ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 薬物動態の分析法 4
2.7.1.1.1.1 第 I 相臨床薬理試験(L101 試験)に用いられた分析法 4
2.7.1.1.1.2 国内外の臨床試験における薬物動態の分析法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 5

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
DMS	ジメチルスルフィド
DMSO	ジメチルスルホキシド
$DMSO_2$	ジメチルスルホン
HPLC	液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	液体クロマトグラフィー-紫外可視検出器
KRP-116D	申請薬剤の開発コード、50% DMSO 膀胱内注入液

2.7.1.1　背景及び概観

KRP-116D(以下、本剤)は、ジメチルスルホキシド(DMSO)を注射用水で希釈した膀胱内注入液であり、開発過程で処方変更を行っていないため、生物薬剤学に関する試験は実施しなかった。本項では、第 I 相臨床薬理試験(以下、L101 試験)で用いたヒト血漿中及び膀胱内投与後の回収液中 DMSO 濃度の分析法に加え、公表論文で使用された分析法について記載する。

2.7.1.1.1　薬物動態の分析法

2.7.1.1.1.1　第 I 相臨床薬理試験(L101 試験)に用いられた分析法

2.7.1.1.1.1.1　ヒト血漿中 DMSO 定量法の概要

ヒト血漿中 DMSO は、血漿試料に精製水を加えて希釈した後、液体クロマトグラフィー-紫外検出(HPLC-UV)法で測定した。

本分析法は 19.6～3910 μg/mL の濃度範囲でバリデートされ、検量線の相関係数は 0.999 以上であった。DMSO の保持時間には夾雑ピークがなく、選択性が確認された。また、日内再現性及び日間再現性は精度、真度ともにガイドライン[1)]の判断基準を満たした。DMSO はヒト血漿中において、室温下 19 時間、凍結(-40ºC 設定)保存 56 日間及び凍結融解繰り返し 5 回まで安定であることが確認された。また、前処理後試料は 48 時間後まで安定であることが確認された。

2.7.1.1.1.1.2　膀胱内投与後の回収液中 DMSO 定量法の概要

測定対象試料は、本剤をヒト膀胱内に 50 mL 注入し、15 分間保持させた後、カテーテルを用いて回収されたもの(以下、ヒト膀胱内投与後の回収液)である。ヒト膀胱内投与後の回収液は、投与液が膀胱内に 15 分間保持される間に尿で希釈された試料と考えられるため、本分析法では生理食塩液で 50%に希釈したヒト尿試料(ヒト希釈尿)をコントロールマトリクスとして用いた。

ヒト膀胱内投与後の回収液中 DMSO は、回収液試料にヒト希釈尿及び精製水を加えて希釈した後、HPLC-UV 法で測定した。

本分析法は 0.391～97.8 mg/mL の濃度範囲でバリデートされ、検量線の相関係数は 0.997 以上であった。DMSO の保持時間には夾雑ピークがなく、選択性が確認された。また、日内再現性及び日間再現性は精度、真度ともにガイドライン[1)]の判断基準を満たした。DMSO はヒト膀胱内投与後の回収液中において、室温下 24 時間、凍結(-40ºC 設定)保存 28 日間及び凍結融解繰り返し 5 回まで安定であることが確認された。また、前処理後試料は 51 時間後まで安定であることが確認された。

2.7.1.1.1.2　国内外の臨床試験における薬物動態の分析法

DMSO の定量は、当社が実施した L101 試験の他、Kolb ら[2)]、Hucker ら[3)]、Egorin ら[4)]及び Gerhards ら[5)]の報告においても実施されている。DMSO 濃度分析法の詳細が示されていない公表論文もあったが、放射性同位体標識された DMSO は主に液体シンチレーションカウンターを用いて放射活性が測定され、また、非標識化合物の DMSO、ジメチルスルホン($DMSO_2$)及びジメチルスルフィド(DMS)はガスクロマトグラフィーを用いて測定された。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.2　臨床薬理試験

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 5
2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合率 5
2.7.2.2.1.2 *In vitro* 代謝 5
2.7.2.2.1.3 CYP 阻害能 6
2.7.2.2.1.4 CYP 誘導能 6
2.7.2.2.1.5 トランスポーター阻害能 6
2.7.2.2.2 臨床試験 6
2.7.2.2.2.1 日本人健康成人被験者における KRP-116D 膀胱内投与時の薬物動態(L101 試験) 6
2.7.2.2.2.2 膀胱内投与以外の投与経路における薬物動態 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 9
2.7.2.3.2 薬物動態の特徴 9
2.7.2.3.2.1 吸収 9
2.7.2.3.2.2 分布 9
2.7.2.3.2.3 代謝 9
2.7.2.3.2.4 排泄 10
2.7.2.3.3 加齢の影響 10
2.7.2.3.4 腎機能障害の影響 10
2.7.2.3.5 肝機能障害の影響 10
2.7.2.4 特別な試験 10
2.7.2.5 付録 10

表一覧

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料及び発現系を用いた試験一覧 4
表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験一覧 5
表 2.7.2.2-1 膀胱内投与における DMSO の薬物動態パラメータ 7

図一覧

図 2.7.2.2-1 膀胱内投与における血漿中 DMSO 濃度推移 7

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity：投与後 0 時間から無限時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration point：投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
CL/F	Apparent total body clearance：見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma(serum) concentration：最高血漿(血清)中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクロム P450
DMS	Dimethyl sulfide：ジメチルスルフィド
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
$DMSO_2$	Dimethyl sulfone：ジメチルスルホン
HEK293	Human embryonic kidney cells 293：ヒト胎児腎細胞 293
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%抑制濃度
k_{el}	Elimination rate constant：消失速度定数
KRP-116D	申請薬剤の開発コード、50% DMSO 膀胱内注入液
LLC-PK1	Porcine kidney cell：ブタ腎臓近位尿細管由来細胞株
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein : 多剤・毒性化合物排出タンパク
MDR	Multiple drug resistance：多剤耐性タンパク
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸の還元型
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
Vd/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料及び発現系を用いた *in vitro* 試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。血漿タンパク結合率及び薬物相互作用について、ヒト生体試料及び発現系を用いた *in vitro* 試験及び公表論文を基に評価・考察を行った。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料及び発現系を用いた試験一覧

試験項目	試験系		薬物濃度	資料番号
血漿タンパク結合率	ヒト血漿	平衡透析法	^{35}S-DMSO : 128 mmol/L (10 mg/mL)	4.2.2.3-5
CYP 阻害能	ヒト CYP 発現系ミクロソーム	CYP1A2 CYP2B6 CYP2C8 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4	DMSO : 0.1%、0.3%、1%、3% phenacetin : 100 µmol/L 7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin : 50 µmol/L paclitaxel : 10 µmol/L diclofenac : 15 µmol/L ^{14}C-(*S*)-mephenytoin : 100 µmol/L (±)-bufuralol : 10 µmol/L testosterone : 120 µmol/L	4.2.2.6-1
	ヒト肝ミクロソーム	CYP1A2 CYP2C8/2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4	DMSO : 0.2%、0.5%、1%、5% phenacetin : 濃度不明 tolbutamide : 濃度不明 *S*-mephenytoin : 濃度不明 dextromethorphan : 濃度不明 testosterone : 濃度不明	4.2.2.6-2
CYP 誘導能	初代培養ヒト凍結肝細胞	CYP1A2 CYP3A4	DMSO : 0.1%、0.5%、2.5%	4.2.2.6-3
	初代培養ヒト凍結肝細胞	CYP2B6	DMSO : 0.1%、0.25%、0.5%	4.2.2.6-4
トランスポーター阻害能	LLC-PK1 細胞	MDR1、BCRP	DMSO : 0.05%、0.25%、1.25%	4.2.2.6-5
	HEK293 細胞	OATP1B1 OATP1B3 OAT1、OAT3 OCT2、MATE1 MATE2-K	DMSO : 0.05%、0.25%、1.25%	4.2.2.6-5

2.7.2.1.2　臨床薬理試験

DMSO の薬物動態を検討した臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

DMSO を膀胱内投与したときの薬物動態に関する情報はこれまでに報告されておらず、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談で得られた助言(受付番号：[redacted]、相談記録：1.13.2-2)を踏まえ、[redacted]。

ヒトの薬物動態に関しては、L101 試験及び公表論文から得られた臨床試験成績を基に本剤の評価・考察を行った。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧

試験の種類 (実施国)	試験番号	対象 (投与例数)	投与経路 投与方法	投与期間	資料番号
薬物動態 (日本)	KRP116D-L101	健康成人男性 (6 例)	膀胱内投与 絶食下、本剤 50 mL を膀胱内に注入し、15 分間保持	単回	5.3.3.1-1
薬物動態 (外国)	－	健康男性 (5 例)	経口投与 DMSO 1 g/kg	単回	5.4-1
薬物動態 (外国)	－	健康男性 (1 例)	経口投与 DMSO 0.5 g/kg/日	14 日間	5.4-1
薬物動態 (外国)	－	健康男性 (1 例)	静脈内投与 ^{35}S-DMSO 2.0 g/body	単回	4.2.2.3-3
薬物動態 (外国)	－	末梢血幹細胞移植患者 (10 例)	静脈内持続投与 10% DMSO 19.8～64.4 g/body	単回	5.4-2
薬物動態 (外国)	－	健康男性 (3 例)	経皮投与 ^{35}S-DMSO 2 g/body	単回	4.2.2.3-3
薬物動態 (外国)	－	健康男性 (2 例)	経皮投与 ^{35}S-DMSO 1 g/kg	単回	5.4-1

－：該当なし

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1　血漿タンパク結合率

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において、^{35}S-DMSO の血漿タンパク結合率は 30%であった [1)]。

2.7.2.2.1.2　*In vitro* 代謝

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 代謝試験は実施されていないが、ラット肝ミクロソームを用いた試験において、DMSO は NADPH と酸素存在下、ジメチルスルホン($DMSO_2$)に酸化された [1)]。この酸化反応にはモノオキシゲナーゼ型の薬物酸化酵素の関与が示唆されたが、本反応に関与する代謝酵素(CYP を含む)は特定されていない。

2.7.2.2.1.3 CYP 阻害能

ヒト CYP 発現系ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の典型基質による代謝反応に対する DMSO の阻害作用を評価した(2.6.4.7.1)。その結果、DMSO は CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害能を有するものの、IC_{50} 値は本剤の臨床推奨用量における C_{max} (血漿タンパク非結合型)の 65.3 倍以上であり、いずれも血漿中濃度を大きく上回っていた。よって、DMSO がこれらの CYP 分子種で代謝される薬物との直接的な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと推察された。CYP1A2 及び CYP2B6 に対する阻害作用は認められなかった。

2.7.2.2.1.4 CYP 誘導能

初代培養ヒト凍結肝細胞を用いて DMSO の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を評価した(2.6.4.7.2)。その結果、DMSO は高濃度域において CYP2B6 及び CYP3A4 に対する酵素誘導作用を示したが、本剤の臨床推奨用量における C_{max} (血漿タンパク非結合型)の約 50 倍の濃度域では mRNA 発現量の増大を引き起こさなかった。よって、本剤の臨床使用時に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 が誘導される可能性は低いと推察された。

2.7.2.2.1.5 トランスポーター阻害能

MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した基質輸送に対する DMSO の阻害効果を、トランスポーター発現細胞を用いて検討した(2.6.4.7.3)。DMSO はヒト BCRP、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。一方、DMSO はヒト MDR1、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 を阻害することが示されたが、これらのトランスポーターの輸送に対する阻害作用は弱く、IC_{50} 値は 13.8 mg/mL(添加濃度 1.25%)以上であると推定された。これは本剤の臨床推奨用量における C_{max} (血漿タンパク非結合型)の 200 倍以上と大きく上回っていることから、DMSO による阻害作用が臨床上問題となる可能性は低いと推察された。

2.7.2.2.2 臨床試験

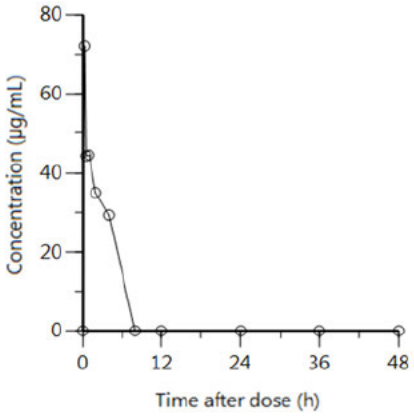
2.7.2.2.2.1 日本人健康成人被験者における KRP-116D 膀胱内投与時の薬物動態(L101 試験)

日本人健康成人男性 6 例を対象に、臨床推奨用量である本剤 50 mL を単回膀胱内投与したときの薬物動態を検討した。単回膀胱内投与時の血漿中 DMSO 濃度の推移を図 2.7.2.2-1 に、DMSO の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。

本剤 50 mL を単回膀胱内投与後、6 例中 1 例のみで血漿中に DMSO が認められた。この 1 例における血漿中 DMSO 濃度は、投与後 15 分に C_{max} に達し、その値は 72.1 μg/mL であった。膀胱から全身循環に移行した DMSO は、5.46 時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与後 4 時間まで検出されたが、8 時間以降は定量下限(19.6 μg/mL)未満であった。6 例中残りの 5 例は、いずれの採血ポイントでも血漿中 DMSO 濃度が定量下限未満であったため、薬物動態パラメータを算出しなかった。

本剤 50 mL を単回膀胱内投与後、膀胱から回収した液体(以下、回収液)からは 83.7% (6 例の平均値)の DMSO が回収され、体内に残存した割合(吸収率)は 16.3% (6 例の平均値)であった。また、血漿中に DMSO が認められた 1 例における膀胱からの DMSO 回収率は 60.7%であり、他の 5 例と比較して膀胱内投与後に体内に残存した DMSO の割合は 2.2 倍～6.2 倍高かった。

図 2.7.2.2-1　膀胱内投与における血漿中 DMSO 濃度推移
(血漿中に DMSO が認められた 1 例の個別値)



[5.3.3.1-1 付録 16.2.6-1 図 1(a)を引用]

表 2.7.2.2-1　膀胱内投与における DMSO の薬物動態パラメータ
(血漿中に DMSO が認められた 1 例の個別値)

C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	k_{el} (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	AUC_{last} (h*µg/mL)	AUC_{inf} (h*µg/mL)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
72.1	0.250	0.127	5.46	7.91	150	381	557	70.6

[5.3.3.1-1 付録 16.2.6-1 表 3 を引用]

2.7.2.2.2　膀胱内投与以外の投与経路における薬物動態

2.7.2.2.2.1　単回経口投与

男性被験者 5 例に DMSO を 1 g/kg 単回経口投与[2)]したときの血清中 DMSO 濃度は、投与後速やかに上昇し、1～4 時間に C_{max} に達し、その値は 1404～3380 µg/mL であった。血清中 DMSO 濃度は、約 20 時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与後 120 時間以降は定量下限(25 µg/mL)未満であった。一方、血清中 $DMSO_2$ 濃度は投与後 68～96 時間に C_{max} に達し、その値は 335～597 µg/mL であった。血清中 $DMSO_2$ 濃度は、約 72 時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与後 400 時間以降は定量下限(10 µg/mL)未満であった。

DMSO を 1 g/kg 単回経口投与したときの投与後 120 時間までの累積尿中 DMSO 排泄率は 30.7%～68.5%であり、投与後 120 時間以降の尿中に DMSO は検出されなかった。また、投与後 120 時間及び 480 時間までの累積尿中 $DMSO_2$ 排泄率は、それぞれ 5.1%～14.5%及び 21.0%～22.9%であった。

2.7.2.2.2.2　反復経口投与

男性被験者 1 例に DMSO を 0.5 g/kg/日で 14 日間反復経口投与[2)]したときの血清中 DMSO 濃度は、投与初日に約 1200 µg/mL となり、最終投与日は 1275 µg/mL であった。最終投与から 72 時間後の血清中 DMSO 濃度は定量下限(25 µg/mL)未満となり、速やかに消失した。一方、血清中 $DMSO_2$ 濃度は反復投与するにつれて徐々に増加し、投与後 9 日目の血清中 $DMSO_2$ 濃度は 1040 µg/mL であった。血清中 $DMSO_2$ の消失は DMSO に比べて遅く、最終投与から 10 日後でも 170 µg/mL の濃

度が検出された。

14 日間反復経口投与試験において、DMSO の尿中への排泄は最終投与から 56 時間後までに完了し、投与開始から 24 日目までの DMSO の累積尿中排泄率は 53.7%であった。また、$DMSO_2$ の尿中への累積排泄量は最終投与後も徐々に増加していき、投与開始から 24 日目までの $DMSO_2$ の累積尿中排泄率は 17.2%であった。

2.7.2.2.2.2.3 静脈内投与

男性被験者 1 例に 50% ^{35}S-DMSO を 2.0 g 単回静脈内投与[3]したとき、投与後 8 日までの累積尿中放射活性排泄率は約 80%であり、投与後 18 日までに尿中へ完全に排泄された。

また、末梢血幹細胞移植患者 10 例に 10% DMSO を 253～824 mmol (19.8～64.4 g)静脈内持続投与[4]したときの血漿中 DMSO 濃度は、投与終了後 5 分で 19.1 ± 6.33 mmol/L (1490 ± 495 μg/mL)であった。血漿中の DMSO は速やかに消失し、投与後 48 時間には定量下限 (0.1 mmol/L (7.81 μg/mL)) 未満であった。DMSO の分布容積は 37.3 L であった。また、血漿中 $DMSO_2$ 濃度は投与終了後 5 分から検出され、投与後 24 時間まで徐々に増加し、24～48 時間の血漿中濃度は 4.5～5 mmol/L (424～471 μg/mL)で一定であった。血漿中ジメチルスルフィド(DMS)濃度は投与終了後 5 分から検出され、投与後 48 時間まで 3～5 mmol/L (186～311 μg/mL)の濃度を維持した。循環血中に存在する DMSO は、速やかに代謝を受けて $DMSO_2$ 及び DMS となり、両者は同程度の比率で血漿中に存在した。

静脈内持続投与終了後 24 時間までの累積尿中 DMSO 排泄率は 44.2%であり、腎クリアランスは 14.1 mL/min であった。また、$DMSO_2$ 及び DMS の投与終了後 24 時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ 4.0%及び 3.5%であった。単回静脈内投与試験[3]の結果より、血中の DMSO 及び代謝物は投与後 18 日までに尿中へ完全に排泄されることが明らかとなっていることから、静脈内持続投与終了後 24 時間では尿への排泄が完了していないと考えられた。

2.7.2.2.2.2.4 経皮投与

男性被験者 3 例に ^{35}S-DMSO を 2 g 単回経皮投与[3]したときの血液中放射活性は、投与後速やかに上昇し、5 分後から血液中に放射活性が認められた。投与後 4～6 時間で定常状態に達し、血液中の放射活性は 1.5～3 日間はほとんど変化せず、維持された。投与後 8 時間には、投与量の約 20%が表皮に残存していた。投与後 7 日目までに得られた尿中には投与量の約 40%が排泄され、10～15 日目までには約 50%が排泄された。

男性被験者 2 例に ^{35}S-DMSO を 1 g/kg 単回経皮投与[2]したときの血清中 ^{35}S-DMSO 濃度は、投与後緩やかに上昇し、4～8 時間で C_{max} に達し、その値は 504～560 μg/mL であった。血清中 ^{35}S-DMSO 濃度は、約 11～14 時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与後 36～48 時間以降は定量下限(25 μg/mL)未満であった。^{35}S-DMSO の血清中放射活性は投与後 1 時間から認められたことから、皮膚からの吸収は速やかであった。また、血清中 ^{35}S-$DMSO_2$ 濃度は、投与後 36～72 時間で C_{max} に達し、その値は 333～514 μg/mL であった。血清中 ^{35}S-$DMSO_2$ 濃度は、約 60～70 時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与後 312 時間には C_{max} の 10%以下となった。血清中 ^{35}S-$DMSO_2$ 濃度は経時的に消失したが、^{35}S-DMSO よりも消失は緩やかであった。

1 g/kg 単回経皮投与試験[2]において、DMSO の尿中への排泄は投与後 72 時間までにほぼ完了し、累積尿中 ^{35}S-DMSO 排泄率は 12.7%～13.3%であった。また、^{35}S-$DMSO_2$ は投与後 4 時間以降から尿中へ排泄され、投与後 456 時間までの累積尿中 ^{35}S-$DMSO_2$ 排泄率は 16.8%～18.7%であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

DMSO のヒト血漿における *in vitro* 血漿タンパク結合率は 30%であった [1)]。

DMSO は CYP1A2 及び CYP2B6 に対する阻害作用は認められなかった。一方、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示したが、IC_{50} 値は本剤の臨床推奨用量における C_{max} (血漿タンパク非結合型)の 65.3 倍以上であり、いずれも血漿中濃度を大きく上回っていた。よって、本剤の臨床使用時に CYP 分子種が阻害される可能性は低いと推察された。

3 種の CYP 分子種(CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4)に対する DMSO の酵素誘導を評価したところ、本剤の臨床推奨用量における C_{max} (血漿タンパク非結合型)の約 50 倍の濃度域では酵素誘導作用が認められなかった。よって、本剤の臨床使用時に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 が誘導される可能性は低いと推察された。

各種トランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験において、DMSO はヒト BCRP、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。一方、DMSO はヒト MDR1、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 を阻害することが示されたが、IC_{50} 値は本剤の臨床推奨用量における C_{max} (血漿タンパク非結合型)の 200 倍以上と大きく上回っていた。よって、本剤の臨床使用時にこれらのトランスポーターが阻害される可能性は低いと推察された。

2.7.2.3.2 薬物動態の特徴

2.7.2.3.2.1 吸収

L101 試験の結果から、DMSO は膀胱から速やかに吸収されることが示された。膀胱内投与 15 分後に回収された回収液には投与量の 83.7%(6 例の平均値)の DMSO が含まれており、残りの 16.3%(6 例の平均値)が膀胱から体内へ吸収されたと考えられた。本剤は投与後 15 分間膀胱内に保持させた後、直ちに自然排泄若しくは投与部位である膀胱から回収されるため、投与量に対する膀胱からの DMSO の吸収量は少ないと想定された。

なお、L101 試験の被験者について、血漿中に DMSO が認められた 1 例における膀胱からの DMSO 回収率は 60.7%であり、他の 5 例と比較して膀胱から体内への DMSO の吸収量は多かった。

2.7.2.3.2.2 分布

In vitro 試験において、DMSO のヒト血漿タンパク結合率は 30%であったことから [1)]、薬物置換による薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。10% DMSO を静脈内持続投与 [4)] した時の DMSO の分布容積は 37.3 L と比較的小さく、総体液量と同程度であった。

2.7.2.3.2.3 代謝

DMSO はスルホニル基が酸化され、一酸素添加により $DMSO_2$ に代謝された [1)]。この酸化反応にはモノオキシゲナーゼ型の薬物酸化酵素の関与が示唆された。

DMSO を経口、静脈内及び経皮のいずれの投与経路にて投与しても、血液及び尿中には $DMSO_2$ が確認された [2),4)]。10% DMSO を静脈内持続投与 [4)] したときの血漿及び尿中、^{35}S-DMSO を経皮投与 [3)] したときの呼気中には、DMS が検出された。また、DMSO を膀胱内投与すると呼気にニンニク臭が認められるとの報告があり [5)]、この臭気は呼気中に排泄された DMS に由来すると考えられた。

以上のことから、膀胱内投与後に体内へ吸収された DMSO は速やかに代謝を受け、$DMSO_2$ 及び DMS を生成すると推察された。

2.7.2.3.2.4 排泄

本剤は投与後 15 分間膀胱内に保持させた後､投与部位である膀胱から回収若しくは自然排泄される。単回膀胱内投与後 15 分に膀胱から回収された回収液には、投与された DMSO の大部分(83.7%)が含まれていた(L101 試験)。

DMSO を 14 日間反復経口投与[2)]したときの DMSO 及び $DMSO_2$ の 24 日目までの累積尿中排泄率は 53.7%及び 17.2%と報告されている。また、単回静脈内投与後[3)]の ^{35}S-DMSO は、投与後 8 日までに約 80%が尿中へ排泄され、投与後 18 日には尿中へ完全に排泄されたことから、DMSO の主な排泄経路は尿中であると考えられた。よって、本剤を膀胱内投与したときに吸収された DMSO は、主に尿中へ排泄されると考えられた。

2.7.2.3.3 加齢の影響

高齢者を対象とした加齢の影響は検討していない。

2.7.2.3.4 腎機能障害の影響

腎障害患者を対象とした腎機能障害の影響は検討していない。

2.7.2.3.5 肝機能障害の影響

肝障害患者を対象とした肝機能障害の影響は検討していない。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.3　臨床的有効性

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 試験デザイン 6
2.7.3.1.2 試験対象 7
2.7.3.1.3 有効性評価項目 8
2.7.3.1.4 被験者数 9
2.7.3.1.5 解析対象集団 9
2.7.3.1.6 解析方法 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1 試験対象集団 10
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳と解析対象集団 10
2.7.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 10
2.7.3.2.2 有効性の結果 13
2.7.3.2.2.1 主要評価項目 13
2.7.3.2.2.2 副次的評価項目 14
2.7.3.2.3 部分集団における主な結果の比較 21
2.7.3.2.3.1 病型別の人口統計学的及び他の基準値の特性 21
2.7.3.2.3.2 病型別の有効性の評価 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 33
2.7.3.6 付録 34

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 6
表 2.7.3.2-1 被験者の内訳及び解析対象集団 10
表 2.7.3.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS 11
表 2.7.3.2-3 有効性評価項目のベースライン値の要約：FAS 12
表 2.7.3.2-4 12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS) 13
表 2.7.3.2-5 12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS) 14
表 2.7.3.2-6 12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS) 15
表 2.7.3.2-7 GRA に関する解析(FAS) 16
表 2.7.3.2-8 12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析 (FAS) 18
表 2.7.3.2-9 病型別の人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS) 22
表 2.7.3.2-10 病型別の有効性評価項目のベースライン値の要約(FAS) 23
表 2.7.3.2-11 12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析 (FAS、ハンナ型) 24
表 2.7.3.2-12 12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析 (FAS、ハンナ型) 25
表 2.7.3.2-13 12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析 (FAS、ハンナ型) 25
表 2.7.3.2-14 GRA に関する解析(FAS、ハンナ型) 26
表 2.7.3.2-15 12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析 (FAS、ハンナ型) 27
表 2.7.3.2-16 12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析 (FAS、非ハンナ型) 29
表 2.7.3.2-17 12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析 (FAS、非ハンナ型) 29
表 2.7.3.2-18 12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析 (FAS、非ハンナ型) 30
表 2.7.3.2-19 GRA に関する解析(FAS、非ハンナ型) 30
表 2.7.3.2-20 12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析 (FAS、非ハンナ型) 32
表 2.7.3.6-1 12 週における ICSI のベースラインからの変化量のサブグループ解析 (FAS) 34
表 2.7.3.6-2 12 週における ICPI のベースラインからの変化量のサブグループ解析 (FAS) 35
表 2.7.3.6-3 12 週における pain NRS スコアのベースラインからの変化量のサブグループ解析 (FAS) 36
表 2.7.3.6-4 12 週における GRA レスポンダーのサブグループ解析 (FAS) 37
表 2.7.3.6-5 12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化のサブグループ解析 (FAS) 38

図一覧

図 2.7.3.1-1 L301 試験の試験デザイン 6
図 2.7.3.2-1 ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS) 13

図 2.7.3.2-2 ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)..... 14
図 2.7.3.2-3 pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)..... 15
図 2.7.3.2-4 排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析(FAS)(1/2)..... 19

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
BMI	Body mass index：体格指数
CI	Confidence interval：信頼区間
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
GRA	Global response assessment：全般的改善度評価
ICPI	O'Leary & Sant's interstitial cystitis probrem index：O'Leary & Sant の間質性膀胱炎問題スコア
ICSI	O'Leary & Sant's interstitial cystitis symptom index：O'Leary & Sant の間質性膀胱炎症状スコア
KRP-116D	申請薬剤の開発コード、50% DMSO 膀胱内注入液
LS mean	Least-squares mean：最小二乗平均
MMRM	Mixed model for repeated measures
pain NRS	膀胱痛の Numerical rating scale：膀胱痛の数値化スケール
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差

2.7.3.1　背景及び概観

間質性膀胱炎患者に対する KRP-116D の有効性を評価した試験を表 2.7.3.1-1 に示す。現在、本邦における製造販売承認は取得されていないが、本剤と同一成分の RIMSO-50 は、間質性膀胱炎の治療薬として米国及びカナダで製造販売承認を得ている。また、DMSO の膀胱内注入による治療効果は、国内外の論文及び学会で報告されている [1)-16)]。そのため、本邦での有効性確認には、「医薬品[redacted]相談([redacted])(受付番号：[redacted]、相談記録：1.13.2-1)」及び「医薬品[redacted]相談([redacted])(受付番号：[redacted]、相談記録：1.13.2-2)」による助言を踏まえ、[redacted]。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験の相 試験の目的	試験デザイン	用法・用量 投与期間 [a]	対象 被験者数
KRP116D-L301 5.3.5.1-1 評価	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同 並行群間	KRP-116D 50 mL 又は プラセボ 50 mL を 2 週間ごとに計 6 回膀胱内注入 (治療期間：12 週間)	日本人 間質性膀胱炎患者 96 例 (KRP-116D 群：49 例、 プラセボ群：47 例)

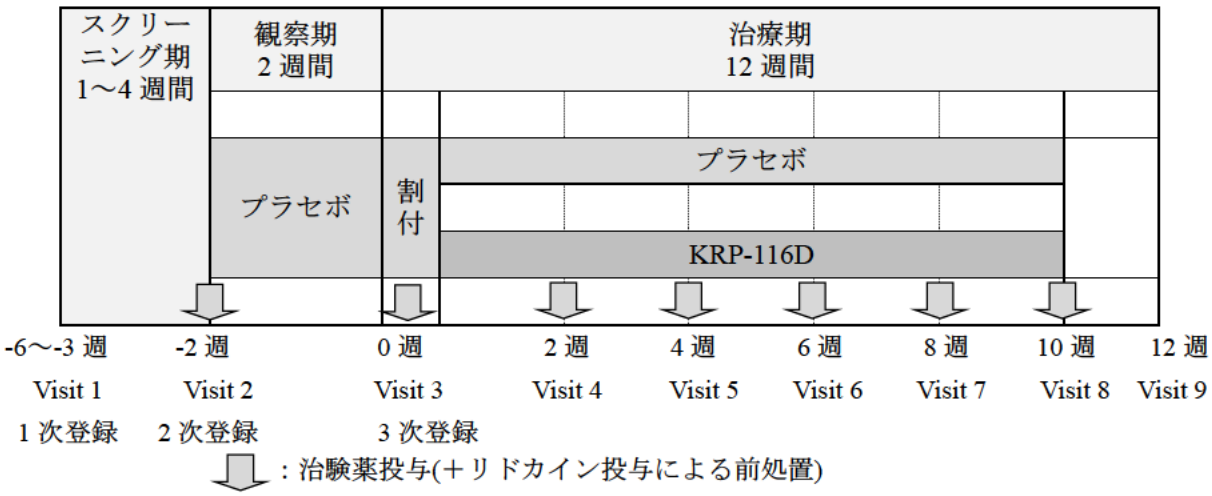
a：観察期開始時のプラセボ投与を除く

2.7.3.1.1　試験デザイン

L301 試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として計画した。試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示す。

本治験では、スクリーニング期 1～4 週間の後、観察期 2 週間及び治療期 12 週間の期間を設けた。観察期では開始時にプラセボ 50 mL を 1 回膀胱内注入し、治療期では KRP-116D 50 mL 又はプラセボ 50 mL のいずれかを 2 週間間隔で計 6 回膀胱内注入した後、12 週で有効性及び安全性を評価した。なお、観察期開始時のプラセボ投与も含め、全ての治験薬投与前に 4%リドカインによる前処置を行った。

図 2.7.3.1-1　L301 試験の試験デザイン



2.7.3.1.2 試験対象

L301 試験の選択基準、除外基準、観察期移行基準及び治療期移行基準を以下に示す。

(1) 選択基準

1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人外来患者
2) 膀胱内視鏡検査で間質性膀胱炎の確定診断を受けている
3) 膀胱痛を有し、かつ頻尿、尿意亢進又は尿意切迫感のいずれかの間質性膀胱炎症状を有する
4) 治験期間中、食事指導の内容を変更せず遵守できる(Visit 1 で実施していない場合、Visit 1 から新たに食事指導を開始する)
5) 治験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、治験の目的を理解し自発的に志願し、治験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等より本治験への参加が適切と判断される者

(2) 除外基準

1) 治験責任医師等より、治験の対象として不適当と判断された
2) 悪性腫瘍の合併又は 5 年以内の既往歴がある
3) 重篤な心・肝・腎・血液疾患等の合併症を有する
4) DMSO 又はアミド型局所麻酔薬に対する過敏症の既往歴を有する
5) Visit 1 前 3 箇月(12 週)以内に他の治験薬若しくは医療機器を使用した治験に参加した、又は現在参加中である
6) 後嚢下白内障又はアトピー性白内障の合併症を有する
7) 治験期間中に眼内レンズ挿入術等の水晶体手術を予定している
8) 妊娠中、授乳中、治験期間中に妊娠を希望する、又は治験期間中に有効性の高い避妊法(避妊具、経口避妊薬等)を実施することに同意が得られない女性患者、又は治験期間中に有効性の高い避妊法(避妊具等)を実施することに同意が得られない妊娠可能なパートナーのいる男性患者
9) Visit 1 前 3 箇月(12 週)以内に尿路性器感染症(細菌性膀胱炎、膀胱結核、尿道炎、前立腺炎、性器クラミジア、性器ヘルペス等)の既往歴がある
10) 以下の疾患を合併し、現時点の諸症状(膀胱痛、膀胱不快感、頻尿、尿意亢進又は尿意切迫感)の主な原因と判断された
    - 膀胱疾患：過活動膀胱、神経因性膀胱、膀胱結石、放射線性膀胱炎
    - 前立腺・尿道疾患：前立腺肥大症、尿道憩室、尿道狭窄、尿道結石
    - 婦人科疾患：子宮内膜症、子宮筋腫、膣炎、更年期障害、骨盤臓器脱
    - その他：神経性頻尿、多尿
11) 過去に膀胱拡大術又は膀胱摘出術の施術を受けた
12) 化学物質(シクロホスファミド等)による膀胱炎の既往歴を有する
13) Visit 1 前 6 箇月(24 週)以内に以下の療法を受けた
    - 膀胱水圧拡張術、膀胱内のレーザー治療又は電気焼灼治療、経尿道的切除術、骨盤底再建手術、除痛を目的とした神経ブロック又は脊髄電気刺激法
14) Visit 1 前 6 箇月(24 週) 以内に DMSO 膀胱内注入を受けた
15) Visit 1 前 3 箇月(12 週)以内に DMSO 以外の薬剤の膀胱内注入を受けた
16) 過去に本治験に参加し、本治験薬の投与を受けた

(3) 観察期移行基準

1) 来院前の連続した 2 日間分の症状日誌(pain NRS は 3 日分)が正しく記載されている
2) 症状日誌で 50 mL 以上の排尿が認められる
3) 症状日誌に記載された 24 時間排尿量がいずれも 3000 mL 未満である
4) 症状日誌に記載された pain NRS の平均値が 4 以上である
5) ICSI が 9 点以上である
6) 残尿量が 100 mL 未満である
7) 併用禁止療法、併用禁止薬及び併用制限薬の基準が遵守されている
8) Visit 2 までに尿路性器感染症(細菌性膀胱炎、膀胱結核、尿道炎、前立腺炎、性器クラミジア、性器ヘルペス等)を疑う症状が新たに発現していない
9) 眼科検査で臨床上問題となる異常が認められない
10) 眼科検査で後嚢下白内障又はアトピー性白内障の合併が認められない
11) 治験責任医師等により、安全性上治験を継続して問題ないと判断される

(4) 治療期移行基準

1) 来院前の連続した 2 日間分の症状日誌(pain NRS は 3 日分)が正しく記載されている
2) 症状日誌に記載された 24 時間あたりの平均排尿回数が 8 回以上である
3) ICSI が以下を全て満たす
   - 9 点以上である
   - Visit 2 の ICSI から 30%以上減少していない
4) 症状日誌に記載された pain NRS の平均値が 4 以上である
5) 併用禁止療法、併用禁止薬及び併用制限薬の基準が遵守されている
6) Visit 3 までに尿路性器感染症(細菌性膀胱炎、膀胱結核、尿道炎、前立腺炎、性器クラミジア、性器ヘルペス等)を疑う症状が新たに発現していない
7) 治験責任医師等により、Visit 2 で実施したリドカイン処置により疼痛が膀胱内にあると確認されている(Visit 2 で実施したリドカイン処置による膀胱痛の鎮痛効果が Visit 2 当日に得られていたと判断される)
8) 治験責任医師等により、安全性上治験を継続して問題ないと判断される

2.7.3.1.3 有効性評価項目

L301 試験の主要評価項目、副次的評価項目を以下に示す。

(1) 主要評価項目

投与後 12 週における ICSI のベースラインからの変化量

(2) 副次的評価項目

1) 投与後 12 週における ICPI のベースラインからの変化量
2) 投与後 12 週における 24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量
3) 投与後 12 週における 1 回平均排尿量のベースラインからの変化量
4) 投与後 12 週における 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量
5) 投与後 12 週における pain NRS(0～10 の 11 段階で評価し、症状日誌に記載された値)の平均値のベースラインからの変化量
6) 投与後 12 週における GRA

本治験は、主要評価項目として主観的な評価項目(患者報告アウトカム)を設定し、副次的評価項目として 1)、5)、6)の主観的評価項目に加えて 2)、3)、4)の客観的評価項目(排尿パラメータ)も設定した。

2.7.3.1.4 被験者数

L301 試験では、治療期移行症例として KRP-116D 群及びプラセボ群で各群 45 例の合計 90 例を目標症例数とした。

2.7.3.1.5 解析対象集団

L301 試験では、主たる解析対象集団は、FAS(最大の解析対象集団：Full Analysis Set)とした。また、FAS 及び PPS(治験実施計画書に適合した対象集団：Per Protocol Set)を以下のように定義した。

(1) FAS

本治験に 3 次登録された被験者から、以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団とする。

1) 本治験の対象(日本人の間質性膀胱炎患者)でない被験者
2) 1 次登録時に有していた諸症状が原疾患によるものではないと判断された被験者
3) 治療期薬剤を全く投与されていない被験者
4) 治療期薬剤投与後に有効性データが全くない被験者

(2) PPS

本治験に 3 次登録された被験者から、以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団とする。

1) FAS の症例採否が不採用の被験者
2) 選択基準に該当しない被験者
3) 有効性評価に関連する除外基準に抵触した被験者
4) Visit 3(0 週)の有効性データが全て欠測している被験者
5) Visit 3(0 週)の有効性データ全てが、実施日のズレの許容範囲外で測定された被験者
6) 治験を完了した被験者のうち、Visit 9(12 週)の有効性データ全てが Visit 9(12 週)の実施日のズレの許容範囲外で測定された被験者
7) 治験を治療期で中止した被験者のうち、治療期中止時の有効性データ全てが中止時検査の実施日のズレの許容範囲外で測定された被験者
8) 投薬率(治療期薬剤投与開始日より Visit 8(10 週)又は治療期中止時までに投与されるべき回数に対する実際の治療期薬剤の投与回数)が 75%未満の被験者

2.7.3.1.6 解析方法

主要評価項目(投与後 12 週における ICSI のベースラインからの変化量)は、MMRM(Mixed Model for Repeated Measures)を用いて KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差及びその両側 95%信頼区間を推定し、最小二乗平均の差の検定(有意水準両側 5%)を行うことで、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検証した。なお、MMRM では固定効果として解析 Visit、投与群及び投与群と解析 Visit の交互作用項、共変量としてベースライン値を設定した。

副次的評価項目の投与後 12 週における各項目(ICPI、排尿パラメータ[24 時間あたりの平均排尿回数、1 回平均排尿量、1 回最大排尿量、1 回最大排尿量(変化率)]、pain NRS の平均値)のベースラインからの変化量は、MMRM を用いて主要評価項目と同様の方法で KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検討した。投与後 12 週における GRA は、レスポンダーの割合の群間差及びその 95%信頼区間を算出し、Fisher Exact Test を用いて群間差の検定を行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 試験対象集団

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳と解析対象集団

臨床的有効性を評価した L301 試験の被験者の内訳及び解析対象集団について表 2.7.3.2-1 に示す。中止割合は 3.1%(3/96 例)、中止理由はいずれも有害事象であり、投与群間で同様であった。治療期に移行した全ての被験者が FAS として採用された。

表 2.7.3.2-1 被験者の内訳及び解析対象集団

	KRP-116D 群	プラセボ群	計
同意取得例数	―	―	109
観察期移行例数	―	―	97
治療期移行例数	49(100%)	47(100%)	96(100%)
治験薬投与完了例数	48(98.0%)	45(95.7%)	93(96.9%)
中止例数	1(2.0%)	2(4.3%)	3(3.1%)
FAS	49(100%)	47(100%)	96(100%)
PPS	46(93.9%)	46(97.9%)	92(95.8%)

2.7.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

臨床的有効性を評価した L301 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.2-2 に、有効性評価項目のベースライン値の要約を表 2.7.3.2-3 に示す。

FAS 採用被験者の女性の割合は、KRP-116D 群で 87.8%(43/49 例)、プラセボ群で 93.6%(44/47 例)と女性が多かった。年齢の平均値は、KRP-116D 群で 63.6 歳、プラセボ群で 64.5 歳であった。間質性膀胱炎の病型は、ハンナ型が KRP-116D 群で 85.7%(42/49 例)、プラセボ群で 87.2%(41/47 例)であった。膀胱水圧拡張術は、経験の有無の経験有りが KRP-116D 群で 87.8%(43/49 例)、プラセボ群で 80.9%(38/47 例)であり、カテゴリカル別の割合は 1 年以上前の施術経験が、KRP-116D 群で 51.0%(25/49 例)、プラセボ群で 48.9%(23/47 例)であった。DMSO の膀胱内注入は、経験無しが KRP-116D 群で 87.8%(43/49 例)、プラセボ群で 89.4%(42/47 例)であった。治験開始時の原疾患治療薬の有無は、治療有りが KRP-116D 群で 81.6%(40/49 例)、プラセボ群で 66.0%(31/47 例)であった。FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で類似していた。

有効性評価項目のベースライン値の平均値は、ICSI では KRP-116D 群で 13.9 点、プラセボ群で 13.7 点、ICPI では KRP-116D 群で 12.0 点、プラセボ群で 11.8 点、24 時間当たりの排尿回数では KRP-116D 群で 16.41 回、プラセボ群で 14.93 回、1 回排尿量では KRP-116D 群で 109.4 mL、プラセボ群で 114.1 mL、1 回最大排尿量では KRP-116D 群で 183.5 mL、プラセボ群で 184.4 mL、pain NRS の平均値では KRP-116D 群で 6.50 点、プラセボ群で 6.51 点であった。有効性評価項目のベースライン値は、投与群間で類似していた。

表 2.7.3.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS

Treatment Group		KRP-116D		Placebo	
		n	%	n	%
Number of Subjects		49		47	
Sex	Male	6	12.2	3	6.4
	Female	43	87.8	44	93.6
Age[*a] (year)	< 65	21	42.9	19	40.4
	65 ≤	28	57.1	28	59.6
	n	49		47	
	Mean	63.6		64.5	
	SD	14.2		13.5	
	Min	30		36	
	Median	66.0		67.0	
	Max	87		87	
Height[*b] (cm)	n	49		47	
	Mean	155.14		154.28	
	SD	8.58		7.50	
	Min	139.0		135.4	
	Median	152.90		154.10	
	Max	179.7		171.1	
Weight[*b] (kg)	< 50	20	40.8	19	40.4
	50 ≤	29	59.2	28	59.6
	n	49		47	
	Mean	55.80		52.88	
	SD	11.79		11.52	
	Min	38.6		29.6	
	Median	53.60		52.80	
	Max	90.0		86.8	
BMI[*b] (kg/m^2)	< 25.0	37	75.5	39	83.0
	25.0 ≤	12	24.5	8	17.0
	n	49		47	
	Mean	23.08		22.12	
	SD	3.87		4.18	
	Min	17.6		14.5	
	Median	22.83		21.39	
	Max	34.9		36.0	
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	42	85.7	41	87.2
	Non Hunner Type	7	14.3	6	12.8
Experience of Hydrodistention	No	6	12.2	9	19.1
	Yes	43	87.8	38	80.9
	Less than 1 Year	18	36.7	15	31.9
	Over 1 Year	25	51.0	23	48.9
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	43	87.8	42	89.4
	Yes	6	12.2	5	10.6
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	9	18.4	16	34.0
	Yes	40	81.6	31	66.0

*a: At the time of informed consent *b: Week -6 to -3

[5.3.5.1-1 表 11.2-1 より引用]

表 2.7.3.2-3　有効性評価項目のベースライン値の要約：FAS

Treatment Group		KRP-116D		Placebo	
		n	%	n	%
Number of Subjects		49		47	
ICSI	9 <=, <13	17	34.7	17	36.2
	13<=, <17	20	40.8	19	40.4
	17<=, <=20	12	24.5	11	23.4
	n	49		47	
	Mean	13.9		13.7	
	SD	3.1		3.1	
	Min	9		9	
	Median	14.0		13.0	
	Max	20		20	
ICPI	n	49		47	
	Mean	12.0		11.8	
	SD	3.2		3.0	
	Min	4		6	
	Median	13.0		12.0	
	Max	16		16	
Mean of Urinary Frequency per 24 hr[*a]	n	49		47	
	Mean	16.41		14.93	
	SD	9.41		5.72	
	Min	8.0		8.0	
	Median	15.00		13.50	
	Max	56.5		37.0	
Mean Micturition Volume[*a] (mL)	n	49		47	
	Mean	109.4		114.1	
	SD	54.8		58.5	
	Min	27		31	
	Median	105.8		104.4	
	Max	257		305	
Maximum Micturition Volume[*a] (mL)	< 150	19	38.8	19	40.4
	150 ≤	30	61.2	28	59.6
	n	49		47	
	Mean	183.5		184.4	
	SD	104.2		104.0	
	Min	50		45	
	Median	185.0		165.0	
	Max	600		500	
NRS of Bladder Pain[*b]	< 7	30	61.2	30	63.8
	7 ≤	19	38.8	17	36.2
	n	49		47	
	Mean	6.50		6.51	
	SD	1.46		1.50	
	Min	4.0		4.0	
	Median	6.33		6.33	
	Max	10.0		10.0	

