目次

略号一覧 2
2.7.6.1 海外薬物動態試験（外国人健康成人、反復投与）（CR845-CLIN1004） 6
2.7.6.2 臨床薬理試験（日本人血液透析患者）（MR13A9-2） 21
2.7.6.3 海外薬物動態試験（外国人血液透析患者、単回投与）（CR845-CLIN1003） 39
2.7.6.4 海外薬物動態試験（腎機能障害患者）（CR845-CLIN1005） 49
2.7.6.5 海外マスバランス試験（CR845-100302） 62
2.7.6.6 第 I 相臨床試験（日本人健康成人）（MR13A9-1） 77
2.7.6.7 海外 QT/QTc 評価試験（CR845-100201） 111
2.7.6.8 海外第 I 相臨床試験（外国人健康成人、単回投与）（CR845-CLIN1001） 128
2.7.6.9 海外薬物乱用可能性評価試験（CR845-CLIN1006） 155
2.7.6.10 海外呼吸刺激作用評価試験（CR845-CLIN1009） 172
2.7.6.11 海外身体依存性評価試験（CR845-100303） 184
2.7.6.12 第 II 相臨床試験（MR13A9-3） 201
2.7.6.13 後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4） 221
2.7.6.14 第 III 相臨床試験（MR13A9-5） 261
2.7.6.15 海外第 II 相臨床試験 1（CR845-CLIN2005） 325
2.7.6.16 海外第 II 相臨床試験 2（CR845-CLIN2101） 342
2.7.6.17 海外第 III 相臨床試験 1（二重盲検期）（CR845-CLIN3102 DB） 361
2.7.6.18 海外第 III 相臨床試験 2（二重盲検期）（CR845-CLIN3103 DB） 383
2.7.6.19 海外長期投与試験（CR845-CLIN3101） 407
2.7.6.20 海外第 III 相臨床試験 3（CR845-CLIN3105） 419
2.7.6.21 海外第 III 相臨床試験 1（非盲検継続投与期）（CR845-CLIN3102 OLE） 433
2.7.6.22 海外第 III 相臨床試験 2（非盲検継続投与期）（CR845-CLIN3103 OLE） 449

略号一覧

Ae	尿中排泄量
AE	adverse event：有害事象
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t} AUC_{0-last} AUC_{last}	最終濃度測定時点までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$ AUC_{inf} AUC_{0-inf}	無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$ AUC_{tau}	投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{extrap}(%)	$AUC_{0-\infty}$の外挿部分の割合
$AUMC_{0-inf}$	無限大時間までの 1 次モーメント時間曲線下面積
BMI	body mass index：体格指数、体重（kg）／身長（m）^{2}
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
C_0	時間 0 の血漿中濃度
C_{15}	15 分間の投与終了時の血漿中濃度
cAMP	cyclic adenosine monophosphate：環状アデノシン一リン酸
CI	confidence interval：信頼区間
CKD	chronic kidney disease：慢性腎臓病
CKD-aP	chronic kidney disease-associated pruritus：慢性腎臓病関連そう痒症
CL CL_{ss}	全身クリアランス
C_{last}	最終定量可能時点の血漿中濃度
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最小血漿中濃度
CL_R CL_r	腎クリアランス
COWS	clinical opiate withdrawal scale：臨床オピオイド離脱症状スケール
CR845	ジフェリケファリン酢酸塩の開発コード

CRP	C-reactive protein：C-反応性たん白
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale：コロンビア自殺評価スケール
CV	coefficient of variation：変動係数
DSM-5	精神疾患の診断・統計マニュアル
DSM-IV-TR	精神疾患の分類と診断の手引
ECG	electrocardiogram：心電図
ECUM	extracorporeal ultrafiltration method
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
ESA	erythropoiesis stimulating agent：赤血球造血刺激因子製剤
ESRD	end-stage renal disease：末期腎不全
$ETCO_2$	end tidal CO_2：呼気終末二酸化炭素分圧
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
Fe	尿中に排泄された未変化体の割合
F_{max}	単位時間あたりの最大量
FSH	follicle stimulating hormone：卵胞刺激ホルモン
FT3	free triiodothyronine：遊離トリヨードサイロニン
FT4	free thyroxine：遊離サイロキシン
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチターゼ
HBsAg	hepatitis B virus antigen：B 型肝炎表面抗原
hCG	human chorionic gonadotropin：ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HD	hemodialysis：血液透析
HDF	hemodiafiltration：血液濾過透析
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HR	heart rate：心拍数
IDMC	independent data monitoring committee：独立データモニタリング委員会
I–HDF	intermittent infusion hemodiafiltration：間歇補充型血液透析濾過
ITT	intent-to-treat
Kel kel	終末相消失速度定数
Kt/V	透析量
LC-RAD	液体クロマトグラフィーラジオクロマトグラム
LSEQ	Leeds sleep evaluation questionnaire：リーズ睡眠評価質問票
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology：ICH 国際医薬用語集
MF1～MF9	糞中に排泄されたジフェリケファリン酢酸塩代謝物
MITT	modified intent-to-treat：修正 ITT 集団
MMRM	mixed effects model for repeated measures：反復測定混合効果モデル

MOS	medical outcomes study
MP1～MP4	血漿中のジフェリケファリン酢酸塩代謝物
MR13A9	ジフェリケファリン酢酸塩の開発コード
MR-MR 群	MR13A9-5 試験で二重盲検期にジフェリケファリン 0.5 μg/kg を投与された継続投与期移行例
MRT	mean residence time：平均滞留時間
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
MU1～MU4	尿中に排泄されたジフェリケファリン酢酸塩代謝物
NONMEM	nonliner mixed-effects modeling program
NRS	numerical rating scale
NYHA	New York heart association：ニューヨーク心臓協会
OOWS	objective opiate withdrawal scale
PD	pharmacodynamics：薬力学
PGIC	patient global impression of change
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PKS	pharmacokinetic analysis set
P-MR 群	MR13A9-5 試験で二重盲検期にプラセボを投与された継続投与期移行例
PPS	per protocol set：治験実施計画書適合集団
PR	PR interval：PR 間隔
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PT	preferred term：基本語
QALY	quality-adjusted life year
QOL	quality of life：生活の質
QRS	QRS duration：QRS 持続時間
QT	QT interval：QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate：補正 QT 間隔
QTcB	Bazett 法で補正した QTc
QTcF	Fridericia 法で補正した QTc
QTcI	個別 QT 補正法
R	蓄積比
RSS	Ramsay sedation scale：Ramsay 鎮静スケール
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SD	standard deviation：標準偏差
ShOWS	short opiate withdrawal scale
SOC	system organ class：器官別大分類
SOWS	subjective opiate withdrawal scale：主観的オピオイド離脱症状スケール

spKt/v	透析量
SpO_2	percutaneous oxygen saturation：経皮的酸素飽和度
SS	safety set
$T_{1/2}$	終末相消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse events：試験治療下で発現した有害事象
tF_{max}	F_{max} に達した時間
T_{last}	最終定量可能時点の到達時間
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
URR	urea reduction ratio：尿素除去率
USP	米国薬局方
USRDS	United States Renal Data System
V Vd Vz	分布容積
VAS	visual analogue scale：視覚的アナログスケール
WI-NRS	worst itching Intensity-NRS
WI-VAS	worst itching Intensity-VAS
λz	終末相速度定数

2.7.6.1 海外薬物動態試験（外国人健康成人、反復投与）（CR845-CLIN1004）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.3.1-1 参照

2.7.6.1.1 試験方法

治験の標題： 健康成人を対象に CR845 静脈内投与の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増第 I 相試験	
治験実施医療機関： 2 施設（米国）	
治験期間： 試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： <u>主要目的</u> 健康男女に CR845 を 24 時間反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討する。 <u>副次目的</u> · 健康男女に CR845 を 24 時間反復静脈内投与した際の最大耐用量（MTD）及び投与間隔を検討する。 · 健康男女に CR845 を 24 時間反復静脈内投与した際の薬物動態（定常状態を含む）を検討する。	
治験方法： 本試験は健康成人を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増逐次群試験であり、以下の 2 つの Part で実施された。 <u>Part A</u> 男性被験者を対象とし、用量漸増により、異なる投与間隔で CR845 を 24 時間反復静脈内投与した時の MTD を検討する。CR845 は初期負荷投与後、24 時間で 3 時間ごとに維持静脈内投与を行う。試験は 6 コホートで実施する。また、同量の CR845 を 12 時間ごと、8 時間ごと、6 時間ごとで 24 時間静脈内投与する投与方法について検討することも計画されていた。 <u>Part B</u> · Part A で決定された CR845 の MTD を男性被験者で確認する。 · 女性被験者において CR845 の MTD を 24 時間静脈内投与した場合の薬物動態及び安全性を検討する。 · 女性被験者において 24 時間静脈内投与した用量で十分な忍容性が認められなかった場合、より低用量での検討を行う。 被験者は Day1（医療機関に入院後の午前）に治験薬を投与された。治験実施計画書で規定した安全性パラメータを記録し、薬物動態用サンプルを採取した。被験者は医療機関に Day3 まで滞在し、フォローアップ評価が治験薬投与後 5～7 日後に行われた（Day7～9）。入院を伴わな	

い追加の来院が医師の判断により行われた。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

最大男性 90 例、女性 12 例の被験者が最大 17 コホートに組み入れられる予定であった。

解析時：

男性42例が7コホートに組み入れられた（各コホート6例）。

対象及び主な組入れ基準：

21 歳以上 45 歳以下で、BMI が 18～30 kg/m^2 の健康成人男女。女性の場合は、妊娠の可能性のない者、適切な避妊薬を使用している者又は授乳中ではない者（投与後 30 日以内に授乳を行う予定のない者）を対象とした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

治験薬（含量）：2 mL バイアル中に[redacted]M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度[redacted] mg/mL で溶解した CR845 を 1.1 mL 含有

用量及び投与方法：利き腕と反対側の前腕の適切な静脈に挿入されたカニューレからそれぞれ 15 分間で静脈内投与した。

コホート A1～A5 では下表に示す投与量で 3 時間ごとに 24 時間までの投与を行った。初期負荷投与量は、維持投与量よりも 1/3 高い用量とした。

コホート A6 では 12 時間ごとに 0.010 mg/kg を投与する計画であったが、全被験者が最初の投与のみであったため、総投与量 0.010 mg/kg として集計した。コホート A6 以降、被験者の組入れは行わなかった。

コホート	初期負荷投与 (mg/kg)	維持投与 [1] (mg/kg)	総投与量 [2] (mg/kg)
A1	0.0067	0.005	0.0417
A2a[3]	0.0325	0.010	0.1025
A2b[3]	0.013	0.010	0.083
A3	0.020	0.015	0.125
A4	0.017	0.013	0.108
A5[4]	0.020	0.015	0.125

[1]: 初期負荷投与後、3 時間ごとに 7 回投与

[2]: 24 時間に 8 回投与

[3]: 薬剤師のミスによりコホート A2 では予定の 0.013 mg/kg ではなく 0.0325 mg/kg の初期負荷投与が行われた。当該コホートは A2a とし、規定の投与を行ったコホートを追加し A2b とした。

[4]: コホート A5 では、正の水分バランスを保った上で、コホート A3 と同様の用量を投与した。

ロット番号：[redacted]

投与期間：最大 23 日間

スクリーニング期間：最大 14 日間

入院観察期間：3 日間（治験薬投与日 1 日［最大 24 時間］を含む）

フォローアップ来院：治験薬投与後の Day7～9

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボは、2 mL バイアル中にプラセボ緩衝液 1.1 mL を含有し、USP 準拠の 0.9%注射用食塩

水で必要な容量に希釈された。プラセボ緩衝液の組成はCR845溶液で使用された緩衝液と同じであり、有効成分を含有する溶液と外観上同一であった。また、プラセボは各コホート内で実薬と同様の容量、回数及び投与時間で静脈内投与された。
ロット番号：[redacted]

評価基準：

<u>薬物動態評価：</u>

NONMEM（nonliner mixed-effects modeling program, version 7, subversion 2.0）を用い、コンパートメントを用いた母集団解析（compartmental population analysis）を行った。母集団平均パラメータ推定値、個体間変動、個体内変動、パラメータの標準誤差を算出した。クリアランス（CL）、分布容積（V）、消失半減期、尿中排泄率、曝露量（AUC）、及び最小、最高血漿中濃度（C_{min}、C_{max}）を含む最適モデルを用い、ポストホック推定値を算出した。

<u>安全性評価：</u>

- 有害事象
- 身体所見
- バイタルサイン（起立時バイタルサインを含む）
- 酸素飽和度
- 心電図
- 局所皮膚忍容性評価
- 鎮静作用（Ramsay Sedation Scale及びLine Analog Rating Scale）
- 水分バランス
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査［血清浸透圧、電解質及び抗利尿ホルモンの測定を含む］、凝固プロファイル、血清学及び尿検査［尿浸透圧、尿中電解質及びcAMPを含む］）

統計手法：

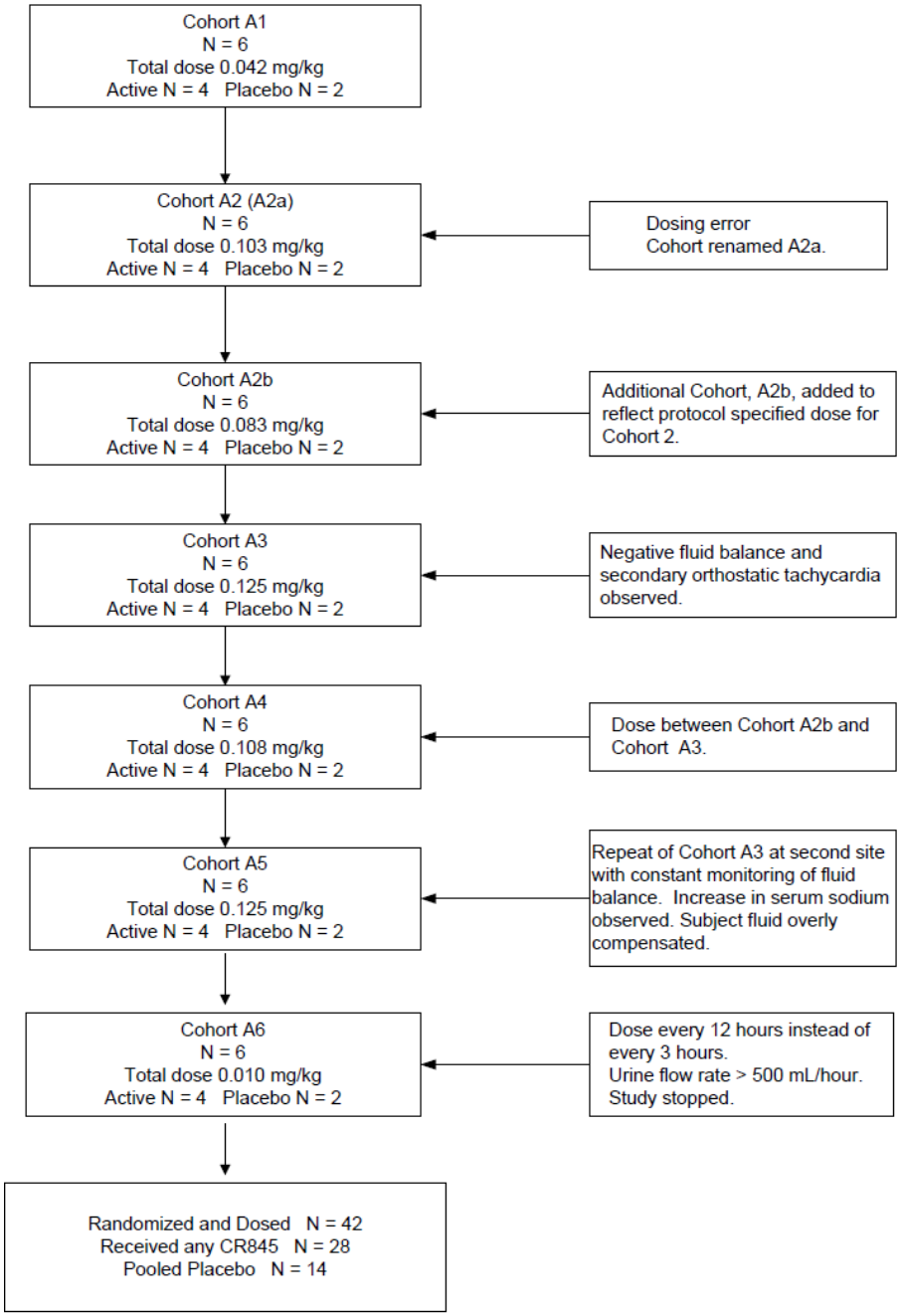
解析結果は要約表又は一覧表にて提示した。すべての解析は記述的であり、仮説検定は行わなかった。連続定量変数は、適切であれば、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、変動係数（%）で表記した。カテゴリカル定性変数は頻度及び区分ごとのパーセントで要約した。すべての要約表はコホートごとに作成した。すべてのコホートのプラセボ群は合算した。また、ベースライン値の要約では、総数を合わせて記載した。最終的な表及び一覧は実際に試験に組み入れられた被験者を用いて作成した。

2.7.6.1.2 試験結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

Part A には合計 42 例の被験者が組み入れられ、被験者はコホートごとに CR845 又はプラセボに 4:2 の比率で無作為に割り付けられた（図 2.7.6.1.2.1- 1）。

図 2.7.6.1.2.1- 1　被験者の内訳



(Source: 5.3.3.1-1 Section 14.1, Table 1; Section 14.3, Table 5)

すべての被験者には少なくとも 1 回は治験薬が投与された。42 例中 35 例（83%）では計画どおり治験薬が投与されたが、7 例では計画どおりに治験薬が投与されなかった。そのうち 4 例はコホート A6（0.010 mg/kg、12 時間間隔投与）であった。これらの被験者は、2 回目の投与前の尿流量値が 500 mL/hr を超えており、治験責任医師が血清ナトリウム値の上昇が起こり得ると判断したため、2 回目の投与は行われなかった。コホート A1 の被験者 [redacted] は、バイタルサインに関する懸念（血圧上昇）のため 3 回目の投与を行わなかったが、それ以降は予定どおり投与が行われた。コホート A5 の被験者 [redacted] は有害事象（異常感覚、霧視、健忘症）のため最後の 2 回の投与は行われなかった。また、コホート A3 の被験者 [redacted] は 4 回目の投与後に有害事象（鎮静：重度、治験薬との関連性あり）の発現により同意撤回され、治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.1.2.1- 1）。

コホート A6（0.010 mg/kg、12 時間間隔投与）は、CR845 の忍容性が投与頻度に影響を受けるかどうかを評価するために実施されたが、治験責任医師は、水分バランスと血清ナトリウム値及び浸透圧の潜在的な上昇を適切に管理することの困難さについて懸念を示したことから、コホート A6 を完了せず、試験は早期終了された。したがって、Part A の残りのコホート及び Part B は実施されなかった。

表 2.7.6.1.2.1- 1　被験者の内訳

	Pooled Placebo (N=14)	Cohort A1 0.0067/0.005 (N=4)	Cohort A2a[4] 0.0325/0.01 (N=4)	Cohort A2b 0.013/0.01 (N=4)	Cohort A3 0.02/0.015 (N=4)	Cohort A4 0.017/0.013 (N=4)	Cohort A5 0.02/0.015 (N=4)	Cohort A6 0.01/0.01 (N=4)	Total (N=42)
Subjects Randomized	14	4	4	4	4	4	4	4	42
Safety Population [1]	14 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	42 (100%)
PK Population [2]	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	24 (57%)
Received Entire Dose of Study Drug for all Infusions [3]									
Yes	14 (100%)	3 (75%)	4 (100%)	4 (100%)	3 (75%)	4 (100%)	3 (75%)	0 (0%)	35 (83%)
No	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (25%)	4 (100%)	7 (17%)
Completed Study									
Yes	14 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	3 (75%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	41 (98%)
No	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Primary Reason for Discontinuation									
Subject Withdrew Consent	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)

PK = pharmacokinetics

Note: The column headers indicate the dose of CR845 received (loading dose/repeat maintenance doses) in mg/kg. Dosing frequency was every 3 hours for Cohorts A1 to A5 (8 doses) and every 12 hours for cohort A6 (2 doses).

[1] Received any amount of study drug.

[2] All randomized subjects who received at least one dose of CR845 and had sufficient plasma concentrations for PK analysis (Source: PK Report, Appendix 16.1.12).

[3] All 8 infusions for Cohorts A1 to A5; 2 infusions for Cohort A6. The pooled placebo group included 12 subjects who received 8 infusions as part of Cohort A1 through A5, and 2 subjects who received only 2 infusions as they were part of the cohort A6 as per Section 14.3, Table 5.

[4] Cohort A2a received an incorrect loading dose estimated to be 0.0325 mg/kg instead of 0.013 mg/kg and was repeated with the corrected drug regimen as Cohort A2b.

(Source: 5.3.3.1-1 Section 14.1, Table 1; Section 14.3, Table 5)

2.7.6.1.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.1.2.2- 1 に示した。全例が男性であり、白人（64%）あるいは黒人又はアフリカ系アメリカ人（29%）が多かった。年齢は 18～53 歳であり、平均年齢は実薬群で 26.5～33.5 歳、プラセボ群で 38.1 歳であった。スクリーニング時の体重は 59～96 kg の範囲であり、各群の平均値は 75.4～80.8 kg の範囲であった。BMI は 20～29 kg/m^2 で、各群の平均値は 23.7～26.1 kg/m^2 の範囲であった。

表 2.7.6.1.2.2- 1　被験者背景

	Placebo (N=14)	Cohort A1 0.0067/0.005 (N=4)	Cohort A2a[2] 0.0325/0.01 (N=4)	Cohort A2b 0.013/0.01 (N=4)	Cohort A3 0.02/0.015 (N=4)	Cohort A4 0.017/0.013 (N=4)	Cohort A5 0.02/0.015 (N=4)	Cohort A6 0.01/0.01 (N=4)	Total (N=42)
Age [1] (years)									
n	14	4	4	4	4	4	4	4	42
Mean (SD)	38.1 (10.57)	29.3 (10.24)	30.8 (10.31)	30.0 (8.72)	29.5 (16.01)	29.8 (9.22)	33.5 (5.74)	26.5 (5.20)	32.6 (10.18)
Median	39.0	2[redacted].5	2[redacted].5	2[redacted].0	2[redacted].5	2[redacted].0	3[redacted].0	2[redacted].0	33.0
Min, Max	21, 52	2[redacted], 4[redacted]	2[redacted], 4[redacted]	2[redacted], 4[redacted]	1[redacted], 5[redacted]	2[redacted], 4[redacted]	2[redacted], 4[redacted]	2[redacted], 3[redacted]	18, 53
Gender									
Male	14 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	42 (100%)
Female	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ethnicity									
Hispanic or Latino	2 (14%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	3 (75%)	8 (19%)
Not Hispanic or Latino	12 (86%)	4 (100%)	3 (75%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	2 (50%)	1 (25%)	34 (81%)
Race									
American Indian or Alaska Native	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Asian	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Black or African American	4 (29%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	0 (0%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)	12 (29%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
White	8 (57%)	3 (75%)	3 (75%)	2 (50%)	4 (100%)	1 (25%)	3 (75%)	3 (75%)	27 (64%)
Multiple Races Checked	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	2 (5%)
Height (cm)									
n	14	4	4	4	4	4	4	4	42
Mean (SD)	173.5 (9.45)	178.4 (7.72)	176.5 (8.96)	177.8 (3.86)	177.5 (3.72)	181.9 (9.37)	179.6 (6.34)	177.0 (2.55)	176.7 (7.61)
Median	171.5	18[redacted].3	17[redacted].5	17[redacted].5	17[redacted].0	18[redacted].0	17[redacted].3	17[redacted].5	177.0
Min, Max	155, 193	16[redacted], 18[redacted]	16[redacted], 18[redacted]	17[redacted], 18[redacted]	17[redacted], 18[redacted]	17[redacted], 19[redacted]	17[redacted], 18[redacted]	17[redacted], 18[redacted]	155, 193

表 2.7.6.1.2.2- 1　被験者背景（続き）

	Placebo (N=14)	Cohort A1 0.0067/0.005 (N=4)	Cohort A2a[2] 0.0325/0.01 (N=4)	Cohort A2b 0.013/0.01 (N=4)	Cohort A3 0.02/0.015 (N=4)	Cohort A4 0.017/0.013 (N=4)	Cohort A5 0.02/0.015 (N=4)	Cohort A6 0.01/0.01 (N=4)	Total (N=42)
Weight (kg) Screening									
n	14	4	4	4	4	4	4	4	42
Mean (SD)	78.4 (9.32)	80.8 (3.74)	80.4 (12.04)	75.4 (7.91)	77.9 (11.88)	78.3 (8.69)	78.3 (10.42)	78.4 (9.85)	78.5 (8.75)
Median	79.6	[redacted].1	[redacted].1	[redacted].8	[redacted].0	[redacted].6	[redacted].5	[redacted].5	79.1
Min, Max	59, 96	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	59, 96
BMI (kg/m^2) Screening									
n	14	4	4	4	4	4	4	4	42
Mean (SD)	26.1 (2.62)	25.5 (2.12)	25.7 (1.39)	23.8 (1.93)	24.7 (3.92)	23.7 (1.61)	24.2 (2.26)	25.0 (2.98)	25.1 (2.47)
Median	26.7	25.2	25.4	24.6	25.0	23.9	23.9	25.4	25.2
Min, Max	21, 29	23, 28	24, 28	21, 25	20, 29	22, 25	22, 27	22, 28	20, 29
Weight (kg) Day -1									
n	14	4	4	4	4	4	4	4	42
Mean (SD)	79.4 (9.87)	81.5 (3.90)	81.7 (12.08)	76.1 (7.73)	79.0 (11.55)	79.4 (9.28)	79.2 (10.81)	79.3 (10.42)	79.4 (9.04)
Median	80.9	[redacted].8	[redacted].5	[redacted].9	[redacted].8	[redacted].8	[redacted].6	[redacted].0	80.0
Min, Max	59, 98	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	59, 98

Note: The Placebo column pools the placebo subjects across all cohorts. The total column pools all subjects. The other column headers indicate the dose of CR845 received (loading dose/repeat maintenance doses) in mg/kg. All cohorts are all male. Dosing frequency was every 3 hours for cohorts A1-A5 (8 doses) and every 12 hours for cohort A6 (2 doses).

