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

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 5
2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 臨床試験一覧 7
2.7.6.2 BA/FE 試験 (T0813 試験) 8
2.7.6.2.1 試験方法 8
2.7.6.2.2 試験成績 9
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳 9
2.7.6.2.2.2 薬物動態 10
2.7.6.2.2.3 安全性 14
2.7.6.2.2.4 結論 15
2.7.6.3 BE/FE 試験 (T081F 試験) 16
2.7.6.3.1 試験方法 16
2.7.6.3.2 試験成績 17
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳 17
2.7.6.3.2.2 薬物動態 18
2.7.6.3.2.3 安全性 22
2.7.6.3.2.4 結論 23
2.7.6.4 CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (T0814 試験) 24
2.7.6.4.1 試験方法 24
2.7.6.4.2 試験成績 25
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳 25
2.7.6.4.2.2 薬物動態 26
2.7.6.4.2.3 安全性 28
2.7.6.4.2.4 結論 28
2.7.6.5 P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験 (T0815 試験) 29
2.7.6.5.1 試験方法 29
2.7.6.5.2 試験成績 30
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳 30
2.7.6.5.2.2 薬物動態 31
2.7.6.5.2.3 安全性 33
2.7.6.5.2.4 結論 33
2.7.6.6 オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験 (T0818 試験) 34
2.7.6.6.1 試験方法 34
2.7.6.6.2 試験成績 35
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳 35
2.7.6.6.2.2 薬物動態 36
2.7.6.6.2.3 安全性 40

2.7.6.6.2.4 結論 40
2.7.6.7 UGT 阻害薬との薬物相互作用試験 (T081C 試験) 41
2.7.6.7.1 試験方法 41
2.7.6.7.2 試験成績 42
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳 42
2.7.6.7.2.2 薬物動態 43
2.7.6.7.2.3 安全性 45
2.7.6.7.2.4 結論 45
2.7.6.8 P-gp 基質/BCRP 基質との薬物相互作用試験 (T081D 試験) 46
2.7.6.8.1 試験方法 46
2.7.6.8.2 試験成績 47
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳 47
2.7.6.8.2.2 薬物動態 48
2.7.6.8.2.3 安全性 52
2.7.6.8.2.4 結論 52
2.7.6.9 単回投与試験 (T0811 試験) 53
2.7.6.9.1 試験方法 53
2.7.6.9.2 試験成績 54
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳 54
2.7.6.9.2.2 薬物動態 55
2.7.6.9.2.3 安全性 59
2.7.6.9.2.4 結論 59
2.7.6.10 マスバランス試験 (T0817 試験) 60
2.7.6.10.1 試験方法 60
2.7.6.10.2 試験成績 61
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳 61
2.7.6.10.2.2 薬物動態 62
2.7.6.10.2.3 安全性 64
2.7.6.10.2.4 結論 64
2.7.6.11 肝障害患者対象試験 (T081B 試験) 65
2.7.6.11.1 試験方法 65
2.7.6.11.2 試験成績 66
2.7.6.11.2.1 被験者の内訳 66
2.7.6.11.2.2 薬物動態 67
2.7.6.11.2.3 安全性 69
2.7.6.11.2.4 結論 69
2.7.6.12 Thorough QT/QTc 試験 (T0816 試験) 70
2.7.6.12.1 試験方法 70

2.7.6.12.2 試験成績 71
2.7.6.12.2.1 被験者の内訳 71
2.7.6.12.2.2 薬物動態及び薬力学 72
2.7.6.12.2.3 安全性 76
2.7.6.12.2.4 結論 77
2.7.6.13 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 78
2.7.6.13.1 試験方法 78
2.7.6.13.2 試験成績 82
2.7.6.13.2.1 被験者の内訳 82
2.7.6.13.2.2 被験者の人口統計学的特性 83
2.7.6.13.2.3 有効性 84
2.7.6.13.2.4 薬物動態 101
2.7.6.13.2.5 安全性 104
2.7.6.13.2.6 結論 109
2.7.6.14 成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) 110
2.7.6.14.1 試験方法 110
2.7.6.14.2 試験成績 115
2.7.6.14.2.1 被験者の内訳 115
2.7.6.14.2.2 被験者の人口統計学的特性 116
2.7.6.14.2.3 有効性 118
2.7.6.14.2.4 薬物動態 150
2.7.6.14.2.5 安全性 151
2.7.6.14.2.6 結論 161
2.7.6.15 小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) 163
2.7.6.15.1 試験方法 163
2.7.6.15.2 試験成績 167
2.7.6.15.2.1 被験者の内訳 167
2.7.6.15.2.2 被験者の人口統計学的特性 167
2.7.6.15.2.3 有効性 169
2.7.6.15.2.4 薬物動態 178
2.7.6.15.2.5 安全性 179
2.7.6.15.2.6 その他 182
2.7.6.15.2.7 結論 183

略号一覧表

略号	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours after dosing	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-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-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
$AUC_{0-\tau}$	Area under the concentration-time curve during a dosing interval (τ)	時間 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BMI	body mass index	体格指数
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
C_{24}	plasma concentration 24 hours after dosing	投与 24 時間後の血漿中濃度
EQ-5D-5L	EuroQol–5 Dimensions–5 Levels	
FE	food effect	食事の影響
Feu_{0-72}	fraction of dose excreted in urine for 72 hours after dosing	投与後 72 時間までの尿中排泄率
Fu	–	非蛋白結合率
ICH	International Council for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議

略号	英語	日本語
ITTI	Intention-to-treat infected	有効性の主要解析対象集団
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRT	mean residence time	平均滞留時間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
QTcB	QT interval corrected for heart rate by Bazett's correction	Bazett 補正 QTc
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's correction	Fridericia 補正 QTc
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
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
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素
V_z/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	終末相における見かけの分布容積
ΔΔQTcF	placebo-subtracted changes from baseline in the QTcF interval	QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時に対する差
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数
γ-GTP	gamma-glutamyltransferase	γ グルタミルトランスフェラーゼ

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表

治験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し	治験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
生物薬剤学試験						
バイオアベイラビリティ (BA) 試験	T0813	2.7.6.2	BA/FE 試験	国内	評価	5.3.1.2-01
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	T081F	2.7.6.3	BE/FE 試験	国内	評価	5.3.1.2-02
臨床薬物動態 (PK) 試験						
外因性要因を検討した PK 試験	T0814	2.7.6.4	CYP3A4 基質との薬物相互作用試験	米国	評価	5.3.2.2-12
	T0815	2.7.6.5	P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験	米国	評価	5.3.2.2-13
	T0818	2.7.6.6	オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験	国内	評価	5.3.2.2-14
	T081C	2.7.6.7	UGT 阻害薬との薬物相互作用試験	米国	評価	5.3.2.2-15
	T081D	2.7.6.8	P-gp 基質/BCRP 基質との薬物相互作用試験	米国	評価	5.3.2.2-16
健康被験者での PK 及び初期忍容性試験	T0811	2.7.6.9	単回投与試験	国内	評価	5.3.3.1-01
	T0817	2.7.6.10	マスバランス試験	英国	評価	5.3.3.1-02
内因性要因を検討した PK 試験	T081B	2.7.6.11	肝障害患者対象試験	米国	評価	5.3.3.3-01
臨床薬力学 (PD) 試験						
健康被験者での PD 試験及び PK/PD 試験	T0816	2.7.6.12	Thorough QT/QTc 試験	国内	評価	5.3.4.1-01
有効性及び安全性試験						
申請適応症に対する比較対照試験	T0821	2.7.6.13	成人患者対象第 2 相臨床試験	国内	評価	5.3.5.1-01
	T0831	2.7.6.14	成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験	国内 米国	評価	5.3.5.1-02
非対照試験	T0822	2.7.6.15	小児患者対象第 3 相臨床試験	国内	評価	5.3.5.2-01

2.7.6.2 BA/FE 試験 (T0813 試験)

添付資料 5.3.1.2-01

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	健康成人を対象とした S-033188 の 20 mg 錠と懸濁剤とのバイオアベイラビリティ比較及び食事の影響を検討する第 1 相臨床試験
Protocol No.	T0813
実施地域	日本
目的	主要目的 • 健康成人を対象に S-033188 の 20 mg 錠と懸濁剤を単回投与したときのバイオアベイラビリティを比較した. • 健康成人を対象に S-033188 の 20 mg 錠を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した. 副次目的 • 健康成人を対象に S-033188 の 20 mg 錠と懸濁剤を単回投与したときの安全性を評価した.
治験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期及び 3 群 3 期クロスオーバー. 本治験は相対バイオアベイラビリティの評価と食事の影響の評価で構成された. 相対バイオアベイラビリティの評価では，2 群 2 期クロスオーバー法を，食事の影響の評価では，3 群 3 期クロスオーバー法を用いた.
主な組入れ基準	1) 本治験について理解し，本治験の規定事項等を遵守する能力があり，スクリーニング前に文書同意が得られる者. 2) 同意取得時に 20 歳以上 59 歳以下の男性. 3) 健康成人：病歴，診察，臨床検査及び心電図から治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者. 臨床学的に異常が認められた場合や臨床検査値が施設基準値を超えている場合は，治験実施への安全性に関する追加リスクを考慮し，治験責任 (分担) 医師が治験への参加を可能と判断した者. 4) 体重が 50 kg 以上 80 kg 以下，かつ，BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者. 5) 入院日 (Day −1) から最終投与 3 ヵ月後までの間，医師の指導に基づく適切な避妊法を用いることに合意できる者.
目標症例数	29 名 (相対バイオアベイラビリティの評価：14 名，食事の影響の評価：15 名)
治験薬	• S-033188 の懸濁剤 (ロット番号：A[redacted]006) • S-033188 の錠剤 (ロット番号：S[redacted]011)
投与方法	<u>相対バイオアベイラビリティの評価</u> S-033188 の錠剤 20 mg 1 錠又は S-033188 の懸濁剤 20 mg を空腹時 (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. S-033188 の懸濁剤は，投与予定日の前日に実施医療機関で S-033188 の原薬から調製した. S-033188 原薬に[redacted]を溶かした注射用水を加えて懸濁させた. 単回投与を 2 期 (Day 1 及び Day 22)，各投与の休薬期間は 21 日間以上とした. <u>食事の影響の評価</u> S-033188 の錠剤 20 mg 1 錠を空腹時，食後，又は食前に単回経口投与した. 空腹時投与では直前の食事摂取終了後 10 時間以上経過した後に，食後投与では食事摂取開始から 30 分経過した後に，食前投与では直前の食事摂取終了後 10 時間以上経過した後かつ食事摂取開始の 1 時間前に，治験薬を投与した. 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. 単回投与を 3 期 (Day 1，Day 22 及び Day 43)，各投与の休薬期間は 21 日間以上とした.

項目	内容
併用禁止薬/療法	入院前 14 日以内は，薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬，サプリメント，ビタミン剤など) の使用を禁止した． 薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬，サプリメント，ビタミン剤など) の使用及び薬剤以外の治療は，相対バイオアベイラビリティの評価では入院から第 2 期の後観察終了 (又は中止時) まで，食事の影響の評価では第 3 期の後観察終了 (又は中止時) まで禁止した．
併用制限薬/療法	設定しなかった．
評価項目	〔薬物動態〕 S-033188 及びその活性体 S-033447 について，以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{0-last}，AUC_{0-inf}，$t_{1/2,z}$，MRT，CL/F，V_z/F 及び S-033447 の C_{24} 〔安全性〕 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン
統計解析方法	〔薬物動態〕 相対バイオアベイラビリティの評価 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，モデルに依存しない解析法を用いて薬物動態パラメータを算出した．各種薬物動態パラメータを用いて，分散分析により錠剤と懸濁剤の BA を比較した． 食事の影響の評価 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，モデルに依存しない解析法を用いて薬物動態パラメータを算出した．各種薬物動態パラメータを用いて，分散分析により食事の影響を評価した． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 18.0 を用いコード化した．投与群ごとに，有害事象の発現例数と発現件数を求め，発現率を算出した．副作用についても同様の解析を実施した．
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

無作為割付けされたのは 29 例 (相対バイオアベイラビリティの評価 14 例，食事の影響の評価 15 例) であった．完了例は 25 例，中止例は 4 例 (相対バイオアベイラビリティの評価 1 例，食事の影響の評価 3 例) であり，中止した 4 例はいずれも第 1 期の 1 回のみの投与であった．

薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団ともに 29 例 (相対バイオアベイラビリティの評価 14 例，食事の影響の評価 15 例) であった．

被験者背景を表 2.7.6.2-2 に示す．

表 2.7.6.2-2　被験者背景 (安全性解析対象集団)

		相対バイオアベイラビリティの評価			食事の影響の評価			
		Tablet (N=14)	Suspension (N=13)	Overall (N=14)	Fasted (N=15)	Fed (N=12)	Before Meal (N=12)	Overall (N=15)
Age (years)	Mean	24.5	24.8	24.5	28.7	29.4	29.4	28.7
	SD	5.5	5.6	5.5	6.7	6.9	6.9	6.7
	Min	20	20	20	20	20	20	20
	Median	22.0	23.0	22.0	28.0	29.0	29.0	28.0
	Max	34	34	34	46	46	46	46
Height (cm)	Mean	170.86	171.26	170.86	170.84	172.11	172.11	170.84
	SD	5.73	5.76	5.73	5.48	4.34	4.34	5.48
	Min	161.2	161.2	161.2	159.9	164.2	164.2	159.9
	Median	172.75	172.80	172.75	171.10	171.25	171.25	171.10
	Max	178.0	178.0	178.0	179.1	179.1	179.1	179.1

		相対バイオアベイラビリティの評価			食事の影響の評価			
		Tablet (N=14)	Suspension (N=13)	Overall (N=14)	Fasted (N=15)	Fed (N=12)	Before Meal (N=12)	Overall (N=15)
Weight (kg)[a]	Mean	60.93	60.93	60.93	62.71	64.09	64.09	62.71
	SD	4.29	4.47	4.29	6.46	6.22	6.22	6.46
	Min	53.2	53.2	53.2	52.4	54.9	54.9	52.4
	Median	60.50	60.40	60.50	61.70	63.35	63.35	61.70
	Max	70.1	70.1	70.1	72.7	72.7	72.7	72.7
BMI[a]	Mean	20.89	20.79	20.89	21.43	21.58	21.58	21.43
	SD	1.42	1.42	1.42	1.30	1.29	1.29	1.30
	Min	19.2	19.2	19.2	19.4	19.4	19.4	19.4
	Median	20.40	20.30	20.40	21.70	21.90	21.90	21.70
	Max	23.4	23.4	23.4	23.2	23.2	23.2	23.2

a Taken at the screening visit.
出典：5.3.1.2-01_Table 10-3, Table 10-4

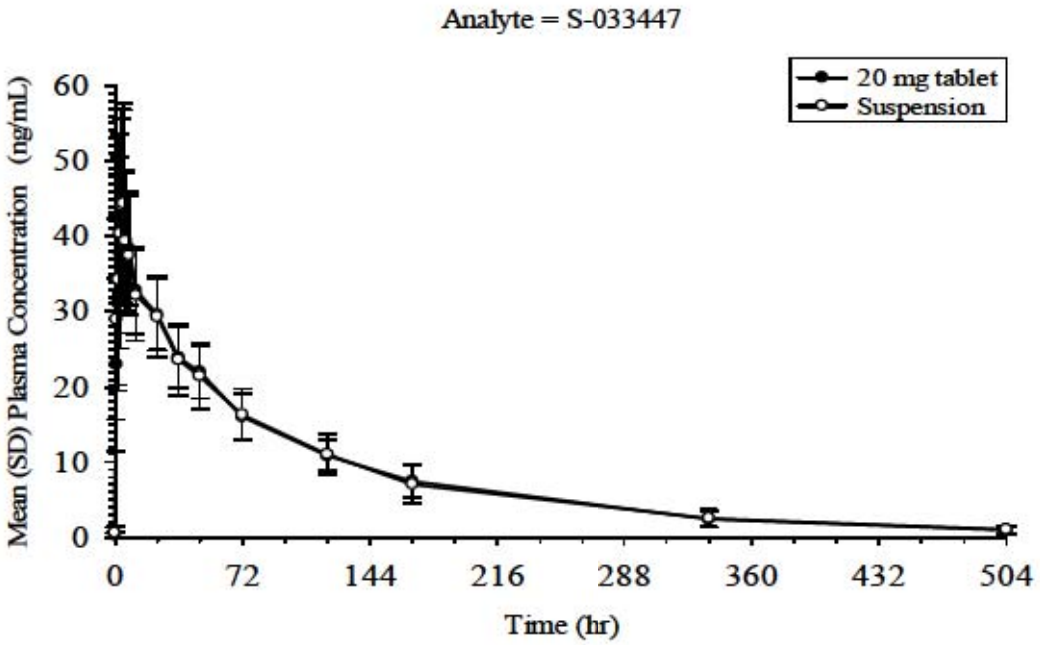
2.7.6.2.2.2 薬物動態

(1) 相対バイオアベイラビリティの評価

S-033188 の血漿中濃度は，いずれの被験者でも，初回測定時点の投与後 1 時間を含め全ての測定時点で定量下限 (0.100 ng/mL) 未満であり，S-033188 の薬物動態パラメータは算出できなかった．

S-033188 の 20 mg 錠又は懸濁剤 20 mg を空腹時単回経口投与した際の S-033447 の血中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に示す．S-033188 の 20 mg 錠及び懸濁剤 20 mg を空腹時単回経口投与した際の S-033447 の C_{max} (幾何平均値) はそれぞれ 47.0 及び 45.2 ng/mL，$AUC_{0\text{-last}}$ は 3849 及び 3855 ng·hr/mL，$AUC_{0\text{-inf}}$ は 4003 及び 4038 ng·hr/mL であった (表 2.7.6.2-3 参照)．懸濁剤投与時に対する錠剤投与時の S-033447 の C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90% 信頼区間は，いずれも 0.8000～1.2500 の範囲に含まれ，S-033188 の 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 (表 2.7.6.2-4 参照)．

図 2.7.6.2-1　S-033188 の錠剤又は懸濁剤空腹時単回経口投与時の S-033447 の平均血漿中濃度推移



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_Figure 11-1

表 2.7.6.2-3　S-033188 の錠剤又は懸濁剤空腹時単回経口投与時の S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	Plasma S-033447 Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
	20-mg tablet (N=14)	Suspension (N=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　Median (Min, Max)
出典：5.3.1.2-01_Table 11-1

表 2.7.6.2-4　S-033188 の錠剤又は懸濁剤空腹時単回経口投与時の S-033447 のバイオアベイラビリティの比較

Parameter	Plasma S-033447		
	Geometric Least Squares Mean[a]		Geometric Least Squares Mean Ratio[a] (90% CI: lower, upper)
	20-mg tablet (N=14)	Suspension (N=13)	20-mg tablet / Suspension
C_{max} (ng/mL)	47.0	46.0	1.0212 (0.8884, 1.1739)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	3850	3889	0.9899 (0.9248, 1.0595)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4003	4077	0.9819 (0.9163, 1.0520)

Abbreviation: CI, confidence interval.

a The analysis was based on the linear mixed effects model: ln (Parameter) = Treatment + Group + Period + Subject + Random error, where treatment, group, and period were fixed effects and subject was a random effect. Results were exponentiated to present geometric least squares mean and ratio.

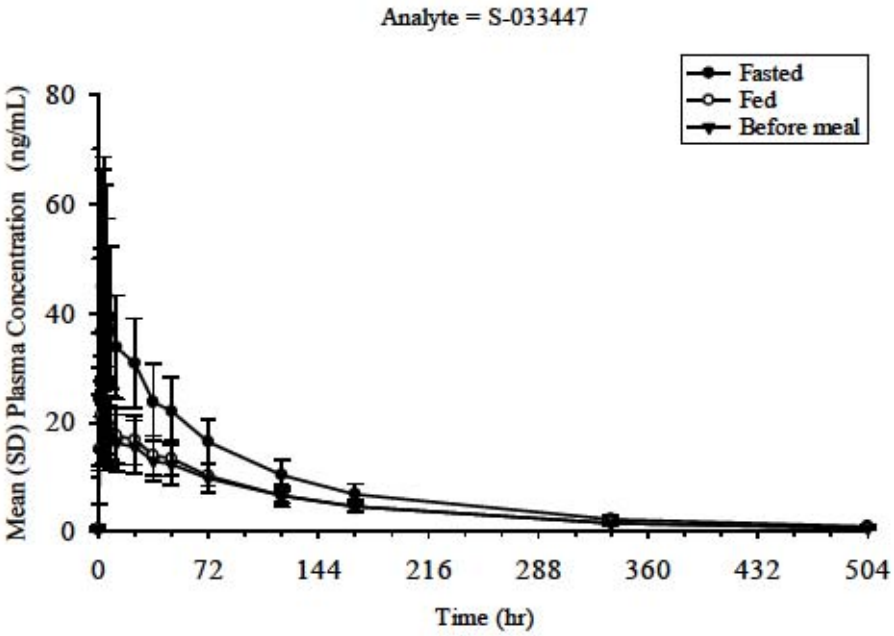
出典：5.3.1.2-01_Table 11-3

(2)　食事の影響の評価

S-033188 の血漿中濃度は，いずれの被験者でも，初回測定時点の投与後 1 時間を含め全ての測定時点で定量下限 (0.100 ng/mL) 未満であり，S-033188 の薬物動態パラメータは適切に算出できなかった．

S-033188 の 20 mg (20 mg 錠 1 錠) を空腹時, 食後, 又は食前に単回経口投与した際の S-033447 の血中濃度推移を図 2.7.6.2-2 に示す．S-033188 の 20 mg を空腹時，食後，又は食前に単回経口投与した際の S-033447 の C_{max} (幾何平均値) はそれぞれ 49.1，25.7，及び 25.2 ng/mL，$AUC_{0\text{-}last}$ は 3697，2314，及び 2206 ng·hr/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 3867，2429，及び 2306 ng·hr/mL であった (表 2.7.6.2-5 参照)．空腹時投与と比較して，普通食の食後投与時の S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，それぞれ 47%，37%，及び 37%低下した．また，普通食の食前投与 (食事 1 時間前に投与) では，それぞれ 48%，40%，及び 39%低下した (表 2.7.6.2-6 参照)．

図 2.7.6.2-2　S-033188 の空腹時, 食後又は食前単回経口投与時の S-033447 の平均血漿中濃度推移



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_Figure 11-2

表 2.7.6.2-5　S-033188 の空腹時, 食後又は食前単回経口投与時の S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	Plasma S-033447 Geometric Mean (CV% Geometric Mean)		
	Fasted (N=15)	Fed (N=12)	Before meal (N=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　Median (Min, Max)
出典：5.3.1.2-01_Table 11-2

表 2.7.6.2-6　S-033447 の薬物動態に及ぼす食事の影響 (分散分析)

Parameter	Plasma S-033447				
	Geometric Least Squares Mean[a]			Geometric Least Squares Mean Ratio[a] (90% CI: lower, upper)	
	Fasted (N=15)	Fed (N=12)	Before meal (N=12)	Fed / Fasted	Before meal / Fasted
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)

Abbreviation: CI, confidence interval.

a The analysis was based on the linear mixed effects model: ln (Parameter) = Treatment + Group + Period + Subject + Random error, where treatment, group, and period were fixed effects and subject was a random effect. Results were exponentiated to present geometric least squares mean and ratio.

