

2. 概要

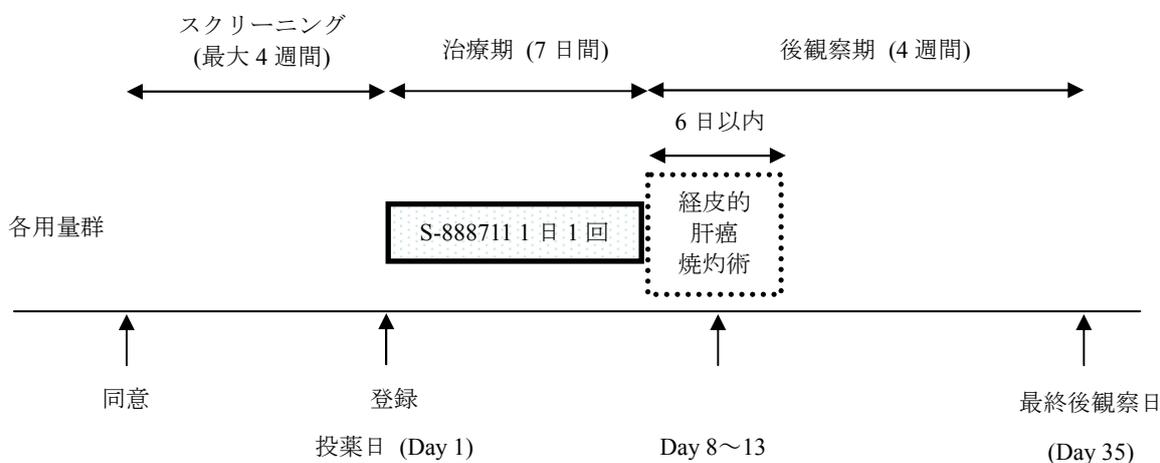
治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
治験の標題： S-888711 の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした第 2 相用量探索試験 —経皮的肝癌焼灼術施行予定患者での高用量の検討—		
治験責任医師名： ██████████ ██████████ 他 計 22 名		
治験実施医療機関： ██████████ 他 計 22 医療機関		
公表文献：なし		
治験期間： 9 ヶ月 2011 年 10 月 █████ 日 (最初の患者の投与開始日) 2012 年 6 月 █████ 日 (最終患者の観察終了日)	開発のフェーズ： 第 2 相臨床試験	
目的： 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の安全性、薬物動態、及び有効性を確認する。		
1. 主要目的 S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を確認する。		
2. 副次目的		
1) S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の血小板数の推移を検討する。		
2) S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の血小板輸血の有無を検討する。		
治験方法： 経皮的肝癌焼灼術を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、S-888711 を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。なお、用量群は、以下の通りとし、2.5 mg 群から開始し、Step 1 及び Step 2 を検討した上で、Step 3 又は Step 4 のどちらかへの移行を判断することとした。		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 2.5 mg 群 (Step 1) : S-888711 の 2.5 mg/日を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与。 ・ 3 mg 群 (Step 2) : S-888711 の 3 mg/日を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与。 ・ 3.5 mg 群 (Step 3) : S-888711 の 3.5 mg/日を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与。 ・ 4 mg 群 (Step 4) : S-888711 の 4 mg/日を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与。 		
1 用量群あたりの目標症例数は 6 例とし、各用量群の症例集積終了後、その群で投与された全例の血小板数及び有害事象等の情報を基に、医学専門家らと協議し、増量移行基準に従って次用量への移行の可否を決定した。		
Step 1 終了後、2.5 mg 群では、血小板数の過度な上昇は認められず、移行検討会開催時に後観察中であった 2 例でも後観察終了までに安全性上の問題が認められないことを確認した上		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	

で、次用量群の 3 mg 群 (Step 2) へ移行することが決定された。

Step 2 終了後、3 mg 群では、血小板数の過度な上昇は認められず、安全性にも問題がないことが確認された。更に、2~3 mg 群で血小板数が最大値を示した症例の血小板数推移、1 日あたりの血小板数最大変化率、治験薬投与終了後の血小板数推移は、各用量群間で差はみられずほぼ同様であった。これらの結果から、次用量群は 4 mg 群 (Step 4) へ移行することが決定された。