[1] Age (years) is calculated as the number of completed years between the date of informed consent and the subject's birth date.

[2] Cohort A2a received an incorrect loading dose estimated to be 0.0325 mg/kg instead of 0.013 mg/kg and was repeated with the corrected drug regimen as Cohort A2b.

(Source: 5.3.3.1-1 Section 14.1, Table 2)

2.7.6.1.2.3 薬物動態

CR845 の反復静脈内投与での時間－薬物濃度関係に合致する最適なコンパートメントモデルを確立するため母集団薬物動態解析を行った。3-コンパートメントの線形モデルが CR845 の血漿中薬物濃度推移との当てはまりが良好であった。第 3 コンパートメントに関連する分画は小さかった（平均値 5%）ことから、第 3 コンパートメントの CR845 挙動に及ぼす影響は小さいことが示唆された。最適モデルに基づき算出した薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2.3- 1 に示した。

表 2.7.6.1.2.3- 1　最適モデルに基づく薬物動態パラメータのポストホック推定値

	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum
Clearance (L/hr)	3.804	0.7288	3.7381	2.7	5.2978
Volume of the Central Compartment (L)	7.6658	1.8181	7.1078	4.4085	12.808
Rapid Distributional Clearance (L/hr)	3.2467	2.1243	2.4409	0.2414	7.8239
Volume of the Shallow Peripheral Compartment (L)	3.4661	1.4594	3.2206	1.1177	7.5552
Slow Distributional Clearance (L/hr)	0.11036	0.01341	0.10906	0.08658	0.13919
Volume of the Deep Peripheral Compartment (L)	1.38	0.2198	1.3119	1.0083	1.8994
Rapid Distribution Half-Life (hours)	0.55604	0.3455	0.4565	0.236	1.83
Slow Distribution Half-Life (hours)	2.495	0.7358	2.335	1.56	4.89
Elimination Half-Life (hours)	9.0117	0.9163	9.095	7.31	10.5
Steady-State Distribution Volume (L)	12.5119	2.8801	11.9307	7.5473	20.0001

N=24

(Source: 5.3.3.1-1 Section 11.4.4, Table 4)

CR845 のクリアランスはすべての用量において同様であった。しかしながら、分布後の急激なクリアランス及び深部の末梢コンパートメントの分布容積は、より高い維持用量を投与された被験者ではより大きかった。これら分布後のクリアランス及び分布容積における用量依存的な変化は、CR845 の腎臓への作用、すなわち他の κ 受容体作動薬（アゴニスト）と同様、水利尿作用による結果と考えられる。また、これらの変化は、CR845 の血漿中濃度推移においてわずかな変化を生じたが、AUC には影響せず、有効性にも影響しなかった。

全被験者での CR845 の尿中排泄率（平均値±SD）は 75±10%であり、その範囲は 42～88%であった。排泄率は用量との関連性は認められなかった。以前に実施されたヒトでの試験と同様に、本試験においても CR845 の主な代謝経路は未変化体のまま尿中へ排泄されるという結果が得られた。

本試験における投与方法（初期負荷投与に続いて維持投与を行う方法）は、速やかに定常状態に到達し、3 時間間隔の治験薬投与において一定の曝露量（血漿 AUC）が得られ、ピーク／トラフ（C_{max}／C_{min}）の比が大きくなりすぎないように設定した（表 2.7.6.1.2.3- 2、表 2.7.6.1.2.3- 3）。CR845 の血漿中濃度のシミュレーション結果より算出した各投与時期の

AUC 及び総 AUC を表 2.7.6.1.2.3- 4 に示した。本試験の結果より、本投与方法により投与間隔ごとの AUC が等しくなることが示唆された。これらの結果より、CR845 の曝露を一定に維持するために、腎機能が正常な被験者においても、必要であれば今後の試験において本投与方法を用いることを支持する。

表 2.7.6.1.2.3- 2　投与時期ごとの CR845 最高血漿中濃度

Dose (mg/kg)		Dose #*							
Loading	Maintenance	1	2	3	4	5	6	7	8
0.0067	0.005	68.1	67.1	63.4	64.9	69.0	70.6	71.2	71.3
0.0325	0.01	320.3	170.0	145.1	136.8	133.9	132.9	132.5	132.4
0.013	0.01	120.7	125.3	131.3	134.0	135.2	135.8	136.0	136.1
0.02	0.015	183.1	179.3	184.1	185.8	191.2	191.4	210.1	210.3
0.017	0.013	108.2	116.0	122.4	125.1	126.3	126.8	127.1	127.2

* Dose #1 is the loading dose; dose #2 - #8 are the seven maintenance doses.
Maximum concentration in ng/mL, median.

(Source: 5.3.3.1-1 Section 11.4.4, Table 5)

表 2.7.6.1.2.3- 3　投与時期ごとの CR845 最低血漿中濃度

Dose (mg/kg)		Dose #*							
Loading	Maintenance	1	2	3	4	5	6	7	8
0.0067	0.005	17.7	21.3	21.6	22.1	22.3	22.38	22.42	24.68
0.0325	0.01	78.4	51.3	42.2	39.0	37.8	37.45	37.3	40.9
0.013	0.01	34.6	41.1	44.0	45.3	45.9	46.14	46.26	49.96
0.02	0.015	44.4	50.1	52.3	53.3	52.9	54.32	53.7	58.39
0.017	0.013	35.3	40.1	42.5	43.6	44.0	44.17	44.24	47.65

* Dose #1 is the loading dose; dose #2 - #7 are the seven maintenance doses.
Minimum concentration in ng/mL, median.

(Source: 5.3.3.1-1 Section 11.4.4, Table 6)

表 2.7.6.1.2.3- 4　投与時期ごとの AUC

Dose (mg/kg)		Dose #*								
Loading	Maintenance	1	2	3	4	5	6	7	8	Total
0.0067	0.005	102.8	108.9	119.5	115.9	117.1	119.3	120.6	115.3	919.4
0.0325	0.01	477.9	292.8	243.3	226.3	220.3	218.2	217.4	207.4	2103.6
0.013	0.01	190.7	215.5	229.0	235.0	237.7	238.9	239.4	227.6	1813.8
0.02	0.015	253.7	276.7	284.8	285.5	291.0	291.2	295.7	282.8	2261.4
0.017	0.013	171.6	203.7	216.8	220.4	221.7	222.3	222.5	211.3	1690.3

* Dose #1 is the loading dose; dose #2 - #8 are the seven maintenance doses. Total is the sum of the values of all dosing intervals.
Area under the curve in (ng • hr/mL, median).

(Source: 5.3.3.1-1 Section 11.4.4, Table 7)

2.7.6.1.2.4 安全性

以下の成績より、健康男性被験者に CR845 を 3 時間ごとに反復静脈内投与する場合、総投与量 0.103 mg/kg まで安全であり忍容性は良好であることが示された。

- コホート A3（0.125 mg/kg）の 1 例が有害事象（重度の鎮静）のため試験を中止した。また、2 例で投与の中断があった。1 例は有害事象（中等度の一時的な血圧上昇）のため（コホート A1、0.042 mg/kg）、他の 1 例は複数の有害事象（異常感覚、霧視等）が発現したためであった（コホート A5、0.125 mg/kg）。死亡例はなかった。
- 32 例（76%）の被験者に 145 件の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が報告された。CR845 が投与された被験者では全例で、プラセボが投与された被験者の 29%で少なくとも 1 件以上の TEAE が認められた。有害事象の要約を表 2.7.6.1.2.4- 1 に示した。

表 2.7.6.1.2.4- 1　有害事象の要約

	Pooled Placebo N=14	Cohort A6 0.010 N=4	Cohort A1 0.042 N=4	Cohort A2b 0.083 N=4	Cohort A2a 0.103 N=4	Cohort A4 0.108 N=4	Cohort A3 0.125 N=4	Cohort A5 0.125 N=4	All Subjects N=42
Subjects Reporting ≥1 TEAE	4 (29%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	32 (76%)
Total number of events	7	14	5	12	22	19	31	35	145
Subjects Reporting ≥1 severe TEAE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	0 (0%)	2 (5%)
Subjects Reporting ≥1 related TEAE*	0 (0%)	3 (75%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	27 (64%)
Subjects Reporting ≥1 serious TEAE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (2%)
Subjects Reporting ≥1 TEAE leading to discontinuation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (2%)

TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: The column headers indicate the dose of CR845 received in mg/kg.
* A related TEAE included any event considered possibly, probably, or definitely related to the study drug.
(Source: 5.3.3.1-1 Section 14.3.1, Table 6, Table 8, Table 9; Section 14.3.2, Table 10)

いずれかのコホートで 2 例以上にみられた TEAE を表 2.7.6.1.2.4- 2 に示した。

- TEAE の多くは、軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。総投与量 0.103 mg/kg を超える投与量の被験者では 1 例で重篤な有害事象（中等度の持続性洞性頻脈）及び 2 例で重度の TEAE が認められた。
- CR845 が投与された全被験者で TEAE が認められたが、全体的な傾向として、高用量の CR845 投与群で TEAE の発現頻度が増加しており、CR845 が投与された被験者でみられた TEAE のうち 61.6%（85/138 件）が、総投与量 0.103 mg/kg を超える CR845 が投与された被験者において発現した。

- CR845 が投与された被験者で、発現頻度の高かった TEAE は、錯感覚、鎮静、浮動性めまい、洞性頻脈及び傾眠であり、その頻度はそれぞれ 71%、57%、32%、21%及び 18%であった。さらに、便秘、悪心、血液浸透圧上昇及び排尿躊躇が CR845 投与群で 14%の発現率であった。これらの TEAE は CR845 の他の試験において認められた有害事象との整合性が認められた。プラセボ群では、これらの TEAE は認められなかった。
- 高頻度の TEAE のうち、鎮静、洞性頻脈（原記載によれば立位時のみに発現）及び悪心は用量相関性を示唆しており、高用量群（0.083 mg/kg 以上）被験者の 50～100%で発現しており、低用量群での発現率は 0%であった。これらの有害事象のうち鎮静のみ、0.103 mg/kg 以下の投与群の被験者で発現した。なお、正の水分バランスが維持されていた被験者では洞性頻脈は報告されなかった（コホート A5 及び A6）。
- 0.108 mg/kg 以上の用量のうち、コホート A4 及び A3（それぞれ 0.108 mg/kg 及び 0.125 mg/kg）では洞性頻脈の発現率が 75%（3/4 例）であり、忍容性がないと判断された。
- 臨床検査、バイタルサイン及び心電図は、以下を除いて、試験期間を通じて安定していた。
  - 血清ナトリウム、クロール及び浸透圧はいずれのコホートでも 24 時間時点で平均値の軽度上昇が認められた。本結果はベースラインにおいて正常範囲内であった被験者の 50～100%が 24 時間時点で異常高値を示したという成績と整合性があった。これらの変動の多くは臨床的な意義はないと判定され、4 例のみが有害事象として報告された（コホート A5：0.125 mg/kg 群の 3 例、及びコホート A6：0.010 mg/kg 群の 1 例）。これらの有害事象は軽度から中等度で、治験薬との因果関係があると判断され、処置なく回復した。血清ナトリウム値上昇に伴う事象は認められなかった。
  - 平均心拍数の起立時の変化がコホート A1、A2a、A3 及び A4 で報告されたが、血圧値では有意な変化は認められなかった。
  - コホート A3（0.125 mg/kg）で洞性頻脈が発現した 2 例において、結果として QTcB の延長が認められ、治験責任医師により臨床的な意義ありと判断された。なお、QTcF を用いて適切な補正を行った結果、臨床的に意義のある延長は確認されなかった。またコホート A3 の被験者で正常な早期再分極と一致する心拍数依存性の左脚後枝ブロックを呈する洞性頻脈の発現がみられた。
- 固定の間隔で水分管理を行ったコホート A1 から A4（総投与量 0.042～0.125 mg/kg）では投与後 24～48 時間までの累積水分バランスの平均値は負の値を示した（-1000～-2000 mL）。コホート A5（0.125 mg/kg）及び A6（0.010 mg/kg）では時間単位で静脈内水分補給を行い、投与後 48 時間までで、それぞれ+5384.3 mL 及び+3097.3 mL と正の累積水分バランスを示した。

表 2.7.6.1.2.4- 2　いずれかのコホートで 2 例以上発現した TEAE

System Organ Class / Preferred Term	Placebo N=14	Cohort A6 0.010 mg/kg N=4	Cohort A1 0.042 mg/kg N=4	Cohort A2b 0.083 mg/kg N=4	Cohort A2a 0.103 mg/kg N=4	Cohort A4 0.108 mg/kg N=4	Cohort A3 0.125 mg/kg N=4	Cohort A5 0.125 mg/kg N=4	Total N=42
神経系障害	1 (7%)	3 (70%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	28 (67%)
錯感覚	0 (0%)	3 (70%)	4 (100%)	2 (50%)	4 (100%)	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)	20 (48%)
鎮静	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	16 (38%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	9 (21%)
傾眠	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	5 (12%)
健忘	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (21%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	11 (26%)
疲労	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7%)
胃腸障害	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	0 (0%)	3 (75%)	2 (50%)	10 (24%)
便秘	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	4 (10%)
悪心	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	4 (10%)
臨床検査	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	3 (75%)	8 (19%)
血液浸透圧上昇	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	4 (10%)
血中ナトリウム増加	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	3 (7%)
血中クロール増加	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (5%)
心電図 QT 延長	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (5%)
心臓障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	3 (75%)	0 (0%)	6 (14%)
洞性頻脈	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	3 (75%)	0 (0%)	6 (14%)
精神障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	6 (14%)
不眠症	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)
腎および尿路障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	4 (10%)
排尿躊躇	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	4 (10%)

(Source: 5.3.3.1-1 Section 14.3.1, Table 6, Table 7)

2.7.6.1.3 結論

本成績より、24 時間の CR845 の総投与量として 0.103 mg/kg までの安全性及び忍容性が確認され、本投与量を上限とした更なる検討を行うことが支持された。

2.7.6.2 臨床薬理試験（日本人血液透析患者）（MR13A9-2）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.3.2-1 参照

2.7.6.2.1 試験方法

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
血液透析患者におけるプラセボ対照無作為化二重盲検による MR13A9 の薬物動態及び安全性を検討する臨床薬理試験（MR13A9-2）</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：
1 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>治験期間：
試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）
試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者の最終観察日）</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
<u>主目的：</u>
日本人血液透析患者に MR13A9 を 1 週間に 3 回静脈内投与した時の薬物動態を検討した。
<u>副次目的：</u>
日本人血液透析患者に MR13A9 を 1 週間に 3 回静脈内投与した時の安全性及び初期の予備的薬効評価を検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
①投与期間の 21～4 日前までに実施するスクリーニング期間では、同意取得後、患者が治験に適格であるかどうかを評価した。
②予定されたその週の透析初日となる Day 1 に、治験薬投与及び薬物動態評価を開始した。被験者は各用量群内で 3：1 の比で MR13A9 又はプラセボに無作為に割付けられた。
被験者は Day 1～Day 2 の昼まで及び Day 5～Day 6 の昼まで入院し、Day 1、3、5 及び 8 には治験実施医療機関で血液透析を行った。Day 1、3 及び 5 の血液透析治療終了後 15 分以内に、MR13A9 又はプラセボを静脈内投与した。Day 8 に被験者は治験実施医療機関で血液透析治療を受け、最後の薬物動態測定用検体を採取した。治験責任医師の判断及び実施上の必要性に基づき、被験者は上記期間以外も治験実施医療機関に入院してよいこととした。Day 14（＋3 日）に来院し、後観察を行った。治験期間中は、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査を定期的に行い、有害事象及び併用薬については継続的に記録した。
初期の予備的薬効評価項目として、記録時から過去 24 時間の日中及び夜間の最も強く感じた痒みの程度を VAS を用いて、実施医療機関において治験スタッフの指導の下、記録した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
<u>計画時：</u>
1 群 8 例、合計 24 例
0.5 μg/kg 投与群　［MR13A9：6 例、プラセボ：2 例］
1 μg/kg 投与群　［MR13A9：6 例、プラセボ：2 例］</td></tr>
</table>

2.5 μg/kg 投与群　［MR13A9：6 例、プラセボ：2 例］ 解析時： 0.5 μg/kg 投与群　［MR13A9：6 例、プラセボ：2 例］ 1 μg/kg 投与群　［MR13A9：6 例、プラセボ：2 例］ 2.5 μg/kg 投与群　［MR13A9：2 例、プラセボ：1 例］
対象及び組入れ基準： 対象： 血液人工透析を受けている患者 選択基準： (1) スクリーニング検査開始前までに文書による同意が得られている日本人患者 (2) 治験の手順を理解し、治験責任（分担）医師及び治験スタッフと明確なコミュニケーションをとることができる患者 (3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の男性又は女性患者 (4) 3 ヵ月以上血液透析を受けており、現在も週 3 回の血液透析を受けている末期腎不全患者 (5) 不妊手術を受けた女性、1 年以上無月経である 56 歳以上の女性又は 1 年以上無月経である 45~55 歳の女性でスクリーニング検査時の FSH 濃度が閉経後の範囲内であった患者、もしくはスクリーニング検査時の血清妊娠検査が陰性であり、避妊（例：ホルモン避妊法、殺精子剤を併用したバリア法、子宮内避妊具、男性パートナーの精管切除術、又は禁欲）を同意取得時点から治験薬最終投与の 90 日後まで実施することに同意する患者（注：妊娠に無関係の末期腎不全に続発する hCG 上昇の可能性があり、スクリーニング時の血清妊娠検査の結果が不確定となった場合、投与開始（Day 1）前に血清妊娠検査を再度行い、結果が陰性であることを確認してもよい） (6) 男性の場合、Day1 の治験薬投与から最終投与の 90 日後まで殺精子剤を併用したコンドームを使用すること又は異性との性交を行わないことに同意する患者（注：治験開始の 4 ヵ月以上前に精管切除を受けている男性については、上記の制限事項は該当しない） (7) スクリーニング検査時の乱用薬物検査が陰性である患者（ただし、患者に処方された薬物で陽性である場合を除く） (8) Body Mass Index (BMI)が 17 kg/m^2～37 kg/m^2 の患者 除外基準： (1) 透析治療を遵守しないことが予測される（過去 2 ヵ月に不遵守による透析治療不履行歴がある）患者 (2) 治験期間中に腎臓移植を受ける予定である患者 (3) オピオイドに対する既知のアレルギー（蕁麻疹等）を有する患者（注：オピオイド使用に伴う便秘や悪心などの副作用の既往歴のある患者については組入れ可とする） (4) スクリーニング検査前 12 ヵ月以内に精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-5）に基づき、アルコール、麻薬、又はその他の薬物乱用並びに薬物依存の診断を受けた又はこれらが疑わ

れた患者
(5) うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV］などの急性又は不安定な内科疾患が患者に過度のリスクをもたらす、もしくはデータの完全な収集又は評価を妨げると治験責任（分担）医師が判断した患者
(6) スクリーニング検査で、血清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）が基準値上限の 2.5 倍を超える、ビリルビンが基準値上限の 4 倍を超える、又は、ヘモグロビンが 9.5 g/dL 未満の患者
(7) スクリーニング検査開始前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者、又は本治験期間中に他の治験に参加予定である患者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
治験薬名（コード名）：MR13A9
化 学 名：4-Amino-1-((R) -6-amino-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-amino-3-phenyl-propanamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanamido)-hexanoyl) piperidine-4-carboxylic acid
分 子 式：$C_{36}H_{53}N_7O_6$
分 子 量：679.85
剤形：注射剤
含量：1 バイアル中に [redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度 [redacted] mg/mL で溶解した MR13A9 を 2.3 mL 含有
用量：0.5 µg/kg、1 µg/kg、2.5 µg/kg
ロット番号：[redacted]
投与方法：透析終了後（ポンプ停止後）15 分以内（返血時）に、透析静脈ラインへの IV push 法により（例：静脈ポートを介して）ボーラス投与した。ボーラス投与後、静脈ラインを少なくとも 10 mL の生理食塩水で洗浄した。

投与期間：
1 週間（週 3 回、血液透析後に投与）

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：
対照薬名：MR13A9 プラセボ
剤形：注射剤
含量：1 バイアル中に [redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）を 2.3 mL 含有
ロット番号：[redacted]
投与方法：透析終了後（ポンプ停止後）15 分以内（返血時）に、透析静脈ラインへの IV push 法により（例：静脈ポートを介して）ボーラス投与した。ボーラス投与後、静脈ラインを少なくとも 10 mL の生理食塩水で洗浄した。

評価基準：
<u>薬物動態学的評価：</u>

・血漿中薬物動態

安全性評価：

・身体所見（心臓、肺、腹部、四肢、神経系及び血管系）

・バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数、動脈血酸素飽和度）

・12 誘導心電図

・臨床検査：血液学的検査及び血液生化学的検査

・有害事象

初期の予備的薬効評価：

・VAS

統計手法：

薬物動態の解析：

薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団を対象とした。

各測定時点の MR13A9 の血漿中濃度は、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。また、投与群ごとに経時変化グラフを作成した。薬物動態パラメータ（$T_{1/2}$、C_{max}、T_{max}、AUC、V_zなど）は、初回投与時及び最終投与時の MR13A9 血漿中濃度データを用いて被験者ごとに算出した。また、算出した薬物動態パラメータは、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

安全性の解析：

すべての安全性データの解析は安全性解析対象集団を対象とした。

有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）にてコーディングした。有害事象名は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類し、投与群ごとに発現頻度を集計した。さらに因果関係の有無別の集計及び重症度別の集計も行った。重篤な有害事象は詳細を記述した。

バイタルサイン及び臨床検査値は、各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに記述統計量により要約した。また、投与群ごとの平均値の経時変化グラフを作成した。

身体所見及び 12 誘導心電図の所見については、投与群ごとに例数及び割合の集計を行った。パラメータのカテゴリの変化については、シフトテーブルにて投与群ごとに集計した。

初期の予備的薬効評価項目の解析：

初期の予備的薬効評価項目の解析は FAS 及び PPS を対象とした。

最も激しい痒みの VAS 値について、ベースラインから 8 日目までの変化を評価した。ベースラインの VAS 値は、スクリーニング時、Day-3～-1 の来院時及び 1 日目透析前に評価した VAS の平均値と定義した。

すべての被験者及びベースライン値が日中、夜間共に 40 mm を超える被験者の VAS 値について、ベースライン値に対する各測定時期の変動を、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。また投与群ごとの経時変化グラフを作成した。

表 2.7.6.2.1- 1　観察項目及びスケジュール

	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期間	投与前検査	投与期間									フォローアップ
Week	-3～-1	-1	1									2
Day	-21～-4	-3～-1	1 投与前	1 投与後	2	3	4	5	6	7	8	14 (+3)[1]
入院			X					X				
血液透析			X			X		X			X	
治験薬投与（透析後）			X			X		X				
同意取得	X											
選択/除外基準の確認	X		X									
前治療薬及び療法の確認	X		X									
無作為化			X									
被験者背景の確認	X											
薬物動態の評価												
薬物濃度測定のための血液採取			X	X	X	X		X	X		X	
安全性及び有効性の評価												
身体検査	X		X[3]								X[3]	
VAS による痒みの評価　（過去 24 時間の日中及び夜間）	X	X	X[3]		X[4]	X[3]		X[3]	X[4]		X[3]	
身長		X										
体重	X[2]		X[3]			X[3]		X[3]			X[3]	
12 誘導心電図	X[2]		X[3]								X[3]	
バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）	X[2]		X[3]			X[3]		X[3]			X[3]	X[2]
バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び酸素飽和度）[5]				X		X		X				
血中ナトリウム				X[6]				X[6]				
血液生化学検査、血液学的検査	X[2,10]	X[2]				X[3]					X[3]	X[2]
血清妊娠検査[7]	X											
FSH[8]	X											
薬物検査[9]	X											
有害事象	X											
併用薬	X											

表 2.7.6.2.1- 1　観察項目及びスケジュール（続き）

1. フォローアップ時か中止時に実施される。
2. 透析開始前 6 時間以内の可能な時点で行う。
3. 透析開始前 2 時間以内に行う。
4. 午前中に行う。
5.全ての投与日の透析後（かつ治験薬投与前）、治験薬投与後 15、30 分、1、及び 2 時間後に測定する。さらに、Day1 及び Day5 では、投与後 4、8、12 時間後にも測定する。
6. 透析後（かつ治験薬投与前）及び投与後 8 時間に採血する。
7. 妊娠可能な女性に実施する。
8. 一年以上無月経でかつ 45 から 55 歳の女性に実施する。
9. 唾液による検査を行う。
10. 治験薬投与開始前 21 日以内に実施した検査であれば同意前に実施した検査結果を代用可能とする。

(Source: 5.3.3.2-1 表 9.5-1)

表 2.7.6.2.1- 2　薬物濃度測定用採血スケジュール

投与後時間 / Study Day	透析前 [1]	透析後 [2]	5 分 [3]	15 分 [3]	30 分 [3]	1 時間 [3]	2 時間 [3]	4 時間 [3]	6 時間 [3]	8 時間 [3]	12 時間 [3]	24 時間 [3]
Day1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X（Day2）
Day 3	X											
Day 5	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X（Day6）
Day 8	X	X										

[1] 透析開始前 5 分以内に採血する。
[2] 透析終了後 10 分以内（治験薬投与前）に採血する。
[3] 治験薬投与後の時間 （投与時間を t=0 とする）。 30 分までは± 1 分、それ以降は±5 分に採血する。

(Source: 5.3.3.2-1 表 9.5-2)

2.7.6.2.2 試験結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.2.1- 1 に示した。26 例の患者より同意を取得した。このうち 19 例（0.5 µg/kg 投与群：8 例、1 µg/kg 投与群：8 例、2.5 µg/kg 投与群：3 例）に対して治験薬を投与した。治験参加への同意を取得したが、無作為化されなかった症例は 7 例（選択基準を満たさないため：1 例、同意撤回：1 例、治験中止のため：5 例）であった。

