2.7.5 参考文献

2.7.1.4、2.7.2.5、2.7.3.6 及び 2.7.4.8 参照。

2.7.6 個々の試験のまとめ

見出し番号	試験名（治験実施計画書番号）	添付資料番号	頁
2.7.6.1	バイオアベイラビリティ評価試験（D4300-027）	5.3.1.1.1（参考）	4
2.7.6.2	生物学的同等性試験（D4300-020）	5.3.1.2.1（参考）	8
2.7.6.3	生物学的同等性試験（C788-054）	5.3.1.2.2（参考）	15
2.7.6.4	食事の影響及び薬物相互作用試験（ラニチジン）（D4300-019）	5.3.1.3.1（参考）	22
2.7.6.5	健康男性を対象とした第 I 相臨床試験（C406-001）	5.3.3.1.1（参考）	30
2.7.6.6	健康男性を対象とした第 I 相臨床試験及び薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（C788-001）	5.3.3.1.2（参考）	39
2.7.6.7	健康人を対象とした第 I 相臨床試験（C788-003）	5.3.3.1.3（参考）	45
2.7.6.8	マスバランス試験（C788-014）	5.3.3.1.4（参考）	51
2.7.6.9	日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-007）	5.3.3.3.1	55
2.7.6.10	日本人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-032）	5.3.3.3.2	65
2.7.6.11	腎機能低下者試験（D4300-009）	5.3.3.3.3（参考）	72
2.7.6.12	肝機能低下者試験（D4300-010）	5.3.3.3.4（参考）	80
2.7.6.13	薬物相互作用試験（メトトレキサート）（C788-004）	5.3.3.4.1（参考）	88
2.7.6.14	薬物相互作用試験（ミダゾラム）（C788-018）	5.3.3.4.2（参考）	94
2.7.6.15	薬物相互作用試験（ベラパミル）（D4300-011）	5.3.3.4.3（参考）	99
2.7.6.16	薬物相互作用試験（経口避妊薬）（D4300-012）	5.3.3.4.4（参考）	104
2.7.6.17	薬物相互作用試験（ワルファリン）（D4300-013）	5.3.3.4.5（参考）	111
2.7.6.18	薬物相互作用試験（ピオグリタゾン）（D4300-014）	5.3.3.4.6（参考）	116
2.7.6.19	薬物相互作用試験（リファンピシン）（D4300-015）	5.3.3.4.7（参考）	121
2.7.6.20	薬物相互作用試験（ジゴキシン）（D4300-026）	5.3.3.4.8（参考）	125
2.7.6.21	薬物相互作用試験（ロスバスタチン及びシンバスタチン）（D4300-039）	5.3.3.4.9（参考）	130
2.7.6.22	QT/QTc 評価試験（C788-013）	5.3.4.1.1（参考）	136
2.7.6.23	特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（R788-1301）	5.3.5.1.1	144
2.7.6.24	特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相臨床試験（C788-047）	5.3.5.1.2	164
2.7.6.25	特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相臨床試験（C788-048）	5.3.5.1.3	182
2.7.6.26	特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 II 相臨床試験（D4300-022）	5.3.5.2.1	197
2.7.6.27	特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相継続投与試験（C788-049）	5.3.5.2.2	207
2.7.6.28	関節リウマチ患者を対象としたアジア第 II 相臨床試験（D4300-008）	5.3.5.4.1（参考）	220
2.7.6.29	関節リウマチ患者を対象としたアジア長期投与試験（D4300-029）	5.3.5.4.2（参考）	226
2.7.6.30	付録：重篤な有害事象の叙述	—	229

略号一覧

略号	内容
Ae	Amount of unchanged drug excreted in the urine（尿中累積排泄量）
A_{ef}	Amount of drug excreted in feces over sampling interval（糞中排泄量）
A_{eu}	Amount of drug excreted in urine over sampling interval（尿中排泄量）
AICD	Implantable cardioverter defibrillator（植込み型除細動器）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	Analysis of Covariance（共分散分析）
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the curve from time of dosing to 24 hours post dose （24 時間までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the curve from time zero to time t (last time) （最終濃度観測時点までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity （無限大時間までの濃度-時間曲線下面積）
AUC_{extrap}	最終定量時点から無限時間まで外挿によって得られた AUC の割合
AUC_{ss}	Area under the curve during a dosing interval at steady-state （定常状態での投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{τ}	Area under the curve during a dosing interval （投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積）
AVM	Arteriovenous malformation（動静脈奇形）
[redacted]	[redacted]
BCRP	乳癌耐性蛋白（Breast cancer resistance protein）
BUN	Blood urea nitrogen（血中尿素窒素）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CKD	Chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CL	Clearance（クリアランス）
CL/F	Apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration （経口クリアランス）
CL_R	Renal clearance（腎クリアランス）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DVT	Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）
F	Oral percent bioavailability（経口生体内利用率）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FDG	Fluorodeoxyglucose（フルオロデオキシグルコース）
Fe	Rates of urinary excretion（尿中排泄率）
FSH	Follicle stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
GAVE	Gastric antral vascular ectasia（胃前庭部毛細血管拡張症）
GMR	Geometric mean ratio（幾何平均比）
Hb	Hemoglobin（ヘモグロビン）
HBV	Hepatitis B virus（B 型肝炎ウイルス）
HCV	Hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HfpEF	Heart failure with preserved ejection fraction（駆出率が保たれた心不全）
HIV	Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
Ht	Hematocrit（ヘマトクリット）
IBLS	ITP Bleeding Score
INR	International normalized ratio（国際標準比）
ITP	Idiopathic trombocytopenic purpura（特発性血小板減少性紫斑病）、 Immune thrombocytopenia（免疫性血小板減少症）
ITT	Intent-to-Treat
IVIg	Intravenous immunoglobulin（静注免疫グロブリン）
LFT	Liver function tests（肝機能検査値）
LH	Luteinising hormone（黄体形成ホルモン）
LOCF	Last Observation Carried Forward
M-IV	Hydroxyl-pioglitazone（ヒドロキシピオグリタゾン）
MAT	Mean absorption time（平均吸収時間）

略号	内容
MDS	Myelodysplastic syndrome（骨髄異形成症候群）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology（ICH 国際医薬用語集）
MRT	Mean residence time（平均体内滞留時間）
MTX	Methotrexate（メトトレキサート）
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OFC	Orange Film Coated
PET	Positron emission tomography（陽電子放出断層撮影）
PICC	Peripherally inserted central catheter（末梢挿入中心静脈カテーテル
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PKS	Pharmacokinetic Analysis Set
PT	Preferred term（基本語）
PT	prothrombin time（プロトロンビン時間）
PTT	Partial thromboplastin time（部分トロンボプラスチン時間）
QTc	QT interval corrected for heart rate（心拍数を用いて補正された QT 間隔）
QTcB	QT interval corrected by Bazett's method（Bazett 補正法を用いて補正された QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's method （Fridericia 補正法を用いて補正された QT 間隔）
QTci	QT interval which is heart rate-corrected with an α specific to each individual （被験者ごとに補正された QT 間隔）
R406	R788 の活性本体
R_{lin}	Linearity ratio
R_O	Observed accumulation ratio
RR	Reference range（基準値の範囲）
RSABE	Reference-scaled average bioequivalence
SHBC	Sex hormone binding globulin（性ホルモン結合グロブリン）
SOC	System organ class（器官別大分類）
SS	Safety Set
Syk	Spleen tyrosine kinase（脾臓チロシンキナーゼ）
$t_{1/2}$、$t_{1/2\lambda z}$	Terminal elimination half-life（終末相の消失半減期）
TAVR	Transcatheter aortic valve replacement（経カテーテル大動脈弁置換）
TEE	Transesophageal echocardiography（経食道心エコー検査）
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration（最大血漿中濃度到達時間）
TPO	Thrombopoietin（トロンボポエチン）
UGT	UDP-glucuronosyltransferase（UDP グルクロン酸転移酵素）
ULN	Upper limit of normal（正常値上限）
V_{ss}	Volume of distribution at steady state（定常状態の分布容積）
V_z	Volume of distribution during the terminal phase（消失相における分布容積）
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase（消失相における分布容積）
λ_z	Terminal phase rate constant（終末相の消失速度定数）

2.7.6.1 バイオアベイラビリティ評価試験（D4300-027）

添付資料 5.3.1.1.1（参考資料）

2.7.6.1.1 試験方法

治験の標題：
A Study to Assess the Absolute Bioavailability of a Single Oral Dose of Fostamatinib with Respect to an Intravenous Micro Tracer Dose of [^{14}C] R406 in Healthy Male Volunteers

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2012 年 7 月 13 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2012 年 8 月 10 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
健康男性被験者に R788 を単回経口投与したとき及び放射能標識された[^{14}C]R406 をマイクロトレーサーとして静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態パラメータを評価する。

2. 副次目的
健康男性被験者に治験薬を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：
本試験は、18 歳以上 55 歳以下の健康男性 10 例を対象に、単一の治験実施医療機関において実施された第 I 相、非盲検試験であり、R788 を単回経口投与したとき及び放射能標識された[^{14}C]R406 をマイクロトレーサーとして静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態パラメータの評価を目的とした。本試験は、Visit 1（Day −21～−2：スクリーニング期間）、Visit 2（Day −1：治験実施医療機関入院、Day 1：治験薬投与、Day 2：投与 30 時間後の PK 検体採取後に治験実施医療機関を退院し、後日 PK 検体採取のための再来院）、Visit 3（Day 5 の最終 PK 検体採取（投与後 96 時間）後 5～7 日目の追跡調査）の 3 回の来院により構成された。
Day 1 に健康被験者に対し空腹条件下で R788 50 mg 錠×3 を 240 mL の水とともに単回経口投与した。R788 錠経口投与 1.75 時間後に、マイクロトレーサーとして[^{14}C]R406 100 μg を 15 分間かけて点滴静注した。投与終了時間が推定 t_{max} の中央値（2 時間）と一致するように[^{14}C]R406 を投与した。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
10 例

【目標症例数の設定根拠】
目標症例数は、統計学的に考慮されたものではなく、過去の R788 の試験に基づいて設定された。このため、統計学的に信頼できる結論を導き出すのに十分な規模の試験ではないことに注意が必要である。結果は主として記述的な目的で使用されるものであり、推論は症例数が少ないことを考慮して行う必要がある。

2. 解析対象症例数
・安全性解析対象集団：10 例
・薬物動態解析対象集団：10 例

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
1) 試験に特有の手順に先立ち、署名及び日付が記入された書面によるインフォームド・コンセントが得られた被験者
2) 体重が 50 kg 以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下及び 18 歳以上 55 歳以下の健康男性
3) 治験薬投与開始日から治験薬最終投与 3 ヵ月後まで、バリアー型避妊具（殺精子剤入りコンドーム）を使用する意思がある被験者

2. 除外基準
1) 本試験への参加により危険に晒される可能性がある、若しくは試験結果又は試験参加能力に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した、臨床的に問題となる疾患又は障害の既往歴を有する被験者
2) 薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げることが知られている、臨床的に問題となる消化器官、肝臓又は腎臓の疾患、若しくはその他の状態の既往歴又は合併症を有する被験者
3) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、臨床的に問題となる疾患、内科的/外科的処置又は外傷を有する被験者
4) 1 日 5 本以上の紙巻タバコを喫煙中又はタバコ同等品を使用中である被験者
5) 血液生化学的検査、血液学的検査又は尿検査の結果において臨床的に問題となる異常が認められると治験担当医師が判断した被験者
6) 好中球数が 2500/mm^3 未満又は 2.5×10^9/L 未満の被験者（これらの基準値をわずかに下回る場合、スクリーニングから Visit 2 までの 21 日間の期間内に、治験担当医師の判断で再検査することが許容される）

7) バイタルサインにおいて臨床的に問題となる異常所見が認められると治験担当医師が判断した被験者
8) 血清 B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体及び HIV のスクリーニングで陽性となった被験者
9) 薬物乱用の既往歴又はその疑いがあると治験担当医師が判断した被験者
10) 本試験における治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に、製造販売承認未取得の他の新規化学物質を投与された、若しくは薬物治療を含む他の臨床試験に参加した被験者
（除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする。先行する第I相臨床試験に参加したが未投与であった被験者は除外しない。）
11) スクリーニング前 6 ヵ月以内に ^{14}C 標識化合物を投与する試験に参加した被験者
12) 直近 12 ヵ月に 5 mSv 又は直近 5 年間に 10 mSv を超える臨床試験（本試験によるものを含む）由来の放射線被曝を受けた被験者（環境放射線は除くが、診断用 X 線及びその他の医療被曝は含む）
（Ionising Radiation Regulations（1999 年）に規定されているとおり、職業上曝露された労働者は本試験に参加できない）
13) スクリーニング前 1 ヵ月以内に血漿提供を行った被験者、若しくはスクリーニング前 3 ヵ月以内に 500 mL 以上の献血又は出血を経験した被験者
14) 高度のアレルギー/過敏症の既往歴又はアレルギー/過敏症の合併症を有すると治験担当医師が判定した被験者、若しくは化学構造又は化学的分類が R788 と類似している薬剤に対する過敏症の既往歴を有する被験者
15) 治験薬初回投与前のスクリーニング時又は治験実施医療機関入院時（Day −1）の乱用薬物検査陽性又は、アルコール検査で陽性の被験者
16) 治験薬初回投与前 3 週以内にセント･ジョーンズ･ワート等の酵素誘導特性を有する薬物を使用した被験者
17) 治験薬初回投与前に、制酸薬、鎮痛薬（パラセタモール/アセトアミノフェン以外）、生薬、ビタミン、ミネラルなどを含む医療用又は一般用医薬品を使用した被験者は、治験薬初回投与前に 2 週間以上、半減期が長い薬剤の場合はそれ以上の休薬期間を設けなければならない（ただし、軽度の疼痛及び頭痛に対するパラセタモール/アセトアミノフェンは使用可能）。
18) 治験薬初回投与前 4 週以内に生ワクチンを接種した被験者
19) 重大なアルコール依存症又は薬物/化学的乱用の既往歴を有し、1 週間に 21 単位を超えるアルコールを摂取した被験者（1 単位：ビール 12 オンス（360 mL）、ワイン 5 オンス（150 mL）又はスピリッツ 1.5 オンス（45 mL））
20) 以前に本試験のスクリーニングを実施した又は本試験に登録された被験者
21) 試験の計画及び/又は実施に関与したことのある被験者
22) 試験データの解釈を妨げる可能性があると考えられる軽微な医学的所見が認められる又は直近（スクリーニング期間中）に認められた被験者、若しくは試験手順、制限条件及び必要条件に従う可能性が低いと考えられるため本試験に参加すべきではないと治験担当医師が判断した被験者

治験薬、用量及び投与方法：

1. 治験薬

治験薬	剤形及び含量	製造元
R788	50 mg 錠、経口投与	[redacted]
270 nCi（10 kBq）未満の放射線量の ^{14}C で標識された R406	100 µg 溶液、静脈内投与	

2. 用法・用量

Day 1 の朝、空腹条件下で R788 150 mg（50 mg 錠×3）を 240 mL の水とともに経口投与した。
270 nCi（10 kBq）未満の放射線量で放射能標識された[^{14}C]R406 をマイクロトレーサーとして R788 経口投与 1.75 時間後から 15 分間かけて点滴静注した。投与終了時間（R788 経口投与 2 時間後）は、経口投与時の推定 t_{max} の中央値と一致させた。
静脈内投与の忍容性を評価するため、最初の被験者の治験薬投与から約 30 分後に 2 例目の被験者に治験薬を投与した。
以降の全被験者への投与は 15 分以上の間隔を空けるものとした。

投与期間：
単回投与

評価基準：
1. 薬物動態
・R406：$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$t_{1/2\lambda z}$、t_{max}、MRT、MAT、F
・[^{14}C]R406：$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$t_{1/2\lambda z}$、t_{max}、MRT、CL、V_z、V_{ss}
2. 安全性
・有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図

統計手法：
経口及び静脈内投与による薬物動態データは、すべて標準的な要約統計量を用いて表示した。経口投与による絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均とその 90% CI を算出した。
人口統計学的データ及びベースラインデータを要約し、適切な要約統計量を用いて一覧とした。
有害事象を含むすべての安全性データは要約統計量を用いて一覧とした。安全性データは、脈拍数及び血圧、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び有害事象の評価により、すべての健康被験者の安全性を確保するという副次的目的に対応した。

本試験では、正式な統計的仮説検定は実施しなかった。

2.7.6.1.2 試験結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び背景

37 例がスクリーニングを受け、このうち 10 例に治験薬が投与された。10 例全例が本試験を終了した。

被験者の年齢は 21～53 歳（平均値 34 歳、中央値 33 歳）であり、BMI は 19～30 kg/m^2（平均値 25 kg/m^2、中央値 26 kg/m^2）であった。被験者は全例白人男性であり、体重の最低値は 61 kg であった。

表 2.7.6.1.2.1-1　被験者背景

Variable/category	All R788 (N=10)
Age (years)	
Mean (SD)	34 (11)
Median	33
Minimum	21
Maximun	53
Gender (n [%])	
Male	10 (100.0)
Race (n [%])	
White	10 (100.0)
Height (cm)	
Mean (SD)	179 (3)
Median	179
Minimum	175
Maximun	185
Weight (kg)	
Mean (SD)	81 (13)
Median	83
Minimum	61
Maximun	102
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	25 (4)
Median	26
Minimum	19
Maximun	30

(Source: 5.3.1.1.1, Table 5)

2.7.6.1.2.2 薬物動態

本試験における R788 150 mg（50 mg 錠×3）経口投与後の R406 の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は約 55%（90% CI: 42.48, 70.29）であった。

表 2.7.6.1.2.2-1　R406 及び[^{14}C]R406 の主要薬物動態パラメータの概要

Parameter (unit)	Statistics	R406 (N=10)	[^{14}C]R406 (N=9)[a]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Geo. mean (CV%)	4430 (64.5%)	6.35 (25.1%)
C_{max} (ng/ml)	Geo. mean (CV%)	313 (81.0%)	1.35 (24.8%)
T_{max} (h)	median (min, max)	1.95 (0.5, 3.5)	—
$t_{1/2}$ (h)	Geo. mean (CV%)	15.5 (36.0%)	15.3 (30.2%)
MRT (h)	Geo. mean (CV%)	22.2 (43.4%)	16.3 (33.5%)
MAT (h)	Geo. mean (CV%)	2.8 (186.7%)	—
F (%)	Geo. mean (CV%)	54.6 (42.4%)	
	(90%CI)	(42.48, 70.29)	—
CL (L/h)	Geo. mean (CV%)	—	15.7 (25.3%)
V_z (L)	Geo. mean (CV%)	—	345 (39.2%)
V_{ss} (L)	Geo. mean (CV%)	—	256 (37.4%)

a C_{max} 付近及び注入終了付近のサンプルが欠落していた 1 例は PK 分析対象から除外された。
(Source: 5.3.1.1.1, Table 7)

2.7.6.1.2.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象、並びに有害事象による投与中止はなかった。6 例に有害事象が認められた。

3 例で頭痛が認められた。2 例で適用部位疼痛が認められ、1 例は点滴静注時の軽度の灼熱感、並びに 1 例は点滴静注約 1 分後にみられたカニューレ周囲の軽度の刺痛であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判定された。その他、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象はなかった。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

事前に定義した基準値を外れた臨床検査値の変動は認められなかった。平均値及び中央値のいずれにおいても、バイタルサインの経時的変動が認められた。いずれの変動も、治験担当医師により臨床的に問題があるとは判断されなかった。治験担当医師により臨床的に問題があると判断された心電図の異常値は認められなかった。スクリーニング時の身体検査所見が正常で、追跡調査時に異常であるものは認められなかった。

表 2.7.6.1.2.3-1　有害事象の発現状況

	Number (%) of subjects
System Organ Class Preferred Term	All R788 N=10
有害事象全体	6 (60.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0)
適用部位疼痛	2 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)
節足動物咬傷	1 (10.0)
神経系障害	3 (30.0)
頭痛	3 (30.0)

Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 15.0.
A healthy volunteer could have one or more Preferred Terms reported under a given System Organ Class.
(Source: 5.3.1.1.1, Table 9)

2.7.6.1.3 結論

- R788 150 mg（50 mg 錠×3）経口投与後の R406 の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は約 55%（90% CI: 42.48, 70.29）であった。
- [^{14}C]R406 で算出された CL、V_z 及び V_{ss} の平均値は、それぞれ 15.7 L/h、345 L 及び 256 L であった。
- 健康男性被験者に対し R788 150 mg の単回投与に続いて[^{14}C]R406 100 μg を単回静脈内投与したとき R788 は良好な忍容性を示した。

2.7.6.2 生物学的同等性試験（D4300-020）

添付資料 5.3.1.2.1（参考資料）

2.7.6.2.1 試験方法

治験の標題：
An Open-label, Single-center, Randomized, 4-way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of R406 in Healthy Volunteers When 100 and 150 mg of Fostamatinib are Administered as the [redacted]% Drug-loaded Tablet Versus the [redacted]% Drug-loaded Tablet in the Fasted State (Part A)
An Open-label, Single-center, Randomized, 2-way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of R406 in Healthy Volunteers When 150 mg of Fostamatinib is Administered as the [redacted]% Drug-loaded Tablet Versus the [redacted]% Drug-loaded Tablet in the Fed State (Part B)

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2012 年 6 月 19 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2013 年 3 月 5 日（最後の被験者の最終来院日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
1) パート A（空腹時投与）
健康被験者を対象に、[redacted]を基剤とした R788 [redacted]%充てん 50 mg 錠 2 錠とマンニトールを基剤とした R788 [redacted]%充てん 100 mg 錠 1 錠及び[redacted]を基剤とした R788 [redacted]%充てん 50 mg 錠 3 錠とマンニトールを基剤とした R788 [redacted]%充てん 150 mg 錠 1 錠を投与したときの R406 の生物学的同等性を評価する。
2) パート B（食後投与）
健康被験者を対象に、[redacted]を基剤とした R788 [redacted]%充てん 50 mg 錠 3 錠とマンニトールを基剤とした R788 [redacted]%充てん 150 mg 錠 1 錠を食後経口投与したときの R406 の生物学的同等性を評価する。

2. 副次目的
1) パート A（空腹時投与）
・マンニトールを基剤とした R788 [redacted]%充てん錠と[redacted]を基剤とした R788 [redacted]%充てん錠の曝露（AUC 及び C_{max}）比例性を評価する。
・R788 50、100 及び 150 mg の安全性及び忍容性を検討する。
2) パート B（食後投与）
・R788 50 及び 150 mg 食後経口投与時の安全性及び忍容性を検討する。

治験方法：
1. パート A（空腹時投与）
・健康被験者を対象に、[redacted]基剤[redacted]%薬剤充てん錠剤として R788 を 100 及び 150 mg 投与した場合と、マンニトール基剤 [redacted]%薬剤充てん錠剤を投与したときの R406 の生物学的同等性を評価するために、非盲検、単一施設、4 投与方法、4 投与期間、無作為化、クロスオーバー試験として実施した。
  ・投与方法 A：[redacted]基剤[redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 2 錠
  ・投与方法 B：マンニトール基剤[redacted]%薬剤充てん 100 mg 錠 1 錠
  ・投与方法 C：[redacted]基剤[redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 3 錠
  ・投与方法 D：マンニトール基剤[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠 1 錠
・最大 44 例の男女被験者が登録され、8 つの投与順序のうちの一つに無作為割付けされた。投与順序は 2×2 クロスオーバーデザインにより決定された。一方は投与方法 A 及び B、他方は投与方法 C 及び D であった。
・最長 28 日間のスクリーニング期間の後、被験者は各投与期間の Day−1 に治験実施医療機関に入院し、Day 3 の手順が完了するまで入院した。被験者は、各投与期間の Day 4 及び 5 に治験実施医療機関に来院した。投与間には少なくとも 7 日間の washout 期間が設けられた。投与期間 4 で被験者が治験実施医療機関を退院した 3～5 日後に、追跡調査のための来院を実施した。
・各 R406 薬物動態測定用の一連の血液検体を、各投与期間において R788 投与後 96 時間まで採取した。安全性及び忍容性の評価として、有害事象、血圧、脈拍数、身体測定、心電図及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）が実施された。
2. パート B（食後投与）
・健康被験者を対象に、150 mg の R788 を、[redacted]基剤の[redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 3 錠及びマンニトール基剤の[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠 1 錠を食後経口投与したときの R406 の生物学的同等性を評価するために、非盲検、単一施設、2 投与方法、2 投与期間、無作為化、クロスオーバー試験として実施した。
  ・投与方法 E：[redacted]基剤[redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 3 錠
  ・投与方法 F：マンニトール基剤[redacted]%薬剤充てん錠 150 mg 1 錠
・最大 44 例の男女被験者が登録され、2 つの投与順序（EF 又は FE）のいずれかに無作為割付けされた。最長 28 日間のスクリーニング期間の後、被験者は各投与期間の Day−1 に治験実施医療機関に入院し、Day 3 の手順が完了するまで入院した。被験者は、各投与期間の Day 4 及び 5 に治験実施医療機関に来院した。投与間には少なくとも 7 日間の washout 期間が設けられた。投与期間 2 で被験者が治験実施医療機関を退院した 3

～5 日後に、追跡調査のための来院を実施した。
・各 R406 薬物動態測定用の一連の血液検体を、各投与期間において R788 投与後 96 時間まで採取した。安全性及び忍容性の評価として、有害事象、血圧、脈拍数、身体測定、心電図及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）が実施された。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
88 例（パート A 及び B 各 44 例）

【目標症例数の設定根拠】
被験者内 CV の推定値は、D4300-018 試験より 33.4%とした。生物学的同等性を示すための 80%検出力で結論付けるために 38 例の試験完了被験者が必要と推定された。38 例が確実に試験を完了するため、44 例の被験者を登録することとした。

2. 解析対象症例数
・薬物動態解析対象集団：88 例（パート A 及び B 各 44 例）
・安全性解析対象集団：88 例（パート A 及び B 各 44 例）

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
1) 試験特有の手順を実施する前に、署名と日付が記入された同意文書を提出できる被験者
2) 18 歳以上 55 歳以下、体重が 50 kg 以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の男性及び女性（授乳期ではなく、妊娠の可能性がない）被験者
3) 女性被験者においては、スクリーニング時及び治験実施医療機関入院時（各治療期間へのチェックインを含む）に妊娠検査が陰性であり、授乳期でなく、妊娠の可能性がなく、スクリーニング時に以下の基準のいずれかを満たす女性
閉経後、すべての外因性ホルモン治療の中止後 12 ヵ月以上の無月経期間がある女性、若しくは卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモン濃度が閉経後と定義される範囲内にあり、子宮摘出術、両側卵巣摘出術、又は両側卵管切除術による不可逆的な外科的不妊手術の記録がある女性（ただし、卵管結紮術は含まない）
2. 除外基準
1) 治験担当医師が、治験への参加により被験者を危険に曝す、又は結果や被験者の治験参加能力に影響を及ぼすと判断した、臨床的に問題となる疾患又は障害の既往歴を有する被験者
2) 胃腸疾患、肝疾患、腎疾患、若しくは薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げることが知られているその他の病態の既往歴又は合併症を有する被験者
3) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、臨床的に問題となる疾患、内科的/外科的処置、外傷が認められた被験者
4) 臨床血液生化学的検査、血液学的検査又は尿検査の結果に、治験担当医師が判定した臨床的に問題となる異常が認められる被験者
5) 治験担当医師が臨床的に問題であると判断したバイタルサインの異常所見を有する被験者
6) 血清 B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体又はヒト免疫不全症ウイルス抗体の検査で陽性と判定された被験者
7) 薬物乱用の既往歴又は疑いがあると治験担当医師が判断する被験者
8) 他の新規化学物質（製造販売承認未取得）を投与された被験者、又は本治験薬の初回投与前 1 ヵ月以内に薬物（半減期が 24 時間未満）の投与を含む他の臨床試験に参加した被験者（除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする）
注：過去の第 I 相臨床試験に参加したが治験薬を投与されなかった被験者は除外しなかった。
9) 治験担当医師が臨床的に問題であると判断した 12 誘導心電図の異常を有する被験者
10) スクリーニング前 1 ヵ月以内の血漿供与、又はスクリーニング前 3 ヵ月間における 500 mL 以上の何らかの献血/失血が認められた被験者
11) 治験担当医師により判断された重度のアレルギー/過敏症の既往歴又は進行中のアレルギー/過敏症、若しくは化学構造又は種類が R788 と類似している薬物への過敏症の既往歴を有する被験者
12) 現在喫煙している、過去に喫煙していた又はニコチン含有製品を使用していた被験者
13) スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院ごとに乱用薬物又はコチニン（ニコチン濃度が 400 ng/mL 超）のスクリーニングが陽性、若しくは治験実施医療機関への入院ごとにアルコールのスクリーニングが陽性である被験者
14) 治験薬の初回投与前 3 週以内に、セント･ジョーンズ･ワートなどの酵素誘導特性を有する薬物を使用していた被験者
15) 制酸薬、鎮痛薬（パラセタモール/アセトアミノフェン以外）、生薬、ビタミン、ミネラルなどを含む医療用又は一般用医薬品を、治験薬初回投与前 2 週以内、若しくは半減期が長い場合はそれより長く使用している被験者（ただし、軽度の疼痛及び頭痛に対するパラセタモール/アセトアミノフェンの使用は許容される）
16) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、生ワクチンを接種した被験者
17) 治験薬の初回投与前 7 日以内に、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ、セビリアオレンジマーマレード、グレープフルーツ又はセビリアオレンジを含有する製品を摂取していた被験者

18) アルコール又は薬物乱用の既往歴、アルコールの過剰摂取の既往歴又はその疑いがあると治験責任医師が判断した被験者
19) 過去に、本試験に無作為割付けされたことがある被験者
20) 本試験の計画及び/又は実施に関与している被験者
21) 試験データの解釈に支障を来す可能性がある、若しくは試験手順、制限及び要件を遵守する可能性が低いと考えられる、継続中又は最近（スクリーニング期間中）の軽微な医学的訴えが被験者に認められ、被験者は試験に参加すべきではないと治験担当医師が判断する被験者

治験薬、用量及び投与方法：

治験薬	用法･用量	製造元
R788 青色フィルムコート錠	[redacted]基剤[redacted]%薬剤充てん 50 mg 経口錠（フェーズ III 試験と同仕様）	[redacted]
R788 うすい黄赤色フィルムコート錠	マンニトール基剤[redacted]%薬剤充てん 100 mg 経口錠（新規仕様）	
R788 うすい黄赤色フィルムコート錠	マンニトール基剤[redacted]%薬剤充てん 150 mg 経口錠（新規仕様）	

用法・用量
1. パート A
・投与方法 A：[redacted]基剤[redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 2 錠を Day 1 に空腹時単回経口投与
・投与方法 B：マンニトール基剤[redacted]%薬剤充てん 100 mg 錠 1 錠を Day 1 に空腹時単回経口投与
・投与方法 C：[redacted]基剤[redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 3 錠を Day 1 に空腹時単回経口投与
・投与方法 D：マンニトール基剤[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠 1 錠を Day 1 に空腹時単回経口投与
2. パート B
・投与方法 E：[redacted]基剤[redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 3 錠を Day 1 に食後単回経口投与
・投与方法 F：マンニトール基剤[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠 1 錠を Day 1 に食後単回経口投与

被験者は、治験薬投与（各投与期間の Day 1）の 10 時間前から 4 時間後まで絶食した。治験薬の経口投与に必要な水 240 mL を除き、治験薬投与の 1 時間前から 2 時間後まで水分摂取を制限した。治験実施医療機関では、一般的な食事を提供した。

【用法・用量の設定根拠】
関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験で検討された最高用量は 150 mg であった。第 III 相臨床試験では、100 及び 150 mg の用量が評価された。

投与期間：
1. パート A
・28 日間以上のスクリーニング期間（Visit 1）、4 日間の入院及び 2 回の外来による 4 投与期間（Visit 2、3、4 及び 5）、各投与間に 7 日間以上の washout 期間、並びに最終治療期間後の退院から 3～5 日後の来院（Visit 5）からなる最長 59 日間
2. パート B
・28 日間以上のスクリーニング期間（Visit 1）、4 日間の入院及び 2 回の外来による 2 投与期間（Visit 2 及び 3）、各投与間に 7 日間以上の washout 期間、並びに最終治療期間後の退院から 3～5 日後の来院（Visit 4）からなる最長 50 日間

評価基準：
1. 薬物動態
・主要評価項目：AUC、C_{max}
・副次評価項目：$AUC_{0\text{-}t}$、$t_{1/2,\lambda z}$、t_{max}

2. 安全性
有害事象、血圧、脈拍数、身体検査、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）

統計手法：
1. パート A
・生物学的同等性は、投与方法 A（reference）及び B（test）間、投与方法 C（reference）及び D（test）間で評価した。反応変数として AUC 及び C_{max} の自然対数を用いて、分散モデルの線形固定効果解析を用いて解析を行った。AUC 及び C_{max} の信頼区間（両側 95%）とともに幾何平均を推定した。また、信頼区間（両側 90%）とともに幾何平均の比を推定した。それぞれの比較において、AUC 及び C_{max} の 90%信頼区間がすべて 80.00%～125.00%の範囲内にあれば、両製剤は生物学的に同等であるとした。しかしながら、AUC 及び C_{max} の両方についての 90%信頼区間が完全に 80.00%～125.00%の範囲内にない場合、両製剤は生物学的に同等ではないとされた。上記の AUC 及び C_{max} の解析を $AUC_{0\text{-}t}$ について繰り返した。幾何平均の比及び信頼区間（両側 90%）を推定したが、生物学的同等性に関して結論は導き出されなかった。
・曝露比例性は、用量標準化曝露パラメータ（AUC 及び C_{max}）のグラフ評価によって探索した。
2. パート B

・生物学的同等性は投与方法 E（reference）及び F（test）間で評価した。反応変数として AUC 及び C_{max} の自然対数を用いて、分散モデルの線形固定効果解析を用いて解析を行った。AUC 及び C_{max} の信頼区間（両側 95%）とともに幾何平均を推定した。また、信頼区間（両側 90%）とともに幾何平均の比を推定した。それぞれの比較において、AUC 及び C_{max} の 90%信頼区間がすべて 80.00%～125.00%の範囲内にあれば、両製剤は生物学的に同等であるとした。しかしながら、AUC 及び C_{max} の両方についての 90%信頼区間が完全に 80.00%～125.00%の範囲内にない場合、両製剤は生物学的に同等ではないとされた。上記の AUC 及び C_{max} の解析を AUC_{0-t} について繰り返した。幾何平均の比及び信頼区間（両側 90%）を推定したが、生物学的同等性に関して結論は導き出されなかった。

2.7.6.2.2 試験結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び背景

パート A には 44 例が無作為に割り付けられ、42 例が試験を完了したが、1 例が有害事象により、1 例が追跡調査未実施により中止した。2 例の中止理由は、有害事象及び追跡調査未実施であった。

パート B には 44 例が無作為に割り付けられ、43 例が試験を完了したが、1 例が治験実施計画書の逸脱により中止した。

表 2.7.6.2.2.1-1　被験者背景

Variable (unit)		Statistic	Part A N=44	Part B N=44	All subjects N=88
Sex	Male	n (%)	43 (97.7)	41 (93.2)	84 (95.5)
	Female	n (%)	1 (2.3)	3 (6.8)	4 (4.5)
Race	White	n (%)	20 (45.5)	24 (54.5)	44 (50.0)
	Black	n (%)	22 (50.0)	18 (40.9)	40 (45.5)
	American Indian/Alaskan	n (%)	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (3.4)
	Asian	n (%)	0	1 (2.3)	1 (1.1)
Ethnicity	Not applicable	n (%)	42 (95.5)	42 (95.5)	84 (95.5)
	Hispanic or Latino	n (%)	2 (4.5)	2 (4.5)	4 (4.5)
Age (years)		Mean (SD)	34 (11)	32 (9)	33 (10)
		Range	18-55	19-52	18-55
Height (cm)		Mean (SD)	176.9 (6.9)	175.9 (7.7)	176.4 (7.3)
		Range	162.2-192.0	152.1-190.1	152.1-192.0
Weight (kg)		Mean (SD)	81.7 (11.0)	81.0 (10.4)	81.3 (10.7)
		Range	60.3-105.3	60.0-99.6	60.0-105.3
BMI (kg/m^2)		Mean (SD)	26.06 (2.96)	26.20 (3.10)	26.13 (3.01)
		Range	20.29-29.96	19.59-30.00	19.59-30.00

(Source: 5.3.1.2.1 Table 6)

2.7.6.2.2.2 薬物動態

1)　パート A

44 例から PK データが得られ、42 例が試験を完了した。

R406 曝露（AUC 及び C_{max}）は、投与方法 A 及び B、並びに C 及び D の間で同様であった。AUC 及び C_{max} の比（test/reference）は、投与方法 B 対 A でそれぞれ 0.685～2.06 及び 0.54～3.50 であり、投与方法 D 対 C でそれぞれ 0.649～1.82 及び 0.379～5.63 であった（表 2.7.6.2.2.2-1）。t_{max}（中央値）及び $t_{1/2,\lambda z}$（幾何平均）は、4 投与方法のいずれも類似していた。

表 2.7.6.2.2.2-1　薬物動態パラメータ

Parameter	Summary Statistic	Treatment A N=44	Treatment B N=44	Treatment C N=43	Treatment D N=42
AUC	Geo. mean	4980	5500	7790	7720
(ng•h/mL)	(CV%)	(35.2)	(31.7)	(36.7)	(34.2)
$AUC_{(0-t)}$	Geo. mean	4830	5350	7630	7510
(ng•h/mL)	(CV%)	(37.2)	(31.9)	(36.7)	(33.7)
C_{max}	Geo. mean	451	498	664	630
(ng/mL)	(CV%)	(60.0)	(51.3)	(56.0)	(47.6)
t_{max}	Median	1.51	1.50	2.00	1.50
(h)	(min, max)	(0.50, 4.00)	(1.00, 4.02)	(1.00, 6.00)	(0.52, 6.00)
$t_{1/2\lambda z}$	Geo. mean	14.4	14.2	14.2	14.7
(h)	(CV%)	(29.4)	(29.0)	(26.7)	(31.2)

Geo geometric; max maximum; min minimum.
Treatment A: two 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions);
Treatment B: one 100-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions);
Treatment C: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions);
Treatment D: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions).
(Source: 5.3.1.2.1 Table 7)

AUC 及び C_{max} を投与方法 B 及び A、並びに D 及び C で比較すると、90%信頼区間の幾何最小二乗平均比は、80.00%～125.00%の生物学的同等性限界の範囲内に完全に含まれていた（表 2.7.6.2.2.2-2）。

表 2.7.6.2.2.2-2　薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean	Pair	Ratio	90% CI
AUC	A	44	4966			
(ng•h/mL)	B	44	5468	B/A	110.10	(103.30, 117.36)
	C	43	7710			
	D	42	7669	D/C	99.47	(93.21, 106.15)
$AUC_{(0-t)}$	A	44	4820			
(ng•h/mL)	B	44	5320	B/A	110.38	(103.24, 118.02)
	C	43	7549			
	D	42	7460	D/C	98.82	(92.31, 105.78)
C_{max}	A	44	454.0			
(ng/mL)	B	44	497.1	B/A	109.49	(97.35, 123.15)
	C	43	656.2			
	D	42	625.4	D/C	95.31	(84.55, 107.43)

Treatment A: two 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions);
Treatment B: one 100-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions);
Treatment C: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions);
Treatment D: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions).
(Source: 5.3.1.2.1 Table 8)

2)　パート B

44 例から PK データが得られ、43 例が試験を完了した。

R406 の AUC（幾何平均）は投与方法間で類似していたが、投与方法 E における C_{max} は投与方法 F より高かった。AUC 及び C_{max} の比（F/E）は、それぞれ 0.330～1.58 及び 0.203～2.20 であった（表 2.7.6.2.2.2-3)。T_{max}（中央値）及び $t_{1/2}$（幾何平均）は、投与方法間で類似していた。

表 2.7.6.2.2.2-3　薬物動態パラメータ

Parameter	Summary Statistic	Treatment C N=44	Treatment D N=43
AUC (ng•h/mL)	Geo. mean (CV%)	9370 (35.3)	8560 (44.3)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	Geo. mean (CV%)	9130 (35.1)	8330 (44.6)
C_{max} (ng/mL)	Geo. mean (CV%)	621 (34.5)	541 (49.4)
t_{max} (h)	Median (min, max)	3.00 (0.52, 6.00)	3.00 (1.00, 8.00)
$t_{1/2\lambda z}$ (h)	Geo. mean (CV%)	15.5 (33.7)	15.8 (28.4)

Treatment E: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fed conditions);
Treatment F: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fed conditions).
(Source: 5.3.1.2.1 Table 9)

R406 の AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は 91.73（84.85, 99.17）であり、生物学的同等性限界の範囲内であったが、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、マンニトール基剤 [redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（投与方法 F）を[redacted]基剤 [redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 3 錠（投与方法 E）と比較した場合、86.66（75.48, 99.50）であり、生物学的同等性限界の範囲外であった（表 2.7.6.2.2.2-4）。

表 2.7.6.2.2.2-4　薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean	Pair	Ratio	90% CI
AUC	E	44	9372			
(ng•h/mL)	F	43	8597	F/E	91.73	(84.85, 99.17)
$AUC_{(0-t)}$	E	44	9125			
(ng•h/mL)	F	43	8361	F/E	91.62	(84.48, 99.36)
C_{max}	E	44	621.1			
(ng/mL)	F	43	538.2	F/E	86.66	(75.48, 99.50)

Treatment E: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fed conditions);
Treatment F: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fed conditions).
(Source: 5.3.1.2.1 Table 10)

2.7.6.2.2.3 安全性

本試験では、死亡又は重篤な有害事象の報告はなかった。中止に至った有害事象はパート A の 1 例（2.3%）に認められた。

いずれのパートにおいても、投与方法間で個々の有害事象発現率に特定の傾向は認められなかった。

パート A で発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びクレアチンキナーゼ増加各 1 件（いずれも同一症例）、並びに伝染性単核症 1 件の計 3 件は中等度と判定され、それ以外の有害事象はすべて軽度と判定された。

感染性の有害事象が 6 例に確認され、内訳は上気道感染（4 例）、口唇ヘルペス（2 例）、伝染性単核症（1 例）、並びに毛嚢炎（1 例）であった。いずれも期間及び程度に関して異常な事象は確認されなかった。

表 2.7.6.2.2.3-1　有害事象発現状況（パート A）

	投与方法			
Preferred term [a]	A N=44	B N=44	C N=43	D N=42
全有害事象	4 (9.1)	6 (13.6)	5 (11.6)	5 (11.9)
腹痛	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.4)
下痢	0	1 (2.3)	0	2 (2.8)
結膜刺激	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	0
口腔ヘルペス	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0
上気道感染	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0

Treatment A: two 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions);
Treatment B: one 100-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions);
Treatment C: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions);
Treatment D: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions).
a Includes preferred terms occurring in at least 2 subjects during Part A.
(Source: 5.3.1.2.1 Table 13)

表 2.7.6.2.2.3-2　有害事象発現状況（パート B）

	投与方法	
Prefered term [a]	E N=44	F N=43
全有害事象	7 (15.9)	6 (14.0)
頭痛	3 (6.8)	2 (4.7)
傾眠	2 (4.5)	1 (2.3)
カテーテル留置部位静脈炎	1 (2.3)	1 (2.3)
下痢	1 (2.3)	1 (2.3)
上気道感染	1 (2.3)	1 (2.3)

Treatment E: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fed conditions);
Treatment F: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fed conditions).
a Includes preferred terms occurring in at least 2 subjects during Part B.
(Source: 5.3.1.2.1 Table 14)

2.7.6.2.3 結論

- マンニトール基剤 [redacted]%薬剤充てん 100 mg 錠 1 錠（投与方法 B）は、[redacted]基剤 [redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 2 錠（投与方法 A）と、空腹時投与条件下で生物学的に同等である。
- マンニトール基剤 [redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠 1 錠（投与方法 D）は、[redacted]基剤 [redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 3 錠（投与方法 C）と、空腹時投与条件下で生物学的に同等である。
- マンニトール基剤 [redacted]%薬剤充てん錠及び[redacted]基剤 [redacted]%薬剤充てん錠のいずれも、100～150 mg 用量範囲で用量比例性を示すことが示唆された。
- マンニトール基剤 [redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠 1 錠（投与方法 F）と[redacted]基剤 [redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠 3 錠（投与方法 E）を食後投与条件下で比較すると、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は、完全に 80.00%～125.00%の生物学的同等性限界の範囲内に含まれたが、C_{max} の 90%信頼区間は、生物学的同等性限界の範囲内に含まれなかったため、両製剤を食後投与した場合、生物学的同等性の判定基準は満たさなかった。
- [redacted]基剤 [redacted]% R788 充てん錠 100 mg 及び 150 mg 単回投与、並びにマンニトール基剤 [redacted]% R788 充てん錠 100 mg 及び 150 mg 単回投与（空腹時･食後）において、安全性及び忍容性に問題は認められなかった。
- 臨床検査、バイタルサイン及び心電図所見において特定の傾向及び臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.3 生物学的同等性試験（C788-054）

添付資料 5.3.1.2.2（参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法

治験の標題：
An Open-Label, Single-Center, Randomized, Partial Replicate, 3-Way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Orange Film-Coated [redacted] and [redacted] 150 mg Fostamatinib Tablets

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
健康被験者を対象に、[redacted] 社製 R788 150 mg うすい黄赤色のフィルムコート（OFC）錠と [redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠の生物学的同等性を評価する。

2. 副次目的
R788 150 mg OFC 錠の安全性及び忍容性を検討する。

治験方法：
本試験は、[redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠と [redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠の生物学的同等性を評価するための、第 I 相、非盲検、無作為化、部分反復、3 期クロスオーバー試験であった。

本試験で投与された治験薬は、以下のとおりであった。
- 投与 R（R1 及び R2）（対照薬）：[redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠
- 投与 T（被験薬）：[redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠

42 例の男性被験者を 3 つの投与順序のうちの 1 つに無作為に割り付けた。投与順序は 2×3 クロスオーバーデザイン（R1TR2、R1R2T 及び TR1R2）を用いて決定した。

投与順序数（各投与順序につき約 14 例の被験者）	投与スケジュール		
	投与期間 1	投与期間 2	投与期間 3
1	R1	T	R2
2	R1	R2	T
3	T	R1	R2

最長 28 日間のスクリーニング期間の後、被験者は 3 つの投与期間の各々の Day −1 に治験実施医療機関に入院し、各投与期間の Day 3 の手順が完了するまで治験実施医療機関に入院したままであった。被験者は、各投与期間の Day 4 及び 5 に治験実施医療機関に来院した。治験薬投与の間には少なくとも 7 日間の washout 期間が設けられた。投与期間 3 で治験実施医療機関を退院した 3〜5 日後に、追跡調査による来院が実施された。

R788 の活性本体である R406 の血漿中濃度を決定するための一連の血液検体を、各投与期間において治験薬投与後 96 時間まで採取した。安全性及び忍容性の評価には、有害事象、血圧、脈拍数、心電図、身体検査及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）が含まれた。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
42 例

【目標症例数の設定根拠】
本試験の検出力算出にあたって、C_{max} の被験者内 CV%の推定値は、D4300-018 試験より 33.4%（標準偏差：0.325）とした。変動値が 30%を上回っていることを考慮して、C_{max} の最終解析には基準スケールアプローチを用いて本試験の検出力を保つこととした。被験薬と対照薬との生物学的同等性を約 90%の検出力で結論付けるために 37 例の試験完了被験者が必要と推定された。この計算では、真の幾何平均比及びその 95%等価限界として、対数変換スケールで±0.76*0.325=±0.247、元のスケールで（78%, 128%）を仮定した。D4300-018 試験から AUC の CV%は 20%と推定され、計画されたサンプルサイズにおいてほぼ 99%の検出力が得られた。早期中止例を考慮して、最大 42 例の被験者が無作為に割り付けられた。

2. 解析対象症例数
・薬物動態解析対象集団：42 例
・安全性解析対象集団：42 例

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準

1) 試験に特有の手順に先立ち、署名され、日付を付された書面によるインフォームド・コンセントを提出できる被験者
2) 18 歳以上 55 歳以下、体重が 50 kg 以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の男性被験者
3) 治験担当医師の判断において、被験者は試験の性質及び参加のあらゆる危険性を理解し、治験担当医師と満足のいくコミュニケーションをとる能力を有する被験者

2. 除外基準
1) 治験担当医師の判断において、試験への参加により被験者が危険に曝される、若しくは試験結果又は被験者の試験参加能力に影響を及ぼす可能性がある、臨床的に問題となる疾病又は障害の既往歴を有する被験者
2) 消化管疾患、肝疾患又は腎疾患、若しくは薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げることが知られているその他の疾患の既往歴又は合併症を有する被験者
3) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、臨床的に問題となる疾患、内科的/外科的処置又は外傷が認められる被験者
4) 治験担当医師の判断に従い、血液生化学的検査、血液学的検査又は尿検査の結果において、臨床的に問題となる異常が認められる被験者
5) 治験担当医師の判断に従い、バイタルサインにおいて、臨床的に問題となる異常所見が認められる被験者
6) 血清 B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体のスクリーニングにおいて、陽性である被験者
7) 治験薬の初回投与前 30 日以内又は 5 半減期以内、若しくは治験薬の生物学的効果の持続期間の 2 倍以内（いずれか長い方）に、薬物投与及び別の新規化学物質（製造販売承認されていない化合物と定義）を投与された、又は他の臨床試験に参加した被験者（除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする）
   注：過去の第 I 相臨床試験に参加したが、治験薬を投与されなかった被験者は除外しなかった
8) 治験担当医師が判断した 12 誘導心電図における臨床的に問題となる異常を有する被験者
9) スクリーニング前 30 日以内の血漿提供又はスクリーニング前 90 日間の 500 mL 以上のあらゆる血液提供/失血が認められた被験者
10) 治験担当医師により判断された重度のアレルギー/過敏症の既往歴又は進行中のアレルギー/過敏症、若しくは R788 と類似している化学構造又は種類の薬剤に対する過敏症の既往歴を有する被験者
11) 治験薬の初回投与前 30 日以内に、1 日 5 本超又はそれに相当する喫煙をしている現喫煙者
12) 治験担当医師の判断で、登録が不可能であると思われる薬物乱用の既往歴が知られている又は報告された被験者。スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院のたびに、乱用薬物のスクリーニングが陽性である又は治験実施医療機関への入院のたびに、アルコールのスクリーニングが陽性である被験者
13) 治験薬の初回投与前 3 週以内に、セント・ジョーンズ・ワートのような酵素誘導特性を有する薬物を使用していた被験者
14) 治験薬の初回投与前 2 週間又は薬剤半減期が 24 時間を超える場合は 4 週間、制酸薬、鎮痛薬（アセトアミノフェン以外）、生薬、ビタミン及びミネラルを含む処方薬又は非処方薬を使用していた被験者（アセトアミノフェンの随時使用は、軽度の疼痛及び頭痛に対して許可された）
15) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、生ワクチンを投与していた被験者
16) 治験担当医師の判断に従い、過去 1 年以内にアルコール乱用又は過度の飲酒歴が知られている又は報告された被験者（男性に関して 14 単位超の 1 週間平均摂取量。1 単位はアルコール 12 g に相当：ビール 12 オンス（360 mL）、ワイン 5 オンス（150 mL）又は 80 プルーフ蒸留酒 1.5 オンス（45 mL））
17) 過去に、本試験に無作為割付けされたことがある被験者
18) 本試験の計画及び/又は実施に関与している被験者
19) 試験データの解釈に支障を来すおそれがある又は試験手順、制限及び要件を遵守する可能性が低いと考えられる、継続中又は最近（スクリーニング期間中）の軽微な医学的愁訴を有するという条件において、当該被験者が本試験に参加すべきではないと治験担当医師が判断した被験者
20) 治験薬の初回投与前 7 日以内に、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ又は他の CYP3A4 以外のシトクロム P450 阻害薬又は誘導薬を摂取している被験者

治験薬、用量及び投与方法：
用法・用量
1. [redacted] 社製 R788
「T」と規定された各投与期間の Day 1 に、空腹時に 150 mg OFC 錠を単回経口投与する。
2. [redacted] 社製 R788
「R」と規定された各投与期間の Day 1 に、空腹時に 150 mg OFC 錠を単回経口投与する。

【用法・用量の設定根拠】
ITP 第 III 相臨床試験で検討された最高用量が 150 mg であったため、150 mg 錠が本試験に選択された。

投与期間：
各被験者の試験期間は、約 60 日間であった。28 日間のスクリーニング後、3 回の一連の投与期間が実施された（それぞれ、治験実施医療機関での 3 日間の入院及び 2 回の外来受診を含む）。7 日以上の washout 期間を

各投与の間に設けた。最終追跡調査来院を最終投与期間後の退院から 3～5 日目に設けた。

評価基準：

1. 薬物動態

薬物動態（PK）パラメータとして、最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max}までの時間（t_{max}）、終末速度定数（λ_z）、終末半減期（$t_{1/2, \lambda z}$）、0 から最終濃度観測時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）が R406 に関して測定された。また、PK パラメータとして、$t_{1/2}$、λ_z を測定するために用いた対数線形回帰の時間間隔（hours）、対数線形回帰分析に含まれるデータポイント数、λ_z（終末速度定数）算出のための決定係数（Rsq）、外挿により得られた濃度-時間曲線下面積（AUC）の割合（$\%AUC_{ex}$）が、診断及びリスト化のために算出されたが要約されなかった。

2. 安全性

安全性評価には、有害事象、血圧、脈拍数、心電図、身体検査及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）が含まれた。臨床検査及びバイタルサインについて、ベースラインからの変化量を算出した。

統計手法：

R406 の血漿中濃度及び導き出された PK パラメータは、要約統計量を用いて投与別に要約し、必要に応じてグラフで表示した。生物学的同等性は、投与 R 及び投与 T の間で評価され、応答変数として AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の自然対数を用いた線形混合効果モデルを使用した。AUC_{0-inf} 及び C_{max} について、幾何平均とその 95% 信頼区間（CI）を推定した。また、幾何平均値の比（T/R）及びその 90% CI を推定した。AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均比（GMR）の 90% CI が、各局で定められた許容域内に含まれていたときに、2 剤の生物学的同等性が確認できたものとした。なお、reference-scaled average bioequivalence（RSABE）法を用いて、標準製剤の被験者内変動に従って許容域を調整することとした。これらの許容域は解析時に算出されるが、AUC_{0-inf} 及び C_{max} に対してそれぞれ（80%, 125%）及び約（78.00%, 128.00%）であると予想された。この RSABE 解析は、食品医薬品局（FDA）ガイドラインで 1 回、欧州医薬品庁（EMA）ガイドラインで 1 回、実施された。

AUC_{0-t} についても同様の解析を行った。CI（両側 90%）とともに幾何平均値の割合が推定され、提示された。

バイタルサイン、身体検査、心電図及び臨床検査に関するデータの一覧表は提示された。臨床検査に関して、被験者ごとの数値一覧表は、異常値又は範囲外の数値を提示した。有害事象は、投与ごとに、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）別に要約した。

2.7.6.3.2 試験結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び背景

42 例が本試験に無作為に割り付けられ、40 例が本試験を完了したが 2 例は中止した。2 例の中止理由は、治験実施計画書からの逸脱であった。

表 2.7.6.3.2.1-1　被験者背景

Variable/ Category	Statistic	R1TR2 (N = 14)	R1R2T (N = 14)	TR1R2 (N = 14)	All Subjects (N = 42)
Sex					
Male	n (%)	14 (100.0%)	14 (100.0%)	14 (100.0%)	42 (100.0%)
Race					
White	n (%)	8 (57.1%)	7 (50.0%)	7 (50.0%)	22 (52.4%)
Black or African American	n (%)	6 (42.9%)	5 (35.7%)	6 (42.9%)	17 (40.5%)
Asian	n (%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
Other (White And Black)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (2.4%)
Ethnicity					
Not Hispanic or Latino	n (%)	14 (100.0%)	14 (100.0%)	14 (100.0%)	42 (100.0%)
Age (years)	n	14	14	14	42
	Mean	33	26	33	31
	Standard Deviation	8	5	10	9
	Minimum	23	18	21	18
	Median	34	26	31	28
	Maximum	52	38	53	53
Height (cm)	n	14	14	14	42
	Mean	175.7	174.5	179.5	176.6
	Standard Deviation	6.1	7.8	5.3	6.7
	Minimum	167.0	165.1	171.1	165.1

Variable/ Category	Statistic	R1TR2 (N = 14)	R1R2T (N = 14)	TR1R2 (N = 14)	All Subjects (N = 42)
Weight (kg)	Median	175.8	174.4	180.3	176.5
	Maximum	187.2	193.7	187.0	193.7
	n	14	14	14	42
	Mean	75.4	74.8	82.4	77.5
	Standard Deviation	13.5	12.9	9.6	12.3
	Minimum	54.9	55.9	68.9	54.9
Body Mass Index (kg/m²)	Median	78.9	71.9	82.2	78.6
	Maximum	102.1	104.4	97.8	104.4
	n	14	14	14	42
	Mean	24.31	24.46	25.62	24.79
	Standard Deviation	3.54	2.93	3.05	3.16
	Minimum	18.26	20.46	19.85	18.26
	Median	24.10	24.72	25.92	25.56
	Maximum	30.06	29.89	29.03	30.06

Treatment R1 or R2 (Reference): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet
Treatment T (Test): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet
(Source: 5.3.1.2.2 Table 5)

2.7.6.3.2.2 薬物動態

PK データは 42 例で得られた。42 例のうち 40 例は 3 つの投与期間を完了した。中止した 2 例に関して、1 例は投与期間 1/R1 データのみ、1 例は投与期間 1/R1 及び投与期間 2/R2 データのみ得られた。EMA 用に関しては、EMA ガイドラインを満たすため、解析は全期間において PK パラメータ推定値を有する被験者に限定した。

R406 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の統計学的比較の要約を、FDA 用は表 2.7.6.3.2.2-1 に、EMA 用は表 2.7.6.3.2.2-2 に示した。

FDA 及び EMA の対照薬の観察された被験者内標準偏差（S_{WR}）は、$AUC_{0\text{-}inf}$ について、それぞれ 0.187 及び 0.187 であり、C_{max} について、それぞれ 0.314 及び 0.316 であった。$AUC_{0\text{-}inf}$ については、両方の S_{WR} 値が確立した閾値より小さいため、従来の平均生物学的同等性判定基準許容域（80～125%）を両方のアプローチに適用した。しかし、C_{max} については、両方の S_{WR} 値が確立した閾値より大きいため、RSABE に基づく許容域の調整を行い、EMA 用解析では 78.67～127.12%とした。

90%信頼区間は、両規制当局の $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の許容可能な同等性区間内に収まっており、投与 T は投与 R と生物学的に同等であることが実証された。

表 2.7.6.3.2.2-1　FDA 用の主な R406 薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter (units)	Treatment[a]	n	Geometric LS Mean	T/R Ratio (%)	90% CI	S^2_{WR}	S_{WR}	Criteria Bound[b]	Method Used	Outcome
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	T	40	7148	99.11	(91.42, 107.45)	0.03509	0.1873	−0.01732	Unscaled	Pass
	R	83	7212							
C_{max} (ng/mL)	T	40	558.3	94.27	(82.23, 108.08)	0.09883	0.3144	−0.03455	Scaled	Pass
	R	83	592.2							
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	T	40	6953	99.30	(91.54, 107.71)	0.03617	0.1902	−0.01813	Unscaled	Pass
	R	83	7002							

$AUC_{0\text{-}inf}$ Area under the plasma concentration-time curve from zero extrapolated to infinity; C_{max} Maximum observed plasma concentration; $AUC_{0\text{-}t}$ Area under the plasma concentration curve from zero to the last quantifiable concentration; CI confidence interval; LS least squares; μ mean response of log-transformed parameter; RSABE referencescaled average bioequivalence; SWR within-subject standard deviation of the reference product (R);
$\theta_S = [(\ln(1.25)/0.25]^2$.
If $S_{WR} < 0.294$ then outcome is based solely on the result of two 1-sided tests procedure (a linear mixed effects model with

fixed effects for sequence, period, and treatment, and a repeated random subject effect within treatment under FA0 (1) covariance structure). FDA recommended FA0 (2) structure led to a singular variance-covariance matrix.
If S_{WR} ≥0.294 then outcome is based on RSABE analysis and must meet both the acceptance criteria:
(a) The 95% upper confidence bound for $[(\mu T - \mu R)^2 - \theta_S S^2_{WR}] \leq 0$ AND (b) the T/R geometric LS mean ratio falls within [80.00, 125.00].
a Treatment R (Reference): R1 and R2 pooled. One [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet;
Treatment T (Test): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet.
b One-sided 95% upper confidence bound for $[(\mu T - \mu R)^2 - \theta_S \cdot S^2_{WR}]$ based on Howe's Approximation I (1974).
(Source: 5.3.1.2.2 Table 8)

表 2.7.6.3.2.2-2　EMA 用の主な R406 薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter (units)	Treatment[a]	n	Geometric LS Mean	T/R Ratio (%)	90% CI	CV%	S_{WR}	Equivalence Interval[b]	Outcome
$AUC_{0\text{-inf}}$	T	40	7069						
(ng·h/mL)	R	80	7100	99.57	(92.72, 106.94)	18.9	0.1871	(80.00, 125.00)	Pass
C_{max}	T	40	551.6						
(ng/mL)	R	80	581.1	94.93	(84.11, 107.14)	32.4	0.3157	(78.67, 127.12)	Pass
$AUC_{0\text{-t}}$	T	40	6871						
(ng·h/mL)	R	80	6891	99.71	(92.78, 107.16)	19.2	0.1900	(80.00, 125.00)	Pass

$AUC_{0\text{-inf}}$ Area under the plasma concentration-time curve from zero extrapolated to infinity; C_{max} Maximum observed plasma concentration; $AUC_{0\text{-t}}$ Area under the plasma concentration curve from zero to the last quantifiable concentration; CI confidence interval; CV intra-subject coefficient of variation for the reference product (R); LS least squares; S_{WR} within-subject standard deviation of the reference product (R); SABE reference-scaled average bioequivalence.
Results are based on a linear model with fixed effects for sequence, subject nested within sequence, period, and treatment. To comply with EMA guidance, analyses are restricted to subjects with PK parameter estimated in all periods.
a Treatment R (Reference): R1 and R2 pooled. One [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet
Treatment T (Test): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet.
b The SABE approach was only applied to C_{max} per EMA recommendations. If S_{WR} ≥0.294 then outcome is based on SABE analysis and must meet both the acceptance criteria: (a) the 90% confidence interval can be widened up to a maximum of 70% to 143% based on exp (±0.760*S_{WR})*100 AND (b) the T/R geometric LS mean ratio falls within [80.00, 125.00].
(Source: 5.3.1.2.2 Table 9)

2.7.6.3.2.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象又は有害事象による投与中止は認められなかった。

42 例のうち 8 例（19.0%）で有害事象が報告された。有害事象の発現率が高かったのは、頭痛 3 例（7.1%）及びカテーテル留置部位腫脹 2 例（4.8%）であった。有害事象の発現率は低く、すべての有害事象は軽度と判断された。頭痛及び悪心は、治験薬との因果関係ありと判定された。

他のすべての有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定された。

報告されたすべての有害事象は、治験担当医師により軽度と判定され、試験終了時までに消失した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の平均値及び中央値に、経時的な傾向は認められなかった。

身体検査所見の異常が報告されたが、治験担当医師により臨床的に問題となると判断されたのは 1 例のみであった。

表 2.7.6.3.2.3-1　有害事象の発現状況

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred Term	Number (%) of Subjects			
	Treatment R1 (N = 42)	Treatment R2 (N = 41)	Treatment T (N = 40)	Overall (N = 42)
有害事象が認められた被験者数	2 (4.8%)	1 (2.4%)	7 (17.5%)	8 (19.0%)
胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	2 (4.8%)
カテーテル留置部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	2 (4.8%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	2 (4.8%)
膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
クラミジア性尿道炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
頚部痛	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
神経系障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	3 (7.1%)
頭痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	3 (7.1%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
丘疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
血管障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
表在性静脈炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

Note (s): MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event. System organ class and preferred term are from the MedDRA dictionary, version 19.0. The numbers of subjects within each column cannot be added because a subject may have had more than 1 adverse event. A subject experiencing multiple occurrences of an adverse event was counted, at most, once per system organ class and preferred term for each treatment and once for "overall". Adverse events occurring during the washout period between treatments were attributed to the last treatment received.

[a] Treatment R1 or R2 (Reference): one [redacted] manufactured orange film-coated (OFC) 150 mg fostamatinib tablet; Treatment T (Test): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet.

(Source: 5.3.1.2.2 Table 12)

表 2.7.6.3.2.3-2　副作用の概要

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred Term	Number (%) of Subjects			
	Treatment R1 (N = 42)	Treatment R2 (N = 41)	Treatment T (N = 40)	Overall (N = 42)
副作用が認められた被験者数	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	2 (4.8%)
胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)
神経系障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	2 (4.8%)
頭痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	2 (4.8%)

Note(s): MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event. System organ class and preferred term are from the MedDRA dictionary, version 19.0. The numbers of subjects within each column cannot be added because a subject may have had more than 1 adverse event. A subject experiencing multiple occurrences of an adverse event was counted, at most, once per system organ class and preferred term for each treatment and once for "overall". Adverse events occurring during the washout period between treatments were attributed to the last treatment received.

Related TEAEs are defined as TEAEs assessed as possibly or probably related to study drug, or those for which the relationship is unknown or missing.

[a] Treatment R1 or R2 (Reference): one [redacted] manufactured orange film-coated (OFC) 150 mg fostamatinib tablet; Treatment T (Test): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet.

(Source: 5.3.1.2.2 Table 13)

2.7.6.3.3 結論

- FDA ガイドライン基準： [redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠の LS 幾何平均比（90% CI）は、R406 の $AUC_{0\text{-}inf}$ で 99.11%（91.42, 107.45）、R406 の C_{max} で 94.27%（82.23, 108.08）であり、健康被験者において、[redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠と生物学的に同等であった。

- EMA ガイドライン基準： [redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠の LS 幾何平均比（90% CI）は、R406 の $AUC_{0\text{-}inf}$ で 99.57%（92.72, 106.94）、R406 の C_{max} で 94.93%（84.11, 107.14）であり、健康被験者において、[redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠と生物学的に同等であった。
- R406 の $t_{1/2, \lambda z}$ 幾何平均値及び t_{max} 中央値は、[redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠と [redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠の間で同程度であると考えられた。
- [redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠及び [redacted] 社製 R788 150 mg OFC 錠の両剤は、検討した対象集団において安全性と良好な忍容性を示した。

2.7.6.4 食事の影響及び薬物相互作用試験（ラニチジン）（D4300-019）

添付資料 5.3.1.3.1（参考資料）

2.7.6.4.1 試験方法

治験の標題：
An Open-label, Single-center, 2-Part, Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Healthy Subjects when Fostamatinib 150 mg is Administered Alone in Fed and Fasted State and in Combination with Ranitidine in Fasted State, and to Assess the Relative Bioavailability of Process Variants of Tablets

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2012 年 9 月 11 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2012 年 12 月 21 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：

1. 主要目的

・健康被験者を対象に、R788（マンニトールを基剤とした [redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（うすい黄赤色）1 錠）を空腹時に単独投与又はラニチジンと併用投与したときの R406 の薬物動態を評価する。
・健康被験者を対象に、R788（マンニトールを基剤とした [redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（うすい黄赤色）1 錠）を空腹時又は食後に投与したときの R406 の薬物動態を評価する。
・健康被験者を対象に、R788（[redacted]を基剤とした [redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠（青色）3 錠）を空腹時又は食後に投与したときの R406 の薬物動態を評価する。
・健康被験者を対象に、R788 の 2 つのロット違い製剤及び参照製剤（マンニトールを基剤とした [redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（うすい黄赤色）1 錠）を空腹時投与したときの R406 の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

2. 副次目的

・R788 の安全性及び忍容性を検討する。

治験方法：
本試験は、2 つのパート、5 投与期間、7 つの投与方法、非盲検、無作為化試験として実施した。

表 1　試験フローチャート（パート A）：投与期間 1（食後投与）及び投与期間 2（青色錠剤・空腹時投与、うすい黄赤色錠剤・空腹時投与+ラニチジン）

Screening	Period 1 Food Effect – Fed			Period 2 Food Effect – Fasted and antacid (only Pool I received antacid)		
Up to 28 days prior to first dose	Pool I: Treatment D[a] Pool II: Treatment E[a]			Pool I: Treatment F[a] Pool II: Treatment G[a]		
	Day −1	Days 1 to 5[b]	Washout[c]	Day −1	Days 1 to 5[b]	Washout[c]

[a] Subjects were enrolled to Pool I (Treatment D and F) or Pool II (Treatment E and G) and received a single dose of IP on Day 1 of each treatment period.
Treatment D (Pool I): 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fed
Treatment E (Pool II): 3 × 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fed
Treatment F (Pool I): 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference) with 150-mg ranitidine, fasted
Treatment G (Pool II): 3 × 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fasted
[b] Clinical pharmacology unit discharge was Day 3; nonresidential visits were Days 4 and 5.
[c] There was at least a 7-day washout between doses in Periods 1 and 2, and after dosing in Period 2, prior to Period 3.
(Source: 5.3.1.3.1, Table 1)

表 2　試験フローチャート（パート B）：投与期間 3、4 及び 5（うすい黄赤色錠剤、ロット違い製剤 A 及びロット違い製剤 B（空腹時投与））

Period 3 Treatment A, B, or C[a]			Period 4 Treatment A, B, or C[a]			Period 5 Treatment A, B, or C[a]		
Day −1	Days 1 to 5[b]	Washout[c]	Day −1	Days 1 to 5[b]	Washout[c]	Day −1	Days 1 to 5[b]	Washout[c]

[a] Subjects received a single dose of Treatments A, B, or C on 1 occasion in 3 treatment periods in a randomized fashion. Dosing took place on Day 1 of each treatment period.
Treatment A: 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (batch variant A), fasted
Treatment B: 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (batch variant B), fasted
Treatment C: 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fasted
[b] Clinical pharmacology unit discharge was Day 3; nonresidential visits were Days 4 and 5.
[c] There was at least a 7-day washout between doses in Periods 3 and 4, and Periods 4 and 5, and a follow-up visit 3 to 5 days after discharge from Period 5.
(Source: 5.3.1.3.1, Table 2)

28 例がパート A 及び B に参加した。

1. パート A

パート A は、2 つの投与期間（1 及び 2）から構成され、青色錠剤は食後又は空腹時のいずれか、うすい黄赤色錠剤は食後又は空腹時（ラニチジンと併用）のいずれかに投与された。被験者は 2 投与群（I 及び II）のうち

の 1 つに 1:1 の比率で割り付けられ、2 種類の投与を一定の順序で受けた。投与群 I の被験者は、投与期間 1 及び 2 にそれぞれ投与方法 D 及び F を受け、投与群 II の被験者は投与期間 1 及び 2 にそれぞれ投与方法 E 及び G を受けた。投与方法 D 及び E（投与期間 1、食後投与）の被験者は、治験薬投与 30 分前に高脂肪/高カロリーの朝食を摂取した。投与方法 F 及び G（投与方法 2、空腹時投与）の被験者は、治験薬投与 10 時間前から 4 時間後まで絶食とした。

2. パート B
パート B は、3 つの投与期間（3、4 及び 5）から構成され、パート A の直後に実施された。うすい黄赤色錠剤、ロット違い製剤 A 及びロット違い製剤 B は、すべて無作為に空腹時投与された。本パートは、参照製剤とロット違い製剤の *in vitro* 及び *in vivo* の特性比較を可能にし、また、投与方法 D 及び F との比較のための参照製剤としてうすい黄赤色錠剤を空腹時投与した。全 28 例が、投与期間 3、4 及び 5 において無作為化された順序で投与方法 A、B 及び C を受けた。すべての治療について、治験薬投与 10 時間前から 4 時間後まで絶食とした。

3. スクリーニング
スクリーニングは、投与期間 1（パート A）の治験薬初回投与前 28 日以内に行われた。パート A 及び B のいずれも、被験者は各投与期間の Day −1 に治験実施医療機関に入院し、各投与期間の Day 3 に退院するまで（3 泊 3 日）滞在することとした。被験者は各投与期間の Day 1 に治験薬を投与され、その後、安全性評価及び連続的な薬物動態評価が行われた。被験者は、薬物動態検体の採取及び安全性評価のために、各投与期間の Day 4 及び 5 に 2 回の外来受診のために再来院した。なお、いずれの治療期間も 7 日間以上の washout 期間（前期 Day 1 の治験薬投与から次期 Day 1 の治験薬投与まで）で分けられた。投与期間 5 以降、被験者は退院 3〜5 日後に追跡調査のために来院し、通常の安全性評価が行われた。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
28 例

【目標症例数の設定根拠】
本試験では、R406 曝露に対するラニチジン又は食事の影響について統計的な検出力を確保できる例数設計は行われていない（たとえば、90% CI が 0.80〜1.25 に収まる等）。結果の解釈は、投与比の大きさ及び関連する 90% CI に基づく。検出可能な影響の大きさを示すために、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の 0.75 以下の比を 80%の検出力、有意水準両側 5%で検出するためには 12 例の被験者を要すると推察された。この推定は、生物学的同等性試験（D4300-018）のデータに基づき、被験者間の変動係数が C_{max} で 33.4%と仮定した。

2. 解析対象症例数
・安全性解析対象集団：28 例
・薬物動態解析対象集団：28 例

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
1) 遺伝子採取及び遺伝子解析を含む試験に特化した手順に先立ち、署名と日付が記入された書面によるインフォームド・コンセントが得られた被験者
2) 体重が 50 kg 以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下及び 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性
3) 女性被験者においては、スクリーニング時及び治験実施医療機関入院時（各治療期間へのチェックインを含む）に妊娠検査が陰性であり、授乳期でなく、妊娠の可能性がなく、スクリーニング時に以下の基準のいずれかを満たす女性
   − 閉経後、すべての外因性ホルモン治療の中止後 12 ヵ月以上の無月経期間がある女性、若しくは卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモン濃度が閉経後と定義される範囲内にある女性
   − 子宮摘出、両側卵巣摘出、両側卵管切除による外科的不妊手術の記録がある女性（ただし、卵管結紮術は含まない）
4) 男性被験者においては、治験薬投与初日から投与期間 5 の治験薬投与後 2 週間まで、バリアー型避妊具（コンドーム）を使用する意思がある男性

2. 除外基準
1) 本試験への参加により危険に晒される可能性がある、若しくは試験結果又は試験参加能力に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した、臨床的に問題となる疾患又は障害の既往歴を有する被験者
2) 薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げることが知られている消化器官、肝臓又は腎臓の疾患、又はその他の状態の既往歴、若しくは合併症を有する被験者
3) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、臨床的に問題となる疾患、内科的/外科的処置又は外傷を有する被験者
4) 血液生化学的検査、血液学的検査又は尿検査の結果において臨床的に問題となる異常が認められると治験担当医師が判断した被験者
5) バイタルサインにおいて臨床的に問題となる異常所見が認められると治験担当医師が判断した被験者
6) 血清 B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体及び HIV のスクリーニングで陽性となった被験者

7) 薬物乱用の既往歴又はその疑いがあると治験担当医師が判断した被験者
8) 本試験における治験薬の初回投与前 1 ヵ月以内に製造販売承認未取得の他の新規化学物質を投与された、若しくは薬物治療を含む他の臨床試験に参加した被験者（新規化学物質又は他の治験薬の半減期がいずれも 24 時間未満の場合）
（除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする。先行する第I相臨床試験に参加したが未投与であった被験者は除外しない。）
9) 12 誘導心電図で臨床的に問題となる異常があると治験担当医師が判断した被験者
10) スクリーニング前 1 ヵ月以内に血漿提供を行った被験者、若しくはスクリーニング前 3 ヵ月以内に 500 mL 以上の献血/失血を経験した被験者
11) 重度のアレルギー/過敏症の既往歴を有する被験者、アレルギー/過敏症を合併していると治験担当医師が判断した被験者、若しくは化学構造又は化学的分類が R788 と類似している薬剤に対する過敏症の既往歴を有する被験者
12) 現在喫煙中である被験者、登録前 1 ヵ月以内に喫煙していた被験者、ニコチン製品の使用経験がある被験者、若しくは禁煙治療を使用した被験者
13) スクリーニング時又は治験実施医療機関入院時に実施した乱用薬物検査で陽性又はコチニン検査で陽性（ニコチン濃度 400 ng/mL 以上）、若しくは治験薬の初回投与前の治験実施医療機関入院時に実施したアルコール検査で陽性の被験者
14) 治験薬初回投与前 3 週以内にセント･ジョーンズ･ワート等の酵素誘導特性を有する薬物を使用した被験者
15) 治験薬初回投与前に、制酸薬、鎮痛薬（パラセタモール/アセトアミノフェン以外）、生薬、ビタミン、ミネラルなどを含む医療用又は一般用医薬品を使用した被験者は、治験薬初回投与前に 2 週間以上、半減期が長い薬剤の場合はそれ以上の休薬期間を設けなければならない（ただし、軽度の疼痛及び頭痛に対するパラセタモール/アセトアミノフェン 1 g の 1 日 4 回までの使用は許容される）。
16) R788 の初回投与前 4 週以内に生ワクチンを接種した被験者
17) 治験薬初回投与前 7 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ、セビリアオレンジマーマレードを摂取した被験者、若しくはグレープフルーツ又はセビリアオレンジを含有する他の製品を摂取した被験者
18) 1 週間に 21 単位を超えるアルコールを摂取する男性被験者又は 14 単位を超えるアルコールを摂取する女性被験者、若しくはアルコール依存症又は薬物/化学的乱用の既往歴を有する被験者（1 単位：ビール又はラガー1/2 パイント（285 mL）、ワイン 1 グラス（125 mL）、又はスピリット 1/6 ジル（25 mL））
19) 過去に、本試験に無作為割付けされたことがある被験者
20) 試験の計画及び/又は実施に関与したことのある被験者
21) 試験データの解釈を妨げる可能性があると考えられる軽微な医学的所見を有する又はスクリーニング期間中に認められた被験者、若しくは試験手順、制限条件及び必要条件に従う可能性が低いことから本試験に参加すべきではないと治験担当医師が判断した被験者

治験薬、用量及び投与方法：

1. 治験薬

治験薬	剤形及び含量	製造元
R788	「R50」と刻印された 50 mg 青色楕円錠剤	[redacted]
R788	無刻印 150 mg うすい黄赤色楕円錠剤（参照製剤）	
R788	無刻印 150 mg うすい黄赤色楕円錠剤（ロット違い製剤 A）	
R788	無刻印 150 mg うすい黄赤色楕円錠剤（ロット違い製剤 B）	
ラニチジン	150 mg 錠	市販薬購入

2. 投与方法

被験者に対するすべての治験薬投与は、治験実施医療機関への入院下で行われる。各投与期間における R788 投与の間には最低 7 日間の washout 期間を設ける。投与期間 1～5 の間において、被験者は 7 つの治療のうち 5 つを受ける。投与期間 2、3、4 及び 5 において、被験者は治験薬投与 10 時間前から 4 時間後まで絶食する。投与期間 1 において、被験者は治験薬投与 30 分前に摂取する高脂肪/高カロリーの朝食を除き、治験薬投与 10 時間前から 4 時間後まで絶食とする。治験薬投与時の 240 mL を除き、治験薬投与 1 時間前から 2 時間後まで飲水を禁じるものとする。

【用法・用量の設定根拠】

本試験における R788 の最大用量は、関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験における単回投与の最大用量である 150 mg を設定した。

ラニチジンの用量は、胃の pH を調整するために広く使用されている用量である 150 mg を設定した。

投与期間：

本試験は、投与期間 1 の R788 初回投与前に最長 28 日間のスクリーニング期間を設けた。被験者には、5 つの期間でそれぞれ R788 が単回投与され、各投与間には最低 7 日間の washout 期間を設けた。投与期間 5 の退院 3～5 日後に追跡調査による来院が行われ、通常の安全性評価が行われた。

各被験者の参加期間は約 10 週間であった。

評価基準：

内容	変数
R788（マンニトールを基剤とした[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（うすい黄赤色）1 錠）を空腹時に単独投与又はラニチジンと併用投与したときの R406 の薬物動態	$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、AUC_{0-t}、$t_{1/2,\lambda z}$、t_{max}
R788（マンニトールを基剤とした[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（うすい黄赤色）1 錠）を空腹時又は食後に投与したときの R406 の薬物動態	$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、AUC_{0-t}、$t_{1/2,\lambda z}$、t_{max}
R788（[redacted]を基剤とした[redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠（青色）3 錠）を空腹時又は食後に投与したときの R406 の薬物動態	$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、AUC_{0-t}、$t_{1/2,\lambda z}$、t_{max}
R788 の 2 つのロット違い製剤及び参照製剤（マンニトールを基剤とした[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（うすい黄赤色）1 錠）を空腹時投与したときの R406 の相対的バイオアベイラビリティ	$AUC_{0-\infty}$、C_{max}
安全性及び忍容性	有害事象、臨床検査、身体検査、心電図、バイタルサイン

統計手法：

全検体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、要約統計量を用いて、一覧表、表及び図に要約した。主要目的である食事の影響及び制酸薬との薬物相互作用を評価するため、血漿中薬物動態パラメータ $AUC_{0-\infty}$及びC_{max}を自然対数変換した後、対応のある t 検定を用いて各投与方法で比較した。相対的バイオアベイラビリティを評価するため、血漿中薬物動態パラメータ $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、固定効果を薬剤、投与期間及び投与順序にネストした被験者とした線形固定効果モデルを用いて解析した。結果は逆変換し、幾何最小二乗平均、幾何最小二乗平均の比、並びに関連する 90% CI として提示した。バイタルサイン、心電図、身体検査、並びに臨床検査に関するデータは、表及び一覧表で提示した。臨床検査は、被験者ごとの一覧表に異常値及び基準の外れ値のフラグを付したものを提示した。有害事象は、治療ごとに SOC 及び PT によって要約した。

2.7.6.4.2 試験結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び背景

無作為に割り付けられた 28 例中 26 例（92.9%）が計画されたすべての投与を完了した。非重篤な血便排泄（内痔核に基づくと考えられる血便）の発現、及び被験者の自己判断により各 1 例（3.6%）が試験を中止した。

表 2.7.6.4.2.1-1　被験者背景

Variable (unit)/Category	Statistics	All subjects N=28
Gender	n (%)	
Male		25 (89.3)
Female		3 (10.7)
Age (years)	Mean±SD	31±12
	Range	19–55
Race	n (%)	
White		21 (75.0)
Black or African American		7 (25.0)
Ethnicity	n (%)	
Not Hispanic or Latino		26 (92.9)
Hispanic or Latino		2 (7.1)
Weight (kg)	Mean±SD	73.2±12.0
	Range	53.8–94.7
Height (cm)	Mean±SD	174.8±7.5
	Range	158.5–188.0
BMI (kg/m^2)	Mean±SD	23.85±2.99
	Range	18.40–29.93

(Source: 5.3.1.3.1, Table 9)

2.7.6.4.2.2 薬物動態

投与方法 A を標準製剤の投与方法 C と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比はそれぞれ約 104%及び 102%であった。

投与方法 B を投与方法 C と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それ

ぞれ約 101%及び約 98%であった。

食事の影響を評価するために、投与方法 D（150 mg 標準製剤 1 錠、食後）を投与方法 C（150 mg 標準製剤 1 錠、空腹時）と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 23%及び約 15%増加した。食事の影響を評価するために投与方法 E（50 mg 錠 3 錠、食後）を投与方法 G（50 mg 錠 3 錠、空腹時）と比較したときの $AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均比は約 14%増加し、C_{max} は約 7%減少した。

薬物相互作用を評価するために、投与方法 F（R788 150 mg 標準製剤 1 錠とラニチジン 150 mg を併用、空腹時）を投与方法 C（150 mg 標準製剤 1 錠、空腹時）と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比はいずれも約 3%減少した。

標準製剤（投与方法 C）で観察されたデータは、R788 の臨床薬理試験でこれまでに観察されたデータと類似していた。

表 2.7.6.4.2.2-1　主要な R406 薬物動態パラメータの全投与群における統計学的比較

					Pairwise Comparisons		
Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Mean	95%CI	Pair	Ratio%	90%CI
Treatment A, B and C (bioavailability)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)[a]	A	28	7263	(6652, 7931)	A/C	103.71	(93.35, 115.22)
	B	28	7107	(6509, 7761)	B/C	101.48	(91.33, 112.76)
	C	27	7003	(6397, 7667)			
C_{max} (ng/mL)[a]	A	28	620.1	(531.3, 723.8)	A/C	102.07	(84.83, 122.80)
	B	28	593.5	(508.6, 692.7)	B/C	97.69	(81.18, 117.56)
	C	27	607.6	(518.2, 712.4)			
Treatment C versus D (fasted versus fed)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)[b]	C	13	6561	(5483, 7850)	D/C	123.26	(102.13, 148.77)
	D	13	8087	(6749, 9690)			
C_{max} (ng/mL)[b]	C	13	594.3	(450.3, 784.3)	D/C	114.53	(88.68, 147.91)
	D	13	680.6	(546.0, 848.5)			
Treatment E versus G (fed versus fasted)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)[b]	E	14	9575	(7869, 11650)	E/G	113.96	(98.88, 131.33)
	G	14	8403	(6715, 10510)			
C_{max} (ng/mL)[b]	E	14	754.5	(668.9, 851.1)	E/G	93.41	(77.30, 112.88)
	G	14	807.8	(621.5, 1050)			
Treatment C versus F (fostamatinib plus ranitidine versus fostamatinib alone)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)[b]	C	13	6561	(5483, 7850)	F/C	97.22	(79.84, 118.39)
	F	13	6378	(4876, 8344)			
C_{max} (ng/mL)[b]	C	13	594.3	(450.3, 784.3)	F/C	97.59	(70.85, 134.40)
	F	13	579.9	(427.3, 787.1)			

CI: confidence interval; LS: least-squares.
Treatment A: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, batch variant A), fasted
Treatment B: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, batch variant B), fasted
Treatment C: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fasted
Treatment D: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fed
Treatment E: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fed
Treatment F: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference) + antacid, fasted
Treatment G: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fasted
a: Results based on linear fixed-effect model with treatment, period, sequence, and subject nested within sequence included as fixed effects for log transformed pharmacokinetic parameters.
b: Results based on paired t-test. Subjects who completed both treatment periods were included in the paired treatment comparison.
(Source: 5.3.1.3.1, Table 15, 16, 17 and 18)

2.7.6.4.2.3 安全性

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与期間 4 の Day 1 に発現した重篤ではない

血便排泄（内痔核に基づくと考えられる血便）により 1 例（3.6%）が試験を中止した。血便は、治験担当医師により軽度で治験薬との因果関係なしと判定された。

パート A では、9 例（32.1%）に有害事象が発現した。有害事象は、投与方法 D の 5 例（35.7%）、投与方法 E の 3 例（21.4%）、投与方法 F の 2 例（14.3%）に認められた。投与方法 G では有害事象は認められなかった。パート A では、すべての有害事象がそれぞれ 1 例のみに認められた。最も高頻度に発現した有害事象の SOC は、「皮膚および皮下組織障害」（PT：接触性皮膚炎、斑状出血及び紅斑）であり、全体では 3 例（10.7%）に認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は、パート A 全体では 2 例（7.1%）に認められた。因果関係の否定できない有害事象は、投与方法 F の 1 例（7.1%）で浮動性めまい、投与方法 D の 1 例（7.1%）で悪心であった。パート A の有害事象はいずれも軽度であった。

パート B では、13 例（46.4%）に有害事象が発現した。有害事象は、投与方法 A の 6 例（21.4%）、投与方法 B の 3 例（10.7%）、及び投与方法 C の 4 例（14.8%）に認められた。パート B 全体で最も高頻度に発現した有害事象は、擦過傷、鼻閉、斑状出血であり、それぞれ 2 例（7.1%）に認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は、パート B 全体で 2 例（7.1%）に認められた。因果関係ありと判定された有害事象は、投与方法 A の 1 例（3.6%）で腹痛及び下痢、投与方法 B の 1 例（3.6%）で悪心であった。パート B の有害事象は、1 例（3.6%）に認められた中等度の腹痛を除きいずれも軽度であった。

試験全体において、臨床検査所見、バイタルサイン、心電図及び身体検査に特定の傾向又は臨床的に重要な変動は認められなかった。

表 2.7.6.4.2.3-1　有害事象の発現状況 – パート A

System organ class/Preferred term	Number (%) of subjects				
	Treatment D (N=14)	Treatment E (N=14)	Treatment F (N=14)	Treatment G (N=14)	Overall (N=28)
全体	5 (35.7)	3 (21.4)	2 (14.3)	0	9 (32.1)
胃腸障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	1 (3.6)
腹痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.6)
悪心	1 (7.1)	0	0	0	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	0	0	0	1 (3.6)
クラミジア性尿道炎	1 (7.1)	0	0	0	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.1)	0	0	1 (3.6)
擦過傷	0	1 (7.1)	0	0	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	0	0	0	1 (3.6)
筋骨格不快感 [a]	1 (7.1)	0	0	0	1 (3.6)
神経系障害	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.6)
浮動性めまい	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.6)
頭痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.6)
腎および尿路障害	0	1 (7.1)	0	0	1 (3.6)
膿尿	0	1 (7.1)	0	0	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (14.3)	1 (7.1)	0	0	3 (10.7)
接触性皮膚炎	1 (7.1)	0	0	0	1 (3.6)
斑状出血	0	1 (7.1)	0	0	1 (3.6)
紅斑 [b]	1 (7.1)	0	0	0	1 (3.6)
血管障害	1 (7.1)	0	0	0	1 (3.6)
表在性血栓性静脈炎	1 (7.1)	0	0	0	1 (3.6)

The numbers of subjects in each column cannot be added because a volunteer may have had more than 1 AE. A subject experiencing multiple occurrences of an AE was counted, at most, once per system organ class and preferred term for each treatment.