Baseline: Week 0

*a: Mean of the latest 2 days before Week 0　　*b: Mean of the latest 3 days before Week 0

[5.3.5.1-1　表 11.2-2 より引用]

2.7.3.2.2 有効性の結果

2.7.3.2.2.1 主要評価項目

主要評価項目の 12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析を表 2.7.3.2-4、ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析を図 2.7.3.2-1 に示す。

12 週での ICSI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−5.2 点、プラセボ群で−3.4 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−1.8 点(−3.3 点～−0.3 点、p = 0.0188)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示した。以上の結果より、12 週での ICSI のベースラインからの変化量について、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

なお、ICSI のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で−0.7 点(−1.9 点～0.5 点、p = 0.2493)、8 週で−1.9 点(−3.0 点～−0.7 点、P = 0.0022)であり、8 週では 12 週と同様に有意な減少が認められた。

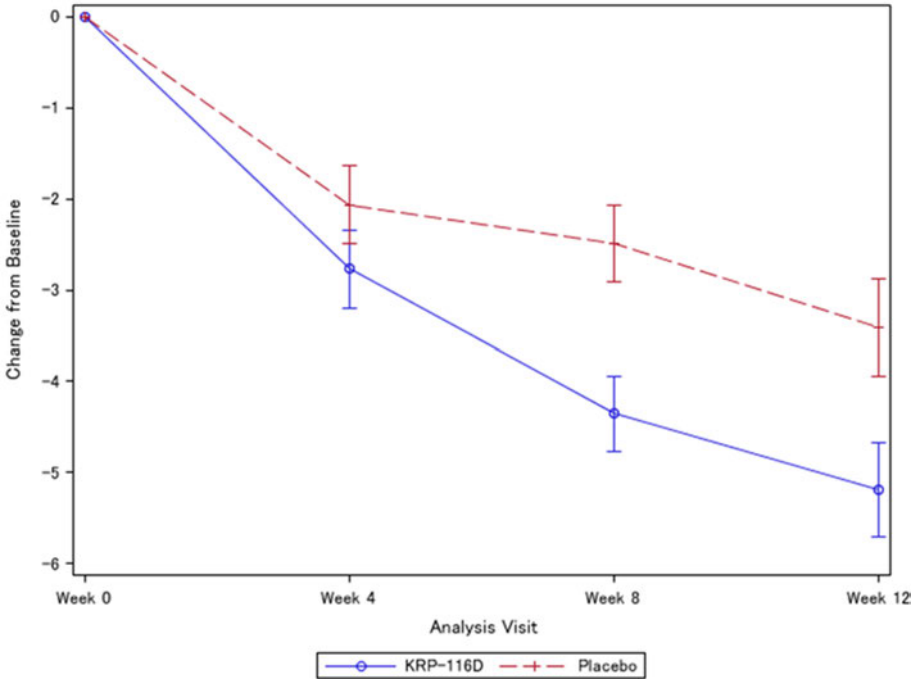
表 2.7.3.2-4 12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)

Treatment Group	ICSI Total Score						Change of ICSI Total Score from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	13.9	3.1	48	8.7	4.2	-5.0	-5.2	4.4	-5.2	(-6.2, -4.2)
Placebo	47	13.7	3.1	45	10.3	4.0	-4.0	-3.4	2.9	-3.4	(-4.5, -2.4)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-1.8	(-3.3, -0.3)	0.0188

[5.3.5.1-1 表 11.4-1 より引用]

図 2.7.3.2-1 ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)



LSmean ± SE

[5.3.5.1-1 図 11.4-1 より引用]

2.7.3.2.2.2　副次的評価項目

(1)　主観的評価項目(患者報告アウトカム)

1)　12 週における ICPI のベースラインからの変化量

12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析を表 2.7.3.2-5、ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析を図 2.7.3.2-2 に示す。

12 週での ICPI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−4.9 点、プラセボ群で−2.4 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−2.5 点(−4.0 点～−1.0 点、p = 0.0014)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示した。

なお、ICPI のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で−1.2 点(−2.2 点～−0.1 点、p = 0.0266)、8 週で−2.3 点(−3.5 点～−1.2 点、P = 0.0002)であり、いずれも 12 週と同様に有意な減少が認められた。

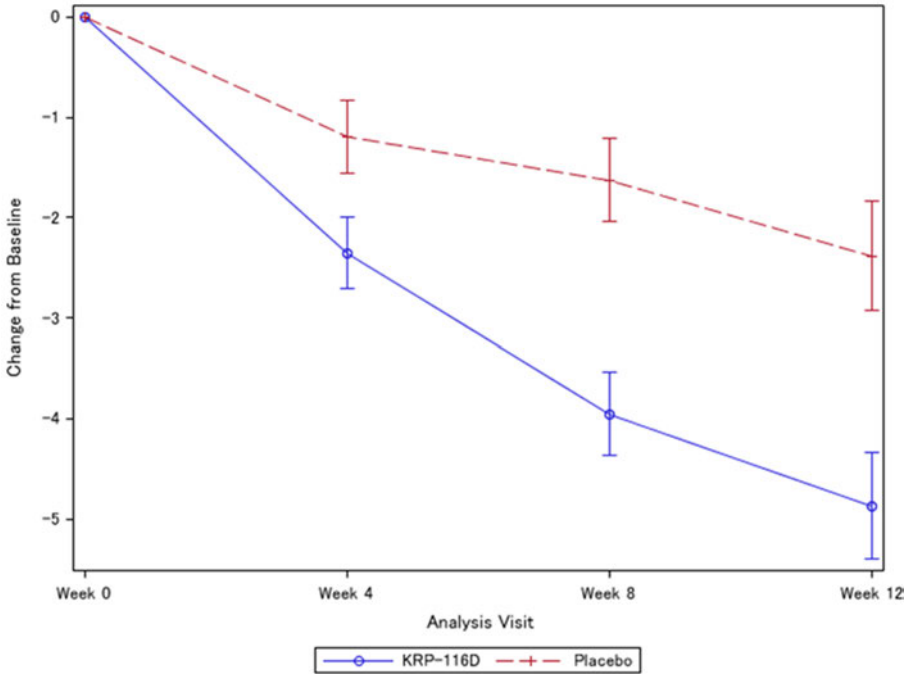
表 2.7.3.2-5　12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)

Treatment Group	ICPI Total Score						Change of ICPI Total Score from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	12.0	3.2	48	7.1	4.6	-4.0	-4.9	4.1	-4.9	(-5.9, -3.8)
Placebo	47	11.8	3.0	45	9.5	3.9	-1.0	-2.3	3.2	-2.4	(-3.5, -1.3)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-2.5	(-4.0, -1.0)	0.0014

[5.3.5.1-1　表 11.4-2 より引用]

図 2.7.3.2-2　ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)



LSmean ± SE

[5.3.5.1-1　図 11.4-2 より引用]

2)　12 週における pain NRS のベースラインからの変化量

12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析を表 2.7.3.2-6、pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析を図 2.7.3.2-3 に示す。

12 週での pain NRS のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−2.87 点、プラセボ群で−2.09 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−0.78 点(−1.71 点～0.15 点、p = 0.0973)であり、プラセボ群と比較して減少幅は大きかったものの、有意な差は認められなかった。

なお、pain NRS のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で−0.86 点(−1.62 点～−0.10 点、p = 0.0261)、8 週で−1.03 点(−1.81 点～−0.24 点、P = 0.0112)であり、いずれも有意な減少が認められた。

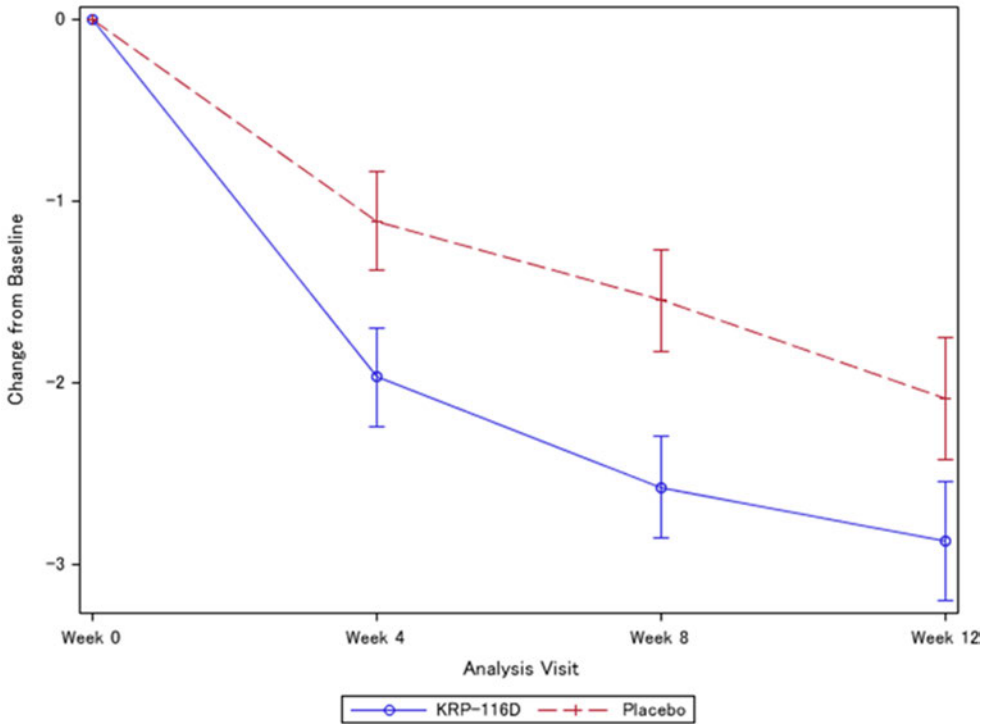
表 2.7.3.2-6　12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)

Treatment Group	NRS Score (Pain)						Change of NRS Score (Pain) from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	6.50	1.46	48	3.64	2.49	-2.17	-2.87	2.64	-2.87	(-3.52, -2.22)
Placebo	47	6.51	1.50	45	4.45	2.28	-1.67	-2.07	2.05	-2.09	(-2.75, -1.42)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-0.78	(-1.71, 0.15)	0.0973

[5.3.5.1-1　表 11.4-4 より引用]

図 2.7.3.2-3　pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)



LSmean ± SE

[5.3.5.1-1　図 11.4-4 より引用]

3) 12 週における GRA

12 週における GRA に関する解析を表 2.7.3.2-7 に示す。

12 週での GRA レスポンダー(「GRA1 : 非常に良くなった」又は「GRA2 : 良くなった」と評価した被験者)の割合は、KRP-116D 群で 52.1%(25/48 例)、プラセボ群で 30.4%(14/46 例)であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する GRA レスポンダーの割合の差(95%信頼区間、p 値)は 21.6%(1.8%～39.2%、p = 0.0385)であり、プラセボ群に対し有意に高かった。

表 2.7.3.2-7　GRA に関する解析(FAS)

Items/Categories	KRP-116D		Placebo	
	Number of Subjects (%)		Number of Subjects (%)	
Frequency of GRA (Post-dose)				
1 : Markedly improved	12	25.0	5	10.9
2 : Moderately improved	13	27.1	9	19.6
3 : Slightly improved	15	31.3	21	45.7
4 : No Change	4	8.3	11	23.9
5 : Slightly worse	2	4.2	0	0.0
6 : Moderately worse	2	4.2	0	0.0
7 : Markedly worse	0	0.0	0	0.0
Responder*a	25	52.1	14	30.4
Non-Responder	23	47.9	32	69.6
Proportion Difference (KRP-116D - Placebo)				
Diff.	21.6			
95%CI	(1.8, 39.2)			
p-value (Fisher exact test)	0.0385			

*a: Rated "1 : Markedly improved" or "2 : Moderately improved"

[5.3.5.1-1　表 11.4-5 より引用]

(2) 客観的評価項目(排尿パラメータ)

12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析を表 2.7.3.2-8、排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析を図 2.7.3.2-4 に示す。

1) 24 時間あたりの平均排尿回数

12 週での 24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量は、最小二乗平均が KRP-116D 群で−3.86 回、プラセボ群で−1.75 回であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−2.11 回(−3.62 回～−0.60 回、p = 0.0068)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示した。

なお、24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で−0.57 回(−1.89 回～0.75 回、p = 0.3930)、8 週で−1.79 回(−3.04 回～−0.54 回、p = 0.0054)

であり、8 週では 12 週と同様に有意な減少が認められた。

2) 1 回平均排尿量

12 週での 1 回平均排尿量のベースラインからの変化量は、最小二乗平均が KRP-116D 群で 38.8 mL、プラセボ群で 14.0 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は 24.8 mL(8.0～41.6 mL、p = 0.0042)であり、プラセボ群に対し有意な増加を示した。

なお、1 回平均排尿量のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 17.4 mL(6.6～28.1 mL、p = 0.0019)、8 週で 17.1 mL(3.2～31.0 mL、p = 0.0166)であり、いずれも 12 週と同様に有意な増加が認められた。

3) 1 回最大排尿量

12 週での 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量は、最小二乗平均が KRP-116D 群で 43.8 mL、プラセボ群で 9.0 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、34.8 mL(12.8～56.8 mL、p = 0.0023)であり、プラセボ群に対し有意な増加を示した。

なお、1 回最大排尿量のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 26.3 mL(11.0～41.6 mL、p = 0.0010)、8 週で 22.3 mL(3.7～41.0 mL、p = 0.0196)であり、いずれも 12 週と同様に有意な増加が認められた。

4) 1 回最大排尿量(変化率)

12 週での 1 回最大排尿量のベースラインからの変化率は、最小二乗平均が KRP-116D 群で 29.89%、プラセボ群で 11.54%であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化率の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、18.35%(4.34%～32.35%、p = 0.0108)であり、プラセボ群に対し有意な増加を示した。

なお、1 回最大排尿量のベースラインからの変化率について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 13.77%(3.41%～24.13%、p = 0.0098)、8 週で 15.65%(4.54%～26.76%、p = 0.0063)であり、いずれも 12 週と同様に有意な増加が認められた。

表 2.7.3.2-8　12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析(FAS)

1)　24 時間あたりの平均排尿回数

Treatment Group	Daily Number of Micturitions						Change of Daily Number of Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	16.41	9.41	48	12.35	4.92	-2.25	-4.17	6.49	-3.86	(-4.91, -2.80)
Placebo	47	14.93	5.72	45	13.59	6.18	-1.50	-1.38	3.28	-1.75	(-2.83, -0.67)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-2.11	(-3.62, -0.60)	0.0068

2)　1 回平均排尿量

Treatment Group	Voided Volume per Micturitions						Change of Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	109.4	54.8	48	148.0	81.8	21.1	39.0	51.4	38.8	(27.1, 50.6)
Placebo	47	114.1	58.5	45	128.0	59.5	8.5	14.1	25.1	14.0	(2.0, 26.0)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	24.8	(8.0, 41.6)	0.0042

3)　1 回最大排尿量

Treatment Group	Maximum Voided Volume per Micturitions						Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	183.5	104.2	48	226.8	114.7	25.0	43.9	65.1	43.8	(28.4, 59.2)
Placebo	47	184.4	104.0	45	194.1	97.0	7.5	9.6	43.2	9.0	(-6.8, 24.7)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	34.8	(12.8, 56.8)	0.0023

4)　1 回最大排尿量(変化率)

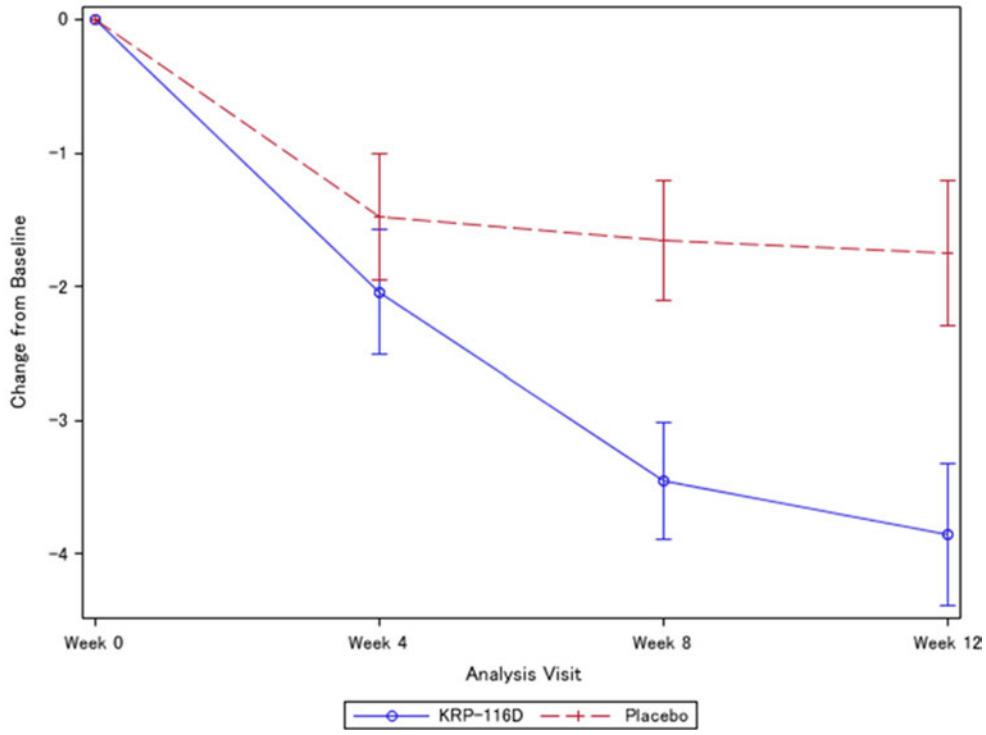
Treatment Group	Maximum Voided Volume per Micturitions						Percent Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	183.5	104.2	48	226.8	114.7	24.71	29.95	40.12	29.89	(20.09, 39.70)
Placebo	47	184.4	104.0	45	194.1	97.0	6.00	12.11	31.20	11.54	(1.55, 21.54)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	18.35	(4.34, 32.35)	0.0108

[1)～3)：5.3.5.1-1　表 11.4-3 より、4)：5.3.5.3-2　表 3.2-1 より引用]

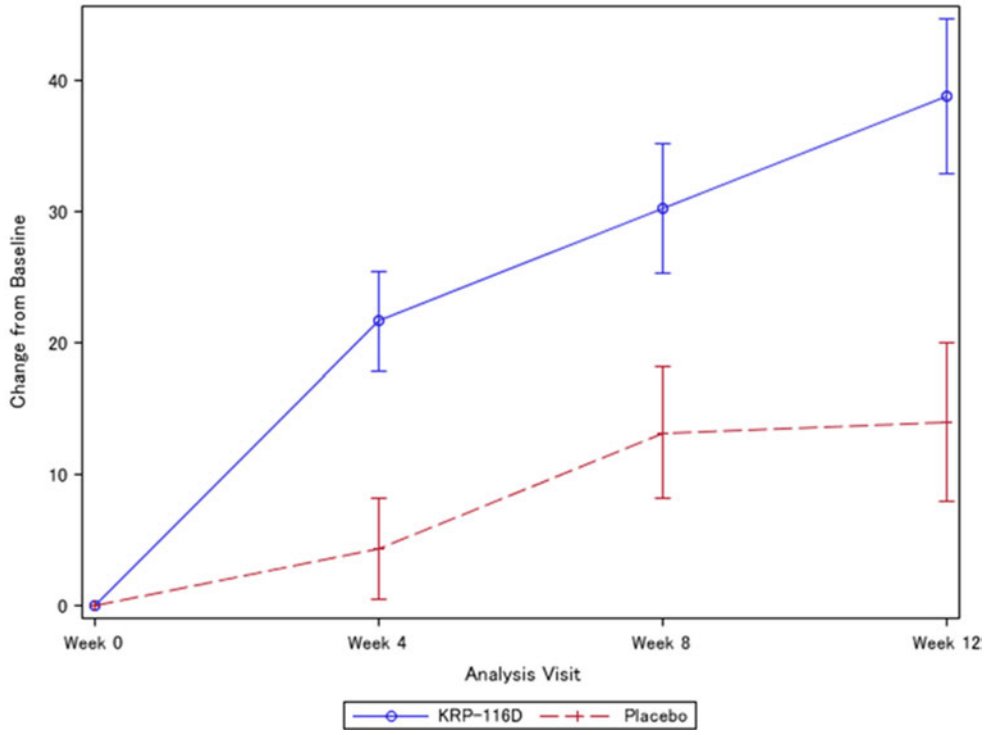
図 2.7.3.2-4 排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析(FAS)(1/2)

1) 24 時間あたりの平均排尿回数



LSmean ± SE

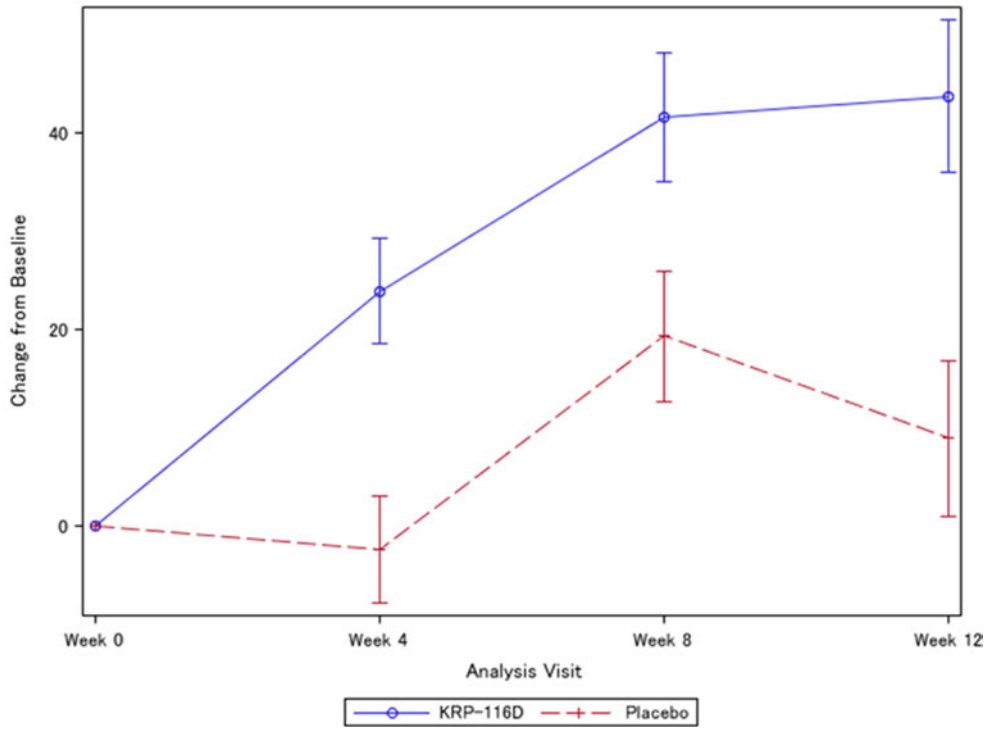
2) 1 回平均排尿量



LSmean ± SE

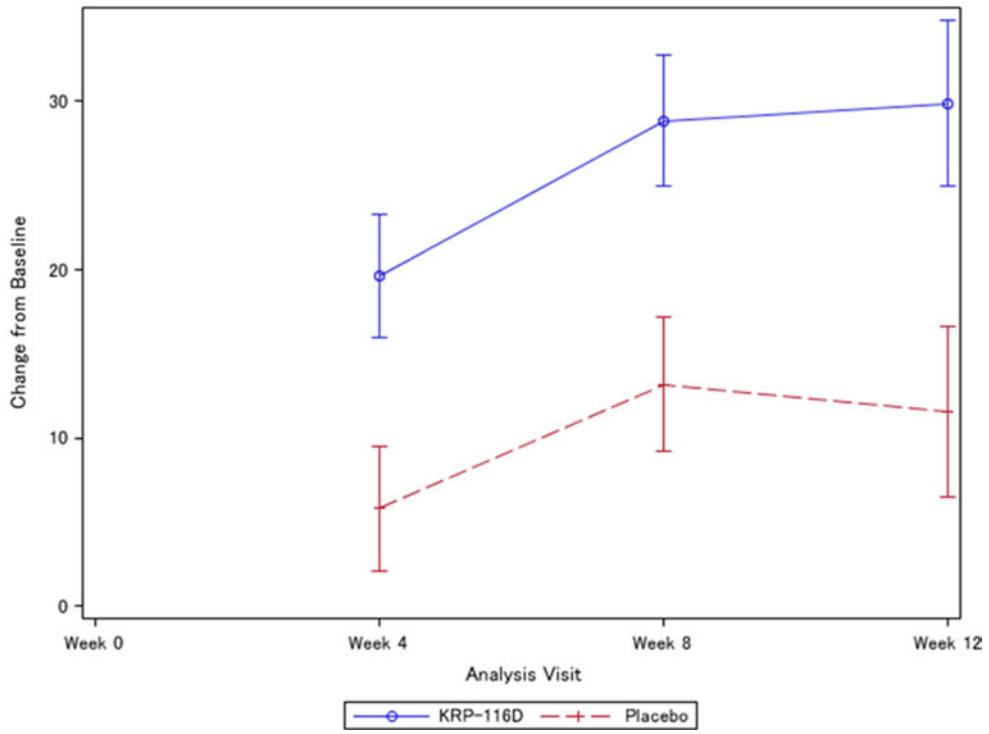
図 2.7.3.2-4　排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析(FAS)(2/2)

3)　1 回最大排尿量



LSmean ± SE

4)　1 回最大排尿量(変化率)



LSmean ± SE
[5.3.5.1-1　図 11.4-3 より引用]

2.7.3.2.3 部分集団における主な結果の比較

12 週での各有効性評価項目(ICSI、ICPI、pain NRS、GRA レスポンダー割合及び排尿パラメータ)について、サブグループ別(性別、年齢別、体重別、BMI 別、間質性膀胱炎の病型(ハンナ型、非ハンナ型)別、膀胱水圧拡張術の経験の有無別、DMSO 膀胱内注入の経験の有無別、治験開始時の原疾患治療薬の有無別、ベースラインの pain NRS 別及びベースラインの 1 回最大排尿量別)に要約統計量を算出した。また、各有効性評価項目について、サブグループ別のプラセボ群に対する KRP-116D 群の群間差を算出した(付録　表 2.7.3.6-1～表 2.7.3.6-5)。

12 週での各有効性評価項目のベースラインからの変化量について、性別及び年齢等の人口統計学的特性別並びに膀胱水圧拡張術の経験の有無別、DMSO 膀胱内注入の経験の有無別及び治験開始時の原疾患治療薬の有無別等、実施した大部分の部分集団解析において、KRP-116D 群はプラセボ群を上回る改善を示しており、全体集団の解析結果と明らかな相違は認められなかった。一方、間質性膀胱炎の病型別の部分集団解析の結果から、非ハンナ型では全体集団と有効性が異なる傾向が示された。このため、間質性膀胱炎の病型別の有効性を詳細に検討した。

2.7.3.2.3.1 病型別の人口統計学的及び他の基準値の特性

L301 試験の間質性膀胱炎の病型別の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.2-9、病型別の有効性評価項目のベースライン値の要約を表 2.7.3.2-10 に示す。

全ての人口統計学的及び他の基準値の特性は両部分集団ともに全体集団と大きな差はなく、KRP-116D 群とプラセボ群間で類似していた。

各部分集団の ICSI 及び ICPI のベースライン値の平均値は、ハンナ型集団では ICSI が KRP-116D 群で 13.9 点、プラセボ群で 13.8 点、ICPI が KRP-116D 群で 12.0 点、プラセボ群が 11.9 点であり、非ハンナ型集団では ICSI が KRP-116D 群で 13.7 点、プラセボ群で 13.2 点、ICPI が KRP-116D 群で 11.9 点、プラセボ群で 11.3 点であった。両部分集団ともに ICSI 及び ICPI のベースライン値は投与群間で類似していた。同様に、その他の有効性評価項目のベースライン値も両部分集団ともに投与群間で顕著な違いはみられなかった。

表 2.7.3.2-9　病型別の人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)

Treatment Group		Hunner Type				Non Hunner Type			
		KRP-116D		Placebo		KRP-116D		Placebo	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Number of Subjects		42		41		7		6	
Sex	Male	5	11.9	2	4.9	1	14.3	1	16.7
	Female	37	88.1	39	95.1	6	85.7	5	83.3
Age[*a] (year)	< 65	17	40.5	16	39.0	4	57.1	3	50.0
	65 ≤	25	59.5	25	61.0	3	42.9	3	50.0
	n	42		41		7		6	
	Mean	64.9		65.5		55.6		57.3	
	SD	13.8		13.0		14.9		16.1	
	Min	31		36		30		36	
	Median	68.5		67.0		61.0		61.0	
	Max	87		87		70		77	
Height[*b] (cm)	n	42		41		7		6	
	Mean	154.51		153.50		158.89		159.63	
	SD	8.31		7.34		9.91		6.93	
	Min	139.0		135.4		150.1		153.1	
	Median	152.15		153.80		156.20		157.55	
	Max	173.8		171.1		179.7		168.5	
Weight[*b] (kg)	< 50	17	40.5	18	43.9	3	42.9	1	16.7
	50 ≤	25	59.5	23	56.1	4	57.1	5	83.3
	n	42		41		7		6	
	Mean	55.40		52.52		58.24		55.33	
	SD	10.93		12.11		16.99		6.28	
	Min	38.6		29.6		42.3		46.5	
	Median	53.50		52.00		53.60		54.95	
	Max	80.5		86.8		90.0		63.8	
BMI[*b] (kg/m^2)	< 25.0	32	76.2	33	80.5	5	71.4	6	100.0
	25.0 ≤	10	23.8	8	19.5	2	28.6	0	0.0
	n	42		41		7		6	
	Mean	23.14		22.17		22.70		21.72	
	SD	3.88		4.41		4.06		2.14	
	Min	18.1		14.5		17.6		19.0	
	Median	22.82		21.39		23.26		21.73	
	Max	34.9		36.0		27.9		24.1	
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	42	100.0	41	100.0	0	0.0	0	0.0
	Non Hunner Type	0	0.0	0	0.0	7	100.0	6	100.0
Experience of Hydrodistention	No	6	14.3	8	19.5	0	0.0	1	16.7
	Yes	36	85.7	33	80.5	7	100.0	5	83.3
	Less than 1 Year	13	31.0	14	34.1	5	71.4	1	16.7
	Over 1 Year	23	54.8	19	46.3	2	28.6	4	66.7
Experience of DMSO Intravesical	No	36	85.7	36	87.8	7	100.0	6	100.0
	Yes	6	14.3	5	12.2	0	0.0	0	0.0
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	7	16.7	15	36.6	2	28.6	1	16.7
	Yes	35	83.3	26	63.4	5	71.4	5	83.3

*a：At the time of informed consent　*b：Week-6 to -3
[5.3.5.3-2　表 3.1.1-1 より引用]

表 2.7.3.2-10 病型別の有効性評価項目のベースライン値の要約(FAS)

Treatment Group		Hunner Type				Non Hunner Type			
		KRP-116D		Placebo		KRP-116D		Placebo	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Number of Subjects		42		41		7		6	
ICSI	9 <=, <13	14	33.3	15	36.6	3	42.9	2	33.3
	13<=, <17	18	42.9	16	39.0	2	28.6	3	50.0
	17<=, <=2	10	23.8	10	24.4	2	28.6	1	16.7
	n	42		41		7		6	
	Mean	13.9		13.8		13.7		13.2	
	SD	3.2		3.2		3.1		2.7	
	Min	9		9		11		9	
	Median	14.0		13.0		13.0		13.0	
	Max	20		20		19		17	
ICPI	n	42		41		7		6	
	Mean	12.0		11.9		11.9		11.3	
	SD	3.1		2.8		4.2		4.2	
	Min	4		6		7		6	
	Median	13.0		12.0		12.0		11.5	
	Max	16		16		16		16	
Mean of Urinary Frequency per 24 hr[*a]	n	42		41		7		6	
	Mean	15.67		15.43		20.86		11.50	
	SD	7.85		5.92		16.13		1.95	
	Min	8.0		8.0		9.0		9.0	
	Median	14.50		13.50		16.50		11.75	
	Max	50.0		37.0		56.5		14.0	
Mean Micturition Volume[*a] (mL)	n	42		41		7		6	
	Mean	113.8		110.5		83.3		138.6	
	SD	52.9		58.0		63.0		61.2	
	Min	27		31		38		80	
	Median	109.9		103.6		66.2		125.9	
	Max	257		305		217		248	
Maximum Micturition Volume[*a] (mL)	< 150	15	35.7	18	43.9	4	57.1	1	16.7
	150 ≤	27	64.3	23	56.1	3	42.9	5	83.3
	n	42		41		7		6	
	Mean	183.5		172.4		183.9		265.8	
	SD	101.3		100.9		129.7		94.5	
	Min	50		45		90		125	
	Median	187.5		160.0		135.0		257.5	
	Max	600		500		465		415	
NRS of Bladder Pain[*b]	< 7	25	59.5	26	63.4	5	71.4	4	66.7
	7 ≤	17	40.5	15	36.6	2	28.6	2	33.3
	n	42		41		7		6	
	Mean	6.64		6.54		5.62		6.28	
	SD	1.46		1.56		1.21		1.10	
	Min	4.0		4.0		4.3		5.0	
	Median	6.33		6.67		5.00		6.17	
	Max	10.0		10.0		7.0		8.0	

Baseline: Week 0

*a: Mean of the latest 2 days before Week 0. *b: Mean of the latest 3 days before Week 0.

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-2 より引用]

2.7.3.2.3.2 病型別の有効性の評価

2.7.3.2.3.2.1 ハンナ型

(1) 主観的評価項目(患者報告アウトカム)

1) 12 週における ICSI のベースラインからの変化量

12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析を表 2.7.3.2-11 に示す。

12 週での ICSI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−5.6 点、プラセボ群で−3.4 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−2.2 点(−3.8 点～−0.6 点、p = 0.0080)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示した。

なお、ICSI のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で−0.9 点(−2.2 点～0.5 点、p = 0.1972)、8 週で−2.3 点(−3.6 点～−1.0 点、P = 0.0007)であり、8 週では 12 週と同様に有意な減少が認められた(5.3.5.3-2 表 3.1.2-1a)。

表 2.7.3.2-11 12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析
(FAS、ハンナ型)

Treatment Group	ICSI Total Score						Change of ICSI Total Score from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	42	13.9	3.2	41	8.3	4.3	-6.0	-5.6	4.5	-5.6	(-6.7, -4.4)
Placebo	41	13.8	3.2	39	10.5	4.1	-3.0	-3.3	2.9	-3.4	(-4.5, -2.2)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-2.2	(-3.8, -0.6)	0.0080

[5.3.5.3-2 表 3.1.2-1a より引用]

2) 12 週における ICPI のベースラインからの変化量

12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析を表 2.7.3.2-12 に示す。

12 週での ICPI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−5.3 点、プラセボ群で−2.2 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−3.1 点(−4.7 点～−1.5 点、p = 0.0002)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示した。

なお、ICPI のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で−1.5 点(−2.6 点～−0.4 点、p = 0.0068)、8 週で−3.1 点(−4.3 点～−1.8 点、P < 0.0001)であり、いずれも 12 週と同様に有意な減少が認められた(5.3.5.3-2 表 3.1.2-2a)。

表 2.7.3.2-12　12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析
(FAS、ハンナ型)

Treatment Group	ICPI Total Score						Change of ICPI Total Score from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	42	12.0	3.1	41	6.6	4.7	-5.0	-5.3	4.2	-5.3	(-6.4, -4.2)
Placebo	41	11.9	2.8	39	9.7	3.6	-1.0	-2.2	2.9	-2.2	(-3.3, -1.1)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-3.1	(-4.7, -1.5)	0.0002

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-2a より引用]

3)　12 週における pain NRS のベースラインからの変化量

12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析を表 2.7.3.2-13 に示す。

12 週での pain NRS のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−3.28 点、プラセボ群で−2.05 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−1.23 点(−2.23 点～−0.22 点、p = 0.0173)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示した。

なお、pain NRS のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で−1.05 点(−1.89 点～−0.20 点、p = 0.0162)、8 週で−1.30 点(−2.17 点～−0.43 点、P = 0.0039)であり、いずれも 12 週と同様に有意な減少が認められた(5.3.5.3-2　表 3.1.2-7a)。

表 2.7.3.2-13　12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析
(FAS、ハンナ型)

Treatment Group	NRS Score (Pain)						Change of NRS Score (Pain) from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	42	6.64	1.46	41	3.37	2.56	-3.67	-3.29	2.63	-3.28	(-3.99, -2.57)
Placebo	41	6.54	1.56	39	4.55	2.28	-1.67	-2.02	2.04	-2.05	(-2.77, -1.34)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-1.23	(-2.23, -0.22)	0.0173

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-7a より引用]

4)　12 週における GRA

12 週における GRA に関する解析を表 2.7.3.2-14 に示す。

12 週での GRA レスポンダーの割合は、KRP-116D 群で 53.7%(22/41 例)、プラセボ群で 27.5%(11/40 例)であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する GRA レスポンダーの割合の差(95%信頼区間、p 値)は 26.2%(4.8%～44.4%、p = 0.0236)であり、プラセボ群に対し有意に高かった。

表 2.7.3.2-14　GRA に関する解析(FAS、ハンナ型)

Items/Categories	KRP-116D Number of Subjects	(%)	Placebo Number of Subjects	(%)
Frequency of GRA (Post-dose)				
1 : Markedly improved	12	29.3	3	7.5
2 : Moderately improved	10	24.4	8	20.0
3 : Slightly improved	13	31.7	20	50.0
4 : No Change	3	7.3	9	22.5
5 : Slightly worse	1	2.4	0	0.0
6 : Moderately worse	2	4.9	0	0.0
7 : Markedly worse	0	0.0	0	0.0
Responder*a	22	53.7	11	27.5
Non-Responder	19	46.3	29	72.5
Proportion Difference (KRP-116D - Placebo)				
Diff.	26.2			
95%CI	(4.8, 44.4)			
p-value (Fisher exact test)	0.0236			

*a: Rated "1 : Markedly improved" or "2 : Moderately improved"

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-8a より引用]

(2)　客観的評価項目(排尿パラメータ)

12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析を表 2.7.3.2-15 に示す。

1)　24 時間あたりの平均排尿回数

12 週での 24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量は、最小二乗平均が KRP-116D 群で−3.86 回、プラセボ群で−1.27 回であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−2.59 回(−4.23 回～−0.96 回、p ＝0.0023)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示した。

なお、24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で−0.72 回(−2.10 回～0.66 回、p = 0.3004)、8 週で−2.32 回(−3.71 回～−0.92 回、p = 0.0014)であり、8 週では 12 週と同様に有意な減少が認められた(5.3.5.3-2　表 3.1.2-3a)。

2)　1 回平均排尿量

12 週での 1 回平均排尿量のベースラインからの変化量は、最小二乗平均が KRP-116D 群で 45.2 mL、プラセボ群で 11.9 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は 33.4 mL(15.4～51.4 mL、p = 0.0004)であり、プラセボ群に対し有意な増加を示した。

なお、1 回平均排尿量のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 19.6 mL(8.0～31.3 mL、p = 0.0012)、8 週で 21.0 mL(6.0～35.9 mL、p = 0.0066)であり、いずれも 12 週と同様に有意な増加が認められた(5.3.5.3-2　表 3.1.2-4a)。

3)　1 回最大排尿量

12 週での 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量は、最小二乗平均が KRP-116D 群で 52.3 mL、プラセボ群で 7.1 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、45.2 mL(22.1～68.2 mL、p = 0.0002)であり、プラセボ群に対し有意な増加を示した。

なお、1 回最大排尿量のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 29.3 mL(14.8～43.8 mL、p = 0.0001)、8 週で 29.6 mL(9.7～49.5 mL、p = 0.0041)であり、いずれも 12 週と同様に有意な増加が認められた(5.3.5.3-2　表 3.1.2-5a)。

4)　1 回最大排尿量(変化率)

12 週での 1 回最大排尿量のベースラインからの変化率は、最小二乗平均が KRP-116D 群で 34.51%、プラセボ群で 11.63%であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化率の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、22.88%(7.47%～38.29%、p = 0.0041)であり、プラセボ群に対し有意な増加を示した。

なお、1 回最大排尿量のベースラインからの変化率について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 15.09%(4.17%～26.02%、p = 0.0074)、8 週で 18.38%(6.46%～30.31%、p = 0.0029)であり、いずれも 12 週と同様に有意な増加が認められた(5.3.5.3-2　表 3.1.2-6a)。

表 2.7.3.2-15　12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析
(FAS、ハンナ型)

1)　24 時間あたりの平均排尿回数

Treatment Group	Daily Number of Micturitions						Change of Daily Number of Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	42	15.67	7.85	41	11.87	4.59	-2.50	-3.91	5.62	-3.86	(-5.01, -2.72)
Placebo	41	15.43	5.92	39	14.33	6.30	-1.00	-1.17	3.44	-1.27	(-2.44, -0.10)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-2.59	(-4.23, -0.96)	0.0023

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-3a より引用]

2)　1 回平均排尿量

Treatment Group	Voided Volume per Micturitions						Change of Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	42	113.8	52.9	41	158.6	81.7	27.9	45.2	52.7	45.2	(32.6, 57.9)
Placebo	41	110.5	58.0	39	122.3	59.6	8.1	12.2	22.1	11.9	(-0.9, 24.7)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	33.4	(15.4, 51.4)	0.0004

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-4a より引用]

3)　1 回最大排尿量

Treatment Group	Maximum Voided Volume per Micturitions						Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	42	183.5	101.3	41	234.5	116.8	35.0	51.6	64.7	52.3	(36.0, 68.5)
Placebo	41	172.4	100.9	39	180.7	90.4	10.0	8.8	38.7	7.1	(-9.3, 23.5)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	45.2	(22.1, 68.2)	0.0002

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-5a より引用]

4)　1 回最大排尿量(変化率)

Treatment Group	Maximum Voided Volume per Micturitions						Percent Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	42	183.5	101.3	41	234.5	116.8	30.00	34.02	40.53	34.51	(23.67, 45.35)
Placebo	41	172.4	100.9	39	180.7	90.4	6.45	12.93	32.51	11.63	(0.69, 22.58)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	22.88	(7.47, 38.29)	0.0041

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-6a より引用]

2.7.3.2.3.2.2　非ハンナ型

(1)　主観的評価項目(患者報告アウトカム)

1)　12 週における ICSI のベースラインからの変化量

12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析を表 2.7.3.2-16 に示す。

12 週での ICSI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−2.9 点、プラセボ群で−3.8 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は 0.9 点(−2.8 点～4.7 点、p = 0.6008)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示さなかった。

なお、ICSI のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 0.4 点(−2.4 点～3.3 点、p = 0.7514)、8 週で 1.0 点(−1.2 点～3.2 点、p = 0.3383)であり、いずれも 12 週と同様に有意な減少は認められなかった(5.3.5.3-2　表 3.1.2-1b)。

表 2.7.3.2-16　12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析
(FAS、非ハンナ型)

Treatment Group	ICSI Total Score						Change of ICSI Total Score from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	7	13.7	3.1	7	10.7	2.5	-2.0	-3.0	3.3	-2.9	(-5.4, -0.3)
Placebo	6	13.2	2.7	6	9.5	4.2	-4.5	-3.7	3.4	-3.8	(-6.5, -1.1)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	0.9	(-2.8, 4.7)	0.6008

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-1b より引用]

2)　12 週における ICPI のベースラインからの変化量

12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析を表 2.7.3.2-17 12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析 (FAS、非ハンナ型)に示す。

12 週での ICPI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−2.2 点、プラセボ群で−3.6 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は 1.3 点(−3.4 点～6.0 点、p = 0.5467)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示さなかった。

なお、ICPI のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 1.2 点(−1.5 点～4.0 点、p = 0.3371)、8 週で 2.2 点(−1.1 点～5.4 点、p = 0.1709)であり、いずれも 12 週と同様に有意な減少は認められなかった(5.3.5.3-2　表 3.1.2-2b)。

表 2.7.3.2-17　12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析
(FAS、非ハンナ型)

Treatment Group	ICPI Total Score						Change of ICPI Total Score from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	7	11.9	4.2	7	9.6	3.9	-3.0	-2.3	3.1	-2.2	(-5.4, 1.0)
Placebo	6	11.3	4.2	6	7.8	5.9	-4.5	-3.5	4.7	-3.6	(-7.0, -0.1)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	1.3	(-3.4, 6.0)	0.5467

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-2b より引用]

3)　12 週における pain NRS のベースラインからの変化量

12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析を表 2.7.3.2-18 に示す。

12 週での pain NRS のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−0.54 点、プラセボ群で−2.26 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は 1.72 点(−0.31 点～3.74 点、p = 0.0896)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示さなかった。

なお、pain NRS のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 0.06 点(−1.19 点～1.30 点、p = 0.9209)、8 週で 0.47 点(−1.29 点～2.23 点、p = 0.5656)であり、いずれも 12 週と同様に有意な減少は認められなかった(5.3.5.3-2　表 3.1.2-7b)。

表 2.7.3.2-18　12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析 (FAS、非ハンナ型)

Treatment Group	NRS Score (Pain)						Change of NRS Score (Pain) from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	7	5.62	1.21	7	5.24	1.23	-0.33	-0.38	0.45	-0.54	(-1.91, 0.82)
Placebo	6	6.28	1.10	6	3.83	2.32	-2.50	-2.44	2.27	-2.26	(-3.73, -0.78)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	1.72	(-0.31, 3.74)	0.0896

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-7b より引用]

