エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.5 参考文献

日本たばこ産業株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

1. Talbot NP, Lakhal S, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, et al, Regulation of hepcidin expression at high altitude. Blood. 2012 Jan 19;119(3):857-60.（CTD5.4-32）

2. Richalet JP, Souberbielle JC, Antezana AM, Déchaux M, Le Trong JL, Bienvenu A, et al. Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m. Am J Physiol. 1994 Mar; 266 : R756-64.（CTD5.4-33）

3. 社団法人 日本透析医学会. 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌. 2008; 41(10): 661-716.（CTD5.4-14）

4. 社団法人 日本透析医学会. 2015 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌. 2016; 49(2): 89-158.（CTD5.4-6）

5. 社団法人 日本腎臓学会. 日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社. 2012.（CTD5.4-9）

6. 林晃正，和田篤志，相馬淳，堀籠郁夫，古田隆史，若松良二ほか. 保存期慢性腎臓病患者を対象としたKRN321（ダルベポエチン アルファ）とエポエチンアルファ製剤の皮下投与における貧血改善効果の同等性に関する検討 -KRN321 - SC 第 III 相臨床試験-. 腎と透析. 2010 May, 68(5): 931-45（CTD5.4-43）

7. キリンファーマ株式会社. ネスプ静注用 シリンジ申請資料概要（承認年月日：平成 19 年 4 月 18 日）CTD2.7.6.2.7（CTD5.4-44）

8. 保利敬，辻本吉広，大森浩之，瀧正史，中村定敏，白水明代ほか. KRN321（Darbepoetin alfa）第 II/III 相臨床試験 -血液透析患者における rHuEPO 製剤との無作為化二重盲検比較試験-. 腎と透析. 2007;62(3):679-91（CTD5.4-45）

9. Tanaka T, Nangaku M, Imai E, Tsubakihara Y, Kamai M, Wada M, et al. Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in nondialysis patients with chronic kidney disease: a post-marketing surveillance study in Japan. Clinical and Experimental Nephrology 2019;(23):231-43.（CTD5.4-46）

10. 新田孝作，政金生人，花房規男，谷口正智，長谷川毅，中井滋ほか. わが国の慢性透析療法の現況（2017 年 12 月 31 日現在）. 透析会誌.2018; 51(12): 699-766.（CTD5.4-13）

11. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. Circulation. 2004 Jul 13;110(2):149-54.（CTD5.4-47）

12. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. J Am Soc Nephrol. 2003 Nov;14(11):2919-25.（CTD5.4-48）

13. Liu Y, Cox SR, Morita T, Kourembanas S. Hypoxia Regulates Vascular Endothelial Growth Factor Gene Expression in Endothelial Cells. Identification of 5' enhancer. Circ. Res. 1995;77:638-43.（CTD5.4-40）

14. Amini A, Masoumi Moghaddam S, Morris DL, Pourgholami MH. The Critical Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Tumor Angiogenesis. Curr Cancer Drug Targets. 2012 Jan;12(1):23-43.（CTD5.4-41）

15. Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and

implications for novel therapies. Ophthalmic Res. 1997; 29(5): 354-62.（CTD5.4-42）

エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 8

2.7.6 個々の試験のまとめ 12

2.7.6.1 臨床試験一覧表 12

2.7.6.2 健康成人対象 第I相臨床試験 単回及び反復投与試験［MBX1-1］ 17

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要 17

2.7.6.2.2 統計及び解析手法 22

2.7.6.2.3 被験者の内訳 25

2.7.6.2.4 安全性の評価（第1部，単回投与時） 27

2.7.6.2.5 安全性の評価（第2部，反復投与時） 31

2.7.6.2.6 薬物動態の評価（第1部，単回投与時） 37

2.7.6.2.7 薬物動態の評価（第2部，反復投与時） 41

2.7.6.2.8 その他の検査の評価（第1部，単回投与時） 44

2.7.6.2.9 その他の検査の評価（第2部，反復投与時） 46

2.7.6.2.10 考察と全般的結論 50

2.7.6.3 健康成人対象 単回投与試験［AZ951-U-[redacted]-001］（海外臨床試験） 52

2.7.6.3.1 治験実施計画の概要 52

2.7.6.3.2 統計及び解析手法 55

2.7.6.3.3 被験者の内訳及び被験者背景 56

2.7.6.3.4 安全性の評価 57

2.7.6.3.5 薬物動態の評価 58

2.7.6.3.6 薬力学的作用の評価 60

2.7.6.3.7 考察と全般的結論 61

2.7.6.4 健康成人対象 第I相臨床試験 反復投与及び薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-003］（海外臨床試験） 62

2.7.6.4.1 治験実施計画の概要 62

2.7.6.4.2 統計及び解析手法 67

2.7.6.4.3 被験者の内訳及び被験者背景 69

2.7.6.4.4 安全性の評価 71

2.7.6.4.5 薬物動態の評価 77

2.7.6.4.6 その他の調査 83

2.7.6.4.7 考察と全般的結論 84

2.7.6.5 HD患者対象 第I相臨床試験 臨床薬理試験［MBX1-2］ 86

2.7.6.5.1 治験実施計画の概要 86

2.7.6.5.2 統計及び解析手法 88

2.7.6.5.3 被験者の内訳 90

2.7.6.5.4 薬物動態の評価 90

2.7.6.5.5 安全性の評価 91
2.7.6.5.6 その他の検査の評価 92
2.7.6.5.7 考察と全般的結論 93
2.7.6.6 HD患者対象 反復投与試験［AZ951-U-12-004］（海外臨床試験） 95
2.7.6.6.1 治験実施計画の概要 95
2.7.6.6.2 統計及び解析手法 99
2.7.6.6.3 被験者の内訳及び解析対象集団並びに被験者背景 101
2.7.6.6.4 安全性の評価 102
2.7.6.6.5 薬物動態の評価 104
2.7.6.6.6 薬力学的作用の評価 106
2.7.6.6.7 考察と全般的結論 108
2.7.6.7 HD患者対象 マスバランス試験［AZ951-U-15-010］（海外臨床試験） 109
2.7.6.7.1 治験実施計画の概要 109
2.7.6.7.2 統計及び解析手法 112
2.7.6.7.3 被験者の内訳 113
2.7.6.7.4 薬物動態の評価 113
2.7.6.7.5 代謝物の検索，同定及び定量 118
2.7.6.7.6 安全性の評価 119
2.7.6.7.7 考察と全般的結論 120
2.7.6.8 健康成人対象 薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-002］（海外臨床試験） 121
2.7.6.8.1 治験実施計画の概要 121
2.7.6.8.2 統計及び解析手法 124
2.7.6.8.3 被験者の内訳 125
2.7.6.8.4 薬物動態の評価 125
2.7.6.8.5 安全性の評価 127
2.7.6.8.6 考察と全般的結論 128
2.7.6.9 HD患者対象 第I相臨床試験 臨床薬理試験［AZ951-U-13-005］（海外臨床試験） 129
2.7.6.9.1 治験実施計画の概要 129
2.7.6.9.2 統計及び解析手法 132
2.7.6.9.3 被験者の内訳 133
2.7.6.9.4 薬物動態の評価 134
2.7.6.9.5 安全性の評価 136
2.7.6.9.6 考察と全般的結論 138
2.7.6.10 HD患者対象 第I相臨床試験 薬物相互作用試験［AZ951-U-15-009］（海外臨床試験） 139
2.7.6.10.1 治験実施計画の概要 139
2.7.6.10.2 統計及び解析手法 142
2.7.6.10.3 被験者の内訳及び解析対象並びに被験者背景 143

2.7.6.10.4 薬物動態の評価 144
2.7.6.10.5 安全性の評価 145
2.7.6.10.6 考察と全般的結論 148
2.7.6.11 健康成人対象 QT/QTc評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］（海外臨床試験） 149
2.7.6.11.1 治験実施計画の概要 149
2.7.6.11.2 統計及び解析手法 153
2.7.6.11.3 被験者の内訳及び解析対象並びに被験者背景 156
2.7.6.11.4 ホルター心電図の評価 158
2.7.6.11.5 薬物動態の評価 164
2.7.6.11.6 EPOの評価 164
2.7.6.11.7 安全性の評価 165
2.7.6.11.8 考察と全般的結論 169
2.7.6.12 保存期CKD患者対象 第II相臨床試験 貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］ 170
2.7.6.12.1 治験実施計画の概要 170
2.7.6.12.2 統計及び解析手法 180
2.7.6.12.3 被験者の内訳 186
2.7.6.12.4 有効性の評価（グループ1パート1） 191
2.7.6.12.5 有効性の評価（グループ1パート2） 201
2.7.6.12.6 有効性の評価（グループ2パート1） 209
2.7.6.12.7 有効性の評価（グループ2パート2） 219
2.7.6.12.8 薬物動態の評価 228
2.7.6.12.9 安全性の評価（グループ1パート1） 228
2.7.6.12.10 安全性の評価（グループ1パート2） 235
2.7.6.12.11 安全性の評価（グループ2パート1） 242
2.7.6.12.12 安全性の評価（グループ2パート2） 249
2.7.6.12.13 その他の調査 259
2.7.6.12.14 考察と全般的結論 267
2.7.6.13 保存期CKD患者対象 比較試験［MBA4-4］ 268
2.7.6.13.1 治験実施計画の概要 268
2.7.6.13.2 統計及び解析手法 275
2.7.6.13.3 被験者の内訳 281
2.7.6.13.4 有効性の評価 283
2.7.6.13.5 安全性の評価 325
2.7.6.13.6 考察と全般的結論 336
2.7.6.14 HD患者対象 後期第II相臨床試験 切替え／維持試験［MBA3-3］ 338
2.7.6.14.1 治験実施計画の概要 338
2.7.6.14.2 統計及び解析手法 345
2.7.6.14.3 被験者の内訳 350

2.7.6.14.4 有効性の評価（パート1） 351
2.7.6.14.5 有効性の評価（パート2） 361
2.7.6.14.6 薬物動態の評価 370
2.7.6.14.7 安全性の評価（パート1） 370
2.7.6.14.8 安全性の評価（パート2） 377
2.7.6.14.9 その他の調査 387
2.7.6.14.10 考察と全般的結論 391
2.7.6.15 HD患者対象 比較試験［MBA4-5］ 392
2.7.6.15.1 治験実施計画の概要 392
2.7.6.15.2 統計及び解析手法 398
2.7.6.15.3 被験者の内訳 402
2.7.6.15.4 有効性の評価 403
2.7.6.15.5 安全性の評価 431
2.7.6.15.6 考察と全般的結論 441
2.7.6.16 保存期CKD患者対象 前期第II相臨床試験 貧血改善試験［MBA2-2］ 443
2.7.6.16.1 治験実施計画の概要 443
2.7.6.16.2 統計及び解析手法 447
2.7.6.16.3 被験者の内訳 449
2.7.6.16.4 有効性の評価 449
2.7.6.16.5 薬物動態の評価 455
2.7.6.16.6 安全性の評価 456
2.7.6.16.7 その他の検査 460
2.7.6.16.8 考察と全般的結論 461
2.7.6.17 HD患者対象 前期第II相臨床試験 貧血改善試験［MBA2-1］ 462
2.7.6.17.1 治験実施計画の概要 462
2.7.6.17.2 統計及び解析手法 466
2.7.6.17.3 被験者の内訳 468
2.7.6.17.4 有効性の評価 469
2.7.6.17.5 薬物動態の評価 481
2.7.6.17.6 安全性の評価 482
2.7.6.17.7 その他の検査 486
2.7.6.17.8 考察と全般的結論 487
2.7.6.18 HD患者対象 後期第II相臨床試験 貧血改善／維持試験［MBA3-2］ 488
2.7.6.18.1 治験実施計画の概要 488
2.7.6.18.2 統計及び解析手法 496
2.7.6.18.3 被験者の内訳 500
2.7.6.18.4 有効性の評価（パート1） 502
2.7.6.18.5 有効性の評価（パート2） 513

2.7.6.18.6 薬物動態の評価 522
2.7.6.18.7 安全性の評価（パート1） 522
2.7.6.18.8 安全性の評価（パート2） 527
2.7.6.18.9 その他の調査 535
2.7.6.18.10 考察と全般的結論 539
2.7.6.19 HD患者対象 貧血改善／維持試験［MBA4-6］ 540
2.7.6.19.1 治験実施計画の概要 540
2.7.6.19.2 統計及び解析手法 545
2.7.6.19.3 被験者の内訳 549
2.7.6.19.4 有効性の評価 549
2.7.6.19.5 薬物動態の評価 564
2.7.6.19.6 安全性の評価 564
2.7.6.19.7 その他の調査 571
2.7.6.19.8 考察と全般的結論 571
2.7.6.20 HD患者対象 長期投与試験［MBA4-2］ 572
2.7.6.20.1 治験実施計画の概要 572
2.7.6.20.2 統計及び解析手法 577
2.7.6.20.3 被験者の内訳 579
2.7.6.20.4 有効性の評価 580
2.7.6.20.5 薬物動態の評価 594
2.7.6.20.6 安全性の評価 595
2.7.6.20.7 その他の調査 603
2.7.6.20.8 考察と全般的結論 603
2.7.6.21 保存期CKD患者対象 長期投与試験［MBA4-1］ 604
2.7.6.21.1 治験実施計画の概要 604
2.7.6.21.2 統計及び解析手法 609
2.7.6.21.3 被験者の内訳 611
2.7.6.21.4 有効性の評価 613
2.7.6.21.5 薬物動態の評価 635
2.7.6.21.6 安全性の評価 635
2.7.6.21.7 考察と全般的結論 647
2.7.6.22 PD患者対象 一般臨床試験［MBA4-3］ 648
2.7.6.22.1 治験実施計画の概要 648
2.7.6.22.2 統計及び解析手法 654
2.7.6.22.3 被験者の内訳 659
2.7.6.22.4 24週間投与時の有効性の評価 661
2.7.6.22.5 52週間投与時の有効性の評価 676
2.7.6.22.6 薬物動態の評価 692

2.7.6.22.7 安全性の評価 692
2.7.6.22.8 その他の調査 702
2.7.6.22.9 考察と全般的結論 703
2.7.6.23 付録_有害事象の発現例数及び発現件数 704
2.7.6.23.1 付録_健康成人対象臨床試験の有害事象の発現例数及び発現件数 704
2.7.6.23.2 付録_保存期CKD患者対象臨床試験の有害事象の発現例数及び発現件数 713
2.7.6.23.3 付録_腹膜透析患者対象臨床試験の有害事象の発現例数及び発現件数 736
2.7.6.23.4 付録_血液透析患者対象臨床試験の有害事象の発現例数及び発現件数 739
2.7.6.24 付録_死亡，重篤な副作用の叙述 773
2.7.6.24.1 付録_死亡の叙述 773
2.7.6.24.2 付録_死亡を除く重篤な副作用の叙述 778

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
^{14}C-JTZ-951	[carbonyl-^{14}C]labeled JTZ-951，^{14}C で標識した JTZ-951
Ae_{tau}	Cumulative amount excreted into the urine during a dosing interval，投与間隔における累積尿中排泄量
Ae_{total}	Cumulative amount excreted into the urine over entire collection interval，累積尿中排泄量
ALP	Alkaline phosphatase，アルカリフォスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase (Glutamic-pyruvic transaminase)，アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
APTT	Activated partial thromboplastin time，活性化部分トロンボプラスチン時間
AR_{AUCtau}	Accumulation ratio of AUC_{tau}，AUC_{tau} における蓄積率
AR_{Cmax}	Accumulation ratio of C_{max}，C_{max} における蓄積率
$AR_{Ctrough}$	Accumulation ratio based on trough concentrations，C_{trough} における蓄積率
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase (Glutamic-oxaloacetic transaminase)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	Area under the concentration-time curve，濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	AUC from the time of dosing to time t, 投与開始時から投与後 t 時間までの AUC
AUC_{all}	AUC calculated by setting the concentration below the lower limit of quantification at the last time point to zero，投与開始から濃度が定量下限未満となった時点までの AUC
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing to infinity，投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC_{last}	AUC from the time of dosing to the last quantifiable time point，投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの AUC
AUC_{tau}	AUC during the dosing interval，投与間隔における AUC
AUC_{tau}/D	Dose-normalized AUC_{tau}，用量で補正した AUC_{tau}
AUEC	Area under the effect-time curve for EPO，EPO の AUC
$AUEC_{0-t}$	Area under the serum EPO concentration-time curve from the time of dosing to time t，投与開始時から投与 t 時間後までの EPO の AUC
$AUEC_{tau}$	Area under the serum EPO concentration-time curve during the dosing interval，投与間隔における EPO の AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein，乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index，体格指数
BUN	Blood urea nitrogen，尿素窒素
BW	Body weight，体重
Ca	Calcium，カルシウム
cFGF-23	C-terminal fibroblast growth factor-23，C 末端線維芽細胞増殖因子-23
CI	Confidence interval，信頼区間
CK（CPK）	Creatine kinase (Creatine phosphokinase)，クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）
CKD	Chronic kidney disease，慢性腎臓病
Cl	Cloride，クロール
CL_F	Apparent total body clearance of drug following oral administration，経口投与後の全身クリアランス
CL_r	Renal clearance of drug，腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration，最高血漿中濃度
C_{max}/D	Dose-normalized C_{max}，用量で補正した C_{max}

略号及び用語	定義
CRP	C-reactive protein，C-反応性蛋白
^{14}C-JTZ-951	[carbonyl-^{14}C]-labeled JTZ-951，^{14}C で標識した JTZ-951
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events，有害事象共通用語規準
C_{trough}	Trough plasma concentration during multiple dosing prior to next dose，トラフ血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450，チトクローム P450
E_{24}	Serum EPO concentration at the 24-hour time point，EPO の投与 24 時間後における血清中濃度
ECG	Electrocardiography，心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate，推算糸球体濾過量
eGFRcreat	eGFR based on serum creatinine，血清クレアチニン値より算出した eGFR
eGFRcys	eGFR based on serum cystatin C，血清シスタチン C 値より算出した eGFR
E_{max}	Maximum serum concentration of EPO，EPO の最高血清中濃度
EOT	End of treatment，投与終了時評価
EPO	Erythropoietin，エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent，赤血球造血刺激因子製剤
E_{trough}	Trough serum EPO concentration during multiple dosing prior to next dose，EPO のトラフ血清中濃度
Ext F-up Visit	2 weeks after the end of treatment in Period II，継続投与期（パート 2）の投与終了 2 週後
Ext Week X	X weeks after the start of extended study treatment，継続投与 X 週後
FAS	Full analysis set，最大の解析対象集団
fd_{total}	Total fraction of administered dose recovered in dialysate over entire collection interval，血液透析による除去率
fe_{tau}	Fraction of systemically available drug excreted into the urine during a dosing interval，投与間隔における累積尿中排泄率
fe_{total}	Fraction of systemically available drug excreted into the urine over entire collection interval，全採尿区間における累積尿中排泄率
FGF	Fibroblast growth factor，線維芽細胞増殖因子
F-up Visit	2 weeks after the end of treatment in Period I，初期投与期（パート 1）の投与終了 2 週後
Hb	Hemoglobin，ヘモグロビン
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen，B 型肝炎表面抗原
HCV	Hepatitis C virus，C 型肝炎ウイルス
HD	Hemodialysis，血液透析
HIV	Human immunodeficiency virus，ヒト免疫不全ウイルス
Ht	Hematocrit，ヘマトクリット
iFGF-23	Full-length fibroblast growth factor-23，全長線維芽細胞増殖因子-23
intact-PTH	Intact parathyroid hormone，Intact 副甲状腺ホルモン
IU	International unit，国際単位
K	Potassium，カリウム
KDQOL	Kidney disease quality of life，腎疾患患者の生活の質
LDH	Lactate dehydrogenase，乳酸脱水素酵素
LLT	Lowest Level Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）下層語
M1～M6	Metabolites of JTZ-951，JTZ-951 の代謝物
MCH	Mean corpuscular hemoglobin，平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration，平均赤血球ヘモグロビン濃度

略号及び用語	定義
MCV	Mean corpuscular volume，平均赤血球容積
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities, Japanese version，ICH 国際医薬用語集日本語版
Na	Sodium，ナトリウム
NT-pro BNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide，脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA 分類	New York Heart Association classification，ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association）の心機能分類
PD	Peritoneal dialysis，腹膜透析
PD 解析	Pharmacodynamic analysis，薬力学解析
PD-ECG 解析	Pharmacodynamic - Electrocardiographic analysis，薬力学-心電図解析
PK	Pharmacokinetics，ファーマコキネティクス
PK-ECG 解析	Pharmacokinetic - Electrocardiographic analysis，薬物動態-心電図解析
PK-PD	Pharmacokinetic - Pharmacodynamic，薬物動態-薬力学
PPS	Per protocol set，治験実施計画に適合した対象集団
PT	Preferred Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）基本語
PT-INR	Prothrombin time international normalized ratio，プロトロンビン時間－国際標準比
QD	Quaque die，1 日 1 回
QOL	Quality of life，生活の質
QTc	Corrected QT interval，補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval，Fridericia 補正 QT 間隔
QTcI	QT interval corrected by individual rate-correction，被験者ごとに補正した QT 間隔
$R_{AUECtau}$	Ratio of $AUEC_{tau}$ on Day 7 to Day 1，$AUEC_{tau}$ における Day 1 に対する Day 7 の比
RBC	Red blood cell，赤血球
RDW	Red cell distribution width，赤血球容積粒度分布幅
R_{Emax}	Ratio of E_{max} on Day 7 to Day 1，E_{max} における Day 1 に対する Day 7 の比
Ret	Reticulocyte，網状赤血球
$R_{Etrough}$	Ratio of E_{trough} on Day 7 to Day 2，E_{trough} における Day 2 に対する Day 7 の比
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin，ヒト遺伝子組換えエリスロポエチン
$R_{\Delta AUECtau}$	Ratio of $\Delta AUEC_{tau}$ on Day 7 to Day 1Δ，$AUEC_{tau}$ における Day 1 に対する Day 7 の比
$R_{\Delta Emax}$	Ratio of ΔE_{max} on Day 7 to Day 1，ΔE_{max} における Day 1 に対する Day 7 の比
(R)-M2	(R)-enantiomer of metabolite M2 of JTZ-951，JTZ-951 の代謝物 M2 の鏡像異性体 R 体
Scr Visit 1	Starting day of screening，観察開始日
Scr Visit 2	2 weeks after the start of observation，観察開始 2 週後
SOC	System Organ Class in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)，ICH 国際医薬用語集（MedDRA/J）器官別大分類
sTfR	Soluble transferrin receptor，可溶性トランスフェリン受容体
$t_{1/2}$	Elimination half-life at the terminal phase，最終相における消失半減期
$t_{1/2(eff)}$	Effective half-life，有効半減期
TdP	Torsades de Pointes，トルサード・ド・ポワンツ
TEAE	Treatment-emergent adverse event，試験治療下で発現した有害事象

略号及び用語	定義
t_{Emax}	Time to reach peak or maximum serum EPO concentration following drug administration，EPO の最高血清中濃度到達時間
TIBC	Total iron-binding capacity，総鉄結合能
t_{max}	Time to reach peak or maximum plasma concentration following drug administration，最高血漿中濃度到達時間
TP 抗体	Treponema pallidum antibody，梅毒病原体抗体
TSAT	Transferrin saturation，トランスフェリン飽和度
UIBC	Unsaturated iron-binding capacity，不飽和鉄結合能
VEGF	Vascular endothelial growth factor，血管内皮細胞増殖因子
V_z_F	Volume of distribution during the terminal phase after oral administration, 経口投与後の最終相における分布容積
Week 0	The first treatment day，投与開始日
Week X	X weeks after the start of treatment，投与開始 X 週後
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
$\Delta AUEC_{0-t}$	Difference between $AUEC_{0-t}$ and AUEC up to t hour calculated based on serum EPO concentration at pre-dose，$AUEC_{0-t}$ と投与前の EPO の血清中濃度を基準として算出した投与 t 時間後までの AUEC との差
$\Delta AUEC_{tau}$	Difference between $AUEC_{tau}$ and AUEC during the dosing interval calculated based on serum EPO concentration at pre-dose，$AUEC_{tau}$ と投与前の EPO の血清中濃度を基準として算出した投与間隔における AUEC との差
ΔE_{max}	Difference between E_{max} and serum EPO concentration at pre-dose，E_{max} と投与前の EPO の血清中濃度の差
ΔΔQTcF	Placebo-adjusted change from baseline in QTcF，プラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量
ΔΔQTcI	Placebo-adjusted change from baseline in QTcI，プラセボ補正後の QTcI のベースラインからの変化量

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　　国内臨床試験一覧

試験区分	対象	試験略名［計画書番号］	試験デザイン	投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 資料区分
第 I 相	健康成人男性	単回及び反復投与試験［MBX1-1］	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	JTZ-951：1，5，15，50，100，200 mg，プラセボ	空腹時単回経口投与	42 名	JTZ-951：36 名 プラセボ：6 名	5.3.3.1-1 評価資料
				JTZ-951：100 mg，プラセボ	食後単回経口投与	7 名	JTZ-951：6 名 プラセボ：1 名	
				JTZ-951： 25，50，100 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 7 日間経口投与	36 名	JTZ-951：27 名 プラセボ：9 名	
	HD 患者	臨床薬理試験［MBX1-2］	非盲検	JTZ-951：15 mg	空腹時単回経口投与	6 名		5.3.3.2-1 評価資料
前期第 II 相	保存期 CKD 患者	貧血改善試験［MBA2-2］	多施設共同 単盲検 個体内増量	JTZ-951：1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回朝食前 6 週間漸増経口投与	22 名		5.3.5.2-1 評価資料
	HD 患者	貧血改善試験［MBA2-1］	多施設共同 ランダム化 単盲検，漸増型並行群	JTZ-951： 1 mg， 1 mg→3 mg， 1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回朝食前 8 週間漸増経口投与	40 名		5.3.5.2-2 評価資料

CKD：慢性腎臓病，HD：血液透析

表 2.7.6.1-1　　国内臨床試験一覧（続き）

試験区分	対象	試験略名［計画書番号］	試験デザイン			投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 資料区分
後期第 II 相	保存期 CKD 患者	貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］	ESA 未治療患者	初期投与期	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	JTZ-951： 2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	94 名	JTZ-951：71 名 プラセボ：23 名	5.3.5.1-1 評価資料
				継続投与期	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 mg 又は 4 mg 用量範囲 2 mg～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	77 名	JTZ-951 開始群：54 名 プラセボ開始群：23 名	
			ESA 治療患者	初期投与期	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	JTZ-951： 2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	106 名*1	JTZ-951：80 名 プラセボ：26 名	
				継続投与期	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 mg 又は 4 mg 用量範囲 2 mg～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	90 名	JTZ-951 開始群：67 名 プラセボ開始群：23 名	
	HD 患者	貧血改善／維持試験［MBA3-2］	初期投与期		多施設共同 ランダム化 二重盲検，非対照 並行群間比較	JTZ-951：2，4，6 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	71 名		5.3.5.2-3 評価資料
			継続投与期		多施設共同 非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 mg 又は 4 mg 用量範囲 2 mg～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	50 名		
		切替え／維持試験［MBA3-3］	初期投与期		多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	JTZ-951： 2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	85 名	JTZ-951：63 名 プラセボ：22 名	5.3.5.1-3 評価資料
			継続投与期		多施設共同 非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 mg 又は 4 mg 用量範囲 2 mg～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	63 名	JTZ-951 開始群：47 名 プラセボ開始群：16 名	

CKD：慢性腎臓病，HD：血液透析，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，*1：割り付け後に治験薬の投与が開始されなかった 1 名を除く

表 2.7.6.1-1　　国内臨床試験一覧（続き）

試験区分	対象	試験略名［計画書番号］	試験デザイン	投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 資料区分
第 III 相	保存期 CKD 患者	比較試験（貧血改善／切替え／維持）［MBA4-4］	多施設共同 ランダム化 非盲検 個体内用量調節 実薬対照 並行群間比較	JTZ-951： 初回用量 2 mg 維持用量 1 mg～8 mg ダルベポエチン アルファ： 開始用量及び用量範囲 15 μg～180 μg	JTZ-951： 1 日 1 回食前又は就寝前 経口投与 ダルベポエチン アルファ： 2 週又は 4 週に 1 回 皮下投与 24 週間投与	216 名	JTZ-951：107 名 ダルベポエチン アルファ：109 名	5.3.5.1-2 評価資料
		長期投与試験［MBA4-1］	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 初回用量 2 mg 維持用量 1 mg～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	132 名		5.3.5.2-6 5.3.5.4-1*1 評価資料
	PD 患者	一般臨床試験［MBA4-3］	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 初回用量 2 mg 維持用量 1 mg～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	42 名		5.3.5.2-7 5.3.5.4-2*1 評価資料
	HD 患者	比較試験（切替え／維持）［MBA4-5］	多施設共同 ランダム化 二重盲検 個体内用量調節 実薬対照 並行群間比較	JTZ-951： 初回用量 4 mg 維持用量 1 mg～8 mg ダルベポエチン アルファ： 初回用量 10 μg～40 μg 維持用量 5 μg～60 μg	JTZ-951： 1 日 1 回食前又は就寝前 経口投与 ダルベポエチン アルファ： 週 1 回静脈内投与 24 週間投与	173 名	JTZ-951：87 名 ダルベポエチン アルファ：86 名	5.3.5.1-4 評価資料
		貧血改善／維持試験［MBA4-6］	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 初回用量 4 mg 維持用量 1 mg～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	34 名		5.3.5.2-4 評価資料
		長期投与試験［MBA4-2］	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	JTZ-951：初回用量 4 mg 維持用量 1 mg～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	136 名		5.3.5.2-5 評価資料

CKD：慢性腎臓病，HD：血液透析，PD：腹膜透析，*1：24 週間までのデータ

表 2.7.6.1-2　　海外臨床試験一覧

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号]	試験デザイン	投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 資料区分
第 I 相	健康成人男女	単回投与試験 [AZ951-U-[redacted]-001]	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	JTZ-951：5，15，50，100，200，300，400 mg，プラセボ	空腹時単回経口投与	49 名	JTZ-951：42 名 プラセボ：7 名	5.3.3.1-2 参考資料
		反復投与及び薬物相互作用試験 [AZ951-U-[redacted]-003]	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	JTZ-951： 25，50 mg，プラセボ CYP プローブ基質： カフェイン 200 mg， トルブタミド 500 mg， オメプラゾール 20 mg， デキストロメトルファン 30 mg， ミダゾラム 3 mg	・JTZ-951 投与開始 3 日前に CYP プローブ基質カクテルを朝食前に単回経口投与 ・JTZ-951（又はプラセボ）を 1 日 1 回，朝食前 14 日間経口投与 ・JTZ-951（又はプラセボ）投与開始後 15 日目の朝食前に JTZ-951（又はプラセボ）と CYP プローブ基質カクテルを併用投与 ・投与開始後 16 日目の朝食前に JTZ-951 を単回経口投与	26 名	JTZ-951：20 名 プラセボ：6 名	5.3.3.1-3 参考資料
				JTZ-951：100 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 14 日間経口投与	13 名	JTZ-951：10 名 プラセボ：3 名	
		QT/QTc 評価試験 [AZ951-U-[redacted]-011]	ランダム化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 クロスオーバー （モキシフロキサシンは非盲検）	JTZ-951：20，150 mg，プラセボ モキシフロキサシン：400 mg	JTZ-951 20 mg／JTZ-951 150 mg／プラセボ／モキシフロキサシン 400 mg （いずれも空腹時単回経口投与）	54 名	JTZ-951：53 名	5.3.4.1-1 評価資料
	健康成人男性	薬物相互作用試験 [AZ951-U-[redacted]-002]	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	JTZ-951：25 mg セベラマー炭酸塩：2400 mg	JTZ-951 単独投与／JTZ-951 とセベラマー炭酸塩を同時投与／セベラマー炭酸塩投与 3 時間後に JTZ-951 を投与／セベラマー炭酸塩投与 1 時間前に JTZ-951 を投与（いずれも経口投与，JTZ-951 投与時空腹）	12 名		5.3.3.4-1 参考資料

表 2.7.6.1-2　　海外臨床試験一覧（続き）

試験区分	対象	試験略名 [計画書番号]	試験デザイン	投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号 資料区分
第 I 相	HD 患者	反復投与試験 [AZ951-U-12-004]	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	JTZ-951：2，5，10，15 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 15 日間経口投与	29 名	JTZ-951：22 名 プラセボ：7 名	5.3.3.2-2 参考資料
		臨床薬理試験 [AZ951-U-13-005]	非盲検	JTZ-951：5 mg	・Day 1 の血液透析開始 120 分前に単回投与 ・Day 8 の血液透析終了 120 分後に単回投与 （いずれも経口投与，JTZ-951 投与時空腹）	6 名		5.3.3.4-2 参考資料
		薬物相互作用試験 [AZ951-U-15-009]	非盲検	JTZ-951：5 mg ラパチニブ：250 mg	・Day 1 に JTZ-951 単独投与 ・Day 5 のラパチニブの投与 1 時間後に JTZ-951 を投与 （いずれも経口投与，JTZ-951 投与時空腹）	12 名		5.3.3.4-3 参考資料
		マスバランス試験 [AZ951-U-15-010]	非盲検	JTZ-951：10 mg （100 μCi の ^{14}C-JTZ-951 を含む）	空腹時単回経口投与	6 名		5.3.3.2-3 参考資料

HD：血液透析

2.7.6.2 健康成人対象 第 I 相臨床試験 単回及び反復投与試験 [MBX1-1]

（評価資料：CTD5.3.3.1-1）

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 第 I 相臨床試験　－単回及び反復投与試験－

2) 治験の目的

日本人健康成人男性を対象として，プラセボを対照とした単盲検法により，JTZ-951 を経口投与した場合の安全性，薬物動態について検討する。併せて，薬物動態に及ぼす食事の影響について検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

プラセボ対照，ランダム化，単盲検

6) 試験の構成

本治験は JTZ-951 を単回投与する第 1 部と反復投与する第 2 部により構成された。

【第 1 部】

8 つのステップ（空腹時単回 1，5，15，50，100，200，400 mg 及び食後単回 100 mg）を設定した。ステップ 1-1 からステップ 1-6 までは JTZ-951（1～200 mg）を空腹時に単回投与し，ステップ 1-8 はステップ 1-5 と同一の被験者に，同一の投与量（100 mg）を食後に単回投与した。ステップ 1-6（空腹時単回 200 mg）までの安全性に関する情報，薬物濃度測定結果，EPO 測定結果をもとに治験責任医師と協議した結果，十分な EPO の増加が確認されたことから，ステップ 1-7（空腹時単回 400 mg）は実施しなかった。

【第2部】

治験薬を1日1回朝食前に7日間反復投与する3つのステップ（反復50，100及び200 mg）を設定した。なお，ステップ2-3では1回投与量を200 mgから25 mgに変更した。

7) 被験者数

【第1部】

計画時：各ステップでJTZ-951投与6名，プラセボ投与1名　8ステップ計49名（のべ56名）

解析時：各ステップでJTZ-951投与6名，プラセボ投与1名　7ステップ計42名（のべ49名）

ステップ1-8ではステップ1-5と同一の被験者で同一の割り付けにより実施

ステップ1-7は実施せず

【第2部】

計画時：各ステップでJTZ-951投与9名，プラセボ投与3名　3ステップ計36名

解析時：各ステップでJTZ-951投与9名，プラセボ投与3名　3ステップ計36名

8) 対象被験者

健康成人男性

9) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時の満年齢が20歳以上35歳以下の健康な日本人男性
- 事前検査時のBMIが18.5以上25.0未満の者

  BMI＝［体重（kg）］／［身長（m）］^{2}

【主な除外基準】

- 脳，肝，腎，心，肺，消化器，眼，血液，内分泌系，代謝系及び精神系などに重篤な既往のある者又は現在治療中の者
- 治験薬投与開始28日前から入院前日までに実施された事前検査の結果，以下のいずれかに該当する者
  - HBs抗原，HCV抗体，梅毒血清反応（TP抗体，脂質抗体）又はHIV抗体が陰性と判定されなかった者
  - 血圧：収縮期血圧が140 mmHg以上，拡張期血圧が90 mmHg以上
  - 脈拍数：40/分未満
  - 体温：37.1°C以上
  - 治験への参加に差し支えがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 第2部において，事前検査日又は治験薬投与開始前日（Day −1）のHb濃度が16.0 g/dLを超えた者
- 治験薬投与開始前12週以内に400 mLを超える採血又は4週以内に200 mLを超える採血（本治験のための採血は含まない）を受けた者
- 過去に本治験薬を投与された者（ステップ1-8は除く）

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

【第 1 部】

被験薬	JTZ-951							
投与経路	経口投与							
投与方法	空腹時単回投与							食後単回投与
ステップ	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7*	1-8
投与量（mg）	1	5	15	50	100	200	400	100
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg，10 mg，50 mg 又はプラセボ							
ロット番号	JTZ-951 錠 1 mg：[redacted] JTZ-951 錠 10 mg：[redacted] JTZ-951 錠 50 mg：[redacted] JTZ-951 錠 プラセボ：[redacted]							
使用錠数	1 錠	5 錠	6 錠	1 錠	2 錠	4 錠	8 錠	2 錠

*：ステップ 1-7 は実施せず

【第 2 部】

被験薬	JTZ-951		
投与経路	経口投与		
投与方法	1 日 1 回，朝食前投与，7 日間		
ステップ	2-1	2-2	2-3
1 回投与量（mg）	50	100	25*
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg，10 mg，50 mg 又はプラセボ		
ロット番号	JTZ-951 錠 1 mg：[redacted] JTZ-951 錠 10 mg：[redacted] JTZ-951 錠 50 mg：[redacted] JTZ-951 錠 プラセボ：[redacted]		
使用錠数	1 回 1 錠	1 回 2 錠	1 回 7 錠

*：ステップ 2-3 は，投与量を 200 mg から 25 mg へ変更

11) 投与期間

【第 1 部】

単回

【第 2 部】

7 日間

12) 調査項目及び実施時期

【第 1 部】

調査項目＼実施時期			事前検査**	Day－1	Day 1	Day 2	Day 3	事後検査	中止時	中止後
治験薬の投与					○					
観察・検査項目	被験者背景の調査		○	○						
	自覚症状		←	―	―	―	―	→	○	○
	他覚所見		○	○	○	○	○	○	○	○
	バイタルサイン	血圧，脈拍数，呼吸数，体温	○	○	○	○	○	○	○	○
		体重	○		○		○	○	○	○
		標準 12 誘導心電図	○		○	○		○	○	○
	臨床検査	血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○
		血液生化学的検査	○		○	○		○	○	○
		血液凝固系検査	○		○	○		○	○	○
		尿検査	○		○	○		○	○	○
	その他	網状赤血球数（Ret 数），網赤血球ヘモグロビン			○	○	○	○	○	○
		エリスロポエチン（EPO），VEGF			○	○	○		○	
	薬物濃度測定（血漿）				○	○	○		○	
	薬物濃度測定（尿）				○	←	→		○*	

*：蓄尿期間中の場合のみ実施
**：ステップ 1-8 では実施せず

【第2部】

調査項目＼実施時期			事前検査	Day −1	1	2	3	4	5, 6	7	8	9	事後検査	中止時	中止後
治験薬の投与					○	○	○	○	○	○					
観察・検査項目	被験者背景の調査		○	○											
	自覚症状		←	—	—	—	—	—	—	—	—	→		○	○
	他覚所見		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	バイタルサイン	血圧，脈拍数，呼吸数，体温	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		体重	○		○			○				○	○	○	○
		標準12誘導心電図	○		○	○		○		○	○		○	○	○
		眼底検査（写真）	○										○		○
	臨床検査	血液学的検査	○	○			○	○			○	○	○	○	○
		血液生化学的検査	○	○				○			○		○	○	○
		血液凝固系検査	○	○				○			○		○	○	○
		尿検査	○	○				○			○		○	○	○
	その他	Ret数，網赤血球ヘモグロビン，鉄関連検査		○			○*	○			○	○	○	○	○
		EPO，VEGF			○	○		○		○	○	○		○	
	薬物濃度測定（血漿）				○	○		○		○	○	○		○	
	薬物濃度測定（尿）				○					←→				○**	

*：鉄関連検査は実施しない
**：蓄尿期間中の場合のみ実施

13) 評価項目

【安全性】

- 有害事象，副作用
- バイタルサイン（血圧・脈拍数・呼吸数・体温，体重，標準12誘導心電図，眼底検査［第2部のみ］）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び血液凝固系検査，尿検査）

【薬物動態】

- JTZ-951の血漿中濃度及び尿中濃度

【その他の検査】

- EPO
- VEGF
- Ret数
- 網赤血球ヘモグロビン
- 鉄関連検査

2.7.6.2.2 統計及び解析手法

2.7.6.2.2.1 安全性

2.7.6.2.2.1.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【安全性解析対象集団】

治験薬が投与され，安全性に関する調査が実施された被験者

2.7.6.2.2.1.2 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.14.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あるかもしれない」及び「関連あり」を副作用とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

2.7.6.2.2.1.3 バイタルサイン及び臨床検査

計量値は，投与群別に各時点における記述統計量を算出した。尿検査定性値は，投与群別に各時点の尿検査定性値の例数を算出した。眼科学的検査（眼底検査）及び標準 12 誘導心電図は，被験者ごとに所見内容などをまとめた一覧表を作成した。治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触する臨床検査値は，投与群別に項目ごとの集計を行った。

2.7.6.2.2.2 薬物動態

2.7.6.2.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団を薬物動態解析対象集団とした。

【薬物動態解析対象集団】

治験薬が投与され，薬物動態に関して治験実施計画に適合した被験者

2.7.6.2.2.2.2 JTZ-951 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

JTZ-951 の血漿中濃度を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。JTZ-951 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に算出した。

【第 1 部】

- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）
- 投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）

- 投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 経口投与後の全身クリアランス（CL_F）
- 経口投与後の最終相における分布容積（V_z_F）

【第2部】

- t_{max}
- C_{max}
- トラフ血漿中濃度（C_{trough}）
- $t_{1/2}$，投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）
- CL_F
- V_z_F
- C_{max}における蓄積率（AR_{Cmax}）
- AUC_{tau}における蓄積率（AR_{AUCtau}）
- C_{trough}における蓄積率（$AR_{Ctrough}$）

なお，第2部Day 7の薬物動態パラメータは反復25 mg群及び50 mg群のみ算出した。

2.7.6.2.2.2.3 JTZ-951の用量比例性

第1部では空腹時単回経口投与した際に得られたJTZ-951のC_{max}及びAUC_{inf}を用いて，JTZ-951の用量比例性を下式のパワーモデルにより検討した。また，各被験者の投与前の体重（BW）で補正した投与量（Dose）に対するC_{max}又はAUC_{inf}の用量比例性も検討した。

C_{max}又は$AUC_{inf} = \alpha \times Dose^{\beta}$又は$\alpha \times (Dose/BW)^{\beta}$

βは用量比例性を示すパラメータであり，対数変換したC_{max}又はAUC_{inf}と対数変換した投与量から得られた対数回帰直線の傾きとして算出した。本治験では，βの推定値とその95%信頼区間を算出し，JTZ-951の用量比例性を検討した。

第2部ではステップ2-2（反復100 mg）でDay 7の最終投与前にすべての被験者が中止となったため，第2部のJTZ-951の用量比例性の解析方法を変更した。反復25 mg群，反復50 mg群及び反復100 mg群のDay 1又はDay 7のJTZ-951のC_{max}及びAUC_{tau}を投与量で除したC_{max}/D及びAUC_{tau}/Dを用いて視覚的に検討した。

2.7.6.2.2.2.4 JTZ-951の薬物動態に及ぼす食事の影響

第1部のステップ1-5及びステップ1-8より得られたC_{max}及びAUC_{inf}を用いてJTZ-951の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。初めにC_{max}及びAUC_{inf}を対数変換し，それぞれの被験者に対して食後投与と空腹時投与の差を求め，その平均値と90%信頼区間を算出した。得られた平均値とその90%信頼区間を逆変換し，C_{max}及びAUC_{inf}における食後投与時の空腹時投与時に対する

比の幾何平均とその 90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.2.5 JTZ-951 の尿中濃度を用いて算出する薬物動態パラメータ

本治験で得られた JTZ-951 の尿中濃度及び尿量を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。JTZ-951 の薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に算出した。

【第 1 部】

- 全採尿区間における累積尿中排泄率（fe_{total}）
- 腎クリアランス（CL_r）

【第 2 部】

- 投与間隔における累積尿中排泄量（Ae_{tau}）
- 投与間隔における累積尿中排泄率（fe_{tau}）
- CL_r

2.7.6.2.3 その他の検査

2.7.6.2.3.1 EPO

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団を用いて，以下の薬力学的パラメータを算出した。算出したパラメータの記述統計量を投与群別に算出した。

【第 1 部】

- EPO の最高血清中濃度到達時間（t_{Emax}）
- EPO の最高血清中濃度（E_{max}）
- E_{max} と投与前の EPO の血清中濃度の差（ΔE_{max}）
- 投与開始時から投与 48 時間後までの EPO の血清中濃度－時間曲線下面積（$AUEC_{0-48}$）
- $AUEC_{0-48}$ と投与前の EPO の血清中濃度を基準として算出した投与 48 時間後までの AUEC との差（$\Delta AUEC_{0-48}$）
- EPO の投与 24 時間後における血清中濃度（E_{24}）

【第 2 部】

- t_{Emax}
- E_{max}
- ΔE_{max}
- 投与間隔における EPO の血清中濃度－時間曲線下面積（$AUEC_{tau}$）
- $AUEC_{tau}$ と投与前の EPO の血清中濃度を基準として算出した投与間隔における AUEC との差（$\Delta AUEC_{tau}$）
- EPO のトラフ血清中濃度（E_{trough}）
- E_{max} における Day 1 に対する Day 7 の比（R_{Emax}）

- ΔE_{max} における Day 1 に対する Day 7 の比（$R_{\Delta Emax}$）
- $AUEC_{tau}$ における Day 1 に対する Day 7 の比（$R_{AUECtau}$）
- $\Delta AUEC_{tau}$ における Day 1 に対する Day 7 の比（$R_{\Delta AUECtau}$）
- E_{trough} における Day 2 に対する Day 7 の比（$R_{Etrough}$）

2.7.6.2.2.3.2 VEGF，Ret 数，網赤血球ヘモグロビン及び鉄関連検査

投与群別に各時点の記述統計量を算出した。

なお，VEGF，Ret 数，網赤血球ヘモグロビン及び鉄関連検査の解析は，安全性解析対象集団を用いて実施した。鉄関連検査の解析は第 2 部のみ実施した。

2.7.6.2.3 被験者の内訳

2.7.6.2.3.1 第 1 部（単回投与時）

第 1 部の被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。

第 1 部ではステップ 1-1～1-6 及び 1-8 を実施した。なお，食事の影響を検討するためステップ 1-8 はステップ 1-5 と同一被験者かつ同一割り付けで実施した。各ステップの投与被験者数は JTZ-951 が 6 名及びプラセボが 1 名の計 7 名であり，第 1 部の投与被験者数は 7 ステップ計 42 名（のべ 49 名）であった。

第 1 部において，治験薬投与後の観察を中止した被験者はなく，すべての被験者で評価が完了した。第 1 部における単回投与完了及び観察完了被験者数は，7 ステップ計 42 名（のべ 49 名）であった。

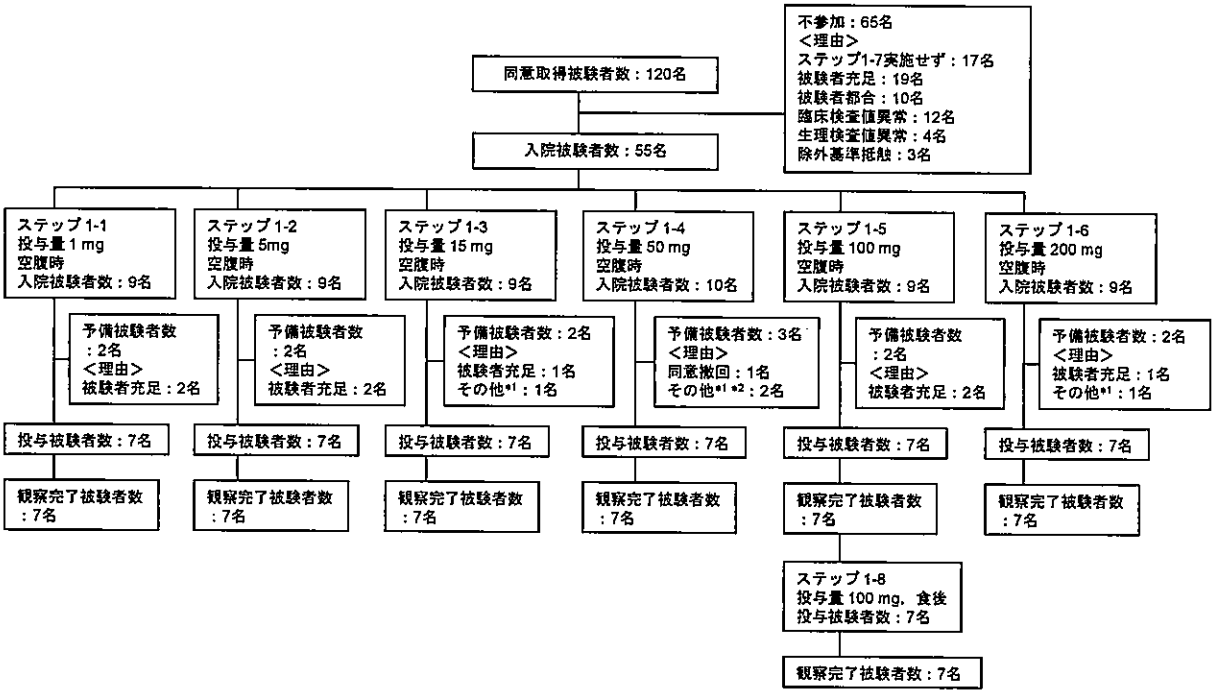


図 2.7.6.2-1　被験者の内訳（MBX1-1，第 1 部）

その他　*1：投与前の臨床検査値異常，*2：投与直前の血管迷走神経性失神
Source：CTD5.3.3.1-1 図 10-1

2.7.6.2.3.2 第 2 部（反復投与時）

第 2 部の被験者の内訳を図 2.7.6.2-2 に示した。

第 2 部はステップ 2-1～2-3 で構成され，各ステップの投与被験者数は JTZ-951 が 9 名及びプラセボが 3 名の計 12 名であり，第 2 部の投与被験者数は合計 36 名であった。

ステップ 2-1 の JTZ-951 投与群の 1 名は，Day 6 の治験薬投与前に有害事象の発現により治験薬の投与が中止された。

ステップ 2-2 では，Day 3 の治験薬投与前に有害事象の発現により JTZ-951 投与群の 1 名で，Day 6 の治験薬投与前に被験者からの中止の申し出により JTZ-951 投与群の 1 名で，治験薬の投与が中止された。さらに Day 7 の治験薬投与前に有害事象の発現により JTZ-951 投与群の 2 名で治験薬の投与が中止された。その結果，ステップ 2-2 で治験継続中の JTZ-951 群が 5 名になったこと，加えて軽度ではあるが中止例と類似した有害事象が治験継続中の JTZ-951 群のうち 4 名で既に発現していたことから，被験者にとって反復 100 mg での投与の継続は好ましくないと治験責任医師により判断され，Day 7 の最終投与前にプラセボ群を含むすべての被験者が投与中止となった。

ステップ 2-3 は，ステップ 2-2 までの結果をもとに投与量を 200 mg から 25 mg に変更して実施した。ステップ 2-3 において，治験薬の投与及び投与終了後の観察を中止した被験者はなかった。

したがって，第 2 部における反復投与完了及び観察完了被験者数は，ステップ 2-1 で 11 名，ステップ 2-2 で 0 名，ステップ 2-3 で 12 名，合計 23 名であった。

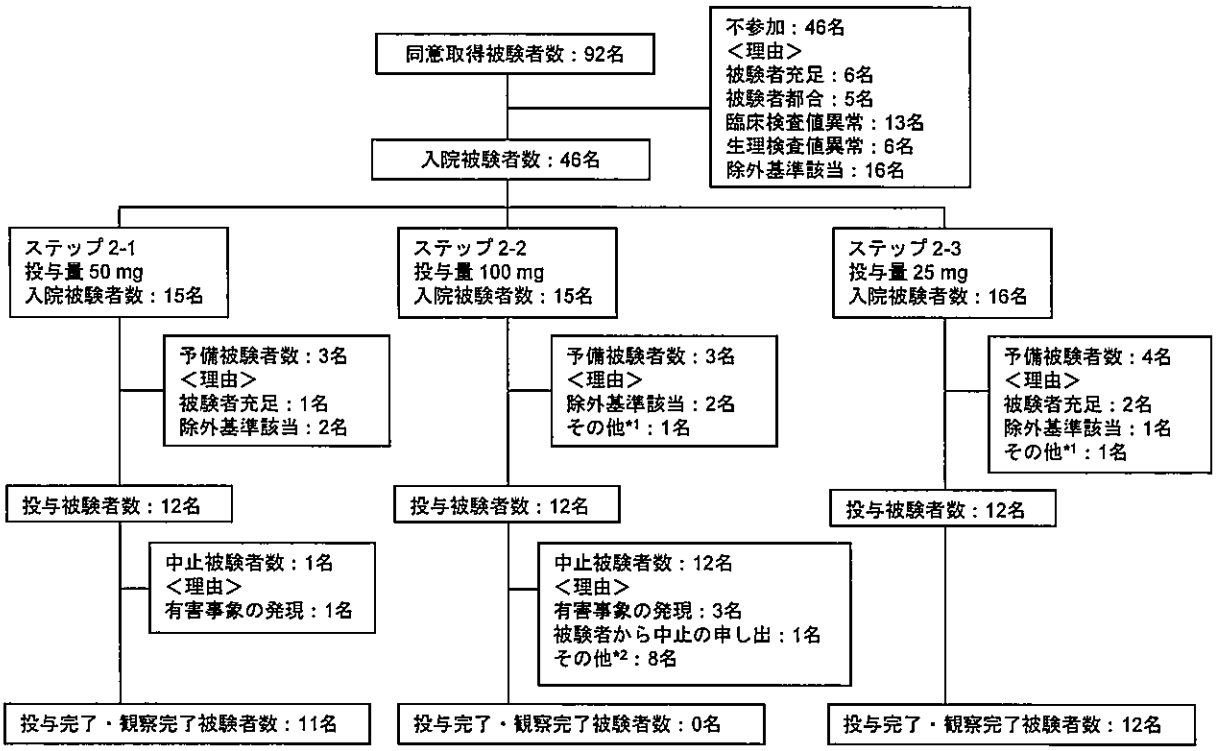


図 2.7.6.2-2　被験者の内訳（**MBX1-1**，第 2 部）

その他　*1：投与開始前の臨床検査値異常，*2：医師判断
Source：CTD5.3.3.1-1 図 10-2

2.7.6.2.4 安全性の評価（第 1 部，単回投与時）

2.7.6.2.4.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

第 1 部で，空腹時に治験薬が投与された被験者数は，1 mg 群，5 mg 群，15 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，200 mg 群及びプラセボ群でいずれも各群 6 名の合計 42 名であった。また，食後に治験薬が投与された被験者数は，100 mg（食後）群は 6 名［ステップ 1-5 の 100 mg（空腹時）群と同一被験者］，プラセボ（食後）群は 1 名［ステップ 1-5 のプラセボ（空腹時）群と同一被験者］であった。

JTZ-951 を単回投与された被験者数は，36 名（のべ 42 名）であった。

2.7.6.2.4.2 被験者背景

第 1 部の主な被験者背景を表 2.7.6.2-1 に示した。各投与群間に特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.2-1　　被験者背景（MBX1-1，第 1 部）

項目（単位）	記述統計量	空腹時							食後
		プラセボ (N = 6)	1 mg (N = 6)	5 mg (N = 6)	15 mg (N = 6)	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)
年齢（歳）	平均値	23.3	23.3	22.8	25.3	22.7	24.7	24.2	24.7
	±標準偏差	± 3.7	± 2.9	± 1.9	± 2.9	± 1.9	± 3.1	± 4.3	± 3.1
体重（kg）	平均値	67.55	56.70	64.73	60.47	58.67	59.25	62.92	59.25
	±標準偏差	± 6.32	± 6.49	± 5.33	± 6.22	± 3.30	± 4.85	± 7.49	± 4.85
BMI (kg/m^2)	平均値	21.78	20.43	20.30	19.98	20.22	20.33	21.12	20.33
	±標準偏差	± 1.71	± 2.10	± 1.32	± 1.43	± 0.94	± 1.78	± 1.44	± 1.78

プラセボ（食後）：N = 1
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 14.1.1.1

2.7.6.2.4.3 有害事象

2.7.6.2.4.3.1 有害事象の簡潔な要約

第 1 部の有害事象の要約を表 2.7.6.2-2 に示した。

死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。

有害事象は，プラセボ（空腹時）群で 6 名中 1 名（16.7%），1 mg 群で 6 名中 1 名（16.7%），100 mg（空腹時）群で 6 名中 1 名（16.7%），200 mg 群で 6 名中 2 名（33.3%），100 mg（食後）群で 6 名中 1 名（16.7%）に認められた。5 mg 群，15 mg 群，50 mg 群，及びプラセボ（食後）群に有害事象は認められなかった。すべての有害事象は重症度が「軽度」と判定された。

副作用は，1 mg 群で 6 名中 1 名（16.7%），100 mg（空腹時）群で 6 名中 1 名（16.7%），200 mg 群で 6 名中 2 名（33.3%），100 mg（食後）群で 6 名中 1 名（16.7%）に認められた。

表 2.7.6.2-2　　有害事象の要約（MBX1-1，第 1 部）

項目	空腹時														食後	
	プラセボ (N = 6)		1 mg (N = 6)		5 mg (N = 6)		15 mg (N = 6)		50 mg (N = 6)		100 mg (N = 6)		200 mg (N = 6)		100 mg (N = 6)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	1	16.7	1	16.7	0		0		0		1	16.7	2	33.3	1	16.7
高度な有害事象	0		0		0		0		0		0		0		0	
副作用	0		1	16.7	0		0		0		1	16.7	2	33.3	1	16.7
重篤な有害事象	0		0		0		0		0		0		0		0	
重篤な副作用	0		0		0		0		0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0		0		0		0		0	
有害事象による中止	0		0		0		0		0		0		0		0	

プラセボ（食後）（N = 1）：有害事象発現なし
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-1

2.7.6.2.4.3.2 有害事象の発現例数及び発現件数

第 1 部の有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-1 に示した。

有害事象は，プラセボ（空腹時）群で 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件，1 mg 群で 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件，100 mg（空腹時）群で 6 名中 1 名（16.7%）に 4 件，200 mg 群で 6 名中 2 名（33.3%）に 7 件，100 mg（食後）群で 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件であった。5 mg 群，15 mg 群，50 mg 群，及びプラセボ（食後）群に有害事象は認められなかった。

すべての有害事象は重症度が「軽度」と判定された。

JTZ-951 の各群で 6 名中 2 名 (33.3%) 以上に発現した比較的頻度の高い有害事象として，200 mg で体温上昇が 2 名（33.3%）に認められた。

2.7.6.2.4.3.3 副作用の発現例数及び発現件数

第 1 部の副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2-3 に示した。

副作用は，1 mg 群で 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件，100 mg（空腹時）群で 6 名中 1 名（16.7%）に 4 件，200 mg 群で 6 名中 2 名（33.3%）に 6 件，100 mg（食後）群で 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件であった。5 mg 群，15 mg 群，50 mg 群，プラセボ（空腹時）群及びプラセボ（食後）群に副作用は認められなかった。

すべての副作用は重症度が「軽度」と判定された。

JTZ-951 の各群で 6 名中 2 名（33.3%）以上に発現した比較的頻度の高い副作用として，200 mg で体温上昇が 2 名（33.3%）に認められた。

表 2.7.6.2-3　　副作用の発現例数及び発現件数（MBX1-1，第 1 部）

副作用名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	空腹時											
	プラセボ (N = 6)			1 mg (N = 6)			5 mg (N = 6)			15 mg (N = 6)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱感												
倦怠感												
臨床検査	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
体温上昇												
C-反応性蛋白増加												
血中リン減少				1	1	16.7						
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	0.0
関節痛												
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛												

副作用名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	空腹時									食後		
	50 mg (N = 6)			100 mg (N = 6)			200 mg (N = 6)			100 mg (N = 6)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	0	0	0.0	4	1	16.7	6	2	33.3	1	1	16.7
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	16.7	2	1	16.7	0	0	0.0
熱感				1	1	16.7	1	1	16.7			
倦怠感							1	1	16.7			
臨床検査	0	0	0.0	1	1	16.7	3	2	33.3	1	1	16.7
体温上昇				1	1	16.7	2	2	33.3	1	1	16.7
C-反応性蛋白増加							1	1	16.7			
血中リン減少												
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	1	1	16.7	1	1	16.7	0	0	0.0
関節痛				1	1	16.7	1	1	16.7			
神経系障害	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛				1	1	16.7						

プラセボ（食後）（N = 1）：副作用発現なし
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-3

2.7.6.2.4.3.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

第 1 部では，治験薬投与後の観察中止に至った有害事象を，他の重要な有害事象とした。

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4.4 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した第 1 部の臨床

検査異常値は，プラセボ（空腹時）群で白血球数の増加及びリンパ球の減少がそれぞれ1名（16.7%），1 mg 群で無機リンの減少が 1 名（16.7%）であった。5 mg 群，15 mg 群，50 mg 群，100 mg（空腹時）群，200 mg 群，100 mg（食後）群及びプラセボ（食後）群に臨床検査異常値は認められなかった。

いずれの投与群でも，血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固系検査，尿検査の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。また，赤血球恒数（平均赤血球容積，平均赤血球血色素量及び平均赤血球血色素濃度）及びクレアチニンの検査値と同意取得時の年齢から算出した eGFR にも臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.4.5 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

第 1 部で収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温，体重に臨床的に重要な異常を示した項目は認められなかった。また，標準 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

体温は，100 mg（空腹時）群の 1 名で投与 12 時間後，200 mg 群の 1 名で投与 8 及び 12 時間後，1 名で投与 12 時間後，100 mg（食後）群の 1 名で投与 12 時間後，37.2°C 以上を示したが，いずれの被験者も投与 24 時間後には投与前値にほぼ復した。また，プラセボ（空腹時）群の 1 名で事後検査に 37.7°C を示したのは鼻咽頭炎によるものと考えられた。

脈拍数の平均値は投与 8 及び 12 時間後に，プラセボ群において 61.0 及び 62.2 回/min であったのに対し，100 mg（空腹時）群で 72.7 及び 73.7 回/min，200 mg 群で 80.3 及び 80.7 回/min，100 mg（食後）群で 74.5 及び 74.5 回/min と，上昇する傾向が認められた。しかしながら，100 mg（空腹時）群，200 mg 群，100 mg（食後）群の脈拍数の平均値は投与 24 時間後に 57.5，60.0，62.7 回/min と投与前値にほぼ復した。

2.7.6.2.5 安全性の評価（第 2 部，反復投与時）

2.7.6.2.5.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

第 2 部で治験薬が投与された被験者数は，反復 25 mg 群，反復 50 mg 群，反復 100 mg 群及び反復プラセボ群でいずれも各群 9 名の合計 36 名であった。

治験薬が投与された期間は，反復 25 mg 群では 9 名全例が 7 日間であった。反復 50 mg 群では，1名が Day 6 の治験薬投与前に投与中止となったため5日間，他の被験者8名が7日間投与された。反復 100 mg 群では 1 名が Day 3 の治験薬投与前に，1 名が Day 6 の治験薬投与前に，2 名が Day 7 の治験薬投与前に，有害事象や被験者本人の申し出により投与中止となった。このため，治験責任医師により，当該ステップ（ステップ 2-2）の Day 7 の治験薬投与継続は困難と判断され，全被験者の投与が中止となった。したがって，反復 100 mg 群における治験薬投与期間は，1 名が 2 日間，1 名が 5 日間，7 名が 6 日間となった。反復プラセボ群では，ステップ 2-2 において Day 7 の治験薬投与が中止となったことから，3 名が 6 日間，6 名が 7 日間となった。

2.7.6.2.5.2 被験者背景

第 2 部の主な被験者背景を表 2.7.6.2-4 に示した。各投与群間に特筆すべき事項はみられなかっ

た。

表 2.7.6.2-4　　被験者背景（MBX1-1，第 2 部）

項目（単位）	記述統計量	プラセボ (N = 9)	25 mg (N = 9)	50 mg (N = 9)	100 mg (N = 9)
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	24.7 ± 3.0	22.7 ± 2.7	24.3 ± 3.9	26.7 ± 4.5
体重（kg）	平均値 ±標準偏差	61.00 ± 4.59	63.08 ± 8.05	64.67 ± 3.32	58.87 ± 7.09
BMI（kg/m^2）	平均値 ±標準偏差	20.60 ± 1.69	21.51 ± 1.61	20.47 ± 1.16	20.49 ± 1.81

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 14.1.2.1

2.7.6.2.5.3 有害事象

2.7.6.2.5.3.1 有害事象の簡潔な要約

第 2 部の有害事象の要約を表 2.7.6.2-5 に示した。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象の発現により治験薬の投与中止に至った被験者数は，反復 50 mg 群で 9 名中 1 名（11.1%），反復 100 mg 群で 9 名中 3 名（33.3%）であった。反復 25 mg 群及び反復プラセボ群では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。高度な有害事象は，反復 100 mg 群の 1 名（11.1%）に認められた。

有害事象は，反復プラセボ群で 9 名中 5 名（55.6%），反復 25 mg 群で 9 名中 4 名（44.4%），反復 50 mg 群で 9 名中 7 名（77.8%），反復 100 mg 群で 9 名中 9 名（100.0%）に認められた。

副作用は，反復 25 mg 群で 9 名中 2 名（22.2%），反復 50 mg 群で 9 名中 7 名（77.8%），反復 100 mg 群で 9 名中 8 名（88.9%）に認められた。反復プラセボ群では，副作用は認められなかった。

表 2.7.6.2-5　　有害事象の要約（MBX1-1，第 2 部）

項目	プラセボ (N = 9)		25 mg (N = 9)		50 mg (N = 9)		100 mg (N = 9)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	5	55.6	4	44.4	7	77.8	9	100.0
高度な有害事象	0		0		0		1	11.1
副作用	0		2	22.2	7	77.8	8	88.9
重篤な有害事象	0		0		0		0	
重篤な副作用	0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0	
有害事象による中止	0		0		1	11.1	3	33.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-5

2.7.6.2.5.3.2 有害事象の発現例数及び発現件数

第 2 部の有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-2 に示した。

有害事象は，反復プラセボ群で 9 名中 5 名（55.6%）に 5 件，反復 25 mg 群で 9 名中 4 名（44.4%）に 6 件，反復 50 mg 群で 9 名中 7 名（77.8%）に 21 件，反復 100 mg 群で 9 名中 9 名（100.0%）に 49 件であった。

第 2 部で重症度が「高度」と判定された有害事象は，反復 100 mg 群の 1 名（11.1%）に 1 件認められた意識消失であった。「中等度」と判定された有害事象は，反復 50 mg 群では嘔吐が 1 名（11.1%）に 1 件認められ，反復 100 mg 群では悪心，血圧低下，頭痛及び傾眠がそれぞれ 1 名（11.1%）に 1 件認められた。その他の有害事象は，いずれも「軽度」と判定された。

第 2 部の JTZ-951 の各群で 9 名中 3 名（33.3%）以上に発現した比較的頻度の高い有害事象として，反復 100 mg 群で C–反応性蛋白増加が 5 名（55.6%）に，食欲減退が 4 名（44.4%）に，頭痛，腹部膨満及び悪心がそれぞれ 3 名（33.3%）に認められ，反復 50 mg 群で脂質減少が 3 名（33.3%）に認められた。

2.7.6.2.5.3.3 副作用の発現例数及び発現件数

第 2 部の副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.2-6 に示した。

副作用は，反復 25 mg 群で 9 名中 2 名（22.2%）に 4 件，反復 50 mg 群で 9 名中 7 名（77.8%）に 20 件，反復 100 mg 群で 9 名中 8 名（88.9%）に 46 件であった。反復プラセボ群に副作用は認められなかった。

第 2 部の JTZ-951 の各群で 9 名中 3 名（33.3%）以上に発現した比較的頻度の高い副作用として，反復 100 mg 群で C–反応性蛋白増加が 5 名（55.6%）に，食欲減退が 4 名（44.4%）に，頭痛，腹部膨満及び悪心がそれぞれ 3 名（33.3%）に認められ，反復 50 mg 群で脂質減少が 3 名（33.3%）に認められた。

第 2 部で重症度が「高度」と判定された副作用は，反復 100 mg 群の 1 名（11.1%）に 1 件認められた意識消失であった。「中等度」と判定された副作用は，反復 50 mg 群では嘔吐が 1 名（11.1%）

に 1 件認められ，反復 100 mg 群では悪心，血圧低下，頭痛及び傾眠がそれぞれ 1 名（11.1%）に 1 件認められた。その他の副作用は，いずれも「軽度」と判定された。

表 2.7.6.2-6　　副作用の発現例数及び発現件数（MBX1-1，第 2 部）

副作用名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	プラセボ (N = 9)			25 mg (N = 9)			50 mg (N = 9)			100 mg (N = 9)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	0	0	0.0	4	2	22.2	20	7	77.8	46	8	88.9
心臓障害	0	0	0.0	1	1	11.1	0	0	0.0	3	2	22.2
動悸				1	1	11.1				2	2	22.2
頻脈										1	1	11.1
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
眼痛										1	1	11.1
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1	8	5	55.6
腹部膨満										3	3	33.3
悪心										4	3	33.3
嘔吐							1	1	11.1	1	1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	11.1	3	2	22.2	3	2	22.2
異常感							1	1	11.1	1	1	11.1
熱感				1	1	11.1	1	1	11.1	1	1	11.1
局所腫脹										1	1	11.1
倦怠感							1	1	11.1			