出典：5.3.1.2-01_Table 11-4

2.7.6.2.2.3 安全性

(1)　有害事象

相対バイオアベイラビリティの評価では，錠剤投与後に有害事象は 14 例中 2 例に 2 件 (鼻咽頭炎及び血中尿酸増加) 発現したが，いずれも軽度，無処置で治験期間中に回復した．治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった．また，懸濁剤投与後に有害事象はみられなかった．

食事の影響の評価では，有害事象は 15 例中 10 例に 15 件発現した．15 件の内訳は，空腹時投与の 7 例に 10 件，食後投与の 3 例に 4 件，食前投与の 1 例に 1 件であった．2 例以上に発現した有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (空腹時投与の 1 例，食後投与の 2 例)，好酸球数増加 (空腹時投与，食後投与の各 1 例)，及び白血球数増加 (空腹時投与，食前投与の各 1 例) であった．ほとんどの有害事象は軽度であり，治験期間内に回復した．治験薬との因果関係ありと判断された事象は，空腹時投与で 3 例に 5 件，食後投与で 2 例に 3 件みられたが，食前投与ではみられなかった．

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

(3)　臨床検査

臨床検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(4)　バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，呼吸数)，心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

2.7.6.2.2.4 結論

S-033188 の懸濁剤投与時に対する錠剤投与時の S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 0.8000～1.2500 の範囲に含まれ，S-033188 の 20 mg 錠投与時と懸濁剤投与時の S-033447 のバイオアベイラビリティは類似していた．

S-033188 20 mg 投与時の S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，空腹時投与と比較して，普通食の食後投与では，それぞれ 47%，37%及び 37%低下し，普通食の食前投与 (食事 1 時間前に投与) では，それぞれ 48%，40%及び 39%低下した．

健康成人男性に S-033188 を 20 mg 単回経口投与した結果，剤型や食事条件にかかわらず，有害事象はいずれも軽度であり，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められず，安全性及び忍容性に問題は認められなかった．

2.7.6.3 BE/FE 試験 (T081F 試験)

添付資料 5.3.1.2-02

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示す.

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	S-033188 の 10 mg 錠と 20 mg 錠との生物学的同等性及び食事の影響を検討する第 1 相臨床試験
Protocol No.	1622T081F
実施地域	日本
目的	主要目的 • 健康成人を対象に S-033188 の 20 mg 錠 1 錠又は同 10 mg 錠 2 錠を単回投与したときの S-033447 (S-033188 の活性体) の薬物動態を比較し，生物学的同等性を検討する. • 健康成人を対象に S-033188 20 mg 錠 2 錠を単回投与したときの S-033447 の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する. • 健康成人を対象に S-033188 10 mg 錠 1 錠を単回投与したときの S-033447 の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する. 副次目的 • 健康成人を対象に 20 又は 40 mg の S-033188 を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー. 本治験は生物学的同等性の評価と食事の影響の評価で構成された.
主な組み入れ基準	1)　本治験について理解し，本治験の規定事項等を遵守する能力があり，スクリーニング前に文書同意が得られる者. 2)　同意取得時に 20 歳以上 59 歳以下の男性. 3)　スクリーニング時に臨床的に重大な異常 (臨床検査，病歴，心電図，診察) が認められず，治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者. 4)　体重が 50 kg 以上，かつ，Body mass index (BMI) が 18.5 以上 25.0 未満の者.
目標症例数	64 名 (生物学的同等性の評価：50 名，食事の影響の評価：20 mg 錠 14 名，10 mg 錠 14 名)
治験薬	• S-033188 の 10 mg 錠 (ロット番号：K[redacted]016) • S-033188 の 20 mg 錠 (ロット番号：S[redacted]009)
投与方法	<u>生物学的同等性の評価</u> S-033188 の 20 mg 錠 1 錠又は 10 mg 錠 2 錠を，Day 1 及び Day 29 の朝の空腹時 (直前の食事摂取終了後 10 時間以上経過した時点) に，200 mL の水とともに単回経口投与した. <u>食事の影響の評価</u> S-033188 の 20 mg 錠 2 錠又は 10 mg 錠 1 錠を，Day 1 及び Day 22 の朝に 200 mL の水とともに単回経口投与した．空腹時投与では直前の食事摂取終了後 10 時間以上経過した後に，食後投与では食事摂取開始から 30 分経過した後に，治験薬を投与した．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.
併用禁止薬/療法	有害事象の治療に必要な場合を除き，薬剤の使用等を禁止した.
併用制限薬/療法	設定しなかった.
評価項目	〔薬物動態〕 S-033188 及び活性体 S-033447 について以下の PK パラメータを算出した. C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，MRT，CL/F，V_z/F 又は S-033447 の C_{24} 〔安全性〕 有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査

項目	内容
統計解析方法	〔薬物動態〕 生物学的同等性の評価 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した．S-033447 の各種薬物動態パラメータを用いて，分散分析により 20 mg 錠 1 錠と 10 mg 錠 2 錠の生物学的同等性を検討した． 食事の影響の評価 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した．S-033447 の各種薬物動態パラメータを用いて，分散分析により各製剤での食事の影響を評価した． 〔安全性〕 生物学的同等性の評価，食事の影響の評価ごと，投与方法ごとに有害事象の発現例数と発現件数を求め，発現率を算出した．
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

無作為割付けされたのは 78 例 [生物学的同等性の評価 50 例, 食事の影響の評価 (20 mg 錠) 14 例，食事の影響の評価 (10 mg 錠) 14 例] であった．完了例は 76 例，中止例は 2 例 (生物学的同等性の評価 2 例) であった．

安全性解析対象集団，薬物動態解析対象集団ともに 78 例全例であった．

表 2.7.6.3-2　被験者背景 (安全性解析対象集団)

		生物学的同等性の評価		食事の影響の評価 (20 mg 錠)		食事の影響の評価 (10 mg 錠)	
		One 20-mg tablet (N=49)	Two 10-mg tablet (N=50)	Fasted (N=14)	Fed (N=14)	Fasted (N=14)	Fed (N=14)
Age (years)	Mean	26.6	26.5	23.8	23.8	26.1	26.1
	SD	5.7	5.7	3.9	3.9	4.8	4.8
	Min	20	20	20	20	21	21
	Median	26.0	25.5	23.0	23.0	25.0	25.0
	Max	38	38	34	34	37	37
Height (cm)	Mean	172.51	172.36	172.76	172.76	171.71	171.71
	SD	5.45	5.50	4.43	4.43	4.44	4.44
	Min	160.4	160.4	164.1	164.1	164.2	164.2
	Median	172.70	172.55	172.75	172.75	170.70	170.70
	Max	182.3	182.3	178.8	178.8	181.2	181.2
Weight (kg)[a]	Mean	63.67	63.71	62.36	62.36	64.25	64.25
	SD	6.56	6.50	6.43	6.43	7.19	7.19
	Min	51.6	51.6	52.7	52.7	52.4	52.4
	Median	63.40	63.65	62.55	62.55	62.20	62.20
	Max	76.8	76.8	75.8	75.8	75.8	75.8
BMI[a]	Mean	21.35	21.41	20.86	20.86	21.76	21.76
	SD	1.52	1.56	1.68	1.68	1.83	1.83
	Min	18.8	18.8	18.5	18.5	18.7	18.7
	Median	21.40	21.40	20.80	20.80	21.70	21.70
	Max	24.6	24.6	24.3	24.3	24.3	24.3

a　Taken at the screening visit.

出典：5.3.1.2-02_Table 14.1.3.1～Table 14.1.3.3

2.7.6.3.2.2 薬物動態

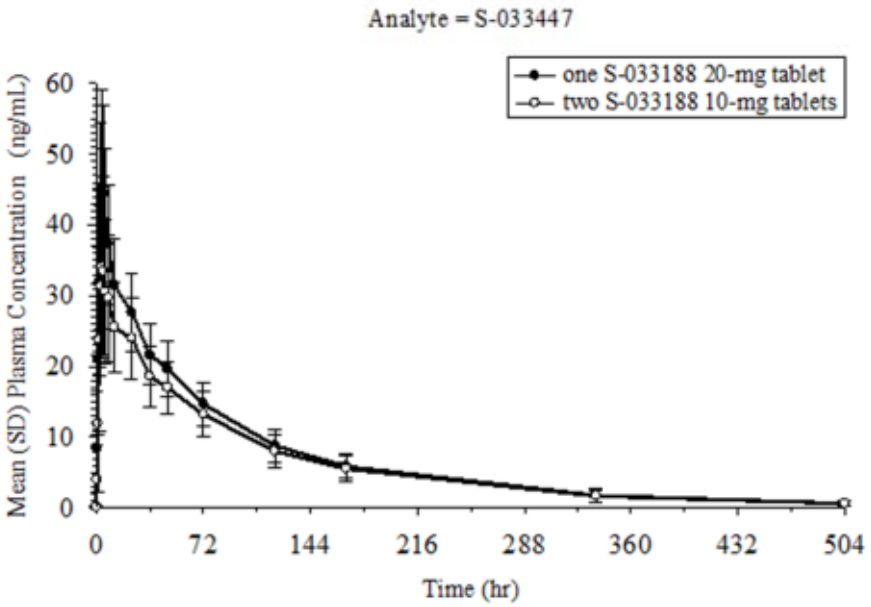
(1)　生物学的同等性の評価

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 20 mg 錠 1 錠及び 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 2.7.6.3-1 に, S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 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 2.7.6.3-4 に示す.

S-033188 の 10 mg 錠 2 錠を投与したときの血漿中 S-033447 濃度推移は, 20 mg 錠 1 錠投与時に比べ若干低かった. 分散分析の結果, 20 mg 錠 1 錠に対する 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，20 mg 錠と 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 2.7.6.3-1　S-033188 20 mg 錠 (1 錠) 及び 10 mg 錠 (2 錠) を空腹時単回経口投与したときの S-033447 の平均血漿中薬物濃度推移



算術平均値±標準偏差.　20 mg 錠 49 例，10 mg 錠 50 例
出典：添付資料 5.3.1.2-02

表 2.7.6.3-3　20 mg 錠 (1 錠) 及び 10 mg 錠 (2 錠) を空腹時単回経口投与したときの S-033447 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 (769.2)	3075 (821.3)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·hr/mL)	1686 (20.6)	1399 (24.2)[b]	1720 (335.0)	1438 (344.5)
$t_{1/2,z}$ (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：添付資料 5.3.1.2-02

表 2.7.6.3-4　20 mg 錠 (1 錠) 及び 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：添付資料 5.3.1.2-02

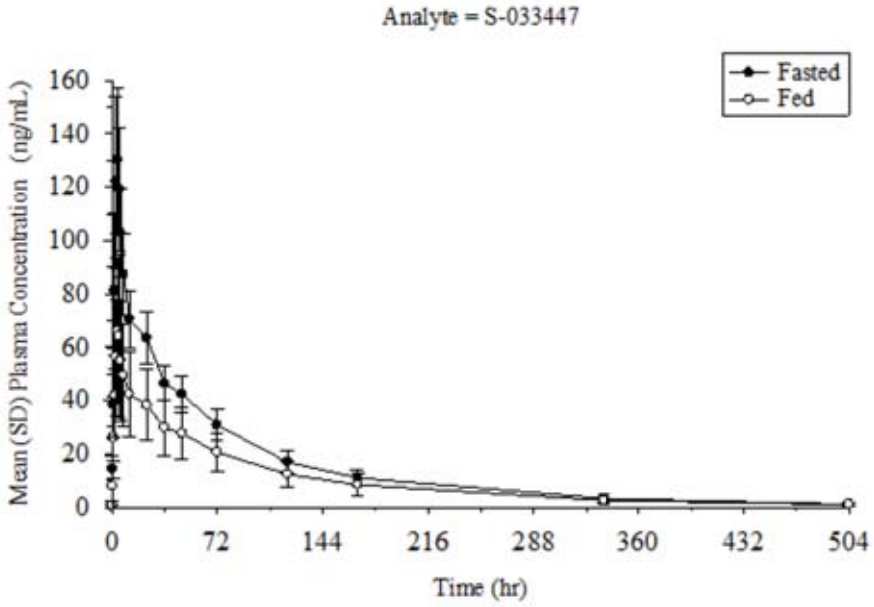
(2)　20 mg 錠の食事の影響 (投与量 40 mg)

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 20 mg 錠 2 錠 (投与量 40 mg) として空腹時及び食後 (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 2.7.6.3-2 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 2.7.6.3-5 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 2.7.6.3-6 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 2.7.6.3-2　S-033188 20 mg 錠 (投与量 40 mg) を空腹時及び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 2.7.6.3-5　20 mg 錠 (投与量 40 mg) を空腹時及び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)	130 (24.1)	67.6 (40.0)
T_{max} [a] (hr)	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)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	7086 (19.6)	4540 (39.1)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·hr/mL)	3852 (16.7)	2237 (37.2)
$t_{1/2,z}$ (hr)	93.9 (21.6)	97.5 (22.8)
λ_z (1/hr)	0.0074 (21.6)	0.0071 (22.8)
MRT (hr)	106 (25.0)	119 (25.3)
CL/F (L/hr)	4.78 (19.6)	7.45 (39.1)
V_z/F (L)	647 (19.1)	1050 (35.6)
C_{24} (ng/mL)	62.5 (17.0)	35.9 (38.6)

a　中央値 (最小値, 最大値)
出典：5.3.1.2-02

表 2.7.6.3-6　20 mg 錠 (投与量 40 mg) を空腹時及び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

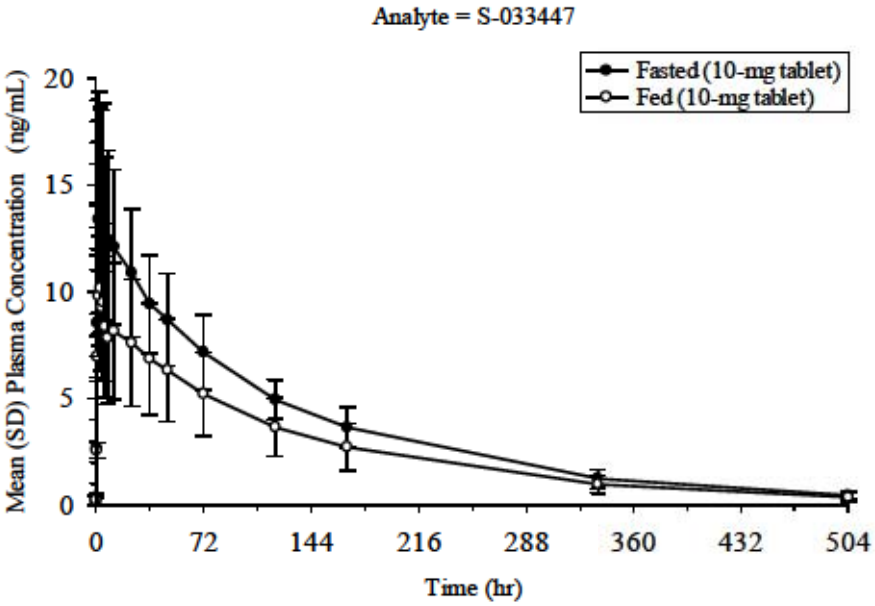
(3)　10 mg 錠の食事の影響

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) として空腹時及び食後 (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 2.7.6.3-3 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 2.7.6.3-7 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 2.7.6.3-8 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 2.7.6.3-3　10 mg 錠 (投与量 10 mg) を空腹時及び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 2.7.6.3-7　10 mg 錠 (投与量 10 mg) を空腹時及び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 2.7.6.3-8　10 mg 錠 (投与量 10 mg) を空腹時及び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 (N = 14)	食後 (N = 14)	食後/空腹
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

2.7.6.3.2.3 安全性

(1)　有害事象

生物学的同等性の評価では，有害事象は 50 例中 13 例に 16 件発現した．16 件の内訳は，20 mg 錠 1 錠投与時に 7 例 9 件，10 mg 錠 2 錠投与時に 7 例 7 件であった．2 例以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎 5 例 (20 mg 錠 1 錠投与時 1 例, 10 mg 錠 2 錠投与時 4 例) のみであった．10 mg 錠 1 錠投与時に発現した中等度の腸炎を除き，いずれも軽度であり，有害事象は全て回復した．治験薬との因果関係ありと判断された事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛であった．

20 mg 錠の食事の影響の評価では．有害事象は 14 例中 5 例に 5 件発現した．その内訳は，空腹時投与後 1 例に 1 件 (血中アルカリホスファターゼ増加)，食後投与後 4 例に 4 件 (鼻咽頭炎 2 件，胃腸炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1 件) であった．有害事象はいずれも軽度で，回復し，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．

10 mg 錠の食事の影響の評価では．有害事象は 14 例中 2 例に 2 件発現した．その内訳は，空腹時投与後 1 例に 1 件 (鼻咽頭炎)，食後投与後 1 例に 1 件 (白血球数増加) であった．いずれも軽度で，回復し，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった.

(3) 臨床検査

臨床検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった.

(4) バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，呼吸数)，心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった.

2.7.6.3.2.4 結論

S-033188 10 mg 錠 2 錠投与時の S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}in}$ は，20 mg 錠 1 錠投与時と比較して，それぞれ 24%，13%及び 12%低かった．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，20 mg 錠と 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.

S-033188 20 mg 錠 2 錠投与時の S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，空腹時投与と比較して，食後投与ではそれぞれ 48%，36%及び 36%低下した．S-033188 10 mg 錠 1 錠投与時の S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，空腹時投与と比較して，食後投与ではそれぞれ 18%，31%及び 30%低下した.

健康成人男性に S-033188 の 20 mg 錠又は 10 mg 錠を 1～2 錠単回経口投与した結果，投与方法，食事条件にかかわらず，有害事象はほとんどが軽度であり，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められず，安全性及び忍容性に特筆すべき問題は認められなかった.

2.7.6.4 CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (T0814 試験)

添付資料 5.3.2.2-12

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示す.

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	健康成人を対象としたミダゾラムの薬物動態に及ぼすS-033188の影響を検討する第1相臨床試験
Protocol No.	T0814
実施地域	米国
目的	主要目的 • 健康成人に S-033188 40 mg を単回投与したときの，CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす S-033188 及びその活性体 S-033447 の影響を評価した. 副次目的 • 健康成人に S-033188 40 mg を単回投与したときの S-033188 及び S-033447 の薬物動態を検討した. • 健康成人に S-033188 40 mg をミダゾラム 5 mg と単回併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した.
治験デザイン	非盲検，非対照，1 群 2 期上乗せ法.
主な組入れ基準	1) 本治験について理解し，文書同意が得られる者. 2) 本治験の規定事項等を遵守する意思及び能力がある者. 3) スクリーニング時に 18 歳以上 50 歳以下の男性又は女性. 4) スクリーニング時に BMI が 18.5 以上 30.0 以下の者. 5) Day 1 の投与前の少なくとも 6 ヵ月間はタバコ又はニコチン含有物質 (ニコチンパッチ等) を使用していない者. 6) スクリーニング時及び入院日 (Day −1) の臨床検査，病歴，診察，心電図及びバイタルサインの結果から，治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者. 7) 以下の避妊に関する基準を満たす者 • 無精子症であるか，Day 1 の投与から Day 3 の最終投与 90 日後までの間，適切な避妊法 (避妊薬とコンドームの併用等) で避妊することに合意できる男性．又は，Day 1 の投与前の 4 ヵ月以上前に精管切除術を行ったことが文書で確認できる男性. • Day 1 の投与から Day 3 の最終投与 90 日後までの間，精子提供をしないことに合意できる男性. • 閉経後である，外科的手術 (子宮摘出及び/又は両側卵巣摘出) により不妊であることが文書で確認できる，卵管結紮術を行ったことが文書で確認できる，又は，先天的に子宮を持たないなどに該当する妊娠の可能性のない女性.
目標症例数	12 名
治験薬	• S-033188 の 20 mg 錠 (ロット番号：S[redacted]011) • ミダゾラムシロップ (2 mg/mL のミダゾラム塩酸塩を含む) (ロット番号：[redacted])
投与方法	Day 1 にミダゾラム 5 mg を含むシロップ 2.5 mL を空腹時単回経口投与し，wash-out した後，Day 3 にミダゾラム 5 mg と S-033188 40 mg (20 mg 錠 2 錠) を空腹時単回経口併用投与した.
併用禁止薬/療法	有害事象の治療に必要なイブプロフェンを除き，薬剤の使用等を禁止した.
併用制限薬/療法	治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は，24 時間で 2400 mg までのイブプロフェンの使用を可能とした.
評価項目	〔薬物動態〕 ミダゾラム，S-033188 及び S-033447 について以下の薬物動態パラメータを算出した. C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，及び S-033447 の C_{24} 〔安全性〕 診察，有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン

項目	内容
統計解析方法	〔薬物動態〕 ミダゾラムの薬物動態に及ぼす S-033188 併用の影響を分散分析により評価した．分散分析は対数変換したミダゾラムの C_{max} 及び AUC ($AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$) に対して SAS Proc Mixed プロシジャを用いて行った．ミダゾラムと S-033188 併用投与時及びミダゾラム単回投与時の差について，対数変換した C_{max} 及び AUC の点推定値及びその 90%信頼区間を求めた． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 18.1 を用いコード化した．有害事象は投与群ごとに要約した．バイタルサイン，心電図所見，量的臨床検査値データのベースラインから評価時点までの変化量を投与群ごとに要約した．
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

組入れ症例は 12 例，完了例は 12 例全例であった．薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団ともに 12 例であった．

被験者背景を表 2.7.6.4-2 に示す．

表 2.7.6.4-2　被験者背景

	Overall (N=12)
Sex, n (%)	
Female	1 (8.3)
Male	11 (91.7)
Age (years)	
Mean (SD)	35.9 (8.26)
Median	33.0
Min, Max	27, 48
Race, n (%)	
Black or African American	2 (16.7)
White	10 (83.3)
Height (cm)	
Mean (SD)	174.68 (8.017)
Median	176.00
Min, Max	157.8, 189.3
Weight (kg)	
Mean (SD)	80.79 (9.246)
Median	79.50
Min, Max	64.8, 101.2
BMI	
Mean (SD)	26.43 (1.769)
Median	26.35
Min, Max	23.0, 29.1

出典：5.3.2.2-12_Table 11-1

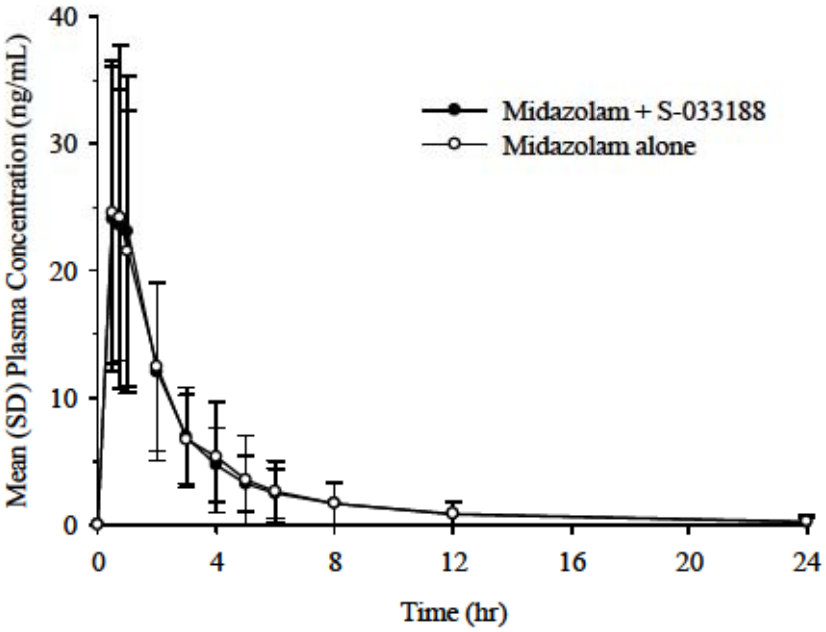
2.7.6.4.2.2 薬物動態

(1) ミダゾラムの薬物動態

ミダゾラム 5 mg を単独投与したときと，S-033188 40 mg を併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移はほぼ同様であった (図 2.7.6.4-1 参照). ミダゾラム単独投与時及び S-033188 との併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータも，同様に類似していた (表 2.7.6.4-3 参照). ミダゾラム単独投与時に対する S-033188 40 mg との併用投与時のミダゾラムの 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，いずれも 0.8000～1.2500 の範囲に含まれ，S-033188 40 mg の単回投与はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された (表 2.7.6.4-4 参照).

