
ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル 100mg

CTD
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

佐藤製薬株式会社

目 次

| | |
|--|-----|
| 表一覧..... | 4 |
| 図一覧..... | 15 |
| 略語一覧表..... | 19 |
| 2.7.6 個々の試験のまとめ..... | 21 |
| 2.7.6.1 臨床試験：一覧表..... | 21 |
| 2.7.6.2 個々の試験の概要..... | 27 |
| 2.7.6.2.1 BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした薬物動態試験（試験番号：BFE1224-030）：評価資料 5.3.1.1.1 | 27 |
| 2.7.6.2.2 BFE1224 の健康成人を対象とした食事の影響試験（試験番号：BFE1224-060）：評価資料 5.3.1.1.2 | 40 |
| 2.7.6.2.3 BFE1224 の■剤とカプセル剤の日本人健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験（試験番号：BFE1224-040）：評価資料 5.3.1.2.1 | 53 |
| 2.7.6.2.4 BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした臨床第 I 相単回投与試験（試験番号：BFE1224-010）：評価資料 5.3.3.1.1 | 63 |
| 2.7.6.2.5 BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした臨床第 I 相反復投与試験（試験番号：BFE1224-020）：評価資料 5.3.3.1.2 | 73 |
| 2.7.6.2.6 健康被験者を対象とした BFE1224 経口投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与及び負荷一維持用量反復投与試験（試験番号：E1224-A001-002）：参考資料 5.3.3.1.3 | 88 |
| 2.7.6.2.7 健康被験者を対象とした BFE1224 静脈内注射時の安全性及び忍容性を評価するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、負荷一維持用量反復投与試験（試験番号：E1224-A001-003）：参考資料 5.3.3.1.4 | 133 |
| 2.7.6.2.8 肝機能障害者及び健康成人を対象とした BFE1224 の薬物動態試験（試験番号：BFE1224-050）：評価資料 5.3.3.3.1 | 165 |
| 2.7.6.2.9 健康被験者を対象としたトルブタミド、オメプラゾール、ミダゾラム、デキストロメトルファン、及びカフェインを生体内指標として投与したときのチトクローム P450 に対する BFE1224 の影響を評価するための非盲検試験（試験番号：E1224-A001-004）：参考資料 5.3.3.4.2 | 187 |
| 2.7.6.2.10 健康被験者男性を対象としたラブコナゾールの安全性、忍容性、薬物動態を評価するための、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験（試験番号：■）：参考資料 5.3.3.4.3 | 231 |
| 2.7.6.2.11 健康被験者を対象としたラブコナゾールのシンバスタチン薬物動態への影響に関する非盲検非ランダム化試験（試験番号：AI422-011）：参考資料 5.3.3.4.4 | 244 |
| 2.7.6.2.12 健康被験者を対象とした BFE1224 反復静脈内投与後の心室再分極に対する薬力学的影響（QTc 間隔）を評価するための、2 期、無作為化、二重盲検、プラセボ及びモキシフルキサシン対照、並行群間比較試験（試験番号：E1224-A001-006）：参考資料 5.3.4.1.1.... | 254 |

| | |
|--|-----|
| 2.7.6.2.13 BFE1224 の爪白癬患者を対象とした用法・用量検討試験（試験番号：BFE1224-210）：評価資料 5.3.5.1.1 | 285 |
| 2.7.6.2.14 爪白癬患者を対象とした BFE1224 の二重盲検比較試験（試験番号：SKS-11-01）：評価資料 5.3.5.1.2 | 314 |
| 2.7.6.2.15 ラブコナゾールの爪甲下爪真菌症患者を対象とした薬物動態、安全性、及び有効性の検討（試験番号：AI422010）：参考資料 5.3.5.1.3 | 349 |
| 2.7.6.2.16 健康被験者を対象としたレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態に対する BFE1224 の影響を検討する薬物相互作用試験（試験番号：BFE1224-070）：評価資料 5.3.3.4.5 | 374 |

表一覧

| | |
|--|----|
| 表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧..... | 22 |
| 表 2.7.6.2.1-1 試験の概略<試験番号：BFE1224-030> | 27 |
| 表 2.7.6.2.1-2 試験スケジュール<試験番号：BFE1224-030> | 29 |
| 表 2.7.6.2.1-3 症例報告書から抽出した逸脱例（治験薬が投与された被験者） <試験番号：BFE1224-030> | 31 |
| 表 2.7.6.2.1-4 被験者背景の要約<試験番号：BFE1224-030> | 31 |
| 表 2.7.6.2.1-5 投与条件別血漿中ラブコナゾール薬物動態パラメータ <試験番号：BFE1224-030> | 32 |
| 表 2.7.6.2.1-6 血漿中ラブコナゾールの投与条件間での平均値の差の 90%信頼区間 <試験番号：BFE1224-030> | 33 |
| 表 2.7.6.2.1-7 分散分析結果(血漿中ラブコナゾール)<試験番号：BFE1224-030> | 34 |
| 表 2.7.6.2.1-8 BFE1224 経口単回投与後のラブコナゾールの尿中累積排泄比率（投与後 840 時間まで）<試験番号：BFE1224-030> | 35 |
| 表 2.7.6.2.1-9 投与条件別の爪中ラブコナゾール濃度(ng/g)<試験番号：BFE1224-030> | 35 |
| 表 2.7.6.2.1-10 爪中ラブコナゾール AUC(ng·Day/g)<試験番号：BFE1224-030> | 36 |
| 表 2.7.6.2.1-11 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号：BFE1224-030> | 37 |
| 表 2.7.6.2.1-12 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号：BFE1224-030> | 37 |
| 表 2.7.6.2.1-13 重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号：BFE1224-030> | 38 |
| 表 2.7.6.2.1-14 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数 及び発現件数<試験番号：BFE1224-030> | 38 |
| 表 2.7.6.2.1-15 被験者 P2 及び P3 の臨床検査項目の推移<試験番号：BFE1224-030> | 39 |
| 表 2.7.6.2.2-1 試験の概略<試験番号：BFE1224-060> | 40 |
| 表 2.7.6.2.2-2 試験スケジュール<試験番号：BFE1224-060> | 45 |
| 表 2.7.6.2.2-3 被験者背景の要約<試験番号：BFE1224-060> | 47 |
| 表 2.7.6.2.2-4 ラブコナゾール濃度の薬物動態パラメーターの GMR 及びその 90%CI <試験番号：BFE1224-060> | 48 |
| 表 2.7.6.2.2-5 食後投与時と空腹時投与時の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメーターの要約統計量 <試験番号：BFE1224-060> | 49 |
| 表 2.7.6.2.2-6 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号：BFE1224-060> | 51 |
| 表 2.7.6.2.2-7 重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号：BFE1224-060> | 51 |
| 表 2.7.6.2.2-8 被験者 B03 及び B12 の第 I 期（空腹時投与）の尿酸値の推移 <試験番号：BFE1224-060> | 52 |
| 表 2.7.6.2.3-1 試験の概略<試験番号：BFE1224-040> | 53 |
| 表 2.7.6.2.3-2 試験スケジュール<試験番号：BFE1224-040> | 55 |
| 表 2.7.6.2.3-3 逸脱例<試験番号：BFE1224-040> | 57 |

| | |
|--|----|
| 表 2.7.6.2.3-4 被験者背景の要約<試験番号：BFE1224-040> | 57 |
| 表 2.7.6.2.3-5 効形別血漿中ラブコナゾール薬物動態パラメータ (n = 26) <試験番号：BFE1224-040> | 58 |
| 表 2.7.6.2.3-6 血漿中ラブコナゾールの効形間での平均値の差の 90%信頼区間 (n = 26) <試験番号：BFE1224-040> | 59 |
| 表 2.7.6.2.3-7 血漿中ラブコナゾールの分散分析結果 (n = 26) <試験番号：BFE1224-040> .. | 60 |
| 表 2.7.6.2.3-8 有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号：BFE1224-040> | 61 |
| 表 2.7.6.2.3-9 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号：BFE1224-040> | 61 |
| 表 2.7.6.2.3-10 重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号：BFE1224-040> | 61 |
| 表 2.7.6.2.3-11 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数 及び発現件数<試験番号：BFE1224-040> | 62 |
| 表 2.7.6.2.4-1 試験の概略<試験番号：BFE1224-010> | 63 |
| 表 2.7.6.2.4-2 試験スケジュール<試験番号：BFE1224-010> | 65 |
| 表 2.7.6.2.4-3 治験実施計画書からの逸脱例（無作為化された症例） <試験番号：BFE1224-010> | 67 |
| 表 2.7.6.2.4-4 被験者背景の要約<試験番号：BFE1224-010> | 67 |
| 表 2.7.6.2.4-5 BFE1224 経口単回投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータ <試験番号：BFE1224-010> | 68 |
| 表 2.7.6.2.4-6 BFE1224 経口単回投与後のラブコナゾールの尿中累積排泄率（投与後 840 時間まで） <試験番号：BFE1224-010> | 69 |
| 表 2.7.6.2.4-7 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号：BFE1224-010> | 70 |
| 表 2.7.6.2.4-8 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号：BFE1224-010> | 70 |
| 表 2.7.6.2.4-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号：BFE1224-010> | 71 |
| 表 2.7.6.2.4-10 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数 及び発現件数<試験番号：BFE1224-010> | 71 |
| 表 2.7.6.2.4-11 被験者番号 4-6 の ALT 及び AST の推移<試験番号：BFE1224-010> | 71 |
| 表 2.7.6.2.5-1 試験の概略<試験番号：BFE1224-020> | 73 |
| 表 2.7.6.2.5-2 試験スケジュール<試験番号：BFE1224-020> | 75 |
| 表 2.7.6.2.5-3 症例報告書から抽出した逸脱例（治験薬が投与された被験者） <試験番号：BFE1224-020> | 76 |
| 表 2.7.6.2.5-4 被験者背景の要約<試験番号：BFE1224-020> | 77 |
| 表 2.7.6.2.5-5 BFE1224 経口反復投与時の血漿中ラブコナゾール濃度 (ng/mL) <試験番号：BFE1224-020> | 78 |
| 表 2.7.6.2.5-6 初回投与と最終投与の投与後 24 時間までの薬物動態パラメータ及びその比較 <試験番号：BFE1224-020> | 80 |
| 表 2.7.6.2.5-7 最終投与以降の薬物動態パラメータ<試験番号：BFE1224-020> | 80 |

| | |
|---|-----|
| 表 2.7.6.2.5-8 BFE1224 経口反復投与後のラブコナゾールの尿中累積排泄率 (最終投与後 192 時間まで)<試験番号 : BFE1224-020> | 81 |
| 表 2.7.6.2.5-9 BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾール濃度 (ng/g) <試験番号 : BFE1224-020> | 82 |
| 表 2.7.6.2.5-10 BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾールの物質量 (μg) <試験番号 : BFE1224-020> | 82 |
| 表 2.7.6.2.5-11 BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾール AUC (μg·Day/g) <試験番号 : BFE1224-020> | 83 |
| 表 2.7.6.2.5-12 有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : BFE1224-020> | 84 |
| 表 2.7.6.2.5-13 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象発現例数及び発現率 <試験番号 : BFE1224-020> | 84 |
| 表 2.7.6.2.5-14 重症度別有害事象例数と発現件数 <試験番号 : BFE1224-020> | 85 |
| 表 2.7.6.2.5-15 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象例数と発現件数 <試験番号 : BFE1224-020> | 86 |
| 表 2.7.6.2.6-1 試験の概略<試験番号 : E1224-A001-002> | 88 |
| 表 2.7.6.2.6-2 単回経口投与の試験スケジュール<試験番号 : E1224-A001-002> | 91 |
| 表 2.7.6.2.6-3 反復経口投与の試験スケジュール<試験番号 : E1224-A001-002> | 92 |
| 表 2.7.6.2.6-4 治験実施計画書からの逸脱例<試験番号 : E1224-A001-002> | 94 |
| 表 2.7.6.2.6-5 単回経口投与試験における被験者背景の要約<試験番号 : E1224-A001-002> | 95 |
| 表 2.7.6.2.6-6 反復経口投与試験における被験者背景の要約<試験番号 : E1224-A001-002> | 96 |
| 表 2.7.6.2.6-7 BFE1224 単回経口投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータ <試験番号 : E1224-A001-002> | 98 |
| 表 2.7.6.2.6-8 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の血漿中 BFE1224 濃度の要約 <試験番号 : E1224-A001-002> | 100 |
| 表 2.7.6.2.6-9 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の BFE1224 薬物動態パラメータ <試験番号 : E1224-A001-002> | 101 |
| 表 2.7.6.2.6-10 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の要約 <試験番号 : E1224-A001-002> | 102 |
| 表 2.7.6.2.6-11 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータ <試験番号 : E1224-A001-002> | 103 |
| 表 2.7.6.2.6-12 BFE1224 経口投与後及び静脈内投与後のラブコナゾールの バイオアベイラビリティ評価<試験番号 : E1224-A001-002> | 104 |
| 表 2.7.6.2.6-13 200 mg 群及び 400 mg 群の結果を併合し、補正した BFE1224 経口投与後 及び静脈内投与後のラブコナゾールのバイオアベイラビリティ評価 <試験番号 : E1224-A001-002> | 104 |
| 表 2.7.6.2.6-14 BFE1224 経口投与及び静脈内投与の両方を受けた症例における C_{max} 及び AUC_{0-inf} の要約統計量<試験番号 : E1224-A001-002> | 105 |
| 表 2.7.6.2.6-15 空腹時及び食後における BFE1224 経口投与時の血漿中ラブコナゾール濃度 の要約<試験番号 : E1224-A001-002> | 106 |

| | |
|---|-----|
| 表 2.7.6.2.6-16 空腹時及び食後における BFE1224 経口投与後のラブコナゾール 薬物動態パラメータ <試験番号 : E1224-A001-002> | 107 |
| 表 2.7.6.2.6-17 空腹時及び食後における BFE1224 経口投与後のラブコナゾール 生物学的同等性の解析<試験番号 : E1224-A001-002> | 107 |
| 表 2.7.6.2.6-18 反復経口投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータ <試験番号 : E1224-A001-002> | 111 |
| 表 2.7.6.2.6-19 単回経口投与における有害事象の要約<試験番号 : E1224-A001-002> | 112 |
| 表 2.7.6.2.6-20 単回経口投与における有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-002> | 113 |
| 表 2.7.6.2.6-21 単回経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-002> | 114 |
| 表 2.7.6.2.6-22 単回経口投与における重症度別有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : E1224-A001-002> | 115 |
| 表 2.7.6.2.6-23 単回経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかつた 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-002> | 119 |
| 表 2.7.6.2.6-24 反復経口投与における有害事象の要約<試験番号 : E1224-A001-002> | 122 |
| 表 2.7.6.2.6-25 反復経口投与における有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : E1224-A001-002> | 123 |
| 表 2.7.6.2.6-26 反復経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかつた 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-002> | 124 |
| 表 2.7.6.2.6-27 反復経口投与における重症度別有害事象の発現例数及び発現件数 <試験番号 : E1224-A001-002> | 125 |
| 表 2.7.6.2.6-28 反復経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかつた 重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号 : E1224-A001-002> | 128 |
| 表 2.7.6.2.6-29 重篤な有害事象を発現した症例<試験番号 : E1224-A001-002> | 130 |
| 表 2.7.6.2.6-30 反復経口投与における有害事象による中止症例の詳細 <試験番号 : E1224-A001-002> | 130 |
| 表 2.7.6.2.6-31 反復経口投与における ALT、AST 及び γ -GTP <試験番号 : E1224-A001-002> | 131 |
| 表 2.7.6.2.6-32 反復経口投与における ALT、AST、及び γ -GTP が基準値上限を超えた被験者数 <試験番号 : E1224-A001-002> | 132 |
| 表 2.7.6.2.7-1 試験の概略<試験番号 : E1224-A001-003> | 133 |
| 表 2.7.6.2.7-2 試験スケジュール<試験番号 : E1224-A001-003> | 135 |
| 表 2.7.6.2.7-3 被験者背景の要約<試験番号 : E1224-A001-003> | 137 |
| 表 2.7.6.2.7-4 用量群別の血漿中 BFE1224 薬物動態の要約<試験番号 : E1224-A001-003> | 139 |
| 表 2.7.6.2.7-5 投与群別の血漿中ラブコナゾール薬物動態の要約 <試験番号 : E1224-A001-003> | 142 |
| 表 2.7.6.2.7-6 有害事象の要約<試験番号 : E1224-A001-003> | 146 |

| | |
|---|-----|
| 表 2.7.6.2.7-7 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003> | 147 |
| 表 2.7.6.2.7-8 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : E1224-A001-003> | 149 |
| 表 2.7.6.2.7-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003> | 151 |
| 表 2.7.6.2.7-10 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の 発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003> | 158 |
| 表 2.7.6.2.7-11 有害事象による中止症例の詳細<試験番号 : E1224-A001-003> | 163 |
| 表 2.7.6.2.8-1 試験の概略<試験番号 : BFE1224-050> | 165 |
| 表 2.7.6.2.8-2 試験スケジュール<試験番号 : BFE1224-050> | 171 |
| 表 2.7.6.2.8-3 治験実施計画書からの逸脱例（コホート 1、治験薬が投与された被験者） <試験番号 : BFE1224-050> | 172 |
| 表 2.7.6.2.8-4 治験実施計画書からの逸脱例（コホート 2、治験薬が投与された被験者） <試験番号 : BFE1224-050> | 173 |
| 表 2.7.6.2.8-5 被験者背景の要約（コホート 1） <試験番号 : BFE1224-050> | 174 |
| 表 2.7.6.2.8-6 被験者背景の要約（コホート 2） <試験番号 : BFE1224-050> | 174 |
| 表 2.7.6.2.8-7 血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$ の健康成人群に対する 軽度の肝機能障害者群の幾何平均値の比及びその 90% 信頼区間（コホート 1） <試験番号 : BFE1224-050> | 175 |
| 表 2.7.6.2.8-8 血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$ の健康成人群に対する 中等度の肝機能障害者群の幾何平均値の比及びその 90% 信頼区間（コホート 2） <試験番号 : BFE1224-050> | 175 |
| 表 2.7.6.2.8-9 肝機能障害者群と健康成人群の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの比較（コホート 1） <試験番号 : BFE1224-050> | 176 |
| 表 2.7.6.2.8-10 肝機能障害者群と健康成人群の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの比較（コホート 2） <試験番号 : BFE1224-050> | 178 |
| 表 2.7.6.2.8-11 有害事象の発現例数及び発現率（コホート 1） <試験番号 : BFE1224-050> | 184 |
| 表 2.7.6.2.8-12 副作用の発現例数及び発現率（コホート 1） <試験番号 : BFE1224-050> | 184 |
| 表 2.7.6.2.8-13 有害事象の発現例数及び発現率（コホート 2） <試験番号 : BFE1224-050> | 185 |
| 表 2.7.6.2.9-1 試験の概略<試験番号 : E1224-A001-004> | 187 |
| 表 2.7.6.2.9-2 試験スケジュール<試験番号 : E1224-A001-004> | 189 |
| 表 2.7.6.2.9-3 治験実施計画書から逸脱した症例<試験番号 : E1224-A001-004> | 190 |
| 表 2.7.6.2.9-4 被験者背景の要約<試験番号 : E1224-A001-004> | 191 |
| 表 2.7.6.2.9-5 BFE1224 併用・未併用時のトルブタミド、カルボキシトルブタミド、 及びヒドロキシトルブタミドの薬物動態パラメータ<試験番号 : E1224-A001-004> | 195 |
| 表 2.7.6.2.9-6 トルブタミド、カルボキシトルブタミド、 及びヒドロキシトルブタミドの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の II 期／I 期比率<試験番号 : E1224-A001-004> | 196 |
| 表 2.7.6.2.9-7 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} のトルブタミド／代謝物比率 <試験番号 : E1224-A001-004> | 196 |
| 表 2.7.6.2.9-8 BFE1224 併用・未併用時のオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの薬物動態パラメータ <試験番号 : E1224-A001-004> | 199 |

| | |
|---|-----|
| 表 2.7.6.2.9-9 オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC _{0-inf} 及び C _{max} の II 期／I 期比率＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 200 |
| 表 2.7.6.2.9-10 AUC _{0-inf} 及び C _{max} のオメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾール比率 ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 200 |
| 表 2.7.6.2.9-11 BFE1224 併用・未併用時のデキストロメトルファン及び デキストロファンの薬物動態パラメータ ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 203 |
| 表 2.7.6.2.9-12 デキストロメトルファン及びデキストロファンの AUC _{0-inf} 及び C _{max} の II 期／I 期比率＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 204 |
| 表 2.7.6.2.9-13 AUC _{0-inf} 及び C _{max} のデキストロメトルファン／デキストロファン比率 ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 204 |
| 表 2.7.6.2.9-14 BFE1224 併用・未併用時のデキストロメトルファン、3-メトキシモルフィナン、及びデキストロファンの尿中量及び腎クリアランス ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 204 |
| 表 2.7.6.2.9-15 尿中に排泄されたデキストロメトルファン量／代謝物量比率 ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 205 |
| 表 2.7.6.2.9-16 ミダゾラム経口投与後の BFE1224 併用・未併用時のミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 209 |
| 表 2.7.6.2.9-17 ミダゾラム経口投与後のミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC _{0-inf} 及び C _{max} の II 期／I 期比率＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 210 |
| 表 2.7.6.2.9-18 ミダゾラム経口投与後の AUC _{0-inf} 及び C _{max} のミダゾラム／1'-ヒドロキシミダゾラム比率＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 210 |
| 表 2.7.6.2.9-19 ミダゾラム静脈内投与後の BFE1224 併用・未併用時のミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 211 |
| 表 2.7.6.2.9-20 ミダゾラムの静脈内投与後のミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC _{0-inf} 及び C _{max} の II 期／I 期比率＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 212 |
| 表 2.7.6.2.9-21 ミダゾラム静脈内投与後の AUC _{0-inf} 及び C _{max} のミダゾラム／1'-ヒドロキシミダゾラム比率＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 212 |
| 表 2.7.6.2.9-22 BFE1224 併用・未併用時のカフェイン及び 1,7 ジメチルキサンチンの薬物動態パラメータ ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 215 |
| 表 2.7.6.2.9-23 カフェイン及び 1,7 ジメチルキサンチンの AUC _{0-inf} 及び C _{max} の II 期／I 期比率＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 216 |
| 表 2.7.6.2.9-24 AUC _{0-inf} 及び C _{max} のカフェイン／1,7 ジメチルキサンチン比率 ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 216 |
| 表 2.7.6.2.9-25 Day 16 におけるラブコナゾールの薬物動態パラメータ ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 218 |
| 表 2.7.6.2.9-26 有害事象の要約＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 219 |
| 表 2.7.6.2.9-27 有害事象の発現例数及び発現率＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 220 |
| 表 2.7.6.2.9-28 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率 ＜試験番号：E1224-A001-004＞ | 222 |

| | |
|---|-----|
| 表 2.7.6.2.9-29 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-004> | 223 |
| 表 2.7.6.2.9-30 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の 発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-004> | 226 |
| 表 2.7.6.2.9-31 重篤な有害事象を発現した症例一覧<試験番号 : E1224-A001-004> | 228 |
| 表 2.7.6.2.9-32 有害事象による中止症例の詳細<試験番号 : E1224-A001-004> | 229 |
| 表 2.7.6.2.10-1 試験の概略<試験番号 : [REDACTED]> | 231 |
| 表 2.7.6.2.10-2 試験スケジュール<試験番号 : [REDACTED]> | 233 |
| 表 2.7.6.2.10-3 被験者背景の要約<試験番号 : [REDACTED]> | 234 |
| 表 2.7.6.2.10-4 ラブコナゾールの薬物動態パラメータの要約<試験番号 : [REDACTED]> | 236 |
| 表 2.7.6.2.10-5 ラブコナゾールの蓄積係数の要約<試験番号 : [REDACTED]> | 238 |
| 表 2.7.6.2.10-6 ラブコナゾールの C _{min} の要約<試験番号 : [REDACTED]> | 238 |
| 表 2.7.6.2.10-7 24 時間尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の ベースラインからの平均変化量の要約<試験番号 : [REDACTED]> | 240 |
| 表 2.7.6.2.10-8 有害事象の発現件数及び発現例数 <試験番号 : [REDACTED]> | 241 |
| 表 2.7.6.2.10-9 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現件数及び発現例数 <試験番号 : [REDACTED]> | 241 |
| 表 2.7.6.2.10-10 臨床検査異常値一覧<試験番号 : [REDACTED]> | 242 |
| 表 2.7.6.2.10-11 有害事象による中止症例の詳細<試験番号 : [REDACTED]> | 243 |
| 表 2.7.6.2.11-1 試験の概略<試験番号 : AI422-011> | 244 |
| 表 2.7.6.2.11-2 試験スケジュール<試験番号 : AI422-011> | 246 |
| 表 2.7.6.2.11-3 被験者背景の要約<試験番号 : AI422-011> | 247 |
| 表 2.7.6.2.11-4 シンバスタチン薬物動態パラメータの要約<試験番号 : AI422-011> | 248 |
| 表 2.7.6.2.11-5 試験完了例 (19 例) のシンバスタチン薬物動態パラメータの要約 <試験番号 : AI422-011> | 249 |
| 表 2.7.6.2.11-6 ラブコナゾール薬物動態パラメータの要約<試験番号 : AI422-011> | 250 |
| 表 2.7.6.2.11-7 有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : AI422-011> | 251 |
| 表 2.7.6.2.11-8 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : AI422-011> | 252 |
| 表 2.7.6.2.11-9 臨床検査異常値一覧<試験番号 : AI422-011> | 252 |
| 表 2.7.6.2.12-1 試験の概略<試験番号 : E1224-A001-006> | 254 |
| 表 2.7.6.2.12-2 試験スケジュール<試験番号 : E1224-A001-006> | 257 |
| 表 2.7.6.2.12-3 薬物動態のための採血スケジュール<試験番号 : E1224-A001-006> | 258 |
| 表 2.7.6.2.12-4 ECG 測定スケジュール<試験番号 : E1224-A001-006> | 258 |
| 表 2.7.6.2.12-5 被験者背景の要約<試験番号 : E1224-A001-006> | 260 |
| 表 2.7.6.2.12-6 BFE1224 薬物動態の要約<試験番号 : E1224-A001-006> | 262 |
| 表 2.7.6.2.12-7 ラブコナゾール薬物動態の要約<試験番号 : E1224-A001-006> | 264 |
| 表 2.7.6.2.12-8 Day 11 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの 変化量(msec) の要約<試験番号 : E1224-A001-006> | 265 |

| | |
|--|-----|
| 表 2.7.6.2.12-9 Day 11 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量が 30 msec 以上の被験者数及びその割合 <試験番号 : E1224-A001-006> | 266 |
| 表 2.7.6.2.12-10 Day 11 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量 (msec) の性別ごとの要約 <試験番号 : E1224-A001-006> | 267 |
| 表 2.7.6.2.12-11 Day 1 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの 变化量の要約 <試験番号 : E1224-A001-006> | 269 |
| 表 2.7.6.2.12-12 有害事象の要約 <試験番号 : E1224-A001-006> | 271 |
| 表 2.7.6.2.12-13 有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : E1224-A001-006> | 272 |
| 表 2.7.6.2.12-14 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : E1224-A001-006> | 274 |
| 表 2.7.6.2.12-15 重症度別有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : E1224-A001-006> | 275 |
| 表 2.7.6.2.12-16 第 2 期における各群 5% 以上の被験者に見られた有害事象 <試験番号 : E1224-A001-006> | 280 |
| 表 2.7.6.2.12-17 第 2 期における重症度及び因果関係別の有害事象発現例数 <試験番号 : E1224-A001-006> | 280 |
| 表 2.7.6.2.12-18 第 2 期における各群 2 例以上に見られた治験薬との因果関係が 否定されなかった有害事象 <試験番号 : E1224-A001-006> | 281 |
| 表 2.7.6.2.12-19 有害事象による中止症例の詳細 <試験番号 : E1224-A001-006> | 281 |
| 表 2.7.6.2.12-20 血液生化学検査値の平均値及び組み入れ時 (Day-2) からの平均変化量 <試験番号 : E1224-A001-006> | 283 |
| 表 2.7.6.2.12-21 ALT 又は AST が基準値上限を超えた被験者数 <試験番号 : E1224-A001-006> | 284 |
| 表 2.7.6.2.12-22 高頻度に報告された治療下で発現した臨床検査異常値 <試験番号 : E1224-A001-006> | 284 |
| 表 2.7.6.2.13-1 試験の概略 <試験番号 : BFE1224-210> | 285 |
| 表 2.7.6.2.13-2 試験スケジュール <試験番号 : BFE1224-210> | 290 |
| 表 2.7.6.2.13-3 治験薬投与期間及び全期間の中止理由 <試験番号 : BFE1224-210> | 292 |
| 表 2.7.6.2.13-4 治験実施計画書からの重要な逸脱及び重要な事項の内訳 <試験番号 : BFE1224-210> | 292 |
| 表 2.7.6.2.13-5 被験者背景の要約 (FAS) <試験番号 : BFE1224-210> | 293 |
| 表 2.7.6.2.13-6 治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度 (PK) <試験番号 : BFE1224-210> | 294 |
| 表 2.7.6.2.13-7 総合臨床効果 (PPS) <試験番号 : BFE1224-210> | 298 |
| 表 2.7.6.2.13-8 混濁部消失後、再発／再感染した例 <試験番号 : BFE1224-210> | 300 |
| 表 2.7.6.2.13-9 直接鏡検による皮膚糸状菌の有無 (PPS) <試験番号 : BFE1224-210> | 300 |
| 表 2.7.6.2.13-10 PCR 法による皮膚糸状菌の同定 (PPS) <試験番号 : BFE1224-210> | 301 |
| 表 2.7.6.2.13-11 PPS 及び FAS の総合臨床効果の比較 <試験番号 : BFE1224-210> | 302 |
| 表 2.7.6.2.13-12 有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : BFE1224-210> | 303 |

| | |
|--|-----|
| 表 2.7.6.2.13-13 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : BFE1224-210> | 306 |
| 表 2.7.6.2.13-14 重症度別有害事象の発現件数<試験番号 : BFE1224-210> | 307 |
| 表 2.7.6.2.13-15 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現件数 <試験番号 : BFE1224-210> | 310 |
| 表 2.7.6.2.13-16 治験薬投与中止に至った有害事象による中止症例の詳細 <試験番号 : BFE1224-210> | 311 |
| 表 2.7.6.2.13-17 AST、ALT、ALP、及び総ビリルビンの変動<試験番号 : BFE1224-210> | 312 |
| 表 2.7.6.2.13-18 γ -GTP の変動<試験番号 : BFE1224-210> | 313 |
| 表 2.7.6.2.14-1 試験の概略<試験番号 : SKS-11-01> | 314 |
| 表 2.7.6.2.14-2 試験スケジュール<試験番号 : SKS-11-01> | 320 |
| 表 2.7.6.2.14-3 中止理由別頻度（ランダム化された症例）<試験番号 : SKS-11-01> | 322 |
| 表 2.7.6.2.14-4 有効性解析から除外された症例（ランダム化された症例） <試験番号 : SKS-11-01> | 322 |
| 表 2.7.6.2.14-5 被験者背景の要約（FAS）<試験番号 : SKS-11-01> | 323 |
| 表 2.7.6.2.14-6 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の爪白癬治癒率（FAS） <試験番号 : SKS-11-01> | 324 |
| 表 2.7.6.2.14-7 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の爪白癬治癒率（PPS） <試験番号 : SKS-11-01> | 325 |
| 表 2.7.6.2.14-8 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の臨床的有効率（FAS） <試験番号 : SKS-11-01> | 325 |
| 表 2.7.6.2.14-9 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の完全又はほぼ完全な治癒率（FAS） <試験番号 : SKS-11-01> | 325 |
| 表 2.7.6.2.14-10 爪白癬治癒率（FAS）<試験番号 : SKS-11-01> | 326 |
| 表 2.7.6.2.14-11 有効性評価（FAS）<試験番号 : SKS-11-01> | 326 |
| 表 2.7.6.2.14-12 爪甲混濁部面積変化量（FAS）<試験番号 : SKS-11-01> | 327 |
| 表 2.7.6.2.14-13 爪甲混濁部面積比減少率（FAS）<試験番号 : SKS-11-01> | 328 |
| 表 2.7.6.2.14-14 直接鏡検による菌陰性化率（FAS）<試験番号 : SKS-11-01> | 329 |
| 表 2.7.6.2.14-15 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : SKS-11-01> | 330 |
| 表 2.7.6.2.14-16 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : SKS-11-01> | 334 |
| 表 2.7.6.2.14-17 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : SKS-11-01> | 335 |
| 表 2.7.6.2.14-18 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号 : SKS-11-01> | 343 |
| 表 2.7.6.2.14-19 重篤な有害事象を発現した症例一覧 <試験番号 : SKS-11-01> | 346 |
| 表 2.7.6.2.14-20 治験薬投与中止に至った有害事象による中止症例の詳細 <試験番号 : SKS-11-01> | 347 |
| 表 2.7.6.2.15-1 試験の概略<試験番号 : AI422010> | 349 |

| | |
|--|-----|
| 表 2.7.6.2.15-2 試験スケジュール<試験番号：AI422010>..... | 352 |
| 表 2.7.6.2.15-3 被験者背景の要約<試験番号：AI422010>..... | 354 |
| 表 2.7.6.2.15-4 投与前の被験爪評価<試験番号：AI422010>..... | 354 |
| 表 2.7.6.2.15-5 投与前に特定された原因真菌<試験番号：AI422010>..... | 355 |
| 表 2.7.6.2.15-6 治験薬投与開始 48 週後の臨床的治療効果<試験番号：AI422010>..... | 356 |
| 表 2.7.6.2.15-7 臨床的治療効果が無効となった要因<試験番号：AI422010>..... | 356 |
| 表 2.7.6.2.15-8 適格症例における治験薬投与開始 48 週後の臨床的治療効果 <試験番号：AI422010>..... | 357 |
| 表 2.7.6.2.15-9 真菌学的治療効果<試験番号：AI422010>..... | 357 |
| 表 2.7.6.2.15-10 治験薬投与開始 48 週後の総合治療効果の結果<試験番号：AI422010>..... | 358 |
| 表 2.7.6.2.15-11 ラブコナゾール薬物動態パラメータ<試験番号：AI422010>..... | 360 |
| 表 2.7.6.2.15-12 最小血漿中ラブコナゾール濃度(ng/mL) 及び 爪中ラブコナゾール濃度(ng eq/g) の平均値 (SD) <試験番号：AI422010>..... | 361 |
| 表 2.7.6.2.15-13 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号：AI422010>..... | 364 |
| 表 2.7.6.2.15-14 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象発現例数及び発現率 <試験番号：AI422010>..... | 365 |
| 表 2.7.6.2.15-15 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数及び発現率 <試験番号：AI422010>..... | 367 |
| 表 2.7.6.2.15-16 重篤な有害事象が認められた 2 例で発現した有害事象 <試験番号：AI422010>..... | 369 |
| 表 2.7.6.2.15-17 有害事象による中止症例の詳細<試験番号：AI422010>..... | 370 |
| 表 2.7.6.2.15-18 特定の臨床検査値の毒性グレード<試験番号：AI422010>..... | 371 |
| 表 2.7.6.2.15-19 投与前の臨床検査値が正常であった被験者の臨床検査値の変動一覧 <試験番号：AI422010>..... | 372 |
| 表 2.7.6.2.15-20 投与前の臨床検査値が異常であった被験者の臨床検査値の変動一覧 <試験番号：AI422010>..... | 373 |
| 表 2.7.6.2.16-1 試験の概略<試験番号：BFE1224-070>..... | 374 |
| 表 2.7.6.2.16-2 試験スケジュール (スクリーニング及び第 I 期) <試験番号：BFE1224-070>..... | 379 |
| 表 2.7.6.2.16-3 試験スケジュール (第 II 期) <試験番号：BFE1224-070>..... | 380 |
| 表 2.7.6.2.16-4 被験者背景の要約<試験番号：BFE1224-070>..... | 382 |
| 表 2.7.6.2.16-5 レバグリニド、ジゴキシン、及びロスバスタチンの BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時 AUC _{last} の GMR 及びその 90%CI<試験番号：BFE1224-070>..... | 382 |
| 表 2.7.6.2.16-6 レバグリニド、ジゴキシン、及びロスバスタチンの BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時の C _{max} 及び AUC _{inf} の GMR 及びその 90%CI<試験番号：BFE1224-070>..... | 383 |
| 表 2.7.6.2.16-7 レバグリニドの BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時の薬物動態パラメータ<試験番号：BFE1224-070>..... | 384 |
| 表 2.7.6.2.16-8 ジゴキシンの BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時の薬物動態パラメータ..... | |

| | |
|--|-----|
| タ <試験番号：BFE1224-070> | 384 |
| 表 2.7.6.2.16-9 ロスバスタチンの BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時の薬物動態パラメータ <試験番号：BFE1224-070> | 385 |
| 表 2.7.6.2.16-10 有害事象の要約 <試験番号：BFE1224-070> | 386 |
| 表 2.7.6.2.16-11 有害事象の発現例数及び発現率（%）<試験番号：BFE1224-070> | 386 |
| 表 2.7.6.2.16-12 重症度別有害事象の発現例数及び発現率（%）<試験番号：BFE1224-070> | 387 |

図一覧

| | |
|--|-----|
| 図 2.7.6.2.1-1 症例の内訳<試験番号 : BFE1224-030> | 30 |
| 図 2.7.6.2.1-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移(n = 各群 6)<試験番号 : BFE1224-030> | 33 |
| 図 2.7.6.2.1-3 爪中ラブコナゾール濃度の時系列推移<試験番号 : BFE1224-030> | 36 |
| 図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳<試験番号 : BFE1224-060> | 46 |
| 図 2.7.6.2.2-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移<試験番号 : BFE1224-060> | 50 |
| 図 2.7.6.2.3-1 症例の内訳<試験番号 : BFE1224-040> | 56 |
| 図 2.7.6.2.3-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移<試験番号 : BFE1224-040> | 58 |
| 図 2.7.6.2.3-3 血漿中ラブコナゾール濃度推移 (24 時間) <試験番号 : BFE1224-040> | 59 |
| 図 2.7.6.2.4-1 症例の内訳<試験番号 : BFE1224-010> | 66 |
| 図 2.7.6.2.4-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移(n = 各群 6)<試験番号 : BFE1224-010> | 68 |
| 図 2.7.6.2.4-3 血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの用量相関図 <試験番号 : BFE1224-010> | 69 |
| 図 2.7.6.2.5-1 症例の内訳<試験番号 : BFE1224-020> | 76 |
| 図 2.7.6.2.5-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移<試験番号 : BFE1224-020> | 79 |
| 図 2.7.6.2.5-3 血漿中ラブコナゾール濃度推移 (投与後 168 時間まで) <試験番号 : BFE1224-020> | 79 |
| 図 2.7.6.2.5-4 BFE1224 経口反復投与時の平均爪中ラブコナゾール濃度の時系列推移 <試験番号 : BFE1224-020> | 83 |
| 図 2.7.6.2.6-1 症例の内訳<試験番号 : E1224-A001-002> | 93 |
| 図 2.7.6.2.6-2 BFE1224 単回経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-002> | 97 |
| 図 2.7.6.2.6-3 BFE1224 単回経口用量増加に伴うラブコナゾールの C_{max} の変化 <試験番号 : E1224-A001-002> | 99 |
| 図 2.7.6.2.6-4 BFE1224 単回経口用量増加に伴うラブコナゾールの AUC の変化 <試験番号 : E1224-A001-002> | 99 |
| 図 2.7.6.2.6-5 BFE1224 静脈内投与後の血漿中 BFE1224 濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-002> | 100 |
| 図 2.7.6.2.6-6 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-002> | 102 |
| 図 2.7.6.2.6-7 空腹時及び食後における BFE1224 経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度 の推移 <試験番号 : E1224-A001-002> | 105 |
| 図 2.7.6.2.6-8 BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-002> | 108 |
| 図 2.7.6.2.6-9 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移 (治験期間) <試験番号 : E1224-A001-002> | 110 |
| 図 2.7.6.2.6-10 反復経口投与後のラブコナゾールの AUC_{0-24} <試験番号 : E1224-A001-002> .. | 111 |

| | |
|---|-----|
| 図 2.7.6.2.7-1 症例の内訳<試験番号 : E1224-A001-003> | 136 |
| 図 2.7.6.2.7-2 治験薬投与後の平均血漿中 BFE1224 濃度の推移<試験番号 : E1224-A001-003> | 138 |
| 図 2.7.6.2.7-3 治験薬投与後の平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-003> | 140 |
| 図 2.7.6.2.7-4 試験日程通しての平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-003> | 141 |
| 図 2.7.6.2.7-5 血漿中ラブコナゾール濃度 C_{max} の投与日別比較 <試験番号 : E1224-A001-003> | 143 |
| 図 2.7.6.2.7-6 血漿中ラブコナゾール濃度 C_{max} の投与群別比較 <試験番号 : E1224-A001-003> | 143 |
| 図 2.7.6.2.7-7 血漿中ラブコナゾール濃度 $AUC_{(0-24)}$ の投与日別比較 <試験番号 : E1224-A001-003> | 144 |
| 図 2.7.6.2.7-8 血漿中ラブコナゾール濃度 $AUC_{(0-24)}$ の投与群別比較 <試験番号 : E1224-A001-003> | 144 |
| 図 2.7.6.2.8-1 被験者の内訳 (コホート 1) <試験番号 : BFE1224-050> | 172 |
| 図 2.7.6.2.8-2 被験者の内訳 (コホート 2) <試験番号 : BFE1224-050> | 173 |
| 図 2.7.6.2.8-3 血漿中ラブコナゾール濃度の算術平均値の推移 (コホート 1) <試験番号 : BFE1224-050> | 180 |
| 図 2.7.6.2.8-4 血漿中ラブコナゾール濃度の幾何平均値の推移 (コホート 1) <試験番号 : BFE1224-050> | 181 |
| 図 2.7.6.2.8-5 血漿中ラブコナゾール濃度の算術平均値の推移 (コホート 2) <試験番号 : BFE1224-050> | 182 |
| 図 2.7.6.2.8-6 血漿中ラブコナゾール濃度の幾何平均値の推移 (コホート 2) <試験番号 : BFE1224-050> | 183 |
| 図 2.7.6.2.9-1 症例の内訳<試験番号 : E1224-A001-004> | 190 |
| 図 2.7.6.2.9-2 BFE1224 併用・未併用時の血漿中トルブタミド濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-004> | 192 |
| 図 2.7.6.2.9-3 BFE1224 併用・未併用時の血漿中カルボキシトルブタミド濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-004> | 193 |
| 図 2.7.6.2.9-4 BFE1224 併用・未併用時の血漿中ヒドロキシトルブタミド濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-004> | 194 |
| 図 2.7.6.2.9-5 BFE1224 併用・未併用時の血漿中オメプラゾール濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-004> | 197 |
| 図 2.7.6.2.9-6 BFE1224 併用・未併用時の血漿中 5-ヒドロキシオメプラゾール濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-004> | 198 |
| 図 2.7.6.2.9-7 BFE1224 併用・未併用時の血漿中デキストロメトルファン濃度の推移 <試験番号 : E1224-A001-004> | 201 |

| | |
|--|-----|
| 図 2.7.6.2.9-8 BFE1224 併用・未併用時の血漿中デキストロファン濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-004> | 202 |
| 図 2.7.6.2.9-9 BFE1224 併用・未併用時の血漿中ミダゾラム濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-004> | 207 |
| 図 2.7.6.2.9-10 BFE1224 併用・未併用時の血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-004> | 208 |
| 図 2.7.6.2.9-11 BFE1224 併用・未併用時の血漿中カフェイン濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-004> | 213 |
| 図 2.7.6.2.9-12 BFE1224 併用・未併用時の血漿中 1,7 ジメチルキサンチン濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-004> | 214 |
| 図 2.7.6.2.9-13 Day 16 における血漿中ラブコナゾール濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-004> | 217 |
| 図 2.7.6.2.10-1 症例の内訳<試験番号：[REDACTED]> | 233 |
| 図 2.7.6.2.10-2 平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移<試験番号：[REDACTED]> | 235 |
| 図 2.7.6.2.10-3 14 日間反復投与における最終投与後の平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移 <試験番号：[REDACTED]> | 235 |
| 図 2.7.6.2.10-4 ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値と投与量の比較 <試験番号：[REDACTED]> | 237 |
| 図 2.7.6.2.10-5 ラブコナゾールの C_{min} の幾何平均値の推移<試験番号：[REDACTED]> | 238 |
| 図 2.7.6.2.10-6 Day 1、Day 7、及び Day 14 における被験者毎の AUC_t と C_{min} の幾何平均値の相関図<試験番号：[REDACTED]> | 239 |
| 図 2.7.6.2.11-1 症例の内訳<試験番号：AI422-011> | 247 |
| 図 2.7.6.2.11-2 シンバスタチンの平均血漿中濃度の時間プロファイル <試験番号：AI422-011> | 248 |
| 図 2.7.6.2.11-3 平均血漿中ラブコナゾール濃度<試験番号：AI422-011> | 249 |
| 図 2.7.6.2.11-4 最終投与 (Day 15) 後の平均血漿中ラブコナゾール濃度 <試験番号：AI422-011> | 250 |
| 図 2.7.6.2.12-1 症例の内訳<試験番号：E1224-A001-006> | 259 |
| 図 2.7.6.2.12-2 Day 1 における平均血漿中モキシフロキサシン濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-006> | 261 |
| 図 2.7.6.2.12-3 Day 7 における平均血漿中 BFE1224 濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-006> | 261 |
| 図 2.7.6.2.12-4 Day 11 における平均血漿中 BFE1224 濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-006> | 262 |
| 図 2.7.6.2.12-5 Day 7 における平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-006> | 263 |
| 図 2.7.6.2.12-6 Day 11 における平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移 <試験番号：E1224-A001-006> | 263 |

| | |
|--|-----|
| 図 2.7.6.2.12-7 Day 7における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と 血漿中ラブコナゾール濃度との相関<試験番号：E1224-A001-006> | 268 |
| 図 2.7.6.2.12-8 Day 11における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と 血漿中ラブコナゾール濃度との相関<試験番号：E1224-A001-006> | 268 |
| 図 2.7.6.2.12-9 Day 1における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と 血漿中モキシフロキサシン濃度との相関<試験番号：E1224-A001-006> | 270 |
| 図 2.7.6.2.13-1 症例の内訳<試験番号：BFE1224-210> | 291 |
| 図 2.7.6.2.13-2 趾爪中ラブコナゾール濃度の推移図（平均値及び 95%信頼区間）（PK） <試験番号：BFE1224-210> | 295 |
| 図 2.7.6.2.13-3 血漿中ラブコナゾール濃度の推移図（平均値及び 95%信頼区間）（PK） <試験番号：BFE1224-210> | 296 |
| 図 2.7.6.2.13-4 爪甲混濁部面積比の推移図<試験番号：BFE1224-210> | 299 |
| 図 2.7.6.2.14-1 症例の内訳<試験番号：SKS-11-01> | 321 |
| 図 2.7.6.2.14-2 解析対象集団における各有効性評価割合の推移図 (FAS) <試験番号：SKS-11-01> | 327 |
| 図 2.7.6.2.14-3 爪甲混濁部面積比減少率の推移図（平均±標準偏差）（FAS） <試験番号：SKS-11-01> | 328 |
| 図 2.7.6.2.15-1 症例の内訳<試験番号：AI422010> | 353 |
| 図 2.7.6.2.15-2 投与開始 1 日目及び 12 週後 1 日目の血漿中ラブコナゾール濃度の推移（200 mg/day 群） <試験番号：AI422010> | 359 |
| 図 2.7.6.2.15-3 投与開始 1 週目及び 12 週目の血漿中ラブコナゾール濃度の推移（100 mg/wk 群） <試験番号：AI422010> | 359 |
| 図 2.7.6.2.15-4 投与開始 1 週目及び 12 週目の血漿中ラブコナゾール濃度の推移（400 mg/wk 群） <試験番号：AI422010> | 359 |
| 図 2.7.6.2.15-5 最小血漿中ラブコナゾール濃度 (ng/mL) 及び爪中ラブコナゾール濃度 (ng eq/g) の平均値 (SD) <試験番号：AI422010> | 362 |
| 図 2.7.6.2.16-1 被験者の内訳<試験番号：BFE1224-070> | 381 |

略語一覧表

| 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 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the plasma concentration - time curve | 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| AUC _{0-inf} , AUC _{inf} , AUC _{0-∞} , AUC _∞ | area under the plasma concentration - time curve from time zero to infinite time | 0時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| AUC _{0-t} , AUC _t , AUC _{last} | area under the plasma concentration - time curve from time zero to time t | 0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| AUC _{0-tau} , AUC _{tau} , AUC _τ , AUC(TAU) | area under the plasma concentration - time curve during the dosing interval | 投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| BCRP | breast cancer resistance protein | 乳癌耐性タンパク質 |
| BMI | Body Mass Index | 肥満指数 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CL | Clearance | クリアランス |
| CL/F | Apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| Cl _{ss} | Clearance at steady-state | 定常状態のクリアランス |
| C _{max} | maximum observed plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| C _{min} | minimum plasma concentration | 最小血漿中濃度 |
| C _{ss} | plasma concentration at steady state | 定常状態の血漿中濃度 |
| CV | Coefficient of variance | 変動係数 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| γ-GTP | γ-glutamyltransferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| GMR | geometric mean ratio | 幾何平均値の比 |
| HBs | hepatitis B surface | B型肝炎ウイルス表面 |
| HCV | hepatitis C virus | C型肝炎ウイルス |
| HIV | human immunodeficiency virus | ヒト免疫不全ウイルス |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for | 医薬品規制調和国際会議 |

| | | |
|---|---|-----------------------------------|
| 略号 | 英語 | 日本語 |
| | Pharmaceuticals for Human Use | |
| kel | elimination rate constant | 消失速度定数 |
| MedDRA/J | Medical dictionary for regulatory activities terminology/Japan | ICH 国際医薬用語集/日本語版 |
| MIC ₉₀ | Minimum Inhibitory Concentration for 90% of isolates | 90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度 |
| MRT _{0-t} , MRT _t , MRT _{last} | mean residence time | 0時間から最終測定可能時点までの平均滞留時間 |
| PCR | Polymerase Chain Reaction | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖タンパク質 |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PK※ | Pharmacokinetic Analysis Set | 薬物動態解析対象集団 (※BFE1224-210 試験のみ) |
| PPS | Per Protocol Set | 治験実施計画書適合集団 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | 心拍数で補正した QT |
| QTcB | QT interval corrected for heart rate using the Bazett correction factor | Bazett 補正法を用いて心拍数で補正した QT |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formulas | Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT |
| QTci | QT interval individually corrected for heart rate | 線形回帰法を用いて心拍数で補正した被験者固有の QT |
| SCR | screening | スクリーニング |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| t _{max} | time of maximum observed plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| <i>T.mentagrophytes</i> | <i>Trichophyton mentagrophytes</i> | 毛瘡白癬菌 |
| <i>T.rubrum</i> | <i>Trichophyton rubrum</i> | 紅色白癬菌 |
| t _{1/2} | elimination half-life | 消失半減期 |
| ULN | upper limit of normal | 基準値上限 |
| V _{ss} | Volume of distribution at steady state | 定常状態の分布容積 |
| Vz | Volume of distribution for terminal phase | 終末相に基づく分布容積 |
| Vz/F | Apparent volume of distribution for terminal phase | 終末相に基づく見かけの分布容積 |
| WBC | White blood cell | 白血球数 |

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験：一覧表

国内及び海外において実施された BFE1224 及びラブコナゾール製剤に関する臨床試験の一覧を [表 2.7.6.1-1](#) に示す。

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧 (1/5)

| 治験の種類 開発の相 (資料区分) | 治験番号 (実施国) | 治験の目的 | 治験デザイン 及び 対照の種類 | 治験薬 投与方法 ^a ・投与経路 | 投与 被験者数 | 健康被験者 又は 患者の診断名 | 投与 期間 ^b | 治験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号 |
|------------------------------|---------------------|--|---|---|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 食事の影響 第I相 (評価資料) | BFE1224-030 (日本) | BFE1224 経口単回投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響を、日本人健康成人男性を対象にクロスオーバー法を用いて検討する。 | 単施設 無作為化 非盲検 クロスオーバー | BFE1224 ■ : 400 mg 空腹時及び食後に経口投与 | 6 | 健康成人 男性 | 各期単回 | 完了 完全な報告書 5.3.1.1.1 |
| 食事の影響 第I相 (評価資料) | BFE1224-060 (日本) | 日本人健康成人男性を対象にBFE1224をラブコナゾールとして100 mg含有するカプセル剤を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響並びに安全性について検討する。 | 単施設 無作為化 非盲検 クロスオーバー | BFE1224 カプセル : 100 mg 空腹時及び食後に経口投与 | 20 | 健康成人 男性 | 各期単回 | 完了 完全な報告書 5.3.1.1.2 |
| 生物学的 同等性 第I相 (評価資料) | BFE1224-040 (日本) | BFE1224■とBFE1224カプセルの2剤2期の非盲検無作為化クロスオーバー法による比較試験を実施し、得られた血漿中ラブコナゾール濃度から生物学的同等性を検討する。 | 単施設 無作為化 非盲検 クロスオーバー 実薬対照 | BFE1224 ■ : 400 mg BFE1224 カプセル : 400 mg 空腹時に経口投与 | 30 | 健康成人 男性 | 各期単回 | 完了 完全な報告書 5.3.1.2.1 |
| 薬物動態 第I相 (評価資料) | BFE1224-010 (日本) | 日本人健康成人男性におけるBFE1224単回経口投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。 | 単施設 無作為化 二重盲検 用量漸増 プラセボ対照 | BFE1224 ■ : 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg、プラセボ■ 空腹時に経口投与 | 32 | 健康成人 男性 | 単回 | 完了 完全な報告書 5.3.3.1.1 |
| 薬物動態 第I相 (評価資料) | BFE1224-020 (日本) | 日本人健康成人男性におけるBFE1224経口反復投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。 | 単施設 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 | BFE1224 ■ : 200 mg、400 mg、プラセボ■ 1日1回空腹時に経口投与 | 18 | 健康成人 男性 | 7日間 | 完了 完全な報告書 5.3.3.1.2 |

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧 (2/5)

| 治験の種類 開発の相 (資料区分) | 治験番号 (実施国) | 治験の目的 | 治験デザイン 及び 対照の種類 | 治験薬 投与方法 ^a ・投与経路 | 投与 被験者数 | 健康被験者 又は 患者の診断名 | 投与 期間 ^b | 治験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号 |
|---|----------------------------|--|---|---|--------------------------|-----------------------|---|-----------------------------|
| バイオアベイ ラビリティ・ 食事の影響・ 薬物動態 第I相 (参考資料) | E1224-A001- 002 (米国) | 健康被験者に対するBFE1224反 復経口投与時の安全性及び忍容 性を評価する。また、BFE1224の バイオアベイラビリティ、食事の 影響及び薬物動態を測定する。 | 単施設 無作為化 二重盲検 用量漸増 クロスオーバー ¹ (バイオアベイ ラビリティ及び 食事の影響) プラセボ対照 | <p>【単回経口投与】 BFE1224 ■ : 100 mg、200 mg、300 mg、 400 mg、600 mg、800 mg、プラセボ ■ 空腹時に経口投与</p> <p>バイオアベイラビリティ評価 BFE1224 注 : 200 mg、400 mg 空腹時に 2 時間静脈内投与</p> <p>食事の影響評価 BFE1224 ■ : 600 mg 食後に経口投与</p> <p>【反復経口投与】 BFE1224 ■ : 200 mg、400 mg、プラセ ボ ■ 1 日 1 回経口投与 (Day 1-14) BFE1224 ■ ・ 600 mg → 300 mg を 1 日 1 回 ・ 400 mg を 1 日 2 回 → 200 mg を 1 日 1 回 経口投与 (Day 1-3 → Day 4-14)</p> | 70 (19) (11) 41 | 健康被験者 男性 | <p>【単回経口 投与】 単回</p> <p>バイオアベ イラビリテ イ評価</p> <p>食事の影響 評価</p> <p>各期単回</p> <p>【反復経口 投与】 14 日間</p> | 完了 完全な報告書 5.3.3.1.3 |
| 薬物動態 第I相 (参考資料) | E1224-A001- 003 (米国) | 健康被験者に対するBFE1224静 脈内反復投与時の安全性、忍容 性、及び薬物動態を評価する。 | 単施設 無作為化 二重盲検 用量漸増 プラセボ対照 | <p>BFE1224 注、プラセボ注 ・ 600 mg → 300 mg を 1 日 1 回 ・ 600 mg → 400 mg を 1 日 1 回 ・ 400 mg を 1 日 2 回 → 200 mg を 1 日 1 回 ・ 500 mg を 1 日 2 回 → 250 mg を 1 日 1 回 ・ 600 mg を 1 日 2 回 → 300 mg を 1 日 1 回 静脈内投与 (Day 1-3 → Day 4-14)</p> | 54 | 健康被験者 男性 | 14 日間 | 完了 完全な報告書 5.3.3.1.4 |

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧 (3/5)

| 治験の種類 開発の相 (資料区分) | 治験番号 (実施国) | 治験の目的 | 治験デザイン 及び 対照の種類 | 治験薬 投与方法 ^a ・投与経路 | 投与 被験者数 | 健康被験者 又は 患者の診断名 | 投与 期間 ^b | 治験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号 |
|------------------------------|----------------------------|---|-----------------------|--|---------------------------|---|-----------------------|-----------------------------|
| 肝障害 薬物動態 第I相 (評価資料) | BFE1224-050 (日本) | 肝機能障害者及び健康成人に BFE1224 を単回経口投与したと きの薬物動態及び安全性を検討 する。 | 多施設共同 非盲検 | BFE1224 カプセル：100 mg 空腹時に経口投与 | コホート1 12 コホート2 8 | コホート1 軽度の肝機 能障害者及 び健康成人 コホート2 中等度の肝 機能障害者 及び健康成 人 | 単回 | 完了 完全な報告書 5.3.3.3.1 |
| 薬物相互作用 第I相 (参考資料) | E1224-A001- 004 (米国) | 健康被験者に対するチトクロー ム P450 (CYP)2C9、CYP2C19、 CYP3A4、CYP2D6、及び CYP1A2 を介したトルブタミド、オメプラ ゾール、ミダゾラム、デキストロ メトルファン、及びカフェインの 代謝への BFE1224 の影響を検討 する。また、BFE1224 の安全性を 検討する。 | 単施設 非盲検 2期 | I期、II期 トルブタミド (500 mg)、オメプラゾ ール (40 mg)、デキストロメトルファン (60 mg)、カフェイン (200 mg)、 ミダゾラム (2 mg) 経口投与 (Day 1, 15) ミダゾラム (2 mg) 静脈内投与 (Day 2, 16) II期 BFE1224 ■ : 400 mg を 1 日 2 回 (Day 8-10) → 200 mg を 1 日 1 回 (Day 11-16) 経口投与 | 30 | 健康被験者 | II期 9日間 | 完了 完全な報告書 5.3.3.4.2 |

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧 (4/5)

| 治験の種類 開発の相 (資料区分) | 治験番号 (実施国) | 治験の目的 | 治験デザイン 及び 対照の種類 | 治験薬 投与方法 ^a ・投与経路 | 投与 被験者数 | 健康被験者 又は 患者の診断名 | 投与 期間 ^b | 治験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号 |
|----------------------------|----------------------------|--|--|--|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 薬物相互作用 第I相 (参考資料) | ████████ (英国) | 健康被験者男性に対するラブコナゾール反復経口投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する。 | 単施設 無作為化 二重盲検 用量漸増 プラセボ対照 | ラブコナゾールカプセル ^c : 50 mg、 100 mg、200 mg、400 mg、プラセボカ プセル 1日1回経口投与 (Day 1-14) | 32 | 健康被験者 男性 | 14日間 | 完了 完全な報告書 5.3.3.4.3 |
| 薬物相互作用 第I相 (参考資料) | AI422-011 (米国) | シンバスタチンを用いてラブコナゾールの CYP3A4 阻害能を評価する。 | 単施設 非無作為化 非盲検 | ラブコナゾール████ ^c : 400 mg 1日1回経口投与 (Day 2-15) シンバスタチン : 40 mg 1日1回経口投与 (Day 1, 2, 15) | 20 | 健康被験者 男性 | 14日間 | 完了 完全な報告書 5.3.3.4.4 |
| 薬物相互作用 第I相 (評価資料) | BFE1224-070 (日本) | 日本人健康成人男性を対象にレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼす BFE1224 の影響並びに安全性について検討する。 | 単施設 非盲検 | BFE1224 カプセル : 400 mg 1日1回空腹時に経口投与 (Day 5-11) レパグリニド : 0.25 mg 空腹時に経口投与 (Day 1, 10) ジゴキシン : 0.25 mg ロスバスタチン : 5 mg 空腹時に経口投与 (Day 2, 11) | 12 | 健康成人 男性 | 7日間 | 完了 完全な報告書 5.3.3.4.5 |
| QT/QTc 間隔 第I相 (参考資料) | E1224-A001- 006 (米国) | 健康被験者に対する BFE1224 静脈内反復投与後の心室再分極への影響 [QTc (心拍数で補正した QT) 間隔] を検討する。 | 単施設 2期 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ及びモキシフロキサシン対照 | 第1期 モキシフロキサシン (400 mg)、モキシフロキサシンのプラセボ 経口投与 (Day 1) 第2期 BFE1224 注、プラセボ注 ・300 mg を 1日2回、計6回 → 150 mg を 1日1回 ・500 mg を 1日2回、計6回 → 250 mg を 1日1回 静脈内投与 (Day 4-7 → Day 8-11) | 152 | 健康被験者 | 第2期 8日間 | 完了 完全な報告書 5.3.4.1.1 |

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧 (5/5)

| 治験の種類 開発の相 (資料区分) | 治験番号 (実施国) | 治験の目的 | 治験デザイン 及び 対照の種類 | 治験薬 投与方法 ^a ・投与経路 | 投与 被験者数 | 健康被験者 又は 患者の診断名 | 投与 期間 ^b | 治験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号 |
|------------------------------------|---------------------------|--|---|--|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 薬物動態・有効性・安全性 第 II 相 (評価資料) | BFE1224-210 (日本) | 爪白癬患者に対する BFE1224 の薬物動態から、爪白癬に有効な至適用法・用量を検討する。また、試験期間中における薬物動態、有効性、及び安全性を検討する。 | 多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較 | BFE1224 カプセル ・ 100 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与 ・ 200 mg、400 mg 1 日 1 回 7 日間 (21 日間休薬) 経口投与。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す | 94 | 爪白癬患者 | 12 週間 | 完了 完全な報告書 5.3.5.1.1 |
| 有効性・ 安全性 第 III 相 (評価資料) | SKS-11-01 (日本) | 爪白癬患者を対象として、BFE1224 の有効性、安全性についてプラセボを比較対照薬とした二重盲検並行群間比較試験により検討する。 | 多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 | BFE1224 カプセル : 100 mg、プラセボ カプセル 1 日 1 回食後に 12 週間経口投与 | 153 | 爪白癬患者 | 12 週間 | 完了 完全な報告書 5.3.5.1.2 |
| 薬物動態・有効性・安全性 第 I/II 相 (参考資料) | AI422010 (米国、カナダ、フランス) | 遠位爪甲下爪真菌症の治療に対するラブコナゾールの有効性、安全性、薬物動態を確認する | 多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 | ラブコナゾール ■ ^c : 200 mg、プラセボ ■ 1 日 1 回経口投与 ラブコナゾール ■ ^c : 100 mg、400 mg 1 週 1 回経口投与 | 148 | 爪甲下爪真菌症患者 | 12 週間 | 完了 完全な報告書 5.3.5.1.3 |

a : ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

b : BFE1224 又はラブコナゾールの投与期間を記載した。

c : 総括報告書にはラブコナゾールの開発コード (■) が記載されているが、■ はラブコナゾールに読み替えて記載した。

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした薬物動態試験 (試験番号: BFE1224-030) : 評価資料 5.3.1.1.1

BFE1224 ■の単回投与試験 (BFE1224-010 試験) 及び反復投与試験 (BFE1224-020 試験) にて安全性と忍容性が確認されたため、BFE1224 及び活性代謝物であるラブコナゾールの薬物動態に対する食事の影響を検討するために本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1 試験の概略<試験番号: BFE1224-030>

