ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法 5
2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法 5
2.7.1.1.2.2 ヒト血漿中 S-033447 濃度測定法 5
2.7.1.1.2.3 ヒト血漿中 S-033447 濃度測定法 (2) 5
2.7.1.1.2.4 ヒト血漿中オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸濃度測定法 5
2.7.1.1.2.5 ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定法 6
2.7.1.1.2.6 ヒト血漿中モキシフロキサシン濃度測定法 6
2.7.1.1.2.7 ヒト血漿中イトラコナゾール濃度測定法 6
2.7.1.1.2.8 ヒト血漿中ジゴキシン濃度測定法 6
2.7.1.1.2.9 ヒト血漿中ロスバスタチン濃度測定法 6
2.7.1.1.2.10 ヒト血漿中プロベネシド濃度測定法 6
2.7.1.1.2.11 ヒト尿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法 7
2.7.1.1.2.12 ヒト尿中 S-033447 濃度測定法 7
2.7.1.1.2.13 ヒト血漿平衡透析液中 S-033447 濃度測定法 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1.1 単回投与試験 (T0811 試験) 8
2.7.1.2.1.2 BA/FE 試験 (T0813 試験) 10
2.7.1.2.1.3 BE/FE 試験 (T081F 試験) 14
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.1.3.1 製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性 19
2.7.1.3.2 食事の影響 20
2.7.1.4 付録 24

略号一覧表

略号	英語	日本語
$AUC_{0\text{-}72}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours after dosing	投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{24}	plasma S-033447 concentration 24 hours post dose	投与 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度
LC/MS/MS	liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
MRT	mean residence time	平均滞留時間
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
V_z/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	終末相におけるみかけの分布容積
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

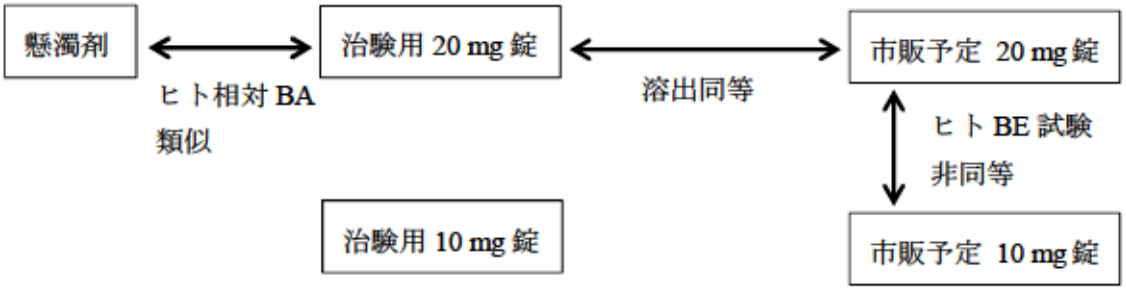
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

臨床試験に使用した製剤の処方一覧及び製剤のロット一覧は 2.3.P.2.2.1 製剤設計の項に示した.

国内で実施した単回投与試験 (T0811 試験) では懸濁剤を使用した. その他の国内外で実施した第 1 相臨床試験のうち T0814 試験, T0815 試験, T0816 試験及び T0818 試験では治験用 20 mg 錠を使用し, T081B 試験, T081C 試験及び T081D 試験では市販予定 20 mg 錠を使用した. 国内で実施した成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) では治験用 10 mg 錠及び治験用 20 mg 錠を使用した. 国際共同第 3 相臨床試験 (T0831 試験) では市販予定 20 mg 錠を使用した. 国内で実施した小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) では市販予定 10 mg 錠及び市販予定 20 mg 錠を使用した. 懸濁剤, 治験用 20 mg 錠, 並びに市販予定 20 mg 錠及び市販予定 10 mg 錠における食事の影響をそれぞれ単回投与試験 (T0811 試験), BA/FE 試験 (T0813 試験), 並びに BE/FE 試験 (T081F 試験) で検討した.

これらの製剤間のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性 (BE) に関する概要図を図 2.7.1.1-1 に示す. 国内で実施した BA/FE 試験 (T0813 試験) において, 懸濁剤 20 mg と治験用 20 mg 錠とのバイオアベイラビリティを比較した結果, 両製剤は生物学的同等性の判定基準を満たした. 市販予定 20 mg 錠と治験用 20 mg 錠は,「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき, 溶出試験により生物学的同等性を評価した結果, 両製剤は同等と判定された (2.3.P.2.2.1 参照). 治験用 20 mg 錠と治験用 10 mg 錠は溶出試験による同等性の判定は行っていないが, [redacted] 含量違いの製剤である. 国内で実施した BE/FE 試験 (T081F 試験) において, 市販予定 20 mg 錠と市販予定 10 mg 錠との生物学的同等性を評価したところ, $AUC_{0\text{-last}}$ は生物学的同等性の判定基準を満たしたものの, C_{max} については判定基準を満たさず, 両製剤の生物学的同等性を証明することはできなかった (2.7.1.2.1.3 項参照).

図 2.7.1.1-1　製剤間のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する概略図



2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法

2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-01, 5.3.1.4-02

ヒト血漿試料を除タンパク前処理し，S-033188 及び S-033447 を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) で定量した．定量下限は 0.100 ng/mL に設定した．本測定法バリデーション試験は[redacted]にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び± 15%以内であることを確認した．血漿中 S-033188 及び S-033447 濃度の測定は，安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.2 ヒト血漿中 S-033447 濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-03, 5.3.1.4-04, 5.3.1.4-18

ヒト血漿試料を除タンパク前処理し，S-033447 を LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.100 ng/mL に設定した．本測定法バリデーション試験は[redacted]にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び± 20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び± 15%以内であることを確認した．血漿中 S-033447 濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.3 ヒト血漿中 S-033447 濃度測定法 (2)

添付資料：5.3.1.4-05

ヒト血漿試料を除タンパク前処理し，S-033447 を LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.100 ng/mL に設定した．本測定法バリデーション試験は，[redacted]でバリデートされた方法をもとに[redacted]にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び± 20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び± 15%以内であることを確認した．血漿中 S-033447 濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.4 ヒト血漿中オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-06, 5.3.1.4-19

ヒト血漿試料を除タンパク前処理し，オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸を LC/MS/MS で定量した．オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸の定量下限は，それぞれ 1.00 ng/mL 及び 10.0 ng/mL に設定した．本測定法バリデーション試験は[redacted]でバリデートされた方法をもとに[redacted]にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び± 20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び± 15%以内であることを確認した．血漿中オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.5 ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-07, 5.3.1.4-08

ヒト血漿中ミダゾラム濃度は[redacted]でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．血漿中ミダゾラム濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.6 ヒト血漿中モキシフロキサシン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-09, 5.3.1.4-10, 5.3.1.4-11

ヒト血漿中モキシフロキサシン濃度は[redacted]でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．血漿中モキシフロキサシン濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.7 ヒト血漿中イトラコナゾール濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-12

ヒト血漿中イトラコナゾール濃度は[redacted]でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．血漿中イトラコナゾール濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.8 ヒト血漿中ジゴキシン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-13, 5.3.1.4-14

ヒト血漿試料を珪藻土プレートを用いて前処理し，ジゴキシンを LC/MS/MS で定量した．ジゴキシンの定量下限は 0.0100 ng/mL に設定した．本測定法バリデーション試験は[redacted]にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び± 20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び± 15%以内であることを確認した．血漿中ジゴキシン濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.9 ヒト血漿中ロスバスタチン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-15, 5.3.1.4-16

ヒト血漿中ロスバスタチン濃度は[redacted]でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．血漿中ロスバスタチン濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.10 ヒト血漿中プロベネシド濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-17

ヒト血漿中プロベネシド濃度は[redacted]でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．血漿中プロベネシド濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.11 ヒト尿中 S-033188 及び S-033447 濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-01, 5.3.1.4-02

ヒト尿試料を除タンパク前処理し，S-033188 及び S-033447 を LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.100 ng/mL に設定した．本測定法バリデーション試験は[redacted]にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び± 20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び± 15%以内であることを確認した．尿中 S-033188 及び S-033447 濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.12 ヒト尿中 S-033447 濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-05

ヒト尿試料を除タンパク前処理し，S-033447 を LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.100 ng/mL に設定した．本測定法バリデーション試験は[redacted]にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び± 20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び± 15%以内であることを確認した．尿中 S-033447 濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.1.2.13 ヒト血漿平衡透析液中 S-033447 濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-18

ヒト血漿平衡透析液試料を除タンパク前処理し，S-033447 を LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.100 ng/mL に設定した．本測定法バリデーション試験は[redacted]にて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び± 20%以内であり，それ以外では，それぞれ 15%以下及び± 15%以内であることを確認した．血漿平衡透析液中 S-033447 濃度の測定は安定性が担保された保管期間内で実施した．

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本剤の生物薬剤学の検討を表 2.7.1.2-1 に示す 3 試験で実施した．活性体である S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.4-14 に示す．