表 2.7.6.2.2.1- 1　被験者の内訳

	0.5 µg/kg (N=6)		1 µg/kg (N=6)		2.5 µg/kg (N=2)		Placebo (N=5)		合計 (N=19)	
無作為化された症例	6	(100.0)	6	(100.0)	2	(100.0)	5	(100.0)	19	(100.0)
完了	5	(83.3)	4	(66.7)	0	(0.0)	4	(80.0)	13	(68.4)
中止	1	(16.7)	2	(33.3)	2	(100.0)	1	(20.0)	6	(31.6)

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-1 表 10.1-1)

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.2.1- 2 に示した。

薬物動態解析対象集団は、MR13A9 投与例 14 例から中止例 5 例を除いた 9 例（0.5 µg/kg：5 例、1 µg/kg：4 例）であった。

初期の予備的薬効評価における最大の解析対象集団（FAS）は 19 例（0.5 µg/kg：6 例、1 µg/kg：6 例、2.5 µg/kg：2 例、プラセボ：5 例）であった。また、治験実施計画書適合集団（PPS）は、FAS より初期の予備的薬効評価項目であるかゆみの VAS に欠側があった 6 例を除いた 13 例（0.5 µg/kg：5 例、1 µg/kg：4 例、プラセボ：4 例）であった。

安全性解析対象集団は治験薬が 1 回以上投与された 19 例（0.5 µg/kg：6 例、1 µg/kg：6 例、2.5 µg/kg：2 例、プラセボ：5 例）であった。

表 2.7.6.2.2.1- 2　解析対象集団の内訳

		0.5 µg/kg (N=6)		1 µg/kg (N=6)		2.5 µg/kg (N=2)		Placebo (N=5)		合計 (N=19)	
薬物動態	採用	5	(83.3)	4	(66.7)	0	(0.0)			9	(64.3)
	不採用	1	(16.7)	2	(33.3)	2	(100.0)	—		5	(35.7)
FAS	採用	6	(100.0)	6	(100.0)	2	(100.0)	5	(100.0)	19	(100.0)
PPS	採用	5	(83.3)	4	(66.7)	0	(0.0)	4	(80.0)	13	(68.4)
	不採用	1	(16.7)	2	(33.3)	2	(100.0)	1	(20.0)	6	(31.6)
安全性	採用	6	(100.0)	6	(100.0)	2	(100.0)	5	(100.0)	19	(100.0)

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-1 表 11.1-1)

2.7.6.2.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団及びFASの被験者背景を表 2.7.6.2.2- 1 及び表 2.7.6.2.2- 2 に、薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.2.2- 3 及び表 2.7.6.2.2- 4 に示した。

安全性解析対象集団及びFASの性別（男性の割合）は0.5 μg/kg、1 μg/kg、2.5 μg/kg 及びプラセボにおいてそれぞれ100.0%、50.0%、0.0%及び60.0%、年齢（平均値、以下同じ）は77.8歳、70.0歳、71.5歳及び69.6歳、身長はそれぞれ161.62 cm、156.42 cm、149.20 cm及び165.40 cm、体重はそれぞれ64.25 kg、57.70 kg、51.70 kg 及び60.28 kg、血液透析歴はそれぞれ4.46年、11.44年、6.83年及び2.83年、かゆみの罹病期間はそれぞれ4.80年、6.20年、4.00年及び2.13年であった。透析導入の原疾患でもっとも多かったのは糖尿病性腎症であり、慢性腎臓病の主原因は約半数の被験者が糖尿病であった。残存尿はプラセボの 1例をのぞき「あり」であった。

薬物動態解析対象集団の性別（男性の割合）は0.5 μg/kg及び1 μg/kgにおいてそれぞれ100.0%及び 75.0%、年齢はそれぞれ 76.8 歳及び 69.3 歳、身長はそれぞれ 162.90 cm 及び161.65 cm、体重はそれぞれ62.14 kg 及び63.18 kg、血液透析歴はそれぞれ5.20年及び13.48年、かゆみの罹病期間はそれぞれ4.80年及び5.67年であった。透析導入の原疾患でもっとも多かったのは慢性糸球体腎炎であり、慢性腎臓病の主原因も糸球体腎炎がもっとも多かった。残存尿はすべての被験者で「あり」であった。

表 2.7.6.2.2.2- 1　被験者背景①（安全性／FAS）

	0.5 μg/kg (N=6)	1 μg/kg (N=6)	2.5 μg/kg (N=2)	Placebo (N=5)	合計 (N=19)
年齢(歳)	77.8 ± 6.0 (72 ～ 86)	70.0 ± 6.9 (61 ～ 78)	71.5 ± 6.4 (67 ～ 76)	69.6 ± 19.8 (40 ～ 88)	72.5 ± 11.3 (40 ～ 88)
身長(cm)	161.62 ± 4.38 (155.2 ～ 166.0)	156.42 ± 12.65 (143.5 ～ 170.7)	149.20 ± 2.55 (147.4 ～ 151.0)	165.40 ± 5.35 (157.6 ～ 171.9)	159.66 ± 9.09 (143.5 ～ 171.9)
体重(kg)	64.25 ± 7.76 (54.0 ～ 74.8)	57.70 ± 15.85 (42.5 ～ 84.4)	51.70 ± 0.14 (51.6 ～ 51.8)	60.28 ± 5.86 (53.7 ～ 69.8)	59.82 ± 10.47 (42.5 ～ 84.4)
血液透析歴(年)	4.46 ± 5.40 (0.3 ～ 14.8)	11.44 ± 13.32 (4.2 ～ 38.5)	6.83 ± 3.18 (4.6 ～ 9.1)	2.83 ± 2.50 (0.5 ～ 6.8)	6.49 ± 8.52 (0.3 ～ 38.5)
かゆみの罹病期間(年)	(N=5) 4.80 ± 5.28 (0.3 ～ 13.7)	(N=5) 6.20 ± 1.33 (4.5 ～ 7.4)	(N=1) 4.00 (4.0 ～ 4.0)	(N=5) 2.13 ± 1.57 (0.1 ～ 4.0)	(N=16) 4.35 ± 3.38 (0.1 ～ 13.7)

平均値±標準偏差（最小値～最大値）
(Source: 5.3.3.2-1 表 11.2-1)

表 2.7.6.2.2.2- 2　被験者背景②（安全性／FAS）

		0.5 µg/kg (N=6)	1 µg/kg (N=6)	2.5 µg/kg (N=2)	Placebo (N=5)	合計 (N=19)
性別	男性	6 (100.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	12 (63.2)
	女性	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (100.0)	2 (40.0)	7 (36.8)
透析導入の原疾患	糖尿病性腎症	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	11 (57.9)
	慢性糸球体腎炎	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	5 (26.3)
	腎硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	その他	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
慢性腎臓病の主原因	糖尿病	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	5 (100.0)	10 (52.6)
	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	糖尿病及び高血圧	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
	糸球体腎炎	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	5 (26.3)
	嚢胞性腎疾患	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
残存尿	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.3)
	あり	6 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	4 (80.0)	18 (94.7)

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-1 表 11.2-2)

表 2.7.6.2.2.2- 3　被験者背景①（薬物動態）

	0.5 µg/kg (N=5)	1 µg/kg (N=4)	合計 (N=9)
年齢(歳)	76.8 ± 6.1	69.3 ± 7.0	73.4 ± 7.2
	(72 ～ 86)	(61 ～ 76)	(61 ～ 86)
身長(cm)	162.90 ± 3.41	161.65 ± 12.42	162.34 ± 8.00
	(157.2 ～ 166.0)	(143.5 ～ 170.7)	(143.5 ～ 170.7)
体重(kg)	62.14 ± 6.48	63.18 ± 16.94	62.60 ± 11.35
	(54.0 ～ 71.0)	(43.2 ～ 84.4)	(43.2 ～ 84.4)
血液透析歴(年)	5.20 ± 5.69	13.48 ± 16.70	8.88 ± 11.82
	(0.3 ～ 14.8)	(4.2 ～ 38.5)	(0.3 ～ 38.5)
かゆみの罹病期間(年)	(N=5)	(N=3)	(N=8)
	4.80 ± 5.28	5.67 ± 1.54	5.13 ± 4.10
	(0.3 ～ 13.7)	(4.5 ～ 7.4)	(0.3 ～ 13.7)

平均値±標準偏差（最小値～最大値）
(Source: 5.3.3.2-1 表 11.2-3)

表 2.7.6.2.2.2- 4　被験者背景②（薬物動態）

		0.5 µg/kg (N=5)	1 µg/kg (N=4)	合計 (N=9)
性別	男性	5 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)
	女性	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (11.1)
透析導入の原疾患	糖尿病性腎症	2 (40.0)	1 (25.0)	3 (33.3)
	慢性糸球体腎炎	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
	その他	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (22.2)
慢性腎臓病の主原因	糖尿病	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	糖尿病及び高血圧	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (22.2)
	糸球体腎炎	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
	嚢胞性腎疾患	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
残存尿	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-1 表 11.2-4)

透析に関連する被験者背景を表 2.7.6.2.2.2- 5 及び表 2.7.6.2.2.2- 6 に示した。血管アクセスが「自己血管内シャント」の割合は各投与例において 50.0～80.0%であった。透析膜の種類は、プラセボの 1 例が PMMA（ポリメチルメタクリレート）であり、その他の症例は PS（ポリスルフォン）であった。ESA（赤血球造血刺激因子製剤）は 0.5 µg/kg の 1 例を除いて使用していた。各投与例における膜面積（平均値、以下同じ）は 1.50～1.82 m^2、透析量（spKt/V）は 1.486～1.875、尿素除去率は 70.16～78.10%であった。

表 2.7.6.2.2.2- 5　透析に関連する被験者背景①

		0.5 µg/kg (N=6)	1 µg/kg (N=6)	2.5 µg/kg (N=2)	Placebo (N=5)	合計 (N=19)
血管アクセス	自己血管内シャント	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (50.0)	4 (80.0)	13 (68.4)
	人工血管内シャント	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	5 (26.3)
	留置カテーテル	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
透析膜の種類	PMMA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.3)
	PS	6 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	4 (80.0)	18 (94.7)
ESA の使用	あり	5 (83.3)	6 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	18 (94.7)
	なし	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)

PMMA：ポリメチルメタクリレート、PS：ポリスルホン
例数（%）
(Source: 5.3.3.2-1 表 11.2-5)

表 2.7.6.2.2.2- 6　透析に関連する被験者背景②

	0.5 µg/kg (N=6)	1 µg/kg (N=6)	2.5 µg/kg (N=2)	Placebo (N=5)	合計 (N=19)
膜面積(m^2)	1.82 ± 0.37	1.50 ± 0.24	1.55 ± 0.35	1.66 ± 0.30	1.65 ± 0.32
	(1.5 ～ 2.5)	(1.3 ～ 1.8)	(1.3 ～ 1.8)	(1.3 ～ 2.1)	(1.3 ～ 2.5)
透析量(spKt/V)	1.492 ± 0.137	1.708 ± 0.297	1.875 ± 0.205	1.486 ± 0.342	1.599 ± 0.279
	(1.35 ～ 1.67)	(1.40 ～ 2.18)	(1.73 ～ 2.02)	(1.20 ～ 2.05)	(1.20 ～ 2.18)
尿素除去率(%)	70.78 ± 3.30	74.58 ± 5.07	78.10 ± 2.83	70.16 ± 6.92	72.59 ± 5.35
	(67.2 ～ 74.6)	(69.0 ～ 81.7)	(76.1 ～ 80.1)	(63.8 ～ 80.8)	(63.8 ～ 81.7)

平均値±標準偏差（最小値～最大値）
(Source: 5.3.3.2-1 表 11.2-6)

2.7.6.2.2.3 薬物動態学的評価

MR13A9 の血漿中濃度を表 2.7.6.2.2.3- 1 に、推移図を図 2.7.6.2.2.3- 1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2.3- 2 に示した。

薬物動態の解析は 0.5 µg/kg の 5 例、1 µg/kg の 4 例について実施した。MR13A9 の血漿中濃度は 1 回目及び 3 回目の静脈内投与後、速やかに減少する初期相と緩慢な消失相の 2 相性を示した。1 回目投与後の C_{max} は 0.5 及び 1 µg/kg においてそれぞれ 4.38±1.31 及び 8.95±2.24 ng/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 97.38±35.02 及び 240.05±87.23 hr·ng/mL であった。3 回目投与後の C_{max} はそれぞれ 5.38±1.84 及び 8.69±2.45 ng/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 151.34±48.55 及び 316.85±106.67 hr·ng/mL であり、C_0、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{0-48} は投与量の増加に伴い上昇した。T_{max} は 0.5 µg/kg の 1 例を除き最初の採血時間であった。$T_{1/2}$ は 1 回目投与後で 34.1～39.0 時間、3 回目投与後で 40.0～49.3 時間であった。

C_{max}、AUC_{0-48} 及びトラフ値を用いて Day1 に対する Day5 の蓄積比を算出したところ、蓄積の可能性は低いと考えられた。

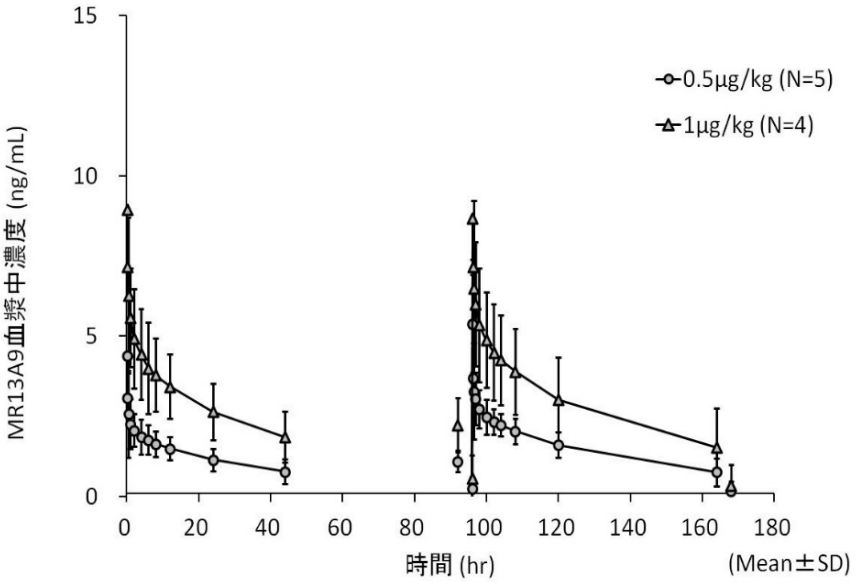
透析によっておおよそ 76%は除去されると考えられた。

表 2.7.6.2.2.3- 1　MR13A9 血漿中濃度（ng/mL）

		0.5 µg/kg (N=5)	1 µg/kg (N=4)
Day1	透析前 5 分以内	0.0000 ± 0.0000 (5)	0.0000 ± 0.000 (4)
	透析後 10 分以内 (治験薬投与前)	0.0000 ± 0.0000 (5)	0.0000 ± 0.0000 (4)
	投与後 5 分	4.3818 ± 1.3090 (5)	8.9470 ± 2.2448 (4)
	投与後 15 分	3.0780 ± 0.9074 (5)	7.1753 ± 2.2376 (4)
	投与後 30 分	2.5792 ± 0.7074 (5)	6.2673 ± 2.1879 (4)
	投与後 1 時間	2.2686 ± 0.5684 (5)	5.5925 ± 1.8256 (4)
	投与後 2 時間	2.0676 ± 0.5212 (5)	4.9255 ± 1.6069 (4)
	投与後 4 時間	1.8752 ± 0.3797 (5)	4.4420 ± 1.4574 (4)
	投与後 6 時間	1.7738 ± 0.4739 (5)	3.9973 ± 1.2774 (4)
	投与後 8 時間	1.6446 ± 0.4359 (5)	3.7888 ± 1.2250 (4)
	投与後 12 時間	1.4976 ± 0.4033 (5)	3.4358 ± 1.0160 (4)
Day2	投与後 24 時間	1.1510 ± 0.3444 (5)	2.6468 ± 0.8512 (4)
Day3	透析前 5 分以内	0.7814 ± 0.2779 (5)	1.8615 ± 0.6710 (4)
Day5	透析前 5 分以内	1.1026 ± 0.2408 (5)	2.2340 ± 0.7868 (4)
	透析後 10 分以内 (治験薬投与前)	0.2508 ± 0.0764 (5)	0.5783 ± 0.3263 (4)
	投与後 5 分	5.3804 ± 1.8365 (5)	8.6925 ± 2.4537 (4)
	投与後 15 分	3.7058 ± 0.6087 (5)	7.1633 ± 2.4334 (4)
	投与後 30 分	3.2866 ± 0.5743 (5)	6.4888 ± 2.1515 (4)
	投与後 1 時間	3.0510 ± 0.5170 (5)	5.9990 ± 1.8044 (4)
	投与後 2 時間	2.7246 ± 0.4329 (5)	5.3480 ± 1.8207 (4)
	投与後 4 時間	2.4876 ± 0.3648 (5)	4.8795 ± 1.6957 (4)
	投与後 6 時間	2.3330 ± 0.3667 (5)	4.5025 ± 1.5175 (4)
	投与後 8 時間	2.2338 ± 0.3782 (5)	4.2570 ± 1.4290 (4)
	投与後 12 時間	2.0412 ± 0.3364 (5)	3.8973 ± 1.3721 (4)
Day6	投与後 24 時間	1.6128 ± 0.3294 (5)	3.0253 ± 1.0763 (4)
Day8	透析前 5 分以内	0.7680 ± 0.3076 (5)	1.5338 ± 0.6579 (4)
	透析後 10 分以内	0.1876 ± 0.0560 (5)	0.3493 ± 0.3119 (3)

平均値±標準偏差
(Source: 5.3.3.2-1 表 11.4-1)

図 2.7.6.2.2.3- 1　MR13A9 血漿中濃度推移



(Source: 5.3.3.2-1 図 11.4-1)

表 2.7.6.2.2.3- 2　薬物動態パラメータ

	0.5 µg/kg (N=5)	1 µg/kg (N=4)
1 回目（Day1）		
C_0 (ng/mL)	5.54±2.09	10.11±1.93
C_{max} (ng.mL)	4.38±1.31	8.95±2.24
T_{max} (hr)*	0.083	0.083
	(0.067-0.133)	(0.067-0.100)
AUC_{last}(hr•ng/mL)	57.23±15.83	130.53±39.77
AUC_{inf} (hr•ng/mL)	97.38±35.02	240.05±87.23
AUC_{extrap} (%)	39.6±8.7	43.6±15.8
$T_{1/2}$ (hr)	34.1±7.2	39.0±14.5
AUC_{0-48} (hr•ng/mL)**	60.48±16.71	139.98±41.56
C_{48}	0.72±0.27	1.69±0.65
3 回目（Day5）		
C_0 (ng/mL)	6.91±2.74	9.79±2.69
C_{max} (ng/mL)	5.38±1.84	8.69±2.45
T_{max} (hr) *	0.083	0.100
	(0.083-0.183)	(0.083-0.100)
AUC_{last}(hr•ng/mL)	103.59±20.81	199.39±66.04
AUC_{inf} (hr•ng/mL)	151.34±48.55	316.85±106.67
$T_{1/2}$ (hr)	40.0±10.1	49.3±28.1
CL_{ss}(mL/hr/kg)	6.04±0.95	6.69±2.03
V_Z (mL/kg)	341±68	500±408
AUC_{0-48} (hr•ng/mL)**	84.76±15.45	161.55±53.38
C_{48}	1.06±0.33	2.03±0.79
$RAUC_{0-48}$	1.479±0.472	1.169±0.213
RC_{max}	1.296±0.496	0.969±0.094
R_{trough}	1.580±0.602	1.219±0.322

平均値±標準偏差
*：中央値（範囲）　**：投与後 48 時間は消失相の傾きから推定した値
R は Day5/Day1 より算出した。
trough 値は 48 時間の推定濃度を用いた。
(Source: 5.3.3.2-1 表 11.4-2)

2.7.6.2.2.4 安全性評価

本治験における安全性の評価は、治験薬が 1 回以上投与された被験者 19 例（0.5 µg/kg：6 例、1 µg/kg：6 例、2.5 µg/kg：2 例、プラセボ：5 例）を対象に行った。

有害事象の要約を表 2.7.6.2.2.4- 1 に、有害事象、副作用の一覧をそれぞれ表 2.7.6.2.2.4- 2、表 2.7.6.2.2.4- 3 に示した。

有害事象は MR13A9 投与例 14 例中 4 例に 8 件、プラセボ投与例 5 例中 1 例に 1 件みられた。MR13A9 投与と関連性が否定されなかった有害事象は MR13A9 投与例では 2 例 5 件にみられ、「傾眠」「高血圧」「起立性低血圧」「転倒」「創傷」であった。プラセボ投与例では 1 例 1 件にみられた。

本治験では死亡例はなかった。

表 2.7.6.2.2.4- 1　有害事象の要約

	0.5 µg/kg (N=6)	1 µg/kg (N=6)	2.5 µg/kg (N=2)	Placebo (N=5)	合計 (N=19)
有害事象	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (50.0)	1 (20.0)	5 (26.3)
重篤な有害事象	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
副作用	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	1 (20.0)	3 (15.8)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
中止に至った有害事象	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (50.0)	0 (0.0)	3 (15.8)

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-1 表 12.2-1)

表 2.7.6.2.2.4- 2　有害事象の一覧

	0.5 µg/kg (N=6)	1 µg/kg (N=6)	2.5 µg/kg (N=2)	Placebo (N=5)	合計 (N=19)
神経系障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
頭痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
血管障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
臨床検査	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (10.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.3)
不飽和鉄結合能減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
転倒	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
シャント閉塞	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
創傷	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver18.1
(Source: 5.3.3.2-1 表 12.2-3)

表 2.7.6.2.2.4- 3　副作用の一覧

	0.5 µg/kg (N=6)	1 µg/kg (N=6)	2.5 µg/kg (N=2)	Placebo (N=5)	合計 (N=19)
神経系障害	0(0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
傾眠	0(0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
血管障害	0(0.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
高血圧	0(0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
起立性低血圧	0(0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
臨床検査	0(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
転倒	0(0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
創傷	0(0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver18.1
(Source: 5.3.3.2-1 表 12.2-4)

重篤な有害事象は 0.5 μg/kg 投与例に発現した「シャント閉塞」、2.5 μg/kg 投与例に発現した「傾眠」「高血圧」であった。このうち MR13A9 投与と関連性が否定されなかったのは「傾眠」「高血圧」であった。重篤な有害事象及び副作用の叙述を「5.3.3.2-1（12.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述）」に記載した。

投与中止に至った有害事象は 0.5 μg/kg 投与例に発現した「シャント閉塞」、1 μg/kg 投与例に発現した「起立性低血圧」「転倒」「創傷」、2.5 μg/kg 投与例に発現した「傾眠」「高血圧」であった。

すべての有害事象は 1 例のみの発現であり、2 例以上に発現した有害事象はなかった。

有害事象の程度は、「シャント閉塞」「傾眠」が高度、「頭痛」「高血圧」「起立性低血圧」「転倒」「創傷」が中等度であり、臨床検査に関する有害事象は軽度であった。

臨床検査値は、末期腎不全や血液透析に起因する異常値、合併症に起因する異常値が散見された。臨床検査に関する有害事象として報告された事象のうち、MR13A9 投与と関連性が否定できない事象はなかった。臨床検査値の投与量ごとの平均値の経時的推移で、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

バイタルサインに関する有害事象として 2.5 μg/kg 投与例の 1 例に「高血圧」がみられた。血圧・心拍数・呼吸数、酸素飽和度、体温について、投与量ごとの平均値の経時的推移では臨床的に問題となる変動は認められなかった。

12 誘導心電図に関する有害事象はなかった。

本治験では、2.5 μg/kg 投与例に発現した重篤な副作用である「傾眠」「高血圧」により治験が中断され、治験全体の中止に至った。そのため、2.5 μg/kg の忍容性はないと判断され、1 μg/kg までの安全性及び忍容性が確認された。

2.7.6.2.2.5 初期の予備的薬効評価

ベースラインの VAS 値が 40 mm を超えた被験者（FAS）における各観察時期の VAS 値の記述統計量を表 2.7.6.2.2.5- 1 に、すべての被験者（FAS）における各観察時期の VAS 値の記述統計量を表 2.7.6.2.2.5- 2 に、被験者ごとの推移図（FAS）を図 2.7.6.2.2.5- 1 に示した。

ベースラインの VAS 値が 40 mm を超えた被験者は各投与群とも 1～2 例とごく少数例であり、予備的な薬効評価の検討には至らなかった。すべての被験者における治験薬投与後の VAS 値の推移では、MR13A9 投与例及びプラセボ投与例において VAS 値が低下する傾向がみられた。

表 2.7.6.2.2.5- 1　VAS 値の記述統計量（ベースラインの VAS 値が 40mm を超えた被験者：FAS）

	0.5 μg/kg (N=1)	1 μg/kg (N=2)	2.5 μg/kg (N=1)	Placebo (N=1)
Baseline	48.0 (1)	62.8 ± 8.7 (2)	55.0 (1)	59.7 (1)
Day2	0.0 (1)	22.0 ± 31.1 (2)	－	3.0 (1)
Day3	－	13.5 ± 19.1 (2)	－	12.0 (1)
Day5	－	7.0 ± 9.9 (2)	－	5.0 (1)
Day6	－	11.0 (1)	－	6.0 (1)
Day8	－	1.0 (1)	－	10.0 (1)

