

キストロファンの薬物動態パラメータは未併用時と同等（90%信頼区間の同等性許容域内）であることが示された。加えて、BFE1224 併用時の C_{max} 及び AUC のデキストロメトルファン/デキストロファン比率は未併用時と同程度であった。さらに、BFE1224 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尿中排泄量の変化はわずかであった。したがって、BFE1224 は CYP2D6 に対しほとんど影響を及ぼさない又はわずかに影響を及ぼすことが示唆された。

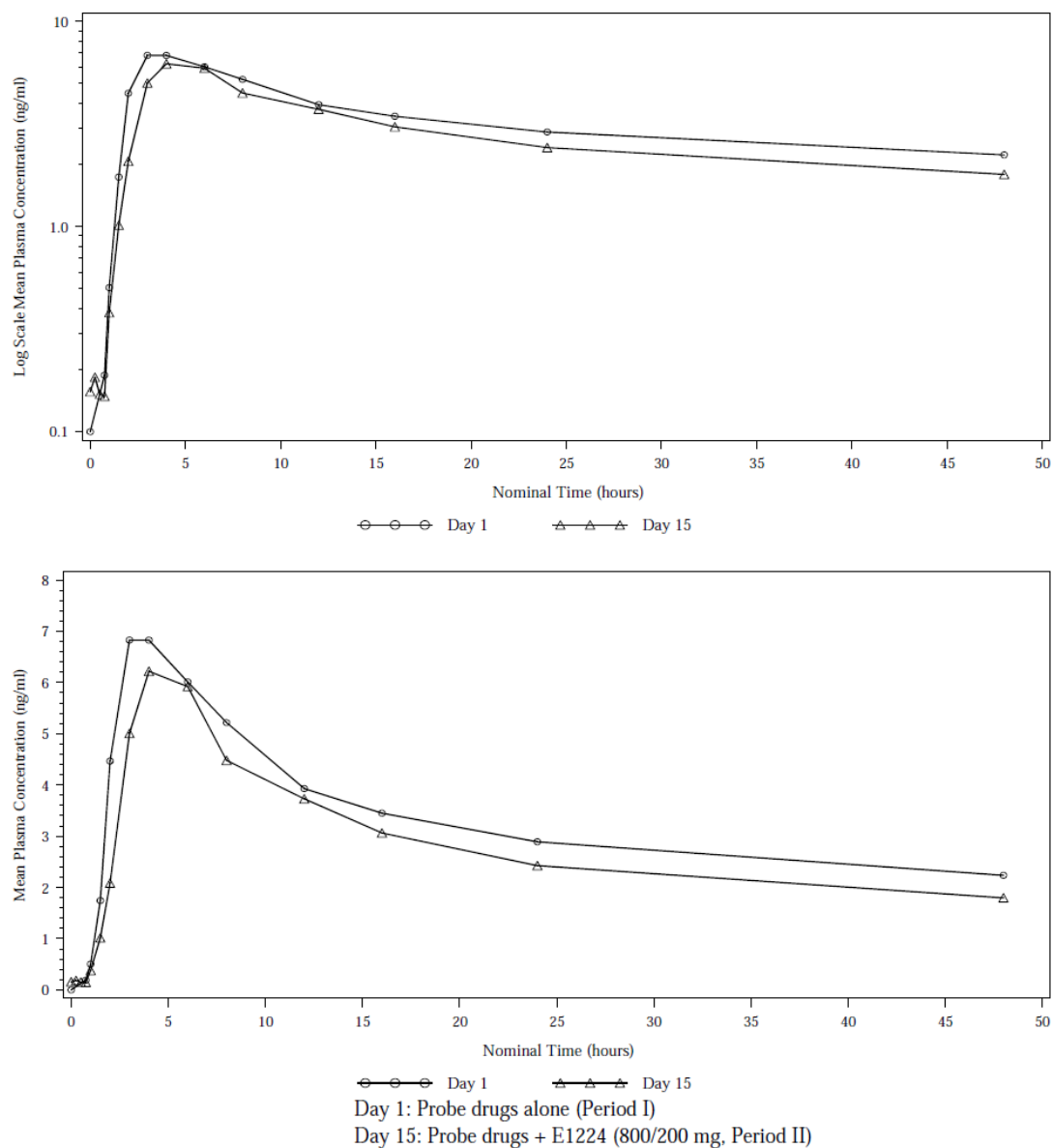


図 2.7.6.2.9-7 BFE1224 併用・未併用時の血漿中デキストロメトルファン濃度の推移
<試験番号 : E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Figure 6 を引用)

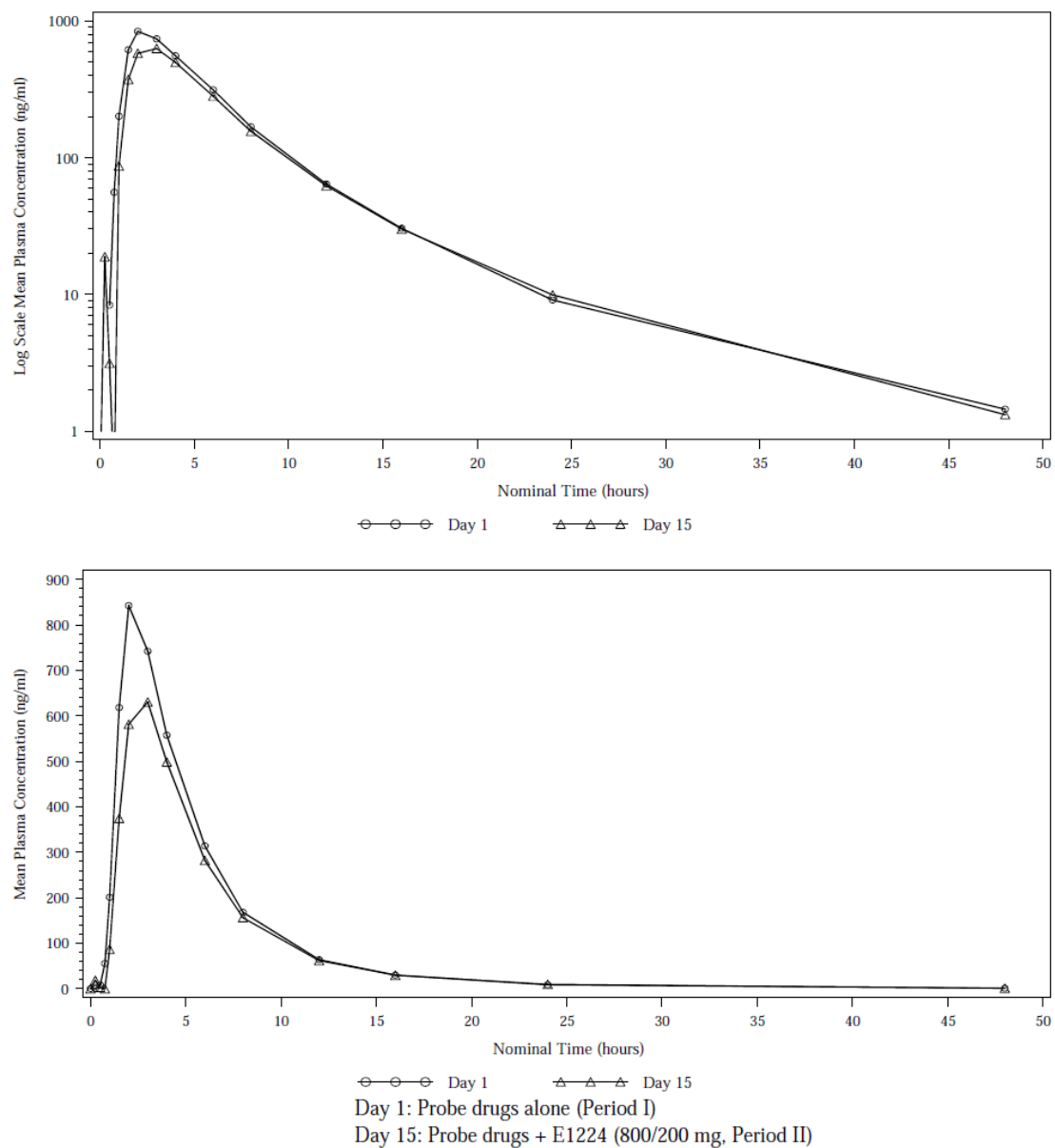


図 2.7.6.2.9-8 BFE1224 併用・未併用時の血漿中デキストロファン濃度の推移

<試験番号 : E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Figure 7 を引用)

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> (5.3.3.4.2 Table 19 を改変)

PK パラメータ	統計量	Dextromethorphan		Dextrorphan	
		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	2.38	1.90	686.13	556.62
	算術平均 (SD)	7.35 (16.19)	6.87 (15.67)	904.93 (331.33)	714.24 (250.87)
	中央値	2.29	1.31	1002.50	748.00
	範囲	0.33-78.10	0.31-70.50	6.27-1280.00	7.44-1120.00
	CV (%)	220.29	228.12	36.61	35.12
t _{max} (h)	N	28	27	28	27
	幾何平均	3.00	3.59	2.26	2.58
	算術平均 (SD)	3.14 (1.04)	3.85 (1.53)	2.32 (0.53)	2.66 (0.73)
	中央値	3.00	3.00	2.00	3.00
	範囲	2.00-6.00	2.00-6.00	1.50-3.00	2.00-4.00
	CV (%)	33.21	39.89	22.86	27.51
AUC _[0-inf] (ng·h/mL)	N	26	24	26	26
	幾何平均	16.41	11.87	4451.25	3380.59
	算術平均 (SD)	47.0 (135.0)	37.5 (111.6)	4512.6 (768.0)	3675.0 (1031.2)
	中央値	16.8	11.0	4462.5	3748.6
	範囲	2.8-703.98	1.9-557.43	3366.0-6303.54	270.5-6077.17
	CV (%)	287.0	297.1	17.0	28.0
t _{1/2} (h)	N	26	24	26	26
	幾何平均	5.96	5.83	4.87	5.45
	算術平均 (SD)	6.19 (2.08)	6.17 (2.38)	5.13 (2.08)	5.95 (3.33)
	中央値	5.86	5.80	5.01	5.29
	範囲	4.15-15.17	2.96-14.28	3.28-13.97	3.75-19.20
	CV (%)	33.74	38.58	40.63	55.99
V _z /F(L)	N	26	24	0	0
	幾何平均	31454	42507	NA	NA
	算術平均 (SD)	49347 (47293)	63322 (54008)	NA	NA
	中央値	30278	46809	NA	NA
	範囲	1866-182404	2218-217193	NA	NA
	CV (%)	95.8	85.2	NA	NA
CL/F (L/h)	N	26	24	0	0
	幾何平均	3655.58	5054.97	NA	NA
	算術平均 (SD)	6103.02 (5654.65)	8439.66 (8176.42)	NA	NA
	中央値	3562.26	5474.64	NA	NA
	範囲	85.23-21201.43	107.64-30691.39	NA	NA
	CV (%)	92.65	96.88	NA	NA

NA: not available

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

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> (5.3.3.4.2 Table 20 を改変)

統計量		AUC_{0-inf} Ratio Period II/Period I ^a	C_{max} Ratio Period II/Period I ^a
Dextromethorphan	幾何平均 (90%CI)	0.719 (0.658, 0.786)	0.763 (0.670, 0.869)
Dextrorphan	幾何平均 (90%CI)	0.846 (0.816, 0.878)	0.830 (0.785, 0.877)

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

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> (5.3.3.4.2 Table 21 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)
Dextrorphan	AUC_{0-inf}	0.004 (0.002, 0.006)	0.003 (0.002, 0.005)
	C_{max}	0.003 (0.002, 0.007)	0.003 (0.002, 0.007)

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

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> (5.3.3.4.2 Table 22 を改変)

パラメータ 統計量		Dextromethorphan		3-Methoxymorphinan		Dextrorphan	
		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
尿中量 (mg) 0-48 h	N	28	27	28	25	28	27
	平均 (SD)	0.43 (1.20)	0.56 (1.47)	0.05 (0.15)	0.10 (0.28)	13.27 (5.05)	10.59 (4.15)
	中央値	0.05	0.05	0.01	0.00	14.55	10.64
	範囲	0.00-4.87	0.01-6.24	0.00-0.74	0.00-1.15	0.61-18.37	0.68-17.11
	CV (%)	277.62	261.81	266.51	273.36	38.11	39.19
腎クリアラ ンス (mL/min) 0-48 h	N	28	27	26	24	27	27
	平均 (SD)	49.20 (27.42)	101.27 (49.68)	28.96 (9.69)	34.05 (12.18)	54.83 (17.19)	52.93 (17.51)
	中央値	44.93	102.22	29.44	30.72	59.75	53.44
	範囲	15.31-149.62	19.16-225.81	11.43 (45.22)	9.78-55.26	14.16-86.37	20.38 (106.16)
	CV (%)	55.74	49.06	33.47	35.78	31.35	33.08

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

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＞（5.3.3.4.2 Table 23 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)
3-Methoxymorphinan	Amount Excreted 0-48 h	4.611 (3.897, 5.455)	8.355 (7.006, 9.965)
Dextrorphan	Amount Excreted 0-48 h	0.005 (0.003, 0.011)	0.010 (0.005, 0.019)

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

CYP3A4 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（デキストロファンについては、前述の「CYP2D6 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 3-メトキシモルフィナ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 3-メトキシモルフィナンの尿中量はおおよそ 100%増加し、腎クリアランスはわずかに増加した（20%未満）。また、BFE1224 により CYP3A4 代謝経路がわずかに変化することが示唆された。このことは、後述の CYP3A4 感受性プローブ薬であるミダゾラムと BFE1224 の併用により裏付けられている。

ミダゾラムから 1'-ヒドロキシミダゾラムへの代謝は CYP3A4 により調節される。

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血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.9-9 及び図 2.7.6.2.9-10 に示す。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を表 2.7.6.2.9-16 に、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の II 期／I 期比率を表 2.7.6.2.9-17 に、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を表 2.7.6.2.9-18 に示す。

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を表 2.7.6.2.9-19 に、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の II 期／I 期比率を表 2.7.6.2.9-20 に、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を表 2.7.6.2.9-21 に示す。

BFE1224 未併用時と比較し併用時では、ミダゾラム経口投与後の血漿中ミダゾラム濃度は増大した。BFE1224 併用・未併用時の血漿中ミダゾラム濃度の差は、ミダゾラム経口投与 15 分後に早くも観察され、16 時間後まで認められた。BFE1224 の併用は、血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度にわずかに影響した。

BFE1224 併用時、ミダゾラム経口投与後のミダゾラムの C_{max} は 2.4 倍、AUC は 3 倍に増大した。クリアランスの平均値はおおよそ 65%以上、t_{max} は 30%以上低下し、半減期はわずかに増大した。さらに、BFE1224 併用時に代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC の平均値は 50%以上、

半減期はおよそ 100%増大した。 $t_{\max}$ はおよそ 20%低下し、 $C_{\max}$ はわずかに増大した。生物学的同等性検定の結果、BFE1224 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 を上回った)。

したがって、BFE1224 は CYP3A4 の活性を阻害することが示唆された。the 2006 FDA Draft Guidance for Interaction Studies の基準である、ミダゾラムの AUC を 2~5 倍増大及び経口クリアランスを 50%以上低下に合致することから、BFE1224 は CYP3A4 に対する中等度の阻害剤と判定された。

肝臓での CYP3A4 活性を測定するためのミダゾラム静脈内投与後にも、BFE1224 によるミダゾラムの代謝減弱が認められたが、その影響は経口投与後ほど顕著ではなかった。BFE1224 併用時、ミダゾラム静脈内投与後のミダゾラムの AUC はおよそ 35%、 $C_{\max}$ 及び半減期は 20%未満増大した。 $t_{\max}$ はほぼ変化しなかった (10%未満減少)。BFE1224 併用時、1'-ヒドロキシミダゾラムの半減期はおよそ 30%増大した。 $t_{\max}$ 及び AUC はわずかに増大し (20%未満)、 $C_{\max}$ はほぼ変化しなかった (10%未満減少)。

BFE1224 が経口投与したミダゾラムの代謝をより顕著に減弱させたことから、BFE1224 はミダゾラムの初回通過効果に影響を及ぼすことが示唆された。また、ミダゾラムの肝代謝への影響はわずかであるため、BFE1224 の CYP3A4 阻害の大部分は腸管の CYP3A4 阻害による可能性がある。

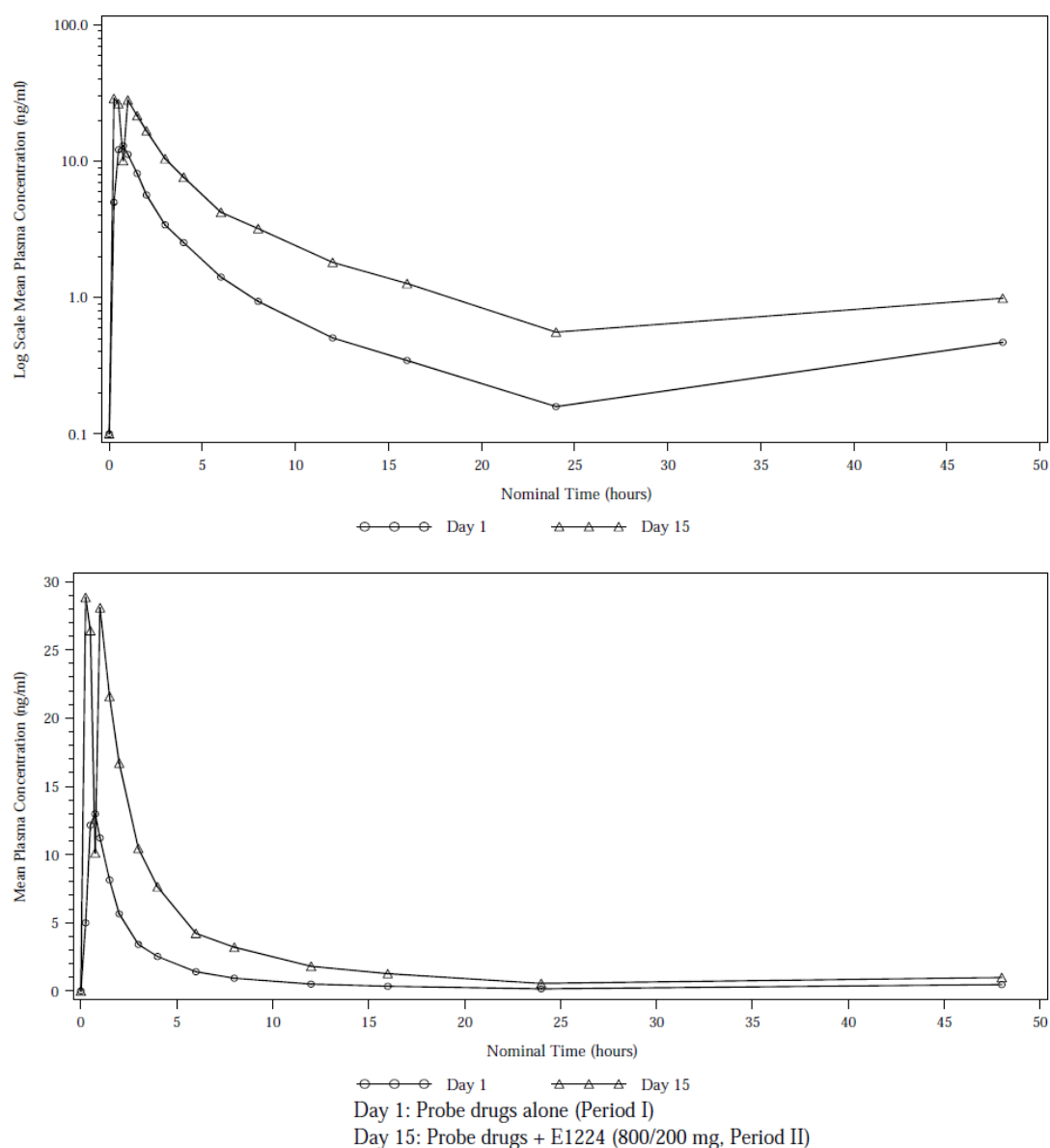


図 2.7.6.2.9-9 BFE1224 併用・未併用時の血漿中ミダゾラム濃度の推移

<試験番号 : E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Figure 8 を引用)

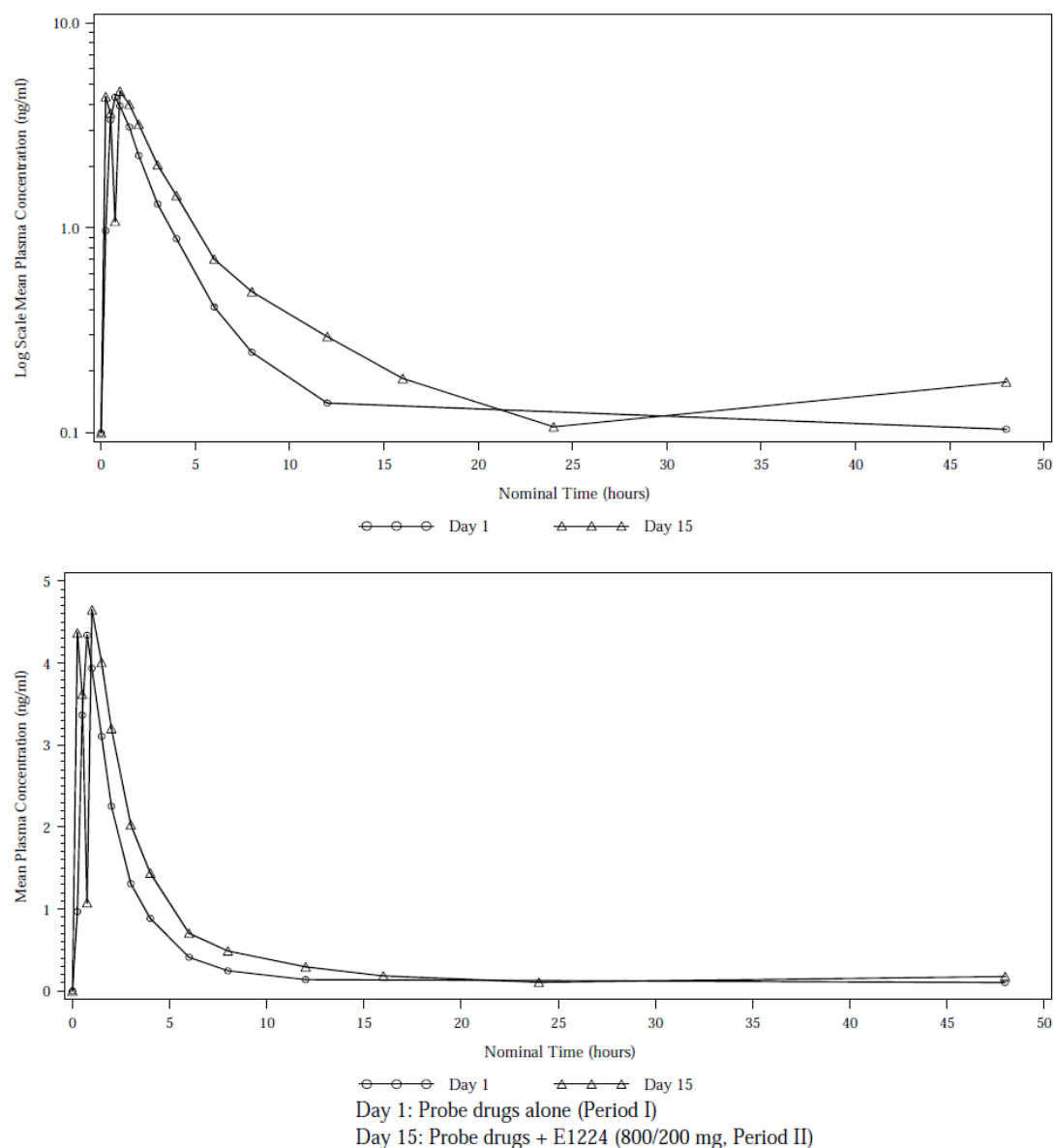


図 2.7.6.2.9-10 BFE1224 併用・未併用時の血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度の推移
<試験番号 : E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Figure 9 を引用)

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> (5.3.3.4.2 Table 24 を改変)

PK パラメータ	統計量	Midazolam		1'-Hydroxymidazolam	
		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	13.37	31.53	4.37	4.85
	算術平均 (SD)	14.22 (5.26)	32.05 (6.10)	4.72 (2.00)	5.09 (1.51)
	中央値	14.15	31.20	4.07	5.11
	範囲	7.45-27.80	21.10-51.60	2.21-10.20	1.67-7.80
	CV (%)	37.00	19.05	42.39	29.71
t _{max} (h)	N	28	27	28	27
	幾何平均	0.66	0.44	0.75	0.59
	算術平均 (SD)	0.68 (0.18)	0.55 (0.40)	0.77 (0.21)	0.78 (0.56)
	中央値	0.75	0.25	0.75	0.50
	範囲	0.50-1.00	0.25-1.50	0.50-1.50	0.25-2.00
	CV (%)	27.32	73.13	28.16	71.41
AUC _[0-inf] (ng·h/mL)	N	28	27	21	18
	幾何平均	36.33	108.02	10.69	17.34
	算術平均 (SD)	38.5 (13.4)	110.6 (25.2)	11.3 (4.3)	17.8 (4.3)
	中央値	35.7	103.0	10.5	17.0
	範囲	19.1-70.00	59.7-173.01	6.0-24.57	9.7-26.73
	CV (%)	34.8	22.8	38.3	24.4
t _{1/2} (h)	N	28	27	21	18
	幾何平均	5.34	6.18	2.87	5.65
	算術平均 (SD)	5.75 (2.03)	6.33 (1.44)	3.17 (1.53)	5.92 (1.81)
	中央値	5.98	6.05	2.97	5.98
	範囲	2.00-9.43	3.91-10.80	1.59-7.17	3.26-9.12
	CV (%)	35.40	22.80	48.37	30.58
V _z /F(L)	N	28	27	0	0
	幾何平均	424.30	165.14	NA	NA
	算術平均 (SD)	440.1 (116.7)	168.8 (35.8)	NA	NA
	中央値	420.0	166.0	NA	NA
	範囲	198.1-659.17	107.6-237.98	NA	NA
	CV (%)	26.5	21.2	NA	NA
CL/F (L/h)	N	28	27	0	0
	幾何平均	55.05	18.52	NA	NA
	算術平均 (SD)	58.58 (21.44)	18.97 (4.39)	NA	NA
	中央値	56.20	19.41	NA	NA
	範囲	28.57-104.35	11.56-33.50	NA	NA
	CV (%)	36.60	23.17	NA	NA

NA: not available

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

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>
(5.3.3.4.2 Table 25 を改変)

統計量		AUC _{0-inf} Ratio Period II/Period I ^a	C _{max} Ratio Period II/Period I ^a
Midazolam	幾何平均 (90%CI)	3.010 (2.667, 3.398)	2.384 (2.152, 2.641)
1'-Hydroxymidazolam	幾何平均 (90%CI)	1.640 (1.446, 1.860)	1.120 (0.986, 1.273)

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

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>
(5.3.3.4.2 Table 26 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)
1'-Hydroxymidazolam	AUC _{0-inf}	3.467 (2.998, 4.009)	6.333 (5.839, 6.869)
	C _{max}	3.058 (2.695, 3.469)	6.501 (5.911, 7.150)

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

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> (5.3.3.4.2 Table 27 を改変)

PK パラメータ	統計量	Midazolam		1'-Hydroxymidazolam	
		Period I ^a Day 2	Period II ^b Day 16	Period I ^a Day 2	Period II ^b Day 16
C _{max} (ng/mL)	N	28	24	28	24
	幾何平均	44.29	51.56	2.56	2.47
	算術平均 (SD)	45.92 (12.54)	52.52 (9.91)	2.67 (0.80)	2.54 (0.60)
	中央値	44.45	51.95	2.68	2.56
	範囲	23.40-73.30	27.90-72.60	1.33-4.95	1.33-3.48
	CV (%)	27.32	18.87	30.11	23.77
t _{max} (h)	N	28	24	28	24
	幾何平均	0.54	0.50	1.02	1.20
	算術平均 (SD)	0.56 (0.20)	0.50 (0.08)	1.05 (0.30)	1.27 (0.46)
	中央値	0.50	0.50	1.00	1.25
	範囲	0.33-1.25	0.33-0.75	0.58-1.50	0.58-2.00
	CV (%)	36.28	17.50	28.75	36.12
AUC _[0-inf] (ng·h/mL)	N	28	24	25	20
	幾何平均	97.31	133.21	12.44	14.02
	算術平均 (SD)	100.0 (23.4)	134.6 (20.5)	12.8 (3.3)	14.3 (3.3)
	中央値	96.8	131.7	11.8	14.2
	範囲	57.1-143.53	106.8-181.22	7.1, 22.94	8.9, 24.08
	CV (%)	23.4	15.2	26.3	23.2
t _{1/2} (h)	N	28	24	25	20
	幾何平均	4.96	5.63	4.47	6.09
	算術平均 (SD)	5.29 (1.86)	5.81 (1.52)	4.87 (2.19)	6.33 (1.76)
	中央値	5.28	5.44	3.71	6.30
	範囲	2.12-9.07	3.30-8.64	2.26-9.48	3.16-9.58
	CV (%)	35.32	26.24	44.99	27.89
V _{ss} (L)	N	28	24	0	0
	幾何平均	94.09	87.98	NA	NA
	算術平均 (SD)	97.82 (28.74)	90.60 (22.25)	NA	NA
	中央値	97.24	88.74	NA	NA
	範囲	53.72-182.57	52.19-144.31	NA	NA
	CV (%)	29.38	24.56	NA	NA
CL (L/h)	N	28	24	0	0
	幾何平均	20.55	15.01	NA	NA
	算術平均 (SD)	21.15 (5.30)	15.17 (2.22)	NA	NA
	中央値	20.65	15.18	NA	NA
	範囲	13.93-35.02	11.04-18.72	NA	NA
	CV (%)	25.09	14.65	NA	NA

NA: not available

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

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>
(5.3.3.4.2 Table 28 を改変)

統計量		AUC _{0-inf} Ratio Period II/Period I ^a	C _{max} Ratio Period II/Period I ^a
Midazolam	幾何平均 (90%CI)	1.405 (1.292, 1.529)	1.201 (1.094, 1.318)
1'-Hydroxymidazolam	幾何平均 (90%CI)	1.117 (1.045, 1.195)	1.016 (0.918, 1.125)

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

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>
(5.3.3.4.2 Table 29 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)
1'-Hydroxymidazolam	AUC _{0-inf}	7.816 (7.138, 8.557)	9.441 (8.527, 10.45)
	C _{max}	17.28 (15.74, 18.96)	20.86 (19.13, 22.75)

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

CYP1A2 への BFE1224 の影響

カフェインから 1,7 ジメチルキサンチンへの代謝は CYP1A2 により調節される。

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血漿中濃度の推移を [図 2.7.6.2.9-11](#) 及び [図 2.7.6.2.9-12](#) に示す。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を [表 2.7.6.2.9-22](#) に、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の II 期/I 期比率を [表 2.7.6.2.9-23](#) に、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を [表 2.7.6.2.9-24](#) に示す。

BFE1224 併用時のカフェイン及び 1,7 ジメチルキサンチンの血漿中濃度は未併用時と同程度であった。BFE1224 併用時に、カフェインの t_{max} は 20%以上増大し、AUC、C_{max} 及び半減期は未併用時と同程度であった (10%未満の差)。BFE1224 併用時に、1,7 ジメチルキサンチンの C_{max} はおよそ 20%、AUC はおよそ 25%減少し、t_{max} 及び半減期は未併用時と同程度であった。生物学的同等性検定の結果、BFE1224 併用時のカフェインの薬物動態パラメータ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)。一方で、BFE1224 併用時の 1,7 ジメチルキサンチンの薬物動態パラメータは、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 CYP1A2 への影響が示唆されたが、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。

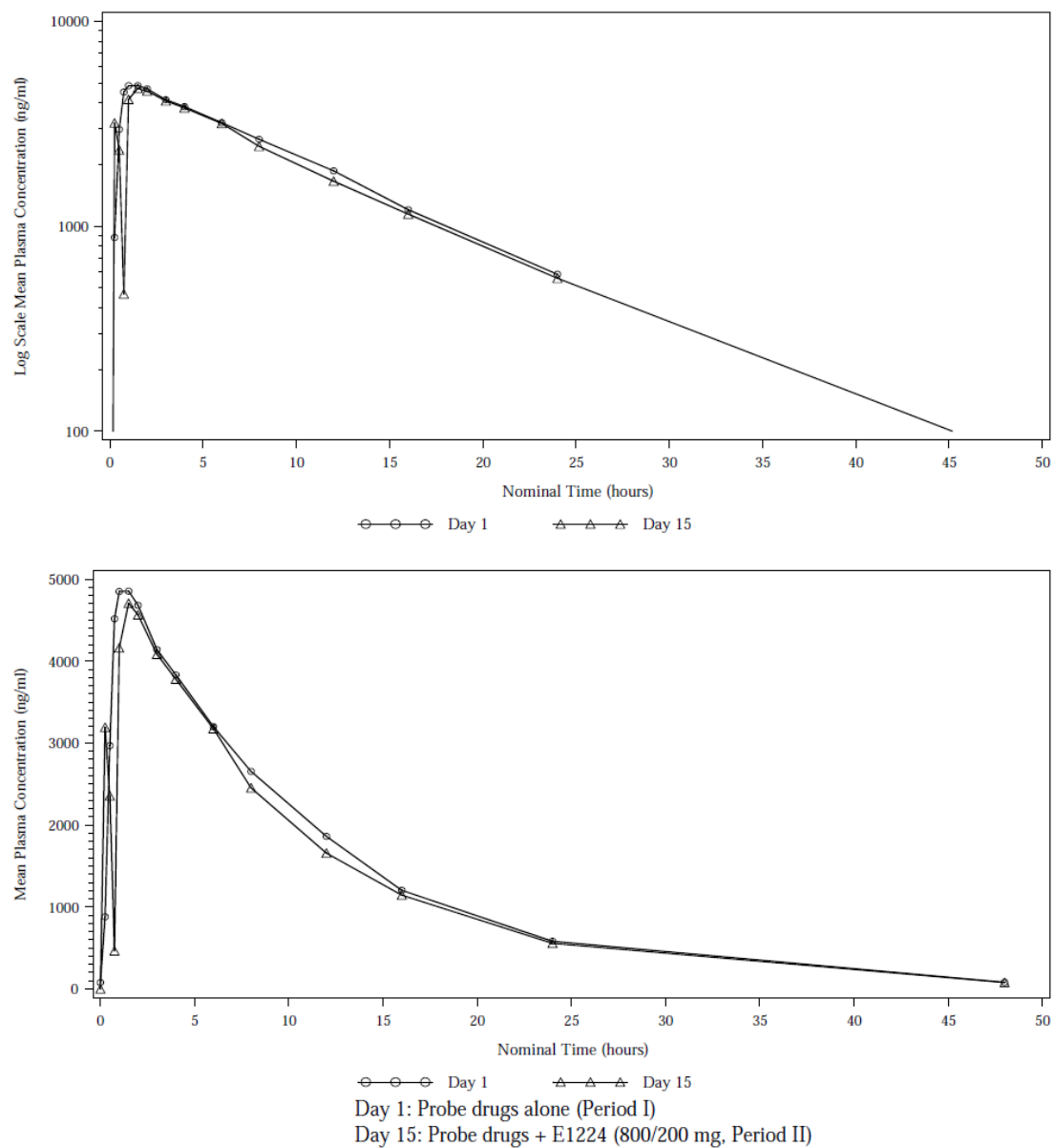


図 2.7.6.2.9-11 BFE1224 併用・未併用時の血漿中カフェイン濃度の推移
＜試験番号：E1224-A001-004＞（5.3.3.4.2 Figure10 を引用）

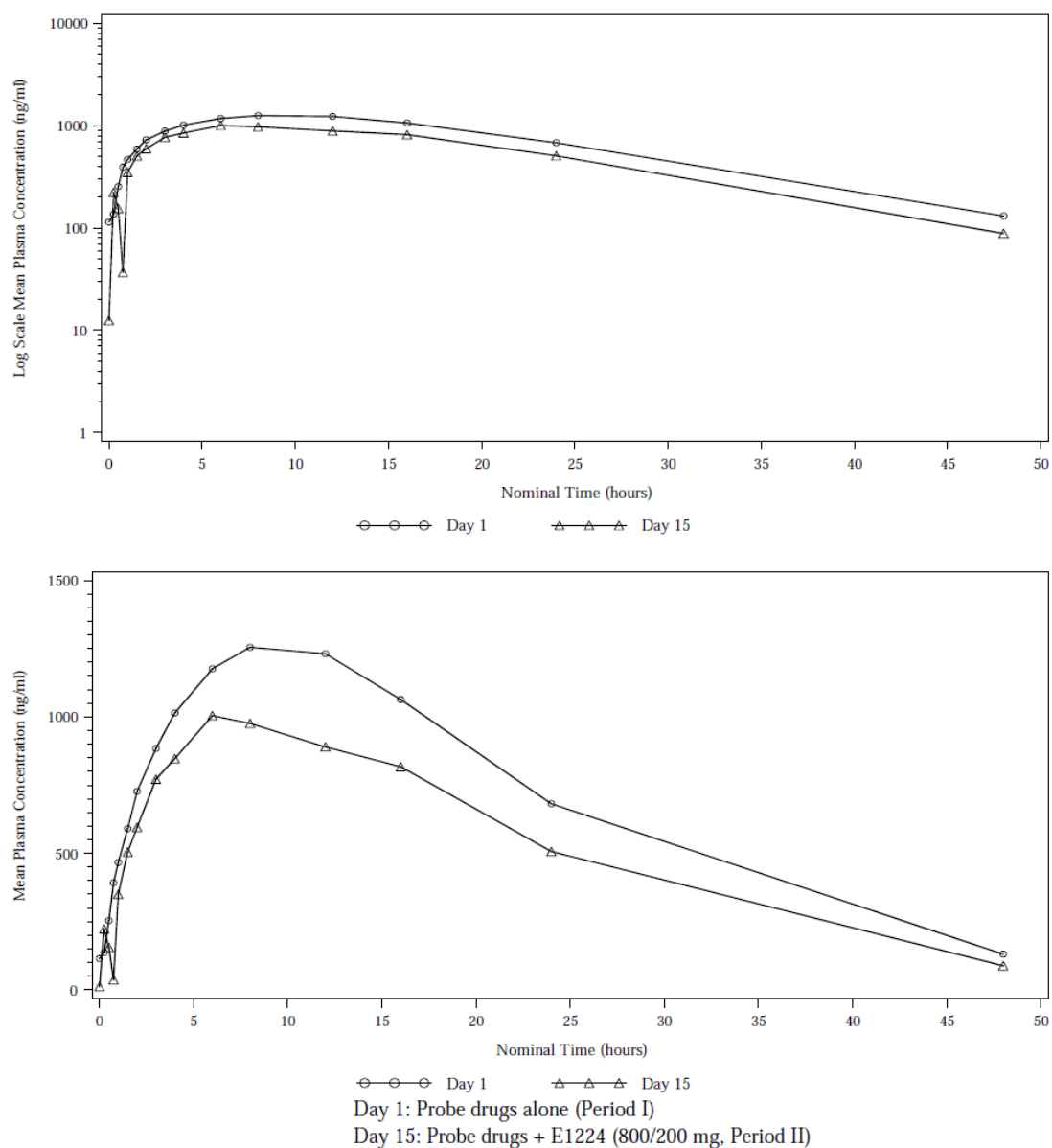


図 2.7.6.2.9-12 BFE1224 併用・未併用時の血漿中 1,7 ジメチルキサンチン濃度の推移
<試験番号 : E1224-A001-004> (5.3.3.4.2 Figure11 を引用)

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＞（5.3.3.4.2 Table 30 を改変）

PK パラメータ	統計量	Caffeine		1,7 Dimethylxanthine	
		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	5339.5	5040.0	1303.0	1046.3
	算術平均 (SD)	5477.8 (1297.5)	5127.8 (981.7)	1325.8 (250.6)	1068.2 (220.0)
	中央値	5285.0	5040.0	1295.0	1040.0
	範囲	3640.0-8420.0	3630.0-7470.0	856.0-1920.0	743.0-1460.0
	CV (%)	23.68	19.14	18.90	20.59
t _{max} (h)	N	28	27	28	27
	幾何平均	1.08	1.33	9.66	8.37
	算術平均 (SD)	1.17 (0.49)	1.55 (1.01)	10.14 (3.26)	9.33 (4.50)
	中央値	1.00	1.50	6.00	6.00
	範囲	0.50-2.00	0.25-6.00	6.00-16.00	4.00-16.00
	CV (%)	41.97	64.95	32.16	48.28
AUC _[0-inf] (ng·h/mL)	N	28	27	23	20
	幾何平均	54488	50998	31801	24164
	算術平均 (SD)	57460 (20059)	54145 (20286)	32376 (6600)	24314 (2777)
	中央値	55087	49296	30950	24206
	範囲	32761-121905	28112-114331	24258-48384	20066-30668
	CV (%)	34.9	37.4	20.3	11.4
t _{1/2} (h)	N	28	27	23	20
	幾何平均	6.61	6.60	8.04	8.26
	算術平均 (SD)	6.96 (2.38)	6.97 (2.46)	8.34 (2.55)	8.39 (1.54)
	中央値	6.33	6.68	7.20	8.30
	範囲	3.77-13.06	3.64-13.45	5.77-14.97	5.59-12.06
	CV (%)	34.19	35.36	30.65	18.40
V _z /F(L)	N	28	27	0	0
	幾何平均	35.03	37.36	NA	NA
	算術平均 (SD)	35.8 (7.7)	37.9 (6.9)	NA	NA
	中央値	34.4	37.7	NA	NA
	範囲	22.8-52.29	24.1-52.23	NA	NA
	CV (%)	21.6	18.3	NA	NA
CL/F (L/h)	N	28	27	0	0
	幾何平均	3.67	3.92	NA	NA
	算術平均 (SD)	3.85 (1.21)	4.14 (1.36)	NA	NA
	中央値	3.63	4.06	NA	NA
	範囲	1.64-6.10	1.75-7.11	NA	NA
	CV (%)	31.42	32.96	NA	NA

NA: not available

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

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 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の
II 期/I 期比率<試験番号 : E1224-A001-004>
(5.3.3.4.2 Table 31 を改変)

統計量		$AUC_{0-\infty}$ Ratio Period II/Period I ^a	C_{max} Ratio Period II/Period I ^a
Caffeine	幾何平均	0.920	0.946
	(90%CI)	(0.861, 0.982)	(0.899, 0.997)
1,7 Dimethylxanthine	幾何平均	0.778	0.811
	(90%CI)	(0.739, 0.818)	(0.768, 0.857)

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

表 2.7.6.2.9-24 $AUC_{0-\infty}$ 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> (5.3.3.4.2 Table 32 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)
1,7 Dimethylxanthine	$AUC_{0-\infty}$	1.582 (1.489, 1.682)	1.874 (1.723, 2.039)
	C_{max}	4.098 (3.846, 4.367)	4.817 (4.506, 5.150)

a : Period I = Probe drugs alone; Period II = Probe drugs +BF E1224 (800/200 mg)

BFE1224 とラブコナゾールの薬物動態

BFE1224 の薬物動態に関して、被験者の 50%以上で血漿中 BFE1224 濃度は定量限界未満であり、要約統計量は算出しなかった。

活性代謝物であるラブコナゾールの薬物動態に関して、Day 16 における血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.9-13 に、Day 16 におけるラブコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.9-25 に示す。

定常状態に到達させるために負荷及び維持用量の BFE1224 を経口投与した後、ラブコナゾール濃度は最終投与後速やかに上昇し、2~4 時間以内に最高血漿中濃度へ到達した。ラブコナゾールの消失半減期は長く、平均 312 時間であった。本試験で用いた負荷及び維持用量で、プローブ薬の併用前に BFE1224 は定常状態濃度に到達した。

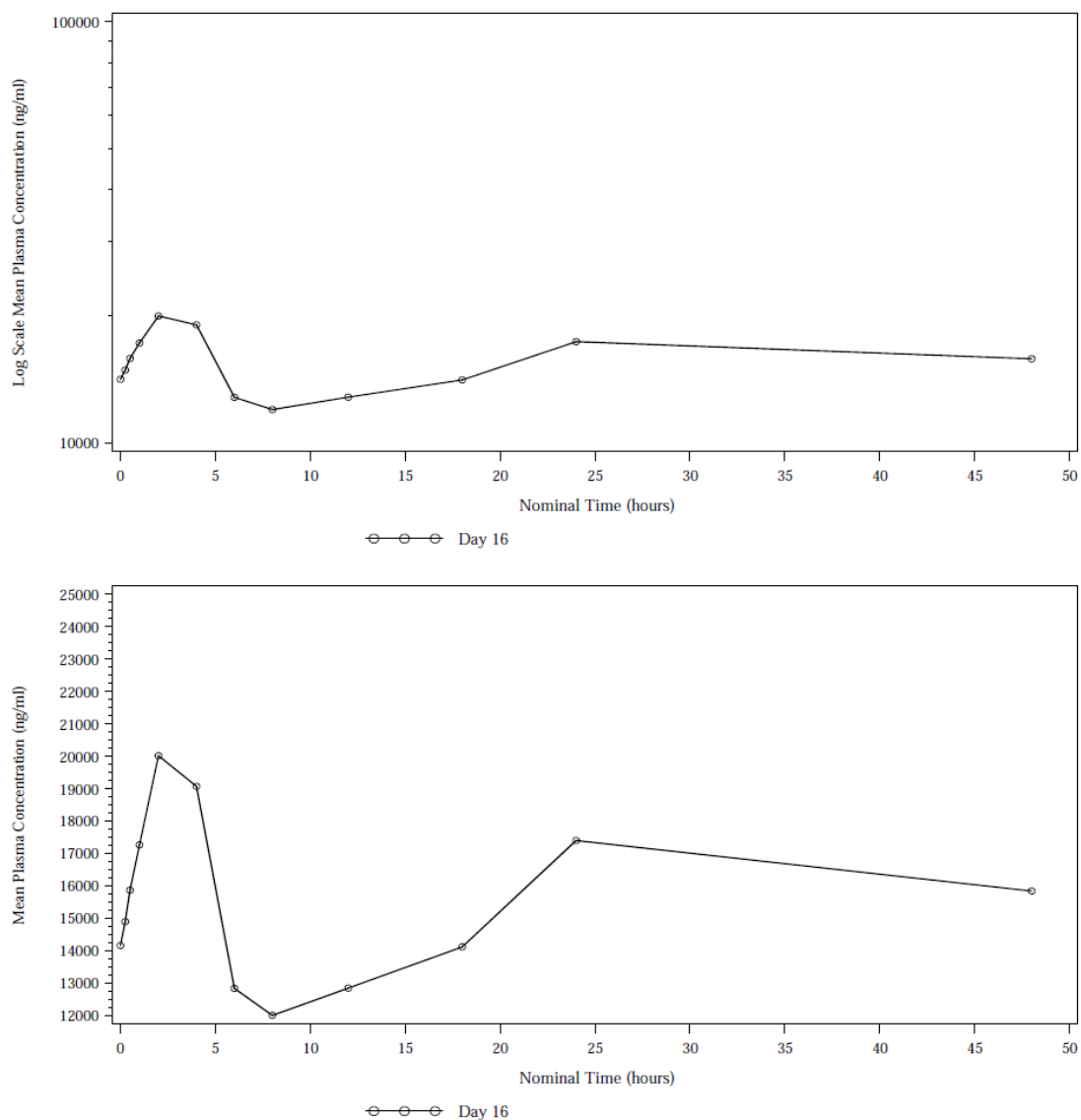


図 2.7.6.2.9-13 Day 16 における血漿中ラブコナゾール濃度の推移
＜試験番号 : E1224-A001-004＞ (5.3.3.4.2 Figure12 を引用)

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> (5.3.3.4.2 Table 33 を改変)

PK パラメータ	統計量	Period II (Day 16) Probe drugs + BFE1224
C _{max} (ng/mL)	N	26
	幾何平均	23400
	算術平均 (SD)	24073 (5866)
	中央値	24391
	範囲	15830-36289
t _{max} (h)	N	26
	幾何平均	2.38
	算術平均 (SD)	3.12 (3.51)
	中央値	1.97
	範囲	0.00-18.00
C _{min} (ng/mL)	N	26
	幾何平均	11537
	算術平均 (SD)	11926 (3003)
	中央値	12531
	範囲	6259-16756
AUC _{tau} (ng·h/mL)	N	26
	幾何平均	3799962
	算術平均 (SD)	388372 (79763)
	中央値	396412
	範囲	238533-564326
t _{1/2} (h)	N	26
	幾何平均	280.5
	算術平均 (SD)	312.4 (163.4)
	中央値	282.6
	範囲	115.1-801.3

AUC_{tau}：投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積、C_{min}：最小血漿中濃度

2.7.6.2.9.5 安全性の結果

有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.9-26、有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.9-27、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 2.7.6.2.9-28、重症度別有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.9-29、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を表 2.7.6.2.9-30 に示す。

30 例中 25 例 (83.3%) の被験者で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。I 期で 30 例中 4 例 (13.3%)、II 期で 29 例中 24 例 (82.8%) の有害事象が報告された。ただし、I 期の観察期間は 8 日間であったのに対し、II 期は 30 日間であった。また、II 期で発現した有害事象の半分以上は Day 15 又は Day 16 で報告されており、この 2 日間はそれぞれ各プローブ薬の投与日又はミダゾラム静脈内投与日であった。

最も発現率の高い有害事象は浮動性めまいであり、次いで頭痛、不安、次いで肝機能検査異常、トロンビン時間異常、及び多幸気分、次いで嘔吐だった。有害事象を発現した被験者 25 例について、重症度は軽度 16 例、中等度 9 例だった。高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

22 例（Ⅰ期の 4 例中 3 例、Ⅱ期の 24 例中 21 例）の被験者で治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象が発現した。Ⅰ期で報告された 3 例は治験薬として各プローブ薬のみ投与されていたため、治験責任医師により各プローブ薬と因果関係ありと判断された。Ⅱ期で報告された 21 例の内、最も発現率の高い治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は浮動性めまい（9 例）であり、次いで頭痛（6 例）、肝機能検査異常、多幸気分（いずれも 4 例）、不安及び嘔吐（いずれも 3 例）だった。

表 2.7.6.2.9-26 有害事象の要約<試験番号：E1224-A001-004>
(5.3.3.4.2 Table 34 を改変)

	Period I ^a n (%)	Period II ^b n (%)	Entire Study ^c n (%)
症例数	30	29	30
有害事象発現症例数	4 (13.3%)	24 (82.8%)	25 (83.3%)
治験薬投与後に発現した有害事象の発現症例数	4 (13.3%)	24 (82.8%)	25 (83.3%)
重篤な有害事象発現症例数	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
有害事象によって試験中止に至った症例数	0	5 (17.2%)	5 (16.7%)
死亡症例数	0	0	0

a: Period I: Probe drug alone, Days 1 to 7.

b: Period II: Probe drugs + BFE1224 (800/200 mg), Days 8 to 37

c: Entire study: Screening to Day 37.