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験一覧

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験デザイン及び対照の種類	投与量，投与方法及び投与経路 [ロット番号]	投与被験者数	対象被験者	投与期間	評価/参考
単回投与試験	T0811	5.3.3.1-01	無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	コホート C 懸濁剤 40 mg 空腹時，40 mg 食後，40 mg 食間，プラセボ [懸濁剤：A[redacted]006 [a]]	6	日本人健康成人男性	単回	評価
BA/FE 試験	T0813	5.3.1.2-01	非盲検，無作為化，2 期 (相対バイオアベイラビリティ) あるいは 3 期 (食事の影響)，クロスオーバー試験	相対バイオアベイラビリティの評価 懸濁剤 20 mg 空腹時， 治験用 20 mg 錠 1 錠 空腹時 食事の影響の評価 治験用 20 mg 錠 1 錠 空腹時， 治験用 20 mg 錠 1 錠 食後，治験用 20 mg 錠 1 錠 食間 [懸濁剤：A[redacted]006 [a]，20 mg 錠：S[redacted]011]	29	日本人健康成人男性	単回	評価
BE/FE 試験	T081F	5.3.1.2-02	非盲検，無作為化，2 期，クロスオーバー試験	生物学的同等性 (BE) の評価 市販予定 20 mg 錠 1 錠 空腹時， 市販予定 10 mg 錠 2 錠 空腹時 市販予定 20 mg 錠の食事の影響の評価 市販予定 20 mg 錠 2 錠 空腹時， 市販予定 20 mg 錠 2 錠 食後 市販予定 10 mg 錠の食事の影響の評価 市販予定 10 mg 錠 1 錠 空腹時， 市販予定 10 mg 錠 1 錠 食後 [20 mg 錠：S[redacted]009，10 mg 錠：K[redacted]016]	78	日本人健康成人男性	単回	評価

a　懸濁剤に使用した原薬のロット番号

2.7.1.2.1.1 単回投与試験 (T0811 試験)

添付資料 5.3.3.1-01

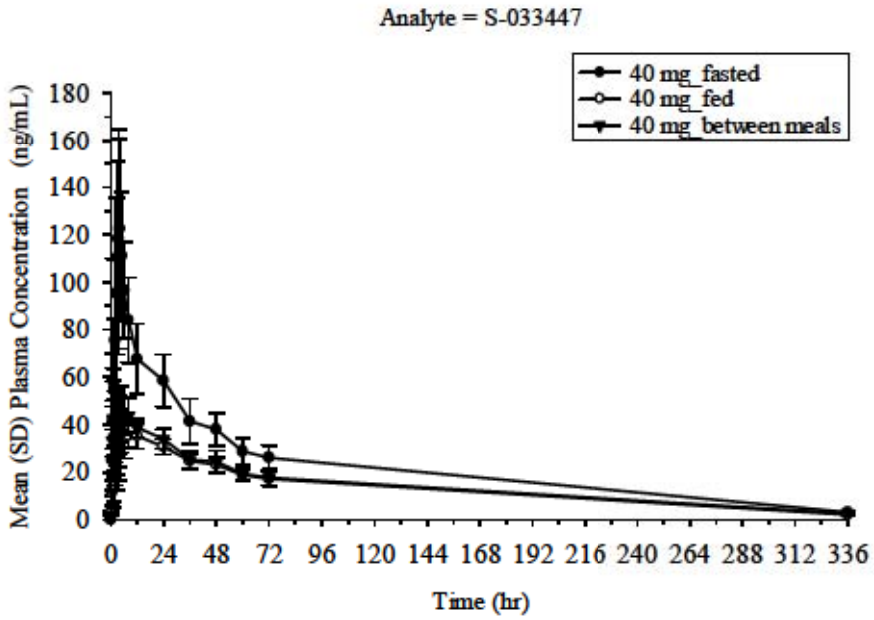
日本人健康成人男性 40 例を対象に 6，20，40，60 及び 80 mg の S-033188 懸濁剤及びプラセボを空腹時単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態について検討した (2.7.2.2.1.1 項参照)．40 mg 投与群では空腹時，食後又は食間にそれぞれ投与し，食事の影響を検討した．食後投与では，高脂肪食 (脂質 57.8 g 及びカルシウム 975 mg を含む熱量 955 kcal の食事) 摂取後に投与し，食間投与では，軽食摂取後 2 時間に投与し，投与 30 分後に高脂肪食を摂取した．各投与量群は 6 例の実薬群と 2 例のプラセボ群で構成された．薬物濃度測定のための採血は投与後 336 時間まで実施した．

血漿中 S-033188 濃度は，数例の被験者においていくつかの時点で検出されたが低値であり，S-033188 の血漿中薬物動態パラメータは適切に算出できなかった．

40 mg 投与群で，懸濁剤を空腹時，食後又は食間投与したときの S-033447 の血漿中濃度を図 2.7.1.2-1 に，S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示す．また，分散分析を用いて投与群間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.1.2-3 に示す．

食後又は食間に投与した場合，空腹時投与に比べ S-033447 の血漿中濃度は低い推移を示した．2 例において食後投与直前の血漿中 S-033447 濃度が最高血漿中濃度 (C_{max}) の 10%を超える持越しがあったため解析対象から除外した．また，2 例が食間投与 (第 3 期) 前に脱落した．分散分析の結果，空腹時に対する食後投与時の S-033447 の C_{max}，投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}72}$)，投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}last}$) 及び無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) の幾何最小二乗平均の比はそれぞれ 0.3334，0.5066，0.5797 及び 0.5900 であった．空腹時に対する食間投与時の S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}72}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比はそれぞれ 0.4269，0.5648，0.6381 及び 0.6577 であった．

図 2.7.1.2-1　懸濁剤 40 mg を空腹時，食後又は食間に単回経口投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移



算術平均値±標準偏差．空腹時投与 6 例，食後及び食間投与 4 例．
出典：5.3.3.1-01_図 11-6

表 2.7.1.2-2　懸濁剤 40 mg を空腹時，食後又は食間に単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ

パラメータ	血漿中 S-033447 薬物動態パラメータ 幾何平均値（%幾何変動係数）		
	40 mg 空腹時	40 mg 食後	40 mg 食間
例数	6	4	4
C_{max} (ng/mL)	123 (31.0)	40.9 (10.6)	52.3 (20.0)
T_{max} [a] (hr)	3.50 (3.50, 5.00)	5.00 (3.00, 12.00)	4.50 (2.00, 8.00)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·hr/mL)	3475 (22.5)	1826 (10.9)	2035 (14.5)
$AUC_{0\text{-}last}$ [b] (ng·hr/mL)	6285 (20.9)	3707 (17.0)	4080 (20.3)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6669 (20.8)	3971 (18.5)	4427 (22.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	85.9 (8.2)	86.8 (7.7)	94.0 (10.2)
MRT (hr)	108 (9.2)	121 (9.7)	126 (11.7)
CL/F (L/hr)	5.07 (20.8)	8.52 (18.5)	7.64 (22.1)
C_{24} (ng/mL)	57.6 (20.1)	30.6 (11.2)	33.9 (13.4)

a　中央値 (最小値, 最大値).
b　最終濃度測定時間: 336 時間.
出典：5.3.3.1-01_表 11-6

表 2.7.1.2-3　懸濁剤 40 mg 投与時の S-033447 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

Parmeter	幾何最小二乗平均値			幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間: 下限，上限)	
	空腹時 (N = 6)	食後 (N = 4)	食間 (N = 4)	食後/空腹時	食間/空腹時
C_{max} (ng/mL)	123	40.9	52.3	0.3334 (0.2538, 0.4382)	0.4269 (0.3249, 0.5609)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·hr/mL)	3474	1760	1962	0.5066 (0.4598, 0.5581)	0.5648 (0.5126, 0.6223)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6284	3643	4010	0.5797 (0.5364, 0.6265)	0.6381 (0.5904, 0.6896)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6669	3935	4386	0.5900 (0.5453, 0.6384)	0.6577 (0.6079, 0.7116)

出典：5.3.3.1-01_表 11-5

2.7.1.2.1.2 BA/FE 試験 (T0813 試験)

添付資料 5.3.1.2-01

日本人健康成人男性 14 例を対象に錠剤 (第 1 相及び第 2 相治験用 20 mg 錠) と懸濁剤の薬物動態を比較する相対バイオアベイラビリティの検討 (相対バイオアベイラビリティの評価)，及び日本人健康成人男性 15 例を対象に錠剤投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討 (食事の影響の評価) を行った．相対バイオアベイラビリティの評価では，S-033188 の錠剤 20 mg 錠 1 錠 (治験用 20 mg 錠) 又は S-033188 懸濁剤 20 mg を，2 群 2 期クロスオーバーで空腹時 (直前の食事摂取終了後 10 時間以上経過した後) に単回経口投与した．食事の影響の評価では，S-033188 の錠剤 20 mg1 錠 (治験用 20 mg 錠) を 3 群 3 期クロスオーバーで空腹時，食後，又は

食前 (食事1時間前) に単回経口投与した. 食事は, 約150 kcalの脂肪を含む熱量約400～500 kcalの普通食とした. 薬物濃度測定のための採血は投与後 504 時間まで実施した.

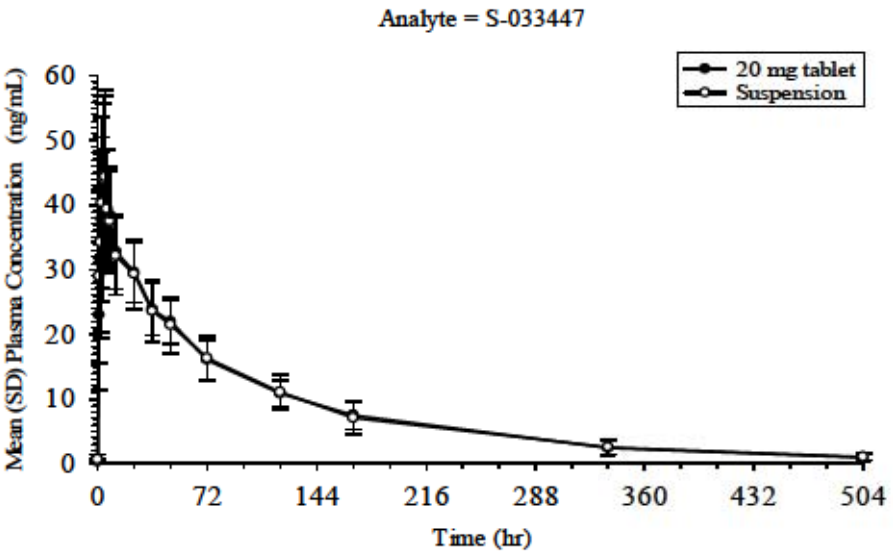
(1) 相対バイオアベイラビリティの評価

血漿中 S-033188 濃度は, 全ての被験者で全測定時点において定量下限未満 (< 0.100 ng/mL) であり, S-033188 の血漿中薬物動態パラメータは適切に算出できなかった.