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-7

表 2.7.6.2-6　副作用の発現例数及び発現件数（MBX1-1，第 2 部）（続き）

副作用名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	プラセボ (N = 9)			25 mg (N = 9)			50 mg (N = 9)			100 mg (N = 9)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
臨床検査	0	0	0.0	1	1	11.1	14	7	77.8	19	8	88.9
抱合ビリルビン増加							2	2	22.2			
血中ビリルビン増加							2	2	22.2			
血中非抱合ビリルビン増加							2	2	22.2			
血中コレステロール減少							1	1	11.1			
血中ブドウ糖増加							1	1	11.1			
血中乳酸脱水素酵素増加										1	1	11.1
血圧低下										1	1	11.1
血中トリグリセリド増加										1	1	11.1
体温上昇							1	1	11.1	2	2	22.2
C-反応性蛋白増加							1	1	11.1	5	5	55.6
心拍数増加										2	2	22.2
脂質減少				1	1	11.1	3	3	33.3	1	1	11.1
白血球数増加										2	2	22.2
血中リン減少							1	1	11.1			
好中球百分率増加										1	1	11.1
単球百分率増加										2	2	22.2
リンパ球百分率減少										1	1	11.1
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	44.4
食欲減退										4	4	44.4
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	1	11.1
頚部痛										1	1	11.1
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	22.2	7	4	44.4
浮動性めまい										2	2	22.2
頭痛							2	2	22.2	3	3	33.3
意識消失										1	1	11.1
傾眠										1	1	11.1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	11.1	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒性皮疹				1	1	11.1						

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-7

2.7.6.2.5.3.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

第 2 部で死亡，その他の重篤な有害事象は認められなかった。

第 2 部では，治験薬投与後の観察中止に至った有害事象を，他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.2-7 に示した。他の重要な有害事象は，JTZ-951 投与群の 27 名中 4 名に 13 件発現した。その内訳は，頭痛が 2 件，異常感が 2 件，意識消失，傾眠，嘔吐，食欲減

退，動悸，熱感，頻脈，白血球数増加及び体温上昇がそれぞれ 1 件であった。これらの有害事象はすべて重要な副作用であった。

表 2.7.6.2-7　　他の重要な有害事象一覧表（MBX1-1，第 2 部）

被験者コード	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日	持続期間
[redacted]	反復 50 mg	頭痛	Day 6	軽度	関連あるかもしれない	投与中止	有	回復	Day 7	2 日
		異常感	Day 6	軽度	関連あるかもしれない	投与中止	有	回復	Day 6	1 日
[redacted]	反復 100 mg	意識消失	Day 7	高度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 7	1 日
		傾眠	Day 7	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 7	1 日
		異常感	Day 7	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 7	1 日
[redacted]	反復 100 mg	頭痛	Day 6	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	Day 9	4 日
		嘔吐	Day 6	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 7	2 日
[redacted]	反復 100 mg	食欲減退	Day 2	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 5	4 日
		動悸	Day 2	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 3	2 日
		熱感	Day 2	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 3	2 日
		頻脈	Day 2	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 4	3 日
		白血球数増加	Day 3	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 4	2 日
		体温上昇	Day 3	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 3	1 日

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-8

2.7.6.2.5.4 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した第 2 部の臨床検査異常値の発現例数は，反復プラセボ群では CRP 定量の増加が 9 名中 2 名（22.2%），反復 25 mg 群では CRP 定量の増加が 9 名中 1 名（11.1%），反復 50 mg 群では総ビリルビンの増加が 9 名中 2 名（22.2%），無機リンの減少及び尿糖定性の増加がそれぞれ 1 名（11.1%），反復 100 mg 群では CRP 定量の増加が 9 名中 4 名（44.4%），単球の増加が 2 名（22.2%），白血球数の増加，CK

(CPK) の増加及び無機リンの増加がそれぞれ 1 名 (11.1%) であった。

血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固系検査，尿検査の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。また，赤血球恒数及び eGFR について，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。赤血球数，Hb 濃度及び Ht 値の推移に，反復プラセボ群と比較して，反復 25 mg 群は Day 4 以降で，反復 50 mg 群は Day 8 (投与終了 24 時間後) 以降で，高い傾向が認められた (「CTD5.3.3.1-1 14.2.2.5.1 項」参照)。しかしながら，これらの値の推移は基準値内の変動であり，安全性上問題となる変動ではないと考えられた。

2.7.6.2.5.5 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

第 2 部で収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温，体重に臨床的に重要な異常を示した項目は認められなかった。また，標準 12 誘導心電図及び眼底検査 (写真) に臨床上問題となる変動は認められなかった。

体温は，反復プラセボ群の 1 名 (Day 1 の投与 8 時間後)，反復 50 mg 群の 1 名 (Day 7 の投与 8 時間後)，反復 100 mg 群の 2 名 (Day 1 の投与 8 時間後及び Day 3 中止後の追跡調査) で，37.2°C 以上を示した時期が認められたが，いずれも一過性の上昇であった。

脈拍数の平均値の Day 2～Day 7 の投与前値は，反復 25 mg 群では反復プラセボ群と同程度を推移したが，反復 50 mg 群及び反復 100 mg 群では反復プラセボ群に比べて上昇する傾向が認められた (「CTD5.3.3.1-1 14.2.2.7 項」参照)。なお，反復 50 mg 群の脈拍数は，Day 9 (投与終了 48 時間後) に反復プラセボ群と同程度の値となった。

2.7.6.2.6 薬物動態の評価 (第 1 部，単回投与時)

2.7.6.2.6.1 解析したデータセット

第 1 部では，治験薬が投与された 42 名すべて (のべ 49 名) を薬物動態解析対象とし，すべてのデータを採用した。薬物動態解析対象集団は，1 mg 群 6 名，5 mg 群 6 名，15 mg 群 6 名，50 mg 群 6 名，100 mg (空腹時) 群 6 名，200 mg 群 6 名，プラセボ (空腹時) 群 6 名，100 mg (食後) 群 6 名及びプラセボ (食後) 群 1 名であった。ステップ 1-8 (100 mg 食後) はステップ 1-5 (100 mg 空腹時) と同一被験者かつ同一割り付けで実施した。

2.7.6.2.6.2 血漿中濃度

JTZ-951 を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の投与量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-3，JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-8 に示した。

JTZ-951 を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の投与量で空腹時単回投与した場合，JTZ-951 の血漿中濃度は投与 0.500～2.500 時間後に最大に達し (t_{max})，t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した。JTZ-951 の血漿中からの消失は比較的速やかであった。最終相の消失半減期 ($t_{1/2}$) は 7.676～9.067 hr であり，用量に依存せず同程度であった。CL_F 及び V_z_F も，いずれの投与量でも同程度であった。

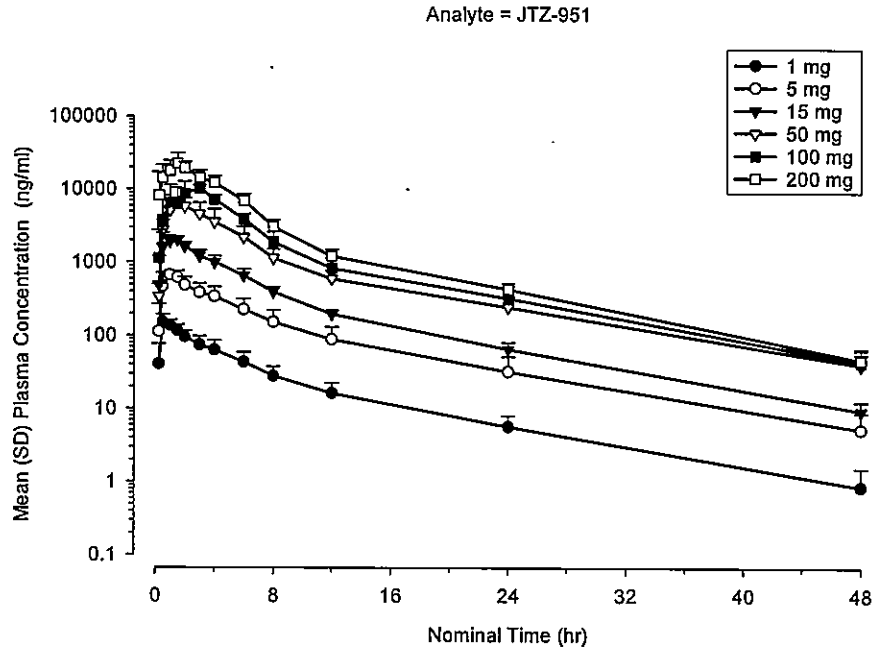


図 2.7.6.2-3 空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の血漿中濃度推移
（MBX1-1，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.3.1-1 図 12-1

表 2.7.6.2-8 空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（MBX1-1，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

投与条件	空腹時					
投与量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg
例数	6	6	6	6	6	6
t_{max}*1 (hr)	0.500 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.250 (0.50 - 1.50)	1.500 (1.00 - 3.00)	2.500 (1.00 - 3.00)	1.500 (0.50 - 4.00)
C_{max} (ng/mL)	156.8 ± 34.77	721.3 ± 127.3	2270 ± 563.8	7407 ± 939.8	11340 ± 1460	23480 ± 7647
$t_{1/2}$ (hr)	8.354 ± 1.941	8.671 ± 0.767	8.228 ± 0.768	9.067 ± 1.741	8.365 ± 0.651	7.676 ± 0.511
AUC_{last} (ng·hr/mL)	801.3 ± 266.2	4166.5 ± 1447.8	11492.1 ± 1696.1	36997.4 ± 10036.4	59257.9 ± 13752.2	111384.9 ± 22219.7
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	823.1 ± 262.2	4233.9 ± 1492.6	11606.1 ± 1721.0	37570.1 ± 10471.8	59787.7 ± 13981.5	111901.8 ± 22232.4
CL_F (L/hr)	1.344 ± 0.506	1.330 ± 0.538	1.317 ± 0.203	1.418 ± 0.388	1.746 ± 0.380	1.845 ± 0.348
V_z_F (L)	15.27 ± 3.24	16.55 ± 6.71	15.52 ± 1.78	18.18 ± 4.63	20.92 ± 4.11	20.51 ± 4.58

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-1

2.7.6.2.6.3 用量比例性

JTZ-951 を 1, 5, 15, 50, 100 及び 200 mg の投与量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} を用いて JTZ-951 の用量比例性をパワーモデルにて検討し，その結果を表 2.7.6.2-9 に示した。

JTZ-951 の用量比例性を示すパラメータ β の推定値は，C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 0.94（95%信頼区間：0.90～0.99）及び 0.93（95%信頼区間：0.88～0.98）となった。投与量を体重補正した場合，パラメータ β の推定値は，C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 0.95（95%信頼区間：0.91～0.99）及び 0.93（95%信頼区間：0.88～0.98）となった。

JTZ-951 を 1～200 mg の用量範囲で空腹時単回投与した場合，体重補正の有無にかかわらずパラメータ β の点推定値及び 95%信頼区間の上限値はともに 1 に近かったことから，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} は，ほぼ用量比例的に上昇した。

表 2.7.6.2-9　空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例性
（MBX1-1，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

体重補正	薬物動態パラメータ	用量比例性を示すパラメータ（β）		
		推定値	95%信頼区間	
			下限	上限
なし	C_{max}	0.94	0.90	0.99
	AUC_{inf}	0.93	0.88	0.98
あり	C_{max}	0.95	0.91	0.99
	AUC_{inf}	0.93	0.88	0.98

用量範囲：1～200 mg，N＝6
パワーモデル：体重補正なし C_{max}（又は AUC_{inf}）＝α×投与量$^{\beta}$
体重補正あり C_{max}（又は AUC_{inf}）＝α×（投与量／体重）$^{\beta}$
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-2

2.7.6.2.6.4 食事の影響

JTZ-951 を 100 mg の投与量で空腹時及び食後に単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-10 に，JTZ-951 の薬物動態に及ぼす食事の影響を表 2.7.6.2-11 に示した。

空腹時投与群及び食後投与群において，JTZ-951 の t_{max} はそれぞれ 2.500 及び 3.000 hr，C_{max} はそれぞれ 11340 及び 6092 ng/mL，$t_{1/2}$ はそれぞれ 8.365 及び 7.765 hr，AUC_{inf} はそれぞれ 59787.7 及び 44359.4 ng·hr/mL であった。空腹時投与と食後投与で JTZ-951 の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった。

空腹時投与に対する食後投与の比の幾何平均は，C_{max} において 0.53（90%信頼区間：0.46～0.61），AUC_{inf} において 0.74（90%信頼区間：0.65～0.84）となり，食事により JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 47%及び 26%低下した。

表 2.7.6.2-10　空腹時及び食後単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ（MBX1-1，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

投与条件	空腹時	食後
例数	6	6
t_{max}*1 (hr)	2.500 (1.00 - 3.00)	3.000 (0.50 - 4.00)
C_{max} (ng/mL)	11340 ± 1460	6092 ± 1481
$t_{1/2}$ (hr)	8.365 ± 0.651	7.765 ± 0.771
AUC_{last} (ng·hr/mL)	59257.9 ± 13752.2	43986.0 ± 11985.8
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	59787.7 ± 13981.5	44359.4 ± 12079.9
CL_F (L/hr)	1.746 ± 0.380	2.370 ± 0.524
V_z_F (L)	20.92 ± 4.11	26.58 ± 6.28

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
投与量：100 mg
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-3

表 2.7.6.2-11　JTZ-951 の薬物動態に及ぼす食事の影響（MBX1-1，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	例数	食後／空腹時		
		幾何平均	90%信頼区間	
			下限	上限
C_{max}	6	0.53	0.46	0.61
AUC_{inf}	6	0.74	0.65	0.84

投与量：100 mg
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-4

2.7.6.2.6.5 尿中排泄

JTZ-951 を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の投与量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランスを表 2.7.6.2-12 に示した。JTZ-951 の fe_{total} は 26.79%～61.03%，CL_r は 0.395～1.017 L/hr であった。また，JTZ-951 を 100 mg の投与量で食後単回投与した場合の fe_{total} 及び CL_r は，100 mg の投与量で空腹時単回投与した場合と同程度であった。

表 2.7.6.2-12　　JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランス
（MBX1-1，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

投与条件	空腹時						食後
投与量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	100 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
fe_{total} (%)	26.79 ± 10.60	34.26 ± 18.97	39.95 ± 17.74	61.03 ± 17.20	52.25 ± 12.50	54.55 ± 13.66	47.26 ± 7.23
CL_r (L/hr)	0.395 ± 0.277	0.527 ± 0.466	0.535 ± 0.294	0.877 ± 0.376	0.913 ± 0.286	1.017 ± 0.340	1.147 ± 0.389

平均値±標準偏差
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-5，12-6

2.7.6.2.7 薬物動態の評価（第 2 部，反復投与時）

2.7.6.2.7.1 解析したデータセット

第 2 部では，治験薬が投与された 36 名すべてを薬物動態解析対象とし，すべてのデータを採用した。薬物動態解析対象集団は反復 25 mg 群 9 名，反復 50 mg 群 9 名，反復 100 mg 群 9 名及び反復プラセボ群 9 名であった。

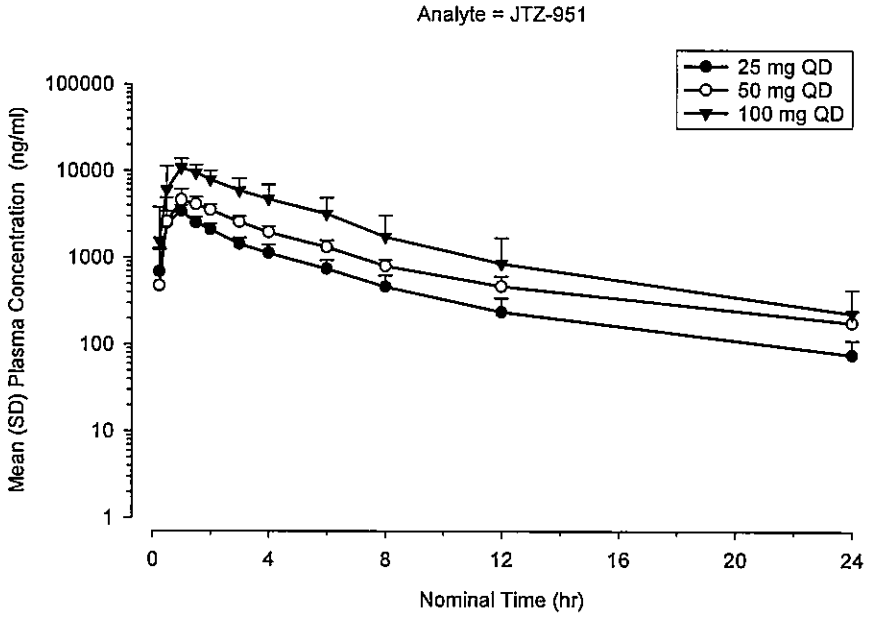
2.7.6.2.7.2 血漿中濃度

JTZ-951 を 25, 50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合の Day 1 及び Day 7 の JTZ-951 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-4, JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-13 に示した。

JTZ-951 を 25, 50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合, Day 1 の JTZ-951 の血漿中濃度は投与 1.000 時間後に最大に達し，その時の C_{max} はそれぞれ 3437，4767 及び 11000 ng/mL となった。JTZ-951 の AUC_{tau} はそれぞれ 13673.4，23014.0 及び 50259.4 ng·hr/mL であった。

JTZ-951 を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，Day 7 での JTZ-951 の血漿中濃度は投与 1.000 時間後に最大に達し（t_{max}），C_{max} はそれぞれ 3368 及び 6965 ng/mL となった。JTZ-951 の $t_{1/2}$ は，それぞれ 8.040 及び 7.850 hr となり，AUC_{tau} はそれぞれ 14447.3 及び 34247.3 ng·hr/mL であった。また, JTZ-951 の CL_F は 1.800 及び 1.559 L/hr, V_z_F は 20.76 及び 17.41 L であった。$t_{1/2}$，CL_F 及び V_z_F は，25 及び 50 mg の投与量で同程度であった。反復 100 mg 群は Day 7 投与前に全例で投与中止となったため，Day 7 の薬物動態パラメータは算出できなかった。

A) Day 1



B) Day 7

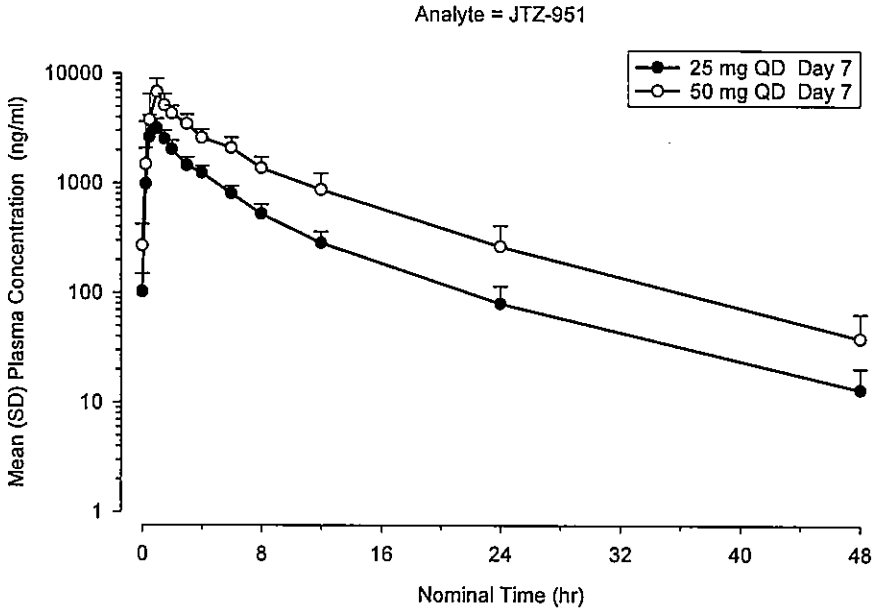


図 2.7.6.2-4 JTZ-951 の血漿中濃度推移（MBX1-1，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.3.1-1 図 12-3，図 12-4

表 2.7.6.2-13　反復投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（MBX1-1，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			Day 7	
投与量	反復 25 mg	反復 50 mg	反復 100 mg	反復 25 mg	反復 50 mg
例数	9	9	9	9	8
t_{max}*1 (hr)	1.000 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.000 (1.00 - 1.50)	1.000 (0.50 -1.00)	1.000 (0.50 - 1.00)
C_{max} (ng/mL)	3437 ± 579.0	4767 ± 1636	11000 ± 2896	3368 ± 978.4	6965 ± 2291
$t_{1/2}$ (hr)				8.040 ± 1.086	7.850 ± 0.837
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	13673.4 ± 2871.6	23014.0 ± 4353.2	50259.4 ± 23572.8	14447.3 ± 3157.5	34247.3 ± 9701.6
CL_F (L/hr)				1.800 ± 0.368	1.559 ± 0.414
V_z_F (L)				20.76 ± 4.70	17.41 ± 3.91

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
100 mg 群は Day 7 投与前に全例で投与中止となったため，Day 7 の薬物動態パラメータを算出しなかった。
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-7，12-8

2.7.6.2.7.3 トラフ血漿中濃度の推移

JTZ-951 を 25，50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度はそれぞれ 77.10～124.9 ng/mL，179.9～348.4 ng/mL 及び 230.9～393.9 ng/mL であった（表 2.7.6.2-14）。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は，いずれの投与量でも投与期間中ほぼ一定であると考えられた。

表 2.7.6.2-14　JTZ-951 のトラフ血漿中濃度（MBX1-1，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

投与量		反復 25 mg	反復 50 mg	反復 100 mg
例数		9	9*1	9*2
C_{trough} (ng/mL)	Day 2	77.10 ± 36.38	179.9 ± 65.34	230.9 ± 200.1
	Day 4	124.9 ± 58.81	348.4 ± 186.2	393.9 ± 247.1
	Day 7	102.2 ± 46.90	269.1 ± 151.9	-
	Day 8	80.01 ± 35.09	265.2 ± 144.7	-

平均値±標準偏差
投与条件：1 日 1 回（QD），朝食前投与
*1：N = 8 (Day 7，Day 8)，*2：N = 8 (Day 4)
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-9

2.7.6.2.7.4 蓄積率

JTZ-951 を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，Day 7 の AR_{Cmax}（C_{max} における蓄積率）はそれぞれ 0.974 及び 1.678，AR_{AUCtau}（AUC_{tau} における蓄積率）はそれぞれ 1.066

及び 1.542 となった。また，$AR_{Ctrough}$（C_{trough} における蓄積率）はそれぞれ 1.471 及び 1.575 となった（表 2.7.6.2-15）。

表 2.7.6.2-15　JTZ-951 の蓄積率（MBX1-1，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

投与量	反復 25 mg	反復 50 mg
例数	9	8
AR_{Cmax}	0.974 ± 0.211	1.678 ± 0.673
AR_{AUCtau}	1.066 ± 0.142	1.542 ± 0.351
$AR_{Ctrough}$	1.471 ± 0.690	1.575 ± 0.641

平均値±標準偏差
投与条件：1 日 1 回（QD），朝食前投与
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-10

2.7.6.2.7.5 尿中排泄

JTZ-951 を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，Day 7 の JTZ-951 の fe_{tau} はそれぞれ 28.93%及び 23.48%であり，CL_r はそれぞれ 0.527 及び 0.364 L/hr であった（表 2.7.6.2-16）。

表 2.7.6.2-16　JTZ-951 の投与間隔における累積尿中排泄率と腎クリアランス
（MBX1-1，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

投与量	25 mg	50 mg
例数	9	8
fe_{tau} (%)	28.93 ± 12.51	23.48 ± 6.73
CL_r (L/hr)	0.527 ± 0.255	0.364 ± 0.129

平均値±標準偏差
投与条件：1 日 1 回，朝食前投与
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-11，12-12

2.7.6.2.8 その他の検査の評価（第 1 部，単回投与時）

2.7.6.2.8.1 解析したデータセット

EPO の解析は，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団を用いて実施し，すべてのデータを採用した。VEGF の解析は，安全性解析対象集団を用いて実施し，すべてのデータを採用した。

2.7.6.2.8.2 EPO

プラセボあるいは，JTZ-951 を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の投与量で空腹時単回投与した場合の，EPO の推移を図 2.7.6.2-5，EPO の薬力学的パラメータを表 2.7.6.2-17 に示した。

プラセボあるいはJTZ-951を空腹時に単回投与した場合，プラセボ，1及び5 mg群のEPOは投与前と同程度の値を推移した。15，50，100及び200 mg群のEPOは上昇し，投与12.000時間後にE_{max}に達した。E_{max}以降，EPOは低下した。投与48時間後に15及び50 mg群ではEPOがほぼ投与前値まで低下した。EPOの上昇には大きな個体間差が認められた。15～200 mgの用量範囲で，EPOのE_{max}及び$AUEC_{0-48}$（投与開始時から投与48時間後までのEPOのAUC）は用量比以上の上昇を示した。

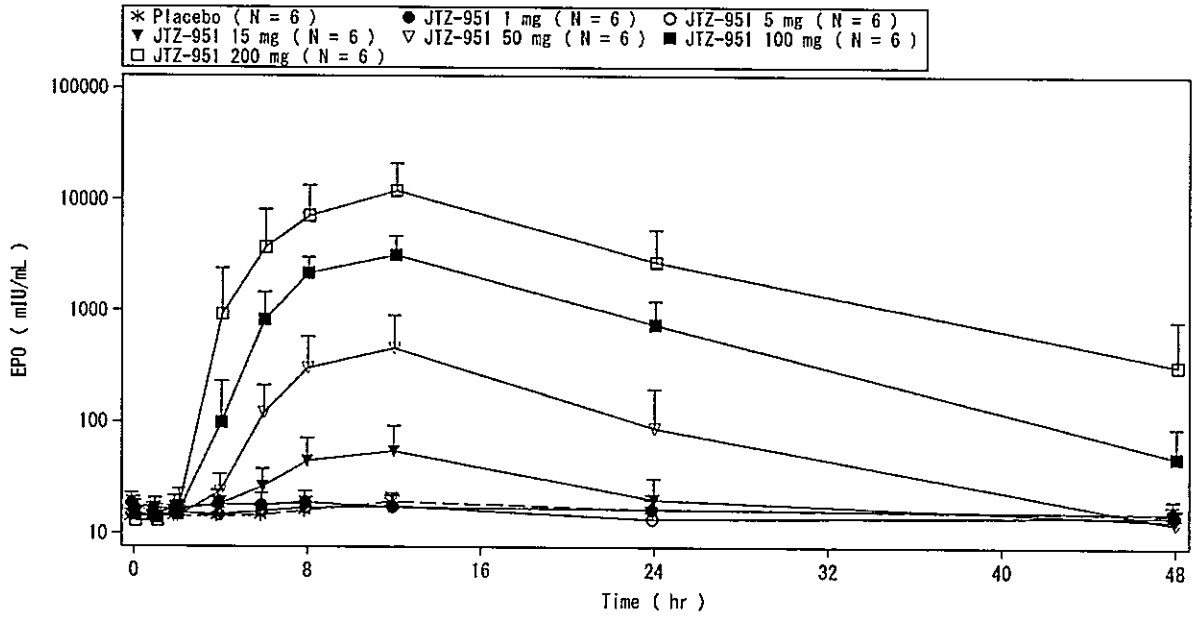


図 2.7.6.2-5 JTZ-951を空腹時単回投与した場合のEPOの推移
（MBX1-1，第1部，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.3.1-1 図 12-8

表 2.7.6.2-17　JTZ-951 を空腹時単回投与した場合の EPO の薬力学的パラメータ
（MBX1-1，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

投与群	プラセボ	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
t_{Emax}*1 (hr)	12.000 (12.00-12.00)	8.000 (0.00-12.00)	10.000 (0.00-48.00)	12.000 (8.00-12.00)	12.000 (8.00-12.00)	12.000 (8.00-12.00)	12.000 (12.00-12.00)
E_{max} (mIU/mL)	19.38 ± 2.708	20.98 ± 5.002	18.32 ± 3.615	55.30 ± 37.10	467.7 ± 440.9	3267 ± 1434	12110 ± 9077
ΔE_{max} (mIU/mL)	5.350 ± 1.751	2.383 ± 1.530	3.500 ± 2.742	37.45 ± 35.18	452.4 ± 440.3	3252 ± 1433	12090 ± 9078
$AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	783.8 ± 125.3	801.7 ± 254.2	717.8 ± 126.1	1193.7 ± 559.5	5759.0 ± 5377.7	41324.2 ± 19676.6	157788.3 ± 139295.8
$\Delta AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	110.2 ± 65.3	11.0 ± 17.2	48.5 ± 55.9	359.2 ± 448.5	5023.0 ± 5341.6	40615.4 ± 19623.3	157164.3 ± 139370.2
E_{24} (mIU/mL)	16.57 ± 3.628	16.52 ± 5.942	13.60 ± 2.975	20.25 ± 10.93	88.47 ± 111.5	756.3 ± 468.9	2765 ± 2584

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-13

2.7.6.2.8.3 VEGF

JTZ-951 を単回投与した場合，50 mg の投与量から VEGF の血漿中濃度の上昇が認められた。しかしながら，VEGF の血漿中濃度は投与 24 時間後にはほぼ投与前値に低下した。なお，VEGF の血漿中濃度の上昇には大きな個体間変動が認められた（「CTD5.3.3.1-1 図 12-10」参照）。

2.7.6.2.9 その他の検査の評価（第 2 部，反復投与時）

2.7.6.2.9.1 解析したデータセット

EPO の解析は，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団を用いて実施し，すべてのデータを採用した。VEGF，Ret 数，網赤血球ヘモグロビン及び鉄関連検査の解析は，安全性解析対象集団を用いて実施し，すべてのデータを採用した。

2.7.6.2.9.2 EPO

JTZ-951 を 25，50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合の Day 1 及び Day 7 の EPO の推移を図 2.7.6.2-6，EPO の薬力学的パラメータを表 2.7.6.2-18 に示した。100 mg 群は Day 7 投与前に全例で投与中止となったため，Day 7 の薬力学的パラメータは算出できなかった。

JTZ-951 を 25，50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合，Day 1 の EPO は上昇し，投与 8.000 時間後に E_{max} に達した。なお，反復プラセボ群の EPO は投与前と同程度の値を推移した。EPO の E_{max} 及び $AUEC_{tau}$ は 25～100 mg の用量範囲で用量比以上の上昇を示した。

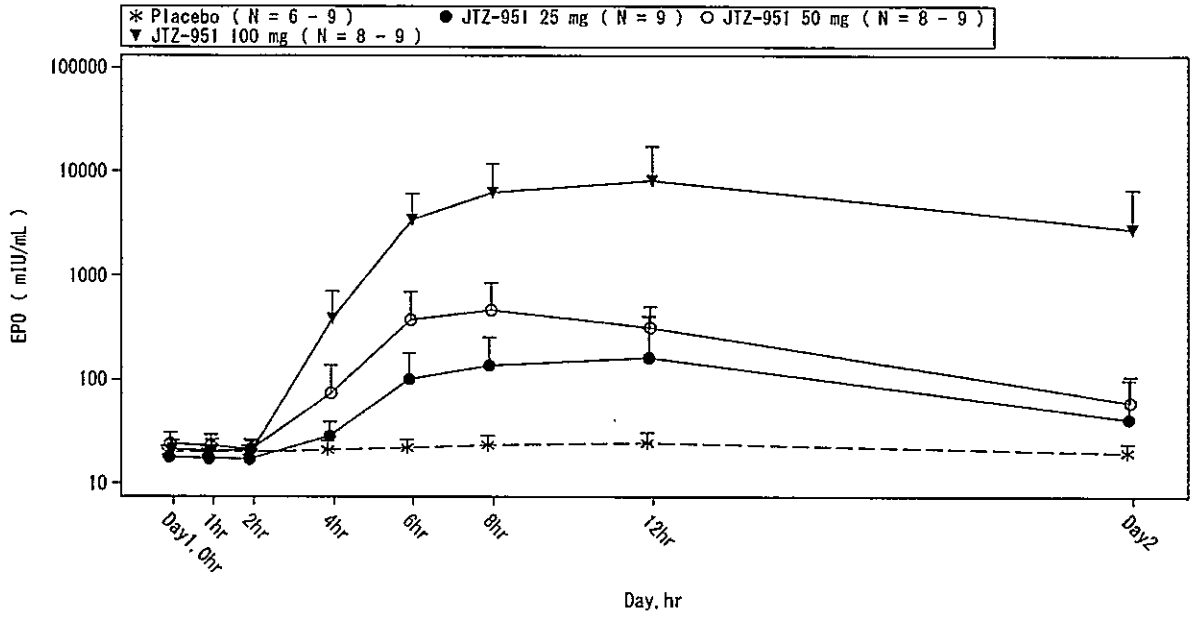
JTZ-951 を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，Day 7 の EPO は，Day 1 と同様に上昇し，投与 8.000 時間後に E_{max} に達した。EPO は，E_{max} に到達以降，反復 25 mg 群で

は Day 8（投与終了 24 時間後）に，反復 50 mg 群では Day 9（投与終了 48 時間後）に，Day 1 の投与前値まで低下した。なお，反復プラセボ群の EPO は投与前と同程度の値を推移した。25 及び 50 mg の投与量で，EPO の E_{max} 及び $AUEC_{tau}$ は，用量比以上の上昇を示した。

反復 25 mg 群の EPO のトラフ濃度はほぼ投与前と同程度の値を推移した。反復 50 及び 100 mg 群の EPO のトラフ濃度は投与前よりも高い値を推移した。なお，反復プラセボ群の EPO のトラフ濃度は投与前と同程度の値を推移した。

EPO のトラフ濃度はいずれの投与量でも投与期間中ほぼ一定であると考えられた。

A) Day 1



B) Day 7

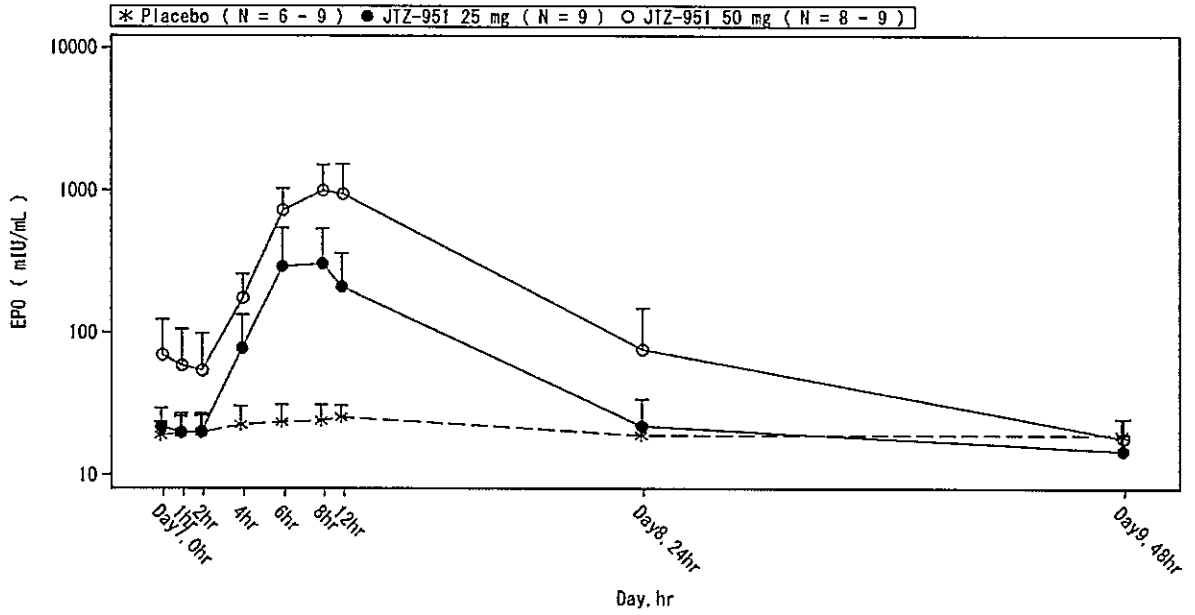


図 2.7.6.2-6　　EPO の推移（MBX1-1，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.3.1-1 図 12-13，図 12-14

表 2.7.6.2-18　JTZ-951 を反復投与した場合の EPO の薬力学的パラメータ
（MBX1-1，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1				Day 7		
投与群	反復 プラセボ	反復 25 mg	反復 50 mg	反復 100 mg	反復 プラセボ	反復 25 mg	反復 50 mg
例数	9	9	9	9	9	9	8
t_{Emax}*1 (hr)	12.000 (2.00-12.00)	8.000 (8.00-12.00)	8.000 (8.00-12.00)	8.000 (6.00-12.00)	12.000 (6.00-12.00)	8.000 (6.00-8.00)	8.000 (6.00-12.00)
E_{max} (mIU/mL)	25.23 ± 6.430	193.1 ± 245.2	475.8 ± 386.2	8766 ± 9117	26.53 ± 6.505	329.8 ± 250.1	1103 ± 551.3
$AUEC_{tau}$ (mIU·hr/mL)	531.2 ± 117.5	2120.6 ± 2409.1	4838.7 ± 3438.9	103390.8 ± 111523.2	541.8 ± 125.2	3125.1 ± 2185.3	10955.1 ± 6085.8
E_{trough} (mIU/mL)	19.72*2 ± 4.376	41.87*2 ± 58.14	60.64*2 ± 46.36	2832*2 ± 3866	18.97*3 ± 4.544	21.73*3 ± 8.008	69.63*3 ± 53.90

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値），*2：Day 2（0hr）の値，*3：Day 7（0hr）の値
Source：CTD5.3.3.1-1 表 12-16

2.7.6.2.9.3 VEGF

JTZ-951 を 25，50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合，Day 1 及び Day 7 ともに JTZ-951 の投与量の増加に応じて VEGF が上昇した。しかしながら，VEGF のトラフ濃度は，いずれの投与量でも Day 1 投与前値とほぼ同程度であった（「CTD5.3.3.1-1 図 12-16」参照）。

2.7.6.2.9.4 Ret 数

JTZ-951 を 25, 50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合，Ret 数は，25 mg 群の Day 8（投与終了 24 時間後）以降 Day 9（投与終了 48 時間後）まで，50 mg 群の Day 4 以降 Day 9 まで基準値上限（基準値：4‰～19‰）を超えて上昇した。25 mg 群及び 50 mg 群の Ret 数は，事後検査時（Day 14）には Day −1（投与開始前）と同程度に復した。反復 100 mg 群の Ret 数は，測定した Day 4 まで反復 50 mg 群と同様の推移を示した（「CTD5.3.3.1-1 図 12-17」参照）。

2.7.6.2.9.5 網赤血球ヘモグロビン

JTZ-951 を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合，反復 25 及び 50 mg 群の網赤血球ヘモグロビンは，Day 4 まで投与開始前（Day −1）と同程度で推移したが，Day 4 以降 Day 9 まで緩やかな減少が認められた。事後検査（Day 14）には投与開始前（Day −1）と同程度に復した。反復 100 mg 群においても，測定した Day 4 まで反復 50 mg 群と同様の推移を示した（「CTD5.3.3.1-1 図 12-18」参照）。

2.7.6.2.9.6 鉄関連検査

JTZ-951 を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合，反復 25 mg 及び 50 mg 群の血清鉄に，基準値（50～200 μg/dL）の下限を下回る減少が認められたが，事後検査（Day 14）には Day −1 と

同程度に復した。反復 100 mg 群の血清鉄は，測定した Day 4 まで反復 50 mg 群と同様の推移を示した。JTZ-951 の反復投与により，フェリチン，TSAT 及びヘプシジンに減少傾向が，TIBC 及び UIBC に増加傾向が認められた（「CTD5.3.3.1-1 図 12-19，図 12-20，図 12-21，図 12-22，図 12-23，図 12-24」参照）。

2.7.6.2.10 考察と全般的結論

本治験では，プラセボを対照としたランダム化単盲検法により，健康成人男性を対象として，JTZ-951 を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の投与量で空腹時単回投与した場合，並びに JTZ-951 を 25，50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合の安全性及び薬物動態について検討した。また，JTZ-951 の薬物動態に及ぼす食事の影響についても併せて検討した。

死亡，その他の重篤な有害事象は認められなかった。

単回投与では，有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。有害事象は散見されたが，重症度はいずれも「軽度」であり無処置で回復した。よって健康成人男性において，JTZ-951 は空腹時単回投与で 200 mg まで，食後単回投与で 100 mg までの忍容性が確認された。

反復投与では，反復 100 mg 群において 9 名中 3 名が治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現により治験薬の投与中止となり，Day 7 の最終投与前に反復 100 mg 群（同ステップのプラセボを含む）全例が投与中止となったことから，健康成人男性を対象として JTZ-951 の 100 mg を 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，忍容性は低いと判断された。反復 25 及び 50 mg 群において，治験薬との因果関係が否定されない有害事象による治験薬の投与中止は，反復 50 mg 群 9 名中 1 名で認められた。また反復 25 及び 50 mg 群において重症度「高度」と判定された有害事象はなく，反復 50 mg 群の 1 名 1 件で発現した嘔吐が「中等度」，その他の有害事象はいずれも「軽度」と判定された。よって健康成人男性を対象とした JTZ-951 の 1 日 1 回朝食前 7 日間反復投与において，50 mg までの忍容性が確認された。

JTZ-951 を 1～200 mg の用量範囲で空腹時単回投与した場合，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} はほぼ用量比例的に上昇した。また，食事により JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} が低下し，JTZ-951 の薬物動態に対する食事の影響が認められた。

JTZ-951 を 25, 50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，Day 1 又は Day 7 の C_{max} 及び AUC_{tau} はほぼ用量比例的に上昇した。また，7 日間反復投与によって JTZ-951 の薬物動態が大きく変化することはないと考えられた。

JTZ-951 を空腹時単回投与した場合，15 mg の投与量から基準値上限を超える EPO の上昇が認められた。また，JTZ-951 を 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合においても，単回投与時と同様，EPO の上昇が認められた。なお，EPO の上昇には大きな個体間変動が認められた。また，EPO の E_{max} 及び AUEC は用量比以上の上昇を示した。

JTZ-951 を投与した場合，25 mg の投与量から VEGF の血漿中濃度が JTZ-951 の投与量の増加に応じて上昇した。

JTZ-951 を 25 及び 50 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合，鉄関連検査（血清鉄，UIBC）の推移に JTZ-951 の投与に伴う変動が認められた。

2.7.6.3 健康成人対象 単回投与試験［AZ951-U-[redacted]-001］（海外臨床試験）

（参考資料：CTD5.3.3.1-2）

2.7.6.3.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Oral doses of JTZ-951 Administered in the Fasted Condition in Healthy Subjects

2) 治験の目的

健康被験者に JTZ-951 を絶食下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
健康被験者に JTZ-951 を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態プロファイルを検討する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，プラセボ対照，二重盲検

6) 被験者数

計画時：各コホートで JTZ-951 投与 6 名，プラセボ投与 1 名　7 コホート計 49 名
解析時：各コホートで JTZ-951 投与 6 名，プラセボ投与 1 名　7 コホート計 49 名

7) 対象被験者

健康成人男女

8) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 年齢 18～50 歳，体格指数（BMI）19.0～30.0 kg/m^2 の健康な男女
- 女性の場合は以下のいずれかを満たす者
  - 手術により妊孕力を喪失した者
  - 閉経した者

【主な除外基準】

- 閉塞隅角緑内障と診断された者
- 事前検査の Hb 濃度が 15.5 g/dL を超えている男性及び閉経後の女性，14.5 g/dL を超えている手術により妊孕力を喪失した女性
- 悪性腫瘍の既往又は合併のある者（治療の成功した皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌，子宮頸部上皮内癌を除く）

- Day −1 から溯り 4 週以内に処方薬，薬草成分，ビタミン類，栄養補助食品，一般用医薬品を服用した者
- 妊娠している女性
- 授乳中の女性
- Day −1 から溯り 8 週以内に献血をした者又は輸血を受けた者

9) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬	JTZ-951						
投与経路	経口投与						
投与方法	空腹時単回投与						
コホート	1	2	3	4	5	6	7
投与量（mg）	5	15	50	100	200	300	400
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg，10 mg，50 mg 又はプラセボ						
ロット番号	JTZ-951 錠 1 mg：[redacted] JTZ-951 錠 10 mg：[redacted] JTZ-951 錠 50 mg：[redacted] JTZ-951 錠 プラセボ：[redacted]						
使用錠数	5 錠	6 錠	1 錠	2 錠	4 錠	6 錠	8 錠

10) 投与期間

空腹時単回投与

11) 調査項目及び実施時期

調査項目＼実施時期		事前検査	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	事後検査 1	事後検査 2
選択・除外基準の確認		X	X						
被験者背景		X							
合併症・既往歴		X							
妊娠検査（女性のみ）		X	X					X	X
卵胞刺激ホルモン（閉経後女性のみ）		X							
治験薬投与				X					
併用薬		X	X					X	X
ウイルス血清学的検査		X							
薬物・アルコール検査		X	X						
制限事項遵守の確認		X	X				X	X	X
有害事象調査			X	X	X	X	X	X	X
身体的検査		X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン		X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X		X			X	X	X
身長及び BMI		X							
標準 12 誘導心電図		X	X	X	X	X	X	X	X
眼科的検査			X					X	
血液生化学的検査		X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査		X	X	X	X	X	X	X	X
血液凝固線溶系検査（PT-INR，APTT，フィブリノゲン，D ダイマー）		X*1		X	X			X	X
尿検査		X	X	X	X	X	X	X	X
薬物濃度測定	血漿			X	X	X			
	尿			X	X	X			
EPO，VEGF				X	X	X	X	X	X

*1：D ダイマーを除く

12) 評価項目

【安全性】

有害事象（AE），臨床検査値（血液学的検査，血液凝固線溶系検査，血液生化学検査，及び尿検査），バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），身体所見，標準 12 誘導心電図，及び眼科的検査

【薬物動態】

JTZ-951 の薬物動態パラメータ

【薬力学】

EPO，VEGF

2.7.6.3.2 統計及び解析手法

2.7.6.3.2.1 解析対象集団

薬物動態解析対象集団は，JTZ-951 を投与され，薬物動態パラメータの算出に用いる十分な血漿中濃度データが得られたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は，JTZ-951 又はプラセボを投与されたすべての被験者とした。

2.7.6.3.2.2 安全性

すべての安全性解析は，安全性解析対象集団を用いて行った。

MedDRA の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いて有害事象の集計及び評価を行った。治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触するバイタルサイン，標準 12 誘導心電図パラメータ及び臨床検査値を集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査，尿検査定量値の各時点の記述統計量を算出した。尿検査定性値の度数集計を行った。

収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温，身長及び透析後体重の各時点の記述統計量を算出した。

標準 12 誘導心電図で RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF 間隔の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.3.2.3 薬物動態

2.7.6.3.2.3.1 JTZ-951 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

投与群別の JTZ-951 血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- C_{max} 到達時間（t_{max}）
- 投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）

薬物動態パラメータの用量比例性（C_{max}，AUC_{inf}）は，以下のパワーモデルを用いて評価した。

Parameter ＝ A*dose^b（方程式 1）

上の式で，b の値が 1 に近い場合，その薬物動態パラメータは用量比例性を示す。対数変換したパラメータを対数変換した用量に対して，線形回帰を行い，指数 b を推定した。方程式 1 の両辺に対して対数変換を行うと，以下の直線関係が得られる。この回帰直線の傾きの推定値から指

数 b を推定した。

log-parameter ＝ a ＋ b*log-dose （a ＝ log (A)）

同モデルから，傾き （b） の推定値とその 90%及び 95%信頼区間 （CI） を求めた。

2.7.6.3.2.3.2 JTZ-951 の尿中濃度から算出する薬物動態パラメータ

投与群別に JTZ-951 の尿中濃度及び尿量を用いて，薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 全採尿区間における累積尿中排泄率 （fe_{total}）
- 腎クリアランス （CL_r）

2.7.6.3.2.4 薬力学

投与群別の EPO 及び VEGF の記述統計量を算出した。

算出した主な薬力学的パラメータを以下に示す。

- EPO の最高濃度 （E_{max}）
- EPO の最高濃度到達時間 （t_{Emax}）
- 投与開始時から投与 48 時間後までの EPO の濃度－時間曲線下面積 （$AUEC_{0-48}$）

2.7.6.3.3 被験者の内訳及び被験者背景

2.7.6.3.3.1 被験者の内訳

合計 49 名が治験に組み入れられ，各コホート JTZ-951 投与 6 名，プラセボ投与 1 名，7 コホートに割り当てられた。治験を中止した被験者はなかった。

2.7.6.3.3.2 被験者背景

治験に組み入れられた全被験者の主な被験者背景を表 2.7.6.3-1 に示した。49 名中女性は 9 名であった。各コホートでプラセボが投与された被験者 （合計 7 名） をプラセボ群として集計した。特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.3-1　　被験者背景（AZ951-U-[redacted]-001，安全性解析対象集団）

投与順序		プラセボ (N = 7)	5 mg (N = 6)	15 mg (N = 6)	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	合計 (N = 49)
性別	男性	6 (85.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	40 (81.6%)
	女性	1 (14.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	9 (18.4%)
人種	白人	7 (100.0%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	40 (81.6%)
	黒人／アフリカ系米国人	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	7 (14.3%)
	アジア系	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.0%)
	ハワイ先住民／太平洋諸島民	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
民族	ヒスパニック／ラテン系	2 (28.6%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	15 (30.6%)
	非ヒスパニック／非ラテン系	5 (71.4%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	34 (69.4%)
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	34.9 ± 7.5	25.8 ± 7.7	27.7 ± 8.5	39.5 ± 8.8	27.7 ± 5.9	28.5 ± 8.5	35.7 ± 8.3	26.8 ± 6.7	30.9 ± 8.6
身長（cm）	平均値 ±標準偏差	175.9 ± 7.9	169.2 ± 7.6	175.5 ± 8.5	176.8 ± 4.4	174.0 ± 10.2	172.3 ± 9.7	171.2 ± 10.8	172.8 ± 8.6	173.5 ± 8.3
体重（kg）	平均値 ±標準偏差	77.71 ± 12.43	70.52 ± 8.85	78.00 ± 11.77	84.98 ± 9.34	78.80 ± 10.03	80.08 ± 11.43	73.87 ± 9.51	77.82 ± 10.99	77.72 ± 10.62
BMI（kg/m^2）	平均値 ±標準偏差	25.06 ± 3.08	24.65 ± 2.71	25.28 ± 2.84	27.13 ± 2.21	26.10 ± 2.92	26.93 ± 2.86	25.32 ± 3.19	25.92 ± 2.15	25.78 ± 2.70

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.3.1-2 Table 5

2.7.6.3.4 安全性の評価

有害事象の要約を表 2.7.6.3-2，有害事象の発現例数を付表 2.7.6.23-3 に示した。

死亡，重篤な有害事象，治験の中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はプラセボ群 7 名中 2 名（28.6%），5 mg 群 6 名中 1 名（16.7%），50 mg 群 6 名中 1 名（16.7%），100 mg 群 6 名中 1 名（16.7%），200 mg 群 6 名中 3 名（50.0%），300 mg 群 6 名中 4 名（66.7%）に認められた。重症度が高度と判定された有害事象は認められなかった。副作用はプラセボ群 7 名中 1 名（14.3%），100 mg 群 6 名中 1 名（16.7%），200 mg 群 6 名中 3 名（50.0%），300 mg 群 6 名中 4 名（66.7%）に認められた。いずれかの投与群で，2 名以上の被験者に認められた有害事象は，200 mg 群 6 名中 2 名（33.3%）及び 300 mg 群 6 名中 4 名（66.7%）に認められた頭痛，200 mg 群 6 名中 2 名（33.3%）及び 300 mg 群 6 名中 2 名（33.3%）に認められた筋肉痛であった。これらの 2 名以上の被験者に発現した有害事象は，いずれも副作用と判断された。

D ダイマーの正常値上限を超える値への上昇が 10 名に認められたが，明らかな用量依存性は見られなかった。上昇が認められた被験者の半数は投与前に上昇が認められており，これらの上昇は臨床的に懸念されるものではなかった。JTZ-951 の投与後，フィブリノゲンの軽度の上昇が 5，15，及び 200 mg 群の各 1 名に認められたものの，すべての被験者で，Day 14（事後検査 2）には基準値範囲内に復していた。JTZ-951 を 100 mg 以上投与された被験者で，Day 7（事後検査 1）に，

Ret 数のわずかな増加傾向が見られた。しかしながら，Ret 数の平均値はいずれの投与群でも，Day 14（事後検査 2）には基準値範囲内に復していた。

JTZ-951 100 mg 以上投与された被験者では，6 時間後及び 12 時間後に，心拍数のわずかな上昇傾向が見られた。治験責任医師は，これらの一過性でわずかな上昇は臨床的に問題とはならないと判断した。また，眼科的検査に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する臨床検査値，バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図パラメータを異常値とした。異常値が散見されたものの，臨床検査値，バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図に，明らかに臨床的に意味のある変動や有害事象として報告されたものは認められなかった。

表 2.7.6.3-2　　有害事象の要約（AZ951-U-[redacted]-001）

項目	プラセボ (N = 7)		5 mg (N = 6)		15 mg (N = 6)		50 mg (N = 6)		100 mg (N = 6)		200 mg (N = 6)		300 mg (N = 6)		400 mg (N = 6)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	2	28.6	1	16.7	0		1	16.7	1	16.7	3	50.0	4	66.7	0	
高度な有害事象	0		0		0		0		0		0		0		0	
副作用	1	14.3	0		0		0		1	16.7	3	50.0	4	66.7	0	
重篤な有害事象	0		0		0		0		0		0		0		0	
重篤な副作用	0		0		0		0		0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0		0		0		0		0	
有害事象による中止	0		0		0		0		0		0		0		0	

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-2 Table 11

2.7.6.3.5 薬物動態の評価

2.7.6.3.5.1.1 血漿中濃度

JTZ-951 を空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に示した。

JTZ-951 を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の投与量で空腹時単回投与した場合，JTZ-951 の血漿中濃度は投与 0.525～2.000 時間後に最大に達し（t_{max}），t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した。JTZ-951 の血漿からの消失は比較的速やかで，最終相の消失半減期は 6.831～7.768 hr であった。C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量の増加に伴い上昇した。また，CL_F は 2.071～3.114 L/hr 及び V_z_F は 20.951～31.686L であった。

表 2.7.6.3-3　　空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（AZ951-U-[redacted]-001 試験，薬物動態解析対象集団）

投与量	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
t_{max}*1 (hr)	0.525 (0.50 - 1.50)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.000 (0.50 - 1.53)	1.500 (1.00 - 3.00)	1.250 (0.50 - 4.00)	1.500 (0.50 - 3.00)	2.000 (1.50 - 3.00)
C_{max} (ng/mL)	713.8 ± 106.5	1516.5 ± 407.5	6556.7 ± 1367.9	10780.0 ± 2916.9	18333.3 ± 6214.7	26833.3 ± 6211.2	29166.7 ± 8279.8
$t_{1/2}$ (hr)	7.182 ± 1.245	7.250 ± 0.599	7.393 ± 0.664	7.036 ± 0.731	6.831 ± 1.089	7.768 ± 1.188	7.113 ± 0.535
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	2652.0 ± 954.8	6423.1 ± 1501.8	24196.8 ± 6576.1	40248.8 ± 6398.3	83607.2 ± 23049.6	113005.3 ± 36663.1	154099.1 ± 84176.2
CL_F (L/hr)	2.071 ± 0.642	2.438 ± 0.534	2.168 ± 0.461	2.539 ± 0.418	2.566 ± 0.772	2.883 ± 0.870	3.114 ± 1.244
V_z_F (L)	20.951 ± 6.091	25.339 ± 4.990	23.023 ± 5.123	25.600 ± 3.696	24.623 ± 5.082	31.536 ± 7.346	31.686 ± 12.228

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.3.1-2 Table 6，14.2.2

2.7.6.3.5.1.2 用量比例性

JTZ-951 を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の投与量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例性をパワーモデルにて検討し，その結果を表 2.7.6.3-4 に示した。

JTZ-951 の用量比例性を示すパラメータ β の推定値は，C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 0.880（90%信頼区間：0.832～0.929）及び 0.929（90%信頼区間：0.878～0.980）となった。JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の上昇は，用量比に比べてやや低い傾向を示したものの，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} は JTZ-951 の投与量に応じて上昇した。

表 2.7.6.3-4　　空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例性
（AZ951-U-[redacted]-001 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	用量比例性を示すパラメータ（β）		
	推定値	90%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}	0.880	0.832	0.929
AUC_{inf}	0.929	0.878	0.980

用量範囲：5～400 mg，N＝6
パワーモデル：C_{max}（又は AUC_{inf}）＝α×投与量$^{\beta}$
Source：CTD5.3.3.1-2 Table 7

2.7.6.3.5.1.3 JTZ-951 の尿中排泄

JTZ-951 を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の投与量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951

の累積尿中排泄率と腎クリアランスを表 2.7.6.3-5 に示した。JTZ-951 の fe_{total} は 38.85%～48.05%, CL_r は 0.899～1.471 L/hr であった。

表 2.7.6.3-5　　JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランス
（AZ951-U-[redacted]-001 試験，薬物動態解析対象集団）

投与量	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
fe_{total} (%)	41.866 ± 8.700	48.046 ± 5.884	45.761 ± 8.693	47.800 ± 6.000	46.696 ± 7.986	38.851 ± 13.527	43.398 ± 13.242
CL_r (L/hr)	0.899 ± 0.377	1.180 ± 0.284	1.011 ± 0.334	1.234 ± 0.343	1.224 ± 0.449	1.098 ± 0.483	1.471 ± 0.894

平均値±標準偏差
Source：CTD5.3.3.1-2 Table 8，14.2.4

2.7.6.3.6 薬力学的作用の評価

2.7.6.3.6.1 EPO

EPO の薬力学的パラメータを表 2.7.6.3-6 に示した。プラセボあるいは JTZ-951 を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の投与量で空腹時単回投与した場合，投与 4 時間後に 50 mg 以上の投与量で EPO は上昇し，8～12 時間後に最高濃度に達した。EPO の E_{max} 及び $AUEC_{0-48}$ は 50～400 mg の用量範囲で用量比以上の上昇を示した。なお，EPO の上昇には大きな個体間変動が認められた。

表 2.7.6.3-6　　EPO の薬力学的パラメータ（AZ951-U-[redacted]-001，安全性解析対象集団）

投与群	プラセボ	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
例数	7	6	6	6	6	6	6	6
t_{Emax}*1 (hr)	12.000 (8.02 - 145.23)	30.000 (6.00 - 312.57)	8.000 (6.00 - 12.12)	12.000 (8.00 - 12.00)	10.000 (8.00 - 12.00)	10.010 (6.00 - 12.02)	12.000 (12.00 - 12.00)	12.000 (8.03 - 12.00)
E_{max} (mIU/mL)	17.2000 ± 12.6307	23.5000 ± 12.3549	22.7500 ± 11.0524	275.6833 ± 177.4873	2500.8333 ± 1870.3836	5007.6667 ± 2084.6818	6973.3333 ± 5063.4903	9183.8333 ± 7862.2372
ΔE_{max} (mIU/mL)	4.1143 ± 1.9676	7.4500 ± 7.0673	10.7500 ± 9.7206	265.5000 ± 176.5969	2487.3500 ± 1866.0213	4990.8667 ± 2084.0470	6961.1833 ± 5060.0793	9171.4833 ± 7860.9771
$AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	691.4 ± 577.7	723.0 ± 233.4	667.5 ± 298.0	3276.7 ± 1947.2	33653.3 ± 27937.1	65069.7 ± 29877.5	110124.5 ± 85830.6	148018.7 ± 170254.0
$\Delta AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	73.6 ± 65.0	21.2 ± 27.9	109.3 ± 118.1	2788.0 ± 1882.7	33006.2 ± 27696.8	64263.2 ± 29885.5	109631.2 ± 85695.2	147425.7 ± 170182.3

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.3.1-2 Table 9，14.2.5.1

2.7.6.3.6.2 VEGF

プラセボあるいは JTZ-951 を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の投与量で空腹時単回投与した場合，100 mg の投与量から VEGF の上昇が認められた。しかしながら，JTZ-951 の投与量に応じた明らかな VEGF の上昇傾向は認められず，いずれの投与量でも VEGF は投与 24 時間後

には投与前値と同程度まで低下した。なお，VEGF の上昇には大きな個体間変動が認められた（「CTD5.3.3.1-2 Table 10」参照）。

2.7.6.3.7 考察と全般的結論

健康成人男女を対象に，JTZ-951 を 5～400 mg の投与量で単回経口投与した場合の安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。

JTZ-951 を空腹時単回投与した場合，400 mg までの安全性と忍容性が認められた。

JTZ-951 を 5～400 mg の投与量で空腹時単回投与した場合，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} はほぼ用量比例的に上昇した。JTZ-951 は主に腎臓から未変化体として排泄された。未変化体の尿中排泄率には用量依存性が認められなかった。

JTZ-951 を単回投与した場合，50 mg の投与量から EPO の上昇が認められた。VEGF に，明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.4 健康成人対象 第 I 相臨床試験 反復投与及び薬物相互作用試験 [AZ951-U-[redacted]-003] （海外臨床試験）

（参考資料：CTD5.3.3.1-3）

2.7.6.4.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 1, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of JTZ-951 Administered Once Daily for 14 Days, and the Effect of JTZ-951 on Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 Enzyme Activity in Healthy Subjects

2) 治験の目的

JTZ-951 を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する。

薬物相互作用の評価として，CYP1A2，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 の酵素活性に対する JTZ-951 の影響を，CYP プローブ基質を用いて検討する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，プラセボ対照，単盲検

6) 試験の構成

25 mg 群，50 mg 群：14 日間反復経口投与と薬物相互作用の評価を行った。

100 mg 群：14 日間反復経口投与を計画した。Day 14 の最終投与前に 100 mg 群（同コホートのプラセボを含む）は全被験者が投与中止となった。

7) 被験者数

計画時：25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群の各コホートで JTZ-951 投与 10 名，プラセボ投与 3 名
3 コホート計 39 名

解析時：25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群の各コホートで JTZ-951 投与 10 名，プラセボ投与 3 名
3 コホート計 39 名

安全性解析対象集団：
25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群各 10 名及びプラセボ群 9 名の合計 39 名

JTZ-951 薬物動態解析対象集団：
25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群各 10 名の合計 30 名

プローブ基質薬物動態解析対象集団：
25 mg 投与 9 名，50 mg 投与 8 名の合計 17 名

PD 解析対象集団：
25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群各 10 名及びプラセボ群 9 名の合計 39 名

8) 対象被験者

健康成人男女

9) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 病歴，診察，バイタルサイン，眼科的検査及び標準 12 誘導心電図により健康であると判断された者
- 臨床検査の結果が基準値以内又は治験責任医師が臨床的に組み入れに問題ないと判断した者
- 18 歳以上 50 歳以下の男女
- 体重 50 kg 以上 100 kg 以下，BMI 19.0 kg/m^2 以上 31.0 kg/m^2 以下の者
- 女性の場合は以下のいずれかを満たす者
  - 手術により妊孕力を喪失した者
  - 閉経した者

【主な除外基準】

- 閉塞隅角緑内障の既往又は発症リスクのある者
- 事前検査の Hb 濃度が 15.5 g/dL を超えている男性，14.5 g/dL を超えている女性
- 悪性腫瘍の既往又は合併のある者（治療の成功した皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌，子宮頸部上皮内癌を除く）
- 入院から溯り 4 週以内に処方薬，一般用医薬品，ビタミン類，薬草成分，栄養補助食品を服用した者
- 妊娠中又は授乳中の女性
- 入院から溯り 8 週以内に献血をした者又は輸血を受けた者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬/治験薬	JTZ-951 プローブ基質（カフェイン，トルブタミド，オメプラゾール，デキストロメトルファン及びミダゾラム）		
コホート	1	2	3
JTZ-951 投与量	25 mg	50 mg	100 mg
プローブ基質投与量	カフェイン 200 mg，トルブタミド 500 mg，オメプラゾール 20 mg，デキストロメトルファン 30 mg 及びミダゾラム 3 mg		プローブ基質の投与は行わない
投与方法	Day –3 に CYP プローブ基質のカクテルを朝食 1 時間前に単回経口投与する。 Day 1～14 に JTZ-951（又はプラセボ）を 1 日 1 回，朝食 30 分前，14 日間反復経口投与する。 Day 15 に JTZ-951（又はプラセボ）及び CYP プローブ基質のカクテルを朝食 1 時間前に 1 回併用投与する。 さらに，Day 16 の朝食 30 分前に JTZ-951（又はプラセボ）を単独で単回経口投与する。		JTZ-951 を 1 日 1 回，朝食 30 分前，14 日間反復経口投与する（Day 1～14）。
使用製剤，使用錠数，ロット番号	JTZ-951 錠 1 mg（ロット番号：[redacted]）を 5 錠及び JTZ-951 錠 10 mg（ロット番号：[redacted]）を 2 錠 若しくは JTZ-951 錠プラセボ（ロット番号：[redacted]）を 7 錠	JTZ-951 錠 50 mg（ロット番号：[redacted]）を 1 錠 若しくは JTZ-951 錠プラセボ（ロット番号：[redacted]）を 1 錠	JTZ-951 錠 50 mg（ロット番号：[redacted]）を 2 錠 若しくは JTZ-951 錠プラセボ（ロット番号：[redacted]）を 2 錠
	カフェインとして Vivarin 200 mg tablets（ロット番号：[redacted]）を 1 錠 トルブタミドとして Tolbutamide 500 mg tablets（ロット番号：[redacted]）を 1 錠 オメプラゾールとして Prilosec Delayed-Release Capsules, 20 mg（ロット番号：[redacted]）を 1 カプセル デキストロメトルファンとして Robitussin Lingering Cold Long-Acting CoughGels 15 mg liquid gel capsules（ロット番号：[redacted]）を 2 カプセル ミダゾラムとして Midazolam HCl Syrup (2 mg/mL)（ロット番号：[redacted]）を 1.5 mL		

11) 投与期間

コホート 1 及び 2	Day –3 に CYP プローブ基質のカクテルを単回投与 Day 1～14 に JTZ-951（又はプラセボ）を 1 日 1 回，14 日間反復投与 Day 15 に JTZ-951（又はプラセボ）及び CYP プローブ基質のカクテルを 1 回併用投与 Day 16 に JTZ-951（又はプラセボ）を単回投与
コホート 3	14 日間

12) 調査項目及び実施時期

コホート１及び２

調査項目＼実施時期（Day）			事前検査	Day −4	Day −3	Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3 ～13	Day 14	Day 15	Day 16	Day 17	Day 18	事後検査 1	事後検査 2
選択・除外基準の確認			X	X													
被験者背景			X														
合併症・既往歴			X														
妊娠検査（女性のみ）			X	X													
卵胞刺激ホルモン（閉経後女性のみ）			X														
JTZ-951（又はプラセボ）投与								X	X	X	X	X	X				
CYP プローブ基質投与					X							X					
併用薬			X	X												X	X
ウイルス血清学的検査			X														
薬物・アルコール検査			X	X													
制限事項遵守の確認			X	X											X	X	X
有害事象調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査			X	X		X		X	X	X*1		X			X	X	
バイタルサイン			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重			X					X							X	X	
身長及び BMI			X														
標準 12 誘導心電図			X	X	X	X		X	X	X*1	X	X	X	X		X	
眼科的検査				X												X	
血液生化学的検査			X	X		X		X	X	X*1		X	X	X		X	
血液生化学的検査（リン脂質）								X		X*2		X				X	
血液学的検査			X	X		X		X	X	X*3		X	X	X		X	
血液凝固線溶系検査		PT-INR，APTT，フィブリノゲン	X					X								X	
		D ダイマー						X								X	X*4
尿検査			X	X		X		X	X	X*1		X	X	X		X	
薬物濃度測定	血漿	CYP プローブ基質			X	X	X					X	X	X			
		JTZ-951						X	X	X*1	X	X					
	尿	デキストロメトルファン			←→							←→					
		JTZ-951						←→			←→						
CYP 遺伝子型						X											
EPO，VEGF								X	X	X*1	X	X			X	X	X*4

*1：Day 4，7，10 及び 13 に測定　*2：Day 10 に測定　*3：Day 4，7，9，11 及び 13 に測定　*4：事後検査 1 でベースライン値に復しなかった被験者のみ測定

コホート 3

実施時期（Day） 調査項目		事前検査	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3〜13	Day 14	Day 15	Day 16	事後検査 1	事後検査 2
選択・除外基準の確認		X	X								
被験者背景		X									
合併症・既往歴		X									
妊娠検査（女性のみ）		X	X								
卵胞刺激ホルモン（閉経後女性のみ）		X									
JTZ-951（又はプラセボ）投与				X	X	X	X				
併用薬		X	X							X	X
ウイルス血清学的検査		X									
薬物・アルコール検査		X	X								
制限事項遵守の確認		X	X						X	X	X
有害事象調査			X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査		X	X	X	X	X[*1]			X	X	
バイタルサイン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重		X	X						X	X	
身長及び BMI		X									
標準 12 誘導心電図		X	X	X	X	X[*1]	X	X		X	
眼科的検査			X							X	
血液生化学的検査		X	X	X	X	X[*1]		X		X	
血液生化学的検査（リン脂質）				X		X[*2]		X		X	
血液学的検査		X	X	X	X	X[*3]		X		X	
血液凝固線溶系検査	PT-INR，APTT，フィブリノゲン	X		X						X	
	D ダイマー			X						X	X[*4]
尿検査		X	X	X	X	X[*1]		X		X	
薬物濃度測定	血漿			X	X	X[*1]	X	X			
	尿			←――→			←――→				
EPO，VEGF				X	X	X[*1]	X	X	X	X	X[*4]