4)　12 週における GRA

12 週における GRA に関する解析を表 2.7.3.2-19 に示す。

12 週での GRA レスポンダー(「GRA1 : 非常に良くなった」又は「GRA2 : 良くなった」と評価した被験者)の割合は、KRP-116D 群で 42.9%(3/7 例)、プラセボ群で 50.0%(3/6 例)であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する GRA レスポンダーの割合の差(95%信頼区間、p 値)は−7.1%(−48.5%～37.6%、p = 1.0000)であり、プラセボ群に対し有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2-19　GRA に関する解析(FAS、非ハンナ型)

Items/Categories	KRP-116D Number of Subjects	(%)	Placebo Number of Subjects	(%)
Frequency of GRA (Post-dose)				
1 : Markedly improved	0	0.0	2	33.3
2 : Moderately improved	3	42.9	1	16.7
3 : Slightly improved	2	28.6	1	16.7
4 : No Change	1	14.3	2	33.3
5 : Slightly worse	1	14.3	0	0.0
6 : Moderately worse	0	0.0	0	0.0
7 : Markedly worse	0	0.0	0	0.0
Responder[*a]	3	42.9	3	50.0
Non-Responder	4	57.1	3	50.0
Proportion Difference (KRP-116D - Placebo)				
Diff.	-7.1			
95%CI	(-48.5, 37.6)			
p-value (Fisher exact test)	1.0000			

*a: Rated "1 : Markedly improved" or "2 : Moderately improved"

[5.3.5.3-2　表 3.1.2-8b より引用]

(2)　客観的評価項目(排尿パラメータ)

12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析を表 2.7.3.2-20 に示す。

1)　24 時間あたりの平均排尿回数

12 週での 24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量は、最小二乗平均が KRP-116D 群で−3.06 回、プラセボ群で−5.76 回であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は 2.70 回(−0.26 回～5.66 回、p = 0.0688)であり、プラセボ群に対し有意な減少を示さなかった。

なお、24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 2.14 回(−1.03 回～5.31 回、p = 0.1652)、8 週で 3.18 回(0.17 回～6.18 回、p = 0.0406)であり、いずれも 12 週と同様に有意な減少は認められなかった(5.3.5.3-2　表 3.1.2-3b)。

2)　1 回平均排尿量

12 週での 1 回平均排尿量のベースラインからの変化量は、最小二乗平均が KRP-116D 群で−5.1 mL、プラセボ群で 35.3 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−40.4 mL(−73.3～−7.5 mL、p = 0.0203)であった。プラセボ群に対する有意な減少を示し、増加は認められなかった。

なお、1 回平均排尿量のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で−9.0 mL(−36.2～18.2 mL、p = 0.4802)、8 週で−19.4 mL(−50.1～11.3 mL、p = 0.1910)であり、いずれも 12 週と同様に有意な増加は認められなかった(5.3.5.3-2　表 3.1.2-4b)。

3)　1 回最大排尿量

12 週での 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量は、最小二乗平均が KRP-116D 群で−9.5 mL、プラセボ群で 24.0 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、−33.4 mL(−101.6～34.8 mL、p = 0.3048)であり、プラセボ群に対し有意な増加を示さなかった。

なお、1 回最大排尿量のベースラインからの変化量について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 3.0 mL(−69.1～75.2 mL、p = 0.9276)、8 週で−29.1 mL(−92.8～34.5 mL、p = 0.3300)であり、いずれも 12 週と同様に有意な増加は認めらなかった(5.3.5.3-2　表 3.1.2-5b)。

4)　1 回最大排尿量(変化率)

12 週での 1 回最大排尿量のベースラインからの変化率は、最小二乗平均が KRP-116D 群で 3.21%、プラセボ群で 10.19%であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化率の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、−6.98%(−42.26%～28.29%、p = 0.6696)であり、プラセボ群に対し有意な増加を示さなかった。

なお、1 回最大排尿量のベースラインからの変化率について、他の評価時期での KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は、4 週で 7.77%(−33.13%～48.67%、p = 0.6828)、8 週で 0.06%(−38.80%～38.93%、p = 0.9972)であり、いずれも 12 週と同様に有意な増加は認められなかった(5.3.5.3-2　表 3.1.2-6b)。

表 2.7.3.2-20 12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析
(FAS、非ハンナ型)

1) 24 時間あたりの平均排尿回数

Treatment Group	Daily Number of Micturitions						Change of Daily Number of Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	7	20.86	16.13	7	15.21	6.14	-1.50	-5.64	10.80	-3.06	(-4.99, -1.14)
Placebo	6	11.50	1.95	6	8.75	1.21	-3.00	-2.75	1.51	-5.76	(-7.85, -3.67)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	2.70	(-0.26, 5.66)	0.0688

[5.3.5.3-2 表 3.1.2-3b より引用]

2) 1 回平均排尿量

Treatment Group	Voided Volume per Micturitions						Change of Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	7	83.3	63.0	7	85.7	52.0	7.5	2.4	18.4	-5.1	(-26.6, 16.4)
Placebo	6	138.6	61.2	6	165.2	48.2	27.2	26.5	40.2	35.3	(11.9, 58.7)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-40.4	(-73.3, -7.5)	0.0203

[5.3.5.3-2 表 3.1.2-4b より引用]

3) 1 回最大排尿量

Treatment Group	Maximum Voided Volume per Micturitions						Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	7	183.9	129.7	7	182.1	96.9	7.5	-1.8	49.2	-9.5	(-54.9, 35.9)
Placebo	6	265.8	94.5	6	280.8	101.4	2.5	15.0	70.9	24.0	(-25.2, 73.1)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-33.4	(-101.6, 34.8)	0.3048

[5.3.5.3-2 表 3.1.2-5b より引用]

4) 1 回最大排尿量(変化率)

Treatment Group	Maximum Voided Volume per Micturitions						Percent Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	7	183.9	129.7	7	182.1	96.9	6.67	6.16	29.75	3.21	(-19.74, 26.16)
Placebo	6	265.8	94.5	6	280.8	101.4	1.04	6.75	22.19	10.19	(-14.76, 35.14)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-6.98	(-42.26, 28.29)	0.6696

[5.3.5.3-2 表 3.1.2-6b より引用]

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床的評価を行った試験は 1 試験(L301 試験)のみであるため、該当しない。なお、L301 試験の解析結果については 2.7.3.2 に記載した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

日本人間質性膀胱炎患者に対する KRP-116D の有効性を検証した L301 試験の 1 回用量は、米国及びカナダで既に製造販売承認を受けている 50%(w/w) DMSO 製剤である RIMSO-50 と同様に 50 mL とした。用法は、RIMSO-50 の添付文書[17]及び間質性膀胱炎診療ガイドライン[18]を参考にして、2 週間間隔で計 6 回の膀胱内注入に設定した。投与方法は、経尿道的に膀胱内に挿入されたカテーテルから、治験薬 50 mL を膀胱内に注入し、治験薬を可能な限り 15 分間以上膀胱内に保持させた後、自然排尿させることとした。

L301 試験では、主要評価項目である 12 週における ICSI のベースラインからの変化量での本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目の主観的評価項目(ICPI のベースラインからの変化量、pain NRS のベースラインからの変化量、GRA)及び客観的評価項目(24 時間あたりの平均排尿回数、1 回平均排尿量、1 回最大排尿量及び 1 回最大排尿量(変化率))のいずれにおいても改善が認められた。

L301 試験は試験開始時に発行されていた間質性膀胱炎診療ガイドライン[18]に従い、ハンナ型及び非ハンナ型の間質性膀胱炎患者を対象として実施した。その結果、全体集団及びハンナ型の部分集団では KRP-116D 群のプラセボ群に対する有効性が認められたが、非ハンナ型の部分集団では KRP-116D 群のプラセボ群に対する有効性が認められなかった。

これら L301 試験の有効性の結果から、ハンナ型の間質性膀胱炎患者に対して本剤 1 回 50 mL を 2 週間間隔で計 6 回投与することで十分な治療効果を得ることが可能と考えられた。

以上のことから、本剤の用法・用量は「通常、成人には 50%(w/w)ジメチルスルホキシド溶液を 1 回あたり 1 バイアル 50 mL(ジメチルスルホキシドとして 27 g)、2 週間間隔で 6 回膀胱内に注入する。なお、膀胱内注入後、可能な限り 15 分間以上膀胱内に保持してから排出させる。」とした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤の長期投与試験は実施しておらず、該当する情報はない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 12 週における ICSI のベースラインからの変化量のサブグループ解析 (FAS)

Factor / Level		Treatment Group	Change of ICSI Total Score from Week 0 to Week 12							Mean Difference		
			n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max	Diff.	95%CI	
Overall		KRP-116D	48	-5.2	4.4	0.6	-14	-5.0	5	-1.9	-3.4	-0.3
		Placebo	45	-3.4	2.9	0.4	-11	-4.0	3			
Sex	Male	KRP-116D	6	-3.7	4.4	1.8	-11	-2.0	0	-0.3	-6.7	6.0
		Placebo	3	-3.3	1.2	0.7	-4	-4.0	-2			
	Female	KRP-116D	42	-5.4	4.4	0.7	-14	-5.5	5	-2.1	-3.7	-0.4
		Placebo	42	-3.4	3.0	0.5	-11	-3.5	3			
Age (Year)	< 65	KRP-116D	21	-4.0	3.8	0.8	-14	-3.0	1	-0.6	-2.8	1.6
		Placebo	19	-3.4	2.9	0.7	-10	-3.0	2			
	65 <=	KRP-116D	27	-6.2	4.7	0.9	-14	-6.0	5	-2.8	-5.0	-0.7
		Placebo	26	-3.3	2.9	0.6	-11	-4.0	3			
Weight (kg)	< 50	KRP-116D	20	-6.3	4.7	1.1	-14	-6.5	2	-2.9	-5.6	-0.3
		Placebo	19	-3.4	3.2	0.7	-11	-2.0	0			
	50 <=	KRP-116D	28	-4.4	4.1	0.8	-14	-4.0	5	-1.1	-3.0	0.8
		Placebo	26	-3.3	2.7	0.5	-8	-4.0	3			
BMI (kg/m^2)	< 25.0	KRP-116D	37	-5.6	4.5	0.7	-14	-6.0	2	-2.1	-3.9	-0.4
		Placebo	37	-3.5	3.0	0.5	-11	-4.0	3			
	25.0 <=	KRP-116D	11	-3.7	4.1	1.2	-11	-3.0	5	-1.1	-4.6	2.4
		Placebo	8	-2.6	2.4	0.9	-6	-3.0	0			
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	KRP-116D	41	-5.6	4.5	0.7	-14	-6.0	5	-2.3	-4.0	-0.6
		Placebo	39	-3.3	2.9	0.5	-11	-3.0	3			
	Non Hunner Type	KRP-116D	7	-3.0	3.3	1.2	-7	-2.0	2	0.7	-3.4	4.7
		Placebo	6	-3.7	3.4	1.4	-8	-4.5	2			
Experience of Hydrodistention	No	KRP-116D	5	-7.0	4.9	2.2	-11	-7.0	1	-2.7	-7.6	2 3
		Placebo	9	-4.3	3.6	1.2	-11	-4.0	0			
	Yes	KRP-116D	43	-5.0	4.4	0.7	-14	-4.0	5	-1.9	-3.6	-0.2
		Placebo	36	-3.1	2.7	0.5	-10	-3.0	3			
	Less than 1 Year	KRP-116D	18	-3.9	5.0	1.2	-14	-2.5	5	-1.2	-4.2	1.8
		Placebo	13	-2.8	2.0	0.6	-5	-4.0	0			
	Over 1 Year	KRP-116D	25	-5.8	3.8	0.8	-14	-5.0	0	-2.5	-4.5	-0.4
		Placebo	23	-3.3	3.1	0.6	-10	-3.0	3			
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	KRP-116D	42	-4.9	4.4	0.7	-14	-4.5	5	-1.5	-3.2	0 1
		Placebo	40	-3.4	3.0	0.5	-11	-3.5	3			
	Yes	KRP-116D	6	-7.3	4.5	1.8	-12	-8.5	-1	-4.1	-9.2	0 9
		Placebo	5	-3.2	2.3	1.0	-6	-4.0	0			
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	KRP-116D	8	-4.6	3.9	1.4	-11	-5.0	2	-0.6	-3.7	2.6
		Placebo	15	-4.1	3.2	0.8	-11	-4.0	3			
	Yes	KRP-116D	40	-5.3	4.6	0.7	-14	-5.0	5	-2.3	-4.2	-0.5
		Placebo	30	-3.0	2.7	0.5	-10	-2.5	2			
Baseline NRS Score	< 7	KRP-116D	29	-5.6	4.4	0.8	-14	-6.0	2	-2.5	-4.4	-0.6
		Placebo	29	-3.1	2.6	0.5	-8	-3.0	3			
	7 <=	KRP-116D	19	-4.6	4.5	1.0	-14	-4.0	5	-0.8	-3.7	2.0
		Placebo	16	-3.8	3.5	0.9	-11	-4.0	0			
Maximum Micturition Volume (mL)	< 150	KRP-116D	19	-6.1	4.2	1.0	-14	-6.0	2	-3.3	-5.4	-1.1
		Placebo	19	-2.8	1.9	0.4	-6	-2.0	0			
	150 <=	KRP-116D	29	-4.7	4.5	0.8	-14	-4.0	5	-0.9	-3.1	1 3
		Placebo	26	-3.8	3.4	0.7	-11	-4.0	3			

[5.3.5.1-1 表 14.2-40 より引用]

表 2.7.3.6-2　12 週における ICPI のベースラインからの変化量のサブグループ解析 (FAS)

Factor / Level		Treatment Group	Change of ICPI Total Score from Week 0 to Week 12							Mean Difference		
			n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max	Diff.	95%CI	
Overall		KRP-116D	48	-4.9	4.1	0.6	-12	-4.0	3	-2.5	-4.1	-1.0
		Placebo	45	-2.3	3.2	0.5	-10	-1.0	4			
Sex	Male	KRP-116D	6	-4.8	5.0	2.0	-12	-2.5	-1	-6.2	-13.5	1 2
		Placebo	3	1.3	2.5	1.5	-1	1.0	4			
	Female	KRP-116D	42	-4.9	4.1	0.6	-12	-4.5	3	-2.3	-3.9	-0.7
		Placebo	42	-2.6	3.1	0.5	-10	-1.5	2			
Age (Year)	< 65	KRP-116D	21	-3.4	4.0	0.9	-12	-2.0	3	-0.3	-2.7	2 1
		Placebo	19	-3.1	3.5	0.8	-10	-1.0	1			
	65 <=	KRP-116D	27	-6.0	3.9	0.8	-12	-6.0	2	-4.2	-6.1	-2.3
		Placebo	26	-1.8	2.9	0.6	-8	-1.0	4			
Weight (kg)	< 50	KRP-116D	20	-6.0	4.7	1.0	-12	-6.5	3	-3.8	-6.4	-1.3
		Placebo	19	-2.2	2.9	0.7	-10	-1.0	2			
	50 <=	KRP-116D	28	-4.1	3.6	0.7	-12	-4.0	2	-1.6	-3.5	0 3
		Placebo	26	-2.5	3.4	0.7	-8	-1.0	4			
BMI (kg/m^2)	< 25.0	KRP-116D	37	-5.4	4.2	0.7	-12	-5.0	3	-3.1	-4.8	-1.4
		Placebo	37	-2.3	3.2	0.5	-10	-1.0	4			
	25.0 <=	KRP-116D	11	-3.0	3.5	1.0	-10	-2.0	2	-0.6	-3.8	2.6
		Placebo	8	-2.4	3.0	1.1	-8	-1.0	0			
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	KRP-116D	41	-5.3	4.2	0.6	-12	-5.0	2	-3.2	-4.8	-1.6
		Placebo	39	-2.2	2.9	0.5	-10	-1.0	2			
	Non Hunner Type	KRP-116D	7	-2.3	3.1	1.2	-6	-3.0	3	1.2	-3.6	6.0
		Placebo	6	-3.5	4.7	1.9	-8	-4.5	4			
Experience of Hydrodistention	No	KRP-116D	5	-6.8	5.0	2.2	-12	-9.0	-1	-4.1	-9.3	1.0
		Placebo	9	-2.7	3.8	1.3	-8	-1.0	2			
	Yes	KRP-116D	43	-4.7	4.0	0.6	-12	-4.0	3	-2.4	-4.0	-0.8
		Placebo	36	-2.3	3.0	0.5	-10	-1.0	4			
	Less than 1 Year	KRP-116D	18	-3.3	3.9	0.9	-12	-3.0	3	-1.4	-3.9	1 1
		Placebo	13	-1.9	2.5	0.7	-8	-1.0	1			
	Over 1 Year	KRP-116D	25	-5.6	3.9	0.8	-12	-6.0	1	-3.2	-5.3	-1.0
		Placebo	23	-2.4	3.3	0.7	-10	-1.0	4			
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	KRP-116D	42	-4.7	4.1	0.6	-12	-4.0	3	-2.1	-3.7	-0.5
		Placebo	40	-2.6	3.2	0.5	-10	-1.5	4			
	Yes	KRP-116D	6	-6.2	4.7	1.9	-11	-8.0	1	-5.8	-10.9	-0.6
		Placebo	5	-0.4	2.1	0.9	-4	0.0	1			
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	KRP-116D	8	-5.4	4.4	1.6	-12	-6.0	0	-2.2	-5.5	1 1
		Placebo	15	-3.2	3.1	0.8	-8	-3.0	1			
	Yes	KRP-116D	40	-4.8	4.1	0.7	-12	-4.0	3	-2.9	-4.7	-1.1
		Placebo	30	-1.9	3.1	0.6	-10	-1.0	4			
Baseline NRS Score	< 7	KRP-116D	29	-4.7	4.1	0.8	-12	-4.0	3	-1.8	-3.7	0 2
		Placebo	29	-3.0	3.2	0.6	-10	-2.0	1			
	7 <=	KRP-116D	19	-5.1	4.3	1.0	-12	-5.0	2	-3.9	-6.5	-1.3
		Placebo	16	-1.2	2.9	0.7	-6	-0.5	4			
Maximum Micturition Volume (mL)	< 150	KRP-116D	19	-5.5	4.3	1.0	-12	-6.0	3	-3.8	-6.1	-1.5
		Placebo	19	-1.7	2.4	0.6	-7	-1.0	2			
	150 <=	KRP-116D	29	-4.5	4.0	0.8	-12	-4.0	2	-1.7	-3.7	0.4
		Placebo	26	-2.8	3.6	0.7	-10	-2.5	4			

[5.3.5.1-1　表 14.2-41 より引用]

表 2.7.3.6-3　12 週における pain NRS スコアのベースラインからの変化量のサブグループ解析 (FAS)

Factor / Level		Treatment Group	Change of NRS Score (Pain) from Week 0 to Week 12							Mean Difference		
			n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max	Diff.	95%CI	
Overall		KRP-116D	48	-2.87	2.64	0 38	-9.0	-2.17	1.7	-0.79	-1.77	0.18
		Placebo	45	-2.07	2.05	0 31	-8.0	-1.67	1.7			
Sex	Male	KRP-116D	6	-1.83	2.11	0.86	-4.3	-1.50	0.3	-0.61	-3.59	2.37
		Placebo	3	-1 22	0.19	0 11	-1.3	-1.33	-1.0			
	Female	KRP-116D	42	-3.02	2.70	0.42	-9.0	-2.33	1.7	-0.88	-1.93	0.17
		Placebo	42	-2 13	2.11	0 33	-8.0	-1.67	1.7			
Age (Year)	< 65	KRP-116D	21	-2.02	2.32	0 51	-6.3	-1.00	1.7	0 12	-1.17	1.41
		Placebo	19	-2 14	1.60	0 37	-5.0	-1.67	0.7			
	65 <=	KRP-116D	27	-3 53	2.72	0 52	-9.0	-4.00	1.0	-1.51	-2.91	-0.10
		Placebo	26	-2.03	2.36	0.46	-8.0	-1.67	1.7			
Weight (kg)	< 50	KRP-116D	20	-3.60	2.61	0 58	-9.0	-4.50	1.0	-1.27	-2.84	0.30
		Placebo	19	-2 33	2.19	0 50	-8.0	-1.67	0.7			
	50 <=	KRP-116D	28	-2 35	2.58	0.49	-7.0	-1.50	1.7	-0.46	-1.72	0.80
		Placebo	26	-1.88	1.96	0 38	-6.0	-1.50	1.7			
BMI (kg/m^2)	< 25.0	KRP-116D	37	-3 23	2.69	0.44	-9.0	-3.67	1.7	-1.23	-2.35	-0.12
		Placebo	37	-2.00	2.07	0 34	-8.0	-1.67	1.7			
	25.0 <=	KRP-116D	11	-1.64	2.12	0.64	-6.0	-1.00	0.3	0.78	-1.27	2.83
		Placebo	8	-2.42	2.06	0.73	-6.0	-1.83	0.0			
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	KRP-116D	41	-3 29	2.63	0.41	-9.0	-3.67	1.7	-1.28	-2.33	-0.23
		Placebo	39	-2.02	2.04	0 33	-8.0	-1.67	1.7			
	Non Hunner Type	KRP-116D	7	-0 38	0.45	0 17	-1.0	-0.33	0.3	2.06	0.15	3.98
		Placebo	6	-2.44	2.27	0 93	-6.0	-2.50	0.7			
Experience of Hydrodistention	No	KRP-116D	5	-4.00	3.22	1.44	-6.7	-5.67	-0.3	-1.52	-4.98	1.94
		Placebo	9	-2.48	2.64	0.88	-8.0	-2.67	0.3			
	Yes	KRP-116D	43	-2.74	2.58	0 39	-9.0	-2.00	1.7	-0.76	-1.80	0.27
		Placebo	36	-1 97	1.91	0 32	-6.0	-1.67	1.7			
	Less than 1 Year	KRP-116D	18	-1.74	2.67	0.63	-9.0	-1.17	1.7	0 31	-1.37	1.99
		Placebo	13	-2.05	1.47	0.41	-5.3	-1.67	0.0			
	Over 1 Year	KRP-116D	25	-3.45	2.30	0.46	-7.0	-4.33	0.3	-1.53	-2.82	-0.23
		Placebo	23	-1 93	2.14	0.45	-6.0	-1.33	1.7			
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	KRP-116D	42	-2.83	2.58	0.40	-9.0	-2.00	1.0	-0.72	-1.75	0.31
		Placebo	40	-2 12	2.07	0 33	-8.0	-1.67	1.7			
	Yes	KRP-116D	6	-3 11	3.30	1 35	-6.0	-4.33	1.7	-1.38	-5.23	2.48
		Placebo	5	-1.73	2.05	0 92	-4.7	-2.00	0.7			
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	KRP-116D	8	-3 17	2.75	0 97	-7.0	-3.33	0.3	-1.28	-3.51	0.96
		Placebo	15	-1.89	2.29	0 59	-8.0	-1.67	1.7			
	Yes	KRP-116D	40	-2.81	2.65	0.42	-9.0	-2.00	1.7	-0.64	-1.79	0.50
		Placebo	30	-2 17	1.95	0 36	-6.0	-1.67	0.7			
Baseline NRS Score	< 7	KRP-116D	29	-2.46	2.39	0.44	-6.7	-2.00	1.7	-0.68	-1.77	0.41
		Placebo	29	-1.78	1.70	0 32	-6.0	-1.67	1.7			
	7 <=	KRP-116D	19	-3.49	2.94	0.67	-9.0	-3.67	0.3	-0.89	-2.80	1.02
		Placebo	16	-2.60	2.54	0.64	-8.0	-1.50	0.7			
Maximum Micturition Volume (mL)	< 150	KRP-116D	19	-3.09	2.84	0.65	-7.0	-3.33	1.7	-1.28	-2.78	0.22
		Placebo	19	-1.81	1.53	0 35	-6.0	-1.67	0.0			
	150 <=	KRP-116D	29	-2.72	2.54	0.47	-9.0	-2.00	1.0	-0.45	-1.79	0.88
		Placebo	26	-2 27	2.37	0.46	-8.0	-1.83	1.7			

[5.3.5.1-1　表 14.2-43 より引用]

表 2.7.3.6-4　12 週における GRA レスポンダーのサブグループ解析 (FAS)

Factor / Level		Treatment Group	N	GRA Responder at Week 12		(%) Difference		
				n	(%)	Diff.	95%CI	
Overall		KRP-116D	48	25	52.1	21.6	1.8	39.2
		Placebo	46	14	30.4			
Sex	Male	KRP-116D	6	3	50.0	16.7	-38.9	58.1
		Placebo	3	1	33.3			
	Female	KRP-116D	42	22	52.4	22.1	1.3	40.5
		Placebo	43	13	30.2			
Age (Year)	< 65	KRP-116D	21	8	38.1	1.3	-26.9	28.7
		Placebo	19	7	36.8			
	65 <=	KRP-116D	27	17	63.0	37.0	10.5	57.1
		Placebo	27	7	25.9			
Weight (kg)	< 50	KRP-116D	20	12	60.0	38.9	8.1	61.0
		Placebo	19	4	21.1			
	50 <=	KRP-116D	28	13	46.4	9.4	-15.8	33.0
		Placebo	27	10	37.0			
BMI (kg/m^2)	< 25.0	KRP-116D	37	21	56.8	25.2	2.7	44.4
		Placebo	38	12	31.6			
	25.0 <=	KRP-116D	11	4	36.4	11.4	-28.8	44.8
		Placebo	8	2	25.0			
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	KRP-116D	41	22	53.7	26.2	4.8	44.4
		Placebo	40	11	27.5			
	Non Hunner Type	KRP-116D	7	3	42.9	-7.1	-48.5	37.6
		Placebo	6	3	50.0			
Experience of Hydrodistention	No	KRP-116D	5	2	40.0	-4.4	-44.8	40.5
		Placebo	9	4	44.4			
	Yes	KRP-116D	43	23	53.5	26.5	4.9	44.7
		Placebo	37	10	27.0			
	Less than 1 Year	KRP-116D	18	9	50.0	21.4	-12.0	48.3
		Placebo	14	4	28.6			
	Over 1 Year	KRP-116D	25	14	56.0	29.9	2.1	51.9
		Placebo	23	6	26.1			
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	KRP-116D	42	21	50.0	18.3	-2.8	37.2
		Placebo	41	13	31.7			
	Yes	KRP-116D	6	4	66.7	46.7	-9.4	75.4
		Placebo	5	1	20.0			
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	KRP-116D	8	3	37.5	4.2	-30.3	40.9
		Placebo	15	5	33.3			
	Yes	KRP-116D	40	22	55.0	26.0	2.8	45.2
		Placebo	31	9	29.0			
Baseline NRS Score	< 7	KRP-116D	29	18	62.1	27.6	2.0	48.7
		Placebo	29	10	34.5			
	7 <=	KRP-116D	19	7	36.8	13.3	-16.3	39.5
		Placebo	17	4	23.5			
Maximum Micturition Volume (mL)	< 150	KRP-116D	19	11	57.9	42.1	11.4	63.7
		Placebo	19	3	15.8			
	150 <=	KRP-116D	29	14	48.3	7.5	-17.5	31.2
		Placebo	27	11	40.7			

[5.3.5.1-1　表 14.2-44 より引用]

表 2.7.3.6-5 12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化のサブグループ解析 (FAS)

1) 24 時間あたりの平均排尿回数

Factor / Level		Treatment Group	Change of Daily Number of Micturitions from Week 0 to Week 12							Mean Difference		
			n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max	Diff.	95%CI	
Overall		KRP-116D	48	-4 17	6.49	0 94	-30.0	-2.25	5.0	-2.79	-4.93	-0.65
		Placebo	45	-1 38	3.28	0.49	-13.0	-1.50	7.5			
Sex	Male	KRP-116D	6	-6 33	11.99	4 90	-30.0	-1.50	2.0	-5.33	-22.42	11.76
		Placebo	3	-1.00	2.50	1.44	-3.5	-1.00	1.5			
	Female	KRP-116D	42	-3.86	5.48	0.85	-24.5	-2.25	5.0	-2.45	-4.42	-0.48
		Placebo	42	-1.40	3.35	0 52	-13.0	-1.50	7.5			
Age (Year)	< 65	KRP-116D	21	-4.88	8.88	1 94	-30.0	-1.50	3.0	-2.59	-7.01	1.83
		Placebo	19	-2 29	3.58	0.82	-13.0	-1.50	2.5			
	65 <=	KRP-116D	27	-3.61	3.85	0.74	-9.0	-3.00	5.0	-2.90	-4.80	-1.00
		Placebo	26	-0.71	2.94	0 58	-6.0	-1.25	7.5			
Weight (kg)	< 50	KRP-116D	20	-4 15	3.36	0.75	-9.0	-3.50	3.0	-3.07	-4.93	-1.22
		Placebo	19	-1.08	2.21	0 51	-3.5	-1.50	5.5			
	50 <=	KRP-116D	28	-4 18	8.09	1 53	-30.0	-1.50	5.0	-2.58	-6.10	0.93
		Placebo	26	-1.60	3.91	0.77	-13.0	-1.00	7.5			
BMI (kg/m^2)	< 25.0	KRP-116D	37	-2.86	3.77	0.62	-9.0	-2.50	5.0	-1.57	-3.05	-0.09
		Placebo	37	-1 30	2.48	0.41	-7.0	-1.50	5.5			
	25.0 <=	KRP-116D	11	-8 55	10.95	3 30	-30.0	-2.00	0.5	-6.80	-15.85	2.26
		Placebo	8	-1.75	5.98	2 11	-13.0	-2.00	7.5			
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	KRP-116D	41	-3 91	5.62	0.88	-24.5	-2.50	5.0	-2.75	-4.84	-0.66
		Placebo	39	-1 17	3.44	0 55	-13.0	-1.00	7.5			
	Non Hunner Type	KRP-116D	7	-5.64	10.80	4.08	-30.0	-1.50	-0.5	-2.89	-12.74	6.96
		Placebo	6	-2.75	1.51	0.62	-4.5	-3.00	-1.0			
Experience of Hydrodistention	No	KRP-116D	5	-3.60	4.38	1 96	-8.5	-4.50	3.0	-1.93	-6.64	2.77
		Placebo	9	-1.67	3.59	1 20	-7.0	-2.00	5.5			
	Yes	KRP-116D	43	-4 23	6.73	1.03	-30.0	-2.00	5.0	-2.93	-5.37	-0.48
		Placebo	36	-1 31	3.25	0 54	-13.0	-1.25	7.5			
	Less than 1 Year	KRP-116D	18	-2 31	3.20	0.75	-8.0	-2.00	3.0	0 16	-2.69	3.01
		Placebo	13	-2.46	4.58	1 27	-13.0	-2.00	7.5			
	Over 1 Year	KRP-116D	25	-5.62	8.20	1.64	-30.0	-2.00	5.0	-4.97	-8.51	-1.43
		Placebo	23	-0.65	2.03	0.42	-3.5	-1.00	2.5			
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	KRP-116D	42	-4 19	6.71	1.04	-30.0	-2.25	5.0	-2.80	-5.16	-0.44
		Placebo	40	-1 39	3.43	0 54	-13.0	-1.00	7.5			
	Yes	KRP-116D	6	-4.00	5.24	2 14	-9.0	-4.50	2.5	-2.70	-8.33	2.93
		Placebo	5	-1 30	1.92	0.86	-3.0	-2.00	2.0			
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	KRP-116D	8	-7 38	9.62	3.40	-30.0	-5.75	0.0	-6.04	-11.32	-0.76
		Placebo	15	-1 33	2.04	0 53	-4.5	-2.00	2.5			
	Yes	KRP-116D	40	-3 53	5.63	0.89	-24.5	-2.00	5.0	-2.13	-4.50	0.25
		Placebo	30	-1.40	3.78	0.69	-13.0	-1.25	7.5			
Baseline NRS Score	< 7	KRP-116D	29	-3.83	6.13	1 14	-30.0	-2.00	3.0	-2.84	-5.42	-0.27
		Placebo	29	-0 98	3.21	0.60	-7.0	-1.00	7.5			
	7 <=	KRP-116D	19	-4.68	7.16	1.64	-24.5	-3.00	5.0	-2.59	-6.56	1.38
		Placebo	16	-2.09	3.39	0.85	-13.0	-2.00	2.5			
Maximum Micturition Volume (mL)	< 150	KRP-116D	19	-6.42	6.60	1 51	-24.5	-6.50	2.5	-6.21	-9.64	-2.78
		Placebo	19	-0 21	3.27	0.75	-6.0	-1.00	7.5			
	150 <=	KRP-116D	29	-2.69	6.09	1 13	-30.0	-1.50	5.0	-0.46	-3.12	2.20
		Placebo	26	-2 23	3.07	0.60	-13.0	-2.00	2.5			

[5.3.5.1-1 表 14.2-42 より引用]

2) 1 回平均排尿量

Factor / Level		Treatment Group	Change of Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12							Mean Difference		
			n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max	Diff.	95%CI	
Overall		KRP-116D	48	39.0	51.4	7.4	-45	21.1	215	24.8	8.0	41.7
		Placebo	45	14.1	25 1	3.7	-34	8 5	82			
Sex	Male	KRP-116D	6	20.9	45.8	18.7	-28	9 5	108	12.1	-54.6	78.7
		Placebo	3	8.8	17 9	10.3	-3	-0.3	29			
	Female	KRP-116D	42	41.6	52 1	8.0	-45	23.0	215	27.0	9.2	44.9
		Placebo	42	14.5	25.6	4.0	-34	9 1	82			
Age (Year)	< 65	KRP-116D	21	20.0	32.7	7.1	-30	12.7	108	-0.3	-21.4	20.7
		Placebo	19	20.4	33.0	7.6	-34	13.0	82			
	65 <=	KRP-116D	27	53.7	58.6	11.3	-45	43.7	215	44.1	20.2	68.1
		Placebo	26	9.6	16.4	3.2	-23	7 3	54			
Weight (kg)	< 50	KRP-116D	20	50.8	46.6	10.4	-8	25.2	134	40.3	16.6	63.9
		Placebo	19	10.5	20 9	4.8	-23	6 1	77			
	50 <=	KRP-116D	28	30.5	53.7	10.2	-45	15.7	215	13.7	-9.9	37.4
		Placebo	26	16.8	27.8	5.5	-34	14.0	82			
BMI (kg/m^2)	< 25.0	KRP-116D	37	44.5	53.7	8.8	-33	27.9	215	32.2	12.7	51.7
		Placebo	37	12.4	25.4	4.2	-34	6 1	82			
	25.0 <=	KRP-116D	11	20.3	38 9	11.7	-45	12.7	108	-2.1	-34.7	30.5
		Placebo	8	22.4	23.0	8.1	-9	21.2	61			
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	KRP-116D	41	45.2	52.7	8.2	-45	27.9	215	33.0	14.8	51.1
		Placebo	39	12.2	22 1	3.5	-34	8 1	77			
	Non Hunner Type	KRP-116D	7	2.4	18.4	7.0	-33	7.5	23	-24 1	-61.2	13.0
		Placebo	6	26.5	40 2	16.4	-28	27.2	82			
Experience of Hydrodistention	No	KRP-116D	5	84.0	96.7	43.2	-30	86.3	215	67.3	-6.0	140.6
		Placebo	9	16.8	28.0	9.3	-9	2.8	61			
	Yes	KRP-116D	43	33.7	42.4	6.5	-45	20.0	127	20.2	4.3	36.2
		Placebo	36	13.5	24.7	4.1	-34	10.8	82			
	Less than 1 Year	KRP-116D	18	18.1	34 2	8.1	-45	15.2	113	-3.5	-26.2	19.1
		Placebo	13	21.6	24 2	6.7	-7	19.3	82			
	Over 1 Year	KRP-116D	25	45.0	44.7	8.9	-33	37.1	127	36.1	15.0	57.3
		Placebo	23	8.9	24 3	5.1	-34	8 1	77			
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	KRP-116D	42	38.5	52.6	8.1	-45	19.0	215	23.5	5.2	41.9
		Placebo	40	14.9	25.8	4.1	-34	8 3	82			
	Yes	KRP-116D	6	42.6	46 1	18.8	-14	32.9	108	34.8	-15.2	84.7
		Placebo	5	7.9	18 5	8.3	-23	14.8	21			
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	KRP-116D	8	42.3	41.8	14.8	-8	35.5	108	27.7	1.2	54.1
		Placebo	15	14.6	19.8	5.1	-16	11.9	61			
	Yes	KRP-116D	40	38.3	53 5	8.5	-45	21.1	215	24.4	3.0	45.8
		Placebo	30	13.9	27.6	5.0	-34	7 1	82			
Baseline NRS Score	< 7	KRP-116D	29	45.9	57.0	10.6	-33	27.9	215	28.5	5.0	52.0
		Placebo	29	17.4	27 2	5.1	-34	13.0	82			
	7 <=	KRP-116D	19	28.5	40 5	9.3	-45	14.7	134	20.2	-2.4	42.9
		Placebo	16	8.2	20.0	5.0	-23	4.6	54			
Maximum Micturition Volume (mL)	< 150	KRP-116D	19	27.2	33 2	7.6	-14	15.2	108	14.9	-1.5	31.3
		Placebo	19	12.3	11.6	2.7	-2	9.8	40			
	150 <=	KRP-116D	29	46.7	59.7	11.1	-45	31.2	215	31.2	4.9	57.5
		Placebo	26	15.5	31.7	6.2	-34	6.8	82			

[5.3.5.1-1 表 14.2-42 より引用]

3) 1 回最大排尿量

Factor / Level		Treatment Group	Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12							Mean Difference		
			n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max	Diff.	95%CI	
Overall		KRP-116D	48	43.9	65 1	9.4	-90	25.0	240	34.2	11.3	57.2
		Placebo	45	9.6	43 2	6.4	-150	7 5	100			
Sex	Male	KRP-116D	6	10.8	43.8	17.9	-25	2 5	95	-4.2	-67.9	59.6
		Placebo	3	15.0	17 3	10.0	5	5.0	35			
	Female	KRP-116D	42	48.6	66.7	10.3	-90	35.0	240	39.3	14.7	64.0
		Placebo	42	9.2	44.6	6.9	-150	8.8	100			
Age (Year)	< 65	KRP-116D	21	21.8	47 3	10.3	-90	15.0	100	7.0	-27.3	41.4
		Placebo	19	14.7	59.7	13.7	-150	7 5	100			
	65 <=	KRP-116D	27	61.0	72.4	13.9	-85	45.0	240	55.2	24.9	85.4
		Placebo	26	5.9	26 3	5.2	-55	7 5	90			
Weight (kg)	< 50	KRP-116D	20	58.3	58.8	13.1	-40	47.5	170	48.9	17.9	79.9
		Placebo	19	9.3	32.4	7.4	-55	7 5	88			
	50 <=	KRP-116D	28	33.6	68 5	12.9	-90	15.0	240	23.8	-9.3	56.8
		Placebo	26	9.8	50 3	9.9	-150	7 5	100			
BMI (kg/m^2)	< 25.0	KRP-116D	37	48.9	69 9	11.5	-90	35.0	240	40.6	13.0	68.2
		Placebo	37	8.3	47 1	7.7	-150	5.0	100			
	25.0 <=	KRP-116D	11	26.8	44 1	13.3	-30	15.0	100	11.2	-23.8	46.2
		Placebo	8	15.6	17.8	6.3	-10	15.0	45			
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	KRP-116D	41	51.6	64.7	10.1	-90	35.0	240	42.9	19.0	66.8
		Placebo	39	8.8	38.7	6.2	-150	10.0	90			
	Non Hunner Type	KRP-116D	7	-1.8	49 2	18.6	-85	7.5	75	-16.8	-90.3	56.7
		Placebo	6	15.0	70 9	28.9	-90	2 5	100			
Experience of Hydrodistention	No	KRP-116D	5	89.0	129.7	58.0	-90	110.0	240	81.2	-17.3	179.8
		Placebo	9	7.8	38 1	12.7	-40	-5.0	90			
	Yes	KRP-116D	43	38.6	53.6	8.2	-85	20.0	155	28.5	6.1	51.0
		Placebo	36	10.1	44 9	7.5	-150	10.0	100			
	Less than 1 Year	KRP-116D	18	22.1	33.6	7.9	-40	15.0	95	2.7	-23.8	29.1
		Placebo	13	19.4	38.0	10.5	-55	15.0	100			
	Over 1 Year	KRP-116D	25	50.5	62 2	12.4	-85	55.0	155	45.7	13.1	78.3
		Placebo	23	4.8	48.4	10.1	-150	10.0	90			
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	KRP-116D	42	43.0	67 5	10.4	-90	20.0	240	32.8	7.3	58.3
		Placebo	40	10.2	45.8	7.2	-150	6 3	100			
	Yes	KRP-116D	6	50.0	49.7	20.3	0	37.5	120	45.0	-6.2	96.2
		Placebo	5	5.0	7.1	3.2	-5	10.0	10			
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	KRP-116D	8	48.1	66 5	23.5	-25	57.5	140	40.1	0.7	79.6
		Placebo	15	8.0	24.6	6.3	-40	5.0	45			
	Yes	KRP-116D	40	43.0	65.7	10.4	-90	25.0	240	32.6	3.8	61.3
		Placebo	30	10.4	50.4	9.2	-150	8.8	100			
Baseline NRS Score	< 7	KRP-116D	29	41.7	71 9	13.4	-90	20.0	240	28.8	-3.6	61.2
		Placebo	29	12.9	49 1	9.1	-150	10.0	100			
	7 <=	KRP-116D	19	47.1	54.8	12.6	-30	35.0	170	43.5	12.2	74.9
		Placebo	16	3.6	30.6	7.6	-55	2 5	90			
Maximum Micturition Volume (mL)	< 150	KRP-116D	19	42.5	53 2	12.2	-20	20.0	170	27.0	0.6	53.4
		Placebo	19	15.5	19 5	4.5	-5	10.0	80			
	150 <=	KRP-116D	29	44.7	72.7	13.5	-90	35.0	240	39.5	4.4	74.5
		Placebo	26	5.3	54 5	10.7	-150	5.0	100			

[5.3.5.1-1 表 14.2-42 より引用]

4) 1 回最大排尿量(変化率)

Factor / Level		Treatment Group	Percent Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12							Mean Difference		
			n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max	Diff.	95%CI	
Overall		KRP-116D	48	29.95	40.12	5.79	-39.1	24.71	160.0	17.85	2.97	32.72
		Placebo	45	12.11	31.20	4.65	-34.5	6.00	177.8			
Sex	Male	KRP-116D	6	6.15	22.78	9 30	-12.2	1.41	50.0	-6.73	-42.61	29 14
		Placebo	3	12.88	17.72	10.23	2.1	3.23	33.3			
	Female	KRP-116D	42	33.35	41.07	6 34	-39.1	28.64	160.0	21.30	5.30	37 30
		Placebo	42	12.05	32.08	4 95	-34.5	6.23	177.8			
Age (Year)	< 65	KRP-116D	21	16.83	26.39	5.76	-39.1	14.81	67.9	-2.45	-25.35	20.45
		Placebo	19	19.28	43.83	10.06	-34.5	12 50	177.8			
	65 <=	KRP-116D	27	40.16	46.12	8.88	-22.2	33 33	160.0	33.29	14.08	52 50
		Placebo	26	6.86	16.19	3 18	-21.1	5.17	53.8			
Weight (kg)	< 50	KRP-116D	20	36.19	38.90	8.70	-22.2	29.43	125.9	20.98	-5.30	47 25
		Placebo	19	15.21	42.08	9.65	-21.1	6.00	177.8			
	50 <=	KRP-116D	28	25.50	41.08	7.76	-39.1	13 95	160.0	15.66	-2.31	33.63
		Placebo	26	9.84	20.63	4.05	-34.5	6.16	54.5			
BMI (kg/m^2)	< 25.0	KRP-116D	37	32.12	43.64	7 17	-39.1	23.88	160.0	19.50	1.33	37.66
		Placebo	37	12.62	34.17	5.62	-34.5	4.35	177.8			
	25.0 <=	KRP-116D	11	22.66	25.19	7.60	-16.2	27.27	65.2	12.94	-7.09	32 97
		Placebo	8	9.72	10.35	3.66	-5.1	9.95	25.0			
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	KRP-116D	41	34.02	40.53	6 33	-39.1	30.00	160.0	21.08	4.68	37.49
		Placebo	39	12.93	32.51	5 21	-34.5	6.45	177.8			
	Non Hunner Type	KRP-116D	7	6.16	29.75	11.25	-22.2	6.67	65.2	-0.60	-33.15	31 96
		Placebo	6	6.75	22.19	9.06	-21.7	1.04	36.4			
Experience of Hydrodistention	No	KRP-116D	5	65.81	79.22	35.43	-39.1	55.00	160.0	61.99	2.39	121.60
		Placebo	9	3.82	21.69	7 23	-21.1	-2.56	54.5			
	Yes	KRP-116D	43	25.78	32.14	4 90	-22.2	20.00	112.0	11.60	-3.05	26 25
		Placebo	36	14.18	33.08	5 51	-34.5	8.71	177.8			
	Less than 1 Year	KRP-116D	18	15.24	21.36	5.03	-22.2	8.49	65.2	-8.13	-34.39	18 13
		Placebo	13	23.37	48.59	13.48	-11.8	9.09	177.8			
	Over 1 Year	KRP-116D	25	33.37	36.62	7 32	-18.3	32.14	112.0	24.39	7.15	41.63
		Placebo	23	8.98	19.35	4.04	-34.5	8.33	53.8			
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	KRP-116D	42	28.76	40.86	6 30	-39.1	21.94	160.0	15.76	-0.61	32 12
		Placebo	40	13.00	32.97	5 21	-34.5	5.17	177.8			
	Yes	KRP-116D	6	38.33	36.67	14.97	0.0	32.74	96.0	33.34	-4.50	71 18
		Placebo	5	4.99	6.03	2.70	-2.6	6.45	10.5			
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	KRP-116D	8	32.35	45.88	16.22	-22.2	36.67	112.0	25.48	-1.54	52.49
		Placebo	15	6.87	16.38	4 23	-21.1	3.23	40.0			
	Yes	KRP-116D	40	29.47	39.51	6 25	-39.1	21.94	160.0	14.75	-3.67	33 17
		Placebo	30	14.73	36.42	6.65	-34.5	7.39	177.8			
Baseline NRS Score	< 7	KRP-116D	29	27.48	41.79	7.76	-39.1	25.53	160.0	11.17	-9.57	31 91
		Placebo	29	16.31	36.91	6.85	-34.5	10 53	177.8			
	7 <=	KRP-116D	19	33.73	38.23	8.77	-16.2	23.88	125.9	29.24	8.58	49 90
		Placebo	16	4.49	14.71	3.68	-21.1	0.98	40.0			
Maximum Micturition Volume (mL)	< 150	KRP-116D	19	38.64	41.12	9.43	-22.2	32.14	125.9	16.72	-10.21	43.65
		Placebo	19	21.93	40.72	9 34	-9.1	10 53	177.8			
	150 <=	KRP-116D	29	24.26	39.11	7 26	-39.1	11.29	160.0	19.33	2.25	36.40
		Placebo	26	4.93	19.81	3.88	-34.5	2.02	54.5			