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＞
(5.3.3.4.2 Table 14.3.1.4 を改変) (1/2)

器官別大分類 (SOC)	I 期 (Days 1-7)	II 期 (Days 8-37)	全体 (Screening-Day 37)
基本語 (PT)	n (%)	n (%)	n (%)
被験者数	30	29	30
全体	4 (13.3)	24 (82.8)	25 (83.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
胃腸障害	1 (3.3)	8 (27.6)	8 (26.7)
腹痛	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.7)
下痢	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (6.7)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
消化不良	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.7)
口唇水疱	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
悪心	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.7)
嘔吐	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (10.0)
無力症	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.7)
悪寒	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
疲労	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
尿路感染	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
臨床検査	0 (0.0)	11 (37.9)	11 (36.7)
血中ビリルビン異常	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
血中トリグリセリド異常	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
肝機能検査異常	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (13.3)
トロロンビン時間異常	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (13.3)
トロロンビン時間延長	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
神経系障害	3 (10.0)	14 (48.3)	17 (56.7)
浮動性めまい	2 (6.7)	9 (31.0)	11 (36.7)
頭痛	1 (3.3)	6 (20.7)	7 (23.3)
嗜眠	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
錯感覚	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
振戦	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.7)

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＞
(5.3.3.4.2 Table 14.3.1.4 を改変) (2/2)

器官別大分類 (SOC)		I 期 (Days 1-7)	II 期 (Days 8-37)	全体 (Screening-Day 37)
	基本語 (PT)	n (%)	n (%)	n (%)
被験者数		30	29	30
精神障害		1 (3.3)	7 (24.1)	8 (26.7)
	怒り	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
	不安	1 (3.3)	4 (13.8)	5 (16.7)
	多幸気分	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (13.3)
生殖系および乳房障害		0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
	不規則月経	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
	紅斑	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
血管障害		0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
	低血圧	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)

MedDRA Version XXXXXXXXXX

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＞（5.3.3.4.2 Table 14.3.1.3 を改変）

器官別大分類（SOC）	I 期 (Days 1-7)	II 期 (Days 8-37)	全体 (Screening-Day 37)
基本語（PT）	n (%)	n (%)	n (%)
被験者数	30	29	30
全体	3 (10.0)	21 (72.4)	22 (73.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
胃腸障害	1 (3.3)	7 (24.1)	7 (23.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
下痢	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (6.7)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
消化不良	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.7)
悪心	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.7)
嘔吐	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (10.0)
無力症	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.7)
悪寒	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
疲労	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
臨床検査	0 (0.0)	6 (20.7)	6 (20.0)
血中ビリルビン異常	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
血中トリグリセリド異常	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
肝機能検査異常	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (13.3)
神経系障害	2 (6.7)	14 (48.3)	(53.3) (53.3)
浮動性めまい	2 (6.7)	9 (31.0)	11 (36.7)
頭痛	0 (0.0)	6 (20.7)	6 (20.0)
嗜眠	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
錯感覚	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
振戦	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.7)
精神障害	1 (3.3)	7 (24.1)	8 (26.7)
怒り	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
不安	1 (3.3)	3 (10.3)	4 (13.3)
多幸気分	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (13.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
紅斑	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
血管障害	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)
低血圧	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)

MedDRA Version

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>
(5.3.3.4.2 Table 14.3.1.2 を改変) (1/3)

器官別大分類 (SOC)		I 期 (Days 1-7)			II 期 (Days 8-37)			全体 (Screening-Day 37)		
基本語 (PT)		n (%)			n (%)			n (%)		
		軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
被験者数		30			29			30		
全体		4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (51.7)	9 (31.0)	0 (0.0)	16 (53.3)	9 (30.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害		1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (27.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口唇水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	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)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	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)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

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>
(5.3.3.4.2 Table 14.3.1.2 を改変) (2/3)

器官別大分類 (SOC)	I 期 (Days 1-7)			II 期 (Days 8-37)			全体 (Screening-Day 37)		
	n (%)			n (%)			n (%)		
基本語 (PT)	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
被験者数	30			29			30		
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	8 (27.6)	0 (0.0)	3 (10.0)	8 (26.7)	0 (0.0)
血中ビリルビン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド 異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	3 (10.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	0 (0.0)
トロンビン時間異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)
トロンビン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	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)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
神経系障害	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (44.8)	1 (3.4)	0 (0.0)	16 (53.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (31.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (36.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (20.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (20.7)	1 (3.4)	0 (0.0)	7 (23.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
怒り	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	4 (13.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
多幸気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

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＞
(5.3.3.4.2 Table 14.3.1.2 を改変) (3/3)

器官別大分類 (SOC)	I 期 (Days 1-7)			II 期 (Days 8-37)			全体 (Screening-Day 37)		
	n (%)			n (%)			n (%)		
基本語 (PT)	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
被験者数	30			29			30		
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

MedDRA Version XXXXXXXXXX

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>

(5.3.3.4.2 Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.3、Listing 16.2.7.4 を改変) (1/2)

器官別大分類 (SOC)		I 期 (Days 1-7)			II 期 (Days 8-37)			全体 (Screening-Day 37)		
基本語 (PT)		n (%)			n (%)			n (%)		
		軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
被験者数		30			29			30		
全体		3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (55.2)	5 (17.2)	0 (0.0)	17 (56.7)	5 (16.7)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害		1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (24.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	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)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
	血中ビリルビン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド 異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

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>

(5.3.3.4.2 Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.3、Listing 16.2.7.4 を改変) (2/2)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	I 期 (Days 1-7)			II 期 (Days 8-37)			全体 (Screening-Day 37)		
		n (%)			n (%)			n (%)		
		軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
被験者数		30			29			30		
臨床検査 (続き)										
	肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	3 (10.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	0 (0.0)
神経系障害		2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (44.8)	1 (3.4)	0 (0.0)	15 (50.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
	浮動性めまい	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (31.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (36.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (20.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害		1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (24.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	怒り	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多幸気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
	低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

MedDRA Version

試験期間を通して死亡例はなかった。重篤な有害事象が 1 例 (被験者番号 10013003) で 2 件 (肋骨炎及び不安) 報告された。両有害事象はいずれも II 期の 32 日目 (最終治験薬投与後 16 日目) に発現した。本被験者に息切れ及び胸痛が発現したことから急性心疾患が懸念されたため、初期治療としてアセチルサリチル酸、ニトログリセリン、ケトロラク、及び酸素が投与された。不安に対する治療としてロラゼパムが投与された。両有害事象は発現日の翌日に回復し、治験責任医師により治験薬との関連なしと判定された。重篤な有害事象を発現した症例一覧を [表](#)

2.7.6.2.9-31 に示す。

I 期で有害事象による中止症例はなく、II 期で有害事象による中止症例は 5 例 (17.2%) だった。その内訳は 4 例が肝機能検査異常、血中ビリルビン異常、及び血中トリグリセリド異常を含む臨床検査異常で、1 例が低血圧だった。有害事象による中止症例の詳細を表 2.7.6.2.9-32 に示す。

臨床検査値

ALT 及び血中トリグリセリドの平均値は、ベースライン値からの増加傾向が認められたが、Day 37 までにベースライン値付近まで減少した。試験期間を通じて多くの被験者の臨床検査値は基準値範囲内であった。基準値からの逸脱は ALT、グルコース、血中トリグリセリド、及びトロロンビン時間で頻繁に認められた。事前に規定した臨床検査値異常と判定するための基準を満たす臨床検査値の逸脱が、30 例中 9 例で少なくとも 1 件認められた。これらの異常検査値はヘマトクリット、ALT、尿素窒素 (BUN)、カルシウム、クレアチンキナーゼ、ヘモグロビン、総ビリルビン、及び白血球数 (WBC) であった。

バイタルサイン、身体所見、又は心電図

バイタルサイン、身体所見、又は心電図に臨床的意義のある変化は認められなかった。

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>

(5.3.3.4.2 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.4、Listing 16.2.9.4 を改変)

症例番号 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
10013003 黒人 女性 31 歳	消化不良	14 1	軽度	非重篤	なし	継続	関連あるか もしれない	回復
	洞性頻脈	15 1	軽度	非重篤	なし	継続	おそらく関 連あり	回復
	嘔吐	15 1	軽度	非重篤	なし	継続	おそらく関 連あり	回復
	嗜眠	15 1	中等度	非重篤	なし	継続	おそらく関 連あり	回復
	多幸気分	15 1	軽度	非重篤	なし	継続	おそらく関 連あり	回復
	怒り	15 2	軽度	非重篤	なし	継続	関連あるか もしれない	回復
	紅斑	16 2	軽度	非重篤	なし	継続	関連あるか もしれない	回復
	肋軟骨炎	32 2	中等度	重篤	アセチルサリチル 酸、ニトログリセリ ン、ケトロラク、酸 素を投与	期間外	関連なし	回復
	不安	32 2	中等度	重篤	ロラゼパムを投与	期間外	関連なし	回復

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

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>
(5.3.3.4.2 Listing 16.2.7.4 を改変)

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
10013010	消化不良	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
	消化不良	軽度	なし	継続	おそらく関連あり	回復
	悪心	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
	肝機能検査異常	軽度	なし	中止	おそらく関連あり	回復
10013012	悪心	軽度	なし	継続	関連あるかもしれない	回復
	トロンビン時間異常	中等度	なし	継続	関連なし	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
	悪心	軽度	なし	継続	おそらく関連あり	回復
	浮動性めまい	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
	頭痛	軽度	あり	継続	関連あるかもしれない	回復
	低血圧	中等度	なし	中止	おそらく関連あり	回復
10013013	肝機能検査異常	中等度	なし	中止	おそらく関連あり	回復
	頭痛	軽度	なし	期間外	関連あるかもしれない	回復
10013014	尿路感染	軽度	なし	継続	関連なし	回復
	浮動性めまい	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	回復
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	なし	期間外	関連あるかもしれない	回復
10013034	血中ビリルビン異常	軽度	なし	中止	おそらく関連あり	回復
	血中トリグリセリド異常	軽度	なし	中止	おそらく関連あり	回復

MedDRA Version 

2.7.6.2.9.6 結論

薬物動態の結論

BFE1224 は CYP3A4 に対する中等度の阻害剤である。ミダゾラム経口投与後の BFE1224 の CYP3A4 への阻害効果はミダゾラム静脈内投与後と比較し、より顕著であった。また BFE1224 はミダゾラムの初回通過効果を主に阻害し、肝代謝への影響はわずかであることが示唆された。経口投与された CYP3A4 基質は静脈内投与されたものと比較し、BFE1224 による阻害効果を受けやすいと推測される。

BFE1224 は CYP2C19、CYP2D6、及び CYP1A2 により調節されるプローブ薬の代謝に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。また CYP2C9 により調節される薬物の代謝には影響を及ぼさなかった。

安全性の結論

本試験の投与方法での BFE1224 は、概ね安全で忍容性も良好であった。最も発現率の高い有害事象は、浮動性めまいであり、次いで頭痛、不安、次いで肝機能検査異常、トロンビン時間異常、及び多幸気分、次いで嘔吐であった。治験薬との因果関係がある浮動性めまい、多幸気分、不安、

及び嘔吐は全て BFE1224 とプローブ薬併用日に発現した。そのため、これらの事象は BFE1224 又はプローブ薬のどちらかと因果関係がある可能性がある。多幸気分及び浮動性めまいはミダゾラム投与時に頻繁に認められる。頭痛、浮動性めまい、及び肝機能検査異常は過去の BFE1224 の臨床試験で、治験薬との因果関係がある有害事象として頻繁に認められた。

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

本試験の概略を表 2.7.6.2.10-1 に示す。

表 2.7.6.2.10-1 試験の概略＜試験番号：██████＞

項目	内容
治験の標題	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study of the Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of ██████ in Healthy Male Volunteers
識別番号	試験番号：██████
治験の目的	主要目的 健康被験者男性に対するラブコナゾールの用量漸増反復経口投与での安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する。 副次目的 尿中に排泄されたコルチゾール及び 6-β-ヒドロキシコルチゾールを測定することにより、チトクローム P450 アイソザイムの 3A ファミリー (CYP3A) の活性に対するラブコナゾールの影響を評価する。
治験のデザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	健康被験者男性
被験者数	計画時：32例 解析時：32例（薬物動態：ラブコナゾール群24例、安全性：32例）
診断及び主要な 組入れ基準	同意取得した健康男性、18～45 歳、健常なバイタルサインを示し、Metropolitan Life Insurance Company の基準で身長・体格に対する理想体重からの差が 20% 以内であること。臨床検査値又は心電図検査で臨床上問題となる異常がないこと。急性又は慢性疾患を有していないこと。
治験薬及び投与方法	(1) 治験薬 ・ラブコナゾールカプセル：ラブコナゾールを 50 mg 又は 200 mg 含有するカプセル剤 ・プラセボ：ラブコナゾールを含有しない不透明なカプセル剤 (2) 投与量及び投与方法： ・各投与群（50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群）に被験者 8 例を組入れ、その内 6 例にラブコナゾールを、2 例にプラセボを投与するよう無作為に割り付ける。 ・入院翌日の Day 1 から Day 14 までの 14 日間の朝に、約 240 mL の水と共に 1 日 1 回経口投与する。被験者は治験薬投与の約 10 時間前から絶食とし、投与後は更に 4 時間絶食かつ直立位又は座位とする。
評価項目	1. 薬物動態：

項目	内容
	投与期間中のラブコナゾール濃度は Day 1、Day 4、Day 7、Day 11、及び Day 14 に採取した血液検体から測定する。Day 1、Day 7、及び Day 14 では、24 時間にわたって詳細な血漿中ラブコナゾール濃度測定を実施し、C_{min}、C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}、及び $t_{1/2}$ を算出する。また、Day 4 及び Day 11 の血漿中ラブコナゾール濃度からトラフ値を測定する。 投与終了後フォローアップ期間中の Day 16、Day 18、Day 21、Day 28、Day 35、及び Day 42 に採取した血液検体からラブコナゾール濃度を測定する。 2. 薬力学： ラブコナゾールの CYP3A 誘導能を評価するために、投与前、投与中、及び投与後の 24 時間連続蓄尿によるコルチゾール及び 6-β-ヒドロキシコルチゾールの排泄量を測定する。 3. 安全性、忍容性： 診察、心電図、及び臨床検査は治験薬投与前にベースライン値を評価するために実施する。バイタルサイン、心電図、及び臨床検査は治験期間中の定められた日に実施する。試験期間を通して有害事象発現を観察する。
統計解析手法	サンプルサイズ： 発現率 24%の有害事象が 80%の確率で検出可能な例数として、各群の実薬投与例を 6 例に設定した。 統計手法： 投与量と投与後日数（Day 1、Day 7、Day 14）毎に、得られた薬物動態パラメータの記述統計量を表形式にて集計した。薬物動態パラメータと投与量で散布図を作成し、明らかな関連性がないか確認した。C_{max}、t_{max}、C_{min} について試験日別に要約するとともに、Day 14 以降のラブコナゾール濃度から $t_{1/2}$ を算出した。また、Day 1、Day 7、又は Day 14 の AUC を比較することにより、ラブコナゾールの蓄積性を検討した。 チトクローム P450 誘導に対するラブコナゾールの薬物動態の影響を評価するため、24 時間尿中内因性 6-β-ヒドロキシコルチゾール量のコルチゾール量に対する比の要約統計量と、ベースラインからの変化量を投与群及び投与日数毎に作表した。
治験責任医師	██████████
治験実施施設	████████████████████ (英国)
治験実施期間	████ 年 █████ 月 █████ 日～████ 年 █████ 月 █████ 日
公表文献	Ravuconazole: Multiple Ascending Oral Dose Study in Healthy Subjects. D.M.Grasela, S.J.Olsen, V.Mummaneni, P.Rolan, L.Christopher, J.Norton, O.W.Hadijilambris, M.R.Marino. American Society for Microbiology. September, 2000

2.7.6.2.10.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.10-2 に示す。

表 2.7.6.2.10-2 試験スケジュール<試験番号：>
(5.3.3.4.3 Table 5.8.1 を引用)

Procedure	Study Day															Follow-up				
	Scr	-2	-1	1	2	3	7	12	14	16	18	21	28	35	42					
Informed Consent	X																			
Medical History	X	X																		
Physical	X	X																		
Height	X									X										
Weight	X	X								X										
Urine-Drug Screen	X	X																		
HIV, HBsAg, HCV	X																			
Drug Administration				Days 1 through 14																
Vital Signs	X	X		Days 1 through 14										X						
AE Monitoring				From consent through Day 42 follow-up																
ECG	X	X		X		X	X		X	X										
CYP3A Activity			X																	
Hematology	X	X				X	X	X		X				X						
Serum Chemistry	X	X				X	X	X		X				X						
AST, ALT, GGT, Amylase				Days 5, 8, 9, 10, 11, and 13																
Urinalysis	X	X				X	X	X		X				X						
Trough Plasma Concentration				Days 4 and 11																
PK Assessment				X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Discharge from Unit										X										
Discharge from Study																				X

2.7.6.2.10.2 症例の内訳

本試験での症例の内訳を図 2.7.6.2.10-1 に示す。

本試験では 32 例を組み入れ、治験薬を投与した。そのうち、31 例が試験完了し、プラセボ群の 1 例が有害事象発現のため治験薬を 8 日間投与後に中止した。

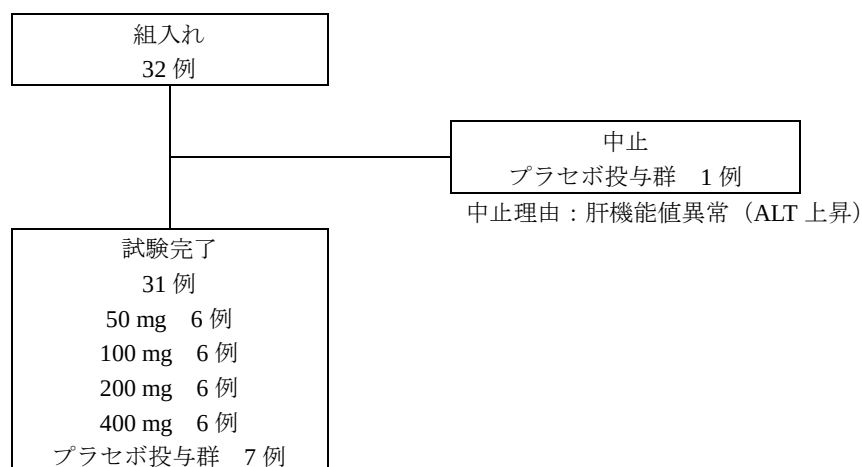


図 2.7.6.2.10-1 症例の内訳<試験番号：>

2.7.6.2.10.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.10-3 に示す。

表 2.7.6.2.10-3 被験者背景の要約<試験番号：>

(5.3.3.4.3 Table 8.3 を改変)

項目		投与群				
		50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	プラセボ (N = 8)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	36 (10.5)	29 (8.2)	26 (2.3)	25 (2.3)	26 (3.2)
	範囲	21-45	19-43	23-29	23-28	22-31
性別	男性(%)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	8 (100)
	女性(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
人種	白人(%)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	6 (75.0)
	黒人(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
	その他(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7) ^a	1 (12.5) ^a
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	85.3 (11.34)	71.5 (6.14)	75.3 (7.57)	78.3 (5.35)	79.6 (7.11)
	範囲	74.0-98.5	66.4-82.3	66.0-84.5	73.0-88.0	70.0-92.0
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	177.2 (6.62)	174.0 (7.40)	181.2 (3.31)	179.4 (5.12)	177.0 (4.00)
	範囲	168.0-187.0	165.0-187.0	177.0-186.0	170.0-183.0	171.0-184.0
体格	大柄(%)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	3 (37.5)
	中程度(%)	4 (66.7)	6 (100)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (62.5)
	痩せ型(%)	1 (16.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)

a : 混血

2.7.6.2.10.4 薬物動態／薬力学的検討の結果

ラブコナゾールの薬物動態

平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.10-2 に、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を図 2.7.6.2.10-3 に、ラブコナゾールの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.10-4 に示す。

ラブコナゾール 400 mg を 14 日間反復投与したときの血漿中ラブコナゾール濃度 C_{max} の幾何平均値は 6019 ng/mL、 AUC_t は 119116 ng・h/mL であった。

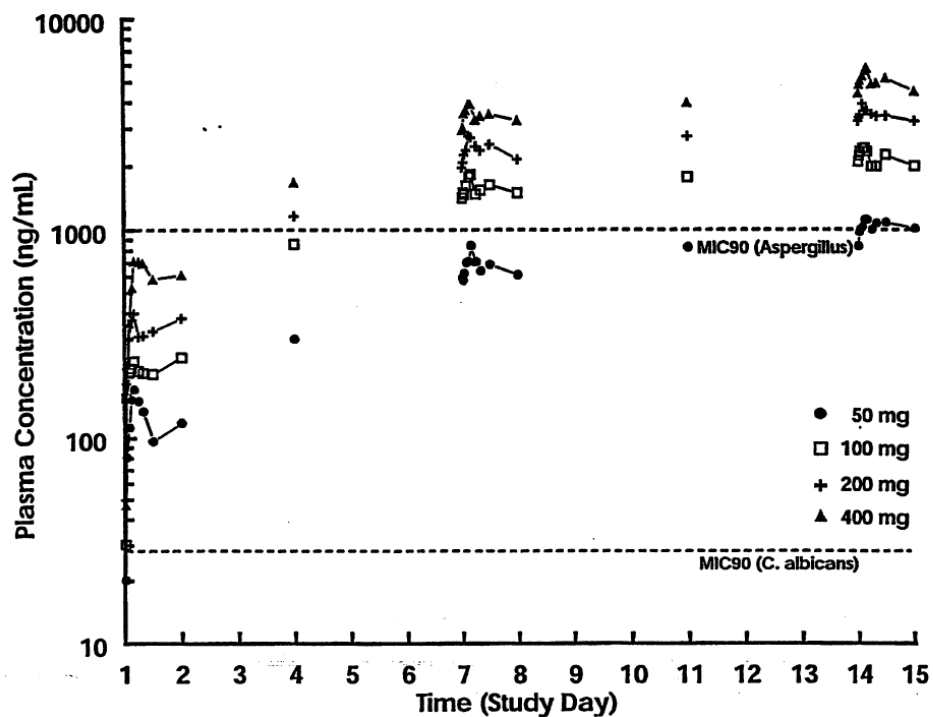


図 2.7.6.2.10-2 平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移<試験番号：>
(5.3.3.4.3 Figure 11.2.1Aを引用)

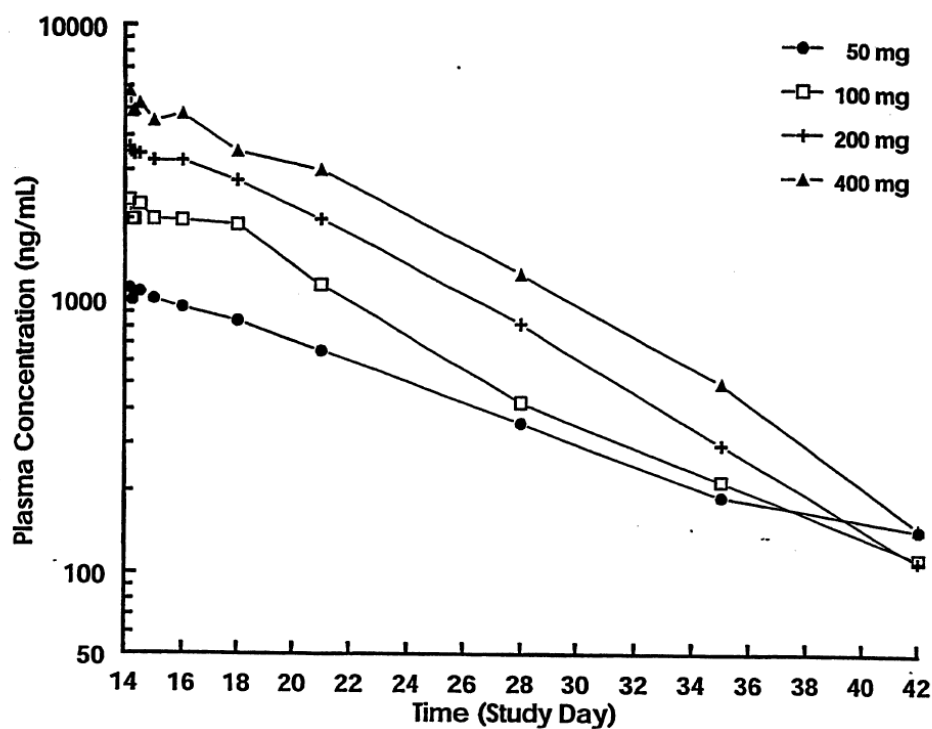


図 2.7.6.2.10-3 14日間反復投与における最終投与後の平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移
<試験番号：> (5.3.3.4.3 Figure 11.2.1Bを引用)

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：>
(5.3.3.4.3 Table 11.2.1A を改変)

薬物動態パラメータ*	投与群	Day 1	Day 7	Day 14
$C_{\max}$ (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	50 mg	178 (42)	841 (11)	1218 (20)
	100 mg	277 (31)	1831 (15)	2495 (22)
	200 mg	426 (33)	2733 (33)	3983 (28)
	400 mg	764 (16)	4051 (10)	6019 (12)
AUC_t (ng·h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	50 mg	2896 (30)	15838 (17)	24675 (22)
	100 mg	4914 (24)	37274 (17)	50553 (21)
	200 mg	7355 (38)	54837 (35)	79454 (32)
	400 mg	13838 (14)	82718 (10)	119116 (17)
$t_{\max}$ (h) 中央値 (最小値, 最大値)	50 mg	4 (4,24)	4 (4,6)	7 (4,24)
	100 mg	15 (2,24)	4 (3,12)	2.5 (0,4)
	200 mg	14 (4,24)	4 (3,12)	2.5 (1,4)
	400 mg	7 (3,24)	3.5 (3,4)	4 (2,12)
$t_{1/2}$ (h) ** 平均値 (標準偏差)	50 mg	—	—	240 (110)
	100 mg			103 (53)
	200 mg			113 (43)
	400 mg			115 (43)

*：全ての投与群及び全ての観察時点で例数 6 例

**：投与間隔である 24 時間までの検体採取となるため、Day 1 と Day 7 では半減期を算出しなかった。

Day 14 では、検体を最終投与後 28 日目まで採取した。

—：該当なし

ラブコナゾールの $C_{\max}$ 及び AUC_t と投与量との比較を図 2.7.6.2.10-4 に示す。

ラブコナゾールの $C_{\max}$ 及び AUC_t の増加は、用量の増加に比べ低かった。ラブコナゾール投与量の増加比は 1:2:4:8 であるが、 $C_{\max}$ の幾何平均値の増加比は Day 1 では 1:1.56:2.39:4.29、Day 7 では 1:2.18:3.25:4.82、Day 14 では 1:2.05:3.27:4.94 であった。また、 AUC_t の幾何平均値の増加比は Day 1 では 1:1.70:2.54:4.78、Day 7 では 1:2.35:3.46:5.22、Day 14 では 1:2.05:3.22:4.83 であった。ラブコナゾール投与量を 200 mg から臨床用量となりうる 400 mg へ増量した際の曝露量増加比は 1.5 倍～1.9 倍であった。

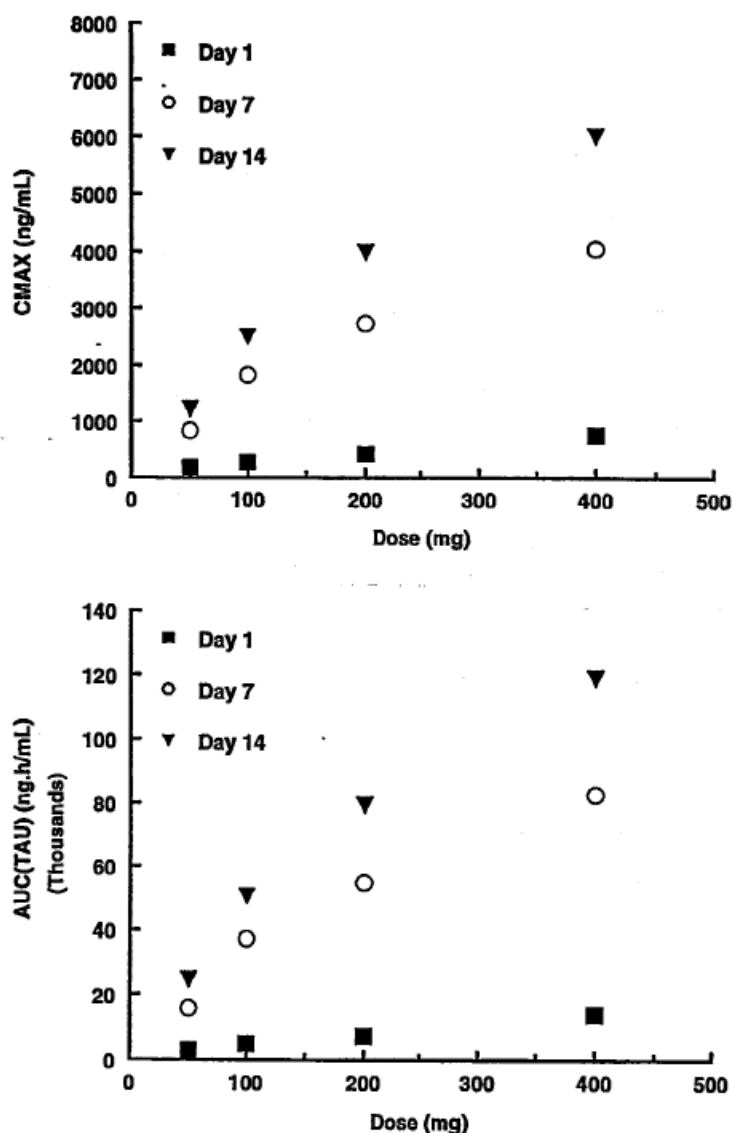


図 2.7.6.2.10-4 ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値と投与量の比較
<試験番号 : ████████> (5.3.3.4.3 Figure 11.2.10 を引用)

ラブコナゾールの蓄積係数の要約を表 2.7.6.2.10-5 に、 C_{min} の要約を表 2.7.6.2.10-6 に、 C_{min} の推移を図 2.7.6.2.10-5 に示す。

ラブコナゾール 1 日 1 回 14 日間投与では、4.3 日から 10 日という長い $t_{1/2}$ のため定常状態には至らず、Day 14 では 8.5 倍から 10.8 倍の蓄積が認められた。

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：>
(5.3.3.4.3 Table 11.2.1B を改変)

投与量 (mg)	蓄積係数の幾何平均値 (95%信頼性区間) *	
	Day 7	Day 14
50	5.5 (4.2, 7.1)	8.5 (6.1, 11.9)
100	7.6 (5.8, 10.0)	10.3 (7.2, 14.6)
200	7.5 (5.8, 9.6)	10.8 (8.5, 13.8)
400	6.0 (5.5, 6.5)	8.6 (7.6, 9.8)

*: 全ての投与群及び全ての観察時点で例数 6 例

表 2.7.6.2.10-6 ラブコナゾールの C_{min} の要約<試験番号：>
(5.3.3.4.3 Table 11.2.1C を改変)

Study Day	C_{min} の幾何平均値 (%CV) (ng/mL) *			
	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Day 2	116 (24)	242 (19)	350 (41)	603 (16)
Day 4	298 (17)	848 (11)	1108 (34)	1639 (22)
Day 7	586 (14)	1396 (17)	1811 (45)	2930 (13)
Day 8	599 (21)	1469 (16)	1982 (44)	3276 (7)
Day 11	818 (13)	1742 (15)	2613 (36)	3975 (7)
Day 14	797 (33)	2059 (18)	3112 (33)	4403 (12)
Day 15	984 (25)	1946 (21)	3142 (31)	4499 (11)

*: 全ての投与群及び全ての観察時点で例数 6 例

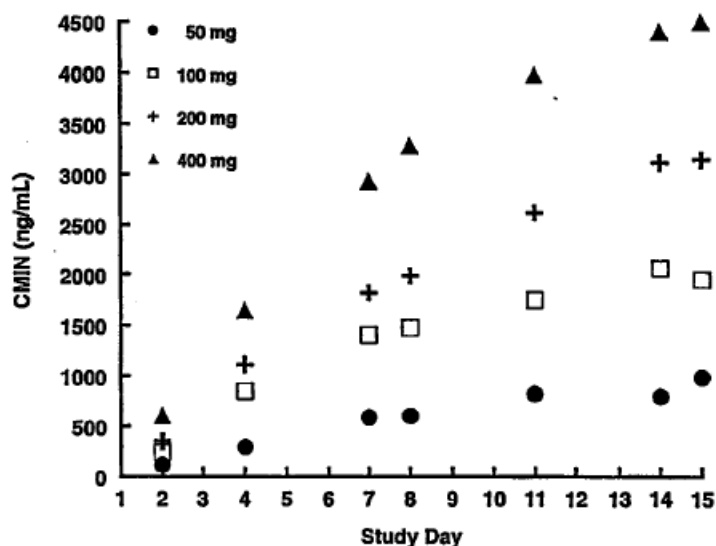


図 2.7.6.2.10-5 ラブコナゾールの C_{min} の幾何平均値の推移<試験番号：>
(5.3.3.4.3 Figure 11.2.1D を引用)

Day 1、Day 7、及び Day 14 における被験者毎の AUC_t と C_{min} との関係を図 2.7.6.2.10-6 に示す。

被験者毎の AUC_t と C_{min} の間には正の相関性が認められた ($R^2 \geq 0.92$)。

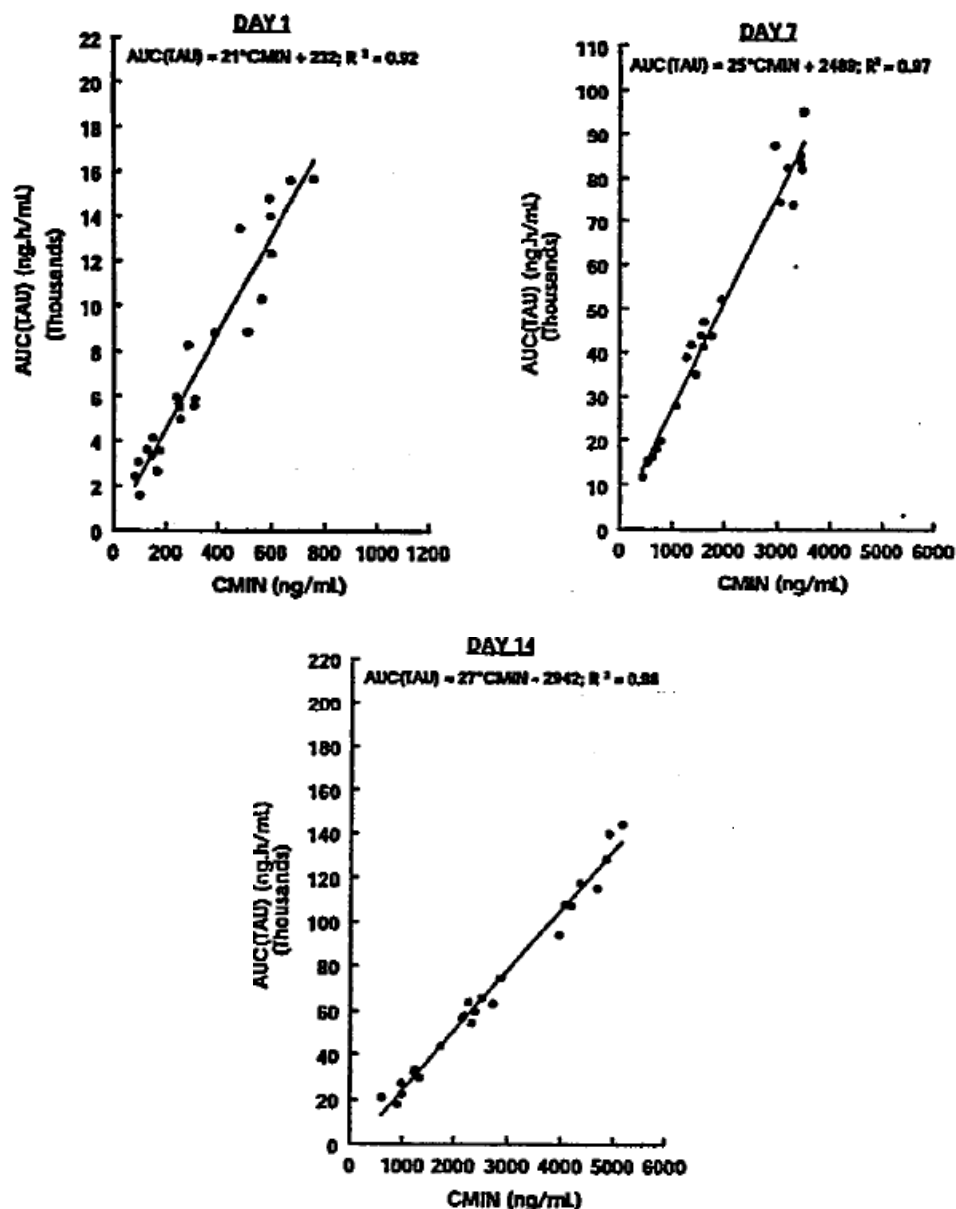


図 2.7.6.2.10-6 Day 1、Day 7、及び Day 14 における被験者毎の AUC_{τ} と C_{min} の幾何平均値の相関図<試験番号 : > (5.3.3.4.3 Figure 11.2.1E を引用)

ラブコナゾールによる CYP3A 誘導能

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を表 2.7.6.2.10-7 に示す。

ラブコナゾールの反復投与により尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比にベースラインからの変化は認められなかった。このことから、ラブコナゾールは CYP3A を誘導しないことが証明された。

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：>
(5.3.3.4.3 Table 11.3.1 を改変)

投与群	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 (SD)				
	Day 2	Day 5	Day 9	Day 12	Day 15
プラセボ	0.16 (1.16)	0.44 (0.94)	-0.35 (0.50)	0.29 (0.84)	0.13 (0.80)
50 mg	0.29 (0.70)	-0.43 (0.72)	-0.42 (0.38)	-0.38 (0.73)	-0.00 (0.77)
100 mg	0.18 (2.58)	0.38 (2.12)	-0.87 (1.90)	-0.22 (2.61)	-0.56 (1.77)
200 mg	-0.24 (0.96)	-0.77 (0.61)	-0.01 (1.56)	-0.66 (0.97)	-0.29 (1.56)
400 mg	-0.23 (0.80)	-0.66 (1.32)	-0.78 (0.60)	-0.73 (0.66)	-0.64 (0.99)

2.7.6.2.10.5 安全性及び忍容性の結果

有害事象の発現件数及び発現例数を表 2.7.6.2.10-8 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件数及び発現例数を表 2.7.6.2.10-9 に、臨床検査異常値一覧を表 2.7.6.2.10-10 に示す。

本試験では、ラブコナゾールカプセルの 50 mg から 400 mg までの 1 日 1 回 14 日間反復経口投与の安全性と良好な忍容性を確認した。

32 例中 17 例 (53.1%) の被験者に 34 件の有害事象が発現した。最も多く報告された有害事象は頭痛 13 件 13 例 (40.6%) 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、頭痛が 13 件 13 例 (40.6%)、消化不良が 3 件 3 例 (9.4%)、背部痛及び胸痛が各 2 件 2 例 (6.3%)、発熱、臨床検査異常、疼痛、関節痛、浮動性めまい、情動不安定、不眠症、鼻出血、紅斑、及び眼痛が各 1 件 1 例 (3.1%) であった。

32 例中 18 例 (56.3%) の被験者に 34 件の臨床検査値異常が報告された。最も多く報告された臨床検査値異常はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (6 件 6 例、18.8%) であった。

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： ████████> (5.3.3.4.3 Table 12.1.2 を改変)

基本語	投与前	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	プラセボ	後観察
	N = 32	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 8	N = 32
発熱	0	1	0	0	0	0	0
頭痛	0	3	3	3	2	1	1
感染	0	0	0	0	0	1	0
疼痛	1	0	1	0	0	0	0
背部痛	0	0	1	2	0	0	0
胸痛	0	1	0	0	1	0	0
臨床検査異常	0	0	0	0	0	1	0
歯の障害	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	1	1	0	1	0
関節痛	0	1	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1	0	0	0
情動不安定	0	0	0	1	0	0	0
不眠症	0	0	0	1	0	0	0
鼻出血	0	0	1	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1	0	0
眼痛	0	1	0	0	0	0	0
全体 件数	2	7	7	9	4	4	1
全体 例数	2	4	4	4	2	3	1

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： ████████> (5.3.3.4.3 Appendix 12.1B を改変)

基本語	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	プラセボ	後観察
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 8	N = 32
発熱	1	0	0	0	0	0
頭痛	3	3	3	2	1	1
疼痛	0	1	0	0	0	0
背部痛	0	0	2	0	0	0
胸痛	1	0	0	1	0	0
臨床検査異常	0	0	0	0	1	0
消化不良	0	1	1	0	1	0
関節痛	1	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1	0	0	0
情動不安定	0	0	1	0	0	0
不眠症	0	0	1	0	0	0
鼻出血	0	1	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	1	0	0
眼痛	1	0	0	0	0	0
全体 件数	7	6	9	4	3	1
全体 例数	4	3	4	2	2	1

表 2.7.6.2.10-10 臨床検査異常値一覧<試験番号：>
(5.3.3.4.3 Table 12.6.1 を改変)

被験者 No.	投与群	臨床検査項目	グレード
1	50 mg	総アミラーゼ増加	1
8	50 mg	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
13	100 mg	白血球数減少	1
		クレアチンキナーゼ増加	2
17	200 mg	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
19	200 mg	総ビリルビン増加	1
20	200 mg	総アミラーゼ増加	2
21	200 mg	総アミラーゼ増加	2
		血清中クロール増加	1
		クレアチンキナーゼ増加	1
22	200 mg	総ビリルビン増加	1
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
26	400 mg	血清中クロール増加	2
28	400 mg	血清中クロール増加	1
		総ビリルビン増加	1
30	400 mg	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
		乳酸脱水素酵素増加	2
		クレアチンキナーゼ増加	4
		白血球数減少	1
31	400 mg	血清中クロール増加	1
32	400 mg	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
		白血球数減少	1
5	プラセボ	乳酸脱水素酵素増加	1
15	プラセボ	乳酸脱水素酵素増加	1
		クレアチンキナーゼ増加	1
		総ビリルビン増加	1
		総アミラーゼ増加	2
18	プラセボ	血清中クロール増加	1
23	プラセボ	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2
29	プラセボ	好中球数減少	1
		白血球数減少	1
		総ビリルビン増加	2

本試験で死亡例は発生しなかった。

重篤な有害事象は2件1例認められた。本症例はラブコナゾール 50 mg 投与群で、14 日間投与終了後、発熱及び関節痛（いずれも重度）が Day 16 に観察された。治験責任医師は、これらの症状を頸部硬直と差明を伴うインフルエンザ様の症状とみなし、治験薬と関連あるかもしれないと評価した。被験者は細菌性髄膜炎の疑いで入院したが、症状の顕著な自然回復が認められ、検査結果も陰性であったことから翌日には退院した。

有害事象による中止症例は1例認められた。中止症例の詳細を表 2.7.6.2.10-11 に示す。本症例はプラセボ群で、軽度の肝機能値上昇（ALT グレード 1）（基本語：臨床検査異常）が発現し、治験薬を 8 日間投与後中止した。治験責任医師は、この有害事象を治験薬と関連あるかもしれな

いと評価した。有害事象は発現から 10 日後に回復した。

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：>

(5.3.3.4.3 Appendix 12.1A を改変)

投与群 被験者識別コード	有害事象 基本語	治験薬との 因果関係	重症度	治験薬の処置	転帰
プラセボ 23	消化不良	Possibly	軽度	継続	回復
	臨床検査異常	Possibly	軽度	中止	回復
	消化不良	Possibly	軽度	継続	回復
	頭痛	Unrelated	中等度	継続	回復

バイタルサイン、その他診察で安全性に関する臨床上の問題はなかった。

2.7.6.2.10.6 結論

- ・ ラブコナゾールカプセルを 1 日 1 回 50 mg～400 mg で 14 日間反復投与したときの安全性と良好な忍容性が確認された。
- ・ 1 日 1 回 50 mg～400 mg の投与量の範囲では、ラブコナゾールの全身暴露量は投与量比を下回る増加を示した。
- ・ ラブコナゾールの $t_{1/2}$ は 4.3 日から 10 日と長く、投与 14 日後にも定常状態に達しなかった。
- ・ ラブコナゾール 1 日 1 回 14 日間の経口投与により、8.5 倍から 10.8 倍の蓄積が認められた。
- ・ 血漿中ラブコナゾール濃度の C_{min} と全身暴露量は正の線形相関を示した。
- ・ ラブコナゾールの反復投与によっても尿中 6-β-ヒドロコルチゾール／コルチゾール比はベースラインから変動しなかったことから、ラブコナゾールは CYP3A を誘導しないことが示された。

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

本試験の結果の概略を表 2.7.6.2.11-1 に示す。

表 2.7.6.2.11-1 試験の概略＜試験番号：AI422-011＞

項目	内容
治験の標題	Open Label Non Randomized Study of the Effects of ■■■ on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Volunteers
識別番号	試験番号：AI422-011
治験の目的	主要目的 酵素活性の指標として、シンバスタチンを用いてラブコナゾールの潜在的な CYP3A4 阻害能を評価する。 副次目的 ラブコナゾールの薬物動態を評価する。
治験のデザイン	非無作為化、非盲検
対象	健康被験者
被験者数	計画時：20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	同意取得した健康男性、18-45 歳、健常なバイタルサイン、BMI が 18 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 以下であること。臨床検査値又は心電図検査で臨床上問題となる異常がないこと。急性又は慢性疾患を有していないこと。
治験薬及び投与 方法	(1) 治験薬 ・ラブコナゾール：200 mg ■■■ ・シンバスタチン：40 mg 錠 (2) 投与量及び投与方法 ・ラブコナゾール：Day 2 から Day 15 までの 14 日間の朝に、1 日 1 回 2 ■■■ 計 400 mg) を経口投与 ・シンバスタチン：Day 1、Day 2、及び Day 15 の朝に 1 日 1 回 1 錠を経口投与 いずれの投与時も約 240 mL の水とともに投与する。また Day 1、Day 2、及び Day 15 において、被験者は前日の夜からシンバスタチン投与後少なくとも 4 時間までは絶食とする。
評価項目	1. 安全性、忍容性： 診察、バイタルサイン、心電図（ECG）、及び臨床検査は投与前、投与選択時、後観察期間に安全性と忍容性を評価するために実施する。試験期間を通して有害事象発現を観察する。有害事象は Recommendations for Grading Acute and Subacute Toxic Effect Scale を用いて評価するか、医師により軽度、中等度、高度、又は非常に高度と分類する。インターバル診察、バイタル

項目	内容
	サイン、及び臨床検査は Day 15 のシンバスタチン投与前に実施する。診察、心電図検査、バイタルサイン、及び臨床検査は退院時（Day 16）に実施する。後観察は Day 24、Day 31、Day 38、及び Day 45 に実施する。 2. 薬物動態： シンバスタチン濃度は Day 1、Day 2、Day 15、及び Day 16 に採取した血液検体から測定する。ラブコナゾール濃度は Day 2、Day 3、Day 9、Day 15、Day 16、Day 24、Day 31、Day 38、及び Day 45 に採取した血液検体から測定する。シンバスタチンは C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、及び $t_{1/2}$ を算出し、ラブコナゾールは C_{max}、t_{max}、及び AUC_{tau} を算出する。
統計解析手法	サンプルサイズ： 完了症例数が 18 症例となるよう、組み入れ症例を 20 症例と設定した。 統計手法： 被験者背景、身体所見、臨床検査値、及びバイタルサインを要約した。有害事象の発現率について、器官分類別及び重症度別に集計した。 シンバスタチン及びラブコナゾールのそれぞれについて、薬物動態の分布に関する指標の値を試験日別に要約した。 シンバスタチンの薬物動態に対するラブコナゾールの併用の影響を評価するため、シンバスタチンの対数変換後 C_{max} 及び対数変換後 AUC_{inf} について分散分析により解析した。 シンバスタチン併用時に 400 mg のラブコナゾールを単回及び反復投与した際の薬物動態を評価するため、Day 2（初回投与日）及び Day 15（最終投与日）におけるラブコナゾールの薬物動態を要約統計量により要約した。 さらに、蓄積比（Day 15 の AUC_{tau} / Day 2 の AUC_{tau}）を算出し、要約した。 解析： 本試験で薬剤を投与された全ての被験者の身体所見、臨床検査値、バイタルサイン、及び有害事象に関する利用可能な全てのデータについて要約した。
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	Effect of Ravuconazole on the Pharmacokinetics of simvastatin in Healthy Subjects. V Mummaneni, M Geraldles, OW Hadjilambris, Z Ouyang, H Uderman, MR Marino. American Society for Microbiology : 40th interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 17-20, 2000

2.7.6.2.11.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.11-2 に示す。

表 2.7.6.2.11-2 試験スケジュール<試験番号 : AI422-011>
(5.3.3.4.4 Table 5.8.1 を引用)

Procedure	Study Day												
	SCR	-1	1	2	3	4-8	9	10-13	14	15	16	F/U*	
Informed Consent	X												
Medical History	X												
Interval Medical History		X ^a					X					X	
Physical Exam	X												
Interval Physical Exam			X ^a							X			
Drug Screen	X	X											
HCV Screen	X												
AE Monitoring													
Vital Signs	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	
ECG	X	X									X		
Hematology	X		X ^b		X		X			X	X	X	
Serum Chemistry	X		X ^b		X		X			X	X	X	
Urinalysis	X		X ^b		X		X			X	X	X	
Enter CPU		X							X				
Discharge from CPU					X						X		
Simvastatin Dosing			X	X						X			
Simvastatin PK			X	X						X	X		
Ravuconazole Dosing				X	X	X	X	X	X	X			
Ravuconazole PK				X	X		X			X	X	X	
Phone-in Dose Confirmation						X		X	X				
Discharge from Study												X	

* Follow-up included Days 24, 31, 38, and 45. Vital signs and samples for ravuconazole assay (trough concentrations) were taken on each day. Vital signs and samples for safety assessment (hematology, serum chemistry, and urinalysis) were taken on days 31 and 45 only. The final follow-up assessment on Day 45 included an interval medical history, vital signs, along with safety labs, and trough ravuconazole concentrations. Subjects were discharged from the study Day 45.

a If screening medical history was obtained and physical exam was performed within 24 hours before dosing, these procedures were not be repeated.

b If screening clinical lab tests were performed within 4 days before dosing, these were considered the baseline values and were not be repeated.