S-033188 を治験用 20 mg 錠 1 錠又は懸濁剤 20 mg として空腹時単回投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.1.2-2 に, S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-4 に示す. また, 分散分析を用いて投与群間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.1.2-5 に示す.

S-033188 の 20 mg 錠 1 錠又は懸濁剤 20 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中 S-033447 濃度は同様の推移を示した. 分散分析の結果, 懸濁剤投与に対する 20 mg 錠投与時の C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は, それぞれ 1.0212 (0.8884～1.1739), 0.9899 (0.9248～1.0595) 及び 0.9819 (0.9163～1.0520) であった. S-033447 の C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は, それぞれ生物学的同等性の判定基準である 0.8000～1.2500 の範囲に含まれ, 20 mg 錠と懸濁剤 20 mg のバイオアベイラビリティは類似していることが示された.

図 2.7.1.2-2　20 mg (治験用 20 mg 錠又は懸濁剤) を空腹時単回経口投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移



算術平均値±標準偏差. 20 mg 錠 14 例, 懸濁剤 13 例.
出典：5.3.1.2-01_図 11-1

表 2.7.1.2-4　20 mg (治験用 20 mg 錠又は懸濁剤) を空腹時単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	血漿中 S-033447 薬物動態パラメータ 幾何平均値 (%幾何変動係数)	
	20 mg 錠	懸濁剤
例数	14	13
C_{max} (ng/mL)	47.0 (22.2)	45.2 (30.5)
T_{max}[a] (hr)	5.00 (1.00, 24.00)	4.00 (1.00, 5.00)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	780.4 (20.9)	779.5 (22.0)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	3849 (20.4)	3855 (23.7)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	4003 (21.9)	4038 (25.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	105 (19.1)	113 (23.2)
λ_z (1/hr)	0.0066 (19.1)	0.0061 (23.2)
MRT (hr)	134 (19.0)	140 (20.9)
CL/F (L/hr)	4.23 (21.9)	4.19 (25.0)
V_z/F (L)	641 (15.6)	682 (20.1)
C_{24} (ng/mL)	29.2 (17.4)	28.9 (17.8)

a　中央値 (最小値, 最大値).
出典：　5.3.1.2-01_表 11-1

表 2.7.1.2-5　20 mg (治験用 20 mg 錠又は懸濁剤) を空腹時単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータの比較

Parameter	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間: 下限, 上限)
	20 mg 錠 (N = 14)	懸濁剤 (N = 13)	20 mg 錠/懸濁剤
C_{max} (ng/mL)	47.0	46.0	1.0212 (0.8884, 1.1739)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	3850	3889	0.9899 (0.9248, 1.0595)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	4003	4077	0.9819 (0.9163, 1.0520)

出典：　5.3.1.2-01_表 11-3

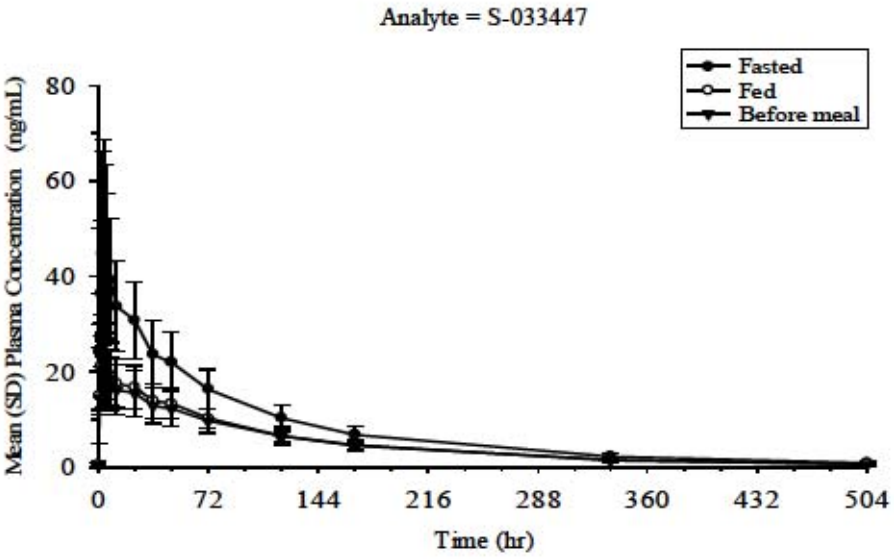
(2)　食事の影響の評価

血漿中 S-033188 濃度は，全ての被験者で全測定時点において定量下限未満 (< 0.100 ng/mL) であり，S-033188 の血漿中薬物動態パラメータは適切に算出できなかった．

S-033188 20 mg (治験用 20 mg 錠 1 錠) を空腹時，食後又は食前に単回経口投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.1.2-3 に，S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-6 に示す．また，分散分析を用いて投与群間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.1.2-7 に示す．

食後投与 (普通食) では，空腹時投与と比較して，C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 47%，37%及び 37%減少した．また，食前投与 (普通食) では，空腹時投与と比較して，C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 48%，40%及び 39%減少した．一方，各投与群において，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) に大きな差はなかった．

図 2.7.1.2-3　20 mg (治験用 20 mg 錠) を空腹時，食後又は食前に単回経口投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移



算術平均値±標準偏差．空腹時投与 15 例，食後及び食前投与 12 例.
出典： 5.3.1.2-01_図 11-2

表 2.7.1.2-6　20 mg (治験用 20 mg 錠) を空腹時, 食後又は食前に単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	血漿中 S-033447 薬物動態パラメータ 幾何平均値 (% 幾何変動係数)		
	空腹時	食後	食前
例数	15	12	12
C_{max} (ng/mL)	49.1 (34.9)	25.7 (21.6)	25.2 (37.2)
T_{max}[a] (hr)	4.00 (1.00, 5.00)	3.00 (1.00, 5.00)	1.50 (1.00, 12.00)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	802.7 (30.2)	413.1 (27.1)	388.6 (34.6)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	3697 (26.1)	2314 (21.8)	2206 (26.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3867 (25.6)	2429 (22.4)	2306 (27.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	104 (21.0)	114 (19.3)	110 (14.5)
λ_z (1/hr)	0.0067 (21.0)	0.0061 (19.3)	0.0063 (14.5)
MRT (hr)	128 (20.2)	148 (17.9)	147 (14.4)
CL/F (L/hr)	4.38 (25.6)	6.97 (22.4)	7.34 (27.0)
V_z/F (L)	658 (26.3)	1150 (21.3)	1160 (26.7)
C_{24} (ng/mL)	29.8 (25.7)	16.2 (28.4)	14.9 (32.5)

a　中央値 (最小値, 最大値).
出典：5.3.1.2-01_表 11-2

表 2.7.1.2-7　20 mg (治験用 20 mg 錠) を空腹時，食後又は食前に単回経口投与したときの食事の影響

Parameter	幾何最小二乗平均値			幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間: 下限，上限)	
	空腹時 (N = 15)	食後 (N = 12)	食前 (N = 12)	食後/空腹時	食前/空腹時
C_{max} (ng/mL)	49.1	26.1	25.7	0.5311 (0.4321, 0.6527)	0.5245 (0.4267, 0.6446)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	3697	2319	2231	0.6273 (0.5596, 0.7033)	0.6034 (0.5382, 0.6764)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3867	2452	2345	0.6341 (0.5671, 0.7090)	0.6066 (0.5425, 0.6783)

出典：5.3.1.2-01_表 11-4

2.7.1.2.1.3 BE/FE 試験 (T081F 試験)

添付資料 5.3.1.2-02

日本人健康成人男性 50 例を対象に市販予定 20 mg 錠と市販予定 10 mg 錠との生物学的同等性の検討 (生物学的同等性の評価)，14 例を対象に市販予定 20 mg 錠 (40 mg 投与時) の食事の影響の検討 (市販予定 20 mg 錠の食事の影響)，及び 14 例を対象に市販予定 10 mg 錠 (10 mg 投与時) の食事の影響の検討 (市販予定 10 mg 錠の食事の影響) を行った．生物学的同等性の評価では，市販予定 20 mg 錠 1 錠又は市販予定 10 mg 錠 2 錠を，2 群 2 期クロスオーバーで空腹時に単回経口投与した．市販予定 20 mg 錠の食事の影響及び市販予定 10 mg 錠の食事の影響では，市販予定 20 mg 錠 1 錠又は市販予定 10 mg 錠 2 錠を，2 群 2 期クロスオーバーで空腹時又は食後に単回経口投与した．食事は，約 150 kcal の脂肪を含む熱量約 400～500 kcal の普通食とした．薬物濃度測定のための採血は投与後 504 時間まで実施した．