[5.3.5.1-1 表 14.2-42 より引用]

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.4　臨床的安全性

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験 5
2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の解析対象集団 5
2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の評価方法 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.2.1 第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験) 10
2.7.4.1.2.2 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験) 10
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.3.1 第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験) 10
2.7.4.1.3.2 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験) 12
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 12
2.7.4.2.1.2 死亡 16
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 16
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 18
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 20
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 24
2.7.4.3 臨床検査値の評価 25
2.7.4.3.1 臨床検査値の推移 25
2.7.4.3.2 臨床的に重要な臨床検査値異常 25
2.7.4.4 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 26
2.7.4.4.1 バイタルサイン 26
2.7.4.4.2 12 誘導心電図検査 29
2.7.4.4.2.1 第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験) 29
2.7.4.4.2.2 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験) 29
2.7.4.4.3 眼科検査 30
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 30
2.7.4.5.1 内因性要因 30
2.7.4.5.1.1 年齢 31
2.7.4.5.1.2 性別 31
2.7.4.5.1.3 体重 31
2.7.4.5.1.4 腎機能低下 32
2.7.4.5.1.5 肝機能低下 32
2.7.4.5.2 外因性要因 33
2.7.4.5.3 薬物相互作用 33
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 33
2.7.4.5.5 過量投与 33
2.7.4.5.6 薬物乱用 33
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 33

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 33
2.7.4.6 市販後データ 34
2.7.4.6.1 国内 34
2.7.4.6.2 海外 34
2.7.4.6.2.1 FAERS の副作用情報 34
2.7.4.6.2.2 論文情報 37
2.7.4.7 付録 38

表一覧

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 5
表 2.7.4.1-2 有害事象と治験薬との因果関係の判定基準 7
表 2.7.4.1-3 治験薬の投与状況(安全性解析対象集団)：L301 試験 10
表 2.7.4.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性：L301 試験 11
表 2.7.4.1-5 人口統計学的及び他の基準値の特性：L101 試験 12
表 2.7.4.2-1 有害事象(SOC、PT)：L301 試験(1/2) 13
表 2.7.4.2-2 有害事象(SOC、PT、いずれかの投与群で発現例数 3 例以上)：L301 試験 15
表 2.7.4.2-3 その他の重篤な有害事象：L301 試験 17
表 2.7.4.2-4 他の重要な有害事象：L301 試験 19
表 2.7.4.2-5 投与時反応に関する有害事象：L301 試験 20
表 2.7.4.2-6 投与時反応に関する有害事象の要約(治験薬投与回数別、因果関係を問わない)：L301 試験 22
表 2.7.4.2-7 投与時反応に関する有害事象の要約(治験薬投与回数別、因果関係が否定できない)：L301 試験 23
表 2.7.4.2-8 呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象：L301 試験 24
表 2.7.4.3-1 臨床的に意味を持つ可能性のある臨床検査値異常を示した被験者の割合：L301 試験 26
表 2.7.4.4-1 臨床的に意味を持つ可能性のあるバイタルサイン異常を示した被験者の割合(1/2)：L301 試験 28
表 2.7.4.4-2 12 誘導心電図検査の集計：L301 試験 29
表 2.7.4.4-3 12 誘導心電図検査の集計：L101 試験 30
表 2.7.4.4-4 臨床的に意味を持つ可能性のある眼科検査異常を示した被験者の割合:L301 試験 30
表 2.7.4.6-1 FAERS に報告された副作用(器官別、膀胱内注入、20[redacted]年～20[redacted]年) (1/2) 34
表 2.7.4.6-2 FAERS に報告された副作用(症例別、膀胱内注入、20[redacted]年～20[redacted]年) 36
表 2.7.4.6-3 間質性膀胱炎患者を対象とした他の臨床試験に関する参考論文情報の一覧 37
表 2.7.4.6-4 有害事象：論文 1 38

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
BMI	Body mass index：体格指数
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
FAERS	FDA adverse event reporting system：米国食品医薬品局有害事象報告システム
KRP-116D	申請薬剤の開発コード、50% DMSO 膀胱内注入液
LLN	Lower limit of normal：基準範囲下限値
Max	Maximum：最大値
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version : ICH 国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum：最小値
PCS Criteria	Potentially clinically significant criteria：臨床的に意味を持つ可能性のある基準
PT	Preferred term：基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries：標準検索式
SOC	System organ class：器官別大分類
ULN	Upper limit of normal：基準範囲上限値
臨床試験項目	
Al-P	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
K	Potassium：カリウム

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価の対象とした臨床試験

KRP-116D(以下、本剤)の安全性評価の対象とした国内臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。本剤の安全性評価の対象とした臨床試験は、日本人間質性膀胱炎患者を対象とした第 III 相検証的試験(以下、L301 試験)及び日本人健康成人男性を対象とした第 I 相臨床薬理試験(以下、L101 試験)である。各試験の方法及び結果の詳細は「2.7.6　個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験の相 試験目的	試験デザイン	用法・用量 投与期間	対象 被験者数	安全性評価項目
L301 5.3.5.1-1 評価	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同 並行群間	KRP-116D 50 mL 又は プラセボ 50 mL を 2 週 間ごとに計 6 回膀胱内 注入 (治療期間：12 週間)	日本人 間質性膀胱炎患者 96 例 (KRP-116D 群：49 例、 プラセボ群：47 例)	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 12 誘導心電図検査 眼科検査
L101 5.3.3.1-1 評価	第 I 相 薬物動態 安全性	非盲検 非対照	KRP-116D 50 mL を 1 回膀胱内注入	日本人 健康成人男性 6 例	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 12 誘導心電図検査

2.7.4.1.1.2　臨床的安全性の解析対象集団

臨床的安全性の解析対象集団は、L301 試験では治療期治験薬が投与され、治療期治験薬投与開始後に安全性評価のための調査、観察及び検査が行われた被験者、L101 試験では治験薬が投与され、治験薬投与開始後に安全性評価のための調査、観察及び検査が行われた被験者とした。

本剤の安全性を評価する 2 試験(L301 試験及び L101 試験)は、対象及び試験デザインが異なるため、両試験の併合解析は行わなかった。

2.7.4.1.1.3　臨床的安全性の評価方法

L301 試験は、実施された全ての安全性評価項目(有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査及び眼科検査)を評価対象とした。

L101 試験は健康成人を対象とした試験のため、本申請の安全性評価では、実施された安全性評価項目のうち臨床検査及びバイタルサインは評価対象外とした。一方で、有害事象については、L301 試験で定義した注目すべき有害事象を L101 試験でも評価するため、また 12 誘導心電図検査については、L301 試験では投与直後の 12 誘導心電図検査を実施していないため、それぞれ評価対象とした。なお、L101 試験の臨床検査及びバイタルサインの結果を 5.3.3.1-1 に示した。

以下、特に断りのない限り、L301 試験に関して記載する「治験薬」は、治療期治験薬のことをさす。

2.7.4.1.1.3.1 有害事象

(1) 有害事象の定義

有害事象は治験薬投与後に生じたあらゆる好ましくない又は意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状又は病気のことを指し、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

(2) 有害事象の収集方法

自覚症状及び他覚所見は、被験者の自発報告又は治験責任医師等の診察により治験薬投与後に新たに認められたものを有害事象とした。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査所見については、治験責任医師等がベースラインから異常変動(臨床上問題となる変動)の有無を判定し、異常変動と認めたものを有害事象とした。

L301 試験は治療期治験薬の投与開始後に発現した有害事象を「治療期有害事象」として収集した。また、観察期治験薬の投与開始後から治療期治験薬の投与開始前までに発現した有害事象を「観察期有害事象」として別途収集した。

(3) 有害事象の重症度

重症度は、「軽度(特に処置を要さず、日常生活に支障を来さない程度のもの)」、「中等度(何らかの処置を要したが、日常生活に支障を来さない程度のもの)」、「高度(何らかの処置を要し、かつ日常生活に支障を来す程度のもの)」の 3 段階で判定した。

(4)　治験薬との因果関係

治験責任医師等が治験薬概要書及び被験者の体質等を総合的に勘案し、表 2.7.4.1-2 に示す判定基準を参考として治験薬との因果関係を 5 段階で判定した。有害事象のうち、因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、関連性があるかもしれない)」と判定された有害事象を、治験薬による因果関係を否定できない事象として取り扱った。

表 2.7.4.1-2　有害事象と治験薬との因果関係の判定基準

関連あり：治験薬との因果関係に合理的な可能性がある	治験薬に曝露した事実があり、治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的である。有害事象は、他の要因(他剤や原疾患等)より治験薬が原因であるという説明の方がふさわしい。有害事象収集方法によっては、さらに以下の基準に区分される。
確実にあり (Definitely related)	治験薬に曝露した事実があり、治験薬の投与と有害事象との時間的関連性が合理的である。 有害事象の原因として説明できる他の要因(他剤や原疾患等)がない。 Dechallenge 陽性。Rechallenge 陽性(実施可能な場合)。 治験薬、又はその同種薬に既に知られている有害事象発現パターンと一致する。
たぶんあり (Probably related)	治験薬に曝露した事実があり、治験薬の投与と有害事象との時間的関連性が合理的である。 有害事象は他の要因(他剤や原疾患等)より治験薬が原因であるという説明のほうがふさわしい。 Dechallenge 陽性(実施された場合)。
関連性があるかもしれない (Possibly related)	治験薬に曝露した事実があり、治験薬の投与と有害事象との時間的関連性が合理的である。 有害事象は、他の要因(他剤や原疾患等)と治験薬が同程度に原因となりうる。
関連なし：治験薬との因果関係に合理的な可能性がない	治験薬の投与を受けた事実がない。又は、治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が認められない。又は、他に有害事象発現の原因となる明確な要因がある(有害事象を伴わない過量投与も“関連なし”とする)。有害事象収集方法によっては、さらに以下の基準に区分される。
たぶんなし (Probably not related)	治験薬に曝露した事実があるが、治験薬の投与と有害事象の時間的関連性が合理的ではない。 有害事象は、治験薬より他の要因(他剤や原疾患等)が原因であるという説明のほうがふさわしい。 Dechallenge 陰性又は不明(実施された場合)。Rechallenge 陰性又は不明(実施可能な場合)。
確実になし (Definitely not related)	治験薬の投与を受けた事実がない。又は、治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が認められない。 他に有害事象発現の原因となる明確な要因がある。

(5)　重篤な有害事象

治験薬投与開始後に認められた有害事象のうち、以下の基準に該当するものを重篤な有害事象とした。

1)　死亡
2)　死亡につながるおそれのあるもの
3)　治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
4)　障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの)
5)　障害につながるおそれのあるもの

6) 1)～5)までに掲げる有害事象に準じて重篤であるもの
7) 後世代における先天性の疾病又は異常に至るもの

(6) 他の重要な有害事象

L301 試験では、重篤を除く、治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、重症度が高度の有害事象を他の重要な有害事象と定義した。L101 試験では、重篤を除く治験の中止に至った有害事象、重症度が高度の有害事象を他の重要な有害事象と定義した。

(7) 注目すべき有害事象

L301 試験では、「水晶体障害」、「投与時反応」及び「呼気・皮膚の異常臭」に関する有害事象を、MedDRA の標準検索式(SMQ)分類又は基本語(PT)に基づき以下のようにそれぞれ定義し、「注目すべき有害事象」とした。

器官別又は症候群別の有害事象	抽出条件(いずれかに該当するもの)
水晶体障害	SMQ 分類の「水晶体障害（SMQ）」
投与時反応	PT「処置後血尿」「鼡径部痛」「膀胱不快感」「膀胱刺激症状」「膀胱痛」「排尿困難」「血尿」「頻尿」「尿道痛」「膀胱機能障害」
呼気・皮膚の異常臭	PT「呼気臭」「皮膚臭異常」

(8) 有害事象名の標準化

有害事象は、L301 試験では MedDRA/J(ver.20.0)、L101 試験では MedDRA/J(ver.20.1)を用いて、器官別大分類(SOC)別、基本語(PT)別に集計した。また、L301 試験の「水晶体障害」に関する有害事象は SMQ 分類(ver.20.0)を用いて集計することとした。

(9) 有害事象の集計

特に断りのない限り、L301 試験では治療期治験薬投与開始後、L101 試験では治験薬投与開始後に発現した有害事象の集計結果を示す。

同一被験者で SOC の異なる有害事象が発現した場合はそれぞれの SOC で 1 名として集計し、同一被験者で SOC が同じ有害事象が複数回発現した場合はその SOC で 1 名として集計した。同様に、同一被験者で PT の異なる有害事象が発現した場合はそれぞれの PT で 1 名として集計し、同一被験者で PT が同じ有害事象が複数回発現した場合はその PT で 1 名として集計した。

同一被験者で重症度の異なる有害事象が発現した場合はそれぞれの重症度 1 名として集計し、同一被験者で重症度が同じ有害事象が複数件発現した場合はその重症度で 1 名として集計した。また、同一被験者で重症度が異なる同一有害事象が複数回発現した場合、それぞれの重症度で 1 名として集計した。

2.7.4.1.1.3.2 臨床検査

臨床検査は、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査結果に基づき評価した。評価項目ごとに時期別に検査値の要約統計量を算出し、基準値が設定されている項目は低値/基準値内/高値に判定された被験者数を集計した。いずれの検体も臨床検査測定機関で集中測定した。

CTCAE にてグレードが設定されている検査項目について、観察期治験薬投与前のベースライン(Visit 1)の検査値が基準値内の被験者を対象に、治療期(Visit 3 以降)の検査値があらかじめ設定した「臨床検査値の PCS Criteria」(付録表 2.7.4.7-1)に抵触する臨床的に意味をもつ可能性がある臨床検査値異常を示した被験者数及びその割合(%)を集計した。

2.7.4.1.1.3.3 バイタルサイン

バイタルサインは、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を評価した。評価項目ごとに時期別に測定値及び治験薬投与前のベースライン(Visit 3)からの変化量の要約統計量をそれぞれ算出した。

測定値があらかじめ設定した「バイタルサインの PCS Criteria」(付録表 2.7.4.7-2)に抵触する臨床的に意味をもつ可能性があるバイタルサイン異常を示した被験者数及びその割合(%)を集計した。

2.7.4.1.1.3.4 12 誘導心電図検査

12 誘導心電図検査は、12 誘導心電計を用いて測定された心電図の所見に基づき評価した。L301 試験では治験薬投与前後の検査所見のクロス表を作成、L101 試験では検査時期別に検査所見を集計した。

2.7.4.1.1.3.5 眼科検査

海外での RIMSO-50 の症例報告[1)]及びジメチルスルホキシド(DMSO)の非臨床試験で水晶体への影響が報告されていることから、眼科検査を安全性の評価項目に設定した。

眼科検査は、細隙灯顕微鏡検査、矯正視力検査及び屈折検査結果に基づき評価した。なお、眼内レンズ挿入術を実施済みの眼については、眼科検査は不要とした。細隙灯顕微鏡検査は治験薬投与前後の検査所見のクロス表を作成、矯正視力検査は治験薬投与前後の検査値のクロス表を作成、屈折検査は、時期別に検査値及び観察期治験薬投与前のベースライン(Visit 1～Visit 2)からの変化量の要約統計量をそれぞれ算出した。

細隙灯顕微鏡検査、矯正視力検査及び屈折検査結果について、左右いずれかの検査所見又は検査値があらかじめ設定した「眼科検査の PCS Criteria」(付録表 2.7.4.7-3)に抵触する臨床的に意味をもつ可能性がある眼科検査異常を示した被験者数及びその割合(%)を集計した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験)

L301 試験の安全性解析対象集団(KRP-116D 群：49 例、プラセボ群：47 例)での治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-3 に示した。

安全性解析対象集団では KRP-116D 群で 98.0%(48/49 例)、プラセボ群で 95.7%(45/47 例)と両群ともに大半の被験者が 6 回全ての膀胱内注入を完了した。

表 2.7.4.1-3 治験薬の投与状況(安全性解析対象集団)：L301 試験

Treatment Group	KRP-116D N= 49		Placebo N= 47	
	n	%	n	%
Number of Treatment				
1	0	0.0	0	0.0
2	1	2.0	0	0.0
3	0	0.0	1	2.1
4	0	0.0	1	2.1
5	0	0.0	0	0.0
6	48	98.0	45	95.7

(%) = (n ÷ N) × 100
[5.3.5.1-1 表 12.1-1 を引用]

2.7.4.1.2.2 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験)

L101 試験では、被験者 6 例に KRP-116D 50 mL が単回膀胱内注入された。被験者 6 例全例を安全性解析対象集団とした。

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験)

L301 試験の安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-4 に示した。

人口統計学的特性、腎機能及び肝機能低下の程度ともに、投与群間で大きな違いは認められなかった。

性別は、KRP-116D 群では女性が 87.8%(43/49 例)、男性が 12.2%(6/49 例)、プラセボ群では女性が 93.6%(44/47 例)、男性が 6.4%(3/47 例)であり、いずれの投与群も女性が多かった。年齢の平均値は、KRP-116D 群で 63.6 歳、プラセボ群で 64.5 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合は、KRP-116D 群で 57.1%(28/49 例)、プラセボ群で 59.6%(28/47 例)であり、年齢の分布に投与群間で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.4.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性：L301 試験

Treatment Group		KRP-116D		Placebo	
		n	%	n	%
Number of Subjects		49		47	
Sex	Male	6	12.2	3	6.4
	Female	43	87.8	44	93.6
Age[*a] (year)	< 65	21	42.9	19	40.4
	65 ≤	28	57.1	28	59.6
	n	49		47	
	Mean	63.6		64.5	
	SD	14.2		13.5	
	Min	30		36	
	Median	66.0		67.0	
	Max	87		87	
Height[*b] (cm)	n	49		47	
	Mean	155.14		154.28	
	SD	8.58		7.50	
	Min	139.0		135.4	
	Median	152.90		154.10	
	Max	179.7		171.1	
Weight[*b] (kg)	< 50	20	40.8	19	40.4
	50 ≤	29	59.2	28	59.6
	n	49		47	
	Mean	55.80		52.88	
	SD	11.79		11.52	
	Min	38.6		29.6	
	Median	53.60		52.80	
	Max	90.0		86.8	
BMI[*b] (kg/m^2)	< 25.0	37	75.5	39	83.0
	25.0 ≤	12	24.5	8	17.0
	n	49		47	
	Mean	23.08		22.12	
	SD	3.87		4.18	
	Min	17.6		14.5	
	Median	22.83		21.39	
	Max	34.9		36.0	
Impaired Renal Function	No	36	73.5	42	89.4
	Yes	13	26.5	5	10.6
	Mild	9	18.4	3	6.4
	Moderate	4	8.2	2	4.3
	Severe	0	0.0	0	0.0
Impaired Hepatic Function	No	38	77.6	38	80.9
	Yes	11	22.4	9	19.1
	Mild	11	22.4	9	19.1
	Moderate	0	0.0	0	0.0
	Severe	0	0.0	0	0.0

*a: At the time of informed consent
*b: Week -6 to -3
[5.3.5.1-1 表 14.1-3 を引用]

2.7.4.1.3.2 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験)

L101 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5 人口統計学的及び他の基準値の特性：L101 試験

Number of Subjects		6
Sex	Male	6
Age (years)*1	Mean	23.8
	SD	4.7
	Min	20
	Median	21.5
	Max	32
Height (cm)	Mean	173.58
	SD	7.93
	Min	159.3
	Median	174.75
	Max	183.3
Weight (kg)	Mean	68.43
	SD	11.73
	Min	47.6
	Median	70.55
	Max	83.5
BMI (kg/m^2)	Mean	22.53
	SD	2.08
	Min	18.8
	Median	22.71
	Max	24.9

*1: At the time of informed consent
[5.3.3.1-1 表 14.1-1 を引用]

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

報告された有害事象を以下に記載する。有害事象の定義、収集方法及び使用した有害事象辞書は、2.7.4.1.1.3.1 に示した。なお、L301 試験では治療期治験薬投与開始後、L101 試験では治験薬投与開始後に発現した有害事象の集計結果を示した。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験)

L301 試験の有害事象の SOC 別、PT 別集計を表 2.7.4.2-1 に示した。

有害事象の発現割合は KRP-116D 群で 69.4%(34/49 例)、プラセボ群で 59.6%(28/47 例)であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は KRP-116D 群で 59.2%(29/49 例)、プラセボ群で 27.7%(13/47 例)と、KRP-116D 群でプラセボ群よりも高かった。

KRP-116D 群及びプラセボ群ともに最も多く発現した有害事象の SOC は、「腎および尿路障害」であり、その発現割合は KRP-116D 群で 59.2%(29/49 例)、プラセボ群で 29.8%(14/47 例)と KRP-116D 群でプラセボ群よりも高かった。

表 2.7.4.2-1 有害事象(SOC、PT)：L301 試験(1/2)

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	KRP-116D			Placebo			KRP-116D			Placebo		
System Organ Class	N= 49			N= 47			N= 49			N= 47		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	34	142	69.4	28	61	59.6	29	105	59.2	13	25	27.7
耳および迷路障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	8	9	16.3	4	4	8.5	3	4	6.1	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	2	3	4.1	0	0	0.0	2	3	4.1	0	0	0.0
便秘	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.0	2	2	4.3	0	0	0.0	1	1	2.1
胸部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	1	1	2.1
口渇	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	10	14	20.4	12	16	25.5	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	2.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	6	7	12.2	8	9	17.0	0	0	0.0	0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
細菌性膀胱炎	2	2	4.1	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	5	5	10.2	3	3	6.4	0	0	0.0	0	0	0.0
顔面骨骨折	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	3	3	6.1	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
処置後血尿	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.4.2-1 有害事象(SOC、PT)：L301 試験(2/2)

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	KRP-116D			Placebo			KRP-116D			Placebo		
System Organ Class	N= 49			N= 47			N= 49			N= 47		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	34	142	69.4	28	61	59.6	29	105	59.2	13	25	27.7
臨床検査	1	1	2.0	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
子宮頚部スミア異常	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	4	5	8.2	0	0	0.0	2	2	4.1	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
鼡径部痛	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
筋骨格痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	2.0	3	3	6.4	0	0	0.0	0	0	0.0
脳梗塞	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚鈍麻	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	29	99	59.2	14	25	29.8	28	98	57.1	13	23	27.7
膀胱不快感	4	6	8.2	1	1	2.1	4	6	8.2	1	1	2.1
膀胱刺激症状	5	8	10.2	1	1	2.1	5	8	10.2	1	1	2.1
膀胱痛	15	47	30.6	10	15	21.3	15	47	30.6	9	13	19.1
排尿困難	2	3	4.1	0	0	0.0	2	3	4.1	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	2	2	4.3
頻尿	4	9	8.2	1	1	2.1	4	9	8.2	1	1	2.1
尿道痛	7	22	14.3	2	5	4.3	6	21	12.2	2	5	4.3
膀胱機能障害	1	4	2.0	0	0	0.0	1	4	2.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	2.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	2	4.1	4	4	8.5	1	1	2.0	1	1	2.1
脱毛症	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	1	1	2.1
皮膚臭異常	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	2.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.0
[5.3.5.1-1 表 14.3.1-2 を改変]

比較的よく見られる有害事象は、いずれかの投与群で発現例数 3 例以上の有害事象と定義した。L301 試験で比較的よく見られた有害事象を表 2.7.4.2-2 に示した。

比較的よく見られた有害事象は、KRP-116D 群では膀胱痛が 30.6%(15/49 例)、尿道痛が 14.3%(7/49 例)、ウイルス性上気道感染が 12.2%(6/49 例)、膀胱刺激症状が 10.2%(5/49 例)、膀胱不快感、頻尿がいずれも 8.2%(4/49 例)、挫傷が 6.1%(3/49 例)であった。プラセボ群では膀胱痛が 21.3%(10/47 例)、ウイルス性上気道感染が 17.0%(8/47 例)であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、KRP-116D 群では膀胱痛が 30.6%(15/49 例)、尿道痛が 12.2%(6/49 例)、膀胱刺激症状が 10.2%(5/49 例)、膀胱不快感、頻尿が 8.2%(4/49 例)で、プラセボ群では膀胱痛が 19.1%(9/47 例)であり、これらは全て投与時反応に関する有害事象であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象(SOC、PT、いずれかの投与群で発現例数 3 例以上)：L301 試験

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	KRP-116D			Placebo			KRP-116D			Placebo		
System Organ Class	N= 49			N= 47			N= 49			N= 47		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	30	102	61.2	22	33	46.8	27	91	55.1	13	21	27.7
感染症および寄生虫症	6	7	12.2	8	9	17.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	6	7	12.2	8	9	17.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	6.1	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	3	3	6.1	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	28	92	57.1	14	23	29.8	27	91	55.1	13	21	27.7
膀胱不快感	4	6	8.2	1	1	2.1	4	6	8.2	1	1	2.1
膀胱刺激症状	5	8	10.2	1	1	2.1	5	8	10.2	1	1	2.1
膀胱痛	15	47	30.6	10	15	21.3	15	47	30.6	9	13	19.1
頻尿	4	9	8.2	1	1	2.1	4	9	8.2	1	1	2.1
尿道痛	7	22	14.3	2	5	4.3	6	21	12.2	2	5	4.3

MedDRA/J Ver.20.0
[5.3.5.1-1 表 12.2-2 を引用]

2.7.4.2.1.1.1.1　重症度別解析

重症度別の有害事象の集計を付録表 2.7.4.7-4(因果関係を問わない)及び付録表 2.7.4.7-5(因果関係が否定できない)に示した。

重症度別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では高度が 4.1%(2/49 例)、中等度が 18.4%(9/49 例)、軽度が 67.3%(33/49 例)であり、プラセボ群では高度が 2.1%(1/47 例)、中等度が 23.4%(11/47 例)、軽度が 46.8%(22/47 例)であった。KRP-116D 群及びプラセボ群ともに、発現した有害事象の重症度の多くは軽度であった。

KRP-116D 群で重症度が高度の有害事象の内訳は、回転性めまいが 1 例 1 件、大腿骨骨折が 1 例 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。重症度が中等度の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は 16.3%(8/49 例)であり、内訳は膀胱痛が 8.2%(4/49 例)、膀胱刺激症状、尿道痛が 4.1%(2/49 例)、膀胱不快感が 2.0%(1/49 例)であった。重症度が軽度の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は 53.1%(26/49 例)であった。

プラセボ群で重症度が高度の有害事象は、脳梗塞が 1 例 1 件であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。重症度が中等度の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は 4.3%(2/47 例)であり、内訳は膀胱痛が 4.3%(2/47 例)、発疹が 2.1%(1/47

例)であった。重症度が軽度の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は 25.5%(12/47 例)であった。

2.7.4.2.1.1.1.2 発現時期別解析

発現時期別(0 週～2 週、2 週～4 週、4 週～6 週、6 週～8 週、8 週～10 週、10 週以降)の有害事象の集計を付録表 2.7.4.7-6(因果関係を問わない)及び付録表 2.7.4.7-7(因果関係が否定できない)、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別の有害事象の集計を付録表 2.7.4.7-8(因果関係を問わない)及び付録表 2.7.4.7-9(因果関係が否定できない)に示した。

発現時期別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では 0 週～2 週で 53.1%(26/49 例)、2 週～4 週で 36.7%(18/49 例)、4 週～6 週で 32.7%(16/49 例)、6 週～8 週で 26.5%(13/49 例)、8 週～10 週で 32.7%(16/49 例)、10 週以降で 24.5%(12/49 例)であった。プラセボ群では 0 週～2 週で 31.9%(15/47 例)、2 週～4 週で 17.0%(8/47 例)、4 週～6 週で 19.1%(9/47 例)、6 週～8 週で 21.3%(10/47 例)、8 週～10 週で 12.8%(6/47 例)、10 週以降で 10.9%(5/46 例)であった。発現時期別の有害事象の発現割合は KRP-116D 群及びプラセボ群で同様の傾向が認められ、0 週～2 週が最も高く、2 週～4 週で減少して 8 週～10 週までそれぞれ同程度で推移し、10 週以降で最も低くなった。

各被験者で基本語ごとに初回発現した有害事象について、治験薬の初回投与日から初回発現日までの経過日数別の発現割合は、KRP-116D 群では 0 週～2 週で 53.1%(26/49 例)、2 週～4 週で 16.3%(8/49 例)、4 週～6 週で 18.4%(9/49 例)、6 週～8 週で 10.2%(5/49 例)、8 週～10 週で 18.4%(9/49 例)、10 週以降で 14.3%(7/49 例)であった。プラセボ群では 0 週～2 週で 31.9%(15/47 例)、2 週～4 週で 12.8%(6/47 例)、4 週～6 週で 17.0%(8/47 例)、6 週～8 週で 14.9%(7/47 例)、8 週～10 週で 8.5%(4/47 例)、10 週以降で 8.7%(4/46 例)であった。各被験者で基本語ごとに初回発現した有害事象の発現割合についても KRP-116D 群及びプラセボ群で同様の傾向が認められ、0 週～2 週が最も高く、2 週～4 週で減少していずれの投与群も発現例数が 10 例未満となり、10 週以降まで同程度で推移した。

2.7.4.2.1.1.2 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験)

L101 試験で発現した有害事象は、呼気臭が 6 例中 4 例 4 件であった。呼気臭の重症度はいずれも軽度であり、処置なく回復した。これらの事象はいずれも、治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.4.2.1.2 死亡

L301 試験及び L101 試験ともに、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

L301 試験で発現した死亡を除く重篤な有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。

L301 試験では、重篤な有害事象は KRP-116D 群で 2 例 2 件(大腿骨骨折、回転性めまい)、プラセボ群で 1 例 1 件(脳梗塞)に認められた。全ての重篤な有害事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された。

L101 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-3　その他の重篤な有害事象：L301 試験

Subject ID	Treatment Group	Sex	Age[a] (years)	AE Reported Term	AE Preferred Term	Time to Onset[b] (days)	Time to Outcome[c] (days)	Causality	Severity	Seriousness	Action Taken	Outcome
116D-L301-[redacted]	KRP-116D	F	7[redacted]	左右大腿骨骨幹部骨折	大腿骨骨折	28	84	DEFINITELY NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
116D-L301-[redacted]	KRP-116D	F	8[redacted]	回転性めまい	回転性めまい	76	78	DEFINITELY NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
116D-L301-[redacted]	PLACEBO	F	7[redacted]	脳梗塞	脳梗塞	56	80	PROBABLY NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING

MedDRA/J ver.20.0
a: At the time of informed consent
b: Time to Onset = (Date of Onset + 1) - Start Date of Administration of Study Drug for Treatment Period
c: Time to Outcome = (Date of Outcome + 1) - Start Date of Administration of Study Drug for Treatment Period
[5.3.5.1-1 表 14.3.2-1 を引用]

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

L301 試験で発現した他の重要な有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。

L301 試験で定義した他の重要な有害事象(重篤を除く、治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、重症度が高度の有害事象)に該当する有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象の1例1件(プラセボ群：発疹)であった。本事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

L101 試験では、定義した他の重要な有害事象(重篤を除く、治験の中止に至った有害事象、重症度が高度の有害事象)に該当する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-4 他の重要な有害事象：L301 試験

Subject ID	Treatment Group	Sex	Age[a] (years)	AE Reported Term	AE Preferred Term	Time to Onset[b] (days)	Time to Outcome[c] (days)	Causality	Severity	Seriousness	Action Taken	Outcome
116D-L301-[redacted]	PLACEBO	F	6[redacted]	発疹	発疹	18	64	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

MedDRA/J ver.20.0
a: At the time of informed consent
b: Time to Onset = (Date of Onset + 1) - Start Date of Administration of Study Drug for Treatment Period
c: Time to Outcome = (Date of Outcome + 1) - Start Date of Administration of Study Drug for Treatment Period
[5.3.5.1-1 表 14.3.2-1 を引用]

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象のうち、投与時反応は本剤の投与方法である膀胱内注入に関連した事象であること[2),3)]、呼気・皮膚の異常臭は DMSO の投与後に特徴的な呼気・皮膚臭の発生が報告されていること[2),3)]、水晶体障害は海外での RIMSO-50 の症例報告[1)]及び DMSO の非臨床試験で水晶体への影響が報告されていることから、それぞれ評価した。

2.7.4.2.1.5.1.1　投与時反応に関する有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1.1　第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験)

L301 試験の投与時反応に関する有害事象の集計を表 2.7.4.2-5、投与時反応に関する有害事象の発現時期別(0 週～2 週、2 週～4 週、4 週～6 週、6 週～8 週、8 週～10 週、10 週以降)の要約を付録表 2.7.4.7-10(因果関係を問わない)及び付録表 2.7.4.7-11(因果関係が否定できない)に示した。

投与時反応に関する有害事象の発現割合は、KRP-116D 群で 61.2%(30/49 例)、プラセボ群で 31.9%(15/47 例)と、KRP-116D 群で高かった。このうち KRP-116D 群で尿道痛の 1 例 1 件、プラセボ群で処置後血尿の 1 例 1 件、膀胱痛の 1 例 2 件は因果関係が否定されたが、それ以外の全ての有害事象が治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

また、投与時反応に関する有害事象の発現時期別の発現割合は、KRP-116D 群及びプラセボ群ともに 0 週～2 週が最も高かった。治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された投与時反応に関する有害事象についても、同様の傾向であった。

表 2.7.4.2-5　投与時反応に関する有害事象：L301 試験

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	KRP-116D N= 49			Placebo N= 47			KRP-116D N= 49			Placebo N= 47		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
投与時反応に関する有害事象	30	100	61.2	15	26	31.9	29	99	59.2	13	23	27.7
処置後血尿	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
尿径部痛	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
膀胱不快感	4	6	8.2	1	1	2.1	4	6	8.2	1	1	2.1
膀胱刺激症状	5	8	10.2	1	1	2.1	5	8	10.2	1	1	2.1
膀胱痛	15	47	30.6	10	15	21.3	15	47	30.6	9	13	19.1
排尿困難	2	3	4.1	0	0	0.0	2	3	4.1	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	2	2	4.3
頻尿	4	9	8.2	1	1	2.1	4	9	8.2	1	1	2.1
尿道痛	7	22	14.3	2	5	4.3	6	21	12.2	2	5	4.3
膀胱機能障害	1	4	2.0	0	0	0.0	1	4	2.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.20.0
[5.3.5.1-1 表 12.2-3 を引用]

治験薬投与回数と投与時反応に関する有害事象の発現との関係を詳細に検討するために、治験薬投与回数別に投与時反応に関する有害事象発現割合及び各治験薬投与から有害事象発現までの日数及び有害事象発現から転帰までの日数を要約し、表 2.7.4.2-6(因果関係を問わない)及び表 2.7.4.2-7(因果関係が否定できない)に示した。

投与時反応に関する有害事象の治験薬投与回数別の発現割合は、治療期間を通して KRP-116D 群ではプラセボ群より高かった。KRP-116D 群及びプラセボ群ともに初回投与後の発現割合が最も高く、それぞれ 53.1%(26/49 例)及び 23.4%(11/47 例)であった。2 回目投与後以降の発現割合は、KRP-116D 群及びプラセボ群ともに初回投与後と比べて低かった。

投与時反応に関する有害事象の各治験薬投与日から発現日までの経過日数の中央値は、KRP-116D 群及びプラセボ群ともにいずれの投与回数でも 1 日であり、多くは投与当日に発現した。また、投与時反応に関する有害事象の発現から転帰確認までの経過日数の全投与回数での中央値は、KRP-116D 群では 2 日、プラセボ群では 1 日であり、多くの転帰日は 2 日以内であった。また、投与時反応に関する有害事象の転帰は全て回復であった。投与時反応に関する有害事象による中止例は認められなかった。

治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された投与時反応に関する有害事象についても、同様の傾向であった。

表 2.7.4.2-6 投与時反応に関する有害事象の要約(治験薬投与回数別、因果関係を問わない):L301試験

Number of Treatment	Statistics	KRP-116D		Placebo	
Total[*a]	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	30	(61.2)	15	(31.9)
	Number of Events	100		26	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 13)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 50)	1	(1 - 27)
1st	Number of Subjects	49		47	
(Week 0)	Number (%) of Subjects with AE	26	(53.1)	11	(23.4)
	Number of Events	26		13	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 6)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 12)	3	(1 - 27)
2nd	Number of Subjects	49		47	
(Week 2)	Number (%) of Subjects with AE	16	(32.7)	2	(4.3)
	Number of Events	16		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 3)	1	(1 - 1)
3rd	Number of Subjects	48		47	
(Week 4)	Number (%) of Subjects with AE	13	(27.1)	4	(8.5)
	Number of Events	15		4	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 4)	1	(1 - 2)
4th	Number of Subjects	48		46	
(Week 6)	Number (%) of Subjects with AE	16	(33.3)	3	(6.5)
	Number of Events	20		3	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 13)
	Time to Resolution[*c](Days)	1.5	(1 - 50)	1	(1 - 1)
5th	Number of Subjects	48		45	
(Week 8)	Number (%) of Subjects with AE	12	(25.0)	2	(4.4)
	Number of Events	14		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 12)	1	(1 - 1)
6th	Number of Subjects	48		45	
(Week 10)	Number (%) of Subjects with AE	7	(14.6)	2	(4.4)
	Number of Events	9		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 2)	2	(1 - 3)

*a: Cumulative data in treatment period
*b: Time to onset of the adverse event from the day of each administration of study drug [Median (Min - Max)]
*c: Time to resolution from the onset day of the adverse event [Median (Min - Max)]
[5.3.5.3-1 表 3.1.1-1 を引用]

表 2.7.4.2-7 投与時反応に関する有害事象の要約(治験薬投与回数別、因果関係が否定できない):L301 試験

Number of Treatment	Statistics	KRP-116D		Placebo	
Total[*a]	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	29	(59.2)	13	(27.7)
	Number of Events	99		23	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 2)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 50)	1	(1 - 27)
1st	Number of Subjects	49		47	
(Week 0)	Number (%) of Subjects with AE	25	(51.0)	9	(19.1)
	Number of Events	25		11	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 2)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 12)	3	(1 - 27)
2nd	Number of Subjects	49		47	
(Week 2)	Number (%) of Subjects with AE	16	(32.7)	2	(4.3)
	Number of Events	16		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 3)	1	(1 - 1)
3rd	Number of Subjects	48		47	
(Week 4)	Number (%) of Subjects with AE	13	(27.1)	4	(8.5)
	Number of Events	15		4	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 4)	1	(1 - 2)
4th	Number of Subjects	48		46	
(Week 6)	Number (%) of Subjects with AE	16	(33.3)	2	(4.3)
	Number of Events	20		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1.5	(1 - 50)	1	(1 - 1)
5th	Number of Subjects	48		45	
(Week 8)	Number (%) of Subjects with AE	12	(25.0)	2	(4.4)
	Number of Events	14		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 12)	1	(1 - 1)
6th	Number of Subjects	48		45	
(Week 10)	Number (%) of Subjects with AE	7	(14.6)	2	(4.4)
	Number of Events	9		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 2)	2	(1 - 3)

*a: Cumulative data in treatment period
*b: Time to onset of the adverse event from the day of each administration of study drug [Median (Min - Max)]
*c: Time to resolution from the onset day of the adverse event [Median (Min - Max)]
[5.3.5.3-1 表 3.1.1-2 を引用]

2.7.4.2.1.5.1.1.2 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験)

L101 試験では投与時反応に関する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.1.2 呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象

2.7.4.2.1.5.1.2.1 第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験)

L301 試験の呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した。

呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象の発現割合は KRP-116D 群で 6.1%(3/49 例)であり、呼気臭が 2 例 3 件、皮膚臭異常が 1 例 1 件であった。呼気臭について、いずれも重症度は軽度で治験責任医師等が治験薬投与日に確認した他覚所見であり、2 例で初回投与日に発現し、そのうち 1 例は 2 回目投与日に再度発現した。いずれも発現日の翌規定来院日に治験責任医師等が消失を確認した。皮膚臭異常について、重症度は軽度で 4 回目投与 6 日後に発現した自覚症状であり、2 日後に消失した。呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象はいずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。プラセボ群では呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2-8 呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象：L301 試験

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	KRP-116D N= 49			Placebo N= 47			KRP-116D N= 49			Placebo N= 47		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象	3	4	6.1	0	0	0.0	3	4	6.1	0	0	0.0
呼気臭	2	3	4.1	0	0	0.0	2	3	4.1	0	0	0.0
皮膚臭異常	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.20. 0
[5.3.5.1-1 表 12.2-6 を引用]

2.7.4.2.1.5.1.2.2 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験)

L101 試験の呼気・皮膚の異常臭に関する有害事象の発現割合は 66.7%(4/6 例)であり、呼気臭が 4 例 4 件であった。いずれも重症度は軽度で治験責任医師等が治験薬投与日に確認した他覚所見であり、発現日の翌日に治験責任医師等が消失を確認した。呼気臭はいずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.4.2.1.5.1.3 水晶体障害に関する有害事象

L301 試験及び L101 試験ともに、水晶体障害に関する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は、治験総括報告書(5.3.5.1-1)に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

L301 試験の臨床検査値の集計[血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査(定性)、尿沈渣]を付録表 2.7.4.7-12～付録表 2.7.4.7-15、臨床検査値の治験薬投与前後のクロス表(CTCAE ver4.0 Grade 別)を付録表 2.7.4.7-16 に示した。

臨床検査項目に関して KRP-116D 群及びプラセボ群ともに治験期間を通して基準範囲を超えた被験者が散見されたものの、臨床検査値(定量)の平均値及び尿検査値(定性)の変動は小さく、臨床的に特筆すべき変化は認められなかった。

臨床検査項目に関して、KRP-116D 群及びプラセボ群ともに個別値に基準範囲を超えた被験者が散見されたものの、多数の被験者が同一方向に変動した項目は認められず、臨床的に問題となる治験薬投与前後の変動又は傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2 臨床的に重要な臨床検査値異常

臨床的に意味を持つ可能性のある臨床検査値異常を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-1 に示した。

観察期治験薬投与前のベースライン(Visit 1)の検査値が基準値内の被験者のうち、治療期又は中止時の検査値があらかじめ設定した臨床的に意味を持つ可能性のある臨床検査値異常を示した被験者の割合は、KRP-116D 群では好中球数の基準範囲下限未満が 6.3%(3/48 例)、尿酸の基準範囲上限超が 4.3%(2/46 例)、カリウムの基準範囲下限未満が 2.0%(1/49 例)、無機リンの基準範囲下限未満が 2.1%(1/47 例)であり、プラセボ群では白血球数の基準範囲下限未満が 2.2%(1/46 例)、好中球数の基準範囲下限未満が 4.3%(2/46 例)、リンパ球数の基準範囲下限未満が 6.7%(3/45 例)、尿酸の基準範囲上限超が 2.3%(1/44 例)、カリウムの基準範囲下限未満が 2.3%(1/44 例)であった。KRP-116D 群で臨床的に意味を持つ可能性のある臨床検査値異常として検出された臨床検査項目での発現割合はいずれもプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4.3-1 臨床的に意味を持つ可能性のある臨床検査値異常を示した被験者の割合:L301 試験

Item		PCS Criteria	KRP-116D			Placebo		
			N*a	PCS Abnormalities		N*a	PCS Abnormalities	
				n	%		n	%
WBC	(/uL)	<3000	47	0	0.0	46	1	2 2
NEUT	(/uL)	<1500	48	3	6.3	46	2	4 3
LYM	(/uL)	>4000	47	0	0.0	45	0	0.0
		<800	47	0	0.0	45	3	6.7
HGB	(g/dL)	Increase in >2 above ULN or above baseline if baseline is above ULN	42	0	0.0	39	0	0.0
		<10.0	42	0	0.0	39	0	0.0
PLAT	(10^4/uL)	<7.5	46	0	0.0	44	0	0.0
AST	(U/L)	>3.0 x ULN	46	0	0.0	43	0	0.0
ALT	(U/L)	>3.0 x ULN	48	0	0.0	45	0	0.0
ALP	(U/L)	>2.5 x ULN	41	0	0.0	44	0	0.0
GGT	(U/L)	>2.5 x ULN	33	0	0.0	37	0	0.0
BILI	(mg/dL)	>1.5 x ULN	49	0	0.0	46	0	0.0
CK	(U/L)	>2.5 x ULN	42	0	0.0	43	0	0.0
CHOL	(mg/dL)	>300	31	0	0.0	34	0	0.0
ALB	(g/dL)	<3	48	0	0.0	47	0	0.0
CREAT	(mg/dL)	>1.5 x baseline; >1.5 x ULN	44	0	0.0	44	0	0.0
URATE	(mg/dL)	>ULN	46	2	4.3	44	1	2 3
SODIUM	(mEq/L)	>150	48	0	0.0	45	0	0.0
		<130	48	0	0.0	45	0	0.0
K	(mEq/L)	>5.5	49	0	0.0	44	0	0.0
		<LLN	49	1	2.0	44	1	2 3
CA	(mg/dL)	>11.5	48	0	0.0	47	0	0.0
		<8.0	48	0	0.0	47	0	0.0
PHOS	(mg/dL)	<2.5	47	1	2.1	47	0	0.0
UPROT	---	>=2+	40	0	0.0	43	0	0.0

Baseline : Visit 1(Week-6 to -3)
*a : Subjects with Normal Baseline Values
[5.3.5.1-1 表 12.4-1 を引用]

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

L301 試験のバイタルサインのベースラインからの変化量の集計を付録表 2.7.4.7-17、バイタルサインのベースラインからの変化量の推移を付録図 2.7.4.7-1、臨床的に意味を持つ可能性のあるバイタルサイン異常を示した被験者の割合を表 2.7.4.4-1 に示した。