以上の通り、本治験では、2.5, 3, 及び 4 mg の計 3 用量を以下のスケジュールで検討した。投与開始 3~7 日目 (Day 3~7) は、当日測定した血小板数を確認後投与することとし、血小板数が投与開始前と比較して 2 万/ μ L 以上増加し、かつ 5 万/ μ L 以上となる場合は治験薬の投与を中止した。投与開始 8 日目 (Day 8) の観察終了後、投与開始 13 日目 (Day 13) までの間に経皮的肝癌焼灼術を実施し、投与開始 35 日目 (Day 35) まで観察した。



患者数：

目標症例数：各用量群 6 例 (最大症例数は計 24 例)

登録例数：21 例

解析対象例数：21 例

有効性解析対象例数：Full Analysis Set (FAS) 21 例 (2.5 mg 群 6 例, 3 mg 群 7 例, 4 mg 群 8 例)

安全性解析対象例数：21 例 (2.5 mg 群 6 例, 3 mg 群 7 例, 4 mg 群 8 例)

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	

診断及び主要な組み入れ基準：

1. 選択基準

- 1) 年齢：20歳以上 (同意取得時)
- 2) 本人から文書にて同意取得が可能な患者
- 3) B型又はC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の合併又は既往がある患者
- 4) 原発性肝癌に対し、経皮的肝癌焼灼術を予定している患者
- 5) スクリーニング時の血小板数が、5万/ μ L未満の患者
- 6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status が Grade 0~1 の患者
- 7) 投与開始5日目から14日目までの間、入院が可能な患者
- 8) 登録以降、後観察終了時まで避妊が可能な患者

2. 除外基準

- 1) 脾臓摘出術を受けた患者
- 2) 以下のいずれかの疾患を合併している患者
 - ・ 造血器腫瘍
 - ・ 再生不良性貧血
 - ・ 骨髄異形成症候群
 - ・ 骨髄線維症
 - ・ 先天性血小板減少症
 - ・ 薬剤性血小板減少症
 - ・ ウイルス性肝疾患以外の治療を要する全身感染症
 - ・ 免疫性血小板減少症
- 3) 肝移植を受けた患者
- 4) スクリーニング時の検査で、以下のいずれかに該当する患者
 - ・ 肝障害の程度が、Child-Pugh 分類の C
 - ・ 薬剤コントロールが不可能な肝性脳症を有する
 - ・ 薬剤コントロールが不可能な腹水を有する
 - ・ プロトロンビン活性が 50%未満
 - ・ ビリルビン値が 3 mg/dL を超える
- 5) 原発性肝癌以外の悪性腫瘍を合併している患者、又は5年以内に原発性肝癌以外の悪性腫

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	

<p>瘍の既往がある患者</p> <p>6) 原発性肝癌の肝外病変を有する患者</p> <p>7) 血栓症 (脳梗塞, 心筋梗塞, 狭心症, 肺血栓塞栓症, 深部静脈血栓症, 播種性血管内凝固症候群等) の合併又は既往がある患者</p> <p>8) 登録前 28 日以内の画像検査で門脈血栓症を合併していることが判明した患者又は門脈血栓症の既往のある患者</p> <p>9) 以下のいずれかの疾患の合併又は既往がある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先天性血栓性疾患 [アンチトロンビン欠損症, プロテイン C 欠損症, プロテイン S 欠損症, 凝固因子の遺伝子 (Factor V Leiden) 変異等] ・ 後天的血栓性疾患 (抗リン脂質抗体症候群, 発作性夜間血色素尿症, 高ホモシステイン血症, 第 VIII 因子増加症等) ・ バッド・キアリ症候群 <p>10) 登録前 28 日以内の超音波ドプラにて, 門脈血流方向が遠肝性であること又は門脈血流のうっ滞が判明した患者</p> <p>11) 登録前 7 日以降も抗血栓薬の継続投与が必要な患者</p> <p>12) 登録前 6 ヶ月以内の上部消化管内視鏡検査で, 出血又は治療を要する胃食道静脈瘤を合併していることが判明し, 治療がなされていない患者</p> <p>13) 出血のリスクを有する疾患 (血液凝固因子欠乏症, von Willebrand Factor 欠乏症等) の合併又は既往のある患者</p> <p>14) スクリーニング時に World Health Organization (WHO) Bleeding scale の Grade 2 以上の出血が認められる患者</p> <p>15) 登録前 90 日以内に, 抗癌剤 (肝動脈化学塞栓術及びリピオドリゼーションによる使用は除く), インターフェロン製剤のいずれかを投与された, 又は放射線療法, 開胸術, 開腹術, 部分的脾動脈塞栓術, 肝切除術, リピオドリゼーションを除く肝動注化学療法 (TAI) のいずれかを受けた患者</p> <p>16) 登録前 14 日以内に, 肝癌に対して経皮的肝癌焼灼術, 経皮的エタノール注入療法, 肝動脈化学塞栓術 (TACE), 抗癌剤のリピオドリゼーション (Lip-TAI), マーキング目的のリピオドール注入を除く肝動脈塞栓術 (TAE) のいずれかを受けた患者</p> <p>17) 登録前 14 日以内に, 血液製剤 (赤血球製剤は除く) を投与された患者</p> <p>18) 過去に Thrombopoietin (TPO) 受容体アゴニストを投与されたことがある患者</p> <p>19) 妊婦あるいは妊娠している可能性がある患者, 又は授乳中の患者</p>		
---	--	--