2.7.6.2.11.2 症例の内訳

本試験での症例の内訳を図 2.7.6.2.11-1 に示す。

20 例を組入れ、治験薬を投与した。19 例が試験完了し、1 例が服薬不良のため治験薬投与 9 日目に中止した。

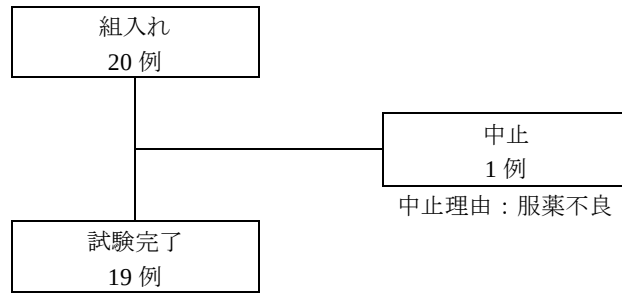


図 2.7.6.2.11-1 症例の内訳<試験番号：AI422-011>

2.7.6.2.11.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.11-3 に示す。

表 2.7.6.2.11-3 被験者背景の要約<試験番号：AI422-011>

(5.3.3.4.4 Table 8.3.1 を改変)

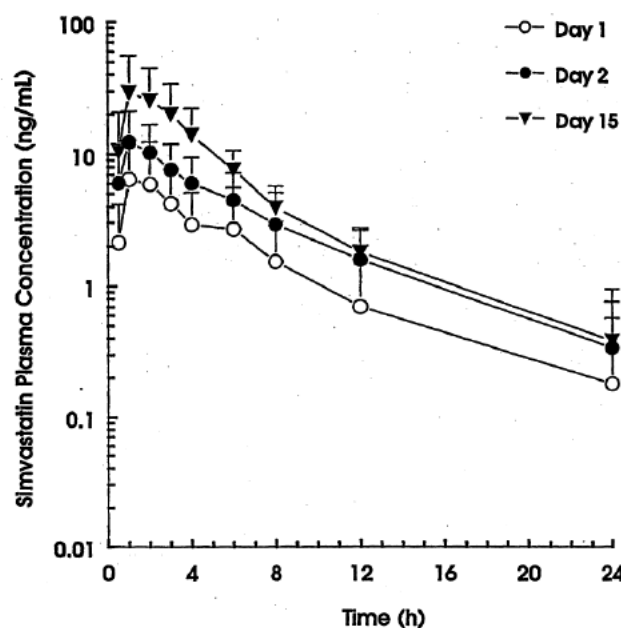
項目		全被験者 N = 20
年齢 (歳)	平均 (標準偏差)	30 (7.1)
	範囲	18-42
性別	男性	20 (100%)
	女性	0 (0%)
人種	白人	12 (60%)
	黒人	7 (35%)
	ヒスパニック/ラテン	1 (5%)
体重 (kg)	平均 (標準偏差)	81.5 (12.54)
	範囲	61.2-104.7
身長 (cm)	平均 (標準偏差)	178.9 (8.40)
	範囲	160.0-192.0
BMI (kg/m ²)	平均 (標準偏差)	25.4 (3.07)
	範囲	19.1-30.5

2.7.6.2.11.4 薬物動態の結果

シンバスタチンの薬物動態

シンバスタチンの平均血漿中濃度の時間プロファイルを図 2.7.6.2.11-2、シンバスタチンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.11-4、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を表 2.7.6.2.11-5 に示す。

シンバスタチンとラブコナゾールを単回投与したとき (Day 2)、シンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ (いずれも幾何平均値) はシンバスタチン単独投与 (Day 1) と比較して、それぞれ 1.79 倍及び 2.06 倍に上昇した。ラブコナゾールを 14 日間反復投与し、最終日にシンバスタチンを併用投与したとき (Day 15)、シンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ (いずれも幾何平均値) はシンバスタチン単独投与 (Day 1) と比較して、それぞれ 4.34 倍及び 3.98 倍に上昇した。全ての項目で 90%信頼区間は同等区間 (0.67~1.50) の全くの外側であったことから、シンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は統計的に明らかに上昇すると結論づけた。



Note: Day 1: Simvastatin 40 mg p.o.
Day 2: Coadministration of simvastatin 40 mg p.o. and ravuconazole 400 mg p.o. first dose
Day 15: Coadministration of simvastatin 40 mg p.o. and ravuconazole 400 mg p.o. last dose

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> (5.3.3.4.4 Figure 11.2.1 を引用)

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>
(5.3.3.4.4 Table 11.2.1A を改変)

薬物動態パラメータ	Day 1 (N = 20)	Day 2 (N = 20)	Day 15 (N = 19)
C_{max} (ng/mL)			
幾何平均	6.37	11.14	27.15
(変動係数 %)	(81.66)	(65.37)	(79.75)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)			
幾何平均	30.71	64.29	120.75
(変動係数 %)	(93.09)	(48.29)	(51.59)
t_{max} (h)			
中央値	2.00	1.00	2.00
(最小値, 最大値)	(1.00, 6.00)	(1.00, 6.00)	(1.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)			
平均	4.06	5.43	3.86
(標準偏差)	(2.70)	(3.63)	(2.00)

Day 1: シンバスタチン 40 mg 単独投与

Day 2: ラブコナゾール 400 mg 初回投与とシンバスタチン 40 mg の併用投与

Day 15: ラブコナゾール 400 mg 最終投与とシンバスタチン 40 mg の併用投与

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> (5.3.3.4.4 Table 11.2.1B を改変)

薬物動態 パラメータ	幾何平均			幾何平均割合 (90%信頼区間)	
	Day 1	Day 2	Day 15	Day 2/Day 1	Day 15/Day 1
$C_{\max}$ (ng/mL)	6.25	11.22	27.15	1.79 (1.52, 2.12)	4.34 (3.68, 5.13)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	30.32	62.45	120.75	2.06 (1.70, 2.50)	3.98 (3.28, 4.84)

Day 1 : シンバスタチン 40 mg 単独投与

Day 2 : ラブコナゾール 400 mg 初回投与とシンバスタチン 40 mg の併用投与

Day 15 : ラブコナゾール 400 mg 最終投与とシンバスタチン 40 mg の併用投与

ラブコナゾールの薬物動態

平均血漿中ラブコナゾール濃度を図 2.7.6.2.11-3、最終投与 (Day 15) 後の平均血漿中ラブコナゾール濃度を図 2.7.6.2.11-4、ラブコナゾール薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.11-6 に示す。

ラブコナゾールを 14 日間投与したとき (Day 15) の平均血漿中ラブコナゾール濃度の $C_{\max}$ は 6265 ng/mL、 AUC_{tau} は 118805 ng·h/mL であった。以前の試験 () でラブコナゾールを 14 日間反復投与したときの $C_{\max}$ は 6019 ng/mL、 AUC_{tau} は 119116 ng·h/mL であったことから、シンバスタチンの併用投与がラブコナゾールの薬物動態へ与える影響があるように見えない。

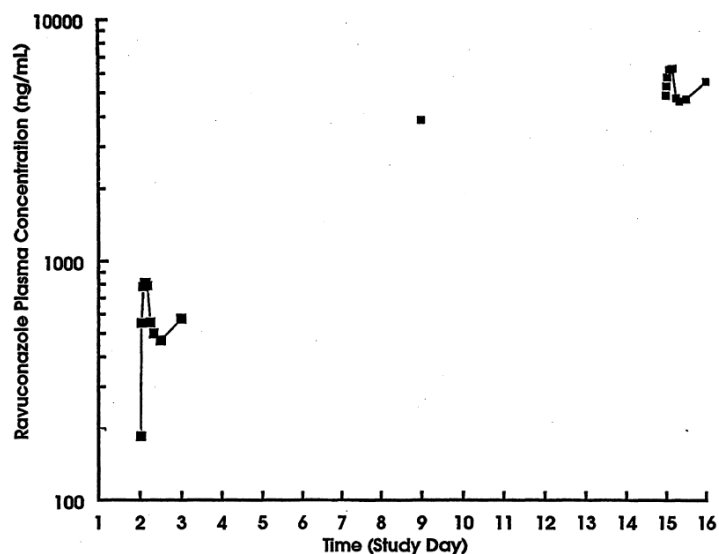


図 2.7.6.2.11-3 平均血漿中ラブコナゾール濃度<試験番号 : AI422-011>
(5.3.3.4.4 Figure 11.2.2A を引用)

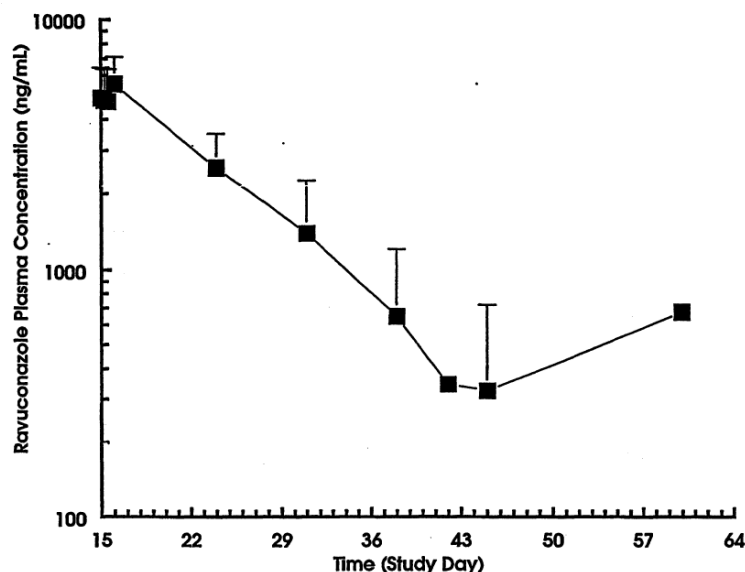


図 2.7.6.2.11-4 最終投与 (Day 15) 後の平均血漿中ラブコナゾール濃度
＜試験番号：AI422-011＞ (5.3.3.4.4 Figure 11.2.2B を引用)

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＞
(5.3.3.4.4 Table 11.2.2 を改変)

薬物動態パラメータ	Day 2 (N = 20)	Day 15 (N = 19)
C_{max} (ng/mL) 幾何平均 (変動係数 %)	817 (36.42)	6265 (33.53)
AUC_{tau} (ng·h/mL) 幾何平均 (変動係数 %)	12167 (43.68)	118805 (31.66)
t_{max} (h) 中央値 (最小値, 最大値)	3.00 (2.00, 24.00)	4.00 (2.00, 24.00)

Day 2：ラブコナゾール 400 mg 初回投与とシンバスタチン 40 mg の併用投与

Day 15：ラブコナゾール 400 mg 最終投与とシンバスタチン 40 mg の併用投与

2.7.6.2.11.5 安全性及び忍容性の結果

有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.11-7、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 2.7.6.2.11-8、臨床検査異常値一覧を表 2.7.6.2.11-9に示す。

ラブコナゾールとシンバスタチンの併用投与は安全で良好な忍容性を示した。死亡例や重篤な有害事象の発現はなかった。20 例中 6 例 (30%) の被験者に 9 件の有害事象が発現した。最も多く報告された有害事象は咽頭炎 (2 件 2 例、10%) 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、シンバスタチン単独投与時の咳嗽 1 件 1 例 (5.0%)、ラブコナゾール初回投与とシンバスタチン併用投与時の咽頭炎 1 件 1 例 (5.0%)、ラブコナゾール単独投与時の消化不良、腹痛、及び咽頭炎、各 1 件 1 例 (5.0%)、ラブコナゾール最終投与とシンバスタチン併用投与時の頭痛 1 件 1 例 (5.0%) であった。

7 例 (35%) の被験者に 8 件の臨床検査値異常が報告された。最も多く報告された臨床検査値異

常はカルシウム減少（4 件 4 例、20%）であった。

バイタルサイン、ECG、その他診察で安全性に関する臨床上的問題はなかった。

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> (5.3.3.4.4 Appendix 12.1C を改変)

組織 基本語		投与前	SIM Alone	RAV + SIM-1	RAV Alone	RAV + SIM-2	不明	後観察
		N = 20	N = 20	N = 20	N = 20	N = 19	N = 0	N = 20
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
全体	件数計	0	1	1	3	4	0	0
全体	例数計	0	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	2 (10.5)	0	0
全身								
頭痛		0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
	件数計	0	0	0	0	1	0	0
	例数計	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
消化器系								
消化不良		0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
腹痛		0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
	件数計	0	0	0	2	0	0	0
	例数計	0	0	0	2 (10.0)	0	0	0
呼吸器系								
咳嗽		0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
咽頭炎		0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0
	件数計	0	1	1	1	0	0	0
	例数計	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0
皮膚／付属器								
紅斑		0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
そう痒症		0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
発疹		0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
	件数計	0	0	0	0	3	0	0
	例数計	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0

SIM Alone：シンバスタチン単独投与

RAV + SIM-1：ラブコナゾール初回投与とシンバスタチン併用投与

RAV Alone：ラブコナゾール単独投与

RAV + SIM-2：ラブコナゾール最終投与とシンバスタチン併用投与

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：A1422-011＞（5.3.3.4.4 Appendix 12.1B 及び Appendix 12.1C から作表）

組織 基本語		投与前	SIM Alone	RAV + SIM-1	RAV Alone	RAV + SIM-2	不明	後観察
		N = 20	N = 20	N = 20	N = 20	N = 19	N = 0	N = 20
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
全体	件数計	0	1	1	3	1	0	0
全体	例数計	0	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	1 (5.3)	0	0
全身								
頭痛		0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
	件数計	0	0	0	0	1	0	0
	例数計	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0
消化器系								
消化不良		0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
腹痛		0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
	件数計	0	0	0	2	0	0	0
	例数計	0	0	0	2 (10.0)	0	0	0
呼吸器系								
咳嗽		0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
咽頭炎		0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0
	件数計	0	1	1	1	0	0	0
	例数計	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0

SIM Alone：シンバスタチン単独投与

RAV + SIM-1：ラブコナゾール初回投与とシンバスタチン併用投与

RAV Alone：ラブコナゾール単独投与

RAV + SIM-2：ラブコナゾール最終投与とシンバスタチン併用投与

表 2.7.6.2.11-9 臨床検査異常値一覧＜試験番号：A1422-011＞
(5.3.3.4.4 Table 12.6.1 を改変)

被験者 No.	臨床検査項目	正常範囲	ベース ライン	Day	異常値	グレード	退院時
1	ヘモグロビン (g/dL)	12.7-16.8	14.1	15	11.9	1	13.1
				23	11.7	1	
				31	11.9	1	
	白血球数 (x10 ³ c/μL)	3.30-10.50	5.0	15	3.9	1	5.66
				16	3.8	1	
2	カルシウム (mg/dL)	8.6-10.2	8.4	60	8.4	1	8.4
4	カルシウム (mg/dL)	8.6-10.2	8.7	31	8.4	1	8.9
9	白血球数 (x10 ³ c/μL)	2.64-8.40	3.59	3	3.71	1	4.47
				9	2.94	2	
				15	3.33	1	
				16	3.56	1	
				31	3.57	1	
14	カルシウム (mg/dL)	8.6-10.2	8.7	15	7.9	1	8.8
				31	8.3	1	
15	総ビリルビン (mg/dL)	0.1-1.2	1.3	3	1.4	2	0.9
				7	1.3	2	
17	カルシウム (mg/dL)	8.6-10.2	9.1	15	8.3	1	9.3

2.7.6.2.11.6 結論

- ・ 14 日間のラブコナゾール投与の結果、シンバスタチンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 4 倍上昇した。この結果は、ラブコナゾールは CYP3A4 によって代謝される薬剤の血漿中濃度を臨床的に明らかに増加させる可能性があることを指し示している。
- ・ ラブコナゾールとシンバスタチンの併用投与は安全かつ良好な忍容性があった。
- ・ 本試験の結果より、ラブコナゾールはシンバスタチンの AUC を 10 倍上昇させるような他のトリアゾール系抗真菌薬と比較して CYP3A4 の阻害は少ない可能性があることを示した。

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ロキサシン対照、並行群間比較試験 (試験番号 : E1224-A001-006) : 参考資料 5.3.4.1.1

BFE1224 の単回及び反復経口投与、並びに反復静脈内投与における安全性及び忍容性が確認されたため、心室再分極に対する影響を評価するために本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.12-1 に示す。

表 2.7.6.2.12-1 試験の概略<試験番号 : E1224-A001-006>

項目	内容
治験の標題	A Two-Tier Randomized, Double-Blind, Placebo- and Moxifloxacin-Controlled, Parallel-Design Study to Evaluate the Influence of E1224 on Cardiac Repolarization Pharmacodynamics (QTc Interval) Following Infusion of Repeated Intravenous Doses to Healthy Subjects
識別番号	試験番号 : E1224-A001-006
治験の目的	主要目的 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 間隔) を検討する。 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確認する。 ・ 健康被験者における BFE1224 の安全性を評価する。
治験のデザイン	2 期、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、モキシフロキサシン対照、並行群間比較
対象	健康被験者男女
被験者数	計画時 : 150 例 解析時 : 152 例 (薬物動態 : BFE1224 群 101 例、安全性 : 152 例)
診断及び主要な 組入れ基準	年齢が 18~45 歳の健康成人男性被験者及び健康成人女性被験者で、BMI が 16~33 kg/m ² の者。女性の場合は外科的避妊処置又は閉経 (最終月経が割付け時より 1 年以上前) により妊娠不可能な者。閉経後の女性については卵巣刺激ホルモン (FSH) 値が 40 IU/L よりも高値の者。
治験薬及び投与 方法	(1) 治験薬 : ・ 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 ・ モキシフロキサシンカプセル ・ プラセボカプセル : モキシフロキサシンカプセル分 (2) 投与量及び投与方法 : 被験者を 3 群 (BFE1224 治療用量群、BFE1224 高用量群、及びプラセボ群) に割付け、第 1 期 (Day 1~3) 及び第 2 期 (Day 4~11) に以下のように各治験薬を投与する。

項目	内容			

項目	内容
	心電図/QTc 評価： 12 誘導心電図により、各治験薬の心再分極への影響を判定した。QT は QTcF、QTcB（Bazett 補正法を用いて心拍数で補正した QT）、及び QTci（線形回帰法を用いて心拍数で補正した被験者固有の QT）により補正した。心電図パラメータは記述形式で表記した。心電図パラメータのベースライン値からの平均変化量についても、治療群ごとに表形式で示した。全ての補正 QT 値について、対応する採血時点でのモキシフロキサシン、BFE1224、及びプラセボの血漿中濃度データとの散布図を作成した。 被験者ごとの時間一致済みベースライン（-1 日目）からの変化及び治療群ごとの時間一致済みベースライン（-1 日目）からの変化を一覧表で示した。 QTc 値がベースラインから 30 msec 以上及び 60 msec 以上変化している症例、QTc 間隔が 450 msec 以上（男性）、480 msec 以上（女性）、及び 500 msec の症例については外れ値として分けて解析した。 各測定時点におけるベースライン調整済みの対応する時点での QTc 平均値の差（BFE1224 の各投与用とプラセボ）の上側 95%信頼区間を算出した。定常状態 [11 日目（Ⅱ期）] における QTc 測定値は投与後 1、1.5、2、及び 4 時間での測定値のみではあるが、これらを主要評価項目として扱い、BFE1224 の QTc 延長を評価した。その他の時点での測定値を副次評価項目とした。 安全性データ： 全ての被験者の安全性を解析した。必要に応じて要約統計量を用いた。有害事象の発現率、QTcF の変動、バイタルサイン、身体所見、BFE1224 投与期間中における投与後 4 時間までの遠隔センサーによる継続的心臓モニタリング、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。
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

2.7.6.2.12.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.12-2 に示す。また、薬物動態のための採血スケジュールを表 2.7.6.2.12-3 に、ECG 測定スケジュールを表 2.7.6.2.12-4 に示す。

表 2.7.6.2.12-2 試験スケジュール<試験番号：E1224-A001-006>
(5.3.4.1.1 Table 5 を引用)

Assessments	Screening	Treatment										
	Day -22 to -3	Tier 1 (Days)			Washout Days 2-3	Tier 2 (Days)						
		-2 Check-in	-1	1		4-6	7	8-10	11	12-15 ^a	16-17 Outpatient	18
Informed Consent	X											
Medical History	X											
Clinic Check-in		X										
Vital Signs ^b	X	X	X ^c	X ^c	X	X ^d	X ^{e,f}	X ^{d,f}	X ^{e,f}	X	X	X
Complete Physical Examination ^g	X											X
Routine Physical Examination ^h		X			X	X		X		X	X	
12-lead ECG	X	X	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X	X ⁱ	X	X	X
Cardiac Telemetry ^j		X				X	X	X	X			
Clinical Laboratory Tests ^k	X ^m	X			X	X	X	X	X	X		X
Urine Drug Screen ⁿ	X	X										
Serum β-hCG	X	X										
Urine β-hCG ^o			X	X	X	X						
Viral Screen	X											
Randomization ^p			X									
Study Drug Administration (moxifloxacin/placebo) ^q				X								
E1224 or Placebo Drug Administration ^r						X	X ^s	X ^s	X ^s			
PK Blood Sampling ^t				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Food ^u			X	X			X	X	X			
Discharge From Study												X
Adverse Events	<-----X----->											
Prior/concomitant Medications	<-----X----->											

Note: In order to be consistent across all the protocols within the compound, the tables and listings define the first day of dosing as Study Day 1. The study days in the results tables and listings are therefore 1 day less than the study days as defined in the protocol.

a: Subjects were furloughed from the clinic after completion of assessments on Day 15. Subjects were instructed to return to the study center once daily for 3 days until discharge from study on Day 18.

b: Single measurement vital signs were obtained daily while the subject was in the semi-recumbent position except where indicated otherwise.

c: Vital signs were obtained on Day -1 before the start of the ECG assessments and Day 1 before dosing and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 hours (after the start of ECG assessment on Day -1 and after the dose on Day 1).

d: Vital signs were to be collected before dosing and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, and 8 hours after the morning dose on Days 5 to 11. Vital signs were to be collected before dosing and at 0.25, 0.5, 1, 5, and 2 hours after the evening dose administration on Days 4 to 6.

e: Vital signs were collected before dosing and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 and 12 hours post infusion on Days 7 and 11. Additional vital signs were collected at 24 (Day 12), 30, 36, 48 (Day 13), 72 (Day 14) and 96 (Day 15) hours post last infusion on Day 11.

f: During Tier 2, semi-recumbent blood pressure measurements were performed every 10 minutes for the duration of study drug administration. Additionally, blood pressures were measured in the supine, sitting, and standing positions before and 15 minutes after the start of study drug administration. These measurements were taken in addition to the regularly scheduled vital signs measurements.

g: Complete physical examination was performed at screening and at discharge. Physical examination included weight and height at Screening, and weight at Check-in.

h: An abbreviated physical (routine) examination was performed during inpatient days on Days -2, 3, 6, 9, 15, as well as during each outpatient clinic visit.

i: Single measurement ECGs were performed at Screening, Check-in, and on Days 16 to 18 for safety purposes. On Days 4 to 11, safety ECGs were performed per the schedule in Table 7. Safety ECGs were not part of the pharmacodynamic analysis.

j: Serial triplicate non-safety ECG measurements (each 2 minutes apart) were collected per the schedule in Table 7.

k: Subjects were to have continuous ECG telemetry monitoring for 2 hours during the afternoon of the Check-in day (Day -2) and for 2 hours continuously during the period of drug infusion on Days 4 to 11.

l: Clinical laboratory tests were performed at Screening and at Check-in (Day -2). Clinical laboratory tests under fasting conditions were performed on Days -2, -1, 1, 4 through 15, and at discharge on Day 18.

m: Postmenopausal females also had their follicle stimulating hormone (FSH) level measured.

n: Urine drug screen was performed at Screening and Check-in (Day -2).

o: Urine β-hCG was performed daily on Days -1 to 4.

p: Subjects were randomized as they enrolled in the study and were sequentially issued subject numbers.

q: Study drug was administered after an overnight fast from food and all liquids except water.

r: Loading doses of study drug was administered beginning in the evening on Day 4 and ending on the morning of Day 7. Maintenance doses were administered in the morning on Days 8 to 11.

s: Subjects enrolled in the study were dosed with study drug intravenously under fasting conditions in the morning.

t: Serial PK samples were obtained on Days 1, 7, and 11 (Table 6) following the start of study drug administration. Additional PK samples were collected during clinic visits and prior to discharge. On Days 4 to 10, predose samples were collected per Table 6.

u: On Day -1, a regular meal was provided 4 hours after the ECG measurement was completed. On Days 1, 7, and 11, regular meals were provided 4 hours after oral study drug administration (moxifloxacin or placebo) or 4 hours after the start of the study drug infusion (E1224 or placebo).

v: Barring any safety concerns, subjects were discharged from the study after completing all discharge procedures.

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>
(5.3.4.1.1 Table 6 を引用)

Study Day ^a	Sampling Times (hour)
1 (moxifloxacin)	Before dosing, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.25, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 hours after study drug dose
2 to 3	24 and 48 hours after study drug dose (Day 1)
4 (E1224)	(a) 72 hours after study drug dose (Day 1) (b) Before the evening infusion
5 through 6 (E1224) ^a	Before both the morning and evening infusions
7 (E1224)	Before dosing, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.25, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 hours after study drug infusion
8 through 10 (E1224)	Before infusion
11 (E1224)	Before dosing, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.25, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 hours after study drug infusion
12 to 18	24, 30, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours after study drug infusion

a: In order to be consistent across all the protocols within the compound, the tables and listings define the first day of dosing as Study Day 1. The study days in the results tables and listings are therefore 1 day less than the study days as defined in the protocol.

表 2.7.6.2.12-4 ECG 測定スケジュール<試験番号：E1224-A001-006>
(5.3.4.1.1 Table 7 を引用)

Study Day	Sampling Times (hours)
-1 (baseline)	0, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.25, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 ^a
1	Before dosing, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.25, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 after dosing ^a
2 to 3	24 and 48 hours after Day 1 dosing ^a
4	(a) 72 hours after Day 1 dosing ^a (b) Before dosing, a and 2, 3, 4, and 8 hours (single measurement safety ECGs) after the start of the evening infusion
5 to 6	Safety ECGs were measured at: (a) Before dosing, a and 2, 3, 4, and 8 hours (single measurement safety ECGs) after the start of the morning infusion, (b) Before dosing, a and 2, 3, 4, and 8 hours (single measurement safety ECGs) after the start of the evening infusion
7	Before dosing, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.25, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 after the start of the last infusion ^a
8 to 10	Before dosing ^a and 2, 3, 4, and 8 hours (single measurement safety ECGs) after the start of the infusion
11	Before dosing, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.25, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 after the start of the last infusion ^a
12 to 15	24, 30, 36, 48, 72, and 96 hours after the start of the last infusion (single safety ECGs)
16 to 18	Single measurement safety ECGs

Note: In order to be consistent across all the protocols within the compound, the tables and listings define the first day of dosing as Study Day 1. The study days in the results tables and listings are therefore 1 day less than the study days as defined in the protocol.

a. Triplicate measurements conducted 2 minutes apart.

2.7.6.2.12.2 症例の内訳

本試験の症例の内訳を図 2.7.6.2.12-1 に示す。

152例の被験者のうち、51例がBFE1224治療用量群に、50例がBFE1224高用量群に、51例がプラセボ群に割付けられた。7例（4.6%）の被験者が試験途中で中止し、中止理由の内訳は5例が有害事象、2例が同意撤回であった。

心電図評価やバイタルサイン評価のタイミングに関する軽微な逸脱は複数あったが、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。

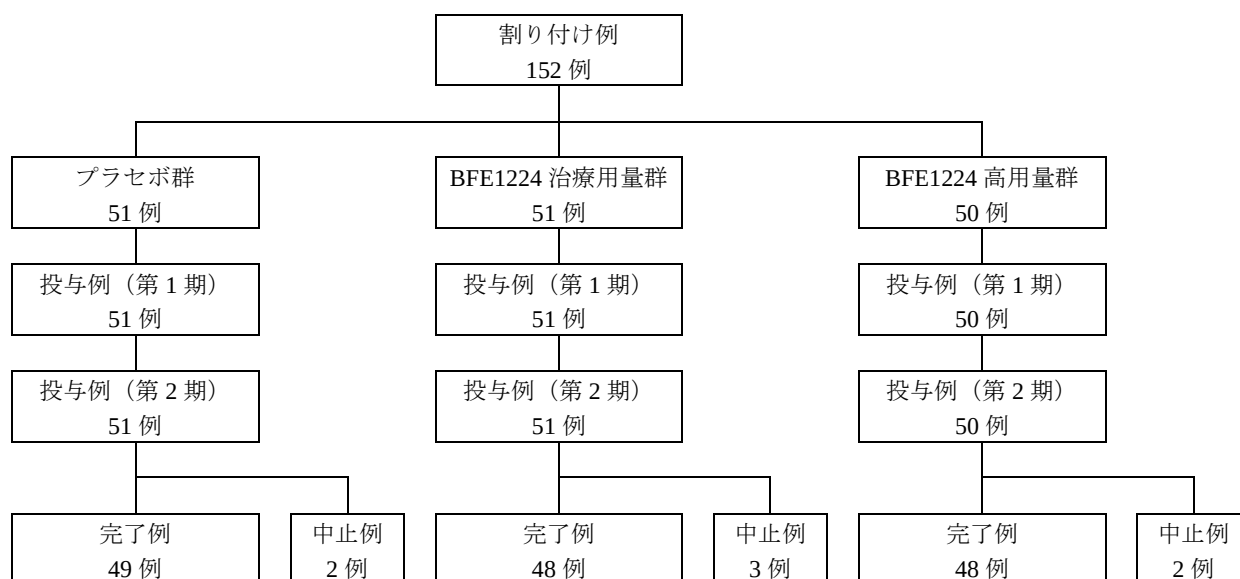


図 2.7.6.2.12-1 症例の内訳<試験番号：E1224-A001-006>

(5.3.4.1.1 Table 8 を改変)

2.7.6.2.12.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.12-5 に示す。

本試験の被験者の年齢は 18.60～45.98 歳であった。被験者の多くは白人 (88.2%) であり、他の被験者は黒人又はアフリカ系アメリカ人 (8.6%)、及びその他 (3.3%) であった。被験者の多くは男性 (69.1%) であった。投与群間に人口統計学的な差異は認められなかった。

表 2.7.6.2.12-5 被験者背景の要約<試験番号：E1224-A001-006>
(5.3.4.1.1 Table 9 を改変)

分類	プラセボ群 N = 51	BFE1224 治療用量群 N = 51	BFE1224 高用量群 N = 50	全体 N = 152
性別 n (%)				
男性	38 (75.4)	32 (62.7)	35 (70.0)	105 (69.1)
女性	13 (25.5)	19 (37.3)	15 (30.0)	47 (30.9)
人種 n (%)				
白人	46 (90.2)	47 (92.2)	41 (82.0)	134 (88.2)
黒人、アフリカ系アメリカ人	4 (7.8)	4 (7.8)	5 (10.0)	13 (8.6)
その他	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	5 (3.3)
民族 n (%)				
ヒスパニック、ラテン	50 (98.0)	47 (92.2)	44 (88.0)	141 (92.8)
その他	1 (2.0)	4 (7.8)	6 (12.0)	11 (7.2)
年齢 (年)				
N	51	51	50	152
平均値 (SD)	35.21 (6.88)	36.82 (7.09)	34.05 (8.66)	35.37 (7.61)
中央値	36.09	39.09	36.22	36.94
範囲	19.76-45.40	23.02-45.98	18.60-45.79	18.60-45.98
体重 (kg)				
N	51	51	50	152
平均値 (SD)	75.90 (9.04)	74.92 (11.77)	73.03 (12.80)	74.63 (11.29)
中央値	75.00	72.70	71.35	73.20
範囲	55.0-95.4	46.8-103.6	52.7-100.0	46.8-103.6
身長 (cm)				
N	51	51	50	152
平均値 (SD)	167.9 (8.00)	167.2 (8.90)	168.5 (10.18)	167.9 (9.02)
中央値	169.0	167.0	170.0	168.5
範囲	150-186	152-189	144-188	144-189

2.7.6.2.12.4 薬物動態／薬力学の結果

モキシフロキサシンの薬物動態

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を図 2.7.6.2.12-2 に示す。

モキシフロキサシンの $C_{\max}$ の平均値は 2179.4～2245.3 ng/mL であり、 $t_{\max}$ の平均値は 2.01～2.07 時間であった。

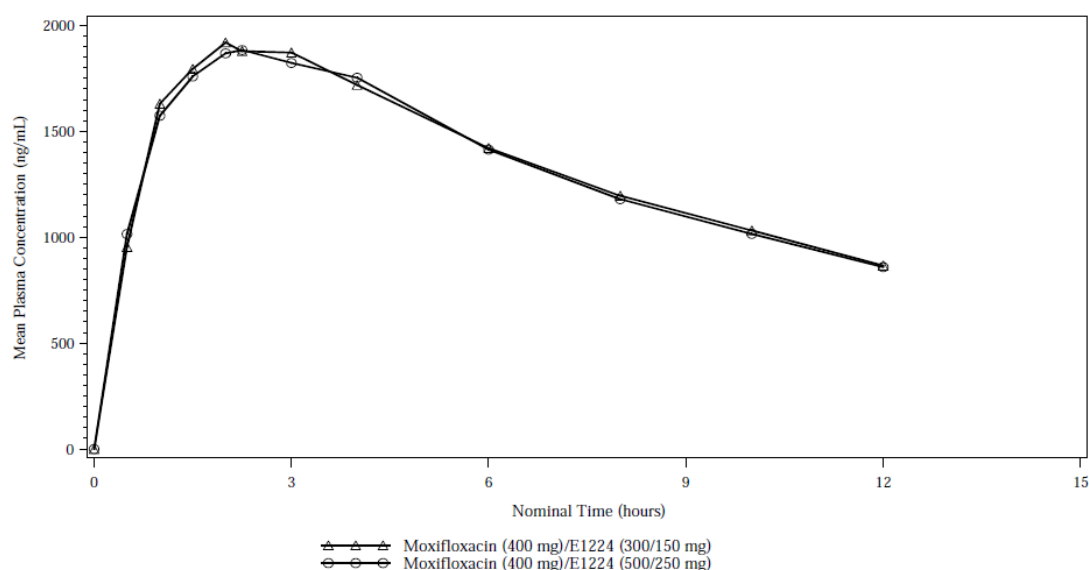


図 2.7.6.2.12-2 Day 1における平均血漿中モキシフロキサシン濃度の推移
＜試験番号：E1224-A001-006＞（5.3.4.1.1 Figure 2を引用）

BFE1224 の薬物動態

Day 7 及び Day 11 における平均血漿中 BFE1224 濃度の推移を図 2.7.6.2.12-3 及び図 2.7.6.2.12-4 に、BFE1224 薬物動態の要約を表 2.7.6.2.12-6 に示す。

プロドラッグである BFE1224 の $t_{1/2}$ は短かった（平均値：0.24～0.25 時間）。 t_{max} の平均値は Day 11 の最終投与後で 0.5～0.62 時間であった。 C_{max} と AUC_{0-tau} の平均値は投与量に依存して増加した。

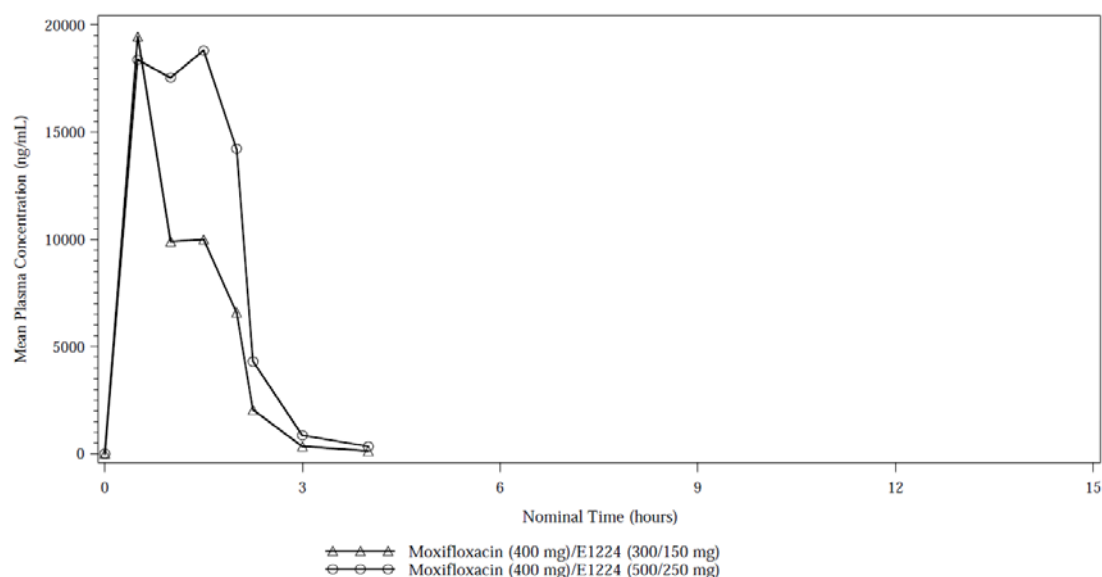


図 2.7.6.2.12-3 Day 7における平均血漿中 BFE1224 濃度の推移
＜試験番号：E1224-A001-006＞（5.3.4.1.1 Figure 3を引用）

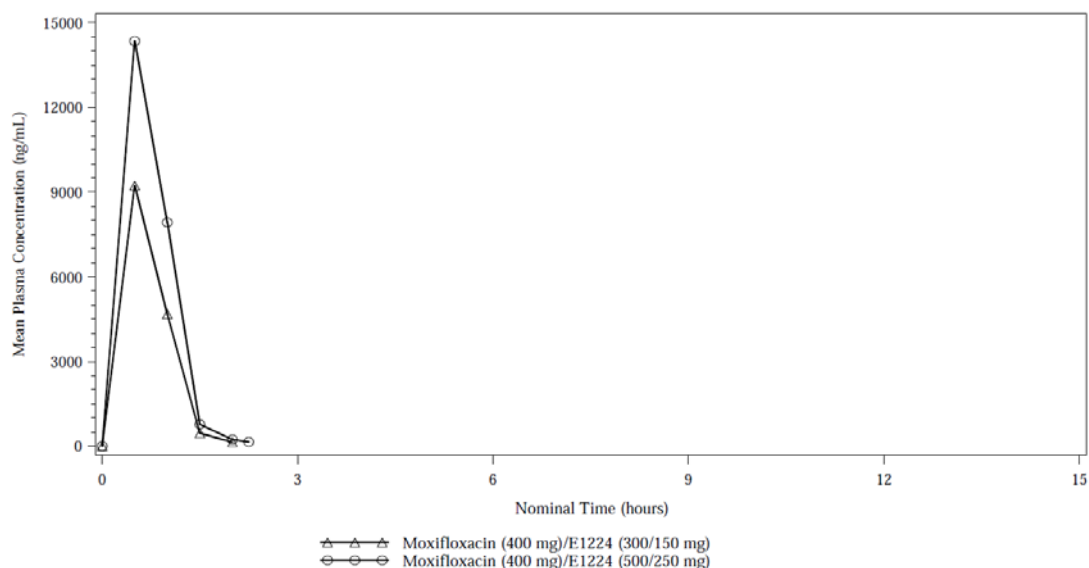


図 2.7.6.2.12-4 Day 11 における平均血漿中 BFE1224 濃度の推移
＜試験番号 : E1224-A001-006＞ (5.3.4.1.1 Figure 4 を引用)

表 2.7.6.2.12-6 BFE1224 薬物動態の要約＜試験番号 : E1224-A001-006＞
(5.3.4.1.1 Table 10 を改変)

PK パラメータ	統計量	BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群	
		Day 7	Day 11	Day 7	Day 11
C_{max} (ng/mL)	N	49	48	50	48
	算術平均値 (SD)	20401 (66762)	9227 (2634)	21572 (9024)	14611 (3952)
	幾何平均値	11278	8869	20182	14097
	中央値	10640	8619	19978	14383
	最小値-最大値	6433-477672	3547-16513	10310-62499	7931-26574
t_{max} (h)	N	49	48	50	48
	算術平均値 (SD)	0.99 (0.47)	0.50 (0.00)	1.29 (0.56)	0.62 (0.10)
	幾何平均値	0.87	0.50	1.15	0.62
	中央値	1.00	0.50	1.60	0.60
	最小値-最大値	0.5-2.0	0.5-0.5	0.6-2.1	0.6-1.1
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	N	49	32	50	46
	算術平均値 (SD)	23634 (33398)	8080 (2262)	37042 (11242)	12683 (3632)
	幾何平均値	19099	7783	35448	12185
	中央値	17485	7917	36282	12738
	最小値-最大値	10468-248901	4615-13931	17331-67286	6854-22453
$t_{1/2}$ (h)	N	0	32	0	46
	算術平均値 (SD)	—	0.24 (0.07)	—	0.25 (0.07)
	幾何平均値	—	0.24	—	0.24
	中央値	—	0.20	—	0.20
	最小値-最大値	—	0.20-0.40	—	0.20-0.50
$C_{ss\ av}$ (ng/mL)	N	0	32	0	46
	算術平均値 (SD)	—	337 (94)	—	528 (151)
	幾何平均値	—	324	—	508
	中央値	—	330	—	531
	最小値-最大値	—	192-580	—	286-936

— : 該当なし

ラブコナゾールの薬物動態

Day 7 及び Day 11 における平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.12-5 及び図 2.7.6.2.12-6 に、ラブコナゾール薬物動態の要約を表 2.7.6.2.12-7 に示す。

BFE1224 静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は、Day 7 の投与開始後約 2～3 時間で最大値を示した (BFE1224 治療用量群 : 15244 ng/mL、BFE1224 高用量群 : 28876 ng/mL)。ラブコナゾールの $t_{1/2}$ は長く、Day 11 の最終投与後の平均値は 280～287 時間 (約 12 日間) であった。 C_{max} 及び AUC_{0-tau} の平均値は投与量に依存して増加した。

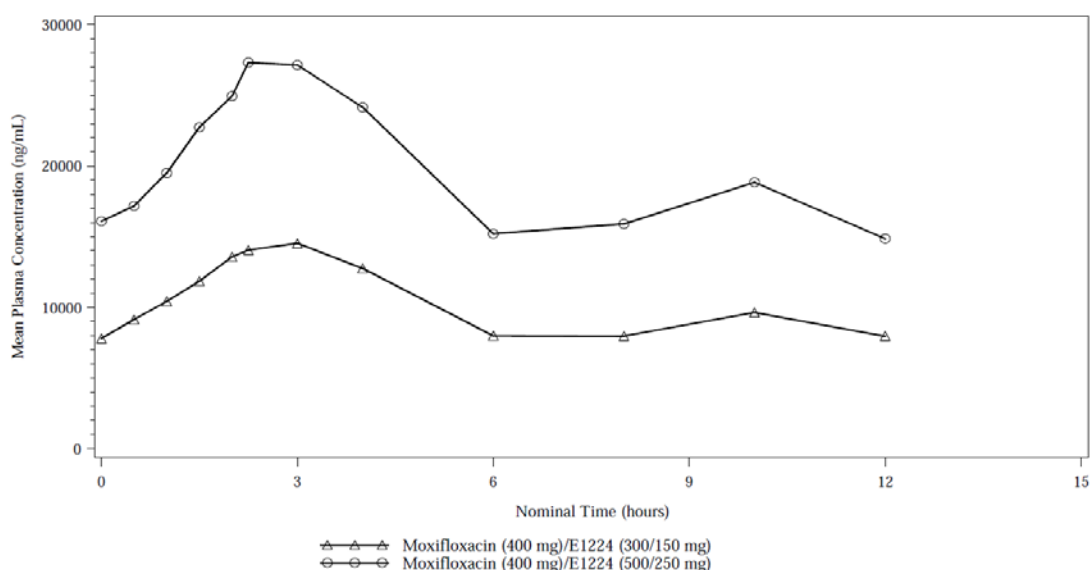


図 2.7.6.2.12-5 Day 7における平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移
＜試験番号 : E1224-A001-006＞ (5.3.4.1.1 Figure 5 を引用)

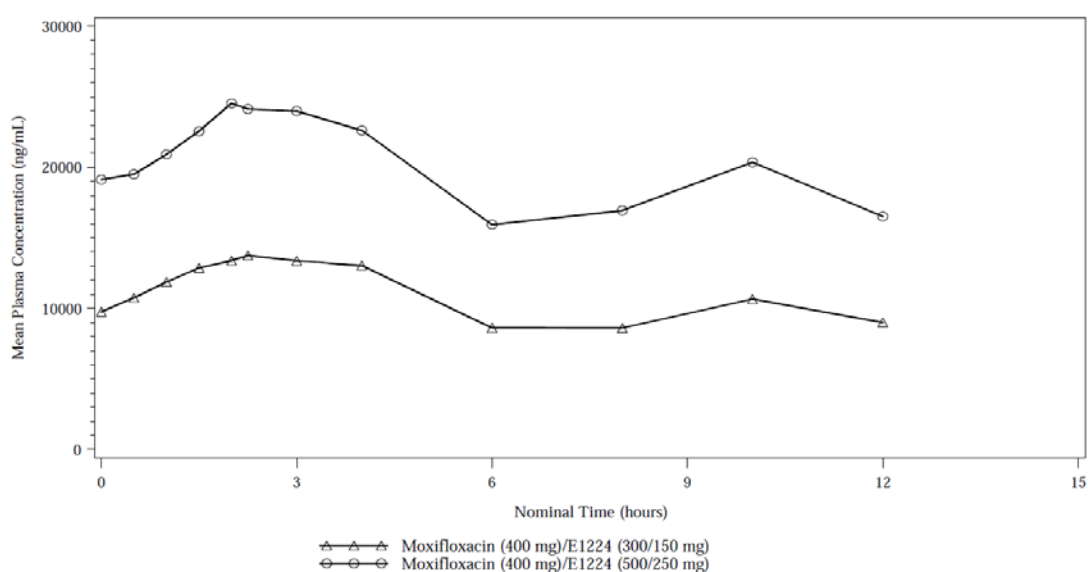


図 2.7.6.2.12-6 Day 11における平均血漿中ラブコナゾール濃度の推移
＜試験番号 : E1224-A001-006＞ (5.3.4.1.1 Figure 6 を引用)

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>
(5.3.4.1.1 Table 11 を改変)

PK パラメータ	統計量	BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群	
		Day 7	Day 11	Day 7	Day 11
$C_{\max}$ (ng/mL)	N	49	49	50	50
	算術平均値 (SD)	15244 (4389)	14838 (3583)	28876 (8902)	26824 (7804)
	幾何平均値	14664	14414	27558	25729
	中央値	14741	14819	28064	25059
	最小値-最大値	8204-28378	8096-24344	11555-49632	13787-49552
$t_{\max}$ (h)	N	49	49	50	50
	算術平均値 (SD)	2.87 (1.20)	2.90 (3.39)	2.85 (0.62)	2.77 (1.81)
	幾何平均値	2.73	2.38	2.78	2.53
	中央値	3.00	2.30	3.10	2.40
	最小値-最大値	2.0-10.0	0-24.0	1.6-4.1	0-10.1
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	N	49	49	50	50
	算術平均値 (SD)	120702 (35589)	244010 (63386)	231098 (83573)	449028 (150842)
	幾何平均値	115918	235807	217297	425671
	中央値	115920	251739	216270	422058
	最小値-最大値	65578-228640	126855-398849	76579-509879	185925-853134
$t_{1/2}$ (h)	N	0	46	0	48
	算術平均値 (SD)	—	286.67 (122.15)	—	279.99 (110.42)
	幾何平均値	—	256.28	—	256.97
	中央値	—	276.05	—	282.95
	最小値-最大値	—	55.2-545.0	—	92.5-573.1
$C_{ss\text{ av}}$ (ng/mL)	N	0	49	0	50
	算術平均値 (SD)	—	10321 (2704)	—	19350 (6868)
	幾何平均値	—	9965	—	18235
	中央値	—	10583	—	17792
	最小値-最大値	—	5286-16619	—	7747-38160

—：該当なし

心室再分極に対するBFE1224の薬力学的解析

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を表 2.7.6.2.12-8に示す。

BFE1224投与によりQTc間隔は延長せず、かえってQTcF間隔の平均値はベースラインと比較して短縮した。QTc間隔に対するBFE1224の影響は投与後1～1.5時間で最大となり、その時のベースラインからの平均変化量は-16.9～-19.4 msecであった。QTcF間隔の時間を一致させたベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は投与後1.5時間で最大となり、-15.1 msecであった。QTcF間隔は投与後4時間にベースラインの水準に戻った。QTcB及びQTciにおいても同様の傾向が見られた。

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>
(5.3.4.1.1 Table 12 を改変)

投与後時間 統計量	プラセボ群	BFE1224 治療用量群	BFE1224 高用量群
Day -1 0 時間 (ベースライン)			
N	49	48	48
算術平均 (SD)	407.1 (20.03)	404.3 (17.63)	407.1(16.87)
投与後 1 時間			
N	49	48	48
算術平均 (SD)	401.9 (19.41)	389.4 (14.09)	388.3 (15.70)
平均変化量 (SD)	-5.8 (13.10)	-16.9 (10.00)	-18.7 (12.53)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)	—	-11.1 (2.43)	-12.8 (2.43)
90%信頼区間	—	(-15.1, -7.0)	(-16.8, -8.8)
投与後 1.5 時間			
N [※]	17	14	15
算術平均 (SD)	404.6 (18.25)	387.8 (18.46)	385.0 (17.21)
平均変化量 (SD)	-4.4 (11.56)	-19.4 (9.31)	-18.5 (13.37)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)	—	-15.1 (4.18)	-14.2 (4.10)
90%信頼区間	—	(-22.1, -8.0)	(-21.1, -7.3)
投与後 2 時間			
N	49	48	48
算術平均 (SD)	401.8 (18.96)	393.8 (15.97)	392.5 (14.49)
平均変化量 (SD)	-7.0 (13.26)	-12.0 (10.39)	-13.8 (12.69)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)	—	-5.0 (2.48)	-6.8 (2.48)
90%信頼区間	—	(-9.1, -0.9)	(-10.9, -2.7)
投与後 4 時間			
N	49	48	48
算術平均 (SD)	404.7 (20.96)	399.0 (18.74)	398.8 (18.72)
平均変化量 (SD)	-2.0 (14.52)	-5.7 (9.34)	-5.5 (14.00)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)	—	-3.7 (2.61)	-3.5 (2.61)
90%信頼区間	—	(-8.0, 0.6)	(-7.8, 0.8)
ベースラインとの時間を一致させた比較におけ る最大変化量 (投与後 1、1.5、2、及び 4 時間)			
N	49	48	48
平均変化量 (SD)	2.0 (12.41)	-3.6 (8.68)	-4.4 (13.27)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)	—	-5.5 (2.36)	-6.3 (2.36)
90%信頼区間	—	(-9.5, -1.6)	(-10.3, -2.4)

※ : 投与後 1.5 時間における QTcF 間隔の測定は、治験実施計画書の改訂 (Amendment 2) により追加されたため、他の測定時点よりも例数が少ない。

— : 該当なし

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を表 2.7.6.2.12-9に示す。

QTcF間隔のベースラインからの短縮が30 msec以上であった被験者数はプラセボ群と比較して、BFE1224高用量群で多かった。BFE1224高用量群では、QTcF間隔の短縮が30 msec以上であった被験者数は投与後1～2時間で最大となり、その後はプラセボ群と同様であった。

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>

(5.3.4.1.1 Table 13 を改変)

投与後時間 ベースラインからの短縮がみられた被験者	プラセボ群	BFE1224 治療用量群	BFE1224 高用量群
投与前 N 短縮が見られた例数	49 2 (4.08)	48 2 (4.17)	48 6 (12.50)
投与後 1 時間 N 短縮が見られた例数	49 4 (8.16)	48 4 (8.33)	48 8 (16.67)
投与後 1.5 時間 N* 短縮が見られた例数	17 0	14 1 (7.14)	15 3 (20.00)
投与後 2 時間 N 短縮が見られた例数	49 6 (12.24)	48 1 (2.08)	48 5 (10.42)
投与後 4 時間 N 短縮が見られた例数	49 2 (4.08)	48 0	48 2 (4.17)
投与後 12 時間 N 短縮が見られた例数	49 0	48 1 (2.08)	48 2 (4.17)

※：投与後 1.5 時間における QTcF 間隔の測定は、治験実施計画書の改訂（Amendment 2）により追加されたため、他の測定時点よりも例数が少ない。

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の性別ごとの要約を表 2.7.6.2.12-10に示す。

QTcF間隔の短縮は、男性よりも女性の被験者において顕著に見られた。投与後1～1.5時間のベースラインからの平均変化量は男性では-13.3～-17.4 msec、女性では-22.4～-25.6 msecだった。

カテゴリカル解析において、BFE1224投与後（Day 4～Day 11）のいずれの時間においてもQTcF間隔が450 msecを超える症例はなく、ベースラインからの変化量が60 msecを超える症例も見られなかった。

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> (5.3.4.1.1 Table 14 を改変)

投与後時間 統計量		男性被験者			女性被験者		
		プラセボ群	BFE1224 治療用量群	BFE1224 高用量群	プラセボ群	BFE1224 治療用量群	BFE1224 高用量群
Day-1 0 時間 (ベースライン)	N	36	29	33	13	19	15
平均値 (SD)		399.9 (17.38)	396.8 (15.05)	402.3 (16.31)	427.1 (11.66)	415.8 (15.19)	417.8 (13.06)
投与後 1 時間	N	36	29	33	13	19	15
平均値 (SD)		394.5 (16.33)	384.6 (12.31)	385.4 (13.48)	422.6 (10.02)	396.6 (13.79)	394.7 (18.65)
平均変化量 (SD)		-4.6 (12.81)	-13.3 (9.29)	-16.1 (10.78)	-9.2 (13.85)	-22.4 (8.64)	-24.2 (14.60)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)			-8.7 (2.79)	-11.5 (2.69)		-13.1 (4.42)	-15.0 (4.65)
90%信頼区間			(-13.3, -4.1)	(-16.0, -7.0)		(-20.5, -5.7)	(-22.8, -7.2)
投与後 1.5 時間	N*	13	8	12	4	6	3
平均値 (SD)		398.1 (15.19)	383.7 (15.59)	384.8 (19.04)	425.8 (8.66)	393.3 (21.97)	385.4 (8.88)
平均変化量 (SD)		-4.9 (12.97)	-14.8 (8.43)	-17.4 (11.41)	-2.4 (5.77)	-25.6 (6.77)	-23.0 (22.34)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)			-9.8 (5.15)	-12.4 (4.59)		-23.2 (7.44)	-20.6 (8.80)
90%信頼区間			(-18.6, -1.1)	(-20.2, -4.6)		(-36.7, -9.7)	(-36.5, -4.6)
投与後 2 時間	N	36	29	33	13	19	15
平均値 (SD)		395.1 (17.13)	389.0 (14.48)	390.1 (13.32)	420.4 (8.49)	401.2 (15.64)	397.7 (16.02)
平均変化量 (SD)		-5.3 (13.13)	-8.6 (9.87)	-11.7 (12.56)	-11.7 (12.99)	-17.2 (9.09)	-18.6 (12.04)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)			-3.3 (3.01)	-6.3 (2.91)		-5.6 (4.04)	-6.9 (4.25)
90%信頼区間 N			(-8.3, 1.7)	(-11.2, -1.5)		(-12.4, 1.2)	(-14.1, 0.2)
投与後 4 時間	N	36	29	33	13	19	15
平均値 (SD)		396.5 (16.99)	391.2 (14.67)	394.5 (16.15)	427.3 (12.68)	411.0 (18.18)	408.3 (21.00)
平均変化量 (SD)		-1.7 (14.49)	-6.3 (9.22)	-5.0 (13.07)	-2.7 (15.17)	-4.7 (9.68)	-6.6 (16.30)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)			-4.6 (3.16)	-3.3 (3.05)		-2.0 (4.91)	-3.8 (5.16)
90%信頼区間			(-9.8, 0.7)	(-8.4, 1.8)		(-10.2, 6.2)	(-12.5, 4.8)
時間を一致させた比較におけるベースラインとの最大変化量 (投与後 1、1.5、2、及び 4 時間)							
N		36	29	33	13	19	15
平均変化量 (SD)		2.7 (12.26)	-2.8 (8.05)	-3.5 (11.88)	-0.2 (13.08)	-4.7 (9.68)	-6.5 (16.18)
プラセボ群との平均差 (標準誤差)			-5.6 (2.76)	-6.2 (2.66)		-4.6 (4.67)	-6.3 (4.92)
90%信頼区間			(-10.1, -1.0)	(-10.6, -1.7)		(-12.4, 3.3)	(-14.6, 1.9)