治療期(Visit 4 以降)のいずれかの検査時期で、あらかじめ設定した臨床的に意味を持つ可能性のあるバイタルサイン異常を示した被験者の割合は、KRP-116D 群では収縮期血圧の基準範囲上限側が 14.3%(7/49 例)、基準範囲下限側が 2.0%(1/49 例)、拡張期血圧の基準範囲上限側が 8.2%(4/49 例)、プラセボ群では収縮期血圧の基準範囲上限側が 4.3%(2/47 例)、拡張期血圧の基準範囲上限側が 2.1%(1/47 例)、基準範囲下限側が 4.3%(2/47 例)、脈拍数の基準範囲上限側が 4.3%(2/47 例)であった。KRP-116D 群で臨床的に意味を持つ可能性のあるバイタルサイン異常として検出された項目での発現割合はプラセボ群より高めの項目が多かったものの、KRP-116D 群及びプラセボ群で認められた臨床的に意味を持つ可能性のあるバイタルサイン異常について、治験責任医師等は高血圧症の合併に伴う変動範囲内、治験薬投与前の緊張による変動、被験者の生理的変動内等であることをそれぞれ確認し、臨床的に問題となる重要な異常ではないと判断した。

バイタルサインに関して、KRP-116D 群及びプラセボ群ともにその他の臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-1 臨床的に意味を持つ可能性のあるバイタルサイン異常を示した被験者の割合(1/2)：L301 試験

Visit	Item	PCS Criteria	KRP-116D			Placebo		
			N	PCS		N	PCS	
				n	%		n	%
All	SYSBP	>=140 and increase from baseline >=20	49	7	14.3	47	2	4.3
	(mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	49	1	2.0	47	0	0.0
	DIABP	>=90 and increase from baseline >=10	49	4	8.2	47	1	2.1
	(mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	49	0	0.0	47	2	4.3
	PULSE	>100 and increase from baseline >=15	49	0	0.0	47	2	4.3
	(BEATS/MIN)	<50 and decrease from baseline >=15	49	0	0.0	47	0	0.0
Week 2	SYSBP	>=140 and increase from baseline >=20	49	2	4.1	47	0	0.0
	(mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	49	0	0.0	47	0	0.0
	DIABP	>=90 and increase from baseline >=10	49	1	2.0	47	0	0.0
	(mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	49	0	0.0	47	0	0.0
	PULSE	>100 and increase from baseline >=15	49	0	0.0	47	0	0.0
	(BEATS/MIN)	<50 and decrease from baseline >=15	49	0	0.0	47	0	0.0
Week 4	SYSBP	>=140 and increase from baseline >=20	48	3	6.3	47	0	0.0
	(mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	48	0	0.0	47	0	0.0
	DIABP	>=90 and increase from baseline >=10	48	1	2.1	47	1	2.1
	(mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	48	0	0.0	47	1	2.1
	PULSE	>100 and increase from baseline >=15	48	0	0.0	47	1	2.1
	(BEATS/MIN)	<50 and decrease from baseline >=15	48	0	0.0	47	0	0.0
Week 6	SYSBP	>=140 and increase from baseline >=20	48	1	2.1	47	1	2.1
	(mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	48	0	0.0	47	0	0.0
	DIABP	>=90 and increase from baseline >=10	48	2	4.2	47	0	0.0
	(mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	48	0	0.0	47	1	2.1
	PULSE	>100 and increase from baseline >=15	48	0	0.0	47	1	2.1
	(BEATS/MIN)	<50 and decrease from baseline >=15	48	0	0.0	47	0	0.0
Week 8	SYSBP	>=140 and increase from baseline >=20	48	2	4.2	45	2	4.4
	(mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	48	0	0.0	45	0	0.0
	DIABP	>=90 and increase from baseline >=10	48	2	4.2	45	0	0.0
	(mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	48	0	0.0	45	0	0.0
	PULSE	>100 and increase from baseline >=15	48	0	0.0	45	0	0.0
	(BEATS/MIN)	<50 and decrease from baseline >=15	48	0	0.0	45	0	0.0
Week 10	SYSBP	>=140 and increase from baseline >=20	48	3	6.3	45	0	0.0
	(mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	48	0	0.0	45	0	0.0
	DIABP	>=90 and increase from baseline >=10	48	2	4.2	45	0	0.0
	(mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	48	0	0.0	45	0	0.0
	PULSE	>100 and increase from baseline >=15	48	0	0.0	45	0	0.0
	(BEATS/MIN)	<50 and decrease from baseline >=15	48	0	0.0	45	0	0.0
Week 12	SYSBP	>=140 and increase from baseline >=20	48	1	2.1	45	1	2.2
	(mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	48	1	2.1	45	0	0.0
	DIABP	>=90 and increase from baseline >=10	48	0	0.0	45	0	0.0
	(mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	48	0	0.0	45	0	0.0
	PULSE	>100 and increase from baseline >=15	48	0	0.0	45	0	0.0
	(BEATS/MIN)	<50 and decrease from baseline >=15	48	0	0.0	45	0	0.0

表 2.7.4.4-1 臨床的に意味を持つ可能性のあるバイタルサイン異常を示した被験者の割合(2/2) ：L301 試験

Visit	Item	PCS Criteria	KRP-116D			Placebo		
			N	PCS		N	PCS	
				n	%		n	%
Discontinuation	SYSBP	>=140 and increase from baseline >=20	1	0	0.0	1	0	0.0
	(mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	1	0	0.0	1	0	0.0
	DIABP	>=90 and increase from baseline >=10	1	0	0.0	1	1	100.0
	(mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	1	0	0.0	1	0	0.0
	PULSE	>100 and increase from baseline >=15	1	0	0.0	1	0	0.0
	(BEATS/MIN)	<50 and decrease from baseline >=15	1	0	0.0	1	0	0.0
EOT	SYSBP	>=140 and increase from baseline >=20	49	1	2.0	47	1	2.1
	(mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	49	1	2.0	47	0	0.0
	DIABP	>=90 and increase from baseline >=10	49	0	0.0	47	1	2.1
	(mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	49	0	0.0	47	0	0.0
	PULSE	>100 and increase from baseline >=15	49	0	0.0	47	0	0.0
	(BEATS/MIN)	<50 and decrease from baseline >=15	49	0	0.0	47	0	0.0

Baseline：Visit 3(Week0)
[5.3.5.1-1 表 12.5-1 を引用]

2.7.4.4.2 12 誘導心電図検査

2.7.4.4.2.1 第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験)

L301 試験の 12 誘導心電図検査の集計を表 2.7.4.4-2 に示した。

プラセボ群の 1 例で、治験薬投与前及び投与後ともに臨床上問題のある異常所見(心房細動)が認められたが、自覚症状はなく治験薬投与前から症状は変動していないことから、治験責任医師等は本治験薬投与後に発現した異常変動ではないと判断した。

12 誘導心電図検査に関して、KRP-116D 群及びプラセボ群ともに治験薬投与後に新たに臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

表 2.7.4.4-2 12 誘導心電図検査の集計：L301 試験

Treatment Group	Baseline[a]	N	Post-baseline[b]			
			Normal		Abnormal	
			n	(%)	n	(%)
KRP-116D	Normal	49	49	(100.0)	0	(0.0)
	Abnormal	0	0	(---)	0	(---)
Placebo	Normal	45	45	(100.0)	0	(0.0)
	Abnormal	1	0	(0.0)	1	(100.0)

a：Visit 2(Week-2)
b：Visit 9(week12) or Discontinuation
[5.3.5.1-1 表 12.5-2 を引用]

2.7.4.4.2.2 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験)

L101 試験の 12 誘導心電図検査の集計を表 2.7.4.4-3 に示した。

12 誘導心電図検査に関して臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

表 2.7.4.4-3 12 誘導心電図検査の集計：L101 試験

Time		N	Normal	Abnormal
			n	n
Day 1	Pre-dose	6	6	0
	1 h	6	6	0
Day 2	24 h	6	6	0
Day 3	48 h	6	6	0

[5.3.3.1-1 表 14.3.7-3 を引用]

2.7.4.4.3 眼科検査

L301 試験の眼科検査(細隙灯顕微鏡検査)の集計を付録表 2.7.4.7-18、眼科検査(矯正視力検査)の治験薬投与前後のクロス表を付録表 2.7.4.7-19、眼科検査(屈折検査)の集計を付録表 2.7.4.7-20、臨床的に意味を持つ可能性のある眼科検査異常を示した被験者の割合を表 2.7.4.4-4 に示した。

左右いずれかの検査値又は検査所見があらかじめ設定した臨床的に意味を持つ可能性のある眼科検査異常を示した被験者の割合は、KRP-116D 群では矯正視力検査が 5.0%(2/40 例)、屈折検査が 2.5%(1/40 例)、プラセボ群では矯正視力検査が 7.3%(3/41 例)、屈折検査が 7.3%(3/41 例)であった。細隙灯顕微鏡検査で、治験薬投与後に臨床上問題となる異常所見が認められた被験者は、KRP-116D 群及びプラセボ群ともに認められなかった。KRP-116D 群で臨床的に意味を持つ可能性のある眼科検査異常として検出された項目での発現割合は、プラセボ群と同程度であった。KRP-116D 群及びプラセボ群の臨床的に意味を持つ可能性のある眼科検査異常について、治験責任医師等は、矯正視力検査の異常は白内障又は緑内障の合併もしくは年齢相応の白内障所見に伴う変動範囲内等、屈折検査の異常は白内障又は緑内障の合併もしくは年齢に伴う変動範囲内等であることをそれぞれ確認し、臨床的に問題となる重要な異常ではないと判断した。

眼科検査に関して、KRP-116D 群及びプラセボ群ともにその他の臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。

表 2.7.4.4-4 臨床的に意味を持つ可能性のある眼科検査異常を示した被験者の割合：L301 試験

Item	PCS Criteria	KRP-116D			Placebo		
		N	PCS Abnormalities		N	PCS Abnormalities	
			n[a]	%		n[a]	%
Corrected Visual Acuity	decrease from baseline >=2 level	40	2	5.0	41	3	7.3
Refraction	change from baseline in absolute value >=1	40	1	2.5	41	3	7.3
Slit Lamp Microscopy	shift to clinically significant abnormalities	40	0	0.0	41	0	0.0

Baseline：Visit 1-2(week−6 to −2)
a：Number of subjects those met PCS Criteria in left and/or right eyes.
[5.3.5.1-1 表 12.5-3 を引用]

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

L301 試験では、内因性要因として、年齢、性別、体重、腎機能低下の有無、肝機能低下の有無ごとの有害事象の発現割合を比較した。

2.7.4.5.1.1 年齢

L301 試験の年齢別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-21 及び付録表 2.7.4.7-22 に示した。

年齢別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では 65 歳未満が 52.4%(11/21 例)、65 歳以上が 82.1%(23/28 例)、プラセボ群ではそれぞれ 63.2%(12/19 例)、57.1%(16/28 例)であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では 65 歳未満が 42.9%(9/21 例)及び 65 歳以上が 71.4%(20/28 例)、プラセボ群ではそれぞれ 15.8%(3/19 例)及び 35.7%(10/28 例)であった。

年齢別の有害事象の発現割合は、プラセボ群では年齢によらず同程度に対して、KRP-116D 群では 65 歳以上で高い傾向が認められたが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象では、両群ともに 65 歳以上で高い傾向が認められた。また、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象では KRP-116D 群及びプラセボ群間の発現割合の差は 65 歳未満及び 65 歳以上で同程度であり、有害事象の発現割合に年齢による一定の傾向はないと考えられた。

2.7.4.5.1.2 性別

L301 試験の性別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-23 及び付録表 2.7.4.7-24 に示した。

性別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では男性が 16.7%(1/6 例)、女性が 76.7%(33/43 例)、プラセボ群ではそれぞれ 33.3%(1/3 例)、61.4%(27/44 例)であった。

KRP-116D 群及びプラセボ群ともに男性の被験者数が少ないため探索的な検討であるが、性別の有害事象の発現割合は、両群ともに男性より女性で高い傾向が認められた。

2.7.4.5.1.3 体重

L301 試験の体重別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-25 及び付録表 2.7.4.7-26 に示した。

体重別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では 50 kg 未満が 80.0%(16/20 例)、50 kg 以上が 62.1%(18/29 例)、プラセボ群ではそれぞれ 57.9%(11/19 例)、60.7%(17/28 例)であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では 50 kg 未満が 65.0%(13/20 例)及び 50 kg 以上が 55.2%(16/29 例)、プラセボ群ではそれぞれ 36.8%(7/19 例)及び 21.4%(6/28 例)であった。

体重別の有害事象の発現割合は、プラセボ群では体重によらず同程度に対して、KRP-116D 群では 50 kg 未満で高い傾向が認められたが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象では、両群ともに 50 kg 未満で高い傾向が認められた。また、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象では KRP-116D 群及びプラセボ群間の発現割合の差は 50 kg 未満及び 50 kg 以上で同程度であり、有害事象の発現割合に体重による一定の傾向はないと考えられた。

2.7.4.5.1.4 腎機能低下

腎機能低下者は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日、厚生省薬務局安全課長通知第 80 号)を参考に、腎機能に関連する臨床検査項目(BUN、クレアチニン、K、尿たん白)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重い程度を当該被験者の腎機能低下の程度とした。

腎機能低下の程度	軽度	中等度	高度
BUN(mg/dL)	1×N を超え 25 未満	25 以上～40 未満	40 以上
クレアチニン(mg/dL)	1×N を超え 2 未満	2 以上～4 未満	4 以上
K(mEq/L)	－	5.0 以上～5.5 未満	5.5 以上
尿たん白	1+	2+～3+	3+を超える

N：正常値上限値(BUN：23、クレアチニン：男性 1.04/女性 0.79)

L301 試験の腎機能低下の有無別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-27 及び付録表 2.7.4.7-28 に示した。

腎機能低下の有無別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では腎機能低下無しが 69.4%(25/36 例)、腎機能低下有りが 69.2%(9/13 例)、プラセボ群ではそれぞれ 59.5%(25/42 例)、60.0%(3/5 例)であった。

腎機能低下の有無別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群及びプラセボ群ともに問題とすべき一定の傾向は認められず、KRP-116D 群及びプラセボ群間にも大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.5 肝機能低下

肝機能低下者は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日、厚生省薬務局安全課長通知第 80 号)を参考に、肝機能に関連する臨床検査項目(総ビリルビン、AST、ALT、Al-P、γ-GTP)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重い程度を当該被験者の肝機能低下の程度とした。

肝機能低下の程度	軽度	中等度	高度
総ビリルビン(mg/dL)	1.6 以上～3.0 未満	3.0 以上～10 未満	10 以上
AST、ALT(U/L)	1.25×N 以上～2.5×N 未満 50 以上～100 未満	2.5×N 以上～12×N 未満 100 以上～500 未満	12×N 以上 500 以上
γ-GTP(U/L)	1.5×N 以上	－	－
Al-P(U/L)	1.25×N 以上～2.5×N 未満	2.5×N 以上～5×N 未満	5×N 以上

N：正常値上限値(AST：40、ALT：45、γ-GTP：男性 80/女性 30、Al-P：325)

L301 試験の肝機能低下の有無別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-29 及び付録表 2.7.4.7-30 に示した。

肝機能低下の有無別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では肝機能低下無しが 68.4%(26/38 例)、肝機能低下有りが 72.7%(8/11 例)、プラセボ群ではそれぞれ 60.5%(23/38 例)、55.6%(5/9 例)であった。

肝腎機能低下の有無別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群及びプラセボ群ともに問題とすべき一定の傾向は認められず、KRP-116D 群及びプラセボ群間にも大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

現在国内で間質性膀胱炎の保険適用を有する薬剤はなく、外因性要因となりうる併用薬の情報はない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する臨床試験は実施しなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施しなかった。

L301 試験では、妊娠中、授乳中又は治験期間中に妊娠を希望する、又は治験期間中に有効性の高い避妊法を実施することに同意が得られない女性患者は対象から除外しており、また治験期間中に妊娠した被験者はいなかった。以上より、妊婦及び授乳婦に対して使用した際の安全性に関する情報は得られていない。

なお、海外で実施された間質性膀胱炎患者の妊娠に対する DMSO 膀胱内注入の影響を追跡した調査結果[4)]では、妊婦及び分娩に関わる安全性上の懸念は報告されていない。

2.7.4.5.5 過量投与

L301 試験及び L101 試験で、各治験実施計画書で規定した投与量を超えた被験者は報告されておらず、過量投与時の安全性に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する臨床試験は実施しなかった。また、これまでに薬物乱用に関連する事象も報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する臨床試験は実施しなかった。また、L301 試験で治験薬投与期間中に離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象は認められず、これまでに離脱症状及び反跳現象に関連する事象も報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する臨床試験は実施しなかった。また、L301 試験で報告された因果関係が否定できない有害事象には、自動車運転及び機械操作に影響を与えうる有害事象並びに精神機能の障害に関する有害事象は認められず、これまでに自動車運転又は機械操作に対する影響も報告されていない。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　国内

本剤は国内で市販されていないため、国内の市販後のデータは存在しない。

2.7.4.6.2　海外

2.7.4.6.2.1　FAERS の副作用情報

調査対象とした約16年間で* FAERS に報告された DMSO 膀胱内注入による副作用(11 例 36 件)の器官別集計を表 2.7.4.6-1、症例別集計を表 2.7.4.6-2 に示した。

発現件数が最も多かった器官別大分類は「腎および尿路障害」(6 例 14 件)であり、原疾患及び投与経路によるものと考えられた。重篤な副作用は 1 例 2 件(膀胱痛、出血性膀胱炎)のみであった。

表 2.7.4.6-1　FAERS に報告された副作用(器官別、膀胱内注入、20[redacted] 年～20[redacted] 年) (1/2)

System Organ Class Preferred Term	Drug-related Adverse Events 発現例数 (例)	 発現件数 (件)	 投与条件 *(　)内例数
Total	11	36	
感染症および寄生虫症	3	3	
真菌感染	1	1	50 mL、1回投与(1)
尿路感染	1	1	50 mL、1回投与(1)
インフルエンザ	1	1	不明(1)
神経系障害	2	3	
灼熱感	1	1	不明(1)
感覚鈍麻	1	1	不明(1)
味覚異常	1	1	不明(1)
眼障害	1	2	
眼の異常感	1	1	不明(1)
霧視	1	1	不明(1)
胃腸障害	2	3	
腹部不快感	1	1	50 mL、投与回数不明(1)
下腹部痛	1	1	50 mL、投与回数不明(1)
おくび	1	1	不明(1)
筋骨格系および結合組織障害	2	3	
筋痙縮	2	2	50 mL、投与回数不明(1) / 不明(1)
筋力低下	1	1	50 mL、投与回数不明(1)

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.4.6-1 FAERS に報告された副作用(器官別、膀胱内注入、20[redacted] 年～20[redacted] 年) (2/2)

System Organ Class Preferred Term	Drug-related Adverse Events 発現例数 (例)	発現件数 （件）	投与条件 *( ) 内例数
Total	11	36	
腎および尿路障害	6	14	
膀胱不快感	1	1	50 mL、1回投与(1)
膀胱痛	3	3	50 mL、投与回数不明(1) / 50 mL、1回投与(1) / 55 g、1回投与(1)
着色尿	1	1	投与量不明、3～4週は週に1回投与。 その後3～4ヶ月は月1回投与で終了(1)
出血性膀胱炎	1	1	55 g、1回投与(1)
尿意切迫	1	1	不明(1)
頻尿	3	3	50 mL、1 回投与(2) / 不明(1)
腎臓痛	1	1	50 mL、投与回数不明(1)
尿道拡張	1	1	50 mL、1 回投与(1)
尿道痛	1	1	50 mL、1 回投与(1)
尿閉	1	1	50 mL、投与回数不明(1)
生殖系および乳房障害	1	1	
骨盤痛	1	1	50 mL、投与回数不明(1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	
不快感	2	2	50 mL、1 回投与(2)
薬効欠如	1	1	不明(1)
臨床検査	1	1	
薬物スクリーニング陽性	1	1	投与量不明、週に1回投与(1)
傷害、中毒および処置合併症	1	2	
誤った製品適用経路	1	1	不明(1)
不適切な製品適用計画	1	1	不明(1)
社会環境	1	1	
日常活動における個人の自立の喪失	1	1	50 mL、投与回数不明(1)

MedDRA/J ver.21.1
FAERS Freedom of Information Act(FOIA) Detailed Report(Active ingredient：DIMETHYL SULFOXIDE、FDA Received Date：From [redacted]-20[redacted] To [redacted]20[redacted])に基づき作成

表 2.7.4.6-2　FAERS に報告された副作用(症例別、膀胱内注入、20[redacted] 年～20[redacted] 年)

Case 番号	性別 (年齢)	国	副作用 (MedDRA-PT)	薬剤	投与条件	重篤度
7971785	女性 (60)	米国	筋痙縮 膀胱痛 腹部不快感 筋力低下 骨盤痛 尿閉 日常活動における個人の自立の喪失 下腹部痛 腎臓痛	RIMSO-50	50 mL 投与回数不明	非重篤
7971786	女性 (50)	米国	不快感 頻尿 尿道痛 尿道拡張 真菌感染	RIMSO-50	50 mL 1回投与	非重篤
7971787	不明	米国	頻尿 膀胱痛 膀胱不快感 尿路感染 不快感	RIMSO-50	50 mL 1回投与	非重篤
9289997	女性 (45)	米国	霧視 眼の異常感	RIMSO-50 (DMSO IRRIGATION USP)	不明	非重篤
9289999	女性 (56)	米国	筋痙縮 灼熱感 感覚鈍麻 尿意切迫 頻尿	RIMSO-50 (DMSO IRRIGATION USP)	不明	非重篤
10172715	女性 (72)	米国	着色尿	RIMSO-50 (DMSO IRRIGATION USP)	投与量不明、 3~4週は週に1回投与。 その後3~4ヵ月は、 月1回投与で終了。	非重篤
11077611	女性 (不明)	米国	不適切な製品適用計画 誤った製品適用経路 インフルエンザ	Dimethyl Sulfoxide	不明	非重篤
12226250	不明	米国	膀胱痛 出血性膀胱炎	Cryoserv (Dimethyl Sulfoxide)	55 g 1回投与	重篤
14163807	女性 (70)	米国	薬効欠如	RIMSO-50 (DMSO IRRIGATION USP)	不明	非重篤
14163808	女性 (70)	米国	味覚異常 おくび	RIMSO-50 (DMSO IRRIGATION USP)	不明	非重篤
15812296	不明	米国	薬物スクリーニング陽性	RIMSO-50 (DMSO IRRIGATION USP)	投与量不明 週に1回投与	非重篤

MedDRA/J ver.21.1
FAERS Freedom of Information Act(FOIA) Detailed Report(Active ingredient：DIMETHYL SULFOXIDE、FDA Received Date：From [redacted]-20[redacted] To [redacted]-20[redacted])に基づき作成

2.7.4.6.2.2 論文情報

本剤の臨床的安全性の評価に関して、L301 試験及び L101 試験の試験結果の他に、間質性膀胱炎患者を対象に 50% DMSO の膀胱内注入が実施された海外での前向き臨床試験に関する公表論文情報も参考とした。

公表論文は、「DMSO」及び「間質性膀胱炎」かつ「前向き臨床試験」に関連のある用語を検索語とし、「PubMed」(20[redacted] 年[redacted] 月時点)を用いて検索した。その結果抽出された論文のうち、有害事象に関する情報が記載されている 2 報を選定した(表 2.7.4.6-3)。なお、L301 試験及び L101 試験とは異なり、両試験とも 50% DMSO は実対照薬として扱われており、非盲検下又は単盲検下で収集された有害事象情報である。

表 2.7.4.6-3 間質性膀胱炎患者を対象とした他の臨床試験に関する参考論文情報の一覧

報告者 論文番号	試験の種類 試験目的	試験デザイン	用法・用量 投与期間	対象 被験者数	安全性 評価項目
Cervigni M, et al. 論文 1[5)]	前向き臨床試験、海外 有効性 安全性 医療経済	無作為化 非盲検 多施設共同 並行群間	1.6%ヒアルロン酸(HA)/2.0%コンドロイチン硫酸(CS)配合剤又は 50% DMSO 溶液(DMSO)を 1 週間ごとに計 12 回膀胱内注入(治療期間：12 週間)	外国人膀胱痛症候群/間質性膀胱炎女性患者 110 例 (HA/CS 群:74 例、DMSO 群：36 例)	有害事象
Tutolo M, et al. 論文 2[6)]	前向き臨床試験、海外 有効性 安全性	無作為化 単盲検 多施設共同 並行群間	2.0%コンドロイチン硫酸(CS)溶液又は 50% DMSO 溶液(DMSO)を 1 週間ごとに計 6 回膀胱内注入(治療期間 6 週間)	外国人膀胱痛症候群/間質性膀胱炎患者 36 例 (CS 群：22 例、DMSO 群：14 例)	副作用

各公表論文で報告されている有害事象の情報を以下に示した。

(1) 論文 1

A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis

女性の間質性膀胱炎患者 110 名に被験薬剤又は対照薬剤である 50% DMSO 溶液(RIMSO-50)を 1 週間間隔で 3 箇月間膀胱内注入した、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験である。50% DMSO が投与された被験者は 36 名であった。

本試験の 50% DMSO 投与群で報告された有害事象の要約を表 2.7.4.6-4 に示した。

表 2.7.4.6-4 有害事象：論文 1

	50% DMSO (RIMSO) N = 36		
	n	Events	%
Adverse Events	11	39	30.56
Treatment-related Adverse Events	8	12	22.22
投与部位臭	1	1	2.78
腎及び尿路障害	8	11	22.22
膀胱刺激症状	1	1	2.78
膀胱痛	1	1	2.78
膀胱炎	2	4	5.56
排尿困難	4	4	11.11
有痛性排尿困難	1	1	2.78
Adverse Events leading to withdrawal	2	2	5.56
Serious Adverse Events	0	0	0

論文 1 Table3 を改変

(2) 論文 2

A prospective randomized controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroitin sulphate 2% for painful bladder syndrome/interstitial cystitis

間質性膀胱炎患者 36 名に被験薬剤又は対照薬剤である 50% DMSO 50 mL を 1 週間間隔で 6 週間膀胱内注入した、多施設共同、無作為化、単盲検、並行群間比較試験である。50% DMSO が投与された被験者は 14 名であった。

本試験では、50% DMSO 投与群で膀胱痛及びニンニク臭の有害事象の発現による治療の中止が報告されている(いずれも頻度不明)。

2.7.4.7 付録

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.4.7　付録

杏林製薬株式会社

図表番号	図表タイトル

付録表2.7.4.7-1 臨床検査値のPCS Criteria
付録表2.7.4.7-2 バイタルサインのPCS Criteria
付録表2.7.4.7-3 眼科検査のPCS Criteria
付録表2.7.4.7-4 有害事象の集計(治療期、重症度別、因果関係を問わない)
付録表2.7.4.7-5 有害事象の集計(治療期、重症度別、因果関係が否定できない)
付録表2.7.4.7-6 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)
付録表2.7.4.7-7 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係が否定できない)
付録表2.7.4.7-8 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係を問わない)
付録表2.7.4.7-9 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係が否定できない)
付録表2.7.4.7-10 投与時反応に関する有害事象の要約(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)
付録表2.7.4.7-11 投与時反応に関する有害事象の要約(治療期、発現時期別、因果関係が否定できない)
付録表2.7.4.7-12 臨床検査値の集計:血液学的検査
付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計:血液生化学的検査
付録表2.7.4.7-14 臨床検査値の集計:尿検査(定性)
付録表2.7.4.7-15 臨床検査値の集計:尿沈渣
付録表2.7.4.7-16 臨床検査値の治験薬投与前後のクロス表(CTCAE ver4.0 Grade別)
付録表2.7.4.7-17 バイタルサインの集計:ベースラインからの変化量
付録表2.7.4.7-18 眼科検査(細隙灯顕微鏡検査)の集計
付録表2.7.4.7-19 眼科検査(矯正視力検査)の治験薬投与前後のクロス表
付録表2.7.4.7-20 眼科検査(屈折検査)の集計
付録表2.7.4.7-21 有害事象の集計(治療期、年齢別、因果関係を問わない)
付録表2.7.4.7-22 有害事象の集計(治療期、年齢別、因果関係が否定できない)
付録表2.7.4.7-23 有害事象の集計(治療期、性別、因果関係を問わない)
付録表2.7.4.7-24 有害事象の集計(治療期、性別、因果関係が否定できない)
付録表2.7.4.7-25 有害事象の集計(治療期、体重別、因果関係を問わない)
付録表2.7.4.7-26 有害事象の集計(治療期、体重別、因果関係が否定できない)
付録表2.7.4.7-27 有害事象の集計(治療期、腎機能低下の有無別、因果関係を問わない)
付録表2.7.4.7-28 有害事象の集計(治療期、腎機能低下の有無別、因果関係が否定できない)
付録表2.7.4.7-29 有害事象の集計(治療期、肝機能低下の有無別、因果関係を問わない)
付録表2.7.4.7-30 有害事象の集計(治療期、肝機能低下の有無別、因果関係が否定できない)
付録図2.7.4.7-1 バイタルサインの推移:ベースラインからの変化量(箱ひげ図)

付録表2.7.4.7-1 臨床検査値のPCS Criteria

項目	PCS Criteria	
	Low	High
白血球数 (/μL)	<3000	
好中球数 (/μL)	<1500	
リンパ球数 (/μL)	<800	>4000
ヘモグロビン量 (g/dL)	<10.0	Increase in >2 above ULN or above baseline if baseline is above ULN
血小板数 (×10^4/μL)	<7.5	
AST (U/L)		>3.0×ULN
ALT (U/L)		>3.0×ULN
Al-P (U/L)		>2.5×ULN
γ-GTP (U/L)		>2.5×ULN
T-Bil (mg/dL)		>1.5×ULN
C K (U/L)		>2.5×ULN
TG (mg/dL)		>300
血糖 (mg/dL)	<55	Fasting glucose value >160
T-Cho (mg/dL)		>300
Alb (g/dL)	<3	
Cr (mg/dL)		>1.5×baseline; >1.5×ULN
UA (mg/dL)		>ULN
Na (mEq/L)	<130	>150
K (mEq/L)	<LLN	>5.5
Ca (mg/dL)	<8.0	>11.5
P (mg/dL)	<2.5	
尿たん白定性		>=2+

LLN：基準範囲下限値、ULN：基準範囲上限値
(5.3.5.1-1 9.7.1.3.1項の表を引用)

付録表2.7.4.7-2 バイタルサインのPCS Criteria

項目	PCS Criteria	
	Low	High
収縮期血圧 (mmHg)	<=90 and decrease from baseline >=20	>=140 and increase from baseline >=20
拡張期血圧 (mmHg)	<=50 and decrease from baseline >=10	>=90 and increase from baseline >=10
脈拍数 (回/分)	<50 and decrease from baseline >=15	>100 and increase from baseline >=15
体温 (°C)	<35.5 and decrease from baseline >=1.1	>=38.3 and increase from baseline >=1.1

(5.3.5.1-1 9.7.1.3.2項の表を引用)

付録表2.7.4.7-3 眼科検査のPCS Criteria

項目	PCS Criteria
眼科検査(矯正視力検査)	decrease from baseline >=2 level
眼科検査(屈折検査)	change from baseline in absolute value >=1
眼科検査(細隙灯顕微鏡検査)	shift to clinically significant abnormalities

(5.3.5.1-1 9.7.1.3.3項の表を引用)

付録表2.7.4.7-4 有害事象の集計(治療期、重症度別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	KRP-116D N= 49									Placebo N= 47								
System Organ Class	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	33	115	67.3	9	25	18.4	2	2	4.1	22	43	46.8	11	17	23.4	1	1	2.1
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
胃腸障害	7	8	14.3	1	1	2.0	0	0	0.0	2	2	4.3	2	2	4.3	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	2	3	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
口内炎	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-4 有害事象の集計(治療期、重症度別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	KRP-116D N= 49									Placebo N= 47								
System Organ Class	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	9	12	18.4	2	2	4.1	0	0	0.0	7	8	14.9	5	8	10.6	0	0	0.0
膀胱炎	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	6	6	12.2	1	1	2.0	0	0	0.0	5	6	10.6	3	3	6.4	0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
細菌性膀胱炎	1	1	2.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	2	4.1	2	2	4.1	1	1	2.0	2	2	4.3	1	1	2.1	0	0	0.0
顔面骨骨折	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
挫傷	2	2	4.1	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
処置後血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
子宮頚部スミア異常	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-4 有害事象の集計(治療期、重症度別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	KRP-116D N= 49									Placebo N= 47								
System Organ Class	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
筋骨格系および結合組織障害	4	5	8.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	1	1	2.1
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚鈍麻	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	26	80	53.1	8	19	16.3	0	0	0.0	12	21	25.5	3	4	6.4	0	0	0.0
膀胱不快感	3	5	6.1	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱刺激症状	4	5	8.2	2	3	4.1	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱痛	14	42	28.6	4	5	8.2	0	0	0.0	8	11	17.0	3	4	6.4	0	0	0.0
排尿困難	2	3	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
頻尿	4	9	8.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
尿道痛	5	12	10.2	2	10	4.1	0	0	0.0	2	5	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱機能障害	1	4	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-4 有害事象の集計(治療期、重症度別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	KRP-116D N= 49									Placebo N= 47								
System Organ Class	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
皮膚および皮下組織障害	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	6.4	1	1	2.1	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
皮膚臭異常	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-3を引用)

付録表2.7.4.7-5 有害事象の集計(治療期、重症度別、因果関係が否定できない)

	Drug-related Adverse Events																	
	KRP-116D N= 49									Placebo N= 47								
System Organ Class	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	26	86	53.1	8	19	16.3	0	0	0.0	12	22	25.5	2	3	4.3	0	0	0.0
胃腸障害	3	4	6.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	2	3	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	25	79	51.0	8	19	16.3	0	0	0.0	12	21	25.5	2	2	4.3	0	0	0.0
膀胱不快感	3	5	6.1	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱刺激症状	4	5	8.2	2	3	4.1	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱痛	14	42	28.6	4	5	8.2	0	0	0.0	8	11	17.0	2	2	4.3	0	0	0.0
排尿困難	2	3	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
頻尿	4	9	8.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
尿道痛	4	11	8.2	2	10	4.1	0	0	0.0	2	5	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱機能障害	1	4	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
皮膚臭異常	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-4を引用)

付録表2.7.4.7-6 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	KRP-116D																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	26	37	53.1	18	27	36.7	16	24	32.7	13	17	26.5	16	22	32.7	12	15	24.5
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0
回転性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	4	4	8.2	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.1	1	1	2.0
腹部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	2	2	4.1	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
歯痛	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-6 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	KRP-116D																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	1	1	2.0	0	0	0.0	5	5	10.2	1	1	2.0	3	4	6.1	3	3	6.1
膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0
帯状疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	2.0	2	2	4.1	2	2	4.1
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
細菌性膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	3	3	6.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	2.0
顔面骨骨折	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	2.0
処置後血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
子宮頚部スミア異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-6 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	KRP-116D																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
筋骨格系および結合組織障害	2	2	4.1	1	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0
側腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0
鼡径部痛	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	26	29	53.1	14	18	28.6	13	17	26.5	12	15	24.5	11	13	22.4	6	7	12.2
膀胱不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	3	3	6.1	1	1	2.0	0	0	0.0
膀胱刺激症状	4	4	8.2	3	3	6.1	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱痛	14	16	28.6	9	11	18.4	6	6	12.2	6	6	12.2	5	5	10.2	3	3	6.1
排尿困難	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻尿	1	1	2.0	0	0	0.0	2	2	4.1	2	2	4.1	2	2	4.1	2	2	4.1
尿道痛	5	6	10.2	3	3	6.1	4	5	8.2	2	2	4.1	4	4	8.2	2	2	4.1
膀胱機能障害	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	2.0	1	1	2.0	1	1	2.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-6 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	KRP-116D																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚臭異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-5を引用)

付録表2.7.4.7-6 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	Placebo																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 46		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	15	21	31.9	8	8	17.0	9	9	19.1	10	12	21.3	6	6	12.8	5	5	10.9
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.2
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.2
胃腸障害	2	2	4.3	1	1	2.1	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-6 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	Placebo																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 46		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	1	1	2.1	2	2	4.3	3	3	6.4	5	6	10.6	4	4	8.5	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	1	2.1	2	2	4.3	3	3	6.4	1	1	2.1	2	2	4.3	0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
細菌性膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2.1	0	0	0.0	1	1	2.1	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
顔面骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
処置後血尿	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.2
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.2
子宮頚部スミア異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-6 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	Placebo																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 46		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
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	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	1	1	2.2
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.2
感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	10	12	21.3	3	3	6.4	3	3	6.4	3	3	6.4	2	2	4.3	2	2	4.3
膀胱不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱刺激症状	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱痛	8	8	17.0	3	3	6.4	0	0	0.0	2	2	4.3	1	1	2.1	1	1	2.2
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻尿	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿道痛	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.3	1	1	2.1	1	1	2.1	1	1	2.2
膀胱機能障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-6 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)

	Adverse Events																	
	Placebo																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 46		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
皮膚および皮下組織障害	3	3	6.4	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脱毛症	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚臭異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-5を引用)

付録表2.7.4.7-7 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係が否定できない)

	Drug-related Adverse Events																	
	KRP-116D																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49			N= 49		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	25	31	51.0	15	20	30.6	13	17	26.5	12	16	24.5	11	13	22.4	6	8	12.2
胃腸障害	3	3	6.1	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	2	2	4.1	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0
側腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0
鼡径部痛	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	25	28	51.0	14	18	28.6	13	17	26.5	12	15	24.5	11	13	22.4	6	7	12.2
膀胱不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	3	3	6.1	1	1	2.0	0	0	0.0
膀胱刺激症状	4	4	8.2	3	3	6.1	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱痛	14	16	28.6	9	11	18.4	6	6	12.2	6	6	12.2	5	5	10.2	3	3	6.1
排尿困難	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻尿	1	1	2.0	0	0	0.0	2	2	4.1	2	2	4.1	2	2	4.1	2	2	4.1
尿道痛	4	5	8.2	3	3	6.1	4	5	8.2	2	2	4.1	4	4	8.2	2	2	4.1
膀胱機能障害	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	2.0	1	1	2.0	1	1	2.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚臭異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0

(5.3.5.1-1 表14.3.1-6を引用)

付録表2.7.4.7-7 有害事象の集計(治療期、発現時期別、因果関係が否定できない)

	Drug-related Adverse Events																	
	Placebo																	
	Week 0 ≤ < 2			Week 2 ≤ < 4			Week 4 ≤ < 6			Week 6 ≤ < 8			Week 8 ≤ < 10			Week 10 ≤		
System Organ Class	N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 47			N= 46		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	10	12	21.3	4	4	8.5	3	3	6.4	2	2	4.3	2	2	4.3	2	2	4.3
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	9	11	19.1	3	3	6.4	3	3	6.4	2	2	4.3	2	2	4.3	2	2	4.3
膀胱不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱刺激症状	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱痛	7	7	14.9	3	3	6.4	0	0	0.0	1	1	2.1	1	1	2.1	1	1	2.2
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻尿	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿道痛	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.3	1	1	2.1	1	1	2.1	1	1	2.2
膀胱機能障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚臭異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-6を引用)

付録表2.7.4.7-8 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係を問わない)

	Adverse Events														
	KRP-116D														
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 49		Week 2 ≤ < 4 N= 49		Week 4 ≤ < 6 N= 49		Week 6 ≤ < 8 N= 49		Week 8 ≤ < 10 N= 49		Week 10 ≤ N= 49		Time to Onset[*a] (Days)		
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min	- Max)
Total	26	53.1	8	16.3	9	18.4	5	10.2	9	18.4	7	14.3	---	---	---
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	76.0	(76	- 76)
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	76.0	(76	- 76)
眼障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
胃腸障害	4	8.2	1	2.0	0	0.0	0	0.0	2	4.1	1	2.0	15.5	(1	- 72)
腹部不快感	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
上腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
呼気臭	2	4.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	72.0	(72	- 72)
齲歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
胃腸障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
口内炎	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	35.0	(6	- 64)
歯痛	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	25.0	(25	- 25)
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	63.0	(63	- 63)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	12.0	(12	- 12)
胸部不快感	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	12.0	(12	- 12)
発熱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
口渇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	42.0	(42	- 42)
肝機能異常	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	42.0	(42	- 42)

付録表2.7.4.7-8 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係を問わない)

	Adverse Events													
	KRP-116D													
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 49		Week 2 ≤ < 4 N= 49		Week 4 ≤ < 6 N= 49		Week 6 ≤ < 8 N= 49		Week 8 ≤ < 10 N= 49		Week 10 ≤ N= 49		Time to Onset[*a] (Days)	
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min - Max)
感染症および寄生虫症	1	2.0	0	0.0	5	10.2	1	2.0	3	6.1	2	4.1	39.0	(4 - 90)
膀胱炎	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	64.5	(39 - 90)
帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	38.0	(38 - 38)
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	39.0	(39 - 39)
外耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
歯周炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
尿路感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
ウイルス性上気道感染	1	2.0	0	0.0	1	2.0	1	2.0	2	4.1	1	2.0	57.0	(4 - 75)
外陰部腟カンジダ症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
細菌性膀胱炎	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	50.5	(32 - 69)
口腔ヘルペス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	59.0	(59 - 59)
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	3	6.1	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	2.0	28.0	(21 - 73)
顔面骨骨折	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	21.0	(21 - 21)
大腿骨骨折	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28.0	(28 - 28)
腱断裂	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
挫傷	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	2.0	58.0	(24 - 73)
処置後血尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
臨床検査	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	57.0	(57 - 57)
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
好中球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
子宮頚部スミア異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	57.0	(57 - 57)
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	58.0	(58 - 58)
食欲減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	58.0	(58 - 58)

付録表2.7.4.7-8 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係を問わない)

	Adverse Events													
	KRP-116D													
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 49		Week 2 ≤ < 4 N= 49		Week 4 ≤ < 6 N= 49		Week 6 ≤ < 8 N= 49		Week 8 ≤ < 10 N= 49		Week 10 ≤ N= 49		Time to Onset[*a] (Days)	
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min - Max)
筋骨格系および結合組織障害	2	4.1	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	11.5	(2 - 79)
側腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	79.0	(79 - 79)
鼡径部痛	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	23.0	(23 - 23)
筋骨格痛	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18.0	(18 - 18)
四肢痛	2	4.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3.5	(2 - 5)
神経系障害	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18.0	(18 - 18)
脳梗塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
感覚鈍麻	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18.0	(18 - 18)
腎および尿路障害	26	53.1	3	6.1	4	8.2	3	6.1	1	2.0	0	0.0	1.0	(1 - 59)
膀胱不快感	1	2.0	0	0.0	1	2.0	2	4.1	0	0.0	0	0.0	36.0	(1 - 47)
膀胱刺激症状	4	8.2	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1 - 15)
膀胱痛	14	28.6	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1 - 19)
排尿困難	1	2.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19.0	(1 - 37)
血尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
頻尿	1	2.0	0	0.0	2	4.1	1	2.0	0	0.0	0	0.0	39.0	(1 - 44)
尿道痛	5	10.2	1	2.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1.0	(1 - 59)
膀胱機能障害	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28.0	(28 - 28)
生殖系および乳房障害	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19.0	(19 - 19)
不正子宮出血	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19.0	(19 - 19)
陰部そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	38.0	(38 - 38)
過換気	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	38.0	(38 - 38)

付録表2.7.4.7-8 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係を問わない)

	Adverse Events													
	KRP-116D													
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 49		Week 2 ≤ < 4 N= 49		Week 4 ≤ < 6 N= 49		Week 6 ≤ < 8 N= 49		Week 8 ≤ < 10 N= 49		Week 10 ≤ N= 49		Time to Onset[*a] (Days)	
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min - Max)
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	2.0	71.0	(53 - 89)
脱毛症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
発疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
皮膚臭異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	53.0	(53 - 53)
蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	89.0	(89 - 89)

MedDRA/J Ver. 20.0

*a: Time to onset of the first adverse event from start date of administration of study drug for treatment period

(5.3.5.1-1 表14.3.1-7を引用)

付録表2.7.4.7-8 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係を問わない)

	Adverse Events														
	Placebo														
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 47		Week 2 ≤ < 4 N= 47		Week 4 ≤ < 6 N= 47		Week 6 ≤ < 8 N= 47		Week 8 ≤ < 10 N= 47		Week 10 ≤ N= 46		Time to Onset[*a] (Days)		
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min	- Max)
Total	15	31.9	6	12.8	8	17.0	7	14.9	4	8.5	4	8.7	---	---	---
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
眼障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.2	86.0	(86	- 86)
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.2	86.0	(86	- 86)
胃腸障害	2	4.3	1	2.1	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18.0	(6	- 39)
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
上腹部痛	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8.0	(8	- 8)
呼気臭	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
齲歯	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28.0	(28	- 28)
下痢	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6.0	(6	- 6)
胃腸障害	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	39.0	(39	- 39)
口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
歯痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4.5	(1	- 8)
胸部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
発熱	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
口渇	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8.0	(8	- 8)
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
肝機能異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)

付録表2.7.4.7-8 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係を問わない)

	Adverse Events													
	Placebo													
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 47		Week 2 ≤ < 4 N= 47		Week 4 ≤ < 6 N= 47		Week 6 ≤ < 8 N= 47		Week 8 ≤ < 10 N= 47		Week 10 ≤ N= 46		Time to Onset[*a] (Days)	
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min - Max)
感染症および寄生虫症	1	2.1	2	4.3	2	4.3	5	10.6	4	8.5	0	0.0	46.0	(12 - 70)
膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	47.0	(47 - 47)
外耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	53.0	(53 - 53)
歯周炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	50.0	(50 - 50)
咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	53.0	(53 - 53)
尿路感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	48.0	(48 - 48)
ウイルス性上気道感染	1	2.1	2	4.3	2	4.3	1	2.1	2	4.3	0	0.0	39.5	(12 - 64)
外陰部腟カンジダ症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	64.0	(64 - 64)
細菌性膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	70.0	(70 - 70)
口腔ヘルペス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
傷害、中毒および処置合併症	1	2.1	0	0.0	1	2.1	1	2.1	0	0.0	0	0.0	29.0	(1 - 56)
顔面骨骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
大腿骨骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
腱断裂	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	29.0	(29 - 29)
挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	56.0	(56 - 56)
処置後血尿	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1 - 1)
臨床検査	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	1	2.2	63.0	(41 - 85)
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	41.0	(41 - 41)
好中球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.2	85.0	(85 - 85)
子宮頚部スミア異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
食欲減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)