Treatment D (Pool I): 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fed

Treatment E (Pool II): 3 × 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fed

Treatment F (Pool I): 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference) with 150-mg ranitidine, fasted
Treatment G (Pool II): 3 × 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fasted
a: bilateral inguinal, groin.
b: localized, left forearm.
MedDRA Version: 14.1
(Source: 5.3.1.3.1, Table 21)

表 2.7.6.4.2.3-2　有害事象の発現状況 – パート B

System organ class/Preferred term	Number (%) of subjects			
	Treatment A (N=28)	Treatment B (N=28)	Treatment C (N=27)	Overall (N=28)
全体	6 (21.4)	3 (10.7)	4 (14.8)	13 (46.4)
胃腸障害	1 (3.6)	2 (7.1)	0	3 (10.7)
腹痛	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
下痢	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
血便排泄	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
悪心	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6)	0	1 (3.7)	2 (7.1)
小結節	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)
圧痛	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
感染症および寄生虫症	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)
クラミジア性尿道炎	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (7.4)	2 (7.1)
擦過傷	0	0	2 (7.4)	2 (7.1)
代謝および栄養障害	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
高カリウム血症	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.1)
鼻閉	0	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.1)
咳嗽	0	0	1 (3.7)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (7.1)	0	0	2 (7.1)
斑状出血	2 (7.1)	0	0	2 (7.1)

The numbers of subjects in each column cannot be added because a volunteer may have had more than 1 AE. A subject experiencing multiple occurrences of an AE was counted, at most, once per system organ class and preferred term for each treatment.
Treatment A: 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (batch variant A), fasted
Treatment B: 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (batch variant B), fasted
Treatment C: 1 × 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fasted
MedDRA Version: 14.1
(Source: 5.3.1.3.1, Table 22)

2.7.6.4.3 結論

- 投与方法 C（150 mg、うすい黄赤色、参照製剤）と比較した場合、投与方法 A（150 mg、ロット違い製剤 A）の $AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均比は、103.71（90% CI: 93.35, 115.22）であった。投与方法 B（150 mg、ロット違い製剤 B）の $AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均比は、101.48（90% CI: 91.33, 112.76）であった。投与方法 C（150 mg、うすい黄赤色、参照製剤）と比較した場合、投与方法 A（150 mg、ロット違い製剤 A）の C_{max} の幾何最小二乗平均比は、102.07（90% CI: 84.83, 122.80）であった。投与方法 B（150 mg、ロット違い製剤 B）の C_{max} の幾何最小二乗平均比は、97.69（90% CI: 81.18, 117.56）であった。
- 空腹時と比較した場合、150 mg 標準製剤の食後投与による $AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均比は、123.26（90% CI: 102.13, 148.77）であり、C_{max} の幾何最小二乗平均比は 114.53（90% CI: 88.68, 147.91）であった。
- 空腹時と比較した場合、50 mg 製剤の食後投与による $AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均比は、113.96（90% CI: 98.88, 131.33）であり、C_{max} の幾何最小二乗平均比は 93.41（90% CI: 77.30, 112.88）であった。

- 空腹時に 150 mg 標準製剤とラニチジンを併用投与した場合、曝露に対する影響はほとんど認められなかった。$AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均比は、97.22（90% CI: 79.84, 118.39）であり、C_{max}の幾何最小二乗平均比は 97.59（90% CI: 70.85, 134.40）であった。
- R788 は、空腹時及び食後にマンニトールを基剤とした[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（うすい黄赤色、参照製剤）1 錠又は[redacted]を基剤とした[redacted]%薬剤充てん 50 mg 錠（青色）3 錠を経口投与した場合、空腹時にマンニトールを基剤とした[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（うすい黄赤色、参照製剤）1 錠を単独及びラニチジンとの併用で経口投与した場合、又は空腹時に 2 つのロット違い製剤及び参照製剤（マンニトールを基剤とした[redacted]%薬剤充てん 150 mg 錠（うすい黄赤色）1 錠）を経口投与した場合、良好な忍容性が確認された。
- 全体を通して、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の平均値、並びに投与後の身体検査において、特定の傾向又は臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.5 健康男性を対象とした第 I 相臨床試験（C406-001）

添付資料 5.3.3.1.1（参考資料）

2.7.6.5.1 試験方法

治験の標題：
A Single Center, Phase I, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerance and Pharmacokinetic Profile of Single and Multiple Doses of R940406 in Young, Healthy, Male Subjects

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の入院日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
R406 を単回及び反復経口漸増投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

2. 副次目的
R406 の単回投与時及び定常状態における薬物動態プロファイルの特徴を明らかにする。

治験方法：
パート A は、R406（80、250、400、500 及び 600 mg）の 5 グループによる二重盲検、プラセボ対照、無作為化、単回経口、漸増投与試験であった。グループ 1 及びグループ 2 は、それぞれ 5 例を R406 に、1 例をプラセボに無作為に割り付けた。グループ 3 及びグループ 5 は、それぞれ 6 例を R406 に、2 例をプラセボに無作為に割り付けた。グループ 4 は、5 例を R406 に、2 例をプラセボに無作為に割り付けた。
パート B は、R406（100、200 及び 300 mg）の 3 グループによる二重盲検、プラセボ対照、無作為化、反復経口、漸増投与試験であった。各グループ内で、それぞれ 6 例を R406 に、2 例をプラセボに無作為に割り付けた。被験者に R406 又はプラセボを Day 1 及び Day 7 の朝に単回経口投与し、Day 2～6 に 1 日 2 回投与した。
いずれのパートにおいても、低用量から順に投与した。用量漸増前の中間安全性データを評価するため、用量の検討の間隔は 6 日間（パート A）又は 7 日間（パート B）以上の適切な間隔をあけることとした。

被験者数（計画時及び解析時）：
本試験には健康男性 59 例が組み入れられ、パート A（単回漸増投与）には 35 例、パート B（反復漸増投与）には 24 例が組み入れられた。

【目標症例数の設定根拠】
本試験は R406 の安全性と忍容性を検証する探索的な第 I 相臨床試験のため、症例数は統計学的考察に基づくものではなく、以前の第 I 相臨床試験の経験に基づいて設定している。

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
1) BMI 19 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下で 18 歳以上 45 歳以下の健康男性被験者
2) 試験前の既往歴、身体検査及び 12 誘導心電図により健康と判定された被験者
3) 臨床検査が基準範囲内又は治験担当医師が臨床的に許容可能と判断した被験者
4) スクリーニング時の HBs 抗原、C 型肝炎抗体、HIV I 及び II 検査が陰性であった被験者
5) スクリーニング時及び入院時に乱用薬物及びアルコール検査が陰性であった被験者
6) 非喫煙者、若しくは 1 日 10 本未満又はそれに相当する喫煙者である被験者
7) 書面によるインフォームド・コンセントを行うことができ、かつその意思がある被験者

2. 除外基準
1) 呼吸器、消化器、腎臓、肝臓、血液、リンパ系、神経系、心血管系、精神科、筋骨格系、免疫系、皮膚科、結合組織の疾患又は障害の、臨床的に問題となる既往歴又は合併症を有する被験者
2) 臨床的に問題となる手術歴を有する被験者
3) 臨床的に問題となる家族歴を有する被験者
4) 臨床的に問題となるアトピーの既往歴を有する被験者
5) 臨床的に問題となる薬物過敏症の既往歴を有する被験者
6) アルコール依存症の既往歴を有する被験者
7) 薬物乱用の既往歴を有する被験者
8) スクリーニング時に QTc が 450 ms を超えていた被験者
9) 1 週間に 28 単位を超えるアルコールを摂取した被験者
10) スクリーニング時に重大な感染症又は既知の炎症過程が認められた被験者
11) スクリーニング時又は入院時に急性消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、胸やけ等）が認められた被験者
12) スクリーニング時又は入院時にインフルエンザなどの急性感染症が認められた被験者
13) 治験担当医師及び治験依頼者の同意なしに、初回投与前 4 週以内に処方薬を使用した被験者
14) 初回投与前 2 週以内にアスピリンを使用した被験者

15) 初回投与前1週以内に試験の安全又はデータの解釈に支障を来すおそれのある一般用医薬品を使用した被験者
16) 本試験への初回入院前4ヵ月以内に治験薬を使用した、又は他の臨床試験に参加した被験者
17) スクリーニング前3ヵ月以内に献血をした、若しくは過去に血液又は血液製剤の投与を受けたことのある被験者
18) 菜食主義者、完全菜食主義者又は医学的食事制限を受けている被験者
19) 治験担当医師と確実にコミュニケーションが取れない被験者
20) 試験の要求事項に協力が見込めない被験者

治験薬、用量及び投与方法：
R406 溶液 10 mg/mL
プラセボ溶液
1. パートA
R406 80、250、400、500、600 mg及びプラセボの経口液剤

2. パートB
R406 100、200、300 mg及びプラセボの経口液剤

用法・用量
1. パートA（単回漸増投与）
パートAは、グループごとに被験者をR406又はプラセボに無作為に割り付けた。R406又はプラセボは、一晩絶食後のDay 1の朝に経口液剤（250 mL）として投与した。被験者は投与後4時間まで絶食状態を維持した。被験者には、投与4、10及び14時間後にそれぞれ、昼食、夕食及び軽食を与えた。

パートA	用量
グループ1	80 mg
グループ2	250 mg
グループ3	400 mg
グループ4	500 mg
グループ5	600 mg

2. パートB（反復漸増投与）
パートBは、グループごとに被験者をR406又はプラセボに無作為に割り付けた。R406又はプラセボは、Day 1及びDay 7に朝1回、Day 2～6に1日2回、10時間間隔で経口液剤（250 mL）として投与した。Day 1の初回投与及びDay 7の最終投与は一晩絶食後に投与した。被験者は投与後2.5時間まで絶食状態を維持した。被験者には、朝の投与から2.5時間後及び7時間後に、昼食と夕食を与えた。軽食は適当な時期に提供された。Day 2～6は朝食を朝投与の2.5時間前に、昼食を朝投与の2.5時間後に、夕食を朝投与の7時間後に与えた。軽食は適当な時期に提供された。

パートB	用量
グループ1	100 mg
グループ2	200 mg
グループ3	300 mg

【用法・用量の設定根拠】
パートA（単回漸増投与）で選択された用量は、80、250、400、500及び600 mgであった。R406の前臨床データより、選択された用量は許容可能な安全域であると考えられた。パートB（反復漸増投与）で選択された用量は、100、200及び300 mgであった。パートAから得られた安全性、忍容性及び薬物動態データに基づいて設定された。

投与期間：
1. パートA
被験者にDay 1の朝に単回投与した。

2. パートB
被験者にDay 1及びDay 7の朝1回投与し、Day 2～6（5日間）は、10時間間隔で1日2回投与した。

評価基準：
1. 薬物動態
各時点の t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、λ_z、$t_{1/2}$、R_O、R_{lin}、AUC_{ss}
パートA：投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、32及び48時間に加えて、グループ4においては投与後60及び72時間、グループ5においては、投与後60、72、96及び120時間
パートB：Day 1の投与前、投与後0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、10.5、11、12及び16時間、Day 2～Day 6の

朝投与前、並びに Day 7 の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16、24、32、48、56 及び 72 時間
グループ 2 及びグループ 3 では、Day 1 の投与後 10.5 時間及び 11 時間の時点は省略した。

2. 薬力学
フローサイトメトリー、好塩基球活性化、TNF-α、血小板凝集

3. 安全性
身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、有害事象及び安全性に関する臨床検査（好中球数を含む血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査及び尿顕微鏡検査）

統計手法：
平均値、中央値、標準誤差、標準偏差及び範囲を含む要約統計量を算出した。

1. 薬物動態パラメータ
薬物動態パラメータは WinNonlin Professional（Pharsight Corporation、Cary、NC、Version 4.1）を用いて算出した。個々の被験者について薬物動態パラメータを算出した。
記述統計も WinNonlin を用いて実施した。

2. 薬力学パラメータ
各サイトメトリーマーカーについて、Day 1 のベースラインからの比を算出した。パート A のデータは、投与後 4 時間の時点で解析した。パート B のデータは、Day1 及び Day 7 の投与後 4 時間の時点で解析した。各マーカーの反応は、プラセボに対する R406 の幾何平均比（R406/プラセボ）で示し、作用がない場合、この要約統計量は 1 となる。また、1 からの変化量が、マーカーにおける R406 の作用の可能性を示している。解析の検出力を高めるために、各コホートのプラセボの被験者を併合した。パート B では TNF-α（pg/mL）及び好中球（10^9/L）の検体も測定した。TNF-α（pg/mL）値は本報告書に記載されているが、このマーカーについて要約統計量又は解析は実施されていない。好中球について解析が実施されており、このデータは本報告書に記載されている（好中球データのベースライン算出には Day −1 を使用した）。本試験で投与した各用量について、パートごとに要約統計量を算出した。サイトメトリー、好塩基球及び好中球の評価項目について、各パート、時点及び R406/プラセボの用量ごとに被験者数、中央値、最小値及び最大値を算出した。各評価項目について、投与後 4 時間（パート A では Day 1、パート B では Day 1 及び Day 7）に統計学的に検討した。正式な統計解析としてベースラインを共変量とした ANCOVA モデルを用いて治療効果を推定した。反復投与後（Day 7）の各用量グループについて、各対数変換マーカーのプラセボからの平均差の推定値を 95%信頼区間（CI）とともに算出した。これらの推定値及び信頼限界を逆変換し、幾何平均値の比（R406/プラセボ）と 95% CI を求めた。
パート A では 5 つ用量 の R406 とプラセボとの有意性検定を実施し、パート B では 3 つの用量の R406 とプラセボとの有意性検定を実施した。本臨床試験は推測的な性質を有するため、多重性の調整は行わなかった。幾何平均比の 95% CI を用量反応関係の評価をできるように用量グループに対してプロットした。解析の妥当性を確認するため、ANCOVA モデルの仮定を確認した。
血小板凝集能について、パート A（単回漸増投与）及びパート B（反復漸増投与）の個々の血小板凝集能パラメータ及び血小板凝集能パラメータの要約を、平均値、中央値、標準偏差及び範囲（最小値及び最大値）を示す。

3. 安全性パラメータ
個々の血圧及び要約した血圧、心拍数、12 誘導心電図パラメータ、臨床検査値の平均値、中央値、標準偏差及び範囲（最小値及び最大値）を表形式で示す。また個々の尿検査及び尿顕微鏡検査データの一覧も示す。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 7.1 を用いてコード化した基本語の使用により要約した。

2.7.6.5.2 試験結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び背景

2.7.6.5.2.1.1 パート A（単回漸増投与）

本試験には、計 35 例の健康な男性が組み入れられた。すべての被験者が治験実施計画書に従って試験を完了した。パート A には健康男性 36 例を組み入れる計画であったが、適格な被験者の募集に支障があったため、計 35 例が本試験に登録された。グループ 4 は 7 例から構成され、5 例に R406 を投与し、2 例にプラセボを投与した。被験者は、年齢及び BMI について投与グループ間で大きな違いはなかった。8 例は喫煙者であったが、1 日に 8 本以上喫煙している被験者はいなかった。30 例がアルコールを定期的に摂取していたが、1 週間に 20 単位以

上を摂取している被験者はいなかった。

表 2.7.6.5.2.1.1-1 被験者背景 – パート A

Parameter	Statistic	Treatment (R406/Placebo)					
		80 mg	250 mg	400 mg	500 mg	600 mg	Placebo
Age (years)	n	5	5	6	5	6	8
	Mean	24.0	23.0	21.5	23.0	19.8	22.9
	Standard Deviation	5.70	4.24	1.64	2.65	0.41	2.95
	Median	22.0	20.0	22.0	22.0	20.0	22.0
	Minimum	18	20	19	20	19	19
	Maximum	31	29	23	27	20	28
Weight (kg)	n	5	5	6	5	6	8
	Mean	80.18	74.50	75.40	82.76	79.42	75.70
	Standard Deviation	8.384	8.412	11.443	6.359	7.427	9.154
	Median	79.60	77.90	77.45	82.80	79.65	76.50
	Minimum	67.1	62.7	58.2	73.5	70.7	60.0
	Maximum	89.3	84.0	91.3	88.8	91.2	88.7
Height (m)	n	5	5	6	5	6	8
	Mean	1.814	1.734	1.778	1.792	1.795	1.783
	Standard Deviation	0.0207	0.0796	0.0828	0.0268	0.0628	0.0618
	Median	1.810	1.750	1.785	1.810	1.790	1.785
	Minimum	1.80	1.60	1.64	1.75	1.73	1.68
	Maximum	1.85	1.81	1.90	1.81	1.88	1.85
BMI (kg/m^2)	n	5	5	6	5	6	8
	Mean	24.2	24.8	23.7	25.6	24.8	23.8
	Standard Deviation	3.03	1.30	1.75	1.34	1.72	1.98
	Median	24.0	25.0	24.5	25.0	25.0	24.0
	Minimum	20	23	21	24	22	21
	Maximum	28	26	25	27	27	26

(Source 5.3.3.1.1 Table 14.1.1)

2.7.6.5.2.1.2 パート B（反復漸増投与）

本試験には、計 24 例の健康な男性が組み入れられた。すべての被験者が治験実施計画書に従って試験を完了した。被験者は、年齢及び BMI について投与グループ間で大きな違いはなかった。5 例は喫煙者であったが、1 日に 5 本以上喫煙している被験者はいなかった。21 例がアルコールを定期的に摂取していたが、1 週間に 20 単位以上摂取している被験者はいなかった。

表 2.7.6.5.2.1.2-1 被験者背景 – パート B

Parameter	Statistic	Treatment (R406/Placebo)			
		100 mg	200 mg	300 mg	Placebo
Age (years)	n	6	6	6	6
	Mean	27.8	24.0	28.2	23.8
	Standard Deviation	6.55	2.53	8.38	2.71
	Median	26.5	24.0	25.0	23.0
	Minimum	19	21	23	21
	Maximum	36	28	45	28
Weight (kg)	n	6	6	6	6
	Mean	71.78	77.12	83.63	82.98
	Standard Deviation	9.133	6.396	8.163	4.321
	Median	72.55	74.55	82.55	82.50
	Minimum	56.5	71.3	71.5	78.4
	Maximum	81.0	87.7	96.4	90.7
Height (m)	n	6	6	6	6
	Mean	1.765	1.828	1.792	1.812
	Standard Deviation	0.0485	0.0549	0.0725	0.0649
	Median	1.765	1.815	1.815	1.815
	Minimum	1.70	1.77	1.66	1.73
	Maximum	1.84	1.93	1.85	1.91
BMI (kg/m^2)	n	6	6	6	6

Parameter	Statistic	Treatment (R406/Placebo)			
	Mean	23.3	23.0	26.0	25.5
	Standard Deviation	1.97	1.55	1.10	1.87
	Median	23.5	22.5	26.0	25.5
	Minimum	20	22	25	23
	Maximum	26	26	28	28

(Source 5.3.3.1.1 Table 14.1.2)

2.7.6.5.2.2 薬物動態

2.7.6.5.2.2.1 パート A

薬物動態の結果から、R406 は経口投与後、速やかに吸収され、十分な曝露を示すことが示唆された。80 mg から 400 mg の間では曝露量は用量依存的に増加したが、400 mg から 600 mg の間の曝露量の差はごくわずかであった。平均消失半減期は 12.9～20.9 時間であった。

表 2.7.6.5.2.2.1-1 R406 単回経口投与時の薬物動態パラメータ – パート A（平均値±SD）

PK Parameters	R406				
	80 mg (n=5)	250 mg (n=5)	400 mg (n=6)	500 mg (n=5)	600 mg (n=6)
T_{max} (h)	1.30±0.27	1.20±0.27	1.50±0.45	1.10±0.22	1.25±0.27
C_{max} (ng/mL)	501±128	2030±489	3410±745	3660±713	3920±888
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	4410±997	18100±2930	34900±14600	29600±6270	36600±7760
$t_{1/2}$ (h)	14.5±3.90	14.9±3.56	17.8±10.6	20.9±5.81	12.9±5.94

(Source: 5.3.3.1.1 Table I)

2.7.6.5.2.2.2 パート B

100 mg、200 mg 及び 300 mg を 1 日 2 回投与後、R406 の曝露量の用量依存的な増加が認められた。C_{max} 及び AUC_{0-24} は、Day 1 及び Day 7 ともに 100 mg と 200 mg の間で用量線形性が認められた。しかし、300 mg では用量比以上の C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加が認められ、特に Day 7 に顕著であった。これらの結果から、R406 を 300 mg 1 日 2 回投与した場合、非線形の薬物動態を示すことが示唆された。200 mg 以下の 1 日 2 回投与では、R406 は用量線形の薬物動態を示すと考えられた。

表 2.7.6.5.2.2.2-1 R406 反復経口投与時の薬物動態パラメータ – パート B（平均値±SD）

PK Parameters	R406		
	100 mg (n=6)	200 mg (n=6)	300 mg (n=6)
Day 1			
T_{max} (h)	1.33±0.41	1.08±0.38	1.50±0.45
C_{max} (ng/mL)	866±398	1710±373	3240±868
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	5420±1570	9380±1350	21600±1460
Day 7			
T_{max} (h)	1.08±0.20	1.17±0.52	1.25±0.52
C_{max} (ng/mL)	1560±112	2640±504	7620±2350
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	12900±2820	22700±8660	79800±20900
AUC_{ss} (ng*h/mL)	18800±4040	31500±9440	106000±24900
R_o	2.44±0.51	2.42±0.82	3.69±0.93
R_{lin}	1.52±0.25	1.44±0.21	1.93±0.68
$t_{1/2}$ (h)	15.3±6.65	14.5±6.13	14.1±3.05

(Source: 5.3.3.1.1 Table J)

2.7.6.5.2.3 薬力学

薬力学的評価項目である CD63 活性化の低下が明確に示され、おそらく脾臓チロシンキナーゼ（Spleen tyrosine kinase、以下 SYK）阻害の結果によるものと考えられた。また、CD14 細胞の減少も認められたが、その理由は明らかではない。パート A では、投与 4 時間後の CD14 に対する効果が示唆されたことから、R406 は、これらの細胞の産生には影響を及ぼさないが、マーカーの生存、排出、内在化又はコンパートメント化に影響を及ぼすことが示された。

本試験では、R406 の投与後に CD45+（CD14+）及び CD63 発現好塩基球がともに減少したことを示す強力なエビデンスが得られた。さらに、マーカーである CD45+（CD4+）、CD86+（CD14+に対する MFI）、CD14+（CD20+）及び好中球を減少させ、CD45+（CD8+）を増加させる R406 の効果を示す限られたエビデンスが示された。

2.7.6.5.2.4 安全性

2.7.6.5.2.4.1 パート A

R406 を 600 mg（最大用量）まで投与したとき、おおむね良好な忍容性を示した。

有害事象は 16 例 26 件発現し、そのうち 15 例は R406 投与例（R406 投与例の 56%）、1 例はプラセボ投与例（プラセボ投与例の 13%）であった。有害事象の 26 件中 23 件は軽度、3 件は中等度と判定された。重篤な有害事象は認められなかった。全投与グループかつ 600 mg を投与された被験者で最も頻度が高かった体位性めまい以外は、被験者における有害事象の発現率と R406 の用量増加との間に明らかな関連性は認められなかった。試験中、臨床的に問題となる臨床検査値は認められなかった。要約データを評価した結果、経時的又は R406 の投与量の増加に伴う明らかな傾向は認められなかった。検討したいずれの用量においてもプラセボ投与例と R406 投与例の間に明らかな差は認められなかった。

バイタルサインに臨床的に問題となる傾向は認められなかったが、600 mg を投与された被験者の 6 例中 4 例に、特に起立時の拡張期血圧が時々上昇した。

身体所見及び安全性に関連するその他の観察項目に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.5.2.4.1-1 有害事象の発現状況 – パート A

	R406 80 mg		R406 250 mg		R406 400 mg		R406 500 mg		R406 600 mg		R406 Total		Placebo	
N	5		5		6		5		6		27		8	
Number (%) of Subjects*	2	(40%)	1	(20%)	4	(67%)	3	(60%)	5	(83%)	15	(56%)	1	(13%)
神経系障害	1	(20%)	1	(20%)	3	(50%)	2	(40%)	5	(83%)	12	(44%)	1	(13%)
浮動性めまい	0		0		1	(17%)	0		0		1	(4%)	0	
体位性めまい	1	(20%)	0		1	(17%)	1	(20%)	5	(83%)	8	(30%)	1	(13%)
頭痛	1	(20%)	0		1	(17%)	0		0		2	(7%)	0	
嗜眠	0		0		0		1	(20%)	0		1	(4%)	0	
錯感覚	0		1	(20%)	0		0		0		1	(4%)	0	
傾眠	0		0		0		1	(20%)	0		1	(4%)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(20%)	0		0		0		0		1	(4%)	0	
鼻閉	1	(20%)	0		0		0		0		1	(4%)	0	
胃腸障害	0		0		0		1	(20%)	1	(17%)	2	(7%)	0	
下痢	0		0		0		1	(20%)	0		1	(4%)	0	
鼓腸	0		0		0		1	(20%)	0		1	(4%)	0	

	R406 80 mg	R406 250 mg	R406 400 mg	R406 500 mg	R406 600 mg	R406 Total	Placebo
悪心	0	0	0	0	1 (17%)	1 (4%)	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (20%)	0	1 (4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (33%)	0	0	2 (7%)	0
筋痛	0	0	2 (33%)	0	0	2 (7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (20%)	2 (33%)	3 (11%)	0
処置後局所反応	0	0	0	1 (20%)	2 (33%)	3 (11%)	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (20%)	0	1 (4%)	0
倦怠感	0	0	0	1 (20%)	0	1 (4%)	0

*Total number (%) of subjects in each group reporting at least 1 adverse event
Adverse Events coded using MedDRA v.7.1
(Source: 5.3.3.1.1 Table 14.2.1.2)

2.7.6.5.2.4.2 パートB

R406 を Day 1 及び Day 7 に 1 日 1 回、Day 2～6 に 1 日 2 回、100、200 及び 300 mg（最大用量）の用量で投与したとき、おおむね良好な忍容性を示した。

有害事象は 21 例 92 件発現し、そのうち 15 例は R406 投与例（R406 投与例の 83%）、6 例はプラセボ投与例（プラセボ投与例の 100%）であった。有害事象の 92 件中 79 件は軽度、13 件は中等度と判定された。重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現率と R406 の用量増加との間に明らかな関連性は認められなかった。最も多い有害事象は頭痛（44%）及び悪心（39%）であった。消化器系の有害事象の中には、高用量でより多く投与された添加物（特に、プラセボ投与例は様々な量の添加物の混合物を投与している）に関連するものもあった。

300 mg を 1 日 2 回投与した被験者で、循環血中の好中球の可逆的な減少が認められた。これらの変化は、リンパ球数の増加とそれに伴う単球の数及び割合のわずかな減少を反映していた。重要な点として、血球数は次の評価時点である 72 時間以内に回復していた。それ以外には、要約データの視覚的評価から、経時的又は R406 の投与量の増加に伴う明らかな傾向は認められなかった。検討したいずれの用量においてもプラセボ投与例と R406 投与例の間に明らかな差は認められなかった。

100 及び 200 mg の用量では、バイタルサイン、身体所見及びその他の観察項目に臨床的に問題となる傾向は認められなかったが、300 mg を 1 日 2 回 7 日間投与した被験者 6 例中 3 例に起立時の拡張期血圧の上昇の異常所見が認められた。

表 2.7.6.5.2.4.2-1 有害事象の発現状況 – パート B

	R406 100 mg		R406 200 mg		R406 300 mg		R406 Total		Placebo	
N	6		6		6		18		6	
Number (%) of subjects*	4	(67%)	6	(100%)	5	(83%)	15	(83%)	6	(100%)
神経系障害	4	(67%)	4	(67%)	3	(50%)	11	(61%)	3	(50%)
浮動性めまい	2	(33%)	0		0		2	(11%)	0	
体位性めまい	2	(33%)	1	(17%)	1	(17%)	4	(22%)	0	
頭痛	1	(17%)	4	(67%)	3	(50%)	8	(44%)	1	(17%)
知覚過敏	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
嗜眠	0		1	(17%)	0		1	(6%)	2	(33%)
不随意性筋収縮	0		1	(17%)	0		1	(6%)	1	(17%)
傾眠	1	(17%)	0		0		1	(6%)	0	
眼障害	0		1	(17%)	0		1	(6%)	1	(17%)
眼瞼浮腫	0		0		0		0		1	(17%)
視覚障害	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
耳および迷路障害	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
耳痛	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(17%)	5	(83%)	3	(50%)	9	(50%)	5	(83%)
咳嗽	0		1	(17%)	2	(33%)	3	(17%)	0	
咽喉乾燥	0		1	(17%)	1	(17%)	2	(11%)	0	
呼吸困難	1	(17%)	0		0		1	(6%)	0	
鼻出血	1	(17%)	0		0		1	(6%)	0	
嗄声	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
鼻閉	1	(17%)	2	(33%)	2	(33%)	5	(28%)	4	(67%)
咽喉頭疼痛	0		3	(50%)	1	(17%)	4	(22%)	3	(50%)
湿性咳嗽	1	(17%)	0		0		1	(6%)	0	
胃腸障害	0		4	(67%)	5	(80%)	9	(50%)	1	(17%)
腹部不快感	0		1	(17%)	3	(50%)	4	(22%)	0	
腹痛	0		1	(17%)	0		1	(6%)	1	(17%)
軟便	0		0		2	(33%)	2	(11%)	0	
悪心	0		2	(33%)	5	(83%)	7	(39%)	0	
歯冠周囲炎	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
嘔吐	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
腎および尿路障害	0		2	(33%)	0		2	(11%)	0	
頻尿	0		2	(33%)	0		2	(11%)	0	
皮膚および皮下組織障害	0		1	(17%)	3	(50%)	4	(22%)	2	(33%)
血管神経性浮腫	0		0		0		0		1	(17%)
紅斑	0		0		1	(17%)	1	(6%)	1	(17%)
そう痒症	0		1	(17%)	1	(17%)	2	(11%)	0	
発疹	0		0		1	(17%)	1	(6%)	0	
丘疹	0		0		1	(17%)	1	(6%)	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		2	(33%)	0		2	(11%)	1	(17%)
関節痛	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
背部痛	0		2	(33%)	0		2	(11%)	0	
頚部痛	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
四肢痛	0		0		0		0		1	(17%)
代謝および栄養障害	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
食欲減退	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
感染症および寄生虫症	0		0		0		0		1	(17%)
上気道感染	0		0		0		0		1	(17%)
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		1	(17%)
処置後局所反応	0		0		0		0		1	(17%)
血管障害	1	(17%)	0		0		1	(6%)	0	
低血圧	1	(17%)	0		0		1	(6%)	0	
全身障害及び投与局所様態	0		2	(33%)	0		2	(11%)	0	
無力症	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
倦怠感	0		1	(17%)	0		1	(6%)	0	
精神障害	0		0		0		0		1	(17%)
異常な夢	0		0		0		0		1	(17%)

Adverse Events coded using MedDRA v.7.1
*Total number (%) of subjects in each group reporting at least 1 adverse event
A single oral dose of R406 or matching placebo was administered once daily on Days 1 and 7 and twice daily on Days 2-6
(Source: 5.3.3.1.1 Table 14.3.1.2)

2.7.6.5.3 結論

パート A（単回漸増投与）では、R406 の 600 mg（最大用量）までの用量で健康男性被験者において、おおむね良好な忍容性を示した。最も多く認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、体位性めまいだった。パート B（反復漸増投与）では、R406 は、200 mg までの用量で健康男性被験者においておおむね良好な忍容性を示した。しかし、300 mg の 1 日 2 回投与（最大用量）では忍容性は低く、悪心、腹部不快感及び軟便などの胃腸関連の有害事象が発現し、治験薬との因果関係を否定できないと判定された。

パート B（反復漸増投与）では、300 mg の 1 日 2 回投与により循環血中の好中球の可逆的な減少が認められた。

経口投与後、R406 は速やかに吸収された。

パート A（単回漸増投与）では、80 mg から 400 mg の用量範囲で線形な吸収を示すと考えられたが、400 mg から 600 mg の間の曝露量の差はわずかであった。平均消失半減期は 12.9～20.9 時間であった。

パート B（反復漸増投与）では、1 日 2 回投与後に 100 mg から 200 mg の用量範囲で用量線形性が認められた。300 mg では用量比を上回った C_{max} 及び AUC の増加が認められたことから、300 mg の 1 日 2 回投与では薬物動態が非線形となることが示された。

本試験では、CD63 発現を好塩基球活性化のマーカーとして、CD63 発現阻害を SYK 阻害のマーカーとして用いた。R406 の用量の増加及び血漿中濃度の増加に伴って阻害の程度及び阻害の持続時間が増加し、明らかな用量反応性が認められた。全被験者及び全時点を対象とした本試験の被験者の薬力学解析から、EC_{50} は 500 ng/mL であることが示唆された。

本試験では、その機序は明らかではないものの、CD14、CD45+（CD14+）を有する単球が R406 により減少する結果が得られた。

2.7.6.6 健康男性を対象とした第 I 相臨床試験及び薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（C788-001）

添付資料 5.3.3.1.2（参考資料）

2.7.6.6.1 試験方法

治験の標題：
A Single Centre, Randomized, Phase I Protocol to Investigate Tolerability, Pharmacokinetic Profile and Interactions with Food and Ketoconazole of Single and Multiple Doses of R935788 in Young Healthy Male Subjects

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
• R788 の単回経口漸増投与及び選択された反復投与方法の安全性及び忍容性を検討する。
• R788 及びその代謝物 R406 の単回投与時及び定常状態における薬物動態プロファイルを明らかにする。

2. 副次目的
• ケトコナゾールの反復経口投与が R788 及びその代謝物 R406 の単回投与時の薬物動態に与える影響を評価する。
• R788 を固形製剤として単回投与時の薬物動態（相対的バイオアベイラビリティを含む）を単回漸増投与試験で用いた粉末製剤（経口懸濁液として投与）と比較評価する（本パートは計画されたが実施しなかった）。
• R788 を固形製剤として高脂肪食摂取後に単回投与時の薬物動態（相対的バイオアベイラビリティを含む）を一晩絶食した空腹時と比較評価する（本パートは計画されたが実施しなかった）。

治験方法：
本試験は若年健康男性を対象とした単一施設第 I 相臨床試験であり、4 パートから構成されていたが、臨床開発計画の変更により、治験依頼者はパート D を実施しないことを決定した。
パート A は漸増投与による二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。被験者にプラセボ又は R788 粉末製剤（80 mg、250 mg 及び 400 mg）を[redacted]の経口懸濁液として単回経口投与した。
パート B は二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験であった。Day 1 に朝 1 回、Day 2～6 に 1 日 2 回及び Day 7 に朝 1 回、被験者にプラセボ又は R788（160 mg）を 12 回投与した。
パート C は二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験であった。2 つの投与期のそれぞれにおいて、被験者に R788（80 mg）を単回投与した。2 つの投与期のうち 1 つの投与期では、Day −1 に 1 回及び Day 1～3 に 1 日 2 回、被験者にケトコナゾールを 7 回投与した。一方の投与期では、被験者にケトコナゾールプラセボを 7 回投与した。

被験者数（計画時及び解析時）：
パート A に 18 例、パート B に 8 例及びパート C に 8 例の被験者をそれぞれ登録した。全被験者が安全性解析対象とされ、R788 を投与した被験者が薬物動態解析対象とされた。

【目標症例数の設定根拠】
本試験は、新規化合物 R788（R406 のプロドラッグ）の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相臨床試験であった。症例数の算出根拠となる変動性の推定値は存在しなかった。パート A 及びパート B で選択された症例数は、第 I 相臨床試験におけるこれまでの経験に基づいて決定した。
ケトコナゾールとの相互作用（パート C）における症例数 8 例は、臨床的に問題となる曝露量の増加を検出する検出力を有するように計画されているが、影響がないことを実証するための FDA の基準を満たしていなかった。典型的な被験者内の変動係数 25%に基づき、2 期クロスオーバー試験で計 8 例の被験者（各投与順序に 4 例を無作為割付け）で実施すれば、曝露量の 50%増加を統計学的に対して有意水準 5%（片側検定）で 95%の検出力が得られ、曝露量の倍増に対して 99%を超える検出力が得られた。

診断及び主な組入れ基準：
18 歳以上 45 歳以下、BMI が 19 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下、非喫煙者又は 1 日 10 本未満又はそれに相当する喫煙者であり、書面によるインフォームド・コンセントを行うことができ、治験参加意思のある健康男性

治験薬、用量及び投与方法：
1. 治験薬
R788 [redacted]は粉末製剤としてボトルに入れて供給され、80 mg、160 mg、250 mg 及び 400 mg を[redacted]に懸濁して経口投与された。
ケトコナゾールカプセルは 200 mg の単回用量として経口投与された。

2. 対照薬
R788 プラセボは[redacted]のみ、ケトコナゾールプラセボは空のゼラチンカプセルとして投与された。

【用量・用法の設定根拠】
80 mg（約 1 mg/kg）の開始用量は、安全性の理由から選択されており、非臨床薬理試験及び毒性試験、並びに完了した臨床試験（C406-001 試験）における R406 の単回及び反復投与結果に基づいて決定した。パート B（反復投与）及びパート C（ケトコナゾール相互作用）の用量選択は、本試験のパート A から得られた安全性、忍容性及び薬物動態データに基づいて行った。

投与期間：
パート A では、被験者に R788 又はプラセボを単回投与した。パート B では、被験者に R788 又はプラセボを 12 回（7 日間）投与した。パート C では、被験者に 2 つの投与期間でそれぞれ R788 を単回投与し、2 つの投与期間のうちの 1 つの投与期間でケトコナゾールを 7 回（4 日間）投与した。

評価基準：
1. 薬物動態
血漿中 R406（R788 の活性本体）の T_{max}、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ を評価した。

2. 安全性
血圧、脈拍数、12 誘導心電図パラメータ、II 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）及び有害事象

統計手法：
平均値、中央値、標準誤差、標準偏差及び範囲を含む要約統計量を算出した。

1. 薬物動態パラメータ
WinNonlin Professional（Pharsight Corporation、Cary、NC、Version 4.1）を用いて薬物動態パラメータを算出した。個々の被験者について薬物動態パラメータを算出した。また、Microsoft Excel を用いて要約統計量を示した。ケトコナゾール併用投与が R788 の AUC 及び C_{max}、並びに R406 の AUC 及び C_{max} に与える影響を検討するため追加解析を実施した。

2. 安全性パラメータ
血圧、心拍数、12 誘導心電図パラメータ及び臨床検査の個別データ及び要約データは、平均値、中央値、標準偏差及び範囲（最小値及び最大値）を適宜、表に示した。尿検査の個別データも表に示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）に従って集計し、要約した。本試験では MedDRA version 8.0 を用いた。

2.7.6.6.2 試験結果

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

パート A に 18 例、パート B に 8 例及びパート C に 8 例、計 34 例が本試験に組み入れられた。すべての被験者が試験を完了した。

2.7.6.6.2.2 被験者背景

各試験パート内の被験者は、年齢及び BMI に関して投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.6.2.2-1　試験パート別の年齢及び BMI の範囲

Study Part	Age range (years)	BMI range (kg/m^2)	Race
A: single rising dose	19-34	21-27	16 white, 1 black, 1 Asian
B: multiple dose	21-25	21-28	7 white, 1 black
C: ketoconazole interaction	19-29	21-26	8 white

(Source: 5.3.3.1.2 Table 6)

2.7.6.6.2.3 薬物動態

いずれの被験者においても R788 の最高濃度は 7 ng/mL 未満であり、投与後 2 時間を超えた測定時点で定量可能な R788（0.5 ng/mL 超）は得られなかった。R788 は速やかかつ大部分が R406 に変換された。R788 250 mg と 400 mg の間で R406 の曝露量に差を認めなかったものの、投与量を 80 mg から 250 mg に増量した際に、R406 の曝露量は用量依存的に増加した。平均消失半減期は 12～16 時間であった。R788 160 mg を 7 日間反復投与したときの、R406 の曝露量

は Day 1 と比較して Day 7 で約 2～2.5 倍に増加した。1 日 2 回の投与を 3～4 日間行った結果、見かけ上の定常状態に達した。R788 80～400 mg を単回経口投与したときの R406 の被験者間の変動は小さく、16.8～26.8%（AUC_{0-24} による評価）であった。この変動は、R788 160 mg を 1 日 2 回反復投与したときの方がわずかに大きかった（47%）。被験者に R788 とケトコナゾールを併用投与したとき、血漿中 R406 曝露量は増加した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の上昇の平均値は、それぞれ 37%及び 102%であった。ケトコナゾール非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC 比の 90%信頼区間は 1.25 の上限を超えた。平均消失半減期は 14.2 時間から 18.4 時間に増加した。これらのデータは、CYP3A4 を介した代謝の阻害により、ケトコナゾールが R406 の曝露を実質的に増加させた可能性を示唆している。

表 2.7.6.6.2.3-1　R788 単回投与時の R406 の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

R406 PK Parameters	80 mg (n=5)	250 mg (n=5)	400 mg (n=5)
T_{max} (h)	1.10 ± 0.22	1.60 ± 0.42	1.60 ± 0.42
C_{max} (ng/mL)	306 ± 46.1	1140 ± 122	1220 ± 317
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	3150 ± 982	13700 ± 3140	13400 ± 4360
$t_{1/2}$ (h)	14.8 ± 4.67	16.0 ± 2.75	12.1 ± 1.95

(Source: 5.3.3.1.2 Table 7)

表 2.7.6.6.2.3-2　R788 160 mg 反復投与時の Day 1 及び Day 7 における R406 の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

		R406 PK Parameters		
Day of Dosing	n	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
Day 1	6	1.25 ± 0.42	747 ± 286	5500 ± 2030
Day 7	6	1.08 ± 0.20	1530 ± 534	14100 ± 6640

(Source: 5.3.3.1.2 Table 8)

表 2.7.6.6.2.3-3　ケトコナゾール併用又は非併用下で R788 単回投与時の R406 の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

		R406 PK Parameters		
Treatment	n	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)
80 mg R788 + Placebo	8	1.38 ± 0.44	328 ± 45.7	3770 ± 735
80 mg R788 + Ketoconazole	8	1.69 ± 0.46	454 ± 83.7	7770 ± 2410

(Source: 5.3.3.1.2 Table 9)

表 2.7.6.6.2.3-4　R406 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に関する最小二乗幾何平均値の比（ケトコナゾール併用時/非併用時）の推定値及び 90%信頼区間

	LS geomean R788		Ratio (R788+Ketoconazole / R788)	
Parameter	with Ketoconazole	LS geomean R788	Estimate	90% CI
C_{max} (ng/mL)	447	325	1.37	(1.23, 1.53)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	7479	3705	2.02	(1.77, 2.30)

(Source: 5.3.3.1.2 Appendix 12 Table 12)

2.7.6.6.2.4 安全性

本試験に参加した健康若年男性被験者に対する R788 の忍容性は良好であった。

- 臨床検査結果、バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目において、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。
- 重篤な有害事象は認められなかった。

- 治験薬投与中に有害事象は 34 例中 14 例（41%）で計 22 件報告された。これらの事象の内訳は、プラセボを投与した 5 例では 2 例（40%）4 件であったのに対し、R788 を投与した 29 例では 12 例（41%）18 件であった。
  - パート A：単回漸増投与

    治験薬投与中に有害事象は 18 例中 6 例（33%）で計 10 件報告された。R788 を投与した 15 例では 5 例（33%）9 件であり、プラセボを投与した 3 例では 1 例（33%）1 件であった。すべての治験薬投与中の有害事象は軽度と判断された。最も一般的な有害事象は、R788 を投与した被験者の 15 例中 4 例（27%）に発現した体位性めまいであった。
  - パート B：反復投与

    治験薬投与中に有害事象は 8 例中 3 例（38%）で計 6 件報告された。R788 を投与した 6 例では 2 例（33%）3 件であり、プラセボを投与した 2 例では 1 例（50%）3 件であった。このうち 2 件が中等度（腹痛及び咽喉頭疼痛）であり、R788 投与との因果関係はおそらく関連なしと判断された。4 件の有害事象が軽度であった。複数回発生した唯一の有害事象は処置後局所反応であった。
  - パート C：ケトコナゾール相互作用

    治験薬投与中に有害事象は、R788 及びケトコナゾールプラセボを投与した 8 例中 5 例（63%）で計 6 件報告された。R788 及びケトコナゾールを投与した被験者から有害事象は報告されなかった。すべての有害事象が軽度と判定された。最も高頻度で認めた有害事象は頭痛及び背部痛であった。

表 2.7.6.6.2.4-1　治験薬投与中の有害事象の発現状況 – パート A

Primary system organ class Preferred term	Treatment (R788/placebo)					
	80 mg		250 mg		400 mg		Placebo	
N	5		5		5		3	
Total number (%) of Subjects*	0		1	(20%)	4	(80%)	1	(33%)
胃腸障害	0		0		1	(20%)	0	
悪心	0		0		1	(20%)	0	
傷害、中毒および処置合併症	0		0		1	(20%)	0	
処置後局所反応	0		0		1	(20%)	0	
神経系障害	0		1	(20%)	3	(60%)	1	(33%)
浮動性めまい	0		0		1	(20%)	0	
体位性めまい	0		1	(20%)	3	(60%)	0	
頭痛	0		0		0		1	(33%)
腎および尿路障害	0		0		1	(20%)	0	
夜間頻尿	0		0		1	(20%)	0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		1	(20%)	0	
丘疹	0		0		1	(20%)	0	

*Total number (%) of subjects: the number of subjects in each group reporting at least 1 adverse event
All adverse events reported were mild
Adverse Events coded using MedDRA v.8.0
A single oral dose of R788 or matching placebo was administered in the morning of Day 1
(Source: 5.3.3.1.2 Table 14.4.1)

表 2.7.6.6.2.4-2　治験薬投与中の有害事象の発現状況 – パート B

Primary system organ class Preferred term	Treatment (R788/placebo) 160 mg		 Placebo	
N	6		2	
Total number (%) of Subjects*	2	(33%)	1	(50%)
眼障害	0		1	(50%)
眼充血	0		1	(50%)
胃腸障害	1	(17%)	0	
腹痛	1	(17%)	0	
障害、中毒および処置合併症	1	(17%)	0	
処置後局所反応	1	(17%)	0	
神経系障害	0		1	(50%)
体位性めまい	0		1	(50%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	(50%)
咽喉頭疼痛	0		1	(50%)

*Total number (%) of subjects: the number of subjects in each group reporting at least 1 adverse event
Adverse Events coded using MedDRA v.8.0
A single oral dose of R788 or matching placebo was administered once daily on Days 1 and 7 and twice daily on Days 2-6
(Source: 5.3.3.1.2 Table 14.4.2)

表 2.7.6.6.2.4-3　治験薬投与中の有害事象の発現状況 – パート C

Primary system organ class Preferred term	Treatment Ketoconazole		 Placebo		Ketoconazole + R788 (80 mg)	Placebo + R788 (80 mg)	
N	8		8		8	8	
Total number (%) of Subjects*	1	(13%)	1	(13%)	0	5	(63%)
筋骨格系および結合組織障害	1	(13%)	0		0	1	(13%)
背部痛	1	(13%)	0		0	1	(13%)
神経系障害	0		1	(13%)	0	2	(25%)
頭痛	0		1	(13%)	0	2	(25%)
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0	1	(13%)
鼻漏	0		0		0	1	(13%)
皮膚および皮下組織障害	0		0		0	1	(13%)
皮膚乾燥	0		0		0	1	(13%)

*Total number (%) of subjects: the number of subjects in each group reporting at least 1 adverse event
All adverse events reported were mild
Adverse Events coded using MedDRA v.8.0
All subjects received 80 mg of R788 in the morning of Day 1 in each treatment period
All subjects received Ketoconazole or placebo in the evening of Day -1 and twice daily on Days 1-3 in each treatment period
(Source: 5.3.3.1.2 Table 14.4.3)

2.7.6.6.3 結論

- R788 は 400 mg までの単回投与及び 160 mg の 7 日間の反復投与（12 回）で良好な忍容性を示した。
- R788（又はその代謝物である R406）とケトコナゾールの薬物相互作用による臨床的に問題となる所見又は有害事象は認められなかった。
- R788 は速やかかつ大部分が R406 に変換された。R788 250 mg と 400 mg の間で R406 の曝露量に差を認めなかったものの、投与量を 80 mg から 250 mg に増量した際に、R406 の曝露量に用量依存的な増加が認められた。平均消失半減期は 12～16 時間であった。
- R788 160 mg を 7 日間反復投与した際に、R406 の曝露量は Day 1 と比較して Day 7 で約 2～2.5 倍に増加した。1 日 2 回の投与を 3～4 日間行った結果、見かけ上の定常状態に達した。
- 被験者に R788 とケトコナゾールを併用投与した際に、血漿中 R406 曝露量は増加した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の上昇の平均値は、それぞれ 37%及び 102%であった。ケトコナゾール非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC 比の 90%信頼区間は、C_{max} は部分的に、$AUC_{0-\infty}$は全体が上

限である 1.25 を超えた。平均消失半減期は 14.2 時間から 18.4 時間に増加した。これらのデータは、CYP3A4 を介した代謝の阻害により、ケトコナゾールが R406 の曝露を実質的に増加させた可能性を示唆している。

2.7.6.7 健康人を対象とした第 I 相臨床試験（C788-003）

添付資料 5.3.3.1.3（参考資料）

2.7.6.7.1 試験方法

治験の標題：
A Single Center, Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerance and Pharmacokinetic Profile of 21 Days of Dosing of R788 in Healthy Adult Volunteers.

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の治験実施医療機関入院日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
・R788 反復投与時の安全性及び忍容性を検討する。
・R788 反復投与時の R788 及び代謝物 R406 の薬物動態プロファイルを決定する。

2. 副次目的
・R788 反復投与時の R788 及び代謝物 R406 の薬力学プロファイルを決定する。

治験方法：
本試験は、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、R788 の反復投与時の安全性及び忍容性を検討し、R788 及びその代謝物である R406 の薬物動態及び薬力学プロファイルの特性を明らかにすることを目的としてデザインされた。R788 又はプラセボを Day 1 及び 21 の朝に単回投与、Day 2～19 に 1 日 2 回（12 時間ごと）投与する計画であった。10 例中 4 例で、試験最終週に試験薬の投与中止を必要とする有害事象がみられたことから、残りの 6 例では投与スケジュールが 1 日短縮された（Day 1 及び 20 は単回投与、Day 2～19 は 1 日 2 回投与）。
以上より、10 例からなる単一コホートとして、治験薬は Day 1 及び 20 には 1 日 1 回、Day 2～19 には 1 日 2 回投与された。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
10 例（男性 5 例、女性 5 例）

【目標症例数の設定根拠】
本試験では、検出力の計算を行わず、R788 の単回及び反復経口投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学に関する情報を得るために設定された。治療群あたりの被験者数は、本試験の目的を満たすのに十分であると判断された。

2. 解析対象症例数
・安全性解析対象集団：10 例
・薬力学解析対象集団：10 例
・薬物動態解析対象集団：10 例

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
1) 18 歳以上 65 歳以下で BMI が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の男性及び女性（女性は閉経後であること又は外科的に妊孕性がないこと）
2) 試験前の既往歴、身体検査及び 12 誘導心電図により健康と判定された被験者
3) 臨床検査値が基準範囲内にある又は臨床的に許容できると治験担当医師が判断した被験者
4) スクリーニング時に Hbs 抗原、C 抗体、HIV I 及び II 検査が陰性の被験者
5) スクリーニング時及び入院時に乱用薬物検査及びアルコール検査が陰性の被験者
6) 非喫煙者、若しくは 1 日当たり紙巻タバコ 10 本未満又は同等の喫煙者
7) 書面によるインフォームド・コンセントへの署名が可能であり、かつ署名する意思のある被験者

2. 除外基準
1) 上記の選択基準を満たさない被験者
2) 呼吸器、消化器、腎臓、肝臓、血液、リンパ、神経、心血管、精神、筋骨格、泌尿生殖器、免疫、皮膚、結合組織の疾患又は障害に関する臨床的に問題となる既往歴又は合併症を有する被験者
3) 臨床的に問題となる手術歴を有する被験者
4) 臨床的に問題となる家族歴を有する被験者
5) アトピーに関連する臨床的に問題となる既往歴を有する被験者
6) 薬物過敏症に関連する臨床的に問題となる既往歴を有する被験者
7) アルコール依存症の既往歴を有する被験者

8) 薬物乱用の既往歴を有する被験者
9) スクリーニング時の QTc が 450 ms を超える被験者
10) 1 週間に 28 単位を超えるアルコールを摂取している被験者
11) スクリーニング時に重大な感染又は既知の炎症過程を有する被験者
12) スクリーニング時及び/又は入院時に急性消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、胸やけ等）を認めた被験者
13) スクリーニング時及び/又は入院時にインフルエンザ等の急性感染症に罹患している被験者
14) 初回投与前 4 週以内に、治験担当医師及び治験依頼者により臨床的に重要ではないと合意されている処方薬を使用した被験者（ホルモン補充療法は認められる）
15) 初回投与前 7 日以内に、治験担当医師及び治験依頼者により臨床的に関連性がないと合意されている大量ビタミン療法及びセント･ジョーンズ･ワートを含む市販薬（通常量のビタミン剤及びハーブサプリメントを除く）を使用した被験者
16) 初回投与前 4 ヵ月以内に治験薬を使用した及び/又は何らかの臨床試験に参加した被験者
17) 初回投与前 3 ヵ月以内に血液又は血液製剤を提供した及び/又は受けた被験者
18) ベジタリアン、ビーガン及び/又は治療による食事制限中の被験者
19) 治験担当医師と確実に連絡が取れない被験者
20) 試験の要件を満たす可能性が低い被験者

治験薬、用量及び投与方法：
R788（[redacted]）の粉末 250 mg を 120 mL の[redacted]に懸濁し経口溶液とした。何も溶解していない[redacted]をプラセボとした。服薬後は 80 mL の水ですすいだ。なお、[redacted]は[redacted]を含んでいた。

用法・用量
250 mg の R788 の粉末を[redacted]に懸濁した経口溶液又は[redacted]単独（プラセボ）120 mL を Day 1 及び 21 は単回投与、Day 2～20 は 1 日 2 回（12 時間間隔）で投与することとした。データレビュー後にさらなる被験者を計画する場合、用量レベルは 250 mg を超えないものとした。試験の安全性及び科学的価値を高めることが適切であると考えられる場合は、反復投与又は低用量での投与が可能であり、これは治験責任医師と治験依頼者の議論により決定するものとした。

【用法用量の設定根拠】
R788 250 mg を単回投与した後の R406 の全身曝露量は、R406 200 mg を投与した他の第 I 相臨床試験での曝露量と同等だった。よって、本試験で計画された R788 250 mg の 1 日 2 回投与は、R406 200 mg の 1 日 2 回投与と同等であると想定された。

投与期間：
Day 1 及び 20 は 1 日 1 回、Day 2～19 は 1 日 2 回（試験中に発現した有害事象により、当初の計画から投与期間を 1 日前倒しした。）

評価基準：
1. 薬物動態
血漿中 R406（R788 の活性本体）に関する以下のパラメータを評価する。
・t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、λ_z、$t_{1/2}$、R_O、AUC_{ss}、R_{lin}

2. 薬力学
フローサイトメトリー
・CD3+ T リンパ球、CD4+ヘルパーT リンパ球（%）、CD8+細胞傷害性 T リンパ球（%）
・CD20+ B リンパ球（%）
・CD14+単球（%）及び単球における CD14 発現レベル（mfi）
・CD32+単球及び好中球（%）、並びに単球における CD32 発現レベル（mfi）
・CD64+単球（%）及び単球における CD64 発現レベル（mfi）
・CD11b+好中球（%）及び好中球における CD11b 発現レベル（mfi）。

3. 安全性
血圧、脈拍数、12 誘導心電図パラメータ、II 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）及び有害事象

統計手法：
1. 薬物動態パラメータ
R406 血漿中濃度データ及び薬物動態パラメータに関し、平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値で要約した。Day 1、7 及び 20 における血漿中濃度について薬物動態パラメータを算出した。Day 1、7 及び 20 における R406 の血漿中濃度の個別値及び幾何平均値を、時間に対してプロットした。また、R406 の平均及び個々のトラフ血漿中濃度もプロットした。

2. 薬力学パラメータ
フローサイトメトリーデータを、平均、中央値、標準偏差及び範囲（最小及び最大）により表示した。

3. 安全性パラメータ
被験者ごとの血圧及び要約した血圧、心拍数、12 誘導心電図パラメータ、臨床検査データを平均値、中央値、標準偏差及び範囲（最小値及び最大値）を表示した。被験者ごとの尿検査データも表示した。有害事象は、医学規制用語集（MedDRA）により表示･要約した。本試験では MedDRA Version 8.0 を使用した。

2.7.6.7.2 試験結果

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び背景

本試験には健康人 10 例（女性 5 例、男性 5 例）が登録され、6 例（女性 3 例、男性 3 例）が試験を完了した。残り 4 例は、有害事象のため治験担当医師により投薬中止と判定された。

表 2.7.6.7.2.1-1　被験者背景

Parameter	Statistics	Treatment (R788/Placebo)	
		250 mg	Placebo
Age (years)	n	8	2
	Mean	40.9	45.0
	Standard Deviation	16.09	26.87
	Median	40.0	45.0
	Minimum	23	26
	Maximum	62	64
Weight (kg)	n	8	2
	Mean	72.15	66.15
	Standard Deviation	7.893	8.132
	Median	72.15	66.15
	Minimum	61.1	60.4
	Maximum	82.0	71.9
Height (m)	n	8	2
	Mean	1.729	1.715
	Standard Deviation	0.0476	0.1485
	Median	1.720	1.715
	Minimum	1.67	1.61
	Maximum	1.82	1.82
BMI (kg/m^2)	n	8	2
	Mean	24.3	22.5
	Standard Deviation	3.06	0.71
	Median	23.0	22.5
	Minimum	21	22
	Maximum	29	23

(Source 5.3.3.1.3 Table 14.1)

2.7.6.7.2.2 薬物動態

本試験において、R788（[redacted]）250 mg を経口投与した後、R406 は速やかに吸収され、良好な経口曝露を示すことが示唆された。1 日 2 回の投与後 3、4 日で定常状態に達し、Day 7 と最終投与日の間で曝露量に変化は認められなかった。

表 2.7.6.7.2.2-1　健康人における R788 反復経口投与後の R406 薬物動態パラメータ

	R406 Group Averages# ± SD		
PK Parameters	Day 1 (n=8)	Day 7 (n=8)	Day 20 (n=4[a])
t_{max} (h)	1.19±0.26	4.75±6.94[b]	1.25±0.29
C_{max} (ng/mL)	723±213[c]	2020±832	2140±1010
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	5570±1370	30700±12300	24700±14400
AUC_{ss} (ng•h/mL)		29600±11700	29900±15200
Ro		4.04±1.61	3.34±1.94
R_{lin}		1.53±0.31	1.74±0.61
$t_{1/2}$ (h)	24.2±13.9	15.7±14.5	18.2±2.90

Arithmetic mean
a Four subjects (active subjects) were withdrawn from the study due to adverse effects. No PK calculations were performed on their last dose, since there were not enough plasma samples to perform full PK calculation. Half life was the only PK parameter calculated on these subjects.

b The average Day 7 t_{max} value is skewed by the two subjects whose t_{max} coincidentally followed the second dose (t_{max} was approx. 16 hours after the morning dose) that day - a situation that could not occur on Day 1 or Day 20 (QD dosing days)
c The limit of quantitation (LOQ) of the assay is 0.25 ng/mL. Concentrations below the LOQ are reported as BQL. BQL = 0 for calculation purposes.
(Source: 5.3.3.1.3 Table 5)

表 2.7.6.7.2.2-2　健康人における R788 反復経口投与後の R406 薬物動態パラメータの男女比較（Day 7）

	Day 7 Avarage# ± SD	
	Female (n=4 active)	Male (n=4 active)
Age (y)	55.5±5.00	26.3±2.99
Weight (kg)	74.3±9.84	70.0±6.04
t_{max} (h)	4.75±7.5	4.75±7.5
C_{max} (ng/mL)	2090±955	1952±831
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	35800±14400	25500±8920
AUC_{ss} (ng•h/mL)	33800±13600	25300±9150
Ro	5.19±1.53	2.89±0.48
R_{lin}	1.50±0.32	1.56±0.33
$t_{1/2}$ (h)	22.6±18.4	8.75±4.68

Arithmetic mean
(Source: 5.3.3.1.3 Table 6)

2.7.6.7.2.3 薬力学

本試験では、SYK 阻害薬である R788 を 250 mg、14 日間以上投与したとき、末梢血中 CD14 発現単球の有意な減少を引き起こすことが示唆された。初回投与後 4 時間以内に CD14 発現単球のわずかな減少が観察されたが、統計学的に有意ではなく慎重に解釈する必要があるものの、経時的に観察された持続的な減少は、R406 を 7 日間直接投与した過去の試験結果と一致した。

CD14 発現細胞は絶対数を測定するものではなく、フローサイトメトリー解析により CD45 発現白血球数に対する CD14 発現細胞数の相対比（%）の変化から算出された。したがって、CD14 発現細胞の割合（%）の減少は、発現したこのマーカーの消失（単球細胞表面からの CD14 の脱落）、末梢血中の単球/マクロファージ数の実際の減少、若しくは同じゲートにおける他の細胞集団の実質的な増加のいずれかによる可能性が考えられる。

単球上の CD14 発現量を測定したところ、全被験者で中等度から高度の発現を示したが、明確な R788 による影響は認められなかった。このことは、CD14 が単球の表面から離脱しているわけではなく、末梢血中の単球数が減少していることにより、CD14 発現細胞が減少したということを示唆している。

血液中の CD14 発現細胞減少の機序として可能性があるのは、血管からリンパ器官（脾臓）又は組織への遊走及び/又はそれらのアポトーシス/細胞死による単球の喪失である。現在のところ、SYK 経路の阻害が単球の移動及び/又は寿命の変化にどのようにつながるのかは明らかでない。これは、B リンパ球に対する R788 の作用がないこととは対照的である。B 細胞受容体シグナル伝達には SYK が関与するが、R788 は B 細胞に影響を与えないものと思われ、単球と比較して休止 B 細胞におけるこの経路の役割が異なることを示唆している。

他の単球のマーカーである CD64（Fcγ RI 受容体）により、R788 は末梢血中の単球の減少を引き起こすことが示唆された。単球上の CD64 発現レベルは、この分子を介したシグナル伝達に SYK が関与するため特に興味深い。それにも関わらず、CD64 発現は安定しているように見え、休止単球における SYK の阻害が Fc 受容体（CD64）の発現を妨げないことを示唆するような R788 作用の明確な傾向は認められなかった。

CD32 発現細胞割合（B 細胞、単球及び好中球）及び CD32 発現レベルの解析により、R788

が単球/好中球の減少を引き起こすことが示されたが、これはCD32受容体の発現レベルが安定しており表現型の変化を伴わないことを示唆した。

好中球の数及び表現型が変化する可能性を、CD11b発現CD64未発現好中球割合及びCD11b発現レベルの解析により評価した。R788はCD11b発現CD64未発現好中球割合のわずかな減少を示した。好中球表面のCD11b発現レベルは被験者間でばらつきがあったが、R788が影響を示さなかったことから、SYKの阻害は休止免疫細胞の表現型を変化させないことが確認された。

本試験では、CD14発現単球、CD32発現単球及び好中球、並びにCD64発現単球割合などのすべてのマーカーが、R788投与終了後にベースライン又はそれをわずかに上回る値まで速やか（1週間以内）に回復した。

R788による単球の減少は大きい（～65%）ものの、細胞数の急激な変化を除き、機能的な冗長性及び免疫系の回復のため、免疫機能に影響を与える可能性は低い。

2.7.6.7.2.4 安全性

治験薬と関連のある有害事象は、R788投与群で8例全例及びプラセボ投与群で2例中1例に認められた。

主な有害事象は、下痢及び発疹（発疹又は丘疹状皮疹のいずれかで報告）であった。

肝トランスアミナーゼの上昇が、R788投与群8例中5例及びプラセボ投与群2例中1例に認められた。なお、肝トランスアミナーゼは、プラセボ投与群ではγ-GTPがスクリーニング時に、R788投与群の1例ではALTが投与前に上昇した。

リンパ球の増加及び好中球の減少が、R788投与群8例中7例及びプラセボ投与群2例中1例に認められた。

1例が白血球数及び好中球数の低値のため投与中止となった。

全体として、主に可逆的な肝トランスアミナーゼの上昇により、本試験で計画した用量の20日間を超える投与での忍容性は良好ではなかったが、肝トランスアミナーゼが治験実施医療機関の中止基準に該当した被験者は 1 例のみであった。さらに、白血球減少、悪心/嘔吐/浮動性めまい、並びに発疹による中止例が認められたことにより、R788 250 mgの1日1回投与が最大忍容量を超えていることが確認された。

R788又はプラセボの投与後のバイタルサインに一貫した傾向は認められなかった。

12誘導心電図において、心拍数、QRS幅及びQT間隔の測定値は正常範囲内であった。II誘導心電図において、異常変動は認められなかった。

表 2.7.6.7.2.4-1　有害事象の発現状況

Primary system organ class Preferred term	Treatment (R788/placebo) 250 mg	 Placebo
N	8	2
Number (%) of Subjects [a)]	8 (100%)	2 (100%)
臨床検査	1 (13%)	0
肝酵素上昇	1 (13%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (13%)	0
白血球減少症	1 (13%)	0
神経系障害	3 (38%)	0
浮動性めまい	2 (25%)	0
体位性めまい	1 (13%)	0
頭痛	2 (25%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (50%)	1 (50%)
咳嗽	2 (25%)	1 (50%)
呼吸困難	1 (13%)	0
咽喉頭疼痛	2 (25%)	0
胃腸障害	6 (75%)	0
腹部不快感	1 (13%)	0
腹痛	1 (13%)	0
下痢	5 (63%)	0
鼓腸	1 (13%)	0
悪心	3 (38%)	0
嘔吐	1 (13%)	0
皮膚及び皮下組織障害	6 (75%)	0
全身性そう痒症	1 (13%)	0
発疹	2 (25%)	0
丘疹	4 (50%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (25%)	0
筋痛	1 (13%)	0
肩部痛	1 (13%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (50%)
処置後局所反応	0	1 (50%)
血管障害	1 (13%)	0
高血圧	1 (13%)	0
全身障害および投与局所様態	3 (38%)	0
無力症	2 (25%)	0
熱感	1 (13%)	0
精神障害	1 (13%)	0
不安	1 (13%)	0

a) Total number (%) of subjects in each group reporting at least 1 adverse event
MedDRA version: 8.0
(Source: 5.3.3.1.3 Table 14.2)

2.7.6.7.3 結論

健康な男性及び女性に対し R788 250 mg を 1 日 2 回投与したとき、肝トランスアミナーゼの可逆的な上昇により、全体として 20 日間までの忍容性は確認されなかった。

投与 3、4 日後に定常状態に達し、Day 7 と投与最終日の間で曝露の変化は観察されなかった。

Syk 阻害薬である R788 250 mg を 14 日間以上反復投与したところ、末梢血中の単球が一時的に減少した。しかし、R788 は単球受容体（CD14、CD32 及び CD64）又は好中球表面のマーカーである CD11b の発現に影響を与えず、Syk の阻害は健康人の免疫細胞の表現型/機能状態に影響を与えないことが示唆された。

2.7.6.8 マスバランス試験（C788-014）

添付資料 5.3.3.1.4（参考資料）

2.7.6.8.1 試験方法

治験の標題：
A Phase I Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Radiolabeled [^{14}C]-R935788 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の治験実施医療機関入院日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
・[^{14}C]R788 を単回経口投与したときの R406（活性本体）の薬物動態（PK）を検討する。
・全血及び血漿中総放射能濃度を決定する。
・尿中及び糞中の総放射能の回収率を決定する。

2. 副次目的
・血漿中、尿中及び糞中の R788 代謝物を同定する。
・R788 の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：
本試験は、健康男性被験者 6 例を対象に実施した非盲検、非無作為化、マスバランス試験であった。計画された登録/スクリーニングの予定期間は約 4 週間であった。被験者は投与約 24 時間前から投与後約 8 日まで治験実施医療機関に入院した。計画された試験実施期間は約 6 週間であった。

被験者数（計画時及び解析時）：
本試験の計画された被験者数は 6 例であった。本試験を完了した被験者は 6 例であり、試験を早期に中止又は終了した被験者はいなかった。解析対象被験者は 6 例であった。

【目標症例数の設定根拠】
本試験で選択した症例数は、同種の他の PK 試験で設定された先例に基づいており、検出力の計算に基づいていない。

診断及び主な組入れ基準：
男性、18 歳以上 45 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下であり、非喫煙者、良好な健康状態である（既往歴、身体検査、12 誘導心電図（正常範囲内）及び臨床検査結果に基づく）被験者

治験薬、用量及び投与方法：
被験者に[^{14}C]R788 150 mg（100 µCi）を経口液剤として投与した。

【用法用量の設定根拠】
関節リウマチ患者を対象とした第 II 相臨床試験で認められた有害事象のほぼすべてが、150 mg 1 日 2 回投与群で最も多く、低用量群ではそれほど顕著ではなかったことから、その後に実施した関節リウマチ患者を対象とした臨床試験で 150 mg 1 日 1 回及び 100 mg 1 日 2 回の用量を選択していることに基づき設定した。

投与期間：
単回投与

評価基準：
1. 薬物動態
各被験者について、R406 の血漿中濃度、全血中総放射能及び血漿中総放射能に基づき、モデルに依存しない方法により、可能な限り C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F を算出した。
また、尿中 R406 濃度、尿中総放射能及び糞中総放射能に基づき、可能な限り A_{eu}、A_{ef}、CL_R 及び排泄率を算出した。[^{14}C]R788 の代謝物の PK パラメータは、治験依頼者と協議の上、血漿中、尿中及び糞中濃度に基づき、適切と判断された場合に算出した。
薬物動態の算出は、必要に応じて WinNonlin（Pharsight Corporation、Version 5.2）などの市販ソフトウェアを用いて行った。

2. 安全性
有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査について評価した。

統計手法：
1. 薬物動態
PK パラメータについて要約統計量（平均値、標準偏差及び変動係数）を算出した。正式な統計解析は計画されなかった。

2. 安全性 安全性パラメータは被験者ごとに一覧表で示した。安全性パラメータについて要約統計量を算出した。正式な統計解析は計画されなかった。臨床検査では、治験実施計画書に特有でない分析対象及び/パラメータはデータベースに含まれていたが、一覧表には示さなかった。

2.7.6.8.2 試験結果

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び背景

本試験には健康男性 6 例が登録され、全例が試験を完了した。

表 2.7.6.8.2.1-1　被験者背景

Demographic Variable	
Mean age (years)	27 (range 19 to 35)
Mean weight (kg)	71.1 (range 63.8 to 85.3)
Mean height (cm)	173.9 (range 170.2 to 181.6)
Mean BMI (kg/m^2)	29.4 (range 19.5 to 23.6)
Gender (n[%])	
Male	6 (100%)
Ethnicity (n[%])	
Not Hispanic or Latino	6 (100%)
Race (n[%])	
White	5 (83.3%)
Other: White or African American	1 (16.7%)

(Source: 5.3.3.1.4 Table 11-1)

2.7.6.8.2.2 薬物動態

[^{14}C]R788 150 mg を単回経口投与したとき、血液及び血漿中の放射能は 1.00～1.50 時間で最高濃度に達し、その後定常的に消失した。血漿中 R406、血漿中総放射能及び血液中総放射能の濃度は同様に推移した。血漿中の総放射能の大部分は R406 として存在した。総放射能は投与後 192 時間まで尿及び糞中に排泄された。総放射能の回収率の総平均は 99.3%であった。糞中排泄が総放射能の主要な排泄経路であると考えられた（糞中 80%、尿中 19.3%）。R406 の尿中排泄はわずかであった（0.1%未満）。

尿中の主要代謝物は R406 の N-グルクロン酸抱合体であり、投与量の 13.9%であった。糞中に排泄された放射能の大部分は、構造未同定の代謝物 M26（30.6%）及び R406（29.8%）であった。その後、Rigel 社で実施された追加試験（N-935788-0036）により、代謝物 M26 が R406 の 3,5-ベンゼンジオール体として同定された。

代謝物検索の結果、ヒトにおける[^{14}C]R788 の代謝経路は、R406 への加水分解とそれに続く抱合及び酸化による R406 の代謝であると考えられた。主要な代謝経路は R406 の直接グルクロン酸抱合であったが、糞中の主要代謝物（M26）の生成に至る経路も R406 の主要な代謝経路であった。

表 2.7.6.8.2.2-1　R406 の血漿中薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）

Parameter (units)	Derived From Total Radioactivity	R406LC/MS Analysis
C_{max} (ng R406eq/mL)	890 (143)	1071 (546)
T_{max} [a] (hr)	1.00 (1.00, 1.00)	1.25 (1.00, 1.50)
AUC_{0-t} (ng R406eq*hr/mL)	8344 (2419)	7442 (2414)
$AUC_{0-\infty}$ (ng R406eq*hr/mL)	9557 (2538)	7449 (2413)
λ_z (1/hr)	0.0487 (0.00989)	0.0574 (0.0160)
$t_{1/2}$ (hr)	14.7 (3.02)	12.8 (3.27)
CL/F (L/hr)	17.0 (6.03)	22.6 (9.59)

a　T_{max}, median and (minimum, maximum) were provided.
(Source: 5.3.3.1.4 Table 11-2)

表 2.7.6.8.2.2-2　尿及び糞中総放射能、並びに尿中 R406 の薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）

Parameter	Total Radioactivity		R406
	Urine	Feces	Urine
A_{eu} (mg eq)/(mg) [a]	28.6 (5.07)	NA	0.0226 (0.00686)
A_{ef} (mg eq)	NA	119 (7.68)	NA
% Excreted (%)	19.3 (3.49)	80.0 (4.72)	0.0150 (0.00457)
CL_R (L/hr)	3.09 (0.900)	NA	0.00309 (0.000496)

NA = Not applicable
a A_{eu} units are (mg eq) for [^{14}C] R788 and (mg) for R406
(Source: 5.3.3.1.4 Table 11-3)

2.7.6.8.2.3 安全性

[^{14}C]R788 の投与後、4 例に 12 件の有害事象が発現した。治験薬と関連があると判断された有害事象は 3 件であり、疲労（2 例）及び悪心（1 例）であった。本試験では、臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変動又は所見は認められなかった。

全般的に、臨床的安全性の評価項目に特筆すべき変動はなく、治験薬の忍容性は良好であった。

表 2.7.6.8.2.3-1　有害事象の発現状況

System Organ Class Preferred Term	Number of Distinct Subjects (%) [^{14}C]-R788 N=6
全身障害および投与局所様態	2 (33.3%)
疲労	2 (33.3%)
穿刺部位疼痛	1 (16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3%)
肩部痛	2 (33.3%)
神経系障害	2 (33.3%)
頭痛	2 (33.3%)
浮動性めまい	1 (16.7%)
胃腸障害	1 (16.7%)
悪心	1 (16.7%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7%)
挫傷	1 (16.7%)
腎および尿路障害	1 (16.7%)
頻尿	1 (16.7%)

MedDRA version: 9.0
(Source: 5.3.3.1.4 Table 14.3.1-2)

2.7.6.8.3 結論

1)　薬物動態

- [^{14}C]R788 150 mg を単回経口投与したとき、R788 は速やかに吸収され、血漿中で R406 に変換された後、定常的に消失した。
- 血漿中の総放射能の大部分は R406 であった。
- 投与後 192 時間までの総放射能の回収率の総平均は 99.3%であった。
- 糞中排泄が総放射能の主要な排泄経路であると考えられ、R406 のベンゼンジオール体（30.6%）及び R406（29.8%）が糞中に存在していた。
- R406 の尿中排泄はわずかであった（0.1%未満）。
- 主要代謝経路は、R406 の直接 N-グルクロン酸抱合及び主要な糞中代謝物（R406 のベンゼンジオール体）の生成に至る経路であった。

2)　安全性

- R788 の忍容性はおおむね良好であった。いずれの有害事象も後遺症なく回復した。
- 有害事象 12 件のうち 3 件は治験薬と関連があると判定され、すべての有害事象は治験担当医師により軽度と判断された。
- バイタルサイン、身体検査及び 12 誘導心電図について、治験薬投与後に臨床的に問題となる変動又は所見は認められなかった。
- 全般的に、安全性評価項目に特筆すべき変動はなかった。

2.7.6.9 白人及び日本人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-007）

添付資料 5.3.3.3.1

2.7.6.9.1 試験方法

治験の標題：
A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Fostamatinib Disodium in Healthy Japanese and White Subjects After Single and Multiple Ascending Doses

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2010 年 7 月 26 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2011 年 5 月 22 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
日本人健康被験者に R788 を単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

2. 副次目的
1) 日本人健康被験者に R788 を経口投与し、白人健康被験者と比較したときの、被験者内変動を含む血漿中及び尿中の PK パラメータを決定する。
2) 試験対象集団における UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）をコードする遺伝子変異と R788 の安全性及び忍容性との関係を検討する。

治験方法：
本試験は、日本人及び白人の健康被験者に R788 を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価するための第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、単施設試験であった。全被験者の安全性を確保するために、集中的な安全性モニタリングを実施した日本人被験者では、用量を漸増することが可能であった。

20 歳以上 45 歳以下の健康男性被験者 56 例が 7 コホートに参加した。本試験は、日本人 5 コホートと白人 2 コホートで構成された。各コホート 8 例ずつの被験者は、無作為に 6:2 の比で R788 又はプラセボのいずれかの投与を受けた。各被験者は 1 つのコホートでのみ投与された。さらに 2 つのコホート（各人種 8 例；実薬群 6 例、プラセボ群 2 例）を 150 mg 用量群に組み入れ、日本人被験者と白人被験者における R788 の PK の比較をより適切に行うこと、並びに PK パラメータ推定値の精度を高めることを目的とした。

安全性審査委員会は、日本人の各コホート実施後に次の用量群への移行を決定するため、データの評価を行い、より高用量の投薬が実施される前に用量群を完了すべき最少被験者数を決定した。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
56 例（日本人 40 例、白人 16 例）

【目標症例数の設定根拠】
最大 56 例の健康被験者を登録できるよう計画した。本試験は探索的な性質のため、正式な統計学的根拠に基づいて症例数が設計されなかった。

2. 解析対象症例数
安全性解析対象集団：56 例
薬物動態解析対象集団：56 例

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
1) UGT1A1 遺伝子解析を含む、試験に関するあらゆる手順に先立ち、署名と日付が記入された書面によるインフォームド･コンセントが得られた被験者（任意の探索的遺伝子研究に参加することに同意した被験者は、別途インフォームド･コンセントを提出しなければならない）
2) 20 歳以上 45 歳以下の健康な日本人及び白人の男性及び女性（女性は妊娠する可能性がないこと）で、挿管や穿刺を繰り返すのに適した静脈を持つ被験者
3) スクリーニング時及び治験実施医療機関への入院時の妊娠検査が陰性であり、授乳期でなく、スクリーニング時に以下の基準の 1 つを満たすことで妊娠の可能性がないことが確認されている女性
   - すべての外因性ホルモン治療の中止後 12 ヵ月間以上の無月経期間がある女性、及び卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後と定義される検査値の範囲内にある女性
   - 子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は両側付属器摘出術による不可逆的な外科的不妊手術（ただし、卵管結紮術は含まない）の記録がある女性

4) 投与初日から治験薬の最終投与後 2 週間まで、性交時にバリアー型避妊具（コンドーム）を使用する意思がある男性
5) BMI が 17 kg/m^2 以上 27 kg/m^2 以下で、体重が 45 kg 以上 100 kg 以下である被験者
6) 既往歴、身体検査及び 12 誘導心電図により健康であると判定された被験者
7) スクリーニング期間中の臨床検査結果が基準範囲内にあるか、若しくは治験担当医師が臨床的に許容できると判断した被験者

2. 除外基準
1) 治験担当医師が、治験の実施又は治験薬の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると判断する、呼吸器、消化管、腎臓、肝臓、血液、リンパ管、神経、心血管、精神、筋骨格、泌尿生殖器、免疫学的、皮膚、結合組織の疾患又は障害の既往歴又は合併症を有する被験者
2) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、臨床的に問題となる疾患、急性感染、既知の炎症過程、内科的/外科的処置又は外傷が認められた被験者
3) 血清 B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体及び HIV のスクリーニングで陽性を示した被験者
4) スクリーニング時又は治験実施医療機関入院時における 10 分間の仰臥位安静後に測定されたバイタルサインで、以下のいずれかに定義された異常のある被験者（治験担当医師が臨床的に重要でないと判断した場合を除く）
   - 収縮期血圧：140 mmHg 超
   - 拡張期血圧：90 mmHg 超
   - 心拍数：40 bpm 未満又は 85 bpm 超
5) スクリーニング時及び/又は入院時に急性消化管症状（悪心、嘔吐、下痢、胸やけ等）を認めた被験者
6) スクリーニング時又は治験実施医療機関入院時に QTc 間隔の変化の解釈を妨げる可能性のある、調律、安静時心電図の伝導又は形態における臨床的に問題となる異常が認められた被験者（以下のいずれかを含む）
   - 臨床的に問題となる PR（PQ）間隔延長
   - 間歇的第 2 度 AV ブロック（Mobitz 1 型/Wenchebach 型、睡眠中に認められたものは除く）又は第 3 度 AV ブロック
   - 完全又は間欠的な脚ブロック（QRS が 120 msec 未満で正常な QRS 及び T 波の形態は、左室肥大の証拠がない場合は許容可能）
   - 特に治験実施計画書で定義された主要な誘導における異常な T 波形態
7) 450 msec を超える QTcF 延長又は 340 msec 未満の QTcF 短縮、又は QT 延長症候群の家族歴のある被験者
8) 薬物乱用、薬物中毒、又はアルコール依存症の既往歴、若しくはその疑いがある被験者
9) Day 1 前 30 日以内に 1 日当たり 5 本超又は同等量喫煙した被験者
10) スクリーニング期間前 6 ヵ月に 1 週間当たり 14 単位を超える飲酒歴のある被験者（1 単位：ワイン 5 オンス（150 mL）、ビール 12 オンス（360 mL）又はリキュール 1.5 オンス（45 mL））
11) スクリーニング時又は治験薬初回投与前の入院時にアルコール又は乱用薬物のスクリーニングで陽性となった被験者
12) アルコール及び/又はタウリン又はグルクロノラクトンを含むエネルギー飲料（Red Bull 等）を治験実施医療機関への入院前 72 時間以内に摂取した被験者
13) 重度のアレルギー/過敏症の既往歴又は進行中のアレルギー/過敏症があると治験担当医師が判断した被験者、並びに R788 と類似の化学構造又は類似の薬剤に対する過敏症の既往歴のある被験者
14) 治験薬の初回投与前 2 週以内に処方薬又は OTC 薬を使用した被験者（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要でないと同意した場合を除く）
15) 治験薬の初回投与前 3 週以内にセント･ジョーンズ･ワートなどの酵素誘導特性を有する薬剤を使用した被験者
16) 治験薬の初回投与前 4 週以内に生ワクチンを使用した被験者
17) 治験薬の初回投与前 7 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ、セビリアオレンジマーマレードを摂取した被験者、若しくはグレープフルーツ又はセビリアオレンジを含有する他の製品を摂取した被験者
18) 同意の時点から治験実施医療機関入院までにポピーシードを含む食品（特殊なパン等にみられる）を摂取した被験者
19) スクリーニングから 1 ヵ月以内に血漿輸血又は 500 mL を超える献血/出血があった被験者、又は初回投与前 3 ヵ月間に血液又は血液製剤の投与を受けた被験者
20) 初回投与前 1 ヵ月以内に、何らかの治験薬を使用した被験者及び/又は薬物治療を含む何らかの臨床試験に参加した被験者（除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする。先行する第I相臨床試験に参加したが未投与であった被験者は除外しない。）
21) 本試験に無作為割付けされたことがある被験者
22) 本試験の計画及び/又は実施に関与している被験者
23) 治験担当医師と確実に連絡を取ることができない被験者又は本試験の要件に協力する可能性が低い被験者
24) これまでに同種骨髄移植を受けたことがある被験者
25) 遺伝子検体採取日前 120 日以内に非白血球除去全血輸血を受けた被験者

治験薬、用量及び投与方法：
1. 用法・用量
1) PK 測定対象日：Day 1、8（コホート 3 及び 4）及び 10
・朝の投与は 10 時間の絶食後に行う。適量の飲水は投薬 1 時間前まで許可される。投薬 1 時間後から飲水が許可される。投薬 4 時間後から標準的な食事が許可される。投与後、被験者は必要な試験手順に定める期間、仰臥位又は座位を保つ。
2) PK 測定非対象日：Day 4、5、6、7、8（コホート 1、2 及び 5）及び 9
・被験者は少なくとも投与 1 時間前から投与後 2 時間まで絶食とする。飲水は、投与 1 時間前まで及び 1 時間後から許可される。

2. 治験薬

治験薬	用量・力価	製造元
R788	50 mg 錠	[redacted]
プラセボ	実薬と外観上見分けのつかない錠剤	

Cohort	Dose	Regimen
1. 日本人	50 mg 又はプラセボ	Day 1： 50 mg 又はプラセボ（朝 1×50 mg 錠） Day 4～9： 50 mg 又はプラセボ（1×50 mg 錠、1 日 2 回） Day 10： 50 mg 又はプラセボ（朝 1×50 mg 錠）
2. 日本人	100 mg 又はプラセボ	Day 1： 100 mg 又はプラセボ（朝 2×50 mg 錠） Day 4～9： 100 mg 又はプラセボ（2×50 mg 錠、1 日 2 回） Day 10： 100 mg 又はプラセボ（朝 2×50 mg 錠）
3. 日本人	150 mg 又はプラセボ	Day 1： 150 mg 又はプラセボ（朝 3×50 mg 錠） Day 4～10： 150 mg 又はプラセボ（3×50 mg 錠、1 日 1 回朝）
4. 白人	150 mg 又はプラセボ	Day 1： 150 mg 又はプラセボ（朝 3×50 mg 錠） Day 4～10： 150 mg 又はプラセボ（3×50 mg 錠、1 日 1 回朝）
5. 日本人	200 mg 又はプラセボ	Day 1： 200 mg 又はプラセボ（朝 4×50 mg 錠） Day 4～9： 200 mg 又はプラセボ（4×50 mg 錠 1 日 2 回） Day 10： 200 mg 又はプラセボ（朝 4×50 mg 錠）
6. 白人	150 mg 又はプラセボ	Day 1： 150 mg 又はプラセボ（朝 3×50 mg 錠） Day 4～10： 150 mg 又はプラセボ（3×50 mg 錠、1 日 1 回朝）
7. 日本人	150 mg 又はプラセボ	Day 1： 150 mg 又はプラセボ（朝 3×50 mg 錠） Day 4～10： 150 mg 又はプラセボ（3×50 mg 錠、1 日 1 回朝）

【用法・用量の設定根拠】
国際共同第 III 相臨床試験（関節リウマチ患者を対象）の至適用量は、100 mg（1 日 2 回）及び 150 mg（1 日 1 回）であり、これらはおおむね良好な忍容性及び有効性が実証されている。50 mg の用量は、第 III 相臨床試験で計画された用量よりも日本人での初回用量を低く設定するとともに、日本人における曝露を拡大した場合の安全域が広くなるように計画されている。その後の 2 用量レベル（100 mg 及び 150 mg）は、国際共同第 III 相臨床試験で使用するために計画されたものを反映していることを意味する。
200 mg 用量群は、計画された治療用量より高用量での日本人に対する投与実績を示す。これまで、健康被験者（n=52）において、300 mg 1 日 2 回 4 日間投与したときの良好な忍容性が確認されている。
C788-003 試験では、主に肝トランスアミナーゼの可逆的な上昇のため、250 mg（1 日 2 回）を 20 日間を超えて投与したときの忍容性は良好ではなかった。しかしながら、試験中止基準に達したのは 1 例のみであった。白血球減少、悪心/嘔吐、浮動性めまい及び皮膚発疹に関する中止により、250 mg（1 日 2 回）が最大耐量を上回ることが確認された。

【対照薬の設定根拠】
本試験においては、薬剤との関連性及び研究状況に関連しない可能性の影響を特定するため、すべての実薬の用量と並行してプラセボを設定した。

投与期間：
被験者は、Day 1 に R788 の単回投与を受けた。Day 4 から 6 日間（Day 4～9）反復投与を行った後、Day 10 の朝に最終投与を受けた。

評価基準：
1. 安全性
・有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、ホルター心電図、臨床検査、身体検査、有害事象による中止

2. 薬物動態パラメータ
・Day 1（単回投与：血漿）：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、AUC_{τ}、AUC_{0-48}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{extrap}
・Day 1（単回投与：尿）：$CL_{R,0-48}$（R406 未変化体）、Ae_{0-48}（R406 未変化体、R406 グルクロン酸抱合体）
・Day 8（反復投与 5 日目：血漿）：$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、AUC_{0-t}、AUC_{ss}
・Day 10（反復投与 7 日目：血漿）：$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、AUC_{0-t}、AUC_{ss}、λ_z、$t_{1/2}$
・Day 10（反復投与 7 日目：尿）：Ae_{0-12} 及び $CL_{R,0-12}$（1 日 2 回投与）、Ae_{0-24} 及び $CL_{R,0-24}$（1 日 1 回投与）

統計手法：
正式な統計的仮説検定は実施されなかった。安全性、忍容性及び PK データは、必要に応じて表、一覧表及び図を含めて記述的に要約した。可能であれば、個々の PK パラメータを算出し、用量レベル別に記述的に要約した。データは実際の投与量及びコホート別に提示した。プラセボを投与された被験者は、安全性の結果を要約する目的で投与コホート間で統合された。表及び図は単回及び反復投与データについてそれぞれ作成した。

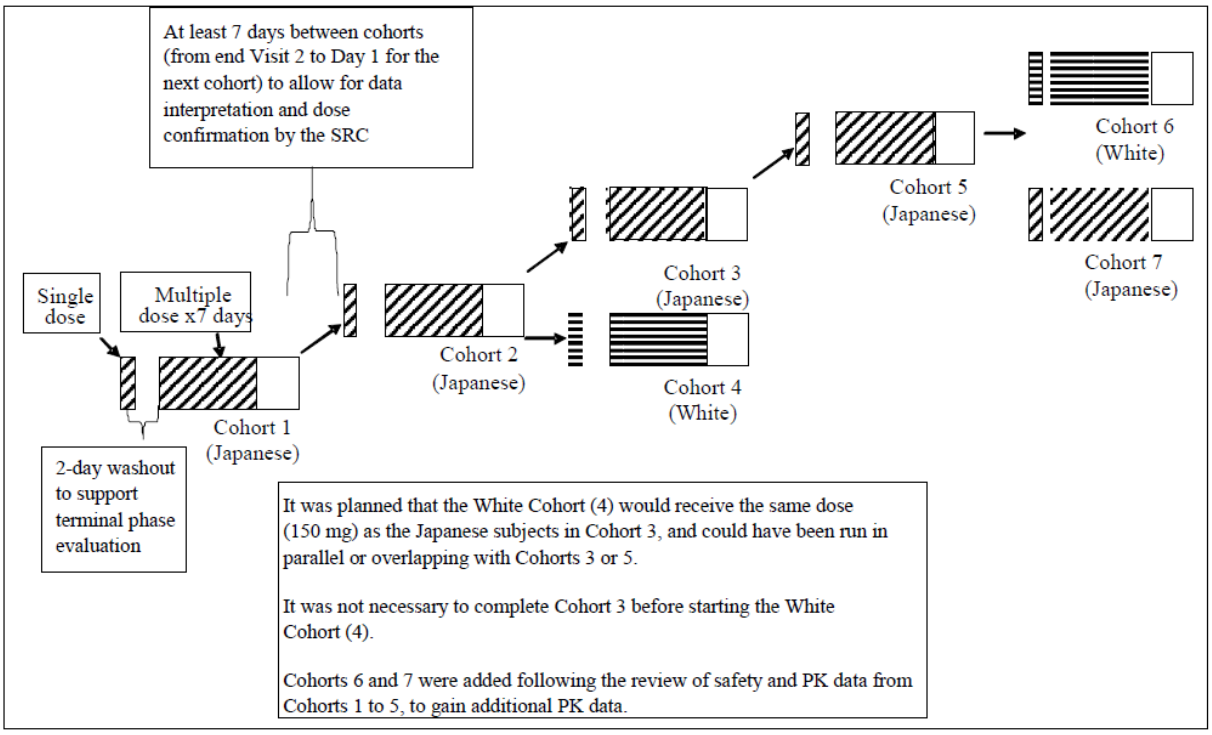


図 2.7.6.9.1-1　　試験デザイン

2.7.6.9.2 試験結果

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び背景

単一の治験実施医療機関において、合計で 40 例の日本人男性及び 16 例の白人男性被験者が試験に無作為に割り付けられた。女性被験者は治験実施計画書上登録可能であったが登録されなかった。増量に関しては、いずれの中止基準にも該当しなかった。

2 例がいずれも個人的理由により試験を中止したが、中止した被験者の補填は行わなかった。

UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 遺伝子型頻度は、民族群で予想されたものと差がなかった。試験対象のうち 31 例は、複数の UGT1A1*6 及び/又は UGT1A1*28 対立遺伝子を保有していた。

表 2.7.6.9.2.1-1　　被験者の内訳

		Treatment Group							
	Statistics	Placebo Japanese N=10	Placebo White N=4	50 mg Japanese N=6	100 mg Japanese N=6	150 mg Japanese N=12	150 mg White N=12	200 mg Japanese N=6	All Subjects N=56
Number of subjects enrolled	N	10	4	6	6	12	12	6	56
Completed study	n	10	4	6	6	11	12	5	54
	(%)	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	(91.7%)	(100.0%)	(83.3%)	(96.4%)
Prematurely withdrawn	n	0	0	0	0	1	0	1	2
	(%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(8.3%)	(0.0%)	(16.7%)	(3.6%)
Subjects decision	n	0	0	0	0	1	0	1	2
	(%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(8.3%)	(0.0%)	(16.7%)	(3.6%)

(Source: 5.3.3.3.1 Table 5)

表 2.7.6.9.2.1-2　被験者の人口統計学的特性

		Treatment Group							
	Statistics	Placebo Japanese N=10	Placebo White N=4	50 mg Japanese N=6	100 mg Japanese N=6	150 mg Japanese N=12	150 mg White N=12	200 mg Japanese N=6	All Subjects N=56
Age	n	10	4	6	6	12	12	6	56
(years)	Mean	33.0	34.0	32.5	31.3	28.4	33.7	28.5	31.5
	SD	5.77	6.22	8.19	4.89	6.52	7.68	4.76	6.58
	Median	32.5	34.0	34.0	30.5	28.0	34.5	28.0	30.0
	Min	25	27	22	26	21	22	23	21
	Max	43	41	41	38	41	45	35	45
Sex									
Male	n (%)	10 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	6 (100.0%)	56 (100.0%)
Race									
Asian	n (%)	10 (100.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	40 (71.4%)
White	n (%)	0 (0.0%)	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)	0 (0.0%)	16 (28.6%)
Ethnicity									
Japanese	n (%)	10 (100.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	40 (71.4%)
Others	n (%)	0 (0.0%)	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)	0 (0.0%)	16 (28.6%)

(Source: 5.3.3.3.1 Table 6)

表 2.7.6.9.2.1-3　被験者の基準値の特性

		Treatment Group							
	Statistics	Placebo Japanese N=10	Placebo White N=4	50 mg Japanese N=6	100 mg Japanese N=6	150 mg Japanese N=12	150 mg White N=12	200 mg Japanese N=6	All Subjects N=56
Height		10	4	6	6	12	12	6	56
(cm)	n	172.0	180.3	171.3	176.5	171.6	177.2	169.8	173.8
	SD	5.08	4.19	5.05	6.80	6.01	7.70	5.95	6.66
	Median	172.0	179.5	172.5	176.0	172.5	175.0	169.5	173.0
	Min	165	176	162	170	161	165	161	161
	Max	182	186	176	189	181	188	177	189
Weight	n	10	4	6	6	12	12	6	56
(kg)	Mean	67.2	81.5	69.3	78.2	65.0	73.1	65.3	70.2
	SD	7.30	5.57	4.63	9.33	6.81	9.30	4.18	8.76
	Median	65.0	82.5	70.0	75.5	64.5	77.0	66.0	70.0
	Min	57	74	61	71	56	58	59	56
	Max	82	87	74	96	79	88	70	96
BMI	n	10	4	6	6	12	12	6	56
(kg/m^2)	Mean	22.7	25.0	23.7	25.0	22.1	23.3	22.7	23.2
	SD	2.11	1.83	0.52	1.79	2.28	1.87	1.63	2.04
	Median	23.0	25.0	24.0	25.0	21.5	23.0	22.5	23.0
	Min	19	23	23	23	19	20	21	19
	Max	25	27	24	27	26	26	25	27

(Source: 5.3.3.3.1 Table 7)

2.7.6.9.2.2 薬物動態

1)　単回投与

日本人 50、100 及び 150 mg 単回投与コホートについて、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値は用量依存的に増加した。

日本人 200 mg 単回投与コホートの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値は、他の日本人コホートと比較して予測値以下であった。200 mg 単回投与コホートの曝露量（C_{max}=395 ng/mL 及び $AUC_{0-\infty}$=4430 ng•hr/mL）は、100 mg 単回投与時と同程度であった。

200 mg 単回投与において顕著に低い曝露量が認められ、潜在的な原因（投与誤差、生物分析

誤差など）を調査したが判明できなかった。

日本人被験者に 150 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータは、C_{max}（約 45%高値）及び $AUC_{0-\infty}$（約 27%高値）ともに白人被験者に 150 mg を単回投与したときよりも高値であった。

半減期はすべてのコホートで同程度であり、R788 を単回投与した後の約 13～16 時間の範囲であった。

2) 反復投与

反復投与後、すべての用量で Day 8（反復投与 5 日目）までに定常状態に達した。定常状態の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、R788 50、100 及び 200 mg の 1 日 2 回投与により増加した。

Day 10 において 150 mg を投与した日本人被験者では、150 mg を投与した白人被験者と比較して高い定常状態曝露量が認められた（日本人では $AUC_{0-\infty}$が約 18%及び C_{max} が約 24%高かった）。

50 及び 100 mg 用量レベルの定常状態曝露量は、単回用量データによって十分に予測された。200 mg 用量レベルでは、R406 の曝露量は、定常状態の間に、単回用量から予測されるよりも大きく増加した。

150 mg を投与した日本人被験者では、150 mg を投与した白人被験者と比較して約 20%高い定常状態曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）が認められた。150 mg の用量における日本人と白人の被験者の差は、一部には日本人と白人の体重差に起因する可能性がある。

半減期はすべてのコホートで同程度であり、定常状態での投与後約 12～17 時間であった。

定常状態における $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、日本人被験者を対象に検討された 1 日 2 回投与の範囲でほぼ用量比例性を示したが、200 mg 1 日 2 回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値は 100 mg 1 日 2 回投与時の 2 倍を上回った。

R788 の単回及び反復投与後の R788 の血漿中濃度は低く（5 ng/mL 未満）、いずれの用量レベルにおいても投与後 2 時間にわたって散発的に認められた。単回又は反復投与後 4 時間では、いずれの用量レベルにおいても血漿中 R788 は検出されなかった。

R788 の単回及び反復投与後の尿中への R406 排泄量（Ae）は低かった（投与量の 0.1%未満）。

R406 N-グルクロン酸抱合体の多くが単回及び反復投与後に尿中に排泄され、モル当量では投与量の約 5～15%であった。

コホート 4 で R788 を投与されたすべての白人被験者の精液から少量の R406 が検出された。検出された量が限られることから、性的パートナーに及ぼす曝露は最小限である可能性が考えられた。

表 2.7.6.9.2.2-1　Day 1 におけるコホート 1～7 の R406 単回投与時の血漿中薬物動態パラメータの概要

Treatment Group	Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max}* (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{tau} (ng.h/mL)	AUC_{0-48} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
50 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
Japanese	Geo Mean	163	3	2170	2090	1080	1960	15.2
	GCV (%)	36.5	(1-4)	14.9	15.7	29.8	16.8	22.2
100 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
Japanese	Geo Mean	338	3	4150	3960	2080	3710	15.9
	GCV (%)	39.8	(1.5-6)	33	30.4	24.9	27.6	40.3
150 mg	n	12	12	12	12	12	12	12
Japanese	Geo Mean	626	1.5	5870	5730	4500	5450	12.6
	GCV (%)	39	(1-4)	27.6	27.1	31.6	27.6	34.9
150 mg	n	12	12	12	12	12	12	12
White	Geo Mean	431	1.5	4620	4480	3400	4230	12.7
	GCV (%)	47.7	(0.5-4)	32.8	32.9	34.1	32.9	42.8
200 mg	n	6	6	5	5	6	5	5
Japanese	Geo Mean	395	1.5	4430	4300	2260	4010	14.8
	GCV (%)	38.8	(1-4)	32.1	32.8	44.9	35	9.56