*1：Day 4，7，10 及び 13 に測定　*2：Day 10 に測定　*3：Day 4，7，9，11 及び 13 に測定　*4：事後検査 1 でベースライン値に復しなかった被験者のみ測定

13) 評価項目

【薬物動態】

- JTZ-951 の血漿中濃度及び尿中濃度
- CYP プローブ基質及びその代謝物の血漿中濃度及び尿中濃度

【安全性】

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び血液凝固線溶系検査，尿検査）
- バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温）及び体重
- 標準 12 誘導心電図

14) その他の調査

- EPO
- VEGF

2.7.6.4.2 統計及び解析手法

2.7.6.4.2.1 薬物動態

2.7.6.4.2.1.1 解析対象集団

解析対象集団を JTZ-951 薬物動態解析対象集団とプローブ基質薬物動態解析対象集団とした。

【JTZ-951 薬物動態解析対象集団】

JTZ-951 が一度でも投与され，薬物動態解析のための JTZ-951 血漿中濃度のデータが取得された被験者

【プローブ基質薬物動態解析対象集団】

プローブ基質が一度でも投与され，薬物動態解析のためのプローブ基質血漿中濃度のデータが取得された被験者

2.7.6.4.2.1.2 JTZ-951 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

JTZ-951 の血漿中濃度を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。JTZ-951 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- C_{max} 到達時間（t_{max}）
- 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）
- 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）
- 経口投与後の全身クリアランス（CL_F）
- 分布容積（Vz_F）
- C_{max} における蓄積率（AR_{Cmax}）

- AUC_{tau}における蓄積率（AR_{AUCtau}）
- パワーモデルによるJTZ-951のC_{max}及びAUC_{tau}の用量比例性の検討

2.7.6.4.2.1.3 JTZ-951の尿中濃度から算出する薬物動態パラメータ

JTZ-951の尿中濃度及び尿量を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。JTZ-951の尿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に算出した。

- 投与間隔における累積尿中排泄率（fe_{tau}）
- 腎クリアランス（CL_r）

2.7.6.4.2.1.4 CYPプローブ基質の薬物動態パラメータ

CYPプローブ基質の血漿中濃度又は尿中濃度を用いて薬物動態パラメータを算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）

また，CYPプローブ基質の薬物動態に及ぼすJTZ-951の影響を検討する。算出した主な記述統計量を以下に示す。

- CYPプローブ基質のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比とその90%信頼区間

2.7.6.4.2.2 安全性

2.7.6.4.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【安全性解析対象集団】

少なくとも1度JTZ-951又はプローブ基質が投与され，安全性に関する調査が実施された被験者

2.7.6.4.2.2.2 有害事象及び副作用

MedDRAの基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いて有害事象の集計及び評価を行った。治験薬と有害事象との因果関係は，3段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

2.7.6.4.2.2.3 臨床検査

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する臨床検査値を集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査，尿検査定量値の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.4.2.2.4 バイタルサイン及び体重

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触するバイタルサイン及び体重を集計した。収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.4.2.2.5 標準 12 誘導心電図

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する標準 12 誘導心電図のパラメータを集計した。RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF 間隔の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.4.2.3 その他の調査

2.7.6.4.2.3.1 解析対象集団

PD 解析対象集団を用いて実施した。

【PD 解析対象集団】

安全性解析対象集団のうち JTZ-951（又はプラセボ）投与後にその他の調査のデータが取得された被験者

2.7.6.4.2.3.2 EPO

投与群別の各時点の EPO 濃度及び薬力学的パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬力学的パラメータを以下に示す。

- EPO の最高濃度到達時間（t_{Emax}）
- EPO の最高濃度（E_{max}）
- 投与開始時から投与 24 時間後までの EPO の濃度－時間曲線下面積（$AUEC_{0-24}$）

2.7.6.4.3 被験者の内訳及び被験者背景

2.7.6.4.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-1 に示した。

コホート 1，コホート 2，コホート 3 で各 13 名（JTZ-951 投与：10 名，プラセボ投与：3 名）の合計 39 名が治験に組み入れられ，治験薬の投与が開始された。有害事象の発現により 25 mg 群 1 名，50 mg 群 1 名，100 mg 群 3 名で治験が中止された。100 mg 群の 1 名で Day 10 に重篤な副作用として肺塞栓症及び深部静脈血栓症が，100 mg 群の別の 1 名で Day 12 に肺塞栓症が発現したことから，治験依頼者の判断で 100 mg 群（コホート 3 のプラセボを含む）の全被験者の投与を中止

した。100 mg 群の残りの 7 名とコホート 3 のプラセボ投与 3 名の最終投与日は Day 10 となった。本治験参加者 39 名のうち 16 名が治験を途中で中止した。

表 2.7.6.4-1　　被験者の内訳（AZ951-U-[redacted]-003）

投与量	プラセボ	25 mg	50 mg	100 mg	合計
ランダム割付	9	10	10	10	39
投与・観察完了	6 (66.7%)	9 (90.0%)	8 (80.0%)	0	23 (59.0%)
中止 ＜理由＞	3 (33.3%) 治験依頼者による治験の中止：3	1 (10.0%) 有害事象：1	2 (20.0%) 有害事象：1 その他*1：1	10 (100%) 有害事象：3 治験依頼者による治験の中止：7	16 (41.0%) 有害事象：5 治験依頼者による治験の中止：10 その他*1：1

例数（%）
*1：当該被験者による治験実施医療機関の規則違反による中止（治験実施計画書からの逸脱ではない）
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 7, 14.1.1

2.7.6.4.3.2 被験者背景

治験に組み入れられた全被験者の被験者背景を表 2.7.6.4-2 に示した。特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.4-2　　被験者背景（AZ951-U-[redacted]-003）

項目（単位）		プラセボ (N = 9)	25 mg (N = 10)	50 mg (N = 10)	100 mg (N = 10)	合計 (N = 39)
性別	男性	9 (100.0%)	7 (70.0%)	9 (90.0%)	8 (80.0%)	33 (84.6%)
	女性	0	3 (30.0%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)	6 (15.4%)
人種	白人	5 (55.6%)	8 (80.0%)	7 (70.0%)	6 (60.0%)	26 (66.7%)
	黒人／アフリカ系米国人	4 (44.4%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)	4 (40.0%)	12 (30.8%)
	アメリカインディアン／アラスカ先住民	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)
民族	ヒスパニック系／ラテン系	4 (44.4%)	5 (50.0%)	6 (60.0%)	5 (50.0%)	20 (51.3%)
	非ヒスパニック系／非ラテン系	5 (55.6%)	5 (50.0%)	4 (40.0%)	5 (50.0%)	19 (48.7%)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	30.0 ± 9.2	31.5 ± 10.0	28.4 ± 5.9	32.5 ± 7.8	30.6 ± 8.2
身長（cm）	平均値±標準偏差	171.6 ± 7.9	169.3 ± 10.5	171.8 ± 8.2	167.3 ± 8.9	169.9 ± 8.8
体重（kg）	平均値±標準偏差	79.89 ± 12.77	73.61 ± 15.78	77.01 ± 11.54	74.82 ± 11.21	76.24 ± 12.66
BMI (kg/m^2)	平均値±標準偏差	27.08 ± 3.16	25.45 ± 3.53	26.05 ± 3.10	26.66 ± 2.84	26.29 ± 3.10

安全性解析対象集団
例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 8，14.1.2

2.7.6.4.4 安全性の評価

2.7.6.4.4.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

治験薬が投与された被験者数は，25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群で各 10 名及びプラセボ群で 9 名の合計 39 名であった。

25 mg 群：
9 名が Day −3 及び Day 15 に CYP プローブ基質カクテル投与，Day 1～Day 16 に JTZ-951 投与
1 名が Day −3 に CYP プローブ基質カクテル投与，Day 1～Day 5 に JTZ-951 投与

50 mg 群：
8 名が Day −3 及び Day 15 に CYP プローブ基質カクテル投与，Day 1～Day 16 に JTZ-951 投与
1 名が Day −3 に CYP プローブ基質カクテル投与，Day 1～Day 9 に JTZ-951 投与
1 名が Day −3 に CYP プローブ基質カクテル投与，Day 1～Day 8 に JTZ-951 投与

100 mg 群：
7 名が Day 1～Day 10 に JTZ-951 投与
1 名が Day 1～Day 7 に JTZ-951 投与
2 名が Day 1～Day 6 に JTZ-951 投与

2.7.6.4.4.2 有害事象

2.7.6.4.4.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4-3 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象が 100 mg 群の 10 名中 2 名（20.0%）に 3 件認められ，内訳は肺塞栓症が 2 件及び深部静脈血栓症が 1 件であった。これらの有害事象はすべて重篤な副作用であった。

治験薬の投与中止又は観察中止に至った有害事象は，25 mg 群で 10 名中 1 名（10.0%）に 2 件，50 mg 群で 10 名中 1 名（10.0%）に 1 件，100 mg 群で 10 名中 3 名（30.0%）に 3 件認められた。

有害事象は，プラセボ群で 9 名中 3 名（33.3%），25 mg 群で 10 名中 5 名（50.0%），50 mg 群で 10 名中 5 名（50.0%），100 mg 群で 10 名中 8 名（80.0%）に認められた。

副作用は，プラセボ群で 9 名中 1 名（11.1%），25 mg 群で 10 名中 3 名（30.0%）に，50 mg 群で 10 名中 4 名（40.0%）に，100 mg 群で 10 名中 7 名（70.0%）に認められた。

重症度が「高度」と判定された有害事象は，100 mg 群で発現した重篤な有害事象である肺塞栓症 2 名のうち 1 名であった。

表 2.7.6.4-3　　有害事象の要約（AZ951-U-[redacted]-003）

項目	プラセボ (N = 9)		25 mg (N = 10)		50 mg (N = 10)		100 mg (N = 10)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	3	33.3	5	50.0	5	50.0	8	80.0
高度な有害事象	0		0		0		1	10.0
副作用	1	11.1	3	30.0	4	40.0	7	70.0
重篤な有害事象	0		0		0		2	20.0
重篤な副作用	0		0		0		2	20.0
死亡	0		0		0		0	
有害事象による中止	0		1	10.0	1	10.0	3	30.0

安全性解析対象集団.
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 18

2.7.6.4.4.2.2 有害事象の発現例数

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.23-5 に示した。

重症度が「高度」と判定された有害事象は，100 mg 群で発現した重篤な有害事象である肺塞栓症 2 名のうち 1 名であった。100 mg 群で発現した肺塞栓症の別の 1 名の重症度は「中等度」と判定された。重症度が「中等度」と判定された有害事象は他に，100 mg 群で発現した悪心，嘔吐，頭痛及び深部静脈血栓，50 mg 群で発現した蕁麻疹であった。その他の有害事象はいずれも「軽度」と判定された。

JTZ-951 の各群で 10 名中 3 名以上に認められた有害事象は，25 mg 群で悪心が 3 名（30.0%），100 mg 群で頭痛が 6 名（60.0%），腹痛及び悪心がそれぞれ 5 名（50.0%），嘔吐及び筋肉痛がそれぞれ 4 名（40.0%）であった。

2.7.6.4.4.2.3 副作用の発現例数

副作用の発現例数を表 2.7.6.4-4 に示した。

重症度が「高度」と判定された副作用は，100 mg 群で発現した肺塞栓症 2 例のうち 1 例であった。100 mg 群で発現した肺塞栓症の別の 1 例の重症度は「中等度」と判定された。重症度が「中等度」と判定された副作用は他に，100 mg 群で発現した悪心，嘔吐，頭痛及び深部静脈血栓，50 mg 群で発現した蕁麻疹であった。その他の副作用はいずれも「軽度」と判定された。

JTZ-951 の各群で 3 名以上に認められた副作用は，悪心，頭痛，腹痛，嘔吐及び筋肉痛であった。

表 2.7.6.4-4　副作用の発現例数（AZ951-U-[redacted]-003）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	プラセボ (N = 9)		25 mg (N = 10)		50 mg (N = 10)		100 mg (N = 10)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	1	11.1	3	30.0	4	40.0	7	70.0
眼障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	20.0
眼刺激							1	10.0
霧視							2	20.0
胃腸障害	1	11.1	3	30.0	3	30.0	7	70.0
腹部不快感			2	20.0	1	10.0	1	10.0
腹痛					1	10.0	4	40.0
便秘							1	10.0
下痢			1	10.0	1	10.0		
口内乾燥							1	10.0
消化不良							1	10.0
おくび			1	10.0			1	10.0
鼓腸	1	11.1						
歯肉出血							1	10.0
歯肉炎							1	10.0
悪心			3	30.0	1	10.0	5	50.0
吐き戻し							2	20.0
嘔吐			1	10.0			4	40.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	10.0	1	10.0	3	30.0
無力症							1	10.0
悪寒			1	10.0				
疲労					1	10.0		
熱感							1	10.0
体温変動感							1	10.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	40.0
側腹部痛							1	10.0
四肢不快感							1	10.0
筋肉痛							4	40.0
神経系障害	1	11.1	1	10.0	0	0.0	5	50.0
浮動性めまい							2	20.0
頭痛	1	11.1	1	10.0			5	50.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0
不規則月経					1	10.0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	10.0	0	0.0	2	20.0
肺塞栓症							2	20.0
鼻漏			1	10.0				
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0
蕁麻疹					1	10.0		
血管障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0
深部静脈血栓症							1	10.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-3 14.3.1.4

2.7.6.4.4.2.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.4-5，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.3.1-3 12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events」に示した。

治験薬投与又は観察中止に至った有害事象を，他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事

象一覧表を表 2.7.6.4-6 に示した。

重篤な有害事象は 100 mg 群の 10 名中 2 名（20.0%）に 3 件認められ，内訳は肺塞栓症が 2 件及び深部静脈血栓症が 1 件であった。これらの有害事象はすべて重篤な副作用であった。重篤な副作用の発現が認められた 2 名の被験者には，抗凝固療法が実施され，状態は顕著に改善している。これらの 2 名の被験者に，特徴的な Ret 数及び EPO の推移，遺伝的な血栓性素因，血液凝固障害の家族歴，並びに血栓症の既往等の血栓症リスク因子は認められなかった。Day 10 に重篤な副作用として肺塞栓症及び深部静脈血栓症が 1 名に，Day 12 に肺塞栓症が別の 1 名に発現したことから，治験依頼者の判断で 100 mg 群（同コホートのプラセボを含む）の全被験者が投与中止となった。100 mg 群の残りの 7 名とコホート 3 のプラセボ投与 3 名の最終投与日は Day 10 となった。なお，重篤な副作用発現した 100 mg 群の 2 名は，嘔吐又は頭痛の発現により重篤な副作用の発現前に治験薬の投与を中止している。健康成人男女を対象として JTZ-951 の 100 mg を 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，忍容性は低いと判断された。重篤な副作用の叙述を 2.7.6.24.2 に添付した。

治験薬の投与中止又は観察中止に至った有害事象は，25 mg 群で 10 名中 1 名（10.0%）に 2 件，50 mg 群で 10 名中 1 名（10.0%）に 1 件，100 mg 群で 10 名中 3 名（30.0%）に 3 件認められた。これらの有害事象はすべて重要な副作用であった。

表 2.7.6.4-5　　重篤な有害事象一覧表（AZ951-U-[redacted]-003）

被験者識別コード（性別/年齢）	JTZ-951 投与量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
[redacted]（女性/32 歳）	100 mg	肺塞栓症	12	中等度	関連あり	非該当*1	有	回復*2	--*2
[redacted]（男性/41 歳）	100 mg	肺塞栓症	10	高度	関連あり	非該当*1	有	回復したが後遺症あり*3	--*3
		深部静脈血栓症	10	中等度	関連あり	非該当*1	有	回復*2	--*2

*1：治験薬投与中止後の発現
*2：治験終了時に未回復であったが，その後回復
*3：治験終了時に未回復，その後回復したが後遺症あり
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 22，14.3.2.1

表 2.7.6.4-6　　他の重要な有害事象一覧表（AZ951-U-[redacted]-003）

被験者識別コード（性別/年齢）	JTZ-951投与量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
[redacted]（女性/46歳）	25 mg	悪心	4	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	6
		嘔吐	6	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	6
[redacted]（男性/30歳）	50 mg	蕁麻疹	10	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	17
[redacted]（女性/32歳）	100 mg	嘔吐	7	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	8
[redacted]（女性/50歳）	100 mg	頭痛	4	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	11
[redacted]（男性/41歳）	100 mg	頭痛	5	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 23，14.3.2.2

2.7.6.4.4.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触した臨床検査値を異常値とした。

2名以上に認められた臨床検査値異常値は，Ht値減少がプラセボ群9名中2名（22.2%），25 mg群10名中2名（20.0%），尿中粘液増加がプラセボ群9名中2名（22.2%），25 mg群10名中2名（20.0%），50 mg群10名中3名（30.0%），尿比重減少がプラセボ群9名中4名（44.4%），25 mg群10名中4名（40.0%），100 mg群10名中4名（40.0%）であった。

100 mg群では重篤な有害事象（肺塞栓症，深部静脈血栓症）の発現した2名に加え，血栓症の発現していない4名でDダイマーが上昇した。25 mg群では2名の被験者でDダイマーが基準値を超えて上昇したものの，DダイマーにJTZ-951の投与に伴う明らかな変化は認められなかった。50 mg群では3名の被験者でDダイマーが基準値を超えて上昇した。しかし，25 mg群及び50 mg群で血栓症の発現は認められなかった。

総コレステロール及びリン脂質に低下傾向が認められたものの，基準値内を推移した。

その他の臨床検査値の平均値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.4.4.4 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

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触したバイタルサイン，標準12誘導心電図パラメータを異常値とした。

2名以上に認められたバイタルサイン異常値は，収縮期血圧低下が100 mg群10名中2名（20.0%），拡張期血圧低下が100 mg群10名中2名（20.0%），体温上昇が50 mg群10名中2名（20.0%），呼吸数減少がプラセボ群9名中4名（44.4%），25 mg群10名中7名（70.0%），50 mg群10名中6名（60.0%），100 mg群10名中5名（50.0%）であった。

2名以上に認められた標準12誘導心電図パラメータ異常値はPR間隔増加が25 mg群10名中2

名（20.0%），QTcF 間隔増加（30 m 秒以上増加）が 25 mg 群 10 名中 2 名（20.0%），100 mg 群 10 名中 2 名（20.0%）であった。

収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重の平均値の推移並びに，標準 12 誘導心電図，眼科的検査に，臨床上問題となる変動，変化は認められなかった。

2.7.6.4.5 薬物動態の評価

2.7.6.4.5.1 解析したデータセット

コホート 1，コホート 2 では Day –3 に 5 種類の CYP プローブ基質のカクテルを単回経口投与した。その後，Day 1～14 に JTZ-951 を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し，Day 15 に JTZ-951 と CYP プローブ基質のカクテルを単回で併用投与した。さらに，Day 16 に JTZ-951 を単独で単回経口投与した。Day 1 と Day 14 に JTZ-951 の薬物動態評価用に血漿と尿を採取した。Day –3 と Day 15 に CYP プローブ基質と CYP プローブ基質の代謝物の薬物動態評価用に血漿と尿を採取した。治験薬投与の中止によって Day 15 の血漿中薬物濃度及び尿中濃度の得られなかった被験者 3 名（25 mg 群 1 名，50 mg 群 2 名）をプローブ基質薬物動態解析対象集団（薬物相互作用の解析）から除外した。

コホート 1，コホート 2，コホート 3 の JTZ-951 が投与された各 10 名の合計 30 名すべてを JTZ-951 薬物動態解析対象集団とした（25，50，100 mg の投与各 10 名）。コホート 1 の 9 名，コホート 2 の 8 名の合計 17 名をプローブ基質薬物動態解析対象集団とした（25 mg 投与 9 名，50 mg 投与 8 名）。

また，CYP2D6 の遺伝子型及び表現型の双方で CYP2D6 の poor metabolizer（先天的に代謝活性が欠損又は著しく低い者）と判定された被験者 1 名（25 mg 群）を CYP2D6 の代謝酵素活性の評価から除外した。

コホート 3（100 mg 投与）では Day 14 の最終投与前に全被験者が治験中止となったため，Day 14 の薬物動態パラメータは算出しなかった。

2.7.6.4.5.2 JTZ-951 の血漿中濃度

JTZ-951 を 14 日間反復投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-7 に示した。なお，100 mg 投与群は，Day 14 の最終投与より前にプラセボ投与被験者を含む全被験者の投与を中止した。

JTZ-951 を 25, 50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，Day 1 及び Day 14 の t_{max} は 0.550～1.000 hr であり，投与量及び投与期間にかかわらず同程度であった。いずれの投与日においても C_{max} 及び AUC_{tau} は投与量の増加に伴い上昇した。また，$t_{1/2}$ も投与量及び投与日にかかわらず同程度であった（4.862～6.113 hr）。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は Day 4 以降ほぼ一定となった。Day 14 の JTZ-951 の AR_{Cmax} は 25 mg 投与時に 1.755, 50 mg 投与時に 1.396, AR_{AUCtau} は 25 mg 投与時に 1.501，50 mg 投与時に 1.572 となった。

表 2.7.6.4-7　　JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（AZ951-U-[redacted]-003，JTZ-951 薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			Day 14	
投与量	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg	50 mg
例数	10	10	10	9	8
t_{max}*1 (hr)	0.850 (0.52 - 6.00)	1.000 (0.50 - 12.00)	0.567 (0.50 - 4.00)	0.550 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 – 1.02)
C_{max} (ng/mL)	2170.3 ± 935.2	3323.0 ± 1392.4	7745.0 ± 4423.2	3022.2 ± 1073.1	4272.5 ± 1518.6
$t_{1/2}$ (hr)	5.075 ± 0.808	5.314 ± 0.733*2	4.862 ± 0.880	5.767 ± 1.857	6.113 ± 0.970
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	9439.1 ± 3837.7	15513.6 ± 4406.8	28309.6 ± 7408.1	12432.7 ± 3533.5	23462.0 ± 5149.1
CL_F (L/hr)	3.003 ± 1.389	3.438 ± 0.417*2	3.651 ± 1.015	2.221 ± 0.854	2.222 ± 0.482
AR_{Cmax}	--	--	--	1.755	1.396
AR_{AUCtau}	--	--	--	1.501	1.572

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
*2： N＝8
100 mg 投与群は Day 14 の最終投与前に全被験者が治験中止となったため，Day 14 の薬物動態パラメータを算出しなかった。
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 9，14.2.2.1

2.7.6.4.5.3 JTZ-951 の用量比例性

JTZ-951 を 25，50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復投与した場合の Day 1 の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{tau} の用量比例性をパワーモデルにて検討し，その結果を表 2.7.6.4-8 に示した。

Day 1 の JTZ-951 の用量比例性を示すパラメータ β の推定値は，C_{max} 及び AUC_{tau} でそれぞれ 0.884（90%信頼区間：0.608～1.159）及び 0.825（90%信頼区間：0.654～0.997）となった。JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{tau} はほぼ用量増加に伴い上昇した（「CTD 5.3.3.1-3 14.2.6.3，14.2.6.4 項」参照）。

表 2.7.6.4-8　　1 日 1 回朝食前に 14 日間反復投与した場合の Day 1 の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{tau} の用量比例性（AZ951-U-[redacted]-003 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	用量比例性を示すパラメータ（β）		
	推定値	90%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}	0.884	0.608	1.159
AUC_{tau}	0.825	0.654	0.997

用量範囲：25～100 mg，N＝10
パワーモデル：C_{max}（又は AUC_{inf}）＝α×投与量$^{\beta}$
Source：CTD 5.3.3.1-3 Table 10

2.7.6.4.5.4 JTZ-951 の尿中排泄率

JTZ-951 を 25，50 及び 100 mg の投与量で空腹時 14 日間反復投与した場合の JTZ-951 の累積尿中排泄率（fe_{tau}）と腎クリアランス（CL_r）を表 2.7.6.4-9 に示した。JTZ-951 の fe_{tau} は Day 1 で 34.1%～46.1%，Day 14 で 20.3～37.2%であった。JTZ-951 の CL_r は Day 1 で 1.331～1.652 L/hr，Day 14 で 0.470～0.857 L/hr であった。

表 2.7.6.4-9　　**JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランス**
（AZ951-U-[redacted]-003，JTZ-951 薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			Day 14	
投与量	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg	50 mg
例数	10	10	10	9	8
fe_{tau} (%)	46.1 ± 22.1	34.1 ± 10.6	44.0 ± 3.0	37.2 ± 10.3	20.3 ± 11.6
CL_r (L/hr)	1.635 ± 1.312	1.331*1 ± 0.441	1.652 ± 0.437	0.857 ± 0.491	0.470 ± 0.299

平均値±標準偏差
投与条件：1 日 1 回，朝食前投与
*1：N = 8
100 mg 投与群は Day 14 の最終投与前に全被験者が治験中止となったため，Day 14 の薬物動態パラメータを算出しなかった。
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 11，14.2.3.1

2.7.6.4.5.5 CYP 酵素活性に及ぼす JTZ-951 の影響

JTZ-951 を 25 及び 50 mg の投与量で反復投与した場合の CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 の酵素活性に及ぼす JTZ-951 の影響を評価した。Day 15（JTZ-951 とプローブ基質カクテルの併用投与）のプローブ基質及びその代謝物の C_{max} 及び AUC_{inf} の Day −3（CYP プローブ基質の単独投与）に対する幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.4-10 に示した。また，デキストロメトルファン及びデキストロルファンの累積尿中排泄量を表 2.7.6.4-11 に示した。

カフェイン（CYP1A2 のプローブ基質）及び 1,7-ジメチルキサンチン（カフェインの代謝物）の AUC_{inf} は CYP プローブ基質単独投与時と比較して，JTZ-951 併用投与時に 1.40～1.63 倍上昇した。JTZ-951 による CYP1A2 酵素活性の低下が認められたものの，その程度は小さかった。

JTZ-951 併用投与時のトルブタミド（CYP2C9 のプローブ基質），カルボキシトルブタミド及び 4-ヒドロキシトルブタミド（いずれもトルブタミドの代謝物）の C_{max} 及び AUC_{inf} は，CYP プローブ基質単独投与時と同程度であったことから，CYP2C9 の酵素活性に対する JTZ-951 の影響はないと考えられた。

オメプラゾール（CYP2C19 のプローブ基質）及び 5-ヒドロキシオメプラゾール（オメプラゾールの代謝物）の C_{max} は CYP プローブ基質単独投与時と比較して 25 mg の JTZ-951 の併用投与時に 1.59～1.78 倍の上昇を示したが，50 mg の JTZ-951 の併用投与時は CYP プローブ基質単独投与時と同程度であった。25 及び 50 mg の JTZ-951 を併用投与した時のオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC_{inf} は，JTZ-951 の投与量にかかわらず CYP プローブ基質単独投与時と同

程度であった。以上のことから，CYP2C19 の酵素活性に対する影響はないと考えられた。

CYP プローブ基質単独投与時と比較して JTZ-951 併用投与時にデキストロメトルファン（CYP2D6 のプローブ基質）の C_{max} は 1.23～1.89 倍，AUC_{inf} は 1.21～1.72 倍に上昇した。デキストロルファンの C_{max} 及び AUC_{inf} は JTZ-951 の投与量に関らず，JTZ-951 併用投与時と CYP プローブ基質単独投与時で同程度であった。また，デキストロメトルファンのデキストロルファンに対する累積尿中排泄量（Ae_{total}）の比は 25 mg 投与群で CYP プローブ基質単独投与時に 0.023，JTZ-951 併用投与時に 0.033，50 mg 投与群で CYP プローブ基質単独投与時に 0.005，JTZ-951 併用投与時に 0.009 であり，いずれの投与量でも CYP プローブ基質単独投与時と JTZ-951 併用投与時でデキストロメトルファンのデキストロルファンに対する Ae_{total} の比は同程度であった（表 2.7.6.4-11）。以上のことから，CYP2D6 の酵素活性に対する JTZ-951 の影響はないと考えられた。

ミダゾラム（CYP3A4 のプローブ基質）及び 1-ヒドロキシミダゾラム（ミダゾラムの代謝物）の C_{max} 及び AUC_{inf} は，CYP プローブ基質単独投与時と比較して JTZ-951 併用投与時に 1.22～1.43 倍（C_{max}），1.36～1.63 倍（AUC_{inf}）上昇した。JTZ-951 による CYP3A4 の酵素活性の低下が認められたが，その程度は小さかった。

表 2.7.6.4-10　CYP プローブ基質及びその代謝物の薬物動態に及ぼす JTZ-951 の反復投与の影響（AZ951-U-[redacted]-003，プローブ基質薬物動態解析対象集団）

投与量	CYP 分子種	プローブ基質及びその代謝物	薬物動態パラメータ	Day –3		Day 15		Day 15/Day –3 の幾何平均値の比 (90%信頼区間)
				例数	幾何平均値	例数	幾何平均値	
JTZ-951 25 mg	1A2	カフェイン	C_{max} (ng/mL)	9	5148.5	9	5079.3	0.99 (0.88～1.11)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	38916.7	9	62786.7	1.61 (1.48～1.75)
		1,7-ジメチルキサンチン	C_{max} (ng/mL)	9	1253.2	9	1174.0	0.94 (0.89～0.99)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	25102.4	8	35076.3	1.40 (1.29～1.51)
	2C9	トルブタミド	C_{max} (μg/mL)	9	50.2	9	53.8	1.07 (0.96～1.20)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9	612.2	9	654.5	1.07 (1.01～1.14)
		カルボキシトルブタミド	C_{max} (μg/mL)	9	2.6	9	2.7	1.02 (0.94～1.09)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9	33.7	9	35.3	1.05 (1.00～1.10)
		4-ヒドロキシトルブタミド	C_{max} (μg/mL)	9	0.6	9	0.6	1.00 (0.93～1.08)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9	8.9	9	9.2	1.04 (0.99～1.09)
	2C19	オメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	9	206.7	9	368.7	1.78 (1.14～2.80)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	533.4	7	493.0	0.92 (0.75～1.14)
		5-ヒドロキシオメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	9	150.0	9	238.0	1.59 (1.16～2.17)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	483.0	9	537.0	1.11 (1.04～1.19)
	2D6	デキストロメトルファン	C_{max} (ng/mL)	8	3.0	8	3.7	1.23 (0.98～1.55)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	27.8	8	33.5	1.21 (1.01～1.44)
		デキストロルファン	C_{max} (ng/mL)	8	294.3	8	265.8	0.90 (0.83～0.99)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	7	1615.0	8	1651.4	1.02 (0.97～1.07)
	3A4	ミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	9	14.1	9	20.1	1.43 (1.30～1.57)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	34.6	9	49.3	1.42 (1.24～1.63)
		1-ヒドロキシミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	9	8.3	9	10.1	1.22 (1.04～1.42)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	20.2	9	27.5	1.36 (1.17～1.58)

投与条件　Day –3：プローブ基質の単独投与，Day 15：JTZ-951 とプローブ基質カクテルの併用投与
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 17

表 2.7.6.4-10　CYP プローブ基質及びその代謝物の薬物動態に及ぼす JTZ-951 の反復投与の影響（AZ951-U-[redacted]-003，プローブ基質薬物動態解析対象集団）（続き）

投与量	CYP 分子種	プローブ基質及びその代謝物	薬物動態パラメータ	Day –3		Day 15		Day 15/Day –3 の幾何平均値の比 (90%信頼区間)
				例数	幾何平均値	例数	幾何平均値	
JTZ-951 50 mg	1A2	カフェイン	C_{max} (ng/mL)	8	4908.2	8	5198.8	1.06 (0.93～1.20)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	36971.4	8	60165.5	1.63 (1.49～1.78)
		1,7-ジメチルキサンチン	C_{max} (ng/mL)	8	1279.3	8	1177.7	0.92 (0.87～0.97)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	24435.2	8	34855.3	1.43 (1.32～1.54)
	2C9	トルブタミド	C_{max} (μg/mL)	8	50.2	8	49.2	0.98 (0.87～1.10)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	8	663.7	8	681.0	1.03 (0.96～1.09)
		カルボキシトルブタミド	C_{max} (μg/mL)	8	2.4	8	2.5	1.06 (0.98～1.14)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	8	32.5	8	36.5	1.12 (1.07～1.17)
		4-ヒドロキシトルブタミド	C_{max} (μg/mL)	8	0.7	8	0.7	1.06 (0.97～1.15)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	8	9.4	8	11.3	1.20 (1.14～1.27)
	2C19	オメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	8	203.7	8	209.3	1.03 (0.64～1.66)
			AUC_{inf}*1 (ng·hr/mL)	5	504.7	4	358.8	0.71 (0.52～0.98)
		5-ヒドロキシオメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	8	166.0	8	181.5	1.09 (0.79～1.52)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	460.4	8	527.2	1.15 (1.07～1.23)
	2D6	デキストロメトルファン	C_{max} (ng/mL)	8	1.8	8	3.4	1.89 (1.50～2.37)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	14.4	8	24.8	1.72 (1.44～2.06)
		デキストロルファン	C_{max} (ng/mL)	8	414.2	8	342.5	0.83 (0.76～0.90)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	1819.1	8	1891.1	1.04 (0.99～1.09)
	3A4	ミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	8	16.3	8	23.2	1.42 (1.28～1.57)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	37.9	7	61.5	1.63 (1.39～1.90)
		1-ヒドロキシミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	8	7.2	8	8.9	1.23 (1.05～1.45)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	16.9	7	23.4	1.39 (1.17～1.64)

投与条件　Day –3：プローブ基質の単独投与，Day 15：JTZ-951 とプローブ基質カクテルの併用投与
*1：AUC_{last} の幾何平均値 [例数]は Day –3 で 365 [8]，Day 15 で 333.5 [8]，AUC_{last} の Day 15/Day –3 の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 0.91 [0.75～1.12]
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 17

表 2.7.6.4-11　デキストロメトルファン及びデキストロルファンの累積尿中排泄量

投与量	CYP 分子種	プローブ基質及びその代謝物	薬物動態パラメータ	Day –3		Day 15	
				例数	幾何平均値	例数	幾何平均値
JTZ-951 25 mg	2D6	デキストロメトルファン	Ae_{total} (mg)	9	0.145	9	0.203
		デキストロルファン	Ae_{total} (mg)	9	6.001	8	9.349
		デキストロメトルファンのデキストロルファンに対する Ae_{total} の比		9	0.023	9	0.033
JTZ-951 50 mg		デキストロメトルファン	Ae_{total} (mg)	8	0.047	8	0.090
		デキストロルファン	Ae_{total} (mg)	9	5.826	8	9.441
		デキストロメトルファンのデキストロルファンに対する Ae_{total} の比		8	0.005	8	0.009

投与条件　Day –3：プローブ基質の単独投与
Day 15：JTZ-951 とプローブ基質カクテルの併用投与
Source：CTD5.3.3.1-3 14.2.3.2.1，14.2.3.2.2

2.7.6.4.6 その他の調査

2.7.6.4.6.1 解析したデータセット

治験薬が投与されたすべての被験者 39 名を PD 解析対象集団とした。

2.7.6.4.6.2 EPO

EPO の薬力学的パラメータを表 2.7.6.4-12 に示した。プラセボ投与群に比較して，すべての JTZ-951 投与群で EPO は高い値を示した。EPO の上昇には大きな個体間変動が認められた。

表 2.7.6.4-12　　EPO の薬力学的パラメータ（AZ951-U-[redacted]-003，PD 解析対象集団）

調査日	Day 1				Day 14		
投与量	プラセボ	25 mg	50 mg	100 mg	プラセボ	25 mg	50 mg
例数	9	10	10	10	6	9	8
t_{Emax}*1 (hr)	8.000 (4.00-23.92)	8.010 (8.00-12.00)	8.035 (8.00-23.92)	8.000 (8.00-12.03)	8.000 (8.00-8.00)	8.000 (8.00-12.00)	8.000 (8.00-8.02)
E_{max} (mIU/mL)	71.233 ± 129.679	255.910 ± 537.518	236.170 ± 210.207	2235.300 ± 2309.841	18.834 ± 6.625	318.489 ± 328.043	895.625 ± 592.896
ΔE_{max} (mIU/mL)	50.200 ± 127.740	240.360 ± 537.422	218.500 ± 213.419	2207.570 ± 2320.342	5.551 ± 4.045	295.367 ± 312.958	848.563 ± 565.148
$AUEC_{0-24}$ (mIU·hr/mL)	683.3 ± 395.8	2477.8 ± 4656.6	2407.1 ± 1784.1	20018.8 ± 20436.8	381.8 ± 125.4	2857.4 ± 2909.2	7655.6 ± 5035.0
$\Delta AUEC_{0-24}$ (mIU·hr/mL)	178.6 ± 242.8	2104.8 ± 4652.9	1983.0 ± 1845.1	19353.3 ± 20653.5	63.0 ± 77.6	2302.4 ± 2537.0	6526.0 ± 4339.3

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
100 mg 群は Day 14 の最終投与前に全被験者が治験中止となったため，Day 14 の薬力学的パラメータを算出しなかった。
Source：CTD5.3.3.1-3 Table 13，14.2.8.2

2.7.6.4.6.3 VEGF

25 mg 群及び 50 mg 群の VEGF は基準値内（0～115 pg/mL）を推移した。100 mg 群で JTZ-951 の投与後に基準値を超える VEGF の上昇が認められたものの，JTZ-951 投与 24 時間後に投与前と同程度の値まで復した。VEGF のトラフ濃度は，いずれの投与量でも Day 1 投与前値と同程度であった（「CTD5.3.3.1-3 Figure 12，Figure 13」参照）。

2.7.6.4.6.4 赤血球関連パラメータ

JTZ-951 の投与に伴い Ret 数の増加が認められた（「CTD5.3.3.1-3 Figure 14」参照）。Ret 数の増加は JTZ-951 の薬理作用に基づく変化であると推察された。いずれの投与群でも Hb 濃度，Ht 値，RBC 数の変化は認められなかった。

2.7.6.4.7 考察と全般的結論

健康成人男女を対象に，JTZ-951 を 25，50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復経口投与した際の安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。また，CYP プローブ基質のカクテルを用いて，CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4 の酵素活性に対する JTZ-951 の影響を検討した。

JTZ-951 を反復投与した場合，50 mg までの安全性と忍容性が認められた。

JTZ-951 を 25, 50 及び 100 mg の投与量で 1 日 1 回反復投与した場合，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{tau} はほぼ用量比例的に上昇した。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は Day 4 以降ほぼ一定となったことから，Day 4 までに定常状態に達していると考えられた。JTZ-951 は主に腎臓から未変化体として排泄された。

JTZ-951 は，CYP1A2 又は 3A4 に対する弱い酵素活性の低下作用を示し，CYP2C9，2C19 及び

2D6 の酵素活性に影響を示さなかった。JTZ-951 の投与時に CYP1A2，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 で代謝される薬剤の用量調節は不要と考えられた。

JTZ-951 を 25，50 及び 100 mg の投与量で反復投与した場合，EPO 及び Ret 数の増加が認められた。50 mg の投与量まで VEGF は基準値内を推移した。

2.7.6.5 HD 患者対象 第 I 相臨床試験 臨床薬理試験 [MBX1-2]

（評価資料：CTD5.3.3.2-1）

2.7.6.5.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 第 I 相臨床試験　－臨床薬理試験－

2) 治験の目的

維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者を対象として，JTZ-951 を単回経口投与した際の薬物動態及び安全性について検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，[redacted]　合計 2 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

非盲検

6) 試験の構成

JTZ-951 を 15 mg の投与量で単回経口投与

7) 被験者数

計画時：実薬投与 6 名
解析時：実薬投与 6 名

8) 対象被験者

HD 患者

9) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 75 歳未満の日本人患者，ただし女性の場合は閉経した患者（最終月経開始から起算して 52 週以上月経がないこと）
- 事前検査日の 12 週以上前より，原則として週 3 回の血液透析を受けている患者
- 事前検査日のドライウエイトが 35 kg 以上 70 kg 以下の患者

【主な除外基準】

- 事前検査日又は投与前日に測定した血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上の患者
- 事前検査日の前 24 週以内に入院治療を要する脳血管疾患（脳梗塞，脳出血など）又は心血管

疾患（急性心筋梗塞，不安定狭心症など）を発症した患者
- うっ血性心不全（NYHA 分類で III 度以上）を合併する患者
- 事前検査日の AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 2.5 倍以上の患者，あるいは肝硬変を合併する患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは事前検査日の前 5 年以内に既往がある患者
- 増殖糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症を合併する患者，あるいは本治験の参加予定期間中に眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）の予定がある患者
- 吸収不良症候群を合併する患者
- 治験薬投与前 12 週以内に 400 mL を超える採血又は 4 週以内に 200 mL を超える採血（本治験のための採血は含まない）を受けた患者
- 過去に本治験薬を投与された患者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬	JTZ-951
投与経路	経口投与
投与方法	空腹時単回投与
投与量	15 mg
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg 及び 10 mg
ロット番号	JTZ-951 錠 1 mg : [redacted]，JTZ-951 錠 10 mg : [redacted]
使用錠数	6 錠

11) 投与期間

単回

12) 調査項目及び実施時期

調査項目＼実施時期		事前検査	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	事後検査	中止時	中止後
治験薬の投与				○*						
血液透析		○	○			○	○	○		
被験者背景		○**	○**	○***						
薬物濃度	JTZ-951 血漿中濃度			○	○	○	○	○	○	○
安全性	自覚症状	←	—	—	—	—	—	→	○	○
	他覚所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	バイタルサイン：血圧，脈拍数，体温	○	○	○	○			○	○	○
	バイタルサイン：標準 12 誘導心電図	○	○	○	○			○	○	○
	臨床検査：血液学的検査	○	○		○			○	○	○
	臨床検査：血液生化学的検査	○	○		○			○	○	○
その他	EPO，VEGF			○	○	○			○	○
	併用薬剤使用状況	←	—	—	—	—	—	→	○	○
	併用療法施行状況	←	—	—	—	—	—	→	○	○

注：血液透析日の調査は透析前に実施
*：血液透析を施行しない日が連続して 2 日ある期間の初めの日に実施
：血液透析後の実施でも可，*：投与前の身長及び体重を調査

13) 評価項目

【薬物動態】

- JTZ-951 の血漿中濃度

【安全性】

- 有害事象，副作用
- バイタルサイン（血圧・脈拍数・体温，標準 12 誘導心電図）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

【その他の検査】

- EPO
- VEGF

2.7.6.5.2 統計及び解析手法

2.7.6.5.2.1 薬物動態

2.7.6.5.2.1.1 解析対象集団

解析対象集団を薬物動態解析対象集団とした。

【薬物動態解析対象集団】

治験薬が投与され，薬物動態に関して治験実施計画に適合した被験者

2.7.6.5.2.1.2 JTZ-951 の血漿中濃度を用いて算出する薬物動態パラメータ

本治験において得られた JTZ-951 の血漿中濃度を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）
- 投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 経口投与後の全身クリアランス（CL_F）
- 経口投与後の最終相における分布容積（V_z_F）

2.7.6.5.2.2 安全性

2.7.6.5.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【安全性解析対象集団】

治験薬が投与され，安全性に関する調査が実施された被験者

2.7.6.5.2.2.2 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.14.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あるかもしれない」及び「関連あり」を副作用とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

2.7.6.5.2.2.3 バイタルサイン及び臨床検査

計量値は各時点の記述統計量を算出した。標準 12 誘導心電図は，所見内容の一覧表を作成した。治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触する臨床検査値の集計を行った。

2.7.6.5.2.3 その他の検査

2.7.6.5.2.3.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.5.2.3.2 EPO

EPO の血清中濃度を用いて，最高血清中濃度到達時間（t_{Emax}），最高血清中濃度（E_{max}）及び血清中濃度－時間曲線下面積（AUEC）などのパラメータを算出した。算出したパラメータの記述統計量を算出した。

2.7.6.5.2.3.3 VEGF

各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.5.3 被験者の内訳

6 名に JTZ-951 を投与した。治験薬投与後の観察を中止した被験者はなく，すべての被験者で評価が完了した。

2.7.6.5.4 薬物動態の評価

2.7.6.5.4.1 解析したデータセット

治験薬が投与された 6 名すべてを薬物動態解析対象とし，すべてのデータを採用した。

2.7.6.5.4.2 被験者背景

主な被験者背景を表 2.7.6.5-1 に示した。6 名の被験者のうち，4 名が男性，2 名が女性であった。

表 2.7.6.5-1　　被験者背景（MBX1-2，薬物動態解析対象集団）

項目（単位）	記述統計量	15 mg（N = 6）
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	62.0 ± 6.8
体重（kg）	平均値 ±標準偏差	56.73 ± 8.46
ドライウエイト（kg）	平均値 ±標準偏差	56.15 ± 8.48

Source：CTD5.3.3.2-1 14.1.1

2.7.6.5.4.3 血漿中濃度

JTZ-951 を 15 mg の投与量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-1，JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-2 に示した。

JTZ-951 を 15 mg の投与量で空腹時単回投与した場合，JTZ-951 は速やかに吸収され，投与 1.233 時間後（t_{max}）に JTZ-951 の血漿中濃度は最大（C_{max}：2165 ng/mL）に達した。t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した。JTZ-951 の $t_{1/2}$ は 11.298 hr，AUC_{inf} は 19315.8 ng·hr/mL，CL_F は 0.820 L/hr，V_z_F は 12.66 L であった。JTZ-951 の薬物動態パラメータの個体間変動は小さかった。

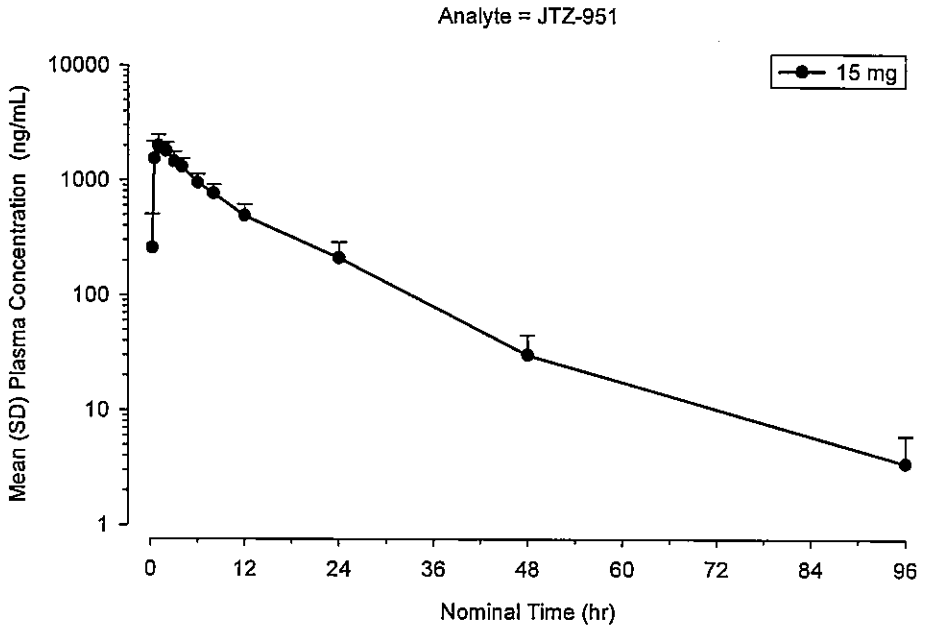


図 2.7.6.5-1　　JTZ-951 の血漿中濃度推移（MBX1-2，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.3.2-1 図 11-1

表 2.7.6.5-2　　JTZ-951 の薬物動態パラメータ（MBX1-2，薬物動態解析対象集団）

投与量	15 mg
例数	6
t_{max}*1 (hr)	1.233 (0.98 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	2165 ± 375.0
$t_{1/2}$ (hr)	11.298 ± 2.604
AUC_{last} (ng·hr/mL)	19245.1 ± 4384.7
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	19315.8 ± 4415.0
CL_F (L/hr)	0.820 ± 0.233
V_z_F (L)	12.66 ± 1.37

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.3.2-1 表 11-1

2.7.6.5.5 安全性の評価

2.7.6.5.5.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

15 mg の JTZ-951 が 6 名の被験者に単回経口投与された。

2.7.6.5.5.2 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.5-3，有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-15 に示した。

有害事象は器官別大分類別で「臨床検査」に属する血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名

(16.7%) に 1 件認められた。重症度は「軽度」と判定された。

死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与後の観察中止は認められなかった。

副作用は認められなかった。

表 2.7.6.5-3　　有害事象の要約 (MBX1-2)

項目	15 mg (N = 6)	
	例数	%
全有害事象	1	16.7
高度な有害事象	0	
副作用	0	
重篤な有害事象	0	
重篤な副作用	0	
死亡	0	
有害事象による中止	0	

安全性解析対象集団
Source : CTD5.3.3.2-1 表 12-1

2.7.6.5.5.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値は，血液生化学的検査で中性脂肪の増加及び CK (CPK) の増加が各 1 名 (16.7%) 認められた。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.5.5.4 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

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温に臨床的に重要な異常を示した項目は認められなかった。また，標準 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.5.6 その他の検査の評価

2.7.6.5.6.1 解析したデータセット

EPO 及び VEGF の解析は，安全性解析対象集団を用いて実施し，すべてのデータを採用した。

2.7.6.5.6.2 EPO

JTZ-951 を 15 mg の投与量で空腹時単回投与した場合の EPO の推移を図 2.7.6.5-2，EPO の薬力学的パラメータを表 2.7.6.5-4 に示した。

JTZ-951 の投与後，EPO が上昇し，投与 18.00 時間後 (t_{Emax}) に最大に達した。EPO の上昇には大きな個体間変動が認められた。

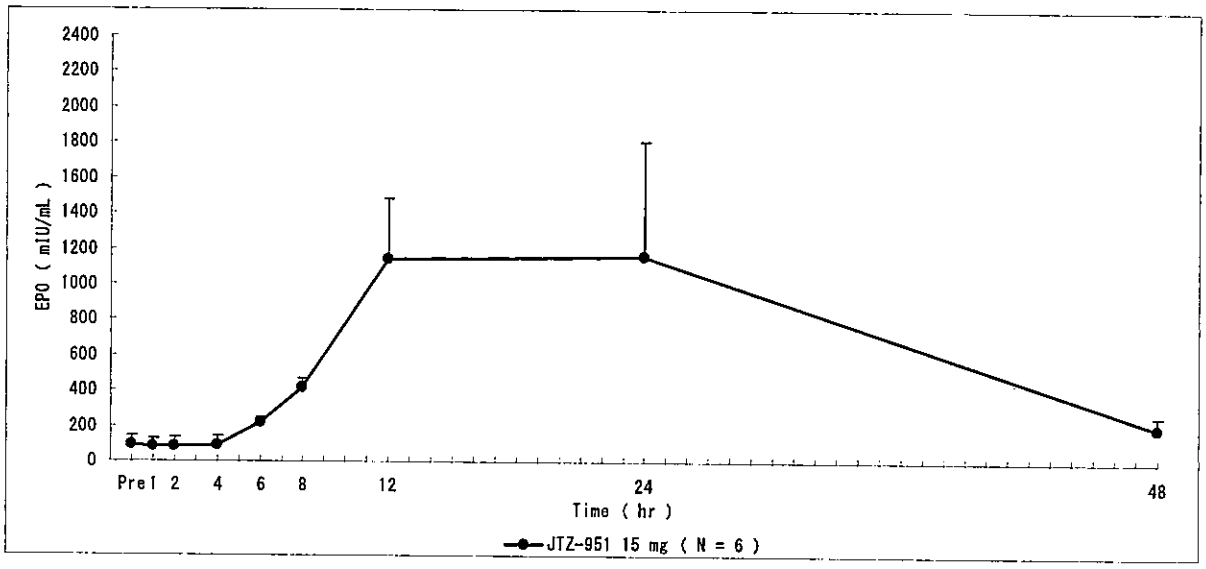


図 2.7.6.5-2　　EPO の血清中濃度推移（MBX1-2，安全性解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.3.2-1 図 12-1

表 2.7.6.5-4　　EPO の薬力学的パラメータ（MBX1-2，安全性解析対象集団）

投与群	15 mg
例数	6
t_{Emax}*1 (hr)	18.000 (12.00 - 24.00)
E_{max} (mIU/mL)	1277 ± 570.0
ΔE_{max} (mIU/mL)	1188 ± 608.0
$AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	30927.0 ± 11680.6
$\Delta AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	26616.6 ± 13640.5
E_{24} (mIU/mL)	1158 ± 648.2

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.3.2-1 表 12-4

2.7.6.5.6.3 VEGF

JTZ-951 の投与後，VEGF の血漿中濃度は上昇したが，投与 24 時間後はほぼ投与前値に復した（「CTD5.3.3.2-1 図 12-2」参照）。VEGF の上昇には大きな個体間変動が認められた。

2.7.6.5.7 考察と全般的結論

本治験では，HD 患者 6 名を対象に，JTZ-951 を 15 mg の投与量で空腹時に単回経口投与した場合の薬物動態及び安全性を検討した。

維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者にJTZ-951を15 mgの投与量で単回経口投与したところ，JTZ-951は速やかに吸収され，二相性の消失を示した。JTZ-951の薬物動態パラメータの個体間変動は小さいと考えられた。JTZ-951の最終相における消失は血液透析前後で変化していないと推察された。

有害事象は6名中1名に認められた。重症度は「軽度」と判定され，無処置にて回復した。副作用は認められなかった。したがって，維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者に対して，JTZ-951は単回投与で15 mgの忍容性が確認された。

維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者にJTZ-951を15 mgの投与量で単回投与したところ，EPOの上昇が認められた。EPOの上昇には大きな個体間変動が認められた。また，VEGFは上昇したものの，投与24時間後にはほぼ投与前値に復した。VEGFの上昇には大きな個体間変動が認められた。

2.7.6.6 HD 患者対象 反復投与試験［AZ951-U-12-004］（海外臨床試験）

（参考資料：CTD5.3.3.2-2）

2.7.6.6.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 1, Randomized, Single-blind, Placebo-controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JTZ-951 Administered Once Daily for 15 Days in Anemic Subjects with End-stage Renal Disease Receiving Hemodialysis

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う HD 患者を対象として，JTZ-951 を 1 日 1 回 15 日間投与したときの安全性，忍容性，薬物動態（PK）及び薬力学的作用を評価する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted] 他合計 5 施設，米国

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：2013 年 5 月 31 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2014 年 5 月 29 日

5) 治験デザイン

ランダム化，プラセボ対照，単盲検

6) 被験者数と治験の構成

計画時：約 32 名

4 コホート（2 mg，5 mg，7 mg，及び 10 mg）

各コホート 8 名を実薬 6 名，プラセボ 2 名の割合で割付け

解析時：29 名

4 コホート（2 mg，5 mg，10 mg，及び 15 mg）

7) 対象被験者

腎性貧血を伴う HD 患者

8) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 事前検査日の 12 週以上前より維持血液透析を受けている患者
- 18 歳以上 75 歳以下の男女
- 体重（血液透析後）が 45.0 kg を超えている患者
- BMI 20.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の患者
- 事前検査時の Hb 濃度が 9.0 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下，Day −1 の Hb 濃度が 8.5 g/dL 以上 11.0 g/dL 以下（ただし，事前検査時と Day −1 の値の差は 2.0 g/dL 以内）である患者
- 事前検査の 12 週以上前から ESA の投与を受けていない患者又はエポエチン アルファによる

治療を受けている患者
- 女性の場合は以下のいずれかを満たす患者
  - 手術により妊孕力を喪失した患者
  - 閉経した患者

【主な除外基準】
- 事前検査時の TSAT が 20%以下，又はフェリチンが 200 ng/mL 以下の患者
- ESA 低反応性の既往のある患者（1 週当たり 500 IU/kg 以上のエポエチンに相当する ESA の継続的な投与が必要な患者等）
- 造血に影響のある骨髄の異常（骨髄線維症等）を持つ患者
- CKD 以外の要因で貧血の患者（サラセミア，溶血性貧血，葉酸欠乏性貧血，ビタミン B_{12} 欠乏性貧血等）
- 慢性又は急性の失血性疾患の合併又は既往のある患者
- Day −1 から遡り 12 週以内に輸血，血液製剤の投与を受けた患者，又は献血をした患者
- 全身性血液疾患（鎌状赤血球病，ヘモジデリン沈着症，ヘモクロマトーシス，骨髄異形成症候群，血液悪性腫瘍，骨髄腫を含む）を有する患者
- 造血に影響を及ぼす恐れのある慢性炎症性疾患（強皮症，全身性エリテマトーデス，間接リウマチ，セリアック病等）を合併している患者
- 腎移植後の患者又は免疫抑制剤や免疫調節剤の服用が必要な患者
- intact-PTH＞600 pg/mL の患者
- CRP＞50 mg/L の患者
- 事前検査時の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える患者，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者
- 肝不全や肝臓手術の既往のある患者（肝硬変や肝移植等）
- 消化機能・肝機能低下により治験薬の吸収・代謝が妨げられる恐れのある患者
- 事前検査から遡り 30 日以内に胆嚢摘出を行った患者，治験実施中に胆嚢摘出の予定のある患者，胆汁鬱滞性疾患を合併している患者
- 閉塞隅角緑内障の既往又は発症リスクのある患者
- 事前検査から遡り 1 年以内に脳卒中の既往のある患者
- 事前検査から遡り 1 年以内に冠動脈バイパス移植術，ステント留置（経皮的冠動脈形成術等）の施行の既往のある患者，過去に心臓弁置換の既往のある患者
- 事前検査から遡り 1 年以内に急性冠不全症候群（心筋梗塞等）の既往のある患者，NYHA 分類で III 度又は IV 度の心不全の既往のある患者，慢性心房細動の合併のある患者
- 事前検査から遡り 1 年以内に重度の末梢血管疾患の既往のある患者
- 妊娠中又は授乳中の女性

9) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬	JTZ-951			
投与経路	経口投与			
コホート	1	2	3	4
投与量	1 回 2 mg	1 回 5 mg	1 回 10 mg	1 回 15 mg
投与方法	1 日 1 回，朝食 1 時間前投与（血液透析を施行しない日が連続して 2 日ある期間の初めの日に初回投与を実施）			
投与期間	15 日間			
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg，10 mg 又はプラセボ			
ロット番号	JTZ-951 錠 1 mg：[redacted] JTZ-951 錠 10 mg：[redacted] JTZ-951 錠 プラセボ：[redacted]			
使用錠数	1 回 1 mg 錠 2 錠 又は プラセボ錠 2 錠	1 回 1 mg 錠 5 錠 又は プラセボ錠 5 錠	1 回 10 mg 錠 1 錠 又は プラセボ錠 1 錠	1 回 1 mg 錠 5 錠， 10 mg 錠 1 錠 又は プラセボ錠 6 錠

10) 投与期間

15 日間

11) 調査項目及び実施時期

調査項目＼実施時期		事前検査	Day																		事後検査1	事後検査2
			−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
選択・除外基準の確認		X	X																			
被験者背景		X																				
合併症・既往歴		X	X																			
妊娠検査（女性のみ）		X	X																		X	
卵胞刺激ホルモン（閉経後女性のみ）		X																				
治験薬投与				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
前治療薬，併用薬		X	X																		X*2	X*2
血液透析の施行			X			X		X		X			X		X		X			X	X	
透析条件の調査		X	X			X		X		X			X		X		X			X	X	
ウイルス血清学的検査		X																				
薬物・アルコール検査		X	X																			
制限事項遵守の確認		X	X																	X	X	X
末梢血管超音波検査			X								X*1										X	
有害事象調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
体重		X	X							X							X				X	
身長及び BMI		X																				
標準 12 誘導心電図		X		X	X		X				X			X		X		X	X		X	X	
血液生化学的検査		X	X			X				X									X			X	
血液生化学的検査（intact-PTH）		X																				
血液学的検査		X	X			X		X		X			X				X		X			X	
血液凝固線溶系検査	PT-INR，APTT，フィブリノゲン		X							X									X				
	D ダイマー			X		X		X		X		X		X			X		X			X	
薬物濃度測定	血漿			X	X		X			X			X					X	X	X	X		
	尿			X	X													X	X				
EPO，VEGF				X	X					X								X	X	X		X	
鉄関連検査		X	X							X									X			X	

*1：Day 8 ± 3 に調査　*2：併用薬のみを調査　*3：RBC 数，Ht 値，Ret 数及び Hb 濃度を含む

12) 評価項目

【安全性】

有害事象，臨床安全性検査（血液学的検査，血液生化学検査，血液凝固線溶系検査），バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），及び標準 12 誘導心電図

【薬物動態】

JTZ-951 の薬物動態パラメータ

【薬力学】

EPO，VEGF，赤血球関連パラメータ（RBC 数，Hb 濃度，Ht 値，Ret 数），鉄関連検査（TIBC，UIBC，血清鉄，TSAT，ヘプシジン，及び血清フェリチン）

2.7.6.6.2 統計及び解析手法

2.7.6.6.2.1 安全性

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【安全性解析対象集団】

JTZ-951 又はプラセボを 1 回以上投与された被験者

MedDRA の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いて有害事象の集計及び評価を行った。治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触するバイタルサイン，標準 12 誘導心電図パラメータ及び臨床検査値を集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査の各時点の記述統計量を算出した。

収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温，身長及び体重の各時点の記述統計量を算出した。

標準 12 誘導心電図で RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF 間隔の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.6.2.2 薬物動態

2.7.6.6.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団を薬物動態解析対象集団とした。

【薬物動態解析対象集団】

JTZ-951 を 1 回以上投与され, 薬物動態解析のための JTZ-951 血漿中濃度のデータが取得された被験者

2.7.6.6.2.2.2 JTZ-951 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

投与群別の JTZ-951 血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- C_{max} 到達時間（t_{max}）
- 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）
- 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）
- 経口投与後の全身クリアランス（CL_F）
- C_{max} における蓄積率（AR_{Cmax}）
- AUC_{tau} における蓄積率（AR_{AUCtau}）

2.7.6.6.2.2.3 JTZ-951 の尿中濃度から算出する薬物動態パラメータ

投与群別に JTZ-951 の尿中濃度及び尿量を用いて，薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 投与間隔における累積尿中排泄率（fe_{tau}）
- 腎クリアランス（CL_r）

2.7.6.6.2.3 薬力学

解析対象集団を PD 解析対象集団とした。

【PD 解析対象集団】

PD 解析対象集団は安全性解析対象集団の部分集団で，治験薬（JTZ-951 又はプラセボ）投与後の PD 解析に用いる測定値が 1 つ以上得られている被験者とした。

投与群別の EPO，VEGF，赤血球関連パラメータ及び鉄関連検査の記述統計量を算出した。算出した EPO の主な薬力学的パラメータを以下に示す。

- EPO の最高濃度（E_{max}）

・投与開始時から投与 24 時間後までの EPO の濃度－時間曲線下面積（$AUEC_{0-24}$）。

2.7.6.6.3 被験者の内訳及び解析対象集団並びに被験者背景

2.7.6.6.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

22 名の被験者が JTZ-951 投与に，7 名がプラセボ投与にランダムに割り付けられた。治験薬が投与された 29 名すべての被験者を安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団とした。JTZ-951 が投与された 22 名を薬物動態解析対象集団とした。コホート 1（2 mg）は薬力学的作用及び薬物動態の結果を踏まえ，途中で打ち切り，被験者の割り付けを取りやめた。2 mg 群は 4 名，5 mg 群，10 mg 群及び 15 mg 群は各 6 名となった。プラセボ群のうち 1 名は除外基準に抵触していたため Day 6 に治験を中止した。代わりに 1 名を新たにプラセボ投与に割り付け，プラセボ群は 7 名となった。

2.7.6.6.3.2 被験者背景

治験に組み入れられた全被験者の主な被験者背景を表 2.7.6.6-1 に示した。特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.6-1　　被験者背景（AZ951-U-12-004，安全性解析対象集団）

項目（単位）		プラセボ (N＝7)	2 mg (N＝4)	5 mg (N＝6)	10 mg (N＝6)	15 mg (N＝6)	全被験者 (N＝29)
性別	男性	3 (42.9%)	1 (25.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	2 (33.3%)	16 (55.2%)
	女性	4 (57.1%)	3 (75.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	13 (44.8%)
人種	白人	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	5 (17.2%)
	黒人／アフリカ系米国人	7 (100.0%)	3 (75.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	23 (79.3%)
	その他，ヒスパニック系	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
民族	ヒスパニック系／ラテン系	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (6.9%)
	非ヒスパニック系／非ラテン系	7 (100%)	4 (100%)	5 (83.3%)	6 (100%)	5 (83.3%)	27 (93.1%)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	47.29 ± 10.70	48.00 ± 13.88	50.67 ± 16.08	53.00 ± 9.08	56.50 ± 8.38	51.17 ± 11.43
身長（cm）	平均値±標準偏差	170.71 ± 14.38	165.75 ± 10.24	173.17 ± 16.62	171.17 ± 9.75	162.17 ± 6.59	168.86 ± 12.11
体重（kg）	平均値±標準偏差	82.46 ± 15.26	84.48 ± 30.67	86.37 ± 11.51	90.07 ± 22.60	68.63 ± 8.42	82.26 ± 18.31
BMI (kg/m^2)	平均値±標準偏差	28.31 ± 4.15	30.15 ± 8.30	29.05 ± 4.15	30.35 ± 5.12	26.22 ± 3.88	28.71 ± 4.88
血液透析歴（年）	平均値±標準偏差	3.69 ± 0.53	3.44 ± 0.66	3.77 ± 0.30	3.88 ± 0.44	3.36 ± 0.36	3.64 ± 0.47

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.3.2-2 Table 10

2.7.6.6.4 安全性の評価

2.7.6.6.4.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

治験薬の投与が開始された29名のうち24名が15日間の治験薬の投与を完了した。5名の被験者は治験薬の投与を治験の途中で中止した。

治験薬の投与状況は以下のとおりであった。

2 mg群：4名が15日間のJTZ-951の投与を受けた。

5 mg群：6名が15日間（1名はDay 9に休薬）のJTZ-951の投与を受けた。

10 mg群：6名が15日間のJTZ-951の投与を受けた。

15 mg群：3名が15日間（1名はDay 13,Day 14に休薬），2名が12日間，1名が10日間のJTZ-951の投与を受けた。

プラセボ群：5名が15日間，1名が12日間，1名が6日間のJTZ-951の投与を受けた。

2.7.6.6.4.2 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.6-2，有害事象の発現例数を付表 2.7.6.23-16 に示した。JTZ-951群の合計22名中14名（63.6%）及びプラセボ群の7名中3名（42.9%）に，有害事象が1件以上認められた。

JTZ-951群で発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，2 mg で認められた処置による低血圧，5 mg 群で認められた肺水腫及び高血圧クリーゼ，10 mg 群で認められた急性扁桃炎，プラセボ群で認められた失神及び貧血であった。処置による低血圧は副作用と判断された。いずれかの JTZ-951 群で 2 名以上に発現した有害事象は頭痛（7名，内訳は2 mg群の1名，5 mg群の3名，10 mg群の2名，及び15 mg群の1名）及び熱感（2 mg群の2名）のみであった。一方，プラセボ群で2名以上に発現した有害事象は貧血であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.6-3，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.3.2-2 12.3.1.2 Other Serious Adverse Events」に示した。1名（5 mg群）が，重篤な有害事象として，高度の肺水腫，高血圧クリーゼ，中等度の水分過負荷，発熱を発現した。また，プラセボ群の1名が重篤な有害事象として，高度の失神及び中等度の貧血を発現した。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

治験薬投与又は観察中止に至った有害事象を，他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.6-4 に示した。1 名（15 mg 群）が有害事象の動静脈瘻部位合併症を発現したため，治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.7.6.6-2　　有害事象の要約（AZ951-U-12-004）

項目	プラセボ (N = 7)		2 mg (N = 4)		5 mg (N = 6)		10 mg (N = 6)		15 mg (N = 6)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	3	42.9	3	75.0	4	66.7	3	50.0	4	66.7
高度な有害事象	2	28.6	1	25.0	1	16.7	1	16.7	0	
副作用	1	14.3	3	75.0	3	50.0	1	16.7	1	16.7
重篤な有害事象	1	14.3	0		1	16.7	0		0	
重篤な副作用	0		0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0		0	
有害事象による中止	0		0		0		0		1	16.7

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-2 Table 18

表 2.7.6.6-3　　重篤な有害事象一覧表（AZ951-U-12-004）

被験者識別コード (性別/年齢)	JTZ-951 投与量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
[redacted] (女性，52 歳)	プラセボ	失神	17	高度	関連なし	非該当*1	有	回復	17
		貧血	17	中等度	関連なし	非該当*1	有	軽快	–*2
[redacted] (女性，26 歳)	5 mg	肺水腫	9	高度	関連なし	休薬	有	回復	9
		水分過負荷	21	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	22
		高血圧クリーゼ	21	高度	関連なし	非該当*1	有	回復	21
		発熱	22	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	24

*1：治験薬投与終了後又は投与中止後の発現
*2：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-2 Table 20，14.3.2.1

表 2.7.6.6-4　　他の重要な有害事象一覧表（AZ951-U-12-004）

被験者識別コード (性別/年齢)	JTZ-951 投与量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
女性 71 歳	15 mg	動静脈瘻部位合併症	12	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	13

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-2 14.3.2.2，16.2.7

2.7.6.6.4.3 臨床検査値，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

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触した臨床検査値，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図パラメータを異常値とした。

プラセボ群を含めたすべての群において 50%以上の割合で，Hb 濃度，Ht 値，RBC 数，BUN，

及びクレアチニン異常値が認められた。2 名に有害事象に関連する臨床検査値異常値が認められた。内訳は 1 名が有害事象の貧血に関連した Hb 濃度及び Ht の異常値，もう 1 名が有害事象の高カリウム血症に関連するカリウムの異常値であった。両有害事象とも，治験薬との因果関係はないと判断された。Hb 濃度，Ht 値，RBC 数の推移は「2.7.6.6.6 薬力学的作用の評価」に記載した。