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
20) 登録前 90 日以内に、他の治験薬を投与された患者 21) その他、治験責任 (分担) 医師が本治験の対象として不適格と判断した患者		
被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号： 1. 被験薬 (S-888711) S-888711 0.25 mg 錠 S-888711 2 mg 錠 2. 用量 2.5 mg 群 : S-888711 の 2 mg 錠 1 錠+0.25 mg 錠 2 錠 3 mg 群 : S-888711 の 2 mg 錠 1 錠+0.25 mg 錠 4 錠 3.5 mg 群 : S-888711 の 2 mg 錠 1 錠+0.25 mg 錠 6 錠 4 mg 群 : S-888711 の 2 mg 錠 2 錠 3. 投与方法 S-888711 0.25 mg 又は 2 mg 錠を 1 日 1 回経口投与 4. ロット番号 (製造番号) S-888711 0.25 mg 錠 : XXXXXXXXXX S-888711 2 mg 錠 : XXXXXXXXXX		
治療期間： 治験薬投与期間：7 日間		
対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号： 該当せず		
評価基準： 1. 有効性の評価 血小板数の測定結果及び血小板輸血の結果に基づき、以下の項目で評価した。 1) 投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数が、投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加、かつ 5 万/ μ L 以上となる患者の割合 2) 血小板輸血した患者の例数、割合、その回数及び用量 (単位) 3) 治験期間中の血小板数が投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加、かつ 5 万/ μ L 以上となる患者の割合 4) 血小板数		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>2. 薬物動態の評価 血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ</p> <p>3. 安全性の評価 治療期から後観察期を含む計 35 日間の有害事象発現の有無を調査した。有害事象は、種類、重篤度、重症度、転帰等を調査し、治験薬との因果関係の評価した。また、臨床検査、バイタルサイン（血圧・脈拍数）、心電図を測定し、その値の異常変動の有無を評価した。更に、門脈血栓の有無、門脈血流も確認した。 安全性は、以下の項目で評価した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 有害事象及び副作用の発現頻度 2) 出血に関連する有害事象の発現頻度 3) 血栓に関連する有害事象の発現頻度 		
<p>統計手法：</p> <p>1. 有効性 有効性の解析対象集団は「最大の解析対象集団 (FAS)」とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数が、投与開始前より 2 万/μL 以上増加、かつ 5 万/μL 以上となる患者の割合について、用量群ごとに例数を計数し、解析対象例数に占める割合を算出した。また、肝障害の程度 (Child-Pugh 分類 A 又は B) 別及びベースラインの血小板数 (2 万未満, 2 万以上 3 万未満, 3 万以上 4 万未満, 4 万以上 5 万未満) 別に同様の解析を行った。 2) 血小板輸血した患者の例数, 割合, その回数及び用量 (単位) を用量群ごとに要約した。 3) 治験期間中の血小板数が、投与開始前より 2 万/μL 以上増加、かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合を算出した。 4) 血小板数 各観測時点での血小板数と投与開始前の血小板からの変化量及び変化率, 血小板数の推移図, 最大血小板数及び最大値を示した観測時点, 血小板数の最大増加量及び最大増加量を示した観測時点について要約した。 <p>2. 薬物動態</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>7 日間の反復投与を完了した被験者における血漿中薬物濃度データについて、用量群ごと、観測時点ごとに算術平均、標準偏差、変動係数 (CV%), 幾何平均、幾何平均の変動係数 (GeoCV%), 最小値、中央値及び最大値を算出した。また、モデルに依存しない方法により以下の薬物動態パラメータを算出した。</p> <p>C_{max} (ng/mL)：最高血漿中薬物濃度 T_{max} (hr)：最高血漿中薬物濃度到達時間 $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)：投与間隔時間 (24 時間) あたりの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2z}$ (hr)：消失相半減期 CL/F (L/hr)：見かけの全身クリアランス、$CL/F = \text{投与量}/AUC_{0-\tau}$ から算出</p> <p>3. 安全性</p> <p>報告された有害事象は、MedDRA (Ver.14.1) を用いて読み替え、器官別大分類 (System Organ Class) 別及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した。</p> <p>1) 有害事象及び副作用の発現率</p> <p>A) 用量群ごとに、有害事象及び副作用の発現例数と発現件数を集計し、発現率とその 95% 信頼区間を算出した。発現率は解析対象例数に対する発現例数の割合とし、発現率の信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。</p> <p>B) 用量群ごとに、有害事象及び副作用の器官別大分類別、及び基本語別に、発現例数と発現件数を計数し、発現率を算出した。また、有害事象の器官別大分類別及び基本語別に、重症度、転帰、発現時期、治験薬との因果関係の各カテゴリーの発現例数を計数し、発現率を算出した。副作用についても同様の集計を行った (ただし、治験薬との因果関係別の集計を除く)。</p> <p>C) 血栓に関連する有害事象及び出血に関連する有害事象について、器官別大分類別及び基本語別に発現例数を計数し、発現率を算出した。</p> <p>2) 臨床検査、バイタルサイン (血圧・脈拍数)</p> <p>用量群別観測時点別に要約統計量を算出した。また、投与開始前からの変化量を求め、同様の解析を行った。</p> <p>3) 心電図</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	