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|------|-------|--------|---|--------------|--|--|------|---|------|--|------|---|------|--------------|---|-----|---|----|---|--------------|--|---|----|---|-----|---|--|
| 治験の標題 | BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした薬物動態試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 識別番号 | 試験番号: BFE1224-030 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験の目的 | BFE1224 経口単回投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響を、日本人健康成人男子を対象に cross over 法を用いて検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験のデザイン | ラテン方格を用いた非盲検無作為化 cross over 試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | 日本人健康成人男子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者数 | 計画時: 6例 解析時: 6例 (薬物動態及び安全性) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 診断及び主要な組入れ基準 | 本試験参加に文書で同意取得した日の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男子で、スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の被験者として適格と判断された者。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬及び投与方法 | <p>(1) 治験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> • BFE1224 ■ : 1 ■中にラブコナゾールとして 100 mg を含有する ■ ■ <p>(2) 投与量及び投与方法 : BFE1224 をラブコナゾールとして 400 mg を経口単回投与する。第 I 期終了後、第 II 期開始までの間に 4 週間以上の wash out 期間を設ける。</p> <p>空腹時投与群 : 各期とも 10 時間の絶食後に、200 mL の水と共に経口単回投与する。</p> <p>食後投与群 : 各期とも 9 時間の絶食後に、規定の朝食を摂取し、200 mL の水と共に経口単回投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">第 I 期</th> <th></th> <th colspan="2">第 II 期</th> <th></th> </tr> <tr> <th>用法用量</th> <th>n</th> <th>投与時期</th> <th></th> <th>投与時期</th> <th>n</th> <th>用法用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>400 mg × 1 回</td> <td>3</td> <td>空腹時</td> <td>⇒</td> <td>食後</td> <td>3</td> <td>400 mg × 1 回</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3</td> <td>食後</td> <td>⇒</td> <td>空腹時</td> <td>3</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | 第 I 期 | | | 第 II 期 | | | 用法用量 | n | 投与時期 | | 投与時期 | n | 用法用量 | 400 mg × 1 回 | 3 | 空腹時 | ⇒ | 食後 | 3 | 400 mg × 1 回 | | 3 | 食後 | ⇒ | 空腹時 | 3 | |
| | 第 I 期 | | | 第 II 期 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法用量 | n | 投与時期 | | 投与時期 | n | 用法用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 400 mg × 1 回 | 3 | 空腹時 | ⇒ | 食後 | 3 | 400 mg × 1 回 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | 食後 | ⇒ | 空腹時 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| 評価項目 | <p>1. 薬物動態： 血漿中薬物濃度、尿中薬物濃度、爪中薬物濃度</p> <p>2. 安全性： 有害事象・副作用、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12誘導心電図パラメータなど</p> |
| 統計解析手法 | <p>1. 被験者背景の解析： 投与条件（空腹時あるいは食後）別に被験者背景について、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。</p> <p>2. 薬物動態の解析： 作図により、血漿中 BFE1224 及びラブコナゾールの濃度推移について検討し、血漿中 BFE1224 及びラブコナゾールの 4 濃度データからモデル非依存解析により下記を含む薬物動態パラメータを算出した。また、得られたパラメータを用いて、食事の影響を検討した。 作図により、尿中ラブコナゾールの濃度推移について検討し、ラブコナゾールの投与量に対する単位時間あたりの尿中排泄比率を算出した。 作図により、爪中 BFE1224 及びラブコナゾールの濃度推移及び爪中血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) について検討した。 <薬物動態パラメータ> 最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) 及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$)、最終消失半減期 ($t_{1/2}$)</p> <p>3. 安全性の解析： 投与条件別の有害事象・副作用の発現例数を、症状・所見 [ICH 国際医薬用語集/日本語版 (MedDRA/J) に基づいて読み替えた器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT)] ごとに集計した。 臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図パラメータなどの経過観察項目については、各投与条件（空腹時又は食後）別で項目ごとに観測時点の経過順に測定値を示した一覧表を作成した。表中には観察時点ごとの測定値の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を示した。また、各項目の観測時点の経過順に示した被験者別の推移図を作成した。</p> |
| 治験責任医師 | [REDACTED] |
| 治験実施施設 | [REDACTED] |
| 治験実施期間 | <p>[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最初の被験者の同意取得日) ~</p> <p>[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最後の被験者の最終観察日)</p> |
| 公表文献 | なし |

2.7.6.2.1.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.1-2 に示す。

表 2.7.6.2.1-2 試験スケジュール<試験番号: BFE1224-030> (5.3.1.1.1 表 9.5-1 を引用)

| 第Ⅰ期、第Ⅱ期共通 | | SCR ¹⁾ | 試験前日 | 試験1日目 | | | | | | | | | | | | 試験2日目 | 試験3日目 | 試験4日目 | 試験5日目 | 試験6日目 | 試験7日目 | 試験8日目 | 試験9日目 | 試験10日目 | 試験11日目 | 試験15日目 | 試験22日目 | 試験29日目 | 試験36日目 | 追跡 ²⁾ 調査 |
|----------------------|----|-------------------|-----------------|-------|----|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| Day | | -28~-1 | 0 | 14 | 17 | 7 | 9 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 15 | 17 | 21 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 10 | 11 | 15 | 22 | 29 | 36 |
| 時刻 | | 00 | 00 | 30 | 00 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 00 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | | |
| 投与後の時間 | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 | 144 | 168 | 192 | 216 | 240 | 336 | 504 | 672 | 840 | | | | | |
| 入院・退院・来院 | 来院 | 入院 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 退院 | 来院 | 来院 | 来院 | 来院 | |
| 文書同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬服用 | | | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択/除外基準の確認 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ ³⁾ |
| BMI | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 免疫学的検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | ○ | ○ | ○ ³⁾ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| バイタルサイン | ○ | ○ | ○ ³⁾ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 心電図(12誘導) | ○ | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 臨床検査 | ○ | ○ | ○ ³⁾ | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| CORT・ACTH | | | ○ ³⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CYPの分布 ⁴⁾ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 内分泌検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | |
| 有害事象 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 血漿中薬物濃度測定 | | | | | | ○ ³⁾ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 尿中薬物濃度測定 | | | | | | ○ ³⁾ | ← | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | | |
| 糞中薬物濃度測定 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | | | | | |

1): SCR(スクリーニング): 治験薬投与前28~1日以内のスクリーニングを実施する。スクリーニングにおける各項目の実施には時間規定は設けない。

2): 検査項目は、必要に応じて選択する。

3): 朝食前に測定する。

4) 第Ⅰ期のみ実施

2.7.6.2.1.2 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.2.1-1 に示す。

本試験では、文書同意を取得した 18 例にスクリーニング検査を行い、予備被験者を含む 8 例が治験薬投与前日に入院した。入院した被験者のうち 6 例に治験薬が投与された。I 期に治験薬を空腹時投与された 3 例は II 期に食後投与、I 期に治験薬を食後投与された 3 例は II 期に空腹時投与された。

各期治験薬投与後の中止例はなく、全例が本試験を完了した。

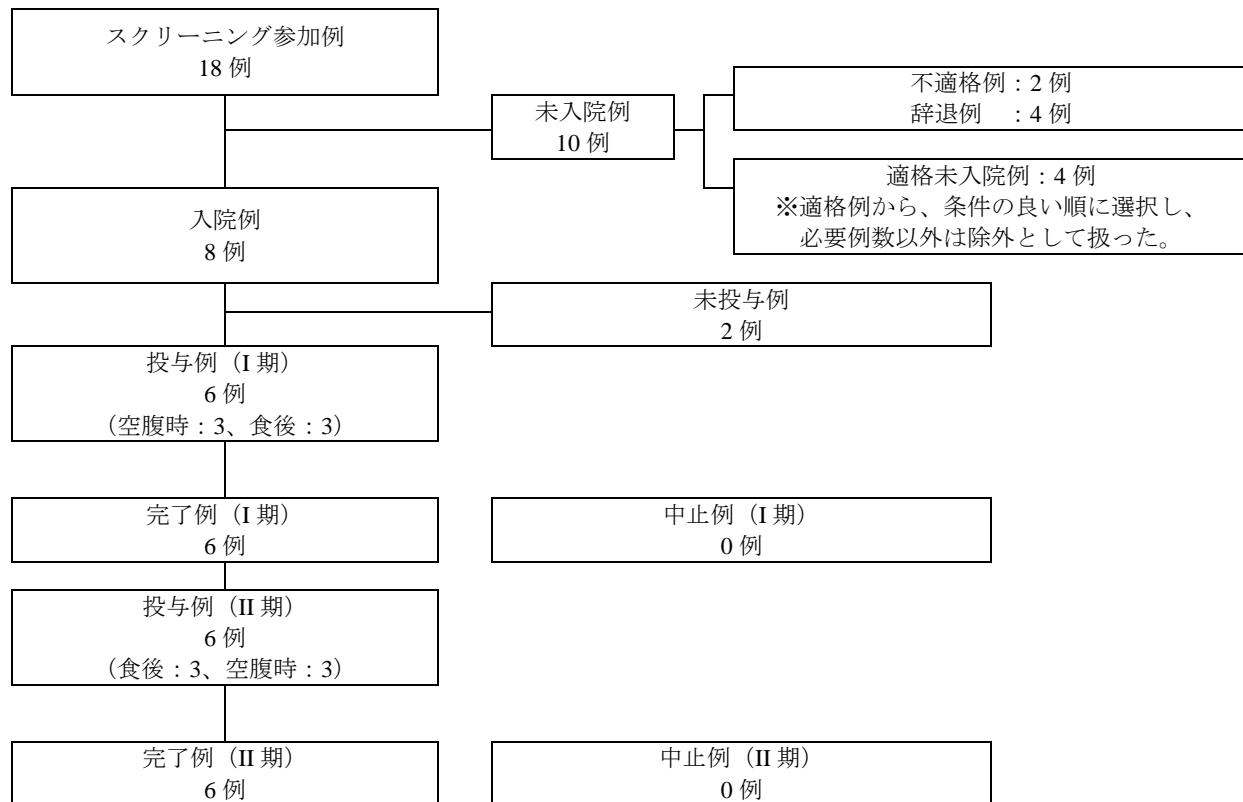


図 2.7.6.2.1-1 症例の内訳<試験番号：BFE1224-030>

(5.3.1.1.1 図 10.1-1 を引用)

本試験における逸脱例を表 2.7.6.2.1-3 に示す。

本試験では、観察項目に関する違反例（バイタルサインの実施時刻のずれ）が 1 例に認められた。

表 2.7.6.2.1-3 症例報告書から抽出した逸脱例（治験薬が投与された被験者）

<試験番号：BFE1224-030> (5.3.1.1.1 表 10.2-1 を引用)

| 投与時期/投与条件 | 治験薬投与 例数 | 逸脱例数 | 治験実施計画書からの逸脱内訳* | | | | |
|-----------|-------------|------|-----------------|-----|-----|-----|-----|
| | | | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) |
| 第Ⅰ期・空腹時 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第Ⅱ期・食後 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第Ⅱ期・空腹時 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第Ⅰ期・食後 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 空腹時合計 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食後合計 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

* : (1) 不適格例

(2) 用法・用量違反例

(3) 併用薬違反例

(4) 観察項目に関する違反例

(5) 中止基準に該当しない中止例、あるいは中止基準に該当するにもかかわらず中止しなかった被験者

その他、治験実施計画書から逸脱した例として、以下の逸脱が認められたが、試験成績への影響はないと考えられた。

- ・ 試験 0 日目に爪検体採取時刻の遅れ（被験者番号 P1～6）（予備被験者除く）
- ・ 試験 22・29 日目にアルコール飲料摂取（被験者番号 P6）

2.7.6.2.1.3 被験者背景

本試験における被験者背景として、投与条件別に年齢、身長、体重、肥満指数（BMI）の要約統計量を算出し、表 2.7.6.2.1-4 に示す。

表 2.7.6.2.1-4 被験者背景の要約<試験番号：BFE1224-030>

(5.3.1.1.1 表 11.2-1 を改変)

| 背景因子 | 要約統計量 | 治験実施期間/投与時期 | | | | | |
|-----------------------------|-------|-------------|------------|-------------|------------|--------|--------|
| | | 第Ⅰ期・ 空腹時 | 第Ⅱ期・ 食後 | 第Ⅱ期・ 空腹時 | 第Ⅰ期・ 食後 | 空腹時合計 | 食後合計 |
| 年齢 (歳) | 被験者数 | 3 | — | — | 3 | — | — |
| | 平均値 | 24.0 | — | — | 22.7 | — | — |
| | 標準偏差 | 1.0 | — | — | 2.1 | — | — |
| 身長 (cm) | 被験者数 | 3 | 3 | 3 | 3 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 175.73 | 175.47 | 177.80 | 177.53 | 176.77 | 176.50 |
| | 標準偏差 | 4.31 | 4.63 | 3.10 | 2.81 | 3.54 | 3.61 |
| 体重 (kg) | 被験者数 | 3 | 3 | 3 | 3 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 65.00 | 65.27 | 64.17 | 63.90 | 64.58 | 64.58 |
| | 標準偏差 | 7.70 | 8.92 | 0.47 | 0.44 | 4.90 | 5.70 |
| BMI (kg/m ²) | 被験者数 | 3 | 3 | 3 | 3 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 21.01 | 21.16 | 20.31 | 20.28 | 20.66 | 20.72 |
| | 標準偏差 | 1.83 | 2.35 | 0.62 | 0.51 | 1.28 | 1.60 |

— : 未実施

2.7.6.2.1.4 薬物動態の結果

血漿中 BFE1224 濃度

BFE1224 経口単回投与後、血漿中に BFE1224 が検出されたのは、空腹時投与群 6 例中 4 例の投与後 1 時間目 (27.8、27.0、33.7、74.2 ng/mL) のみで、他の時点では定量下限値 (25 ng/mL) 未満であった。その他の被験者 (空腹時投与 2 例及び食後投与 6 例) では、全時点で定量下限値未満であった。

血漿中ラブコナゾール濃度

投与条件別に BFE1224 経口単回投与後のラブコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-5 に、血漿中ラブコナゾール濃度推移を図 2.7.6.2.1-2 に示す。

C_{max} は、空腹時投与群で $7.29 \pm 2.38 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、食後投与群で $8.18 \pm 2.20 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。AUC_{0-t} は、空腹時投与群で $591.17 \pm 204.30 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、食後投与群で $626.79 \pm 203.38 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった。

t_{max} は、空腹時投与群で $2.67 \pm 0.82 \text{ h}$ 、食後投与群で $3.17 \pm 0.41 \text{ h}$ であった。 $t_{1/2}$ は、空腹時投与群で $103.11 \pm 48.53 \text{ h}$ 、食後投与群で $101.01 \pm 42.85 \text{ h}$ で、ラブコナゾールの消失は緩徐であった。

表 2.7.6.2.1-5 投与条件別血漿中ラブコナゾール薬物動態パラメータ
<試験番号 : BFE1224-030> (5.3.1.1.1 表 11.4-1 を引用)

| 投与条件 | パラメータ | C_{max} | t_{max} | AUC_{0-t} | $AUC_{0-\infty}$ | $t_{1/2}$ | MRT_{0-t} |
|-------|-------|-------------------------|-----------|--|--|-----------|-------------|
| | 単位 | $\mu\text{g}/\text{mL}$ | h | $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ | $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ | h | h |
| 空腹時投与 | 平均値 | 7.29 | 2.67 | 591.17 | 604.87 | 103.11 | 152.13 |
| | 標準偏差 | 2.38 | 0.82 | 204.30 | 206.25 | 48.53 | 66.46 |
| 食後投与 | 平均値 | 8.18 | 3.17 | 626.79 | 640.23 | 101.01 | 141.39 |
| | 標準偏差 | 2.20 | 0.41 | 203.38 | 203.94 | 42.85 | 52.70 |

MRT_{0-t} : 0 時間から最終測定可能時点までの平均滞留時間

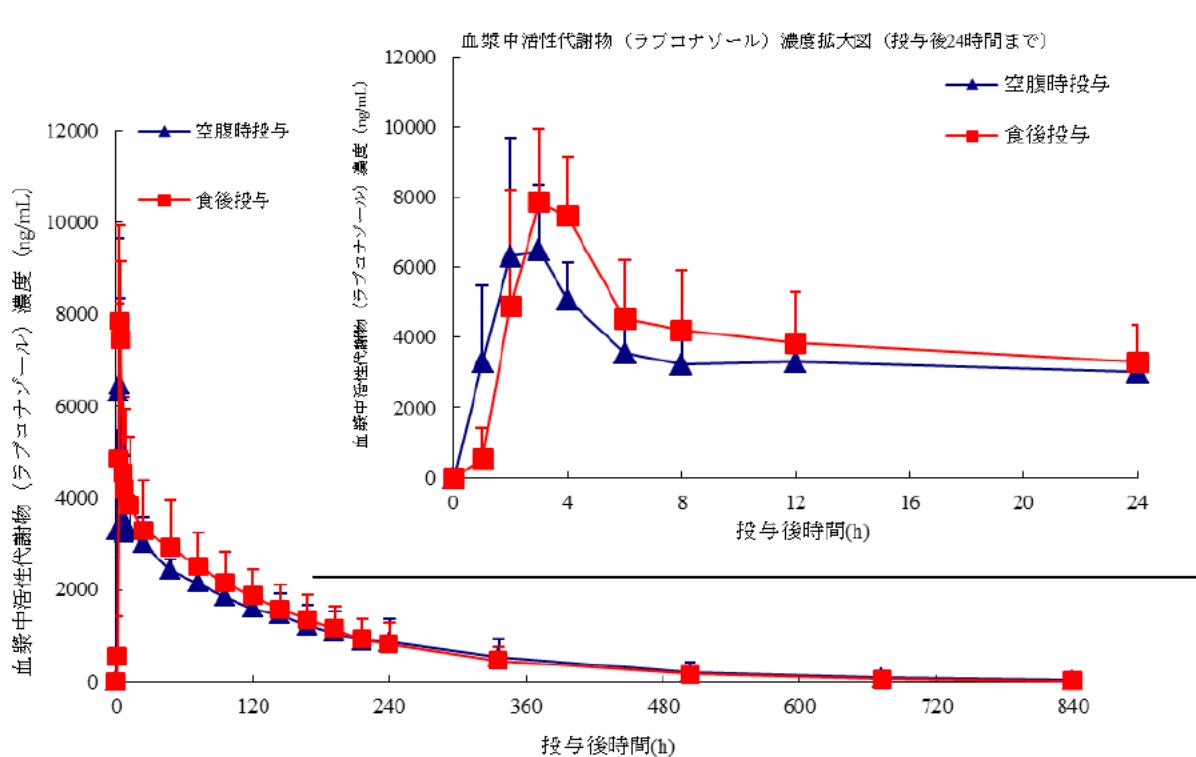


図 2.7.6.2.1-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移 (n = 各群 6) <試験番号 : BFE1224-030>
(5.3.1.1.1 図 11.4-1 を改変)

血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータについて、投与条件間の平均値の差の 90%信頼区間を表 2.7.6.2.1-6 に、分散分析結果を表 2.7.6.2.1-7 に示す。

投与条件間での平均値の差の 90%信頼区間は、 C_{max} が $\log(0.997) \sim \log(1.294)$ 、 AUC_{0-t} が $\log(0.942) \sim \log(1.211)$ であり、 $AUC_{0-\infty}$ は生物学的に同等と判定可能な結果 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲] であった。

また、分散分析による検討結果から、変動因「投与方法」は、全ての薬物動態パラメータで有意差がみられず、食事の有無による薬物動態への影響はないと考えられた。

表 2.7.6.2.1-6 血漿中ラブコナゾールの投与条件間での平均値の差の 90%信頼区間
<試験番号 : BFE1224-030> (5.3.1.1.1 表 11.4-2 を引用)

| 薬物動態パラメータ | 投与条件間の差 | 下側信頼限界 | 上側信頼限界 |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| C_{max} (対数変換) | $\log(1.136)$ | $\log(0.997)$ | $\log(1.294)$ |
| AUC_{0-t} (対数変換) | $\log(1.068)$ | $\log(0.942)$ | $\log(1.211)$ |
| $AUC_{0-\infty}$ (対数変換) | $\log(1.066)$ | $\log(0.944)$ | $\log(1.203)$ |
| t_{max} : % | 118.8 | 95.7 | 141.8 |
| MRT_{0-t} (対数変換) | $\log(0.952)$ | $\log(0.835)$ | $\log(1.087)$ |

表 2.7.6.2.1-7 分散分析結果(血漿中ラブコナゾール) <試験番号: BFE1224-030>
(5.3.1.1.1 表 11.4-3 を改変)

| 薬物動態パラメータ | 変動因 | 自由度 | 平方和 | 平均平方 | F 値 | P 値 | 判定 |
|-------------------------|---------|-----|----------|----------|----------|--------|----|
| C_{\max} (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.004037 | 0.004037 | 0.1411 | 0.7262 | |
| | 被験者／群 | 4 | 0.114417 | 0.028604 | 13.5676 | 0.0135 | * |
| | 投与方法 | 1 | 0.009201 | 0.009201 | 4.3641 | 0.1049 | |
| | 時期 | 1 | 0.046386 | 0.046386 | 22.0018 | 0.0094 | * |
| | 残差 | 4 | 0.008433 | 0.002108 | — | — | — |
| AUC_{0-t} (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.000371 | 0.000371 | 0.0074 | 0.9357 | |
| | 被験者／群 | 4 | 0.201066 | 0.050267 | 25.5867 | 0.0041 | * |
| | 投与方法 | 1 | 0.002421 | 0.002421 | 1.2323 | 0.3292 | |
| | 時期 | 1 | 0.019251 | 0.019251 | 9.7992 | 0.0352 | * |
| | 残差 | 4 | 0.007858 | 0.001965 | — | — | — |
| $AUC_{0-\infty}$ (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.000893 | 0.000893 | 0.0180 | 0.8996 | |
| | 被験者／群 | 4 | 0.198018 | 0.049505 | 27.0872 | 0.0037 | * |
| | 投与方法 | 1 | 0.002314 | 0.002314 | 1.2662 | 0.3234 | |
| | 時期 | 1 | 0.016679 | 0.016679 | 9.1262 | 0.0391 | * |
| | 残差 | 4 | 0.007310 | 0.001828 | — | — | — |
| t_{\max} | 群又は持込効果 | 1 | 2.083333 | 2.083333 | 25.0000 | 0.0075 | * |
| | 被験者／群 | 4 | 0.333333 | 0.083333 | 0.3333 | 0.8437 | |
| | 投与方法 | 1 | 0.750000 | 0.750000 | 3.0000 | 0.1583 | |
| | 時期 | 1 | 0.750000 | 0.750000 | 3.0000 | 0.1583 | |
| | 残差 | 4 | 1.000000 | 0.250000 | — | — | — |
| MRT_{0-t} (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.053616 | 0.053616 | 0.8486 | 0.4091 | |
| | 被験者／群 | 4 | 0.252712 | 0.063178 | 29.1327 | 0.0032 | * |
| | 投与方法 | 1 | 0.001345 | 0.001345 | 0.6204 | 0.4749 | |
| | 時期 | 1 | 0.002274 | 0.002274 | 1.0485 | 0.3637 | |
| | 残差 | 4 | 0.008675 | 0.002169 | — | — | — |
| $t_{1/2}$ (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.109603 | 0.109603 | 2.0482 | 0.2256 | |
| | 被験者／群 | 4 | 0.214047 | 0.053512 | 176.8741 | 0.0001 | * |
| | 投与方法 | 1 | 0.000043 | 0.000043 | 0.1430 | 0.7245 | |
| | 時期 | 1 | 0.001918 | 0.001918 | 6.3399 | 0.0655 | |
| | 残差 | 4 | 0.001210 | 0.000303 | — | — | — |

判定: 変動因「群又は持込効果」は $\alpha = 0.10$ 、その他の変動因は $\alpha = 0.05$ で検定

空白 ($P > 0.10$) ; 有意差なし、* ; 有意

— : 該当なし

尿中ラブコナゾール排泄率

投与条件別 BFE1224 単回投与後、投与後 840 時間までのラブコナゾールの尿中累積排泄比率を表 2.7.6.2.1-8 に示す。

BFE1224 投与後のラブコナゾールの平均尿中累積排泄比率は、空腹時投与では 0.0243%、食後投与では 0.0300% であった。なお、当該試験では尿中 BFE1224 の濃度測定を実施しなかった。

表 2.7.6.2.1-8 BFE1224 経口単回投与後のラブコナゾールの尿中累積排泄比率
(投与後 840 時間まで) <試験番号 : BFE1224-030> (5.3.1.1.1 表 11.4-4 を引用)

| 投与条件 | 累積排泄比率 (%) | |
|-------|------------|--------|
| 空腹時投与 | 平均値 | 0.0243 |
| | 標準偏差 | 0.0160 |
| 食後投与 | 平均値 | 0.0300 |
| | 標準偏差 | 0.0199 |

爪中 BFE1224 濃度

BFE1224 経口投与後、爪中の BFE1224 は、指爪及び趾爪とも全ての測定実施時期で検出されなかつた。

爪中ラブコナゾール濃度

投与条件別 BFE1224 経口単回投与後の爪中ラブコナゾール濃度を表 2.7.6.2.1-9 に、爪中ラブコナゾール濃度の経時的推移を図 2.7.6.2.1-3 に、BFE1224 経口単回投与後の爪中ラブコナゾール AUC を表 2.7.6.2.1-10 に示す。

BFE1224 投与後の爪中ラブコナゾール濃度及び爪中ラブコナゾール AUC には、食事の影響は認められなかつた。

表 2.7.6.2.1-9 投与条件別の爪中ラブコナゾール濃度 (ng/g) <試験番号 : BFE1224-030>
(5.3.1.1.1 表 11.4-5 を改変)

| 投与条件 | | 対象部位 | 治験薬投与後時間 (日数) | | |
|-------|------|------|---------------|------|------|
| | | | 投与前 | 15 | 29 |
| 空腹時投与 | 平均値 | 指爪 | 0.0 | 70.8 | 25.6 |
| | | 趾爪 | 0.0 | 23.6 | 12.0 |
| | 標準偏差 | 指爪 | — | 39.5 | 19.0 |
| | | 趾爪 | — | 21.7 | 7.6 |
| 食後投与 | 平均値 | 指爪 | 0.0 | 77.0 | 19.9 |
| | | 趾爪 | 0.0 | 29.3 | 9.4 |
| | 標準偏差 | 指爪 | — | 69.6 | 17.4 |
| | | 趾爪 | — | 35.7 | 9.6 |

平均値及び標準偏差の算出：定量下限値 (5.0 ng/g) 未満の場合は濃度 0.0 ng/g として算出。

また全例定量下限値 (5.0 ng/g) 未満の場合、算出せず (—)。

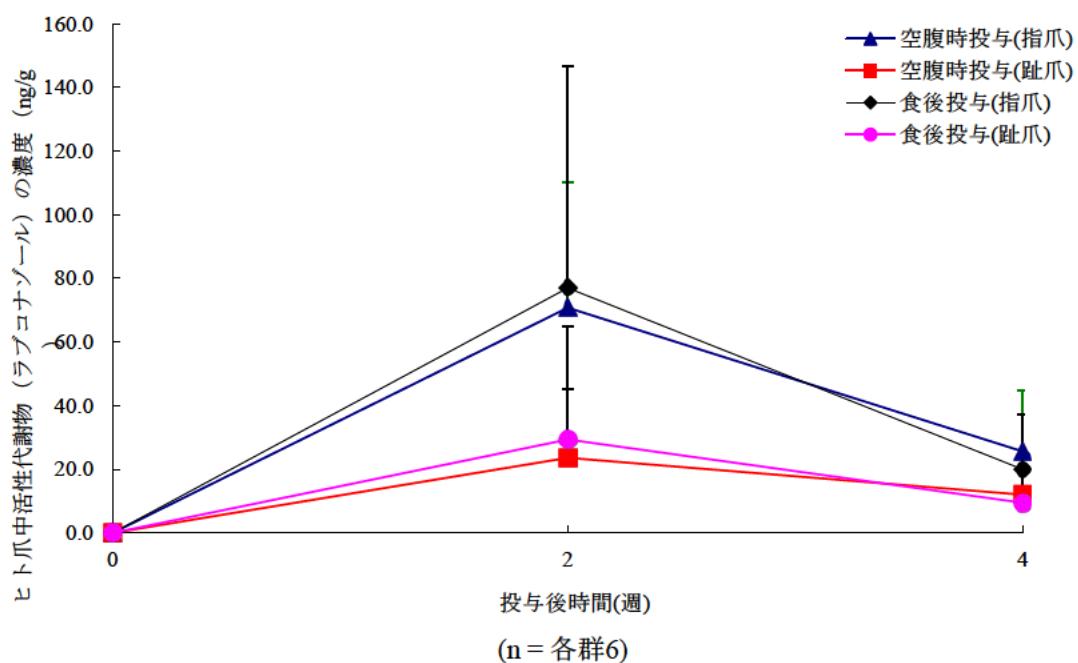


図 2.7.6.2.1-3 爪中ラブコナゾール濃度の時系列推移<試験番号 : BFE1224-030>
(5.3.1.1.1 図 11.4-2 を引用)

表 2.7.6.2.1-10 爪中ラブコナゾール AUC (ng·Day/g) <試験番号 : BFE1224-030>
(5.3.1.1.1 表 11.4-6 を引用)

| | 空腹時投与 | | 食後投与 | |
|------|-------|-----|------|-----|
| | 指爪 | 趾爪 | 指爪 | 趾爪 |
| 平均値 | 1170 | 414 | 1218 | 476 |
| 標準偏差 | 669 | 345 | 1077 | 535 |

2.7.6.2.1.5 安全性の結果

本試験における有害事象の発現例数及び発現率の一覧を表 2.7.6.2.1-11 に、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.1-12 に、重症度別有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2.1-13 に、治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2.1-14 に示す。

本試験において、3 件 2 例 (33.3%) の有害事象が認められた。その内訳は、第 I 期食後投与群 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件、第 II 期空腹時投与群 1 例に血中ビリルビン増加が 1 件であった。

全ての有害事象の重症度は軽度であり、全ての有害事象で治験薬との因果関係が否定された。

本試験において、重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.1-11 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号：BFE1224-030>
(5.3.1.1.1 表 14.3-1 を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 投与時期／投与条件 | | | | | |
|-----------------|-----------------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|----------|
| | | 第Ⅰ期 空腹時 | 第Ⅱ期 食後 | 第Ⅱ期 空腹時 | 第Ⅰ期 食後 | 空腹時 合計 | 食後 合計 |
| | | N = 3 | N = 3 | N = 3 | N = 3 | N = 6 | N = 6 |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 臨床検査 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 臨床検査 | 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |

() : %

MedDRA/J Version ■■■

表 2.7.6.2.1-12 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率
<試験番号：BFE1224-030> (5.3.1.1.1 表 14.3-2 を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 治験実施期間/投与時期 | | | | | |
|-----------------|-------------|-------------|-----------|------------|-----------|-----------|----------|
| | | 第Ⅰ期 空腹時 | 第Ⅱ期 食後 | 第Ⅱ期 空腹時 | 第Ⅰ期 食後 | 空腹時 合計 | 食後 合計 |
| | | N = 3 | N = 3 | N = 3 | N = 3 | N = 6 | N = 6 |
| 全有害事象 | | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

() : %

MedDRA/J Version ■■■

表 2.7.6.2.1-13 重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号 : BFE1224-030>
(5.3.1.1.1 表 14.3-3 を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
|-----------------|-----------------------|----|----|------|-----|----|-----|----|----|-----|
| | | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 |
| 第Ⅰ期・空腹時 N=3 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第Ⅱ期・食後 N=3 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第Ⅱ期・空腹時 N=3 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 血中ビリルビン増加 | 1 | 1 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 第Ⅰ期・食後 N=3 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 2 | 1 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 空腹時合計 N=6 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 血中ビリルビン増加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 食後合計 N=6 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 2 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |

MedDRA/J Version [REDACTED]

表 2.7.6.2.1-14 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数
及び発現件数<試験番号 : BFE1224-030> (5.3.1.1.1 表 14.3-4 を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
|-----------------|-------------|----|----|---|-----|----|---|----|----|---|
| | | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 |
| 全有害事象 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA/J Version [REDACTED]

有害事象とされた臨床検査項目について被験者番号 P2 及び P3 の臨床検査項目の推移を表 2.7.6.2.1-15 に示す。

臨床検査項目では、有害事象とされたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加以外に、臨床上意味のある変動を示した臨床検査項目は認められなかった。

バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見において、臨床上意味のある変動を示した検査項目は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-15 被験者 P2 及び P3 の臨床検査項目の推移<試験番号 : BFE1224-030>
(5.3.1.1.1 表 12.4-1 を引用)

| 被験者番号 | 項目 | 基準値 | SCR | 前日 | 投与前 | 治験薬投与後 (h) | | | | | | | | | |
|-------|---------------|---------|-----|-----|-----|------------|------------------|------------------|-----|------------------|-----|-----|-----|-----------------|------------------|
| | | | | | | 12 | 24 | 48 | 96 | 168 | 240 | 336 | 504 | 672 | 840 |
| P2 | T-Bil (mg/dL) | 0.2-1.1 | | 0.7 | 0.8 | 0.9 | 1.4 ^H | 1.2 ^H | 0.9 | 1.2 ^H | 1.0 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 2.1 ^H |
| P3 | AST (U/L) | 10-40 | 25 | 19 | 18 | 17 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 19 | 21 | 41 ^H | 19 |
| P3 | ALT (U/L) | 5-45 | 33 | 19 | 20 | 18 | 17 | 16 | 14 | 17 | 16 | 18 | 20 | 66 ^H | 22 |

SCR : スクリーニング H : 基準値超過

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

2.7.6.2.1.6 結論

薬物動態の結論

- BFE1224 投与後血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの内、 C_{max} の投与条件間（空腹時投与及び食後投与）での平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.997) \sim \log(1.294)$ であったものの、 AUC_{0-t} の投与条件間での平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.942) \sim \log(1.211)$ であり、投与条件間で生物学的に同等と判定可能な結果 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲] であった。更に、分散分析による検討結果、変動因「投与方法」は、全ての薬物動態パラメータで有意差が認められないことから、食事の影響はないと考えられた。
- BFE1224 投与後、血漿中に BFE1224 が検出されたのは、空腹時投与群 6 例中 4 例の投与後 1 時間目のみであった。
- BFE1224 投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は、空腹時投与群で投与後 2.67 時間、食後投与群で投与後 3.17 時間でピークへ達し、その後緩徐に減少した。
- BFE1224 投与後の尿中へのラブコナゾールの排泄比率には、食事の影響は認められなかった。
- BFE1224 投与後、爪中に BFE1224 は検出されなかった。
- BFE1224 投与後の爪中ラブコナゾール濃度及び爪中ラブコナゾール AUC には、食事の影響は認められなかった。

安全性の結論

- 本試験において、3 件 2 例 (33.3%) の有害事象が認められた。その内訳は、第 I 期食後投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件、第 II 期空腹時投与群で血中ビリルビン増加が 1 件であった。
- 全ての有害事象の重症度は軽度であり、全ての有害事象で治験薬との因果関係は否定された。
- 本試験において、重篤な有害事象は発現しなかった。
- 臨床検査項目では、有害事象とされたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加以外に、臨床上意味のある変動を示した臨床検査項目は認められなかった。
- バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見において、臨床上意味のある変動を示した検査項目は認められなかった。

2.7.6.2.2 BFE1224 の健康成人を対象とした食事の影響試験（試験番号：BFE1224-060）：評価資料 5.3.1.1.2

BFE1224 及び活性代謝物であるラブコナゾールの薬物動態に対する食事の影響を検討するため本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.2-1 に示す。

表 2.7.6.2.2-1 試験の概略＜試験番号：BFE1224-060＞

| 項目 | 内容 |
|--------------|--|
| 治験の標題 | BFE1224 の健康成人を対象とした食事の影響試験 |
| 識別番号 | 試験番号：BFE1224-060 |
| 治験の目的 | 日本人健康成人男性を対象に BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg 含有するカプセル剤を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響並びに安全性について検討する。 |
| 治験のデザイン | ラテン方格を用いた非盲検無作為化クロスオーバー試験 |
| 対象 | 日本人健康成人男性 |
| 被験者数 | 計画時：20例（各投与期に空腹時投与10例、食後投与10例） 解析時：20例（薬物動態及び安全性） |
| 診断及び主要な組入れ基準 | 選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触しない日本人健康成人男性を対象とした。 選択基準 (1) スクリーニング時の文書同意取得日の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の者 (2) スクリーニング時の Body Mass Index (BMI) が 18.5 kg/m ² 以上、25.0 kg/m ² 未満の者 (3) スクリーニング開始前、本治験の目的及び内容について十分に説明を受け、自由意思により本治験参加に文書で同意した者 (4) 治験薬投与前 1 カ月以内にスクリーニングを受け、治験責任医師又は治験分担医師により被験者として適格と判断された者 (5) 治験参加中の遵守事項を守り、治験実施計画書に定められた診察・検査を受け、かつ、自覚症状などを申告できる者 除外基準 以下のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 薬物又は食物のアレルギーの現病又は既往を有する者 (2) 消化管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌、血液系、神経系、精神系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等、薬物の評価に影響を及ぼす可能性のある疾患有する者 (3) 薬物の吸収に影響を与えるような肝、腎又は消化器の観血的治療又は放射線療法の治療歴を有する者 (4) スクリーニング時から治験薬投与前日までに体重変化が 10% 以上あった |

| 項目 | 内容 |
|----|--|
| | <p>者</p> <p>(5) 治験薬投与前 48 時間以内にカフェイン等のメチルキサンチンを含有する薬物又は飲食物（コーヒー、茶飲料、チョコレート、コーラ等）を摂取した者</p> <p>(6) 治験薬投与前 72 時間以内にグレープフルーツジュース又はグレープフルーツ、セントジョーンズワート、セビリアオレンジを含有する飲食物を摂取した者</p> <p>(7) 喫煙をする者（ニコチン含有製品を使用している者を含む）。ただし、禁煙歴（ニコチン含有製品の未使用期間）が 6 カ月以上にわたる者は可とする。</p> <p>(8) 治験薬投与前 1 週間以内にアルコール飲料を摂取した者</p> <p>(9) 治験薬投与前 2 週間以内に激しい運動又は重労働（1 日 1 時間以上を週 5 日以上）を実施した者</p> <p>(10) 病歴、理学的検査、バイタルサイン、心電図又は臨床検査値の測定により治療を要するような臨床症状の異常、あるいは臨床検査値から各機能に異常が認められた者</p> <p>(11) アルコール又は薬物の乱用の既往がある者、既往が疑われる者又はスクリーニング時の尿薬物検査が陽性である者</p> <p>(12) 治験薬投与前 1 カ月以内に医療用医薬品を使用した者</p> <p>(13) 治験薬投与前 1 週間以内に一般用医薬品、栄養剤、ビタミン剤、ハーブを含有する製剤（漢方製剤を含む）を使用した者</p> <p>(14) 治験薬投与前 4 カ月以内に他の生物学的同等性試験を含む治験に参加し、治験薬の投与を受けた者、あるいは受けている者</p> <p>(15) 次のいずれかに該当する者 <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与前 3 カ月以内に輸血を受けた者 ・治験薬投与前 3 カ月以内に 400 mL 以上の全血採血を行った者 ・治験薬投与前 1 カ月以内に 200 mL 以上の全血採血を行った者 ・治験薬投与前 2 週間以内に成分献血を行った者 </p> <p>(16) 治験薬投与前 1 カ月以内に治療を要するような感染症の既往があった者</p> <p>(17) スクリーニング時に後天性免疫不全症候群（AIDS）と診断されるか、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の者（HIV 抗体の陽性反応を示した場合、適切な配慮を行う。HIV 検査結果の秘匿性は厳守する。）</p> <p>(18) スクリーニング時に B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又は梅毒定性反応が陽性の者（HBs 抗原、HCV 抗体又は梅毒定性反応の陽性反応を示した場合、適切な配慮を行う。それぞれの検査結果の秘匿性は厳守する。）</p> <p>(19) 治験依頼者、本治験に関係する開発業務受託機関（CRO） 又は治験実施</p> |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---|------|------|----|--------------|--|--|-------|---|------|------|---|-------|--------------|----|-----|----|----|--------------|----|----|
| | <p>医療機関に雇用されている者</p> <p>(20) BFE1224 の投与歴のある者（第Ⅱ期を除く）</p> <p>(21) 本治験の条件を遵守する意思がない者又は遵守できない者、又は本治験における禁止事項及び制限事項に抵触する可能性がある者</p> <p>(22) 治験責任医師又は治験分担医師が治験参加について不適当と判断した者</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬及び投与方法 | <p>(1) 治験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> • BFE1224 カプセル: 1 カプセル中に BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg を含有するカプセル剤 <p>(2) 投与量及び投与方法: BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg 単回経口投与する。第Ⅰ期及び第Ⅱ期の被験者は同一の被験者とし、第Ⅰ期及び第Ⅱ期の治験薬投与の間隔を 4 週間以上とする。</p> <p>空腹時投与：各投与期とも投与前日の午後 11 時からの絶食後午前 9 時に、200 mL の水とともに、治験薬 1 カプセルを経口にて単回投与する。</p> <p>食後投与：各投与期とも投与前日の午後 11 時からの絶食後に、午前 8 時から午前 8 時 30 分に規定の朝食（高脂肪・高カロリー食）の摂取を終了し、午前 9 時に 200 mL の水とともに、治験薬 1 カプセルを経口にて単回投与する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3">第Ⅰ期</th> <th colspan="3">第Ⅱ期</th> </tr> <tr> <th>用法・用量</th> <th>n</th> <th>投与条件</th> <th>投与条件</th> <th>n</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">100 mg × 1 回</td> <td>10</td> <td>空腹時</td> <td rowspan="2">10</td> <td rowspan="2">10</td> <td rowspan="2">100 mg × 1 回</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>食後</td> </tr> </tbody> </table> | 第Ⅰ期 | | | 第Ⅱ期 | | | 用法・用量 | n | 投与条件 | 投与条件 | n | 用法・用量 | 100 mg × 1 回 | 10 | 空腹時 | 10 | 10 | 100 mg × 1 回 | 10 | 食後 |
| 第Ⅰ期 | | | 第Ⅱ期 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | n | 投与条件 | 投与条件 | n | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 100 mg × 1 回 | 10 | 空腹時 | 10 | 10 | 100 mg × 1 回 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 10 | 食後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | <p>1. 薬物動態の評価項目</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <p>以下の薬物動態パラメーターの空腹時投与時の幾何学的平均値に対する食後投与時の幾何学的平均値の比 (GMR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ラブコナゾールの 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{last}) • ラブコナゾールの最高血漿中濃度 (C_{max}) <p>(2) 副次評価項目</p> <p>1) 食後投与時と空腹時投与時の BFE1224 (可能な場合) 及びラブコナゾールの薬物動態パラメーター</p> <ul style="list-style-type: none"> • 最高血漿中濃度 (C_{max}) • 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) • 消失半減期 (t_{1/2}) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・0時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{inf}) ・0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{last}) ・0時間から最終測定可能時点までの平均滞留時間 (MRT_{last}) ・消失速度定数 (k_{el}) <p>2) 食後投与時と空腹時投与時の BFE1224 (可能な場合) 及びラブコナゾールの血漿中薬物濃度推移</p> <p>2. 安全性の評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 有害事象 (2) 副作用 (3) 臨床検査 |
| 統計解析手法 | <p>1. 解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬物動態解析対象集団 重大な GCP (医薬品の臨床試験の実施の基準) 不遵守 (契約違反、同意未取得) の被験者を除き、治験薬を服用した被験者のうち、主要な薬物動態パラメーターを算出するために必要な薬物動態データが得られ、治験を完了した被験者を薬物動態解析対象集団とした。 ・安全性解析対象集団 重大な GCP 不遵守 (契約違反、同意未取得) の被験者を除き、治験薬を服用した被験者を安全性解析対象集団とした。 <p>2. 人口統計学的及び他の基準値の特性 各解析対象集団について、投与条件別に被験者背景のカテゴリー別頻度集計又は要約統計量を算出した。</p> <p>3. 薬物動態の評価</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 主要評価 血漿中ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{last} の GMR 及びその 90% 信頼区間 (CI) を算出する。90%CI が 0.8~1.25 に含まれる場合、「BFE1224 の薬物動態に食事の影響はない」と判断することとした。 (2) 副次評価 <ol style="list-style-type: none"> 1) 食後投与時と空腹時投与時の薬物動態パラメーター 投与条件ごとに血漿中 BFE1224 濃度 (可能な場合) 及び血漿中ラブコナゾールの以下のパラメーターの要約統計量及び 95%CI を算出した。 <ul style="list-style-type: none"> ・C_{max} ・t_{max} ・$t_{1/2}$ ・AUC_{inf} ・AUC_{last} |

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• MRT_{last}• k_{el} <p>2) 食後投与時と空腹時投与時の血漿中薬物濃度推移 投与条件ごとに各時点における血漿中 BFE1224 濃度（可能な場合）及び 血漿中ラブコナゾール濃度の要約統計量及び 95%CI を算出した。</p> <p>4. 安全性の評価</p> <p>(1) 有害事象：MedDRA/J を使用してコード化し、有害事象全体、事象別の 有害事象発現件数、発現例数及び発現率を算出した。</p> <p>(2) 副作用：(1) 有害事象と同様の解析を行った。</p> <p>(3) 臨床検査値：カテゴリー別頻度集計又は要約統計量を算出した。</p> |
| 治験責任医師 | [REDACTED] |
| 治験実施施設 | [REDACTED] |
| 治験実施期間 | [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最初の被験者の組み入れ日) ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最後の被験者の最終観察日) |
| 公表文献 | なし |

2.7.6.2.2.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.2-2 に示す。

表 2.7.6.2.2-2 試験スケジュール<試験番号 : BFE1224-060> (5.3.1.1.2 表 9.5-1 を引用)

| 項目 | スクリーニング | 試験前日 (0日目) | 試験 1日目 | | | | | | | | | | | | 試験 2日目 | 試験 3日目 | 試験 4日目 | 試験 8日目 | 試験 15日目 | 中止時 ²⁾ | 追跡調査 ³⁾ |
|--------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|-------------------|--------------------|
| Day | 治験薬投与前 28日以内 | | 1 | | | | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 8 | 15 | | |
| 時刻 | | | 8 ~ 00 | 8 .. 30 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | 10 .. 00 | 11 .. 00 | 12 .. 00 | 13 .. 00 | 15 .. 00 | 17 .. 00 | 21 .. 00 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | | | |
| 投与後の時間 | | | | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | 48 | 72 | 168 | 336 | | | |
| 入院・退院・来院 | 来院 | 入院 | ← | | | | | | | | | | | | | →退院 | 来院 | 来院 | 来院 | 来院 | |
| 同意取得 | ○り | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 背景調査 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | | | |
| 体重 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| BMI | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | | | |
| 免疫学的検査／尿薬物検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| バイタルサイン | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 12説導心電図 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 臨床検査 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 適格性の判定 | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬の投与 | | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血漿中薬物濃度 | | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 有害事象 | | | | | ← | | | | | | | | | | | | | → | ○ | | |

1) 同意取得 : スクリーニング検査前に行う

2) 中止時 : 可能な限り試験15日目と同じ検査項目を実施

3) 追跡調査 : 治験投与後に安全性上問題となる事象が発現し、引き続き調査を行う必要があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合に実施

2.7.6.2.2.2 症例の内訳

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示す。

本試験では、被験者 20 例が割り付けられた。割り付けられた被験者のうち 10 例は、第 I 期では空腹時に第 II 期では食後に治験薬が投与された。他の 10 例は、第 I 期では食後に第 II 期では空腹時に治験薬が投与された。

各投与期治験薬投与後の中止例はなく、治験薬を投与された全例が本試験を完了した。本試験では、治験実施計画からの逸脱はなかった。

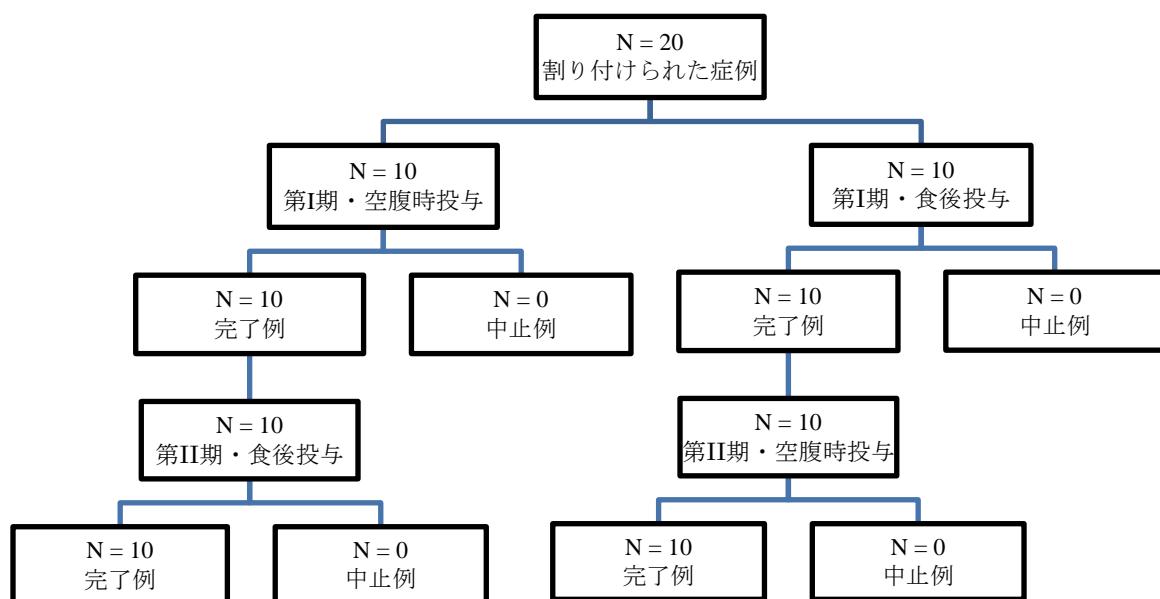


図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳<試験番号 : BFE1224-060>

(5.3.1.1.2 図 10.1-1 を引用)

2.7.6.2.2.3 被験者背景

本試験における被験者背景として、投与条件別に年齢、身長、体重、BMI の要約統計量を算出し、表 2.7.6.2.2-3 に示す。

各投与期の投与条件の年齢、身長、体重及び BMI は、同程度であった。

表 2.7.6.2.2-3 被験者背景の要約<試験番号 : BFE1224-060>
(5.3.1.1.2 表 14.1-1 を引用)

| 背景因子 | 要約統計量 | 投与時期/投与条件 | | | | 合計 | |
|-----------------------------|-------|------------|-----------|------------|-----------|--------|--------|
| | | 第Ⅰ期 空腹時 | 第Ⅱ期 食後 | 第Ⅱ期 空腹時 | 第Ⅰ期 食後 | 空腹時 | 食後 |
| 年齢 (歳) | 例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 20 | 20 |
| | 平均値 | 23.9 | 23.9 | 24.6 | 24.6 | 24.3 | 24.3 |
| | 標準偏差 | 4.3 | 4.3 | 3.2 | 3.2 | 3.7 | 3.7 |
| | 最小値 | 20 | 20 | 22 | 22 | 20 | 20 |
| | 中央値 | 21.5 | 21.5 | 23.0 | 23.0 | 23.0 | 23.0 |
| | 最大値 | 33 | 33 | 31 | 31 | 33 | 33 |
| 身長 (cm) | 例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 20 | 20 |
| | 平均値 | 169.58 | 169.70 | 167.66 | 167.45 | 168.62 | 168.58 |
| | 標準偏差 | 5.04 | 4.85 | 7.78 | 8.03 | 6.46 | 6.56 |
| | 最小値 | 158.8 | 159.3 | 153.2 | 152.8 | 153.2 | 152.8 |
| | 中央値 | 170.90 | 171.30 | 166.75 | 166.70 | 170.20 | 170.25 |
| | 最大値 | 176.0 | 175.2 | 180.1 | 180.4 | 180.1 | 180.4 |
| 体重 (kg) | 例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 20 | 20 |
| | 平均値 | 62.01 | 62.66 | 60.38 | 60.61 | 61.20 | 61.64 |
| | 標準偏差 | 6.80 | 6.53 | 8.98 | 9.37 | 7.80 | 7.93 |
| | 最小値 | 51.5 | 52.3 | 47.9 | 47.5 | 47.9 | 47.5 |
| | 中央値 | 62.65 | 63.95 | 60.50 | 58.75 | 61.65 | 62.15 |
| | 最大値 | 72.0 | 71.4 | 73.4 | 74.9 | 73.4 | 74.9 |
| BMI (kg/m ²) | 例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 20 | 20 |
| | 平均値 | 21.52 | 21.72 | 21.36 | 21.49 | 21.44 | 21.61 |
| | 標準偏差 | 1.61 | 1.54 | 1.72 | 1.75 | 1.63 | 1.61 |
| | 最小値 | 19.1 | 19.1 | 19.4 | 19.5 | 19.1 | 19.1 |
| | 中央値 | 21.40 | 21.60 | 21.25 | 21.35 | 21.40 | 21.60 |
| | 最大値 | 24.6 | 24.5 | 23.9 | 24.6 | 24.6 | 24.6 |

2.7.6.2.2.4 薬物動態の結果

血漿中 BFE1224 濃度

BFE1224 投与後、全ての被験者の全ての測定時期において血漿中 BFE1224 濃度は定量下限 (0.025 µg/mL) 未満であったため BFE1224 の薬物動態パラメーターは算出しなかった。

血漿中ラブコナゾール濃度

主要評価項目である血漿中ラブコナゾール濃度の AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及びその 90%CI を表 2.7.6.2.2-4 に示す。参考のため、血漿中ラブコナゾール濃度の t_{1/2}、AUC_{inf}、MRT_{last} 及び K_{el} の GMR 及びその 90%CI も示す。

AUC_{last} の GMR は 0.977 で 90%CI は 0.895～1.066 であった。C_{max} の GMR は 0.601 で、90%CI は 0.509～0.709 であった。結果を「BFE1224 の薬物動態に食事の影響はない」と判断する基準である 90%CI (0.8～1.25) と比較すると、AUC_{last} では判断基準内であったが、C_{max} では判断基準を下回っていた。

表 2.7.6.2.2-4 ラブコナゾール濃度の薬物動態パラメーターの GMR 及びその 90%CI
<試験番号 : BFE1224-060> (5.3.1.1.2 表 11.4-1 を引用)

| 薬物動態パラメーター | GMR | 下側信頼限界 | 上側信頼限界 |
|---------------------|-------|--------|--------|
| AUC _{last} | 0.977 | 0.895 | 1.066 |
| C _{max} | 0.601 | 0.509 | 0.709 |
| t _{1/2} | 0.980 | 0.952 | 1.009 |
| AUC _{inf} | 0.977 | 0.893 | 1.069 |
| MRT _{last} | 1.029 | 1.001 | 1.057 |
| k _{el} | 1.020 | 0.991 | 1.050 |

GMR : 空腹時投与時の幾何学的平均値に対する食後投与時の幾何学的平均値の比

食後投与時と空腹時投与時の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.6.2.2-5 に示す。

食後投与時の C_{max} の幾何学的平均値及びその 95%CI は 2.577 及び 2.004~3.315 µg/mL で、空腹時投与時は 4.291 及び 3.271~5.629 µg/mL であった。食後投与時の t_{max} の算術平均値は 6.10±1.89 h で、空腹時投与時は 3.03±2.42 h であった。食後投与時の t_{1/2} の幾何学的平均値及びその 95%CI は 76.42 及び 66.83~87.39 h で、空腹時投与時は 77.96 及び 66.73~91.08 h であった。食後投与時の AUC_{inf} の幾何学的平均値及びその 95%CI は 208.759 及び 163.669~266.272 µg·h/mL で、空腹時投与時は 213.646 及び 168.123~271.495 µg·h/mL であった。食後投与時の AUC_{last} の幾何学的平均値及びその 95%CI は 194.228 及び 152.865~246.784 µg·h/mL で、空腹時投与時は 198.845 及び 156.915~251.979 µg·h/mL であった。食後投与時の MRT_{last} の幾何学的平均値及びその 95%CI は 86.22 及び 77.16~96.34 h で、空腹時投与時は 83.81 及び 74.41~94.40 h であった。食後投与時の k_{el} の幾何学的平均値及びその 95%CI は 0.0091 及び 0.0079~0.0104 で、空腹時投与時は 0.0089 及び 0.0076~0.0104 であった。

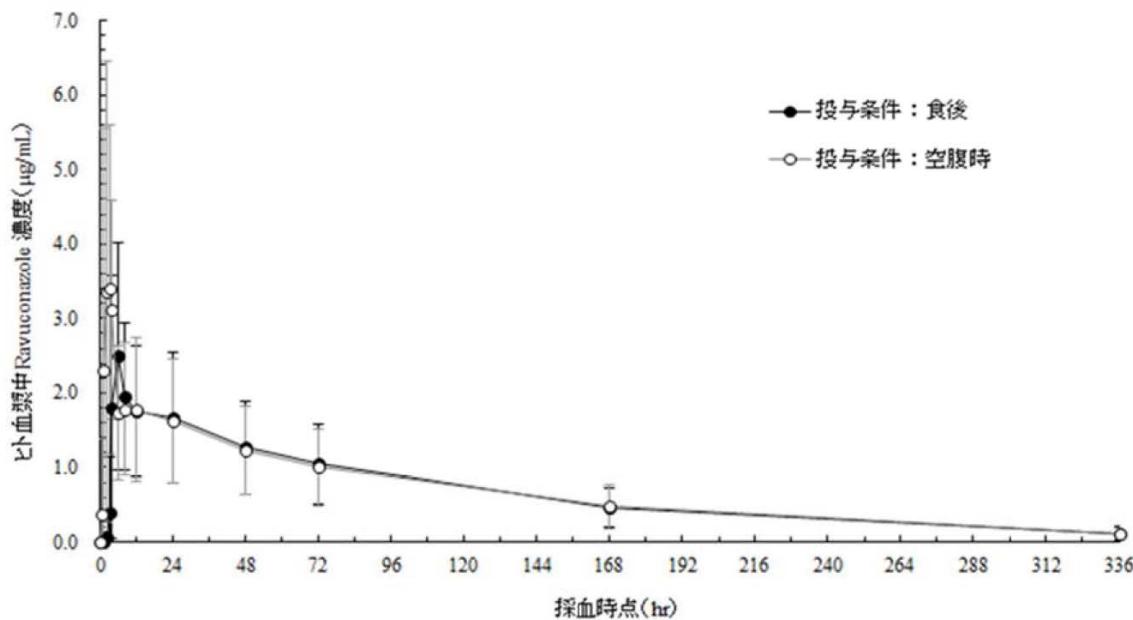
C_{max} 及び t_{max} を除く他の全てのパラメーターにおいて食後投与時と空腹時投与時との間に差は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-5 食後投与時と空腹時投与時の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメーターの要約統計量
<試験番号 : BFE1224-060> (5.3.1.1.2 表 11.4-2 を引用)

| 薬物動態パラ メーター(単位) | 投与 条件 | 例数 | 算術 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 算術平均値の 95%CI | | 幾何学的 平均値 | 幾何学的平均値の 95%CI | |
|--|----------|----|-----------|---------|--------|---------|---------|--------------|---------|-------------|----------------|---------|
| | | | | | | | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 |
| C _{max} (μ g/mL) | 食後 | 20 | 2.954 | 1.662 | 0.765 | 2.587 | 7.500 | 2.176 | 3.732 | 2.577 | 2.004 | 3.315 |
| | 空腹時 | 20 | 4.952 | 2.570 | 1.227 | 4.258 | 10.229 | 3.749 | 6.155 | 4.291 | 3.271 | 5.629 |
| t _{max} (h) | 食後 | 20 | 6.10 | 1.89 | 4.00 | 6.00 | 12.00 | 5.22 | 6.98 | 5.86 | 5.13 | 6.70 |
| | 空腹時 | 20 | 3.03 | 2.42 | 0.50 | 3.00 | 12.00 | 1.89 | 4.16 | 2.39 | 1.70 | 3.34 |
| t _{1/2} (h) | 食後 | 20 | 79.40 | 22.37 | 43.22 | 75.75 | 120.58 | 68.94 | 89.87 | 76.42 | 66.83 | 87.39 |
| | 空腹時 | 20 | 81.99 | 26.06 | 39.40 | 75.65 | 128.51 | 69.79 | 94.18 | 77.96 | 66.73 | 91.08 |
| AUC _{inf} (μ g·h/mL) | 食後 | 20 | 236.896 | 121.810 | 90.197 | 197.350 | 448.935 | 179.887 | 293.905 | 208.759 | 163.669 | 266.272 |
| | 空腹時 | 20 | 242.375 | 127.975 | 99.863 | 211.590 | 532.871 | 182.481 | 302.269 | 213.646 | 168.123 | 271.495 |
| AUC _{last} (μ g·h/mL) | 食後 | 20 | 219.861 | 113.604 | 87.709 | 181.351 | 433.214 | 166.693 | 273.029 | 194.228 | 152.865 | 246.784 |
| | 空腹時 | 20 | 224.917 | 117.670 | 95.032 | 197.654 | 508.560 | 169.846 | 279.988 | 198.845 | 156.915 | 251.979 |
| MRT _{last} (h) | 食後 | 20 | 88.32 | 18.12 | 48.47 | 90.46 | 115.72 | 79.84 | 96.81 | 86.22 | 77.16 | 96.34 |
| | 空腹時 | 20 | 86.14 | 18.57 | 44.98 | 89.21 | 110.47 | 77.45 | 94.83 | 83.81 | 74.41 | 94.40 |
| k _{el} (-) | 食後 | 20 | 0.0094 | 0.0028 | 0.0057 | 0.0092 | 0.0160 | 0.0081 | 0.0107 | 0.0091 | 0.0079 | 0.0104 |
| | 空腹時 | 20 | 0.0094 | 0.0033 | 0.0054 | 0.0092 | 0.0176 | 0.0078 | 0.0109 | 0.0089 | 0.0076 | 0.0104 |

BFE1224 投与後の平均血漿中ラブコナゾール濃度推移を図 2.7.6.2.2-2 に示す。

BFE1224 投与後、血漿中ラブコナゾール濃度の C_{max} への到達は食事により遅延し、そのピークの高さは低くなった。ピーク到達後の食後投与時の血漿中ラブコナゾール濃度推移は空腹時投与時と大きな差はなかった。



n = 各群 20、算術平均値 \pm SD (標準偏差)

図 2.7.6.2.2-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移<試験番号 : BFE1224-060>
(5.3.1.1.2 図 11.4-1 を引用)

2.7.6.2.2.5 安全性の結果

有害事象

本試験における有害事象の発現例数及び発現率の一覧を表 2.7.6.2.2-6 に、重症度別有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2.2-7 に示す。

空腹時投与で 20 例中 1 例 (5.0%) に鼻咽頭炎及び 2 例 (10.0%) に血中尿酸増加がみられた。いずれも重症度は軽度であった。副作用は、発現しなかった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.2-6 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : BFE1224-060>

(5.3.1.1.2 表 12.2-3 を引用)

| MedDRA Version [REDACTED] | | 投与時期/投与条件 | | | | | | | | 合計 | | | |
|---------------------------|-------------|-------------|------|------------|-----|-------------|------|------------|-----|--------|------|--------|-----|
| 器官別 大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 第Ⅰ期・ 空腹時 | | 第Ⅱ期・ 食後 | | 第Ⅱ期・ 空腹時 | | 第Ⅰ期・ 食後 | | 空腹時 | | 食後 | |
| | | N = 10 | | N = 10 | | N = 10 | | N = 10 | | N = 20 | | N = 20 | |
| | | 例数 | 率 | 例数 | 率 | 例数 | 率 | 例数 | 率 | 例数 | 率 | 例数 | 率 |
| 感染症および寄生虫症 | 鼻咽頭炎 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 10.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 血中尿酸増加 | 2 | 20.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 10.0 | 0 | 0.0 |

表 2.7.6.2.2-7 重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号 : BFE1224-060>

(5.3.1.1.2 表 12.2-4 を引用)

| MedDRA Version [REDACTED] | | 重症度 | | | | | | |
|---------------------------|-------------|-----|------|-----|-----|----|-----|--|
| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 軽度 | | 中等度 | | 高度 | | |
| | | 例数 | 率 | 例数 | 率 | 例数 | 率 | |
| 第Ⅰ期・空腹時 N = 10 | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 2 | 20.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |
| 臨床検査 | 血中尿酸増加 | 2 | 20.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |
| 第Ⅱ期・食後 N = 10 | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |
| 第Ⅱ期・空腹時 N = 10 | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 10.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |
| 感染症および寄生虫症 | 鼻咽頭炎 | 1 | 10.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |
| 第Ⅰ期・食後 N = 10 | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |
| 空腹時合計 N = 20 | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 3 | 15.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |
| 感染症および寄生虫症 | 鼻咽頭炎 | 1 | 5.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |
| 臨床検査 | 血中尿酸増加 | 2 | 10.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |
| 食後合計 N = 20 | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | |

臨床検査

治験薬投与後臨床検査値が異常を示した被験者が認められたものの、いずれの被験者においても臨床症状は認められず、薬剤の使用あるいは処置を必要とした例はなかった。

第Ⅰ期空腹時投与時に有害事象（血中尿酸値増加）を発現した被験者 B03 及び B12 の尿酸値の推移を表 2.7.6.2.2-8 に示す。この血中尿酸増加（2 例）は、治験責任医師により有害事象とされたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.2-8 被験者 B03 及び B12 の第Ⅰ期（空腹時投与）の尿酸値の推移
<試験番号：BFE1224-060> (5.3.1.1.2 表 12.4-1 を改変)

| 被験者番号 | スクリーニング | 試験前日 | 試験1日目 投与前 | 試験2日目 | 試験4日目 | 試験8日目 | 試験15日目 | 追跡調査 |
|-------|---------|------|--------------|-------|-------|-------|--------|------|
| B03 | 5.6 | 5.5 | 6.1 | 6.4 | 6.0 | 8.1 H | 8.2 H | 5.3 |
| B12 | 5.4 | 4.7 | 5.7 | 6.1 | 5.8 | 8.0 H | 5.0 | — |