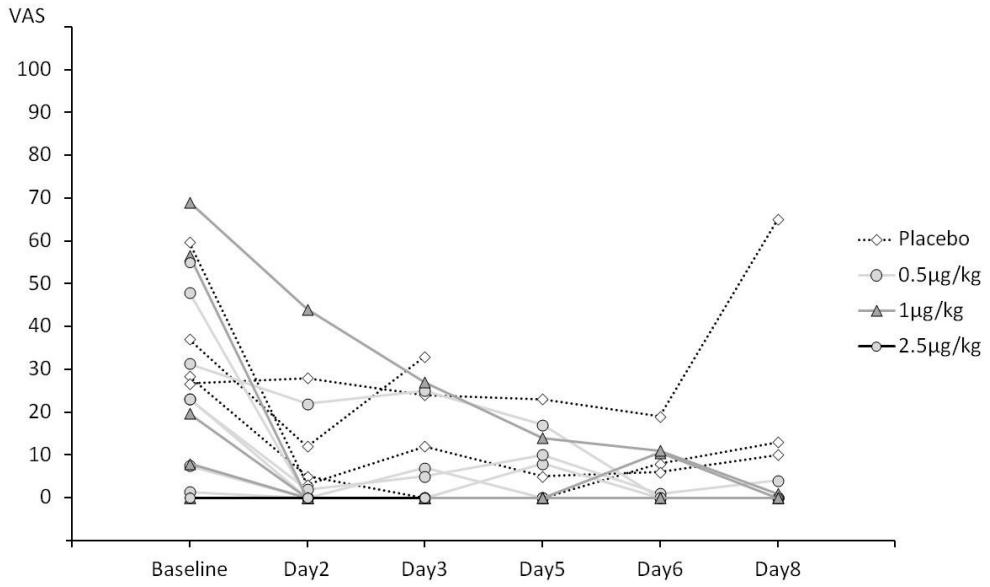
平均値±標準偏差
(Source: 5.3.3.2-1 表 13.1-1)

表 2.7.6.2.2.5- 2　VAS 値の記述統計量（すべての被験者：FAS）

	0.5 μg/kg (N=6)	1 μg/kg (N=6)	2.5 μg/kg (N=2)	Placebo (N=5)
Baseline	22.4 ± 16.7 (6)	25.6 ± 30.0 (6)	27.5 ± 38.9 (2)	30.3 ± 21.5 (5)
Day2	4.0 ± 8.9 (6)	7.3 ± 18.0 (6)	0.0 (1)	9.6 ± 11.2 (5)
Day3	7.4 ± 10.3 (5)	4.5 ± 11.0 (6)	0.0 (1)	13.8 ± 14.6 (5)
Day5	7.0 ± 7.2 (5)	2.8 ± 6.3 (5)		7.0 ± 10.9 (4)
Day6	0.2 ± 0.4 (5)	5.4 ± 6.2 (4)		8.3 ± 7.9 (4)
Day8	0.8 ± 1.8 (5)	0.3 ± 0.5 (4)		22.0 ± 29.2 (4)

平均値±標準偏差
(Source: 5.3.3.2-1 表 13.2-1)

図 2.7.6.2.2.5- 1　被験者ごとの VAS 値の推移図（すべての被験者：FAS）



(Source: 5.3.3.2-1 図 13.2-1)

2.7.6.2.3 結論

MR13A9 を血液透析患者に投与したとき、健康成人と比較して $T_{1/2}$ は約 19 倍延長し、AUC_{inf} は約 20 倍を示し、薬剤への曝露量は著しく増加した。

重篤な副作用として、2.5 μg/kg 投与例の 1 例に「傾眠」「高血圧」がみられたことから、血液透析患者においては 2.5 μg/kg の忍容性はなく、1 μg/kg までの安全性及び忍容性が確認された。

臨床検査値、バイタルサインの推移及び 12 誘導心電図に対する影響はなかった。

本治験では、かゆみの発現状況、かゆみに対する治療薬の使用状況が様々な状況下において MR13A9 投与例、プラセボ投与例ともに VAS 値の低下がみられたことから、本剤の血液透析患者におけるそう痒症に対する効果を否定するものではないと考えられる。

2.7.6.3 海外薬物動態試験（外国人血液透析患者、単回投与）（CR845-CLIN1003）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.3.2-2 参照

2.7.6.3.1 試験方法

治験の標題： 血液透析患者における CR845 単回静脈内投与の安全性及び薬物動態を検討する二重盲検プラセボ対照用量漸増第 I 相試験	
治験実施医療機関： 1 施設（米国）	
治験期間： 試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： <u>主要目的</u> 血液透析患者において、CR845 を透析翌日に 15 分間で漸増単回静脈内投与した際の安全性及び薬物動態を決定する。 <u>探索的目的</u> · 血液透析患者に CR845 を単回静脈内投与後の血漿中 CRP 濃度に及ぼす CR845 の影響を検討する。 · 尿毒症性のそう痒を有する血液透析患者における CR845 単回静脈内投与でのかゆみ軽減効果を評価する。	
治験方法： 本治験は、無作為化二重盲検プラセボ対照の用量漸増単回静脈内投与の群逐次試験であり、以下の 2 つの Part で実施された。 Part A 男女血液透析患者において、透析翌日に CR845 を 15 分間単回静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を最大 4 コホートの用量漸増法により検討した。実薬 6 例、プラセボ 2 例からなる各コホートの被験者は 24 時間観察され、この期間中に CR845 の薬物動態、たん白結合及び CRP 評価のため複数時点で採血を行った。安全性評価は Day2（治験薬投与後 24 時間）の透析後まで、及びフォローアップ来院（Day5、6 又は 7）に実施された。用量は、盲検下での安全性レビューに基づき調節（増量又は減量）された。次用量への移行は、前コホート成績の非盲検下レビューに基づき、独立したメディカルモニター及び治験責任医師が決定した。 Part B 中等度から重度の尿毒症性そう痒症の最大 16 例の男女血液透析患者（実薬 12 例、プラセボ 4 例）を対象に単一コホートでかゆみ症状に対する CR845 の効果を評価した。 用量は、Part A で投与された最高用量を超えないこととした。5 段階のかゆみ強度スケールを使用し、被験者は登録前の過去 1 週間の中等度から重度のそう痒を報告した。投与前日に行われ	

た 2 回の投与前評価のうち少なくとも 1 回、及び投与直前において中等度以上のそう痒を有する患者を対象とした。治験薬投与後、被験者は事前に規定された時期にかゆみ強度を評価した。治験薬投与開始後 24 時間までのかゆみ強度評価と同時に、5 段階のかゆみ緩和スケールも評価した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時： 最大 5 つのコホートで最大 48 例 解析時： Part A　3つのコホートで24例（1コホートあたり8例） Part B　難治性の中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者の組み入れが困難なため、実施されなかった。
対象及び主な組入れ基準： 18 歳以上 70 歳以下で、BMI が 17～37 kg/m^2 の、週 3 回の透析が必要な末期腎障害患者（性別不問）
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 治験薬（含量）：2 mL バイアル中に[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度[redacted] mg/mL で溶解した CR845 を 1.1 mL 含有 用量及び投与方法：利き腕と反対側の前腕の静脈に挿入されたカニューレから 0.001、0.003、0.006 mg/kg を 15 分間かけて静脈内投与した。 ロット番号：[redacted]
投与期間：最長 22 日間 スクリーニング期間：治験薬投与前 14 日間以内 入院観察期間：1 日間 フォローアップ評価：治験薬投与後 5～7 日
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号： プラセボ：2 mL バイアル中にプラセボ緩衝液 1.1 mL を含有し、USP 準拠の 0.9%注射用食塩水で必要な容量に希釈された。プラセボ緩衝液の組成は CR845 溶液で使用された緩衝液と同じであり、有効成分を含有する溶液と外観上同一であった。また、プラセボは各コホート内で実薬と同様の容量、回数及び投与時間で静脈内投与された。 ロット番号：[redacted]
評価基準： 薬物動態評価： Part A で得られた血漿中薬物濃度は、WinNonlin を用い非コンパートメントモデルにて解析した。対象患者は腎機能障害を有するため、尿中への CR845 排泄は検討しなかった。 薬物動態パラメータとして、15 分間の投与終了時の血漿中濃度（C_{15}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、分布相及び消失相の半減期、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）、全身クリアランス（CL：透

析クリアランスを含む）、分布容積（Vz）を算出した。また、CR845 の血漿たん白結合を併せて検討した。CL 及び AUC は unbounded fraction より再算出した。CR845 の用量比例性は C_{max} 及び AUC を用いて検討した。 安全性評価： · 有害事象 · 身体検査 · バイタルサイン（体温、呼吸数、脈拍及び血圧、脈拍及び血圧では立位での変化も測定する） · 12 誘導心電図 · 局所皮膚忍容性評価 · 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査） 有効性の探索的評価： Part A では、探索的な有効性として、血漿中 CRP 濃度のベースライン値（治験薬投与開始直前）と治験薬投与後 24 時間の変化及び透析前後値の変化を検討した。
統計手法： 解析結果は要約表あるいは一覧表にて提示した。すべての解析は記述的であり、仮説検定は行わなかった。 連続定量変数は、適切であれば、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、変動係数パーセントで表記した。カテゴリカル定性変数は頻度及び区分ごとのパーセントで要約した。すべての要約表はコホートごとに作成した。すべてのコホートのプラセボ投与群は合算した。また、ベースライン値の要約では、総数を合わせて記載した。最終的な表及び一覧は実際に試験に組み入れられた被験者を用いて行った。

2.7.6.3.2 試験結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

Part A では、35 例の被験者がスクリーニングされ、24 例が試験に組み入れられた。全例が試験を完了し、脱落例はなかった。

解析対象集団を表 2.7.6.3.2.1- 1 に示した。

表 2.7.6.3.2.1- 1　解析対象集団（すべての無作為化された被験者）

	CR845 Treatment				
	Cohort 1 (0.001 mg/kg)	Cohort 2 (0.003 mg/kg)	Cohort 3 (0.006 mg/kg)	Placebo[1]	All Treatments
	N=6	N=6	N=6	N=6	N=24
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Safety Population[2]	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
PK Evaluable Population[3]	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	NA	17 (70.8)
Modified Intent-To-Treat Population[4]	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)

[1] Combined placebo subjects from all cohorts.
[2] All subjects who received any study drug at any time during the study.
[3] All subjects who had fully evaluable plasma profiles, with no major protocol deviations that could affect the PK of CR845 and sufficient concentrations above the limit of quantification to obtain reliable estimates of the key PK variables.
[4] All subjects who were randomized into the study, received any study drug and have at least one posttreatment CRP measurement; NA = not applicable;
All percentages based on the number of randomized subjects (n)
(Source: 5.3.3.2-2 Section 14.1, Table 14.1.1.3)

2.7.6.3.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3.2.2- 1 に示した。

被験者の多数は黒人又はアフリカ系アメリカ人（19/24 例、79.2%）であり、白人（4/24 例、16.7%）、アジア人（1/24 例、4.2%）は少なかった。1 例を除き非ヒスパニック又は非ラテン系であった。組み入れられた被験者は男性がわずかに多かったが（男性 14 例、女性 10 例）、投与群を通じて男女比には大きな差は認められなかった。年齢は 23～70 歳の範囲であり、CR845 群の平均年齢は 40.0～47.7 歳、プラセボ群の平均年齢は 45.8 歳であった。スクリーニング時の体重は 47.6～131.1 kg の範囲であり、CR845 群の平均体重は、68.9～84.9 kg、プラセボ群の平均体重は 85.7 kg であった。また BMI は 19～37.1 kg/m^2 の範囲であり、CR845 群の平均 BMI は 24.7～29.2 kg/m^2、プラセボ群の平均 BMI は 28.7 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3.2.2- 1　被験者背景

		ACTIVE				
		Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Placebo[1]	Total
PARAMETER	CLASS	N=6	N=6	N=6	N=6	N=24
GENDER	Male, n (%)	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	14 (58.3)
	Female, n (%)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	10 (41.7)
RACE	Asian, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.2)
	Black or African American, n (%)	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	19 (79.2)
	Caucasian, n (%)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (16.7)
ETHNICITY	Hispanic or Latino, n (%)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	Not Hispanic or Latino, n (%)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	23 (95.8)
AGE (YEARS) [2]	n	6	6	6	6	24
	MEAN (SD)	47.7 (16.5)	43.0 (15.2)	40.0 (4.6)	45.8 (13.4)	44.1 (12.7)
	MEDIAN	46.5	48.0	38.5	50.0	45.5
	MIN - MAX	24-70	24-62	35-47	23-61	23-70
HEIGHT (cm)	n	6	6	6	6	24
	MEAN (SD)	170 (8.5)	167 (10.4)	169 (14.9)	174 (11.5)	170 (11.0)
	MEDIAN	171.5	165.0	170.5	173.0	169.0
	MIN - MAX	158-180	156-184	146-188	161-191	146-191
WEIGHT (kg)	n	6	6	6	6	24
	MEAN (SD)	79.9 (21.4)	68.9 (16.0)	84.9 (27.7)	85.7 (12.3)	79.9 (20.1)
	MEDIAN	76.5	66.8	76.7	81.2	77.8
	MIN - MAX	57.9-113.1	47.6-93.7	59.2-131.1	72.4-102.9	47.6-131.1
BMI (kg/m^2)	n	6	6	6	6	24
	MEAN (SD)	27.5 (6.1)	24.7 (4.6)	29.2 (5.2)	28.7 (4.2)	27.5 (5.1)
	MEDIAN	26.0	23.5	29.5	30.0	28.5
	MIN - MAX	22-36	19-32	23-37	21-32	19-37

NOTE 1: All percentages are based on the number of patients in population and treatment group (N).
NOTE 2: HEIGHT, WEIGHT and BMI are from the screening period.
[1] Combined placebo groups from all cohorts.
[2] Age (integer) in years: [(Date informed consent signed - Date of birth)/365.25 + 0.5]
(Source: 5.3.3.2-2 Section 14.1, Table 14.1.2)

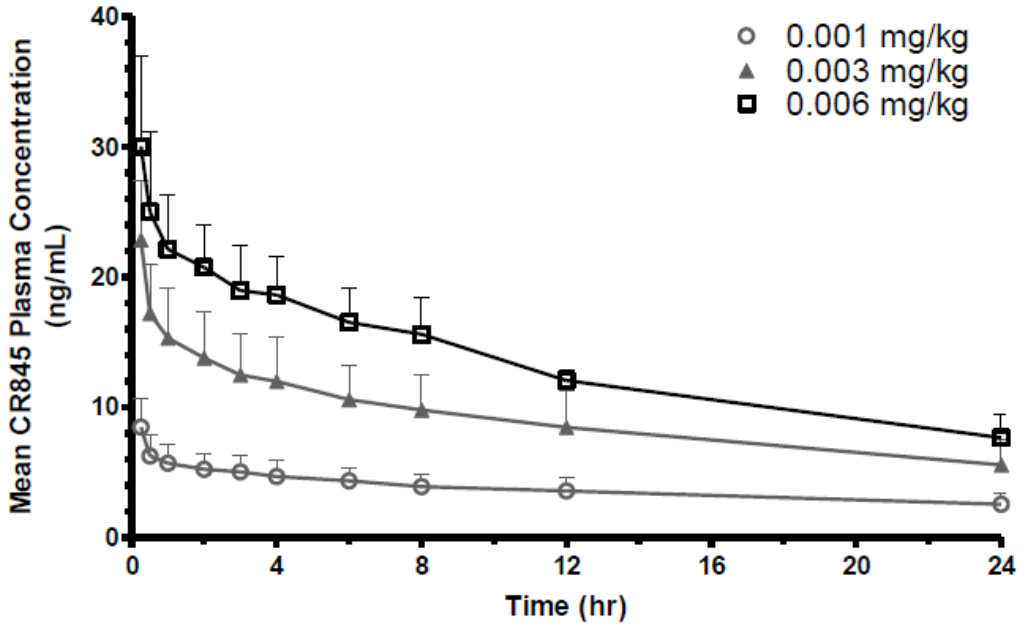
2.7.6.3.2.3 有効性の探索的評価

投与後 24 時間あるいは透析後の平均 CRP 値のベースライン値からの変動では、CR845 群はプラセボ群と比較して差は認められなかった。しかしながら、血漿 CRP 値のベースラインのばらつきが大きかったこと及び被験者が少ないことから、探索的な有効性に関しては結論付けられなかった。

2.7.6.3.2.4 薬物動態

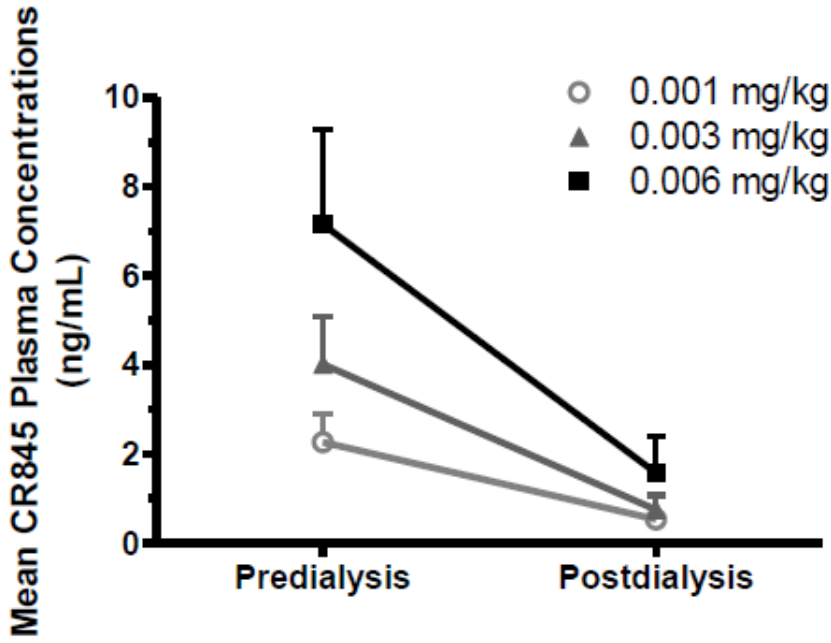
CR845 は一次速度論に従い、最高血漿中濃度を示した後に、急速な分布相に続き、対数線形の消失相が投与後約 2～24 時間まで観察された。多くの被験者で CR845 は投与 24 時間後まで定量可能であり、血液透析によって速やかに除去された（図 2.7.6.3.2.4- 1、図 2.7.6.3.2.4- 2）。

図 2.7.6.3.2.4- 1　CR845 の血漿中濃度（平均値+SD）



(Source: 5.3.3.2-2 Section 14.2, Table 14.2.1.3.1)

図 2.7.6.3.2.4- 2　透析前後の CR845 血漿中濃度（平均値+SD）



(Source: 5.3.3.2-2 Section 14.2, Table 14.2.1.3.1)

表 2.7.6.3.2.4- 1 に CR845 非結合分画の薬物動態パラメータを示した。薬物動態試験の結果、腎機能障害患者の CR845 の平均血漿たん白非結合率は 72.50～76.70%であり、たん白結合は全身曝露や薬物動態に有意な影響がないことが示唆された。

表 2.7.6.3.2.4- 1　CR845 非結合分画の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	n	CR845 unbound fraction at 0.25 hr[1] (%)	CR845 unbound fraction at 3.0 hr[2] (%)	Mean CR845 unbound fraction[3] (%)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*hr/mL)	AUC_{inf} (ng*hr/mL)	CL_u (mL/min)
0.001	5	73.00	72.00	72.50	64.52	131.82	6.07
0.003	6	76.85	76.38	76.62	167.97	299.93	7.33
0.006	6	74.53	78.87	76.70	254.59	420.26	12.30

[1]The rate of the unbound fraction at 0.25 hours post-infusion.
[2]The rate of the unbound fraction at 3.0 hours post-infusion.
[3]The rate of the unbound fraction as the mean based on the 0.25 hours and 3.0 hours data.
(Source: 5.3.3.2-2 Section 14.2, Table 14.2.1.2)

表 2.7.6.3.2.4- 2 に CR845 の薬物動態パラメータを示した。C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴い増加した。一方で、用量比例性の評価において、CR845 の投与量の増加に伴い曝露量は用量比を下回って非直線的に増加した。血漿中クリアランス（CL）及び分布容積（V_Z）は 0.001 mg/kg 群及び 0.003 mg/kg 群では同程度であったが、0.006 mg/kg 群においてはやや高かった。CR845 は主に腎排泄であるため、0.006 mg/kg 群と、0.001 mg/kg 群又は 0.003 mg/kg 群のパラメータの間にみられた差異は、各コホートの腎機能もしくは腎排泄の差異を示唆しており、そのため本試験での用量比例性は結論が出ていない。

表 2.7.6.3.2.4- 2　CR845 の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	AUC_{inf} (ng*hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	CL (mL/min)	V_z (L)	K_D (1/hr)	CL_D (mL/min)
0.001	5	8.47	0.33	89.81	181.28	24.28	34.23	8.39	15.95	NA	NA
0.003	6	22.84	0.34	219.19	387.35	20.36	28.50	9.68	15.57	0.52	127.49
0.006	6	30.70	0.38	332.80	552.58	17.87	25.45	15.89	23.85	0.43	143.41

Note: D denotes parameters calculated as a function of dialysis treatment.
Median is presented for Tmax.
(Source: 5.3.3.2-2 Section 14.2, Table 14.2.1.1.1)

透析患者における CR845 の T_{max} 及び C_{max} は、健康被験者における結果（CR845-CLIN1001 試験）と同様であった。

透析患者の血漿中の消失半減期（$T_{1/2}$）は健康成人に比較して約 10 倍（17.9～24.3 時間）、血漿中の曝露量は 3～6 倍であったことから、透析患者における CR845 の血漿中のクリアランスは健康被験者に比べて小さかった。

2.7.6.3.2.5 安全性

試験期間中の死亡例、中止例は認められなかった。

有害事象は、75%（18/24 例）の被験者で合計 62 件認められた。少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者の割合は、CR845 群では 77.8%（14/18 例）、プラセボ群では 66.7%（4/6 例）であった。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を発現した被験者の割合は CR845 群とプラセボ群で差は認められなかったが、TEAE の 55%（34/62 件）は 0.006 mg/kg 群から報告され、高用量群からの報告が多かった（0.003 mg/kg、0.001 mg/kg、プラセボ群からはそれぞれ 27%、10%、8%の TEAE が報告された）。

発現した TEAE の多くは軽度あるいは中等度であった。しかしながら、0.006 mg/kg 群において 2 例で中等度あるいは重度の有害事象が発現した。この 2 例のうち 1 例は 1 件の重篤な有害事象（精神状態の変容）及び 3 件の重度な有害事象（両足部痛、悪心、コーヒーの出し殻様嘔吐：多分関連性あり）の発現がみられた。

CR845 群で発現頻度の高かった有害事象は、食欲亢進、浮動性めまい、錯感覚、多汗症、嘔吐であった。プラセボ群でこれらの有害事象は認められなかった。多汗症及び浮動性めまいは 0.006 mg/kg 群でのみ発現した（それぞれ 3/6 例及び 4/6 例）。嘔吐は 0.003 mg/kg 群（1/6 例）及び 0.006 mg/kg 群（2/6 例）で発現した。

0.006 mg/kg 群の 1 例で投与 24 時間後にそう痒が報告されたが、それ以外に皮膚忍容性評価において、投与部位の異常所見は認められなかった。臨床検査成績、身体所見、バイタルサイン（立位での変化を含む）及び心電図検査は試験期間を通じて安定しており、投与前のベースライン値からの臨床的に意義のある変動は報告されなかった。

CR845 0.006 mg/kg 群では有害事象の発現頻度が高く、また、重症度の高い事象の発現が多くみられたことから、十分な忍容性がないと判断された。重症度の高い事象は、高体重のために高用量の CR845 が投与された 0.006 mg/kg 群の 2 例においてみられた。これらの被験者の健康状態がこれらの有害事象の発現に寄与した可能性が考えられるものの、CR845 と有害事象との関連性は明確ではなかった。

表 2.7.6.3.2.5- 1　有害事象の概要

	Placebo N=6	Cohort 1 0.001 mg/kg N=6	Cohort 2 0.003 mg/kg N=6	Cohort 3 0.006 mg/kg N=6	All Subjects N=24
Subjects Reporting ≥1 TEAE	4 (66.7%)	3 (50%)	6 (100%)	5 (83.3%)	18 (75%)
Total number of events	5	6	17	34	62
Subjects Reporting ≥1 severe TEAE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (4.2%)
Subjects Reporting ≥1 related TEAE*	4 (66.7%)	3 (50%)	6 (100%)	5 (83.3%)	18 (75%)
Subjects Reporting ≥1 serious TEAE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (4.2%)
Subjects Reporting ≥1 TEAE leading to discontinuation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

TEAE = treatment-emergent adverse event
* includes possibly, probably or definitely related
(Source: 5.3.3.2-2 Sections 14.3.1 and 14.3.2; Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3 and Table 14.3.2.1)

表 2.7.6.3.2.5- 2　いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象

	n (%)				
System Organ Class Preferred Term	0.001 mg/kg N=6	0.003 mg/kg N=6	0.006 mg/kg N=6	Placebo[1] N=6	Total N=24
胃腸障害	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (16.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (8.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	8 (33.3)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
臨床検査	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (25.0)
尿量増加	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (20.8)
代謝および栄養障害	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	6 (25.0)
食欲亢進	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	5 (20.8)
神経系障害	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	10 (41.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (16.7)
錯感覚	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (16.7)
傾眠	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)

[1] Combined placebo subjects from all cohorts.
Note: all percentages are based on the number of subjects in per treatment group (n).
A subject is counted only once within each category; TEAEs are those that started on or after the study drug administration.
(Source: 5.3.3.2-2 Section 14.3.1, Table 14.3.1.4)

2.7.6.3.3 結論

本試験より血液透析患者において CR845 は 15 分間単回静脈内投与で 0.003 mg/kg までの忍容性が示唆された。CR845 の 0.006 mg/kg 投与では、有害事象の発現頻度及び重症度の増加が認められ、十分な忍容性が認められなかった。

血液透析患者における CR845 の血漿中クリアランスは、過去に実施した健康成人を対象とした試験より得られた値よりも有意に小さく、同一用量における血漿中曝露（曝露量）は健康成人より 3～6 倍高いことが示された。血液透析を受けている患者では、健康成人に比較して消失半減期の延長がみられた。これは、腎排泄型薬剤で予想された通りであり、末期腎機能障害患者の腎機能が低下していることと一致する結果であった。

2.7.6.4 海外薬物動態試験（腎機能障害患者）（CR845-CLIN1005）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.3.2-3 参照