Day 7 及び 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を図 2.7.6.2.12-7 及び図 2.7.6.2.12-8 に示す。

血漿中ラブコナゾール濃度とQTcF間隔のベースラインからの変化量の間には明らかな関連は見られなかった。また、血漿中BFE1224濃度とQTcF間隔のベースラインからの変化量の間においても関連は見られなかった。

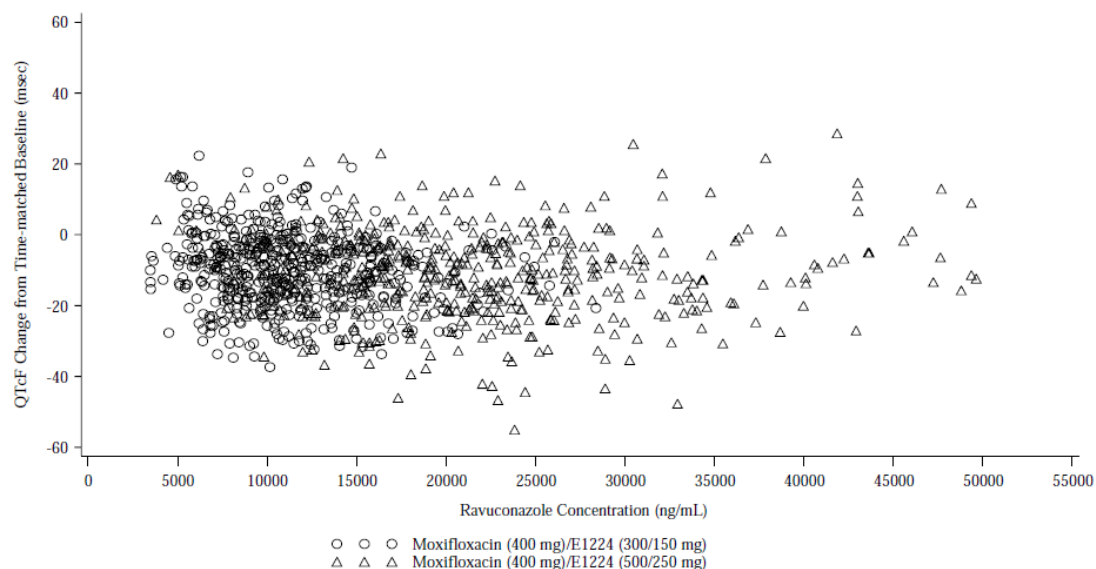


図 2.7.6.2.12-7 Day 7 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラブコナゾール濃度との相関<試験番号 : E1224-A001-006>
(5.3.4.1.1 Figure 7 を引用)

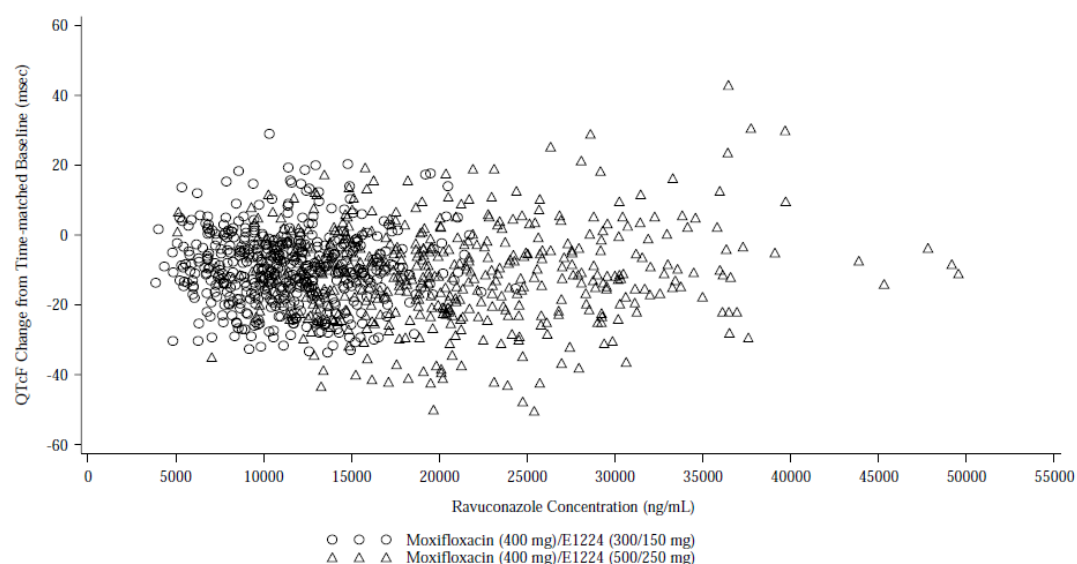


図 2.7.6.2.12-8 Day 11 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラブコナゾール濃度との相関<試験番号 : E1224-A001-006>
(5.3.4.1.1 Figure 8 を引用)

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の要約を表 2.7.6.2.12-11に、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を図 2.7.6.2.12-9に示す。

モキシフロキサシン投与後のQTc間隔は意図した通りに明らかに延長した。QTcF間隔の変化量は投与後2時間15分で最大値を示し、その値は11.5 msecであった。QTcF間隔の時間を一致させた平均変化量のプラセボとの差は投与後2時間で最大値を示し、その値は14.0 msecであった。

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
変化量の要約<試験番号：E1224-A001-006> (5.3.4.1.1 Table 15 を改変)

投与後時間 統計量	プラセボ群	BFE1224 治療用量群	BFE1224 高用量群
Day -1 0 時間 (ベースライン) N 算術平均 (SD)	49 407.1 (20.03)	48 404.3 (17.63)	48 407.1 (16.87)
投与後 1 時間 N 算術平均 (SD) 平均変化量 (SD) プラセボ群との平均差 (標準誤差) 90%信頼区間	49 407.1 (21.01) -0.6 (8.75)	48 411.2 (19.38) 5.0 (9.92) 5.6 (1.92) (2.4, 8.8)	48 414.9 (17.67) 8.0 (9.72) 8.6 (1.92) (5.4, 11.8)
投与後 1.5 時間 N 算術平均 (SD) 平均変化量 (SD) プラセボ群との平均差 (標準誤差) 90%信頼区間	49 406.2 (20.46)	48 414.6 (19.52) 8.3 (8.67) 10.1 (1.86) (7.0, 13.1)	48 415.8 (16.73) 8.3 (9.06) 10.1 (1.86) (7.0, 13.1)
投与後 2 時間 N 算術平均 (SD) 平均変化量 (SD) プラセボ群との平均差 (標準誤差) 90%信頼区間	49 405.1 (21.74) -3.7 (9.07)	48 413.8 (19.69) 8.0 (7.98) 11.7 (1.84) (8.6, 14.7)	48 416.5 (17.83) 10.2 (10.05) 14.0 (1.84) (10.9, 17.0)
投与後 4 時間 N 算術平均 (SD) 平均変化量 (SD) プラセボ群との平均差 (標準誤差) 90%信頼区間	49 407.0 (21.19) 0.03 (10.00)	48 413.5 (20.30) 8.8 (8.82) 8.5 (1.84) (5.4, 11.5)	48 413.3 (17.31) 9.0 (8.25) 8.6 (1.84) (5.6, 11.7)
ベースラインとの時間を一致させた比較における最大変化量 (投与後 1、1.5、2、及び 4 時間) N 平均変化量 (SD) プラセボ群との平均差 (標準誤差) 90%信頼区間	49 6.2 (7.71)	48 15.2 (7.44) 9.0 (1.58) (6.4, 11.6)	48 14.9 (8.20) 8.7 (1.58) (6.1, 11.3)

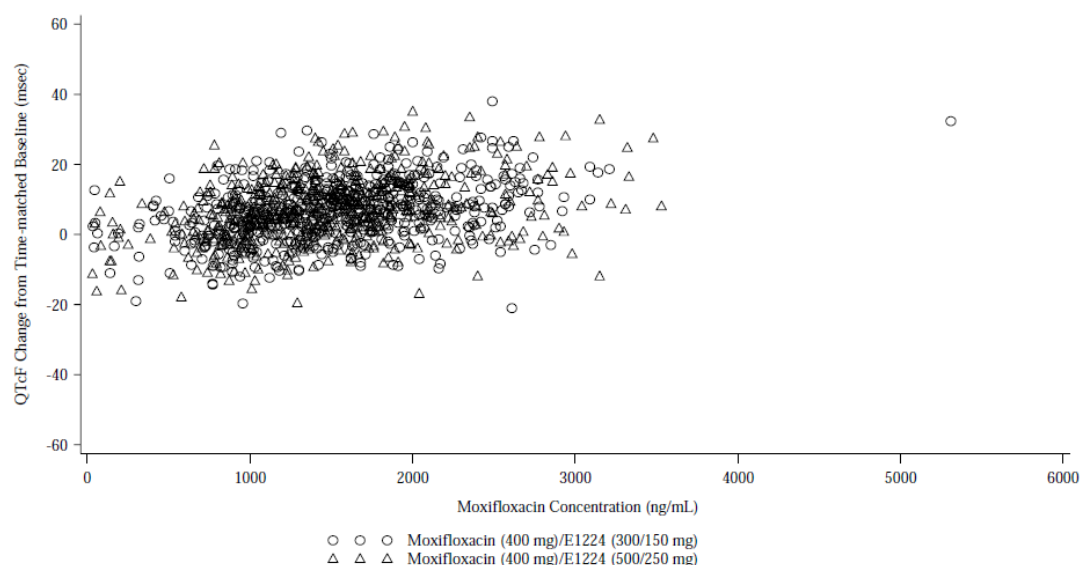


図 2.7.6.2.12-9 Day 1 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と
血漿中モキシフロキサシン濃度との相関<試験番号：E1224-A001-006>
(5.3.4.1.1 Figure 9 を引用)

2.7.6.2.12.5 安全性の結果

有害事象及び副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.2.12-12 に、有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.12-13 に、本試験で発現した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 2.7.6.2.12-14 に、重症度別有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.12-15 に示す。

また第 2 期において、各群 5%以上の被験者に見られた有害事象を表 2.7.6.2.12-16 に、重症度及び因果関係別の有害事象発現例数を表 2.7.6.2.12-17 に、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を表 2.7.6.2.12-18 に示す。

本試験において、被験者 152 例中 78 例 (51.3%) に有害事象が発現し、その全てが治療下の有害事象と判断された。第 1 期ではプラセボ群で 3 例、BFE1224 治療用量群で 1 例、BFE1224 高用量群で 2 例 (いずれもモキシフロキサシン投与) に有害事象が発現した。第 2 期では、有害事象発現率はプラセボ群に比べ BFE1224 投与群で高かった (BFE1224 治療用量群：51.0%、BFE1224 高用量群：62.0%、プラセボ群：31.4%)。

第 2 期で高頻度に報告された有害事象 (各群 5%以上で発現) は、注入部位静脈炎、浮動性めまい、頭痛、肝機能検査異常、及びそう痒症であった。そのうち、浮動性めまい、肝機能検査異常、及びそう痒症の発現率は、プラセボ群と比較して BFE1224 投与群の方が高かった。

本試験で発現したほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。第 1 期及び第 2 期で有害事象が認められた被験者 78 例のうち、62 例は治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と評価された。なお、第 1 期における有害事象は全てが軽度で、1 例 (プラセボ群の上室性不整脈) のみ治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と評価された。

高頻度に報告された治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、頻度順に、そう痒症

(23 例)、肝機能検査異常 (13 例)、頭痛 (10 例)、浮動性めまい (6 例)、注入部位静脈炎 (6 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (4 例)、嘔吐 (4 例)、注入部位そう痒感 (3 例)、全身性そう痒症 (3 例)、カテーテル留置部位静脈炎 (2 例)、発疹 (2 例) であった。

表 2.7.6.2.12-12 有害事象の要約<試験番号 : E1224-A001-006>
(5.3.4.1.1 Table 17 を改変)

期 分類	プラセボ群 n (%)	BFE1224 治療用量群 n (%)	BFE1224 高用量群 n (%)
第 1 期 (Day 1-3)			
症例数	51	51	50
有害事象発現症例数	3 (5.9)	1 (2.0)	2 (4.0)
重篤な有害事象発現症例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象により試験中止に至った症例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡症例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 2 期 (Day 4-18)			
症例数	51	51	50
有害事象発現症例数	16 (31.4)	26 (51.0)	31 (62.0)
重篤な有害事象発現症例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象により試験中止に至った症例数	1 (2.0)	2 (3.9)	2 (4.0)
死亡症例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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>
(5.3.4.1.1 Table 14.3.1.2 を改変) (1/2)

器官別大分類(SOC)		プラセボ群		BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群		計
		第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	
基本語(PT)		N = 51	N = 51	N = 51	N = 51	N = 50	N = 50	N = 152
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数		3 (5.9)	16 (31.4)	1 (2.0)	26 (51.0)	2 (4.0)	31 (62.0)	78 (51.3)
心臓障害		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
	上室性不整脈	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
眼障害		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	結膜炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害		1 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	4 (7.8)	1 (2.0)	3 (6.0)	11 (7.2)
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
	消化不良	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
	歯痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	10 (20.0)	16 (10.5)
	カテーテル留置部位静脈炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (2.0)
	注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	4 (2.6)
	注入部位静脈炎	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	6 (3.9)
	注入部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (2.0)
感染症および寄生虫症		0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
	単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
臨床検査		0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	12 (24.0)	21 (13.8)
	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 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	5 (3.3)
	肝機能検査異常	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	9 (18.0)	14 (9.2)
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)	1 (2.0)	1 (0.7)
	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
神経系障害		1 (2.0)	5 (9.8)	1 (2.0)	11 (21.6)	1 (2.0)	5 (10.0)	24 (15.8)
	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	3 (6.0)	9 (5.9)
	頭痛	1 (2.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	7 (13.7)	1 (2.0)	3 (6.0)	16 (10.5)
	錯感覚	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	咽喉頭疼痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

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>
(5.3.4.1.1 Table 14.3.1.2 を改変) (2/2)

器官別大分類(SOC)		プラセボ群		BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群		計
		第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	
基本語(PT)		N = 51	N = 51	N = 51	N = 51	N = 50	N = 50	N = 152
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	13 (25.5)	0 (0.0)	12 (24.0)	26 (17.1)
	薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	12 (23.5)	0 (0.0)	10 (20.0)	23 (15.1)
	全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (2.0)
	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
血管障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA Version XXXXXXXXXX

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＞（5.3.4.1.1 Table 14.3.1.3 を改変）

器官別大分類(SOC)		プラセボ群		BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群		計
		第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	
基本語(PT)		N = 51	N = 51	N = 51	N = 51	N = 50	N = 50	N = 152
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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		1 (2.0)	9 (17.6)	0 (0.0)	25 (49.0)	0 (0.0)	27 (54.0)	62 (40.8)
心臓障害		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
	上室性不整脈	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (4.0)	5 (3.3)
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	8 (16.0)	12 (7.9)
	カテーテル留置部位静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (1.3)
	注入部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
	注入部位静脈炎	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	6 (3.9)
	注入部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (2.0)
臨床検査		0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	10 (20.0)	19 (12.5)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (2.6)
	肝機能検査異常	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	8 (16.0)	13 (8.6)
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)	1 (2.0)	1 (0.7)
	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
神経系障害		0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	8 (15.7)	0 (0.0)	5 (10.0)	15 (9.9)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	6 (3.9)
	頭痛	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	3 (6.0)	10 (6.6)
	錯感覚	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	13 (25.5)	0 (0.0)	12 (24.0)	26 (17.1)
	薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	12 (23.5)	0 (0.0)	10 (20.0)	23 (15.1)
	全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (2.0)
	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)

MedDRA Version 25.1

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＞

(5.3.4.1.1 Table 14.3.1.2 を改変) (1/5)

器官別 大分類 (SOC)	基本語 (PT)	重症度	プラセボ群		BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群		計
			第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	
			N = 51	N = 51	N = 51	N = 51	N = 50	N = 50	
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
有害事象発現例数			3 (5.9)	16 (31.4)	1 (2.0)	26 (51.0)	2 (4.0)	31 (62.0)	78 (51.3)
	軽度	3 (5.9)	15 (29.4)	1 (2.0)	26 (51.0)	2 (4.0)	28 (56.0)	74 (48.7)	
	中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	4 (2.6)	
	高度	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 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	
	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)	
	上室性不整脈	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		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)	
	心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		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)	
眼障害			0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
	結膜炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		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 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	4 (7.8)	1 (2.0)	3 (6.0)	11 (7.2)
	軽度	1 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	4 (7.8)	1 (2.0)	3 (6.0)	11 (7.2)	
	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)	
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)	
		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)	
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		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 2.7.6.2.12-15 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>

(5.3.4.1.1 Table 14.3.1.2 を改変) (2/5)

器官別 大分類 (SOC)	基本語 (PT)	重症度	プラセボ群		BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群		計
			第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	
			N = 51	N = 51	N = 51	N = 51	N = 50	N = 50	
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
胃腸障害（続き）									
	口内乾燥		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
		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)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		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)
	悪心		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
		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)
	歯痛		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		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)
	嘔吐		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (2.6)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (2.6)
		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)
一般・全身障害および投与部位 の状態			0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	10 (20.0)	16 (10.5)
		軽度	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	10 (20.0)	15 (9.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	カテーテル留置部位 静脈炎		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (2.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (2.0)
		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)
	注入部位血管外漏出		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	4 (2.6)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	4 (2.6)
		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 2.7.6.2.12-15 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>

(5.3.4.1.1 Table 14.3.1.2 を改変) (3/5)

器官別 大分類 (SOC)	基本語 (PT)	重症度	プラセボ群		BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群		計	
			第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期		
			N = 51	N = 51	N = 51	N = 51	N = 50	N = 50		
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
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		0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	6 (3.9)	
		軽度	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	5 (3.3)	
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	注入部位そう痒感		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (2.0)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (2.0)	
		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)	
	感染症および寄生虫症			0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
			軽度	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
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)	
単純ヘルペス			0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		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)	
インフルエンザ			0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		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)	
鼻咽頭炎			0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)	
		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)	
臨床検査			0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	12 (24.0)	21 (13.8)	
		軽度	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	9 (18.0)	18 (11.8)	
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (2.0)	
		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)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)	
		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 2.7.6.2.12-15 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＞

(5.3.4.1.1 Table 14.3.1.2 を改変) (4/5)

器官別 大分類 (SOC)	基本語 (PT)	重症度	プラセボ群		BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群		計
			第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	
			N = 51	N = 51	N = 51	N = 51	N = 50	N = 50	
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
臨床検査（続き）									
	血中クレアチンホス ホキナーゼ増加		0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	5 (3.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (2.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
		高度	0 (0.0)	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		0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	9 (18.0)	14 (9.2)
		軽度	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	7 (14.0)	12 (7.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (1.3)
		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)	1 (2.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
		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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	軽度		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)
	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)
	神経系障害			1 (2.0)	5 (9.8)	1 (2.0)	11 (21.6)	1 (2.0)	5 (10.0)
		軽度	1 (2.0)	5 (9.8)	1 (2.0)	11 (21.6)	1 (2.0)	5 (10.0)	24 (15.8)
		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		0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	3 (6.0)
	軽度		0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	3 (6.0)	9 (5.9)
	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		1 (2.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	7 (13.7)	1 (2.0)	3 (6.0)	16 (10.5)
		軽度	1 (2.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	7 (13.7)	1 (2.0)	3 (6.0)	16 (10.5)
		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)
	錯感覚		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		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)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害			0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		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 2.7.6.2.12-15 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＞
(5.3.4.1.1 Table 14.3.1.2 を改変) (5/5)

器官別 大分類 (SOC)	基本語 (PT)	重症度	プラセボ群		BFE1224 治療用量群		BFE1224 高用量群		計
			第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期	
			N = 51	N = 51	N = 51	N = 51	N = 50	N = 50	
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (続き)									
	咽喉頭疼痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		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)
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	13 (25.5)	0 (0.0)	12 (24.0)	26 (17.1)	
	軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	13 (25.5)	0 (0.0)	12 (24.0)	26 (17.1)	
	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)	
	薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		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)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	12 (23.5)	0 (0.0)	10 (20.0)	23 (15.1)	
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	12 (23.5)	0 (0.0)	10 (20.0)	23 (15.1)
		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)
	全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (2.0)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (2.0)
		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)
	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		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)
血管障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
	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)	
	静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		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)

MedDRA Version

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> (5.3.4.1.1 Table 18 を改変)

基本語	プラセボ群 n (%)	BFE1224 治療用量群 n (%)	BFE1224 高用量群 n (%)
症例数	51	51	50
注入部位静脈炎	3 (5.9)	1 (2.0)	2 (4.0)
浮動性めまい	1 (2.0)	4 (7.8)	3 (6.0)
頭痛	4 (7.8)	7 (13.7)	3 (6.0)
肝機能検査異常	2 (3.9)	3 (5.9)	9 (18.0)
そう痒症	1 (2.0)	12 (23.5)	10 (20.0)

MedDRA Version ■■■

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> (5.3.4.1.1 Table 19 を改変)

基本語		プラセボ群 n (%)	BFE1224 治療用量群 n (%)	BFE1224 高用量群 n (%)
症例数		51	51	50
有害事象発現例数		16 (31.4)	26 (51.0)	31 (62.0)
重症度別有害事象	軽度	15 (29.4)	26 (51.0)	28 (56.0)
	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
因果関係別有害事象	関連なし	7 (13.7)	1 (2.0)	4 (8.0)
	関連あるかもしれない	5 (9.8)	19 (37.3)	14 (28.0)
	おそらく関連あり	4 (7.8)	6 (11.8)	13 (26.0)

MedDRA Version ■■■

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＞
(5.3.4.1.1 Table 20 を改変)

基本語		プラセボ群 n (%)	BFE1224 治療用量群 n (%)	BFE1224 高用量群 n (%)
症例数		51	51	50
有害事象発現例数		16 (31.4)	26 (51.0)	31 (62.0)
そう痒症	関連あるかもしれない おそらく関連あり	0 (0.0) 1 (2.0)	7 (13.7) 5 (9.8)	6 (12.0) 4 (8.0)
肝機能検査異常	関連あるかもしれない おそらく関連あり	1 (2.0) 1 (2.0)	1 (2.0) 2 (3.9)	2 (4.0) 6 (12.0)
頭痛	関連あるかもしれない	2 (3.9)	5 (9.8)	3 (6.0)
浮動性めまい	関連あるかもしれない おそらく関連あり	0 (0.0) 0 (0.0)	3 (5.9) 0 (0.0)	2 (4.0) 1 (2.0)
注入部位静脈炎	関連あるかもしれない	3 (5.9)	1 (2.0)	2 (4.0)
血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	関連あるかもしれない おそらく関連あり	0 (0.0) 2 (3.9)	1 (2.0) 0 (0.0)	1 (2.0) 0 (0.0)
嘔吐	関連あるかもしれない	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.0)
注入部位そう痒感	おそらく関連あり	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
全身性そう痒症	関連あるかもしれない おそらく関連あり	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (2.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 2 (4.0)
カテーテル留置部 位静脈炎	関連あるかもしれない	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
発疹	関連あるかもしれない	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)

MedDRA Version

本試験において死亡及び重篤な有害事象は見られなかった。

有害事象による中止症例は5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4例、心室性期外収縮1例だった。肝機能検査異常に対して、治験責任医師が臨床的に重要と判断するものはなかった。治験実施計画書の規定により、肝酵素が基準値上限の1.5倍以上に上昇した症例は治験を中止した。有害事象による中止症例の詳細を表 2.7.6.2.12-19 に示す。

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＞
(5.3.4.1.1 Listing 16.2.7.1 を改変)

投与群	被験者番号	有害事象名 (PT)	重症度	処置	因果関係	転帰
プラセボ	10012009	肝機能検査異常	軽度	なし	関連あるかもしれない	回復
BFE1224 治療用量	10012260	そう痒	軽度	なし	おそらく関連あり	回復
		肝機能検査異常	軽度	なし	おそらく関連あり	回復
BFE1224 高用量	10012098	肝機能検査異常	中等度	なし	おそらく関連あり	回復
BFE1224 高用量	10012266	肝機能検査異常	軽度	なし	おそらく関連あり	回復
BFE1224 治療用量	10012515	心室性期外収縮	軽度	なし	関連あるかもしれない	回復

MedDRA Version

臨床検査

血液生化学検査値の平均値及び組入れ時 (Day -2) からの平均変化量を表 2.7.6.2.12-20 に示

す。BFE1224 投与群では試験期間を通じてアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ、血中尿素窒素 (BUN)、及びクレアチニンの平均値の上昇が見られたが、プラセボ群では見られなかった。それぞれの検査値の平均値は、最終観察時点の Day 18 においても依然上昇傾向が見られた。これはラブコナゾールの長い半減期との関連が推察された。

ALT 又は AST に関して、ベースラインでは基準値の範囲内であり、Day 11 又は Day 18 で基準値上限を超えた被験者数を表 2.7.6.2.12-21 に示す。

ALT 及び AST の基準値から基準値上限を超えた被験者数はプラセボ群よりも BFE1224 群で多く見られた。ALT の上昇が治療下で発現した臨床検査異常値とされた被験者は 1 例 (BFE1224 高用量群) いたが、AST の上昇が治療下で発現した臨床検査異常値とされた被験者はいなかった。

高頻度に報告された治療下で発現した臨床検査異常値を表 2.7.6.2.12-22 に示す。

バイタルサイン、身体所見、及び心電図

心室性期外収縮のため中止した 1 例 (Day 4 における 1 回目の BFE1224 治療用量投与後に発現した) を除き、バイタルサイン、身体所見、及び心電図に臨床的に意義のある変動は見られなかった。

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> (5.3.4.1.1 Table 21 を改変)

検査項目 検査日	統計量	プラセボ群	BFE1224 治療用量群	BFE1224 高用量群
ALT (IU/L)				
Day -2	N	51	51	50
	平均値 (SD)	23.4 (10.09)	24.3 (10.69)	21.4 (8.95)
Day 11	N	49	48	49
	平均値 (SD)	27.3 (13.65)	29.8 (14.34)	30.1 (21.17)
	平均変化量 (SD)	4.0 (10.31)	5.6 (9.27)	9.1 (18.06)
Day 18	N	49	48	49
	平均値 (SD)	27.9 (13.18)	32.4 (22.69)	40.4 (35.12)
	平均変化量 (SD)	4.7 (9.10)	8.2 (16.82)	19.5 (32.81)
AST (IU/L)				
Day -2	N	51	51	50
	平均値 (SD)	20.5 (4.95)	20.3 (4.69)	19.7 (5.07)
Day 11	N	49	48	49
	平均値 (SD)	19.1 (5.17)	20.3 (5.13)	23.7 (16.29)
	平均変化量 (SD)	-1.2 (4.92)	0.1 (4.81)	4.1 (15.56)
Day 18	N	49	48	49
	平均値 (SD)	21.1 (5.84)	24.0 (12.80)	25.8 (13.32)
	平均変化量 (SD)	0.7 (5.19)	3.8 (12.24)	6.2 (12.88)
アルカリホスファターゼ (IU/L)				
Day -2	N	51	51	50
	平均値 (SD)	76.5 (16.76)	74.0 (15.81)	75.3 (21.66)
Day 11	N	49	48	49
	平均値 (SD)	78.8 (16.86)	78.8 (14.32)	80.3 (20.85)
	平均変化量 (SD)	1.9 (6.83)	4.6 (9.50)	5.4 (9.31)
Day 18	N	49	48	49
	平均値 (SD)	77.8 (15.82)	78.9 (14.21)	85.4 (26.54)
	平均変化量 (SD)	0.9 (8.03)	4.6 (9.86)	10.6 (15.79)
BUN (mMol/L)				
Day -2	N	51	51	50
	平均値 (SD)	4.349 (1.078)	4.754 (1.352)	4.222 (1.218)
Day 11	N	49	48	49
	平均値 (SD)	5.151 (0.845)	6.223 (1.163)	6.088 (1.323)
	平均変化量 (SD)	0.799 (1.052)	1.476 (1.015)	1.882 (1.214)
Day 18	N	49	48	49
	平均値 (SD)	4.337 (0.927)	5.080 (1.215)	4.781 (1.316)
	平均変化量 (SD)	-0.015 (1.114)	0.334 (1.047)	0.574 (1.427)
クレアチニン (μMol/L)				
Day -2	N	51	51	50
	平均値 (SD)	75.57 (12.91)	73.15 (14.26)	74.61 (14.42)
Day 11	N	49	48	49
	平均値 (SD)	78.66 (12.53)	89.14 (15.98)	93.99 (18.11)
	平均変化量 (SD)	3.43 (8.03)	17.31 (9.64)	19.66 (9.25)
Day 18	N	49	48	49
	平均値 (SD)	76.67 (13.43)	84.72 (15.24)	87.32 (16.89)
	平均変化量 (SD)	1.44 (8.34)	12.89 (7.51)	12.99 (7.89)

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> (5.3.4.1.1 Table 22 を改変)

検査項目	検査日	プラセボ群 n (%)	BFE1224 治療用量群 n (%)	BFE1224 高用量群 n (%)
症例数		51	51	50
ALT (IU/L)	Day 11	3 (5.9)	6 (11.8)	7 (14.0)
	Day 18	2 (3.9)	6 (11.8)	13 (26.0)
AST (IU/L)	Day 11	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
	Day 18	0 (0.0)	3 (5.9)	6 (12.0)

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> (5.3.4.1.1 Table 23 を改変)

検査項目	プラセボ群 n (%)	BFE1224 治療用量群 n (%)	BFE1224 高用量群 n (%)
症例数	51	51	50
1 件以上の治療下で発現した臨床検査異常値のあった症例数	13 (25.49)	16 (31.37)	16 (32.00)
カルシウム	3 (5.88)	3 (5.88)	5 (10.00)
クレアチンキナーゼ	3 (5.88)	2 (3.92)	2 (4.00)
好酸球	3 (5.88)	1 (1.96)	1 (2.00)
ヘマトクリット	5 (9.80)	4 (7.84)	7 (14.00)
カリウム	0 (0.00)	5 (9.80)	3 (6.00)

2.7.6.2.12.6 結論

ICH E14 ガイドラインに従い、適切にデザインされた治験実施計画書で十分な数の被験者に対し試験が実施された。

血漿中 BFE1224 濃度及び血漿中ラブコナゾール濃度は想定通りの推移を示し、全ての被験者で最高血中濃度となる周辺の時点の心電図が測定できた。

本試験において、BFE1224 静脈内反復投与 (300 mg 1 日 2 回の負荷用量を 3 日間投与後、150 mg 1 日 1 回の維持用量を 4 日間投与、又は 500 mg 1 日 2 回の負荷用量を 3 日間投与後、250 mg 1 日 1 回の維持用量を 4 日間投与) 後の QTcF 間隔は延長しなかった。

実際には、BFE1224 投与後の QTcF 間隔はベースラインと比較して短縮した。QTcF 間隔短縮の所見は一時的で、投与後 1~1.5 時間に最大値を示した後、投与後 4 時間にはベースラインの水準に戻った。QTcF 間隔の短縮には、不整脈又は他の臨床的な有害事象との関連は見られなかった。この心電図変動による安全性上の影響については不明である。

QTcB 及び QTcI においても、QTcF と同様な所見が見られた。

パラメトリック解析により得られた所見は、カテゴリカル解析、一般心電図検査、及び濃度解析においても確認された。

モキシフロキサシン 400 mg 投与により QTcF 間隔の延長が観察され、本試験が QTcF 間隔の微小な変化も検出できることが示された。

本試験で BFE1224 の心室再分極に対する影響は見られず、ICH E14 ガイダンスに従い through QT/QTc 試験は「陰性」と判定された。

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

BFE1224 ■の反復投与試験において、200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間投与した結果、趾爪中ラブコナゾール濃度が爪白癬に有効性が期待できる MIC_{90} (90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度) である 60 ng/mL を超えることが確認されたため、爪白癬患者における BFE1224 カプセル投与での至適用法・用量を検討するために本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.13-1 に示す。

表 2.7.6.2.13-1 試験の概略＜試験番号：BFE1224-210＞

項目	内容
治験の標題	BFE1224 の爪白癬患者を対象とした臨床薬理試験
識別番号	試験番号：BFE1224-210
治験の目的	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。
治験のデザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	爪白癬患者
被験者数	計画時：90例 解析時：94例（薬物動態：85例、安全性：94例） 3投与群（100 mg投与群：29例、200 mg投与群：31例、400 mg投与群：34例）
診断及び主要な 組入れ基準	爪白癬を有する患者のうち、選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とした。 選択基準 1) 第 I 趾爪に混濁病変を有する患者 2) 被験爪混濁部から直接鏡検で皮膚糸状菌の菌要素が確認された患者 3) 爪甲写真撮影による被験爪の混濁面積比が「60%以上」の患者 4) 同意取得時の年齢が「満 20 歳以上、75 歳未満」の患者 5) 性別、外来・入院の別は問わない 6) 本治験の目的・内容および治験薬について十分な説明を受け、本人の自由意思による治験参加の同意が文書で得られた患者 除外基準 1) 被験対象とする第 I 趾爪が以下の病像を示す患者 ・混濁部がくさび形を呈する被験爪 ・皮膚糸状菌が爪表面のみに存在する被験爪 ・Onychogryphosis 等の疑いにより、著しい肥厚を認める被験爪 2) 被験対象とする第 I 趾爪が厚硬爪甲や爪甲剥離症等の爪疾患の患者 3) 乾癬、掌蹠膿疱症の患者又は既往のある患者、苔癬等の爪に混濁や肥厚を生じる皮膚疾患の患者

項目	内容								
	4) 深在性真菌症を有する患者 5) 被験爪の抜爪あるいは密封療法（ODT 療法）が予定されている患者 6) 試験期間中、第 I 趾爪にマニキュアや付け爪等の使用を希望する患者 7) 治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に経口抗真菌剤を内服している患者 8) 治験薬投与開始前 4 週間以内に外用抗真菌剤を使用している患者 9) 治験薬投与開始前 4 週間以内に副腎皮質ステロイド薬を内服あるいは注射している患者 10) 副腎皮質ステロイドを含有する外用薬を、被験爪および第 I 趾第 1 関節まで使用している患者 11) 悪性腫瘍や重篤な心疾患あるいは血液疾患を有する患者 12) 臨床的に問題となる肝機能障害（AST 又は ALT が臨床検査測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上）あるいは腎機能障害（クレアチニンが 2 mg/dL 以上）のある患者 13) アゾール系薬剤に対する過敏症の既往を有する患者 14) 他の施設で本治験に参加している患者、又は過去に治験に参加して BFE1224 の投与を受けたことのある患者 15) 同意取得前 4 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 16) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、治験薬投与開始後第 16 週までの期間中に妊娠を希望する患者および授乳中の患者 17) 過去に先天性 QT 短縮症候群と診断された患者 18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者								
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 (2) 投与量及び投与方法 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>用法・用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100 mg</td><td>夕食後*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 1 日 1 回 1 カプセル 12 週間経口投与する。</td></tr> <tr> <td>200 mg</td><td>夕食後*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 1 日 1 回 2 カプセル 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。</td></tr> <tr> <td>400 mg</td><td>夕食後*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 1 日 1 回 4 カプセル 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。</td></tr> </tbody> </table> *：治験薬を処方された日の夕食後から服用を開始する。	投与群	用法・用量	100 mg	夕食後*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 1 日 1 回 1 カプセル 12 週間経口投与する。	200 mg	夕食後*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 1 日 1 回 2 カプセル 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。	400 mg	夕食後*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 1 日 1 回 4 カプセル 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。
投与群	用法・用量								
100 mg	夕食後*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 1 日 1 回 1 カプセル 12 週間経口投与する。								
200 mg	夕食後*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 1 日 1 回 2 カプセル 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。								
400 mg	夕食後*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 1 日 1 回 4 カプセル 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。								
評価項目	1. 薬物動態の評価項目： (1) 治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度 (2) 血漿中及び爪中ラブコナゾール濃度の推移 2. 有効性の評価項目：								

項目	内容																		
	(1) 総合臨床効果 以下の判定基準にて、総合臨床効果を評価した。 <table><tr><td>総合臨床効果判定</td><td>爪甲混濁部面積比の変化率</td><td>直接鏡検の結果</td></tr><tr><td>治癒</td><td>混濁なし</td><td>陰性</td></tr><tr><td>著効</td><td>60%以上減少</td><td>結果は不問</td></tr><tr><td>有効</td><td>30%以上，60%未満の減少</td><td>結果は不問</td></tr><tr><td>やや有効</td><td>30%未満減少</td><td>結果は不問</td></tr><tr><td>無効</td><td>不変，又は増加</td><td>結果は不問</td></tr></table> 1) 治験薬投与開始後第 12 週の総合臨床効果：有効率（治癒＋著効＋有効例の割合） 2) 治験薬投与開始後第 24 週の総合臨床効果：著効率（治癒＋著効例の割合） 3) 治験薬投与開始後第 48 週の総合臨床効果：治癒率（治癒例の割合） (2) 有効性の経時的変化 1) 爪甲混濁部面積の経時的変化 2) 爪甲健常部面積の経時的変化 3) 爪甲混濁部面積比の経時的変化 4) 爪甲健常部面積比の経時的変化 5) 爪甲混濁部面積比の変化率 6) 爪甲健常部面積比の変化率 (3) 直接鏡検による皮膚糸状菌の菌要素の確認 (4) ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法による皮膚糸状菌の同定結果 3. 安全性評価項目： (1) 有害事象 (2) 副作用 (3) 臨床検査値	総合臨床効果判定	爪甲混濁部面積比の変化率	直接鏡検の結果	治癒	混濁なし	陰性	著効	60%以上減少	結果は不問	有効	30%以上，60%未満の減少	結果は不問	やや有効	30%未満減少	結果は不問	無効	不変，又は増加	結果は不問
総合臨床効果判定	爪甲混濁部面積比の変化率	直接鏡検の結果																	
治癒	混濁なし	陰性																	
著効	60%以上減少	結果は不問																	
有効	30%以上，60%未満の減少	結果は不問																	
やや有効	30%未満減少	結果は不問																	
無効	不変，又は増加	結果は不問																	
統計解析手法	解析対象集団 1. 最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set） 割付けられた症例のうち、治験薬が 1 回でも服用され、割付け後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団とした。以下に該当する症例は、原則として FAS から除外した。 (1) 重大な GCP 不遵守の症例 ・ 契約違反 ・ 同意未取得 2. 薬物動態解析対象集団（PK：Pharmacokinetic Analysis Set） FAS のうち以下に該当しない症例を薬物動態解析対象集団とした。 (1) 服薬不良例																		

項目	内容
	治験薬の投与期間を通して、服薬率が 80%未満であった症例 (2) 治験薬投与開始後第 12 週の爪中ラブコナゾール濃度データ欠落例 3. 有効性解析対象集団 [PPS : Per Protocol Set (治験実施計画書適合集団)] 有効性評価の解析対象集団は、FAS のうち重大な治験実施計画書違反がなく、有効性の評価項目の解析が可能な症例による集団とした。以下に該当する症例は、原則として有効性解析対象集団から除外することとした。 (1) 対象外疾患の症例 (2) 不適格例 (3) 割付け違反例 (4) 中止基準違反例 (5) 服薬不良例 治験薬の投与期間を通して、服薬率が 80%未満であった症例 (6) 併用薬剤・併用療法違反例 使用された薬剤や時期を考慮し、個別に検討することとした。 (7) 観察・検査・評価方法、時期違反例 有効性の評価項目のデータが得られていない症例 4. 安全性解析対象集団 (SAF : Safety Analysis Set) 重大な GCP 不遵守 (契約違反、同意未取得) がなく、治験薬が 1 回でも服用された症例を対象とした。 <u>解析方法</u> 1. 薬物動態の評価 : (1) 治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度 投与群ごとに治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。 (2) 血漿中及び爪中ラブコナゾール濃度の推移 投与群ごとに各時点における血漿中及び爪中ラブコナゾール濃度の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。 2. 有効性の評価 : (1) 総合臨床効果 以下の各観察日における総合臨床効果について、投与群ごとに頻度集計及び割合を算出した。 ・ 治験薬投与開始後第 12 週の総合臨床効果 : 有効率 (治癒 + 著効 + 有効例の割合) ・ 治験薬投与開始後第 24 週の総合臨床効果 : 著効率 (治癒 + 著効例の割合) ・ 治験薬投与開始後第 48 週の総合臨床効果 : 治癒率 (治癒例の割合) (2) 有効性の経時的変化

項目	内容
	以下に示す有効性評価項目について、測定結果及び治験薬投与前値からの変化量について、投与群ごとに各評価時点での記述統計量を算出した。 1) 爪甲混濁部面積の経時的変化 2) 爪甲健常部面積の経時的変化 3) 爪甲混濁部面積比の経時的変化 4) 爪甲健常部面積比の経時的変化 5) 爪甲混濁部面積比の変化率 6) 爪甲健常部面積比の変化率 3. 安全性の評価： (1) 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）： 有害事象全体、事象〔基本語（PT）、器官別大分類（SOC）〕別の有害事象発現件数、発現例数、及び発現率を算出した。 有害事象発現率（%）は「（有害事象発現例数／安全性解析対象例数）×100」で算出した。 (2) 副作用（治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象）： (1)と同様の解析を行った。 (3) 臨床検査値： 各評価時点の臨床検査値のカテゴリー別頻度集計又は記述統計量を算出した。
治験責任医師	他 11 名
治験実施施設	他 11 施設
治験実施期間	年 月 日（最初の被験者の組み入れ日）～ 年 月 日（最後の被験者の最終観察日）
公表文献	なし

2.7.6.2.13.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.13-2 に示す。

表 2.7.6.2.13-2 試験スケジュール<試験番号：BFE1224-210> (5.3.5.1.1 表 9.5-1 を引用)

Visit		スクリーニング	治 験 薬 投 与 期 間							後 観 察 期 間										中止時
		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	
週		4週間以	投与開	2	4	6	8	10	12	14	16	20	24	28	32	36	40	44	48	
日		内	始日*	14-5日	28-5日	42-5日	56-5日	70±3日	84±3日	98±3日	112±3日	140±7日	168±7日	196±7日	224±7日	252±7日	280±7日	308±7日	336±7日	
同意取得		○																		
患者の背景調査		○																		
妊娠検査a)		○			○		○				○									
適格性判定		○																		
割付			○b)																	
治験薬処方	処方		○		○		○													
	回収				○c)		○c)		○c)											
爪甲写真撮影		○d)	○e)		○e)		○e)		○e)		○e)	○e)	○e)	○e)	○e)	○e)	○e)	○e)	○e)	○e)
皮膚糸状菌の確認	直接鏡検	○							○				○						○	○
	PCR	○																	○	○
血漿中薬物濃度用採血			○	○	○	○	○	○	○	○	○									○f)
爪中薬物濃度用の爪採取	趾爪		○		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	指爪		○	○	○	○	○	○	○	○	○									○f)
臨床検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○									○f)
有害事象			<																>	○

a)：該当する女性被験者にのみ実施する

b)：治験薬投与開始前までに実施する。

c)：服薬状況を確認する

d)：爪遊離部切除前に実施する

e)：爪遊離部切除後に実施する

f)：治験薬投与後第16週までの中止時に実施する。

*：投与開始日を0日とする。

2.7.6.2.13.2 症例の内訳

本試験の症例の内訳を図 2.7.6.2.13-1 に、治験薬投与期間及び全期間の中止理由を表 2.7.6.2.13-3 に示す。

同意取得された 105 例のうち、94 例が割付けされた。割付けられた全ての被験者に治験薬が投与された。このうち、87 例の被験者が 12 週間の治験薬投与期間を完了した。更にこのうち 78 例の被験者が 36 週間の後観察期間を完了した。

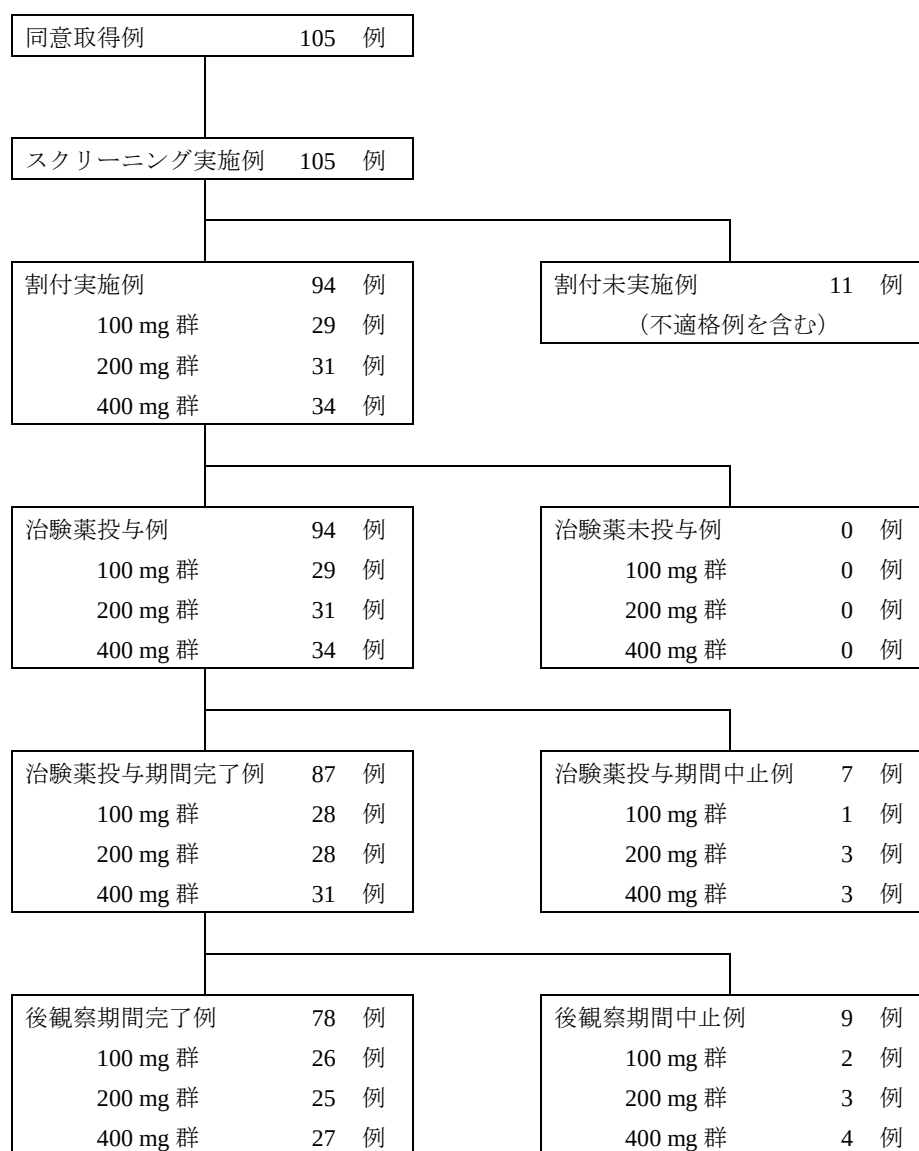


図 2.7.6.2.13-1 症例の内訳＜試験番号：BFE1224-210＞

(5.3.5.1.1 図 10.1-1 を引用)

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>
(5.3.5.1.1 表 10.1-1、表 10.1-2 を改変)

分類	治験薬投与期間			全期間		
	100 mg 群 N = 29	200 mg 群 N = 31	400 mg 群 N = 34	100 mg 群 N = 29	200 mg 群 N = 31	400 mg 群 N = 34
1. 中止の申し出	0	0	0	1	2	4
2. 対象外疾患の判明	0	0	0	0	0	0
3. 選択基準に合致せず又は除外基準に抵触	0	0	1	0	0	1
4. 原疾患、合併症の経過	0	0	0	0	1	0
5. 有害事象の発現	0	0	1	0	0	1
6. 治験実施計画書から逸脱	0	0	0	0	0	0
7. AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上	1	1	0	2	1	0
8. クレアチニンが 2 mg/dL 以上	0	0	0	0	0	0
9. その他	0	2	1	0	2	1
計	1	3	3	3	6	7

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を表 2.7.6.2.13-4 に示す。

逸脱は 10 例 (100 mg 投与群 2 例、200 mg 投与群 5 例、及び 400 mg 投与群 3 例) に認められた。重要な逸脱の内訳は、服薬不良例が 4 例 (100 mg 投与群 1 例、200 mg 投与群 2 例、及び 400 mg 投与群 1 例)、12 週目の趾爪中薬物濃度データ欠測例が 6 例 (100 mg 投与群 1 例、200 mg 投与群 2 例、及び 400 mg 投与群 3 例) であった。その他はスクリーニング時の PCR 法検査で原因菌の同定ができなかった症例が 2 例 (200 mg 投与群 2 例) に認められ、第 3 回症例検討会 (年 月 日) において、本 2 例は PPS から除外することが決定された。

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> (5.3.5.1.1 表 10.2-1 を引用)

分類	項目	採否*				100 mg	200 mg	400 mg
		FAS	PK	PPS	SAF			
投与例数						N = 29	N = 31	N = 34
逸脱例数						2	5	3
重要な逸脱	1) 重大な GCP 不遵守例	×	×	×	×	0	0	0
	2) 服薬不良例	○	×	×	○	1	2	1
	3) 12 週目の趾爪中薬物濃度データ欠落例	○	×	○	○	1	2	3
	4) 対象外疾患の症例	○	○	×	○	0	0	0
	5) 不適格例	○	○	×	○	0	0	0
	6) 割付違反例	○	○	×	○	0	0	0
	7) 中止基準違反例	○	○	×	○	0	0	0
	8) 併用薬剤・併用療法違反例	○	○	×	○	0	0	0
	9) 観察・検査・評価方法、時期違反例	○	○	×	○	0	0	0
その他	1) スクリーニング時の PCR 法検査で原因菌の同定ができなかった症例	○	○	×	○	0	2	0

* 採否：○：採否に影響せず、×：不採用、※：個々に採否を決定、SAF：安全性解析対象集団

2.7.6.2.13.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.13-5 に示す。

表 2.7.6.2.13-5 被験者背景の要約 (FAS) <試験番号 : BFE1224-210>
(5.3.5.1.1 表 11.2-1 を引用)

項目		100 mg 群 29 (%)	200 mg 群 31 (%)	400 mg 群 34 (%)	計 94 (%)
性別	男	19 (65.5)	23 (74.2)	25 (73.5)	67 (71.3)
	女	10 (34.5)	8 (25.8)	9 (26.5)	27 (28.7)
年齢 (歳)	症例数	29	31	34	94
	平均値	55.8	52.2	54.5	54.1
	標準偏差	13.0	11.9	10.4	11.7
	最大値	73	73	70	73
	中央値	58.0	51.0	55.5	54.0
	最小値	23	30	25	23
	65 歳未満	20 (69.0)	24 (77.4)	28 (82.4)	72 (76.6)
	65 歳以上	9 (31.0)	7 (22.6)	6 (17.6)	22 (23.4)
	20 歳以上 30 歳未満	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (2.1)
	30 歳以上 40 歳未満	3 (10.3)	3 (9.7)	1 (2.9)	7 (7.4)
受診区分	入院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外来	29 (100.0)	31 (100.0)	34 (100.0)	94 (100.0)
被験爪の 左右の別	右	19 (65.5)	13 (41.9)	10 (29.4)	42 (44.7)
	左	10 (34.5)	18 (58.1)	24 (70.6)	52 (55.3)
投与開始時 の爪甲混濁 部面積比	80%未満	17 (58.6)	18 (58.1)	27 (79.4)	62 (66.0)
	80%以上 100%未満	10 (34.5)	10 (32.3)	6 (17.6)	26 (27.7)
	100%	2 (6.9)	3 (9.7)	1 (2.9)	6 (6.4)
既往歴 の有無	なし	20 (69.0)	25 (80.6)	30 (88.2)	75 (79.8)
	あり	9 (31.0)	6 (19.4)	4 (11.8)	19 (20.2)
合併症 の有無	なし	2 (6.9)	3 (9.7)	8 (23.5)	13 (13.8)
	あり	27 (93.1)	28 (90.3)	26 (76.5)	81 (86.2)
併用薬剤 の有無	なし	3 (10.3)	8 (25.8)	11 (32.4)	22 (23.4)
	あり	26 (89.7)	23 (74.2)	23 (67.6)	72 (76.6)
併用療法 の有無	なし	22 (75.9)	25 (80.6)	26 (76.5)	73 (77.7)
	あり	7 (24.1)	6 (19.4)	8 (23.5)	21 (22.3)
真菌学的 検査 (PCR 法)	<i>T. rubrum</i>	24 (82.8)	26 (83.9)	29 (85.3)	79 (84.0)
	<i>T. mentagrophytes</i>	5 (17.2)	2 (6.5)	5 (14.7)	12 (12.8)
	<i>Trichophyton</i> species	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
	同定できず	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (2.1)