付録表2.7.4.7-8 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係を問わない)

	Adverse Events													
	Placebo													
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 47		Week 2 ≤ < 4 N= 47		Week 4 ≤ < 6 N= 47		Week 6 ≤ < 8 N= 47		Week 8 ≤ < 10 N= 47		Week 10 ≤ N= 46		Time to Onset[*a] (Days)	
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min - Max)
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	0.0	---	(--- - ---)
側腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
鼡径部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
筋骨格痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
四肢痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
神経系障害	0	0.0	1	2.1	0	0.0	1	2.1	0	0.0	1	2.2	56.0	(15 - 71)
脳梗塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	56.0	(56 - 56)
浮動性めまい	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.2	43.0	(15 - 71)
感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
腎および尿路障害	10	21.3	1	2.1	3	6.4	0	0.0	0	0.0	1	2.2	1.0	(1 - 71)
膀胱不快感	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	29.0	(29 - 29)
膀胱刺激症状	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2.0	(2 - 2)
膀胱痛	8	17.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.2	1.0	(1 - 71)
排尿困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
血尿	2	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1 - 1)
頻尿	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1 - 1)
尿道痛	0	0.0	0	0.0	2	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	29.0	(29 - 29)
膀胱機能障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	43.0	(43 - 43)
不正子宮出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
陰部そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	43.0	(43 - 43)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
過換気	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)

付録表2.7.4.7-8 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係を問わない)

	Adverse Events													
	Placebo													
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 47		Week 2 ≤ < 4 N= 47		Week 4 ≤ < 6 N= 47		Week 6 ≤ < 8 N= 47		Week 8 ≤ < 10 N= 47		Week 10 ≤ N= 46		Time to Onset[*a] (Days)	
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min - Max)
皮膚および皮下組織障害	3	6.4	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	10.0	(1 - 18)
脱毛症	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1 - 1)
湿疹	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	13.0	(13 - 13)
発疹	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18.0	(18 - 18)
皮膚臭異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(--- - ---)
蕁麻疹	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7.0	(7 - 7)

MedDRA/J Ver. 20.0

*a: Time to onset of the first adverse event from start date of administration of study drug for treatment period

(5.3.5.1-1 表14.3.1-7を引用)

付録表2.7.4.7-9 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係が否定できない)

	Drug-related Adverse Events														
	KRP-116D														
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 49		Week 2 ≤ < 4 N= 49		Week 4 ≤ < 6 N= 49		Week 6 ≤ < 8 N= 49		Week 8 ≤ < 10 N= 49		Week 10 ≤ N= 49		Time to Onset[*a] (Days)		
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min	- Max)
Total	25	51.0	4	8.2	4	8.2	4	8.2	1	2.0	1	2.0	---	---	---
胃腸障害	3	6.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
腹部不快感	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
呼気臭	2	4.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
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	0.0	---	(---	- ---)
発熱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	51.0	(23	- 79)
側腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	79.0	(79	- 79)
鼡径部痛	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	23.0	(23	- 23)
腎および尿路障害	25	51.0	3	6.1	4	8.2	3	6.1	1	2.0	0	0.0	1.0	(1	- 59)
膀胱不快感	1	2.0	0	0.0	1	2.0	2	4.1	0	0.0	0	0.0	36.0	(1	- 47)
膀胱刺激症状	4	8.2	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 15)
膀胱痛	14	28.6	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 19)
排尿困難	1	2.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19.0	(1	- 37)
血尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
頻尿	1	2.0	0	0.0	2	4.1	1	2.0	0	0.0	0	0.0	39.0	(1	- 44)
尿道痛	4	8.2	1	2.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1.5	(1	- 59)
膀胱機能障害	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28.0	(28	- 28)
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	53.0	(53	- 53)
発疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
皮膚臭異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	53.0	(53	- 53)

MedDRA/J Ver. 20.0

*a: Time to onset of the first adverse event from start date of administration of study drug for treatment period

(5.3.5.1-1 表14.3.1-8を引用)

付録表2.7.4.7-9 有害事象の集計(治療期、治験薬初回投与日から初回発現日までの経過日数別、因果関係が否定できない)

	Drug-related Adverse Events														
	Placebo														
System Organ Class	Week 0 ≤ < 2 N= 47		Week 2 ≤ < 4 N= 47		Week 4 ≤ < 6 N= 47		Week 6 ≤ < 8 N= 47		Week 8 ≤ < 10 N= 47		Week 10 ≤ N= 46		Time to Onset[*a] (Days)		
Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Median	(Min	- Max)
Total	10	21.3	2	4.3	3	6.4	0	0.0	0	0.0	1	2.2	---	---	---
胃腸障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
呼気臭	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
発熱	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
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	0.0	---	(---	- ---)
側腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
鼡径部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
腎および尿路障害	9	19.1	1	2.1	3	6.4	0	0.0	0	0.0	1	2.2	1.0	(1	- 71)
膀胱不快感	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	29.0	(29	- 29)
膀胱刺激症状	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2.0	(2	- 2)
膀胱痛	7	14.9	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.2	1.0	(1	- 71)
排尿困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
血尿	2	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
頻尿	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	(1	- 1)
尿道痛	0	0.0	0	0.0	2	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	29.0	(29	- 29)
膀胱機能障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18.0	(18	- 18)
発疹	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18.0	(18	- 18)
皮膚臭異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---	(---	- ---)

MedDRA/J Ver. 20.0

*a: Time to onset of the first adverse event from start date of administration of study drug for treatment period

(5.3.5.1-1 表14.3.1-8を引用)

付録表2.7.4.7-10 投与時反応に関する有害事象の要約(治療期、発現時期別、因果関係を問わない)

Periods	Statistics	KRP-116D		Placebo	
Total[*a]	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	30	(61.2)	15	(31.9)
	Number of Events	100		26	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 13)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 50)	1	(1 - 27)
Week 0 - Week 2	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	26	(53.1)	11	(23.4)
	Number of Events	29		13	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 6)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 12)	3	(1 - 27)
Week 2 - Week 4	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	15	(30.6)	3	(6.4)
	Number of Events	19		3	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 3)	1	(1 - 2)
Week 4 - Week 6	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	13	(26.5)	3	(6.4)
	Number of Events	17		3	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 50)	1	(1 - 1)
Week 6 - Week 8	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	12	(24.5)	3	(6.4)
	Number of Events	15		3	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 13)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 8)	1	(1 - 1)
Week 8 - Week 10	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	11	(22.4)	2	(4.3)
	Number of Events	13		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 12)	1	(1 - 1)
Week 10 -	Number of Subjects	49		46	
	Number (%) of Subjects with AE	6	(12.2)	2	(4.3)
	Number of Events	7		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 2)	2	(1 - 3)

*a: Cumulative data in treatment period

*b: Time to onset of the adverse event from the day of latest administration of study drug [Median (Min - Max)]

*c: Time to resolution from the onset day of the adverse events [Median (Min - Max)]

(5.3.5.1-1 表12.2-4を引用)

付録表2.7.4.7-11 投与時反応に関する有害事象の要約(治療期、発現時期別、因果関係が否定できない)

Periods	Statistics	KRP-116D		Placebo	
Total[*a]	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	29	(59.2)	13	(27.7)
	Number of Events	99		23	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 2)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 50)	1	(1 - 27)
Week 0 - Week 2	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	25	(51.0)	9	(19.1)
	Number of Events	28		11	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 2)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 12)	3	(1 - 27)
Week 2 - Week 4	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	15	(30.6)	3	(6.4)
	Number of Events	19		3	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	2	(1 - 3)	1	(1 - 2)
Week 4 - Week 6	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	13	(26.5)	3	(6.4)
	Number of Events	17		3	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 2)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 50)	1	(1 - 1)
Week 6 - Week 8	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	12	(24.5)	2	(4.3)
	Number of Events	15		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 8)	1	(1 - 1)
Week 8 - Week 10	Number of Subjects	49		47	
	Number (%) of Subjects with AE	11	(22.4)	2	(4.3)
	Number of Events	13		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 12)	1	(1 - 1)
Week 10 -	Number of Subjects	49		46	
	Number (%) of Subjects with AE	6	(12.2)	2	(4.3)
	Number of Events	7		2	
	Time to Onset[*b](Days)	1	(1 - 1)	1	(1 - 1)
	Time to Resolution[*c](Days)	1	(1 - 2)	2	(1 - 3)

*a: Cumulative data in treatment period

*b: Time to onset of the adverse event from the day of latest administration of study drug [Median (Min - Max)]

*c: Time to resolution from the onset day of the adverse events [Median (Min - Max)]

(5.3.5.1-1 表12.2-5を引用)

付録表2.7.4.7-12 臨床検査値の集計：血液学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
WBC (/uL)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	5355.1	1219.3	3100	4700.0	5200.0	5800.0	8900	2	47	0
		Week 6	48	5222.9	1327.3	3300	4200.0	5100.0	5850.0	9100	0	47	1
		Week 12	48	5325.0	1225.2	2800	4450.0	5300.0	6050.0	8300	2	46	0
Reference Range		Discontinuation	1	5100.0	.	5100	5100.0	5100.0	5100.0	5100	0	1	0
3300 - 9000		EOT	49	5320.4	1212.8	2800	4500.0	5300.0	6000.0	8300	2	47	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	5351.1	1418.8	2500	4300.0	4900.0	6500.0	8100	1	46	0
		Week 6	47	4993.6	1359.9	2800	4000.0	4900.0	5700.0	9400	2	44	1
		Week 12	45	5262.2	1414.3	3200	4300.0	5100.0	5800.0	8800	1	44	0
		Discontinuation	1	4400.0	.	4400	4400.0	4400.0	4400.0	4400	0	1	0
		EOT	47	5242.6	1388.9	3200	4300.0	5100.0	5800.0	8800	1	46	0
NEUT (/uL)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	3150.7	998.2	1349	2478.0	3016.0	3483.3	6711	---	---	---
		Week 6	48	3039.6	1039.1	1454	2229.7	2928.6	3489.6	5733	---	---	---
		Week 12	48	3112.5	1023.1	1358	2473.9	2922.5	3477.2	5694	---	---	---
		Discontinuation	1	3468.0	.	3468	3468.0	3468.0	3468.0	3468	---	---	---
		EOT	49	3119.8	1013.7	1358	2499.8	2955.0	3468.4	5694	---	---	---
	Placebo	Week -6 - -3	47	3261.1	1179.8	1150	2267.3	3057.3	4073.4	5530	---	---	---
		Week 6	47	2900.7	1159.3	1122	2010.2	2748.9	3631.2	6862	---	---	---
		Week 12	44	3091.1	1172.1	858	2348.6	2924.4	3834.0	6192	---	---	---
		Discontinuation	1	2376.0	.	2376	2376.0	2376.0	2376.0	2376	---	---	---
		EOT	46	3074.8	1150.6	858	2358.0	2924.4	3762.0	6192	---	---	---

付録表2.7.4.7-12 臨床検査値の集計：血液学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
NEUTLE (%) Reference Range 40.0 - 75.0	KRP-116D	Week -6 - -3	49	58.13	8.02	42.1	52.60	57.10	63.40	75.4	0	48	1
		Week 6	48	57.40	8.58	39.3	50.05	59.20	63.95	74.6	1	47	0
		Week 12	48	57.69	9.14	41.1	49.80	57.85	64.35	75.1	0	47	1
		Discontinuation	1	68.00	.	68.0	68.00	68.00	68.00	68.0	0	1	0
		EOT	49	57.90	9.16	41.1	49.80	57.90	65.70	75.1	0	48	1
	Placebo	Week -6 - -3	47	59.68	9.48	39.7	52.70	61.20	68.00	74.5	1	46	0
		Week 6	47	56.94	10.75	31.2	49.80	57.90	64.00	75.0	3	44	0
		Week 12	44	57.85	11.02	24.5	52.45	59.55	66.10	77.5	2	41	1
		Discontinuation	1	54.00	.	54.0	54.00	54.00	54.00	54.0	0	1	0
		EOT	46	57.79	10.78	24.5	52.50	59.00	66.00	77.5	2	43	1
LYM (/uL)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	1668.1	447.8	635	1356.6	1627.2	1992.0	2923	---	---	---
		Week 6	48	1664.7	485.2	678	1222.3	1636.6	1993.3	2639	---	---	---
		Week 12	48	1677.2	474.0	638	1333.9	1619.4	1973.1	2842	---	---	---
		Discontinuation	1	1326.0	.	1326	1326.0	1326.0	1326.0	1326	---	---	---
		EOT	49	1670.0	471.7	638	1333.0	1612.0	1936.0	2842	---	---	---
	Placebo	Week -6 - -3	47	1594.6	417.9	756	1269.1	1569.6	1782.2	3019	---	---	---
		Week 6	47	1584.0	457.3	492	1349.0	1507.8	1805.4	2880	---	---	---
		Week 12	44	1622.8	506.6	714	1236.2	1540.0	1932.7	3265	---	---	---
		Discontinuation	1	1628.0	.	1628	1628.0	1628.0	1628.0	1628	---	---	---
		EOT	46	1625.8	495.6	714	1242.3	1575.2	1876.0	3265	---	---	---

付録表2.7.4.7-12 臨床検査値の集計：血液学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
LYMLE	KRP-116D	Week -6 - -3	49	31.65	7.27	14.1	25.10	32.40	37.70	44.4	2	47	0
(%)		Week 6	48	32.35	7.73	15.4	27.00	31.40	38.25	47.4	2	46	0
		Week 12	48	32.07	7.89	14.5	25.90	32.15	37.80	48.4	2	46	0
Reference Range		Discontinuation	1	26.00	.	26.0	26.00	26.00	26.00	26.0	0	1	0
18.0 - 49.0		EOT	49	31.94	7.86	14.5	26.00	32.00	36.80	48.4	2	47	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	30.98	8.43	17.1	24.60	29.80	37.00	50.6	1	45	1
		Week 6	47	32.76	9.55	14.9	24.00	33.80	39.50	59.1	2	43	2
		Week 12	44	32.20	10.14	11.7	26.45	31.30	37.45	61.9	3	39	2
		Discontinuation	1	37.00	.	37.0	37.00	37.00	37.00	37.0	0	1	0
		EOT	46	32.34	9.94	11.7	26.50	32.00	37.10	61.9	3	41	2
MONOLE	KRP-116D	Week -6 - -3	49	7.28	2.09	2.9	6.00	7.00	8.00	14.0	0	43	6
(%)		Week 6	48	7.20	2.50	2.6	5.70	6.90	7.85	16.5	0	42	6
		Week 12	48	7.08	2.01	2.9	5.85	6.90	7.85	11.8	0	44	4
Reference Range		Discontinuation	1	5.00	.	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0	0	1	0
2.0 - 10.0		EOT	49	7.04	2.01	2.9	5.80	6.80	7.80	11.8	0	45	4
	Placebo	Week -6 - -3	47	6.95	1.84	3.4	5.70	6.80	8.00	12.2	0	45	2
		Week 6	47	7.39	1.96	3.0	6.10	7.50	8.40	12.1	0	43	4
		Week 12	44	7.12	2.12	2.5	5.45	7.30	8.90	11.4	0	41	3
		Discontinuation	1	3.00	.	3.0	3.00	3.00	3.00	3.0	0	1	0
		EOT	46	7.01	2.16	2.5	5.40	7.10	8.80	11.4	0	43	3

付録表2.7.4.7-12 臨床検査値の集計：血液学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
EOSLE	KRP-116D	Week -6 - -3	49	2.56	1.69	0.3	1.30	2.00	3.40	9.0	0	48	1
(%)		Week 6	48	2.65	1.99	0.2	1.20	1.80	3.30	9.1	0	47	1
		Week 12	48	2.71	2.24	0.3	1.20	2.05	3.30	12.3	0	47	1
Reference Range		Discontinuation	1	1.00	.	1.0	1.00	1.00	1.00	1.0	0	1	0
0.0 - 8.0		EOT	49	2.68	2.23	0.3	1.20	2.00	3.20	12.3	0	48	1
	Placebo	Week -6 - -3	47	2.02	1.62	0.0	0.90	1.50	2.60	8.6	0	46	1
		Week 6	47	2.49	2.79	0.0	0.90	2.00	3.00	18.6	0	46	1
		Week 12	44	2.43	2.05	0.1	1.00	1.70	3.05	9.6	0	42	2
		Discontinuation	1	6.00	.	6.0	6.00	6.00	6.00	6.0	0	1	0
		EOT	46	2.47	2.09	0.1	1.00	1.70	3.10	9.6	0	44	2
BASOLE	KRP-116D	Week -6 - -3	49	0.38	0.30	0.0	0.20	0.30	0.50	1.5	0	49	0
(%)		Week 6	48	0.39	0.25	0.0	0.30	0.40	0.50	1.5	0	48	0
		Week 12	48	0.45	0.27	0.0	0.30	0.40	0.50	1.5	0	48	0
Reference Range		Discontinuation	1	0.00	.	0.0	0.00	0.00	0.00	0.0	0	1	0
0.0 - 2.0		EOT	49	0.44	0.28	0.0	0.30	0.40	0.50	1.5	0	49	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	0.37	0.27	0.0	0.20	0.30	0.50	1.2	0	47	0
		Week 6	47	0.42	0.33	0.0	0.20	0.40	0.50	1.7	0	47	0
		Week 12	44	0.40	0.33	0.0	0.25	0.30	0.45	1.9	0	44	0
		Discontinuation	1	0.00	.	0.0	0.00	0.00	0.00	0.0	0	1	0
		EOT	46	0.38	0.33	0.0	0.20	0.30	0.40	1.9	0	46	0

付録表2.7.4.7-12 臨床検査値の集計：血液学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
RBC	KRP-116D	Week -6 - -3	49	410.2	36.1	316	392.0	412.0	434.0	479	13	36	0
(10^4/uL)		Week 6	48	411.5	39.9	294	385.0	418.5	436.0	498	15	33	0
		Week 12	48	409.0	39.2	294	387.0	413.0	430.0	493	15	33	0
Reference Range		Discontinuation	1	442.0	.	442	442.0	442.0	442.0	442	0	1	0
Male		EOT	49	409.6	39.0	294	389.0	413.0	430.0	493	15	34	0
430 - 570	Placebo	Week -6 - -3	47	414.8	42.2	337	386.0	409.0	449.0	503	10	37	0
Female		Week 6	47	411.0	41.7	332	388.0	404.0	434.0	509	10	37	0
380 - 500		Week 12	45	411.6	36.0	333	387.0	411.0	430.0	496	6	39	0
		Discontinuation	1	419.0	.	419	419.0	419.0	419.0	419	0	1	0
		EOT	47	412.1	35.3	333	387.0	413.0	430.0	496	6	41	0
HGB	KRP-116D	Week -6 - -3	49	12.72	1.25	9.8	11.80	12.70	13.40	15.4	6	42	1
(g/dL)		Week 6	48	12.75	1.30	9.4	12.10	12.85	13.60	15.6	7	41	0
		Week 12	48	12.63	1.36	9.1	11.65	12.80	13.60	15.5	9	39	0
Reference Range		Discontinuation	1	13.30	.	13.3	13.30	13.30	13.30	13.3	0	1	0
Male		EOT	49	12.64	1.35	9.1	11.70	12.80	13.60	15.5	9	40	0
13.5 - 17.5	Placebo	Week -6 - -3	47	12.82	1.26	10.5	11.90	12.70	13.40	15.9	6	39	2
Female		Week 6	47	12.71	1.24	10.1	11.90	12.60	13.70	15.4	7	40	0
11.5 - 15.0		Week 12	45	12.68	1.09	9.7	11.90	12.60	13.40	14.9	5	40	0
		Discontinuation	1	12.70	.	12.7	12.70	12.70	12.70	12.7	0	1	0
		EOT	47	12.69	1.07	9.7	11.90	12.60	13.40	14.9	5	42	0

付録表2.7.4.7-12 臨床検査値の集計：血液学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
HCT	KRP-116D	Week -6 - -3	49	37.64	3.48	29.0	35.50	37.50	39.50	45.6	12	36	1
(%)		Week 6	48	37.84	3.67	27.3	35.70	38.40	40.30	46.2	10	38	0
		Week 12	48	37.60	3.69	27.2	34.65	37.75	40.50	45.3	13	35	0
Reference Range		Discontinuation	1	39.80	.	39.8	39.80	39.80	39.80	39.8	0	1	0
Male		EOT	49	37.64	3.67	27.2	34.70	37.80	40.50	45.3	13	36	0
39.7 - 52.4	Placebo	Week -6 - -3	47	37.81	3.64	32.0	35.10	37.50	39.50	46.8	10	36	1
Female		Week 6	47	37.63	3.70	31.0	35.40	37.30	39.90	46.4	11	36	0
34.8 - 45.0		Week 12	45	37.70	2.98	30.1	35.70	37.60	39.80	44.7	6	39	0
		Discontinuation	1	37.10	.	37.1	37.10	37.10	37.10	37.1	0	1	0
		EOT	47	37.73	2.94	30.1	35.70	37.60	39.80	44.7	6	41	0
PLAT	KRP-116D	Week -6 - -3	49	21.98	5.54	12.2	19.00	21.40	24.70	43.4	2	46	1
(10^4/uL)		Week 6	47	21.88	4.84	12.6	18.30	22.00	25.30	33.3	2	45	0
		Week 12	47	22.75	5.55	12.6	18.60	22.30	26.20	38.4	2	43	2
Reference Range		Discontinuation	1	15.30	.	15.3	15.30	15.30	15.30	15.3	0	1	0
14.0 - 34.0		EOT	48	22.60	5.60	12.6	18.55	22.20	26.15	38.4	2	44	2
	Placebo	Week -6 - -3	47	21.81	5.88	13.5	16.90	20.90	24.90	44.1	1	44	2
		Week 6	47	21.23	5.23	13.5	17.30	20.50	24.50	38.2	1	45	1
		Week 12	45	21.84	5.16	11.3	17.80	21.20	24.80	38.4	2	42	1
		Discontinuation	1	16.20	.	16.2	16.20	16.20	16.20	16.2	0	1	0
		EOT	47	21.68	5.12	11.3	17.80	20.90	24.80	38.4	2	44	1

(5.3.5.1-1 表14.3.5-1を引用)

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
AST (U/L)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	26.1	7.2	15	22.0	24.0	30.0	45	0	46	3
		Week 6	48	26.4	8.8	14	21.0	23.5	30.0	66	0	46	2
		Week 12	48	26.3	9.4	13	20.0	23.5	30.0	50	0	43	5
Reference Range		Discontinuation	1	23.0	.	23	23.0	23.0	23.0	23	0	1	0
10 - 40		EOT	49	26.2	9.3	13	20.0	23.0	30.0	50	0	44	5
	Placebo	Week -6 - -3	47	26.1	10.9	15	20.0	23.0	29.0	69	0	43	4
		Week 6	47	27.3	13.4	17	20.0	23.0	29.0	91	0	41	6
		Week 12	45	25.7	9.4	16	21.0	23.0	28.0	61	0	42	3
		Discontinuation	1	22.0	.	22	22.0	22.0	22.0	22	0	1	0
		EOT	47	25.6	9.2	16	21.0	23.0	28.0	61	0	44	3
ALT (U/L)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	20.4	10.2	9	13.0	17.0	24.0	58	0	48	1
		Week 6	48	21.2	13.2	8	12.0	16.0	26.0	68	0	45	3
		Week 12	48	21.8	16.0	7	12.5	16.0	25.5	92	0	44	4
Reference Range		Discontinuation	1	18.0	.	18	18.0	18.0	18.0	18	0	1	0
5 - 45		EOT	49	21.7	15.9	7	13.0	16.0	25.0	92	0	45	4
	Placebo	Week -6 - -3	47	20.3	12.1	6	13.0	17.0	24.0	67	0	45	2
		Week 6	47	20.9	12.8	9	13.0	16.0	21.0	72	0	43	4
		Week 12	45	20.5	11.1	7	14.0	17.0	23.0	61	0	44	1
		Discontinuation	1	17.0	.	17	17.0	17.0	17.0	17	0	1	0
		EOT	47	20.3	10.9	7	14.0	17.0	23.0	61	0	46	1

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
ALP (U/L)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	233.9	98.5	79	167.0	215.0	282.0	529	1	41	7
		Week 6	48	243.0	100.3	88	179.5	221.0	283.0	489	1	39	8
		Week 12	48	247.4	103.1	81	175.5	238.5	299.0	517	2	37	9
Reference Range		Discontinuation	1	154.0	.	154	154.0	154.0	154.0	154	0	1	0
100 - 325		EOT	49	245.5	102.8	81	170.0	236.0	296.0	517	2	38	9
	Placebo	Week -6 - -3	47	230.6	69.0	106	184.0	217.0	270.0	425	0	44	3
		Week 6	47	235.2	66.8	105	192.0	221.0	275.0	424	0	42	5
		Week 12	45	240.2	76.4	108	192.0	227.0	279.0	485	0	39	6
		Discontinuation	1	179.0	.	179	179.0	179.0	179.0	179	0	1	0
		EOT	47	240.6	76.2	108	191.0	227.0	292.0	485	0	41	6
LDH (U/L)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	187.9	36.1	104	161.0	189.0	211.0	301	1	46	2
		Week 6	48	185.8	33.2	117	160.5	182.0	212.0	273	1	44	3
		Week 12	48	186.5	32.1	112	164.5	182.0	207.0	284	1	45	2
Reference Range		Discontinuation	1	194.0	.	194	194.0	194.0	194.0	194	0	1	0
120 - 240		EOT	49	186.6	31.8	112	167.0	183.0	206.0	284	1	46	2
	Placebo	Week -6 - -3	47	187.1	34.8	134	163.0	180.0	197.0	269	0	40	7
		Week 6	47	182.8	28.9	130	162.0	182.0	199.0	268	0	46	1
		Week 12	45	180.6	29.7	134	164.0	176.0	199.0	243	0	44	1
		Discontinuation	1	141.0	.	141	141.0	141.0	141.0	141	0	1	0
		EOT	47	179.9	29.6	134	164.0	176.0	199.0	243	0	46	1

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
GGT	KRP-116D	Week -6 - -3	49	39.7	35.8	8	19.0	25.0	50.0	192	---	33	16
(U/L)		Week 6	48	35.9	32.5	8	18.0	21.5	39.0	180	---	32	16
		Week 12	48	36.1	35.1	8	16.5	22.0	38.5	167	---	33	15
Reference Range		Discontinuation	1	53.0	.	53	53.0	53.0	53.0	53	---	0	1
Male		EOT	49	36.4	34.8	8	17.0	22.0	39.0	167	---	33	16
<= 80	Placebo	Week -6 - -3	47	28.8	39.5	7	13.0	20.0	29.0	276	---	37	10
Female		Week 6	47	28.1	38.3	8	13.0	19.0	33.0	267	---	35	12
<= 30		Week 12	45	27.9	37.0	7	14.0	20.0	27.0	251	---	35	10
		Discontinuation	1	31.0	.	31	31.0	31.0	31.0	31	---	0	1
		EOT	47	27.6	36.2	7	14.0	20.0	31.0	251	---	36	11
BILI	KRP-116D	Week -6 - -3	49	0.56	0.23	0.3	0.40	0.50	0.70	1.2	0	49	0
(mg/dL)		Week 6	48	0.58	0.25	0.2	0.40	0.50	0.70	1.6	0	47	1
		Week 12	48	0.55	0.22	0.2	0.40	0.50	0.65	1.3	0	47	1
Reference Range		Discontinuation	1	0.60	.	0.6	0.60	0.60	0.60	0.6	0	1	0
0.2 - 1.2		EOT	49	0.55	0.22	0.2	0.40	0.50	0.60	1.3	0	48	1
	Placebo	Week -6 - -3	47	0.61	0.26	0.3	0.40	0.60	0.70	1.7	0	46	1
		Week 6	47	0.58	0.23	0.2	0.40	0.60	0.70	1.6	0	46	1
		Week 12	45	0.62	0.26	0.3	0.50	0.60	0.70	1.6	0	44	1
		Discontinuation	1	0.40	.	0.4	0.40	0.40	0.40	0.4	0	1	0
		EOT	47	0.62	0.25	0.3	0.40	0.60	0.70	1.6	0	46	1

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
BILDIR	KRP-116D	Week -6 - -3	49	0.10	0.05	0.0	0.10	0.10	0.10	0.2	0	49	0
(mg/dL)		Week 6	48	0.11	0.05	0.0	0.10	0.10	0.10	0.3	0	48	0
		Week 12	48	0.10	0.04	0.0	0.10	0.10	0.10	0.2	0	48	0
Reference Range		Discontinuation	1	0.10	.	0.1	0.10	0.10	0.10	0.1	0	1	0
0.0 - 0.3		EOT	49	0.10	0.04	0.0	0.10	0.10	0.10	0.2	0	49	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	0.11	0.05	0.0	0.10	0.10	0.10	0.4	0	46	1
		Week 6	47	0.11	0.05	0.0	0.10	0.10	0.10	0.4	0	46	1
		Week 12	45	0.12	0.07	0.0	0.10	0.10	0.10	0.4	0	44	1
		Discontinuation	1	0.10	.	0.1	0.10	0.10	0.10	0.1	0	1	0
		EOT	47	0.11	0.07	0.0	0.10	0.10	0.10	0.4	0	46	1
CK	KRP-116D	Week -6 - -3	49	98.1	49.1	32	71.0	83.0	108.0	268	2	42	5
(U/L)		Week 6	48	99.5	48.1	35	66.5	87.5	117.5	239	3	41	4
		Week 12	48	96.2	44.1	32	63.5	87.0	114.5	219	3	41	4
Reference Range		Discontinuation	1	54.0	.	54	54.0	54.0	54.0	54	0	1	0
Male		EOT	49	95.3	44.0	32	63.0	85.0	114.0	219	3	42	4
60 - 270	Placebo	Week -6 - -3	47	82.7	47.7	34	54.0	77.0	94.0	325	2	43	2
Female		Week 6	47	87.5	54.0	33	60.0	77.0	94.0	371	4	40	3
40 - 150		Week 12	45	81.6	43.2	25	55.0	75.0	92.0	288	3	40	2
		Discontinuation	1	36.0	.	36	36.0	36.0	36.0	36	1	0	0
		EOT	47	81.0	42.9	25	55.0	75.0	93.0	288	4	41	2

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
CHOL (mg/dL)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	208.0	35.7	126	185.0	204.0	231.0	290	0	31	18
		Week 6	48	208.4	38.7	115	177.0	209.0	234.0	308	1	28	19
		Week 12	48	208.4	37.8	138	185.5	201.5	230.0	340	0	31	17
Reference Range		Discontinuation	1	239.0	.	239	239.0	239.0	239.0	239	0	0	1
120 - 219		EOT	49	209.1	37.7	138	188.0	204.0	230.0	340	0	31	18
	Placebo	Week -6 - -3	47	204.6	39.3	130	174.0	206.0	224.0	373	0	34	13
		Week 6	47	195.5	34.0	114	170.0	192.0	224.0	270	1	33	13
		Week 12	45	198.4	33.3	106	176.0	198.0	218.0	267	1	33	11
		Discontinuation	1	200.0	.	200	200.0	200.0	200.0	200	0	1	0
		EOT	47	199.2	33.0	106	176.0	198.0	220.0	267	1	34	12
PROT (g/dL)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	7.23	0.39	6.3	7.00	7.20	7.50	8.1	1	48	0
		Week 6	48	7.25	0.43	6.4	7.00	7.20	7.45	8.5	4	43	1
		Week 12	48	7.26	0.44	6.4	7.00	7.20	7.45	8.1	4	44	0
Reference Range		Discontinuation	1	6.90	.	6.9	6.90	6.90	6.90	6.9	0	1	0
6.7 - 8.3		EOT	49	7.25	0.43	6.4	7.00	7.20	7.40	8.1	4	45	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	7.25	0.44	6.3	7.00	7.20	7.60	8.3	5	42	0
		Week 6	47	7.11	0.35	6.5	6.90	7.10	7.30	8.0	4	43	0
		Week 12	45	7.13	0.37	6.1	7.00	7.10	7.30	7.9	4	41	0
		Discontinuation	1	8.30	.	8.3	8.30	8.30	8.30	8.3	0	1	0
		EOT	47	7.15	0.40	6.1	7.00	7.10	7.40	8.3	4	43	0

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
ALB (g/dL)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	4.44	0.30	3.5	4.30	4.40	4.60	5.1	1	48	0
		Week 6	48	4.41	0.27	3.5	4.25	4.45	4.60	5.1	1	47	0
		Week 12	48	4.40	0.24	3.8	4.25	4.40	4.60	5.0	0	48	0
Reference Range		Discontinuation	1	4.30	.	4.3	4.30	4.30	4.30	4.3	0	1	0
3.8 - 5.3		EOT	49	4.40	0.24	3.8	4.30	4.40	4.60	5.0	0	49	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	4.42	0.23	3.8	4.30	4.40	4.50	4.8	0	47	0
		Week 6	47	4.33	0.26	3.6	4.20	4.40	4.50	5.1	1	46	0
		Week 12	45	4.34	0.25	3.7	4.20	4.30	4.50	5.0	1	44	0
		Discontinuation	1	4.40	.	4.4	4.40	4.40	4.40	4.4	0	1	0
		EOT	47	4.34	0.25	3.7	4.20	4.40	4.50	5.0	1	46	0
UREAN (mg/dL)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	15.8	4.2	8	13.0	15.0	19.0	28	0	48	1
		Week 6	48	15.8	3.9	9	13.0	15.0	17.0	31	0	47	1
		Week 12	48	15.3	4.6	9	12.0	15.0	17.0	35	0	47	1
Reference Range		Discontinuation	1	16.0	.	16	16.0	16.0	16.0	16	0	1	0
8 - 23		EOT	49	15.3	4.5	9	12.0	15.0	17.0	35	0	48	1
	Placebo	Week -6 - -3	47	14.3	4.3	7	11.0	14.0	16.0	27	2	44	1
		Week 6	47	14.2	3.4	8	11.0	14.0	16.0	25	0	46	1
		Week 12	45	15.0	3.7	7	13.0	15.0	17.0	26	1	43	1
		Discontinuation	1	16.0	.	16	16.0	16.0	16.0	16	0	1	0
		EOT	47	15.0	3.6	7	13.0	15.0	17.0	26	1	45	1

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
CREAT	KRP-116D	Week -6 - -3	49	0.700	0.145	0.51	0.580	0.690	0.750	1.07	0	44	5
(mg/dL)		Week 6	48	0.699	0.142	0.48	0.585	0.675	0.795	1.08	1	38	9
		Week 12	48	0.682	0.134	0.48	0.570	0.660	0.775	1.10	1	43	4
Reference Range		Discontinuation	1	0.680	.	0.68	0.680	0.680	0.680	0.68	0	1	0
Male		EOT	49	0.682	0.132	0.48	0.570	0.660	0.770	1.10	1	44	4
0.61 - 1.04	Placebo	Week -6 - -3	47	0.657	0.147	0.47	0.570	0.620	0.710	1.28	0	44	3
Female		Week 6	47	0.660	0.140	0.42	0.570	0.620	0.710	1.20	1	41	5
0.47 - 0.79		Week 12	45	0.664	0.145	0.46	0.580	0.620	0.700	1.12	1	40	4
		Discontinuation	1	0.600	.	0.60	0.600	0.600	0.600	0.60	0	1	0
		EOT	47	0.664	0.142	0.46	0.580	0.620	0.700	1.12	1	42	4
URATE	KRP-116D	Week -6 - -3	49	4.92	1.35	2.8	4.10	4.70	5.50	9.6	0	46	3
(mg/dL)		Week 6	48	4.94	1.24	3.1	4.10	4.80	5.50	8.1	0	44	4
		Week 12	48	4.83	1.19	3.0	4.05	4.60	5.30	8.5	0	45	3
Reference Range		Discontinuation	1	7.20	.	7.2	7.20	7.20	7.20	7.2	0	0	1
Male		EOT	49	4.88	1.23	3.0	4.10	4.60	5.40	8.5	0	45	4
3.8 - 7.0	Placebo	Week -6 - -3	47	4.60	1.19	2.2	3.70	4.40	5.60	7.0	3	44	0
Female		Week 6	47	4.75	1.48	1.8	4.00	4.40	5.50	11.8	2	44	1
2.5 - 7.0		Week 12	45	4.65	1.12	2.4	3.90	4.60	5.40	7.6	1	43	1
		Discontinuation	1	4.40	.	4.4	4.40	4.40	4.40	4.4	0	1	0
		EOT	47	4.66	1.11	2.4	3.90	4.60	5.50	7.6	1	45	1

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
SODIUM (mEq/L) Reference Range 137 - 147	KRP-116D	Week -6 - -3	49	140.9	2.2	135	140.0	140.0	142.0	145	1	48	0
		Week 6	48	141.3	2.1	135	140.0	142.0	143.0	145	2	46	0
		Week 12	48	141.1	2.2	133	140.0	141.0	142.0	146	1	47	0
		Discontinuation	1	141.0	.	141	141.0	141.0	141.0	141	0	1	0
		EOT	49	141.1	2.1	133	140.0	141.0	142.0	146	1	48	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	140.9	2.5	132	140.0	141.0	142.0	145	2	45	0
		Week 6	47	141.0	1.9	134	140.0	141.0	142.0	145	1	46	0
		Week 12	45	140.8	1.9	134	140.0	141.0	142.0	145	1	44	0
		Discontinuation	1	142.0	.	142	142.0	142.0	142.0	142	0	1	0
		EOT	47	140.9	1.9	134	140.0	141.0	142.0	145	1	46	0
K (mEq/L) Reference Range 3.5 - 5.0	KRP-116D	Week -6 - -3	49	4.36	0.31	3.8	4.10	4.30	4.50	5.0	0	49	0
		Week 6	48	4.28	0.34	3.1	4.10	4.30	4.50	5.2	1	46	1
		Week 12	48	4.21	0.30	3.6	4.00	4.15	4.40	4.8	0	48	0
		Discontinuation	1	5.00	.	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0	0	1	0
		EOT	49	4.22	0.32	3.6	4.00	4.20	4.40	5.0	0	49	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	4.27	0.40	3.0	4.10	4.20	4.50	5.3	1	44	2
		Week 6	47	4.25	0.41	3.3	4.00	4.30	4.50	5.4	2	44	1
		Week 12	45	4.27	0.35	3.5	4.10	4.20	4.50	5.4	0	44	1
		Discontinuation	1	4.50	.	4.5	4.50	4.50	4.50	4.5	0	1	0
		EOT	47	4.28	0.35	3.5	4.10	4.20	4.50	5.4	0	46	1

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
CL (mEq/L) Reference Range 98 - 108	KRP-116D	Week -6 - -3	49	104.1	2.5	94	103.0	104.0	106.0	109	1	47	1
		Week 6	48	103.8	2.6	94	103.0	104.0	105.0	109	1	46	1
		Week 12	48	103.8	2.8	92	102.0	104.0	106.0	109	1	46	1
		Discontinuation	1	103.0	.	103	103.0	103.0	103.0	103	0	1	0
		EOT	49	103.7	2.8	92	102.0	104.0	106.0	109	1	47	1
	Placebo	Week -6 - -3	47	103.4	2.9	96	102.0	104.0	105.0	109	3	42	2
		Week 6	47	103.7	1.8	99	103.0	104.0	105.0	108	0	47	0
		Week 12	45	103.2	2.3	96	102.0	103.0	105.0	107	1	44	0
		Discontinuation	1	105.0	.	105	105.0	105.0	105.0	105	0	1	0
		EOT	47	103.3	2.3	96	102.0	103.0	105.0	107	1	46	0
CA (mg/dL) Reference Range 8.4 - 10.4	KRP-116D	Week -6 - -3	49	8.99	0.30	8.3	8.80	9.00	9.20	10.0	1	48	0
		Week 6	48	8.97	0.26	8.4	8.80	8.90	9.10	9.7	0	48	0
		Week 12	48	8.94	0.32	8.4	8.70	8.90	9.10	10.0	0	48	0
		Discontinuation	1	9.30	.	9.3	9.30	9.30	9.30	9.3	0	1	0
		EOT	49	8.95	0.32	8.4	8.70	8.90	9.10	10.0	0	49	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	8.94	0.25	8.5	8.80	8.90	9.10	9.6	0	47	0
		Week 6	47	8.88	0.35	8.1	8.70	8.90	9.10	9.8	6	41	0
		Week 12	45	8.96	0.32	8.3	8.80	8.90	9.10	10.1	1	44	0
		Discontinuation	1	9.00	.	9.0	9.00	9.00	9.00	9.0	0	1	0
		EOT	47	8.95	0.33	8.3	8.70	8.90	9.10	10.1	2	45	0

付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の集計：血液生化学的検査

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Low	Normal	High
PHOS (mg/dL)	KRP-116D	Week -6 - -3	49	3.52	0.48	2.2	3.30	3.50	3.80	4.5	2	47	0
		Week 6	48	3.60	0.61	2.3	3.20	3.55	3.95	5.3	2	43	3
		Week 12	48	3.56	0.44	2.7	3.40	3.60	3.75	4.7	0	46	2
Reference Range		Discontinuation	1	4.20	.	4.2	4.20	4.20	4.20	4.2	0	1	0
2.5 - 4.5		EOT	49	3.57	0.44	2.7	3.40	3.60	3.80	4.7	0	47	2
	Placebo	Week -6 - -3	47	3.52	0.39	2.7	3.20	3.50	3.70	4.2	0	47	0
		Week 6	47	3.49	0.40	2.5	3.30	3.40	3.70	4.5	0	47	0
		Week 12	45	3.69	0.53	2.6	3.30	3.70	4.10	5.0	0	43	2
		Discontinuation	1	3.70	.	3.7	3.70	3.70	3.70	3.7	0	1	0
		EOT	47	3.68	0.52	2.6	3.30	3.70	4.10	5.0	0	45	2

(5.3.5.1-1 表14.3.5-2を引用)

付録表2.7.4.7-14 臨床検査値の集計：尿検査(定性)

Item	Treatment Group	Visit	n	Value							Normal	Abnormal
				-	±	1+	2+	3+	4+	5+		
UPROT	KRP-116D	Week -6 - -3	49	40	4	5	0	0	0	---	40	9
		Week 6	48	43	5	0	0	0	0	---	43	5
Reference Range		Week 12	48	45	3	0	0	0	0	---	45	3
(-)		Discontinuation	1	1	0	0	0	0	0	---	1	0
		EOT	49	46	3	0	0	0	0	---	46	3
	Placebo	Week -6 - -3	47	43	3	0	1	0	0	---	43	4
		Week 6	47	42	3	1	1	0	0	---	42	5
		Week 12	45	39	4	1	1	0	0	---	39	6
		Discontinuation	1	1	0	0	0	0	0	---	1	0
		EOT	47	40	5	1	1	0	0	---	40	7
UGLUC	KRP-116D	Week -6 - -3	49	49	---	0	0	0	0	0	49	0
		Week 6	48	48	---	0	0	0	0	0	48	0
Reference Range		Week 12	48	47	---	1	0	0	0	0	47	1
(-)		Discontinuation	1	1	---	0	0	0	0	0	1	0
		EOT	49	48	---	1	0	0	0	0	48	1
	Placebo	Week -6 - -3	47	45	---	1	1	0	0	0	45	2
		Week 6	47	43	---	2	1	1	0	0	43	4
		Week 12	45	42	---	1	1	1	0	0	42	3
		Discontinuation	1	1	---	0	0	0	0	0	1	0
		EOT	47	44	---	1	1	1	0	0	44	3

付録表2.7.4.7-14 臨床検査値の集計：尿検査(定性)

Item	Treatment Group	Visit	n	Value							Normal	Abnormal
				-	±	1+	2+	3+	4+	5+		
UUROBIL	KRP-116D	Week -6 - -3	49	---	49	0	0	0	---	---	49	0
		Week 6	48	---	48	0	0	0	---	---	48	0
Reference Range		Week 12	48	---	48	0	0	0	---	---	48	0
(+-)		Discontinuation	1	---	1	0	0	0	---	---	1	0
		EOT	49	---	49	0	0	0	---	---	49	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	---	47	0	0	0	---	---	47	0
		Week 6	47	---	47	0	0	0	---	---	47	0
		Week 12	45	---	45	0	0	0	---	---	45	0
		Discontinuation	1	---	1	0	0	0	---	---	1	0
		EOT	47	---	47	0	0	0	---	---	47	0

(5.3.5.1-1 表14.3.5-3を引用)

付録表2.7.4.7-15 臨床検査値の集計：尿沈渣

Item	Treatment Group	Visit	n	Value							
				< 1	1 - 4	5 - 9	10 - 19	20 - 29	30 - 49	50 - 99	>= 100
URBC (/HPF)	KRP-116D	Week -6 - -3	48	27	7	10	2	0	1	1	0
		Week 6	48	28	12	0	6	1	1	0	0
		Week 12	48	29	11	4	3	1	0	0	0
		Discontinuation	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		EOT	49	29	12	4	3	1	0	0	0
	Placebo	Week -6 - -3	47	25	10	8	2	1	0	1	0
		Week 6	47	27	11	2	3	1	3	0	0
		Week 12	45	26	10	4	1	3	1	0	0
		Discontinuation	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		EOT	47	27	10	4	1	3	2	0	0
UWBC (/HPF)	KRP-116D	Week -6 - -3	48	18	12	8	2	4	1	3	0
		Week 6	48	18	16	5	6	0	3	0	0
		Week 12	48	22	16	2	3	1	2	1	1
		Discontinuation	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		EOT	49	22	17	2	3	1	2	1	1
	Placebo	Week -6 - -3	47	22	14	1	7	3	0	0	0
		Week 6	47	21	17	5	2	0	1	1	0
		Week 12	45	20	15	5	4	1	0	0	0
		Discontinuation	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		EOT	47	21	16	5	4	1	0	0	0

(5.3.5.1-1 表14.3.5-4を引用)