2.7.6.4.1 試験方法

治験の標題： 腎機能障害患者における CR845 単回静脈内投与の薬物動態及び安全性を健康対照被験者と比較する第 I 相非盲検試験	
治験実施医療機関： 2 施設（米国）	
治験期間： 最初の被験者の組み入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最終被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： <u>主要目的：</u> 軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者における CR845 単回静脈内投与の薬物動態プロファイルを、被験者背景（平均年齢、平均体重及び性別）が類似する健康対照被験者と比較することにより明らかにする。 <u>副次目的：</u> 腎機能障害患者における CR845 の安全性プロファイルを、被験者背景が類似する健康対照被験者との比較により評価する。	
治験方法： 本試験は、腎機能障害を有する被験者（軽度、中等度、重度）と被験者背景が類似する健康対照被験者において CR845 を 0.003 mg/kg 単回静脈内投与した際の薬物動態及び安全性を検討する非盲検、並行群間、第 I 相試験とした。	
被験者数（計画時及び解析時）： 36 例が 4 群（軽度、中等度、重度腎機能障害群：各 8 例、健康対照群：12 例）に組み入れられた。 35 例が試験を完了した。全 36 例が薬物動態解析に含められた。	

対象及び主な組入れ基準：

18 歳以上で、体重 140 kg 以下の健康成人男女。腎機能障害患者は下記の基準に従った。

グループ	N	eGFR（mL/min/1.73 m^2）*
軽度腎機能障害	8	60～89
中等度腎機能障害	8	30～59
重度腎機能障害	8	15～29

*：スクリーニング時の MDRD（modification of diet in renal disease）の式に基づく eGFR（estimated Glomerular Filtration Rate；推算糸球体濾過量）。
MDRD の式は次のとおり（女性の場合は結果に 0.742 を掛ける、アフリカ系アメリカ人の場合は結果に 1.212 を掛ける）；
eGFR（mL/min/1.73 m2）= 175 x（Scr,std）-1.154 x（年齢）-0.203
Scr,std：標準的な分析法で測定された血清クレアチニン

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

治験薬（含量）：2 mL ガラスバイアル中に [redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度 [redacted] mg/mL で溶解した CR845 溶液 1.1 mL を含有

用量及び投与方法： 0.003 mg/kg を末梢静脈にボーラス投与した。

ロット番号：[redacted]

投与期間：

単回ボーラス投与

評価基準：

<u>薬物動態</u>

・血漿中 CR845

以下の時点での採血を行い、血漿中 CR845 濃度を測定した：治験薬投与前及び治験投与後 0.0167、0.0333、0.0833、0.167、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間

実採血時間で非コンパートメントモデルを用いて Phenix® WinNonlin® Version 6.3 にて以下の CR845 血漿中薬物動態パラメータを算出した：C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}72}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、CL、T_{max}、k_{el}、$T_{1/2}$、V_z、MRT、及び $AUMC_{0\text{-}inf}$

加えてたん白結合評価のため、投与後 0.0833 及び 4 時間に採血を行った。CL 及び全身曝露（AUCs）は血漿中たん白と CR845 の結合率を考慮し再計算した。血漿中たん白結合は 0.0833 及び 4 時間後の検体における結合率の平均を使用し評価した。これらのデータは fu（血漿中 CR845 非結合分画）として表記された。血漿中非結合分画データに基づき以下のパラメータを算出した：$AUC_{u0\text{-}t}$、$AUC_{u0\text{-}inf}$ 及び CL_u

・尿中 CR845

以下の間隔で蓄尿を行い、尿中 CR845 未変化体濃度を測定した：-12-0（投与前）、0-2、2-4、4-8、8-12、12-24、24-36、36-48、48-60 及び 60-72 時間

以下の薬物動態パラメータを SAS® Version 9.3 を用いて算出した：$Ae_{(0\text{-}72)}$、$Ae_{(0\text{-}2)}$、$Ae_{(2\text{-}4)}$、$Ae_{(4\text{-}8)}$、$Ae_{(8\text{-}12)}$、$Ae_{(12\text{-}24)}$、$Ae_{(24\text{-}36)}$、$Ae_{(36\text{-}48)}$、$Ae_{(48\text{-}60)}$、$Ae_{(60\text{-}72)}$、CL_r 及び Fe

<u>安全性</u>

有害事象、身体所見、バイタルサイン（口腔体温、心拍数、血圧、酸素飽和度及び呼吸数）、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固系検査、血清電解質及び尿検査）及び水分バランス（尿量、水分摂取量、累積水分バランス及び単位時間あたりの尿量）

統計手法：

<u>薬物動態</u>

血漿中 CR845 濃度及び薬物動態パラメータは各被験者の計画採血時間ごとに一覧表を作成し、腎障害群ごとに要約統計量（算術平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数、例数、最小値、最大値、中央値及び 95%信頼区間）を算出した。薬物動態パラメータについては、加えて、幾何平均値及び幾何 CV も表記した。対数変換を行った $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、$AUC_{u0\text{-}t}$、$AUC_{u0\text{-}inf}$ 及び未変換 CL、CL_u、CL_r、及び Fe について各腎障害群と対応する健康対照群を比較するため共分散分析（ANCOVA）を行った。ANCOVA モデルでは、投与群を固定効果として、年齢、体重及び BMI を連続共変量として、性別をカテゴリカル共変量として処理した。ANCOVA では最小二乗平均を算出し、各腎障害群（軽度、中等度及び重度）と健康対照群との最小二乗平均の差を比較した。また、標準誤差及び 90%信頼区間を各差と関連付けた。これらの数値は、元の単位に再度変換され幾何平均値として報告した。対数変換したパラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は、腎障害群と健康対照群との割合ならびに腎障害群間の割合として表示した。未変換パラメータについては、平均値の差及びその 90%信頼区間を表示した。これらの統計解析は SAS®の Mixed model を用いて算出した。

比較する群は以下のとおりとした。

- 軽度腎障害患者と健康対照群
- 中等度腎障害患者と健康対照群
- 重度腎障害患者と健康対照群
- 中等度腎障害患者と軽度腎障害患者
- 重度腎障害患者と軽度腎障害患者
- 重度腎障害患者と中等度腎障害患者

尿量及び畜尿期間ごとの CR845 濃度は畜尿期間ごと、被験者ごとに一覧表を作成した。また、腎障害群ごとに作表の上で要約統計量（算術平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数、例数、最小値、最大値、中央値及び 95%信頼区間）を算出した。

CR845 の尿薬物動態パラメータは被験者ごとに一覧表を作成し、腎障害群ごとに作表の上で要約統計量（算術平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数、例数、最小値、最大値、中央値及び 95%信頼区間）を算出した。

主要な薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、CL 及び CL_r）及び eGFR は線形回帰（散布図）を用いて探索的に検討した。

<u>安全性</u>

すべての安全性データは被験者ごとに一覧表を作成した。連続変数は要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出した。頻度データはカテゴリカルデータと

して表記した。

2.7.6.4.2 試験結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.2.1- 1 に示した。

36 例の被験者が試験に組み入れられた。そのうち 35 例が試験を完了し、1 例が脱落した。被験者 [redacted] は重度の腎機能障害を有する被験者で、Day2 に被験者都合により試験を中止した。

表 2.7.6.4.2.1- 1　被験者の内訳

Disposition	Renal Impairment				Control
	Mild N=8	Moderate N=8	Severe N=8	Total N=24	N=12
Dosed	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	24 (100%)	12 (100%)
Safety Population	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	24 (100%)	12 (100%)
PK Population	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	24 (100%)	12 (100%)
Alternate PK Population	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Completed Study	8 (100%)	8 (100%)	7 (88%)	23 (96%)	12 (100%)
Discontinued from Study	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
Withdrew Consent	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)

Mild : 軽度腎機能障害、Moderate : 中等度腎機能障害、Severe : 重度腎機能障害、Control : 健康対照被験者

(Source: 5.3.3.2-3 Table 14.1.1, Appendix 16.2.1)

2.7.6.4.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4.2.2- 1 に示した。

健康対照群の性別及び民族は腎障害患者と類似していたが、人種の分布が異なっていた。健康対照群では黒人又はアフリカ系アメリカ人（66.7%）が多かったのに対し腎障害患者では白人（75%）が多かった。年齢及び体重は治験実施計画書の規定（年齢±15 歳、体重 20%以内）範囲内であった。健康対照群のうち 4 例で血清クレアチニン値より算出した eGFR の推定値が<90 mL/min/m^2 であったが、24 時間クレアチニンクリアランスが>90 mL/min（治験実施計画書において許容）であったため、適格であると判定された。

表 2.7.6.4.2.2- 1　被験者背景

Trait		Renal Impairment				
		Mild N=8	Moderate N=8	Severe N=8	Total N=24	Control N=12
Gender	Female	3 (37.5%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	9 (37.5%)	4 (33.3%)
	Male	5 (62.5%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)	15 (62.5%)	8 (66.7%)
Race	Asian	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)	1 (4.2%)	0 (0%)
	Black or African American	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	5 (20.8%)	8 (66.7%)
	White	6 (75.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	18 (75.0%)	4 (33.3%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (8.3%)	2 (16.7%)
	Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	22 (91.7%)	10 (83.3%)
CrCl (mL/min)	N	2	7	7	-	6
	Mean	112.725	55.636	33.001	-	99.600
	SD	10.5147	13.8601	4.4135	-	15.6871
	Median	112.725	59.960	33.510	-	98.750
	Minimum	105.29	38.48	27.46	-	83.07
	Maximum	120.16	77.77	38.58	-	125.12
eGFR*	N	8	8	8	-	12
	Mean	73.3	40.5	21.6	45.1	98.6
	SD	8.33	6.59	4.24	22.68	19.31
	Median	73.5	39.0	22.0	39.0	97.5
	Minimum	64	30	14	14	76
	Maximum	86	52	27	86	146
Age (yrs)	N	8	8	8	24	12
	Mean	59.9	64.0	58.4	60.8	53.5
	SD	11.69	11.19	8.81	10.45	6.75
	Median	62.0	69.0	57.5	62.0	53.5
	Minimum	43	45	47	43	46
	Maximum	74	74	70	74	68
Weight (kg) at Screening	N	8	8	8	24	12
	Mean	90.34	83.74	87.35	87.14	82.24
	SD	14.323	11.711	17.611	14.358	12.022
	Median	84.45	83.05	88.70	84.70	77.85
	Minimum	79.0	66.7	60.5	60.5	70.2
	Maximum	117.2	105.9	113.7	117.2	103.8
Weight (kg) at Check-in	N	8	8	8	24	12
	Mean	91.14	83.94	87.24	87.44	81.84
	SD	13.730	11.079	18.098	14.264	12.236
	Median	86.85	83.85	88.15	85.30	77.50
	Minimum	78.7	67.3	59.9	59.9	70.1
	Maximum	115.8	104.5	115.1	115.8	104.4

表 2.7.6.4.2.2- 1　被験者背景（続き）

Trait		Renal Impairment				
		Mild N=8	Moderate N=8	Severe N=8	Total N=24	Control N=12
Height (cm)	N	8	8	8	24	12
	Mean	171.3	165.5	165.3	167.3	170.8
	SD	6.67	9.44	7.93	8.24	4.86
	Median	172.5	164.6	166.4	166.4	168.9
	Minimum	163	156	152	152	166
	Maximum	181	183	175	183	182
Body Mass Index[#] (kg/m²)	N	8	8	8	24	12
	Mean	30.75	30.54	31.74	31.01	28.08
	SD	3.995	3.523	4.675	3.946	3.297
	Median	29.70	30.40	30.50	29.70	27.25
	Minimum	26.8	25.9	26.2	25.9	24.9
	Maximum	39.5	36.7	38.0	39.5	36.0

Note: *eGFR was derived at Screening based on serum creatinine at Screening
[#]Calculated using screening weight
CrCl：クレアチニンクリアランス
Mild：軽度腎機能障害、Moderate：中等度腎機能障害、Severe：重度腎機能障害、Control：健康対照被験者
(Source: 5.3.3.2-3 Table 14.1.2)

2.7.6.4.2.3 薬物動態

CR845 の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.4.2.3- 1 に、腎障害重症度別の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2.3- 1 に示した。

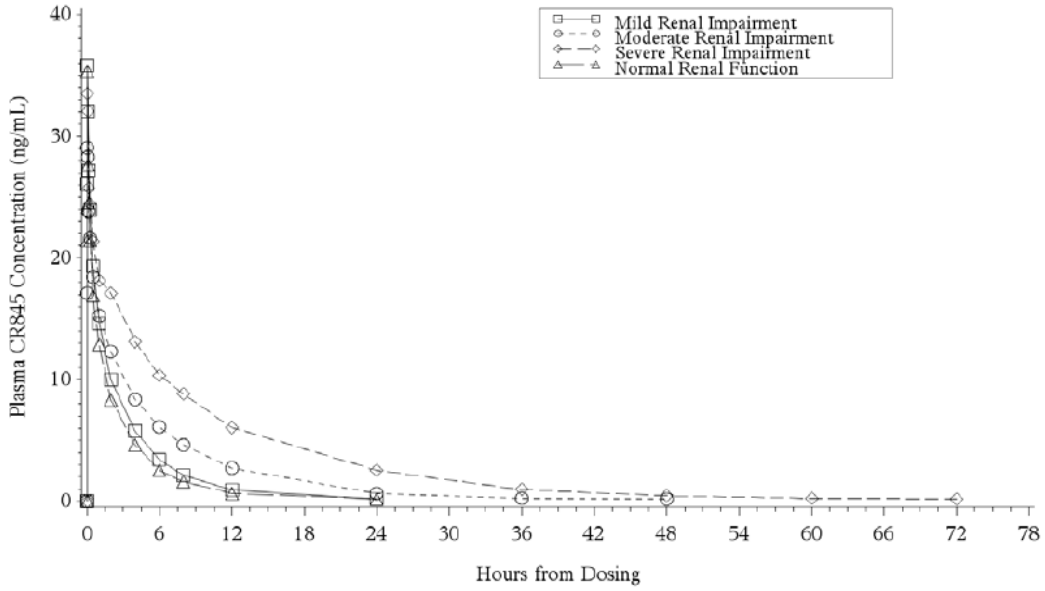
軽度腎障害患者群での血漿中 CR845 の総曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{u0\text{-}t}$ 及び $AUC_{u0\text{-}inf}$）及びクリアランス（計画用量［投与前日の体重×0.003 mg/kg より算出した用量］及び計算用量[投与前後のシリンジの重量差×投与された CR845 溶液の濃度]に基づく CL 及び CL_u）は健康対照群と差は認められなかった。しかしながら、中等度及び重度腎障害患者群での平均総曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{u0\text{-}inf}$）は健康対照群より大きく、健康対照群に対する比の点推定値の範囲はそれぞれ 163%から 171%（中等度）、333%から 334%（重度）であった。

中等度及び重度腎障害患者群では軽度腎障害患者群と比較して、また、重度腎障害患者群では中等度腎障害患者群と比較して、総曝露量がより大きかった。

C_{max} 及び V_z と腎障害の程度に明確な傾向は認められなかった。

線形回帰分析の結果、CR845 の $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{u0\text{-}inf}$、CL 及び CL_r は腎機能（eGFR）と強く相関していた。CR845 の総曝露及び血漿半減期は腎機能と逆相関（すなわち、曝露の増加は腎機能の低下と相関）を示し、一方、CL 及び CL_r は腎機能と正相関（すなわち、クリアランス減少と腎機能低下が相関）を示した。

図 2.7.6.4.2.3- 1　平均血漿中濃度の推移



Note: N = 8 for patients with mild, moderate and severe renal impairment and N = 12 for subjects with normal renal function. The 1 hour and 36 hour samples for Subjects [redacted] and [redacted] (subjects with normal renal function) were considered outliers and were not included in mean figures.

(Source: 5.3.3.2-3 In-Text Figure 1)

表 2.7.6.4.2.3- 1　腎障害重症度別薬物動態パラメータ

	Mild	Moderate	Severe	Control
Pharmacokinetic Parameters	**Mean ± SD (CV %) (N=8)**	**Mean ± SD (CV %) (N=8)**	**Mean ± SD (CV %) (N=8)**	**Mean ± SD (CV %) (N=12)**
C_{max} (ng/mL)	47.0 ± 19.8 (42.1)	32.9 ± 7.08 (21.5)	41.1 ± 16.8 (40.9)	40.5 ± 15.4 (38.1)
T_{max} (hr)	0.0500 (0.0167, 0.100)	0.0333 (0.0333, 0.0833)	0.0333 (0.0167, 0.0833)	0.0500 (0.0167, 0.183)
C_{last} (ng/mL)	0.311 ± 0.197 (63.5)	0.202 ± 0.0930 (46.1)	0.594 ± 1.25 (210.2)	0.501 ± 0.245 (48.8)
T_{last} (hr)	24.0 (12.0, 24.1)	36.0 (24.0, 48.0)	66.0 (24.0, 72.0)	12.0 (12.0, 24.0)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	75.1 ± 16.3 (21.7)	119 ± 28.7 (24.0)	224 ± 45.8 (20.5)	59.3 ± 9.57 (16.1)
$AUC_{u0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	56.1 ± 11.8 (21.1)	81.6 ± 21.7 (26.6)	160 ± 32.2 (20.2)	42.5 ± 6.55 (15.4)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng*hr/mL)	76.6 ± 15.9 (20.8)	121 ± 28.6 (23.6)	232 ± 46.8 (20.2)	61.5 ± 10.2 (16.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	76.6 ± 15.9 (20.8)	121 ± 28.7 (23.7)	234 ± 48.4 (20.7)	61.5 ± 10.2 (16.5)
$AUC_{u0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	57.2 ± 11.5 (20.2)	82.8 ± 21.7 (26.3)	167 ± 33.7 (20.2)	44.1 ± 6.94 (15.7)
$AUC_{\%extrap}$	2.11 ± 1.34 (63.3)	1.43 ± 0.643 (44.9)	3.80 ± 7.94 (209.2)	3.46 ± 1.41 (40.8)
$T_{1/2}$ (hr)	3.67 ± 0.741 (20.2)	5.96 ± 1.22 (20.5)	10.7 ± 1.84 (17.3)	3.11 ± 0.805 (25.9)
k_{el} (1/hr)	0.197 ± 0.0441 (22.4)	0.121 ± 0.0254 (21.0)	0.0671 ± 0.0141 (21.0)	0.234 ± 0.0487 (20.8)
CL (mL/min) nominal dose	61.5 ± 15.1 (24.5)	35.8 ± 7.54 (21.1)	19.1 ± 4.54 (23.7)	67.6 ± 11.5 (17.1)
CL_u (mL/min) nominal dose	82.2 ± 19.3 (23.5)	52.7 ± 11.5 (21.8)	26.9 ± 7.10 (26.4)	94.1 ± 15.6 (16.6)
CL (mL/min) calculated dose	63.2 ± 12.9 (20.4)	36.6 ± 10.4 (28.4)	19.6 ± 4.15 (21.1)	70.0 ± 11.2 (16.0)
CL_u (mL/min) calculated dose	84.4 ± 16.4 (19.4)	53.8 ± 15.1 (28.1)	27.6 ± 5.86 (21.3)	97.4 ± 15.4 (15.8)
V_z (L) nominal dose	18.8 ± 2.60 (13.8)	18.1 ± 3.74 (20.7)	17.1 ± 2.78 (16.2)	18.0 ± 5.11 (28.4)
V_z (L) calculated dose	19.5 ± 2.81 (14.4)	18.6 ± 6.59 (35.4)	18.0 ± 4.58 (25.5)	18.7 ± 5.25 (28.1)
MRT (hr)	3.92 ± 0.734 (18.7)	7.12 ± 1.45 (20.4)	12.4 ± 2.58 (20.9)	3.43 ± 0.748 (21.8)
$AUMC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr*hr/mL)	310 ± 117 (37.6)	885 ± 354 (40.0)	2990 ± 1200 (40.0)	217 ± 79.6 (36.7)

T_{max} and T_{last} are presented as Median (Minimum, Maximum)
nominal dose：計画用量［投与前日の体重×0.003 mg/kg より算出した用量］
calculated dose：計算用量［投与前後のシリンジの重量差×投与された CR845 溶液の濃度］
Mild：軽度腎機能障害、Moderate：中等度腎機能障害、Severe：重度腎機能障害、Control：健康対照被験者
(Source: 5.3.3.2-3 Table14.2.1.2)

CR845 の平均たん白結合率を表 2.7.6.4.2.3- 2 に示した。すべての群において、ヒト血漿中の CR845 たん白結合率は 24.2～32.2%と低く、また、腎機能障害の程度は CR845 のたん白結合の程度に明らかな影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.6.4.2.3- 2　CR845 の平均たん白結合率（37°C）

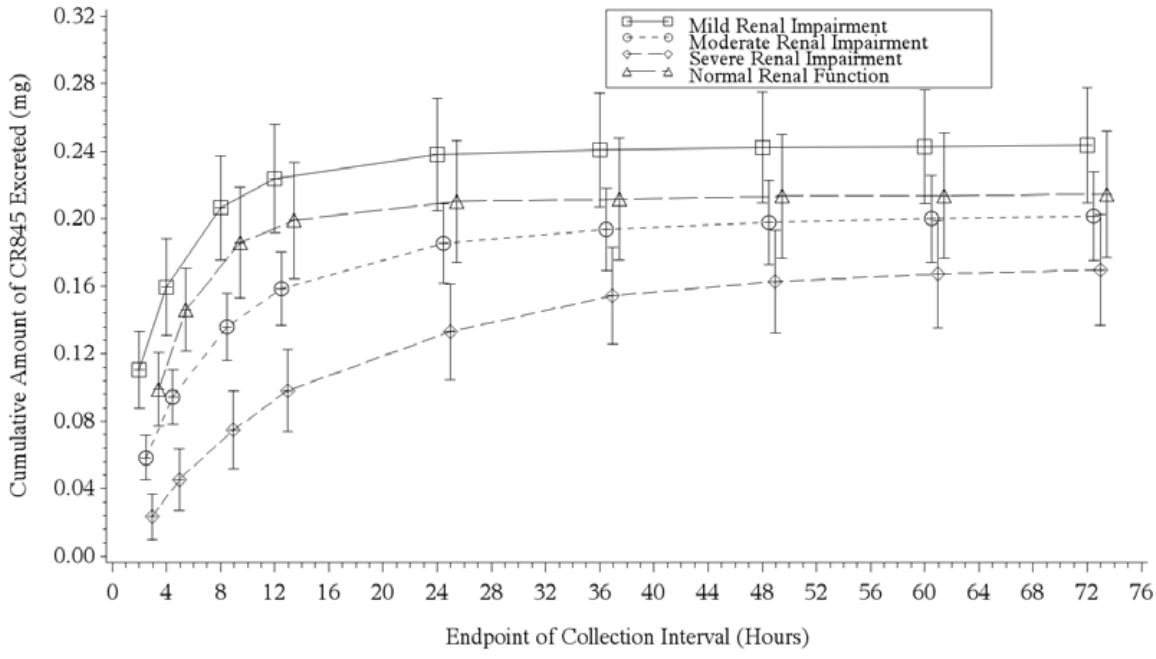
Renal Function	% Bound (±SD)	fu (±SD)
Mild	24.2 (3.35)	0.749 (0.0349)
Moderate	32.2 (3.92)	0.682 (0.0375)
Severe	29.1 (2.00)	0.714 (0.0308)
Control	28.3 (2.45)	0.718 (0.0222)

Mild：軽度腎機能障害、Moderate：中等度腎機能障害、Severe：重度腎機能障害、Control：健康対照被験者

(Source: 5.3.3.2-3 Table14.2.1.10)

軽度、中等度、重度腎障害患者群及び健康対照群の CR845 累積尿中排泄量（平均値±SD）を図 2.7.6.4.2.3- 2 に示した。計画用量より算出した CR845 の静脈内投与後の未変化体の尿中排泄率は、腎機能の低下に伴いわずかに減少し、健康対照群では 88%、軽度、中等度、重度腎障害患者群ではそれぞれ 91%、82%、70%であった。

図 2.7.6.4.2.3- 2　累積尿中排泄量（平均値±SD）



(Source: 5.3.3.2-3 Figure 14.2.2.2.1 and Table 14.2.1.6)

2.7.6.4.2.4 安全性

本試験では重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬が投与された 36 例中 17 例（47%）で 37 件の TEAE が認められた（表 2.7.6.4.2.4- 1 表 2.7.6.4.2.1- 1）。有害事象の発現頻度は重度腎障害患者群で、他の群と比較してやや高かった（63%）。多くの TEAE は軽度であり、中等度の有害事象は 7 例であった。

発現した有害事象を表 2.7.6.4.2.4- 2 に示した。

37 件の TEAE のうち、17 件が治験薬との関連性ありとされ、20 件が治験薬との関連性なしと治験責任医師により判断された。最も頻度の高かった有害事象は軽度の錯感覚であり、その発現率は 14%であった（健康対照群：3 例、軽度腎障害患者群：1 例、中等度腎障害患者群：1 例）。その他、頻度の高い有害事象として浮動性めまい及び頭痛（いずれも 11%）の発現がみられた。

表 2.7.6.4.2.4- 1　有害事象の要約

Adverse Events	Renal Impairment				Control
	Mild N=8	Moderate N=8	Severe N=8	Total N=24	N=12
Number (%) of Subjects Reporting AEs	3 (38%)	4 (50%)	5 (63%)	12 (50%)	5 (42%)
Number of AE Episodes Reported	3	11	13	27	10
Number (%) of Subjects Reporting SAEs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Number of SAE Episodes Reported	0	0	0	0	0

Mild：軽度腎機能障害、Moderate：中等度腎機能障害、Severe：重度腎機能障害、Control：健康対照被験者

(Source: 5.3.3.2-3 Table 14.3.1.1)