T. rubrum : *Trichophyton rubrum*、*T. mentagrophytes* : *Trichophyton mentagrophytes*

2.7.6.2.13.4 薬物動態の結果

趾爪中ラブコナゾール濃度

治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度を表 2.7.6.2.13-6 に、趾爪中ラブコナゾール濃度の推移図を図 2.7.6.2.13-2 に示す。

100 mg 投与群及び 400 mg 投与群の治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度は、同程度で、ラブコナゾールの皮膚糸状菌に対する MIC₉₀ (60 ng/mL) を超えていた。一方 200 mg 投与群では MIC₉₀ を超えていなかった。

100 mg 投与群の趾爪中ラブコナゾール濃度は、算術平均値では治験薬投与開始後第 20 週で最高値 (120.16 ng/g) となり第 28 週まで MIC₉₀ 値を維持し、幾何学的平均値では第 16 週で最高値 (98.57 ng/g) となり、第 24 週まで MIC₉₀ 値を維持した。400 mg 投与群の趾爪中ラブコナゾール濃度は、算術平均値、幾何学的平均値とも治験薬投与開始後第 16 週で最高値 (それぞれ 129.81 ng/g、107.23 ng/g) となり、第 24 週まで MIC₉₀ 値を維持した。100 mg 投与群の趾爪中ラブコナゾール濃度は 400 mg 投与群に比べて 4 週間程長く MIC₉₀ 以上を維持し、治験薬投与開始後第 20 週以降の趾爪中ラブコナゾール濃度は 400 mg 投与群よりも高い値で推移した。一方 200 mg 投与群では算術平均値では第 12 週に最高値 (57.84 ng/g)、幾何学的平均値で第 16 週に最高値 (38.84 ng/g) となったが MIC₉₀ は超えていなかった。

血漿中ラブコナゾール濃度

血漿中ラブコナゾール濃度の推移図を図 2.7.6.2.13-3 に示す。

血漿中ラブコナゾール濃度は 100 mg 投与群で、治験薬投与開始後第 2 週において Adjusted MIC₉₀ (ラブコナゾールのタンパク質結合率 98% で調整した MIC₉₀ : 3000 ng/mL) を超え (算術平均値 5.79301 µg/mL、幾何学的平均値 5.51751 µg/mL)、第 8 週以降定常状態となり、第 14 週まで Adjusted MIC₉₀ 以上を維持した。400 mg 投与群では治験薬投与開始後第 2 週 (算術平均値 10.59374 µg/mL、幾何学的平均値 10.16049 µg/mL) において Adjusted MIC₉₀ を超え、第 12 週まで Adjusted MIC₉₀ 以上を維持した。一方 200 mg 投与群では第 2、6、及び 10 週 (それぞれ算術平均値 4.44802 µg/mL、5.34608 µg/mL、及び 4.94128 µg/mL、幾何学的平均値 4.21834 µg/mL、5.24118 µg/mL、及び 4.47171 µg/mL) 以外の時期では Adjusted MIC₉₀ を超えていなかった。

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＞ (5.3.5.1.1 表 11.4-1 を改変)

投与群	治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度 (ng/g)								
	例数	算術 平均値	標準 偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間 (算術平均値)	幾何学的 平均値	95%信頼区間 (幾何学的平均値)
100 mg 群	27	100.70	67.45	30.6	79.30	333.1	(74.02, 127.37)	85.75	(68.84, 106.81)
200 mg 群	27	57.84	66.10	5.4	34.70	342.0	(31.69, 83.98)	38.22	(26.60, 54.93)
400 mg 群	31	115.92	80.13	22.5	89.60	304.2	(86.53, 145.30)	92.29	(71.44, 119.23)

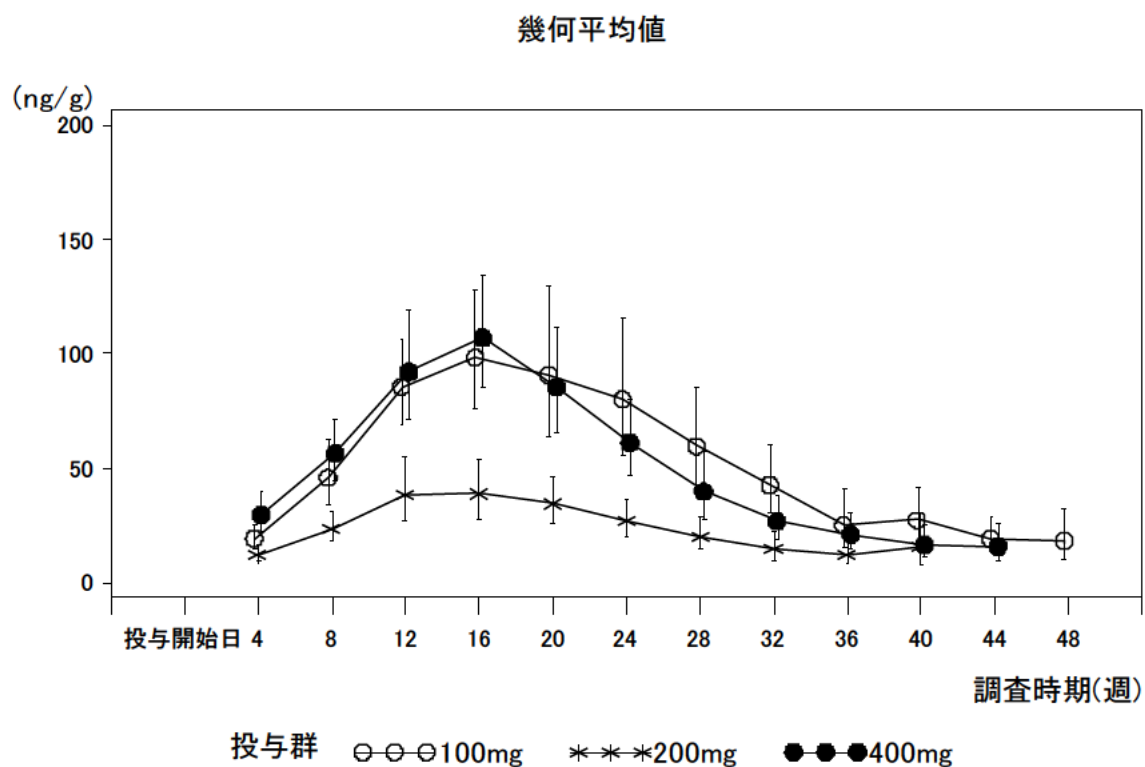
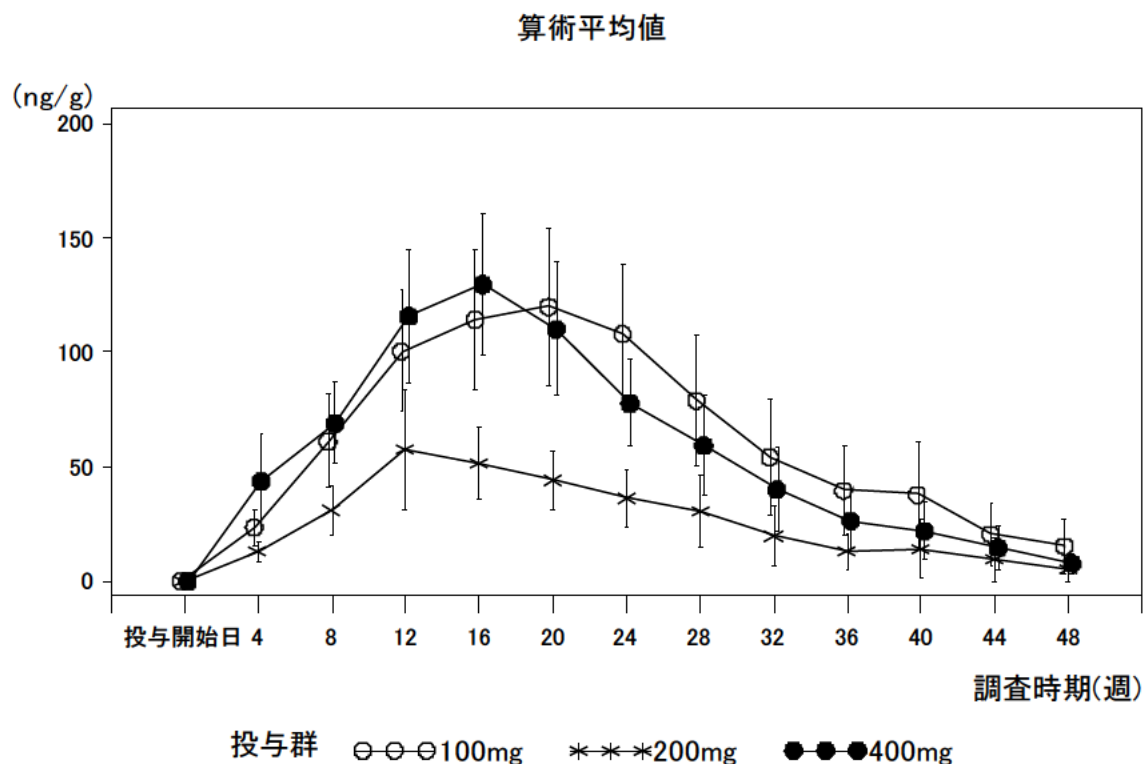


図 2.7.6.2.13-2 趾爪中ラブコナゾール濃度の推移図（平均値及び 95%信頼区間）（PK）
<試験番号：BFE1224-210>（5.3.5.1.1 図 11.4-1 を引用）

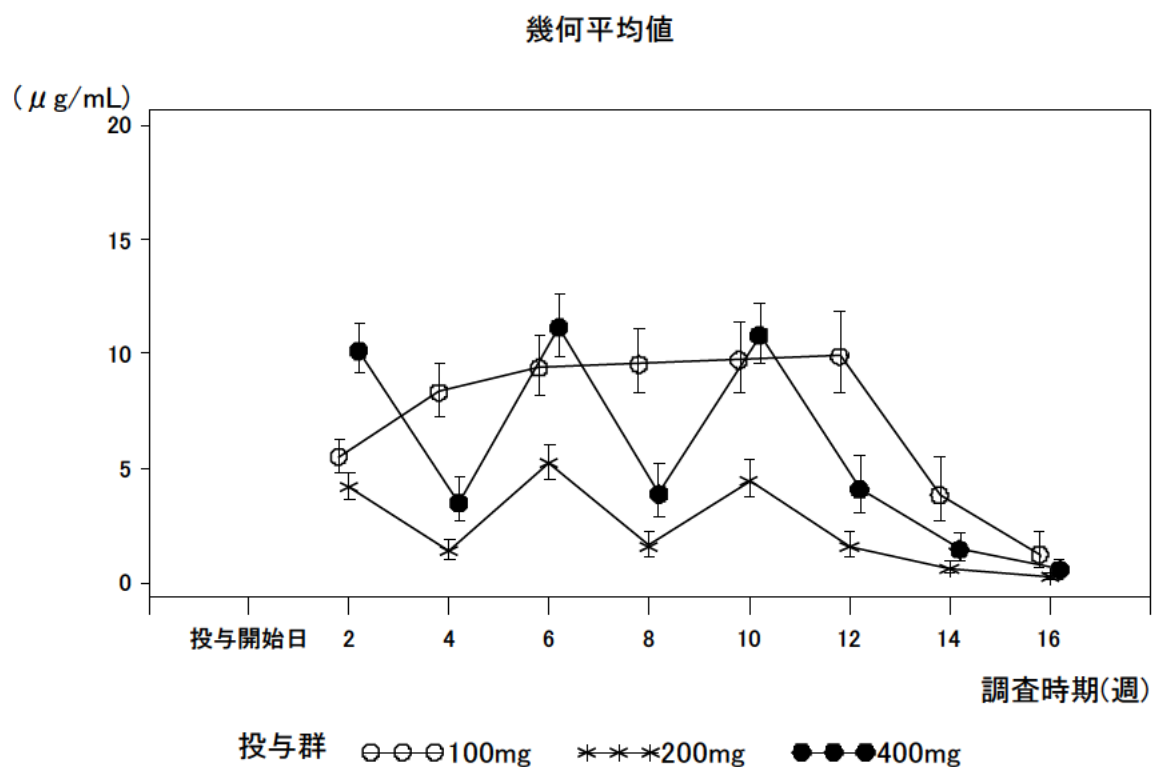
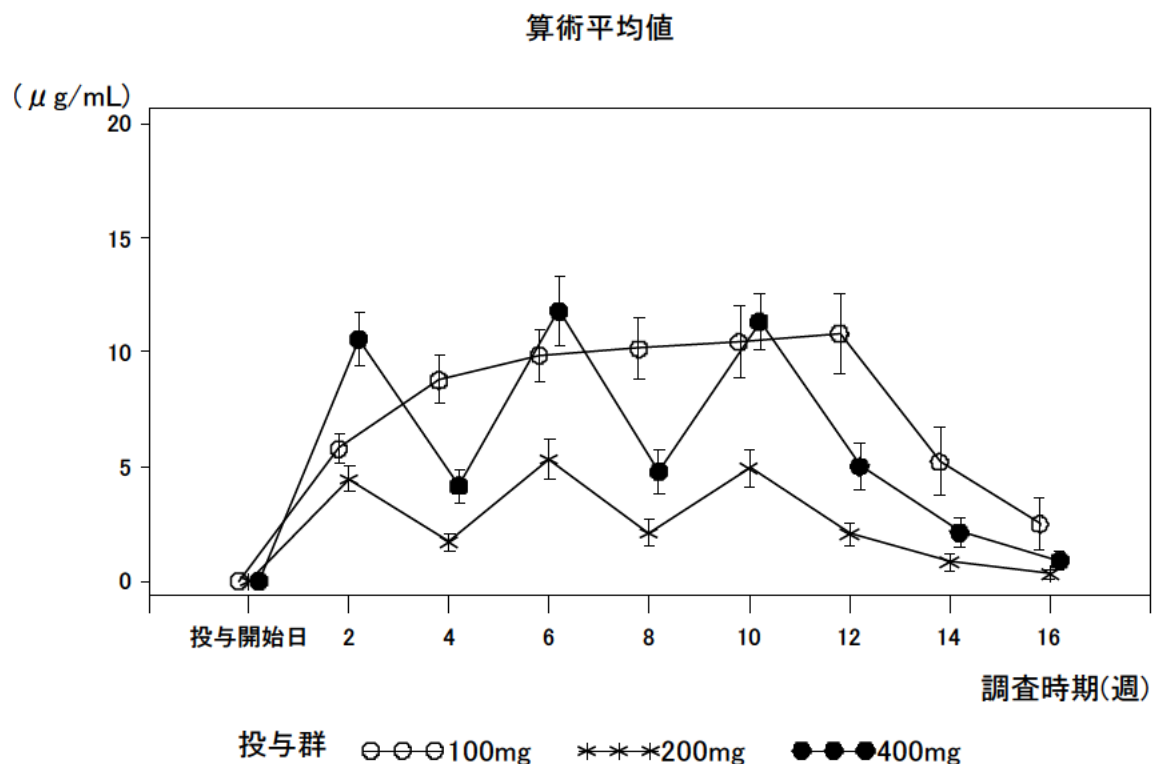


図 2.7.6.2.13-3 血漿中ラブコナゾール濃度の推移図 (平均値及び 95%信頼区間) (PK)

<試験番号 : BFE1224-210> (5.3.5.1.1 図 11.4-2 を引用)

2.7.6.2.13.5 有効性の結果

総合臨床効果

PPS における治験薬投与開始後第 12 週、治験薬投与開始後第 24 週、及び治験薬投与開始後第 48 週の総合臨床効果を表 2.7.6.2.13-7 に示す。

治験薬投与開始後第 12 週の有効率は、100 mg 投与群で 48.1%、200 mg 投与群で 44.0%、及び 400 mg 投与群で 48.4%であり、各投与群の有効率は同程度であった。

治験薬投与開始後第 24 週の著効率は、100 mg 投与群で 76.0%、200 mg 投与群で 60.0%、及び 400 mg 投与群で 54.8%であり、100 mg 投与群の著効率は、他の投与群よりも高い値を示した。

治験薬投与開始後第 48 週の治癒率は、100 mg 投与群で 40.0%、200 mg 投与群で 27.3%、及び 400 mg 投与群で 40.7%であり、100 mg 投与群と 400 mg 投与群に差は認められなかった。200 mg 投与群の治癒率は他の投与群よりも低い値を示した。

表 2.7.6.2.13-7 総合臨床効果 (PPS) <試験番号 : BFE1224-210> (5.3.5.1.1 表 12.2-1 を改変)

	投与群	例数	治癒	著効	有効	やや有効	無効	計	治癒率*1 及び 95%信頼区間(%)	著効率*2 及び 95%信頼区間(%)	有効率*3 及び 95%信頼区間(%)	欠測
治験薬投与開始後 第 12 週	100 mg 群	28	0	0	13	13	1	27	0.0 (0.0, 12.7)	0.0 (0.0, 12.7)	48.1 (28.7, 68.0)	1
	200 mg 群	27	0	2	9	14	0	25	0.0 (0.0, 13.7)	8.0 (1.0, 26.0)	44.0 (24.5, 65.0)	2
	400 mg 群	33	0	6	9	15	1	31	0.0 (0.0, 11.2)	19.4 (7.5, 37.4)	48.4 (30.2, 66.9)	2
治験薬投与開始後 第 24 週	100 mg 群	28	0	19	6	0	0	25	0.0 (0.0, 13.7)	76.0 (54.9, 90.6)	100.0 (86.3, 100.0)	3
	200 mg 群	27	1	14	9	1	0	25	4.0 (0.2, 20.3)	60.0 (38.7, 78.8)	96.0 (79.7, 99.8)	2
	400 mg 群	33	0	17	11	3	0	31	0.0 (0.0, 11.2)	54.8 (36.1, 72.6)	90.3 (74.3, 97.9)	2
治験薬投与開始後 第 48 週	100 mg 群	28	10	14	1	0	0	25	40.0 (21.2, 61.3)	96.0 (79.7, 99.8)	100.0 (86.3, 100.0)	3
	200 mg 群	27	6	12	4	0	0	22	27.3 (10.8, 50.2)	81.8 (59.8, 94.8)	100.0 (84.6, 100.0)	5
	400 mg 群	33	11	12	4	0	0	27	40.7 (22.4, 61.2)	85.2 (66.3, 95.8)	100.0 (87.3, 100.0)	6
最終時*4	100 mg 群	28	10	16	1	0	1	28	35.7 (18.7, 55.9)	92.9 (76.5, 99.1)	96.4 (81.7, 99.9)	0
	200 mg 群	27	6	14	6	0	1	27	22.2 (8.7, 42.2)	74.1 (53.8, 88.8)	96.3 (81.1, 99.9)	0
	400 mg 群	33	11	14	5	1	2	33	33.3 (18.0, 51.8)	75.8 (57.8, 88.9)	90.9 (75.7, 98.0)	0

*1 治癒率：治癒例の割合

*2 著効率：治癒＋著効例の割合

*3 有効率：治癒＋著効＋有効例の割合

*4 最終時：治験薬投与開始後第 48 週又は中止時の評価

・完了例：48 週時の判定を最終時の判定とする。

・中止例：以下のとおり

1) 中止時の判定が「治癒」の場合は、最終時の判定を欠測とする。

2) 中止時の判定が「治癒」以外の場合は、中止時の判定を最終時の判定とする。

なお、治験薬投与期間における中止例のうち総合臨床効果判定が欠測の症例は、判定を「無効」として取り扱う。

有効性の経時的変化

爪甲混濁部面積比の推移図（平均値±SD）を図 2.7.6.2.13-4 に示す。

PPS における 100 mg 投与群の爪甲混濁部面積比は、他の投与群に比べ遅れて減少し、治験薬投与開始後第 24 週において他の投与群と同等の爪甲混濁部面積比となった。その後、100 mg 投与群と 400 mg 投与群の爪甲混濁部面積比の減少率は、200 mg 投与群よりも大きな値を示し、治験薬投与開始後第 40 週以降は 100 mg 投与群の爪甲混濁部面積比の減少率は、400 mg 投与群よりも大きい傾向が認められた。

推移図

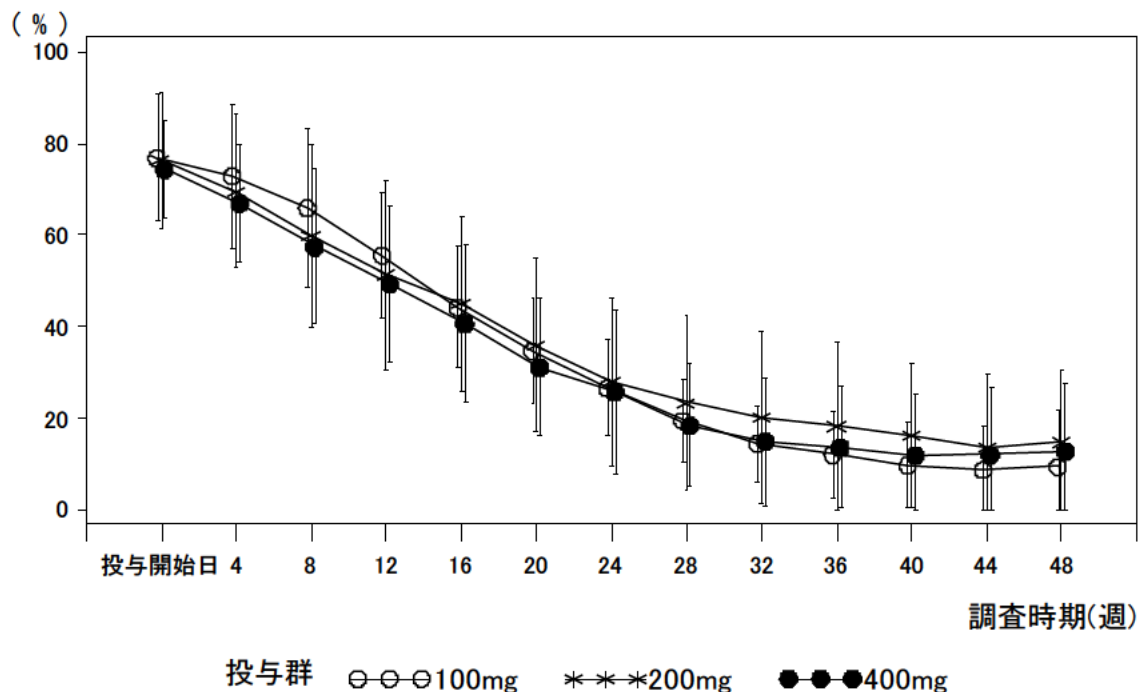


図 2.7.6.2.13-4 爪甲混濁部面積比の推移図<試験番号：BFE1224-210>
(5.3.5.1.1 図 12.2-1 を引用)

再発／再感染

混濁部消失後、再発／再感染した例を表 2.7.6.2.13-8 に示す。

200 mg 投与群で 4 例、400 mg 投与群で 1 例に混濁部消失後、再発／再感染が認められたが、100 mg 投与群では再発／再感染は認められなかった。

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＞
(5.3.5.1.1 表 12.2-2 を引用)

投与群	被験者 コード	スクリーニング時 同定菌種	投与開始前 混濁部面積比 (%)	混濁部面積比 が「0%」であ った時期	第 48 週 混濁部面積比 (%)	第 48 週 同定菌種
200 mg	BFE-01-04	<i>T. rubrum</i>	95	第 44 週	21	<i>T. rubrum</i>
	BFE-01-11	<i>T. rubrum</i>	63	第 28～44 週	2	<i>T. rubrum</i>
	BFE-02-13	<i>T. rubrum</i>	93	第 40～44 週	28	<i>T. rubrum</i>
	BFE-10-02	<i>T. rubrum</i>	63	第 44 週	2	<i>T. rubrum</i>
400 mg	BFE-08-03	<i>T. mentagrophytes</i>	70	第 44 週	6	<i>T. mentagrophytes</i>

真菌学的検査

直接鏡検による皮膚糸状菌の有無を表 2.7.6.2.13-9 に示す。

スクリーニング時は、いずれの投与群でも全ての被験者において菌要素が「あり」であった。直接鏡検による真菌学的評価では、治験薬投与開始後第 48 週における菌要素の陰性化率は 100 mg 投与群で 72.0%、200 mg 投与群で 36.4%、及び 400 mg 投与群で 63.0%であり、菌要素の陰性化率は、100 mg 投与群が最も高い値を示した。

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＞
(5.3.5.1.1 表 12.2-3 を引用)

観察時期	菌要素の有無	100 mg 群	200 mg 群	400 mg 群
スクリーニング時	なし (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり (%)	28 (100.0)	27 (100.0)	33 (100.0)
治験薬投与 開始後第 12 週時	なし (%)	9 (33.3)	13 (50.0)	6 (19.4)
	あり (%)	18 (66.7)	13 (50.0)	25 (80.6)
治験薬投与 開始後第 24 週時	なし (%)	12 (48.0)	12 (48.0)	14 (45.2)
	あり (%)	13 (52.0)	13 (52.0)	17 (54.8)
治験薬投与 開始後第 48 週時	なし (%)	18 (72.0)	8 (36.4)	17 (63.0)
	あり (%)	7 (28.0)	14 (63.6)	10 (37.0)

PCR 法による皮膚糸状菌の同定を表 2.7.6.2.13-10 に示す。

スクリーニング時にはいずれの投与群においても *T. rubrum* が最も高頻度に同定された。*T. rubrum* の治験薬投与開始後第 48 週における陰性化率は、100 mg 投与群が 57.1%と最も高い値を示し、以下、400 mg 投与群 52.0%、200 mg 投与群 36.8%の順であった。

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>
(5.3.5.1.1 表 12.2-4 を引用)

100 mg 投与群

		スクリーニング時		
		<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton species</i>
治験薬投与 開始後第 48 週	<i>T. rubrum</i>	9	1	0
	<i>T. mentagrophytes</i>	0	3	0
	<i>Trichophyton species</i>	0	0	0
	菌検出されず	12	0	0
合計		21	4	0
菌別陰性化率		57.1% (12/21)	0.0% (0/4)	-
陰性化率		48.0% (12/25)		

200 mg 投与群

		スクリーニング時		
		<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton species</i>
治験薬投与 開始後第 48 週	<i>T. rubrum</i>	12	0	0
	<i>T. mentagrophytes</i>	0	1	0
	<i>Trichophyton species</i>	0	0	1
	菌検出されず	7	1	0
合計		19	2	1
菌別陰性化率		36.8% (7/19)	50.0% (1/2)	0.0% (0/1)
陰性化率		36.4% (8/22)		

400 mg 投与群

		スクリーニング時		
		<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton species</i>
治験薬投与 開始後第 48 週	<i>T. rubrum</i>	11	0	0
	<i>T. mentagrophytes</i>	1	1	0
	<i>Trichophyton species</i>	0	0	0
	菌検出されず	13	1	0
合計		25	2	0
菌別陰性化率		52.0% (13/25)	50.0% (1/2)	-
陰性化率		51.9% (14/27)		

本試験の有効性評価項目における主たる解析対象集団は、PPS と設定した。治験実施計画書からの逸脱の影響を評価するため、FAS での解析も行った。PPS 及び FAS の総合臨床効果の比較を表 2.7.6.2.13-11 に示す。

総合臨床効果及び有効性の経時推移について、FAS においても PPS と同様の傾向が認められた。

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>
(5.3.5.1.1 表 12.2-5 を改変)

総合臨床効果	解析対象 集団	例数	有効率、著効率、又は治癒率 (%) 及び 95%信頼区間		
			100 mg 投与群	200 mg 投与群	400 mg 投与群
治験薬投与開始後 第 12 週の有効率	PPS	83	48.1 (28.7, 68.0)	44.0 (24.5, 65.0)	48.4 (30.2, 66.9)
	FAS	87	50.0 (30.7, 69.3)	46.4 (27.6, 66.1)	48.4 (30.2, 66.9)
治験薬投与開始後 第 24 週の著効率	PPS	81	76.0 (54.9, 90.6)	60.0 (38.7, 78.8)	54.8 (36.1, 72.6)
	FAS	85	76.9 (56.4, 91.0)	60.7 (40.6, 78.4)	54.8 (36.1, 72.6)
治験薬投与開始後 第 48 週の治癒率	PPS	74	40.0 (21.2, 61.3)	27.3 (10.8, 50.2)	40.7 (22.4, 61.2)
	FAS	78	38.5 (20.3, 59.4)	32.0 (15.0, 53.5)	40.7 (22.4, 61.2)

2.7.6.2.13.6 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の一覧を表 2.7.6.2.13-12、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を表 2.7.6.2.13-13、重症度別有害事象の発現件数を表 2.7.6.2.13-14、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件数を表 2.7.6.2.13-15 に示す。

有害事象の発現例数は、100 mg 投与群 29 例中 26 例 (89.7%)、200 mg 投与群 31 例中 20 例 (64.5%)、400 mg 投与群 34 例中 29 例 (85.3%) であった。

真菌感染由来の有害事象として、200 mg 投与群 1 例及び 400 mg 投与群 2 例に足部白癬、200 mg 投与群 1 例に爪真菌症並びに 200 mg 投与群 1 例に癩風が発現した。100 mg 投与群では、真菌感染由来の有害事象は発現しなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）の発現例数は、100 mg 投与群 29 例中 14 例 (48.3%)、200 mg 投与群 31 例中 7 例 (22.6%)、400 mg 投与群 34 例中 14 例 (41.2%) であった。

高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は 27 件（100 mg 投与群 3 件、200 mg 投与群 12 件、及び 400 mg 投与群 12 件）認められた。他の有害事象は全て軽度であった。中等度の有害事象の発現頻度は 100 mg 投与群で最も低かった。

中等度の有害事象のうち副作用と判断された事象は 3 件（200 mg 投与群で皮脂欠乏性湿疹 1 件及び 400 mg 投与群で高尿酸血症及び肝機能検査異常各 1 件）であった。100 mg 投与群では中等度の副作用は認められなかった。

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>
(5.3.5.1.1 表 13.2-2 を改変) (1/3)

有害事象	100 mg 群			200 mg 群			400 mg 群			計		
	29			31			34			94		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	70	26	(89.7)	45	20	(64.5)	73	29	(85.3)	188	75	(79.8)
感染症および寄生虫症	13	9	(31.0)	14	10	(32.3)	15	8	(23.5)	42	27	(28.7)
鼻咽頭炎	9	7	(24.1)	6	5	(16.1)	8	4	(11.8)	23	16	(17.0)
足部白癬	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	2	2	(5.9)	3	3	(3.2)
膀胱炎	1	1	(3.4)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	2	2	(2.1)
インフルエンザ	1	1	(3.4)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	2	2	(2.1)
口腔ヘルペス	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(2.9)	2	1	(1.1)
膿疱性ざ瘡	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
アデノウイルス結膜炎	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
丹毒	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
陰部ヘルペス	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
膿痂疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
爪真菌症	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
爪囲炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
副鼻腔炎	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
ヘリコバクター感染	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
癬風	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
良性、悪性および詳細不明の新 生物（嚢胞およびポリープを含 む）	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	2	2	(2.1)
乳癌	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
皮膚乳頭腫	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
代謝および栄養障害	1	1	(3.4)	2	1	(3.2)	3	2	(5.9)	6	4	(4.3)
痛風	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	2	1	(2.9)	3	2	(2.1)
高尿酸血症	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	1	1	(2.9)	2	2	(2.1)
糖尿病	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
精神障害	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
不眠症	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
神経系障害	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
橈骨神経麻痺	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
眼障害	4	2	(6.9)	1	1	(3.2)	1	1	(2.9)	6	4	(4.3)
角膜炎	2	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(1.1)
眼精疲労	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
眼部腫脹	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
眼瞼浮腫	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
眼そう痒症	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	(10.3)	1	1	(3.2)	2	2	(5.9)	6	6	(6.4)
咳嗽	2	2	(6.9)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	3	3	(3.2)
喘息	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)

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＞
(5.3.5.1.1 表 13.2-2 を改変) (2/3)

有害事象	100 mg 群			200 mg 群			400 mg 群			計		
	29			31			34			94		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	70	26	(89.7)	45	20	(64.5)	73	29	(85.3)	188	75	(79.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害(続き)	3	3	(10.3)	1	1	(3.2)	2	2	(5.9)	6	6	(6.4)
鼻出血	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
アレルギー性鼻炎	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
胃腸障害	7	6	(20.7)	4	3	(9.7)	6	5	(14.7)	17	14	(14.9)
腹部不快感	1	1	(3.4)	2	2	(6.5)	1	1	(2.9)	4	4	(4.3)
口唇炎	3	2	(6.9)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	2	(2.1)
便秘	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(2.9)	2	1	(1.1)
腹部膨満	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
上腹部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
下痢	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
腸炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
胃炎	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
口内炎	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
歯痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
大腸ポリープ	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
肝胆道系障害	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
脂肪肝	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	22	15	(51.7)	8	7	(22.6)	21	14	(41.2)	51	36	(38.3)
湿疹	3	2	(6.9)	4	4	(12.9)	7	5	(14.7)	14	11	(11.7)
接触性皮膚炎	3	2	(6.9)	0	0	(0.0)	4	3	(8.8)	7	5	(5.3)
皮脂欠乏性湿疹	4	4	(13.8)	1	1	(3.2)	1	1	(2.9)	6	6	(6.4)
嵌入爪	3	3	(10.3)	0	0	(0.0)	3	2	(5.9)	6	5	(5.3)
過角化	3	3	(10.3)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	4	4	(4.3)
ざ瘡	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	2	2	(2.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	(0.0)	2	2	(6.5)	0	0	(0.0)	2	2	(2.1)
痒疹	1	1	(3.4)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	2	2	(2.1)
爪破損	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	2	2	(2.1)
脱毛症	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
円形脱毛症	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
血性水疱	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
異汗性湿疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
爪甲離床症	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
脂漏性皮膚炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1	1	(3.4)	4	3	(9.7)	6	4	(11.8)	11	8	(8.5)
背部痛	0	0	(0.0)	2	2	(6.5)	2	2	(5.9)	4	4	(4.3)
腱付着部症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)

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＞
(5.3.5.1.1 表 13.2-2 を改変) (3/3)

有害事象	100 mg 群			200 mg 群			400 mg 群			計		
	29			31			34			94		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	70	26	(89.7)	45	20	(64.5)	73	29	(85.3)	188	75	(79.8)
筋骨格系および結合組織障害 (続き)	1	1	(3.4)	4	3	(9.7)	6	4	(11.8)	11	8	(8.5)
変形性関節症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
顎関節症候群	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
腱鞘炎	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
筋肉疲労	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
筋骨格硬直	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
一般・全身障害および投与部位 の状態	1	1	(3.4)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	2	2	(2.1)
疼痛	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
発熱	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
臨床検査	13	13	(44.8)	6	6	(19.4)	15	14	(41.2)	34	33	(35.1)
γ-グルタミルトランスフ ェラーゼ増加	8	8	(27.6)	5	5	(16.1)	10	10	(29.4)	23	23	(24.5)
肝機能検査異常	4	4	(13.8)	1	1	(3.2)	3	3	(8.8)	8	8	(8.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(5.9)	2	2	(2.1)
白血球数増加	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
傷害、中毒および処置合併症	2	2	(6.9)	3	3	(9.7)	3	3	(8.8)	8	8	(8.5)
外傷性血腫	2	2	(6.9)	1	1	(3.2)	1	1	(2.9)	4	4	(4.3)
凍瘡	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
歯牙損傷	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
擦過傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)

MedDRA/J Version XXXXXXXXXX

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＞（5.3.5.1.1 表 13.2-3 を改変）

	100 mg 群			200 mg 群			400 mg 群			計		
	29			31			34			94		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	16	14	(48.3)	9	7	(22.6)	16	14	(41.2)	41	35	(37.2)
感染症および寄生虫症	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
膀胱炎	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
代謝および栄養障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
高尿酸血症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
胃腸障害	4	3	(10.3)	1	1	(3.2)	3	2	(5.9)	8	6	(6.4)
口唇炎	3	2	(6.9)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	2	(2.1)
便秘	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(2.9)	2	1	(1.1)
腹部不快感	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
腹部膨満	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
上腹部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.9)	1	1	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	1	1	(3.4)	2	1	(3.2)	0	0	(0.0)	3	2	(2.1)
円形脱毛症	1	1	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
痒疹	0	0	(0.0)	1	1	(3.2)	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)
臨床検査	11	11	(37.9)	5	5	(16.1)	12	12	(35.3)	28	28	(29.8)
γ-グルタミルトランスフ ェラーゼ増加	8	8	(27.6)	5	5	(16.1)	10	10	(29.4)	23	23	(24.5)
肝機能検査異常	3	3	(10.3)	0	0	(0.0)	2	2	(5.9)	5	5	(5.3)

MedDRA/J Version ■■■

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>
(5.3.5.1.1 表 13.2-5 を引用) (1/3)

	100 mg 群			200 mg 群			400 mg 群			計		
	29			31			34			94		
有害事象発現例数	26			20			29			75		
有害事象発現件数	70			45			73			188		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
発現件数	67	3	0	33	12	0	61	12	0	161	27	0
感染症および寄生虫症	12	1	0	7	7	0	14	1	0	33	9	0
鼻咽頭炎	9	0	0	3	3	0	7	1	0	19	4	0
足部白癬	0	0	0	1	0	0	2	0	0	3	0	0
膀胱炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0
インフルエンザ	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
膿疱性ざ瘡	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
アデノウイルス結膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
ヘリコバクター感染	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
癬風	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
乳癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
皮膚乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
代謝および栄養障害	0	1	0	1	1	0	0	3	0	1	5	0
痛風	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	2	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0
糖尿病	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
精神障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
不眠症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
神経系障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
橈骨神経麻痺	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
眼障害	4	0	0	1	0	0	1	0	0	6	0	0
角膜炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
眼精疲労	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
眼部腫脹	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
眼そう痒症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

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＞
(5.3.5.1.1 表 13.2-5 を引用) (2/3)

	100 mg 群 29			200 mg 群 31			400 mg 群 34			計 94		
有害事象発現例数	26			20			29			75		
有害事象発現件数	70			45			73			188		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
発現件数	67	3	0	33	12	0	61	12	0	161	27	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	0	0	1	0	0	2	0	0	6	0	0
咳嗽	2	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
アレルギー性鼻炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胃腸障害	7	0	0	4	0	0	6	0	0	17	0	0
腹部不快感	1	0	0	2	0	0	1	0	0	4	0	0
口唇炎	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
腹部膨満	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
下痢	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
胃炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
口内炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
肝胆道系障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脂肪肝	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	21	1	0	4	4	0	17	4	0	42	9	0
湿疹	3	0	0	2	2	0	7	0	0	12	2	0
接触性皮膚炎	3	0	0	0	0	0	4	0	0	7	0	0
皮脂欠乏性湿疹	4	0	0	0	1	0	0	1	0	4	2	0
嵌入爪	3	0	0	0	0	0	1	2	0	4	2	0
過角化	3	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0	0
ざ瘡	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0
痒疹	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
爪破損	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
脱毛症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
円形脱毛症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血性水疱	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
爪甲離床症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0

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>
(5.3.5.1.1 表 13.2-5 を引用) (3/3)

	100 mg 群			200 mg 群			400 mg 群			計		
	29			31			34			94		
有害事象発現例数	26			20			29			75		
有害事象発現件数	70			45			73			188		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
発現件数	67	3	0	33	12	0	61	12	0	161	27	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	4	0	0	5	1	0	10	1	0
背部痛	0	0	0	2	0	0	2	0	0	4	0	0
腱付着部症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
腱鞘炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
筋肉疲労	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0
疼痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
発熱	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
臨床検査	13	0	0	6	0	0	14	1	0	33	1	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	0	0	5	0	0	10	0	0	23	0	0
肝機能検査異常	4	0	0	1	0	0	2	1	0	7	1	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
白血球数増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2	0	0	3	0	0	2	1	0	7	1	0
外傷性血腫	2	0	0	1	0	0	1	0	0	4	0	0
凍瘡	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
骨折	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
歯牙損傷	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

MedDRA/J Version ■■■

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＞（5.3.5.1.1 表 13.2-6 を改変）

		100 mg 群			200 mg 群			400 mg 群			計		
		29			31			34			94		
有害事象発現例数		14			7			14			35		
有害事象発現件数		16			9			16			41		
程度		軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
発現件数		16	0	0	8	1	0	14	2	0	38	3	0
感染症および寄生虫症		0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	膀胱炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
代謝および栄養障害		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
胃腸障害		4	0	0	1	0	0	3	0	0	8	0	0
	口唇炎	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	便秘	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
	腹部不快感	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	腹部膨満	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
皮膚および皮下組織障害		1	0	0	1	1	0	0	0	0	2	1	0
	円形脱毛症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	痒疹	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
臨床検査		11	0	0	5	0	0	11	1	0	27	1	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	0	0	5	0	0	10	0	0	23	0	0
	肝機能検査異常	3	0	0	0	0	0	1	1	0	4	1	0

MedDRA/J Version ■■■

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、100 mg 投与群 29 例中 1 例（3.4%）、400 mg 投与群 34 例中 3 例（8.8%）で認められた。100 mg 投与群の 1 例で認められた治験薬投与中止に至った有害事象（肝機能検査異常）は、治験薬との因果関係は否定されなかったが処置なしで回復した。400 mg 投与群の 3 例で認められた治験薬投与中止に至った有害事象のうち 2 例（肝機能検査異常及び乳癌）は、治験薬との因果関係が否定され、残りの 1 例（肝機能検査異常）では治験薬との因果関係は否定されなかったが処置なしで軽快した。200 mg 投与群では治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。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を [表 2.7.6.2.13-16](#) に示す。

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> (5.3.5.1.1 T16.2.7-3 を改変)

被験者識別コード 割付番号 投与量	性別 年齢	有害事象名 (PT)	重症度	処置		転帰	治験薬との 因果関係
				治験薬	薬物療法		
					その他の療法		
BFE-07-11 09 組 04 番 100 mg	男 6 歳	肝機能検査異常	軽度	中止	なし なし	回復	多分関連あり
BFE-02-11 18 組 05 番 400 mg	男 6 歳	肝機能検査異常	軽度	中止	なし なし	回復	関連なし
BFE-02-12 18 組 01 番 400 mg	男 5 歳	肝機能検査異常	中等度	中止	なし なし	軽快	関連あるかもしれない
BFE-12-12 15 組 06 番 400 mg	女 4 歳	乳癌	中等度	中止	リュープリン 1 回/4 W タスオミン錠 10 mg なし	未回復	関連なし

MedDRA/J Version

臨床検査値

血液学的検査項目に関して発現した有害事象は、白血球数増加 1 例 (1.1%) であった。血液生化学検査項目に関して発現した有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 23 例 (24.5%) 及び肝機能検査異常 8 例 (8.5%) であった。尿検査に関して発現した有害事象は、尿中ブドウ糖陽性 2 例 (2.1%) であった。

肝機能検査値の変動として、AST、ALT、アルカリホスファターゼ (ALP)、及び総ビリルビンについて、治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満で、治験薬投与開始後に Grade 1 以上の値を示した症例数及び治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上で、治験薬投与開始後に Grade 1 以上の値を示した症例数を表 2.7.6.2.13-17 に示す。また、γ-GTP について、治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満で、治験薬投与開始後に Grade 1 以上の値を示した症例数及び治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上で、治験薬投与開始後に Grade 1 以上の値を示した症例数を表 2.7.6.2.13-18 に示す。

治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満で、治験薬投与開始後に AST が Grade 2 の値を示した例は、200 mg 投与群の 1 例のみ、ALT が Grade 2 の値を示した例は、100 mg 投与群及び 400 mg 投与群各 1 例であった。

治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上で、治験薬投与開始後に AST が Grade 2 の値を示した例はなく、ALT が Grade 2 の値を示した例は、100 mg 投与群及び 200 mg 投与群各 1 例であった。

治験薬投与開始後に ALP 又は総ビリルビンが Grade 2 の値を示した例はなかった。

肝機能検査値が Grade 2 に増加した例の発現頻度に、投与群間の差は認められなかった。

治験薬投与開始後 AST 又は ALT が Grade 2 となったのは計 4 例で、その内訳は 100 mg 投与群 2 例 (BFE-02-03：脂肪肝、BFE-07-11：肝機能検査異常)、200 mg 投与群 1 例 (BFE-01-07：肝機能検査異常)、及び 400 mg 投与群 1 例 (BFE-02-12：肝機能検査異常) であった。BFE-02-03 及び

BFE-01-07 は、治験薬投与終了後に発現し、軽度で、処置なしで回復し、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。BFE-07-11 及び BFE-02-12 の 2 例は、それぞれ軽度及び中等度で、治験薬の投与中止後に回復及び軽快した。これら 4 例において、他の肝障害を疑わせる有害事象は発現しなかった。

治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満であった例のうち治験薬投与開始後に γ -GTP が Grade 1 の値を示したのは、100 mg 投与群 29 例中 14 例、200 mg 投与群 28 例中 9 例、400 mg 投与群 33 例中 14 例で、そのうち AST 又は ALT が Grade 2 であった例は、100 mg 投与群 2 例、400 mg 投与群 1 例であった。治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上であった例のうち治験薬投与開始後に γ -GTP が Grade 1 の値を示したのは、200 mg 投与群 3 例中 3 例、400 mg 投与群 1 例中 1 例で、そのうち Grade 2 の AST 又は ALT を伴う例は、200 mg 投与群 1 例であった。

治験薬投与開始後に γ -GTP が Grade 1 の値を示しかつ AST 又は ALT が Grade 2 であった 4 例は、上述の 4 例 (BFE-02-03、BFE-07-11、BFE-01-07、及び BFE-02-12) であった。

肝機能検査項目に関して上述の異常変動が認められたが、重篤な肝障害を疑わせる有害事象は発現しなかった。

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>
(5.3.5.1.1 表 13.4-1、表 13.4-2 を改変)

	治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満				治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上			
	100 mg 投与群(%)	200 mg 投与群(%)	400 mg 投与群(%)	計 (%)	100 mg 投与群(%)	200 mg 投与群(%)	400 mg 投与群(%)	計 (%)
AST (GOT) N =	29	31	34	94	0	0	0	0
Grade 1	6 (20.7)	4 (12.9)	5 (14.7)	15 (16.0)	—	—	—	—
Grade 2	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	—	—	—	—
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	—	—
ALT (GPT) N =	27	30	34	91	2	1	0	3
Grade 1	7 (25.9)	4 (13.3)	6 (17.6)	17 (18.7)	1 (50.0)	0 (0.0)	—	1 (33.3)
Grade 2	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (2.2)	1 (50.0)	1 (100.0)	—	2 (66.7)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)
ALP N =	26	31	34	91	3	0	0	3
Grade 1	1 (3.8)	2 (6.5)	1 (2.9)	4 (4.4)	1 (33.3)	—	—	1 (33.3)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)
総ビリルビン N =	29	30	34	93	0	1	0	1
Grade 1	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.9)	2 (2.2)	—	0 (0.0)	—	0 (0.0)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	—	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	—	0 (0.0)

※各検査値の Grade 判定基準

AST (GOT)、ALT (GPT)

Grade 1 : $\geq 1.25 \times \text{ULN} \sim < 2.5 \times \text{ULN}$ 、Grade 2 : $\geq 2.5 \times \text{ULN} \sim < 12 \times \text{ULN}$ 、Grade 3 : $\geq 12 \times \text{ULN}$

ALP

Grade 1 : $\geq 1.25 \times \text{ULN} \sim < 2.5 \times \text{ULN}$ 、Grade 2 : $\geq 2.5 \times \text{ULN} \sim < 5 \times \text{ULN}$ 、Grade 3 : $\geq 5 \times \text{ULN}$

総ビリルビン

Grade 1 : $\geq 1.6 \text{ mg/dL} \sim < 3.0 \text{ mg/dL}$ 、Grade 2 : $\geq 3.0 \text{ mg/dL} \sim < 10 \text{ mg/dL}$ 、Grade 3 : $\geq 10 \text{ mg/dL}$

表 2.7.6.2.13-18 γ -GTP の変動<試験番号：BFE1224-210>
(5.3.5.1.1 表 13.4-3、表 13.4-4 を改変)

	治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満				治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上			
	100 mg 投与群 (%)	200 mg 投与群 (%)	400 mg 投与群 (%)	計 (%)	100 mg 投与群 (%)	200 mg 投与群 (%)	400 mg 投与群 (%)	計 (%)
γ -GTP N=	29	28	33	90	0	3	1	4
Grade 1	14 (48.3)	9 (32.1)	14 (42.4)	37 (41.1)	—	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
γ -GTP のみが Grade 1	6 (20.7)	4 (14.3)	9 (27.3)	19 (21.1)	—	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (50.0)
γ -GTP が Grade 1+AST 又は ALT が Grade 1	6 (20.7)	5 (17.9)	4 (12.1)	15 (16.7)	—	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (25.0)
γ -GTP が Grade 1+AST 又は ALT が Grade 2	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.0)	3 (3.3)	—	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)

※各検査値の Grade 判定基準

γ -GTP

Grade 1 : $\geq 1.5 \times \text{ULN}$

AST (GOT)、ALT (GPT)

Grade 1 : $\geq 1.25 \times \text{ULN} \sim < 2.5 \times \text{ULN}$ 、Grade 2 : $\geq 2.5 \times \text{ULN} \sim < 12 \times \text{ULN}$ 、Grade 3 : $\geq 12 \times \text{ULN}$

2.7.6.2.13.7 結論

100 mg 投与群の趾爪中ラブコナゾール濃度が 400 mg 投与群に比べて 4 週間程長く MIC_{90} 以上を維持し、100 mg 投与群の血漿中ラブコナゾール濃度は、治験薬投与期間を通じ Adjusted MIC_{90} 以上を維持した。

治験薬投与開始後第 24 週の著効率は、100 mg 投与群で他の投与群よりも高い値を示した。治験薬投与開始後第 48 週の治癒率は 100 mg 投与群と 400 mg 投与群で差はなかったが、治験薬投与開始後第 40 週以降は 100 mg 投与群の爪甲混濁部面積比の減少率は、400 mg 投与群よりも大きかった。また、200 mg 投与群では 4 例、400 mg 投与群では 1 例に爪甲混濁部消失後、再発／再感染が認められたが、100 mg 投与群では認められなかった。直接鏡検による真菌学的評価及び PCR 法による *T. rubrum* の陰性化率は、100 mg 投与群が最も高い値を示した。

有害事象の発現頻度及び発現状況より、爪白癬患者に BFE1224 を投与したとき、特記すべき安全性上の問題点はないものと考えられた。

200 mg 投与群で 100 mg 投与群及び 400 mg 投与群より有害事象の発現頻度が低かったが、100 mg 投与群及び 400 mg 投与群の有害事象の発現頻度に大きな差はなかった。治験薬投与中止に至った有害事象及び中等度の有害事象の発現頻度は 400 mg 投与群より 100 mg 投与群で低く、真菌感染由来の有害事象は 100 mg 投与群では発現しなかった。

以上により、爪白癬患者に対する BFE1224 の至適用法・用量は 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与であることが結論される。

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

BFE1224 の爪白癬に対する有効性及び安全性を検証するためにプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.14-1 に示す。

表 2.7.6.2.14-1 試験の概略＜試験番号：SKS-11-01＞

項目	内容
治験の標題	爪白癬患者を対象とした BFE1224 の二重盲検比較試験
識別番号	試験番号：SKS-11-01
治験の目的	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。
治験のデザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	爪白癬患者
被験者数	計画時：150例 解析時：153例（有効性、安全性） 2投与群（BFE1224カプセル投与群：101例、BFE1224プラセボカプセル投与群：52例）
診断及び主要な 組入れ基準	爪白癬を有する患者のうち、選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とした。 【選択基準】 (1) 第 I 趾爪（被験爪）に混濁病変を有する患者 (2) 直接鏡検により被験爪に皮膚糸状菌要素を認めた患者 (3) Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法によって <i>Trichophyton rubrum</i> (<i>T.rubrum</i>) 又は <i>Trichophyton mentagrophytes</i> (<i>T.mentagrophytes</i>) が同定された患者 (4) 爪甲画像解析による被験爪の混濁部面積比が 25.0%以上の患者 (5) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上、75 歳未満の患者 (6) 外来患者 (7) 性別：不問 (8) 本治験の目的・内容及び治験薬について十分な説明を受け、本人の自由意思による治験参加の同意が文書で得られた患者 【除外基準】 (1) 被験爪が以下の病像を示す患者 ・混濁部がくさび形を呈する被験爪 ・混濁部が近位爪郭までおよぶ被験爪 ・皮膚糸状菌が爪表面のみに存在する被験爪 ・Onychogryphosis 等による著しい肥厚や変形を認める被験爪