バイタルサインに，明らかに臨床的に意味のある変動は認められなかった。バイタルサイン異常値が認められた被験者で，関連する有害事象を発現した被験者はなかった。

標準 12 誘導心電図のいずれのパラメータにも，いかなる傾向も臨床的に意味のある変動も見られなかった。標準 12 誘導心電図に異常値が認められた被験者で，関連する有害事象を発現した被験者はなかった。

2.7.6.6.5 薬物動態の評価

2.7.6.6.5.1 JTZ-951 の血漿中濃度

HD 患者に JTZ-951 を 2，5，10 及び 15 mg の投与量で 15 日間反復投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-5 に示した。

JTZ-951 は速やかに吸収され，投与 0.5～1.5 時間後に C_{max} に達した。Day 15 の $t_{1/2}$ は 9.00～15.5 hr であった。トラフ血漿中濃度の推移から，JTZ-951 の血漿中濃度は Day 4 までに定常状態に到達したと考えられた。定常状態での C_{max} 及び AUC_{tau} はほぼ用量比に応じて上昇した。CL_F は 1.38～2.05 L/hr，V_z_F は 18.2～36.9 L であった。Day 15 での JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{tau} の蓄積率は 20%程度であり，わずかであった。AUC_{tau} の蓄積率に基づき算出した JTZ-951 の有効半減期（$t_{1/2(eff)}$）は 8.97～11.3 hr であった。

表 2.7.6.6-5　　JTZ-951 の薬物動態パラメータ（AZ951-U-12-004 試験, 薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			
投与量	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	4	6	6	6
t_{max}*1 (hr)	0.500 (0.500 - 1.50)	0.500 (0.500 - 1.00)	1.25 (0.500 - 4.00)	0.500 (0.500 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	265 ± 92.0	603 ± 184	770 ± 305	1830 ± 595
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	1240 ± 173	3220 ± 853	4820 ± 1570	10900 ± 2920

調査日	Day 15			
投与量	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	4	6	6	2
t_{max}*1 (hr)	0.500 (0.500 - 1.00)	0.500 (0.500 - 1.00)	1.50 (0.500 - 2.00)	1.50 (1.00 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	271 ± 105	683 ± 266	772 ± 283	1170 ± 191
$t_{1/2}$ (hr)	9.00 ± 3.36	11.5 ± 1.80	11.6 ± 4.61	15.5 ± 5.53
$t_{1/2(eff)}$*2 (hr)	8.97 ± 2.68	10.8 ± 2.83	11.3 ± 8.02	9.16
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	1400 ± 374	3940 ± 1370	5460 ± 2000	8990 ± 723
CL_F (L/hr)	1.51 ± 0.413	1.38 ± 0.407	2.05 ± 0.758	1.67 ± 0.135
V_z_F (L)	18.2 ± 2.80	22.7 ± 7.40	30.4 ± 7.69	36.9 ± 10.3
AR_{Cmax}	1.03 ± 0.171	1.12 ± 0.169	1.21 ± 0.778	1.18 ± 0.754
AR_{AUCtau}	1.11 ± 0.186	1.21 ± 0.200	1.18 ± 0.402	0.976 ± 0.309
$AR_{Ctrough}$	1.39 ± 0.452	1.43 ± 0.560	1.45 ± 0.535	1.20 ± 0.395

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
*2：2 mg（n＝3），5 mg（n＝5），10 mg（n＝4），15 mg（n＝1）
Source：CTD5.3.3.2-2 Table 12，14.2.2

2.7.6.6.5.2 JTZ-951 の尿中排泄

JTZ-951 を 2，5，10 及び 15 mg の投与量で 15 日間反復投与した場合の JTZ-951 の累積尿中排泄率（fe_{tau}）と腎クリアランス（CL_r）を尿の得られた被験者で集計した結果を表 2.7.6.6-6 に示した。

JTZ-951 の CL_r は CL_F に比べると非常に小さく，fe_{tau} も小さかった。

表 2.7.6.6-6　　JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランス
（AZ951-U-12-004 試験，薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			
投与量	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	2	3	1	1
fe_{tau} (%)	0.927	4.01 ± 5.42	4.47	2.85
CL_r (L/hr)	0.0126	0.0766 ± 0.110	0.0771	0.0412

調査日	Day 15			
投与量	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	2	3	1	0
fe_{tau} (%)	5.02	8.47 ± 9.79	4.29	--
CL_r (L/hr)	0.0599	0.141 ± 0.191	0.0771	--

平均値±標準偏差
--：尿が得られなかったため算出せず
Source：CTD5.3.3.2-2 Table 14，14.2.4

2.7.6.6.6 薬力学的作用の評価

2.7.6.6.6.1 EPO

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，JTZ-951 を 1 日 1 回朝食前に 2，5，10 及び 15 mg の投与量で反復経口投与した場合の EPO の薬力学的パラメータを表 2.7.6.6-7 に示した。

Day 1，Day 15 ともに，2 mg 投与時の EPO は，プラセボ投与時と同程度の値を推移した。5～15 mg 投与時の EPO は，投与約 10 時間後に最高値に達した。E_{max} 及び $AUEC_{0\text{-}24}$ は，5～15 mg の用量範囲で投与量に依存的して上昇した。EPO の反応性は Day 1 及び Day 15 で同程度で，トラフ濃度も投与期間を通して一定の値を推移したことから，EPO に蓄積はないことが確認された。

表 2.7.6.6-7　　EPO の薬力学的パラメータ（AZ951-U-12-004 試験，PD 解析対象集団）

調査日	Day 1				
投与群	プラセボ	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	7	4	6	6	6
t_{Emax}*1 (hr)	12.000 (4.00 – 12.00)	8.000 (4.00 – 12.00)	10.000 (4.00 – 23.50)	12.000 (8.00 – 12.00)	12.000 (8.00 – 12.07)
E_{max} (mIU/mL)	10.386 ± 13.144	10.125 ± 4.010	54.750 ± 85.077	64.233 ± 24.148	212.367 ± 391.327
$AUEC_{0-24}$ (mIU·hr/mL)	175.1 ± 243.2	195.0 ± 70.0	408.5 ± 241.1	893.4 ± 369.2	2921.7 ± 5180.9

調査日	Day 2				
投与群	プラセボ	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
E_{trough} (mIU/mL)	5.029 ± 7.164	6.475 ± 2.844	10.067 ± 5.189	26.850 ± 16.076	131.783 ± 256.710

調査日	Day 7				
投与群	プラセボ	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
E_{trough} (mIU/mL)	4.983 ± 4.349	7.800 ± 4.323	9.680 ± 5.835	27.217 ± 28.661	44.683 ± 36.974

調査日	Day 15				
投与群	プラセボ	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	5	4	6	6	2
t_{Emax}*1 (hr)	12.000 (8.00 – 24.15)	12.000 (4.00 – 24.00)	8.000 (8.00 – 24.03)	8.008 (8.00 – 12.00)	8.000 (8.00 – 8.00)
E_{max} (mIU/mL)	7.780 ± 5.116	15.475 ± 5.146	25.800 ± 22.321	46.200 ± 22.873	63.050
$AUEC_{0-24}$ (mIU·hr/mL)	102.2 ± 61.0	265.4 ± 112.5	362.9 ± 276.2	643.8 ± 200.1	743.4
E_{trough} (mIU/mL)	2.500 ± 1.002	10.600 ± 6.851	11.817 ± 11.077	27.850 ± 23.845	12.600

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.3.2-2 Table 15，14.2.5.1

2.7.6.6.6.2 VEGF

いずれの投与量でも VEGF に明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.6.6.3 赤血球関連パラメータ

Ret 数は，5 mg 以上の投与量で Day 5 以降に増加した。Hb 濃度は，5 mg の投与量で上昇傾向が認められ，10 mg 以上の投与量で Day 14 ないし Day 16（最終投与日翌日）に上昇した（Day 16 の投与前値からの変化量：10 mg 群で 0.74 g/dL，15 mg 群で 1.5 g/dL）。RBC 数及び Ht 値も 10 mg 以上の投与量で増加した（「CTD5.3.3.2-2 Figure 11，Figure 12，Figure 13，Figure 14」参照）。

2.7.6.6.6.4 鉄関連検査

JTZ-951 の投与によりいずれの投与量でも TIBC 及び UIBC の上昇並びに TSAT の低下が認められた。フェリチン及びヘプシジンは, JTZ-951 の投与量に応じて低下した（「CTD5.3.3.2-2 Table 17」参照）。血清鉄には明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.6.7 考察と全般的結論

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，JTZ-951 を 2，5，10 及び 15 mg の投与量で 1 日 1 回朝食前に反復経口投与した場合の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学的作用を検討した。

JTZ-951 を 15 日間反復投与した場合，15 mg までの安全性と忍容性が確認された。

JTZ-951 を 2, 5, 10 及び 15 mg の投与量で 1 日 1 回反復投与した場合, JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} はほぼ用量比例的に上昇した。反復投与による JTZ-951 の蓄積はほとんど認められなかった。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は Day 4 以降ほぼ一定となったことから，Day 4 までに定常状態に達していると考えられた。

5 mg の投与量から EPO の一過性の上昇が認められ，それに伴う Hb 濃度の上昇が 10 mg 及び 15 mg 投与時に認められた。プラセボ及び 2 mg 投与時は Hb 濃度が減少した。Day 16 の Hb 濃度は，10 mg 群及び 15 mg 群で投与前値と比較して増加した。また，JTZ-951 の投与に伴い，Ret 数，Ht 値及び RBC 数の増加傾向が認められた。

VEGF に JTZ-951 の投与に伴う変動は認められなかった。

2.7.6.7 HD 患者対象 マスバランス試験［AZ951-U-15-010］（海外臨床試験）

（参考資料：CTD5.3.3.2-3）

2.7.6.7.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 1, Open-label, Single Dose, Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Biotransformation and Excretion of ^{14}C-JTZ-951 in Male Subjects with End-stage Renal Disease Receiving Hemodialysis

2) 治験の目的

放射能の排泄経路及び排泄率を検討する。

血漿中及び全血中放射能濃度の経時的推移を調査するとともに，JTZ-951 及び JTZ-951 由来代謝物の血漿中濃度と比較する。

JTZ-951 及び代謝物 M2 の R 異性体［(R)-M2］の血漿中濃度を用いて JTZ-951 及び(R)-M2 の薬物動態を検討する。

血漿中，糞便中，及び尿中（可能な場合）の JTZ-951 の代謝物を検索し，必要に応じて代謝物を同定する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：2016 年 5 月 9 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2016 年 9 月 28 日

5) 治験デザイン

非盲検

6) 被験者数

計画時：6 名

解析時：6 名

7) 対象被験者

HD 患者

8) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 事前検査日の 12 週以上前より維持血液透析を受けている末期腎不全患者
- 18 歳以上 75 歳以下の男性
- 体重（血液透析後）が 45.0 kg を超えている患者
- BMI 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の患者
- 治験参加期間中と治験終了 8 週後まで適切な方法で避妊することに同意した患者

【主な除外基準】

- 事前検査の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者，あるいは JTZ-951 の消失・代謝に影響を及ぼしうる肝胆道系疾患を合併する患者
- 肝不全や肝臓手術の既往のある患者（肝硬変や肝移植等）
- 慢性又は急性の失血性疾患の合併又は既往のある患者
- 消化機能・肝機能低下により治験薬の吸収・代謝が妨げられる恐れのある患者
- Day −2 から溯り 7 日の間に便秘の患者
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)でグレード 2 以上の下痢の症状を有する者，Day −2 から溯り 7 日の間にグレード 1 以下の下痢を有し腸運動抑制薬を服用している患者
- CTCAE でグレード 2 以上の悪心又は嘔吐の症状を有する患者
- 事前検査から溯り 30 日以内に胆嚢摘出を行った者，治験実施中に胆嚢摘出の予定のある患者，胆汁鬱滞性疾患を合併している患者

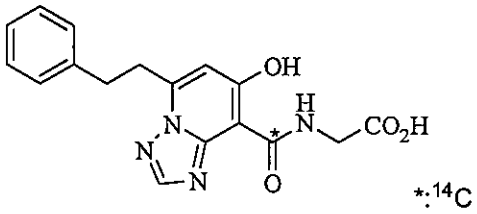
9) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬：比放射能約 100 μCi/10 mg の ^{14}C-JTZ-951 10 mg を含む内用液 100 mL
（用量：JTZ-951 約 0.1 mg/mL 及び ^{14}C-JTZ-951 約 1 μCi/mL）

投与方法：経口

製造番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]

^{14}C-JTZ-951 の標識位置：



Source：CTD5.3.3.2-3 16.1.6，16.5.3

10) 投与期間

空腹時単回投与

11) 調査項目及び実施時期

実施時期 / 調査項目		事前検査	Day −2	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
選択・除外基準の確認		X	X																					
被験者背景		X																						
合併症・既往歴		X	X																					
^{14}C-JTZ-951 投与					X																			
前治療薬，併用薬		X	X																					
透析の施行		X		X			X		X		X			X		X		X			X		X	
ウイルス血清学的検査		X																						
薬物・アルコール検査		X	X																					
制限事項遵守の確認		X	X																					
有害事象調査					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査		X	X			X					X							X						X
バイタルサイン		X	X			X					X							X						X
透析後体重		X		X			X		X		X			X		X		X			X		X	
身長及び BMI		X																						
標準 12 誘導心電図		X	X			X					X							X						X
血液生化学的検査		X	X			X					X							X						X
血液学的検査		X	X			X					X							X						X
血液凝固系検査（PT-INR，APTT）		X	X			X					X							X						X
JTZ-951，(R)-M2 血漿中薬物濃度測定					X	X	X	X	X	X														
血漿，尿，糞便中代謝物検索					X	X																		
投与放射能の放射活性測定	全血				X	X	X	X	X	X	X	X												
	血漿				X	X	X	X	X	X	X	X												
	尿			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	糞便			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	吐瀉物*1				X	X	X	X	X	X	X	X												
	透析濾液			X			X		X		X													

*1：^{14}C-JTZ-951 投与 168 時間後までに嘔吐が生じた場合

12) 評価項目

【薬物動態】

JTZ-951，(R)-M2，血漿中放射能，全血中放射能の薬物動態パラメータ

【代謝物のプロファイリング及び同定】

血漿中，糞便中，及び尿中（可能な場合）の代謝物の検索，同定，プロファイリング

【安全性】

有害事象（AE）の記録，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，血液凝固系検査）の評価，身体所見，バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），標準 12 誘導心電図

2.7.6.7.2 統計及び解析手法

2.7.6.7.2.1 薬物動態

2.7.6.7.2.1.1 解析対象集団

薬物動態解析対象集団を対象とした。

【薬物動態解析対象集団】

治験薬が投与され，薬物動態に関して治験実施計画に適合した被験者

2.7.6.7.2.1.2 血漿中 JTZ-951，代謝物(R)-M2 及び放射能の薬物動態，並びに全血中放射能の薬物動態

JTZ-951 及び代謝物(R)-M2 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ，並びに血漿中及び全血中放射能濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- C_{max} 到達時間（t_{max}）
- 投与開始時から投与後無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）
- JTZ-951 に対する(R)-M2 の AUC_{inf} の比
- 血漿中放射能に対する JTZ-951 又は(R)-M2 の AUC_{inf} の比
- 血漿中放射能に対する全血中放射能の AUC_{inf} の比

2.7.6.7.2.1.3 投与放射能の尿，糞便及び透析液中排泄率

尿，糞便及び透析液中に排泄された放射能の排泄率，並びにそれらの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 試料全採取区間における累積排泄率（fe_{total}）

2.7.6.7.2.1.4 代謝物の検索，同定及び定量

血漿，尿及び糞便中の代謝物を検索，同定した。

2.7.6.7.2.2 安全性

安全性解析対象集団を対象とした。

【安全性解析対象集団】
JTZ-951 を投与された被験者

MedDRA の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いて有害事象の集計及び評価を行った。治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触するバイタルサイン，標準 12 誘導心電図パラメータ及び臨床検査値を集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固系検査の各時点の記述統計量を算出した。

収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温，身長及び体重の各時点の記述統計量を算出した。

標準 12 誘導心電図で RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF 間隔の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.7.3 被験者の内訳

6 名に ^{14}C-JTZ-951 を投与した。5 名が治験薬投与後の観察を完了した。1 名は被験者の申し出により Day 13 に治験を中止した。

2.7.6.7.4 薬物動態の評価

2.7.6.7.4.1 解析したデータセット，服薬状況

試験に組み入れられた全 6 名が薬物動態解析の対象となった。

比放射能約 100 μCi/10 mg の ^{14}C-JTZ-951 10 mg を含む内用液 100 mL として ^{14}C-JTZ-951 を投与した。実際の投与量は 9.60 mg～10.5 mg（92.9 μCi～98.9 μCi）であった。

2.7.6.7.4.2 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.7-1 に示した。特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.7-1　　被験者背景（AZ951-U-15-010，薬物動態解析対象集団）

項目（単位）		全被験者（N=6）
性別	男性	6 (100%)
人種	白人	1 (16.7%)
	黒人／アフリカ系米国人	4 (66.7%)
	アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (16.7%)
民族	非ヒスパニック系／非ラテン系	6 (100%)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	52.00 ± 4.15
身長（cm）	平均値±標準偏差	177.00 ± 4.60
透析後体重（kg）	平均値±標準偏差	95.62 ± 18.80
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	30.45 ± 5.30

例数（%），記述統計量は除く
薬物動態解析対象集団は安全性解析対象集団と同一
Source：CTD5.3.3.2-3 Table 9

2.7.6.7.4.3 JTZ-951 及び(R)-M2 の薬物動態，並びに放射能の薬物動態

^{14}C-JTZ-951 10 mg を経口投与したときの JTZ-951 及び(R)-M2（ベンジル位の水酸化体，M2 は鏡像異性体の混合物で，血漿中の主成分は(R)-M2），並びに血漿中及び全血中の放射能濃度推移を図 2.7.6.7-1 に示した。また，JTZ-951 及び(R)-M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-2，血漿中及び全血中の放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-3 に示した。

JTZ-951 は消化管から速やかに吸収された。JTZ-951 及び血漿中放射能濃度の t_{max} と(R)-M2 の t_{max} の差が比較的小さかったことから，JTZ-951 は経口投与後，速やかに代謝され，(R)-M2 が生成すると考えられた。JTZ-951 の血漿中放射能に対する比は AUC_{inf} で 62.7%であり，JTZ-951 が血漿中放射能の大部分を占めた。また，(R)-M2 の血漿中放射能に対する比は AUC_{inf} で 2.94%であり，わずかであった。放射能の全血／血漿 AUC_{inf} 比は 0.591 であり，JTZ-951 由来の放射能の血球移行率は低いことが示唆された。

本試験の結果から，腎機能の低下した HD 患者では，糞便中への排泄が JTZ-951 及びその代謝物の主排泄経路であることが確認された。投与された放射能の糞便中への排泄時間には被験者間で違いが認められたが（試料の最終採取日が最も早くて Day 7，最も遅くて Day 33），血漿中放射能及び JTZ-951 の血漿中濃度の推移に大きな違いはなく，被験者間の排泄時間の違いが曝露量に及ぼす影響は小さいと考えられた。

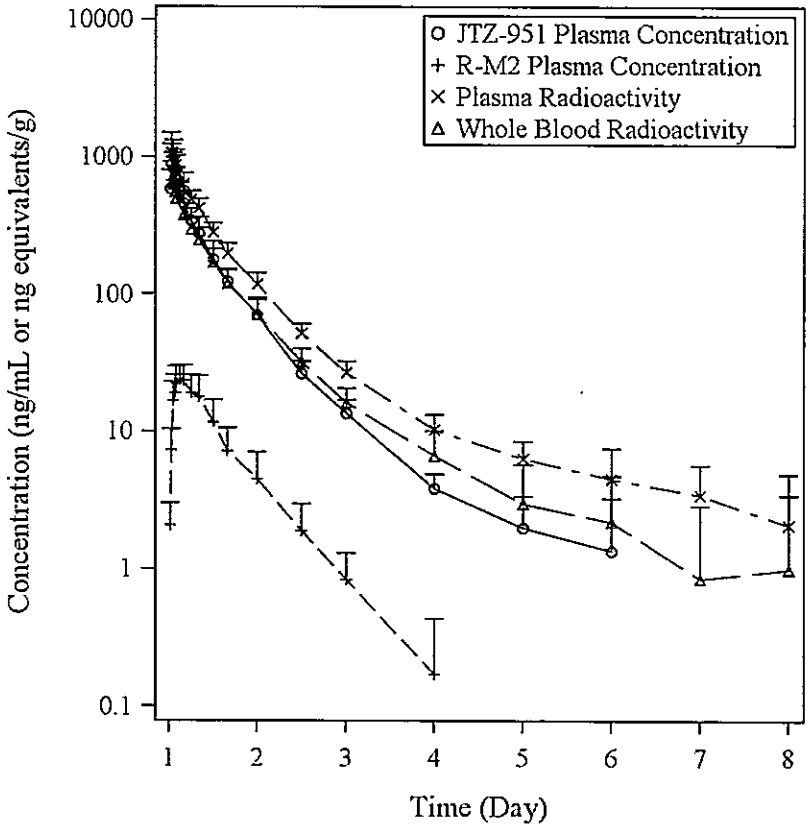


図 2.7.6.7-1　^{14}C-JTZ-951 10 mg を経口投与したときの JTZ-951 及び(R)-M2，並びに血漿中及び全血中の放射能濃度推移
（AZ951-U-15-010 試験，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差

Source：CTD5.3.3.2-3 Figure 1

表 2.7.6.7-2　　JTZ-951 及び(R)-M2 の薬物動態パラメータ
（AZ951-U-15-010，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		JTZ-951	(R)-M2
例数		6	6
t_{max}*1 (hr)		0.500 (0.250 - 2.00)	3.00 (2.00 - 4.00)
C_{max} (ng/mL)		986 ± 293	24.9 ± 7.32
$t_{1/2}$ (hr)		25.9 ± 21.7	10.6 ± 1.91
$t_{1/2(eff)}$ (hr)		8.96 ± 0.689	9.57 ± 1.31
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)		6190 ± 1440	295 ± 112
AUC_{inf} (ng·hr/mL)		7330 ± 1650	362 ± 149
CL_F (L/hr)		1.52 ± 0.379	
V_z_F (L/hr)		59.0 ± 56.9	
JTZ-951 に対する (R)-M2 の比	AUC_{0-24}		0.0450 ± 0.0126
	AUC_{inf}		0.0466 ± 0.0155
血漿中放射能に対する比	AUC_{0-24}	0.693 ± 0.0541	0.0313 ± 0.00952
	AUC_{inf}	0.627 ± 0.0812	0.0294 ± 0.0107

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.3.2-3 Table 11，14.2.2.1，Table 12，14.2.2.2

表 2.7.6.7-3　　投与放射能の薬物動態パラメータ（AZ951-U-15-010，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		血漿	全血
例数		6	6
t_{max}*1 (hr)		0.500 (0.500 – 2.00)	0.500 (0.500 – 1.50)
C_{max} (ng equivalent/g)		1200 ± 324	717 ± 223
$t_{1/2}$ (hr)		69.0 ± 43.4	39.7 ± 33.8
AUC_{0-24} (ng equivalent·hr/g)		8850 ± 1510	5280 ± 1190
AUC_{inf} (ng equivalent·hr/g)		11600 ± 1670	6860 ± 1430
血漿中放射能に対する全血中放射能の比	AUC_{0-24}	0.592 ± 0.0502	
	AUC_{inf}	0.591 ± 0.0974	

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.3.2-3 Table 14，14.2.2.4，Table 15，14.2.2.5

2.7.6.7.4.4 ^{14}C-JTZ-951 を投与したときの放射能の排泄経路及び排泄率

^{14}C-JTZ-951 10 mg を経口投与したときの ^{14}C-JTZ-951 の尿，糞便及び透析液中排泄率を表 2.7.6.7-4 に示した。

被験者の申し出により治験を早期に中止した被験者 1 名（放射能の回収率：88.7%）を除き，すべての被験者が治験実施計画書規定の放射能の回収基準（放射能の回収率≥90%又は 48 時間連続して放射能の回収率が<1%）を満たした。^{14}C-JTZ-951 10 mg の投与 792 時間後までに，放射能は尿中に 10.9%，糞便中に 77.1%排泄された。放射能の総排泄率の平均値は投与量の 88.0%であり，

放射能の回収率は高かった。また，投与した放射能の 79.4%が投与後 240 時間までに尿若しくは糞便中に回収された。試料の最終採取日は Day 7 から Day 33 の範囲であった。これらの結果から，JTZ-951 及びその代謝物が体内に残留する可能性は低いことが示唆された。治験実施計画書規定の放射能の回収基準（48 時間連続して放射能の回収率が<1%）を満たしたものの，1 名の被験者では放射能の回収率が 62.1%であり低かった。その原因として，腎摘出に伴う乏尿，糞便検体の未採取又は紛失が疑われた。

表 2.7.6.7-4　投与放射能の尿，糞便及び透析液中排泄率
（AZ951-U-15-010，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	尿中排泄率*1	糞便中排泄率	透析液中排泄率	総排泄率*1
例数	6	6	6	6
fe_{total} (%)	10.9 ± 10.0	77.1 ± 12.5	0.00 ± 0.00	88.0 ± 13.1

平均値±標準偏差
*1：尿が採取されなかった被験者 1 名の尿中排泄率を 0 として集計
Source：CTD5.3.3.2-3 Table 17，14.2.3.1，14.2.3.2，14.2.3.3，14.2.3.4

2.7.6.7.5 代謝物の検索，同定及び定量

2.7.6.7.5.1 推定代謝経路

JTZ-951 の推定代謝経路を図 2.7.6.7-2 に示した。

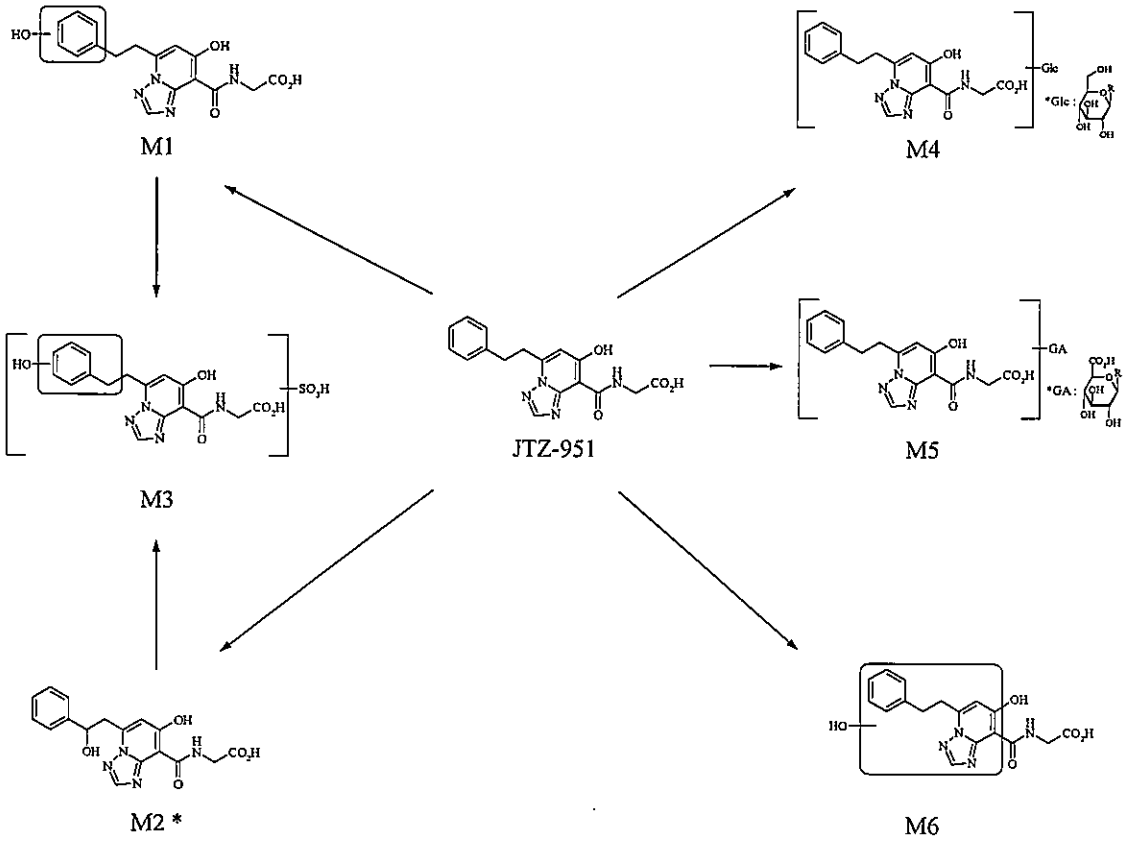


図 2.7.6.7-2　　JTZ-951 の推定代謝経路

*：M2 は(R)-M2 と(S)-M2 の混合物
Source：CTD2.6.4 表 10，図 5

2.7.6.7.5.2 血漿中の代謝物

HD 患者に ^{14}C-JTZ-951 を単回経口投与した場合，投与 1，2，4，12 及び 24 時間後の血漿中の主成分は JTZ-951 であり，投与 24 時間後まで血漿中放射能の 93.7%以上を占めた（6 名の被験者の各時点におけるプール血漿を分析に使用）。血漿中放射能の 10%以上を占める代謝物は認められず，M2（M2 は鏡像異性体の混合物として測定）が投与 2 時間後に 2.4%，投与 4 時間後に 3.2%の割合で確認された。血漿中にヒト特異的代謝物は確認されなかった（「CTD5.3.3.2-3 Table 20」参照）。

2.7.6.7.5.3 尿中の代謝物

尿中の主成分は JTZ-951 であり，投与量に対する割合は 7.03%であった。尿中には，投与量に対して，M2 が 2.35%，M4（グルコース抱合体）が 0.08%，M5（グルクロン酸抱合体）が 0.08%，未知の代謝物が 0.47%排泄された（合計 2.98%）（「CTD5.3.3.2-3 Table 24」参照）。

2.7.6.7.5.4 糞便中の代謝物

糞便中の主成分はJTZ-951であり，投与量に対する割合は37.17%であった。その他に，M1（フェニルエチル基のベンゼン環の水酸化体）が3.95%，M2が18.15%，M6（N-カルボニルグリシン部以外の酸化体）が0.88%，未知の代謝物が13.45%排泄された（合計36.43%）（「CTD5.3.3.2-3 Table26」参照）。

2.7.6.7.6 安全性の評価

6名の被験者全員が計画どおり，比放射能約100 μCi/10 mgの^{14}C-JTZ-951 10 mgを含む内用液100 mLを単回投与された。

有害事象の要約を表2.7.6.7-5，有害事象の発現例数を付表2.7.6.23-19に示した。死亡，重篤な有害事象，有害事象による中止，高度の有害事象は認められなかった。JTZ-951を投与された6名中4名に，19件の有害事象が報告された。2名以上に発現した有害事象は頭痛（2名）であった。中等度の有害事象が3名に4件発現したが，低血圧の1件を除いて，いずれもJTZ-951との因果関係はないと判定された。副作用は1名に認められた疲労及び低血圧であった。ほとんどの有害事象は軽度であり，すべての有害事象の転帰は，本試験終了時点で回復又は軽快であった。

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触した臨床検査値，バイタルサイン，標準12誘導心電図パラメータを異常値とした。いくつかの臨床検査値で異常値が認められた。異常値の認められた臨床検査値のうち，尿素窒素及びクレアチニンは治験薬投与前から高値であり，APTTの上昇は透析中の抗凝固剤の使用によるものである。これらの結果は，被験者の末期腎不全の病態及び維持血液透析の影響によるものであると考えられた。有害事象「低血圧」に関連するバイタルサイン異常値が1名に，有害事象「QT延長」に関連する標準12誘導心電図異常値が1名に認められた。その他に，本試験で臨床検査値，バイタルサイン及び標準12誘導心電図のいずれにも，臨床的に意味のある変動は認められなかった。

表 2.7.6.7-5　　有害事象の要約（AZ951-U-15-010）

項目	10 mg (N = 6)	
	例数	%
全有害事象	4	66.7
高度な有害事象	0	
副作用	1	16.7
重篤な有害事象	0	
重篤な副作用	0	
死亡	0	
有害事象による中止	0	

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-3 Table 28

2.7.6.7.7 考察と全般的結論

米国で HD 患者を対象に，比放射能約 100 μCi/10 mg の ^{14}C-JTZ-951 10 mg を含む内用液 100 mL を単回経口投与し，JTZ-951 のマスバランス及び薬物動態，並びに JTZ-951 の代謝物の薬物動態を検討した。

投与放射能は主に糞便中に排泄され，投与量に対する排泄率は 77.1%であった。投与放射能は尿中にも排泄され，投与量に対する排泄率は 10.9%であった。投与放射能に対する回収率は 88.0%であった。血漿中の主成分は JTZ-951 であった。血漿中で認められた主代謝物は(R)-M2 であり，血漿中放射能に対する(R)-M2 の割合は 2.94%であった。血漿中にヒト特異的代謝物は確認されなかった。

比放射能約 100 μCi/10 mg の ^{14}C-JTZ-951 10 mg を含む内用液 100 mL を単回投与したときの忍容性は良好で，JTZ-951 の先行試験と比較し，新たな又は予測できない安全性への懸念は認められなかった。

2.7.6.8 健康成人対象 薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-002］（海外臨床試験）

（参考資料：CTD5.3.3.4-1）

2.7.6.8.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 1, Randomized, Open-label, Crossover Study to Evaluate the Effect of Sevelamer Carbonate on the Oral Bioavailability of JTZ 951 in Healthy Male Subjects

2) 治験の目的

JTZ-951 単剤を投与したときと比較して，JTZ-951 とセベラマー炭酸塩を同時に投与した場合，並びにセベラマー炭酸塩投与後 3 時間若しくはセベラマー炭酸塩投与前 1 時間に JTZ-951 を投与した場合の JTZ-951 の相対的経口バイオアベイラビリティを検討する。

JTZ-951 を単剤で投与したとき及びセベラマー炭酸塩と併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

非盲検，ランダム化，4 期クロスオーバー

6) 試験の構成

4 期（ピリオド 1，2，3，4），4 群

7) 被験者数

計画時：1 群 3 名，4 群合計 12 名

解析時：1 群 3 名，4 群合計 12 名

薬物動態解析対象集団：12 名

安全性解析対象集団：12 名

8) 対象被験者

健康成人男性

9) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 18 歳以上 50 歳以下の健康な男性
- 体重 50 kg 以上 100 kg 以下，BMI 19.0 kg/m^2 以上 31.0 kg/m^2 以下の者

【主な除外基準】

- Hb 濃度が 15.5 g/dL を超えている者
- 悪性腫瘍の既往又は合併のある者（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌を除く）
- Day−1 から溯り 8 週間以内に献血した者，又は輸血あるいは血液製剤の投与を受けたもの
- 治験に影響を及ぼす食事療法を受けている者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

<table>
<tr><td>被験薬/治験薬</td><td colspan="2">JTZ-951</td><td>セベラマー炭酸塩</td></tr>
<tr><td>用量</td><td colspan="2">25 mg</td><td>2400 mg</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th>投与群</th><th>ピリオド 1
(Day 1～3)</th><th>ピリオド 2
(Day 4～6)</th><th>ピリオド 3
(Day 7～9)</th><th>ピリオド 4
(Day 10～12)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>D</td><td>B</td><td>C</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>A</td><td>C</td><td>D</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>B</td><td>D</td><td>A</td></tr>
<tr><td>4</td><td>D</td><td>C</td><td>A</td><td>B</td></tr>
</table>
各ピリオドの初めの日に A，B，C 又は D の投与条件で単回投与する。
各ピリオドの三日目まで washout を行う。いずれのピリオドでも空腹時に JTZ-951 を投与する。
A：JTZ-951 25 mg 単独投与
B：JTZ-951 25 mg とセベラマー炭酸塩 2400 mg を同時投与
C：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 3 時間後に JTZ-951 25 mg を投与
D：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 1 時間前に JTZ-951 25 mg を投与
</td></tr>
<tr><td>使用製剤</td><td colspan="2">JTZ-951 錠 1 mg 及び 10 mg</td><td>Renvela 錠 800 mg</td></tr>
<tr><td>使用錠数</td><td colspan="2">1 mg 錠を 5 錠及び 10 mg 錠を 2 錠</td><td>3 錠</td></tr>
<tr><td>ロット番号</td><td colspan="2">JTZ-951 錠 1 mg：[redacted]
JTZ-951 錠 10 mg：[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

11) 投与期間

14 日間の入院期間中，JTZ-951 を各ピリオドの初めの日に単回投与，セベラマー炭酸塩を投与条件 B，C，D を行う各ピリオドの初めの日に単回投与

12) 調査項目及び実施時期

調査項目＼実施時期		事前検査	Day −1	ピリオド 1			ピリオド 2			ピリオド 3			ピリオド 4			Day 13	事後検査
				Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12		
選択・除外基準の確認		X	X														
被験者背景		X															
合併症・既往歴		X															
JTZ-951 及びセベラマー炭酸塩投与	投与群 1			A			D			B			C				
	投与群 2			B			A			C			D				
	投与群 3			C			B			D			A				
	投与群 4			D			C			A			B				
併用薬		X	X														X
ウイルス血清学的検査		X															
薬物・アルコール検査		X	X														
制限事項遵守の確認		X	X													X	X
有害事象調査			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査		X	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X
バイタルサイン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X		X			X			X			X			X	X
身長及び BMI		X															
標準 12 誘導心電図		X	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X
血液生化学的検査		X	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X
血液学的検査		X	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X
血液凝固系検査 (PT-INR，APTT)		X		X	X		X	X		X	X		X	X			X
尿検査		X	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X
JTZ-951 の血漿中薬物濃度測定				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

JTZ-951 及びセベラマー炭酸塩の投与条件
A：JTZ-951 25 mg 単独投与
B：JTZ-951 25 mg とセベラマー炭酸塩 2400 mg を同時投与
C：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 3 時間後に JTZ-951 25 mg を投与
D：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 1 時間前に JTZ-951 25 mg を投与

13) 評価項目

【薬物動態】

JTZ-951 の血漿中濃度

【安全性】

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固系検査，尿検査）

バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），標準 12 誘導心電図

2.7.6.8.2 統計及び解析手法

2.7.6.8.2.1 JTZ-951 の薬物動態

2.7.6.8.2.1.1 解析対象集団

薬物動態解析対象集団を対象とした。

【薬物動態解析対象集団】

四つのピリオドのうち少なくとも二つのピリオドで JTZ-951 の薬物動態パラメータを算出するのに十分な JTZ-951 の血漿中濃度のデータを有している被験者

2.7.6.8.2.1.2 薬物動態の解析

本治験で得られた JTZ-951 の血漿中濃度を用いて，薬物動態パラメータを算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）

また，JTZ-951 の薬物動態に及ぼすセベラマー炭酸塩の影響を検討する。算出した主な記述統計量を以下に示す。

- JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間

2.7.6.8.2.2 安全性

2.7.6.8.2.2.1 安全性解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【安全性解析対象集団】

JTZ-951 又はセベラマー炭酸塩が一度でも投与され，安全性に関する調査が実施された被験者

2.7.6.8.2.2.2 有害事象及び副作用

MedDRA の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いて有害事象の集計及び評価を行った。治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

2.7.6.8.2.2.3 臨床検査

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する臨床検査値を集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固系検査，尿検査定量値の各時点の記述統計量を算出した。尿検査定性値の度数集計を行った。

2.7.6.8.2.2.4 バイタルサイン及び体重

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触するバイタルサイン及び体重を集計した。収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.8.2.2.5 標準 12 誘導心電図

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する標準 12 誘導心電図のパラメータを集計した。RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF 間隔の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.8.3 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-1 に示した。

計画された被験者全 12 名（3 名／群）が組入れられた。全被験者がすべての試験スケジュール（ピリオド 1，ピリオド 2，ピリオド 3，ピリオド 4 及び追跡調査）を完了した。

表 2.7.6.8-1　　被験者の内訳（AZ951-U-[redacted]-002）

	投与群 1	投与群 2	投与群 3	投与群 4	合計
ランダム割付	3	3	3	3	12
投与・観察完了	3	3	3	3	12
各ピリオドの投与条件	ピリオド 1：A ピリオド 2：D ピリオド 3：B ピリオド 4：C	ピリオド 1：B ピリオド 2：A ピリオド 3：C ピリオド 4：D	ピリオド 1：C ピリオド 2：B ピリオド 3：D ピリオド 4：A	ピリオド 1：D ピリオド 2：C ピリオド 3：A ピリオド 4：B	--

各ピリオドの初めの日に A，B，C 又は D の投与条件で単回投与
A：JTZ-951 25 mg 単独投与
B：JTZ-951 25 mg とセベラマー炭酸塩 2400 mg を同時投与
C：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 3 時間後に JTZ-951 25 mg を投与
D：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 1 時間前に JTZ-951 25 mg を投与
ピリオド 1：Day 1～3，ピリオド 2：Day 4～6，ピリオド 3：Day 7～9，ピリオド 4：Day 10～12

Source：CTD5.3.3.4-1 14.1.1

2.7.6.8.4 薬物動態の評価

2.7.6.8.4.1 解析したデータセット

12 名の被験者全員がすべてのピリオドの治験薬を計画どおり投与され，薬物動態解析の対象となった。すなわち，安全性解析対象集団と薬物動態解析対象集団は同一であった。

2.7.6.8.4.2 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.8-2 に示した。特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.8-2　　被験者背景（AZ951-U-[redacted]-002，薬物動態解析対象集団）

項目（単位）		全被験者（N = 12）
性別	男性	12 (100%)
人種	白人	6 (50.0%)
	黒人／アフリカ系米国人	6 (50.0%)
民族	ヒスパニック系／ラテン系	3 (25.0%)
	非ヒスパニック系／非ラテン系	9 (75.0%)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	30.0 ± 6.3
身長（cm）	平均値±標準偏差	177.9 ± 9.9
体重（kg）	平均値±標準偏差	79.59 ± 11.11
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	25.12 ± 2.45

例数（%），記述統計量は除く
薬物動態解析対象集団は安全性解析対象集団と同一
Source：CTD5.3.3.4-1 Table 8

2.7.6.8.4.3 血漿中濃度

薬物動態解析対象集団の投与条件別の JTZ-951 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-3 に示した。

いずれの投与条件でも，JTZ-951 の血漿中濃度は投与後速やかに上昇し，投与 0.933～1.500 時間後に C_{max} に達した（t_{max}）。t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の低下を示し，$t_{1/2}$ は 7.22～7.96 hr であった。セベラマー炭酸塩は JTZ-951 の消失に影響を及ぼさなかった。

JTZ-951 の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響を検討した結果，JTZ-951 の単独投与（投与条件 A）と比較して，JTZ-951 とセベラマー炭酸塩を同時投与した場合（投与方条件 B），JTZ-951 の C_{max} は 53%，AUC_{inf} は 45%低下した。また，JTZ-951 の単独投与と比較して，セベラマー炭酸塩の投与 3 時間後に JTZ-951 を投与した場合（投与条件 C），JTZ-951 の C_{max} は 11%，AUC_{inf} は 6%低下し，セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前に JTZ-951 を投与した場合（投与条件 D），JTZ-951 の C_{max} は 8%，AUC_{inf} は 20%低下した。以上の結果から，JTZ-951 の投与とセベラマー炭酸塩の投与の間に適切な間隔を設けることによって，JTZ-951 の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響を回避又は大幅に軽減できることが示唆された。

表 2.7.6.8-3　セベラマー炭酸塩との併用投与時の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（AZ951-U-[redacted]-002，薬物動態解析対象集団）

投与条件	薬物動態パラメータ	例数	幾何平均値	投与条件 A に対する各投与条件の幾何平均値の比 (90%信頼区間)
投与条件 A	C_{max} (ng/mL)	12	2023.20	
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	9132.54	
投与条件 B	C_{max} (ng/mL)	12	956.17	0.47 (0.38～0.58)
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	4988.51	0.55 (0.49～0.61)
投与条件 C	C_{max} (ng/mL)	12	1799.45	0.89 (0.72～1.10)
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	8618.61	0.94 (0.84～1.06)
投与条件 D	C_{max} (ng/mL)	12	1863.28	0.92 (0.74～1.14)
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	7272.96	0.80 (0.71～0.89)

投与条件 A：JTZ-951 25 mg 単独投与
投与条件 B：JTZ-951 25 mg とセベラマー炭酸塩 2400 mg を同時投与
投与条件 C：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 3 時間後に JTZ-951 25 mg を投与
投与条件 D：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 1 時間前に JTZ-951 25 mg を投与
Source：CTD5.3.3.4-1 Table 10

2.7.6.8.5 安全性の評価

2.7.6.8.5.1 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

12 名の被験者全員がすべてのピリオドの治験薬を計画どおり投与された。

2.7.6.8.5.2 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.8-4，有害事象の発現例数を付表 2.7.6.23-4 に示した。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与終了後の観察中止に至った有害事象は認められなかった。

有害事象は，投与条件 A で 12 名中 1 名（8.3%），投与条件 B で 12 名中 1 名（8.3%），投与条件 C で 12 名中 1 名（8.3%），投与条件 D で 12 名中 2 名（16.7%）に認められた。2 名以上に発現した有害事象は認められなかった。

有害事象の重症度はすべて「軽度」と判定された。副作用は認められなかった。

表 2.7.6.8-4　　有害事象の要約（AZ951-U-[redacted]-002）

項目	投与条件 A (N = 12)		投与条件 B (N = 12)		投与条件 C (N = 12)		投与条件 D (N = 12)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	1	8.3	1	8.3	1	8.3	2	16.7
高度な有害事象	0		0		0		0	
副作用	0		0		0		0	
重篤な有害事象	0		0		0		0	
重篤な副作用	0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0	
有害事象による中止	0		0		0		0	

投与条件 A：JTZ-951 25 mg 単独投与
投与条件 B：JTZ-951 25 mg とセベラマー炭酸塩 2400 mg を同時投与
投与条件 C：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 3 時間後に JTZ-951 25 mg を投与
投与条件 D：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 1 時間前に JTZ-951 25 mg を投与
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-1 14.3.1.1

2.7.6.8.5.3 臨床検査値，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

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触した臨床検査値，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図パラメータを異常値とした。

12 名中 2 名以上に認められた臨床検査異常値は，Ht 値減少が投与条件 C で 3 名（25.0%），尿中粘液増加が投与条件 B で 3 名（25.0%），投与条件 C 及び投与条件 D で各 2 名（16.7%）であった。12 名中 2 名以上に認められたバイタルサイン異常値は，呼吸数減少が投与条件 D で 4 名（33.3%），投与条件 A 及び投与条件 B で各 2 名（16.7%）であった。

臨床検査値及びバイタルサインの平均値の推移，並びに標準 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.8.6 考察と全般的結論

米国人健康成人男性を対象に，高リン血症治療剤であるセベラマー炭酸塩を併用した際の JTZ-951 との薬物相互作用をクロスオーバー試験で検討した。併せて，安全性と忍容性も検討した。

セベラマー炭酸塩との同時投与により JTZ-951 の吸収が阻害され，C_{max} 及び AUC_{inf} が大幅に減少した。しかしながら，JTZ-951 及びセベラマー炭酸塩を併用する場合，JTZ-951 の投与とセベラマー炭酸塩の投与の間に適切な間隔を設けることによって JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} に対するセベラマー炭酸塩の影響を回避又は大幅に軽減できることが示唆された。

JTZ-951 の単独投与時と同様に，JTZ-951 とセベラマー炭酸塩の併用投与時の安全性と忍容性が確認された。

2.7.6.9 HD 患者対象 第 I 相臨床試験 臨床薬理試験 [AZ951-U-13-005] （海外臨床試験）

（参考資料：CTD5.3.3.4-2）

2.7.6.9.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 1, Open-label, Sequential Crossover Study to Evaluate the Effect of Hemodialysis on the Pharmacokinetics of JTZ-951 in Subjects with End-stage Renal Disease

2) 治験の目的

JTZ-951 の薬物動態に対する血液透析の影響を検討する。

HD 患者に JTZ-951 の 2 回の単回経口投与を実施した場合の安全性を副次的に検討する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：2013 年 9 月 16 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2013 年 12 月 20 日

5) 治験デザイン

非盲検

6) 試験の構成

ピリオド 1 の Day 1 の血液透析開始 120 分前に単回投与

ピリオド 2 の Day 8 の血液透析終了 120 分後に単回投与

7) 被験者数

計画時：6 名

解析時：6 名

薬物動態解析対象集団 6 名

安全性解析対象集団 6 名

8) 対象被験者

HD 患者

9) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 事前検査日の 12 週以上前より維持血液透析を受けている患者
- 18 歳以上 75 歳以下の男女
- 体重（血液透析後）が 45.0 kg を超えている患者
- BMI 20.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の患者

- 女性の場合は以下のいずれかを満たす患者
  - 手術により妊孕力を喪失した患者
  - 閉経した患者

【主な除外基準】

- 事前検査の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者
- 肝不全や肝臓手術の既往のある患者（肝硬変や肝移植等）
- 消化機能・肝機能低下により治験薬の吸収・代謝が妨げられる恐れのある患者
- 胆嚢摘出を行った者，治験実施中に胆嚢摘出の予定のある者，胆汁鬱滞性疾患を合併している患者
- Day −1 の検査で妊娠中又は授乳中の女性

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

治験薬	JTZ-951
投与方法	ピリオド 1 の Day 1：血液透析開始 120 分前に単回投与を行う。 ピリオド 2 の Day 8：血液透析終了 120 分後に単回投与を行う。
投与量	1 回 5 mg
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg
使用錠数	1 回 5 錠
ロット番号	[redacted]

11) 投与期間

ピリオド 1 の Day 1 に JTZ-951 の単回投与

7 日間の washout を経て，ピリオド 2 の Day 8 に JTZ-951 の単回投与

12) 調査項目及び実施時期

調査項目＼実施時期		事前検査	ピリオド1								ピリオド2						
			Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14
選択・除外基準の確認		X	X														
被験者背景		X															
合併症・既往歴		X	X														
妊娠検査（女性のみ）		X	X														
卵胞刺激ホルモン（閉経後女性のみ）		X															
JTZ-951 投与				X[*1]							X[*2]						
前治療薬，併用薬		X	X														
血液透析の施行				X			X		X		X			X		X	
透析条件の調査		X		X			X		X		X			X		X	
ウイルス血清学的検査		X															
薬物・アルコール検査		X	X														
制限事項遵守の確認		X	X														
有害事象調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査		X	X	X	X					X	X	X					X
バイタルサイン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X		X							X						
身長及び BMI		X															
標準 12 誘導心電図		X		X	X						X	X					X
血液生化学的検査		X		X	X		X				X	X		X			X
血液学的検査		X		X	X		X				X	X		X			X
血液凝固線溶系検査	PT-INR，APTT，フィブリノゲン	X		X	X		X				X	X		X			X
	D ダイマー		X	X	X						X	X					
薬物濃度測定	血漿			X	X	X	X				X	X	X	X			
	尿			←	→						←	→					
	透析濾液			↔													

*1：血液透析開始 120 分前に投与
*2：血液透析終了 120 分後に投与

13) 評価項目

【薬物動態】

- JTZ-951 の血漿中濃度（総濃度及び蛋白非結合型濃度）及び透析濾液中濃度，可能な場合 JTZ-951 の尿中濃度

【安全性】

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査）
- バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温）及び体重
- 標準 12 誘導心電図

2.7.6.9.2 統計及び解析手法

2.7.6.9.2.1 薬物動態

2.7.6.9.2.1.1 解析対象集団

解析対象集団を JTZ-951 薬物動態解析対象集団とした。

【JTZ-951 薬物動態解析対象集団】

ピリオド 1 とピリオド 2 の JTZ-951 血漿中濃度のデータが取得され，治験実施計画に適合した被験者

2.7.6.9.2.1.2 JTZ-951 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

JTZ-951 血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- C_{max} 到達時間（t_{max}）
- 投与開始時から投与後無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）
- 経口投与後の全身クリアランス（CL_F）
- 経口投与後の最終相における分布容積（V_z_F）

2.7.6.9.2.1.3 JTZ-951 の血液透析に関する薬物動態パラメータ

JTZ-951 の透析濾液中濃度及び濾液量を用いて血液透析に関する薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 血液透析による除去率（fd_{total}）

2.7.6.9.2.1.4 JTZ-951 の尿中濃度から算出する薬物動態パラメータ

JTZ-951 の尿中濃度及び尿量を用いて薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 全採尿区間における累積尿中排泄率（fe_{total}）
- 腎クリアランス（CL_r）

2.7.6.9.2.2 安全性

2.7.6.9.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【安全性解析対象集団】

治験薬が一度でも投与され，安全性に関する調査が実施された被験者

2.7.6.9.2.2.2 有害事象及び副作用

MedDRA の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いて有害事象の集計及び評価を行った。治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

2.7.6.9.2.2.3 臨床検査

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する臨床検査値を集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.9.2.2.4 バイタルサイン及び体重

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触するバイタルサイン及び体重を集計した。収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.9.2.2.5 標準 12 誘導心電図

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する標準 12 誘導心電図のパラメータを集計した。RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF 間隔の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.9.3 被験者の内訳

6 名に，ピリオド 1 の Day 1 及びピリオド 2 の Day 8 にそれぞれ JTZ-951 を単回投与した。治験を中止した被験者はなく，すべての被験者で投与終了後の観察が完了した。

2.7.6.9.4 薬物動態の評価

2.7.6.9.4.1 解析したデータセット

治験薬が投与された6名すべてを薬物動態解析対象とした。JTZ-951の血漿中総濃度はすべての被験者のデータを解析した。尿検体は6名中3名から得られた。JTZ-951の血漿中蛋白非結合型濃度は6名中4名のみから得られた。

2.7.6.9.4.2 被験者背景

治験に組み入れられた全被験者の被験者背景を表 2.7.6.9-1 に示した。特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.9-1　　被験者背景（AZ951-U-13-005，薬物動態解析対象集団）

項目（単位）		全被験者（N = 6）
性別	男性	5 (83.3%)
	女性	1 (16.7%)
人種	白人	2 (33.3%)
	黒人／アフリカ系米国人	4 (66.7%)
民族	非ヒスパニック系／非ラテン系	6 (100%)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	48.3 ± 9.4
身長（cm）	平均値±標準偏差	174.8 ± 10.9
体重（kg）	平均値±標準偏差	94.50 ± 19.51
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	30.68 ± 4.20

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.3.4-2 Table 7

2.7.6.9.4.3 JTZ-951の血漿中濃度

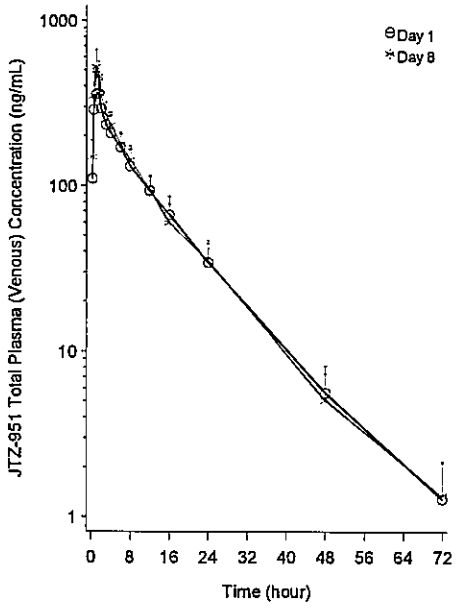
JTZ-951 5 mgを血液透析開始120分前（Day 1）又は血液透析終了120分後（Day 8）にそれぞれ単回経口投与した場合のJTZ-951の血漿中総濃度及び血漿中蛋白非結合型濃度の推移を図2.7.6.9-1，JTZ-951の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-2 に示した。

JTZ-951の血漿中総濃度のC_{max}はDay 1で404 ng/mL，Day 8で559 ng/mL，AUC_{inf}はDay 1で3350 ng·hr/mL，Day 8で3640 ng·hr/mL，$t_{1/2}$はDay 1で9.35 hr，Day 8で9.96 hrであった。C_{max}はDay 1の方がDay 8よりもやや低かったが，AUC_{inf}と$t_{1/2}$はDay 1とDay 8で同程度であり，JTZ-951の曝露量に及ぼす血液透析の影響は小さかった。

JTZ-951の血漿中蛋白結合率はDay 1とDay 8で同程度に高かった（99%以上，「CTD5.3.3.4-2 14.2.1.2.2 項」参照）。一方，JTZ-951の血漿中蛋白非結合型濃度の推移はDay 1とDay 8で異なり，血液透析施行によりDay 1の方がDay 8に比べて血液透析施行中及び施行後のしばらくの間，JTZ-951の血漿中蛋白結合非結合型濃度は低く推移した。しかしながら，Day 1に血液透析によって透析濾液中に除去されたJTZ-951は投与量の6.74%であり（fd_{total}），血液透析によるJTZ-951の除去はわずかであったこと，Day 1とDay 8のJTZ-951の血漿中総濃度推移に明らかな違いがな

かったことから，JTZ-951 の薬物動態に対する血液透析の影響はほとんどないと考えられた。

血漿中総濃度推移



血漿中蛋白非結合型濃度推移

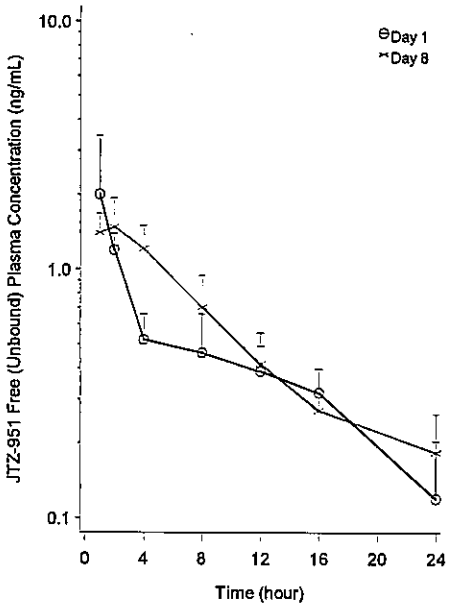


図 2.7.6.9-1　**JTZ-951 5 mg を血液透析開始 120 分前（Day 1）又は血液透析終了 120 分後（Day 8）にそれぞれ単回投与した場合の JTZ-951 の血漿中総濃度及び血漿中蛋白非結合型濃度推移**
（AZ951-U-13-005 試験，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.3.4-2 Figure 2, Figure 3

表 2.7.6.9-2　　JTZ-951 の血漿中濃度の薬物動態パラメータ
（AZ951-U-13-005，薬物動態解析対象集団）

	血漿中総濃度		血漿中蛋白非結合型の濃度	
調査日	Day 1	Day 8	Day 1	Day 8
例数	6	6	4	4
t_{max}*1 (hr)	1.50 (0.500 - 1.50)	1.00 (0.500 - 1.50)	1.00 (1.00 – 2.00)	1.50 (1.00 – 2.00)
C_{max} (ng/mL)	404 ± 161	559 ± 122	2.14 ± 1.31	1.55 ± 0.351
$t_{1/2}$ (hr)	9.35 ± 1.11	9.96 ± 1.86	9.98 ± 1.11*2	7.19 ± 0.943
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	3350 ± 887	3640 ± 760	12.5 ± 4.97*3	16.1 ± 4.26
CL_F (L/hr)	1.59 ± 0.469	1.43 ± 0.363	368 ± 93.3*2	327 ± 82.5
V_z_F (L)	21.2 ± 5.23	21.0 ± 8.63	5340 ± 1730*2	3370 ± 857

平均値±標準偏差
Day 1：血液透析開始 120 分前投与
Day 8：血液透析終了 120 分後投与
*1：中央値（最小値－最大値）
*2：N＝3
*3：AUC_{inf}を算出できなかった 1 名の被験者では，AUC_{all}（投与開始から濃度が定量下限未満となった時点［定量下限未満を 0 として設定］までの AUC）を AUC_{inf}の平均値及び標準偏差の算出に使用
Source：CTD5.3.3.4-2 Table 8，14.2.2.1，14.2.2.2

2.7.6.9.4.4 JTZ-951 の尿中排泄率

JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランスを表 2.7.6.9-3 に示した。JTZ-951 の累積尿中排泄率（fe_{total}，全採尿区間）は Day 1 に 4.22%，Day 8 に 5.28%であった。被験者 6 名中 3 名は，Day 1，Day 8 ともに排尿が認められなかった。

表 2.7.6.9-3　　JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランス
（AZ951-U-13-005，薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1	Day 8
例数	3	3
fe_{total} (%)	4.22 ± 2.59	5.28 ± 6.91
CL_r (L/hr)	0.0518 ± 0.0302	0.0590 ± 0.0725

平均値±標準偏差
6 名中 JTZ-951 投与後に尿の排泄のあった 3 名のデータを集計した。
Source：CTD5.3.3.4-2 Table 9，14.2.3

2.7.6.9.5 安全性の評価

2.7.6.9.5.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

6 名の被験者全員が計画どおり，Day 1 の血液透析開始 120 分前及び Day 8 の血液透析終了 120 分後に 5 mg の JTZ-951 の投与を受けた。

2.7.6.9.5.2 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.9-4，有害事象の発現例数を付表 2.7.6.23-17 に示した。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与終了後の観察中止に至った有害事象は認められなかった。

有害事象は 6 名中 4 名（66.7%）に認められた。重症度が「高度」と判定された有害事象は認められなかった。高カリウム血症の重症度は「中等度」と判定された。2 名以上に発現した有害事象は認められなかった。

副作用は 6 名中 2 名（33.3%）に認められた。副作用の内訳は鼓腸及びそう痒症であった。

表 2.7.6.9-4　　有害事象の要約（AZ951-U-13-005）

項目	5 mg（N = 6）	
	例数	%
全有害事象	4	66.7
高度な有害事象	0	
副作用	2	33.3
重篤な有害事象	0	
重篤な副作用	0	
死亡	0	
有害事象による中止	0	

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-2 Table 10

2.7.6.9.5.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触した臨床検査値を異常値とした。6 名中 2 名以上に認められた臨床検査値異常値は，尿素窒素増加，Ht 値減少が各 6 名（100%），クレアチニン増加，ヘモグロビン減少が各 5 名（83.3%），赤血球数減少が 4 名（66.7%），K 増加，APTT 増加，好酸球増加が各 2 名（33.3%）であった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値，血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.9.5.4 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

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触したバイタルサイン，標準 12 誘導心電図パラメータを異常値とした。6 名中 2 名以上に認められたバイタルサイン異常値は，収縮期血圧減少が 3 名（50.0%）であった。6 名中 2 名以上に認められた標準 12 誘導心電図パラメータ異常値は PR 間隔増加，QRS 幅増加が各 2 名（33.3%）であった。

収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重の平均値の推移，並びに標準 12 誘導心電図に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.9.6 考察と全般的結論

米国人 HD 患者を対象に，JTZ-951 を 5 mg の投与量で単回経口投与した場合の薬物動態に対する血液透析の影響を検討した。併せて HD 患者に JTZ-951 を単回経口投与した場合の安全性を副次的に検討した。

JTZ-951 を血液透析開始 120 分前に投与した場合，血液透析によって透析濾液中に除去された JTZ-951 は投与量のわずか 6.74%であった。また，血液透析開始前に JTZ-951 を投与した場合の JTZ-951 の血漿中濃度推移は，血液透析終了後に JTZ-951 を投与した場合と同様であった。以上より，JTZ-951 は，血液透析の実施時期にかかわらず，投与可能と考えられた。

HD 患者を対象として JTZ-951 を 2 回 5 mg を単回投与した場合の安全性が確認された。

2.7.6.10 HD 患者対象 第 I 相臨床試験 薬物相互作用試験 [AZ951-U-15-009] （海外臨床試験）

（参考資料：CTD5.3.3.4-3）

2.7.6.10.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Effect of Lapatinib, a BCRP Inhibitor, on the Pharmacokinetics of JTZ-951 in Subjects with End-stage Renal Disease Receiving Hemodialysis

2) 治験の目的

JTZ-951 の薬物動態に対する乳癌耐性蛋白（BCRP）阻害作用を有するラパチニブの影響を検討する。

HD 患者に JTZ-951 を単回経口投与した場合及びラパチニブ投与 1 時間後に JTZ-951 を単回経口投与した場合の安全性及び忍容性を検討する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：2015 年 11 月 4 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2016 年 3 月 18 日

5) 治験デザイン

非盲検

6) 被験者数

計画時：12 名

解析時：12 名

薬物動態解析対象集団 10 名

安全性解析対象集団 12 名

7) 対象被験者

HD 患者

8) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 事前検査日の 12 週以上前より維持血液透析を受けている末期腎不全患者
- 18 歳以上 75 歳以下の男女
- 体重（血液透析後）が 45.0 kg を超えている患者
- BMI 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の患者
- 女性の場合は以下のいずれかを満たす患者
  - 手術により妊孕力を喪失した患者
  - 閉経した患者

【主な除外基準】

- 事前検査の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える患者，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者，あるいは JTZ-951 の消失・代謝に影響を及ぼしうる肝胆道系疾患を合併する患者
- 肝不全や肝臓手術の既往のある患者（肝硬変や肝移植等）
- 消化機能・肝機能低下により治験薬の吸収・代謝が妨げられる恐れのある患者
- 事前検査から溯り 30 日以内に胆嚢摘出を行った者，治験実施中に胆嚢摘出の予定のある患者，胆汁鬱滞性疾患を合併している患者
- 事前検査又は Day −2 の検査で妊娠中又は授乳中の女性

9) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬/治験薬	JTZ-951	ラパチニブ
用量	5 mg	250 mg
投与方法	Day 1：JTZ-951 を単回投与する。 Day 5：ラパチニブを単回投与する。ラパチニブの投与 1 時間後に JTZ-951 を単回投与する。 （JTZ-951 の投与 8 時間前から投与 3 時間後まで食事を摂取しない。Day −1，2，4，7，9 に血液透析を施行する。）	
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg	Tykerb 錠 250 mg
使用錠数	1 回 5 錠	1 回 1 錠
ロット番号	[redacted]	[redacted]

10) 投与期間

Day 1 に JTZ-951 を単回投与（JTZ-951 の単独投与）

Day 5 にラパチニブ，JTZ-951 を単回投与（JTZ-951 とラパチニブの併用投与）

11) 調査項目及び実施時期

調査項目＼実施時期	事前検査	Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10
選択・除外基準の確認	X	X											
被験者背景	X												
合併症・既往歴	X	X											
妊娠検査（女性のみ）	X	X											X
卵胞刺激ホルモン（閉経後女性のみ）	X												
JTZ-951 投与				X				X					
ラパチニブ投与								X					
前治療薬，併用薬	X	X											
ウイルス血清学的検査	X												
薬物・アルコール検査	X	X											
制限事項遵守の確認	X	X											
有害事象調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査	X	X		X	X			X	X				X
バイタルサイン	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
透析後の体重	X		X		X		X			X		X	
身長及び BMI	X												
標準 12 誘導心電図	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液生化学的検査	X	X		X	X		X	X	X		X		X
血液学的検査	X	X		X	X		X	X	X		X		X
血液凝固線溶系検査（PT-INR，APTT，フィブリノゲン）	X	X		X	X		X	X	X		X		X
血漿中薬物濃度測定 JTZ-951				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血漿中薬物濃度測定 ラパチニブ								X	X	X	X	X	X
BCRP 遺伝子型判定					X								

12) 評価項目

【薬物動態】

JTZ-951 の血漿中濃度，ラパチニブの血漿中濃度，BCRP の遺伝子型

【安全性】

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査），バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），体重，標準 12 誘導心電図

2.7.6.10.2 統計及び解析手法

2.7.6.10.2.1 薬物動態

2.7.6.10.2.1.1 解析対象集団

解析対象集団を薬物動態解析対象集団とした。

【薬物動態解析対象集団】

治験実施計画に適合し，BCRP 遺伝子型が野生型のホモ接合体で，Day 1 の JTZ-951 単回投与時及び Day 5 の JTZ-951 とラパチニブの併用投与時の薬物濃度のデータを有する被験者

2.7.6.10.2.1.2 薬物動態の解析

JTZ-951 及びラパチニブの血漿中濃度を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

- 投与開始時から投与後無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- C_{max} 到達時間（t_{max}）
- 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）
- 経口投与後の全身クリアランス（CL_F）
- 経口投与後の最終相における分布容積（V_z_F）

また，JTZ-951 の薬物動態に及ぼすラパチニブの影響を検討する。算出した主な記述統計量を以下に示す。

- JTZ-951 単回投与時（Day 1）に対する JTZ-951 とラパチニブの併用投与時（Day 5）の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）の幾何平均値の比とその 90%信頼区間

2.7.6.10.2.2 安全性

2.7.6.10.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【安全性解析対象集団】

JTZ-951 又はラパチニブが一度でも投与され，安全性評価項目の調査が実施された被験者

2.7.6.10.2.2.2 有害事象及び副作用

MedDRA の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いて有害事象の集計及び評価を行った。治験薬（JTZ-951 及びラパチニブ）と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。Day 1 の JTZ-951 投与後以降に発現した有害事象で JTZ-951 と因果関係のある事象を JTZ-951 の副作用，Day 5 のラパチニブ投与後以降に発現した有害事象でラパチニブと因果関係のある事象をラパチ

ニブの副作用として集計した。また，Day 1 の JTZ-951 投与後から Day 5 のラパチニブ投与前までをピリオド 1，Day 5 のラパチニブ投与後以降をピリオド 2 として集計した。

2.7.6.10.2.2.3 臨床検査

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する臨床検査値を集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査及び血液凝固線溶系検査の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.10.2.2.4 バイタルサイン及び体重