All dose levels were administered as a single dose on Day 1. * T_{max} presented as median, minimum and maximum only.
AUC_{tau} = AUC_{0-12} for twice daily dosing; AUC_{tau} = AUC_{0-24} for once daily dosing.
Geo Mean = geometric mean. GCV (%) = 100 x [exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
(Source: 5.3.3.3.1 Table 11.2.1.2)

表 2.7.6.9.2.2-2　Day 10 におけるコホート 1～7 の R406 反復投与時の血漿中薬物動態パラメータの概要

Treatment Group	Statistics	$C_{max,ss}$ Day 10 (ng/mL)	$t_{max,ss}$* Day 10 (h)	AUC_{0-t} Day 10 (ng.h/mL)	AUC_{ss} Day 10 (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ Day 10 (h)	$Rac_{(Cmax)}$	$Rac_{(AUC)}$
50 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
Japanese	Geo Mean	340	2	4900	2570	16.5	2.09	2.39
	GCV (%)	16.7	(1.5-4)	16.9	12.5	19.8	38	35.4
100 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
Japanese	Geo Mean	615	2	8930	4610	16	1.82	2.22
	GCV (%)	31.1	(1.5-4)	44.8	31	35.1	36.7	18.1
150 mg	n	11	11	11	11	11	11	11
Japanese	Geo Mean	643	4	7480	5900	14.3	1.01	1.26
	GCV (%)	37	(1-6)	34.7	33.5	30.6	38.4	25.3
150 mg	n	12	12	12	12	12	12	12
White	Geo Mean	520	2	6670	4980	12.7	1.21	1.46
	GCV (%)	45.2	(1-4)	46.8	37.9	45.4	59.4	39.6
200 mg	n	5	5	5	5	5	5	5
Japanese	Geo Mean	1730	1.5	26500	14100	12.3	4.51	6.55
	GCV (%)	20.4	(1-4)	33.5	19.4	17.5	48.9	52.1

Dose levels 50 mg, 100 mg and 200 mg administered as single dose Day 1, bid doses Day 4 to Day 9, and single dose on Day 10.
Dose level 150 mg administered as single dose Day 1 and single dose on Day 4 to Day 10.
* $T_{max,ss}$ presented as median, minimum and maximum only. Geo Mean = geometric mean.,
GCV (%) = 100 x [exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
Extent of accumulation on multiple dosing: [1] $C_{max,ss}$ Day 10 / C_{max}, Day 1; [2] AUC_{ss}, Day 10 / AUC_{tau}, Day 1.
(Source: 5.3.3.3.1 Table 11.2.1.11)

2.7.6.9.2.3 安全性

2.7.6.9.2.3.1 有害事象

本試験において 12 例 17 件の有害事象が報告された（単回投与：1 件、反復投与：16 件）。単回投与期間中にプラセボ投与群の日本人被験者で 1 例 1 件の有害事象が認められた。反復投与期間中、プラセボ投与群の日本人被験者 5 例、R788 50 mg 1 日 2 回投与群の日本人被験者 2 例、100 mg 1 日 2 回投与群の日本人被験者 1 例、及び 150 mg 1 日 1 回投与群の白人被験者 4 例で有害事象が認められた。

最も頻繁に報告された有害事象は、皮膚および皮下組織障害（SOC）に関するものであった。

- 治験薬との因果関係がない心電図の電極に対する接触性皮膚炎が、プラセボ投与群の日本人被験者 3 例、50 mg 1 日 2 回投与群の日本人被験者 1 例及び 150 mg 1 日 1 回投与群の白人被験者 2 例で認められた。
- 治験薬との因果関係がない静脈穿刺の繰り返しによる斑状出血は、100 mg 投与群の日本人被験者 2 例で認められた。当該事象は投与 8 日目に発症し、19 日間持続した。この有害事象は血小板数の減少と関連しておらず被験者の血小板数はすべて正常範囲内であった。また、身体検査の異常所見は報告されなかった。

すべての有害事象の重症度は軽度であった。

単回投与期間中、治験薬との因果関係がある有害事象は認められなかった。

反復投与期間中、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は 4 例 5 件であり、SOC 及び PT は以下のとおりであった。

- 耳および迷路障害：耳鳴（プラセボ；日本人）
- 胃腸障害：下痢（プラセボ；日本人）、並びに下痢及び腹部不快感（50 mg 1 日 2 回；日本人（同一症例））
- 神経系障害：頭痛（150 mg 1 日 1 回；白人）

日本人と白人とで報告された有害事象に違いはなかった。UGT1A1 遺伝子型は日本人及び白人の有害事象発現率に差異をもたらす因子ではないと考えられた。

表 2.7.6.9.2.3.1-1 有害事象の要約 – 単回投与

	Treatment Group							
	Placebo Japanese N=10	Placebo White N=4	50 mg Japanese N=6	100 mg Japanese N=6	150 mg Japanese N=12	150 mg White N=12	200 mg Japanese N=6	All Subjects N=56
Any adverse event	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Any adverse event with outcome death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any SAE (including events with outcome = death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any adverse event leading to discontinuation of IP	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

All dose levels were administered as a single dose on Day 1.
Single Dose Period includes any AEs observed on or after the time of the Day 1 dose up until prior to the first dose on Day 4.
(Source: 5.3.3.3.1 Table 21)

表 2.7.6.9.2.3.1-2 有害事象の要約 – 反復投与

	Treatment Group							
	Placebo Japanese N=10	Placebo White N=4	50 mg Japanese N=6	100 mg Japanese N=6	150 mg Japanese N=12	150 mg White N=12	200 mg Japanese N=6	All Subjects N=56
Any adverse event	5 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (33.3%)	0 (0.0%)	12 (21.4%)
Any adverse event with outcome death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any SAE (including events with outcome = death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any adverse event leading to discontinuation of IP	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Dose levels 50 mg, 100 mg and 200 mg administered as single dose Day 1, bid doses Day 4 to Day 9, and single dose on Day 10.
Dose level 150 mg administered as single dose Day 1 and single dose on Day 4 to Day 10.
Multiple Dose Period includes any AEs observed on or after the time of the first dose on Day 4 until end of follow-up.
(Source: 5.3.3.3.1 Table 22)

表 2.7.6.9.2.3.1-3 有害事象の発現状況 – 単回投与

	Treatment Group						
	Placebo Japanese	Placebo White	50 mg Japanese	100 mg Japanese	150 mg Japanese	150 mg White	Placebo Japanese
	N=10	N=4	N=6	N=6	N=12	N=12	N=6
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA version 13.0
All dose levels were administered as a single dose on Day 1.
Single Dose Period includes any AEs observed on or after the time of the Day 1 dose up until prior to the first dose on Day 4.
(Source: 5.3.3.3.1 Table 23)

表 2.7.6.9.2.3.1-4 有害事象の発現状況 – 反復投与

	Treatment Group						
	Placebo Japanese	Placebo White	50 mg Japanese	100 mg Japanese	150 mg Japanese	150 mg White	200 mg Japanese
	N=10	N=4	N=6	N=6	N=12	N=12	N=6
心臓障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頻脈	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳鳴	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)	0 (0.0%)
精神障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不安	1 (10.0%)	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	3 (30.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	3 (30.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)
斑状出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA version 13.0
Dose levels 50 mg, 100 mg and 200 mg administered as single dose Day 1, bid doses Day 4 to Day 9, and single dose on Day 10.
Dose level 150 mg administered as single dose Day 1 and single dose on Day 4 to Day 10.
Multiple Dose Period includes any AEs observed on or after the time of the first dose on Day 4 until end of follow-up.
(Source: 5.3.3.3.1 Table 24)

2.7.6.9.2.3.2 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査において臨床的に関連する傾向はなく、検査値に関する有害事象は認められなかった。時間の経過に伴う平均検査値は、R788 各用量とプラセボとの間及び日本人と白人の被験者間で類似していた。

数例の被験者でクレアチンキナーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及び/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの正常範囲外の値がみられたが、いずれも臨床的に重要ではないと考えられた。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の異常値に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.2.3.3 バイタルサイン

投与期間を通じて収縮期又は拡張期血圧並びに心拍数において平均値又はベースラインからの経時的変化に関連する傾向は認められなかった。R788 150 mg を投与された日本人と白人の

間で、バイタルサインのベースラインからの変化に違いは認められなかった。

個々のバイタルサインの変化では、少数の被験者において収縮期又は拡張期血圧のベースラインから 20 mmHg を超える複数回及び/又は持続した変動が認められた。

1 例の被験者でバイタルサイン測定に関連する有害事象（間欠的無症候性洞頻脈）が認められたが治験薬との因果関係はないと判定された。

2.7.6.9.2.3.4 12 誘導心電図

スクリーニング、投与前日、後観察期を含めて、臨床的に問題となる心電図パラメータの異常値は認められなかった。心電図パラメータ平均値の評価において、時間に伴う用量間の傾向の違い及び日本人と白人被験者間の差異は認められなかった。

2.7.6.9.3 結論

R788 の 50、100、150 及び 200 mg の用量はいずれも良好な忍容性が認められ、単回又は反復投与後の安全性に関する懸念は確認されなかった。

UGT1A1 遺伝子型は、日本人及び白人被験者の有害事象発現率に差異をもたらす因子ではないと考えられた。

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図において、増量中止基準に該当するものはなかった。

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値は、日本人 50、100 及び 150 mg 単回投与コホートではほぼ用量比例性を示したが、200 mg 単回投与コホートでは用量比例性が認められなかった。

定常状態における $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、日本人被験者に 50 及び 100 mg 1 日 2 回投与の場合はほぼ用量比例性を示し、100 及び 200 mg 1 日 2 回投与の場合は用量比例性を上回った。

反復投与時の PK は、50 及び 100 mg 1 日 2 回投与の単回投与データから良好に予測されたが、200 mg の 1 日 2 回投与では予測を下回った。

R788 150 mg を単回投与したときの曝露量は、白人被験者に比べて日本人被験者で高かった（C_{max} は約 45%、$AUC_{0-\infty}$は約 27%高かった）。

R788 150 mg を投与した場合、定常状態における曝露量は日本人被験者では白人被験者と比較して高かった（定常状態の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は日本人で約 20%高かった）。

尿中への排泄は血漿中曝露量とほぼ一致し、R406 N-グルクロン酸抱合体排泄量は R406 に比べてはるかに多かった。

全コホートで非常に低い R788 血漿中濃度が観察された。

2.7.6.10 日本人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-032）

添付資料 5.3.3.3.2

2.7.6.10.1 試験方法

治験の標題： A Phase I, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics of Oral Fostamatinib in Healthy Japanese Subjects After Single and Multiple Doses	
治験実施医療機関：1 施設	
治験期間： 治験開始日：2012 年 6 月 11 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2012 年 9 月 6 日（最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 1. 主要目的 日本人健康被験者に R788 100 及び 200 mg を 1 日 2 回、単回及び反復経口投与したときの血漿中及び尿中の薬物動態（PK）パラメータを決定する。 2. 副次目的 1) 日本人健康被験者に R788 を単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 2) 日本人健康被験者に R788 100 及び 200 mg を 1 日 2 回、単回及び反復経口投与したときの R406（脱リン酸化体）の全血及び乾燥血斑（DBS）濃度、並びに PK パラメータを決定する。 3) 試験対象集団における UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）をコードする遺伝子変異と R788 の安全性及び忍容性との関係を検討する。	
治験方法： 本試験は、単施設で実施された日本人健康男性を対象とした第 I 相、非盲検、単回及び反復投与試験であった。 本試験は、20～45 歳の日本人健康被験者の 2 群からなる試験として計画された。最初に合計 12 例の被験者を 2 投与群（各群 6 例）に割り付け、さらに 12 例（各群 6 例）が割り付けられた。これにより、合計 12 例が A グループ（100 mg）に、12 例が B グループ（200 mg）に割り付けられ、24 例全例が試験を完了した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 1. 目標症例数 24 例（100 mg：12 例、200 mg：12 例） 【目標症例数の設定根拠】 本試験は探索的な性質のため、症例数は正式な統計学的考察に基づいていなかった。他の化合物を用いた既存の同様な第 I 相臨床試験の経験に基づき症例数を設定した。 2. 解析対象症例数 安全性解析対象集団：24 例 薬物動態解析対象集団：24 例	
診断及び組入れ基準： 1. 選択基準 1) UGT1A1 遺伝子解析を含む、試験に関するあらゆる手順に先立ち、署名と日付が記入された書面によるインフォームド･コンセントを提供することができる被験者（任意の探索的遺伝子研究に参加することに同意した被験者は、別途インフォームド･コンセントを提出しなければならない） 2) 20 歳以上 45 歳以下の日本人の男性及び女性（女性は妊娠する可能性がないこと）で、カニューレ挿管又は繰り返しの静脈穿刺に適した静脈を持つ被験者 3) 既往歴、身体検査及び 12 誘導心電図により健康であると判定された被験者 4) BMI が 17 kg/m^2 以上 27 kg/m^2 以下で、体重が 45 kg 以上 100 kg 以下である被験者 5) スクリーニング時及び治験実施医療機関への入院時の妊娠検査が陰性であり、授乳期でなく、スクリーニング時に以下の基準の 1 つを満たすことで妊娠の可能性がないことが確認されている女性 – すべての外因性ホルモン治療の中止後 12 ヵ月間以上の無月経期間がある女性、及び卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後と定義される検査値の範囲内にある女性 – 子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は両側付属器摘出術による不可逆的な外科的不妊手術（ただし、卵管結紮術は含まない）の記録がある女性 6) スクリーニング期間中の臨床検査結果が基準範囲内にある、若しくは治験担当医師が臨床的に許容できると判断した被験者 2. 除外基準 1) 治験担当医師が、治験の実施又は治験薬の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると判断する、	

呼吸器、消化管、腎臓、肝臓、血液、リンパ管、神経、心血管、精神、筋骨格、泌尿生殖器、免疫学的、皮膚、結合組織の疾患又は障害の既往歴又は合併症を有する被験者
2) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、臨床的に問題となる疾患、急性感染、既知の炎症過程、内科的/外科的処置又は外傷が認められた被験者
3) ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）、血清 B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体のスクリーニングで陽性を示した被験者
4) スクリーニング時又は治験薬初回投与前の治験実施医療機関入院時にアルコール又は乱用薬物のスクリーニングで陽性となった被験者
5) Day 1 前 30 日以内に 1 日当たり 5 本超又は同等量喫煙した被験者
6) スクリーニング時又は治験実施医療機関入院時に QTc 間隔の変化の解釈を妨げる可能性のある、調律、安静時心電図の伝導又は形態における臨床的に問題となる異常が認められた被験者（以下のいずれかを含む）
   - 臨床的に問題となる PR（PQ）間隔延長
   - 間歇的第 2 度 AV ブロック（Mobitz 1 型/Wenchebach 型、睡眠中に認められたものは除く）又は第 3 度 AV ブロック
   - 完全又は間欠性脚ブロック（QRS が 120 msec 未満で正常な QRS 及び T 波の形態は、左室肥大の証拠がない場合は許容可能）
   - 特に治験実施計画書で定義された主要な誘導における異常な T 波形態
7) 450 msec を超える QTcF 延長又は 340 msec 未満の QTcF 短縮、又は QT 延長症候群等、臨床的に問題のある家族歴を有する被験者
8) 重度のアレルギー/過敏症の既往歴又は進行中のアレルギー/過敏症があると治験担当医師が判断した被験者、若しくは R788 と類似の化学構造又は分類の薬剤に対する過敏症の既往歴のある被験者
9) 薬物乱用、薬物中毒又はアルコール依存症の既往歴がある被験者
10) スクリーニング期間前 6 ヵ月間の 1 週間当たり 14 単位を超える規則的な飲酒歴のある被験者（1 単位：ワイン 5 オンス（150 mL）、ビール 12 オンス（360 mL）又はリキュール 1.5 オンス（45 mL））
11) スクリーニング時又は治験実施医療機関入院時における 10 分間の仰臥位安静後に測定されたバイタルサインで、以下のいずれかに定義された異常のある被験者（治験担当医師が臨床的に重要でないと判断した場合を除く）
   - 収縮期血圧：140 mmHg 超
   - 拡張期血圧：90 mmHg 超
   - 心拍数：40 bpm 未満又は 85 bpm 超
12) スクリーニング時及び/又は入院時に急性消化管症状（悪心、嘔吐、下痢、胸やけ等）がみられた被験者
13) 治験薬の初回投与前 2 週以内に処方薬又は OTC 薬を使用した被験者（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要でないと同意した場合を除く）
14) 治験薬の初回投与前 4 週以内に生ワクチンを使用した被験者
15) 治験薬の初回投与前 3 週以内にセント･ジョーンズ･ワートなどの酵素誘導特性を有する薬剤を使用した被験者
16) アルコール及び/又はタウリン又はグルクロノラクトンを含むエネルギー飲料（Red Bull 等）を治験実施医療機関への入院前 72 時間以内に摂取した被験者
17) 治験薬の初回投与前 7 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ、セビリアオレンジマーマレードを摂取した被験者、若しくはグレープフルーツ又はセビリアオレンジを含有する他の製品を摂取した被験者
18) 同意の時点から治験実施医療機関入院までにポピーシードを含む食品（特殊なパン等にみられる）を摂取した被験者
19) 初回投与前 1 ヵ月以内に、何らかの治験薬を使用した被験者及び/又は薬物治療を含む何らかの臨床試験に参加した被験者（除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする。先行する第 I 相臨床試験に参加したが未投与であった被験者は除外しない。）
20) 過去に R788 の臨床試験に無作為割付けされたことがある被験者
21) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に献血及び/又は血液製剤の投与を受けた被験者
22) 治験担当医師と確実に連絡を取ることができない被験者又は本試験の要件に協力する可能性が低い被験者
23) 本試験の計画及び/又は実施に関与している被験者
24) 過去に同種骨髄移植を受けたことがある被験者
25) 遺伝子検体採取日前 120 日以内に非白血球除去全血輸血を受けた被験者

治験薬、用量及び投与方法：

1. 用法・用量

- 被験者は、Day 1 に R788 の単回経口投与を受け、Day 4～9 に R788 を 1 日 2 回投与し、Day 10 の朝に最終投与を受ける。
- Day 1、4 及び 10 の朝の投与は、10 時間の絶食後に行う。適量の飲水は投薬 1 時間前まで許可される。投与 1 時間後から飲水が許可される。投薬 4 時間後から標準的な食事が許可される。投与後、被験者は必要な試験手順に定める期間、仰臥位又は座位を保つ。
- Day 5～9 は、被験者は少なくとも投与 1 時間前から投与 1 時間後まで絶食とする。飲水は、投与 1 時間前ま

で及び 1 時間後から許可される。
- Day 4～9 の夕方の投与は、朝の投与から 12 時間後に行われ、被験者は投与 1 時間前から投与 1 時間後までは絶食とする。
- 治験薬は、約 240 mL の水とともに投与される。

2. 治験薬

治験薬	用量・力価	製造元
R788	50 mg 錠	[redacted]

【用法・用量の設定根拠】
健康な日本人被験者を対象に、R788 50～200 mg を 1 日 2 回投与した試験（D4300-007）において、すべての用量の忍容性はおおむね良好であった。しかしながら、200 mg 1 日 2 回投与では、R788 の単回投与後の Day 1 における血漿中濃度及び曝露は他の用量と比較して低かった。反復投与後の曝露量は、欧米人データに基づいて予測された範囲であった。Day 1 の低い曝露量に加えて、この群における蓄積比は他の用量群よりもはるかに高かった。同試験において日本人に対して 200 mg を 1 日 2 回投与した場合の Day 1 の低曝露及びそれ以上の蓄積は説明できなかったことから、本試験により、この用法・用量の日本人被験者における追加データを得ることとした。本試験における 100 mg の 1 日 2 回投与は、対照群として設定した。

投与期間：
被験者は、Day 1 に R788 の単回投与を受けた。Day 4 から 6 日間（Day 4～9）反復投与を行った後、Day 10 の朝に最終投与を受けた。

評価基準：
1. 安全性
・有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、身体検査、有害事象による中止

2. 薬物動態パラメータ
・Day 1（単回投与：血漿、全血、DBS）：C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC_{τ}、$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、AUC_{extrap}
・Day 1（単回投与：尿）：$CL_{R,0\text{-}48}$（R406 未変化体）、$Ae_{0\text{-}48}$（R406 未変化体、R406 グルクロン酸抱合体）
・Day 4（反復投与 1 日目：血漿、全血、DBS）：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}12}$
・Day 10（反復投与 7 日目：血漿、全血、DBS）：$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC_{ss}、λ_z、$t_{1/2,ss}$

統計手法：
正式な統計的仮説検定は実施されなかった。安全性、忍容性及び PK データは、必要に応じて表、一覧表及び図を含めて記述的に要約した。個々の被験者データを列挙した。単回投与及び反復投与データについて、表及び図をそれぞれ作成した。PK の時間依存性は、AUC_{ss} と Day 1 の $AUC_{0\text{-}\infty}$を比較することにより評価した。Day 1 の AUC_{ss} と $AUC_{0\text{-}\infty}$の比は、対数変換した AUC 間の算術平均差を逆変換して算出した。対数変換後の推定値を用いて、差について 90%CI を計算し逆変換して、比の信頼区間を算出した。

2.7.6.10.2 試験結果

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び背景

被験者は、R788 100 mg 群に 12 例、200 mg 群に 12 例の合計 24 例が無作為に割り付けられ、すべての被験者が試験を完了した。治験実施計画書の重要な逸脱は認められなかった。女性被験者は治験実施計画書上は登録可能であったが登録されず、すべての被験者は男性であった。

被験者背景及び基準値特性に関して群間に差は認められなかった。

表 2.7.6.10.2.1-1　人口統計学的特性

	Statistics	Treatment group 100 mg N=12	 200 mg N=12	 All subjects N=24
Age (years)	n	12	12	24
	Mean	30.5	29.8	30.1
	SD	8.73	7.39	7.92
	Median	27.5	28.5	27.5
	Min	21	20	20
	Max	44	45	45
Sex				
Male	nn (%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	24 (100.0%)
Race				
Asian	nn (%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	24 (100.0%)
Ethnicity				
Japanese	nn (%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	24 (100.0%)

(Source: 5.3.3.3.2 Table 4)

表 2.7.6.10.2.1-2　被験者の基準値の特性

	Statistics	Treatment group 100 mg N=12	 200 mg N=12	 All subjects N=24
Height (cm)	n	12	12	24
	Mean	172.2	173.2	172.7
	SD	6.37	5.08	5.65
	Median	171.5	174.5	173.5
	Min	162	165	162
	Max	183	180	183
Weight (kg)	n	12	12	24
	Mean	69.9	70.8	70.3
	SD	7.75	9.56	8.52
	Median	71.5	70.5	71.5
	Min	56	56	56
	Max	81	83	83
BMI (kg/m^2)	n	12	12	24
	Mean	23.5	23.6	23.5
	SD	1.73	2.71	2.23
	Median	24.0	24.0	24.0
	Min	20	18	18
	Max	26	27	27

(Source: 5.3.3.3.2 Table 5)

2.7.6.10.2.2 薬物動態

Day 1（単回投与）後の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値は、100 及び 200 mg でおおむね用量依存的に増加した。Day 4（反復投与 1 日目）の薬物動態パラメータはおおむね用量依存的に増加したが、Day 1 と比較して曝露量に若干のばらつきが認められた。

定常状態での $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、100 mg 1 日 2 回投与と 200 mg 1 日 2 回投与の間で用量比以上に増加した（用量を 2 倍にした結果、$AUC_{0-\infty}$は約 3 倍に増加した）。

100 mg 投与群では 1 日 2 回投与後 2～3 日で、200 mg 投与群では少し遅れて投与後 5～7 日で定常状態に達した。200 mg 投与群では Day 2 から Day 5 にかけてトラフ濃度が上昇した後、Day 6 と Day 7 の間で定常状態に達したと考えられた。

蓄積は両用量で明らかであり、$AUC_{0-\infty}$の蓄積率は 200 mg 1 日 2 回投与で 100 mg 1 日 2 回投与と比較して高かった（それぞれ 3.72 及び 2.24）。

血液中の R406 濃度は血漿中より約 2.5 倍高く、血液中と血漿中での濃度比は、2 つの投与群で、並びに単回投与時及び定常状態の両条件間で一致した。

PK パラメータは全血、FS-DBS（finger stick dried blood spot）及び PD-DBS（pipette drawn dried

blood spot）の間で一致した。

R406 の尿中排泄量はいずれの用量群においても非常に少なく（投与量の 0.1%未満）、腎クリアランスも非常に低かった（0.002～0.004 L/h）。

定常状態における R406 の N-グルクロン酸抱合体の排泄量は、投与量の約 9～11%を占めた。

表 2.7.6.10.2.2-1　　Day 1 の血漿中 R406 薬物動態パラメータの要約

Treatment group	Statistics	C_{max} (mg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	AUC_{extrap} (%)	$t_{1/2}$ (h)
100 mg	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	530	1.46	4840	4680	2640	3.55	15.1
	Median	523	1.00	4520	4450	2760	2.07	13.3
	SD	237	0.865	1460	1450	997	3.57	5.34
	Min	198	1.00	3230	2900	1130	0.808	10.1
	Max	990	4.00	7400	6970	4150	10.9	26.7
	Geo mean	477	1.32	4640	4480	2440	2.42	14.4
	GCV (%)	53.6	44.5	30.4	32.1	45.7	108	31.8
200 mg	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	1020	1.54	9150	8870	5060	3.01	13.3
	Median	973	1.25	9260	9120	5160	2.92	13.6
	SD	371	0.916	3270	3150	1600	1.59	2.77
	Min	534	0.500	4800	4630	2940	0.659	10.1
	Max	1710	4.00	14800	14300	8000	6.97	19.8
	Geo mean	955	1.35	8620	8350	4830	2.62	13.1
	GCV (%)	37.9	57.1	38.0	38.0	32.6	64.0	20.2

SD = standard deviation, Geo Mean = geometric mean.
GCV (%) = 100 x [exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
(Source: 5.3.3.3.2 Table 7)

表 2.7.6.10.2.2-2　Day 4 の血漿中 R406 薬物動態パラメータの要約

Treatment group	Statistics	C_{max} (mg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)
100 mg	N	12	12	12	12
	Mean	398	1.38	2040	2050
	Median	316	1.00	1830	1840
	SD	236	0.932	963	962
	Min	137	0.500	880	883
	Max	901	4.00	3960	3970
	Geo mean	339	1.17	1840	1850
	GCV (%)	66.0	61.7	50.4	50.3
200 mg	N	12	12	12	12
	Mean	897	1.33	4580	4600
	Median	835	1.00	4610	4630
	SD	409	0.913	1640	1650
	Min	243	0.500	1820	1830
	Max	1930	4.00	8780	8810
	Geo mean	812	1.14	4320	4340
	GCV (%)	52.4	59.4	37.9	37.9

SD = standard deviation, Geo Mean = geometric mean.
GCV (%) = 100 x [exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
(Source: 5.3.3.3.2 Table 8)

表 2.7.6.10.2.2-3　Day 10 の血漿中 R406 薬物動態パラメータの要約

Treatment group	Statistics	$C_{max\ ss}$ (mg/mL)	$t_{max\ ss}$ (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$t_{1/2,\ ss}$ (h)	R_{ac} (C_{max})[a]	R_{ac} (AUC)[b]
100 mg	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	768	1.62	10600	5280	14.2	1.62	2.24
	Median	668	1.50	9230	4890	14.6	1.48	1.97
	SD	354	0.856	3550	1750	3.06	0.757	1.04
	Min	418	0.500	7260	3380	9.11	0.809	1.00
	Max	1690	4.00	17200	9240	20.8	3.46	4.82
	Geo mean	709	1.45	10100	5040	13.9	1.49	2.06
	GCV (%)	41.6	52.2	31.3	31.9	22.2	44.9	44.6
200 mg	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	2470	1.83	37100	18200	13.0	2.60	3.72
	Median	2450	1.50	35500	17700	12.6	2.58	3.78
	SD	795	1.05	16700	6290	2.91	0.876	1.17
	Min	1510	1.00	15400	9590	8.13	1.57	1.93
	Max	3730	4.00	63900	30700	18.6	4.09	5.99
	Geo mean	2360	1.63	33600	17100	12.7	2.47	3.54
	GCV (%)	33.6	49.5	50.6	37.0	23.2	34.7	34.4

a: $C_{ss,\ max}$ Day 10 / C_{max}, Day 1
b: AUC_{ss}, Day 10 / AUC_{tau}, Day 1
SD = standard deviation, Geo Mean = geometric mean.
GCV (%) = 100 x [exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
(Source: 5.3.3.3.2 Table 9)

2.7.6.10.2.3 安全性

本試験において 3 例 9 件の有害事象が報告された。有害事象はすべて反復投与期に認められ、単回投与期には認められなかった。

反復投与期間中、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は 3 例 6 件であり、SOC 及び PT は以下のとおりであった。

- 一般・全身障害および投与部位の状態：熱感（100 mg 1 日 2 回）
- 血管障害：ほてり（200 mg 1 日 2 回）
- 胃腸障害：腹痛、下痢、悪心/神経系障害：頭痛（200 mg 1 日 2 回）

重篤な有害事象、死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

白血球数及び好中球数のベースラインからのわずかな減少が経時的に観察され、追跡調査の来院時に最低値が認められた。低下は高用量群でやや大きかった。

各投与群の数例の被験者において、肝機能検査値に顕著な上昇がみられたが、安全性に問題はなかった。

数例の被験者で、AST、ALT 及びビリルビンが基準値を上回ったが、上限の 3 倍を超える上昇は認められず、臨床的に問題となると考えられるものはなかった。

バイタルサインに関連する有害事象は認められず、治験薬に起因すると考えられるバイタルサインの異常変動も認められなかった。心電図パラメータに関連する有害事象は認められず、心電図の異常所見も認められなかった。

表 2.7.6.10.2.3-1　有害事象及び副作用の発現状況

System organ class Preferred term	Treatment group 100 mg N=12	 200 mg N=12
胃腸障害	0 (0.0%)	1 (8.3%)*
腹痛	0 (0.0%)	1 (8.3%)*
下痢	0 (0.0%)	1 (8.3%)*
悪心	0 (0.0%)	1 (8.3%)*
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3%)*	0 (0.0%)
熱感	1 (8.3%)*	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (8.3%)
肉離れ	0 (0.0%)	1 (8.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3%)	0 (0.0%)
関節痛	1 (8.3%)	0 (0.0%)
神経系障害	0 (0.0%)	1 (8.3%)*
頭痛	0 (0.0%)	1 (8.3%)*
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (8.3%)
発疹	0 (0.0%)	1 (8.3%)
血管障害	0 (0.0%)	1 (8.3%)*
ほてり	0 (0.0%)	1 (8.3%)*

MedDRA Version 15.0
* related adverse events
(Source: 5.3.3.3.2 Table 11.3.2.4 and Table 13)

2.7.6.10.3 結論

Day 1（単回投与）後の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値は、100 及び 200 mg でおおむね用量依存的に増加した。Day 4（反復投与 1 日目）の薬物動態パラメータはおおむね用量依存的に増加したが、Day 1 と比較して曝露量に若干のばらつきが認められた。

定常状態での $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、100 mg 1 日 2 回投与と 200 mg 1 日 2 回投与の間で用量比以上に増加した（用量を 2 倍にした結果、$AUC_{0-\infty}$は約 3 倍に増加した）。

100 mg 投与群では 1 日 2 回投与後 2～3 日間で、200 mg 投与群では少し遅れて投与後 5～7 日で定常状態に達した。200 mg 投与群では Day 2 から Day 5 にかけてトラフ濃度が上昇した後、Day 6 と Day 7 の間で定常状態に達したと考えられた。

蓄積は両用量で明らかであり、$AUC_{0-\infty}$の蓄積率は 200 mg 1 日 2 回投与で 100 mg 1 日 2 回投与と比較して高かった（それぞれ 3.72 及び 2.24）。

血液中の R406 濃度は血漿中より約 2.5 倍高く、血液中と血漿中での濃度比は、2 つの投与群で、単回投与時及び定常状態の両条件間で一致した。

PK パラメータは全血、FS-DBS 及び PD-DBS の間で一致した。

R406 の尿中排泄量はいずれの用量群においても非常に少なく（投与量の 0.1%未満）、腎クリアランスも非常に低かった（0.002～0.004 L/h）。

定常状態における R406 の N-グルクロン酸抱合体の排泄量は、投与量の約 9～11%を占めた。

日本人健康被験者において R788 100 及び 200 mg を単回又は反復投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題は認められなかった。

2.7.6.11 腎機能低下者試験（D4300-009）

添付資料 5.3.3.3.3（参考資料）

2.7.6.11.1 試験方法

治験の標題： An Open-label, Phase I Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Subjects with Renal Impairment Compared to Healthy Subjects following Administration of a Single Dose of Fostamatinib 150 mg	
治験実施医療機関：計 2 施設	
治験期間： 治験開始日：2010 年 11 月 29 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2011 年 6 月 17 日（最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 1. 主要目的 腎機能低下者及び腎機能正常者に R788 150 mg を単回投与したときの R406 の薬物動態を比較評価する。 2. 副次目的 1) 腎機能低下者及び腎機能正常者に R788 150 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 2) 腎機能低下者及び腎機能正常者における R406 及びその N-グルクロン酸抱合体の尿中薬物動態を評価する。 3) 腎機能正常者及び様々な程度の腎機能低下者における R406 の蛋白結合及び薬物動態への影響を探索的に評価する。 4) 末期腎不全患者における R406 の薬物動態に対する血液透析の影響を評価する。	
治験方法： 本試験は、腎機能正常者と腎機能低下者を 2 段階のアダプティブデザインにより比較し、R788 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するためにデザインされた単回投与非盲検試験であった。 第 1 段階では、腎機能の両極端な被験者における R406 の薬物動態を検討した。第 1 期には、腎機能正常者 8 例（グループ 1）と、透析を必要とする末期腎不全患者 8 例（グループ 5）を登録した。第 2 期は最大 3 群で実施することとし、軽度腎機能低下者（グループ 2）、中等度腎機能低下者（グループ 3）、重度腎機能低下者（グループ 4）を対象とし、1 群あたり 8 例とした。 R406 の薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価するため、第 1 段階で得られたすべての安全性、忍容性及び薬物動態データを検討した。末期腎不全患者では R406 曝露量が予想以上に低下したことから、用量調節の根拠となるほどの PK 変化は示唆されなかったものの、R406 の PK に対する影響及び腎機能障害がないことを確認したうえで以降の投与指針を決定する必要があると判断し、第 2 段階では中等度腎機能障害を有する被験者群（グループ 3）のみを組み入れることとした。 透析を必要とする末期腎不全患者（グループ 5）は、R406 の透析によるクリアランスを評価するため、透析及び非透析条件下による 2 つの投与期間に参加した。各投与期間の間には 1 週間以上の休薬期間が設けられた。	
被験者数（計画時及び解析時）： 1. 目標症例数 最大 40 例（第 1 段階：グループ 1 及び 5、第 2 段階：グループ 2～4） ・グループ 1（腎機能正常者）：8 例 ・グループ 2（軽度腎機能低下者）：8 例 ・グループ 3（中等度腎機能低下者）：8 例 ・グループ 4（重度腎機能低下者）：8 例 ・グループ 5（末期腎不全患者）：8 例 【目標症例数の設定根拠】 本試験では、R406 曝露に対する腎機能障害の影響について統計的な検出力を確保できる例数設計は行われてない（たとえば、95%信頼区間が 0.8～1.25 に収まる等）。結果は投与群の薬物動態パラメータの比とその 90% CI に基づき解釈した。検出可能な影響の大きさを示すために、最高血漿中濃度（C_{max}）と血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の 50%増加を少なくとも 85%の検出力、有意水準 5%で検出するためには各群 8 例の被験者を要すると推定される。被験者数は、C788-013 試験のデータに基づき、個体間変動係数（CV）が $AUC_{0-\infty}$で 27%、C_{max} で 29%と仮定し推定した。 2. 解析対象症例数 薬物動態解析対象集団：24 例 安全性解析対象集団：24 例	
診断及び組入れ基準： 1. 選択基準	

1) あらゆる試験手順に先立ち、署名及び日付が記入された書面によるインフォームド･コンセントが得られた被験者
2) 体重が 50 kg（110 ポンド）以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下であり、カニューレ挿入又は反復静脈穿刺に適した静脈を有する 18 歳以上の男性及び女性
3) 女性被験者においては、スクリーニング時及び治験実施医療機関への入院時に妊娠検査が陰性であり、授乳期でなく、妊娠の可能性がなく、スクリーニング時に以下の基準の 1 つを満たしている女性
   - すべての外因性ホルモン療法の中止後、24 ヵ月以上無月経で閉経後と定義された女性、若しくは 24 ヵ月未満の場合は卵胞刺激ホルモンレベルが閉経後と定義される検査値の範囲内にある女性
   - 子宮摘出術、両側卵巣摘出術、又は両側卵管摘出術による不可逆的な外科的不妊手術（卵管結紮は不可）の記録がある女性
4) ヒト免疫不全ウイルスのスクリーニングで陰性、並びに血清 B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体で陰性を示した被験者
5) 治験担当医師が本試験の要件を理解し、遵守できると判断した被験者

腎機能低下者に対する選択基準
6) 腎機能が安定している被験者（スクリーニング前 3 ヵ月間以上にわたって推算クレアチニンクリアランスに臨床的に問題となる変化がみられないと治験担当医師が判断した被験者）
7) 第 1 段階におけるグループ 5 では末期腎不全を有し間歇的血液透析が必要とされる被験者
8) 第 2 段階においては以下の基準に合致している被験者
   - グループ 3：クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満

健康被験者（グループ 1）に対する選択基準
9) 病歴、身体検査、12 誘導心電図及び臨床検査の評価によって良好な健康状態であると判断された被験者
10) 推算クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上である健康被験者

2. 除外基準
1) 治験薬の初回投与前 30 日以内に薬物の吸収又は排泄プロセスを慢性的に変化させることが知られている薬物を使用した被験者
2) 他の新規化学物質（製造販売承認未取得）を投与された被験者、又は本治験薬の初回投与前 1 ヵ月以内に薬物（半減期が 24 時間未満）の投与を含む他の臨床試験に参加した被験者
（除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする。先行する第 I 相臨床試験に参加したが未投与であった被験者は除外しない。）
3) スクリーニング前 1 ヵ月以内に血漿供血又はスクリーニング前 3 ヵ月間に 500 mL を超える献血/出血があった被験者
4) 複数の薬物アレルギーの既往歴又は R788 の薬剤分類に対するアレルギーを有する被験者
5) 治験担当医師の事前の同意がある場合を除いて、治験薬の初回投与 30 日前から追跡調査までの期間に、シ CYP3A4 誘導/阻害作用が著しいことが知られている薬剤を服用した被験者
6) 重度又は制御されていない全身性疾患（不安定又は非代償性の肝疾患、心血管疾患又は呼吸器疾患）又は治験担当医師が本試験への被験者の参加を望ましくないと判断した臨床検査所見を有する被験者
7) 好中球の絶対数が、健康被験者の場合は 1600/mm^3 又は 1.6×10^9 L 未満、腎機能低下者の場合は 1250/mm^3 又は 1.25×10^9 L 未満の被験者（これらの基準をわずかに下回る所見を示した場合は治験担当医師の裁量で、スクリーニング期間内の再検査の実施を可とする）
8) 治験薬の初回投与前 2 週以内に臨床的に問題となる急性疾患を認めた被験者
9) 治験薬の初回投与前 4 週以内に生ワクチンを投与された被験者
10) 過去 1 年間にアルコール依存症又は「精神障害の診断・統計マニュアル」第 4 版に基づく薬物乱用の既往歴のある被験者
11) 本試験に参加すべきでないと治験担当医師が判断した被験者
12) 腎移植を希望する被験者（以前に腎移植を受けたことがある被験者及び移植の失敗により透析中の被験者は登録可能とする）

健康被験者（グループ 1）に対する除外基準
13) 慢性疾患のための処方薬は、医学的状態が安定しており、治験薬初回投与前 6 週以内に医療レジメンに大幅な変更がない限り、治験担当医師及び治験依頼者が認めれば使用可とする
14) 1 週間に 28 単位を超えるアルコールを摂取した被験者、又はアルコール依存症の既往歴がある被験者（1 単位：ビール又はラガー1/2 パイント（285 mL）、ワイン 1 グラス（125 mL）又はスピリッツ 1/6 ジル（25 mL））

治験薬、用量及び投与方法：
1. 用法・用量
治験薬（R788 150 mg（50 mg×3 錠））は、室温の水道水 240 mL で単回経口投与した。被験者は治験薬投与の 2 時間前に軽い朝食をとり、投与後 4 時間までは絶食とした。

第 1 段階では、グループ 1 の被験者に対して R788 150 mg（50 mg 錠×3 錠）を 1 回、グループ 5 の被験者に対して R788 150 mg（50 mg 錠×3 錠）を治療期間 1 及び治療期間 2 に各 1 回投与した（投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた）。
第 2 段階では、すべての被験者に対して R788 150 mg（50 mg 錠×3 錠）を 1 回投与した。

2. 治験薬

治験薬	剤形、含量及び投与経路	製造元
R788	50 mg 錠、経口	[redacted]

【用法・用量の設定根拠】
第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）における単回投与の最高用量である 150 mg を選択した。

投与期間：
・グループ 1 及び 3：単回投与
・グループ 5：2 回投与（2 度の単回投与の間に休薬期間 7 日間を置く）

評価基準：
1. 薬物動態
1) 主要評価項目
・血漿中総 R406：$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-48}、$t_{1/2\lambda z}$、t_{max}、λ_z
2) 副次評価項目
・尿中 R406：A_e、CL_R
・尿中 R406 N-グルクロン酸抱合体：A_e
・血漿中非結合型 R406：$C_{max,u}$、$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-48,u}$、$AUC_{0-t,u}$
・尿中及び透析液中 R406：CL_D、AD_{2-6}

2. 安全性
・有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体検査

統計手法：
薬物動態データは腎機能別及び期間別に提示した。主要薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）を対数変換し、各腎機能及び BMI を固定効果とした分散分析（ANOVA）を用いて比較した。BMI は、$AUC_{0-\infty}$では有意水準 10%で有意ではなかったことから、C_{max}にのみ含めた。薬物曝露量の幾何平均比（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）と比の 90% CI は、腎機能正常者と末期腎不全患者の非透析期間（第 1 期）との間で算出した。

末期腎不全患者における投与期間 1（透析後投与）と投与期間 2（透析前投与）の間の潜在的差異を評価するために、$AUC_{0-\infty}$と C_{max} を対数変換し、反復測定分散分析（repeated measures ANOVA）を用いて解析した。なお、このモデルには固定効果として投与期間を含めた。BMI は、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} ともに有意水準 10%で有意ではなかったため、モデルから除外した。結果を逆変換し、幾何最小二乗平均、幾何平均比と比の 90% CI で示した。

PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）とクレアチンクリアランスの関連性についても、腎機能群全体の回帰モデルを用いて評価した（ただし、投与期間 2 の末期腎不全患者を除く）。クレアチニンクリアランスは連続量としてモデルに含めた。BMI は、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} ともに有意水準 10%で有意ではなかったため、モデルから除外した。モデルから得られたクレアチニンクリアランスパラメータの傾きと傾きの 90% CI について結果を示した。さらに、検定の p 値を示した。

2.7.6.11.2 試験結果

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び背景

本試験には合計 24 例の被験者が登録され、全例が試験を完了した。

表 2.7.6.11.2.1-1　被験者の人口統計学的特性

Variable/Category	Statistic	Number of Subjects			
		Normal N=8	Moderate N=8	End stage N=8	All subjects N=24
Age (years)	n	8	8	8	24
	Mean	42.1	64.1	46.9	51.0
	SD	10.4	11.3	8.6	13.7
	Minimum	27	45	37	27
	Median	41.0	65.0	46.0	50.0
	Maximum	57	78	63	78
Sex					
Male	n (%)	6 (75.0%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)	16 (66.7%)
Female	n (%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	8 (33.3%)
Race					
White	n (%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	1 (12.5%)	8 (33.3%)
Black Or African American	n (%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	7 (87.5%)	15 (62.5%)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	n (%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Ethnicity					
Hispanic Or Latino	n (%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Not Applicable	n (%)	7 (87.5%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	23 (95.8%)

CLcr creatinine clearance; SD standard deviation; RI renal impairment.
Normal: Normal renal function (Group 1). CLcr >=80 mL/min; 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of single treatment period;
Moderate: Moderate RI (Group 3). CLcr >=30 mL/min but < 50 mL/min; 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
End stage: (Group 5). Currently requiring dialysis.
Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session;
Treatment Period 2: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, prior to the start of dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Table 11.1.2)

表 2.7.6.11.2.1-2　被験者の基準値の特性

Variable/Category	Statistic	Renal group [a]			
		Normal N=8	Moderate N=8	End stage N=8	All subjects N=24
Height (cm)	n	8	8	8	24
	Mean	172.8	166.0	172.8	170.5
	SD	5.9	13.0	11.6	10.7
	Minimum	161	152	153	152
	Median	174.0	163.0	176.5	173.5
	Maximum	179	187	187	187
Weight (kg)	n	8	8	8	24
	Mean	93.86	83.54	97.46	91.62
	SD	16.12	28.62	20.13	22.10
	Minimum	71.6	52.6	76.6	52.6
	Median	91.20	77.60	88.75	88.15
	Maximum	126.1	124.6	129.9	129.9
BMI (kg/m^2)	n	8	8	8	24
	Mean	31.41	29.71	32.69	31.27
	SD	4.55	6.47	5.38	5.42
	Minimum	24.9	20.7	24.3	20.7
	Median	31.00	30.80	32.50	31.50
	Maximum	39.8	38.5	39.5	39.8
Creatinine Clearance (mL/min)	n	8	8	8	24
	Mean	133.34	40.41	16.51	63.42
	SD	40.81	6.18	11.42	56.64
	Minimum	88.5	33.2	8.9	8.9
	Median	122.75	39.10	12.45	41.75
	Maximum	192.7	49.9	43.8	192.7

BMI body mass index; CLcr creatinine clearance; SD standard deviation; RI renal impairment.
[a] Normal: Normal renal function (Group 1). CL_{cr} >=80 mL/min; 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of single treatment period;
Moderate: Moderate RI (Group 3). CL_{cr} >=30 mL/min but < 50 mL/min; 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
End stage: (Group 5). Currently requiring dialysis.
Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session;

Treatment Period 2: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, prior to the start of dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Table 11.1.3)

2.7.6.11.2.2 薬物動態

中等度腎機能低下者群及び末期腎不全患者群における総 R406 及び非結合型 R406 薬物動態パラメータは、AUC_u が群間で類似していたことを除いて腎機能正常者群と比較して低かった。$t_{1/2\lambda z}$ 及び t_{max} も群間で同様であった。

回帰分析では、クレアチニンクリアランスと R406 曝露量との間に有意な関係は認められなかった。

腎機能に関わらず、R406 の尿中排泄は無視できる程度であった。R406 N-グルクロン酸抱合体の尿中排泄は腎機能の低下に伴い減少した（腎機能正常者群の平均 A_e は、中等度腎機能低下者群及び終末期腎機能低下者群と比較してそれぞれ 1.94 倍及び 28.4 倍高かった）。

投与期間 2（透析の 2 時間前に投与）と比較して、投与期間 1（透析後に投与）の終末期腎機能低下者群では R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が低く、幾何最小二乗平均比はそれぞれ 80.11%及び 76.95%であった。さらに、CL_D は無視できる程度であった（A_D は理論投与量の 1%未満）。

表 2.7.6.11.2.2-1　R406 の血漿中薬物動態パラメータの要約

Parameter		Group 1 normal renal function	Group 3 moderate renal impairment	Group 5 end stage renal disease (Period 1)	Group 5 end stage renal disease (Period 2)
C_{max}	n	8	8	8	8
(ng/mL)	Geomean	690	425	407	529
	CV%	32.8	88.6	60.4	49.6
$C_{max,u}$	n	8	8	8	
(ng/mL)	Geomean	6.87	5.17	5.83	N/A
	CV%	34.6	94.3	87.7	
t_{max}	n	8	8	8	8
(h)	Median	2.50	2.50	2.25	3.00
	(Min, Max)	(1.00, 4.00)	(1.00, 6.00)	(1.00, 8.00)	(1.00, 6.02)
$AUC_{0-\infty}$	n	8	6	8	7
(ng•h/mL)	Geomean	7380	5790	5450	6810
	CV%	37.0	53.4	46.7	49.6
AUC_u	n	8	6	8	
(ng•h/mL)	Geomean	73.5	77.1	78.1	N/A
	CV%	51.6	82.9	69.8	
AUC_{0-t}	n	8	8	8	8
(ng•h/mL)	Geomean	6750	6110	4950	6280
	CV%	34.4	56.4	43.8	43.9
AUC_{0-48}	n	8	8	8	
(ng•h/mL)	Geomean	6010	5250	4370	N/A
	CV%	32.2	52.4	41.9	
$t_{1/2,\lambda z}$	n	8	7	8	7
(h)	Geomean	20.5	23.8	19.6	22.1
	CV%	25.3	24.5	37.2	28.1

N/A not applicable; geomean geometric mean
(Source: 5.3.3.3.3 Table 6)

表 2.7.6.11.2.2-2　R406 及び R406 N-グルクロン酸抱合体の尿中及び透析液中薬物動態パラメータの要約

Parameter		Group 1 normal renal function (N=8)	Group 3 moderate renal impairment (N=8)	Group 5 end stage renal disease (Period 1) (N=8)	Group 5 end stage renal disease (Period 2) (N=8)
R406 A_e (ng)	Mean	19900	29900	1880	N/A
	SD	10800	19900	1990	
R406 A_D (mg)	Mean	N/A	N/A	N/A	0.216
	SD				0.138
R406 Cl_R (L/h)	Mean	0.00319	0.00563	0.000347	N/A
	SD	0.00156	0.00314	0.000306	
R406 Cl_D (L/h)	Mean	N/A	N/A	N/A	0.136
	SD				0.0316
R406 N-Glucuronide A_e (mg)	Mean	14.7	7.56	0.518	N/A
	SD	3.36	3.19	0.680	

N/A not applicable
(Source: 5.3.3.3.3 Table 7)

表 2.7.6.11.2.2-3　投与期間 1 における R406 主要薬物動態パラメータの各腎機能グループ間の比較

Parameter	Renal group [a]	N	Geometric LS mean	Comparison to normal renal function group (Group 1) Ratio (%)	90%CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Group 1	8	7384		
	Group 3	6	5786	78.36	(52.40, 117.18)
	Group 5	8	5451	73.83	(50.86, 107.16)
C_{max} (ng/mL)	Group 1	8	693.9		
	Group 3	8	400.7	57.74	(35.81, 93.10)
	Group 5	8	429.8	61.94	(38.49, 99.69)

RI renal impairment.
Treatment Period 2 for end stage was not included in this analysis. Results based on linear mixed effect analysis of variance model with renal group as fixed effects. Body mass index was included as a continuous effect only for the C_{max} parameter.
[a] Normal: Normal renal function (Group 1). CL_{CR} >=80 mL/min; 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of single treatment period;
Moderate: Moderate RI (Group 3). CL_{CR} >=30 mL/min but < 50 mL/min; 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
End stage: (Group 5). Currently requiring dialysis.
Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Table 8)

表 2.7.6.11.2.2-4　R406 の主要薬物動態パラメータの末期腎不全患者群内の比較

Parameter	Period [a]	N	Geometric LS mean	Comparison Period 1 / Period 2 Ratio (%)	90%CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Period 1	8	5451		
	Period 2	7	6805	80.11	(52.76, 121.64)
C_{max} (ng/mL)	Period 1	8	407.4		
	Period 2	8	529.4	76.95	(48.88, 121.12)

Results based on linear mixed effect analysis of variance model with renal group as fixed effects.
[a] End stage: (Group 5). Currently requiring dialysis.
Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session;
Treatment Period 2: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, prior to the start of dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Table 9)

2.7.6.11.2.3 安全性

本試験において、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象又はその他の重要な有害事象は報告されなかった。全体では、11 例（45.8%）に有害事象が認められた。

最も高頻度に報告された有害事象は、悪心であり、グループ 3 で 1 例（12.5%）、グループ 5

では投与期間 1 で 1 例（12.5%）、投与期間 2 で 1 例（12.5%）であった。軽度の頭痛 1 件が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された。ほとんどの有害事象は軽度であった。中等度の有害事象は、背部痛及び便秘（グループ 3）、嘔吐（グループ 5、投与期間 1）及び肺炎（グループ 5、投与期間 2）であった。

臨床検査値において、正常値下限未満又は上限を超える変化又は個々の検査値が認められたものの、いずれも臨床的に問題となるものではなかった。臨床的に重要ではない変動が肝酵素の平均値と中央値及びその他の検査項目で認められた。事前に定義した基準を上回る血清クレアチニン値は、ほとんどがグループ 5 の投与期間 2 で認められた。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値及び中央値において、時間の経過に伴う変動やグループ間の傾向は認められなかった。事前に定義した基準を外れた個々の値がみられたが、臨床的に重要なものはなかった。

心電図の異常所見のうち、治験担当医師が臨床的に問題となると判断した変化は報告されなかった。

表 2.7.6.11.2.3-1　有害事象の発現状況

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (Normal) N=8	Group 3 (Moderate) N=8	Group 5 (End stage) Period 1 N=8	 Period 2 N=8	 Overall N=24
全有害事象	4 (50.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	11 (45.8)
胃腸障害	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (20.8)
悪心	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (8.3)
便秘	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
下痢	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (8.3)
背部痛	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
神経系障害	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
頭痛	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
鼻出血	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)

A subject could have had more than 1 Preferred Term reported under a given System Organ Class. Adverse events occurring during the wash-out period between treatments were attributed to Period 1. Subjects in Group 5 were counted once for each treatment period and once for overall.
MedDRA Version 13.1
(Source: 5.3.3.3.3 Table 11)

2.7.6.11.3 結論

腎機能障害は R406 の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

腎機能正常者と比較して、腎機能障害の程度の違いは R406 の薬物動態に以下のような影響を及ぼした。

- $AUC_{0-\infty}$は中等度腎機能低下者群及び末期腎不全患者群で低く、腎機能正常者群に対する幾何最小二乗平均比は、それぞれ 78.36%及び 73.83%であった。AUC_uは群間で同様であった。

- C_{max} は中等度腎機能低下者群及び末期腎不全患者群で低く、腎機能正常者群に対する幾何最小二乗平均比は、それぞれ 57.74%及び 61.94%であった。
- $t_{1/2\lambda z}$ は群間で類似しており、幾何平均値は 19.6～23.8 時間であった。

R406 の薬物動態とクレアチニンクリアランスとの間には、統計学的に有意な関係は認められなかった。

R406 の腎クリアランスは、全群で無視できる程度であり、R788 投与量の 0.1%未満が未変化体の R406 として尿中に排泄された。

尿中に排泄された R406 N-グルクロン酸抱合体量は、腎機能正常者群、中等度腎機能低下者群及び末期腎不全患者群でそれぞれ 14.7 mg、7.56 mg 及び 0.518 mg と腎機能の低下に伴い減少した。

透析終了後（投与期間 1）に R788 を投与した場合の曝露量は、透析開始 2 時間前（投与期間 2）の投与と比較して低かった。

透析により除去された R406 は投与量の 1%未満（0.216 mg）であり、無視できる程度であった。

腎機能障害を有する被験者及び健康被験者に R788 150 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.12 肝機能低下者試験（D4300-010）

添付資料 5.3.3.3.4（参考資料）

2.7.6.12.1 試験方法

治験の標題：
An Open-label, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Subjects with Hepatic Impairment and in Healthy Subjects Following Administration of a Single Dose of Fostamatinib 150 mg

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2010 年 10 月 18 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2011 年 6 月 3 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：

1. 主要目的

様々な程度の肝機能低下者及び肝機能正常者に R788 150 mg を単回投与したときの R406 の血漿中薬物動態を比較評価する。

2. 副次目的

1) 様々な程度の肝機能低下者及び肝機能正常者に R788 150 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
2) 様々な程度の肝機能低下者及び肝機能正常者における R406 及びその N-グルクロン酸抱合体の尿中薬物動態を評価する。
3) 肝機能正常者及び様々な程度の肝機能低下者における R406 の蛋白結合及び薬物動態への影響を探索的に評価する。

治験方法：

本試験は、様々な程度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常者を対象として、R788 の薬物動態及び安全性と忍容性を検討する第 I 相非盲検、単一施設、単回投与、並行群間比較試験であった。

28 日間までのスクリーニング期間後の投与前日（Day −1）から Day 6 の退院までを 1 回の入院期間とした。被験者には Day 1 に R788 150 mg を単回投与し、R406 血漿中濃度の測定のために投与後 120 時間までの血液検体を採取した。R406 の血漿中非結合形分率は、1、6 及び 24 時間の時点で測定した。また、投与前から投与後 48 時間までの尿を採取し、R406 及び N-グルクロン酸抱合体濃度を測定した。

肝機能低下者は、スクリーニング時の既往歴、身体検査、並びに臨床検査結果に基づき Child-Pugh スコアに従って分類された。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する被験者のリクルートメントを行う前に、軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A）を有する被験者 4 例以上に投与し、安全性評価委員会が安全性及び忍容性（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図データなど）を評価した。中等度の肝機能障害を有する被験者 4 例以上に投与した後、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する被験者をリクルートする前に、安全性評価委員会により、それまでに投与された被験者から得られたすべての利用可能な安全性、忍容性及び薬物動態データが検討された。重度の肝機能障害を有する被験者において、安全性評価委員会が減量が必要であると判断した場合には、R788 の用量を調節する選択肢を設けた。

肝機能が正常な被験者は、大多数の肝機能低下者が試験を完了した後に登録された。肝機能低下者 24 例の年齢、性別及び体重に基づいて、健康被験者を人口統計学的にマッチングさせる（すなわち、年齢及び体重は中央値の両側の約 50%の範囲内に被験者が含まれる）ためにあらゆる努力が行われた。

被験者数（計画時及び解析時）：

1. 目標症例数

32 例

・肝機能正常者：8 例
・軽度肝機能低下者（Child-Pugh 分類クラス A）：8 例
・中等度肝機能低下者（Child-Pugh 分類クラス B）：8 例
・重度肝機能低下者（Child-Pugh 分類クラス C）：8 例

【目標症例数の設定根拠】

本試験では、R406 曝露に対する肝機能障害の影響について統計的な検出力を確保できる例数設計は行われてない（たとえば、95%信頼区間が 0.8～1.25 に収まる等）。結果は投与群の薬物動態パラメータの比とその 90% CI に基づき解釈した。検出可能な影響の大きさを示すために、C_{max} と $AUC_{0-\infty}$の 50%増加を少なくとも 85%の検出力、有意水準 5%で検出するためには各群 8 例の被験者を要すると推定される。被験者は、C788-013 試験のデータに基づき、個体間変動係数（CV）が $AUC_{0-\infty}$で 27%、C_{max} で 29%と仮定し推定した。

2. 解析対象症例数

安全性解析対象集団：32 例
薬物動態解析対象集団：32 例

診断及び組入れ基準：

1. 選択基準

1) 体重が 50 kg 以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下及び 18 歳以上の男性及び女性
2) 女性被験者においては、スクリーニング時及び治験実施医療機関への入院時に妊娠検査が陰性であり、授乳期でなく、妊娠の可能性がなく、スクリーニング時に以下の基準の 1 つを満たしている女性
   −すべての外因性ホルモン療法の中止後、24 ヵ月間以上無月経で閉経後と定義された女性、若しくは 24 ヵ月未満の場合は卵胞刺激ホルモンレベルが閉経後と定義される検査値の範囲内にある女性
   −子宮摘出術、両側卵巣摘出術、又は両側卵管摘出術による不可逆的な外科的不妊手術（卵管結紮は不可）の記録がある女性
3) ヒト免疫不全症ウイルスのスクリーニングで陰性を示した被験者
4) 本試験への参加及び治験の制限を遵守することについて書面によるインフォームド･コンセントが得られた被験者

健康被験者に対する選択基準

5) 病歴、身体検査、12 誘導心電図及び臨床検査の評価によって、良好な健康状態であると判断された被験者
6) 血清 B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体で陰性を示した被験者

2. 除外基準

1) 治験薬の初回投与前 30 日以内に薬物の吸収又は消失過程を慢性的に変化させることが知られている薬物を投与された被験者
2) 他の新規化学物質（製造販売承認未取得）を投与された被験者、又は本治験薬の初回投与前 1 ヵ月以内に薬物（半減期が 24 時間未満）の投与を含む他の臨床試験に参加した被験者
   （除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする。先行する第 I 相臨床試験に参加したが未投与であった被験者は除外しない。）
3) スクリーニング前 1 ヵ月以内に血漿供血又はスクリーニング前 3 ヵ月間に 500 mL を超える献血/出血があった被験者
4) 治験担当医師がバイタルサインに臨床的に問題となる異常所見があると判断した被験者
5) 複数の薬物アレルギーの既往歴又は R788 の薬剤分類に対するアレルギーを有する被験者
6) 1 日に 10 本以上のタバコ又はそれに相当する量の喫煙者
7) 治験担当医師の事前の同意がある場合を除いて、治験薬の初回投与 3 週間前から試験終了後までの期間に、CYP3A4 誘導/阻害作用が著しいことが知られている薬剤を服用した被験者
8) 重度又は制御されていない全身性疾患（不安定又は非代償性の腎疾患、心血管疾患又は呼吸器疾患）又は治験担当医師が本試験への被験者の参加を望ましくないと判断した臨床検査所見を有する被験者
9) 好中球の絶対数が肝機能低下者の場合は 1250/mm^3 又は 1.25×10^9/L 未満、健康被験者の場合は 1600/mm^3 又は 1.6×10^9 L 未満の被験者（これらの基準をわずかに下回る所見を示した場合は治験担当医師の裁量で、Visit 1 から Visit 2 までの 28 日間に再検査の実施を可とする）
10) 治験薬の初回投与前 2 週以内に臨床的に問題となる急性疾患を有する被験者
11) R788 の初回投与前 4 週以内に生ワクチンを投与された被験者
12) 過去 1 年間にアルコール依存症又は「精神障害の診断と統計マニュアル」第 4 版に基づく薬物乱用の既往歴のある被験者
13) 本試験に参加すべきでないと治験担当医師が判断した被験者

健康被験者に対する除外基準

14) 初回投与前 14 日以内に全身薬又は局所薬を処方された被験者
15) 初回投与前 7 日以内に非処方の全身薬又は局所薬（ビタミン/ミネラルサプリメントを除く）を使用した被験者（ただし治験の手順に支障を来さず、安全性を損なわないと治験担当医師が判断した場合を除く）
16) 1 週間に 28 単位を超えるアルコールを摂取した被験者、又はアルコール依存症の重大な既往歴がある被験者（1 単位：ビール又はラガー1/2 パイント（285 mL）、ワイン 1 グラス（125 mL）又はスピリッツ 1/6 ジル（25 mL））

肝機能低下者に対する除外基準

17) スクリーニング期間の肝機能障害の臨床的徴候及び/又は検査所見の著明な変動又は悪化により示される、肝機能の変動又は急速な悪化がみられる被験者（進行した腹水、腹水の感染、発熱、活動性の消化管出血など）
18) 事前検査前 2 週以内に医学的に必要と判断された薬剤の用法・用量を変更した被験者
19) 肝細胞癌又は感染や薬物毒性に起因する急性肝疾患を有する被験者
20) 重度の門脈圧亢進症（Child-Pugh 分類クラス C を除く）又は外科的門脈-体循環シャントを有する被験者
21) 胆道閉塞又は肝実質障害及び/又は肝疾患とは無関係である他の肝機能障害の要因を有する被験者
22) 重度の肝性脳症（Grada 2 以上）を有する被験者

23) 重度の腹水を有する被験者
24) 過去 2 ヵ月以内に食道静脈瘤出血（バンド結紮を伴わない）を有する被験者
25) Cockcroft and Gault 式に従って推定された加齢に伴うクレアチニンクリアランスが中等度又は重度（50 mL/min 未満）の腎機能障害を有する被験者
26) 肝移植後の被験者

治験薬、用量及び投与方法：
1. 用法・用量
治験薬（R788 150 mg（50 mg 錠×3））は、水 240 mL で単回経口投与した。被験者は治験薬投与の 2 時間前に軽い朝食をとり、投与後 4 時間までは絶食とした。

2. 治験薬

治験薬	剤形、含量及び投与経路	製造元
R788	150 mg、50 mg 錠×3、経口	[redacted]

【用法・用量の設定根拠】
第 III 相臨床試験における単回投与の最高用量である 150 mg を選択した。

投与期間：
被験者の参加期間は、最長 28 日間のスクリーニング期間、7 日間継続する入院期間、退院後最長 7 日間の追跡調査期間を含む約 42 日間であった。

評価基準：
1. 薬物動態
1) 主要評価項目
・血漿中総 R406：$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}\lambda_z$、AUC_{0-t}、AUC_{0-48}
2) 副次評価項目
・尿中 R406：A_e、CL_R
・尿中 R406 N-グルクロン酸抱合体：A_e
・血漿中非結合型 R406：$C_{max,u}$、$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-48,u}$、$AUC_{0-t,u}$
2. 安全性
・有害事象、臨床検査、身体検査、心電図及びバイタルサイン

統計手法：
R406 の薬物動態に対する肝機能障害の潜在的影響を評価するため、血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}）を自然対数変換し、肝機能群を固定効果とした分散分析モデルを用いて解析した。結果を逆変換し、幾何最小二乗平均、幾何最小二乗平均の比と比の 90%CI を示した。
Child-Pugh スコアと $AUC_{0-\infty}$（及び C_{max}）の関係は、Child-Pugh スコアを連続従属変数、$AUC_{0-\infty}$（又は C_{max}）の自然対数を独立変数とした回帰モデルを用いて解析した。傾き β と CI（両側 95%）を推定し結果を示した。

2.7.6.12.2 試験結果

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び背景

本試験には合計 32 例の被験者が登録され、全例が試験を完了した。

性別は、男性 24 例（75.0%）、女性 8 例（25.0%）で軽度肝機能低下者群に女性は含まれなかった。人種は、白人 28 例（87.5%）、黒人 3 例（9.4%）、アメリカン･インディアン又はアラスカ･ネイティブ 1 例（3.1%）であった。年齢の平均値は 54±7 歳（36～66 歳）であった。

表 2.7.6.12.2.1-1　被験者背景

Variable/category	Normal hepatic function (n=8)	Mild hepatic impairment (n=8)	Moderate hepatic impairment (n=8)	Severe hepatic impairment (n=8)	All subjects (N=32)
Age, years					
Mean (SD)	54 (10)	51 (8)	56 (5)	55 (5)	54 (7)
Range	41-66	36-63	47-62	48-62	36-66
Race, n (%)					
White	6 (75.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	28 (87.5)
Black or African American	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	3 (9.4)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
Sex, n (%)					
Female	3 (37.5)	0	2 (25.0)	3 (37.5)	8 (25.0)
Male	5 (62.5)	8 (100.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	24 (75.0)
Ethnic group, n (%)					
Hispanic or Latino	0	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	5 (15.6)
Height (cm)					
Mean (SD)	170 (8)	180 (8)	172 (9)	172 (11)	174 (9)
Range	160-183	172-192	160-185	152-185	152-192
Weight (kg)					
Mean (SD)	83.3 (13.0)	92.8 (16.0)	89.9 (19.4)	83.6 (14.7)	87.4 (15.7)
Range	64.5-98	63.0-111	62.5-119	66.8-105	62.5-119
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	28.7 (3.3)	28.6 (4.3)	30.3 (6.5)	28.5 (5.2)	29.0 (4.8)
Range	24.4-33.8	19.0-33.6	21-37	20.5-35.7	19-37

(Source: 5.3.3.3.4 Table 4)

2.7.6.12.2.2 薬物動態

肝機能障害は R406 の薬物動態に一貫した影響を及ぼさなかった。軽度及び中等度の肝機能低下者群では肝機能正常者群よりも曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）が低く、重度肝機能低下者群は肝機能正常者群よりも C_{max} が低かったが、$AUC_{0-\infty}$は両群間で同程度であった。

回帰分析では、Child-Pugh スコアと R406 曝露パラメータ（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）との間に有意な関係は認められなかった。

R406 の非結合形分率の幾何平均値は、軽度肝機能低下者群 0.641～0.969%、中等度肝機能低下者群 0.811～1.30%、重度肝機能低下者群 1.09～1.95%及び肝機能正常者群 0.835～1.13%であり、検体採取時間を通して変化がないと考えられた。しかし、重度肝機能低下者群の平均非結合形分率が最も高かったことから、AUC_u 及び $C_{max,u}$ が最も高かった（肝機能正常者群の 1.7 及び 1.3 倍）。

t_{max} の中央値は、軽度肝機能低下者群 2.5 時間及び中等度肝機能低下者群 1.75 時間であり、肝機能正常者群及び重度肝機能低下者群（いずれも 1.5 時間）よりもわずかに長かった。一方、$t_{1/2,\lambda z}$ の幾何平均値は、軽度肝機能低下者群 16.7 時間及び中等度肝機能低下者群 16.1 時間であり、肝機能正常者群 19.4 時間及び重度肝機能低下者群 19.2 時間よりも短かった。

R406 の尿中排泄はいずれの群でもわずかであった。しかし、中等度及び重度肝機能低下者における腎クリアランス値は、肝機能正常者及び軽度肝機能低下者よりも高い傾向が認められた。さらに、R406 N-グルクロン酸抱合体の尿中排泄量は、軽度及び中等度肝機能低下者群でわずかに増加し、重度肝機能低下者群ではかなり増加した。

表 2.7.6.12.2.2-1　R406 の主要薬物動態評価項目の統計学的比較

Parameter	Hepatic group[a]	N	Geometric LS mean	Comparison to normal subjects Ratio (%)	90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Normal	8	8970		
	Mild	8	6387	71.21	(51.48, 98.49)
	Moderate	8	6858	76.46	(55.28, 105.75)
	Severe	8	9490	105.80	(74.69, 146.33)
C_{max} (ng/mL)	Normal	8	692.1		
	Mild	8	614.6	88.81	(60.63, 130.09)
	Moderate	8	602.3	87.02	(59.41, 127.48)
	Severe	8	582.1	84.11	(57.42, 123.20)

CI confidence interval; LS least-squares; Results based on linear model with hepatic function group as a fixed effect. Fostamatinib 150 mg (3 x 50 mg tablets) was administered as a single oral dose with 240 mL of water.

a Mild: mild hepatic impairment – Child-Pugh Category A.
Moderate: moderate hepatic impairment – Child-Pugh Category B.
Severe: severe hepatic impairment – Child-Pugh Category C.
Normal: normal hepatic function.

(Source: 5.3.3.3.4 Table S2)

表 2.7.6.12.2.2-2　Child-Pugh スコアと主要薬物動態パラメータに関する統計学的比較

		Slope					Pearson		Spearman	
Parameter	N	Estimate	SE	95%CI	P-value	R-squared	Cor	P-value	Cor	P-value
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	32	0.025	0.03	(−0.029, 0.080)	0.3492	0.0293	0.1711	0.3492	0.1315	0.4730
C_{max} (ng/mL)	32	−0.009	0.03	(−0.069, 0.050)	0.7493	0.0035	−0.0588	0.7493	−0.0342	0.8526

The linear regression model used was natural log(parameter) = intercept + slope x Child-Pugh Score.
SE standard error; Cor correlation; CI confidence interval.
(Source: 5.3.3.3.4 Table 9)

表 2.7.6.12.2.2-3　血漿中薬物動態パラメータの要約

Parameter		Normal hepatic function (n=8)	Mild hepatic impairment (n=8)	Moderate hepatic impairment (n=8)	Severe hepatic impairment (n=8)
C_{max}	Geomean	692	615	602	582
(ng/mL)	CV%	38.8	34.1	39.4	71.3
$C_{max,u}$	Geomean	6.67	5.69	6.56	8.96
(ng/mL)	CV%	41.3	41.3	55.2	58.0
t_{max}	Median	1.50	2.50	1.75	1.50
(h)	(Min, Max)	(1.00, 6.00)	(1.00, 4.00)	(1.00, 3.00)	(0.50, 3.00)
$AUC_{0-\infty}$	Geomean	8970	6390	6860	9490
(ng•h/mL)	CV%	36.7	21.3	54.3	40.6
$AUC_{0-\infty,u}$	Geomean	86.5	59.1	74.7	146
(ng•h/mL)	CV%	28.4	39.6	67.2	31.7
AUC_{0-t}	Geomean	8760	6290	6720	9220
(ng•h/mL)	CV%	36.5	21.0	54.3	40.1
AUC_{0-48}	Geomean	7170	5560	6170[a]	7050
(ng•h/mL)	CV%	30.6	17.2	25.9	47.6
$t_{1/2,\lambda z}$	Geomean	19.4	16.7	16.1	19.2
(h)	CV%	31.6	30.9	48.1	41.5

[a] N=7

Geomean geometric mean
(Source: 5.3.3.3.4 Table 6)

表 2.7.6.12.2.2-4　尿中薬物動態パラメータの要約

Parameter		Normal hepatic function (n=8)	Mild hepatic impairment (n=8)	Moderate hepatic impairment (n=8)	Severe hepatic impairment (n=8)
R406 Ae (ng)	Geomean	20400	10800	25400	37900
	CV%	66.3	46.6	43.9	143.8
R406 Cl_R (mL/h)	Geomean	2.85	1.95	4.29[a]	5.38
	CV%	51.7	41.1	56.1	127.8
R406 N-Glucuronide Ae (mg)	Geomean	14.6	17.2	16.9	26.4
	CV%	29.6	20.0	41.9	42.2

[a] N=7
Geomean geometric mean
(Source: 5.3.3.3.4 Table 7)

2.7.6.12.2.3 安全性

本試験において死亡例又は有害事象による中止例はなかった。1 例の被験者（重度肝機能低下者群）において、重篤な有害事象である肝性脳症の悪化が認められ、治験担当医師により高度と評価されたが、治験薬との因果関係はないと判定された。また、同一被験者において入院 2 日目に中等度の消化管出血を認めたが、治験薬との因果関係はないと判定された。いずれの事象も回復を認めた。

治験薬の単回投与後、10 例 17 件の有害事象がみられた。有害事象全体の発現頻度に、肝機能障害の進行に伴う傾向は認められなかった。最も高頻度にみられた有害事象は、中等度肝機能低下者群の 2 例（25.0%）における副鼻腔うっ血であり、2 例以上の被験者にみられた他の有害事象はなかった。

治験担当医師により治験薬との因果関係があると判定された有害事象は、頭痛（肝機能正常者群 1 例）、浮動性めまい（中等度肝機能低下者群 1 例）、下痢（重度肝機能低下者群 1 例）であった。軽度肝機能低下者群の 1 例に中等度の有害事象が 2 件みられたが、治験薬との因果関係はないと判定された。

本試験において、臨床検査、バイタルサイン及び心電図所見については試験期間を通じて臨床的に問題となる変化や傾向は認められなかった。

表 2.7.6.12.2.3-1　有害事象発現状況

System organ class / preferred term	Normal hepatic function n=8	Mild hepatic impairment n=8	Moderate hepatic impairment n=8	Severe hepatic impairment n=8	Overall N=32
全有害事象	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	10 (31.3)
眼障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
眼部腫脹	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
胃腸障害	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	3 (9.4)
下痢	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
嚥下障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
胃腸出血	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)
発熱	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
関節痛	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
神経系障害	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (12.5)
頭痛	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (6.3)
浮動性めまい	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
肝性脳症	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
精神障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
不安	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	4 (12.5)
副鼻腔うっ血	0	0	2 (25.0)	0	2 (6.3)
口腔咽頭痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
咽頭浮腫	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
肺うっ血	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)

MedDRA Version 13.1
(Source: 5.3.3.3.4 Table 11)

2.7.6.12.3 結論

様々な程度の肝機能障害を有する被験者を、肝機能正常者と比較したとき、R406 の薬物動態に一定の傾向は認められなかった。

- $AUC_{0-\infty}$は肝機能正常者群と比較して重度肝機能低下者群では同程度であったが（幾何最小二乗平均比 105.8%）、軽度及び中等度肝機能低下者群では低かった（幾何最小二乗平均比でそれぞれ 71.2 及び 76.5%）。
- C_{max} は肝機能正常者群と比較して、すべての肝機能低下者群で低かった（幾何最小二乗平均比 84.1～88.8%）。
- $t_{1/2,\lambda z}$ の幾何平均値は重度肝機能低下者群と肝機能正常者群とで同程度であった（それぞれ 19.2 及び 19.4 時間）が、軽度及び中等度肝機能低下者で短かった（それぞれ 16.7 及び 16.1 時間）。
- t_{max} の中央値は重度肝機能低下者群及び肝機能正常者群で 1.5 時間、軽度肝機能低下者群で 2.5 時間、中等度肝機能低下者群で 1.75 時間であった。

R406 の尿中排泄はわずかであったが、中等度及び重度肝機能低下者の腎クリアランス値は、肝機能正常者及び軽度肝機能低下者よりも高くなる傾向を示した。

尿中に排泄された R406 N-グルクロン酸抱合体量は、肝機能正常者と比較して、軽度及び中等度肝機能低下者でわずかに増加（16～18%）し、重度肝機能低下者ではかなり増加（81%）した。

R406 の非結合形分率は 0.641%から 1.95%の範囲であり、経時的に変化しなかった。しかし、

重度肝機能低下者群では、R406 の非結合形分率が検体採取時間を通じて高く、その結果、AUC_u 及び $C_{max,u}$ の幾何平均値は肝機能正常者群の 1.7 及び 1.3 倍であった。

Child-Pugh スコアと薬物動態パラメータの間に有意な関係は検出されなかった。

軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者、並びに健康被験者に R788 150 mg を単回投与したとき、安全性上の懸念は確認されなかった。

2.7.6.13 薬物相互作用試験（メトトレキサート）（C788-004）

添付資料 5.3.3.4.1（参考資料）

2.7.6.13.1 試験方法

治験の標題： A Phase I Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of R935788 in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Methotrexate Treatment and the Potential Pharmacokinetic Interaction Between R935788 and Methotrexate	
治験実施医療機関：計 2 施設	
治験期間： 治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の組入れ日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 1. 主要目的 メトトレキサート（MTX）治療を受けた関節リウマチ（RA）患者を対象に、R788 及びその活性代謝物である R406 の薬物動態（PK）、並びに R788 と MTX の薬物相互作用を評価する。 2. 副次目的 MTX 治療を受けている RA 患者に対して R788 を 1 週間投与したときの安全性を評価する。	
治験方法： 本試験は、6 ヵ月間の関節リウマチの既往歴を有し、最低 2 ヵ月間、安定した MTX 治療（5～25 mg/週、単回投与）を受けていた患者 16 例（実薬 12 例、プラセボ 4 例）を対象に実施した、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験であった。R788 100 mg 又は対応するプラセボを経口にて Day 3 及び Day 9 の朝に単回投与し、Day 4 から Day 8 までは 1 日 2 回投与した。投与期間は 7 日間、試験期間は最大 75～77 日間とした。 評価には、特定の時点における血漿中及び尿中薬物濃度測定、並びに安全性項目が含まれた。R788 を Day 3 から Day 9 まで投与したときの、投与前から Day 15～17 までの血漿中 R788 及び R406 濃度及び投与前から Day 10 までの血漿中及び尿中の MTX 及び 7-ヒドロキシメトトレキサート（7-OH MTX）濃度を測定した。 安全性評価は、有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、口腔温）、体重、トランスアミナーゼ及び好中球の頻回測定を含む臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、並びに 12 誘導心電図（ECG）に基づいて行った。Grade 2 以上の毒性所見が認められた患者には、試験及び患者の中止基準を適用した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 登録予定例数は 16 例（R788 投与群 12 例、プラセボ投与群 4 例）であった。本試験には 16 例が登録され、全例が試験を完了し、PK 解析対象及び安全性解析対象とされた。 【目標症例数の設定根拠】 臨床的判断と薬物動態試験の評価例数として慣習的に用いられる最低 12 例を実薬治療患者数として設定した。R788 投与被験者 12 例は、R788 投与が MTX 代謝に及ぼす影響を予備的に評価するのに十分な例数であると考えた。R788 又は代謝物の R406 に対する MTX の影響に関しては、これらの患者のプロファイルと、同様に投与した正常なボランティアで得られたプロファイルを比較した。健康ボランティアへの投与は別試験で行われており、MTX 投与中の RA 患者に対する本薬の投与は本試験で初めて行われた。	
診断及び主な組入れ基準： 6 ヵ月間の RA の既往歴を有し、2 ヵ月間以上安定した MTX 治療（5～25 mg/週、単回投与）を受けている患者を適格とした。 疾患活動性は安定している又は軽度に活動性があることとし、患者は試験登録の 30 日以上前から最大 10 mg/日のプレドニゾン経口剤（又は同力価のステロイド）を一定の用量で服用可能とした。特定の期間内にリツキシマブ（6 ヵ月間）、インフリキシマブ又はアダリムマブ（4 ヵ月間）、エタネルセプト（2 ヵ月間）などの特定の生物学的製剤を投与された患者、過去 30 日以内に何らかの疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）療法/用量の変更があった患者、過去 14 日以内に処方薬を使用した症例、過去 6 ヵ月以内にレフルノミドを使用した症例は不適格とした。白血球数 4000/mm^3 未満、好中球絶対数（ANC）2500/mm^3 未満、リンパ球数 1200/mm^3 未満、ヘモグロビン（Hb）10 g/dL 未満、又はトランスアミナーゼ値（アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST））正常値上限（ULN）超の患者も不適格とした。シトクロム P-450（CYP）3A4 阻害薬/誘導薬は、治験薬投与後 3 日間は使用不可とした。	
治験薬、用量及び投与方法： 1. 治験薬 R788 100 mg（[redacted]に懸濁した粉末）を Day 3 及び Day 9 に 1 日 1 回、Day 4 から Day 8 に 1 日 2 回経口投与 2. 対照治療	

プラセボ（[redacted]のみ）、Day 3 及び Day 9 は 1 日 1 回、Day 4 から Day 8 は 1 日 2 回経口投与 【用量・用法の設定根拠】 100 mg の 1 日 2 回投与は、RA 患者を対象としたより長期の試験で検討される R788 の用量の中間用量である可能性が高い。過去に実施した健康人を対象とした試験（R788 及び R406 7 日間投与）では、本試験より高用量の投与における忍容性が認められた。
投与期間： 治験薬の投与期間は 7 日間とした。試験期間は、最大 60 日間のスクリーニング期間及び後観察期間を含め、75～77 日間とした。
評価基準： R788 と MTX（週 1 回投与）との間の薬物相互作用を、投与前及び Day 15～17 までに測定された個々の血漿中 R788 及び R406 濃度、並びに $AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、t_{max}、及び尿中 MTX 回収率からなる血漿中及び尿中の MTX 及び 7-OH MTX に基づいて評価した。 安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図に基づき、試験期間を通して評価した。
統計手法： 解析対象集団を以下のとおり特定した。 評価可能集団：Day 10 を完了した患者（Day 9 の治験薬最終投与後の 32 時間血液検体の収集、PK 解析に十分な血漿中 R788/R406 濃度データ、重大な治験実施計画書違反なし） 安全性解析対象集団：いずれかの用量の治験薬が投与された患者 ベースラインの人口統計学的データ及び安全性データは安全性解析対象集団に基づき、PK データは評価可能集団に基づき解析した。 ベースラインの人口統計学的データは、患者数（N）、平均値、標準偏差（SD）、連続データの中央値及び範囲、カテゴリーデータの頻度及び割合により、投与群別及び全体別に記述的に要約した。 血漿中 R406 及び血漿中 MTX/7-OH MTX に基づく薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、t_{max}）を算出し、投与群別に記述的に要約した。血漿 MTX/7-OH MTX 濃度の投与群間の差は、自然対数（ln）変換 AUC 及び C_{max} 値に基づいて、一般線形モデル（GLM）を用いて、投与群間の差の 90%信頼区間（CI）を含めて分析した。 同じ手法を用いて、R788 投与群内の血漿中 MTX/7-OH MTX に基づく AUC 及び C_{max} 値の変化、並びに両投与群併合について、Day 1（投与前）と Day 8 を比較した。Day 1 及び Day 8 の MTX 投与後の患者ごとの MTX の腎クリアランスは、0 時間から 48 時間までの蓄尿期間中の尿中排泄量を血漿 AUC で除して算出した（$Ae_{0\text{-}48}/AUC_{0\text{-}48}$）。 有害事象は、投与群別に器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に記述的に要約した。臨床検査値は、ベースラインから各測定時点までの正常範囲からの変化を示すためのシフトテーブルを含めて、投与群別及び時点別に記述的に要約した。さらに、ベースライン ANC からの変化量の曲線下面積を、2 標本 t 検定を用いて両投与群間で比較した。 バイタルサインは、投与前値からの変化量を含め、投与群別に測定時点ごとに記述的に要約した。心電図の結果は、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正した QT（QTc）間隔、並びにベースラインからの変化量を測定時点ごとに記述的に示した。QTc 値>450 msec（男性）と>480 msec（女性）は別々に要約した。

2.7.6.13.2 試験結果

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

計 16 例が本試験に組み入れられた。12 例に R788 100 mg 1 日 1 回又は 2 回、4 例にプラセボを Day 3 から Day 9 まで投与した。すべての被験者が試験を完了した。

2.7.6.13.2.2 被験者背景

被験者は、35～72 歳の白人で、主に女性（16 例中 14 例（87.5%））であった。BMI は 21.6～37.9 kg/m^2 であった。初回スクリーニング来院時に実施された身体検査は、大多数の被験者が正常であった。異常と判断されたのは、中手指節骨の腫脹、四肢の両側変性変化、関節リウマチに共通する他の所見であった。

2.7.6.13.2.3 薬物動態

Day 1（MTX 単独）及び Day 8（MTX+プラセボ）の血漿中 MTX 濃度及び PK パラメータは、プラセボ投与被験者で同様であり、R788 投与被験者でも同様の傾向が認められた。平均 C_{max} 値及び $AUC_{0\text{-}48}$ 値は、両投与群ともに Day 1 及び Day 8 で同程度であった。さらに、血漿中

MTX の C_{max} 及び AUC_{0-48} の最小二乗平均値（LSM）の比は 1 に近く（それぞれ 1.01 及び 1.12）、90% CI は 1 を含んでおり（それぞれ 0.85-1.20 及び 0.90-1.40）、R788 と MTX との相互作用は認められなかった（Day 8 と Day 1 の C_{max} と AUC_{0-48} の比較では $p \geq 0.386$）。

週 1 回の MTX 投与では、7-OH MTX の有意な蓄積は認められなかった。平均血漿中 7-OH MTX 濃度及び PK パラメータは、Day 1（MTX 単独）と Day 8（MTX+R788）で同程度であり、7-OH MTX の全身蓄積がないことを示した。血漿中 7-OH MTX の C_{max} 及び AUC_{0-48} の LSM の比は 1 に近く（いずれも 1.06）、90% CI は 1 を含んでいた（それぞれ 0.82-1.35 及び 0.83-1.36）。

R788 を 1 日 2 回投与した結果、1 日 1 回投与した Day 3 と比較して Day 9 の血漿中 R406 濃度が高かった。同様に、平均血漿中 R406 の C_{max} 及び AUC_{0-12} はそれぞれ約 2 倍及び 3 倍高かった。R406 の平均蓄積比（R_o）は 3.5±1.34 であった。

48 時間尿中 MTX 回収率（Ae）は、全被験者の統合では、Day 1（58.54%）及び Day 8（69.15%）で同様であった。MTX 投与量の約 5%が 7-OH MTX として 48 時間以内に尿中に排泄された。

表 2.7.6.13.2.3-1　MTX の PK パラメータ（Mean±SD）

Parameter (unit)	Day 1		Day 8	
	R788 (N=12)	Placebo (N=4)	R788 (N=12)	Placebo (N=4)
C_{max} (ng/mL)	354±136	524±162	364±147	399±99
T_{max} (hr)	1.4±0.90	1.8±0.96	1.2±0.39	2.3±0.50
$t_{1/2}$ (hr)	4.6±2.18	3.9±0.79	4.6±1.38	3.7±0.55
AUC_{0-48} (ng*hr/mL)	1585±614	2518±1162	1777±737	2196±682
Ae (%)	55.1±20.77	69.0±11.61	67.4±23.92	74.3±13.09

Ae= percentage of the administered dose excreted in urine.
(Source: 5.3.3.4.1, Table11-1)

表 2.7.6.13.2.3-2　Day 8 の C_{max} 及び AUC_{0-48}（GLM）

Pharmacokinetic Parameter	Value (a)	Treatment Day	N	GLM Results LS Mean (S.E.)	90% C.I.	P-value (b)
Methotrexate						
C_{max} (ng/mL)	Day 8 Value	R788 100 mg	12	337.26 (1.115)	(278.22, 408.82)	
		Placebo	4	390.42 (1.208)	(279.76, 544.86)	
		Ratio (R788/Placebo)		0.86 (1.244)	(0.59, 1.27)	0.514
AUC_{0-48} (ng/ml)*hrs	Day 8 Value	R788 100 mg	12	1655.51 (1.111)	(1374.58,1993.9)	
		Placebo	4	2129.10 (1.201)	(1542.82,2938.2)	
		Ratio (R788/Placebo)		0.78 (1.235)	(0.54, 1.13)	0.253
7-Hydroxymethotrexate						
C_{max} (ng/mL)	Day 8 Value	R788 100 mg	12	51.99 (1.113)	(43.06, 62.78)	
		Placebo	4	62.94 (1.204)	(45.41, 87.26)	
		Ratio (R788/Placebo)		0.83 (1.239)	(0.57, 1.20)	0.387
AUC_{0-48} (ng/ml)*hrs	Day 8 Value	R788 100 mg	12	1172.27 (1.137)	(934.55, 1470.5)	
		Placebo	4	1327.99 (1.250)	(896.85, 1966.4)	
		Ratio (R788/Placebo)		0.88 (1.293)	(0.56, 1.39)	0.635

(Source: 5.3.3.4.1, Table11-2)

表 2.7.6.13.2.3-3　C_{max} 及び AUC_{0-48} の Day 1 からの変化（GLM）

Pharmacokinetic Parameter	Value (a)	Treatment Day	N	Results LS Mean (S.E.)	90% C.I.	P-value (b)
Methotrexate						
C_{max} (ng/mL)	Day 8 - Day 1 Value	R788 100 mg	12	1.01 (1.099)	(0.85, 1.20)	0.901
AUC_{0-48} (ng/ml)*hrs	Day 8 - Day 1 Value	R788 100 mg	12	1.12 (1.132)	(0.90, 1.40)	0.386
7-Hydroxymethotrexate						
C_{max} (ng/mL)	Day 8 - Day 1 Value	R788 100 mg	12	1.06 (1.148)	(0.82, 1.35)	0.700
AUC_{0-48} (ng/ml)*hrs	Day 8 - Day 1 Value	R788 100 mg	12	1.06 (1.147)	(0.83, 1.36)	0.680

(a) The difference in log-transformed values is modeled using a GLM with a constant term. The LS Mean, Standard Error, and confidence intervals are back transformed to the original scale for this display;(b) P-value from the model described in (a) testing whether the effect in log-transformed scale is significantly different from zero.
(Source: 5.3.3.4.1, Table11-3)

表 2.7.6.13.2.3-4　7-OH MTX の PK パラメータ（Mean±SD）

Parameter (unit)	Day 1		Day 8	
	R788 (N=12)	Placebo (N=4)	R788 (N=12)	Placebo (N=4)
C_{max} (ng/mL)	53±24	67±16	57±28	64±11
T_{max} (hr)	8.3±1.86	9.0±2.45	8.0±1.95	8.3±1.50
$t_{1/2}$ (hr)	12.9±3.66	10.7±1.74	13.4±3.02	9.8±0.93
AUC_{0-48} (ng*hr/mL)	1219±562	1537±551	1338±873	1347±268
Ae (%)	4.2±1.93	4.6±0.91	5.0±1.50	5.3±1.01

Ae= percentage of the administered dose excreted in urine
(Source: 5.3.3.4.1, Table11-4)

表 2.7.6.13.2.3-5　R406 の PK パラメータ（Mean±SD）

Parameter (unit)	Single Dose (Day 3)	Repeat Dosing (Day 9)
C_{max} (ng/mL)	397±177	762±234
T_{max} (hr)	1.0±0.37	1.3±0.40
$t_{1/2}$ (hr)	14.5±4.32	20.4±8.90
AUC_{0-12} (ng*hr/mL)	1636±447	4980±1730
$AUC_{0-\infty}$ (%)(ng*hr/mL)	3259±990	NA

(Source: 5.3.3.4.1, Table11-5)

2.7.6.13.2.4 安全性

有害事象は 16 例中 5 例で報告され、その内訳は R788 100 mg 投与群 4 例、プラセボ投与群 1 例であった。R788 投与群に認められた有害事象は頭痛、傾眠、悪心、鼓腸、高血圧及び頻脈であり、全事象が治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定された。有害事象のほとんどは軽度であった。重篤な有害事象は認められず、Grade 2 以上の有害事象は認められなかった。メディカルモニターは、中等度の高血圧の事象を治験薬との因果関係はないと判定した。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査（肝酵素及び好中球を含む）について、いずれの被験者も臨床的に問題となる臨床検査値異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図についても、いずれの被験者も臨床的に問題となる測定値及び所見は認められなかった。

表 2.7.6.13.2.4-1　治験薬投与中の有害事象の発現状況

MedDRA (Version 8.0) System Organ Class (SOC) [(a)] Preferred Term (PT) [(b)] Number of subjects, (%)	R788 100 mg (N=12)		Placebo (N=4)		Total (N=16)	
Number of subjects with at least one adverse event	4	(33.3%)	1	(25.0%)	5	(31.3%)
神経系障害	3	(25.0%)	0	(0.0%)	3	(18.8%)
頭痛	2	(16.7%)	0	(0.0%)	2	(12.5%)
傾眠	1	(8.3%)	0	(0.0%)	1	(6.3%)
胃腸障害	2	(16.7%)	1	(25.0%)	3	(18.8%)
鼓腸	1	(8.3%)	0	(0.0%)	1	(6.3%)
悪心	1	(8.3%)	0	(0.0%)	1	(6.3%)
アフタ性口内炎	0	(0.0%)	1	(25.0%)	1	(6.3%)
血管障害	1	(8.3%)	0	(0.0%)	1	(6.3%)
高血圧	1	(8.3%)	0	(0.0%)	1	(6.3%)
心臓障害	1	(8.3%)	0	(0.0%)	1	(6.3%)
頻脈	1	(8.3%)	0	(0.0%)	1	(6.3%)

Note: Events are sorted in order of descending incidence of system organ class and then in descending order by preferred term within system organ class.
(a) Subjects may have more than one event within a system organ class. They are counted once in the system organ class summary.
(b) Subjects may have more than one event with the same preferred term. They are counted once in the preferred term summary.
(Source: 5.3.3.4.1, Table12-1)

2.7.6.13.3 結論

RA 患者に R788 100 mg を経口投与した結果、R788 は速やかに吸収され、R406 に代謝されており、健康人における所見と一致する良好な曝露を示した。

R788 の反復投与は、RA 患者において週 1 回 MTX 投与の薬物動態に影響を及ぼさず、MTX 及び 7-OH MTX の薬物動態は公表されているデータと一致していた。

MTX を投与されている RA 患者に R788 を 1 週間反復投与した結果、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.14 薬物相互作用試験（ミダゾラム）（C788-018）

添付資料 5.3.3.4.2（参考資料）

2.7.6.14.1 試験方法

治験の標題：
A Phase I Open-Label, Multiple Dose Study To Evaluate The Potential Pharmacokinetic Interaction Between CYP3A4 Substrate (Midazolam) And R788 In Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
健康被験者を対象に定常状態において CYP3A4 基質（ミダゾラム）と R788 を併用投与したときに薬物動態学的相互作用が生じる可能性を評価する。