項目	内容
	(2) 乾癬、掌蹠膿疱症を有する又は既往を有する患者 (3) 苔癬等の爪に混濁や肥厚を生じる皮膚疾患の患者 (4) 被験爪の抜爪又は密封療法（ODT 療法）が予定されている患者 (5) 治験期間中、被験爪に爪化粧品等や付け爪等の使用を希望する患者 (6) 深在性真菌症を有する患者 (7) 治験薬投与開始前 36 週間以内に内服、注射の抗真菌剤又は爪用の外用抗真菌剤を使用した患者 (8) 治験薬投与開始前 4 週間以内に被験爪の趾（被験趾）の末節に外用抗真菌剤を使用した患者 (9) 治験薬投与開始前 4 週間以内に内服又は注射の副腎皮質ホルモン剤を使用した患者 (10) 治験薬投与開始前 4 週間以内に被験趾の末節に外用副腎皮質ホルモン剤を使用した患者 (11) 重度の循環器、呼吸器、血液障害を有する患者及び糖尿病（治験実施計画書 別添 1「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」において血糖異常グレード 2 以上に該当するもの）を有する患者 (12) 悪性腫瘍患者又は過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 (13) AST 又は ALT が臨床検査測定機関の基準値上限の 1.25 倍以上の患者、γ-GTP が臨床検査測定機関の基準値上限を超える患者、血小板数が $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の患者、又は臨床的に問題となる肝機能障害の患者 (14) クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者又は臨床的に問題となる腎機能障害の患者 (15) アゾール系薬剤に対する過敏症の既往を有する患者 (16) 既に治験に参加して本治験薬の投与を受けた患者 (17) 同意取得前 6 ヶ月以内に他の治験及び製造販売後調査等（使用成績調査を除く）に参加、又は参加中の患者 (18) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、又は治験期間中に妊娠を希望する患者 ・妊娠している可能性のある患者（閉経後の女性又は外科的避妊手術を受けた女性は除く）とは、治験薬投与前に妊娠検査を実施し妊娠が疑われた患者を指す。 ・閉経とは、格別の医学的理由を伴わずに無月経状態が 12 ヶ月以上にわたる場合（最終生理から 12 ヶ月以上生理がない場合）と定義した。 (19) 12 誘導心電図により QT 短縮が認められた患者 (20) 麻薬、薬物、又はアルコール中毒の患者 (21) 治験期間中に入院が予定されている患者 (22) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判

項目	内容												
	断した患者												
治験薬及び投与方法	(1) 治験薬 ・ 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 含有するカプセル剤 ・ BFE1224 プラセボカプセル：1カプセル中に BFE1224 を含有せず、 XXXXXXXXXX カプセル剤 (2) 投与量及び投与方法：1日1回食後に1カプセルを12週間経口投与した。												
評価項目	1. 有効性の評価項目： (1) 主要評価項目 治験薬投与開始後48週の治癒率 治験薬投与開始後48週における被験爪の「爪白癬爪甲混濁部の消失」かつ真菌学的効果（直接鏡検）が「陰性」の症例の割合。 (2) 副次評価項目 1) 治験薬投与開始後48週における臨床的有效率 治験薬投与開始後48週における被験爪の爪甲混濁部面積比が10%未満であった時、臨床的有效とみなした。 2) 治験薬投与開始後48週における完全又はほぼ完全な治癒率 治験薬投与開始後48週における被験爪が、以下の①かつ②を満たす時、完全又はほぼ完全な治癒とみなした。 ① 爪甲混濁部面積比が5%未満 ② 直接鏡検における皮膚糸状菌要素「陰性」 3) 治験薬投与開始後12、24、36、48週における治癒率 4) 治験薬投与開始後12、24、36、48週における被験爪の有効性評価 ＜爪白癬の有効性評価判定基準＞ <table><tr><td></td><td>爪甲混濁部の減少率</td><td>真菌学的効果（直接鏡検）</td></tr><tr><td>著効※</td><td>60%以上</td><td>結果は不問</td></tr><tr><td>有効</td><td>30%以上 60%未満</td><td>結果は不問</td></tr><tr><td>無効</td><td>30%未満又は増加</td><td>結果は不問</td></tr></table> ※著効症例の中に治癒症例を含む 5) 治験薬投与開始後12、24、36、48週における被験爪の爪甲混濁部面積変化量及び爪甲健常部面積変化量 6) 治験薬投与開始後12、24、36、48週における被験爪の爪甲混濁部面積比減少率及び爪甲健常部面積比増加率 7) 治験薬投与開始後48週における被験爪の爪甲混濁部面積比減少率及び爪甲健常部面積比増加率の共分散分析による検討 8) 治験薬投与開始後12、24、36、48週における被験爪の直接鏡検による菌陰性化率		爪甲混濁部の減少率	真菌学的効果（直接鏡検）	著効※	60%以上	結果は不問	有効	30%以上 60%未満	結果は不問	無効	30%未満又は増加	結果は不問
	爪甲混濁部の減少率	真菌学的効果（直接鏡検）											
著効※	60%以上	結果は不問											
有効	30%以上 60%未満	結果は不問											
無効	30%未満又は増加	結果は不問											

項目	内容												
	9) 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の LAMP 法による菌陰性化率 10) 治験薬投与開始後 48 週における治癒症例の真菌学的効果（LAMP 法）の割合 <table><tr><td>有効性評価</td><td>爪甲混濁</td><td>直接鏡検</td><td>LAMP 法</td></tr><tr><td>治癒（LAMP 法陰性※）</td><td>爪白癬爪甲混濁部の消失</td><td>陰性</td><td>陰性</td></tr><tr><td>治癒（LAMP 法陽性）</td><td>爪白癬爪甲混濁部の消失</td><td>陰性</td><td>陽性</td></tr></table> ※LAMP 法陰性：<i>T.rubrum</i> と <i>T.mentagrophytes</i> の両方が陰性である場合とした。 11) 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の直接鏡検と LAMP 法の相関性 2. 安全性の評価項目： 有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見、臨床検査値）	有効性評価	爪甲混濁	直接鏡検	LAMP 法	治癒（LAMP 法陰性※）	爪白癬爪甲混濁部の消失	陰性	陰性	治癒（LAMP 法陽性）	爪白癬爪甲混濁部の消失	陰性	陽性
有効性評価	爪甲混濁	直接鏡検	LAMP 法										
治癒（LAMP 法陰性※）	爪白癬爪甲混濁部の消失	陰性	陰性										
治癒（LAMP 法陽性）	爪白癬爪甲混濁部の消失	陰性	陽性										
統計解析手法	解析対象集団 1. 有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set） 割付けられた症例のうち、対象疾患ではなかった〔選択基準（1）～（3）を満たさなかった〕症例、選択基準（8）を満たさなかった症例、除外基準（22）に抵触した症例、有効性に関して解析すべきデータがなかった症例、治験薬が 1 回も服薬されていなかった症例、GCP 不遵守症例を除いた集団を有効性評価に関する最大の解析対象集団とした。 2. 治験実施計画書適合集団（PPS：Per Protocol Set） FAS のうち選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触した症例、併用禁止薬、併用禁止療法、禁止事項違反の症例、主要評価項目に関して解析すべきデータが不完備（検査・観察時期の許容範囲違反、欠損）の症例、治験薬の用法・用量違反の症例を除いた集団を有効性評価に関する治験実施計画書適合集団とした。 3. 安全性評価に関する解析対象集団 選択基準（8）を満たさなかった症例、安全性に関して解析すべきデータがなかった症例、治験薬が 1 回も服用されていなかった症例、GCP 不遵守症例を除いた集団を安全性評価に関する解析対象集団とした。 統計解析計画 1. 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、投与群ごとに被験者背景のカテゴリー別頻度集計又は記述統計量（症例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、及び最大値、以下同様）を算出した。 2. 有効性解析 (1) 主要評価項目 主解析 治験薬投与開始後 48 週の治癒率について、主解析対象集団を FAS とし、投与群ごとに頻度集計、割合、及びその 95%信頼区間を算出した。また、投												

項目	内容
	与群間の比較は、Fisher の直接確率計算法を用いた。有意水準は 0.05 (両側) とした。 <u>副次解析</u> 副解析対象集団は PPS とし、主解析と同様な解析を実施し、主解析の頑健性について検討した。 (2) 副次評価項目 主解析対象集団を FAS、副解析対象集団を PPS とし、両集団について以下の解析を行った。 1) 治験薬投与開始後 48 週における臨床的有效率 2) 治験薬投与開始後 48 週における完全又はほぼ完全な治癒率 3) 治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における治癒率 投与群ごとに頻度集計、割合、及び 95%信頼区間を算出した。また、投与群間の差とその 95%信頼区間を算出し、投与群間の違いを検討した。 4) 治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における有効性評価 投与群ごとに頻度集計及び割合を算出した。また、投与群間の差とその 95%信頼区間を算出し、投与群間の違いを検討した。 5) 治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における被験爪の爪甲混濁部面積変化量及び爪甲健全部面積変化量 6) 治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における被験爪の爪甲混濁部面積比減少率及び爪甲健全部面積比増加率 該当値を算出し、投与群ごとに各評価時点の記述統計量を算出し、投与群間の違いを検討した。 7) 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の爪甲混濁部面積比減少率及び爪甲健全部面積比増加率の共分散分析による検討 以下のモデルによる共分散分析を実施し、投与群間の違いを検討した。 <モデル> 減少率＝スクリーニング時の爪甲混濁部面積比＋投与群（＋交互作用項） 増加率＝スクリーニング時の爪甲健全部面積比＋投与群（＋交互作用項） 8) 治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における被験爪の直接鏡検による菌陰性化率 9) 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の LAMP 法による菌陰性化率

項目	内容
	各検査結果（陽性、陰性）について、投与群ごとに頻度集計及び割合を算出し、投与群間の違いを検討した。 10) 治験薬投与開始後 48 週における治癒症例の真菌学的効果の割合 治験薬投与開始後 48 週における治癒症例に対して、直接鏡検と LAMP 法の真菌学的効果による治癒症例の割合を集計した。 11) 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の直接鏡検と LAMP 法の相関性 治験薬投与開始後 48 週における被験爪の直接鏡検結果（陽性、陰性）と LAMP 法結果（陽性、陰性）から、全体及び投与群ごとに一致率及び κ 係数を算出し、直接鏡検と LAMP 法の相関性について検討した。 3. 安全性解析 安全性解析対象集団について、投与群ごとに以下の解析を行った。 (1) 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）： 有害事象全体、事象〔基本語（PT）、器官別大分類（SOC）〕別の有害事象発現件数、発現症例数、及び発現率を算出した。 有害事象発現率（%）は「(有害事象発現症例数／安全性解析対象症例数) × 100」で算出した。 (2) 副作用（治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象）： 副作用について(1)と同様の解析を行った。 (3) 臨床検査値： 各評価時点の臨床検査値の記述統計量を算出した。
治験責任医師	、他 25 名
治験実施施設	他 25 施設
治験実施期間	年 月 日（最初の被験者の同意取得日）～ 年 月 日（最後の被験者の最終観察日）
公表文献	なし

2.7.6.2.14.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.14-2 に示す。

表 2.7.6.2.14-2 試験スケジュール<試験番号：SKS-11-01> (5.3.5.1.2 表 9.5-1 を引用)

Visit	SCR※4	治験薬投与期間								後観察期間									中止時	追跡※6
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18		
週	4 週前 ～処方 前日	治験薬 処方日※5	2	4	6	8	10	12	14	16	20	24	28	32	36	40	44	48		
日			14 ± 3	28 ± 3	42 ± 3	56 ± 3	70 ± 3	84 ± 3	98 ± 3	112 ± 7	140 ± 7	168 ± 7	196 ± 7	224 ± 7	252 ± 7	280 ± 7	308 ± 7	336 ± 14		
同意取得	○																			
背景調査	○																			
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○									○※1	
ライフスタイル調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○									○※1	
爪甲写真撮影	○	○		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
爪甲画像解析	○							○				○			○			○	○	
爪甲部所見（混濁部の有無）								○				○			○			○	○	
真菌学的検査（直接鏡検）	○							○				○			○			○	○	
真菌学的検査（LAMP 法）	○																	○	○	
臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○									○※1	○
妊娠検査※2	○	○		○		○		○		○									○※1	
12 誘導心電図	○																			
適格性判定		○																		
登録		○																		
治験薬処方		○	○	○	○	○	○													
治験薬服薬状況確認			○	○	○	○	○	○											○※3	
有害事象調査 （自・他覚所見）		←																→	○	○

※1：治験薬投与後 16 週までの中止時に実施した。

※2：該当する女性被験者のみに実施した。

※3：治験薬投与期間中の中止時に実施した。

※4：SCR＝スクリーニング。スクリーニング検査が 1 日で終了しない場合、必要に応じ被験者に来院を指示した。

※5：治験薬処方日を 0 日とした。投与は翌日から開始した。

※6：有害事象又はその後遺症が持続している場合、原則として症状（検査値）が治験開始前の状態に回復又は臨床的に問題ない程度に軽快するまで、必要な項目について追跡調査を行うこととした。

2.7.6.2.14.2 症例の内訳

本試験の症例の内訳を図 2.7.6.2.14-1 に、中止理由別頻度を表 2.7.6.2.14-3 に示す。

同意を取得した 213 例のうち、153 例（BFE1224 群 101 例、プラセボ群 52 例）がランダム化された。このうち治験薬投与前に中止となった症例はなく、全ての被験者に治験薬が投与された。

BFE1224 群 90 例、プラセボ群 51 例が治験薬投与期間（12 週間）を完了し、後観察期間（治験薬投与開始後 12 週～48 週）に移行した。更にこのうち、BFE1224 群 89 例、プラセボ群 50 例が後観察期間を完了した。なお、BFE1224 群の被験者 SKS11-20-11 の中止日は治験薬投与開始後 12 週の各検査・観察時期の許容範囲内であったため、中止時の有効性評価のデータを治験薬投与開始後 12 週のデータとして採用した。したがって、治験薬投与開始後 12 週の有効性評価の対象症例数（解析対象集団から欠測を除いた症例数）は治験薬投与完了症例 90 例に本症例を加えた 91 例であった。

ランダム化された被験者のうち BFE1224 群 12 例（11.9%）及びプラセボ群 2 例（3.8%）が治験中止となった。内訳は「有害事象発現」が 10 例（BFE1224 群 10 例）、「AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上」が 2 例（BFE1224 群 2 例）、及び「その他」（治験薬に不安を感じたことによる治験中止、原疾患悪化のため被験者が通常の治療を希望）が 2 例（プラセボ群 2 例）であった。

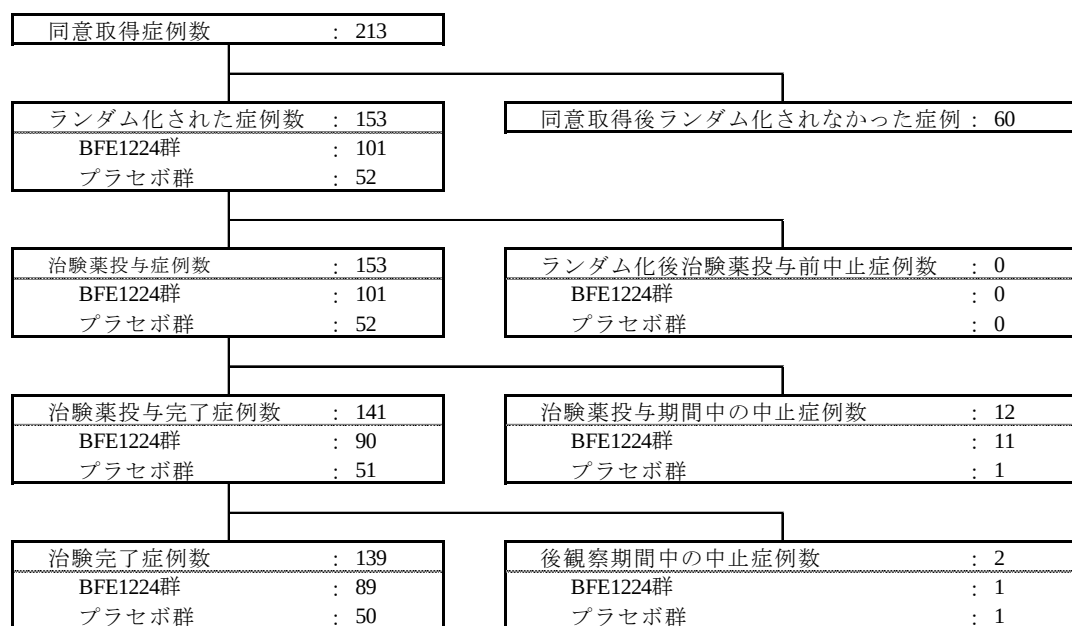


図 2.7.6.2.14-1 症例の内訳＜試験番号：SKS-11-01＞

(5.3.5.1.2 図 10.1-1 を引用)

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＞
(5.3.5.1.2 表 10.1-2 を引用)

		症例数(%)		
		BFE1224 群	プラセボ群	全体
ランダム化された症例		101	52	153
中止有無	なし	89(88.1)	50(96.2)	139(90.8)
	あり	12(11.9)	2(3.8)	14(9.2)
中止理由	症状悪化 ¹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	有害事象発現 ²	10(83.3)	0(0.0)	10(71.4)
	合併症悪化 ³	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上 ⁴	2(16.7)	0(0.0)	2(14.3)
	被験者の同意撤回 ⁵	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	選択基準あるいは除外基準に抵触 ⁶	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	観察、検査の実施が不可能 ⁷	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	その他 ⁸	0(0.0)	2(100.0)	2(14.3)

- 1：症状悪化し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合
2：有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合
3：合併症が悪化し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合
4：治験薬投与開始後 AST 又は ALT が臨床検査測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上となった場合
5：治験開始後に被験者が同意を撤回した場合
6：治験開始後に選択基準に該当しない、又は除外基準に抵触することが判明した場合
7：治験開始後に被験者の都合で必要な観察、検査の継続的な実施が不可能であることが判明した場合
8：上記以外の理由により治験の継続が困難と治験責任医師又は分担医師が判断した場合

有効性解析から除外された症例を表 2.7.6.2.14-4 に示す。

ランダム化された 153 例（BFE1224 群 101 例、プラセボ群 52 例）全てが有効性の主たる解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象集団に採用された。副次的な解析対象集団である PPS には、併用禁止薬違反の 2 例（BFE1224 群、プラセボ群で各 1 例）、治験薬の用法・用量違反の 11 例（BFE1224 群 10 例、プラセボ群 1 例）、及び主要評価項目解析データ不完備の 1 例（BFE1224 群 1 例）を除き、139 例（BFE1224 群 89 例、プラセボ群 50 例）が採用された。なお、BFE1224 群における治験薬の用法・用量違反 10 例のうち、9 例は有害事象による治験中止（AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上により中止した 1 例含む）に伴い、服薬率が 80%未満となった症例であった。

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＞ (5.3.5.1.2 表 11.1-2 を引用)

		BFE1224 群	プラセボ群
ランダム化された症例		101	52
FAS 不採用症例		0	0
PPS 不採用症例 ¹		12	2
	併用禁止薬違反	1	1
	治験薬の用法・用量違反	10	1
	主要評価項目解析データ不完備	1	0

- 不採用理由の重複あり
1：FAS 採用症例が対象

2.7.6.2.14.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.14-5 に示す。

表 2.7.6.2.14-5 被験者背景の要約 (FAS) <試験番号 : SKS-11-01>
(5.3.5.1.2 表 11.2-1 を引用) (1/2)

項目	区分	BFE1224 群	プラセボ群	全体	χ^2 検定
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)	P 値
症例数		101	52	153	-
年齢 (歳) ¹	症例数	101	52	153	-
	平均値	58.4	58.3	58.4	
	標準偏差	11.12	12.75	11.66	
	最小値	23	28	23	
	中央値	61.0	62.5	61.0	
	最大値	74	74	74	
	< 30	1(1.0)	1(1.9)	2(1.3)	P= 0.657
	30 ≤ < 40	4(4.0)	5(9.6)	9(5.9)	
	40 ≤ < 50	19(18.8)	10(19.2)	29(19.0)	
	50 ≤ < 60	21(20.8)	8(15.4)	29(19.0)	
	60 ≤ < 70	37(36.6)	16(30.8)	53(34.6)	
	70 ≤	19(18.8)	12(23.1)	31(20.3)	P= 0.261
	< 65	62(61.4)	27(51.9)	89(58.2)	
	65 ≤	39(38.6)	25(48.1)	64(41.8)	
性別	男性	77(76.2)	33(63.5)	110(71.9)	P= 0.096
	女性	24(23.8)	19(36.5)	43(28.1)	
身長 (cm) ²	症例数	101	52	153	-
	平均値	165.88	163.52	165.08	
	標準偏差	7.102	8.376	7.614	
	最小値	150.0	138.5	138.5	
	中央値	166.00	163.75	165.20	
	最大値	185.6	184.0	185.6	
体重 (kg) ²	症例数	101	52	153	-
	平均値	65.30	66.10	65.57	
	標準偏差	11.330	14.444	12.434	
	最小値	42.0	39.0	39.0	
	中央値	62.90	62.95	62.90	
	最大値	105.1	102.4	105.1	
被験爪	左第 I 趾爪	44(43.6)	30(57.7)	74(48.4)	P= 0.098
	右第 I 趾爪	57(56.4)	22(42.3)	79(51.6)	
スクリーニング時の同定菌種 : <i>T.rubrum</i> ³	陽性	84(83.2)	41(78.8)	125(81.7)	P= 0.513
	陰性	17(16.8)	11(21.2)	28(18.3)	
スクリーニング時の同定菌種 : <i>T.mentagrophytes</i> ³	陽性	18(17.8)	12(23.1)	30(19.6)	P= 0.438
	陰性	83(82.2)	40(76.9)	123(80.4)	

表 2.7.6.2.14-5 被験者背景の要約 (FAS) <試験番号 : SKS-11-01>
(5.3.5.1.2 表 11.2-1 を引用) (2/2)

項目	区分	BFE1224 群	プラセボ群	全体	χ^2 検定
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)	P 値
スクリーニング時の 爪甲混濁部面積比 (%)	症例数	101	52	153	-
	平均値	54.51	52.46	53.82	
	標準偏差	16.131	16.924	16.378	
	最小値	26.4	25.4	25.4	
	中央値	56.05	53.20	55.25	
	最大値	92.9	96.7	96.7	
	< 50	37(36.6)	24(46.2)	61(39.9)	P= 0.520
	50 ≤ < 75	52(51.5)	23(44.2)	75(49.0)	
	75 ≤	12(11.9)	5(9.6)	17(11.1)	
既往歴の有無	なし	75(74.3)	35(67.3)	110(71.9)	P= 0.365
	あり	26(25.7)	17(32.7)	43(28.1)	
合併症の有無	なし	4(4.0)	2(3.8)	6(3.9)	P= 0.972
	あり	97(96.0)	50(96.2)	147(96.1)	
併用薬剤使用の有無	なし	5(5.0)	2(3.8)	7(4.6)	P= 0.757
	あり	96(95.0)	50(96.2)	146(95.4)	
併用療法実施の有無	なし	77(76.2)	36(69.2)	113(73.9)	P= 0.350
	あり	24(23.8)	16(30.8)	40(26.1)	
被験爪に対する 非薬剤実施の有無	なし	101(100.0)	52(100.0)	153(100.0)	P= -
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

1 : 同意取得時のデータを集計

2 : スクリーニング時のデータを集計

3 : スクリーニング時の LAMP 法でいずれの菌種も陽性であった症例はそれぞれの菌種で陽性として集計

2.7.6.2.14.4 有効性の結果

【主要評価項目】

治験薬投与開始後 48 週の治癒率

FAS 及び PPS の治験薬投与開始後 48 週における被験爪の爪白癬治癒率を表 2.7.6.2.14-6 及び表 2.7.6.2.14-7 に示す。BFE1224 群 59.4% (60/101 例)、プラセボ群 5.8% (3/52 例) であり、BFE1224 群で治癒率が有意に高かった ($P < 0.001$ 、Fisher の直接確率計算法)。

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> (5.3.5.1.2 表 11.4-1 を引用)

投与群	対象症 例数	爪白癬治 癒症例数	爪白癬 治癒率 (%)	爪白癬治癒率 の 95%信頼区 間(%)	爪白癬治癒率の差 (%)	爪白癬治癒率 の差の 95%信 頼区間(%)	Fisher の 直接確率計 算法
BFE1224 群	101	60	59.4	[49.2 ~ 69.1]	53.6	[42.2 ~ 65.1]	$P < 0.001$
プラセボ群	52	3	5.8	[1.2 ~ 15.9]			

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＞ (5.3.5.1.2 表 11.4-2 を引用)

投与群	対象症 例数	爪白癬治 癒症例数	爪白癬 治癒率 (%)	爪白癬治癒 率の 95%信頼 区間(%)	爪白癬治癒 率の差 (%)	爪白癬治癒率 の差の 95%信 頼区間(%)	Fisher の 直接確率計 算法
BFE1224 群	89	59	66.3	[55.5 ~ 76.0]	60.3	[48.5 ~ 72.1]	P < 0.001
プラセボ群	50	3	6.0	[1.3 ~ 16.5]			

【副次評価項目】

治験薬投与開始後 48 週における臨床的有效率

FAS の治験薬投与開始後 48 週における被験爪の臨床的有效率を表 2.7.6.2.14-8 に示す。BFE1224 群 76.4% (68/89 例)、プラセボ群 16.0% (8/50 例) であり、BFE1224 群のプラセボ群に対する有意差が認められた ($P < 0.001$ 、Fisher の直接確率計算法)。

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效率 (FAS)

＜試験番号：SKS-11-01＞ (5.3.5.1.2 表 11.4-3 を引用)

投与群	対象 症例数	臨床的有 効症例数 ¹	臨床的有 効率 (%)	臨床的有效率 の 95%信頼区 間(%)	臨床的有效率 の差 (%)	臨床的有效率 の差の 95%信 頼区間(%)	Fisher の 直接確率計 算法
BFE1224 群	89	68	76.4	[66.2 ~ 84.8]	60.4	[46.9 ~ 73.9]	P < 0.001
プラセボ群	50	8	16.0	[7.2 ~ 29.1]			

1：治験薬投与開始後 48 週における被験爪の爪甲混濁部面積比が 10%未満の症例

治験薬投与開始後 48 週における完全又はほぼ完全な治癒率

FAS の治験薬投与開始後 48 週における被験爪の完全又はほぼ完全な治癒率を表 2.7.6.2.14-9 に示す。BFE1224 群 70.8% (63/89 例)、プラセボ群 6.0% (3/50 例) であり、BFE1224 群のプラセボ群に対する有意差が認められた ($P < 0.001$ 、Fisher の直接確率計算法)。

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＞ (5.3.5.1.2 表 11.4-4 を引用)

投与群	対象 症例数	完全又は ほぼ完全 な治癒症 例数 ¹	完全又は ほぼ完全 な治癒率 (%)	完全又はほぼ 完全な治癒率 の 95%信頼区 間(%)	完全又は ほぼ完全 な治癒率 の差 (%)	完全又はほぼ 完全な治癒率 の差の 95%信 頼区間(%)	Fisher の 直接確率計 算法
BFE1224 群	89	63	70.8	[60.2 ~ 79.9]	64.8	[53.3 ~ 76.3]	P < 0.001
プラセボ群	50	3	6.0	[1.3 ~ 16.5]			

1：治験薬投与開始後 48 週における被験爪の爪甲混濁部面積比が 5%未満かつ真菌学的効果（直接鏡検）が陰性の症例

治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における治癒率

FAS の治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における爪白癬治癒率を表 2.7.6.2.14-10 に示す。経時的な爪白癬治癒率の推移は、治験薬投与開始後 36 週以降に BFE1224 群のプラセボ群に対する有意差が認められた (36 週： $P = 0.003$ 、48 週： $P < 0.001$ 、Fisher の直接確率計算法)。

表 2.7.6.2.14-10 爪白癬治癒率（FAS）＜試験番号：SKS-11-01＞
(5.3.5.1.2 表 11.4-5 を引用)

時期	投与群	対象 症例数	爪白癬 治癒症 例数 ¹	爪白 癬治 癒率 (%)	爪白癬治癒 率の 95%信 頼区間(%)	爪白癬治 癒率の差 (%)	爪白癬治癒 率の差の 95%信頼区 間(%)	Fisher の 直接確率計 算法
治験薬投与 開始後 12 週	BFE1224 群	101	1	1.0	[0.0 ~ 5.4]	1.0	[-0.9 ~ 2.9]	$P = 1.000$
	プラセボ群	52	0	0.0	[0.0 ~ 5.6]			
治験薬投与 開始後 24 週	BFE1224 群	101	2	2.0	[0.2 ~ 7.0]	2.0	[-0.7 ~ 4.7]	$P = 0.548$
	プラセボ群	52	0	0.0	[0.0 ~ 5.6]			
治験薬投与 開始後 36 週	BFE1224 群	101	15	14.9	[8.6 ~ 23.3]	14.9	[7.9 ~ 21.8]	$P = 0.003$
	プラセボ群	52	0	0.0	[0.0 ~ 5.6]			
治験薬投与 開始後 48 週	BFE1224 群	101	60	59.4	[49.2 ~ 69.1]	53.6	[42.2 ~ 65.1]	$P < 0.001$
	プラセボ群	52	3	5.8	[1.2 ~ 15.9]			

1：治験薬投与開始後 12 週、24 週及び 36 週における爪白癬治癒症例は、それぞれの時点における被験爪の爪白癬爪甲混濁部の消失かつ真菌学的効果（直接鏡検）が陰性の症例

治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における有効性評価

FAS の治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における有効性評価を表 2.7.6.2.14-11 に、各有効性評価割合の推移図を図 2.7.6.2.14-2 に示す。経時的な有効性評価の推移は、治験薬投与開始後 24 週以降に BFE1224 群のプラセボ群に対する有意差が認められた（24 週、36 週、及び 48 週でそれぞれ $P < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定）。

表 2.7.6.2.14-11 有効性評価（FAS）＜試験番号：SKS-11-01＞
(5.3.5.1.2 表 11.4-6 を引用)

時期	投与群	対象 症例数	著効 ¹	有効 ²	無効 ³	症例数(%) Wilcoxon の順位和検定	
						統計量	P 値
治験薬投与 開始後 12 週	BFE1224 群	91	5(5.5)	32(35.2)	54(59.3)	1.571	$P = 0.116$
	プラセボ群	51	4(7.8)	9(17.6)	38(74.5)		
治験薬投与 開始後 24 週	BFE1224 群	89	39(43.8)	33(37.1)	17(19.1)	5.326	$P < 0.001$
	プラセボ群	51	7(13.7)	10(19.6)	34(66.7)		
治験薬投与 開始後 36 週	BFE1224 群	89	67(75.3)	19(21.3)	3(3.4)	7.913	$P < 0.001$
	プラセボ群	50	8(16.0)	8(16.0)	34(68.0)		
治験薬投与 開始後 48 週	BFE1224 群	89	74(83.1)	10(11.2)	5(5.6)	7.263	$P < 0.001$
	プラセボ群	50	13(26.0)	5(10.0)	32(64.0)		

1：爪甲混濁部の減少率が 60%以上の症例。なお、著効症例の中に治癒症例を含む。

2：爪甲混濁部の減少率が 30%以上 60%未満の症例

3：爪甲混濁部の減少率が 30%未満又は増加の症例

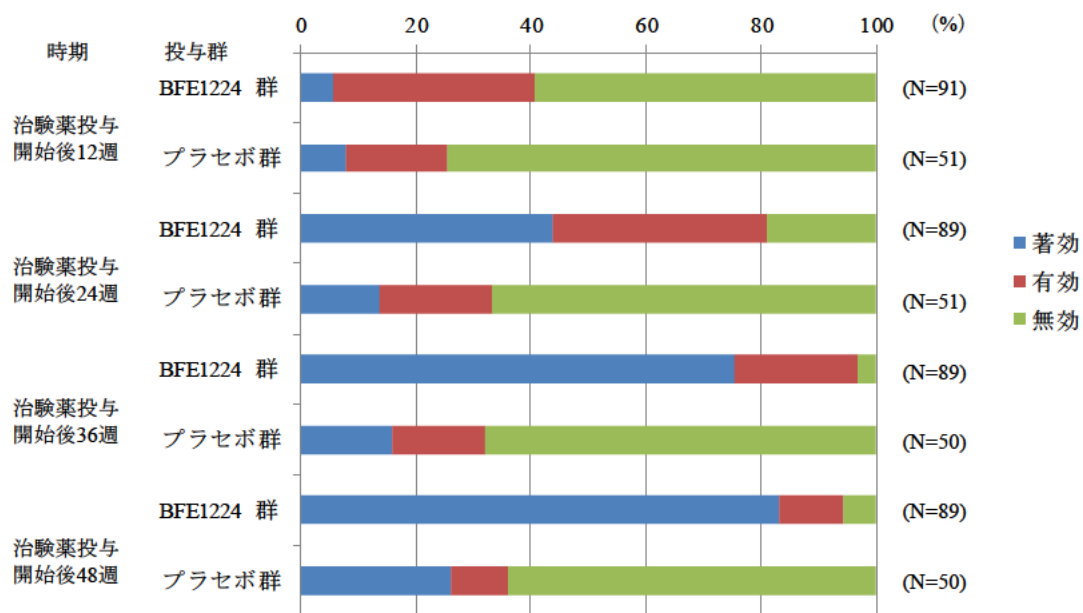


図 2.7.6.2.14-2 解析対象集団における各有効性評価割合の推移図 (FAS)

<試験番号 : SKS-11-01> (5.3.5.1.2 図 11.4-1 を引用)

治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における被験爪の爪甲混濁部面積変化量及び爪甲健全部面積変化量

FAS の治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における被験爪の爪甲混濁部面積変化量を表 2.7.6.2.14-12 に示す。経時的な被験爪の爪甲混濁部面積変化量及び爪甲健全部面積変化量の推移は、いずれも治験薬投与開始後 24 週以降に BFE1224 群のプラセボ群に対する有意差が認められた (24 週、36 週、及び 48 週でそれぞれ $P < 0.001$ 、Student-t 検定)。

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>

(5.3.5.1.2 表 11.4-7 を引用)

時期	投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Student-t 検定	
								統計量	P 値
治験薬投与開始後 12 週	BFE1224 群	91	-35.33	45.502	-171.5	-36.30	121.0	-1.674	$P = 0.096$
	プラセボ群	51	-21.56	49.650	-196.7	-13.00	83.6		
治験薬投与開始後 24 週	BFE1224 群	89	-84.92	45.608	-202.5	-81.30	21.8	-6.680	$P < 0.001$
	プラセボ群	51	-24.35	60.773	-229.8	-13.40	94.0		
治験薬投与開始後 36 週	BFE1224 群	89	-113.78	55.142	-285.9	-109.20	28.1	-8.197	$P < 0.001$
	プラセボ群	50	-32.28	58.191	-208.2	-32.45	132.2		
治験薬投与開始後 48 週	BFE1224 群	89	-134.94	65.552	-355.8	-136.70	7.1	-8.243	$P < 0.001$
	プラセボ群	50	-39.74	64.994	-196.1	-32.10	128.4		

単位 : mm^2

治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における被験爪の爪甲混濁部面積比減少率及び爪甲健全部面積比増加率

FAS の治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における被験爪の爪甲混濁部面積比減少率を表 2.7.6.2.14-13 に、爪甲混濁部面積比減少率の推移図を図 2.7.6.2.14-3 に示す。経時的な被験爪の爪甲混濁部面積比減少率の推移は、治験薬投与開始後 12 週以降に BFE1224 群のプラセボ群に対する有意差が認められた（12 週： $P = 0.013$ 、24 週、36 週、及び 48 週： $P < 0.001$ 、Student-t 検定）。また、経時的な被験爪の爪甲健全部面積比増加率の推移は、治験薬投与開始後 24 週以降に BFE1224 群のプラセボ群に対する有意差が認められた（24 週、36 週、及び 48 週でそれぞれ $P < 0.001$ 、Student-t 検定）。

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＞
(5.3.5.1.2 表 11.4-8 を引用)

時期	投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Student-t 検定	
								統計量	P 値
治験薬投与開始後 12 週	BFE1224 群	91	24.82	24.087	-27.0	23.77	100.0	2.503	$P = 0.013$
	プラセボ群	51	13.90	26.392	-31.8	8.68	69.5		
治験薬投与開始後 24 週	BFE1224 群	89	54.80	22.517	-2.6	57.14	100.0	8.387	$P < 0.001$
	プラセボ群	51	13.73	35.401	-75.8	5.84	83.8		
治験薬投与開始後 36 週	BFE1224 群	89	73.26	23.733	-8.5	78.18	100.0	9.870	$P < 0.001$
	プラセボ群	50	19.12	41.004	-121.4	20.81	85.6		
治験薬投与開始後 48 週	BFE1224 群	89	85.56	26.122	-10.2	100.00	100.0	10.187	$P < 0.001$
	プラセボ群	50	24.23	44.935	-132.1	16.50	100.0		

単位：%

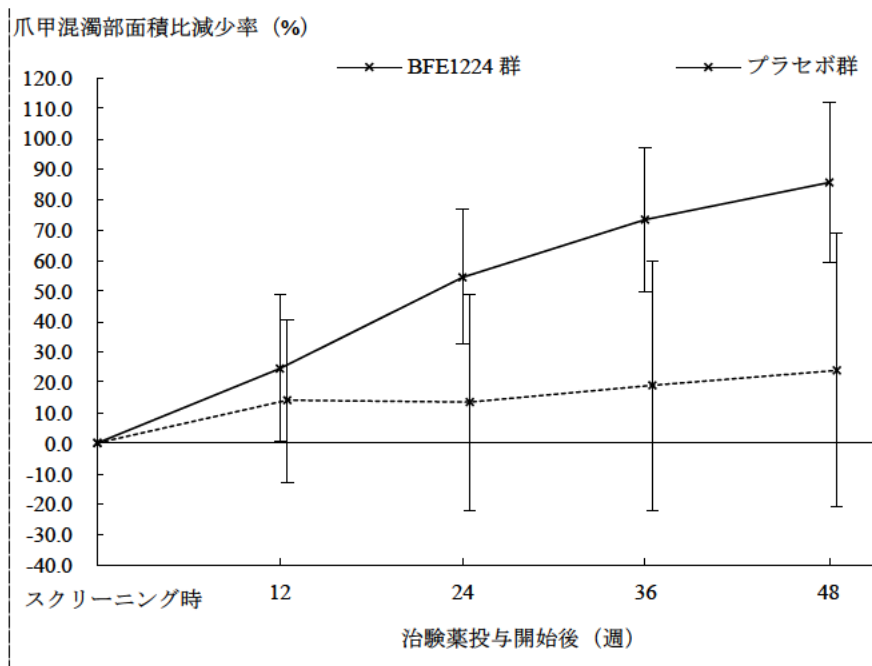


図 2.7.6.2.14-3 爪甲混濁部面積比減少率の推移図（平均±標準偏差）（FAS）
＜試験番号：SKS-11-01＞ (5.3.5.1.2 図 11.4-2 を引用)

治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における被験爪の直接鏡検による菌陰性化率

FAS の治験薬投与開始後 12、24、36、48 週における被験爪の直接鏡検による菌陰性化率を表 2.7.6.2.14-14 に示す。経時的な被験爪の直接鏡検による菌陰性化率の推移は、治験薬投与開始後 24 週以降に BFE1224 群のプラセボ群に対する有意差が認められた（24 週： $P = 0.002$ 、36 週及び 48 週： $P < 0.001$ 、Fisher の直接確率計算法）。

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＞
(5.3.5.1.2 表 11.4-10 を引用)

時期	投与群	対象症例数 ¹	直接鏡検陽性	直接鏡検陰性	症例数(%)
					Fisher の直接確率計算法
治験薬投与開始後 12 週	BFE1224 群	91	69(75.8)	22(24.2)	$P = 0.287$
	プラセボ群	51	43(84.3)	8(15.7)	
治験薬投与開始後 24 週	BFE1224 群	89	53(59.6)	36(40.4)	$P = 0.002$
	プラセボ群	51	43(84.3)	8(15.7)	
治験薬投与開始後 36 週	BFE1224 群	89	25(28.1)	64(71.9)	$P < 0.001$
	プラセボ群	50	41(82.0)	9(18.0)	
治験薬投与開始後 48 週	BFE1224 群	89	16(18.0)	73(82.0)	$P < 0.001$
	プラセボ群	50	40(80.0)	10(20.0)	

1：検定の対象となっている例数を「対象症例数」とする。

2.7.6.2.14.5 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 2.7.6.2.14-15、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 2.7.6.2.14-16、重症度別有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.14-17、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を表 2.7.6.2.14-18 に示す。

有害事象は BFE1224 群 101 例中 84 例（83.2%）に 234 件及びプラセボ群 52 例中 42 例（80.8%）に 128 件、副作用（治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象）は BFE1224 群 101 例中 24 例（23.8%）に 47 件及びプラセボ群 52 例中 2 例（3.8%）に 6 件認められた。

主な副作用（2%以上発現した PT 別の副作用）は、BFE1224 群ではγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 16 件 16 例（15.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9 件 9 例（8.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8 件 8 例（7.9%）、腹部不快感 4 件 4 例（4.0%）、及び血中アルカリホスファターゼ増加 2 件 2 例（2.0%）であった。一方、プラセボ群では下痢 2 件 2 例（3.8%）であった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

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>

(5.3.5.1.2 表 12.2-3 を引用) (1/4)

投与群		BFE1224 群 (N = 101)		プラセボ群 (N = 52)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
合計		234	84(83.2)	128	42(80.8)
心臓障害		0	0(0.0)	1	1(1.9)
	心房細動	0	0(0.0)	1	1(1.9)
眼障害		4	4(4.0)	6	3(5.8)
	眼精疲労	2	2(2.0)	0	0(0.0)
	白内障	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	結膜出血	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	結膜炎	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	アレルギー性結膜炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	緑内障	0	0(0.0)	2	2(3.8)
	長睫毛症	0	0(0.0)	1	1(1.9)
胃腸障害		20	17(16.8)	6	4(7.7)
	腹部不快感	6	6(5.9)	0	0(0.0)
	腹痛	2	2(2.0)	0	0(0.0)
	便秘	2	2(2.0)	0	0(0.0)
	下痢	2	2(2.0)	2	2(3.8)
	消化不良	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	びらん性胃炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	胃食道逆流性疾患	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	膣径ヘルニア	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	悪心	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	口内炎	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	歯痛	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	嘔吐	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	大腸ポリープ	1	1(1.0)	0	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2	2(2.0)	0	0(0.0)
	発熱	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	末梢腫脹	1	1(1.0)	0	0(0.0)
肝胆道系障害		2	1(1.0)	0	0(0.0)
	急性胆嚢炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	胆石症	1	1(1.0)	0	0(0.0)
感染症および寄生虫症		44	35(34.7)	42	24(46.2)
	気管支炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	蜂巣炎	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	膀胱炎	0	0(0.0)	2	1(1.9)
	毛包炎	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	胃腸炎	2	2(2.0)	1	1(1.9)
	手足口病	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	麦粒腫	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	インフルエンザ	1	1(1.0)	2	2(3.8)
	鼻咽頭炎	25	23(22.8)	12	10(19.2)
	爪囲炎	2	2(2.0)	3	1(1.9)
	歯周炎	5	4(4.0)	0	0(0.0)

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>

(5.3.5.1.2 表 12.2-3 を引用) (2/4)

投与群		BFE1224 群 (N = 101)		プラセボ群 (N = 52)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
感染症および寄生虫症 (続き)		44	35(34.7)	42	24(46.2)
	咽頭炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	鼻炎	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	副鼻腔炎	0	0(0.0)	2	1(1.9)
	皮膚感染	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	皮膚乳頭腫	1	1(1.0)	2	2(3.8)
	股部白癬	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	足部白癬	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	扁桃周囲炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	膿痂疹性湿疹	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	皮膚カンジダ	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	爪感染	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	口腔ヘルペス	1	1(1.0)	7	4(7.7)
	感染性皮膚嚢腫	1	1(1.0)	1	1(1.9)
傷害、中毒および処置合併症		31	26(25.7)	23	20(38.5)
	動物咬傷	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	節足動物刺傷	10	8(7.9)	5	5(9.6)
	第2度熱傷	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	凍瘡	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	損傷	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	爪裂離	5	5(5.0)	4	4(7.7)
	外傷性血腫	9	8(7.9)	2	2(3.8)
	擦過傷	0	0(0.0)	4	4(7.7)
	挫傷	1	1(1.0)	2	2(3.8)
	創傷	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	挫滅	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	皮膚損傷	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	歯牙破折	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	爪損傷	1	1(1.0)	0	0(0.0)
臨床検査		44	22(21.8)	2	1(1.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	10(9.9)	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	9	9(8.9)	0	0(0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2(2.0)	0	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16	16(15.8)	1	1(1.9)
	ヘモグロビン減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	赤血球数減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)

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>

(5.3.5.1.2 表 12.2-3 を引用) (3/4)

投与群		BFE1224 群 (N = 101)		プラセボ群 (N = 52)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
臨床検査 (続き)		44	22(21.8)	2	1(1.9)
	白血球数減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	白血球数増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(2.0)	1	1(1.9)
代謝および栄養障害		4	3(3.0)	1	1(1.9)
	脱水	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	高尿酸血症	2	2(2.0)	0	0(0.0)
	脂質異常症	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	食欲減退	1	1(1.0)	0	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		15	12(11.9)	2	2(3.8)
	関節痛	2	2(2.0)	1	1(1.9)
	背部痛	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	腰部脊柱管狭窄症	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	筋痙縮	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	筋肉痛	2	1(1.0)	0	0(0.0)
	変形性関節症	3	2(2.0)	0	0(0.0)
	四肢痛	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	関節周囲炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	変形性脊椎症	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	腱鞘炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	筋骨格硬直	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	椎間板障害	1	1(1.0)	0	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		2	2(2.0)	1	1(1.9)
	脂漏性角化症	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	原発巣不明の悪性新生物	1	1(1.0)	0	0(0.0)
神経系障害		5	5(5.0)	4	4(7.7)
	脳梗塞	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	頸腕症候群	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	浮動性めまい	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	体位性めまい	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	頭痛	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	失神寸前の状態	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	坐骨神経痛	1	1(1.0)	1	1(1.9)
精神障害		1	1(1.0)	0	0(0.0)
	中期不眠症	1	1(1.0)	0	0(0.0)
腎および尿路障害		1	1(1.0)	1	1(1.9)
	尿異常	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	尿管結石症	0	0(0.0)	1	1(1.9)

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>

(5.3.5.1.2 表 12.2-3 を引用) (4/4)

投与群		BFE1224 群 (N = 101)		プラセボ群 (N = 52)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害		3	2(2.0)	2	2(3.8)
	喘息	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	咳嗽	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	アレルギー性鼻炎	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	鼻漏	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	上気道の炎症	0	0(0.0)	1	1(1.9)
皮膚および皮下組織障害		54	34(33.7)	34	20(38.5)
	接触性皮膚炎	5	5(5.0)	6	4(7.7)
	皮膚乾燥	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	異汗性湿疹	2	2(2.0)	0	0(0.0)
	湿疹	11	7(6.9)	8	5(9.6)
	皮脂欠乏性湿疹	6	6(5.9)	5	5(9.6)
	紅斑	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	皮膚肉芽腫	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	皮下出血	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	過角化	5	5(5.0)	4	4(7.7)
	嵌入爪	3	2(2.0)	1	1(1.9)
	汗疹	3	3(3.0)	0	0(0.0)
	炎症後色素沈着変化	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	酒さ	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	脂漏性皮膚炎	1	1(1.0)	2	2(3.8)
	皮膚びらん	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	皮膚亀裂	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	毛細血管拡張症	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	蕁麻疹	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	乾皮症	2	2(2.0)	0	0(0.0)
	爪破損	4	4(4.0)	3	3(5.8)
	爪床出血	3	2(2.0)	0	0(0.0)
	中毒性皮疹	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	皮脂欠乏症	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	粘液様嚢胞	1	1(1.0)	0	0(0.0)
外科および内科処置		1	1(1.0)	0	0(0.0)
	異物除去	1	1(1.0)	0	0(0.0)
血管障害		1	1(1.0)	3	2(3.8)
	高血圧	1	1(1.0)	1	1(1.9)
	静脈瘤	0	0(0.0)	2	2(3.8)

MedDRA/J version

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＞（5.3.5.1.2 表 12.2-4 を引用）

投与群		BFE1224 群 (N = 101)		プラセボ群 (N = 52)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
合計		47	24(23.8)	6	2(3.8)
胃腸障害		7	7(6.9)	4	2(3.8)
	腹部不快感	4	4(4.0)	0	0(0.0)
	便秘	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	下痢	0	0(0.0)	2	2(3.8)
	消化不良	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	びらん性胃炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	悪心	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	嘔吐	0	0(0.0)	1	1(1.9)
臨床検査		40	19(18.8)	2	1(1.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	9(8.9)	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	8	8(7.9)	0	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16	16(15.8)	1	1(1.9)
	ヘモグロビン減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	赤血球数減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	白血球数減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	白血球数増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(2.0)	1	1(1.9)

MedDRA/J version ■■■

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> (5.3.5.1.2 表 12.2-7 を引用) (1/8)

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
合計		72	50(49.5)	152	61(60.4)	10	7(6.9)	27	16(30.8)	101	36(69.2)	0	0(0.0)
心臓障害		0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	心房細動	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
眼障害		0	0(0.0)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	5	3(5.8)	0	0(0.0)
	眼精疲労	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	白内障	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	結膜出血	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	結膜炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	アレルギー性結膜炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	緑内障	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)
	長睫毛症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
		8	8(7.9)	12	9(8.9)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	4	2(3.8)	0	0(0.0)
胃腸障害		4	4(4.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	腹部不快感	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	腹痛	2	2(2.0)	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)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	下痢	1	1(1.0)	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)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	びらん性胃炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	胃食道逆流性疾患	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	膣径ヘルニア	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	悪心	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	口内炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	歯痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)

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>（5.3.5.1.2 表 12.2-7 を引用）（2/8）

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
胃腸障害 (続き)	嘔吐	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	大腸ポリープ	0	0(0.0)	1	1(1.0)	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)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	発熱	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	末梢腫脹	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
肝胆道系障 害		0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	急性胆嚢炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	胆石症	0	0(0.0)	1	1(1.0)	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		7	6(5.9)	37	30(29.7)	0	0(0.0)	5	3(5.8)	37	23(44.2)	0	0(0.0)
	気管支炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	蜂巣炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	膀胱炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1.9)	0	0(0.0)
	毛包炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	胃腸炎	1	1(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	手足口病	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	麦粒腫	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	インフルエンザ	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)
	鼻咽頭炎	4	4(4.0)	21	19(18.8)	0	0(0.0)	3	1(1.9)	9	9(17.3)	0	0(0.0)
	爪囲炎	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	1(1.9)	0	0(0.0)

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＞（5.3.5.1.2 表 12.2-7 を引用）（3/8）

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
感染症および寄生虫症 (続き)	歯周炎	1	1(1.0)	4	3(3.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	咽頭炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	鼻炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	副鼻腔炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1.9)	0	0(0.0)
	皮膚感染	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	皮膚乳頭腫	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)
	股部白癬	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	足部白癬	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	扁桃周囲炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	膿痂疹性湿疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	皮膚カンジダ	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	爪感染	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	口腔ヘルペス	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	7	4(7.7)	0	0(0.0)
	感染性皮膚嚢腫	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
傷害、中毒 および処置 合併症		17	16(15.8)	14	11(10.9)	0	0(0.0)	7	7(13.5)	16	13(25.0)	0	0(0.0)
	動物咬傷	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	節足動物刺傷	0	0(0.0)	10	8(7.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	5	5(9.6)	0	0(0.0)
	第2度熱傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	凍瘡	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	損傷	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	爪裂離	5	5(5.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	2	2(3.8)	0	0(0.0)
	外傷性血腫	9	8(7.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	擦過傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	2	2(3.8)	0	0(0.0)