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触するバイタルサイン及び体重を集計した。収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.10.2.2.5 標準 12 誘導心電図

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する標準 12 誘導心電図のパラメータを集計した。RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF 間隔の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.10.3 被験者の内訳及び解析対象並びに被験者背景

2.7.6.10.3.1 被験者の内訳及び解析対象

被験者の内訳と解析対象集団の構成を表 2.7.6.10-1 に示した。

12 名の被験者が治験に組み入れられ，すべての被験者が Day 1 の JTZ-951 の投与を受けた。1 名の被験者が有害事象の発現により，Day 5 の JTZ-951 及びラパチニブの投与前に治験を中止し，薬物動態解析対象集団から除外された。加えて，BCRP 遺伝子型がヘテロ接合体であった 1 名の被験者が薬物動態解析対象集団から除外された。

治験薬の投与が開始された 12 名すべての被験者を安全性解析対象集団とした。10 名の被験者を薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.10-1　被験者の内訳と解析対象集団の構成（AZ951-U-16-009）

投与群	合計（%）
組み入れ	12 (100)
投与・観察完了	11 (91.7)
中止 ＜理由＞	1 (8.3) 有害事象：1
薬物動態解析対象集団	10 (83.3)
安全性解析対象集団	12 (100)

Source：CTD5.3.3.4-3 Table 7, 14.1.1

2.7.6.10.3.2 被験者背景

治験に組み入れられた全被験者の被験者背景を表 2.7.6.10-2 に示した。特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6.10-2　被験者背景（AZ951-U-15-009）

項目（単位）		全被験者（N = 12）
性別	男性	9 (75.0%)
	女性	3 (25.0%)
人種	白人	4 (33.3%)
	黒人／アフリカ系米国人	7 (58.3%)
	アメリカインディアン ／アラスカ先住民	1 (8.3%)
民族	非ヒスパニック系／非ラテン系	12 (100%)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	52.58 ± 9.07
身長（cm）	平均値±標準偏差	174.33 ± 9.06
体重（kg）	平均値±標準偏差	86.39 ± 21.21
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	28.24 ± 5.73

例数（%），記述統計量は除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-3 Table 8, 14.1.2

2.7.6.10.4 薬物動態の評価

2.7.6.10.4.1 解析したデータセット

薬物動態解析対象集団とした（2.7.6.10.3.1 被験者の内訳及び解析対象）。

2.7.6.10.4.2 JTZ-951 の血漿中濃度

薬物動態解析対象集団 10 名の JTZ-951 単回投与時（Day 1）及び JTZ-951 とラパチニブの併用投与時（Day 5）の JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-3 に示した。

JTZ-951 の投与後，Day 1，Day 5 ともに JTZ-951 の血漿中濃度は速やかに上昇した。JTZ-951 の t_{max} は Day 1 が 1 hr，Day 5 が 0.5 hr，$t_{1/2}$ は Day 1 が 11.1 hr，Day 5 が 13.7 hr であった。Day 1 及び Day 5 の JTZ-951 の血漿中濃度の個体間変動は小さかった。

表 2.7.6.10-3　　JTZ-951 の薬物動態パラメータ（AZ951-U-15-009，薬物動態解析対象集団）

投与日	Day 1	Day 5
例数	10	10
t_{max}*1 (hr)	1.00 (0.500 - 6.00)	0.500 (0.500 - 1.00)
C_{max} (ng/mL)	418 ± 107	529 ± 117
$t_{1/2}$ (hr)	11.1 ± 2.86	13.7 ± 3.54
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	3380 ± 758	4400 ± 643
CL_F (L/hr)	1.56 ± 0.423	1.16 ± 0.176
V_z_F (L)	24.1 ± 5.60	22.7 ± 6.23

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
投与条件　Day 1：JTZ-951 の単独投与，
　　Day 5：JTZ-951 とラパチニブの併用投与
Source：CTD5.3.3.4-3 Table 9，14.2.2.1

2.7.6.10.4.3 JTZ-951 の薬物動態に対する BCRP 阻害作用を有する薬剤の影響

JTZ-951 の薬物動態に対する BCRP 阻害作用を有する薬剤（ラパチニブ）の影響を表 2.7.6.10-4 に示した。

JTZ-951 単独投与時に比べて，ラパチニブとの併用投与時では C_{max} が 28.5%，AUC_{inf} が 32.1%上昇したが，$t_{1/2}$ に明らかな違いはなかった。BCRP 阻害作用を有する薬剤との併用により，JTZ-951 の全身曝露量が上昇するものの，本剤による治療は，Hb 濃度を定期的にモニタリングし，用量を調節しながら行うため，臨床上問題となるほどの曝露量の上昇ではないと考えられた。

表 2.7.6.10-4　　JTZ-951 の薬物動態に対するラパチニブの影響
（AZ951-U-15-009，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	Day 1		Day 5		Day 5/Day 1 の幾何平均値の比 (90%信頼区間)
	例数	幾何平均値	例数	幾何平均値	
C_{max} (ng/mL)	10	402	10	517	1.285　(1.108～1.489)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	10	3300	10	4350	1.321　(1.218～1.433)

投与条件　Day 1：JTZ-951 の単独投与，
　　Day 5：JTZ-951 とラパチニブの併用投与
Source：CTD5.3.3.4-3 Table 11

2.7.6.10.5 安全性の評価

2.7.6.10.5.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

12 名の被験者全員が 5 mg の JTZ-951 の投与を Day 1 に受けた。11 名の被験者が 5 mg の JTZ-951 と 250 mg のラパチニブの併用投与を Day 5 に受けた。

2.7.6.10.5.2 有害事象

2.7.6.10.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.10-5 に示した。Day 1 の JTZ-951 投与後から Day 5 のラパチニブ投与前までをピリオド 1，Day 5 のラパチニブ投与後以降をピリオド 2 とした。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象はピリオド 1 に 12 名中 1 名（8.3%）に認められ，ピリオド 2 の治験薬投与前に治験中止となった。

有害事象はピリオド 1 に 12 名中 6 名（50.0%），ピリオド 2 に 11 名中 6 名（54.5%），合計で 12 名中 9 名（75.0%）に認められた。重症度が「高度」と判定された有害事象はピリオド 1 に 12 名中 1 名（8.3%）に認められた。

JTZ-951 の副作用は，ピリオド 1 で 12 名中 3 名（25.0%），ピリオド 2 で 11 名中 3 名（27.3%），合計で 12 名中 5 名（41.7%）に認められた。

表 2.7.6.10-5　有害事象の要約（AZ951-U-15-009）

項目	ピリオド 1 (N = 12)		ピリオド 2 (N = 11)		合計 (N = 12)	
	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	6	50.0	6	54.5	9	75.0
高度な有害事象	1	8.3	0		1	8.3
副作用（JTZ-951）	3	25.0	3	27.3	5	41.7
副作用（ラパチニブ）			4	36.4	4	33.3
重篤な有害事象*1	1	8.3	0		1	8.3
重篤な副作用（JTZ-951）	0		0		0	
重篤な副作用（ラパチニブ）			0		0	
死亡	0		0		0	
有害事象による中止*1	1	8.3	0		1	8.3

ピリオド 1：Day 1 の JTZ-951 投与後から Day 5 のラパチニブ投与前まで
ピリオド 2：Day 5 のラパチニブ投与後以降
*1：重複
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-3 Table 12

2.7.6.10.5.2.2 有害事象の発現例数

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.23-18 に示した。

高度と判定された有害事象はウイルス性胃腸炎が 1 名（8.3%）に認められた。中等度の有害事象は，胃腸炎，頭痛が各 1 名（8.3%）に認められた。

器官別大分類別で「胃腸障害」がピリオド 1 で 12 名中 4 名（33.3%），ピリオド 2 で 11 名中 3 名（27.3%），合計で 12 名中 6 名（50.0%）に認められ，発現率が高かった。ピリオド 1 とピリオド 2 の合計で 12 名中 2 名以上に発現した有害事象は，悪心が 6 名（50.0%），下痢が 3 名（25.0%），

嘔吐が 2 名（16.7%）であり，器官別大分類別ですべて「胃腸障害」であった。

2.7.6.10.5.2.3 副作用の発現例数

JTZ-951 の副作用は，ピリオド 1 で 12 名中 3 名（25.0%），ピリオド 2 で 11 名中 3 名（27.3%），合計で 12 名中 5 名（41.7%）に認められた。ピリオド 1 とピリオド 2 の合計で 12 名中 2 名以上に発現した JTZ-951 の副作用は，悪心が 5 名（41.7%），下痢が 3 名（25.0%）であった。ピリオド 2 でラパチニブの副作用は，11 名中 4 名（36.4%）に認められた。2 名以上に発現したラパチニブの副作用は，悪心が 3 名（27.3%），下痢が 2 名（18.2%）であった。

2.7.6.10.5.2.4 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.10-6，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.3.4-3 12.3.1.2 Other Serious Adverse Events」に示した。重篤な有害事象はピリオド 1 に 12 名中 1 名（8.3%）に認められたウイルス性胃腸炎であった。重症度は高度と判定され，ピリオド 2 の JTZ-951 及びラパチニブの投与前に治験薬の投与中止となった。

死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験の中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。本治験では他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.10-6　　その他の重篤な有害事象一覧（AZ951-U-15-009）

被験者識別コード（性別/年齢）	JTZ-951 投与量	有害事象名 PT（MedDRA/J V.14.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日（Day）
[redacted] 男性/41 歳	5 mg	ウイルス性胃腸炎	Day 2	高度	関連なし	投与中止	有	回復	Day 7

Source：CTD5.3.3.4-3 Table 16，14.3.2.1

2.7.6.10.5.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触した臨床検査値を異常値とした。

12 名に治験薬を投与したピリオド 1，11 名に治験薬を投与したピリオド 2 の両方で 2 名以上に認められた臨床検査値異常値は以下のとおりであった。

赤血球数減少：ピリオド 1 で 3 名（25.0%），ピリオド 2 で 5 名（45.5%）

Ht 値減少：ピリオド 1 で 8 名（66.7%），ピリオド 2 で 8 名（72.7%）

ヘモグロビン減少：ピリオド 1 で 6 名（50.0%），ピリオド 2 で 7 名（63.6%）

尿素窒素増加：ピリオド 1 で 11 名（91.7%），ピリオド 2 で 7 名（63.6%）

Cl 減少：ピリオド 1 で 2 名（16.7%），ピリオド 2 で 3 名（27.3%）

クレアチニン増加：ピリオド 1 で 11 名（91.7%），ピリオド 2 で 9 名（81.8%）

無機リン増加：ピリオド1で4名（33.3%），ピリオド2で2名（18.2%）

有害事象に関連する臨床検査異常値は認められなかった。
血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.10.5.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触したバイタルサイン，標準12誘導心電図パラメータを異常値とした。

12名に治験薬を投与したピリオド1，11名に治験薬を投与したピリオド2の両方で2名以上に認められたバイタルサイン異常値はなかった。
収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重の平均値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

12名に治験薬を投与したピリオド1，11名に治験薬を投与したピリオド2の両方で2名以上に認められた標準12誘導心電図パラメータ異常値はQRS幅増加がピリオド1で2名（16.7%），ピリオド2で2名（18.2%）であった。
有害事象に関連する標準12誘導心電図パラメータ異常値は認められなかった。
標準12誘導心電図に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.10.6 考察と全般的結論

米国人HD患者を対象に，JTZ-951の薬物動態に対するBCRP阻害作用を有する薬剤の影響を検討した。併せて，安全性と忍容性を検討した。

ラパチニブ併用投与時のJTZ-951のC_{max}及びAUC_{inf}は，JTZ-951単独投与時と比較して1.285～1.321倍に増加した。JTZ-951の薬物動態は，BCRP阻害作用を有する薬剤によって影響を受け，曝露量が上昇するものの，臨床上問題となるほどの上昇ではないと考えられた。
HD患者を対象とした5 mgのJTZ-951と250 mgのラパチニブの単回併用投与時の安全性と忍容性が確認された。

2.7.6.11 健康成人対象 QT/QTc 評価試験 [AZ951-U-[redacted]-011] （海外臨床試験）

（評価資料：CTD5.3.4.1-1）

2.7.6.11.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

A Phase 1, Randomized, Positive- and Placebo-controlled, Four-period Crossover Study to Evaluate the Effect of JTZ-951, at Therapeutic and Supra-therapeutic Doses, on the QTc Interval in Healthy Subjects

2) 治験の目的

健康成人を対象に，20 mg 又は臨床用量を上回る 150 mg の JTZ-951 を単回経口投与した際の心室の再分極への影響をプラセボを対照に検討する。

JTZ-951 及び(R)-M2 の血漿中濃度と QTc 間隔延長作用の関係性を PK-PD（薬物動態-薬力学）モデルで評価する。

20 mg 又は 150 mg の JTZ-951 を単回経口投与した際のその他の心電図パラメータへの影響を検討する。

JTZ-951 を空腹時単回経口投与した際の安全性と忍容性を検討する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，プラセボ及び実薬対照，二重盲検，4 期クロスオーバー試験（実薬対照モキシフロキサシンは非盲検下で投与）

6) 試験の構成

本試験は 4 期（ピリオド 1，2，3，4）で構成される。

7) 被験者数

計画時：約 52 名

解析時：54 名（男性 37 名，女性 17 名）

心電図（ECG）解析対象集団：54 名

8) 対象被験者

健康成人男女

9) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

- 事前検査及び Day −2 の調査でバイタルサイン，標準 12 誘導心電図に関して以下の基準を満たす者
  - 収縮期血圧 140 mmHg 以下，拡張期血圧 90 mmHg 以下
  - 標準 12 誘導心電図で Fridericia 補正 QT 間隔 450 ミリ秒以下
  - 心拍数 50/分以上 100/分以下
  - QRS 間隔 109 ミリ秒未満
- 18 歳以上 50 歳以下の健康な男女
- 体重 50.0 kg 以上 100.0 kg 以下の者
- BMI 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者
- 女性の場合は以下のいずれかを満たす者
  - 手術により妊孕力を喪失した者
  - 閉経した者

【主な除外基準】

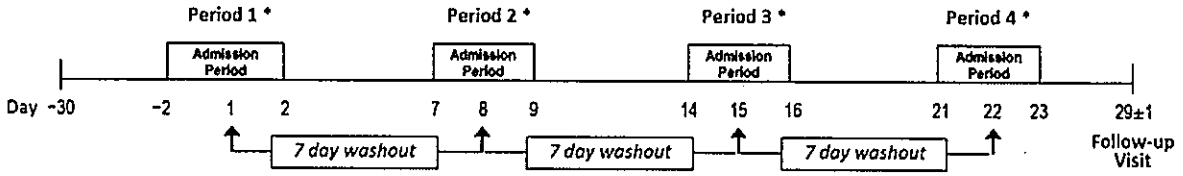
- 事前検査から溯り 30 日以内に胆嚢摘出手術を受けた者，胆嚢摘出手術の予定されている者，又は胆汁うっ滞の症状を呈する者
- 不整脈，臨床的意義のある心疾患の既往のある者，トルサード・ド・ポワンツ（TdP）発現リスクのある者（突然死，原因不明の失神，心不全，低カリウム血症の家族歴，QT 延長症候群の家族歴）
- 安静時心電図の心拍リズム・伝導・波形に臨床的に重要な異常があり，これらが QTc 間隔の変化の評価に支障を来すと医師が判断した者
- 治験責任医師やメディカルモニター，治験依頼者が治験薬の効果を妨げる又は被験者の安全性を脅かす恐れがあると判断する処方薬（ホルモン避妊薬を除く）若しくは一般用医薬品（ビタミン類，栄養補助食品，薬草成分を含む）を服用していて，治験薬の投与開始から遡って 14 日以内若しくはその薬剤の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間と，治験薬投与開始後治験終了までに服用を控える必要のある者，特に QT/QTc 延長作用を有する薬物（エリスロマイシン，抗精神病薬，三環系抗うつ薬）を服用している者
- 事前検査前 6 ヵ月以内に喫煙又はニコチン含有物の摂取を行った者
- 消化機能・肝機能低下により治験薬の吸収・代謝・排泄が妨げられる恐れのある者
- 妊娠中又は授乳中の女性
- Day −2 前 8 週以内に輸血又は血液製剤の投与をされた者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

被験薬/治験薬	JTZ-951			モキシフロキサシン
用量	20 mg	150 mg	プラセボ	400 mg
投与方法	Day 1，8，15，22 に JTZ-951 20 mg，JTZ-951 150 mg，プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回投与する。			
使用製剤	JTZ-951 錠 10 mg，50 mg 又はプラセボ			Avelox 400 mg 錠 (モキシフロキサシン)
使用錠数	10 mg 錠 2 錠 プラセボ錠 1 錠	50 mg 錠 3 錠	プラセボ錠 3 錠	1 錠
ロット番号	JTZ-951 錠 10 mg：[redacted] JTZ-951 錠 50 mg：[redacted] JTZ-951 錠プラセボ：[redacted]			[redacted]

Day 1，8，15，22 に A，B，C 又は D の治験薬のいずれかを単回投与した。A は JTZ-951 20 mg，B は JTZ-951 150 mg，C はプラセボ，D はモキシフロキサシン 400 mg を示す。

Double Williams ラテン方格法で設定した ADBC, BACD, CBDA, DCAB, ABCD, BDAC, CADB, DCBA の 8 通りの投与順序に被験者をランダム割り当てた。投与順序名の 1 文字目は Day 1，2 文字目は Day 8，3 文字目は Day 15，4 文字目は Day 22 に当該群で投与する治験薬を示す。ピリオド 1 からピリオド 4 の 4 期に 8 通りの順序で治験薬を単回投与した。



↑ = *study treatment day*

*：4 期はそれぞれ 7 日間の washout 期間で分けられ，試験期間中に各被験者は Double Williams ラテン方格法に従いランダムに割り付けられ 4 つの治験薬のいずれかが各ピリオドに投与される。
Source：CTD5.3.4.1-1 Figure 1

11) 調査項目及び実施時期

調査項目＼実施時期	事前検査	ピリオド1				ピリオド2			ピリオド3			ピリオド4			事後検査
		Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 7	Day 8	Day 9	Day 14	Day 15	Day 16	Day 21	Day 22	Day 23	
選択・除外基準の確認	X	X													
被験者背景	X														
合併症・既往歴	X	X													
妊娠検査（女性のみ）	X	X				X			X			X			X
卵胞刺激ホルモン（閉経後女性のみ）	X														
JTZ-951，プラセボ又はモキシフロキサシン投与*1				X			X			X			X		
併用薬	X	X				X			X			X			X
ウイルス血清学的検査	X														
薬物・アルコール検査	X	X				X			X			X			
制限事項遵守の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X				X			X			X			X
身長及び BMI	X														
標準 12 誘導心電図	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ホルター心電図			X	X	X		X	X		X	X		X	X	
血液生化学的検査	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液凝固線溶系検査（PT-INR，APTT，フィブリノゲン）	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物濃度測定				X	X		X	X		X	X		X	X	
EPO				X	X		X	X		X	X		X	X	

*1：Day 1，8，15，22 に JTZ-951 20 mg，JTZ-951 150 mg，プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg のいずれかを空腹時単回投与

12) 評価項目

【心電図】

ホルター心電図による継続的な 12 誘導心電図モニタリング

【薬物動態】

JTZ-951 及び(R)-M2 の血漿中濃度

モキシフロキサシンの血漿中濃度

【安全性】

有害事象

バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），標準 12 誘導心電図

臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査，尿検査）

2.7.6.11.2 統計及び解析手法

2.7.6.11.2.1 ホルター心電図

2.7.6.11.2.1.1 解析対象集団

ECG 解析対象集団を対象とした。

【ECG 解析対象集団】

治験薬が投与され，少なくとも一つのピリオドで投与前のベースライン ECG 及び投与後 ECG が測定された被験者

2.7.6.11.2.1.2 QTc 間隔

ICH-E14 ガイドラインに従い，QTcI 間隔の変化の中心傾向を評価した。時間を一致させた被験薬（JTZ-951 20 mg 又は 150 mg）投与時とプラセボ投与時の QTcI 間隔平均値の差の全期間を通じた最大値を主要評価とした（QTcI：被験者ごとに補正した QT 間隔）。QTcI 間隔の変化に対する本試験の分析感度を確立するために実薬対照としてモキシフロキサシン 400 mg の投与を行った。時間を一致させた解析で，モキシフロキサシン投与 1，2，3 又は 4 時間後に，QTcI 間隔のプラセボとの差の 90%信頼区間の下限が 5 ミリ秒以上延長した場合に本試験の分析感度が確立されたと判断した。

各ピリオドの QTcI 間隔のベースラインからの変化量を目的変数，時間（カテゴリ），治験薬，投与時期×治験薬の交互作用，性別，QTcI 間隔のベースライン値を共変量として，線形混合効果モデルに当てはめ，プラセボで調整した QTcI 間隔のベースラインからの変化量を算出した。各ピリオドの治験薬投与前の値をベースライン値とした。

ホルター心電図で得られた各時点での QTcI 間隔のベースラインからの変化量の平均値をプラセボ群と JTZ-951 群で求め，いずれかの時点で投与群間の差の両側 90%信頼区間の上限値が 10 ミリ秒以上となった場合，以下の仮説を設定し，Intersection-Union test を行うこととした。

$$H_0: \cup \{\mu_{JTZ\text{-}951\,(i)} - \mu_{placebo(i)}\} \geq 10,\ i = 1, 2, \ldots, k$$

$$H_A: \cap \{\mu_{JTZ\text{-}951\,(i)} - \mu_{placebo(i)}\} < 10,\ i = 1, 2, \ldots, k$$

本試験では Intersection-Union test を行っているため，多重性の調整をする必要はなかった。

副次的評価として，ホルター心電図から以下のパラメータの時間平均解析，外れ値，カテゴリカル分類，心電図波形の形態学的異常を分析した。

- 心拍数
- PR 間隔
- QRS 幅，
- QT 間隔
- QTcI 間隔
- QTcF 間隔（Fridericia 法により補正した QT 間隔）
- QTcI 間隔と JTZ-951 及び(R)-M2 の血漿中濃度の関係
- QTcI 間隔と EPO の関係

QTcI 間隔は性別による層別解析も実施した。性別間で差が見られた場合には，さらに上記の線形混合効果モデルに性別と治験薬の交互作用項を加え，解析を行うこととした。

2.7.6.11.2.2 心電図と JTZ-951 薬物動態又は EPO の関係

2.7.6.11.2.2.1 解析対象集団

PK-ECG 解析対象集団又は PD-ECG 解析（薬力学-心電図解析）対象集団を対象とした。

【PK-ECG 解析対象集団】

治験薬が投与され，いずれかのピリオドで投与前のベースライン ECG 及び投与後 ECG が少なくとも一回測定され，その時の JTZ-951 又は(R)-M2 の血漿中濃度が少なくとも一回測定された被験者

【PD-ECG 解析対象集団】

治験薬が投与され，いずれかのピリオドで投与前のベースライン ECG 及び投与後 ECG が少なくとも一回測定され，その時の EPO が少なくとも一回測定された被験者

2.7.6.11.2.2.2 PK-ECG 解析

PK-ECG 解析対象集団を対象に，線形混合効果モデルで推定したプラセボ補正した QTcI のベースラインからの変化量（ΔΔQTcI 及びΔΔQTcF）と JTZ-951 又は(R)-M2 の血漿中濃度の関係を分析した。

2.7.6.11.2.2.3 PD-ECG 解析

PK-ECG 解析を同様の方法で，PD-ECG 解析対象集団を対象に，QTcI 間隔と EPO の関係を分析した。

2.7.6.11.2.3 JTZ-951 及び(R)-M2 並びにモキシフロキサシンの薬物動態

2.7.6.11.2.3.1 解析対象集団

薬物動態解析対象集団を対象とした。

【薬物動態解析対象集団】

治験薬が投与され，薬物動態に関して治験実施計画に適合した被験者

2.7.6.11.2.3.2 薬物動態の解析

JTZ-951 及び(R)-M2 並びにモキシフロキサシンの血漿中濃度を用いて血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示す。

- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）
- 投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）

2.7.6.11.2.4 EPO

2.7.6.11.2.4.1 解析対象集団

PD 解析（薬力学解析）対象集団を対象とした。

【PD 解析対象集団】

治験薬が投与され，EPO の測定された被験者

2.7.6.11.2.4.2 EPO の解析

EPO の記述統計量を治験薬別に算出した。算出した主な薬力学的パラメータを以下に示す。

- EPO の最高血清中濃度到達時間（t_{Emax}）
- エリスロポエチンの最高血清中濃度（E_{max}）
- 投与開始時から投与 24 時間後までの EPO の血清中濃度－時間曲線下面積（$AUEC_{0-24}$）

2.7.6.11.2.5 安全性

2.7.6.11.2.5.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【安全性解析対象集団】

治験薬が投与され，安全性に関する調査が実施された被験者

2.7.6.11.2.5.2 有害事象及び副作用

MedDRA の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いて有害事象の集計及び評価を行った。治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

2.7.6.11.2.5.3 臨床検査

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する臨床検査値を集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査，尿検査定量値の各時点の記述統計量を算出した。尿検査定性値の度数集計を行った。

2.7.6.11.2.5.4 バイタルサイン及び体重

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触するバイタルサイン及び体重を集計した。収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.11.2.5.5 標準 12 誘導心電図

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触する標準 12 誘導心電図のパラメータを集計した。RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF 間隔の各時点の記述統計量を算出した。

2.7.6.11.3 被験者の内訳及び解析対象並びに被験者背景

2.7.6.11.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-1 に示した。

54 名の被験者が ADBC，BACD，CBDA，DCAB，ABCD，BDAC，CADB，DCBA の 8 群にランダム割り当てられた。BACD 群及び CBDA 群には各 6 名の被験者が，残りの群には各 7 名の被験者が割り当てられた。Day 1，8，15，22 に JTZ-951 20 mg（A），JTZ-951 150 mg（B），プラセボ（C）又はモキシフロキサシン 400 mg（D）を単回投与した。54 名すべての被験者がピリオド 1 の Day 1 の投与を受けた。7 名の被験者が治験を途中で中止した。ピリオド 4 の Day 22 の投与及び治験実施計画書規定の観察を完了した被験者は 47 名であった。

表 2.7.6.11-1　被験者の内訳（AZ951-U-[redacted]-011）

投与順序	ADBC	BACD	CBDA	DCAB	ABCD	BDAC	CADB	DCBA	合計
同意取得	7	6	6	7	7	7	7	7	54
ランダム割付	7	6	6	7	7	7	7	7	54
投与・観察完了	5	5	6	7	5	6	6	7	47
各 Day の投与方法	Day 1：A Day 8：D Day 15：B Day 22：C	Day 1：B Day 8：A Day 15：C Day 22：D	Day 1：C Day 8：B Day 15：D Day 22：A	Day 1：D Day 8：C Day 15：A Day 22：B	Day 1：A Day 8：B Day 15：C Day 22：D	Day 1：B Day 8：D Day 15：A Day 22：C	Day 1：C Day 8：A Day 15：D Day 22：B	Day 1：D Day 8：C Day 15：B Day 22：A	--
中止	2[*1]	1[*2]	0	0	2[*3]	1[*4]	1[*5]	0	7
＜理由＞	来院途絶：2	有害事象：1	--	--	有害事象：1 その他：1	来院途絶：1	有害事象：1	--	有害事象：3 来院途絶：3 その他：1

A：JTZ-951 20 mg，B：JTZ-951 150 mg，C：プラセボ，D：モキシフロキサシン 400 mg
*1：1 名の投与は Day 15 まで完了，1 名の投与は Day 1 のみ完了
*2：投与は Day 1 のみ完了
*3：2 名とも投与は Day 15 まで完了
*4：投与は Day 1 のみ完了
*5：投与は Day 1 のみ完了
Source：CTD5.3.4.1-1 Table 6

2.7.6.11.3.2 解析対象

解析対象集団の構成を表 2.7.6.11-2 に示した。

治験薬の投与が開始された 54 名すべての被験者を安全性解析対象集団とした。

治験薬の投与が開始された 54 名すべての被験者で，いずれかのピリオドで投与前のベースライン心電図及び投与後心電図が少なくとも一回測定された。54 名すべての被験者を ECG 解析対象集団とした。

治験薬が投与され薬物動態に関して治験実施計画に適合した 53 名の被験者を薬物動態解析対象集団，治験薬が投与され EPO の測定された 54 名の被験者を PD 解析対象集団とした。

治験薬が投与され，いずれかのピリオドで投与前のベースライン心電図及び投与後心電図が少なくとも一回測定され，その時の JTZ-951 の血漿中濃度が少なくとも一回測定された 49 名の被験者を薬物動態-心電図（PK-ECG）解析対象集団とした。

治験薬が投与され，いずれかのピリオドで投与前のベースライン心電図及び投与後心電図が少なくとも一回測定され，その時の EPO が少なくとも一回測定された 49 名の被験者を薬力学-心電図（PD-ECG）解析対象集団とした。

表 2.7.6.11-2　解析対象集団の構成（AZ951-U-[redacted]-011）

解析対象集団	被験者数
安全性解析対象集団	54
ECG 解析対象集団	54
薬物動態解析対象集団	53
PD 解析対象集団	54
PK-ECG 解析対象集団	49
PD-ECG 解析対象集団	49

Source：CTD5.3.4.1-1 Table 6

2.7.6.11.3.3 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.11-3 に示した。特筆すべき事項はみられなかった。

全被験者 54 名のうち，男性が 37 名（68.5%），女性が 17 名（31.5%）であった。また，白人が 35 名（64.8%），非ヒスパニック／非ラテン系が 36 名（66.7%）であった。全被験者 54 名の体重の平均値は 74.54 kg，BMI の平均値は 25.28 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.11-3　被験者背景（AZ951-U-[redacted]-011，安全性解析対象集団）

項目（単位）		全被験者（N＝54）
性別	男性	37 (68.5%)
	女性	17 (31.5%)
人種	白人	35 (64.8%)
	黒人／アフリカ系米国人	16 (29.6%)
	アジア系	1 (1.9%)
	ハワイ先住民／太平洋諸島民	1 (1.9%)
	複数に該当	1 (1.9%)
民族	ヒスパニック／ラテン系	18 (33.3%)
	非ヒスパニック／非ラテン系	36 (66.7%)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	33.0 ± 8.1
身長（cm）	平均値±標準偏差	171.6 ± 9.0
体重（kg）	平均値±標準偏差	74.54 ± 11.58
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	25.28 ± 3.15

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.4.1-1 Table 7

2.7.6.11.4 ホルター心電図の評価

2.7.6.11.4.1 解析したデータセット

ECG 解析対象集団とした（2.7.6.11.3.2 解析対象）。

2.7.6.11.4.2 QTcI 間隔

2.7.6.11.4.2.1 中心傾向の解析

2.7.6.11.4.2.1.1 時間を一致させた解析

ICH-E14 ガイドラインに従い，時間を一致させた治験薬投与時とプラセボ投与時の QTcI の平均値の差の全期間を通じた最大値を主解析とした。一般化線形混合効果モデルで推定したプラセボ

補正後の QTcI のベースラインからの変化量（ΔΔQTcI）及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.11-4 及び図 2.7.6.11-1 に示した。

20 mg 及び 150 mg の JTZ-951 投与後，ΔΔQTcI の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の上限が 10 ミリ秒を超えることはなかった。JTZ-951 及び(R)-M2 の t_{max} 付近（2.7.6.11.5 薬物動態の評価参照）で QTcI 間隔の延長は認められず，心室の再分極に問題となる兆候は認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与後，ΔΔQTcI の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の下限が事前に設定した測定時点（モキシフロキサシン投与 1，2，3 及び 4 時間後）で 5 ミリ秒を超えたため，本試験の分析感度は確立されたと考えられた。

JTZ-951 及びモキシフロキサシン投与時の QTcI 間隔には性別による影響が認められた。性別の影響は p = 0.0030，投与群と性別の交互作用は p = 0.0461，投与群と性別と時間の交互作用は p＝0.0023 であった。一般的には QTc 間隔延長作用は男性よりも女性で多く認められるといわれている。女性被験者が 17 名，男性被験者が 37 名であり，被験者数が異なるため性別による差が出た可能性がある。QTcF 間隔の性別による差は特にモキシフロキサシン投与時に認められた。JTZ-951 投与時の QTcF 間隔に男女差はほとんど認められなかった（「CTD5.3.4.1-1，14.4.3.3 項」参照）。

表 2.7.6.11-4　線形混合効果モデルで推定したプラセボ補正後の QTcI のベースラインからの変化量（AZ951-U-[redacted]-011，ECG 解析対象集団）

投与後時間（時間）	JTZ-951 20 mg (N＝51)			JTZ-951 150 mg (N＝52)			モキシフロキサシン 400 mg (N＝48)		
	ΔΔQTcI（ミリ秒）			ΔΔQTcI（ミリ秒）			ΔΔQTcI（ミリ秒）		
	推定値	90%信頼区間（両側）		推定値	90%信頼区間（両側）		推定値	90%信頼区間（両側）	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
0.25	0.2	−2.2	2.5	0.5	−1.8	2.9	2.0	−1.3	5.3
0.5	−1.5	−3.9	0.9	−0.9	−3.2	1.5	4.9	1.6	8.1
1	0.5	−1.9	2.8	0.7	−1.6	3.1	8.8	5.5	12.1
1.5	1.1	−1.3	3.5	2.0	−0.4	4.4	9.0	5.7	12.4
2	0.1	−2.3	2.4	1.9	−0.4	4.3	11.4	8.1	14.7
3	1.3	−1.0	3.7	1.8	−0.6	4.2	11.5	8.2	14.8
4	−0.5	−2.9	1.8	2.0	−0.3	4.4	10.2	7.0	13.5
6	−1.5	−3.9	0.9	−4.2	−6.5	−1.8	8.3	5.0	11.6
8	−3.2	−5.6	−0.8	−6.8	−9.2	−4.4	7.7	4.4	11.0
10	−1.4	−3.8	0.9	−7.6	−10.0	−5.2	6.9	3.6	10.2
12	0.1	−2.3	2.5	−7.1	−9.5	−4.8	6.4	3.1	9.7
24	−0.2	−2.6	2.1	−0.2	−2.6	2.2	5.9	2.6	9.2

Source：CTD5.3.4.1-1 Table 8

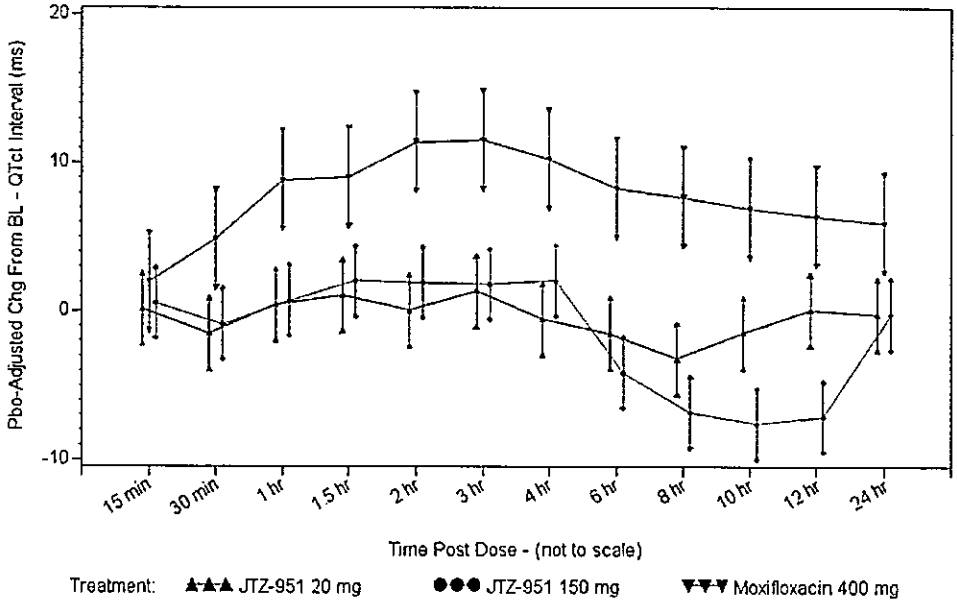


図 2.7.6.11-1　　プラセボ補正後の QTcI のベースラインからの変化量の推移図
（AZ951-U-[redacted]-011，ECG 解析対象集団）

平均値±90%信頼区間
Source：CTD5.3.4.1-1 Figure 5

2.7.6.11.4.2.1.2 時間平均解析

ホルター心電図パラメータのプラセボ補正後のベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-5 に示した。

QTcI 間隔のプラセボ補正後のベースラインからの変化量は JTZ-951 20 mg 投与時に−0.4 ミリ秒，150 mg 投与時に−1.6 ミリ秒であり，QTc 間隔に対して臨床的意義のある作用を示さなかった。モキシフロキサシン投与時の QTcI 間隔のプラセボ補正後のベースラインからの変化量は 7 ミリ秒であり，期待値 5〜10 ミリ秒の範囲に収まった。

表 2.7.6.11-5　ホルター心電図パラメータのプラセボ補正後のベースラインからの変化量の時間平均解析（AZ951-U-[redacted]-011，ECG 解析対象集団）

項目（単位）	JTZ-951 20 mg (N = 51)	JTZ-951 150 mg (N = 52)	モキシフロキサシン 400 mg (N = 48)
心拍数（拍/分）	0	6.8	1.0
PR 間隔（ミリ秒）	0.2	−0.5	0.3
QRS 幅（ミリ秒）	0.2	−0.1	0.4
QT 間隔（ミリ秒）	−0.1	−10.3	5.1
QTcI 間隔（ミリ秒）	−0.4	−1.6	7.0
QTcF 間隔（ミリ秒）	0	0.8	7.5

Source：CTD5.3.4.1-1 Table 10

2.7.6.11.4.2.2 外れ値，カテゴリカル分類及び波形の異常所見

ホルター心電図パラメータのベースラインからの平均変化量並びに外れ値，カテゴリカル分類及び波形の異常所見の度数集計を表 2.7.6.11-6 に示した。

外れ値を分析したところ，QTcI 間隔が>450 ミリ秒となる新たな変化が JTZ-951 150 mg 投与時 51 名中 1 名（2%），モキシフロキサシン投与時 48 名中 3 名（6%）に認められた。QTcI 間隔の >30～60 ミリ秒の増加がモキシフロキサシン投与時 48 名中 2 名（4%）に認められた。その他に QTcI 間隔の外れ値は認められなかった。

150 mg の JTZ-951 投与時に ST 低下及び陰性 T 波が 52 名中各 2 名（4%）に認められた。モキシフロキサシン投与時に陰性 T 波が 48 名中 1 名（2%）に認められた。その他にホルター心電図の波形に治験薬の投与に伴い生じた変化は認められなかった。ST 低下及び陰性 T 波の臨床的意義は不明である。ST 低下及び陰性 T 波は 150 mg の JTZ-951 投与時に認められている心拍数の増加と関連がある可能性がある。

表 2.7.6.11-6　ホルター心電図パラメータの時間平均解析時平均変化量並びに外れ値，カテゴリカル分類及び波形の異常所見の度数集計（AZ951-U-[redacted]-011，ECG 解析対象集団）

項目（単位）			JTZ-951 20 mg (N = 51)	JTZ-951 150 mg (N = 52)	プラセボ (N = 50)	モキシフロキサシン 400 mg (N = 48)
心拍数	平均変化量（拍/分）		4.8	11.6	4.8	5.8
	外れ値（例数，%）	頻脈	0	15 (29%)	0	1 (2%)
		徐脈	0	0	0	0
PR 間隔	平均変化量（ミリ秒）		−2.7	−3.4	−2.9	−2.6
	外れ値（例数，%）		0	0	0	0
QRS 幅	平均変化量（ミリ秒）		−0.6	−0.9	−0.8	−0.4
	外れ値（例数，%）		0	0	0	0
QT 間隔	平均変化量（ミリ秒）		−12.9	−23.1	−12.8	−7.7
	>500 ミリ秒（例数，%）		0	0	0	0
QTcI 間隔	平均変化量（ミリ秒）		−4.5	−5.7	−4.1	2.9
	>500 ミリ秒（例数，%）		0	0	0	0
	>480 ミリ秒（例数，%）		0	0	0	0
	>450 ミリ秒（例数，%）		0	1 (2%)	0	3 (6%)
	>30～60 ミリ秒増加（例数，%）		0	0	0	2 (4%)
	>60 ミリ秒増加（例数，%）		0	0	0	0
QTcF 間隔	平均変化量（ミリ秒）		−2.7	−1.9	−2.7	4.8
	>500 ミリ秒（例数，%）		0	0	0	0
	>480 ミリ秒（例数，%）		0	0	0	0
	>450 ミリ秒（例数，%）		1 (2%)	1 (2%)	0	3 (6%)
	>30～60 ミリ秒増加（例数，%）		0	0	0	1 (2%)
	>60 ミリ秒増加（例数，%）		0	0	0	0
心房細動（例数，%）			0	0	0	0
心房粗動（例数，%）			0	0	0	0
異常 U 波（例数，%）			0	0	0	0
ST 低下（例数，%）			0	2 (4%)	0	0
ST 上昇（例数，%）			0	0	0	0
陰性 T 波（例数，%）			0	2 (4%)	0	1 (2%)
第 2 度心ブロック（例数，%）			0	0	0	0
第 3 度心ブロック（例数，%）			0	0	0	0
右脚ブロック（例数，%）			0	0	0	0
左脚ブロック（例数，%）			0	0	0	0
心筋梗塞（例数，%）			0	0	0	0

Source：CTD5.3.4.1-1 Table 9

2.7.6.11.4.3 QTcF 間隔

QTcF 間隔に JTZ-951 の投与に伴う臨床的に問題となる変化は認められなかった（表 2.7.6.11-5）。

2.7.6.11.4.4 心拍数

プラセボ補正後の心拍数のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.11-2 に示した。

150 mg の JTZ-951 投与時，投与 10～12 時間後をピークとして，心拍数が増加した。ベースライン値及びプラセボ投与時の値から算出した JTZ-951 の投与 10 時間後の心拍数の変化量は 20.9 拍/分であった。徐脈を示した被験者は認められなかった。頻脈を示した被験者が，150 mg の JTZ-951 投与時に 52 名中 15 名（29%）認められた（表 2.7.6.11-6）。

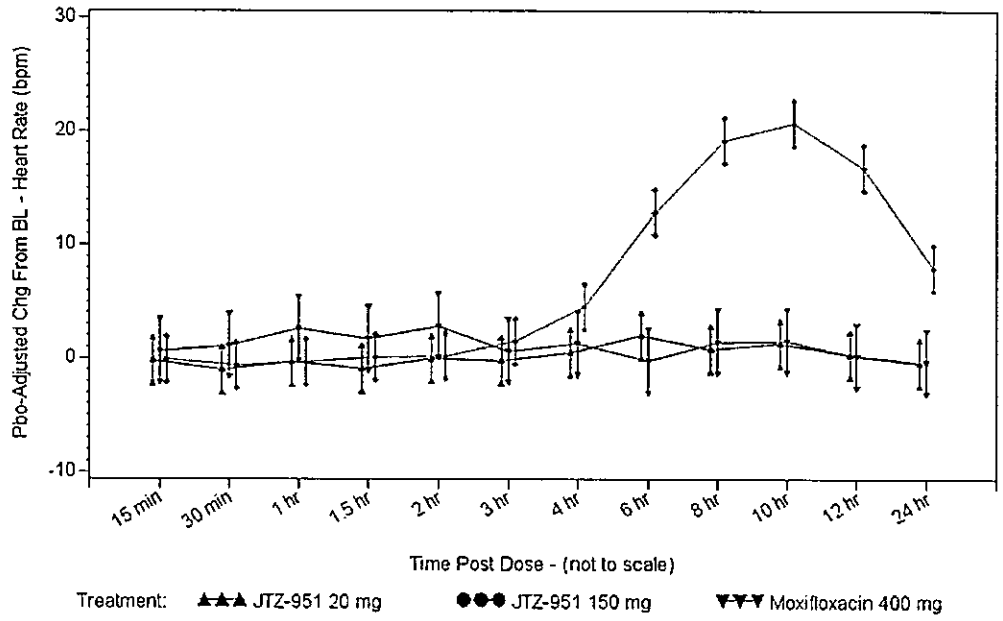


図 2.7.6.11-2　プラセボ補正後の心拍数のベースラインからの変化量の推移図
（AZ951-U-[redacted]-011，ECG 解析対象集団）

平均値±90%信頼区間
Source：CTD5.3.4.1-1 Figure 2

2.7.6.11.4.5 PR 間隔，QRS 幅

PR 間隔及び QRS 幅に JTZ-951 の投与に伴う臨床的に問題となる変化は認められなかった（表 2.7.6.11-5）。

2.7.6.11.4.6 PK-ECG 解析

ホルター心電図及び JTZ-951 又は(R)-M2 の血漿中濃度を用いて PK-ECG 解析を実施したところ，心室の再分極に対して臨床的意義のある JTZ-951 の作用は認められなかった。

2.7.6.11.4.7 PD-ECG 解析

ホルター心電図及び EPO の血清中濃度を用いて PD-ECG 解析を実施したところ，心室の再分極に対して臨床的意義のある JTZ-951 の作用は認められなかった。

2.7.6.11.5 薬物動態の評価

2.7.6.11.5.1 解析したデータセット

薬物動態解析対象集団とした（2.7.6.11.3.2 解析対象）。

2.7.6.11.5.2 JTZ-951，(R)-M2 の血漿中濃度

20 mg 又は 150 mg の JTZ-951 をそれぞれ空腹時単回経口投与した場合の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-7 に示した。

JTZ-951 の血漿中濃度は 20 mg 又は 150 mg の JTZ-951 投与 1.00～1.50 時間後に C_{max} に達した。20 mg の JTZ-951 投与時に比較して 150 mg 投与時の JTZ-951 の C_{max} の幾何平均値は約 7 倍，AUC_{inf} の幾何平均値は 6.4 倍であった。(R)-M2 の血漿中濃度は投与 1.50 時間後に C_{max} に達した。20 mg の JTZ-951 投与時に比較して 150 mg 投与時の(R)-M2 の C_{max} の幾何平均値は約 9 倍，AUC_{inf} の幾何平均値は 7.2 倍であった。JTZ-951 及び(R)-M2 の C_{max} 及び AUC_{inf} の個体間変動は大きくなかった。

表 2.7.6.11-7　　薬物動態パラメータ（AZ951-U-[redacted]-011，薬物動態解析対象集団）

投与量		JTZ-951 20 mg (N = 51)		JTZ-951 150 mg (N = 52)	
薬物動態パラメータ		JTZ-951	(R)-M2	JTZ-951	(R)-M2
t_{max} (hr)	中央値 (最小値－最大値)	1.50 (0.500 - 4.03)	1.50 (1.00 - 6.00)	1.00 (0.500 - 6.00)	1.50 (0.500 - 6.00)
C_{max} (ng/mL)	平均値 ±標準偏差	2070 ± 492	35.1 ± 12.8	14800 ± 3920	321 ± 119
	幾何平均値	2010	32.6	14200	298
$t_{1/2}$ (hr)	平均値 ±標準偏差	5.69 ± 1.03[*1]	5.75 ± 1.03[*2]	5.23 ± 0.976[*3]	5.75 ± 1.09[*4]
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	平均値 ±標準偏差	10800 ± 3210[*1]	220 ± 83.9[*2]	71500 ± 28700[*3]	1540 ± 493[*4]
	幾何平均値	10400	204	66400	1470

*1：N = 49,　*2：N = 48,　*3：N = 50,　*4：N = 46
Source：CTD5.3.4.1-1 Table 14, Table 15

2.7.6.11.6 EPO の評価

2.7.6.11.6.1 解析したデータセット

PD 解析対象集団とした（2.7.6.11.3.2 解析対象）。

2.7.6.11.6.2 EPO

20 mg 又は 150 mg の JTZ-951 を投与した場合，EPO の上昇が認められ，投与 10.00～11.04 時間後に E_{max} に達した。なお，プラセボ群の EPO は投与前と同程度の値を推移した。EPO の E_{max} は 20 mg 投与時に 52.16 mIU/mL，150 mg 投与時に 24896.76 mIU/mL，$AUEC_{0-24}$ は 20 mg 投与時に

708.49 mIU·hr/mL，150 mg 投与時に 192867.4 mIU·hr/mL であった。EPO の上昇には大きな個体間変動が認められた。150 mg の JTZ-951 を投与した場合の E_{max} 及び $AUEC_{0-24}$ は 20 mg を投与した場合と比較して用量比以上の上昇を示した（表 2.7.6.11-8）。

表 2.7.6.11-8　EPO の薬力学的パラメータ（AZ951-U-[redacted]-011，PD 解析対象集団）

投与量	JTZ-951 20 mg (N = 51)	JTZ-951 150 mg (N = 52)	プラセボ (N = 50)
t_{Emax}*1 (hr)	10.00 (6.0 - 24.0)	11.04 (6.0 - 12.1)	12.00 (6.0 - 24.1)
E_{max} (mIU/mL)	52.16 ± 44.01	24896.76 ± 34383.68	11.55 ± 4.41
$AUEC_{0-24}$ (mIU·hr/mL)	708.49 ± 510.38	192867.4 ± 304808.8	247.14 ± 94.16

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD5.3.4.1-1 Table 17

2.7.6.11.7 安全性の評価

2.7.6.11.7.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

54 名の被験者全員が少なくとも一度の治験薬の投与を受けた。各治験薬を投与された被験者数は以下のとおりである。

JTZ-951 20mg：51 名
JTZ-951 150mg：52 名
プラセボ：50 名
モキシフロキサシン：48 名

2.7.6.11.7.2 有害事象

2.7.6.11.7.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.11-9 に示した。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止に至った有害事象は，150 mg の JTZ-951 投与時に 52 名中 1 名（1.9%），プラセボ投与時に 50 名中 2 名（4.0%）であり，治験薬投与被験時に合計 54 名中 3 名（5.6%）に認められた。重症度が高度と判定された有害事象は認められなかった。

有害事象は 20 mg の JTZ-951 投与時に 51 名中 5 名（9.8%），150 mg の JTZ-951 投与時に 52 名中 15 名（28.8%），プラセボ投与時に 50 名中 5 名（10.0%），モキシフロキサシン投与時に 48 名中 9 名（18.8%）であり，治験薬投与時に合計 54 名中 26 名（48.1%）に認められた。

副作用は 20 mg の JTZ-951 投与時に 51 名中 3 名（5.9%），150 mg の JTZ-951 投与時に 52 名中 13 名（25.0%），プラセボ投与時に 50 名中 4 名（8.0%），モキシフロキサシン投与時に 48 名中 6 名（12.5%），治験薬投与時合計 54 名中 22 名（40.7%）に認められた。

表 2.7.6.11-9　有害事象の要約（AZ951-U-[redacted]-011）

項目	JTZ-951 20 mg (N = 51*1)		JTZ-951 150 mg (N = 52*1)		プラセボ (N = 50*1)		モキシフロキサシン 400 mg (N = 48*1)		治験薬投与時合計 (N = 54*1)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	5	9.8	15	28.8	5	10.0	9	18.8	26	48.1
高度な有害事象	0		0		0		0		0	
副作用	3	5.9	13	25.0	4	8.0	6	12.5	22	40.7
重篤な有害事象	0		0		0		0		0	
重篤な副作用	0		0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0		0	
有害事象による中止	0		1	1.9	2	4.0	0		3	5.6

*1：4 期クロスオーバー試験
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.1-1 Table 18

2.7.6.11.7.2.2 有害事象の発現例数

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.23-6，副作用の発現例数を表 2.7.6.11-10 に示した。

150 mg の JTZ-951 投与時に 52 名中 5%以上で認められた有害事象は，頭痛が 8 名（15.4%），悪心が 5 名（9.6%）であった。20 mg の JTZ-951 投与時に 51 名中 5%以上で認められた有害事象は認められなかった。150 mg の JTZ-951 投与時に 52 名中 2 名以上で認められた副作用は，頭痛が 7 名（13.5%），悪心が 5 名（9.6%），嘔吐，起立性低血圧がそれぞれ 2 名（3.8%）であった。20 mg の JTZ-951 投与時に 51 名中 2 名以上で認められた副作用は認められなかった。

中等度の有害事象が，150 mg の JTZ-951 投与時に悪心が 1 名（1.9%），嘔吐が 2 名（3.8%），プラセボ投与時に頭痛が 1 名（2.0%）に認められた。中等度の有害事象のうち，悪心 1 件と嘔吐 1 件は副作用と判断された。

表 2.7.6.11-10　副作用の発現例数（AZ951-U-[redacted]-011）

有害事象名 (MedDRA/J V.19.0) SOC/PT	JTZ-951 20 mg (N = 51*1)		JTZ-951 150 mg (N = 52*1)		プラセボ (N = 50*1)		モキシフロキサシン 400 mg (N = 48*1)		治験薬投与時合計 (N = 54*1)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	3	5.9	13	25.0	4	8.0	6	12.5	22	40.7
胃腸障害	1	2.0	7	13.5	1	2.0	2	4.2	8	14.8
腹部不快感			1	1.9					1	1.9
腹痛	1	2.0	1	1.9					2	3.7
下痢	1	2.0	1	1.9					2	3.7
悪心			5	9.6	1	2.0	2	4.2	6	11.1
嘔吐			2	3.8					2	3.7
臨床検査	0	0	1	1.9	0	0	0	0	1	1.9
心拍数増加			1	1.9					1	1.9
神経系障害	2	3.9	8	15.4	1	2.0	5	10.4	14	25.9
浮動性めまい			1	1.9			2	4.2	3	5.6
頭痛	1	2.0	7	13.5	1	2.0	3	6.3	11	20.4
錯感覚	1	2.0					1	2.1	1	1.9
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	1.9	2	4.0	0	0	3	5.6
発疹					1	2.0			1	1.9
紅斑性皮疹			1	1.9					1	1.9
蕁麻疹					1	2.0			1	1.9
血管障害	0	0	2	3.8	0	0	0	0	2	3.7
起立性低血圧			2	3.8					2	3.7

*1：4 期クロスオーバー試験
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.1-1 14.3.1.4

2.7.6.11.7.2.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験の中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.11-11 に示した。

治験の中止に至った有害事象は治験薬投与被験者合計 54 名中 3 名（5.6%）に認められ，その内訳はプラセボ投与時に頭痛，蕁麻疹が各 1 名，150 mg の JTZ-951 投与時に起立性低血圧が 1 名であった。蕁麻疹と起立性低血圧は副作用と判断された。

表 2.7.6.11-11　他の重要な有害事象一覧表（AZ951-U-[redacted]-011）

被験者コード	発現時用量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.19.0)	有害事象発現日	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日
[redacted]	プラセボ	頭痛	Day 18	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	Day 22
[redacted]	150 mg	起立性低血圧	Day 1	軽度	関連あるかもしれない	投与中止	無	回復	Day 2
[redacted]	プラセボ	蕁麻疹	Day 2	軽度	関連あるかもしれない	投与中止	有	回復	Day 11

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.1-1 14.3.2.2

2.7.6.11.7.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触した臨床検査値を異常値とした。10%以上に認められた臨床検査値異常値は，尿中粘液増加がプラセボ投与時に 5 名（10.0%），尿比重減少が 20 mg の JTZ-951 投与時に 11 名（21.6%），150 mg の JTZ-951 投与時に 15 名（28.8%），プラセボ投与時に 13 名（26.0%），モキシフロキサシン投与時に 8 名（16.7%）であった。有害事象に関連する臨床検査値異常値は認められなかった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値，血液凝固線溶系検査値，尿検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.11.7.4 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

2.7.6.11.7.4.1 バイタルサイン及び体重

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触したバイタルサインを異常値とした。10%以上に認められたバイタルサイン異常値は，呼吸数減少が 20 mg の JTZ-951 投与時に 51 名中 25 名（49.0%），150 mg の JTZ-951 投与時に 52 名中 20 名（38.5%），プラセボ投与時に 50 名中 22 名（44.0%），モキシフロキサシン投与時に 48 名中 19 名（39.6%）であった。有害事象とした起立性低血圧に関連するバイタルサイン異常値が 2 名に認められた。

収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温及び体重の平均値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.11.7.4.2 標準 12 誘導心電図

治験依頼者が定めた「臨床的に意味を持つ可能性のある異常の基準」に抵触した標準 12 誘導心電図パラメータを異常値とした。10%以上に認められた標準 12 誘導心電図パラメータ異常値はなかった。有害事象に関連する標準 12 誘導心電図パラメータ異常値は認められなかった。

PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF 間隔，RR 間隔に，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.11.8 考察と全般的結論

米国人健康成人男女を対象に，二重盲検下で 4 期クロスオーバー法により 20 mg 又は 150 mg の JTZ-951，モキシフロキサシン 400 mg，プラセボをそれぞれ空腹時単回経口投与した際の心室の再分極とその他の心電図パラメータへの影響を検討した。併せて，JTZ-951 の安全性と忍容性について検討した。

20 mg 又は 150 mg の JTZ-951 投与時に，QTcI 間隔の延長は認められず，心室の再分極に問題となる兆候は認められなかった。JTZ-951 及び(R)-M2 の薬物動態を加味して解析した PK-ECG 解析でも心室の再分極に対して臨床的意義のある JTZ-951 の作用は認められなかった

治験管理下での 20 mg 又は 150 mg の JTZ-951 単回投与時の安全性と忍容性が認められた。

2.7.6.12 保存期 CKD 患者対象 第 II 相臨床試験 貧血改善／切替え／維持試験 [MBA3-1]

（評価資料：CTD5.3.5.1-1）

2.7.6.12.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 後期第 II 相臨床試験

－腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象とした用量反応性の検討－

＜貧血改善／切替え／維持試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象に，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により JTZ-951 の用量反応性及び安全性を検討する。また，非盲検法により JTZ-951 の長期投与における維持用量及び安全性を検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 54 施設

4) 治験期間

治験開始日（パート 1 の最初の被験者の同意取得日）：2015 年 5 月 14 日

治験終了日（パート 2 のすべての被験者で観察が終了した日）：2016 年 9 月 26 日

5) 治験デザイン

【パート 1】

多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

【パート 2】

多施設共同，非盲検，非対照，個体内用量調節試験

6) 試験の構成

本治験はパート 1（初期投与期），パート 2（継続投与期）の 2 つのパートで構成された。

被験者をグループ 1（貧血改善グループ：ESA 未治療患者），グループ 2（切替えグループ：ESA 治療患者）の 2 つのグループに分けて，パート 1 を開始した。

7) 被験者数

【パート 1】

目標被験者数（計画時）：各群 20 名，各グループ 80 名，合計 160 名

被験者数（解析時）：

グループ 1（貧血改善グループ：ESA 未治療患者）

治験薬投与開始被験者数	合計 94 名	プラセボ投与群 23 名 2 mg 投与群 24 名 4 mg 投与群 24 名 6 mg 投与群 23 名
有効性解析対象集団 (FAS，Full Analysis Set)	合計 94 名	プラセボ投与群 23 名 2 mg 投与群 24 名 4 mg 投与群 24 名 6 mg 投与群 23 名

グループ 2（切替えグループ：ESA 治療患者）

治験薬投与開始被験者数	合計 106 名	プラセボ投与群 26 名 2 mg 投与群 26 名 4 mg 投与群 27 名 6 mg 投与群 27 名
有効性解析対象集団（FAS）	合計 103 名	プラセボ投与群 24 名 2 mg 投与群 26 名 4 mg 投与群 27 名 6 mg 投与群 26 名

【パート 2】

目標被験者数（計画時）：合計 160 名（すべての被験者がパート 2 へ移行した場合）

被験者数（解析時）：

グループ 1（貧血改善グループ：ESA 未治療患者）

治験薬継続投与開始被験者数	合計 77 名	プラセボ開始群 23 名	
		JTZ-951 開始群 54 名	2 mg 開始群 21 名 4 mg 開始群 22 名 6 mg 開始群 11 名
有効性解析対象集団（FAS）	合計 77 名	プラセボ開始群 23 名	
		JTZ-951 開始群 54 名	2 mg 開始群 21 名 4 mg 開始群 22 名 6 mg 開始群 11 名

グループ 2（切替えグループ：ESA 治療患者）

治験薬継続投与開始被験者数	合計 90 名	プラセボ開始群 23 名	
		JTZ-951 開始群 67 名	2 mg 開始群 25 名 4 mg 開始群 22 名 6 mg 開始群 20 名
有効性解析対象集団（FAS）	合計 90 名	プラセボ開始群 23 名	
		JTZ-951 開始群 67 名	2 mg 開始群 25 名 4 mg 開始群 22 名 6 mg 開始群 20 名

パート 2 の投与群の定義は以下のとおりである。

プラセボ開始群： パート 1 でプラセボ投与群であった被験者

JTZ-951 開始群： パート 1 で 2 mg 投与群，4 mg 投与群又は 6 mg 投与群であった被験者

2 mg 開始群： パート 1 で 2 mg 投与群であった被験者

4 mg 開始群： パート 1 で 4 mg 投与群であった被験者

6 mg 開始群： パート 1 で 6 mg 投与群であった被験者

8) 対象被験者

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者

9) 主要な組み入れ基準

【パート 1 の主な選択基準】

＜グループ 1，グループ 2 共通＞

Scr Visit 1（観察開始日）の最初の検査を実施する前に治験参加予定者より同意を文書で取得した。Scr Visit 1 より治験薬投与前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす患者を対象とした。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- Scr Visit 1 の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者
- Scr Visit 1 の TSAT が 20%，又はフェリチンが 50 ng/mL を超えている患者

＜グループ 1＞

- Scr Visit 1 前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者
- Scr Visit 1 及び Scr Visit 2（観察開始 2 週後）に測定された Hb 濃度の平均値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下，かつ，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内の患者
  若しくは，Hb 濃度の平均値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下を満たさなかったものの，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内で，かつ，以下の a)，b)両条件を満たした患者
  (a) Week 0（治験薬投与開始日）に治験実施医療機関にて Hb 濃度を測定し，Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 を含めた 3 測定値の平均値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下
  (b) Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の Hb 濃度のそれぞれの差が 1.0 g/dL 以内

＜グループ 2＞

- Scr Visit 1 の 8 週間以上前より同一の ESA（エポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カッパは同じ種類の ESA とみなす）の投与を受け，かつ，Scr Visit 1 前の ESA の投与間隔が 2 週間又は 4 週間の患者
- Scr Visit 1 前の直近 2 回の ESA の 1 回投与量が一定の患者
- Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 に測定された Hb 濃度の平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，かつ，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内の患者
  若しくは，Hb 濃度の平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を満たさなかったものの，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内で，かつ，以下の a)，b)両条件を満たした患者
  (a) Week 0 に治験実施医療機関にて Hb 濃度を測定し，Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 を含めた 3 測定値の平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下
  (b) Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の Hb 濃度のそれぞれの差が 1.0 g/dL 以内

【パート 1 の主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- Scr Visit 1 前 12 週以内に急性腎障害を罹患した患者
- うっ血性心不全（NYHA［New York Heart Association］分類において III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- Scr Visit 1 前 24 週以内に心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- Scr Visit 1 から治験終了（パート 2 を含む）までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- Scr Visit 1 前 12 週以内に赤血球輸血を受けた患者，あるいは Scr Visit 1 前 12 週以内に大量の出血を伴う外科的手術を受けた患者
- Scr Visit 1 前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者，あるいは Scr Visit 1 前 4 週以内に経口鉄剤の投与を新たに開始，中止あるいは投与量を変更した患者
- Scr Visit 1 前 12 週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，異常ヘモグロビン症等），溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者
- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは Scr Visit 1 前 5 年以内に既往がある患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit 1 の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

【パート 2 の主な選択基準】

治験薬の継続投与を開始する前（パート 2 の適格性を確認するために，治験実施医療機関にて Hb 濃度を測定する場合はその検査の前）に，パート 1 に参加した被験者のうちパート 2 への移行の意思を示した者より同意を文書で取得する。パート 1 で得られた調査結果を踏まえ，以下の基準を満たす被験者を対象とする。

- 治験実施医療機関（又は臨床検査受託機関）にて測定された Week 6 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の被験者

【パート 2 の主な除外基準】

- パート 1 において，治験を中止した被験者，あるいは重篤な副作用を発現した被験者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

【パート 1】

被験薬（開発コード）	JTZ-951							
グループ	グループ 1（貧血改善グループ：ESA 未治療患者）				グループ 2（切替えグループ：ESA 治療患者）			
投与群	プラセボ投与群	2 mg 投与群	4 mg 投与群	6 mg 投与群	プラセボ投与群	2 mg 投与群	4 mg 投与群	6 mg 投与群
投与量（1 日量）	--	2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日	--	2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日
投与方法	1 日 1 回　食前又は就寝前　経口投与							
使用製剤	JTZ-951 錠 2 mg，4 mg，6 mg 又はプラセボ							
ロット番号	JTZ-951 錠 2 mg：[redacted] JTZ-951 錠 4 mg： JTZ-951 錠 6 mg： JTZ-951 錠プラセボ：							
使用錠数	1 回 1 錠							

・投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
・治験薬の投与は Week 0（治験薬投与開始日＝Day 1）から開始

【パート 2】

被験薬（開発コード）	JTZ-951
投与量	開始用量：2 mg/日又は 4 mg/日，用量範囲：2 mg/日～8 mg/日
投与方法	1 日 1 回　食前又は就寝前　経口投与
使用製剤	JTZ-951 錠 2 mg，4 mg 又は 6 mg
ロット番号	JTZ-951 錠 2 mg：[redacted] JTZ-951 錠 4 mg： JTZ-951 錠 6 mg：
使用錠数	1 回 1 錠又は 2 錠

・パート 1 の Week 6 の Hb 濃度が，8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下のとき 4 mg/日，12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満のとき 2 mg/日
・Ext Week 4（継続投与 4 週後），Ext Week 8 及び Ext Week 12 では，下表「Ext Week 4, Ext Week 8 及び Ext Week 12 の用量調節の参考基準」を参考に 2 mg/日～8 mg/日の範囲で用量を調節
・Ext Week 16 及び Ext Week 20 では，治験薬の継続投与開始日以降の Hb 濃度推移に基づき，Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下に維持されるよう，治験薬の用量を 2 mg/日～8 mg/日の範囲で 2 mg ずつ調節
・継続投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
・治験薬の継続投与は原則として Week 6 から 14 日以内に開始

【Ext Week 4，Ext Week 8 及び Ext Week 12 の用量調節の参考基準】

Hb 濃度[*1]	用量
10.0 g/dL 未満	1 段階増量 ただし，前回の観察日[*2]からの Hb 濃度の増加が 1.0 g/dL 以上の場合は用量を変更しない。
10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	用量を変更しない ただし，前回の観察日[*2]からの Hb 濃度変化量が±1.0 g/dL を超える場合は，Hb 濃度の推移等を勘案して，用量を増減することを可能とする。
12.0 g/dL 超	1 段階減量 ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合，用量を変更せずに継続する。
13.0 g/dL 以上	休薬 休薬後は，Hb 濃度が 12.0 g/dL 以下に低下した後に 1 段階減量して投与を再開する。ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合は，休薬せずに中止する。

*1：治験実施医療機関（又は臨床検査受託機関）にて測定された Hb 濃度
*2：Ext Week 4 の前回の観察日はパート 1 の Week 6

11) 投与期間

【パート 1】

6 週間（42 日間）

【パート 2】

24 週間（168 日間）

12) 調査項目及び実施時期

【パート 1】

観察期名称	前観察期		パート 1（初期投与期）				後観察期
Visit 名称	Scr Visit 1	Scr Visit 2	Week 0*3	Week 2	Week 4	Week 6 又は 中止時	F-up Visit 又は 中止後
投与開始後（週）	−4	−2	0	2	4	6	8
基準日（Day）	−28	−14	1	15	29	43	57
Scr Visit 1 基準の許容範囲（Day）	−	±3	±3	−	−	−	−
Week 0 基準の許容範囲（Day）	−	−	−	±3	±3	±3	±3
文書同意取得	●						
登録センター連絡	●		●				
適格性の確認，被験者背景	●	●	●				
妊娠検査	●						
治験薬投与			←	—	—	→	
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	—	→
有効性の調査							
Hb 濃度，Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数，RDW	●	●*2	●	●	●	●*4	●
安全性の調査							
有害事象の調査			←	—	—	—	→
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	—	→
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●		●			●	
胸部 X 線検査		●				●*5	
眼底検査		●					●*6
血液学的検査	●		●	●	●	●	●
血液生化学的検査	●*1		●	●	●	●	●
血液凝固線溶系検査	●		●	●	●	●	●
薬物濃度の調査							
JTZ-951 の血漿中濃度				●	●	●	
その他の調査							
EPO，VEGF，鉄関連検査	●		●	●	●	●	●
腎機能関連検査	●		●			●	●
服薬状況			←	—	—	→	

*1：intact-PTH は Scr Visit 1 のみ測定する。
*2：Hb 濃度のみを測定する。
*3：グループ 1 の選択基準(6)，グループ 2 の選択基準(9)の確認を Week 0 において実施する場合，当該基準を満たしたことを確認後，Week 0 の調査用の血液及び尿を臨床検査受託機関へ提出する。
*4：治験実施医療機関で測定された Hb 濃度を用いてパート 2 の選択基準を確認する場合，臨床検査受託機関に提出する血液以外に，治験実施医療機関測定用の血液も採取する。

【以下，パート 1 にて治験を中止又は終了し，後観察期に移行する場合（パート 2 に移行しない場合）の留意事項】
*5：中止時の胸部 X 線検査は可能な限り実施する（Week 2 までの早期に中止した場合など，被験者の全身状態及び負担を考慮し，実施しなくても良い）。
*6：F-up Visit の眼底検査は Week 6 を基点に 28 日以内に実施する。また，中止後の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 28 日以内に実施する（被験者の眼の状態及び負担を考慮し，実施しなくても良い）。