2. 副次目的
健康被験者に R788 100 mg 錠を反復投与した後の R788 の安全性プロファイルを評価する。

治験方法：
本試験は、空腹条件下での非盲検、反復投与試験であった。スクリーニングから試験終了までの総期間は、約 5 週間であった。被験者は Day 1 の治験薬投与の 14 時間以上前に治験実施医療機関に入院し、Day 8 投与 24 時間後まで入院した。ミダゾラムに関する血液検体採取は、投与前 15 分以内（0 時間）、並びに Day 1 及び Day 8 の投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間に実施した。R406 に関する血液検体採取は、投与前 15 分以内（0 時間）、並びに Day 8 の投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間に実施した。ミダゾラムに関して、計 24 回、全量 240 mL の血液検体が採取された。R788 に関して、計 12 回、全量 120 mL の血液検体が採取された。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
16 例

【目標症例数の設定根拠】
症例数は、薬物動態試験に関する臨床的判断及び一般的な慣例に基づき 16 例以上と設定した。試験は、Day 1 及び Day 8 の間の安全性評価/比較のために、いくつかのベースラインサンプルを確保するようにした。16 例の R788 を投与された被験者は、ミダゾラムの代謝に対する R788 投与の影響を事前に評価するために、適切な例数であると判断された。

2. 解析対象症例数
薬物動態解析対象集団：16 例（Day 1、Day 8 の比較においては 15 例）
安全性解析対象集団：16 例

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
1) 本試験への参加前に、IRB が承認した同意説明文書に署名することにより、文書による試験参加への同意を行う意思及び能力がある被験者
2) BMI が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の男性（18 歳超）
3) 体重 75 kg 以上の被験者
4) 試験前の既往歴、身体検査及び 12 誘導心電図によって健康と判断された被験者
5) スクリーニング期間中の臨床検査結果が、基準範囲内である又は臨床的に治験担当医師に許容される被験者
6) 過去 6 ヵ月間の標準血清学的検査で、HIV、HBV 及び HCV 陰性と判定された被験者
7) スクリーニング時及び入院時に、乱用薬物及びアルコール検査陰性と判定された被験者
8) 非喫煙者であり、過去 1 年間に喫煙していない被験者

2. 除外基準
1) 治験担当医師が、試験の実施若しくは治験薬の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると判断する、呼吸器、消化器、腎、肝、血液、リンパ、神経、心血管、精神、筋骨格、泌尿生殖器、免疫学的、皮膚、結合組織の疾患又は障害の既往歴又は合併症のある被験者
2) 臨床的に問題となる手術歴を有する被験者
3) 臨床的に問題となる家族歴（アトピーなど）を有する被験者
4) 問題となる薬物過敏症の既往歴を有する被験者
5) 薬物乱用、薬物中毒又はアルコール依存症の既往歴を有する被験者

6) スクリーニングの 6 ヵ月以内に、1 週間に 14 単位を超える習慣的な飲酒の既往歴を有する被験者（1 単位=ワイン 5 オンス（150 mL）又はビール 12 オンス（360 mL）又は蒸留酒 1.5 オンス（45 mL））
7) 以下の臨床検査値異常を有する被験者：白血球数 4000/mm^3 未満、好中球数 2500/mm^3 未満、リンパ球数 1200/mm^3 未満、Hgb 10 g/L 未満、又は基準値上限を超えるトランスアミナーゼ（ALT、AST）
8) スクリーニング及び/又は入院時に、重大な感染症、インフルエンザなどの急性感染症又は既知の炎症性反応を有する被験者
9) スクリーニング及び/又は入院時に、急性消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、胸やけなど）を有する被験者
10) 治験担当医師及び治験依頼者が、臨床的に問題がないと判断した場合を除いて、初回投与前 4 週以内に、処方薬を使用していた被験者（ホルモン補充療法は許可される）
11) 治験担当医師及び治験依頼者が、臨床的に問題がないと判断した場合を除いて、初回投与前 7 日以内に、市販薬を使用していた被験者（日常的に服用しているビタミン剤及びハーブサプリメントは可とするが、大量ビタミン療法及びセント・ジョーンズ・ワートは不可とする）
12) 初回投与前 2 ヵ月以内に、治験薬を使用した及び/又は臨床試験に参加した被験者
13) 初回投与前 3 ヵ月以内に、血液又は血液製剤の提供及び/又は投与を受けた被験者
14) 治験担当医師との信頼性のあるコミュニケーションが取れない又は試験の要求事項に協力する見込みがない被験者
15) R788 投与開始前 7 日以内から試験終了まで、CYP3A4 阻害薬又は誘導薬（グレープフルーツジュース又は製品、セビリアオレンジ及びスターフルーツを含む）を使用した被験者

治験薬、用量及び投与方法：
R788 100 mg 錠：投与量 100 mg、経口投与
ミダゾラム塩酸塩シロップ 2 mg/mL：投与量 7.5 mg、経口投与

【対照薬の設定根拠】
ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、R406 がテストステロン及びミダゾラム代謝の両方に対して、時間依存的及び用量依存的な阻害作用を示した。CYP3A4 阻害の動態パラメータ（1～2 μM の K_i 及び 0.024 min^{-1} の k_{inact}）から、R406 は消失過程が CYP3A4 に依存する化合物の *in vivo* 曝露を増大させる可能性が示唆された。
本試験は、ヒト被験者を対象に、ミダゾラムの CYP3A4 を介した代謝に対して、R406（R788 の活性本体）が影響を及ぼす可能性を評価するのに役立つようにデザインされた。

用法・用量
被験者に治験薬（R788）1 錠を、Day 2 から Day 7 まで 1 日 2 回、Day 8 に 1 回投与した。また、被験者に Day 1 及び 8 に、治験薬（ミダゾラム）7.5 mg を単回経口投与した。スクリーニングを除く全試験参加期間は、15 日間であった。

【用法・用量の設定根拠】
本試験に選択された R788 投与量は、過去の 2 つの臨床試験で用いられた投与量に関連している。リウマチ関節炎を対象とした試験（C788-006 試験）において、100 mg 1 日 2 回投与が有効であることが示された。本試験に選択されたミダゾラム投与量（7.5 mg（～0.1 mg/kg））は、臨床現場で投与される典型的な投与量の約 1/10 である。

投与期間：
R788：Day 2 から Day 7 まで 1 日 2 回投与、Day 8 に単回投与
ミダゾラム：Day 1 及び Day 8 に単回投与

評価基準：
1. 生物学的同等性
主要な薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$及び t_{max}）を個々の被験者について算出した。

2. 安全性
スクリーニング時に、座位血圧、脈拍、呼吸数及び体温を測定した。入院時及び試験終了時に、半臥位血圧、脈拍、呼吸数及び体温を測定した。Day 1 及び 8 の投与前に、血圧、脈拍及び呼吸数を測定した。血圧及び脈拍は、Day 2～7 に 1 日 2 回及び Day 9 の朝に測定した。スクリーニング時、入院時、試験の入院期間、各回の採血時及び試験終了時（又は早期終了時）に、投与前の問題（すなわち、試験参加を妨げなかったが、治験薬又は対照薬により潜在的に増悪した可能性のある状態）について被験者に質問した。すべての被験者は、スクリーニング時、入院時及び試験終了時に、ウイルス血清学的検査、コチニンスクリーニング、生化学的検査、全血球数及び尿検査を含む臨床検査を受けた。Day 8 に、全血球数及び肝機能を検査した。

統計手法：
解析データを用いて、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び T_{max} の薬物動態パラメータを算出した。

2.7.6.14.2 試験結果

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳及び背景

本試験には、16 例の健康男性被験者が参加し、15 例が試験を完了した。1 例の中止理由は、家族の緊急事態のためであった。

表 2.7.6.14.2.1-1　被験者背景

Subject Number		
		Treatment Groups
		Test Product N=15[1]
Age (years)	Mean ± SD Range	30.1 ± 9.4 21-53
Age Groups	< 18 18 – 39 40 – 64 65 – 75 > 75	- 13 (86.7%) 2 (13.3%) - -
Sex	Male Female	15 (100%) -
Hispanic or Latino Race	American Indian or Alaskan Native Asian Black or African American Native Hawaiian or Other Pacific Islander White	1 (6.7%) - - - 1 (6.7%)
Not Hispanic or Latino Race	American Indian or Alaskan Native Asian Black or African American Native Hawaiian or Other Pacific Islander White	- - 1 (6.7%) 1 (6.7%) 11 (73.3%)
BMI	Mean ± SD	26.9±2.7
Other Factors		

[1]Subjects used in final statistical report.
(Source: 5.3.3.4.2 Table 11.2-1)

2.7.6.14.2.2 薬物動態

1)　ミダゾラム

Day 1（ミダゾラム単独）及び Day 8（ミダゾラム+R788）におけるミダゾラムの最高血漿中濃度は、すべての被験者において 1 時間以内に認められた。血漿中濃度は、その後、平均終末相半減期約 5～6 時間で低下した。平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} の推定値は、ミダゾラムと R788 を併用投与した場合にわずかに高かった。対数変換を用いて算出した AUC_{0-24} 及び C_{max} の最小二乗平均の比は、1 よりわずかに高かった（それぞれ 1.23 及び 1.09）。この C_{max} のわずかな上昇は、ミダゾラム単独投与時との比の 90%信頼区間（90% CI: 95.25, 124.96）が 80～125%の範囲内であり、統計的に有意な差ではなかった（p=0.2775）。AUC_{0-24} の上昇は、ミダゾラム単独投与時との比の 90%信頼区間（90% CI 111.32-136.76）の上限が 125%を超えており、統計的に有意であった（p=0.0030）。これらの結果は、R788 とミダゾラムの間の弱い相互作用を示唆した。

本試験で得られたミダゾラムの薬物動態パラメータは、これまでのデータと一致していた。

2) R406

R788 100 mg 錠の 1 日 2 回経口投与後、Day 8 に測定した R406 の血漿中濃度は、速やかに上昇し、2～3 時間以内に最高濃度に達して、その後低下し、平均半減期は約 19～20 時間であった。

Day 8 のトラフ値は、平均 501±222 ng/mL で全被験者において測定可能であった。トラフ値は、Day 8 の投与 12 時間後に認められた値（452±202 ng/mL）と同程度であった。これらのデータは、7 日以内に定常状態に達したことを示唆しており、健康被験者を対象とした過去の試験（C788-001 試験及び C788-003 試験）と一致していた。

本試験で得られた R406 の薬物動態パラメータは、健康被験者を対象とした既存の臨床試験成績（C788-003 試験）と一致していた。

表 2.7.6.14.2.2-1　ミダゾラムの統計学的解析の概要（N=15）

Ln-Transformed Data									
PK Variable	Least Squares Mean		Geometric Mean			90% Confidence Interval	P-values for Product Effects	Power of ANOVA	ANOVA % CV
	Day 8	Day 1	Day 8	Day 1	% Ratio	(Lower Limit, Upper Limit)			
C_{max}	3.734	3.647	41.84	38.35	109.10	(95.25, 124.96)	0.2775	0.9671	21.35
AUC_{0-24}	4.834	4.624	125.71	101.92	123.34	(111.23, 136.76)	0.0030	0.9987	16.17
$AUC_{0-\infty}$	4.878	4.658	131.37	105.40	124.64	(112.32, 138.30)	0.0022	0.9986	16.28

(Source: 5.3.3.4.2 Table 11.4.7.1-2)

2.7.6.14.2.3 安全性

本試験期間中、有害事象は 3 例（18.8%）5 件発現した。有害事象は軽度であった。報告された有害事象は、浮動性めまい、拡張期血圧上昇、神経過敏及びゆったり感であった。浮動性めまいは 1 例（6.3%）2 件発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定された。拡張期血圧上昇は 1 例（6.3%）1 件発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判定された。神経過敏は 1 例（6.3%）1 件発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定された。ゆったり感は 1 例（6.3%）1 件発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定された。

特筆すべき臨床検査値は認められなかったと判断されており、試験終了時に基準範囲外であった臨床検査値はいずれも治験薬が原因ではないと判断された。

本試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。

表 2.7.6.14.2.3-1　有害事象の発現状況

Adverse Event (AE) MedDRA SOC / Preferred Term	Treatment Arm			
	Midazolam Treatment N = 16	R788 Treatment N = 16	Both Treatment N=15	Overall N=16
有害事象がみられた被験者数	1 (6.25%)	3 (18.75%)	1 (6.67%)	3 (18.75%)
全身障害および投与局所様態				
ゆったり感	-	1 (6.25%)	-	1 (6.25%)
臨床検査				
拡張期血圧上昇	-	1 (6.25%)	-	1 (6.25%)
神経系障害				
浮動性めまい	1 (6.25%)	-	1 (6.67%)	1 (6.25%)
精神障害				
神経過敏	-	1 (6.25%)	-	1 (6.25%)

Midazolam Treatment: Midazolam Hydrochloride Syrup 2 mg/mL; R788 Treatment: R788 100 mg tablets.
MedDRA version 12.0
SOC = System Organ Class
(Source: 5.3.3.4.2 Table 12.2.2-1)

2.7.6.14.3 結論

本試験における薬物動態の結果は、健康被験者へのR788 100 mg錠の1日2回経口投与後に、R406 は健康被験者でのこれまでの観察結果と一致して、良好な経口曝露を示すことを示唆している。R788 の反復投与により、ミダゾラム曝露量は、C_{max} が平均 9%増加し、AUC_{0-24} が平均 23%増加した。これらの結果は、R788 は、ヒトにおける CYP3A4 の弱い阻害薬であることを示唆している。しかし、薬物相互作用に対して感度の高い選択的 CYP3A4 基質であるミダゾラムとの相互作用の程度が小さいことから、R788 と CYP3A4 基質との間に臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。

健康被験者に対し、空腹条件下で、R788 100 mg（100 mg 錠×1）を単回経口投与したときの忍容性は良好であり、ミダゾラム 7.5 mg（7.5 mg 液剤×1）を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.15 薬物相互作用試験（ベラパミル）（D4300-011）

添付資料 5.3.3.4.3（参考資料）

2.7.6.15.1 試験方法

治験の標題：
An Open-label, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Healthy Volunteers when Fostamatinib Disodium 150 mg is Administered Alone and in Combination with Verapamil

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2010 年 9 月 13 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2010 年 11 月 1 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
健康被験者を対象に、R788 単独投与時及びベラパミルとの併用投与時の R406 の薬物動態を評価する。

2. 副次目的
ベラパミルとの併用投与時の、R788 の安全性及び忍容性を検討する。

治験方法：
本試験は、健康被験者 15 例を対象に R406 の PK を評価する第 I 相非盲検試験であった。18 歳以上 55 歳以下の男女（女性被験者は妊娠の可能性のない者）が本試験への組入れが可能とされたが、参加は男性被験者のみであった。R788 は 150 mg 単回投与とし、投与期間 1 では R788 単独投与、投与期間 2 ではベラパミル塩酸塩 80 mg 即放錠（1 日 3 回）との併用投与とした。
休薬期間は 7 日間以上とした（投与期間 1 の R788 単回投与から投与期間 2 のベラパミル初回投与まで）。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
15 例

【目標症例数の設定根拠】
本試験では、R406 曝露に対するベラパミルの影響について統計的な検出力の確保できる例数設計は行われてない（たとえば、95%信頼区間が 0.8～1.25 に収まる等）。治療比率の大きさと関連する 90% CI に基づいて結果の解釈が行われた。$AUC_{0-\infty}$ と C_{max} で少なくとも 1.34 の群間比を検出力 80%、有意水準 5%で検出するためには 12 例の被験者を要すると推察された。検出力算出にあたって、C788-013 試験の結果より、被験者間 CV%の推定値は $AUC_{0-\infty}$ で 27%、C_{max} で 29%とした。被験者内変動の推定値は得られなかったが、被験者間変動よりも小さい可能性が示唆された。

2. 解析対象症例数
薬物動態解析対象集団：15 例
安全性解析対象集団：15 例

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
1) あらゆる試験手順に先立ち、署名及び日付が記入された書面によるインフォームド･コンセントが得られた被験者
2) 体重が 50 kg（110 ポンド）以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下及び 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性。
3) 女性被験者においては、スクリーニング時（第 1 回来院）及び治験実施医療機関への入院時に妊娠検査が陰性であり、授乳期でなく、妊娠の可能性がなく、スクリーニング時（第 1 回来院）に以下の基準の 1 つを満たしている女性
   - すべての外因性ホルモン治療の中止後 12 ヵ月間以上の無月経期間がある女性、あるいは卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後と定義される検査値の範囲内にある女性
   - 子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は両側付属器摘出術による不可逆的な外科的不妊手術（ただし、卵管結紮術は含まない）の記録がある女性
4) 投与初日から治験薬投与後 2 週間まで、バリアー型避妊具（コンドーム）を使用する意思がある男性被験者
5) 治験担当医師が治験の要件を理解し、遵守できると判断した被験者

2. 除外基準
1) 臨床的に問題となる疾患又は障害の既往歴を有することにより、治験への参加が被験者を危険にさらすことになる又は試験結果や被験者の治験参加能力に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した被験者
2) 薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げることが知られている消化管、肝臓又は腎臓の疾患、あるいはその他の疾患の既往歴又は合併のある被験者

3) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、臨床的に問題となる疾患、内科的/外科的処置又は外傷を認める被験者
4) 血液生化学的検査、血液学的検査又は尿検査の結果において臨床的に問題となる異常が認められると治験担当医師が判断した被験者
5) バイタルサインにおいて臨床的に問題となる異常所見が認められると治験担当医師が判断した被験者
6) 好中球数が 2500/mm^3 未満の被験者
7) 血清 B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体及びヒト免疫不全症ウイルス（HIV）のスクリーニング（第 1 回来院）で陽性となった被験者
8) 薬物乱用の既往歴又はその疑いがあると治験担当医師が判断した被験者
9) 本試験における治験薬の初回投与前 1 ヵ月以内に製造販売承認未取得の他の新規化学物質を投与された、若しくは薬物治療を含む他の臨床試験に参加した被験者（新規化学物質又は他の治験薬の半減期がいずれも 24 時間未満の場合）
（除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする。先行する第 I 相臨床試験に参加したが未投与であった被験者は除外しない。）
10) スクリーニング時（第 1 回来院）の 12 誘導心電図（ECG）において以下のいずれかに該当する被験者
- 仰臥位、安静時心拍数が毎分 50 回未満
- 第 2 度又は第 3 度房室ブロック
- 200 ms を超える PR 間隔
- 洞房ブロック

11) スクリーニング（第 1 回来院）前 1 ヵ月以内における血漿輸血又はスクリーニング（第 1 回来院）前 3 ヵ月間に 500 mL を超える献血/出血があった被験者
12) 重度のアレルギー/過敏症の既往歴又は進行中のアレルギー/過敏症を有する、あるいは R788 と類似の化学構造を持つ薬剤に対する過敏症の既往歴があると治験担当医師が判断した被験者
13) 現在喫煙中（タバコ又はニコチン製品を使用）又は本試験登録前 1 ヵ月以内に禁煙治療を受けた被験者
14) スクリーニング時（第 1 回来院）又は治験実施医療機関入院時の乱用薬物又はコチニン（ニコチン濃度が 400 ng/mL を超える）のスクリーニングが陽性、あるいは治験薬の初回投与（Day 1）前に治験実施医療機関入院時のアルコールスクリーニングが陽性である被験者
15) 治験薬の初回投与前 3 週以内にセント･ジョーンズ･ワートなどの酵素誘導特性を有する薬物を使用した被験者
16) 制酸剤、鎮痛剤（パラセタモール/アセトアミノフェンを除く）、生薬、ビタミン、ミネラルを含む処方薬又は非処方薬を、治験薬の初回投与（Day 1）前 2 週間又は半減期が長い薬剤はそれより長く使用しないこと。軽度の疼痛及び頭痛に対しては、パラセタモール/アセトアミノフェンの頓用は可とする。
17) 治験薬初回投与（Day 1）前 4 週以内に生ワクチンを使用した被験者
18) 治験薬の初回投与前 7 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ、セビリアオレンジマーマレードを摂取した被験者、若しくはグレープフルーツ又はセビリアオレンジを含有する他の製品を摂取した被験者
19) 1 週間に 28 単位（1 単位：ビール又はラガー1/2 パイント（285 mL）、ワイン 1 グラス（125 mL）又はスピリッツ 1/6 ジル（25 mL））を超えるアルコールを摂取した被験者又はアルコール依存症又は薬物/化学的乱用の重大な既往歴がある被験者
20) 以前に本試験の治験薬の投与を受けたことがある被験者
21) 本試験の計画及び/又は実施に関与している被験者
22) 試験データの解釈に支障を来す可能性がある、又は試験手順、制限事項、要件を遵守する可能性が低いと考えられる、進行中あるいは最近（スクリーニング期間内（第 1 回来院））の軽微な愁訴が確認されたことにより試験に参加すべきではないと治験担当医師が判断した被験者

治験薬、用量及び投与方法：

1. 用法・用量

・投与期間 1：Day 1 にのみ R788 150 mg を単回投与する。
・投与期間 2：Day 1～4 目にベラパミル 80 mg を 1 日 3 回、これに加え 2 日目には R788 150 mg を単回で上乗せ投与する。

2. 治験薬

治験薬	剤形、含量、投与スケジュール及び投与経路	製造元
R788	経口錠、50 mg 錠、単回投与、150 mg（3 錠）	[redacted]
ベラパミル塩酸塩（即放錠）Calan®	経口錠、80 mg 錠、1 日 3 回	

【用法・用量の設定根拠】

R788：第 III 相臨床試験における単回投与の最高用量である 150 mg を選択した。
ベラパミル：CYP3A4 基質の代謝を阻害することが知られている用法・用量（80 mg×3 回/日）を選択した。

投与期間：

・投与期間 1：単回
・投与期間 2：4 日間

評価基準：
1. 薬物動態
・主要評価項目：血漿中 R406 の $AUC_{0-\infty}$、C_{max}
・副次評価項目：AUC_{0-t}、$t_{1/2z}$、t_{max}

2. 安全性
・有害事象、バイタルサイン、身体検査、臨床検査、心電図

統計手法：
R406 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、要約統計量を用いて投与期間別に要約した。

本試験は、R406 の薬物動態に対するベラパミルの影響がないと主張する点で統計的検出力がなかったが、投与比の大きさと関連する 90% CI に基づいて結果の解釈が行われた。R406 の薬物動態に対するベラパミルの潜在的効果を評価するために、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の血漿薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与群と被験者を固定効果とした線形効果モデルを用いて分析した。結果を逆変換し、幾何最小二乗平均、幾何最小二乗平均の比と比の 90% CI を示した。

規定評価時点の測定値及びそれに対応するベースラインからの変化量について、継続的な安全性のデータをすべての投与にわたって要約した。臨床検査については、各被験者の異常値又は外れ値のフラグを付したものを一覧表に示した。

2.7.6.15.2 試験結果

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳及び背景

本試験には計 15 例の被験者が登録され、そのうち 12 例（80.0%）が試験を完了した。3 例は安全性以外の理由により中止した（被験者の判断、重大なプロトコール違反及び追跡不能）。

表 2.7.6.15.2.1-1　人口統計学的及び基準値の特性

Variable (unit)	Statistics	All subjects N=15
Gender		
Male	n (%)	15 (100.0)
Race		
White	n (%)	7 (46.7)
Black or African American	n (%)	6 (40.0)
American Indian or Alaska Native	n (%)	2 (13.3)
Age (years)	Mean (SD)	31.6 (12.35)
	CV%	39.1
	Median	33.0
	Minimum - Maximum	18 - 55
Height (cm)	Mean (SD)	176.9 (7.45)
	CV%	4.2
	Median	174.0
	Minimum - Maximum	166 - 189
Weight (kg)	Mean (SD)	86.64 (15.299)
	CV%	17.7
	Median	81.80
	Minimum - Maximum	63.6 - 117.1
BMI（kg/m^2）	Mean (SD)	27.54 (3.434)
	CV%	12.5
	Median	27.43
	Minimum - Maximum	21.1 - 34.1

CV: Coefficient of variation; N: Number of subjects in all subjects analysis set; n: Number of subjects with data;
SD: Standard deviation
(Source: 5.3.3.4.3 Table 7)

2.7.6.15.2.2 薬物動態

ベラパミル併用投与時に R406 の曝露（$AUC_{0-\infty}$）が約 40%増加した。ベラパミルの C_{max} への影響はわずかであり、約 6%の増加であった。

R788 とベラパミルの併用投与後は、R788 単独投与時と比較して、血漿中 R406 濃度（幾何

平均値）が高かった。

ベラパミルの併用投与により、R406 の $t_{1/2}$（幾何平均）は 41%延長した（投与期間 1 及び 2 でそれぞれ 13.5 及び 19.1 時間）。

個別被験者の R406 の t_{max} に投与期間で差が認められた一方で、ベラパミルの併用投与は t_{max} に対して一貫した効果を示さなかった。t_{max} の中央値（範囲）は、投与期間 1 及び 2 でそれぞれ 1.48 時間（0.78, 4.03）及び 1.50 時間（0.48, 4.00）で、投与期間全体で同程度であった。

表 2.7.6.15.2.2-1　R406 単回投与時の薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio (%)	90%CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Fostamatinib Alone	13	6464		
	Fostamatinib + Verapamil	13	9007	139.33	(107.79, 180.11)
C_{max} (ng/mL)	Fostamatinib Alone	14	574.8		
	Fostamatinib + Verapamil	14	608.6	105.90	(78.12, 143.55)

LS: Least squares, CI: Confidence interval
Results based on linear model with fixed effects for treatment and subject
Fostamatinib Day 1, Fostamatinib 150 mg (3 x 50 mg tablets) single administration;
Fostamatinib + Verapamil Day1 to 4, Verapamil 80 mg 3 times daily; Day 2, Fostamatinib 150 mg (3 x 50 mg tablets) single administration
(Source: 5.3.3.4.3 Table 10)

2.7.6.15.2.3 安全性

2.7.6.15.2.3.1 有害事象

本試験において、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。有害事象は 3 例 3 件認められたがいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.15.2.3.1-1 有害事象の発現状況

System Organ Class Preferred Term		Fostamatinib N=15	Verapamil N=14	Fostamatinib and verapamil N=14	Overall N=15
Number of subjects with AEs	n (%)	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (20.0)
感染症および寄生虫症	n (%)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (6.7)
皮膚細菌感染	n (%)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (6.7)
神経系障害	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (6.7)
頭痛	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (6.7)
血管障害	n (%)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
表在性静脈炎	n (%)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

AE: Adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, n: Number of subjects with data, N: Number of subjects.
The numbers of subjects in each column cannot be added because a subject may have had more than one AE. A subject experiencing multiple occurrences of an AE was counted, at most, once per System Organ Class and Preferred Term for each treatment and once for “overall”. Adverse events occurring during the washout period between treatments were attributed to the last treatment received. System Organ Class and Preferred Term are from MedDRA version 13.0.
(Source: 5.3.3.4.3 Table 11)

2.7.6.15.2.3.2 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査において、すべての平均値と中央値は基準範囲内だったが、いくつかの検査値において基準値を超える最大値及び/又は基準値を下回る最小値がみられた。試験中に臨床的に問題となる血液学的検査及び血液生化学的検査の変化は認められなかった。

本試験において臨床的に問題となる尿検査の変化は認められなかった。

2.7.6.15.2.3.3 バイタルサイン

本試験において、血圧、脈拍数、呼吸数及び体温に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.15.2.3.4 12 誘導心電図

投与期間 1 において心電図変数に一定の傾向は観察されなかったが、投与期間 2（ベラパミル投与）では、ベラパミルで予想されたように、ベースライン及び投与期間 1 と比較して、3～4 bpm のわずかな平均心拍数の減少（RR のわずかな増加）と、PR 間隔のわずかな延長（4～7 ms）が認められた。

外れ値は、ベラパミルのみを投与されている 4 例（QT 及び QTcB）と、ベラパミル及び R788 を投与されている 2 例（QT）で報告された。

本試験中に臨床的に問題となる心電図の変化は認められなかった。

2.7.6.15.3 結論

ベラパミル（中等度の CYP3A4 阻害薬）を反復投与した結果、R788 単回投与時の PK パラメータに対して弱い作用が認められた。

- R406 の $AUC_{0-\infty}$は単回投与時に比べ幾何最小二乗平均比 139.33%で増加した（90% CI: 107.79, 180.11）。
- R406 の C_{max} はベラパミル同時投与の有無で同程度であり、単回投与時と比較した幾何最小二乗平均比は 105.9%であったが、広い信頼区間が認められた（90% CI: 78.12, 143.55）。
- $t_{1/2}$ の幾何平均値は 41%増加した。

R788 150 mg 単回投与した場合、並びに単独投与及びベラパミルと併用投与した場合の忍容性は良好であった。

本試験中、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.16 薬物相互作用試験（経口避妊薬）（D4300-012）

添付資料 5.3.3.4.4（参考資料）

2.7.6.16.1 試験方法

治験の標題：
A Single-blind, Placebo-controlled, 2-period, Fixed Sequence Study to Determine the Effects of Coadministration of Fostamatinib 100 mg Twice Daily on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive in Healthy Female Volunteers

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2011 年 3 月 9 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2011 年 11 月 13 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：

1. 主要目的

・Day 21 におけるエチニルエストラジオール及びレボノゲストレルの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の評価により、一相性経口避妊薬である Microgynon®の PK に及ぼす R788 反復投与の影響を評価する。

2. 副次目的

・一相性経口避妊薬（Microgynon®）の単独投与後及び R788 との併用投与後のプロゲステロン、LH、FSH 及び SHBG に対する薬力学的特性を評価する。
・経口避妊薬と R788 を併用投与したときの、R406 血漿中濃度-時間プロファイル及びその結果生じる薬物動態パラメータ（定常状態）を測定する。
・経口避妊薬と併用した R788 の安全性及び忍容性を検討する。

治験方法：

本試験は、健康女性被験者を対象に、R788 の反復投与が Microgynon®30 の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価するための、第 I 相単盲検、プラセボ対照、単施設、2 期、固定順序試験であった。
各健康被験者は、一定の順序で 2 つの投与（投与 A 及び投与 B）を受けた。

第 1 期の投与 A：プラセボを朝 1 回のみ投与した Day 21 を除き、21 日間、一相性経口避妊薬（Microgynon®）を毎日朝ほぼ同時刻（可能な限り朝食時）に、また、R788 プラセボ 2 錠を 1 日 2 回（約 12 時間間隔）投与した。

第 2 期の投与 B：R788 を朝 1 回のみ投与した Day 21 を除き、21 日間、一相性経口避妊薬（Microgynon®）を毎日朝ほぼ同時刻（可能な限り朝食時）に、また、R788 100 mg（2×50 mg 錠）を 1 日 2 回（約 12 時間間隔）投与した。

被験者数（計画時及び解析時）：

1. 目標症例数

28 例

【目標症例数の設定根拠】

エチニルエストラジオールの被験者内幾何変動係数（GCV%）は 25%と仮定した。レボノルゲストレルの被験者内 GCV%は 25%以下と仮定した。この仮定のもとでは、Microgynon®と R788 との間に薬物相互作用がなければ、被験者数を 28 例とすることにより、Microgynon®単独投与に対する R788 と併用投与した Microgynon®の評価項目（各化合物の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss}）の比の両側 90%信頼区間が、事前に規定した同等性範囲内 0.80～1.25 に完全に含まれるという 90%の検出力が得られる。これらの算出は、真の比を 1.00 と仮定し、有意水準を 5%とした 2 つの片側検定に基づいて行った。

2. 解析対象症例数

薬物動態解析対象集団：27 例
薬力学解析対象集団：27 例
安全性解析対象集団：33 例

診断及び組入れ基準：

1. 選択基準

1) 試験に固有の手順に先立ち、署名及び日付が記入された文書によるインフォームド・コンセントを提供できる被験者
2) 18 歳以上 45 歳以下の健康な女性のうち、妊娠していない、試験期間内で妊娠を計画していない、授乳していない、閉経前である、及び 3 ヵ月以上 Microgynon®（又は A/B 分類のジェネリック薬）を服用している被験者
   注：別の経口避妊薬を服用している健康被験者は、Microgynon®に切り替えることができるが、第 1 期前に少なくとも 3 サイクルの間、Microgynon®を服用する必要がある
3) 体重が 50 kg 以上及び BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の被験者

4) R788 初回投与前（第 2 期、Day −1 の 2 回目の検査）に、7 日間以上の間隔を空けた 2 回の妊娠検査が陰性である被験者
5) 第 1 期初日から R788 最終投与後 28 日まで、Microgynon®の使用とともに、効果の高い避妊法、例としてダブルバリア避妊法（殺精子剤とともにコンドーム及びペッサリー）を使用する意思がある被験者
6) 妊娠経験がある場合、分娩後 6 ヵ月以上経過し、第 1 期入院時に授乳していない被験者

2. 除外基準
1) 試験への参加が健康被験者を危険に曝す、若しくは試験結果又は試験参加能力に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断する臨床的に問題となる疾患又は障害の既往歴を有する被験者
2) 薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げることが知られている消化管、肝臓、腎臓の疾患又はその他の病態の既往歴若しくは合併症を有する被験者
3) 治験薬の初回投与前 4 週以内に、臨床的に問題となる疾患、内科的/外科的処置又は外傷が認められた被験者
4) Microgynon®添付文書に禁忌として記載されているあらゆる状態の被験者
5) 血液生化学的検査、血液学的検査又は尿検査結果において、治験担当医師に判断された臨床的に問題となる異常を有する被験者
6) 好中球数が 2.5×10^9/L 未満の被験者（健康被験者にこの限界値をわずかに下回る所見が認められた場合には、治験担当医師の判断により、スクリーニングから第 1 期の Day −1 までの間に、反復検査を可能とした）
7) B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体又はヒト免疫不全症ウイルスの検査で陽性となった被験者
8) スクリーニング時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の血圧を含む、バイタルサインにおける臨床的に問題となる異常所見を有すると治験担当医師が判断した被験者（治験担当医師の判断で、スクリーニングから第 1 期までの間に、反復検査を可能とした）
9) 治験担当医師により判断された、薬物乱用の既往歴又は疑いのある被験者
10) 本試験における治験薬の初回投与前1ヵ月以内に、製造販売承認未取得の他の新規化学物質を投与された、若しくは薬物治療を含む他の臨床試験に参加した被験者（新規化学物質又は他の治験薬の半減期がいずれも 24 時間未満の場合）（除外基準の対象期間は、先行する試験の最終来院以降とする。先行する第 I 相臨床試験に参加したが未投与であった被験者は除外しない。）
11) 治験薬の最終投与から 28 日以内に、妊娠を計画している健康被験者
12) スクリーニング前 1 ヵ月以内の血漿提供、又はスクリーニング前 3 ヵ月間に 500 mL を超える献血/失血が認められた被験者
13) 治験担当医師によって判断された、重度のアレルギー/過敏症の既往歴、又はアレルギー/過敏症の合併症、若しくは R788 と類似の化学構造又は分類である薬剤への過敏症歴を有する被験者
14) 現喫煙者、若しくは過去 6 ヵ月以内に喫煙又はニコチン製品を使用していた喫煙者
15) スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時に、乱用薬物、コチニン（ニコチン）又はアルコールのスクリーニングが陽性である被験者
16) 治験薬の初回投与前 3 週間、又は半減期が長い薬剤の場合はそれ以上の間、制酸薬、鎮痛薬（パラセタモール以外）、生薬、ビタミン、ミネラルを含む処方薬又は非処方薬を使用していた被験者（軽度の疼痛及び頭痛に対しては、パラセタモールの頓用が許可された）
17) 治験薬の初回投与前 3 週以内に、セント・ジョーンズ・ワートなどの酵素誘導作用を有する薬物を使用していた被験者
18) R788 の初回投与前 4 週以内に、生ワクチンを投与していた被験者
19) 1 週間に 14 単位を超えるアルコールを摂取した、アルコール依存症又は薬物/化学物質乱用の問題となる既往歴を有する健康被験者（アルコール 1 単位は、ビール又はラガーの半パイント（285 mL）、ワインの 1 グラス（125 mL）、又はスピリットの 25 mL に相当）
20) 本試験に以前、組み入れられた被験者
21) 試験の計画及び/又は実施に関与している被験者
22) 健康被験者が、試験データの解釈に支障を来す可能性がある、又は試験手順、制限、要件を遵守する可能性が低いと考えられる、軽微な医学的愁訴が継続中又は最近（スクリーニング期間中）に認められ、試験に参加すべきではないと治験担当医師に判断された被験者
23) スクリーニング前 3 ヵ月以内に、デポ型又はインプラント型のホルモン避妊薬を使用している健康被験者
24) 経口避妊薬の使用が禁忌であった既往歴又は状態の被験者

治験薬、用量及び投与方法：
R788 50 mg 錠 経口投与
プラセボ錠 経口投与
Microgynon®錠（エチニルエストラジオール 30 μg + レボノルゲストレル 150 μg）経口投与

【対照薬の設定根拠】
プラセボは、試験手順又は状況ではなく、R788 の投与による影響の同定を容易にするための対照として用いられた。

用法・用量 Day 21 の朝の投与前に、健康被験者は Day 20 の 22:00 から少なくとも投与後 4 時間まで、一晩絶食（水道水を除く）することが求められた。健康被験者は、治験薬投与 2 時間前から投与 1 時間後まで、投与のために許可された 240 mL の水を除き、飲水しないこととした。 【用法・用量の設定根拠】 第 III 相臨床試験中で計画された 1 日 2 回の最大投与量として、R788 100 mg 投与が選択された。
投与期間： 本試験は、最長 35 日間のスクリーニング期間の後、2 回の投与期間（各 28 日間）を実施した。健康被験者は、最後の入院日（Day 22）から 7～10 日後の追跡調査に参加した。 すでに Microgynon®を服用している健康被験者は、スクリーニングから第 1 期の Day −1 まで、少なくとも 21 日間、朝に Microgynon®を服用し続けることとした。本導入期の投与は、各群の試験に参加することができるように、健康被験者の周期を同調させる目的で、21 日間を超え最大 49 日間まで延長できることとした。 Microgynon®をまだ服用していない健康被験者は、スクリーニング後に Microgynon®の服用を開始することとし、少なくとも 21 日間の 3 サイクルを継続することとした。最後のサイクルは、各群の試験に参加することができるように、健康被験者の周期を同調させる目的で、21 日間を超え最大 49 日間まで延長できることとした。
評価基準： 1. 薬物動態 1) 主要目的 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC_{ss} 及び $C_{max, ss}$ 2) 副次目的 R406 の AUC_{ss}、$C_{max, ss}$ 及び $t_{max, ss}$ 2. 薬力学 プロゲステロン、LH、FSH 及び SHBG の AUC_{ss}、$C_{max, ss}$、$C_{min, ss}$ 及び $t_{max, ss}$ 3. 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び 12 誘導心電図
統計手法： R788（被験薬）と経口避妊薬エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルを併用投与したときの PK パラメータ AUC_{ss} 及び $C_{max, ss}$ を、経口避妊薬単独投与（対照薬）の PK パラメータと比較した。自然対数変換 AUC_{ss} 及び $C_{max, ss}$ を、線形固定効果モデルを用いて解析した。結果を逆変換し、幾何最小二乗平均、これらの幾何最小二乗平均の比と比の 90%信頼区間として提示した。 薬力学（PD）パラメータの AUC_{ss} 及び C_{max} は、被験薬と対照薬との PK パラメータの比較に関する上記と同様の方法を用いて解析した。 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについては、AUC_{ss} 及び C_{max} の信頼区間が完全に区間（80%, 125%）内に含まれていれば、薬物相互作用がほとんどないと結論付けられた。

2.7.6.16.2 試験結果

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳及び背景

本試験には、健康女性被験者 33 例が登録され、そのうち 27 例（81.8%）が計画されたすべての治験薬投与及び評価を完了した。試験を中止した被験者は 6 例（18.2%）で、中止理由は有害事象が 2 例（6.1%）、医師の判断が 1 例（3.0%）、治験実施計画書からの逸脱が 3 例（9.1%）であった。

表 2.7.6.16.2.1-1　被験者背景

Variable/ Category	Statistic	All subjects (N=33)
Age (years)	n	33
	Mean	26
	SD	6
	Minimum	19
	Median	25
	Maximum	43
Sex		
Male	n (%)	0 (0.0%)
Female	n (%)	33 (100.0%)
Race		
Asian	n (%)	2 (6.1%)
Black or African American	n (%)	4 (12.1%)
White	n (%)	27 (81.8%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	1 (3.0%)
Not Hispanic or Latino	n (%)	32 (97.0%)
Height (cm)	n	33
	Mean	164
	SD	6
	Minimum	150
	Median	164
	Maximum	177
Weight (kg)	n	33
	Mean	63.8
	SD	9.4
	Minimum	45.6
	Median	64.0
	Maximum	88.3
BMI (kg/m^2)	n	33
	Mean	23.7
	SD	3.0
	Minimum	18.5
	Median	23.8
	Maximum	29.4

SD: standard deviation, BMI: body mass index
(Source: 5.3.3.4.4 Table 11.1.2, 11.1.3)

2.7.6.16.2.2 薬物動態

Microgynon®を R788 と併用投与した場合、レボノルゲストレル曝露量は投与間で同程度であったが、エチニルエストラジオールの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 28%及び 34%増加した。どちらの化合物についても、$t_{max,ss}$ は投与間で同程度であった。

定常状態における R406 の血漿中 $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値は、それぞれ 812 ng/mL 及び 5020 ng•h/mL であった。R406 の平均濃度及び薬物動態パラメータは、以前に観察された R788 100 mg 1 日 2 回投与後のパラメータと同程度の範囲内であった。

表 2.7.6.16.2.2-1　主な薬物動態パラメータの統計学的比較

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Microgynon + R788/ Microgynon alone	
					Ratio (%)	90% CI
Ethinyl Estradiol	AUC_{ss} (pg•h/mL)	Microgynon alone	27	828.1		
		Microgynon +R788	27	1062	128.20	(121.06, 135.77)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	Microgynon alone	27	86.20		
		Microgynon +R788	27	115.7	134.27	(126.07, 143.00)
Levonorgestrel	AUC_{ss} (pg•h/mL)	Microgynon alone	27	75970		
		Microgynon +R788	27	79830	105.08	(97.53, 113.21)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	Microgynon alone	27	6652		
		Microgynon +R788	27	6439	96.81	(90.43, 103.63)

LS: least-squares, CI: confidence interval. Results were analysed by employing a linear fixed effects model with treatment and subject as fixed effects.
(Source: 5.3.3.4.4 Table 8)

2.7.6.16.2.3 薬力学

R788 と Microgynon®を併用投与した場合、卵胞刺激ホルモンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の幾何最小二乗平均比は 24%減少した。同様に、黄体形成ホルモンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の幾何最小二乗平均比は、併用投与した場合に、それぞれ 17%及び 24%減少した。しかし、プロゲステロン及び性ホルモン結合グロブリンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、投与間で同程度であった。

表 2.7.6.16.2.3-1　主な薬力学的評価項目の統計学的比較

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Microgynon + R788/ Microgynon alone	
					Ratio (%)	90% CI (%)
Progesterone	AUC_{ss} (nmol•h/L)	Microgynon alone	27	66.53		
		Microgynon +R788	27	69.39	104.31	(96.39, 112.88)
	$C_{max,ss}$ (nmol/L)	Microgynon alone	27	4.916		
		Microgynon +R788	27	4.904	99.75	(90.41, 110.05)
Sex Hormone Binding Globulin	AUC_{ss} (nmol•h/L)	Microgynon alone	27	2020		
		Microgynon +R788	27	2023	100.12	(94.86, 105.67)
	$C_{max,ss}$ (nmol/L)	Microgynon alone	27	92.57		
		Microgynon +R788	27	92.92	100.38	(94.27, 106.89)
Follicle Stimulating Hormone	AUC_{ss} (IU•h/L)	Microgynon alone	27	5.639		
		Microgynon +R788	27	4.265	75.63	(62.08, 92.13)
	$C_{max,ss}$ (IU/L)	Microgynon alone	27	0.2941		
		Microgynon +R788	27	0.2235	75.99	(56.24, 102.68)
Luteinising Hormone	AUC_{ss} (IU•h/L)	Microgynon alone	27	4.432		
		Microgynon +R788	27	3.687	83.20	(65.52, 105.65)
	$C_{max,ss}$ (IU/L)	Microgynon alone	27	0.3230		
		Microgynon +R788	27	0.2443	75.64	(51.26, 111.61)

LS: least-squares, CI: confidence interval. Results were analysed by employing a linear fixed effects model with treatment and subject as fixed effects.
(Source: 5.3.3.4.4 Table 15)

2.7.6.16.2.4 安全性

健康被験者の 18 例（54.5%）で有害事象が報告された（Microgynon®/プラセボでは 16 例（48.5%）、Microgynon®/R788 では 8 例（26.7%））。最も高頻度に報告された有害事象は頭痛で、8 例（24.2%）に認められ、いずれも Microgynon®/プラセボであった。Microgynon®/R788 で報告されたすべての有害事象は、それぞれ 1 例のみに報告された。

大部分の有害事象は、治験薬との因果関係に合理的な可能性はないと治験担当医師により判定された。治験薬との因果関係に合理的な可能性があると判定された 1 件の有害事象（胃腸炎）

は、Microgynon®/R788 で 1 例（3.3%）報告された。

臨床検査値又はバイタルサインにおいて、臨床的に問題となる平均値又は中央値のベースラインからの変化は報告されず、心電図又は身体検査所見においても臨床的に問題となる変化は報告されなかった。

死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。2 例が有害事象（胃腸炎及び上気道感染）により試験を早期に中止した。

表 2.7.6.16.2.4-1　有害事象の発現状況 – 安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of subjects		
	Treatment A N=33	Treatment B N=30	Overall N=33
有害事象がみられた被験者数	16 (48.5)	8 (26.7)	18 (54.5)
神経系障害	10 (30.3)	2 (6.7)	12 (36.4)
頭痛	8 (24.2)	0 (0.0)	8 (24.2)
失神寸前の状態	2 (6.1)	1 (3.3)	3 (9.1)
浮動性めまい	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
失神	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)
感染症および寄生虫症	3 (9.1)	4 (13.3)	7 (21.2)
外陰部腟カンジダ症	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (6.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)
鼻炎	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)
胃腸障害	3 (9.1)	2 (6.7)	4 (12.1)
腹痛	1 (3.0)	1 (3.3)	2 (6.1)
悪心	1 (3.0)	1 (3.3)	2 (6.1)
便秘	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
鼓腸	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
生殖系および乳房障害	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (9.1)
腟出血	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (6.1)
月経困難症	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (9.1)
疲労	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.0)	1 (3.3)	2 (6.1)
挫傷	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
熱傷	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.0)	1 (3.3)	2 (6.1)
ざ瘡	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
発疹	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (6.1)
口腔咽頭痛	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (6.1)
眼障害	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
視力障害	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)

Treatment A: 2 × placebo tablets twice daily + Microgynon® from Day 1 to Day 21.
Treatment B: 2 × 50 mg R788 tablets twice daily + Microgynon® from Day 1 to Day 21.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 14.1.
(Source: 5.3.3.4.4 Table 17)

2.7.6.16.3 結論

- R788 100 mg 1 日 2 回と Microgynon® 1 日 1 回を併用投与したとき、Microgynon® 1 日 1 回を単独投与したときと比較して、Microgynon®の薬物動態に以下のような影響が認められた。

  - エチニルエストラジオールの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、Microgynon®単独投与時に比べ幾何最小二乗平均比がそれぞれ 128.20%（90% CI: 121.06, 135.77）及び 134.27%（90% CI: 126.07, 143.00）で増加した。$t_{max,ss}$ の中央値は、投与間で変化しなかった（1.50 時間）。R788 とエチニルエストラジオールとの間には相互作用があり、エチニルエストラジオール曝露量がわずかに増加すると考えられた。
  - レボノルゲストレルの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、Microgynon®単独投与時に比べ幾何最小二乗平均比がそれぞれ 105.08%（90% CI: 97.53, 113.21）及び 96.81%（90% CI: 90.43, 103.63）で影響を受けなかった。$t_{max,ss}$ の中央値は、投与間で変化しなかった（約 1.00 時間）。レボノルゲストレルと R788 との間に薬物相互作用はないと考えられた。
- R788 100 mg を 1 日 2 回併用投与したとき、Microgynon®単独投与と比較して、薬力学に以下の影響が認められた。
  - 卵胞刺激ホルモンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、Microgynon®単独投与時に比べ幾何最小二乗平均比がそれぞれ 75.63%（90% CI: 62.08, 92.13）及び 75.99%（90% CI: 56.24, 102.68）で減少すると考えられた。
  - 黄体形成ホルモンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、Microgynon®単独投与時に比べ幾何最小二乗平均比がそれぞれ 83.20%（90% CI: 65.52, 105.65）及び 75.64%（90% CI: 51.26, 111.61）で減少すると考えられた。
  - 性ホルモン結合グロブリンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、Microgynon®単独投与時に比べ幾何最小二乗平均比がそれぞれ 100.12%（90% CI: 94.86, 105.67）及び 100.38%（90% CI: 94.27, 106.89）で影響を受けないと考えられた。
  - プロゲステロンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、Microgynon®単独投与時に比べ幾何最小二乗平均比がそれぞれ 104.31%（90% CI: 96.39, 112.88）及び 99.75%（90% CI: 90.41, 110.05）で影響を受けないと考えられた。
- R406 の血漿中濃度は、R788 100 mg 1 日 2 回投与の開始 7 日後に定常状態に到達したと考えられた。定常状態での 12 時間の投与間隔において R406 は、$t_{max,\ ss}$ の中央値が 1.50 時間、$C_{max,ss}$ の幾何平均値が 812 ng/mL、AUC_{ss} の幾何平均値が 5020 ng•h/mL であった。
- R788 100 mg 1 日 2 回と Microgynon®を併用投与したときの忍容性は良好であると考えられ、新たな安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.17 薬物相互作用試験（ワルファリン）（D4300-013）

添付資料 5.3.3.4.5（参考資料）

2.7.6.17.1 試験方法

治験の標題： An Open-Label, Single Centre Study to Assess the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin when Co-Administered with Fostamatinib in Healthy Subjects	
治験実施医療機関：1 施設	
治験期間： 治験開始日：2011 年 3 月 16 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2011 年 6 月 2 日（最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 1. 主要目的 ・R-及び S-ワルファリンの血漿中濃度–時間プロファイル及び得られた薬物動態パラメータ（単回投与）が、R788 を投与したときの定常状態において変化するか否かを検討する。 2. 副次目的 ・単独投与時及び定常状態の R788 投与時のワルファリン単回投与後の国際標準比（INR）を検討する。 ・R406 の定常状態における薬物動態を評価する。 ・ワルファリンと併用したときの R788 の安全性及び忍容性を検討する。	
治験方法： 本試験は、R788 と併用投与時のワルファリンの薬物動態及び薬力学を評価するために、単一の治験実施医療機関で実施された、非盲検、非無作為化、固定順序試験であった。本試験は、12 回の来院で構成された。 すべての被験者に、Day 1 及び 14 にワルファリン 25 mg を単回投与（14 日間隔）し、Day 8 から Day 20 に R788 100 mg を 1 日 2 回投与（13 日間にわたり 26 回投与）することとした。	
被験者数（計画時及び解析時）： 1. 目標症例数 15 例 【目標症例数の設定根拠】 本試験では、R-又は S-ワルファリンの曝露に対する R788 の影響について、統計的な検出力を確保できる例数設計は行われていない（90%信頼区間（CI）が 0.8～1.25 に収まる等）。結果の解釈は、投与比の大きさ及び関連する 90% CI に基づく。検出可能な影響の大きさを説明するために、12 例の被験者により、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が 50%増加すると仮定した場合、有意水準 5%とした際に、検出力は約 84%と推定された。被験者数算出に当たり、種々のワルファリン試験のデータに基づいて、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} ともに、変動係数はおおよそ 45%であると仮定した。 2. 解析対象症例数 薬物動態解析対象集団：15 例 薬力学解析対象集団：15 例 安全性解析対象集団：15 例	
診断及び主な組入れ基準： 体重が 50 kg 以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下、18 歳以上 55 歳以下の健康男性及び女性（妊娠の可能性がない）	
治験薬、用量及び投与方法： ワルファリン：5 mg、錠剤、経口 R788：50 mg、錠剤、経口 用法・用量 Day 1 及び Day 14 にワルファリンを単回投与、Day 8～20 に R788 を 1 日 2 回投与。 【用法・用量の設定根拠】 R788 100 mg 1 日 2 回投与は、関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験で計画された最大用量であることから選択された。計画されたワルファリン 25 mg の経口投与は、健康被験者における薬物相互作用を評価するための特別な目的で、本試験の実施以前に投与されていた。しかし、わずかにプロトロンビン時間が延長した可能性がある（Walker 他 2009）。 本試験では、R788 100 mg（50 mg 錠×2）を 1 日 2 回 13 日間投与した。ワルファリンは、25 mg 単回投与（5 mg 錠×5）として、R788 初回投与 7 日前及び R788 初回投与 7 日後の 14 日間隔で 2 回投与された。ワルファリン投与前の R788 投与の 7 日間は、投与したワルファリンの大部分が排泄されるまで、R406 の曝露が定常状態に到達し維持されることを確かにするために選択された。	

投与期間： ワルファリン：Day 1、Day 14 R788：Day 8～20
評価基準： 1. 薬物動態 1) 主要目的 主要変数 R-及び S-ワルファリン：$AUC_{0-\infty}$、C_{max}（Day 1（ワルファリン単独投与）及び Day 14（ワルファリン+R788）） 副次変数 R-及び S-ワルファリン：t_{max}、AUC_{0-t}、$t_{1/2\lambda z}$、CL/F、V_z/F 2) 副次目的 R406：AUC_{ss}、$C_{max, ss}$、$t_{max, ss}$、CL/F 2. 薬力学 INR_{max}、$AUC_{INR, 0-168}$（Day 1（ワルファリン単独投与）及び Day 14（ワルファリン+R788）） 3. 安全性 有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、身体検査
統計手法： 薬物動態、薬力学及び安全性データの解析は、必要に応じて、表、一覧表及びグラフに記述的に要約した。被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を含む要約統計量を用いて、定量的連続変数を要約した。 安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団のデータについて、統計解析を行った。

2.7.6.17.2 試験結果

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳及び背景

15 例（男性 14 例及び女性 1 例）が本試験に組み入れられた。1 例（7%）は、乱用薬物尿検査で陽性となったため、Day 8 に試験を中止した。

表 2.7.6.17.2.1-1　被験者背景

Variable/ Category	All subjects (n=15)
Age (years)	
N	15
Mean	37
SD	11.0
Min	23
Median	35
Max	55
Sex	
Male	14 (93.3%)
Female	1 (6.7%)
Race	
White	10 (66.7%)
Black Or African American	5 (33.3%)
Height (cm)	
N	15
Mean	179
SD	9.2
Min	159
Median	180
Max	193
Weight (kg)	
N	15
Mean	87.2
SD	7.96
Min	71.5
Median	85.9
Max	97.4
BMI (kg/m^2)	

Variable/ Category	All subjects (n=15)
N	15
Mean	27.4
SD	3.48
Min	20.7
Median	28.1
Max	33.2

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, BMI: body mass index.
(Source: 5.3.3.4.5 Table 11.1.2, Table 11.1.3)

2.7.6.17.2.2 薬物動態

本試験では、R-及び S-ワルファリンの薬物動態及び薬力学に R406 が及ぼす影響を検討した。

視覚的な評価の結果、R406 のトラフ濃度は、Day 14 でのワルファリン投与の 3 日前に、定常状態に達したことが示された。

ワルファリン 25 mg 単回投与の単独投与後及び定常状態に達するまで投与された R788 との併用投与後の、R-及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータの主要な統計学的比較結果を表 2.7.6.17.2.2-1 に示す。

ワルファリン単独投与時及び R788 併用投与時の R-及び S-ワルファリンの最高血漿中濃度の幾何平均値は同程度であった。

t_{max} の中央値は、ワルファリン単独投与 1 時間後の S-ワルファリンの t_{max} の中央値を除き、被験物質及び投与のいずれも 2 時間であった。

R-及び S-ワルファリンともに、ワルファリンを R788 と併用投与した後の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はわずかに増加したが、90% CI は（80, 125%）の範囲内であった。

R-ワルファリンの $t_{1/2\lambda z}$ の幾何平均値は、ワルファリン単独投与後に 50.7 時間、R788 併用投与後に 57.3 時間であった。S-ワルファリンの $t_{1/2\lambda z}$ の幾何平均値は、ワルファリン単独投与後に 34.5 時間、R788 併用投与後に 40.6 時間であった。

CYP2C9 遺伝子多型は、S-ワルファリン曝露パラメータに影響しないと考えられた。

表 2.7.6.17.2.2-1　R-及び S-ワルファリンの主な薬物動態パラメータの統計学的比較

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Warfarin + R788/Warfarin alone Ratio (%)	90% CI
R-warfarin	$AUC_{0-\infty}$	Warfarin alone	11	65228		
	(ng•h/mL)	Warfarin + R788	11	76828	117.8	(113.0, 122.7)
	C_{max}	Warfarin alone	13	1177		
	(ng/mL)	Warfarin + R788	13	1202	102.1	(97.0, 107.5)
S-warfarin	$AUC_{0-\infty}$	Warfarin alone	14	43014		
	(ng•h/mL)	Warfarin + R788	14	48528	112.8	(107.4, 118.5)
	C_{max}	Warfarin alone	14	1188		
	(ng/mL)	Warfarin + R788	14	1173	98.7	(91.5, 106.4)

LS: least squares. Results based on analysis of variance model on log transformed pharmacokinetic parameters with fixed effects for treatment and subject.
(Source: 5.3.3.4.5 Table 8)

2.7.6.17.2.3 薬力学

ワルファリン 25 mg 単回投与の単独投与と、定常状態に達するまで投与した R788 反復投与とワルファリン 25 mg 単回投与の併用投与を比較した、INR パラメータの主要な統計学的比較結果を表 2.7.6.17.2.3-1 に示す。

R-及び S-ワルファリン曝露量は R788 との併用投与後に増加傾向を示したが、INR パラメータは減少傾向を示した。しかし、90% CI は（80, 125%）の範囲内であった。

ビタミンKエポキシド還元酵素（VKORC1）遺伝子多型は、INRパラメータを上昇させたが、ワルファリンとR788を併用投与したときのINRパラメータが減少する傾向は、これらの被験者でも観察された。

表 2.7.6.17.2.3-1　主な薬力学パラメータの統計学的比較

				Warfarin + R788/Warfarin alone	
Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Ratio (%)	90% CI
INR_{max}	Warfarin alone	14	1.65	89.7	(84.6, 95.2)
	Warfarin + R788	14	1.48		
$AUC_{INR, 0\text{-}168}$ (h)	Warfarin alone	14	206.65	97.0	(95.3, 98.8)
	Warfarin + R788	14	200.44		

LS: least squares, CI: confidence interval
(Source: 5.3.3.4.5 Table 11)

2.7.6.17.2.4 安全性

5例6件の有害事象が報告された（発疹2件、頻尿、嗜眠、感覚鈍麻及び悪心各1件）。

報告された有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査及び身体検査所見に基づき、R788の忍容性は良好であると考えられた。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象又は他の重要な有害事象は、報告されなかった。

表 2.7.6.17.2.4-1　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of subjects			
	All subjects N=15	Warfarin only N=15	R788 only N=14	Warfarin + R788 N=14
有害事象が認められた被験者数	5 (33)	3 (20)	1 (7)	2 (14)
神経系障害	2 (13)	1 (7)	1 (7)	0 (0)
感覚鈍麻	1 (7)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
嗜眠	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	2 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (14)
発疹	2 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (14)
胃腸障害	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)
悪心	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)
腎および尿路障害	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)
頻尿	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)

Only AEs reported after the first warfarin administration are presented. Adverse events reported during the wash-out period between treatments were attributed to the last treatment received.
A subject can have 1 or more Preferred Terms reported under a given System Organ Class. Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 14.0.
AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event.
(Source: 5.3.3.4.5 Table 13)

2.7.6.17.3 結論

- 定常状態に達するまでR788 100 mgを1日2回投与しても、ワルファリンの薬物動態又は薬力学に臨床的に問題となる影響は認められなかった。
- R788の反復投与により、R-及びS-ワルファリンの薬物動態に以下の影響が認められた。
  - R-及びS-ワルファリンの$AUC_{0\text{-}\infty}$は、それぞれ幾何最小二乗平均投与比が117.8%（90% CI: 113.0, 122.7）及び112.8%（90% CI: 107.4, 118.5）で、増加傾向を示した。
  - R-及びS-ワルファリンのC_{max}は、それぞれ幾何最小二乗平均投与比が102.1%（90% CI: 97.0, 107.5）及び98.7%（90% CI: 91.5, 106.4）で、影響を受けなかった。

  - ワルファリン単独投与時及びワルファリン+R788 併用投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ R-ワルファリンで 50.7 及び 57.3 時間、S-ワルファリンで 34.5 及び 40.6 時間であり、R788 の併用投与で約 6 時間長くなった。
  - ワルファリン単独投与時及びワルファリン+R788 併用投与時の t_{max} の中央値は、R-ワルファリンでは 2 時間と投与間で同等であり、S-ワルファリンでは範囲が重複しており、それぞれ 1 時間及び 2 時間であった。
- 定常状態の R788 併用投与時の $AUC_{INR, 0\text{-}168}$ 及び INR_{max} は、それぞれ幾何最小二乗平均投与比が 97.0%（90% CI: 95.3, 98.8）及び 89.7%（90% CI: 84.6, 95.2）で減少傾向を示した。
- R406 の血漿中濃度は、R788 100 mg 1 日 2 回の投与開始 3 日後に定常状態に到達した。12 時間の定常状態の投与間隔において、R406 は、$t_{max, ss}$ の中央値が 2.24 時間、$C_{max, ss}$ の幾何平均値が 557 ng/mL、及び AUC_{ss} の幾何平均値が 4400 ng·h/mL であった。
- 安全性に関する懸念は報告されず、ワルファリン 25 mg 単回投与と併用した R788 100 mg 1 日 2 回 13 日間投与後の忍容性は良好であった。

2.7.6.18 薬物相互作用試験（ピオグリタゾン）（D4300-014）

添付資料 5.3.3.4.6（参考資料）

2.7.6.18.1 試験方法

治験の標題：
An Open-Label, Single Center Study to Assess the Pharmacokinetics of Pioglitazone in Healthy Subjects when Administered Alone and in Combination with Fostamatinib 100 mg Twice Daily

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2011 年 3 月 23 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2011 年 5 月 16 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：

1. 主要目的

・健康被験者にピオグリタゾンを単独投与又は R788 と併用投与したときのピオグリタゾンの薬物動態を評価する。

2. 副次目的

・ピオグリタゾンを単独投与又は R788 と併用投与したときのピオグリタゾンの活性水酸化代謝物ヒドロキシピオグリタゾン（M-IV）の薬物動態を評価する。
・ピオグリタゾンと併用投与したときの R788 の安全性及び忍容性を検討する。

治験方法：

本試験は、健康な男女を対象に、R788 とピオグリタゾンを併用投与したときの、ピオグリタゾン及びその活性代謝物である M-IV の薬物動態を評価するために、単一治験実施医療機関で実施された、非盲検、非無作為化、2 期（第 1 期及び第 2 期）試験であった。R788 100 mg は、8 日間（第 2 期、Day 1～8）、1 日 2 回投与された。ピオグリタゾンは、30 mg を 2 回（第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 7）投与された。

最大 28 日間のスクリーニング期間後、被験者には次の投与期までの washout 期間は 5 日以上と設定した 2 回の固定順序投与期間が実施された。第 1 期では、被験者は Day −1 から Day 3 まで治験実施医療機関に入院した。被験者は第 2 期の Day −1 に再来院し、Day 9 まで入院した。追跡調査の来院は、第 2 期退院から 3～7 日後に行われた。

各投与期間中、ピオグリタゾン及び M-IV 濃度の定量のための血液検体は、ピオグリタゾン投与（第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 7）前から 48 時間後まで継続的に採取された。R406 濃度を定量するための血液検体は、第 2 期の Day 7 の投与前から 12 時間後まで継続的に採取された。トラフ R406 検体は、Day 4、5 及び 6 の投与前に採取された。

被験者数（計画時及び解析時）：

1. 目標症例数

12 例

【目標症例数の設定根拠】

本試験は、ピオグリタゾンの薬物動態に対する R788 の影響について、統計的な検出力を確保できる例数設計は行われていない（90%信頼区間が 0.80～1.25 に収まる等）。結果の解釈は、曝露量の比（併用/単独投与）及び 90%信頼区間の大きさに基づくこととした。12 例の被験者により、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が 60%増加すると仮定した場合、有意水準 5%とした際に、検出力は 82%と推定された。これは、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} のいずれについても、おおよその変動係数が 55%であることを示唆する様々なピオグリタゾン試験の成績に基づいた。

2. 解析対象症例数

薬物動態解析対象集団：15 例
安全性解析対象集団：15 例

診断及び主な組入れ基準：

体重が 50 kg 以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下、18 歳以上 55 歳以下の健康な男女

治験薬、用量及び投与方法：

ピオグリタゾン（アクトス®）30 mg 経口錠
R788 50 mg 経口錠

【対照薬の設定根拠】

In vitro 試験において、R406 は、CYP2C8 活性に対して、陽性対照であるリファンピシンで観察された活性の約 70%の誘導作用を示したことから、R788 が CYP2C8 基質の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼすか否かを明らかにするため、CYP2C8 のプローブ基質であるピオグリタゾンを設定した。

用法・用量

各被験者に、ピオグリタゾン 30 mg 単回を 2 回経口投与し、R788 100 mg 1 日 2 回（50 mg 錠を 2 錠）を 8 日間（計 16 回）経口投与した。治験薬は水 240 mL で服用した。

【用法・用量の設定根拠】
関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験における最高 1 日用量である R788 100 mg 1 日 2 回投与を選択した。
ピオグリタゾン 30 mg は、推奨開始用量範囲の上限である。R788 との併用により代謝が誘導されるため濃度が低下する可能性があり、高用量ではサンプリング時間帯を通して測定可能な血漿中濃度が得られる可能性が高いため、範囲の上限が選択された。

投与期間：
被験者の参加期間は約 54 日間であった。この期間には、28 日間のスクリーニング期間、4 日間の投与期間（第 1 期）、最低 5 日間の washout 期間、10 日間の投与期間（第 2 期）、第 2 期退院後 7 日までの追跡調査による来院が含まれた。試験期間は、スクリーニングから最終追跡評価まで約 2 ヵ月間とした。

評価基準：
1. 薬物動態
1) 主要目的
主要変数
ピオグリタゾン：C_{max}、t_{max}
副次変数
ピオグリタゾン：λ_z、$t_{1/2\lambda z}$、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、CL/F、V_z/F
2) 副次目的
M-IV：C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2\lambda z}$、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}

2. 安全性
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体検査

統計手法：
ピオグリタゾン及び M-IV の薬物動態に及ぼす R406 の影響を評価するため、対数変換したそれらの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（又は AUC_{0-t}）を投与及び被験者を固定効果とした分散解析モデルを用いて解析した。PK パラメータの幾何平均値の比（併用時/非併用時）及びその両側 90%信頼区間を示した。両方の期（単独投与及び併用投与）でデータを収集された被験者データを主な解析対象とした。
第 2 期の Day 4～7 に採取した R406 トラフ（投与前）の血漿中濃度をグラフで表示し、R788 の定常状態を評価した。すべての分析対象物質の血漿中濃度及びそれらの導き出された薬物動態パラメータは、要約統計量を用いて投与ごとに要約した。

2.7.6.18.2 試験結果

2.7.6.18.2.1 被験者の内訳及び背景

15 例が本試験に組み入れられた。13 例は試験を完了し、2 例は被験者意思（家族の緊急事態）で中止した。

表 2.7.6.18.2.1-1 被験者背景

Variable (unit)		Statistic	All subjects N = 15
Sex	Male	n (%)	15 (100.0%)
Race	White	n (%)	8 (53.3%)
	Black	n (%)	5 (33.3%)
	American Indian	n (%)	2 (13.3%)
Ethnicity	Hispanic	n (%)	4 (26.7%)
	Not Hispanic	n (%)	11 (73.3%)
Age (years)		Mean (SD)	33.0 (9.7)
		Range	20-54
Height (cm)		Mean (SD)	177.16 (4.99)
		Range	170.6-188.2
Weight (kg)		Mean (SD)	93.50 (11.51)
		Range	74.5-108.9
BMI (kg/m^2)		Mean (SD)	29.703 (2.555)
		Range	24.49-32.61

(Source: 5.3.3.4.6 Table 7)

2.7.6.18.2.2 薬物動態

本試験では、*in vitro* で可能性が考えられた CYP2C8 を介した代謝に対する R406 の誘導作用が、*in vivo* において認められるのかを検討した。ピオグリタゾンは、CYP2C8 を介して主要代謝物である M-IV に代謝されるため、プローブ基質として選択された。

ピオグリタゾン単独で単回投与した場合と、定常状態まで反復投与した R788 とピオグリタゾン（単回）を併用投与した場合の、ピオグリタゾン及び M-IV の薬物動態パラメータの主要な統計学的比較結果を表 2.7.6.18.2.2-1 に示した。

ピオグリタゾンを R788 と併用投与した場合、ピオグリタゾン及び M-IV のいずれにおいても、C_{max} の幾何平均値の低下傾向が認められた。

ピオグリタゾン及び M-IV の t_{max} の中央値はそれぞれ約 2 時間及び 24 時間であり、いずれの分析対象物質についても、単独投与と併用投与で、t_{max} に差は認められなかった。

ピオグリタゾンを R788 と併用投与した場合、ピオグリタゾンの $AUC_{0-\infty}$ の平均値は約 18%増加したが、M-IV の AUC_{0-t} の増加は認められなかった。

in vivo において、予測されていたような代謝物の上昇に伴うピオグリタゾン濃度の臨床的に問題となる低下は認められなかった。

ピオグリタゾンの $t_{1/2\lambda z}$ の幾何平均値は、単独投与で 9.41 時間、R788 との併用投与で 12.8 時間であった。M-IV の $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2\lambda z}$ は、いずれの投与についても十分に特徴づけることができなかった。

表 2.7.6.18.2.2-1　ピオグリタゾン及び M-IV の主な薬物動態パラメータの統計学的比較

Analyte	Parameter (units)	Treatment[a]	N	Geometric LS mean	Pioglitazone + R788/ Pioglitazone alone Ratio (%)	90% CI
Pioglitazone	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Pioglitazone Alone	11	10490		
		Pioglitazone + R788	11	12350	117.82	(108.41, 128.04)
	C_{max} (ng/mL)	Pioglitazone Alone	13	908.0		
		Pioglitazone + R788	13	751.9	82.81	(64.20, 106.81)
Hydroxyl-pioglitazone	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Pioglitazone Alone	13	14210		
		Pioglitazone + R788	13	12740	89.65	(78.87, 101.90)
	C_{max} (ng/mL)	Pioglitazone Alone	13	379.5		
		Pioglitazone + R788	13	345.0	90.91	(78.64, 105.09)

LS least squares, CI confidence interval.
Results based on linear model with fixed effects for treatment and subject.
a Piolglitazone alone: Period 1, Day 1 pioglitazone 30 mg single dose; Pioglitazone + R788: Period 2, Days 1 to 8 R788 100 mg twice daily; Period 2, Day 7 pioglitazone 30 mg single dose.
(Source: 5.3.3.4.6 Table 10)

2.7.6.18.2.3 安全性

第 1 期に、全 15 例にピオグリタゾン 30 mg を単回経口投与した。13 例に R788 100 mg を 12 回投与（Day 1 から Day 6 まで 1 日 2 回投与）し、1 例に R788 100 mg を 9 回投与（Day 1 から Day 5 の朝まで 1 日 2 回投与）した。13 例に併用投与（Day 7 及び 8 に R788 100 mg を 1 日 2 回投与、Day 7 のみにピオグリタゾン 30 mg を投与）を行った。

重篤でない有害事象が 4 例 4 件認められ、いずれも治験担当医師により軽度と評価され、治験薬との因果関係は否定された。重篤でない有害事象として、ピオグリタゾン単独投与中の 1 例（6.7%）に斑状出血が認められ、併用投与中の 1 例（7.7%）に上気道感染、挫傷及び浮動性めまいがそれぞれ認められた。

試験期間を通して、臨床検査、バイタルサイン及び心電図所見において、一定の傾向又は臨床的に問題となる変化は認められず、投与間で重要な差異は認められなかった。

2.7.6.18.2.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象

試験実施中に、死亡は報告されなかった。

治験薬最終投与（第 2 期 Day 16）の 8 日後に中等度の上部消化管出血が 1 例に認められ、入院となった。内視鏡検査で 1 cm の前庭部潰瘍を 1 ヵ所認め、*H.pylori* 検査は陽性であった。経口抗菌薬を 2 週間、プロトンポンプ阻害薬を 3 ヵ月間投与し、投与終了時に内視鏡の再検査を実施した。試験終了から約 1 ヵ月後の追跡調査で、ヘモグロビンは改善し、被験者は無症状であった。試験終了から約 4 ヵ月後に実施された内視鏡の再検査により、胃潰瘍は治癒したことが確認された。本潰瘍は *H.pylori* と直接的な関連性があると考えられたが、治験薬との因果関係は完全には否定されなかった。

2.7.6.18.2.3.2 他の重要な有害事象

試験実施中に、有害事象による中止、高度の有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.18.2.3.1-1 有害事象の発現状況

System organ class/ Preferred term	Pioglitazone alone N = 15	R788 alone N = 14	R788 + pioglitazone N = 13	Overall N = 15
Any AE	1 (6.7%)	0	4 (30.8%)	5 (33.3%)
胃腸障害	0	0	1 (7.7%)	1 (6.7%)
上部消化管出血	0	0	1 (7.7%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (7.7%)	1 (6.7%)
上気道感染	0	0	1 (7.7%)	1 (6.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (7.7%)	1 (6.7%)
挫傷	0	0	1 (7.7%)	1 (6.7%)
神経系障害	0	0	1 (7.7%)	1 (6.7%)
浮動性めまい	0	0	1 (7.7%)	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
斑状出血	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)

MedDRA Version 13.1
(Source: 5.3.3.4.6 Table 12)

2.7.6.18.3 結論

- R788 はピオグリタゾンの主に CYP2C8 を介した代謝に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさず、*in vivo* で CYP2C8 を誘導しないと考えられた。
- R788 の反復投与により、ピオグリタゾンの薬物動態に以下のような影響が認められた。
  - $AUC_{0-\infty}$は幾何最小二乗平均比が 117.82%（90% CI: 108.41, 128.04）で上昇傾向を示した。
  - C_{max} は幾何最小二乗平均比が 82.81%（90% CI: 64.20, 106.81）で低下傾向を示した。
  - $t_{1/2\lambda z}$ の幾何平均値は 9.41 から 12.8 時間に延長された。
  - t_{max} の中央値は各投与群で 2 時間であった。
- R788 の反復投与により、M-IV の薬物動態に以下のような影響が認められた。
  - AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比は 89.65%（90% CI: 78.87, 101.90）であった。
  - C_{max} の幾何最小二乗平均比は 90.91%（90% CI: 78.64, 105.09）であった。
  - t_{max} の中央値は各投与群で約 24 時間であった。
- 試験実施中に、R788 100 mg を 1 日 2 回 8 日間投与（Day 1 から Day 6 は単独投与）した場

合、又はピオグリタゾン 30 mg 単回投与（Day 7）と併用投与した場合、忍容性に関する懸念は認められなかった。

- 重篤な有害事象として、治験薬最終投与の 8 日後から、前庭部潰瘍に続発した中等度の上部消化管出血が 1 件報告された。当該潰瘍は *H.pylori* と直接的な関連性があると考えられたが、治験薬との因果関係は完全には否定されなかった。
- 重篤な上部消化管出血に続いて発現したヘモグロビンの低下を除き、投与後の臨床検査、バイタルサイン及び心電図結果に、一定の傾向又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.19 薬物相互作用試験（リファンピシン）（D4300-015）

添付資料 5.3.3.4.7（参考資料）

2.7.6.19.1 試験方法

治験の標題：
An Open-label, Non-randomized, 2-Period, Single-center Study to Assess the Single-dose Pharmacokinetics of R406 in Healthy Subjects when Fostamatinib 150 mg is Administered Alone and in Combination with Rifampicin

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2011 年 4 月 26 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2011 年 7 月 1 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
健康被験者に R788（単回投与）を単独投与又はリファンピシンと併用投与したときの R406 の薬物動態を評価する。

2. 副次目的
R788 単回投与をリファンピシンと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

治験方法：
本試験は、健康被験者に R788 を単独投与又はリファンピシンと併用投与したときの R406 の薬物動態を評価するために、単一の治験実施医療機関で実施された非盲検、非無作為化、2 期試験であった。第 1 期では、Day 1 に R788 150 mg を単回投与した。第 2 期では、Day 6 に R788 150 mg を単回投与し、Day 1 から Day 8 までリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与した。
最大 28 日間のスクリーニング期間に続いて、被験者には第 1 期の R788 投与と第 2 期のリファンピシン初回投与との間に 7 日間以上の washout 期間を設定した 2 期の固定順序投与期間が実施された。第 1 期では、被験者は Day −1 の入院開始から Day 3 まで治験実施医療機関に入院し、Day 4 及び 5 に外来受診した。被験者は第 2 期の Day −1 に再来院して、Day 8 まで入院し、Day 9 及び 10 に外来受診した。第 2 期の Day 10 の 3〜5 日後に追跡調査のための来院が行われた。
各投与期間中、R788 投与前（第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 6）から投与後 96 時間にかけて、R406 濃度を測定するために血液検体を連続して採取した。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
12 例

【目標症例数の設定根拠】
本試験は、R406 の薬物動態に対するリファンピシンの影響について、統計的な検出力を確保できる例数設計は行われていない（90%信頼区間が 0.80〜1.25 に収まる等）。結果の解釈は、曝露量の比（併用/単独投与）及び 90%信頼区間の大きさに基づくこととした。12 例の被験者により、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が 0.75 以下の比を示すと仮定した場合、有意水準 5%とした際に、検出力は 80%と推定された。これは、変動係数が $AUC_{0-\infty}$で 27%、C_{max} で 29%であることを示唆する C788-013 試験の薬物動態データに基づいた。被験者内のばらつきは小さくなる可能性がある。

2. 解析対象症例数
薬物動態解析対象集団：15 例
安全性解析対象集団：15 例

診断及び主な組入れ基準：
体重が 50 kg 以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下、18 歳以上 55 歳以下の健康男女

治験薬、用量及び投与方法：
R788 150 mg（50 mg 錠×3）単回経口投与を 2 回
リファンピシン 600 mg 1 日 1 回経口投与を 8 日間

用法・用量
各被験者は、2 回の R788 150 mg（50 mg 錠×3）の単回経口投与、及び 8 日間にわたりリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回投与を受けた。治験薬は水 240 mL とともに投与された。

【用法・用量の設定根拠】
関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験における最大 1 回投与量である R788 150 mg が選択された。
リファンピシン 600 mg 経口投与は、健康被験者における薬物相互作用を探索するために、これまでの臨床試験で投与されている。

投与期間： 本試験は、スクリーニング期間、2 つの投与期間（washout 期間で分割）、及び追跡調査期間で構成された。 スクリーニング期間は R788 初回投与（第 1 期の Day 1）前 28 日以内、第 1 期は 6 日間（Day −1 の入院及び 2 回の外来受診を含む）、第 2 期は 11 日間（Day −1 の入院及び 2 回の外来受診を含む）とした。2 つの投与期間は、7 日間以上の washout 期間（第 1 期の Day 1 から第 2 期の Day 1 まで）によって分割された。追跡調査は、第 2 期の Day 10 から 3～5 日後に実施した。試験期間は、スクリーニングから最終追跡調査評価まで約 6 週間とした。
評価基準： 1. 薬物動態 主要変数 C_{max}、$AUC_{0-\infty}$ 副次変数 t_{max}、$t_{1/2\lambda z}$、AUC_{0-t} 2. 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体検査
統計手法： R406 の薬物動態に対するリファンピシンの影響を評価するために、R406 の主要薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）を対数変換し、投与及び被験者を固定効果とした分散分析モデルを用いて解析した。併用投与群（R788+リファンピシン）、単独投与群（R788 単独）の幾何最小二乗平均とその両側 90%信頼区間、幾何平均値の比とその両側 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.19.2 試験結果

2.7.6.19.2.1 被験者の内訳及び背景

本試験には、15 例が登録され、全例が試験を完了した。

表 2.7.6.19.2.1-1　被験者背景

Variable (unit)		Statistic	All subjects N = 15
Sex	Male	n (%)	15 (100.0%)
Race	White	n (%)	8 (53.3%)
	Black	n (%)	6 (40.0%)
	Asian	n (%)	1 (6.7%)
Age (years)		Mean (SD)	33 (10.4)
		Range	19-50
Height (cm)		Mean (SD)	176.2 (3.52)
		Range	170.6-182.8
Weight (kg)		Mean (SD)	80.3 (10.41)
		Range	61.6-98.0
BMI (kg/m^2)		Mean (SD)	25.94 (3.759)
		Range	19.95-32.41

(Source: 5.3.3.4.7 Table 5)

2.7.6.19.2.2 薬物動態

本試験は、リファンピシン（CYP3A4 誘導薬）の R406（CYP3A4 基質）の薬物動態に及ぼす影響を明らかにするために実施された。

R788 150 mg（単回投与）を単独投与した場合及び定常状態に至るまで投与されたリファンピシンと併用投与した場合の R406 の主要薬物動態評価項目の主な統計学的比較結果を表 2.7.6.19.2.2-1 に示す。

R406 の曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は、R788 とリファンピシンの併用により減少することが示された。t_{max} の中央値は、R788 単独投与（2.0 時間）と比較して、併用投与（1.0 時間）で短縮した。$t_{1/2\lambda z}$ の幾何平均値は、R788 単独投与（15.0 時間）と比較して、併用投与（10.8 時間）で遅延した。

表 2.7.6.19.2.2-1　R406 の主な薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	R788 + rifampicin/ R788 alone Ratio (%)	90% CI
$AUC_{0-\infty}$	R788 alone	15	6540		
(ng•h/mL)	R788 + rifampicin	15	1610	24.6	(19.1, 31.7)
C_{max}	R788 alone	15	573		
(ng/mL)	R788 + rifampicin	15	234	40.9	(29.7, 56.3)

LS least-squares; CI confidence interval. Results based on analysis of variance model on key pharmacokinetic parameters with fixed effects for treatment and subject.
(Source: 5.3.3.4.7 Table 8)

2.7.6.19.2.3 安全性

全 15 例に、第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 6 に投与された R788 150 mg 単回投与、並びに第 2 期の Day 1 から Day 8 まで投与されたリファンピシン 600 mg 1 日 1 回投与を含む、すべての計画された治験薬投与が実施された。

試験期間中に報告された死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止、高度の有害事象はなかった。全体として、4 例（26.7%）4 件の有害事象が認められた。リファンピシン単独投与中に発現した軽度の頻尿 1 件は、治験担当医師により、リファンピシン投与と因果関係があると判定された。他の有害事象は、四肢痛（2 例）及び頭痛（1 例）であり、治験担当医師よりいずれも軽度で治験薬との因果関係なしと判定された。

試験期間を通して、臨床検査値及びバイタルサインの平均値及び中央値において、一定の傾向又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。異常な臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見の有害事象は報告されなかった。投与後の心電図又は身体検査において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.6.19.2.3-1　有害事象の発現状況

System organ class/ Preferred term	R788 alone N = 15	Rifampicin alone N = 15	R788+ rifampicin N = 15	Overall N = 15
Any AE	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)
四肢痛	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)
神経系障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
頭痛	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
腎および尿路障害	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
頻尿	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)

MedDRA Version 13.1
(Source: 5.3.3.4.7 Table 10)

2.7.6.19.3 結論

- 定常状態に到達するまでリファンピシンを反復投与した結果、R406 の曝露量は減少した。この減少の臨床的意義は不明である。
- 定常状態のリファンピシン（CYP3A4 誘導薬）反復投与は、R406（CYP3A4 基質）に対して以下のような影響を与えた。
  - $AUC_{0-\infty}$は幾何最小二乗平均投与比で 24.6%（90%信頼区間 19.1, 31.7）であった。
  - C_{max} は幾何最小二乗平均投与比で 40.9%（90%信頼区間 29.7, 56.3）であった。
  - $t_{1/2\lambda z}$ の幾何平均値は 4.2 時間減少した（R788 単独投与では 15 時間、リファンピシンとの併用投与では 10.8 時間）。

  - t_{max} の中央値は 1 時間減少した（R788 単独投与では 2 時間、リファンピシンとの併用投与では 1 時間）。
- R788 150 mg 単回投与を単独投与又は定常状態のリファンピシン 600 mg と併用投与したとき、安全性及び忍容性に関する懸念は認められなかった。
- 投与後の臨床検査、バイタルサイン及び心電図結果において、一定の傾向又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.20 薬物相互作用試験（ジゴキシン）（D4300-026）

添付資料 5.3.3.4.8（参考資料）

2.7.6.20.1 試験方法

治験の標題：
An Open-Label, Non-Randomised, 2-Period, Single Centre Study to Assess the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects when Administered Alone and in Combination with Fostamatinib 100 mg Twice Daily

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2011 年 6 月 29 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2011 年 9 月 15 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：

1. 主要目的

・R788（定常状態）が、ジゴキシンの血漿中濃度の経時的推移及び薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討する。

2. 副次目的

・ジゴキシン併用投与時の R788 の安全性及び忍容性を検討する。
・R788 とジゴキシンを併用投与したときの、定常状態における R406 の薬物動態を検討する。
・健康被験者に対して、ジゴキシンを単独投与及び R788 と併用投与したときの、定常状態におけるジゴキシンの尿中薬物動態を検討する。

治験方法：

本試験は、健康男性及び女性被験者を対象に、R788 併用投与が、血漿中ジゴキシン濃度の経時的推移に及ぼす影響を検討するために、単一の治験実施医療機関で実施された非盲検、非無作為化、固定順序、2 期試験であった。

本試験は 2 つの投与期間（第 1 期及び第 2 期）で構成された。Day 1 にジゴキシン負荷用量 0.25 mg を 1 日 2 回投与し、Day 2～8 にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回投与した。Day 9～15 にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回及び R788 100 mg を 1 日 2 回投与した。被験者は、Day −1 から Day 17（最終 R788 投与の 48 時間後）まで治験実施医療機関に入院した。Day 8（ジゴキシン単独投与）及び Day 15（ジゴキシン+R788 投与）のジゴキシン濃度を測定するために、薬物動態の血液及び尿検体を連続して採取した。Day 15（ジゴキシン+R788 投与）の R406 濃度を測定するために、薬物動態の血液検体を連続して採取した。

被験者数（計画時及び解析時）：

1. 目標症例数

18 例

【目標症例数の設定根拠】

本試験は、ジゴキシンの薬物動態に対する R788 の影響について、統計学的な検出力を確保できる例数設計は行われていない（90%信頼区間が 0.8～1.25 に収まる等）。結果の解釈は、曝露量の比（併用/単独投与）及び 90%信頼区間の大きさに基づくこととした。18 例の被験者により、有意水準 5%とした際に、AUC_{ss} が 30%変化すると仮定した場合、検出力は約 87%、$C_{max, ss}$ が 30%変化すると仮定した場合、検出力は 68%と推定された。これは、変動係数が AUC では 35%、C_{max} では 45%であることを示唆するこれまでのジゴキシン試験のデータに基づいた。

2. 解析対象症例数

薬物動態解析対象集団：21 例
安全性解析対象集団：23 例

診断及び主な組入れ基準：

BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び妊娠の可能性がない女性

治験薬、用量及び投与方法：

ジゴキシン 0.25 mg 錠 経口
R788 50 mg 錠 経口

用法・用量

第 1 期：Day 1 にジゴキシン負荷用量 0.25 mg を 1 日 2 回投与、Day 2～8 にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回投与
第 2 期：Day 9～15 にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回投与、R788 100 mg を 1 日 2 回投与

【用法・用量の設定根拠】

関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験で計画した最大用量である R788 100 mg 1 日 2 回投与を選択した。

ジゴキシン 0.25 mg 1 日 1 回投与は、臨床的に使用される典型的な投与量であり、薬物相互作用試験でこれま

でに使用された投与方法である。被験者には Day 1 にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 2 回負荷投与した。
投与期間： R788：7 日間 ジゴキシン：15 日間
評価基準： 1. 薬物動態 1) 主要目的 主要変数 ジゴキシン（Day 8 及び 15）の AUC_{ss}、$C_{max, ss}$ 副次変数 ジゴキシン（Day 8 及び 15）の $t_{max, ss}$、CL_{ss}/F、$V_{z, ss}/F$ 2) 副次目的 R406（Day 15）の AUC_{ss}、$t_{max, ss}$、$C_{max, ss}$ ジゴキシン（Day 8 及び 15）の A_{e0-t}、f_e、CL_R 2. 安全性 有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値、身体検査
統計手法： ジゴキシンに対する R788 の影響を評価するために、ジゴキシンの主要な薬物動態パラメータ（$C_{max, ss}$ 及び AUC_{ss}）を自然対数変換し、投与及び被験者を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。対照投与（ジゴキシン単独）に対する被験投与（R788+ジゴキシン）の幾何最小二乗平均値とその両側 90%信頼区間とともに、幾何平均値の比とその両側 95%信頼区間を推定し、提示した。両投与群のデータを入手できた被験者を正式な統計解析に含めることとした。

2.7.6.20.2 試験結果

2.7.6.20.2.1 被験者の内訳及び背景

計 23 例の男性被験者が登録され、20 例（87.0%）がすべての計画された治験薬の投与を完了した。3 例（13.0%）は早期に試験を中止し、中止理由の内訳は、有害事象が 2 例（8.7%）、Day 2 のジゴキシン投与後の同意撤回が 1 例（4.3%）であった。

表 2.7.6.20.2.1-1　被験者背景

Variable/ Category	All subjects (N = 23)
Age (years)	
N	23
Mean	32
SD	6.7
Minimum	23
Median	29
Maximum	44
Sex	
Male	23 (100.0%)
Female	0 (0.0%)
Race	
Asian	1 (4.3%)
Black	1 (4.3%)
West asian	1 (4.3%)
White	20 (87.0%)
Height (cm)	
N	23
Mean	177
SD	7.2
Minimum	161
Median	176
Maximum	194
Weight (kg)	
N	23
Mean	78.9
SD	9.98

Variable/ Category	All subjects (N = 23)
Minimum	56.8
Median	79.6
Maximum	93.2
BMI (kg/m^2)	
N	23
Mean	25.2
SD	2.67
Minimum	19.3
Median	24.7
Maximum	29.9

SD standard deviation
(Source: 5.3.3.4.8 Table 11.1.2, Table 11.1.3)

2.7.6.20.2.2 薬物動態

血漿中及び尿中のジゴキシンの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を、それぞれ表 2.7.6.20.2.2-1、表 2.7.6.20.2.2-2 及び表 2.7.6.20.2.2-3 に示す。

ジゴキシン薬物動態パラメータである AUC_{ss} 及び $C_{max, ss}$ の幾何平均値は、ジゴキシン単独投与時と比較して、R788 との併用投与時に増加した。

ジゴキシンと R788 を併用投与したときのジゴキシン（未変化体）の投与後 0～24 時間までの平均尿中累積排泄量（A_{e0-24}）の幾何平均値は、ジゴキシン単独投与時と比較して 34%増加した。腎クリアランス（CL_R）の幾何平均値は投与群間で変化が認められなかった。

R406 の血漿中濃度は、R788 100 mg 1 日 2 回投与開始後 3 日以内に定常状態に到達し、$t_{max, ss}$ の中央値は 1.74 時間、R406 の $C_{max, ss}$ の幾何平均値は 808 ng/mL、AUC_{ss} の幾何平均値は 5930 ng•h/mL であった。

表 2.7.6.20.2.2-1　ジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータ

Parameter		Period 1 digoxin alone (N = 21)	Period 2 digoxin + R788 (N = 20)
AUC_{ss} (ng•h/mL)	Geomean	13.4	18.3
	CV%	23.0	19.3
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	Geomean	1.32	2.18
	CV%	27.2	27.3
$t_{max, ss}$ (h)	Median	1.48	1.00
	(Minimum, Maximum)	(0.50, 2.60)	(0.50, 3.00)
CL_{ss}/F (L/h)	Geomean	18.7	13.7
	CV%	23.0	19.3

Geomean: Geometric mean; N: number of subjects.
(Source: 5.3.3.4.8 Table 6)

表 2.7.6.20.2.2-2　ジゴキシンの尿中薬物動態パラメータ

Parameter		Period 1 Digoxin Alone (N = 21)	Period 2 Digoxin + R788 (N[a] = 19)
A_{e0-24} (ng)	Geomean	114000	153000
	CV%	23.2	17.8
f_e (%)	Geomean	45.5	61.4
	CV%	23.2	17.9
CL_R (L/h)	Geomean	8.51	8.48
	CV%	17.1	17.4

a The 0 to 6 hour collection urine volume was missing for Subject [redacted] during Period 2; therefore the digoxin amount excreted and related parameters could not be calculated
(Source: 5.3.3.4.8 Table 7)

表 2.7.6.20.2.2-3　ジゴキシンの主な薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Digoxin + R788 / Digoxin alone Ratio (%)	90% CI
AUC_{ss}	Digoxin alone	20	13.31		
(ng•h/mL)	Digoxin + R788	20	18.29	137.39	(129.61, 145.64)
$C_{max, ss}$	Digoxin alone	20	1.285		
(ng/mL)	Digoxin + R788	20	2.183	169.88	(145.76, 197.98)

LS; least-squares. Results based on an analysis of variance model following a natural logarithmic transformation with fixed effects for treatment and subject.
(Source: 5.3.3.4.8 Table 8)

2.7.6.20.2.3 安全性

死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は報告されなかった。

有害事象は全体で 47.8%（11/23 例）で認められ、ジゴキシン単独投与時 26.1%（6/23 例）、ジゴキシン+R788 併用投与時 20.0%（4/20 例）、追跡調査時 5.0%（1/20 例）であった。高頻度に発現した有害事象は、頭痛 13.0%（3/23 例）、下痢及び肝酵素上昇各 8.7%（2/23 例）であった。

治験担当医師に判定された副作用は、21.7%（5/23 例）で認められた。ジゴキシンのみに関連していると判定された副作用はなかった。R788 とジゴキシンの両剤に関連していると判定された副作用は、下痢、頭痛、ざ瘡、肝酵素上昇、悪心及び霧視であった。R788 のみに関連していると判定された副作用は、被験者 [redacted] で報告された下痢 1 件であった。

2 例は有害事象のため早期に試験を中止した（頻脈及び肝酵素上昇各 1 例）。頻脈及び肝酵素上昇は、中等度でジゴキシンとの因果関係はないと治験担当医師に判定された。

注目すべき有害事象である肝酵素上昇が 2 例に報告された。1 例は、ジゴキシン投与 8 日間を終了後に試験を中止した。他の 1 例は、ジゴキシン及び R788 の最終投与の 2 日後に ALT 及び AST の増加が認められ、最終投与の 18 日後（追跡調査期間後）には、正常値上限のほぼ 3 倍に達する最大の増加を示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値及び中央値の変動は認められたが、経時的及び群間での一定の傾向は認められなかった。