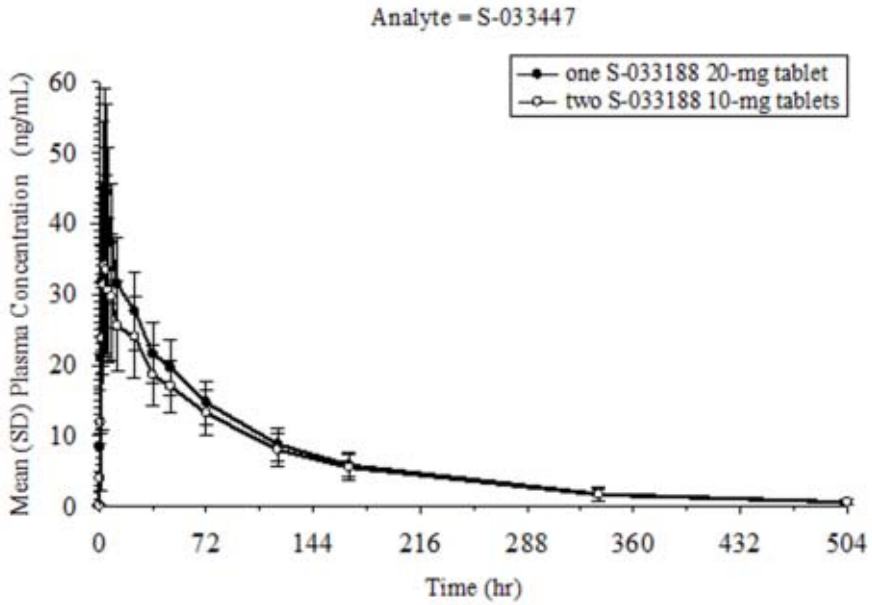
(1)　生物学的同等性の評価

血漿中 S-033188 濃度は，ほとんどの測定時点において定量下限未満 (< 0.100 ng/mL) であり，S-033188 の血漿中薬物動態パラメータは適切に算出できなかった．

S-033188 の市販予定 20 mg 錠 1 錠又は市販予定 10 mg 錠 2 錠を空腹時単回投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.1.2-4 に，S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-8 に示す．また，分散分析により製剤間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.1.2-9 に示す．

S-033188 の市販予定 10 mg 錠 2 錠を投与したときの血漿中 S-033447 濃度推移は，市販予定 20 mg 錠 1 錠投与時に比べ若干低かった．分散分析の結果，市販予定 20 mg 錠 1 錠に対する市販予定 10 mg 錠 2 錠投与での C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は，それぞれ 0.76 (0.71～0.81)，0.87 (0.84～0.91) 及び 0.88 (0.85～0.91) であった．S-033447 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は，それぞれ生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれたものの，C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間の下限は判定基準の下限を下回り，市販予定 20 mg 錠と市販予定 10 mg 錠の生物学的同等性を証明することはできなかった．

図 2.7.1.2-4　市販予定 20 mg 錠 (1 錠) 又は市販予定 10 mg 錠 (2 錠) を空腹時単回経口投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移



算術平均値±標準偏差．市販予定 20 mg 錠 49 例，市販予定 10 mg 錠 50 例.
出典：5.3.1.2-02

表 2.7.1.2-8　市販予定 20 mg 錠 (1 錠) 又は市販予定 10 mg 錠 (2 錠) を空腹時単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	血漿中 S-033447 薬物動態パラメータ			
	幾何平均値 (%幾何変動係数)		算術平均値 (標準偏差)	
	20 mg 錠 1 錠	10 mg 錠 2 錠	20 mg 錠 1 錠	10 mg 錠 2 錠
例数	49	50	49	50
C_{max} (ng/mL)	46.4 (28.5)	35.1 (34.4)	48.2 (13.3)	37.1 (12.5)
T_{max}[a] (hr)	4.00 (2.00, 6.00)	4.00 (1.00, 24.00)	4.00 (2.00, 6.00)	4.00 (1.00, 24.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	3288 (24.0)	2877 (25.1)	3373 (738.7)	2965 (751.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3382 (24.9)	2974 (26.4)	3477 (796.2)	3075 (821.3)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·hr/mL)	1686 (20.6)	1399 (24.2)[b]	1720 (335.0)	1438 (344.5)[b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	96.7 (19.6)	96.3 (20.2)	98.4 (18.7)	98.2 (20.1)
λ_z (1/hr)	0.0072 (19.6)	0.0072 (20.2)	0.0073 (0.0015)	0.0073 (0.0014)
MRT (hr)	117 (23.1)	123 (22.0)	120 (27.1)	126 (27.7)
CL/F (L/hr)	5.00 (24.9)	5.69 (26.4)	5.16 (1.43)	5.88 (1.50)
V_z/F (L)	698 (20.3)	790 (24.3)	712 (143)	812 (189)
C_{24} (ng/mL)	27.0 (20.7)	23.3 (24.5)	27.6 (5.54)	24.0 (5.79)

a　中央値 (最小値, 最大値).
b　N= 49.
出典：5.3.1.2-02

表 2.7.1.2-9　市販予定 20 mg 錠 (1 錠) 又は市販予定 10 mg 錠 (2 錠) を空腹時単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータの比較

Parameter	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間: 下限, 上限)
	20 mg 錠 1 錠 (N = 49)	10 mg 錠 2 錠 (N = 50)	10 mg 錠 2 錠/20 mg 錠 1 錠
C_{max} (ng/mL)	46.4	35.1	0.76 (0.71, 0.81)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	3296	2877	0.87 (0.84, 0.91)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3390	2974	0.88 (0.85, 0.91)

出典：5.3.1.2-02

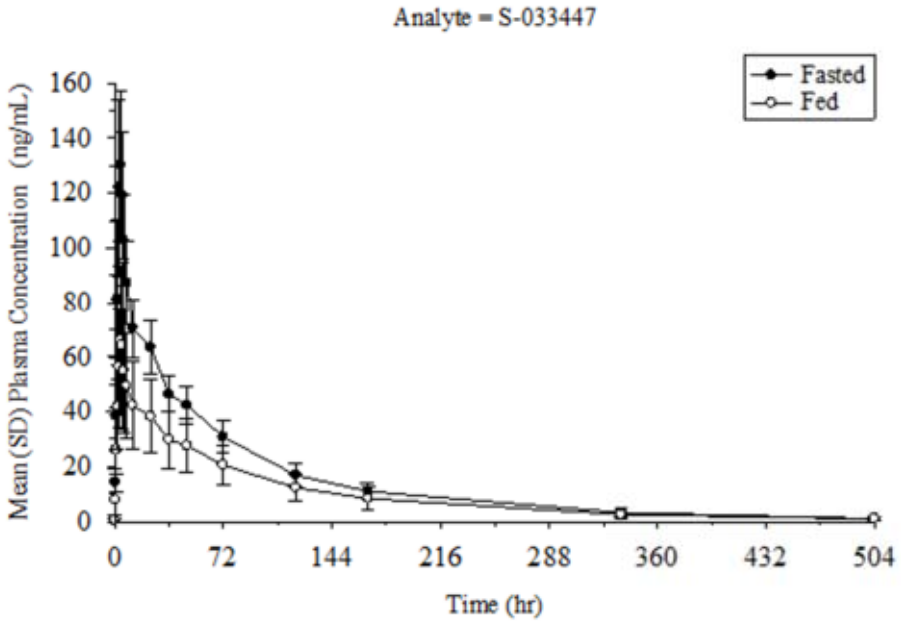
(2)　市販予定 20 mg 錠の食事の影響 (投与量 40 mg)

血漿中 S-033188 濃度は，ほとんどの測定時点において定量下限未満 (< 0.100 ng/mL) であり，S-033188 の血漿中薬物動態パラメータは適切に算出できなかった．

S-033188 を市販予定 20 mg 錠 2 錠 (投与量 40 mg) として空腹時又は食後 (普通食) に単回投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.1.2-5 に示す．各投与群における S-033447 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.1.2-10 に示す．また，分散分析を用いて投与群間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.1.2-11 に示す．

空腹時に投与したときと比較して，食後投与ではC_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$はそれぞれ48%，36%及び36%減少したが，$t_{1/2,z}$に大きな差はなかった．最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 4 時間 (中央値) で変化しなかった．

図 2.7.1.2-5　市販予定 20 mg 錠 (投与量 40 mg) を空腹時又は食後に単回経口投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移



算術平均値±標準偏差．各 14 例．
出典：5.3.1.2-02

表 2.7.1.2-10　市販予定 20 mg 錠 (投与量 40 mg) を空腹時及又は食後に単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	幾何平均値 (%幾何変動係数)		算術平均値 (標準偏差)	
	空腹時	食後	空腹時	食後
例数	14	14	14	14
C_{max} (ng/mL)	130 (24.1)	67.6 (40.0)	133 (26.3)	72.5 (28.3)
T_{max} [a] (hr)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (0.50, 5.00)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (0.50, 5.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	6932 (19.2)	4406 (38.8)	7045 (1275)	4698 (1738)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	7086 (19.6)	4540 (39.1)	7206 (1325)	4846 (1814)
$AUC_{0\text{-72}}$ (ng·hr/mL)	3852 (16.7)	2237 (37.2)	3898 (580.1)	2370 (811.6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	93.9 (21.6)	97.5 (22.8)	95.8 (18.2)	99.6 (19.6)
λ_z (1/hr)	0.0074 (21.6)	0.0071 (22.8)	0.0076 (0.0018)	0.0073 (0.0019)
MRT (hr)	106 (25.0)	119 (25.3)	109 (23.9)	123 (27.3)
CL/F (L/hr)	4.78 (19.6)	7.45 (39.1)	4.86 (1.00)	7.96 (3.01)
V_z/F (L)	647 (19.1)	1050 (35.6)	659 (142)	1110 (419)
C_{24} (ng/mL)	62.5 (17.0)	35.9 (38.6)	63.3 (9.59)	38.2 (13.4)

a　中央値 (最小値, 最大値).
出典：5.3.1.2-02

表 2.7.1.2-11　市販予定 20 mg 錠 (投与量 40 mg) を空腹時又は食後に単回経口投与したときの食事の影響

Parameter	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間: 下限, 上限)
	空腹時 (N = 14)	食後 (N = 14)	食後/空腹時
C_{max} (ng/mL)	130	67.6	0.52 (0.45, 0.61)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	6932	4406	0.64 (0.57, 0.71)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	7086	4540	0.64 (0.57, 0.72)