【パート 2】

観察期名称	パート 2（継続投与期）								後観察期
Visit 名	Week 6	Ext Week 2	Ext Week 4	Ext Week 8	Ext Week 12	Ext Week 16	Ext Week 20	Ext Week 24 又は 継続中止時	Ext F-up Visit 又は 継続中止後
投与開始後（週）	6	8	10	14	18	22	26	30	32
基準日（Day）	43	57	71	99	127	155	183	211	225
Week 0 基準の許容範囲（Day）	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	-3/+7
文書同意取得	●								
登録センター連絡	●								
適格性の確認	●								
治験薬投与*1	←	—	—	—	—	—	—	→	
治験薬用量調節			●	●	●	●	●		
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	—	—	—	→
有効性の調査									
Hb 濃度，Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数，RDW	○	●	●*2	●*2	●*2	●*2	●*2	●	●
安全性の調査									
有害事象の調査	←	—	—	—	—	—	—	—	→
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	—	—	—	→
血圧，脈拍数，体温	○	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	○				●			●	
胸部 X 線検査	○							●*3	
眼底検査								●*4	
血液学的検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●
血液凝固線溶系検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●
薬物濃度の調査									
JTZ-951 の血漿中濃度	○		●	●	●	●	●	●	
その他の調査									
EPO，VEGF，鉄関連検査	○		●	●	●	●	●	●	●
腎機能関連検査	○				●			●	●
服薬状況	←	—	—	—	—	—	—	→	

○：パート 1 にて実施した調査項目

*1：Week 6 までの調査に基づきパート 2 の適格性を確認した後，継続投与期の治験薬を処方する。原則として，治験薬の継続投与は Week 6 から 14 日以内に開始する。

*2：治験実施医療機関で測定された Hb 濃度を用いて用量調節を行う場合，臨床検査受託機関に提出する血液以外に，治験実施医療機関測定用の血液も採取する。

【以下，パート 2 にて治験を中止した場合の留意事項】

*3：継続中止時の胸部 X 線検査は可能な限り実施する（Ext Week 2 までの早期に中止した場合など，被験者の全身状態及び負担を考慮し，実施しなくても良い）。

*4：Ext Week 24 の眼底検査は Ext Week 24 を基点に－14 日～＋28 日に実施する。また，継続中止時の眼底検査は可能な限り継続中止日を基点に 28 日以内に実施する。

13) 評価項目

主な評価項目を以下に示した。

【パート 1 の有効性】

(1) パート 1 の主要評価項目

＜グループ 1＞

- Hb 濃度上昇速度

＜グループ 2＞

- Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合

(2) パート 1 の副次評価項目

＜グループ 1＞

- 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量
- 各観察日における Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達率
- Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間

＜グループ 2＞

- 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量
- 各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率
- 各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合

(3) パート 1 のその他の有効性評価項目

＜グループ 1，グループ 2 共通＞

- 赤血球関連パラメータの検査値，変化量

(4) パート 1 の探索的解析

＜グループ 1＞

- 混合効果モデルを用いた Hb 濃度（Week 0 から Week 4）の上昇速度の傾向検定
- 混合効果モデルを用いた Hb 濃度（Week 0 から Week 4）の上昇速度の最小二乗平均の投与群間差
- 混合効果モデルを用いた Hb 濃度（Week 2 から Week 6）の上昇速度の傾向検定
- 混合効果モデルを用いた Hb 濃度（Week 2 から Week 6）の上昇速度の最小二乗平均の投与群間差

【パート 2 の有効性】

(1) パート 2 の有効性評価項目

＜グループ 1，グループ 2 共通＞

- 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量
- 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率
- 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量，服薬量及び服薬率
- 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数
- 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値，変化量及び鉄剤の使用状況

(2) パート 2 の探索的解析

＜グループ 1，グループ 2 共通＞

- Ext Week 16（継続投与開始 16 週後）から Ext Week 24 の平均 Hb 濃度（95% CI）
- Ext Week 20 から Ext Week 24 の平均 Hb 濃度（95% CI）

【安全性】

- 有害事象，副作用，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査及び臨床検査

【薬物動態】

- 各観察時点における JTZ-951 の血漿中濃度

2.7.6.12.2 統計及び解析手法

2.7.6.12.2.1 有効性

2.7.6.12.2.1.1 解析対象集団

有効性の解析では，最大の解析対象集団（FAS，Full Analysis Set）を主たる解析対象集団とした。治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS，Per Protocol Set）を感度分析のための解析対象集団とした。

【パート 1】

＜グループ 1 パート 1 の有効性解析対象集団＞

- FAS
  治験薬が投与され，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例
- PPS
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して Week 6 の評価（Week 6 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

＜グループ 2 パート 1 の有効性解析対象集団＞

- FAS
  治験薬が投与され，有効性に関する調査が少なくとも 2 回実施された症例
- PPS
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して Week 4 及び Week 6 の評価（Week 6 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

【パート 2】

＜グループ 1，グループ 2 共通＞

- FAS
  治験薬が継続投与され，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例
- PPS
  治験実施計画に適合し，治験薬の継続投与開始後の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して Ext Week 24 の評価（Ext Week 24 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

2.7.6.12.2.1.2 グループ 1 パート 1

2.7.6.12.2.1.2.1 主要評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) Hb 濃度上昇速度

Week 0 を含むパート 1 の Hb 濃度に対して，固定効果に投与群及び投与群と時間の交互作用を，変量効果に切片及び時間を設定した混合効果モデルにより，週あたりの Hb 濃度上昇速度を比較する解析を実施した。

(a) 主解析：混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の傾向検定

上記の混合効果モデルで，単調増加の傾向検定（対比：−3，−1，1，3）を行った（有意水準：片側 2.5%）。以下に示した仮説について H0 を H1 に対して検定し，棄却された場合に用量反応関係ありと判定した。プラセボ群，2 mg 投与群，4 mg 投与群，6 mg 投与群の Hb 濃度上昇速度の母平均をそれぞれ μ1，μ2，μ3，μ4 と示した。

包括的帰無仮説：各群の Hb 濃度上昇速度の母平均（μ）が等しい

H0：$\mu1=\mu2=\mu3=\mu4$

対立仮説：用量反応関係が単調増加

H1：$\mu1\leqq\mu2\leqq\mu3\leqq\mu4$，かつ $\mu1<\mu4$

(b) 副解析：混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差

上記の混合効果モデルで，投与群ごとに最小二乗平均及びその 95%信頼区間を求め，最小二乗平均についてプラセボ投与群を対照に群間比較を行い，群間の差の 95%信頼区間と p 値を算出した。なお，多重性は考慮しなかった。

2.7.6.12.2.1.2.2 副次評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) 各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量

投与群別に各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。また，検査値，変化量はカテゴリを定め，投与群別に度数集計を行った。

(2) 各観察日における Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達率

投与群別に各観察日の Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）へ到達する患者の度数集計及び 95%信頼区間を算出した。

(3) Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間

投与群別に Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間について Kaplan-Meier 法を用いて解析を行い，Kaplan-Meier 曲線を作成した。Week 6 まで達成しなかった場合は Week 6 を打ち切り発生日とし，ベースラインが目標値以上の場合は Week 0 を打ち切り発生日とした。

2.7.6.12.2.1.2.3 その他の有効性評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

投与群別に各観察日の赤血球関連パラメータ（Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数［MCV，MCH，MCHC］及び RDW）の検査値，変化量の記述統計量を算出した。

2.7.6.12.2.1.2.4 探索的解析

解析対象集団を FAS とした。

(1) 混合効果モデルを用いた Hb 濃度（Week 0 から Week 4）の上昇速度の傾向検定

Week 0 から Week 4 の Hb 濃度を用いて，主要評価項目の主解析と同様の検定を行った。

(2) 混合効果モデルを用いた Hb 濃度（Week 0 から Week 4）の上昇速度の最小二乗平均の投与群間差

Week 0 から Week 4 の Hb 濃度を用いて，主要評価項目の副解析と同様の検定を行った。

(3) 混合効果モデルを用いた Hb 濃度（Week 2 から Week 6）の上昇速度の傾向検定

Week 2 から Week 6 の Hb 濃度を用いて，主要評価項目の主解析と同様の検定を行った。

(4) 混合効果モデルを用いた Hb 濃度（Week 2 から Week 6）の上昇速度の最小二乗平均の投与群間差

Week 2 から Week 6 の Hb 濃度を用いて，主要評価項目の副解析と同様の検定を行った。

2.7.6.12.2.1.3 グループ 2 パート 1

2.7.6.12.2.1.3.1 主要評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合

投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の Hb 濃度を平均した値（エンドポイントの Hb 濃度）のベースラインに対する変化量の平均値が±1.0 g/dL 以内である患者の割合を投与群間で比較した。プラセボ投与群を対照に，各実薬投与群（2 mg 投与群，4 mg 投与群又は 6 mg 投与群）との比較を Fisher's exact test を用いて行った（有意水準：片側 2.5%）。以下に示した 1)から 3)のそれぞれの仮説について H0 を H1 に対して検定し，棄却された場合に，実薬投与群の方が Hb 濃度のベースラインに対する変化量の平均値が±1.0 g/dL 以内である患者の割合が高いと判定することとした。なお，並べ替え検定により多重性の調整を行った。

プラセボ投与群，2 mg 投与群，4 mg 投与群，6 mg 投与群の割合をそれぞれ x1，x2，x3，x4 と示した。

帰無仮説：プラセボ投与群の割合と実薬投与群の割合が等しい

1) H0：x1＝x2

2) H0：x1＝x3

3) H0：x1＝x4

対立仮説：実薬投与群の割合の方がプラセボ投与群の割合より高い

1) H1：x1<x2

2) H1：x1<x3

3) H1：x1<x4

2.7.6.12.2.1.3.2 副次評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) 各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量

投与群別に各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。また，検査値，変化量はカテゴリを定め，投与群別に度数集計を行った。

(2) 各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率

投与群別に各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率の度数集計及び 95%信頼区間を算出した。

(3) 各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合

投与群別に各観察日の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合について，度数集計及び 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.12.2.1.3.3 その他の有効性評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

投与群別に各観察日の赤血球関連パラメータ（Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数［MCV，MCH，MCHC］及び RDW）の検査値，変化量の記述統計量を算出した。

2.7.6.12.2.1.3.4 グループ2パート1の開鍵後の追加解析

グループ2パート1の主要評価項目（エンドポイントのHb濃度がベースライン±1.0 g/dL以内を達成した患者の割合）では，いずれのJTZ-951投与群でもプラセボ投与群に対する統計学的有意差は認められなかった（「2.7.6.12.6 有効性の評価（グループ2パート1）」参照）。

このため，エンドポイントのHb濃度がベースライン±1.0 g/dL以内を達成した患者の割合を用いて，プラセボ投与群より2 mg投与群及び4 mg投与群で割合が高いことを示す対比を置いて傾向検定を行った。

対比：

[プラセボ，2 mg投与群，4 mg投与群，6 mg投与群] ＝ [−1，1，1，−1]

また，プラセボ投与群と各JTZ-951投与群のエンドポイントのHb濃度の差の検定を行った。なお，解析対象集団はFASとした。

2.7.6.12.2.1.4 パート2

2.7.6.12.2.1.4.1 有効性評価項目

グループ1とグループ2で同じ解析を行った。

解析対象集団をFAS及びPPSとした。

(1) 各観察日におけるHb濃度の検査値，変化量

パート2移行被験者全体の継続投与開始後の各観察日のHb濃度の検査値，変化量の記述統計量及び95%信頼区間を算出した。投与群毎のパート1を含む各観察日のHb濃度の検査値，変化量の記述統計量及び95%信頼区間を算出した。また，検査値，変化量はカテゴリを定め，パート2移行被験者全体及び投与群毎の度数を集計した。

(2) 継続投与開始後の各観察日におけるHb濃度10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下の維持率

パート2移行被験者全体及び投与群毎の各観察日におけるHb濃度10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下の維持率の度数集計及び95%信頼区間を算出した。

(3) 継続投与開始後の各観察日間及びパート2全期間の処方量，服薬量及び服薬率

パート2移行被験者全体及び投与群毎の継続投与開始後の各観察日間及びパート2全期間の平均処方量，平均服薬量及び服薬率の記述統計量及び95%信頼区間を算出する。また，平均処方量，平均服薬量及び服薬率はカテゴリを定め，パート2移行被験者全体及び投与群毎の度数集計を行い，平均処方量のカテゴリの推移図を作成した。

(4) 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート2全期間の処方量の変更回数

パート2移行被験者全体及び投与群毎の度数を集計した。

(5) 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値，変化量及び鉄剤の使用状況

パート2移行被験者全体では継続投与開始後の各観察日のRet数，Ht値，RBC数，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC），RDWについて，記述統計量を算出した。パート2移行被験者全体及び投与群ごとの経口鉄剤の使用有無，静注鉄剤の使用有無及び静注鉄剤の使用量の

記述統計量を算出した。

2.7.6.12.2.1.4.2 探索的解析

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとに Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

(2) Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとに Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.12.2.2 安全性

2.7.6.12.2.2.1 解析対象集団

グループ 1 とグループ 2 で同じ解析を行った。解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【パート 1 の安全性解析対象集団】

治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例

【パート 2 の安全性解析対象集団】

治験薬が継続投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例

2.7.6.12.2.2.2 パート 1

(1) 有害事象及び副作用

Week 0 の調査開始時から Week 6（治験薬の継続投与開始前まで）あるいは F-up Visit（又は中止後）の調査終了までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，投与群別に有害事象を集計した。

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.18.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は 2 段階（関連あり，関連なし）で判定した。因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各観察日における検査値の記述統計量を投与群別に算出し，計数値は各観察日における分類値を投与群別に度数集計し，安全性を検討した。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性を検討した。また，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する臨床検査値を異常値とし，投与群別に発現例数（発現率）を算出した。

2.7.6.12.2.2.3 パート 2

(1) 有害事象及び副作用

Week 0 の調査開始時から Ext F-up Visit（又は継続中止後）の調査終了までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，有害事象の集計を行った。パート 1 にてプラセボ投与群に割り付けられた被験者については，Week 6（治験薬の継続投与開始後）から Ext F-up Visit（又は継続中止後）の調査終了までに発現した有害事象を解析対象とした。

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.18.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は 2 段階（関連あり，関連なし）で判定した。因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各観察日における検査値の記述統計量を算出し，計数値は各観察日における分類値を度数集計し，安全性を検討した。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性を検討した。検査値の異常値に関しては，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出し，安全性を検討した。

2.7.6.12.2.3 薬物動態

解析対象集団を FAS，PPS 及び安全性解析対象集団とした。グループ 1 とグループ 2 で同じ解析を行った。

JTZ-951 の血漿中濃度を採血前の最終服薬からの経過時間に対して投与群別（パート 1）又は投与量別（パート 2）にプロットし，JTZ-951 の薬物動態を確認した。

2.7.6.12.3 被験者の内訳

2.7.6.12.3.1 グループ 1

グループ 1（貧血改善グループ）の被験者の内訳を図 2.7.6.12-1 に示した。

グループ 1 パート 1 では，133 名の被験者から文書同意を取得し，94 名が各群にランダムに割り付けられた。プラセボ投与群 23 名，2 mg 投与群 24 名，4 mg 投与群 24 名，6 mg 投与群 23 名の合計 94 名に治験薬が投与された。

グループ 1 パート 1 の 6 週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者は，プラセボ投与群 23 名，2 mg 投与群 21 名，4 mg 投与群 22 名，6 mg 投与群 11 名の合計 77 名であった。Hb 濃度が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超える増加量を示したため中止となった被験者は，2 mg 投与群 2 名，

4 mg 投与群 2 名，6 mg 投与群 11 名であった。

グループ 1 で，パート 1 の投与，観察を完了した被験者 77 名すべてが，再度文書同意を取得し，パート 2 に移行して継続投与された。パート 2 に移行した被験者 77 名の内訳は，プラセボ開始群 23 名，JTZ-951 開始群 54 名（2 mg 開始群 21 名，4 mg 開始群 22 名，6 mg 開始群 11 名）であった。

グループ 1 で，パート 2 の 24 週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者は，プラセボ開始群 21 名，JTZ-951 開始群 45 名（2 mg 開始群 17 名，4 mg 開始群 17 名，6 mg 開始群 11 名）の合計 66 名であった。最低用量を処方されていて Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上の値を示したため，あるいは，4 mg/日以上の用量を処方されていて Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上の値を示し休薬し，次の観察日の Hb 濃度が 12.0 g/dL を超える値を示したために，中止となった被験者は，JTZ-951 開始群 4 名（2 mg 開始群 1 名，4 mg 開始群 3 名）であった。

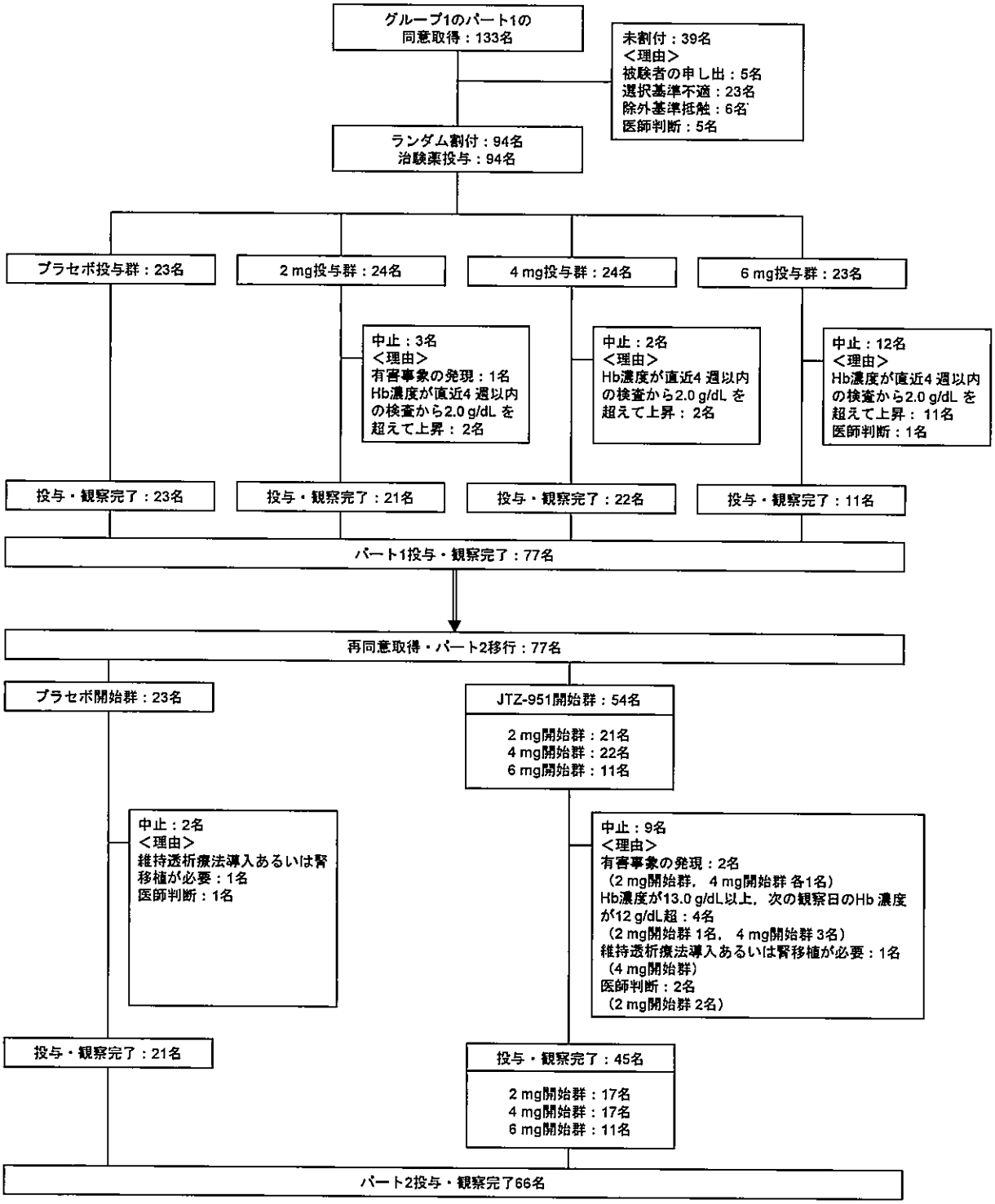


図 2.7.6.12-1　　被験者の内訳（MBA3-1，グループ 1）

Source：CTD5.3.5.1-1 図 10-1

2.7.6.12.3.2 グループ 2

グループ 2（切替えグループ）の被験者の内訳を図 2.7.6.12-2 に示した。

グループ2パート1では，154名の被験者から文書同意を取得し，107名が各群にランダムに割り付けられた。治験薬投与開始前に2 mg投与群で1名が医師判断により治験を中止した。プラセボ投与群26名，2 mg投与群26名，4 mg投与群27名，6 mg投与群27名の合計106名に治験薬が投与された。

グループ2パート1の6週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者は，プラセボ投与群24名，2 mg投与群26名，4 mg投与群25名，6 mg投与群22名の合計97名であった。Hb濃度が直近4週以内の検査から2.0 g/dLを超える増加量を示したため中止となった被験者は，6 mg投与群3名であった。Hb濃度が13.0 g/dL以上の値を示したため中止となった被験者は，6 mg投与群1名であった。

グループ2で，パート1の投与，観察を完了した被験者97名中，再度文書同意を取得し，パート2に移行して継続投与された被験者は90名であった。パート2に移行した被験者90名の内訳は，プラセボ開始群23名，JTZ-951開始群67名（2 mg開始群25名，4 mg開始群22名，6 mg開始群20名）であった。

グループ2で，パート2の24週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者は，プラセボ開始群19名，JTZ-951開始群58名（2 mg開始群21名，4 mg開始群20名，6 mg開始群17名）の合計77名であった。

Hb濃度が8.0 g/dL未満の値を示したため中止となった被験者は，JTZ-951開始群（6 mg開始群）の1名であった。最低用量を処方されていてHb濃度が13.0 g/dL以上の値を示したため，あるいは，4 mg/日以上の用量を処方されていてHb濃度が13.0 g/dL以上の値を示し休薬し，次の観察日のHb濃度が12.0 g/dLを超える値を示したために，中止となった被験者は，プラセボ開始群の1名であった。

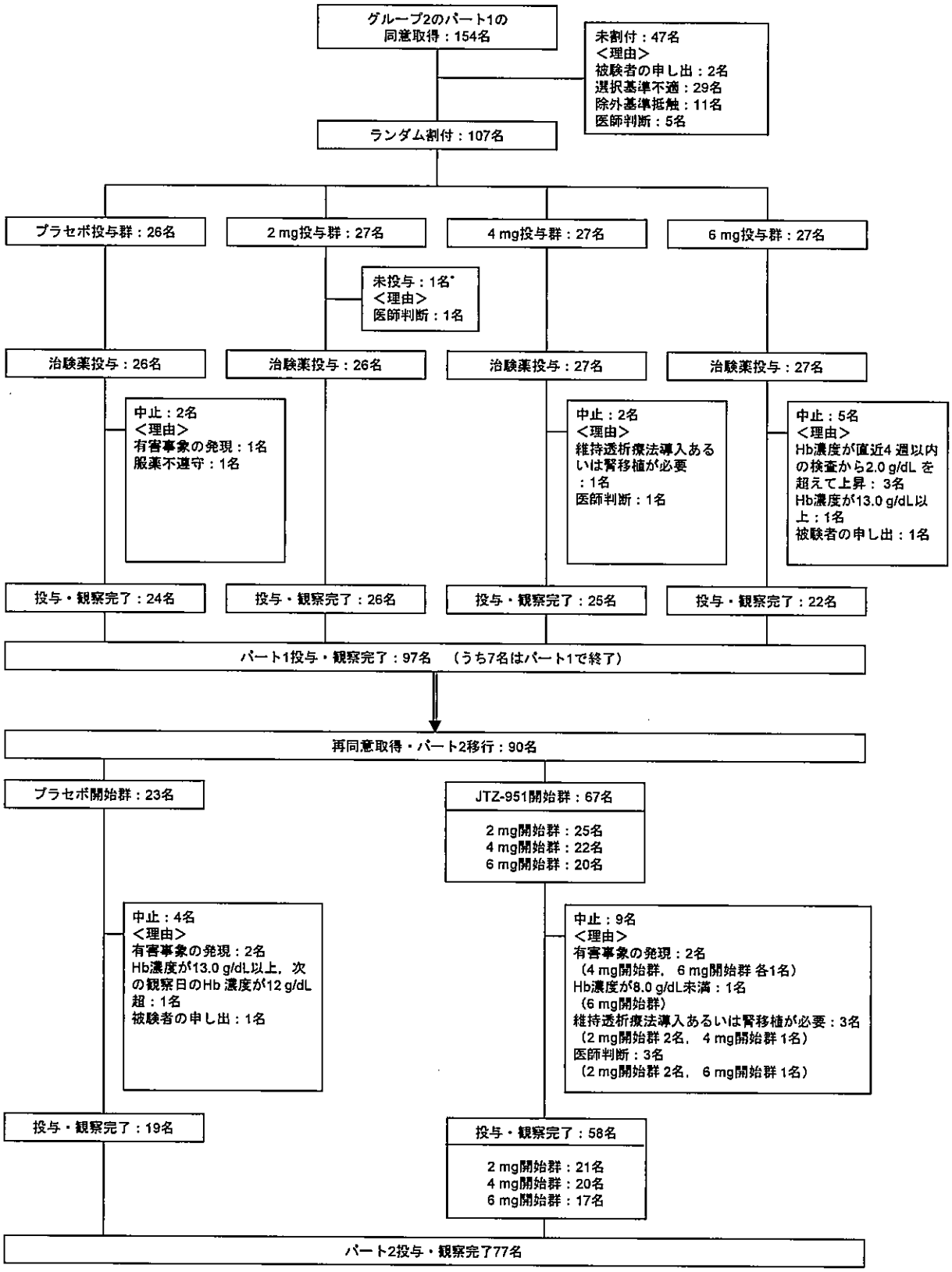


図 2.7.6.12-2　　被験者の内訳（MBA3-1，グループ 2）

*：投与開始前の中止
Source：CTD5.3.5.1-1 図 10-2

2.7.6.12.4 有効性の評価（グループ 1 パート 1）

2.7.6.12.4.1 解析したデータセット

グループ 1 パート 1 の有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.12-1 に示した。

グループ 1 パート 1 では，治験薬が投与された 94 名すべて（プラセボ投与群 23 名，2 mg 投与群 24 名，4 mg 投与群 24 名，6 mg 投与群 23 名）を FAS として採用した。

表 2.7.6.12-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

投与群	治験薬投与開始被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
プラセボ投与群	23	23	0 〔理由〕 --	22	1 〔理由〕 併用制限薬違反：1
2 mg 投与群	24	24	0 〔理由〕 --	21	3 〔理由〕 Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：3
4 mg 投与群	24	24	0 〔理由〕 --	21	3 〔理由〕 Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：3
6 mg 投与群	23	23	0 〔理由〕 --	12	11 〔理由〕*1 治験薬服薬率が 75%未満：1 Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：11
合計	94	94	0	76	18

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-1

2.7.6.12.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.12.4.2.1 被験者背景

グループ 1 パート 1 の FAS の主な被験者背景を表 2.7.6.12-2 に示した。

FAS で被験者背景の各項目及び経口鉄剤の使用状況に，有効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間に認められず，調整解析は実施しなかった。

表 2.7.6.12-2　被験者背景（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

項目（単位）		プラセボ投与群 (N = 23)	2 mg 投与群 (N = 24)	4 mg 投与群 (N = 24)	6 mg 投与群 (N = 23)	p 値	合計 (N = 94)
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	65.3 ± 14.7	71.6 ± 10.4	70.4 ± 8.1	63.6 ± 15.2	0.0802 *1	67.8 ± 12.6
性別	男性	9 (39.1%)	11 (45.8%)	12 (50.0%)	16 (69.6%)	0.2019 *2	48 (51.1%)
	女性	14 (60.9%)	13 (54.2%)	12 (50.0%)	7 (30.4%)		46 (48.9%)
閉経［女性のみ］	閉経前	2 (14.3%)	1 (7.7%)	0 (0%)	2 (28.6%)	0.2886 *2	5 (10.9%)
	閉経後	12 (85.7%)	12 (92.3%)	12 (100%)	5 (71.4%)		41 (89.1%)
体重（kg）	平均値 ±標準偏差	61.00 ± 16.02	57.31 ± 11.81	58.73 ± 12.35	60.18 ± 9.42	0.7587 *1	59.28 ± 12.49
BMI (kg/m^2)	平均値 ±標準偏差	24.24 ± 4.96	23.62 ± 3.41	23.36 ± 4.41	23.29 ± 2.71	0.8440 *1	23.62 ± 3.92
収縮期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	131.3 ± 15.1	137.0 ± 11.8	135.7 ± 14.7	140.8 ± 17.0	0.1898 *1	136.2 ± 14.9
拡張期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	71.1 ± 13.3	72.7 ± 13.9	72.8 ± 9.9	71.9 ± 10.2	0.9567 *1	72.1 ± 11.8
脈拍数（回/min）	平均値 ±標準偏差	75.8 ± 12.3	74.2 ± 12.8	76.3 ± 10.8	73.3 ± 11.8	0.8177 *1	74.9 ± 11.8
eGFRcreat ($mL/min/1.73\ m^2$)	平均値 ±標準偏差	16.0 ± 6.4	18.5 ± 11.0	17.2 ± 7.4	18.7 ± 7.5	0.6538 *1	17.6 ± 8.2
	＜15	11 (47.8%)	13 (54.2%)	9 (37.5%)	7 (30.4%)	0.5662 *2	40 (42.6%)
	15≦～＜30	11 (47.8%)	8 (33.3%)	13 (54.2%)	14 (60.9%)		46 (48.9%)
	30≦	1 (4.3%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	2 (8.7%)		8 (8.5%)
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	8 (34.8%)	10 (41.7%)	6 (25.0%)	6 (26.1%)	0.5094 *2	30 (31.9%)
	糖尿病性腎症	3 (13.0%)	7 (29.2%)	6 (25.0%)	10 (43.5%)		26 (27.7%)
	腎硬化症	6 (26.1%)	4 (16.7%)	5 (20.8%)	3 (13.0%)		18 (19.1%)
	他	6 (26.1%)	3 (12.5%)	7 (29.2%)	4 (17.4%)		20 (21.3%)
経口鉄剤の使用状況	有	5 (21.7%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	1 (4.3%)	0.3295 *2	10 (10.6%)
	無	18 (78.3%)	22 (91.7%)	22 (91.7%)	22 (95.7%)		84 (89.4%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-2，表 11-3

2.7.6.12.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

グループ 1 パート 1 の Hb 濃度のベースラインは Week 0 の時点で測定された検査値とした。グループ 1 パート 1 の FAS の Hb 濃度のベースラインを表 2.7.6.12-3 に示した。

Hb 濃度のベースラインの平均値及びカテゴリ集計の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，平均値（分散分析：p＝0.0800），カテゴリ集計（Fisher's exact test：p＝0.0507）ともに投与群間に偏りが認められた。しかしながら，主要評価項目はベースラインの偏りを考慮した混合効果モデルで解析しているため，これらの偏りは主要評価項目の評価を行う上で問題ではないと考えられた。

表 2.7.6.12-3　Hb 濃度のベースライン（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

項目（単位）	記述統計量	プラセボ投与群 (N = 23)	2 mg 投与群 (N = 24)	4 mg 投与群 (N = 24)	6 mg 投与群 (N = 23)	p 値
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 ±標準偏差	9.81 ± 0.63	9.69 ± 0.76	9.77 ± 0.74	9.32 ± 0.67	0.0800 *1
	<8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.0507 *2
	8≦～<9	3 (13.0%)	5 (20.8%)	3 (12.5%)	6 (26.1%)	
	9≦～<10	7 (30.4%)	7 (29.2%)	10 (41.7%)	14 (60.9%)	
	10≦	13 (56.5%)	12 (50.0%)	11 (45.8%)	3 (13.0%)	

例数（%），記述統計量は除く
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-4

2.7.6.12.4.3 グループ 1 パート 1 の主要評価項目：Hb 濃度上昇速度

2.7.6.12.4.3.1 主解析：混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の傾向検定

グループ 1 パート 1 の FAS の混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の傾向検定の結果を表 2.7.6.12-4 に示した。

Hb 濃度上昇速度は，プラセボ投与群では−0.023 g/dL/week（95% CI：−0.092～0.045 g/dL/week），2 mg 投与群では 0.137 g/dL/week（95% CI：0.069～0.204 g/dL/week），4 mg 投与群では 0.193 g/dL/week（95% CI：0.125～0.260 g/dL/week），6 mg 投与群では 0.440 g/dL/week（95% CI：0.366～0.515 g/dL/week）であった。混合効果モデルを用いた単調増加の傾向検定の結果，Hb 濃度上昇速度に JTZ-951 の用量反応性が認められた（p < 0.0001）。

表 2.7.6.12-4　混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の傾向検定
（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	Hb 濃度上昇速度の傾向検定*1 p 値（両側）
プラセボ投与群 (N = 23)	最小二乗平均±標準誤差	−0.023 ± 0.034	<0.0001
	95% CI	−0.092～0.045	
2 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差	0.137 ± 0.034	
	95% CI	0.069～0.204	
4 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差	0.193 ± 0.034	
	95% CI	0.125～0.260	
6 mg 投与群 (N = 23)	最小二乗平均±標準誤差	0.440 ± 0.037	
	95% CI	0.366～0.515	

*1：プラセボ投与群，2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群で単調増加を仮定，
対比の係数：−3，−1，1，3，有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-5

2.7.6.12.4.3.2 副解析：混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差

グループ 1 パート 1 の FAS の混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差を表 2.7.6.12-5 に示した。

JTZ-951 投与群の Hb 濃度上昇速度は，プラセボ投与群と比較して有意に大きかった（2 mg 投与群：p＝0.0015，4 mg 投与群：p＜0.0001，6 mg 投与群：p＜0.0001）。

表 2.7.6.12-5　混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	p 値
2 mg 投与群 (N＝24)	プラセボ投与群との差 95% CI	0.160 0.064～0.256	0.0015
4 mg 投与群 (N＝24)	プラセボ投与群との差 95% CI	0.216 0.120～0.312	<0.0001
6 mg 投与群 (N＝23)	プラセボ投与群との差 95% CI	0.464 0.363～0.565	<0.0001

Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-6

2.7.6.12.4.4 グループ 1 パート 1 の副次評価項目

2.7.6.12.4.4.1 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量

グループ 1 パート 1 の FAS の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.12-6，Hb 濃度の推移図を図 2.7.6.12-3 に示した。

プラセボ投与群の投与終了時評価（EOT）の Hb 濃度は 9.64 g/dL（変化量：−0.17 g/dL，95% CI：−0.36～0.03 g/dL）であり，ベースラインと比較して低下傾向を示した。EOT の Hb 濃度は，2 mg 投与群では 10.45 g/dL（変化量：0.76 g/dL，95% CI：0.43～1.08 g/dL），4 mg 投与群では 10.85 g/dL（変化量：1.08 g/dL，95% CI：0.66～1.49 g/dL），6 mg 投与群では 11.37 g/dL（変化量：2.05 g/dL，95% CI：1.66～2.44 g/dL）であった。JTZ-951 投与群の EOT の Hb 濃度はベースラインと比較して有意に上昇した。JTZ-951 の用量増加に伴い EOT の Hb 濃度が上昇した。

表 2.7.6.12-6　　Hb 濃度の記述統計量（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）						
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	ベースライン (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 6	EOT
プラセボ投与群 (N＝23)	例数	23	23	23	23	23	23	23
	平均値±標準偏差	9.77 ± 0.63	9.58 ± 0.61	9.81 ± 0.63	9.63 ± 0.82	9.66 ± 0.65	9.64 ± 0.51	9.64 ± 0.51
	95% CI	9.49 ～10.04	9.32 ～9.85	9.54 ～10.08	9.27 ～9.99	9.38 ～9.94	9.42 ～9.86	9.42 ～9.86
2 mg 投与群 (N＝24)	例数	24	24	24	24	23	21	24
	平均値±標準偏差	9.78 ± 0.70	9.53 ± 0.74	9.69 ± 0.76	9.84 ± 0.78	10.18 ± 0.72	10.33 ± 0.62	10.45 ± 0.67
	95% CI	9.48 ～10.07	9.22 ～9.84	9.37 ～10.01	9.51 ～10.17	9.87 ～10.49	10.05 ～10.61	10.17 ～10.73
4 mg 投与群 (N＝24)	例数	24	24	24	24	24	21	24
	平均値±標準偏差	9.93 ± 0.62	9.67 ± 0.64	9.77 ± 0.74	10.18 ± 0.85	10.70 ± 0.90	10.88 ± 0.91	10.85 ± 0.91
	95% CI	9.66 ～10.19	9.40 ～9.94	9.45 ～10.08	9.82 ～10.54	10.32 ～11.07	10.47 ～11.29	10.46 ～11.23
6 mg 投与群 (N＝23)	例数	23	23	23	23	21	12	23
	平均値±標準偏差	9.53 ± 0.59	9.27 ± 0.48	9.32 ± 0.67	10.37 ± 0.72	11.26 ± 0.92	11.01 ± 1.00	11.37 ± 0.93
	95% CI	9.28 ～9.78	9.07 ～9.48	9.03 ～9.61	10.06 ～10.68	10.84 ～11.68	10.37 ～11.65	10.97 ～11.77

EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-7

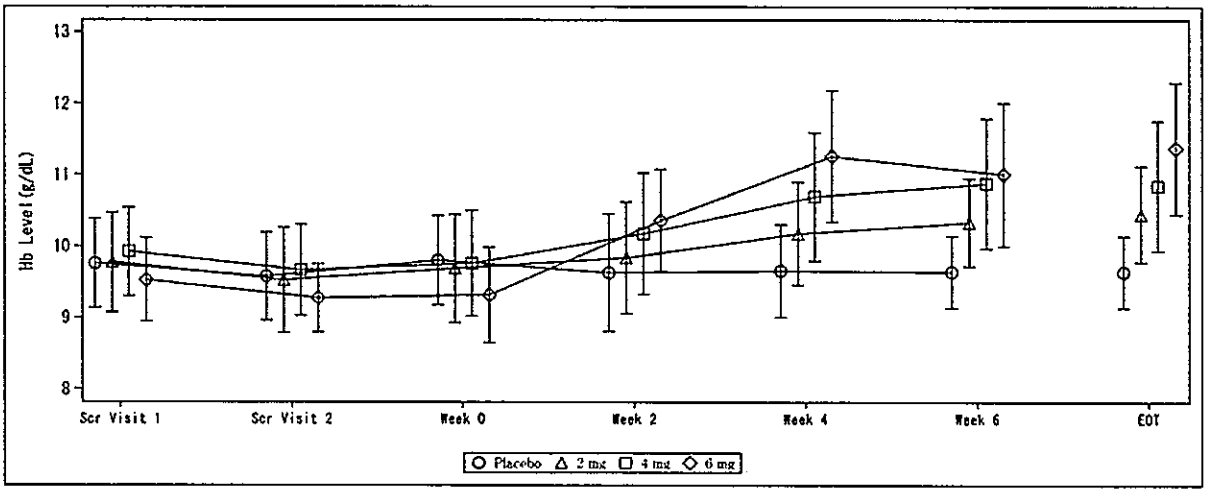


図 2.7.6.12-3　　Hb 濃度の推移図（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-2

2.7.6.12.4.4.2 各観察日の Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達率

グループ 1 パート 1 の FAS の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率を表 2.7.6.12-7, Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達率を表 2.7.6.12-8 に示した。

治験薬投与開始後に，プラセボ投与群では Hb 濃度 10.0 g/dL 以上の到達率に変化は認められなかった。JTZ-951 投与群では Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率が上昇した。

治験薬投与開始後に，プラセボ投与群及び 2 mg 投与群では，Hb 濃度 11.0 g/dL 以上へ到達した被験者はほとんど認められなかった。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では，Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達率が上昇した。

表 2.7.6.12-7　　**Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）**

投与群	記述統計量		Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	EOT
プラセボ投与群 (N = 23)	例数		23	23	23	23	23
	10.0 g/dL 以上	到達例数	13	9	9	9	9
		到達率	56.5%	39.1%	39.1%	39.1%	39.1%
		95% CI	34.5% ～76.8%	19.7% ～61.5%	19.7% ～61.5%	19.7% ～61.5%	19.7% ～61.5%
2 mg 投与群 (N = 24)	例数		24	24	24	21	24
	10.0 g/dL 以上	到達例数	12	13	14	16	19
		到達率	50.0%	54.2%	58.3%	76.2%	79.2%
		95% CI	29.1% ～70.9%	32.8% ～74.4%	36.6% ～77.9%	52.8% ～91.8%	57.8% ～92.9%
4 mg 投与群 (N = 24)	例数		24	24	24	21	24
	10.0 g/dL 以上	到達例数	11	17	19	16	18
		到達率	45.8%	70.8%	79.2%	76.2%	75.0%
		95% CI	25.6% ～67.2%	48.9% ～87.4%	57.8% ～92.9%	52.8% ～91.8%	53.3% ～90.2%
6 mg 投与群 (N = 23)	例数		23	23	21	12	23
	10.0 g/dL 以上	到達例数	3	17	19	10	21
		到達率	13.0%	73.9%	90.5%	83.3%	91.3%
		95% CI	2.8% ～33.6%	51.6% ～89.8%	69.6% ～98.8%	51.6% ～97.9%	72.0% ～98.9%

EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-10

表 2.7.6.12-8　Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達率（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量		Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	EOT
プラセボ投与群（N＝23）	例数		23	23	23	23	23
	11.0 g/dL 以上	到達例数	0	0	1	0	0
		到達率	0%	0%	4.3%	0%	0%
		95% CI	0.0%～14.8%	0.0%～14.8%	0.1%～21.9%	0.0%～14.8%	0.0%～14.8%
2 mg 投与群（N＝24）	例数		24	24	24	21	24
	11.0 g/dL 以上	到達例数	0	2	3	1	3
		到達率	0%	8.3%	12.5%	4.8%	12.5%
		95% CI	0.0%～14.2%	1.0%～27.0%	2.7%～32.4%	0.1%～23.8%	2.7%～32.4%
4 mg 投与群（N＝24）	例数		24	24	24	21	24
	11.0 g/dL 以上	到達例数	1	3	11	11	12
		到達率	4.2%	12.5%	45.8%	52.4%	50.0%
		95% CI	0.1%～21.1%	2.7%～32.4%	25.6%～67.2%	29.8%～74.3%	29.1%～70.9%
6 mg 投与群（N＝23）	例数		23	23	21	12	23
	11.0 g/dL 以上	到達例数	0	3	14	6	16
		到達率	0%	13.0%	66.7%	50.0%	69.6%
		95% CI	0.0%～14.8%	2.8%～33.6%	43.0%～85.4%	21.1%～78.9%	47.1%～86.8%

EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-11

2.7.6.12.4.4.3 Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間

グループ 1 パート 1 の FAS の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12-4，Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12-5 に示した。

JTZ-951 投与群では Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への累積達成率が，プラセボ投与群と比較して早く上昇した。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への累積達成率が，プラセボ投与群及び 2 mg 投与群と比較して早く上昇した。

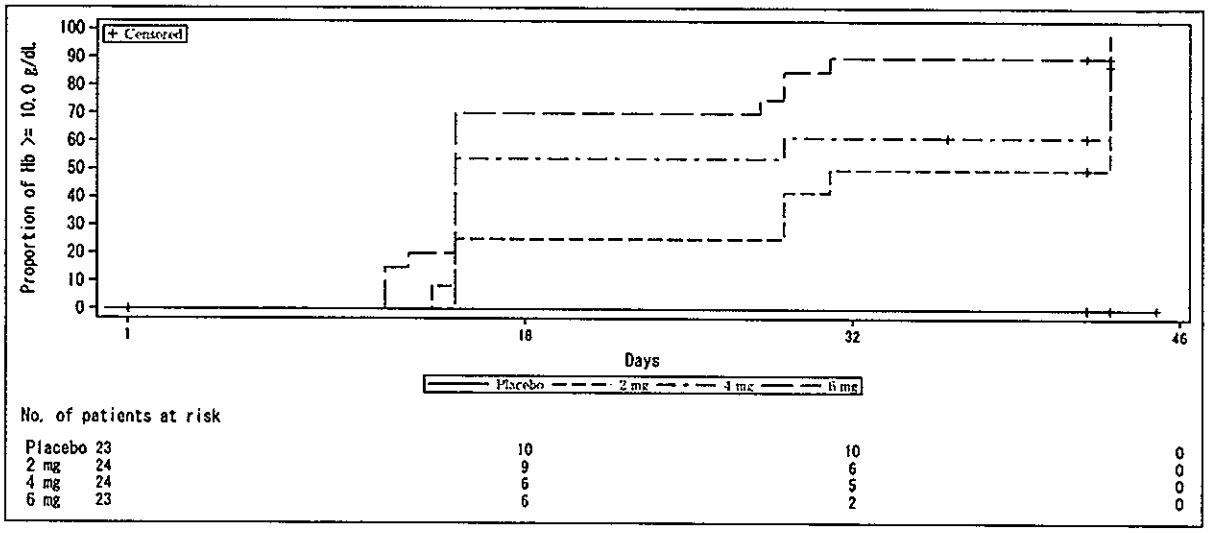


図 2.7.6.12-4　　Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達時間の Kaplan-Meier 曲線
（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

Censored：打ち切り（中止した場合は中止日を打ち切り発生日とした）
No. of patients at risk：未達成例数
Day 12～18：Week 2，Day 26～32：Week 4，Day 40～46：Week 6
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-4

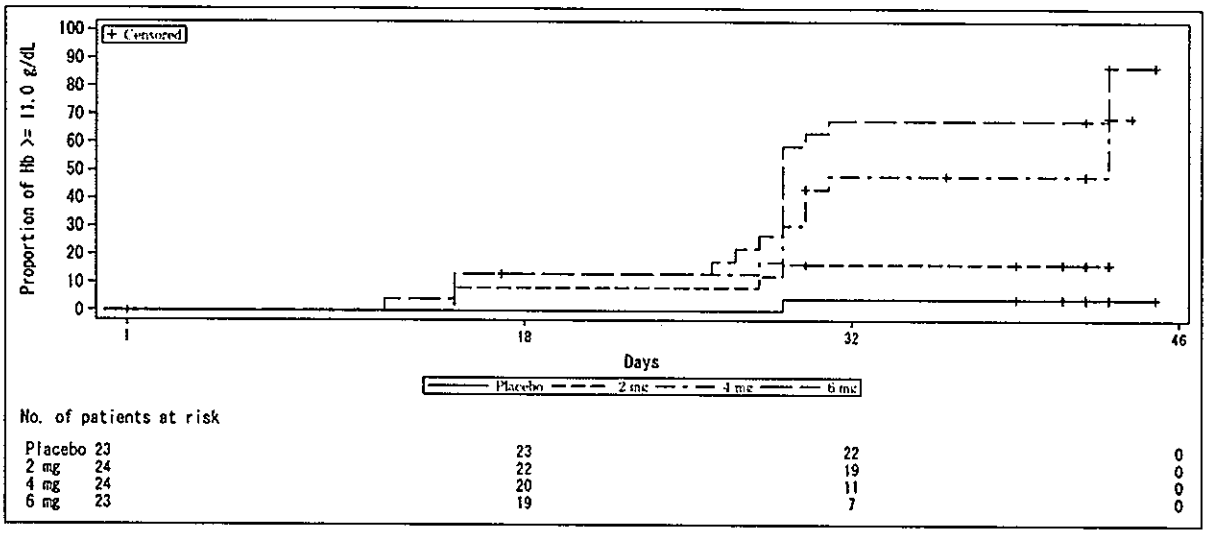


図 2.7.6.12-5　　Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達時間の Kaplan-Meier 曲線
（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

Censored：打ち切り（中止した場合は中止日を打ち切り発生日とした）
No. of patients at risk：未達成例数
Day 12～18：Week 2，Day 26～32：Week 4，Day 40～46：Week 6
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-5

2.7.6.12.4.5 グループ 1 パート 1 のその他の有効性評価項目

グループパート 1 の FAS で赤血球関連パラメータの推移を評価した。

治験薬投与開始後に，プラセボ投与群ではRet数，Ht値及びRBC数がベースラインから増加，又は減少した傾向は認められなかった。JTZ-951投与群ではRet数，Ht値及びRBC数の増加傾向が認められた（「CTD5.3.5.1-1 図11-6，図11-7，図11-8」参照）。いずれの投与群でも，MCHCが減少し，MCV及びMCHに明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.12.4.6 グループ1パート1の探索的解析

2.7.6.12.4.6.1 Week 0からWeek 4のHb濃度上昇速度

グループ1パート1のFASの混合効果モデルを用いたWeek 0からWeek 4のHb濃度上昇速度の傾向検定の結果を表 2.7.6.12-9，混合効果モデルを用いたWeek 0からWeek 4のHb濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差を表 2.7.6.12-10に示した。

Week 0からWeek 4のHb濃度上昇速度にJTZ-951の用量反応性が認められた（$p < 0.0001$）。JTZ-951投与群のWeek 0からWeek 4のHb濃度上昇速度は，プラセボ投与群と比較して有意に大きかった（2 mg投与群：$p = 0.0046$，4 mg投与群：$p < 0.0001$，6 mg投与群：$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.12-9　混合効果モデルを用いたWeek 0からWeek 4のHb濃度上昇速度の傾向検定（MBA3-1，グループ1パート1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 0からWeek 4のHb濃度上昇速度（g/dL/week）	Hb濃度上昇速度の傾向検定*1 p値（両側）
プラセボ投与群（N＝23）	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	−0.037 ± 0.040 −0.116～0.042	<0.0001
2 mg投与群（N＝24）	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.126 ± 0.039 0.048～0.204	
4 mg投与群（N＝24）	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.230 ± 0.039 0.153～0.308	
6 mg投与群（N＝23）	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.504 ± 0.041 0.423～0.586	

*1：プラセボ投与群，2 mg投与群，4 mg投与群及び6 mg投与群で単調増加を仮定，対比の係数：−3，−1，1，3，有意水準片側2.5%

Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-25

表 2.7.6.12-10　混合効果モデルを用いた Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	p 値
2 mg 投与群 (N＝24)	プラセボ投与群との差 95% CI	0.163 0.052～0.274	0.0046
4 mg 投与群 (N＝24)	プラセボ投与群との差 95% CI	0.267 0.157～0.378	<0.0001
6 mg 投与群 (N＝23)	プラセボ投与群との差 95% CI	0.541 0.427～0.654	<0.0001

Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-26

2.7.6.12.4.6.2 Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度

グループ 1 パート 1 の FAS の混合効果モデルを用いた Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度の傾向検定の結果を表 2.7.6.12-11，混合効果モデルを用いた Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差を表 2.7.6.12-12 に示した。

Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度に JTZ-951 の用量反応性が認められた（$p < 0.0001$）。JTZ-951 投与群の Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度は，プラセボ投与群と比較して有意に大きかった（2 mg 投与群：$p = 0.0043$，4 mg 投与群：$p = 0.0017$，6 mg 投与群：$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.12-11　混合効果モデルを用いた Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度の傾向検定（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	Hb 濃度上昇速度の傾向検定*1 p 値（両側）
プラセボ投与群 (N = 23)	最小二乗平均 ± 標準誤差	0.003 ± 0.036	<0.0001
	95% CI	−0.068～0.075	
2 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均 ± 標準誤差	0.154 ± 0.036	
	95% CI	0.082～0.227	
4 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均 ± 標準誤差	0.169 ± 0.036	
	95% CI	0.097～0.241	
6 mg 投与群 (N = 23)	最小二乗平均 ± 標準誤差	0.324 ± 0.042	
	95% CI	0.240～0.409	

*1：プラセボ投与群，2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群で単調増加を仮定，対比の係数：−3，−1，1，3，有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-27

表 2.7.6.12-12　混合効果モデルを用いた Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差（MBA3-1，グループ 1 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	p 値
2 mg 投与群 (N = 24)	プラセボ投与群との差	0.151	0.0043
	95% CI	0.049～0.253	
4 mg 投与群 (N = 24)	プラセボ投与群との差	0.166	0.0017
	95% CI	0.065～0.267	
6 mg 投与群 (N = 23)	プラセボ投与群との差	0.321	<0.0001
	95% CI	0.210～0.431	

Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-28

2.7.6.12.5 有効性の評価（グループ 1 パート 2）

2.7.6.12.5.1 解析したデータセット

グループ 1 のパート 2 に移行した被験者の有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.12-13 に

示した。

治験薬が継続投与された77名すべてをFASとして採用した。

表 2.7.6.12-13　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA3-1，グループ1パート2移行被験者）

投与群	治験薬継続投与開始被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
パート2全体	77	77	0	66	11
プラセボ開始群	23	23	0 〔理由〕 --	21	2 〔理由〕 Ext Week 24（Ext Week 24に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：2
2 mg開始群	21	21	0 〔理由〕 --	17	4 〔理由〕 Ext Week 24（Ext Week 24に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：4
4 mg開始群	22	22	0 〔理由〕 --	17	5 〔理由〕*1 継続投与開始後の治験薬服薬率が75%未満：1 Ext Week 24（Ext Week 24に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：5
6 mg開始群	11	11	0 〔理由〕 --	11	0 〔理由〕 --

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-1 表11-29

2.7.6.12.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.12.5.2.1 被験者背景

グループ1パート2移行被験者のFASの主な被験者背景を表 2.7.6.12-14に示した。

FASの被験者背景，経口鉄剤の使用状況に特筆すべき事項はなかった。

表 2.7.6.12-14　被験者背景（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）		パート 2 全体 (N = 77)	プラセボ 開始群 (N = 23)	JTZ-951 開始群 (N = 54)	2 mg 開始群 (N = 21)	4 mg 開始群 (N = 22)	6 mg 開始群 (N = 11)
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	69.1 ± 12.3	65.3 ± 14.7	70.7 ± 10.8	72.7 ± 10.2	70.1 ± 8.4	68.2 ± 15.8
性別	男性	34 (44.2%)	9 (39.1%)	25 (46.3%)	9 (42.9%)	10 (45.5%)	6 (54.5%)
	女性	43 (55.8%)	14 (60.9%)	29 (53.7%)	12 (57.1%)	12 (54.5%)	5 (45.5%)
閉経［女性のみ］	閉経前	5 (11.6%)	2 (14.3%)	3 (10.3%)	1 (8.3%)	0 (0%)	2 (40.0%)
	閉経後	38 (88.4%)	12 (85.7%)	26 (89.7%)	11 (91.7%)	12 (100%)	3 (60.0%)
体重（kg）	平均値 ±標準偏差	58.52 ± 13.12	61.00 ± 16.02	57.46 ± 11.68	56.24 ± 12.22	59.39 ± 12.69	55.95 ± 8.52
BMI (kg/m^2)	平均値 ±標準偏差	23.65 ± 4.18	24.24 ± 4.96	23.40 ± 3.82	23.59 ± 3.64	23.64 ± 4.50	22.53 ± 2.73
収縮期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	136.2 ± 14.1	131.3 ± 15.1	138.3 ± 13.3	137.6 ± 12.2	135.9 ± 14.7	144.4 ± 11.2
拡張期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	72.1 ± 12.5	71.1 ± 13.3	72.5 ± 12.3	72.5 ± 14.3	72.4 ± 10.1	72.8 ± 13.4
脈拍数（回/min）	平均値 ±標準偏差	75.5 ± 11.9	75.8 ± 12.3	75.4 ± 11.9	73.4 ± 12.7	76.3 ± 11.3	77.1 ± 12.0
eGFRcreat ($mL/min/1.73\ m^2$)	平均値 ±標準偏差	17.2 ± 8.1	16.0 ± 6.4	17.7 ± 8.7	18.7 ± 10.9	16.8 ± 7.5	17.5 ± 6.7
	＜15	34 (44.2%)	11 (47.8%)	23 (42.6%)	11 (52.4%)	9 (40.9%)	3 (27.3%)
	15≦～＜30	37 (48.1%)	11 (47.8%)	26 (48.1%)	8 (38.1%)	11 (50.0%)	7 (63.6%)
	30≦	6 (7.8%)	1 (4.3%)	5 (9.3%)	2 (9.5%)	2 (9.1%)	1 (9.1%)
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	27 (35.1%)	8 (34.8%)	19 (35.2%)	10 (47.6%)	6 (27.3%)	3 (27.3%)
	糖尿病性腎症	16 (20.8%)	3 (13.0%)	13 (24.1%)	5 (23.8%)	6 (27.3%)	2 (18.2%)
	腎硬化症	18 (23.4%)	6 (26.1%)	12 (22.2%)	4 (19.0%)	5 (22.7%)	3 (27.3%)
	他	16 (20.8%)	6 (26.1%)	10 (18.5%)	2 (9.5%)	5 (22.7%)	3 (27.3%)
経口鉄剤の使用状況	有	10 (13.0%)	5 (21.7%)	5 (9.3%)	2 (9.5%)	2 (9.1%)	1 (9.1%)
	無	67 (87.0%)	18 (78.3%)	49 (90.7%)	19 (90.5%)	20 (90.9%)	10 (90.9%)

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-30，表 11-31

2.7.6.12.5.2.2 有効性評価項目のベースライン値

グループ 1 パート 2 の有効性評価のベースラインは，Week 0 の時点で測定された検査値とした。グループ 1 パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度のベースラインを表 2.7.6.12-15 に示した。

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度のベースラインの平均値は 9.76 g/dL であった。

表 2.7.6.12-15　Hb 濃度のベースライン（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）	記述統計量	パート 2 全体 (N = 77)	プラセボ 開始群 (N = 23)	2 mg 開始群 (N = 21)	4 mg 開始群 (N = 22)	6 mg 開始群 (N = 11)
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 ±標準偏差	9.76 ± 0.68	9.81 ± 0.63	9.72 ± 0.74	9.85 ± 0.69	9.53 ± 0.68
	＜8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	8≦～＜9	9 (11.7%)	3 (13.0%)	3 (14.3%)	2 (9.1%)	1 (9.1%)
	9≦～＜10	31 (40.3%)	7 (30.4%)	7 (33.3%)	9 (40.9%)	8 (72.7%)
	10≦	37 (48.1%)	13 (56.5%)	11 (52.4%)	11 (50.0%)	2 (18.2%)

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-32

2.7.6.12.5.3 グループ 1 パート 2 の有効性評価項目

2.7.6.12.5.3.1 各観察日の Hb 濃度の検査値

グループ 1 パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.12-16, Hb 濃度の推移図を図 2.7.6.12-6，Hb 濃度のカテゴリ集計を図 2.7.6.12-7 に示した。

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度は Week 6 で 10.37 g/dL（95% CI：10.16～10.57 g/dL），EOT で 11.13 g/dL（95% CI：10.92～11.33 g/dL）であった。治験薬継続投与開始後，パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度は 10～12 g/dL の範囲を推移した。

表 2.7.6.12-16　Hb 濃度の記述統計量（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		ベースライン（Week 0）	Week 6	Ext Week 2	Ext Week 4	Ext Week 8	Ext Week 12
パート 2 全体（N＝77）	例数	77	76	77	75	72	71
	平均値±標準偏差	9.76 ± 0.68	10.37 ± 0.91	10.60 ± 0.93	10.88 ± 0.89	11.22 ± 0.73	11.41 ± 0.89
	95% CI	9.60 ～9.91	10.16 ～10.57	10.39 ～10.81	10.67 ～11.08	11.05 ～11.39	11.20 ～11.62

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Ext Week 16	Ext Week 20	Ext Week 24	EOT	Ext F-up Visit
パート 2 全体（N＝77）	例数	69	66	66	77	66
	平均値±標準偏差	11.17 ± 0.76	11.15 ± 0.81	11.00 ± 0.78	11.13 ± 0.90	10.54 ± 0.70
	95% CI	10.99 ～11.35	10.95 ～11.35	10.80 ～11.19	10.92 ～11.33	10.37 ～10.71

Week 0～Week 6：初期投与期（パート 1），Week 6～Ext Week 24：継続投与期（パート 2）
EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-33

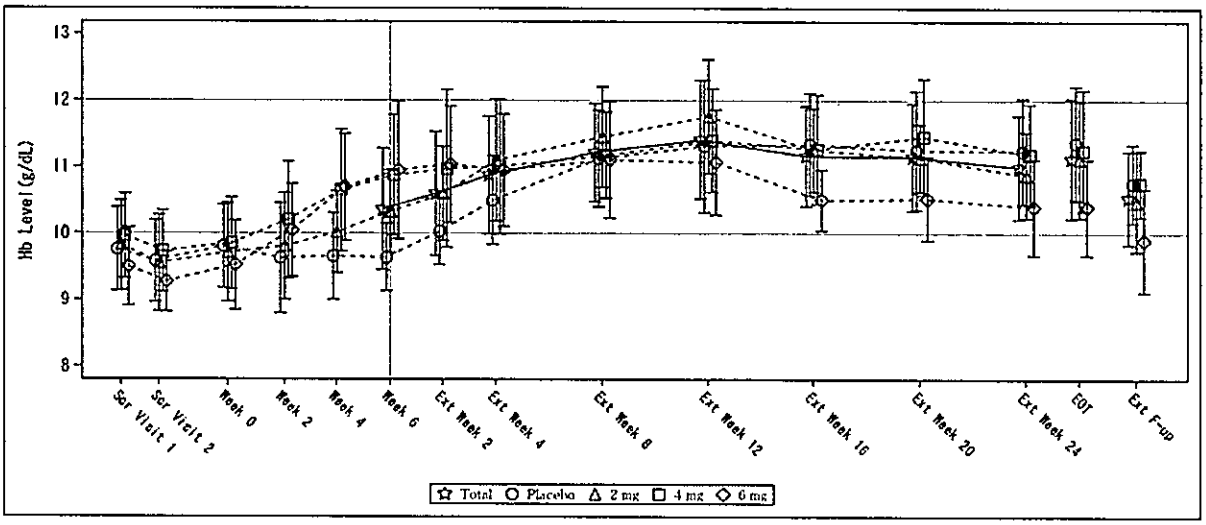


図 2.7.6.12-6　Hb 濃度の推移図（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者，FAS）

Total：グループ 1 パート 2 移行被験者全体
平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-11

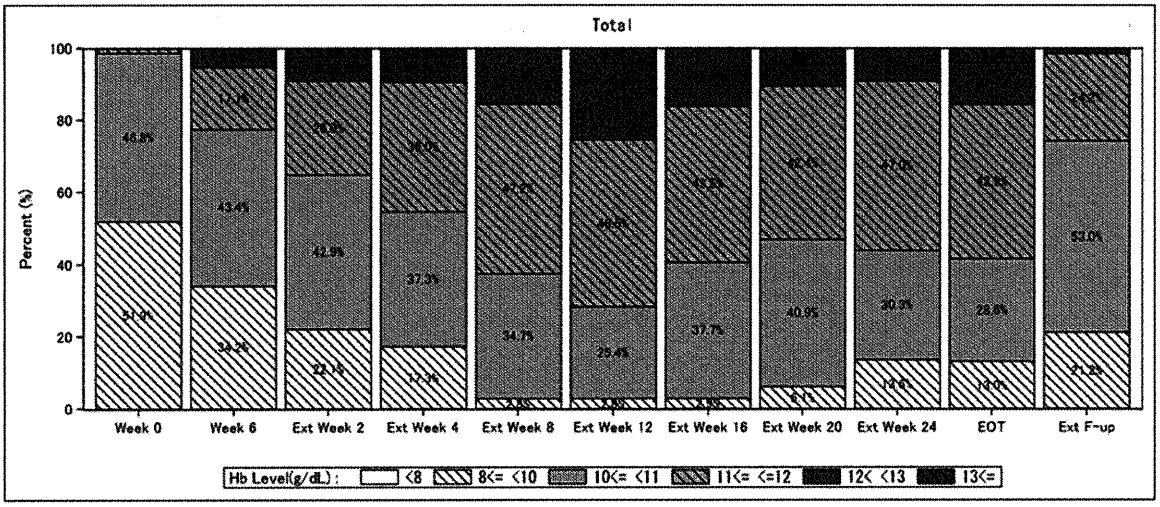


図 2.7.6.12-7　　Hb 濃度のカテゴリ集計（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者全体，FAS）

EOT：投与終了時評価
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-12

2.7.6.12.5.3.2 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率

グループ 1 パート 2 移行被験者の FAS の各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率を表 2.7.6.12-17 に示した。

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率は，Week 6 が 60.5%（95% CI：48.6%～71.6%），Ext Week 24 が 77.3%（95% CI：65.3%～86.7%）であった。治験薬継続投与開始後に Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率の上昇傾向が認められた。EOT の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率は 71.4%（95% CI：60.0%～81.2%）であった。

表 2.7.6.12-17　継続投与開始後の各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	期間	例数	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下		
			維持例数	維持率	95% CI
パート 2 全体 (N = 77)	Week 6	76	46	60.5%	48.6%～71.6%
	Ext Week 2	77	53	68.8%	57.3%～78.9%
	Ext Week 4	75	55	73.3%	61.9%～82.9%
	Ext Week 8	72	59	81.9%	71.1%～90.0%
	Ext Week 12	71	51	71.8%	59.9%～81.9%
	Ext Week 16	69	56	81.2%	69.9%～89.6%
	Ext Week 20	66	55	83.3%	72.1%～91.4%
	Ext Week 24	66	51	77.3%	65.3%～86.7%
	EOT	77	55	71.4%	60.0%～81.2%
	Ext F-up Visit	66	51	77.3%	65.3%～86.7%

EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-35

2.7.6.12.5.3.3 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量，服薬量及び服薬率

グループ 1 パート 2 移行被験者の FAS の継続投与開始後の処方量，服薬量及び服薬率を表 2.7.6.12-18 に，継続投与開始後の処方量のカテゴリの推移を図 2.7.6.12-8 に示した。

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の Week 6～Ext Week 2 の平均処方量は 3.89 mg/日，Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 3.34 mg/日，Week 6～EOT の平均処方量は 3.58 mg/日であった。

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の継続投与期間を通しての服薬率は 98.79%であり，コンプライアンスは良好であった

表 2.7.6.12-18　継続投与開始後の処方量，服薬量及び服薬率
（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	期間	例数*1	処方量 (mg/日)	服薬量 (mg/日)	服薬率 (%)
パート 2 全体 (N = 77)	Week 6～Ext Week 2	76	3.89 ± 0.45	3.87 ± 0.47	99.25 ± 2.99
	Ext Week 2～Ext Week 4	77	3.87 ± 0.75	3.84 ± 0.82	98.69 ± 9.19
	Ext Week 4～Ext Week 8	74	3.82 ± 1.38	3.80 ± 1.37	99.46 ± 1.75
	Ext Week 8～Ext Week 12	71	3.63 ± 1.37	3.60 ± 1.35	99.25 ± 2.55
	Ext Week 12～Ext Week 16	70	3.38 ± 1.47	3.35 ± 1.48	98.81 ± 7.23
	Ext Week 16～Ext Week 20	67	3.34 ± 1.41	3.34 ± 1.41	99.80 ± 1.02
	Ext Week 20～Ext Week 24	67	3.34 ± 1.49	3.32 ± 1.50	99.27 ± 2.80
	Week 6～EOT	77	3.58 ± 1.08	3.54 ± 1.08	98.79 ± 4.88

平均値±標準偏差，EOT：投与終了時評価，*1：パート 2 移行被験者全体 77 名のうち，1 名（4 mg 開始群）は Ext Week 2 の後に継続投与を開始した。
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-36

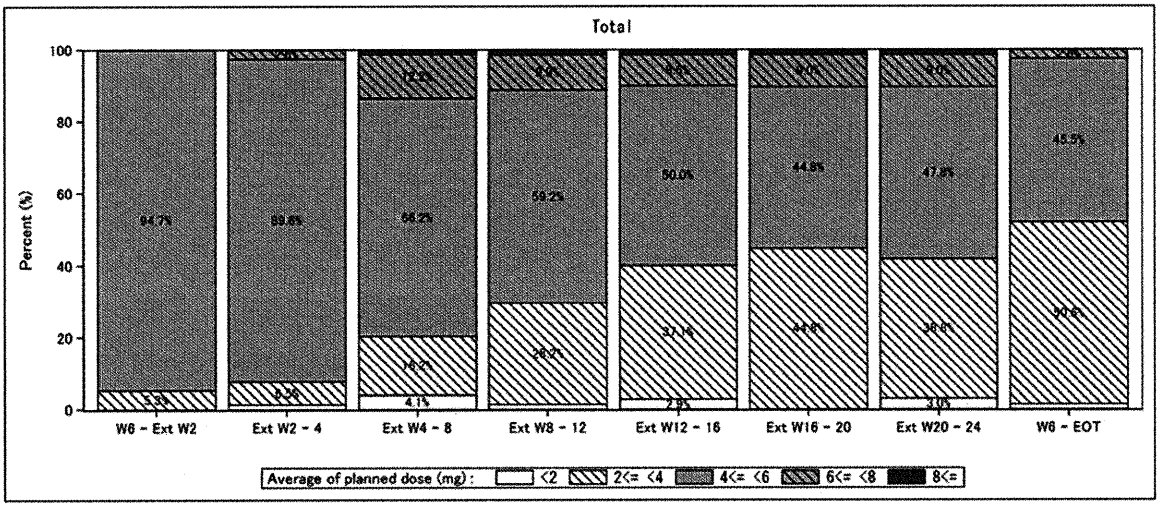


図 2.7.6.12-8　継続投与開始後の処方量のカテゴリの推移
（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者全体，FAS）

W6 - Ext W2：Week 6～Ext Week 2
Ext W2 - 4：Ext Week 2～Ext Week 4
Ext W4 - 8：Ext Week 4～Ext Week 8
Ext W8 - 12：Ext Week 8～Ext Week 12
Ext W12 - 16：Ext Week 12～Ext Week 16
Ext W16 - 20：Ext Week 16～Ext Week 20
Ext W20 - 24：Ext Week 20～Ext Week 24
W6 - EOT：Week 6～投与終了時評価
8<=：処方量は，いずれの被験者も 8 mg/日
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-13