図 2.7.6.4-1　ミダゾラムの平均血漿中濃度推移

(普通軸)



出典：5.3.2.2-12_Figure 11-1

表 2.7.6.4-3　ミダゾラムの薬物動態パラメータ

Parameter	Midazolam Alone (N=12)	Midazolam + S-033188 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	23.8 (50.4)	23.8 (46.2)
T_{max} (hr)	0.63 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	59.32 (66.4)	58.92 (63.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	61.55 (68.0)	60.97 (64.4)
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.0 (46.9)	3.6 (40.6)
MRT (hr)	3.78 (36.8)	3.57 (33.7)
CL/F (L/hr)	81.2 (68.0)	82.0 (64.4)
V_z/F (L)	468 (37.1)	430 (33.7)

Geometric mean (CV% geometric mean) are shown except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.

出典：5.3.2.2-12_Table 11-2

表 2.7.6.4-4　ミダゾラム 5 mg を単独経口投与又は S-033188 40 mg と併用投与したときのミダゾラムの薬物動態の比較

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Geometric Least Squares Mean Ratio (90% CI)[a]
	Midazolam Alone	Midazolam + S-033188	
C_{max} (ng/mL)	23.8	23.8	1.0014 (0.9170, 1.0936)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	59.32	58.92	0.9933 (0.9444, 1.0448)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	61.55	60.97	0.9906 (0.9423, 1.0414)

a　Geometric least squares means and confidence intervals obtained from a mixed model with a fixed effect for treatment and a random effect for subject.

出典：5.3.2.2-12_Table 11-3

(2)　S-033188 及び S-033447 の薬物動態

S-033188 の血漿中濃度はほとんどの被験者でほとんどの測定時点で定量下限 (0.100 ng/mL) 未満であり，S-033188 の薬物動態パラメータは算出できなかった．

S-033188 40 mg をミダゾラム 5 mg と併用投与したとき，S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 2530 ng·hr/mL 及び 58.8 ng/mL であった (表 2.7.6.4-5 参照)．

表 2.7.6.4-5　S-033188 40 mg とミダゾラム 5 mg 併用投与時の S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	Midazolam + S-033188 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	58.8 (58.7)
T_{max} (hr)	4.51 (0.75, 12.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	1793 (60.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	2530 (63.2)
$t_{1/2,z}$ (hr)	40.2 (20.6)
C_{24} (ng/mL)	29.7 (61.5)

Geometric mean (CV% geometric mean) are shown except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.

出典：5.3.1.2-01_Table 11-4

2.7.6.4.2.3 安全性

(1) 有害事象

組入れられた 12 例中 2 例に 3 件の有害事象が認められた．その内訳は，ミダゾラム単独投与後 (Day 1) の 1 例に 1 件 (浮動性めまい)，ミダゾラムと S-033188 の併用投与後 (Day 3) の 1 例に 2 件 (疲労及び動悸) であった．有害事象はいずれも軽度で，処置を要することなく発現日と同日に回復し，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

(3) 臨床検査

臨床検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(4) バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，呼吸数)，心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

2.7.6.4.2.4 結論

健康成人への S-033188 40 mg の単回投与はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさず，S-033188 の CYP3A4 基質との薬物相互作用のリスクは小さいと考えられた．

S-033188 40 mg の単回投与では，ミダゾラムと併用投与しても，安全性及び忍容性に問題は認められなかった．

2.7.6.5 P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験 (T0815 試験)

添付資料 5.3.2.2-13

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示す.

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	健康成人を対象とした S-033188 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響を検討する第 1 相臨床試験
Protocol No.	T0815
実施地域	米国
目的	主要目的 • 健康成人を対象に，P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールの S-033188 及びその活性体 S-033447 の薬物動態に及ぼす影響を評価した. 副次目的 • 健康成人に S-033188 20 mg を単回投与したときの S-033188 及び S-033447 の薬物動態を検討した. • 健康成人に S-033188 20 mg を単回投与したとき，及びイトラコナゾール反復投与 5 日目に S-033188 を単回併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した.
治験デザイン	非盲検，非対照，1 群 2 期上乗せ法.
主な組入れ基準	1) 本治験について理解し，文書同意が得られる者. 2) 本治験の規定事項等を遵守する意思及び能力がある者. 3) スクリーニング時に 18 歳以上 50 歳以下の男性又は女性. 4) BMI が 18.5 以上 30.0 以下の者. 5) 第 1 期 Day 1 の投与前の少なくとも 6 ヵ月間はタバコ又はニコチン含有物質 (ニコチンパッチ等) を使用していない者. 6) スクリーニング時の臨床検査，病歴，診察，心電図及びバイタルサインの結果から，治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者. 7) 以下の避妊に関する基準を満たす者. • 無精子症であるか，第 1 期 Day 1 の投与から第 2 期 Day 19 の最終投与 90 日後までの間，適切な避妊法 (避妊薬とコンドームの併用等) で避妊することに合意できる男性. 又は，Day 1 の投与前の 4 ヵ月以上前に精管切除術を行ったことが文書で確認できる男性. • 第 1 期 Day 1 の投与から第 2 期 Day 19 の最終投与 90 日後までの間，精子提供をしないことに合意できる男性. • 閉経後である，又は外科的手術 (子宮摘出及び/又は両側卵巣摘出) により不妊であることが文書で確認できる，卵管結紮術を行ったことが文書で確認できる，又は，先天的に子宮を持たないなどに該当する妊娠の可能性のない女性.
目標症例数	12 名
治験薬	• S-033188 の 20 mg 錠 (ロット番号：CP[redacted]020) • イトラコナゾールの 100 mg カプセル (ロット番号：[redacted], [redacted])
投与方法	第 1 期 (Day 1)：Day 1 に S-033188 20 mg を空腹時単回経口投与した. 第 2 期 (Day 1～19)：Day 1 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回食後に経口投与した，Day 2～4, Day 6～19 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回食後に経口投与した. Day 5 に S-033188 20 mg とイトラコナゾール 200 mg を空腹時に併用投与した.

治療期	1	2			
Study Day	1	1	2 to 4	5	6 to 19
S-033188	20 mg 空腹時	–	–	20 mg 空腹時	–
イトラコナゾール	–	200 mg (2 回) 食後	200 mg 食後	200 mg 空腹時	200 mg 食後

項目	内容
併用禁止薬/療法	有害事象の治療に必要な場合を除き，薬剤の使用等を禁止した．
併用制限薬/療法	治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は，24 時間で 2400 mg までのイブプロフェンの使用を可能とした．
評価項目	〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 について以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}\tau}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F 及び S-033447 の C_{24} イトラコナゾールについて以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}\tau}$ 〔安全性〕 診察，有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン
統計解析方法	〔薬物動態〕 S-033188，S-033447 及びイトラコナゾールの血漿中濃度データを基に，ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した．S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響を，分散分析により評価した． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.0 を用いコード化した．有害事象の発現件数，発現例数を被験者及び治療期ごとに要約した．副作用も同様に要約した．
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

組入れ症例は 12 例，完了例は 12 例全例であった．薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団ともに 12 例であった．

被験者背景を表 2.7.6.5-2 に示す．

表 2.7.6.5-2　被験者背景 (安全性解析対象集団)

	Overall (N=12)
Age (years)	
Mean (SD)	39.8 (8.67)
Median	39.0
Min, Max	26, 50
Sex [n (%)]	
Male	7 (58.3)
Female	5 (41.7)
Ethnicity, [n (%)]	
Hispanic or Latino	6 (50.0)
Not Hispanic or Latino	6 (50.0)
Race, [n (%)]	
American Indian or Alaskan Native	0
Asian	0
Black or African American	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	12 (100.0)
Other	0

出典：5.3.2.2-13_Table 11-2

2.7.6.5.2.2 薬物動態

(1) S-033118 の薬物動態

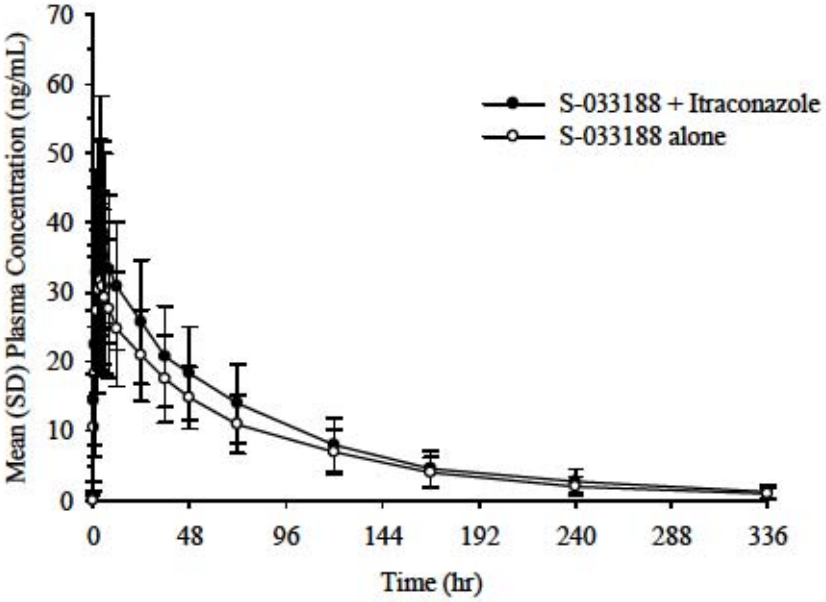
S-033188 の血漿中濃度は，ほとんどの被験者のほとんどの測定時点で定量下限 (0.100 ng/mL) 未満であった．S-033188 の血漿中濃度を定量できたのは，1 例の被験者の S-033188 単独投与後 (第 1 期) 1.0 時間，並びにイトラコナゾールとの併用投与後 (第 2 期) 0.5 時間及び 1.0 時間のみであった．

(2) S-033447 の薬物動態

S-033188 単独投与時及びイトラコナゾールとの併用投与時の S-033447 の平均血漿中濃度は，投与後 4 時間まで上昇し，その後は 336 時間まで低下した．S-033188 単独投与時と比較し，イトラコナゾールとの併用投与時の S-033447 の平均血漿中濃度は，少し高かった (図 2.7.6.5-1 参照)．S-033188 20 mg の単独投与時と比較し，イトラコナゾールとの併用投与時では，S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，及び $AUC_{0\text{-inf}}$ (幾何平均値) は各々33%，22%，及び 23%増大し，CL/F 及び V_z/F (幾何平均値) は各々18%及び 10%低下した．T_{max} (中央値) はイトラコナゾールの影響を受けなかった．S-033447 の $t_{1/2,z}$ (幾何平均値) はイトラコナゾールとの併用投与時に 11%延長した (表 2.7.6.5-3 参照)．

S-033188 単独投与時と比較し，イトラコナゾールとの併用投与時の 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及びその 90%信頼区間は，それぞれ 1.3271 (1.1373, 1.5485)，1.2219 (1.0793, 1.3833)，及び 1.2251 (1.0873, 1.3804) であった．C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8000～1.2500 の範囲に含まれておらず，90%信頼区間の下限値はいずれも 1 を上回っていた (表 2.7.6.5-4 参照)．以上の結果から，排出トランスポータ P-gp に対するイトラコナゾールの阻害作用が S-033447 の薬物動態を部分的に変化させると考えられた．

図 2.7.6.5-1 S-033447 の平均血漿中濃度推移



出典：5.3.2.2-13_Figure 11-1

表 2.7.6.5-3 S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	S-033188 alone (N = 12)	S-033188 + Itraconazole (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	30.3 (48.9)	40.3 (43.1)
T_{max} (hr)	4.00 (1.00, 5.00)	4.00 (2.00, 6.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	2228 (39.1)	2723 (40.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	2333 (40.6)	2859 (42.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	68.6 (35.1)	75.8 (25.6)
λ_z (/hr)	0.0101 (35.1)	0.0091 (25.6)
MRT (hr)	91.3 (34.1)	94.1 (28.3)
CL/F (L/hr)	7.25 (40.6)	5.92 (42.0)
V_z/F (L)	717 (35.0)	647 (36.2)
C_{24} (ng/mL)	19.8 (38.4)	24.3 (35.0)

Geometric mean (CV% geometric mean) are shown, except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.
出典：5.3.2.2-13_Table 11-3

表 2.7.6.5-4 S-033188 20 mg を単独経口投与又はイトラコナゾールと併用投与したときの S-033447 の薬物動態の比較

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Geometric Least Squares Mean Ratio (90% CI)[a]
	S-033188 alone	S-033188 + Itraconazole	
C_{max} (ng/mL)	30.3	40.3	1.3271 (1.1373, 1.5485)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	2228	2723	1.2219 (1.0793, 1.3833)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	2333	2859	1.2251 (1.0873, 1.3804)

Abbreviation: CI, confidence interval.
a Lower and upper limits are shown.
出典：5.3.2.2-13_Table 11-4

(3) イトラコナゾールの薬物動態

イトラコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ (幾何平均値) はそれぞれ 439 ng/mL 及び 5271 ng·hr/mL, T_{max} (中央値) は 4 時間であった.

2.7.6.5.2.3 安全性

(1) 有害事象

組入れられた 12 例中 6 例 (50%) に 10 件の有害事象が認められた. その内訳は, S-033188 単独投与後 3 例に 3 件 (浮動性めまい, 頭痛, 鼻閉), S-033188 とイトラコナゾールの併用投与期間中 1 例に 1 件 (傾眠), 併用投与後 5 例に 6 件 (浮動性めまい 2 件, 口内乾燥, 悪心, 口腔咽頭痛, 不眠症各 1 件) であった. 有害事象はいずれも軽度で, 処置を要することなく回復した. S-033188 単独投与後に発現した浮動性めまい 1 件以外の有害事象は, 治験薬との因果関係ありと判断された.

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった.

(3) 臨床検査

臨床検査では, 臨床的に意味のある変化は認められなかった.

(4) バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 体温, 呼吸数), 心電図

バイタルサイン及び心電図では, 臨床的に意味のある変化は認められなかった.

2.7.6.5.2.4 結論

S-033188 20 mg の単独投与時と比較し, イトラコナゾールとの併用投与時では, S-033447 の C_{max}, AUC_{0-last}, 及び AUC_{0-inf} (幾何平均値) はそれぞれ 33%, 22%, 及び 23%増大し, 排出トランスポータ P-gp に及ぼすイトラコナゾールの阻害作用が S-033447 の薬物動態を部分的に変化させると考えられた.

健康成人に対する S-033188 20 mg の単回単独投与及びイトラコナゾールとの併用投与は概ね安全で, 忍容性は良好であった.

2.7.6.6 オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験 (T0818 試験)

添付資料 5.3.2.2-14

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示す.

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	健康成人を対象としたS-033188とオセルタミビルリン酸塩併用時の影響を検討する第1相薬物相互作用試験
Protocol No.	T0818
実施地域	日本
目的	• 健康成人で S-033188 及びオセルタミビルリン酸塩を併用したときの S-033188 及びその活性体 S-033447 の薬物動態に及ぼす影響を評価した. • 健康成人で S-033188 及びオセルタミビルリン酸塩を併用したときのオセルタミビル及びその活性体オセルタミビルカルボン酸の薬物動態に及ぼす影響を評価した. • 健康成人に S-033188 を単回投与したときの S-033188 及び S-033447 の薬物動態を検討した. • 健康成人に S-033188 単剤を投与したとき，又は S-033188 とオセルタミビルリン酸塩を併用したときの安全性及び忍容性を評価した.
治験デザイン	単一施設，非盲検，無作為化，6 群 3 期 3 用法クロスオーバー. 本治験は，スクリーニング期並びに各投与期の初回投与日から治験終了時の検査までの少なくとも 21 日間を区切りとする 3 投与期 (第 1 期，第 2 期及び第 3 期) で構成された．治験中，被験者は 3 回入院し，各入院期間は 6 泊 7 日とした.
主な組入れ基準	1) 本治験について理解し，本治験の規定事項等を遵守する能力があり，スクリーニング前に文書同意が得られる者. 2) 同意取得時に 20 歳以上 59 歳以下の男性. 3) スクリーニング時に臨床的に重大なスクリーニング結果 (臨床検査，病歴，心電図，診察) が認められず，治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者. 4) スクリーニング時の体重が 50 kg 以上，かつ，BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者. 5) 無精子症であるか，そうでない場合，禁欲に合意する，女性パートナーが妊娠の可能性がない，または完全な避妊法を使用する，あるいは第 1 期の入院日 (Day −1) から第 3 期の最終投与 3 ヵ月後までの間，適切な避妊法 (避妊薬とコンドームの併用など) で避妊することに合意できる者.
目標症例数	18 名
治験薬	• S-033188 の 20 mg 錠 (ロット番号：S[redacted]011) • オセルタミビルリン酸塩の 75 mg カプセル
投与方法	適格性が確認された被験者を 6 投与群のいずれかに無作為に割付け，各投与期に S-033188 40 mg の単回経口投与，オセルタミビルリン酸塩 75 mg の 1 日 2 回 5 日間反復経口投与，又は S-033188 40 mg (単回経口投与) とオセルタミビルリン酸塩 75 mg (1 日 2 回 5 日間反復経口投与) の併用投与を受ける．各投与の詳細は以下のとおりである. • S-033188 40 mg 単剤投与 (投与 A) ：Day 1 の朝の空腹時に S-033188 20 mg 錠 2 錠を投与. • オセルタミビルリン酸塩 75 mg 単剤の 1 日 2 回 5 日間投与 (投与 B) ：Day 1 の朝の空腹時にオセルタミビルリン酸塩 75 mg カプセル 1 カプセルを投与し，Day 1 の夜から Day 5 の夜までは 12 時間ごと，食後にオセルタミビルリン酸塩 75 mg カプセル 1 カプセルを反復投与. • S-033188 40 mg の単回投与+オセルタミビルリン酸塩 75 mg の 1 日 2 回 5 日間反復投与 (投与 C) ：Day 1 の朝の空腹時に S-033188 20 mg 錠 2 錠及びオセルタミビルリン酸塩 75 mg カプセル 1 カプセルを投与し，Day 1 の夜から Day 5 の夜までは 12 時間ごと，食後にオセルタミビルリン酸塩 75 mg カプセル 1 カプセルを反復投与.
併用禁止薬/療法	有害事象の治療に必要な場合を除き，薬剤の使用等を禁止した.
併用制限薬/療法	設定しなかった.