出典：5.3.1.2-02

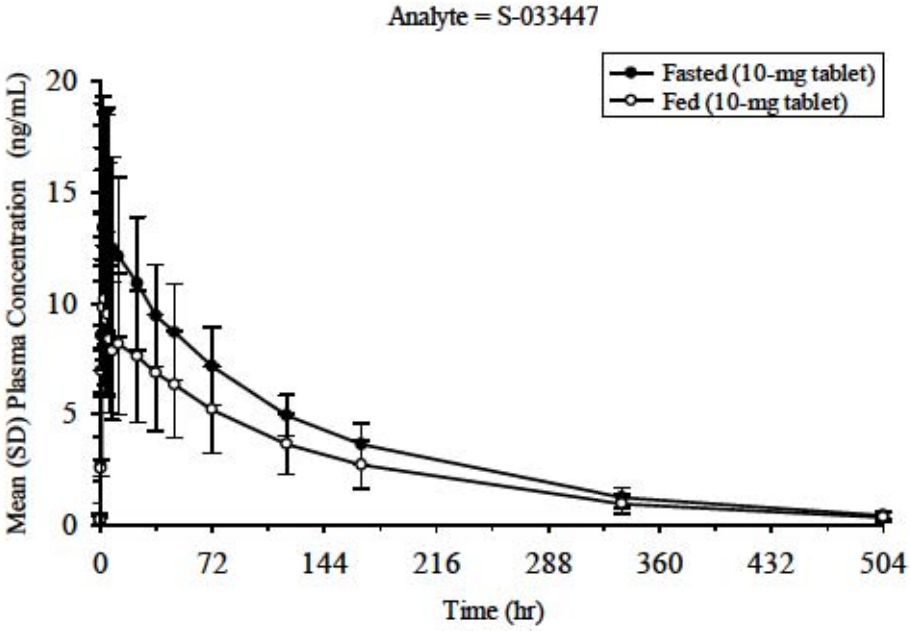
(3)　市販予定 10 mg 錠の食事の影響

血漿中 S-033188 濃度は, ほとんどの測定時点において定量下限未満 (< 0.100 ng/mL) であり, S-033188 の血漿中薬物動態パラメータは適切に算出できなかった.

S-033188 を 10 mg (10 mg 錠 1 錠) として空腹時又は食後 (普通食) に単回投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.1.2-6 に示す. 各投与群における S-033447 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.1.2-12 に示す. また, 分散分析を用いて投与群間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.1.2-13 に示す.

空腹時に投与したときと比較して, 食後投与ではC_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$及び$AUC_{0\text{-inf}}$はそれぞれ18%, 31%及び30%減少したが, $t_{1/2,z}$に大きな差はなかった.

図2.7.1.2-6　市販予定10 mg 錠 (投与量10 mg) を空腹時又は食後に単回経口投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移



算術平均値±標準偏差．各 14 例.
出典：5.3.1.2-02

表 2.7.1.2-12　市販予定 10 mg 錠 (投与量 10 mg) を空腹時又は食後に単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	血漿中 S-033447 薬物動態パラメータ 幾何平均値 (%幾何変動係数)	
	空腹時	食後
例数	14	14
C_{max} (ng/mL)	15.2 (34.1)	12.5 (26.7)
T_{max}[a] (hr)	3.50 (2.00, 24.00)	2.50 (0.50, 5.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	1653 (23.6)	1143 (50.2)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1726 (24.0)	1206 (49.7)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·hr/mL)	676.9 (26.7)	457.9 (47.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	108 (15.7)	112 (17.5)
λ_z (1/hr)	0.0064 (15.7)	0.0062 (17.5)
MRT (hr)	150 (17.1)	157 (17.9)
CL/F (L/hr)	4.90 (24.0)	7.02 (49.7)
V_z/F (L)	764 (25.0)	1130 (46.1)
C_{24} (ng/mL)	10.5 (27.1)	6.96 (49.7)

a　中央値 (最小値, 最大値).
出典：5.3.1.2-02

表 2.7.1.2-13　市販予定 10 mg 錠 (投与量 10 mg) を空腹時又は食後に単回経口投与したときの食事の影響

Parameter	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間: 下限，上限)
	空腹時 (N = 14)	食後 (N = 14)	食後/空腹時
C_{max} (ng/mL)	15.2	12.5	0.82 (0.75, 0.90)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	1653	1143	0.69 (0.56, 0.86)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1726	1206	0.70 (0.57, 0.86)

出典：5.3.1.2-02

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本薬はプロドラッグであり，S-033188 は活性を示さず (2.6.2.2.1.2 項参照)，小腸，血液，肝臓で速やかに活性体である S-033447 に加水分解される．血漿中に S-033188 はほとんど検出されず，薬物動態パラメータは適切に算出できなかったため，本剤投与時のバイオアベイラビリティは活性体である S-033447 で評価した．

2.7.1.3.1 製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性

治験用製剤と市販予定製剤とのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する概要図を図 2.7.1.1-1 に示す．市販予定 20 mg 錠と治験用 20 mg 錠は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき，溶出試験により生物学的同等性を評価した結果，両製剤は同等な製剤であると判定された (2.3.P.2.2.1 参照)．治験用 20 mg 錠と治験用 10 mg 錠は溶出試験による同等性の判定は行っていないが [redacted] 含量違いの製剤である．

健康成人において，懸濁剤 20 mg と治験用 20 mg 錠との相対バイオアベイラビリティ及び市販予定 20 mg 錠と市販予定 10 mg 錠との生物学的同等性を検討した結果を表 2.7.1.3-1 に示す．懸濁剤投与に対する治験用 20 mg 錠投与での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間) は，それぞれ 1.0212 (0.8884～1.1739) 及び 0.9899 (0.9248～1.0595) であり，幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ生物学的同等性の判定基準である 0.8000～1.2500 の範囲に含まれ，治験用 20 mg 錠と懸濁剤 20 mg のバイオアベイラビリティは類似していることが示された．市販予定 20 mg 錠 1 錠に対する市販予定 10 mg 錠 2 錠の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は，それぞれ 0.76 (0.71～0.81) 及び 0.87 (0.84～0.91) であり $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれたものの，C_{max} については範囲の下限を下回り，市販予定 10 mg 錠の市販予定 20 mg 錠に対する生物学的同等性を証明することはできなかった．

表 2.7.1.3-1　製剤間の S-033447 の薬物動態パラメータの比較

	例数	パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間: 下限，上限)
治験用 20 mg 錠 / 懸濁剤 20 mg	13~14	C_{max} $AUC_{0\text{-last}}$	1.0212 (0.8884, 1.1739) 0.9899 (0.9248, 1.0595)
市販予定 10 mg 錠 2 錠 / 市販予定 20 mg 錠 1 錠	49~50	C_{max} $AUC_{0\text{-last}}$	0.76 (0.71, 0.81) 0.87 (0.84, 0.91)

出典：5.3.1.2-01_表 11-3，5.3.1.2-02

小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) において (2.7.2.2.2.3 項参照)，体重 20 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に対して市販予定 20 mg 錠と市販予定 10 mg 錠の両製剤を用いて試験を実施していることから，市販予定 20 mg 錠 1 錠と市販予定 10 mg 錠 2 錠との間のバイオアベイラビリティ比較を行った．また，市販予定 10 mg 錠を使用した体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者での薬物曝露についても考察した．小児患者に単回経口投与したときの体重区分ごと，製剤ごとの S-033447 の C_{max} (ベイジアン推定値)，AUC (ベイジアン推定値) 及び投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}: 投与後 20～28 時間の実測値) の要約を表 2.7.1.3-2 に示す．市販予定 20 mg 錠 1 錠及び市販予定 10 mg 錠 2 錠を小児患者に投与したときの C_{24} の算術平均値はそれぞれ 60.7 ng/mL 及び 54.3 ng/mL で，BE/FE 試験 (T081F) での結果と同様に市販予定 10 mg 錠では市販予定 20 mg 錠より若干低かったものの，その差は大きなものではなかった．市販予定 10 mg 錠を使用した体重 10 kg 以上 20 kg 未満及び体重 20 kg 以上 40 kg 未満のいずれの小児患者においても C_{24} は成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) の範囲内であり，市販予定 10 mg 錠を使用した小児患者においても適切な薬物曝露が得られていると考えられる．したがって，市販予定 10 mg 錠は市販予定 20 mg 錠との間で生物学的同等性を示せなかったものの，バイオアベイラビリティに有効性や安全性に影響を及ぼすほどの違いはないと考えられる．これらの結果から体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者に対しては市販予定 10 mg 錠を用いて，10 mg 投与することは適切であると考えられる．(2.7.2.3.4.3 項参照)