付録表2.7.4.7-16 臨床検査値の治験薬投与前後のクロス表(CTCAE ver4.0 Grade別)

Item	Treatment Group	Baseline[*a]	Post-baseline[*b]				
			Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
WBC (Decreased)	KRP-116D	Normal	47	0	0	0	0
		Grade 1	0	1	1	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	43	2	1	0	0
		Grade 1	0	0	0	0	0
		Grade 2	1	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
NEUT (Decreased)	KRP-116D	Normal	38	5	2	0	0
		Grade 1	2	1	0	0	0
		Grade 2	0	0	1	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	32	8	0	1	0
		Grade 1	2	1	1	0	0
		Grade 2	0	1	1	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
LYM (Decreased)	KRP-116D	Normal	45	1	1	0	0
		Grade 1	1	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	1	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	42	1	1	1	0
		Grade 1	0	0	1	0	0
		Grade 2	0	1	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
HGB (Increased)	KRP-116D	Normal	47	1	0	0	---
		Grade 1	1	0	0	0	---
		Grade 2	0	0	0	0	---
		Grade 3	0	0	0	0	---
		Grade 4	---	---	---	---	---
	Placebo	Normal	45	0	0	0	---
		Grade 1	2	0	0	0	---
		Grade 2	0	0	0	0	---
		Grade 3	0	0	0	0	---
		Grade 4	---	---	---	---	---

付録表2.7.4.7-16 臨床検査値の治験薬投与前後のクロス表(CTCAE ver4.0 Grade別)

Item	Treatment Group	Baseline[*a]	Post-baseline[*b]				
			Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
HGB (Decreased)	KRP-116D	Normal	36	6	0	0	0
		Grade 1	2	3	1	0	0
		Grade 2	0	0	1	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	37	2	0	0	0
		Grade 1	1	6	1	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
PLAT (Decreased)	KRP-116D	Normal	41	2	0	0	0
		Grade 1	0	6	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	41	3	0	0	0
		Grade 1	0	3	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
AST (Increased)	KRP-116D	Normal	33	6	0	0	0
		Grade 1	1	9	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	36	2	0	0	0
		Grade 1	0	8	1	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
ALT (Increased)	KRP-116D	Normal	32	4	0	0	0
		Grade 1	3	8	2	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	36	0	0	0	0
		Grade 1	1	9	1	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0

付録表2.7.4.7-16 臨床検査値の治験薬投与前後のクロス表(CTCAE ver4.0 Grade別)

Item	Treatment Group	Baseline[*a]	Post-baseline[*b]				
			Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ALP (Increased)	KRP-116D	Normal	39	3	0	0	0
		Grade 1	0	7	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	41	2	0	0	0
		Grade 1	0	4	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
GGT (Increased)	KRP-116D	Normal	30	4	0	0	0
		Grade 1	0	9	1	0	0
		Grade 2	0	3	1	0	0
		Grade 3	0	0	0	1	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	35	2	0	0	0
		Grade 1	0	9	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	1	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
BILI (Increased)	KRP-116D	Normal	48	1	0	0	0
		Grade 1	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	46	0	0	0	0
		Grade 1	0	1	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
CK (Increased)	KRP-116D	Normal	41	2	0	0	0
		Grade 1	2	4	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	42	3	0	0	0
		Grade 1	1	1	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0

付録表2.7.4.7-16 臨床検査値の治験薬投与前後のクロス表(CTCAE ver4.0 Grade別)

Item	Treatment Group	Baseline[*a]	Post-baseline[*b]				
			Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
CHOL (Increased)	KRP-116D	Normal	39	5	0	0	0
		Grade 1	2	2	1	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	41	2	0	0	0
		Grade 1	2	1	0	0	0
		Grade 2	0	1	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
ALB (Decreased)	KRP-116D	Normal	44	2	0	0	---
		Grade 1	0	3	0	0	---
		Grade 2	0	0	0	0	---
		Grade 3	0	0	0	0	---
		Grade 4	---	---	---	---	---
	Placebo	Normal	38	6	0	0	---
		Grade 1	1	2	0	0	---
		Grade 2	0	0	0	0	---
		Grade 3	0	0	0	0	---
		Grade 4	---	---	---	---	---
CREAT (Increased)	KRP-116D	Normal	40	4	0	0	0
		Grade 1	0	5	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	42	2	0	0	0
		Grade 1	0	2	0	0	0
		Grade 2	0	0	1	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
URATE (Increased)	KRP-116D	Normal	32	---	---	7	0
		Grade 1	---	---	---	---	---
		Grade 2	---	---	---	---	---
		Grade 3	4	---	---	6	0
		Grade 4	0	---	---	0	0
	Placebo	Normal	34	---	---	2	0
		Grade 1	---	---	---	---	---
		Grade 2	---	---	---	---	---
		Grade 3	1	---	---	9	1
		Grade 4	0	---	---	0	0

付録表2.7.4.7-16 臨床検査値の治験薬投与前後のクロス表(CTCAE ver4.0 Grade別)

Item	Treatment Group	Baseline[*a]	Post-baseline[*b]				
			Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
SODIUM (Increased)	KRP-116D	Normal	48	1	0	0	0
		Grade 1	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	47	0	0	0	0
		Grade 1	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
SODIUM (Decreased)	KRP-116D	Normal	46	1	---	0	0
		Grade 1	1	1	---	0	0
		Grade 2	---	---	---	---	---
		Grade 3	0	0	---	0	0
		Grade 4	0	0	---	0	0
	Placebo	Normal	40	2	---	0	0
		Grade 1	2	3	---	0	0
		Grade 2	---	---	---	---	---
		Grade 3	0	0	---	0	0
		Grade 4	0	0	---	0	0
K (Increased)	KRP-116D	Normal	43	1	0	0	0
		Grade 1	3	2	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	41	3	0	0	0
		Grade 1	1	2	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
K (Decreased)	KRP-116D	Normal	48	1	---	0	0
		Grade 1	0	0	---	0	0
		Grade 2	---	---	---	---	---
		Grade 3	0	0	---	0	0
		Grade 4	0	0	---	0	0
	Placebo	Normal	42	2	---	0	0
		Grade 1	1	2	---	0	0
		Grade 2	---	---	---	---	---
		Grade 3	0	0	---	0	0
		Grade 4	0	0	---	0	0

付録表2.7.4.7-16 臨床検査値の治験薬投与前後のクロス表(CTCAE ver4.0 Grade別)

Item	Treatment Group	Baseline*a	Post-baseline*b				
			Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
CA (Increased)	KRP-116D	Normal	49	0	0	0	0
		Grade 1	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	47	0	0	0	0
		Grade 1	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
CA (Decreased)	KRP-116D	Normal	31	7	0	0	0
		Grade 1	2	9	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	25	11	0	0	0
		Grade 1	2	9	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
PHOS (Decreased)	KRP-116D	Normal	45	0	1	0	0
		Grade 1	0	1	0	0	0
		Grade 2	1	0	1	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0
	Placebo	Normal	45	2	0	0	0
		Grade 1	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0

*a: Visit 1 (Week -6 to -3)

*b: The value with the largest variation from Visit 1 (Week -6 to -3) during treatment period

(5.3.5.1-1 表14.3.5-5を引用)

付録表2.7.4.7-17 バイタルサインの集計：ベースラインからの変化量

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
SYSBP (mmHg)	KRP-116D	Week 2	49	0.5	11.5	-21	-5.0	0.0	8.0	26
		Week 4	48	0.1	13.0	-34	-9.5	1.0	7.5	28
		Week 6	48	-2.0	12.9	-42	-11.5	-2.5	6.5	25
		Week 8	48	-2.1	14.1	-32	-14.5	-1.0	7.0	25
		Week 10	48	0.0	15.4	-30	-12.5	0.5	13.0	29
		Week 12	48	-4.2	14.8	-34	-16.0	-4.0	6.0	25
		Discontinuation	1	2.0	.	2	2.0	2.0	2.0	2
		EOT	49	-4.1	14.7	-34	-16.0	-4.0	6.0	25
	Placebo	Week 2	47	-2.7	12.8	-40	-11.0	-4.0	4.0	25
		Week 4	47	-2.6	13.6	-40	-12.0	-3.0	10.0	20
		Week 6	47	-3.7	12.7	-30	-9.0	-3.0	3.0	26
		Week 8	45	-3.8	13.9	-41	-10.0	-5.0	5.0	28
		Week 10	45	-3.9	12.2	-40	-11.0	-5.0	5.0	18
		Week 12	45	-5.3	14.5	-36	-14.0	-8.0	6.0	22
		Discontinuation	1	14.0	.	14	14.0	14.0	14.0	14
		EOT	47	-4.8	14.5	-36	-14.0	-7.0	6.0	22

付録表2.7.4.7-17 バイタルサインの集計：ベースラインからの変化量

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
DIABP (mmHg)	KRP-116D	Week 2	49	1.1	7.4	-15	-3.0	2.0	6.0	20
		Week 4	48	1.5	7.2	-14	-4.0	2.0	6.0	19
		Week 6	48	1.4	8.6	-29	-3.0	1.0	7.0	17
		Week 8	48	0.1	7.9	-17	-5.0	-0.5	5.0	19
		Week 10	48	1.7	8.7	-21	-4.0	0.5	7.5	24
		Week 12	48	-1.1	7.7	-17	-8.0	-0.5	3.5	17
		Discontinuation	1	-4.0	.	-4	-4.0	-4.0	-4.0	-4
		EOT	49	-1.2	7.6	-17	-8.0	-1.0	3.0	17
	Placebo	Week 2	47	-0.6	7.8	-19	-6.0	-1.0	6.0	15
		Week 4	47	-0.9	9.4	-34	-5.0	0.0	4.0	20
		Week 6	47	-1.4	8.6	-23	-6.0	0.0	3.0	18
		Week 8	45	-2.2	7.8	-24	-7.0	-3.0	2.0	16
		Week 10	45	-1.5	8.3	-19	-6.0	-2.0	2.0	28
		Week 12	45	-0.9	10.3	-24	-8.0	0.0	5.0	25
		Discontinuation	1	16.0	.	16	16.0	16.0	16.0	16
		EOT	47	-0.4	10.4	-24	-8.0	0.0	6.0	25

付録表2.7.4.7-17 バイタルサインの集計：ベースラインからの変化量

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
PULSE (BEATS/MIN)	KRP-116D	Week 2	49	-0.6	5.2	-12	-4.0	1.0	3.0	10
		Week 4	48	0.0	7.7	-15	-5.0	0.0	5.5	17
		Week 6	48	-0.6	9.0	-20	-6.0	-3.0	4.5	23
		Week 8	48	-2.5	6.8	-21	-6.5	-3.5	2.0	12
		Week 10	48	-1.1	7.6	-23	-6.5	-1.0	4.0	14
		Week 12	48	-1.5	8.3	-22	-6.0	-2.5	4.0	21
		Discontinuation	1	4.0	.	4	4.0	4.0	4.0	4
		EOT	49	-1.4	8.2	-22	-5.0	-2.0	4.0	21
	Placebo	Week 2	47	0.2	7.4	-20	-5.0	0.0	6.0	17
		Week 4	47	0.6	7.9	-15	-4.0	-1.0	6.0	22
		Week 6	47	-0.3	9.5	-23	-6.0	0.0	5.0	24
		Week 8	45	-1.7	7.4	-27	-4.0	0.0	3.0	12
		Week 10	45	-1.4	9.5	-23	-7.0	-3.0	5.0	28
		Week 12	45	-2.6	7.9	-21	-7.0	-2.0	2.0	18
		Discontinuation	1	-7.0	.	-7	-7.0	-7.0	-7.0	-7
		EOT	47	-2.1	8.6	-21	-7.0	-2.0	3.0	24

Baseline: Visit 3 (Week 0)
(5.3.5.1-1 表14.3.7-2を引用)

付録表2.7.4.7-18 眼科検査(細隙灯顕微鏡検査)の集計

Left Eye

Treatment Group	Baseline[*a]	N	Post-baseline[*b]			
			Normal		Abnormal	
			n	(%)	n	(%)
KRP-116D	Normal	34	34	(100.0)	0	(0.0)
	Abnormal	6	1	(16.7)	5	(83.3)
Placebo	Normal	37	37	(100.0)	0	(0.0)
	Abnormal	3	1	(33.3)	2	(66.7)

*a: Visit 1 - 2 (Week -6 to -2)

*b: Visit 8 - 9 (Week 10 to 12) or Discontinuation

(5.3.5.1-1 表14.3.7-3を引用)

付録表2.7.4.7-18 眼科検査(細隙灯顕微鏡検査)の集計

Right Eye

Treatment Group	Baseline[*a]	N	Post-baseline[*b]			
			Normal		Abnormal	
			n	(%)	n	(%)
KRP-116D	Normal	34	34	(100.0)	0	(0.0)
	Abnormal	6	1	(16.7)	5	(83.3)
Placebo	Normal	37	37	(100.0)	0	(0.0)
	Abnormal	3	0	(0.0)	3	(100.0)

*a: Visit 1 - 2 (Week -6 to -2)

*b: Visit 8 - 9 (Week 10 to 12) or Discontinuation

(5.3.5.1-1 表14.3.7-3を引用)

付録表2.7.4.7-19 眼科検査(矯正視力検査)の治験薬投与前後のクロス表

Eyes	Treatment Group	Baseline[*a]	Post-baseline[*b]												
			0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.2	1.5	2.0
Left	KRP-116D	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.8	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
		0.9	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	1	0
		1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0
		1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	11	3	0
		1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	7	0
		2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Placebo	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.6	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
		0.7	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		0.8	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
		0.9	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0
		1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	9	1	0
		1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	9	0
		2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

付録表2.7.4.7-19 眼科検査(矯正視力検査)の治験薬投与前後のクロス表

Eyes	Treatment Group	Baseline[*a]	Post-baseline[*b]												
			0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.2	1.5	2.0
Right	KRP-116D	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.7	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.9	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	1	0
		1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	15	4	0
		1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0
		2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	Placebo	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		0.6	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		0.7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
		0.9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2	0	0
		1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9	1	0
		1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	0
		2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

付録表2.7.4.7-19 眼科検査(矯正視力検査)の治験薬投与前後のクロス表

Eyes	Treatment Group	Baseline[*a]	Post-baseline[*b]												
			0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.2	1.5	2.0
Left or Right	KRP-116D	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.8	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
		0.9	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
		1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0
		1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	12	1	0
		1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	6	0
		2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	Placebo	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		0.6	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0
		0.7	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.8	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
		0.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	0	0
		1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	9	0	0
		1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	9	0
		2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

*a: Visit 1 - 2 (Week -6 to -2)

*b: Visit 8 - 9 (Week 10 to 12) or Discontinuation

付録表2.7.4.7-19 眼科検査(矯正視力検査)の治験薬投与前後のクロス表

Eyes	Treatment Group	Baseline[*a]	Post-baseline[*b]											
			0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.2	1.5	2.0

(5.3.5.1-1 表14.3.7-4を引用)

付録表2.7.4.7-20 眼科検査(屈折検査)の集計

Eyes	Treatment Group	Visit	Spherical Diopter					
			N	Mean	SD	Min	Med	Max
Left	KRP-116D	Baseline*a	40	-0.113	1.933	-7.75	0.125	4.00
		Post-baseline*b	40	-0.156	1.905	-8.25	0.125	3.75
		Post-baseline - Baseline	40	-0.044	0.325	-0.75	0.000	0.75
	Placebo	Baseline*a	41	-0.543	2.792	-8.50	0.250	2.75
		Post-baseline*b	40	-0.563	2.870	-9.00	0.500	2.75
		Post-baseline - Baseline	40	-0.106	0.392	-1.00	0.000	0.50
Right	KRP-116D	Baseline*a	40	0.075	1.700	-7.00	0.000	3.25
		Post-baseline*b	40	0.075	1.658	-7.00	0.000	3.75
		Post-baseline - Baseline	40	0.000	0.380	-1.25	0.000	0.75
	Placebo	Baseline*a	41	-0.817	3.031	-9.50	0.500	2.75
		Post-baseline*b	40	-0.769	3.056	-9.50	0.500	3.00
		Post-baseline - Baseline	40	0.013	0.305	-0.50	0.000	0.75
Left or Right	KRP-116D	Baseline*a	40	-0.038	1.898	-7.75	-0.125	3.25
		Post-baseline*b	40	-0.075	1.885	-8.25	0.125	3.75
		Post-baseline - Baseline	40	-0.038	0.458	-1.25	0.000	0.75
	Placebo	Baseline*a	42	-0.821	2.967	-8.50	0.125	2.75
		Post-baseline*b	41	-0.799	3.045	-9.00	0.250	3.00
		Post-baseline - Baseline	41	-0.055	0.438	-1.00	0.000	0.75

*a: Visit 1 - 2 (Week -6 to -2)

*b: Visit 8 - 9 (Week 10 to 12) or Discontinuation

(5.3.5.1-1 表14.3.7-5を引用)

付録表2.7.4.7-21 有害事象の集計(治療期、年齢別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Age	< 65 N= 21			65 <= N= 28			< 65 N= 19			65 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	11	46	52.4	23	96	82.1	12	31	63.2	16	30	57.1
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
胃腸障害	4	4	19.0	4	5	14.3	4	4	21.1	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
呼気臭	0	0	0.0	2	3	7.1	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
口内炎	1	1	4.8	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	3.6	1	1	5.3	1	1	3.6
胸部不快感	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-21 有害事象の集計(治療期、年齢別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Age	< 65 N= 21			65 <= N= 28			< 65 N= 19			65 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	5	8	23.8	5	6	17.9	9	11	47.4	3	5	10.7
膀胱炎	1	1	4.8	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	3.6
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
ウイルス性上気道感染	5	6	23.8	1	1	3.6	6	7	31.6	2	2	7.1
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
細菌性膀胱炎	1	1	4.8	1	1	3.6	1	1	5.3	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	5	5	17.9	2	2	10.5	1	1	3.6
顔面骨骨折	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
挫傷	0	0	0.0	3	3	10.7	1	1	5.3	0	0	0.0
処置後血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
臨床検査	1	1	4.8	0	0	0.0	2	2	10.5	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
子宮頚部スミア異常	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-21 有害事象の集計(治療期、年齢別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Age	< 65 N= 21			65 <= N= 28			< 65 N= 19			65 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	4	5	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	2	2	7.1	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	3	3	10.7
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	7.1
感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	9	30	42.9	20	69	71.4	3	9	15.8	11	16	39.3
膀胱不快感	3	5	14.3	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	3.6
膀胱刺激症状	1	1	4.8	4	7	14.3	0	0	0.0	1	1	3.6
膀胱痛	4	11	19.0	11	36	39.3	3	4	15.8	7	11	25.0
排尿困難	0	0	0.0	2	3	7.1	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	3.6
頻尿	1	3	4.8	3	6	10.7	0	0	0.0	1	1	3.6
尿道痛	3	10	14.3	4	12	14.3	1	4	5.3	1	1	3.6
膀胱機能障害	0	0	0.0	1	4	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	4.8	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
不正子宮出血	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-21 有害事象の集計(治療期、年齢別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Age	< 65 N= 21			65 <= N= 28			< 65 N= 19			65 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
皮膚および皮下組織障害	1	1	4.8	1	1	3.6	1	1	5.3	3	3	10.7
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
皮膚臭異常	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-11を引用)

付録表2.7.4.7-22 有害事象の集計(治療期、年齢別、因果関係が否定できない)

Age	KRP-116D						Placebo					
	< 65 N= 21			65 <= N= 28			< 65 N= 19			65 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	9	31	42.9	20	74	71.4	3	9	15.8	10	16	35.7
胃腸障害	1	1	4.8	2	3	7.1	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	0	0	0.0	2	3	7.1	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	1	1	3.6
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	2	2	7.1	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	9	30	42.9	19	68	67.9	3	9	15.8	10	14	35.7
膀胱不快感	3	5	14.3	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	3.6
膀胱刺激症状	1	1	4.8	4	7	14.3	0	0	0.0	1	1	3.6
膀胱痛	4	11	19.0	11	36	39.3	3	4	15.8	6	9	21.4
排尿困難	0	0	0.0	2	3	7.1	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	3.6
頻尿	1	3	4.8	3	6	10.7	0	0	0.0	1	1	3.6
尿道痛	3	10	14.3	3	11	10.7	1	4	5.3	1	1	3.6
膀胱機能障害	0	0	0.0	1	4	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	3.6
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
皮膚臭異常	0	0	0.0	1	1	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-12を引用)

付録表2.7.4.7-23 有害事象の集計(治療期、性別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Sex	Male N= 6			Female N= 43			Male N= 3			Female N= 44		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	1	3	16.7	33	139	76.7	1	2	33.3	27	59	61.4
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
胃腸障害	0	0	0.0	8	9	18.6	0	0	0.0	4	4	9.1
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
呼気臭	0	0	0.0	2	3	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
口内炎	0	0	0.0	2	2	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	2.3	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	1	1	2.3	1	1	33.3	1	1	2.3
胸部不快感	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	33.3	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-23 有害事象の集計(治療期、性別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Sex	Male N= 6			Female N= 43			Male N= 3			Female N= 44		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	10	14	23.3	1	1	33.3	11	15	25.0
膀胱炎	0	0	0.0	2	2	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	1	1	2.3
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
ウイルス性上気道感染	0	0	0.0	6	7	14.0	1	1	33.3	7	8	15.9
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
細菌性膀胱炎	0	0	0.0	2	2	4.7	0	0	0.0	1	1	2.3
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	5	5	11.6	0	0	0.0	3	3	6.8
顔面骨骨折	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
挫傷	0	0	0.0	3	3	7.0	0	0	0.0	1	1	2.3
処置後血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
臨床検査	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	2	2	4.5
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
子宮頚部スミア異常	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-23 有害事象の集計(治療期、性別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Sex	Male N= 6			Female N= 43			Male N= 3			Female N= 44		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
筋骨格系および結合組織障害	1	2	16.7	3	3	7.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	2	2	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	6.8
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.5
感覚鈍麻	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	29	99	67.4	0	0	0.0	14	25	31.8
膀胱不快感	0	0	0.0	4	6	9.3	0	0	0.0	1	1	2.3
膀胱刺激症状	0	0	0.0	5	8	11.6	0	0	0.0	1	1	2.3
膀胱痛	0	0	0.0	15	47	34.9	0	0	0.0	10	15	22.7
排尿困難	0	0	0.0	2	3	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.5
頻尿	0	0	0.0	4	9	9.3	0	0	0.0	1	1	2.3
尿道痛	0	0	0.0	7	22	16.3	0	0	0.0	2	5	4.5
膀胱機能障害	0	0	0.0	1	4	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	1	1	2.3
不正子宮出血	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-23 有害事象の集計(治療期、性別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Sex	Male N= 6			Female N= 43			Male N= 3			Female N= 44		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	2	2	4.7	0	0	0.0	4	4	9.1
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
皮膚臭異常	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	1	1	2.3

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-9を引用)

付録表2.7.4.7-24 有害事象の集計(治療期、性別、因果関係が否定できない)

	KRP-116D						Placebo					
Sex	Male N= 6			Female N= 43			Male N= 3			Female N= 44		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	1	1	16.7	28	104	65.1	0	0	0.0	13	25	29.5
胃腸障害	0	0	0.0	3	4	7.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	0	0	0.0	2	3	4.7	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	1	1	2.3
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
筋骨格系および結合組織障害	1	1	16.7	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	28	98	65.1	0	0	0.0	13	23	29.5
膀胱不快感	0	0	0.0	4	6	9.3	0	0	0.0	1	1	2.3
膀胱刺激症状	0	0	0.0	5	8	11.6	0	0	0.0	1	1	2.3
膀胱痛	0	0	0.0	15	47	34.9	0	0	0.0	9	13	20.5
排尿困難	0	0	0.0	2	3	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.5
頻尿	0	0	0.0	4	9	9.3	0	0	0.0	1	1	2.3
尿道痛	0	0	0.0	6	21	14.0	0	0	0.0	2	5	4.5
膀胱機能障害	0	0	0.0	1	4	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	1	1	2.3
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3
皮膚臭異常	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-10を引用)

付録表2.7.4.7-25 有害事象の集計(治療期、体重別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Weight	< 50 N= 20			50 <= N= 29			< 50 N= 19			50 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	16	63	80.0	18	79	62.1	11	24	57.9	17	37	60.7
耳および迷路障害	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
胃腸障害	3	3	15.0	5	6	17.2	2	2	10.5	2	2	7.1
腹部不快感	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
呼気臭	1	1	5.0	1	2	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
口内炎	1	1	5.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	7.1
胸部不快感	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-25 有害事象の集計(治療期、体重別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Weight	< 50 N= 20			50 <= N= 29			< 50 N= 19			50 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	5	5	25.0	5	9	17.2	3	4	15.8	9	12	32.1
膀胱炎	1	1	5.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
ウイルス性上気道感染	2	2	10.0	4	5	13.8	2	3	10.5	6	6	21.4
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
細菌性膀胱炎	1	1	5.0	1	1	3.4	0	0	0.0	1	1	3.6
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	2	10.0	3	3	10.3	2	2	10.5	1	1	3.6
顔面骨骨折	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
挫傷	2	2	10.0	1	1	3.4	1	1	5.3	0	0	0.0
処置後血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
臨床検査	1	1	5.0	0	0	0.0	2	2	10.5	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
子宮頚部スミア異常	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-25 有害事象の集計(治療期、体重別、因果関係を問わない)

Weight	KRP-116D						Placebo					
	< 50 N= 20			50 <= N= 29			< 50 N= 19			50 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
筋骨格系および結合組織障害	2	2	10.0	2	3	6.9	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	1	1	5.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	3	3	10.7
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	7.1
感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	13	47	65.0	16	52	55.2	8	11	42.1	6	14	21.4
膀胱不快感	2	2	10.0	2	4	6.9	0	0	0.0	1	1	3.6
膀胱刺激症状	1	2	5.0	4	6	13.8	0	0	0.0	1	1	3.6
膀胱痛	9	22	45.0	6	25	20.7	6	8	31.6	4	7	14.3
排尿困難	1	2	5.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	3.6
頻尿	1	2	5.0	3	7	10.3	1	1	5.3	0	0	0.0
尿道痛	4	13	20.0	3	9	10.3	1	1	5.3	1	4	3.6
膀胱機能障害	1	4	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	1	1	3.6
不正子宮出血	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-25 有害事象の集計(治療期、体重別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Weight	< 50 N= 20			50 <= N= 29			< 50 N= 19			50 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
皮膚および皮下組織障害	1	1	5.0	1	1	3.4	2	2	10.5	2	2	7.1
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
皮膚臭異常	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	3.4	1	1	5.3	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-13を引用)

付録表2.7.4.7-26 有害事象の集計(治療期、体重別、因果関係が否定できない)

	KRP-116D						Placebo					
Weight	< 50 N= 20			50 <= N= 29			< 50 N= 19			50 <= N= 28		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	13	51	65.0	16	54	55.2	7	9	36.8	6	16	21.4
胃腸障害	2	2	10.0	1	2	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	1	1	5.0	1	2	3.4	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	1	1	3.6
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	1	1	5.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	13	47	65.0	15	51	51.7	7	9	36.8	6	14	21.4
膀胱不快感	2	2	10.0	2	4	6.9	0	0	0.0	1	1	3.6
膀胱刺激症状	1	2	5.0	4	6	13.8	0	0	0.0	1	1	3.6
膀胱痛	9	22	45.0	6	25	20.7	5	6	26.3	4	7	14.3
排尿困難	1	2	5.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	3.6
頻尿	1	2	5.0	3	7	10.3	1	1	5.3	0	0	0.0
尿道痛	4	13	20.0	2	8	6.9	1	1	5.3	1	4	3.6
膀胱機能障害	1	4	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.6
皮膚臭異常	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-14を引用)

付録表2.7.4.7-27 有害事象の集計(治療期、腎機能低下の有無別、因果関係を問わない)

Impaired Renal Function	KRP-116D						Placebo					
	No N= 36			Yes N= 13			No N= 42			Yes N= 5		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	25	109	69.4	9	33	69.2	25	54	59.5	3	7	60.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	0	0	0.0	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
胃腸障害	5	6	13.9	3	3	23.1	4	4	9.5	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
呼気臭	1	2	2.8	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
口内炎	2	2	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.8	0	0	0.0	2	2	4.8	0	0	0.0
胸部不快感	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-27 有害事象の集計(治療期、腎機能低下の有無別、因果関係を問わない)

Impaired Renal Function	KRP-116D						Placebo					
	No N= 36			Yes N= 13			No N= 42			Yes N= 5		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	7	10	19.4	3	4	23.1	10	14	23.8	2	2	40.0
膀胱炎	2	2	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	2.8	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0
ウイルス性上気道感染	4	5	11.1	2	2	15.4	8	9	19.0	0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0
細菌性膀胱炎	0	0	0.0	2	2	15.4	1	1	2.4	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2.8	4	4	30.8	1	1	2.4	2	2	40.0
顔面骨骨折	0	0	0.0	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	0	0	0.0	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0
挫傷	1	1	2.8	2	2	15.4	0	0	0.0	1	1	20.0
処置後血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
臨床検査	1	1	2.8	0	0	0.0	2	2	4.8	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
子宮頚部スミア異常	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-27 有害事象の集計(治療期、腎機能低下の有無別、因果関係を問わない)

Impaired Renal Function	KRP-116D						Placebo					
	No N= 36			Yes N= 13			No N= 42			Yes N= 5		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
筋骨格系および結合組織障害	4	5	11.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	2	2	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	2.8	0	0	0.0	3	3	7.1	0	0	0.0
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.8	0	0	0.0
感覚鈍麻	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	21	80	58.3	8	19	61.5	13	22	31.0	1	3	20.0
膀胱不快感	2	2	5.6	2	4	15.4	1	1	2.4	0	0	0.0
膀胱刺激症状	2	3	5.6	3	5	23.1	1	1	2.4	0	0	0.0
膀胱痛	12	38	33.3	3	9	23.1	9	12	21.4	1	3	20.0
排尿困難	2	3	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.8	0	0	0.0
頻尿	4	9	11.1	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
尿道痛	6	21	16.7	1	1	7.7	2	5	4.8	0	0	0.0
膀胱機能障害	1	4	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	7.7	1	1	2.4	0	0	0.0
不正子宮出血	0	0	0.0	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-27 有害事象の集計(治療期、腎機能低下の有無別、因果関係を問わない)

Impaired Renal Function	KRP-116D						Placebo					
	No N= 36			Yes N= 13			No N= 42			Yes N= 5		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
皮膚および皮下組織障害	2	2	5.6	0	0	0.0	4	4	9.5	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
皮膚臭異常	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	2.8	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-15を引用)

付録表2.7.4.7-28 有害事象の集計(治療期、腎機能低下の有無別、因果関係が否定できない)

	KRP-116D						Placebo					
Impaired Renal Function	No N= 36			Yes N= 13			No N= 42			Yes N= 5		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	22	86	61.1	7	19	53.8	12	22	28.6	1	3	20.0
胃腸障害	2	3	5.6	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	1	2	2.8	1	1	7.7	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	1	1	2.4	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	21	80	58.3	7	18	53.8	12	20	28.6	1	3	20.0
膀胱不快感	2	2	5.6	2	4	15.4	1	1	2.4	0	0	0.0
膀胱刺激症状	2	3	5.6	3	5	23.1	1	1	2.4	0	0	0.0
膀胱痛	12	38	33.3	3	9	23.1	8	10	19.0	1	3	20.0
排尿困難	2	3	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.8	0	0	0.0
頻尿	4	9	11.1	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
尿道痛	6	21	16.7	0	0	0.0	2	5	4.8	0	0	0.0
膀胱機能障害	1	4	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.8	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
皮膚臭異常	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-16を引用)

付録表2.7.4.7-29 有害事象の集計(治療期、肝機能低下の有無別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Impaired Hepatic Function	No N= 38			Yes N= 11			No N= 38			Yes N= 9		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	26	113	68.4	8	29	72.7	23	50	60.5	5	11	55.6
耳および迷路障害	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
胃腸障害	6	7	15.8	2	2	18.2	4	4	10.5	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
呼気臭	1	2	2.6	1	1	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
口内炎	2	2	5.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.6	0	0	0.0	1	1	2.6	1	1	11.1
胸部不快感	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-29 有害事象の集計(治療期、肝機能低下の有無別、因果関係を問わない)

Impaired Hepatic Function	KRP-116D						Placebo					
	No N= 38			Yes N= 11			No N= 38			Yes N= 9		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	7	11	18.4	3	3	27.3	9	11	23.7	3	5	33.3
膀胱炎	1	1	2.6	1	1	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
ウイルス性上気道感染	5	6	13.2	1	1	9.1	7	8	18.4	1	1	11.1
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
細菌性膀胱炎	1	1	2.6	1	1	9.1	1	1	2.6	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	7.9	2	2	18.2	2	2	5.3	1	1	11.1
顔面骨骨折	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	0	0	0.0	1	1	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
挫傷	2	2	5.3	1	1	9.1	0	0	0.0	1	1	11.1
処置後血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
臨床検査	1	1	2.6	0	0	0.0	2	2	5.3	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
子宮頚部スミア異常	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-29 有害事象の集計(治療期、肝機能低下の有無別、因果関係を問わない)

	KRP-116D						Placebo					
Impaired Hepatic Function	No N= 38			Yes N= 11			No N= 38			Yes N= 9		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
筋骨格系および結合組織障害	4	5	10.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胂径部痛	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	2	2	5.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	2.6	0	0	0.0	2	2	5.3	1	1	11.1
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	1	1	11.1
感覚鈍麻	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	22	78	57.9	7	21	63.6	12	23	31.6	2	2	22.2
膀胱不快感	3	5	7.9	1	1	9.1	1	1	2.6	0	0	0.0
膀胱刺激症状	3	5	7.9	2	3	18.2	1	1	2.6	0	0	0.0
膀胱痛	12	41	31.6	3	6	27.3	8	13	21.1	2	2	22.2
排尿困難	1	1	2.6	1	2	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	5.3	0	0	0.0
頻尿	4	9	10.5	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
尿道痛	5	17	13.2	2	5	18.2	2	5	5.3	0	0	0.0
膀胱機能障害	0	0	0.0	1	4	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	9.1	1	1	2.6	0	0	0.0
不正子宮出血	0	0	0.0	1	1	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-29 有害事象の集計(治療期、肝機能低下の有無別、因果関係を問わない)

Impaired Hepatic Function	KRP-116D						Placebo					
	No N= 38			Yes N= 11			No N= 38			Yes N= 9		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
皮膚および皮下組織障害	2	2	5.3	0	0	0.0	3	3	7.9	1	1	11.1
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
皮膚臭異常	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	2.6	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0

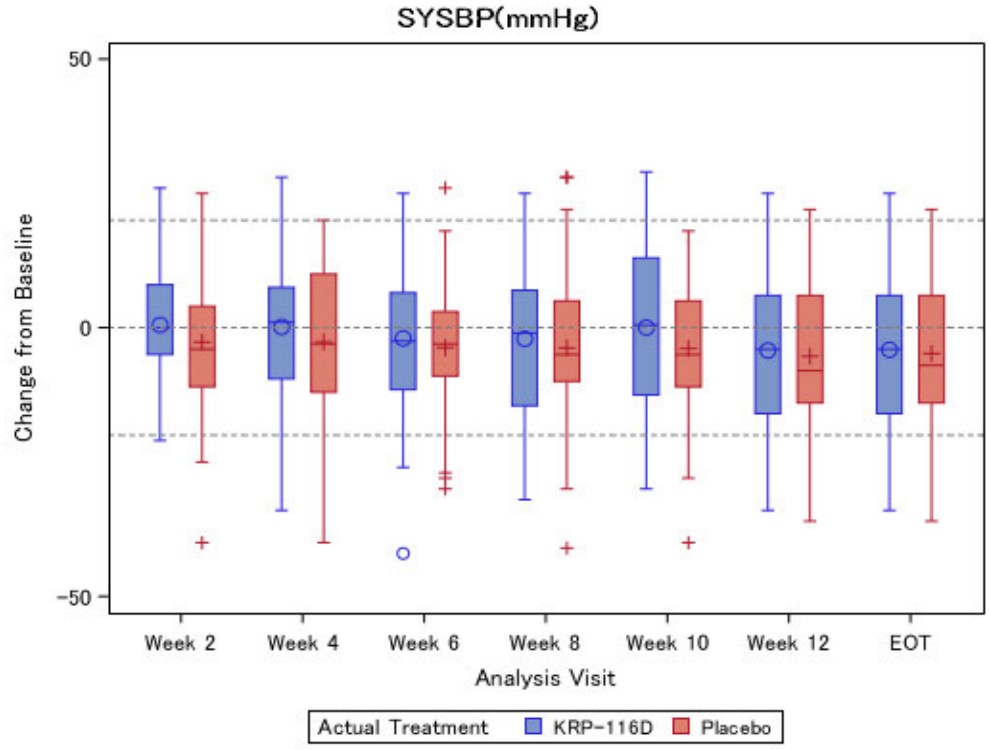
MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-17を引用)

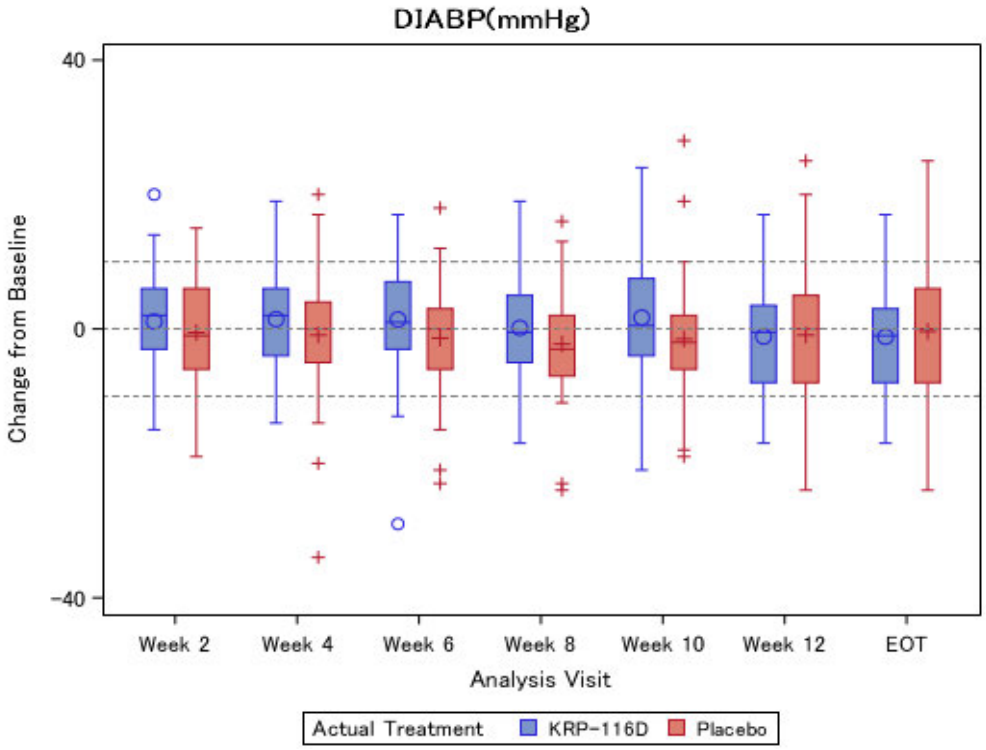
付録表2.7.4.7-30 有害事象の集計(治療期、肝機能低下の有無別、因果関係が否定できない)

	KRP-116D						Placebo					
Impaired Hepatic Function	No N= 38			Yes N= 11			No N= 38			Yes N= 9		
System Organ Class Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	23	84	60.5	6	21	54.5	11	21	28.9	2	4	22.2
胃腸障害	2	3	5.3	1	1	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	1	2	2.6	1	1	9.1	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	1	1	11.1
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
筋骨格系および結合組織障害	2	2	5.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼡径部痛	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	22	78	57.9	6	20	54.5	11	21	28.9	2	2	22.2
膀胱不快感	3	5	7.9	1	1	9.1	1	1	2.6	0	0	0.0
膀胱刺激症状	3	5	7.9	2	3	18.2	1	1	2.6	0	0	0.0
膀胱痛	12	41	31.6	3	6	27.3	7	11	18.4	2	2	22.2
排尿困難	1	1	2.6	1	2	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	5.3	0	0	0.0
頻尿	4	9	10.5	0	0	0.0	1	1	2.6	0	0	0.0
尿道痛	5	17	13.2	1	4	9.1	2	5	5.3	0	0	0.0
膀胱機能障害	0	0	0.0	1	4	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
皮膚臭異常	1	1	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

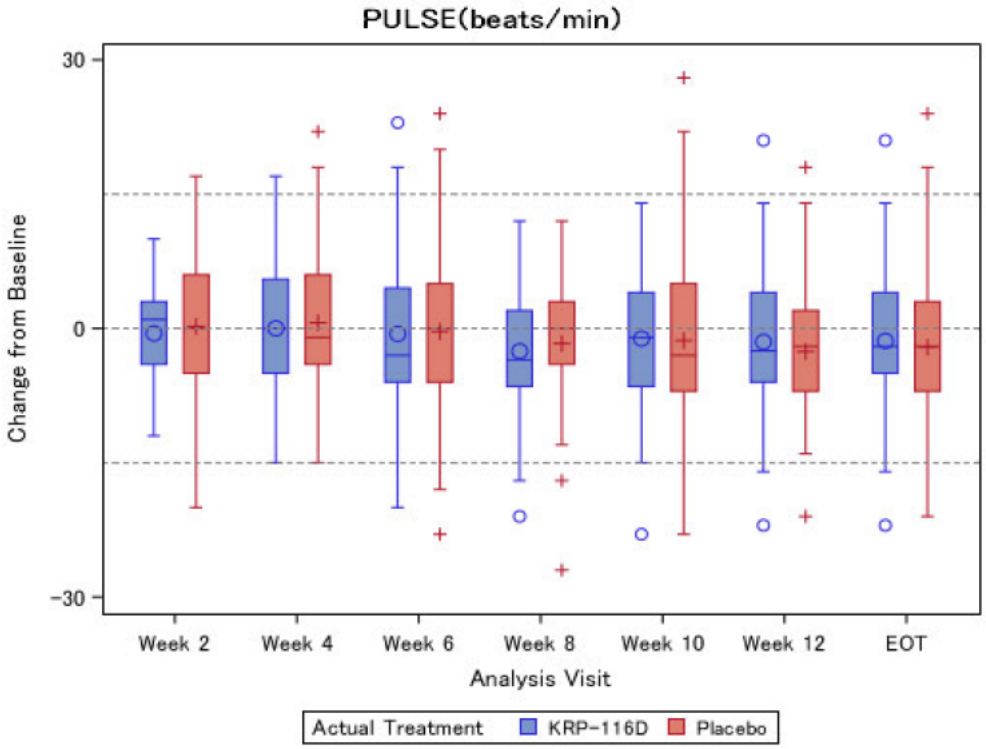
MedDRA/J Ver. 20.0
(5.3.5.1-1 表14.3.1-18を引用)

付録図2.7.4.7-1 バイタルサインの推移：ベースラインからの変化量(箱ひげ図)





付録図2.7.4.7-1 バイタルサインの推移：ベースラインからの変化量(箱ひげ図)



(5.3.5.1-1 図14.3.7-1を引用)

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.5　参考文献

杏林製薬株式会社

目次

2.7.5.1 2.7.1 で使用した参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2 で使用した参考文献 4
2.7.5.3 2.7.3 で使用した参考文献 5
2.7.5.4 2.7.4 で使用した参考文献 7

2.7.5.1 2.7.1 で使用した参考文献

1) 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン (平成 25 年 7 月 11 日、薬食審査発 0711 第 1 号)

2) Kolb KH, Jaenicke G, Kramer M, Schulze PE. Absorption, distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxide in man and animals. Ann. N.Y. Acad Sci. 1967; 141(1): 85-95. [資料番号 4.2.2.3-3]

3) Hucker HB, Miller JK, Hochberg A, Brobyn RD, Riordan FH, Calesnick B. Studies on the absorption, excretion and metabolism of dimethylsulfoxide (DMSO) in man. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1967; 155(2): 309-17. [資料番号 5.4-1]

4) Egorin MJ, Rosen DM, Sridhara R, Sensenbrenner L, Cottler-Fox M. Plasma concentrations and pharmacokinetics of dimethylsulfoxide and its metabolites in patients undergoing peripheral-blood stem-cell transplants. J Clin Oncol. 1998; 16(2): 610-5. [資料番号 5.4-2]

5) Gerhards E, Gibian H. The metabolism of dimethyl sulfoxide and its metabolic effects in man and animals. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967; 141(1): 65-76. [資料番号 4.2.2.3-5]

2.7.5.2 2.7.2 で使用した参考文献

1) Gerhards E, Gibian H. The metabolism of dimethyl sulfoxide and its metabolic effects in man and animals. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967; 141(1): 65-76. [資料番号 4.2.2.3-5]
2) Hucker HB, Miller JK, Hochberg A, Brobyn RD, Riordan FH, Calesnick B. Studies on the absorption, excretion and metabolism of dimethylsulfoxide (DMSO) in man. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1967; 155(2): 309-17. [資料番号 5.4-1]
3) Kolb KH, Jaenicke G, Kramer M, Schulze PE. Absorption, distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxide in man and animals. Ann. N.Y. Acad Sci. 1967(1); 141: 85-95. [資料番号 4.2.2.3-3]
4) Egorin MJ, Rosen DM, Sridhara R, Sensenbrenner L, Cottler-Fox M. Plasma concentrations and pharmacokinetics of dimethylsulfoxide and its metabolites in patients undergoing peripheral-blood stem-cell transplants. J Clin Oncol. 1998; 16(2): 610-5. [資料番号 5.4-2]
5) Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis-a practical approach. Urology. 1997; 49(5A Suppl): 105-7. [資料番号 5.4-3]