項目	内容
評価項目	〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 について，以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F 及び S-033447 の C_{24} オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸について，以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}\tau}$ 〔安全性〕 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン
統計解析方法	〔薬物動態〕 S-033188，S-033447，オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸の血漿中濃度データを基に，ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した．S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼすオセルタミビルの影響は，分散分析を用いて評価した． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.0 を用いコード化した．投与群別に有害事象の発現例数と発現件数を求め，発現率を算出した．バイタルサイン，臨床検査値，心電図所見を投与群別に要約した．
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

組入れ症例は 18 例であった．1 例が第 1 期の S-033188 及びオセルタミビルリン酸塩の併用投与後に被験者の申し出により中止し，17 例が治験を完了した．薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団ともに 18 例であった．

被験者背景を表 2.7.6.6-2 に示す．

表 2.7.6.6-2　被験者背景 (安全性解析対象集団)

		Overall (N=18)
Age (years)	Mean	37.7
	SD	9.4
	Min	21
	Median	37.5
	Max	49
Height (cm)	Mean	169.48
	SD	6.58
	Min	156.3
	Median	169.30
	Max	182.0
Weight (kg)	Mean	63.38
	SD	6.88
	Min	53.7
	Median	61.45
	Max	76.7
BMI	Mean	22.03
	SD	1.51
	Min	19.5
	Median	22.10
	Max	24.3

出典：5.3.2.2-14_Table 11-1

2.7.6.6.2.2 薬物動態

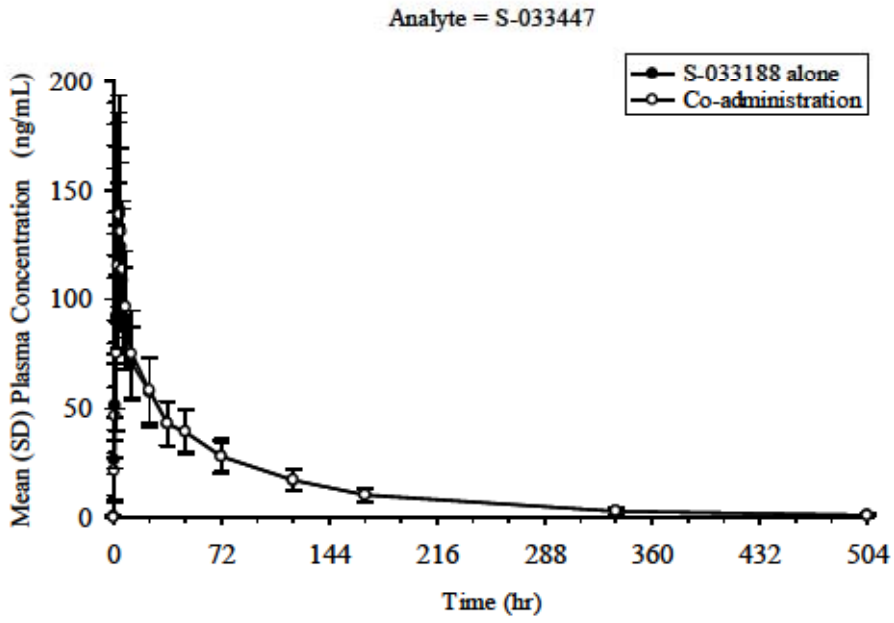
(1) S-033188 の薬物動態

S-033188 の血漿中濃度は，ほとんどの時点で定量下限 (0.100 ng/mL) 未満であり，S-033188 の薬物動態パラメータは算出できなかった．

(2) S-033447 の薬物動態

S-033188 40 mg を単独投与及びオセルタミビルリン酸塩と併用投与した際の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示す．S-033188 単独投与及びオセルタミビルリン酸塩と併用投与時の S-033447 の C_{max} (幾何平均値) はそれぞれ 137 及び 141 ng/mL，$AUC_{0\text{-last}}$ は 6574 及び 6629 ng·hr/mL，$AUC_{0\text{-inf}}$ は 6764 及び 6803 ng·hr/mL であった (表 2.7.6.6-3 参照)．S-033188 単独投与時に対するオセルタミビルリン酸塩との併用投与時の 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，いずれも 0.8000～1.2500 の範囲に含まれ，オセルタミビルリン酸塩は S-033447 の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた (表 2.7.6.6-4 参照)．

図 2.7.6.6-1　S-033447 の平均血漿中濃度推移



出典：5.3.2.2-14_PK report_Figure 4

表 2.7.6.6-3　S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	Plasma S-033447 Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
	S-033188 alone (N=17)	S-033188 + Oseltamivir phosphate (N=18)
C_{max} (ng/mL)	137 (42.7)	141 (31.8)
T_{max}[a] (hr)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6574 (29.5)	6629 (26.5)[b]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6764 (30.5)	6803 (27.3)[b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	96.5 (27.9)	94.6 (26.4)[b]
λ_z (1/hr)	0.0072 (27.9)	0.0073 (26.5)[b]
MRT (hr)	108 (30.7)	107 (27.0)[b]
CL/F (L/hr)	5.00 (30.5)	4.97 (27.3)[b]
V_z/F (L)	697 (30.1)	679 (26.9)[b]
C_{24} (ng/mL)	55.3 (30.0)	56.6 (26.4)[b]

a　Median (Min, Max)
b　N = 17
出典：5.3.2.2-14_Table 11-2

表 2.7.6.6-4　S-033188 40 mg を単独経口投与又はオセルタミビルリン酸塩と併用投与したときの S-033447 の薬物動態の比較

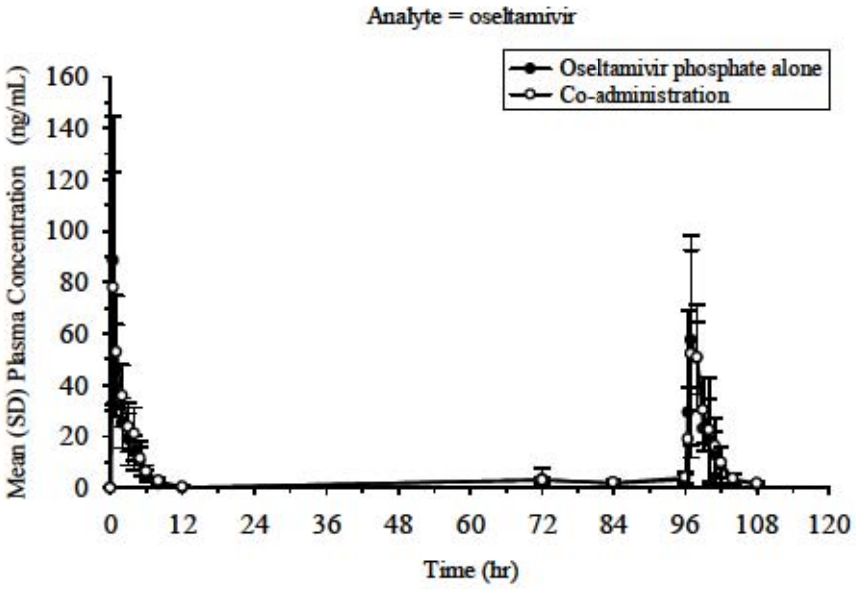
Parameter	Geometric Least Squares Mean		Geometric Least Squares Mean Ratio (90% CI)[a] S-033188 + Oseltamivir phosphate / S-033188 alone
	S-033188 alone (N=17)	S-033188 + Oseltamivir phosphate (N=18)	
C_{max} (ng/mL)	137	141	1.0288 (0.9190, 1.1517)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6506	6562[b]	1.0085 (0.9608, 1.0585)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6692	6730[b]	1.0057 (0.9575, 1.0563)

Abbreviation: CI, confidence interval.
a　The analysis was based on the analysis of variance model: ln (Parameter) = Treatment + Group + Period + Subject + Random error, where treatment, group, and period were fixed effects and subject was a random effect. Results were exponentiated to present geometric least squares mean and ratio (90% CI).
b　N = 17.
出典：5.3.2.2-14_Table 11-5

(3)　オセルタミビルの薬物動態

オセルタミビルリン酸塩単独投与時及び S-033188 の併用投与時の血漿中オセルタミビル濃度推移を図 2.7.6.6-2 に示す．また，オセルタミビルリン酸塩単独投与時及び S-033188 の併用投与時の Day1 及び Day5 におけるオセルタミビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-5 に示す．オセルタミビルの $AUC_{0\text{-}\tau}$ は，オセルタミビルリン酸塩単独投与時と比較し，S-033188 との併用 1 日目に 1.23 倍に増大したが，C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は，0.8000～1.2500 の範囲に含まれた．また，併用 5 日目の C_{max}，$AUC_{0\text{-}\tau}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は，いずれも 0.8000～1.2500 の範囲に含まれた．以上のことから，S-033188 はオセルタミビルの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた (表 2.7.6.6-6 参照).

図 2.7.6.6-2 オセルタミビルの平均血漿中濃度推移



出典：5.3.2.2-14_PK report_Figure 5

表 2.7.6.6-5 オセルタミビルの薬物動態パラメータ

Parameter	Plasma oseltamivir Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
	Day 1		Day 5	
	Oseltamivir phosphate alone (N=17)	Oseltamivir phosphate + S-033188 (N=18)	Oseltamivir phosphate alone (N=17)	Oseltamivir phosphate + S-033188 (N=17)
C_{max} (ng/mL)	84.3 (52.1)	80.7 (48.5)	74.5 (38.6)	70.9 (37.6)
T_{max}[a] (hr)	0.50 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)	2.00 (0.50, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	142.2 (30.9)	175.6 (24.6)	175.5 (26.0)	187.2 (24.0)

a Median (Min, Max)

出典：5.3.2.2-14_Table 11-3

表 2.7.6.6-6 オセルタミビルリン酸塩単独投与又は S-033188 40 mg と併用投与したときのオセルタミビルの薬物動態の比較

Day	Parameter	Geometric Least Squares Mean		Geometric Least Squares Mean Ratio (90% CI)[a]
		Oseltamivir phosphate alone (N=17)	Oseltamivir phosphate + S-033188 (N=18)	Oseltamivir phosphate + S-033188 / Oseltamivir phosphate alone
Day 1	C_{max} (ng/mL)	83.5	80.6	0.9664 (0.8199, 1.1392)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	143.0	175.6	1.2278 (1.1366, 1.3264)
Day 5	C_{max} (ng/mL)	74.3	71.0[b]	0.9559 (0.8263, 1.1058)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	176.4	188.3[b]	1.0672 (0.9937, 1.1462)

Abbreviation: CI, confidence interval.

a The analysis was based on the analysis of variance model: ln (Parameter) = Treatment + Group + Period + Subject + Random error, where treatment, group, and period were fixed effects and subject was a random effect. Results were exponentiated to present geometric least squares mean and ratio (90% CI).

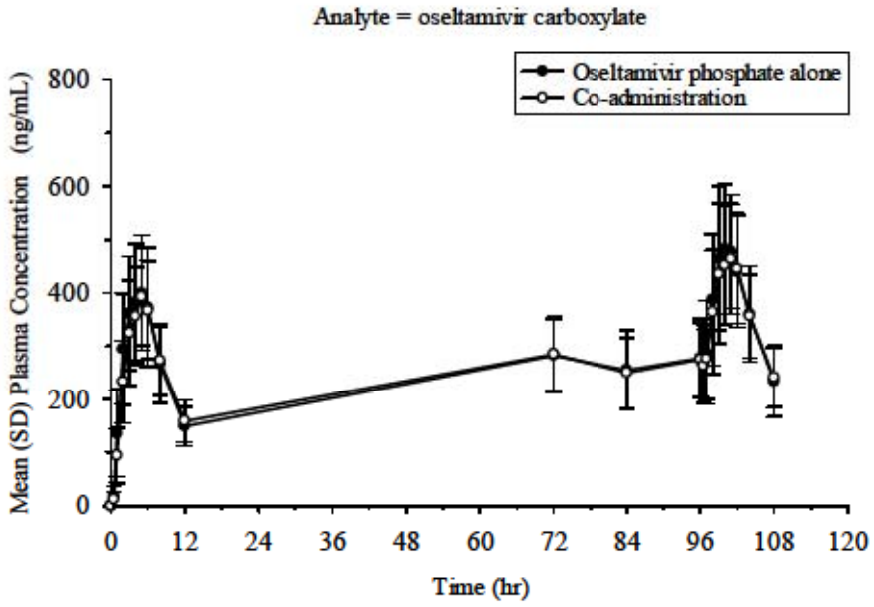
b N = 17.

出典：5.3.2.2-14_Table 11-6

(4)　オセルタミビルカルボン酸の薬物動態

オセルタミビルリン酸塩単独投与時及びS-033188の併用投与時の血漿中オセルタミビルカルボン酸濃度推移を図 2.7.6.6-3 に示す．また，オセルタミビルリン酸塩単独投与時及び S-033188 の併用投与時の Day1 及び Day5 におけるオセルタミビルカルボン酸の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-7 に示す．オセルタミビルリン酸塩単独投与時に対する S-033188 との併用投与時のオセルタミビルカルボン酸の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は，Day 1 及び Day 5 ともにいずれも 0.8000～1.2500 の範囲に含まれ，S-033188 はオセルタミビルカルボン酸の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた（表 2.7.6.6-8 参照）．

図 2.7.6.6-3　オセルタミビルカルボン酸の平均血漿中濃度推移



出典：5.3.2.2-14_PK report_Figure 6

表 2.7.6.6-7　オセルタミビルカルボン酸の薬物動態パラメータ

Parameter	Plasma oseltamivir carboxylate Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
	Day 1		Day 5	
	Oseltamivir phosphate alone (N=17)	Oseltamivir phosphate + S-033188 (N=18)	Oseltamivir phosphate alone (N=17)	Oseltamivir phosphate + S-033188 (N=17)
C_{max} (ng/mL)	402 (29.0)	386 (22.9)	493 (24.2)	474 (22.5)
T_{max}[a] (hr)	5.00 (3.00, 6.00)	5.00 (4.00, 6.00)	4.00 (3.00, 6.00)	5.00 (3.00, 8.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3063 (26.3)	2931 (23.1)	4277 (23.8)	4209 (21.2)

a　Median (Min, Max)

出典：5.3.2.2-14_Table 11-4

表 2.7.6.6-8　オセルタミビルリン酸塩単独投与又は S-033188 20 mg と併用投与したときのオセルタミビルカルボン酸の薬物動態の比較

Day	Parameter	Geometric Least Squares Mean		Geometric Least Squares Mean Ratio (90% CI)[a]
		Oseltamivir phosphate alone (N=17)	Oseltamivir phosphate + S-033188 (N=18)	Oseltamivir phosphate + S-033188 / Oseltamivir phosphate alone
Day 1	C_{max} (ng/mL)	403	386	0.9594 (0.9074, 1.0145)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3056	2931	0.9591 (0.9179, 1.0021)
Day 5	C_{max} (ng/mL)	493	476[b]	0.9648 (0.9299, 1.0010)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	4279	4224[b]	0.9873 (0.9630, 1.0122)

Abbreviation: CI, confidence interval.

a The analysis was based on the analysis of variance model: ln (Parameter) = Treatment + Group + Period + Subject + Random error, where treatment, group, and period were fixed effects and subject was a random effect. Results were exponentiated to present geometric least squares mean and ratio (90% CI).

b N = 17.

出典：5.3.2.2-14_Table 11-7

2.7.6.6.2.3 安全性

(1)　有害事象

有害事象は 18 例中 6 例に 8 件発現した．その内訳は，S-033188 単独投与時に 2 例 3 件 (ウイルス感染，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加各 1 件)，オセルタミビルリン酸塩単独投与時に 1 例 1 件 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)，併用投与時に 4 例 4 件 (悪心 2 件，鼻咽頭炎，接触性皮膚炎各 1 件) であった．有害事象はいずれも軽度で回復し，治験薬との因果関係なしと判断された．

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

(3)　臨床検査

臨床検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(4)　バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，呼吸数)，心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

2.7.6.6.2.4 結論

オセルタミビルリン酸塩は，S-033447 の薬物動態に影響を及ぼさなかった．S-033188 40 mg の単回投与は，オセルタミビル及びオセミタミビルカルボン酸の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった．

健康成人男性への S-033188 40 mg の単回投与では，単独投与時，オセルタミビルリン酸塩との併用投与時ともに，安全性及び忍容性に問題は認められなかった．

2.7.6.7 UGT 阻害薬との薬物相互作用試験 (T081C 試験)

添付資料 5.3.2.2-15

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示す.

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	健康成人を対象としたS-033188の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響を検討する第1相臨床試験
Protocol No.	T081C
実施地域	米国
目的	主要目的 • 健康成人を対象に，UGT 阻害薬であるプロベネシドの S-033188 及びその活性体 S-033447 の薬物動態に及ぼす影響を評価した. 副次目的 • 健康成人に S-033188 を単独投与したとき，及びプロベネシドと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した. • 健康成人に S-033188 80 mg を単回投与したときの S-033188 及び S-033447 の薬物動態を検討した.
治験デザイン	非盲検，非対照，1 群 2 期上乗せ法
主な組み入れ基準	1) 本治験について理解し，文書同意が得られる者. 2) 本治験の規定事項等を遵守する意思及び能力がある者. 3) スクリーニング時に 18 歳以上 50 歳以下の男性又は女性. 4) スクリーニング時の BMI が 18.5 以上 30.0 以下の者. 5) スクリーニング時及び入院時 (Day −1) の臨床検査，病歴，診察，心電図及びバイタルサインの結果から，治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者. 6) 以下の避妊に関する基準を満たす者 • 無精子症であるか，第 1 期 Day 1 の投与から第 2 期 Day 4 の最終投与 28 日後までの間，適切な避妊法 (避妊薬とコンドームの併用等) で避妊することに合意できる男性．又は，第 1 期 Day 1 の投与前の 4 ヵ月以上前に精管切除術を行ったことが文書で確認できる男性. • 第 1 期 Day 1 の投与から第 2 期 Day 4 の最終投与 28 日後までの間，精子提供をしないことに合意できる男性. • 閉経後である，又は外科的手術 (子宮摘出及び/又は両側卵巣摘出) により不妊であることが文書で確認できる，卵管結紮術を行ったことが文書で確認できる，又は，先天的に子宮を持たないなどに該当する妊娠の可能性のない女性.
目標症例数	12 名
治験薬	• S-033188 の 20 mg 錠 (ロット番号：S[redacted]009) • プロベネシドの 500 mg 錠 (ロット番号：[redacted])
投与方法	第 1 期：Day 1 に S-033188 80 mg を空腹時単回経口投与した. 第 2 期：Day 1～18 にプロベネシド 500 mg を食事に関係なく 1 日 2 回経口投与し，Day 4 の 1 回のみ S-033188 80 mg (20 mg 錠×4 錠) を空腹時に単回併用投与した.

治療期	1	2		
Study Day	1	1 to 3	4	5 to 18
S-033188	80 mg 空腹時	−	80 mg 空腹時	−
プロベネシド	−	500 mg (2 回)	500 mg (2 回)	500 mg (2 回)

併用禁止薬/療法	有害事象の治療に必要な場合を除き，薬剤の使用等を禁止した.
併用制限薬/療法	治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は，24 時間で 2400 mg までのイブプロフェンの使用を可能とした.

項目	内容
評価項目	〔薬物動態〕 S-033188，S-033447，及びプロベネシドについて，以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max} S-033188 及び S-033447 について，以下の薬物動態パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，及び S-033447 の C_{24} プロベネシドのみ，$AUC_{0\text{-}\tau}$ を算出した． 〔安全性〕 診察，バイタルサイン，心電図，臨床検査，有害事象
統計解析方法	〔薬物動態〕 S-033188，S-033447 及びプロベネシドの血漿中濃度データを基に，ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した．S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響を，分散分析により評価した． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.0 を用いコード化した．有害事象の発現件数，発現例数を被験者及び治療期ごとに要約した．副作用も同様に要約した．
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

組入れ症例は 12 例，完了例は 12 例全例であった．薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団ともに 12 例であった．

被験者背景を表 2.7.6.7-2 に示す．

表 2.7.6.7-2　被験者背景 (安全性解析対象集団)

	Overall (N=12)
Age (years)	
Mean (SD)	42.9 (5.74)
Median	45.0
Min, Max	29, 50
Sex, [n (%)]	
Male	10 (83.3)
Female	2 (16.7)
Ethnicity, [n (%)]	
Hispanic or Latino	5 (41.7)
Not Hispanic or Latino	7 (58.3)
Race, [n (%)]	
Black or African American	3 (25.0)
White	9 (75.0)
Height (cm)	
Mean (SD)	173.75 (6.594)
Median	174.50
Min, Max	159.0, 182.0
Weight (kg)	
Mean (SD)	85.26 (8.265)
Median	88.00
Min, Max	67.5, 95.0
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	28.23 (2.096)
Median	29.10
Min, Max	22.7, 29.8

出典：5.3.2.2-15_Table 11-2

2.7.6.7.2.2 薬物動態

(1) S-033118 の薬物動態

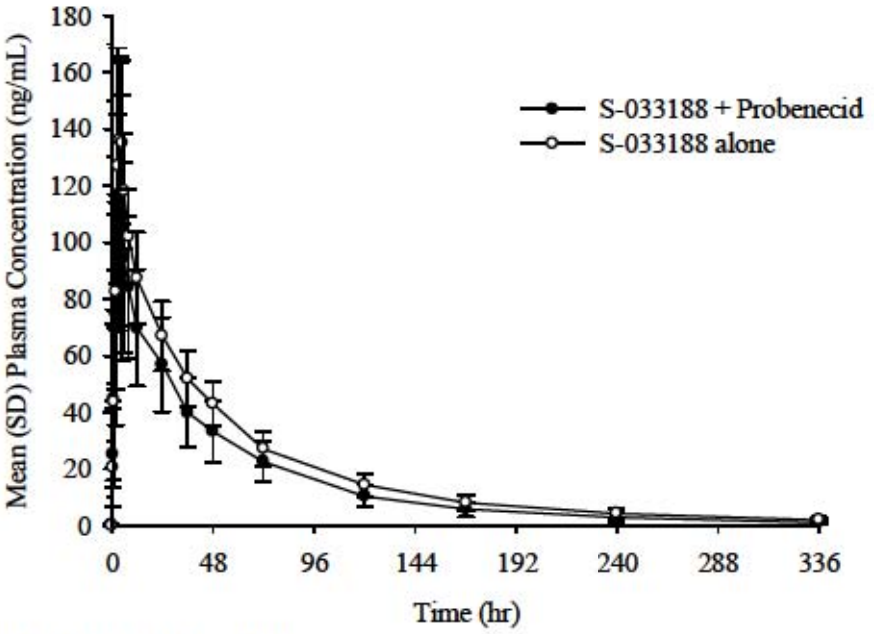
投与後の血漿試料のほとんどで S-033188 の血漿中濃度は定量下限未満であり，S-033188 がその活性体 S-033447 に速やかに変換されることと一致していた．被験者 12 例中 6 例で，第 1 期又は第 2 期のいずれかの投与後 0.5～8 時間の時点において，定量可能な濃度の血漿中 S-033188 が 1 回以上認められた．

(2) S-033447 の薬物動態

S-033188 80 mg 単独投与時 (第 1 期) 及びプロベネシド 1 日 2 回 18 日間投与の Day 4 に併用投与したとき (第 2 期)，S-033447 の平均血漿中濃度は投与後 4 時間にわたり増加し，その後，投与後 336 時間まで減少した．S-033188 をプロベネシドと併用投与したとき，単独投与したときと比較して S-033447 の平均血漿中濃度がわずかに低下する傾向がみられた (図 2.7.6.7-1 参照)．S-033188 80 mg 単独投与時，及びプロベネシドとの併用投与時の S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-3 に要約する．

幾何最小二乗平均の比 (S-033188 とプロベネシド併用投与/S-033188 単独投与) とその 90%信頼区間を表 2.7.6.7-4 に示す．プロベネシドとの併用投与時の S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，S-033188 単独投与と比較してそれぞれ 21%，24%及び 25%低下し，90%信頼区間の下限はいずれも 0.8000～1.2500 の範囲を下回った．UGT 阻害剤であるプロベネシドとの併用により，S-033447 のグルクロン酸抱合代謝が減少し，S-033447 の曝露が上昇する可能性が考えられたが，本試験においてはプロベネシド併用時の S-033447 の C_{max} 及び AUC は低下した．以上の結果から，UGT 阻害剤との併用により，S-033447 の曝露が大きく上昇する可能性は低いと考えられる．また，本試験で認められた S-033447 の曝露低下は大きなものではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．

図 2.7.6.7-1　S-033447 の平均血漿中薬物濃度推移



出典：5.3.2.2-15_Figure 11-1

表 2.7.6.7-3　S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	S-033188 Alone (N = 12)	S-033188 + Probenecid (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	145 (25.4)	114 (43.9)
T_{max} (hr)	4.00 (3.00, 5.00)	3.50 (2.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6305 (21.2)	4802 (34.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6551 (22.5)	4906 (34.8)
$t_{1/2,z}$ (hr)	79.1 (22.4)	62.1 (19.9)
λ_z (/hr)	0.0088 (22.4)	0.0112 (19.9)
MRT (hr)	82.5 (22.2)	70.8 (22.7)
CL/F (L/hr)	10.3 (22.5)	13.8 (34.8)
V_z/F (L)	1180 (20.8)	1240 (33.5)
C_{24} (ng/mL)	65.7 (20.4)	54.4 (33.7)

Geometric mean (CV% geometric mean) are shown, except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.

