
	Black or African American	0 (0%)	1 (12.5%)	1 (6.3%)

Treatment A：セレキシパグ 200 μg 単回静脈内投与（投与時間：80 分間）
Treatment B：NS-304 400μg 単回経口投与

［5.3.1.1-1 p.67 Table 10.5-1 を引用］

2.7.6.1.4 薬物動態

2.7.6.1.4.1 静脈内投与（Treatment A）

セレキシパグ 200 μg を絶食時に 80 分間かけて単回静脈内投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.4.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4.1-1 に示す。

セレキシパグの血漿中濃度は投与後速やかに上昇したが、投与中の後半は上昇が緩やかであった。MRE-269 は投与後 5 分から 48 時間まで血漿中に検出された。

セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} の幾何平均値（95%信頼区間）は 7.06（6.02～8.29）ng/mL 及び 2.86（2.32～3.52）ng/mL、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値（95%信頼区間）は 11.16（9.30～13.38）ng・hr/mL 及び 14.91（11.42～19.47）ng･hr/mL であり、t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 1.32（0.83～1.33）時間及び 2.00（1.67～4.00）時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値（95%信頼区間）は 0.84（0.78～0.91）時間及び 9.29（7.89～10.93）時間であった。また、セレキシパグの CL 及び V_{ss} の幾何平均値（95%信頼区間）は、17.93（14.95～21.50）L/hr 及び 11.73（10.55～13.04）L であった。

セレキシパグの被験者間変動は小さく、全てのパラメータで 34%未満であった（C_{max}：29.59%、$AUC_{0-\infty}$：33.70%、AUC_{0-t}：33.78%、t_{max}：17.08%、$t_{1/2}$：14.03%）。また、MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、セレキシパグと比べて 1.34 倍高かった。

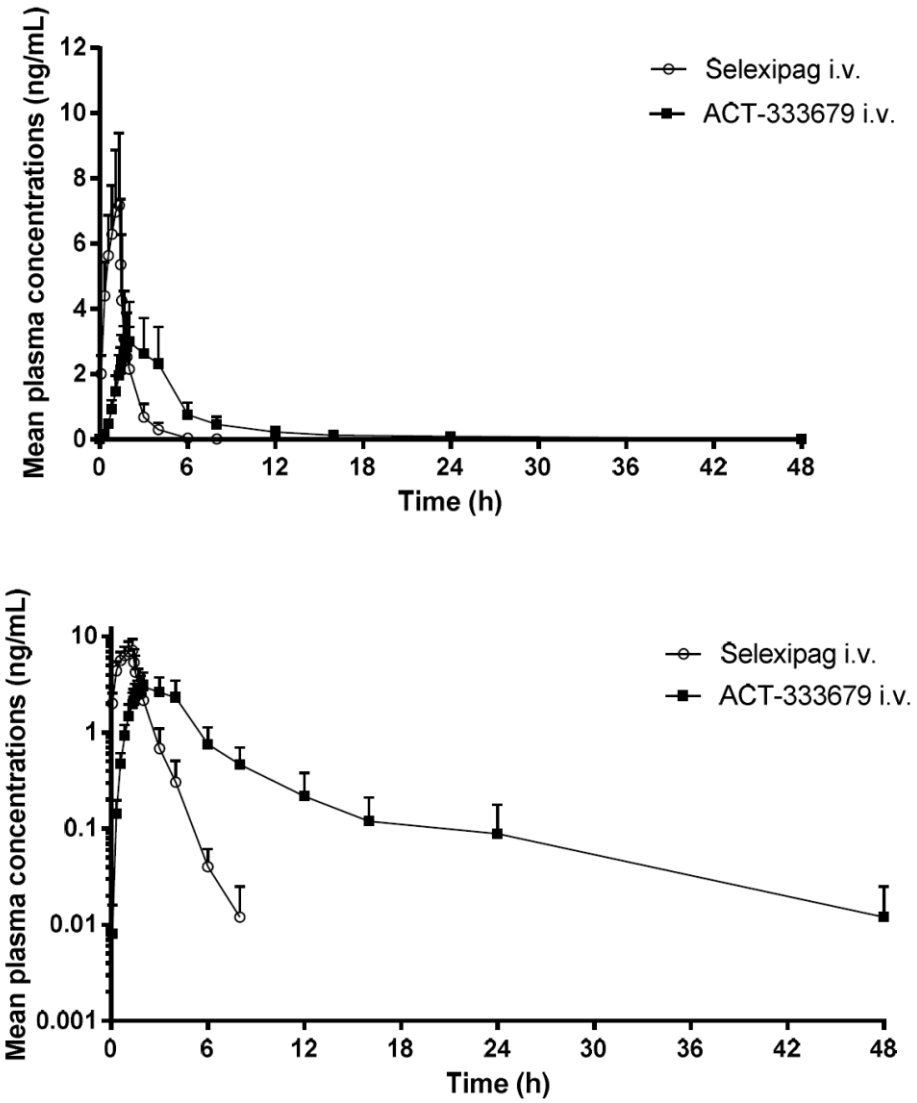


図 2.7.6.1.4.1-1 セレキシパグ 200 μgを絶食時に 80 分間かけて単回静脈内投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移－Per-protocol set－

上図：線形目盛、下図：片対数目盛、○：セレキシパグ、■：MRE-269（ACT-333679）
平均値+標準偏差（N=15）

［5.3.1.1-1 p.74 Figure 11-3 を引用］

表 2.7.6.1.4.1-1 セレキシパグ 200 μgを単回静脈内投与後及び
NS-304 400 μgを単回経口投与後の薬物動態パラメータ－Per-protocol set－

パラメータ		Treatment A（N=15）		Treatment B（N=15）	
		セレキシパグ	MRE-269	セレキシパグ	MRE-269
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	7.064	2.860	5.836	6.938
	95%CI	6.017～8.293	2.323～3.521	4.498～7.572	5.563～8.652
$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	幾何平均値	11.157	14.912	11.038	37.972
	95%CI	9.304～13.380	11.420～19.472	8.194～14.870	30.175～47.783
AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	幾何平均値	11.131	14.562	11.011	37.541
	95%CI	9.278～13.353	11.137～19.040	8.170～14.840	29.780～47.324
t_{max} (hr)	中央値	1.320	2.000	1.000	2.500
	Min～Max	0.83～1.33	1.67～4.00	0.75～1.50	1.75～3.00
$t_{1/2}$ (hr)	幾何平均値	0.843	9.287	0.895	10.963
	95%CI	0.780～0.911	7.893～10.927	0.740～1.083	9.623～12.489
CL (mL/hr)	幾何平均値	17926.316	－	－	－
	95%CI	14948.170～21497.804			
V_{ss} (mL)	幾何平均値	11730.808	－	－	－
	95%CI	10551.994～13041.313			

Treatment A：セレキシパグ 200 μg 単回静脈内投与（投与時間：80 分間）
Treatment B：NS-304 400μg 単回経口投与

［5.3.1.1-1 p.76 Table 11.3-1 を引用］

2.7.6.1.4.2 経口投与（Treatment B）

NS-304 400 μg を絶食時に単回経口投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.4.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4.1-1 に示す。

静脈内投与後（Treatment A）と同様に、MRE-269 は投与後 48 時間まで血漿中に検出された。

セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} の幾何平均値（95%信頼区間）は 5.84（4.50～7.57）ng/mL 及び 6.94（5.56～8.65）ng/mL、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値（95%信頼区間）は 11.04（8.19～14.87）ng･ hr/mL 及び 37.97（30.18～47.78）ng･hr/mL であり、t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 1.00（0.75～1.50）時間及び 2.50（1.75～3.00）時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値（95%信頼区間）は 0.90（0.74～1.08）時間及び 10.96（9.62～12.49）時間であった。

経口投与でのセレキシパグの被験者間変動は、静脈内投与の被験者間変動（34%未満）と比べて大きく、全てのパラメータで 59%未満であった（C_{max}：49.75%、$AUC_{0-\infty}$：57.95%、AUC_{0-t}：58.05%、t_{max}：25.89%、$t_{1/2}$：35.36%）。また、MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、セレキシパグと比べて 3.44 倍高かった。

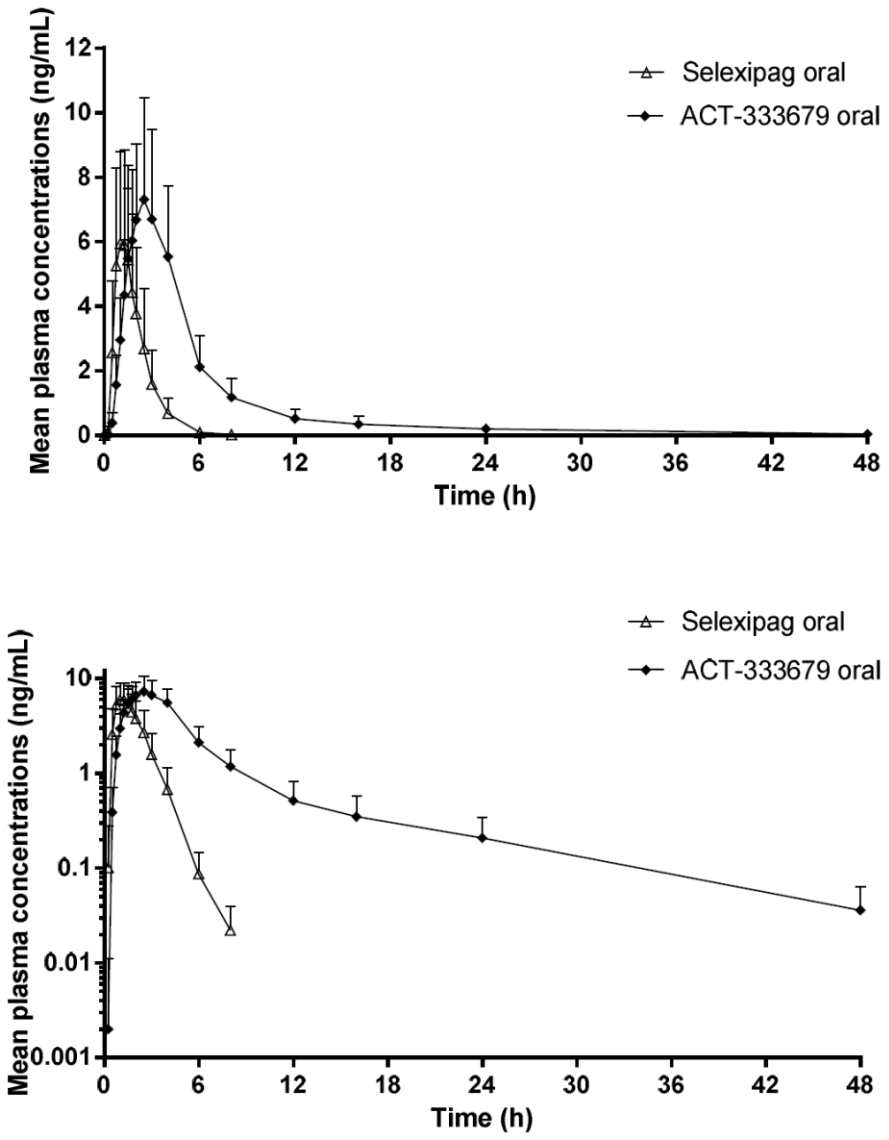


図 2.7.6.1.4.2-1 NS-304 400 μgを絶食時に単回経口投与後の
セレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移－Per-protocol set－

上図：線形目盛、下図：片対数目盛、△：セレキシパグ、◆：MRE-269（ACT-333679）
平均値+標準偏差（N=15）

［5.3.1.1-1 p.75 Figure 11-4 を引用］

2.7.6.1.4.3 絶対的バイオアベイラビリティ

セレキシパグ 200 μg を絶食時に 80 分間かけて単回静脈内投与後（Treatment A）及び NS-304 400 μg を絶食時に単回経口投与後（Treatment B）のセレキシパグの血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.4.3-1 に示す。

静脈内投与に対する経口投与の $AUC_{0-\infty}$に基づくセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）は、49.4%（42.6%～57.2%）であった。

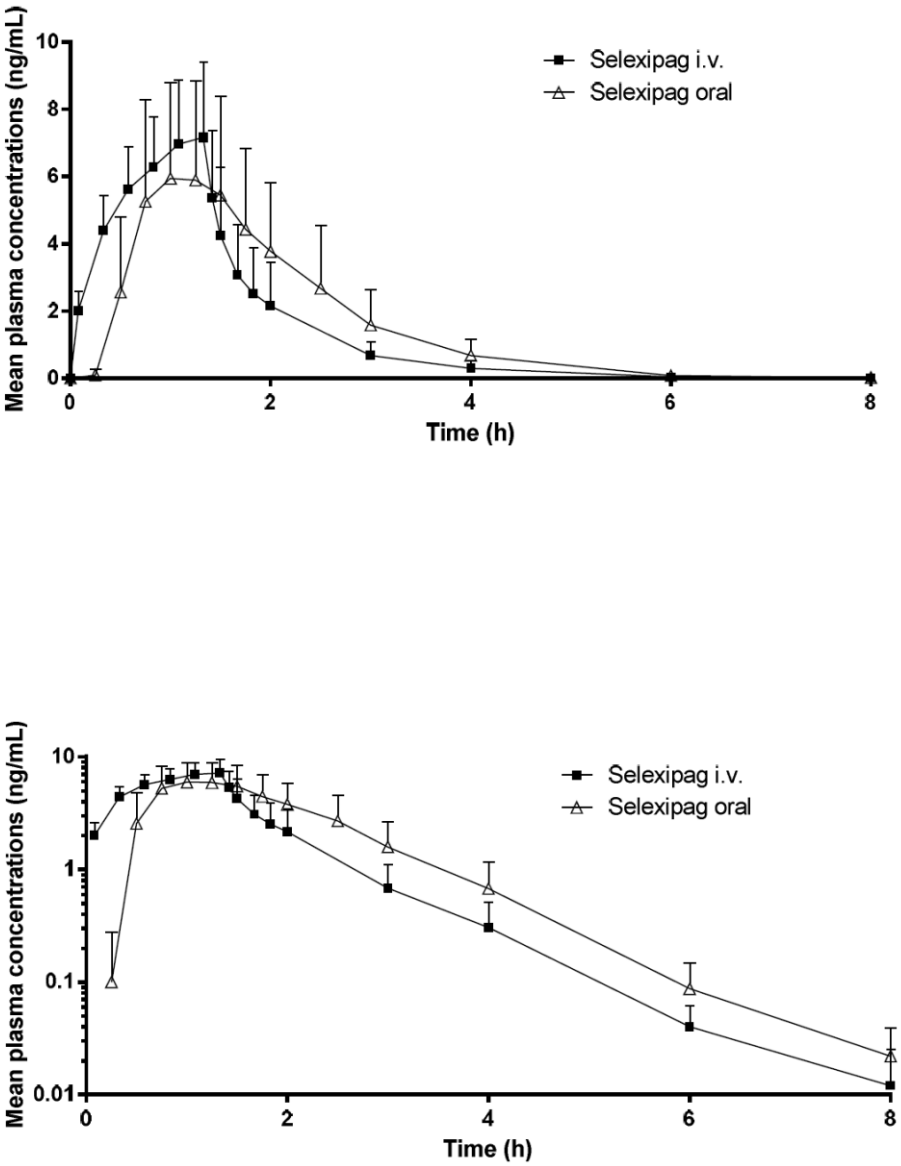


図 2.7.6.1.4.3-1　セレキシパグ 200 μgを単回静脈内投与後及び
NS-304 400 μgを単回経口投与後のセレキシパグの血漿中濃度推移
（用量補正なし）－Per-protocol set－

上図：線形目盛、下図：片対数目盛
■：セレキシパグ 200 μg 単回静脈内投与（投与時間：80 分間）、△：NS-304 400 μg 単回経口投与
平均値+標準偏差（N=15）

［5.3.1.1-1 p.77 Figure 11-5 を引用］

2.7.6.1.5　安全性

2.7.6.1.5.1　被験薬の投与量及び投与期間

15 例にセレキシパグ 200 μg を 80 分間かけて単回静脈内投与し、16 例に NS-304 400 μg を単回経口投与した。

2.7.6.1.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は 68.8%（11/16 例）で、セレキシパグ 200 μg 単回静脈内投与（Treatment A）で 33.3%（5/15 例）、NS-304 400 μg 単回経口投与（Treatment B）で 50.0%（8/16 例）であった。全ての事象が治験薬との因果関係を否定されなかった。

最も高頻度に発現した有害事象は頭痛 68.8%であり、静脈内投与で 33.3%、経口投与で 50.0%に認められた。発現した有害事象はほとんどが軽度であり、中等度の有害事象は 2 例（いずれも静脈内投与での頭痛）、高度の有害事象は認められなかった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

（2） 有害事象の表示及び分析

試験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.1.5.2-1 に示す。

有害事象の発現例数は静脈内投与（Treatment A：5 例）に比べて経口投与（Treatment B：8 例）で多かったが、発現件数は経口投与（Treatment B：9 件）に比べて静脈内投与（Treatment A：12 件）で多かった。

全ての有害事象が試験終了時までに後遺症なしに回復した。

表 2.7.6.1.5.2-1 因果関係を問わない有害事象一覧－All-treated set－

	Treatment A			Treatment B			全体		
評価例数	15			16			16		
有害事象発現例数（%）	5（33.3）			8（50.0）			11（68.8）		
有害事象発現件数	12			9			21		
SOC 及び PT	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%
神経系障害	5	7	33.3	8	8	50.0	11	15	68.8
頭痛	5	7	33.3	8	8	50.0	11	15	68.8
胃腸障害	2	3	13.3	1	1	6.3	3	4	18.8
悪心	2	2	13.3				2	2	12.5
嘔吐	1	1	6.7	1	1	6.3	2	2	12.5
眼障害	1	1	6.7				1	1	6.3
眼痛	1	1	6.7				1	1	6.3
耳および迷路障害	1	1	6.7				1	1	6.3
耳鳴	1	1	6.7				1	1	6.3

事象名：MedDRA/J ver 17.1
Treatment A：セレキシパグ 200 μg 単回静脈内投与（投与時間：80 分間）
Treatment B：NS-304 400μg 単回経口投与

［5.3.1.1-1 p.137 Table 15.3-2 を引用］

2.7.6.1.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験期間中に死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.5.4 臨床検査値

静脈内投与（Treatment A）及び経口投与（Treatment B）のいずれにおいても、血液学的検査及び血液生化学的検査で臨床的に重要な変化又は異常変動は認められなかった。

2.7.6.1.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

静脈内投与（Treatment A）及び経口投与（Treatment B）のいずれにおいても、血圧及び脈拍数で臨床的に重要な変化又は異常変動は認められなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

心電図パラメータ（心拍数、PR、QRS、QT、Bazett 補正及び Fridericia 補正 QT）のベースラインからの変化量において、臨床的に重要な変化は認められなかった。

心電図所見では洞性徐脈が 2 例 3 件（Treatment A：2 例 2 件、Treatment B：1 例 1 件）認められたが、いずれも臨床的に重要な異常ではないと判断された。

2.7.6.1.6 結論

・ セレキシパグ 200 μg の単回静脈内投与に対する NS-304 400 μg の単回経口投与のセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）は、49.4%（42.6%～57.2%）であった。また、静脈内投与したときのセレキシパグの CL 及び V_{ss} の幾何平均値（95%信頼区間）は、それぞれ 17.93（14.95～21.50）L/hr 及び 11.73（10.55～13.04）L であった。

・ セレキシパグ 200 μg の単回静脈内投与及び NS-304 400 μg の単回経口投与のいずれにおいても、忍容性は良好であった。主な有害事象は頭痛であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
・ 臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図で、臨床的に重要な変化又は異常は認められなかった。

2.7.6.2 国内第I相：健康成人男性及び健康高齢男性における単回・反復投与試験（NS304/P1/01）

資料番号：5.3.3.1-1（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1 試験方法

試験の標題：NS-304 の健康成人男子及び健康高齢男子における単回・反復投与試験（第 I 相）
試験番号：NS304/P1/01
試験責任医師：[redacted]（医療法人 [redacted] 病院）
試験実施施設：医療法人 [redacted] 病院
試験期間： 20[redacted]年（平成[redacted]年）[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日） 20[redacted]年（平成[redacted]年）[redacted]月[redacted]日（最終被験者観察終了年月日）
開発のフェーズ：第 I 相
目的： Part I（単回投与試験） 健康成人男性及び健康高齢男性に NS-304 を単回投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態の検討（投与量及び食事が薬物動態に与える影響） Part II（反復投与試験） 健康成人男性及び健康高齢男性に NS-304 を食後反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態の検討（投与量が薬物動態に与える影響）
試験デザイン： 単施設、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　各 Step 8 例、計 64 例 同意取得例数　145 例 投与例数　64 例（NS-304 群：48 例、プラセボ群：16 例） 薬物動態解析対象例数　48 例（NS-304 群のみ） 安全性解析対象例数　64 例（NS-304 群：48 例、プラセボ群：16 例） 被験者数の設定根拠： 安全性及び薬物動態が評価可能な NS-304 群の最小限の被験者数、また実施可能な症例数として各 Step 8 例（NS-304 群 6 例）を設定した。 発現した有害事象の信頼性を確保するため複数例数のプラセボ群を設定し、その例数を 2 例とした。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 健康成人男性及び健康高齢男性 【選択基準】 1. 年齢（同意取得時）：健康成人男性 20 歳以上、45 歳未満 健康高齢男性 65 歳以上、80 歳未満 2. BMI が 17.6～26.4 の者　BMI：体重〔kg〕/（身長〔m〕）^{2} 3. スクリーニング検査の結果、治験責任（分担）医師が本治験に適格と判断した者 4. 文書による被験者本人の同意が得られた者

【除外基準】

1. 臨床上問題となる疾患等のある者並びに安全性又は NS-304 の薬物動態に影響する可能性のある既往歴のある者
2. 過去の消化器系の外科的処置等により、薬物吸収に影響を受ける可能性がある手術歴のある者
3. 出血性の疾患（血友病等）を罹患している又は家族歴のある者
4. スクリーニング検査時の APTT、PT 検査値が基準値外の者
5. スクリーニング検査時の収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の者
6. スクリーニング検査時の収縮期血圧が 90 mmHg 未満の者
7. スクリーニング検査時、安静時標準 12 誘導心電図にて、QTc> 450 msec の者（Fridericia 補正法による）
8. 薬物等に対するアレルギーの既往歴のある者
9. 薬物依存又はアルコール依存の既往歴のある者及びスクリーニング検査で薬物反応が陽性の者
10. HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体及び梅毒血清反応が陽性の者
11. スクリーニング時、投与前に急性胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢、胸やけ）がある者
12. 本治験薬投与前 2 週間（14 日）以内に発熱を伴う病気又は、スクリーニング検査前 1 ヵ月（30 日）以内に治療を要する病気に罹った者
13. 治験薬投与前 7 日以内に薬剤（OTC 薬を含む）を投与されたり、服用した者
    ただし、治験責任医師と治験依頼者が影響なしと判断した場合を除く
14. 同意取得日前の 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験に参加し、治験薬投与を受けた者
15. 以前に NS-304 の投与を受けた者
16. スクリーニング検査前 4 週間以内に 200 mL 又は 12 週間以内に 400 mL 採血（献血等）をしている者、スクリーニング検査前 1 年以内に行われた全血採血の総量が 1200 mL を超えている者又は 2 週間以内に成分献血をしている者
17. 特に食物の制限を要する者
18. 治験責任（分担）医師が、治験参加不適当と判断した者

治験薬：

治験薬	剤型	含量	ロット
NS-304 100 μg 錠	錠剤	1 錠中セレキシパグ 100 μg 含有	S-100-(2)
NS-304 200 μg 錠	錠剤	1 錠中セレキシパグ 200 μg 含有	S-200-(2)
プラセボ錠	錠剤	セレキシパグを含有しない	P-0-(2)

用法・用量：

Part I：単回投与試験

健康成人男性

Step 1 ：200 μg（NS-304 錠 200 μg 1 錠又はプラセボ 1 錠）を絶食時単回経口投与
Step 2-1 ：400 μg（NS-304 錠 200 μg 2 錠又はプラセボ 2 錠）を絶食時単回経口投与
Step 2-2 ：400 μg（NS-304 錠 200 μg 2 錠又はプラセボ 2 錠）を朝食後 30 分に単回経口投与
Step 3 ：600 μg（NS-304 錠 200 μg 3 錠又はプラセボ 3 錠）を絶食時単回経口投与

健康高齢男性

Step 4 ：200 μg（NS-304 錠 200μg 1 錠又はプラセボ 1 錠）を絶食時単回経口投与

Part II：反復投与試験

治験薬はいずれも食後 30 分に投与する

健康成人男性
Step 5 ：200 μg/回（NS-304 錠 200 μg 1 錠又はプラセボ 1 錠）を
1 日目 ：朝食後単回経口投与
3～9 日目（7 日間） ：朝夕食後 1 日 2 回反復経口投与
10 日目 ：朝食後単回経口投与
Step 6 ：400 μg/回（NS-304 錠 200 μg 2 錠又はプラセボ 2 錠）を
1 日目 ：朝食後単回経口投与
3～9 日目（7 日間） ：朝夕食後 1 日 2 回反復経口投与
10 日目 ：朝食後単回経口投与
Step 7 ：400 μg/回（NS-304 錠 200 μg 2 錠又はプラセボ 2 錠）を
1 日目 ：朝食後単回経口投与
3～4 日目（2 日間） ：朝夕食後 1 日 2 回反復経口投与後、
600 μg/回（NS-304 錠 200 μg 3 錠又はプラセボ 3 錠）を
5～11 日目（7 日間） ：朝夕食後 1 日 2 回反復経口投与
12 日目 ：朝食後単回経口投与
健康高齢男性
Step 8 ：400 μg/回（NS-304 錠 200 μg 2 錠又はプラセボ 2 錠）を
1 日目 ：朝食後単回経口投与
3～9 日目（7 日間） ：朝夕食後 1 日 2 回反復経口投与
10 日目 ：朝食後単回経口投与

治療期間：
Part I：1 日
Part II：Step 7 は 12 日間、その他の Step は 10 日間

観察・検査項目：
下記の項目を観察・検査した。
薬物動態 ：
セレキシパグ、MRE-269（活性代謝物）、MRE-6001（MRE-269 グルクロン酸抱合体）、必要に応じてその他の代謝物の血漿中濃度及び尿中排泄量
安全性 ：
自覚症状、他覚所見、バイタルサイン、心電図検査（標準 12 誘導心電図、ホルター心電図）、臨床検査（血液、尿）

評価項目：
(1) 薬物動態
1) Part I
・血漿中濃度推移と用量相関性（線形性）
・食事の影響
・健康高齢男性での薬物動態
・尿中排泄率
2) Part II
・血漿中濃度推移及び定常状態の確認
・反復投与予測値との比較
・用量相関性（線形性）
・健康高齢男性での薬物動態
・尿中排泄率
(2) 安全性
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

統計手法：
(1) 背景因子
年齢、身長、体重及び BMI について、投与群別に記述統計量を求めた。群間の比較には用量

（又は食事）を因子とした一元配置分散分析を行った。

(2) 薬物動態

血漿中薬物濃度の推移及び薬物動態パラメータ値（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-12hr}、$AUC_{0-\tau}$、$AUC_{0-\infty}$、λ、$t_{1/2}$）並びに尿中排泄率を解析した。

(3) 安全性

1) バイタルサイン

バイタルサイン［血圧（平均血圧を含む）・脈拍数及び体温等］について、投与群別に時間ごとの記述統計量を求め図示した。各個体値についても図示した。

2) 安静時標準 12 誘導心電図

安静時標準 12 誘導心電図の各項目［PQ（PR）時間、RR 時間、QRS 幅及び QTc 等］について、投与群別に時間ごとの記述統計量を求め図示した。各個体値についても図示した。

3) ホルター心電図

ホルター心電図について、投与群別に正常・異常を集計した。

4) 臨床検査

・臨床検査値

投与群別に時間ごとの記述統計量を求め図示した。必要に応じ各個体値についても図示した。また、尿検査（定性）についてシフトテーブルを作成した。

・臨床検査異常値及び臨床検査異常変動

臨床検査異常値並びに臨床検査異常変動を一覧表にした。また、臨床検査異常変動について、投与群ごとに因果関係別に集計した。正常（基準値範囲内）・異常（基準値範囲外）の変化について、シフトテーブルを作成した。

5) 有害事象

・有害事象

有害事象について因果関係別、程度別に集計し、件数並びに発現率を示した。

・被験者毎の有害事象一覧

被験者ごとの有害事象の一覧表を投与群別に示した。

(4) 有意水準及び信頼係数

有意水準は両側 5%とし、P 値を示した。

2.7.6.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を、Part I（Step 1～4、単回投与）は図 2.7.6.2.2-1 に、Part II（Step 5～8、反復投与）は図 2.7.6.2.2-2 に示す。

同意が得られた 145 例に対してスクリーニング検査を実施した。適格と判断された被験者のうち、64 例（各 Step 8 例）をランダム化し（各 Step NS-304 群 6 例、プラセボ群 2 例）、治験薬を投与した。このうち有害事象の発現により中止した 1 例（Part I、Step 2、NS-304 群）を除いた 63 例が試験を完了した。

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団を、Part I は表 2.7.6.2.2-1 に、Part II は表 2.7.6.2.2-2 に示す。有害事象の発現により Step 2-2 の前に中止した 1 例及び Step 2-2 の投与直後に治験薬をはき出した 1 例の計 2 例（いずれも NS-304 群）は、Step 2-1 の薬物動態解析対象集団（食事の影響に関する検討のみ）、Step 2-2 の薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団から除外した。なお、プラセボを投与した 16 例（各 Step 2 例）は薬物動態解析対象としなかった。

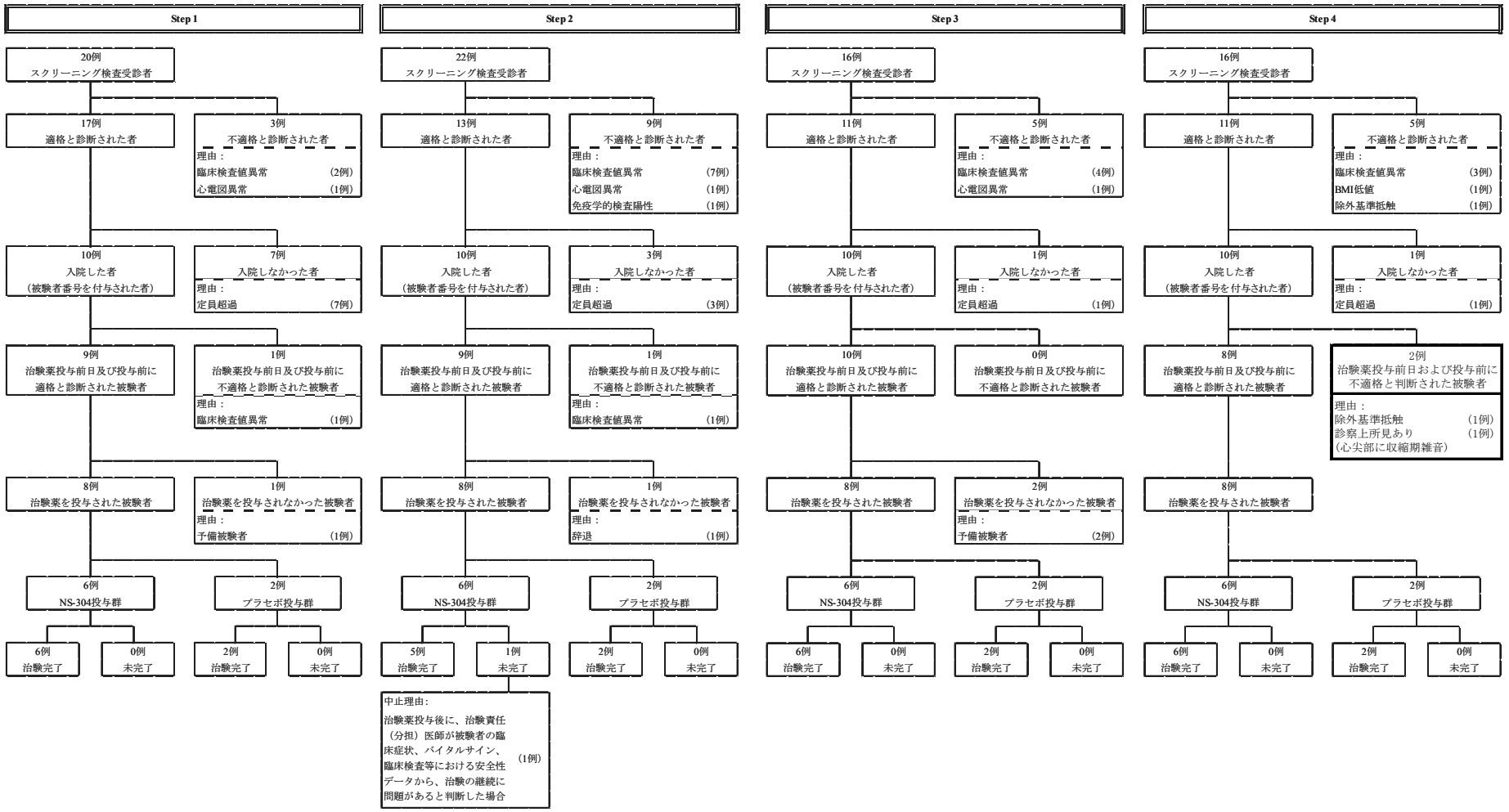


図 2.7.6.2.2-1　被験者の内訳（Part I、単回投与試験）

［5.3.3.1-1 p.66 図 10.1-1 を引用］

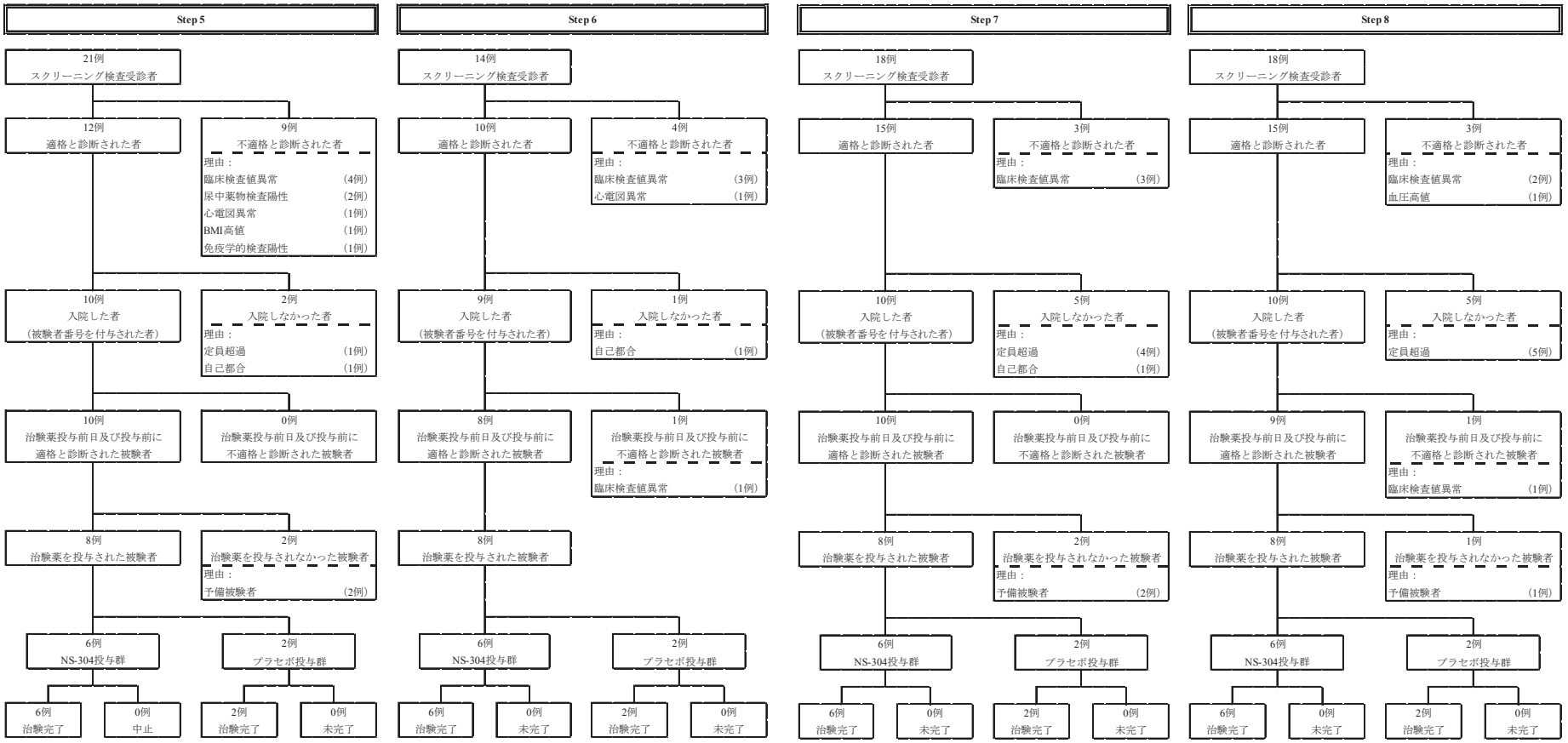


図 2.7.6.2.2-2　被験者の内訳（Part II、反復投与試験）

［5.3.3.1-1 p.67 図 10.1-2 を引用］

表 2.7.6.2.2-1 解析対象集団の構成：Part I

対象		健康成人男性				健康高齢男性
Step		1	2-1	2-2	3	4
投与量		200 μg 絶食時	400 μg 絶食時	400 μg 朝食後	600 μg 絶食時	200 μg 絶食時
被験者数（NS：NS-304、P：プラセボ）		8 例（NS：6、P：2）	8 例（NS：6、P：2）		8 例（NS：6、P:2）	8 例（NS：6、P：2）
薬物動態解析対象集団（NS のみ）	用量に関する検討	6 例	6 例	－	6 例	－
	食事の影響に関する検討	－	4 例 [a]	4 例 [a]	－	－
	年齢に関する検討	6 例	－	－	－	6 例
安全性解析対象集団		8 例	8 例	6 例 [a]	8 例	8 例

a：中止により Step 2-2 が未投与の 1 例及び Step 2-2 の投与直後に治験薬を吐き出した 1 例を除外

［5.3.3.1-1 p.69 表 11.1-1、p.95 表 12.1-1 を改変］

表 2.7.6.2.2-2 解析対象集団の構成：Part II

対象		健康成人男性			健康高齢男性
Step		5	6	7	8
1 回投与量		200 μg	400 μg	400/600 μg [a]	400 μg
被験者数（NS：NS-304、P：プラセボ）		8 例（NS：6、P：2）	8 例（NS：6、P：2）	8 例（NS：6、P：2）	8 例（NS：6、P：2）
薬物動態解析対象集団（NS のみ）	用量に関する検討	6 例	6 例	6 例	－
	年齢に関する検討	6 例	－	－	6 例
安全性解析対象集団		8 例	8 例	8 例	8 例

a：1 回 400 μg 1 日 2 回で 2 日間投与後、1 回 600 μg 1 日 2 回に増量して 7 日間投与

［5.3.3.1-1 p.69 表 11.1-2、p.96 表 12.1-2 を改変］

2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

（1） Part I

1） 用量に関する検討

年齢、身長、体重及び BMI について表 2.7.6.2.3-1 に示す。

群間の比較として用量を因子とした一元配置分散分析を行った結果、年齢、身長、体重及び BMI について群間で相違はなかった。

表 2.7.6.2.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part I、用量別）

投与群	N	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI
200 μg	6	21.8 ± 2.2	170.0 ± 3.7	60.7 ± 3.8	21.0 ± 0.8
		21.5	168.9	60.1	21.4
		20～26	165.5～175.6	55.0～65.7	19.5～21.8
400 μg	6	23.2 ± 1.2	171.7 ± 5.1	60.5 ± 3.5	20.6 ± 1.4
		23	171.6	62.2	20.4
		22～25	165.7～180.4	55.6～63.8	18.9～22.8
600 μg	6	21.7 ± 0.8	171.9 ± 5.2	61.6 ± 1.8	20.9 ± 1.2
		21.5	171.6	62.4	20.8
		21～23	165.0～179.6	58.2～62.8	19.3～23.0
プラセボ	6	23.3 ± 2.9	171.5 ± 1.8	62.1 ± 8.7	21.1 ± 2.8
		23	172.1	63.5	21.6
		20～28	168.9～173.4	51.6～74.2	17.6～25.0

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：最小値～最大値

［5.3.3.1-1 p.71 表 11.2-1 を引用］

2） 年齢に関する検討

年齢、身長、体重及び BMI について表 2.7.6.2.3-2 に示す。

群間の比較として対応のない t 検定を行った結果、身長、体重について群間で相違はなく、BMI について群間で相違はみられたが評価に影響を与えるものではないと判断した。

表 2.7.6.2.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part I、年齢別）

投与群	N	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI
成人男性 200 µg 群	6	21.8 ± 2.2 21.5 20～26	170.0 ± 3.7 168.9 165.5～175.6	60.7 ± 3.8 60.1 55.0～65.7	21.0 ± 0.8 21.4 19.5～21.8
高齢男性 200 µg 群	6	67.8 ± 3.3 67 65～74	167.5 ± 5.3 166.4 160.9～176.5	65.1 ± 7.1 62.8 57.0～76.6	23.2 ± 1.9 23.1 20.3～25.7

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：最小値～最大値

［5.3.3.1-1 p.71 表 11.2-2 を引用］

（2） Part II

1） 用量に関する検討

年齢、身長、体重及び BMI について表 2.7.6.2.3-3 に示す。

群間の比較として用量を因子とした一元配置分散分析を行った結果、年齢、身長、体重及び BMI について群間で相違はなかった。

表 2.7.6.2.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part II、用量別）

投与群	N	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI
200 µg	6	25.0 ± 2.8 24.5 22～29	170.6 ± 4.9 169.3 164.7～178.8	61.8 ± 10.5 58.3 51.2～79.5	21.2 ± 3.0 21.0 17.8～24.9
400 µg	6	25.0 ± 3.7 25 21～29	174.9 ± 5.3 175.5 168.8～182.0	63.1 ± 4.3 63.6 58.1～68.3	20.6 ± 0.9 20.7 19.1～21.7
400/600 µg	6	26.8 ± 6.3 25.5 20～34	174.3 ± 4.9 174.8 167.5～181.2	67.5 ± 7.4 67.3 56.3～79.0	22.2 ± 1.8 22.7 19.4～24.1
プラセボ	6	24.7 ± 3.4 23.5 22～31	170.1 ± 4.8 170.8 162.0～176.2	59.8 ± 8.5 57.8 51.2～70.9	20.6 ± 2.1 20.0 18.1～23.3

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：最小値～最大値

［5.3.3.1-1 p.72 表 11.2-3 を引用］

2） 年齢に関する検討

年齢、身長、体重及び BMI について表 2.7.6.2.3-4 に示す。

群間の比較として対応のない t 検定を行った結果、体重について群間で相違はなく、身長及び BMI について群間で相違はみられたが評価に影響を与えるものではないと判断した。

表 2.7.6.2.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part II、年齢別）

投与群	N	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI
成人男性 400 μg 群	6	25.0 ± 3.7 25 21～29	174.9 ± 5.3 175.5 168.8～182.0	63.1 ± 4.3 63.6 58.1～68.3	20.6 ± 0.9 20.7 19.1～21.7
高齢男性 400 μg 群	6	69.7 ± 2.7 68.5 67～74	162.6 ± 4.6 162.9 155.5～168.8	61.8 ± 5.7 61.5 54.2～71.2	23.4 ± 1.8 23.1 21.1～26.0

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：最小値～最大値

［5.3.3.1-1 p.73 表 11.2-4 を引用］

2.7.6.2.4 薬物動態

（1） Part I

1） 血漿中濃度推移と用量相関性（線形性）

NS-304 を健康成人男性に絶食時単回投与（200 μg、400 μg、600 μg）した後のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.4-1 に、薬物動態パラメータ値を表 2.7.6.2.4-1 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度は用量の増加とともに上昇し、t_{max} に投与群間で差は認められなかった。セレキシパグの $t_{1/2}$ は用量の増加とともに延長する傾向が認められた。MRE-269 の $t_{1/2}$ に投与群間で差は認められなかった。

MRE-6001 の血漿中濃度はセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と比較して低く推移したが、投与後 48 時間まで検出され、$t_{1/2}$ は用量の増加とともに延長した。

セレキシパグと MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を、用量に対して両対数変換してプロットしたグラフを図 2.7.6.2.4-2 に、パワーモデル解析での傾きとその 95%信頼区間を表 2.7.6.2.4-2 に示す。いずれの薬物動態パラメータ値も用量とともに増加し、その傾きの 95%信頼区間がいずれも 1 を含んでいた。また、直線回帰分析でも、いずれもその切片の 95%信頼区間は 0 を含んでおり、体内動態の線形性が確認された。

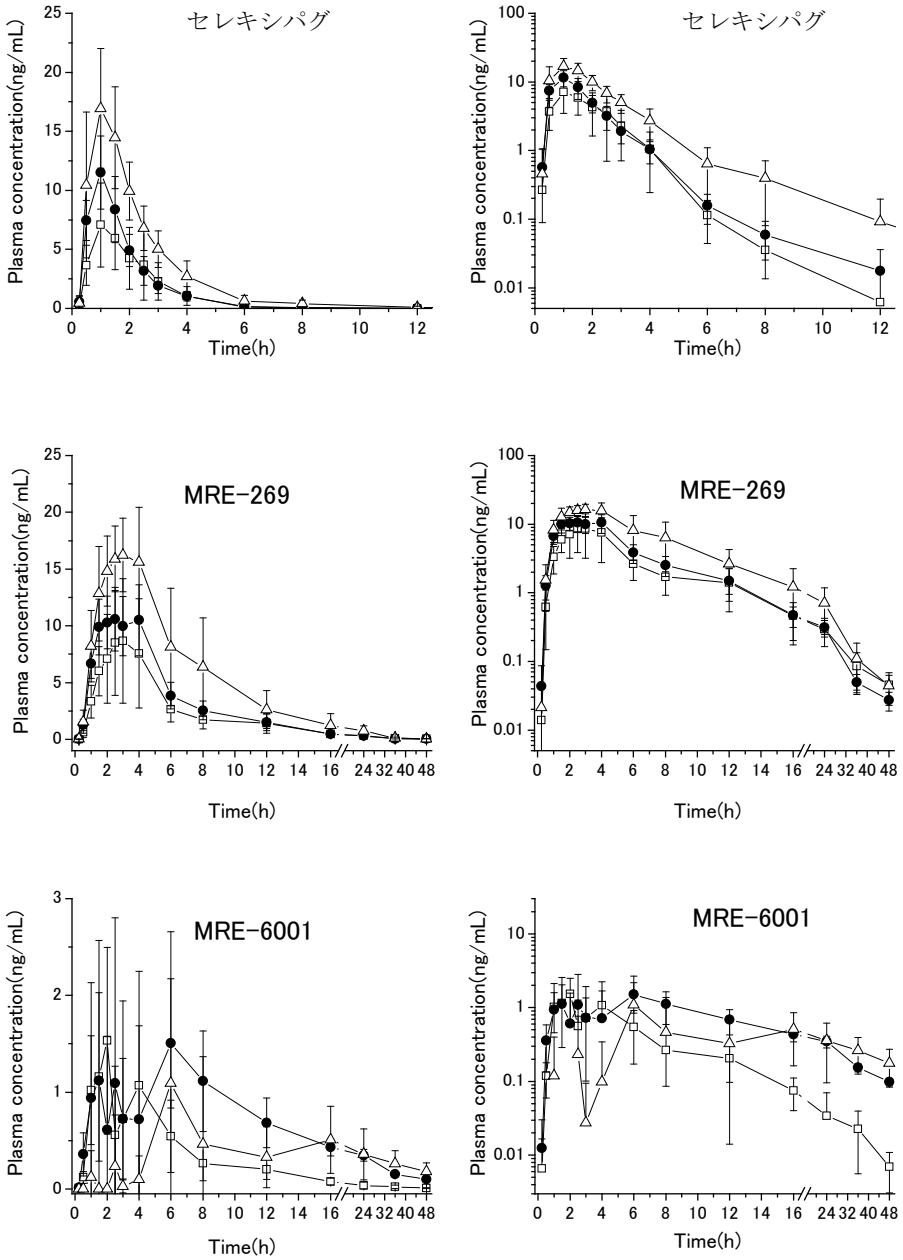


図 2.7.6.2.4-1　NS-304 を絶食下で単回投与した後のセレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、N=6）

左図：普通目盛、右図：片対数目盛

□：200 μg、●：400 μg、△：600 μg

［5.3.3.1-1 p.75 図 11.4.1-1 を引用］

表 2.7.6.2.4-1 NS-304 を絶食下で単回投与した後のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の血漿中濃度に基づく薬物動態パラメータ値－薬物動態解析対象集団－

	投与量 (μg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
セレキシパグ	200	7.14 ± 3.53	1.08 ± 0.20	0.917 ± 0.156	15.5 ± 8.7
	400	11.5 ± 3.1	1.00 ± 0.00	1.52 ± 0.65	20.5 ± 5.5
	600	17.3 ± 4.7	1.08 ± 0.20	2.36 ± 0.99	38.9 ± 12.3
MRE-269	200	9.05 ± 5.23	2.83 ± 0.26	8.68 ± 1.11	54.1 ± 27.7
	400	11.2 ± 2.7	3.17 ± 0.93	6.44 ± 1.48	70.6 ± 18.1
	600	17.1 ± 3.8	3.17 ± 0.68	6.18 ± 1.92	124 ± 50
MRE-6001	200	2.13 ± 0.74	2.17 ± 0.93	7.04 ± 2.11	9.30 ± 2.44
	400	2.15 ± 1.12	5.17 ± 2.21	13.4 ± 1.2	23.1 ± 5.7
	600	1.28 ± 1.46	9.75 ± 5.72	44.0 ± 50.2	25.2 ± 12.7

平均値±標準偏差、N=6

［5.3.3.1-1 p.76 表 11.4.1-1 を引用］

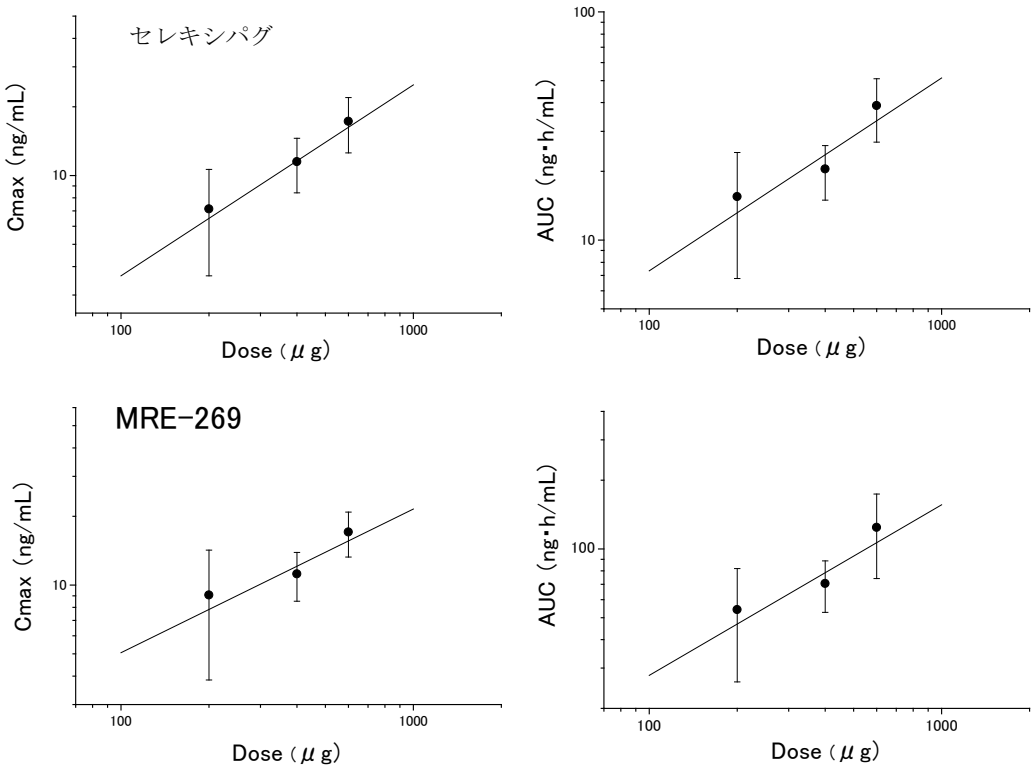


図 2.7.6.2.4-2 NS-304 を単回投与した後のセレキシパグ及びMRE-269 の C_{max}並びに$AUC_{0-\infty}$と用量の関係（両対数変換；平均値±標準偏差、N=6）

［5.3.3.1-1 p.76 図 11.4.1-2 を引用］

表 2.7.6.2.4-2 NS-304 を単回投与した後のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}並びに$AUC_{0-\infty}$と用量の関係のパワーモデル解析（傾きとその 95%信頼区間）－薬物動態解析対象集団－

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	0.836	0.496	1.18
	$AUC_{0-\infty}$	0.846	0.429	1.26
MRE-269	C_{max}	0.629	0.258	1.00
	$AUC_{0-\infty}$	0.746	0.332	1.16

［5.3.3.1-1 p.77 表 11.4.1-2 を引用］

2） 食事の影響

健康成人男性の絶食時及び食後に、NS-304 を 400 μg 単回投与した後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.4-3 に、薬物動態パラメータ値を表 2.7.6.2.4-3 に示す。

食後群では絶食群と比較してセレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} は遅れ、セレキシパグの血漿中濃度は低下したが、MRE-269 の血漿中濃度は両群でほとんど差はなかった。食後群では、セレキシパグの C_{max} が絶食群に比べて 33%程度低下したものの、MRE-269 の C_{max} は両群でほとんど差がなかった。セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$ は 16%及び 10%低下した。

絶食群及び食後群のセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を対数変換した平均値の差（食後 / 絶食時の幾何平均値の比）の 90%信頼区間を表 2.7.6.2.4-4 に示す。

セレキシパグの C_{max} は対数変換した平均値の差が 0.676、90%信頼区間の上限でも 0.818（< 1）であり、食事により血漿中濃度は低下するが、MRE-269 の C_{max} は 90%信頼区間 0.8～1.25 の範囲内であり、食事の影響は認められなかった。また MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$ では有意差が認められたが（P=0.0397、対応のある t 検定）、対数変換した平均値の差はセレキシパグで 0.853、MRE-269 で 0.879 であり、食事の影響は小さいと判断された。

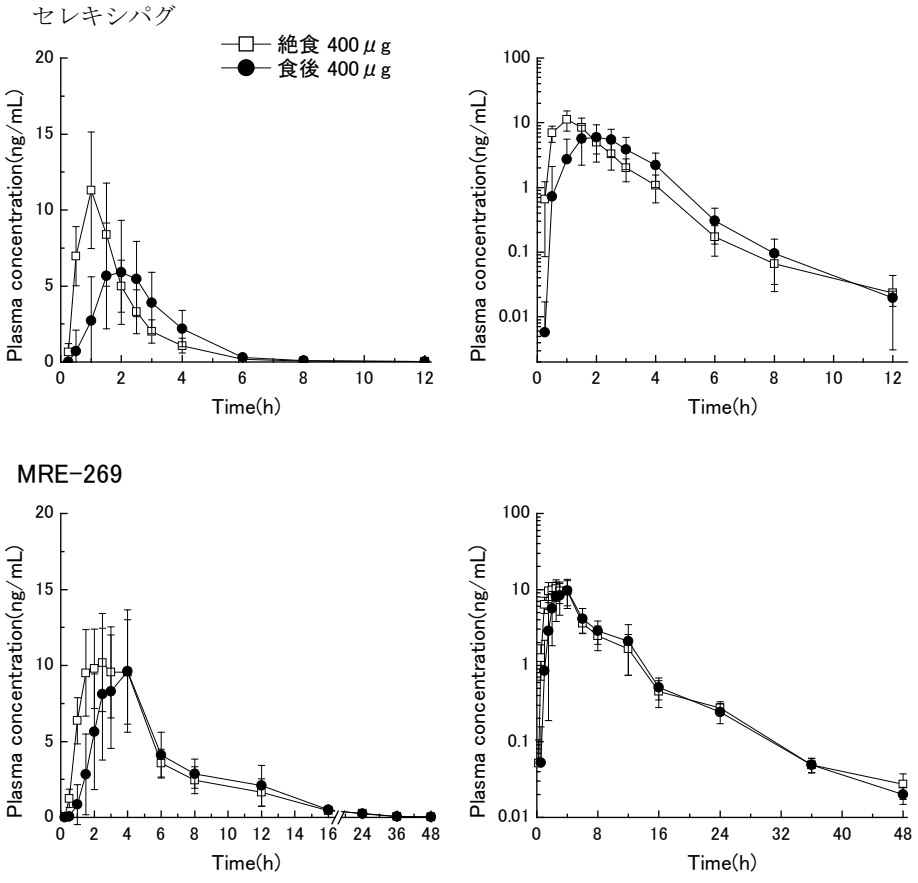


図 2.7.6.2.4-3 NS-304 を絶食時及び食後に単回投与（400 μg）した後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、N=4）

左図：普通目盛、右図：片対数目盛

［5.3.3.1-1 p.77 図 11.4.1-3 を引用］

表 2.7.6.2.4-3 NS-304 を絶食時及び食後に単回投与（400 μg）した後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ値 －薬物動態解析対象集団－

	投与量 (μg)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
セレキシパグ	400	絶食時	11.3 ± 3.8	1.00 ± 0.00	1.67 ± 0.71	20.5 ± 6.7
		食後	7.54 ± 1.94	1.88 ± 0.85	1.32 ± 0.36	17.3 ± 4.8
MRE-269	400	絶食時	10.7 ± 3.2	2.75 ± 0.87	6.54 ± 1.85	67.5 ± 20.0
		食後	10.2 ± 4.0	3.25 ± 0.87	6.52 ± 0.85	60.9 ± 23.4[a]

平均値±標準偏差、N=4

a：対応のある t 検定で絶食時群と有意差あり P=0.0397

［5.3.3.1-1 p.78 表 11.4.1-3 を引用］

表 2.7.6.2.4-4 NS-304 を絶食時及び食後に単回投与（400 μg）した後のセレキシパグとMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の対数変換した平均値の差の 90%信頼区間 －薬物動態解析対象集団－

	パラメータ	対数変換した平均値の差[a]	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
セレキシパグ	C_{max}	0.676	0.557	0.818
	$AUC_{0-\infty}$	0.853	0.721	1.01
MRE-269	C_{max}	0.929	0.818	1.05
	$AUC_{0-\infty}$	0.879	0.766	1.01

a：絶食時に対する食後の比（食後 / 絶食時）として算出

［5.3.3.1-1 p.78 表 11.4.1-4 を引用］

3） 高齢男性での薬物動態

成人男性及び高齢男性に NS-304 を 200 μg 単回投与した後のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.4-4 に、薬物動態パラメータ値を表 2.7.6.2.4-5 に示す。

高齢男性群は成人男性群と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度はいずれも低く推移し、セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ でそれぞれ 20%及び 26%、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ で約 40%低かった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ では両群間に差は認められなかった。

成人男性群及び高齢男性群におけるセレキシパグと MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を対数変換した平均値の差（高齢男性/成人男性の比）の 90%信頼区間を表 2.7.6.2.4-6 に示す。

セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の対数変換した平均値の差はそれぞれ 0.851 及び 0.811 で、その 90%信頼区間に 1 を含むが、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ では対数変換した平均値の差が 0.658 及び 0.635 で 90%信頼区間に 1 を含まなかった。成人男性群では、200 μg 群の 1 例が他の 5 例に比べて、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度が約 3 倍高く、このことが成人男性群に比べて高齢男性群でセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が低かった要因と考えられた。

また、いずれの薬物動態パラメータ値も両群間に有意差（対応のない t 検定）は認められなかった。

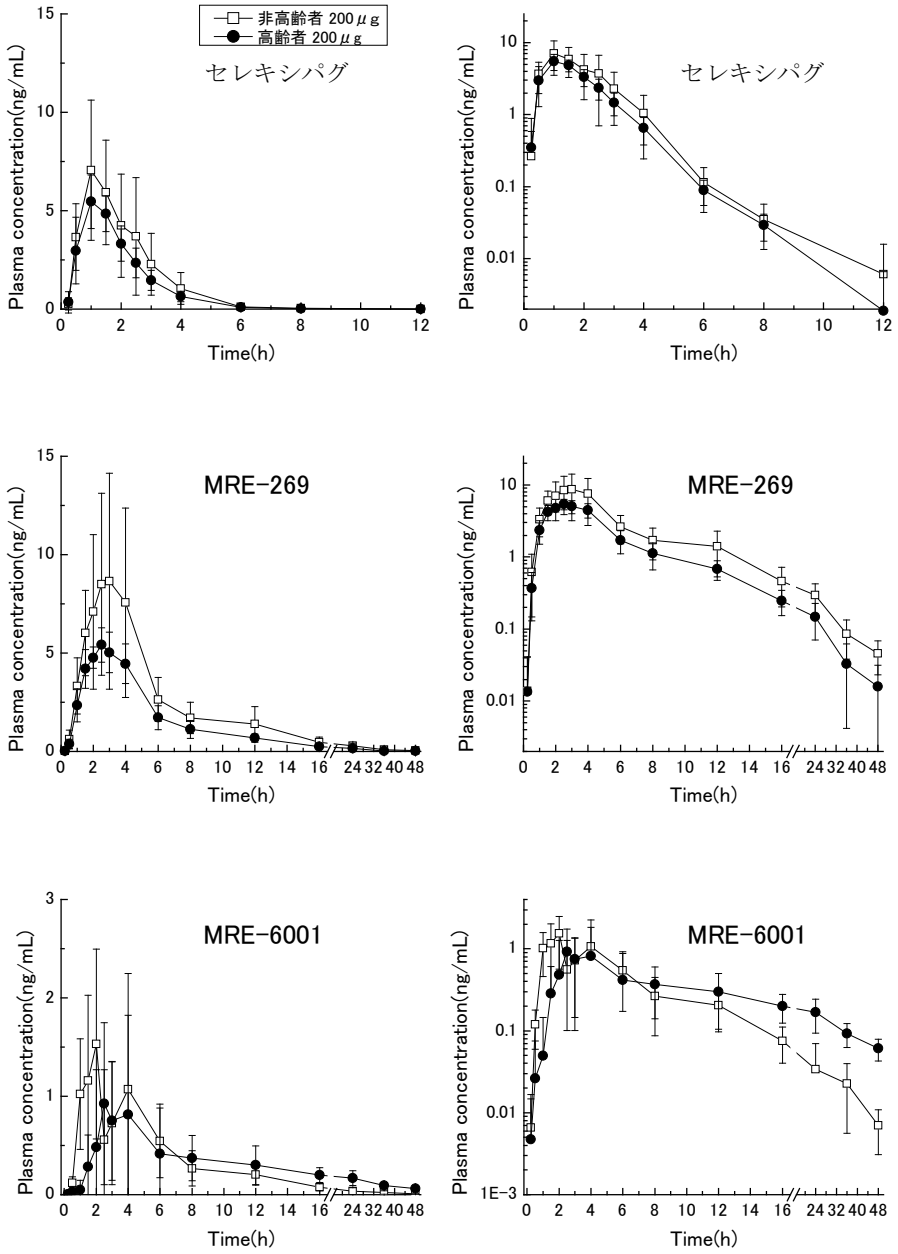


図 2.7.6.2.4-4 NS-304 を成人男性及び高齢男性に単回投与（200 μg）した後の
セレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、N=6）
左図：普通目盛、右図：片対数目盛

［5.3.3.1-1 p.79 図 11.4.1-4 を引用］

表 2.7.6.2.4-5 NS-304 を成人男性及び高齢男性に単回投与（200 μg）した後のセレキシパグ、
MRE-269 及びMRE-6001 の薬物動態パラメータ値 －薬物動態解析対象集団－

	投与量 (μg)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)
セレキシパグ	200	成人男性	7.14 ± 3.53	1.08 ± 0.20	0.917 ± 0.156	15.5 ± 8.7
		高齢男性	5.71 ± 1.09	1.17 ± 0.26	0.875 ± 0.117	11.5 ± 2.0
MRE-269	200	成人男性	9.05 ± 5.23	2.83 ± 0.26	8.68 ± 1.11	54.1 ± 27.7
		高齢男性	5.44 ± 0.90	2.58 ± 0.20	6.73 ± 2.06	32.1 ± 7.2
MRE-6001	200	成人男性	2.13 ± 0.74	2.17 ± 0.93	7.04 ± 2.11	9.30 ± 2.44
		高齢男性	1.46 ± 0.63	2.67 ± 0.41	17.2 ± 3.8	11.7 ± 5.4

平均値±標準偏差、N=6

［5.3.3.1-1 p.80 表 11.4.1-5 を引用］

表 2.7.6.2.4-6 NS-304 を成人男性及び高齢男性に単回投与（200 μg）した後のセレキシパグとMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の対数変換した平均値の差の 90%信頼区間 －薬物動態解析対象集団－

	パラメータ	対数変換した平均値の差[a]	90%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	0.851	0.614	1.18
	$AUC_{0-\infty}$	0.811	0.561	1.17
MRE-269	C_{max}	0.658	0.460	0.942
	$AUC_{0-\infty}$	0.635	0.438	0.920

a：成人男性に対する高齢男性の比（高齢男性/成人男性）として算出

［5.3.3.1-1 p.80 表 11.4.1-6 を引用］

4） 尿中排泄率

NS-304 を成人男性に 200 μg、400 μg、600 μg 及び高齢男性に 200 μg 単回投与した後 48 時間までの尿中排泄率を表 2.7.6.2.4-7 に示す。

未変化体及び代謝物の尿中排泄量は極めて少なく、各用量群の排泄率は合計 0.22%～0.27%であった。

表 2.7.6.2.4-7 NS-304 を成人男性及び高齢男性に単回投与した後 48 時間までの尿中排泄率 －薬物動態解析対象集団－

	投与量（μg）	MRE-269[a]（% of dose）	MRE-6001（% of dose）	Total（% of dose）
成人男性	200	0.15 ± 0.14	0.07 ± 0.05	0.22 ± 0.19
	400	0.18 ± 0.06	0.03 ± 0.04	0.22 ± 0.04
	600	0.04 ± 0.02	0.23 ± 0.08	0.27 ± 0.09
高齢男性	200	-[b]	0.21 ± 0.13	0.22 ± 0.15

平均値±標準偏差、N=6

a：セレキシパグは検出されなかったが、保存中に MRE-269 に分解した可能性がある。

b：検出されたのが 6 例中 2 例以下であったので、平均値は算出しなかった。Total には含まれている。

［5.3.3.1-1 p.81 表 11.4.1-7 を引用］

（2） Part II

1） 血漿中濃度推移及び定常状態の確認

NS-304 を 200 μg、400 μg、400/600 μg 1 日 2 回反復投与した後のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.4-5 に、投与 1 日目と反復投与最終日の血漿中濃度推移の比較を図 2.7.6.2.4-6 に、薬物動態パラメータ値を表 2.7.6.2.4-8 に示す。

反復投与によるセレキシパグの血漿中濃度に累積効果は認められなかった。200 μg 群及び 400 μg 群における投与 1 日目と反復投与最終日のセレキシパグの血漿中濃度推移は類似していた。

MRE-269 の血漿中濃度は反復投与開始後トラフ値が上昇し、4～6 日目（144～192 時間）に最高値に達した。200 μg 群及び 400 μg 群における投与 5 日目（反復投与開始 3 日目）の AUC_{0-12hr} は、投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ と比較し 20%及び 33%増加した。反復投与開始 3 日目から反復投与最終日までほぼ一定の濃度で推移し、定常状態に達したものと推測された。400/600 μg 群の場合、反復投与開始 3 日目（600 μg 反復投与 1 日目）と比較して、反復投与最終日の AUC_{0-12hr} は 21%増加

したが、7～9 日（216～264 時間）のトラフ値は一定であり、ほぼ定常状態に達したものと推測された。

MRE-6001 の血漿中濃度も反復投与開始後トラフ値が上昇し、反復投与開始 4～6 日目に最高値に達した。

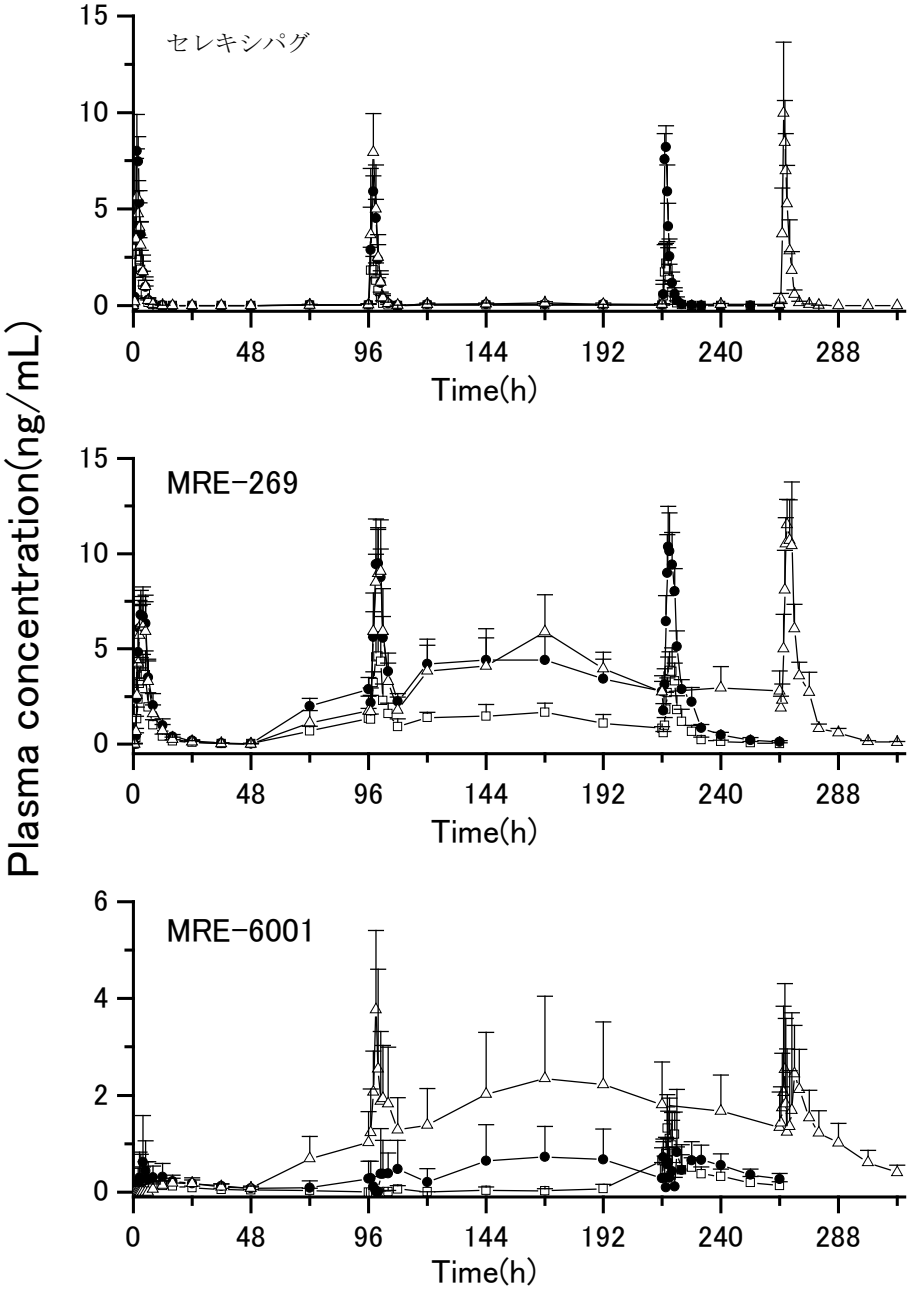


図 2.7.6.2.4-5 NS-304 を反復投与した場合のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差、N=6）

□：200 μg、●：400 μg、△：400/600 μg（投与 5 日目に 400 μg から 600 μg に増量）

［5.3.3.1-1 p.82 図 11.4.1-5 を引用］

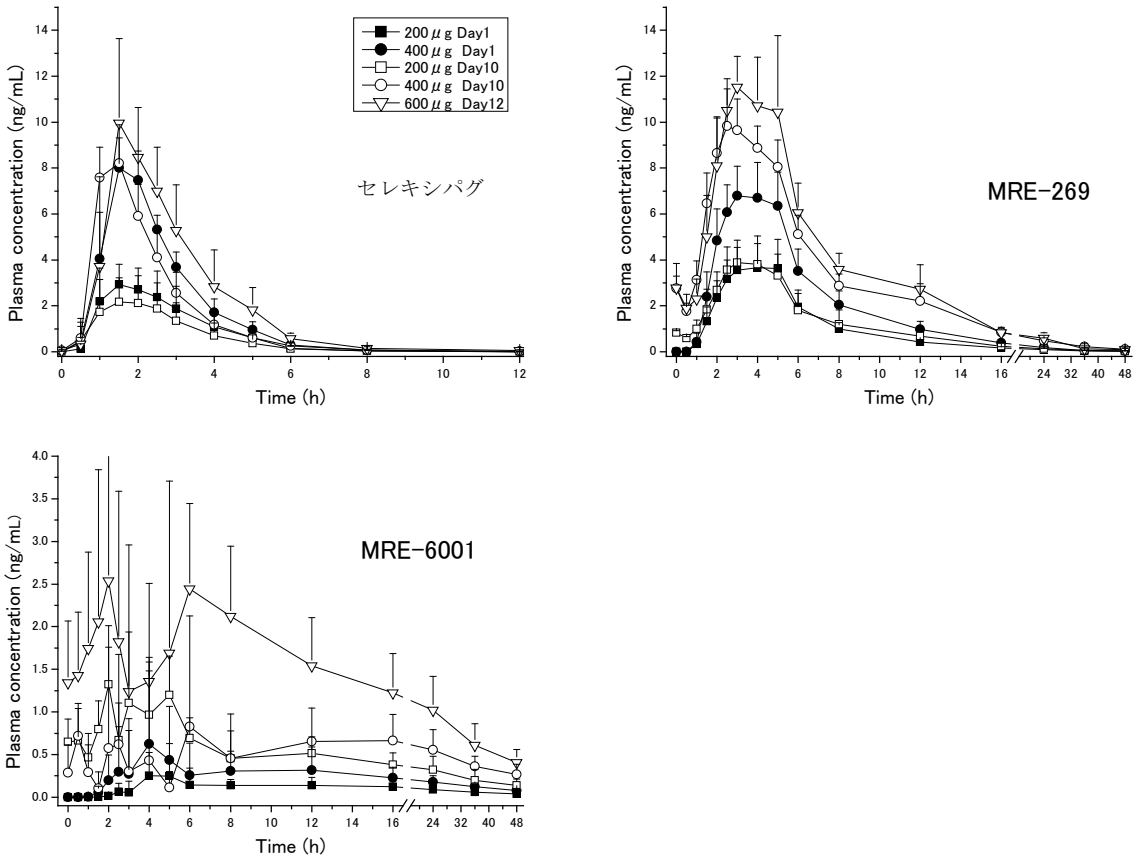


図 2.7.6.2.4-6　NS-304 を反復投与した場合の投与 1 日目及び
反復投与最終日（10 日目又は 12 日目）のセレキシパグ、MRE-269 及び
MRE-6001 の血漿中濃度推移の比較（平均値+標準偏差、N=6）