心電図に関して、臨床的に問題となる変化は報告されなかった。

ジゴキシンと R788 を併用投与したとき、重要な安全性の懸念は報告されず、R788 の忍容性は良好であった。

表 2.7.6.20.2.3-1　有害事象の発現状況

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of subjects All subjects N=23	Digoxin only N=23	Digoxin + R788 N=20	Follow-up N=20
Number of subjects with AEs	11 (47.8)	6 (26.1)	4 (20.0)	1 (5.0)
胃腸障害	3 (13.0)	1 (4.3)	2 (10.0)	0 (0.0)
下痢	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (5.0)	0 (0.0)
悪心	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (13.0)	1 (4.3)	2 (10.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (13.0)	1 (4.3)	2 (10.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (5.0)	0 (0.0)
上強膜炎	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (8.7)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
肝酵素上昇	2 (8.7)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
心臓障害	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後局所反応	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

A subject can have 1 or more Preferred Terms reported under a given System Organ Class. Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 14.0.
AE: Adverse event.
(Source: 5.3.3.4.8 Table 10)

2.7.6.20.3 結論

- R788 の反復投与により、ジゴキシンの定常状態における薬物動態に以下のような影響が認められた。
  - AUC_{ss} は幾何最小二乗平均投与比で 137%（90%信頼区間 129.61, 145.64）であった。
  - $C_{max, ss}$ は幾何最小二乗平均投与比で 170%（90%信頼区間 145.76, 197.98）であった。
  - $t_{max, ss}$ の中央値は、ジゴキシン単独投与で 1.48 時間、ジゴキシンと R788 の併用投与で 1.00 時間と、併用投与によりやや短縮した。
- R406 の血漿中濃度は、R788 100 mg 1 日 2 回投与開始後 3 日以内に定常状態に到達し、$t_{max, ss}$ の中央値は 1.74 時間、R406 の $C_{max, ss}$ の幾何平均値は 808 ng/mL、AUC_{ss} の幾何平均値は 5930 ng•h/mL であった。
- ジゴキシンと R788 を併用投与したときのジゴキシンの A_{e0-24} の幾何平均値は、ジゴキシンを単独投与した場合と比較して 34%増加した。ジゴキシンの CL_R の幾何平均値は不変（約 8.5 L/h）であった。
- R788 100 mg を 1 日 2 回 7 日間、ジゴキシン 0.25 mg と併用投与した結果、良好な忍容性を示した。

2.7.6.21 薬物相互作用試験（ロスバスタチン及びシンバスタチン）（D4300-039）

添付資料 5.3.3.4.9（参考資料）

2.7.6.21.1 試験方法

治験の標題：
An Open-label, Nonrandomized, 2-Period Fixed Sequence, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of Rosuvastatin and Simvastatin in Healthy Subjects when Administered Alone and in Combination with Fostamatinib 100 mg Twice Daily

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2012 年 11 月 12 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2013 年 1 月 18 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：

1. 主要目的

- 健康被験者にロスバスタチンを単独投与した場合と R788 と併用投与した場合のロスバスタチンの薬物動態を評価する。
- 健康被験者にシンバスタチンを単独投与した場合と R788 と併用投与した場合のシンバスタチン酸の薬物動態を評価する。

2. 副次目的

- 健康被験者にシンバスタチンを単独投与した場合と R788 と併用投与した場合のシンバスタチンの薬物動態を評価する。
- 健康被験者に R788 を単独投与した場合、若しくはロスバスタチンと併用投与又はシンバスタチンと併用投与した場合の R406 の定常状態における薬物動態を評価する。
- R788 とロスバスタチン又はシンバスタチンを併用投与した場合の安全性及び忍容性を検討する。

治験方法：

本試験は、42 例の健康男性及び女性被験者を対象とした非盲検、2 群、固定順序、2 期試験であった。第 1 期の治験薬の初回投与前 28 日間に被験者の適格性を確認した。適格性が確認された被験者は、ロスバスタチンを投与するグループ A（N=21）又はシンバスタチンを投与するグループ B（N=21）に割り付けられ、単独投与（第 1 期）及び R788 と併用投与（第 2 期）された。両群とも、スクリーニング時、治験実施医療機関の入院時、試験期間中及び第 2 期の退院後 3～5 日の追跡調査の来院時に安全性評価を実施した。

グループ A（ロスバスタチン）

- 投与 A（第 1 期、Day −1～5）
  Day 1：ロスバスタチン 20 mg 単回経口投与
- 投与 B（第 2 期、Day −1～10）
  Day 1～5：R788 100 mg 1 日 2 回経口投与
  Day 6：ロスバスタチン 20 mg 単回経口投与+R788 100 mg 1 日 2 回経口投与
  Day 7～9：R788 100 mg 1 日 2 回投与

グループ B（シンバスタチン）

- 投与 C（第 1 期、Day −1～3）
  Day 1：シンバスタチン 40 mg 単回経口投与
- 投与 D（第 2 期、Day −1～8）
  Day 1～5：R788 100 mg 1 日 2 回経口投与
  Day 6：シンバスタチン 40 mg 単回経口投与+R788 100 mg 1 日 2 回経口投与
  Day 7：R788 100 mg 1 日 2 回投与

血液検体は、ロスバスタチン及びシンバスタチン/シンバスタチン酸濃度の測定のため、グループ A は第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 6 の投与前から投与後最長 96 時間まで、グループ B は第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 6 の投与前から投与後最長 48 時間まで、断続的に採取した。R406 濃度のトラフ検体は、第 2 期の Day 1～4 の朝の投与前に採取し、第 2 期の Day 5 及び 6 に、朝の投与前から投与後 12 時間まで断続的に採取した。
第 2 期の投与開始前の第 1 期において、ロスバスタチン又はシンバスタチンの投与から、それぞれ 5～30 日間（グループ A）又は 3～30 日間（グループ B）の非入院の washout 期間があった。

被験者数（計画時及び解析時）：

1. 目標症例数

36 例（各群 18 例）

【目標症例数の設定根拠】
本試験では、ロスバスタチン又はシンバスタチンとの併用に対する R788 の影響はないと主張する点で、統計

学的検出力がなかった（90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であった場合）。結果の解釈は、曝露量の比（併用/単独投与）及び 90%信頼区間の大きさに基づくこととした。18 例の被験者により、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が 1.27 以上の比率になると仮定した場合、有意水準 5%とした際に、検出力は約 80%と推定された。これは、ロスバスタチン及びシンバスタチンのおおよその変動係数が、$AUC_{0-\infty}$でそれぞれ 21%及び 27%、C_{max} でそれぞれ 34%及び 38%であることを示唆する様々な試験のデータに基づいた。

2. 解析対象症例数
薬物動態解析対象集団：42 例（各群 21 例）
安全性解析対象集団：42 例（各群 21 例）

診断及び主な組入れ基準：
BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、体重が 50 kg 以上の 18 歳以上 55 歳以下の健康男性及び女性

治験薬、用量及び投与方法：
R788 50 mg 錠
ロスバスタチン 20 mg 錠
シンバスタチン 40 mg 錠

【対照薬の設定根拠】
in vitro の試験において、R788 及び R406 は BCRP（breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白）の阻害薬であることが示されている。ロスバスタチンは BCRP の基質であり、R788 との併用の可能性が高い。R788 とロスバスタチンを併用することで、薬物相互作用の可能性がある。
BCRP を介した輸送は、シンバスタチン又はその代謝物であるシンバスタチン酸の体内動態に、有意な影響を及ぼさないと考えられている。この機序に基づく R788 とシンバスタチンの薬物相互作用の可能性が低いことを確認するため、シンバスタチンを試験に組み入れた。
BCRP を介したロスバスタチンの排泄が阻害される可能性が本試験の焦点であったが、R406 は OATP1B1 の低親和性基質及び弱い阻害薬であり、ロスバスタチンは OATP1B1 の基質になることが知られている。R406 は弱い CYP3A4 阻害薬であり、シンバスタチンは基質であることから、この機序を介した薬物相互作用の可能性もある。

用法・用量
R788（50 mg 錠×2 として 100 mg）、ロスバスタチン（20 mg 錠×1）又はシンバスタチン（40 mg 錠×1）を 240 mL の水とともに経口投与した。
食事に関する投与は、投与 B 及び投与 D の Day 5 及び Day 6 に同様のスケジュールで実施された。被験者は、投与 A 又は投与 C の Day 6 の朝、ロスバスタチン又はシンバスタチンと R788 との併用投与の 10 時間前から 4 時間後まで絶食した。被験者は、投与 B 及び投与 D の Day 5 の朝、R788 投与の 10 時間前から 4 時間後まで絶食した。

【用法・用量の設定根拠】
- R788 100 mg 1 日 2 回は、関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験で投与されている 1 日の最高用量である。
- ロスバスタチン 20 mg 1 日 1 回は、臨床で用いられる一般的な投与量であり、これまで薬物相互作用試験で用いられてきた投与法である。
- シンバスタチン 40 mg 1 日 1 回は、臨床で用いられる一般的な投与量であり、これまで薬物相互作用試験で用いられてきた投与法である。

投与期間：
グループ A（ロスバスタチン）及びグループ B（シンバスタチン）の被験者ごとの試験期間は、それぞれ最大 80 日間及び 76 日間であり、その内訳はスクリーニング期が最大 28 日間、2 回の入院投与期間、外来の washout 期間、最終投与期間後の治験実施医療機関退院から 3～5 日の追跡調査による来院であった。グループ A については、入院投与期間は 6 日間及び 11 日間で、washout 期間は 5～30 日間であった。グループ B については、入院投与期間は 4 日間及び 9 日間で、washout 期間は 3～30 日間であった。

評価基準：
1. 薬物動態
1) 主要目的
主要変数
ロスバスタチン：$AUC_{0-\infty}$、C_{max}
シンバスタチン酸：AUC_{0-t}、C_{max}
副次変数
ロスバスタチン：$AUC_{0-\infty}$比、C_{max} 比、AUC_{0-t}、AUC_{0-t} 比、$t_{1/2,\lambda z}$、λ_z、t_{max}、CL/F、V_z/F
シンバスタチン酸：$AUC_{0-\infty}$比、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 比、AUC_{0-t} 比、$t_{1/2,\lambda z}$、λ_z、t_{max}
2) 副次目的
R406：AUC_{τ}、C_{max}、t_{max}
主要変数

シンバスタチン：$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 副次変数 シンバスタチン：$AUC_{0-\infty}$比、C_{max}比、AUC_{0-t}、AUC_{0-t}比、$t_{1/2,\lambda z}$、λ_z、t_{max}、CL/F、V_z/F 2. 安全性 有害事象、バイタルサイン、心電図、身体検査、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）
統計手法： ロスバスタチン、シンバスタチン酸及びシンバスタチンの薬物動態パラメータ $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} を、分散分析モデルを用いて解析した。結果を逆変換し、幾何最小二乗平均、幾何最小二乗平均比及び関連する90%信頼区間として提示した。加えて、上記と同じ統計学的手法を用いて、R406 の AUCτ 及び C_{max} を両群について別々に解析した。

2.7.6.21.2 試験結果

2.7.6.21.2.1 被験者の内訳及び背景

本試験に割り付けられた 42 例のうち、40 例が試験を完了し、2 例が有害事象により試験を中止した。グループ A は全 21 例、グループ B は 21 例中 19 例が、計画されたすべての治験薬を投与された。グループ B において、1 例は第 1 期のシンバスタチン単回投与後に中止し、1 例は第 2 期の R788 1 日 2 回投与の Day 1 投与後に中止した。

表 2.7.6.21.2.1-1　被験者背景

Variable (unit)		Statistic	Group A N = 21	Group B N = 21	All subjects N = 42
Sex	Male	n (%)	20 (95.2)	21 (100.0)	41 (97.6)
	Female	n (%)	1 (4.8)	0	1 (2.4)
Race	White	n (%)	13 (61.9)	14 (66.7)	27 (64.3)
	Black	n (%)	8 (38.1)	5 (23.8)	13 (31.0)
	American Indian/Alaskan	n (%)	0	1 (4.8)	1 (2.4)
	Asian	n (%)	0	1 (4.8)	1 (2.4)
Ethnicity	Not applicable	n (%)	20 (95.2)	19 (90.5)	39 (92.9)
	Hispanic or Latino	n (%)	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (7.1)
Age (years)		Mean (SD)	33 (10)	33 (11)	33 (11)
		Range	19-54	19-55	19-55
Height (cm)		Mean (SD)	178.5 (6.4)	177.8 (7.4)	178.1 (6.8)
		Range	166.0-190.8	163.9-191.3	163.9-191.3
Weight (kg)		Mean (SD)	83.7 (10.8)	80.8 (9.9)	82.2 (10.4)
		Range	64.1-106.8	59.3-96.6	59.3-106.8
BMI (kg/m^2)		Mean (SD)	26.24 (2.82)	25.55 (2.72)	25.90 (2.76)
		Range	20.58-29.55	20.04-29.73	20.04-29.73

(Source: 5.3.3.4.9 Table 8)

2.7.6.21.2.2 薬物動態

ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max}、並びに R406 の AUC_τ 及び C_{max} の主な統計学的比較の結果を表 2.7.6.21.2.2-1 に示す。

Day 1 にロスバスタチンを単独投与（投与 A）した場合と比較して、Day 6 にロスバスタチンを定常状態に到達した R788 と併用投与（投与 B）した場合において、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 96%、97%及び 88%増加した。

Day 5 まで R788 を単独投与した場合と比較して、Day 6 に R788 とロスバスタチンを併用投与した場合において、R406 の AUC_τ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 10%及び 13%増加した。

シンバスタチン酸及びシンバスタチンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max}、並びに R406 の AUC_τ 及び C_{max} の主な統計学的比較の結果を表 2.7.6.21.2.2-2 に示す。

Day 1 にシンバスタチンを単独投与（投与 C）した場合と比較して、Day 6 にシンバスタチン

を定常状態に到達した R788 と併用投与（投与 D）した場合において、シンバスタチン酸の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 66%、約 74%及び約 83%増加した。

Day 1 にシンバスタチンを単独投与（投与 C）した場合と比較して、Day 6 にシンバスタチンを定常状態に到達した R788 と併用投与（投与 D）した場合において、シンバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 64%及び約 70%増加した。C_{max} の幾何最小二乗平均比は、2 倍以上増加した。

Day 5 まで R788 を単独投与した場合と比較して、Day 6 にシンバスタチンを定常状態に到達した R788 と併用投与した場合において、R406 の AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 11%及び 12%増加した。

表 2.7.6.21.2.2-1　グループ A の主な薬物動態パラメータの統計学的比較

Analyte	Parameter (unit)	Trt[a]	n	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean 95% CI	Pairwise Comparisons Pair	Ratio (%)	90% CI
Rosuvastatin	$AUC_{0-\infty}$	A	21	46.90	(43.19, 50.92)			
	(ng•h/mL)	B	21	91.70	(84.46, 99.57)	B/A	195.55	(177.62, 215.29)
	AUC_{0-t}	A	21	46.06	(42.37, 50.06)			
	(ng•h/mL)	B	21	90.80	(83.53, 98.69)	B/A	197.14	(178.84, 217.33)
	C_{max}	A	21	5.284	(4.824, 5.789)			
	(ng/mL)	B	21	9.958	(9.090, 10.91)	B/A	188.43	(169.39, 209.62)
R406	AUC_{τ}	Day 5	21	5667	(5422, 5293)			
	(ng•h/mL)	Day 6	21	6228	(5959, 6509)	Day 6/5	109.90	(104.37, 115.72)
	C_{max}	Day 5	21	790.0	(725.6, 860.3)			
	(ng/mL)	Day 6	21	892.3	(819.4, 971.6)	Day 6/5	112.94	(102.24, 124.76)

CI confidence intervals; Geo geometric; LS least-squares; n number of observations included in the analysis; Trt treatment. Results based on fixed effects model with fixed-effects for treatment and subject.

a Treatment A: Rosuvastatin 20 mg single oral dose on Day 1 only; Treatment B: R788 100 mg twice daily on Days 1 to 9; Day 6: single oral dose of rosuvastatin 20 mg plus continued oral dosing of R788 100 mg twice daily; Day 5: Treatment B, Day 5, R788 100 mg twice daily; Day 6: Treatment B, Day 6, R788 100 mg twice daily plus single oral dose of rosuvastatin 20 mg.

(Source: 5.3.3.4.9 Table 16)

表 2.7.6.21.2.2-2　グループ B の主な薬物動態パラメータの統計学的比較

Analyte	Parameter (Unit)	Trt[a]	n	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean 95% CI	Pairwise Comparisons Pair	Ratio (%)	90% CI
Simvastatin acid	$AUC_{0-\infty}$	C	13	16.80	(14.96, 18.88)			
	(ng•h/mL)	D	15	27.98	(25.25, 31.00)	D/C	166.49	(146.21, 189.58)
	AUC_{0-t}	C	21	12.64	(11.19, 14.27)			
	(ng•h/mL)	D	19	22.01	(19.25, 25.15)	D/C	174.16	(150.04, 202.16)
	C_{max}	C	21	1.435	(1.266, 1.627)			
	(ng/mL)	D	19	2.624	(2.285, 3.013)	D/C	182.83	(156.68, 213.34)
Simvastatin	$AUC_{0-\infty}$	C	21	27.50	(23.18, 32.62)			
	(ng•h/mL)	D	19	45.12	(37.39, 54.46)	D/C	164.11	(133.06, 202.40)
	AUC_{0-t}	C	21	26.11	(21.91, 31.12)			
	(ng•h/mL)	D	19	44.41	(36.61, 53.87)	D/C	170.07	(137.11, 210.95)
	C_{max}	C	21	6.545	(5.317, 8.056)			
	(ng/mL)	D	19	13.91	(11.07, 17.48)	D/C	212.54	(164.71, 274.26)
R406	AUC_{τ}	Day 5	19	6056	(5589, 6562)			
	(ng•h/mL)	Day 6	19	6701	(6185, 7261)	Day 6/5	110.66	(100.77, 121.52)
	C_{max}	Day 5	19	876.1	(784.0, 978.9)			
	(ng/mL)	Day 6	19	977.7	(875.0, 1093)	Day 6/5	111.60	(98.04, 127.04)

CI confidence intervals; LS least-squares; n number of observations included in the analysis. Results based on fixed effects model with fixed-effects for treatment and subject.

a Treatment C: Simvastatin 40 mg single oral dose on Day 1 only; Treatment D: R788 100 mg twice daily on Days 1 to 7; Day 6: single oral dose of simvastatin 40 mg plus continued oral dosing of R788 100 mg twice daily. Day 5: Treatment D, Day 5, R788 100 mg twice daily; Day 6: Treatment D, Day 6, R788 100 mg twice daily plus single oral dose of simvastatin 40 mg.

(Source: 5.3.3.4.9 Table 17)

2.7.6.21.2.3 安全性

試験実施中に、死亡、重篤な有害事象、高度の有害事象は認められなかった。2 例が有害事象により試験を中止し、その内訳はインフルエンザ（中等度）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（軽度）がそれぞれ 1 例であった。これらの有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

いずれの投与群についても、個々の有害事象の発現頻度に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。中等度の有害事象が 1 件（インフルエンザ）認められたが、それ以外のすべての有害事象は治験担当医師により軽度と判定された。最も多く報告された有害事象は、便秘、下痢、血管穿刺部位反応、上気道感染、咳嗽及び鼻閉であり、各 2 例に発現した。グループ B の 1 例に接触性皮膚炎が 2 件認められた。

臨床検査及びバイタルサインの平均値又は中央値に、一定の傾向又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。臨床検査値異常の有害事象は、血小板数減少 121×10^9/L（基準値：150～400×10^9/L）であり、R788 とロスバスタチンの併用投与の 2 日後に発現し、約 1 週間後に消失した。治験担当医師は、この事象を軽度であり、少なくとも治験薬との因果関連があるかもしれないと判定した。さらに、1 例は、第 2 期の入院時（第 1 期のシンバスタチン投与から 19 日後、及び第 2 期の R788 投与前）に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（105 U/L；正常範囲：0～50 U/L）のため試験を中止し、3 日後に回復した。この有害事象は、治験担当医師により、軽度であり、治験薬との因果関係はないと判定された。

個々の臨床検査値及びバイタルサインは、試験期間中、おおむね安定していた。スクリーニング時から追跡調査時までの心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.6.21.2.3-1　有害事象の発現状況

	Number (%) of subjects					
	Group A			Group B		
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term	Rosuvastatin (N=21)	R788 alone (N=21)	Rosuvastatin+R788 (N=21)	Simvastatin (N=21)	R788 alone (N=20)	Simvastatin +R788 (N=19)
Number of subjects with AEs	3 (14.3%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	6 (30.0%)	2 (10.5%)
胃腸障害	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)
腹部膨満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
便秘	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
鼓腸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位静脈炎	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管穿刺部位反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	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%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	Number (%) of subjects					
	Group A			Group B		
SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term	Rosuvastatin (N=21)	R788 alone (N=21)	Rosuvastatin+R788 (N=21)	Simvastatin (N=21)	R788 alone (N=20)	Simvastatin +R788 (N=19)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
背部痛	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
異常な夢	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不眠症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (10.0%)	1 (5.3%)
咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)
皮膚嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency (sorted by total number on [redacted] IP). A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class. Adverse events occurring during the washout period between treatments were attributed to the last treatment received.
MedDRA version 15.1
(Source: 5.3.3.4.9 Table 11.3.2.2)

2.7.6.21.3 結論

- R788 との併用により、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 96%及び約 88%増加した。$AUC_{0-\infty}$の 90%信頼区間は（177.62, 215.29）、C_{max} の 90%信頼区間は（169.39, 209.62）であった。
- R788 との併用により、シンバスタチン酸の AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 74%及び 83%増加した。AUC_{0-t} の 90%信頼区間は（150.04, 202.16）、C_{max} の 90%信頼区間は（156.68, 213.34）であった。
- R788 との併用により、シンバスタチンの $AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均比は、約 64%増加した。C_{max} の増加は 2 倍以上であった。$AUC_{0-\infty}$の 90%信頼区間は（133.06, 202.40）、C_{max} の 90%信頼区間は（164.71, 274.26）であった。
- R788 とロスバスタチンを併用投与したとき、R406 の幾何最小二乗平均比は、AUC_{τ} で約 10%、C_{max} で約 13%増加した。AUC_{τ} の 90%信頼区間は（104.37, 115.72）、C_{max} の 90%信頼区間は（102.24, 124.76）であった。
- R788 とシンバスタチンを併用投与したとき、R406 の幾何最小二乗平均比は、AUC_{τ} で約 11%、C_{max} で約 12%増加した。AUC_{τ} の 90%信頼区間は（100.77, 121.52）、C_{max} の 90%信頼区間は（98.04, 127.04）であった。
- 健康被験者に、R788 100 mg を 1 日 2 回単独投与、若しくはロスバスタチン 20 mg（グループ A）又はシンバスタチン 40 mg（グループ B）と併用投与した場合、安全性及び忍容性に問題は認められなかった。
- 臨床検査、バイタルサイン及び心電図所見において、投与による一定の傾向又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.22 QT/QTc 評価試験（C788-013）

添付資料 5.3.4.1.1（参考資料）

2.7.6.22.1 試験方法

治験の標題：
A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Positive and Placebo Controlled, Parallel-Study of the Effects of Oral R935788, at the Proposed Therapeutic and at a Supra-Therapeutic Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初のコホートであるコホート 1 の初回投与日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後のコホートであるコホート 6 の後観察期の最終来院日）	第 I 相

目的：
1. 主要目的
健康被験者を対象として、臨床用量（100 mg 1 日 2 回）又は臨床用量を大幅に超える用量（Supra-Therapeutic Dose、300 mg 1 日 2 回）の投与 4 日後の定常状態における心室再分極に与える R788 の影響をプラセボと比較して評価する。また、12 誘導心電図を用いて T_{max} における QTcB、QTcF 及び QTci（被験者特異的）により補正した QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量を評価する。

2. 副次目的
・QT/QTc 間隔と血漿中 R406 濃度の薬力学的関係の有無について決定する。
・臨床用量及び Supra-Therapeutic Dose の R788 を経口投与したときの薬物動態の追加情報を入手する。
・安全性の追加情報を入手する。

治験方法：
本試験は、2 つの実薬投与量（臨床用量及び Supra-Therapeutic Dose）、単一施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照並行群間比較試験であった。すべての被験者は、治験実施医療機関への入院前 21 日以内にスクリーニングを実施した。本試験には、R788 錠、R788 プラセボ錠、オーバーカプセル化したモキシフロキサシン 400 mg 錠及びモキシフロキサシンプラセボカプセルが用いられた。ダブルダミーデザインは、各被験者に毎日同じ数量及び種類の薬剤を経口投与することにより維持した。R788 の臨床用量、R788 の Supra-Therapeutic Dose、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボ（R788 及びモキシフロキサシン）のいずれかの投与群に被験者を無作為に割り付けた。4 つの投与群は以下のとおり。
投与群 1：R788 治療用量（100 mg 1 日 2 回）+ 経口モキシフロキサシンプラセボ
投与群 2：R788 Supra-Therapeutic Dose（300 mg 1 日 2 回）+ 経口モキシフロキサシンプラセボ
投与群 3：R788 プラセボ + 経口モキシフロキサシンプラセボ
投与群 4：Day 1、2 及び 3 に R788 プラセボ + 経口モキシフロキサシンプラセボ、
Day 4 に R788 プラセボ + 経口モキシフロキサシン 400 mg

被験者は Day −2 から Day 5 まで治験実施医療機関に入院した。治験薬は、1 日 2 回を 3 日連続（Day 1～Day 3）、Day 4 に 1 回投与した。被験者は Day 5 の試験に関する評価終了後に退院し、Day 12 に追跡調査のために再度来院した。

12 誘導心電図は、Mortara H12+ 連続心電図デジタルレコーダーを用いて、Day −1（ベースライン、初回投与前日）及び Day 4 にデジタル的に測定し、フラッシュカードに記録した。

Day 2 及び Day 3 の朝投与前 15 分、Day 4 の投与前 15 分、並びに投与後の心電図測定（10 分間の時間枠）後となる投与後 45 分、1 時間 15 分、2 時間 15 分、3 時間 15 分、3 時間 45 分、4 時間 15 分、6 時間 15 分、8 時間 15 分、12 時間 15 分、16 時間 15 分及び 23 時間 45 分に血液検体を採取し、R406 の薬物動態を評価した。
また、投与前 15 分、並びに投与後 1 時間 15 分、2 時間 15 分、4 時間 15 分、6 時間 15 分及び 12 時間 15 分に血漿検体を採取し、モキシフロキサシン濃度について分析した。

被験者数（計画時及び解析時）：
本試験の被験者数は 208 例であった。十分な例数の被験者をスクリーニングし、208 例を登録した。205 例が計画どおりに試験を完了し（Day −1 及び Day 4 のホルター心電図データが評価可能な例数は 203 例）、これらの被験者を心電図解析及び薬物動態解析に含めた。全 208 例を安全性解析対象とした。

【目標症例数の設定根拠】
各時点で 3 回心電図を測定した実施済みの並行群間比較試験において、被験者内の標準偏差は 9 ms 未満であった。標準偏差を 9 ms と仮定した場合、1 群当たり 40 例の被験者数であれば、プラセボに対する R788 の真の延長が 4 ms 以下であった際に、プラセボに対する R788 の time-matched QTcF の最大延長が 10 ms 以上となる可能性を 90%の検出力で排除できる。R788 に QT 間隔延長の作用はないと考えられるため、使用する心電図が 1 時点のみであった場合には、4 ms の仮定は適切であると考えられた。心電図は 11 時点で評価されるが、R788 に

より QT 間隔延長にわずかな影響を与える場合には、ほとんどの場合、血中薬物濃度が有意に高い時点にのみ起こる可能性が高い。したがって、使用する心電図の測定時間は複数であること、及び脱落する可能性を考慮して、各投与群に 52 例、合計 208 例を無作為に割り付け、200 例の評価可能な被験者を確保した。

診断及び主な組入れ基準：
スクリーニング時の既往歴、治療歴、身体検査、12 誘導心電図及び臨床検査により、健康であることが確認された 18 歳以上 55 歳以下の自覚症状のない、非喫煙者、非肥満の被験者

治験薬、用量及び投与方法：
1. 治験薬
R788 100 mg 錠 1 回 100 又は 300 mg 経口投与

2. 対照薬
・R788 プラセボ錠 1 回 1 又は 3 錠経口投与
・Avelox®（モキシフロキサシン）400 mg 錠をオーバーカプセル化し、1 回 1 カプセル経口投与
・モキシフロキサシンプラセボカプセルを 1 回 1 カプセル経口投与

【用量・用法の設定根拠】
1. 臨床用量
関節リウマチ患者に R788 錠を経口投与した第 II 相臨床試験（C788-006 試験）に基づき、R788 100 mg 1 日 2 回投与を臨床用量として選択した。

2. Supra-Therapeutic Dose
R788 300 mg 1 日 2 回投与を Supra-Therapeutic Dose と判断した。この投与量は、難治性 ITP 患者を対象とした臨床試験（C788-007/D4300-022 試験）及び B 細胞性リンパ腫患者を対象とした臨床試験（C788-009 試験）に基づいており、200 mg 1 日 2 回投与の忍容性が証明されている。300 mg 1 日 2 回投与により、治療を目的とした使用時に得られる血漿中濃度よりも高い血漿中濃度が得られることが予想された。300 mg 1 日 2 回投与は、4 日間のみの投与であることから、被験者に対する忍容性があることが予想された。

投与期間：
R788 及び/又は R788 プラセボを 1 日 2 回 3 日間（Day 1～Day 3）及び Day 4 に 1 回、計 7 回経口投与した。モキシフロキサシンプラセボを 1 日 1 回 3 日間（Day 1～Day 3）経口投与し、Day 4 にモキシフロキサシン又はモキシフロキサシンプラセボを単回経口投与した。

評価基準：
1. 心電図
臨床的に問題となる心電図異常を検出するために、スクリーニング時、Day −2、1、2、3 及び 4（投与日に 1 日 3 回）、退院時（Day 5）及び追跡調査時に安全性評価のための 12 誘導心電図を実施した。

エンドポイント解析のための 12 誘導心電図は、Mortara Instruments H12+（1000Hz）連続 12 誘導心電図デジタルホルターレコーダーを用いて、Day −1 及び Day 4 にデジタルデータとして入手した。心電図は、各 24 時間の心電図測定期間の終了後、セントラルサーバにアップロードする前に、ホルターレコーダ内のフラッシュカードに保存した。
心電図間隔及び形態の変化は、ベースライン（Day −1）からの変化量に基づいて評価した。

2. 薬物動態
Day 2 及び Day 3 の朝投与前 15 分、Day 4 の投与前 15 分、並びに投与後の心電図測定（10 分間の時間枠）後となる投与後 45 分、1 時間 15 分、2 時間 15 分、3 時間 15 分、3 時間 45 分、4 時間 15 分、6 時間 15 分、8 時間 15 分、12 時間 15 分、16 時間 15 分及び 23 時間 45 分に血液検体を採取し、R406 の薬物動態を評価した。
また、投与前 15 分、並びに投与後 1 時間 15 分、2 時間 15 分、4 時間 15 分、6 時間 15 分及び 12 時間 15 分に血漿検体を採取し、モキシフロキサシン濃度について分析した。

定常状態の薬物濃度–時間データを用いて、薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-24}）を算出した。

3. 安全性
安全性は、有害事象、臨床検査パラメータの変化量、身体検査、心電図及び臨床的に問題となると判断されるバイタルサインを評価した。

統計手法：
1. 心電図解析方法
すべての QT 間隔は、10 秒間記録した心拍の中央値を代表値として用いて測定した。RR 間隔は、同一の時間枠内に含まれるすべての RR 間隔の平均値を採用した。検証済みである本方法は、特にばらつきを低減することが証明されているため選択した。QT 間隔及び RR 間隔はすべてコンピュータで識別され、認定心血管技師により適切に調整された。その後、米国認定心臓専門医が目視で 100%検証、又は手動で調整した。心臓専門医は治療に関して盲検性を維持した。心電図評価の主要な誘導は第 II 誘導とし、V5 誘導を 2 番目の選択とした。四肢誘導が反転している場合は第 III 誘導と第 II 誘導は同様であるため、第 III 誘導を選択した。T-U 波複合体

の形態学的再分極パターンについて、脱分極後早期のカテゴリーに特に注意して解釈した。

2. 統計解析
被験者を 4 投与群のいずれかに無作為に割り付けた。R406 の薬物動態パラメータとして、C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-24} を推定した。C_{max} 及び t_{max} はデータから直接求め、AUC_{0-24} は線形台形法を用いて算出した。各時点の血漿中濃度の記述的測定値を示し、幾何平均値とその 95%信頼限界を含めた。

すべての薬物動態解析には実際の採血時間を用いた。血漿中濃度の要約統計量及び平均血漿中濃度の推移図には採血時間を用いた。

3. 安全性解析
臨床検査、身体検査、有害事象、心電図及びバイタルサインによる安全性データを投与群別及び測定時点別に要約した。

2.7.6.22.2 試験結果

2.7.6.22.2.1 被験者の内訳

計 208 例が本試験に組み入れられ、このうち 205 例が試験を完了し、203 例が Day 4 のホルター心電図データの評価が可能であった。中止例は、有害事象による 2 例及び同意撤回による 1 例であった。

表 2.7.6.22.2.1-1　被験者の内訳

	Group 1 R788 100 mg bid	Group 2 R788 300 mg bid	Group 3 Placebo	Group 4 Moxifloxacin 400 mg	Total
Subjects Randomized	51	52	52	53	208
Subjects Who Successfully Completed the Study	50	52	51	52	205
Subjects Who Withdrew Due to an Adverse Event	1	0	0	1	2
Subjects Who Withdrew Consent	0	0	1	0	1

(Source: 5.3.4.1.1 Table 10.1-1)

2.7.6.22.2.2 被験者背景

本試験では、年齢及び性別に関して投与群間に大きな違いはなかった。被験者の年齢は 18 歳から 54 歳で、45%が女性であった。

表 2.7.6.22.2.2-1　被験者背景

Parameters	All Subjects N = 208	Females N = 94	Males N = 114
Age (mean, range)	27.5 (18 - 54)	28.1 (18 - 54)	27.1 (18 - 53)
Weight (lbs) (mean, range)	164.2 (98.0 - 230.5)	147.5 (98.0 - 208.5)	178.1 (128.0 - 230.5)
Height (in.) (mean, range)	67.6 (54.9 - 76.1)	64.7 (54.9 - 70.0)	70.0 (63.6 - 76.1)
BMI (mean, range)	25.2 (18.3 - 31.3)	24.8 (18.3 - 31.3)	25.6 (20.1 - 30.4)
Race (n, %)			
Asian:	6 (2.9%)	3 (3.2%)	3 (2.6%)
Black or African American:	17 (8.2%)	1 (1.1%)	16 (14.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander:	1 (0.5%)	-	1 (0.9%)
American Indian or Alaskan Native:	9 (4.3%)	2 (2.1%)	7 (6.1%)
White:	170 (81.7%)	86 (91.5%)	84 (73.7%)
White, Asian and American Indian or Alaskan Native	1 (0.5%)	1 (1.1%)	-
White and Black or African American	2 (1.0%)	-	2 (1.8%)
White and American Indian or Alaskan Native	2 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (0.9%)

(Source: 5.3.4.1.1 Table 11.2-1)

2.7.6.22.2.3 心電図

本試験では、R788 が心室再分極に有意な影響を与えないことを示す強力かつ一貫した結果が得られ、QT/QTc 評価試験で陰性と判断するために FDA 及び ICH E14 ガイダンスで設定された基準を満たした。

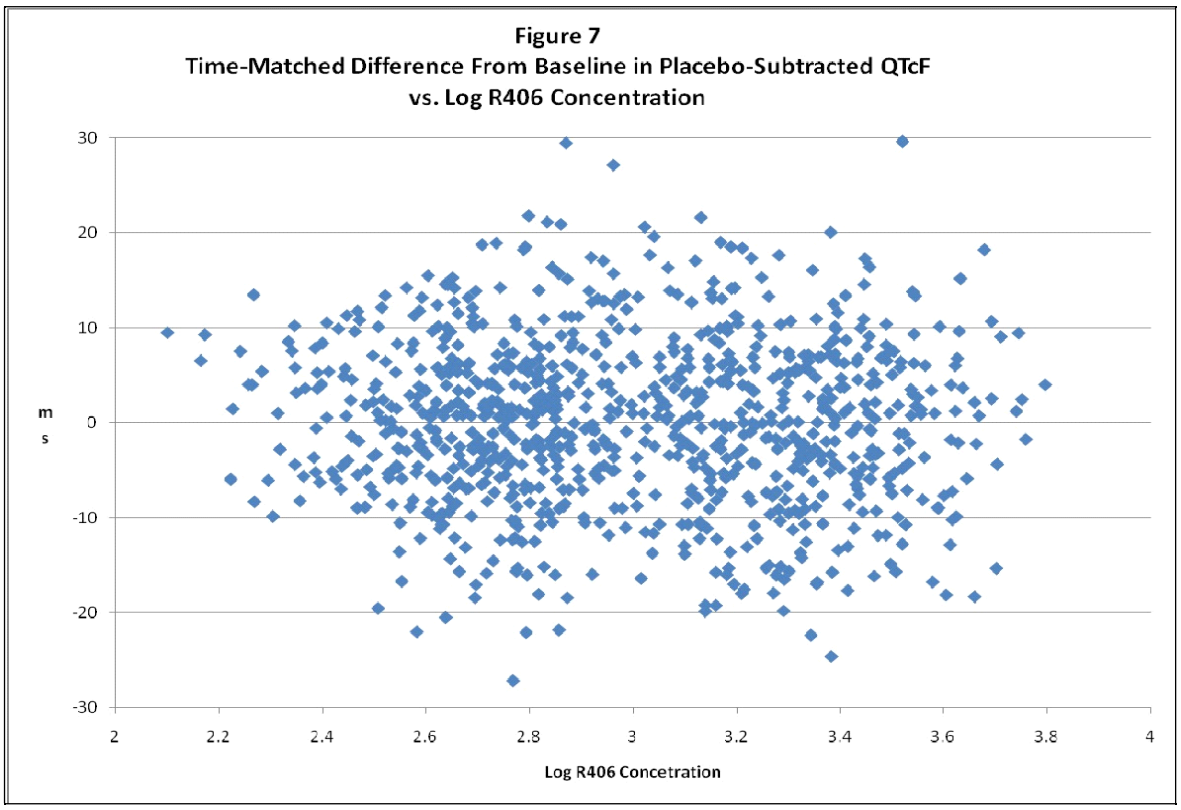
時間及び投与量に対する有意な傾向は認められなかった。いずれかの R788 投与群におけるプラセボで補正した QTcF 延長の最大変化量は 5.83 ms、信頼区間上限の最大値は 8.72 ms であり、いずれも 300 mg 群の投与後 23.5 時間であった。

QTcB 及び QTci においても QTcF と同様の傾向が認められた。最大で 300 mg 群の投与後 3.5 時間に−6.64 bpm となるわずかな心拍数減少が認められた。異常値及び形態解析では軽微な所見が認められた。薬物濃度- QTc 解析の結果、R406 濃度とプラセボで補正した QTcF 延長の変化量との間に統計学的に有意ではないが、わずかな負の相関が認められた。女性に QTc 間隔の延長が大きい傾向を認めたが、臨床的意義があると判断する基準には達せず、回帰分析によりその傾向はさらに否定された。モキシフロキサシン 400 mg とプラセボの比較検討により、本試験の分析感度が確認された。

表 2.7.6.22.2.3-1 各 R788 投与群におけるプラセボで補正した QTcF 延長の変化量（ms）及び片側 95%信頼区間の上限

Hours Post-Dose	R788 100 mg bid − Placebo		R788 300 mg bid − Placebo	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI
0.5	−0.23	2.62	−2.60	0.24
1.0	0.48	3.33	−2.25	0.59
2.0	1.58	4.44	−0.10	2.74
3.0	0.40	3.25	1.09	3.93
3.5	0.75	3.60	−0.24	2.59
4.0	1.93	4.79	0.63	3.46
6.0	−0.77	2.09	−1.36	1.48
8.0	1.36	4.22	0.04	2.88
12.0	1.12	3.97	1.12	3.96
16.0	0.40	3.26	2.41	5.24
23.5	2.62	5.52	5.83	8.72

(Source: 5.3.4.1.1 Table 12.5.1.6-1)



(Source: 5.3.4.1.1 Figure 12.5.1.11-1)

図 2.7.6.22.2.3-1　プラセボで補正した QTcF 延長の変化量（ms）と R406 濃度の散布図

表 2.7.6.22.2.3-2　性別ごとのプラセボで補正した QTcF 延長の変化量（ms）の平均値（統計学的有意差のある時点又は近い時点）

Hours Post-Dose	R788 100 mg bid		R788 300 mg bid		Gender-by Treatment Groups p value
	Males	Females	Males	Females	
6.0	−2.02	0.87	−5.54	3.65	0.007
8.0	−1.21	4.53	−3.24	4.00	0.06
12.0	−0.34	2.78	−2.20	5.08	0.07

(Source: 5.3.4.1.1 Table 12.5.1.8-1)

2.7.6.22.2.4 薬物動態

R788 錠を 1 日 2 回経口投与した際に、R406 は血漿中に速やかに確認された。用量を 3 倍に増量（100 mg 1 日 2 回から 300 mg 1 日 2 回）した際に、AUC 及び C_{max} の推定値は 4 倍増加した。女性の R406 曝露は男性よりも高かったが、曝露の推定値を体重で補正すると、性差は消失した。モキシフロキサシン濃度は過去の論文で報告された濃度と同程度であった（Bloomfield、2008）。

表 2.7.6.22.2.4-1　Day 4 における R406 の薬物動態パラメータ（平均±SD）

Group	R788 100 mg bid (n=50)	R788 300 mg bid (n=52)
t_{max} (h)	2.24 ± 1.27	2.91 ± 1.51
C_{max} (ng/mL)	783 ± 224	3020 ± 1180
$t_{1/2}$ (h)	19.1 ± 10.1	20.5 ± 12.5
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	8800 ± 2720	36300 ± 14800
AUC_{ss} (ng*h/mL)	11600 ± 3140	46600 ± 18000

(Source: 5.3.4.1.1 Table 11.4.1.1-1)

表 2.7.6.22.2.4-2　Day 4 における性別ごとの R406 の薬物動態パラメータ（平均±SD）

	R788 100 mg bid		R788 300 mg bid	
	Females (n=22)	Males (n=28)	Females (n=23)	Males (n=29)
AUC_{ss} (ng*h/mL)	12900 ± 3580	10600 ± 2350	54300 ± 19200	40600 ± 14600
AUC_{ss}/Dose/Weight (ng*h/mL/mg/kg)	8610 ± 2380	8520 ± 1860	11700 ± 3440	10900 ± 3540

(Source: 5.3.4.1.1 Table 11.4.1.1-2)

2.7.6.22.2.5 安全性

重篤な有害事象は認められなかった。

2 例が有害事象により試験を中止した。被験者 [redacted]（投与群 1）は、有害事象（頭痛、神経過敏、悪心及び疼痛）のため、Day 4 の−0.667 時間の評価前に同意を撤回した。被験者 [redacted]（投与群 4）は、有害事象（レンサ球菌性咽頭炎）のため、Day 3 の 12 時間の評価前に治験担当医師により中止された。

試験期間中に、64 例（30.8%）に計 112 件の有害事象が発現した。これらの被験者のうち、R788 100 mg 1 日 2 回投与（投与群 1）では 14 例（27.5%）、R788 300 mg 1 日 2 回投与（投与群 2）では 16 例（30.8%）、プラセボ投与（投与群 3）では 17 例（32.7%）及びモキシフロキサシン投与（投与群 4）では 17 例（32.1%）に有害事象が発現した。

神経系及び消化器系に関する有害事象はすべての投与群で発現頻度が高く、頭痛は投与群 1 では 5 例（9.8%）、投与群 2 では 6 例（11.5%）、投与群 3 では 4 例（7.7%）及び投与群 4 では 6 例（11.3%）であった。悪心は投与群 1 では 2 例（3.9%）、投与群 2 では 3 例（5.8%）、投与群 3 では 1 例（1.9%）及び投与群 4 では 4 例（7.6%）であった。

臨床検査、バイタルサイン及び身体検査の評価において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

表 2.7.6.22.2.5-1　投与群ごとの有害事象の発現状況

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Therapeutic Dose 100 mg (N=51)	Supra-Therapeutic Dose 300 mg (N=52)	Placebo (N=52)	Moxifloxacin (N=53)
Total # of Adverse Events	24	31	30	27
Total # of Subjects with at Least One Adverse Events	14 (27.5%)	16 (30.8%)	17 (32.7%)	17 (32.1%)
耳および迷路障害				
聴覚過敏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
眼障害				
眼瞼痙攣	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
羞明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
胃腸障害				
上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)
アフタ性口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
下痢	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
心窩部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
血便排泄	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
悪心	2 (3.9%)	3 (5.8%)	1 (1.9%)	4 (7.6%)
胃不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
嘔吐	2 (3.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全身障害および投与局所様態				
胸痛	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
びくびく感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Therapeutic Dose 100 mg (N=51)	Supra-Therapeutic Dose 300 mg (N=52)	Placebo (N=52)	Moxifloxacin (N=53)
疼痛	2 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
穿刺部位疼痛	2 (3.9%)	1 (1.9%)	3 (5.8%)	2 (3.8%)
血管穿刺部位内出血	1 (2.0%	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症				
単純ヘルペス	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
傷害、中毒および処置合併症				
節足動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)
肋骨骨折	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害				
食欲不振	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
四肢痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害				
浮動性めまい	1 (2.0%)	2 (3.9%)	4 (7.7%)	0 (0.0%)
味覚異常	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	5 (9.8%)	6 (11.5%)	4 (7.7%)	6 (11.3%)
失神	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
精神障害				
神経過敏	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害				
月経困難症	2 (3.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
咽喉頭疼痛	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
多汗症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	2 (3.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
皮膚刺激	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害				
高血圧	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蒼白	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)

Adverse Events coded using MedDRA Version 9.0
Notes: N = Number of Subjects dosed for each treatment
Total # of Adverse Events indicates the total number of AEs that occurred under each treatment.
Counts equal the number of subjects reporting at least one incidence of respective adverse event.
Percentages indicate the percentage of subjects reporting at least one incidence of respective adverse event.
(Source: 5.3.4.1.1 Table 14.3.1)

2.7.6.22.3 結論

本試験の主要目的は、健康被験者を対象として、予定している臨床用量（100 mg 1 日 2 回）及び Supra-Therapeutic Dose（300 mg 1 日 2 回）の R788 を投与したときの心室再分極に対する R788 の影響をプラセボと比較して評価することであった。また、分析感度を確認するためにモキシフロキサシン（400 mg）とプラセボの比較も行った。

208 例（各群約 52 例）を 4 投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

本試験では、R788 が心室再分極に有意な影響を与えないことを示す強力かつ一貫した結果が得られ、QT/QTc 評価試験で陰性と判断するために FDA 及び ICH E14 ガイダンスで設定され

た基準を満たしていた。本試験の分析感度が確認された。

試験期間中の臨床検査値において、治験薬投与と合理的に関連していると考えられる臨床的に問題となる変化は認められなかった。

試験期間中に、64 例（30.8%）に計 112 件の有害事象が発現した。神経系及び消化器系に関する有害事象（頭痛及び悪心）は、すべての投与群で発現頻度が高かった。

いずれの有害事象も軽度から中等度であった。重篤な有害事象は認められなかった。R788 100 mg 1 日 2 回又は 300 mg 1 日 2 回投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.23 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（R788-1301）

添付資料 5.3.5.1.1

2.7.6.23.1 試験方法

治験の標題：R788 の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相臨床試験	
治験実施医療機関：計 42 施設	
治験期間： 治験開始日：2019 年 12 月 24 日（最初の被験者の同意取得日） データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 III 相

目的：

1. 主要目的

慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者を対象として、R788 を 24 週間経口投与したときの血小板数の増加について、プラセボを対照とした二重盲検法により検討する（第 I 期）。

2. 副次目的

1) 慢性 ITP 患者を対象として、R788 を投与したときの以下の有効性を検討する。
- R788 を長期投与したときの血小板数の維持
- 第 I 期プラセボ投与例の第 II 期での血小板数の増加
- QOL の改善

2) 慢性 ITP 患者に対する R788 の安全性を検討する。

3) 慢性 ITP 患者に対する R788 の薬物動態を検討する（第 I 期）。

3. 探索的目的

慢性 ITP 患者を対象として、R788 を休薬したときの血小板数の推移を検討する（休薬期）。

治験方法：

1) 前観察期

治験薬は投与しない。

2) 第 I 期

R788 又はプラセボを 24 週間経口投与する。投与開始時の用法・用量は 100 mg 1 日 2 回とし、第 I 期中は、「投与量調節」に従い、投与量を調節する。同日の朝夕の投与は少なくとも 8 時間は間隔を空け、食事の有無に関わらず第 I 期を通じて可能な限り同じ時間帯に投与する。

3) 第 II 期

R788 を 28 週間経口投与する。

(1) 第 I 期を完了した被験者

Week 24 の来院前まで第 I 期の治験薬を投与し、Week 24 の来院後から第 II 期の治験薬の投与を開始する（第 II 期の治験薬投与開始時の投与方法が 1 日 2 回の場合、来院日当日の朝に第 I 期の治験薬を服用した被験者は、来院日当日の夕方から第 II 期の治験薬投与を開始する）。第 II 期の治験薬投与開始時の用法・用量は以下のとおりとする。
- Week 24 の血小板数が 50000/μL 以上の場合、第 I 期の最終の用法・用量
- Week 24 の血小板数が 50000/μL 未満で第 I 期の最終の用法・用量が 150 mg 1 日 2 回の場合、100 mg 1 日 2 回
- Week 24 の血小板数が 50000/μL 未満で第 I 期の最終の用法・用量が 100 mg 1 日 1 回、150 mg 1 日 1 回又は 100 mg 1 日 2 回の場合、第 I 期の最終の用法・用量

(2) 第 II 期早期移行例

早期移行 Day 1 の来院後から第 II 期の治験薬の投与を開始する（第 II 期の治験薬投与開始時の投与方法が 1 日 2 回の場合、来院日当日の朝に第 I 期の治験薬を服用した被験者は、来院日当日の夕方から第 II 期の治験薬投与を開始する）。第 II 期の治験薬投与開始時の用法・用量は以下のとおりとする。
- 第 I 期の最終の用法・用量が 100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回の場合、100 mg 1 日 2 回
- 第 I 期の最終の用法・用量が 100 mg 1 日 1 回又は 150 mg 1 日 1 回の場合、第 I 期の最終の用法・用量

第 II 期中は、「投与量調節」に従い、投与量を調節する。同日の朝夕の投与は少なくとも 8 時間は間隔を空け、食事の有無に関わらず第 II 期を通じて可能な限り同じ時間帯に投与する。

4) 休薬期

治験薬は投与しない。

5) 第 III 期

R788 を本薬の製造販売承認日まで経口投与する。第 III 期の治験薬投与開始時の用法・用量は、第 II 期の最終

の用法・用量とし、第 III 期 Day 1 の来院後から第 III 期の治験薬の投与を開始する。第 III 期中は、「投与量調節」に従い、投与量を調節する。同日の朝夕の投与は少なくとも 8 時間は間隔を空け、食事の有無に関わらず第 III 期を通じて可能な限り同じ時間帯に投与する。

6) 後観察期
治験薬は投与しない。

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 被験者数（計画時）：24 例（第 I 期 R788 群 16 例、第 I 期プラセボ群 8 例）

【被験者数の設定根拠】
本治験の対象疾患である ITP は希少疾病に該当し、対象患者は少なくとも 1 つの標準的 ITP 治療を受けた患者のうち効果不十分又は忍容性に問題があると考えられた患者となることから、本治験の対象となる患者は極めて限定されることが想定される。実施可能性を考慮して被験者数を 24 例（第 I 期 R788 群 16 例、第 I 期プラセボ群 8 例）とした。
本治験の主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048 試験）で、それぞれプラセボ群 0.0%（0/25 例）及び 4.2%（1/24 例）であり、本薬群は 17.6%（9/51 例）及び 18.0%（9/50 例）であった。目標被験者数 24 例（第 I 期 R788 群 16 例、第 I 期プラセボ群 8 例）において、主要評価項目の有効率を R788 群 17.8%、プラセボ群 2.0%と仮定して、Simon の選択デザインに基づき 100000 回のシミュレーションによりプラセボ群と比較して本薬群で点推定値が上回る確率は 89%であった。

2) 解析対象症例数：
(1) Full Analysis Set（FAS）　：34 例（R788 群：22 例、プラセボ群：12 例）
(2) Safety Set（SS）　：34 例（R788 群：22 例、プラセボ群：12 例）
(3) Pharmacokinetic Analysis Set（PKS）：34 例（R788 群：22 例、プラセボ群：12 例）

3) 解析群：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までのデータを対象とした。本総括報告書では、第 I 期 34 例、R788 長期投与時 22 例（第 I 期 R788 群 22 例）、R788 投与期 33 例（第 I 期 R788 群 22 例、第 I 期プラセボ群で第 II 期に移行した 11 例）、第 II 期の評価 20 例（第 I 期 R788 群で第 II 期に早期移行した 9 例、第 I 期プラセボ群 11 例）、休薬期 12 例、第 III 期の評価 22 例を対象として評価した。

診断及び組入れ基準：
慢性 ITP 患者のうち、以下の選択基準をすべて満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とする。
1. 選択基準
1) 本治験の参加に本人から文書による同意が得られた日本人患者（二親等以内の血縁者がすべて日本人）
2) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者
3) 同意取得時の 6 ヵ月以上前に厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による ITP 診断基準（1990 年改定）に従い ITP と診断された患者
4) スクリーニング A、スクリーニング B 及び Day 1 の 3 回の血小板数の平均が 30000/μL 未満であり、それぞれの血小板数が 35000/μL 未満の患者
5) 以下の標準的 ITP 治療薬のうち、少なくとも 1 種類を同意取得前に使用し、十分な効果が得られなかった患者又は忍容性に問題があると考えられた患者
   • 副腎皮質ステロイド
   • トロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ オラミン又はロミプロスチム）
   • リツキシマブ
   • 静注免疫グロブリン製剤
6) スクリーニング A 及び Day 1 に、ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者
7) ITP 治療薬を使用していない患者、若しくは副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 10 mg/日以下、又は同力価の副腎皮質ステロイド）、アザチオプリン又はダナゾールのうち、1 種類のみ使用しており、Day 1 の少なくとも 2 週間前から用法・用量を変更しておらず、第 I 期中も用法・用量を変更せず継続して使用できる患者
8) 以下の ITP 治療薬を使用している又は使用していた場合、少なくとも Day 1 前の以下の期間は薬剤の使用を中止できる又は中止している患者
   • シクロスポリン又はミコフェノール酸モフェチル：2 週間
   • エルトロンボパグ オラミン：2 週間
   • ロミプロスチム：3 週間
   • アルキル化剤：8 週間
   • リツキシマブ又は他の抗 CD20 モノクローナル抗体：24 週間
9) *H. pylori* 陰性又は *H. pylori* の除菌療法が完了している患者

2. 除外基準
1) 他の疾患（リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ウイルス感染、自己免疫疾患、甲状腺疾患、ヒト免疫不全ウ

イルス、肝炎又は骨髄異形成など）に伴う血小板減少症、誘発性又は同種免疫性血小板減少症、抗リン脂質抗体症候群、肝硬変を有する患者
2) 周期性血小板減少症が疑われる患者
3) 自己免疫性溶血性貧血を有する患者
4) 治験の実施又は治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を与えると判断された臨床上問題となる呼吸器、胃腸（膵炎）、腎、肝、神経、精神、筋骨格、泌尿生殖器、皮膚、その他の疾患を合併又は既往歴を有する患者
5) 心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管発作、肺塞栓症、NYHA のクラス III 又は IV の心不全などの心血管系イベントを合併又は Day 1 の前 6 ヵ月以内に既往歴を有する患者
6) 降圧薬の使用の有無によらず、スクリーニング A、スクリーニング B 又は Day 1 の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の患者
7) 第 V 因子ライデン変異、活性化プロテイン C 不応症、先天性アンチトロンビン III 欠損症及びループス抗凝固因子などの血栓形成が亢進している状態の患者、又はスクリーニング A の前 6 ヵ月以内に動脈又は静脈血栓塞栓症などの血液凝固障害を合併又は既往歴を有する患者
8) スクリーニング A の 6 ヵ月より前に静脈血栓塞栓症の既往歴を有し、スクリーニング A の 30 日より前に抗凝固薬を中止できない患者、若しくはスクリーニング A の 30 日より前に抗凝固薬を中止したが、スクリーニング A の D ダイマー検査の結果が基準値を逸脱した患者
9) スクリーニング A 又は Day 1 に、ITP Bleeding Score で 1 つ以上の部位が Grade 2 である患者
10) スクリーニング A、スクリーニング B 又は Day 1 に、以下のうち 1 つ以上の臨床検査値異常が認められた患者
- 白血球数が 2500/μL 未満
- 好中球数が 1500/μL 未満
- リンパ球数が 750/μL 未満
- ヘモグロビンが 10 g/dL 未満

11) スクリーニング A に、以下のうち 1 つ以上の臨床検査値異常が認められた患者
- ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍超
- 総ビリルビンが 2.0 mg/dL 超
- eGFR が 30 mL/min 未満

12) 前観察期に重大な感染、インフルエンザなどの急性感染又は活動性の炎症性反応が認められた患者
13) 前観察期に急性消化管症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛など）が認められた患者
14) Day 1 の前 2 週間以内に、処方されている薬剤を増量又は新規に処方された薬剤を使用した患者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の有効性及び安全性の評価に影響がないと判断した薬剤は除く）
15) スクリーニング A の免疫学的検査で、以下の項目のうち 1 項目以上が陽性又は定量下限以上であった患者
- HIV 抗原
- HIV 抗体
- HBs 抗原
- HBs 抗体（HB ワクチン接種による HBs 抗体単独陽性例又は HBV の DNA 定量で、定量下限未満であった場合を除く）
- HBc 抗体（HBV の DNA 定量で、定量下限未満であった場合を除く）
- HCV RNA 定量

16) スクリーニング A の 2 週間前から Day 1 までに輸血又は血液製剤を使用した患者
17) 前観察期に、以下の薬剤を 1 つでも使用した患者
- 血小板輸血
- 静注免疫グロブリン製剤
- 静注メチルプレドニゾロン
- 経口デキサメタゾン（10 mg/日のプレドニゾロンと同力価又はそれ以下の場合を除く）
- 経口プレドニゾロン（10 mg/日以下の場合を除く）

18) 治験薬の構成成分に対するアレルギー又は過敏症を有する患者
19) Day 1 の前 12 週間以内に脾臓摘出術を受けた患者
20) Day 1 の前 4 週間以内に大手術を受けた患者、又は手術創傷が完全に治癒していない患者
21) 同意取得から後観察期終了時までに救済薬の使用が想定される手術を受ける予定がある患者
22) 悪性腫瘍を合併している又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する患者
23) 高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者
24) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者
25) 薬物乱用（薬物の不法使用と定義する）の合併又は既往歴を有する患者
26) うつ病、統合失調症又は認知症などの精神疾患を有する患者
27) 妊娠中の患者、授乳中の患者、同意取得から治験薬の最終投与後 30 日までの期間に妊娠を希望する患者、又は適切な方法で避妊する意思のない女性患者
28) 同意取得前 12 週間以内に他の治験薬を投与した患者
29) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者

治験薬、用量及び投与方法：
1) 被験薬

R788 錠 100 mg：1 錠中に fostamatinib として 100 mg を含有するうすい黄赤色の円形フィルムコーティング錠
R788 錠 150 mg：1 錠中に fostamatinib として 150 mg を含有するうすい黄赤色の楕円形フィルムコーティング錠

2) 対照薬
R788 錠 100 mg プラセボ：1 錠中に fostamatinib として 0 mg を含有するうすい黄赤色の円形フィルムコーティング錠
R788 錠 150 mg プラセボ：1 錠中に fostamatinib として 0 mg を含有するうすい黄赤色の楕円形フィルムコーティング錠
なお、R788 錠 100 mg と R788 錠 100 mg プラセボ、及び R788 錠 150 mg と R788 錠 150 mg プラセボはそれぞれ識別不能。

【対照薬の設定根拠】
「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」（平成 13 年 2 月 27 日医薬審発第 136 号）を参考に、実際の、又は見かけの疾病の進行に対する被験薬の薬理作用以外のすべての潜在的な影響（疾病の自然経過、被験者又は医師の期待、治験に参加していることによる効果、他の治療の使用、評価の主観的要素など）を制御するために、対照薬としてプラセボを設定した。

用法・用量：
前観察期は、治験薬を投与しない。第 I 期は、R788 又はプラセボを 24 週間経口投与する。投与開始時の用法・用量は 100 mg 1 日 2 回とし、「投与量調節」に従い、投与量を調節する。第 II 期は、R788 を 28 週間経口投与し、「投与量調節」に従い、投与量を調節する。休薬期は、治験薬を投与しない。第 III 期は、R788 を本薬の製造販売承認日まで経口投与し、「投与量調節」に従い、投与量を調節する。後観察期は、治験薬を投与しない。

投与期間：
第 I 期：24 週間、第 II 期：28 週間、第 III 期：本薬の製造販売承認日まで

評価基準：
1. 有効性
1) 主要評価項目
Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者を Responder とし、その達成割合を評価する）
2) 副次評価項目
(1) 規定の評価時点における血小板数 50000/μL 以上の達成割合
(2) 規定の評価時点における血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の増加の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象とする）
(3) Overall response の達成割合（Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者を Responder とし、その達成割合を評価する）
(4) Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数
(5) Week 2 から Week 24 までの 12 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数
(6) 血小板数維持期間
(7) 第 I 期及び第 II 期の血小板維持の達成割合（Sustained stable platelet response）
(8) 血小板数の要約統計量
(9) 血小板数の分布
(10) 血小板数の個別推移
(11) QOL 評価（Short form 36）

2. 安全性
1) 有害事象及び副作用の発現状況
2) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
3) 免疫グロブリン検査
4) ITP Bleeding Score
5) ECOG Performance Status
6) バイタルサイン
7) 12 誘導心電図

3. 薬物動態
血漿中 R406（活性本体）濃度

統計手法：
1. 有効性
1) 主要評価項目
主要評価項目は Stable platelet response の達成割合とする。Stable platelet response は Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者を Responder とし、達成例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。達成割合の群間差とその両側 95%信頼区間を算出する。Fisher の正確検定を用い

て、R788 群のプラセボ群に対する優越性の評価を行う。有意水準は両側 5%とする。なお、有害事象又は有効性の欠如により中止した被験者及び Week 10 から Week 24 までに救済薬を使用した被験者は Non-responder とする。

2) 副次評価項目

(1) 血小板数の達成割合

血小板数 50000/μL 以上の達成割合、血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象とする）、Overall response の達成割合（Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数 50000/μL 以上の被験者を responder とする）について、達成例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示す。第 I 期の評価では、達成割合の群間差とその両側 95%信頼区間を示す。

(2) 血小板反応の達成回数

Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち血小板数 50000/μL 以上となった回数、Week 2 から Week 24 までの 12 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数について、それぞれ例数及び割合を示す。

(3) 血小板数維持期間

各期の治験薬投与開始後、救済薬の使用なしに血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した最初の測定日を維持開始日、救済薬使用日又は 28 日以上連続して血小板数が 50000/μL 未満となった最初の測定日のうち、早い日を維持終了日として血小板数維持期間を算出し、要約統計量を示す。

(4) 第 I 期及び第 II 期の血小板維持の達成割合（Sustained stable platelet response）

Sustained stable platelet response は、第 I 期プラセボ投与後第 II 期移行例の第 I 期及び第 II 期データを対象として、各期の治験薬投与開始後 12 週以内に血小板数が 50000/μL 以上を達成し、その後 12 週間維持できた被験者を Responder として、各期における達成割合とその両側 95%信頼区間を示す。第 I 期と第 II 期の達成割合の差とその両側 95%信頼区間を示す。また、McNemar 検定を用いて第 I 期と第 II 期の達成割合の差を評価する。

(5) 血小板数の要約統計量

血小板数及び血小板数のベースラインからの変化量の要約統計量を示す。中央値及び四分位点について図示する。また、第 I 期の評価では Stable platelet response の Responder、Non-responder ごとに部分集団解析を実施し、休薬期の評価では休薬期開始時からの変化量の要約統計量を示す。

(6) 血小板数の頻度分布

血小板数について、15000/μL 未満、15000/μL 以上 30000/μL 未満、30000/μL 以上 50000/μL 未満及び 50000/μL 以上に区分し、例数及び割合を示す。また、血小板数のベースラインからの変化量について、20000/μL 未満及び 20000/μL 以上に区分し、例数及び割合を示す。

(7) 血小板数の奏効率

R788 投与開始後、第 II 期 Week 52 までの評価時点において、1 度でも血小板数 50000/μL 以上を達成した被験者の例数及び割合を示す。また、治療ラインごとに部分集団解析を実施する。

(8) 血小板数の個別推移

血小板について、被験者ごとの推移図及び Swimmer-prot を示す。全期間の評価では、血小板について、規定外測定及び救済薬の影響を受けた測定を含む全測定値を被験者ごとに図示し、併せて R788 投与量、救済薬の使用時期、並びに併用可能 ITP 治療薬の種類及び投与量を示す。

(9) 休薬後の血小板減少

休薬期間中に血小板数 10000/μL 未満かつベースラインから 10000/μL 以上減少した被験者の例数及び割合を示す。

(10) QOL 評価（SF-36）

要約統計量を示す。

2. 安全性

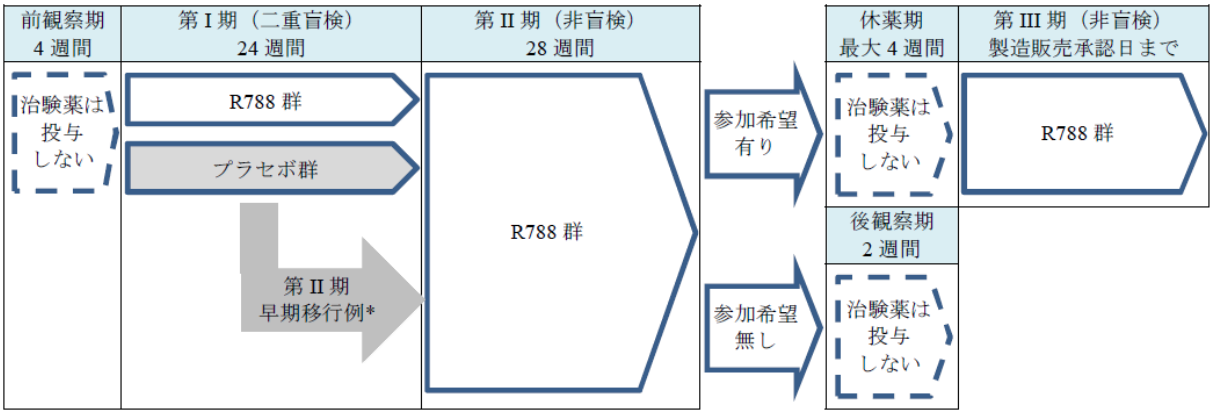
1) 有害事象及び副作用

- 有害事象及び副作用の発現件数、発現例数、発現率及びその両側 95%信頼区間を示す。発現率の群間差及びその両側 95%信頼区間を示す。
- 全体、死亡に至った有害事象、死亡を除く重篤な有害事象、中止に至った有害事象、減量に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現件数、発現例数及び発現率を示す。副作用について同様の解析を行う。
- 全体、Primary SOC 及び PT 別の有害事象及び副作用の発現件数、発現例数及び発現率を示す。特に注目すべき有害事象及び副作用では、Primary SOC に代わって特に注目すべき事象のカテゴリを示す。
- 全体、Primary SOC 及び PT 別の有害事象及び副作用の発現件数を程度別に示し、併せて発現例数及び割合を程度別に示す。特に注目すべき有害事象及び副作用では、Primary SOC に代わって特に注目すべき事象のカテゴリを示す。
- 投与開始後 4 週及び 12 週までに発現した有害事象及び副作用を全体、Primary SOC 及び PT 別に示す。特に注目すべき有害事象及び副作用では、Primary SOC に代わって特に注目すべき事象のカテゴリを示す。
- 発現時期区分ごとの全体、Primary SOC 及び PT 別の有害事象及び副作用の発現件数、発現例数及び発現率を示す。特に注目すべき有害事象及び副作用では、Primary SOC に代わって特に注目すべき事象のカテゴリを示す。
- 発現時投与量ごとの全体、Primary SOC 及び PT 別の有害事象及び副作用の発現件数、発現例数及び発現率を示す。特に注目すべき有害事象及び副作用では、Primary SOC に代わって特に注目すべき事象のカテゴリを

示す。
2) ITP Bleeding Score
anatomical sites（Skin (Hx)及び Oral (Hx)を除く 9 sites）の平均スコア、合計スコア及び投与後平均スコアについて要約統計量を示す。最大スコアについて、例数及び割合を示す。
3) ECOG Performance Status
スコアごとの例数及び割合を示す。
4) 臨床検査及び免疫グロブリン検査
- 臨床検査（定量値）及び免疫グロブリン検査について、定量値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示す。また、投与前後の定量値の散布図を示す。
- 臨床検査（定性値）の分布について、例数及び割合を示す。
- 臨床検査及び免疫グロブリン検査の投与前後の測定値について、シフトテーブルにより低値、正常又は高値の例数及び割合を示す。
- ALT、AST、ALP 及び総ビリルビンの投与後最大値、並びに好中球数の投与後最小値を区分し、例数及び割合を示す。

5) バイタルサイン
- 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温について、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示す。また、投与前後の測定値の散布図を示す。
- 収縮期血圧の投与後最大値を区分し、例数及び割合を示す。
- 拡張期血圧の投与後最大値を区分し、例数及び割合を示す。
- 治験薬投与開始後に、収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上、並びに収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上となった回数について、例数及び割合を示す。

3. 薬物動態
- 第 I 期の R788 群の血漿中 R406（活性本体）濃度を対象とし、要約統計量、幾何平均値及び幾何 CV を示す。血漿中薬物濃度測定値及び幾何平均値を図示する。
- 被験者ごとに血漿中薬物濃度と R788 投与量の推移図を示す。
- 薬物動態検体採取直前の治験薬投与からの投与後経過時間と血漿中薬物濃度の散布図を示す。



*「第 I 期を中止した被験者の第 II 期への移行基準」をすべて満たす被験者
(Source: 5.3.5.1.1, 図 9.4.1.2-1)

図 2.7.6.23.1-1　　試験デザイン

2.7.6.23.2 試験結果

2.7.6.23.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.23.2.1-1、表 2.7.6.23.2.1-2 及び表 2.7.6.23.2.1-3 に示した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までのデータを対象とした。これより、第 I 期 34 例、R788 長期投与時 22 例（第 I 期 R788 群 22 例）、R788 投与期 33 例（第 I 期 R788 群 22 例、第 I 期プラセボ群で第 II 期に移行した 11 例）、第 II 期の評価 20 例（第 I 期 R788 群で第 II 期に早期移行した 9 例、プラセボ群 11 例）、休薬期 12 例及び第 III 期の評価 22 例を対象として評価した。

本人から文書による同意が得られた被験者は 72 例であり、治験の組入れ対象として適格であると判断された被験者 34 例に治験薬の無作為割付けが行われた。第 I 期の投与群別の被験者

数は、R788 群 22 例及びプラセボ群 12 例であり、第 I 期完了例は R788 群 10 例及びプラセボ群 4 例であった。第 I 期を完了して第 II 期に移行した被験者は R788 群 10 例及びプラセボ群 4 例、第 I 期を中止して第 II 期に移行した被験者は R788 群 9 例及びプラセボ群 7 例であった。第 II 期に移行した 30 例のうち、第 II 期を完了した被験者は 24 例であり、このうち 2 例は休薬期又は第 III 期に移行せず治験を終了した。休薬期に移行した被験者は 12 例であり、このうち 4 例は 4 週間の休薬期間を完了し、8 例は 4 週以前に休薬期を終了して第 III 期に移行した。休薬期に移行せずに第 III 期に移行した被験者は 10 例であった。第 III 期に移行した 22 例のうち、継続中の被験者は 21 例であった。

第 I 期中止例は、R788 群 54.5%（12/22 例）及びプラセボ群 66.7%（8/12 例）であり、中止の有無について Fisher の正確検定を用いて投与群間の比較を行ったところ、P=0.716 と群間に不均衡は認められなかった。第 I 期中止理由は、「有効性の欠如」が R788 群 40.9%（9/22 例）及びプラセボ群 66.7%（8/12 例）、「有害事象」が R788 群 13.6%（3/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であった。

R788 長期投与時中止例は、59.1%（13/22 例）であった。長期投与時中止理由は、「有効性の欠如」が 45.5%（10/22 例）、「有害事象」が 13.6%（3/22 例）であった。

R788 投与期中止例は、30.3%（10/33 例）であった。R788 投与期中止理由は、「有効性の欠如」が 15.2%（5/33 例）、「有害事象」が 12.1%（4/33 例）、「被験者の申し出」が 3.0%（1/33 例）であった。

また、第 I 期の R788 群 22 例及びプラセボ群 12 例の曝露期間の中央値は R788 群 99 日及びプラセボ群 88 日、R788 長期投与時 22 例の曝露期間の中央値は 99 日、並びに R788 投与期 33 例の曝露期間の中央値は 365 日であった。

表 2.7.6.23.2.1-1　被験者の内訳（第 I 期）

Period I

		R788		Placebo		
Parameter	Category	N	%	N	%	Fisher's Exact test
All randomized subjects	---	22	---	12	---	---
Period I completion	Completed	10	45.5	4	33.3	P=0.716
	Discontinued	12	54.5	8	66.7	
Reason for discontinuation	Adverse event	3	13.6	0	0.0	---
	Lack of efficacy	9	40.9	8	66.7	
	Withdrawal by subject	0	0.0	0	0.0	
	Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	
	Other	0	0.0	0	0.0	

(Source: 5.3.5.1.1、表 10.1-1)

表 2.7.6.23.2.1-2　被験者の内訳（R788 長期投与時）

Long-Term Treatment of R788

Parameter	Category	R788 N	R788 %
All randomaized subjects	---	22	---
Period I & II completion	Completed	9	40.9
	Discontinued	13	59.1
Reason for discontinuation	Adverse event	3	13.6
	Lack of efficacy	10	45.5
	Withdrawal by subject	0	0.0
	Protocol deviation	0	0.0
	Other	0	0.0
Subjects with transition to Period II	---	10	---
Period II completion	Completed	9	40.9
	Discontinued	1	4.5
Reason for discontinuation	Adverse event	0	0.0
	Lack of efficacy	1	4.5
	Withdrawal by subject	0	0.0
	Protocol deviation	0	0.0
	Other	0	0.0

(Source: 5.3.5.1.1、表 10.1-2)

表 2.7.6.23.2.1-3　被験者の内訳（R788 投与期）

R788 Treatment Period

Parameter	Category	R788 N	R788 %
All subjects exposed to R788	---	33	---
R788 Treatment Period completion	Completed study in Period II	2	6.1
	Ongoing	21	63.6
	Discontinued	10	30.3
Reason for discontinuation	Adverse event	4	12.1
	Lack of efficacy	5	15.2
	Withdrawal by subject	1	3.0
	Protocol deviation	0	0.0
	Other	0	0.0

(Source: 5.3.5.1.1、表 10.1-3)

2.7.6.23.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.23.2.2-1 及び表 2.7.6.23.2.2-2 に示した。

R788-1301 試験に組み入れられた被験者の背景は、R788 群及びプラセボ群でそれぞれ、男性 18.2%（4/22 例）及び 33.3%（4/12 例）、女性 81.8%（18/22 例）及び 66.7%（8/12 例）、年齢 61 歳（25～81 歳）及び 64 歳（31～76 歳）（中央値（範囲）、以下同様）、ベースラインの血小板数 19000/μL（3000～28000/μL）及び 18000/μL（1000～27000/μL）、ITP の罹病期間 12 年（1～41 年）及び 12 年（1～38 年）、並びに脾摘の施行歴あり 22.7%（5/22 例）及び 16.7%（2/12 例）であった。また、ITP 前治療薬数（区分数）は、R788 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 種類（1～5 種類）及び 2 種類（1～6 種類）であり、その内訳（重複あり）は、副腎皮質ステロイド 95.5%（21/22 例）及び 100.0%（12/12 例）、リツキシマブ 4.5%（1/22 例）及び 33.3%（4/12 例）、TPO 受容体作動薬 50.0%（11/22 例）及び 58.3%（7/12 例）であった。R788 群及びプラセボ群間で被験者背景に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.23.2.2-1　被験者背景～頻度

Period I

		R788		Placebo		Overall	
Parameter	Category	N	%	N	%	N	%
N		22	---	12	---	34	---
Sex	Male	4	18.2	4	33.3	8	23.5
	Female	18	81.8	8	66.7	26	76.5
Age	<65 years old	12	54.5	7	58.3	19	55.9
	>=65 years old	10	45.5	5	41.7	15	44.1
Time Since ITP Diagnosis	<3 years	5	22.7	1	8.3	6	17.6
	>=3 years	17	77.3	11	91.7	28	82.4
Splenectomy	Yes	5	22.7	2	16.7	7	20.6
	No	17	77.3	10	83.3	27	79.4
Time Since Splenectomy	<6 months	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>=6 months	5	22.7	2	16.7	7	20.6
Prior ITP Medications*	None	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Corticosteroids	21	95.5	12	100.0	33	97.1
	Rituximab	1	4.5	4	33.3	5	14.7
	Thrombopoietin Receptor Agonists	11	50.0	7	58.3	18	52.9
	Intravenous Immunoglobulin	8	36.4	4	33.3	12	35.3
	Immunosuppressants	3	13.6	1	8.3	4	11.8
	Other	2	9.1	3	25.0	5	14.7
Number of Unique Prior ITP Medications (Categories)	1	8	36.4	2	16.7	10	29.4
	2	7	31.8	6	50.0	13	38.2
	3	5	22.7	2	16.7	7	20.6
	>=4	2	9.1	2	16.7	4	11.8
Number of Unique Prior ITP Medications (Drugs)	1	7	31.8	2	16.7	9	26.5
	2	7	31.8	4	33.3	11	32.4
	3	4	18.2	3	25.0	7	20.6
	4	2	9.1	1	8.3	3	8.8
	5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>=6	2	9.1	2	16.7	4	11.8
Line of Therapy	2	10	45.5	4	33.3	14	41.2
	>=3	12	54.5	8	66.7	20	58.8
Platelet (/uL)	<15000	10	45.5	5	41.7	15	44.1
	15000<= <30000	12	54.5	7	58.3	19	55.9
	30000<= <35000	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>=35000	0	0.0	0	0.0	0	0.0

*Some subjects used more than two ITP medications
(Source: 5.3.5.1.1、表 11.2-1)

表 2.7.6.23.2.2-2　被験者背景～要約統計量

Period I

Parameter	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Age (years)	R788	22	59.6	15.4	25	50	61	73	81
	Placebo	12	60.8	15.4	31	50	64	74	76
	Overall	34	60.0	15.2	25	50	63	74	81
Height (cm)	R788	22	157.05	5.88	148.3	151.9	157.5	161.1	172.8
	Placebo	12	159.73	12.82	139.2	148.6	158.8	170.5	178.3
	Overall	34	158.00	8.86	139.2	151.5	157.8	161.4	178.3
Weight (kg)	R788	22	58.35	10.26	41.2	50.6	56.3	66.2	77.1
	Placebo	12	67.88	20.38	40.1	60.4	62.4	77.4	116.6
	Overall	34	61.71	15.06	40.1	52.5	60.6	66.5	116.6
BMI (kg/m^2)	R788	22	23.712	4.332	17.80	19.62	22.74	26.71	33.97
	Placebo	12	26.197	5.031	17.82	23.02	25.82	29.04	36.68
	Overall	34	24.589	4.673	17.80	21.46	23.58	28.14	36.68
Time Since ITP Diagnosis (years)	R788	22	15.9	13.5	1	4	12	27	41
	Placebo	12	12.3	10.2	1	4	12	17	38
	Overall	34	14.7	12.4	1	4	12	19	41
Time Since Splenectomy	R788	5	285.2	135.1	107	179	336	396	408

Parameter	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
(months)									
	Placebo	2	246.5	171.8	125	125	247	368	368
	Overall	7	274.1	132.1	107	125	336	396	408
Number of Unique Prior ITP Medications (Categories)	R788	22	2.1	1.1	1	1	2	3	5
	Placebo	12	2.6	1.5	1	2	2	3	6
	Overall	34	2.3	1.3	1	1	2	3	6
Number of Unique Prior ITP Medications (Drugs)	R788	22	2.5	1.6	1	1	2	3	7
	Placebo	12	3.3	2.6	1	2	3	4	10
	Overall	34	2.8	2.0	1	1	2	3	10
Line of Therapy	R788	22	3.2	1.4	2	2	3	4	7
	Placebo	12	3.8	2.2	2	2	3	4	9
	Overall	34	3.4	1.7	2	2	3	4	9
Platelet (/uL)	R788	22	16400	8800	3000	8000	19000	24000	28000
	Placebo	12	14300	9900	1000	5000	18000	23000	27000
	Overall	34	15700	9100	1000	7000	18000	24000	28000

(Source: 5.3.5.1.1、表 11.2-2)

2.7.6.23.2.3 有効性

2.7.6.23.2.3.1 主要評価項目

主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、R788 群で 36.4%（8/22 例）、プラセボ群で 0.0%（0/12 例）であり、プラセボ群と比較して R788 群で有意に高かった（Fisher's Exact 検定、P=0.030、割合の差（R788−プラセボ）：36.4%、95% CI: 3.1%, 59.3%）。

表 2.7.6.23.2.3.1-1 Stable platelet response の達成割合

Period I

	R788					Placebo				
				Two-sided 95% CI					Two-sided 95% CI	
Stable Platelet Response	N	n	%	Lower	Upper	N	n	%	Lower	Upper
Responder	22	8	36.4	17.2	59.3	12	0	0.0	0.0	26.5
Difference			36.4	3.1	59.3					
Fisher's Exact Test			P=0.030							

Achievement of a stable platelet response by Week 24 defined as a platelet count>=50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue therapy.
(Source: 5.3.5.1.1、表 11.4.1.1.1-1)

2.7.6.23.2.3.2 副次評価項目

1) 血小板数 50000/μL 以上の達成割合

Week 12 に血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、R788 群 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり（割合の差（R788−プラセボ）：27.3%、95% CI: −2.5%, 50.2%）、Week 24 では R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）：36.4%、95% CI: 3.1%, 59.3%）。

Week 52 に血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、31.8%（7/22 例）であった。

2) 血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の増加の達成割合

血小板数が 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上増加した被験者の割合は、Week 12 及び Week 24 いずれも R788 群 30.0%（3/10 例）及びプラセボ群 0.0%（0/5 例）であった（Week 12 及び Week 24 における割合の差（R788−プラセボ）：30.0%、95% CI: −21.4%, 65.2%）。

Week 52 に血小板数が 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上増加した被験者の割合は、30.0%（3/10 例）であった。

3) Overall response の達成割合

Overall response（Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）を達成した被験者の割合は、R788 群で 45.5%（10/22 例）、プラセボ群で 0.0%（0/12 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）：45.5%、95% CI: 13.3%, 67.8%）。

4) 血小板数 50000/μL 以上の達成回数

Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数は、R788 群では約半数（10/22 例）が 1 回以上であり、プラセボ群では全例（12/12 例）が 0 回であった。Week 2 から Week 24 までの 12 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数は、R788 群では半数（11/22 例）が 1 回以上であり、22 例中 8 例が 8 回以上であった。プラセボ群では全例（12/12 例）が 0 回であった。

5) 血小板数維持期間

第 I 期における血小板数維持期間（血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した最初の測定日から 28 日以上連続して血小板数が 50000/μL 未満となった最初の測定日までの期間）の中央値は、R788 群で 113 日（範囲：57～162 日）であり、プラセボ群では該当する被験者がいなかった。また、R788 投与期における血小板数維持期間の中央値は、R788-R788 群で 334 日（範囲：113～701 日）及び P-R788 群で 148 日（範囲：85～288 日）であり、長期にわたる効果を示した。

6) 第 I 期及び第 II 期の血小板維持の達成割合（Sustained stable platelet response）

第 I 期プラセボ投与例のうち、第 II 期に移行した被験者の第 I 期及び第 II 期における Sustained stable platelet response（治験薬投与開始後 12 週以内に血小板数が 50000/μL 以上を達成してから 12 週間維持）の達成割合は 0.0%（0/11 例）及び 18.2%（2/11 例）であった。第 I 期と第 II 期の Sustained stable platelet response 達成割合の差は 18.2%、95% CI: −4.6%, 41.0% であった（P=0.500：McNemar's test）。

7) 血小板数の個別推移

R788 群では投与早期から血小板数 50000/μL 以上に増加した被験者を認め、Stable platlet response を達成した全例（8 例）が Week 24 まで血小板反応を維持し、ほとんどの被験者では Week 52 まで血小板反応が長期にわたり維持（28 日以上連続して血小板数が 50000/μL 未満とならない）された。プラセボ群では第 I 期に血小板数 50000/μL 以上に増加した被験者は認められなかった。また、第 II 期開始時に併用可能 ITP 治療薬を使用していた被験者（14 例）のうち、第 II 期移行後に血小板数が 50000/μL 以上で安定していたため併用していた副腎皮質ステロイドを減量した被験者は 4 例、中止した被験者は 3 例であった。

8) 血小板数の奏効率

第 II 期 Week 52 までの評価時点で 1 度でも血小板数 50000/μL 以上を達成した被験者を奏効例と定義して、治療ライン（Second line、Third line 以降）ごとに奏効率を算出した結果、Second line として本薬を使用した被験者 14 例及び Third line 以降に本薬を使用した被験者 19 例の奏効率は、それぞれ 78.6%（11/14 例）及び 36.8%（7/19 例）であり、Second line の被験者で高かった。

9) 休薬時の血小板数の推移

休薬期における血小板数 50000/μL 以上の被験者は、休薬期 Day 1 で 90.9%（10/11 例）、休薬期 Week 2 で 37.5%（3/8 例）、休薬期 Week 4 で 50.0%（2/4 例）、休薬期の最終評価時で 18.2%

（2/11 例）であった。休薬期の最終評価時における血小板数のベースラインからの変化量は、20000/μL 未満の被験者が 54.5%（6/11 例）、20000/μL 以上の被験者が 45.5%（5/11 例）であった。休薬期間中に、血小板数 10000/μL 未満かつベースラインから 10000/μL 以上減少した被験者は、救済薬の使用により集計結果に含まれていない 1 例を除いて認められなかった。

10) QOL 評価（SF-36）

QOL 評価（SF-36）において、精神的側面のサマリースコア、身体的側面のサマリースコア及び役割/社会的側面のサマリースコアは、いずれも投与期間を通じて大きな変動はなかった。

2.7.6.23.2.4 薬物動態

第 I 期に R788 を 1 日 2 回投与したときの 2～24 週時における投与後 1～4 時間の血漿中 R406 濃度（幾何平均値、以下同様）は 652.686～955.269 ng/mL の範囲であり、100 mg 1 日 2 回及び 150 mg 1 日 2 回投与では、それぞれ 652.686～1305.423 ng/mL（Week 2～24）及び 670.368～1003.273 ng/mL（Week 6～24）の範囲であった。視覚的な評価に基づくと R788 1 日 2 回投与後における血漿中 R406 濃度は 2 週時よりほぼ一定の濃度で推移したことから、海外臨床試験と同様に投与 2 週までに定常状態に到達したと考えられた。

R788 100 mg を 1 日 2 回投与したときの Week 2（22 例）及び Week 6（9 例）における投与前の血漿中 R406 濃度は 383.860 及び 334.006 ng/mL であった。また、R788 150 mg を 1 日 2 回投与したときの Week 6（9 例）における投与前の血漿中 R406 濃度は 436.351 ng/mL であった。個体間のばらつきは大きいものの、R788 を 1 日 2 回投与したときの投与前の血漿中 R406 濃度は、R788 の増量に伴い増加した。なお、Week 4 に R788 100 mg 1 日 2 回から 150 mg 1 日 2 回投与へ増量した被験者 9 例において、Week 6 における投与前の血漿中 R406 濃度は Week 2 と比較しておおむね用量依存的に増加した。

2.7.6.23.2.5 安全性

2.7.6.23.2.5.1 有害事象

有害事象の発現率は、第 I 期において R788 群 90.9%（20/22 例）及びプラセボ群 66.7%（8/12 例）、R788 長期投与時において 95.5%（21/22 例）、R788 投与期において 97.0%（32/33 例）、休薬期において 50.0%（6/12 例）であった。副作用の発現率は、第 I 期において R788 群 77.3%（17/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例）、R788 長期投与時において 77.3%（17/22 例）、R788 投与期において 72.7%（24/33 例）、休薬期において 0.0%（0/12 例）であった。

第 I 期において、いずれかの投与群で 10%以上認められた有害事象は、下痢（R788 群 40.9%（9/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）（以下同順））、高血圧（31.8%（7/22 例）及び 8.3%（1/12 例））、並びに好中球数減少（13.6%（3/22 例）及び 0.0%（0/12 例））であった。R788 長期投与時において、10%以上認められた有害事象は、下痢 40.9%（9/22 例）、高血圧 31.8%（7/22 例）、湿疹及び好中球数減少各 13.6%（3/22 例）であった。R788 投与期において、10%以上認められた有害事象は、下痢 39.4%（13/33 例）、高血圧 30.3%（10/33 例）、湿疹及び便秘各 15.2%（5/33 例）、並びに肝機能検査値上昇 12.1%（4/33 例）であり、R788 の長期投与によって遅発的に発現する有害事象は認められなかった。休薬期において、10%以上認められた有害事象はなく、出血関連有害事象の発現は認められなかった。

第 I 期において、いずれかの投与群で 10%以上認められた副作用は、下痢（R788 群 31.8%（7/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）（以下同順））、高血圧（27.3%（6/22 例）及び 8.3%

（1/12 例））、並びに好中球数減少（13.6%（3/22 例）及び 0.0%（0/12 例））であった。R788 長期投与時において、10%以上認められた副作用は、下痢 31.8%（7/22 例）、高血圧 27.3%（6/22 例）及び好中球数減少 13.6%（3/22 例）であった。R788 投与期において、10%以上認められた副作用は、下痢 30.3%（10/33 例）及び高血圧 27.3%（9/33 例）であった。休薬期において、10%以上認められた副作用はなかった。

本試験で死亡例は認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、第 I 期の R788 群では 9.1%（2/22 例）認められ、その内訳は下痢及び血小板減少症各 1 件であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。第 I 期のプラセボ群では 8.3%（1/12 例）認められ、その内訳は胆管結石及び処置による出血各 1 件であり、治験薬との因果関係は否定された。R788 投与期では 21.2%（7/33 例）認められ、このうち第 II 期以降に発現した事象は、蜂巣炎、帯状疱疹、心房細動、大腸ポリープ、自己免疫性肝炎、腰部脊柱管狭窄症及び橈骨骨折各 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、第 I 期の R788 群では 13.6%（3/22 例）であり、プラセボ群では認められなかった。R788 長期投与時では 18.2%（4/22 例）であり、R788 投与期では 12.1%（4/33 例）であった。休薬期では死亡を除く重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.23.2.5.1-1 有害事象及び副作用の発現状況（第 I 期）

Period I

SOC, PT	Adverse Events		Adverse Drug Reactions	
	R788 (N=22) n (%)	Placebo (N=12) n (%)	R788 (N=22) n (%)	Placebo (N=12) n (%)
Total	20 (90.0)	8 (66.7)	17 (77.3)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	2 (9.1)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性下痢	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情不安定	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (4.5)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
頚腕症候群	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
耳および迷路障害	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳介腫脹	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メニエール病	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	7 (31.8)	1 (8.3)	6 (27.3)	1 (8.3)
高血圧	7 (31.8)	1 (8.3)	6 (27.3)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (9.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	11 (50.0)	0 (0.0)	9 (40.9)	0 (0.0)

SOC, PT	Adverse Events		Adverse Drug Reactions	
	R788 (N=22) n (%)	Placebo (N=12) n (%)	R788 (N=22) n (%)	Placebo (N=12) n (%)
腹部不快感	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
便秘	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	9 (40.9)	0 (0.0)	7 (31.8)	0 (0.0)
口腔内出血	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
悪心	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
口内炎	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	3 (13.6)	1 (8.3)	2 (9.1)	0 (0.0)
胆管結石	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)
脂肪肝	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (18.2)	1 (8.3)	1 (4.5)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経過多	1 (4.5)	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 (9.1)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌頓ヘルニア	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (4.5)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	9 (40.9)	1 (8.3)	8 (36.4)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (8.3)	1 (4.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (8.3)	1 (4.5)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
リンパ球数増加	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
好中球数減少	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性輸血反応	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による出血	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0
(Source: 5.3.5.1.1、表 12.2.2.1-1)

表 2.7.6.23.2.5.1-2 有害事象及び副作用の発現状況（長期投与時）

Long-Term Treatment of R788

SOC, PT	Adverse Events R788 (N=22) n (%)	Adverse Drug Reactions R788 (N=22) n (%)
Total	21 (95.5)	17 (77.3)
感染症および寄生虫症	3 (13.6)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (4.5)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (4.5)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (4.5)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (4.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	2 (9.1)
白血球減少症	1 (4.5)	1 (4.5)
好中球減少症	2 (9.1)	1 (4.5)
血小板減少症	1 (4.5)	1 (4.5)
代謝および栄養障害	3 (13.6)	1 (4.5)
食欲減退	1 (4.5)	0 (0.0)
脱水	1 (4.5)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (4.5)	1 (4.5)
低血糖	1 (4.5)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (4.5)	1 (4.5)
精神障害	1 (4.5)	0 (0.0)
感情不安定	1 (4.5)	0 (0.0)
神経系障害	1 (4.5)	0 (0.0)
頚腕症候群	1 (4.5)	0 (0.0)
眼障害	1 (4.5)	0 (0.0)
結膜出血	1 (4.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (9.1)	0 (0.0)
耳介腫脹	1 (4.5)	0 (0.0)
耳管開放	1 (4.5)	0 (0.0)
メニエール病	1 (4.5)	0 (0.0)
血管障害	7 (31.8)	6 (27.3)
高血圧	7 (31.8)	6 (27.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (9.1)	0 (0.0)
咳嗽	1 (4.5)	0 (0.0)
鼻出血	2 (9.1)	0 (0.0)
胃腸障害	11 (50.0)	9 (40.9)
腹部不快感	2 (9.1)	1 (4.5)
便秘	2 (9.1)	0 (0.0)
下痢	9 (40.9)	7 (31.8)
口腔内出血	1 (4.5)	1 (4.5)
悪心	1 (4.5)	1 (4.5)
口内炎	2 (9.1)	1 (4.5)
肝胆道系障害	3 (13.6)	2 (9.1)
肝機能異常	2 (9.1)	2 (9.1)
脂肪肝	1 (4.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (27.3)	1 (4.5)
皮膚乾燥	1 (4.5)	0 (0.0)
湿疹	3 (13.6)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.5)	0 (0.0)
そう痒症	2 (9.1)	0 (0.0)
紫斑	1 (4.5)	1 (4.5)
脂漏性皮膚炎	1 (4.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (4.5)	0 (0.0)
月経過多	1 (4.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.6)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)
嵌頓ヘルニア	1 (4.5)	0 (0.0)