2.7.6.12.5.3.4 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の FAS（77 名）で処方量を変更しなかった被験者は 37.7%（29 名）であった。処方量を変更した被験者は 62.3%（48 名）であった。処方量変更回数が 1 回の被験者は 41.6%（32 名），2 回の被験者は 18.2%（14 名），3 回の被験者は 2.6%（2 名）であった。処方量変更回数が 4 回以上の被験者は認められなかった。

2.7.6.12.5.3.5 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値及び鉄剤の使用状況

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の FAS で，Ret 数に一時的な増加傾向，Ht 値及び RBC 数に増加傾向が認められた（「CTD5.3.5.1-1 図 11-15，図 11-16，図 11-17」参照）。MCH，MCV 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。

パート 2 移行被験者全体（77 名）のうち，24.7%（19 名）が経口鉄剤を使用した。パート 2 移行被験者全体（77 名）のうち，継続投与開始後に静注鉄剤を使用した被験者は認められなかった。

2.7.6.12.5.4 グループ 1 パート 2 の探索的解析

2.7.6.12.5.4.1 Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の FAS の Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 11.12 g/dL（95% CI：10.95～11.28 g/dL）であった。

2.7.6.12.5.4.2 Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の FAS の Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 11.09 g/dL（95% CI：10.91～11.27 g/dL）であった。

2.7.6.12.6 有効性の評価（グループ 2 パート 1）

2.7.6.12.6.1 解析したデータセット

グループ 2 パート 1 の有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.12-19 に示した。

治験薬が投与された 106 名のうち，プラセボ投与群 24 名，2 mg 投与群 26 名，4 mg 投与群 27 名，6 mg 投与群 26 名の合計 103 名を FAS として採用した。

表 2.7.6.12-19　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA3-1，グループ 2 パート 1）

投与群	治験薬投与開始被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
プラセボ投与群	26	24	2 〔理由〕 有効性に関する調査が 2 回未満：2	24	2 〔理由〕*1 治験薬服薬率が 75%未満：2 有効性に関する調査が 2 回未満：2 Week4 又は Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：2
2 mg 投与群	26	26	0 〔理由〕 --	26	0 〔理由〕 --
4 mg 投与群	27	27	0 〔理由〕 --	25	2 〔理由〕 Week4 又は Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：2
6 mg 投与群	27	26	1 〔理由〕 有効性に関する調査が 2 回未満：1	22	5 〔理由〕*1 治験薬服薬率が 75%未満：1 有効性に関する調査が 2 回未満：1 Week4 又は Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：5
合計	106	103	3	97	9

例数
107 名が各群にランダムに割り付けられたが，治験薬投与開始前に 2 mg 投与群に割り付けられた 27 名のうち 1 名が医師判断により治験を中止した。
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-47

2.7.6.12.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.12.6.2.1 被験者背景

グループ 2 パート 1 の FAS の主な被験者背景を表 2.7.6.12-20，前観察期の ESA の使用状況を表 2.7.6.12-21，前観察期の ESA 投与量を表 2.7.6.12-22，経口鉄剤の使用状況を表 2.7.6.12-23 に示した。

FAS で被験者背景の各項目，前観察期の ESA の使用状況及び投与量，並びに経口鉄剤の使用状況に，有効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間に認められず，調整解析は実施しなかった。

表 2.7.6.12-20　被験者背景（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

項目（単位）		プラセボ投与群 (N = 24)	2 mg 投与群 (N = 26)	4 mg 投与群 (N = 27)	6 mg 投与群 (N = 26)	p 値	合計 (N = 103)
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	66.2 ± 11.9	67.8 ± 9.3	67.5 ± 11.8	68.8 ± 11.2	0.8675 *1	67.6 ± 11.0
性別	男性	13 (54.2%)	15 (57.7%)	14 (51.9%)	12 (46.2%)	0.8768 *2	54 (52.4%)
	女性	11 (45.8%)	11 (42.3%)	13 (48.1%)	14 (53.8%)		49 (47.6%)
閉経［女性のみ］	閉経前	1 (9.1%)	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (7.1%)	0.9249 *2	5 (10.2%)
	閉経後	10 (90.9%)	10 (90.9%)	11 (84.6%)	13 (92.9%)		44 (89.8%)
体重（kg）	平均値 ±標準偏差	57.12 ± 11.16	62.82 ± 10.54	56.99 ± 11.55	52.99 ± 10.22	0.0164 *1	57.48 ± 11.29
BMI (kg/m^2)	平均値 ±標準偏差	21.89 ± 2.79	24.87 ± 4.12	23.41 ± 4.06	21.74 ± 4.04	0.0125 *1	23.00 ± 3.97
収縮期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	130.3 ± 17.7	138.6 ± 14.9	139.9 ± 15.8	133.7 ± 15.1	0.1192 *1	135.8 ± 16.1
拡張期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	71.3 ± 9.5	74.5 ± 11.3	75.5 ± 11.5	69.5 ± 13.3	0.2068 *1	72.7 ± 11.6
脈拍数（回/min）	平均値 ±標準偏差	72.3 ± 10.0	78.0 ± 11.7	70.9 ± 11.6	75.4 ± 15.3	0.1631 *1	74.1 ± 12.5
eGFRcreat ($mL/min/1.73\ m^2$)	平均値 ±標準偏差	16.4 ± 8.1	14.9 ± 5.8	14.3 ± 5.9	17.2 ± 7.3	0.4111 *1	15.7 ± 6.8
	＜15	15 (62.5%)	13 (50.0%)	17 (63.0%)	13 (50.0%)	0.1523 *2	58 (56.3%)
	15≦～＜30	5 (20.8%)	13 (50.0%)	9 (33.3%)	10 (38.5%)		37 (35.9%)
	30≦	4 (16.7%)	0 (0%)	1 (3.7%)	3 (11.5%)		8 (7.8%)
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	11 (45.8%)	10 (38.5%)	4 (14.8%)	11 (42.3%)	0.1339 *2	36 (35.0%)
	糖尿病性腎症	5 (20.8%)	6 (23.1%)	7 (25.9%)	3 (11.5%)		21 (20.4%)
	腎硬化症	2 (8.3%)	7 (26.9%)	11 (40.7%)	6 (23.1%)		26 (25.2%)
	他	6 (25.0%)	3 (11.5%)	5 (18.5%)	6 (23.1%)		20 (19.4%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-48

表 2.7.6.12-21　前観察期の ESA の使用状況（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

項目		プラセボ投与群 (N = 24)	2 mg 投与群 (N = 26)	4 mg 投与群 (N = 27)	6 mg 投与群 (N = 26)	p 値	合計 (N = 103)
rHuEPO*1	有	1 (4.2%)	2 (7.7%)	2 (7.4%)	3 (11.5%)	0.9258 *2	8 (7.8%)
	無	23 (95.8%)	24 (92.3%)	25 (92.6%)	23 (88.5%)		95 (92.2%)
ダルベポエチン アルファ	有	12 (50.0%)	9 (34.6%)	14 (51.9%)	11 (42.3%)	0.5977 *2	46 (44.7%)
	無	12 (50.0%)	17 (65.4%)	13 (48.1%)	15 (57.7%)		57 (55.3%)
エポエチン ベータ ペゴル	有	11 (45.8%)	15 (57.7%)	11 (40.7%)	12 (46.2%)	0.6708 *2	49 (47.6%)
	無	13 (54.2%)	11 (42.3%)	16 (59.3%)	14 (53.8%)		54 (52.4%)

例数（%）
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-49

表 2.7.6.12-22　前観察期の ESA 投与量（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

項目			プラセボ投与群 (N = 24)	2 mg 投与群 (N = 26)	4 mg 投与群 (N = 27)	6 mg 投与群 (N = 26)	p 値	合計 (N = 103)
rHuEPO*1	例数		1	2	2	3	0.2067 *3	8
	投与量*2 (IU/週)	平均値 ±標準偏差	3000.0	1500.0	3000.0	2500.0		2437.5 ± 776.3
		＜4500	1 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	算出できず	8 (100%)
		4500≦	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)
ダルベポエチンアルファ	例数		12	9	14	11	0.6843 *3	46
	投与量*2 (μg/週)	平均値 ±標準偏差	13.3 ± 6.3	13.1 ± 7.9	13.9 ± 6.3	16.8 ± 11.2		14.3 ± 7.9
		＜20	11 (91.7%)	8 (88.9%)	12 (85.7%)	9 (81.8%)	0.9365 *4	40 (87.0%)
		20≦	1 (8.3%)	1 (11.1%)	2 (14.3%)	2 (18.2%)		6 (13.0%)
エポエチンベータペゴル	例数		11	15	11	12	0.7425 *3	49
	投与量*2 (μg/4 週)	平均値 ±標準偏差	68.2 ± 47.6	71.7 ± 49.9	56.8 ± 31.8	58.3 ± 22.2		64.3 ± 39.5
		＜150	9 (81.8%)	13 (86.7%)	11 (100%)	12 (100%)	0.2856 *4	45 (91.8%)
		150≦	2 (18.2%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)		4 (8.2%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*2：カテゴリ集計時は，ESA それぞれの使用例数を分母にして割合を算出
*3：分散分析
*4：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-50

表 2.7.6.12-23　経口鉄剤の使用状況（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

項目		プラセボ投与群 (N = 24)	2 mg 投与群 (N = 26)	4 mg 投与群 (N = 27)	6 mg 投与群 (N = 26)	p 値	合計 (N = 82)
経口鉄剤の使用状況	有	3 (12.5%)	3 (11.5%)	2 (7.4%)	4 (15.4%)	0.8345 *1	12 (11.7%)
	無	21 (87.5%)	23 (88.5%)	25 (92.6%)	22 (84.6%)		91 (88.3%)

例数（%）
*1：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-51

2.7.6.12.6.2.2 有効性評価項目のベースライン値

グループ 2 パート 1 の Hb 濃度のベースラインは Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値とした。グループ 2 パート 1 の FAS の Hb 濃度のベースラインを表 2.7.6.12-24 に示した。

Hb 濃度のベースラインの平均値及びカテゴリ集計の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，投与群間に偏りは認められなかった。

表 2.7.6.12-24　Hb 濃度のベースライン（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

項目（単位）	記述統計量	プラセボ投与群 (N＝24)	2 mg 投与群 (N＝26)	4 mg 投与群 (N＝27)	6 mg 投与群 (N＝26)	p 値
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 ±標準偏差	10.73 ± 0.61	10.89 ± 0.57	10.73 ± 0.71	10.53 ± 0.63	0.2409 *1
	＜8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.1645 *2
	8≦～＜10	2 (8.3%)	1 (3.8%)	4 (14.8%)	5 (19.2%)	
	10≦～＜11	15 (62.5%)	11 (42.3%)	13 (48.1%)	16 (61.5%)	
	11≦～≦12	7 (29.2%)	14 (53.8%)	10 (37.0%)	5 (19.2%)	
	12＜～＜13	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	13≦	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

例数（%），記述統計量は除く
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-52

2.7.6.12.6.3 グループ 2 パート 1 の主要評価項目：Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合

グループ 2 パート 1 の FAS のエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合を表 2.7.6.12-25 に示した。

プラセボ投与群でエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は，54.2%（95% CI：32.8%～74.4%）であった。一方，JTZ-951 投与群でエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は，2 mg 投与群では 80.8%（95% CI：60.6%～93.4%），4 mg 投与群では 70.4%（95% CI：49.8%～86.2%），6 mg 投与群では 50.0%（95% CI：29.9%～70.1%）であった。2 mg 投与群及び 4 mg 投与群ではプラセボ投与群と比較してエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合が高い傾向を示したが，プラセボ投与群に対する有意差は認められなかった（2 mg 投与群：p＝0.0619，4 mg 投与群：p＝0.2331）。6 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合はプラセボ投与群と同程度であった（6 mg 投与群：p＝0.8239）。

表 2.7.6.12-25　エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

記述統計量		プラセボ投与群 (N = 24)	2 mg 投与群 (N = 26)	4 mg 投与群 (N = 27)	6 mg 投与群 (N = 26)
ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	13	21	19	13
	達成率	54.2%	80.8%	70.4%	50.0%
	95% CI	32.8%～74.4%	60.6%～93.4%	49.8%～86.2%	29.9%～70.1%
p 値（片側）*1		--	0.0619	0.2331	0.8239

エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
*1：Fisher's exact test，有意水準：片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-53

2.7.6.12.6.4 グループ 2 パート 1 の副次評価項目

2.7.6.12.6.4.1 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量

グループ 2 パート 1 の FAS の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.12-26，Hb 濃度の推移図を図 2.7.6.12-9 に示した。

プラセボ投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 9.70 g/dL（変化量：−1.03 g/dL，95% CI：−1.27～−0.80 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。2 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 10.48 g/dL（変化量：−0.41 g/dL，95% CI：−0.69～−0.14 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。4 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 11.10 g/dL（変化量：0.36 g/dL，95% CI：0.05～0.68 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に上昇した。6 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 11.40 g/dL（変化量：0.87 g/dL，95% CI：0.45～1.28 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に上昇した。JTZ-951 の用量増加に伴いエンドポイントの Hb 濃度が上昇した。

表 2.7.6.12-26　Hb 濃度の記述統計量（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）							
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Week 0	ベースライン	Week 2	Week 4	Week 6	エンドポイント
プラセボ投与群（N＝24）	例数	24	24	24	24	24	24	24	24
	平均値±標準偏差	10.70 ± 0.68	10.82 ± 0.71	10.68 ± 0.68	10.73 ± 0.61	10.28 ± 0.77	9.80 ± 0.84	9.60 ± 0.94	9.70 ± 0.86
	95% CI	10.42 ～10.99	10.52 ～11.11	10.39 ～10.97	10.48 ～10.99	9.95 ～10.61	9.45 ～10.15	9.21 ～9.99	9.34 ～10.06
2 mg 投与群（N＝26）	例数	26	26	26	26	26	26	26	26
	平均値±標準偏差	10.83 ± 0.57	10.97 ± 0.64	10.87 ± 0.78	10.89 ± 0.57	10.54 ± 0.90	10.56 ± 0.96	10.40 ± 1.10	10.48 ± 1.00
	95% CI	10.61 ～11.06	10.71 ～11.22	10.55 ～11.19	10.66 ～11.12	10.18 ～10.91	10.17 ～10.95	9.95 ～10.84	10.07 ～10.88
4 mg 投与群（N＝27）	例数	27	27	27	27	27	27	25	27
	平均値±標準偏差	10.67 ± 0.65	10.80 ± 0.73	10.74 ± 0.85	10.73 ± 0.71	10.83 ± 0.90	11.11 ± 1.20	11.03 ± 1.13	11.10 ± 1.15
	95% CI	10.41 ～10.92	10.51 ～11.09	10.40 ～11.07	10.45 ～11.02	10.48 ～11.19	10.63 ～11.58	10.56 ～11.50	10.64 ～11.55
6 mg 投与群（N＝26）	例数	26	26	26	26	26	26	22	26
	平均値±標準偏差	10.42 ± 0.70	10.64 ± 0.67	10.53 ± 0.63	10.53 ± 0.63	10.96 ± 0.84	11.30 ± 1.10	11.37 ± 1.16	11.40 ± 1.10
	95% CI	10.14 ～10.70	10.37 ～10.91	10.27 ～10.78	10.27 ～10.78	10.62 ～11.30	10.86 ～11.75	10.85 ～11.88	10.95 ～11.84

ベースライン：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-54

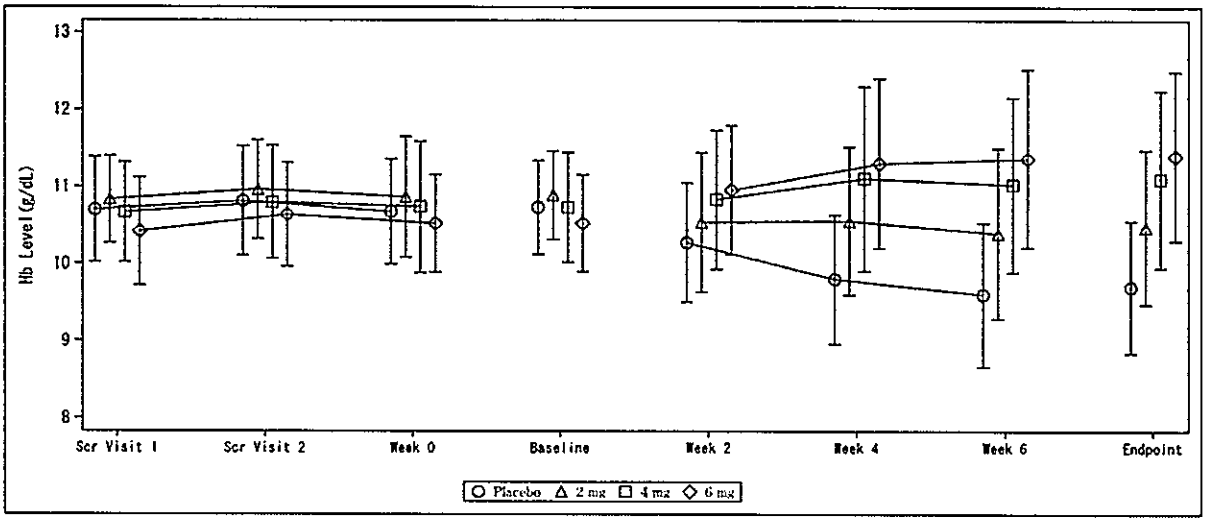


図 2.7.6.12-9　　Hb 濃度の推移図（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

平均値±標準偏差
Baseline：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
Endpoint：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-20

2.7.6.12.6.4.2 各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率

グループ 2 パート 1 の FAS の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.12-27 に示した。

各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，プラセボ投与群と比較して JTZ-951 投与群の方が高い傾向を示した。

エンドポイントの Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，プラセボ投与群と比較して 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の方が高い傾向を示した。6 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率はプラセボ投与群と同程度であった。

表 2.7.6.12-27　Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率
（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量		Week 2	Week 4	Week 6	エンドポイント
プラセボ投与群 (N = 24)	例数		24	24	24	24
	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	達成例数	15	8	10	9
		達成率	62.5%	33.3%	41.7%	37.5%
		95% CI	40.6% ～81.2%	15.6% ～55.3%	22.1% ～63.4%	18.8% ～59.4%
2 mg 投与群 (N = 26)	例数		26	26	26	26
	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	達成例数	19	18	19	18
		達成率	73.1%	69.2%	73.1%	69.2%
		95% CI	52.2% ～88.4%	48.2% ～85.7%	52.2% ～88.4%	48.2% ～85.7%
4 mg 投与群 (N = 27)	例数		27	27	25	27
	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	達成例数	17	15	17	16
		達成率	63.0%	55.6%	68.0%	59.3%
		95% CI	42.4% ～80.6%	35.3% ～74.5%	46.5% ～85.1%	38.8% ～77.6%
6 mg 投与群 (N = 26)	例数		26	26	22	26
	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	達成例数	18	15	12	13
		達成率	69.2%	57.7%	54.5%	50.0%
		95% CI	48.2% ～85.7%	36.9% ～76.6%	32.2% ～75.6%	29.9% ～70.1%

エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の検査値の平均値
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-57

2.7.6.12.6.4.3 各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合

グループ 2 パート 1 の FAS の各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合を表 2.7.6.12-28 に示した。

治験薬投与開始後に，いずれの群も Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合が徐々に低下した。しかしながら，2 mg 投与群及び 4 mg 投与群では，Week 6 にそれぞれ 76.9%及び 72.0%の患者がベースライン±1.0 g/dL 以内の Hb 濃度を維持した。一方，プラセボ投与群及び 6 mg 投与群では，Week 6 に Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を維持した患者はそれぞれ 45.8%及び 45.5%であった。

表 2.7.6.12-28　各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

投与群	記述統計量		Week 2	Week 4	Week 6
プラセボ投与群（N＝24）	例数		24	24	24
	ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	19	14	11
		達成率	79.2%	58.3%	45.8%
		95% CI	57.8%～92.9%	36.6%～77.9%	25.6%～67.2%
2 mg 投与群（N＝26）	例数		26	26	26
	ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	24	22	20
		達成率	92.3%	84.6%	76.9%
		95% CI	74.9%～99.1%	65.1%～95.6%	56.4%～91.0%
4 mg 投与群（N＝27）	例数		27	27	25
	ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	27	19	18
		達成率	100.0%	70.4%	72.0%
		95% CI	87.2%～100.0%	49.8%～86.2%	50.6%～87.9%
6 mg 投与群（N＝26）	例数		26	26	22
	ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	22	14	10
		達成率	84.6%	53.8%	45.5%
		95% CI	65.1%～95.6%	33.4%～73.4%	24.4%～67.8%

Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-58

2.7.6.12.6.5 グループ 2 パート 1 のその他の有効性評価項目

グループ 2 パート 1 の FAS で赤血球関連パラメータの推移を評価した。

治験薬投与開始後，プラセボ投与群及び 2 mg 投与群では Ht 値及び RBC 数の減少傾向が認められた。プラセボ投与群の Ret 数はベースラインと同程度の値を推移した。2 mg 投与群の Ret 数は Week 2 まで増加し，その後は同程度の値を推移した。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では Ret 数，Ht 値及び RBC 数の増加傾向が認められた（「CTD5.3.5.1-1 図 11-22，図 11-23，図 11-24」参照）。いずれの投与群でも，MCV，MCH 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.12.6.6 グループ 2 パート 1 の開鍵後の追加解析

2.7.6.12.6.6.1 Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合に対する傾向検定

グループ 2 パート 1 の FAS のエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合に対する傾向検定を表 2.7.6.12-29 に示した。

Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合に対する傾向検定で対比を（−1，1，1，−1）として解析したところ，統計学的有意差を確認した（p＝0.0112）。

表 2.7.6.12-29　エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合に対する傾向検定（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

記述統計量		プラセボ投与群 (N = 24)	2 mg 投与群 (N = 26)	4 mg 投与群 (N = 27)	6 mg 投与群 (N = 26)
ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	13	21	19	13
	達成率	54.2%	80.8	70.4	50.0
	傾向検定*1 p 値（対比：−1，1，1，−1）	0.0112			

*1：Fisher's exact test，有意水準：片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-71

2.7.6.12.6.6.2 投与終了評価時の Hb 濃度を用いた共分散分析

グループ 2 パート 1 の FAS の投与終了評価時の Hb 濃度を用いた共分散分析を表 2.7.6.12-30 に示した。

プラセボ投与群に対する各 JTZ-951 投与群の最小二乗平均の差に統計学的有意差を確認した（2 mg 投与群：p = 0.0165，4 mg 投与群：p < 0.0001，6 mg 投与群：p < 0.0001）。

表 2.7.6.12-30　投与終了評価時の Hb 濃度を用いた共分散分析（MBA3-1，グループ 2 パート 1，FAS）

記述統計量		プラセボ投与群 (N = 24)	2 mg 投与群 (N = 26)	4 mg 投与群 (N = 27)	6 mg 投与群 (N = 26)
投与終了評価時の Hb 濃度	推定値	9.59	10.22	11.07	11.74
	95% CI	9.22～9.96	9.86～10.57	10.72～11.42	11.39～12.10
投与終了評価時の Hb 濃度のプラセボ投与群に対する差	最小二乗平均	--	0.63	1.48	2.16
	95% CI	--	0.12～1.14	0.98～1.99	1.64～2.67
	p 値（片側）*1	--	0.0165	<0.0001	<0.0001

*1：共分散分析，応答変数：EOT の Hb 濃度，固定効果：投与群，共変量：Hb 濃度ベースライン値，有意水準：片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-72

2.7.6.12.7 有効性の評価（グループ 2 パート 2）

2.7.6.12.7.1 解析したデータセット

グループ 2 のパート 2 に移行した被験者の有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.12-31 に示した。

治験薬が継続投与された 90 名すべてを FAS として採用した。

表 2.7.6.12-31　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

投与群	治験薬継続投与開始被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
パート 2 全体	90	90	0	77	13
プラセボ開始群	23	23	0 〔理由〕 --	19	4 〔理由〕 Ext Week 24 の（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：4
2 mg 開始群	25	25	0 〔理由〕 --	21	4 〔理由〕 Ext Week 24 の（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：4
4 mg 開始群	22	22	0 〔理由〕 --	20	2 〔理由〕 Ext Week 24 の（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：2
6 mg 開始群	20	20	0 〔理由〕 --	17	3 〔理由〕 *1 継続投与開始後の治験薬服薬率が 75%未満：1 Ext Week 24 の（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：3

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-73

2.7.6.12.7.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.12.7.2.1 被験者背景

グループ 2 パート 2 移行被験者の FAS の被験者背景を表 2.7.6.12-32，前観察期の ESA の使用状況を表 2.7.6.12-33，前観察期の ESA 投与量を表 2.7.6.12-34，経口鉄剤の使用状況を表 2.7.6.12-35 に示した。

FAS の被験者背景，前観察期の ESA の使用状況，前観察期の ESA 投与量及び経口鉄剤の使用状況に特筆すべき事項はなかった。

表 2.7.6.12-32　被験者背景（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）		パート 2 全体 (N = 90)	プラセボ 開始群 (N = 23)	JTZ-951 開始群 (N = 67)	2 mg 開始群 (N = 25)	4 mg 開始群 (N = 22)	6 mg 開始群 (N = 20)
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	68.1 ± 10.5	66.4 ± 12.1	68.6 ± 10.0	67.3 ± 9.1	68.8 ± 11.3	70.2 ± 9.7
性別	男性	49 (54.4%)	13 (56.5%)	36 (53.7%)	15 (60.0%)	12 (54.5%)	9 (45.0%)
	女性	41 (45.6%)	10 (43.5%)	31 (46.3%)	10 (40.0%)	10 (45.5%)	11 (55.0%)
閉経［女性のみ］	閉経前	3 (7.3%)	1 (10.0%)	2 (6.5%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0 (0%)
	閉経後	38 (92.7%)	9 (90.0%)	29 (93.5%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	11 (100%)
体重（kg）	平均値 ±標準偏差	57.49 ± 11.38	57.82 ± 10.85	57.37 ± 11.64	62.66 ± 10.72	57.67 ± 12.13	50.44 ± 8.67
BMI (kg/m^2)	平均値 ±標準偏差	22.86 ± 3.94	22.01 ± 2.78	23.15 ± 4.25	24.61 ± 3.99	23.58 ± 4.46	20.87 ± 3.46
収縮期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	135.1 ± 15.8	131.3 ± 17.3	136.4 ± 15.1	138.9 ± 15.2	136.7 ± 13.7	133.0 ± 16.5
拡張期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	72.4 ± 11.7	71.3 ± 9.7	72.8 ± 12.4	74.3 ± 11.5	74.9 ± 10.8	68.7 ± 14.5
脈拍数（回/min）	平均値 ±標準偏差	74.0 ± 12.5	72.7 ± 10.0	74.5 ± 13.3	77.9 ± 12.0	70.8 ± 12.6	74.3 ± 15.1
eGFRcreat ($mL/min/1.73\ m^2$)	平均値 ±標準偏差	16.2 ± 7.0	16.7 ± 8.1	16.0 ± 6.6	15.2 ± 5.8	15.0 ± 6.2	18.1 ± 7.8
	＜15	48 (53.3%)	14 (60.9%)	34 (50.7%)	12 (48.0%)	13 (59.1%)	9 (45.0%)
	15≦～＜30	34 (37.8%)	5 (21.7%)	29 (43.3%)	13 (52.0%)	8 (36.4%)	8 (40.0%)
	30≦	8 (8.9%)	4 (17.4%)	4 (6.0%)	0 (0%)	1 (4.5%)	3 (15.0%)
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	31 (34.4%)	10 (43.5%)	21 (31.3%)	10 (40.0%)	4 (18.2%)	7 (35.0%)
	糖尿病性腎症	18 (20.0%)	5 (21.7%)	13 (19.4%)	6 (24.0%)	6 (27.3%)	1 (5.0%)
	腎硬化症	23 (25.6%)	2 (8.7%)	21 (31.3%)	6 (24.0%)	9 (40.9%)	6 (30.0%)
	他	18 (20.0%)	6 (26.1%)	12 (17.9%)	3 (12.0%)	3 (13.6%)	6 (30.0%)

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-74

表 2.7.6.12-33　前観察期の ESA 使用状況（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，FAS）

項目		パート 2 全体 (N = 90)	プラセボ 開始群 (N = 23)	JTZ-951 開始群 (N = 67)	2 mg 開始群 (N = 25)	4 mg 開始群 (N = 22)	6 mg 開始群 (N = 20)
rHuEPO*1	有	7 (7.8%)	1 (4.3%)	6 (9.0%)	2 (8.0%)	2 (9.1%)	2 (10.0%)
	無	83 (92.2%)	22 (95.7%)	61 (91.0%)	23 (92.0%)	20 (90.9%)	18 (90.0%)
ダルベポエチン アルファ	有	43 (47.8%)	12 (52.2%)	31 (46.3%)	9 (36.0%)	12 (54.5%)	10 (50.0%)
	無	47 (52.2%)	11 (47.8%)	36 (53.7%)	16 (64.0%)	10 (45.5%)	10 (50.0%)
エポエチン ベータ ペゴル	有	40 (44.4%)	10 (43.5%)	30 (44.8%)	14 (56.0%)	8 (36.4%)	8 (40.0%)
	無	50 (55.6%)	13 (56.5%)	37 (55.2%)	11 (44.0%)	14 (63.6%)	12 (60.0%)

例数（%）
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-75

表 2.7.6.12-34　前観察期の ESA 投与量（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）			パート 2 全体 (N = 90)	プラセボ 開始群 (N = 23)	JTZ-951 開始群 (N = 67)	2 mg 開始群 (N = 25)	4 mg 開始群 (N = 22)	6 mg 開始群 (N = 20)
rHuEPO*1	例数		7	1	6	2	2	2
	投与量*2 (IU/週)	平均値 ±標準偏差	2357.1 ± 801.8	3000.0	2250.0 ± 821.6	1500.0	3000.0	2250.0
		＜4500	7 (100%)	1 (100%)	6 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
		4500≦	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ダルベポエチン アルファ	例数		43	12	31	9	12	10
	投与量*2 (μg/週)	平均値 ±標準偏差	14.2 ± 8.0	13.3 ± 6.3	14.5 ± 8.7	13.1 ± 7.9	13.5 ± 6.3	17.0 ± 11.8
		＜20	38 (88.4%)	11 (91.7%)	27 (87.1%)	8 (88.9%)	11 (91.7%)	8 (80.0%)
		20≦	5 (11.6%)	1 (8.3%)	4 (12.9%)	1 (11.1%)	1 (8.3%)	2 (20.0%)
エポエチン ベータ ペゴル	例数		40	10	30	14	8	8
	投与量*2 (μg/4 週)	平均値 ±標準偏差	65.6 ± 39.5	60.0 ± 41.2	67.5 ± 39.5	75.0 ± 50.0	56.3 ± 32.0	65.6 ± 22.9
		＜150	37 (92.5%)	9 (90.0%)	28 (93.3%)	12 (85.7%)	8 (100%)	8 (100%)
		150≦	3 (7.5%)	1 (10.0%)	2 (6.7%)	2 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*2：カテゴリ集計時は，ESA それぞれの使用例数を分母にして割合を算出
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-76

表 2.7.6.12-35　経口鉄剤の使用状況（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）		パート 2 全体 (N = 90)	プラセボ 開始群 (N = 23)	JTZ-951 開始群 (N = 67)	2 mg 開始群 (N = 25)	4 mg 開始群 (N = 22)	6 mg 開始群 (N = 20)
経口鉄剤の使用状況	有	9 (10.0%)	2 (8.7%)	7 (10.4%)	3 (12.0%)	1 (4.5%)	3 (15.0%)
	無	81 (90.0%)	21 (91.3%)	60 (89.6%)	22 (88.0%)	21 (95.5%)	17 (85.0%)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-77

2.7.6.12.7.2.2 有効性評価項目のベースライン値

グループ 2 パート 2 の Hb 濃度のベースラインは Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値とした。グループ 2 パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度のベースラインを表 2.7.6.12-36 に示した。

グループ 2 パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度のベースラインの平均値は 10.72 g/dL であった。

表 2.7.6.12-36　Hb 濃度のベースライン（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）	記述統計量	パート 2 全体 (N = 90)	プラセボ 開始群 (N = 23)	2 mg 開始群 (N = 25)	4 mg 開始群 (N = 22)	6 mg 開始群 (N = 20)
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 ±標準偏差	10.72 ± 0.63	10.76 ± 0.61	10.92 ± 0.56	10.64 ± 0.68	10.53 ± 0.65
	＜8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	8≦～＜10	11 (12.2%)	2 (8.7%)	1 (4.0%)	4 (18.2%)	4 (20.0%)
	10≦～＜11	47 (52.2%)	14 (60.9%)	10 (40.0%)	11 (50.0%)	12 (60.0%)
	11≦～≦12	32 (35.6%)	7 (30.4%)	14 (56.0%)	7 (31.8%)	4 (20.0%)
	12＜～＜13	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	13≦	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-78

2.7.6.12.7.3 グループ 2 パート 2 の有効性評価項目

2.7.6.12.7.3.1 各観察日の Hb 濃度の検査値

グループ 2 パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.12-37, Hb 濃度の推移図を図 2.7.6.12-10，Hb 濃度のカテゴリ集計を図 2.7.6.12-11 に示した。

グループ 2 のパート 2 移行被験者全体の Hb 濃度は Week 6 が 10.54 g/dL（95% CI：10.29～10.78 g/dL），EOT が 10.88 g/dL（95% CI：10.67～11.09 g/dL）であった。継続投与開始後のパート 2 移行被験者全体の Hb 濃度は 10～12 g/dL の範囲を推移した。

表 2.7.6.12-37　Hb 濃度の記述統計量（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		ベースライン	Week 6	Ext Week 2	Ext Week 4	Ext Week 8	Ext Week 12
パート 2 全体 (N＝90)	例数	90	90	90	88	86	84
	平均値±標準偏差	10.72 ± 0.63	10.54 ± 1.17	10.68 ± 1.04	10.89 ± 1.03	11.07 ± 1.06	11.13 ± 1.02
	95% CI	10.59 ～10.86	10.29 ～10.78	10.46 ～10.90	10.68 ～11.11	10.84 ～11.29	10.91 ～11.35

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Ext Week 16	Ext Week 20	Ext Week 24	EOT	Ext F-up Visit
パート 2 全体 (N＝90)	例数	80	78	77	90	76
	平均値±標準偏差	10.89 ± 0.89	10.83 ± 0.85	10.78 ± 0.80	10.88 ± 0.99	10.22 ± 0.84
	95% CI	10.69 ～11.08	10.64 ～11.02	10.59 ～10.96	10.67 ～11.09	10.02 ～10.41

Week 0～Week 6：初期投与期（パート 1），Week 6～Ext Week 24：継続投与期（パート 2）
ベースライン：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-79

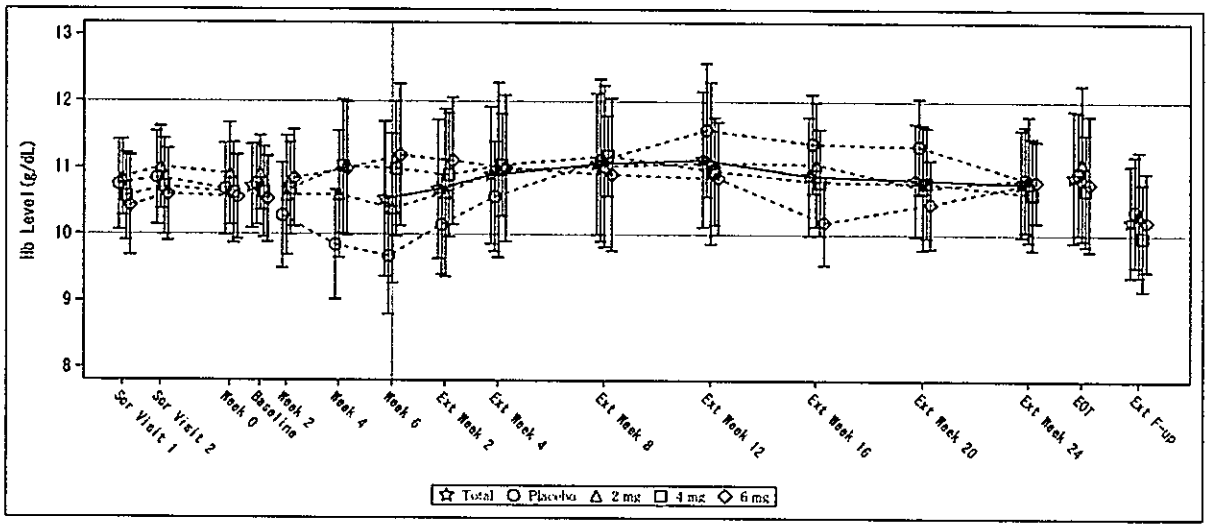


図 2.7.6.12-10　Hb 濃度の推移図（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，FAS）

Total：グループ 2 パート 2 移行被験者全体
平均値±標準偏差
Baseline：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
EOT：投与終了時評価
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-26

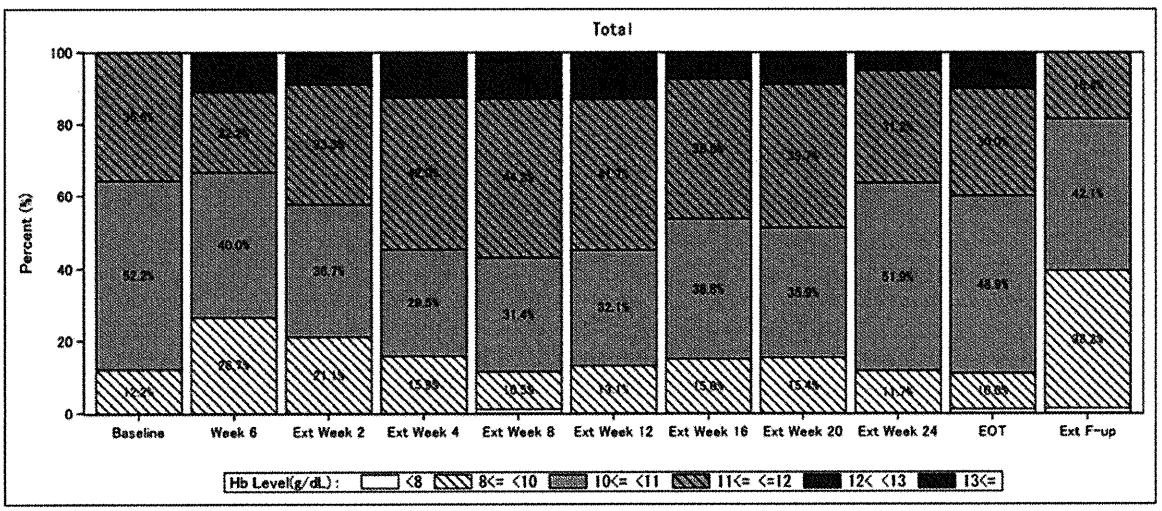


図 2.7.6.12-11　Hb 濃度のカテゴリ集計（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者全体，FAS）

Baseline：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
EOT：投与終了時評価
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-27

2.7.6.12.7.3.2 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率

グループ 2 パート 2 移行被験者の FAS の各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率を表 2.7.6.12-38 に示した。

グループ 2 パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率は，Week 6 が 62.2%（95% CI：51.4%～72.2%），Ext Week 24 が 83.1%（95% CI：72.9%～90.7%）であった。治験薬継続投与開始後に Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率が上昇した。EOT の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率は 78.9%（95% CI：69.0%～86.8%）であった。

表 2.7.6.12-38　継続投与開始後の各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率
（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	期間	例数	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下		
			維持例数	維持率	95% CI
パート 2 全体 (N = 90)	Week 6	90	56	62.2%	51.4%～72.2%
	Ext Week 2	90	63	70.0%	59.4%～79.2%
	Ext Week 4	88	63	71.6%	61.0%～80.7%
	Ext Week 8	86	65	75.6%	65.1%～84.2%
	Ext Week 12	84	62	73.8%	63.1%～82.8%
	Ext Week 16	80	62	77.5%	66.8%～86.1%
	Ext Week 20	78	59	75.6%	64.6%～84.7%
	Ext Week 24	77	64	83.1%	72.9%～90.7%
	EOT	90	71	78.9%	69.0%～86.8%
	Ext F-up Visit	76	46	60.5%	48.6%～71.6%

EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-81

2.7.6.12.7.3.3 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量，服薬量及び服薬率

グループ 2 パート 2 移行被験者の FAS の継続投与開始後の処方量，服薬量及び服薬率を表 2.7.6.12-39 に，継続投与開始後の処方量のカテゴリの推移を図 2.7.6.12-12 に示した。

グループ 2 パート 2 移行被験者全体の Week 6～Ext Week 2 の平均処方量は 3.75 mg/日，Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 3.92 mg/日，Week 6～EOT の平均処方量は 3.74 mg/日であった。

グループ 2 パート 2 移行被験者全体の継続投与期間を通しての服薬率は 98.61%であり，コンプライアンスは良好であった。

表 2.7.6.12-39　継続投与開始後の処方量，服薬量及び服薬率
（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	期間	例数*1	処方量 (mg/日)	服薬量 (mg/日)	服薬率 (%)
パート 2 全体 (N = 90)	Week 6～Ext Week 2	88	3.75 ± 0.67	3.73 ± 0.67	99.51 ± 1.83
	Ext Week 2～Ext Week 4	89	3.73 ± 0.81	3.70 ± 0.83	98.87 ± 4.68
	Ext Week 4～Ext Week 8	88	3.77 ± 1.30	3.72 ± 1.30	98.68 ± 4.16
	Ext Week 8～Ext Week 12	85	3.69 ± 1.65	3.61 ± 1.62	98.25 ± 7.48
	Ext Week 12～Ext Week 16	82	3.61 ± 1.84	3.59 ± 1.83	99.42 ± 1.67
	Ext Week 16～Ext Week 20	79	3.76 ± 1.72	3.71 ± 1.70	98.87 ± 3.36
	Ext Week 20～Ext Week 24	77	3.92 ± 1.82	3.90 ± 1.81	99.43 ± 1.56
	Week 6～EOT	90	3.74 ± 1.24	3.70 ± 1.23	98.61 ± 4.44

平均値±標準偏差，EOT：投与終了時評価，*1：パート 2 移行被験者全体 90 名のうち，2 名（4 mg 開始群 1 名，6 mg 開始群 1 名）は Ext Week 2 の後に継続投与を開始した。
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-82

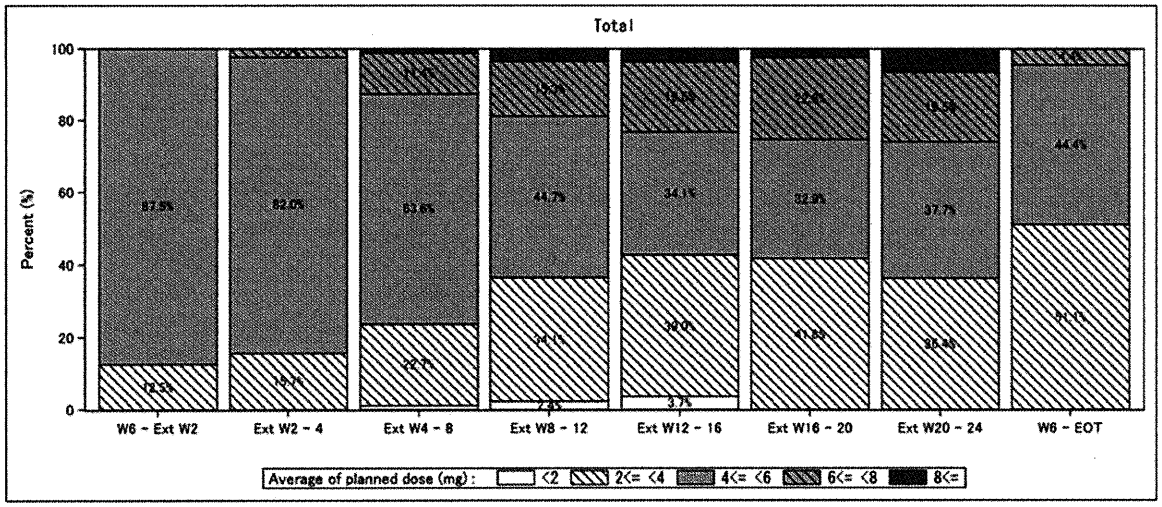


図 2.7.6.12-12　継続投与開始後の処方量のカテゴリの推移
（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者全体，FAS）

W6 - Ext W2：Week 6～Ext Week 2
Ext W2 - 4：Ext Week 2～Ext Week 4
Ext W4 - 8：Ext Week 4～Ext Week 8
Ext W8 - 12：Ext Week 8～Ext Week 12
Ext W12 - 16：Ext Week 12～Ext Week 16
Ext W16 - 20：Ext Week 16～Ext Week 20
Ext W20 - 24：Ext Week 20～Ext Week 24
W6 - EOT：Week 6～投与終了時評価
8<=：処方量は，いずれの被験者も 8 mg/日
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-28

2.7.6.12.7.3.4 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数

グループ 2 パート 2 移行被験者全体の FAS（90 名）で処方量を変更しなかった被験者は 25.6%（23 名）であった。処方量を変更した被験者は 74.4%（67 名）であった。処方量変更回数が 1 回の被験者は 46.7%（42 名），2 回の被験者は 22.2%（20 名），3 回の被験者は 5.6%（5 名）であった。処方量変更回数が 4 回以上の被験者は認められなかった。

2.7.6.12.7.3.5 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値及び鉄剤の使用状況

グループ 2 パート 2 移行被験者全体の FAS で，Ret 数に一時的な増加傾向，Ht 値及び RBC 数に増加傾向が認められた（「CTD5.3.5.1-1 図 11-30，図 11-31，図 11-32」参照）。MCH，MCV 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。

グループ 2 パート 2 移行被験者全体（90 名）のうち，16.7%（15 名）が経口鉄剤を使用した。パート 2 移行被験者全体のうち，継続投与開始後に静注鉄剤を使用した被験者は認められなかった。

2.7.6.12.7.4 グループ 2 パート 2 の探索的解析

2.7.6.12.7.4.1 Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

グループ 2 パート 2 移行被験者全体の FAS の Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 10.85 g/dL であった

2.7.6.12.7.4.2 Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

グループ 2 パート 2 移行被験者全体の FAS の Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 10.80 g/dL であった。

2.7.6.12.8 薬物動態の評価

2.7.6.12.8.1 グループ 1

グループ 1 パート 1（JTZ-951 投与群では 2 mg，4 mg 又は 6 mg の固定用量を投与）で，JTZ-951 の血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した（「CTD5.3.5.1-1 図 11-34」参照）。また，グループ 1 パート 2 移行被験者でも，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度が認められた。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した（「CTD5.3.5.1-1 図 11-35」参照）。

2.7.6.12.8.2 グループ 2

グループ 2 パート 1（JTZ-951 投与群では 2 mg，4 mg 又は 6 mg の固定用量を投与）で，JTZ-951 の血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した（「CTD5.3.5.1-1 図 11-36」参照）。また，グループ 2 パート 2 移行被験者でも，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度が認められた。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した（「CTD5.3.5.1-1 図 11-37」参照）。

2.7.6.12.9 安全性の評価（グループ 1 パート 1）

2.7.6.12.9.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

グループ 1 パート 1 の安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.12-40 に示した。

プラセボ投与群 23 名，2 mg 投与群 24 名，4 mg 投与群 24 名，6 mg 投与群 23 名の合計 94 名に治験薬が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.12-40　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

投与群	曝露期間（日）				
	<7	7≦～<14	14≦～<28	28≦～<42	42≦
プラセボ投与群 (N = 23)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (21.7%)	18 (78.3%)
2 mg 投与群 (N = 24)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (33.3%)	16 (66.7%)
4 mg 投与群 (N = 24)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)	6 (25.0%)	17 (70.8%)
6 mg 投与群 (N = 23)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.7%)	12 (52.2%)	9 (39.1%)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-1

2.7.6.12.9.2 有害事象

2.7.6.12.9.2.1 有害事象の簡潔な要約

グループ 1 パート 1 の有害事象の要約を表 2.7.6.12-41 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 4 mg 投与群 24 名中 1 名（4.2%）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）は 2 mg 投与群 24 名中 1 名（4.2%）に認められた。

有害事象はプラセボ投与群 23 名中 8 名（34.8%），2 mg 投与群 24 名中 12 名（50.0%），4 mg 投与群 24 名中 8 名（33.3%），6 mg 投与群 23 名中 13 名（56.5%）に認められた。高度と判定された有害事象は 6 mg 投与群 23 名中 1 名（4.3%）に認められた。

副作用は 2 mg 投与群 24 名中 3 名（12.5%），4 mg 投与群 24 名中 3 名（12.5%），6 mg 投与群 23 名中 4 名（17.4%）に認められた。プラセボ投与群で副作用は認められなかった。

表 2.7.6.12-41　有害事象の要約（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

項目	プラセボ投与群 (N＝23)		2 mg 投与群 (N＝24)		4 mg 投与群 (N＝24)		6 mg 投与群 (N＝23)		JTZ-951 合計 (N＝71)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	8	34.8	12	50.0	8	33.3	13	56.5	33	46.5
高度な有害事象	0		0		0		1	4.3	1	1.4
副作用	0		3	12.5	3	12.5	4	17.4	10	14.1
重篤な有害事象*1	0		0		1	4.2	0		1	1.4
重篤な副作用*1	0		0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0		0	
有害事象による中止*2	0		1	4.2	0		0		1	1.4

*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-2

2.7.6.12.9.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

グループ 1 パート 1 の有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-8 に示した。

有害事象はプラセボ投与群 23 名中 8 名（34.8%）に 12 件，2 mg 投与群 24 名中 12 名（50.0%）に 18 件，4 mg 投与群 24 名中 8 名（33.3%）に 11 件，6 mg 投与群 23 名中 13 名（56.5%）に 19 件発現した。

JTZ-951 が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 5%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 10 名（14.1%）に 11 件，「胃腸障害」，「臨床検査」が各 6 名（8.5%）に 7 件，「代謝および栄養障害」及び「血管障害」が各 5 名（7.0%）に 5 件，「皮膚および皮下組織障害」が 4 名（5.6%）に 4 件であった。

プラセボ投与群で 5%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「胃腸障害」が 3 名（13.0%）に 3 件，「感染症および寄生虫症」が 2 名（8.7%）に 2 件であった。

2.7.6.12.9.2.3 有害事象の重症度

グループ 1 パート 1 で高度の有害事象は 6 mg 投与群で高カリウム血症が 1 名（4.3%）に認められた。

中等度の有害事象は，プラセボ投与群で視力低下が 1 名（4.3%），2 mg 投与群で顔面浮腫，発疹が各 1 名（4.2%），4 mg 投与群で尿路結石，末梢動脈閉塞性疾患が各 1 名（4.2%）に認められた。2 mg 投与群で認められた顔面浮腫，発疹は同一の被験者で発現した。

2.7.6.12.9.2.4 発現頻度順の有害事象

グループ 1 パート 1 の発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）を表 2.7.6.12-42 に示した。

JTZ-951 が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に

発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 7 名（9.9%），高血圧が 4 名（5.6%），下痢が 2 名（2.8%）であった。

JTZ-951 の各群で 2 名以上に発現した有害事象は，2 mg 投与群で鼻咽頭炎が 4 名（16.7%），下痢が 2 名（8.3%），4 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（12.5%），6 mg 投与群で高血圧が 3 名（13.0%）であった。

プラセボ投与群で 2 名以上に発現した有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.12-42　発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）
（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

有害事象名 (MedDRA/JV.18.0) PT	プラセボ 投与群 (N = 23)		2 mg 投与群 (N = 24)		4 mg 投与群 (N = 24)		6 mg 投与群 (N = 23)		JTZ-951 合計 (N = 71)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	1	4.3	4	16.7	3	12.5	0		7	9.9
高血圧	0		0		1	4.2	3	13.0	4	5.6
下痢	0		2	8.3	0		0		2	2.8

Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-4
安全性解析対象集団

2.7.6.12.9.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

グループ 1 パート 1 の副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.12-43 に示した。

副作用は 2 mg 投与群 24 名中 3 名（12.5%）に 5 件，4 mg 投与群 24 名中 3 名（12.5%）に 3 件，6 mg 投与群 23 名中 4 名（17.4%）に 5 件発現した。プラセボ投与群で副作用は認められなかった。

グループ 1 パート 1 で高度と判定された副作用は認められなかった。中等度の副作用は，2 mg 投与群で発疹及び顔面浮腫が各 1 名（4.2%）に認められた。

グループ 1 パート 1 で JTZ-951 が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した副作用は高血圧が 2 名（2.8%）であった。JTZ-951 の各群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.6.12-43　副作用の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

副作用名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	プラセボ 投与群 (N＝23)			2 mg 投与群 (N＝24)			4 mg 投与群 (N＝24)			6 mg 投与群 (N＝23)			JTZ-951 合計 (N＝71)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	0	0	0	5	3	12.5	3	3	12.5	5	4	17.4	13	10	14.1
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4.3	1	1	1.4
心肥大										1	1	4.3	1	1	1.4
胃腸障害	0	0	0	2	2	8.3	0	0	0	0	0	0	2	2	2.8
腹部不快感				1	1	4.2							1	1	1.4
下痢				1	1	4.2							1	1	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1	1	4.2	0	0	0	0	0	0	1	1	1.4
顔面浮腫				1	1	4.2							1	1	1.4
臨床検査	0	0	0	1	1	4.2	1	1	4.2	2	2	8.7	4	4	5.6
血中コレステロール減少				1	1	4.2							1	1	1.4
血中副甲状腺ホルモン増加										1	1	4.3	1	1	1.4
血圧上昇							1	1	4.2				1	1	1.4
尿中蛋白陽性										1	1	4.3	1	1	1.4
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1	1	4.2	0	0	0	1	1	1.4
高リン酸塩血症							1	1	4.2				1	1	1.4
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1	1	4.2	0	0	0	1	1	4.3	2	2	2.8
ざ瘡										1	1	4.3	1	1	1.4
発疹				1	1	4.2							1	1	1.4
血管障害	0	0	0	0	0	0	1	1	4.2	1	1	4.3	2	2	2.8
高血圧							1	1	4.2	1	1	4.3	2	2	2.8

Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-5
安全性解析対象集団

2.7.6.12.9.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

グループ 1 パート 1 で死亡は認められなかった。

グループ 1 パート 1 のその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.12-44，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-1 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.12-45 に示した。

重篤な有害事象は，4 mg 投与群 24 名中 1 名（4.2%）に認められ，末梢動脈閉塞性疾患が 1 件であった。重篤な副作用は認められなかった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。治験薬の投与中止に至った有害事象は，2 mg 投与群 24 名中 1 名（4.2%）に発疹，顔面浮腫が各 1 件認められた。これらの有害事象は副作用と判断された。

表 2.7.6.12-44　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/68 歳）	4 mg 投与群	末梢動脈閉塞性疾患	22	中等度	関連なし	変更せず	有	軽快	–*1

*1：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-6

表 2.7.6.12-45　他の重要な有害事象一覧表（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/68 歳）	2 mg 投与群	発疹	26	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	49
		顔面浮腫	26	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	49

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-7

2.7.6.12.9.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したグループ 1 パート 1 の臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.12-46 に示した。各群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は，プラセボ投与群の 23 名中では，CRP 定量増加が 2 名（8.7%）であった。2 mg 投与群の 24 名中では，D ダイマー増加が 4 名（16.7%），リンパ球減少，BUN 増加が各 2 名（8.3%）であった。4 mg 投与群の 24 名中では，無機リン増加が 5 名（20.8%），リンパ球減少，CRP 定量増加が各 3 名（12.5%），D ダイマー増加が 2 名（8.3%）であった。6 mg 投与群の 23 名中では，リンパ球減少，D ダイマー増加が各 4 名（17.4%），血糖増加，無機リン増加，K 増加，CRP 定量増加が各 2 名（8.7%）であった。

グループ 1 パート 1 では血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.12-46　臨床検査異常値の発現例数（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

項目	方向	プラセボ 投与群 (N = 23)		2 mg 投与群 (N = 24)		4 mg 投与群 (N = 24)		6 mg 投与群 (N = 23)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
白血球数	増加	0		0		0		1	4.3
リンパ球	減少	0		2	8.3	3	12.5	4	17.4
好酸球	増加	0		1	4.2	0		0	
血糖	増加	0		0		0		2	8.7
中性脂肪	増加	0		0		1	4.2	0	
AST	増加	0		0		1	4.2	0	
ALT	増加	0		0		1	4.2	0	
γ-GTP	増加	1	4.3	0		0		0	
BUN	増加	0		2	8.3	0		0	
クレアチニン	増加	0		0		1	4.2	0	
無機リン	増加	0		1	4.2	5	20.8	2	8.7
K	増加	0		1	4.2	1	4.2	2	8.7
CRP 定量	増加	2	8.7	1	4.2	3	12.5	2	8.7
APTT	増加	1	4.3	0		0		0	
フィブリノゲン	増加	0		0		1	4.2	0	
D ダイマー	増加	1	4.3	4	16.7	2	8.3	4	17.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-8

2.7.6.12.9.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，グループ 1 パート 1 のバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.12-47 に示した。各群で 2 名以上に異常値を認めたバイタルサインの項目は，2 mg 投与群の 24 名中で，体温減少が 3 名（12.5%）であった。

グループ 1 パート 1 では収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.12-47　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

項目	方向	プラセボ 投与群 (N = 23)		2 mg 投与群 (N = 24)		4 mg 投与群 (N = 24)		6 mg 投与群 (N = 23)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
収縮期血圧	増加	0		1	4.2	0		1	4.3
拡張期血圧	減少	0		0		1	4.2	0	
体温	減少	1	4.3	3	12.5	0		1	4.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-9

2.7.6.12.9.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

標準 12 誘導心電図の異常がいずれの投与群でも散見されたものの，グループ 1 パート 1 で JTZ-951 の用量増加に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

胸部 X 線検査の異常がいずれの投与群でも散見されたものの，グループ 1 パート 1 で JTZ-951 の用量増加に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

パート 1 で治験を終了又は中止した被験者のみ，パート 1 の JTZ-951 投与終了後の眼底検査を実施した。グループ 1 パート 1 で治験を終了又は中止した被験者で，眼底検査に JTZ-951 の投与に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

2.7.6.12.10 安全性の評価（グループ 1 パート 2）

2.7.6.12.10.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

2.7.6.12.10.1.1 JTZ-951 が投与された被験者数及び期間

JTZ-951 開始群はパート 1 からパート 2 を通した期間の安全性を評価した。プラセボ開始群は JTZ-951 の投与を開始したパート 2 の安全性を評価した。グループ 1 パート 2 の安全性解析対象集団で JTZ-951 が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.12-48 に示した。

プラセボ開始群 23 名，JTZ-951 開始群 54 名の合計 77 名に JTZ-951 が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.12-48　JTZ-951 が投与された被験者数及び期間
（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）

投与群	曝露期間（日）							
	＜14	14≦～＜28	28≦～＜42	42≦～＜84	84≦～＜126	126≦～＜168	168≦～＜210	210≦
パート 2 全体 (N＝77)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (7.8%)	2 (2.6%)	9 (11.7%)	33 (42.9%)	27 (35.1%)
プラセボ開始群 (N＝23)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	7 (30.4%)	14 (60.9%)	
JTZ-951 開始群 (N＝54)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (9.3%)	1 (1.9%)	2 (3.7%)	19 (35.2%)	27 (50.0%)

例数（%）
JTZ-951 開始群はパート 1 の投与期間を含む
プラセボ開始群はパート 2 の JTZ-951 の投与期間を集計
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-10

2.7.6.12.10.1.2 JTZ-951 服薬量

グループ 1 パート 2 移行被験者の JTZ-951 服薬量を表 2.7.6.12-49 に示した。

パート 2 移行被験者全体（77 名）の Week 6～EOT の服薬量の分布は，2 mg/日未満が 6.5%（5 名），2 mg≦～＜4 mg/日が 61.0%（47 名），4 mg≦～＜6 mg/日が 29.9%（23 名），6 mg≦～＜8 mg/日が 2.6%（2 名）であり，平均服薬量は 3.54 mg/日であった。

パート 2 移行被験者全体（77 名）で，JTZ-951 服薬量の分布が 8 mg/日となった被験者の割合は，Ext Week 8～Ext Week 12 が 1.4%（71 名中 1 名），Ext Week 16～Ext Week 20 及び Ext Week 20～Ext Week 24 がそれぞれ 1.5%（67 名中 1 名）であった。

表 2.7.6.12-49　JTZ-951 服薬量（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）

期間	パート 2 全体 (N = 77)		プラセボ開始群 (N = 23)		JTZ-951 開始群 (N = 54)	
	例数*1	服薬量 (mg/日)	例数	服薬量 (mg/日)	例数*1	服薬量 (mg/日)
Week 0～Week 2	--	--			54	3.60 ± 1.50
Week 2～Week 4	--	--			54	3.61 ± 1.50
Week 4～Week 6	--	--			54	3.55 ± 1.50
Week 6～Ext Week 2	76	3.87 ± 0.47	23	3.96 ± 0.18	53	3.83 ± 0.55
Ext Week 2～Ext Week 4	77	3.84 ± 0.82	23	4.00 ± 0.00	54	3.77 ± 0.98
Ext Week 4～Ext Week 8	74	3.80 ± 1.37	23	3.64 ± 1.15	51	3.88 ± 1.46
Ext Week 8～Ext Week 12	71	3.60 ± 1.35	23	3.43 ± 1.45	48	3.69 ± 1.31
Ext Week 12～Ext Week 16	70	3.35 ± 1.48	22	3.17 ± 1.46	48	3.43 ± 1.50
Ext Week 16～Ext Week 20	67	3.34 ± 1.41	21	3.24 ± 1.34	46	3.38 ± 1.45
Ext Week 20～Ext Week 24	67	3.32 ± 1.50	21	3.12 ± 1.48	46	3.41 ± 1.51
Week 6～EOT	77	3.54 ± 1.08	23	3.47 ± 0.97	54	3.57 ± 1.13

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
*1：1 名は Ext Week 2 の後に継続投与を開始した。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-11

2.7.6.12.10.2 有害事象

2.7.6.12.10.2.1 有害事象の簡潔な要約

グループ 1 パート 2 移行被験者の有害事象の要約を表 2.7.6.12-50 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象はパート 2 移行被験者全体 77 名中 5 名（6.5%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 54 名中 5 名（9.3%）であった。重篤な副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）は認められなかった。

有害事象はパート 2 移行被験者全体 77 名中 60 名（77.9%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 54 名中 44 名（81.5%），プラセボ開始群 23 名中 16 名（69.6%）であった。高度と判定された有害事象はパート 2 移行被験者全体 77 名中 1 名（1.3%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 54 名中 1 名（1.9%）であった。

副作用はパート 2 移行被験者全体 77 名中 14 名（18.2%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 54 名中 9 名（16.7%），プラセボ開始群 23 名中 5 名（21.7%）であった。

表 2.7.6.12-50　有害事象の要約（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）

項目	パート 2 全体 (N = 77)		プラセボ開始群 (N = 23)		JTZ-951 開始群 (N = 54)	
	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	60	77.9	16	69.6	44	81.5
高度な有害事象	1	1.3	0		1	1.9
副作用	14	18.2	5	21.7	9	16.7
重篤な有害事象*1	5	6.5	0		5	9.3
重篤な副作用*1	0		0		0	
死亡	0		0		0	
有害事象による中止*2	0		0		0	

*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-12

2.7.6.12.10.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

グループ 1 パート 2 移行被験者で認められた有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-9 に示した。

有害事象はパート 2 移行被験者全体 77 名中 60 名（77.9%）に 157 件発現した。その内訳は，JTZ-951 開始群 54 名中 44 名（81.5%）に 119 件，プラセボ開始群 23 名中 16 名（69.6%）に 38 件であった。

パート 2 移行被験者全体で発現した主な器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 34 名（44.2%）に 44 件であった。

2.7.6.12.10.2.3 有害事象の重症度

グループ 1 パート 2 移行被験者全体で高度の有害事象は大動脈解離が 1 名（1.3%）に認められた。本被験者は JTZ-951 開始群であった。

中等度の有害事象は，うっ血性心不全，網脈絡膜症，黄斑浮腫，鼠径ヘルニア，足骨折，創傷，関節痛，味覚異常，ネフローゼ症候群，良性前立腺肥大症，肺うっ血，末梢動脈閉塞性疾患が各 1 名（1.3%）に認められた。

2.7.6.12.10.2.4 発現頻度順の有害事象

グループ 1 パート 2 移行被験者の発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）を表 2.7.6.12-51 に示した。

パート 2 移行被験者全体 77 名で 5%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 26 名（33.8%），高血圧が 6 名（7.8%），便秘が 5 名（6.5%），背部痛，関節痛が各 4 名（5.2%）であった。

表 2.7.6.12-51　発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）
（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) PT	パート 2 移行被験者全体（N = 77）		プラセボ開始群 (N = 23)		JTZ-951 開始群 (N = 54)	
	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	26	33.8	7	30.4	19	35.2
高血圧	6	7.8	2	8.7	4	7.4
便秘	5	6.5	0		5	9.3
背部痛	4	5.2	1	4.3	3	5.6
関節痛	4	5.2	2	8.7	2	3.7
挫傷	3	3.9	1	4.3	2	3.7
湿疹	3	3.9	1	4.3	2	3.7
血圧上昇	2	2.6	0		2	3.7
下痢	2	2.6	0		2	3.7
浮動性めまい	2	2.6	0		2	3.7
フィブリン D ダイマー増加	2	2.6	0		2	3.7
浮腫	2	2.6	0		2	3.7
口腔ヘルペス	2	2.6	0		2	3.7
気管支炎	2	2.6	1	4.3	1	1.9
C－反応性蛋白増加	2	2.6	1	4.3	1	1.9
高カリウム血症	2	2.6	1	4.3	1	1.9
高リン酸塩血症	2	2.6	1	4.3	1	1.9
咽頭炎	2	2.6	1	4.3	1	1.9
そう痒症	2	2.6	1	4.3	1	1.9
網膜出血	2	2.6	1	4.3	1	1.9
蕁麻疹	2	2.6	1	4.3	1	1.9
嘔吐	2	2.6	1	4.3	1	1.9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-14

2.7.6.12.10.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

グループ 1 パート 2 移行被験者で認められた副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.12-52 に示した。

副作用はパート 2 移行被験者全体 77 名中 14 名（18.2%）に 16 件発現した。その内訳は，JTZ-951 開始群 54 名中 9 名（16.7%）に 11 件，プラセボ開始群 23 名中 5 名（21.7%）に 5 件であった。

パート 2 移行被験者に高度と判定された副作用は認められなかった。中等度の副作用は，パート 2 移行被験者全体で網脈絡膜症，黄斑浮腫が各 1 名（1.3%）に認められた。

パート 2 移行被験者 77 名で 2 名以上に発現した副作用は網膜出血が 2 名（2.6%）であった。その内訳は，JTZ-951 開始群 54 名中 1 名（1.9%），プラセボ開始群 23 名中 1 名（4.3%）であった。

表 2.7.6.12-52　副作用の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）

副作用名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	パート 2 移行被験者 全体（N = 77）			プラセボ開始群 (N = 23)			JTZ-951 開始群 (N = 54)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	16	14	18.2	5	5	21.7	11	9	16.7
眼障害	4	3	3.9	1	1	4.3	3	2	3.7
網脈絡膜症	1	1	1.3				1	1	1.9
黄斑浮腫	1	1	1.3				1	1	1.9
網膜出血	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
胃腸障害	1	1	1.3	0	0	0	1	1	1.9
下痢	1	1	1.3				1	1	1.9
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1.3	0	0	0	1	1	1.9
浮腫	1	1	1.3				1	1	1.9
臨床検査	6	6	7.8	3	3	13.0	3	3	5.6
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	1.3	1	1	4.3			
血中副甲状腺ホルモン増加	1	1	1.3				1	1	1.9
血圧上昇	1	1	1.3				1	1	1.9
C－反応性蛋白増加	1	1	1.3	1	1	4.3			
好酸球数増加	1	1	1.3	1	1	4.3			
フィブリン D ダイマー増加	1	1	1.3				1	1	1.9
代謝および栄養障害	3	2	2.6	0	0	0	3	2	3.7
高リン酸塩血症	1	1	1.3				1	1	1.9
代謝性アシドーシス	2	1	1.3				2	1	1.9
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.3	1	1	4.3	0	0	0
そう痒症	1	1	1.3	1	1	4.3			

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-17

2.7.6.12.10.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

グループ 1 パート 2 移行被験者に死亡は認められなかった。

パート 2 移行被験者で認められたその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.12-53，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-1 14.12.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した。重篤な有害事象はパート 2 移行被験者全体 77 名中 5 名（6.5%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 54 名中 5 名（9.3%）であった。重篤な有害事象は，JTZ-951 開始群 54 名中で，末梢動脈閉塞性疾患，単径ヘルニア，大動脈解離，大腸ポリープ，結腸癌，うっ血性心不全が各 1 名に認められた。大腸ポリープ及び結腸癌は同一の被験者で認められた。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，大動脈解離，うっ血性心不全であった。重篤な副作用は認められなかった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。パート 2 移行被験者に他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.12-53　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	JTZ-951 投与開始後日数（Day）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/68 歳）	4 mg 開始群	末梢動脈閉塞性疾患*1	22	22	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*4
[redacted]（男性/79 歳）	4 mg 開始群	鼠径ヘルニア	127	127	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*4
[redacted]（女性/81 歳）	2 mg 開始群	大動脈解離	74	74	休薬中	高度	関連なし	投与中止	有	軽快	–*4
[redacted]（男性/82 歳）	2 mg 開始群	大腸ポリープ*1,*2	21	21	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*4
		結腸癌	126	126	–*3	軽度	関連なし	非該当*3	有	回復	90
[redacted]（女性/67 歳）	4 mg 開始群	うっ血性心不全	58	58	4 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	–*4