［5.3.3.1-1 p.83 図 11.4.1-6 を引用］

表 2.7.6.2.4-8 NS-304 を反復投与した場合のセレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の薬物動態パラメータ値 －薬物動態解析対象集団－

	1 回投与量（μg）		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng･hr/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･hr/mL）
セレキシパグ	200	1 日目	3.30 ± 0.81	1.75 ± 0.82	0.849 ± 0.133	8.55 ± 2.65	8.59 ± 2.64
		5 日目	2.52 ± 0.75	1.83 ± 1.17	0.852 ± 0.190	6.37 ± 2.19	-
		10 日目	2.98 ± 0.85	1.67 ± 0.82	0.855 ± 0.204	6.53 ± 2.36	6.56 ± 2.36
	400	1 日目	8.55 ± 1.33	1.58 ± 0.20	1.03 ± 0.26	18.7 ± 2.9	18.8 ± 2.9
		5 日目	6.05 ± 0.75	2.33 ± 0.52	1.15 ± 0.21	17.8 ± 2.8	-
		10 日目	8.71 ± 0.79	1.33 ± 0.26	1.38 ± 0.62	17.5 ± 3.5	17.6 ± 3.5
	400	1 日目	6.09 ± 2.13	1.83 ± 0.75	0.815 ± 0.129	14.6 ± 3.1	14.6 ± 3.1
	↓	5 日目	8.61 ± 1.39	1.67 ± 0.52	1.34 ± 0.21	21.3 ± 2.9	-
	600	12 日目	10.7 ± 3.0	1.75 ± 0.42	1.89 ± 0.53	24.8 ± 3.7	25.0 ± 3.7
MRE-269	200	1 日目	4.06 ± 0.94	4.00 ± 1.22	10.5 ± 4.0	20.3 ± 4.2	24.0 ± 5.5
		5 日目	5.06 ± 1.23	3.50 ± 0.84	4.96 ± 1.92	28.8 ± 6.7	-
		10 日目	4.24 ± 0.81	3.25 ± 0.61	10.7 ± 3.7	22.8 ± 5.8	28.5 ± 9.1
	400	1 日目	7.40 ± 1.23	3.67 ± 1.21	7.84 ± 2.43	38.4 ± 7.1	45.7 ± 8.9
		5 日目	9.66 ± 1.74	3.67 ± 0.82	4.49 ± 0.76	60.7 ± 9.9	-
		10 日目	10.2 ± 1.6	3.00 ± 0.84	11.2 ± 4.0	60.5 ± 8.0	80.1 ± 13.9
	400	1 日目	6.97 ± 1.27	3.58 ± 1.11	6.28 ± 2.15	34.6 ± 8.2	39.4 ± 10.3
	↓	5 日目	9.61 ± 2.29	4.17 ± 0.98	3.55 ± 0.70	57.4 ± 14.5	-
	600	12 日目	12.4 ± 2.0	3.25 ± 0.88	7.89 ± 2.36	69.7 ± 12.3	89.4 ± 17.8
MRE-6001[a]	200	1 日目	0.493 ± 0.296	6.00 ± 3.41	22.7 ± 3.2	1.41 ± 0.71	5.81 ± 1.88
		5 日目	0.120 ± 0.054	12.0 ± 0.0	-	-	-
		10 日目	1.60 ± 0.54	3.58 ± 1.63	18.6 ± 2.7	8.55 ± 3.49	22.0 ± 9.7
	400	1 日目	0.916 ± 0.876	8.42 ± 6.02	26.7 ± 19.1	4.16 ± 2.91	12.1 ± 4.7
		5 日目	0.868 ± 0.887	7.60 ± 4.72	-	5.39 ± 4.92	-
		10 日目	1.86 ± 1.31	9.08 ± 8.94	22.1 ± 4.8	5.38 ± 4.73	32.3 ± 15.9
	400	1 日目	0.211 ± 0.099	16.0 ± 4.4	21.9 ± 6.5	-	7.71 ± 4.41
	↓	5 日目	3.83 ± 1.58	3.67 ± 1.21	6.45 ± 3.28	20.8 ± 12.5	-
	600	12 日目	3.68 ± 1.40	3.58 ± 1.96	17.9 ± 1.9	18.1 ± 14.7	71.1 ± 27.2

平均値±標準偏差、N=6
5 日目：反復投与 3 日目（このうち 400→600 μg は増量初日に該当する）
10 日目及び 12 日目：反復投与最終日
a：MRE-6001 のパラメータが求まらない場合は、その値を除いて記述統計を算出した。1 群 3 例未満の場合は算出しなかった。
-：算出せず。

［5.3.3.1-1 p.84 表 11.4.1-8 を引用］

2） 反復投与予測値との比較

投与 1 日目のセレキシパグ及び MRE-269 の平均血漿中濃度に薬物動態モデル（一次吸収速度過程がある 2 コンパートメントモデル）を当てはめ計算し、得られたパラメータ値から、反復投与のシミュレーションを行い実測値と比較した結果を図 2.7.6.2.4-7 及び図 2.7.6.2.4-8 に示す。

セレキシパグの血漿中濃度実測値は各群とも予測値と良好に一致した。一方、MRE-269 の血漿中濃度実測値は、単回投与からは予測できない血漿中濃度の上昇を示し、その後低下した。最終投与日の血漿中濃度実測値は健康成人男性 200 μg 群及び健康高齢男性 400 μg 群では予測値と一致していたが、健康成人男性 400 μg 群及び 400/600 μg 群で予測値と比較して高かった。

反復投与最終日の血漿中濃度予測値から算出した薬物動態パラメータ値と、反復投与最終日の平均血漿中濃度実測値から求めた薬物動態パラメータ値を表 2.7.6.2.4-9 に示す。

反復投与最終日のセレキシパグの薬物動態パラメータ値の実測値は予測値と類似していた。一方、MRE-269 の薬物動態パラメータ値は、C_{max} では予測値の 0.98～1.3 倍、$AUC_{0\text{-}12hr}$ では 0.96～1.4 倍であった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ の実測値はセレキシパグ及び MRE-269 ともに予測値と類似していた。

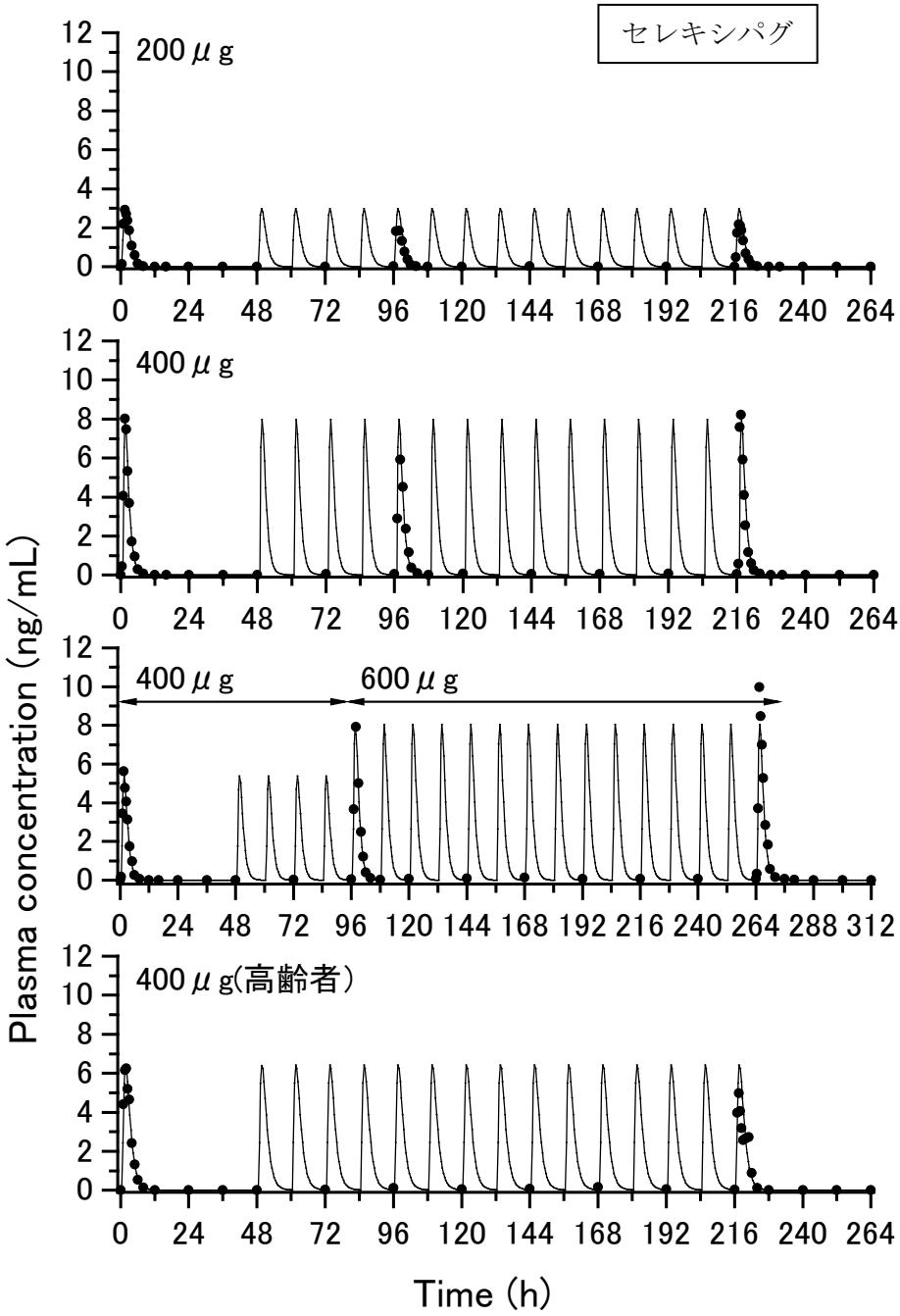


図 2.7.6.2.4-7 NS-304 を健康成人男性及び健康高齢男性に反復投与した場合の投与 1 日目の平均血漿中濃度から予測したセレキシパグ血漿中濃度推移

実線：予測値、●：実測値

[5.3.3.1-1 p.85 図 11.4.1-7 を引用]

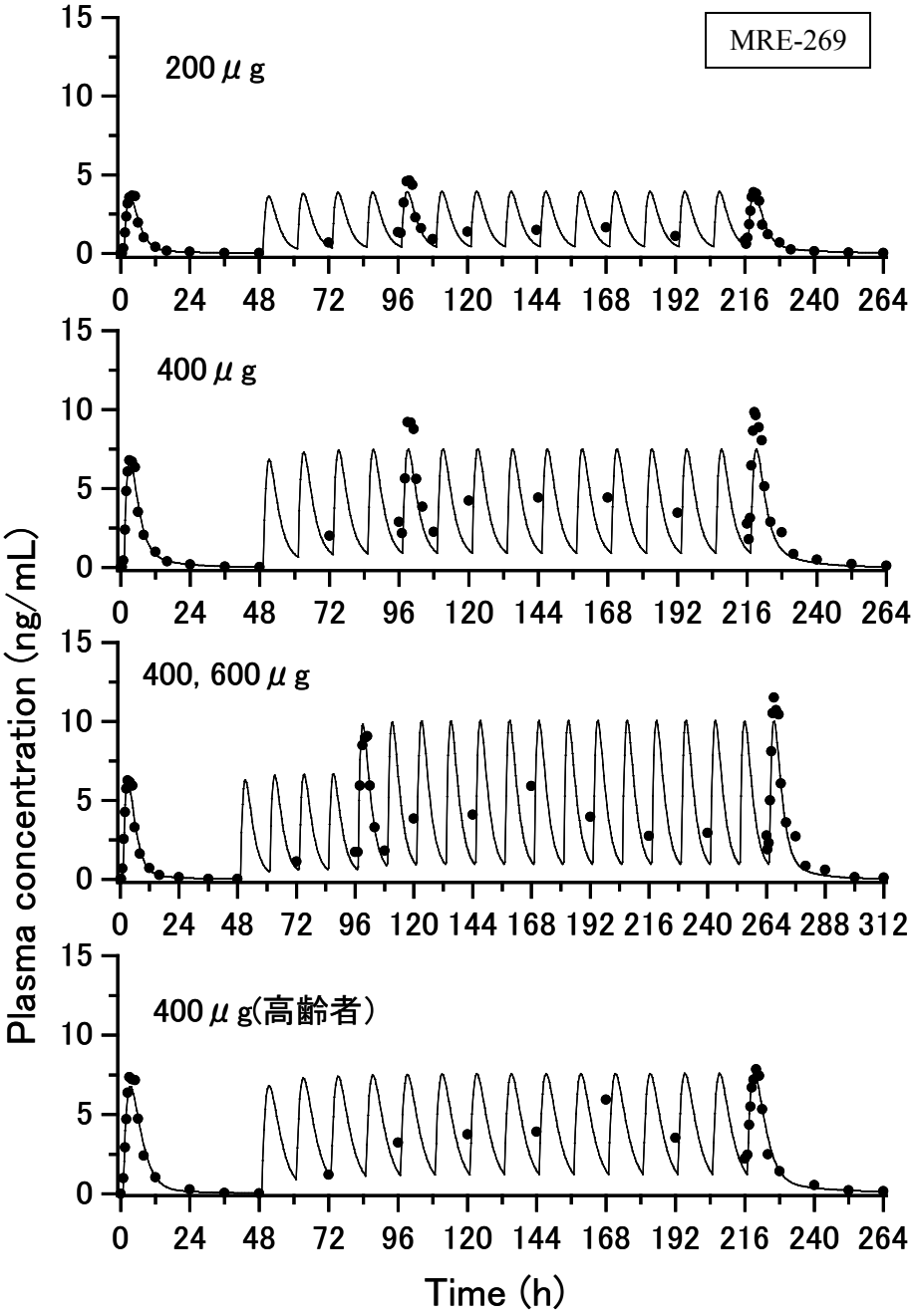


図 2.7.6.2.4-8　NS-304 を健康成人男性及び健康高齢男性に反復投与した場合の
投与 1 日目の平均血漿中濃度から予測したMRE-269 血漿中濃度推移

実線：予測値、●：実測値

［5.3.3.1-1 p.86 図 11.4.1-8 を引用］

表 2.7.6.2.4-9 反復投与最終日の血漿中濃度予測値と実測値の薬物動態パラメータ
－薬物動態解析対象集団－

		1 回投与量（μg）		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng･hr/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･hr/mL）
セレキシパグ	健康成人男性	200	予測値 [a]	2.98	1.60	0.951	8.47	8.48
		400		7.97	1.60	2.29	19.1	19.1
		400, 600		8.06	1.60	0.935	21.4	21.4
	健康高齢男性	400		6.42	1.60	1.42	19.7	19.7
	健康成人男性	200	実測値	2.18	1.50	1.13	6.57	6.57
		400		8.21	1.50	1.54	17.5	17.6
		400, 600		9.96	1.50	1.41	24.8	25.0
	健康高齢男性	400		4.97	1.50	1.03	18.1	18.1
MRE-269	健康成人男性	200	予測値 [a]	3.94	3.20	11.6	23.0	29.3
		400		7.50	3.20	7.66	43.9	54.3
		400, 600		10.0	3.20	7.81	56.3	65.8
	健康高齢男性	400		7.59	3.20	16.1	52.1	69.9
	健康成人男性	200	実測値	3.88	3.00	11.7	22.8	28.4
		400		9.84	2.50	10.8	60.5	79.8
		400, 600		11.5	3.00	6.85	69.7	89.2
	健康高齢男性	400		7.84	4.00	10.2	50.2	71.6

a：投与 1 日目のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度にモデルを当てはめ計算して求めた薬物動態パラメータ値を用いて、反復投与の血漿中濃度をシミュレーションして算出した。

［5.3.3.1-1 p.87 表 11.4.1-9 を引用］

3） 用量相関性（線形性）

反復投与最終日のセレキシパグと MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ を、用量に対して両対数変換してプロットしたグラフを図 2.7.6.2.4-9 に、パワーモデル解析での傾きとその 95%信頼区間を表 2.7.6.2.4-10 に示す。

いずれの薬物動態パラメータ値も用量とともに増加した。セレキシパグの $AUC_{0\text{-}12hr}$ で、その傾きの 95%信頼区間が 1 からわずかに外れたが、セレキシパグの C_{max} 及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ では、いずれも 1 を含み、用量に比例して増加した。また直線回帰分析では、いずれもその切片の 95%信頼区間は 0 を含んでおり、反復投与における体内動態の線形性が確認された。

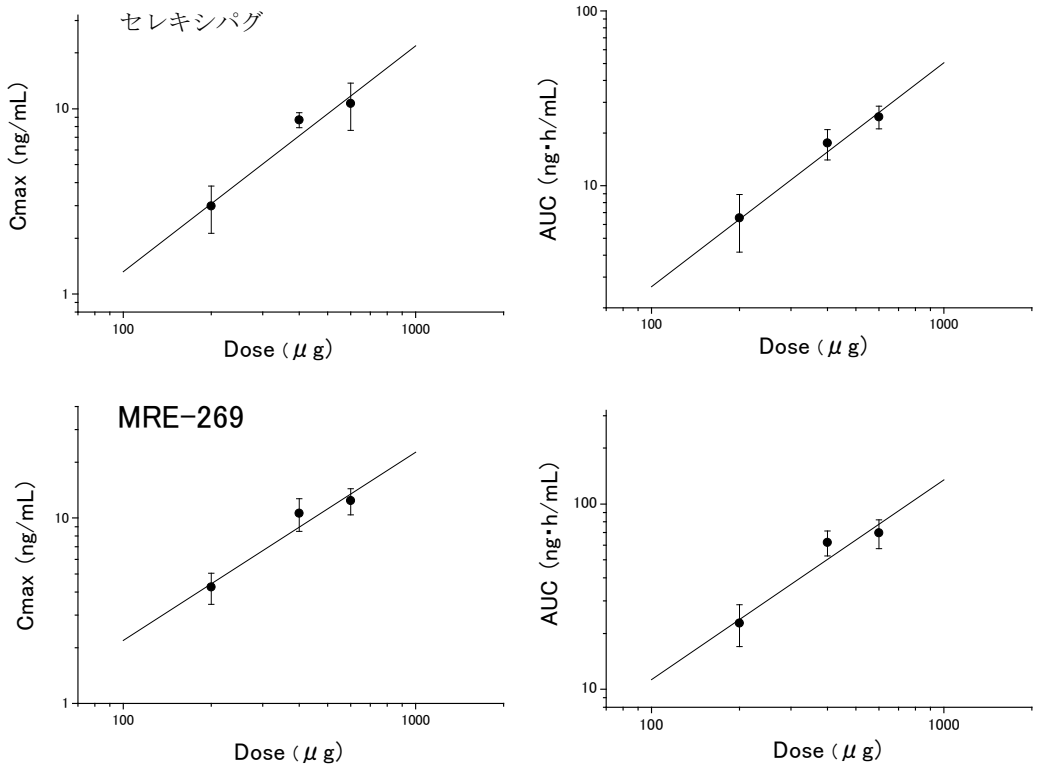


図 2.7.6.2.4-9 反復投与最終日のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12hr}$と用量の関係（両対数変換；平均値±標準偏差、N=6）

［5.3.3.1-1 p.88 図 11.4.1-9 を引用］

表 2.7.6.2.4-10 反復投与最終日のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}並びに$AUC_{0\text{-}12hr}$と用量の関係をパワーモデル解析した時の傾きとその 95%信頼区間
－薬物動態解析対象集団－

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	1.22	0.918	1.52
	$AUC_{0\text{-}12hr}$	1.28	1.00	1.55
MRE-269	C_{max}	1.01	0.797	1.22
	$AUC_{0\text{-}12hr}$	1.07	0.815	1.33

［5.3.3.1-1 p.88 表 11.4.1-10 を引用］

4） 高齢男性での薬物動態

成人男性及び高齢男性に NS-304 を 400 μg 投与したときのセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.4-10 に、投与 1 日目と反復投与最終日（投与 10 日目）の比較を図 2.7.6.2.4-11 に、薬物動態パラメータ値を表 2.7.6.2.4-11 に示す。

高齢男性群のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度は成人男性群と類似していた。また、高齢男性群においても NS-304 の反復投与によるセレキシパグの血漿中濃度に累積効果は認められなかった。MRE-269 の血漿中濃度は反復投与開始後トラフ値が上昇し、反復投与開始 5 日目（168 時間）以降は減少した。MRE-269 の血漿中濃度において、最終反復投与日の $AUC_{0\text{-}12hr}$ は投与 1 日目の $AUC_{0\text{-}\infty}$ と比較して増加は認められず、ほぼ定常状態に達したものと推察された。

高齢男性群の MRE-6001 の血漿中濃度も反復投与開始後トラフ値が上昇し、成人男性群と比較してやや高い推移を示した。

成人男性群及び高齢男性群での投与 1 日目及び反復投与最終日におけるセレキシパグと MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（又は AUC_{0-12hr}）を対数変換した平均値の差（高齢男性 / 成人男性の比）の 90%信頼区間を表 2.7.6.2.4-12 に示す。

いずれの薬物動態パラメータ値も 90%信頼区間に 1 を含んでおり、両群のセレキシパグと MRE-269 の薬物動態パラメータ値は類似していた。また各薬物動態パラメータ値に有意差は認められなかった（対応のない t 検定、有意水準両側 P＝0.05）。

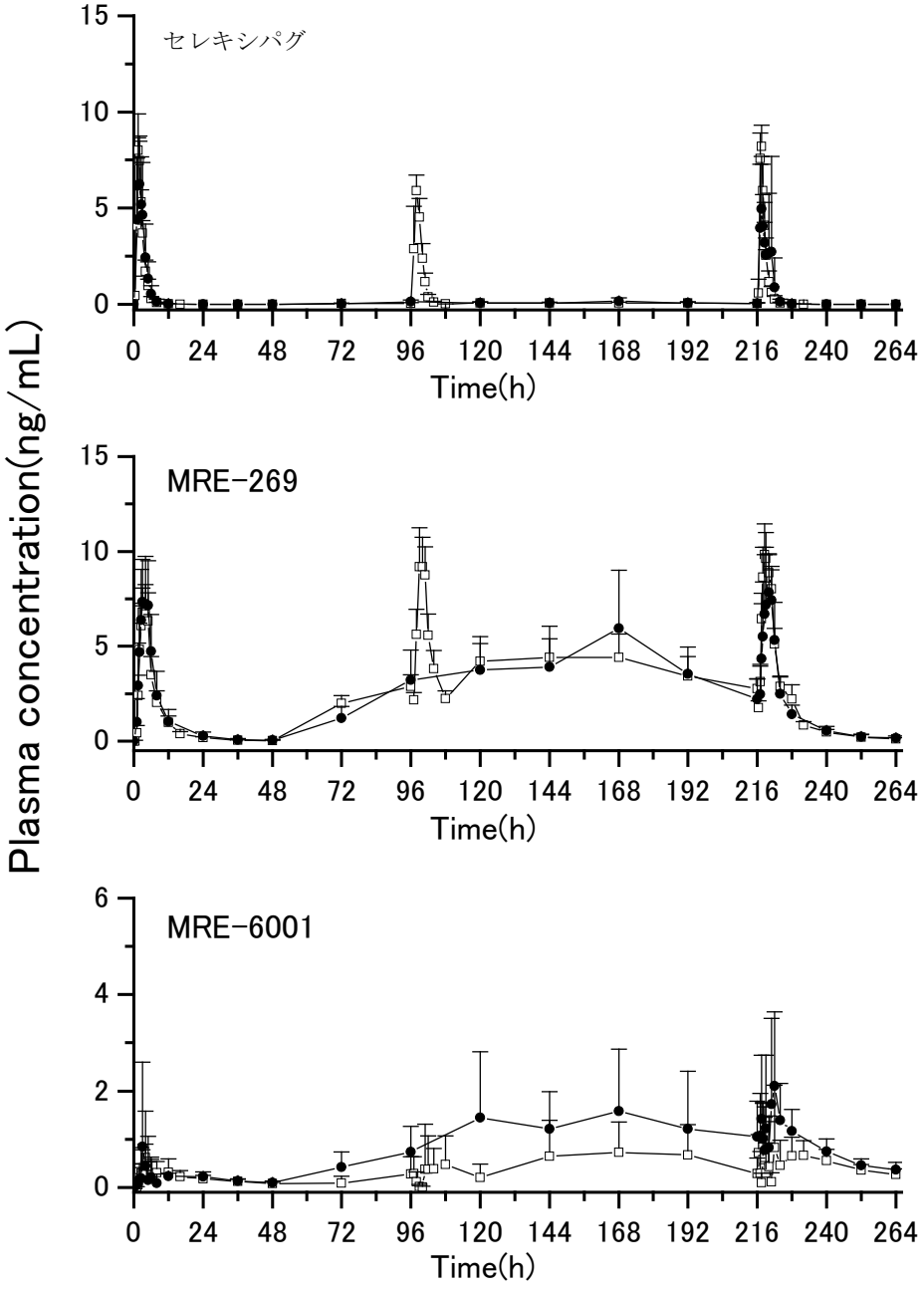


図 2.7.6.2.4-10 NS-304 を成人男性及び高齢男性に反復投与（400 μg）した場合のセレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差、N=6）

□：成人男性、●：高齢男性

［5.3.3.1-1 p.90 図 11.4.1-9 を引用］

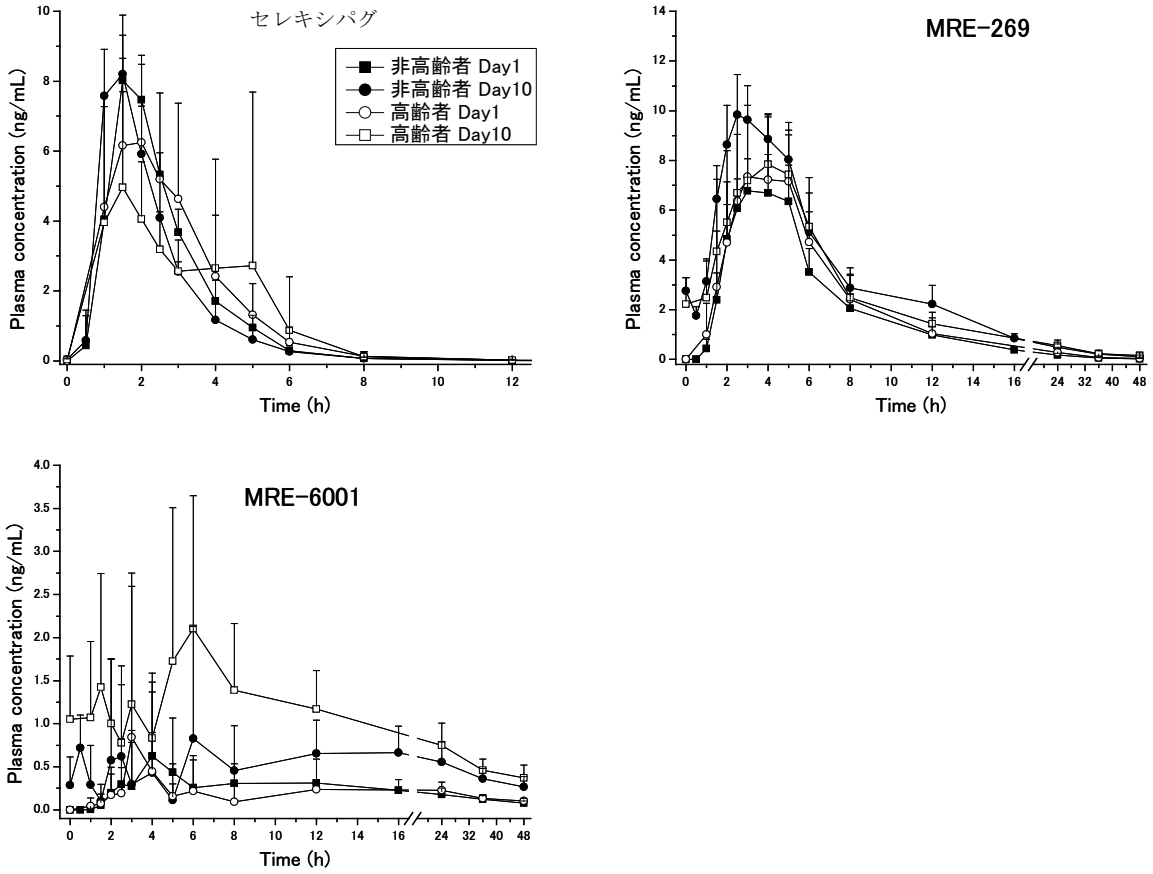


図 2.7.6.2.4-11 NS-304 を成人男性及び高齢男性に反復投与（400 μg）した場合の投与 1 日目及び反復投与最終日のセレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の血漿中濃度推移の比較（平均値+標準偏差、N=6）

［5.3.3.1-1 p.91 図 11.4.1-10 を引用］

表 2.7.6.2.4-11 NS-304 を成人男性及び高齢男性に反復投与（400 μg）した場合の投与 1 日目及び反復投与最終日のセレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の薬物動態パラメータ値 －薬物動態解析対象集団－

	1回投与量（μg）			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng･hr/mL)
セレキシパグ	400	成人男性	1 日目	8.55 ± 1.33	1.58 ± 0.20	1.03 ± 0.26	18.7 ± 2.9	18.8 ± 2.9
			10 日目	8.71 ± 0.79	1.33 ± 0.26	1.38 ± 0.62	17.5 ± 3.5	17.6 ± 3.5
		高齢男性	1 日目	7.75 ± 1.59	1.58 ± 0.80	0.971 ± 0.271	20.5 ± 7.0	20.6 ± 7.0
			10 日目	7.17 ± 3.21	2.17 ± 1.44	1.01 ± 0.20	18.1 ± 7.4	18.1 ± 7.4
MRE-269	400	成人男性	1 日目	7.40 ± 1.23	3.67 ± 1.21	7.84 ± 2.43	38.4 ± 7.1	45.7 ± 8.9
			10 日目	10.2 ± 1.6	3.00 ± 0.84	11.2 ± 4.0	60.5 ± 8.0	80.1 ± 13.9
		高齢男性	1 日目	7.79 ± 2.32	3.58 ± 1.28	6.88 ± 1.24	44.0 ± 16.5	55.2 ± 23.4
			10 日目	8.65 ± 1.61	4.00 ± 0.63	12.3 ± 6.2	50.2 ± 13.4	72.8 ± 21.5
MRE-6001	400	成人男性	1 日目	0.916 ± 0.876	8.42 ± 6.02	26.7 ± 19.1	4.16 ± 2.91	12.1 ± 4.7
			10 日目	1.86 ± 1.31	9.08 ± 8.94	22.1 ± 4.8	5.38 ± 4.73	32.3 ± 15.9
		高齢男性	1 日目	1.33 ± 1.55	5.67 ± 3.27	23.4 ± 8.2	2.35 ± 1.71	12.6 ± 4.2
			10 日目	2.71 ± 1.46	4.67 ± 1.37	22.8 ± 4.3	16.1 ± 9.4	51.9 ± 20.5

平均値±標準偏差、N=6

［5.3.3.1-1 p.91 表 11.4.1-11 を引用］

表 2.7.6.2.4-12 NS-304 を成人男性及び高齢男性に反復投与（400 μg）した場合の投与 1 日目及び反復投与最終日のセレキシパグとMRE-269 のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$（又はAUC_{0-12hr}）の対数変換した平均値の差の 90%信頼区間 －薬物動態解析対象集団－

		パラメータ	対数変換した平均値の差[a]	90%信頼区間	
				下限	上限
セレキシパグ	1 日目	C_{max}	0.899	0.708	1.14
		$AUC_{0-\infty}$	1.05	0.723	1.52
	10 日目	C_{max}	0.766	0.520	1.13
		AUC_{0-12hr}	0.989	0.682	1.43
MRE-269	1 日目	C_{max}	1.02	0.713	1.46
		$AUC_{0-\infty}$	1.13	0.706	1.80
	10 日目	C_{max}	0.841	0.665	1.06
		AUC_{0-12hr}	0.811	0.610	1.08

a：成人男性に対する高齢男性の比（高齢男性/成人男性）として算出

［5.3.3.1-1 p.92 表 11.4.1-12 を引用］

5） 尿中排泄率

NS-304 を成人男性に 200 μg、400 μg、400/600 μg 並びに高齢男性に 400 μg 反復投与した後 48 時間までの尿中排泄率を表 2.7.6.2.4-13 に示す。

全ての用量群で未変化体及び代謝物の尿中排泄量は極めて少なかった。1 回投与量に対する排泄率は、投与 1 日目で合計 0.17%～0.24%、反復投与最終日で合計 0.18%～0.30%であった。

表 2.7.6.2.4-13 NS-304 を成人男性及び高齢男性に反復投与した後 48 時間までの尿中排泄率 －薬物動態解析対象集団－

	1 回投与量（μg）		MRE-269[a]（% of dose）	MRE-6001（% of dose）	Total（% of dose）
成人男性	200	1 日目	-[c]	0.21 ± 0.10	0.21 ± 0.10
		10 日目	-	0.21 ± 0.12	0.23 ± 0.14
	400	1 日目	-	0.19 ± 0.08	0.20 ± 0.08
		10 日目	-	0.28 ± 0.13	0.28 ± 0.13
	400[b]	1 日目	0.04 ± 0.03	0.14 ± 0.05	0.17 ± 0.08
	600	12 日目	0.03 ± 0.02	0.15 ± 0.08	0.18 ± 0.09
高齢男性	400	1 日目	0.02 ± 0.02	0.22 ± 0.10	0.24 ± 0.11
		10 日目[d]	0.03 ± 0.04	0.27 ± 0.14	0.30 ± 0.18

平均値±標準偏差、N=5 又は 6

a：尿中のセレキシパグは検出されなかったが、保存中に MRE-269 に分解した可能性がある。

b：5 日目から 600 μg に増量

c：MRE-269 が検出された被験者は各群 6 名中 2 名以下であったので、平均値は算出しなかった。Total には含まれている。

d：薬物濃度測定用の検体処理に逸脱があった 1 例を除いて計算した。

［5.3.3.1-1 p.92 表 11.4.1-13 を引用］

2.7.6.2.5 安全性

2.7.6.2.5.1 治験薬の投与量及び投与期間

（1） Part I

治験薬が投与された被験者数、投与期間及び投与量を表 2.7.6.2.5.1-1 に示す。

治験薬は Step 1、Step 2-1、Step 3 及び Step 4 で NS-304 群 6 例及びプラセボ群 2 例に単回投与された。Step 2-2 では Step 2-1 と同一被験者（有害事象発現のため投与前に中止した 1 例を除く、NS-304 群 5 例、プラセボ群 2 例）に投与された。ただし、Step 2-2 の NS-304 群の 1 例が、投与直後に治験薬を吐き出した為、安全性の評価では未投与例とした。

表 2.7.6.2.5.1-1 治験薬の投与量及び投与期間（Part I）－安全性解析対象集団－

対象	健康成人男性				健康高齢男性
Step	1	2-1	2-2	3	4
投与量、被験者数（NS：NS-304、P：プラセボ）	200 μg、8 例（NS：6、P：2）	400 μg、8 例（NS：6、P：2）		600 μg、8 例（NS：6、P：2）	200 μg、8 例（NS：6、P：2）
	絶食時	絶食時	朝食後	絶食時	絶食時
治験薬が投与された被験者数	8 例	8 例	6 例	8 例	8 例
投与期間	単回投与				

［5.3.3.1-1 p.95 表 12.1-1 を引用］

（2） Part II

治験薬が投与された被験者数、投与期間及び投与量を表 2.7.6.2.5.1-2 に示す。

治験薬は Step 5、Step 6、Step 7 及び Step 8 で 1 日 2 回反復投与された。

表 2.7.6.2.5.1-2 治験薬の投与量及び投与期間（Part II）－安全性解析対象集団－

対象	健康成人男性			健康高齢男性
Step	5	6	7	8
1 回投与量、被験者数（NS：NS-304、P：プラセボ）	200 μg、8 例（NS：6、P：2）	400 μg、8 例（NS：6、P：2）	400/600 μg、8 例（NS：6、P：2）	400 μg、8 例（NS：6、P：2）
治験薬が投与された被験者数	8 例	8 例	8 例	8 例
投与期間	1 日目：1 回投与 3～9 日目（7 日間）：1 日 2 回投与 10 日目：1 回投与		1 日目：1 回投与 3～4 日目（2 日間）：400 μg 1 日 2 回投与 5～11 日目（7 日間）：600 μg 1 日 2 回投与 12 日目：1 回投与	1 日目：1 回投与 3～9 日目（7 日間）：1 日 2 回投与 10 日目：1 回投与

［5.3.3.1-1 p.96 表 12.1-2 を引用］

2.7.6.2.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

1） Part I

用量に関する検討対象において、有害事象は 200 μg 群、400 μg 群及び 600 μg 群の合計 18 例（各群 6 例）のうち 12 例 29 件で、プラセボ群 6 例のうち 2 例 4 件で認められた。そのうち中等度は 200 μg 群の 1 例に認められた因果関係が否定された悪心及び嘔吐、600 μg 群の 1 例に認められた因果関係が否定されない頭痛及び悪心であり、残りの有害事象は軽度であった。NS-304 投与の各群における有害事象の発現例数及び発現件数は、それぞれ 6 例中 3 例 4 件、4 例 7 件、5 例 18 件であり、用量の増加とともに増加する傾向がみられ、400 μg までの忍容性は良好と判断された。複数の被験者で認められた有害事象は、400 μg 群では頭痛、600 μg 群では悪心、頭痛、嘔吐、下痢であった。

食事の影響に関する検討対象において、有害事象は絶食時 400 μg 群で 4 例中 3 例 5 件、食後 400 μg 群で 4 例中 2 例 2 件、絶食時プラセボ群で 2 例中 1 例 1 件、食後プラセボ群で 2 例中 1 例 1 件認められ、すべて軽度であった。食後の 400 μg 単回投与の忍容性は良好であった。

年齢に関する検討対象において、有害事象は成人男性 200 μg 群で 6 例中 3 例 4 件、高齢男性 200 μg 群で 6 例中 3 例 5 件、成人男性プラセボ群で 6 例中 2 例 4 件認められ、高齢男性プラセボ群 2 例では認められなかった。中等度は、前述の成人男性 200 μg 群で認められた悪心及び嘔吐のほか、高齢男性 200 μg 群の 1 例に認められた因果関係が否定された上気道の炎症であった。残りの有害事象は軽度であった。成人男性及び高齢男性における 200 μg 単回投与の忍容性は良好であり、成人男性と高齢男性の有害事象の発現件数に大きな差はなかった。

2） Part II

用量に関する検討対象において、有害事象は 200 μg 群、400 μg 群及び 400/600 μg 群の合計 18 例のうち 12 例 29 件認められ、プラセボ群 6 例では認められなかった。中等度は 400/600 μg 群の 1 例に認められた因果関係が否定されない頭痛であり、残りの有害事象は軽度であった。NS-304 の各群における有害事象の発現例数及び発現件数は、それぞれ 6 例中 2 例 4 件、6 例 13 件、4 例 12 件であった。1 回 200 μg、400 μg、400/600 μg 1 日 2 回の反復投与の忍容性は良好であった。複数の被験者で認められた有害事象は、200 μg 群で ALT 増加、400 μg 群で関節痛（顎関節痛）、下痢、400/600 μg 群で頭痛、関節痛（顎関節痛、膝関節痛）、下痢であった。

年齢の影響に関する検討における有害事象は、成人男性 400 μg 群で 6 例中 6 例 13 件、高齢男性 400 μg 群で 6 例中 5 例 24 件、高齢男性プラセボ群で 2 例中 1 例 3 件認められ、成人男性プラセボ群 6 例では認められなかった。有害事象はすべて軽度であった。成人男性及び高齢男性における 400 μg 反復投与の忍容性は良好であると判断されたが、高齢男性では成人男性に比べ有害事象の発現件数が増加した。

本治験では死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。因果関係の否定された有害事象（血中 CK 増加、血中 LDH 増加）による中止例が 1 例認められた。

（2） 有害事象の表示及び分析

1） Part I

a) **用量に関する検討**

因果関係別有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.2-1 に示す。

有害事象発現率は 200 μg 群で 50.0%（3/6 例）、400 μg 群で 66.7%（4/6 例）、600 μg 群で 83.3%（5/6 例）、プラセボ群で 33.3%（2/6 例）であり、因果関係が否定できない有害事象発現率はそれぞれ 16.7%（1/6 例）、50.0%（3/6 例）、83.3%（5/6 例）、0%であった。用量の増加とともに有害事象及び副作用の発現率の上昇がみられた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、頭痛が 200 μg 群で 1 例（16.7%）、400 μg 群で 3 例（50.0%）、600 μg 群で 4 例（66.7%）、悪心が 400 μg 群で 1 例（16.7%）、600 μg 群で 5 例（83.3%）、嘔吐が 400 μg 群で 1 例（16.7%）、600 μg 群で 3 例（50.0%）、下痢が 600 μg 群で 2 例（33.3%）、感覚鈍麻、腹痛、悪寒及び熱感が 600 μg 群で各 1 例（16.7%）に認められた。このうち 600 μg 群の 1 例に認められた頭痛及び悪心は中等度であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべて軽度であり、無処置にて回復した。

以上より、単回投与の用量の増加とともに有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数が増加したが、400 μg までの忍容性は良好であった。

表 2.7.6.2.5.2-1 因果関係別有害事象一覧（Part I、用量に関する検討）－安全性解析対象集団－

		200 μg 群			400 μg 群			600 μg 群			プラセボ群		
評価症例数		6			6			6			6		
因果関係 [a]		1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4
発現例数		1	2	3	3	2	4	5	0	5	0	2	2
発現率（%）		16.7	33.3	50.0	50.0	33.3	66.7	83.3	0.0	83.3	0.0	33.3	33.3
発現件数		1	3	4	5	2	7	18	0	18	0	4	4
SOC	PT												
神経系障害	頭痛	1		1	3		3	4		4			
	感覚鈍麻							1		1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症											1	1
胃腸障害	腹痛							1		1			
	下痢							2		2			
	悪心		1	1	1		1	5		5			
	嘔吐		1	1	1		1	3		3			
全身障害および投与局所様態	悪寒							1		1			
	熱感							1		1			
臨床検査	血中 CK 増加		1	1		1	1					1	1
	血中 LDH 増加					1	1						
	体温上昇											1	1
	C-反応性蛋白増加											1	1

MedDRA/J ver.11.0

a：1. 関連あり、2. おそらく関連あり、3. 関連あるかもしれない、4. 関連なし の 4 段階で判定され、
1-3 に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

同一症例で繰り返して発現した事象については因果関係が同じもの（1-3、4、1-4）を 1 例として取扱った。

［5.3.3.1-1 p.99 表 12.2.2-1 を引用］

b) **食事の影響に関する検討**

因果関係別有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.2-2 に示す。

有害事象発現率は、絶食時 400 μg 群で 75.0%（3/4 例）、食後 400 μg 群で 50.0%（2/4 例）であり、食事の影響はなかった。因果関係が否定できない有害事象発現率はそれぞれ 75.0%（3/4 例）及び 25.0%（1/4 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛が絶食時 400 μg 群 75.0%（3/4 例）、食後 400 μg 群 25.0%（1/4 例）、悪心及び嘔吐がそれぞれ絶食時 400 μg 群 25.0%（1/4 例）であり、すべて軽度で無処置にて回復した。

プラセボ群における有害事象は、絶食時に血中 CK 増加 50.0%（1/2 例）、食後に血中トリグリセリド増加 50.0%（1/2 例）認められた。

以上より、食後の 400μg 単回投与の忍容性は良好であった。

表 2.7.6.2.5.2-2 因果関係別有害事象一覧（Part I、食事の影響）－安全性解析対象集団－

		絶食時 400 μg 群			絶食時 プラセボ群			食後 400 μg 群			食後 プラセボ群		
評価症例数		4			2			4			2		
因果関係 [a]		1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4
発現例数		3	0	3	0	1	1	1	1	2	0	1	1
発現率（%）		75.0	0.0	75.0	0.0	50.0	50.0	25.0	25.0	50.0	0.0	50.0	50.0
発現件数		5	0	5	0	1	1	1	1	2	0	1	1
SOC	PT												
神経系障害	頭痛	3		3				1		1			
胃腸障害	悪心	1		1									
	嘔吐	1		1									
臨床検査	血中 CK 増加					1	1						
	血中トリグリセリド増加											1	1
	血中リン増加								1	1			

MedDRA/J ver.11.0

a：1. 関連あり、2. おそらく関連あり、3. 関連あるかもしれない、4. 関連なし の 4 段階で判定され、
1-3 に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
同一症例で繰り返して発現した事象については因果関係が同じもの（1-3、4、1-4）を 1 例として取扱った。

［5.3.3.1-1 p.101 表 12.2.2-2 を引用］

c) 年齢に関する検討

因果関係別有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.2-3 に示す。

有害事象発現率は成人男性 200 μg 群、高齢男性 200 μg 群ともに 50.0%（3/6 例）、因果関係が否定できない有害事象は両群ともに 16.7%（1/6 例）であり、両群に大きな差はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛が成人男性 200 μg 群で 16.7%（1/6 例）、高齢男性 200 μg 群で 16.7%（1/6 例）、上室性頻脈が高齢男性 200 μg 群で 16.7%（1/6 例）であり、すべて軽度で無処置にて回復した。

プラセボ群での有害事象は、成人男性で 33.3%（2/6 例）で認められ、高齢男性 2 例では認められなかった。

以上より、成人男性及び高齢男性における 200 μg 単回投与の忍容性は良好であった。

表 2.7.6.2.5.2-3 因果関係別有害事象一覧（Part I、年齢に関する検討）－安全性解析対象集団－

		成人男性 200 μg 群			成人男性 プラセボ群			高齢男性 200 μg 群			高齢男性 プラセボ群		
評価症例数		6			6			6			2		
因果関係[a]		1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4
発現例数		1	2	3	0	2	2	1	3	3	0	0	0
発現率（%）		16.7	33.3	50.0	0.0	33.3	33.3	16.7	50.0	50.0	0.0	0.0	0.0
発現件数		1	3	4	0	4	4	2	3	5	0	0	0
SOC	PT												
神経系障害	頭痛	1		1				1		1			
心臓障害	上室性頻脈							1		1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症					1	1		1	1			
胃腸障害	悪心		1	1									
	嘔吐		1	1									
臨床検査	血中ビリルビン増加								1	1			
	血中 CK 増加		1	1		1	1						
	血中トリグリセリド増加								1	1			
	体温上昇					1	1						
	C-反応性蛋白増加					1	1						

MedDRA/J ver.11.0

a：1. 関連あり、2. おそらく関連あり、3. 関連あるかもしれない、4. 関連なし の 4 段階で判定され、
1-3 に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

同一症例で繰り返して発現した事象については因果関係が同じもの（1-3、4、1-4）を 1 例として取扱った。

［5.3.3.1-1 p.103 表 12.2.2-3 を引用］

2） Part II

a) 用量に関する検討

因果関係別有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.2-4 に示す。

有害事象発現率は 200 μg 群で 33.3%（2/6 例）、400 μg 群で 100.0%（6/6 例）、400/600 μg 群で 66.7%（4/6 例）であった。

すべて治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり、400/600 μg 群の 1 例で認められた頭痛は中等度であった。その他の有害事象はすべて軽度であり、無処置にて回復した。

400/600 μg 群 3 例に認められた関節痛（PT）を LLT で見た内訳は顎関節痛 3 例、膝関節痛 2 例、股関節痛 1 例であった。プラセボ群 6 例では、有害事象は認められなかった。

以上より、1 回 200 μg、400 μg、400/600 μg 1 日 2 回の反復投与の忍容性は良好であった。

表 2.7.6.2.5.2-4 因果関係別有害事象一覧（Part II、用量に関する検討）
－安全性解析対象集団－

		200 μg 群			400 μg 群			400/600 μg 群			プラセボ群		
評価症例数		6			6			6			6		
因果関係 [a]		1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4
発現例数		2	0	2	6	0	6	4	0	4	0	0	0
発現率（%）		33.3	0.0	33.3	100.0	0.0	100.0	66.7	0.0	66.7	0.0	0.0	0.0
発現件数		4	0	4	13	0	13	12	0	12	0	0	0
SOC	PT												
神経系障害	頭痛				1		1	3		3			
耳および迷路障害	回転性めまい				1		1						
胃腸障害	下痢				2		2	2		2			
	悪心							1		1			
筋骨格系および結合組織障害	関節痛				6		6	3		3			
	四肢痛							1		1			
全身障害および投与局所様態	熱感				1		1						
臨床検査	ALT 増加	2		2				1		1			
	AST 増加	1		1				1		1			
	血中アルブミン減少				1		1						
	血中トリグリセリド増加	1		1									
	総蛋白減少				1		1						

MedDRA/J ver.11.0
a：1. 関連あり、2. おそらく関連あり、3. 関連あるかもしれない、4. 関連なし の 4 段階で判定され、
1-3 に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
同一症例で繰り返して発現した事象については因果関係が同じもの（1-3、4、1-4）を 1 例として取扱った。

［5.3.3.1-1 p.106 表 12.2.2-4 を引用］

b) 年齢に関する検討

因果関係別有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.2-5 に示す。

有害事象は、成人男性 400 μg 群で 100.0%（6/6 例）13 件、高齢男性 400 μg 群で 83.3%（5/6 例）24 件発現し、高齢男性では成人男性に比べ発現件数が増加した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 100.0%（6/6 例）及び 83.3%（5/6 例）発現したが、すべて軽度で無処置にて回復した。

プラセボ群での有害事象は、高齢男性で 50.0%（1/2 例）3 件認められたが、成人男性 6 例では認められなかった。

以上より、成人男性及び高齢男性の 400 μg 反復投与の忍容性は良好であると判断されたが、高齢男性では成人男性に比べ有害事象の発現件数が増加した。

表 2.7.6.2.5.2-5 因果関係別有害事象一覧（Part II、年齢に関する検討）
－安全性解析対象集団－

		成人男性 400 μg 群			成人男性 プラセボ群			高齢男性 400 μg 群			高齢男性 プラセボ群		
評価症例数		6			6			6			2		
因果関係 [a]		1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4	1-3	4	1-4
発現例数		6	0	6	0	0	0	5	1	5	1	0	1
発現率（%）		100.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	83.3	16.7	83.3	50.0	0.0	50.0
発現件数		13	0	13	0	0	0	23	1	24	3	0	3
SOC	PT												
神経系障害	頭痛	1		1				4		4	1		1
	緊張性頭痛							2		2			
耳および迷路障害	回転性めまい	1		1									
心臓障害	動悸							1		1			
	上室性期外収縮								1	1			
胃腸障害	腹痛							1		1			
	上腹部痛										1		1
	下痢	2		2				3		3			
	消化不良							1		1			
皮膚および皮下組織障害	多汗症							1		1			
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	6		6				5		5			
	背部痛							1		1	1		1
	筋痛							2		2			
	筋骨格硬直							1		1			
	四肢不快感							1		1			
全身障害および投与局所様態	熱感	1		1									
臨床検査	血中アルブミン減少	1		1									
	総蛋白減少	1		1									

MedDRA/J ver.11.0
a：1. 関連あり、2. おそらく関連あり、3. 関連あるかもしれない、4. 関連なし の 4 段階で判定され、
1-3 に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
同一症例で繰り返して発現した事象については因果関係が同じもの（1-3、4、1-4）を 1 例として取扱った。

［5.3.3.1-1 p.108 表 12.2.2-6 を引用］

2.7.6.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡例、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.5.4 臨床検査値

（1） Part I

用量に関する検討における臨床検査異常変動は、200 μg 群で 1 例 1 件（血中 CK 増加）、400 μg 群で 1 例 2 件（血中 LDH 増加、血中 CK 増加）、プラセボ群で 2 例 2 件（血中 CK 増加、C-反応性蛋白増加）認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

食事の影響に関する検討における臨床検査異常変動は、食後 400 μg 群で 1 例 1 件（血中リン増加）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

年齢に関する検討における臨床検査異常変動は、成人男性200 μg群で1例1件（血中CK増加）、高齢男性200 μg群で2例2件（血中ビリルビン増加、血中トリグリセリド増加）認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

この他基準値を逸脱した項目が見られたが、すべて生理的変動範囲内の変化のため異常変動なしと判断された。

（2） Part II

用量に関する検討における臨床検査異常変動は、200 μg群で2例4件（ALT増加2件、血中トリグリセリド増加、AST増加が各1件）、400 μg群で1例2件（総蛋白減少、血中アルブミン減少）、400/600 μg群で1例2件（ALT増加、AST増加）認められ、すべて治験薬との因果関係は否定されなかった。

年齢に関する検討における臨床検査異常変動は、成人男性400 μg群で1例2件（総蛋白減少、血中アルブミン減少）認められ、すべて治験薬との因果関係は否定されなかった。

この他基準値を逸脱した項目が見られたが、すべて生理的変動範囲内の変化のため異常変動なしと判断された。

2.7.6.2.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

本試験のNS-304投与では、バイタルサインに関する有害事象の発現はなかった。また、臨床上問題となるような影響は認められなかった。

（2） 標準12誘導心電図

本試験を通じてNS-304投与では、標準12誘導心電図に対する臨床上問題となるような影響は認められなかった。

（3） ホルター心電図

年齢に関する検討において、高齢男性1例にPart Iでは上室性頻脈が、Part IIでは上室性期外収縮が認められた。Part Iの上室性頻脈は発現時期より治験薬との関連性は否定されなかったが、被験者固有のものと考えられ、特に治療の必要なく軽度であった。また、Part IIの上室性期外収縮は、被験者固有の変動と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

NS-304投与では、ホルター心電図に対する臨床上問題となるような影響は認められなかった。

2.7.6.2.6 結論

本試験では、健康成人男性及び健康高齢男性にNS-304と単回又は反復投与[1日2回7日間（Step 7のみ9日間）]した際の安全性及び薬物動態（用量、食事、年齢の影響）の検討を行い、以下のことが明らかとなった。

（1） 薬物動態の結論

健康成人男性及び健康高齢男性に NS-304（200～600 μg）を単回投与すると、セレキシパグと MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加し、両群において体内動態の線形性が確認された。食後投与では、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度は、絶食時投与に比べて t_{max} が遅延した。食後投与では絶食時投与に比べて NS-304 の C_{max} が 33%程度低下したものの、NS-304 及び MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$ は 16%及び 10%の低下で、MRE-269 の C_{max} にほとんど差がなく、食事の影響は小さかった。

高齢男性におけるセレキシパグの血漿中濃度は成人男性と比較して NS-304 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ でそれぞれ 20%及び 26%、MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ で約 40%低く推移したが、$t_{1/2}$ に群間で差は認められなかった。

また、健康成人男性における 200 μg、400 μg、400/600 μg の反復投与でもセレキシパグ及び MRE-269 の体内動態は線形性が確認された。MRE-269 の血漿中濃度は反復投与開始後トラフ値が上昇し、4～6 日目（144～192 時間）に最高値に達した。200 μg 群及び 400 μg 群の反復投与開始 3 日目の AUC_{0-12hr} は、初回投与時の $AUC_{0-\infty}$ と比較して 20%及び 33%増加したが、反復投与最終日ではそれ以上の増加は認められず、定常状態に達したものと推測された。

またセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に及ぼす年齢の影響はほとんどないものと判断された。

（2） 安全性の結論

単回投与試験では、用量の増加とともに有害事象の発現例数及び発現件数が増加する傾向が認められたが、大半は軽度で、400 μg までの忍容性は良好と判断された。絶食時及び食後の 400 μg 単回投与の忍容性並びに健康成人男性及び健康高齢男性の 200 μg 単回投与の忍容性は良好であった。

また、健康成人男性における 1 回 200 μg、400 μg、400/600 μg 1 日 2 回の反復投与の忍容性は良好であった。健康高齢男性の 1 回 400 μg 1 日 2 回の反復投与では、健康成人男性に比べ有害事象の発現件数が増加したが、全て軽度であり、忍容性は良好であった。その他、安全性において特に問題となる異常値又は異常変動は認められなかった。

2.7.6.3 海外第I相：健康成人男性における単回・反復投与及びワルファリンとの併用試験（QGUY/2006/NS-304/-01）

資料番号：5.3.3.1-2（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1 試験方法

試験の標題：A phase I study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics (including food effect) of single and multiple oral rising doses of NS-304 and its interaction with warfarin in healthy male volunteers.
試験番号：QGUY/2006/NS-304/-01
試験責任医師：[redacted]（[redacted] Ltd.）
試験実施施設（実施国）：[redacted] Ltd.（イギリス）
試験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（スクリーニング実施日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主目的 健康成人男性を対象に NS-304 を単回及び反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。 副次目的 ・ 健康成人男性を対象に NS-304 を絶食時又は食後に単回投与した際の薬物動態を検討する。 ・ 健康成人男性を対象に NS-304 とワルファリンを併用投与した際の薬物動態学的及び薬力学的相互作用を検討する。
試験デザイン： 試験デザイン図は図 2.7.6.3.1-1 に示す。 Part A（単回投与） 単施設、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検 Part B（食事の影響） 単施設、ランダム化、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー Part C（反復投与） 単施設、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検 Part D（ワルファリンとの薬物相互作用） 単施設、ランダム化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 102 例（Part A：48 例、Part B：12 例、Part C：24 例、Part D：18 例） 投与例数 96 例（Part A：40 例、Part B：12 例、Part C：25 例、Part D：19 例） 薬物動態解析対象例数 79 例（Part A：30 例、Part B：12 例、Part C：18 例、Part D：19 例） 薬力学解析対象例数 19 例（Part D のみ） 安全性解析対象例数 96 例（Part A：40 例、Part B：12 例、Part C：25 例、Part D：19 例） 被験者数の設定根拠： 本試験は新規化合物の安全性及び忍容性を検討する第 I 相試験で、統計手法による適切な被験者数の設定ができないため、過去の第 I 相試験の経験に基づき設定した。

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象】

健康成人男性

【選択基準】

- 年齢：18～45 歳
- BMI：19～30 kg/m^2
- スクリーニング前 3 ヵ月間に禁煙していた者

【除外基準】

- スクリーニング時又は入院時に測定したプロトロンビン時間又は活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値範囲外の者
- スクリーニング時又は入院時の便潜血検査が陽性の者（Part D のみ）
- 治験薬投与開始前 4 週間にワルファリンと薬物相互作用を起こす薬剤又は血液凝固系に作用する薬剤を服薬した者（Part D のみ）
- CYP2C9 の代謝能が欠損しているか又は著しく低い者（Part D のみ）
- 治験薬投与開始前 6 週間に CYP3A4 を阻害又は誘導する薬剤を服薬した者

治験薬：

治験薬	剤形	含量	ロット
NS-304 100 μg 錠	錠剤	1 錠中にセレキシパグを 100 μg 含有	S-100-(1)
NS-304 200 μg 錠	錠剤	1 錠中にセレキシパグを 200 μg 含有	S-200-(1)
NS-304 400 μg 錠	錠剤	1 錠中にセレキシパグを 400 μg 含有	S-400-(1)
NS-304 800 μg 錠	錠剤	1 錠中にセレキシパグを 800 μg 含有	S-800-(1)
プラセボ錠	錠剤	セレキシパグを含有しない	P-0-(1)
ワルファリン錠 5 mg	錠剤	1 錠中にワルファリンナトリウムを 5 mg 含有	516400

用法・用量：

Part A（単回投与）

NS-304 又はプラセボを以下の用量で Day 1 の朝に単回経口投与した。投与 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食した。

用量	錠数
NS-304 100 μg 又はプラセボ	1 錠（NS-304 100 μg 錠 1 錠、又はプラセボ錠 1 錠）
NS-304 200 μg 又はプラセボ	1 錠（NS-304 200 μg 錠 1 錠、又はプラセボ錠 1 錠）
NS-304 400 μg 又はプラセボ	1 錠（NS-304 400 μg 錠 1 錠、又はプラセボ錠 1 錠）
NS-304 600 μg 又はプラセボ	2 錠（NS-304 200 μg 錠及び 400 μg 錠各 1 錠、又はプラセボ錠 2 錠）
NS-304 800 μg 又はプラセボ	1 錠（NS-304 800 μg 錠 1 錠、又はプラセボ錠 1 錠）

Part B（食事の影響）

第 1 期及び第 2 期の各 Day 1 朝の絶食時又は食後に、NS-304 400 μg（400 μg 錠 1 錠）を単回経口投与した。絶食時投与では一晩（10 時間以上）絶食後に投与し、食後投与では高脂肪食の摂取後（投与 30～5 分前に食事）に投与した。

Part C（反復投与）

NS-304 又はプラセボを以下の用法・用量で反復経口投与した。朝食と夕食の間は 12 時間あけ、食後 5 分以内に投与した。

1 回用量	錠数	投与回数
NS-304 200 μg 又はプラセボ	1 錠 （NS-304 200 μg錠1錠又はプラセボ錠1錠）	Day 1：1 日 1 回（朝食後） Day 3～7：1 日 2 回（朝食後及び夕食後） Day 8：1 日 1 回（朝食後）
NS-304 400 μg 又はプラセボ	1 錠 （NS-304 400 μg錠1錠又はプラセボ錠1錠）	Day 1：1 日 1 回（朝食後） Day 3～7：1 日 2 回（朝食後及び夕食後） Day 8：1 日 1 回（朝食後）
NS-304 400/600μg 又はプラセボ	NS-304 400 μg：1 錠 （NS-304 400 μg錠1錠又はプラセボ錠1錠） NS-304 600 μg：2 錠 （NS-304 200 μg 錠及び 400 μg 錠各 1 錠、又はプラセボ錠 2 錠）	NS-304 400 μg Day 1：1 日 1 回（朝食後） Day 3～4：1 日 2 回（朝食後及び夕食後） NS-304 600 μg Day 5～7：1 日 2 回（朝食後及び夕食後） Day 8：1 日 1 回（朝食後）

Part D（ワルファリンとの薬物相互作用）

第 1 期及び第 2 期の各 Day 1 に NS-304 400 μg（400 μg 錠 1 錠）又はプラセボ（1 錠）を 1 日 1 回（朝食後）投与し、Day 2～12 に 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）反復経口投与した。また、第 1 期及び第 2 期の各 Day 8 の朝食後にワルファリン 20 mg（4 錠）を単回経口投与した。朝食と夕食の間は 12 時間あけ、食後 5 分以内に投与した。

治療期間：

Part A（単回投与）：1 日

Part B（食事の影響）：1 日×2 期（wash-out 期間は 7 日間以上）

Part C（反復投与）：8 日間

Part D（ワルファリンとの薬物相互作用）：12 日間×2 期（wash-out 期間は 7 日間以上）

前治療及び併用療法：

試験実施施設への入院 7 日前から試験終了後まで、有害事象の治療を除いて、処方薬、市販薬又は高用量ビタミン剤の併用を禁止した。

評価項目：

(1) 薬物動態

- セレキシパグ、MRE-269（活性代謝物）及びMRE-269グルクロン酸抱合体（MRE-6001）の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-12hr}、AUC_{τ}、$AUC_{0-\infty}$、見かけの消失相の消失速度定数（λ_z）、$t_{1/2}$、尿中排泄量（Ae）、累積尿中排泄量（Ae_{0-t}）、尿中排泄率（Fe）、累積尿中排泄率（Fe_{0-t}）、腎クリアランス（CL_R）
- 【Part Dのみ】S-ワルファリン及びR-ワルファリンのC_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$

(2) 薬力学【Part D のみ】

- プロトロンビン時間（PT）の国際標準比（INR）：INRの最大値（INR_{max}）、INRの最大値到達時間（$INRt_{max}$）、投与後0～144時間までのINR－時間曲線下面積（INR $AUC_{0-144hr}$）
- 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）：APTTの最大値（$APTT_{max}$）、投与後0～144時間までのAPTT－時間曲線下面積（APTT $AUC_{0-144hr}$）
- PT：投与後0～144時間までのPT－時間曲線下面積（PT $AUC_{0-144hr}$）

(3) 安全性

- 有害事象、臨床検査［血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、便潜血検査（Part Dのみ）］、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、標準12誘導心電図、ホルター心電図

統計手法：

(1) 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータは WinNonlin を用いてノンコンパートメント解析により算出し、プロトコールで規定した測定時点での血漿中濃度の記述統計量（被験者数、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。なお、定量下限値未満の血漿中濃度は 0 として算出した。また、定量下限値未満の平均値、中央値及び最小値は「定量下限値未満（LLQ）」と記載し、平均値が定量下限値未満の場合は、標準偏差及び変動係数は算出せずに「算出不可（NC）」と記載した。

t_{max} を除いた薬物動態パラメータの記述統計量は、被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値を算出し、t_{max} のみ、被験者数、中央値、最小値及び最大値を算出した。記述統計量は必要に応じて投与群ごと、条件ごと、時期ごとに記載した。

(2) 薬力学パラメータ（Part D のみ）

薬力学変数（INR_{max}、$INRt_{max}$、INR $AUC_{0\text{-}144hr}$）は対数変換し、平均値の差の検定には ANOVA モデルを用いて解析した。また、補足的な解析として、$INRt_{max}$ のノンパラメトリック解析も行った。

薬力学パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値）を算出した。

(3) 安全性パラメータ

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び血液凝固検査）、血圧、心拍数、標準 12 誘導心電図パラメータ及びホルター心電図について、必要に応じて平均値、中央値、標準偏差及び範囲（最小値及び最大値）を表示し要約した。試験期間中に発現した有害事象を MedDRA ver.8.1 で読み替え、一覧表で表示し要約した。

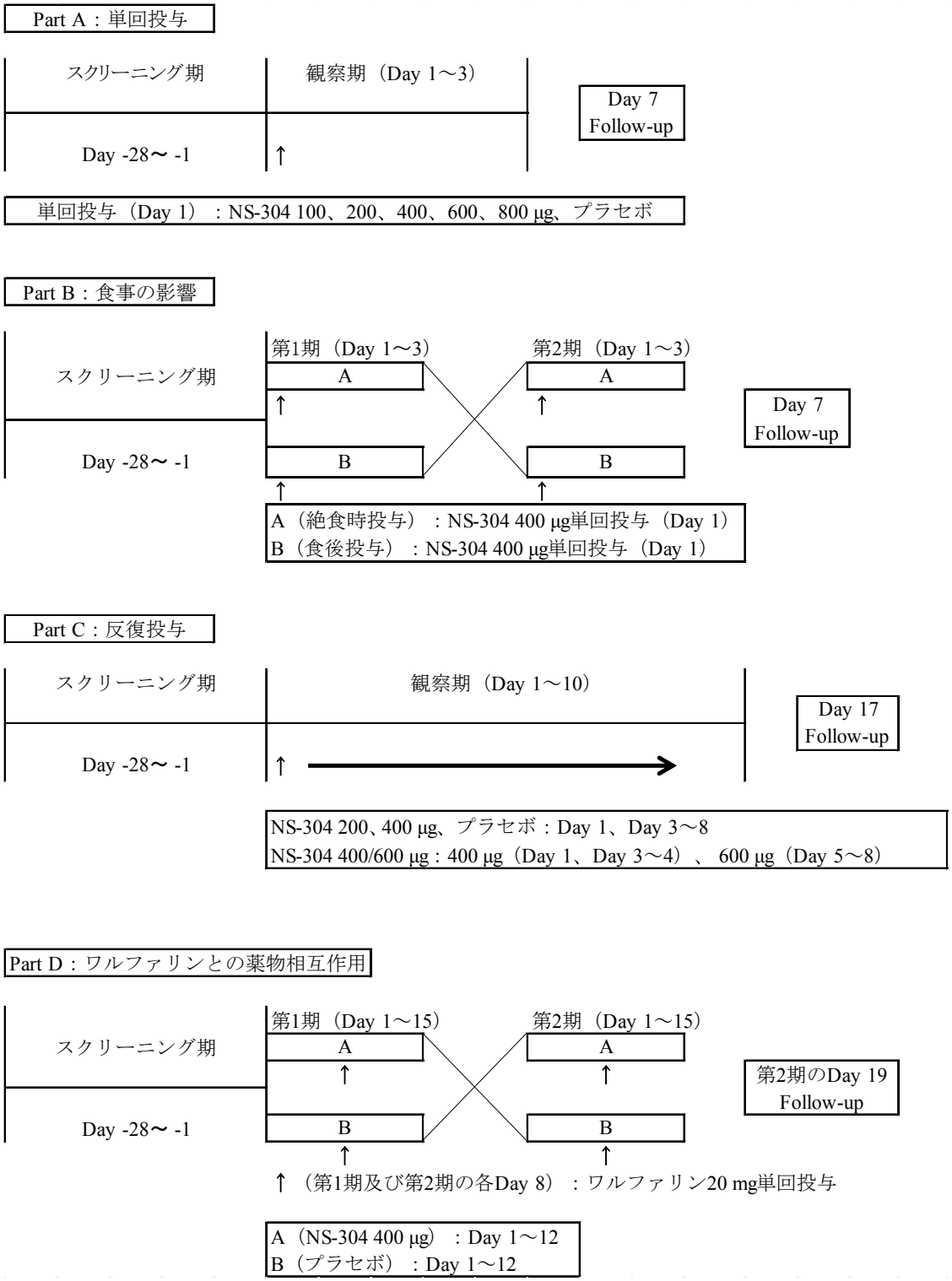


図 2.7.6.3.1-1 試験デザイン図（Part A～D）

2.7.6.3.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.3.2-1 に示す。

96 例（Part A：40 例、Part B：12 例、Part C：25 例、Part D：19 例）を各群にランダムに割り付け、全例に治験薬を投与した。試験完了例は 92 例（Part A：40 例、Part B：11 例、Part C：24 例、Part D：17 例）で、未完了例 4 例の中止理由は、有害事象の発現 2 例（Part B 及び Part D の各 1 例）、同意撤回 1 例（Part C）、家族の病気 1 例（Part D）であった。

薬物動態解析対象集団は、NS-304 を投与した被験者のうち、Day 1 の投与後に同意撤回により中止した Part C の NS-304 400/600 μg 群 1 例を除いた 79 例（Part A：30 例、Part B：12 例、Part C：18 例、Part D：19 例）であった。薬力学解析対象集団は Part D の全例 19 例で、安全性解析対象集団は治験薬を投与した全例 96 例（Part A：40 例、Part B：12 例、Part C：25 例、Part D：19 例）であった。

表 2.7.6.3.2-1 被験者の内訳及び中止理由

Part	投与群	ランダム化例数	投与例数	完了例数	未完了例数（中止時期及び中止理由）
A	NS-304 100 μg	6	6	6	
	プラセボ	2	2	2	
	NS-304 200 μg	6	6	6	
	プラセボ	2	2	2	
	NS-304 400 μg	6	6	6	
	プラセボ	2	2	2	
	NS-304 600 μg	6	6	6	
	プラセボ	2	2	2	
	NS-304 800 μg	6	6	6	
	プラセボ	2	2	2	
B	食後/絶食（NS-304 400 μg）	6	6	5	1 例（第 2 期の Day -1 に有害事象の発現で中止）
	絶食/食後（NS-304 400 μg）	6	6	6	
C	NS-304 200 μg（1 日 2 回）	6	6	6	
	プラセボ（1 日 2 回）	2	2	2	
	NS-304 400 μg（1 日 2 回）	6	6	6	
	プラセボ（1 日 2 回）	2	2	2	
	NS-304 400 μg（1 日 2 回）/ NS-304 600 μg（1 日 2 回）	7	7	6	1 例（Day 1 の投与後に同意撤回で中止）
	プラセボ（1 日 2 回）	2	2	2	
D	NS-304 400 μg（1 日 2 回）/ プラセボ（1 日 2 回）	9	9	9	
	プラセボ（1 日 2 回）/ NS-304 400 μg（1 日 2 回）	10	10	8	2 例（1 例：第 2 期の Day 2 に家族の病気で中止、1 例：第 1 期の Day 8 に有害事象の発現で中止）

Part A：単回投与、Part B：食事の影響、Part C：反復投与、Part D：ワルファリンとの薬物相互作用

［5.3.3.1-2 p.63 Table F を改変］

2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.3-1～表 2.7.6.3.3-4 に示す。

表 2.7.6.3.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part A：単回投与）

項目		NS-304 100 µg (N=6)	NS-304 200 µg (N=6)	NS-304 400 µg (N=6)	NS-304 600 µg (N=6)	NS-304 800 µg (N=6)	プラセボ (N=10)
年齢（歳）	Mean ± SD	31.3 ± 6.65	25.7 ± 4.27	24.7 ± 3.56	26.7 ± 9.63	24.8 ± 6.21	24.5 ± 2.27
	Median	30.5	26.0	24.5	25.0	23.0	24.5
	Min～Max	25～43	21～32	20～29	18～44	19～33	21～29
身長（cm）	Mean ± SD	180.8 ± 7.88	180.7 ± 5.99	176.3 ± 7.61	180.5 ± 8.26	178.5 ± 7.92	175.6 ± 8.32
	Median	184.5	179.5	176.5	181.0	179.0	178.0
	Min～Max	169～188	172～190	168～186	168～190	168～187	157～184
体重（kg）	Mean ± SD	83.58 ± 12.128	82.58 ± 6.063	78.03 ± 9.680	78.92 ± 8.012	78.12 ± 4.152	75.54 ± 13.982
	Median	80.15	81.35	77.70	78.60	76.90	75.55
	Min～Max	73.0～105.0	74.8～91.6	62.5～92.8	69.9～88.4	73.6～84.5	49.9～97.5
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	25.5 ± 3.73	25.3 ± 1.37	25.0 ± 3.10	24.5 ± 2.35	24.7 ± 1.97	24.4 ± 3.53
	Median	25.5	25.5	24.5	24.5	25.0	24.0
	Min～Max	21～30	23～27	22～29	22～28	22～27	20～29
人種	White	5	5	2	5	6	8
	Black	0	1	2	1	0	1
	Mixed	0	0	1	0	0	0
	Oriental	0	0	1	0	0	0
	Asian	1	0	0	0	0	1