表 2.7.6.4.2.4- 2　有害事象の一覧

有害事象*	腎障害				健康対照
	軽度 N=8	中等度 N=8	重度 N=8	合計 N=24	被験者 N=12
神経系障害	2 (25%)	3 (38%)	5 (63%)	10 (42%)	4 (33%)
浮動性めまい	0 (0%)	2 (25%)	2 (25%)	4 (17%)	0 (0%)
頭痛	1 (13%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (13%)	1 (8%)
感覚鈍麻	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	2 (8%)	0 (0%)
錯感覚	1 (13%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (8%)	3 (25%)
傾眠	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	2 (8%)	0 (0%)
下肢静止不能症候群	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
胃腸障害	0 (0%)	2 (25%)	2 (25%)	4 (17%)	1 (8%)
嘔吐	0 (0%)	2 (25%)	1 (13%)	3 (13%)	0 (0%)
上腹部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
歯痛	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
消化不良	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
眼障害	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	2 (8%)	0 (0%)
結膜炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
霧視	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
心臓障害	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
頻脈	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
カテーテル留置部位血腫	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
腎および尿路障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
排尿困難	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
鼻閉	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
血管障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
起立性低血圧	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
耳不快感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)

表 2.7.6.4.2.4- 2　有害事象の一覧（続き）

有害事象*	腎障害				健康対照
	軽度	中等度	重度	合計	被験者
	N=8	N=8	N=8	N=24	N=12
臨床検査	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
斑状出血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)

* Adverse events are classified according to MedDRA/J version16.1

(Source: 5.3.3.2-3 Table 14.3.1.1)

臨床検査について、中等度及び重度腎障害患者群において、CR845 投与後に血清クレアチニン及び BUN がやや増加した。全被験者群において、血清クロールの正常範囲内のベースライン値から投与後に少なくとも 1 時点で異常高値となった被験者が数例認められた。血清ナトリウムにおいて、ベースライン値は正常範囲内であったが、投与後に少なくとも 1 時点で異常高値を示した被験者が 4 例みられた（中等度腎障害患者群：1 例、重度腎障害患者群：3 例）。BUN において、ベースライン値は正常範囲内であったが、Day2 において異常高値を示した被験者が 6 例みられた（重度腎障害患者群：4 例、健康対照群：2 例）。うち 2 例は Day4 ならびにフォローアップ検査においても異常高値を示した。臨床検査値の有害事象は 2 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）が同一の被験者で発現したが、いずれも治験薬との関連性は Unlikely と判断された。

バイタルサインについて、仰臥位及び立位心拍数は腎障害患者群、健康対照群のいずれの被験者でも有意な変化は認められなかった。仰臥位及び立位血圧は軽度腎障害患者群、中等度腎障害患者群及び健康対照群において、投与後 72 時間以内に変動はあったものの、有意な変化は認められなかった。

重度腎障害患者群において、治験薬投与後 2 時間から 12 時間まで一時的な仰臥位収縮期血圧の上昇が認められ、ベースライン値からの平均増加量は治験薬投与後 4 時間に最大となり（+21.0 mmHg）、立位収縮期血圧、立位拡張期血圧についても治験薬投与後 4 時間から 12 時間まで一過性の上昇を認めたが、仰臥位拡張期血圧の上昇は最低限であった。バイタルサインに関連する有害事象は 2 例 2 件（頻脈、起立性低血圧）が報告されたが、治験薬との関連性は Unlikely と判断された。

単位時間あたりの尿量は、健康対照群と軽度腎障害患者群においてベースラインと比較して投与後 0～2 時間から増加し、投与後 2～4 時間がピークであった。中等度及び重度腎障害患者群においても尿量の増加がみられたが、ピーク時尿量は健康対照群及び軽度腎障害患者群より少なかった。

中等度及び重度腎障害患者群では、ほとんどの測定時点において水分バランスは正の値を示した。これらの患者群では血圧のベースライン値が顕著に高値であり、2～4 種類の抗

高血圧治療薬が使用されていた。重度腎障害患者群においては、治験薬投与当日の朝に降圧剤が投与されず、その後ほとんどの被験者で治験薬投与後 4 時間以降まで降圧剤が投与されなかった。そのため、重度腎障害患者群では一時的な血圧上昇が認められたと考えられる。

全被験者群において、起立時の心拍数及び血圧の有意な変動は報告されなかった。また、CR845 投与後の呼吸数、体温、酸素飽和度及び心電図は、腎障害の程度よって有意な変化は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

本試験の結果、下記の結論が得られた。

CR845 の 0.003 mg/kg 単回静脈内投与は、性別に関係なく、軽度、中等度、重度の腎障害患者においても健康対照被験者と同様に、安全であり概して良好な忍容性を示した。

軽度、中等度、重度の腎障害患者において臨床的に意義のある心拍数の変化は認められなかった。また、軽度、中等度の腎障害患者、ならびに健康対照被験者において臨床的に意義のある血圧変動は認められなかった。

CR845 の C_{max} は腎障害の程度により変化はなかった。軽度、中等度、重度の腎障害患者での CR845 の C_{max} は健康対照被験者と同程度であり、また C_{max} と腎障害の程度（eGFR）に明確な関連性は認められなかった。

軽度腎障害患者の CR845 の総クリアランス値は健康対照被験者と同程度であった。また、軽度腎障害患者での CR845 の曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{u0\text{-}t}$ 及び $AUC_{u0\text{-}inf}$）、CL 及び CL_r 値は健康対照被験者と同程度であった。

中等度及び重度腎機能障害患者における CR845 の CL は健康対照被験者より低下した。CR845 の平均曝露量は健康対照被験者と比較して、中等度腎機能障害患者で 63～77%の増加が、重度腎機能障害患者では 233～235%の増加が認められており、中等度あるいは重度の腎機能障害患者では CR845 の投与量を調整することが適切である。

CR845 の曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{u0\text{-}inf}$）、CL 及び CL_r は腎障害の程度（eGFR）と強い関連性があった。腎機能の低下は CR845 の総曝露量の上昇と関連し、CL 及び CLr は腎機能との正相関が認められた。

CR845 の単回静脈内投与後の Fe 値の中央値は健康対照被験者と軽度腎障害患者で同程度であったが、中等度あるいは重度の腎障害患者では低下した。健康対照被験者では Fe 値は 88%であったのに対し、軽度、中等度、重度の腎障害患者では、それぞれ 91%、82%及び 70%であった。

CR845 の血漿たん白結合は腎障害による影響を受けなかった。CR845 の血漿たん白結合率は低値を示し、健康対照被験者では 28.3%、腎障害患者では 24.2～32.2%であり、腎障害の程度に影響を受けないことが示された。

CR845 の投与後、単位時間あたりの尿量は一過性の上昇が認められた。時間依存性の単位時間あたりの尿量の増加は、健康対照群及び軽度腎障害群で最も大きかった。血清ナトリウ

ムはすべての群で、概して正常範囲内を維持していたが、中等度及び重度腎障害患者ではBUN、クレアチニン、クレアチニンクリアランス及びクロールの一過性の軽度変動が認められた。

本試験より腎機能障害はCR845のクリアランスに影響を及ぼすことより、CR845を患者に用いる場合には腎機能を考慮すべきであることが示唆された。

2.7.6.5 海外マスバランス試験（CR845-100302）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.3.2-4 参照

2.7.6.5.1 試験方法

治験の標題： 血液透析を受けている末期腎不全患者及び健康成人における ^{14}C-CR845 の薬物動態及び代謝を評価する第 I 相非盲検単回投与試験	
治験実施医療機関： 1 施設（米国）	
治験期間： 2019 年 1 月 22 日～2019 年 4 月 6 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： · 血液透析被験者及び健康被験者において、CR845 静脈内投与の代謝物プロファイル及び特性について評価する。 · 血液透析被験者及び健康被験者において、単回静脈内ボーラス投与時の ^{14}C-CR845 の薬物動態を決定する。	
治験方法： 本試験は血液透析を受けている男性被験者 6 例及び健康な男性被験者 6 例に治験薬を単回投与した、非無作為化、放射性標識単回投与、非盲検第 I 相試験であった。 試験期間を通して、すべての放射性物質及び生物試料の完全な回収に重点を置き、標準的な放射線の安全性手順に厳密に従った。 本試験はスクリーニング期、試験期、及び試験終了評価によって構成された。 試験への参加に対する適格性を判定するために、参加者は試験期開始前 21 日以内にスクリーニング検査を受けた。治験薬投与前日（Day -1）に、試験参加者は実施医療機関に入院した。実施医療機関への入院時に、参加者は治験責任医師/治験分担医師又は指名された有資格者より、適格性の再確認のための評価を受けた。 試験期の Day 1 では、全被験者に ^{14}C-CR845 を単回静脈内ボーラス投与した。 Day 1 の投与後、^{14}C-CR845 の薬物動態（PK）及びマスバランスを評価するため、指定時間に血液、尿、及び便の試料採取を行った。採血時間がバイタルサインの確認と重なった場合、いずれの時点も採血の前にバイタルサインの測定を行った。 血液試料は留置されたカニューレ（可能であれば、治験薬投与に用いられた反対側の腕に留置）を介して、又は必要に応じて直接静脈穿刺により採取した。 健康被験者は尿中及び糞中の放射能濃度が定量可能濃度を下回ることが示されるまで、又は必要に応じて実施医療機関内に留められた。健康被験者は、1）投与された放射能の 95%以上が排泄された場合、又は 2）2 日連続で回収試料中の放射能が投与された放射能の 0.5%以下であった場合に退院可能とした。健康被験者は投与後約 7 日間の入院が見込まれた。 血液透析被験者は尿中及び糞中の放射能濃度が定量可能濃度を下回ることが示されるまで、又	

は必要に応じて実施医療機関内に留められた。血液透析被験者は、1）投与された放射能の 90%以上が排泄された場合、又は 2）2 日連続又は連続 2 回（不規則な排便により 1～2 日の間隔が空く可能性あり）、回収試料中の放射能が投与された放射能の 0.5%以下であった場合に退院可能とした。血液透析被験者は投与後最大 14 日間の入院が見込まれた。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：12 例　　治療時：12 例　　解析時：12 例

対象及び主な組入れ基準：
18 歳以上の成人男性であり、体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2 の範囲内で体重が 75 kg 以上の健康な者、又はスクリーニング時の指示されたドライウエイトが 75～135 kg の血液透析患者のいずれかとした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
0.9%塩化ナトリウムを含む ^{14}C-CR845 溶液
投与量：滅菌された ^{14}C-CR845 溶液約 1 mL（100 μCi）
ロット番号：[redacted]

投与期間：
単回投与

評価基準：
<u>薬物動態：</u>
<u>健康被験者</u>
血漿中及び全血中の総放射能を測定するための血液試料は、以下の時点で採取した。
- 0 時間（投与前）、投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間、36 時間、48 時間、72 時間、96 時間、120 時間、144 時間、及び 168 時間
- 退院基準に合致するまで、168 時間以降は 24 時間ごとに（例、192 時間、216 時間、240 時間など）、試料を回収する可能性がある。

尿試料は、以下の時期の後又は間隔で、回収又は蓄尿により採取した。
- 投与前：被験者が実施医療機関に入院した後の投与前の任意の時点
- 投与後：0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、48～60 時間、60～72 時間、及び以降は退院基準に合致するまで 24 時間ごと

便試料は、以下の時期又は間隔で回収した。
- 投与前：可能であれば投与前 12 時間以内
- 投与後：退院基準に合致するまで 24 時間ごと

<u>血液透析被験者</u>
- 血液試料　0 時間（投与前）、投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間、36 時間、48 時間、68 時間（透析直前）、72 時間（透析直後）、

96 時間、116 時間（透析直前）、120 時間（透析直後）、144 時間、164 時間（透析直前）、及び 168 時間（透析直後）

· 168 時間後は 24 時間ごとに（例、192、216、240 時間など）、退院までの期間中、試料が回収された。

尿試料は、以下の時期の後又は間隔で、回収又は蓄尿により採取した。

· 投与前：可能であれば、被験者が実施医療機関に入院した後の投与前の任意の時点
· 投与後：退院まで 24 時間ごと

便試料は、以下の時期又は間隔で、回収又は蓄便により採取した。

· 投与前：可能であれば
· 投与後：退院まで 24 時間ごと

透析液試料は、以下の時期に回収した。

· 投与前（治験薬投与前の Day 1 の透析液から回収した）、Day 1、Day 6、Day 8、Day 11、及び Day 15 の各透析セッション中の 1 時間ごと

安全性：

身体検査、バイタルサイン、臨床検査、心電図（ECG）、併用薬の使用、及び報告又は観察された有害事象（AE）

治験薬投与から試験終了まで、有害事象について確認した。

有効性：

本試験では有効性の評価は行わなかった。

統計手法：

薬物動態：

薬物動態解析対象集団は薬物動態解析において用いられ、治験薬を投与され、かつ計画された薬物動態パラメータを計算するのに十分なデータを有するすべての被験者を対象とした。

血漿中、全血中、尿中、糞中、及び透析液中（必要に応じた時点又は回収間隔のもの）の総放射能（CR845 ^{14}C に相当するもの）の濃度データは、Phoenix™ WinNonlin®（バージョン 8.1、Certara、L.P.）を用いてノンコンパートメント法で解析された。薬物動態データは、マトリックス及び治療群により個々の数値の表で提示され、要約統計を算出した。

マスバランス：

マスバランスは、投与された治験薬量（放射線量）と比較し、尿と糞より回収された総放射能量を計算することで評価された。血液透析被験者においては、マスバランス評価には透析液より回収された総放射能も算出に含めた。投与量に対する総回収量は被験者ごとに百分率で表し、また投与後の時間間隔ごと（1 日ごと）に、投与後のサンプリング全期間にわたる累積百分率で記述した。

代謝物の同定とプロファイリング：
代謝物プロファイリングの結果は本報告書で要約した。包括的な結果は別の報告書で記述した。

2.7.6.5.2 試験結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.2.1- 1 に示した。

合計 12 例の被験者に投与され、これらの被験者のうち 10 例が試験を完了した。

被験者[redacted]（血液透析被験者）及び[redacted]（健康被験者）は、個人的な理由により同意を撤回した。被験者[redacted]は、360 時間まで薬物動態試料を採取した。血漿中濃度は 164 時間以降、定量下限値未満を示した。この被験者では放射線量の 85.1%が回収され、これは他の血液透析被験者の回収率の範囲内（81.0%～85.8%、平均回収率は 83.8%）であった。被験者[redacted]は、168 時間まで薬物動態試料を採取した。血漿中濃度は 120 時間以降、定量下限値未満を示した。この被験者では放射線量の 89.3%が回収され、他の健康被験者の総回収率は90.1～95.0%の範囲であった。被験者[redacted]及び[redacted]は同意を撤回し、試験を完了しなかったが、血漿／血液の薬物動態への影響はなく、総回収率への影響はほとんどなかった。

表 2.7.6.5.2.1- 1　被験者の内訳（全被験者）

Parameter	Statistic	Hemodialysis Subjects	Healthy Subjects	Overall
Number of Enrolled Subjects				42
Number of Subjects Dosed	N	6	6	12
Did subject complete the study?				
Yes	N (%)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
No	N (%)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Reason for Termination [1]				
Adverse Event	N (%)	0	0	0
Lost to Follow-Up	N (%)	0	0	0
Eligibility	N (%)	0	0	0
Subject Non-Compliance	N (%)	0	0	0
Subject Withdraw Consent	N (%)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
Pregnancy	N (%)	0	0	0
Administrative	N (%)	0	0	0
Other	N (%)	0	0	0
Analysis Populations				
Safety Analysis Population	N (%)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
PK Evaluable Population	N (%)	6 (100)	6 (100)	12 (100)

[1] The denominator was based on the number of subjects who did not complete the study.

Safety Analysis Population included all subjects who received study drug. PK Evaluable Population included all subjects who received study drug and who had sufficient data to calculate the planned PK parameters.

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.

(Source: 5.3.3.2-4 Table 5)

2.7.6.5.2.2 被験者背景

本試験では、男性被験者 12 例が投与された。血液透析被験者 6 例及び健康被験者 6 例であった。被験者の年齢は 20～75 歳の範囲であった。平均年齢は血液透析被験者では 54 歳、健康被験者では 47.5 歳であった。

被験者の BMI は 24～39 kg/m^2 の範囲であった。被験者の身長及び体重はそれぞれ 175～192 cm 及び 76～132 kg の範囲であった。

血液透析被験者はすべて黒人又はアフリカ系アメリカ人であり、健康被験者は白人の被験者 5 例（83.3%）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者 1 例（16.7%）であった。その他のベースラインの被験者背景の特性を表 2.7.6.5.2.2- 1 に示した。

表 2.7.6.5.2.2- 1　被験者背景及びベースライン特性（安全性解析集団）

Parameter	Statistic	Hemodialysis Subjects (N=6)	Healthy Subjects (N=6)	Overall (N=12)
Age (years) at Informed Consent	N	6	6	12
	Mean (SEM)	54 (6.49)	47.5 (7.46)	50.8 (4.81)
	Std. Dev.	15.9	18.27	16.68
	Minimum	38	20	20
	Maximum	75	63	75
Sex				
Male	N (%)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	N (%)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
Not Hispanic or Latino	N (%)	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)
Race				
White	N (%)	0	5 (83.3)	5 (41.7)
Black or African American	N (%)	6 (100)	1 (16.7)	7 (58.3)
Height (cm) at Screening	Mean (SEM)	181.8 (2.64)	183.3 (2.79)	182.6 (1.84)
	Median	180.5	184	183.5
	Std. Dev.	6.46	6.83	6.39
	Minimum	175	175	175
	Maximum	191	192	192
Weight (kg) at Screening	Mean (SEM)	106.2 (6.01)	87.7 (3.95)	96.9 (4.42)
	Median	102.5	87	95
	Std. Dev.	14.72	9.67	15.31
	Minimum	91	76	76
	Maximum	132	103	132
BMI (kg/m^2) at Screening	Mean (SEM)	32.3 (2.1)	26 (0.74)	29.1 (1.42)
	Median	33.1	25.6	27
	Std. Dev.	5.14	1.8	4.91
	Minimum	26	24	24
	Maximum	39	29	39

BMI = body mass index; cm = centimeter; kg = kilogram; kg/m^2 = kilogram per meter squared; N = number of subjects; SEM = standard error of the mean; Std. Dev. = standard deviation

Dry body weight is summarized for hemodialysis subjects

(Source: 5.3.3.2-4 Table 14.1.2.1)

2.7.6.5.2.3 薬物動態

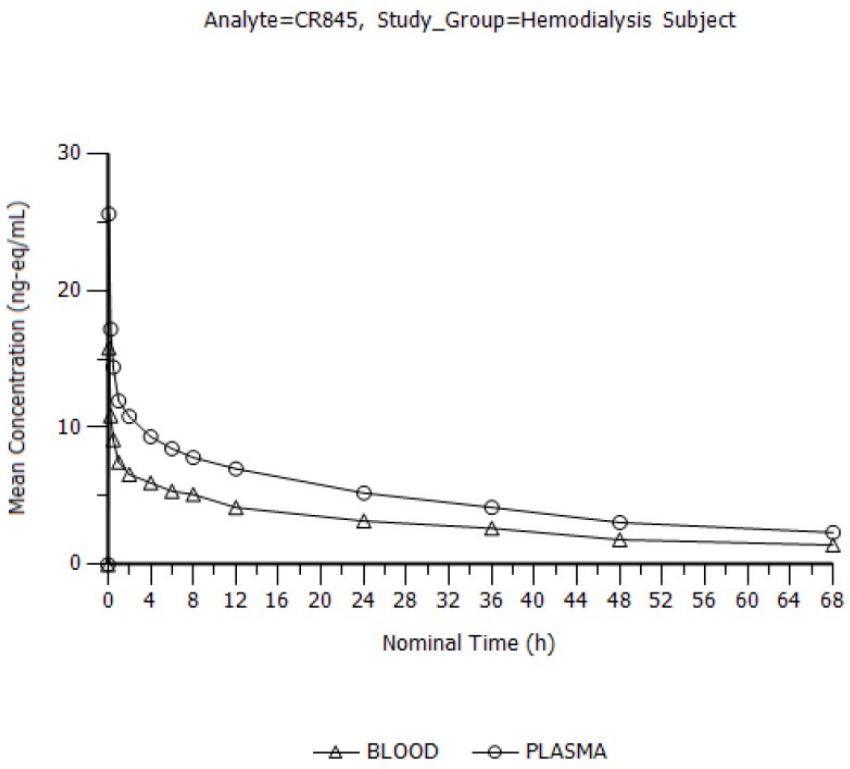
被験者 12 例（健康被験者 6 例及び血液透析被験者 6 例）のデータが薬物動態解析（薬物動態解析対象集団）に含まれた。

1）全血中及び血漿中の総放射能

血液透析被験者及び健康被験者における投与後の血漿中及び全血中の総放射能平均を図 2.7.6.5.2.3- 1、図 2.7.6.5.2.3- 2 に示した。

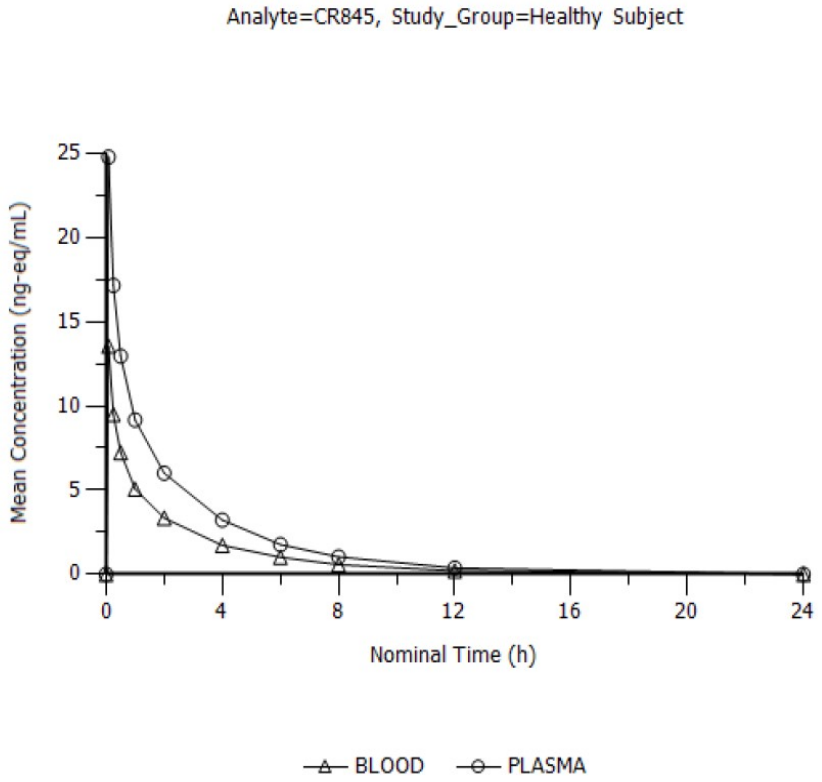
血液透析被験者及び健康被験者の両方において、総放射能濃度は全血中と比較し血漿中の方が高かった。すべての健康被験者及び血液透析被験者の血漿中及び全血中には、総放射能は投与後 5 分以内に検出された。健康被験者の 6 例全例は 8 時間まで、6 例中 4 例は 12 時間まで、血漿中及び全血中に総放射能が検出された。投与後 24 時間までに、すべての健康被験者における総放射能は検出限界未満となった。血液透析被験者では血漿中及び全血中において、総放射能は投与後 164 時間まで検出された。

図 2.7.6.5.2.3- 1　血液透析被験者における投与後の血漿中及び全血中の総放射能平均（薬物動態解析対象集団）



(Source: 5.3.3.2-4 Figure 14.4.5)

図 2.7.6.5.2.3- 2　健康被験者における投与後の血漿中及び全血中の総放射能平均（薬物動態解析対象集団）



(Source: 5.3.3.2-4 Figure 14.4.5)

血液透析被験者及び健康被験者における全血中及び血漿中の総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2.3- 1 に示した。

血液透析被験者及び健康被験者における血漿中の平均 C_{max} 及び T_{max} は類似しており、平均 C_{max} はそれぞれ 25.6 ng-eq/mL 及び 24.8 ng-eq/mL であった。T_{max} はいずれも投与後約 5 分であった。平均 AUC は健康被験者と比較して、血液透析被験者で約 11 倍高かった。血漿中の総放射能の薬物動態パラメータについて、平均 AUC_{inf} は健康被験者では 44.3 h·ng-eq/mL、血液透析被験者では 474 h·ng-eq/mL であった。平均 $T_{1/2}$ は健康被験者（2.60 時間）と比較して、血液透析被験者（38.0 時間）の方がかなり長く、平均クリアランス（CL）は健康被験者（4.70 L/h）と比較して、血液透析被験者（0.448 L/h）の方が低かった。平均分布容積（V_z）は健康被験者（17.0 L）と比較して、血液透析被験者（23.4 L）の方がわずかに高かった。

全血中の血液透析被験者と健康被験者の間の総放射能の薬物動態プロファイルの違いの傾向は、血漿中で認められたものと類似していた。

表 2.7.6.5.2.3- 1　血液透析被験者及び健康被験者における投与後の全血中及び血漿中の総放射能濃度から算出した薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Hemodialysis Subjects							
	Whole Blood (Based on Radioactivity)				Plasma (Based on Radioactivity)			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (h)	6	0.0800	0.00	0.00	6	0.0800	0.00	0.00
C_{max} (ng-eq/mL)	6	15.8	3.17	20.05	6	25.6	4.18	16.34
C_0 (ng-eq/mL)	6	18.9	3.88	20.51	6	30.9	5.46	17.65
AUC_{last} (h*ng-eq/mL)	6	208	39.1	18.77	6	338	49.7	14.70
AUC_{inf} (h*ng-eq/mL)	6	290	67.6	23.31	6	474	122	25.61
AUC_{Extrap} (%)	6	27.1	7.92	29.19	6	27.0	8.44	31.27
λ_z (1/h)	6	0.0188	0.00394	20.98	6	0.0191	0.00415	21.69
$T_{1/2}$ (h)	6	38.4	8.92	23.24	6	38.0	9.82	25.87
T_{last} (h)	6	67.8	0.0350	0.05	6	67.8	0.0350	0.05
C_{last} (ng-eq/mL)	6	1.42	0.389	27.46	6	2.34	0.713	30.49
CL (L/h)	6	0.727	0.161	22.09	6	0.448	0.104	23.34
V_z (L)	6	39.3	7.88	20.06	6	23.4	1.45	6.22
	Healthy Subjects							
Parameter	Whole Blood (Based on Radioactivity)				Plasma (Based on Radioactivity)			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (h)	6	0.0867	0.0163	18.84	6	0.0867	0.0163	18.84
C_{max} (ng-eq/mL)	6	13.6	1.40	10.30	6	24.8	2.29	9.25
C_0 (ng-eq/mL)	6	16.2	1.95	12.07	6	29.7	3.10	10.43
AUC_{last} (h*ng-eq/mL)	6	23.3	3.43	14.71	6	42.2	5.82	13.79
AUC_{inf} (h*ng-eq/mL)	6	24.5	3.89	15.88	6	44.3	6.63	14.96
AUC_{Extrap} (%)	6	4.57	1.42	31.18	6	4.72	1.26	26.80
λ_z (1/h)	6	0.289	0.0860	29.78	6	0.285	0.0875	30.66
$T_{1/2}$ (h)	6	2.56	0.668	26.05	6	2.60	0.680	26.14
T_{last} (h)	6	10.7	2.07	19.36	6	10.7	2.07	19.36
C_{last} (ng-eq/mL)	6	0.307	0.0864	28.18	6	0.570	0.151	26.47
CL (L/h)	6	8.54	1.63	19.05	6	4.70	0.810	17.25
V_z (L)	6	30.5	4.37	14.36	6	17.0	2.62	15.35

Note: Actual radioactive dose administered was used in the CL and V_z calculations.