SOC, PT	Adverse Events R788 (N=22) n (%)	Adverse Drug Reactions R788 (N=22) n (%)
倦怠感	1 (4.5)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)
発熱	1 (4.5)	0 (0.0)
臨床検査	9 (40.9)	8 (36.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.5)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (9.1)	2 (9.1)
肝酵素上昇	1 (4.5)	1 (4.5)
肝機能検査異常	1 (4.5)	1 (4.5)
肝機能検査値上昇	1 (4.5)	1 (4.5)
リンパ球数増加	1 (4.5)	1 (4.5)
好中球数減少	3 (13.6)	3 (13.6)
白血球数減少	1 (4.5)	1 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (13.6)	0 (0.0)
アレルギー性輸血反応	1 (4.5)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (4.5)	0 (0.0)
ワクチン接種合併症	1 (4.5)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0
(Source: 5.3.5.1.1、表 12.2.2.2-1)

表 2.7.6.23.2.5.1-3 有害事象及び副作用の発現状況（R788 投与期）

R788 Treatment Period

SOC, PT	Adverse Events R788 (N=33) n (%)	Adverse Drug Reactions R788 (N=33) n (%)
Total	32 (97.0)	24 (72.7)
感染症および寄生虫症	10 (30.3)	0 (0.0)
COVID-19	1 (3.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (3.0)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (6.1)	0 (0.0)
憩室炎	1 (3.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (3.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (3.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	2 (6.1)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (6.1)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (3.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (3.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (3.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (3.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	2 (6.1)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.0)	0 (0.0)
脂肪腫	1 (3.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	3 (9.1)	2 (6.1)
白血球減少症	1 (3.0)	1 (3.0)
好中球減少症	2 (6.1)	1 (3.0)
血小板減少症	1 (3.0)	1 (3.0)
内分泌障害	1 (3.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (3.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	4 (12.1)	1 (3.0)
食欲減退	1 (3.0)	0 (0.0)
脱水	1 (3.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (3.0)	0 (0.0)

SOC, PT	Adverse Events R788 (N=33) n (%)	Adverse Drug Reactions R788 (N=33) n (%)
低アルブミン血症	1 (3.0)	1 (3.0)
低血糖	1 (3.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (3.0)	1 (3.0)
精神障害	2 (6.1)	0 (0.0)
感情不安定	1 (3.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (3.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (6.1)	0 (0.0)
頚腕症候群	1 (3.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (3.0)	0 (0.0)
眼障害	3 (9.1)	0 (0.0)
眼精疲労	1 (3.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (3.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (3.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (9.1)	0 (0.0)
耳介腫脹	1 (3.0)	0 (0.0)
耳管開放	1 (3.0)	0 (0.0)
メニエール病	1 (3.0)	0 (0.0)
突発性難聴	1 (3.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (3.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (3.0)	0 (0.0)
血管障害	10 (30.3)	9 (27.3)
高血圧	10 (30.3)	9 (27.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.1)	0 (0.0)
咳嗽	1 (3.0)	0 (0.0)
鼻出血	2 (6.1)	0 (0.0)
胃腸障害	20 (60.6)	11 (33.3)
腹部不快感	3 (9.1)	1 (3.0)
腹痛	1 (3.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (3.0)	0 (0.0)
便秘	5 (15.2)	0 (0.0)
下痢	13 (39.4)	10 (30.3)
軟便	1 (3.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 (3.0)	0 (0.0)
口腔内出血	1 (3.0)	1 (3.0)
悪心	1 (3.0)	1 (3.0)
口内炎	2 (6.1)	1 (3.0)
歯痛	1 (3.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (3.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	4 (12.1)	2 (6.1)
自己免疫性肝炎	1 (3.0)	0 (0.0)
肝嚢胞	1 (3.0)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (6.1)	2 (6.1)
脂肪肝	1 (3.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	14 (42.4)	1 (3.0)
皮膚乾燥	1 (3.0)	0 (0.0)
湿疹	5 (15.2)	0 (0.0)
紅斑	2 (6.1)	0 (0.0)
皮下出血	2 (6.1)	0 (0.0)
そう痒症	2 (6.1)	0 (0.0)
紫斑	1 (3.0)	1 (3.0)
発疹	2 (6.1)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (3.0)	0 (0.0)
酒さ	1 (3.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (3.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (18.2)	0 (0.0)
関節痛	2 (6.1)	0 (0.0)

SOC, PT	Adverse Events R788 (N=33) n (%)	Adverse Drug Reactions R788 (N=33) n (%)
背部痛	2 (6.1)	0 (0.0)
関節拘縮	1 (3.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (3.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (3.0)	0 (0.0)
四肢痛	2 (6.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (6.1)	0 (0.0)
閉経期症状	1 (3.0)	0 (0.0)
月経過多	1 (3.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.2)	1 (3.0)
顔面浮腫	1 (3.0)	0 (0.0)
嵌頓ヘルニア	1 (3.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (3.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (3.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (6.1)	1 (3.0)
発熱	1 (3.0)	0 (0.0)
臨床検査	15 (45.5)	12 (36.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	2 (6.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	2 (6.1)
血中ビリルビン増加	1 (3.0)	1 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.1)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (6.1)	2 (6.1)
肝酵素上昇	1 (3.0)	1 (3.0)
肝機能検査異常	1 (3.0)	1 (3.0)
肝機能検査値上昇	4 (12.1)	3 (9.1)
リンパ球数増加	1 (3.0)	1 (3.0)
好中球数減少	3 (9.1)	3 (9.1)
血小板数減少	1 (3.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (3.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (3.0)	1 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (15.2)	0 (0.0)
アレルギー性輸血反応	1 (3.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (3.0)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (3.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (3.0)	0 (0.0)
ワクチン接種合併症	1 (3.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0
(Source: 5.3.5.1.1、表 12.2.2.3-1)

表 2.7.6.23.2.5.1-4 有害事象及び副作用の発現状況（休薬期）

Non-Dosing Period

SOC, PT	Adverse Events R788 (N=12) n (%)	Adverse Drug Reactions R788 (N=12) n (%)
Total	6 (50.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	0 (0.0)
白癬感染	1 (8.3)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (8.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (8.3)	0 (0.0)
高血糖	1 (8.3)	0 (0.0)
精神障害	1 (8.3)	0 (0.0)
不眠症	1 (8.3)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (16.7)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (8.3)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (8.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (8.3)	0 (0.0)
肝嚢胞	1 (8.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (25.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (8.3)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (8.3)	0 (0.0)
酒さ	1 (8.3)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0
(Source: 5.3.5.1.1、表 12.2.2.4-1)

2.7.6.23.2.5.2 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

臨床検査について、R788 の投与後に好中球数の減少傾向が認められ、ALT、AST、ALP、LDH 及び総ビリルビンの増加傾向が認められたが、ほとんどの被験者は治験実施計画書で規定した投与量調節の基準に基づいて適切に管理され、投与継続が可能であった。

ITP Bleeding Score について、R788 の投与後に最大スコアが 0 となる被験者の割合が増加した。

12 誘導心電図及び ECOG Performance Status について、臨床的に問題となる変動又は所見は認められなかった。

免疫グロブリン検査について、R788 の投与開始後、Week 24 までに IgG は若干減少したものの、基準値内（870～1700 mg/dL）の変動であり、Week 24 から Week 52 にかけて更なる IgG の減少は認められなかった。

2.7.6.23.3 結論

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象として、R788 を 24 週間経口投与したときの有効性について、プラセボに対する R788 の優越性を二重盲検法により検討した。また、24 週間投与時及び長期投与時の安全性について検討した。本試験を実施した結果、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、プラセボ群と比較して R788 群で有意に高く、プラセボ群に対する R788 群の優越性が示された。長期投与時の評価では、増加した血小板数は第 II 期移行後も維持し、長期にわたる有効性が示された。また、血小板数が安定していた被験者では、併用していた他の ITP 治療薬（いずれも副腎皮質ステロイド）を減量又は中止しても血小板数が 50000/μL 以上を維持した被験者も認められた。First line であるステロイド使用後に Second line として本薬を使用した被験者は、Third line 以降に本薬を使用した被験者と比較して奏効率が高く、早期の治療ラインの被験者でより高い有効性を示した。

薬物動態では、血漿中 R406 濃度は、24 週間の投与期間を通じて一貫して同様な範囲を維持し、投与 2 週までに定常状態に到達したと考えられた。

安全性では、下痢、高血圧、好中球数減少の有害事象が高頻度に認められたものの、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、ほとんどの被験者は治験実施計画書で規定した投与量調節の基準に基づいて管理され、投与継続が可能であった。R788 を長期間投与した際に認められた有害事象は、第 I 期で認められた有害事象と同様の傾向であり、遅発的に発現する有害事象は認められなかった。また、臨床検査及びバイタルサインでは、好中球数、ALT、AST、ALP、LDH、総ビリルビン及び血圧に変動を認めたが、ほとんどの被験者で投与継続が可能であった。

以上より、日本人の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者において、R788 はプラセボを有意に上回る血小板数の増加効果を示した。R788 の長期投与において、日本人固有の新たな事象及び遅発性の事象は認められず、一部の被験者で下痢、高血圧、好中球数減少及び肝機能検査値の増加に対して投与量調節を要したものの良好な忍容性を示した。また、日本人の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者における R788 投与時の薬物動態が確認された。

2.7.6.24 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相臨床試験（C788-047）

添付資料 5.3.5.1.2

2.7.6.24.1 試験方法

治験の標題：
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura

治験実施医療機関：計 35 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2014 年 7 月 14 日（最初の被験者の治験薬投与開始日） 治験終了日：2016 年 4 月 21 日（最後の被験者の完了日）	第 III 相

目的：
1. 主要目的
持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者を対象に、Stable platelet response の達成をプラセボと比較し R788 の有効性を確立する。

2. 副次目的
R788 投与被験者における出血事象の発現率をプラセボと比較し評価する。持続性/慢性 ITP を有する被験者を対象に、R788 の全体的な安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価する。

治験方法：
本試験は、持続性/慢性 ITP 患者を対象として、R788 を 24 週間投与したときの有効性を Stable platelet response の達成によりプラセボと比較検討する第 III 相多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

本試験のスクリーニング期間に適格性を確認した後、被験者を R788 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付けた（血小板数（15000/μL 未満又は以上）及び脾摘の施行歴を層別因子として無作為割付けを行った）。被験者は 24 週間の治療期間を通して朝夕に治験薬を服用した。

投与群	被験者数	治験薬	投与方法
A	50	R788	経口、1 日 2 回（朝夕）
B	25	プラセボ	経口、1 日 2 回（朝夕）

注：両投与群の被験者は、100 mg 1 日 2 回（又はプラセボ）で投与を開始し、十分な血小板数の増加反応が認められない場合、150 mg 1 日 2 回（又はプラセボ）に増量した。
注：併用可能 ITP 治療薬：被験者は ITP に対する特定の許容される併用療法（グルココルチコイド（プレドニゾン換算で 1 日当たり 20 mg 未満）、アザチオプリン又はダナゾール）を継続することができた。登録時の併用可能 ITP 治療薬の用法・用量は、24 週間の治療期間中に変更することはできなかった。

24 週間の治療期間中、被験者は 13 回の来院が予定された。R788/プラセボの安全性及び有効性を評価し、用量調節が必要かどうかを判断するために、各来院時に安全性評価及び血小板数測定を実施した。血小板数は実施医療機関の院内測定値で評価した。Week 4 以降、血小板数及び忍容性に基づき、R788 100 mg 又はプラセボ 1 日 2 回の初回投与量を R788 150 mg 又はプラセボ 1 日 2 回に増量した。投与量調整基準に該当する有害事象が認められた場合は、用量を R788 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回まで減量した。

Week 12 以降、血小板数が 50000/μL 未満の被験者、又はベースラインの血小板数が 15000/μL 未満で 20000/μL 以上の血小板数の増加が認められなかった被験者をノンレスポンダーとし、当該被験者の試験中止を可能とした。これらのノンレスポンダーが R788 150 mg 又はプラセボ 1 日 2 回の投与を 4 週間以上受けていた場合（当該用量の忍容性が良好ではなかった場合を除く）、継続投与試験（C788-049）への組入れが可能とされ、非盲検下で R788 の長期投与を受けた。予定された治療期間（Week 24 まで）を完了した被験者に対しても、継続投与試験において非盲検下で R788 の長期投与を受ける機会を提供した。

血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する特定の治療方法が使用可能とされた。
使用可能な ITP に対する救済薬には以下が含まれる。
- •静注免疫グロブリン（IVIg）：最大 1 g/kg を 1～3 日間
- •静注抗 D 免疫グロブリン（anti-D IgG）：最大 50～75 μg/kg を 1～2 日間
- •静注メチルプレドニゾロン最大 1 g/日を 1～3 日間、経口デキサメタゾン最大 40 mg/日を 1～2 日間又は経口プレドニゾン最大 1 mg/kg/日を 1～3 日間

被験者数（計画時及び解析時）：
多施設で約 75 例の被験者を組み入れる計画であった。76 例の被験者が組み入れられ、組み入れられた全被験者が有効性及び安全性の解析対象とされた。

【被験者数の設定根拠】

被験者数は、計 75 例（R788 50 例、プラセボ 25 例）とした。これは、Stable platelet response の達成割合を主要な有効性エンドポイントとして、R788 の真の達成割合を 0.40 及びプラセボの真の達成割合を 0.05 と仮定し、有意水準を 0.05 及び割当てを 2:1（R788：プラセボ）とした 2 両側 Fisher の直接確率検定を用いて、90%の検出力が得られることに基づき決定した。

診断及び主な組入れ基準：

1. 主な選択基準

・18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者
・過去 3 ヵ月以内に 3 回以上測定（そのうち 2 回以上はスクリーニング期間中に測定）された血小板数の平均値が 30000/μL 未満（救済薬の影響を除き 35000/μL を超えない）である患者
・過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法（トロンボポエチン（ロミプロスチム、エルトロンボパグ）、コルチコステロイド（脾摘の有無は問わない）又は静注免疫グロブリンなど）を受けた患者
・Karnofsky Performance Status（KPS）scale が 70 以上である患者
・併用可能 ITP 治療薬はグルココルチコイド（プレドニゾン当量で 1 日当たり 20 mg 未満）、アザチオプリン又はダナゾールとし、試験期間中も継続投与する場合は、用法・用量をベースライン時の 14 日以上前から変更しておらず、試験期間を通して変更しないことが予想された患者
・その他の ITP 治療薬を投与している場合は、治験実施計画書に規定された休薬期間に従って中止できる患者
・閉経から 1 年間以上経過している女性患者、外科的に不妊である女性患者、又は妊娠可能な場合は、妊娠又は授乳しておらず、試験期間中及び最終投与後 30 日間にわたり許容可能な避妊法を用いることに同意した女性患者

2. 主な除外基準

・リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ウイルス感染、自己免疫疾患、甲状腺疾患、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、肝炎、誘発性又は同種免疫性血小板減少症、骨髄異形成に伴う血小板減少症に関連した ITP の患者
・ITP Bleeding Scale によるいずれかの部位の出血評価スコアが Grade 2 の患者
・臨床検査値異常、自己免疫性溶血性貧血、コントロールされていない又はコントロール不良の高血圧、血液凝固障害の既往歴、重大又は急性感染、急性胃腸（GI）症状を有する患者
・HIV、B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）陽性の患者
・飲酒又は薬物乱用の既往歴、治験薬又はその成分に対する既知のアレルギー及び/又は過敏症を有する患者
・治験の実施、治験薬の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断したその他の臨床的に問題となる障害を有する患者
・無作為割付け前 6 ヵ月以内に主要な心血管イベント、動脈又は深部静脈血栓症のいずれかが認められた患者
・無作為割付け前 2 週間以内に血液又は血液製剤を投与された患者、処方薬の増量又は追加が行われた患者
・無作為割付け前 1 ヵ月以内に大手術を受けた、又は別の臨床試験に組み入れられた患者

上記のほか、各国固有の治験実施計画書の改訂が認められ、適格性を判断する最高年齢、男性被験者に対する治験実施計画書に規定された避妊法の使用、ITP の治療のために少なくとも 2 種類の標準的な治療法を以前に受けており、腫瘍に伴う ITP を有していない慢性 ITP 被験者が規定された。

治験薬、用量及び投与方法：

R788 は 100 mg 及び 150 mg のうすい黄赤色のフィルムコート（OFC）錠とした。錠剤は 100 mg 1 日 2 回から経口投与し、Week 4 以降は血小板数及び忍容性を考慮し、150 mg 1 日 2 回に増量した。

【用法・用量の設定根拠】

R788 の活性本体である R406 の初期試験のバイオマーカーデータにおいて、Syk 経路に対する薬力学的作用の最大反応の半分を示す濃度（EC_{50}）は 496±42.2 ng/mL（約 1.06 μM）であり、約 12000 ng•hour/mL の 1 日 AUC にほぼ等しいことが示された。

関節リウマチ患者を対象とした R788 の第 II 相及び第 III 相臨床試験では、50 mg 1 日 2 回、100 mg 1 日 2 回、150 mg 1 日 1 回及び 150 mg 1 日 2 回の反復投与が検討された。100～150 mg 1 日 2 回の用量は関節リウマチの徴候及び症状の改善に有効であったが、50 mg 1 日 2 回は有効ではなかった。100 mg 1 日 2 回の R406 の平均曝露量は、投与間隔あたり 4400～7020 ng•hour/mL であり、1 日あたりの曝露量は 8800～14000 ng•hour/mL であった。これらの曝露量は、上述のバイオマーカーアッセイで定義されているように、Syk 経路に影響を及ぼすのに必要なレベルと一致しており、本試験の開始用量としての 100 mg 1 日 2 回を支持するものであった。

また、これまでに ITP 患者 18 例を対象とした小規模な R788 の第 II 相臨床試験が実施されている。本試験では、持続性/慢性 ITP 患者に対して Syk 阻害が血小板数の増加を示すという望ましい臨床アウトカムを達成できる Proof-of-concept が示された。100～150 mg 1 日 2 回の投与により、被験者の過半数で血小板数が改善した。

投与期間：24 週間

対照薬、用量及び投与方法：

R788 100 mg 及び 150 mg OFC 錠の外観に適合するプラセボ OFC 錠を提供した。錠剤は、上記の R788 錠と同じ漸増法を用いて 1 日 2 回経口投与した。

評価基準：

1. 有効性

主要評価項目は、Week 24 までの Stable platelet response の達成（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院の

うち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）とした。

副次評価項目は以下のとおりであった。
・Week 12 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/μL 以上）の達成
・Week 24 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/μL 以上）の達成
・ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者における、Week 12 の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上の増加の達成
・ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者における、Week 24 の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上の増加の達成
・ITP Bleeding Score（IBLS）に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度
・WHO bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度

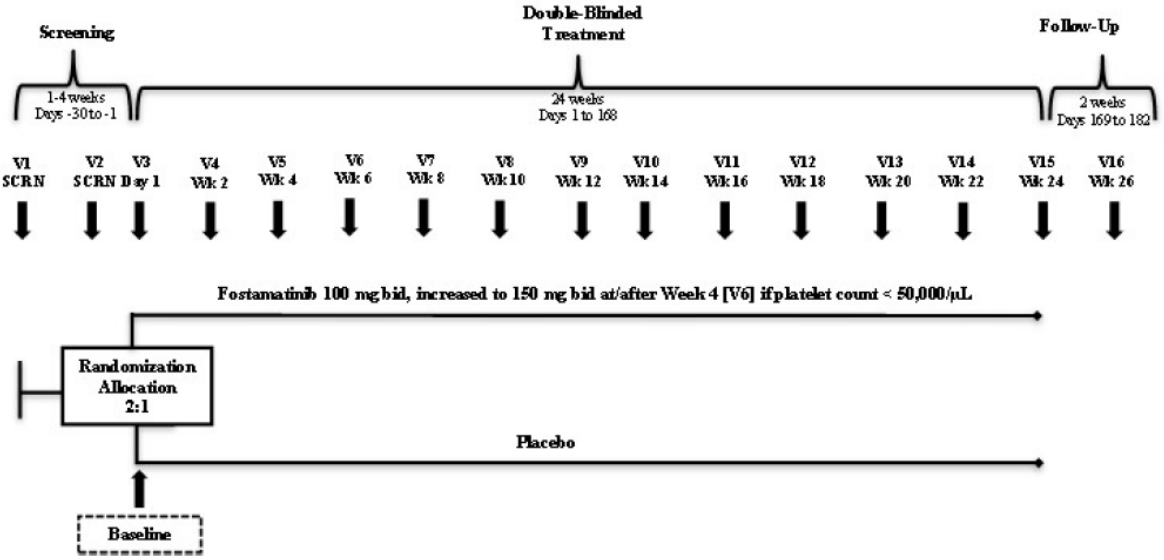
2. 安全性
安全性評価は、血圧、肝機能検査（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ及びビリルビン（総、直接及び間接））、好中球数、並びに消化器系有害事象（悪心、嘔吐、下痢及び腹痛）、感染及び有害事象の発現率及び重症度の測定とした。

3. 薬物動態
R406（活性本体）濃度の解析のため、Week 2、Week 6 及び Week 24 に血液検体を採取した。

統計手法：
1. 解析対象集団
Intent-to-Treat（ITT）集団は、無作為割付けされた全被験者を対象とし、無作為割付けに従って解析された。Per-Protocol（PP）集団には、ITT 集団のうち、重大な治験実施計画書逸脱がない被験者を含めた。ITT 集団を有効性解析の主要集団とみなした。安全性解析対象集団には、無作為割付けされ治験薬の投与を受けたすべての被験者を含め、実際に受けた治療に従って解析した。すべての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。

2. 有効性
主要評価項目は Week 24 までの Stable platelet response の達成であり、Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義された。効果不十分又は有害事象のため Week 24 以前に投与中止した被験者、及び Week 10 以降に救済治療を受けた被験者は、主要評価項目のノンレスポンダーとみなされた。この評価項目は、真の割合に対応する正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）とともに、血小板数及び割合を用いて投与群別に要約した。R788 とプラセボを比較するための帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりであった。
Ho: $p_F = p_P$ versus H1: $p_F \neq p_P$
p_F 及び p_P は、R788 及びプラセボについて Week 24 までに Stable platelet response を達成した被験者の真の割合を示す。有意水準両側 0.05 で Fisher の直接確率検定を用いて帰無仮説を検定した。
血小板数を評価する副次有効性評価項目は、有効性の主要評価項目と同じ方法でそれぞれ解析された。投与後 24 週間の平均 IBLS スコアは、要約統計量を用いて投与群別に要約された。両側 2 標本 t 検定を用いて、このエンドポイントに対する治療間の平均値の差を検定した。投与後 24 週間の平均 WHO bleeding scale スコアを IBLS スコアと同様に解析した。

3. 安全性
有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）でコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語で要約し、発現率及び発現例数を示した。バイタルサイン及び特定の臨床検査値については、実測値及びベースラインからの変化量の各投与群の要約統計量を来院時ごとに示した。各評価項目について、ベースラインからの平均変化量の R788 とプラセボの差を示した。各投与群について、1 標本 t 検定を用いて、ベースライン後の各時点におけるベースラインからの平均変化量が 0 に等しいか否かを検定した。2 標本 t 検定を用いて、ベースラインからの平均変化量が R788 とプラセボで等しいか否かを検定した。



(Source: 5.3.5.1.2, Figure 9-1)

図 2.7.6.24.1-1　　試験デザイン

2.7.6.24.2 試験結果

2.7.6.24.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.24.2.1-1 に示した。

76 例が R788 群 51 例及びプラセボ群 25 例に無作為割付けされた。試験中止の理由で最も多かったのは、Week 12 以降の有効性の欠如であり、R788 群で中止する頻度が低かった（R788：54.9%、プラセボ：88.0%）。安全性に関連した中止例では、試験固有の中止基準に該当する有害事象のため試験中止した被験者は R788 群 7.8%（4 例）及びプラセボ群 4.0%（1 例）であり、その他の有害事象のため試験中止した被験者は R788 群 5.9%（3 例）及びプラセボ群 4.0%（1 例）であった。

また、無作為割付けされた R788 群 51 例及びプラセボ群 25 例の曝露期間の中央値は、両群いずれも 85 日間であった。

表 2.7.6.24.2.1-1　被験者の内訳

Status	R788 (N=51) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	All Subjects (N=76) n (%)
Number of randomized subjects (ITT Population)	51 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)
Number of subjects in the PP Population	51 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)
Number of subjects in the Safety Population	51 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)
Number of subjects who completed the study	12 (23.5)	1 (4.0)	13 (17.1)
Number of subjects who discontinued from study early	39 (76.5)	24 (96.0)	63 (82.9)
Reason for discontinuation:			
Discontinued early due to lack of response (at Week 12 or later)	28 (54.9)	22 (88.0)	50 (65.8)
Adverse event meeting study specific discontinuation criteria	4 (7.8)	1 (4.0)	5 (6.6)
Other adverse event	3 (5.9)	1 (4.0)	4 (5.3)
Subject decision	1 (2.0)	0	1 (1.3)
Subject uncooperative or noncompliant	1 (2.0)	0	1 (1.3)

Status	R788 (N=51) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	All Subjects (N=76) n (%)
Subject lost to follow-up	1 (2.0)	0	1 (1.3)
Investigator discretion	1 (2.0)	0	1 (1.3)
Did subject continue in the Extension Study?			
Yes	36 (70.6)	23 (92.0)	59 (77.6)
No	15 (29.4)	2 (8.0)	17 (22.4)

Note: N in the header represents the total number of subjects enrolled in each treatment group among all randomized subjects. Percentages are calculated based on the number of randomized subjects in each treatment group or overall, as appropriate.
(Source: 5.3.5.1.2, Table 10-1)

2.7.6.24.2.2 被験者背景

ITT 集団の被験者背景を表 2.7.6.24.2.2-1 及び表 2.7.6.24.2.2-2 に示した。

平均年齢は 56.0 歳（20～88 歳）、女性 61.8%であり、白人 85.5%、アジア人 6.6%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5.3%であった。92.1%が慢性 ITP（診断から 12 ヵ月超経過）であり、スクリーニング前の直近の血小板数の中央値は 17000/μL であった。39.5%が脾摘を受けていた。全例が ITP の前治療を受けていた（ステロイド 93.4%、トロンボポエチン（TPO）受容体作動薬（エルトロンボパグ、ロミプロスチム）53.9%及びリツキシマブ 53.9%）。人口統計学的特性とベースライン特性は、2 つの投与群間でおおむね同様であった。

表 2.7.6.24.2.2-1　被験者背景

Variable	R788 (N=51)	Placebo (N=25)	Total (N=76)
Age, years			
Mean (SD)	57.3 (17.7)	53.2 (16.0)	56.0 (17.2)
Median	57.0	57.0	57.0
Minimum - Maximum	20 - 88	26 - 77	20 - 88
Gender, n (%)			
Female	30 (58.8)	17 (68.0)	47 (61.8)
Male	21 (41.2)	8 (32.0)	29 (38.2)
Race, n (%) [a]			
White	44 (86.3)	21 (84.0)	65 (85.5)
Asian	3 (5.9)	2 (8.0)	5 (6.6)
Black or African American	2 (3.9)	2 (8.0)	4 (5.3)
Other	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (2.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (5.9)	1 (4.0)	4 (5.3)
Not Hispanic or Latino	48 (94.1)	24 (96.0)	72 (94.7)
Height (cm)[b]			
Mean (SD)	165.84 (10.82)	168.66 (10.65)	166.81 (10.77)
Median	164.50	167.60	167.60
Minimum - Maximum	143.3 - 188.0	147.9 - 194.0	143.3 - 194.0
Weight (kg)[b]			
Mean (SD)	78.51 (24.91)	86.23 (29.39)	81.12 (26.56)
Median	71.10	82.00	78.65
Minimum - Maximum	47.2 - 163.2	58.1 - 204.1	47.2 - 204.1

a There were no American Indian or Alaska Native or Native Hawaiian or Other Pacific Islander subjects enrolled in this study.
b the N for height was 48, 25, 73, and the N for weight was 40, 25, 74, for R788, placebo and total, respectively.
(Source: 5.3.5.1.2, Table 11-1)

表 2.7.6.24.2.2-2　ITP 罹病歴、血小板数、治療歴及び前治療薬

Variable	R788 (N=51)	Placebo (N=25)	Total (N=76)
Does the subject have Persistent ITP or Chronic ITP? n (%)			
Persistent ITP	3 (5.9)	3 (12.0)	6 (7.9)
Chronic ITP	48 (94.1)	22 (88.0)	70 (92.1)
Duration of ITP (years)			
Mean (SD)	13.25 (14.22)	8.90 (9.73)	11.82 (13.02)
Median	7.50	5.50	6.75
Minimum - Maximum	0.6 - 53.0	0.4 - 45.0	0.4 - 53.0
Most Recent Platelet Count Prior to Screening (10^9/L)[a]			
Mean (SD)	16215 (10439)	16936 (9686)	16452 (10138)
Median	17000	17000	17000
Minimum - Maximum	0 - 34000	2000 - 35000	0 - 35000
Did the subject have a splenectomy? n (%)			
Yes	20 (39.2)	10 (40.0)	30 (39.5)
No	31 (60.8)	15 (60.0)	46 (60.5)
Previous ITP Treatment n (%)			
Steroid	46 (90.2)	25 (100.0)	71 (93.4)
Rituximab	26 (51.0)	11 (44.0)	37 (48.7)
TPO Medication	26 (51.0)	15 (60.0)	41 (53.9)
Azathioprine	14 (27.5)	9 (36.0)	23 (30.3)
Danazol	7 (13.7)	4 (16.0)	11 (14.5)
Immunoglobulins	33 (64.7)	17 (68.0)	50 (65.8)

Abbreviations: ITP = immune thrombocytopenia purpura; ITT = intent to treat; n = number of subjects; SD = standard deviation; TPO = thrombopoietin;
a: Platelet counts truncated to no decimal points.
(Source: 5.3.5.1.2, Table 11-2, Table 14.1.5)

2.7.6.24.2.3 有効性

2.7.6.24.2.3.1 主要評価項目

ITT 集団において、有効性の主要評価項目である Stable platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上と定義）を達成した被験者（以下、レスポンダー）の割合は、R788 群で 17.6%（9/51 例）、プラセボ群で 0%（0/25 例）であった（p=0.0261、割合の差（R788−プラセボ）：17.6%、95% CI: 7.2%, 28.1%）（表 2.7.6.24.2.3.1-1 参照）。

統計解析計画書に規定された多重補完法を用いて血小板数を補完する必要のある被験者が存在しなかったため、Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いた有効性の主要評価項目に対して、多重補完法を用いた感度分析は不要であった（感度分析の結果が有効性の主要評価項目の解析と同じとなる）。

年齢、性別、血小板数（15000/μL 未満又は以上）、脾摘の有無及び TPO 受容体作動薬の治療歴に基づく部分集団について検討した。各サブグループにおける Stable platelet response のレスポンダーの割合の差（R788−プラセボ）及び 95% CI は、有効性の主要評価項目の結果が部分集団間でおおむね一致していたことを示した。

表 2.7.6.24.2.3.1-1 有効性の主要評価項目

Parameter	R788 (N=51)	Placebo (N=25)	Difference in % Yes (R788−Placebo) and 95% CI[a]
Achieved a stable platelet response (count of ≥50,000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14 and 24, inclusive)			
Yes, n (%)	9 (17.6)	0 (0.0)	17.6 (7.2, 28.1)
No, n (%)	42 (82.4)	25 (100.0)	
p-value[b]			0.0261

a Confidence interval based on the normal approximation.
b p-value is from Fisher's Exact Test, testing for a difference in proportions between treatments.
(Source: 5.3.5.1.2, Table 11-3)

2.7.6.24.2.3.2 副次評価項目

1) Week 12 及び Week 24 の血小板数に基づく有効性の副次評価項目

Week 12 に血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、R788 群 21.6%（11/51 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）であり、Week 24 では R788 群 15.7%（8/51 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）の 95% CI: Week 12 10.3%, 32.9%及び Week 24 5.7%, 25.7%）。

ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者（R788 群 25 例、プラセボ群 12 例）のうち、Week 12 に血小板数が 30000/μL 以上でありベースラインから 20000/μL 以上増加した割合は、R788 群 16.0%（4/25 例）及びプラセボ群 0%（0/12 例）であり、Week 24 では R788 群 16.0%（4/25 例）及びプラセボ群 0%（0/12 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）の 95% CI: Week 12 及び Week 24 のいずれも 1.6%, 30.4%）。

2) 出血スケールに基づく有効性の副次評価項目

24 週間の治療期間における平均 IBLS スコアは、R788 群 0.13 及びプラセボ群 0.14 であった（平均値の差（R788−プラセボ）の 95% CI: −0.1, 0.0）。

24 週間の治療期間における平均 WHO bleeding scale スコアは、R788 群 0.61 及びプラセボ群 0.46 であった（平均値の差（R788−プラセボ）の 95% CI: −0.2, 0.5）。

2.7.6.24.2.3.3 R788 のレスポンダーに対する Post Hoc 解析

R788 群の主要評価項目のレスポンダー（9 例）では、多くの被験者（6/9 例）で 6 週以内に最初の血小板反応（血小板数が 50000/μL 以上）が認められ、すべての被験者（9/9 例）で 8 週から 10 週以内に血小板反応が認められた。R788 を投与した有効性の主要評価項目のレスポンダー（9 例）の血小板数の中央値は、Week 2 で 45550/μL（範囲：3000～185000/μL）であり、おおむね経時的に増加し、Week 18 から Week 24 で 100000/μL 以上（範囲： 27000～204000/μL）であった。

2.7.6.24.2.4 薬物動態

試験期間中、12 時間（1 日 2 回投与の投与間隔）にわたって R406（R788 の活性本体）の持続した曝露が確認された。R406 の平均血漿中濃度は、Week 2 で 300～537 ng/mL、Week 6 で 406～775 ng/mL 及び Week 24 で 361～1160 ng/mL であった。プラセボ群の被験者の血漿中に R406 は検出されなかった。

2.7.6.24.2.5 安全性

有害事象は、R788 群 96.1%及びプラセボ群 76.0%に認められた。主な有害事象（発現率が

R788 群で 5%以上であり、プラセボ群の発現率の 2 倍以上と定義）は、下痢、悪心、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労、上気道感染、味覚異常、発疹、腹痛、放屁、尿路感染及び挫傷であった。

重篤な有害事象の発現率は、R788 群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 15.7%及び 20.0%）。Post Hoc 解析による評価では、出血関連の重篤な有害事象は R788 群のレスポンダー（0/9 例）では発現せず、R788 群のノンレスポンダー（2/42 例、R788 の投与に変更なく回復）及びプラセボ群（3/25 例）のみに発現した。

R788 群に発現した有害事象は、プラセボ群と比較して投与量の減量（R788 群 9.8%、プラセボ群 4.0%）、休薬（R788 群 31.4%、プラセボ群 16.0%）、治験薬の投与中止（R788 群 15.7%、プラセボ群 8.0%）に至る割合が高かった。休薬に至った有害事象のうち、R788 群で高頻度に認められた事象（各 2 例以上、2.0%超）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢、高血圧及びインフルエンザ様疾患であったのに対し、プラセボ群では 2 例以上の休薬に至った有害事象は認められなかった。2 例以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、いずれも治験薬の投与中止により回復した。R788 群に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、1 例は高度の非重篤な有害事象（胸痛）であり、3 例は高度の重篤な有害事象（失神、肺炎及び血小板減少症）であった。

有害事象の程度はほとんどが軽度から中等度であった。高度の有害事象が発現した割合は、R788 群がプラセボ群より高かった（それぞれ 21.6%及び 12.0%）。R788 群で認められた高度の有害事象は、発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症、下痢、歯痛、胸痛、肺炎、血圧上昇、血小板数減少、四肢痛、浮動性めまい、失神、呼吸困難及び低酸素症であった。

好中球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高血圧／血圧上昇、感染及び消化管への影響（下痢など）を含む、R788 の臨床試験で過去に認められた有害事象は、持続性／慢性 ITP 患者の集団でも観察された。これらの有害事象の大部分は、治験実施計画書で規定されたガイドラインに従って治験薬の休薬、投与量の減量及び/又は併用薬により効果的に管理され、その後回復した。

表 2.7.6.24.2.5-1　有害事象の発現状況

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)	Placebo (N=25) n (%)
すべての有害事象	49 (96.1)	19 (76.0)
血液およびリンパ系障害	8 (15.7)	2 (8.0)
貧血	2 (3.9)	2 (8.0)
発熱性好中球減少症	1 (2.0)	0 (0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (2.0)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (2.0)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (3.9)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (2.0)	0 (0.0)
血小板増加症	1 (2.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (3.9)	1 (4.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (4.0)
頻脈	2 (3.9)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (2.0)	1 (4.0)
耳鳴	0 (0.0)	1 (4.0)
回転性めまい	1 (2.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (2.0)	0 (0.0)
クッシング様症状	1 (2.0)	0 (0.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)	Placebo (N=25) n (%)
眼障害	3 (5.9)	2 (8.0)
眼瞼炎	1 (2.0)	0 (0.0)
結膜蒼白	0 (0.0)	1 (4.0)
眼の障害	1 (2.0)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	1 (4.0)
黄疸眼	0 (0.0)	1 (4.0)
網膜裂孔	1 (2.0)	0 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	1 (4.0)
胃腸障害	33 (64.7)	9 (36.0)
腹部不快感	1 (2.0)	1 (4.0)
腹部膨満	2 (3.9)	0 (0.0)
腹痛	3 (5.9)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.0)	0 (0.0)
便秘	3 (5.9)	1 (4.0)
下痢	21 (41.2)	4 (16.0)
消化不良	1 (2.0)	0 (0.0)
おくび	1 (2.0)	0 (0.0)
変色便	0 (0.0)	1 (4.0)
放屁	3 (5.9)	0 (0.0)
排便回数増加	2 (3.9)	0 (0.0)
胃出血	0 (0.0)	1 (4.0)
胃腸障害	1 (2.0)	0 (0.0)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (4.0)
胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	0 (0.0)
歯肉出血	2 (3.9)	0 (0.0)
血便排泄	1 (2.0)	0 (0.0)
痔核	1 (2.0)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	1 (4.0)
悪心	15 (29.4)	1 (4.0)
口腔粘膜水疱形成	0 (0.0)	1 (4.0)
直腸出血	0 (0.0)	2 (8.0)
歯痛	2 (3.9)	1 (4.0)
嘔吐	2 (3.9)	2 (8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (23.5)	5 (20.0)
無力症	1 (2.0)	1 (4.0)
胸痛	4 (7.8)	1 (4.0)
悪寒	1 (2.0)	0 (0.0)
疲労	6 (11.8)	1 (4.0)
インフルエンザ様疾患	2 (3.9)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (4.0)
末梢性浮腫	2 (3.9)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)
発熱	2 (3.9)	2 (8.0)
血管穿刺部位内出血	1 (2.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (2.0)	0 (0.0)
肝嚢胞	1 (2.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	17 (33.3)	5 (20.0)
細菌尿	1 (2.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	1 (4.0)
胃腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (2.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (4.0)
喉頭炎	1 (2.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (2.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (2.0)	1 (4.0)
口腔カンジダ症	1 (2.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (2.0)	0 (0.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)	Placebo (N=25) n (%)
気道感染	1 (2.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (4.0)
上気道感染	5 (9.8)	1 (4.0)
尿路感染	3 (5.9)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (2.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (2.0)	0 (0.0)
障害、中毒および処置合併症	3 (5.9)	1 (4.0)
挫傷	3 (5.9)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (4.0)
臨床検査	20 (39.2)	3 (12.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (17.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (15.7)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (3.9)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (2.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (4.0)
拡張期血圧異常	1 (2.0)	0 (0.0)
拡張期血圧上昇	1 (2.0)	0 (0.0)
血圧上昇	3 (5.9)	1 (4.0)
収縮期血圧上昇	1 (2.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (2.0)	0 (0.0)
好中球数減少	2 (3.9)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (2.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (4.0)
体重増加	1 (2.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (3.9)	1 (4.0)
食欲減退	1 (2.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (4.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (4.0)
鉄欠乏	1 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (11.8)	4 (16.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (4.0)
背部痛	2 (3.9)	0 (0.0)
骨病変	1 (2.0)	0 (0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (2.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (4.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (4.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (8.0)
筋肉痛	2 (3.9)	0 (0.0)
四肢痛	1 (2.0)	0 (0.0)
神経系障害	18 (35.3)	9 (36.0)
浮動性めまい	9 (17.6)	4 (16.0)
味覚異常	4 (7.8)	0 (0.0)
頭痛	7 (13.7)	6 (24.0)
味覚減退	1 (2.0)	0 (0.0)
嗜眠	1 (2.0)	0 (0.0)
記憶障害	1 (2.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (2.0)	0 (0.0)
神経痛	1 (2.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (2.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	1 (4.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (4.0)
失神	1 (2.0)	0 (0.0)
精神障害	2 (3.9)	0 (0.0)
うつ病	1 (2.0)	0 (0.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)	Placebo (N=25) n (%)
不眠症	1 (2.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	4 (7.8)	0 (0.0)
血尿	1 (2.0)	0 (0.0)
白血球尿	1 (2.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (2.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (2.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	3 (5.9)	1 (4.0)
勃起不全	1 (2.0)	0 (0.0)
月経過多	1 (2.0)	1 (4.0)
子宮ポリープ	1 (2.0)	0 (0.0)
膣出血	1 (2.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (27.5)	9 (36.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (4.0)
咳嗽	1 (2.0)	1 (4.0)
発声障害	1 (2.0)	0 (0.0)
呼吸困難	3 (5.9)	3 (12.0)
鼻出血	9 (17.6)	4 (16.0)
低酸素症	1 (2.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (2.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (2.0)	2 (8.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (21.6)	1 (4.0)
血性水疱	2 (3.9)	0 (0.0)
斑状出血	1 (2.0)	0 (0.0)
多汗症	2 (3.9)	0 (0.0)
点状出血	2 (3.9)	1 (4.0)
発疹	4 (7.8)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (2.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (2.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)
血管障害	15 (29.4)	3 (12.0)
出血	2 (3.9)	1 (4.0)
ほてり	1 (2.0)	0 (0.0)
高血圧	13 (25.5)	1 (4.0)
末梢冷感	0 (0.0)	1 (4.0)

Note: The denominator for the calculation of the percentage is N, the number of subjects in the treatment group, and the numerator is the number of subjects with at least one AE in that system organ class or with that preferred term.
MedDRA version.18.1
(Source: 5.3.5.1.2, Table 12-2, Table 14.3.1.2)

表 2.7.6.24.2.5-2　治験薬との因果関係別の有害事象の発現状況

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)			Placebo (N=25) n (%)		
	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship
すべての有害事象	10 (19.6)	19 (37.3)	20 (39.2)	12 (48.0)	5 (20.0)	2 (8.0)
血液およびリンパ系障害	3 (5.9)	3 (5.9)	2 (3.9)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クッシング様症状	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸眼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜裂孔	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	7 (13.7)	15 (29.4)	11 (21.6)	5 (20.0)	2 (8.0)	2 (8.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)			Placebo (N=25) n (%)		
	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship
便秘	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
下痢	2 (3.9)	11 (21.6)	8 (15.7)	1 (4.0)	2 (8.0)	1 (4.0)
消化不良	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放屁	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	4 (7.8)	8 (15.7)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口腔粘膜水疱形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (11.8)	4 (7.8)	1 (2.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (2.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	3 (5.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)			Placebo (N=25) n (%)		
	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship
肝嚢胞	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	14 (27.5)	2 (3.9)	1 (2.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌尿	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (2.0)	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 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	5 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (2.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
障害、中毒および処置合併症	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (9.8)	8 (15.7)	7 (13.7)	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	4 (7.8)	5 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	2 (3.9)	5 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期血圧異常	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期血圧上昇	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)			Placebo (N=25) n (%)		
	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship
収縮期血圧上昇	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (2.0)	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 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏	1 (2.0)	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	3 (5.9)	3 (5.9)	0 (0.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨病変	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	9 (17.6)	8 (15.7)	1 (2.0)	7 (28.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
浮動性めまい	2 (3.9)	7 (13.7)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
味覚異常	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	6 (11.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚減退	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)			Placebo (N=25) n (%)		
	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
失神	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (5.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球尿	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (2.0)	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	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経過多	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮ポリープ	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣出血	1 (2.0)	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	7 (13.7)	5 (9.8)	2 (3.9)	9 (36.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	6 (11.8)	2 (3.9)	1 (2.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.0)	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	7 (13.7)	2 (3.9)	2 (3.9)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血性水疱	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)			Placebo (N=25) n (%)		
	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship	Unlikely Relationship	Possible Relationship	Probable Relationship
紅斑性皮疹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (7.8)	7 (13.7)	4 (7.8)	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
出血	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	2 (3.9)	7 (13.7)	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: One event of subject [redacted] with missing relationship was not included in this table. If a patient reports an adverse event more than once, the closest is presented for that adverse event. Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category, at the closest relationship for each. Percentage are based on the total number of subjects in the Safety Population in the particular treatment group.
MedDRA version.18.1
(Source: 5.3.5.1.2, Table 14.3.1.5.1)

2.7.6.24.3 結論

有効性の主要評価項目である Stable platelet response（Week 14 から Week 24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）を達成した被験者は、R788 群 9 例（17.6%）に対し、プラセボ群ではいなかった。有効性の主要評価項目の結果は、血小板数の欠測による影響を受けず、年齢、性別、ベースラインの血小板数、脾摘の有無、TPO 受容体作動薬の治療歴などの部分集団間でおおむね一致しており、頑健であった。

R788 が奏効した被験者に認められた有効性は十分かつ持続的であった。最初の治療反応（血小板数が 50000/μL 以上）は、多くのレスポンダーで 6 週以内、すべてのレスポンダーで 8 週から 10 週以内に認められた。レスポンダーにおける血小板数の中央値は、Week 2 で 45550/μL であり、おおむね経時的に増加し、Week 18 から Week 24 では 100000/μL 以上であった。

副次評価項目の出血スケールスコア（IBLS 及び WHO）は、いずれも治験実施計画書に規定された評価では、来院期間を通しての平均スコアは R788 群とプラセボ群で同程度であった。

本試験で R788 を投与した被験者で確認された安全性プロファイルは、関節リウマチ患者で以前に確立された安全性プロファイルとおおむね一致しており、ITP 患者を対象とした第 II 相臨床試験で確認されたプロファイルと一致していた。有害事象の程度は、おおむね軽度から中等度であった。注目すべき有害事象（下痢、血圧上昇、肝酵素上昇及び好中球減少症）による中止は比較的まれであり、これらの有害事象の管理はおおむね成功し、患者は R788 の投与を継続できることが確認された。

本試験の結果は、持続性／慢性 ITP 患者に R788 を 100～150 mg 1 日 2 回投与する際の有効性及び安全性を裏付けるものであった。

2.7.6.25 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相臨床試験（C788-048）

添付資料 5.3.5.1.3

2.7.6.25.1 試験方法

治験の標題：
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura

治験実施医療機関：計 23 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2015 年 1 月 9 日（最初の被験者の治験薬投与開始日） 治験終了日：2016 年 8 月 31 日（最後の被験者の完了日）	第 III 相

目的：

1. 主要目的

持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者を対象に、Stable platelet response の達成をプラセボと比較し R788 の有効性を確立する。

2. 副次目的

R788 投与被験者における出血事象の発現率をプラセボと比較し評価する。持続性/慢性 ITP を有する被験者を対象に、R788 の全体的な安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価する。

治験方法：

本試験は、持続性/慢性 ITP 患者を対象として、R788 を 24 週間投与したときの有効性を Stable platelet response の達成によりプラセボと比較検討する第 III 相多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

本試験のスクリーニング期間に適格性を確認した後、被験者を R788 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付けた（血小板数（15000/μL 未満又は以上）及び脾摘の施行歴を層別因子として無作為割付けを行った）。被験者は 24 週間の治療期間を通して朝夕に治験薬を服用した。

投与群	被験者数	治験薬	投与方法
A	50	R788	経口、1 日 2 回（朝夕）
B	24	プラセボ	経口、1 日 2 回（朝夕）

注：両投与群の被験者は、100 mg 1 日 2 回（又はプラセボ）で投与を開始し、十分な血小板数の増加反応が認められない場合、150 mg 1 日 2 回（又はプラセボ）に増量した。

注：併用可能 ITP 治療薬：被験者は ITP に対する特定の許容される併用療法（グルココルチコイド（プレドニゾン換算で 1 日当たり 20 mg 未満）、アザチオプリン又はダナゾール）を継続することができた。登録時の併用可能 ITP 治療薬の用法・用量は、24 週間の治療期間中に変更することはできなかった。

24 週間の治療期間中、被験者は 13 回の来院が予定された。R788/プラセボの安全性及び有効性を評価し、用量調節が必要かどうかを判断するために、各来院時に安全性評価及び血小板数測定を実施した。血小板数は実施医療機関の院内測定値で評価した。Week 4 以降、血小板数及び忍容性に基づき、R788 100 mg 又はプラセボ 1 日 2 回の初回投与量を R788 150 mg 又はプラセボ 1 日 2 回に増量した。投与量調整基準に該当する有害事象が認められた場合は、用量を R788 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回まで減量した。

Week 12 以降、血小板数が 50000/μL 未満の被験者、又はベースラインの血小板数が 15000/μL 未満で 20000/μL 以上の血小板数の増加が認められなかった被験者をノンレスポンダーとし、当該被験者の試験中止を可能とした。これらのノンレスポンダーが R788 150 mg 又はプラセボ 1 日 2 回の投与を 4 週間以上受けていた場合（当該用量の忍容性が良好ではなかった場合を除く）、継続投与試験（C788-049）への組入れが可能とされ、非盲検下で R788 の長期投与を受けた。予定された治療期間（Week 24 まで）を完了した被験者に対しても、継続投与試験において非盲検下で R788 の長期投与を受ける機会を提供した。

血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する特定の治療方法が使用可能とされた。

使用可能な ITP に対する救済薬には以下が含まれる。

- 静注免疫グロブリン（IVIg）：最大 1 g/kg を 1～3 日間
- 静注抗 D 免疫グロブリン（anti-D IgG）：最大 50～75 μg/kg を 1～2 日間
- 静注メチルプレドニゾロン最大 1 g/日を 1～3 日間、経口デキサメタゾン最大 40 mg/日を 1～2 日間又は経口プレドニゾン最大 1 mg/kg/日を 1～3 日間

被験者数（計画時及び解析時）：

多施設で約 75 例の被験者を組み入れる計画に対し、74 例の被験者が組み入れられた。50 例が R788 群、24 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた（Intent-to-Treat（ITT）集団）。プラセボ群に無作為に割り付けられた 1 例に対して、誤って R788 が提供された。当該被験者は、ITT 集団ではプラセボ群、安全性解析対象集団では

実際に受けた治療（R788 群）に基づき解析された。

【被験者数の設定根拠】
被験者数は、計 75 例（R788 50 例、プラセボ 25 例）とした。これは、Stable platelet response の達成割合を主要な有効性エンドポイントとして、R788 の真の達成割合を 0.40 及びプラセボの真の達成割合を 0.05 と仮定し、有意水準を 0.05 及び割付けを 2:1（R788：プラセボ）とした両側 Fisher の直接確率検定を用いて、90%の検出力が得られることに基づき決定した。

診断及び主な組入れ基準：
1. 主な選択基準
・18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者
・過去 3 ヵ月以内に 3 回以上測定（そのうち 2 回以上はスクリーニング期間中に測定）された血小板数の平均値が 30000/μL 未満（救済薬の影響を除き 35000/μL を超えない）である患者
・過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法（トロンボポエチン（ロミプロスチム、エルトロンボパグ）、コルチコステロイド（脾摘の有無は問わない）又は静注免疫グロブリンなど）を受けた患者
・Karnofsky Performance Status（KPS）scale が 70 以上である患者
・併用可能 ITP 治療薬はグルココルチコイド（プレドニゾン当量で 1 日当たり 20 mg 未満）、アザチオプリン又はダナゾールとし、試験期間中も継続投与する場合は、用法・用量をベースライン時の 14 日以上前から変更しておらず、試験期間を通して変更しないことが予想された患者
・その他の ITP 治療薬を投与している場合は、治験実施計画書に規定された休薬期間に従って中止できる患者
・閉経から 1 年間以上経過している女性患者、外科的に不妊である女性患者、又は妊娠可能な場合は、妊娠又は授乳しておらず、試験期間中及び最終投与後 30 日間にわたり許容可能な避妊法を用いることに同意した女性患者

2. 主な除外基準
・リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ウイルス感染、自己免疫疾患、甲状腺疾患、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、肝炎、誘発性又は同種免疫性血小板減少症、骨髄異形成に伴う血小板減少症に関連した ITP の患者
・ITP Bleeding Scale によるいずれかの部位の出血評価スコアが Grade 2 の患者
・臨床検査値異常、自己免疫性溶血性貧血、コントロールされていない又はコントロール不良の高血圧、血液凝固障害の既往歴、重大又は急性感染、急性胃腸（GI）症状を有する患者
・HIV、B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）陽性の患者
・飲酒又は薬物乱用の既往歴、治験薬又はその成分に対する既知のアレルギー及び/又は過敏症を有する患者
・治験の実施、治験薬の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断したその他の臨床的に問題となる障害を有する患者
・無作為割付け前 6 ヵ月以内に主要な心血管イベント、動脈又は深部静脈血栓症のいずれかが認められた患者
・無作為割付け前 2 週以内に血液又は血液製剤を投与された患者、処方薬の増量又は追加が行われた患者
・無作為割付け前 1 ヵ月以内に大手術を受けた、又は別の臨床試験に組み入れられた患者

上記のほか、各国固有の治験実施計画書の改訂が認められ、慢性 ITP を有していること、ITP の治療のために少なくとも 2 種類の標準的な治療法を以前に受けていること、悪性腫瘍の既往歴を適格性判断基準に加えること、また、許容可能な避妊方法を明確化することが設定された。

治験薬、用量及び投与方法：
R788 は 100 mg 及び 150 mg のうすい黄赤色のフィルムコート（OFC）錠とした。錠剤は 100 mg 1 日 2 回から経口投与し、Week 4 以降は血小板数及び忍容性を考慮し、150 mg 1 日 2 回に増量した。

【用法・用量の設定根拠】
R788 の活性本体である R406 の初期試験のバイオマーカーデータにおいて、Syk 経路に対する薬力学的作用の最大反応の半分を示す濃度（EC_{50}）は 496±42.2 ng/mL（約 1.06 μM）であり、約 12000 ng•hour/mL の 1 日 AUC にほぼ等しいことが示された。
関節リウマチ患者を対象とした R788 の第 II 相及び第 III 相臨床試験では、50 mg 1 日 2 回、100 mg 1 日 2 回、150 mg 1 日 1 回及び 150 mg 1 日 2 回の反復投与が検討された。100～150 mg 1 日 2 回の用量は関節リウマチの徴候及び症状の改善に有効であったが、50 mg 1 日 2 回は有効ではなかった。100 mg 1 日 2 回の R406 の平均曝露量は、投与間隔あたり 4400～7020 ng•hour/mL であり、1 日あたりの曝露量は 8800～14000 ng•hour/mL であった。これらの曝露量は、上述のバイオマーカーアッセイで定義されているように、Syk 経路に影響を及ぼすのに必要なレベルと一致しており、本試験の開始用量としての 100 mg 1 日 2 回を支持するものであった。
また、これまでに ITP 患者 18 例を対象とした小規模な R788 の第 II 相臨床試験が実施されている。本試験では、持続性/慢性 ITP 患者に対して Syk 阻害が血小板数の増加を示すという望ましい臨床アウトカムを達成できる Proof-of-concept が示された。100～150 mg 1 日 2 回の投与により、被験者の過半数で血小板数が改善した。

投与期間：24 週間

対照薬、用量及び投与方法：
R788 100 mg 及び 150 mg OFC 錠の外観に適合するプラセボ OFC 錠を提供した。錠剤は、上記の R788 錠と同じ漸増法を用いて 1 日 2 回経口投与した。

評価基準：
1. 有効性
主要評価項目は、Week 24 までの Stable platelet response の達成（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）とした。

副次評価項目は以下のとおりであった。
・Week 12 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/μL 以上）の達成
・Week 24 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/μL 以上）の達成
・ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者における、Week 12 の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上の増加の達成
・ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者における、Week 24 の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上の増加の達成
・ITP Bleeding Score（IBLS）に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度
・WHO bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度

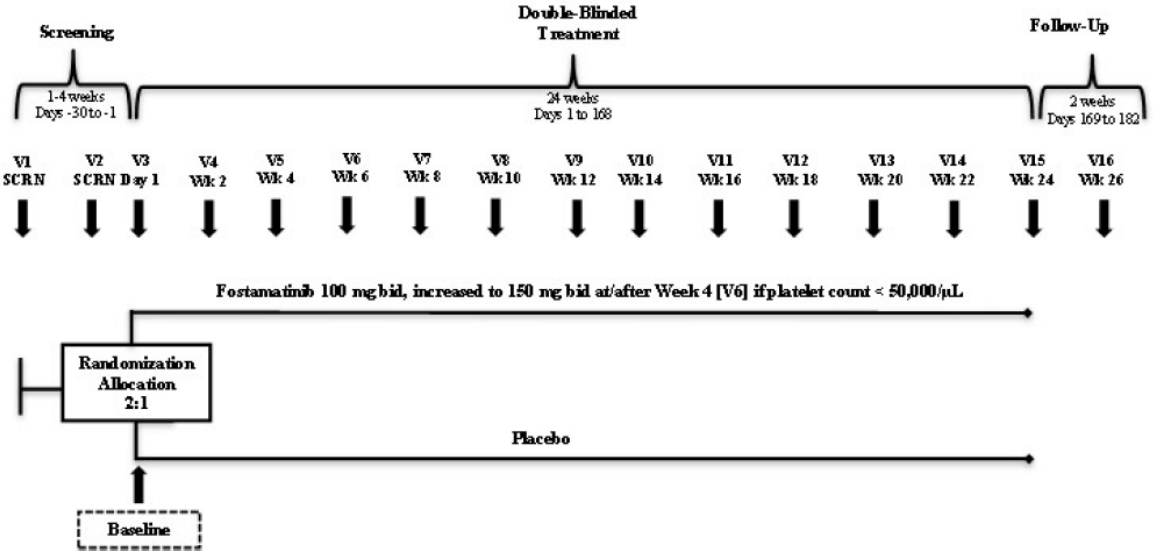
2. 安全性
安全性評価は、血圧、肝機能検査（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ及びビリルビン（総、直接及び間接）、好中球数、並びに消化器系有害事象（悪心、嘔吐、下痢及び腹痛）、感染及び有害事象の発現率及び重症度の測定とした。

3. 薬物動態
R406（活性本体）濃度の解析のため、Week 2、Week 6 及び Week 24 に血液検体を採取した。

統計手法：
1. 解析対象集団
Intent-to-Treat（ITT）集団は、無作為割付けされた全被験者を対象とし、無作為割付けに従って解析された。Per-Protocol（PP）集団には、ITT 集団のうち、重大な治験実施計画書逸脱がない被験者を含めた。ITT 集団を有効性解析の主要集団とみなした。安全性解析対象集団には、無作為割付けされ治験薬の投与を受けたすべての被験者を含め、実際に受けた治療に従って解析した。すべての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。

2. 有効性
主要評価項目は Week 24 までの Stable platelet response の達成であり、Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義された。効果不十分又は有害事象のため Week 24 以前に投与中止した被験者、及び Week 10 以降に救済治療を受けた被験者は、主要評価項目のノンレスポンダーとみなされた。この評価項目は、真の割合に対応する正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）とともに、血小板数及び割合を用いて投与群別に要約した。R788 とプラセボを比較するための帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりであった。
Ho: $p_F = p_P$ versus H1: $p_F \neq p_P$
p_F 及び p_P は、R788 及びプラセボについて Week 24 までに Stable platelet response を達成した被験者の真の割合を示す。有意水準両側 0.05 で Fisher の直接確率検定を用いて帰無仮説を検定した。
血小板数を評価する副次有効性評価項目は、有効性の主要評価項目と同じ方法でそれぞれ解析された。投与後 24 週間の平均 IBLS スコアは、要約統計量を用いて投与群別に要約された。両側 2 標本 t 検定を用いて、このエンドポイントに対する治療間の平均値の差を検定した。投与後 24 週間の平均 WHO bleeding scale スコアを IBLS スコアと同様に解析した。

3. 安全性
有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）でコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語で要約し、発現率及び発現例数を示した。バイタルサイン及び特定の臨床検査値については、実測値及びベースラインからの変化量の各投与群の要約統計量を来院時ごとに示した。各評価項目について、ベースラインからの平均変化量の R788 とプラセボの差を示した。各投与群について、1 標本 t 検定を用いて、ベースライン後の各時点におけるベースラインからの平均変化量が 0 に等しいか否かを検定した。2 標本 t 検定を用いて、ベースラインからの平均変化量が R788 とプラセボで等しいか否かを検定した。



(Source: 5.3.5.1.3, Figure 9-1)

図 2.7.6.25.1-1　　試験デザイン

2.7.6.25.2 試験結果

2.7.6.25.2.1 被験者の内訳

107 例をスクリーニングし、33 例がスクリーニング不適格（主に選択基準を満たさない又は除外基準に抵触）であった。残りの 74 例を無作為化し、50 例を R788 群、24 例をプラセボ群（ITT 集団）に割り付けた。被験者 [redacted] は、プラセボに割り付けられたが、Week 2 に誤って R788 を投与されたため、ITT 集団には割付けに従いプラセボ群、SS 集団には投与された治験薬に従い R788 群として集計された。

全体で、被験者の 20.3%が 24 週間の試験期間を完了し、79.7%が早期に中止した。試験を完了した被験者は、R788 群 26.0%（13 例）及びプラセボ群 8.3%（2 例）であった。全体及び各群で最も多かった中止理由は、Week 12 以降の有効性の欠如であり、この理由による中止率は、プラセボ群（79.2%、19 例）と比較し R788 群（66.0%、33 例）で低かった。

安全性による中止は、(1) 試験固有の中止基準に抵触した有害事象、(2) 治験薬投与中止に至った他の有害事象の 2 つのうちのいずれかに要約された。

また、無作為割付けされた R788 群 50 例及びプラセボ群 24 例の曝露期間の中央値は、R788 群 89 日間及びプラセボ群 85 日間であった。

表 2.7.6.25.2.1-1　被験者の内訳

Status	R788 (N=50) n (%)	Placebo (N=24) n (%)	All Subjects (N=74) n (%)
Number of randomized subjects (ITT population)	50 (100.0)	24 (100.0)	74 (100.0)
Number of subjects in the PP population	49 (98.0)	23 (95.8)	72 (97.3)
Number of subjects in the Safety Population[a]	51 (102.0)	23 (95.8)	74 (100.0)
Number of subjects who completed the study	13 (26.0)	2 (8.3)	15 (20.3)
Number of subjects who discontinued from study early	37 (74.0)	22 (91.7)	59 (79.7)
Reason for discontinuation			
Discontinued early due to lack of response (at Week 12 or later)	33 (66.0)	19 (79.2)	52 (70.3)
Adverse event meeting study specific discontinuation criteria	0	2 (8.3)	2 (2.7)
Other adverse event	2 (4.0)	0	2 (2.7)
Subject decision	1 (2.0)	1 (4.2)	2 (2.7)
Investigator discretion	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

Did subject continue in the Extension Study?			
Yes	43 (86.0)	21 (87.5)	64 (86.5)
No	7 (14.0)	3 (12.5)	10 (13.5)

Note: N in the header represents the total number of subjects enrolled in each treatment group among all randomized subjects. Percentages are calculated based on the number of randomized subjects in each treatment group or overall, as appropriate.
a: One patient randomized to the placebo group was assigned the wrong treatment kit by mistake, and was treated with R788 for 2 weeks. This patient's efficacy data were analyzed with the placebo arm, but his safety data were analyzed with the R788 arm.
(Source: 5.3.5.1.3, Table 10-1)

2.7.6.25.2.2 被験者背景

ITT 集団の被験者背景を表 2.7.6.25.2.2-1 及び表 2.7.6.25.2.2-2 に示した。

全体の平均年齢は 49.2 歳（中央値 49.5 歳、範囲 20～82 歳）であった。被験者の過半数（59.5%）は女性であった。被験者はすべて白人であった。人口統計学的特性及びベースラインの身長と体重は、2 つの投与群で均衡がとれていた。

被験者の 94.6%が慢性 ITP であった。スクリーニング前の直近の平均血小板数は全体で 16337/μL（中央値 14500/μL）であり、2 つの投与群で同程度であった。スクリーニング前の直近の血小板数の中央値は、R788 群がプラセボ群と比較して若干低かった（それぞれ 13500/μL 及び 21000/μL）。被験者の 31.1%が脾摘を受けており、脾摘を受けた被験者の割合は、R788 群ではプラセボ群と比較して若干低かった（それぞれ 28.0%及び 37.5%）。

ITP 治療歴のある患者が本試験に組み入れられた。ITP の治療歴の内訳は、ステロイド 94.6%、リツキシマブ 14.9%、トロンボポエチン（TPO）薬（エルトロンボパグとロミプロスチムを含む）40.5%であった。3 種類の治療を受けた被験者の割合は、R788 群とプラセボ群でおおむね同程度であった。

表 2.7.6.25.2.2-1　被験者背景

Variable	R788 (N=50)	Placebo (N=24)	Total (N=74)
Age (years), n			
Mean (SD)	49.1 (15.2)	49.5 (16.5)	49.2 (15.5)
Median	49.5	49.5	49.5
Minimum - Maximum	21 - 82	20 - 78	20 - 82
Gender, n (%)			
Female	31 (62.0)	13 (54.2)	44 (59.5)
Male	19 (38.0)	11 (45.8)	30 (40.5)
Race, n (%) [a]			
White	50 (100.0)	24 (100.0)	74 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	50 (100.0)	24 (100.0)	74 (100.0)
Height (cm), n			
Mean (SD)	170.62 (9.53)	169.04 (11.24)	170.11 (10.06)
Median	169.50	169.00	169.50
Minimum - Maximum	156.0 - 190.0	152.0 - 186.0	152.0 - 190.0
Weight (kg)b, n [b]			
Mean (SD)	79.61 (17.31)	81.59 (17.26)	80.26 (17.19)
Median	79.00	85.00	80.00
Minimum - Maximum	48.7 - 124.0	45.0 - 107.0	45.0 - 124.0

a: There were no American Indian or Alaska Native or Native Hawaiian or Other Pacific Islander subjects enrolled in this study.
b: R788 n=49, total = 73
(Source: 5.3.5.1.3, Table 11-1)

表 2.7.6.25.2.2-2　ITP 罹病歴、血小板数、治療歴及び前治療薬

Variable	R788 (N=50)	Placebo (N=24)	Total (N=74)
Does the subject have Persistent ITP or Chronic ITP? n (%)			
Persistent ITP	3 (6.0)	1 (4.2)	4 (5.4)
Chronic ITP	47 (94.0)	23 (95.8)	70 (94.6)
Duration of ITP (years) n	50	24	74
Mean (SD)	12.24 (12.54)	10.50 (7.84)	11.68 (11.20)
Median	8.80	10.80	9.55
Minimum - Maximum	0.3 - 50.2	0.9 - 29.1	0.3 - 50.2
Most Recent Platelet Count Prior to Screening (10^9/L)[a]			
Mean (SD)	15860 (8647)	17333 (10285)	16337 (9165)
Median	13500	21000	14500
Minimum - Maximum	0 - 34000	1000 - 35000	0 - 35000
Did the subject have a splenectomy? n (%)			
Yes	14 (28.0)	9 (37.5)	23 (31.1)
No	36 (72.0)	15 (62.5)	51 (68.9)
Previous ITP Treatment n (%)			
Steroid	48 (96.0)	22 (91.7)	70 (94.6)
Rituximab	8 (16.0)	3 (12.5)	11 (14.9)
TPO Medication	20 (40.0)	10 (41.7)	30 (40.5)
Azathioprine	17 (34.0)	9 (37.5)	26 (35.1)
Danazol	13 (26.0)	5 (20.8)	18 (24.3)
Immunoglobulins	19 (38.0)	10 (41.7)	29 (39.2)

Abbreviations: ITP = immune thrombocytopenia purpura; ITT = intent to treat; n = number of subjects; SD = standard deviation; TPO = thrombopoietin;
a: Platelet counts truncated to no decimal points.
(Source: 5.3.5.1.3, Table 11-2, Table 14.1.5)

2.7.6.25.2.3 有効性

2.7.6.25.2.3.1 主要評価項目

ITT 集団において、有効性の主要評価項目である Stable platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上と定義）を達成した被験者（以下、レスポンダー）の割合は、R788 群 18.0%（9/50 例）及びプラセボ群 4.2%（1/24 例）であった（p=0.1519、割合の差（R788−プラセボ）：13.8%、95% CI: 0.5%, 27.1%）。

プラセボ群で 1 例レスポンダーが認められた。当該被験者の血小板数は、救済薬を使用することなく 16000/μL（Week 16）から 420000/μL（Week 2）の範囲で変動した。この血小板数の変動は、被験者の疾患の特異性に起因したものであると考えられた。

有効性の主要評価項目について多重補完法を用いた感度分析を行った結果、有効性の主要評価項目を達成した被験者の割合の推定値は、R788 群 18.00%及びプラセボ群 4.34%であった（p=0.0474、割合の推定値の差（R788−プラセボ）：13.66%、95% CI: 0.16%, 27.16%）。

年齢、性別、血小板数（15000/μL 未満又は以上）、脾摘の有無及び TPO 受容体作動薬の治療歴の区分に基づいた部分集団別の有効性の主要評価項目を検討した。各部分集団で Stable platelet response を達成した被験者の割合の差（R788−プラセボ）は、10 の部分集団で 3.7%から 24.0%の範囲であり、おおむね（10 の部分集団中 8 集団）10%超であった。

表 2.7.6.25.2.3.1-1 有効性の主要評価項目

Parameter	R788 (N=50)	Placebo (N=24)	Difference in % Yes (R788−Placebo) and 95% CI[a]
Achieved a stable platelet response (count of ≥50,000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14 and 24, inclusive)			
Primary Analysis (LOCF):			
Yes, n (%)	9 (18.0)	1 (4.2)	13.8 (0.5, 27.1)
No, n (%)	41 (82.0)	23 (95.8)	
p-value[b]			0.1519
Sensitivity Analysis (Multiple Imputation):			
% Yes[c]	18.00	4.34	13.66 (0.16, 27.16)
% No[c]	82.00	95.8	
p-value[c]			0.0474

LOCF = Last Observation Carried Forward.
a Confidence interval based on the normal approximation.
b p-value is from Fisher's Exact Test, testing for a difference in proportions between treatments.
c Missing platelet count values were imputed using multiple imputation methods. SAS MIANALYZE procedure was used to combine estimates across imputations. Reported percentages and p-value are based on the average of 10,000 iterations.
(Source: 5.3.5.1.3, Table 11-3)

2.7.6.25.2.3.2 副次評価項目

1) Week 12 及び Week 24 の血小板数に基づく有効性の副次評価項目

(1) Week 12 の血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、R788 群 24.0%（12/50 例）及びプラセボ群 12.5%（3/24 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）の 95% CI: −6.3%, 29.3%）。Week 24 の血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、R788 群で 16.0%（8/50 例）、プラセボ群で 4.2%（1/24 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）の 95% CI: −1.1%, 24.8%）。

(2) ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者（R788 群 22 例、プラセボ群 9 例）

- Week 12 の血小板数が 30000/μL 以上かつベースラインより 20000/μL 以上増加した被験者の割合は、R788 群 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群 11.1%（1/9 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）の 95% CI: −11.5%, 43.9%）。
- Week 24 の血小板数が 30000/μL 以上かつベースラインより 20000/μL 以上増加した被験者の割合は、R788 群 13.6%（3/22 例）及びプラセボ群 0%（0/9 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）の 95% CI: −0.7%, 28.0%）。

2) 出血スケールに基づく有効性の副次評価項目

(1) 24 週間の治療期間における平均 IBLS スコアは、R788 群 0.04 及びプラセボ群 0.06 であった（平均値の差（R788−プラセボ）の 95% CI: −0.05, 0.02）。

(2) 24 週間の治療期間における平均 WHO bleeding scale スコアは、R788 群 0.26 及びプラセボ群 0.38 であった（平均値の差（R788−プラセボ）の 95% CI: −0.32, 0.09）。

2.7.6.25.2.3.3 R788 のレスポンダーに対する Post Hoc 解析

R788 群の有効性の主要評価項目のレスポンダー（9 例）において、最初の治療反応（血小板数 50000/μL 以上、救済薬投与後 28 日以内を除く）までの期間の中央値は 15 日（平均 22.3 日、範囲：12〜56 日）であった。R788 群の有効性の主要評価項目のレスポンダー（9 例）における血小板数の中央値は、Week 2 で 111000/μL（範囲：33000〜254000/μL）であり、Week 12〜22 で 100000/μL 以上（範囲：36000〜337000/μL）を維持し、Week 24 で 82000/μL（範囲：22000〜367000/μL）であった。

2.7.6.25.2.4 薬物動態

試験期間中、12 時間（1 日 2 回投与の投与間隔）にわたって R406（R788 の活性本体）の持続した曝露が認められた。R406 の平均血漿中濃度は、Week 2 で 386～945 ng/mL、Week 6 で 424～1700 ng/mL 及び Week 24 で 165～851 ng/mL であった。プラセボ群の被験者の血漿中に R406 は検出されなかった。

2.7.6.25.2.5 安全性

有害事象は、R788 群 70.6%及びプラセボ群 78.3%に認められた。R788 群でプラセボ群より発現率が高かった主な有害事象は、下痢、ITP 症状（鼻出血、挫傷など）及び気管支炎であった。プラセボ群で R788 群より発現率が高かった主な有害事象は、ITP 症状（血小板減少症、点状出血、血腫など）、悪心及び頭痛であった。また、R788 群で 5%以上に認められ、発現率がプラセボ群の 2 倍以上であった治験薬と関連のある有害事象は、高血圧であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群（26.1%）と比較して R788 群（9.8%）で低かった。

出血関連の重篤な有害事象は、R788 群 2 例（3.9%）（挫傷及び鼻出血）、プラセボ群 2 例（8.7%）（月経過多及び点状出血）に認められた。

治験薬を減量した被験者の割合は R788 群 9.8%に対してプラセボ群 0%であり、R788 群で高かった。治験薬を休薬した被験者の割合は両投与群で同程度であり（R788 群 5.9%及びプラセボ群 4.3%）、また、治験薬を中止した被験者の割合は R788 群 3.9%に対してプラセボ群 8.7%であり、R788 群で低かった。治験薬の休薬又は減量に至った有害事象のうち、複数例で認められたのは R788 群の高血圧のみであり、他にはいずれの群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、R788 群で形質細胞骨髄腫及び頭痛がそれぞれ 1 例認められ、いずれも治験薬との因果関係はおそらく関連なしであった。プラセボ群では中等度の下痢及び高度の高血圧がそれぞれ 1 例認められ、いずれも治験薬との因果関係はおそらく関連ありであった。

ほとんどの有害事象の程度は軽度から中等度であり、高度の有害事象の発現率はプラセボ群（21.7%）と比較して R788 群（5.9%）で低かった。R788 群で認められた高度の有害事象は、挫傷、関節痛、及び高血圧クリーゼであった。

持続性/慢性 ITP 患者を対象とした本試験で認められた、好中球減少症、トランスアミナーゼ上昇（ALT 及び AST）、高血圧/血圧上昇、感染、下痢等の有害事象は、ITP 以外の適応症患者を対象とした既存の臨床試験で認められたものと一致していた。これらの有害事象の過半数は、治験実施計画書に規定されたガイドラインに従って治験薬の休薬、減量及び/又は併用薬により効果的に管理され、その後回復した。

表 2.7.6.25.2.5-1　有害事象の発現状況

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)		Placebo (N=23) n (%)	
すべての有害事象	36	(70.6)	18	(78.3)
血液およびリンパ系障害	5	(9.8)	3	(13.0)
貧血	1	(2.0)	0	(0.0)
白血球減少症	2	(3.9)	0	(0.0)
リンパ節症	1	(2.0)	0	(0.0)
好中球減少症	2	(3.9)	0	(0.0)
血小板減少症	0	(0.0)	3	(13.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)		Placebo (N=23) n (%)	
心臓障害	1	(2.0)	0	(0.0)
頻脈	1	(2.0)	0	(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(2.0)	0	(0.0)
陰嚢水瘤	1	(2.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(2.0)	0	(0.0)
耳垢分泌過多	1	(2.0)	0	(0.0)
眼障害	2	(3.9)	0	(0.0)
眼痛	1	(2.0)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	1	(2.0)	0	(0.0)
胃腸障害	16	(31.4)	6	(26.1)
上腹部痛	2	(3.9)	1	(4.3)
肛門出血	0	(0.0)	1	(4.3)
下痢	9	(17.6)	3	(13.0)
消化不良	2	(3.9)	1	(4.3)
放屁	2	(3.9)	0	(0.0)
胃炎	1	(2.0)	0	(0.0)
歯肉出血	2	(3.9)	1	(4.3)
悪心	4	(7.8)	3	(13.0)
食道痛	1	(2.0)	0	(0.0)
レッチング	1	(2.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(2.0)	1	(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(9.8)	0	(0.0)
胸痛	2	(3.9)	0	(0.0)
悪寒	1	(2.0)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	1	(2.0)	0	(0.0)
末梢腫脹	1	(2.0)	0	(0.0)
発熱	1	(2.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	9	(17.6)	5	(21.7)
気管支炎	3	(5.9)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(2.0)	1	(4.3)
感染	0	(0.0)	1	(4.3)
鼻咽頭炎	1	(2.0)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(2.0)	0	(0.0)
歯髄炎	1	(2.0)	0	(0.0)
気道感染	2	(3.9)	1	(4.3)
上気道感染	1	(2.0)	1	(4.3)
ウイルス感染	1	(2.0)	1	(4.3)
傷害、中毒および処置合併症	3	(5.9)	1	(4.3)
挫傷	3	(5.9)	0	(0.0)
筋断裂	0	(0.0)	1	(4.3)
臨床検査	8	(15.7)	2	(8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(2.0)	0	(0.0)
血圧上昇	2	(3.9)	1	(4.3)
C－反応性蛋白増加	1	(2.0)	1	(4.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	0	(0.0)
心拍数増加	1	(2.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(2.0)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(2.0)	0	(0.0)
体重減少	1	(2.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	4	(7.8)	1	(4.3)
食欲減退	1	(2.0)	0	(0.0)
高血糖	1	(2.0)	0	(0.0)
低カリウム血症	2	(3.9)	0	(0.0)
鉄欠乏	0	(0.0)	1	(4.3)
筋骨格系および結合組織障害	4	(7.8)	0	(0.0)

System Organ Class/ Preferred Term	R788 (N=51) n (%)		Placebo (N=23) n (%)	
関節痛	2	(3.9)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(2.0)	0	(0.0)
骨粗鬆症	1	(2.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(2.0)	0	(0.0)
形質細胞性骨髄腫	1	(2.0)	0	(0.0)
神経系障害	6	(11.8)	4	(17.4)
注意力障害	1	(2.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	2	(3.9)	0	(0.0)
頭痛	3	(5.9)	3	(13.0)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(4.3)
神経痛	1	(2.0)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	1	(2.0)	0	(0.0)
精神障害	2	(3.9)	0	(0.0)
不安	1	(2.0)	0	(0.0)
不眠症	2	(3.9)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(4.3)
血尿	0	(0.0)	1	(4.3)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(4.3)
月経過多	0	(0.0)	1	(4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(17.6)	1	(4.3)
咽喉乾燥	1	(2.0)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(2.0)	0	(0.0)
鼻出血	6	(11.8)	1	(4.3)
鼻漏	1	(2.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	1	(2.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	7	(13.7)	4	(17.4)
日光角化症	1	(2.0)	0	(0.0)
脱毛症	1	(2.0)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	1	(2.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(2.0)	0	(0.0)
紅斑	1	(2.0)	0	(0.0)
毛髪変色	2	(3.9)	0	(0.0)
爪の障害	1	(2.0)	0	(0.0)
点状出血	2	(3.9)	2	(8.7)
光線過敏性反応	1	(2.0)	0	(0.0)
そう痒症	1	(2.0)	0	(0.0)
発疹	3	(5.9)	1	(4.3)
皮膚出血	0	(0.0)	1	(4.3)
顔面腫脹	1	(2.0)	0	(0.0)
血管障害	9	(17.6)	6	(26.1)
血腫	1	(2.0)	2	(8.7)
出血	0	(0.0)	1	(4.3)
高血圧	7	(13.7)	3	(13.0)
高血圧クリーゼ	1	(2.0)	0	(0.0)
末梢静脈疾患	1	(2.0)	0	(0.0)

Note: The denominator for the calculation of the percentage is N, the number of subjects in the treatment group, and the numerator is the number of subjects with at least one AE in that system organ class or with that preferred term.
MedDRA version.18.1
(Source: 5.3.5.1.3, Table 12.2, Table 14.3.1.2)

表 2.7.6.25.2.5-2　治験薬との因果関係別の有害事象の発現状況

System Organ Class Preferred Term	R788 (N=51)						Placebo(N=23)					
	Unlikely Relationship (%)		Possible Relationship (%)		Probable Relationship (%)		Unlikely Relationship (%)		Possible Relationship (%)		Probable Relationship (%)	
すべての有害事象	16	(31.4)	8	(15.7)	12	(23.5)	12	(52.2)	2	(8.7)	4	(17.4)
血液およびリンパ系障害	3	(5.9)	1	(2.0)	1	(2.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
リンパ節症	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
陰嚢水瘤	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳垢分泌過多	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	4	(7.8)	6	(11.8)	6	(11.8)	2	(8.7)	1	(4.3)	3	(13)
上腹部痛	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
肛門出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	1	(2.0)	4	(7.8)	4	(7.8)	0	(0.0)	1	(4.3)	2	(8.7)
消化不良	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
放屁	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉出血	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	2	(3.9)	2	(3.9)	1	(4.3)	0	(0.0)	2	(8.7)
食道痛	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
レッチング	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(5.9)	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

System Organ Class Preferred Term	R788 (N=51)			Placebo(N=23)		
	Unlikely Relationship (%)	Possible Relationship (%)	Probable Relationship (%)	Unlikely Relationship (%)	Possible Relationship (%)	Probable Relationship (%)
インフルエンザ様疾患	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	9 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	4 (7.8)	3 (5.9)	1 (2.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
C－反応性蛋白増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)
鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	R788 (N=51)			Placebo(N=23)		
	Unlikely Relationship (%)	Possible Relationship (%)	Probable Relationship (%)	Unlikely Relationship (%)	Possible Relationship (%)	Probable Relationship (%)
関節痛	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (3.9)	3 (5.9)	1 (2.0)	4 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	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 (4.3)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (13.7)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	5 (9.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (2.0)	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	3 (5.9)	2 (3.9)	2 (3.9)	3 (13.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
日光角化症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪変色	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	R788 (N=51)			Placebo(N=23)		
	Unlikely Relationship (%)	Possible Relationship (%)	Probable Relationship (%)	Unlikely Relationship (%)	Possible Relationship (%)	Probable Relationship (%)
点状出血	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	3 (5.9)	2 (3.9)	4 (7.8)	5 (21.7)	0 (0.0)	1 (4.3)
血腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	2 (3.9)	2 (3.9)	3 (5.9)	2 (8.7)	0 (0.0)	1 (4.3)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢静脈疾患	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: If a patient reports an adverse event more than once, the closest is presented for that adverse event. Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category, at the closest relationship for each. Percentage are based on the total number of subjects in the Safety Population in the particular treatment group.
MedDRA version.18.1
(Source: 5.3.5.1.3, Table 14.3.1.5.1)

2.7.6.25.3 結論

本試験の結果は、持続性/慢性 ITP 患者における R788 100～150 mg 1 日 2 回の有効性及び安全性を裏付けるものであった。

Stable platelet response（Week 14～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）を達成した被験者の割合は、R788 群 18.0%（9 例）であり、プラセボ群の 1 例（4.2%）でも認められた（p=0.1519、割合の差（R788−プラセボ）：13.8%、95% CI: 0.5%, 27.1%）。多重補完法を用いた有効性の主要評価項目の感度分析の結果、有効性の主要評価項目を達成した被験者の割合の推定値は、R788 群で 18.00%及びプラセボ群で 4.34%であった（p=0.0474、割合の推定値の差（R788−プラセボ）：13.66%、95% CI: 0.16%, 27.16%）。

Post Hoc 解析の結果、R788 群のレスポンダー（9 例）に認められた有効性は十分かつ持続的であった。R788 群のレスポンダー全例で 8 週以内に最初の治療反応（血小板数 50000/μL 以上）が認められた。R788 群のレスポンダー（9 例）における血小板数の中央値は、Week 2 で 111000/μL、Week 12～22 で 100000/μL 以上を維持し、Week 24 では 82000/μL であった。

有効性の主要評価項目の結果は、年齢、性別、血小板数（15000/μL 未満又は以上）、脾摘の有無、TPO 受容体作動薬の治療歴に基づく部分集団間で一致していた。

副次評価項目は、出血スケールスコア（IBLS 及び WHO）とした。これらの治験実施計画書に規定された各スケールの評価の結果、来院間のスコアの平均値は、プラセボ群と比較して R788 群で若干低かった。Post Hoc 解析の結果、重篤な出血関連の有害事象は R788 群のレスポンダーでは発現せず（0/9 例）、R788 群のノンレスポンダー2/50 例（R788 の投与量を変更せず消失）及びプラセボ群 2/24 例に発現した（ITT 集団）。

本試験で認められた R788 群の安全性プロファイルは、すでに関節リウマチ患者で確認されている安全性プロファイルとおおむね一致しており、ITP 患者を対象とした第 II 相臨床試験で認められたプロファイルとも一致していた。R788 群で最も高頻度に発現した有害事象は、下痢、高血圧、鼻出血及び悪心であった。これらの有害事象のうち、いずれかを原因に R788 を中止した被験者はいなかったことから、R788 関連有害事象に対し治験実施計画書で規定した管理方法がおおむね奏功し、R788 の投与が継続可能であったことが確認された。

ITP 治療歴のある持続性/慢性 ITP 患者を対象とした本試験にて認められた R788 の有効性と、十分に確立された安全性プロファイルにより、本薬は、既存の治療ではベネフィットを受けられない持続性/慢性 ITP 患者に対する新たな治療選択肢になることを示唆していた。

2.7.6.26 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 II 相臨床試験（D4300-022）

添付資料 5.3.5.2.1

2.7.6.26.1 試験方法

治験の標題：
A Phase II, Open-Label, Efficacy and Safety, Ascending Dose, Pilot Study of R935788 for the Treatment of Adult Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura

治験実施医療機関：計 2 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2007 年 1 月 3 日（最初の被験者の治験薬初回投与日） 治験終了日：2010 年 5 月 3 日（最後の被験者の観察終了日）	第 II 相

目的：
1. 主要目的
慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の治療における R788 の有効性を血小板反応の測定により探索的に評価する。

2. 副次目的
慢性難治性 ITP の治療における R788 の安全性を評価する。

治験方法：
本試験は、6～12 週間の用量探索試験に適格である慢性難治性 ITP 患者を対象とし、治験担当医師が定義する効果が認められた場合は試験を継続できるように計画された。

3 ヵ月間継続して血小板数が 30000/mm^3 未満である ITP 患者を試験参加に適格とした。試験期間中、全被験者は、約 2～25.5 ヵ月（投与期間は 6 週間～2 年）にわたり、9～39 回治験実施医療機関に来院する計画とした。血小板数の増加反応が 24 ヵ月間持続し、安全性に問題がないと治験担当医師より判断された被験者は継続的な投与を受けられることとした。血小板数の増加から 2 週以内に、免疫グロブリン G 静脈内投与（IVIg）又は血小板数増加を目的とした他の治療を受けることなく、血小板数が 30000/mm^3 以上かつベースラインから 20000/mm^3 以上の増加を達成した場合、治験実施計画書で定義された基準に基づく反応を示した被験者であると治験担当医師は判断した。

副次評価項目は、血小板数が 50000/mm^3 以上を達成した被験者の割合、及び血小板数が 150000/mm^3 以上を達成した被験者の割合とした。

本試験は、最大 18 例（各用量群 3～6 例）の被験者に対し、R788 を開始用量 75～200 mg（最大 225 mg まで）で 1 日 2 回経口投与する計画であった。各用量群には 3 例以上の被験者が登録され、4 週間の投薬完了後に独立安全性評価者の同意が得られた場合、次の高用量群の登録開始を可能とした。2 例以上の被験者が投与された用量で持続的な反応を示した場合、3 例の被験者を当該用量群に追加登録可能とした。また、4 例以上の被験者が持続的な反応を示した場合、反応及び忍容性を確認するため当該用量群に 6 例を追加登録可能とした。

Dose Cohort (n per group)	Starting Dose
1 (3-6)	75 mg bid
2 (3-6)	100 mg bid
3 (3-6)	125 mg bid
4 (3-6)	150 mg bid
5 (3-6)	175 mg bid
6 (3-6)	200 mg bid

いずれの患者でも問題となる有害な作用（正常値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、1000/mm^3 未満の多形核好中球（PMN）、及び/又は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）における Grade 2 に相当する毒性）がみられなければ、所定の用量による投与の 2 週間後に、25 mg 1 日 2 回ずつ増量可能とした。25 mg 1 日 2 回以上の増量も可能であるが、2 週間以上の間隔を空けて行い、Week 4 以降に増量する場合は独立安全性評価者の同意が必要とされた。

Week 6 までにいずれの用量でも反応が認められなかった被験者は、投与中止とした。Week 12 まで効果が持続した被験者は、禁忌がない限り効果が持続した用量でさらに 9～21 ヵ月の投与継続を可能とした。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
18 例

【目標症例数の設定根拠】
1 用量群当たり 3～6 例の被験者を登録するために計 18 例が必要であると判断し設定した。

2. 解析対象症例数
ITT 解析対象：18 例（男性 8 例、女性 10 例）

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
1) 本試験参加前に、IRB が承認した同意説明文書に署名することにより同意する意思があり、かつ同意取得が可能な患者
2) 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性（性的活動のある男性は、1 種類以上の医学的に許容される形態の避妊法を使用することに同意しなければならない。性的活動のある女性においては妊娠尿検査が陰性で、2 種類の異なる避妊法を使用することに同意しなければならない。）
3) 3 ヵ月以上前に慢性難治性 ITP と診断されている患者（慢性難治性 ITP は以下のとおり定義した）
(1) 3 ヵ月以上にわたり血小板数が 30000/mm^3 未満である患者（種々の治療に対する一過性の反応を除く）。この期間中、少なくとも 3 回の独立した測定における血小板数が 30000/mm^3 未満で、少なくとも 1 回は試験参加の 3 ヵ月以上前であること。
(2) 既往歴及び臨床検査から、HIV 感染症、リンパ増殖性疾患、骨髄異形成、全身性エリテマトーデス（SLE）、薬剤性又は同種免疫性血小板減少症、若しくは異常グロブリン血症を否定できる患者
(3) ITP 治療のために 2 つ以上の治療法（IVIg の使用有無は問わない）を試行した患者
4) 過去 6 ヵ月以内に実施した標準的な血清学的検査で、HIV、B 型肝炎ウイルス（HBV）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）が陰性の患者

2. 除外基準
1) 治験の実施又は治験薬の吸収、代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性があり、治験担当医師により重大又は臨床的に問題であると判断された呼吸器、消化管、腎臓、肝臓、神経、心血管、精神、筋骨格、泌尿生殖器、皮膚、若しくはその他の既往歴又は合併症を有する患者（特に、ITP に関連するリンパ腫/慢性リンパ性白血病、肝炎又は HIV）
2) 関連する薬物過敏症の既往歴を有する患者
3) 薬物乱用、麻薬中毒、アルコール依存症の既往歴を有する患者
4) 以下の臨床検査値異常を有する患者
・白血球数が 2500/mm^3 未満、好中球数が 1800/mm^3 未満、リンパ球数が 750/mm^3 未満、ヘモグロビン量が 10 g/dL 未満、又はトランスアミナーゼ値（ALT 又は AST）が基準値上限の 1.5 倍超
5) スクリーニング時及び/又は入院時に、重大な感染症、インフルエンザなどの急性感染症、又は既知の炎症過程を有する患者
6) スクリーニング時及び/又は入院時に急性の消化器症状（悪心、嘔吐、下痢等）が認められる患者
7) 初回投与前 2 週以内に処方薬の用量を増量した患者又は処方薬を追加した患者（臨床的に関連がないことについて、治験担当医師及び治験依頼者の合意を得た場合）
8) 臨床的に関連がないことについて、治験担当医師及び治験依頼者の合意を得ることなく、初回投与前 7 日以内に市販薬を使用した患者、又は大量ビタミン療法及びセント･ジョーンズ･ワートを服用した患者（一般的なビタミン剤及びハーブサプリメントを除く）
9) 初回投与前 3 ヵ月以内に治験薬（市販されていない薬剤）を使用した患者、及び/又は初回投与前 30 日以内に ITP に対しては未承認の市販薬を使用した患者
10) 初回投与前 2 週以内に血液又は血液製剤の投与を受けた患者
11) 治験担当医師との信頼性の高いコミュニケーションが取れない患者、又は治験要件に協力する可能性が低い患者
12) R788 投与開始前 7 日以内から試験終了時まで CYP3A4 阻害薬又は誘導薬（グレープフルーツジュース又は製品を含む）を服用した患者（除外対象の CYP3A4 阻害薬及び誘導薬のリストは治験総括報告書の付録 16.1.1 治験実施計画書の別紙 II を参照）

治験薬、用量及び投与方法：
1. 治験薬
・R788 25 mg 錠：白色～オフホワイトの楕円形素錠
・R788 50 mg 錠：青色の楕円形コーティング錠
・R788 100 mg 錠：片面に「R」、他面に「100」と打刻された白色～オフホワイトの楕円形錠又は青色楕円形素錠

2. 投与方法
開始用量 75～200 mg（最大 225 mg まで）を 1 日 2 回経口投与し、必要に応じて増量可能とした。

【用法・用量の設定根拠】
SYK 阻害作用が確認された健康人対象バイオマーカー試験において、75～150 mg 1 日 2 回投与は、マウス有効性試験で用いられた用量の推定曝露量（霊長類及びげっ歯類の毒性試験において良好な忍容性を示した）と一致する推定 1 日 AUC（R406 全身曝露の場合）を示した。さらにこれよりも高い 225 mg 1 日 2 回までの経口投与が有用である可能性が考えられた。なお、250 mg 1 日 2 回、2 週間以上の経口投与において、健康被験者 1

例で好中球数が 1000/mm³ 未満となり、他の 1 例で ALT が基準値上限の 3 倍を超えた（いずれも 2 週間以降に発現した）。これらの変動はいずれも投与中止後速やかに回復し、残存症状は認められなかった。
投与期間： 6 週間～2 年間
評価基準： 1. 有効性 ・主要評価項目：血小板数が 30000/mm³ 以上かつベースラインから 20000/mm³ 以上増加した被験者をレスポンダーとした場合のレスポンダーの割合 ・副次評価項目：血小板数が 50000/mm³ 以上を達成した被験者の割合及び 150000/mm³ 以上を達成した被験者の割合 2. 安全性 臨床検査（白血球分画を含む血液学的検査、肝機能検査、尿検査等を含む血液生化学的検査）、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、有害事象及び併用薬
統計手法： 本試験で得られる全データは、一覧表、要約表及び図表とともに文書化することとした。要約統計量は、規定された来院時及び投与群ごとに提示した。

2.7.6.26.2 試験結果

2.7.6.26.2.1 被験者の内訳

本試験には 18 例が登録され、6 例が試験を完了し、12 例が中止した。中止理由は、「有害事象」3 例（16.7%）、「治験担当医師の判断」2 例（11.1%）、「死亡」、「効果なし（Week 12）」及び「同意撤回」が各 1 例（5.6%）、並びに「その他」4 例（22.2%）であった。