2.7.5.3 2.7.3 で使用した参考文献

1) Peeker R, Haghsheno MA, Holmäng S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. J Urol. 2000; 164(6): 1912-6. [資料番号 5.4-4]
2) Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. J Urol. 1988; 140(1): 36-9. [資料番号 5.4-5]
3) Ek A, Engberg A, Frödin L, Jönsson G. The use of dimethyl-sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis. Scand J Urol Nephrol. 1978; 12(2): 129-31. [資料番号 5.4-6]
4) Stav K, Beberashvili I, Lindner A, Leibovici D. Predictors of response to intravesical dimethyl-sulfoxide cocktail in patients with interstitial cystitis. Urology. 2012; 80(1): 61-5. [資料番号 5.4-7]
5) Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TL, Paananen I, Aaltomaa S, Taari K, Ruutu M. Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it. Scand J Urol Nephrol. 2009; 43(3): 212-9. [資料番号 5.4-8]
6) Rössberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. Scand J Urol Nephrol. 2005; 39(1): 73-7. [資料番号 5.4-9]
7) Gallego-Vilar D, García-Fadrique G, Povo-Martin I, Salvador-Marin M, Gallego-Gomez J. Maintenance of the response to dimethyl sulfoxide treatment using hyperbaric oxygen in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a prospective, randomized, comparative study. Urol Int. 2013; 90(4): 411-6. [資料番号 5.4-10]
8) Tomoe H. In what type of interstitial cystitis/bladder pain syndrome is DMSO intravesical instillation therapy effective? Transl Androl Urol. 2015; 4(6): 600-4. [資料番号 5.4-11]
9) Fowler JE Jr. Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis. Urology. 1981; 18(1): 21-6. [資料番号 5.4-12]
10) Ghoniem GM, McBride D, Sood OP, Lewis V. Clinical experience with multiagent intravesical therapy in interstitial cystitis patients unresponsive to single-agent therapy. World J Urol. 1993; 11(3): 178-82. [資料番号 5.4-13]
11) 田中 祥子、武井 実根雄、山口 秋人．間質性膀胱炎における DMSO 膀胱内注入療法の検討．日本間質性膀胱炎研究会編．第 4 回日本間質性膀胱炎研究会抄録(2004 年 10 月 15 日、東京)．間質性膀胱炎研究会誌．2004；2(1)：10. [資料番号 5.4-14]
12) 高橋 聡、市原 浩司、井上 隆太、橋本 浩平、前田 俊浩、砂押 研一、他．間質性膀胱炎患者に対する DMSO 膀胱内注入療法中の症状の推移．日本間質性膀胱炎研究会編．第 6 回日本間質性膀胱炎研究会抄録(2006 年 9 月 8 日、東京)．間質性膀胱炎研究会誌．2006；4(1). [資料番号 5.4-15]
13) 武井 実根雄. 間質性膀胱炎の診断と治療. 排尿障害プラクティス. メディカルレビュー社. 2006；14(3)：223-30. [資料番号 5.4-16]
14) 一倉 祥子、武井 実根雄、山口 秋人．当院における間質性膀胱炎の治療および有効性について. 日本間質性膀胱炎研究会編. 第 9 回日本間質性膀胱炎研究会抄録(2009 年 9 月 12 日、福岡)．間質性膀胱炎研究会誌．2009；7(1). [資料番号 5.4-17]

15) Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, Klockaerts K, Plancke H, Ost D, et al. A prospective randomized controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroïtin sulphate 2% for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Int Braz J Urol. 2017; 43(1): 134-41. [資料番号 5.4-18]

16) Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2017; 36(4): 1178-86. [資料番号 5.4-19]

17) Mylan Institutional LLC. RIMSO-50 Prescribing Information. January, 2019. [資料番号 1.6.2.2]

18) 日本間質性膀胱炎研究会 ガイドライン作成委員会編集. 間質性膀胱炎診療ガイドライン. 2007. [資料番号 5.4-20]

2.7.5.4 2.7.4 で使用した参考文献

1) Rowley S, Baer R. Lens deposits associated with RIMSO-50. Eye. 2001; 15: 332-3. [資料番号 5.4-21]
2) Mylan Institutional LLC. RIMSO-50 Prescribing Information. January, 2019. [資料番号 1.6.2.2]
3) 日本間質性膀胱炎研究会／日本泌尿器科学会編集．間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン．2019. [資料番号 4.3-1]
4) Onwude JL, Selo-Ojeme DO. Pregnancy outcomes following the diagnosis of interstitial cystitis. Gynecol Obstet Invest. 2003; 56(3): 160-2. [資料番号 4.3-42]
5) Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2017; 36(4): 1178-86. [資料番号 5.4-19]
6) Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, Klockaerts K, Plancke H, Ost D, et al. A prospective randomized controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroïtin sulphate 2% for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Int Braz J Urol. 2017; 43(1): 134-41. [資料番号 5.4-18]

ジムソ膀胱内注入液 50%

(ジメチルスルホキシド)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.6　個々の試験のまとめ

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 4
2.7.6.2 個々の試験の概要 5
2.7.6.2.1 第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験、評価資料) 5
2.7.6.2.2 第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験、評価資料) 9

表一覧

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧表 4
表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概略(KRP116D-L101 試験) 5
表 2.7.6.2.1-2 人口統計学的及び他の基準値の特性(薬物動態解析対象集団) 7
表 2.7.6.2.1-3 KRP-116D 50 mL を単回膀胱内注入後、膀胱内保持 15 分間での DMSO の吸収量、吸収率及び回収率 8
表 2.7.6.2.2-1 試験方法の概略(KRP116D-L301 試験) 9
表 2.7.6.2.2-2 治療期中止に至った理由 12
表 2.7.6.2.2-3 解析対象集団の構成 12
表 2.7.6.2.2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS) (1/2) 13
表 2.7.6.2.2-5 有効性評価項目のベースライン値の要約(FAS) (1/2) 14
表 2.7.6.2.2-6 12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS) 16
表 2.7.6.2.2-7 12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS) 16
表 2.7.6.2.2-8 12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関する モデル解析(FAS) 18
表 2.7.6.2.2-9 12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS) 19
表 2.7.6.2.2-10 GRA に関する解析(FAS) 20
表 2.7.6.2.2-11 治療期治験薬の投与状況(安全性解析対象集団) 21
表 2.7.6.2.2-12 有害事象の概要(治療期) 22
表 2.7.6.2.2-13 有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語) (1/2) 23
表 2.7.6.2.2-14 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧：その他の重篤な有害事象：治療期 26
表 2.7.6.2.2-15 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧：他の重要な有害事象：治療期 27

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
BLQ	Below lower limit of quantification：定量下限未満
BMI	Body mass index：体格指数
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
GRA	Global response assessment：全般的改善度評価
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ICPI	O'Leary & Sant's interstitial cystitis probrem index : O'Leary & Sant の間質性膀胱炎問題スコア
ICSI	O'Leary & Sant's interstitial cystitis symptom index：O'Leary & Sant の間質性膀胱炎症状スコア
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version : ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed model for repeated measures
NCA	Non-conpartment analysis：非コンパートメント解析
NRS	Numerical rating scale：数値化スケール
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
薬物動態パラメータ	用語の説明
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity：投与後0時間から無限時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration point：投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間における濃度まで用いて求めた血漿中薬物濃度時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CL/F	Apparent body clearance：見かけの全身クリアランス
k_{el}	Elimination rate constant : 濃度推移の消失相に関する一次速度定数
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
t_{max}	Time to maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
Vd/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧表

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量 投与期間 投与経路	割付被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価)	KRP116D-L101	5.3.3.1-1	健康成人男性を対象に、KRP-116D 50 mL を膀胱内に単回投与した際の血漿中ジメチルスルホキシド(DMSO)の薬物動態を検討する。また、体内に吸収された DMSO の質量及び安全性を評価する。	非盲検 非対照	KRP-116D 50 mL を 1 回膀胱内注入	6 例	日本人 健康成人	完了 総括報告書
第 III 相 (評価)	KRP116D-L301	5.3.5.1-1	日本人間質性膀胱炎患者を対象に、投与後 12 週の ICSI のベースラインからの変化量について、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検証する。	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同 並行群間	KRP-116D 50 mL 又はプラセボ 50 mL を 2 週間ごとに 計 6 回膀胱内注入 (治療期間：12 週間)	96 例 (KRP-116D 群：49 例、 プラセボ群：47 例)	日本人 間質性膀胱炎患者	完了 総括報告書

2.7.6.2　個々の試験の概要

2.7.6.2.1　第 I 相臨床薬理試験(KRP116D-L101 試験、評価資料)

2.7.6.2.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概略(KRP116D-L101 試験)

項目	内容	
試験の標題	KRP-116D 第 I 相臨床薬理試験 －健康成人を対象とした KRP-116D の薬物動態の検討－	
試験期間	20[redacted] 年[redacted] 月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	健康成人男性を対象に、KRP-116D 50 mL を膀胱内に単回投与した際の血漿中ジメチルスルホキシド(DMSO)の薬物動態を検討する。また、体内に吸収された DMSO の質量及び安全性の評価を行う。	
試験方法	組み入れ基準を満たした被験者に、KRP-116D 50 mL を膀胱内に単回注入し、15 分間膀胱内に保持させた。治験期間は、「同意取得時」から「3 日目」の診察・検査終了までとした。	
被験者数(計画時)	6 例	
主な 組み入れ基準	以下の基準を全て満たす被験者を対象とした。 (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング検査時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果から、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 治験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、治験の目的を理解した上で自発的に志願し、治験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等により本治験への参加が適切と判断される者	
治験薬、用量及び投与方法、 製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-116D [50%(w/w) DMSO] 50 mL を膀胱内注入	S[redacted]0901
評価項目	主要評価項目： 血漿中 DMSO 濃度推移及び薬物動態パラメータ 副次評価項目： (1) 薬物動態 膀胱内保持 15 分間で体内に吸収された DMSO の質量 (2) 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査	

統計手法	薬物動態： (1) 血漿中 DMSO 濃度 治験薬投与前及び投与後 48 時間までの各規定採血時間に得られた血漿中 DMSO 濃度を集計した。血漿中 DMSO 濃度の要約統計量は算出しなかった。また、血漿中 DMSO 濃度が検出された 1 例の被験者について血漿中 DMSO 濃度の推移図を作成した。 (2) 血漿中薬物動態パラメータ ノンコンパートメント法(NCA)により以下の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータの要約統計量は算出しなかった。 算出対象：C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F (3) 回収液中 DMSO 濃度 回収液中 DMSO 濃度を集計した。 (4) 回収液中 DMSO 濃度から求める薬物動態パラメータ 以下の薬物動態パラメータを算出し、要約統計量を算出した。 算出対象：膀胱からの吸収量、吸収率、回収率 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)は要約統計量を算出し、低値/基準値内/高値を集計した。臨床検査(定性)は検査値を分類し、正常/異常を集計した。バイタルサインは要約統計量を算出した。12 誘導心電図検査は、異常所見の有無を集計した。

2.7.6.2.1.2　試験成績

2.7.6.2.1.2.1　被験者の内訳

本治験では、被験者 6 例全例に治験薬が投与され、全例が治験を完了した。治験薬が投与された 6 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.1.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

表 2.7.6.2.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(薬物動態解析対象集団)

Number of Subjects		6
Sex	Male	6
Age (years)[*1]	Mean	23.8
	SD	4.7
	Min	20
	Median	21.5
	Min	32
Height (cm)	Mean	173.58
	SD	7.93
	Min	159.3
	Median	174.75
	Max	183.3
Weight (kg)	Mean	68.43
	SD	11.73
	Min	47.6
	Median	70.55
	Max	83.5
BMI (kg/m^2)	Mean	22.53
	SD	2.08
	Min	18.8
	Median	22.71
	Max	24.9

*1: 同意取得時
[5.3.3.1-1 表 11.2-1 を引用]

2.7.6.2.1.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.1.2.3.1　血漿中 DMSO 濃度及び薬物動態パラメータ

日本人健康成人男性に KRP-116D 50 mL を単回膀胱内注入後、15 分間膀胱内に保持した結果、6 例中 5 例は全ての規定採血時間で血漿中 DMSO 濃度が BLQ(<19.6 μg/mL)となり、残り 1 例で血漿中に DMSO が検出された。この 1 例の血漿中 DMSO は、t_{max} 0.250 時間で C_{max} 72.1 μg/mL に達し、$t_{1/2}$ 5.46 時間で消失した。AUC_{last} は 150 μg·h/mL であった。

2.7.6.2.1.2.3.2　膀胱からの DMSO 吸収率

日本人健康成人男性に KRP-116D 50 mL を単回膀胱内注入後、膀胱内に 15 分間保持したときの DMSO の吸収量、吸収率及び回収率を表 2.7.6.2.1-3 に示した。

KRP-116D 50 mL を膀胱内注入 15 分後の DMSO の吸収量の平均値(範囲)は 4.38 g (1.71～10.6 g)、吸収率は 16.3%(6.34%～39.3%)、回収率は 83.7%(60.7%～93.7%)であった。

表 2.7.6.2.1-3 KRP-116D 50 mL を単回膀胱内注入後､膀胱内保持 15 分間での DMSO の吸収量、吸収率及び回収率

	Mass of DMSO Absorbed in Body (g)	Absorption Rate (%)	Recovery Rate (%)
N	6	6	6
Mean	4.38	16.3	83.7
SD	3.22	12.0	12.0
Min	1.71	6.34	60.7
Median	3.44	12.8	87.2
Max	10.6	39.3	93.7

[5.3.3.1-1 表 11.4-1 を引用]

2.7.6.2.1.2.4 安全性の結果

本治験で発現した有害事象は 6 例中 4 例 4 件であり、全て呼気臭であった。呼気臭の重症度はいずれも軽度で、処置なく回復した。本事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

本治験では、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査､バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

KRP-116D 50 mL 単回膀胱内注入により、膀胱から体内への DMSO の吸収(吸収率 6.34%～39.3%)が示唆されたが､DMSO の大部分は吸収されずに回収された(回収率 60.7%～93.7%)｡また、血漿中に DMSO が検出された 1 例は吸収率が最も高かった。

血漿中から検出された DMSO の濃度推移から消失を含めた薬物動態を確認した。

KRP-116D 50 mL 単回膀胱内注入による忍容性は良好であった。

2.7.6.2.2　第 III 相検証的試験(KRP116D-L301 試験、評価資料)

2.7.6.2.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1　試験方法の概略(KRP116D-L301 試験)

項目	内容
試験の標題	KRP-116D 第 III 相検証的試験－日本人間質性膀胱炎患者を対象とした KRP-116D の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験－
試験期間	2017 年 5 月～2018 年 7 月
開発のフェーズ	第 III 相
目的	主要目的： 日本人間質性膀胱炎患者を対象として、投与後 12 週の ICSI のベースラインからの変化量について、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検証する。 副次的目的： - 日本人間質性膀胱炎患者を対象として、投与後 12 週の ICPI のベースラインからの変化量について、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 - 日本人間質性膀胱炎患者を対象として、投与後 12 週の症状日誌に記載される 24 時間あたりの平均排尿回数、1 回平均排尿量、1 回最大排尿量及び膀胱痛の NRS の各平均値のベースラインからの変化量について、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 - 日本人間質性膀胱炎患者を対象として、投与後 12 週の GRA について、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 - 日本人間質性膀胱炎患者を対象として、KRP-116D を 2 週間間隔で 6 回膀胱内注入した際の安全性を検討する。
試験方法	本治験では治験期間を、スクリーニング期(1～4 週間：Visit 1 から Visit 2 の観察期治験薬投与前まで)、観察期(2 週間：Visit 2 の観察期治験薬投与後から Visit 3 の治療期治験薬投与前まで)、治療期(12 週間：Visit 3 の治療期治験薬投与後から Visit 9 の全ての検査終了まで)の 3 つに区分した。 治験期間はスクリーニング期開始日(Visit 1)から治療期終了日(Visit 9)までとし、Visit 9 の全ての調査、観察及び検査が終了した時点で治験終了とした。 Visit 2 で観察期移行基準を満たした被験者に、プラセボ 50 mL を単回膀胱内注入した。Visit 3 で治療期移行基準を満たした被験者を、Visit 3 の ICSI スコアを割付因子とした動的割付けにより KRP-116D 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り当て、それぞれ KRP-116D 50 mL 又はプラセボ 50 mL を 2 週間間隔で 6 回膀胱内注入した。なお、各治験薬の膀胱内注入前には残尿を除去し、リドカインによる前処置を実施した。

<table>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td colspan="2">KRP-116D 群：45 例
プラセボ群：45 例</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">Visit 1 で、以下の条件を全て満たす患者を対象とした。
(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人外来患者
(2) 膀胱内視鏡検査で間質性膀胱炎の確定診断を受けている
(3) 膀胱痛を有し、かつ頻尿、尿意亢進又は尿意切迫感のいずれかの間質性膀胱炎症状を有する
(4) 治験期間中、食事指導の内容を変更せず遵守できる(Visit 1 で実施していない場合、Visit 1 から新たに食事指導を開始する)
(5) 治験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、治験の目的を理解し自発的に志願し、治験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等より本治験への参加が適切と判断される者</td></tr>
<tr><td rowspan="3">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-116D [50%(w/w) DMSO] 50 mL を膀胱内注入</td><td>S[redacted]0902</td></tr>
<tr><td>KRP-116D プラセボ 50 mL を膀胱内注入</td><td>S[redacted]0901(観察期治験薬)
S[redacted]0902(治療期治験薬)</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">有効性：
(1) 主要評価項目：
投与後 12 週における ICSI のベースラインからの変化量

(2) 副次的評価項目：
- 投与後 12 週における ICPI のベースラインからの変化量
- 投与後 12 週における 24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量
- 投与後 12 週における 1 回平均排尿量のベースラインからの変化量
- 投与後 12 週における 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量
- 投与後 12 週における膀胱痛の NRS(0～10 の 11 段階で評価し、症状日誌に記載された値)の平均値のベースラインからの変化量
- 投与後 12 週における GRA

安全性：
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、眼科検査</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">有効性：
有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。
FAS 及び PPS を対象として、以下の解析を行った。有効性評価のベースラインは全て Visit 3(0 週)とした。
(1) 主要評価項目の統計解析
1) 12 週における ICSI のベースラインからの変化量
解析 Visit、投与群、投与群と解析 Visit の交互作用項及びベースライン値を固定効果とし、変量効果は指定せず、被験者内誤差のモデリングは無構造の分散共分散構造とした Mixed Model for</td></tr>
</table>

Repeated Measures(以下、MMRM)を用いて、KRP-116D 群及びプラセボ群別(以下、投与群別)に 12 週での ICSI のベースラインからの変化量の最小二乗平均及びその両側 95%信頼区間を推定した。また、MMRM を用いて KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差及びその両側 95%信頼区間の推定、並びに最小二乗平均の差の検定(有意水準両側 5%)を行い、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検証した。多重性の調整は実施しなかった。

(2) 副次的評価項目の統計解析

1) 12 週における解析項目のベースラインからの変化

主要評価項目の統計解析と同様の MMRM を用いて、投与群別に 12 週での各解析項目のベースラインからの変化量(変化率)の最小二乗平均及びその両側 95%信頼区間を推定した。また、MMRM を用いて KRP-116D 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差及びその両側 95%信頼区間の推定、並びに最小二乗平均の差の検定(有意水準両側 5%)を行い、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検討した。

- 解析項目：ICPI、排尿パラメータ[24 時間あたりの平均排尿回数、1 回平均排尿量、1 回最大排尿量、1 回最大排尿量(変化率)]、膀胱痛の NRS の平均値

2) 12 週における GRA

投与群別に、GRA(1～7)、GRA レスポンダー(GRA1 又は GRA2)及びノンレスポンダー(GRA3～GRA7)について、それぞれ被験者数及び割合(%)を集計した。

GRA レスポンダーの割合の群間差(KRP-116D 群 － プラセボ群)及びその 95%信頼区間(Newcombe 信頼区間)の算出、並びに Fisher Exact Test を用いて割合の群間差の検定を行った。

安全性：

有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)は要約統計量を算出し、低値/基準値内/高値を集計した。臨床検査(定性)は検査値を分類し、正常/異常を集計した。バイタルサインは要約統計量を算出した。12 誘導心電図検査は、異常所見の有無を集計した。眼科検査(細隙灯顕微鏡検査)は異常所見の有無を集計、眼科検査(矯正視力検査)は治験薬投与前後のクロス表を作成、眼科検査(屈折検査)は要約統計量を算出した。

2.7.6.2.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.2.1　被験者の内訳

本治験では、同意取得被験者109例のうち97例が観察期に移行し、観察期治験薬が投与された。そのうち96例が治療期移行基準を満たしKRP-116D群又はプラセボ群に無作為に割り付けられ、治療期治験薬が投与された(KRP-116D群：49例、プラセボ群：47例)。治療期へ移行した被験者のうち、治験薬の投与が完了した被験者はKRP-116D群で48例(98.0%)、プラセボ群で45例(95.7%)であり、治験を中止した被験者はKRP-116D群で1例(2.0%)、プラセボ群で2例(4.3%)であった(表2.7.6.2.2-2)。治験の中止理由は、KRP-116D群及びプラセボ群ともに全例が有害事象であった。

表 2.7.6.2.2-2　治療期中止に至った理由

Category	All Subjects	KRP-116D	Placebo
Received Study Drug for Treatment Period	96 ---	49 ---	47 ---
Completed (%)	93 (96.9)	48 (98.0)	45 (95.7)
Discontinued in Treatment Period (%)	3 (3.1)	1 (2.0)	2 (4.3)
Adverse Event (%)	3 (3.1)	1 (2.0)	2 (4.3)
Failure to Meet Randomization Criteria (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by Subject (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.1-1 表 10.1-1 を引用]

2.7.6.2.2.2.2　解析したデータセット

解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.2-3 に示した。

表 2.7.6.2.2-3　解析対象集団の構成

		KRP-116D N = 49	Placebo N = 47
有効性	FAS	49	47
	PPS	46	46
安全性解析対象集団		49	47

N：治療期移行被験者数

2.7.6.2.2.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)を表 2.7.6.2.2-4、有効性評価項目のベースライン値の要約(FAS)を表 2.7.6.2.2-5 に示した。

FAS採用被験者の女性の割合は、KRP-116D群で87.8%(43/49例)、プラセボ群で93.6%(44/47例)であった。年齢の平均値は、KRP-116D群で63.6歳、プラセボ群で64.5歳であった。間質性膀胱炎の病型は、ハンナ型がKRP-116D群では85.7%(42/49例)、プラセボ群では87.2%(41/47例)であった。膀胱水圧拡張術は、試験開始前6箇月を超える時期での経験有りがKRP-116D群では87.8%(43/49例)、プラセボ群では80.9%(38/47例)であり、施術時期のカテゴリー別の割合は1年以上前が、KRP-116D群では51.0%(25/49例)、プラセボ群では48.9%(23/47例)であった。DMSOの膀胱内注入は、経験無しがKRP-116D群では87.8%(43/49例)、プラセボ群では89.4%(42/47例)であった。FASの人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で類似していた。

有効性評価項目のベースライン値の平均値は、ICSI では KRP-116D 群で 13.9 点、プラセボ群では 13.7 点、ICPI では KRP-116D 群で 12.0 点、プラセボ群で 11.8 点、24 時間当たりの排尿回数では KRP-116D 群で 16.41 回、プラセボ群で 14.93 回、1 回排尿量は KRP-116D 群で 109.4 mL、プラセボ群で 114.1 mL、1 回最大排尿量では KRP-116D 群で 183.5 mL、プラセボ群で 184.4 mL、膀胱痛の NRS の平均値(pain NRS)は KRP-116D 群で 6.50 点、プラセボ群では 6.51 点であった。有効性評価項目のベースライン値は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.2.2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS) (1/2)

Treatment Group		KRP-116D		Placebo	
		n	%	n	%
Number of Subjects		49		47	
Sex	Male	6	12.2	3	6.4
	Female	43	87.8	44	93.6
Age[*a] (year)	< 65	21	42.9	19	40.4
	65 ≤	28	57.1	28	59.6
	n	49		47	
	Mean	63.6		64.5	
	SD	14.2		13.5	
	Min	30		36	
	Median	66.0		67.0	
	Max	87		87	
Height[*b] (cm)	n	49		47	
	Mean	155.14		154.28	
	SD	8.58		7.50	
	Min	139.0		135.4	
	Median	152.90		154.10	
	Max	179.7		171.1	
Weight[*b] (kg)	< 50	20	40.8	19	40.4
	50 ≤	29	59.2	28	59.6
	n	49		47	
	Mean	55.80		52.88	
	SD	11.79		11.52	
	Min	38.6		29.6	
	Median	53.60		52.80	
	Max	90.0		86.8	
BMI[*b] (kg/m^2)	< 25.0	37	75.5	39	83.0
	25.0 ≤	12	24.5	8	17.0
	n	49		47	
	Mean	23.08		22.12	
	SD	3.87		4.18	
	Min	17.6		14.5	
	Median	22.83		21.39	
	Max	34.9		36.0	

表 2.7.6.2.2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS) (2/2)

Treatment Group		KRP-116D		Placebo	
		n	%	n	%
Number of Subjects		49		47	
Type of Interstitial Cystitis	Hunner Type	42	85.7	41	87.2
	Non Hunner Type	7	14.3	6	12.8
Experience of Hydrodistention	No	6	12.2	9	19.1
	Yes	43	87.8	38	80.9
	Less than 1 Year	18	36.7	15	31.9
	Over 1 Year	25	51.0	23	48.9
Experience of DMSO Intravesical Instillation	No	43	87.8	42	89.4
	Yes	6	12.2	5	10.6
Use of Drug for Primary Disease at Visit 1	No	9	18.4	16	34.0
	Yes	40	81.6	31	66.0

*a：At the time of informed consent

*b：Week -6 to -3

[5.3.5.1-1 表 11.2-1 を引用]

表 2.7.6.2.2-5 有効性評価項目のベースライン値の要約(FAS) (1/2)

Treatment Group		KRP-116D		Placebo	
		n	%	n	%
Number of Subjects		49		47	
ICSI	9 <=, <13	17	34.7	17	36.2
	13<=, <17	20	40.8	19	40.4
	17<=, <=20	12	24.5	11	23.4
	n	49		47	
	Mean	13.9		13.7	
	SD	3.1		3.1	
	Min	9		9	
	Median	14.0		13.0	
	Max	20		20	
ICPI	n	49		47	
	Mean	12.0		11.8	
	SD	3.2		3.0	
	Min	4		6	
	Median	13.0		12.0	
	Max	16		16	
Mean of Urinary Frequency per 24 hr[*a]	n	49		47	
	Mean	16.41		14.93	
	SD	9.41		5.72	
	Min	8.0		8.0	
	Median	15.00		13.50	
	Max	56.5		37.0	

表 2.7.6.2.2-5 有効性評価項目のベースライン値の要約(FAS) (2/2)

Treatment Group		KRP-116D		Placebo	
		n	%	n	%
Number of Subjects		49		47	
Mean Micturition Volume*a (mL)	n	49		47	
	Mean	109.4		114.1	
	SD	54.8		58.5	
	Min	27		31	
	Median	105.8		104.4	
	Max	257		305	
Maximum Micturition Volume*a (mL)	< 150	19	38.8	19	40.4
	150 ≤	30	61.2	28	59.6
	n	49		47	
	Mean	183.5		184.4	
	SD	104.2		104.0	
	Min	50		45	
	Median	185.0		165.0	
	Max	600		500	
NRS of Bladder Pain*b	< 7	30	61.2	30	63.8
	7 ≤	19	38.8	17	36.2
	n	49		47	
	Mean	6.50		6.51	
	SD	1.46		1.50	
	Min	4.0		4.0	
	Median	6.33		6.33	
	Max	10.0		10.0	

Baseline：Week 0

*a：Mean of the latest 2 days before Week 0

*b：Mean of the latest 3 days before Week 0

[5.3.5.1-1 表 11.2-2 を引用]

2.7.6.2.2.2.4 有効性の結果

本項では、有効性評価の主たる解析対象集団である FAS の解析結果を示した。

有効性評価のベースラインは全て Visit 3(0 週)とし、評価時期は投与後 4 週、8 週及び 12 週(GRA は投与後 12 週のみ)とした。

2.7.6.2.2.2.4.1 12 週における ICSI のベースラインからの変化量(主要評価項目)

12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)を表 2.7.6.2.2-6 に示した。

12 週での ICSI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−5.2 点、プラセボ群で−3.4 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−1.8 点(−3.3 点～−0.3 点、p = 0.0188)であり、KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な減少を示した。以上の結果より、12 週での ICSI のベースラインからの変化量について、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 2.7.6.2.2-6 12 週における ICSI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)

Treatment Group	ICSI Total Score						Change of ICSI Total Score from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	13.9	3.1	48	8.7	4.2	-5.0	-5.2	4.4	-5.2	(-6.2, -4.2)
Placebo	47	13.7	3.1	45	10.3	4.0	-4.0	-3.4	2.9	-3.4	(-4.5, -2.4)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-1.8	(-3.3, -0.3)	0.0188

[5.3.5.1-1 表 11.4-1 を引用]

2.7.6.2.2.2.4.2 12 週における ICPI のベースラインからの変化量(副次的評価項目)

12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)を表 2.7.6.2.2-7 に示した。

12 週での ICPI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−4.9 点、プラセボ群で−2.4 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−2.5 点(−4.0 点～−1.0 点、p = 0.0014)であり、KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な減少を示した。

表 2.7.6.2.2-7 12 週における ICPI のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)

Treatment Group	ICPI Total Score						Change of ICPI Total Score from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	12.0	3.2	48	7.1	4.6	-4.0	-4.9	4.1	-4.9	(-5.9, -3.8)
Placebo	47	11.8	3.0	45	9.5	3.9	-1.0	-2.3	3.2	-2.4	(-3.5, -1.3)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-2.5	(-4.0, -1.0)	0.0014

[5.3.5.1-1 表 11.4-2 を引用]

2.7.6.2.2.2.4.3 12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化(副次的評価項目)

12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関するモデル解析(FAS)を表 2.7.6.2.2-8 に示した。

(1) 24 時間あたりの平均排尿回数

12 週での 24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−3.86 回、プラセボ群で−1.75 回であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−2.11 回(−3.62 回～−0.60 回、p = 0.0068)であり、KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な減少を示した。

(2) 1 回平均排尿量

12 週での 1 回平均排尿量のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で 38.8 mL、プラセボ群で 14.0 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は 24.8 mL(8.0～41.6 mL、p = 0.0042)であり、KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な増加を示した。

(3) 1 回最大排尿量

12 週での 1 回最大排尿量のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で 43.8 mL、プラセボ群で 9.0 mL であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は 34.8 mL(12.8～56.8 mL、p = 0.0023)であり、KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な増加を示した。

(4) 1 回最大排尿量(変化率)

12 週での 1 回最大排尿量のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、KRP-116D 群で 29.89%、プラセボ群で 11.54%であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化率の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は 18.35%(4.34%～32.35%、p = 0.0108)であり、KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な増加を示した。

表 2.7.6.2.2-8 12 週における排尿パラメータのベースラインからの変化に関する
モデル解析(FAS)

(1) 24 時間あたりの平均排尿回数

Treatment Group	Daily Number of Micturitions						Change of Daily Number of Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	16.41	9.41	48	12.35	4.92	-2.25	-4.17	6.49	-3.86	(-4.91, -2.80)
Placebo	47	14.93	5.72	45	13.59	6.18	-1.50	-1.38	3.28	-1.75	(-2.83, -0.67)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-2.11	(-3.62, -0.60)	0.0068

(2) 1 回平均排尿量

Treatment Group	Voided Volume per Micturitions						Change of Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	109.4	54.8	48	148.0	81.8	21.1	39.0	51.4	38.8	(27.1, 50.6)
Placebo	47	114.1	58.5	45	128.0	59.5	8.5	14.1	25.1	14.0	(2.0, 26.0)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	24.8	(8.0, 41.6)	0.0042

(3) 1 回最大排尿量

Treatment Group	Maximum Voided Volume per Micturitions						Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	183.5	104.2	48	226.8	114.7	25.0	43.9	65.1	43.8	(28.4, 59.2)
Placebo	47	184.4	104.0	45	194.1	97.0	7.5	9.6	43.2	9.0	(-6.8, 24.7)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	34.8	(12.8, 56.8)	0.0023

(4) 1 回最大排尿量(変化率)

Treatment Group	Maximum Voided Volume per Micturitions						Percent Change of Maximum Voided Volume per Micturitions from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	183.5	104.2	48	226.8	114.7	24.71	29.95	40.12	29.89	(20.09, 39.70)
Placebo	47	184.4	104.0	45	194.1	97.0	6.00	12.11	31.20	11.54	(1.55, 21.54)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	18.35	(4.34, 32.35)	0.0108

[(1)～(3)：5.3.5.1-1 表 11.4-3、(4)：5.3.5.3-2 表 3.2-1 を引用]

2.7.6.2.2.2.4.4 12 週における pain NRS のベースラインからの変化

12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)を表 2.7.6.2.2-9 に示した。

12 週での pain NRS のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−2.87 点、プラセボ群で−2.09 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−0.78 点(−1.71 点～0.15 点、p = 0.0973)であり、KRP-116D 群はプラセボ群よりも数値的な減少を示したが、プラセボ群に対して有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-9 12 週における pain NRS のベースラインからの変化量に関するモデル解析(FAS)

Treatment Group	NRS Score (Pain)						Change of NRS Score (Pain) from Week 0 to Week 12				
	Week 0			Week 12							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LS mean	95%CI
KRP-116D	49	6.50	1.46	48	3.64	2.49	-2.17	-2.87	2.64	-2.87	(-3.52, -2.22)
Placebo	47	6.51	1.50	45	4.45	2.28	-1.67	-2.07	2.05	-2.09	(-2.75, -1.42)

Estimated Difference between Groups	Difference in LS Means	95%CI for Difference in LS Means	p-value
KRP-116D vs. Placebo	-0.78	(-1.71, 0.15)	0.0973

[5.3.5.1-1 表 11.4-4 を引用]

2.7.6.2.2.2.4.5　12 週における GRA

12 週における GRA に関する解析(FAS)を表 2.7.6.2.2-10 に示した。

12 週での GRA レスポンダー(「GRA1：非常に良くなった」又は「GRA2：良くなった」と評価した被験者)の割合は、KRP-116D 群で 52.1%(25/48 例)、プラセボ群で 30.4%(14/46 例)であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する GRA レスポンダーの割合の群間差(95%信頼区間、p 値)は 21.6%(1.8%～39.2%、p = 0.0385)であり、KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意に高かった。

表 2.7.6.2.2-10　GRA に関する解析(FAS)

Items/Categories	KRP-116D		Placebo	
	Number of Subjects (%)		Number of Subjects (%)	
Frequency of GRA (Post-dose)				
1 : Markedly improved	12	25.0	5	10.9
2 : Moderately improved	13	27.1	9	19.6
3 : Slightly improved	15	31.3	21	45.7
4 : No Change	4	8.3	11	23.9
5 : Slightly worse	2	4.2	0	0.0
6 : Moderately worse	2	4.2	0	0.0
7 : Markedly worse	0	0.0	0	0.0
Responder[*a]	25	52.1	14	30.4
Non-Responder	23	47.9	32	69.6
Proportion Difference (KRP-116D - Placebo)				
Diff.	21.6			
95%CI	(1.8, 39.2)			
p-value (Fisher exact test)	0.0385			

*a：Rated "1：Markedly improved" or "2：Moderately improved"

[5.3.5.1-1 表 11.4-5 を引用]

2.7.6.2.2.2.5 安全性の結果

本項では、治療期治験薬が投与され、治験薬投与開始後に安全性に関する調査が行われた安全性解析対象集団の安全性の結果を示した。

2.7.6.2.2.2.5.1 治験薬曝露状況

治療期治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.2-11 に示した。

安全性解析対象集団では、KRP-116D 群で 98.0%(48/49 例)、プラセボ群で 95.7%(45/47 例)が 6 回全ての膀胱内注入を完了した。

表 2.7.6.2.2-11 治療期治験薬の投与状況(安全性解析対象集団)

Treatment Group	KRP-116D N= 49		Placebo N= 47	
	n	%	n	%
Number of Treatment				
1	0	0.0	0	0.0
2	1	2.0	0	0.0
3	0	0.0	1	2.1
4	0	0.0	1	2.1
5	0	0.0	0	0.0
6	48	98.0	45	95.7

[5.3.5.1-1 表 12.1-1 を引用]

2.7.6.2.2.2.5.2 有害事象

治療期に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.2.2-12 に示した。

有害事象の発現割合は KRP-116D 群で 69.4%(34/49 例)、プラセボ群で 59.6%(28/47 例)であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は KRP-116D 群で 59.2%(29/49 例)、プラセボ群で 27.7%(13/47 例)と、KRP-116D 群でプラセボ群よりも高かった。

表 2.7.6.2.2-12 有害事象の概要(治療期)

Treatment Group	KRP-116D N= 49		Placebo N= 47	
Any AE (Events)	142	---	61	---
Any Drug-related AE (Events)	105	---	25	---
Any AE (Number of Subjects, %)	34	69.4	28	59.6
Any Drug-related AE (Number of Subjects, %)	29	59.2	13	27.7
Any Serious AE (Number of Subjects, %)	2	4.1	1	2.1
Any Drug-related Serious AE (Number of Subjects, %)	0	0.0	0	0.0
Any AE Leading to Drug Withdrawal (Number of Subjects, %)	1	2.0	2	4.3
Any Drug-related AE Leading to Drug Withdrawal (Number of Subjects, %)	0	0.0	1	2.1

[5.3.5.1-1 表 12.2-1 を引用]

治療期に発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.2-13 に示した。

3 例以上の被験者に発現した有害事象は、KRP-116D 群では膀胱痛が 30.6%(15/49 例)、尿道痛が 14.3%(7/49 例)、ウイルス性上気道感染が 12.2%(6/49 例)、膀胱刺激症状が 10.2%(5/49 例)、膀胱不快感、頻尿がいずれも 8.2%(4/49 例)、挫傷が 6.1%(3/49 例)であった。プラセボ群では膀胱痛が 21.3%(10/47 例)、ウイルス性上気道感染が 17.0%(8/47 例)であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、KRP-116D 群では膀胱痛が 30.6%(15/49 例)、尿道痛が 12.2%(6/49 例)、膀胱刺激症状が 10.2%(5/49 例)、膀胱不快感、頻尿が 8.2%(4/49 例)で、プラセボ群では膀胱痛が 19.1%(9/47 例)であり、これらは全て、膀胱内注入に関連した事象としてあらかじめ定義した投与時反応に関する有害事象であった。

表 2.7.6.2.2-13 有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語) (1/2)

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	KRP-116D			Placebo			KRP-116D			Placebo		
System Organ Class	N= 49			N= 47			N= 49			N= 47		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	34	142	69.4	28	61	59.6	29	105	59.2	13	25	27.7
耳および迷路障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	8	9	16.3	4	4	8.5	3	4	6.1	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
呼気臭	2	3	4.1	0	0	0.0	2	3	4.1	0	0	0.0
便秘	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.0	2	2	4.3	0	0	0.0	1	1	2.1
胸部不快感	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	1	1	2.1
口渇	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	10	14	20.4	12	16	25.5	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	2.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	6	7	12.2	8	9	17.0	0	0	0.0	0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
細菌性膀胱炎	2	2	4.1	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	5	5	10.2	3	3	6.4	0	0	0.0	0	0	0.0
顔面骨骨折	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腿骨骨折	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腱断裂	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	3	3	6.1	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
処置後血尿	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2.2-13 有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語) (2/2)

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	KRP-116D			Placebo			KRP-116D			Placebo		
System Organ Class	N= 49			N= 47			N= 49			N= 47		
Preferred Term	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
Total	34	142	69.4	28	61	59.6	29	105	59.2	13	25	27.7
臨床検査	1	1	2.0	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
子宮頚部スミア異常	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	4	5	8.2	0	0	0.0	2	2	4.1	0	0	0.0
側腹部痛	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
鼡径部痛	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
筋骨格痛	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	2	2	4.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	2.0	3	3	6.4	0	0	0.0	0	0	0.0
脳梗塞	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚鈍麻	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	29	99	59.2	14	25	29.8	28	98	57.1	13	23	27.7
膀胱不快感	4	6	8.2	1	1	2.1	4	6	8.2	1	1	2.1
膀胱刺激症状	5	8	10.2	1	1	2.1	5	8	10.2	1	1	2.1
膀胱痛	15	47	30.6	10	15	21.3	15	47	30.6	9	13	19.1
排尿困難	2	3	4.1	0	0	0.0	2	3	4.1	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	2	2	4.3	0	0	0.0	2	2	4.3
頻尿	4	9	8.2	1	1	2.1	4	9	8.2	1	1	2.1
尿道痛	7	22	14.3	2	5	4.3	6	21	12.2	2	5	4.3
膀胱機能障害	1	4	2.0	0	0	0.0	1	4	2.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	2.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
過換気	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	2	4.1	4	4	8.5	1	1	2.0	1	1	2.1
脱毛症	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0	1	1	2.1
皮膚臭異常	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	2.0	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.0
[5.3.5.1-1 表 14.3.1-2 を引用]

重症度別の有害事象の発現割合は、KRP-116D 群では高度が 4.1%(2/49 例)、中等度が 18.4%(9/49 例)、軽度が 67.3%(33/49 例)であり、プラセボ群では高度が 2.1%(1/47 例)、中等度が 23.4%(11/47 例)、軽度が 46.8%(22/47 例)であった。KRP-116D 群及びプラセボ群ともに、発現した有害事象の多くは重症度が軽度であった。

KRP-116D 群で重症度が高度の有害事象の内訳は、回転性めまいが 1 例 1 件、大腿骨骨折が 1 例 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。重症度が中等度の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は 16.3%(8/49 例)であり、内訳は膀胱痛が 8.2%(4/49 例)、膀胱刺激症状、尿道痛が 4.1%(2/49 例)、膀胱不快感が 2.0%(1/49 例)であった。重症度が軽度の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は 53.1%(26/49 例)であった。

プラセボ群で重症度が高度の有害事象は、脳梗塞が 1 例 1 件であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。重症度が中等度の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は 4.3%(2/47 例)であり、内訳は膀胱痛が 4.3%(2/47 例)、発疹が 2.1%(1/47 例)であった。重症度が軽度の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は 25.5%(12/47 例)であった。

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

治療期に発現した死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.2-14 及び表 2.7.6.2.2-15 に示した。

本治験では死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、KRP-116D 群で 2 例 2 件(大腿骨骨折、回転性めまい)、プラセボ群で 1 例 1 件(脳梗塞)であり、治験責任医師等によりいずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。重篤な有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は KRP-116D 群の大腿骨骨折、プラセボ群の脳梗塞であった。これら 3 件の重篤な有害事象はいずれも回復又は軽快した。

他の重要な有害事象は、治験薬投与後に出現した有害事象の中で、重篤を除く、治験薬の「投与中止」又は「休薬」に至った有害事象、及び重症度が「高度」の有害事象と定義した。本定義に該当する他の重要な有害事象は、プラセボ群で発疹が 1 例 1 件であり、治験薬の投与中止に至った有害事象であった。発疹は治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本有害事象は回復した。

表 2.7.6.2.2-14　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧：その他の重篤な有害事象：治療期

Subject ID	Treatment Group	Sex	Age[a] (years)	AE Reported Term	AE Preferred Term	Time to Onset[b] (days)	Time to Outcome[c] (days)	Causality	Severity	Seriousness	Action Taken	Outcome
116D-L301-[redacted]	KRP-116D	F	7[redacted]	左右大腿骨骨幹部骨折	大腿骨骨折	28	84	DEFINITELY NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
116D-L301-[redacted]	KRP-116D	F	8[redacted]	回転性めまい	回転性めまい	76	78	DEFINITELY NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
116D-L301-[redacted]	PLACEBO	F	7[redacted]	脳梗塞	脳梗塞	56	80	PROBABLY NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING

MedDRA/J ver.20.0
a: At the time of informed consent
b: Time to Onset = (Date of Onset + 1) - Start Date of Administration of Study Drug for Treatment Period
c: Time to Outcome = (Date of Outcome + 1) - Start Date of Administration of Study Drug for Treatment Period
[5.3.5.1-1 表 14.3.2-1 を引用]

表 2.7.6.2.2-15　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧：他の重要な有害事象：治療期

Subject ID	Treatment Group	Sex	Age[a] (years)	AE Reported Term	AE Preferred Term	Time to Onset[b] (days)	Time to Outcome[c] (days)	Causality	Severity	Seriousness	Action Taken	Outcome
116D-L301-[redacted]	PLACEBO	F	6[redacted]	発疹	発疹	18	64	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

MedDRA/J ver.20.0
a: At the time of informed consent
b: Time to Onset = (Date of Onset + 1) - Start Date of Administration of Study Drug for Treatment Period
c: Time to Outcome = (Date of Outcome + 1) - Start Date of Administration of Study Drug for Treatment Period
[5.3.5.1-1 表 14.3.2-1 を引用]

2.7.6.2.2.2.5.4 臨床検査値

両群ともに治験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値及び尿検査値(定性)の変動は小さく、臨床的に特筆すべき変化は認められなかった。

両群ともに臨床検査値が基準範囲を超えた被験者が散見されたものの、臨床的に特筆すべき治験薬投与前後の変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.5.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数)に関して、両群ともに治験期間を通して臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

12 誘導心電図検査に関して、両群ともに治験期間を通して臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.5.6 眼科検査

両群ともに治験期間を通して眼科検査に関して臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.3 結論

日本人間質性膀胱炎患者を対象として、KRP-116D 50 mL を 2 週間間隔で 6 回膀胱内注入した際の KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性を検証した。

主要評価項目である 12 週での ICSI のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、KRP-116D 群で−5.2 点、プラセボ群で−3.4 点であった。KRP-116D 群のプラセボ群に対する変化量の最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)は−1.8 点(−3.3 点～−0.3 点、p = 0.0188)であり、KRP-116D 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、12 週での pain NRS を除く全ての副次的評価項目で KRP-116D 群はプラセボ群に対し有意な改善を示した。

KRP-116D 50 mL の 2 週間間隔での 6 回膀胱内注入療法による忍容性は良好であり、安全性に臨床上大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.2.4 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

2.7.6.2.2.4.1 死亡

該当なし

2.7.6.2.2.4.2 その他の重篤な有害事象

本治験では死亡以外の重篤な有害事象が 3 例 3 件報告された。いずれも、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された。これらの重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書(5.3.5.1-1)に示した。