(Source: 5.3.3.2-4 Table 14.4.19, 14.4.20)

2）全被験者における尿中及び糞中、並びに血液透析被験者における透析液中の総放射能

血液透析被験者及び健康被験者における総投与量の回収データを表 2.7.6.5.2.3- 2 に示した。

健康被験者では投与された放射線量は主に尿中に排泄された（80.5%）。血液透析被験者では投与された放射線量は主に糞中に排泄され（58.8%）、透析液中への排泄は少なかった（19.5%）。

表 2.7.6.5.2.3- 2　血液透析被験者及び健康被験者における投与後の尿中、糞中、及び透析液中の放射能累積回収率（薬物動態解析対象集団）

Statistic	HD Subjects			
	Total Fe_u (%)	Total Fe_f (%)	Total Fe_d (%)	Combined Total % Dose (%)
n	3	6	6	6
Mean	11.2	58.8	19.5	83.8
SD	3.43	6.14	7.47	1.78
CV%	30.62	10.46	38.37	2.12
Min	7.40	50.7	12.8	81.0
Median	12.2	57.4	17.8	84.2
Max	14.1	68.7	32.8	85.8
Statistic	Healthy Subjects			
	Total Fe_u (%)	Total Fe_f (%)	Total Fe_d (%)	Combined Total % Dose (%)
n	6	6	N/A	6
Mean	80.5	11.3	N/A	91.8
SD	3.87	2.92	N/A	2.27
CV%	4.81	25.75	N/A	2.47
Min	76.0	8.18	N/A	89.3
Median	79.4	10.5	N/A	91.3
Max	86.9	15.4	N/A	95.0

Fe_u = total percent of dose excreted in urine; Fe_f = total percent dose excreted in feces; Fe_d = total percent dose recovered from dialysate

N/A = not applicable; dialysis was not conducted in healthy subjects

Note: n=3 for Total Fe_u reported for subjects undergoing HD; no urine was produced by 3 HD subjects ([redacted], [redacted], and [redacted])

(Source: 5.3.3.2-4 Table 14.4.15, 14.4.17)

血液透析被験者

血液透析被験者における投与後の尿中、糞中、及び透析液中の平均放射能累積回収率を図 2.7.6.5.2.3- 3 に示した。

血液透析被験者における放射線量の累積回収率は、尿では 11.2%、糞では 58.8%、透析液中では 19.5%であった。尿中、糞中及び透析液中より回収された放射線量の平均総回収率は 83.8%（範囲：81.0～85.8%）であった。

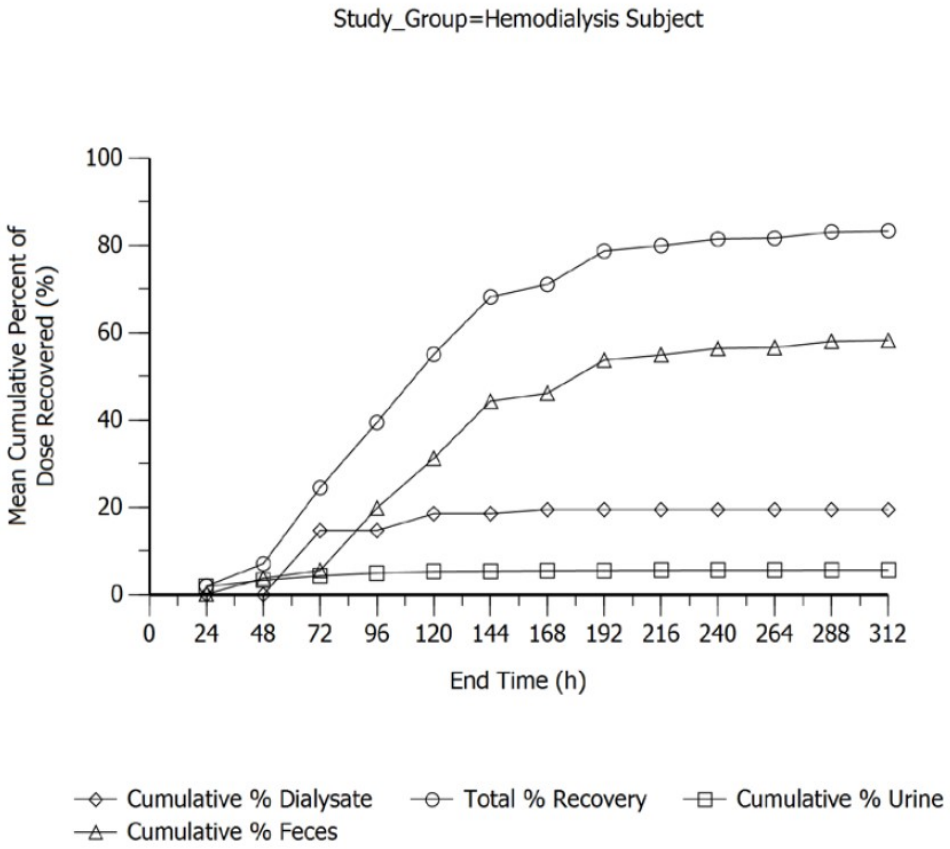
尿中では血液透析被験者 6 例中排尿のあった 3 例で放射能が検出され、12～24 時間の回収間隔において初めて検出された。尿中の定量可能な放射能は、264～288 時間の回収間隔まで認め

られた。血液透析被験者の尿中より回収された放射線量の大部分は、投与から 72 時間以内に検出された。

糞中では血液透析被験者 6 例全例において放射能が検出され、0～24 時間の回収間隔において初めて検出された。糞中の定量可能な放射能は、288～312 時間の回収間隔から 432～456 時間の回収間隔まで認められた。糞中より回収された放射線量の大部分は、投与から 192 時間以内に検出された。

透析液中では血液透析被験者 6 例全例の初回及び 2 回目の透析において、並びに血液透析被験者 4 例の 3 回目の透析において放射能が検出された。放射線量の 14.7%が初回の透析（Day 4）で、3.86%が 2 回目の透析（Day 6）で、及び 0.932%が 3 回目の透析（Day 11）で回収された。3 回目の透析後、6 例のいずれの血液透析被験者においても透析液中では放射能が検出されなかった。

図 2.7.6.5.2.3- 3　血液透析被験者における投与後の尿中、糞中、及び透析液中の平均放射能累積回収率（薬物動態解析対象集団）



Note: Dialysis sessions occurred at: 68-72 h, 116-120h, 164-168 h, 236-240 h, 284-288 h, and 332-336 h. Figure truncated at 312 hours.

(Source: 5.3.3.2-4 Figure 14.4.3)

健康被験者

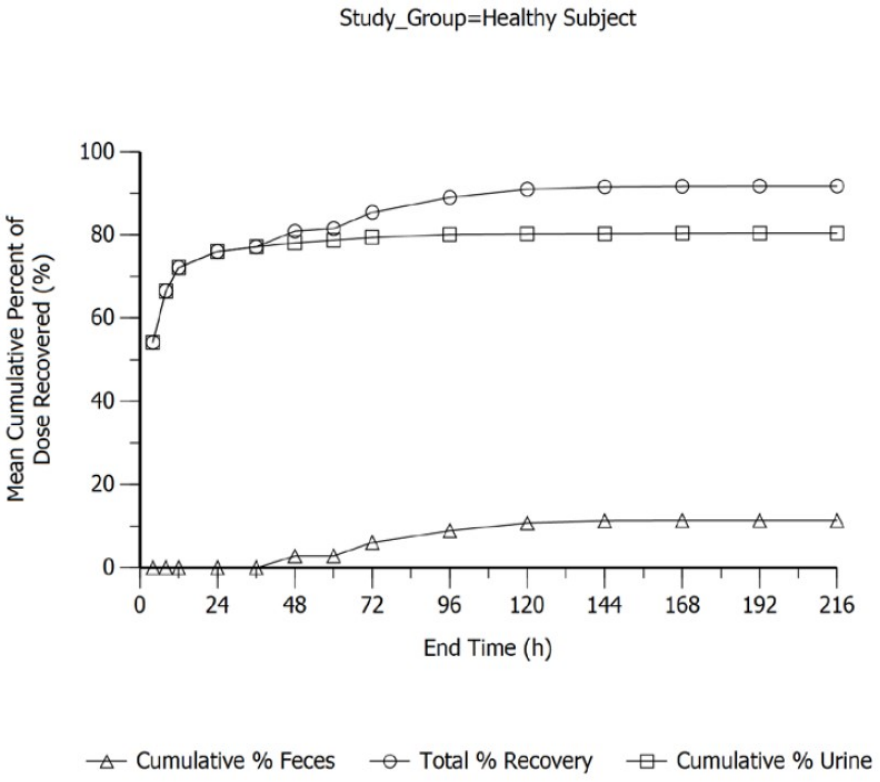
健康被験者における投与後の尿中及び糞中の平均放射能累積回収率を図 2.7.6.5.2.3- 4 に示した。

健康被験者における放射線量の累積回収率は、尿では 80.5%、糞では 11.3%であった。尿中及び糞中より回収された放射線量の平均総回収率は 91.8%（範囲：89.3～95.0%）であった。

尿中では 0～4 時間の回収間隔において初めて放射能が検出された。尿中の定量可能な放射能は、60～72 時間の回収間隔から 168～192 時間の回収間隔まで認められた。尿中より回収された放射線量の大部分は、投与から 24 時間以内に検出され、投与された放射線量の約 54%は初回の回収間隔（0～4 時間）において回収された。

糞中では、24～48 時間の回収間隔において初めて検出された。糞中の定量可能な放射能は、96～120 時間の回収間隔から 144～168 時間の回収間隔まで認められた。糞中より回収された放射線量の大部分は、投与から 120 時間以内に検出された。

図 2.7.6.5.2.3- 4　健康被験者における投与後の尿中及び糞中の平均放射能累積回収率（薬物動態解析対象集団）



(Source: 5.3.3.2-4 Figure 14.4.1)

3）代謝物の同定とプロファイリング

（1）血漿

血漿中では代謝物 MP1、MP2、MP3、及び MP4 が検出された。液体クロマトグラフィーラジオクロマトグラム（LC-RAD）スペクトルにおけるその他のピーク（任意の時点で 0.6 ng-eq/mL 未満で認められた）の MS 評価は相対ピーク面積が小さいために行われなかった。

投与後早期（投与後 1 時間まで）では、健康被験者及び血液透析被験者のいずれにおいても代謝物に比較して未変化体濃度が高かった（2～3 ng-eq/mL の範囲内）。健康被験者及び血液透析被験者間ではわずかな違いしか認められなかった。代謝物のうち、MP1 はより長い期間（0.5～1 時間）にわたって血漿中に検出され、他の代謝物は 0.083 時間及び 0.25 時間の試料中にのみ検出された。血液透析患者及び健康被験者のいずれにおいても、全身循環中で最も多く存在するのは未変化体であり、代謝物は、健康被験者では MP1、MP3、MP2 及び MP4 の順に多く検出され、血液透析被験者では MP1 及び MP3 が検出された。血液透析被験者では MP2 及び MP4 は検出されなかった。しかしながら、これらは一般的な観察結果であることに注意することが重要である。代謝物濃度が測定可能であった時点が限られていたことから、代謝物の相対的な大小（特に MP2、MP3、及び MP4）を十分に特性づけることはできない。

これらの血漿中濃度でみられた結果はノンコンパートメント解析の結果に反映された。AUC_{last} に基づくと、健康被験者及び血液透析被験者のいずれにおいても、全身循環中で最も多く存在するのは未変化体であった（総曝露量の 99%超）。健康被験者では、MP1 は総曝露量のうち 0.48%を占め、MP2、MP3 及び MP4 の AUC_{last} は推定できなかった。血液透析被験者では、総曝露量のうち MP1 が 0.10%及び MP3 が 0.02%を占めていた。MP2 及び MP4 の AUC_{last} は推定できなかった。

（2）尿

健康被験者及び血液透析被験者において、マスバランスデータは尿中排泄において著しい違いを示し、健康被験者では放射線量の 80.5%が尿中に排泄されたのに対し、血液透析被験者では 5.6%しか尿中に排泄されなかった。尿中の代謝物は、未変化体に比較するとごくわずかしか検出されなかった。血液透析被験者では MU1 及び MU2 の形跡が認められ、健康被験者では MU2、MU3 及び MU4 の形跡が認められたが、検出量がごく低量であったため、質量分析計による特性評価（MS 特性評価）は実施しなかった。

（3）糞

糞便ホモジネートにおいては、抽出回収率は比較的少なく、12.0～57.0%の範囲であった。糞便ホモジネートの前処理のためのさまざまな溶媒混合物が探究され、さまざまな実験条件（吸着剤及び洗浄／抽出溶媒）が調査された。しかしながら、これらの変更で全体の抽出回収率は向上しなかった。

マスバランスデータは健康被験者（投与量の 11.3%）と比較して、血液透析被験者（投与量の 58.8%）では糞中にかなり多く排泄されていることを示した。血液透析被験者の主要な排泄経路は糞中排泄であった。

糞便ホモジネート中の代謝物プロファイルは、健康被験者及び血液透析被験者のいずれにおいても、未変化体の代謝はほとんどみられなかった。健康被験者では、糞中に排泄された放射能のほとんどすべてが未変化体として回収され、代謝物 MF4 及び MF5 が少量認められた（任意の時間間隔における 0.3%未満の各 LC-RAD のピーク面積）。これらの代謝物の MS 特性評価は相対的な存在量が少ないため行われなかった。一般的に排尿がない血液透析被験者では、糞中に排泄された総放射能の 84.8%が未変化体として回収され、一連の少量の代謝物は投与量の 2.02%（MF1）、0.187%（MF2）、0.270%（MF3）、2.00%（MF4）、2.44%（MF5）、0.228%（MF6）、2.27%（MF7）、0.187%（MF8）、及び 0.252%（MF9）で認められた。血液透析被験者において *in vivo* での滞留時間の延長は、腸内細菌の働きにより起こりうる寄与によって、より多くの低強度代謝物をもたらした可能性がある。

2.7.6.5.2.4 安全性

重篤な有害事象（SAE）及び被験者の中止又は死亡に至った有害事象はなかった。

本試験中、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、被験者 9 例より合計 24 件報告された。19 件の TEAE が血液透析を受けている被験者 6 例より、及び 5 件の TEAE が健康被験者 3 例より報告された。有害事象の概要を表 2.7.6.5.2.4- 1 に示した。

合計 24 件の TEAE のうち、7 件の TEAE は治験責任医師より試験治療に関連すると判断され、17 件の TEAE は関連なしと判断された。器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要を表 2.7.6.5.2.4- 2 に示した。

最も頻繁に報告された TEAE は、浮動性めまい（4 件；血液透析被験者 3 例より報告された 3 件の TEAE 及び健康被験者 1 例より報告された 1 件の TEAE）、頭痛（4 件；血液透析被験者 4 例より報告された 4 件の TEAE）、錯感覚（3 件；血液透析被験者 2 例より報告された 2 件の TEAE 及び健康被験者 1 例より報告された 1 件の TEAE）、及び悪心（3 件；血液透析被験者 3 例より報告された 3 件の TEAE）であった。

治験責任医師により中等度と判断された 1 件の TEAE（便秘）を除いて、すべての TEAE は軽度であった。

心電図又は身体検査における臨床的に問題となる異常は認められなかった。

臨床的に問題となる基準外のバイタルサイン又は臨床検査値に関連する TEAE はなかった。

表 2.7.6.5.2.4- 1　有害事象の概要

	Hemodialysis Subjects (N=6)		Healthy Subjects (N=6)		Overall (N=12)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any Adverse Event (AE)	6 (100)	19	3 (50.0)	5	9 (75.0)	24
Any Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)	6 (100)	19	3 (50.0)	5	9 (75.0)	24
Treatment-Related TEAE	5 (83.3)	5	2 (33.3)	2	7 (58.3)	7
Serious TEAE	0	0	0	0	0	0
TEAE leading to Early Termination	0	0	0	0	0	0

(Source: 5.3.3.2-4 Table 14.3.1.1)

表 2.7.6.5.2.4- 2　器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要（安全性解析集団）

	副作用		因果関係問わない	
MedDRA 器官別大分類 基本語	血液透析被験者 (N=6) n (%)	健康被験者 (N=6) n (%)	血液透析被験者 (N=6) n (%)	健康被験者 (N=6) n (%)
神経系障害	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (100)	2 (33.3)
浮動性めまい	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
頭痛	0	0	4 (66.7)	0
錯感覚	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
胃腸障害	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0
悪心	0	0	3 (50.0)	0
便秘	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
そう痒症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (16.7)
注射部位出血	0	0	0	1 (16.7)
血管穿刺部位反応	0	0	0	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (16.7)	0
処置による疼痛	0	0	1 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (16.7)	0
背部痛	0	0	1 (16.7)	0
腎および尿路障害	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
多尿	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
血管障害	0	0	1 (16.7)	0
血腫	0	0	1 (16.7)	0

MedDRA/J Ver.21.1

(Source: 5.3.3.2-4 Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3)

2.7.6.5.3 結論

血液透析被験者及び健康被験者おける血漿中及び全血中の平均 C_{max} 及び T_{max} は類似していた。全被験者における血漿中及び全血中の平均 T_{max} は、投与後約 5 分であった。平均 AUC は健康被験者と比較して、血液透析被験者で約 11 倍高かった。平均 $T_{1/2}$ は健康被験者（2.60 時

間）と比較して、血液透析被験者（38.0 時間）の方がかなり長かった。平均 CL は健康被験者（4.70 L/h）と比較して、血液透析被験者（0.448 L/h）の方が低く、平均分布容積（V_z）は健康被験者（17.0 L）と比較して、血液透析被験者（23.4 L）の方がわずかに高かった。

健康被験者では投与された放射線は主に尿中より排泄された。血液透析被験者では排泄は主に糞中であった。健康被験者では、放射線量の 80.5%が尿中より、及び 11.3%が糞中より回収された。尿中及び糞中より回収された放射線量の平均総回収率は 91.8%であった。血液透析被験者では、放射線量の 11.2%が尿中より、58.8%が糞中より、及び 19.5%が透析液中より回収された。尿中、糞中、及び透析液中より回収された放射線量の平均総回収率は 83.8%であった。

未変化体 CR845 は血漿試料における主要成分であり、健康被験者及び血液透析被験者のいずれにおいても、全身循環放射能の 99%超を占めた。尿中では、未変化体 CR845 の排泄は健康被験者（投与量の 75.2%）で高かったが、血液透析被験者では著しく低かった（投与量の 7.86%）。健康被験者及び血液透析被験者のいずれにおいても、尿中では代謝物はほとんど認められなかった。

糞中では、未変化体 CR845 の排泄は健康被験者では投与量の 10.4%、血液透析被験者では投与量の 55.1%を占めた。健康被験者では CR845 の代謝物の割合は 1%未満であった。一方、血液透析被験者では糞中放射能の 15.2%に、MF1～MF9 として同定された一連の少量の代謝物がそれぞれ投与量の 0.187～2.44%回収された。血液透析被験者において *in vivo* での滞留時間の延長は、腸内細菌の働きにより起こりうる寄与によって、より多くの低強度代謝物をもたらした可能性がある。

全体として、CR845 は健康な成人被験者及び血液透析を受けている被験者に投与された場合、既知の安全性プロファイルと一致する結果を示し、十分に忍容性があった。

2.7.6.6 第 I 相臨床試験（日本人健康成人）（MR13A9-1）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.4.1-1 参照

2.7.6.6.1 試験方法

治験の標題： MR13A9 の薬物動態、薬力学的パラメータ及び安全性を検討するための日本人健康成人男性における無作為化、二重盲検、プラセボ対照による第 I 相臨床試験（MR13A9-1）	
治験実施医療機関： 1 施設（日本）	
治験期間： 試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） 試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： ＜Step 1：単回投与＞ 日本人健康成人男性に MR13A9 を漸増法による単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を確認する。 ＜Step 2：反復投与＞ Step 1 にて確認された忍容量に基づき、日本人健康成人男性に MR13A9 を反復静脈内投与したときの安全性及び忍容性を確認する。	
治験方法： 本治験は日本人健康成人男性を対象に、単施設無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験で実施した。 治験薬の投与は、Step 1（単回投与）では、調製した治験薬 2 mL を 15 秒程度で静脈内ボーラス投与を行った。Step 2（反復投与）では、2 mL を 15 秒程度で投与間隔は 3 時間とし、21 時間にわたり反復静脈内投与を行った（計 8 回投与）。 被験者は、投与前日（Day0）に入院し、Step 1 においては治験薬投与 2 日後（Day3）まで、Step 2 においては治験薬投与開始 3 日後（Day4）まで、治験責任医師又は治験分担医師の管理下に置かれ、治験実施計画書に記載された安全性評価項目、薬物動態学的評価項目、薬力学的評価項目の測定が行われた。 治験責任医師又は治験分担医師は、安全性データより被験者の健康状態を確認した上で、退院を許可した。また、Step 1 は Day5-6、Step 2 は Day7-8 にフォローアップ検査を実施した。	
被験者数（計画時及び解析時）： <u>計画時</u> ＜Step 1：単回投与＞ 1 群 8 症例（MR13A9：6 症例、プラセボ：2 症例） 最大 7 群 56 症例（MR13A9：42 症例、プラセボ：14 症例） ＜Step 2：反復投与＞	

1 群 8 症例（MR13A9：6 症例、プラセボ 2 症例） 最大 5 群 40 症例（MR13A9：30 症例、プラセボ：10 症例） 解析時 ＜Step 1：単回投与＞ 1 群 8 症例（MR13A9：6 症例、プラセボ：2 症例） 6 群 48 症例（MR13A9：36 症例、プラセボ：12 症例） ＜Step 2：反復投与＞ 1 群 8 症例（MR13A9：6 症例、プラセボ 2 症例） 5 群 40 症例（MR13A9：30 症例、プラセボ：10 症例）
対象及び組入れ基準： 1. 選択基準 1) スクリーニング検査開始前までに文書による同意が得られている者 2) 年齢が 20 歳以上 45 歳以下（スクリーニング検査前同意取得時を基準とする）の男性 3) スクリーニング検査時の BMI が 17.9 kg/m^2～26.9 kg/m^2 の者 4) スクリーニング検査時に行う検査で問題となる異常を認めなかった者 5) スクリーニング検査時及び入院時のアルコール検査及び乱用薬物検査が陰性である者 6) 治験の手順を理解し、治験スタッフと良好なコミュニケーションをとることができる者 2. 除外基準 1) 薬物に対するアレルギーの既往歴、オピオイドに対する既知のアレルギー又は治験で使用する材料に対する過敏症を有する者 2) 発作、精神医学的又は心理的障害、片頭痛などの神経疾患の既往歴を有する者 3) 心血管障害の既往歴又は心血管障害の重大なリスク因子の既往歴を有する者 4) 心室性不整脈のリスク因子の既往歴（例えば、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）を有する者 5) 治験参加に影響を及ぼすと考えられる肝臓、生殖器、消化器、腎臓、血液、肺、神経系、呼吸器、代謝、免疫系、内分泌系の障害又は精神障害を有する者 6) スクリーニング検査前 12 ヵ月以内に精神疾患の分類と診断の手引（DSM-IV-TR）に基づき、アルコール、オピオイド、又はその他の薬物乱用又は薬物依存の診断を受けた又はこれらが疑われた者 7) スクリーニング検査前 4 週間以内に臨床上重要と考えられる疾患を発病した者 8) スクリーニング検査前 24 時間、入院前 24 時間から入院時までにアルコールを摂取した者 9) スクリーニング検査前 2 週間以内に処方箋薬を使用した者 10) スクリーニング検査前 2 週間以内に市販薬（総合ビタミン剤も含む）を使用し、治験責任医師が治験薬の薬物動態又は排泄に影響を及ぼすと判断した者 11) スクリーニング検査前 2 週間以内に生薬又は栄養剤を含有するサプリメントを使用した者 12) スクリーニング検査時に仰臥位血圧及び仰臥位心拍数のそれぞれが 140/90 mmHg、100 bpm

を超える又はそれぞれ 90/50 mmHg、40 bpm 未満の者

13) スクリーニング検査時又は初回投与前の室内空気下にて酸素飽和度が 97%未満の者

14) スクリーニング検査時の QTcB 間隔が 450 msec を超える者

15) スクリーニング検査時又は初回投与前に起立時の低血圧（収縮期血圧低下>20 mmHg、拡張期血圧低下>10 mmHg）、起立時心拍数の増加（>20 bpm）又は起立時に立ちくらみ、浮動性めまい、失神などの症状が認められる者（立位測定は、仰臥位測定に引き続き 1 分間の座位、2 分間の立位の後に測定する）