*1：パート 1 で発現
*2：パート 1 では非重篤とされていたが，パート 2 で重篤に変更
*3：治験薬投与中止後の発現
*4：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-19

2.7.6.12.10.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したグループ 1 パート 2 移行被験者の臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.12-54 に示した。パート 2 移行被験者全体 77 名で 10%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，D ダイマー増加が 24 名（31.2%），無機リン増加が 16 名（20.8%），リンパ球減少が 14 名（18.2%），クレアチニン増加が 13 名（16.9%），CRP 定量増加が 12 名（15.6%），尿素窒素増加が 9 名（11.7%）であった。

グループ 1 パート 2 では血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.12-54　臨床検査異常値の発現例数（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）

項目	方向	パート 2 全体 (N = 77)		プラセボ開始群 (N = 23)		JTZ-951 開始群 (N = 54)	
		例数	%	例数	%	例数	%
血小板数	減少	1	1.3	0		1	1.9
白血球数	増加	2	2.6	0		2	3.7
リンパ球	減少	14	18.2	3	13.0	11	20.4
好酸球	増加	4	5.2	2	8.7	2	3.7
血糖	増加	2	2.6	1	4.3	1	1.9
総コレステロール	増加	1	1.3	0		1	1.9
中性脂肪	増加	4	5.2	1	4.3	3	5.6
AST	増加	2	2.6	0		2	3.7
LDH	増加	1	1.3	0		1	1.9
ALP	増加	1	1.3	0		1	1.9
尿素窒素	増加	9	11.7	1	4.3	8	14.8
クレアチニン	増加	13	16.9	2	8.7	11	20.4
尿酸	増加	1	1.3	1	4.3	0	
Ca	減少	2	2.6	0		2	3.7
無機リン	増加	16	20.8	4	17.4	12	22.2
Na	減少	1	1.3	0		1	1.9
K	減少	1	1.3	0		1	1.9
K	増加	4	5.2	1	4.3	3	5.6
CRP 定量	増加	12	15.6	3	13.0	9	16.7
PT-INR	増加	3	3.9	1	4.3	2	3.7
APTT	増加	2	2.6	0		2	3.7
フィブリノゲン	増加	1	1.3	0		1	1.9
D ダイマー	増加	24	31.2	3	13.0	21	38.9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-20

2.7.6.12.10.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，グループ 1 パート 2 のバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.12-55 示した。パート 2 移行被験者全体 77 名で 10%以上に異常値を認めたバイタルサインの項目は，体温減少が 8 名（10.4%）であった。

パート 2 移行被験者の脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。有害事象としてパート 2 移行被験者全体 77 名中 6 名（7.8%）に認められた高血圧を除き，個々の被験者での収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の推移に，臨床上問題となる変化は認められなかった。高血圧は，いずれも合併症である高血圧の悪化と判断された。

表 2.7.6.12-55　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）

項目	方向	パート 2 全体 (N = 77)		プラセボ開始群 (N = 23)		JTZ-951 開始群 (N = 54)	
		例数	%	例数	%	例数	%
体重	減少	1	1.3	0		1	1.9
体重	増加	6	7.8	0		6	11.1
収縮期血圧	減少	1	1.3	1	4.3	0	
収縮期血圧	増加	2	2.6	0		2	3.7
拡張期血圧	減少	3	3.9	1	4.3	2	3.7
拡張期血圧	増加	2	2.6	1	4.3	1	1.9
脈拍数	増加	1	1.3	0		1	1.9
体温	減少	8	10.4	1	4.3	7	13.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-21

2.7.6.12.10.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

グループ 1 パート 2 移行被験者で標準 12 誘導心電図の異常が散見されたものの，有害事象としてパート 2 移行被験者全体 77 名中 1 名（1.3%）に認められた心房細動を除き，臨床上問題となる変化は認められなかった。

パート 2 移行被験者で胸部 X 線検査の異常が散見されたものの，有害事象としてパート 2 移行被験者全体 77 名中 1 名（1.3%）に認められた心拡大を除き，臨床上問題となる変化は認められなかった。心拡大は合併症である心拡大の悪化と判断された。

パート 2 移行被験者で眼底検査の異常が散見されたものの，有害事象としてパート 2 移行被験者全体 77 名中で各 1 名（1.3%）に認められた加齢黄斑変性，網脈絡膜症，視神経乳頭陥凹，並びに 2 名（2.6%）に認められた網膜出血を除き，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.12.11 安全性の評価（グループ 2 パート 1）

2.7.6.12.11.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

グループ 2 パート 1 の安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.12-56 に示した。

プラセボ投与群 26 名，2 mg 投与群 26 名，4 mg 投与群 27 名，6 mg 投与群 27 名の合計 106 名に治験薬が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.12-56　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA3-1，グループ 2 パート 1）

投与群	曝露期間（日）				
	<7	7≦～<14	14≦～<28	28≦～<42	42≦
プラセボ投与群 (N＝26)	2 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (23.1%)	18 (69.2%)
2 mg 投与群 (N＝26)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (23.1%)	20 (76.9%)
4 mg 投与群 (N＝27)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (22.2%)	21 (77.8%)
6 mg 投与群 (N＝27)	0 (0%)	1 (3.7%)	0 (0%)	7 (25.9%)	19 (70.4%)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-22

2.7.6.12.11.2 有害事象

2.7.6.12.11.2.1 有害事象の簡潔な要約

グループ 2 パート 1 の有害事象の要約を表 2.7.6.12-57 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象はプラセボ投与群 26 名中 1 名（3.8%），2 mg 投与群 26 名中 1 名（3.8%），4 mg 投与群 27 名中 2 名（7.4%）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）は認められなかった。

有害事象はプラセボ投与群 26 名中 5 名（19.2%），2 mg 投与群 26 名中 5 名（19.2%），4 mg 投与群 27 名中 5 名（18.5%），6 mg 投与群 27 名中 11 名（40.7%）に認められた。高度と判定された有害事象は認められなかった。

副作用はプラセボ投与群 26 名中 1 名（3.8%），2 mg 投与群 26 名中 1 名（3.8%），4 mg 投与群 27 名中 2 名（7.4%），6 mg 投与群 27 名中 2 名（7.4%）に認められた。

表 2.7.6.12-57　有害事象の要約（MBA3-1，グループ 2 パート 1）

項目	プラセボ投与群 (N = 26)		2 mg 投与群 (N = 26)		4 mg 投与群 (N = 27)		6 mg 投与群 (N = 27)		JTZ-951 合計 (N = 80)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	5	19.2	5	19.2	5	18.5	11	40.7	21	26.3
高度な有害事象	0		0		0		0		0	
副作用	1	3.8	1	3.8	2	7.4	2	7.4	5	6.3
重篤な有害事象*1	1	3.8	1	3.8	2	7.4	0		3	3.8
重篤な副作用*1	0		0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0		0	
有害事象による中止*2	0		0		0		0		0	

*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-23

2.7.6.12.11.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

グループ 2 パート 1 の有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-10 に示した。

有害事象はプラセボ投与群 26 名中 5 名（19.2%）に 11 件，2 mg 投与群 26 名中 5 名（19.2%）に 7 件，4 mg 投与群 27 名中 5 名（18.5%）に 13 件，6 mg 投与群 27 名中 11 名（40.7%）に 21 件発現した。

JTZ-951 が投与された 80 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 5%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 9 名（11.3%）に 10 件，「胃腸障害」が 5 名（6.3%）に 7 件，「代謝および栄養障害」が 5 名（6.3%）に 5 件であった。

プラセボ投与群で 5%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「胃腸障害」，「腎および尿路障害」，「皮膚および皮下組織障害」が各 2 名（7.7%）に 2 件であった。

2.7.6.12.11.2.3 有害事象の重症度

グループ 2 パート 1 で高度と判定された有害事象は認められなかった。

中等度の有害事象は，プラセボ投与群で心不全，洞停止，腎不全が各 1 名（3.8%），2 mg 投与群で気管支炎，食欲減退が各 1 名（3.8%），4 mg 投与群で網膜剥離，網膜裂孔，腎嚢胞感染が各 1 名（3.7%）に認められた。プラセボ投与群で認められた心不全，洞停止，腎不全は同一の被験者で発現した。4 mg 投与群で認められた網膜剥離，網膜裂孔は同一の被験者で発現した。

2.7.6.12.11.2.4 発現頻度順の有害事象

グループ 2 パート 1 の発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）を表 2.7.6.12-58 に示した。

JTZ-951 が投与された 80 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 6 名（7.5%），悪心が 3 名（3.8%），便秘，高カリウム血症が

各 2 名（2.5%）であった。

JTZ-951 の各群で 2 名以上に発現した有害事象は，6 mg 投与群で鼻咽頭炎が 5 名（18.5%），悪心が 3 名（11.1%），便秘が 2 名（7.4%）であった。

プラセボ投与群で 2 名以上に発現した有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.12-58　発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）（MBA3-1，グループ 2 パート 1）

有害事象名（MedDRA/JV.18.0）PT	プラセボ投与群（N＝26）		2 mg 投与群（N＝26）		4 mg 投与群（N＝27）		6 mg 投与群（N＝27）		JTZ-951 合計（N＝80）	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	0		1	3.8	0		5	18.5	6	7.5
悪心	1	3.8	0		0		3	11.1	3	3.8
便秘	0		0		0		2	7.4	2	2.5
高カリウム血症	0		0		1	3.7	1	3.7	2	2.5

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-25

2.7.6.12.11.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

グループ 2 パート 1 で認められた副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.12-59 に示した。

副作用はプラセボ投与群 26 名中 1 名（3.8%）に 1 件，2 mg 投与群 26 名中 1 名（3.8%）に 2 件，4 mg 投与群 27 名中 2 名（7.4%）に 4 件，6 mg 投与群 27 名中 2 名（7.4%）に 3 件発現した。

グループ 2 パート 1 で高度と判定された副作用は認められなかった。中等度の副作用は，2 mg 投与群で食欲減退が 1 名（3.8%）に認められた。

グループ 2 パート 1 で JTZ-951 の各群及び JTZ-951 が投与された 80 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。プラセボ投与群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.6.12-59　副作用の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 2 パート 1）

副作用名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	プラセボ投与群 (N＝26)			2 mg 投与群 (N＝26)			4 mg 投与群 (N＝27)			6 mg 投与群 (N＝27)			JTZ-951 合計 (N＝80)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	1	1	3.8	2	1	3.8	4	2	7.4	3	2	7.4	9	5	6.3
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1	1	3.7	0	0	0	1	1	1.3
心拡大							1	1	3.7				1	1	1.3
胃腸障害	0	0	0	1	1	3.8	0	0	0	2	2	7.4	3	3	3.8
腹部不快感				1	1	3.8							1	1	1.3
便秘										1	1	3.7	1	1	1.3
悪心										1	1	3.7	1	1	1.3
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3.7	1	1	1.3
プロトロンビン時間延長										1	1	3.7	1	1	1.3
代謝および栄養障害	0	0	0	1	1	3.8	0	0	0	0	0	0	1	1	1.3
食欲減退				1	1	3.8							1	1	1.3
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1	1	3.7	0	0	0	1	1	1.3
背部痛							1	1	3.7				1	1	1.3
皮膚および皮下組織障害	1	1	3.8	0	0	0	1	1	3.7	0	0	0	1	1	1.3
そう痒症							1	1	3.7				1	1	1.3
全身性そう痒症	1	1	3.8												
血管障害	0	0	0	0	0	0	1	1	3.7	0	0	0	1	1	1.3
高血圧							1	1	3.7				1	1	1.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-26

2.7.6.12.11.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

グループ 2 パート 1 で死亡は認められなかった。

グループ 2 パート 1 のその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.12-60，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-1 14.8.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した。

重篤な有害事象は，プラセボ投与群 26 名中 1 名（3.8%），2 mg 投与群 26 名中 1 名（3.8%），4 mg 投与群 27 名中 2 名（7.4%）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。重篤な有害事象は，プラセボ投与群で洞停止，腎不全，心不全が各 1 件，2 mg 投与群で気管支炎が 1 件，4 mg 投与群で網膜剥離，腎嚢胞感染が各 1 件認められた。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，プラセボ投与群で認められた洞停止であった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。グループ 2 パート 1 では，他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.12-60　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA3-1，グループ 2 パート 1）

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.18.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted] (男性/78 歳)	4 mg 投与群	網膜剥離	28	中等度	関連なし	変更せず	有	未回復	–*2
[redacted] (男性/63 歳)	プラセボ投与群	洞停止	5	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	4
		腎不全	7	中等度	関連なし	非該当*1	有	未回復	–*2
		心不全	7	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	5
[redacted] (女性/70 歳)	2 mg 投与群	気管支炎	40	中等度	関連なし	変更せず	有	未回復	–*2
[redacted] (男性/53 歳)	4 mg 投与群	腎嚢胞感染	56	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	23

*1：治験薬投与中止後又は終了後の発現
*2：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-27

2.7.6.12.11.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したグループ 2 パート 1 の臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.12-61 に示した。各群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は，プラセボ投与群の 26 名中では，CRP 定量増加が 4 名（15.4%），リンパ球減少，血糖増加，D ダイマー増加が各 2 名（7.7%）であった。2 mg 投与群の 26 名中では，中性脂肪増加，Ca 減少，無機リン増加，CRP 定量増加が各 2 名（7.7%）であった。4 mg 投与群の 27 名中では，D ダイマー増加が 6 名（22.2%），リンパ球減少が 5 名（18.5%），無機リン増加が 3 名（11.1%），CRP 定量増加が 2 名（7.4%）であった。6 mg 投与群の 27 名中では，D ダイマー増加が 8 名（29.6%），無機リン増加が 5 名（18.5%），リンパ球減少，CRP 定量増加が各 3 名（11.1%），血小板数減少，K 増加が各 2 名（7.4%）であった。

グループ 2 パート 1 では血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.12-61　臨床検査異常値の発現例数（MBA3-1，グループ 2 パート 1）

項目	方向	プラセボ 投与群 (N＝26)		2 mg 投与群 (N＝26)		4 mg 投与群 (N＝27)		6 mg 投与群 (N＝27)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
血小板	減少	0		0		0		2	7.4
白血球数	増加	0		0		1	3.7	0	
リンパ球	減少	2	7.7	0		5	18.5	3	11.1
血糖	増加	2	7.7	0		0		1	3.7
中性脂肪	増加	0		2	7.7	0		1	3.7
γ-GTP	増加	0		0		1	3.7	0	
BUN	増加	1	3.8	0		0		1	3.7
尿酸	増加	0		0		0		1	3.7
Ca	減少	0		2	7.7	1	3.7	1	3.7
無機リン	減少	0		1	3.8	0		1	3.7
無機リン	増加	1	3.8	2	7.7	3	11.1	5	18.5
K	増加	1	3.8	0		0		2	7.4
CRP 定量	増加	4	15.4	2	7.7	2	7.4	3	11.1
PT-INR	増加	0		0		1	3.7	1	3.7
APTT	増加	0		0		1	3.7	0	
フィブリノゲン	増加	0		0		1	3.7	1	3.7
D ダイマー	増加	2	7.7	1	3.8	6	22.2	8	29.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-28

2.7.6.12.11.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，グループ 2 パート 1 のバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.12-62 に示した。各群で 2 名以上に異常値を認めたバイタルサインの項目は，プラセボ投与群の 26 名中では脈拍減少が 2 名（7.7%）であった。2 mg 投与群の 26 名中では，拡張期血圧減少が 3 名（11.5%），収縮期血圧減少，体温減少が各 2 名（7.7%）であった。4 mg 投与群の 27 名中では，体温減少が 3 名（11.1%）であった。

グループ 2 パート 1 では収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.12-62　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-1，グループ 2 パート 1）

項目	方向	プラセボ 投与群 (N = 26)		2 mg 投与群 (N = 26)		4 mg 投与群 (N = 27)		6 mg 投与群 (N = 27)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
体重	増加	0		0		0		1	3.7
収縮期血圧	減少	0		2	7.7	0		0	
拡張期血圧	減少	1	3.8	3	11.5	1	3.7	1	3.7
拡張期血圧	増加	1	3.8	1	3.8	0		0	
脈拍	減少	2	7.7	0		0		0	
体温	減少	1	3.8	2	7.7	3	11.1	1	3.7
体温	増加	0		0		1	3.7	0	

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-29

2.7.6.12.11.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

標準 12 誘導心電図の異常がいずれの投与群でも散見されたものの，グループ 2 パート 1 で JTZ-951 の用量増加に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

胸部 X 線検査の異常がいずれの投与群でも散見されたものの，グループ 2 パート 1 で JTZ-951 の用量増加に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

パート 1 で治験を終了又は中止した被験者のみ，パート 1 の JTZ-951 投与終了後の眼底検査を実施した。グループ 2 パート 1 で治験を終了又は中止した被験者で，眼底検査に JTZ-951 の投与に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

2.7.6.12.12 安全性の評価（グループ 2 パート 2）

2.7.6.12.12.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

2.7.6.12.12.1.1 JTZ-951 が投与された被験者数及び期間

JTZ-951 開始群はパート 1 からパート 2 を通した期間の安全性を評価した。プラセボ開始群は JTZ-951 の投与を開始したパート 2 の安全性を評価した。グループ 2 パート 2 の安全性解析対象集団で JTZ-951 が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.12-63 に示した。

プラセボ開始群 23 名，JTZ-951 開始群 67 名の合計 90 名に JTZ-951 が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.12-63　JTZ-951 が投与された被験者数及び期間
（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

投与群	曝露期間（日）							
	<14	14≦～<28	28≦～<42	42≦～<84	84≦～<126	126≦～<168	168≦～<210	210≦
パート 2 全体 (N＝90)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (4.4%)	6 (6.7%)	9 (10.0%)	45 (50.0%)	26 (28.9%)
プラセボ開始群 (N＝23)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.3%)	3 (13.0%)	7 (30.4%)	12 (52.2%)	
JTZ-951 開始群 (N＝67)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4.5%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)	33 (49.3%)	26 (38.8%)

例数（%）
JTZ-951 開始群はパート 1 の投与期間を含む
プラセボ開始群はパート 2 の JTZ-951 の投与期間を集計
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-30

2.7.6.12.12.1.2 JTZ-951 服薬量

グループ 2 パート 2 移行被験者の JTZ-951 服薬量を表 2.7.6.12-64 に示した。

パート 2 移行被験者全体（90 名）の Week 6～EOT の服薬量の分布は，2 mg/日未満が 3.3%（3 名），2 mg/日≦～<4 mg/日が 54.4%（49 名），4 mg/日≦～<6 mg/日が 37.8%（34 名），6 mg/日≦～<8 mg/日が 4.4%（4 名）であり，平均服薬量は 3.70 mg/日であった。

パート 2 移行被験者全体（90 名）で，JTZ-951 服薬量の分布が 8 mg/日となった被験者の割合は，Ext Week 4～Ext Week 8 が 1.1%（88 名中 1 名），Ext Week 8～Ext Week 12 が 3.5%（85 名中 3 名），Ext Week 12～Ext Week 16 が 3.7%（82 名中 3 名），Ext Week 16～Ext Week 20 が 2.5%（79 名中 2 名），Ext Week 20～Ext Week 24 が 6.5%（77 名中 5 名）であった。

表 2.7.6.12-64　JTZ-951 服薬量（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

期間	パート 2 全体 (N = 90)		プラセボ開始群 (N = 23)		JTZ-951 開始群 (N = 67)	
	例数*1	服薬量 (mg/日)	例数	服薬量 (mg/日)	例数*1	服薬量 (mg/日)
Week 0～Week 2	--	--			67	3.81 ± 1.64
Week 2～Week 4	--	--			67	3.81 ± 1.62
Week 4～Week 6	--	--			67	3.83 ± 1.64
Week 6～Ext Week 2	88	3.73 ± 0.67	23	3.98 ± 0.08	65	3.65 ± 0.76
Ext Week 2～Ext Week 4	89	3.70 ± 0.83	23	3.99 ± 0.06	66	3.59 ± 0.95
Ext Week 4～Ext Week 8	88	3.72 ± 1.30	23	4.08 ± 0.87	65	3.60 ± 1.40
Ext Week 8～Ext Week 12	85	3.61 ± 1.62	22	3.96 ± 1.82	63	3.49 ± 1.54
Ext Week 12～Ext Week 16	82	3.59 ± 1.83	22	3.44 ± 2.24	60	3.64 ± 1.68
Ext Week 16～Ext Week 20	79	3.71 ± 1.70	19	3.33 ± 1.46	60	3.83 ± 1.76
Ext Week 20～Ext Week 24	77	3.90 ± 1.81	19	3.13 ± 1.34	58	4.15 ± 1.88
Week 6～EOT	90	3.70 ± 1.23	23	3.70 ± 1.09	67	3.70 ± 1.28

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
*1：1 名は Ext Week 2 の後に継続投与を開始した。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-31

2.7.6.12.12.2 有害事象

2.7.6.12.12.2.1 有害事象の簡潔な要約

グループ 2 パート 2 移行被験者の有害事象の要約を表 2.7.6.12-65 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象はパート 2 移行被験者全体 90 名中 11 名（12.2%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 67 名中 9 名（13.4%），プラセボ開始群 23 名中 2 名（8.7%）であった。重篤な副作用はパート 2 移行被験者全体 90 名中 2 名（2.2%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 67 名中 1 名（1.5%），プラセボ開始群 23 名中 1 名（4.3%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）はパート 2 移行被験者全体 90 名中 3 名（3.3%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 67 名中 2 名（3.0%），プラセボ開始群 23 名中 1 名（4.3%）であった。

有害事象はパート 2 移行被験者全体 90 名中 72 名（80.0%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 67 名中 55 名（82.1%），プラセボ開始群 23 名中 17 名（73.9%）であった。高度と判定された有害事象は認められなかった。

副作用はパート 2 移行被験者全体 90 名中 16 名（17.8%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 67 名中 12 名（17.9%），プラセボ開始群 23 名中 4 名（17.4%）であった。

表 2.7.6.12-65　有害事象の要約（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

項目	パート 2 全体 (N＝90)		プラセボ開始群 (N＝23)		JTZ-951 開始群 (N＝67)	
	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	72	80.0	17	73.9	55	82.1
高度な有害事象	0		0		0	
副作用	16	17.8	4	17.4	12	17.9
重篤な有害事象*1	11	12.2	2	8.7	9	13.4
重篤な副作用*1	2	2.2	1	4.3	1	1.5
死亡	0		0		0	
有害事象による中止*2	3	3.3	1	4.3	2	3.0

*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-32

2.7.6.12.12.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

グループ 2 パート 2 移行被験者で認められた有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-11 に示した。

有害事象はパート 2 移行被験者全体 90 名中 72 名（80.0%）に 187 件発現した。その内訳は，JTZ-951 開始群 67 名中 55 名（82.1%）に 148 件，プラセボ開始群 23 名中 17 名（73.9%）に 39 件であった。

パート 2 移行被験者全体で発現した主な器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 37 名（41.1%）に 48 件であった。

2.7.6.12.12.2.3 有害事象の重症度

グループ 2 パート 2 移行被験者に高度と判定された有害事象は認められなかった。

中等度の有害事象は，播種性血管内凝固，完全房室ブロック，心不全，うっ血性心不全，回転性めまい，黄斑浮腫，新生血管加齢黄斑変性，網膜剥離，網膜裂孔，腸炎，急性膵炎，浮腫，腎疾患による浮腫，末梢性浮腫，サルコイドーシス，細菌性気管支炎，インフルエンザ，歯周炎，腎盂腎炎，敗血症，損傷，半月板損傷，骨癌，脱水，リウマチ性多発筋痛，側弯症，低血糖昏睡，意識消失，腎後性腎不全，胸膜炎が各 1 名（1.1%）に認められた。

2.7.6.12.12.2.4 発現頻度順の有害事象

グループ 2 パート 2 移行被験者の発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）を表 2.7.6.12-66 に示した。

パート 2 移行被験者全体 90 名で 5%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 24 名（26.7%），高カリウム血症が 6 名（6.7%），高血圧が 5 名（5.6%）であった。

表 2.7.6.12-66　発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）
（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) PT	パート 2 全体 (N = 90)		プラセボ開始群 (N = 23)		JTZ-951 開始群 (N = 67)	
	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	24	26.7	6	26.1	18	26.9
高カリウム血症	6	6.7	1	4.3	5	7.5
高血圧	5	5.6	0		5	7.5
回転性めまい	4	4.4	0		4	6.0
下痢	4	4.4	1	4.3	3	4.5
末梢性浮腫	4	4.4	1	4.3	3	4.5
気管支炎	3	3.3	0		3	4.5
インフルエンザ	3	3.3	0		3	4.5
挫傷	3	3.3	1	4.3	2	3.0
フィブリン D ダイマー増加	3	3.3	1	4.3	2	3.0
悪心	3	3.3	1	4.3	2	3.0
そう痒症	3	3.3	2	8.7	1	1.5
心拡大	2	2.2	0		2	3.0
白内障	2	2.2	0		2	3.0
便秘	2	2.2	0		2	3.0
膀胱炎	2	2.2	0		2	3.0
頭痛	2	2.2	0		2	3.0
低カルシウム血症	2	2.2	0		2	3.0
黄斑浮腫	2	2.2	0		2	3.0
咽頭炎	2	2.2	0		2	3.0
齲歯	2	2.2	1	4.3	1	1.5
湿疹	2	2.2	1	4.3	1	1.5
腸炎	2	2.2	1	4.3	1	1.5
筋骨格硬直	2	2.2	1	4.3	1	1.5
網膜裂孔	2	2.2	1	4.3	1	1.5
頚部痛	2	2.2	2	8.7	0	
四肢痛	2	2.2	2	8.7	0	

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-34

2.7.6.12.12.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

グループ 2 パート 2 移行被験者で認められた副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.12-67 に示した。

副作用はパート 2 移行被験者全体 90 名中 16 名（17.8%）に 26 件発現した。その内訳は，JTZ-951 開始群 67 名中 12 名（17.9%）に 21 件，プラセボ開始群 23 名中 4 名（17.4%）に 5 件であった。

パート 2 移行被験者に高度と判定された副作用は認められなかった。中等度の副作用は，パート 2 移行被験者全体でうっ血性心不全，新生血管加齢黄斑変性，歯周炎，骨癌が各 1 名（1.1%）に認められた。

パート 2 移行被験者 90 名で 2 名以上に発現した副作用は高血圧，フィブリン D ダイマー増加が各 3 名（3.3%），心拡大が 2 名（2.2%）であった。内訳は，JTZ-951 開始群 67 名中高血圧が 3

名（4.5%），フィブリンＤダイマー増加，心拡大が各 2 名（3.0%），プラセボ開始群 23 名中フィブリンＤダイマー増加が 1 名（4.3%）であった。

表 2.7.6.12-67　副作用の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

副作用名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	パート 2 全体 (N = 90)			プラセボ開始群 (N = 23)			JTZ-951 開始群 (N = 67)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	26	16	17.8	5	4	17.4	21	12	17.9
心臓障害	3	3	3.3	1	1	4.3	2	2	3.0
うっ血性心不全	1	1	1.1	1	1	4.3			
心拡大	2	2	2.2				2	2	3.0
耳および迷路障害	1	1	1.1	0	0	0	1	1	1.5
回転性めまい	1	1	1.1				1	1	1.5
眼障害	3	2	2.2	2	1	4.3	1	1	1.5
白内障	1	1	1.1				1	1	1.5
新生血管加齢黄斑変性	2	1	1.1	2	1	4.3			
胃腸障害	2	2	2.2	0	0	0	2	2	3.0
便秘	1	1	1.1				1	1	1.5
悪心	1	1	1.1				1	1	1.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1.1	0	0	0	1	1	1.5
末梢性浮腫	1	1	1.1				1	1	1.5
感染症および寄生虫症	1	1	1.1	0	0	0	1	1	1.5
歯周炎	1	1	1.1				1	1	1.5
臨床検査	7	6	6.7	1	1	4.3	6	5	7.5
血中カルシウム減少	1	1	1.1				1	1	1.5
血中尿酸増加	1	1	1.1				1	1	1.5
好酸球数増加	1	1	1.1				1	1	1.5
フィブリンＤダイマー増加	3	3	3.3	1	1	4.3	2	2	3.0
プロトロンビン時間延長	1	1	1.1				1	1	1.5
代謝および栄養障害	2	2	2.2	0	0	0	2	2	3.0
高カリウム血症	1	1	1.1				1	1	1.5
2 型糖尿病	1	1	1.1				1	1	1.5
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	1.1	0	0	0	1	1	1.5
骨癌	1	1	1.1				1	1	1.5
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.1	0	0	0	1	1	1.5
爪肥厚	1	1	1.1				1	1	1.5
血管障害	4	4	4.4	1	1	4.3	3	3	4.5
深部静脈血栓症	1	1	1.1	1	1	4.3			
高血圧	3	3	3.3				3	3	4.5

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-37

2.7.6.12.12.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

グループ 2 パート 2 移行被験者で死亡は認められなかった。

パート 2 移行被験者のその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.12-68，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-1 14.16.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.12-69 に示した。

重篤な有害事象はパート 2 移行被験者全体 90 名中 11 名（12.2%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 67 名中 9 名（13.4%），プラセボ開始群 23 名中 2 名（8.7%）であった。重篤な有害事象は，JTZ-951 開始群 67 名中で網膜剥離，半月板損傷，骨癌，細菌性気管支炎，末梢性浮腫，急性膵炎，意識消失，完全房室ブロック，サルコイドーシス，腸炎が各 1 名，プラセボ開始群 23 名中で腎盂腎炎，敗血症，腎後性腎不全，深部静脈血栓症が各 1 名に認められた。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，プラセボ開始群の 1 名に認められた深部静脈血栓症であった。重篤な副作用はパート 2 移行被験者全体 90 名中各 1 名に認められた骨癌，深部静脈血栓症であった。骨癌が認められた被験者は 2 mg 開始群，深部静脈血栓症が認められた被験者はプラセボ開始群であった。重篤な副作用の叙述を 2.7.6.24.2 に添付した。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象は，パート 2 移行被験者全体 90 名中 3 名（3.3%）に認められ，その内訳は，JTZ-951 開始群 67 名中に黄斑浮腫，末梢性浮腫が各 1 名（1.5%），プラセボ開始群 23 名中に新生血管加齢黄斑変性が 1 名（4.3%）であった。末梢性浮腫と新生血管加齢黄斑変性は副作用と判断された。

表 2.7.6.12-68　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	JTZ-951 投与開始後日数（Day）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/78 歳）	4 mg 開始群	網膜剥離*1	28	28	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復*1	56
[redacted]（女性/76 歳）	6 mg 開始群	半月板損傷	135	135	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
[redacted]（男性/70 歳）	2 mg 開始群	骨癌	208	208	2 mg	中等度	関連あり	投与量変更せず	有	未回復	–*2
[redacted]（女性/70 歳）	2 mg 開始群	細菌性気管支炎*3	40	40	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復*3	18
[redacted]（女性/73 歳）	2 mg 開始群	末梢性浮腫	142	142	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	20
[redacted]（女性/60 歳）	6 mg 開始群	急性膵炎	142	142	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
[redacted]（女性/81 歳）	プラセボ開始群	腎盂腎炎	61	104	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	27
		敗血症	148	191	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	39
		腎後性腎不全	112	155	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	130
[redacted]（男性/67 歳）	2 mg 開始群	意識消失	155	155	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	4
[redacted]（男性/74 歳）	プラセボ開始群	深部静脈血栓症	14	57	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	106
[redacted]（男性/83 歳）	6 mg 開始群	完全房室ブロック	195	195	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	12
		サルコイドーシス	196	196	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
[redacted]（女性/57 歳）	4 mg 開始群	腸炎	131	131	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	60

*1：パート 1 で発現，パート 2 で回復
*2：調査期間以降も継続
*3：パート 1 で発現，パート 1 の事象名は気管支炎，パート 2 で回復
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-39

表 2.7.6.12-69　他の重要な有害事象一覧表（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	JTZ-951 投与開始後日数（Day）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（女性/51 歳）	4 mg 開始群	黄斑浮腫	127	127	2 mg	軽度	関連なし	投与中止	無	回復	29
[redacted]（女性/82 歳）	6 mg 開始群	末梢性浮腫	57	57	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	16
[redacted]（女性/80 歳）	プラセボ開始群	新生血管加齢黄斑変性	22	66	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	141

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-40

2.7.6.12.12.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したグループ 2 パート 2 移行被験者の臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.12-70 に示した。パート 2 移行被験者全体 90 名で 10%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，D ダイマー増加が 38 名（42.2%），無機リン増加が 29 名（32.2%），CRP 定量増加が 24 名（26.7%），クレアチニン増加が 20 名（22.2%），リンパ球減少が 17 名（18.9%），尿素窒素増加が 12 名（13.3%），Ca 減少が 11 名（12.2%）であった。

パート 2 移行被験者の血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.12-70　臨床検査異常値の発現例数（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

項目	方向	パート 2 全体 (N = 90)		プラセボ開始群 (N = 23)		JTZ-951 開始群 (N = 67)	
		例数	%	例数	%	例数	%
白血球数	減少	1	1.1	0		1	1.5
白血球数	増加	2	2.2	0		2	3.0
リンパ球	減少	17	18.9	5	21.7	12	17.9
単球	増加	1	1.1	0		1	1.5
好酸球	増加	6	6.7	1	4.3	5	7.5
血糖	増加	4	4.4	1	4.3	3	4.5
中性脂肪	増加	6	6.7	1	4.3	5	7.5
γ-GTP	増加	2	2.2	0		2	3.0
LDH	増加	1	1.1	0		1	1.5
ALP	増加	1	1.1	1	4.3	0	
尿素窒素	増加	12	13.3	1	4.3	11	16.4
クレアチニン	増加	20	22.2	2	8.7	18	26.9
尿酸	増加	2	2.2	0		2	3.0
Ca	減少	11	12.2	3	13.0	8	11.9
無機リン	減少	2	2.2	0		2	3.0
無機リン	増加	29	32.2	6	26.1	23	34.3
Na	減少	2	2.2	1	4.3	1	1.5
K	減少	2	2.2	1	4.3	1	1.5
K	増加	7	7.8	4	17.4	3	4.5
Cl	減少	1	1.1	0		1	1.5
CRP 定量	増加	24	26.7	3	13.0	21	31.3
PT-INR	増加	3	3.3	0		3	4.5
APTT	増加	4	4.4	1	4.3	3	4.5
フィブリノゲン	増加	5	5.6	0		5	7.5
D ダイマー	増加	38	42.2	8	34.8	30	44.8

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-42

2.7.6.12.12.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，グループ 2 パート 2 のバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.12-71 示した。パート 2 移行被験者全体 90 名で 10%以上に異常値を認めたバイタルサインの項目は，体温減少が 9 名（10.0%）であった。

パート 2 移行被験者の脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。有害事象としてパート 2 移行被験者全体 90 名中 5 名（5.6%）に認められた高血圧を除き，個々の被験者での収縮期血圧及び拡張期血圧の推移に，臨床上問題となる変化は認められなかった。高血圧は，いずれも合併症である高血圧の悪化と判断された。

表 2.7.6.12-71　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

項目	方向	パート 2 全体 (N = 90)		プラセボ開始群 (N = 23)		JTZ-951 開始群 (N = 67)	
		例数	%	例数	%	例数	%
体重	減少	4	4.4	0		4	6.0
体重	増加	6	6.7	2	8.7	4	6.0
収縮期血圧	減少	3	3.3	0		3	4.5
収縮期血圧	増加	2	2.2	1	4.3	1	1.5
拡張期血圧	減少	8	8.9	1	4.3	7	10.4
拡張期血圧	増加	2	2.2	1	4.3	1	1.5
脈拍数	減少	1	1.1	0		1	1.5
体温	減少	9	10.0	1	4.3	8	11.9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-43

2.7.6.12.12.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

グループ 2 パート 2 移行被験者で標準 12 誘導心電図の異常が散見されたものの，臨床上問題となる変化は認められなかった。

パート 2 移行被験者で胸部 X 線検査の異常が散見されたものの，有害事象としてパート 2 移行被験者全体 90 名中 2 名（2.2%）に認められた心拡大を除き，臨床上問題となる変化は認められなかった。

パート 2 移行被験者で眼底検査の異常が散見されたものの，有害事象としてパート 2 移行被験者全体 90 名中で 2 名（2.2%）に認められた網膜裂孔を除き，臨床上問題となる変化は認められなかった。

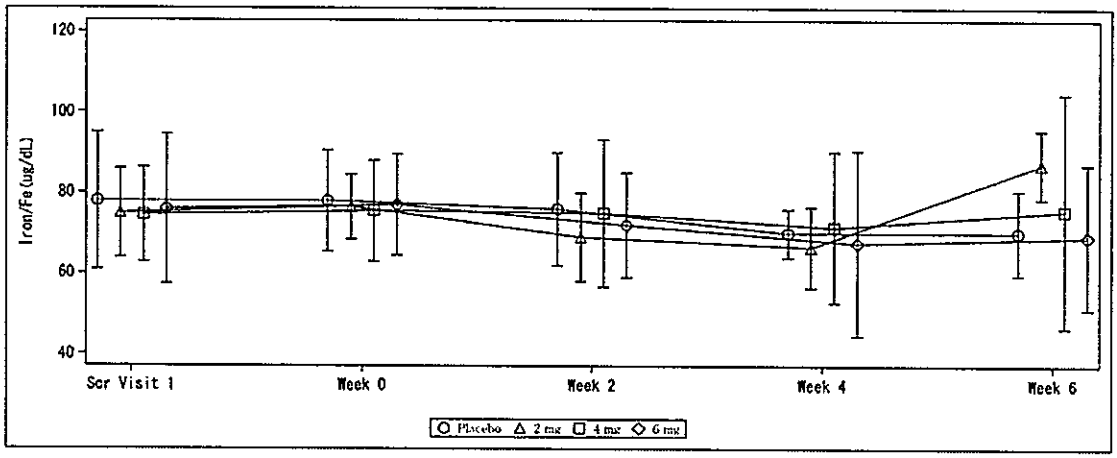
2.7.6.12.13 その他の調査

2.7.6.12.13.1 グループ 1

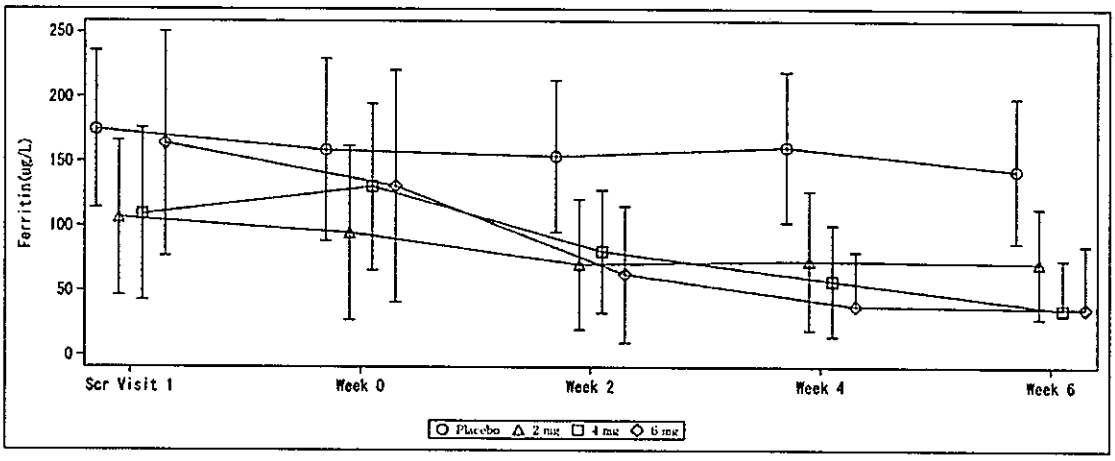
2.7.6.12.13.1.1 鉄関連検査

鉄関連検査は JTZ-951 を固定用量で投与しているパート 1 の推移に基づき評価した。グループ 1 パート 1 の安全性解析対象集団の鉄関連検査の推移図を図 2.7.6.12-13 に示した。グループ 1 パート 1 で，治験薬投与開始後に，2 mg 投与群の血清鉄に，Week 4 まで明らかな変動は認められなかったが，Week 6 に上昇傾向が認められた。プラセボ投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の血清鉄に明らかな変動は認められなかった。プラセボ投与群のフェリチンに明らかな変動は認められず，JTZ-951 投与群のフェリチンは低下傾向を示した。プラセボ投与群の TIBC に明らかな変動は認められず，JTZ-951 投与群の TIBC は上昇傾向を示した。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群の TSAT に明らかな変動は認められず，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の TSAT は低下傾向を示した。いずれの投与群でもヘプシジンは低下傾向を示した。

血清鉄



フェリチン



TIBC

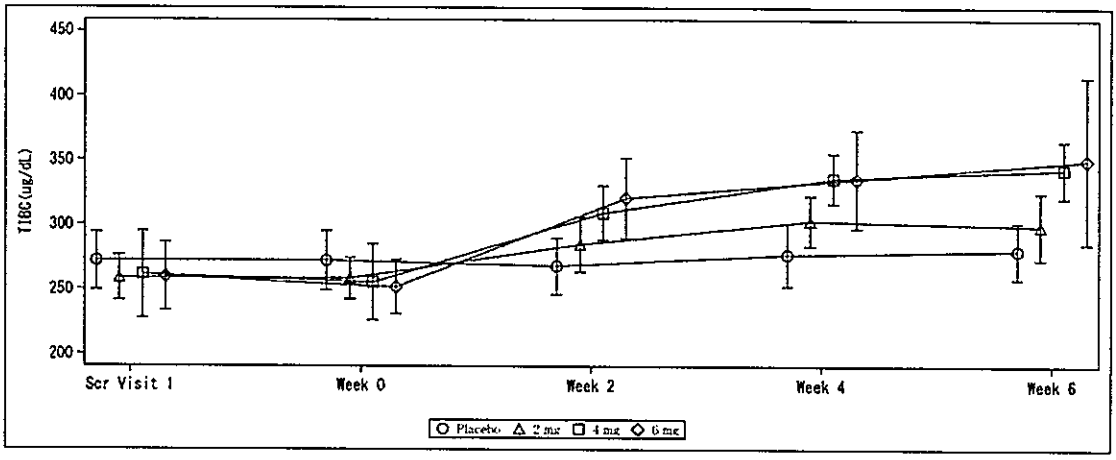
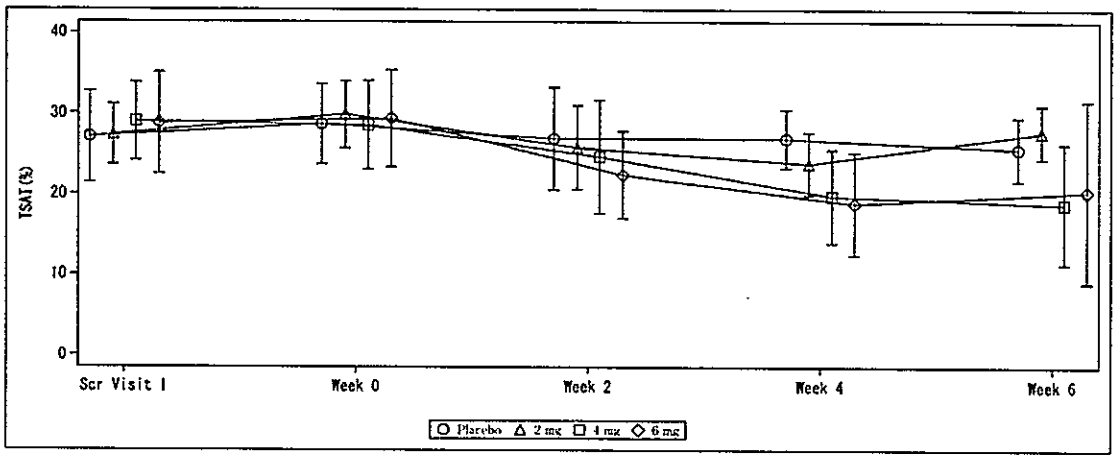


図 2.7.6.12-13　鉄関連検査の推移図

（MBA3-1，グループ 1 パート 1，安全性解析対象集団）

中央値±四分位偏差，単位 μg/L＝ng/mL
Source：CTD5.3.5.1-1 図 12-3，図 12-4，図 12-5

TSAT



ヘプシジン

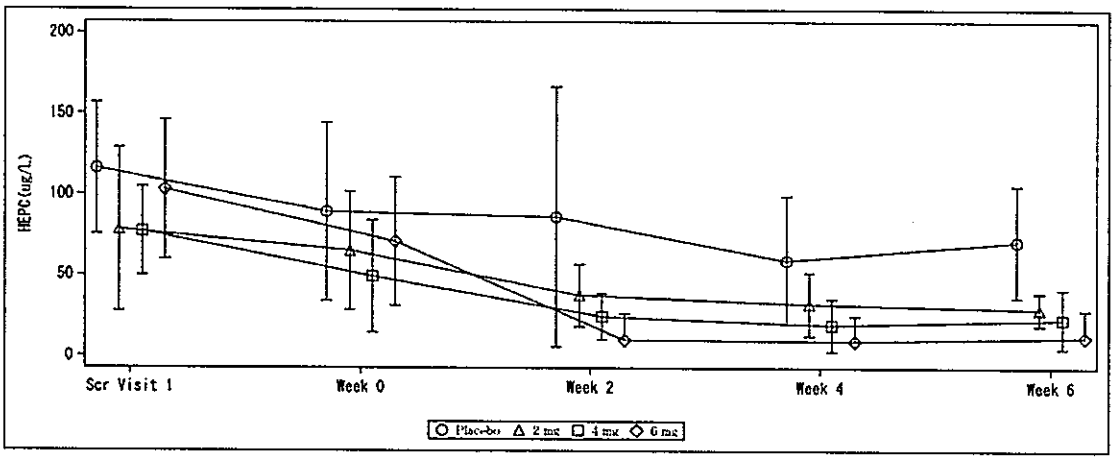


図 2.7.6.12-13　鉄関連検査の推移図
（MBA3-1，グループ 1 パート 1，安全性解析対象集団）（続き）

中央値±四分位偏差，単位 μg/L＝ng/mL
Source：CTD5.3.5.1-1 図 12-6，図 12-7

2.7.6.12.13.1.2 EPO 及び VEGF

パート 2 移行被験者の EPO，VEGF の推移に基づき，JTZ-951 の投与に伴う EPO，VEGF の変動を評価した。グループ 1 パート 2 移行被験者の安全性解析対象集団の EPO 及び VEGF の推移図を図 2.7.6.12-14，図 2.7.6.12-15 に示した。グループ 1 パート 2 移行被験者では，治験薬継続投与中に EPO に明らかな変動は認められなかったが，治験薬継続投与終了後（Ext F-up Visit），EPO に低下傾向が認められた。治験薬継続投与開始後，VEGF に明らかな変動は認められなかった。

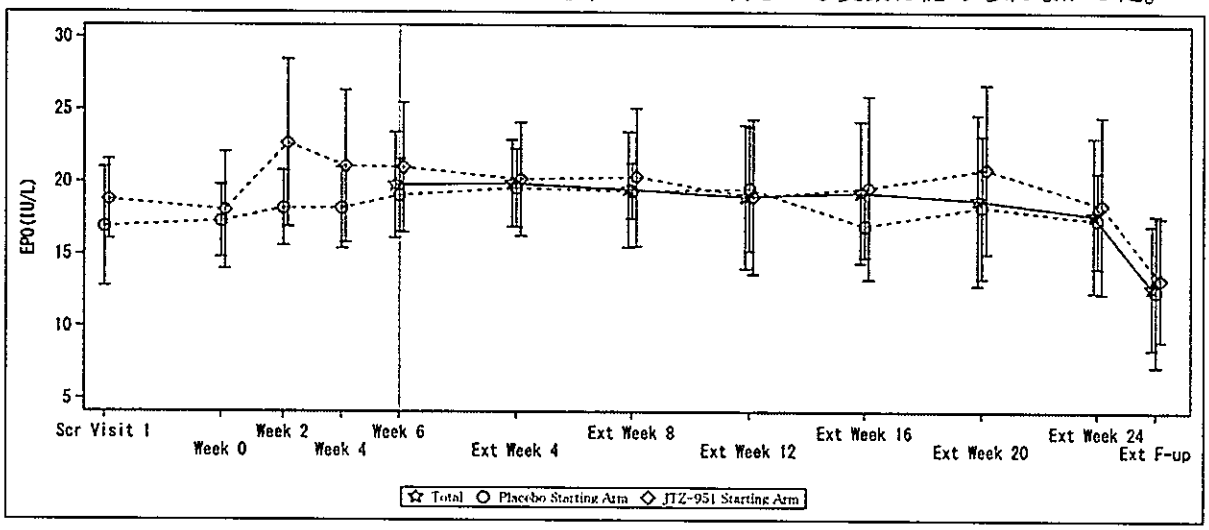


図 2.7.6.12-14　EPO の推移図
（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：パート 2 移行被験者全体
EPO の基準値：9.1～32.8 IU/L
中央値±四分位偏差
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD5.3.5.1-1 図 12-9

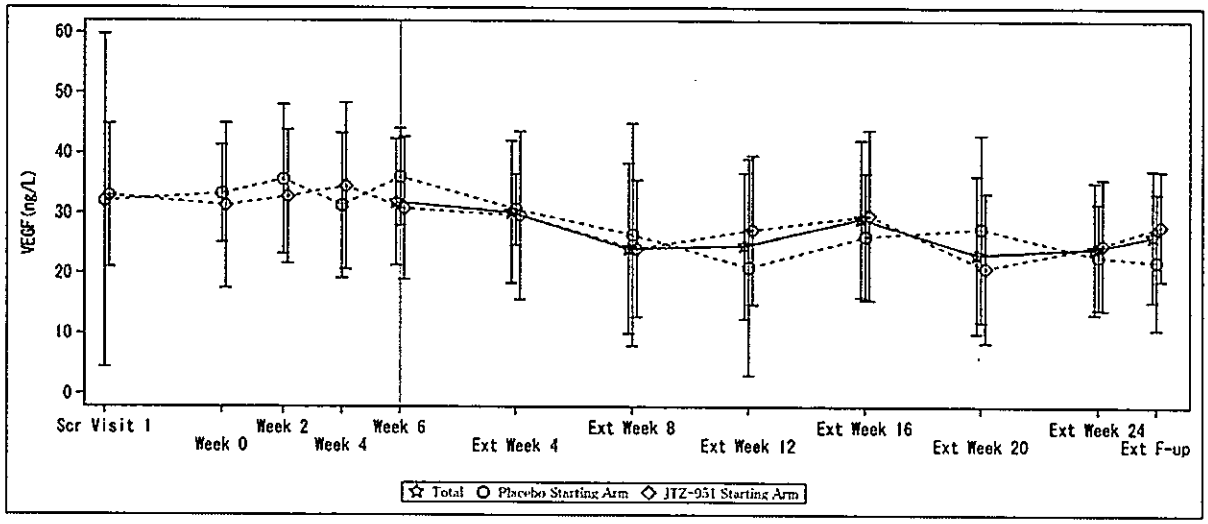


図 2.7.6.12-15　VEGF の推移図
（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：パート 2 移行被験者全体
中央値±四分位偏差
単位：ng/L＝pg/mL
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD5.3.5.1-1 図 12-10

2.7.6.12.13.1.3 腎機能関連検査

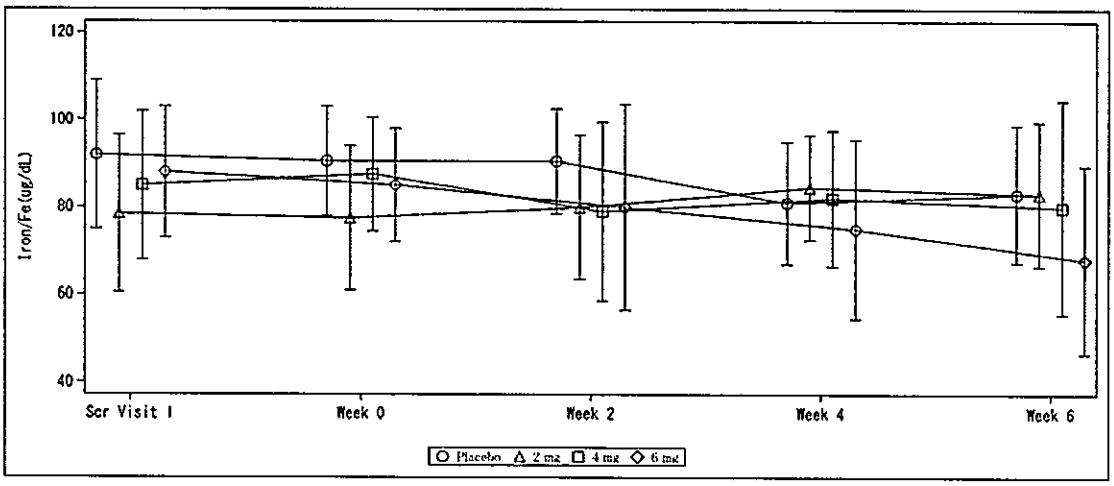
パート 2 移行被験者の腎機能関連検査値に基づき JTZ-951 による腎機能関連検査値の変動を評価した。グループ 1 パート 2 移行被験者では，腎機能マーカー（eGFRcreat，eGFRcys，シスタチン C，及び尿蛋白／クレアチニン比）に明らかな変動は認められなかった（「CTD5.3.5.1-1 12.2.6.3 項」参照）。

2.7.6.12.13.2 グループ 2

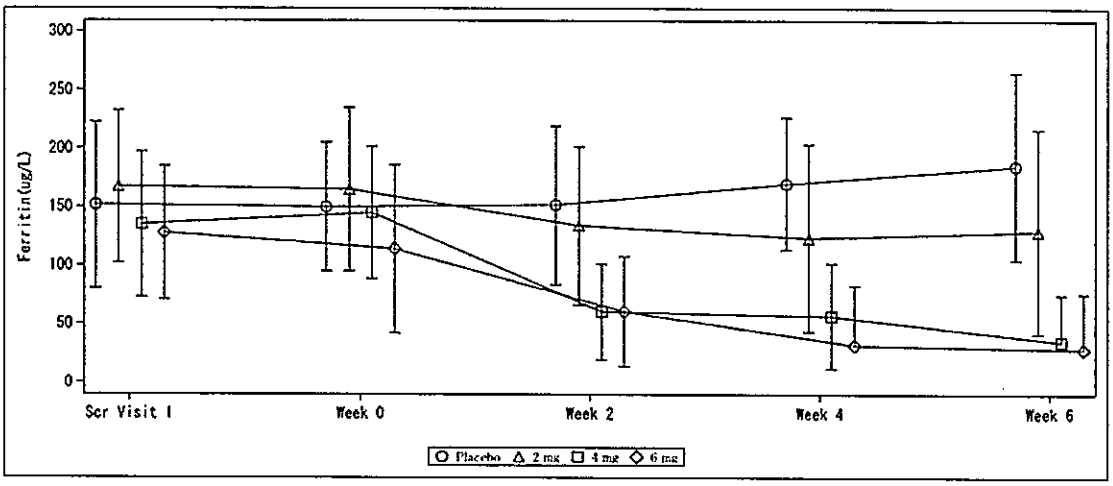
2.7.6.12.13.2.1 鉄関連検査

鉄関連検査は JTZ-951 を固定用量で投与しているパート 1 の推移に基づき評価した。グループ 2 パート 1 の安全性解析対象集団の鉄関連検査の推移図を図 2.7.6.12-16 に示した。グループ 2 パート 1 で，治験薬投与開始後に，プラセボ投与群，2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の血清鉄に明らかな変動は認められず，6 mg 投与群の血清鉄は低下傾向を示した。プラセボ投与群のフェリチンに明らかな変動は認められず，JTZ-951 投与群のフェリチンは低下傾向を示した。プラセボ投与群の TIBC に，明らかな変動は認められず，JTZ-951 投与群の TIBC は上昇傾向を示した。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群の TSAT に明らかな変動は認められず，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の TSAT は低下傾向を示した。プラセボ投与群のヘプシジンに明らかな変動は認められず，JTZ-951 投与群のヘプシジンは低下傾向を示した。

血清鉄



フェリチン



TIBC

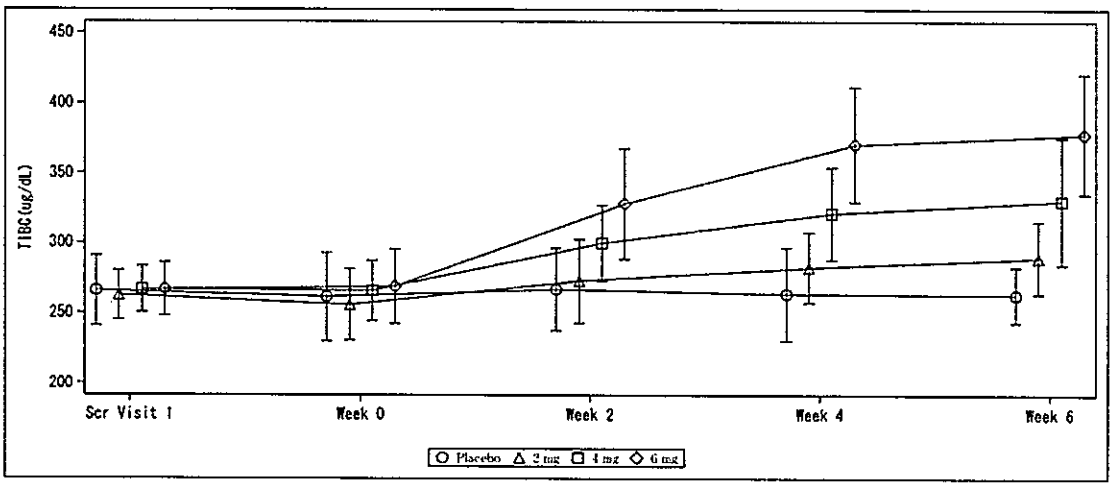
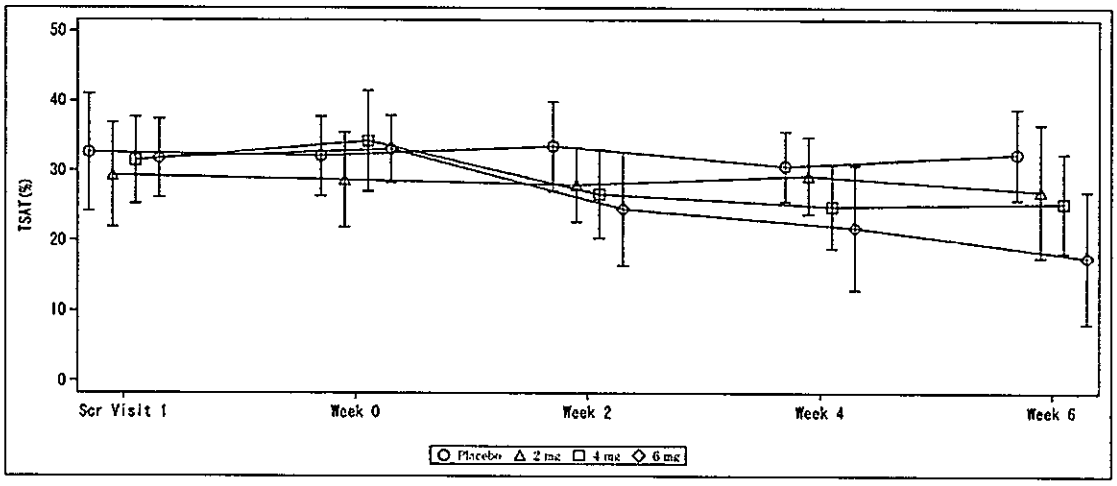


図 2.7.6.12-16　鉄関連検査の推移図（MBA3-1，グループ 2 パート 1，安全性解析対象集団）

中央値±四分位偏差，単位 μg/L＝ng/mL，Source：CTD5.3.5.1-1 図 12-18，図 12-19，図 12-20

TSAT



ヘプシジン

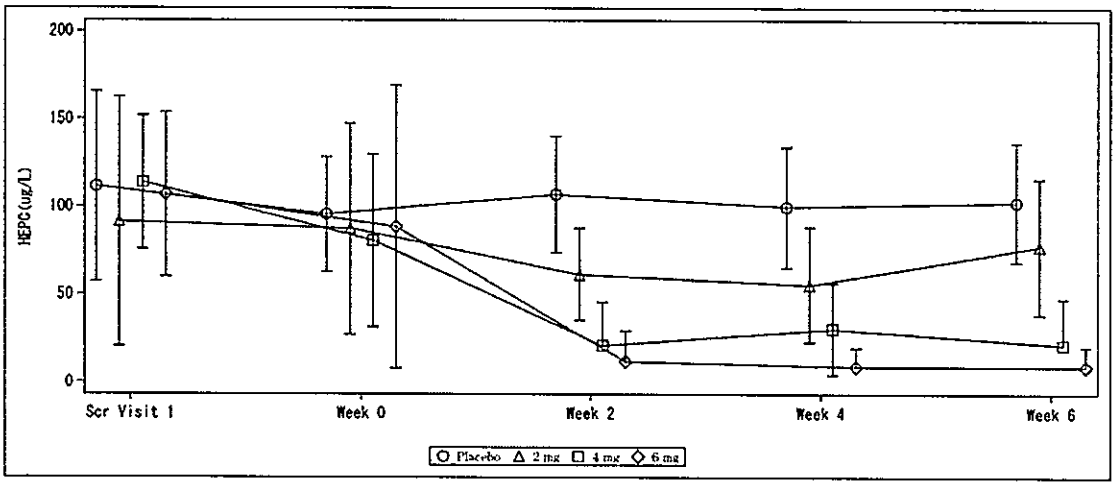


図 2.7.6.12-16　鉄関連検査の推移図（MBA3-1，グループ 2 パート 1，安全性解析対象集団）（続き）

中央値±四分位偏差，単位 μg/L＝ng/mL
Source：CTD5.3.5.1-1 図 12-21，図 12-22

2.7.6.12.13.2.2 EPO 及び VEGF

パート 2 移行被験者の EPO，VEGF の推移に基づき，JTZ-951 の投与に伴う EPO，VEGF の変動を評価した。グループ 2 パート 2 移行被験者の安全性解析対象集団の EPO 及び VEGF の推移図を図 2.7.6.12-17，図 2.7.6.12-18 に示した。グループ 2 パート 2 移行被験者で，治験薬継続投与中に EPO に明らかな変動は認められなかったが，治験薬継続投与終了後（Ext F-up Visit），EPO に低下傾向が認められた。治験薬継続投与開始後，VEGF に明らかな変動は認められなかった。

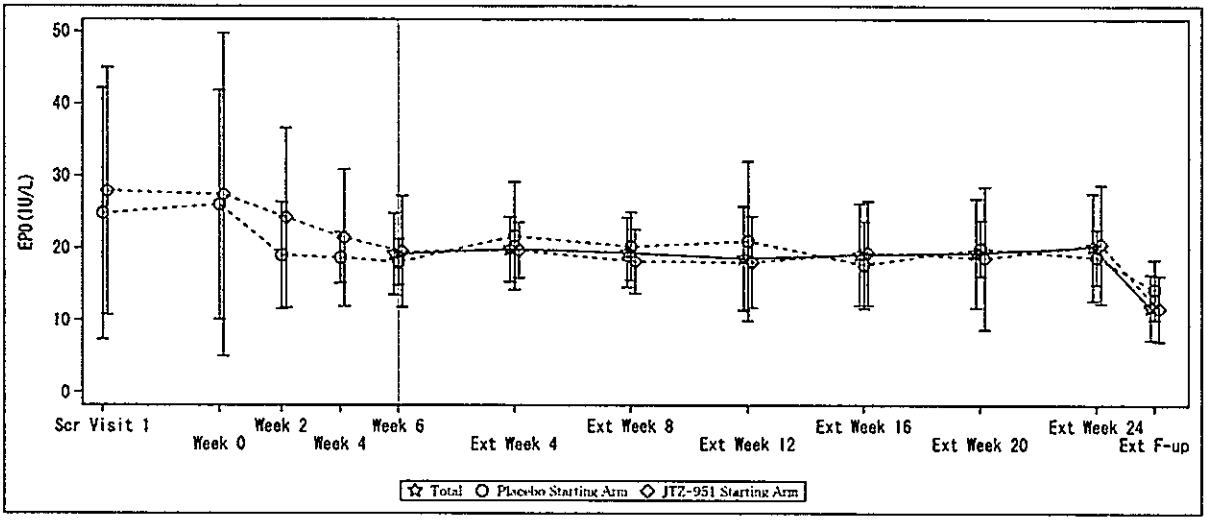


図 2.7.6.12-17　EPO の推移図
（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：パート 2 移行被験者全体
EPO の基準値：9.1～32.8 IU/L
中央値±四分位偏差
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD5.3.5.1-1 図 12-24

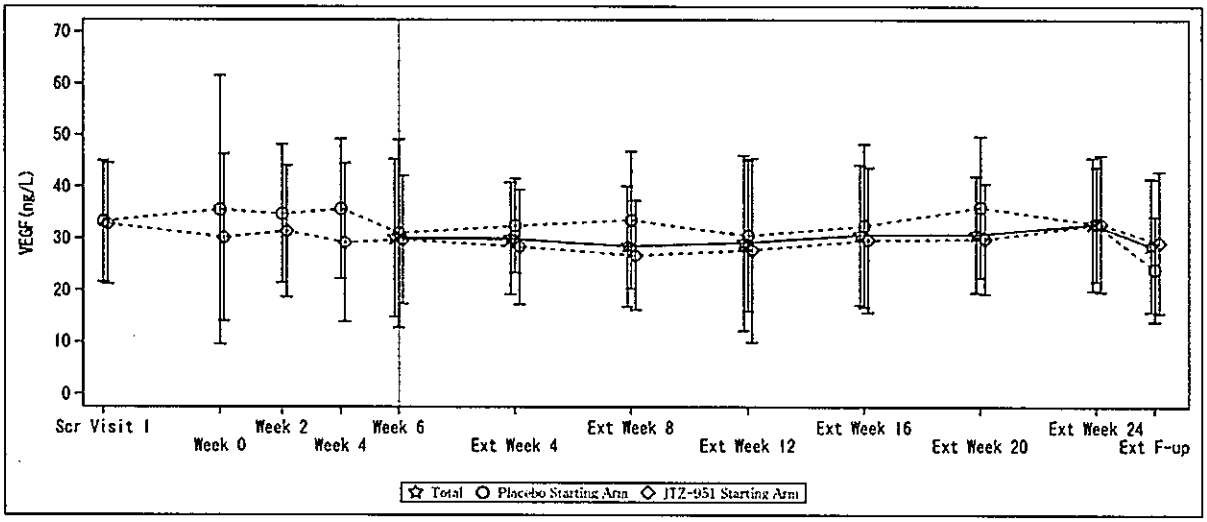


図 2.7.6.12-18　VEGF の推移図
（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：パート 2 移行被験者全体
中央値±四分位偏差
単位：ng/L＝pg/mL
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD5.3.5.1-1 図 12-25

2.7.6.12.13.2.3 腎機能関連検査

パート 2 移行被験者の腎機能関連検査値に基づき JTZ-951 による腎機能関連検査値の変動を評価した。グループ 2 パート 2 移行被験者では，腎機能マーカー（eGFRcreat，eGFRcys，シスタチン C，及び尿蛋白／クレアチニン比）に明らかな変動は認められなかった（「CTD5.3.5.1-1 12.4.6.3 項」参照）。

2.7.6.12.14 考察と全般的結論

本治験では，ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象に，JTZ-951 の用量反応性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討した（グループ 1 パート 1）。加えて，ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象に，ESA から JTZ-951 に切替えた場合の JTZ-951 の用量反応性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討した（グループ 2 パート 1）。また，パート 1 の終了後，非盲検法により JTZ-951 の長期投与時の維持用量及び安全性を検討した（グループ 1 パート 2 及びグループ 2 パート 2）。

ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象として，JTZ-951 を 1 日 1 回 6 週間投与した場合，Hb 濃度上昇速度に JTZ-951 の用量反応性が認められ，2 mg，4 mg 及び 6 mg の用量で Hb 濃度の上昇効果が確認された。6 週間の投与終了後に，JTZ-951 を Hb 濃度に基づき 2 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 24 週間継続投与した場合，Hb 濃度は 10～12 g/dL の範囲で推移した。

ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象として，ESA から JTZ-951 に切替え，JTZ-951 を 1 日 1 回 6 週間投与した場合，JTZ-951 の用量増加に伴いエンドポイント（投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の値の平均値）の Hb 濃度が上昇した。2 mg 投与群及び 4 mg 投与群ではプラセボ投与群と比較してエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合が高い傾向を示したが，プラセボ投与群に対する有意差は認められなかった。6 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合はプラセボ投与群と同程度であった。6 週間の投与終了後に，JTZ-951 を Hb 濃度に基づき 2 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 24 週間継続投与した場合，Hb 濃度は 10～12 g/dL の範囲で推移した。

服薬率は治験期間を通して高く，コンプライアンスは良好であった。継続投与期間を通しての服薬率は，ESA 未治療患者が 98.79%，ESA 治療患者が 98.61%であった。

ESA 未治療患者，ESA 治療患者の双方で，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度の上昇が認められた。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した。

ESA 未治療又は ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象として，JTZ-951 を 2 mg，4 mg 又は 6 mg の用量で 1 日 1 回 6 週間投与した場合，6 mg の用量まで安全性に問題がないことが確認された。さらに，Hb 濃度に基づき JTZ-951 を 2 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 24 週間継続投与し，JTZ-951 を最長 30 週間投与した場合の安全性に問題がないことが確認された。