治験薬の投与期間の平均は 538.72 日（範囲：28～1192 日）であり、初期投与量は、75 mg 1 日 2 回から 150 mg 1 日 2 回であった。漸増後の最大用量は、全被験者が 100 mg 1 日 2 回以上であり、8 例（44.4%）が 175 mg 1 日 2 回に到達した。

表 2.7.6.26.2.1-1　投与期間及び投与量

Parameter	R788 PO N=18
Treatment duration (days)[a]	
Mean (SD)	538.72 (449.612)
Median	452.50
Range	28.0-1192.0
Initial dose of R788, n (%)	
75 mg bid	3 (16.7)
100 mg bid	5 (27.8)
125 mg bid	6 (33.3)
150 mg bid	4 (22.2)
Highest achieved dose of R788, n (%)	
100 mg bid	1 (5.6)
125 mg bid	2 (11.1)
275 mg qd	1 (5.6)
150 mg bid	6 (33.3)
175 mg bid	8 (44.4)

PO = orally; SD = standard deviation; bid = twice daily; qd = once daily.
a: last dosing date – first dosing date +1. If the patient was continuing dosing with R788 at the time ofdatabase lock, then the last visit date was assumed to be the last available dosing date.
(Source: 5.3.5.2.1, Table 12-1)

2.7.6.26.2.2 被験者背景

被験者は、平均年齢 61.9 歳（範囲：30～81 歳）、女性 55.6%、白人 77.8%であった。全被験者が、有効な避妊法を用いていた。全被験者が、HIV、HBV 及び HCV に対して陰性であった。高度又は生命を脅かす ITP 出血歴を有する被験者は 5 例（27.8%）、出血事象による入院経験を有する被験者は 7 例（38.9%）、出血事象により血液又は血小板輸血を受けた被験者は 14 例

（77.8%）であった。既往歴として脾摘を受けた被験者は 9 例（50.0%）、高血圧を有する被検者は 11 例（61.1%）であった。投与前の平均血小板数は 42222.2/mm^3（範囲：6000～155000/mm^3）であった。

表 2.7.6.26.2.2-1　被験者背景

Parameter	R788 PO N=18
Age (years)	
Mean (SD)	61.9 (15.63)
Median	65.0
Range	30 - 81
Sex, N (%)	
Male	8 (44.4%)
Female	10 (55.6%)
Effective methods of contraception	
Males	8
Females	3
Postmenopausal (Females)	5
Surgically Sterilized (male or female)	2
Race, N (%)	
Caucasian	14 (77.8)
Asian	1 (5.6%)
Hispanic	1 (5.6%)
Other	2 (11.1%)
ITP bleeding history n (%)	
Severe or life-threatening bleeding event	
Yes	5 (27.8%)
No	13 (72.2%)
Splenectomy from medical history, n (%)	
Yes	9 (50.0%)
No	6 (33.3%)
NAP	3 (16.7%)
Baseline platelet count (PL)[a]	
Mean (SD)	42222.2 (46480.3)
Median	24000.0
Range	6000 - 155000
Hypertensive at screening/baseline[b] or from medical history[c], n (%)	11 (61.1%)
Screening ITP Therapy	
All other therapeutic products	2 (11.1%)
Anti-D immunoglobulin	3 (16.7%)
Asathioprine	1 (5.6%)
Danazol	3 (16.7%)
Eltrombopag	2 (11.1%)
Epoetin alfa	1 (5.6%)
Immunoglobulin human anti-Rh	1 (5.6%)
Immunoglobulins	13 (72.2%)
Methylprednisolone sodium succinate	1 (5.6%)
Prednisone	9 (50.0%)
Rituximab	12 (66.7%)
Steroid antibacterials	1 (5.6%)
Vincristine	4 (22.2%)
Serum or urine pregnancy test[d], n	
Positive	0
Negative	3
NAP	14

SD = standard deviation; NAP = not applicable
Note: Percentages were calculated using number of observations (N) as the denominator.
a: Last platelet count collected prior to the first treatment of R788.
b: Supine blood pressure t140/90 mm Hg at screening or baseline.
c: Indication of hypertension or high blood pressure in the cardiovascular body system in the patient medical history.
d: One female subject ([redacted]), who did not have any baseline urine or serum pregnancy test result, had a negative serum pregnancy test result during the Month 14/unscheduled visit.
(Source: 5.3.5.2.1, Table 11-1 and Table 11-2)

2.7.6.26.2.3 有効性

2.7.6.26.2.3.1 主要評価項目

血小板数 30000/mm^3 以上かつベースラインから 20000/mm^3 以上増加した被験者をレスポンダーとした場合のレスポンダーの割合は、投与 12 週で 50.0%（5/10 例）、投与 24 週で 57.1%（4/7 例）であった（表 2.7.6.26.2.3.1-1 参照）。

表 2.7.6.26.2.3.1-1 有効性の主要評価項目（レスポンダーの割合）

Time Point	R788 PO N=18
Week 2, n (%)	8/17 (47.1)
Week 6, n (%)	5/15 (33.3)
Week 12, n (%)	5/10 (50.0)
Week 24, n (%)	4/7 (57.1)
Month 12, n (%)	5/10 (50.0)
Month 24, n (%)	2/7 (28.6)

Denominator represents the number of patients with data available at the specific time point.
(Source: 5.3.5.2.1, Table 11-3)

2.7.6.26.2.3.2 副次評価項目

血小板数が 50000/mm^3 以上を達成した被験者の割合は、投与 12 週で 50%（5/10 例）、投与 24 週で 57.1%（4/7 例）であった。血小板数が 150000/mm^3 以上を達成した被験者の割合は、投与 12 週で 30%（3/10 例）、投与 24 週で 14.3%（1/7 例）であった。

2.7.6.26.2.4 安全性

2.7.6.26.2.4.1 有害事象

本試験では 18 例全例に有害事象が認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、血中ブドウ糖増加、血圧上昇及び斑状出血が各 72.2%（13/18 例）、点状出血及び下痢が各 66.7%（12/18 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇及び血中ブドウ糖減少が各 61.1%（11/18 例）、鼻出血 50.0%（9/18 例）であった（表 2.7.6.26.2.4.1-1 参照）。

本試験で認められた有害事象は大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、33.3%（6/18 例）に発現し、16.7%（3/18 例）が初期治療期、38.5%（5/13 例）が継続投与期に発現した。継続投与期に発現した高度の有害事象のうち 25 ヵ月以降にみられたものは 37.5%（3/8 例）であった。なお、2 例以上に発現した高度の有害事象はなかった。

治験薬との因果関係は、おそらく関連ありが 16.7%（3/18 例）、可能性ありが 83.3%（15/18 例）であった。このうち、おそらく関連ありの有害事象の発現率は、下痢 11.1%（2/18 例）、悪心、嘔吐及び深部静脈血栓症が各 5.6%（1/18 例）であった（表 2.7.6.26.2.4.1-1 参照）。

表 2.7.6.26.2.4.1-1 有害事象の発現状況

System Organ Class [a] Preferred Term [b] Number of Patients, (%)	R788 PO Total (N=18)				
	Total	Probable	Possible	Unlikely	Not Related
Subjects with Treatment Emergent Adverse Events	18 (100.0)	3 (16.7)	15 (83.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	18 (100.0)	0 (0.0)	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	13 (72.2)	0 (0.0)	12 (66.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
血圧上昇	13 (72.2)	0 (0.0)	12 (66.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (61.1)	0 (0.0)	11 (61.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	11 (61.1)	0 (0.0)	10 (55.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (44.4)	0 (0.0)	8 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	7 (38.9)	0 (0.0)	7 (38.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (33.3)	0 (0.0)	6 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	5 (27.8)	0 (0.0)	4 (22.2)	0 (0.0)	1 (5.6)
総蛋白減少	5 (27.8)	0 (0.0)	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン減少	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アニオンギャップ増加	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クロール減少	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
グロブリン増加	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム増加	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン減少	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素減少	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
二酸化炭素減少	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
二酸化炭素増加	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白増加	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿蛋白	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (94.4)	0 (0.0)	17 (94.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	13 (72.2)	0 (0.0)	12 (66.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
点状出血	12 (66.7)	0 (0.0)	11 (61.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
発疹	6 (33.3)	0 (0.0)	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
血性水疱	4 (22.2)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)
そう痒症	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚出血	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷発生の増加傾向	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class [a] Preferred Term [b]	R788 PO Total (N=18)				
丘疹	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	16 (88.9)	2 (11.1)	13 (72.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
下痢	12 (66.7)	2 (11.1)	9 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
悪心	7 (38.9)	1 (5.6)	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
歯肉出血	5 (27.8)	0 (0.0)	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	5 (27.8)	0 (0.0)	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (27.8)	1 (5.6)	3 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
痔核	3 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
口腔内痛	3 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
直腸出血	3 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
腹痛	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内出血	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
下腹部痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
便失禁	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色便	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃炎	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
胃腸出血	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌水疱形成	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌障害	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (77.8)	0 (0.0)	13 (72.2)	0 (0.0)	1 (5.6)
鼻出血	9 (50.0)	0 (0.0)	7 (38.9)	2 (11.1)	0 (0.0)
咳嗽	5 (27.8)	0 (0.0)	3 (16.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	5 (27.8)	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)
呼吸困難	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
鼻漏	3 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
後鼻漏	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道うっ血	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
くしゃみ	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	13 (72.2)	0 (0.0)	12 (66.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
頭痛	8 (44.4)	0 (0.0)	7 (38.9)	0 (0.0)	1 (5.6)
浮動性めまい	3 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
無酸素性脳症	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
片頭痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
前兆を伴う片頭痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害及び投与局所様態	12 (66.7)	0 (0.0)	11 (61.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
疲労	7 (38.9)	0 (0.0)	6 (33.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
発熱	5 (27.8)	0 (0.0)	4 (22.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
末梢性浮腫	4 (22.2)	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
疼痛	3 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (11.1)
胸痛	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
腋窩痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位炎症	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
炎症	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class [a] Preferred Term [b]	R788 PO Total (N=18)				
局所腫脹	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器合併症	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
粘膜出血	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	10 (55.6)	0 (0.0)	7 (38.9)	0 (0.0)	3 (16.7)
鼻咽頭炎	5 (27.8)	0 (0.0)	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
乳房膿瘍	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
胃腸炎	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
肺炎	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
副鼻腔炎	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
歯感染	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
尿路感染	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	9 (50.0)	0 (0.0)	7 (38.9)	1 (5.6)	1 (5.6)
関節痛	4 (22.2)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
筋痙縮	4 (22.2)	0 (0.0)	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	3 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
四肢痛	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
背部痛	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	7 (38.9)	0 (0.0)	4 (22.2)	3 (16.7)	0 (0.0)
痛風	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
高脂血症	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
ビタミン D 欠乏	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
血管障害	6 (33.3)	1 (5.6)	4 (22.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
高血圧	3 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
出血	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
血栓症	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
静脈不全	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (27.8)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (5.6)
挫傷	4 (22.2)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.6)
引っかき傷	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	4 (22.2)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.6)
動悸	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
心房細動	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
左室機能不全	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
眼障害	4 (22.2)	0 (0.0)	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼出血	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
眼痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
耳痛	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)

System Organ Class [a] Preferred Term [b]	R788 PO Total (N=18)				
難聴	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
耳出血	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	3 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
乳房痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
腟出血	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器の良性新生物	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管腫	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
不安	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
うつ病	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿異常	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
過敏症	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
自然流産	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)

(a) Patients may have had more than 1 event within a system organ class. They are summarized according to the highest relationship.
(b) Patients may have had more than 1 event with the same preferred term. They are summarized according to the highest relationship.
MedDRA: Version 13.0
(Source: 5.3.5.2.1, Table 14.3.1.5.1)

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

本試験における死亡は 1 例であった。当該被験者（[redacted]）は、高度かつ重篤な無酸素性脳症により死亡したが、治験薬との因果関係なしと判定された。死亡診断書に記載された直接の死因は、うっ血性心不全及び高血圧に続発した心肺停止であった。

本試験における死亡を含む重篤な有害事象は、8/18 例（44.4%）で認められた。初期治療期には 2/18 例（11.1%）、継続投与期には 6/13 例（46.2%）、25 ヵ月以降には 3/8 例（37.5%）で認められた。

本試験における治験薬投与中止に至った有害事象は、5/18 例（27.8%）で認められた。初期治療期には 4/18 例（22.2%）、継続投与期に 2/13 例（15.4%）で認められた。なお、25 ヵ月以降に治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.26.2.4.3 臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図

臨床的に問題となる臨床検査値異常として、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超えた症例が各 1 例、アルカリホスファターゼが基準値上限の 1.5 倍及びベースラインの 1.5 倍を超えた症例が 3 例、並びにビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた症例が 2 例みられた。

本試験において 6 例に Grade 2 以上の高血圧を認めた。このうち 5 例は高血圧の既往歴を有しており、3 例はスクリーニング時又はベースラインで高血圧を認めた。

本試験において臨床的に問題となる心電図所見は認められなかった。

2.7.6.26.3 結論

R788 は忍容性が良好であり、観察された副作用は、血圧上昇、下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇等、以前に実施された大規模臨床試験と同様であった。治験担当医師が判定する反応で評価した臨床活性において問題を呈したが、これは試験の制約に起因するものであり、この被験者集団における R788 の有効性について明確に結論づけるものではなかった。症例数に限界があり、薬物動態及び薬力学的解析は実施できなかった。

2.7.6.27 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相継続投与試験（C788-049）

添付資料 5.3.5.2.2

2.7.6.27.1 試験方法

治験の標題： A Phase 3 Open-Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)	
治験実施医療機関：計 53 施設	
治験期間： 治験開始日：2014 年 10 月 15 日（最初の被験者の治験薬投与開始日） 治験終了日：2020 年 6 月 1 日（本報告書のデータカットオフ日）	開発のフェーズ： 第 III 相
目的： 1. 主要目的 持続性/慢性 ITP 患者を対象に R788 の長期安全性を評価する。 2. 副次目的 C788-047 試験又は C788-048 試験の治療期を終了した被験者を対象に、安定した血小板数の達成及び維持に対する R788 の長期有効性を確立する。持続性/慢性 ITP 患者における R788 の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。	
治験方法： 本試験は、持続性/慢性 ITP 患者を対象として、安定した血小板数の達成及び維持により R788 の長期安全性及び有効性を評価する第 III 相多施設共同、非盲検、継続投与試験である。本試験は、最長 5 年間の評価期間で構成されている。 C788-047 試験又は C788-048 試験において Week 24 の評価を完了した被験者又はび効果不十分のため早期中止（ただし Week 12 以降に中止）した被験者を対象とした。すべての被験者に非盲検下で R788 を投与した。 本試験への移行時にレスポンダー（血小板数が 50000/μL 以上と定義）と判断された被験者は、先行試験の用法・用量を継続した。ノンレスポンダー（血小板数が 50000/μL 未満と定義）と判断された被験者は、R788 100 mg 1 日 2 回経口投与により開始した。C788-047 試験及び C788-048 試験が終了し、盲検が解除されるまで、被験者の治験薬の割付け（R788 群又はプラセボ群）については盲検性を維持した。R788 は、1 日 1 回に減量する必要がない限り、1 日 2 回投与とした。 先行試験で使用されていた併用可能 ITP 治療薬（グルココルチコイド（プレドニゾン換算で 1 日当たり 20 mg 以下）、アザチオプリン又はダナゾール）は継続した。血小板数が 50000/μL 以上で安定している被験者は、標準的な診療に従い併用可能 ITP 治療薬の用量を漸減した。 R788 100 mg 1 日 2 回で投与されていた被験者は、1 ヵ月後の血小板数及び忍容性に基づき、R788 150 mg 1 日 2 回に増量した。投与量調整基準に該当する有害事象が認められた場合は、用量を R788 100 mg 1 日 1 回まで減量した。 血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する特定の治療方法が使用可能とされた。 使用可能な ITP に対する救済薬には以下が含まれる。 ・静注免疫グロブリン（IVIg）：最大 1 g/kg を 1～3 日間 ・静注抗 D 免疫グロブリン（anti-D IgG）：最大 50～75 μg/kg を 1～2 日間 ・静注メチルプレドニゾロン最大 1 g/日を 1～3 日間、経口デキサメタゾン最大 40 mg/日を 1～2 日間又は経口プレドニゾン最大 1 mg/kg/日を 1～3 日間 投与 2 ヵ月時点で、特定の治験実施医療機関の 12 例から PK 解析用の血液検体を採取した。血液検体は、投与前、投与後 0.5、1、2、4、6 及び 8 時間に採取し、これらの被験者は来院中、最大 9 時間にわたり治験実施医療機関に滞在した。被験者の来院時に、直近の R788 投与時刻を電子症例報告書（eCRF）に記録した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 最大 150 例の組入れ計画に対し 124 例が登録され、そのうち 123 例に治験薬を投与し（スクリーニング不適格 1 例）、治験薬を投与した全被験者が有効性及び安全性の解析対象とされた。 【目標症例数の設定根拠】 本試験では被験者数の算出を行わなかった。被験者数は、C788-047 試験及び C788-048 試験の被験者のうち、本試験の参加に適格であり、参加することを選択した被験者数に基づいて設定した。	

診断及び主な組入れ基準：
C788-047 試験又は C788-048 試験の Week 24 の評価を完了した、又は効果不十分のため早期中止（ただし Week 12 以降に中止）した 18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者を対象とした。さらに、各国固有の治験実施計画書の改訂が認められ、適格性を判断する年齢上限、男性被験者に対する治験実施計画書に規定された避妊法の使用、先行試験を完了又は中止した被験者の適格性要件をより明確にすることが規定された。

治験薬、用量及び投与方法：
R788 は 100 mg 及び 150 mg のうすい黄赤色のフィルムコート錠とした。先行試験の最終血小板数に基づいた開始用量で経口投与した。Month 1 以降は血小板数及び忍容性を考慮し、用量を 150 mg 1 日 2 回に増量した。

【用法・用量の設定根拠】
既存試験における R406（R788 の活性本体）のバイオマーカーデータは、Syk 経路に対する薬力学的作用の最大反応の半分を示す濃度（EC50）は 496±42.2 ng/mL（約 1.06 μM）であり、約 12000 ng•hr/mL の 1 日 AUC にほぼ等しいことを示した。
関節リウマチ患者を対象とした R788 の第 II 相及び第 III 相臨床試験では、50 mg 1 日 2 回、100 mg 1 日 2 回、150 mg 1 日 1 回及び 150 mg 1 日 2 回の反復投与が検討された。100～150 mg 1 日 2 回の用量は関節リウマチの徴候及び症状の改善に有効であったが、50 mg 1 日 2 回は有効ではなかった。100 mg 1 日 2 回の R406 の平均曝露量は、投与間隔あたり 4400～7020 ng•hr/mL であり、1 日あたりの曝露量は 8800～14000 ng•hr/mL であった。これらの曝露量は、上述のバイオマーカーアッセイで定義されているように、Syk 経路に影響を及ぼすのに必要なレベルと一致しており、本試験の 100 mg 1 日 2 回の開始用量を支持するものであった。
また、これまでに ITP 患者 18 例を対象とした小規模な R788 の第 II 相臨床試験が実施されている。本試験では、持続性/慢性 ITP 患者に対して Syk 阻害が血小板数の増加を示すという望ましい臨床アウトカムを達成できる Proof-of-concept が示された。100～150 mg 1 日 2 回の投与により、被験者の過半数で血小板数が改善した。

投与期間：
最長 5 年間又はすべての被験者に対して R788 の市販薬の投与が可能となるまでのいずれか早い時点

評価基準：
1. 有効性
有効性は、試験期間中の規定された時点に測定された血小板数により評価した。

2. 安全性
安全性は、ITP Bleeding Scale（IBLS）及び WHO bleeding scale に基づく出血の頻度及び重症度、血圧、肝機能検査及び好中球のベースラインからの変化量、消化器系症状の発現率並びに有害事象の発現率を評価した。なお、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に改訂した治験実施計画書（amendment[redacted]）により、WHO bleeding scale の使用を廃止し、出血の頻度及び重症度の評価は IBLS のみを用いることとした。

3. 薬物動態
R406 の C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ などの薬物動態パラメータを算出した。C_{max} 及び T_{max} はデータから直接算出し、$AUC_{0\text{-}8}$ は線形台形法を用いて算出した。これらの PK パラメータは要約統計量を用いて示した。

統計手法：
1. 解析対象集団
Treated Population は、治験薬が投与された全被験者を対象とし、実際に受けた投与方法に従って解析した。Treated Population を有効性解析の主要集団とみなした。すべての安全性解析は、Treated Population を対象に実施した。

2. 有効性
主要評価項目は、各来院時に測定した血小板数をもとに算出した。
<u>Version 1</u>
先行試験で R788 を投与された被験者又は本試験で R788 を投与された被験者、あるいはその両方を満たすすべての被験者を対象として有効性を評価することを目的とした。評価項目は、以下に定義する安定した血小板数の達成及び維持とした。
1) R788 投与開始から 12 週間以内に血小板数 50000/μL 以上を達成
2) 以下に定義する Sustained stable platelet response の達成
   1)で示した目標血小板数の初回達成から 12 ヵ月以内に、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 未満でないこと（2 回の来院の間に、救済薬なしで血小板数 50000/μL 以上となる来院を含まないこと）

<u>Version 2</u>
先行試験でプラセボ群に無作為割付けされた被験者を対象として、被験者内の R788 とプラセボを試験間で比較することを目的とした。評価項目は、以下に定義する安定した血小板数の達成及び維持とした。
1) 治験薬投与開始から 12 週間以内に血小板数 50000/μL 以上を達成（先行試験ではプラセボ投与及び本試験では R788 投与）
2) 以下に定義する Sustained stable platelet response の達成

1)で示した目標血小板数の初回達成から 12 週以内に、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 未満でないこと（2 回の来院の間に、救済薬なしで血小板数 50000/μL 以上となる来院を含まないこと）

有効性の副次評価項目として、血小板反応の持続期間を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

血小板数の追加解析を実施し、要約統計量を示した。これらは、先行試験の投与群別及び本試験の治療別に実施し、以下を含めた。

- 来院時ごとの血小板数
- 先行試験の有効性評価項目の達成状況別の血小板数
- 先行試験でプラセボが投与され、本試験で十分な追跡調査を実施した被験者における本試験の主要評価項目 Version 2 の達成状況別の血小板数、及び本試験の主要評価項目 Version 1 の達成状況別の血小板数

3. 安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.1 によりコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語で要約し、発現率及び発現頻度別に示した。バイタルサイン及び定量的な臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び肝機能検査）については、実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を来院時ごとに示した。治療期間中の各来院時の IBLS スコアの平均値は要約統計量を示した。

2.7.6.27.2 試験結果

2.7.6.27.2.1 被験者の内訳

C788-047 試験及び C788-048 試験の 150 例中 124 例が本試験のスクリーニング対象となった。1 例はスクリーニング不適格となり、123 例が登録された。123 例の内訳は、先行試験でプラセボ群に割り付けられた 50 例中 44 例、R788 群に割り付けられた 100 例中 79 例であった。123 例中 94 例（76.4%）が早期に試験を中止した。最も多い中止理由は、血小板反応の欠如（Week 12 以降）44 例（35.8%）であった。9 例（7.3%）が Week 12 より前に血小板反応の欠如のため試験を中止した。6 例（4.9%）が治験依頼者の判断により中止した。2 例（1.6%）が試験の責務を遵守できない又は遵守する意思がないため試験を中止した。1 例（0.8%）が Week 12 以降に治験担当医師の判断により中止した（この被験者は R788 に反応していなかった）。試験特有の有害事象及び被験者判断により各 11 例（8.9%）が中止し、その他の有害事象により 10 例（8.1%）が中止した。

本試験の投与期間の中央値は 180 日（約 26 週間、範囲：4～253 週間）であった。平均 1 日用量の中央値は 270.97 mg であった。

表 2.7.6.27.2.1-1　被験者の内訳

Status	Total n (%)
Number of subjects signing informed consent	124
Number of screen failures	1
Number of subjects in the Treated Population	123 (100.0)
Rollover from Study C788-047	59 (48.0)
Rollover from Study C788-048	64 (52.0)
Subjects who completed Study C788-049	29 (23.6)
Number of subjects who withdrew from the study early	94 (76.4)
Reason for withdrawal	
Withdrew early (at Week 12 or later) due to lack of response	44 (35.8)
Subject decision	11 (8.9)
Development of a study-specific AE requiring withdrawal	11 (8.9)
Other AEs	10 (8.1)
Other: Withdrew early (before Week 12) due to lack of response	9 (7.3)
Sponsor decision	6 (4.9)
Subject was uncooperative or noncompliant and would not/could not adhere to study responsibilities	2 (1.6)
Investigator discretion	1 (0.8)

Abbreviation: AE = adverse events
(Source: 5.3.5.2.2, Table 10-1)

2.7.6.27.2.2 被験者背景

登録された全被験者の年齢の中央値は 52.0 歳、女性 60.2%、白人 91.9%であった。

表 2.7.6.27.2.2-1　被験者背景

Variable	Overall (N=123)
Age (years), n	123
Median	52.0
Minimum – Maximum	20 – 88
Age Category (years), n (%)	
< 50	54 (43.9)
50 – < 65	41 (33.3)
≥ 65	28 (22.8)
65 – < 75	20 (16.3)
≥ 75	8 (6.5)
Gender, n (%)	
Female	74 (60.2)
Male	49 (39.8)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (1.6)
Not Hispanic or Latino	121 (98.4)
Race, n (%)	
White	113 (91.9)
Asian	4 (3.3)
Black or African American	4 (3.3)
Other	2 (1.6)

(Source: 5.3.5.2.2, Table 11-1)

2.7.6.27.2.3 有効性

2.7.6.27.2.3.1 主要評価項目

先行試験で R788 を投与された被験者又は本試験で R788 を投与された被験者、あるいはその両方を満たすすべての被験者を対象とした 12 週以内の血小板反応の達成及び Sustained stable platelet response の達成に関する解析は、治験実施計画書で前向きに定義した（Version 1）。登録された 123 例全例が本評価項目の解析対象とされた。被験者の判断により中止した 1 例は、奏効状況を判定するための十分な情報が得られなかった（被験者番号 [redacted]）。当該被験者はノンレスポンダーとして解析に含めた。

本解析に基づくと、19 例（15.4%）が R788 の投与開始から 12 週以内に血小板反応を達成し、Sustained stable platelet response を達成した（95% CI: 9.6%, 23.1%）。

先行試験でプラセボを投与され、本試験で R788 を投与された 44 例中 10 例（22.7%）が主要評価項目（Version 2）を達成し、その中には先行試験でプラセボ投与中に先行試験の主要評価項目である Stable platelet respone を達成した 1 例（2.3%）が含まれた。

表 2.7.6.27.2.3.1-1 先行試験でプラセボが投与された被験者におけるレスポンダー – Version 2

Placebo in 047/048 Study	R788 in 049 Study		Total n (%)	95% CI for Total % Responder [a]	Difference in Total % Responder (R788−Placebo) and 95% CI [b]
	Responder n (%)	Nonresponder n (%)			
Responder	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	(0.1, 12.0)	20.5 (8.5, 32.4)
Nonresponder	9 (20.5)	34 (77.3)	43 (97.7)	---	---
Total	10 (22.7)	34 (77.3)	44 (100.0)	---	---
95% CI for Total % Responder	(11.5, 37.8)	---	---	---	P = 0.0039 [c]

Abbreviations: 047 = C788-047; 048 = C788-048; 049 = C788-049; CI = confidence interval.
Note: Primary efficacy endpoint version 2, achievement by 12 weeks and maintenance for 12 weeks of a sustained stable platelet response among subjects randomized to placebo in either Study C788-047 or C788-048.
a Clopper-Pearson exact CI for a binomial proportion.
b CI based on normal approximation.
c P-value is from an exact two-sided McNemar's test, testing for a difference in proportions for Yes between treatments.
(Source: 5.3.5.2.2, Table 11-2)

2.7.6.27.2.3.2 副次評価項目

先行試験で R788 が投与され、本試験の有効性の主要評価項目（Version 1）に従ってレスポンダーとされた 19 例中 13 例における血小板反応の持続期間は、最短で 427 日（14.0 ヵ月）であり、一部の被験者は最終観察時点である 1661 日（54.6 ヵ月）まで血小板反応が持続していた。

先行試験でプラセボが投与され、本試験の有効性の主要評価項目（Version 1）に従ってレスポンダーとされた 19 例中 6 例における血小板反応の持続期間は、最小で 1340 日（44.1 ヵ月）であり、一部の被験者は最終観察時点である 1743 日（57.3 ヵ月）まで血小板反応が持続していた。

先行試験でプラセボが投与され、本試験の有効性の主要評価項目（Version 2）に従ってレスポンダーとされた 19 例中 10 例における血小板反応の持続期間は、最小で 194 日（6.4 ヵ月）であり、一部の被験者は最終観察時点である 1743 日（57.3 ヵ月）まで血小板反応が持続していた。

以上より、主要評価項目のレスポンダーの R788 に対する反応は持続的であった。

表 2.7.6.27.2.3.2-1 血小板数及び救済薬に基づく血小板反応の持続期間

Duration of Platelet Response (days)	Statistic
Subjects with any Platelet Response [a]	
n	57
Kaplan-Meier Estimated Median	127.0
95% CI for True Median	(71.0, 483.0)
Minimum – Maximum	8 – > 1743
All 049 Primary Efficacy Endpoint Version 1 Responders [b]	
n	19
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1743
95% CI for True Median	(–, –)
Minimum – Maximum	427, > 1743
R788 Subjects in 047/048 who were 049 Primary Efficacy Endpoint Version 1 Responders [b]	
n	13
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1661
95% CI for True Median	(–, –)
Minimum – Maximum	427 – > 1661
Placebo Subjects in 047/048 who were 049 Primary Efficacy Endpoint Version 1 Responders [b]	
n	6
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1743
95% CI for True Median	(–, –)
Minimum – Maximum	1340, > 1743

Duration of Platelet Response (days)	Statistic
Placebo Subjects in 047/048 who were 049 Primary Efficacy Endpoint Version 2 Responders [c]	
n	10
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1743
95% CI for True Median	(–, –)
Minimum – Maximum	194, > 1743

Abbreviations: 047 = C788-047; 048 = C788-048; 049 = C788-049; CI = confidence interval.

Note: Duration of platelet response is defined as the time from when the subject first achieves a platelet count of at least 50,000/μL until either 1) the first of two visits with platelet counts < 50,000/μL that were at least 4 weeks apart without an intervening visit with a platelet count ≥ 50,000/μL unrelated to rescue therapy, or 2) rescue therapy, whichever occurred earlier. Subjects who achieved and were maintaining a platelet response but who withdrew because of an AE were censored at the study withdrew date. Subjects who dropped out for other reasons or completed the study or remained in the study at interim data cut while still maintaining a platelet response were censored as of the time of the last platelet measurement.

a Achievement of a platelet count of at least 50,000/μL unrelated to rescue therapy by 12 weeks following active treatment.

b Achievement by 12 weeks and maintenance for 12 months of a stable platelet response.

c Achievement by 12 weeks and maintenance for 12 weeks of a sustained stable platelet response.

(Source: 5.3.5.2.2, Table 11-3)

2.7.6.27.2.4 薬物動態

ITP 患者の部分集団に R788 150 mg 1 日 2 回を反復投与したときの定常状態における R406 の AUC 及び C_{max} の推定値は、以前に実施された健康被験者を対象とした試験で確認された曝露の範囲内であった。本試験の部分集団から得られた R406 の AUC_{0-12} 推定値は 5450±2210 ng•h/mL であり、定常状態における 1 日あたりの曝露は約 11000 ng•h/mL であることが示唆された。

表 2.7.6.27.2.4-1　R788 150 mg 1 日 2 回投与時の R406 の薬物動態パラメータの推定平均値

Variable	N	Average (± SD)	Geometric Mean
T_{max} (h)	12	2.17 ± 2.33	1.55
C_{max} (ng/mL)	12	810 ± 289	769
AUC_{0-8} (ng•h/mL)	12	4340 ± 1640	4090
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	10 [a]	5450 ± 2210	5120

Note: AUC_{0-8} = area under the curve from time of dosing to 8 hours; AUC_{0-12} = area under the curve from the time of dosing extrapolated to 12 hours; C_{max} = maximum observed concentration; ITP = immune thrombocytopenic purpura; SD = standard deviation; T_{max} = time of maximum observed concentration.

a Half-life could not be calculated for Subjects [redacted] and [redacted], therefore no AUC_{0-12} values were calculated for these two subjects.

(Source: 5.3.5.2.2, 16.5.1 PK Report Table 3)

2.7.6.27.2.5 安全性

有害事象は 123 例中 98 例（79.7%）に認められた。主な有害事象（発現率 10%以上）は、下痢 36 例（29.3%）、高血圧 22 例（17.9%）、点状出血 19 例（15.4%）、鼻出血 19 例（15.4%）、頭痛 15 例（12.2%）、上気道感染 14 例（11.4%）及び浮動性めまい 13 例（10.6%）であった。

重篤な有害事象は 34 例（27.6%）に認められた。出血に関連する重篤な有害事象は 11 例（8.9%）に認められ、鼻出血 3 例（2.4%）、消化管出血 2 例（1.6%）、並びに血便排泄、メレナ、月経過多、口腔内出血、粘膜出血、点状出血、紫斑及び直腸出血が各 1 例（0.8%）であった。4 例が有害事象（敗血症、肺炎、細菌性心内膜炎及び心肺停止）により死亡した。

休薬に至った有害事象は 20 例（16.3%）に認められた。2 例以上に認められた休薬に至った主な有害事象は、高血圧、敗血症、下痢、腹痛及び肝酵素増加の各 2 例（1.6%）であった。減量に至った有害事象は 8 例（6.5%）に認められ、下痢 3 例（2.4%）、並びに肺炎、気道感染、肝酵素増加、肝機能検査値の悪化及びコントロール不良の血圧の各 1 例（0.8%）であった。投与中止に至った有害事象は 18 例（14.6%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至

った有害事象は、下痢 5 例（4.1%）、肝酵素上昇 2 例（1.6%）、好中球減少症 2 例（1.6%）であった。

有害事象の大多数は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 29 例（23.6%）に認められた。主な高度の有害事象は、血小板減少症（原疾患による影響）であった。

ITP 以外の疾患を対象とした R788 の臨床試験で認められた好中球減少症、トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）増加、高血圧/血圧上昇、感染症及び下痢などの有害事象は、持続性/慢性 ITP 患者においても認められた。これらの有害事象の大多数は、治験実施計画書に詳述した管理手順に従って十分に管理されていた。

表 2.7.6.27.2.5-1　有害事象及び副作用の発現状況

System Organ Class/Preferred Term	R788 (N=123)		
	Related n (%)	Not related n (%)	Total n (%)
Any Adverse Events	67 (54.5)	31 (25.2)	98 (79.7)
胃腸障害	36 (29.3)	25 (20.3)	61 (49.6)
下痢	30 (24.4)	6 (4.9)	36 (29.3)
悪心	3 (2.4)	8 (6.5)	11 (8.9)
嘔吐	2 (1.6)	9 (7.3)	11 (8.9)
腹痛	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (4.9)
口腔内出血	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (4.9)
口腔粘膜水疱形成	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (4.9)
上腹部痛	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (4.1)
便秘	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (4.1)
消化不良	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (4.1)
胃腸出血	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
歯肉出血	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
直腸出血	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
腹部膨満	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)
嚥下障害	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
放屁	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)
血便排泄	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
痔出血	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
口内炎	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
歯痛	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
裂肛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
腹水	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
胆汁酸吸収不良	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
口唇炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
変色便	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃前庭部毛細血管拡張症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
痔核	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
口唇浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
メレナ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
嚥下痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
口腔内痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
口蓋障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)

System Organ Class/Preferred Term	R788 (N=123)		
	Related n (%)	Not related n (%)	Total n (%)
感染症および寄生虫症	9 (7.3)	41 (33.3)	50 (40.7)
上気道感染	1 (0.8)	13 (10.6)	14 (11.4)
鼻咽頭炎	1 (0.8)	8 (6.5)	9 (7.3)
尿路感染	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (4.9)
下気道感染	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (4.1)
咽頭炎	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
肺炎	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (3.3)
歯感染	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
ウイルス感染	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
気管支炎	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
気道感染	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
敗血症	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
耳感染	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
眼感染	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
消化管感染	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
口腔カンジダ症	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
処置後感染	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
膿瘍	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
ウイルス性関節炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
癰	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
ブドウ球菌性蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
細菌性心内膜炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
硬結性紅斑	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
クレブシエラ性菌血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
乳様突起炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
亜急性心内膜炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
白癬感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
結核	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.1)	32 (26.0)	37 (30.1)
鼻出血	1 (0.8)	18 (14.6)	19 (15.4)
咳嗽	2 (1.6)	8 (6.5)	10 (8.1)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (4.9)
呼吸困難	0 (0.0)	5 (4.1)	5 (4.1)
鼻漏	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)
労作性呼吸困難	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)

System Organ Class/Preferred Term	R788 (N=123)		
	Related n (%)	Not related n (%)	Total n (%)
鼻閉	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
咽喉乾燥	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
喀血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
鼻の炎症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
胸水	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
肺腫瘤	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	8 (6.5)	27 (22.0)	35 (28.5)
点状出血	3 (2.4)	16 (13.0)	19 (15.4)
発疹	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (5.7)
斑状出血	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
皮膚病変	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
血性水疱	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
湿疹	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
そう痒症	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
紫斑	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
水疱	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
皮下出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
多汗症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
多毛症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
爪変色	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
前癌性皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚色素減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (6.5)	25 (20.3)	33 (26.8)
疲労	3 (2.4)	7 (5.7)	10 (8.1)
末梢性浮腫	1 (0.8)	6 (4.9)	7 (5.7)
発熱	2 (1.6)	5 (4.1)	7 (5.7)
無力症	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (4.9)
末梢腫脹	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (4.1)
胸痛	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
悪寒	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
疼痛	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
胸部不快感	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
冷感	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
医薬品副作用	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
顔面痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
歩行障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
生気のない目	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
粘膜出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
ポリープ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
神経系障害	9 (7.3)	24 (19.5)	33 (26.8)
頭痛	4 (3.3)	11 (8.9)	15 (12.2)
浮動性めまい	3 (2.4)	10 (8.1)	13 (10.6)
感覚鈍麻	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)

System Organ Class/Preferred Term	R788 (N=123)		
	Related n (%)	Not related n (%)	Total n (%)
坐骨神経痛	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
味覚異常	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.6)
記憶障害	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
失神寸前の状態	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
脳出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
構語障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
出血性卒中	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
意識消失	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
腓骨神経麻痺	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.7)	23 (18.7)	30 (24.4)
関節痛	1 (0.8)	7 (5.7)	8 (6.5)
筋肉痛	2 (1.6)	5 (4.1)	7 (5.7)
背部痛	1 (0.8)	5 (4.1)	6 (4.9)
筋痙縮	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (4.1)
筋骨格痛	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
頚部痛	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
四肢痛	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
関節腫脹	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
関節炎	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
筋力低下	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
骨粗鬆症	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
強直性脊椎炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
骨痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
出血性関節症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
運動性低下	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
腱鞘障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
弾発指	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
臨床検査	16 (13.0)	12 (9.8)	28 (22.8)
血小板数減少	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (4.1)
肝酵素上昇	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (3.3)
肝機能検査異常	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.4)
血圧上昇	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)
血中ビリルビン増加	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.6)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
体重増加	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
血管造影	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中重炭酸塩増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中カリウム現象	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
血圧測定	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
収縮期血圧上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)

System Organ Class/Preferred Term	R788 (N=123)		
	Related n (%)	Not related n (%)	Total n (%)
心雑音	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
グロブリン増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
血小板数増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
トロポニン増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
ビタミン B12 増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
血管障害	14 (11.4)	14 (11.4)	28 (22.8)
高血圧	13 (10.6)	9 (7.3)	22 (17.9)
血種	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
低血圧	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
大動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
コントロール不良の血圧	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	6 (4.9)	16 (13.0)	22 (17.9)
血小板減少症	0 (0.0)	10 (8.1)	10 (8.1)
貧血	1 (0.8)	5 (4.1)	6 (4.9)
好中球減少症	4 (3.3)	2 (1.6)	6 (4.9)
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
小球性貧血	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
再生不良性貧血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
血小板増加症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	19 (15.4)	19 (15.4)
挫傷	0 (0.0)	12 (9.8)	12 (9.8)
転倒	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
動物咬傷	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
関節損傷	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
アナフィラキシー性輸血反応	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
移植片合併症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
筋損傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
筋断裂	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
引っかき傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚創傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
胸椎骨折	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
心臓障害	1 (0.8)	7 (5.7)	8 (6.5)
心房細動	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
うっ血性心不全	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
大動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
動悸	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	7 (5.7)	8 (6.5)

System Organ Class/Preferred Term	R788 (N=123)		
	Related n (%)	Not related n (%)	Total n (%)
低カリウム血症	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
脱水	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
水分過負荷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
痛風	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
精神障害	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (4.9)
不安	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
不眠症	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
抑うつ気分	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
落ち着きのなさ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (4.9)
腎結石症	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
急性腎不全	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
緊張性膀胱	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
腎不全	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (4.9)
膣出血	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
乳房腫瘤	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
勃起不全	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
月経過多	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
外陰膣炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (4.1)
耳鳴	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
耳出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
耳漏	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
鼓膜障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
鼓膜穿孔	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.0)	5 (4.1)	5 (4.1)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
基底細胞癌	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
皮膚基底有棘細胞癌	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
真珠腫	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
眼障害	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (3.3)
結膜出血	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
眼出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
霧視	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
肝硬変	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
高ビリルビン血症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
門脈圧亢進症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
外科および内科処置	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)

System Organ Class/Preferred Term	R788 (N=123)		
	Related n (%)	Not related n (%)	Total n (%)
顕微鏡皮膚手術	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
肩回旋筋腱板修復	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
抜歯	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
化学物質アレルギー	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
金属アレルギー	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
先天性涙道狭窄	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)

Note: AEs with a possible, probable, or missing relationship to study drug were considered related. AEs with an unlikely relationship to study drug were considered not related. If a subject reports an adverse event more than once, the closest relationship is presented for that adverse event. Subjects are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category, at the closest relationship for each. Percentages are based on the total number of subjects in the Treated Population.

MedDRA version.18.1

(Source: 5.3.5.2.2, Table 14.3.1.5.3)

2.7.6.27.3 結論

- 19 例（15.4%）が R788 の投与開始から 12 週以内に血小板反応を達成し、Sustained stable platelet response を達成した（95% CI: 9.6%, 23.1%）（Version 1 の評価項目）。
- 先行試験でプラセボを投与された被験者のうち 10 例（22.7%）が血小板反応を達成し、プラセボ投与時に血小板反応を達成した被験者は 1 例（2.3%）であった（Version 2 の評価項目）。
- 安定した血小板数を達成した被験者（Version 1 の評価項目、13 例）では、血小板反応の持続期間は最小で 427 日（14.0 ヵ月）、一部の被験者は血小板反応が 1661 日（54.6 ヵ月）であり、R788 の血小板反応は持続していた。
- 本試験で確認された R788 の安全性プロファイルは、ITP 患者を対象とした主要な第 III 相臨床試験及び関節リウマチ患者を対象とした過去に実施した試験で確立された安全性プロファイルとおおむね一致していた。
- 本試験により、持続性/慢性 ITP 患者に R788 を継続投与したときの有効性及び安全性が確認された。

2.7.6.28 関節リウマチ患者を対象としたアジア第 II 相臨床試験（D4300-008）

添付資料 5.3.5.4.1（参考資料）

2.7.6.28.1 試験方法

治験の標題： A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Dose Ranging Study in Asia Evaluating Efficacy and Safety of Fostamatinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Who are Inadequate Responders to Methotrexate Therapy (OSKIRA-Asia-1)	
治験実施医療機関：計 42 施設	
治験期間： 治験開始日：2012 年 4 月 9 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2013 年 7 月 17 日（最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 II 相
目的： 1. 主要目的 活動性関節リウマチ（RA）患者を対象に、米国リウマチ学会（ACR）の 20%改善基準（ACR20）で評価された、Week 12 の RA の徴候及び症状の所見により、プラセボ+メトトレキサートと比較したときの R788 とメトトレキサート併用の 4 種類の経口投与方法の有効性を検討する。 2. 副次目的 ・ACR20、ACR50%改善基準（ACR50）、ACR70%改善基準（ACR70）、RA 改善の ACR 指数（ACRn）及び ACR スコアの各項目について R788 の有効性を評価する。 ・Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）を用いて R788 投与後の身体機能状態を評価する。 ・28 関節を用いる Disease Activity Score（DAS28）及び DAS 欧州リウマチ学会（EULAR）の改善基準により R788 の有効性を評価する。 ・36-item Short Form Health Survey（SF-36）質問票を用いて、R788 が健康関連 QOL に及ぼす効果を検討する。 3. 安全性の目的 ・R788 の安全性及び忍容性を評価する。 ・試験対象集団における UGT1A1 をコードする遺伝子の変異と、R788 の安全性及び忍容性との関連性を検討する。	
治験方法： 本試験は、メトトレキサート療法の効果が不十分な活動性 RA を有するアジア人を対象に、R788 の有効性及び安全性を検討することを目的とした 12 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。被験者を以下のように各投与群に無作為に割り付けた。 用法 A 群：R788 100 mg 1 日 2 回 12 週間 用法 B 群：R788 100 mg 1 日 2 回 4 週間、その後 150 mg 1 日 1 回 Week 12 まで 用法 C 群：R788 75 mg 1 日 2 回 12 週間 用法 D 群：R788 50 mg 1 日 2 回 12 週間 用法 E 群：プラセボ 1 日 2 回 12 週間 忍容性の管理のために、用法 A、B 及び C 群の被験者では 100 mg 1 日 1 回への減量が可能であり、用法 E 群の被験者ではプラセボ 1 日 1 回への減量が可能であった。減量した被験者は、試験の残期間では減量後の用量を維持することとした。用法 D 群の被験者は、減量基準に該当してもさらなる減量ができないため、中止することとした。再増量は不可とした。 試験期間中、全被験者はメトトレキサートの安定した基礎治療（7.5～25 mg/週）を維持することとした。無作為割付けは国別に層別化した。治験実施医療機関ごとに、腫大して圧痛のある関節数を測定するために、他の試験評価及び投与方法について盲検化された、経験豊富な独立した関節評価者を設置した。安全性評価委員会は蓄積された安全性データを検討し、盲検化された心血管判定委員会は事前に定義された潜在的な心血管の有害事象を検討した。 12 週間の投与期間中、疾患が適切に管理された状態で完了した被験者は、治験担当医師の裁量で、R788 100 mg 1 日 1 回を投与する長期継続投与試験（D4300-029）に移行可能とした。	
被験者数（計画時及び解析時）： 1. 目標症例数 175 例（各群 35 例） 【目標症例数の設定根拠】 1 群 35 例の症例数は、プラセボ反応率を 30%と仮定した場合、有意水準両側 0.2 で Week 12 に ACR20 反応を達成した被験者の割合が 25%増加することを検出するために、検出力を 80%として算出した。	

2. 解析対象症例数
Full analysis set：163 例

診断及び主な組入れ基準：
18 歳以上の男性又は女性で、メトトレキサート療法の効果が不十分な活動性 RA を有する患者

治験薬、用量及び投与方法：
R788 錠 青色 デボス加工錠 50 mg
R788 錠 青色 素錠 25 mg
プラセボ錠 25 mg、50 mg

【対照薬の設定根拠】
安定したメトトレキサート療法を背景に、プラセボ対照を含めることで、疾患の自然変動との関連において、経時的な変化を評価することができる。

用法・用量
R788 又はプラセボ（青色、フィルムコート、50 mg 又は 25 mg）錠を 1 日 2 回（朝 1 回及び夕 1 回）経口投与した。錠剤は食前食後を問わず投与可能であったが、CYP3A4 を阻害することが知られている飲食物との投与は不可とした。忍容性の管理のため、R788 100 mg 1 日 1 回への減量は可能とした。

【用法・用量の設定根拠】
本試験では、用法・用量は、欧米人及び日本人を対象とした第 I 相臨床試験での試験成績、並びに国際共同第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で用いられた用量に基づいている。
被験者集団における R788 の用量反応性をより深く把握するために、R788 75 mg 及び 50 mg 1 日 2 回の用量を検討することとした。一貫した 1 日 2 回投与スケジュールにより、用量-反応関係の明確な解釈が可能になる。

投与期間：
投与中止基準を該当しない限り、投与は 12 週間継続した。予定された投与期間を完了した被験者は、長期継続投与試験（D4300-029）で R788 を継続可能であった。

評価基準：
1. 有効性
1) 主要評価項目
・Week 12 の ACR20
2) 副次評価項目
・ACR20、ACR50、ACR70、ACRn 及び ACR の各項目（腫大関節数、圧痛関節数、患者の疼痛評価、患者の全般的活動性評価、医師の全般的活動性評価、患者の身体機能評価（HAQ-DI により評価）、C-反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度）
・HAQ-DI スコア：HAQ-DI 反応
・DAS28：DAS28≤3.2（低疾患活動性）、DAS28>1.2 の改善（臨床的に重要な変化）、DAS EULAR 反応
・SF-36 身体的及び精神的項目スコア（PCS 及び MCS）

2. 安全性評価項目
・有害事象（心血管（CV）事象の独立判定を含む）、重篤な有害事象、重篤な感染性事象、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、尿検査、身体検査
・UGT1A1 28 遺伝子型

統計手法：
最大の解析対象集団は、有効性及び安全性データを報告するための主要な集団であり、治験薬を 1 回以上投与された全被験者から構成された。最大の解析対象集団の被験者を、無作為に割り付けられた投与群に従って解析した（intention-to-treat の原則）。
R788 の各投与方法（A、B、C、D 群）を、12 週までのすべての計画されたベースライン後の評価について、プラセボと比較した。主要評価項目である Week 12 の ACR20 は、国を層別因子とした Mantel-Haenszel アプローチを用いて、レスポンダー（ACR20 を達成した被験者）の割合の投与群間差を評価した。各比較について、調整した群間差及び 80%信頼区間（CI）を提示した。0.2 未満の両側 p 値を統計学的に有意とみなした。多重性の調整は実施しなかった。

本試験では 5 つの重要な副次評価項目を設定した。
・Week 1 に ACR20 を達成した被験者の割合
・Week 12 に ACR50 を達成した被験者の割合
・Week 12 に ACR70 を達成した被験者の割合
・Week 12 に DAS28 3.2 以下を達成した被験者の割合
・Week 12 に HAQ-DI 0.22 以上の減少を達成した被験者の割合

各時点における ACR20、ACR50 及び ACR70 の解析は、国を層別因子とした Mantel-Haenszel アプローチを用い

て、レスポンダーの割合の投与群間差を評価した。各時点の ACRn スコアは、ノンパラメトリック法（国を層別因子とした van Elteren test）を用いて解析した。各時点における ACR の各項目は、連続共変量としてのベースライン、因子としての投与及び国を含む共分散分析（ANCOVA）を用いて、ベースラインからの変化量を解析した。各時点における DAS28 スコアは、ACR の各項目と同様の ANCOVA モデルを用いて評価した。各時点における DAS28 EULAR response（No response、Moderate response 及び Good response）は、投与及び国を因子とした比例オッズモデルを用いて解析した。各時点で低疾患活動性（DAS28 3.2 以下）を達成及び DAS28 スコアの臨床的に重要な変化（DAS28 スコア 1.2 超の改善）を達成と分類された被験者の割合を、投与方法及び国を因子としたロジスティック回帰を用いてそれぞれ解析した。ACR の各項目としての HAQ-DI スコアの解析に加えて、各時点における HAQ レスポンダーに分類された被験者の割合を、投与方法及び国を因子としたロジスティック回帰を用いて解析した。SF-36 は、経時的なベースラインからの変化として要約した。PCS 及び MCS は、ACR の各項目について要約された ANCOVA モデルを用いて、各時点で解析した。

データの最終盲検下レビュー中に、香港での登録が少なかった（5 例）ことが指摘された。そこで、より頑健な解析を行うために、国を因子とする統計モデルを適用する際には、香港と台湾を同一グループとして扱うこととした。
試験が早期に終了したことを考慮して、一部の解析は治験実施計画書に記載されているものと比較して縮小され、サブグループ解析又は感度分析は実施されなかった。これらの変更は、開鍵前に統計解析計画書に明記された。HAQ-DI の個々の項目及び SF-36 のドメインスコアは一覧に示すのみとした。試験の早期終了により中止した被験者については、中止日以降の予定来院の補完を行わなかった。

2.7.6.28.2 試験結果

2.7.6.28.2.1 被験者の内訳

全体で 298 例の被験者が本試験に登録された。このうち、163 例が R788 の用法 A 群 31 例、用法 B 群 33 例、用法 C 群 33 例、用法 D 群 33 例及びプラセボ群 33 例に無作為割付けされた。R788 の用法 A 群、用法 B 群、用法 C 群及び用法 D 群でそれぞれ 77.4%、72.7%、63.6%及び 75.8%の被験者が 12 週間の試験投与を完了し、プラセボ群で 75.8%の被験者が 12 週間の試験投与を完了した。最も多い中止理由は、試験の早期終了（全体で 34 例（20.9%）、投与群間でばらつきは認められなかった）であり、用法 B 群の 1 例は、試験特有の中止基準であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はビリルビンが正常値上限の 5 倍以上の上昇により、試験を中止した。

日本 66 例（40.5%）、ベトナム 31 例（19.0%）、タイ 24 例（14.7%）、台湾 23 例（14.1%）、韓国 14 例（8.6%）及び香港 5 例（3.1%）の被験者が割り付けられ、用法群間で各国の例数にばらつきは認められなかった。

2.7.6.28.2.2 被験者背景

全体的に、本疾患の患者集団で予測されたとおりであった。年齢の中央値は 55 歳（範囲：21～74 歳）、女性が 87.1%であり、全員がアジア人であった。人口統計学的に群間にばらつきは認められなかった。しかし、用法群の規模が小さかったため、男性被験者数及び 65 歳以上の被験者数に若干のばらつきがみられたが、結論に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ベースライン特性（CV 既往歴、RA 既往歴及び RA 治療歴を含む）は、本疾患の患者集団で予測されたとおりであり、群間で差は認められなかった。ベースライン時のメトトレキサートの週平均投与量は 11.8 mg であった。ベースラインの疾患活動性（DAS28-CRP）の平均値は、R788 の用法 A 群 5.76、用法 B 群 6.07、用法 C 群 5.59、用法 D 群 5.41 及びプラセボ群 5.70 であり、用法 B 群で高く、用法 D 群で低く、群間で異なっていた。

2.7.6.28.2.3 有効性

主要評価項目の Week 12 の ACR20 改善率は、プラセボ（32.1%）と比較して、R788 の用法

A 群（53.8%）及び用法 B 群（55.2%）で統計学的に有意な改善を達成したが、用法 C 群（25.9%）又は用法 D 群（46.4%）では達成しなかった（表 2.7.6.28.2.3-1）。

表 2.7.6.28.2.3-1　ACR20 - Week 12 の ACR20 を達成した被験者の割合

Treatment	n	Number (%) of patients	Comparison with placebo		
			Weighted difference in proportion	80% CI	2-sided p-value
Placebo (N=33)	28	9 (32.1)			
R788 100 mg bid (N=31) - Group A	26	14 (53.8)	0.23	0.07, 0.39	0.059
R788 100 mg bid (4 wks) then 150 mg qd (N=33) - Group B	29	16 (55.2)	0.24	0.08, 0.39	0.054
R788 75 mg bid (N=33) - Group C	27	7 (25.9)	−0.06	−0.20, 0.08	0.570
R788 50 mg bid (N=33) - Group D	28	13 (46.4)	0.14	−0.02, 0.29	0.262

Non-responder imputation (baseline observation carried forward) was applied following premature withdrawal, or increased dose of methotrexate or any disease-modifying anti-rheumatic drug initiation, or following receipt of any parenteral steroids, or for patients with no post baseline data. Subjects who prematurely withdrew due to project closure had no imputation applied. 80% CIs and p-values were calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by pooled country.
(Source: 5.3.5.4.1 Clinical Study Report Synopsis Table S2)

2.7.6.28.2.4 安全性

2.7.6.28.2.4.1 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.28.2.4.1-1 及び表 2.7.6.28.2.4.1-2 に示した。有害事象のうち、治験責任医師又は治験分担医師が R788 との因果関係があると判定したものを副作用として取り扱った。

有害事象の発現率は、プラセボ群 60.6%（20/33 例）に対して、R788 用法 A 群 74.2%（23/31 例）、用法 B 群 69.7%（23/33 例）、用法 C 群 63.6%（21/33 例）及び用法 D 群 72.7%（24/33 例）であった。いずれかの R788 投与群で発現率 10%以上の有害事象は、高血圧、下痢及び好中球減少症であった。発現した有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

副作用の発現率は、プラセボ群 24.2%（8/33 例）に対して、R788 用法 A 群 58.1%（18/31 例）、用法 B 群 57.6%（19/33 例）、用法 C 群 48.5%（16/33 例）及び用法 D 群 42.4%（14/33 例）であった。いずれかの R788 投与群で発現率 5%以上の副作用は、高血圧、好中球減少症、下痢、上気道感染、鼻咽頭炎、白血球減少症、蜂巣炎及び脱毛症であった。

本試験で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 6 例に認められ、高血圧（用法 A 群）、ウイルス性喉頭炎（用法 A 群）、下痢（用法 B 群）、手根管症候群（用法 D 群）、骨粗鬆症（用法 D 群）及び関節リウマチ（用法 D 群及びプラセボ群）であったが、因果関係が否定されなかった事象は高血圧及び下痢のみであった。

中止に至った有害事象は 5 例に認められ、膿疱性皮疹（用法 A 群）、糞線虫症（用法 C 群）、好中球減少症（用法 C 群）、斑状皮疹（用法 C 群）及び嘔吐（プラセボ群）であった。

表 2.7.6.28.2.4.1-1 有害事象の発現状況（いずれかの R788 投与群で 5%以上）

Group	プラセボ		用法 A		用法 B		用法 C		用法 D	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	33	---	31	---	33	---	33	---	33	---
Total	20	60.6	23	74.2	23	69.7	21	63.6	24	72.7
高血圧	2	6.1	9	29.0	6	18.2	6	18.2	3	9.1
下痢	0	0.0	5	16.1	6	18.2	2	6.1	1	3.0
好中球減少症	3	9.1	4	12.9	2	6.1	4	12.1	5	15.2
上気道感染	1	3.0	3	9.7	2	6.1	1	3.0	0	0.0
胃炎	1	3.0	3	9.7	1	3.0	0	0.0	1	3.0
鼻咽頭炎	0	0.0	2	6.5	0	0.0	2	6.1	3	9.1
嘔吐	1	3.0	2	6.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	0	0.0	1	3.2	2	6.1	1	3.0	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	1	3.2	0	0.0	0	0.0	2	6.1
発熱	0	0.0	0	0.0	1	3.0	2	6.1	2	6.1
ウイルス性上気道感染	0	0.0	0	0.0	1	3.0	0	0.0	2	6.1
咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	9.1	0	0.0
白血球減少症	2	6.1	0	0.0	0	0.0	1	3.0	2	6.1
脱毛症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.1

用法 A：R788 100 mg 1 日 2 回投与
用法 B：R788 100 mg 1 日 2 回で 4 週間導入投与後、R788 150 mg 1 日 1 回で Week 12 まで維持投与
用法 C：R788 75 mg 1 日 2 回投与
用法 D：R788 50 mg 1 日 2 回投与
MedDRA version 16.0
(Source: 5.3.5.4.1 Table 11.3.2.3)

表 2.7.6.28.2.4.1-2 副作用の発現状況（いずれかの R788 投与群で 5%以上）

Group	プラセボ		用法 A		用法 B		用法 C		用法 D	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	33	---	31	---	33	---	33	---	33	---
Total	8	24.2	18	58.1	19	57.6	16	48.5	14	42.4
高血圧	2	6.1	9	29.0	6	18.2	5	15.2	2	6.1
好中球減少症	1	3.0	4	12.9	2	6.1	4	12.1	4	12.1
下痢	0	0.0	3	9.7	4	12.1	1	3.0	1	3.0
上気道感染	0	0.0	2	6.5	2	6.1	1	3.0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0.0	1	3.2	0	0.0	2	6.1	1	3.0
白血球減少症	2	6.1	0	0.0	0	0.0	1	3.0	2	6.1
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.1
脱毛症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.1

用法 A：R788 100 mg 1 日 2 回投与
用法 B：R788 100 mg 1 日 2 回で 4 週間導入投与後、R788 150 mg 1 日 1 回で Week 12 まで維持投与
用法 C：R788 75 mg 1 日 2 回投与
用法 D：R788 50 mg 1 日 2 回投与
MedDRA version 16.0
(Source: 5.3.5.4.1 Table 11.3.2.6)

2.7.6.28.2.4.2 臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図

R788 の既知の安全性プロファイルと同様に、血圧上昇、好中球数減少、ALT 増加及び AST 増加が認められたが、これらの所見は可逆的で管理可能であり、ほとんどは軽度又は中等度であった。

その他、臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

2.7.6.28.3 結論

- 有効性の主要評価項目である Week 12 の ACR20 改善率は、R788 100 mg 1 日 2 回投与群で 53.8%、及び R788 100 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後に 150 mg 1 日 1 回に切り替えた群で 55.2%

であり、プラセボ群（32.1%）と比較して統計学的に有意な改善を達成したが、R788 75 mg 1 日 2 回投与群（25.9%）又は R788 50 mg 1 日 2 回投与群（46.4%）では達成しなかった。

- R788 100 mg 1 日 2 回投与群のみで統計学的に有意な改善を達成した HAQ-DI を除き、R788 100 mg 1 日 2 回投与群及び R788 100 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後に 150 mg 1 日 1 回に切り替えた群において、すべての徴候、症状及び機能評価の主要な副次評価項目で、統計学的に有意な改善を達成した。R788 の効果は、R788 100 mg 1 日 2 回を投与された被験者では、1 週という早い時期に認められた。
- 最も多く報告された有害事象（プラセボよりも R788 で高頻度に報告された有害事象）は、高血圧、下痢及び好中球減少症であった。R788 の既知の安全性プロファイルと一致して、試験中に、R788 投与被験者において、血圧上昇、下痢、好中球数の減少、ALT 増加及び AST 増加が認められた。これらは一般的に可逆的であり、管理可能であった。これらの所見は全体的に、軽度から中等度であった。
- 本試験で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び重篤な感染性事象の発現率は低かった。心血管系事象と判定された有害事象はなかった。薬剤性肝障害の可能性に関して、ALT/AST の正常値上限の 3 倍以上及び総ビリルビンの正常値上限の 2 倍以上という血液生化学的基準を満たす被験者は認められなかった。
- 本試験で R788 とメトトレキサートを併用した場合の安全性及び忍容性は、R788 の臨床試験で以前に観察された所見とおおむね一致していた。

2.7.6.29 関節リウマチ患者を対象としたアジア長期投与試験（D4300-029）

添付資料 5.3.5.4.2（参考資料）

2.7.6.29.1 試験方法

治験の標題：
A Long-term Study to Assess the Safety of Fostamatinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Asia (OSKIRA-Asia-1X)

治験実施医療機関：計 35 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2012 年 7 月 19 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2013 年 7 月 23 日（最後の被験者の最終来院日）	第 II 相

目的：
1. 主要目的
活動性関節リウマチ（RA）患者を対象に、R788 の長期投与時の安全性及び忍容性を有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン、心電図及び身体検査により評価する。

2. 副次目的
・American College of Rheumatology（ACR）の診断基準及び 28 関節を用いる Disease Activity Score（DAS28）の各項目について R788 の有効性を評価する。
・Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）を用いて R788 投与後の身体機能状態を評価する。
・36-item Short Form Health Survey（SF-36）質問票を用いて、R788 が健康関連 QOL に及ぼす効果を検討する。

治験方法：
本試験は、関節リウマチ患者を対象としたアジア第 II 相臨床試験（D4300-008）を完了した患者を対象とした長期継続投与試験で、非盲検下で全例に、通常のメトトレキサート療法と併用して R788 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。
少なくとも D4300-008 試験の結果が得られるまでは、再燃中を除き、高用量（100 mg 1 日 1 回超）の長期治療は認められなかった。再燃中は、D4300-008 試験で血圧の上昇による用量の減量があった患者を除き、R788 150 mg 1 日 1 回への増量が認められた（最長 4 週間）。疾患がコントロールされている場合、すべての患者は 100 mg 1 日 1 回に減量した。増量している期間については、増量開始から 2 週間後及び 4 週間後に追加来院を行った。
病状が悪化している、すなわち、再燃治療のための短期間の増量（最長 4 週間）と既存の治療法で十分にコントロールされていないと治験担当医師が判断した場合は、R788 の投与を中止した。

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 目標症例数
150 例

【目標症例数の設定根拠】
R788 の長期的な安全性を評価するため D4300-008 試験に参加した被験者とした。なお、登録される最低症例数及び最大症例数は規定しなかった。

2. 解析対象症例数
Full analysis set：115 例

診断及び主な組入れ基準：
18 歳以上の男性又は女性で、メトトレキサート療法の効果が不十分な活動性 RA を有する D4300-008 試験を完了した患者

治験薬、用量及び投与方法：
R788 青色 デボス加工錠 50 mg

用法・用量
治験薬は 1 日 1 回経口投与した。Visit 1（Week 0）では、すべての評価終了後に治験薬の初回投与を行った。
治験薬は、食事の有無に関わらず投与できる。CYP3A4 を阻害することが知られているグレープフルーツジュースや他の食品/飲料と一緒に投与してはならない。胃の不調がある場合は、食後投与することが望ましい。

【用法・用量の設定根拠】
R788 100 mg 1 日 1 回は、D4300-008 試験における 1 日の総投与量の最低用量と同量であり、アジア人被験者において高い曝露量を期待できる用量として選択された。

投与期間：
本試験の適応症について、当該国で製造販売承認取得されるまで継続することとした。

評価基準：
1. 安全性

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、重篤な感染事象の発現例数、心電図、臨床検査及び身体検査 2. 有効性 ・ACR 改善率（腫脹関節数、圧痛関節数、患者の疼痛評価、患者の全般的活動性評価、医師の全般的活動性評価、患者の身体機能評価（HAQ-DI により評価）、C-反応性蛋白及び赤血球沈降速度） ・DAS28 スコア ・HAQ-DI スコア ・SF-36
統計手法： 本試験は、関節リウマチの適応症に対する開発中止により、早期に終了した。人口統計学的データ及び有害事象について簡潔に要約した。なお、有効性評価項目については評価しなかった。

2.7.6.29.2 試験結果

2.7.6.29.2.1 被験者の内訳及び背景

D4300-008 試験を完了し、治験の組入れ対象として適切であると判断された 115 例に R788 を投与した。このうち日本人は 47 例であった。なお、関節リウマチの適応症に対する開発中止により、本試験を早期に終了した。

被験者の性別は女性 87.8%であり、年齢の中央値は 54 歳（範囲：28～73 歳）であった。

2.7.6.29.2.2 安全性

2.7.6.29.2.2.1 有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.29.2.2.1-1 に示した。

有害事象の発現率は 62.6%（72/115 例）であり、発現率 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、高血圧、関節リウマチ及び好中球減少症であった。

有害事象（脂漏性角化症、頭痛）、又は治験実施計画書に規定された理由（好中球減少症）による中止は 3 例であった。重篤な有害事象は R788 投与中に 4 例 4 件（脂漏性角化症、急性膵炎、骨壊死及び交通事故）認められた。死亡又は心血管系の有害事象と判断された事象はなかった。全体として、本試験における重篤な有害事象及び有害事象による中止の発現率、特性、重症度は、これまでに実施した関節リウマチ患者を対象とした試験で観察されたものと一貫していた。

表 2.7.6.29.2.2.1-1 有害事象の発現状況（全被験者において 2%以上）

PT	R788 100 mg 1 日 1 回	
	n	%
N	115	---
Patients with any AE	72	62.6
鼻咽頭炎	14	12.2
高血圧	7	6.1
関節リウマチ	7	6.1
好中球減少症	6	5.2
尿路感染	5	4.3
湿疹	5	4.3
発熱	4	3.5
上気道感染	4	3.5
下痢	3	2.6
消化不良	3	2.6
胃炎	3	2.6
疲労	3	2.6
血圧上昇	3	2.6

PT	R788 100 mg 1 日 1 回	
上気道の炎症	3	2.6

MedDRA version 16.0.
(Source: 5.3.5.4.2, Table 11.3.2.1)

2.7.6.30 付録：重篤な有害事象の叙述

本項では、死亡、並びに治験薬である R788 との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と治験担当医師に判定されたその他の重篤な有害事象について叙述した。

2.7.6.30.1 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（R788-1301）

2.7.6.30.1.1 死亡

R788-1301 試験において死亡例は認められなかった。

2.7.6.30.1.2 死亡を除くその他の重篤な有害事象

2.7.6.30.1.2.1 R788 群

被験者番号 [redacted]

- Preferred Term [AE Verbatim term]
  Diarrhoea [Diarrhea]
- Group(Perod I /Period II and after)
  R788/R788
- Sex
  Female
- Age (years)
  5[redacted]
- Race
  JAPANESE
- Primary Disease
  Idiopathic Thrombocytopenic Purpura
- Onset (yyyy-mm)
  [redacted]-[redacted]
- Start Date of Study Drug Treatment (yyyy-mm-dd)
  Day 1*
- Start Date of R788 Treatment (yyyy-mm-dd)
  Day 1*
- Duration of Study Drug Treatment (days)
  365
- Duration of R788 Treatment (days)
  365
- Complication (any concurrent disease at the time of signing informed consent)
  Hypertension， Hyperlipidaemia， Dyspepsia， Hypoaesthesia， Headache， Pain in extremity，Nephrolithiasis
- Medical History of Autoimmune Diseases

—

- Other Adverse Event
  Abdominal pain upper，Hypertension，Diarrhoea，Epistaxis，Constipation，Erythema，Pruritus，Cough
- Prior Medication for ITP
  —
- Prior Treatment for ITP
  —
- Concomitant Medication (Route)
  Prednisolone(ORAL)，Dexamethasone sodium phosphate(PARENTERAL)，Alendronate sodium(ORAL)，Vonoprazan fumarate(ORAL)，Acotiamide hydrochloride trihydrate(ORAL)，Amlodipine besilate(ORAL)，Azilsartan(ORAL)，Atorvastatin calcium trihydrate(ORAL)，Mecobalamin(ORAL)，Paracetamol(ORAL)，Carbazochrome sodium sulfonate(PARENTERAL)，Tranexamic acid(PARENTERAL)，Carbohydrates nos;Potassium chloride; Sodium chloride;Sodium lactate(PARENTERAL)，Loperamide hydrochloride(ORAL)，Magnesium oxide(ORAL)，Sodium picosulfate(ORAL)，Guaiazulene(TOPICAL)，Betamethasone valerate;Gentamicin sulfate(TOPICAL)，Ketoprofen(TOPICAL)，TOZINAMERAN(PARENTERAL)，Midazolam(PARENTERAL)，Dimeticone(ORAL)，Heparinoid(TOPICAL)，Carbocisteine(ORAL)，Dextromethorphan hydrobromide(ORAL)
- Period
  TREATMENT I
- Timing of onset - Study Drug (days after initial dose)
  19
- Timing of onset - R788 (days after initial dose)
  19
- Severity
  SEVERE
- Causality
  RELATED
- Action Taken with Study Treatment I
  DOSE REDUCED，DRUG INTERRUPTED
- Action Taken with Study Treatment II
  —
- Action Taken with Study Treatment III
  —
- Other Action Taken
  CONCOMITANT MEDICATION(Period1)/[rehydration(Period1)]
- Seriousness
  Initial or Prolonged Hospitalization

- Outcome

  RECOVERED/RESOLVED

- Duration of AE (days)

  8

- Description

  [redacted]：収縮期血圧 140 mmHg 台。アムロジン 5 mg から 7.5 mg に増量。

  [redacted]：収縮期血圧 160 mmHg 台。アムロジン 7.5 mg から 10 mg に増量。

  Day 1*　：R788 100 mg BID 投与開始。PSL2.0 mg 併用。

  Day 19*：下痢、高血圧 発現

  Day 21*：下痢（Grade 3）による睡眠の妨げ、高血圧（自宅測定 140-160 mmHg）による頭痛あり。最後の治験薬服用。

  Day 22*：被験者から CRC へ下痢、高血圧の連絡。下痢に対し十分水分を取るよう指導、治験担当医師より休薬の指示あり。

  Day 23*：朝[redacted]時頃ふらつき、立ち眩みがあり救急要請。下痢は 1 日 10 回程度認められており、SCre 上昇（2.64 mg/dL）から脱水状態が考えられる。下痢に伴う循環血漿量低下によるものと思われる血圧の低下あり（収縮期 80-90 mmHg 拡張期 50-60 mmHg 台）。入院下で補液にて対応することとなった。ロペラミドカプセル 1 日 2 回 1 回 1 mg 適宜内服。

  Day 24*：下痢回数は 1 日 8 回程度に改善（Grade 3）

  Day 25*：午前中まで 3 時間に 1 回の排便（4 回）あったが、午後になり排便回数 0 回となり、Grade1 まで回復したと判断した。ロペラミド中止。

  Day 26*：SCre 値の改善（0.83 mg/dL）あり。下痢はなくなり排便回数も 0 回となる。血圧は回復（収縮期 110 mmHg 拡張期 60 mmHg 台）。

  Day 27*：便秘となりピコスルファートナトリウム内用液適宜 1 日 1 回寝る前開始。排便回数 0 回。

  Day 28*：便秘継続のため酸化マグネシウム錠 1 日 1500 mg1 日 3 回適宜内服。

  Day 30*：治験薬 100 mg 1 錠朝食後で再開。下痢もなく通常便が 1 日 1 回出る程度。

  Day 32*：収縮期 160 mmHg 台まで上昇。

  Day 33*：院内採血の結果血小板が 15,000/μL と顕著な低下を認めた。

  Day 34*：血圧上昇あり（収縮期 165 mmHg 拡張期 93 mmHg）。アムロジピン 1 回 2.5 mg 1 日 2 回開始。

  Day 36*：血小板が 13000/μL と低下。デキサメタゾン 40 mg DIV/日で救済薬の使用。

  Day 37*：下痢が Grade 1 で再発。

  Day 39*：ロペラミドカプセル 1 日 2 回 1 回 1 mg適宜内服。

  Day 40*：血小板は 50000/μL まで上昇。

  Day 41*：血圧収縮期 137 mmHg 拡張期 74 mmHg。退院となる。

- Comment (Principal Investigator)

  Day 23*　　に治療のため入院が必要であったため、重篤な有害事象として報告した。治験薬の副作用として「下痢」が既知であり、被験者はもともと便秘体質であったが、治験薬服用とともに普通便から軟便、下痢と悪化していったため因果関係をありとした。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Day 25*　　に下痢は回復し、治験薬の再開後に再発したが、SAE に該当する程度ではなく、ロペラミドでコントロール可能な範囲内である。また、治験薬再開後に高血圧も再発しているがこれも降圧薬によりコントロール可能な範囲内と判断している。今後下痢の再発に留意し治験を継続する。本報告をもって SAE 報告を終了する。

- Comment (Sponsor)

下痢は治験薬概要書にも、本剤で多く認められている副作用として記載されており、便秘気味の被験者が本剤投与後から下痢へ移行していたことから、本剤と関連ありと判断する。

本治験は現在も継続中であり、各被検者の割り付け情報の盲検性を維持する必要があること、本件は既に軽快しており割付情報が本件の治療方針に影響を与えるとは思われないこと、報告医師から割り付け情報の開鍵要求は出ていないことから、本患者の割り付け情報の開鍵は行わない。

被験者番号 [redacted]

- Preferred Term [AE Verbatim term]:
  Thrombocytopenia [Thrombocytopenia due to liver dysfunction]
- Group(Perod I /Period II and after)
  R788
- Sex
  Female
- Age (years)
  5[redacted]
- Race
  JAPANESE
- Primary Disease
  Idiopathic Thrombocytopenic Purpura
- Onset (yyyy-mm)
  [redacted]-[redacted]
- Start Date of Study Drug Treatment (yyyy-mm-dd)
  Day 1*
- Start Date of R788 Treatment (yyyy-mm-dd)
  Day 1*
- Duration of Study Drug Treatment (days)
  64
- Duration of R788 Treatment (days)
  64
- Complication (any concurrent disease at the time of signing informed consent)
  Uterine leiomyoma，Seasonal allergy，Periodontitis
- Medical History of Autoimmune Diseases
  —

- Other Adverse Event
  Diarrhoea，Eczema，Hepatic function abnormal，Mouth haemorrhage，Constipation，Purpura
- Prior Medication for ITP
  Venoglobulin IH，Kenketu glovenin-I
- Prior Treatment for ITP
  —
- Concomitant Medication (Route)
  Prednisolone(ORAL)，Dexamethasone(ORAL)，Immunoglobulin human normal(PARENTERAL)，Platelets, concentrated(PARENTERAL)，Eltrombopag olamine(ORAL)，Famotidine(ORAL)，Lidocaine(PARENTERAL)，Loperamide hydrochloride(ORAL)，Magnesium oxide(ORAL)，Sennoside a+b(ORAL)
- Period
  TREATMENT I
- Timing of onset - Study Drug (days after initial dose)
  50
- Timing of onset - R788 (days after initial dose)
  50
- Severity
  MODERATE
- Causality
  RELATED
- Action Taken with Study Treatment I
  DOSE NOT CHANGED
- Action Taken with Study Treatment II
  —
- Action Taken with Study Treatment III
  —
- Other Action Taken
  CONCOMITANT MEDICATION(Period I)/[Platelet transfusion(Period I)]
- Seriousness
  Initial or Prolonged Hospitalization
- Outcome
  RECOVERING/RESOLVING
- Duration of AE (days)
  (On going)
- Description
  20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験についての同意説明および同意取得し、観察期開始。
  Day 1*　　：適格性に問題なく、盲検下での治験薬投与開始（第 I 期）となった。
  Day 7*　　：Day 7~8*、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の下痢（Grade 1）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

が発現した。

Day 29*　　：Week 4 来院。Day 29~31*、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の下痢が発現、血小板値は 42000/μL だが、下痢のため、治験薬は維持用量となる。肝機能値は AST 値：26 U/L、ALT 値 22 U/L と問題なし。

Day 35*　　:Day 35*、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の下痢（Grade 2）が発現した。

Day 39*　　:Day 39*～治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の下痢（Grade 1 又は 2）が発現した。

Day 43*　　：Week 6 来院。血小板値 20000/μL に低下したが、下痢が継続しているため、治験薬は維持用量で継続。

Day 47*　　:Day 43*に治験で実施した規定検査の採血結果より、肝機能値の上昇がみられ、薬剤性肝障害が疑われたため、Day 47* 夜分より治験薬を休薬するよう電話連絡で指示する。またその際、肝倦怠感や疲労感はなく、眼球結膜の黄染ないことを確認。

Day 50*　　：肝機能値上昇のため、消化器内科受診。肝機能評価のための院内採血実施。また、問診にて生活習慣に変化がないことを確認。腹部エコーでは肝内に明らかな腫瘤性病変は認められず。規定外で血液内科受診。皮下出血に加え、昨日から口腔内血腫も認められたこと、血小板値 6000/μL であったため緊急入院となった。入院後、血小板 10 単位輸血実施、同日より献血ベニロン-I 静注用 5 g/100 mL 4V、デカドロン錠 40 mg/日も開始となった。

Day 51*　　：院内採血の結果、血小板値は 17000/μL であった。

Day 52*　　：院内採血の結果、血小板値は 88000/μL であり、献血ベニロン-I 静注用は本日で終了となった。

Day 53*　　：院内採血の結果、血小板値は 141000/μL であり、血小板数増加のため退院となった。

Day 57*　　：Week 8 来院。院内採血の結果、血小板値：231000/μL、AST 値：54 U/L、ALT 値：155 U/L、ALP 値：254 U/L、LDH 値：253 U/L、γ-GTP 値：104 U/L、T-BiL 値：0.5 mg/dL、改善傾向であった。

Day 64*　　：規定外来院。院内採血の結果、血小板値：15000/μL、AST 値：41 U/L、ALT 値：81 U/L、LDH 値：242 U/L、γ-GTP 値：79 U/L、T-BiL 値：0.5 mg/dL。血小板値が再度低下したため、治験中止の判断。また救済薬デカドロン錠 40 mg/日開始、更に緊急回避として併用禁止薬のレボレード 12.5 mg/日が開始となる。

Day 67*　　：中止時検査実施。院内採血の結果、血小板値：151000/μL。

Day 71*　　：規定外来院。院内採血の結果、血小板値：86000/μL、AST 値：22 U/L、ALT 値：33 U/L、LDH 値：280 U/L、γ-GTP 値：63 U/L、T-BiL 値：0.6 mg/dL。

Day 78*　　：後観察来院：院内採血の結果、血小板値：41000/μL、AST 値：31 U/L、ALT 値：34 U/L、LDH 値：290 U/L、γ-GTP 値：54 U/L、T-BiL 値：0.6 mg/dL。

Day 85*　　：規定外来院。院内採血の結果、血小板値：82000/μL、AST 値：25 U/L、ALT 値：26 U/L、LDH 値：253 U/L、γ-GTP 値：40 U/L、T-BiL 値：0.7 mg/dL。肝機能値の軽度異常については、レボレードの影響もあるため今後の追跡は不要と考える。血小板値は治験開始前と同等まで回復しているため軽快とし、今後の追跡は不要でありこの報告をもって最終報

とする。

- Comment (Principal Investigator)

血小板の低下について、肝機能障害による影響を否定できず、肝機能検査値上昇は、以下の検査結果から他の要因は考えられず治験薬との因果関係はあると考える。また、血小板値の低下は肝機能障害に伴うものだが、肝機能検査値の上昇自体は SAE には該当しないと考える。

– 飲酒の有無：毎日発泡酒 350 mL を 1 缶
– 食生活パターンの変化の有無：変化なし
– サプリメント等の摂取有無：なし
– 併用薬の追加、変更の有無：なし
– 過去に測定した肝胆系項目（AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、総ビリルビンなど）結果：AST：66（[redacted]）ALT：49（[redacted]）、LDH：271（[redacted]）、γ-GTP、総ビリルビン：異常値なし
– PT、PT-INR、APTT：問題なし
– 肝炎ウイルス検査：問題なし
– 自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎：なし
– 虚血性/低酸素性肝障害、胆道系疾患：問題なし
– 腹部エコーによる脂肪肝合併の有無：Day 50*のエコーで脂肪肝あり

- Comment (Sponsor)

報告医師は、血小板減少について本剤による肝障害が原因で発現したとして関連ありと評価しているが、当社では顧問医師による以下の見解を基に血小板減少は単独に発現した事象であり関連なしと評価する。

– 血小板減少を起すような肝障害は、通常完全には回復できない重度の障害を受けている場合と考えられるが、本例の場合は投与中止後に軽快している。
– 凝固系の検査結果より、本被験者の肝機能は血小板数に影響を与えるほど低下していないと考えられる。
– 治験薬中止後にトロンボポエチン製剤を使用しても血小板値が安定していないことから、原疾患の免疫性血小板減少性紫斑病が原因の可能性が高い。

なお、肝機能異常の重篤性については、報告医師は重篤とは判断しておらず、当社でも、倦怠感等の自覚症状がなく黄疸の症状も見られていないことが確認されていること、入院の理由は肝機能異常ではなく血小板低下であることから非重篤と判断した。

2.7.6.30.2 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相臨床試験（C788-047）

2.7.6.30.2.1 死亡

2.7.6.30.2.1.1 プラセボ群

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号 [redacted]

分類	死亡
重篤の基準	死亡
Preferred Term	敗血症
重症度	高度
治験薬との因果関係	おそらく関連なし
治験薬に対する処置	該当せず
有害事象の転帰	死亡

被験者 [redacted] は慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）の罹患歴 5 年の 7[redacted] 歳の白人女性であった。特記すべき既往歴は、右下肢深部静脈血栓症（[redacted] 年）、結節性甲状腺腫の手術（[redacted] 年）、外科手術後の甲状腺機能低下症（[redacted] 年）、胆嚢切除を伴う胆嚢炎（[redacted] 年）、閉経（[redacted] 年）、糖尿病（[redacted] 年）、関節症（[redacted] 年）、高血圧（[redacted] 年）、脂肪性肝炎（[redacted] 年）及び糖尿病性ニューロパチー（[redacted] 年）であった。ITP に対する前治療として、メチルプレドニゾロン及びアザチオプリンが投与されていた。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、アムロジピン、イルベサルタン、インダパミド、プレガバリン、レボチロキシン、トラマドール、インスリン リスプロ、フロセミド、スピロノラクトン、メチルプレドニゾロン及びアザチオプリンであった。

Day 1* 、被験者はプラセボ 100 mg の 1 日 2 回投与を開始した。 Day 26* 、軽度だが持続する失血を伴う鼻出血が発現し、同日に回復した。 Day 29* 、血小板数が 50000/μL 未満（血小板数は 10000/μL）であったため、プラセボを 150 mg 1 日 2 回に増量した。 Day 37* 、2 回目の有害事象として軽度の失血を伴う遷延性の鼻出血が発現した。

鼻出血の重篤な有害事象が発現する前のプラセボの最終投与は Day 43* であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）、被験者は Grade 2 の鼻出血のため入院した。被験者は鼻出血を繰り返し発現し、持続時間及び失血量の点でより高度となり、脱力感及び疲労感を認めた。被験者にその他の出血症状はなく、口腔粘膜出血、血便、黒色便及び血尿は認められなかった。血圧は 140/70 mmHg、脈拍数は 72 回/分であった。 Day 43* 、臨床検査結果はヘモグロビン（Hb）102 g/L（基準値の範囲（RR）120～150 g/L）、ヘマトクリット（Ht）29%及び血小板数 8×10^9/L（RR 150～400×10^9/L）であった。被験者は Day 43* 及び Day 44* に救済薬デキサメタゾンで治療され、血糖上昇のため被験者のレギュラーインスリンの投与方法が変更された。 Day 43* に行った心電図では、洞調律は正常であった。 Day 44* 、尿検査では血液は陰性であり、血小板数は 19×10^9/L に改善した。 Day 45* 、臨床検査結果は Hb 98 g/L、血小板数 26×10^9/L であった。入院中、鼻出血は再発せず、被験者に出血症状は認めなかった。 Day 45* 、被験者は退院し、有害事象は回復したと判断された。 Day 49* 、Hb は 106 g/L であった。

有害事象の発現に伴う治験薬の変更はなく、被験者は試験を継続した。

治験担当医師は、鼻出血の重篤な有害事象について、程度を中等度、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として基礎疾患を挙げた。治験依頼者は、本事象を予測できない治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 53）、別の有害事象として軽度の失血を伴う鼻出血が発現し、治験薬の投与中止に至った。プラセボの最終投与は Day 55* に行われた。Day 56* 、血小板数は 6×10^9/L であり、デキサメタゾンが投与された。Day 59* 、本事象は軽快した。

治験担当医師は、鼻出血の有害事象について、重症度を中等度、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定した。

Day 65* （治験薬投与中止後 10 日目）に、被験者は予定された輸血及び ITP 療法（エルトロンボパグ）の調整のために入院した。右側鼻出血が発現し、重大な血小板減少症が認められた。直近の白血球数は、Day 59* 14.77×10^9/L、Day 66* 10.57×10^9/L、Day 68* 10.00×10^9/L であった。直近の好中球絶対数は、Day 59* 13×10^9/L、Day 66* 8.83×10^9/L、Day 68* 8.64×10^9/L であった。被験者は血小板及び赤血球の輸血を受けた。被験者には呼吸困難、水分摂取に反応しない低血圧、発熱、悪寒、高度の低酸素症、急性細動及び絶対的頻脈性不整脈があり、Day 69* に集中治療室に移送された。胸部 X 線により、すべての肺葉を侵す斑状浸潤を伴う両側性肺炎が明らかとなり、炎症マーカーは著明に増加した。心電図により心房細動が認められた。被験者に挿管し、機械的換気を実施した。また、中心静脈及び動脈カテーテルを挿入し、被験者をタゾバクタム・ピペラシリン及びアジスロマイシン、後にスルファメトキサゾール・トリメトプリム及び昇圧剤で治療した。洞調律への電気的除細動に成功し、その後、アミオダロンの投与が開始された。敗血症のためノルアドレナリン（ノルエピネフリン）によるカテコラミン治療を必要とした（被験者は敗血症性ショックと多臓器不全を発現した）。機械的換気を侵襲的な呼吸パラメータに設定したときのみではあるが十分な酸素化を達成した。昇圧剤は徐々に減量し、抗生物質を併用した数日間に発熱は再発しなかった。しかし、炎症マーカーは上昇し続け、*Pneumocystis carinii* が考えられた。治療にも関わらず被験者の血小板数は 7×10^9/L 前後に留まり、皮膚に点状出血及び溢血が認められたが、肉眼的に他の出血は認められなかった。貧血が進行したため、被験者はろ過赤血球濃厚液を 2 単位投与された。Day 73* 、心房細動が再度検出されたため、電気的除細動を再施行し、成功した。その後、発熱が発現し、昇圧剤の用量を再度増量した。Day 74* 、集中治療にも関わらず被験者の呼吸は悪化し続け、循環補助にも関わらず血圧は低下し、同日の午後 [redacted] 時 [redacted] 分に心停止した。両側性肺炎に起因する敗血症により死亡したことを治験担当医師から確認した。

剖検の結果、低酸素症の原因は貧血、気管支炎、肺炎及び心筋虚血（低血圧、心電図異常及びトロポニン値の上昇）によるものであることが示された。これにより急性心不全となり、急性肺水腫及び内臓のうっ血が発現した。以上より、死亡の直接の原因は心不全であると判断された。中等度の全身性アテローム性動脈硬化症、腎硬化症及び肥満の併発疾患により状態は悪化した。臨床的には、低血圧の原因として内臓出血の可能性が考えられたが、検査では確認されず、*Pneumocystis carinii* の臨床的可能性は組織学的検査では確証されなかった。最終的な組織学的診断（死亡の原因）は成人呼吸窮迫症候群及び虚血性心疾患であった。

被験者はすでに治験薬の投与を中止しており、治療終了時の来院（Day 56* ）を過

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ぎていたため、敗血症の有害事象に対するプラセボの措置は取られなかった。

治験担当医師は、敗血症の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として併発疾患を挙げた。治験依頼者は、本事象を予測できる治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断した。

2.7.6.30.2.2 死亡を除くその他の重篤な有害事象

2.7.6.30.2.2.1 R788 群

被験者番号 [redacted]

分類	SAE
重篤の基準	入院
Preferred Term	発熱性好中球減少症
重症度	高度
治験薬との因果関係	関連があるかもしれない
治験薬に対する処置	治験薬の休薬
有害事象の転帰	回復

被験者[redacted]は、慢性 ITP の罹患歴 6 年の 3[redacted]歳の白人男性であった。特記すべき既往歴は、甲状腺機能亢進症（[redacted]年）、脂肪腫外科手術（[redacted]年）及び筋緊張亢進（[redacted]年）であった。ITP に対する前治療は、プレドニゾン、IVIg 及びレボレード®（エルトロンボパグ）であった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、Controloc®（パントプラゾール）、カリウム、プレドニゾン及び Covercard®（アムロジピンベシル酸塩、ペリンドプリルアルギニン）であった。

Day 1*　、被験者は R788 の 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。　Day 100*　、下痢のため R788 を 150 mg 1 日 1 回投与に減量した。重篤な有害事象が発現する前の直近の治験薬投与は　Day 102*　であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 103）、38.4°C の発熱が発現し、下痢が 2 回発現したため入院した。血液検査結果は、好中球数 0.58×10^9/L、好酸球数 0.031×10^9/L、好塩基球数 0.05×10^9/L 及び高度の血小板減少症（血小板数は　Day 85*　79600 及び　Day 100*　8500）であった。ベースラインの臨床検査結果は、好中球数 8.08×10^9/L、好酸球数 0.036×10^9/L、好塩基球数 0.09×10^9/L であった。身体検査では紫斑や溢血は認められず、バイタルパラメータは正常であった。肝臓と腎臓の臨床検査は正常であった。C-反応性蛋白は 14.4 mg/L（RR >5 mg/L）であった。最終診断は、原因不明の感染（おそらくウイルス性）による短期間の高度な好中球減少性発熱であった。Tazocin®（タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム）、Ringers®（塩化カルシウム、塩化カリウム）、Klion®（メトロニダゾール）、Fluimucil®（アセチルシステイン）及び GCSF Nivestim®（フィルグラスチムのバイオシミラー）により治療した。

Day 108*　、被験者は退院し、好中球数 5.02×10^9/L、好酸球数 0.053×10^9/L、好塩基球数 0.16×10^9/L の臨床検査結果により回復と判断された。発熱は再発しなかった。

本有害事象の発現により R788 を休薬した。　Day 106*　、150 mg 1 日 1 回の用量で R788 を再開した。　Day 114*　、100 mg 1 日 2 回に R788 を増量した。被験者は試験を継続した。

治験担当医師は、発熱性好中球減少症の重症度は高度であり、治験薬との因果関係は関連が

あるかもしれないと判定し、R788 以外の要因としてウイルス感染も挙げた。治験依頼者は、本事象を予測できる重篤な副作用と判断した。

被験者番号 [redacted]

分類	SAE
重篤の基準	入院
Preferred Term	肺炎
重症度	高度
治験薬との因果関係	おそらく関連あり
治験薬に対する処置	治験薬投与中止
有害事象の転帰	回復

被験者[redacted]は、ITP の罹患歴 15 年の 4[redacted]歳のヒスパニック系女性であった。特記すべき既往歴は、貧血（[redacted]年）及び体重増加（[redacted]年）であった。ITP に対する前治療は、Promacta®（エルトロンボパグ）、プレドニゾン、Millipred®（プレドニゾロン）、リツキサン®（リツキシマブ）及び Nplate®（ロミプロスチム）であった。併用薬は Ferralet®（グルコン酸第一鉄）、Os-Cal Ultra®（カルシウム）及びプレドニゾンであった。

Day 1*　、被験者は R788 の 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。重篤な有害事象が発現する前の R788 の最終投与は　Day 23*　であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）、被験者は肺炎のため入院した。入院前の最終来院時に、被験者は熱感、疲労感、労作時の軽度の息切れ及び胸膜炎性胸痛を訴えた。悪心、嘔吐及び下痢の訴えはなかった。評価の結果、血小板数 16000×10^6/L、白血球数 13000/L、カリウム 3.3 nMol/L、血中尿素窒素（BUN）5 mg/dL、クレアチニン 0.5 mg/dL、乳酸 5.5 nMol/L、酸素飽和度 95%（室内気吸入時）、血圧 113/73、呼吸数 16、脈拍数 80、体温 38.3°C であり、直腸温は 40.0°C（104°F）であった。動脈血液ガスはPO_2が 51.4 であり低酸素症を示した。胸部 X 線では、肺水腫又は非定型感染を反映している可能性のある中隔の斑状両側すりガラス陰影を認め、造影剤を用いた胸部 CT では、肺塞栓症、両側にびまん性の斑状間質浸潤及び左肝葉単純嚢胞を認めた。詳細不明の時点で、血小板数は 18000×10^6/L、白血球数は 11400/L に改善した。

Day 23*　、プレドニゾン、アジスロマイシン、メロペネム及びバンコマイシンにより治療した。

Day 24*　、感染症専門医の診察により、両側間質性肺炎、直近の治療に関連した可能性のある市中肺炎又は非定型肺炎が確認された。被験者の体温は 100.2°F であった。

Day 26*　、被験者の体温は 101.4°F であり、臨床検査結果は乳酸 1.90 mMol/L、乳酸脱水素酵素 393 Units/L（高値）、ナトリウム 137.0 mMol/L、CO_2 27.0 mMol/L、BUN 5.0 mg/dL 未満及びクレアチニン 0.5 mg/dL であった。