［5.3.3.1-2 p.66 Table G、p.113 Table 11.1.1 を改変］

表 2.7.6.3.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part B：食事の影響）

項目		NS-304 400 µg (N=12)
年齢（歳）	Mean ± SD	27.3 ± 7.05
	Median	26.0
	Min～Max	19～44
身長（cm）	Mean ± SD	179.7 ± 10.26
	Median	177.0
	Min～Max	166～201
体重（kg）	Mean ± SD	74.73 ± 12.579
	Median	72.25
	Min～Max	58.5～102.5
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	23.0 ± 2.37
	Median	23.0
	Min～Max	19～27
人種	White	7
	Asian	3
	Black	1
	Latin American	1

［5.3.3.1-2 p.66 Table G、p.114 Table 11.1.2 を改変］

表 2.7.6.3.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part C：反復投与）

項目		NS-304 200 µg (N=6)	NS-304 400 µg (N=6)	NS-304 400/600 µg (N=7)	プラセボ (N=6)
年齢（歳）	Mean ± SD	22.0 ± 3.41	26.5 ± 4.14	27.0 ± 7.87	24.5 ± 2.17
	Median	22.0	25.5	23.0	24.0
	Min～Max	18～26	23～34	19～42	22～28
身長（cm）	Mean ± SD	178.7 ± 6.44	178.2 ± 5.85	176.3 ± 8.69	180.2 ± 7.03
	Median	178.0	179.0	173.0	182.0
	Min～Max	170～190	169～184	168～192	169～187
体重（kg）	Mean ± SD	81.18 ± 6.389	75.93 ± 7.356	77.79 ± 16.771	76.78 ± 8.556
	Median	82.20	75.00	75.20	77.30
	Min～Max	72.2～90.4	65.9～88.8	60.9～108.3	66.2～86.5
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	25.5 ± 2.07	23.8 ± 2.32	24.7 ± 3.73	23.7 ± 2.66
	Median	25.5	23.5	24.0	23.5
	Min～Max	23～29	21～27	20～30	21～28
人種	White	5	6	6	6
	Oriental	1	0	1	0

［5.3.3.1-2 p.66 Table G、p.115 Table 11.1.3 を改変］

表 2.7.6.3.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part D：ワルファリンとの薬物相互作用）

項目		NS-304 400 μg/プラセボ (N=19)
年齢（歳）	Mean ± SD	29.5 ± 6.10
	Median	30.0
	Min～Max	21～42
身長（cm）	Mean ± SD	178.0 ± 7.92
	Median	179.0
	Min～Max	161～191
体重（kg）	Mean ± SD	79.69 ± 9.985
	Median	81.40
	Min～Max	59.3～100.3
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	25.1 ± 3.00
	Median	25.0
	Min～Max	21～30
人種	White	16
	Black	1
	Asian	1
	Other	1

［5.3.3.1-2 p.66 Table G、p.116 Table 11.1.4 を改変］

2.7.6.3.4 薬物動態

2.7.6.3.4.1 Part A（単回投与）

（1） 血漿中薬物動態

NS-304 100、200、400、600、800 μg を絶食時に単回投与後のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.4.1-1～図 2.7.6.3.4.1-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.4.1-1 に示す。

セレキシパグは経口投与後速やかに吸収され、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} はそれぞれ約 1 時間及び 2.3～2.8 時間で、用量の増加に伴う変動はなかった。NS-304 の用量の増加に伴ってセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC は増加した。

セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の用量比例性をパワーモデルを用いて解析した結果、いずれのパラメータも用量とともに増加し、傾きの 95%信頼区間がいずれも 1 を含むことから、用量比例性が確認された（図 2.7.6.3.4.1-4 及び表 2.7.6.3.4.1-2）。

セレキシパグの $t_{1/2}$ は 0.7～2.3 時間で、用量の増加に伴って $t_{1/2}$ が延長したが、これは長時間にわたり濃度値が定量下限を下回り、低用量では検出できなかった消失相を高用量では捉えられたことが要因と考えられた。MRE-269 の $t_{1/2}$ は 9.4～12.6 時間でセレキシパグより長く、用量依存性はみられなかった。

MRE-6001 の C_{max} 及び t_{max} は個体間差が大きく、特に低用量で顕著であった。NS-304 の用量の増加（100～800 μg）に伴って用量比例関係を超える C_{max} の上昇が認められ、t_{max} の範囲は 2～8 時間であったが、MRE-6001 の分析方法に不確実性があるため、C_{max} 及び t_{max} の解釈には注意を要する。また、MRE-6001 の血漿中濃度が検出可能であったサンプル数が少なかったため、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は算出不可と判断し、600 μg 群及び 800 μg 群の AUC_{0-t} のみ算出した。

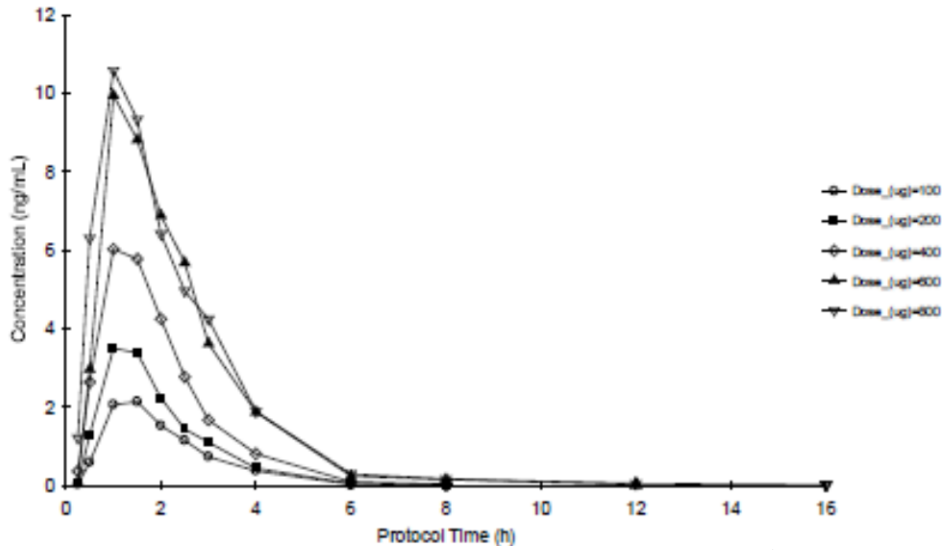


図 2.7.6.3.4.1-1 NS-304 100、200、400、600、800 μgを単回投与後のセレキシパグの血漿中濃度推移（平均値）

○：100 μg（N=6）、■：200 μg（N=6）、◇：400 μg（N=6）、▲：600 μg（N=6）、▽：800 μg（N=6）

［5.3.3.1-2 p.4190 Figure 1 を引用］

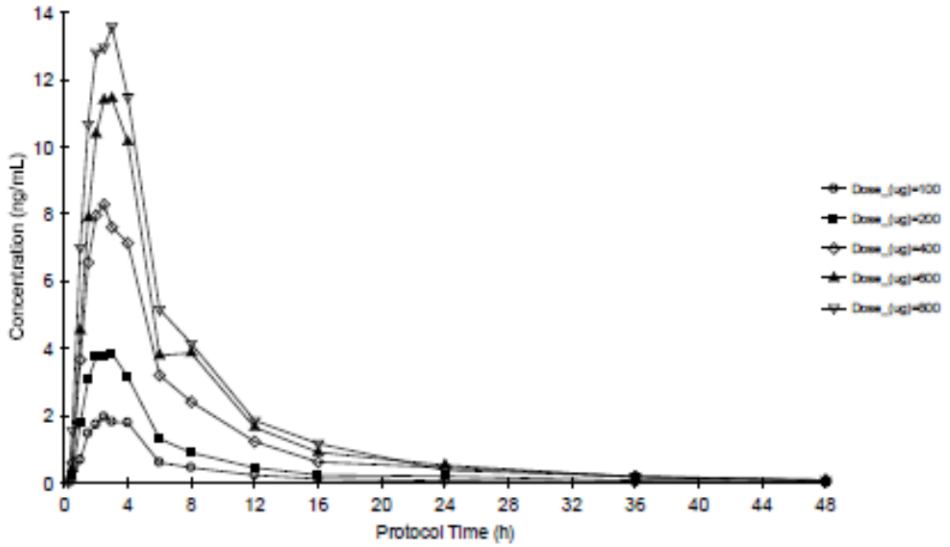


図 2.7.6.3.4.1-2 NS-304 100、200、400、600、800 μgを単回投与後のMRE-269 の血漿中濃度推移（平均値）

○：100 μg（N=6）、■：200 μg（N=6）、◇：400 μg（N=6）、▲：600 μg（N=6）、▽：800 μg（N=6）

［5.3.3.1-2 p.4190 Figure 2 を引用］

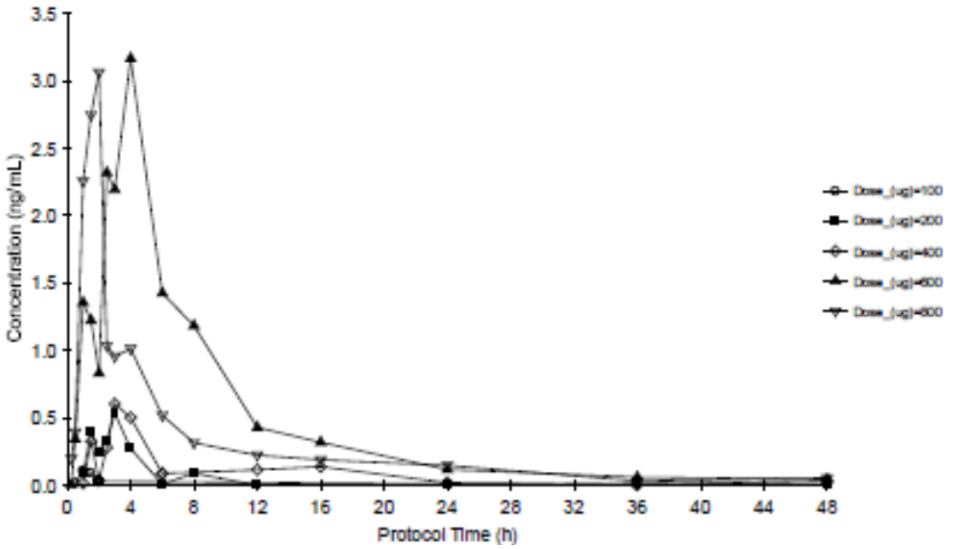


図 2.7.6.3.4.1-3 NS-304 100、200、400、600、800 μgを単回投与後のMRE-6001 の血漿中濃度推移（平均値）

○：100 μg（N=6）、■：200 μg（N=6）、◇：400 μg（N=6）、▲：600 μg（N=6）、▽：800 μg（N=6）

［5.3.3.1-2 p.4191 Figure 3 を引用］

表 2.7.6.3.4.1-1 NS-304 100、200、400、600、800 μgを単回投与後の
セレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の薬物動態パラメータ

1 回用量	N	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	AUC_{0-t} [a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)
セレキシパグ						
100 μg	6	2.1997	1.26	4.58	4.61	0.70
		(1.417, 3.521)	(1.0, 1.5)	(2.9, 8.3)	(3.0, 8.3)	(0.7, 0.9)
200 μg	6	3.4025	1.00	6.75	6.77	0.81
		(1.978, 7.976)	(1.0, 1.5)	(4.5, 14.9)	(4.5, 14.9)	(0.7, 1.0)
400 μg	6	5.9769	1.00	12.31	12.35	1.00
		(3.856, 10.403)	(1.0, 1.5)	(7.5, 20.4)	(7.6, 20.5)	(0.8, 1.9)
600 μg	6	11.1930	1.00	23.21	23.27	1.85
		(7.158, 15.662)	(1.0, 2.0)	(19.7, 27.1)	(19.7, 27.2)	(0.7, 2.8)
800 μg	6	11.5317	1.00	24.88	24.97	2.34
		(9.449, 14.806)	(0.5, 1.5)	(18.0, 35.1)	(18.1, 35.3)	(1.0, 3.4)
MRE-269						
100 μg	6	1.9877	2.50	12.33	12.60	9.84
		(1.508, 2.441)	(2.0, 4.0)	(8.9, 15.1)	(9.1, 15.5)	(8.1, 12.2)
200 μg	6	4.1037	2.75	25.41	26.33	12.58
		(2.784, 5.362)	(2.0, 4.0)	(18.5, 34.0)	(19.3, 36.4)	(11.5, 15.6)
400 μg	6	8.1802	2.25	52.81	53.65	9.81
		(4.496, 15.640)	(2.0, 4.0)	(30.3, 124.3)	(30.7, 125.9)	(8.5, 11.3)
600 μg	6	12.4647	2.50	77.64	78.85	9.36
		(10.079, 16.103)	(2.0, 4.0)	(58.9, 119.7)	(59.5, 121.5)	(8.5, 11.5)
800 μg	6	14.3680	2.25	91.89	93.30	10.69
		(10.848, 17.838)	(1.5, 4.0)	(63.4, 141.3)	(64.4, 142.9)	(8.4, 14.9)
MRE-6001 [c]						
100 μg	4	0.1451	1.75	—	—	—
		(0.026, 0.566)	(1.0, 48.0)			
200 μg	6	0.3985	2.25	—	—	—
		(0.135, 2.296)	(1.0, 4.0)			
400 μg	6	0.5020	8.00	—	—	—
		(0.024, 2.362)	(2.5, 16.0)			
600 μg	6	3.4517	4.00	20.17	—	—
		(1.802, 5.660)	(1.0, 8.0)	(7.4, 41.7)		
800 μg	6	3.7445	1.75	17.57	—	—
		(2.673, 5.108)	(1.0, 4.0)	(12.0, 37.2)		

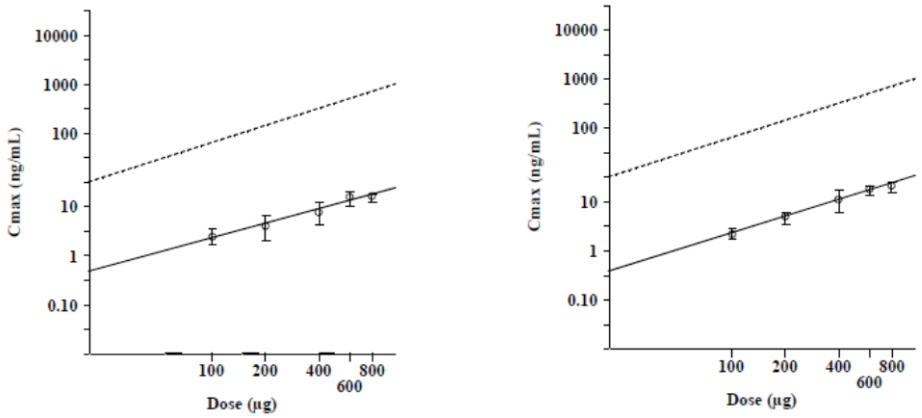
a：幾何平均値（最小値, 最大値）

b：中央値（最小値, 最大値）

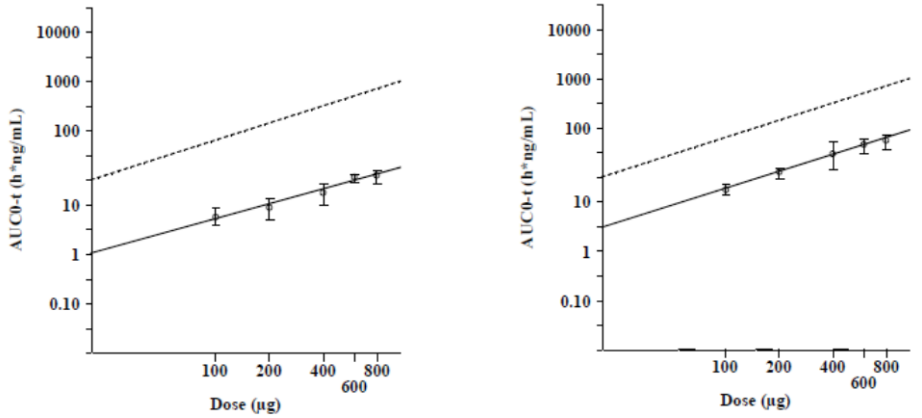
c：血漿中濃度の検出が可能であったサンプル数が少なかったため、AUC_{0-t}（NS-304 100、200、400 μg 投与後）、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ が算出不可であった。

［5.3.3.1-2 p.4267 Table 30、p.4271 Table 32、p.4275 Table 34 を改変］

C_{max}



AUC_{0-t}



$AUC_{0-\infty}$

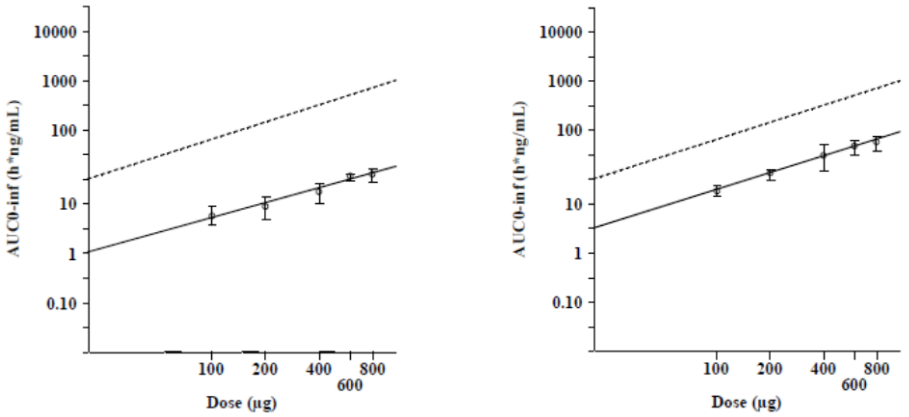


図 2.7.6.3.4.1-4　NS-304 100、200、400、600、800 µgを単回投与後の
セレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$における
用量比例性の解析結果

左：セレキシパグ、右：MRE-269　点線：恒等関数

［5.3.3.1-2 p.4201 Figure 13～Figure 14、p.4202 Figure 15～Figure 16、p.4203 Figure 17～Figure 18 を引用］

表 2.7.6.3.4.1-2 NS-304 100、200、400、600、800 μgを単回投与後の セレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$における用量比例性の解析結果

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}（ng/mL）	0.85	0.68	1.02
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	0.87	0.70	1.04
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr /mL）	0.87	0.70	1.03
MRE-269	C_{max}（ng/mL）	0.97	0.84	1.10
	AUC_{0-t}（ng·hr /mL）	0.99	0.83	1.14
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr /mL）	0.98	0.83	1.14

パワーモデル P=a*(dose)^b（P：薬物動態パラメータ、dose：用量、a：切片、b：傾き）を用いて、傾き及び 95%信頼区間を推定した。

［5.3.3.1-2 p.4199 Table 2～Table 3 を改変］

（2） 尿中排泄

NS-304 100、200、400、600、800 μg を単回投与後のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の尿中排泄パラメータを表 2.7.6.3.4.1-3 に示す。

セレキシパグはいずれの用量群でも尿中に検出されなかった。MRE-269 は 200、400、600、800 μg 群で尿中に検出され、MRE-6001 はいずれの用量群でも検出された。MRE-269 は投与後 12 時間までにほとんど排泄され、NS-304 の用量の増加に伴って尿中総排泄量も増加したが、MRE-269 の投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は約 0.08%～0.12%と極めて低かった。

なお、セレキシパグ及びその代謝物の尿中での凍結保存安定性が確認されている期間内に尿中濃度の分析ができなかったため、尿中排泄量及び尿中排泄率の解釈には注意を要する。

表 2.7.6.3.4.1-3 NS-304 100、200、400、600、800 μgを単回投与後の セレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の投与後 48 時間までの尿中排泄パラメータ[a]

セレキシパグ					
パラメータ	NS-304 100 μg（N=6）	NS-304 200 μg（N=6）	NS-304 400 μg（N=6）	NS-304 600 μg（N=6）	NS-304 800 μg（N=6）
Ae_{0-t} (nmol)	0	0	0	0	0
Fe_{0-t} (%)	0	0	0	0	0
MRE-269					
パラメータ	NS-304 100 μg（N=6）	NS-304 200 μg（N=6）	NS-304 400 μg（N=6）	NS-304 600 μg（N=6）	NS-304 800 μg（N=6）
Ae_{0-t} (nmol)	0	0.36 ± 0.30	0.93 ± 0.51	1.00 ± 0.40	1.71 ± 1.05
Fe_{0-t} (%)	0	0.09 ± 0.07	0.12 ± 0.06	0.08 ± 0.03	0.11 ± 0.07
MRE-6001					
パラメータ	NS-304 100 μg（N=6）	NS-304 200 μg（N=6）	NS-304 400 μg（N=6）	NS-304 600 μg（N=6）	NS-304 800 μg（N=6）
Ae_{0-t} (nmol)	0.051 ± 0.125	0.021 ± 0.048	0.182 ± 0.287	0.598 ± 0.691	0.063 ± 0.090
Fe_{0-t} (%)	0.025 ± 0.062	0.005 ± 0.012	0.023 ± 0.036	0.050 ± 0.057	0.004 ± 0.006

平均値±標準偏差

a：セレキシパグ及びその代謝物の尿中での凍結保存安定性が確認されている期間内に尿中濃度の分析ができなかった。

［5.3.3.1-2 p.4267 Table 30、p.4271 Table 32、p.4275 Table 34 を改変］

2.7.6.3.4.2 Part B（食事の影響）

NS-304 400 μg を絶食時又は高脂肪食の摂取後に単回投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.4.2-1 及び図 2.7.6.3.4.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.4.2-1 に、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（食後投与/絶食時投与）及び 90%信頼区間を表 2.7.6.3.4.2-2 に示す。

食後投与では絶食時投与と比較して、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.8 時間及び 1.5 時間遅延し、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 35%及び 48%低下し、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ 10%増加及び 27%減少した。絶食時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれにおいても、食事の影響がないと定義した範囲（0.80～1.25）に完全には含まれなかった。

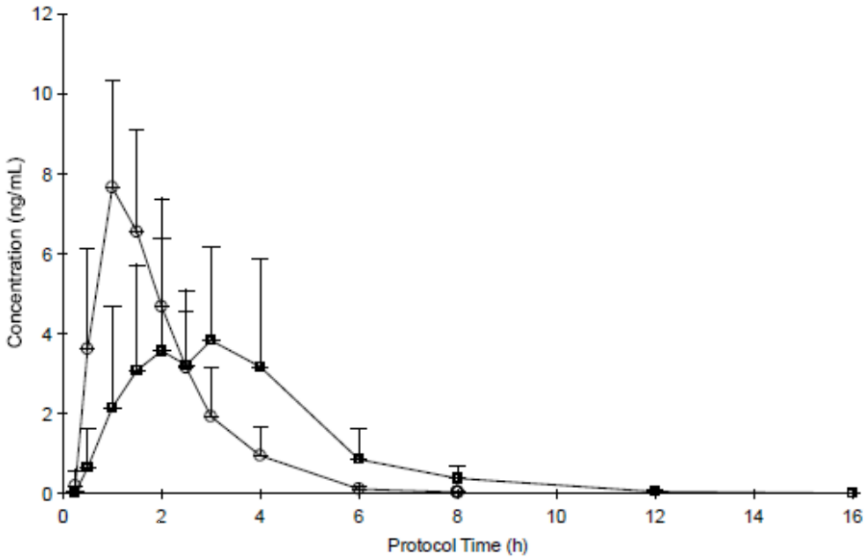


図 2.7.6.3.4.2-1 NS-304 400 μgを絶食時又は食後に単回投与後のセレキシパグの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

○：絶食時投与（N=11）、□：食後投与（N=12）

［5.3.3.1-2 p.4192 Figure 4 を引用］

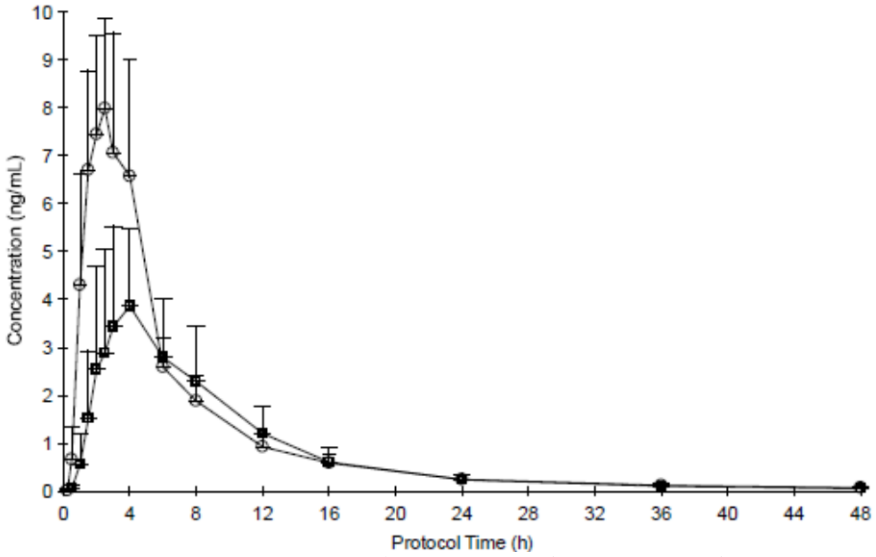


図 2.7.6.3.4.2-2 NS-304 400 μgを絶食時又は食後に単回投与後のMRE-269 の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

○：絶食時投与（N=11）、□：食後投与（N=12）

［5.3.3.1-2 p.4192 Figure 5 を引用］

表 2.7.6.3.4.2-1 NS-304 400 μgを絶食時又は食後に単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ

パラメータ	セレキシパグ		MRE-269	
	絶食時投与 (N=11)	食後投与 (N=12)	絶食時投与 (N=11)	食後投与 (N=12)
C_{max} (ng/mL) [a]	7.6648	4.9117	8.3953	4.2839
	(3.584, 11.679)	(2.054, 9.933)	(5.887, 11.717)	(1.958, 7.748)
t_{max} (hr) [b]	1.00	2.75	2.50	4.00
	(0.5, 2.0)	(1.5, 4.0)	(1.5, 4.0)	(2.0, 6.0)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL) [a]	14.65	16.06	49.44	35.82
	(7.4, 26.0)	(8.4, 27.9)	(31.9, 71.6)	(24.1, 56.6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) [a]	14.69	16.16	50.75	36.79
	(7.4, 26.1)	(8.4, 28.0)	(32.8, 73.4)	(24.7, 57.4)
$t_{1/2}$ (hr) [a]	1.28	1.76	12.02	10.64
	(0.8, 2.3)	(1.3, 3.1)	(7.7, 22.7)	(8.2, 21.5)

a：幾何平均値（最小値, 最大値）
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-2 p.4279 Table 36、p.4281 Table 37 を改変］

表 2.7.6.3.4.2-2 NS-304 400 μgを単回投与後のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$における幾何平均値の比（食後投与/絶食時投与）及び 90%信頼区間

	パラメータ	幾何平均値の比 (食後投与/絶食時投与)	90%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max} (ng/mL)	0.65	0.48	0.88
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1.09	0.92	1.30
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1.10	0.92	1.30
MRE-269	C_{max} (ng/mL)	0.52	0.41	0.65
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	0.73	0.65	0.82
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	0.73	0.65	0.81

［5.3.3.1-2 p.4205 Table 6～Table 7 を改変］

2.7.6.3.4.3 Part C（反復投与）

（1） 血漿中薬物動態

NS-304 200、400、400/600 μg を 1 日 2 回反復投与後のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.4.3-1～図 2.7.6.3.4.3-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.4.3-1 に示す。

Day 1 の $AUC_{0-\infty}$ に対する Day 8 の AUC_{τ} の幾何平均値の比は、セレキシパグの 200 μg 群で 0.92、400 μg 群で 0.79 であり、MRE-269 の 200 μg 群で 0.90、400 μg 群で 0.73 であった。また、Day 1 と比較して Day 8 で、MRE-269 の $t_{1/2}$ は約 3 時間延長したが、セレキシパグの $t_{1/2}$ に変動がみられなかったことから、600 μg も含めていずれの用量においても Day 8 で定常状態に達していると推察された。

Day 1 の AUC_{0-12hr} に対する Day 8 の AUC_{τ} の幾何平均値の比に基づいた累積係数は、セレキシパグが 200 μg 群で 0.92、400 μg 群で 0.79 であり、MRE-269 が 200 μg 群で 1.27、400 μg 群が 1.02 であり、いずれも蓄積性は認められなかった。

NS-304 の用量の増加に伴って、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} は上昇した。

Day 8 におけるセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} の用量比例性をパワーモデルにより解析した結果を図 2.7.6.3.4.3-4 及び表 2.7.6.3.4.3-2 に示す。セレキシパグの C_{max} 及び AUC_{τ}、並びに MRE-269 の C_{max} は用量に比例して増加していたが、MRE-269 の AUC_{τ} は傾きの 95%信頼区間が 1 を下回っており、用量比例性の範囲からわずかに逸脱していた。

定常状態でのセレキシパグの t_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.0～2.3 時間、1.1～1.4 時間で、用量依存性は認められなかった。一方、定常状態での MRE-269 の t_{max} はいずれの用量においても 4 時間であったが、$t_{1/2}$ は 200 μg 群が 14.2 時間、600 μg 群が 10.5 時間で、用量の増加に伴って $t_{1/2}$ がわずかに短縮した。

MRE-6001 の血漿中濃度は個体間差が大きく、算出可能であった薬物動態パラメータが限定的であるため、MRE-6001 の血漿中薬物動態について評価することは困難であった。

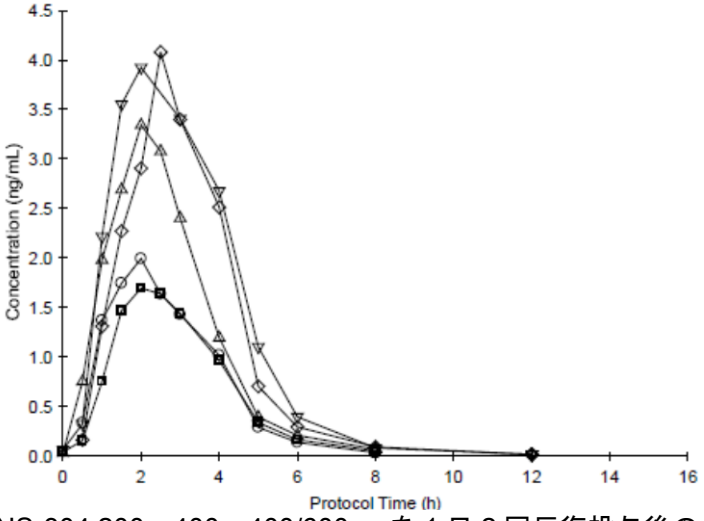


図 2.7.6.3.4.3-1 NS-304 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回反復投与後のセレキシパグの血漿中濃度推移（平均値）

○：200 μg（Day 1、N=6）、□：200 μg（Day 8、N=6）、◇：400 μg（Day 1、N=12）、
△：400 μg（Day 8、N=6）、▽：600 μg（Day 8、N=6）

［5.3.3.1-2 p.4193 Figure 6 を引用］

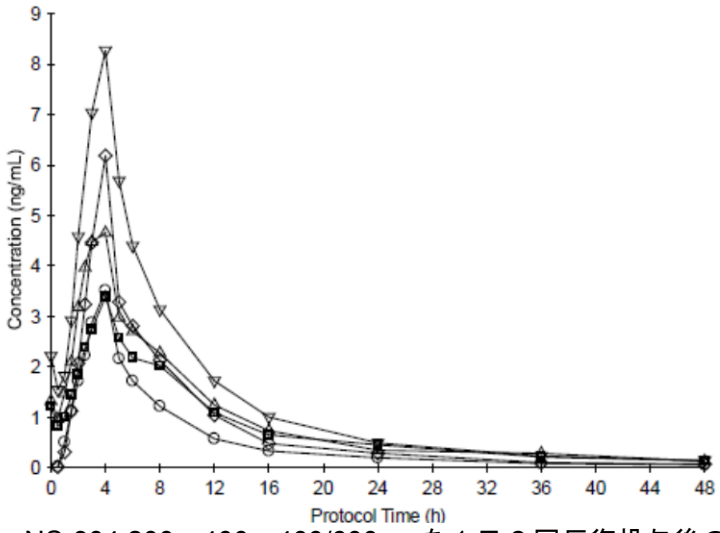


図 2.7.6.3.4.3-2　NS-304 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回反復投与後のMRE-269 の血漿中濃度推移（平均値）

○：200 μg（Day 1、N=6）、□：200 μg（Day 8、N=6）、◇：400 μg（Day 1、N=12）、
△：400 μg（Day 8、N=6）、▽：600 μg（Day 8、N=6）

［5.3.3.1-2 p.4194 Figure 7 を引用］

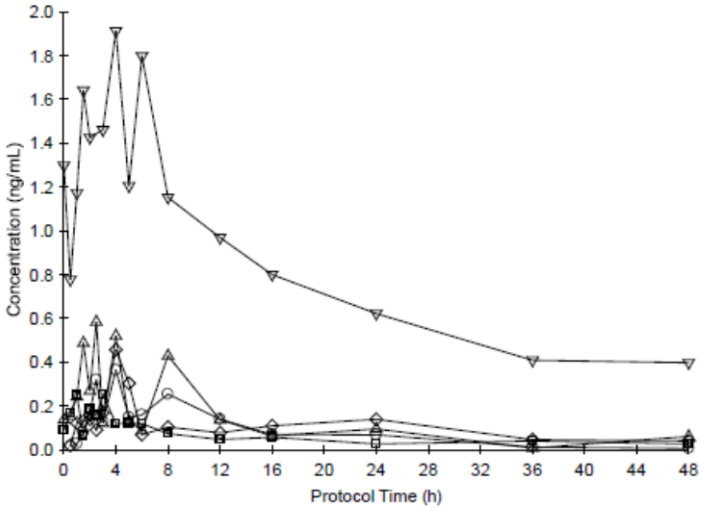


図 2.7.6.3.4.3-3　NS-304 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回反復投与後のMRE-6001 の血漿中濃度推移（平均値）

○：200 μg（Day 1、N=6）、□：200 μg（Day 8、N=6）、◇：400 μg（Day 1、N=12）、
△：400 μg（Day 8、N=6）、▽：600 μg（Day 8、N=6）

［5.3.3.1-2 p.4194 Figure 8 を引用］

表 2.7.6.3.4.3-1　NS-304 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回反復投与後のセレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の薬物動態パラメータ

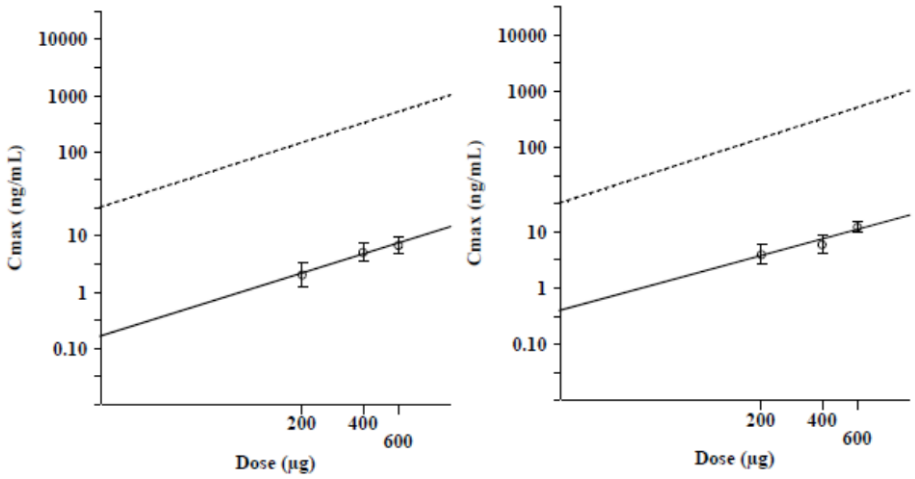
	1 回投与量	投与日	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng·hr/mL)	AUC_{0-12hr} (Day 1) [a] or AUC_{τ} (Day 8) [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)	AUC_{τ} / $AUC_{0-\infty}$ [a,c]	AUC_{τ} / AUC_{0-12hr} [a,d]	$C_{max, Day 8}$/ $C_{max, Day 1}$ [a]
セレキシパグ	200 μg	Day 1 (n = 6)	2.4126 (1.548, 4.374)	2.00 (1.0, 3.0)	5.86 (3.8, 10.8)	5.86 (3.8, 10.8)	0.96 (0.7, 1.4)	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	1.8540 (1.271, 3.578)	2.25 (1.5, 3.0)	5.40 (3.2, 8.8)	5.38 (3.2, 8.7)	1.14 (0.8, 1.5)	0.9185 (0.807, 1.035)	0.9192 (0.809, 1.036)	0.7684 (0.427, 1.017)
	400 μg	Day 1 (n = 12) [e]	4.3433 (2.135, 7.547)	2.50 (1.5, 4.0)	11.06 (5.8, 15.7)	11.04 (5.8, 15.6)	1.28 (0.7, 1.8)	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	4.1219 (2.680, 5.640)	2.26 (1.0, 3.0)	9.72 (7.4, 12.5)	9.70 (7.4, 12.5)	1.41 (1.2, 1.9)	0.7853 (0.555, 1.112)	0.7873 (0.555, 1.115)	0.8223 (0.509, 1.386)
	600 μg	Day 8 (n = 6)	5.2916 (3.138, 7.028)	2.00 (1.0, 4.0)	13.81 (10.8, 17.8)	13.78 (10.8, 17.7)	1.24 (0.7, 2.5)	—	—	—
MRE-269	200 μg	Day 1 (n = 6)	3.4448 (2.622, 4.253)	4.00 (4.0, 4.1)	24.81 (17.8, 33.6)	17.65 (12.4, 23.1)	11.97 (11.1, 13.2)	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	3.2873 (2.391, 5.502)	4.00 (3.0, 4.0)	38.73 (26.3, 58.0)	22.38 (15.5, 34.5)	14.22 (11.2, 19.9)	0.9022 (0.759, 1.026)	1.2680 (1.074, 1.511)	0.9543 (0.821, 1.294)
	400 μg	Day 1 (n = 12) [e]	5.9236 (3.543, 10.125)	4.00 (3.0, 4.0)	37.93 (23.4, 70.8)	27.90 (17.1, 47.0)	10.46 (8.7, 13.6)	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	4.6847 (3.682, 8.552)	4.00 (2.0, 4.0)	45.13 (32.0, 83.3)	29.28 (23.8, 51.2)	13.72 (10.8, 15.9)	0.7288 (0.606, 0.812)	1.0152 (0.835, 1.150)	0.8148 (0.505, 0.980)
	600 μg	Day 8 (n = 6)	8.7233 (6.722, 10.060)	4.00 (3.0, 4.0)	67.15 (54.1, 84.3)	46.86 (35.7, 58.4)	10.53 (8.5, 14.7)	—	—	—
MRE-6001	200 μg	Day 1 (n = 6)	0.4617 (0.092, 1.147)	4.00 (1.5, 12.0)	—	2.22 (0.5, 4.7)	—	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	0.4263 (0.149, 0.944)	2.50 (0.5, 6.0)	—	2.27 (1.3, 3.9)	—	—	—	—
	400 μg	Day 1 (n = 12) [e]	0.5795 (0.044, 2.775)	4.00 (1.0, 36.0)	—	1.75 (0.0, 5.7)	—	—	—	—
		Day 8 (n = 6)	0.7678 (0.172, 3.180)	2.26 (1.0, 8.0)	—	4.30 (1.7, 12.2)	—	—	—	—
	600 μg	Day 8 (n = 6)	2.3210 (0.773, 5.908)	4.00 (1.5, 6.0)	—	11.31 (3.3, 45.1)	—	—	—	—

a：幾何平均値（最小値, 最大値）

b：中央値（最小値, 最大値）
c：Day 1 の $AUC_{0-\infty}$に対する Day 8 の AUC_{τ}の比
d：Day 1 の AUC_{0-12hr}に対する Day 8 の AUC_{τ}の比
e：400 μg 群の 6 例及び 400/600 μg 群の 6 例

［5.3.3.1-2 p.4283 Table 38、p.4287 Table 40、p.4291 Table 42、p.4292 Table 43、p.4296 Table 45、p.4300 Table 47、p.4301 Table 48、p.4305 Table 50 を改変］

C_{max}



AUC_{τ}

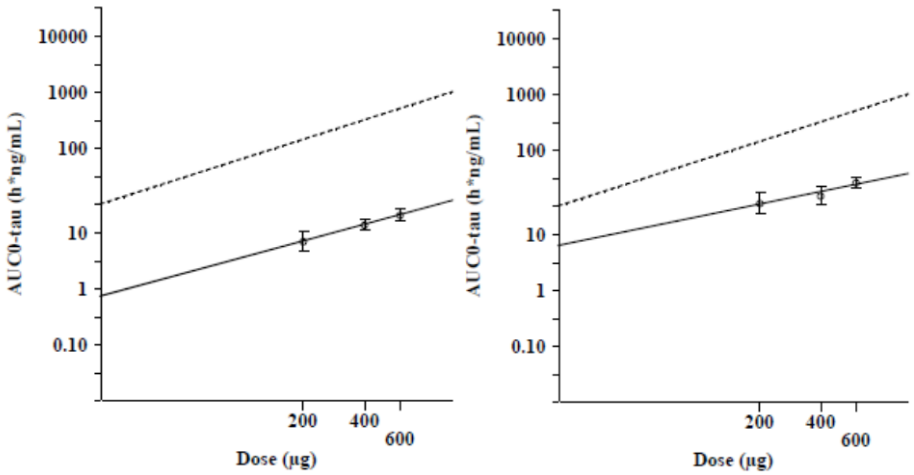


図 2.7.6.3.4.3-4 NS-304 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回反復投与した後（Day 8）のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC_{τ}における用量比例性の解析結果

左：セレキシパグ、右：MRE-269　点線：恒等関数

［5.3.3.1-2 p.4208 Figure 19～Figure 20、p.4209 Figure 21～Figure 22 を引用］

表 2.7.6.3.4.3-2 NS-304 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回反復投与した後（Day 8）のセレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC_{τ}における用量比例性の解析結果

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}（ng/mL）	0.98	0.61	1.34
	AUC_{τ}（ng·hr/mL）	0.85	0.59	1.12
MRE-269	C_{max}（ng/mL）	0.85	0.51	1.18
	AUC_{τ}（ng·hr/mL）	0.64	0.31	0.97

パワーモデル P=a*(dose)^b（P：薬物動態パラメータ、dose：用量、a：切片、b：傾き）を用いて、傾き及び 95%信頼区間を推定した。

［5.3.3.1-2 p.4206 Table 8～Table 9 を改変］

（2） 尿中排泄

NS-304 200、400、400/600 μg を 1 日 2 回反復投与後（Day 8）のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の尿中排泄パラメータを表 2.7.6.3.4.3-3 に示す。セレキシパグはいずれの用量群でも尿中に検出されなかった。MRE-269 及び MRE-6001 の尿中排泄率は極めて低かった。

なお、セレキシパグ及びその代謝物の尿中での凍結保存安定性が確認されている期間内に尿中濃度の分析ができなかったため、尿中排泄量及び尿中排泄率の解釈には注意を要する。

表 2.7.6.3.4.3-3 NS-304 200、400、400/600 μgを 1 日 2 回反復投与後（Day 8）のセレキシパグ、MRE-269 及びMRE-6001 の尿中排泄パラメータ[a]

パラメータ			NS-304 200 μg（N=6）	NS-304 400 μg（N=6）	NS-304 600 μg（N=6）
セレキシパグ	Ae (nmol)	0～12 hr	0	0	0
		12～24 hr	0	0	0
	Fe (%)	0～12 hr	0	0	0
MRE-269	Ae (nmol)	0～12 hr	0.381 ± 0.412	0.727 ± 0.656	1.026 ± 0.227
		12～24 hr	0	0	0.030 ± 0.074
	Fe (%)	0～12 hr	0.095 ± 0.102	0.090 ± 0.081	0.085 ± 0.019
MRE-6001	Ae (nmol)	0～12 hr	0.166 ± 0.190	0.221 ± 0.172	0.294 ± 0.146
		12～24 hr	0.053 ± 0.130	0.087 ± 0.134	0.165 ±0.106
	Fe (%)	0～12 hr	0.041 ± 0.047	0.027 ± 0.021	0.024 ± 0.012

平均値±標準偏差

a：セレキシパグ及びその代謝物の尿中での凍結保存安定性が確認されている期間内に尿中濃度の分析ができなかった。

［5.3.3.1-2 p.4289 Table 41、p.4298 Table 46、p.4306 Table 51 を改変］

2.7.6.3.4.4 Part D（ワルファリンとの薬物相互作用）

第 1 期及び第 2 期で NS-304 400 μg 又はプラセボを 1 日 2 回反復投与し、ワルファリン 20 mg を各期の Day 8 に単回投与した際の NS-304 とワルファリンとの薬物相互作用を検討した。

（1） NS-304 併用投与における R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態への影響

ワルファリン単独投与後及び NS-304 併用投与後の R-ワルファリン及び S-ワルファリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.4.4-1 及び図 2.7.6.3.4.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.4.4-1 に示す。

C_{max} 及び AUC の対数変換値を用いた分散分析により、NS-304 併用投与における R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態への影響を検討した結果、C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（併用投与/単独投与）の 90%信頼区間は、併用投与による影響がないと定義した 0.80～1.25 の範囲内にあった（表 2.7.6.3.4.4-2）。また、t_{max} 及び $t_{1/2}$ もワルファリン単独投与と NS-304 併用投与で同様であった。

R-ワルファリン及び S-ワルファリンの $t_{1/2}$ はそれぞれ 34～67 時間、28～69 時間であるため、wash-out 期間（7 日間）後の持ち越し効果が存在する可能性があるが、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの第 2 期投与前の血漿中濃度（ベースライン値）は、それぞれ C_{max} の 0.2%～1.2%（N=16）及び 0.3%～1.7%（N=9）であり、持ち越し効果は極めて小さかった。また、持ち越し効果は単独投与と併用投与で均等に存在するため（R-ワルファリン：単独投与 8 例、併用投与 8 例、S-ワルファリン：単独投与 4 例、併用投与 5 例）、ベースライン値を 0 とすることで持ち越し効果の調整は可能と考えられた。

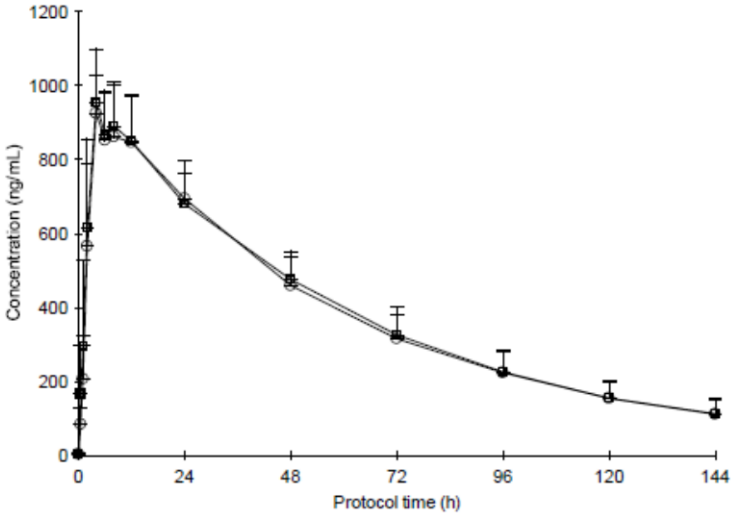


図 2.7.6.3.4.4-1 ワルファリン単独投与後及びNS-304 併用投与後のR-ワルファリンの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

□：ワルファリン単独投与（ワルファリン 20 mg 単回投与+プラセボ 1 日 2 回反復投与）（N=19）
○：NS-304 併用投与（ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与）（N=17）

［5.3.3.1-2 p.4195 Figure 9 を引用］

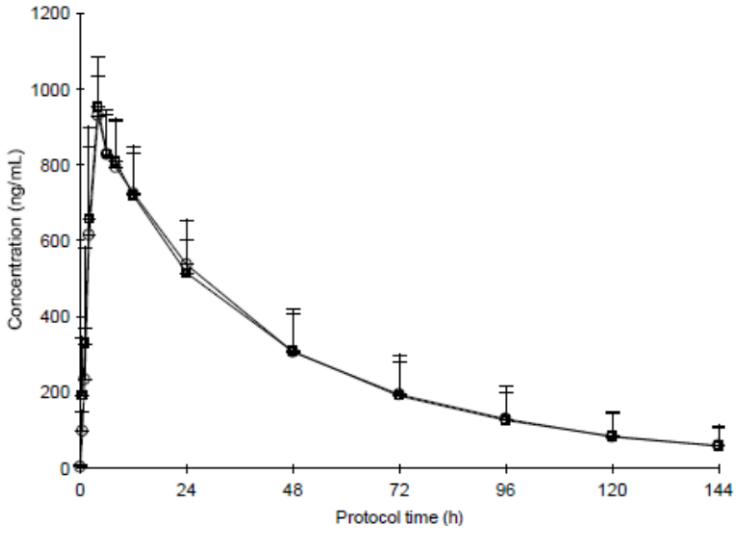


図 2.7.6.3.4.4-2 ワルファリン単独投与後及びNS-304 併用投与後のS-ワルファリンの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

□：ワルファリン単独投与（ワルファリン 20 mg 単回投与+プラセボ 1 日 2 回反復投与）（N=19）
○：NS-304 併用投与（ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与）（N=17）

［5.3.3.1-2 p.4196 Figure 10 を引用］

表 2.7.6.3.4.4-1 ワルファリン単独投与後及びNS-304 併用投与後のR-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータ

		C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (hr)	AUC_{0-t}[a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
ワルファリン単独投与（N=19）	R-ワルファリン	960.2935 (724.000, 1200.000)	4.00 (4.0, 11.9)	55582.13 (40462.2, 70993.0)	63227.42 (43155.6, 87306.3)	46.07 (35.4, 60.3)
	S-ワルファリン	948.2771 (731.000, 1140.000)	4.00 (2.0, 4.0)	38646.47 (26250.1, 66867.0)	41687.94 (27272.0, 82412.9)	37.13 (28.2, 68.9)
NS-304 併用投与（N=17）	R-ワルファリン	945.3280 (751.000, 1100.000)	4.00 (2.0, 8.0)	54713.87 (37654.9, 67414.2)	62298.42 (40417.3, 83468.3)	46.55 (34.1, 67.1)
	S-ワルファリン	951.2514 (755.000, 1090.000)	4.00 (2.0, 6.0)	38589.23 (24138.0, 68812.6)	41573.20 (24915.6, 85300.4)	36.63 (28.3, 61.8)

ワルファリン単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+プラセボ 1 日 2 回反復投与
NS-304 併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与
a：幾何平均値（最小値, 最大値）
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-2 p.4309 Table 53、p.4310 Table 54 を改変］

表 2.7.6.3.4.4-2 R-ワルファリン及びS-ワルファリンのC_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（NS-304 併用投与/ワルファリン単独投与）及び 90%信頼区間

	パラメータ	幾何平均値の比（併用投与/単独投与）	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
R-ワルファリン	C_{max}（ng/mL）	0.99	0.95	1.03
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	1.00	0.97	1.03
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr /mL）	1.00	0.96	1.03
S-ワルファリン	C_{max}（ng/mL）	1.01	0.97	1.06
	AUC_{0-t}（ng·hr /mL）	1.02	0.99	1.05
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr /mL）	1.02	0.99	1.05

単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+プラセボ 1 日 2 回反復投与
併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与

［5.3.3.1-2 p.4211 Table 12～Table 13 を改変］

（2） ワルファリン併用投与におけるセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態への影響

NS-304 単独投与後及びワルファリン併用投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.4.4-3 及び図 2.7.6.3.4.4-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.4.4-3 に示す。

C_{max} 及び AUC の対数変換値を用いた分散分析により、ワルファリン併用投与におけるセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態への影響を検討した結果、セレキシパグの AUC、並びに MRE-269 の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（併用投与/単独投与）の 90%信頼区間は、併用投与による影響がないと定義した 0.80～1.25 の範囲内にあった（表 2.7.6.3.4.4-4）。一方、セレキシパグの C_{max} の幾何平均値の比（併用投与/単独投与）の 90%信頼区間（0.77～1.16）は定義した範囲の下限をわずかに下回り、セレキシパグの C_{max} は NS-304 単独投与後と比較してワルファリン併用投与後では約 6%低下した。なお、セレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度推移は、ワルファリン投与前（Day 5、6）と比べて投与後（Day 9、10、11）で大きな変化はなく、ワルファリン投与によるセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度への影響は認められなかった（図 2.7.6.3.4.4-5 及び図 2.7.6.3.4.4-6）。

セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max}、並びにセレキシパグの $t_{1/2}$ は、NS-304 単独投与とワルファリン併用投与で同様であった。

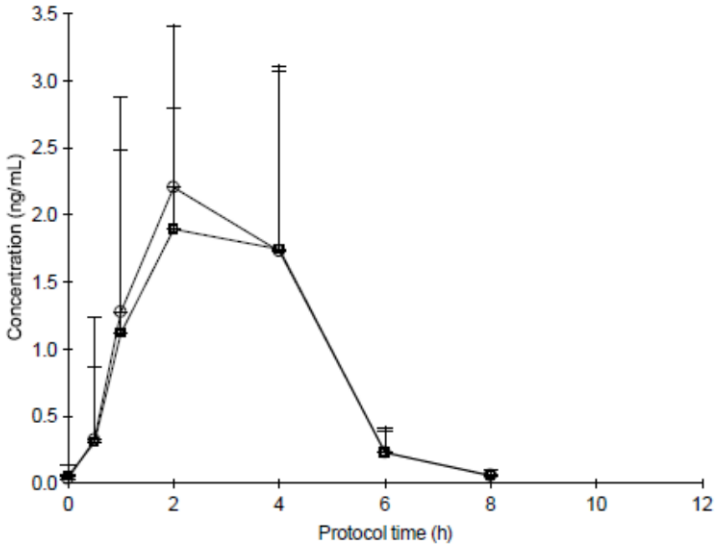


図 2.7.6.3.4.4-3 NS-304 単独投与後及びワルファリン併用投与後のセレキシパグの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

○：NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与（N=17）
□：NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与（N=17）

［5.3.3.1-2 p.4197 Figure 11 を引用］

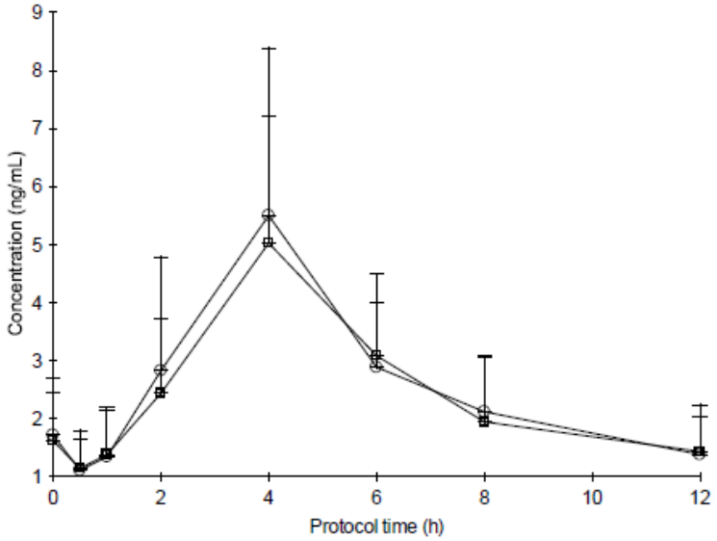


図 2.7.6.3.4.4-4 NS-304 単独投与後及びワルファリン併用投与後のMRE-269 の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

○：NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与（N=17）
□：NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与（N=17）

［5.3.3.1-2 p.4197 Figure 12 を引用］

表 2.7.6.3.4.4-3 NS-304 単独投与後及びワルファリン併用投与後のセレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータ

		C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (hr)	AUC_{τ} [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ [a] (hr)
NS-304 単独投与（N=17[c]）	セレキシパグ	2.6894 (0.760, 5.932)	2.00 (1.0, 4.0)	8.37 (5.1, 17.1)	1.19 (0.7, 2.8)
	MRE-269	5.1902 (3.034, 13.125)	4.00 (2.0, 4.1)	29.78 (16.3, 61.2)	—[d]
ワルファリン併用投与（N=17）	セレキシパグ	2.5355 (1.133, 4.966)	2.00 (1.0, 4.0)	7.40 (2.9, 13.5)	1.10 (0.7, 2.2)
	MRE-269	4.6925 (2.390, 9.929)	4.00 (2.0, 4.0)	28.90 (15.7, 59.4)	—[d]

NS-304 単独投与：NS-304 400 µg 1 日 2 回反復投与
ワルファリン併用投与：NS-304 400 µg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与
a：幾何平均値（最小値, 最大値）
b：中央値（最小値, 最大値）
c：セレキシパグの AUC_{τ} 及び $t_{1/2}$ は N=16
d：λz の算出に用いた期間が λz から算出される $t_{1/2}$ の 2 倍未満、もしくは、$AUC_{0-\infty}$ に対する AUC_{0-t} の比が 80%未満であり、$t_{1/2}$ の信頼性が乏しいため記載しなかった。

［5.3.3.1-2 p.4311 Table 55、p.4312 Table 56 を改変］

表 2.7.6.3.4.4-4 セレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC_{τ}の幾何平均値の比（ワルファリン併用投与/NS-304 単独投与）及び 90%信頼区間

	パラメータ	幾何平均値の比（併用投与/単独投与）	90%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}（ng/mL）	0.94	0.77	1.16
	AUC_{τ}（ng･hr/mL）	0.93	0.86	1.01
MRE-269	C_{max}（ng/mL）	0.90	0.83	0.99
	AUC_{τ}（ng･hr/mL）	0.97	0.92	1.03

単独投与：NS-304 400 µg 1 日 2 回反復投与
併用投与：NS-304 400 µg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与

［5.3.3.1-2 p.4212 Table 14～Table 15 を改変］

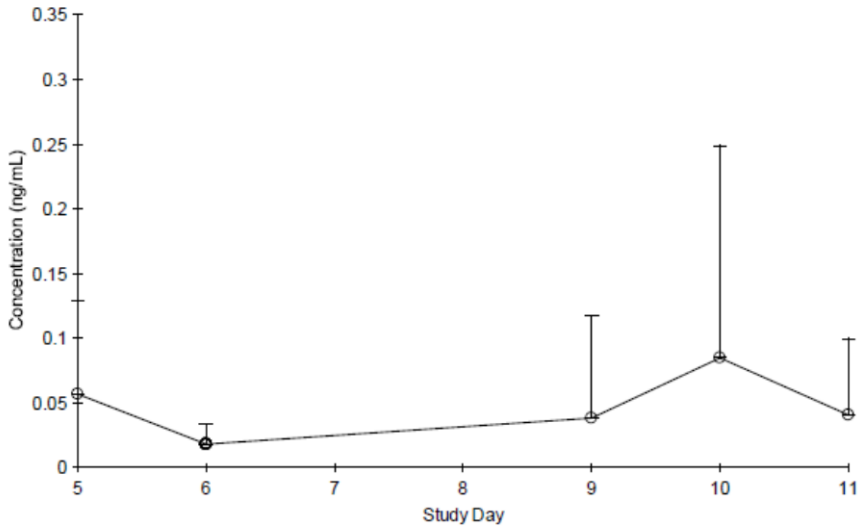


図 2.7.6.3.4.4-5 ワルファリン投与前（Day 5、6）及び投与後（Day 9、10、11）における セレキシパグのトラフ血漿中濃度推移（平均値+標準偏差、N=17）

Day 5～7、9～11：NS-304 1 回 400 µg 1 日 2 回反復投与
Day 8：NS-304 1 回 400 µg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与

［5.3.3.1-2 p.4266 Figure 23 を引用］

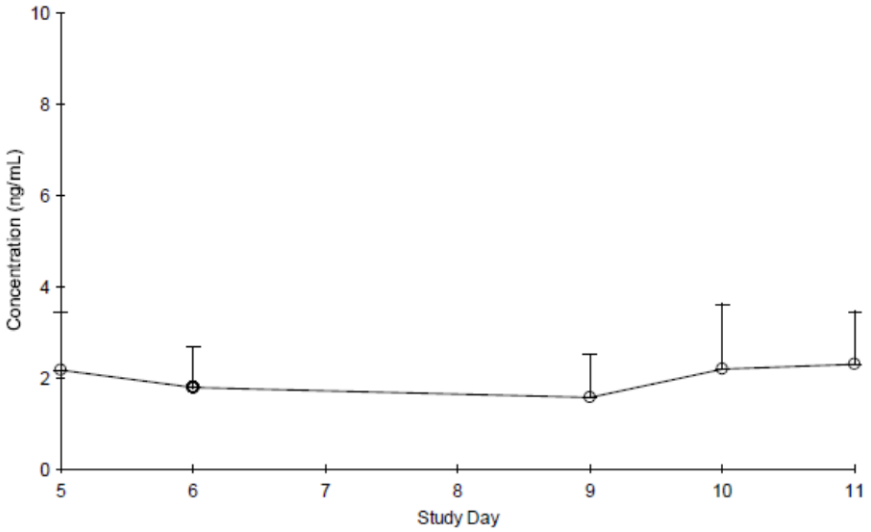


図 2.7.6.3.4.4-6　ワルファリン投与前（Day 5、6）及び投与後（Day 9、10、11）における MRE-269 のトラフ血漿中濃度推移（平均値+標準偏差、N=17）

Day 5～7、9～11：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与
Day 8：NS-304 1 回 400 μg 1 日 2 回反復投与+ワルファリン 20 mg 単回投与

［5.3.3.1-2 p.4266 Figure 24 を引用］

2.7.6.3.5　薬力学（Part Dのみ）

INR、APTT 及び PT の薬力学パラメータにおいて、ワルファリン単独投与後と NS-304 併用投与後で明らかな差は認められなかった（表 2.7.6.3.5-1）。

また、INR_{max}、INR t_{max} 及び INR $AUC_{0\text{-}144hr}$ の対数変換値を用いた分散分析により検討した結果、ワルファリン単独投与後に対する NS-304 併用投与後の INR_{max} 及び INR $AUC_{0\text{-}144hr}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、NS-304 とワルファリンの薬物相互作用なしと定義した範囲内（0.80～1.25）であった（表 2.7.6.3.5-2）。

INR t_{max} の解析可能例数はワルファリン単独投与後が 19 例、NS-304 併用投与後が 17 例で、NS-304 併用投与後の解析から脱落した 2 例は、単独投与先行群及び併用投与先行群の各 1 例であった。また、残差は正規分布していなかったため、INR t_{max} について補足的にノンパラメトリック解析を行った結果、ワルファリン単独投与後に対する NS-304 併用投与後の INR t_{max} の中央値比及び平均値比は 1.00 及び 0.90 であり、ワルファリン単独投与後と NS-304 併用投与後で明らかな差はなかった（表 2.7.6.3.5-3）。

表 2.7.6.3.5-1 ワルファリン単独投与後及びNS-304 併用投与後における INR、APTT及びPTの薬力学パラメータ

パラメータ	ワルファリン単独投与 (N=19)	NS-304 併用投与 (N=17)
INR_{max} [a]	1.11 (1.0, 2.0)	1.06 (1.0, 1.2)
INR t_{max} (hr) [b]	11.93 (0.0, 12.0)	11.93 (0.0, 12.0)
INR $AUC_{0–144hr}$ [a,c]	171.35 (145.6, 231.0)	167.09 (143.2, 208.4)
$APTT_{max}$ (s) [a]	29.7 (25, 40)	29.0 (25, 33)
APTT $AUC_{0–144hr}$ (hr･s) [a,c]	4256.93 (3824.3, 4791.4)	4315.79 (3875.8, 4833.9)
PT $AUC_{0–144hr}$ (hr･s) [a,c]	1816.80 (1546.5, 2449.7)	1770.63 (1520.4, 2191.4)

ワルファリン単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与
NS-304 併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与
a：幾何平均値（最小値, 最大値）
b：中央値（最小値, 最大値）
c：ワルファリン単独投与は N=18、NS-304 併用投与は N=16

［5.3.3.1-2 p.4313 Table 57 を引用］

表 2.7.6.3.5-2 INR_{max}、INR t_{max}及びINR $AUC_{0-144hr}$の幾何平均値の比（NS-304 併用投与/ワルファリン単独投与）及び 90%信頼区間

パラメータ	幾何平均値の比 (併用投与/単独投与)	90%信頼区間	
		下限	上限
INR_{max}	0.96	0.90	1.03
INR t_{max}（hr）	0.87	0.77	0.99
INR $AUC_{0-144hr}$	0.98	0.96	1.00

単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与
併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与

［5.3.3.1-2 p.4214 Table 16 を引用］

表 2.7.6.3.5-3 NS-304 併用投与後及びワルファリン単独投与後における INR t_{max}のノンパラメトリック解析の結果

パラメータ	中央値比 (併用投与/単独投与)	平均値比 (併用投与/単独投与)	90%信頼区間	
			下限	上限
INR t_{max}（hr）	1.00	0.90	0.50	1.00

単独投与：ワルファリン 20 mg 単回投与
併用投与：ワルファリン 20 mg 単回投与+ NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与

［5.3.3.1-2 p.4215 Table 17 を引用］

2.7.6.3.6 安全性

2.7.6.3.6.1 被験薬の曝露量の要約

被験薬の曝露量の要約を表 2.7.6.3.6.1-1 に示す。

Part A（単回投与）では NS-304 を 30 例に、プラセボを 10 例に単回投与した。

Part B（食事の影響）では絶食時及び高脂肪食の摂取後に NS-304 を 12 例に単回投与し、第 2 期の投与開始前に中止した 1 例を除いて、第 1 期及び第 2 期で計 2 回投与した。

Part C（反復投与）では NS-304 を 24 例に、プラセボを 6 例に反復投与した。なお、1 例が Day 1 で NS-304 の単回投与後に中止した。

Part D（ワルファリンとの薬物相互作用）では、第 1 期及び第 2 期で NS-304 400 μg 又はプラセボを反復投与し、各期でワルファリン 20 mg を単回投与した。治験薬を投与した 19 例のうち、17 例が試験を完了し 2 例が中止した。中止例のうち 1 例は第 2 期の Day 2 で中止し、他の 1 例は第 1 期の Day 8（ワルファリンの投与終了後）で中止した。

表 2.7.6.3.6.1-1 被験薬の曝露量の要約

Part	NS-304 又はプラセボ		ワルファリン		投与例数
	1 回用量	投与回数	1 回用量	投与回数	
A	NS-304 100 μg	1	－	－	6
	NS-304 200 μg	1	－	－	6
	NS-304 400 μg	1	－	－	6
	NS-304 600 μg	1	－	－	6
	NS-304 800 μg	1	－	－	6
	プラセボ	1	－	－	10
B	NS-304 400 μg	2	－	－	11
	NS-304 400 μg	1	－	－	1
C	NS-304 200 μg	12	－	－	6
	NS-304 400 μg	12	－	－	6
	NS-304 400/600 μg	5/7	－	－	6
	NS-304 400 μg	1	－	－	1
	プラセボ	12	－	－	6
D	NS-304 400 μg	23 [a]	ワルファリン 20 mg	1	17
	NS-304 400 μg	2	－	－	1
	プラセボ	23 [a]	ワルファリン 20 mg	1	18
	プラセボ	14	ワルファリン 20 mg	1	1

A：単回投与、B：食事の影響、C：反復投与、D：ワルファリンとの薬物相互作用
a：第1期のDay 10の夕食後のNS-304の服薬（1例）及びプラセボの服薬（1例）が確認できなかった。

［5.3.3.1-2 p.70 Table J を引用］

2.7.6.3.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

1） Part A（単回投与）

有害事象の発現率はプラセボ群 40%（4/10 例）、NS-304 群 40%（12/30 例）で、NS-304 の用量群別では 100 μg 群 17%（1/6 例）、200 μg 群 17%（1/6 例）、400 μg 群 0%（0/6 例）、600 μg 群 67%（4/6 例）、800 μg 群 100%（6/6 例）であった。

因果関係が否定されない有害事象の発現率は、プラセボ群 30%（3/10 例）、NS-304 群 40%（12/30 例）で、NS-304 の用量群別では 100 μg 群 17%（1/6 例）、200 μg 群 17%（1/6 例）、400 μg 群 0%（0/6 例）、600 μg 群 67%（4/6 例）、800 μg 群 100%（6/6 例）であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2） Part B（食事の影響）

有害事象の発現率は絶食時投与 45%（5/11 例）、食後投与 17%（2/12 例）で、食後投与で発現した単純ヘルペス 1 例以外は全て因果関係が否定されなかった。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った非重篤な有害事象が、食後投与の肝酵素上昇 1 例（8%）で認められた。

3） Part C（反復投与）

有害事象の発現率はプラセボ群 83%（5/6 例）、NS-304 群 79%（15/19 例）で、NS-304 の用量群別では 200 μg 群 83%（5/6 例）、400 μg 群 83%（5/6 例）、400/600 μg 群 71%（5/7 例）であった。

因果関係が否定されない有害事象の発現率は、プラセボ群 67%（4/6 例）、NS-304 群 68%（13/19 例）で、NS-304 の用量群別では 200 μg 群 67%（4/6 例）、400 μg 群 83%（5/6 例）、400/600 μg 群 57%（4/7 例）であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

4） Part D（ワルファリンとの薬物相互作用）

有害事象の発現率は、ワルファリン単独投与（ワルファリン 20 mg +プラセボ）63%（12/19 例）、NS-304 併用投与（ワルファリン 20 mg + NS-304 400 μg）72%（13/18 例）で、因果関係が否定されない有害事象の発現率は、ワルファリン単独投与 58%（11/19 例）、NS-304 併用投与 72%（13/18 例）であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った非重篤な有害事象が、ワルファリン単独投与のミオクローヌス 1 例（5%）で認められた。

（2） 有害事象の表示及び分析

1） Part A（単回投与）

試験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象一覧を表 2.7.6.3.6.2-1 に、因果関係が否定できない有害事象一覧を表 2.7.6.3.6.2-2 に示す。

NS-304 群で高頻度に発現した有害事象は、頭痛 30%（9/30 例）、悪心 17%（5/30 例）、嘔吐 13%（4/30 例）、浮動性めまい 10%（3/30 例）及び体位性めまい 10%（3/30 例）であり、このうち、頭痛、悪心、嘔吐及び浮動性めまいは、高用量（600 μg 及び 800 μg）で発現率が高かった。

ほとんどが軽度な有害事象であり、中等度の事象は 600 μg 群で悪心及び嘔吐が各 1 例、800 μg 群で嘔吐 3 例、頭痛及び悪心が各 2 例、浮動性めまい 1 例であり、高度な有害事象は 600 μg 群で

球後視神経炎 1 例であった。中等度及び高度な有害事象のうち、因果関係が否定されたのは中等度の 600 μg 群の嘔吐 1 例のみであった。全ての有害事象が後遺症なしで回復した。

表 2.7.6.3.6.2-1 因果関係を問わない有害事象一覧（Part A：単回投与）

MedDRA ver.8.1 SOC 及び PT	NS-304 100 μg	NS-304 200 μg	NS-304 400 μg	NS-304 600 μg	NS-304 800 μg	NS-304 全体	プラセボ
評価例数	6	6	6	6	6	30	10
有害事象発現例数（%）	1 (17%)	1 (17%)	0	4 (67%)	6 (100%)	12 (40%)	4 (40%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)	0
神経系障害	1 (17%)	1 (17%)	0	4 (67%)	5 (83%)	11 (37%)	1 (10%)
浮動性めまい	1 (17%)	0	0	0	2 (33%)	3 (10%)	0
体位性めまい	0	1 (17%)	0	1 (17%)	1 (17%)	3 (10%)	1 (10%)
頭痛	1 (17%)	1 (17%)	0	2 (33%)	5 (83%)	9 (30%)	0
球後視神経炎	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
傾眠	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
眼障害	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
複視	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
胃腸障害	0	0	0	3 (50%)	3 (50%)	6 (20%)	2 (20%)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
腹痛	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	1 (10%)
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
悪心	0	0	0	2 (33%)	3 (50%)	5 (17%)	1 (10%)
嘔吐	0	0	0	1 (17%)	3 (50%)	4 (13%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
頚部痛	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
顎痛	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
処置後局所反応	0	0	0	0	0	0	1 (10%)

［5.3.3.1-2 p.119 Table 11.2.1.2 を引用］

表 2.7.6.3.6.2-2 因果関係が否定できない有害事象一覧（Part A：単回投与）

MedDRA ver.8.1 SOC 及び PT	NS-304 100 μg	NS-304 200 μg	NS-304 400 μg	NS-304 600 μg	NS-304 800 μg	NS-304 全体	プラセボ
評価例数	6	6	6	6	6	30	10
有害事象発現例数（%）	1 (17%)	1 (17%)	0	4 (67%)	6 (100%)	12 (40%)	3 (30%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)	0
神経系障害	1 (17%)	1 (17%)	0	4 (67%)	5 (83%)	11 (37%)	1 (10%)
浮動性めまい	1 (17%)	0	0	0	2 (33%)	3 (10%)	0
体位性めまい	0	1 (17%)	0	1 (17%)	1 (17%)	3 (10%)	1 (10%)
頭痛	1 (17%)	0	0	2 (33%)	5 (83%)	8 (27%)	0
球後視神経炎	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
傾眠	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
眼障害	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
複視	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
胃腸障害	0	0	0	2 (33%)	3 (50%)	5 (17%)	1 (10%)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
悪心	0	0	0	2 (33%)	3 (50%)	5 (17%)	1 (10%)
嘔吐	0	0	0	0	3 (50%)	3 (10%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
頚部痛	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0
顎痛	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)	0

因果関係は「Not related」、「Unlikely」、「Possible」及び「Definite」で評価され、「Possible」及び「Definite」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.3.1-2 p.128 Table 11.2.1.8 を引用］