心電図 (12 誘導心電図) については、異常の有無について、観測時点別に、各カテゴリーの症例頻度と解析対象例数に占める割合を求めた。

4) 門脈血栓及び門脈血流

A) 門脈血栓が発現した患者の例数とその割合を算出した。

B) 経皮的肝癌焼灼術後の門脈血流方向 (遠肝性, 求肝性, うっ滞) について、各カテゴリーの症例頻度を計数した。また、遠肝性と求肝性については、術後の門脈血流速度の要約統計量を算出した。

要約—結論

有効性の要約：

- 1 FAS を対象とした Day 8 の血小板数が、投与開始前より 2 万/ μL 以上増加かつ 5 万/ μL 以上となった患者 (有効例) の割合は、2.5 mg 群で 66.7% (4/6 例), 3 mg 群で 42.9% (3/7 例), 4 mg 群で 50.0% (4/8 例) であった。
- 2 血小板輸血を行った患者の割合は、2.5 mg 群で 16.7% (1/6 例), 3 mg 群で 14.3% (1/7 例), 4 mg 群で 12.5% (1/8 例) であり、いずれの用量でも血小板輸血した患者は各 1 例と少なく、用量群間で差は認められなかった。
- 3 治験期間中のいずれかの時点で、少なくとも 1 回は有効例の基準に合致した患者の割合は、全観測値を用いた場合では、2.5 mg 群で 83.3% (5/6 例), 3 mg 群で 85.7% (6/7 例), 4 mg 群で 100.0% (8/8 例) であった。血小板輸血後の観測値を除いた場合では、2.5 mg 群 66.7% (4/6 例), 3 mg 群 85.7% (6/7 例), 4 mg 群 87.5% (7/8 例) であり、用量増加に伴い有効例の割合が高くなった。
- 4 すべての用量群で、全観測値を用いた場合及び血小板輸血後の観測値を除いた場合の両方で、Day 4 から血小板数の経時的な増加が認められた。血小板輸血後の観測値を除いた場合、血小板数の最大値 (平均) は、2.5 mg 群で $8.57 \times 10^4 / \mu\text{L}$, 3 mg 群で $8.06 \times 10^4 / \mu\text{L}$, 4 mg 群で $8.23 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であり、各用量群で同程度であった。また、最大値を示した観測時点 (平均) は、2.5 mg 群で 10.0 日目, 3 mg 群で 13.1 日目, 4 mg 群で 13.3 日目であり、用量増加に伴い、最大値を示した時点がわずかに延長する傾向が認められた。
- 5 血小板数増加により治験薬投与中止基準 (血小板数が投与開始前より 2 万/ μL 以上増加かつ 5 万/ μL 以上) を満たした患者は、2.5 mg 群に 3 例, 4.0 mg 群に 2 例みられ、このうち 4 mg 群