出典：5.3.2.2-15_Table 11-5

表 2.7.6.7-4　S-033188 80 mg を単独経口投与又はプロベネシドと併用投与したときの S-033447 の薬物動態の比較

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Geometric Least Squares Mean Ratio [a] (90% CI) [b]
	S-033188 Alone	S-033188 + Probenecid	
C_{max} (ng/mL)	145	114	0.7882 (0.6453, 0.9627)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6305	4802	0.7616 (0.6651, 0.8722)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6551	4906	0.7489 (0.6555, 0.8556)

a　From an ANOVA model for the log transformed parameter results with fixed effect treatment and random effect subject.

b　In case of unbalanced data, the Kenward-Roger method was used to compute the denominator degrees of freedom used to obtain the critical value for calculation of the confidence interval.

出典：5.3.2.2-15_Table 11-4

2.7.6.7.2.3 安全性

(1) 有害事象

組入れられた 12 例中 6 例 (50%) に 10 件の有害事象が認められた．その内訳は，S-033188 単独投与後 3 例に 3 件 (頭痛 2 件，排尿困難 1 件)，プロベネシドの単独投与後 2 例に 2 件 (頭痛，関節痛各 1 件)，S-033188 とプロベネシドの併用投与後 4 例に 5 件 (頭痛，便秘，悪心，排尿困難，及び鼻漏各 1 件) であった．中等度の排尿困難を除いて有害事象はいずれも軽度で，処置を必要とせず回復し，治験薬との因果関係ありと判断された．

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

(3) 臨床検査

臨床検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(4) バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，呼吸数)，心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

2.7.6.7.2.4 結論

S-033188 を UGT 阻害薬であるプロベネシドと併用投与したとき，S-033447 の血漿中 C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 21%，24%及び 25%減少し，幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間の下限はいずれも 0.8000～1.2500 の範囲を下回った．以上の結果から，UGT 阻害剤との併用により，S-033447 の曝露が大きく上昇する可能性は低いと考えられる．また，本試験で認められた S-033447 の曝露低下は大きなものではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．

S-033188 80 mg の単回投与，及びプロベネシドとの併用投与のいずれでも，安全性及び忍容性に特筆すべき問題は認められなかった．

2.7.6.8 P-gp 基質/BCRP 基質との薬物相互作用試験 (T081D 試験)

添付資料 5.3.2.2-16

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示す.

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	健康成人を対象としたジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼす S-033188 の影響を検討する第 1 相臨床試験
Protocol No.	T081D
実施地域	米国
目的	主要目的 健康成人を対象に P-gp 基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす S-033188 の影響を検討した. (パート 1) • 健康成人を対象に BCPR 基質であるロスバスタチンの薬物動態に及ぼす S-033188 の影響を検討した. (パート 2) 副次目的 • 健康成人を対象にジゴキシンを単独投与したときと S-033188 と併用投与したときの安全性及び忍容性を検討した. (パート 1) • 健康成人を対象にロスバスタチンを単独投与したときと S-033188 と併用投与したときの安全性及び忍容性を検討した. (パート 2)
治験デザイン	非盲検, 非対照, 1 群 2 期上乗せ法 本治験はパート 1 及び 2 の 2 つのパートから構成された. 各パートの第 1 期に薬剤 (ジゴキシン又はロスバスタチン) を単独投与した後, 10 日以上の間隔をあけて, 第 2 期に S-033188 と併用投与した.
主な組み入れ基準	1) 本治験について理解し, 文書同意が得られる者. 2) 本治験の規定事項等を遵守する意思及び能力がある者. 3) スクリーニング時に 18 歳以上 50 歳以下の男性又は女性. 4) スクリーニング時の BMI が 18.5 以上 30.0 以下の者. 5) スクリーニング時及び入院時 (Day −1) の臨床検査, 病歴, 診察, 心電図及びバイタルサインの結果から, 治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者. 6) 以下の避妊に関する基準を満たす者 • 無精子症であるか, 第 1 期 Day 1 の投与から第 2 期 Day 4 の最終投与 28 日後までの間, 適切な避妊法 (避妊薬とコンドームの併用等) で避妊することに合意できる男性. 又は, Day 1 の投与前の 4 ヵ月以上前に精管切除術を行ったことが文書で確認できる男性. • 第 1 期 Day 1 の投与から第 2 期 Day 4 の最終投与 28 日後までの間, 精子提供をしないことに合意できる男性. • 閉経後である, 又は外科的手術 (子宮摘出及び/又は両側卵巣摘出) により不妊であることが文書で確認できる, 卵管結紮術を行ったことが文書で確認できる, 又は, 先天的に子宮を持たないなどに該当する妊娠の可能性のない女性.
目標症例数	24 名 (各期 12 名)
治験薬	• S-033188 の 20 mg 錠 (ロット番号 : S[redacted]009) • ジゴキシンの 0.25 mg 錠 (ロット番号 : [redacted]) • ロスバスタチンの 10 mg 錠 (ロット番号 : [redacted])

項目	内容
投与方法	パート 1 第 1 期：Day 1 にジゴキシン 0.25 mg を空腹時単回経口投与した． 第 2 期：Day 1 にジゴキシン 0.25 mg と S-033188 80 mg (20 mg 錠×4 錠) を空腹時単回併用投与した． パート 2 第 1 期：Day 1 にロスバスタチン 10 mg を空腹時単回経口投与した． 第 2 期：Day 1 にロスバスタチン 10 mg と S-033188 80 mg (20 mg 錠×4 錠) を空腹時単回併用投与した．
併用禁止薬/療法	有害事象の治療に必要な場合を除き，薬剤の使用等を禁止した．
併用制限薬/療法	治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は，24 時間で 2400 mg までのイブプロフェンの使用を可能とした．
評価項目	〔薬物動態〕 S-033188 の活性体 S-033447，ジゴキシン及びロスバスタチンについて以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F ジゴキシンについて，$AUC_{0\text{-}168}$ を算出した． 〔安全性〕 診察，バイタルサイン，心電図，臨床検査，有害事象
統計解析方法	〔薬物動態〕 ジゴキシン (パート 1)，ロスバスタチン (パート 2) 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した．ジゴキシン (パート 1) 及びロスバスタチン (パート 2) の薬物動態に及ぼす S-033188 の影響を分散分析により評価した． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.0 を用いコード化した．有害事象の発現件数，発現例数を被験者，治療期及びパートごとに要約した．副作用も同様に要約した．
治験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

組入れ症例は各パート 12 例の計 24 例，完了例は 24 例全例であった．薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団ともに各パート 12 例であった．

被験者背景を表 2.7.6.8-2 に示す．

表 2.7.6.8-2　被験者背景

	Part 1 (N=12)	Part 2 (N=12)
Age (years)		
Mean (SD)	39.3 (8.11)	41.5 (5.73)
Median	40.0	41.5
Min, Max	22, 49	31, 50
Sex, [n (%)]		
Male	11 (91.7)	11 (91.7)
Female	1 (8.3)	1 (8.3)
Ethnicity, [n (%)]		
Hispanic or Latino	8 (66.7)	10 (83.3)
Not Hispanic or Latino	4 (33.3)	2 (16.7)
Race, [n (%)]		
Black or African American	2 (16.7)	3 (25.0)
White	10 (83.3)	9 (75.0)

	Part 1 (N=12)	Part 2 (N=12)
Height (cm)		
Mean (SD)	171.75 (8.159)	170.33 (5.742)
Median	173.00	169.50
Min, Max	151.0, 183.0	162.0, 181.0
Weight (kg)		
Mean (SD)	81.29 (10.352)	80.00 (9.422)
Median	78.85	82.50
Min, Max	64.5, 100.0	58.9, 93.0
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	27.49 (2.079)	27.57 (2.801)
Median	27.60	28.45
Min, Max	22.6, 30.0	20.6, 29.8

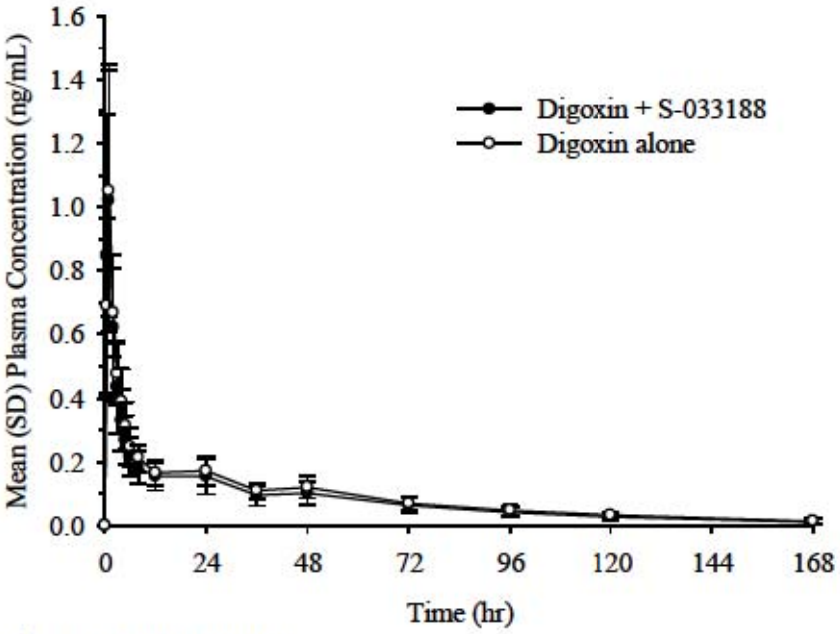
出典：5.3.2.2-16_Table 11-2

2.7.6.8.2.2 薬物動態

(1) ジゴキシンの薬物動態 (パート 1)

ジゴキシン 0.25 mg 単独投与時及び S-033188 80 mg との併用投与時のジゴキシンの平均血漿中濃度は投与後速やかに上昇した後，投与後 168 時間まで低下した．ジゴキシンを単独投与したときと，S-033188 と併用投与したときの血漿中ジゴキシン濃度推移は類似していた (図 2.7.6.8-1 参照)．ジゴキシン単独投与時及び S-033188 との併用投与時のジゴキシンの C_{max}，T_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$及び MRT は類似していたが，ジゴキシン単独投与時と比較して，S-033188 との併用投与時では AUC は減少し，CL/F 及び V_z/F は増大した (表 2.7.6.8-3 参照)．ジゴキシン単独投与時に対する S-033188 との併用投与時の C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は 0.9973 (0.8061, 1.2339) であり，0.8000～1.2500 の範囲に含まれた．一方，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$及び $AUC_{0\text{-168}}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 0.8450 (0.6970, 1.0245), 0.8593 (0.7320，1.0087)，0.8549 (0.7204，1.0145) であり，90%信頼区間の下限は 0.8000～1.2500 の範囲を下回り，S-033188 との併用投与によりジゴキシンの AUC が 15%程度減少した (表 2.7.6.8-4 参照)．

図 2.7.6.8-1 ジゴキシンの平均血漿中濃度推移



出典：5.3.2.2-16_Figure 11-1

表 2.7.6.8-3 ジゴキシンの薬物動態パラメータ

Parameter	Digoxin Alone (N=12)	Digoxin + S−033188 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	1.00 (39.3)	0.998 (63.1)
T_{max} (hr)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 1.00)
$AUC_{0\text{-}168}$ (ng·hr/mL)	14.68 (23.5)	12.55 (48.0)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14.56 (24.3)	12.30 (52.6)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	15.75 (23.7)	13.54 (45.3)
$t_{1/2,z}$ (hr)	44.1 (15.1)	44.4 (18.2)
λ_z (/hr)	0.0157 (15.1)	0.0156 (18.2)
MRT (hr)	56.5 (13.9)	55.9 (17.0)
CL/F (L/hr)	15.9 (23.7)	18.5 (45.3)
V_z/F (L)	1010 (25.2)	1180 (53.1)

Geometric mean (CV% geometric mean) are shown except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.

出典：5.3.2.2-16_Table 11-3

表 2.7.6.8-4 ジゴキシン 0.25 mg を単独経口投与及び S-033188 80 mg と併用投与したときのジゴキシンの薬物動態の比較

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Geometric Least Squares Mean Ratio[a] (90% CI)[b]
	Digoxin Alone	Digoxin + S-033188	
C_{max} (ng/mL)	1.00	0.998	0.9973 (0.8061, 1.2339)
$AUC_{0\text{-}168}$ (ng·hr/mL)	14.68	12.55	0.8549 (0.7204, 1.0145)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14.56	12.30	0.8450 (0.6970, 1.0245)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	15.75	13.54	0.8593 (0.7320, 1.0087)

a From an ANOVA model for the log transformed parameter results with fixed effect treatment and random effect subject.

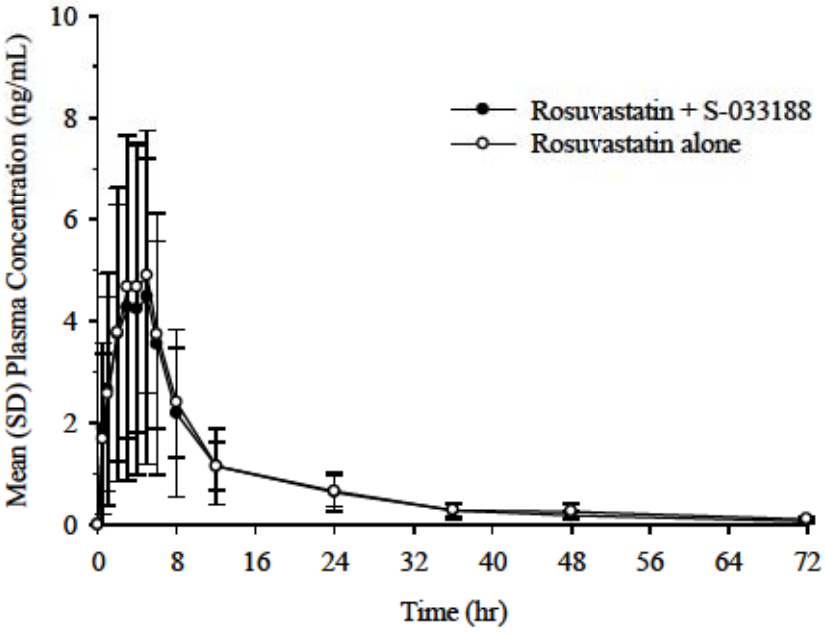
b In case of unbalanced data, the Kenward-Roger method was used to compute the denominator degrees of freedom used to obtain the critical value for calculation of the confidence interval.

出典：5.3.2.2-16_Table 11-4

(2)　ロスバスタチンの薬物動態 (パート 2)

ロスバスタチン 10 mg 単独投与時及び S-033188 80 mg と併用投与時のロスバスタチンの平均血漿中濃度は投与後速やかに上昇した後，投与後 72 時間まで低下した．ロスバスタチン単独投与時と，S-033188 との併用投与時の血漿中ロスバスタチン濃度推移は類似していた (図 2.7.6.8-2 参照)．ロスバスタチン単独投与時及び S-033188 との併用投与時のロスバスタチンの T_{max} 及び V_z/F は類似していたが，ロスバスタチン単独投与時と比較して，S-033188 との併用投与時では C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，$t_{1/2,z}$ 及び MRT は減少し，CL/F は増大した (表 2.7.6.8-5 参照)．C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均の比 (ロスバスタチン+S-033188 併用投与/ロスバスタチン単独投与) とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.8205 (0.6886, 0.9778)，0.8523 (0.7413, 0.9799) 及び 0.8303 (0.7172, 0.9613) であった．これらの値から，C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の 90%信頼区間の下限が 0.8000～1.2500 の範囲を下回り，S-033188 との併用投与によりロスバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 18%及び 17%減少したことが示された (表 2.7.6.8-6 参照)．

図 2.7.6.8-2　ロスバスタチンの平均血漿中濃度推移



出典：5.3.2.2-16_Figure 11-3

表 2.7.6.8-5　ロスバスタチンの薬物動態パラメータ

Parameter	Rosuvastatin Alone (N=12)	Rosuvastatin + S-033188 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	4.77 (49.1)	3.91 (70.1)
T_{max} (hr)	5.00 (3.00, 5.00)	4.50 (2.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	53.40 (48.7)	45.51 (69.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	57.05 (48.6)	47.37 (68.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	21.3 (43.5)	17.2 (24.5)
λ_z (/hr)	0.0325 (43.5)	0.0403 (24.5)
MRT (hr)	21.1 (26.9)	17.8 (24.7)
CL/F (L/hr)	175 (48.6)	211 (68.1)
V_z/F (L)	5390 (69.1)	5230 (82.0)

Geometric mean (CV% geometric mean) are shown except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.

出典：5.3.2.2-16_Table 11-6

表 2.7.6.8-6　ロスバスタチン 10 mg を単独経口投与及び S-033188 80 mg と併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態の比較

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Geometric Least Squares Mean Ratio [a] (90% CI) [b]
	Rosuvastatin Alone	Rosuvastatin + S-033188	
C_{max} (ng/mL)	4.77	3.91	0.8205 (0.6886, 0.9778)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	53.40	45.51	0.8523 (0.7413, 0.9799)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	57.05	47.37	0.8303 (0.7172, 0.9613)

a　From an ANOVA model for the log transformed parameter results with fixed effect treatment and random effect subject.

b　In case of unbalanced data, the Kenward-Roger method was used to compute the denominator degrees of freedom used to obtain the critical value for calculation of the confidence interval.

出典：5.3.2.2-16_Table 11-7

(3)　S-033447 の薬物動態

S-033188 80 mg をジゴキシン 0.25 mg と併用投与したとき，S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 5547 ng· hr/mL 及び 131 ng/mL であった．S-033188 80 mg をロスバスタチン 10 mg と併用投与したとき，S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 3908 ng· hr/mL 及び 95.6 ng/mL であった (表 2.7.6.8-7 参照).

表 2.7.6.8-7　ジゴキシン 0.25 mg 又はロスバスタチン 10 mg と S-033188 80 mg 併用投与時の S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	Digoxin + S-033188 (N=12)	Rosuvastatin + S-033188 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	131 (30.7)	95.6 (70.7)
T_{max} (hr)	4.00 (2.00, 12.00)	4.00 (2.00, 6.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	3878 (29.0)	2741 (56.4)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	5547 (31.2)	3908 (56.9)
$t_{1/2,z}$ (hr)	41.7 (20.2)	42.6 (28.4)
λ_z (/hr)	0.0166 (20.2)	0.0163 (28.4)
MRT (hr)	59.2 (17.4)	58.9 (22.4)
CL/F (L/hr)	12.2 (31.2)	17.3 (56.9)
V_z/F (L)	734 (30.2)	1060 (62.9)

Geometric mean (CV% geometric mean) are shown except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.
出典：5.3.2.2-16_Table 11-5, Table 11-8

2.7.6.8.2.3 安全性

(1)　有害事象

パート 1 に組入れられた 12 例中 3 例に 3 件，パート 2 に組み入れられた 12 例中 6 例に 7 件の有害事象が認められた．高頻度にみられた事象は頭痛（ジゴキシン単独投与後 1 件，ジゴキシンと S-033188 の併用投与後 1 件，ロスバスタチン単独投与後 3 件，ロスバスタチンと S-033188 併用投与後 1 件）であった．頭痛以外では，ジゴキシンと S-033188 の併用投与後に便秘，ロスバスタチン単独投与後に背部痛及び咳嗽，ロスバスタチンと S-033188 の併用投与後に関節痛が各 1 件認められた．有害事象はいずれも軽度で，処置を必要とせず回復した．

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

(3)　臨床検査

臨床検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(4)　バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数），心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

2.7.6.8.2.4 結論

S-033188 をジゴキシン又はロスバスタチンと併用投与したとき，ジゴキシンの AUC，並びにロスバスタチンの C_{max} 及び AUC が 15%～18%減少したものの，その差は大きな値ではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．

S-033188 80 mg の単回投与では，ジゴキシン 0.25 mg 又はロスバスタチン 10 mg との併用で，安全性及び忍容性に特筆すべき問題は認められなかった．

2.7.6.9 単回投与試験 (T0811 試験)

添付資料 5.3.3.1-01

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に示す.

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	健康成人を対象とした S-033188 の無作為化プラセボ対照の単回投与及び反復投与第 1 相臨床試験
Protocol No.	T0811
実施地域	日本
目的	主要目的 • 健康成人を対象とした，S-033188 を単回投与または反復投与したときの安全性及び忍容性を検討した. • 健康成人を対象とした，S-033188 を単回投与または反復投与したときの S-033188 及びその活性体 (S-033447) の薬物動態を検討した. • 健康成人を対象とした，S-033188 を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した. 副次目的 • S-033188 代謝物 (S-033447 を除く) の生成を評価し，必要に応じて詳細な代謝物を検索した.
治験デザイン	単一施設，プラセボ対照，無作為化，二重盲検. 本治験は，単回投与期 (コホート A～E) と反復投与期 (コホート F と G) で構成された．コホート C では，食事の影響を検討するため，3 つのステップ (ステップ C-1～C-3) を設けた．コホートごとに薬物動態及び安全性を評価した上で，次コホート (または次ステップ) に移行した.
主な組み入れ基準	1) 本治験について理解し，本治験の規定事項等を遵守する能力があり，スクリーニング前に文書同意が得られる者. 2) 同意取得時に 20 歳以上 59 歳以下の男性. 3) 健康成人：病歴，診察，臨床検査及び心電図から治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者．臨床的に異常が認められた場合や臨床検査値が施設基準値を超えている場合は，治験実施への安全性に関する追加リスクを考慮し，治験責任 (分担) 医師が治験への参加を可能と判断した者. 4) 体重が 50 kg 以上 80 kg 以下，かつ，BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者. 5) 入院日 (Day −1) から最終投与 3 ヵ月後までの間，医師の指導に基づく適切な避妊法を用いることに合意できる者.
目標症例数	最大 68 名 (単回投与期：各コホート 8 名の最大 48 名，反復投与期：各コホート 10 名の最大 20 名)
治験薬	• S-033188 懸濁剤 (ロット番号：A[redacted]006) • S-033188 懸濁剤のプラセボ懸濁剤 (ロット番号：[redacted])
投与方法	各コホートでは，以下の表に従い経口投与することとした. ただし，単回投与期のコホート C 以降の用量は，前コホートの薬物動態及び安全性の結果により，直前コホートの用量の 2 倍以下に変更可能とした．反復投与期の用法用量についても，単回投与期の結果により変更可能とした.