2） Part B（食事の影響）

試験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象一覧を表 2.7.6.3.6.2-3 に示す。因果関係が否定された有害事象は食後投与で発現した単純ヘルペス 1 例のみであった。

有害事象の発現率は、食後投与 17%（2/12 例）と比較して絶食時投与 45%（5/11 例）で高かった。高頻度に発現した有害事象は頭痛で、絶食時投与で 36%（4/11 例）、食後投与では発現しなかった（0/12 例）。

中等度の血管迷走神経性失神 1 例（絶食時投与）以外は全て軽度で、高度な有害事象は認められなかった。

全ての有害事象が後遺症なしで回復した。

表 2.7.6.3.6.2-3 因果関係を問わない有害事象一覧（Part B：食事の影響）

MedDRA ver.8.1 SOC 及び PT	NS-304 400 μg 絶食時投与	NS-304 400 μg 食後投与
評価例数	11	12
有害事象発現例数（%）	5 (45%)	2 (17%)
臨床検査	0	1 (8%)
肝酵素上昇	0	1 (8%)
神経系障害	5 (45%)	0
体位性めまい	1 (9%)	0
頭痛	4 (36%)	0
血管迷走神経性失神	1 (9%)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (8%)
単純ヘルペス	0	1 (8%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (9%)	0
皮膚裂傷	1 (9%)	0

［5.3.3.1-2 p.133 Table 11.2.2.2 を引用］

3） Part C（反復投与）

試験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象一覧を表 2.7.6.3.6.2-4 に、因果関係が否定できない有害事象一覧を表 2.7.6.3.6.2-5 に示す。

NS-304 群で高頻度に発現した有害事象は、頭痛 53%（10/19 例）、処置後局所反応 26%（5/19 例）、浮動性めまい及び傾眠が各 21%（4/19 例）であった。用量の増加に伴って有害事象の発現件数が増加する傾向はなく、発現率においても群間差は認められなかった。

中等度の頭痛及び咽喉頭疼痛の各 1 例（いずれも 400 μg 群）以外は全て軽度で、高度な有害事象は認められなかった。中等度の有害事象のうち、頭痛 1 例は因果関係が否定されなかったが、咽喉頭疼痛 1 例は因果関係が否定された。

ほとんどの有害事象は後遺症無しで回復したが、処置部位反応、発疹及び鼻閉の各 1 例は Follow-up 時点で未回復であった。

表 2.7.6.3.6.2-4 因果関係を問わない有害事象一覧（Part C：反復投与）

MedDRA ver.8.1 SOC 及び PT	NS-304 200 μg	NS-304 400 μg	NS-304 400/600 μg	NS-304 全体	プラセボ
評価例数	6	6	7	19	6
有害事象発現例数（%）	5 (83%)	5 (83%)	5 (71%)	15 (79%)	5 (83%)
心臓障害	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
動悸	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
神経系障害	4 (67%)	4 (67%)	4 (57%)	12 (63%)	2 (33%)
浮動性めまい	1 (17%)	1 (17%)	2 (29%)	4 (21%)	1 (17%)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (17%)
味覚異常	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
頭痛	3 (50%)	4 (67%)	3 (43%)	10 (53%)	1 (17%)
感覚減退	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
傾眠	2 (33%)	2 (33%)	0	4 (21%)	0
眼障害	1 (17%)	0	0	1 (5%)	1 (17%)
流涙増加	0	0	0	0	1 (17%)
霧視	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (17%)
耳痛	0	0	0	0	1 (17%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (17%)	2 (29%)	3 (16%)	1 (17%)
咳嗽	0	1 (17%)	1 (14%)	2 (11%)	0
鼻閉	0	0	1 (14%)	1 (5%)	0
咽喉頭疼痛	0	1 (17%)	1 (14%)	2 (11%)	1 (17%)
胃腸障害	1 (17%)	1 (17%)	1 (14%)	3 (16%)	1 (17%)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (17%)
口腔内潰瘍形成	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
悪心	0	1 (17%)	1 (14%)	2 (11%)	0
流涎過多	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
発疹	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (50%)	1 (17%)	1 (14%)	5 (26%)	0
背部痛	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
関節硬直	0	0	1 (14%)	1 (5%)	0
筋肉疲労	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
筋骨格系胸痛	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
頚部痛	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
顎痛	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
代謝および栄養障害	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
食欲不振	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (17%)	2 (29%)	3 (16%)	1 (17%)
毛包炎	0	0	1 (14%)	1 (5%)	0
鼻炎	0	1 (17%)	1 (14%)	2 (11%)	1 (17%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (50%)	3 (50%)	1 (14%)	7 (37%)	1 (17%)
節足動物咬傷	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
処置後局所反応	1 (17%)	3 (50%)	1 (14%)	5 (26%)	1 (17%)
皮膚裂傷	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (17%)
潮紅	0	0	0	0	1 (17%)
全身障害および投与局所様態	0	2 (33%)	0	2 (11%)	0
胸痛	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
異常感	0	2 (33%)	0	2 (11%)	0
精神障害	0	0	1 (14%)	1 (5%)	0
不眠症	0	0	1 (14%)	1 (5%)	0

［5.3.3.1-2 p.137 Table 11.2.3.2 を引用］

表 2.7.6.3.6.2-5 因果関係が否定できない有害事象一覧（Part C：反復投与）

MedDRA ver.8.1 SOC 及び PT	NS-304 200 μg	NS-304 400 μg	NS-304 400/600 μg	NS-304 全体	プラセボ
評価例数	6	6	7	19	6
有害事象発現例数（%）	4 (67%)	5 (83%)	4 (57%)	13 (68%)	4 (67%)
心臓障害	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
動悸	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
神経系障害	4 (67%)	4 (67%)	4 (57%)	12 (63%)	2 (33%)
浮動性めまい	1 (17%)	1 (17%)	2 (29%)	4 (21%)	1 (17%)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (17%)
味覚異常	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
頭痛	3 (50%)	4 (67%)	2 (29%)	9 (47%)	1 (17%)
感覚減退	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
傾眠	2 (33%)	2 (33%)	0	4 (21%)	0
眼障害	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
霧視	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (17%)
耳痛	0	0	0	0	1 (17%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (17%)
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	1 (17%)
胃腸障害	0	1 (17%)	1 (14%)	2 (11%)	1 (17%)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (17%)
悪心	0	1 (17%)	1 (14%)	2 (11%)	0
流涎過多	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
発疹	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33%)	1 (17%)	1 (14%)	4 (21%)	0
関節硬直	0	0	1 (14%)	1 (5%)	0
筋肉疲労	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
頚部痛	1 (17%)	0	0	1 (5%)	0
顎痛	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
代謝および栄養障害	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
食欲不振	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (17%)
潮紅	0	0	0	0	1 (17%)
全身障害および投与局所様態	0	2 (33%)	0	2 (11%)	0
胸痛	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
異常感	0	2 (33%)	0	2 (11%)	0
精神障害	0	0	1 (14%)	1 (5%)	0
不眠症	0	0	1 (14%)	1 (5%)	0

因果関係は「Not related」、「Unlikely」、「Possible」及び「Definite」で評価され、「Possible」及び「Definite」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.3.1-2 p.150 Table 11.2.3.8 を引用］

4） Part D（ワルファリンとの薬物相互作用）

試験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象一覧を表 2.7.6.3.6.2-6 に、因果関係が否定できない有害事象一覧を表 2.7.6.3.6.2-7 に示す。

試験期間中に発現した有害事象 91 件のうち、ワルファリン単独投与（ワルファリン 20 mg +プラセボ）では 35 件［12 例（63%）］、NS-304 併用投与（ワルファリン 20 mg + NS-304 400 μg）では 56 件［13 例（72%）］であり、発現件数はワルファリン単独投与と比較して NS-304 併用投与で多かったが、発現率は同程度であった。また、ワルファリン投与後に発現した有害事象 43 件

の内訳は、ワルファリン単独投与で 22 件、NS-304 併用投与で 21 件であり、両者で同程度であった。

高頻度に発現した有害事象は頭痛で、ワルファリン単独投与で 26%（5/19 例）、NS-304 併用投与で 56%（10/18 例）であった。

ほとんどが軽度な有害事象であり、中等度の事象は NS-304 併用投与で発現した頭痛及び嘔吐が各 1 例であり、高度な有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は全て因果関係が否定されなかった。

ほとんどの有害事象は後遺症無しで回復したが、発疹及び皮膚炎の各 1 例は Follow-up 時点で未回復であった。

表 2.7.6.3.6.2-6 因果関係を問わない有害事象一覧（Part D：ワルファリンとの薬物相互作用）（1/2）

MedDRA ver.8.1 SOC 及び PT	ワルファリン 単独投与 [a]	NS-304 併用投与 [b]
評価例数	19	18
有害事象発現例数（%）	12 (63%)	13 (72%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (6%)
リンパ節症	0	1 (6%)
神経系障害	6 (32%)	11 (61%)
浮動性めまい	0	2 (11%)
頭痛	5 (26%)	10 (56%)
嗜眠	0	1 (6%)
ミオクローヌス	1 (5%)	0
睡眠の質低下	0	1 (6%)
傾眠	1 (5%)	2 (11%)
眼障害	1 (5%)	1 (6%)
眼乾燥	1 (5%)	0
羞明	0	1 (6%)
耳および迷路障害	3 (16%)	1 (6%)
耳垢栓塞	1 (5%)	0
耳不快感	1 (5%)	0
耳痛	0	1 (6%)
聴覚障害	1 (5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (21%)	3 (17%)
咳嗽	2 (11%)	0
呼吸困難	0	1 (6%)
労作性呼吸困難	0	1 (6%)
鼻閉	1 (5%)	1 (6%)
咽喉頭疼痛	3 (16%)	0
胃腸障害	3 (16%)	3 (17%)
腹部不快感	0	1 (6%)
腹痛	1 (5%)	0
便習慣変化	1 (5%)	0
下痢	1 (5%)	1 (6%)
口内乾燥	1 (5%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (5%)	2 (11%)
悪心	0	1 (6%)
嘔吐	0	1 (6%)

表 2.7.6.3.6.2-6 因果関係を問わない有害事象一覧（Part D：ワルファリンとの薬物相互作用）（2/2）

MedDRA ver.8.1 SOC 及び PT	ワルファリン 単独投与 [a]	NS-304 併用投与 [b]
評価例数	19	18
有害事象発現例数（%）	12 (63%)	13 (72%)
腎および尿路障害	0	1 (6%)
頻尿	0	1 (6%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5%)	2 (11%)
皮膚炎	0	1 (6%)
発疹	1 (5%)	1 (6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5%)	5 (28%)
関節痛	0	1 (6%)
背部痛	0	1 (6%)
筋骨格系胸痛	1 (5%)	0
筋痛	0	2 (11%)
顎痛	0	3 (17%)
代謝および栄養障害	0	1 (6%)
食欲不振	0	1 (6%)
感染症および寄生虫症	2 (11%)	2 (11%)
単純ヘルペス	0	1 (6%)
鼻炎	1 (5%)	1 (6%)
扁桃炎	1 (5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (16%)	3 (17%)
挫傷	1 (5%)	1 (6%)
処置後局所反応	2 (11%)	3 (17%)
血管障害	1 (5%)	0
ほてり	1 (5%)	0
全身障害および投与局所様態	0	2 (11%)
胸部不快感	0	2 (11%)
胸痛	0	1 (6%)
精神障害	1 (5%)	2 (11%)
不眠症	1 (5%)	1 (6%)
睡眠障害	0	2 (11%)

a：ワルファリン 20 mg +プラセボ

b：ワルファリン 20 mg + NS-304 400 μg

［5.3.3.1-2 p.159 Table 11.2.4.2 を引用］

表 2.7.6.3.6.2-7 因果関係が否定できない有害事象一覧（Part D：ワルファリンとの薬物相互作用）（1/2）

MedDRA ver.8.1 SOC 及び PT	ワルファリン 単独投与 [a]	NS-304 併用投与 [b]
評価例数	19	18
有害事象発現例数（%）	11 (58%)	13 (72%)
神経系障害	6 (32%)	11 (61%)
浮動性めまい	0	2 (11%)
頭痛	5 (26%)	10 (56%)
嗜眠	0	1 (6%)
ミオクローヌス	1 (5%)	0
睡眠の質低下	0	1 (6%)
傾眠	1 (5%)	2 (11%)
眼障害	1 (5%)	1 (6%)
眼乾燥	1 (5%)	0
羞明	0	1 (6%)

表 2.7.6.3.6.2-7 因果関係が否定できない有害事象一覧
（Part D：ワルファリンとの薬物相互作用）（2/2）

MedDRA ver.8.1 SOC 及び PT	ワルファリン 単独投与 [a]	NS-304 併用投与 [b]
評価例数	19	18
有害事象発現例数（%）	11 (58%)	13 (72%)
耳および迷路障害	1 (5%)	1 (6%)
耳痛	0	1 (6%)
聴覚障害	1 (5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5%)	2 (11%)
呼吸困難	0	1 (6%)
労作性呼吸困難	0	1 (6%)
咽喉頭疼痛	1 (5%)	0
胃腸障害	3 (16%)	3 (17%)
腹部不快感	0	1 (6%)
腹痛	1 (5%)	0
便習慣変化	1 (5%)	0
下痢	1 (5%)	1 (6%)
口内乾燥	1 (5%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (5%)	2 (11%)
悪心	0	1 (6%)
嘔吐	0	1 (6%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5%)	1 (6%)
発疹	1 (5%)	1 (6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5%)	4 (22%)
関節痛	0	1 (6%)
背部痛	0	1 (6%)
筋骨格系胸痛	1 (5%)	0
筋痛	0	2 (11%)
顎痛	0	2 (11%)
代謝および栄養障害	0	1 (6%)
食欲不振	0	1 (6%)
感染症および寄生虫症	2 (11%)	0
鼻炎	1 (5%)	0
扁桃炎	1 (5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5%)	0
挫傷	1 (5%)	0
血管障害	1 (5%)	0
ほてり	1 (5%)	0
全身障害および投与局所様態	0	2 (11%)
胸部不快感	0	2 (11%)
胸痛	0	1 (6%)
精神障害	1 (5%)	2 (11%)
不眠症	1 (5%)	0
睡眠障害	0	2 (11%)

因果関係は「Not related」、「Unlikely」、「Possible」及び「Definite」で評価され、「Possible」及び「Definite」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

a：ワルファリン 20 mg +プラセボ

b：ワルファリン 20 mg + NS-304 400 μg

［5.3.3.1-2 p.175 Table 11.2.4.8 を引用］

2.7.6.3.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中に死亡は認められなかった。

（2） その他の重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

（3） 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.3.6.3-1 に示す。

投与中止に至った非重篤な有害事象が、Part B の食後投与（NS-304 400 μg）の肝酵素上昇 1 例で、Part D のワルファリン単独投与（プラセボ+ワルファリン 20 mg）のミオクローヌス（医師記載名はミオクローヌスの不随意運動）1 例で認められた。

Part B の肝酵素上昇を発現した被験者は、第 2 期の入院時に ALT が 100 U/L（基準値:11～57 U/L）に上昇したため、第 2 期の治験薬投与開始前に中止した。Follow-up 期間中（約 33 日間）に AST が 38～69 U/L、ALT が 60～112 U/L、γ-GTP が 48～72 U/L の範囲で変動し、Follow-up 期間の最終日は AST が 38 U/L、ALT が 60 U/L、γ-GTP が 72 U/L であった。本被験者は第 1 期（NS-304 400 μg を食後に単回投与）終了後の wash-out 期間中に飲酒しており、肝酵素上昇の主な要因は飲酒と判断されたが、治験薬との因果関係も否定されなかった。なお、肝炎ウイルス検査［EB ウイルス、サイトメガロウイルス、肝炎ウイルス（A 型、B 型、C 型）］は陰性であった。

Part D のミオクローヌスは、第 1 期の Day 8 にプラセボ及びワルファリン 20 mg を投与した 15 分後に発現し、22 時間 15 分間継続したが、軽度で因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.3.6.3-1 治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象の発現症例一覧表

Part	投与群	被験者コード	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
B	NS-304 400 μg（食後）	060	男	44	肝酵素上昇	7	33	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	中止	回復
D	プラセボ+ワルファリン 20 mg	095	男	24	ミオクローヌス [d]	8	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	中止	回復

a：MedDRA/J ver.8.1 PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 0 日として転帰までの日数（日）
d：医師記載名はミオクローヌスの不随意運動

2.7.6.3.6.4 臨床検査値

Part A 及び Part C では、臨床検査値において臨床的に明らかな変動は認められなかった。

Part B では、臨床的に明らかな変動として ALT の上昇が 1 例認められ、第 2 期の入院時に 100 U/L（基準値：11～57 U/L）に上昇したため、第 2 期の治験薬投与開始前に中止した。Follow-up 期間中（約 33 日間）に、AST が 38～69 U/L、ALT が 60～112 U/L、γ-GTP が 48～72 U/L の範囲で変動し、Follow-up 期間最終日は AST が 38 U/L、ALT が 60 U/L、γ-GTP が 72 U/L であった。本被験者は第 1 期（NS-304 400 μg を食後に単回投与）終了後の wash-out 期間中に飲酒しており、肝酵素の上昇の主な要因は飲酒と判断されたが、治験薬との因果関係も否定されなかった。

Part D では、ワルファリン単独投与及び NS-304 併用投与のいずれにおいても、ワルファリン投与後（Day 8～10）に、PT 及び APTT の延長、並びに INR の上昇が認められたが、単独投与と併

用投与で差は認められなかった。また、便潜血検査で 2 例が陽性であったが、確認検査では陰性であった。その他の臨床検査値においては、臨床的に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.3.6.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

いずれの Part においても、血圧及び脈拍数で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

いずれの Part においても、臨床的に意義のある心電図異常は認められず、QTc 間隔を含めた心電図パラメータにおいても、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

（3） ホルター心電図（Part B は実施せず）

いずれの Part においても、ホルター心電図（最短で投与後 7 時間）において臨床的に明らかな異常は認められなかった。

2.7.6.3.7 結論

- NS-304 を絶食下で単回投与した際、400 μg まで忍容性が良好であったが、600 μg 及び 800 μg では頭痛、浮動性めまい、悪心及び嘔吐が発現し、忍容性は良好ではなかった。
- NS-304 を食後に 1 回用量 600 μg（400 μg 投与後）まで 1 日 2 回反復投与した際の忍容性は良好であった。
- NS-304 は経口投与後、活性代謝物 MRE-269 に変換された。NS-304 の単回及び反復投与後の MRE-269 の $t_{1/2}$ は 9.4～14.5 時間で、1 日 2 回投与に適していることが示唆された。
- NS-304 400 μg（単回）の食後投与では、絶食時投与と比較して MRE-269 の C_{max} 及び AUC は低下した。
- NS-304（400 μg 1 日 2 回反復投与）とワルファリン（20 mg 単回投与）の併用投与において、NS-304 とワルファリンの有意な薬物相互作用は認められなかった。

2.7.6.4 海外第I相：健康成人男性における用量漸増反復投与試験（AC-065-101）

資料番号：5.3.3.1-3（評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.4.1-1 に示す。

表 2.7.6.4.1-1 試験方法

試験の標題：A single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind, multiple-period, multiple-ascending-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral ACT-293987 in healthy male subjects.
試験番号：AC-065-101
試験責任医師：[redacted]（[redacted] GmbH）
試験実施施設（実施国）：[redacted] GmbH（ドイツ）
試験期間： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
目的： ・健康成人男性に NS-304 の用量を漸増し、1 日 2 回反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。 ・健康成人男性に NS-304 の用量を漸増し、1 日 2 回反復投与した際のセレキシパグ及びその代謝物 MRE-269 の薬物動態を検討する。 ・健康成人男性に NS-304 の用量を漸増し、1 日 2 回反復投与した際の血小板凝集能に対する影響を検討する。また、血管内皮機能マーカーである可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン及び von Willebrand's Factor（vWF）の血漿中濃度に対する影響を検討する。さらに、骨代謝マーカーであるオステオカルシン、I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）、N-テロペプチド及び C-テロペプチドの血清中濃度に対する影響を検討する。
試験デザイン： 単施設、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、用量反復漸増投与 試験デザインは図 2.7.6.4.1-1 に示す。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 16 例 投与例数 16 例（NS-304 群 12 例、プラセボ群 4 例） 薬物動態解析対象例数 16 例（NS-304 群 12 例、プラセボ群 4 例） 薬力学解析対象例数 16 例（NS-304 群 12 例、プラセボ群 4 例） 安全性解析対象例数 16 例（NS-304 群 12 例、プラセボ群 4 例） 被験者数の設定根拠： 統計学的仮説を設定していないため、被験者数は経験に基づいて設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 【選択基準】 ・スクリーニング時の年齢が 18～45 歳の健康成人男性 ・スクリーニング時の BMI が 18～28 kg/m^2 である者 ・治験薬投与開始から投与終了後 14 日まで、日光浴、長時間の日光曝露及び人工日光の曝露（サンルームの使用や UVA/UVB 治療など）を回避し、皮膚及び眼への日光曝露を適切な方法（保護服、日焼け止め剤、サングラス）で防ぐ意思があり、それが可能な者 ・出血又は血腫を引き起こす全ての活動を控える意思があり、それが可能な者

【除外基準】
- 血液凝固検査で異常が認められた者で、特に活性化部分トロンボプラスチン時間又はプロトロンビン時間［国際標準比（INR）］が基準値範囲上限より高い者
- 血液学的検査で異常が認められた者で、特に血小板数及びヘモグロビンが基準値範囲下限より低い者
- 止血障害、出血性素因、鼻又は歯肉出血の既往又は臨床所見を有する者、あるいは外科的処置後（抜歯など）の出血性合併症の既往を有する者
- 起立性低血圧の既往又は臨床所見を有し、スクリーニング時及び/又は Day -1 の血圧測定で起立性低血圧（仰臥位から立位への収縮期血圧の低下が 20 mmHg を超えるか、又は拡張期血圧の低下が 10 mmHg を超える）と診断された者

治験薬：

治験薬	剤形	含量	ロット
NS-304 200 μg 錠	錠剤	1 錠中にセレキシパグを 200 μg 含有	S-200-(3)
プラセボ錠	錠剤	セレキシパグを含有しない	P-0-(2)

用法・用量：
NS-304 又はプラセボを朝食後及び夕食後（食後 5 分以内）に 1 日 2 回反復経口投与した。1 回 400 μg から 3 日ごとに 200 μg 漸増し、最高用量 1 回 1800 μg まで投与した。

Period	投与日数	1 回用量（錠）	用法
1	3 日	400 μg（2）	1 日 2 回 [a]
2	3 日	600 μg（3）	
3	3 日	800 μg（4）	
4	3 日	1000 μg（5）	
5	3 日	1200 μg（6）	
6	3 日	1400 μg（7）	
7	3 日	1600 μg（8）	
8	2.5 日 [a]	1800 μg（9）	

a：Period 8 の 3 日目は、朝食後のみの 1 日 1 回投与

治療期間：24 日間

前治療及び併用療法：
有害事象の治療を除いて、スクリーニング前 2 週間から併用薬の使用を禁止した。

評価項目：
(1) 薬物動態
血漿中の薬物動態パラメータは、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移のノンコンパートメント解析により算出した。

- 各用量漸増後の 3 日目のセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び t_{max}
- 各 Period の 1 日目及び 2 日目の朝、3 日目の朝及び夕のセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ濃度（C_{trough}）
- 各用量漸増後の 3 日目のセレキシパグ及び MRE-269 の 1 投与間隔の AUC（AUC_{τ}）
- 最終投与（Period 8 の 3 日目朝）後のセレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$（$AUC_{0-\infty}$ と AUC_{0-48hr} の乖離が 20%以下の場合のみ $AUC_{0-\infty}$ を要約）
- 最終投与（Period 8 の 3 日目朝）後のセレキシパグ及び MRE-269 の $t_{1/2}$
- 各用量漸増後の 3 日目のセレキシパグ及び MRE-269 の定常状態の到達
- 各用量漸増後の 3 日目の用量比例性

(2) 薬力学
ベースラインは、Period 1 の 1 日目の投与直前に測定した値と定義した。アデノシン-5'-二リン酸（ADP）誘発の血小板凝集能検査における薬力学パラメータは、各 ADP 濃度（3.3、5、10 μmol/L）の血小板凝集抑制率－時間の関係からノンコンパートメント解析で算出した。

血小板凝集能検査：
・各用量漸増後の 3 日目のベースライン補正した血小板凝集抑制率のトラフ値（E_{trough}）及び最大値（E_{max}）
・各用量漸増後の 3 日目の投与後 0～12 時間までのベースライン補正した血小板凝集抑制率-時間曲線下面積（$AUE_{0\text{-}12hr}$）
・各用量漸増後の 3 日目の血小板凝集抑制率の最大値到達時間（t_{max}）
血管内皮機能マーカー：
・可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン及び vWF の血漿中濃度におけるベースラインから各用量漸増後の 3 日目朝の投与後 4 時間までの変化
・可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン及び vWF の血漿中濃度におけるベースラインから最終投与後 48 時間までの変化
骨代謝（骨形成及び骨吸収）マーカー：
・オステオカルシン、P1NP、N-テロペプチド及び C-テロペプチドの血清中濃度におけるベースラインからの変化

(3) 安全性
ベースラインは以下の測定値とした。
・Period 1 の 1 日目の投与直前（バイタルサイン、心電図）
・スクリーニング時（体重）
・Day -1［血液学的検査、血液生化学的検査、INR、活性化部分トロンボプラスチン時間、起立性反応評価］
有害事象：
・治験薬投与開始から試験終了時までに発現した有害事象
・治験薬投与開始から試験終了時までに発現した重篤な有害事象
・治験薬の投与中止に至った有害事象
臨床検査：
・血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血液凝固検査、INR、活性化部分トロンボプラスチン時間、甲状腺機能検査及び便潜血検査のベースラインから各測定時点までの変化
バイタルサイン、起立性反応評価、体重、口腔体温：
・バイタルサイン（仰臥位の収縮期血圧/拡張期血圧及び脈拍数）のベースラインから各測定時点までの変化
・起立性反応評価時の起立性低血圧の発現率
・体重及び口腔体温のベースラインから試験終了時までの変化
心電図：
・心電図パラメータのベースラインから各測定時点までの変化
・治験薬投与開始から試験終了時までに発現した心電図異常
身体検査：
・治験薬投与開始から試験終了時までに発現した身体検査の異常所見

統計手法：
(1) 薬物動態
対数正規分布している薬物動態パラメータは、幾何平均値、中央値、最小値、最大値、変動係数及び幾何平均値の両側 95%信頼区間で要約し、また、他試験と比較可能とするために平均値及び標準偏差でも要約した。さらに、対数変換した薬物動態パラメータの標準偏差も算出した。正規分布している薬物動態パラメータは、平均値、最小値、中央値、最大値、標準偏差及び平均値の 95%信頼区間で要約した。
セレキシパグ及び MRE-269 の定常状態への到達は、C_{trough}（各 period の 1 日目及び 2 日目の朝のトラフ濃度、並びに各 period の 3 日目の朝及び夕のトラフ濃度）から視覚的に判断した。用量比例性は、対数変換した AUC_{τ} 及び C_{max} についてパワーモデルを用いて検討し、傾きから点推定値及び 90%信頼区間を算出した。傾きの 90%信頼区間が［1+log（0.5）/log（r）、1+log（2）/log（r）］（r は最高用量/最低用量）の範囲内に完全に含まれていた場合、用量比例性であると判断した。傾きの許容域の下限及び上限はそれぞれ 0.5 及び 2 と定義した。

(2) 薬力学（血小板凝集能検査、血管内皮機能マーカー、骨代謝マーカー）
個々の被験者の結果は、被験者コード、Period、用量及び測定日ごとに一覧表示し、各時点の結果は、絶対値及びベースラインからの変化量の絶対値で要約した。血小板凝集能検査の薬力学パラメータ（E_{trough}、E_{max}、$AUE_{0\text{-}12hr}$及びt_{max}）は、被験者コード、Period、用量、測定日及び両側95%信頼区間ごとに要約し、一覧表示した。
混合効果モデルを用いてベースラインからの個体間変動を算出し、対数変換は行わなかった。用量及びPeriodを因子とし、Periodごとの用量を交互作用とした分散分析を行い、各用量で最小二乗平均値を推定した。NS-304群及びプラセボ群の群間差をベースライン補正した最小二乗平均値及び95%信頼区間で算出した。

(3) 安全性及び忍容性
安全性及び忍容性の評価項目は、安全性解析対象集団で用量ごとに記述的に要約し、一覧表示した。

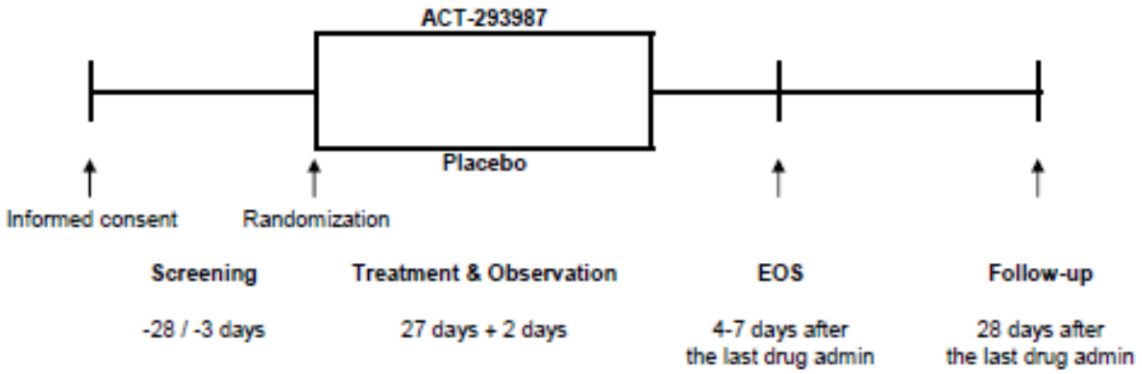


図 2.7.6.4.1-1 試験デザイン

ACT-293987：NS-304
EOS：試験終了時

［5.3.3.1-3 p.41 Figure 1 を引用］

2.7.6.4.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4.2-1 に示す。

16 例をランダム化し、全例（NS-304 群 12 例、プラセボ群 4 例）に治験薬を投与した。このうち、5 例（NS-304 群 4 例、プラセボ群 1 例）が有害事象の発現により治験薬の投与を中止し、11 例（NS-304 群 8 例、プラセボ群 3 例）が Period 1～8 を完了した。

安全性解析対象集団（All treated set）及び薬物動態/薬力学解析対象集団（Per-protocol set）は、治験薬を投与した全例 16 例（NS-304 群 12 例、プラセボ群 4 例）であった。

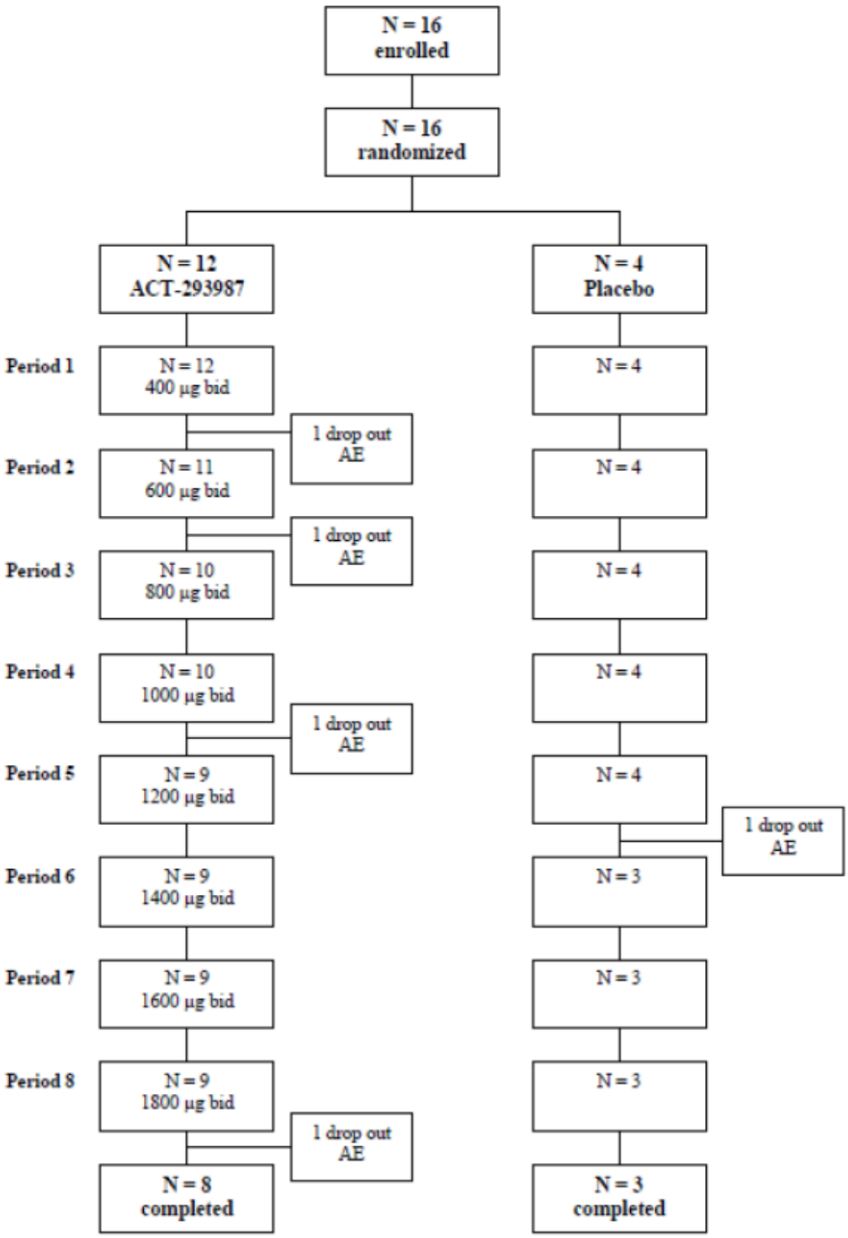


図 2.7.6.4.2-1 被験者の内訳

AE：有害事象の発現

［5.3.3.1-3 p.83 Figure 2 を引用］

2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.3-1 に示す。

表 2.7.6.4.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

		NS-304 群 (N=12)	プラセボ群 (N=4)	全体 (N=16)
年齢（歳）		36.2 ± 7.4	37.3 ± 4.3	36.4 ± 6.6
体重（kg）		84.4 ± 10.1	75.5 ± 8.0	82.2 ± 10.2
身長（cm）		183.8 ± 5.5	178.0 ± 7.1	182.3 ± 6.3
BMI（kg/m^2）		24.9 ± 2.2	23.8 ± 1.6	24.6 ± 2.1
人種	Caucasian	11	4	15
	African	1	0	1

平均値±標準偏差

［5.3.3.1-3 p.137 Table 15.1/3.1 を引用］

2.7.6.4.4 薬物動態及び薬力学

2.7.6.4.4.1 薬物動態

（1） 血漿中濃度推移

NS-304 の用量を 400、600、800、1000、1200、1400、1600、1800 μg と漸増し（3 日間ごとに用量を 200 μg 漸増、1800 μg のみ 2.5 日間投与）、1 日 2 回反復投与した後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4.4.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.4.1-1 及び表 2.7.6.4.4.1-2 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} の中央値は、いずれの用量（投与 3 日目）においてもそれぞれ 2 時間及び 4 時間であった。最高用量 1800 μg（投与 3 日目）におけるセレキシパグ及び MRE-269 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 1.4 時間及び 8.7 時間であった。MRE-269 の AUC_{τ} の幾何平均値は、セレキシパグの AUC_{τ} と比較して約 4 倍大きかった。

セレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度推移を図 2.7.6.4.4.1-2 に示す。いずれの用量においても、各用量漸増後の 1 日目に定常状態に達し、各用量の投与 3 日間で蓄積性は認められなかった。セレキシパグ及び MRE-269 のいずれにおいても、1 日目～3 日目の朝のトラフ濃度が、3 日目の夕のトラフ濃度と比較して高い傾向を示した。また、MRE-269 は用量の増加に伴って朝のトラフ濃度が増加したが、セレキシパグは $t_{1/2}$ が短いため、用量の増加に伴う朝のトラフ濃度の明らかな増加はみられなかった。

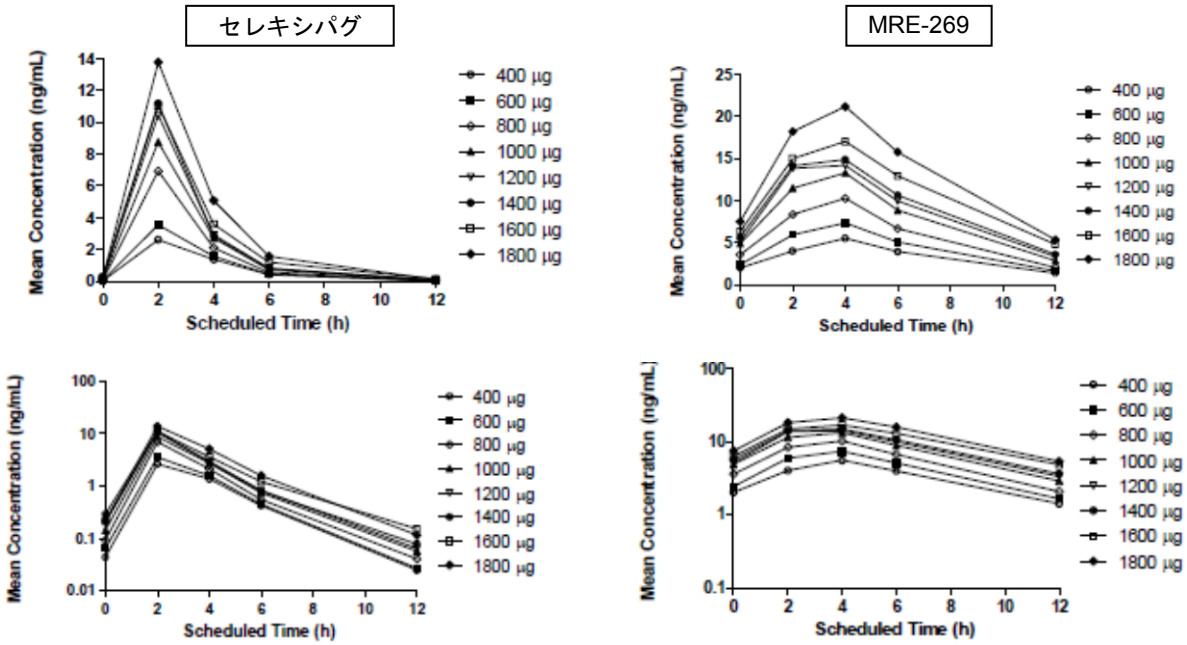


図 2.7.6.4.4.1-1 NS-304 を用量漸増反復投与した後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度（平均値）推移（各用量での投与 3 日目）

上段：線形目盛、下段：片対数目盛

［5.3.3.1-3 p.89 Figure 3 を引用］

表 2.7.6.4.4.1-1 NS-304 を用量漸増反復投与した後のセレキシパグの薬物動態パラメータ（各用量での投与 3 日目）

1 回用量	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (hr)	C_{trough}（朝）[a] (ng/mL)	C_{trough}（夕）[a] (ng/mL)	AUC_{τ}[a] (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a] (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$[a] (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
400 µg	2.732	2	0.038	0.029	8.75	—	—	—
N=12	(2.180, 3.425)	(2, 4)	(0.026, 0.057)	(0.020, 0.044)	(6.56, 11.66)	—	—	—
600 µg	3.352	2	0.053	0.029	10.93	—	—	—
N=11	(2.714, 4.141)	(2, 4)	(0.035, 0.080)	(0.018, 0.045)	(8.25, 14.47)	—	—	—
800 µg	6.212	2	0.075	0.033	18.37	—	—	—
N=10	(4.596, 8.397)	(2, 2)	(0.048, 0.116)	(0.021, 0.051)	(13.65, 24.71)	—	—	—
1000 µg	7.842	2	0.121	0.047	23.07	—	—	—
N=9	(5.722, 10.747)	(2, 2)	(0.081, 0.180)	(0.031, 0.072)	(16.31, 32.63)	—	—	—
1200 µg	9.273	2	0.173	0.052	27.44	—	—	—
N=9	(6.691, 12.851)	(2, 2)	(0.114, 0.262)	(0.033, 0.082)	(20.08, 37.49)	—	—	—
1400 µg	10.573	2	0.257	0.060	29.86	—	—	—
N=9	(8.454, 13.223)	(2, 2)	(0.181, 0.363)	(0.035, 0.103)	(23.57, 37.83)	—	—	—
1600 µg	10.114	2	0.163	0.126	32.32	—	—	—
N=9	(7.631, 13.404)	(2, 2)	(0.094, 0.282)	(0.082, 0.195)	(24.93, 41.89)	—	—	—
1800 µg	12.467	2	0.143	0.084	41.70	43.42	41.92	1.441
N=8	(8.992, 17.285)	(2, 2)	(0.086, 0.236)	(0.047, 0.151)	(31.80, 54.68)	(32.80, 57.48)	(31.91, 55.06)	(1.257, 1.652)

a：幾何平均値（95%信頼区間）

b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-3 p.90 Table 7 を引用］

表 2.7.6.4.4.1-2 NS-304 を用量漸増反復投与した後のMRE-269 の薬物動態パラメータ（各用量での投与 3 日目）

1 回用量	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (hr)	C_{trough}（朝）[a] (ng/mL)	C_{trough}（夕）[a] (ng/mL)	AUC_{τ}[a] (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a] (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$[a] (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
400 µg	5.252	4	1.632	1.250	38.44	—	—	—
N=12	(4.280, 6.443)	(2, 6)	(1.045, 2.548)	(0.931, 1.680)	(30.76, 48.04)	—	—	—
600 µg	7.338	4	2.172	1.471	51.21	—	—	—
N=11	(6.043, 8.910)	(2, 6)	(1.601, 2.947)	(1.080, 2.004)	(41.05, 63.89)	—	—	—
800 µg	10.323	4	3.162	1.873	69.57	—	—	—
N=10	(8.141, 13.090)	(2, 4)	(2.270, 4.404)	(1.372, 2.556)	(55.58, 87.08)	—	—	—
1000 µg	12.742	4	4.439	2.676	91.35	—	—	—
N=9	(9.780, 16.600)	(2, 4)	(3.242, 6.078)	(2.033, 3.523)	(69.79, 119.58)	—	—	—
1200 µg	14.607	4	4.776	3.148	103.30	—	—	—
N=9	(10.979, 19.433)	(2, 6)	(3.681, 6.197)	(2.437, 4.067)	(79.57, 134.11)	—	—	—
1400 µg	15.463	4	5.502	3.307	110.97	—	—	—
N=9	(12.375, 19.322)	(2, 4)	(4.534, 6.678)	(2.433, 4.496)	(88.58, 139.01)	—	—	—
1600 µg	16.398	4	5.783	4.570	127.74	—	—	—
N=9	(12.367, 21.743)	(2, 6)	(4.204, 7.957)	(3.617, 5.774)	(99.71, 163.65)	—	—	—
1800 µg	21.370	4	7.026	5.092	152.50	252.73	258.35	8.660
N=8	(16.305, 28.009)	(2, 4)	(5.143, 9.600)	(4.013, 6.461)	(113.68, 204.57)	(193.44, 330.18)	(198.09, 336.94)	(7.816, 9.594)

a：幾何平均値（95%信頼区間）
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-3 p.91 Table 8 を引用］

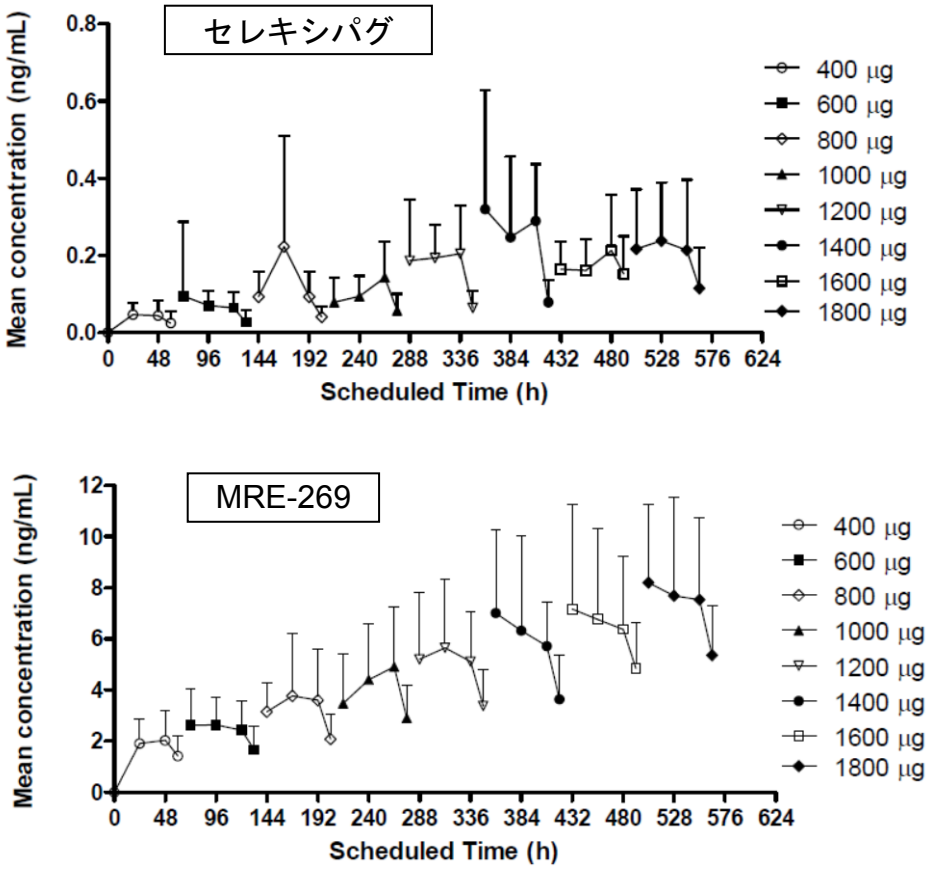


図 2.7.6.4.4.1-2 NS-304 を用量漸増反復投与した後のセレキシパグ及びMRE-269 のトラフ血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

各点は各用量の投与 1 日目朝、2 日目朝、3 日目朝、3 日目夕のトラフ血漿中濃度

［5.3.3.1-3 p.93 Figure 4 を引用］

（2） 用量比例性

セレキシパグ及び MRE-269 において、AUC_{τ} 及び C_{max} の用量比例性をパワーモデルを用いて解析した結果を表 2.7.6.4.4.1-3 に、各用量（投与 3 日目）における AUC_{τ} 及び C_{max} の用量補正した個体値並びに線形回帰の結果を図 2.7.6.4.4.1-3 に示す。セレキシパグの AUC_{τ} 及び C_{max} は用量比例性が認められた。MRE-269 の AUC_{τ} 及び C_{max} は、用量の増加に伴って用量比例性をわずかに下回る傾向が認められたが、パワーモデルを用いた解析でそれらの傾きの許容域の下限が 0.5、上限 2.0 の範囲内にあったことから、ほぼ線形と考えられた。

表 2.7.6.4.4.1-3 セレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC_{τ}の用量比例性について パワーモデルを用いた解析結果（各用量での投与 3 日目）

				傾きの 90%信頼区間		傾きの許容域	
	パラメータ	切片	傾き	下限	上限	下限	上限
セレキシパグ	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	-4.5076	0.9729	0.8831	1.0628	0.5392	1.4608
	C_{max} (ng/mL)	-5.7581	1.0285	0.9299	1.1272	0.5392	1.4608
MRE-269	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	-1.8282	0.8195	0.7709	0.8681	0.5392	1.4608
	C_{max} (ng/mL)	-3.7088	0.8307	0.7623	0.8992	0.5392	1.4608

［5.3.3.1-3 p.95 Table 9 を引用］

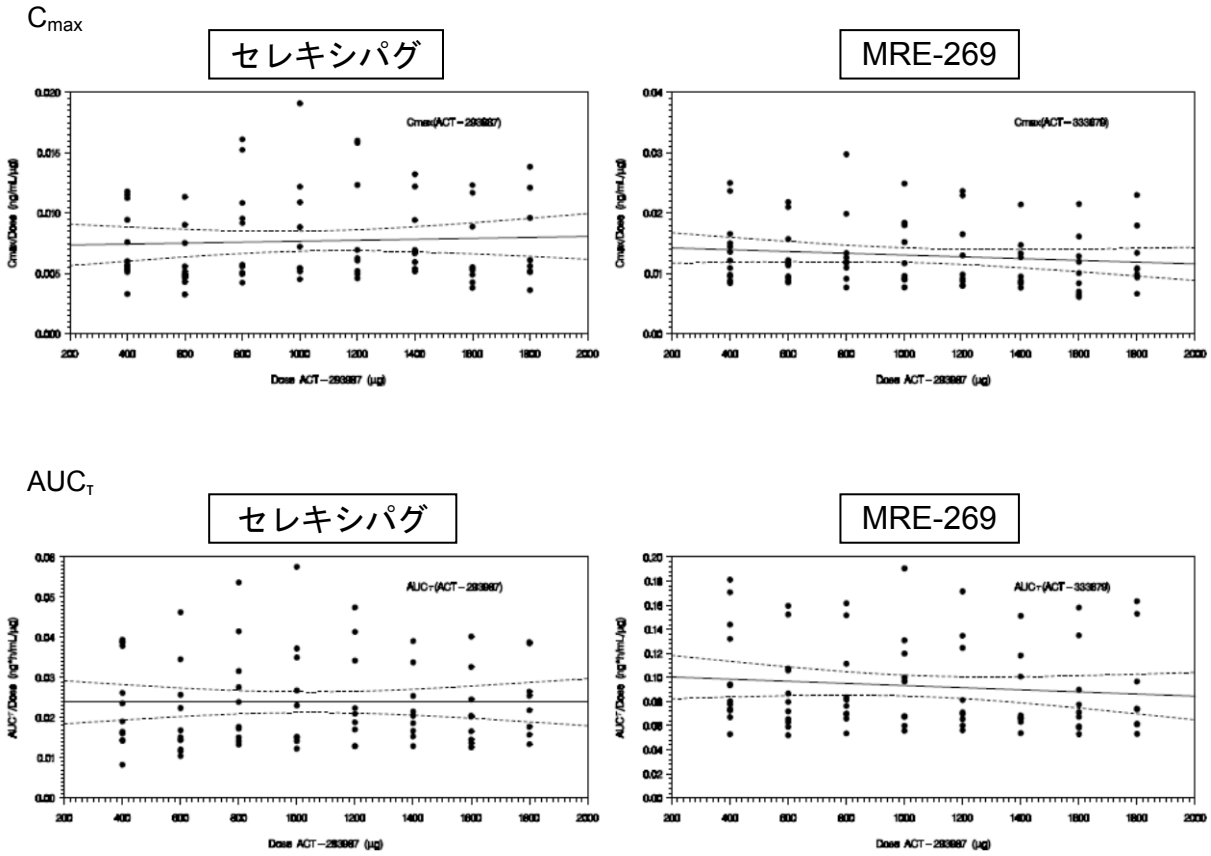


図 2.7.6.4.4.1-3 セレキシパグ及びMRE-269 のC_{max}及びAUC_{τ}の用量補正した個体値並びに線形回帰の結果（各用量での投与 3 日目）

実線：回帰直線、点線：90%信頼区間の上限値及び下限値

［5.3.3.1-3 p.96 Figure 5 を引用］

2.7.6.4.4.2 薬力学

（1） 血小板凝集能検査

プロスタサイクリンは血小板凝集の強力な阻害剤であることから、NS-304 の用量を漸増し（400、600、800、1000、1200、1400、1600、1800 μg）、1 日 2 回反復投与した際の血小板凝集能に対する影響を ADP 誘発血小板凝集抑制率で評価した。

ADP 10 μmol/L で誘発した血小板凝集抑制率における薬力学パラメータ（E_{max}、E_{trough}、$AUE_{0\text{-}12hr}$ 及び t_{max}）を NS-304 の用量ごとに表 2.7.6.4.4.2-1 に示す。また、薬力学パラメータ（E_{trough}、E_{max} 及び $AUE_{0\text{-}12hr}$）と NS-304 の用量との関係を図 2.7.6.4.4.2-1 に示す。

E_{max}、E_{trough}、$AUE_{0\text{-}12hr}$ 及び t_{max} は顕著な変動を示し、NS-304 の用量間で一定の傾向は認められなかった。また、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と血小板凝集率との間に明らかな関係は認められなかった（図 2.7.6.4.4.2-2）。プラセボ群との明確な差も認められず、安全性評価における血液凝固パラメータ（ヘモグロビン、血小板数、皮膚の血腫及び他の出血傾向）の結果と同様に、NS-304 投与による血小板凝集能に対する影響は認められなかった。

表 2.7.6.4.4.2-1　血小板凝集能検査（ADP 10 μmol/L）における薬力学パラメータ（各用量での投与 3 日目）

		E_{max}（%）[a]		E_{trough}（%）[a]		t_{max}（hr）[b]		$AUE_{0\text{-}12hr}$（%･hr）[a]	
1 回用量	N (NS-304 群/プラセボ群)	NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群
400 μg	11/4	29.73 (18.07, 41.39)	11.50 (-9.83, 32.83)	14.92 (1.25, 28.59)	-2.75 (-17.38, 11.88)	4.00 (0.00, 12.00)	2.00 (0.00, 12.00)	128.64 (-2.16, 259.43)	-21.00 (-309.3, 267.27)
600 μg	11/4	22.73 (14.32, 31.14)	21.00 (12.16, 29.84)	10.73 (0.11, 21.34)	12.50 (7.16, 17.84)	4.00 (0.00, 6.00)	9.00 (0.00, 12.00)	131.55 (20.17, 242.92)	81.00 (-73.85, 235.85)
800 μg	10/4	28.50 (18.35, 38.65)	21.75 (16.86, 26.64)	13.10 (3.87, 22.33)	12.25 (-6.13, 30.63)	2.00 (0.00, 6.00)	3.00 (0.00, 6.00)	172.70 (56.94, 288.46)	66.50 (-76.57, 209.57)
1000 μg	9/4	25.56 (12.79, 38.32)	12.25 (-5.31, 29.81)	17.00 (6.22, 27.78)	4.25 (-10.29, 18.79)	6.00 (0.00, 12.00)	4.00 (0.00, 12.00)	178.67 (43.61, 313.72)	61.75 (-93.64, 217.14)
1200 μg	9/4	22.89 (10.13, 35.64)	18.50 (7.87, 29.13)	14.22 (2.09, 26.35)	4.00 (-18.82, 26.82)	2.00 (0.00, 12.00)	9.00 (2.00, 12.00)	156.22 (1.23, 311.21)	77.50 (-53.55, 208.55)
1400 μg	9/3	24.11 (8.41;39.82)	18.33 (10.80, 25.87)	16.33 (3.00, 29.67)	2.33 (-8.18, 12.85)	4.00 (0.00, 12.00)	2.00 (2.00, 6.00)	156.00 (-26.14, 338.14)	98.33 (-63.06, 259.72)
1600 μg	9/3	27.44 (14.61, 40.28)	19.00 (5.28, 32.72)	10.78 (-2.39, 23.95)	10.67 (-0.50, 21.83)	12.00 (6.00, 12.00)	2.00 (0.00, 6.00)	145.44 (1.63, 289.26)	97.33 (-79.38, 274.04)
1800 μg	8/3	31.75 (16.14, 47.36)	27.00 (-9.30, 63.30)	3.00 (-8.04, 14.04)	-1.33 (-22.69, 20.03)	9.00 (2.00, 12.00)	4.00 (2.00, 6.00)	189.88 (40.62, 339.13)	171.00 (-104.2, 446.19)

a：平均値（95%信頼区間）
b：中央値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-3 p.1910 Table 15.2/5.2 revised を引用］

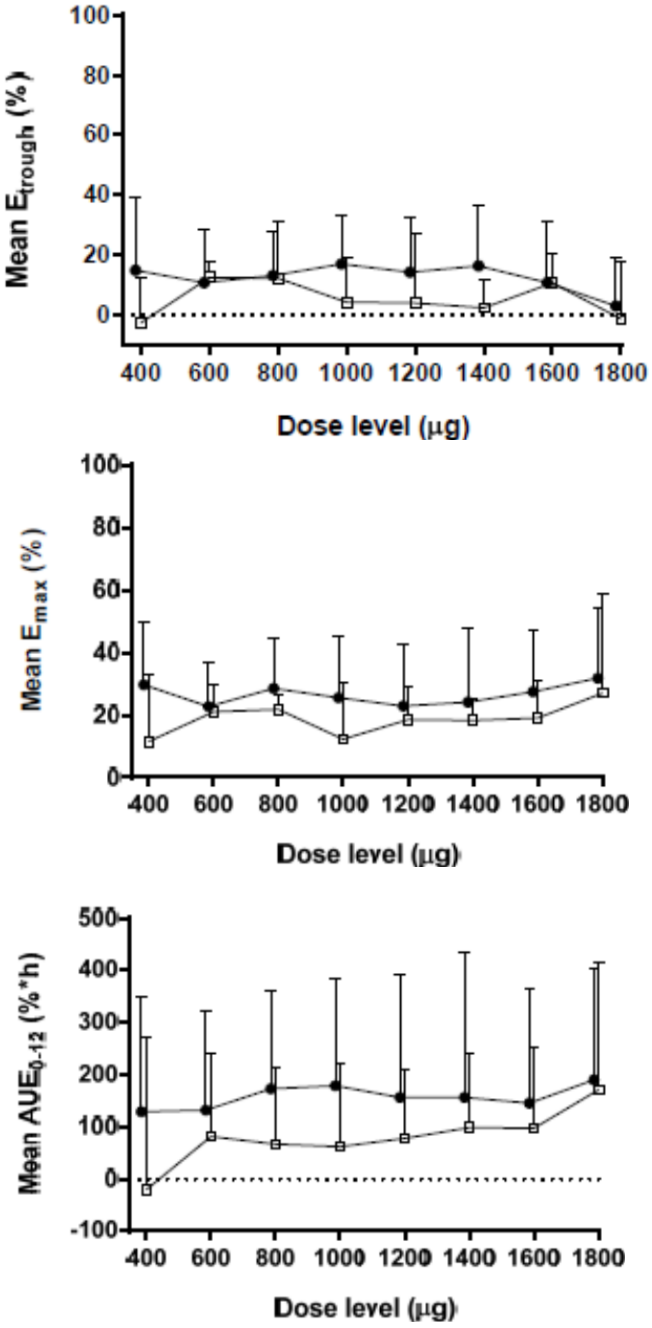


図 2.7.6.4.4.2-1　血小板凝集能検査（ADP 10 µmol/L）におけるベースライン補正したE_{trough}、E_{max}及びAUE_{0-12hr}（平均値+標準偏差）とNS-304 の用量の関係（各用量での投与 3 日目）

●：NS-304 群、□：プラセボ群

［5.3.3.1-3 p.1922 Figure 6 revised、p.1925 Figure 18、p.1927 Figure 21 を引用］

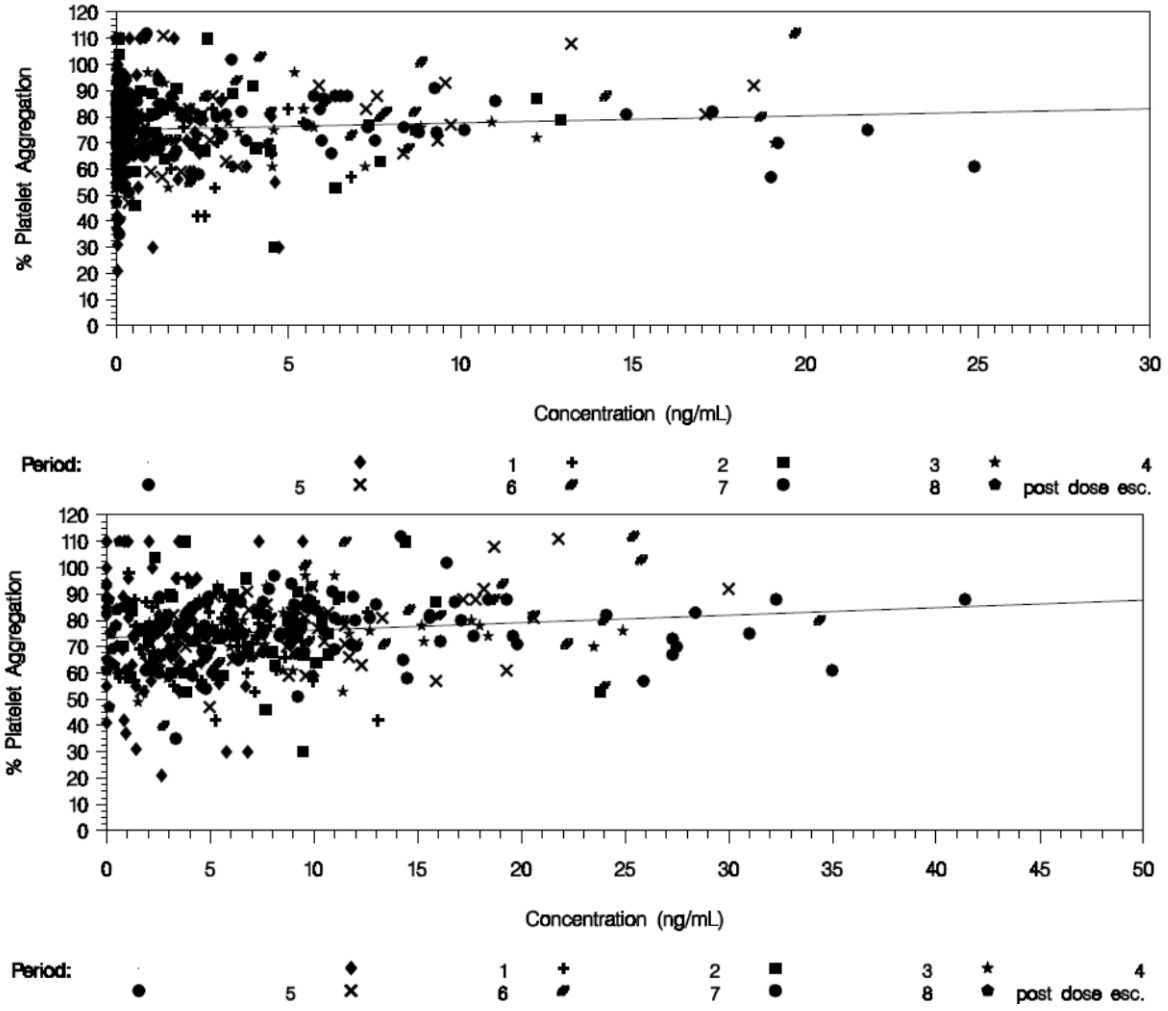


図 2.7.6.4.4.2-2 血小板凝集能検査（ADP 10 μmol/L）におけるセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度と血小板凝集率の関係

上段：セレキシパグ、下段：MRE-269　実線：血小板凝集率の平均値

［5.3.3.1-3 p.1406 PD1 versus ACT-293987(10 μM ADP)、p.1432 PD1 versus ACT-333679(10 μM ADP)を引用］

（2） 血管内皮機能マーカー（可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン、vWF）、ヘモグロビン及び活性化部分トロンボプラスチン時間

NS-304 のプロスタサイクリン受容体に対する作用は、主に活性代謝物の MRE-269 を介しており、また、MRE-269 の t_{max} は 4 時間であることから、各用量での投与 3 日目の 4 時間後において、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と血管内皮機能マーカー（可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン及び vWF）の血漿中濃度との関係を検討した。

1） 可溶性トロンボモジュリン

NS-304 の各用量（投与 3 日目の 4 時間後）における可溶性トロンボモジュリンの血漿中濃度を図 2.7.6.4.4.2-3 に、血漿中濃度のベースラインからの変化量を図 2.7.6.4.4.2-4 に示す。

可溶性トロンボモジュリンの血漿中濃度とベースラインからの変化量において、NS-304 群とプラセボ群で差は認められなかった。基準値範囲外の血漿中濃度が一部で認められたが、NS-304 の用量間で一定の傾向は認められず、セレキシパグ及び MRE-269 との関連性はないと考えられた。

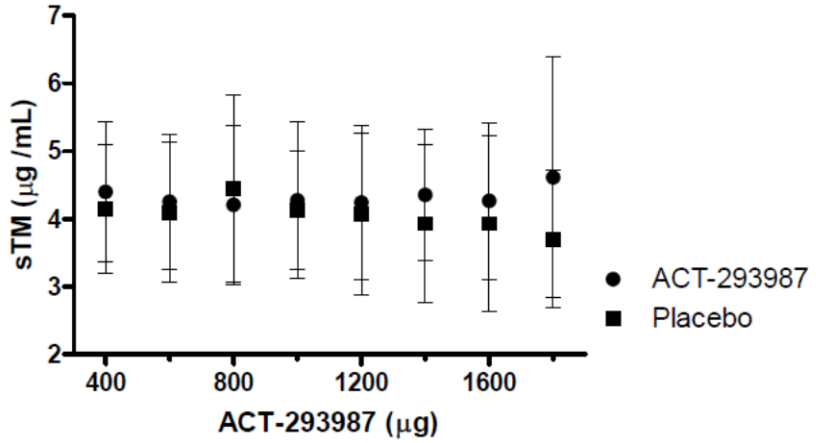


図 2.7.6.4.4.2-3 NS-304 の各用量（投与 3 日目の 4 時間後）における
可溶性トロンボモジュリンの血漿中濃度（平均値±標準偏差）

ACT-293987：NS-304、sTM：可溶性トロンボモジュリン

［5.3.3.1-3 p.104 Figure 10 を引用］

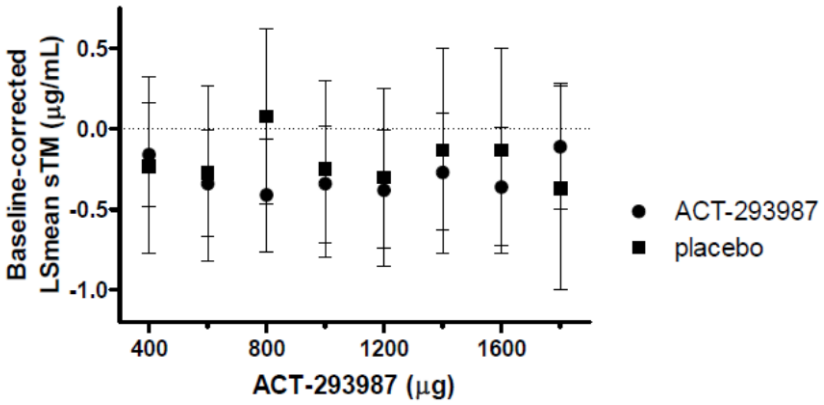


図 2.7.6.4.4.2-4 NS-304 の各用量（投与 3 日目の 4 時間後）における
可溶性トロンボモジュリンの血漿中濃度のベースラインからの変化量
（最小二乗平均値± 95%信頼区間）

ACT-293987：NS-304、sTM：可溶性トロンボモジュリン

［5.3.3.1-3 p.104 Figure 11 を引用］

2） P-セレクチン

NS-304 の各用量（投与 3 日目の 4 時間後）における P-セレクチンの血漿中濃度を図 2.7.6.4.4.2-5 に、血漿中濃度のベースラインからの変化量を図 2.7.6.4.4.2-6 に示す。

P-セレクチンの血漿中濃度とベースラインからの変化量において、NS-304 群とプラセボ群で差は認められなかった。

基準値範囲外の血漿中濃度が一部で認められたが、NS-304 の用量間で一定の傾向は認められず、セレキシパグ及び MRE-269 との関連性はないと考えられた。

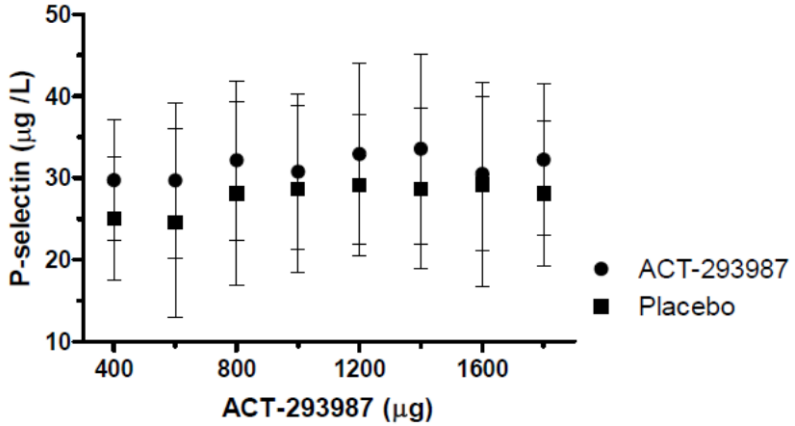


図 2.7.6.4.4.2-5 NS-304 の各用量（投与 3 日目の 4 時間後）におけるP-セレクチンの血漿中濃度（平均値±標準偏差）

ACT-293987：NS-304

［5.3.3.1-3 p.105 Figure 12 を引用］

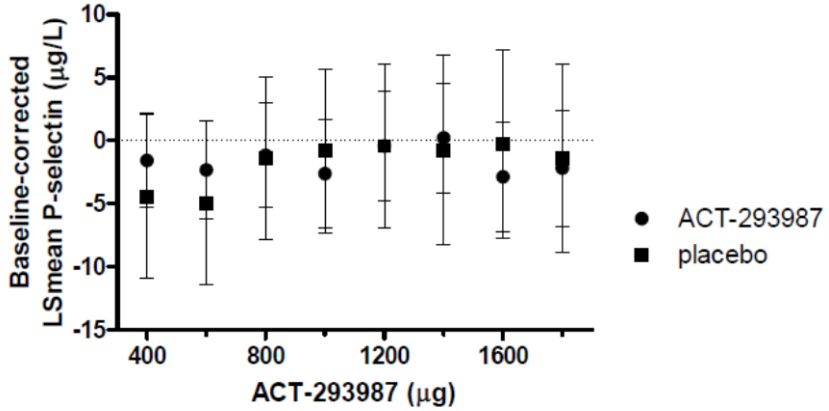


図 2.7.6.4.4.2-6 NS-304 の各用量（投与 3 日目の 4 時間後）におけるP-セレクチンの血漿中濃度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値± 95%信頼区間）

ACT-293987：NS-304

［5.3.3.1-3 p.106 Figure 13 を引用］

3） vWF

NS-304 の各用量（投与 3 日目の 4 時間後）における vWF の血漿中濃度を図 2.7.6.4.4.2-7 に、血漿中濃度のベースラインからの変化量を図 2.7.6.4.4.2-8 に示す。

vWF の血漿中濃度では NS-304 群とプラセボ群で差は認められなかった。血漿中濃度のベースラインからの変化量においては、プラセボ群で増加する傾向がみられたが、NS-304 群では用量依存的に減少する傾向がみられ、1200 µg 投与後を最大とする減少を示し、プラトーに達した。ベースラインからの変化量において、NS-304 群とプラセボ群で統計学的に有意な差が認められたのは、800、1000、1400、1600、1800 µg 投与後であった。しかしながら、被験者間変動が顕著であり、被験者数も限定的であることから、ベースラインからの変化は偶発的なもので、臨床的意義はないと考えられた。

各被験者の MRE-269 の血漿中濃度と vWF の血漿中濃度の関係を図 2.7.6.4.4.2-9 に示す。ほとんどの vWF は基準値範囲内にあり、一部の基準値範囲外の vWF も用量間で一定の分布を示してい

ないことから、MRE-269 との関連性はないと考えられた。また、NS-304 群では vWF が基準値範囲上限付近で分布していることから、ベースラインからの変化量が減少したと考えられた。

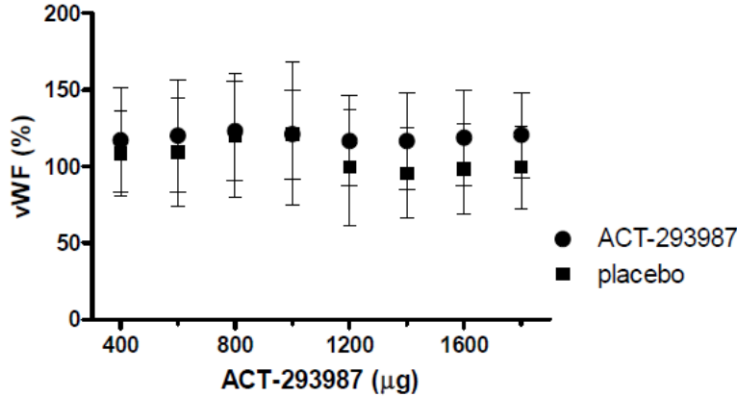


図 2.7.6.4.4.2-7 NS-304 の各用量（投与 3 日目の 4 時間後）におけるvWFの血漿中濃度（平均値±標準偏差）

ACT-293987：NS-304

［5.3.3.1-3 p.101 Figure 7 を引用］

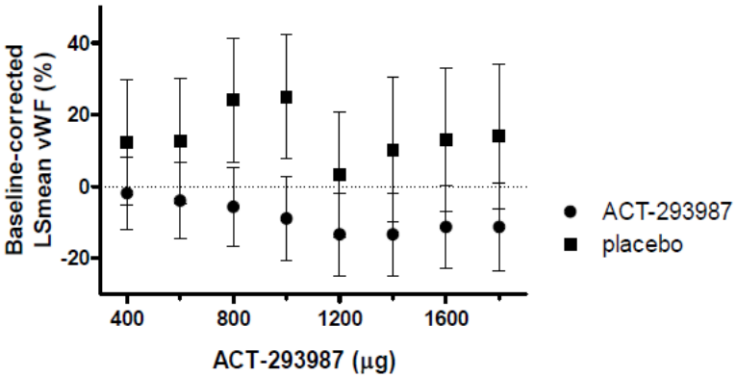


図 2.7.6.4.4.2-8 NS-304 の各用量（投与 3 日目の 4 時間後）におけるvWFの血漿中濃度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値± 95%信頼区間）