Day 28*　、複数の抗生物質が奏効しなかったため、生検を施行した。左下葉の生検ではびまん性肺胞障害を示し、GMS 染色では真菌とニューモシスチスに対して陰性であった。左上葉の生検は、硝子膜形成、肺胞上皮細胞過形成、肺胞壁の肥厚及び非特異的反応性/修復型変化による急性肺損傷の所見を認めるびまん性肺胞障害を示し、潜在的に薬物毒性、感染、自己免疫疾患及び/又は毒性物質の吸入による可能性が考えられた。胸部 X 線では、気胸の所見を伴わない両側肺浸潤を示した。　Day 31*　、胸部 X 線の結果、両側に気胸及びすり

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ガラス状肺疾患を伴わない左側胸腔チューブを認めた。　Day 34*　、胸部 X 線の結果、胸腔チューブ除去後の小さな左側気胸状態及び両側の肺浸潤を認めた。左側胸壁に軟部組織肺気腫を認めた。　Day 36*　、本事象は回復し、被験者は退院した。

本有害事象のため R788 を中止した。

治験担当医師は、肺炎の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定した。治験依頼者は本事象を予測できる重篤な副作用の疑いと判断した。

被験者番号[redacted]

分類	SAE
重篤の基準	入院
Preferred Term	下痢
重症度	中等度
治験薬との因果関係	関連があるかもしれない
治験薬に対する処置	用量変更なし
有害事象の転帰	回復

被験者[redacted]は、慢性 ITP の罹患歴 2 年の 7[redacted] 歳の白人女性であった。特記すべき既往歴は、憩室炎（[redacted] 年）、発作性心房細動（[redacted] 年）、一過性脳虚血発作（[redacted] 年、[redacted] 年）、網膜剥離（[redacted] 年）、左耳の難聴（[redacted] 年）、並びにラニチジン、オメプラゾール及びシンバスタチンに対する薬物アレルギーであった。ITP に対する前治療は、血小板輸血、ミコフェノール酸、リツキシマブ及びアザチオプリンであった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、ビソプロロール、ロペラミド及びクリーム剤（詳細不明）であった。

Day 1*　、被験者は R788 の 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。重篤な有害事象が発現する前に被験者の自由意志により中止しており、R788 の最終投与は　Day 54*　であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（試験 54 日目）以降、被験者に 1 日当たり 5～9 回程度の下痢が発現した。　Day 59*　、被験者に鮮血を伴う下痢及び体幹に発疹が発現した。　Day 61*　、下痢の程度が Grade 3 となり、被験者は入院した。便培養では、*salmonella*、*shigella*、*campylobacter*、*Escherichia coli*、*cryptosporidium*、*giardia* 及び *Clostridium difficile* は陰性であった。便検体には明らかな血液は認められず、淡褐色で軟らかかった。ロペラミドにより治療したが軽快せず、その後中止した。IVIg も施行されたが、注入中に発熱を発症し、IVIg を中止した。被験者はパラセタモール及び Sando−k®（塩化カリウム）の投与を受けた。血小板は 103（単位及び基準値範囲の報告なし）と改善した。被験者はセチリジン投与下で改善し　Day 63*　に退院し、同日に本事象は回復したと判断された。

本事象の発現前に治験薬の投与が中止されていたため、有害事象に伴う R788 に対する措置は取られなかった。

治験担当医師は、下痢の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判定した。治験依頼者は、本事象を予測できる重篤な副作用の疑いと判断した。

2.7.6.30.3 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相臨床試験（C788-048）

2.7.6.30.3.1 死亡

2.7.6.30.3.1.1 R788 群

被験者番号[redacted]

分類	死亡
重篤の基準	死亡
Preferred Term	形質細胞性骨髄腫
重症度	中等度
治験薬との因果関係	おそらく関連なし
治験薬に対する処置	治験薬投与中止
有害事象の転帰	死亡

被験者[redacted]は、ITP の罹患歴 11 年の 6[redacted]歳の白人女性であった。被験者の特記すべき既往歴は慢性閉塞性肺疾患（[redacted]年）及び高血圧（[redacted]年）であった。前治療はメチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン、シクロスポリン、デキサメタゾン、アザチオプリン及びダナゾールであった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、プレドニゾン、ロサルタン、イプラトロピウム、Bekform®（ベクロメタゾン、ホルモテロール）、ブデソニド、ホルモテロール、ネビボロール、インダパミド、トラネキサム酸及びエタムシラートであった。

Day 1*　　、被験者は R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は、　　Day 14*　　に行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）、被験者は鼻出血と挫傷を発現、IVIg による救済療法のため入院し、トラネキサム酸、エタムシラート、プレドニゾンによる治療も行われた。血小板数は 4×10^9/L（RR 150～400）であった。退院前の血小板数は測定していなかった。被験者は Day 15*　に退院し、同日に回復したと考えられた。

本事象に対する治験薬の処置は実施せず、被験者は治験を継続した。

治験担当医師は、R788 以外の要因として原疾患を挙げ、鼻出血の事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定した。治験依頼者は、本事象を関連性のない予測できない重篤な有害事象と判断した。

Day 18*　　、被験者は IVIg 投与とは無関係な蛋白質の高値により多発性骨髄腫が疑われた。骨髄の 78%に過剰形質細胞を認めた。

Day 20*　　、臨床検査の結果は白血球数 13.20×10^9/L（RR 3.40～10.80）、赤血球数 3.82×10^{12}/L（RR 3.77～5.28）、Hb 123 g/L（RR 111～159）、Ht 0.36 l/L（RR 0.34～0.47）、平均血小板容積 11.3 fL（RR 7.4～10.4）、赤血球分布幅 13.9%（RR 12.3～15.4）、好中球数 8.59×10^9/L（RR 1.4～7.0）、総蛋白質 102 g/L（RR 60～85）、アルブミン 34 g/L（RR 36～48）、総ビリルビン 25 µmol/L（RR 2～21）であった。尿検査では蛋白 2+及び微量の血液を認めたが、それ以外は正常範囲内であった。

Day 19*　　、多発性骨髄腫の発現により治験を中止した。最終投与は　　Day 18*　であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

本有害事象の治療には、CTD（シクロホスファミド、サリドマイド及びデキサメタゾン）の投与が行われ、デキサメタゾンを Day 25* に、シクロホスファミド及びサリドマイドを Day 61* に開始した。

Day 90* 、被験者は多発性骨髄腫により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は、多発性骨髄腫の重症度を中等度と評価し、R788 以外の要因として併発疾患を挙げ、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定した。治験依頼者は、本事象を予測できない関連性のない重篤な有害事象と判断した。

2.7.6.30.3.2 死亡を除くその他の重篤な有害事象

2.7.6.30.3.2.1 R788 群

被験者番号 [redacted]

分類	SAE
重篤の基準	入院
Preferred Term	高血圧クリーゼ
重症度	高度
治験薬との因果関係	おそらく関連あり
治験薬に対する処置	休薬
有害事象の転帰	回復

被験者 [redacted] は、慢性 ITP の罹患歴 10 年の 7[redacted] 歳の白人女性であった。特記すべき既往歴は高血圧（[redacted] 年）、慢性閉塞性肺疾患（[redacted] 年）及びうつ病（[redacted] 年）であった。ITP に対する前治療はステロイド及び免疫グロブリンであった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、ランピリル、Cipramil®（シタロプラム臭化水素酸塩）、シタロプラム、Spiriva®（臭化チオトロピウム）、Fosamax®（アレンドロン酸ナトリウム）、Pantozol®（パントプラゾール）、アムロジピン、Bayotensin®（ニトレンジピン）、塩化カリウム（カリウムクロリド）及び Sterofundin®（塩化カルシウム二水和物、塩化マグネシウム六水和物、リンゴ酸、塩化カリウム、酢酸ナトリウム三水和物、塩化ナトリウム）であった。

Day 1* 、被験者は R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は、 Day 21* に行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、被験者は 2 日間 200 mmHg までの高血圧（自己測定）を呈し、その後高血圧クリーゼで入院した。被験者は Day 21* から Day 22* まで、本事象の症状と考えられる悪心及び狭心症を発現していた。入院時の [redacted] 時 [redacted] 分の血圧は 180/90 mmHg であった。 Day 22* [redacted] 時[redacted] 分の血圧は 200/100 mmHg であった。アムロジピン、ラミプリル及びニトレンジピンによる治療が行われた。 Day 25* 、退院時の血圧は 140/80 mmHg であり、同日に回復したと判断された。

Day 30* 、被験者は外来診療所に来院し、血圧測定値は平均 132/77 mmHg であったが、家庭では自己測定値が 150/80 mmHg を超えることがあった。ヒドロクロロチアジドの投与を開始した。

治験薬は入院中に休薬され、退院後の Day 37* に再開された。被験者は治験を継続した。

治験担当医師は高血圧クリーゼを高度と評価し、治験薬との因果関係を関連があるかもしれないと判定した。治験担当医師は、他の因果関係の要因はないと報告したが、被験者には高血圧の基礎疾患があった。治験依頼者は、本事象を予測できる重篤な副作用と判断した。

2.7.6.30.3.2.2 プラセボ群

被験者番号 [redacted]

分類	SAE
重篤の基準	入院
Preferred Term	月経過多
重症度	中等度
治験薬との因果関係	関連があるかもしれない
治験薬に対する処置	用量変更なし
有害事象の転帰	回復したが残存症状あり

被験者 [redacted] は、慢性 ITP の罹患歴 10 年の 2[redacted] 歳の白人女性であった。その他の既往歴は報告されなかった。ITP に対する前治療は、脾摘、IVIg、デキサメタゾン、ヒト抗 D 免疫グロブリン、シクロスポリン、Solu-Medrol®（メチルプレドニゾロン）+ビンブラスチン+Endoxan®（シクロホスファミド）、Imuran（アザチオプリン）及び Encorton®（プレドニゾン）であった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、エストラジオール+nomegestrol であった。

Day 1* より、被験者はプラセボ 100 mg の 1 日 2 回投与を開始した。 Day 29* 、プラセボ 150 mg 1 日 2 回に増量した。重篤な有害事象発現前のプラセボの最終投与は、Day 38* に行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）、被験者は月経過多のため入院した。 Day 38* 、血小板数 16×10^9/L（RR 125～400）、Hb 14.1 g/dL（RR 12.0～16.0）、Ht 42.3%（RR 37.0～47.0）、プロトロンビン時間 9.4 秒（RR 9.9～11.8）、プロトロンビン時間国際標準比 1.04（RR 0.80～1.20）、フェリチン 24.55 ng/mL（RR 13～150）であった。また、 Day 38* の尿検査では、赤血球数 250/μL、白血球数 100/μL、多数の細菌、蛋白が認められた。治療は IVIg を 2 日間投与した。被験者には、投与両日の朝に皮膚発疹又は発熱などの副作用を予防するために、IVIg の投与前にパラセタモールを投与した。 Day 39* 、出血は改善した。 Day 41* 、出血は止まり、血小板数 106×10^9/L、Hb 11.5 g/dL、Ht 35.7%、血清鉄 45 μg/dL（RR 37～145）。被験者は、 Day 41* に出血を伴わずに良好な全身状態で退院し、同日付で回復したが残存症状ありと判断された。

有害事象に対して治験薬の処置は行われなかった。被験者は治験を継続した。

治験担当医師は、月経過多を中等度と評価し、治験薬との因果関係を関連があるかもしれないと判定した。治験依頼者は、本事象を予測できない関連性のない重篤な有害事象と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.30.4 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 II 相臨床試験（D4300-022）

2.7.6.30.4.1 死亡

被験者番号[redacted]

重篤な有害事象発現日：Day 418*

重篤な有害事象名（PT）：無酸素性脳症

転帰：死亡

処置：入院

治験薬との因果関係：関連なし

年齢／性別／人種：8[redacted] 歳／男性／白人

既往歴：

閉塞性睡眠時無呼吸、高血圧、うっ血性心不全（CHF；直近では Day 314* から Day 316* まで入院）、心房細動、冠動脈疾患、脂質上昇、喘息、うつ病、足指のピリピリ感、関節痛、回転性めまい、閉塞性気道障害（右肺）、四枝バイパス心臓手術、経尿道的前立腺切除術（TURP）、脾摘

併用薬：

スピロノラクトン、カルベジロールリン酸塩、アスピリン（低用量）、アトルバスタチンカルシウム、プレドニゾン、ジゴキシン、葉酸、フロセミド、サルブタモール、ビタミン C、臭化イプラトロピウム、ベンラファキシン、ワルファリンカリウム、Foltx（葉酸、シアノコバラミン（ビタミン B12）及びピリドキシン（ビタミン B6）の合剤）、総合ビタミン剤、リシノプリル、Neutra-Phos（カリウム･ナトリウムリン酸塩）、ゾルピデム及びパラセタモール

経緯：

Day 1* 、100 mg 1 日 2 回から治験薬の投与が開始され、その後用法･用量は 4 回変更された（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 6）：125 mg 1 日 2 回、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 41）：100 mg 1 日 2 回、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 43）：朝 100 mg 及び夕 75 mg、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 47）：75 mg 1 日 2 回）。治験薬の最終投与日は不明である。

被験者は Day 418* 、心房細動のため入院し、植込み型除細動器（AICD）を留置した。被験者は Day 422* に退院予定であったが、機械の故障により再入院した。 Day 425* 、高血圧と無呼吸のため経食道心エコー図ガイド下電気的除細動を施行した。除細動中、被験者は末梢酸素飽和度（SpO_2）74%、血圧 71/46 mmHg の無酸素状態となったため、挿管と蘇生措置が施され人工呼吸器が装着されたが、人工呼吸器装着後に心室細動を発症した。被験者の AICD は摘出されたが、心室細動は残存した。360 ジュールのショックを与え心房細動に変換した。血圧は 138/42 mmHg となり、人工呼吸器下で SpO_2 は 100%となった。治療薬として、Levophed drip（ノルアドレナリン）、生理食塩水及び Neo-Synephrine（フェニレフリン）が投与された。被験者は口頭指示に対し反応を示さなかった。神経科の診察が依頼されたが、死亡前に診察を受けたかどうかは不明である。CT スキャンを受けたとの報告があるが、結果は報告されていない。 Day 426* 、被験者死亡。治験担当医師は、被験者が無酸素性脳症により死亡したと報告した。死亡診断書には、直接の死因はうっ血性心不全及び高血圧に続発する心肺停止によるものであることが明記された。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は、この重篤な有害事象を高度と評価し、R788 と関連なしと判定した。依頼

＊新薬承認情報提供時に置き換え

者もまた当該有害事象が R788 と関連なしと判断した。

2.7.6.30.4.2 死亡を除くその他の重篤な有害事象

被験者番号[redacted]

重篤な有害事象発現日：Day 80*

重篤な有害事象名（PT）：悪心、嘔吐、下痢

転帰：回復

処置：入院

治験薬との因果関係：おそらく関連あり

年齢／性別／人種：7[redacted] 歳／男性／白人

既往歴：

ITP、糖尿病、心疾患、リンパ腫、後腹膜腫瘤、形質細胞様新生物、骨髄生検、耳鳴、脾摘出、冠動脈バイパス移植、心筋梗塞、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、結核、末梢血管疾患、左膝下切断、高コレステロール、左上下肢深部静脈血栓症（DVT）、右中足骨横断切断、下大静脈フィルター、薬物アレルギー（エノキサパリンナトリウム）、AICD 留置術

併用薬：

プレドニゾン 7.5 mg 経口、メトホルミン 500 mg 経口、グリミピリド 4 mg 経口、ラミプリル 5 mg 経口、カルベジロール 12.5 mg 経口、スピロノラクトン 12.5 mg 経口、ロバスタチン 20 mg 経口、メトクロプラミド、デュロキセチン、乳酸菌、ゾルピデム、オキシコドン、ロペラミド、diphenoxylate

経緯：

Day 1*　、100 mg 1 日 2 回から治験薬の投与が開始され、その後用法･用量は 2 回変更された（　Day 16*　：125 mg 1 日 2 回、　Day 44*　：150 mg 1 日 2 回）。

被験者は　Day 80*　、嘔気、嘔吐及び下痢を訴え入院し、治験薬の投与は中断された。また、被験者は通常よりも強い疲労感を訴えた。被験者は、本事象が発現する直近の病歴として AICD 留置術を受けており、　Day 65*　に退院した。退院後 1～2 日間は気分良好であったが、その後、食後に悪心及び間欠的な嘔吐が発現した。入院 10 日前、被験者は毎日嘔吐し、しばしば空嘔吐を認めたものの食欲はあった。また、過去 5 週間にシャツの交換が必要なほどの夜間及び日中の発汗、並びに 15 ポンドの体重減少を認めた。被験者は消化器全体の診察を受けたが、問題となる所見は認められなかった。　Day 83*　、CT により、リンパ腫が疑われる右腎後部及び右肋径部内の腫瘤、胃噴門壁内の気泡、わずかな肝内胆管拡張を伴う原因不明の総管の拡張（慢性膵炎に一致する所見）、並びに憩室炎の形跡のない憩室症が明らかになった。　Day 85*　、食道胃十二指腸内視鏡検査を施行したが、特記すべき所見はなかった。　Day 86*　に治験薬投与を再開した。IVIg 及び輸液静注による治療を行ったところ同症例は回復し、　Day 88*　に退院した。治験薬の投与は中止することとし、Day 88*　の夕食後が最終投与であった。

治験担当医師は、悪心、嘔吐及び下痢はすべて中等度であると評価した。治験担当医師及び Rigel 社のメディカルモニターは、有害事象が R788 とおそらく関連ありと判定した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号[redacted]

重篤な有害事象発現日：Day 30*

重篤な有害事象名（PT）：深部静脈血栓症

転帰：回復

処置：入院

治験薬との因果関係：おそらく関連あり

年齢／性別／人種：8[redacted] 歳／女性／白人

既往歴：

ITP、グレーブス病、甲状腺摘出術、脾摘、子宮摘出術、薬物アレルギー（ピペラシリン/タゾバクタム、セファゾリン、オキサシリン）

併用薬：

トラゾドン 25 mg 経口（就寝時）、レボチロキシンナトリウム 100 mg 経口、レボフロキサシン 250 mg、メチルプレドニゾロン 16 mg 経口、肺炎球菌ワクチン（23 価）0.5 mL、メトプロロール酒石酸塩 25 mg 経口 1 日 2 回（脈拍：60 拍/分未満、仰臥位血圧：90 mmHg 未満）

経緯：

Day 1* 、ベースラインの血小板数は 25000/mm^3 であった。被験者は、治験実施計画書に従い、 Day 1* から Day 27* まで、4 週間にわたり 125 mg 1 日 2 回の治験薬投与を受け、その後 Day 28* に 150 mg 1 日 2 回に変更された。125 mg 1 日 2 回、4 週間の投与により、血小板数は 100000～150000/mm^3 へと改善した。尿路感染症（R788 との関連性が否定された事象）で入院加療中（入院日： Day 17* ）、陳旧性の血栓と重なるものの、左下肢に新たな DVT を認めた。ヘパリンによる治療を受け、 Day 23* に退院した際、治験担当医師及び Rigel 社のモニターは、R788 とは無関係であると判定した。しかし、 Day 30* 、被験者は悪寒、発熱、疲労、悪心及び嘔吐を訴えたことから救急救命室に収容された。被験者は膝窩動脈血栓症と診断され、ヘパリンによる治療を受けた後退院した。

退院日は不明であるが、被験者は Day 227* に回復した。

治験担当医師及び治験依頼者は当該有害事象を R788 とおそらく関連ありと判定した。

2.7.6.30.5 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相継続投与試験（C788-049）

2.7.6.30.5.1 死亡

2.7.6.30.5.1.1 先行試験 R788 群、C788-049 試験 R788 投与

被験者番号[redacted]

分類	SAE	SAE（死亡）
重篤の基準	入院	死亡
Preferred Term	敗血症	細菌性心内膜炎
重症度	高度	高度
治験薬との因果関係	関連があるかもしれない	おそらく関連なし
治験薬に対する処置	治験薬の休薬	用量変更なし
有害事象の転帰	回復	死亡

被験者[redacted]は、ITP の罹患歴 13 年（[redacted]年[redacted]月以降）の 8[redacted]歳の白人女性であった。特記すべき既往歴は、機能性心雑音（[redacted]年）、乳癌（摘出術及び X 線療法）（[redacted]年）、両眼の白内障手術（[redacted]年）、聴神経切除（[redacted]年）、内痔核の結腸内視鏡検査（[redacted]年）、子宮内膜癌／子宮摘出（[redacted]年）、出血（[redacted]年）、睡眠遮断／睡眠障害（[redacted]年）、良性実質性血腫／ドレナージのための乳房生検（[redacted]年）、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎（[redacted]年）、動静脈奇形（AVM）に対するアルゴンプラズマ凝固（[redacted]年）、骨髄機能不全（[redacted]年）、基底細胞癌切除（[redacted]年）、右膝蓋骨骨折（[redacted]年）、基底細胞癌切除（[redacted]年）、持続性足指痛（[redacted]年）、両側膝蓋骨骨折（[redacted]年）、下肢浮腫（[redacted]年）、耳垢塞栓（[redacted]年）、穿刺による骨髄生検（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]年）、高血圧、好中球減少症、正球性貧血、慢性腎臓病（CKD）、胃食道逆流性疾患、免疫グロブリン血症、良性単クローン性高脂血症、駆出率が保たれた心不全（HfpEF）、出血性毛細血管拡張症、咽頭炎、黄斑ひだ、サルファ剤アレルギー（痒み）であった。ITP に対する前治療は、プレドニゾン、ダナゾール、リツキシマブ、エルトロンボパグ、ミコフェノール酸モフェチル、IVIg ガンマグロブリン及び赤血球輸血であった。

初回 SAE の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、ダナゾール、パントプラゾール、硫酸第一鉄、アスコルビン酸及びクエン酸カルシウムであった。

Day -171*　、先行の二重盲検試験（C788-047 試験）では、被験者は R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。　Day 1*　、被験者は本試験に移行し、非盲検下で R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。胃前庭部毛細血管拡張症（GAVE）及び大動脈狭窄が発現する前の直近の R788 投与は、それぞれ　Day 96*　及び　Day 97*　に行った。

Day 92*　、被験者に黒色タール便、労作性息切れ及び疲労感を伴う胃腸出血が発現した。本事象発現前の関連する臨床検査結果は、　Day 65*　の Hb 9.9 g/dL（RR 11.1～15.9）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 96）、肉眼的胃腸出血（メレナ）、低血圧（下限の血圧は 100/60）及び貧血のため被験者は入院した。検査結果は、Hb 7.0 g/dL（RR 11.7～15.3）、Ht 21.9%（RR 35.0～45.0）、血小板数 61×10^3/μL（RR 150～450）、網状赤血球 6.6%（RR 0.5～2.7）、プロトロンビン時間（PT）11.2、部分トロンボプラスチン時間（PTT）27.6、国際標準比（INR）1.0 であった。以前は Hb が一貫して 10 g/dL を超えていた。血小板数の減少は、胃炎又は他の AVM が原因であることが示唆された。エソメプラゾール及び 1 単位の輸血による治療を行い、その後 Hb は 8.0 g/dL に上昇したのみであった。被験者に上部中央の心窩部圧痛は認めず、蒼白と口臭を除いて正常であったことから、胃炎が優位であった。

Day 97*　、心エコーにより高度の大動脈狭窄が確認された。被験者に再度、赤血球輸血を行い、Hb は 9.9 g/dL に増加した。大動脈狭窄により入院期間が延長した。

Day 98*　、小腸内視鏡検査及び胃内視鏡検査により軽度の GAVE が認められたが、本所見は胃腸出血の原因であり、以前に疑われていた胃炎の原因ではないことが確認された。GAVE はアルゴンプラズマ凝固で治療した。被験者にこれ以上の胃腸出血は認められなかった。

Day 99*　、臨床検査結果は Hb 9.6 g/dL、Ht 27.9%、血小板数 57×10^3/μL であった。同日、被験者は退院し、在宅医療サービスを受け、GAVE は回復したと判断された。

Day 145*　、被験者は経カテーテル大動脈弁置換術を受けており、合併症は認められなかった。術中、ヘパリン及びプロタミンが投与された。術後、被験者は重体であったが安定

＊新薬承認情報提供時に置き換え

した状態で集中治療室に移された。マグネシウム、カリウム及びアセチルサリチル酸による治療が行われた。 Day 148* 、大動脈狭窄は回復したが、残存症状ありと判断された。

GAVE 及び大動脈狭窄の有害事象に伴う治験薬に対する措置は行われず、被験者は試験を継続した。

治験担当医師は、GAVE の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として基礎疾患、GAVE 及び大動脈狭窄を挙げた。治験担当医師は、大動脈狭窄の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として基礎疾患を挙げた。治験依頼者は、GAVE を予測できない治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断し、大動脈狭窄を予測できる治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断した。

その後の胃腸出血事象が発現する前の直近の R788 投与は Day 319* であった。

Day 317* の深夜、被験者に数個の点状出血を伴う挫傷が発現し、治験担当医師に連絡した。被験者は以前に心臓弁障害のためアスピリン（アセチルサリチル酸）を服用していた。本事象発現前の関連する臨床検査結果は、 Day 302* の Hb 9.7 g/dL（RR 11.1～15.9）であった。 Day 318* 午前、血小板数は 17000 であった。 Day 320* 、医師は被験者にダナゾールの増量及びその結果の報告を依頼した。出血の悪化及びメレナが発現し、被験者の家族が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 319）の夕方に救急治療室に搬送した。活動性出血に対して葉酸、IVIg、静注ステロイド及び濃厚赤血球による治療を行い、Hb は 7.7 g/dL（非平衡）であった。被験者に疲労を認めたが、頻脈は認められなかった。被験者は救急治療室で安定していた。その翌日、IVIg の効果を完全に認める前の血小板数は 20000/μL であり、Hb は 9.7 g/dL まで上昇した。被験者は安定し、血小板と Hb は増加し、アスピリン使用はより少量となった。胃腸出血は止血されたが、置換後の弁膜を通る赤血球の破壊による溶血が発現し、Hb が 8.5～10 g/dL の間に保たれていると考えられた。このことから、網状赤血球増加症により胃腸出血が持続していたことが疑われた。貧血及び大動脈弁の治療により、呼吸困難は改善又は回復した。経カテーテル大動脈弁置換術後の処置として心臓病学で推奨されているとおり、小児用アスピリン（アセチルサリチル酸）の連日服用を再開した。 Day 324* 、被験者は Hb 8.6 g/dL、Ht 24.2%、赤血球数 2.54×10^{6}/μL、血小板数 95×10^{9}/L と安定した状態で退院した。本事象は Day 324* に回復したと判断された。

有害事象に伴う R788 に対する措置は行われなかった。被験者は試験を継続した。

治験担当医師は、胃腸出血の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として基礎疾患を挙げた。治験依頼者は、本事象を予測できる治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断した。

Day 660* 、血圧上昇と好中球減少症のため、R788 150 mg 1 日 2 回の投与を休薬した。 Day 666* 、R788 100 mg 1 日 2 回投与で再開した。重篤な有害事象が発現する前の直近の R788 100 mg 1 日 2 回投与は Day 667* であった。重篤な有害事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、ダナゾール、アスコルビン酸、硫酸第一鉄、クエン酸カルシウム、パントプラゾール、ロサルタン、葉酸、シアノコバラミン、フロセミド、コハク酸メトプロロ

ール、デキサメタゾン、ダルベポエチンアルファ、Docusate、アセチルサリチル酸、アムロジピン及び酒石酸ゾルピデムであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 668）、被験者に頭部ふらふら感、腹痛、1 日 7 回のメレナが発現し、血小板数は 8000/μL（RR 150000～450000/μL）に減少した（ Day 666* に 9000/μL、ベースライン 40000～90000/μL、いずれも R788 の投与なし）。胃腸出血は GAVE によるものと考えられた。臨床検査結果では、Hb 8.8 g/dL（ Day 660* のベースライン 9.9 g/dL）、白血球数 4.1×10^3/μL、PT 14.6、PTT 22.3、INR 1.3 であった。被験者は慢性的に白血球減少症であり、以前は骨髄異形成症候群（MDS）によるものと考えられていたが、後に MDS は線維症と考えられた。身体検査では、硬口蓋にわずかな点状出血、下唇に血性水疱、両前腕に散在した点状出血、両下肢及び両前腕に斑状出血、並びに直腸組織に乾燥したメレナが確認されたが、肉眼的直腸出血及びメレナは確認されなかった。血圧は 188/117（範囲 169/73～188/117）であった。血圧は非常に不安定（110/60 台～180/80 台）であり、坐位安静時ではより正常であった。目標値は、血小板数が低値の状況下における脳出血の可能性を回避するため正常血圧とした。2 日間の IVIg 及び 4 日間のデキサメタゾンによる治療を行った。

Day 669* 、メレナを伴う 2～3 回の排便があった。臨床検査結果は、Hb 8.3 g/dL、血小板数 12×10^3/μL、白血球数 3.2×10^3/μL、PT 14.8、PTT 21.1 及び INR 1.3 であった。心電図検査結果は、正常な洞調律、左房異常の可能性及び年齢不定の前壁中隔心筋梗塞であった。

Day 670* 、被験者に継続してメレナ（1 回の排便）が認められたが、鮮血便、胸痛、息切れ、動悸、咳嗽、発熱、悪寒、腹痛、悪心及び嘔吐は否定された。臨床検査結果は、Hb 6.5 g/dL、血小板数 16×10^3/μL、白血球数 4.8×10^3/μL、PTT 22.7 及び INR 1.4 であった。被験者に濃厚赤血球 1 単位を投与した。

Day 671* 、被験者は気分が良くなったと報告したが、メレナは継続した。その他の症状は報告されなかった。臨床検査結果は、Hb 8.4 g/dL、血小板数 31×10^3/μL、PTT 23.4 及び INR 1.3 であった。Hb の減少傾向は、継続しているメレナと関連している可能性が高かった。しかし、網状赤血球産生指数は 1.1%であった（貧血に対する不十分な反応と一致）。鑑別診断には、ウイルス感染、骨髄浸潤性疾患、MDS、CKD が含まれた。尿検査は、蛋白、ケトン体、糖、亜硝酸塩及び白血球エステラーゼが陰性であり、比重 1.011、pH 5.0、少量の血液、赤血球数 7、白血球 0 及び硝子円柱であった。

Day 672* 、被験者は自宅で転倒した。血圧は 168/74 であり、ヒドララジン 10 mg が投与された。迅速に実施された頭部 CT 検査により、頭蓋内出血は除外された（手現読影）。臨床検査結果は Hb 8.4 g/dL、血小板数 40×10^3/μL 及び白血球数 5.1×10^3/μL であった。デキサメタゾンを投与した。午後[redacted] 時[redacted] 分、血圧は 94/50（範囲 94/50～197/86）まで低下した。サイトメガロウイルス、パルボウイルス、エリスロポエチン濃度、末梢血塗抹検査の結果は得られていなかった。

Day 673* 、少量の黒色ではないが暗色の排便があった。被験者に疲労、浮動性めまい又は頭痛は認められず、「本日は十分な活力がある」と報告された。血圧 136/81、心拍数 58、SpO_2 98%、血小板数 81×10^3/μL 及び Hb 9.4 g/dL であった。経胸壁心エコー像により、重度の僧帽弁輪石灰化、良好に設置されていると考えられる大動脈弁生体弁、左心房の重度拡張、左室肥大に一致する心室重量の増加を伴う左心室拡張、軽度の僧帽弁及び三尖弁逆流、非リウマチ

性大動脈弁狭窄及び人工心臓弁の存在が確認された。

Day 674*　　、食道胃十二指腸内視鏡検査により、LA グレード C の食道炎、胃の紅斑性粘膜、十二指腸正常、空腸の検査部位正常、活動性出血なし、GAVE 又は AVM を伴わない広汎性胃炎が確認された。出血は、血小板減少症の合併下で食道炎に続発した可能性がある。

Day 675*　　、血小板数は 151000/μL に上昇し、Hb 9.3 g/dL、白血球数 5.7×10^3/μL、血圧 118/62、心拍数 58、呼吸数 18、SpO_2 97%であった。本事象は　　Day 675*　　に回復したと判断され、被験者は同日に退院し、外来で医師による追跡調査の指示が出された。

メレナの重篤な有害事象に伴う R788 に対する措置は行われなかった。被験者は試験を継続した。

治験担当医師は、メレナの重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定した。胃腸出血は GAVE 又は AVM によるものと考えられたため、R788 以外の要因として基礎疾患を挙げた。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意し、メレナを予測できる治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断した。

その後の重篤な有害事象であるトランスアミナーゼ上昇及び尿路性敗血症が発現する前の直近の R788 投与は　　Day 722*　　であった。トランスアミナーゼ上昇の重篤な有害事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、オーグメンチン（アモキシシリンナトリウム/クラブラン酸カリウム）、Cozaar（ロサルタンカリウム）、Toprol（コハク酸メトプロロール）、ダナゾール、アスコルビン酸、硫酸第一鉄、クエン酸カルシウム及びパントプラゾールであった。尿路性敗血症の重篤な有害事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、プレドニゾン、オーグメンチン（アモキシシリンナトリウム/クラブラン酸カリウム）、ダナゾール、アスコルビン酸、硫酸第一鉄、クエン酸カルシウム及びパントプラゾールであった。

Day 716*　　、被験者にトランスアミナーゼの軽度異常が発現した。プレドニゾンを 40 mg/日に増量し 3 日間投与した後、10 mg/日に減量した。尿中培養の結果（　　Day 716*　　に採取した検体）、*E. coli* 陽性（100000 コロニー）であった。被験者に発熱はなく、同日からオーグメンチンの投与が開始された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 719）、被験者は疲労、食欲減退及び違和感を訴えて来院した。血圧は 103/69 と低く、疲労の一因と考えられた。また、　　Day 719*　　、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 5 倍近くまで上昇した。ビリルビンは 1.0 mg/dL と正常値であり、血清クレアチニンは 2.31 mg/dL（RR 0.57～1.0）であった。

Day 722*　　、　　Day 720*　　の来院時の肝機能検査値（LFT）が高値であったことが判明したため、治験実施計画書に従って R788 を休薬した。本事象に対して他の治療は行われなかった。　　Day 722*　　、ALT 154 U/L（RR 10～49）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）58 U/L（RR 34 以下）、アルカリホスファターゼ 146 U/L（RR 32～91）、総ビリルビン 0.6 mg/dL（RR 0.3～1.2）であった。

Day 723*　　、被験者は LFT 上昇の追跡調査のため治験実施医療機関に来院した。この時点で被験者に発熱はなく、比較的健康であった。しかし、血圧は依然として低く（100/70）、疲労を感じており、食欲は不良であった。トランスアミナーゼの値は、ALT 155 U/L、AST 66 U/L、アルカリホスファターゼ 143 U/L であり、R788 の投与は再開されなかった。

Day 716*には、尿中培養は 100000 コロニーから 20000 コロニーに減少していた。治験担当医師は同日の午後、循環器専門医に電話し、救急診察の予約を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 724）、持続的な低血圧と不調感のため救急治療室に搬送され、Day 725*に尿路性敗血症の重篤な有害事象のため入院した。被験者はオーグメンチンのみを連日服用し、やせ形の体型のためアンピシリンを投与されたことが判明した。発熱はなく、治療に伴う血圧上昇は認められなかった。入院時のクレアチニンは 2.65 と高値であり、敗血症に起因していた。持続性心拡大（胸部 X 線でも過去に認められた）、間欠性心房細動も認められたが、自然に回復した。この入院中に認められたその他の有害事象は、心筋梗塞（トロポニンの最高値は 1.0 をわずかに上回る）、右結膜周囲出血、中等度の肺高血圧症、口腔カンジダ症（食事が妨げられた）、著明な足部浮腫（ラシックス（フロセミド）で改善）であった。尿路性敗血症による入院期間中を通じて、LFT を毎日追跡調査し、緩徐に改善し続けたことが確認された。ビリルビンの上昇は認められなかった。ゾシン（ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム）の投与を開始し、臨床的に良好に経過した。

Day 728*　、被験者はクレアチニン 1.6 mg/dL で退院した。

Day 730*　、被験者は治験実施医療機関を受診し、AST 37 U/L（正常値）、ALT 65 U/L（ULN の 1.5 倍未満）、アルカリホスファターゼ 140 U/L、ビリルビン 0.5 mg/dL であった。ビリルビンは本事象の発現中に基準値を上回ることはなかった。クレアチニンが再度 2.2 mg/dL に上昇したが、脱水によるものと考えられた。血糖は 131 mg/dL であり、プレドニゾン（10 mg/日）によるものと考えられ、同日、プレドニゾンを 5 mg/日に減量した。　Day 730*　、トランスアミナーゼ上昇及び尿路性敗血症の重篤な有害事象は回復したと判断された。

Day 731*　、Levaquin（レボフロキサシン）による治療が完了し、被験者の体調は改善したが、震えは以前と同様に持続した。

不特定日において、LFT は正常（AST）又は ULN の 1.5 倍未満（ALT）であり、血小板数は $100\times10^3/\mu L$ 超、Hg は 8.8 g/dL、尿培養は陰性であった。心エコー像では、左心房拡張を伴う良好な駆出率（60～65%）が確認され、その時点で心機能は十分であると判断された。経カテーテル大動脈弁置換術が意図したとおり機能したと考えられた。

被験者は試験を継続し、　Day 736*　に 100 mg 1 日 2 回投与で R788 の投与が再開された。

治験担当医師は、トランスアミナーゼ上昇の重症度は高度であり、R788 との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として併用薬（ダナゾール）及び尿路性敗血症の併発疾患（*E. coli* の血液培養陽性）を挙げた。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意し、トランスアミナーゼ上昇を予測できる治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断した。

治験担当医師は、尿路性敗血症の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として併発疾患を挙げた。治験依頼者は治験担当医師の評価に反対し、尿路性敗血症を予測できる重篤な副作用と判断した。被験者は、尿路感染症に対する抗菌薬治療が不十分であり、感染が播種した。ステロイドの連日投与も同様に寄与したことは間違いない。しかし、免疫系に対する R788 の既知の潜在的影響と、有害事象発現に先立つ治験薬の最終投与により、この種の感染は R788 と関連している可能性がある。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

その後の重篤な有害事象である敗血症が発現する前の直近の R788 投与は　　Day 889*　　であった。被疑薬にはプレドニゾンが含まれた。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、ダナゾール、アスコルビン酸、硫酸第一鉄、クエン酸カルシウム、パントプラゾール、ビタミン D2（リン酸二塩基性カルシウム、エルゴカルシフェロール）、シアノコバラミン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、葉酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、リドカイン、メトプロロール及びプレドニゾン（5 mg 1 日 1 回）であった。

被験者は、入院前 5 日間に疲労及び発熱（自宅で 100°F、最高 104°F）、並びにメレナ及び血便を伴わない悪寒、頭部ふらふら感、悪心、下痢及び腹部痙攣が 1 日間発現した。自覚症状のある発熱、倦怠感及び残尿感を伴う頻尿は持続したが、火曜日（日付は未報告）から下痢は認められなかった。被験者は血液専門医の診察を受け、102°F の発熱、110 台の頻脈が認められ、血液及び尿中培養が採取された。Levaquin（レボフロキサシン）の投与が開始され、症状が持続又は悪化した場合は救急部門を受診するよう指示された。被験者は帰宅し、頭部ふらふら感が増強したため、被験者の娘は被験者が転倒することを懸念し、救急医療サービスに連絡した。

Day 889*　　、被験者は発熱のため救急部門を受診し、　　Day 890*　　に敗血症のため入院した。救急部門では、体温が 99.8°F、100.4°F 及び 99.3°F、心拍数が 114、145、150 及び 95、血圧が 123/79、116/66、111/70 及び 135/88、呼吸数が 18、血中酸素飽和度が 95%、96%及び 96%であった。乳酸塩は陰性（単位と RR は不明）であり、B 型ナトリウム利尿ペプチドは 700（単位と RR は不明）であった。500 cc の生理食塩水をボーラス投与した。心室拍数の速い心房細動を認めており、メトプロロールを投与した。

治験担当医師は、心房細動が敗血症と関連しているが、非重篤な事象の併発であると判断した。被験者は敗血症のため入院し、感染の治療のため入院を継続した。心房細動をコントロールすることを目的とした入院日数の延長はなかった。急性腎障害（非重篤）が認められた。被験者に好中球減少症又は LFT 異常は認められなかった。胸部 X 線により、心縦隔の持続的な拡大、アテローム性動脈硬化症、肺血管うっ血、少量の両側胸水及び左肺底部無気肺が確認された。被験者の体重は増加した。心電図により、アーチファクトを伴う心房性期外収縮の洞調律、左室肥大に対する中等度電位基準による左軸偏位、正常変異の可能性、時期不明の前壁心筋梗塞の可能性、並びに転位及び軸の頻度の間隔変化が確認された。被験者は覚醒し、意識清明であり、質問に適切に返答しており、救急部門の到着後は嗜眠が軽減したと報告された。動脈血ガスは pH 7.53、PCO_2 30 mmHg、PO_2 57 mmHg、HCO_3 25.3 mmol/L、CO_2 26 mmol/L、過剰塩基 3 mmol/L 及び酸素飽和度 93%であった。臨床検査値は、Na 134 mmol/L（RR 136～144）、Cl 98 mmol/L（RR 101～111）、イオン化 Ca 1.06 mmol/L（RR 1.12～1.32）、Hb 10.0 g/dL（RR 11.7～15.3）、Ht 29%（RR 35～47）、クレアチニン 2.45 mg/dL（RR 0.44～1.03）、推定糸球体ろ過率（eGFR）18 mL/min/1.73m^2（RR 60 以上）であった。呼吸器系ウイルスパネルは陰性、尿路感染症に対して陽性であり、セフトリアキソンによる治療を行った。

入院時の臨床検査結果は、クレアチニン 2.11 mg/dL（RR 0.44～1.03、ベースライン 1.8 未満）、白血球数 3.6×10^3/μL（RR 3.4～11.2）、血小板数 81×10^3/μL（RR 150～450）及び好中球数 3.3×10^3/μL（RR 1.8～7.0）であった。*Klebsiella* 尿路感染症（非重篤）及び *Listeria* 菌血症であることがわかった。ユナシン（スルタミシリン）で 3 日間（　Day 891~893*　）治療し、その後 *Listeria* 菌血症のためアンピシリンに変更された。被験者の心拍数はメトプロロールで

コントロールされた。体重増加のためラシックス（フロセミド）の投与が再開され、咳嗽抑制のためタイレノール及びコデイン（リン酸コデイン/パラセタモール）が投与された。

Day 891*　　、臨床検査値は Hb 10.8 g/dL、血中尿素窒素（BUN）46 mg/dL（RR 8～20）、クレアチニン 2.00 mg/dL、総 Ca 8.3 mg/dL（RR 8.7～10.4）、白血球数 3.2×10^3/μL（RR 3.4～11.2）、赤血球数 3.37×10^6/μL（RR 3.80～5.20）、Ht 31.1%（RR 35～47）、血小板数 63×10^3/μL（RR 150～450）、好中球 88.8%（RR 45.0～75.0）、リンパ球 5.7%（RR 20.0～50.0）、総蛋白 5.5 g/dL（RR 5.7～8.2）、アルブミン 2.1 g/dL（RR 3.2～3.7）、AST 74 U/L（RR 34 以上）、ALT 53 U/L（RR 10～49）、アルカリホスファターゼ 74 U/L（RR 32～91）、総ビリルビン 0.3 mg/dL（RR 0.3～1.2）及び eGFR 23 mL/min/1.73m^2 であった。

Day 893*　　、胸部 X 線により肺血管うっ血を伴う肺及び胸膜が確認された。臨床検査値はリンパ球 7%、Hb 11.3 g/dL、K 3.3 mmol/L（RR 3.5～5.1）、BUN 45 mg/dL（RR 8～20）、クレアチニン 1.66 mg/dL、血糖 193 mg/dL（RR 74～106）、赤血球数 3.56×10^6/μL、Ht 33.1%、血小板数 67×10^3/μL、アルブミン 2.4 g/dL、総ビリルビン 0.4 mg/dL、AST 78 U/L、ALT 97 U/L、アルカリホスファターゼ 168 U/L、eGFR 29 mL/min/1.73m^2、白血球数 5.1×10^3/μL 及び好中球数 4.13×10^3/μL であった。

Day 896*　　、臨床検査値は、ナトリウム 144 mmol/L、カリウム 3.5 mmol/L、Cl 103 mmol/L、二酸化炭素 32.0 mmol/L（RR 20.0～31.0）、BUN 44 mg/dL、クレアチニン 1.75 mg/dL、血糖 88 mg/dL、総 Ca 8.7 mg/dL、白血球数 6.1×10^3/μL、赤血球数 2.97×10^6/μL、Ht 27.7%、血小板数 76×10^3/μL、好中球 84.9%（RR 45.0～75.0）、リンパ球 7.9%、アルブミン 2.2 g/dL、総ビリルビン 0.4 mg/dL、AST 37 U/L、ALT 54 U/L、アルカリホスファターゼ 133 U/L 及び eGFR 27 mL/min/1.73m^2 であった。

Day 896*　　、被験者は退院し、敗血症の重篤な有害事象は同日に回復と判断された。

Day 911*　　までペニシリン静脈内投与のため通院し、外来で経過観察を受けるよう指示された。治験担当医師は、敗血症の回復に伴い、心房細動が回復したことを確認した。しかし、敗血症の残存症状として、退院後数週間にわたり衰弱及び疲労が持続した。

被験者は感染症専門医、血液学専門医及び腎臓専門医による経過観察を受け、週 1 回の全血算、総合的代謝関連検査項目セット、赤血球沈降速度及び C-反応性蛋白の検査を受けるよう指示された。被験者は、プレドニゾン、ナイスタチン、メトプロロール、アセトアミノフェン-コデイン、ラシックス、ヒドロクロロチアジド、フロナーゼ、ミネラル含有総合ビタミン剤、センナ、ドクサートナトリウム、パントプラゾール、シアノコバラミン、葉酸、ビタミン C、ダナゾールの投与を受けて退院した。

重篤な有害事象の発現により、　　Day 890*　　に R788 を休薬した。R788 投与被験者では、一部の感染症（主に上気道感染及び尿路感染）の発現率が上昇するため休薬したと報告された。R788 100 mg 1 日 2 回の投与再開が指示された。被験者は試験を継続し、　　Day 896* に R788 100 mg 1 日 2 回投与で治験薬の投与が再開されたことを確認した。

治験担当医師は、敗血症の重症度は高度であり、R788 との因果関係は関連があるかもしれないと判定し、R788 以外の要因として高齢による免疫力低下の基礎疾患及びステロイド治療を挙げた。治験依頼者は、治験責任医師の評価に同意し、敗血症を予測できる重篤な副作用と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

その後の尿路性敗血症の重篤な有害事象が発現する前の直近の R788 100 mg 1 日 2 回投与は Day 1319* であった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、カルベジロール、Calcium plus D（クエン酸カルシウム、コレカルシフェロール）、ダナゾール、ドキサゾシンメシル酸塩、エストラジオール、Toprol XL、フロセミド、ロラゼパム及びプレドニゾンであった。

20[redacted] 年に白血球減少症とリンパ球減少症が持続して悪化したため、 Day 1314* に骨髄生検を施行した。生検の結果、再生不良性貧血が示唆され、巨核球形成異常の所見が認められたことから、低形成性 MDS の可能性は否定できないとされた。同日、臨床検査値は、白血球数 2.2×10^3/μL、赤血球数 3.41×10^6/μL（RR 3.80～5.20）、Hb 10.9 g/dL、Ht 32.4%、赤血球分布幅（RDW） 19.2%（RR 11.5～14.5）、血小板数 68×10^3/μL、好中球数 1.5×10^3/μL、リンパ球数 0.5×10^3/μL 及び単球数 0.1×10^3/μL であった。病理学的には、再生不良性貧血（非重篤、関連があるかもしれない有害事象）に最も一致することが後に明らかになった。病理医との検討により、治験担当医師は MDS ではないと判断した。また、再生不良性貧血は入院期間を通じて安定しており、追加の有害事象にならなかった。

Day 1317* 、被験者は左脛の扁平上皮癌の切除と左下腹部からの植皮を受けた。被験者は術後十分に健康を取り戻していたが、 Day 1318* 、歩行器でトイレまで移動中に棚につまずいて後ろに倒れた。失神寸前の状態、浮動性めまい、脱力、意識消失、頭部打撃、胸痛、呼吸困難及び動悸は否定された。医師である被験者家族によって発熱（102°F）及び低酸素症（酸素飽和度 80 台）があったと判断された。被験者は、発熱、低血圧及び左脛植皮部位の周囲の紅斑のため救急治療室に搬送された。救急治療室でのバイタルサインは、体温 38.7°C、心拍数 101 回/分、血圧 104/70 mmHg、呼吸数 21 回/分、室内空気での酸素飽和度 95%であった。臨床検査値は、ナトリウム 139 mmol/L、カリウム 4.4 mmol/L、BUN 54 mg/dL、クレアチニン 2.28 mg/dL、白血球数 1.6×10^3/μL、好中球数 1.5×10^3/μL、リンパ球数 0.1×10^3/μL、単球数 0.0×10^3/μL、Hb 10.9 g/dL、Ht 32.4%、血小板数 63×10^3/μL、AST 81 U/L、ALT 84 U/L、脳性ナトリウム利尿ペプチド 644、呼吸器系ウイルスパネルは陰性、プロカルシトニン 1.23、乳酸 1.5、トロポニン 0.25、静脈血ガス 7.24/47/13/33（RR なし）であった。血液培養はグラム陰性桿菌陽性であった。同日の Day 1318* 、大腸菌性尿路感染、急性腎障害及び左下肢蜂巣炎と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1319）、尿路性敗血症（*Morganella* 菌血症）のため入院し、ゾシン（ピペラシリン・タゾバクタム）による治療が開始された。

Day 1320* の血液培養は陰性（4/4 本）であったが、被験者に再発熱を認めた。Day 1321*の血液培養では、同様の感受性プロファイルを示し、*Morganella* 菌血症が再度検出され（3/3 本）、抗菌薬はピペラシリン・タゾバクタムからバンコマイシン静注（1 注入）及びメロペネムに切り替えられた。 Day 1322* の血液培養は陰性（1 本）であった。注目すべき事項として、被験者は抗菌薬投与中に 3 日間発熱を繰り返した。左下肢蜂巣炎は菌血症の治療中に完全に回復した。形成外科で左脛植皮部位を評価し、移植片感染の可能性は低いと述べた。

Day 1323* 、腎臓の超音波検査では水腎症及び腎周囲液貯留は認められず、右腎のエコー輝度がわずかに上昇し（慢性腎臓病による可能性がある）、腎周囲に遊離液体の形跡があ

り、左胸水が部分的に認められた。　Day 1324*　、胸部 X 線により、下肺の肺炎及び/又は無気肺、並びに右肺に新たなわずかな胸水及び左肺に以前から認めているわずかな胸水が確認された。　Day 1325*　、陽電子放出断層撮影（PET）スキャンにより、非 AC 画像上に存在する大動脈弁における局所的なフルオロデオキシグルコース（FDG）の取り込みが確認された。脾臓におけるびまん性 FDG 集積、軸状の骨構造におけるびまん性 FDG 取り込み、近位体肢骨格における散在性局所領域の FDG 集積の増加（おそらく反応性）、両側性のわずかな胸水、及び骨盤内のわずかな腹水を示しており、感染の過程に関連していた。　Day 1324*　、大動脈弁における PET の集積及び血液培養における複数の陽性に基づき、大動脈生体弁の亜急性細菌性心内膜炎（非重篤な有害事象）と診断された。

Day 1325*　、メロペネムの投与を中止し、セフトリアキソン静注を単回投与した。その後、エルタペネム単独療法を 6 週間実施し、その後生涯にわたって予防的に経口抗菌薬（レボフロキサシンと考えられる）の投与を計画した。

Day 1326*　、尿路性敗血症は回復したと判断された。同日、被験者は感染症科を受診し、 Day 1322~1325*　までの血液培養は陰性であった。さらに、早期膿瘍評価のための経食道心エコー検査（TEE）が検討された。しかし、被験者に経カテーテル大動脈弁置換（TAVR、20[redacted] 年以降）、骨髄異形成症候群（MDS）の可能性及び駆出率が保たれた心不全（HFpEF、60～65%）があり、高齢であったことから、TEE の適応とならない可能性があり、手術の適応とならない可能性が高いと報告された。当時は、エルタペネムの継続、毎日の血液培養の中止、末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）をライン留置し、心臓病学的に適切と判断された場合は TEE の可能性について検討を継続し、弁置換術の計画がない場合は、エルタペネム静注を 6 週間投与した後、生涯にわたって抗生物質による菌抑制を行い、TEE 及び心電図によるモニタリングを継続する計画であった。

Day 1327*　、胸部 X 線により、両肺底部の陰影（おそらく無気肺及び/又は肺炎）の改善を伴う両側性のわずかな胸水が認められ、気胸は認められず、心縦隔の陰影に変化は認められなかった。　Day 1329*　、頭部 CT により、右前頭葉に 5 mm の急性出血巣を新たに認め、陥凹した頭蓋冠骨折は認められず、全脳実質体積の軽度減少が認められ（20[redacted] 年以降は進行）、中等度から著明な慢性白質疾患及び右尾状核梗塞に変化は認められなかった。

Day 1331*、バリウム嚥下で喉頭穿孔や誤嚥を認めず、胸部 X 線で肺底無気肺を認めた。同日、頭部 CT の再検査により、腫瘤への重大な影響はなく 5 mm の右前頭葉出血は安定していることが確認され、脳ヘルニア、中等度の全脳実質体積の減少及び慢性微小血管虚血性変化は認められなかった。その時点で神経内科及び血液内科を受診し、血小板数 $50\times10^3/\mu L$ 以上を目標に輸血することとした。アスピリン投与を開始したが、スタチン投与は被験者の家族が延期した。

Day 1337*　、PICC ラインが奇静脈に入っている可能性が確認された（診断方法は詳細不明）。　Day 1338*　、胸部 X 線により、左側胸水は安定した形跡があり、PICC ラインは上大静脈心房接合部付近で終了していることが確認された。　Day 1340*　、下肢ドプラー検査により、深部静脈血栓症は陰性であることが確認された。詳細不明の時点で、下肢脱力及び尿失禁を認めたため胸椎及び腰椎の MRI を実施した結果、L2-3 から L5-S 1 にかけて椎間板に T2 高信号が認められ、椎間板変性症であることが疑われた。骨転移は認められなかった。

被験者の入院経過は、メトプロロール及びジゴキシンを必要とする急速な心室反応を伴う心

＊新薬承認情報提供時に置き換え

房細動を合併していた。血圧及び心拍数管理の改善のためカルベジロールを 1 日 2 回投与に変更したが、正常血圧であったため最終的にメトプロロール投与で退院した。フロセミドは被験者の体重に基づいて投与され、摂食状況が改善するにつれて高ナトリウム血症は改善した。

Day 1343* 、クレアチニン増加（おそらく急性尿細管壊死による）は 1.5 mg/dL に改善した。 Day 1343* 、被験者は退院した。報告によると、クレアチニン増加は継続していたものの、被験者は臨床的に良好で安定していた。退院時処方は、アスピリン、コハク酸メトプロロール、総合ビタミン剤、ポリエチレングリコール、ラシックス、アセトアミノフェン、プレドニゾン、Citracal、ダナゾール及びエストラジオールであった。退院時、被験者はリハビリテーションに入院した。 Day 1344* 、臨床検査値は赤血球数 2.80×10^{6}/μL、Hb 8.7 g/dL、Ht 26.1%、RDW 18.7%、血小板数 89×10^{3}/μL であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1345）、被験者の息子により診察医に被験者の精神状態の変化が報告された。被験者を評価した結果、脈拍が検出されず、末期呼吸であることが確認された。被験者は蘇生措置拒否を要望していたが、被験者の息子が心肺蘇生を要望した。胸骨圧迫を開始したが、開始から 5 分未満で被験者の息子は中止を要望した。末期呼吸及び脈拍が早くわずかな不整脈を認めた。PICC ラインから 0.9%生理食塩水を静注し蘇生を開始した。看護師は調律が得られないまま心電図を捕捉することを試みたが、数分間末期呼吸を認めた後に脈拍が触知できなくなった。同日、 Day 1345* 、被験者は細菌性心内膜炎（*Morganella* 菌血症性心内膜炎）により死亡した。剖検は行われなかった。

尿路性敗血症により R788 の投与を休薬し（ Day 1319~1329* まで治験薬を休薬した）、その後、 Day 1330* から被験者が死亡するまで再開された。

治験薬の休薬は、細菌性心内膜炎の処置には該当しないと判断された。

治験担当医師は、尿路性敗血症の重篤な有害事象の重症度は高度であり、R788 との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として併発疾患を挙げた。治験担当医師は、細菌性心内膜炎の重篤な有害事象の重症度は高度であり、R788 との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として併発疾患及び基礎疾患を挙げた。治験依頼者による評価は行わなかった。

被験者番号[redacted]

分類	SAE（SAE による中止、死亡）
重篤の基準	入院、死亡
Preferred Term	敗血症
重症度	高度
治験薬との因果関係	おそらく関連なし
治験薬に対する処置	治験薬投与中止
有害事象の転帰	死亡

被験者[redacted] は、ITP の罹患歴 6 年の 5[redacted] 歳の白人女性であった。特記すべき既往歴は、脊椎すべり症（[redacted] 年）、単純ヘルペス再発感染（[redacted] 年）、出血（[redacted] 年）、乾癬（[redacted] 年）、肺炎球菌ワクチン（[redacted] 年）、単クローン性免疫グロブリン血症（[redacted] 年）、高血圧（[redacted] 年）及び耳炎（[redacted] 年）であった。試験組入れ前の ITP に対する治療は、脾摘（[redacted] 年）、リツキ

シマブ、Dapsone、プレドニゾン、エルトロンボパグ、免疫グロブリン、ロミプロスチム、シクロスポリン、シクロホスファミド及びミコフェノール酸モフェチルであった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、Nebivolol hydrochloride、バラシクロビル、トラネキサム酸及びヒドロクロロチアジドであった。

Day -85* 、先行の二重盲検試験（C788-047 試験）では、被験者は R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。 Day -57* 、R788 150 mg 1 日 2 回に増量した。 Day 1* 、被験者は非盲検試験（C788-049 試験）に組み入れられ、非盲検下で R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。 Day 29* に R788 150 mg 1 日 2 回に増量した。重篤な有害事象が発現する前の R788 の最終投与は Day 39* であった。

Day -85* の治験薬投与開始時の好中球数は 4.31×10^3/μL（RR 1.40～7.00×10^3/μL）、Day 29* の好中球数は 1.845×10^3/μL であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（C788-049 試験 Day 39、C788-047 試験の R788 初回投与から 4 ヵ月後）、敗血症が発現した。 Day 40* 、被験者は胃腸炎に起因すると考えられる敗血症性ショックのため救急部門に入院した。入院 2 日前、39°C の発熱、昏迷に伴う悪心、嘔吐及び下痢が発現した。入院時、被験者は失語状態であったが、瞳孔対光反射は正常であった。血小板数 8000/mmc であり、血小板輸血（投与単位不明）が行われた。経鼻胃管を挿入し、メロペネム投与を開始した。頭部の CT スキャンは正常であり、脳出血は除外された。 Day 41* 、血液培養で肺炎連鎖球菌、尿培養でカンジダが検出され、サイトメガロウイルス DNA が陽性（低値）であった。集中治療室に入院中、被験者は覚醒し、自発呼吸した。体幹及び四肢に紫斑及び斑状出血を認めた。

酸素 6 L/min で治療され、血圧は 100/58 mmHg と低値であった。被験者の血行動態の不安定性は急速に悪化し、フロセミド及び持続的静脈血液透析とともにノルアドレナリン及びドパミンの投与を開始した。タゾバクタム・ピペラシリン、シプロフロキサシン、フルコナゾール及びバンコマイシンにより治療した。多臓器不全を発症し、神経学的に悪化した。鎮静及び挿管が行われ、 Day 49* の脳 CT スキャンでくも膜下腔に高吸収域が認められた。患者の出血症候群は、結膜出血、並びに両手及び鼻に虚血の徴候を伴い悪化した。フィブリン D ダイマーの上昇（42889 μg/L）のため、胸部及び腹部の血管造影 CT スキャンを実施した結果、肺塞栓症、両側胸水、腎実質に均質な増強及びリンパ節腫脹は認められなかった。 Day 56* 、鎮静を中止した際のグラスゴー昏睡尺度のスコアーは 3 であり、被験者に体幹反射は認められなかった。セフタジジムの投与を開始した。脳波に電気活動は示されず、脳の血管造影 CT スキャンでは頭蓋内血流の欠如を伴う中大脳動脈の虚血を示した。 Day 58* 、被験者は敗血症により死亡した。脳動脈虚血は敗血症によるものであった。剖検は実施されなかった。

Day 39* 、重篤な有害事象の発現により R788 を休薬し、再開しなかった。Day 58*の死亡時に試験を中止した。

治験担当医師は、敗血症の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として併発疾患を挙げた。治験依頼者は、本事象を予測できる治験薬との関連があるかもしれない重篤な有害事象と判断した。

被験者番号[redacted]

分類	SAE（死亡）
重篤の基準	死亡
Preferred Term	肺炎
重症度	高度
治験薬との因果関係	おそらく関連なし
治験薬に対する処置	なし（SAE 発現前に中止）
有害事象の転帰	死亡

被験者[redacted]は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に ITP と診断された 7[redacted]歳の白人男性であった。特記すべき既往歴は、痛風（[redacted]年）、高血圧（[redacted]年）、過剰なアルコール摂取歴（[redacted]年）及び慢性腎臓病ステージ 3（[redacted]年）であった。ITP に対する前治療として、プレドニゾロン、抗 D 免疫グロブリン及びアザチオプリンが投与されていた。ITP に対する手術歴はなかった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、アロプリノール、Bendroflumethiazide、ペリンドプリル、アテノロール、Co-codamol（リン酸コデイン、パラセタモール）、Hydromol（Sodium pidolate）及び Betnovate（吉草酸ベタメタゾン）であった。

Day -175~ -161*　　、先行の二重盲検試験（C788-047 試験）では、被験者は R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始し、　Day -147*　　に 150 mg 1 日 2 回に増量した。Day 1*　　、被験者は R788 100 mg 1 日 2 回の非盲検投与（C788-049 試験）を開始し、同日に 150 mg 1 日 2 回投与に増量した。重篤な有害事象が発現する前の R788 の最終投与は Day 274* であり、この時点で新たに左下肢に下垂足の症状が発現したため、治験薬の投与が中止された。

Day -7*　　、ベースラインの血小板数は 123×10^9/L（RR 150～400$\times10^9$/L）であった。Day 1*　　、ベースラインの赤血球数は 3.57×10^6/μL（RR 4.14～5.80）、白血球数は 5.10×10^3/μL（RR 3.40～10.80）、Hb は 12.1 g/dL（RR 12.6～17.7）、Ht は 36.7%（37.5～51.0）、好中球数は 4.4×10^3/μL（RR 1.4～7.0）であった。　Day 266*　　、好中球数は 3.11×10^3/μL、白血球数は 4.40×10^3/μL であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 266）、被験者に非重篤な有害事象である腓骨神経麻痺が発現し、持続したことから、　Day 274*　　に治験薬の投与を中止した。治験担当医師は当初、神経麻痺と治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判定した。

Day 290*　　、被験者は試験終了時の評価のため治験実施医療機関に来院し（治験担当医師により確認）、その際に肺炎の徴候は認められなかった。白血球数 10.90×10^3/μL、赤血球数 3.42×10^6/μL、Hb 11.4 g/dL、Ht 34.5%、好中球数 9.95×10^3/μL であった。MRI により、左下垂足の症状に対する構造的原因（L4/L5 椎間板突出）が確認された。そのため、治験担当医師は因果関係の評価を変更し、これらの症状の発現は治験薬と関連していないと判定した。血小板数は 20×10^9/L 未満でありベースラインに復していなかったが、66×10^9/L で止血されていたことから、疼痛緩和のための非ステロイド性抗炎症薬の投与を継続することが可能であった。治験担当医師は、被験者の血小板数が 30×10^9/L を下回った場合、治験薬の投与を再開することを検討しており、メディカルモニターは被験者の治験薬に対する忍容性が十分であることに同意した。治療に対する反応が維持されることを確証するため、実行可能と判断され次第、R788 の投与

を再開することとした。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 294）[redacted] 時[redacted] 分、被験者が自宅で死亡しているのが妹によって発見された。被験者の生存が確認された最後の来院日は　Day 290*　であった。　Day 296*　、剖検により、被験者の死因は両側性肺炎であることが確認された。また、左室肥大、中等度の冠動脈アテローム及び肝臓内のナツメグ様変化の偶発的な所見が認められた。これらの所見は、被験者の死亡の原因又は一因とは考えられなかった。

肺炎の重篤な有害事象が発現するよりも以前、左下肢の下垂足症状が発現した　Day 274*　の時点で治験薬の投与を中止しており、新たに R788 に関する処置は行われなかった。肺炎の発現時点で治験薬の中止から 21 日間経過しており、肺炎以外の有害事象は認めていなかった。

治験担当医師は、肺炎の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意し、肺炎は予測できない治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断した。

2.7.6.30.5.1.2 先行試験プラセボ群、C788-049 試験 R788 投与

被験者番号[redacted]

分類	SAE（SAE による中止、死亡）
重篤の基準	死亡
Preferred Term	心肺停止
重症度	高度
治験薬との因果関係	おそらく関連なし
治験薬に対する処置	用量変更なし
有害事象の転帰	死亡

被験者[redacted] は、慢性 ITP の罹患歴 6 年の 8[redacted] 歳の白人男性であった。特記すべき既往歴は動脈性高血圧（[redacted] 年）であった。ITP に対する前治療は、メチルプレドニゾロン、骨髄生検及び骨髄吸引（[redacted] 年）、並びに脾摘であった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬はアムロジピン及び Nebivolol であった。

Day -167*　、先行の二重盲検試験では、被験者はプラセボ 1 日 2 回投与を開始した。

Day 1*　、被験者は本試験に移行し、非盲検下で R788 150 mg 1 日 2 回投与を開始した。重篤な有害事象が発現する前の直近の R788 投与は　Day 1339*　であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1340）、被験者に致死的事象である心肺停止を認めた。被験者に先行する訴えはなく、自宅で睡眠中に死亡したと報告された。死亡に関連する有害事象（出血など）は認められておらず、試験期間中に報告された他の有害事象はなかった。被験者は入院せず、診断的精密検査又は臨床検査、並びに内科的又は介入的治療は行われなかった。剖検は行われなかった。被験者の血圧の最終値は、　Day 1322*　（44 ヵ月来院時）の 110/75 mmHg であった。

本有害事象に伴う R788 に対する措置は行われなかった。

治験担当医師は、心肺停止の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定した。治験担当医師の見解では、本事象は併発疾患に関連しているとのことであった。治験依頼者は、本事象を予測できない重篤な有害事象と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.30.5.2 死亡を除くその他の重篤な有害事象

2.7.6.30.5.2.1 先行試験 R788 群、C788-049 試験 R788 投与

被験者番号 [redacted]

分類	SAE	SAE（死亡）
重篤の基準	入院	死亡
Preferred Term	敗血症	細菌性心内膜炎
重症度	高度	高度
治験薬との因果関係	関連があるかもしれない	おそらく関連なし
治験薬に対する処置	治験薬の休薬	用量変更なし
有害事象の転帰	回復	死亡

詳細は 2.7.6.30.5.1.1 を参照。

被験者番号 [redacted]

分類	SAE（SAE による中止）
重篤の基準	入院、医学的に重要
Preferred Term	下痢
重症度	中等度
治験薬との因果関係	おそらく関連あり
治験薬に対する処置	治験薬投与中止
有害事象の転帰	回復

被験者 [redacted] は、ITP の罹患歴 14 年（[redacted] 年以降）の 8[redacted] 歳の白人女性であった。特記すべき既往歴は、骨粗鬆症（[redacted] 年から継続中）、骨髄線維症（[redacted] 年）、腹式子宮全摘（[redacted] 年）、白衣性高血圧（[redacted] 年）、結腸直腸癌第 2 期に対する結腸切除（[redacted] 年）、結腸癌（[redacted]～[redacted] 年）、高度の血小板減少症に起因した硬膜下血腫（[redacted] 年）、重要性不明の単クローン性免疫グロブリン血症（[redacted] 年）、痔出血（[redacted] 年）、鉄欠乏（[redacted] 年）、二次性高血圧、並びにアスピリン及び非ステロイド性抗炎症薬（出血を惹起する）、破傷風（ワクチン?）（蕁麻疹を惹起する）、ペニシリン、テトラサイクリンに対するアレルギーであった。試験組入れ前の ITP に対する治療は、脾摘（[redacted] 年）、Nplate®（ロミプロスチム）、IVIg、リツキシマブ、Dapsone、プレドニゾン、レボレード®（エルトロンボパグ）及びセルセプト®（ミコフェノール酸モフェチル）であった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、ラミプリル、アムロジピン及び IVIg であった。

Day -165*　　、先行の二重盲検試験で被験者は R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。

Day 1*　　、被験者は本試験に移行し、非盲検下で R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。血小板数 50000/μL 未満のため、　Day 25*　　に R788 150 mg 1 日 2 回に増量した。最初の重篤な有害事象が発現する前の R788 の最終投与は　Day 79*　　であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 81）、被験者は 3 ヵ月目の評価のため治験実施医療機関に来院し、約 2 週間前に「重い安全扉」にぶつかり、左肩から転倒した後に左肩の疼痛があると訴えた。悪心、嘔吐（前日に発現）及び軟便も認められた。血小板数は 14×10^9/L（RR 140～400）であった。被験者は胃腸炎のため治験実施医療機関から病院へ入院した。静脈内輸液、炭酸カルシ

ウム及びオンダンセトロンによる治療が行われた。被験者の症状は 72 時間内に回復した。

Day 86* 、150 mg 1 日 2 回投与で治験薬投与を再開した。 Day 86* に実施した左肩の CT では、急性骨折は認められなかったが、慢性で広範囲にわたる肩回旋筋腱板断裂及び中等度の肩鎖関節変形性関節症の可能性が示された。 Day 92* に左肩の超音波検査を実施したが、結果は報告されなかった。また、 Day 92* 、治験薬に起因していると考えられる軟便及び悪心が発現し、治験薬の投与量を 100 mg 1 日 2 回に減量した。

Day 93* 、被験者はアムロジピン、ラミプリル、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、炭酸カルシウム、リセドロン酸、タイレノール®（アセトアミノフェン）の投与を受け退院し、本事象は回復したと判断された。

本有害事象に対して Day 80* から R788 の投与が休薬され、 Day 86* に 150 mg 1 日 2 回投与で再開した。

治験担当医師は、胃腸炎の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定し、R788 以外の要因として併発疾患を挙げた。治験依頼者は、本事象を予測できる治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断した。

Day 92* 、血小板数は 250000/μL 超であったが、治験薬を 100 mg 1 日 2 回に減量した後、 Day 116* に 50000/μL 未満に減少したことから、R788 を再度 150 mg 1 日 2 回に増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月に間欠的な鼻出血、紫斑及び斑状出血が発現したことを被験者が報告した。

Day 171* から Day 350* までの間、間欠的な下血などの胃腸障害も継続して認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 351）、被験者に重篤な有害事象の基準を満たす下痢が発現した。

Day 354* 、Month 12 の来院時に浮動性めまい及び頭部ふらふら感を訴えており、下痢に起因する脱水によるものと考えられた。同日、被験者は入院し、血小板数は 33×10^9/L であった。被験者は、数週間前に下痢が増えたと報告した。

Day 355* 、血小板数は 28×10^9/L であった。造影剤を用いない頭部 CT では出血は陰性であり、急性の頭蓋内異常は認められなかった。左肩の超音波では、左肩の周囲に血腫と一致するびまん性の複雑流体が認められた。本所見は、左肩周辺に認めたが、前方で最も顕著であり、左肩の出血性関節症と一致した。

Day 356* 、左肩の X 線検査では、左肩の側方に軟部組織腫脹が認められた。大結節の骨空洞は前回の全骨格検査と同様であった。左肩の急性骨折又は脱臼は認められなかった。入院中、血小板に対する治療が行われ、 Day 356* に IVIg が投与された。血小板輸血及び IVIg による治療後、血小板数は 136×10^9/L であった。

Day 357* 、本事象はまだ医学的に重篤であると判断されていたが、被験者は医師の助言に背いて退院した。被験者の体調は良好で、血小板数は 73×10^9/L であり、左肩の出血性関節症以外に失神寸前の症状又は出血の徴候は認められなかった。被験者は Day 375* に治験実施医療機関で再診する予定であった。 Day 358* 、当該事象は回復と判断された。

下痢の有害事象の発現により治験薬の投与を当初は休薬した。下痢の結果、血液量減少症、低血圧、脱力及び虚弱の増強が認められたため、これ以上の治験薬投与を行わずに、本事象の

ため治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は　Day 354*　であり、被験者は Day 382*　に試験を中止した。

治験責任医師は、下痢の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意し、下痢を予測できる重篤な副作用であると判断した。

被験者番号 [redacted]

分類	SAE
重篤の基準	入院
Preferred Term	硬結性紅斑、結核
重症度	高度
治験薬との因果関係	関連があるかもしれない
治験薬に対する処置	用量変更なし
有害事象の転帰	回復

被験者 [redacted] は、慢性 ITP の罹患歴 6 年の 4[redacted] 歳のアジア人女性であった。特記すべき既往歴は、甲状腺機能低下症（[redacted] 年）、橋本病、月経過多に伴う鉄欠乏性貧血（[redacted] 年）、強皮症（[redacted] 年）、慢性腰痛（[redacted] 年）、坐骨神経痛及びリリカ（プレガバリン）誘発性口腔内潰瘍形成であった。結核の既往歴及び結核菌の曝露歴はなかった。

本試験組入れ前の ITP に対する治療はプレドニゾン及び脾摘であった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、レボチロキシンナトリウム、マグネシウム、パラセタモール、Rhinocort（ブデソニド）、アモキシシリン、ケフレックス（セファレキシン）、トリメトプリム及び総合ビタミン剤であった。

Day -172*　、先行の二重盲検試験で被験者は R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月に 150 mg 1 日 2 回投与に増量した。　Day 1*　、被験者は本試験に組み入れられ、非盲検下で R788 150 mg 1 日 2 回投与を開始した。重篤な有害事象が発現する前の R788 の最終投与は　Day 1195*　であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1196）、被験者に硬結性紅斑が発現し、　Day 1210*　に入院し、Day 1268*　に 2 回目の入院となった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1208）、臨床検査結果は、結核菌特異的インターフェロンγ陽性（潜在性結核と一致）、結核菌抗原 1 NET 3.26 IU/mL、結核菌抗原 2 NET 2.92 IU/mL、マイトジェン NET 6.20 IU/mL、二本鎖 DNA 抗体陰性、補体成分 C3 正常、補体成分 C4 0.46（正常値 0.4）、カルジオリピン抗体 IgG 4 GPL（基準値範囲の報告なし）があった。　Day 1210*　、発熱及びびまん性紅斑（発現期間 2 週間）、上下肢の有痛性皮下結節、並びに陰唇及び舌の潰瘍のため救急治療室に搬送され、同日に入院した。インターフェロン γ 遊離試験（IGRA）血液検査が陽性であり、潜在性結核を示していることが確認された。皮膚生検の結果から硬結性紅斑及び結節性脈管炎の特徴が明らかとなり、結核と関連する可能性があった。病巣は結核に対して非常に非定型的であると考えられた。　Day 1210*　、臨床検査の結果は、eGFR 90 mL/min/1.73m^2 超、ビリルビン 18 µmol/L、AST 26 U/L、白血球数 11.3×10^9/L、Hb 116 g/L、血小板数 294×10^9/L、血中血球容積 0.34 L/L、好中球数 10.1×10^9/L、リンパ球数 0.6×10^9/L、PT

＊新薬承認情報提供時に置き換え

14.8 秒、PTT 31 秒、抗 DNase-B 100 U/ml、クリオグロブリン未検出、抗ストレプトリジン O 価 200 以下、INR 1.1 であった（いずれも基準範囲値囲の報告なし）。尿培養は陰性であった。脳 CT では頭蓋内疾患は認められなかった。頚部、胸痛、腹部及び骨盤 CT では、細気管支炎を示唆する気管支の所見及び同等の重要性のある顕著な胸膜下リンパ節の所見を認めた。肉芽腫性感染の所見は認められなかった。左付属器の嚢胞性病変は超音波検査による精査が必要であった。本事象に対して、 Day 1210* にパラセタモール 1 g 頓用、 Day 1210* から Day 1212*に静注 flucloxacillin1 g 1 日 4 回投与による治療を行った。

Day 1211* 、左膝側、右膝上及び右膝下の皮膚パンチ生検により、硬結性紅斑及び結節性脈管炎が確認され、チール-ネールゼン染色は陰性であった。左膝側は免疫蛍光染色が陰性であり、右膝上及び右膝下の生検は血管炎及び肉芽腫を伴う中隔小葉脂肪織炎が確認された。全般的な特徴は硬結性紅斑及び結節性脈管炎を強く示唆しており、結核と関連する可能性があった。 Day 1213* 、ベタメタゾン 0.05% 1 日 2 回投与による治療が行われた。

Day 1213*、臨床検査結果は B 型肝炎ウイルス陰性、C 型肝炎ウイルス陰性、ヒト免疫不全ウイルス陰性及び血液培養陰性であった。

Day 1213* 、臨床検査結果は α1 5.0 g/L（高値）及びアルブミン SPE 25.0 g/L（低値）であった。

Day 1214* 、皮膚科、感染症科及び免疫科の診察により被験者を評価した。症例検討会後の見解では、病理は典型的であるが臨床像はまれであり、後者の方が劇症（発熱、上肢病変、口腔及び陰唇の潰瘍）であると考えられるとの結論であった。この異常に重篤な病像が「少結核菌性硬結性紅斑」と R788 の組合せによる可能性があるかどうか疑問視された。本事象に対して抗生物質（詳細不明）による治療が行われたが、効果を認めなかったため中止された。上記の診察により、プレドニゾン（1 mg/kg/日）を 1 週間投与（結核菌播種の危険性がない）し、不成功の場合は R788 の投与を中止し、抗結核薬による治療を開始することを提案された。成功した場合は、プレドニゾンを 6 週間かけてゆっくりと離脱させ、R788 の投与を続けることとした。ある段階の後に潜在性結核を治療する。プレドニゾロン 50 mg/日を 1 週間投与し、その後離脱する計画の試験的投与が Day 1214* から開始された。さらに、入院中に抗菌薬の静脈内投与に抵抗性を示す発熱が続いていたことから、結核病巣を探すため、退院前に頸部、胸痛、腹部及び骨盤の CT 検査の予定を立てた（予定日は詳細不明）。詳細不明の時点で血管炎スクリーニング及び追加検査を実施し、抗好中球細胞質抗体検査は陰性、抽出核抗原は陰性、抗核抗体は陰性、クォンティフェロン TB ゴールド検査は陽性、尿赤血球に異形性はなく、胸部 X 線に変化はなかった。保留中の検査は血清蛋白電気泳動及び血清免疫電気泳動であった。

Day 1215* 、被験者は退院した。 Day 1220* の時点で、プレドニゾロン 50 mg に対して極めて良好な反応を示し、病巣が部分的～完全消失し、新たな病巣及び発熱は認められなかったことが報告された。専門医による検討を受けて、プレドニゾンは 1 週間で 30 mg/日に減量することとされた。さらに、 Day 1229* に 20 mg を 1 週間、 Day 1233* に 15 mg を 1 週間、 Day 1240* に 10 mg へ減量された。

Day 1254* 、プレドニゾンによる治療を中止した。 Day 1259* 、被験者は周期性発熱を伴う膝の外傷と嗜眠を発症し始めた。 Day 1263* 、右膝背部に疼痛を発症し、歩行時及び体重負荷時に悪化した。同日、被験者にリファンピシン 600 mg/日、イソニアジド

300 mg/日、ピラジナミド 1.5 g/日及びエタンブトール 900 mg/日を経口投与した。 Day 1268* 、四肢、体幹、口腔粘膜、頭皮及び腟を含む身体の広範（以前と同様）に生じた新たな皮膚病変（発現期間 1 週間）のため救急治療室に搬送された。特に粘膜病変に圧痛を認めた。主に夜間に発熱を伴い、2 日間にわたって急速に進行した。他の消化管症状は認められなかった。Day 1268* 、下肢静脈の Duplex scan の結果、右脚の主要な深部静脈に血栓の所見は認められなかった。被験者は同日に入院した。20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、組織培養は陰性であった（一般的に硬結性紅斑は *Mycobacterium* を検出しない）。身体検査では、被験者は舌側面に浅くて痛みを伴う潰瘍、左腋窩に有痛性の毛嚢を中心とした丘疹（直近に剃毛した）、恥丘及び大陰唇に紅斑性基底を伴う膿疱、並びに前脛に同様の皮下小結節を認めた。左腋窩及び恥丘のステロイド誘発性毛包炎、並びに前脛の硬結性紅斑が疑われた。治療は、プレドニゾロン 50 mg/日、パラセタモール 1 g 頓用、Diprosone（ベタメタゾン）軟膏 1 日 2 回による治療を行い、多少の改善を認めた。

[redacted] 月の初回入院時に潜在性結核に対する治療方針もあった。少数の結核菌と関連する可能性のある硬結性紅斑が再発したことから、 Day 1271* に HRZE（イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド及びエタンブトールの 4 剤併用療法）活動性結核療法を開始した。硬結性紅斑の改善のためプレドニゾンの投与を継続した。 Day 1271* 、被験者は退院し、血小板数は 481×10^9/L であった。

Day 1278* 、エタンブトールの投与を中断し、 Day 1284* から Day 1333* まで再開した。 Day 1354* 、プレドニゾンによる治療は良好な転帰であり、硬結性紅斑は回復したと判断された。

Day 1424* に本試験を終了し、コンパッショネートユースプロトコールのもとで R788 の投与を継続した。

Day 1452* 、リファンピシン、イソニアジド及びピラジナミドによる治療を中止した。同日、結核は回復したと判断された。

硬結性紅斑及び結核の重篤な有害事象に伴う R788 に対する措置は行われなかった。

治験担当医師は、硬結性紅斑及び結核の重篤な有害事象の重症度は高度であり、治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判定した。治験依頼者は、これらの重篤な有害事象を予測できない事象と判断した。

治験依頼者のコメント

安全性データベースを検索した結果、血管炎 MedDRA 標準検索式に基づくと結節性脈管炎及び硬結性紅斑と類似した過去に認められた重篤事象は 0 件であり、感染および寄生虫症の SOC 内の結核及び関連する基本語と類似した過去に認められた事象は 52 件であることが確認された。これらの症例の内訳は、肺炎 46 件、細菌性肺炎 1 件、ウイルス性肺炎 1 件、シュードモナス菌性肺炎 1 件、レンサ球菌性肺炎 1 件及び肺結核 2 件であった。このうち、報告者により治験薬との因果関係が疑われると判定された症例は 6 件（肺炎 3 件、ウイルス性肺炎 1 件、シュードモナス菌性肺炎 1 件及び肺結核 1 件）であった（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）。R788 の治験薬概要書では、肺炎は予測される事象である。肺炎に関して、症例[redacted] は関連する事象であ

る好中球減少症を有し、症例[redacted]は関連する事象である脱水を有し、症例[redacted]は他の併発事象としてブドウ球菌性敗血症、蜂巣炎、呼吸不全、末梢動脈血栓症及び急性腎障害を有し、メトトレキサートの併用は交絡因子である。症例[redacted]（ウイルス性肺炎）は、ステロイドの併用とともに緑膿菌による肺炎、気管支拡張症及び慢性肺疾患の既往歴、並びに基礎疾患である高血圧及び左室肥大が、肺炎のリスクを増加させて致死的転帰に至った可能性がある。症例[redacted]（レンサ球菌性肺炎）は、肺障害及び肺炎発現リスクを増加させる可能性のある骨髄抑制を伴うことが知られているメトトレキサートも投与されていた。胃食道逆流及び上気道感染（乳突洞及び蝶形骨洞の副鼻腔炎）の併発が肺炎のリスク因子となった可能性がある。呼吸窮迫症候群、敗血症及び呼吸不全を含む多数の合併症が致死的転帰に寄与した可能性がある。症例[redacted]（肺結核）は、プレドニゾロン投与が感染に対する感受性を増加させ、本事象のリスク因子となっている。2 件目の肺結核（[redacted]）は治験薬との因果関係がないと判定され、Gene Expert による PCR 検査が陽性であったことのみに基づいて診断された。

治験薬と結節性脈管炎、硬結性紅斑及び結核の発現との間に考えられる関連性は、治験担当医師の報告と一致するだけでなく、時間的な関連性からも否定できない。結節性脈管炎、硬結性紅斑及び結核は、治験薬の既知の反応パターンには属さない。現時点で、本報告は治験薬の安全性プロファイルに影響を与えない。

被験者番号 [redacted]

分類	SAE
重篤の基準	入院
Preferred Term	発熱、上気道感染
重症度	中等度
治験薬との因果関係	関連があるかもしれない
治験薬に対する処置	用量変更なし
有害事象の転帰	回復

被験者[redacted]は、ITP の罹患歴 11 年の 2[redacted] 歳の白人女性であった。その他の既往歴は報告されなかった。試験組入れ前の ITP に対する治療はプレドニゾロンであった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬は、ヒト免疫グロブリン（Privigen®）及びクロルマジノン酢酸エステル/エチニルエストラジオール（Belara®）であった。

Day -85*　　、先行の二重盲検試験で被験者は R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。

Day 1*　　、被験者は本試験に移行し、非盲検下で R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。

Day 32*　　、R788 150 mg 1 日 2 回に増量した。重篤な有害事象が発現する前の R788 の最終投与は　Day 67*　　であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 68）、被験者に発熱（38.0°C）及び悪寒が発現し、感染性発熱及び上気道感染のため入院した。　Day 68*　　の臨床検査結果では、C-反応性蛋白 49.0 mg/L（RR 0.0～5.0）及び血小板数 17×10^9/L（RR 150～400）であった。　Day 61*　　、好中球数は 1.58×10^9/L（RR 1.4～7）であった。　Day 68*　　、アベロックス®（モキシフロキサシン塩酸塩）により治療した。　Day 69*　　及び　Day 70*　　の C-反応性蛋白はそれ

ぞれ 49.0 mg/L 及び 59.7 mg/L であった。 Day 70* 、本事象は回復したと判断され、被験者は退院した。 Day 89* 、C-反応性蛋白 1.0 mg/L 及び好中球数 1.5×10^9/L と正常化した。

本事象に伴う治験薬に対する措置は行われなかった。

治験担当医師は、感染性発熱及び上気道感染の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判定した。治験依頼者は、本事象を予測できる重篤な副作用の疑いと判断した。

Day 106* 、効果不良により治験を中止した。治験薬の最終投与は Day 89* であった。

被験者番号[redacted]

分類	SAE（SAE による中止）
重篤の基準	入院
Preferred Term	トランスアミナーゼ上昇
重症度	高度
治験薬との因果関係	おそらく関連あり
治験薬に対する処置	治験薬投与中止
有害事象の転帰	回復

被験者[redacted]は、[redacted]年に ITP と診断された 5[redacted]歳の白人女性であった。特記すべき既往歴は筋腫（[redacted]年）であった。ITP に対する前治療は、レボレード（エルトロンボパグオラミン）及びメドロール（メチルプレドニゾロン）（[redacted]年）、救済薬としてメチルプレドニゾロン静注（[redacted]年[redacted]月）及びプレドニゾンであった。ITP に対する外科治療歴は脾摘であった。本事象の発現前 15 日以内に使用された併用薬はなかった。

Day -143* のスクリーニング来院時、ALT は 9 IU/L（RR 0～32）、AST は 12 IU/L（RR 0～40 IU/L）及び ALP は 51 IU/L（RR 42～107 IU/L）であった。 Day -127* 、先行の二重盲検試験で被験者は R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。血小板数が少なかったため、Day -100* に治験薬の用量を 150 mg 1 日 2 回に増量した。 Day -85* 、ALT は 194 IU/L、AST は 96 IU/L、ALP は正常であった。 Day -84～-72* 、軽度の肝毒性のため治験薬が休薬された。 Day -71* 、100 mg 1 日 2 回投与で治験薬が再開された。 Day -42* に治験薬の投与を 150 mg 1 日 2 回に増量した。 Day 1* 、効果が不十分であったため、被験者は C788-048 試験から本試験（C788-049 試験）に移行し、非盲検下で R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。重篤な有害事象が発現する前の R788 100 mg 1 日 2 回の最終投与は Day 28* であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）、被験者は予定されていた Month 1 の来院のため治験実施医療機関を受診した。ALT は 990.5 IU/L（RR 0～55）、AST は 556.4 IU/L（RR 0～34）であった。被験者は、C788-049 試験に参加中、ALT 及び AST が ULN の 10 倍を超え、肝障害の危険性があるため、同日入院した。入院の 2 日前に自然に消失した血尿及び悪心を除き、被験者にその他の訴えはなく、無症候性であった。皮膚に点状出血及び出血性溢出を認めた。同日、その他の臨床検査は、乳酸脱水素酵素（LDH）646 IU/L（RR 125～220）、血小板数 6 g/L（RR 142～440）、

総ビリルビン 11.86 µmol/L（RR 3.4～20.5）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）62 IU/L（RR 9～36）、C-反応性蛋白 7.9 mg/L（RR 0～5）、Hb 149.0 g/L（RR 111～159）及び Ht 47.7%（RR 34～46.6）であった。尿検査は、ウロビリノーゲン増加、蛋白質陽性、pH 5.0（RR 5～8）、潜血陽性（+++）、比重 1.030（RR 1.005～1.040）、ケトン陽性（+）、白血球陽性（+）、並びにビリルビン、尿糖及び亜硝酸塩は陰性であった。尿検査の結果は、臨床的に重要ではないと判断され、尿路感染に対する治療は行われなかった。腹部超音波検査では、正常な所見が示され、肝臓は肥大しておらず、均一であり、限局性病変、非拡張胆管及び門脈血管は認められず、エコー源性実質は正常であった。血小板に対する救済療法のため静注メチルプレドニゾロンが投与された。追加治療として、ブドウ糖、パントプラゾール及びビタミン C（アスコルビン酸）があった。　　Day 32*　　、GGT は最高値となる 78.0 IU/L であった。ITP の治療過程における薬剤誘発性中毒性肝炎と診断された。

Day 29*　　、本事象のため R788 の投与を中止した。

Day 34*　　、被験者はステロイドを漸減し、AST 44.6 IU/L 及び ALT 256.1 IU/L で退院した。　　Day 41*　　の追跡調査時、臨床的に問題となる臨床検査結果は認められず、本事象は回復したと判断された。ALT 52.1 IU/L、AST 14.5 IU/L、ALP 69.4 IU/L、総ビリルビン 13.09 µmol/L、LDH 230 IU/L、C-反応性蛋白 0.4 mg/L、GGT 57.8 IU/L 及び血小板数 23 g/L であり、被験者の状態は安定していた。

Day 60*　　、被験者は本試験を中止した。

治験担当医師は、ULN の 10 倍を超える ALT 及び AST 上昇の重症度は高度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連ありと評価した。治験担当医師は、肝臓の異常を誘発する併発疾患を示唆するエビデンスはなく、明らかなウイルス性疾患、アルコール摂取、薬物摂取もなかったと述べた。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意し、ULN の 10 倍を超える ALT 及び AST 上昇を予測できる重篤な副作用と判断した。

2.7.6.30.5.2.2 先行試験プラセボ群、C788-049 試験 R788 投与

被験者番号 [redacted]

分類	SAE
重篤の基準	入院
Preferred Term	心房細動
重症度	中等度
治験薬との因果関係	関連があるかもしれない
治験薬に対する処置	治験薬の休薬
有害事象の転帰	回復

被験者[redacted]は、ITP の罹患歴 19 年の 7[redacted]歳の白人女性であった。特記すべき既往歴は全身性エリテマトーデス（[redacted]年）、高血圧（[redacted]年）、高コレステロール血症（[redacted]年）、憩室性疾患（[redacted]年）、胃食道逆流性疾患（[redacted]年）、変形性関節症（[redacted]年）、ドライアイ（[redacted]年）、ビタミン D 欠乏（[redacted]年）、水晶体摘出、左眼白内障手術（[redacted]年）、中等度の慢性両側静脈性湿疹（[redacted]年）、腹腔鏡下胆嚢摘出術（[redacted]年）、水晶体摘出、右眼白内障手術（[redacted]年）、並びに虚血性心疾患であった。試験組入れ前の ITP に対する治療は、IVIg、ダナゾール、プレドニゾロン、血小板輸血及び脾摘であった。本事象の発現前 15 日以内に使用され

た併用薬は、Osteocal D3®（炭酸カルシウム、コレカルシフェロール）、インダパミド、アテノロール、ラミプリル、アトルバスタチン、エソメプラゾール、アムロジピン、プラケニル®（ヒドロキシクロロキンリン酸塩）、Systane®潤滑性点眼剤（マクロゴール 400、プロピレングリコール）、Panadol Osteo®（パラセタモール）、glyceryl trinitrate patch、プレドニゾロン及び Ferograd®（アスコルビン酸、硫酸第一鉄）であった。

Day -86*　　、先行の二重盲検試験で被験者はプラセボ 1 日 2 回投与を開始した。Day -44*　、プラセボ 150 mg 1 日 2 回に増量した。　Day 1*　　、被験者は本試験に移行し、非盲検下で R788 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。　Day 29*　　、R788 150 mg 1 日 2 回に増量した。重篤な有害事象が発現する前の R788 150 mg 1 日 2 回の最終投与は Day 150*であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 150）、被験者は胸部不快感に伴う動悸により入院した。朝食後に動悸を認めたが、息切れ、胸痛、浮動性めまい、同様の症状の既往歴、甲状腺機能障害又は感染症状はなかった。観察時、脈拍数は 120 回/分（bpm）で不規則であり、血圧は 191/86、室内気の酸素飽和度は 95%であった。診察では、両側足部浮腫以外は特記すべき所見はなかった。心電図では、心拍数 120 bpm の心房細動が確認された。心房細動は新規の発症であり、急速であった。血行動態は安定していた。心筋酵素及び電解質は、軽度の低マグネシウム血症を認めたが、ほぼ正常範囲内であった。臨床検査結果は、クレアチンキナーゼ 198 U/L（RR 30～150）、AQT トロポニン T 17 ng/L 未満（RR 17 未満）、Hb 151 g/dL（RR 115～165）、Ht 0.42（RR 0.36～0.47）、血小板数 61×10^9/L、Na 140 mmol/L、K 4.3 mmol/L、Mg 0.66、甲状腺刺激ホルモン 1.7 mU/L（RR 0.5～5.5）であった。胸部 X 線は正常であった。通常の病理検査は完了した。負荷用量の経口アテノロール、ジゴキシン及び硫酸マグネシウムの点滴により治療した。血液専門医との協議により、抗凝固療法は行わなかった。インダパミドの投与は中止された。同日、洞調律となった。　Day 151*　　に被験者は退院し、有害事象は回復したと判断された。一般診療医による経過観察となり、外来で心エコー検査の実施を手配した。

本有害事象の発現により R788 を休薬した。

治験担当医師は、心房細動の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判定し、R788 以外の要因として基礎疾患を挙げた。治験依頼者は、本事象を予測できる治験薬との関連のない重篤な有害事象と判断した。

Day 992*　　、被験者の判断により治験を中止し、治験薬の最終投与となった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え