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>コホート</th><th>用量</th><th>ステップ</th><th>投与条件[a]</th><th>用法</th><th>投与日数</th></tr>
<tr><td>A</td><td>6 mg / プラセボ</td><td>—</td><td>空腹時</td><td>1 日 1 回</td><td>1</td></tr>
<tr><td>B</td><td>20 mg / プラセボ</td><td>—</td><td>空腹時</td><td>1 日 1 回</td><td>1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">C</td><td rowspan="3">60 mg / プラセボ</td><td>C-1</td><td>空腹時</td><td rowspan="3">1 日 1 回</td><td rowspan="3">1</td></tr>
<tr><td>C-2</td><td>食後</td></tr>
<tr><td>C-3</td><td>食間</td></tr>
<tr><td>D</td><td>200 mg / プラセボ</td><td>—</td><td>空腹時</td><td>1 日 1 回</td><td>1</td></tr>
<tr><td>E</td><td>600 mg / プラセボ</td><td>—</td><td>空腹時</td><td>1 日 1 回</td><td>1</td></tr>
<tr><td>F</td><td>60 mg / プラセボ</td><td>—</td><td>空腹時</td><td>1 日 1 回</td><td>7</td></tr>
<tr><td>G</td><td>200 mg / プラセボ</td><td>—</td><td>空腹時</td><td>1 日 1 回</td><td>7</td></tr>
</table>
a　空腹時とは前日の夕食終了後 10 時間以上経過した後，食後とは高脂肪食摂取開始 30 分経過した後，食間とは食事摂取の 2 時間後から次の食事摂取高脂肪食の 30 分前までとした．
</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬/療法</td><td>有害事象の治療に必要な場合を除き，薬剤の使用等を禁止した．</td></tr>
<tr><td>併用制限薬/療法</td><td>設定しなかった．</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>〔薬物動態〕
S-033188 及び S-033447 について以下の薬物動態パラメータを算出した．
C_{max}，T_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{0-72}，AUC_{0-last}，AUC_{0-inf}，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，Feu_{0-72}，CL_R，又は S-033447 の C_{24}
〔安全性〕
有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>〔薬物動態〕
S-033447 の C_{max}，AUC_{0-72}，AUC_{0-inf} について，power モデルを用いて用量比例性を評価した．S-033447 の薬物動態パラメータへの食事の影響は，分散分析を用いて評価した．
〔安全性〕
有害事象名は，MedDRA version 17.1 を用いコード化した．有害事象の発現例数と発現率を投与群ごとに要約した．</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月</td></tr>
</table>

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

単回投与期のコホート C 以降の用量は変更可能と計画しており，計画した用量と実際の用量を表 2.7.6.9-2 に示す．

単回投与期の最大用量は 80 mg (コホート E) であり，反復投与 (コホート F 及び G) は実施しなかった．

表 2.7.6.9-2　変更された用量

コホート	用量	
	変更前	変更後
A	6 mg /プラセボ	6 mg /プラセボ
B	20 mg /プラセボ	20 mg /プラセボ
C	60 mg / プラセボ	40 mg / プラセボ
D	200 mg / プラセボ	60 mg / プラセボ
E	600 mg / プラセボ	80 mg / プラセボ
F	60 mg / プラセボ	実施せず
G	200 mg / プラセボ	実施せず

無作為割付けされたのは 40 例 (各コホート，S-033188 群 6 例，プラセボ群 2 例) であった．完了例は 37 例，中止例は 3 例 (40 mg 群 2 例，プラセボ群 1 例) であった．

被験者背景を表 2.7.6.9-3 に示す.

表 2.7.6.9-3　被験者背景 (安全性解析対象集団)

		S-033188					Placebo (N=10)
		6 mg (N=6)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)	80 mg (N=6)	
Age (years)	Mean	23.0	25.2	28.2	26.3	29.0	30.0
	SD	3.3	4.7	4.6	4.2	5.6	7.1
	Min	20	20	20	21	23	22
	Median	22.0	25.0	28.5	26.0	26.5	28.5
	Max	28	33	33	34	37	45
Height (cm)	Mean	174.37	173.12	168.50	172.13	171.15	174.46
	SD	5.97	2.81	3.51	2.22	5.22	3.65
	Min	165.9	168.7	165.7	169.8	166.9	169.3
	Median	176.15	172.95	166.85	171.55	169.05	175.10
	Max	182.1	176.3	174.4	175.5	180.7	180.4
Weight (kg) [a]	Mean	67.80	65.68	59.12	62.97	63.27	67.63
	SD	7.97	6.28	4.60	6.02	7.37	5.51
	Min	56.8	56.8	53.7	56.0	54.6	60.8
	Median	69.95	65.50	58.65	61.35	62.30	67.90
	Max	76.2	75.2	66.0	72.9	75.0	76.0
BMI [a]	Mean	22.23	21.92	20.82	21.23	21.60	22.20
	SD	1.32	2.04	1.40	1.63	2.41	1.35
	Min	20.0	18.9	18.8	18.9	19.2	20.3
	Median	22.45	21.65	21.35	21.20	20.90	21.80
	Max	23.6	24.2	22.3	23.7	24.9	24.1

a　Taken at the screening visit.
出典：5.3.3.1-01_Table 10-2

2.7.6.9.2.2 薬物動態

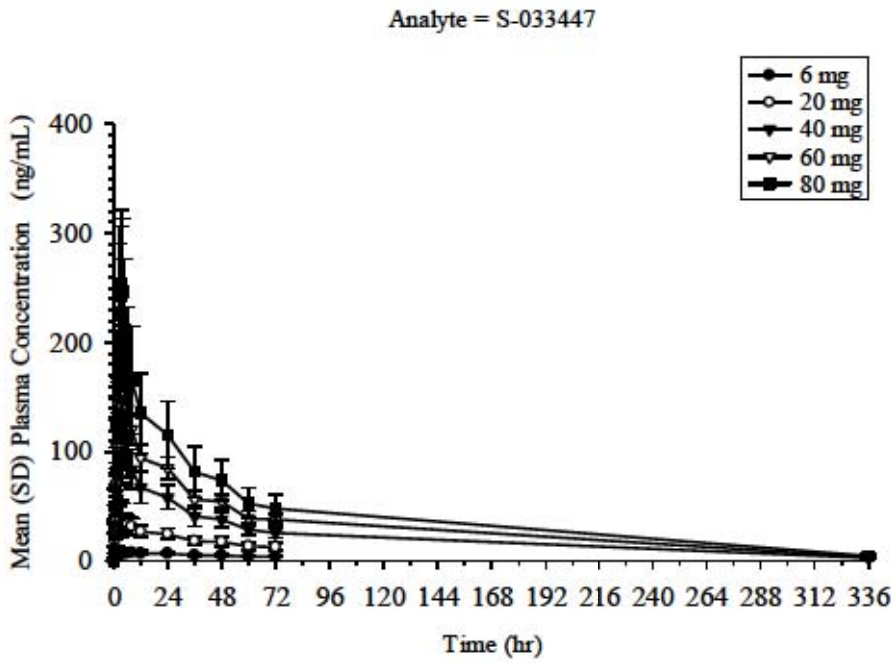
(1)　S-033118 の薬物動態

S-033188 の血漿中濃度は非常に低く，コホート A (6 mg)，B (20 mg) 及び C-3 (40 mg，食間投与) では，いずれの被験者でも定量下限 (0.100 ng/mL) 未満であった．コホート C-1 (40 mg，空腹時投与)，C-2 (40 mg，食後投与) 及び D (60 mg) で各 1 名，コホート E (80 mg) で 4 名の被験者で S-033188 の血漿中濃度が確認され，最大で 0.363 ng/mL であった．血漿中からの消失は速く，いずれの被験者でも投与後 12 時間以降は定量下限未満であった．

(2)　S-033447 の薬物動態

S-033188 を 6 mg から 80 mg 単回経口投与した際の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.9-1 に示す. S-033188 を 6 mg から 80 mg 単回経口投与した際の S-033447 の T_{max} (中央値) は 2.00～3.50 時間，$t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は 48.9～90.9 時間であった．C_{24} (幾何平均値) は，コホート A (6 mg)，B (20 mg)，C-1 (40 mg)，D (60 mg) 及び E (80 mg) で，それぞれ 6.92，24.4，57.6，84.4 及び 112 ng/mL であった (表 2.7.6.9-4 参照)．

図 2.7.6.9-1　S-033447 の平均血漿中濃度推移



出典：5.3.3.1-01_Figure 11-1

表 2.7.6.9-4　S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	Plasma S-033447 Geometric Mean (CV% Geometric Mean)				
	6 mg (N=6)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)	80 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	11.0 (22.3)	40.2 (32.5)	123 (31.0)	193 (15.7)	253 (23.9)
T_{max} [a] (hr)	2.00 (1.00, 2.50)	3.50 (1.50, 4.00)	3.50 (3.50, 5.00)	3.25 (2.50, 4.00)	3.50 (2.50, 4.00)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	172.0 (23.5)	673.7 (24.9)	1710 (24.4)	2565 (12.6)	3425 (24.9)
AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	417.4 (22.1)	1484 (21.5)	3475 (22.5)	5073 (11.8)	6795 (25.5)
AUC_{0-last} [b] (ng·hr/mL)	417.4 (22.1)	1484 (21.5)	6285 (20.9)	8767 (15.7)	11490 (27.0)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	1018 (35.7)	2419 (24.8)	6669 (20.8)	9141 (17.5)	11970 (27.8)
$t_{1/2,z}$ (hr)	90.9 (55.7)	48.9 (30.1)	85.9 (8.2)	75.2 (15.3)	75.9 (11.1)
λ_z (1/hr)	0.0076 (55.7)	0.0142 (30.1)	0.0081 (8.2)	0.0092 (15.3)	0.0091 (11.1)
MRT (hr)	133 (53.7)	72.9 (28.4)	108 (9.2)	94.6 (18.0)	93.7 (13.5)
CL/F (L/hr)	4.99 (35.7)	6.99 (24.8)	5.07 (20.8)	5.55 (17.5)	5.65 (27.8)
V_z/F (L)	655 (33.0)	494 (28.4)	629 (22.3)	603 (10.3)	619 (23.3)
C_{24} (ng/mL)	6.92 (22.1)	24.4 (22.5)	57.6 (20.1)	84.4 (12.7)	112 (27.2)

a　Median (Min, Max)

b　Calculated based on the plasma concentration data from 0 to 72 hours post dose for 6 and 20 mg, and from 0 to 336 hours post dose for 40 to 80 mg.

出典：5.3.3.1-01_Table 11-1

(3)　尿中排泄率

S-033188 の尿中排泄率は，全ての被験者で 0.05%未満であった．S-033447 の Feu_{0-72} 及び CL_R を表 2.7.6.9-5 に示す．S-033188 空腹時単回投与後の S-033447 の Feu_{0-72} 及び CL_R の幾何平均値は，それぞれ 1.7%～2.3%，及び 0.200～0.226 L/hr であった．

表 2.7.6.9-5　S-033447 の尿中排泄率及び腎クリアランス

Parameter	Urine S-033447 Geometric Mean (CV% Geometric Mean)				
	6 mg (N=6)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)	80 mg (N=6)
$Feu_{0\text{-}72}$ (%)	1.7 (14.8)	1.9 (22.8)	2.1 (23.7)	2.1 (9.3)	2.3 (25.7)
CL_R (L/hr)	0.205 (21.1)	0.219 (18.7)	0.200 (19.9)	0.213 (10.1)	0.226 (31.4)

出典：5.3.3.1-01_Table 11-3

(4)　用量比例性

S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の用量比例性に関する線形回帰分析の結果を表 2.7.6.9-6 に示す．回帰直線の傾き (95%信頼区間) は，C_{max}，$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ において，それぞれ 1.25 (1.14, 1.35), 1.09 (1.01, 1.17) 及び 0.983 (0.873, 1.09) であった．これらのことから，S-033447 の C_{max} 及び AUC は，6～80 mg の用量範囲で，ほぼ用量に比例して増加することが示された．

表 2.7.6.9-6　S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の用量比例性に関する線形回帰分析

Dose Range (mg)	Equations of Parameters[a]	95% CI of Slope	
		Lower	Upper
6-80	$\ln(C_{max}) = 0.114 + 1.25 \times \ln(\text{Dose})$	1.14	1.35
	$\ln(AUC_{0\text{-}72}) = 4.08 + 1.09 \times \ln(\text{Dose})$	1.01	1.17
	$\ln(AUC_{0\text{-}inf}) = 5.07 + 0.983 \times \ln(\text{Dose})$	0.873	1.09

N = 6.

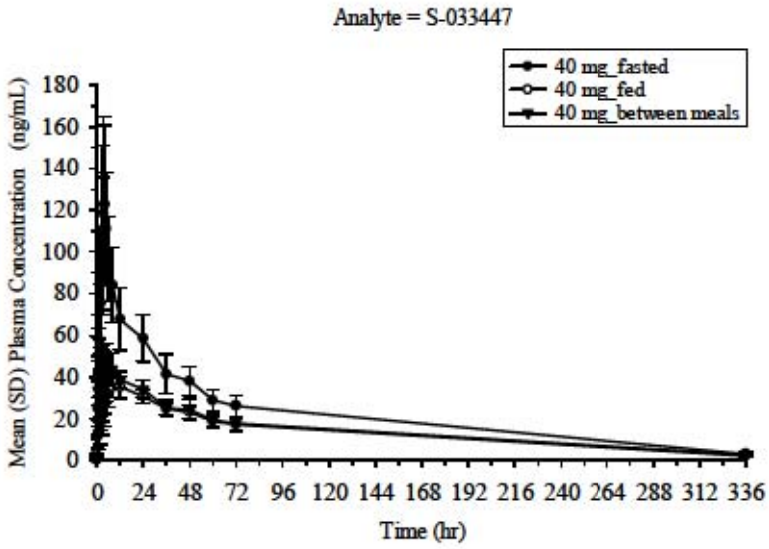
a　ln (Parameter) = Intercept + Slope × ln (Dose) + Random error

出典: 5.3.3.1-01_Table 11-4

(5)　S-033447 の薬物動態に及ぼす食事の影響

S-033188 40 mg を空腹時，食後又は食間投与した際の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.9-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-7 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 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．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}，$AUC_{0\text{-}72}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比はそれぞれ 0.3334, 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 (表 2.7.6.9-8 参照).

図 2.7.6.9-2 S-033447 の平均血漿中濃度推移 (コホート C：空腹時，食後，食間)



出典：5.3.3.1-01_Figure 11-6

表 2.7.6.9-7 S-033447 の薬物動態パラメータ (コホート C：空腹時，食後，食間)

Parameter	Plasma S-033447 Geometric Mean (CV% Geometric Mean)		
	40 mg_fasted (N=6)	40 mg_fed (N=4)	40 mg_between meals (N=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 Median (Min, Max)

b Calculated based on the plasma concentration data from 0 to 336 hours post dose.

出典：5.3.3.1-01_Table 11-6

表 2.7.6.9-8 S-033447 の薬物動態に及ぼす食事の影響 (分散分析)

Parameter	Plasma S-033447 Geometric Least Squares Mean[a]			Geometric Least Squares Mean Ratio (90% CI: lower, upper)	
	Fasted (N=6)	Fed (N=4)	Between Meals (N=4)	Fed/Fasted	Between Meals/Fasted
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)

Abbreviation: CI, confidence interval.

a The analysis was based on the analysis of variance model: ln (Parameter) = Subject + Treatment + Random error, where subject was a random effect and treatment was a fixed effect. Results were exponentiated to present geometric least squares mean and ratio.

出典：5.3.3.1-01_Table 11-5

2.7.6.9.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象は 40 例中 6 例に 6 件発現し，プラセボ群に肝機能検査異常，6 mg 群に頭痛，40 mg 群にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，鼻咽頭炎，洞性不整脈が各 1 件認められ，いずれも軽度，無処置で回復した．このうち治験薬との因果関係ありと判断された事象は，肝機能検査異常，頭痛，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった．

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

(3) 臨床検査

臨床検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(4) バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，呼吸数)，心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

2.7.6.9.2.4 結論

健康成人男性に S-033188 を 80 mg まで単回経口投与した結果，有害事象はいずれも軽度であり，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められず，安全性及び忍容性に問題は認められなかった．

S-033188 単回投与時の S-033188 の血漿中濃度は，ほとんどの被験者で定量下限 (0.100 ng/mL) 未満であり，定量された被験者でも，血漿中濃度は最大で 0.363 ng/mL，投与後 12 時間以降は定量下限未満であり，S-033188 の曝露量は僅かであった．

S-033188 6～80 mg を単回投与した時，S-033447 の C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例した増大がみられた．また，S-033188 40 mg を空腹時，食後又は食間に単回投与した時，C_{max} 及び AUC は空腹時投与に比べて，食後投与ではそれぞれ約 67%及び約 41～49%低下し，食間投与では，それぞれ約 57%及び約 34～44%低下した．

2.7.6.10 マスバランス試験 (T0817 試験)

添付資料 5.3.3.1-02

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示す.

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	健康成人男性を対象とした[^{14}C]-S-033188 経口投与後の吸収，分布，代謝，及び排泄を検討する第 1 相臨床試験
Protocol No.	T0817
実施地域	英国
目的	主要目的 • S-033188 の ^{14}C 標識体 ([^{14}C]-S-033188) 懸濁剤 40 mg を空腹時に単回経口投与したときのマスバランスを明らかにした. • 全血及び血漿中の放射能濃度を測定した. • 代謝物のプロファイリング及び構造決定に用いる血漿，尿，及び糞試料を採取した. 副次目的 • [^{14}C]-S-033188 懸濁剤 40 mg を空腹時に単回経口投与したときの，活性体 S-033447 の薬物動態を評価した. • 血漿中，尿中，及び糞中の S-033188 代謝物を同定した. • [^{14}C]-S-033188 懸濁剤 40 mg を単回投与したときの S-033188 及び S-033447 の安全性及び忍容性を評価した.
治験デザイン	非盲検，単一施設，非対照，単回投与試験. 本治験は，スクリーニング (Day −21 から Day −2)，実施医療機関への入院 (Day −1)，治験薬の投与 (Day 1)，実施医療機関からの退院 (最短で治験薬投与の 288 時間後，最長で投与の 408 時間後)，及び追跡調査のための来院 (Day 22±3) で構成された．Day 1 に，各被験者に [^{14}C]-S-033188 懸濁剤 40 mg を空腹時に単回経口投与した.
主な組み入れ基準	1) 本治験について理解し，本治験の規定事項等を遵守する能力があり，スクリーニング前に同意が得られる男性. 2) 同意取得時に 30 歳以上 65 歳以下の男性. 3) 病歴，診察，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図から治験責任 (分担) 医師が健康と判断した男性．臨床的に異常が認められた場合や臨床検査値が施設基準値を超えている場合は，その異常が臨床的に重要ではなく，治験参加により被験者のリスクが増大することはなく，治験の評価を妨げることがないと治験責任 (分担) 医師が判断した男性. 4) 体重が 50 kg 以上，かつ，BMI が 18.0 以上 32.0 以下の男性. 5) 入院日 (Day −1) から退院の 3 ヵ月後まで適切な避妊法で避妊すること及び同期間中に精子提供をしないことに合意できる男性.
目標症例数	6 名
治験薬	• [^{14}C]-S-033188 懸濁剤 (ロット番号：[redacted])
投与方法	Day 1 の朝，前夜から絶食していた各被験者に [^{14}C]-S-033188 懸濁剤 40 mg を単回経口投与した.
併用禁止薬/療法	有害事象の治療に必要な場合を除き，薬剤の使用等を禁止した.
併用制限薬/療法	設定しなかった.

項目	内容
評価項目	〔マスバランス〕 尿中及び糞中の放射能濃度データ，尿量及び糞量を基に以下のマスバランスパラメータを算出した． 尿中排泄量 (Aeu)，糞中排泄量 (Aef)，累積放射能排泄量 (Aetotal)，尿中排泄率 (Feu)，糞中排泄率 (Fef)，累積放射能排泄率 (Fetotal) 〔薬物動態〕 S-033447 の血漿中濃度及び血漿中の放射能濃度データを基に，以下の薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した． C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT 全血中の放射能濃度データを基に，以下の薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した． C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，全血と血漿の放射能濃度の比 S-033447 の血漿中及び尿中濃度データを基に，以下の薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した． CL/F，V_z/F，Aeu，Feu，CL_R 〔安全性〕 診察，有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン
統計解析方法	〔マスバランス〕 尿中及び糞中の放射能濃度データを基に，排泄された放射能量の合計及び投与された放射能に対する排泄率を算出した．マスバランスパラメータの記述統計量を算出した．統計学的検定は計画しなかった． 〔薬物動態〕 全血中及び血漿中の放射能濃度データを基に放射能の薬物動態パラメータを，S-033447 の血漿中濃度及び尿中濃度データを基に S-033447 の薬物動態パラメータを算出した．統計学的検定は計画しなかった． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.1 を用いコード化した．有害事象の発現例数と発現率を投与群ごとに要約した．
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

6 例が試験に組入れられ，全ての被験者が試験を完了した．

被験者背景を表 2.7.6.10-2 に示す．

表 2.7.6.10-2　被験者背景 (安全性解析対象集団)

		[^{14}C]-S-033188 40 mg (N=6)
Race, n (%)	Black	1 (16.7)
	White	5 (83.3)
Age (years)	Mean (SD)	47.0 (9.7)
	Median	42.5
	Min, Max	37, 62
Height (cm)	Mean (SD)	185.8 (9.8)
	Median	184.0
	Min, Max	177, 205
Weight (kg)	Mean (SD)	88.23 (14.3)
	Median	84.10
	Min, Max	75.6, 115.2
BMI	Mean (SD)	25.40 (1.62)
	Median	25.25
	Min, Max	23.3, 27.4

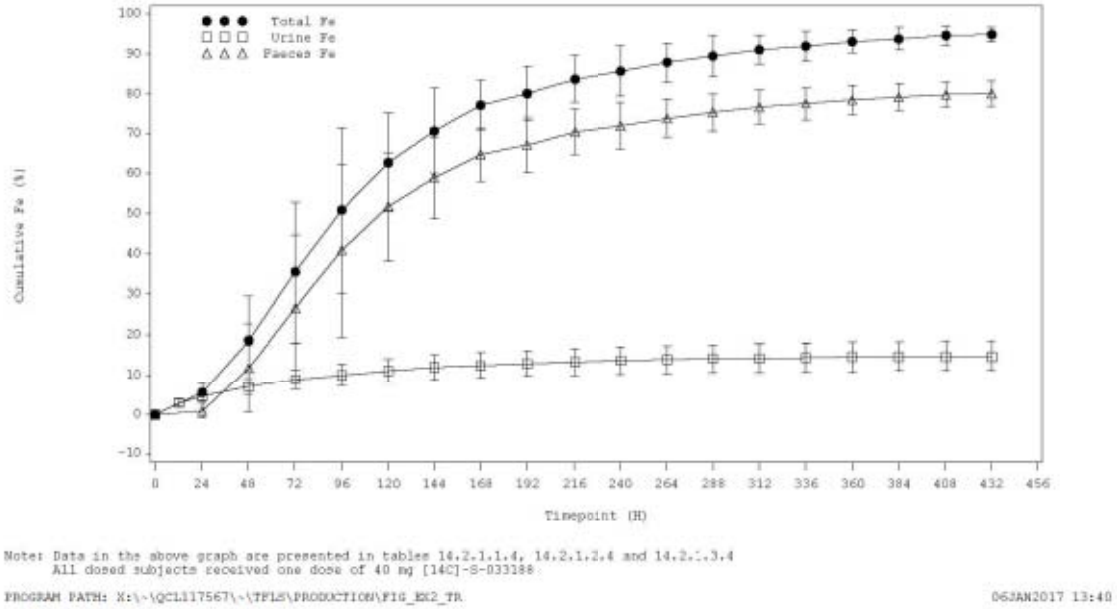
出典：5.3.3.1-02_Table 11-1

2.7.6.10.2.2 薬物動態

(1) マスバランス解析

[^{14}C]-S-033188 懸濁剤 40 mg を空腹時に単回経口投与したとき，投与後 432 時間までに投与された放射能の 95%が尿及び糞中に排泄され，このうち 5%は投与後 24 時間以内に排泄されていた．投与された放射能の 80%は糞中に排泄された．糞中から回収された放射能のうち，投与後 48 時間以内に排泄されたのは 12%に過ぎず，それ以外は投与後 48 時間から 432 時間の間に排泄された (図 2.7.6.10-1 参照)．このことから，糞中から回収された放射能の大部分は胆汁排泄によるものと考えられた．また投与された放射能の 14.7%が尿中に排泄された．