ACT-293987：NS-304

［5.3.3.1-3 p.102 Figure 8 を引用］

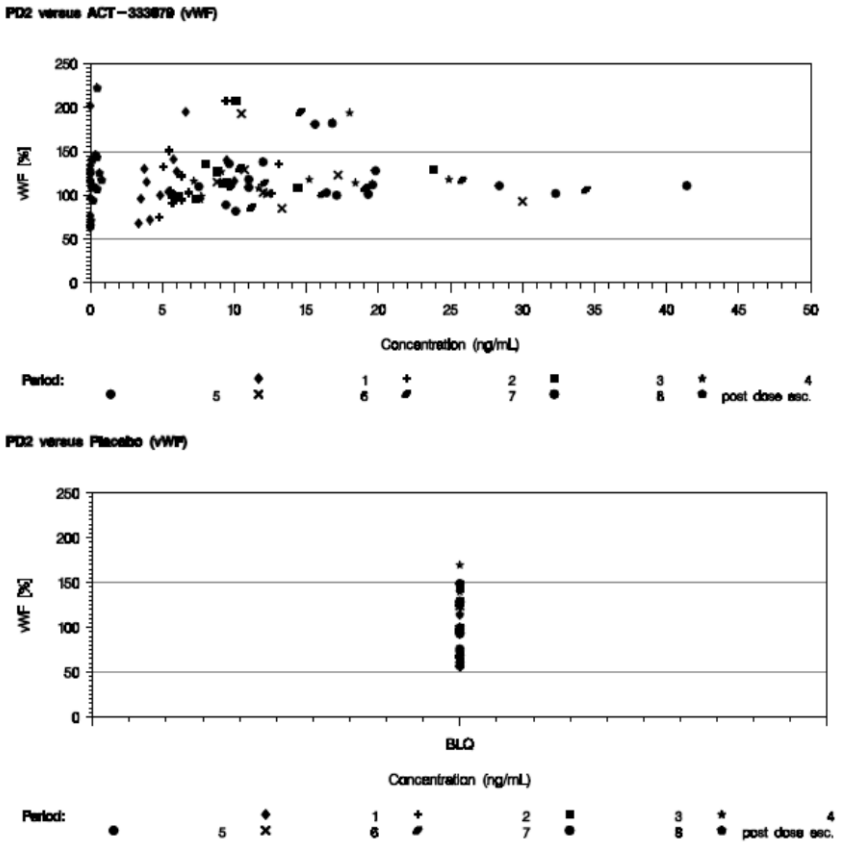


図 2.7.6.4.4.2-9 MRE-269 の血漿中濃度とvWFの血漿中濃度の関係
（各用量での投与 3 日目の 4 時間後）

ACT-293987：NS-304、実線：基準値範囲

［5.3.3.1-3 p.103 Figure 9 を引用］

4） ヘモグロビン及び活性化部分トロンボプラスチン時間

血漿中ヘモグロビン濃度及び活性化部分トロンボプラスチン時間において、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度との関係を検討した結果、基準値範囲から逸脱もみられたが、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度との関連性は認められなかった。

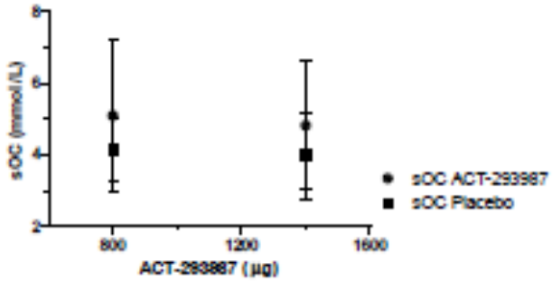
（3） 骨代謝マーカー（オステオカルシン、P1NP、N-テロペプチド及び C-テロペプチド）

プロスタサイクリンは骨代謝へ影響することが知られているが、臨床的意義は明確でないため、NS-304 の骨代謝への影響を検討することを目的として、NS-304 投与後の骨形成マーカー（オステオカルシン及び P1NP）及び骨吸収マーカー（N-テロペプチド及び C-テロペプチド）の血清中濃度への影響を検討した。

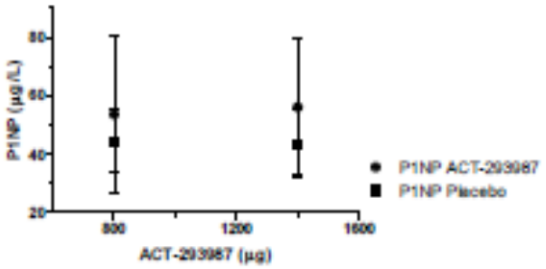
NS-304 800 μg、1400 μg 投与後（投与 3 日目の 4 時間後）におけるオステオカルシン、P1NP、N-テロペプチド及び C-テロペプチドの血清中濃度を図 2.7.6.4.4.2-10 に示す。

オステオカルシン、P1NP、N-テロペプチド及び C-テロペプチドのいずれの血清中濃度においても、NS-304 群とプラセボ群で差は認められなかった。また、血清中濃度のベースラインからの変化量においても、NS-304 群とプラセボ群で差は認められなかった。

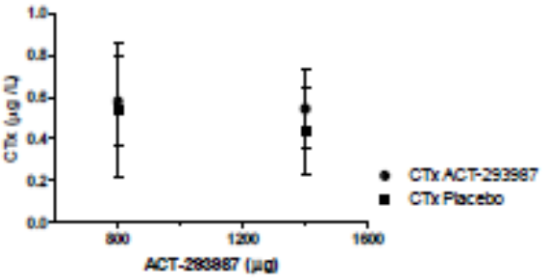
オステオカルシン



P1NP



C-テロペプチド



N-テロペプチド

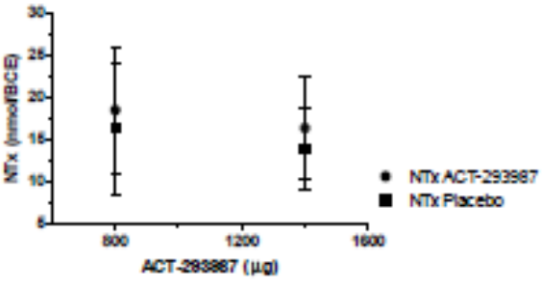


図 2.7.6.4.4.2-10 NS-304 800 µg、1400 µg投与後（投与 3 日目の 4 時間後）における オステオカルシン、P1NP、C-テロペプチド及びN-テロペプチドの血清中濃度（平均値±標準偏差）

ACT-293987：NS-304、sOC：オステオカルシン、CTx：C-テロペプチド、NTx：N-テロペプチド

［5.3.3.1-3 p.107 Figure 14～Figure 15 を引用］

2.7.6.4.5 安全性

2.7.6.4.5.1 治験薬の投与量及び投与期間

12 例に NS-304 を投与し、4 例にプラセボを投与した。

NS-304 の累積投与量を表 2.7.6.4.5.1-1 に示す。各 Period での投与期間は 3 日間で、試験完了例では投与期間が最長の 24 日間で、累積投与量は 51 mg であった。

表 2.7.6.4.5.1-1 NS-304 の累積投与量

		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
	1 回投与量（1 日 2 回）	400 µg	600 µg	800 µg	1000 µg	1200 µg	1400 µg	1600 µg	1800 µg
	N	12	11	10	10	9	9	9	9
Period ごとの累積投与量（mg）	平均値	2.40	3.60	4.80	5.60	7.20	8.40	9.60	8.80
	標準偏差	0.00	0.00	0.00	1.26	0.00	0.00	0.00	0.60
	中央値	2.40	3.60	4.80	6.00	7.20	8.40	9.60	9.00
	最大, 最小	2.4, 2.4	3.6, 3.6	4.8, 4.8	2, 6	7.2, 7.2	8.4, 8.4	9.6, 9.6	7.2, 9
全 Period の累積投与量（mg）	平均値	2.40	6.00	10.80	16.40	24.00	32.40	42.00	50.80
	標準偏差	0.00	0.00	0.00	1.26	0.00	0.00	0.00	0.60
	中央値	2.40	6.00	10.80	16.80	24.00	32.40	42.00	51.00
	最大, 最小	2.4, 2.4	6, 6	10.8, 10.8	12.8, 16.8	24, 24	32.4, 32.4	42, 42	49.2, 51

P1～P8：Period 1～Period 8

［5.3.3.1-3 p.138 Table 15.1/4 を引用］

2.7.6.4.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は、NS-304 群で 100%（12/12 例）、プラセボ群で 100%（4/4 例）であり、NS-304 群の用量別では 88.9%～100%であった。ほとんどの有害事象は因果関係が否定されず、因果関係が否定できない有害事象の発現率は、NS-304 群で 100%（12/12 例）、プラセボ群で 100%（4/4 例）であり、NS-304 群の用量別では 80.0%～100%であった。

死亡、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、NS-304 群 4 例（400、600、1000、1800 μg の各 1 例）及びプラセボ群 1 例で認められた。

（2） 有害事象の表示及び分析

試験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.4.5.2-1 に、因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.4.5.2-2 に示す。

NS-304 群で発現した主な有害事象は、頭痛 11 例、筋肉痛、悪心、顎痛が各 8 例、関節痛 7 例、皮膚刺激、下痢、上腹部痛が各 6 例であり、このうち悪心、顎痛、関節痛は NS-304 群でのみ認められた。

全ての有害事象は軽度又は中等度であった（表 2.7.6.4.5.2-3）。中等度の有害事象は、400 μg で筋肉痛 1 例、600 μg で頭痛 2 例、筋肉痛、異常感覚、熱感、耳鳴が各 1 例、800 μg で筋攣縮 1 例、1000 μg で筋肉痛、顎痛、関節痛、頭痛が各 1 例、1200 μg で頭痛 3 例、顎痛、関節痛、腹痛が各 1 例、1400 μg で頭痛 3 例、顎痛、関節痛が各 1 例、1600 μg で顎痛、筋肉痛、関節痛、腹痛、頭痛が各 1 例、1800 μg で筋肉痛、頭痛が各 4 例、悪心 2 例、顎痛、関節痛、背部痛、頚部痛、下痢、腹痛、消化不良、悪夢が各 1 例であった。中等度の有害事象の発現例数は用量の増加に伴って増加したが、全ての有害事象において用量との明確な関係が示唆されるものはなかった。

試験終了時には、全ての有害事象が回復した。

表 2.7.6.4.5.2-1　因果関係を問わない有害事象一覧（1/3）

1 回用量（1 日 2 回）	400 µg (N=12)		600 µg (N=11)		800 µg (N=10)		1000 µg (N=10)		1200 µg (N=9)		1400 µg (N=9)		1600 µg (N=9)		1800 µg (N=9)		全 NS-304 (N=12)		プラセボ (N=4)	
発現例数	12		11		9		10		9		9		8		9		12		4	
発現率	100%		100%		90.0%		100%		100%		100%		88.9%		100%		100%		100%	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
頭痛	7	58.3	7	63.6	6	60.0	6	60.0	6	66.7	6	66.7	4	44.4	6	66.7	11	91.7	3	75.0
筋肉痛	5	41.7	4	36.4	3	30.0	4	40.0	5	55.6	5	55.6	5	55.6	5	55.6	8	66.7	4	100
皮膚刺激			4	36.4	2	20.0	3	30.0	3	33.3	2	22.2	1	11.1	1	11.1	6	50.0	4	100
下痢					2	20.0	3	30.0	4	44.4	2	22.2	2	22.2	3	33.3	6	50.0	3	75.0
上腹部痛	1	8.3							2	22.2	3	33.3	1	11.1	1	11.1	6	50.0	2	50.0
悪心							3	30.0	4	44.4	6	66.7	2	22.2	3	33.3	8	66.7		
顎痛	2	16.7	5	45.5	3	30.0	4	40.0	6	66.7	5	55.6	7	77.8	6	66.7	8	66.7		
関節痛	1	8.3	1	9.1	1	10.0	1	10.0	4	44.4	4	44.4	4	44.4	5	55.6	7	58.3		
浮動性めまい	2	16.7	1	9.1					1	11.1	1	11.1			1	11.1	5	41.7	1	25.0
口腔咽頭痛							1	10.0	2	22.2	1	11.1			2	22.2	3	25.0	3	75.0
腹痛									2	22.2	1	11.1	2	22.2	2	22.2	4	33.3	1	25.0
紅斑							1	10.0	1	11.1			2	22.2	1	11.1	3	25.0	1	25.0
疲労	3	25.0	3	27.3	2	20.0			1	11.1							4	33.3		
上気道分泌増加					1	10.0	1	10.0	2	22.2	2	22.2	1	11.1	1	11.1	2	16.7	2	50.0
頚部痛					1	10.0	3	30.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	3	25.0	1	25.0
傾眠			1	9.1	1	10.0	2	20.0	3	33.3	3	33.3	2	22.2	2	22.2	3	25.0	1	25.0
背部痛	1	8.3	1	9.1	2	20.0	1	10.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	2	16.7	1	25.0
咳嗽							1	10.0	1	11.1	1	11.1					1	8.3	2	50.0
注意力障害			2	18.2											1	11.1	3	25.0		
消化不良					1	10.0			1	11.1	1	11.1	2	22.2	2	22.2	3	25.0		
不眠症	1	8.3	1	9.1	1	10.0	1	10.0	2	22.2	1	11.1	1	11.1	1	11.1	3	25.0		
鼻咽頭炎	1	8.3	1	9.1	1	10.0	1	10.0									1	8.3	2	50.0
動悸			2	18.2													2	16.7	1	25.0
錯感覚			1	9.1			1	10.0	2	22.2	2	22.2	1	11.1	1	11.1	2	16.7	1	25.0
出血時間延長							1	10.0	1	11.1			1	11.1			2	16.7		
口内乾燥	1	8.3	1	9.1			1	10.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	2	16.7		
咽喉乾燥							1	10.0	2	22.2	1	11.1	1	11.1	1	11.1	2	16.7		
心電図 QT 延長	2	16.7	1	9.1					1	11.1	1	11.1			1	11.1	2	16.7		
熱感			1	9.1					1	11.1							2	16.7		
口腔内潰瘍形成																			2	50.0
筋痙縮																			2	50.0
悪夢	1	8.3	1	9.1	1	10.0	1	10.0	2	22.2	1	11.1	1	11.1	1	11.1	2	16.7		
羞明					1	10.0	1	10.0									1	8.3	1	25.0
鼻漏									1	11.1	1	11.1					1	8.3	1	25.0
耳鳴			1	9.1	1	10.0	1	10.0									2	16.7		

表 2.7.6.4.5.2-1　因果関係を問わない有害事象一覧（2/3）

1 回用量（1 日 2 回） 発現例数 発現率 PT	400 µg （N=12） 12 100% n %	600 µg （N=11） 11 100% n %	800 µg （N=10） 9 90.0% n %	1000 µg （N=10） 10 100% n %	1200 µg （N=9） 9 100% n n	1400 µg （N=9） 9 100% n %	1600 µg （N=9） 8 88.9% n %	1800 µg （N=9） 9 100% n %	全 NS-304 （N=12） 12 100% n %	プラセボ （N=4） 4 100% n %
腹部不快感										1 25.0
ざ瘡				1 10.0					1 8.3	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加										1 25.0
不安										1 25.0
無力症						1 11.1			1 8.3	
水疱	1 8.3	1 9.1							1 8.3	
血中ビリルビン増加										1 25.0
口唇のひび割れ				1 10.0	1 11.1	1 11.1	1 11.1	1 11.1	1 8.3	
胸部不快感										1 25.0
悪寒										1 25.0
便秘							1 11.1		1 8.3	
食欲減退										1 25.0
体位性めまい	1 8.3								1 8.3	
皮膚乾燥							1 11.1	1 11.1	1 8.3	
異常感覚		1 9.1							1 8.3	
呼吸困難										1 25.0
耳不快感				1 10.0	1 11.1	1 11.1	1 11.1	1 11.1	1 8.3	
鼻出血						1 11.1			1 8.3	
眼瞼浮腫										1 25.0
変色便		1 9.1	1 10.0						1 8.3	
鼓腸	1 8.3				1 11.1				1 8.3	
聴覚過敏										1 25.0
知覚過敏					1 11.1			1 11.1	1 8.3	
注射部位血腫			1 10.0	1 10.0					1 8.3	
リンパ節症										1 25.0
倦怠感				1 10.0	1 11.1				1 8.3	
記憶障害										1 25.0
筋攣縮		1 9.1	1 10.0					1 11.1	1 8.3	
鼻閉					1 11.1	1 11.1	1 11.1	1 11.1	1 8.3	
便潜血陽性		1 9.1						1 11.1	1 8.3	
口腔知覚不全	1 8.3	1 9.1	1 10.0	1 10.0	1 11.1	1 11.1	1 11.1	1 11.1	1 8.3	
口腔ヘルペス										1 25.0
四肢痛										1 25.0

表 2.7.6.4.5.2-1　因果関係を問わない有害事象一覧（3/3）

1 回用量（1 日 2 回）	400 µg (N=12)		600 µg (N=11)		800 µg (N=10)		1000 µg (N=10)		1200 µg (N=9)		1400 µg (N=9)		1600 µg (N=9)		1800 µg (N=9)		全 NS-304 (N=12)		プラセボ (N=4)	
発現例数	12		11		9		10		9		9		8		9		12		4	
発現率	100%		100%		90.0%		100%		100%		100%		88.9%		100%		100%		100%	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
口の錯感覚			1	9.1													1	8.3		
頻尿			1	9.1	1	10.0	1	10.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	8.3		
全身性そう痒症															1	11.1	1	8.3		
重感	1	8.3	1	9.1													1	8.3		
くしゃみ											1	11.1					1	8.3		
失神																			1	25.0
熱傷							1	10.0	1	11.1							1	8.3		
咽喉絞扼感											1	11.1					1	8.3		
霧視																			1	25.0

事象名：MedDRA ver 11.1

［5.3.3.1-3 p.223 Table 15.3/1.1 を引用］

表 2.7.6.4.5.2-2　因果関係が否定できない有害事象一覧（1/2）

1 回用量（1 日 2 回）	400 μg (N=12)		600 μg (N=11)		800 μg (N=10)		1000 μg (N=10)		1200 μg (N=9)		1400 μg (N=9)		1600 μg (N=9)		1800 μg (N=9)		全 NS-304 (N=12)		プラセボ (N=4)	
発現例数	10		10		8		10		9		8		8		8		12		4	
発現率	83.3%		90.9%		80.0%		100%		100%		88.9%		88.9%		88.9%		100%		100%	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
頭痛	7	58.3	7	63.6	6	60.0	6	60.0	6	66.7	6	66.7	4	44.4	6	66.7	11	91.7	3	75.0
筋肉痛	5	41.7	4	36.4	3	30.0	4	40.0	5	55.6	5	55.6	5	55.6	5	55.6	8	66.7	4	100
下痢					2	20.0	3	30.0	4	44.4	2	22.2	2	22.2	3	33.3	6	50.0	3	75.0
上腹部痛	1	8.3							2	22.2	3	33.3	1	11.1	1	11.1	6	50.0	2	50.0
悪心							3	30.0	4	44.4	6	66.7	2	22.2	3	33.3	8	66.7		
顎痛	2	16.7	5	45.5	3	30.0	4	40.0	6	66.7	5	55.6	7	77.8	6	66.7	8	66.7		
関節痛	1	8.3	1	9.1	1	10.0	1	10.0	4	44.4	4	44.4	4	44.4	5	55.6	7	58.3		
浮動性めまい	2	16.7	1	9.1					1	11.1	1	11.1			1	11.1	5	41.7	1	25.0
口腔咽頭痛							1	10.0	2	22.2	1	11.1			2	22.2	3	25.0	3	75.0
腹痛									2	22.2	1	11.1	2	22.2	2	22.2	4	33.3	1	25.0
紅斑							1	10.0	1	11.1			2	22.2	1	11.1	3	25.0	1	25.0
疲労	3	25.0	3	27.3	2	20.0			1	11.1							4	33.3		
上気道分泌増加					1	10.0	1	10.0	2	22.2	2	22.2	1	11.1	1	11.1	2	16.7	2	50.0
頚部痛					1	10.0	3	30.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	3	25.0	1	25.0
傾眠			1	9.1	1	10.0	2	20.0	3	33.3	3	33.3	2	22.2	2	22.2	3	25.0	1	25.0
背部痛	1	8.3	1	9.1	2	20.0	1	10.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	2	16.7	1	25.0
咳嗽							1	10.0	1	11.1	1	11.1					1	8.3	2	50.0
注意力障害			2	18.2											1	11.1	3	25.0		
消化不良					1	10.0			1	11.1	1	11.1	2	22.2	2	22.2	3	25.0		
不眠症	1	8.3	1	9.1	1	10.0	1	10.0	2	22.2	1	11.1	1	11.1	1	11.1	3	25.0		
動悸			2	18.2													2	16.7	1	25.0
錯感覚			1	9.1			1	10.0	2	22.2	2	22.2	1	11.1	1	11.1	2	16.7	1	25.0
出血時間延長							1	10.0	1	11.1			1	11.1			2	16.7		
口内乾燥	1	8.3	1	9.1			1	10.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	2	16.7		
咽喉乾燥							1	10.0	2	22.2	1	11.1	1	11.1	1	11.1	2	16.7		
熱感			1	9.1					1	11.1							2	16.7		
口腔内潰瘍形成																			2	50.0
筋痙縮																			2	50.0
悪夢	1	8.3	1	9.1	1	10.0	1	10.0	2	22.2	1	11.1	1	11.1	1	11.1	2	16.7		
羞明					1	10.0	1	10.0									1	8.3	1	25.0
鼻漏									1	11.1	1	11.1					1	8.3	1	25.0
耳鳴			1	9.1	1	10.0	1	10.0									2	16.7		
腹部不快感																			1	25.0
ざ瘡							1	10.0									1	8.3		

表 2.7.6.4.5.2-2　因果関係が否定できない有害事象一覧（2/2）

1 回用量（1 日 2 回）	400 µg (N=12)		600 µg (N=11)		800 µg (N=10)		1000 µg (N=10)		1200 µg (N=9)		1400 µg (N=9)		1600 µg (N=9)		1800 µg (N=9)		全 NS-304 (N=12)		プラセボ (N=4)	
発現例数	10		10		8		10		9		8		8		8		12		4	
発現率	83.3%		90.9%		80.0%		100%		100%		88.9%		88.9%		88.9%		100%		100%	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加																			1	25.0
無力症											1	11.1					1	8.3		
口唇のひび割れ							1	10.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	8.3		
胸部不快感																			1	25.0
悪寒																			1	25.0
便秘													1	11.1			1	8.3		
食欲減退																			1	25.0
体位性めまい	1	8.3															1	8.3		
皮膚乾燥													1	11.1	1	11.1	1	8.3		
異常感覚			1	9.1													1	8.3		
呼吸困難																			1	25.0
耳不快感							1	10.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	8.3		
鼓腸	1	8.3							1	11.1							1	8.3		
聴覚過敏																			1	25.0
知覚過敏									1	11.1					1	11.1	1	8.3		
注射部位血腫					1	10.0	1	10.0									1	8.3		
倦怠感							1	10.0	1	11.1							1	8.3		
記憶障害																			1	25.0
筋攣縮			1	9.1	1	10.0									1	11.1	1	8.3		
鼻閉									1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	8.3		
口腔知覚不全	1	8.3	1	9.1	1	10.0	1	10.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	8.3		
四肢痛																			1	25.0
口の錯感覚			1	9.1													1	8.3		
頻尿			1	9.1	1	10.0	1	10.0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	11.1	1	8.3		
全身性そう痒症															1	11.1	1	8.3		
重感	1	8.3	1	9.1													1	8.3		
失神																			1	25.0
咽喉絞扼感											1	11.1					1	8.3		
霧視																			1	25.0

事象名：MedDRA ver 11.1

［5.3.3.1-3 p.286 Table 15.3/1.4 を引用］

表 2.7.6.4.5.2-3 NS-304 群で発現した程度別の因果関係を問わない有害事象発現率

Period	1 回用量（1 日 2 回）	N	軽度		中等度		全体	
			n	%	n	%	n	%
1	400 μg	12	11	91.7	1	8.3	12	100.0
2	600 μg	11	11	100.0	2	18.2	11	100.0
3	800 μg	10	9	90.0	1	10.0	9	90.0
4	1000 μg	10	10	100.0	3	30.0	10	100.0
5	1200 μg	9	9	100.0	5	55.6	9	100.0
6	1400 μg	9	8	88.9	4	44.4	9	100.0
7	1600 μg	9	8	88.9	4	44.4	8	88.9
8	1800 μg	9	7	77.8	7	77.8	9	100.0

［5.3.3.1-3 p.111 Table 11 を引用］

2.7.6.4.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

（2） その他の重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

（3） 他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象が、NS-304 群で 4 例（400、600、1000、1800 μg の各 1 例）、プラセボ群で 1 例認められた。NS-304 群の内訳は、400 μg で筋肉痛、600 μg で熱感、筋肉痛、注意力障害、異常感覚、動悸、耳鳴、浮動性めまい、口内乾燥、1000 μg で頭痛、1800 μg で悪心、悪夢であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.4.5.3-1 に示す。

表 2.7.6.4.5.3-1 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

投与群	被験者コード	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304 群 (N=4)	111	男	40	1000	頭痛	10	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	112	男	28	400	筋肉痛	3	3	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復[e]
	113	男	43	1800	悪心	23	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1800	悪夢	23	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	116	男	28	600	熱感	6	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				600	筋肉痛	6	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				600	注意力障害	6	11	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				600	異常感覚	6	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				600	動悸	6	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				600	耳鳴	6	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				600	浮動性めまい	6	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				600	口内乾燥	6	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				600	耳鳴	6	11	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復[e]
プラセボ群 (N=1)	106	男	39	－	咳嗽	15	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復[e]

a：発現時投与量（μg/回）
b：MedDRA ver.11.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）

d：発現日を 0 日として転帰までの日数（日）
e：中等度から軽度になった後に回復した。

［5.3.3.1-3 p.1618 16.2.7.4 を改変］

2.7.6.4.5.4 臨床検査値

（1） 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、試験期間中の各測定時及び試験終了時の要約統計量をベースラインと比較した結果、NS-304 投与の影響は認められず、臨床的に意義のある変動も認められなかった。

（2） 血液凝固検査、INR 及び活性化部分トロンボプラスチン時間

血液凝固検査、INR 及び活性化部分トロンボプラスチン時間において、試験期間中の各測定時及び試験終了時の要約統計量をベースラインと比較した結果、NS-304 投与の影響は認められず、臨床的に意義のある変動も認められなかった。

NS-304 群で採血後の出血時間延長が 2 例（1 例：1200 μg、1 例：1000、1600 μg）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。プロトロンビン時間、INR 及び活性化部分トロンボプラスチン時間に変動は認められなかった。また、血小板凝集能、可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン及び vWF に明らかな変動は認められなかったが、出血時間延長が認められたうちの 1 例で、試験期間を通して血小板凝集能が低く、可溶性トロンボモジュリンが基準値範囲を超えていた。出血時間延長は 1 日以内に回復した。

（3） 甲状腺機能検査

NS-304 800 μg の投与 3 日目、NS-304 1400 μg の投与 3 日目及び試験終了時におけるトリヨードサイロニン（T_3）、サイロキシン（T_4）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）の血中濃度の要約統計量をベースライン時と比較した結果、NS-304 投与の影響は認められなかった（表 2.7.6.4.5.4-1）。また、臨床的に意義のある変動も認められなかった。

表 2.7.6.4.5.4-1 甲状腺機能検査値（T_3、T_4、TSH）の変化量

			血中濃度						ベースラインからの変化量				
			N	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max
T_3 (nmol/L)	NS-304	Screening（baseline）	12	1.977	1.940	0.240	1.56	2.31	―	―	―	―	―
		Period 3 Day 3（800 μg）	10	1.711	1.680	0.186	1.36	2.05	-0.241	-0.285	0.2219	-0.51	0.15
		Period 6 Day 3（1400 μg）	9	1.814	1.800	0.188	1.46	2.08	-0.181	-0.170	0.1691	-0.40	0.11
		EOS	12	2.022	1.955	0.348	1.63	2.74	0.045	0.150	0.3380	-0.47	0.43
	プラセボ	Screening（baseline）	4	1.958	1.895	0.205	1.79	2.25	―	―	―	―	―
		Period 3 Day 3	4	1.733	1.730	0.165	1.56	1.91	-0.225	-0.225	0.1593	-0.42	-0.03
		Period 6 Day 3	3	1.873	1.970	0.185	1.66	1.99	-0.120	-0.130	0.1652	-0.28	0.05
		EOS	4	1.803	1.675	0.329	1.57	2.29	-0.155	-0.190	0.1389	-0.28	0.04
T_4 (nmol/L)	NS-304	Screening（baseline）	12	106.97	103.85	12.49	89.0	126.4	―	―	―	―	―
		Period 3 Day 3（800 μg）	10	108.36	102.55	21.18	86.4	161.3	0.90	0.00	13.691	-12.9	34.9
		Period 6 Day 3（1400 μg）	9	97.33	98.00	11.94	80.0	116.1	-10.74	-12.90	7.537	-20.6	2.6
		EOS	12	103.63	104.50	12.93	80.0	127.7	-3.33	-2.60	7.701	-15.5	9.0
	プラセボ	Screening（baseline）	4	110.28	107.70	12.75	98.0	127.7	―	―	―	―	―
		Period 3 Day 3	4	115.78	115.45	7.82	107.1	125.1	5.50	1.95	15.306	-9.0	27.1
		Period 6 Day 3	3	106.63	104.50	8.60	99.3	116.1	2.17	0.00	14.968	-11.6	18.1
		EOS	4	109.03	109.65	12.35	94.2	122.6	-1.25	5.20	24.268	-33.5	18.1
TSH (mU/L)	NS-304	Screening（baseline）	12	1.788	1.715	0.730	0.94	3.13	―	―	―	―	―
		Period 3 Day 3（800 μg）	10	1.691	1.695	0.561	0.71	2.42	0.121	0.155	0.4409	-0.71	0.75
		Period 6 Day 3（1400 μg）	9	1.533	1.370	0.763	0.48	3.14	0.012	0.040	0.6322	-0.94	0.96
		EOS	12	2.250	1.990	1.024	1.20	4.69	0.462	0.550	0.8774	-0.79	2.51
	プラセボ	Screening（baseline）	4	1.715	1.730	0.124	1.55	1.85	―	―	―	―	―
		Period 3 Day 3	4	1.883	2.010	0.380	1.35	2.16	0.168	0.215	0.4341	-0.37	0.61
		Period 6 Day 3	3	1.587	1.580	0.120	1.47	1.71	-0.127	-0.080	0.1266	-0.27	-0.03
		EOS	4	1.825	1.690	0.555	1.38	2.54	0.110	0.050	0.5352	-0.35	0.69

EOS：試験終了時
基準値範囲：T_3 1.20～3.10 nmol/L、T_4 65.8～182.0 nmol/L、TSH 0.27～4.20 mU/L

［5.3.3.1-3 p.356 Table 15.3/4.5 を引用］

（4） 便潜血検査

便潜血検査の陽性が NS-304 群で 1 例 2 件（600、1800 μg）認められたが、いずれも翌日の再検査では陰性で、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.4.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン、起立性反応評価、体重、口腔体温

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数において、試験期間中の各測定時及び試験終了時の要約統計量をベースラインと比較した結果、NS-304 投与の影響は認められず、臨床的に意義のある変動も認められなかった。

起立性低血圧（仰臥位から立位への収縮期血圧の低下が 20 mmHg を超えるか、又は拡張期血圧の低下が 10 mmHg を超える）は報告されなかった。NS-304 群の 1 例で、400 μg 投与後に体位性めまい（医師記載名は起立性反応症状）が認められ、仰臥位から立位への収縮期血圧の低下が 18 mmHg、拡張期血圧の低下が 6 mmHg であった。本事象は有害事象として報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった。本被験者の体位性めまいは、用量の増加（最高 1800 μg）で再発しなかった。

体重及び口腔体温で NS-304 に関連性のある変動は認められず、NS-304 投与の影響は認められなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

心電図パラメータ（心拍数、PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔）において、試験期間中の各測定時及び試験終了時の要約統計量をベースラインと比較した結果、NS-304 投与の影響は認められなかった。

試験期間中に心電図異常が NS-304 群で 91.7%（11/12 例）、プラセボ群で 50.0%（2/4 例）認められた。これらの異常は高用量で発現している傾向はなく散発的であり、被験者特有のものと考えられた。また、NS-304 投与後の心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔）においても、明らかな傾向は認められなかった。

QTc 間隔の基準値範囲外の延長が NS-304 群で 4 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

（3） 身体検査

試験期間中に、16 例中 12 例で異常所見（主に心電図電極部位の皮膚刺激）が認められたが、NS-304 に関連性のある傾向は認められず、試験終了時に全て回復した。

2.7.6.4.6 結論

- NS-304 の用量を漸増し、1 日 2 回反復投与した際の最大耐用量は 1600 μg であった。
- セレキシパグの C_{max} 及び AUC は用量比例性を示した。MRE-269 の C_{max} 及び AUC は、用量の増加に伴って用量比例性を下回る傾向が認められたが、臨床的意義があるものではなかった。また、セレキシパグ及び MRE-269 の蓄積性は認められなかった。
- 血小板凝集能、血管内皮機能マーカー（可溶性トロンボモジュリン、P-セレクチン及び vWF）、ヘモグロビン、活性化部分トロンボプラスチン時間、骨代謝マーカー（オステオカルシン、P1NP、N-テロペプチド及び C-テロペプチド）、INR 及び甲状腺機能（T_3、T_4 及び TSH）に対する NS-304 投与の影響は認められなかった。

2.7.6.5 海外第I相：健康成人男性における ^{14}C-セレキシパグ単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（186933）

資料番号：5.3.3.1-4（評価資料）

2.7.6.5.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.5.1-1 に示す。

表 2.7.6.5.1-1 試験方法

試験の標題：A phase I study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [^{14}C] NS-304 following oral administration to healthy male volunteers.
試験番号：186933
試験責任医師：[redacted]（[redacted] Ltd.）
試験実施施設（実施国）：[redacted] Ltd.（イギリス）
試験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主目的 健康成人男性を対象に ^{14}C-セレキシパグ 400 µg を単回投与した際の吸収及び排泄、並びに血漿中、尿中及び糞中に存在する代謝物を検討する。 副次目的 健康成人男性を対象に ^{14}C-セレキシパグ 400 µg を単回投与した際の忍容性を検討する。
試験デザイン： 単施設、オープンラベル 試験デザインを図 2.7.6.5.1-1 に示す。 投与開始前 21 日（Day -21）以降にスクリーニング検査を実施し、投与前日（Day -1）に入院した。Day 1 に ^{14}C-セレキシパグ 400 µg を単回投与し、Day 10（投与後 216 時間）に退院した。なお、放射能の回収率が投与量の 90%を超えた場合、及び/又は 24 時間の排泄率が投与量の 1%未満の場合は、Day 8（投与後 168 時間）に退院することを可能とした。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 6 例 投与例数 6 例 薬物動態解析対象例数 6 例 安全性解析対象例数 6 例 被験者数の設定根拠： 本試験は探索的試験であり、被験者数の正式な算定は行っていない。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 健康成人男性 【選択基準】 ・ 年齢：30～60 歳 ・ 体重：50～100 kg ・ BMI：18～30 kg/m^2 ・ スクリーニング前 3 ヵ月間に禁煙していた者
治験薬：

治験薬	剤形	含量	ロット
^{14}C-セレキシパグ	経口液剤	40 mL 中にセレキシパグ 400 µg を含有（1.66 MBq）	186933-002

用法・用量： 朝食（標準食）の約 2 時間後に、^{14}C-セレキシパグ 400 μg（40 mL；1.66 MBq）を水 240 mL と共に単回経口投与し、投与後 4 時間まで絶食した。なお、投与後 2 時間から水、ジュース（グレープフルーツ及びクランベリージュースを除く）及びカフェインを含まない飲物の摂取は可能とした。
治療期間：1 日
前治療及び併用療法：有害事象に対する治療を除き、全ての薬剤の併用を禁止した。
評価項目： (1) 薬物動態 ・ 薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、消失速度定数（Kel）、尿中及び糞中の累積排泄量（Ae）、尿中及び糞中の累積排泄率［Fe（%）］、腎クリアランス（CL_R） ・ 血漿中、全血中、尿中の総放射能の薬物動態 ・ 血漿中、尿中、糞中の代謝物のプロファイル (2) 安全性 有害事象、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）、標準 12 誘導心電図、体重、身体検査

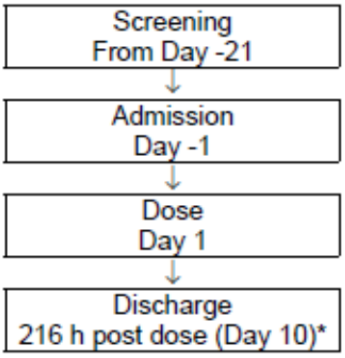


図 2.7.6.5.1-1 試験デザイン図

*：放射能の回収率が投与量の 90%を超えた場合、及び/又は 24 時間の排泄率が投与量の 1%未満の場合は、Day 8（投与後 168 時間）に退院することを可能とした。

2.7.6.5.2 被験者の内訳

9 例がスクリーニング検査を実施し、6 例が試験に組み入れられ、治験薬が投与された。6 例全例が試験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団であった。

2.7.6.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.3-1 に示す。6 例全例が白人男性であった。

表 2.7.6.5.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目		^{14}C-セレキシパグ 400 μg（N=6）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	39.5 ± 8.6
	中央値	38.0
	最小値～最大値	30～52
身長（cm）	平均値±標準偏差	177.8 ± 5.4
	中央値	176.0
	最小値～最大値	172～185
体重（kg）	平均値±標準偏差	84.05 ± 13.13
	中央値	85.95
	最小値～最大値	66.8～103.9
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	26.52 ± 3.39
	中央値	27.05
	最小値～最大値	22.1～30.7

［5.3.3.1-4 p.54 Table 14.1.2 を引用］

2.7.6.5.4 薬物動態

2.7.6.5.4.1 血漿中及び全血中の薬物動態

^{14}C-セレキシパグ 400 μg を単回投与した後の総放射能の血漿中及び全血中の濃度推移を図 2.7.6.5.4.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.4.1-1 に示す。

血漿中及び全血中のいずれにおいても、総放射能濃度の t_{max} の中央値（最小値～最大値）は投与後 2.5 時間（2.0～3.0 時間）であった。また、総放射能濃度の $t_{1/2}$ の平均値（最小値～最大値）は、血漿中が 5.8 時間（4.3～7.3 時間）、全血中が 4.8 時間（3.8～7.5 時間）で、それぞれ被験者間変動が認められたが、両者で明確な差はなかった。

総放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、血漿中が 73.2 ng eq·hr/mL で、全血中が 38.6 ng eq·hr/mL であり、全血中と比較して血漿中で 1.9 倍大きく、C_{max} でも同様の傾向がみられた。血液中で赤血球が占める体積（ヘマトクリット値）が約 44%であり、血漿中と全血中で総放射能濃度の t_{max} と $t_{1/2}$ が同様であることから、放射能が血球にはほとんど移行しないことが示唆された。

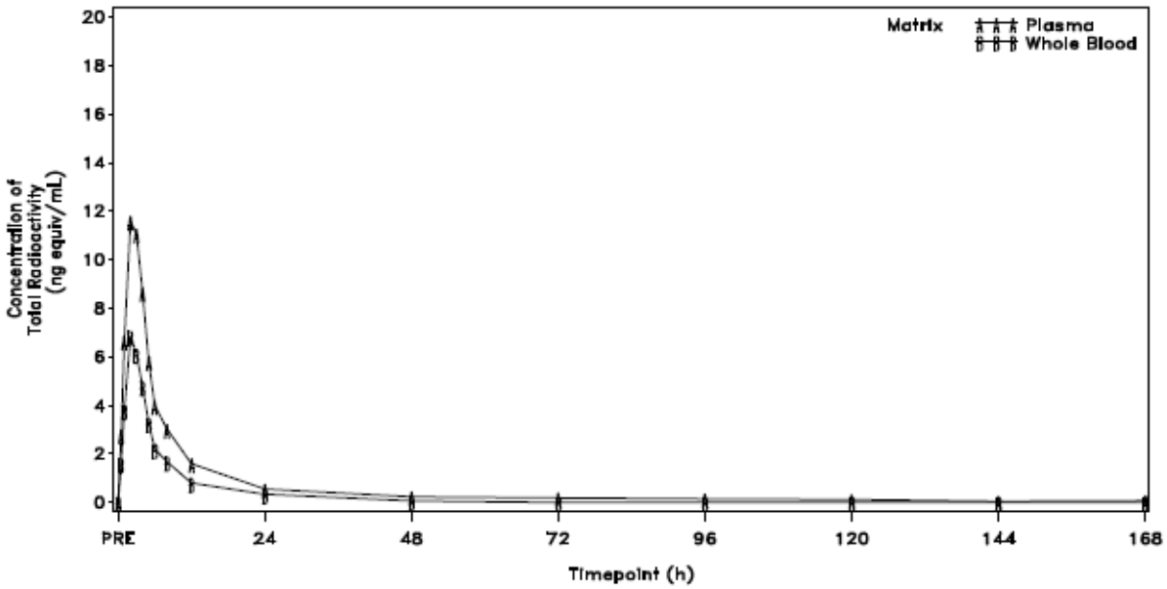


図 2.7.6.5.4.1-1 ^{14}C-セレキシパグ 400 μgを単回投与した後の総放射能の血漿中及び全血中の濃度推移（平均値）（N=6）

［5.3.3.1-4 p.44 Figure 1 を引用］

表 2.7.6.5.4.1-1 ^{14}C-セレキシパグ 400 μgを単回投与した後の総放射能の血漿中及び全血中の薬物動態パラメータ

血漿中					
	C_{max} (ng eq/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng eq·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
N	6	6	6	6	6
平均値	12.27	2.51	69.93	77.90	5.83
幾何平均値	11.74	-	64.57	73.17	—
中央値	12.44	2.50	69.10	76.20	5.79
標準偏差	3.82	0.56	29.63	29.76	1.27
変動係数（%）	34.7	-	46.8	40.6	—
最小値	6.79	2.00	36.55	44.83	4.27
最大値	17.65	3.02	112.5	122.5	7.26
全血中					
	C_{max} (ng eq/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng eq·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
N	6	6	6	6	6
平均値	7.04	2.51	36.44	40.98	4.76
幾何平均値	6.78	-	34.07	38.59	—
中央値	7.07	2.50	35.25	39.66	4.17
標準偏差	2.02	0.56	15.13	16.06	1.42
変動係数（%）	31.8	-	41.3	39.0	—
最小値	4.04	2.00	21.19	24.20	3.77
最大値	9.87	3.02	63.17	69.19	7.46

［5.3.3.1-4 p.60 Table 14.2.2.1、p.61 Table 14.2.2.2 を改変］

2.7.6.5.4.2 尿中及び糞中排泄

^{14}C-セレキシパグ 400 μg を単回投与した後の総放射能の投与量に対する尿中及び糞中累積排泄率を図 2.7.6.5.4.2-1 及び表 2.7.6.5.4.2-1 に示す。

投与後 168 時間までの総放射能の投与量に対する尿中累積排泄率の平均値（最小値～最大値）は 11.9%（9.2%～15.4%）で、糞中累積排泄率の平均値（最小値～最大値）は 92.7%（90.5%～94.6%）であり、放射能は主に糞中から排泄された。また、放射能は投与後 96 時間までに尿中及び糞中からほとんど排泄され、総放射能の投与量に対する尿中及び糞中の合計の累積排泄率の平均値は 99.4%で、このうち尿中累積排泄率の平均値は 11.8%、糞中累積排泄率の平均値は 87.6%であった。投与後 168 時間までの総放射能の投与量に対する尿中及び糞中の合計の累積排泄率の平均値（最小値～最大値）は 104.6%（102.2%～110.0%）であった。

セレキシパグの腎クリアランスの平均値（最小値～最大値）は 501 mL/hr（232～701 mL/hr）で、ヒトの腎血漿流速として報告されている 41630 mL/hr [1)]と比較して低いことから、腎からの総放射能の排泄は腎血漿流速によって制限されないことが示唆された。

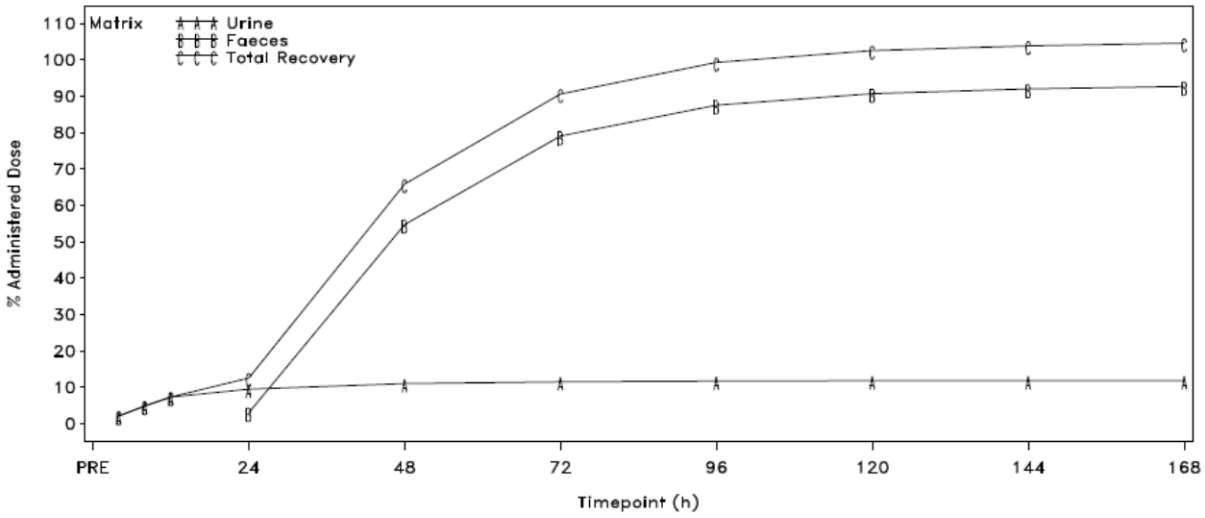


図 2.7.6.5.4.2-1 ^{14}C-セレキシパグ 400 μgを単回投与した後の総放射能の投与量に対する尿中及び糞中累積排泄率（平均値）（N=6）

［5.3.3.1-4 p.183 Figure 1 を引用］

表 2.7.6.5.4.2-1 ^{14}C-セレキシパグ 400 μgを単回投与した後の総放射能の投与量に対する尿中及び糞中累積排泄率

hr	尿中（%）	糞中（%）	合計（尿中+糞中）（%）
4	2.147 ± 0.791	－	2.147 ± 0.791
8	4.893 ± 1.263	－	4.893 ± 1.263
12	7.397 ± 2.202	－	7.397 ± 2.202
24	9.528 ± 2.119	3.068 ± 4.800	12.597 ± 5.175
48	11.097 ± 2.067	54.813 ± 31.696	65.910 ± 30.881
72	11.568 ± 2.099	79.112 ± 15.653	90.680 ± 15.786
96	11.755 ± 2.123	87.597 ± 9.181	99.352 ± 9.123
120	11.830 ± 2.146	90.775 ± 5.016	102.605 ± 5.059
144	11.870 ± 2.155	92.047 ± 2.832	103.917 ± 3.274
168	11.898 ± 2.169	92.737 ± 1.926	104.635 ± 2.770

平均値±標準偏差、N=6

－：糞サンプルの回収は投与開始後 4、8、12 時間後は実施せず

［5.3.3.1-4 p.64 Table 14.2.3.2、p.66 Table 14.2.4.2、p.68 Table 14.2.5.2 を改変］

2.7.6.5.4.3 血漿中、尿中及び糞中の代謝物

血漿中、尿中及び糞中の代謝物の検討結果については、5.3.2.2-7 及び 5.3.2.2-8 を参照。

2.7.6.5.5 安全性

2.7.6.5.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

6 例に ^{14}C-セレキシパグ 400 μg（1.66 MBq）が単回経口投与された。

2.7.6.5.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は 66.7%（4/6 例）で、因果関係が否定されない有害事象の発現率は 50.0%（3/6 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

（2） 有害事象の表示及び分析

試験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象一覧を表 2.7.6.5.5.2-1 に示す。静脈穿刺部位腫脹 1 例は治験薬との因果関係が否定されたが、頭痛 3 例は因果関係が否定されなかった。全ての有害事象は軽度で、治療することなく 1 日以内に回復した。

表 2.7.6.5.5.2-1 因果関係を問わない有害事象一覧

MedDRA ver.10.0	^{14}C-セレキシパグ 400 μg（N=6）	
SOC　PT	例数	%
有害事象発現例数	4	66.7
全身障害および投与局所様態	1	16.7
静脈穿刺部位腫脹	1	16.7
神経系障害	3	50.0
頭痛	3	50.0

［5.3.3.1-4 p.47 Table 4、Table 5 を改変］

2.7.6.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験期間中に死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.5.4 臨床検査値

ALT の平均値が、Day -1 の 19.3 IU/L から Day 8 の 28.3 IU/L まで 9.0 IU/L 上昇したが、全ての被験者の ALT は基準値範囲内であり、ALT 上昇の有害事象も報告されなかった。

その他の臨床検査値においては、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

2.7.6.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

血圧及び脈拍数で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔で、臨床的に意義のある変動は認められなかった。また、全ての被験者の QTc 間隔は基準値内（≦430 ms）で、ベースラインからの QTc 間隔の変化量も基準値内（< 30 ms）であり、QT 間隔は 500 ms 以下であった。

心電図異常が 4 例で認められたが、臨床的に意義のある異常ではなかった。

（3） 身体検査

いずれの被験者においても、ベースラインから Day 8 で変化は認められず、試験期間中に身体検査所見に関連する有害事象の発現も認められなかった。

（4） 体重

体重で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.5.6 結論

- ^{14}C-セレキシパグ 400 μg を単回経口投与した結果、血漿中及び全血中のいずれにおいても、総放射能濃度の t_{max} は投与後 2.0～3.0 時間であった。
- 総放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、全血中と比較して血漿中で 1.9 倍大きかった。血漿中と全血中で総放射能濃度の t_{max} と $t_{1/2}$ が同様であることから、放射能が血球にはほとんど移行しないことが示唆された。
- 総放射能の糞中累積排泄率は投与量の約 93%、尿中累積排泄率は投与量の約 12%で、主に糞中から排泄された。また、投与 168 時間後の総放射能の尿中及び糞中の合計の累積排泄率は約 105%であった。
- ^{14}C-セレキシパグ 400 μg を単回経口投与した際の忍容性及び安全性は良好であった。

2.7.6.6 海外第I相：健康成人男性における早期探索的臨床試験（PS003）

資料番号：5.3.3.1-5（参考資料）

2.7.6.6.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.6.1-1 試験方法

試験の標題：An open-label study of the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single micro-dose of MRE-304 in healthy volunteers.
試験番号：PS003
試験責任医師：[redacted]（[redacted] Ltd）
試験実施施設（実施国）：[redacted] Ltd（イギリス）
試験期間： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主目的 健康成人男性にセレキシパグ 100 µg を単回投与した際のセレキシパグ及びその代謝物 MRE-269 の薬物動態を検討する。 副次目的 健康成人男性にセレキシパグ 100 µg を単回投与した際の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン：単施設、オープンラベル 入院前 28 日以内にスクリーニング検査を実施し、Day -1 に入院した。Day 1 にセレキシパグ 100 µg を単回経口投与し、Day 3 に退院後、Day 7 に追跡調査を実施した。 血中及び尿中サンプルは投与後 48 時間まで採取した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 5 例 投与例数 5 例 薬物動態解析対象例数 5 例 安全性解析対象例数 5 例 被験者数の設定根拠： 被験者数の設定は統計学的根拠ではなく経験に基づくものであり、正式な被験者数の算定は行っていない。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 健康成人男性 【選択基準】 ・ 年齢：18～45 歳 ・ BMI：18～30 kg/m^2
治験薬： 治験薬 / 剤形 / 含量 / ロット セレキシパグ 100 µg / 経口液剤 / 10 mL 中にセレキシパグを 100 µg 含有 / 070PHS02-1
用法・用量： Day 1 朝に、セレキシパグ 100 µg を絶食下（8 時間）で単回経口投与した。
治療期間：1 日

前治療及び併用療法： 試験期間中、有害事象及び合併症に対する治療は可能とした。
評価項目： (1) 薬物動態 ・ セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ：$AUC_{0\text{-}48hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ (2) 安全性 身体検査（体重含む）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、口腔体温）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、標準 12 誘導心電図、有害事象

2.7.6.6.2 被験者の内訳

14 例がスクリーニング検査を実施し、このうち 5 例が試験に組み入れられ、全例に治験薬が投与された。5 例全例が試験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団であった。

2.7.6.6.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6.3-1 に示す。全ての被験者が白人男性であった。

表 2.7.6.6.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	セレキシパグ 100 μg（N=5）
年齢（歳）	23.8（21, 30）
身長（cm）	175.4（164, 186）
体重（kg）	76.8（62.3, 87.7）
BMI（kg/m^2）	24.9（23.2, 27.3）

平均値（最小値, 最大値）

［5.3.3.1-5 p.22 Table 2 を引用］

2.7.6.6.4 薬物動態

セレキシパグ 100 μg を絶食時に単回投与した後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.6.4-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.6.4-1 に示す。

セレキシパグは速やかに吸収され、全ての被験者の t_{max} は 1 時間以内で、$t_{1/2}$ の平均値は 1.71 時間であった。MRE-269 の t_{max} は約 2 時間で、全ての被験者の血漿中において投与後 15 分には MRE-269 が検出されており、セレキシパグは投与後、極めて速やかに MRE-269 に代謝されることが示唆された。

MRE-269 の $t_{1/2}$（7.88 時間）がセレキシパグの $t_{1/2}$（1.71 時間）と比較して長いことを反映し、MRE-269 の $AUC_{0\text{-}48hr}$ はセレキシパグの $AUC_{0\text{-}48hr}$ の 2 倍以上であった。

1 例でセレキシパグの C_{max} が他の 4 例と比較して例外的に高く、投与後 30 分の血漿中セレキシパグ濃度が他の 4 例は 3.90 ng/mL、2.31 ng/mL、3.18 ng/mL、3.00 ng/mL であったのに対し、7.95 ng/mL と高かった。しかしながら、MRE-269 の C_{max} はセレキシパグの C_{max} に相応した高値を示さなかった。

投与後 16 時間の血漿中には、全ての被験者でセレキシパグは検出されなかったが、MRE-269 は検出され、投与後 48 時間においても 2 例で検出された。

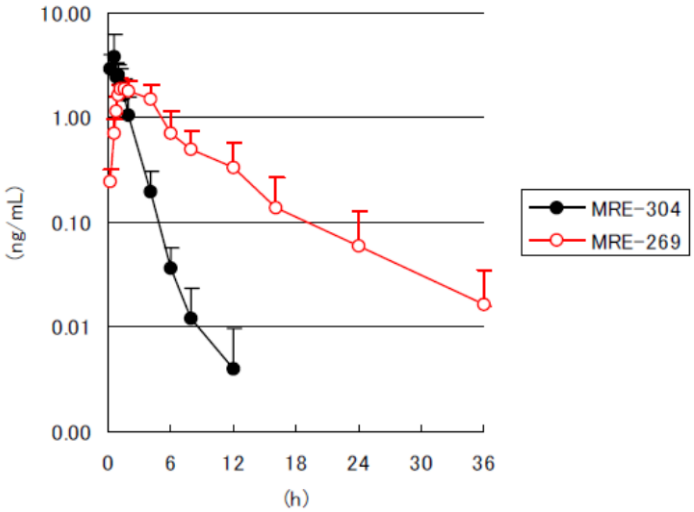


図 2.7.6.6.4-1　セレキシパグ 100 μgを単回投与した後のセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移（平均値、N=5）

MRE-304：セレキシパグ

［5.3.3.1-5 p.107 Figure 6 を引用］

表 2.7.6.6.4-1　セレキシパグ 100 μgを単回投与した後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ

パラメータ		セレキシパグ	MRE-269
C_{max}（ng/mL）	幾何平均値±標準偏差	4.07 ± 2.24	2.04 ± 0.4
	（最小値, 最大値）	(2.31, 7.95)	(1.44, 2.50)
$AUC_{0\text{-}48hr}$（ng·hr/mL）	幾何平均値±標準偏差	5.81 ± 2.09	13.2 ± 5.72
	（最小値, 最大値）	(2.52, 8.17)	(7.63, 22.80)
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）	幾何平均値±標準偏差	5.84 ± 2.1	13.4 ± 5.72
	（最小値, 最大値）	(2.53, 8.21)	(7.9, 23.1)
t_{max}（hr）	平均値±標準偏差	0.65 ± 0.34	1.95 ± 1.19
	（最小値, 最大値）	(0.25, 1.00)	(1.25, 4.00)
$t_{1/2}$（hr）	平均値±標準偏差	1.71 ± 1.1	7.88 ± 3.33
	（最小値, 最大値）	(0.74, 3.09)	(4.61, 13.40)

N=5

［5.3.3.1-5 p.23 Table 3 を引用］

2.7.6.6.5　安全性

2.7.6.6.5.1　被験薬の投与量及び投与期間

5 例にセレキシパグ 100 μg が単回経口投与された。

2.7.6.6.5.2　有害事象

（1）　有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は 80.0%（4/5 例）で、因果関係が否定されない有害事象の発現率は 20.0%（1/5 例）であった。全ての有害事象が軽度であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2） 有害事象の表示及び分析

試験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象一覧を表 2.7.6.6.5.2-1 に示す。頭痛のみ 2 例発現し、他の歯痛、四肢痛及び咽喉頭疼痛は各 1 例であった。頭痛 1 例のみが因果関係を否定されず、他の頭痛、歯痛、四肢痛及び咽喉頭疼痛の各 1 例は全て因果関係が否定された。

表 2.7.6.6.5.2-1 因果関係を問わない有害事象一覧

Body System / PT	セレキシパグ 100 μg（N=5）
	例数
有害事象発現例数	4
胃腸障害	1
歯痛	1
筋骨格系および結合組織障害	1
四肢痛	1
神経系障害	2
頭痛	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1
咽喉頭疼痛	1

［5.3.3.1-5 p.34 Table 2 を引用］

2.7.6.6.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験期間中に死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.5.4 臨床検査値

いずれの臨床検査値においても、顕著な変動及び一定の変動は認められなかったが、1 例で追跡調査時に AST 及び LDH がそれぞれ 70 IU/L 及び 499 IU/L と高値を示した。その 12 日後には、AST は 30 IU/L に回復したが、LDH は 447 IU/L で基準値を超えて高値を継続していた。本被験者はベースライン時（Day -1）においても、AST 及び LDH がそれぞれ 41 IU/L 及び 403 IU/L と高値であった。

2.7.6.6.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

血圧、脈拍数及び口腔体温において、臨床的に意義のある変動はみられなかった。1 例でベースライン時と比較して追跡調査時の収縮期血圧が 25 mmHg 増加したが、他の被験者ではベースライン時と比較して、血圧（収縮期、拡張期）の変化量は 20 mmHg を超えず、脈拍数の変化量は 15 bpm を超えなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

心電図において臨床的に意義のある変化は認められなかった。1 例で QTc 間隔がベースライン時の 378 msec から投与後 2 時間に 424 msec まで延長したが、他の被験者ではベースラインからの QTc 間隔の変化量は 30 msec を超えなかった。

2.7.6.6.6 結論

- セレキシパグ 100 μg を単回投与した結果、死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現せず、安全性が確認された。
- セレキシパグは投与後速やかに吸収され、その代謝物の MRE-269 は全ての被験者の血漿中において投与後 15 分には検出可能であった。
- MRE-269 はセレキシパグと比較して血漿中濃度の半減期が長かった。

2.7.6.7 海外第I相：肝障害患者における単回投与試験（AC-065-104）

資料番号：5.3.3.3-1（評価資料）

2.7.6.7.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.7.1-1 に示す。

表 2.7.6.7.1-1 試験方法

試験の標題：A single-center, open-label, single-dose Phase 1 study to investigate the pharmacokinetics, tolerability, and safety of 400 µg selexipag in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment compared to healthy subjects.
試験番号：AC-065-104
試験責任医師：[redacted]（[redacted] s.r.o.）
試験実施施設（実施国）：[redacted] s.r.o.（チェコ共和国）
試験期間： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
目的： ・軽度、中等度及び高度な肝障害患者における NS-304 単回投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態検討 ・軽度、中等度及び高度な肝障害患者における NS-304 の単回投与後の安全性及び忍容性検討
試験デザイン：プロスペクティブ、単施設、オープンラベル 試験のデザイン図を図 2.7.6.7.1-1 及び図 2.7.6.7.1-2 に示す。 ・Day -28～Day -3 にスクリーニング検査を実施し、Child-Pugh 分類にて肝障害患者を Group A：軽度肝障害患者、Group B：中等度肝障害患者及び Group C：高度肝障害患者に分類した。 ・Day 1 に NS-304 を単回投与し、観察期間は健康被験者（Group D）で Day 4（72 hr）後まで、肝障害患者（Group A,B,C）で Day 7（144 hr）後までとした。 ・Group A（軽度肝障害患者）から NS-304 400 µg の単回投与を開始した。Day 7 までの薬物動態、安全性及び忍容性を確認し、治験依頼者及び治験責任医師が試験の継続を決定した後に、次の Group の投与を開始した。減量の必要があれば投与量を 200 µg とすることとした。Group C（高度肝障害患者）は、2 つ以上のサブグループにわけ、安全性及び忍容性により試験の継続を判断することとした。肝障害患者群の試験終了後に、健康被験者を選択、登録し（Group D）、投与を開始した。 ・試験終了時（EOS）に終了時検査を実施した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 32 例（各群 8 例） 同意取得例数、投与例数、PPS 解析対象例数、安全性解析対象例数：26 例 Group A（軽度肝障害患者）：8 例 Group B（中等度肝障害患者）：8 例 Group C（高度肝障害患者）：2 例* Group D（健康被験者）：8 例** *：最初のサブグループにおいて治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現したため、次サブグループへの試験の継続を中止し、2 例のみとなった。 **： Group C の試験が終了後、Group B（中等度肝障害患者）の患者群にあわせた健康被験者を登録した。 被験者数の設定根拠：この探索的試験では統計的仮説は設定しておらず、被験者数は経験に基づき設定した。

診断及び主要な組み入れ基準：
【選択基準】
全ての被験者
(1) 試験をはじめる前に同意説明文書に署名していること
(2) スクリーニング時に 30～75 歳の男女
(3) スクリーニング時及び Day -1 の投与前血清妊娠検査で陰性を示した出産可能性のある女性は、投与 28 日後まで Pearl Index<1%の堅実な避妊方法を一貫して正しく使用すること
(4) スクリーニング時に Cockroft-Gault 計算式で算出したクレアチニンクリアランスが以下を示し腎機能が正常であること
>80 mL/min（50 歳未満の被験者）
>70 mL/min（50～60 歳の被験者）
>60 mL/min（61～75 歳の被験者）
Group A～C の肝障害患者
・スクリーニング時及び Day -1 の血清中ビリルビン値、血清中アルブミン値、プロトロンビン時間、肝性脳症の stage、腹水の有無をもとに Child-Pugh score を判定して以下の群に分類
Group A：Child-Pugh score が 5～6 の軽度肝障害患者
Group B：Child-Pugh score が 7～9 の中等度肝障害患者
Group C：Child-Pugh score が 10～15 の高度肝障害患者
・併用薬はスクリーニング前 2 週間以上一定とする。
Group D：健康被験者
・最も重症度が高い Group の患者ごとに年齢（± 5 歳まで許容）、体重・身長（± 10%まで許容）、性別が一致する健康被験者
・スクリーニング時及び Day -1 の血液学的検査、血液凝固能、生化学検査、尿検査の結果が臨床的に意義のある正常範囲から逸脱していないこと

治験薬：
NS-304 200 μg 錠（1 錠中セレキシパグ 200 μg 含有）、ロット番号 FAB09.00058-060

用法・用量・治療期間：
軽度肝障害患者（Group A）、中等度肝障害患者（Group B）及び健康被験者（Group D）には NS-304 400 μg（200 μg 錠を 2 錠）を、高度肝障害患者（Group C）には 200 μg を軽い朝食後に単回経口投与した。Day 1 に投与後、肝障害患者は Day 7、健康被験者は Day 4 まで観察した。

前治療及び併用療法：
肝障害患者：試験開始前に 2 週間以上定期的に服用している試験の結果に影響を与えない薬剤であれば、継続使用出来ることとした。また、避妊薬、ホルモン補充療法、有害事象治療のための薬剤の使用も可能とした。ただし、NS-304 の投与前後の 1 時間以内は全ての薬剤の使用を禁止した。
健康被験者：避妊薬、ホルモン補充療法、有害事象治療のための薬剤以外の使用を禁止した。

評価項目：
(1) 薬物動態
セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び投与 3 時間後の血漿中非結合型分率（C_u/C）
(2) 安全性
・ベースラインから各測定時点までの血圧、心拍数、血液学的検査、生化学検査、血液凝固能検査［プロトロンビン時間、プロトロンビン時間国際標準比（INR：international normalized ratio）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT：activated partial thromboplastin time）］及び心電図パラメータの変化
・ベースラインから EOS までのクレアチニンクリアランス及び体重の変化
・EOS までに発現した心電図異常、有害事象、重篤な有害事象

統計手法：
(1) 解析対象集団
全ての薬物動態解析に PPS 解析対象集団を、安全性評価に安全性解析対象集団を用いた。
(2) 薬物動態
健康被験者及び肝障害患者間の差は、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_u/C、$t_{1/2}$ は幾何平均比及び 90%CI（信頼区間：健康被験者を標準とする）を用い、t_{max} は中央値の差（A-D、B-D 及び C-D）及び 90%CI を用いて検討した。Hodges-Lehmann 点推定量を算出した。
(3) 安全性
安全性及び忍容性のエンドポイントは群ごと、被験者ごとに一覧にし、要約した。

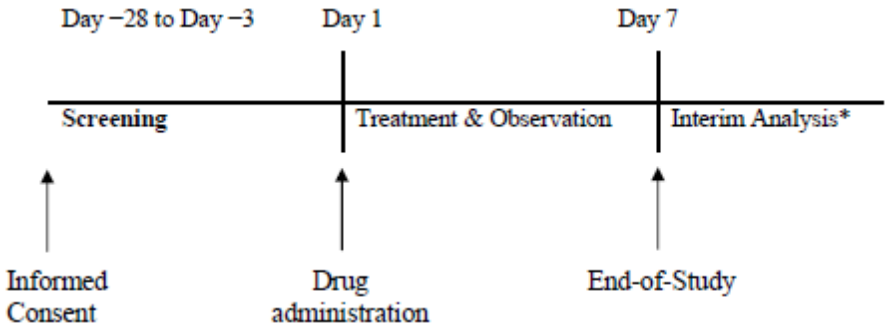


図 2.7.6.7.1-1 肝障害患者（Group A、B及びC）の試験デザイン

*Group A（軽度肝障害患者）及び Group B（中等度肝障害患者）並びに Group C（高度肝障害患者）の最初のサブグループ

［5.3.3.3-1 p.33 Figure 1 を引用］

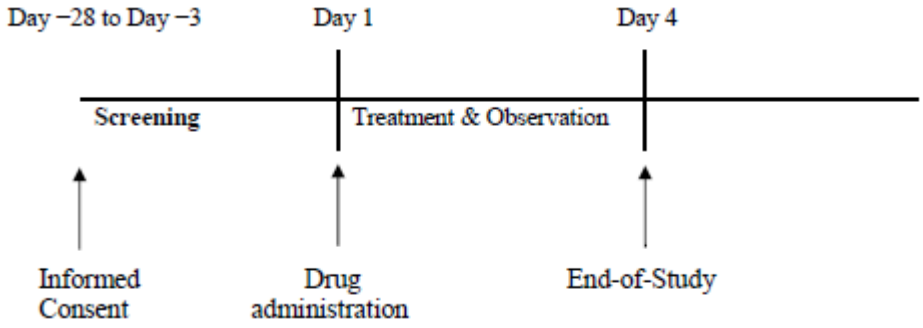


図 2.7.6.7.1-2 健康被験者（Group D）の試験デザイン

［5.3.3.3-1 p.34 Figure 2 を引用］

2.7.6.7.2 被験者の内訳

軽度及び中等度の肝障害患者が各 8 例、高度の肝障害患者が 2 例、健康被験者が 8 例の計 26 例が試験に登録され、全例が試験を完了した。中止例及び解析除外例は認められず、全例が PPS 解析対象集団及び安全性解析対象集団であった。

2.7.6.7.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7.3-1 に示す。

健康被験者は中等度肝障害患者の年齢、性別、体重及び身長にほぼ一致する被験者であった。

表 2.7.6.7.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

		Group A 軽度肝障害患者（N=8）		Group B 中等度肝障害患者（N=8）		Group C 高度肝障害患者（N=2）		Group D 健康被験者（N=8）		合計（N=26）	
性別	男	6	75.0%	5	62.5%	1	50.0%	5	62.5%	17	65.4%
	女	2	25.0%	3	37.5%	1	50.0%	3	37.5%	9	34.6%
Child-Pugh スコア[a]	正常	-		-		-		8	100%	8	30.8%
	score 5	8	100%	-		-		-		8	30.8%
	score 6	-		-		-		-		-	
	score 7	-		2	25.0%	-		-		2	7.7%
	score 8	-		6	75.0%	-		-		6	23.1%
	score 9	-		-		-		-		-	
	score 10	-		-		-		-		-	
	score 11	-		-		2	100%	-		2	7.7%
年齢	Mean (SD)	53.5	(8.33)	52.4	(9.46)	50.0	(5.66)	51.6	(9.05)	52.3	(8.35)
	Range	41～68		40～64		46～54		38～61		38～68	
体重（kg）	Mean (SD)	80.13	(15.463)	81.13	(9.269)	80.25	(17.324)	77.49	(8.402)	79.63	(11.184)
	Range	63.0～110.0		67.0～94.0		68.0～92.5		63.4～87.9		63.0～110.0	
身長（cm）	Mean (SD)	168.1	(9.96)	173.9	(6.58)	168.5	(6.36)	176.0	(9.72)	172.3	(8.94)
	Range	155～186		162～183		164～173		161～185		155～186	
BMI（kg/m^2）	Mean (SD)	28.20	(3.259)	26.85	(2.947)	28.10	(3.960)	24.99	(1.248)	26.79	(2.878)
	Range	22.9～31.8		23.3～31.8		25.3～30.9		23.1～26.8		22.9～31.8	

a：スクリーニング時の Child-Pugh の合計スコア

［5.3.3.3-1 p.65 Table 8 を引用］

2.7.6.7.4 薬物動態

肝障害患者及び健康被験者に NS-304 を単回投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.7.4-1 及び図 2.7.6.7.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7.4-1 及び表 2.7.6.7.4-3 に、健康被験者との比較を表 2.7.6.7.4-2 及び表 2.7.6.7.4-4 に示す。

健康被験者ではそれぞれ投与 1 及び 4 hr 後にセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度が最高値（C_{max}）に達した。C_{max} 到達後、セレキシパグは速やかに、MRE-269 は緩やかに減少し、$t_{1/2}$ 幾何平均値はそれぞれ 1.1 hr 及び 12.6 hr であった。

軽度肝障害患者は健康被験者と比較して、セレキシパグの $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値は 5.3 ng·hr/mL に対して 10.9 ng·hr/mL と 2 倍増加したが、MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値はそれぞれ 25.3 ng·hr/mL 及び 29.6 ng·hr/mL と同程度であった。また、軽度肝障害患者及び健康被験者の $t_{1/2}$ 幾何平均値はセレキシパグで 1.6 hr 及び 1.1 hr、MRE-269 で 6.5 hr 及び 12.6 hr であった。

中等度肝障害患者のセレキシパグ血漿中濃度は健康被験者と比較して著しく上昇した。中等度肝障害患者及び健康被験者の t_{max} 中央値は 2.0 hr 及び 1.0 hr、$t_{1/2}$ 幾何平均値は 2.2 hr 及び 1.1 hr であり、セレキシパグの $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者と比較して 4 倍以上に増加した。また、MRE-269 の中等度肝障害患者及び健康被験者の t_{max} 中央値は 6.0 hr 及び 4.0 hr、$t_{1/2}$ 幾何平均値は 15.9 hr 及び 12.6 hr であり、MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者と比較して 2 倍以上増加した。

高度肝障害患者の 2 例は、他の群よりも NS-304 投与量が 1/2 であることを考慮すると中等度肝障害患者の血漿中濃度と同様の傾向を示すと考えられた。

健康被験者の投与 3 hr 後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型分率は、それぞれ 0.563%及び 0.643%であり、軽度肝障害患者はそれぞれ 0.546%及び 0.629%と同等であった。健康被験者に比べ、中等度肝障害患者ではそれぞれ 0.731%及び 0.861%と約 30%程度増加し、高度肝障害患者ではそれぞれ 1.004%及び 1.295%と 2 倍近くに増加した。

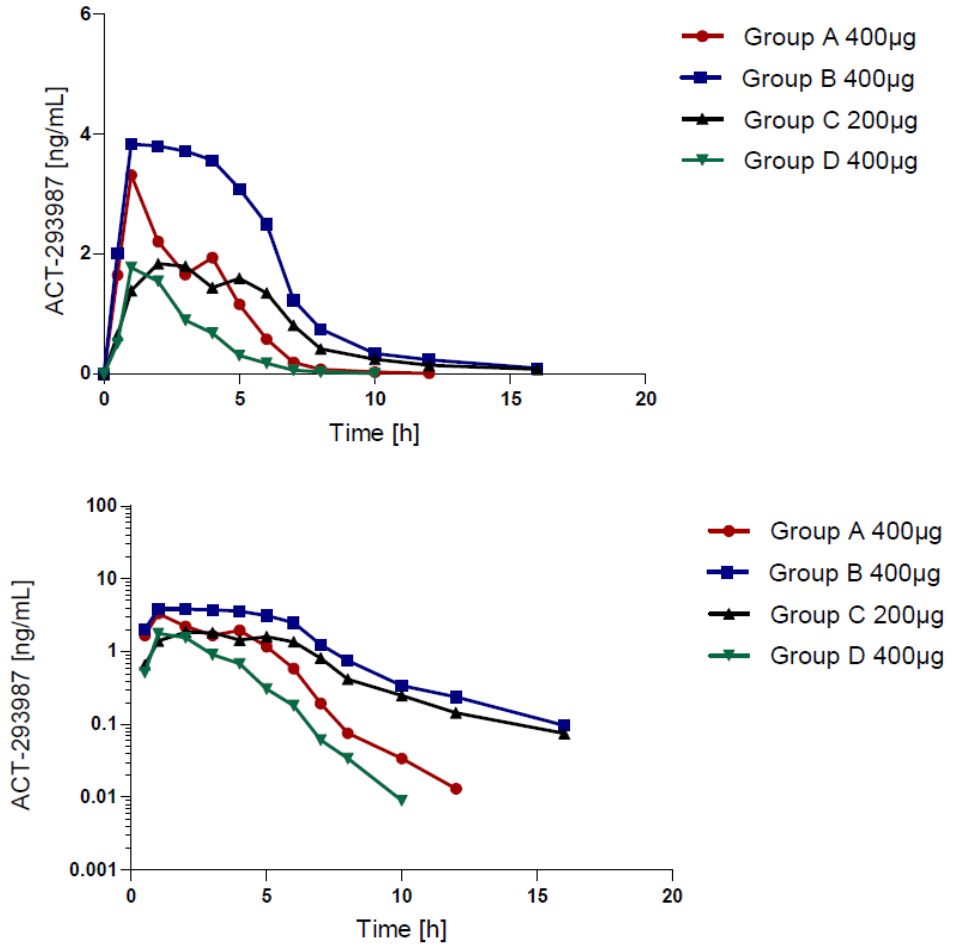


図 2.7.6.7.4-1 肝障害患者及び健康被験者にNS-304 を単回投与時のセレキシパグ血漿中濃度（平均値）の推移

上段：普通目盛、下段：片対数目盛
Group A（軽度肝障害患者 8 例）、Group B（中等度肝障害患者 8 例）及び Group D（健康被験者 8 例）には NS-304 400 µg 、Group C（高度肝障害患者 2 例）には NS-304 200 µg を単回投与