表 2.7.1.3-2　小児患者における，体重区分ごと，製剤ごとの S-033447 の C_{max}，AUC 及び C_{24}

	投与量（体重）	製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	例数	C_{24} (ng/mL)
小児患者	10 mg (10kg 以上 20kg 未満)	10 mg 錠	31	76.9 (43.2 - 109)	3408 (2170 – 5344)	21	45.5 (16.8 – 146)
	20 mg (20kg 以上 40kg 未満)	10 mg 錠	17	93.9 (42.6 – 142)	4776 (2883 - 7611)	15	54.3 (22.0 – 92.2)
	20 mg (20kg 以上 40kg 未満)	20 mg 錠	49	102 (37.6 – 150)	5187 (2316 – 9115)	40	60.7 (16.5 – 103)
成人患者	40 mg / 80 mg	20 mg 錠	584	90.7 (14.0 - 244)	6016 (1100 – 18330)	396	55.1 (0.322 – 209)

算術平均値 (最小値-最大値).
出典： 5.3.5.2-01_表 11-14，表 13-7，5.3.3.5-01，5.3.3.5-02，5.3.5.1-02_PK report 表 1

2.7.1.3.2 食事の影響

日本人健康成人男性を対象とした S-033188 懸濁剤を用いた単回投与試験において (T0811 試験，2.7.1.2.1.1 項参照)，40 mg を空腹時，食後又は食間にそれぞれ投与し，S-033447 の薬物動

態に及ぼす食事の影響を検討した．食後投与では，高脂肪食 (975 mg のカルシウムを含む) 摂取後に投与し，食間投与では軽食摂取後 2 時間に投与し，服薬 30 分後に高脂肪食を摂取した．また，治験用 20 mg 錠を用い，S-033188 20 mg (20 mg 錠 1 錠) を空腹時，食後又は食前に単回投与したとき (T0813 試験，2.7.1.2.1.2 項参照)，さらに，市販予定製剤を用い，40 mg (市販予定 20 mg 錠 2 錠) 又は 10 mg (市販予定 10 mg 錠 1 錠) を単回投与したとき (T081F 試験，2.7.1.2.1.3 項参照) の S-033447 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した．T0813 試験，T081F 試験ともに，食事は約 150 kcal の脂肪を含む熱量約 400～500 kcal の普通食とした．これらの食事の影響を検討した結果を表 2.7.1.3-3 に示す．

表 2.7.1.3-3　S-033188 各製剤での S-033447 薬物動態に及ぼす食事の影響

製剤	用量	食事条件	食事内容	例数	パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間: 下限，上限)
懸濁剤	40 mg	食後/空腹時	高脂肪食	4~6	C_{max}	0.3334 (0.2538, 0.4382)
					$AUC_{0\text{-}last}$[a]	0.5797 (0.5364, 0.6265)
		食間/空腹時		4~6	C_{max}	0.4269 (0.3249, 0.5609)
					$AUC_{0\text{-}last}$[a]	0.6381 (0.5904, 0.6896)
治験用 20 mg 錠	20 mg	食後/空腹時	普通食	12~15	C_{max}	0.5311 (0.4321, 0.6527)
					$AUC_{0\text{-}last}$	0.6273 (0.5596, 0.7033)
		食前/空腹時		12~15	C_{max}	0.5245 (0.4267, 0.6446)
					$AUC_{0\text{-}last}$	0.6034 (0.5382, 0.6764)
市販予定 20 mg 錠	40 mg	食後/空腹時		14	C_{max}	0.52 (0.45, 0.61)
					$AUC_{0\text{-}last}$	0.64 (0.57, 0.71)
市販予定 10 mg 錠	10 mg	食後/空腹時		14	C_{max}	0.82 (0.75, 0.90)
					$AUC_{0\text{-}last}$	0.69 (0.56, 0.86)

a　最終濃度測定時間: 336 時間
食間：軽食摂取後 2 時間に投与し，30 分後に高脂肪食を摂取．
食前：普通食摂取前 1 時間に投与．
高脂肪食：脂質 57.8 g 及びカルシウム 975 mg を含む熱量 955 kcal の食事．
普通食：約 150 kcal の脂肪を含む熱量約 400～500 kcal の食事．
出典：5.3.3.1-01_表 11-5，5.3.1.2-01_表 11-4，5.3.1.2-02

食事摂取により血漿中 S-033447 濃度は低下し，懸濁剤の食後投与 (高脂肪食) での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は空腹時投与と比較してそれぞれ 67%及び 42%減少した．錠剤の食後投与 (普通食) での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 18～48%及び 31～36%減少し，C_{max} は市販予定 10 mg 錠投与時での食事の影響が比較的小さかったものの，AUC に対する食事の影響は治験用 20 mg 錠，市販予定 20 mg 錠及び市販予定 10 mg 錠のいずれにおいても同程度であった．S-033447 は二価金属イオンとキレートを形成すると考えられ，非臨床試験において，絶食下のサルに各種金属イオン (マグネシウム及びアルミニウムの混合物，カルシウム，鉄並びに第 1 相臨床試験で用いた高脂肪食中の金属イオン含量を模した混合物) と共に S-033188 を経口投与したときの S-033447 の薬物動態に及ぼす影響を検討した．その結果，S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，それぞれ非摂取時の 48～63%及び 49～63%であり，各種ミネラル摂取が S-033447 の曝露量に及ぼす影響はヒトで認められた食事の影響と同程度であった (2.6.4.3.3.5 項参照)．したがって，健康成人での高脂肪食 (975 mg のカルシウムを含む) 摂取後投与で認められた血漿中 S-033447 濃度の低下は，

最大の食事の影響を受ける条件での成績と考えられる．また，食間あるいは食前投与での S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の減少率はそれぞれ 48～57%及び 36～40%であり，食後投与と大きく異ならなかった．

国内で実施した第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 及び国際共同治験として実施した第 3 相臨床試験 (T0831 試験) では，投与時の食事の制限を設けず実施した．これら 2 試験における食事の影響を検討するために，日本人を対象として，食事摂取の前後 4 時間以上あけて S-033188 を服薬 (空腹時)，食事摂取の前後投与 2-4 時間に服薬，又は食事摂取の前後 0-2 時間に服薬の 3 条件に分けて S-033447 の薬物動態パラメータを集計した (表 2.7.1.3-4 及び表 2.7.1.3-5)．C_{24} は投与後 20～28 時間の実測値を，AUC は母集団薬物動態解析結果 (2.7.2.3.3.1 項参照) に基づいたベイジアン推定値を用いた．T0821 試験及び T0831 試験における空腹時服薬に対する食事前後 2-4 時間服薬及び食事前後 0-2 時間服薬での AUC の変化率はそれぞれ−17%～+7%及び−16%～+9%，C_{24} の変化率はそれぞれ−32%～+8%及び−40%～−7%であり，国内で実施した BA/FE 試験 (T0813 試験，2.7.1.2.1.2 項参照) 及び BE/FE 試験 (T081F 試験，2.7.1.2.1.3 項参照) での食後投与の結果 (AUC の減少率: 31%～37%，C_{max} の減少率: 18%～48%) と比べ食事の影響は小さかった．第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 及び第 3 相臨床試験 (T0831) では，摂取した食事時間，量，内容は患者ごとに異なっており，第 1 相臨床試験ほど明確な影響が認められなかったと考えられる．

なお，S-033447 の母集団薬物動態解析により推定した患者における食事前後 0-2 時間服薬での空腹時投与に対する相対バイオアベイラビリティ (ブートストラップ法による 95%信頼区間) は 0.869 (0.823-0.922)であった．食事前後 2-4 時間服薬での空腹時投与に対する相対バイオアベイラビリティは有意な要因ではなかった．(2.7.2.3.3.1 項参照)

以上，BE/FE 試験 (T081F 試験) において市販予定 20 mg 錠及び市販予定 10 mg 錠投与時に S-033447 の薬物動態に食事の影響が認められたものの，T0821 試験及び T0831 試験での成績では，S-033447 の薬物動態に第 1 相臨床試験で観察されたほど顕著な食事の影響は認められなかった．したがって，臨床使用時における患者での S-033447 の薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は大きくないと考えられる．なお，第 2 相及び第 3 相臨床試験 (T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験) は食事の制限を設けずに実施し，食事の影響による薬物動態の変動を含んだ上で，患者での有効性及び安全性を確認している．したがって，食事の影響の程度及びこれまでに蓄積された安全性及び有効性の知見に基づき，本剤は食事の制限を設けずに投与可能と判断した．

表 2.7.1.3-4　T0821 試験及び T0831 試験における AUC に及ぼす食事の影響

試験	食事条件	AUC (ng·hr/mL)				空腹時に対する AUC の比			
		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
T0821	空腹時(4 時間以上)	2026	4245	6692	-	-	-	-	-
	食事前後 2-4 時間に服薬	1955	3540	6676	-	0.96	0.83	1.00	-
	食事前後 0-2 時間に服薬	2121	3575	6675	-	1.05	0.84	1.00	-
T0831	空腹時 (4 時間以上)	-	-	4863	6201	-	-	-	-
	食事前後 2-4 時間に服薬	-	-	5212	6563	-	-	1.07	1.06
	食事前後 0-2 時間に服薬	-	-	5323	6527	-	-	1.09	1.05

幾何平均値.
出典：5.3.3.5-01

表 2.7.1.3-5　T0821 試験及び T0831 試験における C_{24} に及ぼす食事の影響

試験	食事条件	C_{24} (ng/mL)				空腹時に対する C_{24} の比			
		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
T0821	空腹時 (4 時間以上)	16.0	38.7	61.7	-	-	-	-	-
	食事前後 2-4 時間に服薬	13.9	26.3	57.0	-	0.87	0.68	0.92	-
	食事前後 0-2 時間に服薬	13.0	23.2	56.3	-	0.81	0.60	0.91	-
T0831	空腹時 (4 時間以上)	-	-	46.3	58.0	-	-	-	
	食事前後 2-4 時間に服薬	-	-	46.9	62.5	-	-	1.01	1.08
	食事前後 0-2 時間に服薬	-	-	41.3	53.8	-	-	0.89	0.93