図 2.7.6.10-1　[^{14}C]-S-033188 懸濁剤 40 mg 単回投与時の放射能の平均累積排泄率 (N=6)



Note: Data in the above graph are presented in tables 14.2.1.1.4, 14.2.1.2.4 and 14.2.1.3.4
All dosed subjects received one dose of 40 mg [14C]-S-033188

PROGRAM PATH: X:\~\QCL117567\~\TFLS\PRODUCTION\FIG_EX2_TR　　06JAN2017 13:40

出典：5.3.3.1-02_Figure 11-1

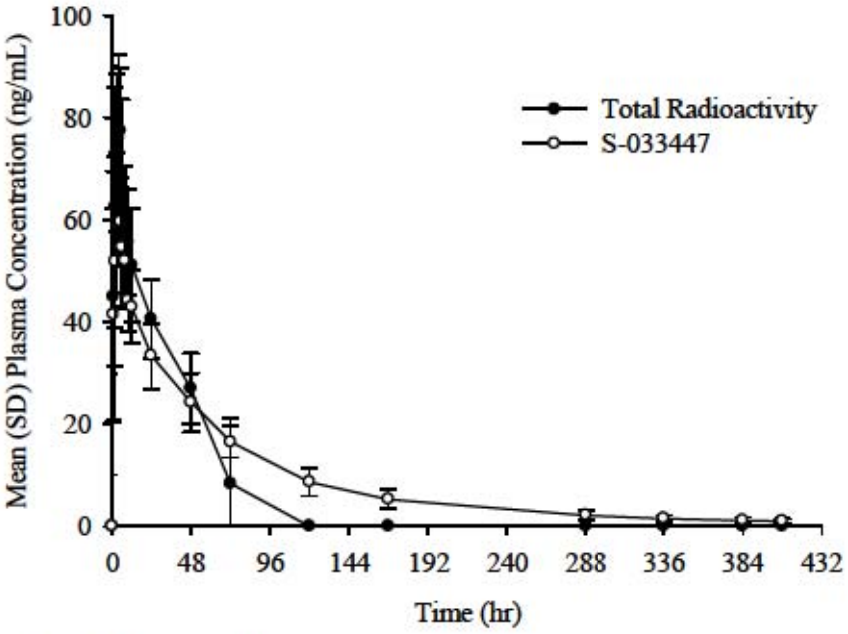
(2) 薬物動態

[^{14}C]-S-033188 懸濁剤 40 mg を空腹時に単回経口投与したとき，S-033188 は活性体 S-033447 に速やかに変換され，初回の試料採取時点 (投与後 1 時間) には S-033447 の血漿中濃度が定量できた．S-033447 の T_{max} (中央値) は 3.51 時間，血漿中の $t_{1/2,z}$ は 93.7 時間，$Feu_{0\text{-}408}$ は 3.28%であった (表 2.7.6.10-3 参照)．

S-033447 の $AUC_{0\text{-}72}$ は循環血漿中放射能の 85%を占めており，血漿中に循環していた放射能の多くが S-033447 と考えられた．投与後 72 時間では，放射能濃度は定量下限 (14.4 ng equivalents/mL) 未満となった(図 2.7.6.10-2 参照)．そのため，算出した $t_{1/2,z}$ は実際の消失半減期を反映したものではない．

全血と血漿の放射能濃度の比 (幾何平均値) から，放射能は全血中の各血球成分に選択的に分布しないと考えられた．この比に関して特筆すべき経時的な差は認められなかった．

図 2.7.6.10-2 [^{14}C]-S-033188 40 mg 単回投与後の S-033447 及び放射能の平均血漿中濃度推移 (N=6)



出典：5.3.3.1-02_Figure 11-2

表 2.7.6.10-3 [^{14}C]-S-033188 40 mg 単回投与後の S-033447 及び放射能の薬物動態パラメータ

Parameter	40 mg [^{14}C]-S-033188		
	S-033447 in Plasma or Urine (N=6)	Total Radioactivity in Plasma (N=6)	Total Radioactivity in Whole Blood (N=6)
C_{max} (ng/mL)	65.6 (19.7)	82.6 (15.9)	75.9 (26.7)
T_{max} (hr)	3.51 (2.00-8.00)	4.00 (2.00-6.08)	NC
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·hr/mL)	2185 (17.3)	2574 (20.6)	2420 (16.2)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	3643 (20.6)	2215 (29.4)	2106 (26.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3776 (21.1)	3830 (31.7)	NC
AUC_{extr}%	3.11 (66.5)	39.8 (30.1)	NC
$t_{1/2,z}$ (hr)	93.7 (18.0)	43.6 (32.9)	NC
MRT (hr)	98.5 (21.2)	62.2 (33.8)	NC
CL/F (L/hr)	8.83 (21.1)	NC	NC
V_z/F (L)	1190 (25.3)	NC	NC
CL_R (L/hr)	0.300 (23.4)	1.10 (30.4)	NC
$Aeu_{0\text{-}408}$ (µg)	1094 (83.2)	NC	NC
$Feu_{0\text{-}408}$ (%)	3.28 (0.2)	NC	NC

Geometric Mean (CV% Geometric Mean) are shown except for T_{max} where median and range (min, max) are shown, and $Aeu_{0\text{-}408}$ and $Feu_{0\text{-}408}$ where Mean (SD) are shown.
NC = not calculated
出典：5.3.3.1-02_Table 11-3

2.7.6.10.2.3 安全性

(1) 有害事象

[^{14}C]-S-033188 40 mg を単回経口投与したとき，安全性及び忍容性に問題は認められず，有害事象は 6 例中 2 例 (33.3%) に 6 件 [頭痛 4 件及び下痢 (同一症例)，血便排泄] 発現した．このうち 1 例で発現した下痢は治験薬と関連ありと判断された．有害事象はいずれも軽度で，治験期間中に回復した．

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

(3) 臨床検査

臨床検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(4) バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，呼吸数)，心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

2.7.6.10.2.4 結論

投与した放射能は，投与後 432 時間で平均 95%が回収された．放射能の多く (80%) は糞中に検出されたことから，主要な排泄経路は糞中排泄であることが示された．また投与した放射能の 14.7%が尿中に排泄された．なお，S-033447 の尿中排泄率は 3.28%で，尿中にはほとんど排泄されなかった．S-033188 は，速やかに活性体である S-033447 に変換され，S-033447 の曝露は循環血漿中放射能の 85%であった．

健康成人男性に[^{14}C]-S-033188 懸濁剤 40 mg を単回経口投与した結果，有害事象はいずれも軽度であり，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められず，安全性及び忍容性に問題は認められなかった．

2.7.6.11 肝障害患者対象試験 (T081B 試験)

添付資料 5.3.3.3-01

2.7.6.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に示す.

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	軽度及び中等度肝機能障害患者及び健康被験者を対象とした S-033188 の薬物動態及び安全性を検討する 2 期オープンラベル試験
Protocol No.	T081B
実施地域	米国
目的	主要目的 • 中等度肝機能障害患者に S-033188 40 mg を単回投与したときの S-033188 及びその活性体 S-033447 の薬物動態を肝機能正常被験者と比較し評価した. (第 1 期) • 軽度肝機能障害患者に S-033188 40 mg を単回投与したときの S-033188 及びその活性体 S-033447 の薬物動態を肝機能正常被験者と比較し評価した. (第 2 期) 副次目的 • 中等度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者に S-033188 40 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討した. (第 1 期) • 軽度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者に S-033188 40 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討した. (第 2 期)
治験デザイン	単一施設, 単一用量, 非盲検. 本治験は, 中等度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者を対象とした第 1 期, 並びに軽度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者を対象とした第 2 期の 2 期で構成された. 第 1 期で中等度肝機能障害患者を対象に S-033188 及び S-033447 の薬物動態, 安全性, 忍容性に対する肝機能障害の影響を確認し, 臨床的に問題となる影響が認められない場合は, 軽度肝機能障害患者を対象とした第 2 期での評価を不要とした.
主な組み入れ基準	1) 本治験について理解し, 文書同意が得られる者. 2) 本治験の規定事項等を遵守する意思及び能力がある者. 3) スクリーニング時に 18 歳以上 70 歳以下の男性又は女性. 4) スクリーニング時に BMI が 18.0 以上 38.0 以下の者. 5) スクリーニング時及び入院日 (Day −1) の病歴, 診察, 臨床検査, バイタルサイン及び心電図の結果から治験責任 (分担) 医師が健康 (肝機能正常被験者) 又は症状が安定している (肝機能障害患者) と判断した者. 6) 以下の避妊に関する基準を満たす者. • 無精子症であるか, Day 1 の投与から投与 24 日後まで, 適切な避妊法 (避妊薬とコンドームの併用等) で避妊することに合意できる男性. 又は, Day 1 の投与前の 4 ヵ月以上前に精管切除術を行ったことが文書で確認できる男性. • Day 1 の投与から投与 24 日後までの間, 精子提供をしないことに合意できる男性. • 閉経後である, 外科的手術 (子宮摘出及び/又は両側卵巣摘出) により不妊であることが文書で確認できる, 卵管結紮術を行ったことが文書で確認できる, 又は, 先天的に子宮を持たないなどに該当する妊娠の可能性のない女性. 肝機能正常被験者 • 被験者背景が中等度及び軽度肝機能障害患者の性別, 年齢 (± 5 歳), 体重 (± 10 kg) と一致している者. 肝機能障害患者 • 治験薬投与前の 3 ヵ月は, 症状や臨床検査値に臨床的に重要な変化がない者. • スクリーニング時に, Child-Pugh 分類スコアが 5〜6 (分類 A: 軽度) あるいは 7〜9 (分類 B: 中等度) に該当する者. • 入院 (Day −1) 前少なくとも 30 日間は治療が安定している者.
目標症例数	最大 32 名 (中等度肝機能障害患者 : 8 名, 軽度肝機能障害患者 : 8 名, 肝機能正常被験者 : 16 名)

治験薬	S-033188 の 20 mg 錠 (ロット番号：S[redacted]009)
投与方法	S-033188 20 mg 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与した.
併用禁止薬/療法	有害事象の治療に必要な場合を除き，薬剤の使用等を禁止した. 肝機能障害患者では，肝機能障害関連症状に対する安定量の治療は変更しないこととした.
併用制限薬/療法	治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は，有害事象の治療に必要な場合に限り 24 時間で 2400 mg までのイブプロフェン又は 24 時間で 2000 mg までのアセトアミノフェンの使用を可能とした.
評価項目	〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 について以下の薬物動態パラメータを算出した. C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，Fu 及び S-033447 の C_{24} 〔安全性〕 診察，有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン
統計解析方法	〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した．データが得られた場合，S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を SAS Proc Mixed を用い，対数変換した S-033188，S-033447 の C_{max} 及び AUC ($AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$) について分散分析 (ANOVA) で評価した. 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.0 を用いコード化した．有害事象の発現件数と発現例数を肝機能障害患者，肝機能正常被験者ごとに要約した．副作用についても同様に要約した.
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

組み入れられた被験者は 16 例 (第 1 期の中等度肝機能障害患者 8 例, 肝機能正常被験者 8 例) であり，全例が治験薬を投与され，治験を完了した．第 2 期は実施しなかった.

薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団ともに 16 例であった.

被験者背景を表 2.7.6.11-2 に示す.

表 2.7.6.11-2　被験者背景 (安全性解析対象集団)

	Part 1	
	Moderate (N=8)	Normal (N=8)
Age (years)		
Mean (SD)	61.8 (6.96)	61.5 (6.37)
Median	64.0	63.5
Min, Max	49, 70	49, 69
Sex, [n (%)]		
Male	7 (87.5)	7 (87.5)
Female	1 (12.5)	1 (12.5)
Ethnicity, [n (%)]		
Hispanic or Latino	5 (62.5)	5 (62.5)
Not Hispanic or Latino	3 (37.5)	3 (37.5)
Race, [n (%)]		
White	8 (100.0)	8 (100.0)

出典：5.3.3.3-01_Table 11-2

2.7.6.11.2.2 薬物動態

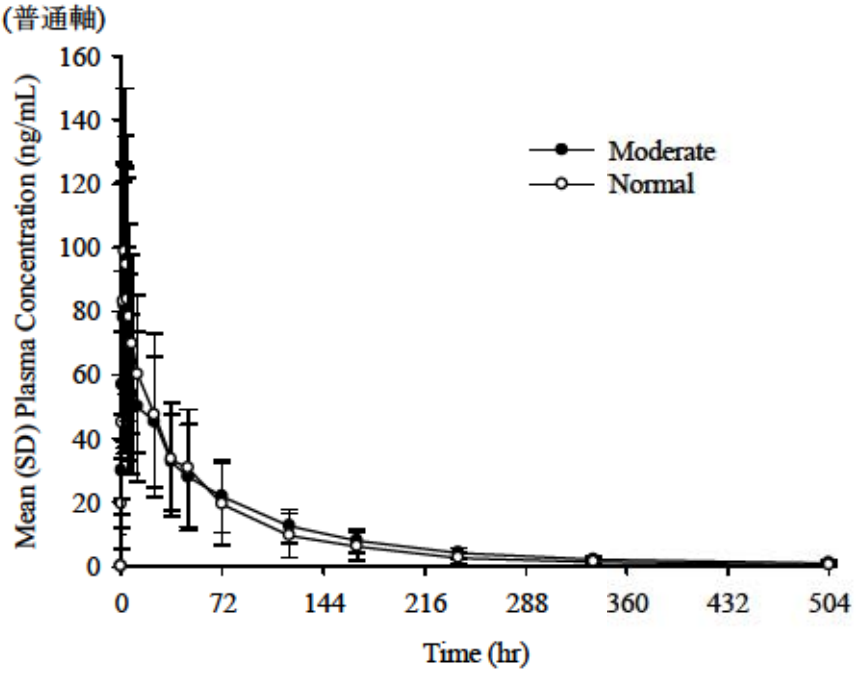
(1)　S-033118 の薬物動態

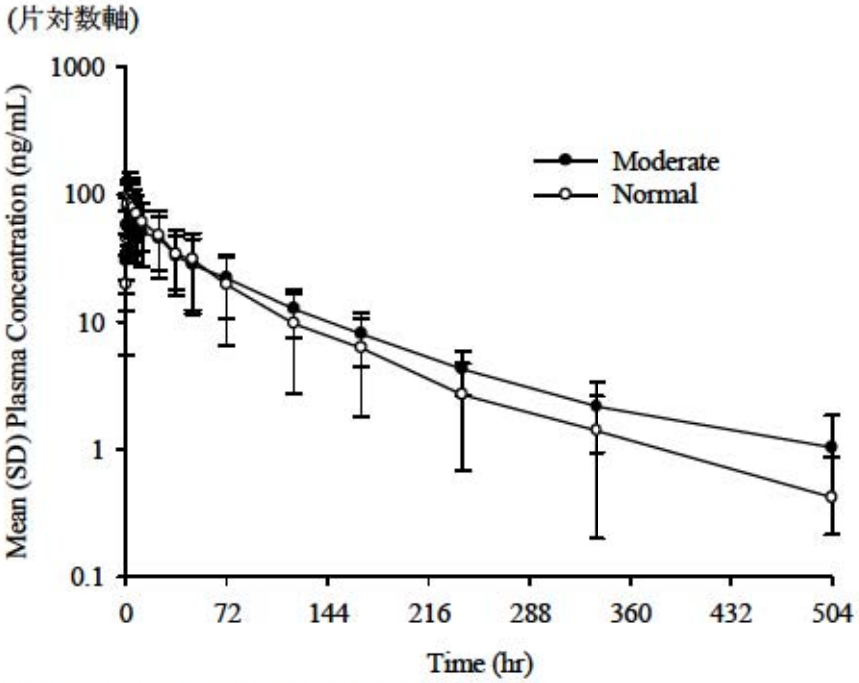
S-033188 の血漿中濃度は，投与後の血漿試料のほとんどで定量下限値未満であり，S-033188 がその活性体 S-033447 に速やかに変換されることは，他試験の結果と一致していた．肝機能正常被験者 8 例中 6 例及び中等度肝機能障害患者 8 例中 3 例では，すべての時点で S-033188 の血漿中濃度が定量下限未満であった．S-033188 の平均血漿中濃度推移から，中等度肝機能障害患者の血漿中濃度が肝機能正常被験者よりもわずかに高いことが示されたが，いずれの群でも血漿中濃度は非常に低値であった．S-033188 の血漿中濃度は，肝機能正常被験者では 6 時間後，中等度肝機能障害患者では 12 時間後に全例で定量下限未満となった．

(2)　S-033447 の薬物動態

中等度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者に S-033188 40 mg を単回経口投与したときの S-033447 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-3 に示す．いずれの群でも，平均血漿中濃度は投与後 3 時間にわたり増加した後，投与後 504 時間まで減少した．投与後 2 時間から 72 時間までの平均血漿中濃度は，中等度肝機能障害患者よりも肝機能正常被験者の方が高値であった．終末相の投与後 72 時間以降では，中等度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べ血漿中濃度が高く推移した．

図 2.7.6.11-1　S-033447 の平均血漿中濃度推移





出典：5.3.3.3-01_ Figure 11-2,Figure 11-3

表 2.7.6.11-3　S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	Part 1	
	Moderate (N=8)	Normal (N=8)
C_{max} (ng/mL)	76.7 (69.9)	95.9 (44.3)
T_{max} (hr)	2.50 (1.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	4596 (38.4)	4178 (47.4)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4739 (37.8)	4236 (47.9)
$t_{1/2,z}$ (hr)	94.8 (27.4)	73.5 (52.3)
λ_z (/hr)	0.0073 (27.4)	0.0094 (52.3)
MRT (hr)	111 (26.3)	75.0 (48.9)
CL/F (L/hr)	7.14 (37.8)	7.99 (47.9)
V_z/F (L)	976 (54.8)	847 (43.6)
Fu (Day 1)	0.0455 (24.1)	0.0536 (69.4)
Fu (Day 2)	0.0390 (52.9)	0.0538 (49.3)

Geometric mean (CV% geometric mean) are shown except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.

出典：5.3.3.3-01_Table 11-3

(3)　S-033447 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響

S-033188 40 mg 投与時の肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害患者の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.7991 (0.4980, 1.2824), 1.1000 (0.7650, 1.5819) 及び 1.1188 (0.7780, 1.6088) であった (表 2.7.6.11-4 参照)．中等度肝機能障害患者では，肝機能正常被験者と比較して C_{max} は 20%減少し，AUC は 10%～12%増大した．

表 2.7.6.11-4　S-033447 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響 (分散分析)

Parameter	Geometric Least Squares Mean		Geometric Least Squares Mean Ratio[a] (90% CI)[a, b]
	Moderate (N=8)	Normal (N=8)	
C_{max} (ng/mL)	76.7	95.9	0.7991 (0.4980, 1.2824)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	4596	4178	1.1000 (0.7650, 1.5819)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4739	4236	1.1188 (0.7780, 1.6088)

a From an ANOVA model for the log transformed parameter results with fixed effect treatment.

b In case of unbalanced data, the Kenward-Roger method was used to compute the denominator degrees of freedom used to obtain the critical value for calculation of the confidence interval.

出典：5.3.3.3-01_Table 11-4

2.7.6.11.2.3 安全性

(1)　有害事象

有害事象は中等度肝機能障害患者の 8 例中 3 例に 3 件，肝機能正常被験者の 8 例中 2 例に 2 件発現した．高頻度にみられた事象は頭痛 (中等度肝機能障害患者 2 例，肝機能正常被験者 1 例) であった．頭痛以外では，傾眠，そう痒症が各 1 例に認められた．有害事象はいずれも軽度で，無処置で回復した．

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

(3)　臨床検査

臨床検査でみられた変化に，中等度肝機能障害患者と肝機能正常被験者の間で明らかな違いはなかった．

(4)　バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，呼吸数)，心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

2.7.6.11.2.4 結論

中等度肝機能障害患者に S-033188 40 mg を単回投与したときの S-033447 の C_{max} は肝機能正常被験者と比較して 20%減少し，AUC は 10%～12%増大した．これらの結果から，中等度の肝機能障害は S-033447 の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられる．

中等度肝機能障害患者では，肝機能正常被験者と同様に有害事象はいずれも軽度であり，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図に臨床的に意味のある変化はみられず，安全性及び忍容性に特筆すべき問題は認められなかった．

2.7.6.12 Thorough QT/QTc 試験 (T0816 試験)

添付資料 5.3.4.1-01

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.12-1 に示す.