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	

では、2日間投与が1例、4日間投与が1例、2.5 mg 群では5日間投与が1例、6日間投与が2例であった。投与を中止した5例とも、Day 8でも有効例であり、その血小板数の最大値は、当該投与群での7日間投与の血小板数と同程度又はそれ以下であった。

- 6 2.5, 3, 4 mg の用量で、S-888711 の C_{max} の幾何平均値 (%変動係数) は、それぞれ 182 ng/mL (25.0%), 250 ng/mL (32.0%), 342 ng/mL (27.1%), 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値 (%変動係数) は、それぞれ 3540 ng·hr/mL (24.5%), 4799 ng·hr/mL (32.9%), 6264 ng·hr/mL (34.7%) であり、用量にほぼ比例して増大した。CL/F は、用量に依存せずほぼ一定であった。

安全性の要約：

- 安全性解析対象集団 21 例中 21 例 (100.0%) に 187 件の有害事象が発現した。各投与群での有害事象は、2.5 mg 群で 6 例中 6 例 (100.0%) に 56 件、3 mg 群で 7 例中 7 例 (100.0%) に 58 件、4 mg 群で 8 例中 8 例 (100.0%) に 73 件であった。本治験の対象が肝癌を有する慢性肝疾患患者であること及び治験中に経皮的肝癌焼灼術を実施するデザインとなっていることから、中等度以上の有害事象を発現した患者が多くみられたが、ほとんどの有害事象は回復又は軽快した。
- 重篤な有害事象は 2.5 mg 群及び 4 mg 群に各 1 例認められた。2.5 mg 群で発現した誤嚥 (患者 ID : █████) は高齢によるものとして、4 mg 群で発現した発熱 (患者 ID : █████) は経皮的肝癌焼灼術によるものとして、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。有害事象による治験薬の投与中止例はなかった。
- 重要な有害事象 (高度の有害事象) は、2.5 mg 群で 6 例中 3 例 (50.0%) に 7 件、3 mg 群で 7 例中 4 例 (57.1%) に 5 件、4 mg 群で 8 例中 6 例 (75.0%) に 10 件発現したが、個々の事象では用量増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。
- 全体で 10%以上発現した有害事象は、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、フィブリン D ダイマー増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、処置による高血圧、酸素飽和度低下、穿刺部位疼痛、悪心、血中乳酸脱水素酵素増加、フィブリン分解産物増加、血中ビリルビン増加、血圧上昇、アンチトロンビン III 減少、便秘、倦怠感、プロトロンビン量減少、及び筋骨格痛であった。このうち、発熱及びフィブリン D ダイマー増加のみ、用量増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められたが、すべて回復又は軽快し、3 mg 群の発熱以外は治験薬との因果関係は関連なしと判断された。ほとんどの発熱及びすべてのフィブリン D ダイマー増加が経皮的肝癌焼灼術の後に発現している。また、フィブリン D ダイマーの平

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>均値や異常変動と判断された値には、用量依存的に上昇する傾向は認められなかったことから、いずれも経皮的肝癌焼灼術による可能性が高いと考えられる。</p> <p>5 血栓に関連する有害事象は認められなかった。</p> <p>6 出血に関連する有害事象は、全体で7例(33.3%)に13件であり、全用量群で認められたが、用量依存的な発現率の上昇はなかった。</p> <p>7 副作用は、21例中1例(4.8%)に1件のみであり、3mg群に発現した発熱であった。軽度であり、発現日の翌日に無処置のまま回復した。</p> <p>8 臨床検査は、経皮的肝癌焼灼術の影響による変動以外に臨床的に重要な所見は認められなかった。</p> <p>9 バイタルサイン及び心電図には臨床的に重要な所見は認められなかった。</p>		
<p>結論：</p> <p>1 血小板減少を有する慢性肝疾患患者への経皮的肝癌焼灼術の前処置としてS-888711を1日1回7日間投与した時、2.5～4mgの用量範囲では、いずれの用量でも有効性が認められた。</p> <p>2 S-888711の2.5～4mgの用量範囲で、C_{max}及び$AUC_{0-\tau}$は用量にほぼ比例して増大し、CL/Fは用量に依存せずほぼ一定であった。</p> <p>3 有害事象及び副作用の発現率が用量依存的に上昇する傾向は認められず、慢性肝疾患による血小板減少患者での4mgまでの安全性に大きな問題はないことが確認された。</p>		
<p>報告書作成日：2013年2月1日</p>		