単位：mg/dL

基準値：3.7-7.0 mg/dL

H：基準値上限を超えた値であることを示す。

—：該当なし

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する観察項目

全ての項目において臨床上意味のある変動を示した項目は、認められなかつた。

2.7.6.2.2.6 結論

本試験では有効性と関連する AUC_{last} の GMR の 90%CI (0.895~1.066) は「BFE1224 の薬物動態に食事の影響はない」と判断する基準である 90%CI (0.8~1.25) に適合した。 C_{max} の GMR の 90%CI (0.509~0.709) は基準に適合しなかつたものの、臨床上の安全性や有効性において影響を及ぼすものではないものと考えられ、BFE1224 カプセルは食事に関係なく投与可能な薬剤と考えられた。

本試験での空腹時投与時と食後投与時における BFE1224 カプセルの安全性に違いはなく、本剤の安全性と忍容性が高いことが確認された。

2.7.6.2.3 BFE1224 の■剤とカプセル剤の日本人健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験
(試験番号 : BFE1224-040) : 評価資料 5.3.1.2.1

BFE1224 の■剤は、■

■ため、■剤に代わる剤形としてカプセル剤が開発された。そこで、今後の開発をカプセル剤で進めることとし、両剤の生物学的同等性を検討した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

表 2.7.6.2.3-1 試験の概略<試験番号 : BFE1224-040>

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | |
|--------------|---|-----------------------------|-------|--------|-----|--------------------------|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------------------------|
| 治験の標題 | BFE1224の■剤とカプセル剤の日本人健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験 | | | | | | | | | |
| 識別番号 | 試験番号 : BFE1224-040 | | | | | | | | | |
| 治験の目的 | BFE1224 ■と BFE1224 カプセルの 2 剤 2 期の非盲検無作為化クロスオーバー法による比較試験を実施し、得られた血漿中ラブコナゾール濃度から■剤とカプセル剤の生物学的同等性を検討する。 | | | | | | | | | |
| 治験のデザイン | 無作為化、非盲検、2 剤 2 期クロスオーバー | | | | | | | | | |
| 対象 | 日本人健康成人男子 | | | | | | | | | |
| 被験者数 | 計画時 : 30例 解析時 : 30例 (薬物動態 : 28例、生物学的同等性 : 26例、安全性 : 30例) | | | | | | | | | |
| 診断及び主要な組入れ基準 | 本試験参加に文書で同意取得した日の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男子で、スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の被験者として適格と判断されたもの。 | | | | | | | | | |
| 治験薬及び投与方法 | (1) 治験薬 ・ BFE1224 カプセル : BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg 含有するカプセル剤 ・ BFE1224 ■ : BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg 含有する■剤 (2) 投与量及び投与方法 : 第I期の治験薬投与後4週間以上の休薬期間を設け、第II期の治験薬を投与する。各期とも BFE1224 カプセル又は BFE1224 ■ をラブコナゾールとして 400 mg を 10 時間絶食後に、200 mL の水とともに単回経口投与する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>第 I 期</th> <th>第 II 期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A 群</td> <td>BFE1224 ■ 1 日 1 回 400 mg</td> <td>BFE1224 カプセル 1 日 1 回 400 mg</td> </tr> <tr> <td>B 群</td> <td>BFE1224 カプセル 1 日 1 回 400 mg</td> <td>BFE1224 ■ 1 日 1 回 400 mg</td> </tr> </tbody> </table> | | 第 I 期 | 第 II 期 | A 群 | BFE1224 ■ 1 日 1 回 400 mg | BFE1224 カプセル 1 日 1 回 400 mg | B 群 | BFE1224 カプセル 1 日 1 回 400 mg | BFE1224 ■ 1 日 1 回 400 mg |
| | 第 I 期 | 第 II 期 | | | | | | | | |
| A 群 | BFE1224 ■ 1 日 1 回 400 mg | BFE1224 カプセル 1 日 1 回 400 mg | | | | | | | | |
| B 群 | BFE1224 カプセル 1 日 1 回 400 mg | BFE1224 ■ 1 日 1 回 400 mg | | | | | | | | |
| 評価項目 | 1. 薬物動態 : 血漿中薬物濃度 2. 安全性 : | | | | | | | | | |

| 項目 | 内容 |
|--------|---|
| | 有害事象・副作用、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12誘導心電図パラメータ等 |
| 統計解析手法 | <p>1. 薬物動態の解析：</p> <p>主要評価項目として AUC_t、C_{max} を求め、生物学的同等性判定パラメータとした。また、副次的評価項目として AUC_∞、t_{max}、MRT_t 及び k_{el} を求めた。C_{max} は実測値を用い、AUC は台形法で計算した値を用いた。なお、原則として、t_{max} を除く値は対数変換をして解析した。</p> <p>AUC_t 及び C_{max} の対数値の母平均値の差の 90% 信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき両製剤は生物学的に同等と判定した。</p> <p>本試験の結果が当該判定基準に適合しない場合、本試験と同じ治験デザインの追加試験を 1 回実施し、本試験と追加試験を併せて主要評価項目について両製剤間の生物学的同等性の評価を行い、AUC_t 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき両製剤は生物学的に同等と判定することとした。</p> <p>2. 安全性の解析：</p> <p>剤形別の有害事象、副作用の発現例数を、症状・所見（MedDRA/J に基づいて読み替えた SOC 及び PT）ごとに集計した。</p> <p>臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図パラメータ等の経過観察項目については、各投与時期（第 I 期又は第 II 期）別・項目ごとに観測時点の経過順に測定値を示した一覧表を作成した。表中には観察時点ごとの測定値の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を示した。また、各項目の観測時点の経過順に示した被験者別の推移図を作成した。</p> |
| 治験責任医師 | [REDACTED] |
| 治験実施施設 | [REDACTED] |
| 治験実施期間 | [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最後の被験者の最終観察日) |
| 公表文献 | なし |

2.7.6.2.3.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.3-2 に示す。

表 2.7.6.2.3-2 試験スケジュール<試験番号 : BFE1224-040> (5.3.1.2.1 表 9.5-1 を引用)

| | SCR ¹⁾ | 試験前日 | 試験1日目 | | | | | | | | | | | | 試験2日目 | 試験3日目 | 試験4日目 | 試験8日目 | 試験15日目 | 追跡 ²⁾ 調査 |
|------------|-------------------|------|-------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|-------|-------|-------|--------|---------------------|
| Day | -28~-1 | 0 | 1 | | | | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 8 | 15 | |
| 時刻 | | | 14 17 | 7 9 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 15 | 17 | 21 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | | |
| | | | …~… | …~… | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | | |
| | | | 00 00 | 30 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | | |
| 投与後の時間 | | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | 48 | 72 | 168 | 336 | | | |
| 入院・退院・来院 | 来院 | 入院 | | | | | | | | | | | | | 退院 | 来院 | 来院 | 来院 | | |
| 文書同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬服用 | | | | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択/除外基準の確認 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ○ | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| BMI | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 免疫学的検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| バイタルサイン | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 心電図(12誘導) | ○ | ○ | | | | | | ○ | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 臨床検査 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | ○ | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 有害事象 | | | | ← | | | | | | | | | | | | | → | | | |
| 血漿中薬物濃度測定 | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |

1): SCR(スクリーニング) : 治験薬投与前28~1日以内のスクリーニングを実施する。スクリーニングにおける各項目の実施には時間規定は設けない。

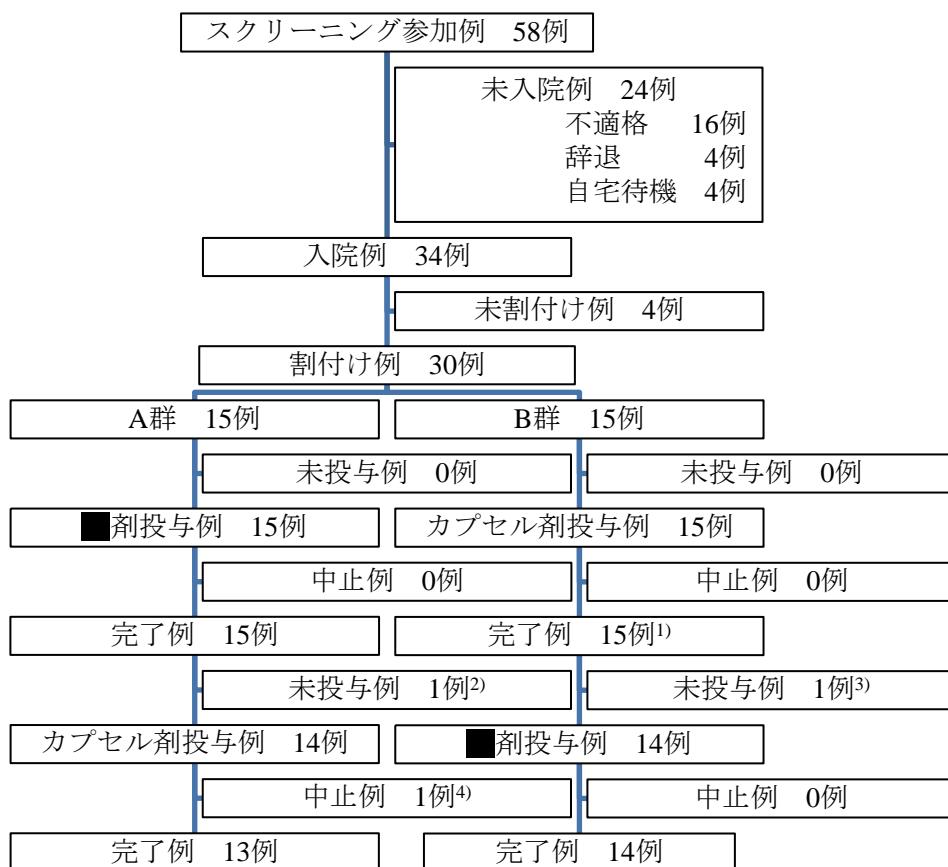
2): 検査項目は、必要に応じて選択する。

2.7.6.2.3.2 症例の内訳

本試験の症例の内訳を図 2.7.6.2.3-1 に示す。

本試験では、文書同意を取得した 58 例のスクリーニング検査を行い、第 I 期では予備被験者を含む 34 例が治験薬投与前日に入院した。入院した被験者のうち 15 例が A 群に 15 例が B 群に無作為に割り付けられた。

第 I 期では、A 群、B 群とも中止例がなく各 15 例が試験を完了したが、B 群 1 例（被験者 B11）が試験 15 日目（治験薬投与後 336 時間）の来院日が変更されたため欠測となった。第 II 期では、被験者からの申し出により A 群 1 例（被験者 B15）及び B 群 1 例（被験者 B24）が中止され、治験薬が投与されなかった。A 群、B 群とも 14 例に治験薬が投与された。A 群 1 例（被験者 B29）は、被験者からの申し出により試験が中止され、試験 15 日目（治験薬投与後 336 時間）が欠測となった。



1) : 完了例 15 例のうち 1 例 (B11) の治験薬投与後 336 時間値が欠測

2) : 第 II 期の治験薬が投与されなかった (B15)

3) : 第 II 期の治験薬が投与されなかった (B24)

4) : 中止により第 II 期の治験薬投与後 336 時間値が欠測 (B29)

図 2.7.6.2.3-1 症例の内訳<試験番号 : BFE1224-040>

(5.3.1.2.1 図 10.1-1 を引用)

治験実施計画書から逸脱した症例の集計結果を表 2.7.6.2.3-3 に示す。

本試験では、1 例（被験者 B11）に観察項目に関する違反例（試験 15 日目の来院が試験 17 日目

となつたことによる逸脱) が認められた。

表 2.7.6.2.3-3 逸脱例<試験番号 : BFE1224-040> (5.3.1.2.1 表 10.2-1 を引用)

| 投与群 | 投与時期/投与剤形 | 治験薬投与例数 | 逸脱例数 | 治験実施計画書からの逸脱内訳* | | | | |
|---------|--------------|---------|------|-----------------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) |
| A 群 | 第 I 期/■剤 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 第 II 期/カプセル剤 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| B 群 | 第 I 期/カプセル剤 | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 第 II 期/■剤 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ■剤合計 | | 29 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| カプセル剤合計 | | 29 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

*:(1) 不適格例

(2) 用法・用量違反例

(3) 併用薬違反例

(4) 観察項目に関する違反例

(5) 中止基準に該当しない中止例、あるいは中止基準に該当するにもかかわらず中止しなかつた被験者

2.7.6.2.3.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.3-4 に示す。

表 2.7.6.2.3-4 被験者背景の要約<試験番号 : BFE1224-040>

(5.3.1.2.1 表 11.2-1 を改変)

| 背景因子 | 要約統計量 | 投与時期／投与条件 | | | | | |
|--------------------------|-------|-----------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|--------------|-----------------|
| | | A 群 | | B 群 | | 合計 | |
| | | 第 I 期 BFE1224 ■ | 第 II 期 BFE1224 カプセル | 第 II 期 BFE1224 ■ | 第 I 期 BFE1224 カプセル | BFE1224 ■ | BFE1224 カプセル |
| 年齢 (歳) | 被験者数 | 15 | — | — | 15 | — | — |
| | 平均値 | 22.7 | — | — | 23.3 | — | — |
| | 標準偏差 | 2.6 | — | — | 3.0 | — | — |
| 身長 (cm) | 被験者数 | 15 | 14 | 14 | 15 | 29 | 29 |
| | 平均値 | 170.83 | 170.63 | 172.87 | 173.54 | 171.82 | 172.13 |
| | 標準偏差 | 5.64 | 5.97 | 6.26 | 6.41 | 5.93 | 6.26 |
| 体重 (kg) | 被験者数 | 15 | 14 | 14 | 15 | 29 | 29 |
| | 平均値 | 61.75 | 61.23 | 61.41 | 61.93 | 61.59 | 61.59 |
| | 標準偏差 | 7.98 | 8.18 | 6.30 | 6.41 | 7.09 | 7.19 |
| BMI (kg/m ²) | 被験者数 | 15 | 14 | 14 | 15 | 29 | 29 |
| | 平均値 | 21.09 | 20.96 | 20.54 | 20.54 | 20.82 | 20.74 |
| | 標準偏差 | 1.77 | 1.77 | 1.74 | 1.61 | 1.75 | 1.68 |

— : 未実施

2.7.6.2.3.4 薬物動態の結果

血漿中ラブコナゾール濃度

剤形別の BFE1224 経口単回投与後のラブコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-5、血漿中ラブコナゾール濃度推移を図 2.7.6.2.3-2 及び図 2.7.6.2.3-3、血漿中ラブコナゾールの剤形間での平均値の差の 90% 信頼区間を表 2.7.6.2.3-6、分散分析結果を表 2.7.6.2.3-7 に示す。

血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの主要評価項目 (C_{max} 及び AUC_0) を対数変換した

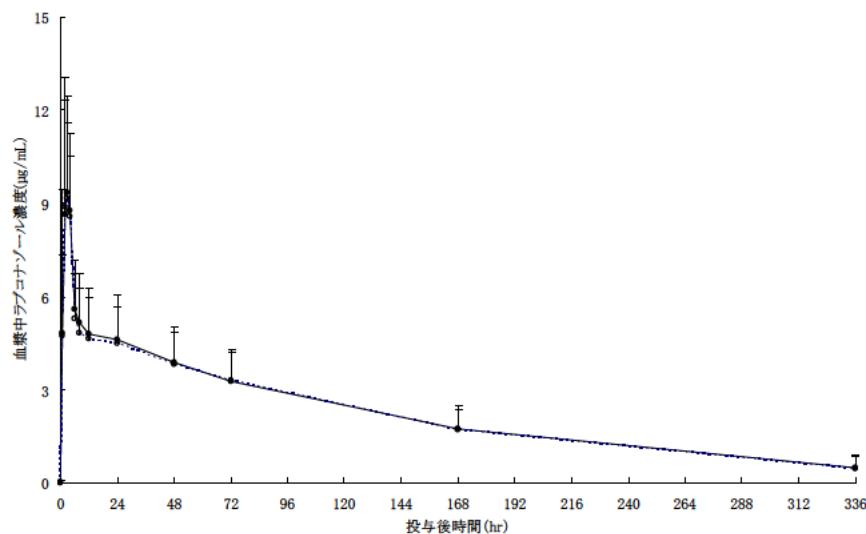
ときの BFE1224 ■投与時に対する BFE1224 カプセル投与時の平均値の差の 90%信頼区間は C_{\max} が $\log(1.002) \sim \log(1.162)$ 、 AUC_t が $\log(0.978) \sim \log(1.036)$ であり、同等性許容域である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあった。

分散分析における検定では、変動因「群又は持込効果」を有意水準 $\alpha = 0.10$ 、その他の変動因を有意水準 $\alpha = 0.05$ で検定した結果、主要評価項目及び副次的評価項目の変動因「製剤」に有意差は認められなかった。その他の変動因では、 t_{\max} を除く薬物動態パラメータにおいて、変動因「被験者／群」を除き、有意差はみられなかった。

表 2.7.6.2.3-5 効形別血漿中ラブコナゾール薬物動態パラメータ (n = 26)

<試験番号 : BFE1224-040> (5.3.1.2.1 表 11.4-1 を改変)

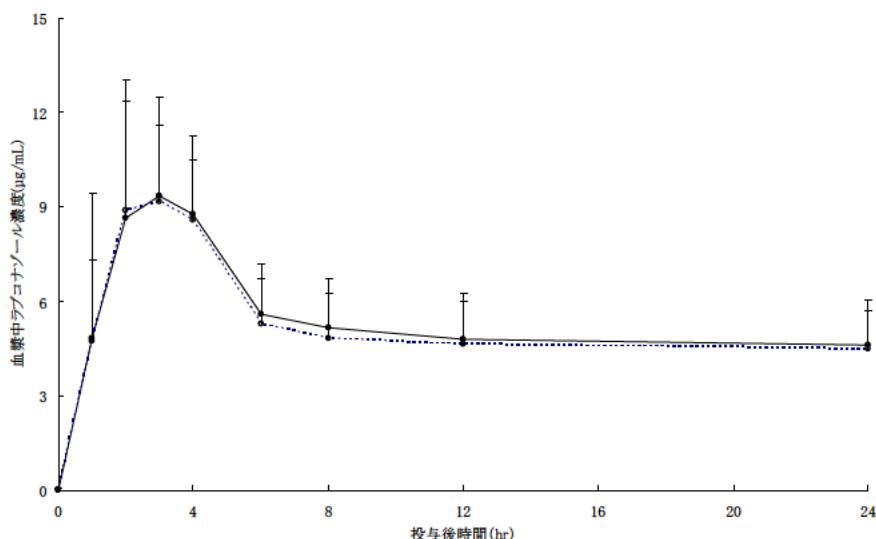
| 効形 | パラメータ | C_{\max} | AUC_t | t_{\max} | AUC_{∞} | MRT_t | k_{el} | $t_{1/2}$ |
|------|-------|-------------------------|--------------------------------------|------------|--------------------------------------|---------|-----------------|-----------|
| | 単位 | $\mu\text{g}/\text{mL}$ | $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ | h | $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ | h | h^{-1} | h |
| カプセル | 平均値 | 11.44 | 742 | 2.92 | 828 | 96.98 | 0.00841 | 96.44 |
| | 標準偏差 | 2.32 | 232 | 1.26 | 302 | 16.98 | 0.00342 | 39.72 |
| ■ | 平均値 | 10.61 | 731 | 2.88 | 812 | 97.03 | 0.00857 | 94.25 |
| | 標準偏差 | 2.25 | 201 | 0.86 | 267 | 15.37 | 0.00345 | 38.14 |



● : BFE1224 カプセル、○ : BFE1224 ■、平均値土標準偏差、n = 26

図 2.7.6.2.3-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移<試験番号 : BFE1224-040>

(5.3.1.2.1 図 11.4-1 を引用)



● : BFE1224 カプセル、○ : BFE1224 ■、平均値土標準偏差、n = 26

図 2.7.6.2.3-3 血漿中ラブコナゾール濃度推移 (24 時間)

<試験番号 : BFE1224-040> (5.3.1.2.1 図 11.4-2 を引用)

表 2.7.6.2.3-6 血漿中ラブコナゾールの剤形間での平均値の差の 90%信頼区間 (n = 26)

<試験番号 : BFE1224-040> (5.3.1.2.1 表 11.4-2 を引用)

| 薬物動態パラメータ | 薬剤間の差 | 下側信頼限界 | 上側信頼限界 |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|
| C_{\max} (対数変換) | $\log(1.079)$ | $\log(1.002)$ | $\log(1.162)$ |
| AUC_t (対数変換) | $\log(1.007)$ | $\log(0.978)$ | $\log(1.036)$ |
| AUC_{∞} (対数変換) | $\log(1.011)$ | $\log(0.976)$ | $\log(1.047)$ |
| MRT_t (対数変換) | $\log(0.997)$ | $\log(0.975)$ | $\log(1.020)$ |
| kel (対数変換) | $\log(0.980)$ | $\log(0.919)$ | $\log(1.044)$ |
| $t_{\max}:\%$ | 101.3 | 84.4 | 118.2 |

表 2.7.6.2.3-7 血漿中ラブコナゾールの分散分析結果 (n = 26)

<試験番号 : BFE1224-040> (5.3.1.2.1 表 11.4-3 を引用)

| 薬物動態パラメータ | 変動因 | 自由度 | 平方和 | 平均平方 | F 値 | P 値 | 判定 |
|-------------------------|---------|-----|------------|------------|---------|----------|----|
| C _{max} (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.000395 | 0.000395 | 0.0285 | 0.8675 | |
| | 被験者／群 | 24 | 0.333606 | 0.013900 | 2.9979 | 0.0047 | * |
| | 製剤 | 1 | 0.014150 | 0.014150 | 3.0517 | 0.0934 | |
| | 時期 | 1 | 0.014041 | 0.014041 | 3.0283 | 0.0946 | |
| | 残差 | 24 | 0.111279 | 0.004637 | — | — | — |
| AUC _t (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.000011 | 0.000011 | 0.0004 | 0.9846 | |
| | 被験者／群 | 24 | 0.695791 | 0.028991 | 42.5189 | < 0.0001 | * |
| | 製剤 | 1 | 0.000110 | 0.000110 | 0.1615 | 0.6913 | |
| | 時期 | 1 | 0.001568 | 0.001568 | 2.2997 | 0.1425 | |
| | 残差 | 24 | 0.016364 | 0.000682 | — | — | — |
| t _{max} | 群又は持込効果 | 1 | 0.019231 | 0.019231 | 0.0140 | 0.9068 | |
| | 被験者／群 | 24 | 33.000000 | 1.375000 | 1.3040 | 0.2603 | |
| | 製剤 | 1 | 0.019231 | 0.019231 | 0.0182 | 0.8937 | |
| | 時期 | 1 | 0.173077 | 0.173077 | 0.1641 | 0.6890 | |
| | 残差 | 24 | 25.307692 | 1.054487 | — | — | — |
| AUC _∞ (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.000005 | 0.000005 | 0.0001 | 0.9909 | |
| | 被験者／群 | 24 | 0.896545 | 0.037356 | 35.7877 | < 0.0001 | * |
| | 製剤 | 1 | 0.000281 | 0.000281 | 0.2687 | 0.6089 | |
| | 時期 | 1 | 0.001633 | 0.001633 | 1.5647 | 0.2230 | |
| | 残差 | 24 | 0.025052 | 0.001044 | — | — | — |
| MRT _t (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.001498 | 0.001498 | 0.1352 | 0.7163 | |
| | 被験者／群 | 24 | 0.265929 | 0.011080 | 25.8851 | < 0.0001 | * |
| | 製剤 | 1 | 0.000022 | 0.000022 | 0.0516 | 0.8222 | |
| | 時期 | 1 | < 0.000001 | < 0.000001 | 0.0011 | 0.9734 | |
| | 残差 | 24 | 0.010273 | 0.000428 | — | — | — |
| kel (対数変換) | 群又は持込効果 | 1 | 0.002375 | 0.002375 | 0.0395 | 0.8442 | |
| | 被験者／群 | 24 | 1.444370 | 0.060182 | 17.5328 | < 0.0001 | * |
| | 製剤 | 1 | 0.001042 | 0.001042 | 0.3035 | 0.5868 | |
| | 時期 | 1 | 0.000175 | 0.000175 | 0.0511 | 0.8231 | |
| | 残差 | 24 | 0.082381 | 0.003433 | — | — | — |

判定：変動因「群又は持込効果」は $\alpha = 0.10$ 、その他の変動因は $\alpha = 0.05$ で検定し、

空白；有意差なし、*；有意。

—：該当データなし

2.7.6.2.3.5 安全性の結果

本試験における有害事象の発現例数及び発現率の一覧を表 2.7.6.2.3-8、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.3-9、重症度有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2.3-10、治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2.3-11 に示す。

本試験において、有害事象は、BFE1224 カプセル投与時に 1 件 1 例 (3.4%) 認められ、重症度は軽度で、治験薬との因果関係が否定されなかった。BFE1224 ■投与時では、有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.3-8 有害事象の発現例数及び発現率
<試験番号 : BFE1224-040> (5.3.1.2.1 表 14.3-1 を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 治験実施期間／投与剤形 | | | | | |
|-----------------|-------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|
| | | 第Ⅰ期 BFE1224 ■ | 第Ⅱ期 BFE1224 カプセル | 第Ⅱ期 BFE1224 ■ | 第Ⅰ期 BFE1224 カプセル | 合計 BFE1224 ■ | 合計 BFE1224 カプセル |
| | | N = 15 | N = 14 | N = 14 | N = 15 | N = 29 | N = 29 |
| 皮膚および皮下 組織障害 | 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.4) |

() : %
MedDRA/J Version ■

表 2.7.6.2.3-9 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率
<試験番号 : BFE1224-040> (5.3.1.2.1 表 14.3-2 を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 治験実施期間／投与剤形 | | | | | |
|-----------------|-------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|
| | | 第Ⅰ期 BFE1224 ■ | 第Ⅱ期 BFE1224 カプセル | 第Ⅱ期 BFE1224 ■ | 第Ⅰ期 BFE1224 カプセル | 合計 BFE1224 ■ | 合計 BFE1224 カプセル |
| | | N = 15 | N = 14 | N = 14 | N = 15 | N = 29 | N = 29 |
| 皮膚および皮下 組織障害 | 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.4) |

() : %
MedDRA/J Version ■

表 2.7.6.2.3-10 重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号 : BFE1224-040>
(5.3.1.2.1 表 14.3-3 を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
|-------------------------|-------------|----|----|-----|-----|----|-----|----|----|-----|
| | | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 |
| 第Ⅱ期・BFE1224 カプセル N = 14 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 7.1 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下 組織障害 | 蕁麻疹 | 1 | 1 | 7.1 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| BFE1224 カプセル合計 N = 29 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 3.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下 組織障害 | 蕁麻疹 | 1 | 1 | 3.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |

MedDRA/J Version ■

表 2.7.6.2.3-11 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数
及び発現件数<試験番号 : BFE1224-040> (5.3.1.2.1 表 14.3-4 を引用)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
|----------------------------|-------------|----|----|-----|-----|----|-----|----|----|-----|
| | | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 |
| 第 II 期・BFE1224 カプセル N = 14 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 7.1 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 蕁麻疹 | 1 | 1 | 7.1 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| BFE1224 カプセル合計 N = 29 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 3.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 蕁麻疹 | 1 | 1 | 3.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |

MedDRA/J Version ■

2.7.6.2.3.6 結論

薬物動態の結論

- 本試験において、BFE1224 カプセル (BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg 含有) 4 カプセル又は BFE1224 ■ (BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg 含有) 4 ■を日本人健康成人男子に投与し、BFE1224 カプセルと BFE1224 ■との生物学的同等性を検討した。
- 血漿中ラブコナゾール濃度は、BFE1224 カプセル投与時、BFE1224 ■投与時ともに投与後 3 時間でピークに達し、その後緩徐に減少した。
- BFE1224 ■投与時に対する BFE1224 カプセル投与時の平均値の差の 90% 信頼区間は C_{max} が $\log(1.002) \sim \log(1.162)$ 、 AUC_t が $\log(0.978) \sim \log(1.036)$ であり、同等性許容域である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあつた。
- BFE1224 カプセル投与時と BFE1224 ■投与時の薬物動態パラメータには有意差はなく、BFE1224 カプセルと BFE1224 ■は生物学的に同等であることが確認された。

安全性の結論

- BFE1224 カプセル投与時、29 例中 1 例 (3.4%) に 1 件の有害事象 (蕁麻疹) が認められた。重症度は軽度であった。治験薬との因果関係は否定されなかった。
- 重篤な有害事象は、認められなかった。
- 臨床検査値において、臨床上意味のある変動を示した検査項目は認められなかった。
- バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見において、臨床上意味のある変動を示した検査項目は認められなかった。

2.7.6.2.4 BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした臨床第Ⅰ相単回投与試験（試験番号：BFE1224-010）：評価資料 5.3.3.1.1

BFE1224 ■は海外で実施された単回及び反復投与試験（E1224-A001-002 試験）において最大 800 mg までの安全性と忍容性が確認された。日本人健康成人男子における単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態を検討するために本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.4-1 に示す。

表 2.7.6.2.4-1 試験の概略<試験番号：BFE1224-010>

| 項目 | 内容 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験の標題 | BFE1224の日本人健康成人男子を対象とした臨床第I相単回投与試験 | | | | | | | |
| 識別番号 | 試験番号：BFE1224-010 | | | | | | | |
| 治験の目的 | 日本人健康成人男子におけるBFE1224単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態を検討する。 | | | | | | | |
| 治験のデザイン | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較法による多段階用量単回投与試験 | | | | | | | |
| 対象 | 日本人健康成人男子 | | | | | | | |
| 被験者数 | 計画時：32例 解析時：32例（薬物動態：BFE1224群24例、安全性：32例） 4ステップ（100 mg、200 mg、400 mg、600 mg）で、1ステップ実薬6例、プラセボ2例 | | | | | | | |
| 診断及び主要な組入れ基準 | 本試験参加に文書で同意取得した日の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男子で、スクリーニング検査の結果、治験担当医師により本試験の被験者として適格と判断された者。 | | | | | | | |
| 治験薬及び投与方法 | (1) 治験薬 ・BFE1224 ■：1 ■中に BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg を含有する ■ ・プラセボ ■：BFE1224 を含有しない ■、実薬と ■ ■ 剤 (2) 投与量及び投与方法：10 時間の絶食後に、200 mL の水とともに単回経口投与する。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>ステップ1 100mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与></td> <td>→</td> <td>ステップ2 200mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与></td> <td>→</td> <td>ステップ3 400mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与></td> <td>→</td> <td>ステップ4 600mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与></td> </tr> </table> | ステップ1 100mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与> | → | ステップ2 200mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与> | → | ステップ3 400mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与> | → | ステップ4 600mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与> |
| ステップ1 100mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与> | → | ステップ2 200mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与> | → | ステップ3 400mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与> | → | ステップ4 600mg (n=6) プラセボ (n=2) <空腹時(食前)投与> | | |
| 評価項目 | 1. 薬物動態： 血漿中薬物（BFE1224 及びラブコナゾール）濃度、尿中薬物（BFE1224 及びラブコナゾール）濃度 2. 安全性： 有害事象・副作用、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図パラメータ等 | | | | | | | |

| 項目 | 内容 |
|--------|---|
| 統計解析手法 | <p>1. 被験者背景の解析 :</p> <p>投与量別に被験者背景について、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。</p> <p>2. 薬物動態の解析 :</p> <p>作図により、血漿中BFE1224及びラブコナゾールの濃度推移について検討し、血漿中BFE1224及びラブコナゾール濃度データからモデル非依存解析により下記を含む薬物動態パラメータを算出した。また、得られたパラメータを用いて、用量比例性を検討した。さらに、尿中BFE1224及びラブコナゾールの濃度推移について検討し、BFE1224及びラブコナゾールの投与量に対する単位時間当たりの排泄比率を算出した。</p> <p>＜薬物動態パラメータ＞</p> <p>最高血漿中濃度 (C_{max}) 、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) 、血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$) 、最終消失半減期 ($t_{1/2}$) 、平均滞留時間 (MRT_{0-t})</p> <p>3. 安全性の解析 :</p> <p>投与量別の有害事象・副作用の発現例数を、症状・所見（MedDRA/Jに基づいて読み替えた SOC 及び PT）ごとに集計した。</p> <p>臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図パラメータ等の経過観察項目については、各ステップで項目ごとに観測時点の経過順に測定値を示した一覧表を作成した。表中には観察時点ごとの測定値の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を示した。また、各項目の観測時点の経過順に示した被験者別の推移図を作成した。</p> |
| 治験責任医師 | [REDACTED] |
| 治験実施施設 | [REDACTED] |
| 治験実施期間 | [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最後の被験者の最終観察日) |
| 公表文献 | なし |

2.7.6.2.4.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.4-2 に示す。

表 2.7.6.2.4-2 試験スケジュール<試験番号 : BFE1224-010> (5.3.3.1.1 表 9.5-1 を引用)

| | SCR ¹⁾ | 試験前日 | 試験1日目 | | | | | | | | | | 試験2日目 | 試験3日目 | 試験4日目 | 試験5日目 | 試験6日目 | 試験7日目 | 試験8日目 | 試験9日目 | 試験10日目 | 試験11日目 | 試験15日 | 試験22日 | 試験29日 | 試験36日 | 追跡調査 |
|------------|-------------------|------|-----------------------|---------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|------|
| Day | -28~-1 | 0 | 1 | | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 15 | 22 | 29 | 36 | |
| 時刻 | | | 14 17 ~~~ 00 00 | 8 9 ~~~ 00~00 | 9 .. 00 | 10 .. 00 | 11 .. 00 | 12 .. 00 | 13 .. 00 | 15 .. 00 | 17 .. 00 | 21 .. 00 | 9 .. 00 | | |
| 投与後の時間 | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 | 144 | 168 | 192 | 216 | 240 | 336 | 504 | 672 | 840 | | |
| 入院・退院・来院 | 来院 | 入院 | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | → | 退院 | 来院 | 来院 | 来院 | 来院 | |
| 文書同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬服用 | | | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択/除外基準の確認 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ○ | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 体重 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| BMI | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 免疫学的検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| バイタルサイン | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 心電図(12誘導) | ○ | ○ | | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 臨床検査 | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| CYPの分布 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | | | ← | | | | | | | | | | | | | | ○ | → | | | | | | | | | |
| 血漿中薬物濃度測定 | | | | ○ ²⁾ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 尿中薬物濃度測定 | | | | ○ ³⁾ | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | | | |

1): SCR(スクリーニング) : 治験薬投与前28~1日以内のスクリーニングを実施する。スクリーニングにおける各項目の実施には時間規定は設けない。

2): 治験薬投与直前に薬物濃度測定用の採血を行う。

3): 治験薬服用直前のスポット尿<Blank値の測定用>

2.7.6.2.4.2 症例の内訳

本試験の症例の内訳を図 2.7.6.2.4-1 に示す。

本試験では、文書同意を取得した 204 例（ステップ 1；51 例、ステップ 2；57 例、ステップ 3；48 例、ステップ 4；48 例）からスクリーニング検査を行い、予備被験者を含む 40 例（各ステップ 10 例）が各ステップの治験薬投与前日に入院した。入院した被験者のうち 32 例（各ステップ 8 例）が無作為化され、治験薬が投与された。各ステップ 8 例中 6 例にラブコナゾール 100 mg、200 mg、400 mg、又は 600 mg が、2 例にプラセボが投与された。

治験薬投与後の中止例はなく、治験薬を投与された全例が本試験を完了した。

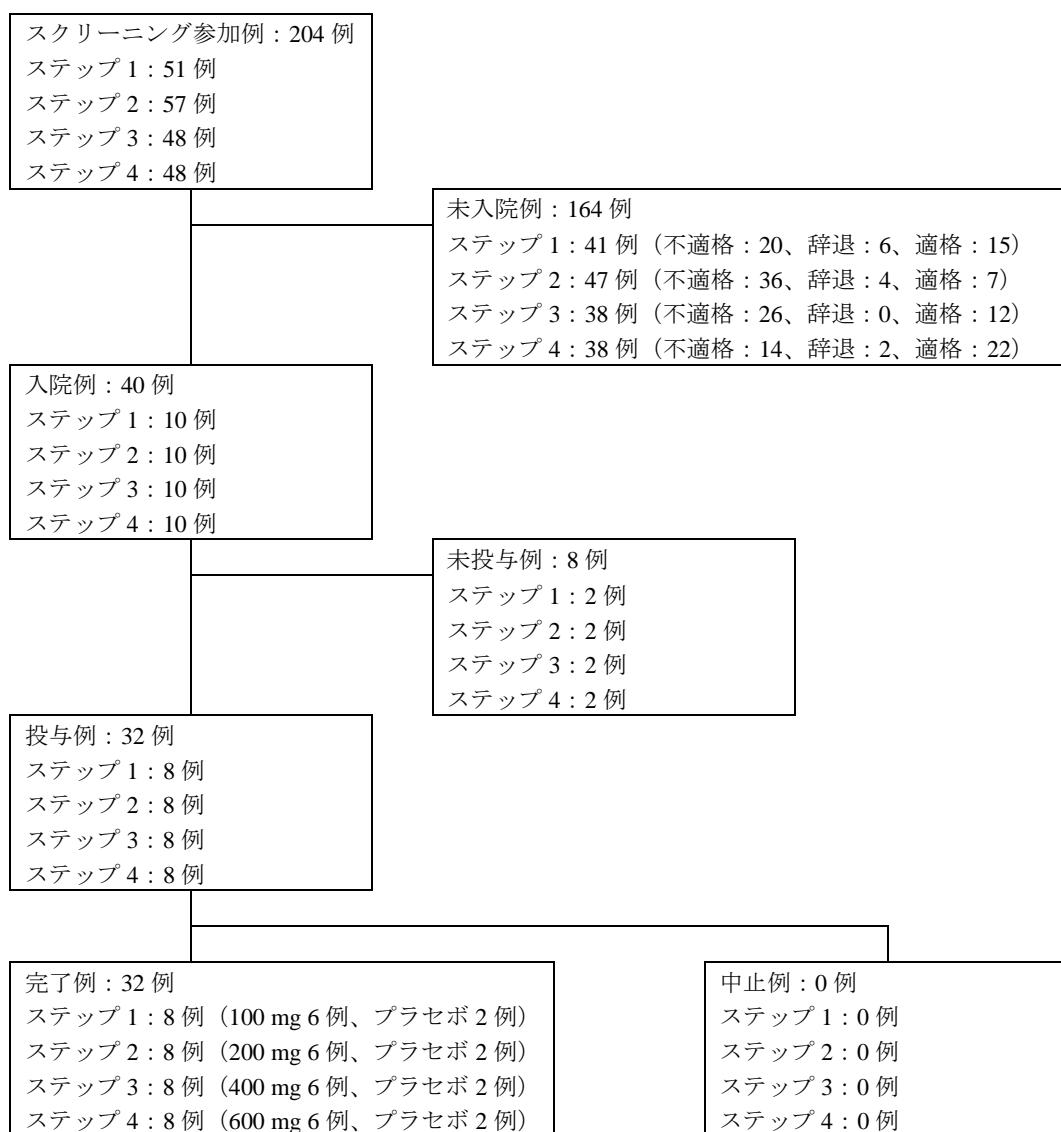


図 2.7.6.2.4-1 症例の内訳<試験番号：BFE1224-010>

(5.3.3.1.1 図 10.1-1 を引用)

治験実施計画書から逸脱した症例の集計結果を表 2.7.6.2.4-3 に示す。

本試験では、観察項目に関する違反例（調査項目実施時刻及び実施日のずれ、来院日の変更に関する逸脱）が認められたが、それ以外の理由による逸脱は認められなかった。

表 2.7.6.2.4-3 治験実施計画書からの逸脱例（無作為化された症例）
<試験番号：BFE1224-010> (5.3.3.1.1 表 10.2-1 を引用)

| 投与群 | 無作為化例数 | 逸脱例数 | 治験実施計画書からの逸脱内訳* | | | | |
|--------|--------|------|-----------------|-----|-----|-----|-----|
| | | | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) |
| プラセボ | 8 | 8 | 0 | 0 | 0 | 8 | 0 |
| 100 mg | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 |
| 200 mg | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 |
| 400 mg | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 |
| 600 mg | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 |

* : (1) 不適格例

(2) 用法・用量違反例

(3) 併用薬違反例

(4) 観察項目に関する違反例

(5) 中止基準に該当しない中止例、あるいは中止基準に該当するにもかかわらず中止しなかった被験者

2.7.6.2.4.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.4-4 に示す。

表 2.7.6.2.4-4 被験者背景の要約<試験番号：BFE1224-010>
(5.3.3.1.1 表 11.2-1 を引用)

| 背景因子 | 要約統計量 | 投与群 | | | | |
|-----------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | プラセボ | 100 mg | 200 mg | 400 mg | 600 mg |
| 年齢 (歳) | 被験者数 | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 22.1 | 22.2 | 22.8 | 24.0 | 25.0 |
| | 標準偏差 | 1.9 | 1.0 | 1.2 | 2.2 | 1.9 |
| 身長 (cm) | 被験者数 | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 172.89 | 172.08 | 170.40 | 171.87 | 170.67 |
| | 標準偏差 | 4.84 | 6.56 | 5.81 | 2.68 | 4.88 |
| 体重 (kg) | 被験者数 | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 63.91 | 64.33 | 63.87 | 60.05 | 61.72 |
| | 標準偏差 | 7.18 | 8.27 | 6.92 | 4.18 | 7.03 |
| BMI (kg/m ²) | 被験者数 | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 21.33 | 21.65 | 21.95 | 20.33 | 21.12 |
| | 標準偏差 | 1.57 | 1.37 | 1.47 | 1.31 | 1.28 |

2.7.6.2.4.4 薬物動態の結果

血漿中 BFE1224 濃度

BFE1224 単回経口投与後、血漿中に BFE1224 が検出されたのは、投与後 1 時間で 400 mg 投与群 6 例中 2 例、600 mg 投与群 6 例中 2 例、投与後 2 時間で 600 mg 投与群 6 例中 1 例のみであった。他の被験者では、全ての時点で定量下限値 (25.0 ng/mL) 未満であった。

血漿中ラブコナゾール濃度

BFE1224 単回経口投与後のラブコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-5 に、血漿中

ラブコナゾール濃度推移を図 2.7.6.2.4-2 に、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の用量相関図を図 2.7.6.2.4-3 に示す。

各投与群の t_{max} は 2~4 時間、 $t_{1/2}$ は 71~101 時間でラブコナゾールの消失は非常に緩徐であった。ヒト血漿中の活性代謝物ラブコナゾールの薬物動態パラメータの回帰分析を実施した結果、決定係数は C_{max} で 0.9970、 AUC_{0-t} で 0.9920 と、いずれのパラメータでも用量比例性があることが認められた (5.3.3.1.1 section 16.2.6.4 参照)。

表 2.7.6.2.4-5 BFE1224 経口単回投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータ

<試験番号 : BFE1224-010> (5.3.3.1.1 表 11.4-1 を引用)

| 投与群 | パラメータ | C_{max} | t_{max} | AUC_{0-t} | $AUC_{0-\infty}$ | $t_{1/2}$ | MRT_{0-t} | kel |
|--------|-------|------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|-------------|---------|
| | 単位 | $\mu\text{g/mL}$ | hr | $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ | $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ | hr | hr | 1/hr |
| 100 mg | 平均値 | 2.17 | 2.50 | 109 | 115 | 71.17 | 84.52 | 0.01236 |
| | 標準偏差 | 0.43 | 1.22 | 21 | 24 | 35.02 | 40.14 | 0.00704 |
| 200 mg | 平均値 | 4.38 | 2.50 | 268 | 276 | 94.44 | 125.42 | 0.00836 |
| | 標準偏差 | 0.40 | 0.84 | 105 | 108 | 32.64 | 46.53 | 0.00366 |
| 400 mg | 平均値 | 7.49 | 3.33 | 542 | 548 | 80.18 | 129.63 | 0.00893 |
| | 標準偏差 | 1.29 | 1.51 | 141 | 138 | 15.41 | 36.64 | 0.00176 |
| 600 mg | 平均値 | 10.88 | 2.67 | 946 | 961 | 100.87 | 164.07 | 0.00811 |
| | 標準偏差 | 1.29 | 0.52 | 216 | 219 | 55.14 | 49.18 | 0.00294 |

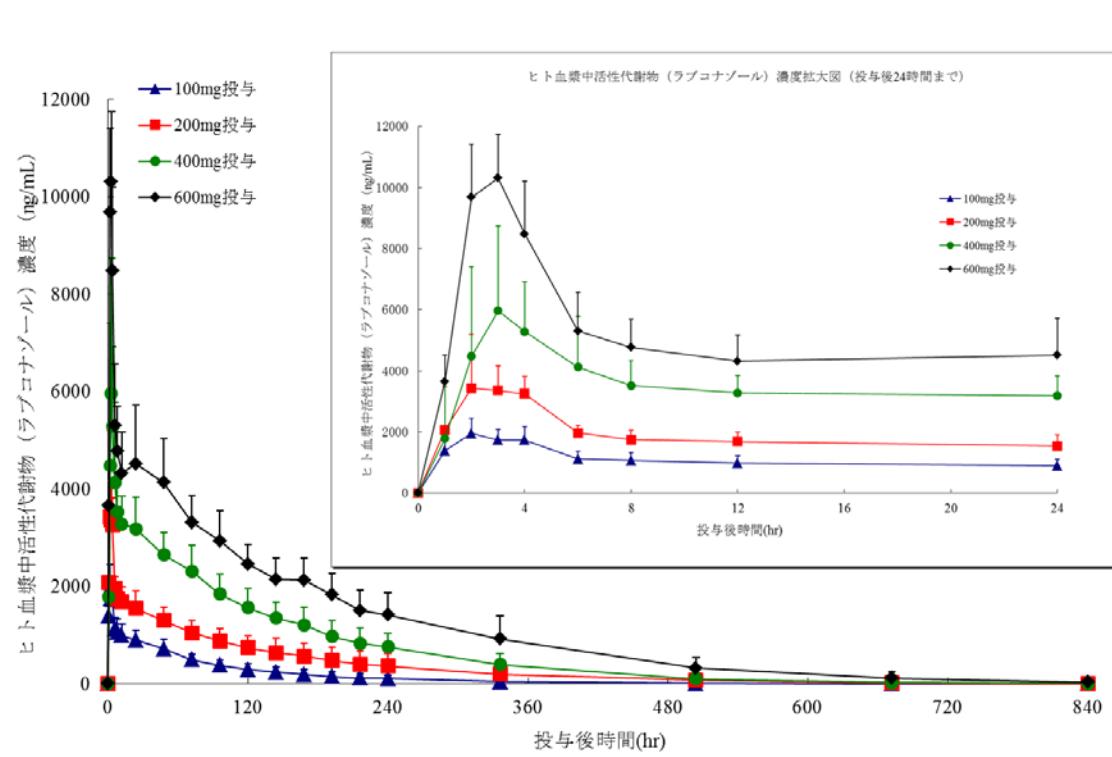


図 2.7.6.2.4-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移 (n = 各群 6) <試験番号 : BFE1224-010> (5.3.3.1.1 図 11.4-1 を引用)

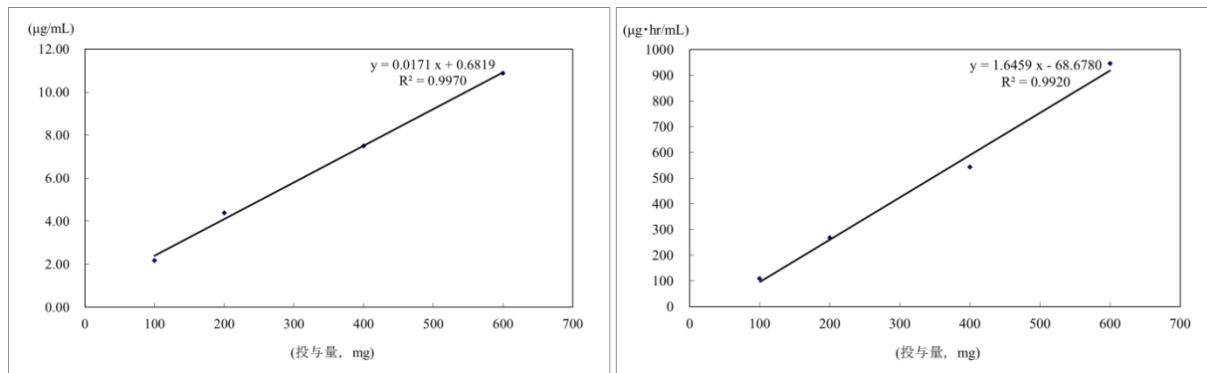


図 2.7.6.2.4-3 血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの用量相関図
<試験番号 : BFE1224-010> (5.3.3.1.1 図 11.4-2 を引用)

尿中 BFE1224 濃度

BFE1224 単回経口投与後の尿中 BFE1224 濃度は、全投与群の全ての時点で定量下限値 (25.0 ng/mL) 未満であった。

尿中ラブコナゾール排泄率

BFE1224 単回投与後、投与後 840 時間までのラブコナゾールの尿中累積排泄率を表 2.7.6.2.4-6 に示す。

BFE1224 単回投与後のラブコナゾールの平均尿中排泄率は、100 mg 投与群 0.0621%、200 mg 投与群 0.0561%、400 mg 投与群 0.0467%、600 mg 投与群 0.0600% であった。

表 2.7.6.2.4-6 BFE1224 経口単回投与後のラブコナゾールの尿中累積排泄率
(投与後 840 時間まで) <試験番号 : BFE1224-010>
(5.3.3.1.1 表 11.4-2 を引用)

| 投与群 | | 累積排泄率 (%) |
|--------|------|-----------|
| 100 mg | 平均値 | 0.0621 |
| | 標準偏差 | 0.0277 |
| 200 mg | 平均値 | 0.0561 |
| | 標準偏差 | 0.0309 |
| 400 mg | 平均値 | 0.0467 |
| | 標準偏差 | 0.0183 |
| 600 mg | 平均値 | 0.0600 |
| | 標準偏差 | 0.0128 |

2.7.6.2.4.5 安全性の結果

有害事象・副作用

本試験における有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.4-7 に、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.4-8 に、重症度別有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2.4-9 に、治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象

の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2.4-10 に示す。

本試験において、6 件 4 例 (12.5%) の有害事象が発現した。内訳は、プラセボ投与群が 2 件 2 例 (25%)、100 mg 投与群が 3 件 1 例 (12.5%) 及び 600 mg 投与群が 1 件 1 例 (12.5%) であった。治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象は、プラセボ投与群の 1 件であった。本試験において、重篤な有害事象は発現しなかった。

下表のとおり、プラセボ投与群で上気道感染及び口唇炎が、100 mg 投与群で頭痛、背部痛、及び発熱が、600 mg 投与群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件発現した。100 mg 投与群で発現した発熱 (中等度) 及び頭痛 (中等度) を除き、他の有害事象の重症度は軽度であった。プラセボ投与群で発現した口唇炎 (たぶん関連なし) を除き、他の有害事象は、治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.6.2.4-7 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : BFE1224-010>

(5.3.3.1.1 表 14.3-1 を改変)

| 器官別大分類(SOC) | 基本語(PT) | プラセボ | 100 mg | 200 mg | 400 mg | 600 mg |
|-------------------|---------------------|----------|----------|---------|---------|----------|
| | | N = 8 | N = 6 | N = 6 | N = 6 | N = 6 |
| 感染症および寄生虫症 | 上気道感染 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 頭痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 口唇炎 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 背部痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 発熱 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |

() : %

MedDRA/J Version ■■■

表 2.7.6.2.4-8 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率

<試験番号 : BFE1224-010> (5.3.3.1.1 表 14.3-2 を改変)

| 器官別大分類(SOC) | 基本語(PT) | プラセボ | 100 mg | 200 mg | 400 mg | 600 mg |
|-------------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|
| | | N = 8 | N = 6 | N = 6 | N = 6 | N = 6 |
| 胃腸障害 | 口唇炎 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

() : %

MedDRA/J Version ■■■

表 2.7.6.2.4-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号 : BFE1224-010>
(5.3.3.1.1 表 14.3-3 を改変)

| 器官別大分類(SOC) | 基本語(PT) | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
|-------------------|---------------------|----|----|------|-----|----|------|----|----|-----|
| | | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 |
| プラセボ N=8 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 2 | 1 | 25.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 胃腸障害 | 口唇炎 | 1 | 1 | 12.5 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 感染症および寄生虫症 | 上気道感染 | 1 | 1 | 12.5 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 100 mg N=6 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 16.7 | 2 | 1 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 背部痛 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 神経系障害 | 頭痛 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 発熱 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 |
| 600 mg N=6 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |

MedDRA/J Version ■

表 2.7.6.2.4-10 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数
及び発現件数<試験番号 : BFE1224-010> (5.3.3.1.1 表 14.3-4 を改変)

| 器官別大分類(SOC) | 基本語(PT) | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
|-------------|---------|----|----|------|-----|----|-----|----|----|-----|
| | | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 |
| プラセボ N=8 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 12.5 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 胃腸障害 | 口唇炎 | 1 | 1 | 12.5 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |

MedDRA/J Version ■

臨床検査値

600 mg 投与群において、被験者番号 4-6 に有害事象アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。当該症例の ALT 及び AST の推移を表 2.7.6.2.4-11 に示す。

治験責任医師は、本事象が治験薬投与後 21 日に発現したことから、本事象の治験薬との関連性はないと判断した。追跡調査により、本事象が軽快したことが確認された。本事象を除き、臨床 上意味のある変動を示した臨床検査項目は、認められなかった。

表 2.7.6.2.4-11 被験者番号 4-6 の ALT 及び AST の推移<試験番号 : BFE1224-010>
(5.3.3.1.1 表 12.4-1 を引用)

| | 基準値 | SCR | 前日 | 投与前 | 治験薬投与後 (h) | | | | | | | | | | | |
|-----------|-------|-----|----|-----|------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | | 3 | 6 | 12 | 24 | 48 | 96 | 168 | 240 | 336 | 504 | 672 | 840 |
| AST (U/L) | 10-40 | 26 | 26 | 27 | 29 | 27 | 25 | 28 | 23 | 23 | 21 | 19 | 19 | 31 | 40 | 40 |
| ALT (U/L) | 5-45 | 37 | 39 | 42 | 45 | 43 | 40 | 43 | 38 | 36 | 29 | 26 | 27 | 54 ^H | 76 ^H | 86 ^H |

SCR : スクリーニング、H : 基準値超過

バイタルサイン、身体所見、及び他の観察項目

全ての項目において臨床上意味のある変動を示した項目は、認められなかった。

2.7.6.2.4.6 結論

薬物動態の結論

- BFE1224 は、血漿中にはほとんど検出されなかったことから、BFE1224 は経口投与後速やかにラブコナゾールに変換されることが確認された。
- 血漿中ラブコナゾール濃度のピーク到達の時間は、2~4 時間であった。
- ラブコナゾールの $t_{1/2}$ は、71~101 時間で体内からの消失速度が遅いことが確認された。
- 回帰分析からラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-t} の用量比例性が示された。
- 海外で実施された単回経口投与試験 (E1224-A001-002 試験) の結果と比較すると、 C_{max} 、 AUC 及び t_{max} は、ほぼ同様の値を示したが、日本人の $t_{1/2}$ は外国人のそれに比べ、短かった。
- 尿中に BFE1224 は、検出されなかった。
- 尿へのラブコナゾールの累積排泄率は、全ての投与群で 0.1% 以下であった。

安全性の結論

プラセボ投与群で 8 例中 2 例 (25.0%) に 2 件、100 mg 投与群で 6 例中 1 例 (16.7%) に 3 件、600 mg 投与群で 6 例中 1 例 (16.7%) に 1 件の有害事象が認められた。200 mg 投与群及び 400 mg 投与群では有害事象は、発現しなかった。有害事象は、100 mg 投与群で頭痛、背部痛、及び発熱各 1 件、600 mg 投与群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 件、プラセボ投与群で上気道感染及び口唇炎各 1 件であった。

プラセボ投与群で発現した口唇炎 (たぶん関連なし) を除く有害事象で治験薬との因果関係は否定された。

高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査項目では、有害事象とされたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加例以外、臨床上意味のある変動を示した臨床検査項目は認められなかった。

バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見において、臨床上意味のある変動を示した臨床検査項目は認められなかった。

これらの結果から、BFE1224 単回投与時の 600 mg までの安全性と忍容性が確認された。

2.7.6.2.5 BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験（試験番号：BFE1224-020）：評価資料 5.3.3.1.2

BFE1224 ■の単回投与試験（BFE1224-010 試験）にて安全性と忍容性が確認されたため、反復投与での安全性、忍容性、薬物動態を確認するために本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.5-1 に示す。

表 2.7.6.2.5-1 試験の概略<試験番号：BFE1224-020>

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|--------|--------|--------|--------|--------|------|--------|--------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|
| 治験の標題 | BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 識別番号 | 試験番号：BFE1224-020 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験の目的 | 日本人健康成人男子における BFE1224 経口反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験のデザイン | プラセボ対照、無作為化、二重盲検並行群間比較 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | 日本人健康成人男子 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者数 | 計画時：18例 解析時：18例（薬物動態：BFE1224群12例、安全性：18例） 3投与群（プラセボ、200 mg、400 mg）で、各群6例 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 診断及び主要な組入れ基準 | 本試験参加に文書で同意取得した日の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男子で、スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の被験者として適格と判断されたもの。 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬及び投与方法 | (1) 治験薬 ・BFE1224 ■：■中に BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg を含有する ■ ・プラセボ ■：BFE1224 を含有しない ■ 剤 (2) 投与量及び投与方法：200 mL の水とともに 1 日 1 回経口投与する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>プラセボ</th><th>200 mg</th><th>400 mg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 日投与量</td><td>0 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr> <tr> <td>投与期間</td><td>7 日間</td><td>7 日間</td><td>7 日間</td></tr> <tr> <td>投与時期</td><td>空腹時</td><td>空腹時</td><td>空腹時</td></tr> </tbody> </table> | 投与群 | プラセボ | 200 mg | 400 mg | 1 日投与量 | 0 mg | 200 mg | 400 mg | 投与期間 | 7 日間 | 7 日間 | 7 日間 | 投与時期 | 空腹時 | 空腹時 | 空腹時 |
| 投与群 | プラセボ | 200 mg | 400 mg | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 日投与量 | 0 mg | 200 mg | 400 mg | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与期間 | 7 日間 | 7 日間 | 7 日間 | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与時期 | 空腹時 | 空腹時 | 空腹時 | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | 1. 薬物動態： 血漿中薬物（BFE1224 及びラブコナゾール）濃度、尿中薬物（ラブコナゾール）濃度、爪中薬物（BFE1224 及びラブコナゾール）濃度 2. 安全性： 有害事象・副作用、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図パラメータなど | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 統計解析手法 | 1. 被験者背景の解析： 投与量別に被験者背景について、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。 | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 項目 | 内容 |
|--------|---|
| | <p>2. 薬物動態の解析：</p> <p>作図により、血漿中 BFE1224 及びラブコナゾール濃度推移から下記を含む薬物動態パラメータを算出した。薬物動態解析は、初回投与から 2 回目の投与までの 24 時間の測定値及び最終反復投与から投与終了後の値を用いて実施した。得られたパラメータを用いて各投与群の薬物動態の相同性を比較検討した。</p> <p>さらに、尿中ラブコナゾール排泄量、爪中 BFE1224、ラブコナゾール濃度推移及び爪中 AUC について検討した。</p> <p>＜薬物動態パラメータ＞</p> <p>最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$)、最終消失半減期 ($t_{1/2}$)</p> <p>3. 安全性の解析：</p> <p>投与量別の有害事象・副作用の発現例数を、症状・所見 (MedDRA/J に基づいて読み替えた SOC 及び PT) ごとに集計した。</p> <p>臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図パラメータなどの経過観察項目については、投与量別で項目ごとに観測時点の経過順に測定値を示した一覧表を作成した。表中には観察時点ごとの測定値の要約統計量(被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値)を示した。また、各項目の観測時点の経過順に示した被験者別の推移図を作成した。</p> |
| 治験責任医師 | [REDACTED] |
| 治験実施施設 | [REDACTED] |
| 治験実施期間 | [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最後の被験者の最終観察日) |
| 公表文献 | なし |

2.7.6.2.5.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.5-2 に示す。

表 2.7.6.2.5-2 試験スケジュール<試験番号: BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表 9.5-1 を引用)

| | SCR ¹⁾ | 試験前日 | 試験1日目 | | | | | | 試験2日目～6日目 | | | | | | 試験7日目 | | | 試験8日目 | 試験9日目 | 試験10日目 | 試験11日目 | 試験12日目 | 試験13日目 | 試験14日目 | 試験15日目 | 試験22日目 | 試験29日目 | 試験36日目 | 試験43日目 | 追跡 ³⁾ 調査 | | | | | |
|--------------------------|-------------------|------|-----------------|----|----|----|----|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|----|----|----|-----------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----|
| Day | -28～-1 | 0 | 14 | 17 | 8 | 9 | 9 | 10 | 11 | 13 | 15 | 17 | 21 | 9 | 11 | 13 | 15 | 21 | 9 | 11 | 13 | 15 | 21 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 22 | 29 | 36 | 43 |
| 時刻 | | | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | | | |
| 投与後の時間 | | | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 0 | 2 | 4 | 6 | 12 | 0 | 2 | 4 | 6 | 12 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 | 144 | 168 | 192 | 360 | 528 | 696 | 864 | | | | |
| 入院・退院・来院 | 来院 | 入院 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 退院 | 来院 | 来院 | 来院 | 来院 | | | |
| 文書同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬服用 | | | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択/除外基準の確認 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | | | ○ | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 体重 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | | | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | |
| BMI | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 免疫学的検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | ○ | ○ | ○ ²⁾ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| ハイタルサイン | ○ | ○ | ○ ²⁾ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| 心電図(12説導) | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| 臨床検査 | ○ | ○ | ○ ²⁾ | | | | ○ | ○ ²⁾ | | ○ ²⁾ | | | | | ○ ²⁾ | | ○ ²⁾ | ○ ²⁾ | ○ ²⁾ | ○ ²⁾ | ○ ²⁾ | |
| 有害事象 | | | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | → | | | | | | | | |
| 血漿中薬物濃度測定 | | | ○ ²⁾ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ ²⁾ | ○ | ○ | ○ | ○ ²⁾ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 尿中薬物濃度測定 ⁴⁾ | | | ○ ²⁾ | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | ← | → | | | | |
| 爪中薬物濃度測定 (指爪、趾爪は別途保存) | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | ○ | | ○ | | | | |

1): SCR(スクリーニング): 治験薬投与前28～1日以内のスクリーニングを実施する。スクリーニングにおける各項目の実施には時間規定は設けない。

2):朝食前に実施する。

3): 検査項目は、必要に応じて選択する。

4): 入院期間中の尿由濃度を測定する。

2.7.6.2.5.2 症例の内訳

本試験の症例の内訳を図 2.7.6.2.5-1 に示す。

本試験では、文書同意を取得した 45 例からスクリーニング検査を行い、予備被験者を含む 19 例が治験薬投与前日に入院した。入院した被験者のうち 18 例に治験薬が投与された。

治験薬投与後の中止例はなく、治験薬を投与された全例が本試験を完了した。

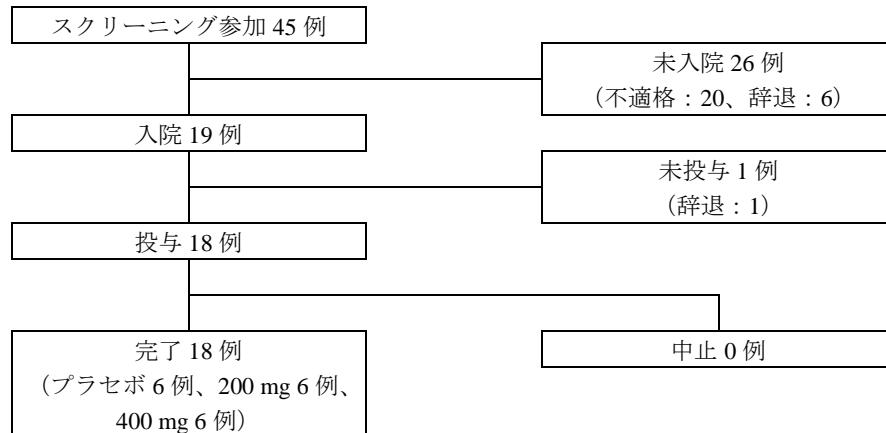


図 2.7.6.2.5-1 症例の内訳<試験番号 : BFE1224-020>
(5.3.3.1.2 図 10.1-1 を引用)