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	健康成人を対象とした S-033188 の第 1 相 thorough QT/QTc 試験
Protocol No.	T0816
実施地域	日本
目的	主要目的 • S-033188 40 mg (治療用量) 及び 80 mg (高用量) を単回経口投与した時の Fridericia 補正 QTc (QTcF) に及ぼす潜在的影響を評価した. 副次目的 • S-033188 40 mg 及び 80 mg を単回経口投与した時の心電図パラメータ [心拍数, PR 間隔, QRS 間隔, RR 間隔, QT 間隔, Bazett 補正 QTc (QTcB)] に及ぼす影響を検討した. • モキシフロキサシンの QTcF への影響から, 試験の分析感度を確認した. • 健康成人に S-033188 40 mg 及び 80 mg を単回経口投与した時の安全性を評価した. • 健康成人に S-033188 40 mg 及び 80 mg を単回経口投与した時の活性体 S-033447 の薬物動態を評価した. • S-033447 の血漿中濃度と QTcF 間隔への影響の相関関係を評価した.
治験デザイン	単一施設, プラセボ及び陽性 (モキシフロキサシン) 対照, 無作為化, 二重盲検 (S-033188 に関して), 4 期クロスオーバー. 被験者は以下の 4 投与順序群 (A, B, C 及び D 群) のいずれかに無作為に割付けられた. 第 1 期 / 第 2 期 / 第 3 期 / 第 4 期 A 群: プラセボ / 高用量 / 治療用量 / 陽性対照 B 群: 高用量 / 陽性対照 / プラセボ / 治療用量 C 群: 治療用量 / プラセボ / 陽性対照 / 高用量 D 群: 陽性対照 / 治療用量 / 高用量 / プラセボ 治療用量：S-033188 40 mg, 高用量：S-033188 80 mg, 陽性対照：モキシフロキサシン 400 mg, プラセボ 被験者は各期の Day −1 に実施医療機関に入院し, Day 1 に治験薬を投与, 各投与期の Day 4 の測定及び観察を終了した後に退院した. 各期の間隔は 21 日以上とした. ホルター心電図計による測定及び心電図解析は, 心電図解析機関で実施した.
主な組み入れ基準	1) 本治験について理解し, 本治験の規定事項等を遵守する能力があり, スクリーニング前に文書同意が得られる者. 2) 同意取得時に 20 歳以上 50 歳未満の男性又は女性. 3) BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者. 4) 以下の避妊に関する基準に合意できる者. • 無精子症であるか, そうでない男性の場合, 禁欲することに合意できる, 女性パートナーが妊娠の可能性がない, 又は完全な避妊法を使用する, あるいは第 1 期の入院日 (Day −1) から第 4 期の投与 3 ヵ月後までの間, 適切な避妊法 (避妊薬とコンドームの併用等) で避妊することに合意できる者. • 閉経後である, 又は外科的手術 (子宮摘出及び/又は両側卵巣摘出) により不妊であることが文書で確認できる, 又は第 1 期の入院日 (Day −1) から第 4 期の投与 3 ヵ月後までの間, 完全な避妊法を使用することに合意できる者. 5) スクリーニング時に臨床的に重大なスクリーニング結果 [臨床検査, 病歴, 心電図, 診察] が認められず, 治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者.
目標症例数	64 名 (評価対象として 55 名)
治験薬	• S-03318820 mg 錠 (ロット番号：CP[redacted]017) • S-033188 20 mg 錠のプラセボ錠 (ロット番号：CP[redacted]018) • モキシフロキサシン 400 mg 錠

項目	内容
投与方法	各被験者を 4 投与順序群のいずれかに無作為に割付け，各投与期の Day 1 に S-033188 40 mg，S-033188 80 mg，S-033188 と識別不能のプラセボ，モキシフロキサシン 400 mg のいずれかを空腹時単回経口投与した．
併用禁止薬/療法	有害事象の治療に必要な場合を除き，第 1 期の入院 14 日前から事後検査が終了するまではあらゆる薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬及び治療効果のあるサプリメント・ビタミン剤) の使用を禁止し，第 1 期の入院 28 日前から事後検査が終了するまでは CYP 酵素誘導剤 (リファンピシン等) 又は UDP グルクロン酸抱合酵素誘導剤 (リファンピシン等) の使用を禁止する．
併用制限薬/療法	設定なし
評価項目	〔薬力学〕 主要な心電図パラメータ：QTcF 他の心電図パラメータ：心拍数，PR，QRS，RR，QT，QTcB 〔薬物動態〕 S-033447 について以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{0-last}，AUC_{0-inf}，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，C_{24} 〔安全性〕 有害事象，臨床検査，Continuous 心電図 (所見及びパラメータ)，Safety 心電図 (所見及びパラメータ)，バイタルサイン
統計解析方法	〔薬力学〕 投与前からの QTcF 変化量を応答変数とし，薬剤 (S-033188 40 mg，S-033188 80 mg，モキシフロキサシン，プラセボ)，時期，評価時点，薬剤と評価時点の交互作用を固定効果，投与前値及び性別を共変量，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルで解析した．この解析では，S-033188/モキシフロキサシンとプラセボを比較し，投与前からの QTcF 変化量の差の両側 90%信頼区間を評価時点別に算出した． 〔薬物動態〕 S-033447 の血漿中濃度データに基づき，ノンコンパートメント解析を用い，S-033447 の薬物動態パラメータを算出した． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.0 を用いコード化した．有害事象の発現例数と発現率を群ごとに要約した．
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.12.2 試験成績

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳

無作為に割付けられた 64 例に治験薬が投与され，このうち 3 例が試験を中止した．1 例は，第 3 期の S-033188 80 mg 投与後に有害事象 (頭痛) のため中止し，プラセボは投与されなかった．1 例は，第 3 期のプラセボ投与後に被験者の申し出により中止し，S-033188 40 mg は投与されなかった．1 例は，第 2 期のプラセボ投与後にその他の理由 (投与前の AST が正常値上限の 1.5 倍以上) により中止し，S-033188 80 mg 及びモキシフロキサシンは投与されなかった．その結果，61 例が治験を完了した．

被験者背景を表 2.7.6.12-2 に示す．

表 2.7.6.12-2 被験者背景

		Overall (N=64)
Sex [n (%)]	Male	40 (62.5)
	Female	24 (37.5)
Age (years)	Mean	32.1
	SD	8.3
	Min	20
	Median	31.0
	Max	46
Weight (kg)	Mean	59.09
	SD	7.65
	Min	46.0
	Median	57.80
	Max	76.8
Height (cm)	Mean	167.13
	SD	8.49
	Min	148.3
	Median	168.00
	Max	182.4
BMI	Mean	21.11
	SD	1.65
	Min	18.5
	Median	21.10
	Max	24.9
Ethnicity [n (%)]	Not Hispanic or Latino	64 (100.0)
	Hispanic or Latino	0
	Not reported	0
	Unknown	0
Race [n (%)]	American Indian or Alaska Native	0
	Asian	64 (100.0)
	Black or African American	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	White	0
	Other	0

出典：5.3.4.1-01_Table 11-1

2.7.6.12.2.2 薬物動態及び薬力学

(1) QTc データの解析

各投与 (S-033188 40 mg，S-033188 80 mg，モキシフロキサシン，プラセボ) での各評価時点におけるベースラインからの QTcF 変化量 (ΔQTcF) のプラセボ投与時に対する差 (ΔΔQTcF) 及びその両側 90%信頼区間を表 2.7.6.12-3 に示す. いずれの時点でも, S-033188 40 mg 及び 80 mg 投与時の ΔΔQTcF (最小二乗平均) は 3 msec 以下，かつ 90%信頼区間の上限は 10 msec 以下であり，ICH-E14 ガイドラインが定める QT/QTc 評価試験陰性の基準に合致した．S-033188 の 40 mg 投与時と 80 mg 投与時の ΔΔQTcF に差は認められなかった．一方，モキシフロキサシン投与時では, いずれの時点でも ΔΔQTcF (最小二乗平均) が 5 msec 超, かつ 90%信頼区間の下限が 0 msec を超えており，QT/QTc 間隔の有意な延長が認められた．また，事前に規定した 3 時点 (2，3，及び 4 時間) のいずれの時点でも，多重性調整下で，モキシフロキサシン投与時の QTcF 間隔はプラセボ投与時と比較し 5 msec 以上有意に延長した．このことから，試験の分析感度が適切で

あることが確認された．以上の結果から，S-033188 40 mg 及び 80 mg の単回投与は QT 間隔に影響しないことが示された．

表 2.7.6.12-3 ベースラインからの QTcF 変化量のプラセボ投与時に対する差

Treatment	Time Point	Change from Baseline (ΔQTcF)		Placebo-corrected change from Baseline (ΔΔQTcF)	
		LS mean (SE)	90% CI	LS mean (SE)	90% CI
S-033188 40mg	0.5 hours	-2.06 (0.85)	(-3.47, -0.66)	-0.55 (1.05)	(-2.28, 1.18)
	1 hour	-1.25 (0.85)	(-2.65, 0.15)	-0.35 (1.05)	(-2.08, 1.38)
	2 hours	-0.28 (0.85)	(-1.68, 1.13)	0.15 (1.05)	(-1.58, 1.87)
	3 hours	-1.44 (0.85)	(-2.84, -0.03)	-0.78 (1.05)	(-2.51, 0.96)
	4 hours	-1.07 (0.85)	(-2.47, 0.34)	-0.64 (1.05)	(-2.37, 1.08)
	5 hours	-4.11 (0.85)	(-5.51, -2.71)	0.15 (1.05)	(-1.58, 1.88)
	6 hours	-9.28 (0.85)	(-10.68, -7.88)	-0.05 (1.05)	(-1.78, 1.68)
	8 hours	-10.23 (0.85)	(-11.64, -8.83)	0.60 (1.05)	(-1.13, 2.33)
	12 hours	-7.68 (0.85)	(-9.08, -6.28)	-1.06 (1.05)	(-2.78, 0.67)
	24 hours	-8.21 (0.85)	(-9.61, -6.81)	-2.18 (1.05)	(-3.91, -0.46)
S-033188 80mg	0.5 hours	-1.00 (0.85)	(-2.40, 0.40)	0.51 (1.05)	(-1.21, 2.24)
	1 hour	-0.69 (0.85)	(-2.09, 0.71)	0.21 (1.05)	(-1.52, 1.94)
	2 hours	-0.40 (0.85)	(-1.81, 1.00)	0.02 (1.05)	(-1.71, 1.75)
	3 hours	-0.94 (0.85)	(-2.34, 0.46)	-0.28 (1.05)	(-2.01, 1.46)
	4 hours	0.33 (0.86)	(-1.08, 1.74)	0.75 (1.05)	(-0.98, 2.49)
	5 hours	-2.56 (0.85)	(-3.96, -1.16)	1.70 (1.05)	(-0.03, 3.43)
	6 hours	-7.05 (0.85)	(-8.45, -5.65)	2.18 (1.05)	(0.45, 3.90)
	8 hours	-9.12 (0.85)	(-10.52, -7.72)	1.71 (1.05)	(-0.02, 3.44)
	12 hours	-6.90 (0.85)	(-8.30, -5.50)	-0.28 (1.05)	(-2.01, 1.45)
	24 hours	-7.93 (0.86)	(-9.34, -6.52)	-1.90 (1.05)	(-3.64, -0.17)
Moxifloxacin	0.5 hours	8.52 (0.85)	(7.12, 9.92)	10.03 (1.05)	(8.31, 11.76)
	1 hour	10.64 (0.86)	(9.23, 12.05)	11.54 (1.05)	(9.80, 13.28)
	2 hours	12.14 (0.85)	(10.73, 13.54)	12.56 (1.05)	(10.83, 14.29)
	3 hours	13.41 (0.85)	(12.00, 14.81)	14.07 (1.05)	(12.33, 15.80)
	4 hours	12.42 (0.85)	(11.02, 13.82)	12.84 (1.05)	(11.11, 14.57)
	5 hours	8.05 (0.85)	(6.65, 9.45)	12.31 (1.05)	(10.59, 14.04)
	6 hours	1.28 (0.85)	(-0.12, 2.69)	10.51 (1.05)	(8.78, 12.24)
	8 hours	-0.64 (0.85)	(-2.04, 0.76)	10.19 (1.05)	(8.46, 11.92)
	12 hours	2.68 (0.85)	(1.27, 4.08)	9.30 (1.05)	(7.57, 11.03)
	24 hours	0.10 (0.85)	(-1.30, 1.50)	6.12 (1.05)	(4.40, 7.85)
Placebo	0.5 hours	-1.52 (0.85)	(-2.92, -0.12)	—	—
	1 hour	-0.90 (0.85)	(-2.30, 0.50)	—	—
	2 hours	-0.42 (0.85)	(-1.82, 0.98)	—	—
	3 hours	-0.66 (0.86)	(-2.07, 0.75)	—	—
	4 hours	-0.42 (0.85)	(-1.82, 0.98)	—	—
	5 hours	-4.26 (0.85)	(-5.66, -2.86)	—	—
	6 hours	-9.23 (0.85)	(-10.63, -7.83)	—	—
	8 hours	-10.83 (0.85)	(-12.23, -9.43)	—	—
	12 hours	-6.62 (0.85)	(-8.02, -5.22)	—	—
	24 hours	-6.02 (0.85)	(-7.42, -4.62)	—	—

出典：5.3.4.1-01_Table 11-2

いずれかの時点 (投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，24 時間) で以下の基準に 1 回以上該当した被験者数及びその割合を表 2.7.6.12-4 に示す.

- ΔQTcF が 30 msec 超
- ΔQTcF が 60 msec 超
- QTcF が 450 msec 超
- QTcF が 480 msec 超
- QTcF が 500 msec 超

ΔQTcF が 60 msec 超又は QTcF が 480 msec 超の被験者はいなかった．ΔQTcF が 30 msec を超えた被験者は，モキシフロキサシン投与時の 2 例 (3.2%) であった．また，QTcF が 450 msec を超えた被験者は S-033188 40 mg 投与時 3 例 (4.8%)，S-033188 80 mg 投与時 3 例 (4.8%)，モキシフロキサシン投与時 7 例 (11.1%)，プラセボ投与時 1 例 (1.6%) であった.

表 2.7.6.12-4　ベースラインからの QTcF 変化量及び QTcF

	Category	S-033188 40mg N=63 n (%)	S-033188 80mg N=63 n (%)	Moxifloxacin N=63 n (%)	Placebo N=63 n (%)
Change from baseline	> 30 msec	0	0	2 (3.2)	0
	> 60 msec	0	0	0	0
Observed value	> 450 msec	3 (4.8)	3 (4.8)	7 (11.1)	1 (1.6)
	> 480 msec	0	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0	0

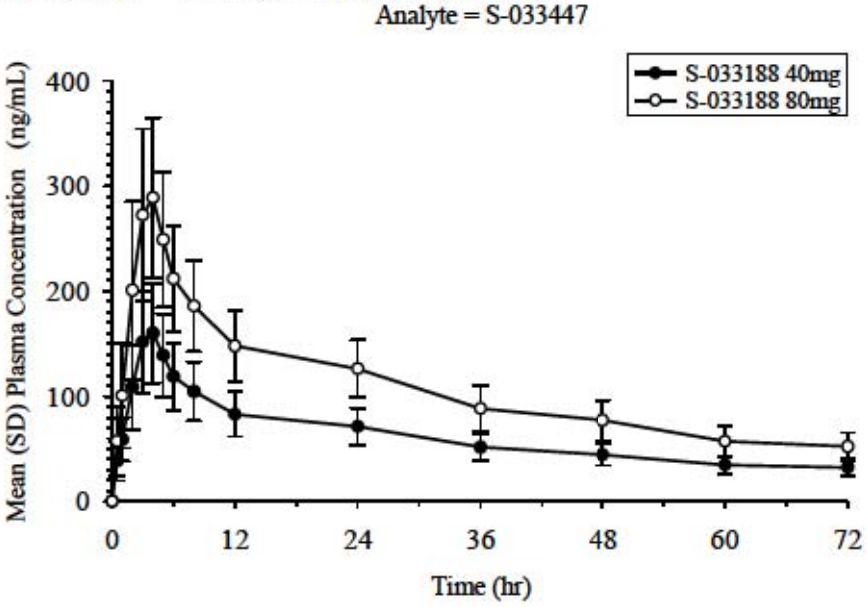
出典：5.3.4.1-01_Table 11-3

(2)　薬物動態及び薬物動態/薬力学

S-033188 40 mg 及び 80 mg を単回投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.12-1 に示す．S-033447 の C_{max} (幾何平均値) はそれぞれ 157 ng/mL 及び 291 ng/mL であった．S-033188 40 mg 及び 80 mg を単回投与したとき，投与開始から投与後 72 時間までの S-033447 の $AUC_{0\text{-last}}$ (幾何平均値) はそれぞれ 4249 ng·hr/mL 及び 7384 ng·hr/mL であった（表 2.7.6.12-5 参照）.

ΔΔQTcF と S-033447 の血漿中濃度の関係を図 2.7.6.12-2 に示す. S-033447 濃度に依存した QTcF への影響はないと考えられた. 各用量における C_{max} (幾何平均値) 及びその 90%信頼区間に対応した ΔΔQTcF (予測値及び 90%信頼区間) を表 2.7.6.12-6 に示す．S-033188 40 mg 及び 80 mg を単回投与したとき，S-033447 の C_{max} (幾何平均値) に対応する ΔΔQTcF 予測値の 90%信頼区間の上限はそれぞれ 0.49 msec 及び 1.52 msec であった (10 msec 未満)．薬物動態/薬力学解析の結果から，S-033447 は QTcF に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた.

図 2.7.6.12-1 平均血漿中 S-033447 濃度推移



出典：5.3.4.1-01_PK report_Figure 4

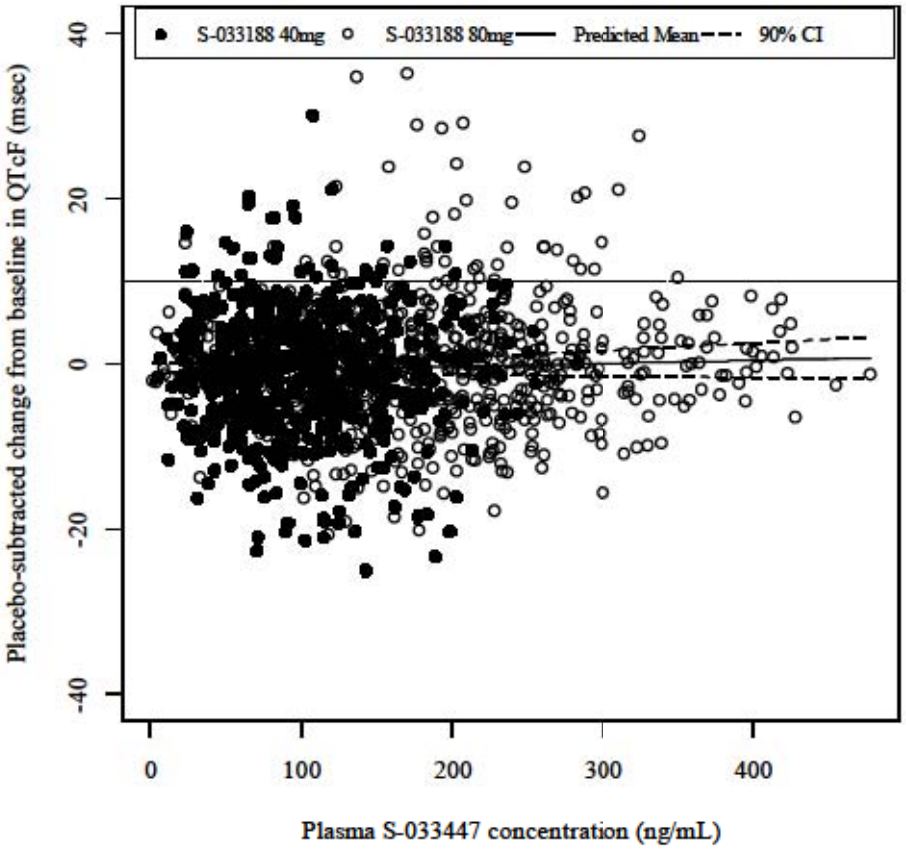
表 2.7.6.12-5 S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	Plasma S-033447 Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
	40 mg (N=63)	80 mg (N=63)
C_{max} (ng/mL)	157 (35.4)	291 (36.5)
T_{max}[a] (hr)	4.00 (2.00, 5.00)	3.00 (2.00, 5.00)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	2125 (29.2)	3782 (32.9)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	4249 (26.9)	7384 (31.2)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	6241 (25.6)	10140 (28.8)
$t_{1/2,z}$ (hr)	42.8 (19.4)	36.8 (17.2)
λ_z (1/hr)	0.0162 (19.4)	0.0188 (17.2)
MRT (hr)	61.5 (17.8)	53.5 (17.3)
CL/F (L/hr)	5.42 (25.6)	6.68 (28.8)
V_z/F (L)	335 (32.0)	355 (34.2)
C_{24} (ng/mL)	69.0 (28.0)	122 (31.4)

a Median (Min, Max)

出典：5.3.4.1-01_Table 11-4

図 2.7.6.12-2　ベースラインからQTcF変化量のプラセボ投与時に対する差とS-033447の血漿中濃度の関係



(Dotted line: y = 10)
出典：5.3.4.1-01_Figure 11-2

表 2.7.6.12-6　S-033447のC_{max}での予測されるベースラインからQTcF変化量のプラセボ投与時に対する差

Dose	Geometric Mean (90% CI) of C_{max} (ng/mL)	Predicted Mean ΔΔQTcF (90% CI) (msec)
S-033188 40 mg	157 (146, 169)	-0.51 (-1.51, 0.49)
S-033188 80 mg	291 (270, 313)	0.00 (-1.51, 1.52)

Prediction was based on Model 2. The 90% CI of the geometric mean was calculated in the logarithmic domain and presented after backtransformation to the original concentration domain.
出典：5.3.4.1-01_Table 11-6

2.7.6.12.2.3 安全性

(1)　有害事象

発現した有害事象を表 2.7.6.12-7 に示す．有害事象は 64 例中 4 例に 8 件発現した．その内訳は，S-033188 80 mg 投与後に 2 例 (3.2%) 2 件 (鼻咽頭炎，頭痛が各 1 件)，モキシフロキサシン投与後に 1 例 (1.6%) 3 件 (上腹部痛，悪心，嘔吐が各 1 件)，プラセボ投与後に 2 例 (3.2%) 3 件 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件) であった．2 例以上に発現した有害事象はなかった．

S-033188 80 mg 投与後に発現した頭痛以外の有害事象はいずれも軽度であり，無処置で回復した．第 3 期の S−033188 80 mg 投与後 21 日目に発現した頭痛は，中等度でロキソプロフェンの投与により回復したが，本症例は第 4 期へ移行せず試験を中止した．治験薬との因果関係ありと判断された事象は，モキシフロキサシン投与後に発現した 1 例 3 件であった．

表 2.7.6.12-7 有害事象

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 40 mg N=63 n (%)	S-033188 80 mg N=63 n (%)	Moxifloxacin N=63 n (%)	Placebo N=63 n (%)	Overall N=64 n (%)
Subjects with any TEAEs	0	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (6.3)
感染症及び寄生虫症	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
- 鼻咽頭炎	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
神経系障害	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
- 頭痛	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
胃腸障害	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)
- 上腹部痛	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)
- 悪心	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)
- 嘔吐	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)
臨床検査	0	0	0	2 (3.2)	2 (3.1)
- 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 (1.6)	1 (1.6)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
- γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)

出典：5.3.4.1-01_Table 12-2

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

(3) 臨床検査

臨床検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(4) バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，呼吸数)，心電図

バイタルサイン及び心電図では，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

2.7.6.12.2.4 結論

S-033188 40 mg 及び 80 mg の健康成人に対する単回投与は QT 間隔に影響を及ぼさないことが示された．S-033447 濃度に依存した QTcF への影響はないと考えられた．健康成人に S-033188 40 mg 及び 80 mg を単回経口投与した時，安全性及び忍容性に問題は認められなかった．