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>（5.3.5.1.2 表 12.2-7 を引用）（4/8）

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
傷害、中毒 および処置 合併症 (続き)	挫傷	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)
	創傷	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	挫滅	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	皮膚損傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	歯牙破折	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	爪損傷	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
臨床検査		26	16(15.8)	10	5(5.0)	8	5(5.0)	2	1(1.9)	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	6	6(5.9)	2	2(2.0)	2	2(2.0)	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	6	6(5.9)	2	2(2.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	2	2(2.0)	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)	1	1(1.0)	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	9	9(8.9)	3	3(3.0)	4	4(4.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	赤血球数減少	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	白血球数減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	白血球数増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

表 2.7.6.2.14-17 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> (5.3.5.1.2 表 12.2-7 を引用) (5/8)

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
臨床検査 (続き)	血中アルカリホス ファターゼ増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
代謝および 栄養障害		1	1(1.0)	3	2(2.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	脱水	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	高尿酸血症	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	脂質異常症	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	食欲減退	1	1(1.0)	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		1	0(0.0)	14	12(11.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	関節痛	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	背部痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	腰部脊柱管狭窄症	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	筋痙縮	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	筋肉痛	0	0(0.0)	2	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	変形性関節症	1	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	四枝痛	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	関節周囲炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	変形性脊椎症	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	腱鞘炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	筋骨格硬直	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	椎間板障害	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

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>（5.3.5.1.2 表 12.2-7 を引用）（6/8）

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
良性、悪性 および詳細 不明の新生 物（嚢胞お よびポリ プを含む）		0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	脂漏性角化症	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	原発巣不明の悪性 新生物	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
神経系障害		1	1(1.0)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	4	4(7.7)	0	0(0.0)
	脳梗塞	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	頸腕症候群	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	浮動性めまい	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	体位性めまい	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	頭痛	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	失神寸前の状態	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	坐骨神経痛	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
精神障害		1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	中期不眠症	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腎および尿 路障害		1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	尿異常	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	尿管結石症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

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> (5.3.5.1.2 表 12.2-7 を引用) (7/8)

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	1(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)
	喘息	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	咳嗽	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	アレルギー性鼻炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	鼻漏	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	上気道の炎症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害		7	6(5.9)	47	32(31.7)	0	0(0.0)	6	4(7.7)	28	17(32.7)	0	0(0.0)
	接触性皮膚炎	0	0(0.0)	5	5(5.0)	0	0(0.0)	1	0(0.0)	5	4(7.7)	0	0(0.0)
	皮膚乾燥	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	異汗性湿疹	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	湿疹	0	0(0.0)	11	7(6.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	8	5(9.6)	0	0(0.0)
	皮脂欠乏性湿疹	0	0(0.0)	6	6(5.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	5	5(9.6)	0	0(0.0)
	紅斑	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚肉芽腫	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮下出血	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	過角化	0	0(0.0)	5	5(5.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	4	4(7.7)	0	0(0.0)
	嵌入爪	0	0(0.0)	3	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	汗疹	0	0(0.0)	3	3(3.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	炎症後色素沈着変化	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	酒さ	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

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＞（5.3.5.1.2 表 12.2-7 を引用）（8/8）

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
皮膚および 皮下組織障 害 (続き)	脂漏性皮膚炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)
	皮膚びらん	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚亀裂	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	毛細血管拡張症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	蕁麻疹	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	乾皮症	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	爪破損	4	4(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	3(5.8)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	爪床出血	3	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	中毒性皮疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	皮脂欠乏症	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	粘液様嚢胞	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
外科および 内科処置		0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	異物除去	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血管障害		0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	2	2(3.8)	0	0(0.0)
	高血圧	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	静脈瘤	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	1	1(1.9)	0	0(0.0)

MedDRA/J version

同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現した場合、より重症のカテゴリを採用し集計

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> (5.3.5.1.2 表 12.2-8 を引用) (1/2)

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
合計		27	18(17.8)	12	6(5.9)	8	5(5.0)	3	1(1.9)	3	1(1.9)	0	0(0.0)
胃腸障害		5	5(5.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	3	1(1.9)	0	0(0.0)
	腹部不快感	3	3(3.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	便秘	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	下痢	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	消化不良	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	びらん性胃炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	悪心	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
	嘔吐	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)
臨床検査		22	13(12.9)	10	5(5.0)	8	5(5.0)	2	1(1.9)	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	5	5(5.0)	2	2(2.0)	2	2(2.0)	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	5	5(5.0)	2	2(2.0)	1	1(1.0)	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)	1	1(1.0)	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	9	9(8.9)	3	3(3.0)	4	4(4.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	赤血球数減少	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	白血球数減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	白血球数増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

表 2.7.6.2.14-18 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> (5.3.5.1.2 表 12.2-8 を引用) (2/2)

投与群		BFE1224 群 (N = 101)						プラセボ群 (N = 52)					
程度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
臨床検査 (続き)	血中アルカリホス ファターゼ増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

MedDRA/J version ■■■

同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現した場合、より重症のカテゴリを採用し集計

死亡はいずれの群においても認められなかったが、重篤な有害事象が BFE1224 群 101 例中 6 例 (5.9%) に認められた。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.2.14-19 に示す。

有害事象による中止例は 12 例であったが、治験薬投与中止に至った有害事象（有害事象に対する治験薬の処置として中止と判断されたもの）は、BFE1224 群 11 例に 24 件認められた。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を表 2.7.6.2.14-20 に示す。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、非重篤であり転帰は全て回復と判断された。内訳は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 8 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5 件、並びにヘモグロビン減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、及び赤血球数減少が各 1 件であった。一方、プラセボ群では治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値

BFE1224 群において、登録時と比較し治験薬投与期間に増加傾向が認められた臨床検査値は、肝機能検査値の AST、ALT、 γ -GTP、及び ALP であった。これらの肝機能検査値の上昇は可逆的であり、全ての被験者が治験薬投与終了後に回復し、重篤な肝障害を疑わせる有害事象は発現しなかった。

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＞（5.3.5.1.2 Listing 5、Listing 15 を改変）

被験者識別 コード 投与群	性別 年齢	PT	発現まで の期間 (日) ¹	程度	重篤度 ³	処置の 有無	治験薬 の処置	転帰	消失まで の期間 (日) ²	治験薬 との 因果関係
SKS11-01-05 BFE1224 群	男性 6歳	爪裂離	84	軽度	非重篤	なし	継続	回復	260	関連なし
		腰部脊柱管狭窄症	66	中等度	非重篤	あり	継続	未回復	—	関連なし
		異物除去	167	中等度	重篤	あり	期間外	回復	12	関連なし
		鼠径ヘルニア	276	中等度	重篤	あり	期間外	回復	68	関連なし
SKS11-09-03 BFE1224 群	男性 7歳	節足動物刺傷	68	中等度	非重篤	あり	継続	回復	19	関連なし
		節足動物刺傷	85	中等度	非重篤	あり	期間外	回復	14	関連なし
		γ-グルタミルト ランスフェラーゼ 増加	42	軽度	非重篤	なし	継続	回復	71	おそらく 関連あり
		アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	86	軽度	非重篤	なし	期間外	回復	13	関連ある かもしれ ない
		アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加	70	軽度	非重篤	なし	継続	回復	29	関連ある かもしれ ない
		眼精疲労	154	中等度	非重篤	あり	期間外	未回復	—	関連なし
		変形性関節症	265	中等度	重篤	あり	期間外	軽快	—	関連なし
		椎間板障害	239	中等度	非重篤	あり	期間外	回復	28	関連なし
		変形性関節症	307	軽度	非重篤	なし	期間外	未回復	—	関連なし
SKS11-18-01 BFE1224 群	男性 6歳	湿疹	11	中等度	非重篤	あり	継続	回復	33	関連なし
		脳梗塞	20	中等度	重篤	あり	継続	軽快	—	関連なし
		外傷性血腫	113	軽度	非重篤	なし	期間外	軽快	—	関連なし
		湿疹	143	中等度	非重篤	あり	期間外	軽快	—	関連なし
SKS11-19-06 BFE1224 群	男性 6歳	原発巣不明の悪性 新生物	68	高度	重篤	あり	継続	未回復	—	関連なし
		外傷性血腫	27	軽度	非重篤	なし	継続	未回復	—	関連なし
SKS11-21-01 BFE1224 群	男性 6歳	急性胆嚢炎	82	高度	重篤	あり	継続	回復	12	関連なし
		胆石症	82	中等度	非重篤	あり	継続	回復	4	関連なし
SKS11-22-04 BFE1224 群	男性 6歳	接触性皮膚炎	28	中等度	非重篤	あり	継続	回復	6	関連なし
		大腸ポリープ	16	中等度	重篤	あり	継続	回復	62	関連なし
		粘液様嚢胞	282	中等度	非重篤	あり	期間外	回復	27	関連なし

MedDRA version

1：発現までの期間＝発現日－治験薬投与開始日+1

2：消失までの期間＝転帰日－発現日+1（転帰が「回復」又は「回復したが後遺症あり」）

3：重篤度「重篤」の判断理由はいずれも「入院又は入院期間の延長が必要であるもの」であった。

—：該当なし

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> (5.3.5.1.2 Listing 5、Listing 15 を改変) (1/2)

被験者識別 コード 投与群	性別 年齢	PT	程度	処置の 有無	治験薬 の処置	転帰	治験薬との 因果関係
SKS11-01-01 BFE1224 群	男性 41 歳	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		鼻咽頭炎	軽度	あり	継続	回復	関連なし
SKS11-13-02 BFE1224 群	男性 71 歳	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	高度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	高度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	高度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		血中アルカリホスファターゼ増加	高度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
SKS11-20-07 BFE1224 群	男性 41 歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	高度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
SKS11-20-11 BFE1224 群	男性 61 歳	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	高度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
SKS11-21-04 BFE1224 群	男性 51 歳	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	中等度	なし	中止	回復	関連あり
		白血球数減少	軽度	なし	継続	回復	おそらく関連あり
SKS11-22-03 BFE1224 群	男性 71 歳	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	中等度	あり	中止	回復	おそらく関連あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	中等度	あり	中止	回復	おそらく関連あり
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	中等度	あり	中止	回復	おそらく関連あり
SKS11-22-05 BFE1224 群	男性 61 歳	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	高度	あり	中止	回復	おそらく関連あり
SKS11-23-02 BFE1224 群	男性 61 歳	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	高度	なし	中止	回復	関連あり
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	なし	中止	回復	関連あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	なし	期間外	回復	関連あり

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＞（5.3.5.1.2 Listing 5、Listing 15 を改変）（2/2）

被験者識別 コード 投与群	性別 年齢	PT	程度	処置の 有無	治験薬 の処置	転帰	治験薬との 因果関係
SKS11-24-08 BFE1224 群	男性 61 歳	接触性皮膚炎	中等度	あり	継続	回復	関連なし
		びらん性胃炎	中等度	あり	継続	軽快	関連あるかもしれない
		節足動物刺傷	中等度	あり	継続	回復	関連なし
		関節痛	中等度	あり	継続	回復	関連なし
		ヘモグロビン減少	中等度	あり	中止	回復	関連あるかもしれない
		赤血球数減少	中等度	あり	中止	回復	関連あるかもしれない
SKS11-25-03 BFE1224 群	男性 71 歳	便秘	軽度	なし	継続	回復	関連あるかもしれない
		血中クレアチニン増加	中等度	なし	中止	回復	関連あるかもしれない
SKS11-25-08 BFE1224 群	男性 61 歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	中等度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	中等度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	中等度	なし	中止	回復	おそらく関連あり
		異汗性湿疹	中等度	あり	継続	回復	関連なし
		接触性皮膚炎	中等度	あり	継続	回復	関連なし

MedDRA version 20.0

2.7.6.2.14.6 結論

爪白癬患者を対象として、BFE1224 をラブコナゾールとして 1 日 1 回 100 mg を 12 週間投与したときの有効性及び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した結果、有効性については BFE1224 群のプラセボ群に対する有意差が認められ、安全性については臨床使用上、大きな問題はなかったと考えられたことから、BFE1224 は爪白癬に対して有効であり、安全性及び忍容性も良好であると考えられる。

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

爪白癬治療にラブコナゾールを用いた場合の薬物動態、安全性、及び有効性を確認するために本試験を実施した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.15-1 に示す。

表 2.7.6.2.15-1 試験の概略＜試験番号：AI422010＞

項目	内容
治験の標題	Phase I/II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of ■■■■■ in the Treatment of Onychomycosis
識別番号	試験番号：AI422010
治験の目的	主要目的 遠位爪甲下爪真菌症の治療に対するラブコナゾールを用いた総合治療効果（混濁部位の減少及び原因真菌の除菌）を評価する。 副次目的 ・ラブコナゾールを3ヶ月投与した時の安全性を評価する。 ・臨床的治療効果及び真菌学的治療効果を評価する。 ・抗真菌活性及び安全性に対する用量の関係を調査する。 ・本試験の被験者におけるラブコナゾールの薬物動態を評価する。
治験のデザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	爪甲下爪真菌症患者
被験者数	計画時：140例 解析時：148例（薬物動態：ラブコナゾール群126例、有効性：136例、安全性：148例） 4投与群（200 mg/day群：43例、100 mg/wk群：43例、400 mg/wk群：40例、プラセボ群：22例）
診断及び主要な組入れ基準	片方又は両方の第I趾爪に遠位爪甲下爪真菌症症状を有する成人。症状を有する爪は（i）直接鏡検で菌が確認でき、（ii）爪甲混濁比が25%以上あり、（iii）爪の近位端に非混濁部が2 mm以上あること。
治験薬及び投与方法	(1) 治験薬 ・ラブコナゾール■■■：1■■■中にラブコナゾール50 mg又は200 mgを含有する■■■ ・プラセボ■■■：ラブコナゾールを含有しない■■■ (2) 投与量及び投与方法：下記の通り12週投与する。盲検性を維持するために、各週の1日目には全ての被験者に治験薬4■■■（ラブコナゾール■■■及びプラセボ■■■、又はプラセボ■■■のみ）を経口投与した。2日目以降は毎日1■■■を経口投与した。

項目	内容																										
	<table border="1"> <tr> <th>投与群</th><th>投与量及び投与方法</th></tr> <tr> <td>200 mg/day</td><td>ラブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。</td></tr> <tr> <td>100 mg/wk</td><td>ラブコナゾール 100 mg を 1 週 1 回経口投与する。</td></tr> <tr> <td>400 mg/wk</td><td>ラブコナゾール 400 mg を 1 週 1 回経口投与する。</td></tr> <tr> <td>プラセボ</td><td>プラセボを 1 日 1 回経口投与する。</td></tr> </table>	投与群	投与量及び投与方法	200 mg/day	ラブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。	100 mg/wk	ラブコナゾール 100 mg を 1 週 1 回経口投与する。	400 mg/wk	ラブコナゾール 400 mg を 1 週 1 回経口投与する。	プラセボ	プラセボを 1 日 1 回経口投与する。																
投与群	投与量及び投与方法																										
200 mg/day	ラブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。																										
100 mg/wk	ラブコナゾール 100 mg を 1 週 1 回経口投与する。																										
400 mg/wk	ラブコナゾール 400 mg を 1 週 1 回経口投与する。																										
プラセボ	プラセボを 1 日 1 回経口投与する。																										
評価項目	1. 有効性： <u>治験薬投与開始 48 週後の臨床的治療効果</u> 以下の基準で評価した。 <table border="1"> <tr> <th>臨床的治療効果</th><th>基準</th></tr> <tr> <td>治癒</td><td>被験爪の混濁部消失</td></tr> <tr> <td>改善</td><td>被験爪の混濁部改善率 30%以上</td></tr> <tr> <td>無効</td><td>被験爪の混濁部改善率 30%未満若しくは悪化又は試験中に被験者が局所又は全身の抗真菌剤を使用した</td></tr> <tr> <td>評価不能</td><td>追跡不能</td></tr> </table> <u>治験薬投与開始 48 週後の真菌学的治療効果</u> 以下の基準で評価した。 <table border="1"> <tr> <th>真菌学的治療効果</th><th>基準</th></tr> <tr> <td>除菌</td><td>真菌培養陰性及び直接鏡検陰性（投与前に特定された真菌でない他の真菌が特定された場合、直接鏡検の結果は考慮しない）</td></tr> <tr> <td>持続</td><td>真菌培養陽性又は直接鏡検査陽性</td></tr> <tr> <td>評価不能</td><td>臨床的治療効果未実施</td></tr> </table> <u>治験薬投与開始 48 週後の総合治療効果</u> 臨床的治療効果及び真菌学的治療効果の結果から、以下の基準で評価した。 <table border="1"> <tr> <th>総合治療効果</th><th>基準</th></tr> <tr> <td>有効治療</td><td>臨床的治療効果：治癒又は改善 及び 真菌学的治療効果：除菌</td></tr> <tr> <td>無効治療</td><td>臨床的治療効果：無効 又は／及び 真菌学的治療効果：持続</td></tr> <tr> <td>評価不能</td><td>臨床的治療効果：未実施</td></tr> </table> 2. 薬物動態： 血漿中ラブコナゾール濃度、爪中ラブコナゾール濃度 3. 安全性： 有害事象・副作用、臨床検査値（毒性グレードは表 2.7.6.2.15-18 参照）	臨床的治療効果	基準	治癒	被験爪の混濁部消失	改善	被験爪の混濁部改善率 30%以上	無効	被験爪の混濁部改善率 30%未満若しくは悪化又は試験中に被験者が局所又は全身の抗真菌剤を使用した	評価不能	追跡不能	真菌学的治療効果	基準	除菌	真菌培養陰性及び直接鏡検陰性（投与前に特定された真菌でない他の真菌が特定された場合、直接鏡検の結果は考慮しない）	持続	真菌培養陽性又は直接鏡検査陽性	評価不能	臨床的治療効果未実施	総合治療効果	基準	有効治療	臨床的治療効果：治癒又は改善 及び 真菌学的治療効果：除菌	無効治療	臨床的治療効果：無効 又は／及び 真菌学的治療効果：持続	評価不能	臨床的治療効果：未実施
臨床的治療効果	基準																										
治癒	被験爪の混濁部消失																										
改善	被験爪の混濁部改善率 30%以上																										
無効	被験爪の混濁部改善率 30%未満若しくは悪化又は試験中に被験者が局所又は全身の抗真菌剤を使用した																										
評価不能	追跡不能																										
真菌学的治療効果	基準																										
除菌	真菌培養陰性及び直接鏡検陰性（投与前に特定された真菌でない他の真菌が特定された場合、直接鏡検の結果は考慮しない）																										
持続	真菌培養陽性又は直接鏡検査陽性																										
評価不能	臨床的治療効果未実施																										
総合治療効果	基準																										
有効治療	臨床的治療効果：治癒又は改善 及び 真菌学的治療効果：除菌																										
無効治療	臨床的治療効果：無効 又は／及び 真菌学的治療効果：持続																										
評価不能	臨床的治療効果：未実施																										
統計解析手法	被験者背景、身体所見、臨床検査値、有害事象、臨床的治療効果反応、臨床的再発、真菌学的除菌、真菌学的再発、及び新規感染について、投与群別に要約した。臨床パラメータは投与群別及び毒性グレード別に要約した。 総合治療効果及び臨床的治癒率について、投与群別に 95%信頼区間を算出した。																										

項目	内容
	データセット： 本試験では組み入れ症例を 3 つのサブグループに分類し、検討した。 <u>投与症例</u>： 治験薬を 1 回以上投与された症例 <u>適格症例</u>： 参加時に少なくとも一方の第 I 趾爪について、以下の条件を全て満たす遠位爪甲下爪真菌症症状を有すると診断された 16 歳以上又は当該国の法定年齢に達している全ての投与症例 1. 爪甲全体の 25%以上が感染している 2. 後爪郭部が 2 mm 以上感染していない 3. 直接鏡検又は培養により病原菌が確認できる <u>有効性評価解析対象症例</u>： 以下の基準を満たす全ての適格症例 1. 治療を 80%以上受けた（治験薬を 96 以上投与された）被験者 2. 治験開始前 1 か月以内に全身性の抗真菌治療を受けていない被験者 3. 治験開始から治癒判定（48 週）までの間に、爪甲下爪真菌症以外の感染のためにその他の抗真菌治療を受けていない被験者 4. 治癒判定を受けた被験者
治験責任医師	、他 9 名
治験実施施設	、他 9 施設
治験実施期間	年 月 日～年 月 日
公表文献	Gupta AK, et al. Evaluation of ravuconazole for the treatment of toenail onychomycosis, Presented at the American Academy of Dermatology Meeting, New Orleans, USA, February 22-27, 2002. Gupta AK, et al. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005 Jul;19(4):437-43.

2.7.6.2.15.1 試験スケジュール

本試験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.15-2 に示す。

治験薬投与開始 1 日目及び 12 週目の 1 日目に full PK 評価を実施するため、各用量群の 8 例及びプラセボ群の 4 例が参加した。採血ポイントは、投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、24、72、168 時間であった。

表 2.7.6.2.15-2 試験スケジュール<試験番号：AI422010>
(5.3.5.1.3 Table 5.8.1 を引用)

Procedures	Baseline (Within 6 Weeks of Treatment)	Treatment Phase (Weeks 0-12)			Follow-up Phase (Weeks 14-48)	
		Day 1	During Treatment (Weeks 2, 4, 6, 8, and 10)	End of Treatment (Week 12)	Weeks 14, 16, and 24	Weeks 36 and 48
Inclusion/exclusion criteria	X					
Informed consent	X					
Study drug daily for 12 weeks		X	X			
Medical history	X					
Physical examination	X			X		
Clinical nail assessment ^a	X	X	X	X	X	X
Nail tissue culture and microscopic examination ^b	X		X	X	X	X
Clinical laboratory tests	X ^c		X	X	X ^d	
Pharmacokinetic samples of plasma and unaffected nails			X	X	X ^e	
Full pharmacokinetic plasma sampling		X ^f		X ^f		
Pregnancy test	X	X ^g		X	X ^h	
Drug accountability assessment			X	X		
Adverse event assessment			X	X	X	X

^a Nail assessment included extent of onychomycosis and nail length measurements (Section 5.8.5.3.1).

^b Nail cultures were conducted at baseline and Weeks 4, 8, 12, 24, 36, and 48.

^c Within two weeks prior to first dose.

^d Only if clinically significant results were detected at Week 12.

^e Subjects who elected to participate in the full PK program had weekly PK samples taken during Weeks 14-24.

^f Full (168 hour) PK sampling.

^g Female subjects had a second pregnancy test if the screening pregnancy test was more than 48 hours before treatment.

^h Female subjects had a pregnancy test during Week 24 only.

2.7.6.2.15.2 症例の内訳

本試験の症例の内訳を図 2.7.6.2.15-1 に示す。

登録症例 158 例の内、投与前の真菌培養が陰性であった 7 例は無作為化されなかった。無作為化された 151 例の内、選択基準／除外基準を満たさなかった 3 例（2%）は投与されなかった。投与されなかった症例の内訳は、2 例が被験者都合、1 例が臨床検査値異常（白血球数低値）による治験責任医師の判断であった。

治験薬が投与された 148 例の内、2 例（1%）は未完了例であり、136 例（92%）は治験完了した。10 例（7%）が中止し、その内訳は 6 例（4%）が同意撤回、3 例（2%）が有害事象、1 例（1%）が治験実施計画書の不遵守であった。

投与症例の内、13 例（9%）は有効性評価解析対象から除外された。その理由は 10 例（7%）が被験者判断により投与を中止したため投与日数不十分で、3 例（2%）が治癒評価未実施だった。

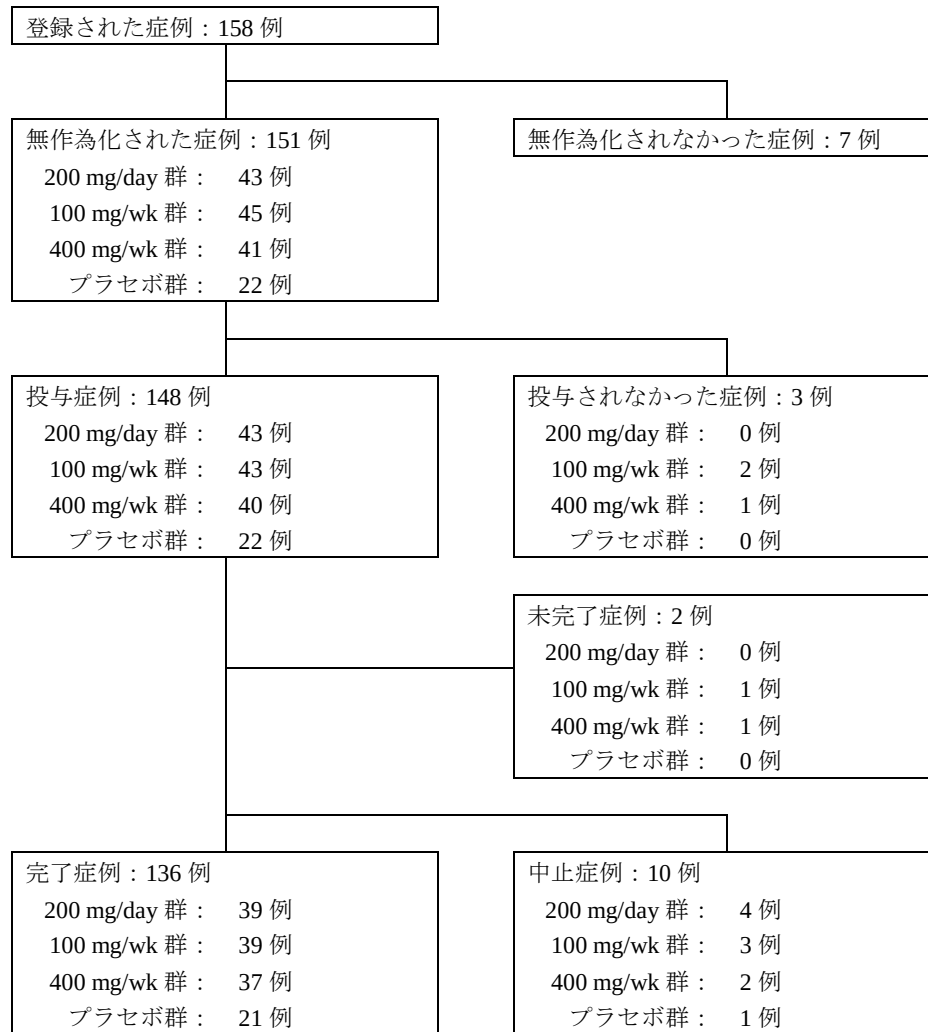


図 2.7.6.2.15-1 症例の内訳＜試験番号：AI422010＞
(5.3.5.1.3 Table 7.3、Table 9.2 を改変)

2.7.6.2.15.3 被験者背景

本試験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.15-3、表 2.7.6.2.15-4 に示す。

被験者の大多数は男性かつ白人で、400 mg/wk 群の体重が他の群よりわずかに小さかった。

表 2.7.6.2.15-3 被験者背景の要約<試験番号：AI422010>
(5.3.5.1.3 Table 8.3 を改変)

項目		ラブコナゾール			プラセボ N = 22	合計 N = 148
		200 mg/day N = 43	100 mg/wk N = 43	400 mg/wk N = 40		
性別 [N (%)] :	男性	35 (81)	37 (86)	35 (88)	18 (82)	125 (84)
	女性	8 (19)	6 (14)	5 (12)	4 (18)	23 (16)
人種 [N (%)] :	白人	38 (88)	41 (95)	35 (88)	19 (86)	133 (90)
	黒人	3 (7)	1 (2)	1 (3)	3 (14)	8 (5)
	ヒスパニック	2 (5)	—	2 (5)	—	4 (3)
	その他	—	1 (2)	2 (5)	—	3 (2)
年齢 (歳) :	平均	53	53	55	56	54
	中央値	54	50	55	56	54
	最小値-最大値	26-76	35-75	34-76	36-72	26-76
体重 (kg) :	平均	89.6	89.5	83.4	92.3	88.3
	中央値	88.5	83.7	82.6	91.2	85.5
	最小値-最大値	65.3-131.5	63.5-147.9	59.4-115.7	59.0-125.2	59.0-147.9

— : 該当なし

表 2.7.6.2.15-4 投与前の被験爪評価<試験番号：AI422010>
(5.3.5.1.3 Table 8.4.3.1 を改変)

項目		ラブコナゾール			プラセボ N = 22
		200 mg/day N = 43	100 mg/wk N = 43	400 mg/wk N = 40	
治験開始前の 全長 (mm) :	平均	12.9	12.9	13.7	12.5
	中央値	11	13	13	12
	最小値-最大値	4-40	4-30	5-50	5-20
爪甲混濁部面 積比 :	平均	56	61	58	53
	中央値	50	60	60	50
	最小値-最大値	30-90	25-90	25-90	25-90
爪甲健全部面 積比 :	平均	44	39	42	48
	中央値	50	40	40	50
	最小値-最大値	10-70	10-75	10-75	10-75
爪甲混濁部の 長さ (mm) :	平均	7.8	8.4	8.9	7.0
	中央値	6	8	8	5.5
	最小値-最大値	1-36	1-27	1-45	1-18
爪甲健全部の 長さ (mm) :	平均	5.1	4.5	4.8	5.5
	中央値	5	4	4	6
	最小値-最大値	2-11	2-10	2-11	2-10

投与前に特定された原因真菌を表 2.7.6.2.15-5 に示す。

投与症例は、1 例を除いて投与前に原因真菌が特定された。原因真菌が特定された 147 例のうち、146 例は単一の真菌、1 例は複数の真菌であった。複数の真菌が特定された被験者 (AI422010-10-12) では、*Trichophyton rubrum* 及び *Scytalidium dimidiatum* が投与前に培養され、合計 148 株の真菌が特定された。抗真菌活性評価に用いた分離株 124 株全てに対して、ラブコナゾールは抗真菌活性を示した。

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>
(5.3.5.1.3 Table 8.4.3.2 を改変)

Pathogen	ラブコナゾール			プラセボ N = 22	合計 N = 148
	200 mg/day N = 43	100 mg/wk N = 43	400 mg/wk N = 40		
Number of subjects with pathogen	43 (100)	43 (100)	39 (98)	22 (100)	147 (99)
All pathogens	43	44	39	22	148
<i>Trichophyton rubrum</i>					
Susceptible to ravuconazole ^a	30 (100)	32 (100)	34 (100)	21 (100)	117 (100)
Not done	6	8	3	1	18
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>					
Susceptible to ravuconazole ^a	2 (100)	3 (100)	1 (100)	—	6 (100)
<i>Microsporum canis</i>					
Susceptible to ravuconazole ^a	1	—	—	—	1 (100)
<i>Aspergillus sp.</i> ^b	—	—	1	—	1
<i>Aspergillus flavus</i> ^b	1	—	—	—	1
<i>Aspergillus ochraceus</i> ^b	1	—	—	—	1
<i>Paecilomyces lilacinus</i> ^b	1	—	—	—	1
<i>Scytalidium dimidiatum</i> ^b	—	1	—	—	1
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> ^b	1	—	—	—	1

^a Percentage susceptible is the number susceptible divided by the number tested.

^b Susceptibility testing not performed.

Non-dermatophyte pathogens, eg aspergillus species, should not be considered primary pathogens of onychomycosis based on a single culture since these are often contaminants.

— : 該当なし

2.7.6.2.15.4 有効性の結果

臨床的治療効果

治験薬投与開始 48 週後の臨床的治療効果を表 2.7.6.2.15-6 に示す。

臨床的な治癒率は 200 mg/day 群、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、及びプラセボ群でそれぞれ 46%、8%、14%、及び 5%であった。治癒率及び改善率の合算を比較したところ、それぞれ 95%、44%、51%、及び 30%であり、200 mg/day 群は群を抜いて高い治療効果を示した。

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：A1422010>
(5.3.5.1.3 Table 10.1.1B を改変)

臨床的治療効果	被験者数 (%)			
	ラブコナゾール			プラセボ N = 20
	200 mg/day N = 39	100 mg/wk N = 39	400 mg/wk N = 37	
治癒	18 (46)	3 (8)	5 (14)	1 (5)
改善	19 (49)	14 (36)	14 (38)	5 (25)
治癒+改善	37 (95)	17 (44)	19 (51)	6 (30)
無効	2 (5)	22 (56)	18 (49)	14 (70)

治癒率の 95%CI:

ラブコナゾール 200 mg/day : (30.1%, 62.8%)

ラブコナゾール 100 mg/wk : (1.6%, 20.9%)

ラブコナゾール 400 mg/wk : (4.5%, 28.8%)

プラセボ : (0.1%, 24.9%)

治験薬投与開始 48 週後の臨床的治療効果について、9 例は 48 週前に評価し、3 例は評価しなかった。

臨床的治療効果が無効となった要因を表 2.7.6.2.15-7 に示す。

56 例 (41%) は臨床的治療効果が無効であり、その要因は、爪甲混濁比が治験開始前より増大したこと、及び爪甲混濁部位の改善が十分でなかったことが挙げられた。

200 mg/day 群と他の群の間で臨床的治療効果に顕著な違いが認められ、その違いは、前述した臨床的治療効果が無効となった 2 つの要因のどちらにも当てはまった。

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：A1422010>
(5.3.5.1.3 Table 10.1.1C を改変)

臨床的治療効果が無効となった要因	被験者数 (%)			
	ラブコナゾール			プラセボ N = 20
	200 mg/day N = 39	100 mg/wk N = 39	400 mg/wk N = 37	
無効となった被験者数	2 (5)	22 (56)	18 (49)	14 (70)
爪甲混濁比が治験開始前より増大した	1 (3)	12 (31)	7 (19)	10 (50)
爪甲混濁部位の改善が十分でなかった	1 (3)	10 (26)	11 (30)	4 (20)

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を表 2.7.6.2.15-8 に示す。

適格症例及び有効性評価解析対象集団における臨床的治療効果の結果は全て同等であった。200 mg/day 群の治癒率が 44%と最も高く、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、プラセボ群でそれぞれ 7%、13%、5%と同様に低かった。

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＞（5.3.5.1.3 Table 10.2 を改変）

臨床的治療効果	被験者数 (%)			
	ラブコナゾール			プラセボ N = 22
	200 mg/day N = 43	100 mg/wk N = 43	400 mg/wk N = 40	
治癒	19 (44)	3 (7)	5 (13)	1 (5)
改善	19 (44)	16 (37)	17 (43)	6 (27)
治癒+改善	38 (88)	19 (44)	22 (55)	7 (32)
無効	5 (12)	24 (56)	18 (45)	15 (68)

真菌学的治療効果

治験薬投与開始 48 週後の真菌学的治療効果を表 2.7.6.2.15-9 に示す。

投与前に特定された 136 株の内、35 株（26%）が治験薬投与開始 48 週後までに除菌され、101 株（74%）が持続した。投与群間で全ての菌株を比較した結果、除菌率は大きく異なり、200 mg/day 群が 59%で最も高く、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、プラセボ群はそれぞれ 13%、11%、15%と同様に低かった。一般的な菌株である *T.rubrum* の除菌率及び持続率は全体の除菌率及び持続率と酷似していた。

表 2.7.6.2.15-9 真菌学的治療効果＜試験番号：AI422010＞
（5.3.5.1.3 Table 10.1.2 を改変）

投与前の培養により特定された真菌 ^b	真菌が特定された／除菌された例数 (%) ^a							
	ラブコナゾール						プラセボ	
	200 mg/day		100 mg/wk		400 mg/wk			
<i>Trichophyton rubrum</i> ^c	32	—	36	—	35	—	20	—
除菌 ^d	18	(56)	4	(11)	2	(6)	3	(15)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> ^c	2	—	3	—	1	—	—	—
除菌 ^d	2	(100)	1	(33)	1	(100)	—	—
その他真菌 ^c	5	—	1	—	1	—	—	—
除菌 ^d	3	(60)	0		1	(100)	—	—
合計 ^{c,e}	39	—	40	—	37	—	20	—
除菌 ^d	23	(59)	5	(13)	4	(11)	3	(15)

^a 真菌が特定された例数に対する真菌が除菌された例数の割合 (%)

^b 複数症例で認められた真菌のみ属及び種を記載した。

^c 真菌が特定された例数

^d 真菌が除菌された例数

^e 被験者（AI42210-10-12）では 2 株（*Trichophyton rubrum* 及び *Scytalidium dimidiatum*）が投与前に培養され、治験薬投与開始 48 週後に、*Scytalidium dimidiatum* は持続した。

4 例（各投与群 1 例）において、治験薬投与開始 48 週後に特定された真菌が投与前に特定された真菌と異なった。この場合、投与前に特定された真菌については真菌学的治療効果「除菌」と判断した。

—：該当なし

総合治療効果

治験薬投与開始 48 週後の総合治療効果を表 2.7.6.2.15-10 に示す。

総合治療効果の有効治療率は、200 mg/day 群、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、プラセボ群でそれぞれ 56%、10%、8%、15%であった。

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>
(5.3.5.1.3 Table 10.1.1A を改変)

総合治療効果	被験者数 (%)			
	ラブコナゾール			プラセボ N = 20
	200 mg/day N = 39	100 mg/wk N = 39	400 mg/wk N = 37	
有効治療	22 (56)	4 (10)	3 (8)	3 (15)
無効治療	17 (44)	35 (90)	34 (92)	17 (85)

有効治療率の 95%CI:

ラブコナゾール 200 mg/day : (39.6%, 72.2%)

ラブコナゾール 100 mg/wk : (2.9%, 24.2%)

ラブコナゾール 400 mg/wk : (1.7%, 21.9%)

プラセボ : (3.2%, 37.9%)

2.7.6.2.15.5 薬物動態の結果

200 mg/day 群の投与開始 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を図 2.7.6.2.15-2 に、100 mg/wk 群及び 400 mg/wk 群の投与開始 1 週目及び 12 週目の血漿中ラブコナゾール濃度の推移を図 2.7.6.2.15-3、図 2.7.6.2.15-4 に示す。また、ラブコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.15-11 に示す。

ラブコナゾールは適度に吸収され、 t_{max} の中央値は 2~6 時間であることが示された。100 mg/wk 及び 400 mg/wk を比較すると、定常状態でのラブコナゾールの暴露量は用量増大にほぼ比例していた。投与 12 週後では、用量比が 1 : 4 であるのに対して、 C_{max} 及び AUC の比はいずれも 1 : 3.0 であった。全ての用量群において、ラブコナゾールは反復投与により累積され、半減期が長いことが示された。

1 週及び 12 週における AUC を比較検討したところ、200 mg/day 群では 18 倍、100 mg/wk 群及び 400 mg/wk 群ではそれぞれ約 2 倍及び 3 倍だった。 $t_{1/2}$ は約 7~8 日であった。

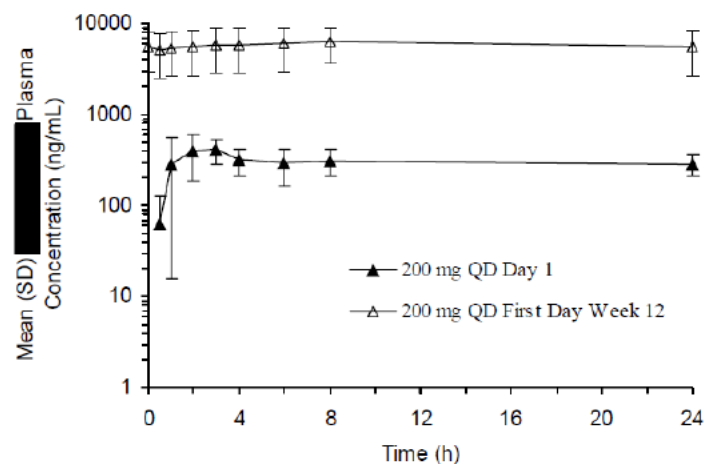


図 2.7.6.2.15-2 投与開始 1 日目及び 12 週後 1 日目の血漿中ラブコナゾール濃度の推移
(200 mg/day 群) <試験番号 : AI422010> (5.3.5.1.3 Figure 11.3.1A を引用)

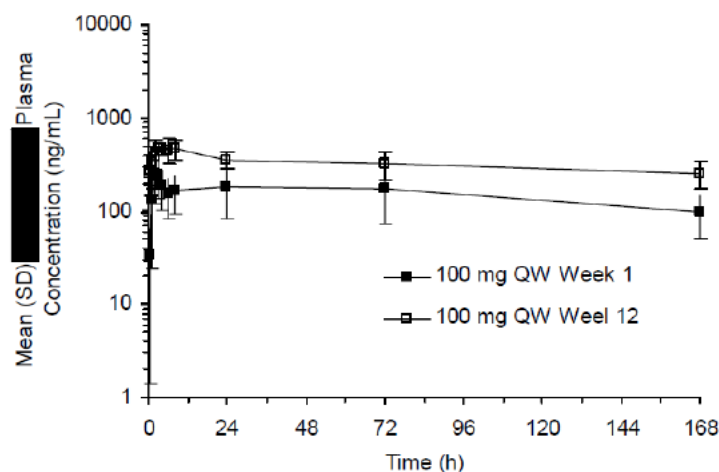


図 2.7.6.2.15-3 投与開始 1 週目及び 12 週目の血漿中ラブコナゾール濃度の推移
(100 mg/wk 群) <試験番号 : AI422010> (5.3.5.1.3 Figure 11.3.1B を引用)

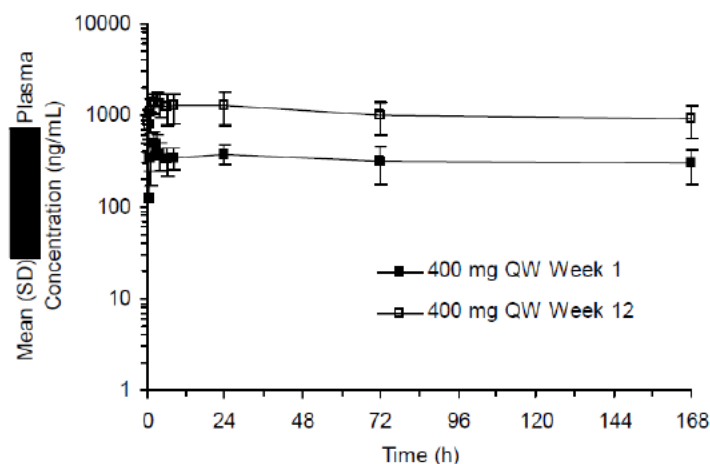


図 2.7.6.2.15-4 投与開始 1 週目及び 12 週目の血漿中ラブコナゾール濃度の推移
(400 mg/wk 群) <試験番号 : AI422010> (5.3.5.1.3 Figure 11.3.1C を引用)

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>
(5.3.5.1.3 Table 11.3.1A を改変)

パラメータ		投与群		
		200 mg/day ^a	100 mg/wk	400 mg/wk
C _{max} (ng/mL) 幾何平均 (%CV)	Week 1	449 (35%) (n = 7)	252 (43%) (n = 7)	584 (37%) (n = 8)
	Week 12	6200 (46%) (n = 4)	527 (8%) (n = 3)	1557 (17%) (n = 4)
t _{max} (h) 中央値 (最小値, 最大値)	Week 1	2 (1, 3) (n = 7)	3 (2, 72) (n = 7)	2 (1, 72) (n = 8)
	Week 12	6 (0, 8) (n = 4)	6 (3, 8) (n = 3)	3 (3, 4) (n = 4)
AUC ^b (ng·h/mL) 幾何平均 (%CV)	Week 1	7046 (25%) (n = 7)	22187 (53%) (n = 7)	59732 (45%) (n = 8)
	Week 12	129210 (47%) (n = 4)	51346 (26%) (n = 3)	155181 (37%) (n = 4)
t _{1/2} (h) 平均値 (SD)	Week 12	NA	193 (35) (n = 3)	167 (34) (n = 3)

NA: not available

^a 200 mg/day 群の PK パラメータは Weeks 1 及び 12 の Day 1 における血漿中薬物濃度の推移に基づく。

^b AUC として、Day 1 においては AUC_(0-T)を、Week 12 においては AUC(TAU)を用いる。T 及び TAU として、1 日 1 回投与群は 24 時間、1 週 1 回投与群は 168 時間までとする。

薬物動態解析対象集団における臨床的治療効果は以下の通り：

200 mg/day 群:治癒 3 例, 改善 4 例; 100 mg/wk 群:治癒 1 例, 改善 3 例, 無効 3 例; 400 mg/wk 群:治癒 2 例, 改善 3 例, 無効 3 例

最小血漿中ラブコナゾール濃度及び爪中ラブコナゾール濃度を表 2.7.6.2.15-12 に示す。

血漿中ラブコナゾール濃度は、1 日 1 回用量群及び 1 週 1 回用量群のいずれにおいても投与開始から約 6 週目に安定するまで増加した。12 週目にラブコナゾール投与を終了した後、血漿中濃度及び爪中濃度のいずれも徐々に減少したが、全ての用量群の数例において、24 週目まで血漿中濃度及び爪中濃度が定量可能であった。

ラブコナゾール投与期間である 12 週の間、爪中 - 血漿中濃度比は、100 mg/wk 群及び 400 mg/wk 群では約 0.2~0.6 で変動したのに対し、200 mg/day 群では約 0.2~0.3 であった。12 週目にラブコナゾール投与を終了した後、爪中 - 血漿中濃度比は増大し、ラブコナゾールは爪中から緩やかに消失することが示された。

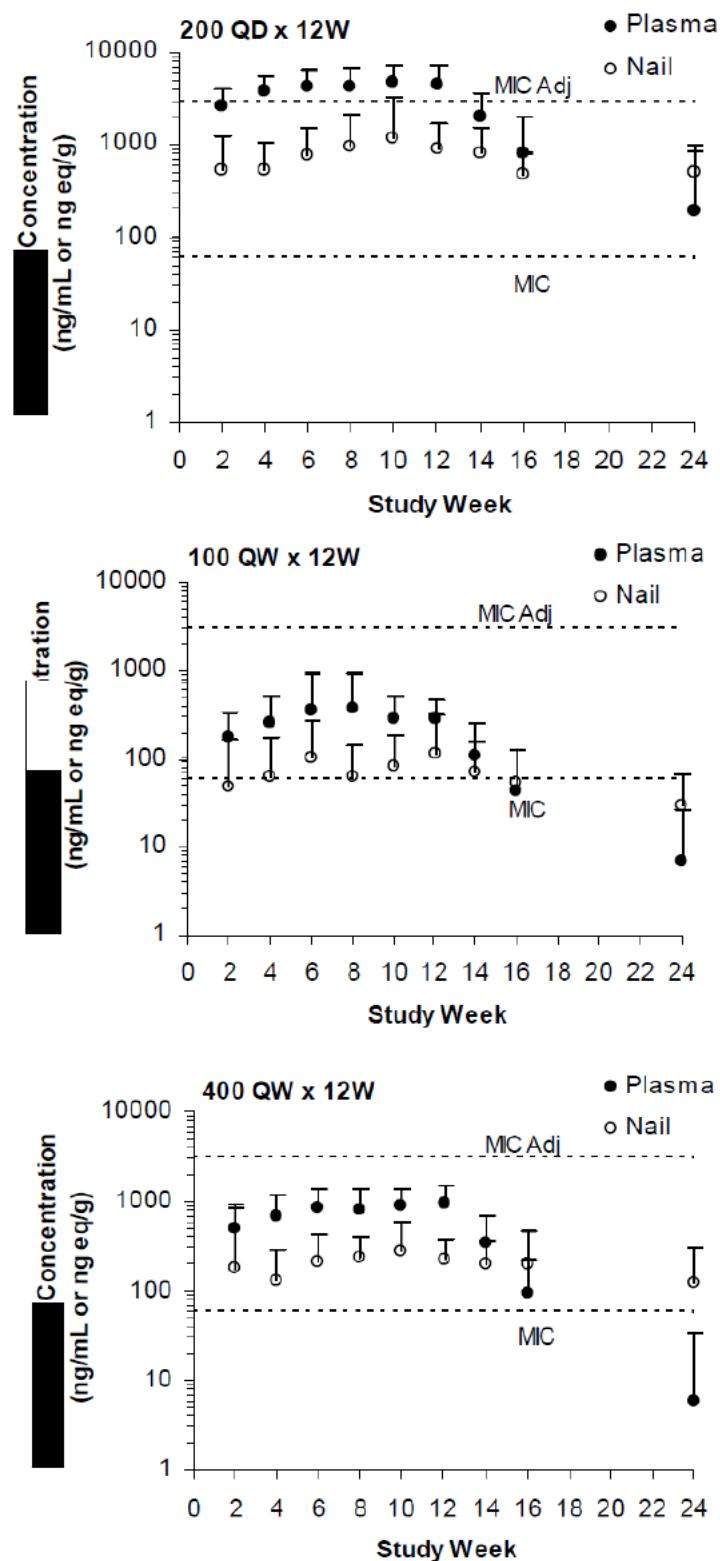
表 2.7.6.2.15-12 最小血漿中ラブコナゾール濃度 (ng/mL) 及び
爪中ラブコナゾール濃度 (ng eq/g) の平均値 (SD) <試験番号 : A1422010>
(5.3.5.1.3 Table 11.3.1B を改変)

Week	平均最小血漿中ラブコナゾール濃度 (SD) (ng/mL) 及び平均爪中ラブコナゾール濃度(SD) (ng eq/g)											
	200 mg/day x 12 W				100 mg/wk x 12 W				400 mg/wk x 12 W			
	n血漿		n爪		n血漿		n爪		n血漿		n爪	
2	41	2681 (1371)	39	529 (757)	43	176 (155)	41	49 (114)	40	508 (347)	39	182 (741)
4	43	3827 (1737)	35	530 (518)	42	254 (262)	39	63 (116)	40	701 (475)	36	134 (152)
6	43	4239 (2125)	36	779 (810)	42	363 (571)	42	103 (175)	37	844 (516)	38	207 (213)
8	40	4356 (2463)	39	976 (1116)	39	367 (587)	37	62 (79)	37	818 (533)	38	240 (169)
10	35	4776 (2545)	35	1212 (2073)	40	280 (243)	37	85 (103)	35	877 (529)	36	283 (289)
12	36	4565 (2679)	31	906 (805)	40	279 (178)	39	115 (208)	36	953 (617)	27	221 (153)
14	31	1984 (1596)	32	814 (721)	31	110 (144)	36	69 (86)	26	338 (361)	29	202 (166)
16	30	841 (1174)	31	471 (367)	33	44 (86)	34	53 (73)	27	93 (125)	29	203 (272)
24	28	193 (659)	30	505 (531)	34	7 (20)	35	29 (39)	29	6 (28)	31	126 (187)

最小血漿中ラブコナゾール濃度及び爪中ラブコナゾール濃度の平均値 (SD) を図 2.7.6.2.15-5 に示す。

これより、定常状態には約 6 週後に達することが示された。全ての用量群において、定常状態での C_{min} は皮膚糸状菌に対する MIC_{90} (60 ng/mL) を上回ったが、タンパク結合率 (98%) で補正した adjusted MIC_{90} (3000 ng/mL) を上回ったのは 200 mg/day 群のみであった。1 週 1 回用量群において、爪中ラブコナゾール濃度は投与量が増加する程、増加することが示された。

爪中ラブコナゾール濃度の推移は、投与中は血漿中ラブコナゾール濃度の推移と一致するが、投与終了後は血漿中ラブコナゾール濃度の推移と比較して消退が遅延する傾向にあった。定常状態において、爪中ラブコナゾール濃度は血漿中ラブコナゾール濃度の約 20~30%であった。



MIC = MIC₉₀ for Trichophyton (60 ng/mL)¹⁶

MIC Adj = MIC₉₀ corrected for 98% plasma protein binding of [redacted] (at 3,000 ng/mL)¹⁶

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> (5.3.5.1.3 Figure11.3.1D を引用)

2.7.6.2.15.6 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 2.7.6.2.15-13、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を表 2.7.6.2.15-14、治験薬との因果関係が否定されなかった重症度別有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.15-15 に示す。

本試験では、投与症例 148 例中 108 例（73%）で投与中又は投与中止・完了後 30 日以内に有害事象が発現した。発現例数が最も多かった分類は「全身」64 例（43%）で、次いで「消化器系」40 例（27%）であった。プラセボ群も含めて発現頻度が最も高かった事象は、頭痛 30 例（20%）で、次いで感染 17 例（11%）、疼痛 13 例（9%）、下痢 13 例（9%）であった。有害事象の分類又は事象のいずれにおいても投与群間で際立った違いは認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 31 例（21%）に認められた。プラセボ群も含めて有害事象の重症度は軽度が 17 例（55%）、中等度が 12 例（39%）、高度及び不明がそれぞれ 1 例（3%）であった。非常に高度はいなかった。発現例数が最も多かった分類は「消化器系」19 例で、次いで「全身」11 例であった。発現頻度が最も高かった事象は、頭痛 9 例で、次いで腹痛 6 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の分類又は事象のいずれにおいても投与群間で際立った違いは認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった高度の有害事象が発現した被験者（A1422010-8-151）は、4■歳の白人男性だった。被験者はプラセボ群であり、投与 7 週目に重度の頭痛が発現した。イブプロフェン投与により回復し、治験を完了した。