治験実施計画書から逸脱した症例の集計結果を表 2.7.6.2.5-3 に示す。

本試験では、観察項目に関する違反例（来院日の変更に関する逸脱）が認められた。その他に、試験前日（入院日）の調査項目（爪採取、医師診察）の実施時間の遅れがあったが、試験成績の影響はないと考えられた。

また、試験 1 日目に「予備用治験薬」の誤投与が 2 例にみられたが、「予備用治験薬」は、各被験者で設定しており、かつ「試験 1 日目」と同一の薬剤であることから、試験成績の影響ないと判断された。

表 2.7.6.2.5-3 症例報告書から抽出した逸脱例（治験薬が投与された被験者）

<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表 10.2-1 を引用)

| 投与群 | 投与例数 | 不適格例数 | 割付け後 逸脱例数 | 治験実施計画書からの逸脱内訳* | | | |
|--------|------|-------|--------------|-----------------|-----|-----|-----|
| | | | | (1) | (2) | (3) | (4) |
| プラセボ | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 200 mg | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 400 mg | 6 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |

* (1) 用法・用量違反例

(2) 併用薬違反例

(3) 観察項目に関する違反例

(4) 中止基準に該当しない中止例、あるいは中止基準に該当するにもかかわらず中止しなかった被験者

2.7.6.2.5.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.5-4 に示す。

表 2.7.6.2.5-4 被験者背景の要約<試験番号 : BFE1224-020>
(5.3.3.1.2 表 11.2-1 を引用)

| 背景因子 | 要約統計量 | 投与群 | | |
|--------------------------|-------|--------|--------|--------|
| | | プラセボ | 200 mg | 400 mg |
| 年齢 (歳) | 被験者数 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 21.3 | 22.7 | 22.3 |
| | 標準偏差 | 1.6 | 2.1 | 1.8 |
| 身長 (cm) | 被験者数 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 165.97 | 173.58 | 172.83 |
| | 標準偏差 | 4.90 | 6.24 | 5.98 |
| 体重 (kg) | 被験者数 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 57.20 | 64.82 | 62.80 |
| | 標準偏差 | 6.04 | 3.35 | 3.08 |
| BMI (kg/m ²) | 被験者数 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 20.74 | 21.57 | 21.05 |
| | 標準偏差 | 1.71 | 1.79 | 1.14 |

2.7.6.2.5.4 薬物動態の結果

血漿中 BFE1224 濃度

BFE1224 の 7 日間の経口反復投与の中で、血漿中に BFE1224 が検出されたのは、試験 1 日目投与後 1 時間で 400 mg 投与群 6 例中 1 例 (35.1 ng/ml) のみで、他の時点では定量下限値 (25 ng/mL) 未満であった。他の被験者では、全ての時点で定量下限値未満であった。

血漿中ラブコナゾール濃度

BFE1224 経口反復投与時の血漿中ラブコナゾール濃度を表 2.7.6.2.5-5、治験薬最終投与時を基点とした血漿中ラブコナゾールの濃度推移を図 2.7.6.2.5-2、治験薬初回投与時を基点とし、投与後 168 時間までの血漿中ラブコナゾールの濃度推移を図 2.7.6.2.5-3 に示す。

BFE1224 経口反復投与時の血漿中ラブコナゾール濃度は、いずれの投与群も初回投与後 2 時間でピークを示した後緩徐に減少した。その後の反復投与においても各投与後 2 時間でピークに達したが、7 日目の投与 (最終投与) においても定常状態には達しなかった。最終投与後 2 時間目のピーク以降は、最終投与後 24 時間に 2 度目のピーク値を示した後減少した。

表 2.7.6.2.5-5 BFE1224 経口反復投与時の血漿中ラブコナゾール濃度 (ng/mL)

<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表 11.4-1 を改変)

| 投与群 | 統計量 | 治験薬投与後時間 | | | | | | | | |
|--------|------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 1日目 | | | | | | 2日目 | | |
| | | 投与前 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 投与前 | 2 |
| 200 mg | 平均値 | 0.0 | 1325.5 | 2846.5 | 2044.7 | 1538.7 | 1504.8 | 1402.8 | 1352.6 | 3959.5 |
| | 標準偏差 | — | 1365.1 | 519.9 | 355.2 | 132.6 | 172.0 | 80.5 | 175.2 | 258.7 |
| 400 mg | 平均値 | 0.0 | 900.3 | 5107.6 | 3981.6 | 3150.6 | 2882.8 | 2708.3 | 2440.1 | 7092.3 |
| | 標準偏差 | — | 798.6 | 926.1 | 1000.4 | 652.8 | 755.0 | 670.8 | 619.8 | 1354.8 |
| | | | | | | | | | | 1504.8 |

| 投与群 | 統計量 | 治験薬投与後時間 | | | | | | | | | |
|--------|------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|
| | | 2日目 | | 3日目 | | | 4日目 | | | 5日目 | |
| | | 6 | 投与前 | 2 | 4 | 6 | 投与前 | 2 | 4 | 6 | 投与前 |
| 200 mg | 平均値 | 2773.6 | 2416.0 | 4847.2 | 3930.4 | 3590.7 | 3400.4 | 5758.5 | 4955.0 | 4336.8 | 4291.9 |
| | 標準偏差 | 342.0 | 452.9 | 843.9 | 497.9 | 473.9 | 584.7 | 632.6 | 648.9 | 670.5 | 655.1 |
| 400 mg | 平均値 | 5395.1 | 5059.9 | 9913.6 | 7916.5 | 7104.4 | 6826.3 | 11731.3 | 9294.5 | 8166.3 | 8865.9 |
| | 標準偏差 | 1101.8 | 1069.3 | 2022.1 | 1732.2 | 1650.4 | 1441.8 | 2478.0 | 2114.1 | 1275.4 | 1732.6 |

| 投与群 | 統計量 | 治験薬投与後時間 | | | | | | | | | |
|--------|------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | 5日目 | | | 6日目 | | | 7日目 | | | |
| | | 2 | 4 | 6 | 投与前 | 2 | 4 | 6 | 投与前 | 2 | 4 |
| 200 mg | 平均値 | 6329.0 | 5381.6 | 4949.4 | 4950.3 | 7117.7 | 6374.9 | 5875.3 | 5802.3 | 7632.1 | 6806.6 |
| | 標準偏差 | 1075.6 | 870.9 | 837.7 | 942.8 | 946.0 | 1135.7 | 1121.0 | 1074.2 | 1259.4 | 1222.7 |
| 400 mg | 平均値 | 12403.4 | 11138.2 | 10094.5 | 10110.5 | 14067.0 | 12519.9 | 11552.1 | 13050.5 | 15816.5 | 14727.1 |
| | 標準偏差 | 2360.2 | 2379.6 | 2383.8 | 2107.1 | 1829.2 | 2428.3 | 2066.8 | 2034.3 | 2403.9 | 2295.4 |

| 投与群 | 統計量 | 治験薬投与後時間 | | | | | | | | | |
|--------|------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| | | 7日目 | | | | | | | | | |
| | | 6 | 12 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 | 144 | 168 | 192 |
| 200 mg | 平均値 | 6616.7 | 6381.6 | 7133.2 | 6276.2 | 5523.8 | 4955.1 | 4635.4 | 3949.4 | 3600.8 | 3521.3 |
| | 標準偏差 | 1274.0 | 1228.2 | 1426.5 | 1115.3 | 1134.8 | 890.6 | 943.5 | 804.0 | 832.1 | 835.5 |
| 400 mg | 平均値 | 13706.6 | 14031.4 | 15177.6 | 13456.4 | 12701.6 | 11197.6 | 10621.3 | 9142.4 | 9204.4 | 7976.3 |
| | 標準偏差 | 2487.9 | 2406.9 | 2521.2 | 2687.3 | 2758.4 | 1930.5 | 2385.0 | 2086.7 | 2107.4 | 1820.0 |

| 投与群 | 統計量 | 治験薬投与後時間 | | | |
|--------|------|----------|--------|-------|------|
| | | 7日目 | | | |
| | | 360 | 528 | 696 | 864 |
| 200 mg | 平均値 | 1440.4 | 429.9 | 98.5 | 16.5 |
| | 標準偏差 | 539.7 | 188.2 | 60.8 | 18.3 |
| 400 mg | 平均値 | 3462.9 | 1043.9 | 295.5 | 54.3 |
| | 標準偏差 | 1180.1 | 550.3 | 260.6 | 72.2 |

測定値が定量下限値未満の場合、0.0 ng/mL として算出した。全例が定量下限値未満であった場合、平均値は 0.0 ng/mL、標準偏差は算出しないこととした。

— : 算出せず

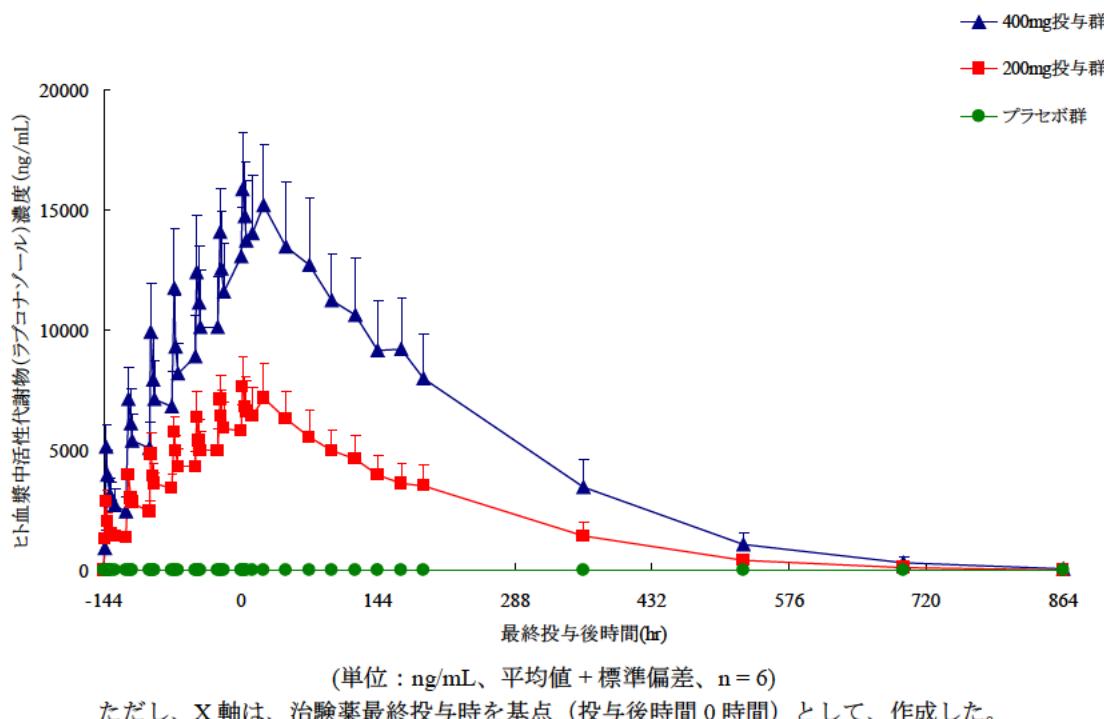


図 2.7.6.2.5-2 血漿中ラブコナゾール濃度推移<試験番号 : BFE1224-020>
(5.3.3.1.2 図 11.4-1 を引用)

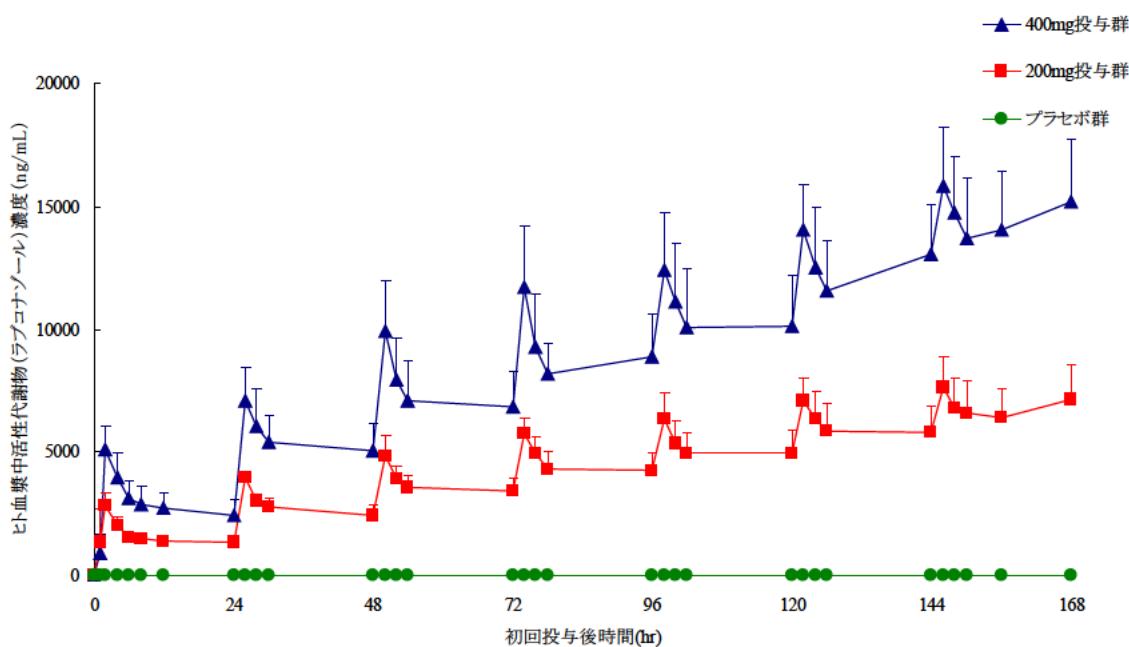


図 2.7.6.2.5-3 血漿中ラブコナゾール濃度推移（投与後 168 時間まで）
<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 図 11.4-2 を引用)

初回投与（試験 1 日目の投与）と最終投与（試験 7 日目の投与）の投与後 24 時間までの薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.6.2.5-6 に示す。

血漿中ラブコナゾールの初回投与から投与後 24 時間までと最終投与から投与後 24 時間までの主要パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24}) の比の平均値は、いずれのパラメータも両投与群ともに反復投与により増大した。

血漿中ラブコナゾールの主要パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は、初回投与から投与後 24 時間まで、最終投与から投与後 24 時間までの両期間において用量相関が認められた。

表 2.7.6.2.5-6 初回投与と最終投与の投与後 24 時間までの薬物動態パラメータ及びその比較
<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表 11.4-2 を改変)

| 投与群 | 統計量 | 初回投与 | | | 最終投与 | | | パラメータの比* | |
|---------|------|--|--|------------------|--|--|------------------|-----------|--------------|
| | | C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | t_{max} (h) | C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | t_{max} (h) | C_{max} | AUC_{0-24} |
| 200 mg | 平均値 | 2.93 | 36.61 | 1.67 | 7.74 | 161.38 | 5.67 | 2.73 | 4.41 |
| | 標準偏差 | 0.54 | 2.75 | 0.52 | 1.38 | 29.04 | 8.98 | 0.71 | 0.74 |
| 400 mg | 平均値 | 5.11 | 67.78 | 2.00 | 16.05 | 346.32 | 5.67 | 3.19 | 5.16 |
| | 標準偏差 | 0.93 | 14.60 | 0.00 | 2.41 | 54.97 | 8.98 | 0.46 | 0.53 |
| 用量間の比** | | 1.74 | 1.85 | — | 2.07 | 2.15 | — | — | — |

* : パラメータの比=最終投与のパラメータ／初回投与のパラメータ

** : 用量間の比=400 mg 投与群の平均値／200 mg 投与群の平均値

AUC 及び t_{max} の時間は、各投与後の時間

— : 算出せず

最終投与以降の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.5-7 に示す。

最終投与後以降の消失速度は、投与量により影響されないことが示された。

表 2.7.6.2.5-7 最終投与以降の薬物動態パラメータ<試験番号 : BFE1224-020>
(5.3.3.1.2 表 11.4-3 を改変)

| 投与群 | 統計量 | C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | t_{max} (h) | AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | $t_{1/2}$ (h) |
|--------|------|--|------------------|---|--|------------------|
| 200 mg | 平均値 | 7.74 | 5.67 | 1607.52 | 1615.76 | 84.92 |
| | 標準偏差 | 1.38 | 8.98 | 356.96 | 354.62 | 6.27 |
| 400 mg | 平均値 | 16.05 | 5.67 | 3694.54 | 3708.01 | 86.94 |
| | 標準偏差 | 2.41 | 8.98 | 826.25 | 827.42 | 32.45 |
| 用量間の比* | | 2.07 | — | 2.30 | 2.29 | 1.02 |

* : 用量間の比=400 mg 投与群の平均値／200 mg 投与群の平均値

AUC 及び t_{max} の時間は、最終投与後の時間

— : 算出せず

尿中ラブコナゾール排泄率

BFE1224 の 7 日間経口反復投与後、最終投与後 192 時間までのラブコナゾールの尿中累積排泄率を表 2.7.6.2.5-8 に示す。

200 mg 投与群では 0.033104%、400 mg 投与群では 0.032846% であった。

表 2.7.6.2.5-8 BFE1224 経口反復投与後のラブコナゾールの尿中累積排泄率
(最終投与後 192 時間まで) <試験番号 : BFE1224-020>
(5.3.3.1.2 表 11.4-4 を引用)

| 投与群 | 統計量 | 累積排泄率 (%) |
|--------|------|-----------|
| 200 mg | 平均値 | 0.033104 |
| | 標準偏差 | 0.021797 |
| 400 mg | 平均値 | 0.032846 |
| | 標準偏差 | 0.021468 |

爪中 BFE1224 濃度

BFE1224 の 7 日間経口反復投与時、指爪中及び趾爪とも全ての実施時期で BFE1224 は検出されなかった。

爪中ラブコナゾール濃度

BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾール濃度を表 2.7.6.2.5-9、BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾールの物質量を表 2.7.6.2.5-10、BFE1224 経口反復投与時の平均爪中ラブコナゾール濃度の時系列推移を図 2.7.6.2.5-4、BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾール AUC を表 2.7.6.2.5-11 に示す。

BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾール濃度は、指爪において、200 mg 投与群では、治験薬投与後 15 日目で 1005.3 ± 455.9 ng/g、29 日目で 84.3 ± 39.7 ng/g、43 日目で 26.9 ± 13.9 ng/g を示し、400 mg 投与群では、治験薬投与後 15 日目で 1700.2 ± 567.3 ng/g、29 日目で 184.2 ± 58.2 ng/g、43 日目で 42.6 ± 15.7 ng/g を示した。

趾爪は、200 mg 投与群では、治験薬投与後 15 日目で 83.0 ± 81.7 ng/g、29 日目で 16.4 ± 7.5 ng/g、43 日目で 14.3 ± 10.6 ng/g を示し、400 mg 投与群では、治験薬投与後 15 日目で 110.6 ± 46.1 ng/g、29 日目で 43.6 ± 17.1 ng/g、43 日目で 28.7 ± 16.8 ng/g を示した。

BFE1224 経口反復投与した時の爪中ラブコナゾール濃度 (AUC) を 200 mg 投与群と 400 mg 投与群で比べると、指爪は 200 mg 投与群で 15.443 ± 6.853 $\mu\text{g}\cdot\text{Day}/\text{g}$ 、400 mg 投与群で 26.679 ± 8.508 $\mu\text{g}\cdot\text{Day}/\text{g}$ を示し、趾爪は、200 mg 投与群で 1.492 ± 1.203 $\mu\text{g}\cdot\text{Day}/\text{g}$ 、400 mg 投与群で 2.360 ± 0.897 $\mu\text{g}\cdot\text{Day}/\text{g}$ 、であり、指爪、趾爪ともに用量増加に伴い増大した。

表 2.7.6.2.5-9 BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾール濃度 (ng/g)

<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表 11.4-5 を改変)

| 投与群 | 統計量 | 対象部位 | 治験薬投与後時間 (日) | | | |
|--------|------|------|--------------|--------|-------|------|
| | | | 投与前 | 15 | 29 | 43 |
| 200 mg | 平均値 | 指爪 | 0.0 | 1005.3 | 84.3 | 26.9 |
| | | 趾爪 | 0.0 | 83.0 | 16.4 | 14.3 |
| | 標準偏差 | 指爪 | — | 455.9 | 39.7 | 13.9 |
| | | 趾爪 | — | 81.7 | 7.5 | 10.6 |
| 400 mg | 平均値 | 指爪 | 0.0 | 1700.2 | 184.2 | 42.6 |
| | | 趾爪 | 0.0 | 110.6 | 43.6 | 28.7 |
| | 標準偏差 | 指爪 | — | 567.3 | 58.2 | 15.7 |
| | | 趾爪 | — | 46.1 | 17.1 | 16.8 |

測定値が定量下限値未満の場合、0.0 ng/g として算出した。全例が定量下限値未満であった場合、平均値は 0.0 ng/g、標準偏差は算出しないこととした。

— : 算出せず

表 2.7.6.2.5-10 BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾールの物質量 (μg)

<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表 11.4-6 を改変)

| 投与群 | 統計量 | 対象部位 | 治験薬投与後時間 (日) | | | |
|--------|------|------|--------------|---------|--------|-------|
| | | | 投与前 | 15 | 29 | 43 |
| 200 mg | 平均値 | 指爪 | — | 85.330 | 6.383 | 1.847 |
| | | 趾爪 | — | 4.710 | 1.029 | 0.911 |
| | 標準偏差 | 指爪 | — | 47.745 | 2.597 | 1.030 |
| | | 趾爪 | — | 3.910 | 0.433 | 0.602 |
| 400 mg | 平均値 | 指爪 | — | 126.836 | 14.871 | 3.180 |
| | | 趾爪 | — | 5.763 | 2.449 | 1.626 |
| | 標準偏差 | 指爪 | — | 78.811 | 4.586 | 1.245 |
| | | 趾爪 | — | 3.077 | 1.622 | 0.944 |

爪中ラブコナゾール濃度の測定値が定量下限値未満の場合、爪中薬物濃度を 0.0 ng/g として算出した。全例の爪中ラブコナゾール濃度が定量下限値未満であった場合、平均値及び標準偏差は算出しないこととした。

— : 算出せず

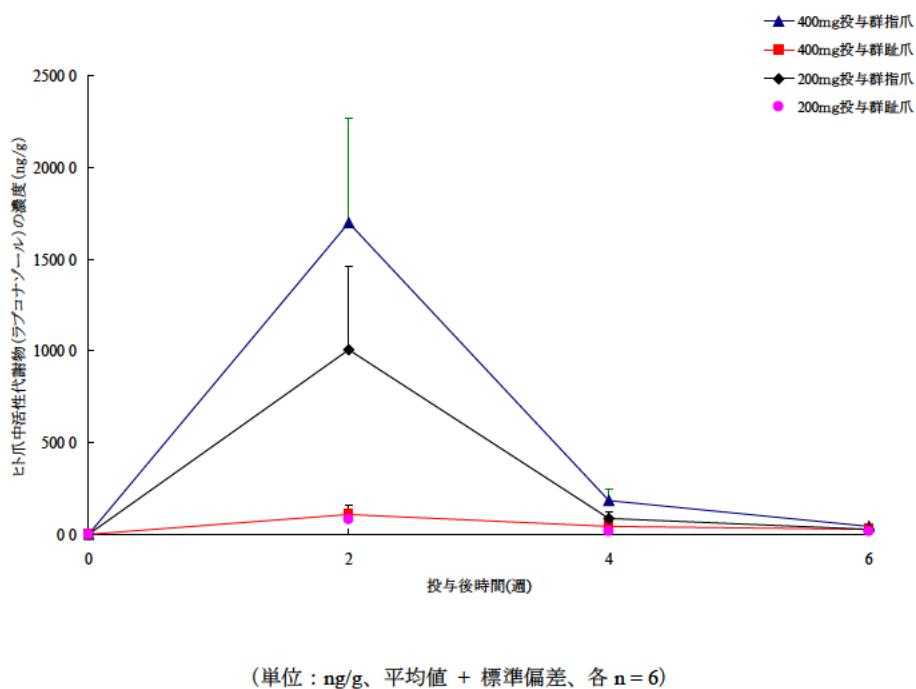


図 2.7.6.2.5-4 BFE1224 経口反復投与時の平均爪中ラブコナゾール濃度の時系列推移
<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 図 11.4-3 を引用)

表 2.7.6.2.5-11 BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾール AUC (μg·Day/g)
<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表 11.4-7 を改変)

| 投与群 | 統計量 | 対象部位 | |
|--------|------|--------|-------|
| | | 指爪 | 趾爪 |
| 200 mg | 平均値 | 15.443 | 1.492 |
| | 標準偏差 | 6.853 | 1.203 |
| 400 mg | 平均値 | 26.679 | 2.360 |
| | 標準偏差 | 8.508 | 0.897 |

2.7.6.2.5.5 安全性の結果

本試験における有害事象の発現例数及び発現率の一覧を表 2.7.6.2.5-12、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.5-13、重症度別有害事象例数と発現件数を表 2.7.6.2.5-14、治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象例数と発現件数を表 2.7.6.2.5-15 に示す。

本試験において、13 件 8 例 (44.4%) の有害事象が発現した。内訳は、プラセボ投与群が 4 件 3 例 (50.0%)、200 mg 投与群が 1 件 1 例 (16.7%) 及び 400 mg 投与群が 8 件 4 例 (66.7%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ投与群の 4 件 3 例 (50.0%)、400 mg 投与群で 7 件 3 例 (50.0%) であった。本試験において、重篤な有害事象は発現しなかった。

プラセボ投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件及び白血球数減少が 2 件発現した。200 mg 投与群で血中ビリルビンの増加が 1 件発現した。400 mg 投与群で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホス

ファターゼ増加、中毒性皮疹、そう痒症、血中クレアチニン増加、インフルエンザが各1件及び白血球数減少が2件発現した。

400 mg 投与群で発現したインフルエンザ（中等度）を除き、他の有害事象の重症度は全て軽度であった。

200 mg 投与群で発現した血中ビリルビンの増加及び400 mg 投与群で発現したインフルエンザは治験薬との因果関係が否定されたが、他の有害事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.2.5-12 有害事象の発現例数及び発現率
<試験番号：BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表14.3-1を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | プラセボ | 200 mg | 400 mg |
|--------------|-----------------------|----------|----------|----------|
| | | N = 6 | N = 6 | N = 6 |
| 感染症および寄生虫症 | インフルエンザ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 臨床検査 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 臨床検査 | 白血球数減少 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| 臨床検査 | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | そう痒症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 中毒性皮疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |

() : %

MedDRA/J Version ■■■

表 2.7.6.2.5-13 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象発現例数及び発現率
<試験番号：BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表14.3-2を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | プラセボ | 200 mg | 400 mg |
|--------------|-----------------------|----------|---------|----------|
| | | N = 6 | N = 6 | N = 6 |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 臨床検査 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 臨床検査 | 白血球数減少 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| 臨床検査 | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | そう痒症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 中毒性皮疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |

() : %

MedDRA/J Version ■■■

表 2.7.6.2.5-14 重症度別有害事象例数と発現件数
<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表 14.3-3 を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
|-----------------|-----------------------|----|----|------|-----|----|------|----|----|-----|
| | | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 |
| プラセボ N=6 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 4 | 3 | 50.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ增加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ增加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 白血球数減少 | 2 | 2 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 200 mg N=6 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 血中ビリルビン增加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 400 mg N=6 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 7 | 3 | 50.0 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 |
| 感染症および寄生虫症 | インフルエンザ | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ增加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 血中クレアチニン增加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 白血球数減少 | 2 | 2 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 血中アルカリホスファターゼ增加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | そう痒症 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 中毒性皮疹 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |

MedDRA/J Version [REDACTED]

表 2.7.6.2.5-15 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象例数と発現件数
<試験番号 : BFE1224-020> (5.3.3.1.2 表 14.3-4 を改変)

| 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
|-----------------|-----------------------|----|----|------|-----|----|-----|----|----|-----|
| | | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 | 件数 | 例数 | 率 |
| プラセボ N=6 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 4 | 3 | 50.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 白血球数減少 | 2 | 2 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 400 mg N=6 | | | | | | | | | | |
| 全有害事象 | | 7 | 3 | 50.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 血中クレアチニン増加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 白血球数減少 | 2 | 2 | 33.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | そう痒症 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 中毒性皮疹 | 1 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |

MedDRA/J Version ■■■

2.7.6.2.5.6 結論

薬物動態の結論

- 血漿中に BFE1224 が検出されたのは、試験 1 日目投与後 1 時間で 400 mg 投与群 6 例中 1 例のみであった。
- 血漿中ラブコナゾール濃度は、200 mg 投与群、400 mg 投与群ともに各投与後 2 時間でピークに達し、その後緩徐に減少した。また、最終投与後 2 時間目のピーク以降は、最終投与後 24 時間に 2 度目のピークがみられ、その後減少した。
- 血漿中ラブコナゾール濃度は、200 mg 投与群、400 mg 投与群とも 7 日間投与では、定常状態には到達しないことが確認された。
- 血漿中ラブコナゾールの初回投与後 24 時間までと最終投与後 24 時間までの主要パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24}) の比は、いずれのパラメータも両投与群ともに反復投与により増大した。
- 血漿中ラブコナゾールの主要パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は、初回投与から投与後 24 時間まで、最終投与から投与後 24 時間まで及び最終投与後から最終観測時点までの全てにおいて用量相関が認められた。
- 血漿中ラブコナゾールの 200 mg 投与群と 400 mg 投与群では、最終投与後以降の $t_{1/2}$ の比は 1.02 と、用量により消失速度が影響されないことが示された。
- ラブコナゾールの尿中累積排泄率は、200 mg 投与群、400 mg 投与群とも 0.03% 以下であつ

た。

- BFE1224 は、両投与群ともに爪中には検出されなかった。
- 爪中ラブコナゾール濃度は、両投与群ともに指爪が趾爪と比較して高濃度を示した。
- 爪中ラブコナゾール濃度は、指爪、趾爪ともに用量依存的に増大した。

安全性の結論

- プラセボ投与群で 4 件 3 例 (50.0%) に、200 mg 投与群で 1 件 1 例 (16.7%) に、400 mg 投与群で 8 件 4 例 (66.7%) に有害事象が認められた。
- プラセボ投与群で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件及び白血球数減少が 2 件発現した。
200 mg 投与群で、血中ビリルビン増加が 1 件発現した。
400 mg 投与群で、インフルエンザ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、そう痒症、中毒性皮疹が各 1 件及び白血球数減少が 2 件発現した。
- 400 mg 投与群で発現したインフルエンザ（中等度）を除き、他の有害事象の重症度は全て軽度であった。
- 400 mg 投与群で発現したインフルエンザ及び 200 mg 投与群で発現した血中ビリルビン増加の計 2 件は、治験薬との因果関係が否定されたが、他の 11 件の有害事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。
- 本試験において、重篤な有害事象は発現しなかった。
- 臨床検査項目では、有害事象とされた白血球数減少、血中クレアチニン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加以外、臨床上意味のある変動を示した臨床検査項目は、認められなかった。
- バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見において、臨床上意味のある変動を示した検査項目は認められなかった。
- BFE1224 の 7 日間反復投与試験において、400 mg までの安全性と容忍性が確認された。

2.7.6.2.6 健康被験者を対象とした BFE1224 経口投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与及び負荷一維持用量反復投与試験（試験番号：E1224-A001-002）：参考資料 5.3.3.1.3

BFE1224 ■を経口投与した際の安全性、忍容性、薬物動態を確認するために本試験を実施した。本試験の概略を表 2.7.6.2.6-1 に示す。

表 2.7.6.2.6-1 試験の概略<試験番号：E1224-A001-002>

| 項目 | 内容 |
|--------------|--|
| 治験の標題 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential, Ascending, Single and Multiple Loading and Maintenance Dose, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of E1224 Monolysine Salt Following Oral Administration To Healthy Subjects |
| 識別番号 | 試験番号：E1224-A001-002 |
| 治験の目的 | 主要目的 健康被験者に対する BFE1224 反復経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 ・ BFE1224 及び生成されるラブコナゾールの薬物動態を測定する。 ・ BFE1224 のバイオアベイラビリティを測定する。 ・ BFE1224 のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を測定する。 ・ BFE1224 及び生成されるラブコナゾールの反復投与による効果を心電図での QT 間隔により評価し、BFE1224 及び生成されるラブコナゾールの血漿中薬物濃度と心電図パラメータの変化との関連を検討する。 ・ BFE1224 の最大耐量を測定する。 |
| 治験のデザイン | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 |
| 対象 | 健康被験者男性 |
| 被験者数 | 計画時：約110例 解析時：111例（薬物動態：BFE1224群88例、安全性：111例） 【単回経口投与】 7投与群（プラセボ：14例、100 mg：9例、200 mg：12例、300 mg：10例、400 mg：8例、600 mg：9例、及び800 mg：8例）、計70例 【反復経口投与】 5投与群（プラセボ：9例、Panel 1：8例、Panel 2：8例、Panel 3：8例、及び Panel 4：8例）、計41例 |
| 診断及び主要な組入れ基準 | 年齢が 18～45 歳の健康男性で、BMI が 18～30 kg/m ² であるもの |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|---|----------------------------|---------------------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|--|--|--|--|------|--|--|-----|---------------|--|--|---------|--|------|--------|--------|------|--------|------|---|---------------------|---------------------|--|--------|-----|-----------|--|--|-----------|--|------|----------------|--|--|---------|--|------|------|--|--|--|--|-----|------------|--|----------------|-----------------|--------|----------------------------|--|--------|----------------------------|--|--------|---------------------------|----------------------------|--------|---------------------------|----------------------------|
| | <p>(1) 治験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> • BFE1224 ■ : ■中に BFE1224 をラブコナゾールとして 50 mg を含有する ■ • プラセボ ■ : BFE1224 を含有しない ■ • BFE1224 注 : 1 バイアル中に BFE1224 をラブコナゾールとして 400 mg を含有するバイアル製剤 • プラセボ注 : 5% デキストロース注射液 <p>(2) 投与量及び投与方法 :</p> <p>【単回経口投与】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Day 1 : 被験者 10 例の内、8 例に BFE1224 ■を、2 例に プラセボ ■を投与するよう、以下に示す各投与群のいずれかに被験者を組み入れる。以下の投与量を空腹時に経口投与する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>プラセボ</th><th>100 mg</th><th>200 mg</th><th>300 mg</th><th>400 mg</th><th>600 mg</th><th>800 mg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量</td><td>0 mg</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td><td>300 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td><td>800 mg</td></tr> <tr> <td>投与期間</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1 日間</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>治験薬及び投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • Day 43 : ウオッシュアウト期間を 6 週間設けた後、以下の投与群において、バイオアベイラビリティ評価及び食事の影響評価を実施する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th><th colspan="3">バイオアベイラビリティ評価</th><th colspan="2">食事の影響評価</th></tr> <tr> <th>プラセボ</th><th>200 mg</th><th>400 mg</th><th>プラセボ</th><th>600 mg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量*</td><td>200 mg (1 mg/mL) 又は 400 mg (2 mg/mL)</td><td>200 mg (1 mg/mL)</td><td>400 mg (2 mg/mL)</td><td></td><td>600 mg</td></tr> <tr> <td>治験薬</td><td colspan="3">BFE1224 注</td><td colspan="2">BFE1224 ■</td></tr> <tr> <td>投与方法</td><td colspan="3">空腹時に 2 時間静脈内投与</td><td colspan="2">食後に経口投与</td></tr> <tr> <td>投与期間</td><td colspan="5">1 日間</td></tr> </tbody> </table> <p>*盲検性を維持するため、プラセボ群にも BFE1224 注又は BFE1224 ■を投与したが、プラセボ群のデータは解析から除外した。</p> <p>【反復経口投与】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Day 1~14 : 以下の投与量を経口投与する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">投与量及び投与方法*</th></tr> <tr> <th>負荷用量: Days 1~3</th><th>維持用量: Days 4~14</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P1_200</td><td>1 日 1 回 200 mg を 14 日間経口投与</td><td></td></tr> <tr> <td>P2_400</td><td>1 日 1 回 400 mg を 14 日間経口投与</td><td></td></tr> <tr> <td>P3_600</td><td>1 日 1 回 600 mg を 3 日間経口投与</td><td>1 日 1 回 300 mg を 11 日間経口投与</td></tr> <tr> <td>P4_800</td><td>1 日 2 回 400 mg を 3 日間経口投与</td><td>1 日 1 回 200 mg を 11 日間経口投与</td></tr> </tbody> </table> <p>* : 投与量はラブコナゾールとしての含有量を記載した。</p> <p>評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 薬物動態 : 単回投与及び反復投与後、PK (薬物動態) サンプルは規定の間隔で採血した。ノンコンパートメンタル PK パラメータは血漿中薬物 (BFE1224 及びラブコナゾール) 濃度の経時データから算出した。 2. 安全性 : | 投与群 | プラセボ | 100 mg | 200 mg | 300 mg | 400 mg | 600 mg | 800 mg | 投与量 | 0 mg | 100 mg | 200 mg | 300 mg | 400 mg | 600 mg | 800 mg | 投与期間 | | | | | 1 日間 | | | 投与群 | バイオアベイラビリティ評価 | | | 食事の影響評価 | | プラセボ | 200 mg | 400 mg | プラセボ | 600 mg | 投与量* | 200 mg (1 mg/mL) 又は 400 mg (2 mg/mL) | 200 mg (1 mg/mL) | 400 mg (2 mg/mL) | | 600 mg | 治験薬 | BFE1224 注 | | | BFE1224 ■ | | 投与方法 | 空腹時に 2 時間静脈内投与 | | | 食後に経口投与 | | 投与期間 | 1 日間 | | | | | 投与群 | 投与量及び投与方法* | | 負荷用量: Days 1~3 | 維持用量: Days 4~14 | P1_200 | 1 日 1 回 200 mg を 14 日間経口投与 | | P2_400 | 1 日 1 回 400 mg を 14 日間経口投与 | | P3_600 | 1 日 1 回 600 mg を 3 日間経口投与 | 1 日 1 回 300 mg を 11 日間経口投与 | P4_800 | 1 日 2 回 400 mg を 3 日間経口投与 | 1 日 1 回 200 mg を 11 日間経口投与 |
| 投与群 | プラセボ | 100 mg | 200 mg | 300 mg | 400 mg | 600 mg | 800 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 0 mg | 100 mg | 200 mg | 300 mg | 400 mg | 600 mg | 800 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与期間 | | | | | 1 日間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与群 | バイオアベイラビリティ評価 | | | 食事の影響評価 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 200 mg | 400 mg | プラセボ | 600 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量* | 200 mg (1 mg/mL) 又は 400 mg (2 mg/mL) | 200 mg (1 mg/mL) | 400 mg (2 mg/mL) | | 600 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬 | BFE1224 注 | | | BFE1224 ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | 空腹時に 2 時間静脈内投与 | | | 食後に経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与期間 | 1 日間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与群 | 投与量及び投与方法* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 負荷用量: Days 1~3 | 維持用量: Days 4~14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P1_200 | 1 日 1 回 200 mg を 14 日間経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P2_400 | 1 日 1 回 400 mg を 14 日間経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P3_600 | 1 日 1 回 600 mg を 3 日間経口投与 | 1 日 1 回 300 mg を 11 日間経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P4_800 | 1 日 2 回 400 mg を 3 日間経口投与 | 1 日 1 回 200 mg を 11 日間経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| | 有害事象の発現率及び重症度、12 誘導心電図パラメータの変動 (QTc Fridericia / Bazett)、バイタルサイン、身体所見、及び臨床検査値のベースラインからの変化を評価した。 |
| | 安全性解析対象集団を対象として、安全性データを解析した。有害事象の発現率及び重症度、12 誘導心電図パラメータの変動 (QTc Fridericia / Bazett)、バイタルサイン、身体所見、及び臨床検査値のベースラインからの変化について、投与群ごとに要約した。また、必要に応じて要約統計量を用い、データを評価した。 |
| | <p>【単回経口投与】</p> <p>BFE1224 及び BFE1224 経口投与後のラブコナゾールの薬物動態パラメータについて、投与量ごとに要約統計量 (N、算術平均、幾何平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値) により要約した。</p> <p>バイオアベイラビリティ評価</p> <p>バイオアベイラビリティ (F) は、プラセボ投与被験者を除く 200 mg 投与群及び 400 mg 投与群を対象として、それぞれ以下の式により算出した。</p> $F = \{ [AUC_{0-\infty}]_{po} / [Dose]_{po} \} / \{ [AUC_{0-\infty}]_{iv} / [Dose]_{iv} \}$ <p>ここで、"po" 及び "iv" は、それぞれ経口投与及び静脈投与での値とし、$AUC_{0-\infty}$ が算出不能である場合は、AUC_{0-t} で代用した。</p> <p>食事の影響評価</p> <p>空腹時と食後の両方で BFE1224 を投与された被験者を対象として、空腹時と食後における AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の比を算出した。なお、プラセボ投与被験者は除外した。</p> <p>【反復経口投与】</p> <p>投与 1、4、7、及び 14 日目における BFE1224 及びラブコナゾールの薬物動態パラメータについて、用量群ごとに要約統計量 (N、算術平均、幾何平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値) により要約した。</p> <p>中間解析は計画しない。各投与群の終了時に盲検下安全性レビューを実施した。</p> |
| 統計解析手法 | |
| 治験責任医師 | [REDACTED] |
| 治験実施施設 | [REDACTED] (米国) |
| 治験実施期間 | [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 |
| 公表文献 | なし |

2.7.6.2.6.1 試験スケジュール

本試験は単回経口投与及び反復経口投与の2試験からなる。本試験での試験スケジュールを表2.7.6.2.6-2、表2.7.6.2.6-3に示す。

表 2.7.6.2.6-2 単回経口投与の試験スケジュール<試験番号：E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 5 を引用)

| Assessments | Screening | Treatment periods | | | | | | | | |
|---|---------------|-------------------|---|----------------|----------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------|----------------|
| | | Period 1 | | | Washout ^q | Period 2 | | | | |
| | | Check-in | 1 | 2 ^a | | Check-in | 43 | 44 ^a | 45-70 | 71 |
| Study Day | -21 to -1 | -1 | | | 3-41 | 42 | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | |
| Vital Signs ^b | X | X | X | X | X | X | X ^c | X | X | X |
| Complete Physical Exam ^d | X | | | | | X ^d | | | | |
| Routine Physical Exam ^e | | X | | | X | X ^d | X | X | X | |
| 12-lead ECG ^f | X | X | X | X | | X | X | X | | X |
| Cardiac Telemetry ^g | | X | X | | | | X | | | |
| Clinical | X | X | X | X | X ^h | X | X | X | X ^h | X |
| Urine Drug Screen ⁱ | X | X ⁱ | | | X ⁱ | X ⁱ | | | X ⁱ | X ⁱ |
| Viral Serology | X | | | | | | | | | |
| Clinic Check-in | | X | | | | X | | | | |
| Randomization ^j | | | X | | | | | | | |
| Study Drug Administration | | | X | | | | X | | | |
| Study Drug Administration (IV) ^{l,m} | | | | | | | X ^{l,m} | | | |
| PK Blood Sampling ⁿ | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Food Effect Meal ^o | | | | | | | X | | | |
| Discharge From Study ^p | | | | | | | | | | |
| Adverse Events | <-----X-----> | | | | | | | | | |
| Concomitant Meds | <-----X-----> | | | | | | | | | |

a: Subjects were furloughed from the clinic after completion of assessments

b: Vital signs were to be collected predose, 0 25, 0 5, 1, 1 5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours post drug administration on Days 1 and 43. Also, vital signs were to be obtained during clinic visits on Days 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 44, 50, 57, 64 and on Day 71 at discharge

c: Vital signs were to be obtained from subjects enrolled in the bioavailability arm of the study on Day 43 at predose, 0 25, 0 5, 1, 1 5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after study drug administration

d: Complete physical examination was performed at screening and at discharge. Discharge was Day 42 for subjects in the 100 mg, 300 mg and 800 mg cohorts, and was Day 71 for subjects in the 200 mg 400 mg, and 600 mg cohorts (following the bioavailability and food effect arms of the study). Physical examination included weight and height at screening; and weight only at baseline and at discharge

e: A routine physical examination was to be performed during inpatient days as well as during each clinic visit

f: ECGs were to be performed Day -1 and 42 to determine eligibility. Also, ECG was to be performed on Day 1 and 43 at pre-dose (three

g: Subjects were to have continuous ECG telemetry monitoring for 4 hours during the morning of the Baseline visit (Day -1), 4 hours continuously after dose administration of

E1224 [REDACTED] and for the duration of study drug infusion on Day 43 for subjects participating in the bioavailability arm of the study

h: Clinical laboratory tests under fasting conditions were to be performed on Days -1, 1, 2, 3, 7, 14, 42, 43, 44, 50, 57, 64 and prior to discharge on Day 71

i: Urine drug screen was to be performed at screening, check-in (Day -1), during follow-up weekly visits to the clinic, Day 42 and at discharge from the study on Day 71. j: Subjects were randomized as they enrolled in the study and were sequentially issued four-digit subject randomization

k: Study drug was administered after an overnight fast from food and all liquids except water. Subjects enrolled in the food effect arm of the study were required to fast overnight for laboratory determination and pre-study evaluation

l: Subjects enrolled in the bioavailability arm of the study were dosed with the study drug intravenously over 2 hours under fasting conditions

m: For IV drug administration, blood pressure measurements were to be conducted, in the semi-recumbent position, every 10 minutes for the entire duration of E1224 infusion. However, the orthostatic predose and 15-minute postdose blood pressure measurements were to be taken in the supine, sitting, and standing positions

n: Serial PK samples were to be obtained on Days 1 and 43 following study drug administration. Additional PK samples were to be collected during clinic visits on Days 7, 14, 21, 28, 35, 42, 50, 57, 64, and prior to discharge on Day 71

o: Subjects who enrolled in the food effect arm of the study were fed a high-fat meal prior to drug administration. Regular meals were provided 4 hours after drug administration

p: Barring any safety concerns, subjects were discharged from the study after completing all discharge procedures. Subjects who did not participate in either the food effect arm or the bioavailability arm of the study were discharged on Day 42

q: Washout period was 6 weeks

表 2.7.6.2.6-3 反復経口投与の試験スケジュール<試験番号 : E1224-A001-002>
(5.3.3.1.3 Table 6 を引用)

| Assessments | Clinic Visit | | | | | | | | | | | | | | Follow up | | | Study Discharge |
|---------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----|-----------------|
| | -21 to Day -1 | -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9-12 | 13 | 14 | 15 | 21 | 28 | 35 | |
| Study Day | -21 to Day -1 | | | | | | | | | | | | | | | | | 42 |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | X ^b | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs ^c | X | X | X ^d | X | X | X | X | |
| Physical Exam ^e | X | | X ^f | | | | | X ^f | | | | | | X ^f | X ^f | X ^f | X | |
| 12-lead ECG ^g | X | X ^h | X | | | | | X | | | | X | X | | | | | X |
| Cardiac Telemetry ⁱ | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| Clinical Lab Tests ^j | X | X ^k | X | X ^k | X | X | X | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X |
| Urine Drug Screen | X | X | | | | | | | | | | | X | X | X | X | X | X |
| Viral Serology | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinic Check-in | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Enrollment | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomization | | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Study Drug Admin ^k | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| PK Blood Sample | | | X ^l | X | X | X ^m | X | X | X ^l | X | X | X | X ^l | X | X | X | X | X |
| Adverse Events | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant Meds | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

a: Subjects were furloughed from the clinic after completion of assessments

b: An interim medical history was performed

c: Vital signs were collected predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, and 8 hours postdose on Days 1 - 4, 7, and 14; pre-dose, 0.5, 1, 1.5, and 2 hours postdose on Days 2- 6, 8-13; and once during clinic visits on Days 15, 21, 28, 35, and 42 (prior to discharge from study site or from the study).

d: Blood pressure (BP) measurements were conducted in the semi-recumbent position. However, the orthostatic BP was measured at predose, 2 and 4 hour postdose. Orthostatic BP measurements were taken in the supine, sitting, and standing positions.

e: Physical examination included weight and height at screening and weight only at baseline, during weekly visits, and at discharge.

f: A routine physical examination was performed.

g: ECGs were performed on Day -1, Day 1 predose (three measurements, approximately 2 minutes apart) and postdose at 0.5, 1, 2, 4, 8, and 12 hours; Days 7 and 14 pre-dose and post-dose at 0.5, 1, 2, 4, 8 and 12 hours, at follow-up (Day 15) and at study discharge (Day 42).

h: Day -1 ECG was reviewed by the site investigator prior to subject enrollment in order to determine subject's eligibility.

i: Subjects had continuous ECG telemetry monitoring for 4 hours during the morning of the Baseline visit (Day -1) and for 4 hours postdose administration on Days 1 to 14.

j: Clinical laboratory tests were performed predose on Days -1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 21, 28, 35, and 42. Urine samples to test

k: First daily doses were administered under fasting conditions after a predose blood sample had been collected.

l: Serial PK samples were obtained on Days 1, 7, and 14. Predose samples were collected every day with an additional postdose sample

m: Additional serial blood sample collections for PK purposes were conducted on Study Day 4 for panels 2 through 4.

2.7.6.2.6.2 症例の内訳

本試験の症例の内訳を図 2.7.6.2.6-1 に示す。

【単回経口投与】

70 例が無作為化され、治験薬が投与された。その内 11 例 (15.7%) が中止した。中止症例の内訳は治験実施計画書違反が 6 例、追跡不能が 2 例、同意撤回が 2 例、有害事象が 1 例であった。治験実施計画書違反となった 6 例の内訳は、尿検査で薬物反応陽性が 5 例及びアルコール検査陽性が 1 例であった。選択基準／除外基準の BMI 基準値を満たしてなかつたために 4 例 (5.7%) が治験実施計画書逸脱となつたが、いずれの症例も治験依頼者の判断により治験参加を許容された。逸脱により解析対象から除外された症例はなかつた。

また、1 日目に単回経口投与した後、43 日目にバイオアベイラビリティ評価及び食事の影響評価を実施した。バイオアベイラビリティ評価には 19 例 (200 mg 群 8 例、400 mg 群 7 例、プラセ

ボ群4例)が参加し、食事の影響評価には11例(600mg群9例、プラセボ群2例)が参加した。

【反復経口投与】

41例が無作為化され、治験薬が投与された。その内10例(24.4%)が中止した。中止症例の内訳は有害事象が8例、フォローアップ未実施が1例、同意撤回が1例であった。逸脱により解析対象から除外された症例はなかった。

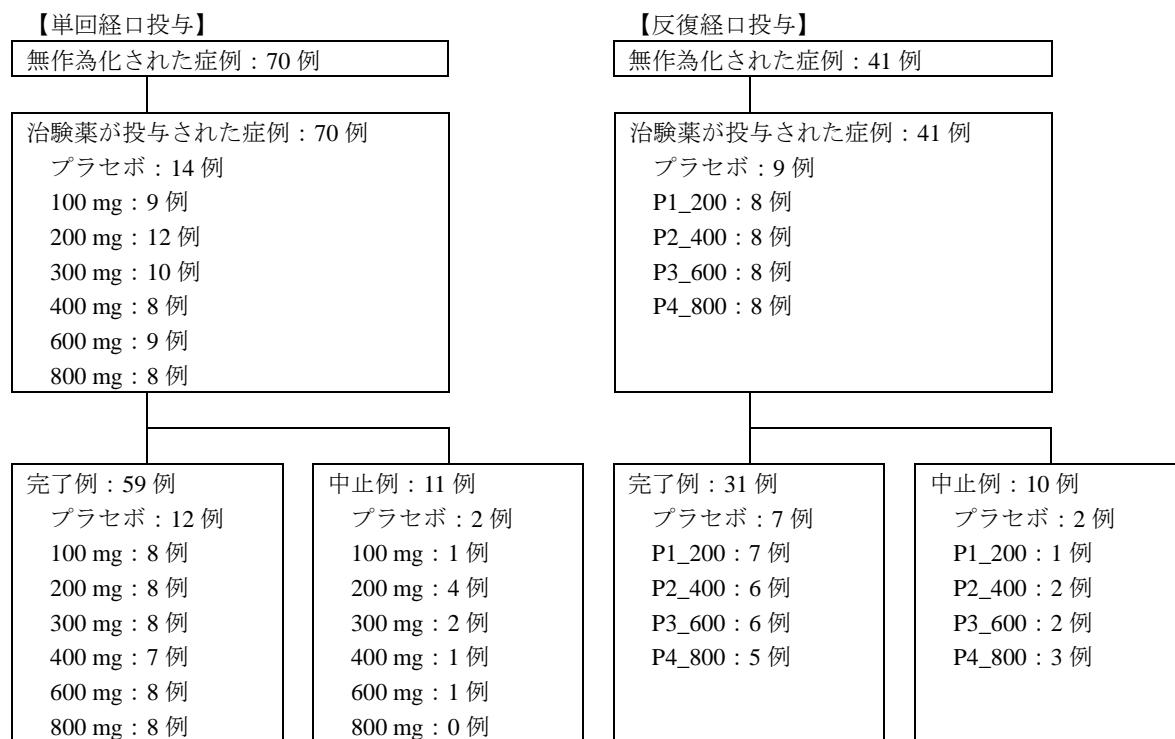


図 2.7.6.2.6-1 症例の内訳<試験番号：E1224-A001-002>
(5.3.3.1.3 Table 9、Table 10 を改変)

単回経口投与試験及び反復経口投与試験における治験実施計画書から逸脱した症例の集計結果を表 2.7.6.2.6-4 に示す。

治験実施計画書からの逸脱はなく、薬物動態解析対象集団から除外される被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.6-4 治験実施計画書からの逸脱例<試験番号 : E1224-A001-002>
(5.3.3.1.3 Table 11 を引用)

| Number of Subjects | Protocol Deviation |
|--------------------|--|
| 65 | Subjects had at least one blood pressure obtained in position different than specified in protocol |
| 41 | Subjects had Day 1 physical exam performed out of protocol specified window |
| 24 | Subjects had at least one complete physical exam not done |
| 22 | Subjects had a study visit conducted outside of protocol specified window |
| 15 | Subjects with at least one visit missed |
| 13 | Subjects with at least one safety lab not done |
| 5 | Subjects who missed at least one PK draw |
| 4 | Subjects who had at least one set of vital signs missed |
| 3 | Subjects who missed at least one ECG |
| 3 | Subjects with positive drug screen |
| 2 | Subjects with urine drug screen missing |
| 2 | Subjects who missed at least one daily dose |
| 1 | Subject who was missing at least one set of lab values |

Note: Compilation was done by hand based on comments on the Investigator Comment Log page of the CRF.

2.7.6.2.6.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.6-5、表 2.7.6.2.6-6 に示す。

表 2.7.6.2.6-5 単回経口投与試験における被験者背景の要約<試験番号 : E1224-A001-002>
(5.3.3.1.3 Table 12 を改変)

| 項目 | プラセボ N = 14 | 100 mg N = 9 | 200 mg N = 12 | 300 mg N = 10 | 400 mg N = 8 | 600 mg N = 9 | 800 mg N = 8 | 合計 N = 70 |
|--------------------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|
| 性別 n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 14 (100.0) | 9 (100.0) | 12 (100.0) | 10 (100.0) | 8 (100.0) | 9 (100.0) | 8 (100.0) | 70 (100.0) |
| 女性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 人種 n (%) | | | | | | | | |
| 白人 | 9 (64.3) | 7 (77.8) | 12 (100.0) | 10 (100.0) | 5 (62.5) | 8 (88.9) | 7 (87.5) | 58 (82.9) |
| 黒人／アフリカ系米国人 | 5 (35.7) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (37.5) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 11 (15.7) |
| その他 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (1.4) |
| 民族 n (%) | | | | | | | | |
| ヒスパニック／ラテン | 12 (85.7) | 8 (88.9) | 12 (100.0) | 9 (90.0) | 5 (62.5) | 9 (100.0) | 6 (75.0) | 61 (87.1) |
| その他 | 2 (14.3) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (37.5) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 9 (12.9) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| N | 14 | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 | 70 |
| 平均 | 37.0 | 33.7 | 32.6 | 37.2 | 32.1 | 32.9 | 36.8 | 34.7 |
| (SD) | (6.11) | (9.29) | (7.83) | (6.34) | (9.05) | (8.82) | (5.28) | (7.54) |
| 中央値 | 38.5 | 33.0 | 33.5 | 39.5 | 32.0 | 36.0 | 37.5 | 36.0 |
| 範囲 | 26-45 | 22-45 | 19-45 | 23-44 | 18-45 | 20-43 | 27-42 | 18-45 |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| N | 14 | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 | 70 |
| 平均 | 77.76 | 83.77 | 80.38 | 71.49 | 81.64 | 83.26 | 81.73 | 79.69 |
| (SD) | (12.90) | (13.55) | (6.61) | (7.59) | (6.95) | (13.11) | (8.99) | (10.75) |
| 中央値 | 77.75 | 89.50 | 81.35 | 71.80 | 81.60 | 78.20 | 82.95 | 80.00 |
| 範囲 | 54.5-97.7 | 59.1-95.5 | 68.6-88.2 | 60.9-82.7 | 69.5-92.2 | 65.4-105.0 | 69.1-93.6 | 54.5-105.0 |
| BMI (kg/m ²) | | | | | | | | |
| N | 14 | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 | 70 |
| 平均 | 25.91 | 27.51 | 27.37 | 24.86 | 27.80 | 27.31 | 27.38 | 26.78 |
| (SD) | (3.18) | (3.68) | (1.90) | (2.38) | (2.64) | (3.15) | (2.44) | (2.87) |
| 中央値 | 25.70 | 29.60 | 27.75 | 25.30 | 27.85 | 27.30 | 27.05 | 26.65 |
| 範囲 | 20.3-30.0 | 21.1-30.0 | 23.7-29.6 | 21.6-28.8 | 23.8-31.9 | 22.6-31.7 | 23.3-31.3 | 20.3-31.9 |

表 2.7.6.2.6-6 反復経口投与試験における被験者背景の要約<試験番号 : E1224-A001-002>
(5.3.3.1.3 Table 13 を改変)

| 項目 | プラセボ N = 9 | P1_200 N = 8 | P2_400 N = 8 | P3_600 N = 8 | P4_800 N = 8 | 合計 N = 41 |
|--------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|
| 性別 n (%) | | | | | | |
| 男性 | 9 (100.0) | 8 (100.0) | 8 (100.0) | 8 (100.0) | 8 (100.0) | 41 (100.0) |
| 女性 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| 人種 n (%) | | | | | | |
| 白人 | 8 (88.9) | 4 (50.0) | 8 (100.0) | 6 (75.0) | 7 (87.5) | 33 (80.5) |
| 黒人/アフリカ系米国人 | 1 (11.1) | 4 (50.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 1 (12.5) | 8 (19.5) |
| 民族 n (%) | | | | | | |
| ヒスパニック/ラテン | 9 (100.0) | 4 (50.0) | 8 (100.0) | 5 (62.5) | 7 (87.5) | 33 (80.5) |
| その他 | 0 (0.0) | 4 (50.0) | 0 (0.0) | 3 (37.5) | 1 (12.5) | 8 (19.5) |
| 年齢 (歳) | | | | | | |
| N | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 41 |
| 平均(SD) | 32.9 (7.80) | 33.0 (6.52) | 28.4 (8.26) | 35.6 (8.80) | 36.6 (6.19) | 33.3 (7.75) |
| 中央値 | 33.0 | 34.5 | 27.0 | 36.0 | 35.5 | 34.0 |
| 範囲 | 22-43 | 21-43 | 18-42 | 22-45 | 26-44 | 18-45 |
| 体重 (kg) | | | | | | |
| N | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 41 |
| 平均(SD) | 74.46 (8.54) | 77.61 (5.74) | 76.68 (10.33) | 78.79 (11.49) | 77.54 (7.43) | 76.95 (8.60) |
| 中央値 | 75.00 | 75.70 | 74.95 | 75.00 | 81.45 | 75.40 |
| 範囲 | 60.5-86.4 | 73.2-90.9 | 62.7-92.7 | 70.9-105.9 | 62.7-83.6 | 60.5-105.9 |
| BMI (kg/m ²) | | | | | | |
| N | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 41 |
| 平均(SD) | 25.84 (3.41) | 26.10 (2.64) | 26.24 (1.90) | 26.41 (2.40) | 26.06 (2.27) | 26.12 (2.47) |
| 中央値 | 26.90 | 26.50 | 26.15 | 26.35 | 26.20 | 26.40 |
| 範囲 | 18.0-29.7 | 22.5-29.9 | 23.1-29.9 | 22.8-30.0 | 23.0-29.0 | 18.0-30.0 |

2.7.6.2.6.4 薬物動態の結果

【単回経口投与時の薬物動態】

BFE1224 の薬物動態

100～400 mg 群において、血漿中 BFE1224 濃度はいずれの時点でも定量限界を下回った。一方、600 mg 群及び 800 mg 群において、血漿中 BFE1224 濃度はわずかに検出され、経口投与後 30 分以内に最大値に達したものの、その後は定量限界を下回った。

全ての用量群において、単回経口投与後 7 日目以降はどの時点でも定量限界を下回った。

ラブコナゾールの薬物動態

BFE1224 単回経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.6-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-7 に、用量増加に伴う C_{max} 及び AUC の変化を図 2.7.6.2.6-3、図 2.7.6.2.6-4 に示す。

全ての用量群において、血漿中ラブコナゾール濃度は速やかに増加し、投与後 2～3 時間で最大値に達した。最大血漿中濃度に達した後、血漿中濃度は投与後 6 時間まで減少し、その後、投与後 24 時間まで安定であり、半減期が長いことが確認された。

BFE1224 単回経口投与後、ラブコナゾールの半減期は 158～221 時間 (6.6～9.2 日) と長く、用

量に依存しなかった。 t_{max} は 2.22~3.11 時間であり、用量に依存して変化しなかった。 C_{max} 及び AUC は用量増加に伴って増加し、400 mg までは用量に比例して増加したが、400 mg 以上は用量比を下回る増加であった。

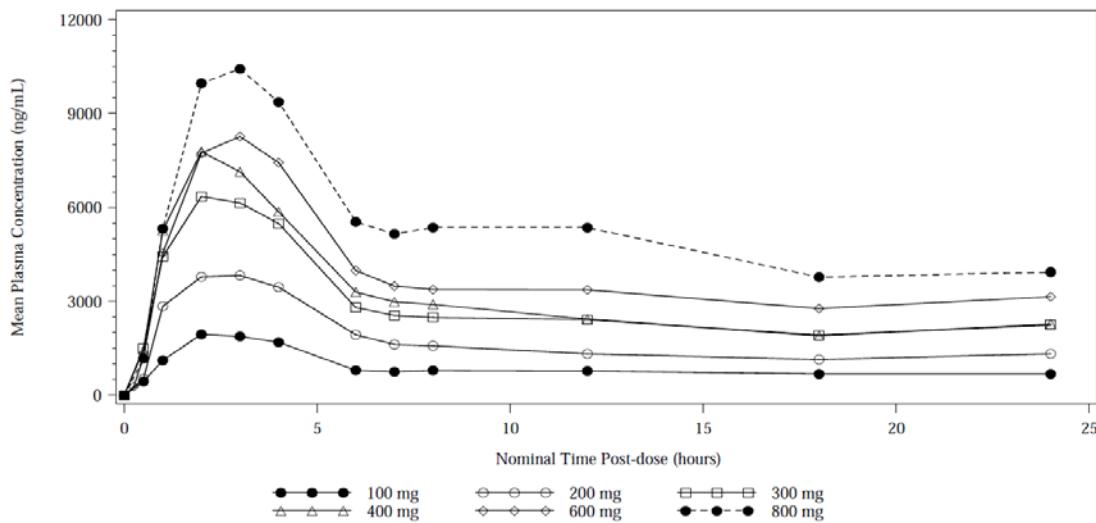


図 2.7.6.2.6-2 BFE1224 単回経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移

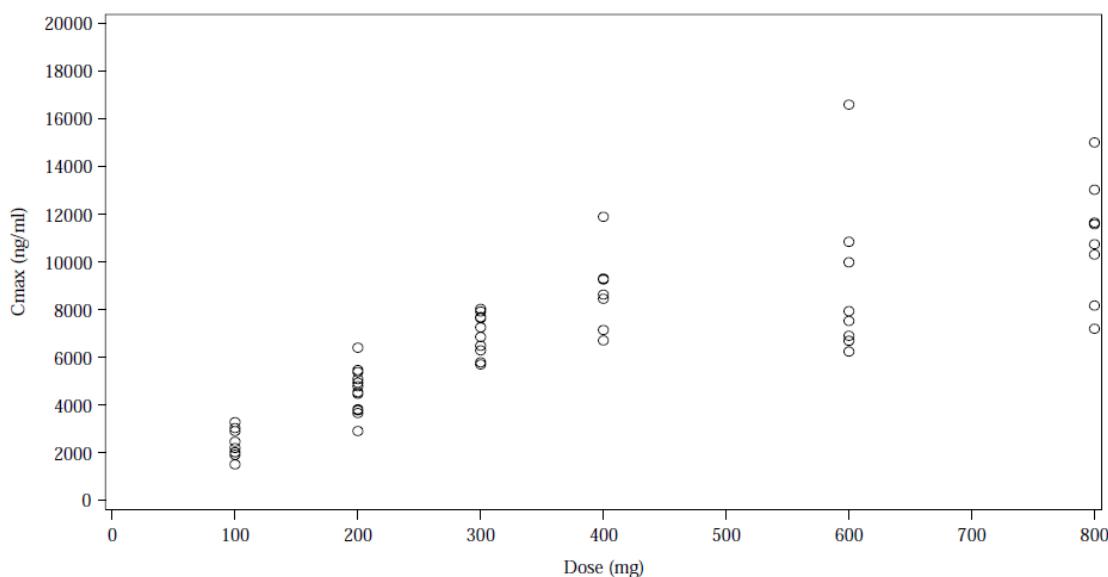
<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Figure 1 を引用)

表 2.7.6.2.6-7 BFE1224 単回経口投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータ
<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 15 を改変)

| PK パラメータ 統計量 | 100 mg | 200 mg | 300 mg | 400 mg | 600 mg | 800 mg |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 被験者数 | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 |
| C _{max} (ng/mL) | | | | | | |
| N | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 |
| 幾何平均 | 2312 | 4515 | 6921 | 8439 | 8401 | 10706 |
| 算術平均 (SD) | 2377 (590) | 4609 (955) | 6971 (867) | 8573 (1673) | 8830 (3311) | 10966 (2505) |
| 中央値 | 2203 | 4669 | 7059 | 8548 | 7530 | 11168 |
| 最小値-最大値 | 1519-3285 | 2915-6409 | 5708-8036 | 6713-11898 | 6250-16600 | 7205-15015 |
| t _{max} (h) | | | | | | |
| N | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 |
| 算術平均 (SD) | 2.22 (0.83) | 2.67 (0.98) | 2.40 (0.97) | 2.50 (0.93) | 3.11 (0.60) | 2.75 (0.89) |
| 中央値 | 2.00 | 2.50 | 2.00 | 2.50 | 3.00 | 2.50 |
| 最小値-最大値 | 1.00-4.00 | 1.00-4.00 | 1.00-4.00 | 1.00-4.00 | 2.00-4.00 | 2.00-4.00 |
| AUC _[0-t] (h*ng/mL) | | | | | | |
| N | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 |
| 幾何平均 | 87630 | 211593 | 532670 | 710645 | 933606 | 1105438 |
| 算術平均 (SD) | 92391 | 253054 | 558299 | 734798 | 976238 | 1162395 |
| 中央値 | (32357) | (138972) | (184546) | (207696) | (305068) | (372324) |
| 最小値-最大値 | 88311 | 220579 | 565323 | 715779 | 917432 | 1186997 |
| AUC _[0-inf] (h*ng/mL) | | | | | | |
| N ^a | 0 | 6 | 7 | 8 | 8 | 8 |
| 幾何平均 | NC | 389879 | 586162 | 806416 | 1086016 | 1239020 |
| 算術平均 (SD) | NC | 406853 | 603047 | 834490 | 1124836 | 1309795 |
| 中央値 | NC | (130496) | (148943) | (248330) | (303829) | (440473) |
| 最小値-最大値 | NC | 410109 | 630218 | 778319 | 1084294 | 1384158 |
| t _{1/2} (h) | | | | | | |
| N | 9 | 12 | 9 | 8 | 9 | 8 |
| 算術平均 (SD) | 211.8 (114.5) | 160.6 (78.93) | 157.7 (41.08) | 221.1 (79.43) | 214.6 (72.35) | 181.1 (50.25) |
| 中央値 | 235.3 | 148.8 | 156.7 | 208.5 | 210.1 | 202.9 |
| 最小値-最大値 | 61.57-378.8 | 13.97-313.6 | 110.7-231.5 | 135.3-387.6 | 132.0-338.2 | 100.1-231.1 |
| Vz/F (mL) | | | | | | |
| N | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 |
| 幾何平均 | 85118 | 70549 | 62737 | 89061 | 98585 | 96024 |
| 算術平均 (SD) | 96878 | 72418 | 64447 | 90945 | 105635 | 96713 |
| 中央値 | (43549) | (16968) | (14582) | (19001) | (39214) | (12134) |
| 最小値-最大値 | 113869 | 71272 | 67641 | 96348 | 108985 | 97074 |
| CL/F (mL/h) | | | | | | |
| N | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 |
| 幾何平均 | 329.3 | 367.4 | 284.7 | 293.7 | 334.7 | 382.3 |
| 算術平均 (SD) | 335.5 (19.9) | 478.2 (107.4) | 296.5 (30.2) | 302.9 (25.5) | 347.0 (29.9) | 406.7 (39.5) |
| 中央値 | 333.9 | 337.6 | 275.5 | 304.3 | 330.8 | 343.2 |
| 最小値-最大値 | 212-439 | 157-2070 | 173-452 | 173-429 | 229-572 | 241-714 |

NC: Not calculated; Vz/F: 終末相に基づく見かけの分布容積; CL/F: 見かけのクリアランス

a : Subjects were excluded from AUC_[0-inf] calculation if the AUC_[0-inf] obtained by extrapolation was less than 20%.