幾何平均値.
出典：5.3.5.1-01_表 11-32，5.3.5.1-02_PK report_表 2

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1　ヒト血漿中の S-033188 及び S-033447 の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin, Inhibitor for esterases: dichlorvos)			
Study Number Supported	S-033188-CF-099-L, S-033188-CF-115-L, S-033188-CF-160-L, S-033188-CF-184-L, S-033188-CF-193-L, S-033188-CF-215-L, S-033188-CF-218-L, S-033188-CF-229-L, S-033188-CF-253-L			
Analyte	S-033188		S-033447	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.100		0.100	
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 1000		0.100 to 1000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.1 to 300		0.1 to 300	
	LLOQ	Except for LLOQ	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.100	0.200, 10.0, 240	0.100	0.200, 10.0, 240
Within-run Precision (%CV)	5.5	0.9 to 2.8	5.7	0.6 to 3.3
Within-run Accuracy (%Bias)	5.8	0.6 to 5.3	−4.6	1.2 to 1.4
Between-run Precision (%CV)	7.4	2.8 to 5.4	6.1	2.4 to 5.9
Between-run Accuracy (%Bias)	2.0	3.5 to 6.0	−1.5	0.6 to 6.8
Dilution Factor	10		10	
Within-run Precision (%CV)	1.9		3.0	
Within-run Accuracy (%Bias)	0.3		0.7	
Stability in Matrix	Stable after 6 freeze (−20°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 385 days at −20°C, 6 freeze (−80°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 385 days at −80°C, at least for 6 hours at on ice and at least for 2 hours at room temperature			
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 15°C			
Study Number	R-033188-CF-088-L, R-033188-CF-089-L, S-033188-CF-229-L			
Location in CTD	5.3.1.4-01, 5.3.1.4-02			

a　Quality Control Levels

表 2.7.1.4-2 ヒト血漿中の S-033447 の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin)	
Study Number Supported	S-033188-CF-150-L, S-033188-CF-165-L, S-033188-CF-214-L, S-033188-CF-229-L	
Analyte	S-033447	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.100	
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 1000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.1 to 300	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.100	0.200, 10.0, 240
Within-run Precision (%CV)	4.5	1.7 to 3.1
Within-run Accuracy (%Bias)	−13.2	−1.5 to 1.2
Between-run Precision (%CV)	7.2	2.3 to 4.8
Between-run Accuracy (%Bias)	−7.5	0.7 to 7.6
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	3.1	
Within-run Accuracy (%Bias)	−3.8	
Stability in Matrix	Stable after 6 freeze (−20°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 367 days at −20°C, 6 freeze (−80°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 367 days at −80°C, at least for 6 hours at on ice and at least for 28 hours at 37°C	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 15°C	
Study Number	S-033188-CF-133-L, S-033188-CF-134-L, S-033188-CF-216-L	
Location in CTD	5.3.1.4-03, 5.3.1.4-04, 5.3.1.4-18	

a Quality Control Levels

表 2.7.1.4-3 ヒト血漿中の S-033447 の LC/MS/MS による分析法 (2) のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin)	
Study Number Supported	[redacted] T0817, [redacted] T0831, [redacted] T0832	
Analyte	S-033447	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.100	
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 2250	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.1 to 300	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.100	0.300, 9.00, 225
Within-run Precision (%CV)	2.7 to 7.4	0.7 to 5.1
Within-run Accuracy (%RE)	−4.2 to 2.0	−4.9 to 4.0
Between-run Precision (%CV)	6.1	2.3 to 4.0
Between-run Accuracy (%RE)	−1.7	−3.1 to 1.0
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	2.2	
Within-run Accuracy (%RE)	−4.0	
Stability in Matrix	Stable at least for 26 hours at 4°C	
Processed Extract Stability	Stable at least for 24 hours at 4°C	
Study Number	S-033188-CF-178-L	
Location in CTD	5.3.1.4-05	

a Quality Control Levels

表 2.7.1.4-4 ヒト血漿中のオセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K)			
Study Number Supported	S-033188-CF-193-L			
Analyte	Oseltamivir		Oseltamivir acid	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00		10.0	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 2000		10.0 to 20000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1 to 500		10 to 5000	
	LLOQ	Except for LLOQ	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	1.00	3.00, 50.0, 400	10.0	30.0, 500, 4000
Within-run Precision (%CV)	9.1	3.7 to 6.9	4.0	5.3 to 7.3
Within-run Accuracy (%Bias)	−4.9	−13.2 to −7.2	−2.7	−4.8 to 8.8
Between-run Precision (%CV)	10.0	7.4 to 10.4	5.2	5.1 to 7.7
Between-run Accuracy (%Bias)	1.5	−7.8 to −3.8	−0.9	−2.1 to 4.2
Dilution Factor	5		5	
Within-run Precision (%CV)	4.7		6.8	
Within-run Accuracy (%Bias)	−4.3		−1.9	
Stability in Matrix	Stable after 4 freeze (−20°C) –thaw (on ice) cycles[b], at least for 124 days at −20°C[b], 4 freeze (−70°C) –thaw (on ice) cycles[b], at least for 420 days at −70°C[b], and at least for 6 hours at on ice		Stable after 4 freeze (−20°C) –thaw (on ice) cycles[b], at least for 420 days at −20°C[b], 4 freeze (−70°C) –thaw (on ice) cycles[b], at least for 420 days at −70°C[b], and at least for 6 hours at on ice	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 10°C			
Study Number	S-033188-CF-183-L			
Location in CTD	5.3.1.4-06, 5.3.1.4-19			

a Quality Control Levels

b Data obtained at [redacted] (Study Number: [redacted])

表 2.7.1.4-5 ヒト血漿中のミダゾラムの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin)	
Study Number Supported	S-033188-CF-160-L	
Analyte	Midazolam	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.1000	
Quantification Range (ng/mL)	0.1000 to 1000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.1 to 100	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.1000	0.2500, 5.000, 80.00
Within-run Precision (%CV)	5.7	2.0 to 5.5
Within-run Accuracy (%Bias)	−3.7	−5.1 to 5.1
Between-run Precision (%CV)	6.7	3.6 to 5.1
Between-run Accuracy (%Bias)	−5.8	−5.1 to 4.2
Dilution Factor	10	
Within-run Accuracy (%Bias)	−4.5	
Stability in Matrix	Stable after 6 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 94 days at −20°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 10°C	
Study Number	[redacted], [redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-07, 5.3.1.4-08	

a Quality Control Levels

表 2.7.1.4-6 ヒト血漿中のモキシフロキサシンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin)	
Study Number Supported	S-033188-CF-165-L	
Analyte	Moxifloxacin	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	50.0	
Quantification Range (ng/mL)	50.0 to 30000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	50 to 20000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	50.0	100, 1000, 16000
Within-run Precision (%CV)	3.0	2.0 to 4.0
Within-run Accuracy (%Bias)	−12.8	−8.6 to −7.0
Between-run Precision (%CV)	5.2	4.1 to 6.9
Between-run Accuracy (%Bias)	−6.8	−11.0 to 0.3
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	1.6	
Within-run Accuracy (%Bias)	11.6	
Stability in Matrix	Stable after 3 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 181 days at −20°C, 3 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 181 days at −80°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 4°C	
Study Number	[redacted], [redacted], [redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-09, 5.3.1.4-10, 5.3.1.4-11	

a Quality Control Levels

表 2.7.1.4-7 ヒト血漿中のイトラコナゾールの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin)	
Study Number Supported	S-033188-CF-184-L	
Analyte	Itraconazole	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.100	
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 1600	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.1 to 100	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.100	0.200, 5.00, 80.0
Within-run Precision (%CV)	1.6	2.5 to 5.5
Within-run Accuracy (%Bias)	1.3	−0.6 to 1.1
Between-run Precision (%CV)	3.9	2.1 to 5.2
Between-run Accuracy (%Bias)	−2.3	0.8 to 2.1
Dilution Factor	10	20
Within-run Precision (%CV)	0.9	3.5
Within-run Accuracy (%Bias)	−2.6	−4.0
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 97 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 97 days at −80°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 4°C	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-12	

a Quality Control Levels

表 2.7.1.4-8 ヒト血漿中のジゴキシンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin)	
Study Number Supported	S-033188-CF-214-L	
Analyte	Digoxin	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.0100	
Quantification Range (ng/mL)	0.0100 to 80.0	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.01 to 10	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.0100	0.0200, 0.500, 8.00
Within-run Precision (%CV)	3.5	1.0 to 4.0
Within-run Accuracy (%Bias)	3.5	−8.0 to −0.8
Between-run Precision (%CV)	4.7	1.0 to 2.8
Between-run Accuracy (%Bias)	0.5	−5.9 to −0.4
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	0.6	
Within-run Accuracy (%Bias)	−12.1	
Stability in Matrix	Stable after 6 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 98 days at −20°C, 6 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 98 days at −80°C, and at least for 6 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 4°C	
Study Number	S-033188-CF-199-L, S-033188-CF-200-L	
Location in CTD	5.3.1.4-13, 5.3.1.4-14	

a Quality Control Levels

表 2.7.1.4-9 ヒト血漿中のロスバスタチンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin)	
Study Number Supported	S-033188-CF-214-L	
Analyte	Rosuvastatin	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.0100	
Quantification Range (ng/mL)	0.0100 to 80.0	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.01 to 10	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.0100	0.0200, 1.00, 8.00
Within-run Precision (%CV)	8.5	1.2 to 5.4
Within-run Accuracy (%)	107.3	97.0 to 101.1
Between-run Precision (%CV)	8.2	1.0 to 4.1
Between-run Accuracy (%)	99.9	97.5 to 101.5
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	0.6	
Within-run Accuracy (%Bias)	90.4	
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 101 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 101 days at −80°C, and at least for 24 hours on ice	
Processed Extract Stability	Stable at least for 96 hours at 4°C	
Study Number	[redacted], [redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-15, 5.3.1.4-16	