［5.3.3.3-1 p.70 Figure 4 を引用］

表 2.7.6.7.4-1 肝障害患者及び健康被験者にNS-304 を単回投与時の セレキシパグの薬物動態パラメータ

パラメータ		Group A 軽度肝障害患者	Group B 中等度肝障害患者	Group C 高度肝障害患者	Group D 健康被験者
C_{max}	N	8	8	2	8
(ng/mL)	幾何平均値	3.873	5.363	2.204	1.919
	95%CI	2.829-5.302	3.914-7.349	NA	1.525-2.415
$t_{1/2}$	N	8	8	1	8
(hr)	幾何平均値	1.621	2.191	-	1.066
	95%CI	1.256-2.092	1.591-3.019	-	0.789-1.442
AUC_{0-t}	N	8	8	2	8
(ng･hr/mL)	幾何平均値	10.863	23.319	11.457	5.229
	95%CI	8.601-13.719	16.905-32.168	NA	4.439-6.159
$AUC_{0-\infty}$	N	8	8	1	8
(ng･hr/mL)	幾何平均値	10.917	23.457	-	5.255
	95%CI	8.637-13.798	16.992-32.381	-	4.467-6.182
C_u/C	N	8	8	2	8
(%)	幾何平均値	0.546	0.731	1.004	0.563
	95%CI	0.462-0.645	0.526-1.015	NA	0.426-0.743
t_{max}	N	8	8	2	8
(hr)	中央値	1.000	2.000	2.000	1.000
	Min, Max	1.00-4.00	1.00-6.00	1.00-3.00	1.00-2.00

NA：評価不能、-：1 例のみのため算出不能
Group A、B 及び D には NS-304 400 μg、Group C には NS-304 200 μg を単回投与

［5.3.3.3-1 p.71 Table 9 を引用］

表 2.7.6.7.4-2 肝障害患者と健康被験者におけるセレキシパグの薬物動態パラメータの比較

	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	C_u/C (%)	t_{max} (hr)
	N	N	N	N	N	N
	幾何平均比	幾何平均比	幾何平均比	幾何平均比	幾何平均比	中央値の差
	90%CI	90%CI	90%CI	90%CI	90%CI	90%CI
A vs D	16	16	16	16	16	16
	2.0178	1.5198	2.0773	2.0774	0.9701	0.00
	1.5101, 2.6961	1.1325, 2.0396	1.6798, 2.5689	1.6800, 2.5690	0.7618, 1.2353	-1.00, 0.00
B vs D	16	16	16	16	16	16
	2.7943	2.0549	4.4594	4.4638	1.2990	0.50
	2.0900, 3.7358	1.4808, 2.8517	3.4081, 5.8350	3.4112, 5.8412	0.9427, 1.7900	0.00, 3.00
C vs D	10	9	10	9	10	10
	2.2969	1.3409	4.3819	3.0105	1.7848	0.50
	1.5684, 3.3638	0.6496, 2.7682	2.9777, 6.4483	2.0370, 4.4494	1.1285, 2.8227	NA

NA：評価不能
Group A、B 及び D には NS-304 400 μg、Group C には NS-304 200 μg を単回投与
$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の C vs D 比較では、Group C の算出可能な 1 例のデータを用いて、幾何平均比及び 90%CI を算出した。
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ の C vs D 比較は、投与量で補正した値を用いて、幾何平均比及び 90%CI を算出した。

［5.3.3.3-1 p.72 Table 10 を引用］

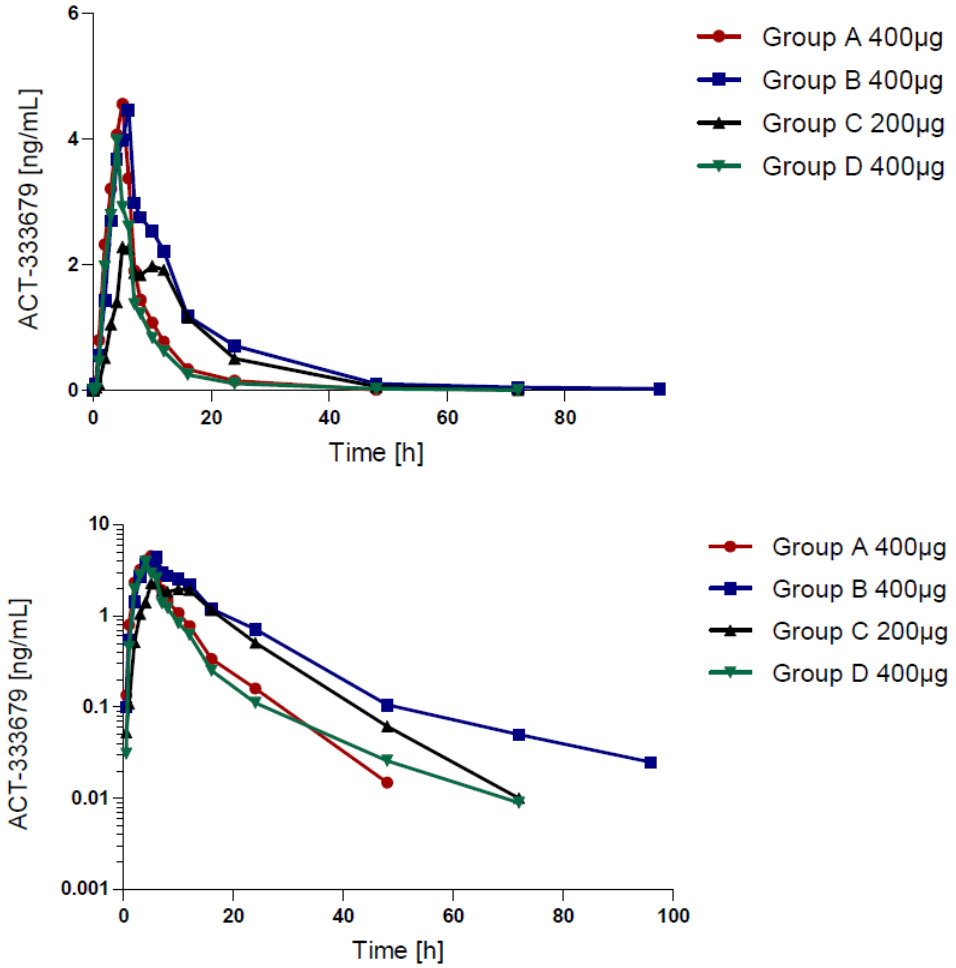


図 2.7.6.7.4-2 肝障害患者及び健康被験者にNS-304 を単回投与時のMRE-269 血漿中濃度（平均値）の推移

上段：普通目盛、下段：片対数目盛
Group A（軽度肝障害患者 8 例）、Group B（中等度肝障害患者 8 例）及び Group D（健康被験者 8 例）には NS-304 400 µg 、Group C（高度肝障害患者 2 例）には NS-304 200 µg を単回投与

［5.3.3.3-1 p.75 Figure 5 を引用］

表 2.7.6.7.4-3 肝障害患者及び健康被験者にNS-304 を単回投与時の MRE-269 の薬物動態パラメータ

パラメータ		Group A 軽度肝障害患者	Group B 中等度肝障害患者	Group C 高度肝障害患者	Group D 健康被験者
C_{max}	N	8	8	2	8
(ng/mL)	幾何平均値	4.531	5.260	2.345	3.839
	95%CI	3.087-6.651	4.621-5.988	NA	2.951-4.995
$t_{1/2}$	N	8	8	2	8
(hr)	幾何平均値	6.477	15.927	7.277	12.596
	95%CI	4.852-8.646	10.131-25.040	NA	9.078-17.476
AUC_{0-t}	N	8	8	2	8
(ng･hr/mL)	幾何平均値	29.236	55.429	36.692	24.960
	95%CI	20.203-42.310	42.341-72.563	NA	21.611-28.829
$AUC_{0-\infty}$	N	8	8	2	8
(ng･hr/mL)	幾何平均値	29.620	56.107	36.879	25.330
	95%CI	20.602-42.585	42.820-73.516	NA	21.929-29.258
C_u/C	N	8	8	2	8
(%)	幾何平均値	0.629	0.861	1.295	0.643
	95%CI	0.541-0.731	0.629-1.178	NA	0.494-0.837
t_{max}	N	8	8	2	8
(hr)	中央値	5.000	6.000	5.500	4.000
	Min, Max	3.00-6.00	4.00-7.00	5.00-6.00	4.00-6.00

NA：評価不能
Group A、B 及び D には NS-304 400 μg、Group C には NS-304 200 μg を単回投与

［5.3.3.3-1 p.74 Table 11 を引用］

表 2.7.6.7.4-4 肝障害患者と健康被験者におけるMRE-269 の薬物動態パラメータの比較

	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	C_u/C (%)	t_{max} (hr)
	N	N	N	N	N	N
	幾何平均比	幾何平均比	幾何平均比	幾何平均比	幾何平均比	中央値の差
	90%CI	90%CI	90%CI	90%CI	90%CI	90%CI
A vs D	16	16	16	16	16	16
	1.1802	0.5142	1.1713	1.1694	0.9776	1.00
	0.8345, 1.6692	0.3714, 0.7119	0.8717, 1.5740	0.8741, 1.5643	0.7797, 1.2257	0.00, 1.00
B vs D	16	16	16	16	16	16
	1.3701	1.2645	2.2207	2.2150	1.3381	2.00
	1.1013, 1.7046	0.8342, 1.9169	1.7688, 2.7880	1.7632, 2.7827	0.9858, 1.8161	1.00, 2.00
C vs D	10	10	10	10	10	10
	1.2219	0.5777	2.9400	2.9119	2.0125	1.00
	0.7825, 1.9078	0.3305, 1.0100	2.0239, 4.2708	2.0045, 4.2300	1.2910, 3.1375	NA

NA：評価不能
Group A、B 及び D には NS-304 400 μg、Group C には NS-304 200 μg を単回投与
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の C vs D 比較は、投与量で補正した値を用いて、幾何平均比及び 90%CI を算出した。

［5.3.3.3-1 p.76 Table 12 を引用］

2.7.6.7.5 安全性

2.7.6.7.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

軽度及び中等度肝障害患者群並びに健康被験者群（各 8 例）には NS-304 400 μg を、高度肝障害患者群（2 例）には NS-304 200 μg を単回投与した。

2.7.6.7.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は軽度肝障害患者群 37.5%（3/8 例）、中等度肝障害患者群 50.0%（4/8 例）、高度肝障害患者群 50.0%（1/2 例）、健康被験者群 25.0%（2/8 例）であり、主な有害事象は、下痢、頭痛、筋肉痛であった。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は肝性脳症が高度肝障害患者群で 50%（1/2 例）に認められた。

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係を問わない有害事象発現率を表 2.7.6.7.5.2-1 に示す。

肝障害患者では、健康被験者よりも有害事象の発現率が高かったが、肝障害の重症度により増加する有害事象は認められなかった。軽度肝障害患者群の頭痛 1 例及び高度肝障害患者群の尿路感染 1 例以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、中等度肝障害患者群で中等度の下痢 1 例及び高度肝障害患者群で高度な肝性脳症が 1 例ずつ認められた以外は、全て軽度な有害事象であり、いずれも後遺症なしに回復した。

表 2.7.6.7.5.2-1 因果関係を問わない有害事象一覧

MedDRA ver 14.1 SOC（器官別大分類）、PT（基本語）	Group A 軽度肝障害患者 (N=8)		Group B 中等度肝障害患者 (N=8)		Group C 高度肝障害患者 (N=2)		Group D 健康被験者 (N=8)		合計 (N=26)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象発現例数	3	37.5	4	50.0	1	50.0	2	25.0	10	38.5
胃腸障害	2	25.0	1	12.5			1	12.5	4	15.4
下痢	2	25.0	1	12.5			1	12.5	4	15.4
神経系障害	2	25.0			1	50.0	1	12.5	4	15.4
頭痛	2	25.0					1	12.5	3	11.5
肝性脳症					1	50.0			1	3.8
一般・全身障害および投与部位の状態			1	12.5					1	3.8
冷感			1	12.5					1	3.8
筋骨格系および結合組織障害			4	50.0					4	15.4
筋肉痛			3	37.5					3	11.5
四肢痛			1	12.5					1	3.8
腎および尿路障害					1	50.0			1	3.8
尿路感染					1	50.0			1	3.8

［5.3.3.3-1 p.152 Table 29 を引用］

2.7.6.7.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡例は認められなかった。

（2） その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、Group C（高度肝障害群）の 1 例に肝性脳症が認められた。

この症例（被験者 001-301、54 歳、女性）は、肝性脳症と肝性昏睡の発現疑いにより入院した。既往歴は、感染に起因し肝性昏睡（入院を繰り返す）に至る Grade 3 の肝性脳症を伴う非代償性肝硬変後状態、アルコール性肝硬変（Child-Pugh C）、難治性腹水及び腹水排出を繰り返した後の状態、特発性細菌性腹膜炎後状態、門脈性高血圧及び Grade I-II の食道静脈瘤であった。併用薬はスピロノラクトン、フロセミド、オメプラゾール、リファキシミン、ジアゼパムであった。NS-304 投与前の臨床検査値は、AST 1.1×ULN（基準値上限）、ALT 及び GGT は正常、AP 1.6×ULN、ビリルビン 2.7×ULN、抱合ビリルビン 6.9×ULN、aPTT 比 1.34、プロトロンビン時間比（PT-R）1.46、INR 1.7、血小板数 107×10^9/L、CRP 23 mg/L、アルブミン 28.2 g/L であった。

NS-304 200 µg 単回投与の翌日、被験者は Grade 3 の高度な肝性脳症と診断され、肝性昏睡の発現が疑われ入院した。臨床検査では、高レベルのアンモニア（3×ULN）と血小板数の減少 89×10^9/L（正常範囲 $150\sim400\times10^9$/L）が認められ、aPTT 比 1.99（正常範囲 0.80～1.20）、PT-R 1.53（正常範囲 0.80～1.20）、ビリルビン 1.6×ULN、抱合ビリルビン 5.65×ULN、AP (peak) 1.6×ULN、リパーゼ 1.42 µkat/L（正常値 ＜1.00 µkat/L）、アルブミン 22.5 g/L（正常範囲 35.0～53.0 g/L）、CRP 18 mg/L（正常値 ＜10 mg/L）であった。好酸球、INR、AST、ALT、GGT 及び LDH は正常であった。消化管出血及び/又は代謝障害、特発性細菌性腹膜炎（腹水穿刺により除外）は代償不全の原因として除外された。尿感染症が見つかり、肝性脳症の発現の原因となりうると判断され、アモキシリン/クラブラン酸で治療された。また、生理食塩水の静脈内カテーテル挿入によりビタミン B 複合体及びフィトメナジオンが投与され、Grade 2 まで回復した。この事象は投与 8 日後に後遺症なく回復した。被験者はアルコールの使用を否定した。代謝的、血行力学的にも安定状態に近づき退院した。治験責任医師は、肝性脳症を肝性昏睡の発現に関連した高度な事象とし、治験薬との因果関係は否定できないと評価した（2.7.6 付録 2.7.6.17.1.1 項参照）。

（3） 他の重要な有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.5.4 臨床検査値

肝障害患者で治験薬との因果関係が否定できない臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

2.7.6.7.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

ベースラインから各測定時点までの血圧の変化量中央値における低下量最大値は、NS-304 の投与により健康被験者で収縮期 -7 mmHg、拡張期 -5.5 mmHg、肝障害患者で収縮期 -13.5 mmHg、拡張期 -8.5 mmHg と低下したが、心拍数への影響はなかった。

体重は、肝性脳症を発現した高度肝障害患者において、Day -1 から試験終了時までに 9.6 kg 減少したが、他の被験者では問題となる変化は認められなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

ベースラインにおいて肝障害患者では健康被験者と比較して、心拍数上昇、PQ 間隔の短縮、QRS、QT、QTcB 及び QTcF 間隔の延長が認められたが、いずれの群でも NS-304 投与による心電図パラメータや所見への影響は認められなかった。

心電図異常は軽度肝障害患者及び中等度肝障害患者で各 3 例（37.5%）認められた（表 2.7.6.7.5.5-1）。

表 2.7.6.7.5.5-1 心電図異常の発現率

PT（基本語）	Group A 軽度肝障害患者 (N=8)		Group B 中等度肝障害患者 (N=8)		Group C 高度肝障害患者 (N=2)		Group D 健康被験者 (N=8)		合計 (N=26)	
評価例数	8		8		2		8		26	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
心電図異常発現例数	3	37.5	3	37.5	0		0		6	23.1
右軸偏位			1	12.5					1	3.8
QT 延長	2	25.0	1	12.5					3	11.5
PQ 短縮	1	12.5	1	12.5					2	7.7

［5.3.3.3-1 p.84 Table 14 を引用］

2.7.6.7.6 結論

軽度及び中等度肝障害患者では、セレキシパグの曝露量は健康被験者と比較して 2～4 倍高かった。代謝物 MRE-269 の曝露量は、軽度肝障害患者では健康被験者と違いはなかったが、中等度肝障害患者では健康被験者と比較して 2 倍高かった。

高度肝障害患者においては、例数が限定的であったため、結論を導くことができなかった。

軽度及び中等度肝障害患者の安全性プロファイルは、健康被験者と同様で、NS-304 投与の既知の安全性プロファイルと一致した。

健康被験者、軽度及び中等度肝障害患者に対する NS-304 400 μg の単回投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.8 海外第I相：腎障害患者における単回投与試験（AC-065-105）

資料番号：5.3.3.3-2（評価資料）

2.7.6.8.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.8.1-1 に示す。

表 2.7.6.8.1-1 試験方法

試験の標題：Single-center, open-label study to investigate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of a single oral dose of selexipag in subjects with renal function impairment.
試験番号：AC-065-105
試験責任医師：[redacted]（[redacted]-GmbH）
試験実施施設（実施国）：[redacted]-GmbH（ドイツ）
試験期間： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
目的：NS-304 400 µg 単回経口投与後のセレキシパグとその活性代謝物 MRE-269 の薬物動態を重度の腎障害（severe renal function impairment：SRFI）患者と健康被験者で比較する。 SRFI 患者における NS-304 単回経口投与の安全性と忍容性を評価する。
試験デザイン：プロスペクティブ、単施設、オープンラベル、並行群間 試験デザインを図 2.7.6.8.1-1 に示す。
被験者数（計画時及び解析時）： 16 例が登録され、投与された。 グループ A：SRFI 患者 8 例 グループ B：健康被験者 8 例 被験者数の設定根拠： 本試験では統計学的仮説を設定せず、被験者数は経験に基づき設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 【全被験者】 ・スクリーニング時点で 18 歳から 79 歳の男女 【腎障害患者】 ・腎障害は、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）計算式を用いて推定された糸球体濾過率（eGFR）で定義された グループ A（SRFI）：eGFR< 30 mL/min/1.73m^2 ・スクリーニング時の身体検査、心電図（ECG）、血液学検査、生化学検査、尿検査において、腎障害以外の臨床的に重要な所見は認められない ・スクリーニング時の収縮期血圧（SBP）100～180 mmHg、拡張期血圧（DBP）50～110 mmHg、心拍数（HR）45～100 bpm 【健康被験者】 ・年齢、BMI、人種、性別が SRFI 患者と同様であること ・スクリーニング時に正常な腎機能：eGFR≧90 mL/min/1.73m^2 ・スクリーニング時の身体検査、心電図、血液学検査、生化学検査、尿検査に臨床的に重要な所見は認められない ・スクリーニング時の SBP 100～145 mmHg、DBP 50～95 mmHg、HR 45～100 bpm
治験薬： NS-304 錠：セレキシパグ 200 µg を含有する錠剤 ロット番号：FAB09.00060-060

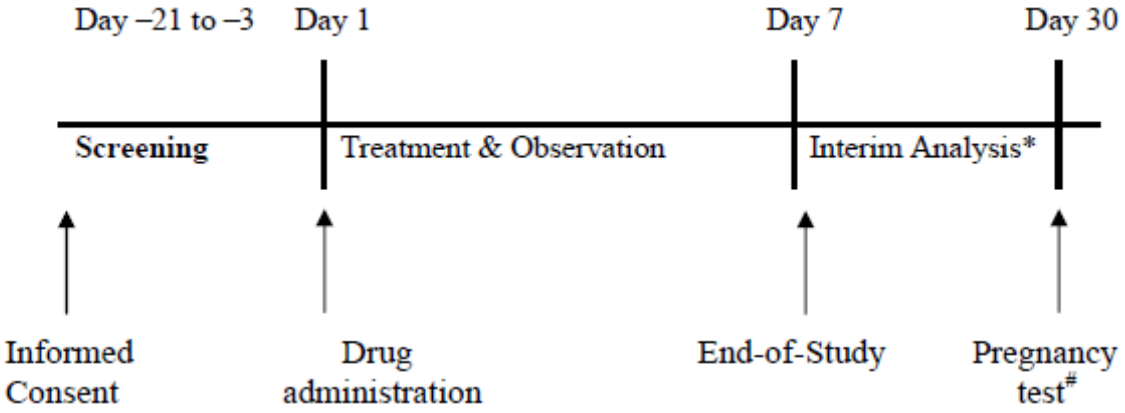
用法・用量・治療期間：
Day1 の朝食後 30 分に NS-304 400 μg（200 μg×2）を単回経口投与し、投与後 3 日間（72 時間）を観察期とした。健康被験者（グループ B）で Day 4、SRFI 患者（グループ A）で Day 7 を試験終了（EOS）とした。スクリーニングから EOS までの期間は、最大で約 4 週間であった。

前治療及び併用療法：
・SRFI 患者は、セレキシパグ及びその活性代謝物の薬物動態に影響を与えない薬剤であれば、スクリーニング前少なくとも 3 週間以上定期的に服用している薬剤を EOS まで継続できることとした。ただし、NS-304 投与の前後 1 時間以内には全ての薬剤の併用を禁止した。
・全被験者は、スクリーニング前 2 ヶ月以内の他の治験薬投与を禁止された。
・健康被験者は、避妊具、ホルモン補助療法（HRT）、有害事象治療のための薬剤を除き、治験薬投与 2 週間前から EOS まで全ての薬剤の投与を禁止された。

評価項目：
(1) 薬物動態
・セレキシパグ及びその活性代謝物 MRE-269 の C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-12hr}
・セレキシパグのみかけの全身クリアランス（CL/F）
・投与 3 時間後のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型濃度と総濃度の比率（Cu/C）
(2) 安全性
・EOS までの有害事象及び重篤な有害事象
・ベースラインから各測定時期までのバイタルサイン（仰臥位 BP と HR）、心電図所見（HR、PQ/PR、QRS、QT、QT_CB、QT_CF）、臨床検査（血液検査、生化学検査、尿検査）の変化
・ベースラインから各測定時期までの eGFR 及びクレアチニンクリアランスの変化
・ベースラインから EOS までの体重変化
・EOS までに発現した心電図異常

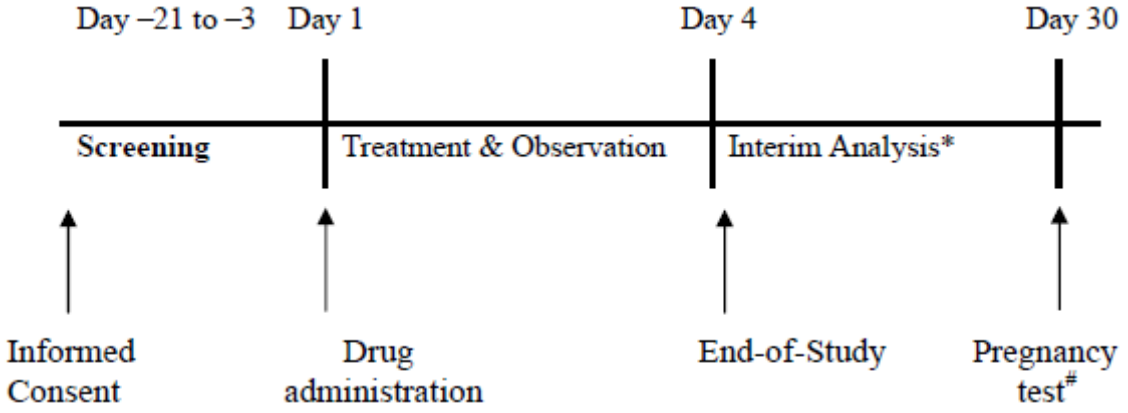
統計手法：
本試験では統計学的仮説を設定しなかった。
(1) 薬物動態
健康被験者を対照群として、C_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-12hr}、CL/F、Cu/C について SRFI 患者と健康被験者の幾何平均値の比とその両側 90%信頼区間（CI）を算出した。
投与群を固定効果とした線形モデルを用いて、対数正規分布を仮定し、幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。
グループ間の t_{max} の違いは、中央値の差とその 90%信頼区間（Hodges-Lehmann 点推定値）を用いて検討した。
欠測値の補完は行わなかった。

【グループ A：SRFI 患者】



*：グループ A 及び B を始めた後のみ
#：出産可能な女性のみ

【グループ B：健康被験者】



*：グループ A 及び B を始めた後のみ
#：出産可能な女性のみ

図 2.7.6.8.1-1 試験デザイン

［5.3.3.3-2 p.28 Figure 1 を引用］

2.7.6.8.2 被験者の内訳

登録された 16 例全例が治験薬を投与され試験を完了した。16 例のうち 8 例が SRFI 患者（グループ A）、8 例が健康被験者（グループ B）であった。

また、治験薬を投与された 16 例全例が All-treated set 及び Per-protocol set 対象であった。

2.7.6.8.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

全ての被験者は、白人であり、健康被験者（グループ B）と SRFI 患者（グループ A）の人口統計学的特性は同様であった（表 2.7.6.8.3-1）。

スクリーニング時点で、組み入れ基準を満たした SRFI 患者の eGFR は 15～29 mL/min/1.73 m^2 であり、健康被験者は 90～141 mL/min/1.73 m^2 であった。SRFI 患者は、いずれも高尿酸血症及び高血圧などの腎障害を合併しており、他にも 4 例が高脂血症、3 例が 2 型糖尿病、2 例が冠動脈疾

患及び心房細動を合併していた。これらは適格性には影響を及ぼさなかった。健康被験者はいずれも合併症はなかった。

表 2.7.6.8.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性－All-treated set－

		グループ A (N=8)	グループ B (N=8)	全体 (N=16)
性別				
男	n（%）	4（50.0）	4（50.0）	8（50.0）
女	n（%）	4（50.0）	4（50.0）	8（50.0）
年齢（歳）	Mean（SD）	63.4（12.64）	62.0（14.04）	62.7（12.92）
	範囲	42～76	39～76	39～76
体重（kg）	Mean（SD）	78.70（8.844）	74.63（7.346）	76.66（8.131）
	範囲	63.5～94.0	63.5～89.0	63.5～94.0
身長（cm）	Mean（SD）	169.9（8.34）	170.8（7.21）	170.3（7.54）
	範囲	158～184	158～179	158～184
BMI（kg/m^2）	Mean（SD）	27.38（3.339）	25.64（2.748）	26.51（3.087）
	範囲	22.0～29.8	21.8～31.5	21.8～31.5

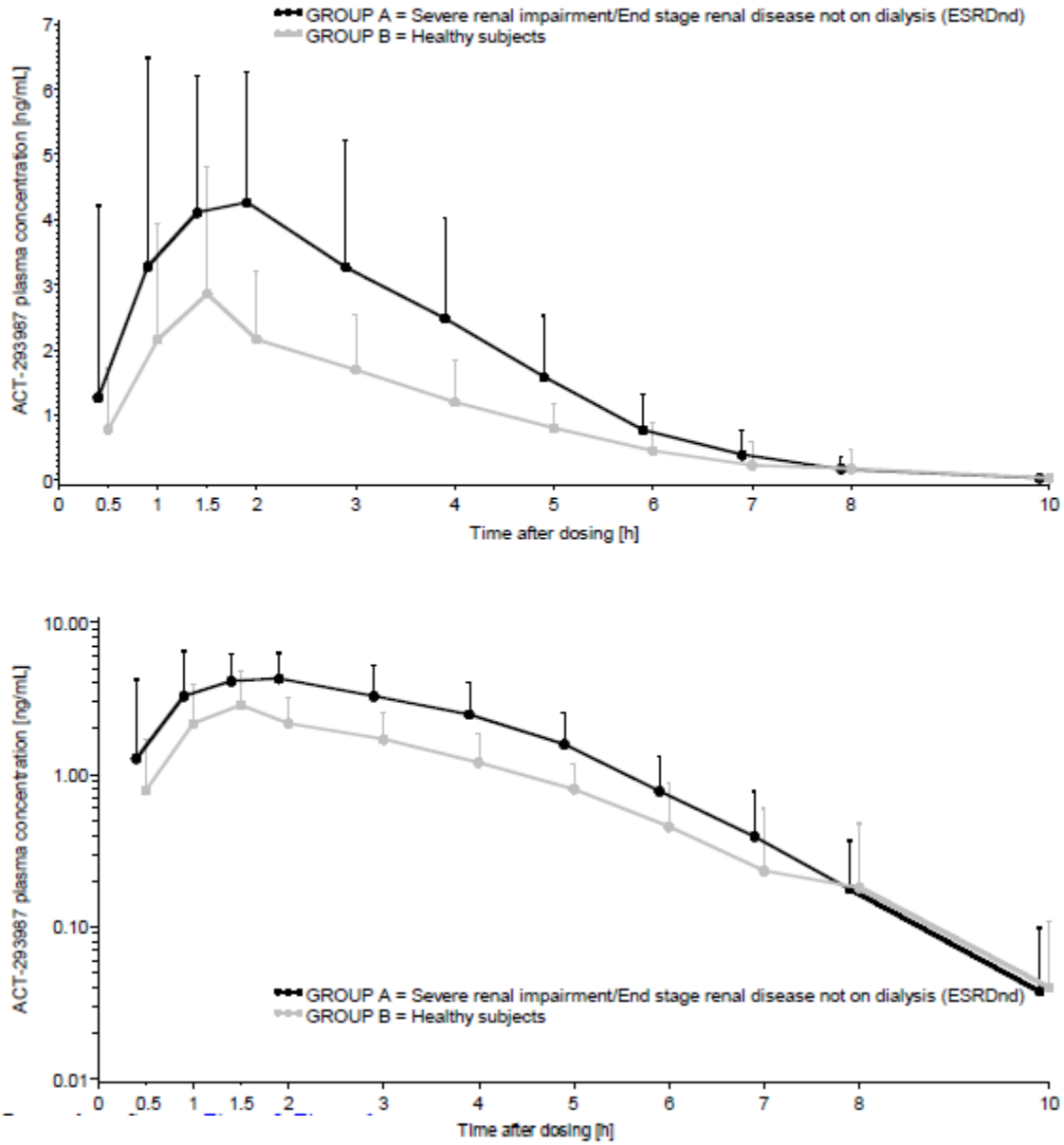
グループ A：SRFI 患者、グループ B：健康被験者

［5.3.3.3-2 p.57 Table 5 を引用］

2.7.6.8.4 薬物動態

2.7.6.8.4.1 重度の腎障害患者におけるセレキシパグの薬物動態への影響

セレキシパグの血漿中濃度は、健康被験者（グループ B）と比較して SRFI 患者（グループ A）で高かった（図 2.7.6.8.4.1-1）。t_{max} の中央値は、SRFI 患者で 2.0 hr、健康被験者で 1.5 hr であり、両グループ共にセレキシパグの吸収は速やかであった（表 2.7.6.8.4.1-1）。$t_{1/2}$ の幾何平均値（95% 信頼区間）は、SRFI 患者で 1.0 hr（0.7～1.5）、健康被験者で 1.4 hr（0.8～2.2）であった。セレキシパグの C_{max}、$AUC_{0\text{-}12hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は、健康被験者と比較し SRFI 患者で 1.7 倍であった（表 2.7.6.8.4.1-2）。t_{max} の中央値（Hodges-Lehmann）は、SRFI 患者の方が 0.5 時間遅かった。



ACT-293987：セレキシパグ
GROUP A：SRFI 患者
GROUP B：健康被験者

図 2.7.6.8.4.1-1　健康被験者（N=8）及びSRFI患者（N=8）にNS-304 400 μgを単回投与した後10 時間におけるセレキシパグの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）
（上：線形目盛、下：片対数目盛）－per protocol set－

［5.3.3.3-2 p.61 Figure 3 を引用］

表 2.7.6.8.4.1-1 セレキシパグの薬物動態パラメータ－Per protocol set－

パラメータ（単位）		グループ A	グループ B
C_{max}（ng/mL）	N/missing	8/0	8/0
	Geom. mean	5.350	3.072
	95% CI	3.867～7.401	2.107～4.481
$t_{1/2}$（hr）	N/missing[a]	7/1	6/2
	Geom. mean	1.032	1.363
	95% CI	0.708～1.505	0.839～2.216
$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng･hr/mL）	N/missing	8/0	8/0
	Geom. mean	15.649	8.960
	95% CI	11.876～20.621	7.057～11.378
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･hr/mL）	N/missing[a]	7/1	6/2
	Geom. mean	17.057	9.864
	95% CI	13.446～21.636	7.361～13.216
CL/F（L/hr）	N/missing[a]	7/1	6/2
	Geom. mean	23.451	40.562
	95% CI	18.486～29.749	30.273～54.348
Cu/C（%）	N/missing[b]	5/3	2/6
	Geom. mean	0.124	0.170
	95% CI	0.036～0.425	0.002～13.873
t_{max}（hr）	N/missing	8/0	8/0
	Median	2.000	1.500
	Min～Max	1.00～5.00	0.50～6.00

グループ A：SRFI 患者、グループ B：健康被験者
a：薬物動態パラメータの計算結果が信用出来ない場合も欠測として取り扱った
b：非結合型濃度が定量限界（2 pg/mL）未満の場合も欠測として取り扱った

［5.3.3.3-2 p.62 Table 6 を引用］

表 2.7.6.8.4.1-2 セレキシパグの薬物動態パラメータの解析結果－Per protocol set－

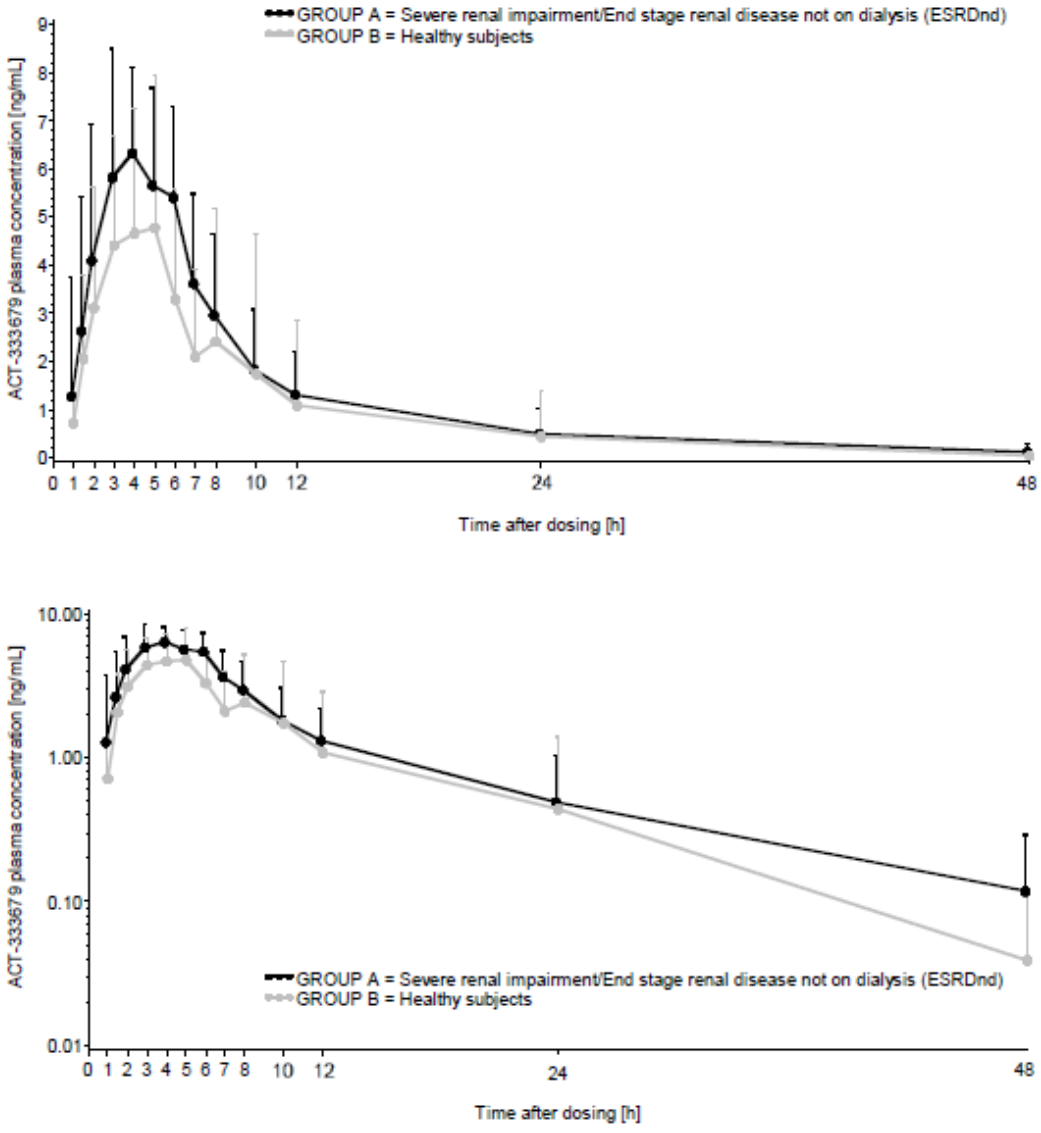
パラメータ（単位）		グループ A vs グループ B
C_{max}	N gr.A/N gr.B	8/8
	Ratio of geom. means	1.7412
	90% CI of the ratio	1.2018～2.5227
$t_{1/2}$（hr）	N gr.A/N gr.B[a]	7/6
	Ratio of geom. means	0.7571
	90% CI of the ratio	0.4909～1.1677
$AUC_{0\text{-}12hr}$	N gr.A/N gr.B	8/8
	Ratio of geom. means	1.7465
	90% CI of the ratio	1.3308～2.2920
$AUC_{0\text{-}\infty}$	N gr.A/N gr.B[a]	7/6
	Ratio of geom. means	1.7292
	90% CI of the ratio	1.3240～2.2585
CL/F	N gr.A/N gr.B[a]	7/6
	Ratio of geom. means	0.5781
	90% CI of the ratio	0.4427～0.7551
Cu/C	N gr.A/N gr.B[b]	5/2
	Ratio of geom. means	0.7319
	90% CI of the ratio	0.1572～3.4074
t_{max}（hr）	N gr.A/N gr.B	8/8
	Median difference	0.50
	90% CI of the median difference	-0.50～1.00

グループ A：SRFI 患者、グループ B：健康被験者
a：薬物動態パラメータの計算結果が信用出来ない場合も欠測として取り扱った
b：非結合型濃度が定量限界（2 pg/mL）未満の場合も欠測として取り扱った

［5.3.3.3-2 p.63 Table 7 を引用］

2.7.6.8.4.2 重度の腎障害患者におけるMRE-269 の薬物動態への影響

MRE-269 の血漿中濃度は、健康被験者（グループ B）と比較して SRFI 患者（グループ A）で高かった（図 2.7.6.8.4.2-1）。t_{max} の中央値は SRFI 患者で 4.0 hr、健康被験者で 4.5 hr であった（表 2.7.6.8.4.2-1）。$t_{1/2}$ の幾何平均値（95%信頼区間）は、SRFI 患者で 13.4 hr（7.1～25.4）、健康被験者で 8.3 hr（7.0～9.9）であった。セレキシパグと同様に、C_{max}、$AUC_{0\text{-}12hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は、健康被験者と比較しSRFI患者で大きかった（C_{max}は約1.4倍、AUCは約1.6倍）（表2.7.6.8.4.2-2）。しかしながら、t_{max} の中央値（Hodges-Lehmann）は、セレキシパグと異なりグループ間で違いは認められなかった。



ACT-333679：MRE-269
GROUP A：SRFI 患者
GROUP B：健康被験者

図 2.7.6.8.4.2-1 健康被験者（N=8）及びSRFI患者（N=8）にNS-304 400 μgを単回投与した後48 時間におけるMRE-269 の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）
（上：線形目盛、下：片対数目盛）－per protocol set－

［5.3.3.3-2 p.65 Figure 4 を引用］

表 2.7.6.8.4.2-1 MRE-269 の薬物動態パラメータ－Per protocol set－

パラメータ（単位）		グループ A	グループ B
C_{max}（ng/mL）	N/missing	8/0	8/0
	Geom. mean	7.312	5.116
	95% CI	6.123～8.731	3.173～8.248
$t_{1/2}$（hr）	N/missing[a]	4/4	5/3
	Geom. mean	13.438	8.338
	95% CI	7.097～25.442	7.014～9.912
$AUC_{0\text{-}12hr}$（ng･hr/mL）	N/missing	8/0	8/0
	Geom. mean	39.603	25.255
	95% CI	30.331～51.708	14.396～44.302
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･hr/mL）	N/missing[a]	4/4	5/3
	Geom. mean	70.589	43.734
	95% CI	29.261～170.286	14.590～131.092
Cu/C（%）	N/missing[b]	8/0	7/1
	Geom. mean	0.173	0.169
	95% CI	0.105～0.286	0.122～0.233
t_{max}（hr）	N/missing	8/0	8/0
	Median	4.000	4.500
	Min～Max	1.50～6.00	2.00～8.00

グループ A：SRFI 患者、グループ B：健康被験者
a：薬物動態パラメータの計算結果が信用出来ない場合も欠測として取り扱った
b：非結合型濃度が定量限界（2 pg/mL）未満の場合も欠測として取り扱った

［5.3.3.3-2 p.66 Table 8 を引用］

表 2.7.6.8.4.2-2 MRE-269 の薬物動態パラメータの解析結果－Per protocol set－

パラメータ（単位）		グループ A vs グループ B
C_{max}	N gr.A/N gr.B	8/8
	Ratio of geom. means	1.4292
	90% CI of the ratio	0.9779～2.0888
$t_{1/2}$（hr）	N gr.A/N gr.B[a]	4/5
	Ratio of geom. means	1.6116
	90% CI of the ratio	1.1248～2.3090
$AUC_{0\text{-}12hr}$	N gr.A/N gr.B	8/8
	Ratio of geom. means	1.5681
	90% CI of the ratio	0.9866～2.4925
$AUC_{0\text{-}\infty}$	N gr.A/N gr.B[a]	4/5
	Ratio of geom. means	1.6140
	90% CI of the ratio	0.6142～4.2415
Cu/C	N gr.A/N gr.B[b]	8/7
	Ratio of geom. means	1.0249
	90% CI of the ratio	0.6485～1.6199
t_{max}（hr）	N gr.A/N gr.B	8/8
	Median difference	0.00
	90% CI of the median difference	-1.00～1.00

グループ A：SRFI 患者、グループ B：健康被験者
a：薬物動態パラメータの計算結果が信用出来ない場合も欠測として取り扱った
b：非結合型濃度が定量限界（2 pg/mL）未満の場合も欠測として取り扱った

［5.3.3.3-2 p.67 Table 9 を引用］

2.7.6.8.4.3 タンパク結合

セレキシパグ及び MRE-269 の非結合型及び総濃度は、治験薬投与 3 時間後の血漿サンプルを用いて測定された。セレキシパグ及び MRE-269 の非結合型濃度が最大となるよう、それぞれの t_{max} 付近

（投与 3 時間後）を選択した。セレキシパグ及び MRE-269 の非結合型濃度が検出されたのは、健康被験者（各々2 及び 7 例）よりも SRFI 患者（各々5 及び 8 例）で多かった。治験薬投与 3 時間後のセレキシパグの非結合型分率の幾何平均値（95%信頼区間）は、健康被験者で 0.17%（0.00～13.87%）、SRFI 患者で 0.12%（0.04～0.43%）であった。この時点での MRE-269 の非結合型分率の幾何平均値は、SRFI 患者［0.17%（0.11～0.29%）］と健康被験者［0.17%（0.12～0.23%）］で同様であった。

2.7.6.8.5 安全性

2.7.6.8.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

全 16 例が、NS-304 400 μg（200 μg 錠×2）を単回投与された。

2.7.6.8.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は、SRFI 患者（グループ A）及び健康被験者（グループ B）共に 62.5%（5/8 例）であった。主な有害事象は両グループ共に頭痛（各々4 例ずつ）であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度で、ほとんどの有害事象が治験薬との因果関係を否定されなかった。

本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係を問わない有害事象をグループごとに表 2.7.6.8.5.2-1 に示す。

試験期間中、各グループ 5 例（62.5%）ずつに有害事象が発現した。最も発現率が高かった事象は頭痛で、各グループ 4 例（50.0%）ずつに認められた。悪心は SRFI 患者に 1 例及び健康被験者に 2 例、嘔吐は両グループにそれぞれ 1 例ずつ認められた。

いずれの有害事象も軽度又は中等度で、後遺症なしに回復した。血尿及び白血球尿以外の全ての有害事象は、治験薬との因果関係を否定されなかった。

表 2.7.6.8.5.2-1 因果関係を問わない有害事象一覧

	グループ A		グループ B		全体	
評価例数	8		8		16	
有害事象発現例数（%）	5	（62.5）	5	（62.5）	10	（62.5）
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%
胃腸障害	1	12.5	3	37.5	4	25.0
悪心	1	12.5	2	25.0	3	18.8
嘔吐	1	12.5	1	12.5	2	12.5
一般・全身障害および投与部位の状態			1	12.5	1	6.3
疲労			1	12.5	1	6.3
臨床検査			1	12.5	1	6.3
血圧上昇			1	12.5	1	6.3
神経系障害	4	50.0	4	50.0	8	50.0
頭痛	4	50.0	4	50.0	8	50.0
腎および尿路障害	1	12.5			1	6.3
血尿	1	12.5			1	6.3
白血球尿	1	12.5			1	6.3

事象名：MedDRA/J ver 14.1
グループ A：SRFI 患者、グループ B：健康被験者

［5.3.3.3-2 p.139 Table 33 を引用］

2.7.6.8.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至る有害事象は認められなかった。

2.7.6.8.5.4 臨床検査値

両グループ共に、臨床検査で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.8.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

両グループ共に、バイタルサインで臨床的に意味のある変化は認められなかった。血圧上昇が健康被験者で 1 例認められた。NS-304 単回投与により SRFI 患者で一過性の血圧低下（ベースラインからの変化量の平均値：-13.1 mmHg/-6.5 mmHg）が認められたが、HR には影響なかった。これは 1 時点（投与 2 時間後）のみで観察された。

（2） 体重と BMI

両グループ共に、ベースラインの体重からの注目すべき変化は認められなかった。

（3） 心電図

両グループ共に、ベースラインから各時点までの HR（ECG）、PQ/PR、QRS 及び QT に臨床的に意味のある変化は認められなかった。SRFI 患者で第一度房室ブロックが 1 例、健康被験者で洞性不整脈、洞性徐脈、心電図 QT 延長、心室性期外収縮が各 1 例ずつ認められたが、治験責任医師によりいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.6.8.6 結論

- 健康被験者と比較して SRFI 患者では、セレキシパグの曝露量（C_{max}、AUC）は 1.7 倍に増加した。MRE-269 でも同様の結果であり、健康被験者と比較して C_{max} は 1.4 倍、AUC は約 1.6 倍に増加した。
- セレキシパグと MRE-269 の非結合型濃度に、SRFI 患者と健康被験者で差は認められなかった。
- NS-304 400 μg 単回投与の忍容性は、全ての被験者で良好であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至る有害事象は認められなかった。全ての有害事象は試験終了までに後遺症なしに回復した。
- 血液検査、生化学検査、CrCL、eGFR、体重及び心電図で臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 両グループ共に、尿検査で臨床的に意味のある変化は認められなかった。SRFI 患者で、治験薬との因果関係が否定される血尿及び白血球尿が 1 例で認められた。
- 両グループ共に、バイタルサインで臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.9 海外第I相：健康成人男性におけるロピナビル・リトナビル配合錠との併用試験（AC-065-109）

資料番号：5.3.3.4-1（評価資料）

2.7.6.9.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.9.1-1 に示す。

表 2.7.6.9.1-1 試験方法

試験の標題：A single-center, randomized, open-label, 2-treatment, 2-period, cross-over study to assess the effects of [redacted] (lopinavir/ritonavir) on the pharmacokinetics of selexipag (ACT-293987) in healthy male subjects.
試験番号：AC-065-109
試験責任医師：[redacted]（[redacted] GmbH）
試験実施施設（実施国）：[redacted] GmbH（ドイツ）
試験期間： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
目的： セレキシパグ及びその活性代謝物 MRE-269 は、いずれも OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるため、OATP1B1 及び OATP1B 阻害剤と併用することでセレキシパグ及び MRE-269 の曝露量が増加する可能性が考えられる。ロピナビル・リトナビル配合錠は OATP1B1 及び OATP1B 阻害作用をもつ HIV 感染症治療薬であり、HIV 感染症に伴う肺動脈性肺高血圧症患者において、NS-304 と併用される可能性がある。 主目的 NS-304 を単回投与した後のセレキシパグの薬物動態に及ぼすロピナビル・リトナビル配合錠反復投与の影響を評価する。 副次目的 ・NS-304 を単回投与した後のセレキシパグの活性代謝物である MRE-269 の薬物動態に及ぼすロピナビル・リトナビル配合錠反復投与の影響を評価する。 ・NS-304 を単独投与した場合とロピナビル・リトナビル配合錠を併用投与した場合の NS-304 の忍容性を評価する。
試験デザイン： 単施設、プロスペクティブ、ランダム化、オープンラベル、NS-304 単独投与（Treatment A）又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与（Treatment B）の 2 群 2 期のクロスオーバー 試験デザインを図 2.7.6.9.1-1 に示す。
被験者数（計画時及び解析時）： 20 例が登録され、全例予定通り投与された（A/B、B/A 各々10 例ずつ）。 被験者数の設定根拠： 本試験では統計学的仮説を設定せず、被験者数は経験に基づき設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 18 歳から 55 歳、BMI が 18.0 から 30.0 kg/m^2、バイタルサイン正常範囲内（収縮期血圧/拡張期血圧：100-145/50-90 mmHg、脈拍数：45-90 bpm）の健康成人男性 Treatment A のための入院の 48 時間前から試験期間中を通じてアルコールの摂取は禁止

治験薬

治験薬	剤形	含量	ロット
NS-304 錠	錠剤	1 錠中にセレキシパグ 200 μg を含有	1200582
ロピナビル・リトナビル配合錠	錠剤	1 錠中にロピナビル 200 mg、リトナビル 50 mg を含有	176368D

用法・用量・治療期間：
Treatment A の全期間は 4 日間（Day 1～4）、Treatment B は 13 日間（Day 1～13）であった。Treatment A の Day 1 及び Treatment B の Day 10 の朝（絶食時）に、NS-304 400 μg（200 μg×2 錠）を各々単回経口投与した。Treatment B の Day 1～12 には、ロピナビル・リトナビル配合錠を 1 回 400 mg/100 mg（200 mg/50 mg×2 錠）、1 日 2 回、12 日間反復経口投与した。
第 1 期と第 2 期の間に、14 から 22 日間のウォッシュアウト期間を設けた。各投与期ごとに、NS-304 投与の前日に入院し（Treatment A では Day -1、Treatment B では Day 9）、NS-304 投与の 72 時間後［Day 4（Treatment A）又は Day 13（Treatment B）の朝］の評価終了後に医学的に問題がなければ退院できることとした。スクリーニングから試験終了時（EOS）までの試験期間は、最長 66 日間とした。

【投与スケジュール（Treatment A）】

	NS-304			
Day	1 回投与量（μg）	1 錠中含有量（μg）	1 回投与錠数	投与回数
1	400	200	2	単回
2	－	－	－	－
3	－	－	－	－
4	－	－	－	－

【投与スケジュール（Treatment B*）】

	NS-304				ロピナビル・リトナビル配合錠			
Day	1 回投与量（μg）	1 錠中含有量（μg）	1 回投与錠数	投与回数	1 回投与量（mg）	1 錠中含有量（mg）	1 回投与錠数	投与回数
1-9	－	－	－	－	400/100	200/50	2	1 日 2 回
10	400	200	2	単回	400/100	200/50	2	1 日 2 回
11-12	－	－	－	－	400/100	200/50	2	1 日 2 回
13	－	－	－	－	－	－	－	－

*：Day1-9（ロピナビル・リトナビル配合錠単独）を Treatment B1、Day10-13（NS-304+ロピナビル・リトナビル配合錠）を Treatment B2 とした。

前治療及び併用療法：有害事象に対する治療を除き、OTC 薬を含め全ての薬剤の併用は禁止した。

評価項目：
(1) 薬物動態
1) 主要評価項目
・NS-304 単独投与及びロピナビル・リトナビル配合錠と併用投与した場合のセレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$
2) 副次評価項目
・NS-304 単独投与及びロピナビル・リトナビル配合錠と併用投与した場合の MRE-269 の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$
・NS-304 単独投与及びロピナビル・リトナビル配合錠と併用投与した場合のセレキシパグ及び MRE-269 の AUC_{0-t}
・NS-304 単独投与及びロピナビル・リトナビル配合錠と併用投与した場合のセレキシパグ及び MRE-269 の t_{max}
・NS-304 単独投与及びロピナビル・リトナビル配合錠と併用投与した場合のセレキシパグ及び MRE-269 の $t_{1/2}$
(2) 安全性及び忍容性
・各治療期における、各測定時期のバイタルサイン（安静仰臥位の収縮期血圧、拡張期血圧、

脈拍数）のベースラインからの変化
・各投与期における、各測定時期の心電図パラメータ［心拍数（HR）、PQ 間隔（PQ）/PR、QRS 間隔（QRS）、QT、Bazett 補正法による QT 間隔（QTcB）、Fridericia 補正法による QT 間隔（QTcF）］のベースラインからの変化
・各投与期における、各測定時期の臨床検査値（血液検査、生化学検査、尿検査）のベースラインからの変化
・各投与期における心電図異常
・各投与期における有害事象
・各投与期における重篤な有害事象
・治験薬の投与中止に至った有害事象
・ベースラインから EOS までの体重変化

統計手法：
本試験では統計学的仮説を設定しなかった。
(1) 薬物動態
セレキシパグと MRE-269 の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$）は、処置と被験者番号でリスト化され、Treatment A 又は B それぞれに算術平均、幾何平均、中央値、最小値、最大値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）、被験者間の変動係数（CV_b）、算術平均及び幾何平均の 95%信頼区間（CI）（t_{max} については幾何平均とその 95%信頼区間、被験者間の変動係数は算出せず）を用いて要約した。対数変換した AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$t_{1/2}$ は、算術平均及び標準偏差を用いて要約した。
セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$t_{1/2}$ に及ぼすロピナビル・リトナビル配合錠の影響は、TretmentA に対する Treatment B の幾何平均の比及びその 90%信頼区間を線形混合効果モデルを用いて評価した。それらのモデルでは、投与期、投与順序を固定効果、投与順序に被験者をネストしたものをランダム効果とした。
セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} へのロピナビル・リトナビル配合錠の影響は、治験薬群と対照群との中央値の差（90%信頼区間）を用いて検討した。P 値は Wilcoxon の符号付順位検定を用いて算出した。
(2) 安全性及び忍容性
安全性は、Treatment A 及び Treatment B（B1 及び B2）ごとに All-treated analysis set を用いて記述的に要約した。

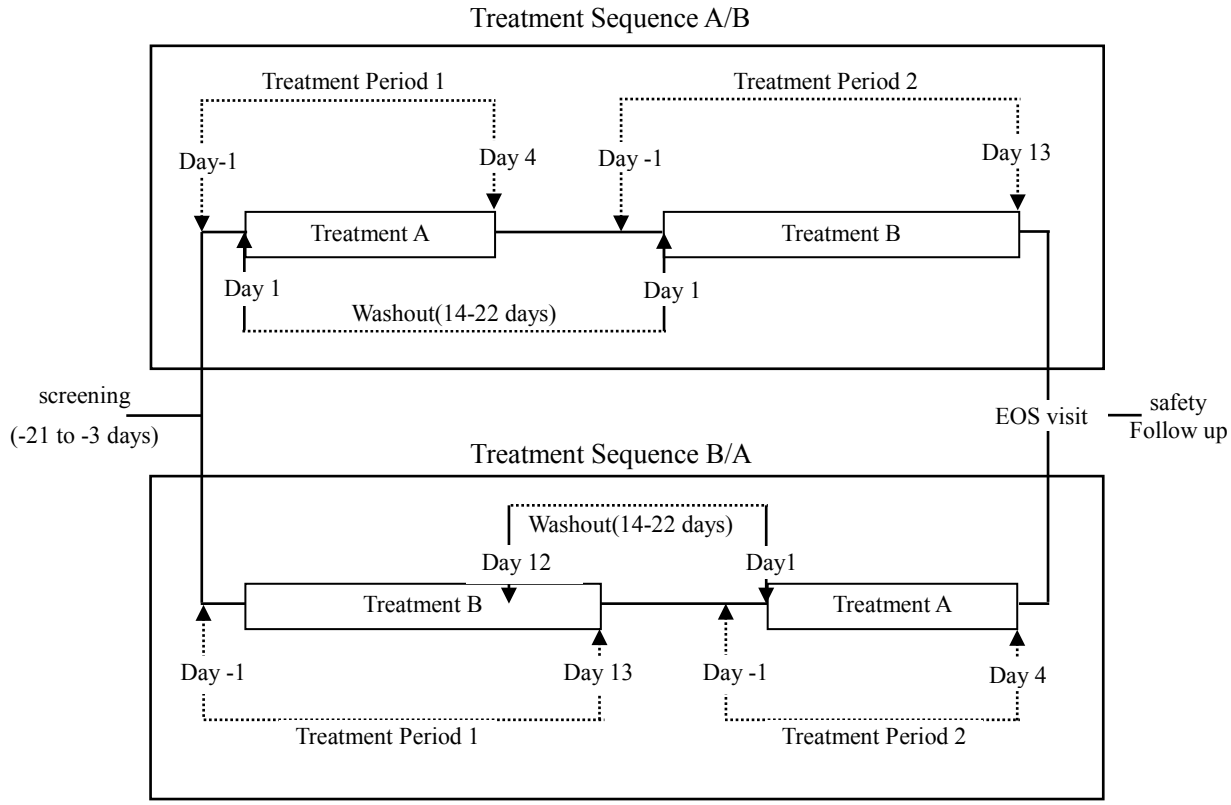


図 2.7.6.9.1-1 試験デザイン

［5.3.3.4-1 p.24 Figure 1 を引用］

2.7.6.9.2 被験者の内訳

本試験に組み入れられた 20 例は、A/B 群（Treatment A 先行群：10 例）又は B/A 群（Treatment B 先行群：10 例）に 1:1 でランダムに割り付けられた。中止例は認められず、全例が計画通り試験を完了した。また、Per-protocol set から除外された症例は認められず、投与された 20 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象であった。

2.7.6.9.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

登録された 20 例全例が選択基準を満たし、治験実施計画書に従い試験を完了した。20 例は全て男性で、そのうち 18 例が白人、2 例がアジア人であった。平均年齢は 36.7 歳（範囲 : 23-53 歳）、平均体重は 77.6 kg（範囲：57.8-93.8 kg）、平均身長は 178.1 cm（範囲：162-190 cm）、BMI 平均値は 24.4 kg/m^2（範囲：20.5-29.6 kg/m^2）であった。

2.7.6.9.4 薬物動態

2.7.6.9.4.1 セレキシパグの薬物動態に対するロピナビル・リトナビル配合錠の影響

NS-304 単独投与（Treatment A）とロピナビル・リトナビル配合錠併用投与（Treatment B）の血漿中セレキシパグ濃度推移は類似していた。しかし、セレキシパグの血漿中濃度は、NS-304 単独よりもロピナビル・リトナビル配合錠併用の方が高かった（図 2.7.6.9.4.1-1、図 2.7.6.9.4.1-2）。

NS-304 単独投与では、セレキシパグの C_{max} 幾何平均値（95%信頼区間）は 4.71 ng/mL（3.71～5.98）、t_{max} 中央値は 1 hr であった。その後速やかに血漿中濃度は減少し、$t_{1/2}$ 幾何平均値（95%信頼区間）は 1.59 hr（1.21～2.10）であった。また、AUC_{0-t} 幾何平均値（95%信頼区間）は 10.62 ng･hr/mL（8.52～13.24）、$AUC_{0-\infty}$幾何平均値（95%信頼区間）は 10.68 ng･hr/mL（8.57～13.31）であった（表 2.7.6.9.4.1-1）。

NS-304 単独投与と比較してロピナビル・リトナビル配合錠併用投与では、t_{max} は同様［中央値の差（90%信頼区間）：0.00（0.00～1.00）］であったが、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は約 2 倍［幾何平均値の比（90%信頼区間）：2.23（1.86～2.69）及び 2.07（1.67～2.58）］に増加した。$t_{1/2}$ はロピナビル・リトナビル配合錠併用により 1.47 倍［幾何平均値の比（90%信頼区間）：1.47（1.17～1.84）］延長した（表 2.7.6.9.4.1-2）。

なお､セレキシパグの薬物動態パラメータに関して､順序効果及び時期効果は認められなかった。

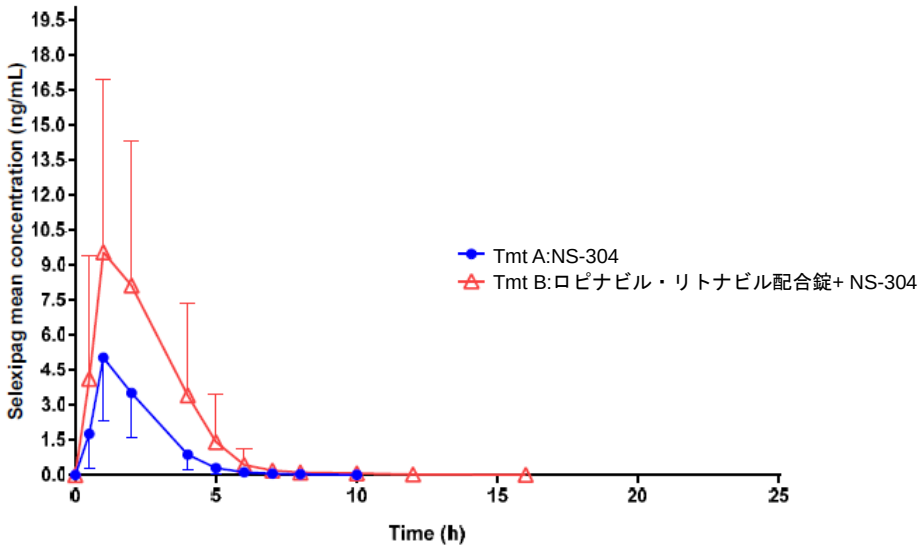


図 2.7.6.9.4.1-1 NS-304 単独投与（Treatment A）又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与（Treatment B）でのセレキシパグ血漿中濃度の推移（普通目盛）

平均値±標準偏差（N=20）

Tmt A : NS-304 400 µg 単独投与、Tmt B : ロピナビル・リトナビル配合錠（400/100 mg のロピナビル/リトナビル）1 日 2 回+ NS-304 400 µg の併用投与

［5.3.3.4-1 p.53 Figure 2 を引用］

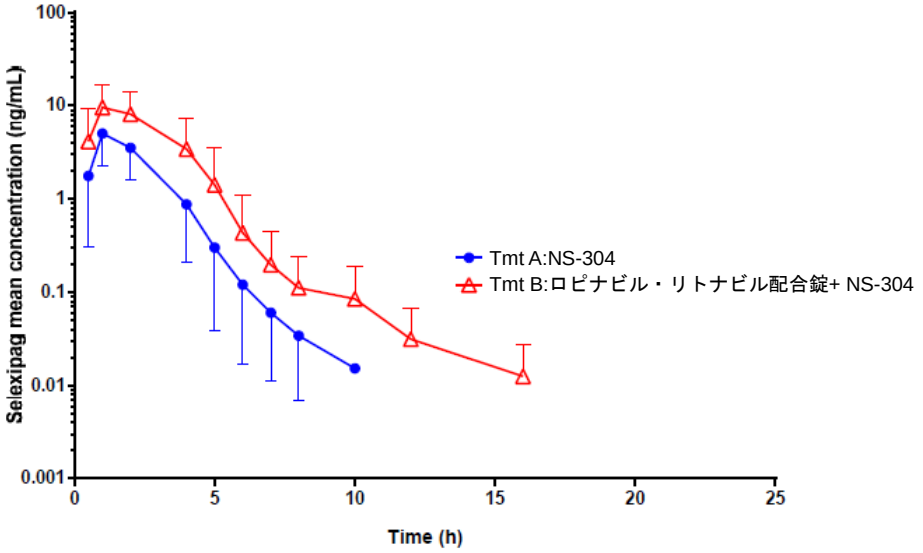


図 2.7.6.9.4.1-2 NS-304 単独投与（Treatment A）又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与（Treatment B）でのセレキシパグ血漿中濃度の推移（片対数目盛）

平均値±標準偏差（N=20）

Tmt A : NS-304 400 µg 単独投与、Tmt B : ロピナビル・リトナビル配合錠（400/100 mg のロピナビル/リトナビル）1 日 2 回+ NS-304 400 µg の併用投与

［5.3.3.4-1 p.54 Figure 2 を引用］

表 2.7.6.9.4.1-1 セレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ

パラメータ			Treatment A	Treatment B
セレキシパグ	C_{max}（ng/mL）	N	20	20
		幾何平均値	4.709	9.749
		95%信頼区間	3.707～5.982	7.231～13.146
	$t_{1/2}$（hr）	N	20	20
		幾何平均値	1.593	2.338
		95%信頼区間	1.209～2.098	1.696～3.224
	AUC_{0-t}（ng･hr/mL）	N	20	20
		幾何平均値	10.623	23.811
		95%信頼区間	8.521～13.243	17.643～32.135
	$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	N	20	20
		幾何平均値	10.682	23.871
		95%信頼区間	8.573～13.310	17.689～32.213
	t_{max}（hr）	N	20	20
		中央値	1.000	1.000
		Min～Max	1.00～2.00	0.50～5.00
MRE-269	C_{max}（ng/mL）	N	20	20
		幾何平均値	5.605	7.448
		95%信頼区間	4.810～6.532	5.965～9.300
	$t_{1/2}$（hr）	N	20	20
		幾何平均値	9.795	6.347
		95%信頼区間	7.807～12.290	5.197～7.752
	AUC_{0-t}（ng･hr/mL）	N	20	20
		幾何平均値	30.667	33.131
		95%信頼区間	25.389～37.042	25.626～42.834
	$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	N	20	20
		幾何平均値	31.010	33.349
		95%信頼区間	25.686～37.437	25.817～43.079
	t_{max}（hr）	N	20	20
		中央値	2.000	2.000
		Min～Max	2.00～4.00	1.00～5.00

Treatment A：NS-304（400 μg）、Treatment B：NS-304（400 μg）+ロピナビル・リトナビル配合錠（400/100 mg のロピナビル/リトナビル）

［5.3.3.4-1 p.55 Table 9、p.1144 Table B を改変］

表 2.7.6.9.4.1-2 セレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比とその90%信頼区間（NS-304+ロピナビル・リトナビル配合錠vs NS-304）

パラメータ		セレキシパグ	MRE-269
C_{max}	N	20	20
	幾何平均値の比　B/A	2.0704	1.3288
	90%信頼区間	1.6632～2.5773	1.1209～ 1.5753
$t_{1/2}$	N	20	20
	幾何平均値の比　B/A	1.4682	0.6480
	90%信頼区間	1.1730～1.8375	0.5417～0.7752
AUC_{0-t}	N	20	20
	幾何平均値の比　B/A	2.2415	1.0803
	90%信頼区間	1.8620～2.6982	0.9123～1.2794
$AUC_{0-\infty}$	N	20	20
	幾何平均値の比　B/A	2.2346	1.0754
	90%信頼区間	1.8561～2.6904	0.9073～1.2748
t_{max}	N	20	20
	中央値の差　B-A	0.00	0.00
	90%信頼区間	0.00～1.00	0.00～0.00

Treatment A：NS-304（400 μg）、Treatment B：NS-304（400 μg）+ロピナビル・リトナビル配合錠（400/100 mg のロピナビル/リトナビル）

［5.3.3.4-1 p.56 Table 10、p.1145 Table C を改変］

2.7.6.9.4.2 MRE-269 の薬物動態に対するロピナビル・リトナビル配合錠の影響

NS-304 単独投与（Treatment A）及びロピナビル・リトナビル配合錠併用投与（Treatment B）での MRE-269 血漿中濃度推移は類似していた（図 2.7.6.9.4.2-1、図 2.7.6.9.4.2-2）。

NS-304 単独投与では、MRE-269 の C_{max} 幾何平均値（95%信頼区間）は 5.61 ng/mL（4.81～6.53）、t_{max} 中央値（範囲）は 2 hr（2.00～4.00）、$t_{1/2}$ 幾何平均値（95%信頼区間）は 9.80 hr（7.81～12.29）であった。また、AUC_{0-t} 幾何平均値（95%信頼区間）は 30.67 ng･hr/mL（25.39～37.04）、$AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値（95%信頼区間）は 31.01 ng･hr/mL（25.69～37.44）であった（表 2.7.6.9.4.1-1）。

NS-304 単独投与と比較してロピナビル・リトナビル配合錠併用投与では、MRE-269 の t_{max}［中央値の差（90%信頼区間）：0.00（0.00～0.00）］及び $AUC_{0-\infty}$［幾何平均値の比（90%信頼区間）：1.08（0.91～1.28）］は同様であったが、C_{max} は約 1.3 倍［幾何平均値の比（90%信頼区間）：1.33（1.12～1.58）］であった。また、$t_{1/2}$ はロピナビル・リトナビル配合錠併用により 35%短縮［幾何平均値の比（90%信頼区間）：0.65（0.54～0.78）］した（表 2.7.6.9.4.1-2）。

なお、MRE-269 の薬物動態パラメータに関して、順序効果及び時期効果は認められなかった。

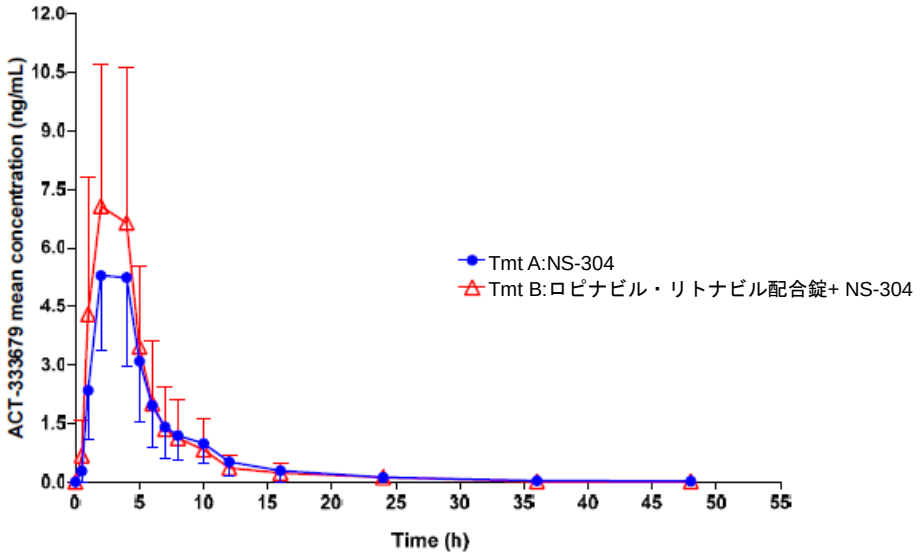


図 2.7.6.9.4.2-1 NS-304 単独投与（Treatment A）又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与（Treatment B）でのMRE-269 の血漿中濃度推移（普通目盛）

平均値±標準偏差（N=20）
ACT-333679：MRE-269
Tmt A : NS-304 400 µg 単独投与、Tmt B : ロピナビル・リトナビル配合錠（400/100 mg のロピナビル/リトナビル）1 日 2 回+NS-304 400 µg の併用投与