図 2.7.6.2.6-3 BFE1224 単回経口用量増加に伴うラブコナゾールの C_{\max} の変化

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Figure 2 を引用)

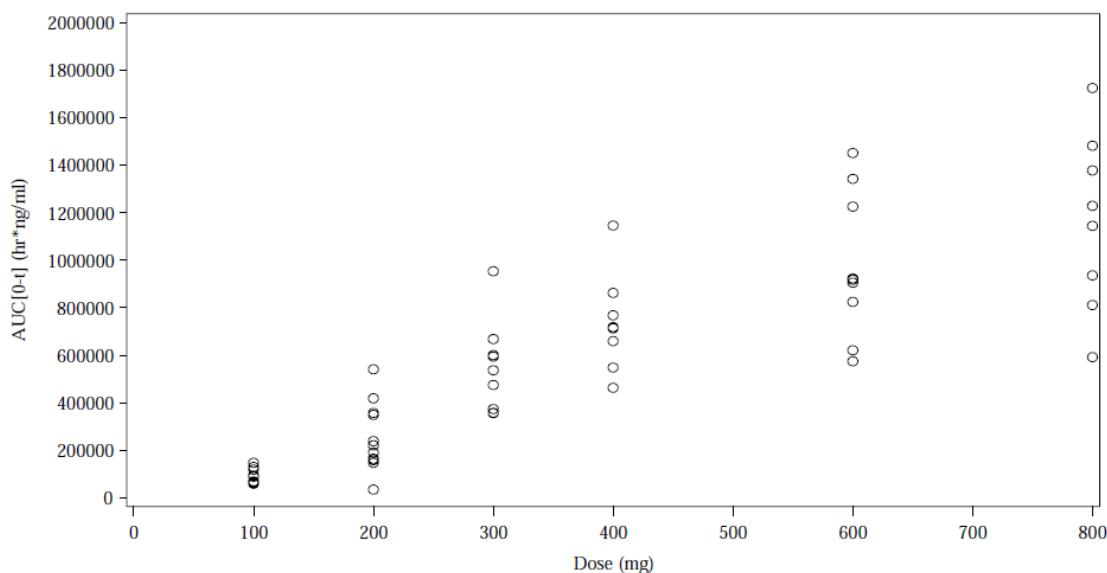


図 2.7.6.2.6-4 BFE1224 単回経口用量増加に伴うラブコナゾールの AUC の変化

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Figure 3 を引用)

【絶対的バイオアベイラビリティ】

BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の BFE1224 の薬物動態

BFE1224 静脈内投与後の血漿中 BFE1224 濃度の推移を図 2.7.6.2.6-5 に示す。また、BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の血漿中 BFE1224 濃度の要約を表 2.7.6.2.6-8 に、BFE1224 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-9 に示す。

静脈内投与の場合、血漿中 BFE1224 濃度は投与後 1.25 時間 (400 mg) 及び 1.34 時間 (200 mg)

に最大値に達し、4時間後（200 mg）及び6時間後（400 mg）には検出されなかった。また、半減期は0.22時間（200 mg）と短く、血漿クリアランス（CL）は272 mL/min（200 mg）及び274 mL/min（400 mg）と速やかで、分布容積は5178 mL（200 mg）及び11873 mL（400 mg）と小さいことがわかった。一方、経口投与の場合、血漿中BFE1224濃度はいずれの時点においても定量限界を下回ったため、薬物動態パラメータは算出されなかった。

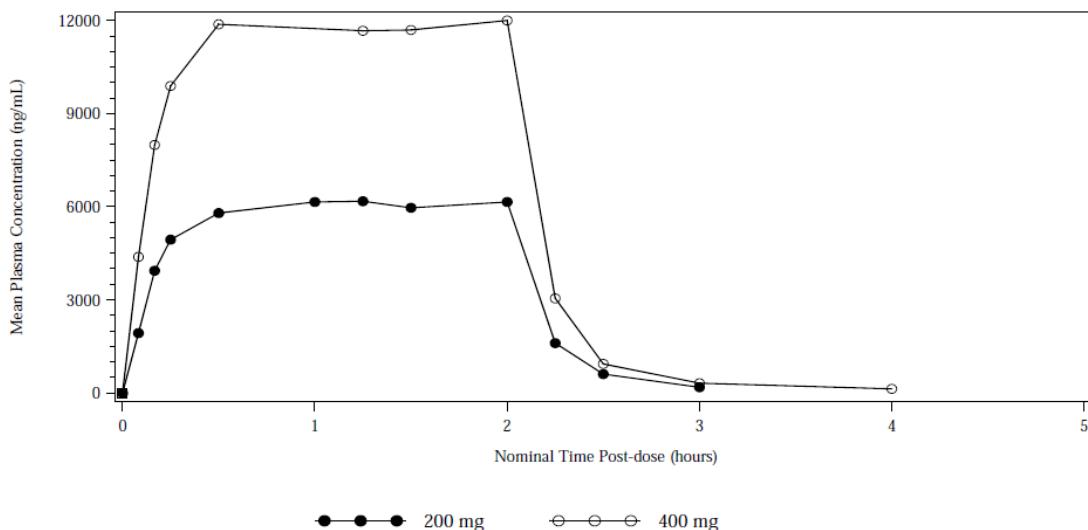


図 2.7.6.2.6-5 BFE1224 静脈内投与後の血漿中 BFE1224 濃度の推移
<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Figure 4 を引用)

表 2.7.6.2.6-8 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の血漿中 BFE1224 濃度の要約
<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 16 を改変)

| 投与後時間 | 平均血漿中 BFE1224 濃度(SD) (ng/mL) | | | |
|---------------|------------------------------|--------|-------------|--------------|
| | 経口投与 | | 静脈内投与 | |
| | 200 mg | 400 mg | 200 mg | 400 mg |
| | N = 12 | N = 8 | N = 8 | N = 7 |
| 15 min | NC | NC | 4940 (871) | 9890 (1502) |
| 30 min | NC | NC | 5797 (1197) | 11876 (2844) |
| 1 hour | NC | NC | 6154 (1287) | 12374 (2707) |
| 2 hours | NC | NC | 6154 (1272) | 11999 (2561) |
| 3 hours | NC | NC | 187 (81) | 318 (99) |
| 4 hours | NC | NC | NC | 136 (51) |
| 6 to 24 hours | NC | NC | NC | NC |

NC: Not calculated

表 2.7.6.2.6-9 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の BFE1224 薬物動態パラメータ

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 17 を改変)

| PK パラメータ | 統計量 | 経口投与 ^a | | 静脈内投与 | |
|----------------------------------|------------------|-------------------|--------|--------------|--------------|
| | | 200 mg | 400 mg | 200 mg | 400 mg |
| 被験者数 | | 12 | 8 | 8 | 7 |
| C _{max} (ng/mL) | N | 0 | 0 | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | NC | NC | 6526 | 13166 |
| | 算術平均 (SD) | NC | NC | 6625 (1245) | 13387 (2552) |
| | 中央値 | NC | NC | 64301 | 13447 |
| | 最小値-最大値 | NC | NC | 5212-8597 | 9913-16046 |
| t _{max} (h) | N | 0 | 0 | 8 | 7 |
| | 算術平均 (SD) | NC | NC | 1.34 (0.58) | 1.25 (0.38) |
| | 中央値 | NC | NC | 1.13 | 1.00 |
| | 最小値-最大値 | NC | NC | 0.50-2.00 | 1.00-2.00 |
| AUC _[0-t] (h*ng/mL) | N | 0 | 0 | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | NC | NC | 12377 | 24612 |
| | 算術平均 (SD) | NC | NC | 12554 (2280) | 24986 (4612) |
| | 中央値 | NC | NC | 12602 | 24646 |
| | 最小値-最大値 | NC | NC | 9914-15951 | 18804-31804 |
| AUC _[0-inf] (h*ng/mL) | N ^{b,c} | 0 | 0 | 7 | 0 |
| | 幾何平均 | NC | NC | 12365 | NC |
| | 算術平均 (SD) | NC | NC | 12566 (2465) | NC |
| | 中央値 | NC | NC | 12573 | NC |
| | 最小値-最大値 | NC | NC | 9957-16012 | NC |
| t _{1/2} (h) | N ^c | 0 | 0 | 7 | 0 |
| | 算術平均 (SD) | NC | NC | 0.22 (0.05) | NC |
| | 中央値 | NC | NC | 0.23 | NC |
| | 最小値-最大値 | NC | NC | 0.12-0.27 | NC |
| Vz (mL) | N | 0 | 0 | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | NC | NC | 5059 | 10672 |
| | 算術平均 (SD) | NC | NC | 5178 (1190) | 11873 (6165) |
| | 中央値 | NC | NC | 5040 | 9937 |
| | 最小値-最大値 | NC | NC | 3494-7232 | 5311-23350 |
| CL (mL/min) | N | 0 | 0 | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | NC | NC | 267.9 | 269.7 |
| | 算術平均 (SD) | NC | NC | 271.6 (47.7) | 273.9 (52.8) |
| | 中央値 | NC | NC | 262.9 | 268.3 |
| | 最小値-最大値 | NC | NC | 208-335 | 209-354 |

Vz : 終末相に基づく分布容積; NC: Not calculated

a : Pharmacokinetic parameters for BFE1224 following oral dosing were not calculated, as plasma concentrations were below quantifiable limits for most subjects at most time points.

b : Subjects were excluded from AUC_[0-inf] calculation if the AUC_[0-inf] obtained by extrapolation was less than 20%.

c : Subjects were excluded from the t_{1/2} calculation if the adjusted regression coefficient was greater than 90%. If the t_{1/2} was invalid then the AUC_[0-inf] was also invalid as the extrapolation is dependent on time course curve.

BFE1224 経口投与及び静脈内投与後のラブコナゾールの薬物動態

BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.6-6 に、
血漿中ラブコナゾール濃度の要約を表 2.7.6.2.6-10 に示す。

血漿中ラブコナゾール濃度の推移は、経口投与及び静脈内投与共に概ね同様の挙動を示した。いずれの用法・用量において、血漿中ラブコナゾール濃度は速やかに増加し、投与後2~3時間以内に最大値に達した。最大血漿中濃度に達した後、血漿中濃度は投与後6時間まで減少し、その後、投与後24時間まで安定であり、半減期が長いことが確認された。

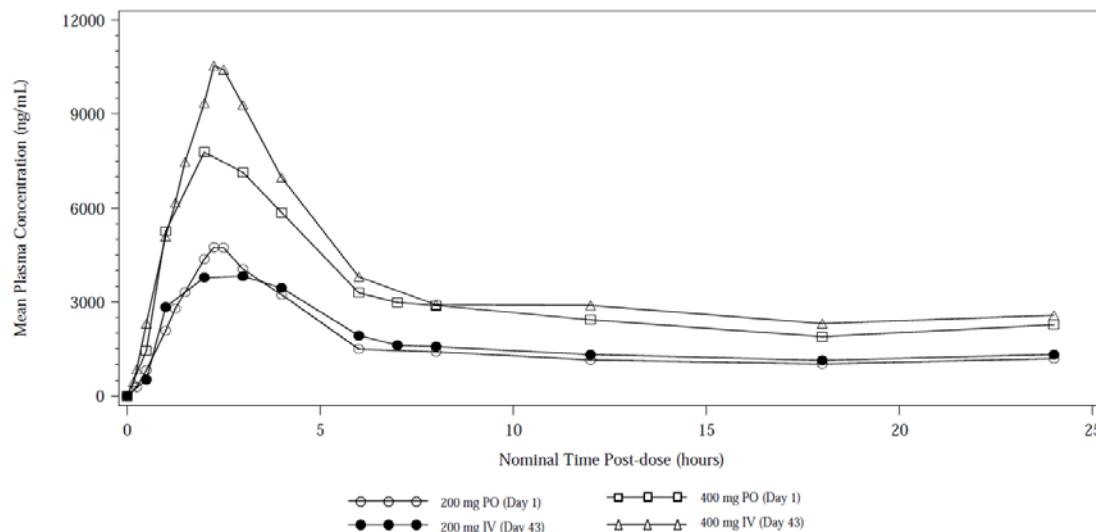


図 2.7.6.2.6-6 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移
<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Figure 5 を引用)

表 2.7.6.2.6-10 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の要約
<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 18 を改変)

| 投与後時間 | 平均血漿中ラブコナゾール濃度(SD) (ng/mL) | | | |
|----------|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 経口投与(Day 1) | | 静脈内投与(Day 43) | |
| | 200 mg N = 12 | 400 mg N = 8 | 200 mg N = 8 | 400 mg N = 7 |
| 15 min | NC | NC | 292 (181) | 855 (233) |
| 30 min | 527 (737) | 1444 (1358) | 831 (238) | 2315 (535) |
| 1 hour | 2843 (1679) | 5261 (2544) | 2088 (488) | 5093 (425) |
| 2 hours | 3787 (1417) | 7786 (2199) | 4374 (632) | 9354 (820) |
| 3 hours | 3829 (1208) | 7143 (1212) | 4055 (567) | 9296 (840) |
| 4 hours | 3452 (876) | 5862 (1130) | 3240 (632) | 6981 (1256) |
| 6 hours | 1932 (599) | 3298 (785) | 1501 (249) | 3808 (725) |
| 7 hours | 1625 (411) | 2986 (766) | — | — |
| 8 hours | 1581 (351) | 2901 (906) | 1413 (231) | 2919 (558) |
| 12 hours | 1325 (288) | 2435 (638) | 1157 (250) | 2899 (522) |
| 18 hours | 1142 (286) | 1899 (428) | 1030 (128) | 2315 (596) |
| 24 hours | 1328 (277) | 2279 (491) | 1201 (337) | 2584 (613) |

NC: Not calculated

— : 該当なし

また、BFE1224 経口投与及び静脈内投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータを表

2.7.6.2.6-11 に示す。

血漿中ラブコナゾール濃度の半減期は 161～221 時間（経口投与）及び 166～217 時間（静脈内投与）といずれも長かった。 t_{max} は 2.50～2.67 時間（経口投与）及び 2.38～2.46 時間（静脈内投与）であった。 C_{max} 及び AUC は BFE1224 投与量の増加に従って増加し、どちらの用量でも、 AUC_{0-t} は投与方法の違いなく同様であった。一方、 C_{max} は 200 mg 投与時では同様であったのに対して、400 mg 投与時では経口投与（8573 ng/mL）の方が静脈内投与（10765 ng/mL）よりも低かった。

表 2.7.6.2.6-11 BFE1224 経口投与及び静脈内投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータ
<試験番号：E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 19 を改変)

| PK パラメータ | 統計量 | 経口投与 (Day 1) | | 静脈内投与 (Day 43) | |
|------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | | 200 mg | 400 mg | 200 mg | 400 mg |
| 被験者数 | | 12 | 8 | 8 | 7 |
| C_{max} (ng/mL) | N | 12 | 8 | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | 4515 | 8439 | 4838 | 10715 |
| | 算術平均 (SD) | 4609 (955) | 8573 (1673) | 4911 (873) | 10765 (1112) |
| | 中央値 | 4669 | 8548 | 5005 | 11072 |
| t_{max} (h) | 最小値-最大値 | 2915-6409 | 6713-11898 | 3355-6138 | 9452-12038 |
| | N | 12 | 8 | 8 | 7 |
| | 算術平均 (SD) | 2.67 (0.98) | 2.50 (0.93) | 2.38 (0.13) | 2.46 (0.27) |
| | 中央値 | 2.50 | 2.50 | 2.38 | 2.50 |
| $AUC_{[0-t]}$ (h*ng/mL) | 最小値-最大値 | 1.00-4.00 | 1.00-4.00 | 2.25-2.50 | 2.25-3.00 |
| | N | 12 | 8 | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | 211593 | 710645 | 248462 | 68364 |
| | 算術平均 (SD) | 253054 (138972) | 734798 (207696) | 256400 (65976) | 704924 (175655) |
| $AUC_{[0-inf]}$ (h*ng/mL) | 中央値 | 220 579 | 715 779 | 261752 | 754333 |
| | 最小値-最大値 | 34228-540559 | 462718-1146301 | 145193-370937 | 437104-891224 |
| | N ^a | 6 | 8 | 4 | 6 |
| | 幾何平均 | 389 879 | 806 416 | 342120 | 750471 |
| $t_{1/2}$ (h) | 算術平均 (SD) | 406853 (130496) | 834490 (248330) | 347966 (75 948) | 769388 (178 697) |
| | 中央値 | 410109 | 778319 | 330965 | 806 394 |
| | 最小値-最大値 | 270190-619071 | 552722-1367396 | 277312-452620 | 499128-988200 |
| | N | 12 | 8 | 8 | 7 |
| $t_{1/2}$ (h) | 幾何平均 | 133.1 | 210.2 | 163.0 | 183.4 |
| | 算術平均 (SD) | 160.6 (78.93) | 221.1 (79.43) | 165.8 (32.24) | 217.4 (167.6) |
| | 中央値 | 148.8 | 208.5 | 161.4 | 149.9 |
| | 最小値-最大値 | 13.97-313.6 | 135.3-387.6 | 120.4-215.0 | 101.9-587.8 |
| Vz (mL) | N ^b | 12 | 8 | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | 70549 | 89061 | 117 962 | 103176 |
| | 算術平均 (SD) | 72418 (16 968) | 90945 (19001) | 120373 (23037) | 109105 (41645) |
| | 中央値 | 71272 | 96348 | 127196 | 107359 |
| CL (mL/h) | 最小値-最大値 | 41710-109433 | 59970-119717 | 70066-142912 | 60741-193074 |
| | N ^b | 12 | 8 | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | 367.4 | 293.7 | 501.5 | 389.9 |
| | 算術平均 (SD) | 478.2 (107.4) | 302.9 (25.5) | 511.4 (108.6) | 408.2 (133.7) |
| CL (mL/h) | 中央値 | 337.6 | 304.3 | 487.4 | 381.7 |
| | 最小値-最大値 | 157-2070 | 173-429 | 354-709 | 228-641 |

Vz ：終末相に基づく分布容積

a : Subjects were excluded from $AUC_{[0-inf]}$ calculation if the $AUC_{[0-inf]}$ obtained by extrapolation was less than 20%.

b : Vz and CL were corrected for bioavailability following oral dosing.

BFE1224 経口投与後及び静脈内投与後のラブコナゾールのバイオアベイラビリティ評価を表 2.7.6.2.6-12 に、症例数を増やすために 200 mg 群及び 400 mg 群を併合して再解析した結果を表 2.7.6.2.6-13 に示す。また、BFE1224 経口投与及び静脈内投与の両方を受けた症例におけるラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の要約統計量を表 2.7.6.2.6-14 に示す。

BFE1224 経口投与後のラブコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティ (F) は 1.06 であった。 AUC_{0-150} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比の 90% 信頼区間は同等性許容域 80~125% の範囲内であり、経口投与及び静脈内投与による生物学的同等性は示唆されたが、 C_{max} の幾何平均比の 90% 信頼区間は同等性許容域をわずかに下回った。

200 mg 経口投与後の AUC は静脈内投与後と同様ではあるがわずかに高く、生物学的同等性の基準を満たさなかった。400 mg 経口投与後の AUC は静脈内投与後と生物学的に同等であったが、 C_{max} は生物学的同等性の基準外であった。

以上より、BFE1224 の経口投与後及び静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移は同様であったが、おそらく症例数が少なかったことにより、厳密には生物学的同等性の基準を満たさなかった。

表 2.7.6.2.6-12 BFE1224 経口投与後及び静脈内投与後のラブコナゾールの
バイオアベイラビリティ評価<試験番号：E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 20 を改変)

| 投与群 統計量 | AUC_{0-150h} (h*ng/mL) | AUC_{0-inf} (h*ng/mL) | C_{max} (ng/mL) |
|-------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|
| 200 mg | | | |
| 被験者数 ^a | 8 | 3 | 8 |
| 幾何平均比 (経口/静脈内) | 1.14 | 1.32 | 0.95 |
| (90%信頼区間) | (1.00, 1.30) | (1.24, 1.40) | (0.77, 1.18) |
| 400 mg | | | |
| 被験者数 ^a | 7 | 6 | 7 |
| 幾何平均比 (経口/静脈内) | 0.84 | 0.96 | 0.78 |
| (90%信頼区間) | (0.75, 0.93) | (0.85, 1.08) | (0.69, 0.88) |

a : Subjects included were those that met the criteria for analysis for each PK parameter following both oral and IV administration.

表 2.7.6.2.6-13 200 mg 群及び 400 mg 群の結果を併合し、補正した BFE1224 経口投与後
及び静脈内投与後のラブコナゾールのバイオアベイラビリティ評価
<試験番号：E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 21 を改変)

| 統計量 | AUC_{0-150} (h*ng/mL) | AUC_{0-inf} (h*ng/mL) | C_{max} (ng/mL) |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| 被験者数 ^a | 15 | 9 | 15 |
| 幾何平均比 (経口/静脈内) | 0.99 | 1.06 | 0.87 |
| (90%信頼区間) | (0.89, 1.10) | (0.94, 1.20) | (0.77, 0.98) |

a : Subjects included were those that met the criteria for analysis for each PK parameter following both oral and IV administration.

表 2.7.6.2.6-14 BFE1224 経口投与及び静脈内投与の両方を受けた症例における C_{max} 及び AUC_{0-inf} の要約統計量<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 22 を改変)

| PK パラメータ | 統計量 | 経口投与 (Day 1) | | 静脈内投与 (Day 43) | |
|-------------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | | 200 mg | 400 mg | 200 mg | 400 mg |
| 被験者数 | | 8 | 7 | 8 | 7 |
| C_{max} (ng/mL) | N | 8 | 7 | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | 4615 | 8328 | 4838 | 10716 |
| | 算術平均 (SD) | 4725 (1047) | 8474 (1782) | 4911 (873) | 10765 (1112) |
| | 中央値 | 4867 | 8462 | 5005 | 11072 |
| | 最小値-最大値 | 2915-6409 | 6713-11898 | 3355-6138 | 9452-12038 |
| AUC_{0-inf} (h*ng/mL) | N ^a | 5 | 7 | 4 | 6 |
| | 幾何平均 | 419 548 | 787272 | 342120 | 750471 |
| | 算術平均 (SD) | 434185 (125234) | 817401 (263096) | 347966 (75948) | 769388 (178697) |
| | 中央値 | 423164 | 770745 | 330965 | 806394 |
| | 最小値-最大値 | 271734-619071 | 552722-1367396 | 277312-452620 | 499128-988200 |

a : Subjects were excluded from AUC_{0-inf} calculation if the AUC_{0-inf} obtained by extrapolation was less than 20%.

【食事の影響】

空腹時及び食後における BFE1224 経口投与後血漿中 BFE1224 濃度は定量限界を下回り、薬物動態パラメータは算出されなかった。

空腹時及び食後における BFE1224 経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.6-7 に、血漿中ラブコナゾール濃度の要約を表 2.7.6.2.6-15 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-16 に示す。

血漿中ラブコナゾール濃度の推移は t_{max} を除いて同様だった。空腹時投与の場合、 t_{max} は 3.11 時間であったが、高脂肪食後投与することによりに 6 時間まで遅延した。空腹時投与後の t_{max} 遅延はあるものの、AUC は空腹時及び食後において変化はなかった。同様に、 C_{max} も空腹時及び食後において同様であった。

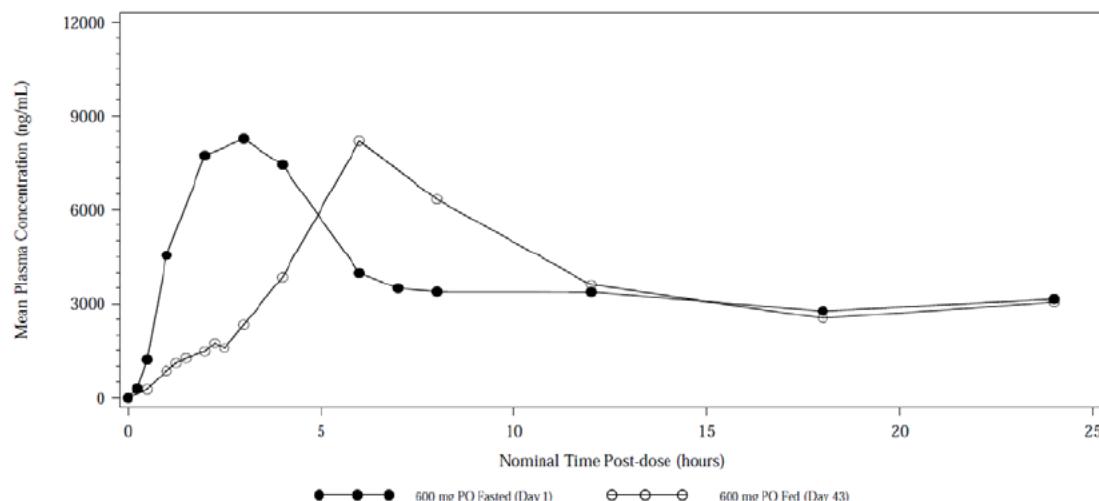


図 2.7.6.2.6-7 空腹時及び食後における BFE1224 経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Figure 6 を引用)

表 2.7.6.2.6-15 空腹時及び食後における BFE1224 経口投与時の血漿中ラブコナゾール濃度
の要約<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 23 を改変)

| 投与後時間 | 平均血漿中ラブコナゾール濃度(SD) (ng/mL) | |
|----------------|----------------------------|--------------------------|
| | 600 mg BFE1224(空腹時) N = 9 | 600 mg BFE1224(食後) N = 8 |
| 15 min | NC | NC |
| 30 min | 1215 (1777) | NC |
| 1 hour | 4545 (3299) | NC |
| 1 hour 15 min | — | 1110 (1438) |
| 1 hour 30 min | — | 1261 (1614) |
| 2 hours | 7739 (3666) | 1469 (1579) |
| 2 hours 15 min | — | 1744 (1992) |
| 2 hours 30 min | — | 1580 (1568) |
| 3 hours | 8266 (2786) | 2322 (1781) |
| 4 hours | 7435 (1986) | 3851 (2302) |
| 6 hours | 3987 (1463) | 8198 (2129) |
| 7 hours | 3490 (1473) | — |
| 8 hours | 3378 (1409) | 6334 (3180) |
| 12 hours | 3369 (1466) | 3607 (1442) |
| 18 hours | 2771 (876) | 2535 (837) |
| 24 hours | 3149 (1185) | 3056 (817) |

NC: Not calculated

— : 該当なし

表 2.7.6.2.6-16 空腹時及び食後における BFE1224 経口投与後のラブコナゾール
薬物動態パラメータ<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 24 を改変)

| PK パラメータ | 統計量 | 600 mg BFE1224 (空腹時) | 600 mg BFE1224 (食後) |
|----------------------------|----------------|----------------------|---------------------|
| 被験者数 | | 9 | 8 |
| C_{\max} (ng/mL) | N | 9 | 8 |
| | 幾何平均 | 8401 | 8359 |
| | 算術平均 (SD) | 8830 (3311) | 8699 (2568) |
| | 中央値 | 7530 | 8916 |
| | 最小値-最大値 | 6250-16600 | 5678-12324 |
| t_{\max} (h) | N | 9 | 8 |
| | 算術平均 (SD) | 3.11 (0.60) | 6.00 (1.07) |
| | 中央値 | 3.00 | 6.00 |
| | 最小値-最大値 | 2.00-4.00 | 4.00-8.00 |
| AUC_{0-t} (h*ng/mL) | N | 9 | 8 |
| | 幾何平均 | 933606 | 892970 |
| | 算術平均 (SD) | 976238 (305068) | 942917 (308137) |
| | 中央値 | 917432 | 899285 |
| | 最小値-最大値 | 574442-1451500 | 434848-1344992 |
| $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | N ^a | 8 | 7 |
| | 幾何平均 | 1086016 | 1016117 |
| | 算術平均 (SD) | 1124836 (303829) | 1081815 (384614) |
| | 中央値 | 1084294 | 1059507 |
| | 最小値-最大値 | 620679-1550651 | 495298-1595191 |
| $t_{1/2}$ (h) | N | 9 | 8 |
| | 算術平均 (SD) | 214.6 (72.35) | 208.9 (57.17) |
| | 中央値 | 210.1 | 218.8 |
| | 最小値-最大値 | 132.0-338.2 | 112.7-267.6 |

a : Subjects were excluded from $AUC_{0-\infty}$ calculation if the $AUC_{0-\infty}$ obtained by extrapolation was less than 20%.

AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、及び C_{\max} の幾何平均比を表 2.7.6.2.6-17 に示す。

AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、及び C_{\max} の幾何平均比はそれぞれ 0.91、0.93、及び 0.97 であり、それぞれの 90% 信頼区間は同等性許容域 80~125% の範囲内又は近似値であることから、食後のラブコナゾールの薬物動態は絶食状態と生物学的に同程度であることが示唆された。

表 2.7.6.2.6-17 空腹時及び食後における BFE1224 経口投与後のラブコナゾール
生物学的同等性の解析<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 25 を改変)

| 統計量 | AUC_{0-t} (h*ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | C_{\max} (ng/mL) |
|----------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| N ^a | 8 | 7 | 8 |
| 幾何平均比 (食後/空腹時) | 0.91 | 0.93 | 0.97 |
| (90%信頼区間) | (0.78, 1.06) | (0.77, 1.13) | (0.81, 1.17) |

a : Subjects included were those that met the criteria for analysis for each PK parameter following oral administration after both a fast and a high-fat meal.

【反復投与時の薬物動態】

BFE1224 の薬物動態

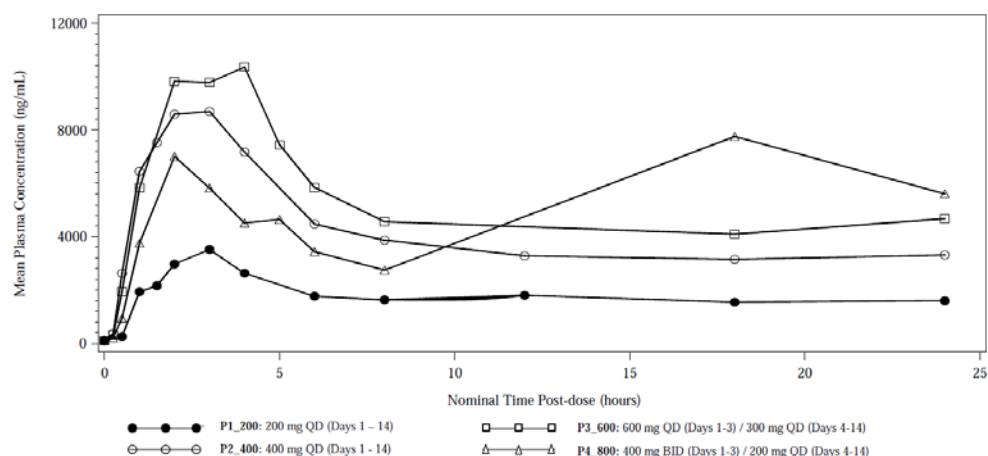
BFE1224 反復経口投与後、50%以上の被験者のほぼ全ての時点において、血漿中 BFE1224 濃度は定量限界を下回り、BFE1224 の薬物動態パラメータは算出されなかった。

ラブコナゾールの薬物動態

投与 1 日目、4 日目、7 日目及び 14 日目における BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.6-8 に示す。

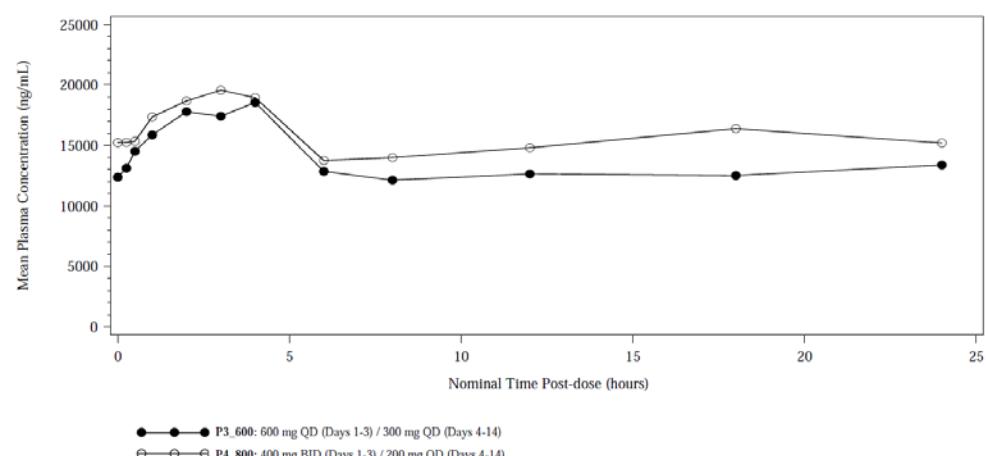
全ての測定日の全ての用量群において、血漿中ラブコナゾール濃度は速やかに増加し、投与後 2~4 時間以内に最大値に達した。最大血漿中濃度に達した後、血漿中濃度は投与後 6 時間まで減少し、その後、投与後 24 時間まで安定であり、半減期が長いことが確認された。また、Panel 4 は 1 日 2 回 (12 時間毎) 投与されるため、18 時間後に測定された血漿中濃度の上昇は、その投与方法と一致した。

【治験薬投与 1 日目】



Note: Subjects in P4_800 received BID dosing (Days 1-3). They received their first dose of 400 mg at Hour 0 and their second dose of 400 mg at Hour 12. A PK sample was not taken at Hour 12 for subjects in P3_600 and P4_800.

【治験薬投与 4 日目】

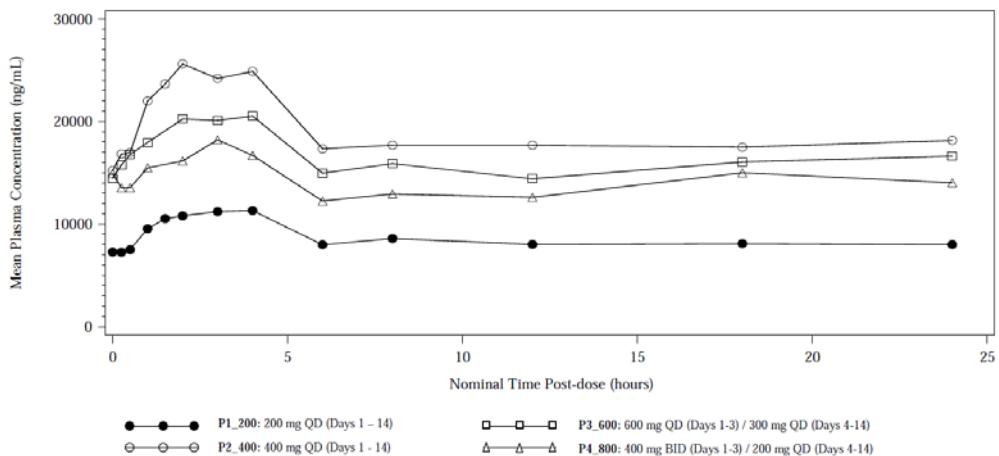


Note: Plasma samples were not collected from subjects in P1_200 (200 mg QD) and P2_400 (400 mg QD) groups on Day 4

図 2.7.6.2.6-8 BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Figure 7~10 を引用) (1/2)

【治験薬投与 7 日目】



【治験薬投与 14 日目】

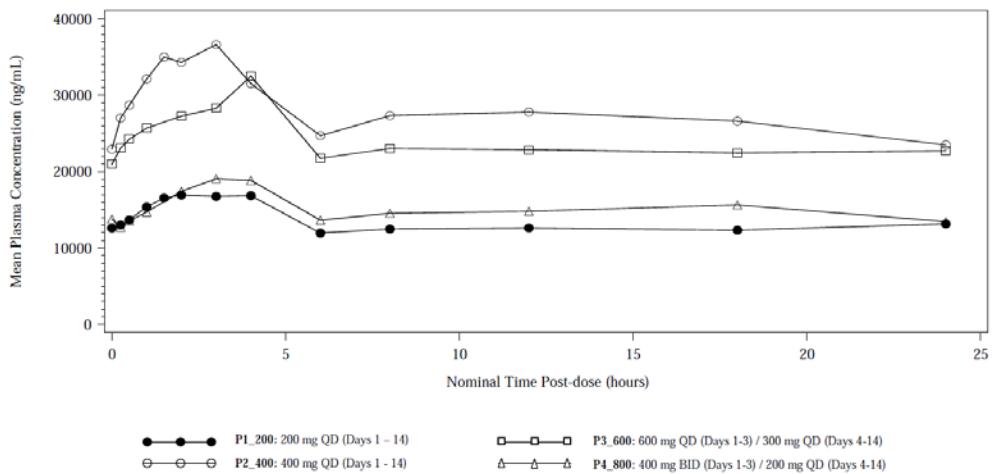


図 2.7.6.2.6-8 BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Figure 7~10 を引用) (2/2)

治験期間中における血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.6-9 に示す。

Panel 4において、血漿中ラブコナゾール濃度は1日目から4日目まで増加し、その後14日目まで頭打ちとなり、残りの測定期間を通して徐々に低下した。これより、400 mgを1日2回3日間投与した後、200 mgを1日1回投与することで定常状態が維持されることが示唆された。

他の用量群全てにおいて、ラブコナゾール血漿中濃度は1日目から14日目にかけて徐々に増加し、今回の負荷用量では定常状態に達しないことが示された。血漿中ラブコナゾール濃度は、その後、測定期間を通して徐々に低下したが、全ての用量群において42日目でも検出された。

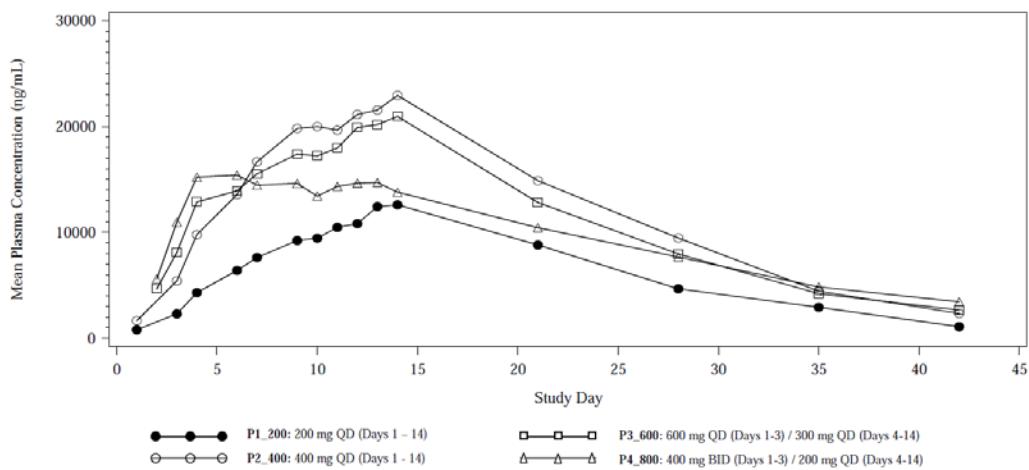


図 2.7.6.2.6-9 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移（治験期間）

＜試験番号：E1224-A001-002＞ (5.3.3.1.3 Figure 11 を引用)

投与 1 日目、4 日目、7 日目、及び 14 日目における BFE1224 経口投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-18 に、ラブコナゾールの AUC_{0-24} を図 2.7.6.2.6-10 に示す。

ラブコナゾールの半減期は長く、14 日間の BFE1224 反復経口投与後は 186～252 時間(7.7～10.5 日) であった。ラブコナゾールの半減期は用量に依存しなかった。ラブコナゾールの t_{max} は 2.56 ～4.00 時間であり、同様に用量に依存して変化しなかった。

全ての用量群において、ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は累積投与量が増加するに伴い上昇した。Panel 3 及び Panel 4 における 1 日目の AUC_{0-24} は、投与後 8～18 時間の採血ポイントが少ないことから低く見積もられていると考えられる。

Panel 4 において、ラブコナゾールの AUC は 1 日目から 4 日目まで増加し、7 日目及び 14 日目で頭打ちとなったことから、この負荷・維持投与法を用いると、4 日以内に定常状態に達することが示唆された。他の用量群全てにおいて、ラブコナゾールの AUC は 7 日目及び 14 日目の方が 1 日目より大きいことから、ラブコナゾールは徐々に蓄積することが示された。

表 2.7.6.2.6-18 反復経口投与後のラブコナゾール薬物動態パラメータ

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 26 を改変)

| PK パラメータ | P1_200 | | P2_400 | | P3_600 | | P4_800 | | |
|--|-----------|---|----------------------|---|----------------------|---|----------------------|---|----------------------|
| | Study Day | N | 算術平均 (SD) |
| C_{\max} (ng/mL) | Day 1 | 8 | 3679 (655) | 8 | 9492 (2287) | 8 | 11808 (3267) | 8 | 8633 (1222) |
| | Day 4 | — | — | — | — | 8 | 19806 (5488) | 8 | 20469 (4526) |
| | Day 7 | 7 | 12064 (1579) | 8 | 26563 (4861) | 8 | 21689 (5418) | 8 | 18572 (4565) |
| | Day 14 | 7 | 18091 (2227) | 6 | 37934 (5650) | 7 | 31220 (8533) | 7 | 19913 (3825) |
| t_{\max} (h) | Day 1 | 8 | 2.75 (0.46) | 8 | 2.56 (0.82) | 8 | 3.00 (0.93) | 8 | 4.00 (5.68) |
| | Day 4 | — | — | — | — | 8 | 2.94 (1.32) | 8 | 2.88 (1.13) |
| | Day 7 | 7 | 2.50 (1.15) | 8 | 2.56 (1.24) | 8 | 3.14 (0.98) | 8 | 3.00 (0.53) |
| | Day 14 | 7 | 2.71 (1.07) | 6 | 2.50 (1.00) | 7 | 6.57 (7.70) | 7 | 6.57 (7.70) |
| $AUC_{[0-24]}$ (h*ng/mL) | Day 1 | 8 | 44492 (11178) | 8 | 100198 (23656) | 8 | 125660 (35004) | 8 | 126244 (22992) |
| | Day 4 | — | — | — | — | 8 | 325455 (83030) | — | 378352 (95064) |
| | Day 7 | 7 | 206097 (31148) | 8 | 451342 (92103) | 8 | 392125 (101952) | 8 | 339074 (105177) |
| | Day 14 | 7 | 318394 (28849) | 6 | 678909 (115806) | 7 | 570253 (148548) | 7 | 382018 (88839) |
| $t_{1/2}$ (h) | Day 14 | 7 | 185.8 (60.85) | 6 | 209.5 (50.60) | 7 | 218.3 (85.32) | 4 | 252.1 (79.51) |
| $AUC_{[0-\infty]}$ (h*ng/mL) ^a | Day 14 | 7 | 4481864 (1096400) | 6 | 9388032 (1873899) | 5 | 7524770 (2109317) | 3 | 6483064 (1462268) |

a : Subjects were excluded from $AUC_{[0-\infty]}$ calculation if the $AUC_{[0-\infty]}$ obtained by extrapolation was less than 20%.

— : 該当なし

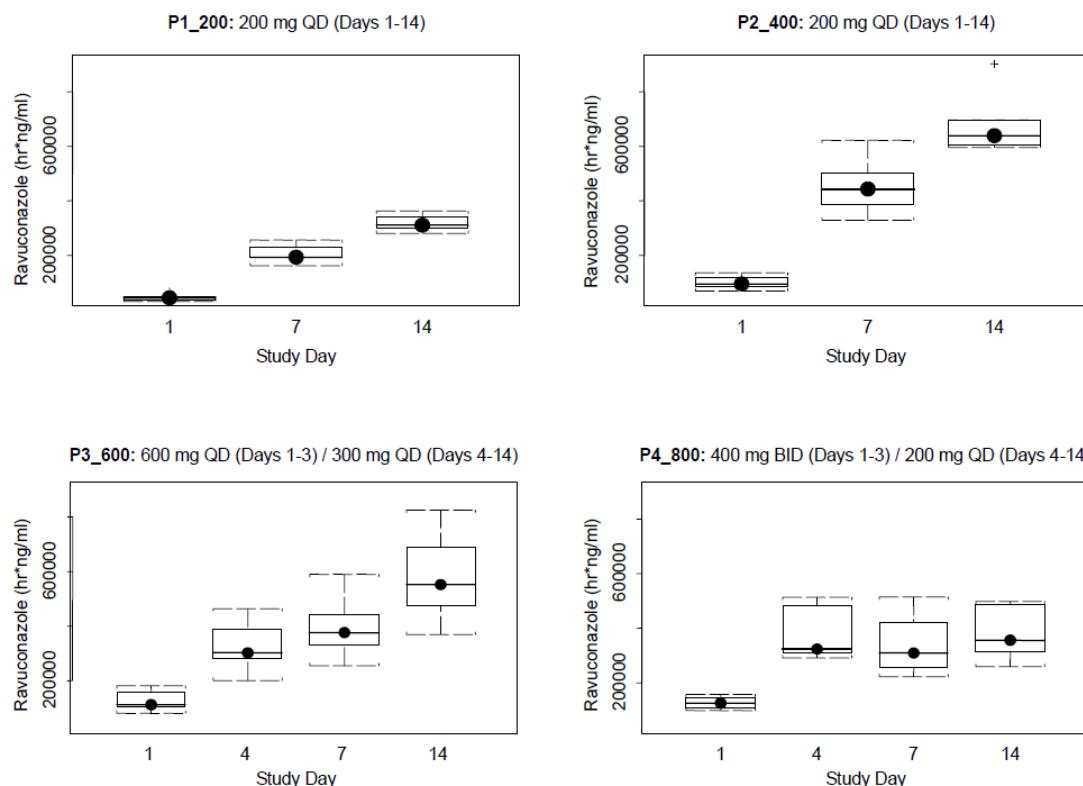


図 2.7.6.2.6-10 反復経口投与後のラブコナゾールの AUC_{0-24}

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Figure 12 を引用)

2.7.6.2.6.5 安全性の結果

有害事象及び副作用

【単回経口投与】

単回経口投与における有害事象の要約を表 2.7.6.2.6-19、有害事象の発現例数及び発現率の一覧を表 2.7.6.2.6-20、治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.6-21、重症度別有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.6-22、治験薬との因果関係が否定されなかつた重症度別有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.6-23 に示す。

有害事象は 70 例中 11 例 (15.7%) に発現した。投与量と有害事象の発現率との間に明らかな関連はなく、有害事象の発現率は 400 mg 群が 8 例中 4 例 (50%) で最も多く、次いでプラセボ群が 14 例中 4 例 (28.6%) であった。有害事象の重症度は 2 例が中等度であり、他は全て軽度であった。重症度が中等度であった有害事象は、嘔吐 (プラセボ群) 及び肝酵素上昇 (400 mg 群) が各 1 例であった。

治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象は、10 例 (14.3%) の被験者に発現した。その内、発現例数が最も多かった有害事象は、下痢 3 例 (4.3%) で、次いで嘔吐、頭痛、自発陰茎勃起が各 2 例 (2.9%) であった。

死亡例はなく、重篤な有害事象の発現もなかつた。400 mg 群の 1 例 (被験者番号 : 10011095) が有害事象により治験を中止した。治験中止に至つた有害事象は、肝酵素の上昇 (重症度 : 中等度、処置 : なし、治験薬の処置 : 中止、治験薬との因果関係 : おそらく関連あり、転帰 : 回復) であり、同一症例でその他の事象は発現しなかつた。

全ての有害事象は投与 1 日目で発現しており、バイオアベイラビリティ評価及び食事の影響評価のための 2 回目の投与後には発現しなかつた。

表 2.7.6.2.6-19 単回経口投与における有害事象の要約<試験番号 : E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 28 を改変)

| | プラセボ n (%) | 100 mg n (%) | 200 mg ^a n (%) | 300 mg n (%) | 400 mg ^a n (%) | 600 mg ^a n (%) | 800 mg n (%) | 合計 n (%) |
|---------------------|---------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|-------------|
| 症例数 | 14 | 9 | 12 | 10 | 8 | 9 | 8 | 70 |
| 有害事象発現症例数 | 4 (28.6) | 1 (11.1) | 2 (16.7) | 0 (0.0) | 4 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (15.7) |
| 重篤な有害事象発現症例数 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 有害事象によって試験中止に至つた症例数 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) |
| 死亡症例数 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

a : Period 1 (Day 1)の結果。Period 2 (Day 43)では有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止、及び死亡は報告されなかつた。

表 2.7.6.2.6-20 単回経口投与における有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 14.3.1.4.1 を改変)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | 100 mg | | 200 mg | | 300 mg | | 400 mg | | 600 mg | | 800 mg | | 合計 | |
|-------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|----|--------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 症例数 | 14 | | 9 | | 12 | | 10 | | 8 | | 9 | | 8 | | 70 | |
| 全体 | 4 | (28.6) | 1 | (11.1) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 4 | (50.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 11 | (15.7) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| リンパ節症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 心臓障害 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 第一度房室ブロック | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 胃腸障害 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (4.3) |
| 下痢 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (4.3) |
| 嘔吐 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 爪園炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 臨床検査 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (25.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 肝酵素上昇 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 神経系障害 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 頭痛 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 精神障害 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 不安 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 自発陰茎勃起 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 咳嗽 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |

MedDRA Version ■

表 2.7.6.2.6-21 単回経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-002>
(5.3.3.1.3 Table 14.3.1.3.1 を改変)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | 100 mg | | 200 mg | | 300 mg | | 400 mg | | 600 mg | | 800 mg | | 合計 | |
|-------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|----|--------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 症例数 | 14 | | 9 | | 12 | | 10 | | 8 | | 9 | | 8 | | 70 | |
| 全体 | 4 | (28.6) | 1 | (11.1) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 3 | (37.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 10 | (14.3) |
| 心臓障害 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 第一度房室ブロック | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 胃腸障害 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (4.3) |
| 下痢 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (4.3) |
| 嘔吐 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 臨床検査 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (25.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 肝酵素上昇 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 神経系障害 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 頭痛 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 精神障害 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 不安 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| 自発陰茎勃起 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |

MedDRA Version ■

表 2.7.6.2.6-22 単回経口投与における重症度別有害事象の発現例数及び発現率

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.1 を改変) (1/4)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | 100 mg | | 200 mg | | 300 mg | | 400 mg | | 600 mg | | 800 mg | | 合計 | | |
|-------------|---------|----|--------|---|--------|----|--------|----|--------|---|--------|---|--------|---|-------|----|--------|
| | 基本語(PT) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 症例数 | | 14 | | 9 | | 12 | | 10 | | 8 | | 9 | | 8 | | 70 | |
| 全体 | 軽度 | 4 | (28.6) | 1 | (11.1) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 4 | (50.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 11 | (15.7) |
| | 中等度 | 3 | (21.4) | 1 | (11.1) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 3 | (37.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 9 | (12.9) |
| | 高度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| リンパ節症 | 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心臓障害 | 軽度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第一度房室ブロック | 軽度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胃腸障害 | 軽度 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (4.3) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 高度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

表 2.7.6.2.6-22 単回経口投与における重症度別有害事象の発現例数及び発現率

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.1 を改変) (2/4)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | 100 mg | | 200 mg | | 300 mg | | 400 mg | | 600 mg | | 800 mg | | 合計 | | |
|-------------------|---------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----|-----|
| | 基本語(PT) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 症例数 | | 14 | | 9 | | 12 | | 10 | | 8 | | 9 | | 8 | | 70 | |
| 胃腸障害 (続き) | 下痢 | | 1 (7.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.3) | | | |
| | 軽度 | 1 (7.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.3) | | | |
| | 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| | 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| | 嘔吐 | | 1 (7.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | | | |
| | 軽度 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 中等度 | 1 (7.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| 感染症および寄生虫症 | | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| | 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| 爪園炎 | | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| | 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| 臨床検査 | | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | | | |
| | 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 | | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | | | |
| | 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |
| | 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | |

表 2.7.6.2.6-22 単回経口投与における重症度別有害事象の発現例数及び発現率

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.1 を改変) (3/4)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | 100 mg | | 200 mg | | 300 mg | | 400 mg | | 600 mg | | 800 mg | | 合計 | | |
|-------------|---------|----|--------|---|--------|----|--------|----|--------|---|--------|---|--------|---|-------|----|-------|
| | 基本語(PT) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 症例数 | | 14 | | 9 | | 12 | | 10 | | 8 | | 9 | | 8 | | 70 | |
| 臨床検査 (続き) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝酵素上昇 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 不安 | | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

表 2.7.6.2.6-22 単回経口投与における重症度別有害事象の発現例数及び発現率

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.1 を改変) (4/4)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | 100 mg | | 200 mg | | 300 mg | | 400 mg | | 600 mg | | 800 mg | | 合計 | | |
|-----------------|---------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|-----|-------|-----|
| | 基本語(PT) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 症例数 | | 14 | | 9 | | 12 | | 10 | | 8 | | 9 | | 8 | | 70 | |
| 生殖系および乳房障害 (続き) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自発陰茎勃起 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | |
| 咳嗽 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | |

MedDRA Version ■

表 2.7.6.2.6-23 単回経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかった

重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.3.1を改変) (1/3)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | 100 mg | | 200 mg | | 300 mg | | 400 mg | | 600 mg | | 800 mg | | 合計 | | |
|-------------|---------|----|--------|---|--------|----|--------|----|--------|---|--------|---|--------|---|-------|----|--------|
| | 基本語(PT) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 症例数 | | 14 | | 9 | | 12 | | 10 | | 8 | | 9 | | 8 | | 70 | |
| 全体 | | 4 | (28.6) | 1 | (11.1) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 3 | (37.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 10 | (14.3) |
| | 軽度 | 3 | (21.4) | 1 | (11.1) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 2 | (25.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 8 | (11.4) |
| | 中等度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 心臓障害 | | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 第一度房室ブロック | | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (4.3) |
| | 軽度 | 0 | (0.0) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 中等度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (4.3) |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (4.3) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 嘔吐 | | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 軽度 | 0 | (0.0) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

表 2.7.6.2.6-23 単回経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかった

重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.3.1 を改変) (2/3)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | 100 mg | | 200 mg | | 300 mg | | 400 mg | | 600 mg | | 800 mg | | 合計 | | | | | | |
|-------------|-----------------|---|--------|---|--------|---|--------|---|--------|---|--------|----|--------|---|-------|---|-------|---|--|--|----|
| | 基本語(PT) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | | | | |
| 症例数 | | | 14 | | | 9 | | | 12 | | | 10 | | | 8 | | | 8 | | | 70 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (25.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | | | | |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | | | | |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | | | | |
| | 血中クレアチニンホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | | | | |
| | 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | | | | |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | |
| | 肝酵素上昇 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | | | | |
| | 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | | | | |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | | | | |
| | 中等度 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | | | | |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | |
| | 頭痛 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | | | | |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | | | | |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | |
| 精神障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | | | | |
| | 中等度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | | | | |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | | | | |

表 2.7.6.2.6-23 単回経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかった

重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号：E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.3.1を改変) (3/3)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | 100 mg | | 200 mg | | 300 mg | | 400 mg | | 600 mg | | 800 mg | | 合計 | | |
|-------------|---------|----|--------|---|--------|----|--------|----|--------|---|--------|---|--------|---|-------|----|-------|
| | 基本語(PT) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 症例数 | | 14 | | 9 | | 12 | | 10 | | 8 | | 9 | | 8 | | 70 | |
| 精神障害 (続き) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 不安 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 軽度 | 1 | (7.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 自発陰茎勃起 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (16.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) |
| | 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

MedDRA Version ■

【反復経口投与】

反復経口投与における有害事象の要約を表 2.7.6.2.6-24、有害事象の発現例数及び発現率の一覧を表 2.7.6.2.6-25、治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.6-26、重症度別有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.6-27、治験薬との因果関係が否定されなかつた重症度別有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.6-28 に示す。

有害事象は 41 例中 18 例 (43.9%) に発現した。全ての群において、有害事象の発現率は 25.0 ~50.0% であった。

有害事象の重症度は高度が 1 例、中等度が 2 例、他は全て軽度であった。重症度が高度であった有害事象は頭部損傷 1 例 (Panel 2) であり、中等度であった有害事象は肝機能検査異常 2 例 (Panel 2 及び Panel 3)、及び横紋筋融解症 1 例 (Panel 2) であった。治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象は、15 例 (36.6%) の被験者に発現した。その内、発現例数が最も多かつた有害事象は、肝酵素値の増加 9 例 (22.0%) [肝酵素上昇 (3 例) 及び肝機能検査異常 (6 例) を合算] で、次いで消化不良 2 例 (4.9%) であった。肝酵素値の増加は BFE1224 投与量の増加に応じて増加し、Panel 4 (800 mg 群) において最も多かつた。

表 2.7.6.2.6-24 反復経口投与における有害事象の要約<試験番号 : E1224-A001-002>
(5.3.3.1.3 Table 29 を改変)

| | プラセボ n (%) | P1_200 n (%) | P2_400 n (%) | P3_600 n (%) | P4_800 n (%) | 合計 n (%) |
|---------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 症例数 | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 41 |
| 有害事象発現症例数 | 4 (44.4) | 2 (25.0) | 4 (50.0) | 4 (50.0) | 4 (50.0) | 18 (43.9) |
| 重篤な有害事象発現症例数 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.4) |
| 有害事象によって試験中止に至った症例数 | 1 (11.1) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 8 (19.5) |
| 死亡症例数 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.6-25 反復経口投与における有害事象の発現例数及び発現率
<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 14.3.1.4.2 を改変)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | P1_200 | | P2_400 | | P3_600 | | P4_800 | | 合計 | |
|-------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----|--------|
| 基本語(PT) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 症例数 | 9 | | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | | 41 | |
| 全体 | 4 | (44.4) | 2 | (25.0) | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 18 | (43.9) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 結節性不整脈 | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 胃腸障害 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 2 | (25.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 5 | (12.2) |
| 腹痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 | (2.4) |
| 消化不良 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (4.9) |
| 直腸裂 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 嘔吐 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 疲労 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 頭部損傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 臨床検査 | 2 | (22.2) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 | (37.5) | 3 | (37.5) | 11 | (26.8) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 肝酵素上昇 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 | (7.3) |
| 肝機能検査異常 | 1 | (11.1) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 6 | (14.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 | (22.2) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (7.3) |
| 背部痛 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 横紋筋融解症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 神経系障害 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |
| 頭痛 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.4) |

MedDRA Version ■

表 2.7.6.2.6-26 反復経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかった

有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 14.3.1.3.2 を改変)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | P1_200 | | P2_400 | | P3_600 | | P4_800 | | 合計 |
|-------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | |
| 症例数 | 9 | | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | | 41 |
| 全体 | 2 | (22.2) | 2 | (25.0) | 3 | (37.5) | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 15 (36.6) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 結節性不整脈 | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 胃腸障害 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 4 (9.8) |
| 腹痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 (2.4) |
| 消化不良 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 嘔吐 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 疲労 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 臨床検査 | 1 | (11.1) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 | (37.5) | 3 | (37.5) | 10 (24.4) |
| 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 肝酵素上昇 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 (7.3) |
| 肝機能検査異常 | 1 | (11.1) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 6 (14.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 横紋筋融解症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 神経系障害 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 頭痛 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |

MedDRA Version ■

表 2.7.6.2.6-27 反復経口投与における重症度別有害事象の発現例数及び発現件数

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.2 を改変) (1/3)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | P1_200 | | P2_400 | | P3_600 | | P4_800 | | 合計 |
|-------------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| | 基本語(PT) | N (%) | |
| 症例数 | 9 | | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | | 41 |
| 全体 | 4 | (44.4) | 2 | (25.0) | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 18 (43.9) |
| 軽度 | 4 | (44.4) | 2 | (25.0) | 2 | (25.0) | 3 | (37.5) | 4 | (50.0) | 15 (36.6) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 結節性不整脈 | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 2 | (25.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 5 (12.2) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 2 | (25.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 5 (12.2) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 腹痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 直腸裂 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 疲労 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.6-27 反復経口投与における重症度別有害事象の発現例数及び発現件数