a Quality Control Levels

表 2.7.1.4-10　ヒト血漿中のプロベネシドの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin)	
Study Number Supported	S-033188-CF-215-L	
Analyte	Probenecid	
Lower Limit of Quantification (µg/mL)	1.00	
Quantification Range (µg/mL)	1.00 to 4000	
Calibration Curve Range (µg/mL)	1 to 500	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (µg/mL)	1.00	2.00, 20.0, 400
Within-run Precision (%CV)	4.9	2.1 to 3.4
Within-run Accuracy (%)	98.9	93.7 to 98.9
Between-run Precision (%CV)	4.0	2.0 to 2.5
Between-run Accuracy (%)	96.8	92.0 to 97.1
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	1.0	
Within-run Accuracy (%)	89.7	
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 96 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 96 days at −80°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 96 hours at 4°C	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-17	

a　Quality Control Levels

表 2.7.1.4-11　ヒト尿中の S-033188 及び S-033447 の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Urine (Composed of urine and 2-propanol (1:1))			
Study Number Supported	S-033188-CF-099-L			
Analyte	S-033188		S-033447	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.100		0.100	
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 3000		0.100 to 3000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.1 to 300		0.1 to 300	
	LLOQ	Except for LLOQ	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.100	0.200, 10.0, 240	0.100	0.200, 10.0, 240
Within-run Precision (%CV)	15.3	0.7 to 1.9	4.8	1.1 to 3.1
Within-run Accuracy (%Bias)	11.9	−1.5 to 3.3	−5.3	−4.3 to 1.1
Between-run Precision (%CV)	11.6	1.6 to 3.2	6.5	1.1 to 4.0
Between-run Accuracy (%Bias)	2.7	−0.6 to 0.7	1.0	−4.7 to 2.8
Dilution Factor	20		20	
Within-run Precision (%CV)	0.8		1.1	
Within-run Accuracy (%Bias)	0.1		−2.1	
Stability in Matrix	Stable after 6 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 379 days at −20°C, 6 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 379 days at −80°C, and at least for 24 hours at 4°C In human urine without 2-propanol, stable at least for 4 hours at 4°C			
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 15°C			
Study Number	R-033188-CF-088-L, R-033188-CF-089-L			
Location in CTD	5.3.1.4-01, 5.3.1.4-02			

a　Quality Control Levels

表 2.7.1.4-12　ヒト尿中の S-033447 の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Urine (Composed of urine and acetonitrile (3:1))	
Study Number Supported	[redacted]T0817	
Analyte	S-033447	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.100	
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 2250	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.1 to 300	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.100	0.300, 9.00, 225
Within-run Precision (%CV)	4.6 to 10.2	1.4 to 6.5
Within-run Accuracy (%RE)	−5.3 to 5.0	−2.6 to 8.3
Between-run Precision (%CV)	7.7	2.5 to 4.9
Between-run Accuracy (%RE)	−0.3	−0.6 to 5.7
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	1.8	
Within-run Accuracy (%RE)	−1.8	
Stability in Matrix	Stable after 4 freeze (−20°C) –thaw (4°C) cycles, at least for 45 days at −20°C, 4 freeze (−80°C) –thaw (4°C) cycles, at least for 45 days at −80°C, and at least for 71.5 hours at 4°C In human urine without acetonitrile, stable at least for 4.25 hours at 4°C	
Processed Extract Stability	Stable at least for 4 days at 4°C	
Study Number	S-033188-CF-178-L	
Location in CTD	5.3.1.4-05	

a　Quality Control Levels

表 2.7.1.4-13 ヒト血漿透析液中の S-033447 の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma dialysate (Composed of plasma dialysate and blank plasma (9:1))	
Study Number Supported	S-033188-CF-217-L	
Analyte	S-033447	
Lower Limit of Quantification (ng/mL) [a]	0.100	
Quantification Range (ng/mL) [a]	0.100 to 200	
Calibration Curve Range (ng/mL) [a]	0.1 to 100	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels [b] (ng/mL) [a]	0.100	0.200, 5.00, 80.0
Within-run Precision (%CV)	6.0	2.1 to 5.3
Within-run Accuracy (%Bias)	1.9	1.3 to 5.8
Between-run Precision (%CV)	5.2	2.1 to 4.5
Between-run Accuracy (%Bias)	3.1	0.5 to 3.7
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	2.8	
Within-run Accuracy (%Bias)	−4.2	
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (in water) cycles, at least for 35 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (in water) cycles, at least for 35 days at −80°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 15°C	
Study Number	S-033188-CF-216-L	
Location in CTD	5.3.1.4-18	

a As concentration in plasma dialysate and blank plasma (9:1)
b Quality Control Levels

表 2.7.1.4-14　生物薬剤学試験一覧表

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 [ロット番号]	被験者数 [平均年齢，範囲]	投与	S-033447 のパラメータの幾何平均値 (%幾何変動係数)					試験報告書
						C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
T0811	40 mg (懸濁剤) の食事の影響の検討	無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	コホート C 懸濁剤 40 mg 空腹時，40 mg 食後，40 mg 食間，プラセボ [懸濁剤：A[redacted]006 [a]]	日本人健康成人男性 [実薬群 26.3 歳，20－37；プラセボ群 30.0 歳，22- 45]	40 mg 空腹時	123 (31.0)	3.50 (3.50, 5.00)	6669 (20.8)	85.9 (8.2)	5.07 (20.8)	5.3.3.1-01
					40 mg 食後	40.9 (10.6)	5.00 (3.00, 12.00)	3971 (18.5)	86.8 (7.7)	8.52 (18.5)	
					40 mg 食間	52.3 (20.0)	4.50 (2.00, 8.00)	4427 (22.1)	94.0 (10.2)	7.64 (22.1)	
T0813	20 mg (懸濁剤) と 20 mg 錠 1 錠とのバイオアベイラビリティの比較及び 20 mg 錠の食事の影響の検討	非盲検，2 期及び 3 期，クロスオーバー試験	相対バイオアベイラビリティの評価 懸濁剤 20 mg 空腹時，治験用 20 mg 錠空腹時 食事の影響の評価 治験用 20 mg 錠空腹時，治験用 20 mg 錠食後，治験用 20 mg 錠食間 [懸濁剤：A[redacted]006，20 mg 錠：S[redacted]011]	日本人健康成人男性 [24.5 歳，20-34]	20 mg 錠	47.0 (22.2)	5.00 (1.00, 24.00)	4003 (21.9)	105 (19.1)	4.23 (21.9)	5.3.1.2-01
					20 mg 懸濁剤	45.2 (30.5)	4.00 (1.00, 5.00)	4038 (25.0)	113 (23.2)	4.19 (25.0)	
				日本人健康成人男性 [28.7 歳，20-46]	20 mg 錠 空腹時	49.1 (34.9)	4.00 (1.00, 5.00)	3867 (25.6)	104 (21.0)	4.38 (25.6)	
					20 mg 錠 食後	25.7 (21.6)	3.00 (1.00, 5.00)	2429 (22.4)	114 (19.3)	6.97 (22.4)	
					20 mg 錠 食前	25.2 (37.2)	1.50 (1.00, 12.00)	2306 (27.0)	110 (14.5)	7.34 (27.0)	
T081F	20 mg 錠 1 錠と 10 mg 錠 2 錠の生物学的同等性の検討及び 10 及び 20 mg 錠の食事の影響の検討	非盲検，2 期，クロスオーバー試験	生物学的同等性の評価 市販予定 20 mg 錠 1 錠空腹時，市販予定 10 mg 錠 2 錠空腹時 市販予定 20 mg 錠の食事の影響 市販予定 20 mg 錠 2 錠空腹時，市販予定 20 mg 錠 2 錠食後 市販予定 10 mg 錠の食事の影響 市販予定 10 mg 錠 1 錠空腹時，市販予定 10 mg 錠 1 錠食後 [20 mg 錠：S[redacted]009，10 mg 錠：K[redacted]016]	日本人健康成人男性 [26.5 歳，20.0-38.0]	20 mg 錠 1 錠 空腹時	46.4 (28.5)	4.00 (2.00, 6.00)	3382 (24.9)	96.7 (19.6)	5.00 (24.9)	5.3.1.2-02
					10 mg 錠 2 錠 空腹時	35.1 (34.4)	4.00 (1.00, 24.00)	2974 (26.4)	96.3 (20.2)	5.69 (26.4)	
				日本人健康成人男性 [26.1 歳，21.0-37.0]	20 mg 錠 2 錠 空腹時	130 (24.1)	4.00 (3.00, 5.00)	7086 (19.6)	93.9 (21.6)	4.78 (19.6)	
					20 mg 錠 2 錠 食後	67.6 (40.0)	4.00 (0.50, 5.00)	4540 (39.1)	97.5 (22.8)	7.45 (39.1)	
				日本人健康成人男性 [23.8 歳，20.0-34.0]	10 mg 錠 1 錠 空腹時	15.2 (34.1)	3.50 (2.00, 24.00)	1726 (24.0)	108 (15.7)	4.90 (24.0)	
					10 mg 錠 1 錠 食後	12.5 (26.7)	2.50 (0.50, 5.00)	1206 (49.7)	112 (17.5)	7.02 (49.7)	

a　懸濁剤に使用した原薬のロット番号
b　中央値 (最小値，最大値)