［5.3.3.4-1 p.58 Figure 3 を引用］

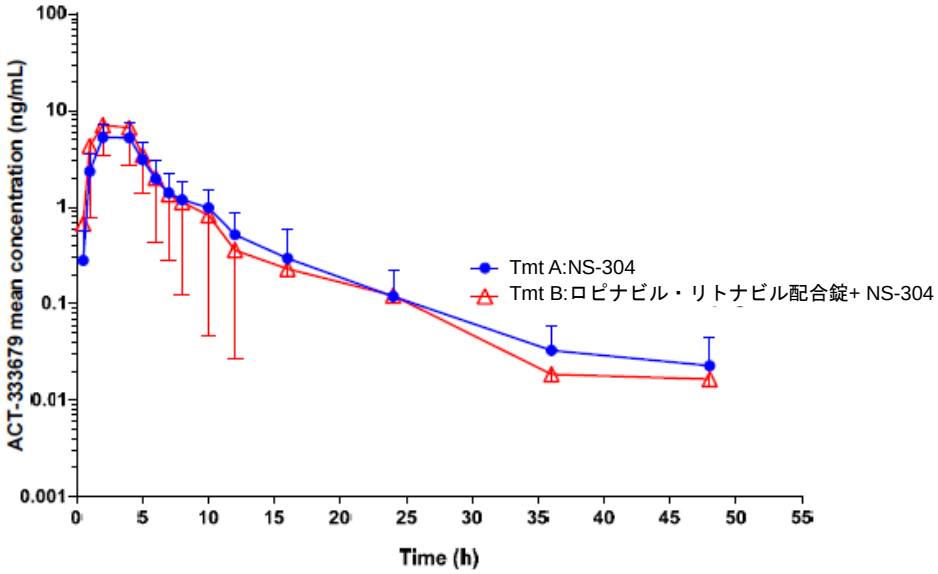


図 2.7.6.9.4.2-2 NS-304 単独投与（Treatment A）又はロピナビル・リトナビル配合錠併用投与（Treatment B）でのMRE-269 の血漿中濃度推移（片対数目盛）

平均値±標準偏差（N=20）
ACT-333679：MRE-269
Tmt A : NS-304 400 µg 単独投与、Tmt B : ロピナビル・リトナビル配合錠（400/100 mg のロピナビル/リトナビル）1 日 2 回+NS-304 400 µg の併用投与

［5.3.3.4-1 p.59 Figure 3 を引用］

2.7.6.9.5 安全性

2.7.6.9.5.1 治験薬の投与量及び投与期間

20 例全例が Day 1（Treatment A）及び Day 10（Treatment B）に NS-304 400 µg を単回投与され、ロピナビル・リトナビル配合錠（400 mg/100 mg ロピナビル/リトナビル）を 1 日 2 回 12 日間（Treatment B）反復投与された。

2.7.6.9.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は 80.0%（16/20 例）であり、Treatment A（NS-304 単独）で 30.0%（6/20 例）、Treatment B1（ロピナビル・リトナビル配合錠単独）で 55.0%（11/20 例）、Treatment B2（NS-304+ロピナビル・リトナビル配合錠）で 35.0%（7/20 例）であった。

主な有害事象は頭痛 11 例（Treatment A：6 例、Treatment B1：3 例、Treatment B2：6 例）であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、安全性追跡終了時までに後遺症なしに回復した。ほとんどの事象が治験薬との因果関係を否定されなかった。

本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係を問わない有害事象を治療期毎に表 2.7.6.9.5.2-1 に示す。

有害事象の発現率は 80.0%（16/20 例）であり、主な有害事象は頭痛 11 例で、そのうち 6 例が NS-304（Treatment A）に、6 例が NS-304 とロピナビル・リトナビル配合錠（Treatment B2）に、3 例がロピナビル・リトナビル配合錠（Treatment B1）に起因するものであった。下痢は 4 例認めら

れ、そのうちの 1 例が NS-304 とロピナビル・リトナビル配合錠（Treatment B2）に、3 例がロピナビル・リトナビル配合錠（Treatment B1）に起因するものであった。ロピナビル・リトナビル配合錠（Treatment B1）に起因する高ビリルビン血症が 2 例認められ、そのうち 1 例は責任医師により臨床的に重要であると評価された。

全ての有害事象は軽度又は中等度であり、鼻咽頭炎を除き治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.9.5.2-1 因果関係を問わない有害事象一覧

	Treatment A			Treatment B1			Treatment B2			全体		
評価例数	20			20			20			20		
有害事象発現例数（%）	6（30.0）			11（55.0）			7（35.0）			16（80.0）		
有害事象発現件数	6			14			8			28		
SOC 及び PT	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%
神経系障害	6	6	30.0	5	5	25.0	6	6	30.0	11	17	55.0
頭痛	6	6	30.0	3	3	15.0	6	6	30.0	11	15	55.0
味覚異常				2	2	10.0				2	2	10.0
胃腸障害				3	4	15.0	1	1	5.0	4	5	20.0
下痢				3	4	15.0	1	1	5.0	4	5	20.0
肝胆道系障害				2	2	10.0				2	2	10.0
高ビリルビン血症				2	2	10.0				2	2	10.0
感染症および寄生虫症				2	2	10.0				2	2	10.0
鼻咽頭炎				2	2	10.0				2	2	10.0
筋骨格系および結合組織障害							1	1	5.0	1	1	5.0
筋肉痛							1	1	5.0	1	1	5.0
皮膚及び皮下組織障害				1	1	5.0				1	1	5.0
発疹				1	1	5.0				1	1	5.0

事象名：MedDRA/J ver 15.0

Treatment A：NS-304（400 µg）、Treatment B1：ロピナビル・リトナビル配合錠（400/100 mg のロピナビル/リトナビル）、Treatment B2：NS-304（400 µg）+ロピナビル・リトナビル配合錠（400/100 mg のロピナビル/リトナビル）

［5.3.3.4-1 p.85 Table 28 を引用］

2.7.6.9.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.5.4 臨床検査値

臨床検査では、Treatment B1（ロピナビル・リトナビル配合錠単独投与）で認められた総ビリルビン上昇の 1 例を除き、臨床的に重要な変化は認められなかった。総ビリルビン上昇の 1 例は、Treatment A の治験薬投与前には 2.4 mg/dL（2×ULN）であったのが、Treatment B の Day 5 には 4.4 mg/dL（3.67×ULN）に上昇した。本被験者は、ギルバート症候群を合併しているため試験期間を通して高いビリルビン値を示したが、ロピナビル・リトナビル配合錠との因果関係は否定されなかった。

2.7.6.9.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

血圧又は脈拍数が正常値範囲外であった被験者も認められたが、これらはいずれも偶発的であり、臨床的に意味はないと判断された。また、スクリーニング時から試験終了時までの体重及びBMI に変化が認められたが、その変化は小さく、臨床的に意味はないと判断された。

（2） 標準 12 誘導心電図

ベースラインから最終評価（投与後 72 時間）までの HR（bpm ± SD）の平均値及び中央値の変化量は、Treatment A で-1.5 ± 5.87 及び-1.0 ± 1.31、Treatment B で-4.8 ± 9.18 及び-3.5 ± 2.05 であった。QRS（ms±SD）は Treatment A で-0.6 ± 7.08 及び-0.0 ± 1.58、Treatment B で 3.5 ± 5.46 及び 4.0 ± 1.22、QTcB（ms±SD）は Treatment A で-8.8 ± 13.51 及び-7.5 ± 3.02、Treatment B で-13.2 ± 17.43 及び-13.0 ± 3.90、QTcF（ms±SD）は Treatment A で-7.0 ± 9.76 及び-6.5 ± 2.18、Treatment B で-8.3 ± 12.48 及び-8.0 ± 2.79 であった。

心電図所見では、洞性不整脈（5 例）、心電図 QT 延長（4 例）及び心室内伝導障害（3 例）が主に報告され（表 2.7.6.9.5.5-1）、いずれも責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

試験中に、QTcF 及び QTcB のベースラインからの延長が 1 例のみ発現した。この症例（114、B/A 群）では、Treatment A において、QTcF 及び QTcB がベースライン（QTcF：384 ms、QTcB：387 ms）から投与 24 時間後（QTcF：415 ms、QTcB：419 ms）までにそれぞれ 31 ms 及び 32 ms 増加した。しかしながら、QTcF 及び QTcB はいずれも 450 ms 未満であった。本被験者は、スクリーニング時を含め全ての時点で洞性不整脈を発現しており、これらは責任医師によって臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.6.9.5.5-1 心電図異常の発現率

	Treatment A			Treatment B			全体		
評価例数	20			20			20		
異常発現例数（%）	7（35.0）			8（40.0）			9（45.0）		
異常発現件数	8			10			18		
PT	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%
洞性不整脈	1	1	5.0	5	6	25.0	5	7	25.0
心電図 QT 延長	1	1	5.0	3	3	15.0	4	4	20.0
心室内伝導障害	2	2	10.0	1	1	5.0	3	3	15.0
洞性徐脈	2	2	10.0				2	2	10.0
第一度房室ブロック	1	1	5.0				1	1	5.0
非特異的心電図 ST-T 変化	1	1	5.0				1	1	5.0

Treatment A：NS-304（400 μg）、Treatment B：NS-304（400 μg）+ロピナビル・リトナビル配合錠（400/100 mg のロピナビル/リトナビル）

［5.3.3.4-1 p.64 Table 12 を引用］

2.7.6.9.6 結論

本試験の目的は、NS-304 とロピナビル・リトナビル配合錠を併用した際のセレキシパグ及びその活性代謝物である MRE-269 の薬物動態に対する影響と、NS-304 単独投与とロピナビル・リトナビル配合錠併用投与時の忍容性を評価することであった。

セレキシパグ及び MRE-269 は、いずれも OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。OATP1B1 又は OATP1B3 阻害剤と併用することで、セレキシパグ及び MRE-269 の曝露量が増加する可能性

が考えられる。ロピナビルとリトナビルは、肝トランスポーターであるOATP1B1及びOATP1B3を阻害することが知られており、HIVに伴う肺動脈性肺高血圧症患者において、NS-304と併用投与される可能性がある。従って、本試験ではロピナビル・リトナビル配合錠を用い、OATP1B1及びOATP1B3阻害によるセレキシパグ及びMRE-269の薬物動態に対する影響を検討した。また、ロピナビル・リトナビル配合錠はCYP3Aの強い阻害剤であり、P糖タンパク質1（P-gp）の阻害剤であることが知られている。

- ロピナビル・リトナビル配合錠（ロピナビル/リトナビル400/100 mg/回 1日2回）とNS-304（400 μg単回投与）の併用により、セレキシパグのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加した。
- ロピナビル・リトナビル配合錠（ロピナビル/リトナビル400/100 mg/回 1日2回）とNS-304（400 μg単回投与）の併用により、MRE-269のC_{max}は1.3倍に増加したが、$AUC_{0-\infty}$はほとんど変化しなかった（1.08倍増加）。
- セレキシパグの血漿中濃度はロピナビル・リトナビル配合錠併用により上昇したが、セレキシパグのヒトIP受容体に対する親和性は活性代謝物MRE-269の約1/15であるため、NS-304は、肝トランスポーターOATP1B1及びOATP1B3阻害剤、さらにはCYP3A阻害剤及びP-gp阻害剤と併用可能であることが示された。
- NS-304（400 μg単回投与）の忍容性は良好であり、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。ロピナビル・リトナビル配合錠（ロピナビル/リトナビル400/100 mg/回 1日2回）との併用においても、NS-304の忍容性は良好であった。

2.7.6.10 海外第I相：健康成人男性における光安全性試験（AC-065-102）

資料番号：5.3.4.1-1（評価資料）

2.7.6.10.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.10.1-1 に示す。

表 2.7.6.10.1-1 試験方法

試験の標題：A single-center, assessor-blind, randomized, placebo- and positive-controlled, parallel group study to evaluate the phototoxic potential, safety, tolerability, and pharmacokinetics of ACT-293987 in healthy male subjects.
試験番号：AC-065-102
試験責任医師：[redacted]（[redacted] GmbH）
試験実施施設（実施国）：[redacted] GmbH（ドイツ）
試験期間： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主目的：紅斑を生じる最小照射量（minimal erythema dose：MED）及び光毒性指数（phototoxic index：PI*）のベースラインからの変動を指標として、NS-304 800 µg 及び 1200 µg（1 日 2 回）投与時の光感作作用をプラセボ及び陽性対照薬（シプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回）と比較して評価する。 *：ベースライン時 MED／投与期 MED 副次目的： ・NS-304 による蕁麻疹、浮腫、水疱形成などの光感作作用の形態を、プラセボ及び陽性対照薬と比較して評価 ・NS-304 による光感作作用の持続性を、陽性対照薬と比較して評価 ・NS-304 の各漸増用量での安全性及び忍容性を評価 ・NS-304 を健康成人男性に漸増投与した際のセレキシパグ及び代謝物 MRE-269 の血漿中濃度を測定 ・NS-304 を漸増投与した際の血漿中サブスタンス P 濃度に与える影響を検討
試験デザイン： 単施設、ランダム化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検（NS-304）、評価者盲検（全治験薬）、反復投与、並行群間 試験デザインを図 2.7.6.10.1-1 に示す。 スクリーニング期：Day -28 からスクリーニングを実施 Day -3 に UV 照射し、24 hr 後にベースライン MED を測定後、Day -3、-2、-1 及び Day 1 の投与前に皮膚状態を観察 投与期：治験薬を、Period 1～4 は各々3 日間、Period 5 は 5 日間投与 投与期 MED 評価のための UV 照射を投与開始後 15～17 日目（Period 5 Day 3 の投与 4 hr 後）に実施 投与後観察期：最終投与後 48 hr 観察 終了時検査：投与中止及び終了 5～7 日後に終了時（EOS）検査を実施 Follow-up 期：電話による安全性確認（最終投与後 30 日間以上又は光毒性反応症例の紅斑が消失するまで）
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 48 例（Group A～D、各群 12 例） 投与例数 52 例（Group A：12 例、B：16 例、C：12 例、D：12 例）

解析対象例数 All-treated set 52 例（Group A：12 例、B：16 例、C：12 例、D：12 例）
Per-protocol set 47 例（Group A：12 例、B：12 例、C：11 例、D：12 例）
安全性解析対象 52 例（Group A：12 例、B：16 例、C：12 例、D：12 例）
被験者数の設定は経験に基づいており、正式なサンプルサイズの算出は行われていない。

診断及び主要な組み入れ基準：
18 歳～55 歳、BMI 18～30 kg/m^2、Fitzpatrick skin type が II 及び III の健康成人男性

治験薬：

治験薬	含量	ロット
NS-304 200 µg 錠	1 錠中にセレキシパグを 200 µg 含有	S200-(4)
プラセボ錠	セレキシパグを含有しない	P-0-(3)
シプロフロキサシン 500 mg 錠	1 錠中にシプロフロキサシンを 500 mg 含有	J22387

用法・用量：
いずれの群も 1 日 2 回、朝食及び夕食の食後 5 分以内に経口投与した。NS-304 錠は 1 回投与量を 400 µg から開始し、3 日ごとに 200 µg ずつ漸増して 800 µg（Group A）及び 1200 µg（Group B）まで増量した。Group C ではプラセボを、Group D ではシプロフロキサシン錠を 1 回 500 mg 投与した。各 Group の投与スケジュールを、表 2.7.6.10.1-2 に示す。

投与期間：17 日間（Period 1～4 は 3 日間ずつ、Period 5 は 5 日間）

前治療及び併用療法：試験期間中、有害事象の治療薬以外の併用薬は使用を禁止した。

評価項目：
(1) 光安全性
- UV-A（320～400 nm）及び UV-B（290～320 nm）照射 24 hr 後の PI
- 照射 24 hr 後 MED のベースラインからの変動（投与開始前の照射 24 hr 後 MED をベースラインとする）
- 照射後の皮膚反応
- 治験薬に光過敏性を示す被験者に対する光毒性作用の持続性（ベースライン MED の 60%以上回復するまでの時間）

(2) 薬物動態
- Period 5 Day 3 における血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度の C_{max}、t_{max} 及び 1 投与間隔の AUC（AUC_{τ}）

(3) 薬力学
- 各 Period の投与 3 日目の朝の投与 4 hr 後及び最終投与の 48 hr 後における血漿中サブスタンス P 濃度のベースラインからの変動（Period 1 Day 1 における初回投与直前の測定値をベースラインとする）

(4) 安全性
- バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、心電図パラメータ、臨床検査及び体重のベースラインからの変化量
- EOS までに発現した心電図異常、有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象

統計手法：
(1) 解析対象集団
光安全性、薬物動態、薬力学の解析には PPS を、安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。

(2) 光安全性
被験者ごと及び群ごとに照射箇所の皮膚反応及び紅斑を照射後の測定時間ごとに要約した。被験者ごと及び群ごとに PI 及びベースライン MED からの変動について要約した。群間比較には Wilcoxon test を用いた。フルオロキノロン PI 指数分類表*を用いて光毒性の可能性を評価した。光過敏反応とは、ベースライン MED から 40%以上 MED が減少（すなわち PI>1.66）と定義した。反応の持続性は、ベースライン MED の 60%以上まで回復する時間($T_{return\ 60\%\ MED}$)

を被験者ごと及び群ごとに要約した。

*フルオロキノロン PI 指数分類表

PI	
<1.4	光毒性なし
1.4～3.0	軽度の光毒性
3.0～6.0	中等度の光毒性
>6.0	高度の光毒性

(3) 薬物動態

セレキシパグ、MRE-269、シプロフロキサシンの血漿中濃度は記述統計量を算出した。平均値の算出には、定量限界以下の値をすべて 0 として用いた。薬物動態パラメータは記述統計量を算出した。C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}は、群ごとに記述統計量を算出した。

(4) 薬力学

血漿中サブスタンス P 濃度は投与群ごとに記述統計量を算出した。

(5) 安全性

安全性及び忍容性データは群ごとに要約し、分析した。

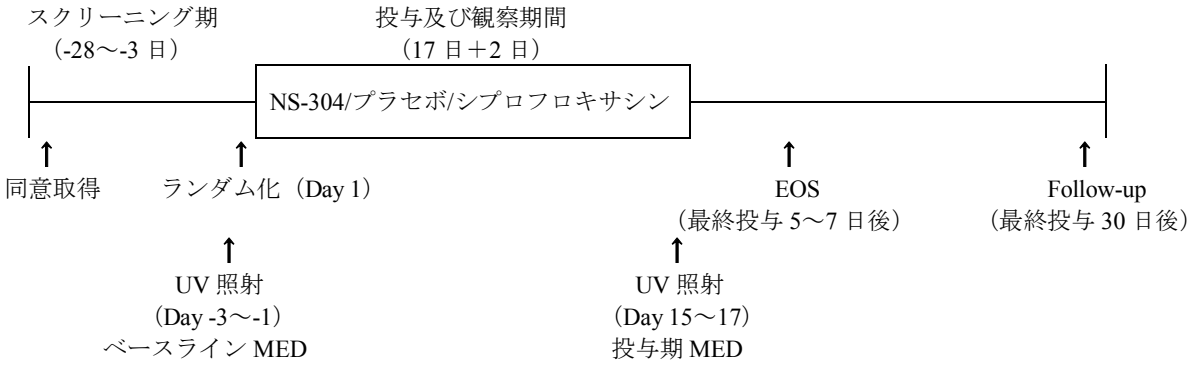


図 2.7.6.10.1-1 試験デザイン

［5.3.4.1-1 p.31 Figure 1 を改変］

表 2.7.6.10.1-2 投与スケジュール

Period	Day	Group A（NS-304 800 μg まで漸増投与）	Group B（NS-304 1200 μg まで漸増投与）	Group C（プラセボ投与）	Group D（シプロフロキサシン投与）
1	1-3	プラセボ錠 1 回 2 錠を 1 日 2 回	NS-304 錠 1 回 2 錠（400 μg）を 1 日 2 回	プラセボ錠 1 回 2 錠を 1 日 2 回	プラセボ錠 1 回 2 錠を 1 日 2 回
2	4-6	プラセボ錠 1 回 3 錠を 1 日 2 回	NS-304 錠 1 回 3 錠（600 μg）を 1 日 2 回	プラセボ錠 1 回 3 錠を 1 日 2 回	プラセボ錠 1 回 3 錠を 1 日 2 回
3	7-9	NS-304 錠 1 回 2 錠（400 μg）とプラセボ錠 1 回 2 錠を 1 日 2 回	NS-304 錠 1 回 4 錠（800 μg）を 1 日 2 回	プラセボ錠 1 回 4 錠を 1 日 2 回	プラセボ錠 1 回 4 錠を 1 日 2 回
4	10-12	NS-304 錠 1 回 3 錠（600 μg）とプラセボ錠 1 回 2 錠を 1 日 2 回	NS-304 錠 1 回 5 錠（1000 μg）を 1 日 2 回	プラセボ錠 1 回 5 錠を 1 日 2 回	シプロフロキサシン錠 1 回 1 錠（500 mg）とプラセボ錠 1 回 5 錠を 1 日 2 回
5	13-17	NS-304 錠 1 回 4 錠（800 μg）とプラセボ錠 1 回 2 錠を 1 日 2 回	NS-304 錠 1 回 6 錠（1200 μg）を 1 日 2 回	プラセボ錠 1 回 6 錠を 1 日 2 回	シプロフロキサシン錠 1 回 1 錠（500 mg）とプラセボ錠 1 回 6 錠を 1 日 2 回

［5.3.4.1-1 p.38 Table 2 を改変］

2.7.6.10.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び未完了例の中止理由を図 2.7.6.10.2-1 に示す。

52 例の被験者を各群にランダムに割付け、それぞれの治験薬を投与した。そのうち 41 例が試験を完了し、11 例が中止した。中止理由の内訳は、有害事象の発現 4 例、光感作追加試験の拒否 3 例、不来院 2 例、同意の撤回 1 例、観察期間中の再照射の未実施 1 例であった。

投与した 52 例全例が安全性解析対象集団であった。光安全性、薬物動態、薬力学の解析対象集団は、治験薬投与を完了しなかった又は早期中止により MED 評価を行わなかった逸脱例 5 例（NS-304 1200 μg 群の 4 例及びプラセボ群の 1 例）を除外した PPS 47 例であった。

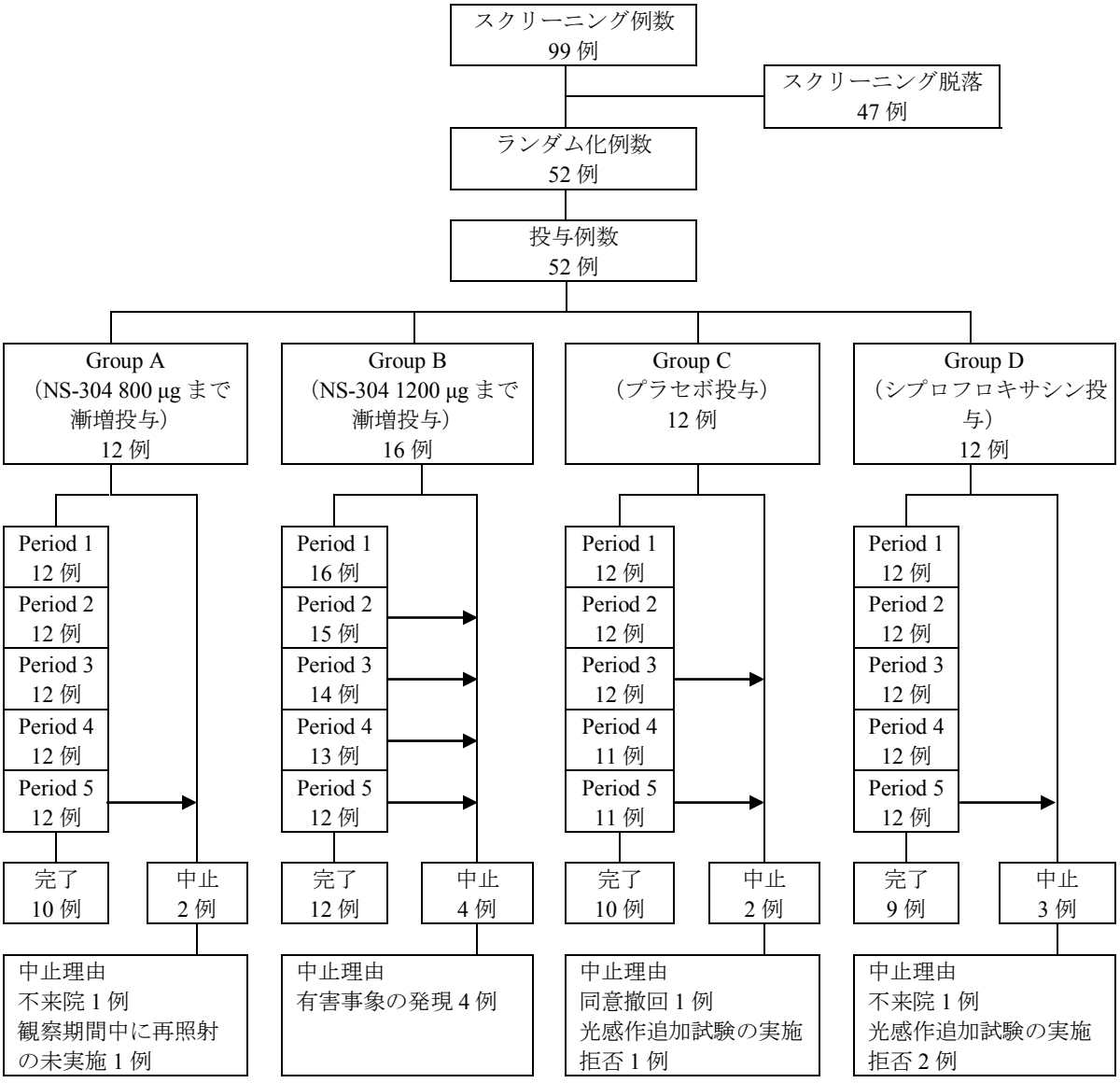


図 2.7.6.10.2-1 被験者の内訳及び中止理由

［5.3.4.1-1 p.71 Figure 2 を引用］

2.7.6.10.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

すべての被験者が白人であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.10.3-1 に示す。

表 2.7.6.10.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（All-treated set）

		Group A NS-304 800 µg	Group B NS-304 1200 µg	Group C プラセボ	Group D シプロフロキサシン	Total
N		12	16	12	12	52
年齢	Mean	41.3	36.7	39.8	36.9	38.5
	SD	10.8	11.3	9.8	11.1	10.7
体重（kg）	Mean	85.1	81.0	83.0	80.7	82.3
	SD	14.4	11.0	5.9	5.0	9.8
身長（cm）	Mean	179.6	180.1	177.6	179.3	179.2
	SD	8.6	8.8	6.1	5.9	7.4
BMI（kg/m^2）	Mean	26.3	25.1	26.4	25.3	25.7
	SD	2.7	2.2	1.7	1.6	2.1
SKINTYPE[a]（n %）	n	12	16	12	12	52
	II	10 (83.3%)	10 (62.5%)	10 (83.3%)	7 (58.3%)	37 (71.2%)
	III	2 (16.7%)	6 (37.5%)	2 (16.7%)	5 (41.7%)	15 (28.8%)

a：Fitzpatrick skin type classification

［5.3.4.1-1 p.74 Table 11 を引用］

2.7.6.10.4 光安全性・薬物動態・薬力学

2.7.6.10.4.1 光安全性

（1） 照射による皮膚反応

UV-A 及び UV-B 照射 24 hr 後の皮膚反応（紅斑）を 5 段階スコアで視覚的に評価した結果を表 2.7.6.10.4.1-1 及び表 2.7.6.10.4.1-2 に示す。

スクリーニング時の UV-A 照射に対し反応を示した被験者の多くは、スコア 0.5（わずかな紅斑が認められる）の皮膚反応を示し、スコア 1.0（境界が鮮明な軽度の紅斑あり）を超える反応は認められなかった。また、投与期照射（Period 5 Day 4）において、最大照射量（ベースライン MED の 75%）でスコア 0.5 の反応を示したのは、NS-304 800 µg 群 50.0%、NS-304 1200 µg 群 33.3%、プラセボ群 72.7%、シプロフロキサシン群 33.3%であり、スコア 1.0 を超える反応は認められなかった。また、47 例中 21 例（NS-304 800 µg 群 6 例、NS-304 1200 µg 群 6 例、プラセボ群 3 例、シプロフロキサシン群 6 例）は、いずれの照射箇所においても皮膚反応を示さなかった。投与期照射の 5 箇所すべてで反応が認められたのは、NS-304 1200 µg 群の 1 例のみであった。

スクリーニング時の UV-B 照射に対しては、最大照射量において NS-304 1200 µg 群の 1 例がスコア 2.0（浮腫を伴う中等度の紅斑あり）を示した以外は、反応を示したいずれの被験者もスコア 1.0 であった。また、投与期照射（Period 5 Day 4）において、最大照射量（ベースライン MED の 75%）でスコア 1.0 の反応を示したのは、NS-304 800 µg 群 58.3%、NS-304 1200 µg 群 58.3%、プラセボ群 63.6%、シプロフロキサシン群 41.7%であり、スコア 1.0 を超える反応は認められなかった。また、47 例中 21 例（NS-304 800 µg 群 5 例、NS-304 1200 µg 群 5 例、プラセボ群 4 例、シプロフロキサシン群 7 例）は、いずれの照射箇所においても皮膚反応を示さなかった。投与期照射の 5

箇所全てで反応が認められたのは、11 例（NS-304 800 µg 群 3 例、NS-304 1200 µg 群 3 例、プラセボ群 2 例、シプロフロキサシン群 3 例）であった。

表 2.7.6.10.4.1-1 UV-A照射 24 hr後の紅斑スコア別集計（PPS）

Group	照射箇所	スコア 0.5				スコア 1.0			
		スクリーニング時		Period 5 Day 4		スクリーニング時		Period 5 Day 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
A NS-304 800 µg (N=12)	6	10	83.3%	6	50.0%	2	16.7%	0	
	7	4	33.3%	1	8.3%	1	8.3%	0	
	8	1	8.3%	1	8.3%	0		0	
	9	0		0		0		0	
	10	0		0		0		0	
B NS-304 1200 µg (N=12)	6	11	91.7%	4	33.3%	1	8.3%	2	16.7%
	7	5	41.7%	1	8.3%	0		1	8.3%
	8	0		2	16.7%	0		0	
	9	0		2	16.7%	0		0	
	10	0		1	8.3%	0		0	
C プラセボ (N=11)	6	10	90.9%	8	72.7%	1	9.1%	0	
	7	6	54.5%	1	9.1%	1	9.1%	0	
	8	1	9.1%	0		0		0	
	9	1	9.1%	0		0		0	
	10	0		0		0		0	
D シプロフロキサシン (N=12)	6	10	83.3%	4	33.3%	2	16.7%	2	16.7%
	7	5	41.7%	5	41.7%	2	16.7%	0	
	8	3	25.0%	1	8.3%	0		0	
	9	0		0		0		0	
	10	0		0		0		0	

スコア：0 = 紅斑なし、0.5 = わずかな紅斑が認められる、1.0 = 境界が鮮明な軽度の紅斑あり、2.0 = 浮腫を伴う中等度の紅斑あり、3.0 = 浮腫や水疱を伴う高度な紅斑あり

［5.3.4.1-1 p.78 Table 13 を引用］

表 2.7.6.10.4.1-2 UV-B照射 24 hr後の紅斑スコア別集計（PPS）

Group	照射箇所	スコア 1.0				スコア 2.0			
		スクリーニング時		Period 5 Day 4		スクリーニング時		Period 5 Day 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
A NS-304 800 µg (N=12)	1	12	100.0%	7	58.3%	0		0	
	2	10	83.3%	7	58.3%	0		0	
	3	7	58.3%	6	50.0%	0		0	
	4	5	41.7%	5	41.7%	0		0	
	5	0		3	25.0%	0		0	
B NS-304 1200 µg (N=12)	1	11	91.7%	7	58.3%	1	8.3%	0	
	2	11	91.7%	6	50.0%	0		0	
	3	10	83.3%	5	41.7%	0		0	
	4	8	66.7%	5	41.7%	0		0	
	5	0		3	25.0%	0		0	
C プラセボ (N=11)	1	11	100.0%	7	63.6%	0		0	
	2	11	100.0%	6	54.5%	0		0	
	3	9	81.8%	5	45.5%	0		0	
	4	8	72.7%	4	36.4%	0		0	
	5	0		2	18.2%	0		0	
D シプロフロキサシン (N=12)	1	12	100.0%	5	41.7%	0		0	
	2	9	75.0%	4	33.3%	0		0	
	3	8	66.7%	4	33.3%	0		0	
	4	5	41.7%	4	33.3%	0		0	
	5	0		3	25.0%	0		0	

スコア：0 = 紅斑なし、0.5 = わずかな紅斑が認められる、1.0 = 境界が鮮明な軽度の紅斑あり、2.0 = 浮腫を伴う中等度の紅斑あり、3.0 = 浮腫や水疱を伴う高度な紅斑あり

［5.3.4.1-1 p.79 Table 14 を引用］

（2） MED のベースラインからの変動

照射 24 hr 後の紅斑スコアが 0.5（UV-A）及び 1.0（UV-B）となる最小照射量をベースライン MED とした時のベースラインから Period 5 Day 4 の MED 変化量を、表 2.7.6.10.4.1-3 に示す。

本試験では、投与期照射でいずれの照射箇所でも皮膚反応を示さなかった場合は、最大照射量を投与期 MED とし、5 箇所すべてで反応を示した場合は、最小照射量を投与期 MED として補完した。

UV-A に対する MED 平均変化量は、NS-304 800 µg 群で 12.3 J/cm^2、NS-304 1200 µg 群で 15.8 J/cm^2、プラセボ群で 11.2 J/cm^2、シプロフロキサシン群で 13.9 J/cm^2 であった。変化量の被験者間変動は大きく、CV は -40.9%～ -60.6%であった。

UV-B に対する MED 平均変化量は、NS-304 800 µg 群で 0.042 J/cm^2、NS-304 1200 µg 群で 0.035 J/cm^2、プラセボ群で 0.037 J/cm^2、シプロフロキサシン群で 0.039 J/cm^2 であった。変化量の被験者間変動は大きく、CV は -42.3%～ -75.6%であった。

UV-A 及び UV-B に対するベースライン MED の 60%以上回復するまでの時間は、UV-A に光過敏性を示した被験者が認められなかったプラセボ群を除き、NS-304 のいずれの用量群もプラセボ群及びシプロフロキサシンと有意な差は認められなかった（P>0.05、log rank 検定）。

表 2.7.6.10.4.1-3 MED及びベースラインからのMED変化量（PPS）

Group		UV-A			UV-B		
		ベースライン MED (J/cm^2)	Period 5 Day 4 MED (J/cm^2)	変化量 (J/cm^2)	ベースライン MED (J/cm^2)	Period 5 Day 4 MED (J/cm^2)	変化量 (J/cm^2)
A NS-304 800 µg	N	12	12	12	12	12	12
	Mean	51.000	38.675	12.325	0.095	0.053	0.042
	SD	9.320	8.364	5.308	0.032	0.032	0.018
	CV(%)	18.274	21.627	43.068	33.873	60.488	42.307
B NS-304 1200 µg	N	12	12	12	12	12	12
	Mean	55.433	39.625	15.808	0.085	0.049	0.035
	SD	11.838	14.733	9.586	0.035	0.038	0.020
	CV(%)	21.355	37.180	60.638	41.402	76.372	56.924
C プラセボ	N	11	11	11	11	11	11
	Mean	46.973	35.745	11.227	0.080	0.043	0.037
	SD	9.693	7.517	4.601	0.022	0.023	0.021
	CV(%)	20.635	21.031	40.983	27.534	53.312	55.451
D シプロフロキサシン	N	12	12	12	12	12	12
	Mean	49.550	35.625	13.925	0.100	0.061	0.039
	SD	5.526	7.727	5.966	0.034	0.035	0.030
	CV(%)	11.151	21.689	42.847	34.130	57.681	75.562

ベースライン MED は、UV-A 照射では、わずかに紅斑が認められる（スコア=0.5）最小照射量、UV-B 照射では、境界が鮮明な軽度の紅斑が認められる（スコア=1.0）最小照射量と定義した。

［5.3.4.1-1 p.81 Table 15 を引用］

（3） 光毒性指数（PI）

UV-A 及び UV-B に対する PI 値を表 2.7.6.10.4.1-4 及び表 2.7.6.10.4.1-5 に示す。

UV-A 及び UV-B に対する PI 値は、NS-304 のいずれの用量群もプラセボ群及びシプロフロキサシンと有意な差は認められなかった（P>0.05、Wilcoxon test）。

フルオロキノロン PI 指数分類に基づくと、プラセボ群及び NS-304 800 µg 群の UV-A 平均 PI 値 1.32 及び 1.34 は光毒性の可能性なし、NS-304 1200 µg 群及びシプロフロキサシン群の UV-A 平均

PI 値 1.64 及び 1.44 は軽度な光毒性の可能性ありに該当した。しかし、投与期 UV-A 照射を受けた 47 例中 21 例では照射により皮膚反応が認められず、保守的な補完方法により最大照射量を投与期 MED としているため、平均 PI 値が光毒性ありの判定側にシフトしていることが考えられた。UV-A に光過敏反応を示した被験者（UV-A PI 値>1.66）は、4 例（NS-304 800 µg 群 1 例、NS-304 1200 µg 群 2 例、シプロフロキサシン群 1 例）であり、NS-304 1200 µg 群の 1 例は UV-A PI 値 4.4 を示した（図 2.7.6.10.4.1-1）。

また、UV-B PI 平均値は 2.19～2.47 であり、PI 指数分類に基づくと、いずれの群も軽度な光毒性の可能性ありに該当した。UV-B PI 値の被験者間変動は、いずれの群でも大きく、CV は 54.99%～62.68%であった。UV-B に光過敏反応を示した被験者（UV-B PI 値>1.66）は 23 例認められたが、光過敏反応を示した被験者数に群間で差は認められなかった（図 2.7.6.10.4.1-2）。

陽性対照のシプロフロキサシン群では軽度な光毒性が認められたが、反応は明確ではなかった。その原因としては、UV 照射のタイミングとシプロフロキサシンの血漿中濃度の t_{max} が合っていないこと、照射に用いたデバイスがシプロフロキサシンの最大吸収波長のある UV-A2（320-340 nm）に最適化されていなかったことなどが考えられた。

表 2.7.6.10.4.1-4 UV-Aに対するPI値（PPS）

UV-type		Group A NS-304 800 µg	Group B NS-304 1200 µg	Group C プラセボ	Group D シプロフロキサシン
UV-A	N	12	12	11	12
	Mean	1.343	1.644	1.321	1.436
	SD	0.226	0.948	0.139	0.266
	CV(%)	16.842	57.683	10.558	18.504
	P-Value（A vs C）	0.871			
	P-Value（A vs D）	0.370			
	P-Value（B vs C）		0.871		
	P-Value（B vs D）		0.604		
	P-Value（C vs D）			0.404	

P-Value ；Wilcoxon test による群間比較、CV：Coefficient of variation（変動係数）

［5.3.4.1-1 p.82 Table 16 及び Table 17 を改変］

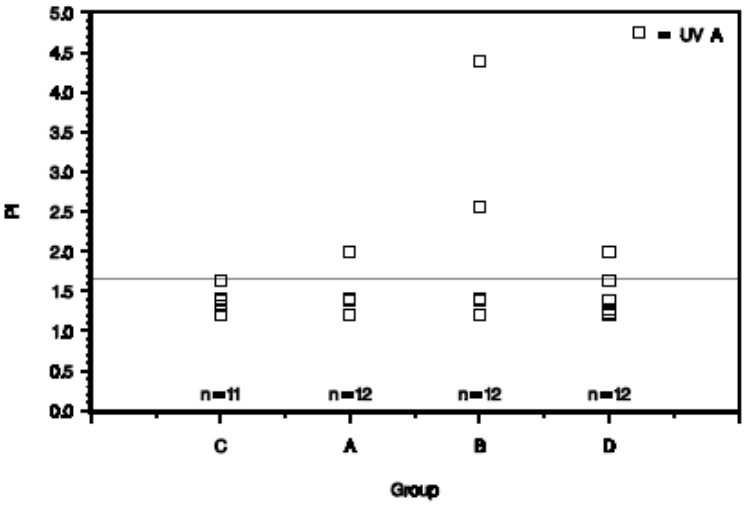


図 2.7.6.10.4.1-1 UV-Aに対する被験者ごとのPI値

Group （C：プラセボ群、A：NS-304 800 µg 群、B：NS-304 1200 µg 群、D：シプロフロキサシン群）

［5.3.4.1-1 p.83 Figure 3 を引用］

表 2.7.6.10.4.1-5 UV-Bに対するPI値（PPS）

UV-type		Group A NS-304 800 µg	Group B NS-304 1200 µg	Group C プラセボ	Group D シプロフロキサシン
UV-B	N	12	12	11	12
	Mean	2.472	2.408	2.341	2.192
	SD	1.370	1.387	1.287	1.374
	CV(%)	55.444	57.592	54.990	62.679
	P-Value（A vs C）	0.916			
	P-Value（A vs D）	0.369			
	P-Value（B vs C）		0.638		
	P-Value（B vs D）		0.539		
	P-Value（C vs D）			0.192	

P-Value ；Wilcoxon test による群間比較、CV：Coefficient of variation（変動係数）

［5.3.4.1-1 p.84 Table 18 及び Table 19 を改変］

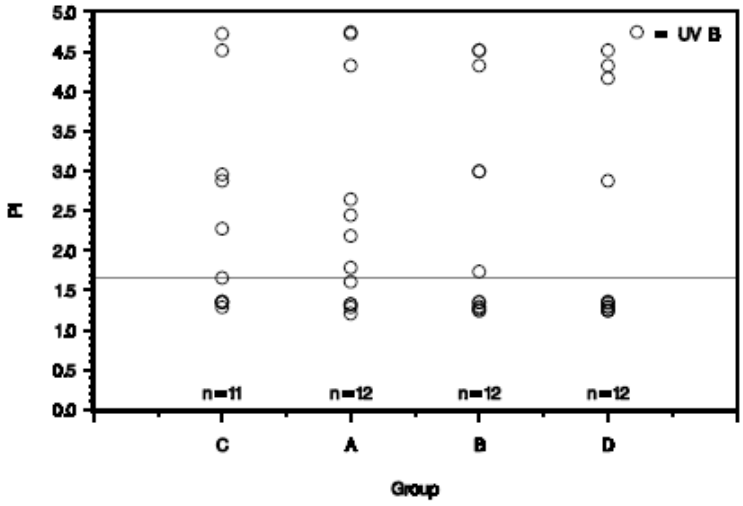


図 2.7.6.10.4.1-2 UV-Bに対する被験者ごとのPI値

Group （C：プラセボ群、A：NS-304 800 µg 群、B：NS-304 1200 µg 群、D：シプロフロキサシン群）

［5.3.4.1-1 p.85 Figure 4 を引用］

2.7.6.10.4.2 薬物動態

セレキシパグ及び MRE-269 血漿中濃度推移を図 2.7.6.10.4.2-1 に、薬物動態パラメータ値を表 2.7.6.10.4.2-1 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 濃度は、それぞれ 2 hr 及び 4 hr で最高血漿中濃度に達した。

C_{max} 及び AUC_{τ} は、NS-304 800 µg 群と比較して 1200 µg 群で約 1.7 倍高く、これまでの試験結果と一致した。

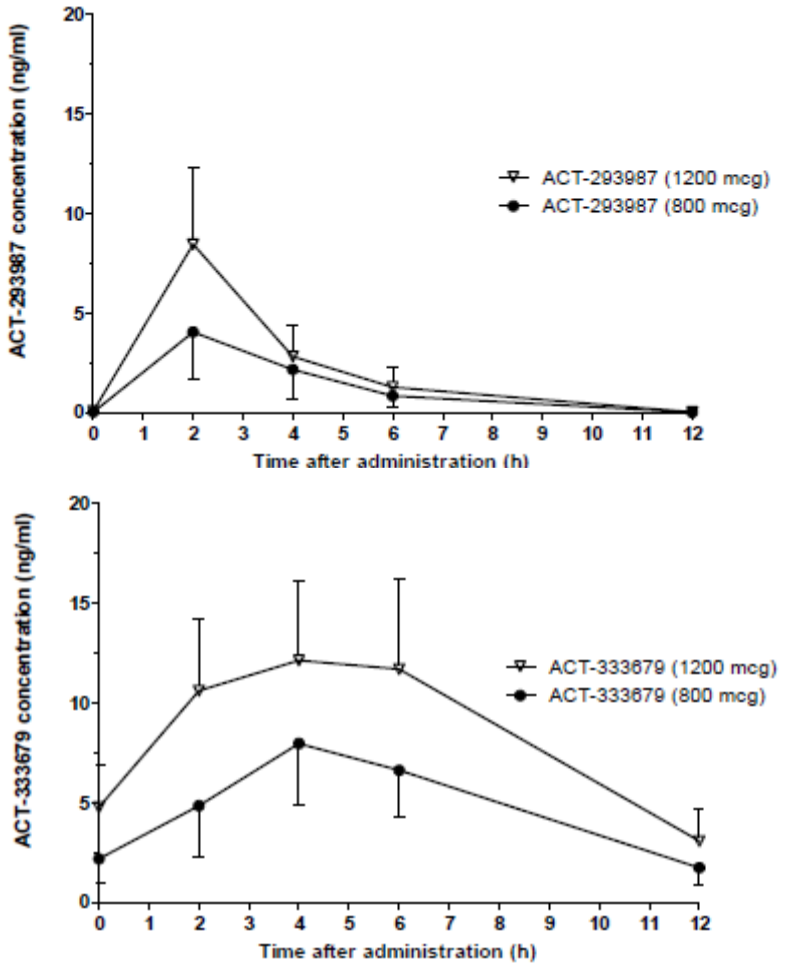


図 2.7.6.10.4.2-1 NS-304 800 μg又は 1200 μg 1 日 2 回投与のPeriod 5 Day 3 における セレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移

上段：セレキシパグ（ACT-293987）濃度、下段：MRE-269（ACT-333679）濃度
各点は平均値及び標準偏差(N=12)

［5.3.4.1-1 p.87 Figure 5 を引用］

表 2.7.6.10.4.2-1 Period 5 におけるセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ値

	Group	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (95% 信頼区間)	t_{max} (hr) 中央値 (range)	AUC_{τ} (hr･ng/mL) 幾何平均値 (95% 信頼区間)
セレキシパグ	A（800 μg）	4.32 (3.22～5.81)	2.00 (2.00～6.00)	14.81 (11.34～19.34)
	B（1200 μg）	7.85 (6.14～10.03)	2.00 (2.00～2.00)	25.92 (20.17～33.31)
MRE-269	A（800 μg）	7.81 (6.25～9.75)	4.00 (4.00～6.00)	56.03 (43.99～71.36)
	B（1200 μg）	12.77 (10.70～15.25)	4.00 (2.00～6.00)	100.93 (81.48～125.02)

［5.3.4.1-1 p.88 Table 20 を改変］

また、シプロフロキサシンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.10.4.2-2 に示す。

シプロフロキサシン濃度は 2 hr で C_{max} に達した。ただし、2 hr より早い時間に血中濃度を測定しておらず、他の測定ポイントと比較して、C_{max} 付近の被験者間変動は大きかった。

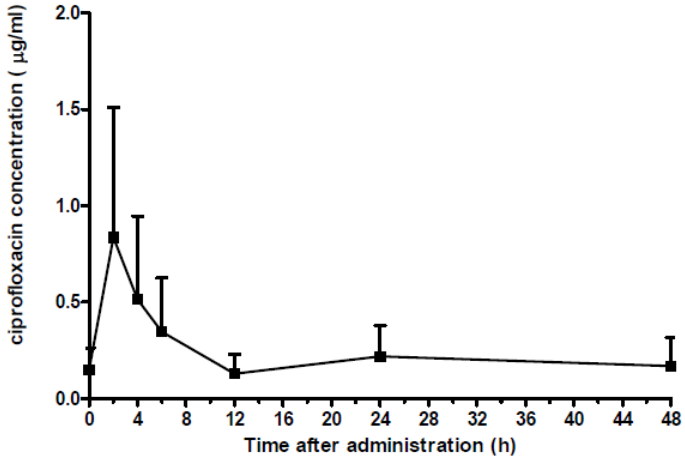


図 2.7.6.10.4.2-2 シプロフロキサシン 500 mg1 日 2 回投与のPeriod 5 Day 3 における
シプロフロキサシン血漿中濃度推移

各点は平均値及び標準偏差(N=12)

［5.3.4.1-1 p.89 Figure 6 を引用］

2.7.6.10.4.3 薬力学

血漿中サブスタンス P 濃度は被験者間、Visit 間で大きく変動した。血漿中サブスタンス P 濃度やベースライン値からの変化量に Group 間での違いは認められなかった。

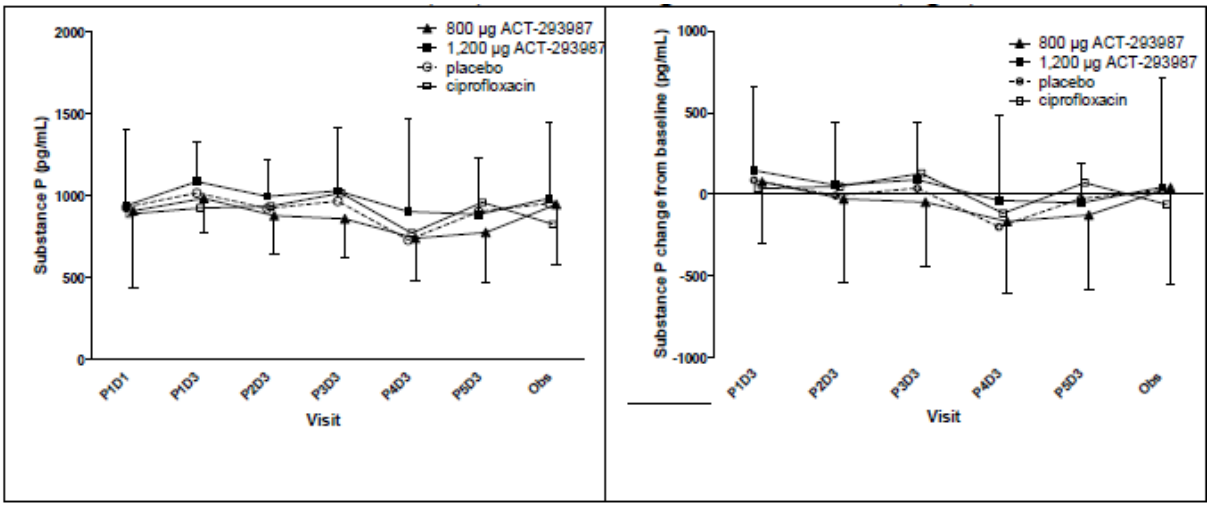


図 2.7.6.10.4.3-1 血漿中サブスタンスP濃度の推移（左図）及び
ベースラインからの変化量の推移（右図）

各点は平均値及び標準偏差、ACT-293987 (NS-304) 群及びシプロフロキサシン (N=12) 、プラセボ群 (N=11)

［5.3.4.1-1 p.90 Figure 7 を引用］

2.7.6.10.5 安全性

2.7.6.10.5.1 治験薬の投与量及び投与期間

52 例の被験者のうち、47 例には表 2.7.6.10.1-2 に示すスケジュールどおり治験薬を投与した。被験者ごとの NS-304 の総投与量は、NS-304 800 µg 群（12 例）14 mg、NS-304 1200 µg 群（12 例）28.8 mg であった。シプロフロキサシン群（12 例）には、シプロフロキサシンを総投与量 8000 mg 投与した。NS-304 1200 µg 群の中止例における各 NS-304 総投与量は、20.4 mg、4.2 mg、15.8 mg、10 mg であった。

2.7.6.10.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は NS-304 800 µg 群 100.0%（12/12 例）、NS-304 1200 µg 群 93.8%（15/16 例）、プラセボ群 91.7%（11/12 例）、シプロフロキサシン群 100.0%（12/12 例）であり、高頻度に発現した有害事象は、適用部位紅斑、頭痛、筋肉痛、顎痛であった。

因果関係が否定されない有害事象の発現率は、NS-304 800 µg 群 91.7%（11/12 例）、NS-304 1200 µg 群 93.8%（15/16 例）、プラセボ群 91.7%（11/12 例）、シプロフロキサシン群 83.3%（10/12 例）であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った非重篤な有害事象は、NS-304 1200 µg 群で 4 例 9 件（25.0%）認められた。内訳は、頭痛 18.8%（3/16 例）、悪心 12.5%（2/16 例）、心電図 T 波逆転、ほてり、四肢痛、傾眠が各 6.3%（1/16 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

（2） 有害事象の表示及び分析

試験期間に発現した因果関係を問わない有害事象一覧を表 2.7.6.10.5.2-1 に、因果関係が否定できない有害事象一覧を表 2.7.6.10.5.2-2 に示す。

高頻度に発現した有害事象は、適用部位紅斑、頭痛、筋肉痛、顎痛であった。最も高頻度に発現した適用部位紅斑は、光感作テストを行った Period 5 でのみ発現した。頭痛、筋肉痛、顎痛は、全 Period で発現が認められ、NS-304 投与群での発現率がプラセボ群及びシプロフロキサシン群よりも高かった。ほとんどが軽度な事象であり、NS-304 投与群で認められた中等度の事象は、NS-304 800 µg 群で、頭痛 4 例、全身性そう痒症、眼の異常感が各 1 例、NS-304 1200 µg 群で、頭痛 8 例、悪心 2 例、傾眠、浮動性めまい、筋肉痛、四肢痛、関節痛、下痢、多汗症、光線過敏性反応、ほてりが各 1 例であった。高度な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.10.5.2-1 因果関係を問わない有害事象一覧（1/2）

MedDRA ver.12.1 SOC PT	Group A NS-304 800 μg （N=12）		Group B NS-304 1200 μg （N=16）		Group C プラセボ （N=12）		Group D シプロフロキサシン （N=12）	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象発現例数（%）	12	100.0	15	93.8	11	91.7	12	100.0
全身障害および投与局所様態	9	75.0	12	75.0	9	75.0	7	58.3
適用部位紅斑	9	75.0	8	50.0	9	75.0	7	58.3
疲労	1	8.3	3	18.8	1	8.3	0	
熱感	0		0		0		1	8.3
疼痛	0		1	6.3	0		0	
神経系障害	7	58.3	13	81.3	5	41.7	5	41.7
頭痛	7	58.3	13	81.3	5	41.7	5	41.7
傾眠	0		2	12.5	2	16.7	0	
灼熱感	1	8.3	0		0		0	
認知症	1	8.3	0		0		0	
浮動性めまい	0		1	6.3	0		0	
頭部不快感	0		0		0		1	8.3
筋骨格系および結合組織障害	7	58.3	12	75.0	2	16.7	2	16.7
筋肉痛	4	33.3	8	50.0	2	16.7	2	16.7
顎痛	3	25.0	8	50.0	0		1	8.3
関節痛	0		2	12.5	1	8.3	1	8.3
顎障害	0		2	12.5	0		0	
頚部痛	1	8.3	0		1	8.3	0	
肢径部痛	1	8.3	0		0		0	
筋痙縮	0		1	6.3	0		0	
四肢痛	0		1	6.3	0		0	
背部痛	0		0		1	8.3	0	
胃腸障害	3	25.0	5	31.3	2	16.7	2	16.7
下痢	1	8.3	2	12.5	1	8.3	0	
悪心	0		3	18.8	0		0	
嚥下障害	2	16.7	0		0		0	
嘔吐	0		2	12.5	0		0	
腹痛	1	8.3	0		0		1	8.3
鼓腸	0		1	6.3	1	8.3	0	
上腹部痛	0		1	6.3	1	8.3	0	
腹部膨満	0		1	6.3	0		0	
舌苔	0		0		0		1	8.3
感染症および寄生虫症	2	16.7	2	12.5	3	25.0	4	33.3
鼻咽頭炎	1	8.3	2	12.5	1	8.3	3	25.0
尿路感染	1	8.3	0		0		0	
麦粒腫	0		0		1	8.3	0	
鼻炎	0		0		1	8.3	0	
口腔ヘルペス	0		0		0		1	8.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	25.0	2	12.5	1	8.3	2	16.7
口腔咽頭痛	1	8.3	1	6.3	1	8.3	0	
咳嗽	1	8.3	0		0		1	8.3
鼻出血	1	8.3	0		0		1	8.3
鼻閉	0		1	6.3	0		0	
眼障害	2	16.7	2	12.5	0		2	16.7
眼の異常感	2	16.7	2	12.5	0		0	
眼刺激	0		0		0		1	8.3
霧視	0		0		0		1	8.3

表 2.7.6.10.5.2-1 因果関係を問わない有害事象一覧（2/2）

MedDRA ver.12.1 SOC PT	Group A NS-304 800 µg （N=12）		Group B NS-304 1200 µg （N=16）		Group C プラセボ （N=12）		Group D シプロフロキサシン （N=12）	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
臨床検査	0		2	12.5	1	8.3	2	16.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	6.3	1	8.3	2	16.7
心電図T波逆転	0		1	6.3	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	8.3
精神障害	1	8.3	2	12.5	2	16.7	0	
不眠症	1	8.3	1	6.3	1	8.3	0	
気分動揺	0		1	6.3	0		0	
睡眠発作	0		0		1	8.3	0	
皮膚および皮下組織障害	3	25.0	2	12.5	0		0	
皮膚乾燥	1	8.3	0		0		0	
紅斑	1	8.3	0		0		0	
全身性そう痒症	1	8.3	0		0		0	
丘疹	1	8.3	0		0		0	
皮膚刺激	1	8.3	0		0		0	
湿疹	0		1	6.3	0		0	
多汗症	0		1	6.3	0		0	
光線過敏性反応	0		1	6.3	0		0	
代謝および栄養障害	0		2	12.5	0		1	8.3
食欲減退	0		2	12.5	0		1	8.3
腎および尿路障害	1	8.3	1	6.3	1	8.3	0	
頻尿	1	8.3	1	6.3	1	8.3	0	
白血球尿	0		1	6.3	0		0	
蛋白尿	0		1	6.3	0		0	
心臓障害	1	8.3	1	6.3	0		0	
動悸	1	8.3	1	6.3	0		0	
耳および迷路障害	1	8.3	0		0		1	8.3
回転性めまい	1	8.3	0		0		0	
耳痛	0		0		0		1	8.3
傷害、中毒および処置合併症	1	8.3	0		1	8.3	0	
咬刺傷	0		0		1	8.3	0	
関節捻挫	1	8.3	0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		1	6.3	0		0	
精巣痛	0		1	6.3	0		0	
血管障害	0		1	6.3	0		0	
ほてり	0		1	6.3	0		0	

［5.3.4.1-1 p.209 Table 41 を改変］

表 2.7.6.10.5.2-2 因果関係を否定できない有害事象一覧（1/2）

MedDRA ver.12.1 PT	Group A NS-304 800 µg （N=12）		Group B NS-304 1200 µg （N=16）		Group C プラセボ （N=12）		Group D シプロフロキサシン （N=12）	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象発現例数（%）	11	91.7	15	93.8	11	91.7	10	83.3
全身障害および投与局所様態	9	75.0	12	75.0	9	75.0	7	58.3
適用部位紅斑	9	75.0	8	50.0	9	75.0	7	58.3
疲労	1	8.3	3	18.8	1	8.3	0	
熱感	0		0		0		1	8.3
疼痛	0		1	6.3	0		0	
神経系障害	7	58.3	13	81.3	5	41.7	5	41.7
頭痛	7	58.3	13	81.3	5	41.7	5	41.7
傾眠	0		2	12.5	2	16.7	0	
灼熱感	1	8.3	0		0		0	
認知症	1	8.3	0		0		0	
浮動性めまい	0		1	6.3	0		0	
頭部不快感	0		0		0		1	8.3
筋骨格系および結合組織障害	6	50.0	12	75.0	2	16.7	2	16.7
筋肉痛	4	33.3	8	50.0	2	16.7	2	16.7
顎痛	3	25.0	8	50.0	0		1	8.3
関節痛	0		2	12.5	0		1	8.3
顎障害	0		2	12.5	0		0	
頚部痛	1	8.3	0		1	8.3	0	
筋痙縮	0		1	6.3	0		0	
四肢痛	0		1	6.3	0		0	
背部痛	0		0		1	8.3	0	
胃腸障害	3	25.0	5	31.3	2	16.7	2	16.7
下痢	1	8.3	2	12.5	1	8.3	0	
悪心	0		3	18.8	0		0	
嚥下障害	2	16.7	0		0		0	
嘔吐	0		2	12.5	0		0	
腹痛	1	8.3	0		0		1	8.3
鼓腸	0		1	6.3	1	8.3	0	
腹部膨満	0		1	6.3	0		0	
上腹部痛	0		0		1	8.3	0	
舌苔	0		0		0		1	8.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	8.3	0		1	8.3	0	
口腔咽頭痛	1	8.3	0		1	8.3	0	
眼障害	2	16.7	2	12.5	0		1	8.3
眼の異常感	2	16.7	2	12.5	0		0	
霧視	0		0		0		1	8.3
臨床検査	0		1	6.3	0		0	
心電図Ｔ波逆転	0		1	6.3	0		0	
精神障害	0		2	12.5	2	16.7	0	
不眠症	0		1	6.3	1	8.3	0	
気分動揺	0		1	6.3	0		0	
睡眠発作	0		0		1	8.3	0	
皮膚および皮下組織障害	3	25.0	2	12.5	0		0	
皮膚乾燥	1	8.3	0		0		0	
紅斑	1	8.3	0		0		0	
全身性そう痒症	1	8.3	0		0		0	
丘疹	1	8.3	0		0		0	
多汗症	0		1	6.3	0		0	
光線過敏性反応	0		1	6.3	0		0	

表 2.7.6.10.5.2-2 因果関係を否定できない有害事象一覧（2/2）

MedDRA ver.12.1 PT	Group A NS-304 800 µg (N=12)		Group B NS-304 1200 µg (N=16)		Group C プラセボ (N=12)		Group D シプロフロキサシン (N=12)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
代謝および栄養障害	0		2	12.5	0		0	
食欲減退	0		2	12.5	0		0	
腎および尿路障害	1	8.3	1	6.3	1	8.3	0	
頻尿	1	8.3	1	6.3	1	8.3	0	
心臓障害	1	8.3	0		0		0	
動悸	1	8.3	0		0		0	
耳および迷路障害	1	8.3	0		0		0	
回転性めまい	1	8.3	0		0		0	
血管障害	0		1	6.3	0		0	
ほてり	0		1	6.3	0		0	

因果関係は「関連なし」及び「関連あり」で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.4.1-1 p.209 Table 41 を改変］

2.7.6.10.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡及びその他の重篤な有害事象

試験期間中に死亡例及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。

（2） 他の重要な有害事象

中止に至った有害事象が NS-304 1200 µg 群において 4 例 9 件（25.0%）認められた。内訳は、中等度の頭痛 3 例、悪心 2 例、四肢痛、傾眠が各 1 例、軽度の心電図 T 波逆転、ほてりが各 1 例であった。いずれも後遺症なく回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.10.5.3-1 に示す。

表 2.7.6.10.5.3-1 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧表

投与群	被験者コード	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
Group B NS-304 1200 µg 群 (N=16)	107	男	48	1000	頭痛	9	4	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	112	男	49	600	頭痛	3	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				600	四肢痛	3	10	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				600	悪心	4	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				600	ほてり	4	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				600	傾眠	3	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	113	男	22	1000	心電図 T 波逆転	11	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	123	男	28	400	頭痛	0	10	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				400	悪心	1	8	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復

a：発現時 NS-304 投与量（µg/回）
b：MedDRA ver.12.1 PT
c：投与開始日を 0 日目として起算（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数

［5.3.4.1-1 p.1512 16.2.7.3 を改変］

2.7.6.10.5.4 臨床検査値

NS-304 投与群で、臨床検査値に臨床的に問題となる影響は認められなかった。

2.7.6.10.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

NS-304 投与群で、血圧、脈拍数、体重に臨床的に問題となる影響は認められなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

NS-304 投与群の各測定時点の心電図パラメータ（HR、PQ、QRS、QT、QTcB、QTcF）の平均値に、臨床的に問題となる影響は認められなかった。

心電図異常発現率は、NS-304 800 µg 群 66.7%（8/12 例）、NS-304 1200 µg 群 43.8%（7/16 例）、プラセボ群 66.7%（8/12 例）、シプロフロキサシン群 66.7%（8/12 例）であった。

NS-304 1200 µg 群の Period 4 Day 1 に発現した軽度の心電図 T 波逆転は、治験責任医師により臨床的に問題となる事象と判断され投与中止に至ったが、後遺症なく回復した。

心電図異常で発現率が高かったのは QT 間隔の延長及び不完全右脚ブロックであった。QT 間隔の延長は、NS-304 800 µg 群で 25.0%（3/12 例）、NS-304 1200 µg 群で 12.5%（2/16 例）、プラセボ群 8.3%（1/12 例）、シプロフロキサシン群 41.7%（5/12 例）に認められた。

QTcF 又は QTcB が 60 msec 以上延長した症例は認められなかった。NS-304 800 µg 群の 1 例で、Period 4 Day 3 の投与 4 hr 後に QTcB がベースラインより 53 msec 延長した。しかし、翌朝には正常値に戻った。

2.7.6.10.6 結論

- プラセボ群やシプロフロキサシン群と比較して、NS-304 の 800 µg 又は 1200 µg の 1 日 2 回投与では、UV-A 及び UV-B に対する臨床的に問題となる光毒性の可能性は確認されなかった。
- NS-304 の忍容性は良好であった。発現した事象は、これまでの臨床試験の結果や NS-304 の薬理作用に一致するものであった。
- NS-304（セレキシパグ）及びその代謝物（MRE-269）の C_{max} 及び AUC はこれまでの薬物動態試験結果と一致するものであった。
- サブスタンス P に対して、NS-304 投与による影響は認められなかった。

2.7.6.11 海外第I相：健康成人におけるQT/QTc評価試験（AC-065-106）

資料番号：5.3.4.1-2（評価資料）

2.7.6.11.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.11.1-1 に示す。

表 2.7.6.11.1-1 試験方法

試験の標題：A single-center, double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled, parallel-group with nested cross-over, multiple-dose, up-titration study of the effects of selexipag and its metabolite ACT-333679 on cardiac repolarization in healthy male and female subjects.
試験番号：AC-065-106
試験責任医師：[redacted]（[redacted]）
試験実施施設（実施国）：[redacted]（米国）
試験期間： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主目的 健康成人男性及び女性に NS-304 800 μg 及び 1600 μg を 1 日 2 回反復投与した際の補正 QT（QTc）間隔に基づき、セレキシパグ及びその活性代謝物 MRE-269 が心室再分極に関する基準を超えるような影響を及ぼさないことを明らかにする。 副次目的 ・ 健康成人男性及び女性に NS-304 を最高用量 1600 μg まで漸増し、1 日 2 回反復投与した際のセレキシパグ及び MRE-269 の安全性及び忍容性を評価する。 ・ 健康成人男性及び女性に NS-304 を最高用量 1600 μg まで漸増し、1 日 2 回反復投与した際のセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態を評価する。 ・ 濃度－効果モデルを用いてセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度に関連した QTc 間隔の経時変化を評価する。
試験デザイン： 試験デザインを図 2.7.6.11.1-1 に示す。 単施設、ランダム化[a]、プラセボ対照、陽性対照（モキシフロキサシン）、二重盲検、並行群間（NS-304 及びモキシフロキサシン/プラセボ）、2 群 2 期クロスオーバー（モキシフロキサシン及びプラセボ）、用量漸増反復投与 a：各群で女性が 30%以上となるように層別化した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 140～160 例［試験完了例 112 例（各群 56 例）］ 投与例数 159 例 Treatment A（NS-304）：91 例 Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）：68 例 薬力学（心臓力学）解析対象例数 159 例 Treatment A（NS-304）：91 例 Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）：68 例 薬物動態解析対象例数 159 例 Treatment A（NS-304）：91 例 Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）：68 例 安全性解析対象例数 159 例 Treatment A（NS-304）：91 例

Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）：68 例

被験者数の設定根拠：

NS-304（1600 μg）群及びプラセボ群におけるベースライン調整した QTc 間隔（ΔQTc 間隔）の被験者間変動［標準偏差（SD）］を 8 ms、5 測定時点（投与 1、2、3、4、5 時間後）におけるプラセボ補正した ΔQTc 間隔（ΔΔQTc 間隔）を 5 ms 以下、ΔΔQTc 間隔の片側 95%信頼区間（CI）の上限値が全 5 測定時点で非劣性マージンとして定めた 10 ms 以下であると仮定し、検出力を 85%以上とした場合、必要な被験者数は各群の試験完了例が 56 例と試算された。

したがって、Treatment A 及び B の各群で試験完了例が 56 例以上となるように、約 140 例（～160 例まで）を組み入れ、両者の割合は 4 : 3（Treatment A : 80 例、Treatment B : 60 例）とした。

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象】

健康成人男性及び女性

【選択基準】

- 年齢（スクリーニング時）：18～45 歳
- 体重：50 kg 以上
- BMI（スクリーニング時）：18.5～32 kg/m^2
- スクリーニング時及び Day -1 に仰臥位で 5 分間安静後に利き腕（文字を書く方の腕）で測定した収縮期血圧が 90～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、脈拍数が 45～90 bpm である者

【除外基準】

- 卒倒、虚脱、失神、一時的な記憶喪失、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応の既往がある者
- 心臓の異常（心電図異常を含む）又は心臓のリスクを高める可能性がある疾患や QTc 間隔の評価に影響を及ぼす可能性がある疾患を有する者
- スクリーニング時及び Day -1 に心拍数補正の心電図計を用いて測定した QTc 間隔が男性で 450 ms、女性で 470 ms を超えている者
- スクリーニング時及び Day -1 に仰臥位で 5 分間安静後に測定した標準 12 誘導心電図で臨床的に明らかな異常が認められた者
- QT 延長症候群又は低カリウム血症の既往を有する者あるいはその家族歴を有する者

治験薬：

治験薬	剤形	含量	ロット
NS-304 200 μg 錠	錠剤	1 錠中にセレキシパグ 200 μg を含有	1006630
プラセボ錠	錠剤	セレキシパグを含有しない	1006799
モキシフロキサシンカプセル 400 mg [a]	カプセル剤	1 カプセル中にモキシフロキサシン 400 mg を含有	W012763
プラセボカプセル	カプセル剤	モキシフロキサシンを含有しない	W012765

a：プラセボカプセルと同じカプセルにアベロックス錠（錠剤、ロット：BXG0SF3）を封入した。

用法・用量：

投与日	1回投与量			投与回数
	Treatment A	Treatment B（モキシフロキサシン先行群）	Treatment B（プラセボ先行群）	
Day 1	プラセボ（1錠）	プラセボ（1錠）	プラセボ（1錠）	1日1回経口投与（朝食後）
Day 2	プラセボ（1カプセル）	モキシフロキサシン400 mg（1カプセル）	プラセボ（1カプセル）	
Day 3～5	NS-304 400 µg （200 µg 2錠）	プラセボ（2錠）	プラセボ（2錠）	1日2回経口投与（朝食後、夕食後）
Day 6～8	NS-304 600 µg （200 µg 3錠）	プラセボ（3錠）	プラセボ（3錠）	
Day 9～11	NS-304 800 µg （200 µg 4錠）	プラセボ（4錠）	プラセボ（4錠）	
Day 12～14	NS-304 1000 µg（200 µg 5錠）	プラセボ（5錠）	プラセボ（5錠）	
Day 15～17	NS-304 1200 µg（200 µg 6錠）	プラセボ（6錠）	プラセボ（6錠）	
Day 18～20	NS-304 1400 µg（200 µg 7錠）	プラセボ（7錠）	プラセボ（7錠）	
Day 21～22	NS-304 1600 µg（200 µg 8錠）	プラセボ（8錠）	プラセボ（8錠）	
Day 23	NS-304 1600 µg（200 µg 8錠）	プラセボ（8錠）	プラセボ（8錠）	1日1回経口投与（朝食後）
Day 24	プラセボ（1カプセル）	プラセボ（1カプセル）	モキシフロキサシン400 mg（1カプセル）	

治療期間：24 日間

前治療及び併用療法：
試験期間中は OTC 薬[a]を含む併用薬の使用を禁止した。ただし、有害事象の治療、並びに女性被験者の避妊薬及びホルモン補充療法の使用は可能とした。
a：ホメオパシー製剤、ハーブ薬、ビタミン剤及びミネラルを含む。

評価項目：
(1) 薬力学（心臓力学）
Day 11（NS-304 800 µg の投与 3 日目）及び Day 23（NS-304 1600 µg の投与 3 日目）の各測定時点のデータを用いて、以下の項目を評価した。

1) 主要評価項目
各測定時点の被験者ごとに補正した ΔΔQTc 間隔（ΔΔQTcI 間隔）
2) 副次評価項目
1. 各測定時点の Fridericia 補正 ΔΔQTc 間隔（ΔΔQTcF 間隔）及び Bazett 補正 ΔΔQTc 間隔（ΔΔQTcB 間隔）
2. ベースライン調整し、プラセボ補正した各測定時点の心拍数（HR）、RR 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔
3. T 波形態変化の頻度
4. 全測定時点の QTc 間隔の絶対値が>450 ms、>480 ms 及び>500 ms、並びに QTc 間隔のベースラインからの変化量が>30 ms 及び>60 ms を外れ値としたカテゴリカル解析
5. セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と ΔΔQTc 間隔との関係

QTc 補正式
・$QTcI = QT/(RR)^{b_i}$
・$QTcF = QT/(RR)^{1/3}$
・$QTcB = QT/(RR)^{1/2}$
b は、log (QT)を応答変数、log (RR)を独立変数とした線形回帰モデルでの傾き

(2) 薬物動態
Day 11（NS-304 800 µg の投与 3 日目）及び Day 23（NS-304 1600 µg の投与 3 日目）での濃度－時間データのノンコンパートメント解析により、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ［C_{max}、t_{max}、1 投与間隔の AUC（AUC_{τ}）］を算出した。また、トラフ血漿中濃度［C_{trough}（Day 5、8、10、11、14、17、20、22、23）］を算出し、定常状態への到達を評価し

た。
(3) 安全性
バイタルサイン（仰臥位及び立位の収縮期血圧、拡張期血圧並びに脈拍数）、体重、臨床検査、標準 12 誘導心電図、有害事象、呼吸数、口腔体温

統計手法：
(1) 主要評価項目の仮説及び解析（並行群間デザイン）
主要評価項目は NS-304 800 μg 投与後及び NS-304 1600 μg 投与後に測定したそれぞれの QTcI 間隔とし、統計学的仮説を「プラセボと比較して NS-304 による QTcI 間隔の延長が起こらない」とした。各測定時点における ΔΔQTcI 間隔の平均値（時間を一致させた平均値のプラセボ群との差）及び両側 90%信頼区間を推定し、ΔΔQTcI 間隔の平均値の片側 95%信頼区間の上限値（両側 90%信頼区間の上限値）が 10 ms 未満である場合、NS-304 は QTcI 間隔延長を認めないと判断した。