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.2 を改変) (2/3)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | P1_200 | | P2_400 | | P3_600 | | P4_800 | | 合計 |
|-------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | |
| 症例数 | 9 | | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | | 41 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 頭部損傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 臨床検査 | 2 | (22.2) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 | (37.5) | 3 | (37.5) | 11 (26.8) |
| 軽度 | 2 | (22.2) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 | (37.5) | 9 (22.0) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝酵素上昇 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 (7.3) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 (7.3) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝機能検査異常 | 1 | (11.1) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 6 (14.6) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 4 (9.8) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 | (22.2) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 (7.3) |
| 軽度 | 2 | (22.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.6-27 反復経口投与における重症度別有害事象の発現例数及び発現件数

<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.2 を改変) (3/3)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | P1_200 | | P2_400 | | P3_600 | | P4_800 | | 合計 |
|---------------|------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|---------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | |
| 症例数 | 9 | | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | | 41 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | | | |
| 横紋筋融解症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA Version ■

表 2.7.6.2.6-28 反復経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかった

重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号 : E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.3.2、Listing 16.27.1.2を改変) (1/2)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | P1_200 | | P2_400 | | P3_600 | | P4_800 | | 合計 | |
|-------------------|---------|---|--------|---|--------|---|--------|---|--------|---|--------|-----------|
| | 基本語(PT) | N | (%) | |
| 症例数 | | 9 | | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | | 41 |
| 全体 | | 2 | (22.2) | 2 | (25.0) | 3 | (37.5) | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 15 (36.6) |
| 軽度 | | 2 | (22.2) | 2 | (25.0) | 1 | (12.5) | 3 | (37.5) | 4 | (50.0) | 12 (29.3) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (25.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 3 (7.3) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 心臓障害 | | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 結節性不整脈 | | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 4 (9.8) |
| 軽度 | | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 4 (9.8) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 腹痛 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 (2.4) |
| 軽度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 (2.4) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良 | | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 軽度 | | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 疲労 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | | 1 | (11.1) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 | (37.5) | 3 | (37.5) | 10 (24.4) |
| 軽度 | | 1 | (11.1) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 | (37.5) | 8 (19.5) |
| 中等度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 高度 | | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.6-28 反復経口投与における治験薬との因果関係が否定されなかった

重症度別有害事象の発現例数及び発現件数<試験番号 : E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.3.2、Listing 16.27.1.2を改変) (2/2)

| 器官別大分類(SOC) | プラセボ | | P1_200 | | P2_400 | | P3_600 | | P4_800 | | 合計 |
|-------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | |
| 症例数 | | 9 | | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | 41 |
| 臨床検査 (続き) | | | | | | | | | | | |
| 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝酵素上昇 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 (7.3) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 3 (7.3) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝機能検査異常 | 1 | (11.1) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 6 (14.6) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 4 (9.8) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 2 (4.9) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 横紋筋融解症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (12.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 軽度 | 1 | (11.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 (2.4) |
| 中等度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA Version ■

死亡例はなく、重篤な有害事象は Panel 2 に 1 例(頭部損傷)認められた。詳細を表 2.7.6.2.6-29 に示す。既往歴はなく、治験中に併用薬の使用はなかった。被験者は、投与 8 日目に有害事象(肝機能検査異常)により治験を中止しており、37 日目(中止してから 29 日後)に ■■■■■。頭部外傷による重体で入院し、約 3 週間後に退院したが、追跡不能となり転帰は不明である。(5.3.3.1.3 14.3.3 参照)

表 2.7.6.2.6-29 重篤な有害事象を発現した症例<試験番号 : E1224-A001-002>

| 投与群 投与量 | 被験者番号 人種、性別、 年齢 | 有害事象 | 発現日 持続期間 (日) | 重症度 | 重篤/ 非重篤 | 処置 | 治験薬 の処置 | 因果関係 | 転帰 |
|--------------------|---------------------------|---------|--------------------|-----|------------|----|------------|--------------|---------|
| Panel 2 400mg/日 | 10011141 白人、男性、 41歳 | 肝機能検査異常 | 8 28 | 中等度 | 非重篤 | なし | 中止 | おそらく 関連あり | 回復 |
| | | 頭部損傷 | 37 | 高度 | 重篤 | あり | 期間外 | 関連なし | 不明／追跡不能 |

MedDRA Version ■

* : 発現日は、治験薬の最初の投与開始日を 1 日目として起算

有害事象による中止症例は 8 例であった。治験中止に至った有害事象は、肝機能検査異常が 5 例、肝酵素上昇が 2 例、結節性不整脈が 1 例であった。有害事象による中止症例の詳細を表 2.7.6.2.6-30 に示す。

表 2.7.6.2.6-30 反復経口投与における有害事象による中止症例の詳細

<試験番号 : E1224-A001-002>

(5.3.3.1.3 Listing 16.2.1.3.2、Listing 16.2.7.1.2 を改変)

| 投与群 | 被験者 番号 | 有害事象名 (PT) | 重症度 | 処置 | 治験薬 の処置 | 因果関係 | 転帰 |
|---------|-----------|---------------|-----|----|------------|------------|---------|
| プラセボ | 10011155 | 肝機能検査異常 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| Panel 1 | 10011094 | 結節性不整脈 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| Panel 2 | 10011138 | 肝機能検査異常 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | 消化不良 | 軽度 | なし | 期間外 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| Panel 2 | 10011141 | 肝機能検査異常 | 中等度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | 頭部損傷 | 高度 | あり | 期間外 | 関連なし | 不明／追跡不能 |
| Panel 3 | 10011165 | 疲労 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 肝機能検査異常 | 中等度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 不明／追跡不能 |
| Panel 3 | 10011177 | 肝酵素上昇 | 軽度 | なし | 中止 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| Panel 4 | 10011231 | 肝機能検査異常 | 軽度 | なし | 中止 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| Panel 4 | 10011240 | 肝酵素上昇 | 軽度 | なし | 中止 | 関連あるかもしれない | 回復 |

MedDRA Version ■

臨床検査

【単回経口投与】

全ての群において、臨床的に意味のある臨床検査値の変動は認められなかった。大多数の被験者の臨床検査値は、試験期間を通じて正常範囲内であった。

【反復経口投与】

ベースライン、15 日目、42 日目における ALT、AST、及びγ-GTP を表 2.7.6.2.6-31 に示す。

ALT は、23.2 IU/L (ベースライン) から 56.5 IU/L (15 日目) まで上昇し、42 日目には 26.2 IU/L とベースライン近くまで回復した。同様に、AST は、20.1 IU/L (ベースライン) から 30.7 IU/L (15

日目)まで上昇し、42日目には21.4IU/Lとベースライン近くまで回復した。一方、 γ -GTPは、24.1IU/L(ベースライン)から101.1IU/L(15日目)まで上昇し、42日目には62.2IU/Lと高値を維持した。ALT、AST、及び γ -GTPのベースラインからの平均変化量はPanel2が最も大きく、この群はBFE1224の累積投与量が5600mgと最も多い群であった。

表 2.7.6.2.6-31 反復経口投与におけるALT、AST及び γ -GTP
<試験番号:E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 33を改変)

| 検査項目 Day 統計量 | プラセボ N=9 | P1_200 N=8 | P2_400 N=8 | P3_600 N=8 | P4_800 N=8 | 合計 N=41 |
|----------------------|--------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| ALT (IU/L) | | | | | | |
| Day -1 N | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 41 |
| 平均 (SD) | 22.8 (8.83) | 22.0 (8.59) | 25.5 (12.56) | 27.1 (11.31) | 18.5 (5.45) | 23.2 (9.62) |
| Day 15 N | 8 | 7 | 8 | 8 | 8 | 39 |
| 平均 (SD) | 54.8 (66.16) | 37.6 (23.53) | 79.0 (74.52) | 54.5 (54.25) | 54.5 (39.08) | 56.5 (53.99) |
| 平均変化量 (SD) | 31.9 (61.64) | 17.7 (23.29) | 53.5 (75.97) | 27.4 (50.92) | 36.0 (36.90) | 33.7 (52.12) |
| Day 42 N | 7 | 7 | 8 | 8 | 7 | 37 |
| 平均 (SD) | 23.4 (14.36) | 18.1 (6.09) | 27.9 (28.59) | 38.8 (25.71) | 20.7 (5.62) | 26.2 (19.72) |
| 平均変化量 (SD) | 1.9 (10.35) | -1.7 (7.91) | 2.4 (28.73) | 11.6 (19.46) | 1.6 (2.82) | 3.4 (16.89) |
| AST (IU/L) | | | | | | |
| Day -1 N | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 41 |
| 平均 (SD) | 19.4 (3.84) | 21.4 (3.34) | 21.0 (4.60) | 20.8 (5.20) | 18.0 (3.46) | 20.1 (4.12) |
| Day 15 N | 8 | 7 | 8 | 8 | 8 | 39 |
| 平均 (SD) | 27.8 (18.20) | 23.4 (4.43) | 41.6 (25.43) | 29.6 (21.21) | 30.4 (15.52) | 30.7 (18.64) |
| 平均変化量 (SD) | 9.0 (16.64) | 2.6 (6.90) | 20.6 (24.01) | 8.9 (20.79) | 12.4 (14.49) | 10.9 (17.83) |
| Day 42 N | 7 | 7 | 8 | 8 | 7 | 37 |
| 平均 (SD) | 19.1 (8.90) | 19.7 (3.95) | 21.9 (11.93) | 24.6 (12.16) | 21.1 (5.93) | 21.4 (9.06) |
| 平均変化量 (SD) | 0.9 (8.23) | -1.1 (2.79) | 0.9 (11.44) | 3.9 (9.64) | 3.3 (4.92) | 1.6 (7.97) |
| γ -GTP (IU/L) | | | | | | |
| Day -1 N | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 41 |
| 平均 (SD) | 23.6 (15.70) | 24.8 (8.55) | 24.0 (10.77) | 24.9 (11.01) | 23.4 (13.91) | 24.1 (11.74) |
| Day 15 N | 8 | 7 | 8 | 8 | 8 | 39 |
| 平均 (SD) | 36.1 (26.23) | 48.7 (32.62) | 189.9 (298.95) | 143.4 (198.93) | 81.0 (50.67) | 101.1 (167.44) |
| 平均変化量 (SD) | 10.9 (23.41) | 26.6 (30.88) | 165.9 (293.58) | 118.5 (195.58) | 57.6 (47.92) | 77.2 (164.60) |
| Day 42 N | 7 | 7 | 8 | 8 | 7 | 37 |
| 平均 (SD) | 24.0 (18.27) | 32.3 (13.35) | 112.0 (158.81) | 82.5 (87.93) | 50.0 (20.75) | 62.2 (87.71) |
| 平均変化量 (SD) | -1.6 (10.77) | 10.1 (11.39) | 88.0 (148.38) | 57.6 (84.08) | 25.0 (14.61) | 37.8 (82.84) |

ALT、AST、及び γ -GTPに関して、ベースラインでは基準値の範囲内であり、15日目又は42日目に基準値上限を超えた被験者数を表 2.7.6.2.6-32 に示す。

大多数の被験者の臨床検査値は、試験期間を通じて正常範囲内であった。15日目において、ALTでは11例(26.8%)、ASTでは7例(17.1%)、 γ -GTPでは13例(31.7%)が基準値上限を超えた。基準値上限を超えた被験者数が最も多かったのはPanel2であり、この群はBFE1224の累積投与量が最も多い群であった。

表 2.7.6.2.6-32 反復経口投与における ALT、AST、及び γ -GTP が基準値上限を超えた被験者数
<試験番号 : E1224-A001-002> (5.3.3.1.3 Table 34 を改変)

| 検査項目 Study Day | プラセボ N (%) | P1_200 N (%) | P2_400 N (%) | P3_600 N (%) | P4_800 N (%) | 合計 N (%) |
|-------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 被験者数 | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 41 |
| ALT Day 15 | 2 (22.2) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (25.0) | 3 (37.5) | 11 (26.8) |
| | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 3 (7.3) |
| AST Day 15 | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 3 (37.5) | 2 (25.0) | 1 (12.5) | 7 (17.1) |
| | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.4) |
| γ -GTP Day 15 | 1 (11.1) | 1 (12.5) | 4 (50.0) | 3 (37.5) | 4 (50.0) | 13 (31.7) |
| | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 4 (50.0) | 1 (12.5) | 7 (17.1) |

バイタルサイン、身体所見、及び心電図において、結節性不整脈が認められ、中止した 1 例（反復経口投与 Panel 1）を除いて、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.6.6 結論

- BFE1224 100～800 mg の経口投与後、BFE1224 の活性代謝物であるラブコナゾールのみが血漿中より検出されたことにより、プロドラッグである BFE1224 からラブコナゾールへ速やかに変換されることが示された。
- ラブコナゾールの半減期は長く、BFE1224 単回経口投与後では 158～221 時間 (6.6～9.2 日) であり、14 日間の反復経口投与後では 186～252 時間 (7.7～10.5 日) であった。
- BFE1224 単回経口投与のバイオアベイラビリティは高かった。限られた症例数での試験であることを前提として、経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移は、静脈内投与後のものと類似した。
- 血漿中ラブコナゾール濃度は胃内の食物の有無による影響を受けないが、 t_{max} は遅延した。
- 動物モデルでの試験及び *in vitro* での感受性試験の結果から、今回の試験で用いた投与方法で到達する血漿中ラブコナゾール濃度及びその推移は、臨床現場で見られるカンジダ属及びアスペルギルス属の増殖阻害に十分と考えられた。
- BFE1224 の単回経口投与後及び反復経口投与は概して忍容性が高いが、ALT、AST、及び γ -GTP にわずかな上昇が認められた。反復経口投与において、試験期間中に ALT、AST、及び γ -GTP の基準値上限を超えた被験者は全ての用量群で認められたが、被験者数が最も多かったのは累積投与量が最も多い Panel 2 (400 mg 群) だった。
- QTc 時間のベースラインからの変化をプラセボ投与後と比較したところ、BFE1224 は臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 反復経口投与の結果から、高い忍容性を示す最大用量は、400 mg を 1 日 2 回 3 日間投与した後、200 mg を 1 日 1 回投与することであった。

2.7.6.2.7 健康被験者を対象とした BFE1224 静脈内注射時の安全性及び忍容性を評価するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、負荷一維持用量反復投与試験（試験番号：E1224-A001-003）：参考資料 5.3.3.1.4

BFE1224 の静脈内注射時の安全性、忍容性、薬物動態を確認するとともに BFE1224 の最大耐用量を決定するために本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.7-1 に示す。

表 2.7.6.2.7-1 試験の概略<試験番号：E1224-A001-003>

| 項目 | 内容 |
|--------------|--|
| 治験の標題 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Multiple Loading and Maintenance Dose, Safety and Tolerability Study of E1224 Monolysine Salt Administered by Intravenous Infusion to Healthy Subjects |
| 識別番号 | 試験番号：E1224-A001-003 |
| 治験の目的 | <p>主要目的</p> <p>健康被験者に対する BFE1224 静脈内投与時の安全性及び忍容性を複数用量にて評価する。</p> <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> • BFE1224 及び生成されるラブコナゾールの薬物動態を測定する。 • BFE1224 及び生成されるラブコナゾールの反復投与による効果を心電図での QT 間隔により評価し、BFE1224 及び生成されるラブコナゾールの血漿中薬物濃度と心電図パラメータの変化との関連を検討する。 • BFE1224 の最大耐量を測定する。 |
| 治験のデザイン | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 |
| 対象 | 健康被験者 |
| 被験者数 | <p>計画時：約 40 例</p> <p>解析時：54 例（薬物動態：BFE1224群44例、安全性：54例）</p> <p>2投与群（BFE1224注：44例、プラセボ注：10例）</p> |
| 診断及び主要な組入れ基準 | 健康男性、18～45 歳、BMI 18～30 kg/m ² |
| 治験薬及び投与方法 | <p>(1) 治験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> • BFE1224 注：1 バイアル中に BFE1224 をラブコナゾールとして 400 mg を含有するバイアル製剤 • プラセボ注：5% デキストロース注射液 (D5W) <p>(2) 投与量及び投与方法：以下の表の通り、BFE1224 を D5W 200 mL に調整し、規定された負荷用量（1～3 日目）及び維持用量（4～14 日目）を指定の時間に静脈内投与する。</p> |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|-------------------------|--|------|------------|--|----------------|-----------------|--------|-------------------------|-------------------------|--------|-------------------------|-------------------------|--------|-------------------------|-------------------------|---------|-------------------------|-------------------------|---------|-------------------------|-------------------------|---------|-------------------------|-------------------------|
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">被験者群</th><th colspan="2">投与量及び投与方法*</th></tr> <tr> <th>負荷用量: Days 1~3</th><th>維持用量: Days 4~14</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P1_600</td><td>1 日 1 回 600 mg (2 時間静注)</td><td>1 日 1 回 300 mg (2 時間静注)</td></tr> <tr> <td>P2_600</td><td>1 日 1 回 600 mg (2 時間静注)</td><td>1 日 1 回 400 mg (2 時間静注)</td></tr> <tr> <td>P3_800</td><td>1 日 2 回 400 mg (2 時間静注)</td><td>1 日 1 回 200 mg (1 時間静注)</td></tr> <tr> <td>P4_1000</td><td>1 日 2 回 500 mg (2 時間静注)</td><td>1 日 1 回 250 mg (1 時間静注)</td></tr> <tr> <td>P5_1200</td><td>1 日 2 回 600 mg (2 時間静注)</td><td>1 日 1 回 300 mg (1 時間静注)</td></tr> <tr> <td>P6_1400</td><td>1 日 2 回 700 mg (2 時間静注)</td><td>1 日 1 回 350 mg (1 時間静注)</td></tr> </tbody> </table> | | | 被験者群 | 投与量及び投与方法* | | 負荷用量: Days 1~3 | 維持用量: Days 4~14 | P1_600 | 1 日 1 回 600 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 300 mg (2 時間静注) | P2_600 | 1 日 1 回 600 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 400 mg (2 時間静注) | P3_800 | 1 日 2 回 400 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 200 mg (1 時間静注) | P4_1000 | 1 日 2 回 500 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 250 mg (1 時間静注) | P5_1200 | 1 日 2 回 600 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 300 mg (1 時間静注) | P6_1400 | 1 日 2 回 700 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 350 mg (1 時間静注) |
| 被験者群 | 投与量及び投与方法* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 負荷用量: Days 1~3 | 維持用量: Days 4~14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P1_600 | 1 日 1 回 600 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 300 mg (2 時間静注) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P2_600 | 1 日 1 回 600 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 400 mg (2 時間静注) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P3_800 | 1 日 2 回 400 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 200 mg (1 時間静注) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P4_1000 | 1 日 2 回 500 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 250 mg (1 時間静注) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P5_1200 | 1 日 2 回 600 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 300 mg (1 時間静注) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P6_1400 | 1 日 2 回 700 mg (2 時間静注) | 1 日 1 回 350 mg (1 時間静注) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>*: 投与量はラブコナゾールとしての含有量を記載した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | <p>1. 薬物動態 :</p> <p>ノンコンパートメンタル解析法により、PK パラメータ [AUC、AUC_{0-t}、C_{max}、定常状態のクリアランス (Cl_{ss})、t_{max}、及び $t_{1/2}$] を算出した。</p> <p>2. 安全性 :</p> <p>ランダム化され、治験薬を 1 用量でも投与された被験者は全て安全性評価対象とした。有害事象の発生率と重症度、12 誘導心電図パラメータ ($QTc_{Fridericia/Bazett}$) の変動、バイタルサイン、診察所見、及び臨床検査値のベースラインからの変化を治療群について要約した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 統計解析手法 | <p>安全性解析対象集団を対象として、安全性データを解析した。</p> <p>必要に応じてノンパラメトリックな統計手法及び要約統計量を用い、データを評価した。</p> <p>ノンコンパートメントモデルを用いて、各投与群の投与 1、4、7、及び 14 日目における AUC 及び C_{max} を算出する。その他、t_{max}、Cl_{ss}、AUC_{0-t}、及び $t_{1/2}$ を評価する。薬物動態及び心電図の結果を要約した。</p> <p>被験者数は統計的検出力ではなく、以前の臨床試験結果に基づき設定した。サンプルサイズ (1 用量あたり BFE1224 投与群 8 例) は BFE1224 の薬物動態プロファイルの決定及び静脈注射時における BFE1224 の安全性の評価が十分に可能な被験者数であると考えられた。</p> <p>第 I 相試験において多重比較の調整はしない。中間解析は計画しない。各用量の終了時に盲検下安全性レビューを実施した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験責任医師 | <p>[REDACTED]</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験実施施設 | <p>[REDACTED] (米国)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験実施期間 | <p>[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 公表文献 | <p>なし</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2.7.6.2.7.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.7-2 に示す。

表 2.7.6.2.7-2 試験スケジュール<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 4 を引用)

| | Screening | | Clinic Visit | | | | | | | | | | | Follow-UP | | | Discard | |
|--|-------------------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----|
| | Within 21 days Prior to Day 1 | -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9-12 | 13 | 14 | 15 ^a | 21 | 28 | 35 | |
| Study Day | | | | | | | | | | | | | | | | | | 42 |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | X ^b | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vitals (BP, Heart Rate, Body Temperature, RR) ^c | X | X ^d | X ^d | X ^d | X ^d | X ^d | X ^d | X ^d | X ^d | X ^d | X ^d | X ^d | X | X | X | X | | |
| Physical Examination ^e | X | X ^f | | | | | | | X ^f | | | | | X ^f | X ^f | X ^f | X | |
| 12-lead ECG ^g | X | X ^h | X | | | | | | X | | | | | X | X | | X | |
| Cardiac Telemetry ⁱ | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| Clinical Laboratory Assessment (hematology, clinical chemistry, urinalysis) ^j | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Urine Drug Screen | X | X | | | | | | | | | | | | X | X | X | X | |
| Viral Serology | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinic Check-in | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Enrollment | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomization | | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Study Drug Administration ^k | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| PK Blood Sample | | | X ^l | X ^m | X ^m | X ^{l,n} | X ^m | X ^m | X ^{l,n} | X ^m | X ^m | X ^m | X ^{l,n} | X ^m | X ^m | X ^m | X ^m | |
| Adverse Events | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Concomitant Medications | | | X ^{l,n} | |

a Subjects were furloughed from the clinic after completion of assessments

b An interim medical history was performed

c Vital signs were to be collected predose, 0 25, 0 5, 1, 1 5, 2, 3, 4, 6, and 8 hours post-start of infusion on Days 1 - 4, 7, and 14; predose, 0 5, 1, 1 5, 2, 4, 8, and 12 hours post-start of infusion on Days 5, 6, 8-13; and once during clinic visits on Days 15, 21, 28, 35, and 42 (prior to discharge from study site or from the study)

d Blood pressure (BP) measurements were conducted in the semi-recumbent position, every 10 minutes for the entire duration of E1224 infusion. However, the orthostatic BP was measured at predose and at 15 minutes post completion of infusion (postdose). Orthostatic BP measurements were to be taken in the supine, sitting, and standing positions

e Physical examinations included weight and height at Screening and weight only at Baseline (Day -1), Day 7, during weekly follow-up visits, and at discharge

f An abbreviated physical examination was performed

g Electrocardiograms (ECGs) were to be performed at Screening, Day -1, on Days 1, 7, and 14 at predose (three measurements, approximately 2 minutes apart) and post-start of infusion at 0 5, 1,

2, 4, 8, and 12 hours, at follow-up (Day 15), and at discharge (Day 42)

h Day -1 ECG was reviewed by the Investigator prior to subject enrollment to determine subject's eligibility

i Subjects had continuous ECG telemetry monitoring for 4 hours during the morning of the baseline visit (Day -1) and for the entire duration of each study drug infusion on Days 1 - 14

j Clinical laboratory tests were performed predose on Day -1, Days 1-7, Days 9-12, and Days 14, 15, 21, 28, 35, and 42. Urine samples for drug testing were collected at Screening, and Days -1, 15, 21, 28, 35, and 42

k All first daily doses were administered under fasting conditions after a predose blood sample was collected

l Serial PK samples were obtained on Days 1, 4, 7, and 14

m Predose samples were collected every day with an additional postdose sample collected during follow-up

n Additional serial PK samples were obtained on study Days 4, 7, and 14

2.7.6.2.7.2 症例の内訳

本試験での症例の内訳を図 2.7.6.2.7-1 に示す。

54 例がランダム化され、治験薬が投与された。15 例の被験者が試験を中止し、中止理由は有害事象が 11 例、同意撤回が 2 例、その他が 2 例（気が変わった被験者が 1 例、尿検査で薬物反応陽性が 1 例）だった。P5_1200 群で肝機能検査値の上昇（パネル中 4 例以上の被験者で検査値上限 1.5 倍以上）が見られたため、用量漸増を終了し、計画していた P6_1400 群の実施はしなかった。

治験実施計画書からの逸脱報告はなかった。

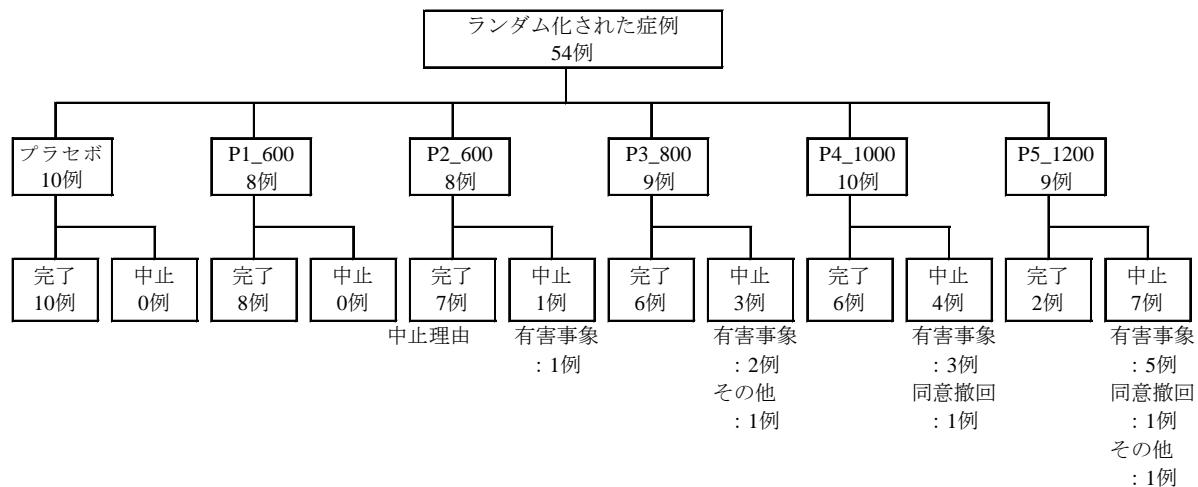


図 2.7.6.2.7-1 症例の内訳<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Table 7を改変)

2.7.6.2.7.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.7-3 に示す。

表 2.7.6.2.7-3 被験者背景の要約<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 8 を改変)

| 項目 | プラセボ (n = 10) | P1_600 (n = 8) | P2_600 (n = 8) | P3_800 (n = 9) | P4_1000 (n = 10) | P5_1200 (n = 9) | 合計 (N = 54) |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| 性別 | | | | | | | |
| 男性 | 10 (100.0%) | 8 (100.0%) | 8 (100.0%) | 9 (100.0%) | 10 (100.0%) | 9 (100.0%) | 54 (100.0%) |
| 女性 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| 人種 | | | | | | | |
| 黒人 | 1 (10.0%) | 2 (25.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (10.0%) | 0 (0.0%) | 4 (7.4%) |
| 白人 | 8 (80.0%) | 6 (75.0%) | 7 (87.5%) | 7 (77.8%) | 9 (90.0%) | 9 (100.0%) | 46 (85.2%) |
| アジア/太平洋 | 1 (10.0%) | 0 (0.0%) | 1 (12.5%) | 1 (11.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 3 (5.6%) |
| その他 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (11.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.9%) |
| 民族 | | | | | | | |
| ヒスパニック/ラテン | 2 (20%) | 4 (50.0%) | 2 (25.0%) | 6 (66.7%) | 2 (20.0%) | 2 (22.2%) | 18 (33.3%) |
| その他 | 8 (80.0%) | 4 (50.0%) | 6 (75.0%) | 3 (33.3%) | 8 (80.0%) | 7 (77.8%) | 36 (66.7%) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | |
| 平均 (SD) | 28.6 (7.11) | 29.3 (3.81) | 32.4 (8.62) | 29.9 (6.70) | 25.7 (6.09) | 27.0 (6.67) | 28.7 (6.68) |
| 中央値 | 28.0 | 29.0 | 29.5 | 26.0 | 24.5 | 27.0 | 27.0 |
| 範囲 | 18-40 | 25-37 | 22-43 | 24-42 | 20-41 | 18-35 | 18-43 |
| 体重 (kg) ^a | | | | | | | |
| 平均 (SD) | 81.32 (11.20) | 80.40 (8.89) | 81.94 (13.56) | 75.90 (12.70) | 76.08 (9.30) | 73.54 (6.12) | 78.11 (10.53) |
| 中央値 | 79.60 | 81.30 | 81.05 | 76.80 | 75.55 | 74.90 | 77.45 |
| 範囲 | 59.0-96.2 | 64.6-89.6 | 70.1-112.9 | 56.6-93.5 | 57.9-90.4 | 62.1-81.7 | 56.6-112.9 |
| 身長 (cm) ^a | | | | | | | |
| 平均 (SD) | 176.40 (8.64) | 177.63 (4.38) | 175.84 (10.64) | 173.76 (7.90) | 175.69 (4.51) | 173.49 (5.41) | 175.44 (7.04) |
| 中央値 | 175.95 | 174.90 | 174.70 | 171.60 | 175.50 | 174.30 | 175.20 |
| 範囲 | 161.6-192.3 | 173.8-184.8 | 159.8-193.9 | 164.2-185.9 | 167.9-182.1 | 164.8-179.4 | 159.8-193.9 |
| BMI (kg/m ²) ^a | | | | | | | |
| 平均 (SD) | 26.07 (2.43) | 25.53 (3.13) | 26.36 (2.16) | 24.99 (2.65) | 24.63 (2.68) | 24.48 (2.11) | 25.32 (2.52) |
| 中央値 | 26.25 | 26.30 | 25.80 | 24.80 | 24.50 | 24.10 | 25.15 |
| 範囲 | 22.6-30.0 | 21.1-29.7 | 23.8-30.0 | 20.1-29.1 | 20.5-28.2 | 22.1-28.2 | 20.1-30.0 |

a : スクリーニング時点の値

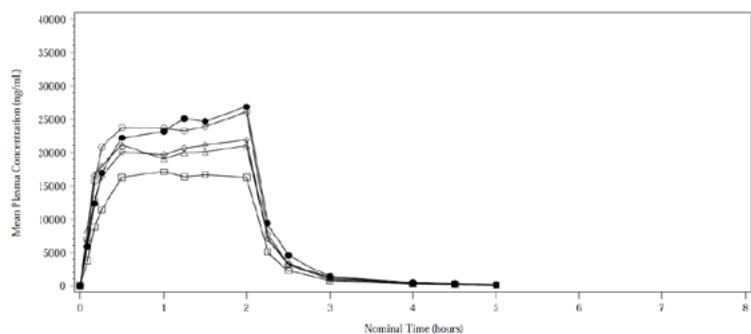
2.7.6.2.7.4 薬物動態の結果

BFE1224 の薬物動態

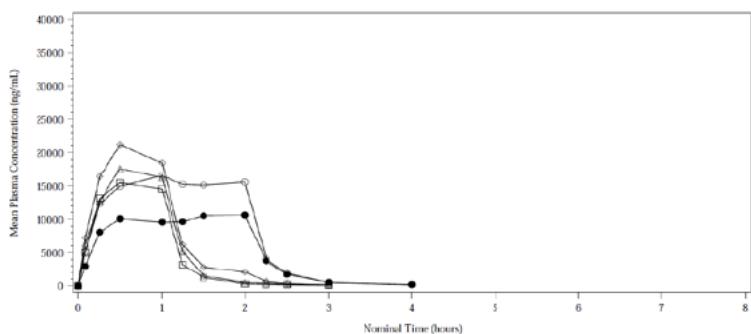
治験薬投与 1、4、7、及び 14 日目における治験薬投与後の平均血漿中 BFE1224 濃度の推移を図 2.7.6.2.7-2 に示す。

投与 1 日目では、いずれの用量群でも 0.5~2 時間で最高血漿中薬物濃度に達し、4~5 時間後には検出限界未満となった。投与 4、7、及び 14 日目でも同様に、いずれの用量群でも 0.5~2 時間で最高血漿中薬物濃度に達し、4 時間後には検出限界未満となった。負荷用量が 1 日 2 回投与であった用量群 (P3_800、P4_1000、P5_1200) は最高血漿中薬物濃度への到達時間が短くなり、BFE1224 の曝露量が低下した。

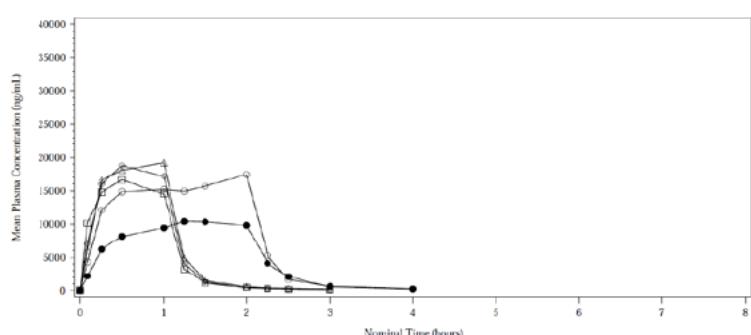
【治験薬投与 1 日目】



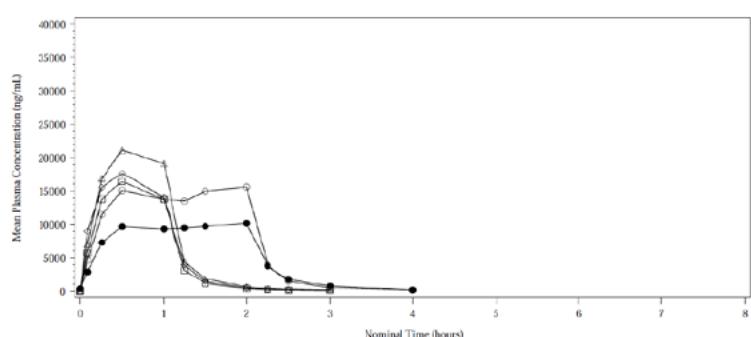
【治験薬投与 4 日目】



【治験薬投与 7 日目】



【治験薬投与 14 日目】



● P1_800: Loading 800 mg QD; Maintenance 300 mg QD
□ P2_400: Loading 400 mg BID; Maintenance 200 mg QD
○ P3_800: Loading 800 mg BID; Maintenance 200 mg QD
△ P5_1000: Loading 500 mg BID; Maintenance 250 mg QD

図 2.7.6.2.7-2 治験薬投与後の平均血漿中 BFE1224 濃度の推移<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Figure 1~4 を引用)

治験薬投与 1、4、7、及び 14 日目における BFE1224 薬物動態の要約を表 2.7.6.2.7-4 に示す。

BFE1224 の薬物動態の特徴は、短い消失半減期 (0.32~1.17 時間)、速やかな血漿クリアランス (226~365 mL/min)、及び小さな分布容積 (2753~6951 mL) であった。

表 2.7.6.2.7-4 用量群別の血漿中 BFE1224 薬物動態の要約<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 9 を改変)

| 被験者群 | C _{max} (ng/mL) | | t _{max} (h) | | AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) | | t _{1/2} (h) | | V _{ss} (mL) | | Cl _{ss} (mL/min) | |
|---------|--------------------------|--------------|----------------------|------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|---------------------------|-----------------|
| | N | 算術平均 (SD) | N | 中央値 (範囲) | N | 算術平均 (SD) | N | 算術平均 (SD) | N | 算術平均 (SD) | N | 算術平均 (SD) |
| P1_600 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 8 | 29202 (9654) | 8 | 1.25 (0.50~2.00) | 8 | 51979 (13033) | 8 | 0.72 (0.12) | 8 | 4987 (1307) | 8 | 253.24 (63.19) |
| Day 4 | 8 | 11236 (2678) | 8 | 1.25 (0.50~2.00) | 8 | 21532 (5122) | 2 | 0.36 (0.02) | 2 | 5457 (231) | 3 | 291.51 (103.97) |
| Day 7 | 8 | 10913 (3061) | 8 | 1.37 (1.00~2.00) | 8 | 20371 (5617) | 8 | 0.46 (0.30) | 8 | 6951 (5213) | 8 | 327.00 (85.91) |
| Day 14 | 8 | 10911 (4394) | 8 | 1.62 (0.25~2.00) | 8 | 20914 (9101) | 8 | 0.32 (0.13) | 8 | 4852 (826) | 8 | 335.63 (101.94) |
| P2_600 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 8 | 27411 (3095) | 8 | 1.62 (0.50~2.00) | 8 | 51839 (5399) | 7 | 0.93 (0.21) | 7 | 4319 (731) | 7 | 237.76 (18.99) |
| Day 4 | 8 | 17336 (4303) | 8 | 1.75 (1.00~2.00) | 8 | 32242 (7201) | 0 | NA | 0 | NA | 8 | 267.37 (46.62) |
| Day 7 | 8 | 18121 (5229) | 8 | 2.00 (0.50~2.00) | 8 | 34100 (9451) | 3 | 0.56 (0.06) | 3 | 4247 (346) | 7 | 271.25 (57.45) |
| Day 14 | 7 | 16647 (1941) | 7 | 1.50 (0.50~2.00) | 7 | 30353 (4013) | 6 | 0.54 (0.07) | 6 | 4631 (775) | 6 | 279.32 (43.91) |
| P3_800 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 9 | 18171 (3806) | 9 | 1.00 (0.50~2.00) | 9 | 34700 (9365) | 9 | 0.62 (0.24) | 9 | 4623 (2588) | 9 | 253.70 (59.30) |
| Day 4 | 8 | 15699 (4807) | 8 | 0.50 (0.50~1.00) | 8 | 15889 (5350) | 7 | 0.58 (0.36) | 7 | 3655 (702) | 7 | 284.85 (69.45) |
| Day 7 | 8 | 17707 (5614) | 8 | 0.50 (0.08~1.00) | 8 | 17186 (5336) | 8 | 0.58 (0.21) | 8 | 2753 (626) | 8 | 256.91 (55.32) |
| Day 14 | 6 | 17054 (5327) | 6 | 0.50 (0.50~1.00) | 6 | 16115 (5421) | 6 | 0.60 (0.35) | 6 | 3331 (462) | 6 | 283.24 (90.78) |
| P4_1000 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 10 | 23371 (5799) | 10 | 1.37 (0.17~2.00) | 10 | 44574 (9734) | 8 | 1.17 (1.73) | 8 | 4239 (811) | 10 | 244.33 (53.94) |
| Day 4 | 8 | 19113 (4783) | 8 | 0.75 (0.50~1.00) | 8 | 18784 (5292) | 8 | 0.84 (0.40) | 6 | 4497 (404) | 8 | 297.85 (85.27) |
| Day 7 | 8 | 19527 (4583) | 8 | 0.75 (0.50~1.00) | 8 | 19998 (4631) | 8 | 0.69 (0.21) | 8 | 4038 (515) | 8 | 277.37 (85.98) |
| Day 14 | 6 | 22772 (7948) | 6 | 0.50 (0.25~1.00) | 6 | 21531 (7211) | 4 | 0.80 (0.25) | 4 | 3697 (725) | 4 | 225.71 (59.61) |
| P5_1200 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 9 | 23792 (5753) | 9 | 2.00 (0.50~2.00) | 9 | 43908 (12011) | 8 | 0.76 (0.26) | 8 | 4652 (1647) | 8 | 293.12 (92.85) |
| Day 4 | 9 | 21247 (3240) | 9 | 0.50 (0.25~1.00) | 9 | 22639 (5339) | 9 | 0.77 (0.30) | 8 | 4372 (1088) | 9 | 320.45 (114.35) |
| Day 7 | 7 | 19063 (3432) | 7 | 0.50 (0.25~1.00) | 7 | 19137 (3639) | 7 | 0.70 (0.33) | 7 | 4357 (865) | 7 | 337.72 (68.32) |
| Day 14 | 3 | 17677 (2915) | 3 | 0.50 (0.50~0.50) | 3 | 17931 (4439) | 3 | 0.74 (0.29) | 3 | 4616 (1138) | 3 | 365.15 (101.14) |

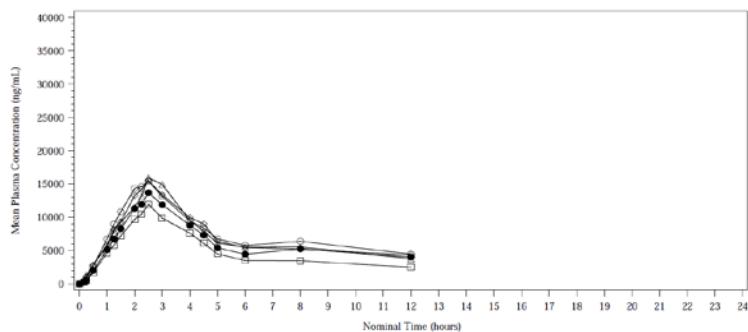
V_{ss} : 定常状態の分布容積、NA: not available

ラブコナゾールの薬物動態

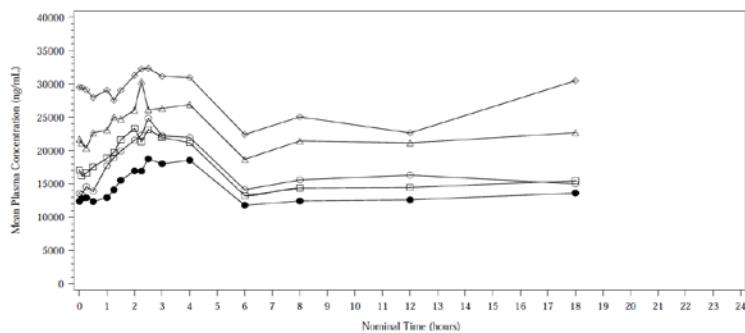
治験薬投与 1、4、7、及び 14 日目における治験薬投与後の平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.7-3、全ての試験日程における平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.7-4 に示す。

いずれの日程及び被験者群でも血漿中ラブコナゾール濃度は速やかに上昇し、2~4 時間で最高血漿中濃度に到達した。最高血漿中濃度に到達した後、血漿中濃度は 6 時間まで減少し、その後、24 時間の測定終了時点まで一定量が残存していたことから、長い半減期が確認された。

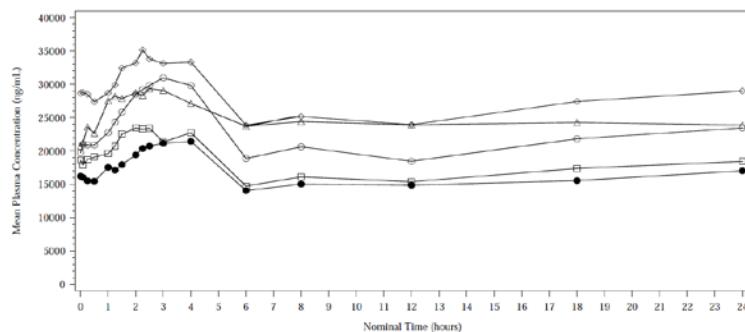
【治験薬投与 1 日目】



【治験薬投与 4 日目】



【治験薬投与 7 日目】



【治験薬投与 14 日目】

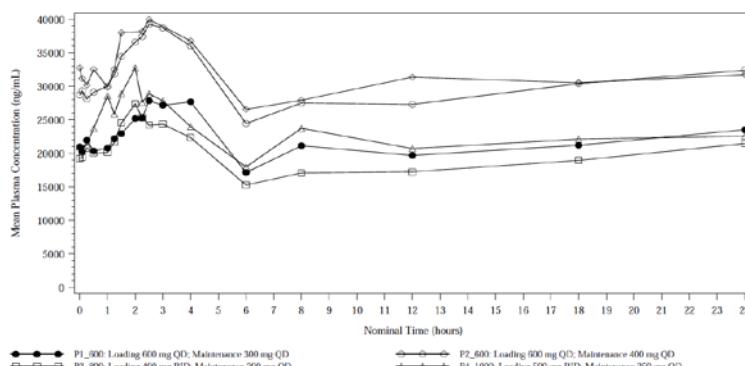
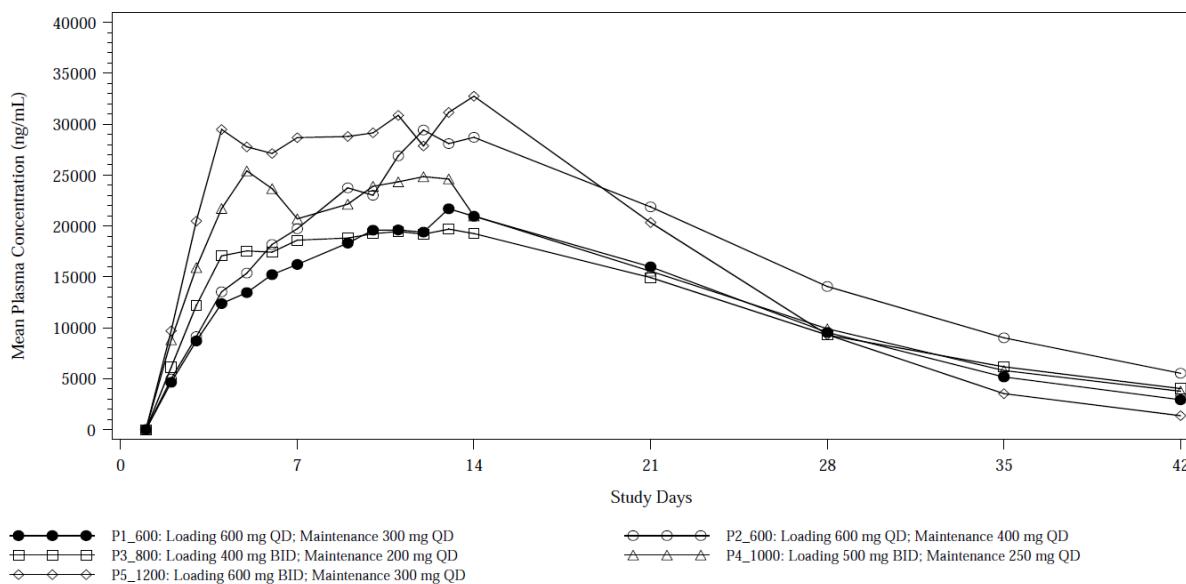


図 2.7.6.2.7-3 治験薬投与後の平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移

<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Figure 5~8 を引用)



Note: Plasma concentrations at pre-dose on Days 1-14 and at post-treatment on Days 21-42 were included

図 2.7.6.2.7-4 試験日程通しての平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移

<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Figure 9 を引用)

治験薬投与 1、4、7、及び 14 日目におけるラブコナゾールの薬物動態の要約を表 2.7.6.2.7-5 に示す。

ラブコナゾールの薬物動態は特徴として、長い消失半減期（106～282 時間）、明らかに低い血漿クリアランス（6.8～7.79 mL/min）、及び大きな分布容積（100～216 L）を示した。ラブコナゾールの $t_{1/2}$ の平均値は用量に依存せず、 t_{max} は 2.0～3.5 時間の範囲であった。

表 2.7.6.2.7-5 投与群別の血漿中ラブコナゾール薬物動態の要約

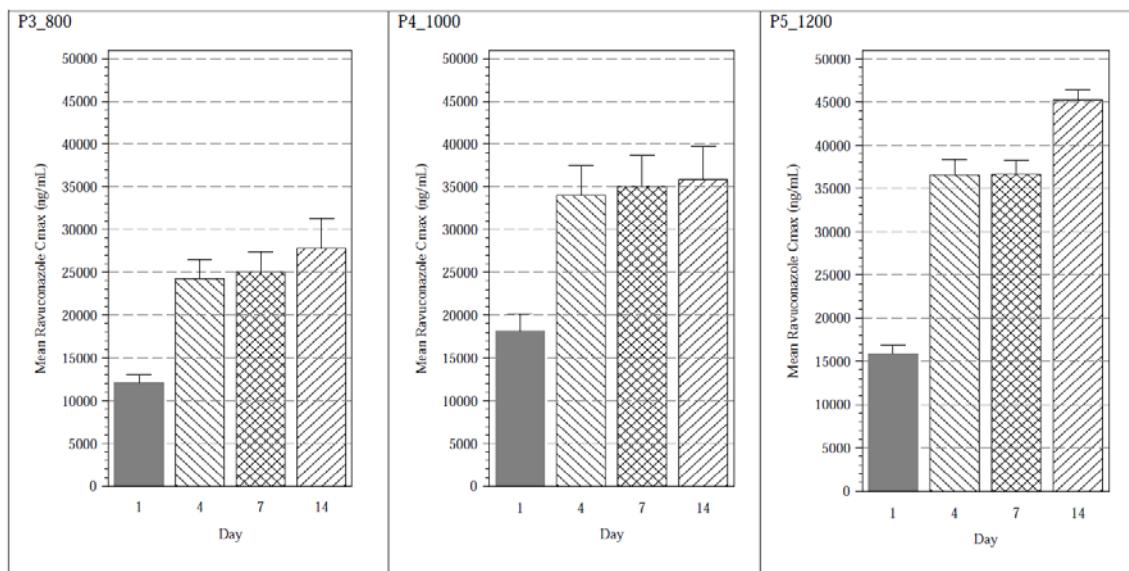
<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Table 10 を改変)

| 被験者群 | C _{max} (ng/mL) | | t _{max} (h) | | AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) | | t _{1/2} (h) | | V _{ss} (mL) | | Cl _{ss} (mL/min) | |
|---------|--------------------------|---------------|----------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|---------------------------|-------------|
| | N | 算術平均 (SD) | N | 中央値 (範囲) | N | 算術平均 (SD) | N | 算術平均 (SD) | N | 算術平均 (SD) | N | 算術平均 (SD) |
| P1 600 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 8 | 13832 (1386) | 8 | 2.50 (2.25-3.00) | 8 | 125420 (29854) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 4 | 8 | 20274 (5092) | 8 | 2.75 (2.25-4.00) | 8 | 328008 (85620) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 7 | 8 | 23074 (4627) | 8 | 3.25 (2.50-4.00) | 8 | 388704 (91380) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 14 | 8 | 29568 (6649) | 8 | 3.50 (2.50-4.00) | 8 | 518530 (127133) | 8 | 190.39 (104.22) | 8 | NA* | 8 | NA* |
| P2 600 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 8 | 16295 (2764) | 8 | 2.50 (2.00-2.50) | 8 | 143966 (37008) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 4 | 8 | 25606 (7119) | 8 | 2.50 (2.00-4.00) | 8 | 393528 (99626) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 7 | 8 | 31976 (9519) | 8 | 2.75 (2.25-4.00) | 8 | 528742 (134505) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 14 | 7 | 40557 (9874) | 7 | 2.50 (2.25-4.00) | 7 | 721204 (158725) | 6 | 216.36 (95.15) | 6 | NA* | 6 | NA* |
| P3 800 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 9 | 12022 (3045) | 9 | 2.50 (2.25-3.00) | 9 | 57412 (11764) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 4 | 8 | 24248 (6265) | 8 | 2.37 (2.00-3.00) | 8 | 390278 (107935) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 7 | 8 | 25060 (6619) | 8 | 2.50 (1.50-4.00) | 8 | 422009 (108783) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 14 | 6 | 27812 (8592) | 6 | 2.37 (2.00-3.00) | 6 | 460149 (106234) | 6 | 282.07 (113.42) | 6 | 216486 (101061) | 6 | 7.50 (1.39) |
| P4 1000 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 10 | 18155 (6328) | 10 | 2.50 (2.25-3.00) | 10 | 152132 (37419) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 4 | 8 | 34047 (9770) | 8 | 2.12 (1.00-24.00) | 8 | 349488 (184177) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 7 | 8 | 35029 (10298) | 8 | 2.00 (1.00-3.00) | 8 | 592444 (161847) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 14 | 6 | 35851 (9483) | 6 | 2.12 (1.00-3.00) | 6 | 541791 (71077) | 6 | 240.22 (154.53) | 6 | 192149 (112659) | 6 | 7.79 (0.98) |
| P5 1200 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 9 | 15874 (2793) | 9 | 2.50 (2.00-3.00) | 9 | 166722 (29294) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 4 | 9 | 36564 (5317) | 9 | 2.25 (1.50-18.00) | 9 | 647419 (118784) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 7 | 7 | 36680 (4216) | 7 | 2.25 (2.00-3.00) | 7 | 653536 (94008) | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| Day 14 | 3 | 45250 (1958) | 3 | 2.50 (2.00-3.00) | 3 | 754301 (128294) | 3 | 106.17 (43.90) | 3 | 99586 (19566) | 3 | 6.77 (1.26) |

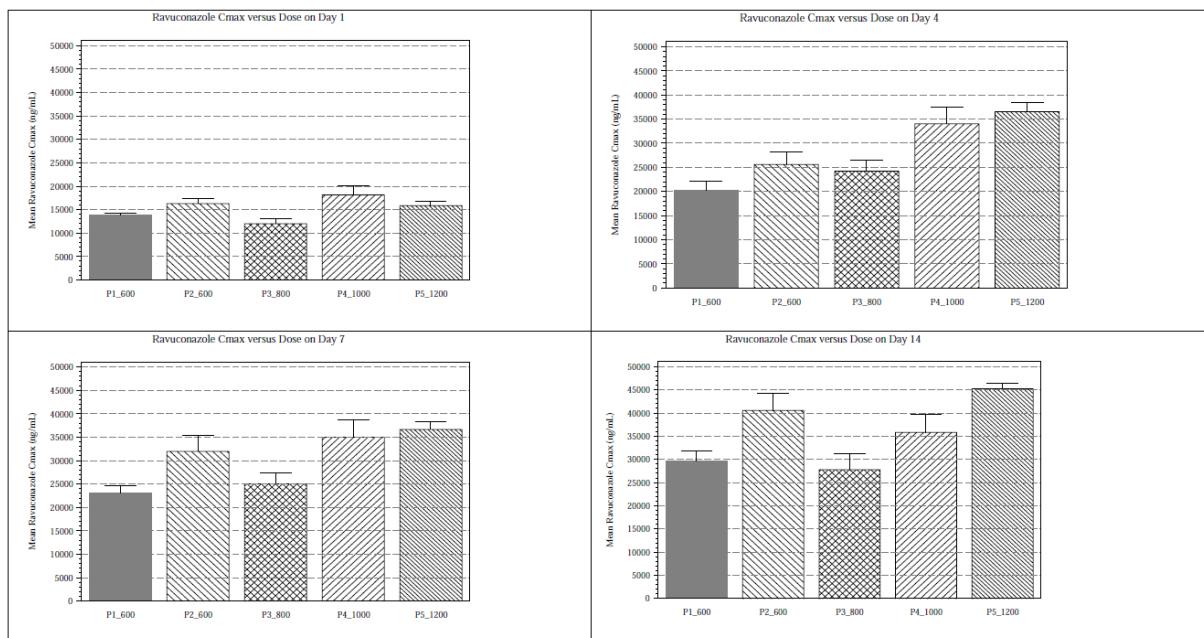
NA: not available

*: 定常状態に達していないため

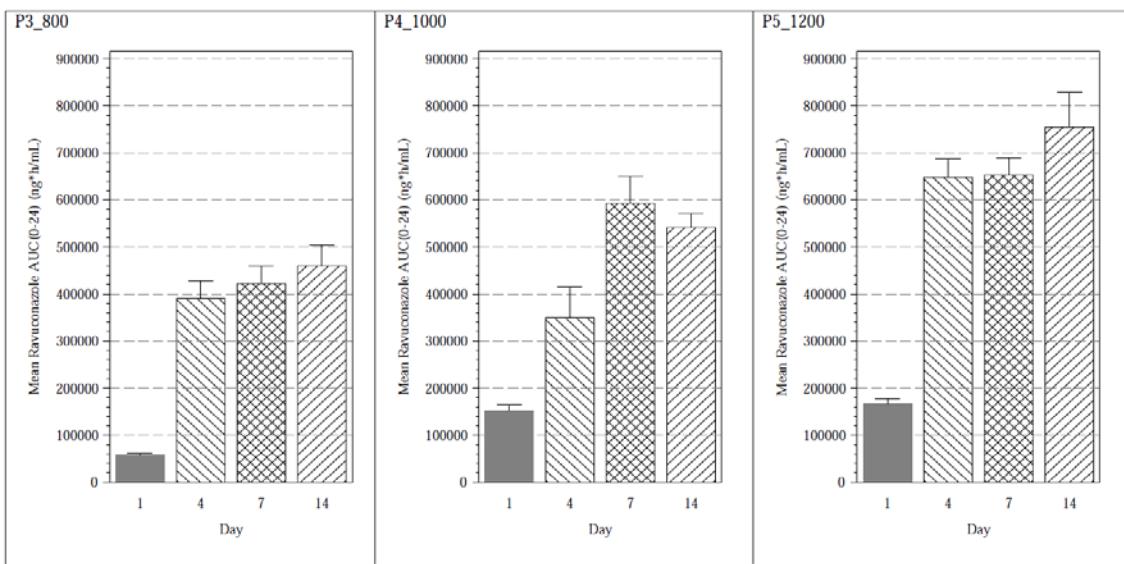
治験薬投与1、4、7、及び14日目における血漿中ラブコナゾールのC_{max}を投与日(図 2.7.6.2.7-5)又は投与群(図 2.7.6.2.7-6)、AUC_{0-t}を投与日(図 2.7.6.2.7-7)又は投与群(図 2.7.6.2.7-8)で比較した。C_{max}及びAUC_{0-t}の平均値はいずれの投与群でも累積投与量の増加に伴って上昇した。すなわち、治験薬投与14日目では、最も低い累積投与量であるP3_800群が多くの時点で最も低いC_{max}及びAUC_{0-t}を示し、最も高い累積投与量であるP5_1200群が多くの時点で最も高いC_{max}及びAUC_{0-t}を示した。

図 2.7.6.2.7-5 血漿中ラブコナゾール濃度 C_{max} の投与日別比較

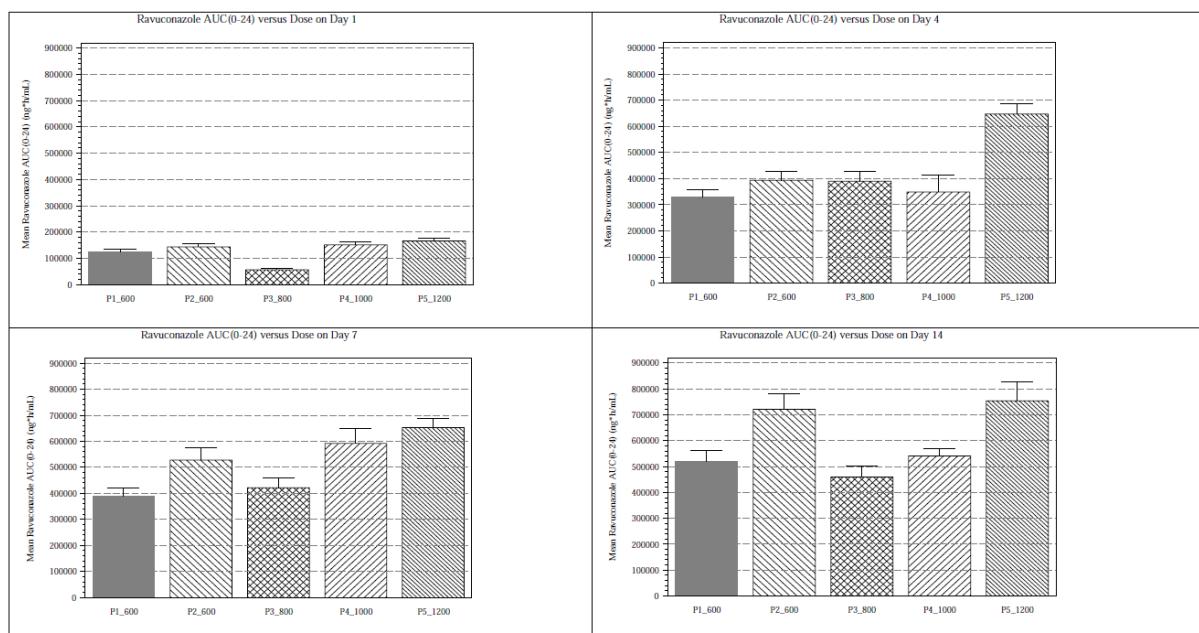
<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Figure 10 を引用)

図 2.7.6.2.7-6 血漿中ラブコナゾール濃度 C_{max} の投与群別比較

<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Figure 11 を引用)

図 2.7.6.2.7-7 血漿中ラブコナゾール濃度 AUC₍₀₋₂₄₎の投与日別比較

<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Figure 12 を引用)

図 2.7.6.2.7-8 血漿中ラブコナゾール濃度 AUC₍₀₋₂₄₎の投与群別比較

<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Figure 13 を引用)

薬物動態の結論

- BFE1224 は静脈内注射後、速やかに血漿中に検出され、投与終了時点で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は 1 時間未満であった。
- 血漿中 BFE1224 濃度は用量依存的に増加したが、投与用量に比例する範囲内であった。
- BFE1224 は非常に大きな血漿クリアランスを有し、ラブコナゾールと比較して血漿中から

速やかに消失した。

- ・ 血漿中ラブコナゾール濃度は BFE1224 の投与量の増加に伴って増加し、組み入れられた被験者の多くで約 2~4 時間で最高血漿中濃度に到達した。
- ・ 初回投与後、ラブコナゾールの C_{max} と AUC は投与された BFE1224 の增量に伴い増加した。
- ・ 見かけ上のクリアランスは、用法・用量に関係なく相対的な変化はなかった。定常状態におけるラブコナゾールの見かけ上のクリアランスは低く、平均値で 6.77~7.79 mL/min の範囲であった。
- ・ 負荷用量で 1 日 2 回の投与方法であった群 (P3_800 群、P4_1000 群、P5_1200 群) は定常状態への到達まで 7 日間であった。
- ・ ラブコナゾールはとても長い終末相半減期 (106~208 時間) を有し、血漿中ラブコナゾール濃度の定常状態へは 1 日 2 回 400 mg の負荷投与後 1 日 1 回 200 mg を維持投与する方法で 7 日以内に到達することができた。

2.7.6.2.7.5 安全性の結果

有害事象の要約を表 2.7.6.2.7-6、有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.7-7、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.7-8、有害事象の重症度別集計を表 2.7.6.2.7-9、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の重症度別集計を表 2.7.6.2.7-10 に示す。

本試験では、健康男性被験者 54 例に対し BFE1224 又はプラセボを静脈内投与した結果、大部分の被験者 (43 例、79.6%) で、かつ、それぞれの投与群で少なくとも 1 例以上の有害事象が発現した。

有害事象の発現が最も多かった群は累積投与量が最も高い投与群 (P5_1200 群) で、9 例中 9 例 (100%) の被験者に有害事象が発現した。有害事象の発現が最も少なかった群は累積投与量が最も低い投与群 (P3_800 群) で、9 例中 5 例 (55.6%) の被験者に有害事象が発現した。なお、プラセボ群では 10 例中 8 例 (80%) の被験者に有害事象が報告された。高頻度に報告された有害事象は頻度順に、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ增加 14 例 (25.9%)、接触性皮膚炎 9 例 (16.7%)、注入部位反応 9 例 (16.7%)、頭痛 6 例 (11.1%)、注入部位疼痛 6 例 (11.1%)、恶心 6 例 (11.1%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ增加 5 例 (9.3%)、アスパラギンアミノトランスフェラーゼ增加 5 例 (9.3%)、背部痛 5 例 (9.3%)、浮動性めまい 5 例 (9.3%) であった。肝機能検査値の上昇は全ての用量群で発現した。プラセボ群に比べ BFE1224 群で被験者の割合が高かった (かつ、投与群あたり少なくとも 3 例の被験者で発現した) 有害事象は、恶心、AST 増加、 γ -GTP (γ -グルタミルトランスフェラーゼ) 増加、筋攣縮、接触性皮膚炎であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度であり、2 例のみが中等度であった。高度な有害事象は報告されなかった。

治験薬との因果関係は、ほぼ全てで、「関連あるかもしれない」、又は「おそらく関連あり」と判断された。

表 2.7.6.2.7-6 有害事象の要約<試験番号 : E1224-A001-003>

(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.1 を改変)

| | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|--------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 有害事象発現症例数 | 8 (80.0) | 6 (75.0) | 7 (87.5) | 5 (55.6) | 9 (90.0) | 9 (100.0) | 44 (81.5) |
| 治験薬投与後に発現した有害事象の発現症例数 | 8 (80.0) | 6 (75.0) | 7 (87.5) | 5 (55.6) | 8 (80.0) | 9 (100.0) | 43 (79.6) |
| 重篤な有害事象発現症例数 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現症例数 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 有害事象によって試験中止に至った症例数 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 3 (30.0) | 5 (55.6) | 11 (20.4) |
| 死亡症例数 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-7 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.2 を改変) (1/2)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|-----------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 全体 | 8 (80.0) | 6 (75.0) | 7 (87.5) | 5 (55.6) | 8 (80.0) | 9 (100) | 43 (79.6) |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 耳鳴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 胃腸障害 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 5 (55.6) | 11 (20.4) |
| 腹痛 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (5.6) |
| 口唇のひび割れ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 口内乾燥 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 痔出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 悪心 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (33.3) | 6 (11.1) |
| 歯の知覚過敏 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 嘔吐 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (50.0) | 4 (50.0) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 4 (40.0) | 2 (22.2) | 20 (37.0) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 注入部位紅斑 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 注入部位血腫 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 注入部位硬結 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 注入部位浮腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 注入部位疼痛 | 1 (10.0) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 6 (11.1) |
| 注入部位静脈炎 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 注入部位反応 | 3 (30.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 9 (16.7) |
| 易刺激性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 穿刺部位疼痛 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| ウイルス感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 眼外傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 手骨折 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 関節捻挫 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 臨床検査 | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 5 (50.0) | 6 (66.7) | 18 (33.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 2 (22.2) | 5 (9.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 3 (33.3) | 5 (9.3) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 4 (40.0) | 4 (44.4) | 14 (25.9) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |

表 2.7.6.2.7-7 有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.2 を改変) (2/2)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (30.0) | 4 (44.4) | 9 (16.7) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 5 (9.3) |
| 筋攣縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (5.6) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 神経系障害 | 3 (30.0) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 3 (30.0) | 2 (22.2) | 12 (22.2) |
| 浮動性めまい | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 5 (9.3) |
| 体位性めまい | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 味覚異常 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 頭痛 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 6 (11.1) |
| 錯覚 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (22.2) | 4 (7.4) |
| 不安 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 落ち着きのなさ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 3 (5.6) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 陰嚢痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 3 (5.6) |
| 呼吸困難 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 鼻閉 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 咽喉頭疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 鼻漏 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 咽喉刺激感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (10.0) | 2 (25.0) | 4 (50.0) | 1 (11.1) | 3 (30.0) | 4 (44.4) | 15 (27.8) |
| 接触性皮膚炎 | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (20.0) | 4 (44.4) | 9 (16.7) |
| 皮膚乾燥 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 汗疱 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 全身性そう痒症 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 皮膚臭異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |

MedDRA Version ■

表 2.7.6.2.7-8 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率

<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Table 14.3.1.3 を改変) (1/2)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|-----------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 全体 | 6 (60.0) | 4 (50.0) | 7 (87.5) | 5 (55.6) | 6 (60.0) | 9 (100) | 37 (68.5) |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 耳鳴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 胃腸障害 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 4 (44.4) | 9 (16.7) |
| 腹痛 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (5.6) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 口内乾燥 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 悪心 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (33.3) | 6 (11.1) |
| 嘔吐 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (40.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 3 (30.0) | 2 (22.2) | 14 (25.9) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 注入部位紅斑 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 注入部位硬結 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 注入部位浮腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 注入部位疼痛 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 注入部位静脈炎 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 注入部位反応 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 5 (9.3) |
| 易刺激性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 5 (50.0) | 6 (66.7) | 17 (31.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 2 (22.2) | 5 (9.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 3 (33.3) | 5 (9.3) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 4 (40.0) | 4 (44.4) | 14 (25.9) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (5.6) |
| 筋攣縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (5.6) |
| 神経系障害 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 8 (14.8) |
| 浮動性めまい | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (5.6) |
| 味覚異常 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 頭痛 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 5 (9.3) |
| 錯覚 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (22.2) | 4 (7.4) |
| 不安 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 落ち着きのなさ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 3 (5.6) |

表 2.7.6.2.7-8 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現例数及び発現率

<試験番号 : E1224-A001-003> (5.3.3.1.4 Table 14.3.1.3 を改変) (2/2)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 陰嚢痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 呼吸困難 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 6 (11.1) |
| 皮膚乾燥 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 全身性そう痒症 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 皮膚臭異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |

MedDRA Version ■

表 2.7.6.2.7-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.4 を改変) (1/7)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|----------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 全体 | 8 (80.0) | 6 (75.0) | 7 (87.5) | 5 (55.6) | 8 (80.0) | 9 (100) | 43 (79.6) |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 耳鳴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 5 (55.6) | 11 (20.4) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 4 (44.4) | 9 (16.7) |
| 中等度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腹痛 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (5.6) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (5.6) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口唇のひび割れ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口内乾燥 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 痔出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 恶心 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (33.3) | 6 (11.1) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (22.2) | 4 (7.4) |
| 中等度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.4 を改変) (2/7)

| SOC | プラセボ | P1_600 | P2_600 | P3_800 | P4_1000 | P5_1200 | 合計 |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| PT | N (%) |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 胃腸障害 (続き) | | | | | | | |
| 歯の知覚過敏 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 中等度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (50.0) | 4 (50.0) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 4 (40.0) | 2 (22.2) | 20 (37.0) |
| 軽度 | 5 (50.0) | 4 (50.0) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 4 (40.0) | 2 (22.2) | 20 (37.0) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位紅斑 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位血腫 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位硬結 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位浮腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位疼痛 | 1 (10.0) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 6 (11.1) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 6 (11.1) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.4 を改変) (3/7)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 (続き) | | | | | | | |
| 注入部位静脈炎 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位反応 | 3 (30.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 9 (16.7) |
| 軽度 | 3 (30.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 9 (16.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 易刺激性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 穿刺部位疼痛 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ウイルス感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼外傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 手骨折 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 中等度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 関節捻挫 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.4 を改変) (4/7)

| SOC | プラセボ | P1_600 | P2_600 | P3_800 | P4_1000 | P5_1200 | 合計 |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| PT | N (%) |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 臨床検査 | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 5 (50.0) | 6 (66.7) | 18 (33.3) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 5 (50.0) | 6 (66.7) | 18 (33.3) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 2 (22.2) | 5 (9.3) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 2 (22.2) | 5 (9.3) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 3 (33.3) | 5 (9.3) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 3 (33.3) | 5 (9.3) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 4 (40.0) | 4 (44.4) | 14 (25.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 4 (40.0) | 4 (44.4) | 14 (25.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (30.0) | 4 (44.4) | 9 (16.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (30.0) | 4 (44.4) | 9 (16.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 5 (9.3) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 5 (9.3) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.4 を改変) (5/7)

| SOC | プラセボ | P1_600 | P2_600 | P3_800 | P4_1000 | P5_1200 | 合計 |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| PT | N (%) |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 筋骨格系および結合組織障害 (続き) | | | | | | | |
| 筋攣縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (5.6) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (5.6) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 3 (30.0) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 3 (30.0) | 2 (22.2) | 12 (22.2) |
| 軽度 | 3 (30.0) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 3 (30.0) | 2 (22.2) | 12 (22.2) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 5 (9.3) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 5 (9.3) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 体位性めまい | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 味覚異常 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 6 (11.1) |
| 軽度 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 6 (11.1) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 錯覚 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (22.2) | 4 (7.4) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (22.2) | 4 (7.4) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不安 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.4 を改変) (6/7)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 精神障害 (続き) | | | | | | | |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 落ちつきのなさ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 3 (5.6) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 3 (5.6) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 陰嚢痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 3 (5.6) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 3 (5.6) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸困難 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻閉 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咽喉頭疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻漏 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咽喉刺激感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-9 重症度別有害事象の発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.4 を改変) (7/7)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|-------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (10.0) | 2 (25.0) | 4 (50.0) | 1 (11.1) | 3 (30.0) | 4 (44.4) | 15 (27.8) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 2 (25.0) | 4 (50.0) | 1 (11.1) | 3 (30.0) | 4 (44.4) | 15 (27.8) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 接触性皮膚炎 | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (20.0) | 4 (44.4) | 9 (16.7) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (20.0) | 4 (44.4) | 9 (16.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚乾燥 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 汗疱 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 全身性そう痒症 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚臭異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA Version ■

※同一被験者内で複数の有害事象が発現した場合、重症度の高い方を集計した。

表 2.7.6.2.7-10 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の

発現例数及び発現率<試験番号：E1224-A001-003>

(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.3 及び 14.3.1.4 から作成) (1/5)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|----------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 全体 | 6 (60.0) | 4 (50.0) | 7 (87.5) | 5 (55.6) | 6 (60.0) | 9 (100.0) | 37 (68.5) |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 耳鳴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 4 (44.4) | 9 (16.7) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (33.3) | 7 (13.0) |
| 中等度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腹痛 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (5.6) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (5.6) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口内乾燥 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪心 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (33.3) | 6 (11.1) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (22.2) | 4 (7.4) |
| 中等度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 中等度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-10 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の

発現例数及び発現率<試験番号：E1224-A001-003>

(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.3 及び 14.3.1.4 から作成) (2/5)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|-------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (40.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 3 (30.0) | 2 (22.2) | 14 (25.9) |
| 軽度 | 4 (40.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 3 (30.0) | 2 (22.2) | 14 (25.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位紅斑 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位硬結 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位浮腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位疼痛 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位静脈炎 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位反応 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 5 (9.3) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 5 (9.3) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 易刺激性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-10 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の

発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>

(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.3 及び 14.3.1.4 から作成) (3/5)

| SOC PT | プラセボ | P1_600 | P2_600 | P3_800 | P4_1000 | P5_1200 | 合計 |
|-----------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 5 (50.0) | 6 (66.7) | 17 (31.5) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 5 (50.0) | 6 (66.7) | 17 (31.5) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 2 (22.2) | 5 (9.3) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 2 (22.2) | 5 (9.3) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 3 (33.3) | 5 (9.3) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 3 (33.3) | 5 (9.3) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 4 (40.0) | 4 (44.4) | 14 (25.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 4 (40.0) | 4 (44.4) | 14 (25.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (5.6) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (5.6) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋攣縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (5.6) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (5.6) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-10 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の

発現例数及び発現率<試験番号 : E1224-A001-003>

(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.3 及び 14.3.1.4 から作成) (4/5)

| SOC | プラセボ N (%) | P1_600 N (%) | P2_600 N (%) | P3_800 N (%) | P4_1000 N (%) | P5_1200 N (%) | 合計 N (%) |
|------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| PT | | | | | | | |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 神経系障害 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 8 (14.8) |
| 軽度 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 8 (14.8) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (5.6) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (5.6) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 味覚異常 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 5 (9.3) |
| 軽度 | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 5 (9.3) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 錯覚 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (22.2) | 4 (7.4) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (22.2) | 4 (7.4) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不安 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (11.1) | 2 (3.7) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 落ち着きのなさ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 3 (5.6) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 3 (5.6) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 陰囊痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.2.7-10 治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の
発現例数及び発現率<試験番号：E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Table 14.3.1.3 及び 14.3.1.4 から作成) (5/5)

| SOC PT | プラセボ | P1_600 | P2_600 | P3_800 | P4_1000 | P5_1200 | 合計 |
|---------------|---------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| 症例数 | 10 | 8 | 8 | 9 | 10 | 9 | 54 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸困難 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 6 (11.1) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 6 (11.1) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚乾燥 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (7.4) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 全身性そう痒症 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚臭異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA Version ■

※同一被験者内で複数の有害事象が発現した場合、重症度の高い方を集計した。

本試験において死亡又はその他の重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象による中止症例は 11 例 (20.4%) あり、その半数 (5 例) は最も高用量の群 (P5_1200 群) であった。中止理由として最も頻繁に挙げられた有害事象は臨床検査値異常 (11 例中 10 例、90.1%) で、特に γ -GTP の上昇 (11 例中 9 例、81.8%) であった。有害事象による中止症例の詳細を表 2.7.6.2.7-11 に示す。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び心電図で臨床的に意味のある変動はなかった。

表 2.7.6.2.7-11 有害事象による中止症例の詳細<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Listing 16.2.7.1 を改変) (1/2)

| 投与群 | 被験者番号 | 有害事象名 (PT) | 重症度 | 処置 | 治験薬の処置 | 因果関係 | 転帰 |
|---------|----------|--------------------|-----|----|--------|------------|----|
| P2_600 | 00010021 | 錯覚 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 腹痛 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 落ち着きのなさ | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 咽喉刺激感 | 軽度 | なし | 継続 | 関連なし | 回復 |
| | | 呼吸困難 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 落ち着きのなさ | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 悪心 | 軽度 | なし | 期間外 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 咽喉頭疼痛 | 軽度 | なし | 期間外 | 関連なし | 回復 |
| | | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | 悪心 | 軽度 | なし | 期間外 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 鼻漏 | 軽度 | なし | 期間外 | 関連なし | 回復 |
| | | 皮膚乾燥 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | なし | 期間外 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | 痔出血 | 軽度 | なし | 期間外 | 関連なし | 回復 |
| P3_800 | 00010041 | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| | 00010050 | 陰嚢痛 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| P4_1000 | 00010067 | 膿尿 | 軽度 | なし | 中止 | 関連なし | 回復 |
| | 00010068 | そう痒症 | 軽度 | なし | 継続 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | 頭痛 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| | 00010071 | 食欲減退 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 不安 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 不眠症 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 耳鳴 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 頭痛 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 口内乾燥 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 下痢 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 悪心 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 下痢 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 易刺激性 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | 悪心 | 軽度 | なし | 継続 | 関連なし | 回復 |
| | | 下痢 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | なし | 期間外 | おそらく関連あり | 回復 |

表 2.7.6.2.7-11 有害事象による中止症例の詳細<試験番号 : E1224-A001-003>
(5.3.3.1.4 Listing 16.2.7.1 を改変) (2/2)

| 投与群 | 被験者番号 | 有害事象名 (PT) | 重症度 | 処置 | 治験薬の処置 | 因果関係 | 転帰 |
|---------|----------|-----------------------|-----|----|--------|------------|----|
| P5_1200 | 00010081 | γ-グルタミルトランスフェラーゼ增加 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | アラニンアミノトランスフェラーゼ增加 | 軽度 | なし | 期間外 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ增加 | 軽度 | なし | 期間外 | おそらく関連あり | 回復 |
| | 00010086 | 浮動性めまい | 軽度 | なし | 継続 | 関連なし | 回復 |
| | | 消化不良 | 軽度 | なし | 継続 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | γ-グルタミルトランスフェラーゼ增加 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | アラニンアミノトランスフェラーゼ增加 | 軽度 | なし | 期間外 | おそらく関連あり | 回復 |
| | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ增加 | 軽度 | なし | 継続 | おそらく関連あり | 回復 |
| | 00010087 | 頸部痛 | 軽度 | なし | 継続 | 関連なし | 回復 |
| | | 悪心 | 軽度 | なし | 継続 | 関連なし | 回復 |
| | | 接触性皮膚炎 | 軽度 | なし | 継続 | 関連なし | 回復 |
| | | 口唇のひび割れ | 軽度 | なし | 継続 | 関連なし | 回復 |
| | | 悪心 | 軽度 | なし | 期間外 | 関連なし | 回復 |
| | | 血中クレアチニン増加 | 軽度 | なし | 期間外 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ增加 | 軽度 | なし | 中止 | 関連あるかもしれない | 回復 |
| | | γ-グルタミルトランスフェラーゼ增加 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |
| | 00010090 | 接触性皮膚炎 | 軽度 | なし | 継続 | 関連なし | 回復 |
| | | 背部痛 | 軽度 | なし | 期間外 | 関連なし | 回復 |
| | | γ-グルタミルトランスフェラーゼ增加 | 軽度 | なし | 中止 | おそらく関連あり | 回復 |

MedDRA Version ■

2.7.6.2.7.6 結論

BFE1224 は静脈内投与後、速やかに血漿中に検出され、投与終了時点での最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は 1 時間未満であった。BFE1224 の代謝物であるラブコナゾールは 106~282 時間という、かなり長期間の終末半減期を有し、血漿中ラブコナゾール濃度の定常状態へは、1 日 2 回の負荷投与後、1 日 1 回の維持投与を実施する投与方法で、7 日以内に到達することができた。初回投与後、ラブコナゾールの C_{max} と AUC は BFE1224 投与量の增量に伴い増加した。ラブコナゾールは血漿クリアランスが低く分布容積が大きいという特徴があるため、長期間に渡って体内に維持された。

BFE1224 は本治験で実施された全ての用量群において良好な容忍性があった。しかしながら、累積投与量の増加に伴って、有害事象の発現頻度は増加し、特に肝機能検査値の上昇の報告が増加した。同様に、有害事象により中止した被験者数は最も高い累積投与量 (P5_1200) 群で増加した。高度、又は重篤な有害事象はなく、本試験においても以前の試験 (■) と同様な安全性傾向が確認された。BFE1224 の最大耐量 (負荷用量/維持用量) は、1 日 2 回 500 mg/1 日 1 回 250 mg と結論づけた。

2.7.6.2.8 肝機能障害者及び健康成人を対象とした BFE1224 の薬物動態試験（試験番号：BFE1224-050）：評価資料 5.3.3.3.1

軽度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade A）及び中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade B）に対して、本剤を投与した際の薬物動態を検討するために本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.8-1 に示す。

表 2.7.6.2.8-1 試験の概略<試験番号：BFE1224-050>

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|---|------|------|---------|-----------|-------|--|----------|-------------------------------|---|-------|---|-------|--------------------------------|---|---|----------|---|---|
| 治験の標題 | 肝機能障害者及び健康成人を対象とした BFE1224 の薬物動態試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 識別番号 | 試験番号：BFE1224-050 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験の目的 | 肝機能障害者及び健康成人に BFE1224 を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験のデザイン | コホート 1、コホート 2 から成る多施設共同非盲検比較試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | <p>〈コホート 1〉 軽度の肝機能障害者及び健康成人 〈コホート 2〉 中等度の肝機能障害者及び健康成人</p> <p>各コホートの被験者群の構成を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>コホート</th> <th>被験者群</th> <th>被験者群の定義</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1</td> <td>A-P 群</td> <td>軽度の肝機能障害者：Child-Pugh 分類でスコアが 5～6 の Grade A のもの</td> </tr> <tr> <td>A-H 群</td> <td>軽度の肝機能障害者に対応（年齢、性別、体重）した健康な成人</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2</td> <td>B-P 群</td> <td>中等度の肝機能障害者：Child-Pugh 分類でスコアが 7～9 の Grade B のもの</td> </tr> <tr> <td>B-H 群</td> <td>中等度の肝機能障害者に対応（年齢、性別、体重）した健康な成人</td> </tr> </tbody> </table> | | コホート | 被験者群 | 被験者群の定義 | 1 | A-P 群 | 軽度の肝機能障害者：Child-Pugh 分類でスコアが 5～6 の Grade A のもの | A-H 群 | 軽度の肝機能障害者に対応（年齢、性別、体重）した健康な成人 | 2 | B-P 群 | 中等度の肝機能障害者：Child-Pugh 分類でスコアが 7～9 の Grade B のもの | B-H 群 | 中等度の肝機能障害者に対応（年齢、性別、体重）した健康な成人 | | | | | |
| コホート | 被験者群 | 被験者群の定義 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | A-P 群 | 軽度の肝機能障害者：Child-Pugh 分類でスコアが 5～6 の Grade A のもの | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A-H 群 | 軽度の肝機能障害者に対応（年齢、性別、体重）した健康な成人 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | B-P 群 | 中等度の肝機能障害者：Child-Pugh 分類でスコアが 7～9 の Grade B のもの | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | B-H 群 | 中等度の肝機能障害者に対応（年齢、性別、体重）した健康な成人 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者数 | <p>計画時：24例（各コホート：肝機能障害者6例、健康成人6例） 解析時：20例（薬物動態及び安全性）（内訳は以下のとおり）</p> <p>〈コホート1〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>A-P群</th> <th>A-H群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>薬物動態解析対象例</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象例</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈コホート2〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>B-P群</th> <th>B-H群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>薬物動態解析対象例</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象例</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> | | | A-P群 | A-H群 | 薬物動態解析対象例 | 6 | 6 | 安全性解析対象例 | 6 | 6 | | B-P群 | B-H群 | 薬物動態解析対象例 | 4 | 4 | 安全性解析対象例 | 4 | 4 |
| | A-P群 | A-H群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態解析対象例 | 6 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性解析対象例 | 6 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | B-P群 | B-H群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態解析対象例 | 4 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性解析対象例 | 4 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 診断及び主要な | 選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触しない日本人肝機能障害者及び | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 項目 | 内容 |
|-------|---|
| 組入れ基準 | <p>健康成人を対象とした。</p> <p><u>選択基準</u></p> <p>【肝機能障害者群に適用する選択基準】</p> <p>(1) スクリーニング時の文書同意取得日の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満のもの</p> <p>(2) 入院・外来の別は問わない</p> <p>(3) 日本人（性別不問）</p> <p>(4) スクリーニング時の Child-Pugh 分類でスコアが 5~9 のもの</p> <p>(5) スクリーニング時の体重が 45 kg 以上、身長が 140 cm 以上で、かつ BMI が 17.5 kg/m² 以上 28.0 kg/m² 未満のもの</p> $\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)} \div \{\text{身長 (m)} \times \text{身長 (m)}\}$ <p>(6) スクリーニング開始前、本治験の目的及び内容について十分に説明を受け、自由意思により本治験への参加に文書同意したもの</p> <p>(7) 治験期間中に禁煙可能なもの</p> <p>(8) 治験参加中の遵守事項を守り、治験実施計画書に定められた診察・検査を受け、かつ、自覚症状などを申告できるもの</p> <p>(9) 治験薬投与前 1 カ月以内にスクリーニングを受け、治験責任医師又は治験分担医師により被験者として適格と判断されたもの</p> <p>【健康成人群に適用する選択基準】</p> <p>(1) スクリーニング時の文書同意取得日の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満のもの</p> <p>(2) 日本人（性別不問）</p> <p>(3) スクリーニング時の Child-Pugh 分類でスコア 5 未満のもの</p> <p>(4) スクリーニング時の体重が 45 kg 以上、身長が 140 cm 以上で、かつ BMI が 17.5 kg/m² 以上 30.0 kg/m² 未満のもの</p> $\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)} \div \{\text{身長 (m)} \times \text{身長 (m)}\}$ <p>なお、肝機能障害者との対応条件は以下のとおりとする</p> <p>1) 性別：同じであること</p> <p>2) 年齢：年齢差が±5 歳以内であること</p> <p>3) 体重：体重差が±10% 以内であること</p> <p>(5) スクリーニング開始前、本治験の目的及び内容について十分に説明を受け、自由意思により本治験への参加に文書同意したもの</p> <p>(6) 治験期間中に禁煙可能なもの</p> <p>(7) 治験参加中の遵守事項を守り、治験実施計画書に定められた診察・検査を受け、かつ、自覚症状などを申告できるもの</p> <p>(8) 治験薬投与前 1 カ月以内にスクリーニングを受け、治験責任医師又は治験分担医師により被験者として適格と判断されたもの</p> |

| 項目 | 内容 |
|----|---|
| | <p><u>除外基準</u></p> <p>以下のいずれかに抵触するものは対象から除外した。</p> <p>【肝機能障害者群及び健康成人群共に適用する除外基準】</p> <p>(1) 薬物又は食物のアレルギーの現症又は既往を有するもの</p> <p>(2) スクリーニング実施前 1 年以内に、肝、腎又は消化器の観血的治療又は放射線療法の治療歴のあるもの</p> <p>(3) スクリーニング時から治験薬投与前日までに体重変化が 10%以上あったもの</p> <p>(4) 治験薬投与前 48 時間以内にカフェイン等のメチルキサンチンを含有する薬物又は飲食物（コーヒー、茶飲料、チョコレート、コーラ等）を摂取したもの</p> <p>(5) 治験薬投与前 72 時間以内にグレープフルーツジュース又はグレープフルーツ、セントジョーンズワート、セビリアオレンジを含有する飲食物を摂取したもの</p> <p>(6) スクリーニング時、アルコール又は薬物の乱用のもの又は乱用が疑われるもの</p> <p>(7) 治験薬投与前 4 カ月以内に他の治験又は製造販売後臨床試験に参加又は参加中のもの</p> <p>(8) 次のいずれかに該当するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与前 3 カ月以内に輸血を受けたもの ・治験薬投与前 3 カ月以内に 400 mL 以上の全血採血を行ったもの ・治験薬投与前 1 カ月以内に 200 mL 以上の全血採血を行ったもの ・治験薬投与前 2 週間以内に成分献血を行ったもの <p>(9) 治験薬投与前 1 カ月以内に治療を要するような感染症の既往があったもの</p> <p>(10) 後天性免疫不全症候群（AIDS）と診断されるか、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性のもの（スクリーニングで HIV 抗体の陽性反応を示した場合、適切な配慮を行う。HIV 検査結果の秘匿性は厳守する）、又は梅毒定性反応が陽性のもの</p> <p>(11) スクリーニング時の推算糸球体ろ過量（eGFR）が 45.0 mL/min/1.73 m² 未満のもの</p> $eGFR = 194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \quad (\text{女性は} \times 0.739)$ <p>(12) スクリーニング時の 12 誘導心電図により QTcF (Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT) が 350 ms 未満のもの</p> <p>(13) 妊婦、妊娠している可能性のあるもの、治験薬投与後 12 週までの期間中に妊娠を希望するもの及び授乳中のもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠している可能性のあるもの（閉経後の女性又は外科的避妊手術を受 |

| 項目 | 内容 |
|----|---|
| | <p>けた女性は除く）とは、治験薬投与前に妊娠検査を実施し妊娠が疑われたものを指す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 閉経とは、格別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が 12 カ月以上にわたる場合と定義する。 <p>(14) 治験依頼者、本治験に関係する開発業務受託機関（CRO）又は治験実施医療機関に雇用されているもの</p> <p>(15) BFE1224 の投与歴があるもの</p> <p>(16) 治験責任医師又は治験分担医師が治験参加について不適当と判断したものの</p> <p>【肝機能障害者群に適用する除外基準】</p> <p>肝機能障害者群及び健康成人群共に適用する除外基準に加えて、以下の基準に抵触するものは除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 医学的に重大な消化管、腎臓、呼吸器、内分泌、血液系、神経系、精神系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等の合併症を持つもの 治験薬投与前 2 週間以内に医療用医薬品を新たに使用したもの、あるいはそれまでに使用していた薬剤の用法・用量を変更したもの 治験薬投与前 2 週間以内に肝疾患が悪化したもの（腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、発熱など） 腹部膨満を伴う進行性の腹水貯留が認められるもの 門脈体循環静脈シャント術又は腹腔静脈シャント術を受けたもの 治験開始前 1 カ月以内に急性ウイルス性肝炎が認められたもの 重度の肝性脳症の既往を有する又は合併しているもの 血小板数が $30000 \times 10^6/L$ 未満、あるいは出血傾向を示す徵候（皮下出血、粘膜出血など）が認められるもの ヘモグロビン量が 70 g/L 未満、あるいは貧血を示す徵候（顔面蒼白、息切れ、動悸、易疲労感など）が認められるもの 肝細胞癌を合併しているもの 肝移植の既往のあるもの <p>【健康成人群に適用する除外基準】</p> <p>肝機能障害者群及び健康成人群共に適用する除外基準に加えて、以下の基準に抵触するものは除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 医学的に重大な消化管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌、血液系、神経系、精神系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等の合併症を有するもの 治験薬投与前 2 週間以内に医療用医薬品、一般用医薬品、栄養剤、ビタミン剤、ハーブを含有する製剤（漢方製剤を含む）を新たに使用したもの、あるいはそれまでに使用していた薬剤の用法・用量を変更したもの B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）又は C 型肝炎ウイルス（HCV） |

| 項目 | 内容 |
|-----------|--|
| | 抗体が陽性のもの |
| 治験薬及び投与方法 | <p>(1) 治験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> • BFE1224 カプセル: 1 カプセル中に BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg を含有するカプセル <p>(2) 投与量及び投与方法: BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg 単回投与した。治験薬投与前 10 時間（投与前日の午後 11 時から当日の午前 9 時まで）の絶食後午前 9 時に、200 mL の水と共に経口投与した。</p> |
| 評価項目 | <p>1. 薬物動態 :</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <p>以下の主要な薬物動態パラメータの健康成人群の幾何平均値に対する肝機能障害者群の幾何平均値の比 (GMR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ラブコナゾールの 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) <p>(2) 副次評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 肝機能障害者群と健康成人群の BFE1224 (可能な場合) 及び血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの比較 <ul style="list-style-type: none"> • 最高血漿中濃度 (C_{max}) • 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) • 消失半減期 (t_{1/2}) • AUC_{0-inf}、0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC_{last}) 2) 肝機能障害者群と健康成人群の BFE1224 (可能な場合) 及びラブコナゾールの血漿中濃度推移の比較 <p>2. 安全性 :</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 有害事象 (2) 副作用 (3) 臨床検査値 |
| 統計解析手法 | <p>1. 解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> • 薬物動態解析対象集団 <p>重大な GCP 不遵守 (契約違反、同意未取得) の被験者を除き、治験薬を服用した被験者のうち、主要な薬物動態パラメータを算出するために必要な薬物動態データが得られた被験者を薬物動態解析対象集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 安全性解析対象集団 <p>重大な GCP 不遵守 (契約違反、同意未取得) の被験者を除き、治験薬を服用した被験者を安全性解析対象集団とした。</p> <p>2. 人口統計学的及び他の基準値の特性</p> <p>各解析対象集団について、被験者群ごと (A-P 群、A-H 群、B-P 群及び B-H</p> |

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| | <p>群) に被験者背景のカテゴリー別頻度集計又は記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。</p> <p>3. 薬物動態の評価</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <p>A-P 群及び B-P 群のそれぞれについて、健康成人群の血漿中ラブコナゾールの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値に対する肝機能障害者群の $AUC_{0-\infty}$ の GMR 及びその 90% 信頼区間 (CI) を算出した。90%CI が 0.5~2.0 に含まれる場合、「健康成人と肝機能障害者の BFE1224 の薬物動態に違いはない」と判断することとした。</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>1) 肝機能障害者群と健康成人群の薬物動態パラメータの比較</p> <p>血漿中 BFE1224 濃度及び血漿中ラブコナゾールの以下の薬物動態パラメータの記述統計量及び 95%CI を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{max} • t_{max} • $t_{1/2}$ • $AUC_{0-\infty}$、AUC_{last} <p>2) 肝機能障害者群と健康成人群の血漿中薬物濃度推移の比較</p> <p>群ごとに各測定時点における血漿中 BFE1224 濃度及び血漿中ラブコナゾール濃度の記述統計量及び 95%CI を算出した。</p> <p>4. 安全性の評価</p> <p>安全性解析対象集団について、群ごとに以下の解析を行った。</p> <p>(1) 有害事象：有害事象全体、事象別の有害事象発現件数、発現例数及び発現率を算出した。</p> <p>(2) 副作用：(1)と同様の解析を行った。</p> <p>(3) 臨床検査値：カテゴリー別頻度集計又は記述統計量を算出した。</p> |
| 治験責任医師 | [REDACTED] [REDACTED] 他 6 名 |
| 治験実施施設 | [REDACTED] 他 4 施設 |
| 治験実施期間 | [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (最後の被験者の最終観察日) |
| 公表文献 | なし |

2.7.6.2.8.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.8-2 に示す。

表 2.7.6.2.8-2 試験スケジュール<試験番号：BFE1224-050> (5.3.3.3.1 表 9.5-1 を引用)

| 項目 | スクリーニング | 試験前日 (0日目) | 試験1日目 | | | | | | | | | | | | 試験 2日目 | 試験 3日目 | 試験 4日目 | 試験 8日目 | 試験 15日目 | 中止時 ³⁾ | 追跡調査 ⁴⁾ |
|--------------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|-------------------|--------------------|
| Day | 治験薬投与前 28日以内 | | 1 | | | | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 8 | 15 | | |
| 時刻 | | | 9 ~ 00 | 9 .. 00 | 9 .. 30 | 10 .. 00 | 11 .. 00 | 12 .. 00 | 13 .. 00 | 15 .. 00 | 17 .. 00 | 21 .. 00 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | 9 .. 00 | | | |
| 投与後の時間 | | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | 48 | 72 | 168 | 336 | | | | | |
| 入院・退院・来院 | 来院 | 入院 | ← | | | | | | | | | | → | 退院 | 来院 | 来院 | 来院 | 来院 | 来院 | | |
| 同意取得 | ○ ¹⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 背景調査 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | | | |
| 体重 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| BMI | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | | | |
| 免疫学的検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| バイタルサイン | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 12誘導心電図 | ○ | ○ | | | | ○ | | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 臨床検査 | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 妊娠検査 ²⁾ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | | | |
| 腹部エコー | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 適格性の判定 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬の投与 | | | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血漿中薬物濃度 | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 有害事象 | | | ← | | | | | | | | | | | | | | → | ○ | | | |

1) 同意取得：スクリーニング検査前に行う

2) 妊娠検査：該当する女性のみに実施

3) 中止時：可能な限り試験15日目と同じ検査項目を実施

4) 追跡調査：治験投与後に安全性上問題となる事象が発現し、引き続き調査を行う必要があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合に実施

*本試験実施計画書中に記載した「1ヵ月」は「28日」と定義する

2.7.6.2.8.2 症例の内訳

〈コホート1〉

コホート1における被験者の内訳を図 2.7.6.2.8-1 に示す。

文書同意を取得した軽度の肝機能障害者 10 例及び健康成人 11 例の計 21 例にスクリーニング検査を行い、選択基準に適合し、かつ除外基準に抵触しなかった軽度の肝機能障害者（A-P 群）6 例及び健康成人（A-H 群）6 例に治験薬が投与された。両群とも男性 2 例、女性 4 例であった。

治験薬投与後の中止例はなく、治験薬を投与された全例が試験を完了した。

| | | | | | | |
|------------|----|---|------------|---|---|--|
| 治験薬投与例 | 12 | 例 | | | | |
| 軽度の肝機能障害者群 | 6 | 例 | | | | |
| 健康成人群 | 6 | 例 | | | | |
| | | | | | | |
| 完了例 | 12 | 例 | 中止例 | 0 | 例 | |
| 軽度の肝機能障害者群 | 6 | 例 | 軽度の肝機能障害者群 | 0 | 例 | |
| 健康成人群 | 6 | 例 | 健康成人群 | 0 | 例 | |

図 2.7.6.2.8-1 被験者の内訳（コホート1）<試験番号：BFE1224-050>

（5.3.3.3.1 図 10.1-1 を引用）

コホート1における治験実施計画書からの逸脱例の集計結果を表 2.7.6.2.8-3 に示す。

本試験では、検査方法に関する違反例が 5 例（A-P 群：1 例、A-H 群：4 例）認められた。A-H 群の 1 例（被験者識別コード 04-09）に、治験薬投与後 24 時間のプロトロンビン時間と不飽和鉄結合能の測定検体を取り違えて処理した逸脱が認められた。本症例の治験薬投与後 24 時間のプロトロンビン時間と不飽和鉄結合能の測定値は、不採用とし欠測扱いとした。A-P 群の 1 例（被験者識別コード 04-01）及び A-H 群の 4 例（被験者識別コード 04-02、04-05、04-06、04-09）は、血圧測定方法の逸脱であった。これらの逸脱は試験成績への影響はないと考えられ、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団から除外しなかった。

表 2.7.6.2.8-3 治験実施計画書からの逸脱例（コホート1、治験薬が投与された被験者）

<試験番号：BFE1224-050>（5.3.3.3.1 表 10.2-1 を引用）

| 被験者群 | 治験薬 投与例数 | 逸脱例数 | 治験実施計画書からの逸脱内訳* | | | | | | |
|-------|-------------|------|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) |
| A-P 群 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| A-H 群 | 6 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4** | 0 |
| 合計 | 12 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |

A-P 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）、A-H 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）に対応した健康な成人

*： (1) GCP 不遵守例

(2) 不適格例

(3) 中止基準違反例

(4) 用法・用量違反例

(5) 併用薬剤・併用療法違反例

(6) 観察・検査・評価方法、時期違反例

(7) その他

**：うち 1 例に逸脱の範疇(6)に属する 2 種の逸脱が認められた。

〈コホート2〉

コホート2における被験者の内訳を図 2.7.6.2.8-2 に示す。

文書同意を取得した中等度の肝機能障害者4例及び健康成人4例の計8例にスクリーニング検査を行い、選択基準に適合し、かつ除外基準に抵触しなかった中等度の肝機能障害者群 (B-P群) 4例及び健康成人群 (B-H群) 4例に治験薬が投与された。両群とも男性1例、女性3例であった。

治験薬投与後の中止例はなく、治験薬を投与された全例が試験を完了した。

| | | | |
|-------------|-----|--|--|
| 治験薬投与例 | 8 例 | | |
| 中等度の肝機能障害者群 | 4 例 | | |
| 健康成人群 | 4 例 | | |
| | | | |
| 完了例 | 8 例 | | |
| 中等度の肝機能障害者群 | 4 例 | | |
| 健康成人群 | 4 例 | | |
| | | | |
| 中止例 | 0 例 | | |
| 中等度の肝機能障害者群 | 0 例 | | |
| 健康成人群 | 0 例 | | |

図 2.7.6.2.8-2 被験者の内訳 (コホート2) <試験番号 : BFE1224-050>

(5.3.3.3.1 図10.1-2を引用)

コホート2における治験実施計画書からの逸脱例の集計結果を表 2.7.6.2.8-4 に示す。

本試験では、検査方法に関する違反例が1例 (B-P群: 被験者識別コード01-01) に認められた。

入院時の血圧・脈拍数の測定を採血前に1回しか測定せず、採血後に2回目を測定し、症例報告書には1回目の結果を記載した逸脱であった。実施手順の逸脱であり、症例報告書の1回目の結果を採用とした。

表 2.7.6.2.8-4 治験実施計画書からの逸脱例 (コホート2、治験薬が投与された被験者)

<試験番号 : BFE1224-050> (5.3.3.3.1 表10.2-2を引用)

| 被験者群 | 治験薬 投与例数 | 逸脱例数 | 治験実施計画書からの逸脱内訳* | | | | | | |
|------|-------------|------|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) |
| B-P群 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| B-H群 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

B-P群: 中等度の肝機能障害者 (C-P分類B)、B-H群: 中等度の肝機能障害者 (C-P分類B) に対応した健康な成人

*: (1) GCP不遵守例

(2) 不適格例

(3) 中止基準違反例

(4) 用法・用量違反例

(5) 併用薬剤・併用療法違反例

(6) 観察・検査・評価方法、時期違反例

(7) その他

2.7.6.2.8.3 被験者背景

〈コホート1〉

被験者背景として、被験者群別にスクリーニング及び試験前日の年齢、身長、体重、及びBMIの記述統計量を算出した結果を表 2.7.6.2.8-5 に示す。

年齢、身長、体重、及び BMI の平均値は、被験者群間において大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-5 被験者背景の要約（コホート 1）<試験番号：BFE1224-050>
(5.3.3.3.1 表 11.2-1 を引用)

| 背景因子 | 要約統計量 | スクリーニング | | 試験前日 | |
|-----------------------------|-------|---------|--------|--------|--------|
| | | A-P 群 | A-H 群 | A-P 群 | A-H 群 |
| 年齢 (歳) | 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 59.5 | 57.7 | 59.5 | 57.7 |
| | 標準偏差 | 5.6 | 5.8 | 5.6 | 5.8 |
| 身長 (cm) | 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 158.37 | 162.32 | 158.23 | 161.85 |
| | 標準偏差 | 8.29 | 10.21 | 8.21 | 10.19 |
| 体重 (kg) | 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 61.48 | 59.27 | 61.18 | 58.70 |
| | 標準偏差 | 7.36 | 8.82 | 6.74 | 8.50 |
| BMI (kg/m ²) | 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 平均値 | 24.48 | 22.43 | 24.42 | 22.35 |
| | 標準偏差 | 1.62 | 1.72 | 1.62 | 1.70 |

A-P 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）、A-H 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）に対応した健康な成人

（コホート 2）

被験者背景として、被験者群別にスクリーニング及び試験前日の年齢、身長、体重、及び BMI の記述統計量を算出した結果を表 2.7.6.2.8-6 に示す。

年齢、身長、体重、及び BMI の平均値は、被験者群間において大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-6 被験者背景の要約（コホート 2）<試験番号：BFE1224-050>
(5.3.3.3.1 表 11.2-2 を引用)

| 背景因子 | 要約統計量 | スクリーニング | | 試験前日 | |
|-----------------------------|-------|---------|--------|--------|--------|
| | | B-P 群 | B-H 群 | B-P 群 | B-H 群 |
| 年齢 (歳) | 例数 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 平均値 | 60.8 | 61.0 | 60.8 | 61.0 |
| | 標準偏差 | 8.2 | 10.9 | 8.2 | 10.9 |
| 身長 (cm) | 例数 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 平均値 | 158.55 | 160.25 | 158.58 | 159.78 |
| | 標準偏差 | 7.04 | 9.27 | 6.93 | 9.35 |
| 体重 (kg) | 例数 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 平均値 | 66.30 | 62.10 | 67.10 | 61.98 |
| | 標準偏差 | 10.98 | 11.83 | 11.18 | 11.17 |
| BMI (kg/m ²) | 例数 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 平均値 | 26.23 | 23.98 | 26.53 | 24.08 |
| | 標準偏差 | 2.74 | 2.21 | 3.07 | 2.04 |

B-P 群：中等度の肝機能障害者（C-P 分類 B）、B-H 群：中等度の肝機能障害者（C-P 分類 B）に対応した健康な成人

2.7.6.2.8.4 薬物動態の結果

BFE1224 投与後、血漿中 BFE1224 濃度はコホート 1 及びコホート 2 のいずれの採血時点においても定量下限 (25.0 ng/mL) 未満であったため BFE1224 の薬物動態パラメータは算出しなかった。

【主要評価項目】

〈コホート1〉

血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$ の A-H 群に対する A-P 群の GMR 及びその 90%CI を表 2.7.6.2.8-7 に示す。 $AUC_{0-\infty}$ の GMR は 0.942 で 90%CI は 0.633～1.400 であり、健康成人と肝機能障害者の BFE1224 の薬物動態に違いはないと判断する基準内 (90%CI 0.5～2.0) であった。

表 2.7.6.2.8-7 血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$ の健康成人群に対する
軽度の肝機能障害者群の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間 (コホート1)

〈試験番号 : BFE1224-050〉 (5.3.3.3.1 表 11.4-1 を引用)

| 薬物動態パラメータ | | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | | |
|-------------------|--------|--|---|-------|
| A-P 群 | 幾何平均値 | 143.60 | | |
| | 幾何標準偏差 | 1.46 | | |
| A-H 群 | 幾何平均値 | 152.50 | | |
| | 幾何標準偏差 | 1.46 | | |
| 幾何平均値の比 (GMR) | | 0.942 | | |
| 幾何平均値の比の 90% 信頼区間 | | 0.633 | ～ | 1.400 |

A-P 群 : 軽度の肝機能障害者 (C-P 分類 A)、A-H 群 : 軽度の肝機能障害者 (C-P 分類 A) に対応した健康な成人

〈コホート2〉

血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$ の B-H 群に対する B-P 群の GMR 及びその 90%CI を表 2.7.6.2.8-8 に示す。 $AUC_{0-\infty}$ の GMR は 1.984 で 90%CI は 1.234～3.190 であり、 $AUC_{0-\infty}$ の GMR の 90%CI は健康成人と肝機能障害者の BFE1224 の薬物動態に違いはないとする判断基準外であり、かつ 90%CI の下限は 1 より大きかった。

表 2.7.6.2.8-8 血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$ の健康成人群に対する
中等度の肝機能障害者群の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間 (コホート2)

〈試験番号 : BFE1224-050〉 (5.3.3.3.1 表 11.4-2 を引用)

| 薬物動態パラメータ | | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | | |
|-------------------|--------|--|---|-------|
| B-P 群 | 幾何平均値 | 207.69 | | |
| | 幾何標準偏差 | 1.58 | | |
| B-H 群 | 幾何平均値 | 104.67 | | |
| | 幾何標準偏差 | 1.19 | | |
| 幾何平均値の比 (GMR) | | 1.984 | | |
| 幾何平均値の比の 90% 信頼区間 | | 1.234 | ～ | 3.190 |

B-P 群 : 中等度の肝機能障害者 (C-P 分類 B)、B-H 群 : 中等度の肝機能障害者 (C-P 分類 B) に対応した健康な成人

【副次評価項目】

肝機能障害者群と健康成人群の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの比較

〈コホート1〉

A-P 群及び対応する A-H 群の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2.8-9 に示す。 C_{\max} の算術平均値±標準偏差は、A-P 群で $1.937 \pm 0.744 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、A-H 群で $2.793 \pm 0.689 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

AUC_{last} 及び AUC_{0-inf} の算術平均値土標準偏差は、A-P 群で $113.23 \pm 30.90 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び $152.72 \pm 59.66 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、A-H 群で $124.20 \pm 44.11 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び $162.77 \pm 70.72 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。t_{max} の中央値 [最小値, 最大値] は、A-P 群で 2.000 [1.00, 6.00] hr、A-H 群で 1.500 [1.00, 3.00] hr であった。t_{1/2} の算術平均値土標準偏差は、A-P 群で $164.882 \pm 53.422 \text{ hr}$ 、A-H 群で $157.997 \pm 44.327 \text{ hr}$ で、血漿中ラブコナゾールの消失は緩徐であった。

C_{max} は A-P 群の方が A-H 群よりも低値を示し、t_{max} は A-P 群において A-H 群より遅延したが、他のパラメータには、被験者群間に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-9 肝機能障害者群と健康成人群の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの比較（コホート 1）<試験番号：BFE1224-050>（5.3.3.3.1 表 11.4-3 を引用）(1/2)

| | | ラブコナゾール | |
|---|-------------------|----------|----------|
| | | A-P 群 | A-H 群 |
| AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | 例数 | 6 | 6 |
| | 算術平均値 | 113.23 | 124.20 |
| | 標準偏差 | 30.90 | 44.11 |
| | 最小値 | 80.6 | 87.9 |
| | 中央値 | 107.65 | 104.45 |
| | 最大値 | 154.2 | 198.1 |
| | 変動係数 | 27.28 | 35.52 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間上限 | 145.6562 | 170.4950 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間下限 | 80.8105 | 77.9050 |
| | 幾何平均値 | 109.77 | 118.48 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間上限 | 146.1400 | 166.9870 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間下限 | 82.4573 | 84.0629 |
| AUC _{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | 例数 | 6 | 6 |
| | 算術平均値 | 152.72 | 162.77 |
| | 標準偏差 | 59.66 | 70.72 |
| | 最小値 | 90.6 | 106.3 |
| | 中央値 | 132.15 | 131.55 |
| | 最大値 | 241.8 | 294.3 |
| | 変動係数 | 39.06 | 43.45 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間上限 | 215.3237 | 236.9807 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間下限 | 90.1096 | 88.5527 |
| | 幾何平均値 | 143.60 | 152.50 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間上限 | 214.2665 | 226.5577 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間下限 | 96.2334 | 102.6495 |
| C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 例数 | 6 | 6 |
| | 算術平均値 | 1.937 | 2.793 |
| | 標準偏差 | 0.744 | 0.689 |
| | 最小値 | 0.80 | 1.92 |
| | 中央値 | 1.920 | 2.600 |
| | 最大値 | 2.83 | 3.77 |
| | 変動係数 | 38.42 | 24.66 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間上限 | 2.7175 | 3.5163 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間下限 | 1.1558 | 2.0704 |

表 2.7.6.2.8-9 肝機能障害者群と健康成人群の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの比較（コホート1）<試験番号：BFE1224-050>（5.3.3.3.1 表11.4-3を引用）(2/2)

| | | ラブコナゾール | |
|---|-------------------|----------|----------|
| | | A-P 群 | A-H 群 |
| C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (続き) | 幾何平均値 | 1.793 | 2.723 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間上限 | 2.8998 | 3.5299 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間下限 | 1.1091 | 2.1011 |
| t_{\max} (hr) | 例数 | 6 | 6 |
| | 算術平均値 | 2.667 | 1.667 |
| | 標準偏差 | 1.751 | 0.816 |
| | 最小値 | 1.00 | 1.00 |
| | 中央値 | 2.000 | 1.500 |
| | 最大値 | 6.00 | 3.00 |
| | 変動係数 | 65.67 | 48.99 |
| | 中央値の 95% 信頼区間上限 | 4.5044 | 2.5235 |
| | 中央値の 95% 信頼区間下限 | 0.8289 | 0.8098 |
| | 幾何平均値 | 2.289 | 1.513 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 例数 | 6 | 6 |
| | 算術平均値 | 164.882 | 157.997 |
| | 標準偏差 | 53.422 | 44.327 |
| | 最小値 | 114.28 | 92.89 |
| | 中央値 | 150.400 | 157.340 |
| | 最大値 | 264.77 | 217.89 |
| | 変動係数 | 32.40 | 28.06 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間上限 | 220.9450 | 204.5148 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間下限 | 108.8183 | 111.4785 |
| | 幾何平均値 | 158.743 | 152.402 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間上限 | 215.6373 | 209.2743 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間下限 | 116.8599 | 110.9856 |

A-P 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）、A-H 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）に対応した健康な成人

〈コホート2〉

B-P 群及び対応する B-H 群の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2.8-10 に示す。 C_{\max} の算術平均値±標準偏差は、B-P 群で $1.985 \pm 0.877 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、B-H 群で $1.995 \pm 0.403 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。AUC_{last} 及び AUC_{0-inf} の算術平均値±標準偏差は、B-P 群で $108.23 \pm 33.48 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び $223.78 \pm 94.74 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、B-H 群で $83.25 \pm 11.32 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び $105.85 \pm 17.62 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。 t_{\max} の中央値 [最小値、最大値] は、B-P 群で $1.000 [0.50, 3.00] \text{ hr}$ 、B-H 群で $1.500 [1.00, 3.00] \text{ hr}$ であった。 $t_{1/2}$ の算術平均値±標準偏差は、B-P 群で $323.193 \pm 119.421 \text{ hr}$ 、B-H 群で $134.105 \pm 42.621 \text{ hr}$ で、血漿中ラブコナゾールの消失は緩徐であった。

AUC_{last} 及び AUC_{0-inf} は B-P 群の方が B-H 群よりも高値を示し、B-P 群で $t_{1/2}$ は長くなったが、他のパラメータには被験者群間に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-10 肝機能障害者群と健康成人群の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの比較（コホート2）<試験番号：BFE1224-050>（5.3.3.3.1 表11.4-4を引用）（1/2）

| | | ラブコナゾール | |
|---|-----------------|----------|----------|
| | | B-P群 | B-H群 |
| AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | 例数 | 4 | 4 |
| | 算術平均値 | 108.23 | 83.25 |
| | 標準偏差 | 33.48 | 11.32 |
| | 最小値 | 85.1 | 66.8 |
| | 中央値 | 95.20 | 87.15 |
| | 最大値 | 157.4 | 91.9 |
| | 変動係数 | 30.93 | 13.59 |
| | 算術平均値の95%信頼区間上限 | 161.4923 | 101.2585 |
| | 算術平均値の95%信頼区間下限 | 54.9577 | 65.2415 |
| | 幾何平均値 | 104.87 | 82.62 |
| | 幾何平均値の95%信頼区間上限 | 163.8085 | 104.0982 |
| | 幾何平均値の95%信頼区間下限 | 67.1324 | 65.5768 |
| AUC _{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | 例数 | 4 | 4 |
| | 算術平均値 | 223.78 | 105.85 |
| | 標準偏差 | 94.74 | 17.62 |
| | 最小値 | 123.6 | 82.2 |
| | 中央値 | 231.90 | 109.45 |
| | 最大値 | 307.7 | 122.3 |
| | 変動係数 | 42.34 | 16.65 |
| | 算術平均値の95%信頼区間上限 | 374.5265 | 133.8888 |
| | 算術平均値の95%信頼区間下限 | 73.0235 | 77.8112 |
| | 幾何平均値 | 207.69 | 104.67 |
| | 幾何平均値の95%信頼区間上限 | 429.1583 | 138.4508 |
| | 幾何平均値の95%信頼区間下限 | 100.5071 | 79.1376 |
| C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 例数 | 4 | 4 |
| | 算術平均値 | 1.985 | 1.995 |
| | 標準偏差 | 0.877 | 0.403 |
| | 最小値 | 1.16 | 1.52 |
| | 中央値 | 1.795 | 2.005 |
| | 最大値 | 3.19 | 2.45 |
| | 変動係数 | 44.17 | 20.20 |
| | 算術平均値の95%信頼区間上限 | 3.3801 | 2.6363 |
| | 算術平均値の95%信頼区間下限 | 0.5899 | 1.3537 |
| | 幾何平均値 | 1.851 | 1.964 |
| | 幾何平均値の95%信頼区間上限 | 3.6568 | 2.7305 |
| | 幾何平均値の95%信頼区間下限 | 0.9368 | 1.4122 |

表 2.7.6.2.8-10 肝機能障害者群と健康成人群の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータの比較（コホート2）<試験番号：BFE1224-050>（5.3.3.3.1 表11.4-4を引用）（2/2）

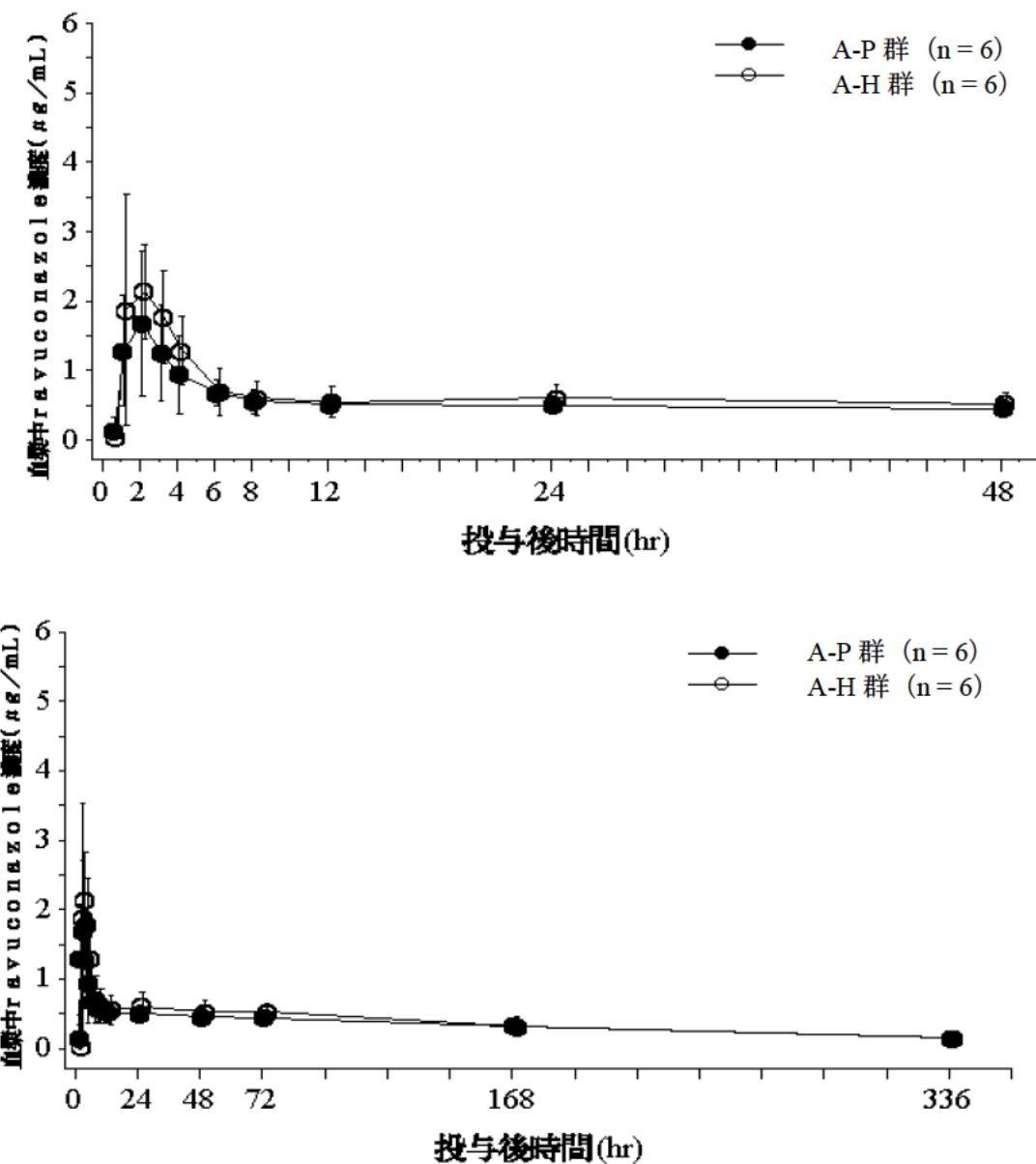
| | | ラブコナゾール | |
|-------------------|-------------------|----------|----------|
| | | B-P 群 | B-H 群 |
| t_{max} (hr) | 例数 | 4 | 4 |
| | 算術平均値 | 1.375 | 1.750 |
| | 標準偏差 | 1.109 | 0.957 |
| | 最小値 | 0.50 | 1.00 |
| | 中央値 | 1.000 | 1.500 |
| | 最大値 | 3.00 | 3.00 |
| | 変動係数 | 80.63 | 54.71 |
| | 中央値の 95% 信頼区間上限 | 3.1392 | 3.2735 |
| | 中央値の 95% 信頼区間下限 | -0.3892 | 0.2265 |
| | 幾何平均値 | 1.107 | 1.565 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 例数 | 4 | 4 |
| | 算術平均値 | 323.193 | 134.105 |
| | 標準偏差 | 119.421 | 42.621 |
| | 最小値 | 186.23 | 72.99 |
| | 中央値 | 314.430 | 148.790 |
| | 最大値 | 477.68 | 165.85 |
| | 変動係数 | 36.95 | 31.78 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間上限 | 513.2182 | 201.9251 |
| | 算術平均値の 95% 信頼区間下限 | 133.1668 | 66.2849 |
| | 幾何平均値 | 306.236 | 127.748 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間上限 | 565.7892 | 234.7331 |
| | 幾何平均値の 95% 信頼区間下限 | 165.7512 | 69.5237 |

B-P 群：中等度の肝機能障害者（C-P 分類 B）、B-H 群：中等度の肝機能障害者（C-P 分類 B）に対応した健康な成人

肝機能障害者群と健康成人群の血漿中ラブコナゾール濃度の推移

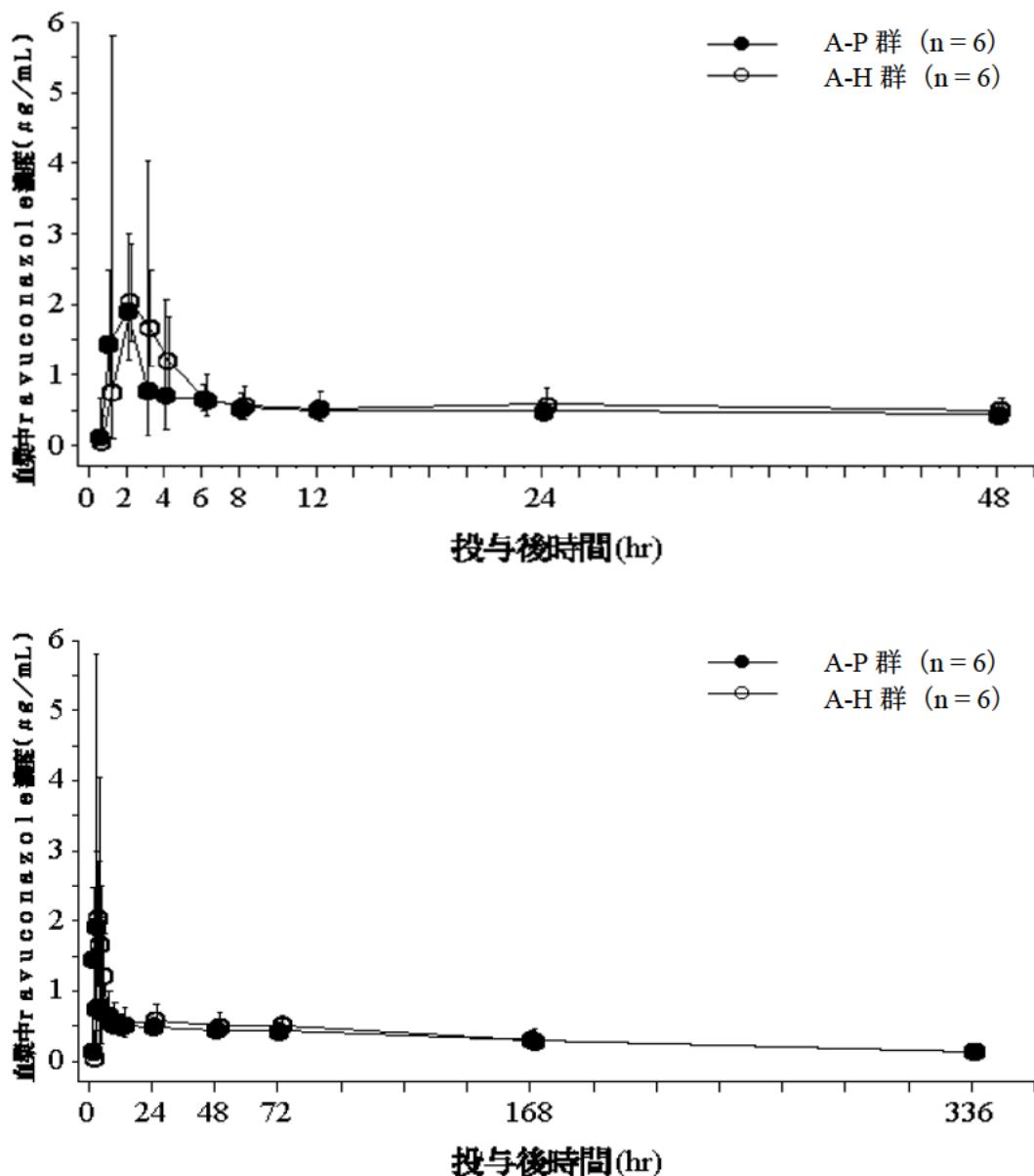
〈コホート1〉

血漿中ラブコナゾール濃度推移（算術平均値±標準偏差）を図 2.7.6.2.8-3 に、血漿中ラブコナゾール濃度推移（幾何平均値±95%信頼区間）を図 2.7.6.2.8-4 に示す。



A-P群：軽度の肝機能障害者、A-H群：軽度の肝機能障害者に対応した健康な成人
各群n=6、算術平均値±標準偏差

図 2.7.6.2.8-3 血漿中ラブコナゾール濃度の算術平均値の推移（コホート1）
<試験番号：BFE1224-050> (5.3.3.3.1 図11.4-1を引用)

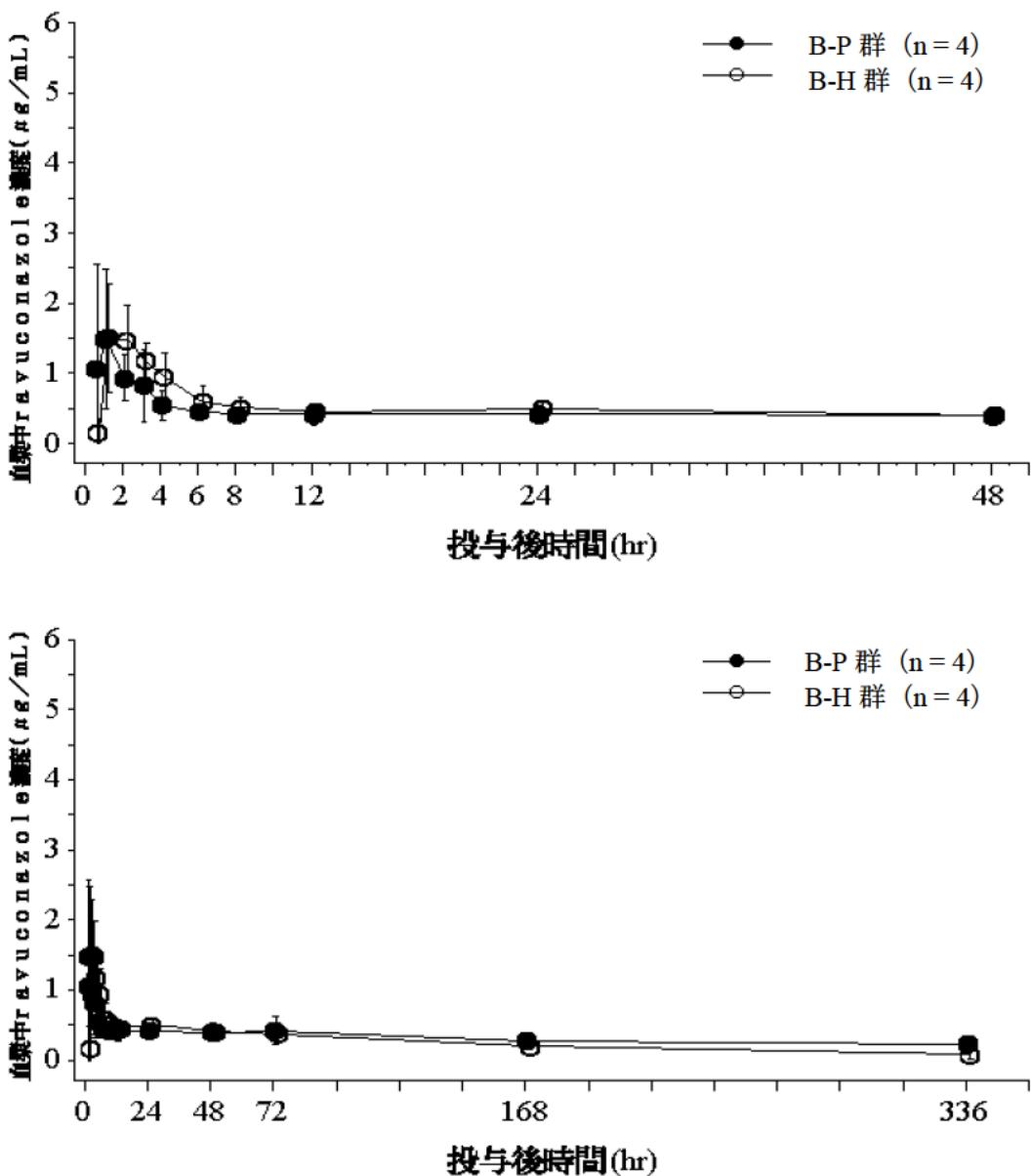


A-P 群：軽度の肝機能障害者、A-H 群：軽度の肝機能障害者に対応した健康な成人
各群 n=6、幾何平均値±95%信頼区間

図 2.7.6.2.8-4 血漿中ラブコナゾール濃度の幾何平均値の推移（コホート1）
<試験番号：BFE1224-050> (5.3.3.3.1 図 11.4-2 を引用)