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＞

(5.3.5.1.3 Table 12.1.1 を改変) (1/2)

組織/基本語 ^a	被験者数 (%)							
	200 mg/day		100 mg/wk		400 mg/wk		プラセボ	
	N = 43		N = 43		N = 40		N = 22	
全体	30	(70)	28	(65)	31	(78)	19	(86)
全身	15	(35)	16	(37)	21	(53)	12	(55)
事故による外傷	—		2	(5)	3	(8)	1	(5)
アレルギー反応	—		1	(2)	5	(13)	—	
無力症	1	(2)	1	(2)	—		—	
嚢胞	—		1	(2)	1	(3)	—	
インフルエンザ症候群	—		1	(2)	1	(3)	1	(5)
頭痛	9	(21)	1	(2)	11	(28)	9	(41)
感染	2	(5)	5	(12)	6	(15)	4	(18)
疼痛	3	(7)	5	(12)	2	(5)	3	(14)
背部痛	2	(5)	2	(5)	2	(5)	2	(9)
骨盤痛	—		—		1	(3)	1	(5)
頸部強剛	—		1	(2)	1	(3)	1	(5)
循環系	1	(2)	—		1	(3)	1	(5)
狭心症	1	(2)	—		1	(3)	—	
消化器系	14	(33)	9	(21)	10	(25)	7	(32)
歯周膿瘍	—		—		2	(5)	1	(5)
便秘	1	(2)	—		1	(3)	—	
下痢	5	(12)	2	(5)	4	(10)	2	(9)
消化不良	2	(5)	—		2	(5)	3	(14)
鼓腸	1	(2)	1	(2)	2	(5)	—	
悪心	1	(2)	2	(5)	1	(3)	—	
腹痛	2	(5)	5	(12)	2	(5)	2	(9)
口内炎	—		—		1	(3)	—	
齦歯	1	(2)	—		—		1	(5)
筋骨格系	5	(12)	4	(9)	3	(8)	1	(5)
関節炎	—		—		—		1	(5)
筋肉痛	4	(9)	1	(2)	1	(3)	—	
神経系	5	(12)	8	(19)	4	(10)	3	(14)
不安	—		1	(2)	1	(3)	1	(5)
浮動性めまい	3	(7)	2	(5)	—		—	
口内乾燥	—		—		1	(3)	1	(5)
不眠症	—		4	(9)	1	(3)	—	
傾眠	2	(5)	1	(2)	—		—	
呼吸器系	7	(16)	5	(12)	6	(15)	4	(18)
気管支炎	2	(5)	1	(2)	—		—	
咽頭炎	1	(2)	1	(2)	2	(5)	2	(9)
鼻炎	1	(2)	1	(2)	2	(5)	1	(5)
副鼻腔炎	2	(5)	2	(5)	1	(3)	—	
皮膚/付属器	5	(12)	4	(9)	2	(5)	3	(14)
皮膚炎	1	(2)	1	(2)	1	(3)	—	
湿疹	—		2	(5)	—		—	

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>
(5.3.5.1.3 Table 12.1.1 を改変) (2/2)

組織/基本語 ^a	被験者数 (%)							
	200 mg/day		100 mg/wk		400 mg/wk		プラセボ	
	N = 43		N = 43		N = 40		N = 22	
皮膚/付属器 (続き)	5	(12)	4	(9)	2	(5)	3	(14)
皮膚肥厚	—		1	(2)	—		3	(14)
そう痒症	2	(5)	—		—		—	
発疹	3	(7)	—		—		—	
特異的な感覚	1	(2)	—		2	(5)	2	(9)
味覚倒錯	—		—		1	(3)	1	(5)
泌尿生殖器系	3	(7)	2	(5)	—		—	

^a 2 例以上に発現した有害事象

—：該当なし

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> (5.3.5.1.3 Table 12.1.1 を改変) (1/2)

組織/基本語	被験者数 (%)							
	200 mg/day		100 mg/wk		400 mg/wk		プラセボ	
	N = 43		N = 43		N = 40		N = 22	
全体	10	(23)	9	(21)	6	(15)	6	(27)
全身	3	(7)	1	(2)	3	(8)	4	(18)
事故による外傷	—		—		—		—	
アレルギー反応	—		—		—		—	
無力症	—		—		—		—	
嚢胞	—		—		—		—	
インフルエンザ症候群	—		—		—		—	
頭痛	3	(7)	—		3	(8)	3	(14)
感染	—		—		—		—	
疼痛	—		—		—		1	(5)
背部痛	—		—		—		—	
骨盤痛	—		—		—		—	
頸部強剛	—		—		—		—	
循環系	—		—		—		—	
狭心症	—		—		—		—	
消化器系	5	(12)	5	(12)	6	(15)	3	(14)
歯周膿瘍	—		—		—		—	
便秘	1	(2)	—		—		—	
下痢	1	(2)	—		3	(8)	—	
消化不良	1	(2)	—		1	(3)	2	(9)
鼓腸	—		1	(2)	2	(5)	—	
悪心	1	(2)	1	(2)	1	(3)	—	
腹痛	—		3	(7)	2	(5)	1	(5)
口内炎	—		—		—		—	
齲歯	—		—		—		1	(5)

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：A1422010＞（5.3.5.1.3 Table 12.1.1 を改変）（2/2）

組織/基本語	被験者数 (%)							
	200 mg/day		100 mg/wk		400 mg/wk		プラセボ	
	N = 43		N = 43		N = 40		N = 22	
<u>筋骨格系</u>	—		1	(2)	—		—	
関節炎	—		—		—		—	
筋肉痛	—		—		—		—	
<u>神経系</u>	1	(2)	2	(5)	2	(5)	—	
不安	—		—		—		—	
浮動性めまい	1	(2)	1	(2)	—		—	
口内乾燥	—		—		1	(3)	—	
不眠症	—		1	(2)	1	(3)	—	
傾眠	—		—		—		—	
<u>呼吸器系</u>	—		—		—		—	
気管支炎	—		—		—		—	
咽頭炎	—		—		—		—	
鼻炎	—		—		—		—	
副鼻腔炎	—		—		—		—	
<u>皮膚/付属器</u>	2	(5)	—		—		1	(5)
皮膚炎	—		—		—		—	
湿疹	—		—		—		—	
皮膚肥厚	—		—		—		1	(5)
そう痒症	1	(2)	—		—		—	
発疹	2	(5)	—		—		—	
<u>特異的な感覚</u>	—		—		1	(3)	1	(5)
味覚倒錯	—		—		1	(3)	1	(5)
<u>泌尿生殖器系</u>	—		—		—		—	

—：該当なし

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：A1422010> (5.3.5.1.3 Table 12.1.2 を改変) (1/2)

	被験者数 (%) ^a																			
	200 mg/day (N = 43)										100 mg/wk (N = 43)									
	軽度		中等度		高度		非常に高度		合計		軽度		中等度		高度		非常に高度		合計	
全体	7	(16)	3	(7)	—		—		10	(23)	5	(12)	4	(9)	—		—		9	(21)
全身	2	(5)	1	(2)	—		—		3	(7)	—		1	(2)	—		—		1	(2)
倦怠感	—		—		—		—		—		—		1	(2)	—		—		1	(2)
頭痛	2	(5)	1	(2)	—		—		3	(7)	—		—		—		—		—	
消化器系	3	(7)	2	(5)	—		—		5	(12)	3	(7)	2	(5)	—		—		5	(12)
異常便	—		1	(2)	—		—		1	(2)	—		—		—		—		—	
便秘	—		1	(2)	—		—		1	(2)	—		—		—		—		—	
下痢	—		1	(2)	—		—		1	(2)	—		—		—		—		—	
消化不良	1	(2)	—		—		—		1	(2)	—		—		—		—		—	
鼓腸	—		—		—		—		—		1	(2)	—		—		—		1	(2)
メレナ	1	(2)	—		—		—		1	(2)	—		—		—		—		—	
悪心	1	(2)	—		—		—		1	(2)	—		1	(2)	—		—		1	(2)
腹痛	—		—		—		—		—		2	(5)	1	(2)	—		—		3	(7)
筋骨格系	—		—		—		—		—		1	(2)	—		—		—		1	(2)
関節痛	—		—		—		—		—		1	(2)	—		—		—		1	(2)
神経系	1	(2)	—		—		—		1	(2)	1	(2)	1	(2)	—		—		2	(5)
異常な夢	—		—		—		—		—		1	(2)	—		—		—		1	(2)
不眠症	—		—		—		—		—		—		1	(2)	—		—		1	(2)
浮動性めまい	1	(2)	—		—		—		1	(2)	1	(2)	—		—		—		1	(2)
皮膚/付属器	2	(5)	—		—		—		2	(5)	—		—		—		—		—	
紅斑	1	(2)	—		—		—		1	(2)	—		—		—		—		—	
そう痒症	1	(2)	—		—		—		1	(2)	—		—		—		—		—	
発疹	2	(5)	—		—		—		2	(5)	—		—		—		—		—	

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：A1422010> (5.3.5.1.3 Table 12.1.2 を改変) (2/2)

	被験者数 (%) ^a																					
	400 mg/wk (N = 40)										プラセボ (N = 22)											
	軽度		中等度		高度		非常に高度		合計		軽度		中等度		高度		非常に高度		未記入		合計	
全体	3	(8)	3	(8)	—		—		6	(15)	2	(9)	2	(9)	1	(5)	—		1	(5)	6	(27)
全身	2	(5)	1	(3)	—		—		3	(8)	2	(9)	1	(5)	1	(5)	—		—		4	(18)
疼痛	—		—		—		—		—		1	(5)	—		—		—		—		1	(5)
頭痛	2	(5)	1	(3)	—		—		3	(8)	1	(5)	1	(5)	1	(5)	—		—		3	(14)
消化器系	4	(10)	2	(5)	—		—		6	(15)	1	(5)	2	(9)	—		—		—		3	(14)
下痢	1	(3)	2	(5)	—		—		3	(8)	—		—		—		—		—		—	
消化不良	1	(3)	—		—		—		1	(3)	1	(5)	1	(5)	—		—		—		2	(9)
鼓腸	2	(5)	—		—		—		2	(5)	—		—		—		—		—		—	
悪心	1	(3)	—		—		—		1	(3)	—		—		—		—		—		—	
齲歯	—		—		—		—		—		1	(5)	—		—		—		—		1	(5)
腹痛	2	(5)	—		—		—		2	(5)	—		1	(5)	—		—		—		1	(5)
神経系	2	(5)	—		—		—		2	(5)	—		—		—		—		—		—	
口内乾燥	1	(3)	—		—		—		1	(3)	—		—		—		—		—		—	
不眠症	1	(3)	—		—		—		1	(3)	—		—		—		—		—		—	
皮膚/付属器	—		—		—		—		—		—		—		—		—		1	(5)	1	(5)
皮膚肥厚	—		—		—		—		—		—		—		—		—		1	(5)	1	(5)
特異的な感覚	1	(3)	—		—		—		1	(3)	1	(5)	—		—		—		—		1	(5)
味覚倒錯	1	(3)	—		—		—		1	(3)	1	(5)	—		—		—		—		1	(5)

^a：治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象が発現したと考えられる被験者。

—：該当なし

死亡例はなく、重篤な有害事象は 400 mg/wk 群の 2 例で認められた。当該症例で発現した有害事象を表 2.7.6.2.15-16 に示す。重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断され、両被験者は治験薬の投与を終了した。

被験者番号 AI422010-1-27 は 400 mg/wk 群の 6 歳白人男性で、治験薬投与終了 7 日後に疼痛(膝痛)が発現し、XXXXXXXXXXした。被験者番号 AI422010-5-177 は 400 mg/wk 群の 6 歳の白人男性で、治験薬投与開始後 51 日目に事故による外傷XXXXXXXXXXした。

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＞ (5.3.5.1.3 Appendix12.1.1、Appendix12.3 を改変)

投与群 投与量	被験者番号 人種、性別、年齢	有害事象	重症度	処置	因果関係
400 mg/wk	AI422010-1-27 白人、男性、6 歳	頭痛	軽度	なし	関連あるかもしれない
		頭痛	軽度	なし	関連あるかもしれない
		口内乾燥	軽度	なし	関連あるかもしれない
		味覚倒錯	軽度	なし	おそらく関連あり
		下痢	軽度	なし	関連あるかもしれない
		腹痛	軽度	なし	関連あるかもしれない
		歯周膿瘍	軽度	なし	関連なし
		口内乾燥	軽度	なし	関連あるかもしれない
		疼痛	中等度	なし	関連なし
		疼痛	中等度	なし	関連なし
		疼痛	高度	なし	関連なし
400 mg/wk	AI422010-5-177 白人、男性、6 歳	感染	中等度	なし	関連なし
		喘息	中等度	なし	関連なし
		事故による外傷	高度	なし	関連なし
		腱障害	軽度	なし	関連なし

3 例が有害事象により治験を中止し、臨床検査値異常による治験の中止はなかった。有害事象による中止症例の詳細を表 2.7.6.2.15-17 に示す。

被験者番号 AI422010-5-173 は 200 mg/day 群の 5 歳白人男性で、治験薬投与後 25 日目に浮動性めまい及び異常思考が発現し、投与日数 41 日で治験を中止した。いずれの有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

被験者番号 AI422010-11-2 は 200 mg/day 群の 6 歳白人女性で、尿失禁、下痢、異常便、足の毛包炎、そう痒症、及び感染により 59 日目に治験薬投与を中止した。下痢及び異常便は治験責任医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された。一方、残りの有害事象は治験薬との因果関係なし又は不明と判断された。当該被験者は治験中止後 42 日目に及び 181 日目に更に 2 つの有害事象を発現したが、いずれの有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

被験者番号 AI422010-3-213 は 100 mg/wk 群の 6 歳白人女性で、治験薬投与後 29 日目に倦怠感が発現した。治験責任医師はヘモグロビン減少により本事象が発現し、ヘモグロビン減少は治験薬と恐らく関連があると考えた（但し、臨床検査値異常は投与中に報告されていない）。当該被験者は 32 日目に中止した。

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>
(5.3.5.1.3 Table 12.4 を改変)

投与群	被験者識別コード	有害事象又は臨床検査値異常	治験薬との因果関係	有害事象発現日 (Study Day)	投与期間 (Days)
200 mg/day	AI422010-5-173	浮動性めまい ^a	Unlikely	Day 25	41
		異常思考 ^a	Unlikely	Day 25	
	AI422010-11-2	尿失禁	Possibly	Unknown	59
		下痢	Possibly	Day 50	
		異常便 ^a	Possibly	Day 59	
		そう痒症	Unrelated	Post-treatment, Day 42	
		毛包炎	Unrelated	Post-treatment, Day 97	
		感染	Unrelated	Post-treatment, Day 181	
100 mg/wk	AI422010-3-213	倦怠感 ^a	Possibly	Day 29	32

^a 中止理由

臨床検査値

本試験で用いた臨床検査値の毒性グレードを表 2.7.6.2.15-18 に示す。

臨床検査値異常を 4 グレードに定義付けし、各グレードに対応する臨床検査値範囲を規定した。

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を表 2.7.6.2.15-19 に示す。

投与前の臨床検査値が正常であった被験者の内、投与中又は投与後に Grade 2 に悪化した症例は 8 例、Grade 3 に悪化した症例は 2 例、Grade 4 に悪化した症例は 1 例であった。

Grade 2 に悪化した 8 例 (200 mg/day 群 4 例、400 mg/wk 群 3 例、100 mg/wk 群 1 例) の内訳は、AST 又は ALT 上昇 4 例 5 件、血清カリウム上昇 1 例 1 件、血清クロール上昇 3 例 3 件だった。Grade 3 に悪化した 2 例 (200 mg/day 群 1 例、400 mg/wk 群 1 例) の内訳は、総ビリルビン異常 1 例 1 件、血清ナトリウム減少 1 例 1 件、血清カリウム上昇 1 例 1 件であった。Grade 4 に悪化した 1 例 (100 mg/wk 群 1 例) の内訳は、血清ナトリウム減少 1 例 1 件、血清クロール減少 1 例 1 件であった。同日に総ビリルビンが ≥ 1.5 UNL かつ ALT 又は AST が ≥ 3 UNL となった症例はいなかった。同日に総ビリルビンが $\geq$ UNL かつ ALT 又は AST が $\geq$ UNL となった症例は 2 例おり、被験者番号 AI422010-10-8 (200 mg/day 群) 及び AI422010-1-42 (100 mg/wk 群) であった。

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を表 2.7.6.2.15-20 に示す。

投与前の臨床検査値が異常であった被験者の内、投与中又は投与後に Grade 2 に悪化した症例は 3 例のみであった。その内訳は、総ビリルビン上昇 1 例 1 件 (200 mg/day 群)、ALT 上昇 1 例 1 件 (100 mg/wk 群)、好中球数減少 1 例 1 件 (400 mg/wk 群) であった。Grade 3 又は 4 に悪化した症例はいなかった。

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>
(5.3.5.1.3 Table 5.8.5.4.4 を改変)

Laboratory Test ^a	Event	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematological Function						
Hemoglobin (g/dL)	Anemia	≥ 1nl ^b	10.0-< 1nl	8.0-9.9	6.5-7.9	< 6.5
Platelet Count (x10 ³ cells/uL)	Thrombocytopenia	≥ 1nl	75-< 1nl	50-74	10-49	< 10
Leukocyte Count (x10 ³ cells/uL)	Leukopenia	≥ 1nl	3.0-< 1nl	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
Neutrophil Count (cells/uL)	Neutropenia	≥ 2000	1500-1999	1000-1499	500-999	< 500
Kidney Function						
Blood Urea Nitrogen ^c (mg/dL) (BUN)	Elevated BUN	≤ 1.25 x unl ^d	1.26-2.5 x unl	2.6-5.0 x unl	5.1-10.0 x unl	> 10.0 x unl
Creatinine (mg/dL)	Elevated creatinine	≤ unl	1.1-1.5 x unl	1.6-3.0 x unl	3.1-6.0 x unl	> 6.0 x unl
Liver Function						
AST(SGOT), ALT(SGPT) and Alkaline Phosphatase (U/L)	Abnormal liver function	≤ unl	1.1-2.5 x unl	2.6-5.0 x unl	5.1-20.0 x unl	> 20.0 x unl
Total Bilirubin (mg/dL)	Hyperbilirubinemi a	≤ unl	1.1-1.5 x unl	1.6-3.0 x unl	3.1-10.0 x unl	> 10.0 x unl
Albumin (g/dL)	Hypoalbuminemia	≥ 1nl	3.0-< 1nl	2.0-2.9	< 2.0	—
Metabolic Function						
Sodium (mmol/L)	Hyponatremia or Hypernatremia	wnl ^e	130-< 1nl or > unl-150	— or 151-155	120-129 or 156-160	< 120 or > 160
Potassium (mmol/L)	Hypokalemia or Hyperkalemia	wnl	3.0-< 1nl or > unl-5.5	— or 5.6-6.0	2.5-2.9 or 6.1-7.0	< 2.5 or > 7.0
Chloride (mmol/L) ^f	Hypochloremia or Hyperchloremia	95 to 110	92-94 or 111-113	89-91 or 114-116	86-88 or 117-119	< 86 or > 119

^a Grades based on CTC toxicity grades.

^b lower normal limit

^c Grades based on ACTG toxicity grades,

^d upper normal limit

^e within normal limits

^f Grades determined by Sponsor.

— : 該当なし

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＞（5.3.5.1.3 Table 12.6.1A～D を改変）

Laboratory Test	Number (%) of Subjects									
	200 mg/day ; N = 43					100 mg/wk ; N = 43				
	Pre-treatment Grade 0 ^a	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Pre-treatment Grade 0 ^a	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hemoglobin	39	2(5)	—	—	—	39	2(5)	—	—	—
Platelet	41	—	—	—	—	40	—	—	—	—
Leukocytes	36	2(6)	—	—	—	41	4(10)	—	—	—
Neutrophils	36	1(3)	—	—	—	41	1(2)	—	—	—
BUN/Urea	40	1(3)	—	—	—	42	1(2)	—	—	—
Creatinine	40	5(13)	—	—	—	41	5(12)	—	—	—
AST	40	4(10)	—	—	—	41	5(12)	1(2)	—	—
ALT	40	3(8)	2(5)	—	—	38	2(5)	1(3)	—	—
Alkaline Phosphatase	39	4(10)	—	—	—	40	1(3)	—	—	—
Total Bilirubin	38	2(5)	—	1(3)	—	42	4(10)	—	—	—
Albumin	41	—	—	—	—	42	1(2)	—	—	—
Hyponatremia	41	—	—	—	—	42	—	—	—	1(2)
Hypernatremia	41	1(2)	—	—	—	42	1(2)	—	—	—
Hypokalemia	40	—	—	—	—	42	1(2)	—	—	—
Hyperkalemia	40	—	—	—	—	42	—	—	—	—
Hypochloremia	39	—	—	—	—	41	—	—	—	1(2)
Hyperchloremia	39	5(13)	2(5)	—	—	41	2(5)	—	—	—

Laboratory Test	Number (%) of Subjects									
	400 mg/wk ; N = 40					Placebo ; N = 22				
	Pre-treatment Grade 0 ^a	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Pre-treatment Grade 0 ^a	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hemoglobin	37	2(5)	—	—	—	22	1(5)	—	—	—
Platelet	36	1(3)	—	—	—	22	—	—	—	—
Leukocytes	37	1(3)	—	—	—	21	1(5)	—	—	—
Neutrophils	37	2(5)	—	—	—	22	—	—	—	—
BUN/Urea	38	1(3)	—	—	—	22	—	—	—	—
Creatinine	37	3(8)	—	—	—	20	2(10)	—	—	—
AST	38	3(8)	—	—	—	21	1(5)	—	—	—
ALT	37	2(5)	1(3)	—	—	21	3(14)	—	—	—
Alkaline Phosphatase	33	1(3)	—	—	—	21	—	—	—	—
Total Bilirubin	37	2(5)	—	—	—	21	1(5)	—	—	—
Albumin	39	—	—	—	—	22	—	—	—	—
Hyponatremia	39	—	—	1(3)	—	22	—	—	—	—
Hypernatremia	39	1(3)	—	—	—	22	1(5)	—	—	—
Hypokalemia	39	—	—	—	—	22	—	—	—	—
Hyperkalemia	39	—	1(3)	1(3)	—	22	—	—	—	—
Hypochloremia	34	1(3)	—	—	—	20	—	—	—	—
Hyperchloremia	34	3(9)	1(3)	—	—	20	6(30)	—	—	—

^a For each test, number of subjects with a normal pre-treatment value who had at least one during- or post-treatment value determined.

— : 該当なし

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＞（5.3.5.1.3 Table 12.6.2A～D を改変）

Laboratory Test	Number (%) of Subjects							
	200 mg/day N = 43		100 mg/wk N = 43		400 mg/wk N = 40		Placebo N = 22	
	Pre-treatment Grade 1, 2, or 3 ^a	Worsened to Grade 2	Pre-treatment Grade 1, 2, or 3 ^a	Worsened to Grade 2	Pre-treatment Grade 1, 2, or 3 ^a	Worsened to Grade 2	Pre-treatment Grade 1, 2, or 3 ^a	Worsened to Grade 2
Hemoglobin	2	—	2	—	2	—	0	—
Platelet	0	—	1	—	1	—	0	—
Leukocytes	5	—	0	—	2	—	1	—
Neutrophils	5	—	0	—	2	1 (50)	0	—
BUN/Urea	1	—	0	—	1	—	0	—
Creatinine	1	—	1	—	2	—	2	—
AST	1	—	1	—	1	—	1	—
ALT	1	—	4	1 (25)	2	—	1	—
Alkaline Phosphatase	2	—	2	—	6	—	1	—
Total Bilirubin	3	1 (33)	0	—	2	—	1	—
Albumin	0	—	0	—	0	—	0	—
Hyponatremia	0	—	0	—	0	—	0	—
Hypernatremia	0	—	0	—	0	—	0	—
Hypokalemia	1	—	0	—	0	—	0	—
Hyperkalemia	1	—	0	—	0	—	0	—
Hypochloremia	2	—	1	—	5	—	2	—
Hyperchloremia	2	—	1	—	5	—	2	—

^a For each test, number of subjects with an abnormal (excluding Grade 4) pre-treatment value who had at least one during- or post-treatment value determined.

—：該当なし

2.7.6.2.15.7 結論

ラブコナゾールは忍容性が高く、許容しうる安全性が確認された。有害事象の分類又は事象のいずれにおいても投与群間で際立った違いは認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の内、発現例数が最も多かった事象は頭痛 9 例（6%）であった。

ラブコナゾールは、200 mg/day を 12 週間投与することで爪甲下爪真菌症に対して有効な治療法となることが示された。全ての用量群の総合治療効果の有効治療率は、200 mg/day 群で 56%、100 mg/wk 群で 10%、400 mg/wk 群で 8%、プラセボ群で 15%であった。200 mg/day 群の有効率は現行の治療法と同様と考えられた。

薬物動態の結果より、ラブコナゾールは適度に吸収され、 t_{max} の中央値は 2～6 時間であった。100 mg/wk 群及び 400 mg/wk 群での定常状態において、 C_{min} 、 C_{max} 、及び AUC は用量増加に伴い増加した。ラブコナゾールは反復投与後、全身に累積されることが示された。200 mg/day 群では約 18 倍累積されるのに対して、100 mg/wk 群及び 400 mg/wk 群では 2～3 倍に過ぎなかった。 $t_{1/2}$ は約 7～8 日で、定常状態には約 6 週後に達した。定常状態における爪中薬物濃度は、血漿中薬物濃度の約 20～30%を示した。定常状態の 200 mg/day 群において、 C_{min} はタンパク結合率で補正した adjusted MIC_{90} を上回った。この結果は、200 mg/day での高い有効治療率と一致している。

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

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日、事務連絡）に従い、日本人健康成人男性を対象にレパグリニド（CYP2C8 の基質）、ジゴキシン [P 糖タンパク質（P-gp）の基質]、及びロスバスタチン [乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質] の薬物動態に及ぼす BFE1224 の影響及び安全性について検討した。

本試験の概略を表 2.7.6.2.16-1 に示す。

表 2.7.6.2.16-1 試験の概略＜試験番号：BFE1224-070＞

項目	内容
治験の標題	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
識別番号	試験番号：BFE1224-070
治験の目的	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。
治験のデザイン	非盲検
対象	日本人健康成人男性
被験者数	計画時：第Ⅰ期及び第Ⅱ期とも 12 名（第Ⅰ期及び第Ⅱ期は同一被験者） 解析時：第Ⅰ期及び第Ⅱ期とも 12 名（第Ⅰ期及び第Ⅱ期は同一被験者）（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することとした。 <u>選択基準</u> (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 歳未満のもの (2) スクリーニング時の Body Mass Index (BMI) が 18.5 kg/m² 以上、25.0 kg/m² 未満のもの (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もの (4) レパグリニド投与前 4 週間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 (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もの <u>除外基準</u> 以下のいずれかに抵触するものは対象から除外することとした。 (1) 薬物又は食物のアレルギーの現病又は既往を有するもの (2) アゾール系抗真菌剤、レパグリニド、ジゴキシン又はロスバスタチンに対し過敏症の既往歴があるもの

項目	内容
	(3) 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病を有するもの (4) 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もの (5) スクリーニング時からレパグリニド投与前日までに体重変化が 10%以上あったもの (6) レパグリニド投与前 48 時間以内にカフェイン等のメチルキサンチンを含む薬物又は飲食物（コーヒー、茶飲料、チョコレート、コーラ等）を摂取したもの (7) レパグリニド投与前 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む飲食物を摂取したもの (8) 喫煙をするもの（ニコチン含有製品を使用しているものを含む）。ただし、禁煙歴（ニコチン含有製品の未使用期間）が 24 週間以上にわたるものは可とする。 (9) レパグリニド投与前 1 週間以内にアルコール飲料を摂取したもの (10) レパグリニド投与前 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）を実施したもの (11) 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所見の異常、あるいは臨床検査異常値に関連する臨床所見に異常が認められたもの (12) アルコール又は薬物の乱用の既往があるもの、あるいは既往が疑われるもの (13) レパグリニド投与前 4 週間以内に医療用医薬品を使用したもの (14) レパグリニド投与前 1 週間以内に一般用医薬品、栄養剤、ビタミン剤、ハーブを含む製剤（漢方製剤を含む）を使用したもの (15) レパグリニド投与前 16 週間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もの、あるいは受けているもの (16) 次のいずれかに該当するもの 1) レパグリニド投与前 12 週間以内に輸血を受けたもの 2) レパグリニド投与前 12 週間以内に 400 mL 以上の全血採血を行ったもの 3) レパグリニド投与前 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血を行ったもの 4) レパグリニド投与前 2 週間以内に成分献血を行ったもの (17) レパグリニド投与前 4 週間以内に緊急の治療を要するような感染症の既往があったもの

項目	内容
	(18) 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）陽性のもの（HIV 検査で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。） (19) 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もの（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。） (20) 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 (21) 本治験以外で BFE1224 の投与歴のあるもの (22) 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もの (23) 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
治験薬及び投与方法	(1) 治験薬 ・ 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 含有するカプセル剤 ・ 被相互作用薬 シュアポスト[®]錠 0.25 mg ：1錠中にレパグリニドを 0.25 mg 含有する錠剤 ジゴキシシン KY 錠 0.25 mg ：1錠中にジゴキシシンを 0.25 mg 含有する錠剤 クレストール[®]錠 5 mg ：1錠中にロスバスタチンを 5 mg 含有する錠剤 (2) 投与量及び投与方法：BFE1224 をラブコナゾールとして 400 mg、レパグリニド 0.25 mg、ジゴキシシン 0.25 mg、ロスバスタチン 5 mg を以下の通り投与する。 第 I 期 試験 1 日目：午前 9 時に、200 mL の水とともにレパグリニドを空腹時単回経口投与することとした。 試験 2 日目：午前 9 時に、200 mL の水とともにジゴキシシン及びロスバスタチンを空腹時単回経口投与することとした。 第 II 期 試験 5 日目～11 日目：午前 9 時に、200 mL の水とともに BFE1224 を空腹時経口投与することとした。 試験 10 日目：BFE1224 投与時にレパグリニドを単回経口投与することとした。 試験 11 日目：BFE1224 投与時にジゴキシシン及びロスバスタチンを単回経口投与することとした。
評価項目	1. 薬物動態：

項目	内容
	(1) 主要評価項目 単独投与時と BFE1224 との併用投与時のレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの AUC_{last} の幾何学的平均値の比 (GMR) (2) 副次評価項目 1) 単独投与時と BFE1224 との併用投与時のレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR 2) 単独投与時及び BFE1224 併用投与時のレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの以下の薬物動態パラメータ C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{inf}、AUC_{last}、CL/F、Vd/F 3) 単独投与時及び BFE1224 併用投与時の血漿中レパグリニド濃度、血漿中ジゴキシン濃度及び血漿中ロスバスタチン濃度推移 4) BFE1224 投与時の血漿中ラブコナゾール濃度 2. 安全性： (1) 有害事象 (2) 副作用 (3) 臨床検査
統計解析手法	1. 解析対象集団 (1) 薬物動態解析対象集団 重大な GCP 不遵守（契約違反、同意未取得）の被験者を除き、BFE1224 及び被相互作用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、治験を完了した被験者を薬物動態解析対象集団とした。 (2) 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、BFE1224 及び被相互作用薬を服用した被験者を安全性解析対象集団とした。 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別頻度集計又は記述統計量を算出した。 3. 薬物動態の評価 (1) 主要評価 単独投与時と BFE1224 との併用投与時のレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの AUC_{last} の GMR 及びその 90%信頼区間 (CI) を算出した。 (2) 副次評価

項目	内容
	1) 単独投与時と BFE1224 との併用投与時のレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR 及びその 90%CI を算出した。 2) 単独投与時と BFE1224 との併用投与時のレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの以下の薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。 C_{max}、t_{max}、t_{1/2}、AUC_{inf}、AUC_{last}、CL/F、Vd/F 3) 単独投与時と BFE1224 との併用投与時の血漿中レパグリニド濃度、血漿中ジゴキシン濃度及び血漿中ロスバスタチン濃度推移 各時点における血漿中レパグリニド濃度、血漿中ジゴキシン濃度及び血漿中ロスバスタチン濃度の記述統計量を算出した。 4) BFE1224 投与時の血漿中ラブコナゾール濃度 各時点における血漿中ラブコナゾール濃度の記述統計量を算出した。 4. 安全性の評価 (1) 有害事象：ICH 国際医薬用語集日本語版（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。 (2) 副作用：(1)と同様の解析を行った。 (3) 臨床検査値：カテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。
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

2.7.6.2.16.1 試験スケジュール

本治験での試験スケジュールを表 2.7.6.2.1-1 及び表 2.7.6.2.16-3 に示す。

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＞
(5.3.3.4.5 表 9.5-1 を引用)

項目	スクリーニング	第Ⅰ期																								
		試験 前日	試験1日目												試験2日目								試験3日目		試験 4日目	
			1												2								3			4
Day	-28~-1	0																								
時間 (h)			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	0	0.5	1	2	4	6	8	10	12	0	12	0
時刻			9	9	9	9	10	10	11	12	13	14	15	17	9	9	10	11	13	15	17	19	21	9	21	9
			..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
			00	15	30	45	00	30	00	00	00	00	00	00	00	30	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
BFE1224初回投与後の時間																										
レバグリニド投与後の時間			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	24											
ジゴキシン、ロスバスタチン投与後の時間															0	0.5	1	2	4	6	8	10	12	24	36	48
入院・退院・未院	未院	入院																								
同意取得	○																									
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	○	○													○									○		○
簡易血糖モニタリング					○		○	○	○																	
適格性の判定	○																									
BFE1224投与																										
レバグリニド投与		○																								
ジゴキシン、ロスバスタチン投与															○											
血漿中レバグリニド濃度			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○												
血漿中ジゴキシン濃度															○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血漿中ロスバスタチン濃度															○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血漿中ravuconazole濃度																										
有害事象			←																							

同意取得はスクリーニング検査前に行うこと。

時間：各試験日の 9:00 を起点 (0h) とした時間を示す。

表 2.7.6.2.16-3 試験スケジュール（第II期）＜試験番号：BFE1224-070＞
(5.3.3.4.5 表 9.5-2 を引用)

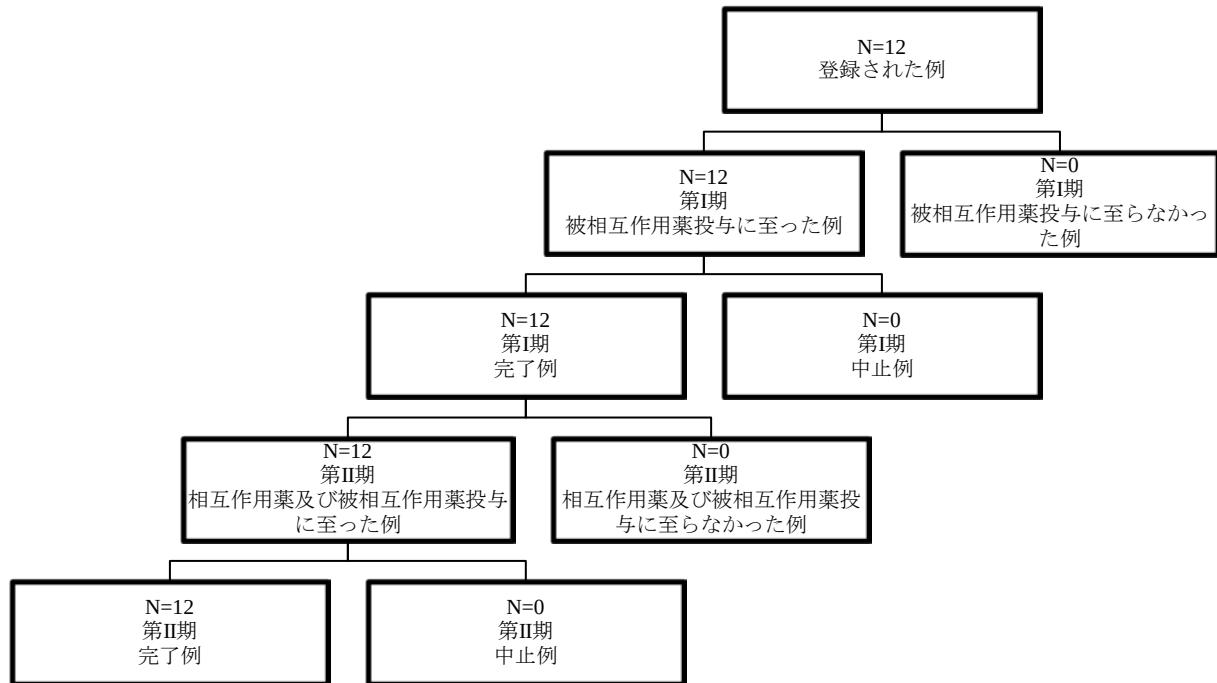
項目	第II期																												中止時		
	試験5日目					試験10日目													試験11日目								試験12日目	試験13日目		試験14日目	
Day	5		6	7	8	9	10													11								12		13	14
時間 (h)	0	4	0	0	0	0	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	0	0.5	1	2	4	6	8	10	12	0	12	0	
時刻	9	13	9	9	9	9	9	9	9	9	10	10	11	12	13	14	15	17	9	9	10	11	13	15	17	19	21	9	21	9	
	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	
	00	00	00	00	00	00	00	15	30	45	00	30	00	00	00	00	00	00	00	30	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	
BFE1224初回投与後の時間	0	4	24	48	72	96	120											144									168				
レバグリニド投与後の時間							0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	24	0	0.5	1	2	4	6	8	10	12	24	36	48
ジゴキシン、ロスバスタチン投与後の時間																			0												
入院・退院・来院																													退院	来院	
同意取得																															
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							○												○									○		○	○
簡易血糖モニタリング									○		○	○	○																		
適格性の判定																															
BFE1224投与	○		○	○	○	○	○												○												
レバグリニド投与							○																								
ジゴキシン、ロスバスタチン投与																			○												
血漿中レバグリニド濃度							○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血漿中ジゴキシン濃度																			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血漿中ロスバスタチン濃度																			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血漿中ravuconazole濃度						○	○												○									○			○
有害事象																															▶

時間：各試験日の9:00を起点（0h）とした時間を示す。

2.7.6.2.16.2 症例の内訳

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.2.16-1 に示す。

登録された被験者 12 例は全て本治験を完了した。



中止理由	*N	*：中止理由
[1]	0	被験者より治験中止の申し出があった
[2]	0	選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した
[3]	0	有害事象が発現し、治験の継続が不適当と判断された
[4]	0	治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった
[5]	0	その他、治験責任医師又は治験分担医師が、治験の継続を不適当と判断した

図 2.7.6.2.16-1 被験者の内訳<試験番号：BFE1224-070>

(5.3.3.4.5 図 10.1-1 を引用)

本治験では、治験実施計画からの逸脱はなく、第 I 期及び第 II 期を完了した全症例（12 例）を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.16.3 被験者背景

本治験における被験者背景の要約を表 2.7.6.2.16-4 に示す。

表 2.7.6.2.16-4 被験者背景の要約<試験番号：BFE1224-070>

(5.3.3.4.5 表 11.2-1 を引用)

背景因子	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢 (歳)	12	27.5	7.5	21	24.5	42
身長 (cm)	12	171.40	4.02	164.3	171.65	177.7
体重 (kg)	12	64.54	4.72	57.6	65.55	71.8
BMI (kg/m ²)	12	21.92	1.33	20.1	21.75	24.1

2.7.6.2.16.4 薬物動態の結果

【主要評価項目】

レパグリニド、ジゴキシン、及びロスバスタチンの単独投与時（以下、BFE1224 非併用投与時）と同 3 剤の BFE1224 との併用投与時（以下、BFE1224 併用投与時）の AUC_{last} の GMR を表 2.7.6.2.16-5 に示す。

CYP2C8 の典型基質であるレパグリニドの AUC_{last} の BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時の幾何学的平均値の比（GMR）は 1.012、その 90%CI は 0.903 ~ 1.134 であった。

P-gp の典型基質であるジゴキシンの AUC_{last} の GMR は 1.179、その 90%CI は 1.074 ~ 1.293 であった。

BCRP の典型基質であるロスバスタチンの AUC_{last} の GMR は 1.139、その 90%CI は 1.016 ~ 1.277 であった。

表 2.7.6.2.16-5 レパグリニド、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>

(5.3.3.4.5 表 11.4-1 を引用)

被相互作用薬	例数	GMR	90%CI 下限	90%CI 上限
レパグリニド	12	1.012	0.903	1.134
ジゴキシン	12	1.179	1.074	1.293
ロスバスタチン	12	1.139	1.016	1.277

【副次評価項目】

被相互作用薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR

レパグリニド、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 を表 2.7.6.2.16-6 に示す。

BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時におけるレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの C_{max} の GMR (90%CI) は、それぞれ 1.065 (0.878 ~ 1.292)、1.132 (0.827 ~ 1.551)、及び 1.138 (1.000 ~ 1.296) であった。 AUC_{inf} の GMR (90%CI) は、それぞれ 1.012 (0.904 ~ 1.133)、1.242 (1.108 ~ 1.391)、及び 1.138 (1.014 ~ 1.278) であった。

表 2.7.6.2.16-6 レパグリニド、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>
(5.3.3.4.5 表 11.4-2 を引用)

被相互作用薬	パラメータ	例数	GMR	90%CI 下限	90%CI 上限
レパグリニド	$C_{\max}$	12	1.065	0.878	1.292
	$AUC_{\inf}$	12	1.012	0.904	1.133
ジゴキシン	$C_{\max}$	12	1.132	0.827	1.551
	$AUC_{\inf}$	12	1.242	1.108	1.391
ロスバスタチン	$C_{\max}$	12	1.138	1.000	1.296
	$AUC_{\inf}$	12	1.138	1.014	1.278

被相互作用薬の薬物動態パラメータ

BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時の薬物動態パラメータを、レパグリニド、ジゴキシン、及びロスバスタチンの順に、それぞれ表 2.7.6.2.16-7、表 2.7.6.2.16-8、及び表 2.7.6.2.16-9 に示す。

レパグリニド、ジゴキシン、及びロスバスタチンにおいて、評価した全ての薬物動態パラメータについて BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時における値に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.2.16-7 レパグリニドの 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>

(5.3.3.4.5 表 11.4-3 を引用)

薬物動態パラメータ (単位)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{inf} (ng·h/mL)		AUC _{last} (ng·h/mL)		CL/F(L/h)		Vd/F(L)	
投与条件	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用
例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
算術平均値	7.490	7.839	0.58	0.60	1.70	1.44	10.615	10.410	10.454	10.227	26.9	25.7	72.1	52.7
標準偏差	3.083	2.924	0.12	0.17	1.07	0.34	4.275	3.144	4.256	3.076	10.3	6.30	60.8	14.8
最小値	4.089	4.786	0.50	0.50	0.96	1.04	5.247	7.297	5.092	7.203	11.7	14.1	17.5	22.2
中央値	6.873	6.696	0.50	0.50	1.32	1.46	10.500	9.572	10.400	9.491	23.8	26.1	52.7	53.6
最大値	14.364	13.735	0.75	1.00	4.66	2.05	21.412	17.710	21.179	17.509	47.6	34.3	193	74.3
95%CI 下限	5.532	5.981	0.51	0.50	1.02	1.22	7.898	8.412	7.750	8.273	20.4	21.7	33.5	43.3
95%CI 上限	9.449	9.697	0.66	0.71	2.38	1.66	13.331	12.407	13.158	12.182	33.4	29.7	111	62.1
幾何学的平均値	6.961	7.414	NA	NA	1.49	1.40	9.917	10.037	9.751	9.868	25.2	24.9	54.3	50.4
幾何学的平均値の 95%CI 下限	5.409	5.983	NA	NA	1.09	1.21	7.779	8.438	7.625	8.312	19.8	20.9	33.4	40.9
幾何学的平均値の 95%CI 上限	8.957	9.188	NA	NA	2.04	1.63	12.644	11.939	12.471	11.715	32.1	29.6	88.3	62.3

NA：該当せず 非併用：BFE1224 非併用投与 併用：BFE1224 併用投与

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<試験番号：BFE1224-070>

(5.3.3.4.5 表 11.4-4 を引用)

薬物動態パラメータ (単位)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{inf} (ng·h/mL)		AUC _{last} (ng·h/mL)		CL/F(L/h)		Vd/F(L)	
投与条件	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用
例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
算術平均値	1.957	1.998	1.04	1.21	45.96	49.48	20.843	25.789	11.662	13.524	12.7	10.2	832	699
標準偏差	0.942	0.611	0.50	0.62	8.03	11.07	4.967	5.711	2.745	2.027	3.10	2.40	223	119
最小値	0.505	1.274	0.50	0.50	37.87	25.02	13.157	16.734	7.958	9.979	8.95	6.91	575	482
中央値	2.072	1.861	1.00	1.00	44.72	50.97	19.963	25.931	11.968	13.098	12.5	9.66	798	724
最大値	3.396	3.421	2.00	2.00	63.62	66.97	27.937	36.204	15.478	17.215	19.0	14.9	1300	926
95%CI 下限	1.358	1.610	0.73	0.81	40.86	42.45	17.687	22.160	9.918	12.236	10.7	8.65	691	623
95%CI 上限	2.555	2.387	1.36	1.60	51.06	56.51	23.999	29.418	13.406	14.812	14.6	11.7	973	775
幾何学的平均値	1.698	1.923	NA	NA	45.39	48.14	20.296	25.197	11.357	13.386	12.3	9.92	807	689
幾何学的平均値の 95%CI 下限	1.158	1.606	NA	NA	41.00	40.88	17.397	21.807	9.734	12.170	10.6	8.59	685	615
幾何学的平均値の 95%CI 上限	2.490	2.302	NA	NA	50.25	56.69	23.677	29.115	13.252	14.723	14.4	11.5	949	772

NA：該当せず 非併用：BFE1224 非併用投与 併用：BFE1224 併用投与

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＞

(5.3.3.4.5 表 11.4-5 を引用)

薬物動態パラメータ (単位)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{inf} (ng·h/mL)		AUC _{last} (ng·h/mL)		CL/F(L/h)		Vd/F(L)	
投与条件	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用	非併用	併用
例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
算術平均値	6.005	6.850	3.50	3.00	12.63	11.26	56.680	61.637	54.183	59.024	118	97.4	2170	1650
標準偏差	3.194	4.008	0.90	1.04	5.89	3.00	27.935	26.269	27.153	26.070	71.0	43.3	1570	880
最小値	1.666	2.488	2.00	2.00	7.46	6.96	18.143	29.452	17.039	28.384	51.8	47.8	648	479
中央値	5.568	6.290	4.00	3.00	10.59	11.24	57.060	59.061	54.851	53.652	94.1	85.5	1840	1920
最大値	11.370	15.517	4.00	4.00	28.85	17.42	96.529	104.660	94.331	103.185	276	170	5850	2940
95%CI 下限	3.976	4.303	2.93	2.34	8.89	9.36	38.931	44.946	36.931	42.460	72.6	69.8	1170	1090
95%CI 上限	8.034	9.397	4.07	3.66	16.38	13.16	74.429	78.328	71.435	75.588	163	125	3170	2210
幾何学的平均値	5.146	5.857	NA	NA	11.75	10.90	49.505	56.340	47.152	53.700	101	88.7	1710	1400
幾何学的平均値の 95%CI 下限	3.490	4.028	NA	NA	9.29	9.20	34.431	42.296	32.648	40.079	70.2	66.6	1080	928
幾何学的平均値の 95%CI 上限	7.589	8.518	NA	NA	14.86	12.91	71.177	75.047	68.098	71.949	145	118	2720	2100

NA：該当せず 非併用：BFE1224 非併用投与 併用：BFE1224 併用投与

被相互作用薬の血漿中薬物濃度推移

レパグリニド、ジゴキシン、及びロスバスタチン全てにおいて、BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時における血漿中薬物濃度推移に大きな違いはなかった。

血漿中ラブコナゾール濃度

BFE1224 をラブコナゾールとして 400 mg 投与時における投与開始後 120 時間（レパグリニドとの併用投与時）及び投与開始後 144 時間（ジゴキシン及びロスバスタチンとの併用投与時）の血漿中ラブコナゾール濃度はそれぞれ 11.853 ± 2.449 （平均値±標準偏差、以下同様）及び $14.613 \pm 2.985 \mu\text{g/mL}$ で、第 II 相臨床薬理試験（BFE1224-210 試験）により得られた BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg1 日 1 回 12 週間投与時の血漿中ラブコナゾール濃度 $10.84 \pm 4.38 \mu\text{g/mL}$ と同等以上であった。

2.7.6.2.16.5 安全性の結果

有害事象及び副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.2.16-10 に、有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.16-11 に、重症度別有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2.16-12 に示す。

本治験では第 I 期において有害事象は発現せず、第 II 期において 12 例中 1 例（8.3%）に中等度の有害事象（胃腸炎）が発現したが、BFE1224 又は被相互作用薬との因果関係は否定された。

死亡、その他の重篤な有害事象は、発現しなかった。

表 2.7.6.2.16-10 有害事象の要約<試験番号：BFE1224-070>（5.3.3.4.5 表 12.2-1 を引用）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象	第 I 期			第 II 期		
	N= 12			N= 12		
	例数	件数	率	例数	件数	率
有害事象	0	0	0.0	1	1	8.3
重篤な有害事象	0	0	0.0	0	0	0.0

率：％

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>

（5.3.3.4.5 表 12.2-3 を引用）

解析対象集団：安全性解析対象集団

MedDRA Version		第 I 期		第 II 期	
器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	N= 12		N= 12	
		例数	率	例数	率
感染症および寄生虫症	胃腸炎	0	0.0	1	8.3

率：％

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＞
(5.3.3.4.5 表 12.2-4 を引用)

解析対象集団：安全性解析対象集団

MedDRA Version		重症度					
器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	N=12					
		軽度		中等度		高度	
		例数	率	例数	率	例数	率
感染症および寄生虫症	胃腸炎	0	0.0	1	8.3	0	0.0

率：％

臨床検査値

BFE1224 又は被相互作用薬投与後、臨床検査値が基準値を逸脱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。

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临床上意味のある変動を示した項目は、認められなかった。

2.7.6.2.16.6 結論

- ・ CYP2C8 の典型基質であるレパグリニドの薬物動態に対する BFE1224 の影響を検討した。BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時におけるレパグリニドの AUC_{last} の GMR は 1.012、その 90%CI は 0.903 ~ 1.134 で、90%CI が「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」に規定された「薬物動態学的な相互作用はない」と判断される 0.8 ~ 1.25 の範囲内にあったことから、「本剤の CYP2C8 に対する薬物動態学的な相互作用はない」と判断できる。
- ・ P-gp の典型基質であるジゴキシン及び BCRP の典型基質であるロスバスタチンの薬物動態に対する BFE1224 の影響を検討した。BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時におけるジゴキシン及びロスバスタチンの AUC_{last} の GMR 及びその 90%CI は、各々 1.179, 1.074 ~ 1.293 ; 1.139, 1.016 ~ 1.277 であった。ジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態は、若干ではあるが BFE1224 の影響を受ける可能性があることが示唆された。しかしながら、ジゴキシン及びロスバスタチンの AUC_{last} の幾何平均値の増加が各々 17.9% 及び 13.9% 程度であったことから、本剤の P-gp 及び BCRP に対する影響は臨床的に意味のあるものではないと判断できる。
- ・ BFE1224 400 mg 投与時における投与開始後 120 時間（レパグリニドとの併用投与時）及び投与開始後 144 時間（ジゴキシン及びロスバスタチンとの併用投与時）の血漿中ラブコナゾール濃度はそれぞれ 11.853 ± 2.449 及び 14.613 ± 2.985 $\mu\text{g/mL}$ で、第 II 相臨床薬理試験（BFE1224-210 試験）により得られた BFE1224 100 mg 1 日 1 回 12 週間投与時の血漿中ラブコナゾール濃度 10.84 ± 4.38 $\mu\text{g/mL}$ と同等以上であった。
- ・ BFE1224 とレパグリニド、ジゴキシン、及びロスバスタチンの併用投与時における安全性と忍容性が確認された。