(2) 分析感度の仮説及び解析（クロスオーバーデザイン）
分析感度の統計学的仮説を「陽性対照（モキシフロキサシン）はプラセボに対して QT 延長が認められる」とした。モキシフロキサシン投与 2、3、4 時間後における ΔΔQTcI 間隔の平均値（時間を一致させた平均値のプラセボ群との差）及び両側 90%信頼区間を推定し、全 3 測定時点において ΔΔQTcI 間隔の平均値の片側 95%信頼区間の下限値（両側 90%信頼区間の下限値）が 5 ms を超える場合、本試験は分析感度を有すると判断した。第 1 種の過誤は Hochberg による多重検定で調整した。

(3) 血漿中濃度－QTc 間隔の解析
血漿中濃度（NS-304、MRE-269 及びモキシフロキサシン）と ΔΔQTcI 間隔との関係は、線形混合効果モデルを用いて解析した。
最適な線形混合効果モデルを用いて、NS-304 800 μg 及び 1600 μg 投与後におけるセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max}（幾何平均値）での ΔΔQTcI 間隔の平均値及び両側 90%信頼区間を推定した。
適合度：線形性の推定に適したモデルの妥当性と濃度－反応関係の定量化への影響を評価するために、薬物濃度の実測値の中央値－分位数と対応する ΔΔQTc 間隔の平均値（90%信頼区間）を ΔΔQTcI 間隔の推定平均値（90%信頼区間）とともにプロットした。
モキシフロキサシンの血漿中濃度においても、セレキシパグ及び MRE-269 における濃度－QTc 間隔と同様に解析した。

(4) カテゴリカル解析
QT/QTc 間隔のカテゴリカル解析の結果は、投与群ごとに被験者数及び測定時点数の頻度表で要約した。
本解析では以下のカテゴリーを定義した。
QTcI間隔の絶対値の延長：
・ QTcI間隔>450 msec
・ QTcI間隔>480 msec
・ QTcI間隔>500 msec
QTcI間隔のベースラインからの変化：
・ ベースラインからのQTcI間隔の増加>30 msec
・ ベースラインからのQTcI間隔の増加>60 msec
T 波形態変化においては、ベースラインからの変化（投与期間中の変化）を評価した。

(5) 薬物動態データの統計解析
定常状態における薬物動態パラメータ（AUC_{τ}、C_{max}、t_{max}）は、幾何平均値、中央値、最小値（Min）、最大値（Max）、変動係数（%）及び幾何平均値の 95%信頼区間を算出した。また、対数変換した薬物動態パラメータの標準偏差も算出した。正規分布する PK パラメータは、平均値、最小値、中央値、最大値、標準偏差、標準誤差（SE）及び平均値の 95%信頼区間を

算出した。対数正規分布する薬物動態パラメータは、他試験と比較できるように幾何平均値も算出した。

(6) 安全性データの解析
安全性及び忍容性のデータは表に示し、記述的に要約した。

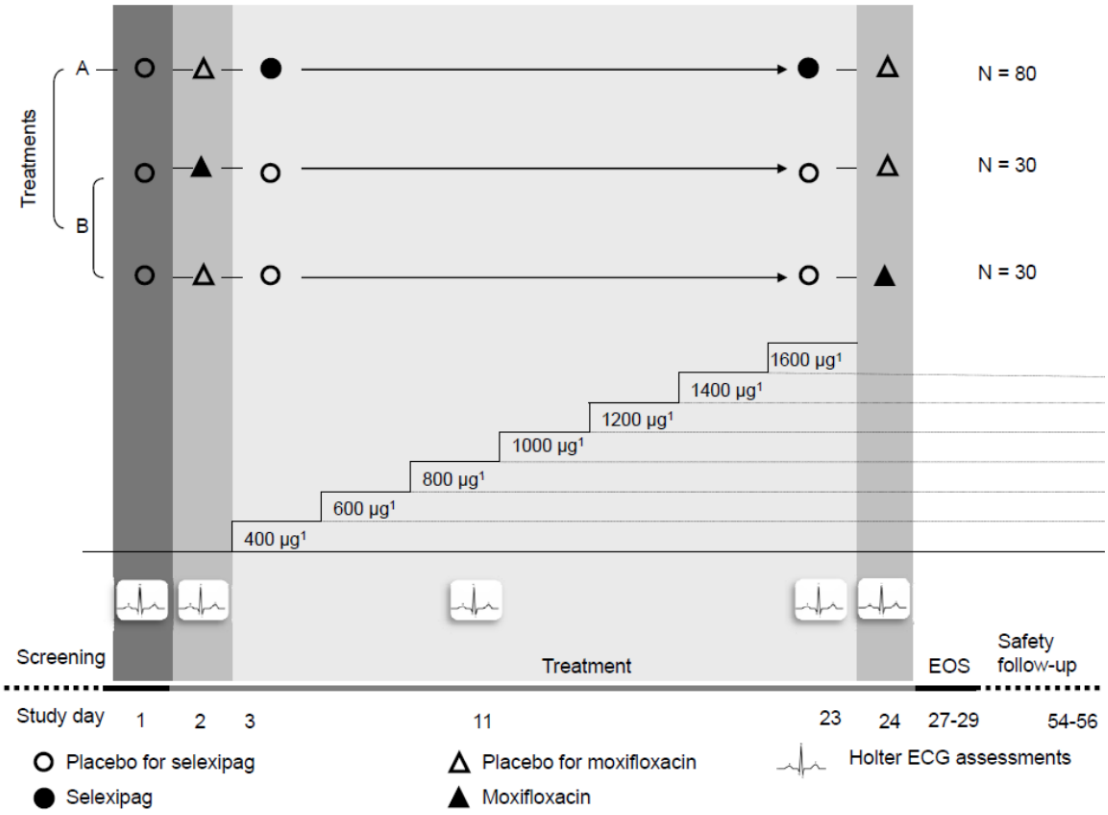


図 2.7.6.11.1-1 試験デザイン

1：Day 23（朝食後のみ）を除いて 1 日 2 回投与
N：計画時目標例数、EOS：試験終了時、ECG：心電図

［5.3.4.1-2 p.28 Figure 1 を引用］

2.7.6.11.2 被験者の内訳

159 例を本試験に組み入れ、Treatment A（NS-304）に 91 例、Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）に 68 例をランダムに割り付け、さらに、Treatment B の 68 例をモキシフロキサシン先行群に 34 例、プラセボ先行群に 34 例をランダムに割り付けた。この際、各群で女性が 30%以上になるように層別した。

159 例全例に治験薬が投与され、そのうち 122 例（Treatment A：56 例、Treatment B：66 例）が試験を完了した。投与期間中の中止理由の内訳を表 2.7.6.11.2-1 に示す。

薬力学（心臓力学）解析対象集団、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 159 例全例（Treatment A：91 例、Treatment B：68 例）であったが、Treatment B の 2 例が Day 2 又は Day 24 にモキシフロキサシン及びプラセボの両方を投与されなかったので、分析感度の薬力学（心臓力学）解析対象集団からは除外した。

表 2.7.6.11.2-1 完了・未完了例（中止理由）別の内訳

中止理由	Treatment A（NS-304）（N=91）	Treatment B		
		モキシフロキサシン先行群（N=34）	プラセボ先行群（N=34）	全体（N=68）
有害事象	26（29%）	0	1（3%）	1（1%）
同意撤回	9（10%）	0	0	0
その他	0	1（3%）[a]	0	1（1%）[a]
中止例	35（38%）	1（3%）	1（3%）	2（3%）
完了例	56（62%）	33（97%）	33（97%）	66（97%）

a：妊娠により中止

［5.3.4.1-2 p.132 Table 31 を引用］

2.7.6.11.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.11.3-1 に示す。

Treatment A 及び Treatment B で年齢、体重、身長、BMI 及び性別に不均衡は認められなかったが、Treatment A で黒人/アフリカ系アメリカ人の割合が高く、Treatment B では白人の割合が高かった。

表 2.7.6.11.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目		Treatment A（NS-304）（N=91）	Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）（N=68）	全体（N=159）
性別	男	60（66%）	43（63%）	103（65%）
	女	31（34%）	25（37%）	56（35%）
年齢（歳）[a]	Mean ± SD	31.8 ±7.2	32.4 ± 6.7	32.0 ± 6.9
	Median	31.0	31.0	31.0
	Min～Max	19～45	20～45	19～45
身長（cm）	Mean ± SD	174.0 ± 9.2	172.7 ± 9.6	173.4 ± 9.4
	Median	175.0	173.5	174.0
	Min～Max	155～197	148～194	148～197
体重（kg）	Mean ± SD	79.91 ± 12.81	79.04 ± 12.45	79.54 ± 12.62
	Median	80.30	79.10	80.00
	Min～Max	55.5～105.4	51.2～107.1	51.2～107.1
BMI（kg/m^2）[a]	Mean ± SD	26.32 ± 3.10	26.42 ± 3.00	26.36 ± 3.05
	Median	26.80	26.25	26.40
	Min～Max	18.6～31.5	19.7～31.5	18.6～31.5
人種	白人	37（41%）	41（60%）	78（49%）
	黒人/アフリカ系アメリカ人	43（47%）	24（35%）	67（42%）
	アメリカインディアン/アラスカ先住民	2（ 2%）	1（ 1%）	3（ 2%）
	アジア人	3（ 3%）	0	3（ 2%）
	ハワイ先住民/その他の太平洋諸島系民	1（ 1%）	0	1（ 1%）
	その他	5（ 5%）	2（ 3%）	7（ 4%）

a：スクリーニング時

［5.3.4.1-2 p.68 Table 8 を引用］

2.7.6.11.4 薬力学（心臓力学）

2.7.6.11.4.1 QTcI間隔

（1） ΔΔQTcI 間隔の経時変化

NS-304 800 µg（Day 9～11）及び 1600 µg（Day 21～23）を 1 日 2 回（Day 23 のみ 1 日 1 回）投与した際のそれぞれ Day 11 及び Day 23 の ΔΔQTcI 間隔（平均値）の経時変化、並びにモキシフロキサシン 400 mg を単回投与（Day 2 又は Day 24）した際の ΔΔQTcI 間隔（平均値）の経時変化を図 2.7.6.11.4.1-1 及び表 2.7.6.11.4.1-1 に示す。

NS-304 を投与した際の ΔΔQTcI 間隔（平均値）は、800 µg（Day 11）の投与 0.5 時間後に最高値 1.4 ms（90%信頼区間の上限値：3.9 ms）を、また、1600 µg（Day 23）の投与 2 時間後に最高値 -0.7 ms（90%信頼区間の上限値：2.1 ms）を示し、ΔΔQTcI 間隔（平均値）の 90%信頼区間の上限値は 10 ms を超えなかった。したがって、NS-304 は QTc 間隔延長に関して陰性であると判断された。

一方、モキシフロキサシン 400 mg を投与した際の ΔΔQTcI 間隔は、投与 3 時間後に最高値 7.5 ms（90%信頼区間：4.8 ms～10.2 ms）を示した。陽性対照のモキシフロキサシンによる分析感度については 2.7.6.11.4.1（4）に示す。

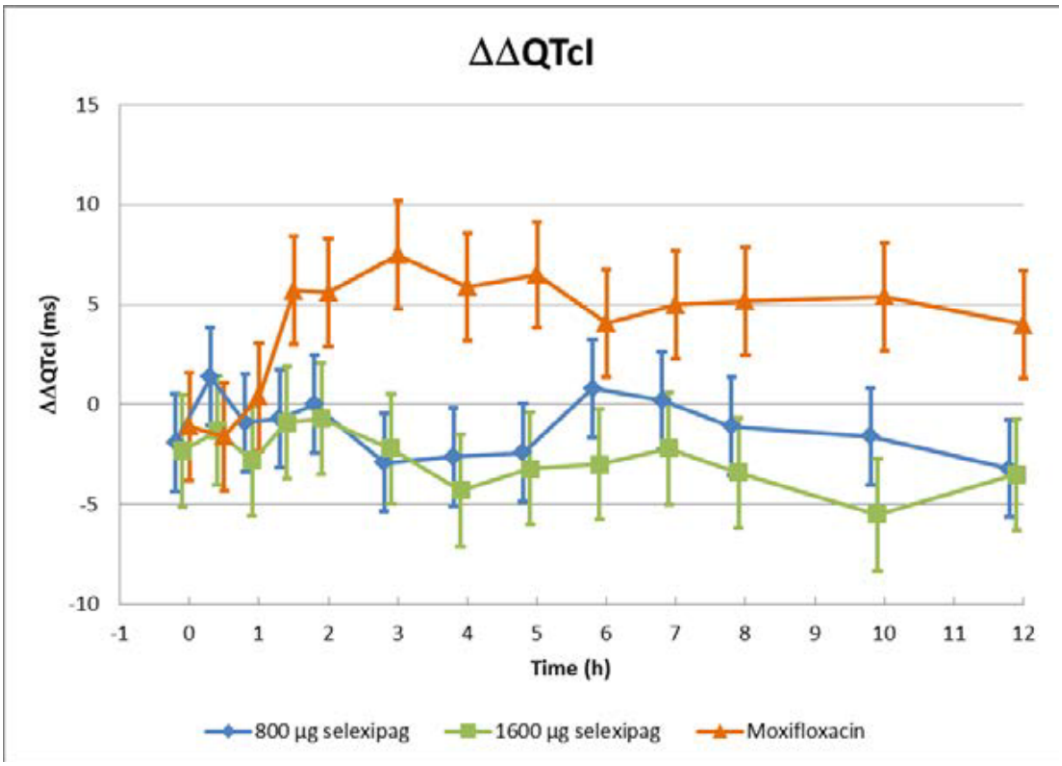


図 2.7.6.11.4.1-1 NS-304 800 µg及び 1600 µgを 1 日 2 回反復投与後、並びにモキシフロキサシン 400 mg単回投与後のΔΔQTcI間隔（平均値± 90%信頼区間）の経時変化

NS-304 800 µg（N=84）：Day 11
NS-304 1600 µg（N=58）：Day 23
モキシフロキサシン（N=66）：Day 2 又は 24

［5.3.4.1-2 p.78 Figure 9 を引用］

表 2.7.6.11.4.1-1 NS-304 800 μg及び 1600 μgを 1 日 2 回反復投与後、並びにモキシフロキサシン 400 mg単回投与後のΔΔQTcI間隔の経時変化

時間（hr）	NS-304 800 μg（N=84）（ms）		NS-304 1600 μg（N=58）（ms）		モキシフロキサシン（N=66）（ms）	
	Mean ± SE	90%CI	Mean ± SE	90%CI	Mean ± SE	90%CI
0	-1.9 ± 1.5	-4.3～0.6	-2.3 ± 1.7	-5.1～0.5	-1.1 ± 1.6	-3.8～1.6
0.5	1.4 ± 1.5	-1.0～3.9	-1.3 ± 1.7	-4.0～1.5	-1.6 ± 1.6	-4.3～1.1
1	-0.9 ± 1.5	-3.4～1.5	-2.8 ± 1.7	-5.6～-0.1	0.4 ± 1.6	-2.3～3.1
1.5	-0.7 ± 1.5	-3.1～1.8	-0.9 ± 1.7	-3.7～1.9	5.7 ± 1.6	3.0～8.4
2	0.0 ± 1.5	-2.4～2.5	-0.7 ± 1.7	-3.5～2.1	5.6 ± 1.6	2.9～8.3
3	-2.9 ± 1.5	-5.3～-0.4	-2.2 ± 1.7	-4.9～0.6	7.5 ± 1.6	4.8～10.2
4	-2.6 ± 1.5	-5.0～-0.1	-4.3 ± 1.7	-7.1～-1.5	5.9 ± 1.6	3.2～8.6
5	-2.4 ± 1.5	-4.8～0.1	-3.2 ± 1.7	-6.0～-0.4	6.5 ± 1.6	3.9～9.2
6	0.8 ± 1.5	-1.7～3.2	-3.0 ± 1.7	-5.8～-0.3	4.1 ± 1.7	1.4～6.8
7	0.2 ± 1.5	-2.2～2.7	-2.2 ± 1.7	-5.0～0.6	5.0 ± 1.6	2.3～7.7
8	-1.1 ± 1.5	-3.6～1.3	-3.4 ± 1.7	-6.1～-0.6	5.2 ± 1.6	2.5～7.9
10	-1.6 ± 1.5	-4.0～0.9	-5.5 ± 1.7	-8.3～-2.7	5.4 ± 1.6	2.7～8.1
12	-3.2 ± 1.5	-5.6～-0.7	-3.5 ± 1.7	-6.3～-0.7	4.0 ± 1.6	1.3～6.7

NS-304 800 μg：Day 11、NS-304 1600 μg：Day 23、モキシフロキサシン：Day 2 又は 24

［5.3.4.1-2 p.171 Table 15.3.4B を引用］

（2） QTcI 間隔のカテゴリカル解析

NS-304 800 μg 及び 1600 μg を 1 日 2 回反復投与、又は、モキシフロキサシン 400 mg を単回投与した際の QTcI 間隔の絶対値及び QTcI 間隔のベースラインからの変化量についてカテゴリカル解析を行った（表 2.7.6.11.4.1-2 及び表 2.7.6.11.4.1-3）。

450 ms を超える QTcI 間隔は、NS-304 800 μg 群で 1 例 1 件、モキシフロキサシン群で 3 例 4 件、モキシフロキサシン（プラセボ）群で 2 例 2 件認められたが、いずれの投与群でも 480 ms を超える QTcI 間隔は認められなかった。また、QTcI 間隔のベースラインからの変化量では、モキシフロキサシン群で 30 ms を超える増加が 4 例 5 件認められたが、NS-304 800 μg 群及び 1600 μg 群では 30 ms を超える増加は認められなかった。

表 2.7.6.11.4.1-2 NS-304 800 μg及び 1600 μgを 1 日 2 回反復投与後、並びにモキシフロキサシン 400 mg単回投与後のQTcI間隔の絶対値

投与群	例数				件数			
	N	> 450 ms n（%）	> 480 ms n（%）	> 500 ms n（%）	N	> 450 ms n（%）	> 480 ms n（%）	> 500 ms n（%）
NS-304 800 μg	84	1 (1%)	0	0	1090	1 (< 1%)	0	0
NS-304 1600 μg	58	0	0	0	752	0	0	0
モキシフロキサシン	66	3 (5%)	0	0	855	4 (< 1%)	0	0
NS-304 800 μg（プラセボ）	67	0	0	0	870	0	0	0
NS-304 1600 μg（プラセボ）	66	0	0	0	856	0	0	0
モキシフロキサシン（プラセボ）	66	2 (3%)	0	0	856	2 (< 1%)	0	0

NS-304 800 μg、NS-304 800 μg（プラセボ）：Day 11
NS-304 1600 μg、NS-304 1600 μg（プラセボ）：Day 23
モキシフロキサシン、モキシフロキサシン（プラセボ）：Day 2 又は 24

［5.3.4.1-2 p.78 Table 13 を引用］

表 2.7.6.11.4.1-3 NS-304 800 μg及び 1600 μgを 1 日 2 回反復投与後、並びにモキシフロキサシン 400 mg単回投与後のQTcI間隔のベースラインからの変化量

投与群	例数			件数		
	N	> 30 ms n（%）	> 60 ms n（%）	N	> 30 ms n（%）	> 60 ms n（%）
NS-304 800 μg	84	0	0	1090	0	0
NS-304 1600 μg	58	0	0	752	0	0
モキシフロキサシン	66	4 (6%)	0	855	5 (1%)	0
NS-304 800 μg（プラセボ）	67	0	0	870	0	0
NS-304 1600 μg（プラセボ）	66	0	0	856	0	0
モキシフロキサシン（プラセボ）	66	0	0	856	0	0

NS-304 800 μg、NS-304 800 μg（プラセボ）：Day 11
NS-304 1600 μg、NS-304 1600 μg（プラセボ）：Day 23
モキシフロキサシン、モキシフロキサシン（プラセボ）：Day 2 又は 24

［5.3.4.1-2 p.79 Table 14 を引用］

（3） セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と ΔΔQTcI 間隔との関係

セレキシパグ、MRE-269 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度と ΔΔQTcI 間隔との関係を検討するために、線形混合効果モデルを用いて、セレキシパグ、MRE-269 及びモキシフロキサシンの C_{max} の幾何平均値に対するそれぞれの ΔΔQTcI 間隔の平均値とその 95%信頼区間を推定した（図 2.7.6.11.4.1-2～図 2.7.6.11.4.1-4、表 2.7.6.11.4.1-4 及び表 2.7.6.11.4.1-5）。

線形混合効果モデルを用いて検討した結果、セレキシパグでは傾きが 0.0520 ms per ng/mL（P=0.3259）及び切片は-1.72 ms（P=0.0083）で、MRE-269 では傾きが-0.0374 ms per ng/mL（P=0.3410）及び切片は-1.22 ms（P=0.0720）であった。したがって、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度に依存した ΔΔQTcI 間隔の変化は認められなかった。

一方、モキシフロキサシンでは、傾きが 0.0050 ms per ng/mL（P<0.0001）及び切片は-1.35 ms（P=0.4124）であり、モキシフロキサシンの血漿中濃度の上昇に伴い、ΔΔQTcI 間隔は増加した。

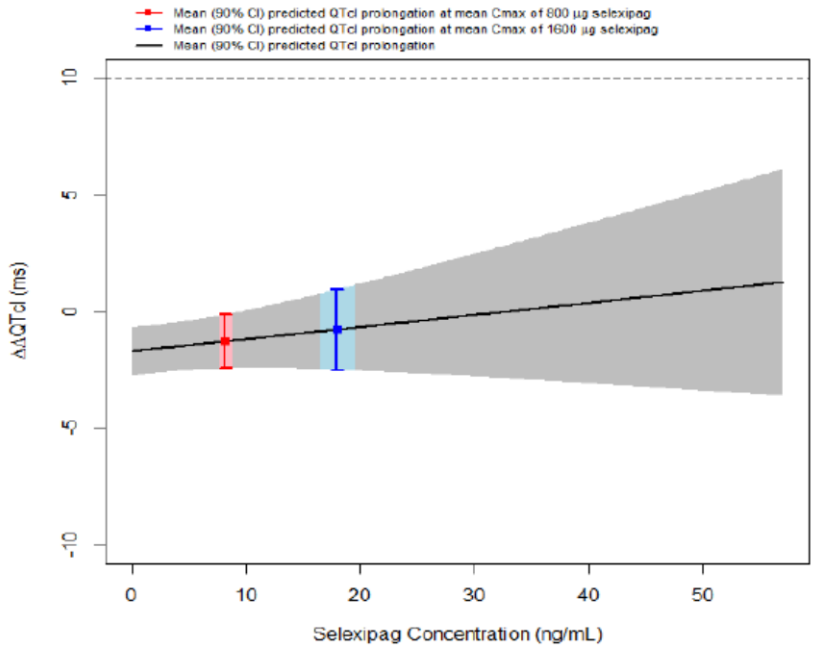


図 2.7.6.11.4.1-2 NS-304 800 µg及び 1600 µgを 1 日 2 回反復投与後のセレキシパグの血漿中濃度（C_{max}の幾何平均値）に対するΔΔQTcI間隔の推定平均値（90%信頼区間）

黒色の実線及び灰色部分：ΔΔQTcI 間隔の平均値及び 90%信頼区間

ピンク色部分及び水色部分：C_{max} の 90%信頼区間における ΔΔQTcI 間隔の 90%信頼区間

［5.3.4.1-2 p.88 Figure 18 を引用］

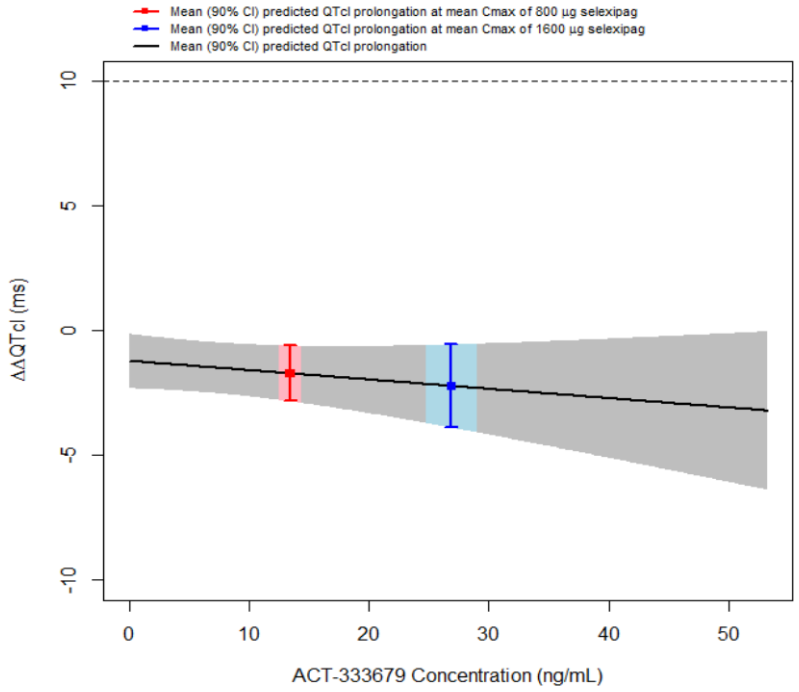


図 2.7.6.11.4.1-3 NS-304 800 µg及び 1600 µgを 1 日 2 回反復投与後のMRE-269 の血漿中濃度（C_{max}の幾何平均値）に対するΔΔQTcI間隔の推定平均値（90%信頼区間）

ACT-333679：MRE-269

黒色の実線及び灰色部分：ΔΔQTcI 間隔の平均値及び 90%信頼区間

ピンク色部分及び水色部分：C_{max} の 90%信頼区間における ΔΔQTcI 間隔の 90%信頼区間

［5.3.4.1-2 p.90 Figure 19 を引用］

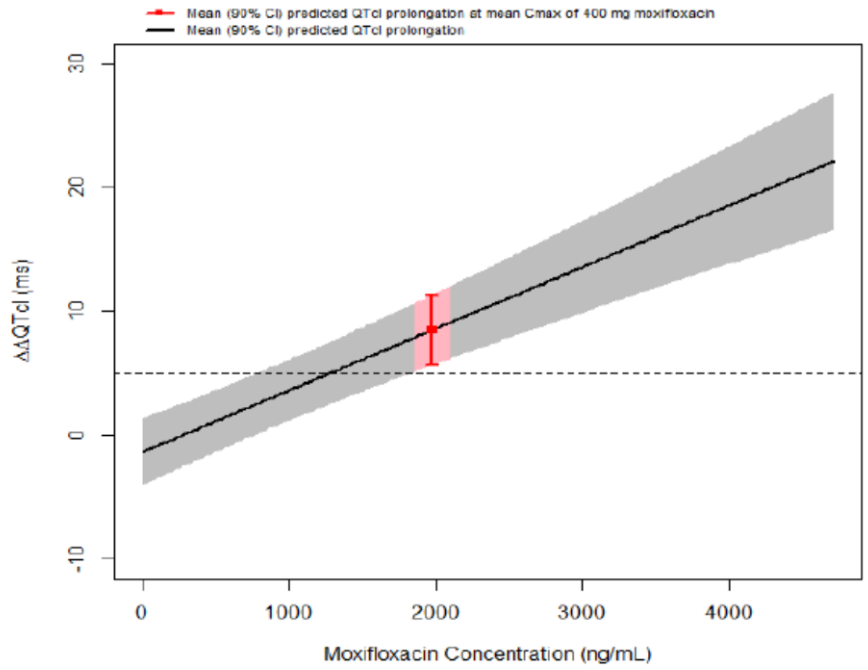


図 2.7.6.11.4.1-4 モキシフロキサシン 400 mg単回投与後のモキシフロキサシンの血漿中濃度（C_{max}の幾何平均値）に対するΔΔQTcI間隔の推定平均値（90%信頼区間）

黒色の実線及び灰色部分：ΔΔQTcI 間隔の平均値及び 90%信頼区間

ピンク色部分：C_{max} の 90%信頼区間における ΔΔQTcI 間隔の 90%信頼区間

［5.3.4.1-2 p.246 Figure 6c を引用］

表 2.7.6.11.4.1-4 セレキシパグ、MRE-269 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度（C_{max}の幾何平均値）とΔΔQTcI間隔の線形混合効果モデルの結果

	パラメータ	推定値（90%CI）	P 値	個体間変動
セレキシパグ	切片（ms）	−1.72（−2.77～−0.66）	P=0.0083	5.46
	傾き（ms per ng/mL）	0.0520（−0.0357～0.1396）	P=0.3259	0.2963
	残差変動（ms）	7.57	—	—
MRE-269	切片（ms）	−1.22（−2.33～−0.11）	P=0.0720	5.56
	傾き（ms per ng/mL）	−0.0374（−0.1024～0.0276）	P=0.3410	0.2428
	残差変動（ms）	7.46	—	—
モキシフロキサシン	切片（ms）	−1.35（−4.09～1.38）	P=0.4124	11.74
	傾き（ms per ng/mL）	0.0050（0.0037～0.0063）	P< 0.0001	0.0037
	残差変動（ms）	10.71	—	—

［5.3.4.1-2 p.87 Table 16、p.89 Table 18、p.91 Table 20 を改変］

表 2.7.6.11.4.1-5 セレキシパグ、MRE-269 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度（C_{max}の幾何平均値）に対するΔΔQTcI間隔の推定平均値

	1 回投与量	C_{max} の幾何平均値（ng/mL）（90%CI）	ΔΔQTcI 間隔の推定平均値（ms）（90%CI）
セレキシパグ	800 µg	8.20（7.57～8.89）	−1.29（−2.47～−0.11）
	1600 µg	17.98（16.32～19.82）	−0.78（−2.54～0.97）
MRE-269	800 µg	13.44（12.45～14.51）	−1.72（−2.85～−0.59）
	1600 µg	26.86（24.71～29.19）	−2.22（−3.90～−0.54）
モキシフロキサシン	400 mg	1978（1863～2101）	8.50（5.61～11.39）

［5.3.4.1-2 p.87 Table 17、p.89 Table 19、p.91 Table 21 を改変］

（4） 分析感度

モキシフロキサシン400 mgの投与3時間後にΔΔQTcI間隔は最高値7.5 ms（90%信頼区間：4.8 ms～10.2 ms）を示したが、90%信頼区間の下限値が5.0 msを超えなかった。この原因として、健康成人にモキシフロキサシン400 mgを投与した際のC_{max}は約2900 ng/mLとの報告[2)]があるが、本試験で得られたモキシフロキサシンのC_{max}（幾何平均値）は1987 ng/mLで、血漿中濃度が予測より低かったことが考えられた。そこで、本試験におけるC_{max}を2900 ng/mLとしてΔΔQTcI間隔の平均値及び90%信頼区間の下限値を推定したところ、それぞれ13.1 ms及び9.3 msであり、90%信頼区間の下限値は5.0 msを超えていた。また、本試験におけるモキシフロキサシンの血漿中濃度（C_{max}の幾何平均値）とΔΔQTcI間隔との関係を線形混合効果モデルを用いて検討したところ、傾きは0.0050 ms per ng/mLであり、既報[2)]における数値以上で、統計学的にも有意であった（P<0.0001）。

以上より、本試験は分析感度を有すると判断した。

2.7.6.11.4.2 その他のQTc間隔

QTcF間隔はQTcI間隔と同様の結果を示し、ΔΔQTcF間隔（平均値）はNS-304 800 μgの投与0.5時間後に最高値2.3 ms（90%信頼区間の上限値：4.8 ms）、NS-304 1600 μgの投与2時間後に最高値0.6 ms（90%信頼区間の上限値：3.5 ms）であった。

2.7.6.11.4.3 心拍数、RR間隔、PR間隔及びQRS間隔の変化量

NS-304群では心拍数のベースラインからの変化量（ΔHR）がプラセボ群と比較して増加する傾向が認められた。また、プラセボで補正したΔHR（ΔΔHR）の平均値は、投与1.5～3時間後で、NS-304 800 μgでは6.6～7.3 bpm、NS-304 1600 μgでは8.5～10.0 bpmであった。一方、モキシフロキサシンの投与1.5～3時間後のΔΔHRの平均値は2.5～3.8 bpmであった（図2.7.6.11.4.3-1及び表2.7.6.11.4.3-1）。

上記の心拍数の増加と同様に、PR間隔においても若干の用量非依存的な短縮が認められたが、QRS間隔の変化は認められなかった。

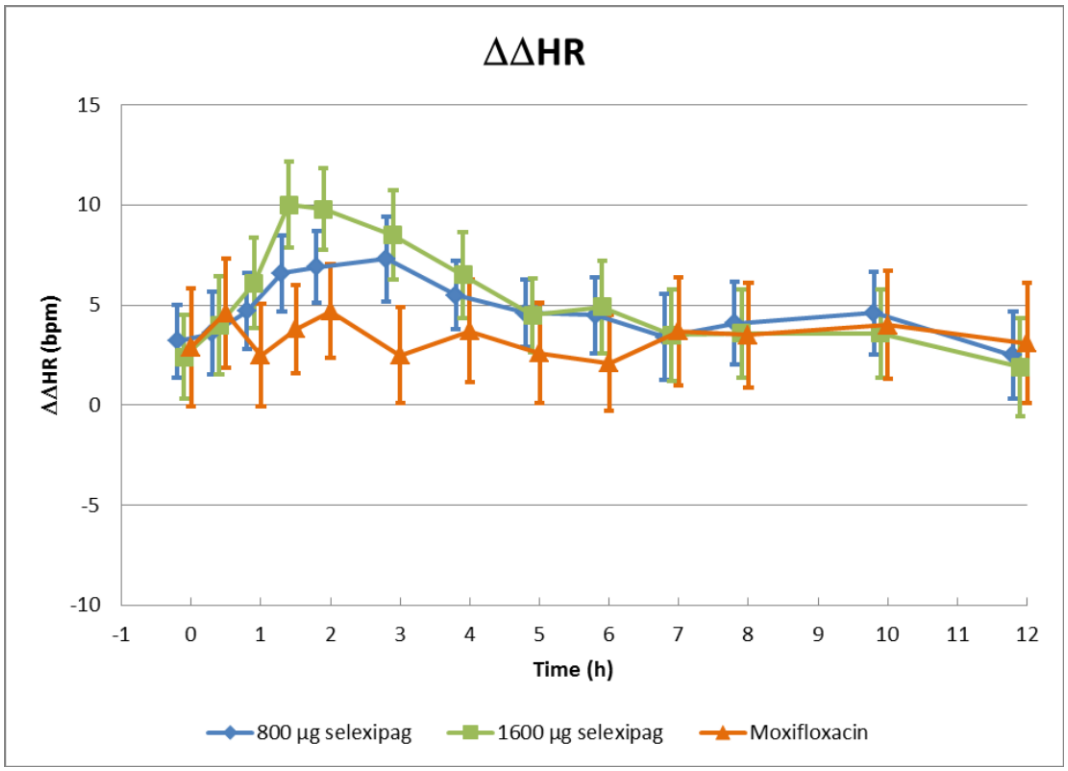


図 2.7.6.11.4.3-1 NS-304 800 µg及び 1600 µgを 1 日 2 回反復投与後、並びにモキシフロキサシン 400 mg単回投与後のΔΔHR（平均値± 90%信頼区間）の経時変化

NS-304 800 µg（N=84）：Day 11、NS-304 1600 µg（N=58）：Day 23、
モキシフロキサシン（N=66）：Day 2 又は 24

［5.3.4.1-2 p.73 Figure 5 を引用］

表 2.7.6.11.4.3-1 NS-304 800 µg及び 1600 µgを 1 日 2 回反復投与後、並びにモキシフロキサシン 400 mg単回投与後のΔΔHRの経時変化

時間（hr）	NS-304 800 µg（N=84）（bpm）		NS-304 1600 µg（N=58）（bpm）		モキシフロキサシン（N=66）（bpm）	
	Mean ± SE	90%CI	Mean ± SE	90%CI	Mean ± SE	90%CI
0	3.2 ± 1.1	1.4～5.0	2.4 ± 1.3	0.3～4.5	2.9 ± 1.8	-0.1～5.8
0.5	3.6 ± 1.2	1.5～5.6	4.0 ± 1.5	1.5～6.4	4.6 ± 1.6	1.8～7.3
1	4.7 ± 1.2	2.8～6.6	6.1 ± 1.4	3.9～8.4	2.5 ± 1.6	-0.1～5.0
1.5	6.6 ± 1.1	4.7～8.5	10.0 ± 1.3	7.9～12.2	3.8 ± 1.3	1.6～6.0
2	6.9 ± 1.1	5.1～8.7	9.8 ± 1.2	7.8～11.9	4.7 ± 1.4	2.3～7.0
3	7.3 ± 1.3	5.2～9.4	8.5 ± 1.4	6.3～10.8	2.5 ± 1.4	0.1～4.9
4	5.5 ± 1.0	3.8～7.2	6.5 ± 1.3	4.3～8.6	3.7 ± 1.5	1.2～6.3
5	4.6 ± 1.0	2.9～6.3	4.5 ± 1.1	2.7～6.4	2.6 ± 1.5	0.1～5.1
6	4.5 ± 1.2	2.6～6.4	4.9 ± 1.4	2.6～7.2	2.1 ± 1.4	-0.3～4.5
7	3.4 ± 1.3	1.3～5.6	3.5 ± 1.4	1.2～5.8	3.7 ± 1.6	1.0～6.4
8	4.1 ± 1.3	2.0～6.1	3.6 ± 1.3	1.4～5.8	3.5 ± 1.6	0.9～6.1
10	4.6 ± 1.3	2.5～6.6	3.6 ± 1.3	1.4～5.8	4.0 ± 1.6	1.3～6.7
12	2.5 ± 1.3	0.3～4.7	1.9 ± 1.5	-0.5～4.4	3.1 ± 1.8	0.1～6.1

［5.3.4.1-2 p.160 Table 15.3.7A を引用］

2.7.6.11.4.4 T波の形態変化

投与期間中に認められた T 波の形態変化を表 2.7.6.11.4.4-1 に示す。投与期間中に認められた T 波の形態変化（二相性、平坦、陰性）は少なく、群間で明確な差は認められなかった。

表 2.7.6.11.4.4-1 NS-304 800 μg及び 1600 μgを 1 日 2 回反復投与後、並びにモキシフロキサシン 400 mg単回投与後のT波の形態変化

投与群	例数				件数			
	N	二相性 n（%）	平坦 n（%）	陰性 n（%）	N	二相性 n（%）	平坦 n（%）	陰性 n（%）
NS-304 800 μg	84	1 (1%)	14 (17%)	4 (5%)	1092	1 (< 1%)	56 (5%)	16 (1%)
NS-304 1600 μg	58	1 (2%)	9 (16%)	3 (5%)	754	6 (1%)	36 (5%)	18 (2%)
モキシフロキサシン	66	0	7 (11%)	4 (6%)	858	0	30 (3%)	15 (2%)
NS-304 800 μg（プラセボ）	67	0	9 (13%)	3 (4%)	871	0	25 (3%)	9 (1%)
NS-304 1600 μg（プラセボ）	66	1 (2%)	7 (11%)	4 (6%)	858	6 (1%)	28 (3%)	6 (1%)
モキシフロキサシン（プラセボ）	66	1 (2%)	3 (5%)	4 (6%)	858	6 (1%)	13 (2%)	8 (1%)

NS-304 800 μg、NS-304 800 μg（プラセボ）：Day 11
NS-304 1600 μg、NS-304 1600 μg（プラセボ）：Day 23
モキシフロキサシン、モキシフロキサシン（プラセボ）：Day 2 又は 24

［5.3.4.1-2 p.80 Table 15 を引用］

2.7.6.11.5 薬物動態

2.7.6.11.5.1 セレキシパグ及びMRE-269 のトラフ血漿中濃度

投与期間中（Day 5～23）のセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度（平均値）推移を図 2.7.6.11.5.1-1 に示す。また、Day 11（NS-304 800 μg の投与 3 日目）及び Day 23（NS-304 1600 μg の投与 3 日目）におけるセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11.5.1-1 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度（投与前）が低いことから、NS-304 投与による蓄積性はほとんどないことが示された。また、セレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度推移から、Day 11（NS-304 800 μg の投与 3 日目）及び Day 23（NS-304 1600 μg の投与 3 日目）にはほぼ定常状態に達していることが示された。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度は、Day 11 及び Day 23 のいずれにおいても、それぞれ投与 2 時間後及び 4 時間後に最高値に達した。Day 11 と比較して Day 23 では投与量の 2 倍の増加に伴い、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} も約 2 倍増加した。Day 11 及び Day 23 のセレキシパグの曝露量（AUC_{τ}）と比較して、MRE-269 の曝露量は約 3.1～3.5 倍高かった。

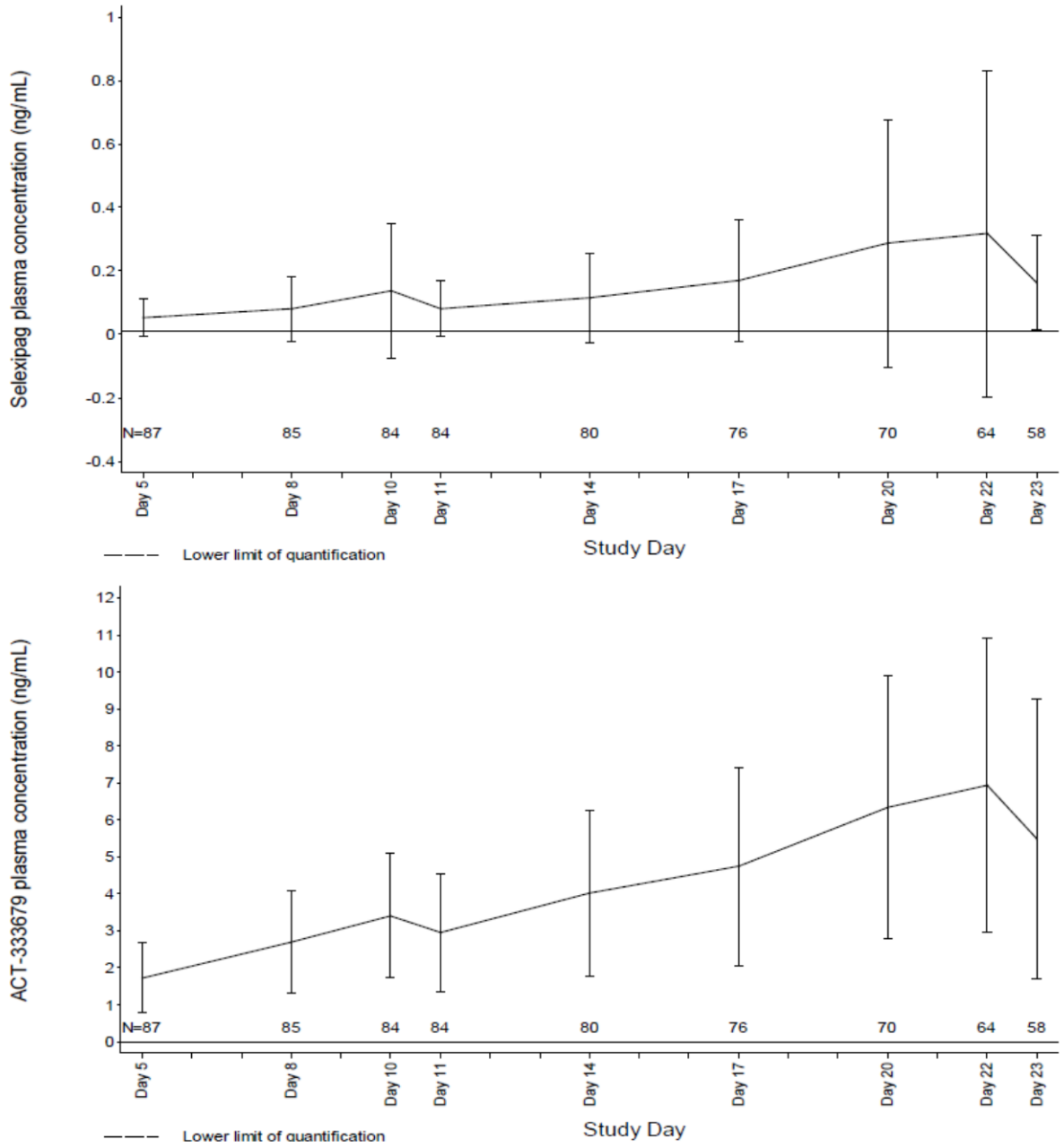


図 2.7.6.11.5.1-1 反復投与期間中（Day 5～23）におけるセレキシパグ及びMRE-269 のトラフ血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

上段：セレキシパグ、下段：MRE-269（ACT-333679）
Day 5：400 μg、Day 6～8：600 μg、Day 9～11：800 μg、Day 12～14：1000 μg、Day 15～17：1200 μg、Day 18～20：1400 μg、Day 21～23：1600 μg

［5.3.4.1-2 p.96 Figure 21 を引用］

表 2.7.6.11.5.1-1 Day 11（NS-304 800 μgの投与 3 日目）及びDay 23（NS-304 1600 μgの投与 3 日目）のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ

	Day	N	t_{max}（hr）中央値（範囲）	C_{max}（ng/mL）幾何平均値（95%CI）	AUC_{τ}（ng·hr/mL）幾何平均値（95%CI）
セレキシパグ	11	84	2.00（0.500～4.00）	8.20（7.45～9.03）	20.1（18.3～22.1）
	23	58	2.00（0.500～4.00）	18.0（16.0～20.2）	44.0（39.7～48.8）
MRE-269	11	84	4.00（1.50～6.00）	13.4（12.3～14.7）	69.3（63.3～76.0）
	23	58	4.00（2.00～5.00）	26.9（24.3～29.7）	138（124～154）

［5.3.4.1-2 p.97 Table 22～Table 23 を改変］

2.7.6.11.5.2 性別でのセレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度の比較

Day 11（NS-304 800 μg の投与 3 日目）及び Day 23（NS-304 1600 μg の投与 3 日目）における性別のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.11.5.2-1 及び図 2.7.6.11.5.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.11.5.2-1 に示す。

Day 23（NS-304 1600 μg の投与 3 日目）において、男性と比較して女性では、セレキシパグの C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ 1.14 倍及び 1.21 倍高く、MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ 1.28 倍及び 1.32 倍高かった。セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度及び曝露量は、男性と比較して女性で高い傾向が認められ、Day 11（NS-304 800 μg の投与 3 日目）も同様であった。

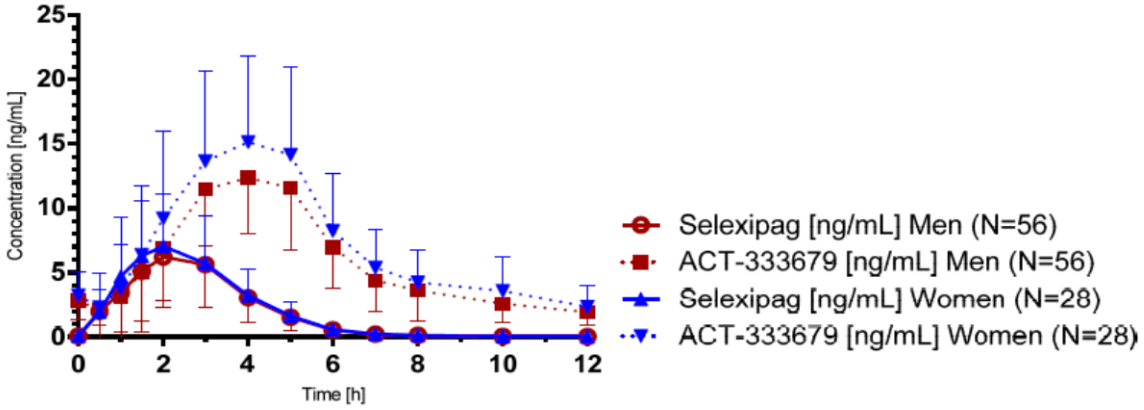


図 2.7.6.11.5.2-1 Day 11（NS-304 800 μgの投与 3 日目）における性別のセレキシパグ及びMRE-269（ACT-333679）の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

［5.3.4.1-2 p.100 Figure 26 を引用］

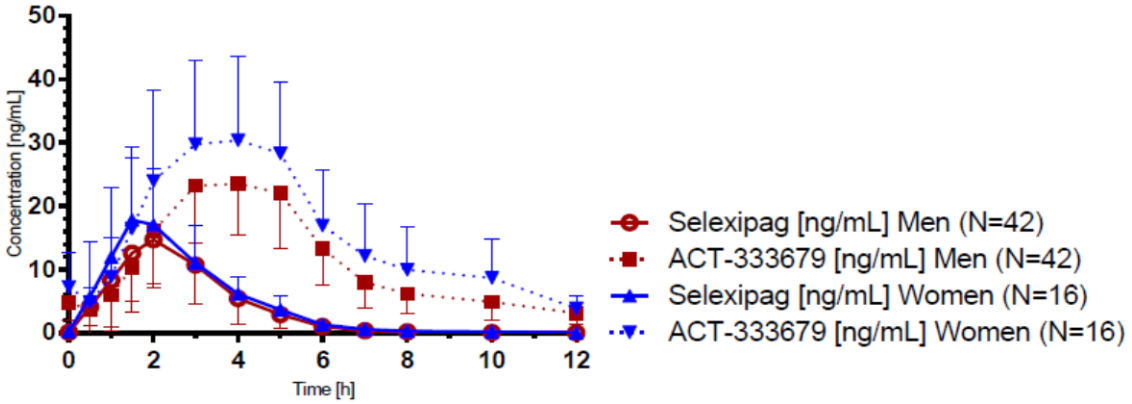


図 2.7.6.11.5.2-2 Day 23（NS-304 1600 μgの投与 3 日目）における性別のセレキシパグ及びMRE-269（ACT-333679）の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

［5.3.4.1-2 p.100 Figure 27 を引用］

表 2.7.6.11.5.2-1 Day 11（NS-304 800 μgの投与 3 日目）及びDay 23（NS-304 1600 μgの投与 3 日目）における性別のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ

		セレキシパグ			MRE-269		
		C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (95%CI)	t_{max} (hr) 中央値 (範囲)	AUC_{τ} (ng·hr/mL) 幾何平均値 (95%CI)	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (95%CI)	t_{max} (hr) 中央値 (範囲)	AUC_{τ} (ng·hr/mL) 幾何平均値 (95%CI)
NS-304 800 μg（Day 11）	男性 (N=56)	8.1 (7.2～9.1)	2.0 (0.5～4.0)	19.5 (17.4～22.0)	12.7 (11.4～14.1)	4.0 (1.5～6.0)	65.5 (59.1～72.6)
	女性 (N=28)	8.5 (7.1～10.0)	2.0 (0.5～4.0)	21.4 (18.1～25.4)	15.2 (12.7～18.1)	4.0 (2.0～5.0)	77.6 (64.5～93.4)
NS-304 1600 μg（Day 23）	男性 (N=42)	17.3 (15.2～19.8)	2.0 (0.5～4.0)	41.8 (37.2～47.0)	25.1 (22.5～28)	4.0 (2.0～5.0)	127.8 (114.4～142.8)
	女性 (N=16)	19.8 (15.4～25.5)	1.5 (0.5～3.0)	50.4 (40.3～63.1)	32.1 (26.0～39.7)	4.0 (2.0～5.0)	168.4 (128.2～221.3)

［5.3.4.1-2 p.101 Table 25、p.9875 Table 37 を改変］

2.7.6.11.6 安全性

2.7.6.11.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

Treatment A の全被験者 91 例が NS-304 を 1～21 日間に毎日服薬し、1 日投与量は 400～3200 μg で、全累積投与量は 400～40400 μg であった。

被験薬の曝露量の要約を表 2.7.6.11.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.11.6.1-1 被験薬の曝露量の要約

1 回投与量	1 日投与回数	投与日	割り付けられた被験者数	1 日以上服薬した被験者数
NS-304 400 μg	2 回	Day 3～5	91	91
NS-304 600 μg	2 回	Day 6～8	91	85
NS-304 800 μg	2 回	Day 9～11	91	84
NS-304 1000 μg	2 回	Day 12～14	91	83
NS-304 1200 μg	2 回	Day 15～17	91	78
NS-304 1400 μg	2 回	Day 18～20	91	74
NS-304 1600 μg	2 回（Day 21～22） 1 回（Day 23）	Day 21～23	91	68
NS-304（プラセボ）	2 回（Day 3～22） 1 回（Day1、23）	Day 1、3～23	159	159
モキシフロキサシン 400 mg	1 回	Day 2 又は 24	68	67
モキシフロキサシン（プラセボ）	1 回	Day 2 又は 24	159	158
全体	－	－	159	159

［5.3.4.1-2 p.103 Table 26 を改変］

2.7.6.11.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

試験期間中に Treatment A（NS-304）及び Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.11.6.2-1 及び表 2.7.6.11.6.2-2 に示す。

有害事象の発現率は NS-304 群 92%（84/91 例）、モキシフロキサシン/プラセボ群 71%（48/68 例）であり、副作用の発現率は NS-304 群 89%（81/91 例）、モキシフロキサシン/プラセボ群 34%（23/68 例）であった。

ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であり、高度な有害事象は NS-304 1000 μg 群でパニック発作 1 例、NS-304 1200 μg 群で低血圧 1 例の計 2 例であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は NS-304 1200 μg 群で低血圧 1 例が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は NS-304 群 30%（27/91 例）、モキシフロキサシン/プラセボ群 3%（2/68 例）であり、そのうち NS-304 群で発現率が 5%以上の有害事象は、頭痛 18%（16 例）、筋肉痛 9%（8 例）、悪心 9%（8 例）及び顎関節症候群 7%（6 例）であった。

治験終了時に発現していた有害事象は、safety follow-up（治験薬投与終了後 30～32 日）の時点では後遺症なしで全て回復していた。

性別の有害事象発現率は、NS-304 群では男性 88%（53/60 例）、女性 100%（31/31 例）で、モキシフロキサシン/プラセボ群では男性 60%（26/43 例）、女性 88%（22/25 例）であり、いずれの群においても男性と比較して女性で若干高かった。また、NS-304 群における治験薬の投与中止に至った有害事象の性別の発現率は、男性が 25%（15/60 例）、女性が 39%（12/31 例）で、男性と比較して女性で若干高かった。

表 2.7.6.11.6.2-1　試験期間中にTreatment A（NS-304）で発現した有害事象の要約

	Day 1	Day 2	Day 3～5	Day 6～8	Day 9～11	Day 12～14	Day 15～17	Day 18～20	Day 21～23	Day 24	Day 25～30	Day 1～終了時
	プラセボ錠	プラセボカプセル	NS-304 400 μg	NS-304 600 μg	NS-304 800 μg	NS-304 1000 μg	NS-304 1200 μg	NS-304 1400 μg	NS-304 1600 μg	プラセボカプセル	観察期間[a]	全体
評価例数	91	91	91	85	84	83	78	74	68	57	91	91
有害事象発現例数（%）	5 (5%)	8 (9%)	56 (62%)	52 (61%)	56 (67%)	61 (73%)	62 (79%)	60 (81%)	53 (78%)	19 (33%)	0	84 (92%)
軽度	5 (5%)	8 (9%)	55 (60%)	51 (60%)	55 (65%)	58 (70%)	58 (74%)	53 (72%)	50 (74%)	16 (28%)	0	84 (92%)
中等度	0	0	17 (19%)	27 (32%)	30 (36%)	36 (43%)	33 (42%)	32 (43%)	28 (41%)	6 (11%)	0	52 (57%)
高度	0	0	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	2 (2%)
副作用発現例数（%）	4 (4%)	7 (8%)	55 (60%)	51 (60%)	55 (65%)	59 (71%)	62 (79%)	58 (78%)	52 (76%)	19 (33%)	0	81 (89%)
中止に至った有害事象の発現件数	0	0	10	8	12	14	13	11	7	0	0	27[b]

治験期間中に発現した有害事象を投与期間ごとではなく、有害事象発現前に投与された各用量ごとにまとめた。

a：治験薬最終投与後 24 時間から治験終了時までの期間

b：被験者 1073 は歯感染で歯科に通院するために同意撤回したことが主な中止理由であった。

［5.3.4.1-2 p.107 Table 27 を引用］

表 2.7.6.11.6.2-2　試験期間中にTreatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）で発現した有害事象の要約

	モキシフロキサシン	プラセボ錠（Day 3～23）	プラセボカプセル	観察期間 [a]	全体（Day 1～終了時）
評価例数	67	68	67	68	68
有害事象発現例数（%）	11 (16%)	45 (66%)	12 (18%)	3 (4%)	48 (71%)
軽度	11 (16%)	44 (65%)	9 (13%)	3 (4%)	47 (69%)
中等度	3 (4%)	14 (21%)	3 (4%)	0	14 (21%)
高度	0	0	0	0	0
副作用発現例数（%）	8 (12%)	22 (32%)	6 (9%)	1 (1%)	23 (34%)
中止に至った有害事象の発現件数	0	2	0	0	2

a：治験薬最終投与後 24 時間から治験終了時までの期間

［5.3.4.1-2 p.107 Table 27 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

試験期間中に Treatment A（NS-304）及び Treatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）で発現した因果関係を問わない有害事象（発現率 5%以上）を表 2.7.6.11.6.2-3 及び表 2.7.6.11.6.2-4 に示す。

NS-304 群で高頻度に発現した有害事象は、頭痛 81%（74/91 例）、筋肉痛 57%（52/91 例）、顎関節症候群 47%（43/91 例）、悪心 45%（41/91 例）、下痢 26%（24/91 例）、浮動性めまい 26%（24/91 例）及び嘔吐 23%（21/91 例）であったが、用量依存的に増加した有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.11.6.2-3 に示した NS-304 群で発現した有害事象（発現率 5%以上）のうち、NS-304 との因果関係が否定されたのは、頭痛 1 例（1600 μg）、悪心 1 例（800 μg）、下痢 1 例（600 μg、800 μg、1000 μg、1200 μg）、背部痛 1 例（1000 μg）、関節痛 1 例（1000 μg）、便秘 1 例（1400 μg、1600 μg）、皮膚炎 2 例（400 μg、800 μg、1000 μg）で、これら以外の有害事象は全て因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.11.6.2-3　試験期間中にTreatment A（NS-304）で発現した因果関係を問わない有害事象（NS-304 群の発現率が 5%以上）

	Day 1 プラセボ 錠	Day 2 プラセボ カプセル	Day 3～5 NS-304 400 μg	Day 6～8 NS-304 600 μg	Day 9～11 NS-304 800 μg	Day 12～14 NS-304 1000 μg	Day 15～17 NS-304 1200 μg	Day 18～20 NS-304 1400 μg	Day 21～23 NS-304 1600 μg	Day 24 プラセボ カプセル	観察期間 [a]	Day 1～終了時 全体
評価例数	91	91	91	85	84	83	78	74	68	57	91	91
頭痛	1(1%)	1(1%)	36 (40%)	38 (45%)	44 (52%)	46 (55%)	48 (62%)	44 (59%)	42 (62%)	6 (11%)	0	74 (81%)
筋肉痛	1(1%)	1(1%)	20 (22%)	23 (27%)	30 (36%)	27 (33%)	32 (41%)	32 (43%)	24 (35%)	4 (7%)	0	52 (57%)
顎関節症候群	0	0	23 (25%)	23 (27%)	24 (29%)	26 (31%)	23 (29%)	21 (28%)	21 (31%)	5 (9%)	0	43 (47%)
悪心	0	0	12 (13%)	9 (11%)	17 (20%)	20 (24%)	17 (22%)	21 (28%)	22 (32%)	3 (5%)	0	41 (45%)
下痢	0	1 (1%)	7 (8%)	6 (7%)	12 (14%)	6 (7%)	4 (5%)	6 (8%)	3 (4%)	4 (7%)	0	24 (26%)
浮動性めまい	0	0	5 (5%)	4 (5%)	7 (8%)	10 (12%)	7 (9%)	6 (8%)	7 (10%)	0	0	24 (26%)
嘔吐	0	0	6 (7%)	5 (6%)	8 (10%)	9 (11%)	5 (6%)	6 (8%)	3 (4%)	0	0	21 (23%)
背部痛	0	0	4 (4%)	2 (2%)	4 (5%)	9 (11%)	8 (10%)	8 (11%)	5 (7%)	2 (4%)	0	17 (19%)
関節痛	0	0	2 (2%)	4 (5%)	5 (6%)	6 (7%)	3 (4%)	9 (12%)	7 (10%)	0	0	16 (18%)
動悸	0	1 (1%)	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)	6 (8%)	5 (7%)	2 (3%)	0	0	12 (13%)
潮紅	1 (1%)	1 (1%)	5 (5%)	4 (5%)	6 (7%)	6 (7%)	6 (8%)	1 (1%)	0	0	0	11 (12%)
体位性めまい	0	1 (1%)	4 (4%)	3 (4%)	2 (2%)	5 (6%)	3 (4%)	4 (5%)	4 (6%)	1 (2%)	0	11 (12%)
口腔咽頭痛	0	0	5 (5%)	4 (5%)	5 (6%)	5 (6%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (3%)	0	0	10 (11%)
腹痛	0	0	2 (2%)	3 (4%)	2 (2%)	1 (1%)	2 (3%)	3 (4%)	5 (7%)	0	0	10 (11%)
眼痛	0	0	3 (3%)	3 (4%)	4 (5%)	7 (8%)	6 (8%)	2 (3%)	1 (1%)	0	0	9 (10%)
疲労	0	0	3 (3%)	2 (2%)	3 (4%)	4 (5%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (3%)	0	0	8 (9%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)	4 (5%)	4 (5%)	4 (5%)	3 (4%)	1 (2%)	0	7 (8%)
便秘	0	0	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	3 (4%)	4 (5%)	4 (6%)	2 (4%)	0	7 (8%)
悪寒	0	0	0	0	3 (4%)	4 (5%)	4 (5%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0	7 (8%)
消化不良	0	0	5 (5%)	3 (4%)	2 (2%)	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	2 (3%)	0	0	6 (7%)
不眠症	1 (1%)	1 (1%)	3 (3%)	5 (6%)	4 (5%)	2 (2%)	1 (1%)	2 (3%)	1 (1%)	0	0	6 (7%)
睡眠障害	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	3 (4%)	2 (3%)	3 (4%)	2 (3%)	1 (2%)	0	5 (5%)
皮膚炎	0	0	3 (3%)	3 (4%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (3%)	2 (3%)	1 (1%)	0	0	5 (5%)
感情障害	0	0	0	0	3 (4%)	3 (4%)	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0	5 (5%)
錯感覚	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	0	0	0	5 (5%)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	1 (1%)	0	0	0	5 (5%)

例数(%)

事象名：MedDRA/J ver 15.0　PT

試験期間中に発現した有害事象を投与期間ごとではなく有害事象発現前に投与された各用量ごとにまとめた。

a：治験薬最終投与後 24 時間から治験終了時までの期間

［5.3.4.1-2 p.109 Table 28 を引用］

表 2.7.6.11.6.2-4　試験期間中にTreatment B（モキシフロキサシン/プラセボ）で発現した因果関係を問わない有害事象
（モキシフロキサシン/プラセボ群の発現率が 5%以上）

	Day 2 モキシフロキサシン 又はプラセボカプセル	Day 3～23 プラセボ錠	Day 24 モキシフロキサシン 又はプラセボカプセル	観察期間 [a]	Day 1～終了時 全体
評価例数	68	68	66	68	68
頭痛	0	20 (29%)	5 (8%)	0	23 (34%)
悪心	0	8 (12%)	1 (2%)	0	9 (13%)
筋肉痛	1 (1%)	7 (10%)	1 (2%)	0	7 (10%)
背部痛	0	7 (10%)	2 (3%)	0	7 (10%)
関節痛	1 (1%)	6 (9%)	3 (5%)	0	7 (10%)
非心臓性胸痛	0	6 (9%)	0	0	6 (9%)
便秘	1 (1%)	6 (9%)	0	0	6 (9%)
体位性めまい	0	5 (7%)	0	0	5 (7%)
動悸	0	5 (7%)	0	0	5 (7%)
皮膚炎	2 (3%)	4 (6%)	0	0	4 (6%)

例数(%)
事象名：MedDRA/J ver 15.0　PT
a：治験薬最終投与後 24 時間から治験終了時までの期間

［5.3.4.1-2 p.112 Table 29 を引用］

2.7.6.11.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中に死亡は認められなかった。

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として、NS-304 1200 μg 群で低血圧（医師記載名は症候性低血圧）1 例が認められた（表 2.7.6.11.6.3-1）。本被験者は、NS-304 を Day 3～Day 16 まで投与し（400 μg : Day 3～5、600 μg : Day 6～8、800 μg : Day 9～11、1000 μg : Day 12～14、1200 μg : Day 15～16）、Day 16（NS-304 1200 μg の投与 3 回目）の投与約 2 時間後に高度の低血圧が発現した。仰臥位血圧が 3 測定時点で異常値を示し、10:43 に血圧 85/48 mmHg、脈拍数 107 bpm、10:48 に血圧 87/53 mmHg、脈拍数 63 bpm、10:56 に血圧 75/30 mmHg、脈拍数 49 bpm を示した。アトロピン 1 mg 投与後に、脈拍数は 130 bpm に増加したが、血圧は 110/72 mmHg と正常値に戻った。Day 18 には脈拍数も正常値に回復した。Day 16 の同日中に低血圧は後遺症なしで回復したが、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重篤な有害事象の叙述は、2.7.6 付録　2.7.6.17.2.1 項に記載した。

表 2.7.6.11.6.3-1　その他の重篤な有害事象

投与群	被験者コード	性別	年齢	投与量 [a]	有害事象 [b]	発現日 [c]	持続期間 [d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304 群	1134	女	29	1200	低血圧 [e]	16 (2)	0	関連あり	高度	重篤	中止	回復

a：発現時 NS-304 投与量（μg/回）
b：MedDRA/J ver.15.0　PT
c：治験薬投与開始日を 1 日目として起算した日（日目）で、（）は NS-304 1200 μg の投与開始日を 1 日目として起算した日（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数（日）
e：医師記載名は症候性低血圧

（3） 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は NS-304 群 30%（27/91）例、モキシフロキサシン/プラセボ群 3%（2/68 例）であり、そのうち NS-304 群で高頻度に発現した有害事象は、頭痛（16 例）、筋肉痛（8 例）、悪心（8 例）及び顎関節症候群（6 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.11.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.11.6.3-2 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（1/2）

投与群	被験者コード	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304群 (N=27)	1022	男	25	400	傾眠	4	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	食欲減退	4	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				400	消化不良	4	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
	1023	男	28	800	顎関節症候群	9	9	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				800	頭痛	10	7	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				1000	動悸	13	5	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1400	関節痛	18	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	1027	男	32	1000	非心臓性胸痛	12	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				1000	頭痛	12	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				1000	動悸	13	10	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1400	筋肉痛	19	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				1400	腹痛	20	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1600	浮動性めまい	21	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
	1030	男	42	1200	頭痛	15	7	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1600	関節痛	21	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1600	筋肉痛	21	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1600	関節痛	22	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1600	悪心	22	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	1036	男	40	400	頭痛	4	15	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				400	顎関節症候群	4	15	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	筋肉痛	5	14	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				600	筋肉痛	7	12	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				1000	悪心	12	6	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	1046	男	34	400	頭痛	3	16	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				600	筋肉痛	7	10	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				1400	嘔吐	18	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	1066	男	30	400	筋肉痛	3	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	1067	男	25	1200	頭痛	15	不明	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	1069	男	25	800	顎関節症候群	10	11	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				1000	便秘	14	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				1400	悪心	18	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1600	頭痛	21	－	関連あり	中等度	非重篤	中止	未回復
				1600	食欲減退	21	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
	1072	男	38	600	頭痛	8	13	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				1200	筋肉痛	17	4	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				1400	背部痛	18	3	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				1600	悪心	21	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	1073[e]	男	32	600	歯感染	8	－	関連なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	1079	男	25	800	嘔吐	9	4	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	1086	男	42	400	眼痛	3	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				400	ウイルス性上気道感染	3	－	関連なし	軽度	非重篤	中止	未回復
				400	頭痛	3	－	関連あり	中等度	非重篤	中止	未回復
	1089	女	41	1000	低血圧	14	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	1090	女	29	400	頭痛	3	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	1103	女	41	1000	パニック発作	14	0	関連あり	高度	非重篤	中止	回復

表 2.7.6.11.6.3-2 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（2/2）

投与群	被験者コード	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304群 (N=27)	1104	女	25	800	低血圧	11	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	1109	女	21	1400	悪心	18	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
	1113	女	19	1000	起立性低血圧	12	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	1123	女	20	400	頭痛	3	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				400	筋痙縮	3	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				400	皮膚炎	3	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				400	顎関節症候群	4	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				400	背部痛	4	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				600	筋肉痛	6	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				800	浮動性めまい	9	10	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				800	悪心	9	10	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				800	筋痙縮	11	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
	1124	女	25	400	頭痛	3	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				400	悪心	3	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	嘔吐	4	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	浮動性めまい	4	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	1131	女	40	1200	頭痛	15	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1200	悪寒	17	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1200	潮紅	17	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1200	悪心	17	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				1200	顎関節症候群	17	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	1134	女	29	1200	低血圧	16	0	関連あり	高度	重篤	中止	回復
	1136	女	38	600	頭痛	6	9	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	1142	男	26	400	頭痛	3	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
	1156	男	25	400	筋肉痛	3	－	関連あり	中等度	非重篤	中止	未回復
				400	疲労	3	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				600	頭痛	8	－	関連あり	中等度	非重篤	中止	未回復
				1000	顎関節症候群	13	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
	1195	女	23	600	皮膚炎	6	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	未回復
				600	薬疹	7	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
モキシフロキサシン/プラセボ群 (N=2)	1101	女	29	－	非心臓性胸痛	15	6	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				－	頭痛	19	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				－	悪心	20	0	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				－	不安	20	0	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	1111	女	30	－	妊娠反応陽性	3	24	関連なし	軽度	非重篤	中止	回復

a：発現時 NS-304 投与量（μg/回）
b：MedDRA ver.15.0 PT
c：投与開始日を 0 日目として起算（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数
e：歯感染で歯科に通院するために同意撤回したことが主な中止理由であった

［5.3.4.1-2 p.113 Table 30、p.3791 Table 16.2.7.3 を改変］

2.7.6.11.6.4 臨床検査値

NS-304 群及びモキシフロキサシン/プラセボ群の両群で、トリグリセリド（平均値）がベースラインから増加する傾向が認められたが、基準値範囲内（35～150 mg/dL）であり、群間及び性別でその変動に差はなかった。その他の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）においては、ベースラインからの変化量は小さく、検査値が基準値から逸脱していた被験者もみられたが、臨床的に意義のあるものではなかった。

2.7.6.11.6.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

仰臥位及び立位の脈拍数（平均値）が、モキシフロキサシン/プラセボ群と比較して NS-304 群では軽度の上昇が認められた。仰臥位脈拍数は NS-304 1600 μg（Day 22）の投与 2 時間後（朝食後）に最高値を示し、ベースライン（Day -1）からの変化量は 11.4 bpm であった。また、NS-304 群で、Day 14～23 の投与 2 時間後（朝食後）の立位脈拍数のベースラインからの変化量（平均値）において、男性（0.8～7.1 bpm）と比較して女性（2.9 bpm～15.1 bpm）で若干大きい傾向がみられたが、仰臥位脈拍数では差がなかった。

起立時の脈拍数（平均値）では、ベースラインからの変化量において両群で差はなかった。

仰臥位、立位及び起立時の収縮期血圧並びに拡張期血圧は、平均値及び中央値のいずれにおいてもベースラインからの明らかな変動は認められず、両群で差はなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

心拍数（平均値）が、ベースライン（Day -1）から NS-304 800 μg（Day 11）の投与 2 時間後に最大 7.7 bpm 増加し（モキシフロキサシン/プラセボ群は 0.6 bpm 減少）、NS-304 1600 μg（Day 23）の投与 2 時間後に最大 10.8 bpm 増加した（モキシフロキサシン/プラセボ群は 0.7 bpm 減少）。また、NS-304 群の心拍数（平均値）のベースライン時からの最大増加量は男性 9.7 bpm、女性 15.4 bpm で、男性と比較して女性で心拍数の増加が大きい傾向がみられた。しかしながら、試験期間中において NS-304 群の心拍数（平均値）は基準値範囲内であった。

心拍数の増加と同様に、PR 間隔（平均値）が NS-304 群でベースラインから若干短縮する傾向がみられたが、男性と女性でその変動に差異はなく、試験期間中において基準値範囲内であった。QRS 間隔（平均値）においては、明らかな変動はみられなかった。

NS-304 群の QTcB 間隔（平均値）がベースラインと比較して最大で 14.4 ms 延長したが、心拍数の増加に伴うものと考えられた。QTcF 間隔（平均値）の延長はみられず、QTc 延長の心電図異常も認められなかった。

試験期間中の心電図異常が、NS-304 群で 26.4%（24/91 例）、モキシフロキサシン/プラセボ群で 35.3%（24/68 例）に認められた。さらに、NS-304 群の心電図異常発現率は、NS-304 800 μg 群が 17.9%（15/84 例）、NS-304 1600 μg 群が 25.9%（15/58 例）であり、800 μg 群と比較して 1600 μg 群で高かった。しかしながら、いずれの心電図異常も臨床的に意義のある所見（心電図関連の有害事象）ではなかった。

NS-304 群で発現率が高かった心電図異常は、非特異的 ST-T 変化 13.2%（12/91 例）、非特異的 T 波異常 11.0%（10/91 例）及び早期再分極 4.4%（4/91 例）であった。また、非特異的 ST-T 変化及び非特異的 T 波異常の発現率は、NS-304 800 μg 群（4.8%、7.1%）と比較して NS-304 1600 μg 群（13.8%、8.6%）で高く、モキシフロキサシン/プラセボ群（11.8%、2.9%）と比較して NS-304 群（13.2%、11.0%）で高かった。これらの心電図異常以外では、モキシフロキサシン/プラセボ群と比較して NS-304 群で発現率が高い心電図異常はなく、臨床的に意義のある所見（心電図関連の有害事象）はなかった。

（3） 体重、呼吸数、口腔体温

試験終了時の体重、呼吸数及び口腔体温で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.11.7 結論

- NS-304 800 μg 及び 1600 μg を 1 日 2 回反復投与した結果、軽度の心拍数上昇が認められたが、心室再分極（QTc 間隔）又は心伝導（PR 及び QRS 間隔）に対する影響は認められなかった。
- NS-304 の用量を 400 μg～1600 μg まで漸増し 1 日 2 回反復投与した結果、ほとんどの男性及び女性の被験者において概ね忍容性が示され、発現率が高かった有害事象は NS-304 の既知の安全性プロファイルと一致するものであった。