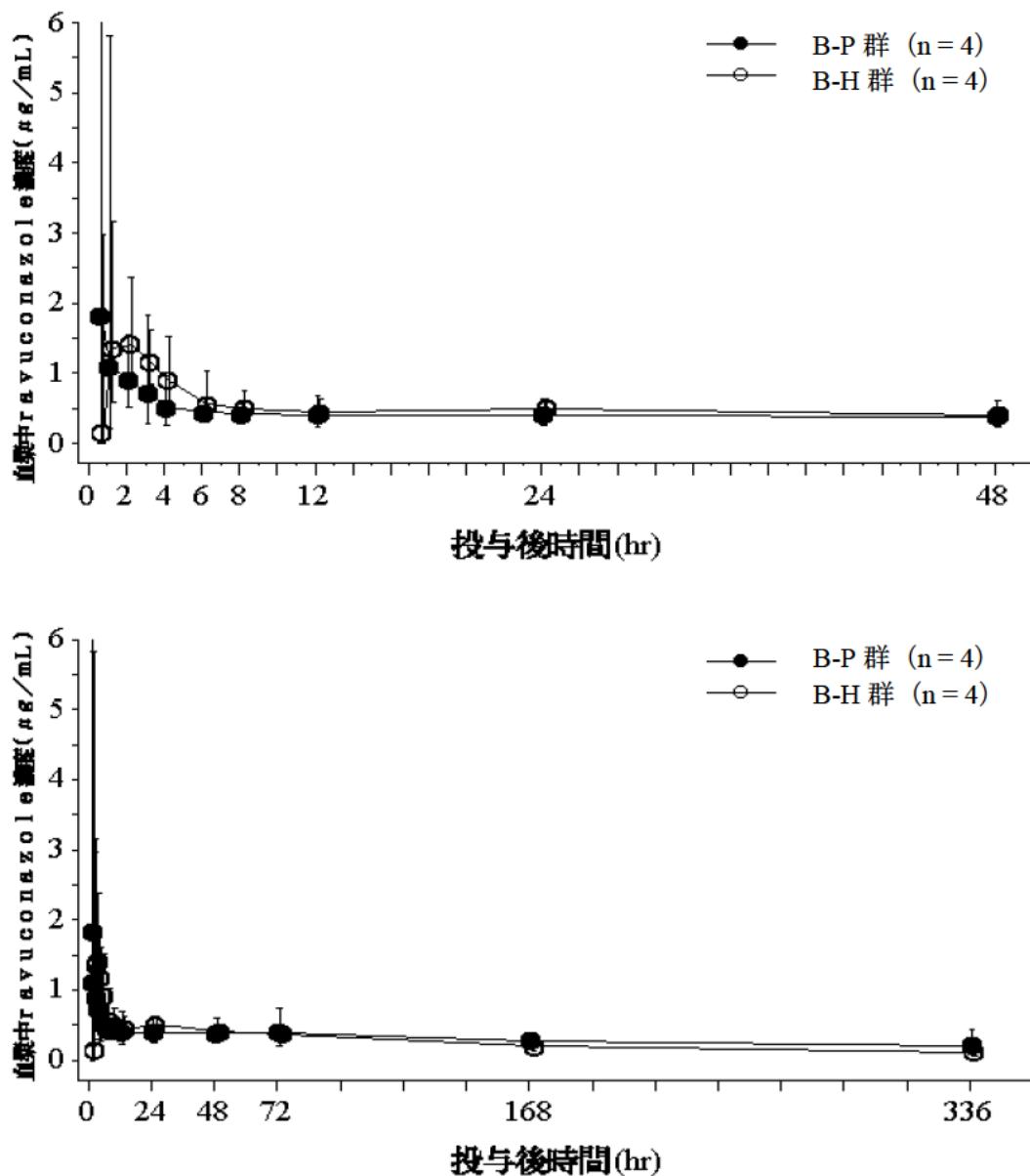
〈コホート2〉

血漿中ラブコナゾール濃度推移（算術平均値±標準偏差）を図 2.7.6.2.8-5 に、血漿中ラブコナゾール濃度推移（幾何平均値±95%信頼区間）を図 2.7.6.2.8-6 に示す。



B-P 群：中等度の肝機能障害者、B-H 群：中等度の肝機能障害者に対応した健康な成人
算術平均値±標準偏差

図 2.7.6.2.8-5 血漿中ラブコナゾール濃度の算術平均値の推移（コホート 2）
<試験番号：BFE1224-050> (5.3.3.3.1 図 11.4-3 を引用)



B-P群：中等度の肝機能障害者、B-H群：中等度の肝機能障害者に対応した健康な成人
幾何平均値±95%信頼区間

図 2.7.6.2.8-6 血漿中ラブコナゾール濃度の幾何平均値の推移（コホート2）
<試験番号：BFE1224-050> (5.3.3.3.1 図11.4-4を引用)

2.7.6.2.8.5 安全性の結果

有害事象及び副作用

〈コホート1〉

有害事象の発現例数及び発現率の一覧を表 2.7.6.2.8-11 に、副作用の発現例数及び発現率の一覧を表 2.7.6.2.8-12 に示す。

A-P群の2例5件及びA-H群の1例2件に有害事象が認められた。その内訳は、A-P群で上腹

部痛 2 件、頭部不快感、頭痛、及び疲労の各 1 件、また、A-H 群でリンパ節症及び蕁麻疹の各 1 件であった。頭痛の 1 件で重症度は中等度であったが、それ以外の有害事象の重症度は軽度であり、上腹部痛、蕁麻疹、及びリンパ節症の各 1 件が副作用と判定された。

重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.8-11 有害事象の発現例数及び発現率（コホート 1）<試験番号：BFE1224-050>

(5.3.3.3.1 表 12.2-5 を改変)

用語辞書：MedDRA

| 群 | A-P 群 | | | A-H 群 | | |
|-------------------|----------|----------------|----------|----------|----------------|----------|
| 安全性解析対象例数 | 6 例 | | | 6 例 | | |
| 有害事象発現例数 | 2 例 | | | 1 例 | | |
| 有害事象発現率 | 33.3 % | | | 16.7 % | | |
| 有害事象発現件数 | 5 件 | | | 2 件 | | |
| 器官別大分類(SOC) | 発現 例数 | 発現 率 (%) | 発現 件数 | 発現 例数 | 発現 率 (%) | 発現 件数 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (16.7) | 1 |
| リンパ節症 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (16.7) | 1 |
| 胃腸障害 | 2 | (33.3) | 2 | 0 | (0.0) | 0 |
| 上腹部痛 | 2 | (33.3) | 2 | 0 | (0.0) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | (16.7) | 1 | 0 | (0.0) | 0 |
| 疲労 | 1 | (16.7) | 1 | 0 | (0.0) | 0 |
| 神経系障害 | 1 | (16.7) | 2 | 0 | (0.0) | 0 |
| 頭部不快感 | 1 | (16.7) | 1 | 0 | (0.0) | 0 |
| 頭痛 | 1 | (16.7) | 1 | 0 | (0.0) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (16.7) | 1 |
| 蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (16.7) | 1 |

A-P 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）、A-H 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）に対応した健康な成人

表 2.7.6.2.8-12 副作用の発現例数及び発現率（コホート 1）<試験番号：BFE1224-050>

(5.3.3.3.1 表 12.2-6 を改変)

用語辞書：MedDRA

| 群 | A-P 群 | | | A-H 群 | | |
|-------------|----------|----------------|----------|----------|----------------|----------|
| 安全性解析対象例数 | 6 例 | | | 6 例 | | |
| 副作用発現例数 | 1 例 | | | 1 例 | | |
| 副作用発現率 | 16.7 % | | | 16.7 % | | |
| 副作用発現件数 | 1 件 | | | 2 件 | | |
| 器官別大分類(SOC) | 発現 例数 | 発現 率 (%) | 発現 件数 | 発現 例数 | 発現 率 (%) | 発現 件数 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (16.7) | 1 |
| リンパ節症 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (16.7) | 1 |
| 胃腸障害 | 1 | (16.7) | 1 | 0 | (0.0) | 0 |
| 上腹部痛 | 1 | (16.7) | 1 | 0 | (0.0) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (16.7) | 1 |
| 蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (16.7) | 1 |

A-P 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）、A-H 群：軽度の肝機能障害者（C-P 分類 A）に対応した健康な成人

〈コホート2〉

有害事象の発現例数及び発現率の一覧を表 2.7.6.2.8-13 に示す。

B-P 群の 1 例 2 件及び B-H 群の 1 例 2 件に有害事象が認められた。その内訳は、B-P 群で尿中ブドウ糖陽性及び口腔咽頭痛の各 1 件、また、B-H 群で第一度房室ブロック及び筋酵素上昇が各 1 件であった。いずれの有害事象も軽度で副作用と判定された有害事象はなかった。

重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.8-13 有害事象の発現例数及び発現率（コホート 2）<試験番号：BFE1224-050>
(5.3.3.3.1 表 12.2-7 を改変)

| 群 | | B-P 群 | | B-H 群 | | 用語辞書：MedDRA |
|---------------|-----------|----------|------------|----------|----------|-------------|
| 安全性解析対象例数 | | 4 | 例 | 4 | 例 | |
| 有害事象発現例数 | | 1 | 例 | 1 | 例 | |
| 有害事象発現率 | | 25.0 | % | 25.0 | % | |
| 有害事象発現件数 | | 2 | 件 | 2 | 件 | |
| 器官別大分類(SOC) | | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 件数 | 発現 例数 | 発現率 (%) |
| 心臓障害 | 基本語(PT) | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (25.0) |
| | 第一度房室ブロック | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (25.0) |
| 臨床検査 | | 1 | (25.0) | 1 | 1 | (25.0) |
| | 尿中ブドウ糖陽性 | 1 | (25.0) | 1 | 0 | (0.0) |
| | 筋酵素上昇 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (25.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 1 | (25.0) | 1 | 0 | (0.0) |
| | 口腔咽頭痛 | 1 | (25.0) | 1 | 0 | (0.0) |

B-P 群：中等度の肝機能障害者（C-P 分類 B）、B-H 群：中等度の肝機能障害者（C-P 分類 B）に対応した健康な成人

臨床検査値

治験薬投与後、臨床検査値が異常を示した被験者が認められたものの、いずれの被験者においても臨床症状の異常所見又は臨床上特記すべき肝機能検査値の異常変動は認められなかった。薬剤の使用あるいは処置を必要とした例はなかった。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び 12 誘導心電図において、臨床上意味のある変動を示した検査項目は認められなかった。

2.7.6.2.8.6 結論

本試験では、肝機能障害者及び健康成人に BFE1224 を 100 mg 単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した。

コホート 1 において C-P 分類 A の軽度の肝機能障害者（A-P 群）及び対応する健康成人（A-H 群）に BFE1224 100 mg を単回経口投与したとき、血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$ の A-H 群の幾何平均値に対する A-P 群の幾何平均値の比（GMR）は 0.942 で 90%CI は 0.633～1.400 であ

った。AUC_{0-inf}のGMRの90%CIが、健康成人と肝機能障害者のBFE1224の薬物動態に違いはないと判断する基準内（0.5～2.0）であった。

一方、コホート2においてC-P分類Bの中等度の肝機能障害者（B-P群）及び対応する健康成人（B-H群）にBFE1224 100 mgを単回経口投与したとき、血漿中ラブコナゾール濃度のAUC_{0-inf}のGMRの90%CIは1.234～3.190であり、90%CIの下限は1より大きく、かつ健康成人と肝機能障害者のBFE1224の薬物動態に違いはないとする判断基準外であった。C-P分類Aの軽度の肝機能障害者におけるBFE1224の薬物動態は健康成人における薬物動態と違いがなかったが、C-P分類Bの中等度の肝機能障害者におけるBFE1224の薬物動態は健康成人とは異なっていた。

本試験では、副作用として上腹部痛、蕁麻疹及びリンパ節症が各1件発現したが、それらの重症度は全て軽度で処置することなく回復した。また、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図及び身体所見の臨床上特記すべき変動は認められなかったことから、コホート1及びコホート2でのBFE1224の容忍性と安全性が確認された。

2.7.6.2.9 健康被験者を対象としたトルブタミド、オメプラゾール、ミダゾラム、デキストロメトルファン、及びカフェインを生体内指標として投与したときのチトクローム P450 に対する BFE1224 の影響を評価するための非盲検試験（試験番号：E1224-A001-004）：参考資料 5.3.3.4.2 ラブコナゾールがチトクローム P450 阻害作用を持つことから、BFE1224 のチトクローム P450 に対する影響を検討するために本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.9-1 に示す。

表 2.7.6.2.9-1 試験の概略<試験番号：E1224-A001-004>

| 項目 | 内容 |
|--------------|---|
| 治験の標題 | An Open-Label Study to Evaluate the Effect of E1224 on Cytochrome P450 Enzymes in Healthy Subjects Using a “Cocktail” of Tolbutamide, Omeprazole, Midazolam, Dextromethorphan, and Caffeine as an In Vivo Probe |
| 識別番号 | 試験番号：E1224-A001-004 |
| 治験の目的 | 主要目的 健康被験者に対する CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6、及び CYP1A2 を介したトルブタミド、オメプラゾール、ミダゾラム、デキストロメトルファン、及びカフェインの代謝への BFE1224 の影響を検討する。 副次目的 BFE1224 の安全性を検討する。 |
| 治験のデザイン | 非盲検 |
| 対象 | 健康被験者男女 |
| 被験者数 | 計画時：30 例 解析時：30 例（薬物動態及び安全性） |
| 診断及び主要な組入れ基準 | BMI が 16～33 kg/m ² で 18～45 歳の健康成人男性被験者及び女性被験者。女性被験者では、手術又は閉経（1 年以上）により妊娠の可能性がない者。閉経後の女性被験者では、スクリーニング検査で卵巣刺激ホルモン（FSH）が 40 IU/L を超える者。 |
| 治験薬及び投与方法 | (1) 治験薬 ・BFE1224 ■：1 ■ 中に BFE1224 をラブコナゾールとして 50 mg 含有する ■ 剤 ・各種プローブ薬：トルブタミド錠、オメプラゾールカプセル、デキストロメトルファンガルカプセル、カフェイン、及びミダゾラムシロップ、ミダゾラム注 (2) 投与量及び投与方法：I 期（Day -1～3）及び II 期（Day 7～37）に以下のように各治験薬を投与する。 |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---------------------------------------|-----------|--|-----|----|------|------|---------|--------|-------------|----|-------------|-------|-------------|----|-------------|-------|-------------|----|--------|--|--|--|-------|--------|-------------|----|-----------|------|-------------|----|--------|------|-------------|-----------|-----------|--|---------------------------------------|----------|--|
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>治験薬</th><th>用量</th><th>投与日数</th><th>投与経路</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トルブタミド錠</td><td>500 mg</td><td>Days 1 & 15</td><td>経口</td></tr> <tr> <td>オメプラゾールカプセル</td><td>40 mg</td><td>Days 1 & 15</td><td>経口</td></tr> <tr> <td>デキストロメトルファン</td><td>60 mg</td><td>Days 1 & 15</td><td>経口</td></tr> <tr> <td>ゲルカプセル</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>カフェイン</td><td>200 mg</td><td>Days 1 & 15</td><td>経口</td></tr> <tr> <td>ミダゾラムシロップ</td><td>2 mg</td><td>Days 1 & 15</td><td>経口</td></tr> <tr> <td>ミダゾラム注</td><td>2 mg</td><td>Days 2 & 16</td><td>静注(30 分間)</td></tr> <tr> <td>BFE1224 ■</td><td>1 日 2 回 400 mg (計 6 回) 1 日 1 回 200 mg (計 6 回)</td><td>負荷用量 : Days 8-10 維持用量 : Days 11-16</td><td>経口 経口</td><td></td></tr> </tbody> </table> | | | | 治験薬 | 用量 | 投与日数 | 投与経路 | トルブタミド錠 | 500 mg | Days 1 & 15 | 経口 | オメプラゾールカプセル | 40 mg | Days 1 & 15 | 経口 | デキストロメトルファン | 60 mg | Days 1 & 15 | 経口 | ゲルカプセル | | | | カフェイン | 200 mg | Days 1 & 15 | 経口 | ミダゾラムシロップ | 2 mg | Days 1 & 15 | 経口 | ミダゾラム注 | 2 mg | Days 2 & 16 | 静注(30 分間) | BFE1224 ■ | 1 日 2 回 400 mg (計 6 回) 1 日 1 回 200 mg (計 6 回) | 負荷用量 : Days 8-10 維持用量 : Days 11-16 | 経口 経口 | |
| 治験薬 | 用量 | 投与日数 | 投与経路 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| トルブタミド錠 | 500 mg | Days 1 & 15 | 経口 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| オメプラゾールカプセル | 40 mg | Days 1 & 15 | 経口 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デキストロメトルファン | 60 mg | Days 1 & 15 | 経口 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ゲルカプセル | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| カフェイン | 200 mg | Days 1 & 15 | 経口 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ミダゾラムシロップ | 2 mg | Days 1 & 15 | 経口 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ミダゾラム注 | 2 mg | Days 2 & 16 | 静注(30 分間) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BFE1224 ■ | 1 日 2 回 400 mg (計 6 回) 1 日 1 回 200 mg (計 6 回) | 負荷用量 : Days 8-10 維持用量 : Days 11-16 | 経口 経口 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | <p>1. 薬物動態 :</p> <p>BFE1224 併用・未併用時の血漿中薬物濃度測定によりトルブタミド、オメプラゾール、ミダゾラム、デキストロメトルファン、カフェイン、及び各主要代謝物に対する BFE1224 の影響を評価する。BFE1224 併用・未併用時の尿中濃度によりデキストロメトルファン及びその代謝物に対する影響を評価する。さらに、BFE1224 及びラブコナゾールの血漿中濃度の測定により、薬物動態パラメータを算出し、BFE1224 の薬物動態を評価する。</p> <p>2. 安全性 :</p> <p>安全性及び忍容性は以下のパラメータの変化を観察し評価する。</p> <p>臨床検査値、身体所見、12 誘導心電図パラメータ、バイタルサイン、有害事象</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 統計解析手法 | <p>1. 薬物動態 :</p> <p>ノンコンパートメントモデルを用いて、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F、及び A_e [採尿区間ごとのプローブ薬又は代謝物の尿中排泄量 (デキストロメトルファン及び代謝物のみ)] を算出した。</p> <p>薬物動態パラメータの要約統計量を期ごとに要約する。さらに、プローブ薬ごとの相互作用の度合いを評価するため、対応するプローブ薬の AUC 及び C_{max} について、I 期 (プローブ薬のみ) と II 期 (プローブ薬及び BFE1224) の幾何平均値の比の 90% 信頼区間を算出した。</p> <p>2. 安全性 :</p> <p>組み入れられた全ての被験者の安全性データを要約した。必要に応じて要約統計量を用いた。有害事象の発現率、バイタルサイン、身体所見、及び臨床検査値のベースラインからの変化について要約した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験責任医師 | ■■■■■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験実施施設 | ■■■■■ (米国) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験実施期間 | ■ 年 ■ 月 ■ 日 ~ ■ 年 ■ 月 ■ 日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 公表文献 | なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2.7.6.2.9.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.9-2 に示す。

表 2.7.6.2.9-2 試験スケジュール<試験番号 : E1224-A001-004>
(5.3.3.4.2 Table 3 を引用)

| Assessments | Screening Day -21 to -2 | Treatment Periods | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------------|--------------------|---|---|------------------------------|---------------------|---|------|-------|----|----|----|-----------------|---------------------|----|
| | | Period I (Days) | | | Washout Visit Days 4-6 | Period II (Days) | | | | | | | | | |
| | | Day -1 Check-in | 1 | 2 | | Day 7 Check-in | 8 | 9-12 | 13-14 | 15 | 16 | 17 | 18 ^a | 23, 30 ^b | 37 |
| Informed Consent & Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/exclusion | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs ^c | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Complete Physical Exam | X | | | | | | | | | | | | | | X |
| Height and weight | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Routine Physical Exam | | X | | | | X | | | | | | X | X | | |
| Genotype CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 determination ^d | X | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-lead ECG ^e | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Clinical Laboratory Tests ^f | X | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Urine Drug Screen ^g | X | X | | | | X | | | | | | | | | |
| Serum β -hCG ^h | X | X | | | | | | | | | | | | | |
| Urine β -hCG ^h | | | X | X | X | | X | | | | | | | | |
| Viral Screen | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinic Check-in | | X | | | | X | | | | | | | | | |
| E1224 Administration ⁱ | | | | | | | X | X | X | X | X | | | | |
| Oral probe drug cocktail admin ^j | | | X | | | | | | | | X | | | | |
| IV midazolam admin ^k | | | | X | | | | | | | X | | | | |
| E1224 blood sampling ^l | | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Blood sampling for probe ^{m,n} | | | X | X | | | | | | | X | X | X | | X |
| Urine sampling for probe ^o | | | X | X | | | | | | | X | X | | | |
| Discharge from study | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Adverse Events | <----- X -----> | | | | | | | | | | | | | | |
| Prior/concomitant Meds | <----- X -----> | | | | | | | | | | | | | | |

a : Subjects were furloughed from the clinic after completion of assessments

b : Subjects returned to the clinic for assessments on Days 23 and 30

c : Vital signs were collected per the schedule in 5.3.3.4.2 Table 8

Pulse oximetry was monitored for 4 hours after midazolam administration(revised per 5.3.3.4.2.16.1.1 PROTOCOL OR PROTOCOL AMENDMENTS)

d: Blood samples for CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 genotyping were collected

e: ECGs performed per schedule in 5.3.3.4.2 Table 9

f: Clinical laboratory tests under fasting conditions were performed at Screening on Days -1 (only if the Screening visit was >7 days earlier), 3, 7-18, and prior to discharge on Day 37. Follicle stimulating hormone level was tested for female subjects at Screening only

g: Urine drug screen was performed at Screening, Check-in/Day -1, and Day 7

h: Females subjects only

i: Study drug (BFE1224) was administered after an overnight fast from food and liquids other than water

j: Oral probe drug cocktail was administered with 240 mL of tap water on Days 1 and 15

k: Midazolam IV (2 mg in 100 mL normal saline solution) was infused over 30 minutes on Study Day 2 and at 2 hours post-administration of BFE1224 on Day 16

l: Serial PK samples for BFE1224 and rauvumazole measurement were obtained before dosing and after dosing per 5.3.3.4.2 Table 5

m: Serial PK samples for probe drugs and their metabolites were obtained before oral probe dosing after dosing per 5.3.3.4.2 Table 6

n: Serial PK samples for IV midazolam were obtained before the start of the infusion after the start of the infusion per 5.3.3.4.2 Table 6

o: Urine samples were collected on Days 1, 2, 15, and 16 after probe administration to determine the amount of dextromethorphan and its metabolites excreted in urine over 24 hours (as per 5.3.3.4.2 Table 7)

2.7.6.2.9.2 症例の内訳

本試験の症例の内訳を図 2.7.6.2.9-1 に示す。

本試験では、30 例が組み入れられ、全例が I 期に参加した。その内 29 例が続けて II 期に参加した。合計 7 例（全体の 23.3%）が試験完了前に中止した。中止症例の内訳は、有害事象が 5 例

(16.7%)、同意撤回が2例(6.7%)であった。

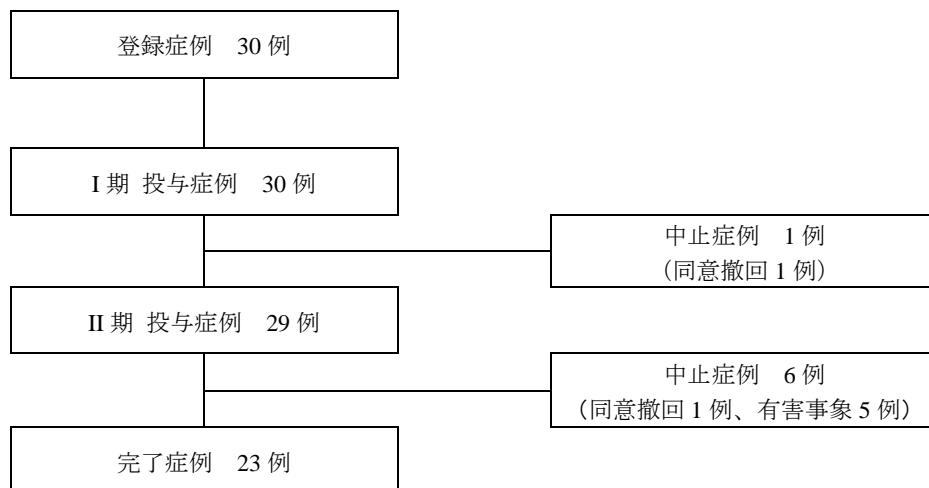


図 2.7.6.2.9-1 症例の内訳<試験番号 : E1224-A001-004>
(5.3.3.4.2 Table 10、Table 14.1.1、Listing 16.2.1.2 を改変)

治験実施計画書から逸脱した症例を表 2.7.6.2.9-3 に示す。

本治験に組み入れられた30例全でが、全ての選択／除外基準を満たした。その内14例で治験実施計画書からの軽微な逸脱が発生したが、薬物動態解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.9-3 治験実施計画書から逸脱した症例<試験番号 : E1224-A001-004>
(5.3.3.4.2 Table. 11 を改変)

| Protocol Deviation | Subject Number |
|---|--|
| Subjects who missed at least one set of vital sign measurements | 10013003 |
| Subjects with missing urine drug screen | 10013002 |
| Subjects with at least one missed visit | 10013005, 10013036, 10013057 |
| Subjects with at least one unscheduled physical exam | 10013012, 10013010, 10013013, 10013065 |
| Subjects with at least one visit outside of the protocol specified window | 10013018, 10013033 |
| Subjects who missed at least one PK draw | 10013032, 10013055 |
| Subject with a missing serum pregnancy test | 10013032 |

Note: Compilation was done by hand based on comments on the Investigator's Comment Log page of the CRF

2.7.6.2.9.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.9-4 に示す。

表 2.7.6.2.9-4 被験者背景の要約<試験番号 : E1224-A001-004>
(5.3.3.4.2 Table. 12 を改変)

| 項目 | N = 30 | |
|--|--------|--|
| 性別 男性 女性 | n (%) | 22 (73.3%) 8 (26.7%) |
| 人種 黒人/アフリカ系米国人 白人 | n (%) | 5 (16.7%) 25 (83.3%) |
| 民族 ヒスパニック/ラテン その他 | n (%) | 27 (90.0%) 3 (10.0%) |
| 年齢 (歳) 平均 (SD) 中央値 範囲 | | 35.7 (6.29) 36.5 22-45 |
| 体重 (kg) ^a 平均 (SD) 中央値 範囲 | | 74.06 (9.93) 72.50 56.3-105.4 |
| 身長 (cm) ^a 平均 (SD) 中央値 範囲 | | 168.3 (9.32) 169.5 154-189 |
| Predicted CYP2D6 phenotype Extensive metabolizer Intermediate metabolizer Poor metabolizer See interpretation ^b Missing ^c | n (%) | 26 (86.7%) 1 (3.3%) 1 (3.3%) 1 (3.3%) 1 (3.3%) |
| Predicted CYP2C19 phenotype Extensive metabolizer | n (%) | 30 (100.0%) |
| Predicted CYP2C9 phenotype Extensive metabolizer Intermediate metabolizer | n (%) | 20 (66.7%) 10 (33.3%) |

a: Screening values

b: Despite repeated attempts, analysis for the single nucleotide polymorphism (SNP) 1846 G>A failed.

Without this SNP, it was not possible to distinguish between 2 possible genotypes for Subject 10013004.

c: Data were missing for Subject 10013055

2.7.6.2.9.4 薬物動態の結果

CYP2C9へのBFE1224の影響

トルブタミドからカルボキシトルブタミド及びヒドロキシトルブタミドへの代謝はCYP2C9により調節される。

BFE1224併用・未併用時のトルブタミド、カルボキシトルブタミド、及びヒドロキシトルブタミドの血漿中濃度の推移をそれぞれ図2.7.6.2.9-2、図2.7.6.2.9-3、及び図2.7.6.2.9-4に示す。BFE1224併用・未併用時のトルブタミド、カルボキシトルブタミド、及びヒドロキシトルブ

タミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.9-5 に、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の II 期／I 期比率を表 2.7.6.2.9-6 に、AUC_{0-inf} 及び C_{max} のトルブタミド／代謝物比率を表 2.7.6.2.9-7 に示す。

BFE1224 併用時のトルブタミド、カルボキシトルブタミド及びカルボキシトルブタミドの血漿中濃度は未併用時と同程度であった。トルブタミド及び代謝物の主な薬物動態パラメータは、BFE1224 併用・未併用時で同程度であった。生物学的同等性検定の結果、BFE1224 併用時のトルブタミド及び代謝物の AUC 及び C_{max} は、未併用時と同等であることが示された (AUC 及び C_{max} の II 期／I 期比率の 90% 信頼区間は同等性許容域 0.8～1.25 の範囲内だった)。BFE1224 は CYP2C9 の活性に影響を及ぼさないことが示唆された。

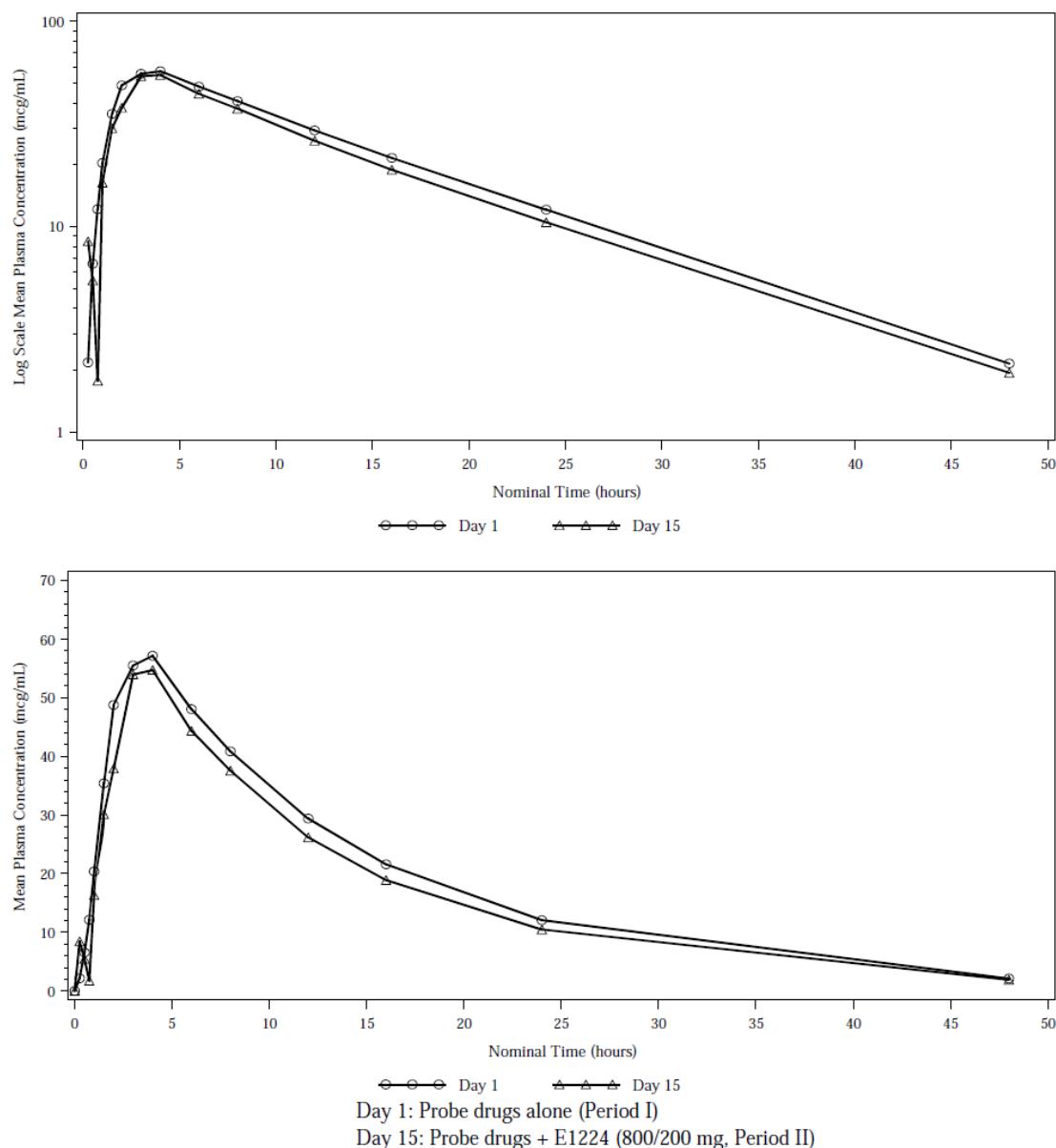


図 2.7.6.2.9-2 BFE1224 併用・未併用時の血漿中トルブタミド濃度の推移

〈試験番号：E1224-A001-004〉 (5.3.3.4.2 Figure 1 を引用)

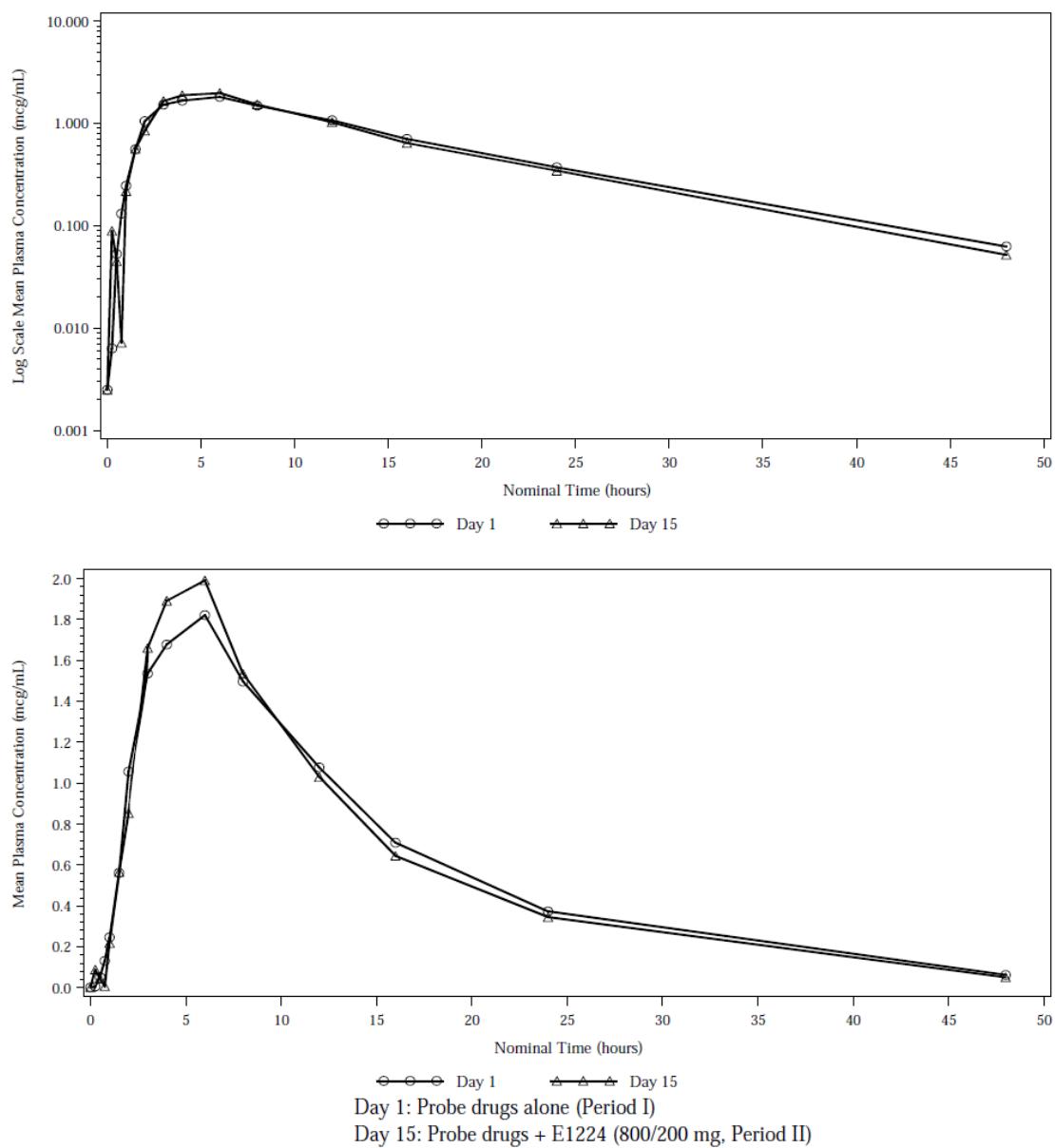


図 2.7.6.2.9-3 BFE1224 併用・未併用時の血漿中カルボキシトルバミド濃度の推移
<試験番号：E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Figure 2 を引用)

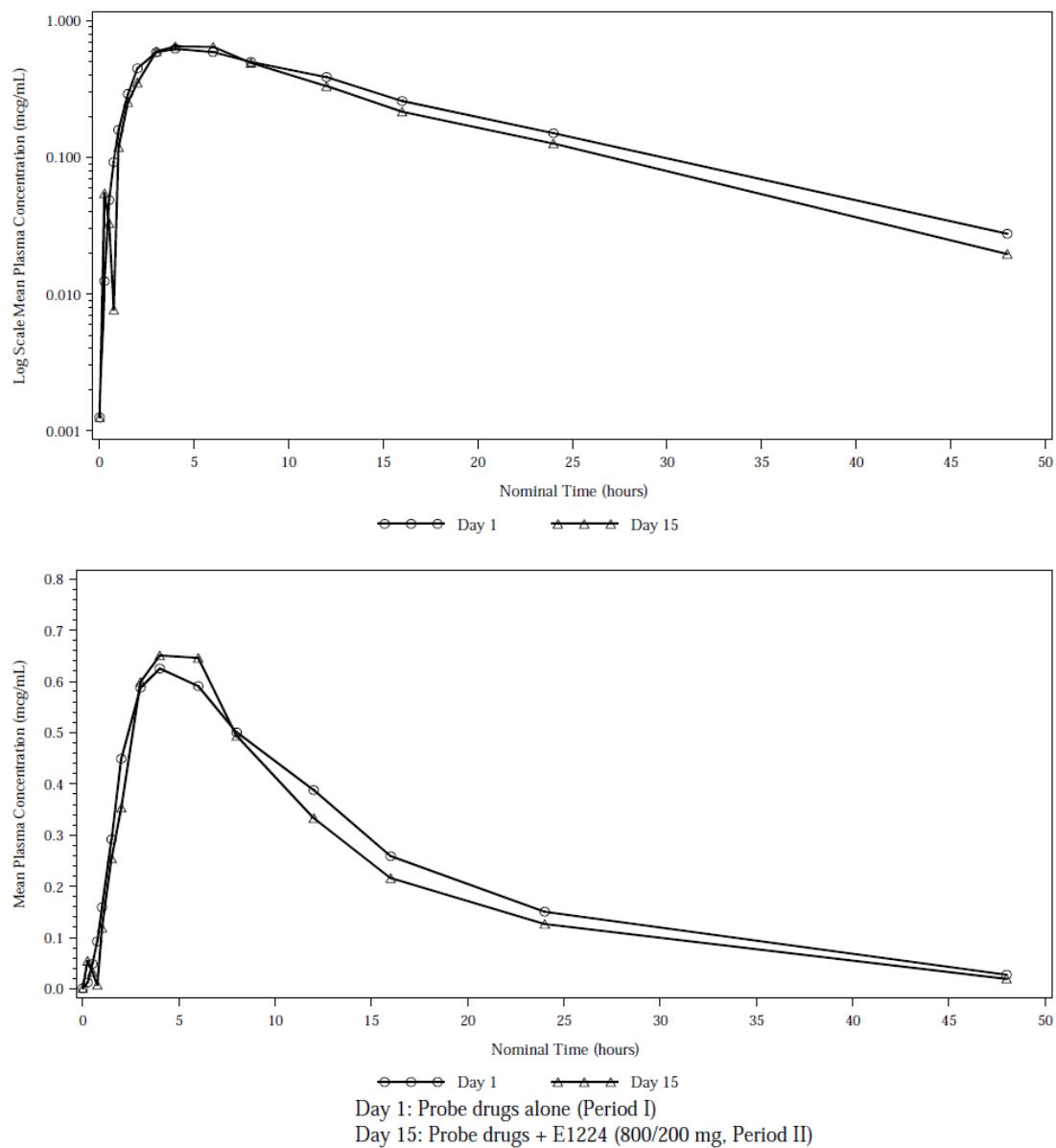


図 2.7.6.2.9-4 BFE1224 併用・未併用時の血漿中ヒドロキシトルブタミド濃度の推移
<試験番号：E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Figure 3 を引用)

表 2.7.6.2.9-5 BFE1224併用・未併用時のトルブタミド、カルボキシトルブタミド、及びヒドロキシトルブタミドの薬物動態パラメータ<試験番号：E1224-A001-004>
(5.3.3.4.2 Table 13を改変)

| PK パラメータ | 統計量 | Tolbutamide | | Carboxytolbutamide | | Hydroxytolbutamide | |
|--|-----------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | | Period I ^a Day 1 | Period II ^b Day 15 | Period I ^a Day 1 | Period II ^b Day 15 | Period I ^a Day 1 | Period II ^b Day 15 |
| C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | N | 28 | 27 | 28 | 27 | 28 | 27 |
| | 幾何平均 | 60.46 | 60.18 | 1.84 | 2.11 | 0.63 | 0.69 |
| | 算術平均 (SD) | 61.28 (10.21) | 61.03 (10.61) | 1.91 (0.53) | 2.20 (0.65) | 0.66 (0.22) | 0.72 (0.23) |
| | 中央値 | 59.05 | 61.00 | 1.81 | 2.02 | 0.65 | 0.68 |
| | 範囲 | 39.60-83.40 | 42.30-94.40 | 1.04-3.61 | 1.15-3.68 | 0.31-1.35 | 0.34-1.32 |
| t_{\max} (h) | CV (%) | 16.66 | 17.40 | 27.95 | 29.87 | 34.07 | 32.00 |
| | N | 28 | 27 | 28 | 27 | 28 | 27 |
| | 幾何平均 | 3.22 | 3.12 | 5.00 | 4.93 | 4.61 | 4.43 |
| | 算術平均 (SD) | 3.44 (1.31) | 3.48 (1.99) | 5.21 (1.39) | 5.22 (1.92) | 4.96 (2.11) | 4.70 (1.89) |
| | 中央値 | 3.00 | 3.00 | 6.00 | 6.00 | 4.00 | 4.00 |
| $AUC_{[0-\infty]}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | 範囲 | 1.50-6.00 | 1.50-12.00 | 3.00-8.00 | 3.00-12.00 | 3.00-12.00 | 3.00-12.00 |
| | CV (%) | 38.14 | 57.37 | 26.79 | 36.92 | 42.63 | 40.34 |
| | N | 28 | 27 | 28 | 27 | 27 | 27 |
| | 幾何平均 | 855.33 | 753.82 | 27.74 | 27.46 | 10.23 | 9.41 |
| | 算術平均 (SD) | 878.9 (212.4) | 796.5 (280.7) | 28.0 (4.2) | 27.6 (3.1) | 10.4 (2.2) | 9.5 (1.4) |
| $t_{1/2}$ (h) | 中央値 | 861.1 | 715.8 | 27.1 | 27.6 | 10.4 | 9.3 |
| | 範囲 | 545.8-1307.9 | 405.8-1489.3 | 21.5-42.16 | 22.6-34.78 | 6.0-16.50 | 6.0-12.51 |
| | CV (%) | 24.1 | 35.2 | 15.3 | 11.4 | 21.7 | 15.6 |
| | N | 28 | 27 | 28 | 27 | 27 | 27 |
| | 幾何平均 | 8.49 | 8.27 | 8.31 | 7.83 | 8.81 | 8.24 |
| Vz/F (L) | 算術平均 (SD) | 8.75 (2.20) | 8.59 (2.48) | 8.59 (2.34) | 8.12 (2.25) | 9.11 (2.46) | 8.61 (2.69) |
| | 中央値 | 8.85 | 8.46 | 8.36 | 8.14 | 8.93 | 8.53 |
| | 範囲 | 5.43-13.63 | 5.30-15.78 | 5.51-15.13 | 5.20-13.93 | 5.50-15.41 | 5.18-16.40 |
| | CV (%) | 25.23 | 28.88 | 27.25 | 27.79 | 27.10 | 31.23 |
| | N | 28 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CL/F (L/h) | 幾何平均 | 7.16 | 7.92 | NA | NA | NA | NA |
| | 算術平均 (SD) | 7.2 (1.0) | 7.9 (1.1) | NA | NA | NA | NA |
| | 中央値 | 7.1 | 8.0 | NA | NA | NA | NA |
| | 範囲 | 5.5-9.48 | 5.4-10.37 | NA | NA | NA | NA |
| | CV (%) | 14.0 | 14.3 | NA | NA | NA | NA |

CV : 変動係数; NA: not available

a : Period I: Probe drugs alone; b : Period II: Probe drugs + BFE1224 (800/200 mg)

表 2.7.6.2.9-6 トルブタミド、カルボキシトルブタミド、及びヒドロキシトルブタミドの
AUC_{0-inf} 及び C_{max} の II 期／I 期比率<試験番号：E1224-A001-004>
(5.3.3.4.2 Table 14 を改変)

| 統計量 | AUC _{0-inf} Ratio Period II/Period I ^a | C _{max} Ratio Period II/Period I ^a |
|---------------------------------------|---|---|
| Tolbutamide 幾何平均 (90%CI) | 0.879 (0.840, 0.921) | 1.004 (0.966, 1.043) |
| Carboxytolbutamide 幾何平均 (90%CI) | 1.005 (0.979, 1.033) | 1.175 (1.120, 1.232) |
| Hydroxytolbutamide 幾何平均 (90%CI) | 0.937 (0.905, 0.970) | 1.129 (1.062, 1.201) |

a : Period I = Probe drugs alone; Period II = Probe drugs + BFE1224 (800/200 mg)

表 2.7.6.2.9-7 AUC_{0-inf} 及び C_{max} のトルブタミド／代謝物比率
<試験番号：E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Table 15 を改変)

| Metabolite | PK パラメータ | Ratio Parent/Metabolite | |
|--------------------|----------------------|---------------------------------------|--|
| | | Period I ^a 幾何平均 (90%CI) | Period II ^a 幾何平均 (90%CI) |
| Carboxytolbutamide | AUC _{0-inf} | 30.83 (28.44, 33.42) | 27.45 (24.75, 30.43) |
| | C _{max} | 32.77 (30.14, 35.64) | 28.47 (25.93, 31.26) |
| Hydroxytolbutamide | AUC _{0-inf} | 82.57 (74.92, 91.00) | 80.15 (71.23, 90.19) |
| | C _{max} | 95.97 (86.50, 106.5) | 87.03 (78.16, 96.89) |

a : Period I = Probe drugs alone; Period II = Probe drugs + BFE1224 (800/200 mg)

CYP2C19 への BFE1224 の影響

オメプラゾールから 5-ヒドロキシオメプラゾールへの代謝は CYP2C19 により調節される。

BFE1224 併用・未併用時のオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.2.9-5 及び図 2.7.6.2.9-6 に示す。BFE1224 併用・未併用時のオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.9-8 に、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の II 期／I 期比率を表 2.7.6.2.9-9 に、AUC_{0-inf} 及び C_{max} のオメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾール比率を表 2.7.6.2.9-10 に示す。

BFE1224 併用時における BFE1224 経口投与 1～3 時間後のオメプラゾールの血漿中濃度は、BFE1224 未併用時より低かった。対照的に、5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度は、BFE1224 併用・未併用時で同程度だった。

BFE1224 併用時のオメプラゾールの AUC、C_{max} 及び半減期の平均値はわずかに減少した（およそ 20%～25%）。BFE1224 併用時の t_{max} はオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールで 40% 超増加した。5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC 及び C_{max} の平均値は BFE1224 併用・未併用時で同程度であり（5%未満の差）、半減期の平均値は 1.63 時間から 1.38 時間へとわずかに減少した。生物学的同等性検定の結果、BFE1224 併用時のオメプラゾールの AUC 及び C_{max} は、未併用時と

同等でないことが示された (AUC 及び C_{max} の II 期/ I 期比率の 90% 信頼区間は同等性許容域 0.8 ~ 1.25 を下回った)。したがって、BFE1224 は CYP2C19 を介し代謝される薬剤の代謝をわずかに増大させることが示唆された。しかし、その影響は小さく、the 2006 FDA Draft Guidance for Drug Interaction Studies で定義される弱い影響にすら分類されないため、臨床的意義はない可能性がある。BFE1224 はオメプラゾールのクリアランスをわずかに増大させた。

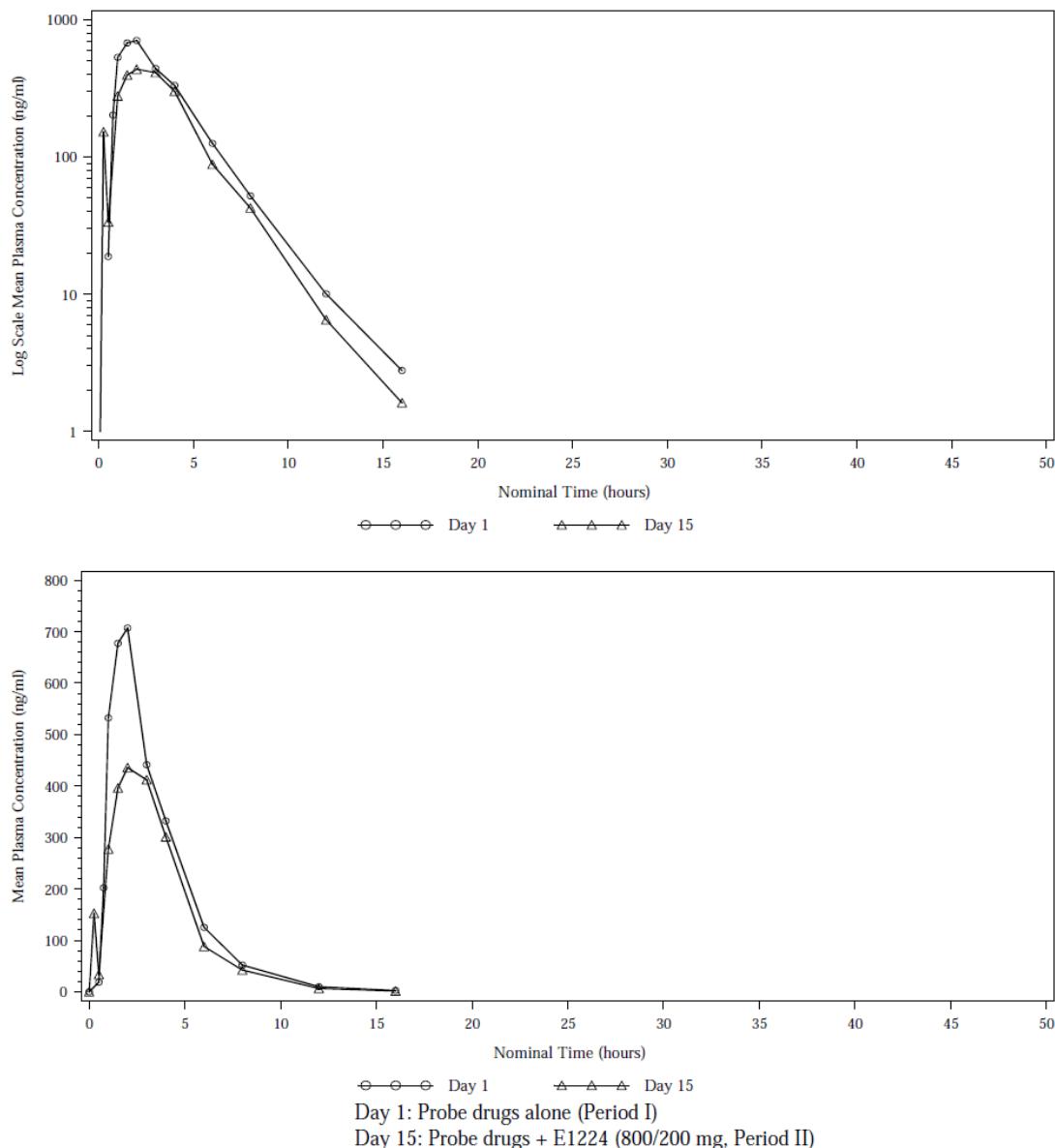


図 2.7.6.2.9-5 BFE1224 併用・未併用時の血漿中オメプラゾール濃度の推移
<試験番号 : E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Figure 4 を引用)

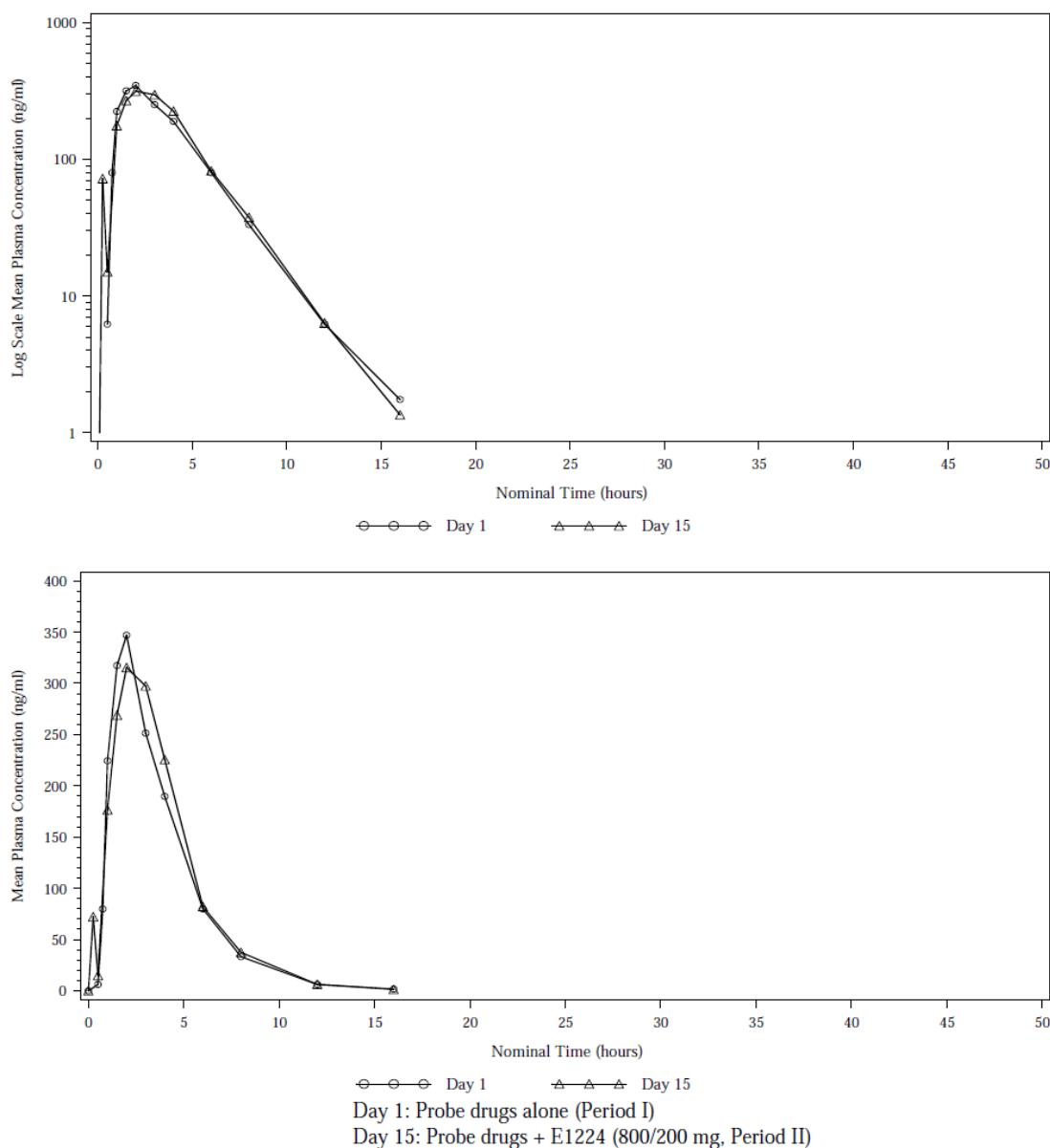


図 2.7.6.2.9-6 BFE1224 併用・未併用時の血漿中 5-ヒドロキシオメプラゾール濃度の推移
<試験番号：E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Figure 5 を引用)

表 2.7.6.2.9-8 BFE1224 併用・未併用時のオメプラゾール及び
5-ヒドロキシオメプラゾールの薬物動態パラメータ
<試験番号 : E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Table 16 を改変)

| PK パラメータ | 統計量 | Omeprazole | | 5-Hydroxyomeprazole | |
|---------------------------------|-----------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | | Period I ^a Day 1 | Period II ^b Day 15 | Period I ^a Day 1 | Period II ^b Day 15 |
| C_{\max} (ng/mL) | N | 28 | 27 | 28 | 27 |
| | 幾何平均 | 840.44 | 649.25 | 415.97 | 431.23 |
| | 算術平均 (SD) | 954.82 (483.59) | 735.18 (385.45) | 430.71 (110.28) | 455.37 (154.18) |
| | 中央値 | 884.50 | 638.00 | 433.50 | 445.00 |
| | 範囲 | 197.00-2250.00 | 275.00-1930.00 | 199.00-633.00 | 212.00-791.00 |
| | CV (%) | 50.64 | 52.43 | 25.60 | 33.86 |
| t_{\max} (h) | N | 28 | 27 | 28 | 27 |
| | 幾何平均 | 1.60 | 2.07 | 1.70 | 2.30 |
| | 算術平均 (SD) | 1.75 (0.82) | 2.47 (1.53) | 1.84 (0.81) | 2.61 (1.47) |
| | 中央値 | 1.75 | 2.00 | 1.75 | 2.00 |
| | 範囲 | 0.75-4.00 | 0.25-8.00 | 0.75-4.00 | 1.00-8.00 |
| | CV (%) | 46.65 | 61.86 | 44.07 | 56.30 |
| $AUC_{[0-\infty]}$ (ng·h/mL) | N | 27 | 23 | 28 | 26 |
| | 幾何平均 | 1980.97 | 1468.63 | 1277.65 | 1322.81 |
| | 算術平均 (SD) | 2445.2 (1553.4) | 1802.9 (1186.9) | 1303.9 (268.5) | 1346.7 (264.6) |
| | 中央値 | 1921.8 | 1435.9 | 1334.2 | 1293.0 |
| | 範囲 | 499.4-5631.09 | 492.6-4933.40 | 911.0-1889.54 | 885.7-1950.19 |
| | CV (%) | 63.5 | 65.8 | 20.5 | 19.6 |
| $t_{1/2}$ (h) | N | 27 | 23 | 28 | 26 |
| | 幾何平均 | 1.48 | 1.20 | 1.59 | 1.35 |
| | 算術平均 (SD) | 1.55 (0.50) | 1.24 (0.33) | 1.63 (0.44) | 1.38 (0.30) |
| | 中央値 | 1.54 | 1.23 | 1.49 | 1.32 |
| | 範囲 | 0.79-2.62 | 0.72-1.98 | 1.19-3.21 | 0.91-2.21 |
| | CV (%) | 32.29 | 27.02 | 27.39 | 21.72 |
| $Vz/F(L)$ | N | 27 | 23 | 0 | 0 |
| | 幾何平均 | 43.04 | 47.35 | NA | NA |
| | 算術平均 (SD) | 52.5 (43.1) | 52.9 (25.0) | NA | NA |
| | 中央値 | 37.5 | 53.3 | NA | NA |
| | 範囲 | 18.2-225.53 | 19.2-115.29 | NA | NA |
| | CV (%) | 82.0 | 47.3 | NA | NA |
| CL/F (L/h) | N | 27 | 23 | 0 | 0 |
| | 幾何平均 | 20.19 | 27.24 | NA | NA |
| | 算術平均 (SD) | 25.22 (17.65) | 33.17 (20.56) | NA | NA |
| | 中央値 | 20.81 | 27.86 | NA | NA |
| | 範囲 | 7.10-80.09 | 8.11-81.20 | NA | NA |
| | CV (%) | 69.98 | 61.98 | NA | NA |

a : Period I: Probe drugs alone; b : Period II: Probe drugs + BFE1224 (800/200 mg); NA: not available

表 2.7.6.2.9-9 オメプラゾール及び5-ヒドロキシオメプラゾールの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の
II 期／I 期比率<試験番号：E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Table 17 を改変)

| 統計量 | $AUC_{0-\infty}$ | C_{max} |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | Ratio Period II/Period I ^a | Ratio Period II/Period I ^a |
| Omeprazole | 幾何平均 (90%CI) | 0.745 (0.685, 0.810) |
| 5-Hydroxyomeprazole | 幾何平均 (90%CI) | 1.041 (1.005, 1.077) |

a: Period I = Probe drugs alone; Period II = Probe drugs + BFE1224 (800/200 mg)

表 2.7.6.2.9-10 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} のオメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾール比率
<試験番号：E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Table 18 を改変)

| Metabolite | PK パラメータ | Ratio Parent/Metabolite | |
|---------------------|------------------|---------------------------------------|--|
| | | Period I ^a 幾何平均 (90%CI) | Period II ^a 幾何平均 (90%CI) |
| 5-Hydroxyomeprazole | $AUC_{0-\infty}$ | 1.553 (1.287, 1.873) | 1.101 (0.890, 1.362) |
| | C_{max} | 2.020 (1.717, 2.377) | 1.506 (1.257, 1.803) |

a: Period I = Probe drugs alone; Period II = Probe drugs + BFE1224 (800/200 mg)

CYP2D6 への BFE1224 の影響

デキストロメトルファンからデキストロファンへの代謝は CYP2D6 により調節され、3-メトキシモルフィナンへの代謝は CYP3A4 により調節される (3-メトキシモルフィナンについては、後述の「CYP3A4 への BFE1224 の影響」参照)。

BFE1224 併用・未併用時のデキストロメトルファン及びデキストロファンの血漿中濃度の推移を [図 2.7.6.2.9-7](#) 及び [図 2.7.6.2.9-8](#) に示す。BFE1224 併用・未併用時のデキストロメトルファン及びデキストロファンの薬物動態パラメータを [表 2.7.6.2.9-11](#) に、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の II 期／I 期比率を [表 2.7.6.2.9-12](#) に、AUC 及び C_{max} のデキストロメトルファン／デキストロファン比率を [表 2.7.6.2.9-13](#) に、デキストロメトルファン及びデキストロファンの尿中量及び腎クリアランスを [表 2.7.6.2.9-14](#) に、尿中に排泄されたデキストロメトルファン量／代謝物量比率を [表 2.7.6.2.9-15](#) に示す。

BFE1224 併用時の血漿中デキストロメトルファン濃度は、BFE1224 経口投与 1 時間後以降の各時点で未併用時よりわずかに低かった。BFE1224 併用時の血漿中デキストロファン濃度は、BFE1224 経口投与 1～6 時間後は未併用時より低く、その後は同程度であった。

BFE1224 併用時、デキストロメトルファンはクリアランスの増大に伴い、 C_{max} 及び AUC が減少した (それぞれおよそ 20% 及び 30%)。また、デキストロメトルファンの t_{max} は増大した。一方、代謝物であるデキストロファンの C_{max} 及び AUC は BFE1224 併用時にわずかに減少したが (それほど 20% 及び 15%)、その他の薬物動態パラメータは BFE1224 併用・未併用時で同程度だった (20% 未満の差)。生物学的同等性検定の結果、デキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC の II 期／I 期比率の 90% 信頼区間は同等性許容域である 0.8～1.25 を下回ったが、BFE1224 併用時のデ