16) 血清ナトリウム、血清クロールが基準値範囲外を示す者、肝機能低下の徴候が認められる者（血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が基準値上限の 2.5 倍を超えるなど）、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超え、既知の原因では説明できない者、ヘモグロビン、ヘマトクリットが基準値下限を下回る者

17) スクリーニング検査の 3 ヵ月以内に喫煙した者

18) HIV 検査陽性又は HIV 感染の既往歴を持つ者

19) B 型肝炎又は C 型肝炎陽性、既知の血清肝炎、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎抗体のキャリアである者

20) スクリーニング検査の 60 日以内に献血した者、治験中又は治験後 60 日以内に献血する予定のある者

21) スクリーニング検査の 4 ヵ月以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた者

22) 本治験薬の投与後から 3 ヵ月間は、医学的に適切な避妊方法を行うことに同意できない者

23) 治験責任医師又は治験分担医師が治験に参加すべきではないと判断した者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

・治験薬の剤型、有効成分含有量及びロット番号

治験薬（剤型）	有効成分含有量	ロット番号
MR13A9（注射剤）	1 バイアル中に [redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度 [redacted] mg/mL で溶解した MR13A9 1.1 mL を含有	[redacted]

・投与量

＜Step 1：単回投与＞

第 I 群から投与を開始し、安全性を確認した後に高用量群に移行した。

群	被験者数	投与量（μg/kg）
I	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	1.0
II	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	3.0
III	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	5.0
IV	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	10
V	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	20

VI	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	40

＜Step 2：反復投与＞

Step 2 の投与量は Step 1 の結果をもとに決定した。

群	被験者数	投与量（μg/kg）	
		1 回あたり	計
I	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	1.0	8.0
II	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	3.0	24
III	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	5.0	40
IV	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	10	80
V	実薬群 6 例、プラセボ群 2 例	20	160

・投与方法

Step 1 及び Step 2 は、15 秒程度で静脈内ボーラス投与を行った。また Step 2 では、あらかじめ被験者の静脈に留置された投与用注入ルート（カテーテル）から投与を行った。すべての治験薬を確実に投与するため、治験薬投与後、注入ルートから 15 秒程度で生理食塩水を投与した。治験薬投与は生理食塩水投与を含め、30 秒以内に終了した。

投与期間：

＜Step 1：単回投与＞

1 日間

＜Step 2：反復投与＞

2 日間（投与間隔は 3 時間とし、21 時間にわたり計 8 回投与）

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

治験薬（剤型）	有効成分含有量	ロット番号
MR13A9 プラセボ（注射剤）	1 バイアル中に [redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5） 1.1 mL 含有	[redacted]

投与量及び投与方法：治験薬と同様

評価基準：

1. 薬物動態学的評価
   1) 血漿中薬物動態
   2) 尿中薬物動態
2. 薬力学的評価
   1) 血清プロラクチン濃度（Step 1 のみ）
   2) 血漿バソプレシン濃度
   3) 尿量及び水分摂取量
3. 安全性評価
   1) 血圧、心拍数

2) 呼吸数、酸素飽和度
3) 体温（舌下温）
4) Ramsay 鎮静スケール（RSS）
5) 身体所見（神経、眼、耳・鼻・喉、心血管、呼吸器、腹部、肝臓、筋骨格・皮膚）
6) 12 誘導心電図（HR、QT、QTcB、QTcF）
7) 臨床検査（1）：血液学的検査、血液生化学的検査
8) 臨床検査（2）：尿検査
9) 血清電解質：ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム
10) 全血ナトリウム
11) 尿中 c-AMP（Step 2 のみ）
12) 注射部位の忍容性評価（紅斑、そう痒、腫脹の兆候の有無の確認）
13) 血清浸透圧
14) 尿浸透圧
15) 尿中電解質：ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム
16) 有害事象

統計手法：

1. 人口統計学的データ

人口統計学的データの解析は、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学的評価解析対象集団を用いて行った。カテゴリカルデータは頻度を、数値データは記述統計量を用量ごとに算出した。

2. 安全性の解析

収縮期及び拡張期血圧（仰臥位及び立位）、心拍数（仰臥位及び立位）、呼吸数、酸素飽和度、体温（舌下温）、Ramsay 鎮静スケール、血清電解質、全血ナトリウム、尿 c-AMP、血清浸透圧、尿浸透圧、尿中電解質は、各測定時期の記述統計量と投与前値に対する各測定時期の変動の記述統計量を用量ごとに算出した。また各パラメータの経時推移を用量ごとに記載した。

身体所見における異常所見の発現率は用量ごとに算出した。

HR、QT、QTcB、QTcF の心電図パラメータは、各測定時期の記述統計量と投与前値に対する各測定時期の変動の記述統計量を用量ごとに算出した。心電図異常は各観察時点で用量ごとに集計した。

臨床検査値は、計量値の検査項目については各測定時期の記述統計量と投与前値に対する投与後値の変動の記述統計量を用量ごとに算出した。計数値の検査項目についてはクロス集計表を用量ごとに作成した。また、基準値下限未満、基準値範囲内、基準値上限超に分類した各検査項目のシフトテーブルを用量ごとに作成した。異常変動と判定された検査項目については、各検査項目の発現率を用量ごとに算出した。計量値については投与前後で各検査項目の散布図を作成した。

注射部位の紅斑、そう痒、腫脹の発現率は用量ごとに算出した。

有害事象（副作用を含む）を集計し、発現率を用量ごとに算出した。有害事象の症状名については程度及び治験薬との因果関係ごとに記載した。

3. 薬物動態の解析

1) 血漿中薬物動態

＜Step 1＞

薬物動態パラメータは、モデルに依らない方法を用いて算出した。被験者ごとに C_0、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{last}、t_{last}、V_z、CL、MRT を算出し、これらのパラメータの記述統計量を用量ごとに算出した。また、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} についてパワーモデルを用いて用量比例性を検討した。

＜Step 2＞

初回投与時のデータを用いて、被験者ごとに C_0、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\tau}$、AUC_{last}、t_{last}、C_{last} を算出した。また、最終投与時以降のデータを用いて、被験者ごとに C_0、C_{max}、C_{avg}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\tau}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{Extrap}、C_{last}、t_{last}、V_z、CL、MRT を算出した。さらに被験者ごとに蓄積比（最終投与時の $AUC_{0-\tau}$/初回投与時の $AUC_{0-\tau}$）を算出した。これらのパラメータの記述統計量を用量ごとに算出した。また、初回投与時の C_{max} 及び AUC_{last}、最終投与時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} についてパワーモデルを用いて用量比例性を検討した。

＜共通＞

血漿中 MR13A9 濃度について、各測定時期の記述統計量を用量ごとに算出した。また、被験者ごと及び用量ごとの平均値の経時変化グラフを作成した。

2) 尿中薬物動態

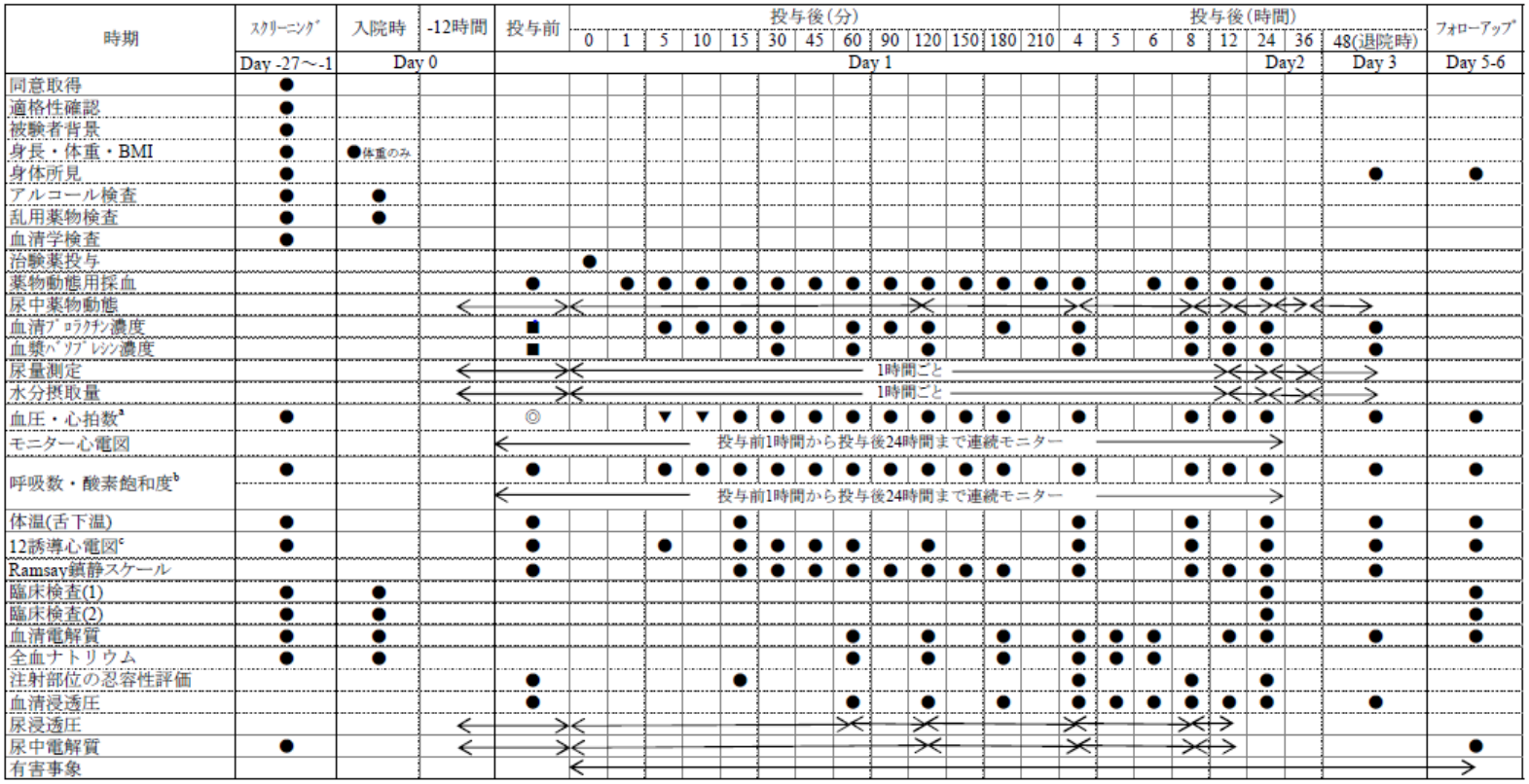
被験者ごとに $Ae_{(0-48)}$、Fe、CL_R を算出した。さらに記述統計量を用量ごとに算出した。

4. 薬力学的評価の解析

血清プロラクチン濃度（Step 1 のみ）、血漿バソプレシン濃度、尿量及び水分摂取量について、各測定時期の記述統計量を用量ごとに算出した。また、被験者ごとに各測定時期の時間当たりの尿量及び水分収支（水分摂取量－尿排泄量）を算出し、記述統計量を用量ごとに算出した。また、それぞれの用量ごとの平均値の経時変化グラフを作成した。

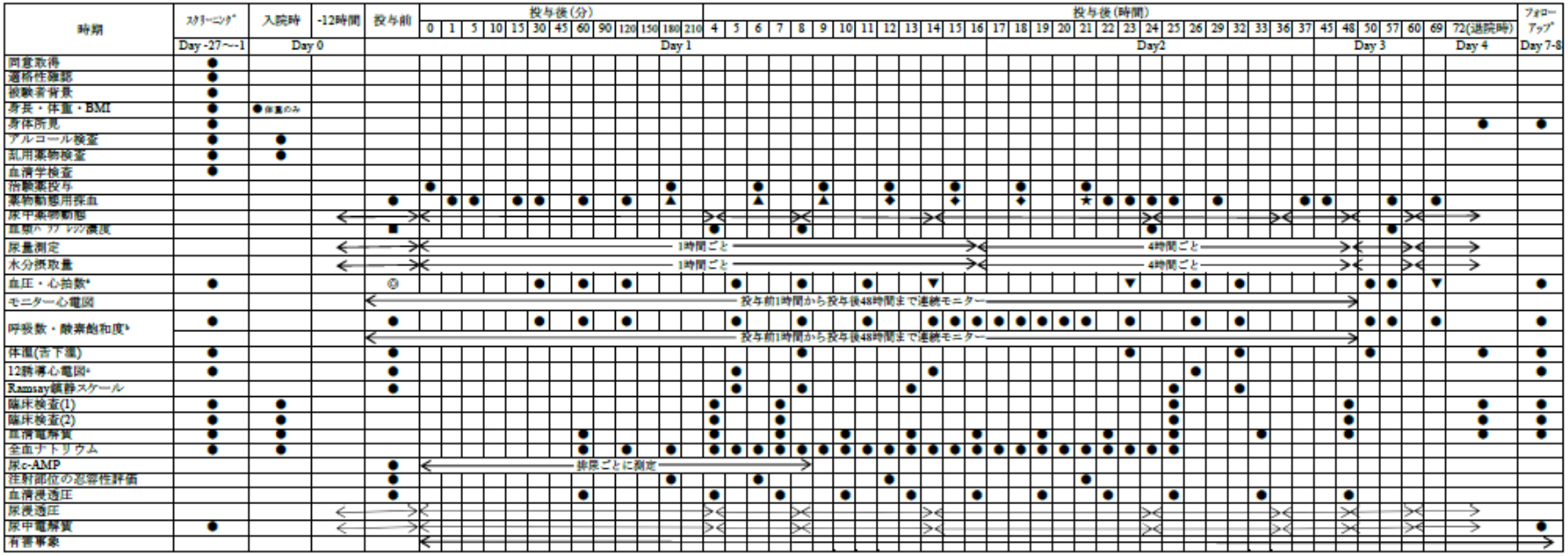
血清プロラクチン濃度、血漿バソプレシン濃度については可能な限り、C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$ を被験者ごとに算出し、記述統計量を用量ごとに算出した。

表 2.7.6.6.1- 1　治験スケジュール表（Step 1（単回投与））



▼：仰臥位のみの測定、■：15 分以上の間隔で 3 回実施、◎：5 分間隔で 3 回測定
a：仰臥位及び立位を測定。仰臥位測定は少なくとも 2 分間仰臥位を保持した後に測定した。立位測定は、仰臥位測定に引き続き 1 分間の座位、2 分間の立位の後に測定した。
b：少なくとも 2 分間仰臥位を保持した後に仰臥位にて測定した。
c　：　投与前 1 時間から投与後 24 時間までホルター心電計による測定を行った。
注：評価時期ごとの実施時間の許容範囲は次の通りとした。
投与前：投与前 60 分以内、投与後 1 分：±0 分、投与後 5、10 分：±1 分（投与後 5 分の心電図測定は±3 分）、投与後 15～210 分：±5 分、投与後 4～48 時間：±5 分
なお、臨床検査（2）の投与後 24 時間については起床時以降の尿とした。
(Source: 5.3.4.1-1、表 9.5-1)

表 2.7.6.6.1- 2　治験スケジュール表（Step 2（反復投与））



▲：治験薬投与前及び治験薬投与 5 分後に採血を行った
◆：治験薬投与前に採血を行った
★：治験薬投与前、投与後 1 分、5 分、15 分、30 分に採血を行った
▼：仰臥位のみの測定
■：15 分以上の間隔で 3 回実施
◎：5 分間隔で 3 回測定
a：仰臥位及び立位を測定。仰臥位測定は少なくとも 2 分間仰臥位を保持した後に測定した。立位測定は、仰臥位測定に引き続き 1 分間の座位、2 分間の立位の後に測定した。
b：少なくとも 2 分間仰臥位を保持した後に仰臥位にて測定した。
c：投与前 1 時間から投与後 48 時間までホルター心電計による測定を行った。　注：評価時期ごとの実施時間の許容範囲は次の通りとした。
投与前：投与前 60 分以内、投与後 1 分：±0 分、投与後 5 分：±1 分、投与後 15～210 分：±5 分、投与後 4～72 時間：±5 分
なお、臨床検査（2）の投与後 4 時間、7 時間、25 時間、48 時間の許容範囲は±30 分とし、投与後 72 時間については起床時以降の尿とした。
(Source: 5.3.4.1-1、表 9.5-2)

2.7.6.6.2 試験結果

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

Step 1 において、治験に組み入れられた 48 例（第 I～VI 群で各 8 例）に対して治験実施計画書どおり MR13A9 又はプラセボが投与され、全被験者が治験を完了した。

Step 2 において、治験に組み入れられた 40 例（第 I～V 群で各 8 例）のうち、第 I 群の被験者 1 例（MR13A9 1.0 μg/kg 投与、被験者識別コード：[redacted]）で初回投与後に気分不良が認められ、反復投与を継続すると事象の悪化が懸念されたことから、これ以上の治験継続は困難と判断し、治験を中止した（治験の中止基準の「1. 被験者の安全性が危険に曝される場合」に該当）。残りの 39 例は、治験実施計画書どおり MR13A9 又はプラセボが投与され、治験を完了した。

Step 1（単回投与）及び Step 2（反復投与）における解析対象集団の内訳をそれぞれ表 2.7.6.6.2.1- 3 及び表 2.7.6.6.2.1- 4 に示した。

Step 1 の薬物動態解析対象集団は、プラセボ投与を除く MR13A9 が投与された被験者 36 例（第 I～VI で各 6 例）であった。Step 1 の安全性解析対象集団及び薬力学的評価解析対象集団は、治験薬が投与された被験者 48 例（第 I～VI で MR13A9 投与が各 6 例、プラセボ投与が各 2 例）であった。

Step 2 の薬物動態解析対象集団は、プラセボ投与を除く MR13A9 が投与された被験者 30 例（第 I～V 群で各 6 例）のうち、初回投与後に治験を中止した 1 例を除く 29 例とした。Step 2 の安全性解析対象集団は、治験薬が投与された被験者 40 例（第 I～V 群で MR13A9 投与が各 6 例、プラセボ投与が各 2 例）であった。Step 2 の薬力学的評価解析対象集団は、治験薬が投与された被験者 40 例のうち、初回投与後に治験を中止した 1 例を除く 39 例とした。

表 2.7.6.6.2.1- 1　被験者の内訳（Step 1）

Administration group		MR13A9						Placebo
		1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg	40 μg/kg	
Number of subjects		6	6	6	6	6	6	12
Completion Status	Completion	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	12(100.0%)
	Discontinuation	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Reason for Discontinuation	1. Case in which the subject's safety is exposed to risk	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	2. Case in which the subject requested trial discontinuation (retraction of informed consent)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	3. Case in which adverse event manifestation was judged to make trial continuation problematic	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	4. Case in which subject did not observe trial procedures	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	5. Case in which it was necessary to protect the benefits of the subject	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

(Source: 5.3.4.1-1、表 10.1-1)

表 2.7.6.6.2.1- 2　被験者の内訳（Step 2）

Administration group		MR13A9					Placebo
		1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg	
Number of subjects		6	6	6	6	6	10
Completion Status	Completion	5(83.3%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	10(100.0%)
	Discontinuation	1(16.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Reason for Discontinuation	1. Case in which the subject's safety is exposed to risk	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	2. Case in which the subject requested trial discontinuation (retraction of informed consent)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	3. Case in which adverse event manifestation was judged to make trial continuation problematic	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	4. Case in which subject did not observe trial procedures	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	5. Case in which it was necessary to protect the benefits of the subject	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

(Source: 5.3.4.1-1、表 10.1-2)

表 2.7.6.6.2.1- 3　解析対象集団の内訳（Step 1）

Administration group	MR13A9						Placebo
	1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg	40 μg/kg	
Number of subjects	6	6	6	6	6	6	12
Safety analysis set	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	12(100.0%)
Pharmacokinetics analysis set	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	-
Pharmacodynamics analysis set	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	12(100.0%)

(Source: 5.3.4.1-1、表 11.1-1)

表 2.7.6.6.2.1- 4　解析対象集団の内訳（Step 2）

Administration group	MR13A9					Placebo
	1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg	
Number of subjects	6	6	6	6	6	10
Safety analysis set	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	10(100.0%)
Pharmacokinetics analysis set	5(83.3%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	-
Pharmacodynamics analysis set	5(83.3%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	10(100.0%)

(Source: 5.3.4.1-1、表 11.1-2)

2.7.6.6.2.2 被験者背景

Step 1 の薬物動態及び薬力学的評価解析対象集団はすべて男性であり、MR13A9 投与群（いずれも 6 例）の年齢（平均値、以下同）は、22.7 歳～33.8 歳であった。同様に、身長は 166.68 cm～175.70 cm、体重は 61.333 kg～64.967 kg、BMI は 20.93 kg/m^2～22.97 kg/m^2 であった。また、プラセボ投与群（12 例）の年齢、身長、体重及び BMI は、それぞれ 30.2 歳、171.84 cm、64.179 kg 及び 21.74 kg/m^2 であった。各 MR13A9 投与群及びプラセボ投与群間の被験者背景は類似していた。安全性解析対象集団についても同様であった。

Step 2 の薬物動態及び薬力学的評価解析対象集団はすべて男性であり、MR13A9 投与群（1.0 µg/kg 投与群のみ 5 例、それ以外は 6 例）の年齢は、23.2 歳～27.4 歳であった。同様に、身長は 169.28 cm～171.52 cm、体重は 59.917 kg～68.100 kg、BMI は 20.50 kg/m^2～23.06 kg/m^2 であった。また、プラセボ投与群（10 例）の年齢、身長、体重及び BMI は、それぞれ 25.5 歳、175.27 cm、66.185 kg 及び 21.55 kg/m^2 であった。各 MR13A9 投与群及びプラセボ投与群間の被験者背景は類似していた。安全性解析対象集団についても同様であった。

表 2.7.6.6.2.2- 1　被験者背景（性別、年齢、身長、体重及び BMI）（Step 1）
（安全性解析対象集団）

Items		MR13A9							Placebo
		1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg	40 μg/kg	Total	
Number of subjects		6	6	6	6	6	6	36	12
Sex	Male	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	36(100.0%)	12(100.0%)
	Female	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Age	N	6	6	6	6	6	6	36	12
(years)	Mean	28.7	22.7	23.2	25.5	33.8	27.7	26.9	30.2
	SD	7.31	1.97	1.60	2.26	9.75	7.69	6.78	6.83
	Minimum	20	20	22	22	21	22	20	23
	Median	26.5	22.5	22.5	25.0	38.0	23.5	24.0	28.5
	Maximum	38	26	26	28	42	41	42	43
Height	N	6	6	6	6	6	6	36	12
(cm)	Mean	166.68	175.70	172.90	174.57	170.68	168.13	171.44	171.84
	SD	4.828	4.941	6.706	6.429	8.484	2.710	6.440	4.190
	Minimum	160.8	169.3	163.7	169.3	158.6	163.5	158.6	166.3
	Median	166.00	176.60	173.65	172.80	168.40	168.65	169.30	170.55
	Maximum	174.7	181.1	179.7	186.6	181.8	171.8	186.6	178.9
Body weight	N	6	6	6	6	6	6	36	12
(kg)	Mean	61.333	64.525	62.650	63.900	64.817	64.967	63.699	64.179
	SD	5.8066	6.7923	7.0106	5.4051	6.7135	4.0794	5.7602	6.8854
	Minimum	56.35	53.25	54.00	58.00	58.35	59.70	53.25	53.05
	Median	58.725	65.250	64.275	61.925	63.200	65.675	63.400	65.850
	Maximum	69.35	72.40	71.65	72.35	76.25	71.00	76.25	75.10
BMI	N	6	6	6	6	6	6	36	12
(kg/m^2)	Mean	22.08	20.93	20.95	20.98	22.27	22.97	21.70	21.74
	SD	2.194	2.494	1.785	1.710	2.014	1.436	1.991	2.354
	Minimum	20.7	18.6	19.1	19.7	19.1	21.3	18.6	18.3
	Median	21.00	20.35	20.20	20.30	22.80	23.05	21.20	21.70
	Maximum	26.3	24.9	23.7	24.1	24.4	24.9	26.3	25.6

(Source: 5.3.4.1-1、表 11.2-5)

表 2.7.6.6.2.2- 2　被験者背景（性別、年齢、身長、体重及び BMI）（Step 2）
（安全性解析対象集団）

Items		MR13A9						Placebo
		1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg	Total	
Number of subjects		6	6	6	6	6	30	10
Sex	Male	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	30(100.0%)	10(100.0%)
	Female	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Age	N	6	6	6	6	6	30	10
(years)	Mean	26.5	23.2	25.5	25.0	23.5	24.7	25.5
	SD	8.31	1.33	4.32	3.03	2.43	4.43	6.15
	Minimum	22	21	21	20	21	20	21
	Median	22.5	23.0	24.0	25.0	23.0	23.5	23.5
	Maximum	43	25	33	29	28	43	41
Height	N	6	6	6	6	6	30	10
(cm)	Mean	170.67	170.93	169.28	170.05	169.60	170.11	175.27
	SD	6.145	6.234	5.954	10.463	7.074	6.872	3.067
	Minimum	161.1	164.1	163.0	157.9	159.3	157.9	170.8
	Median	172.20	169.75	168.35	168.30	171.05	169.80	175.45
	Maximum	178.8	182.2	179.9	188.4	176.5	188.4	180.4
Body weight	N	6	6	6	6	6	30	10
(kg)	Mean	66.083	59.917	63.117	62.742	62.408	62.853	66.185
	SD	10.4600	5.4327	9.1039	11.4718	6.1904	8.4582	5.7230
	Minimum	55.30	52.20	54.10	48.55	53.60	48.55	60.60
	Median	65.300	59.750	59.150	59.175	64.625	60.175	63.925
	Maximum	83.05	67.40	74.80	76.85	69.20	83.05	78.45
BMI	N	6	6	6	6	6	30	10
(kg/m^2)	Mean	22.58	20.50	22.05	21.58	21.75	21.69	21.55
	SD	2.214	1.187	3.165	2.480	2.678	2.366	1.929
	Minimum	20.2	18.9	18.6	19.5	18.6	18.6	19.3
	Median	21.90	20.75	20.90	21.20	21.35	21.20	21.25
	Maximum	26.0	22.0	26.4	26.3	26.1	26.4	25.8

(Source: 5.3.4.1-1、表 11.2-6)

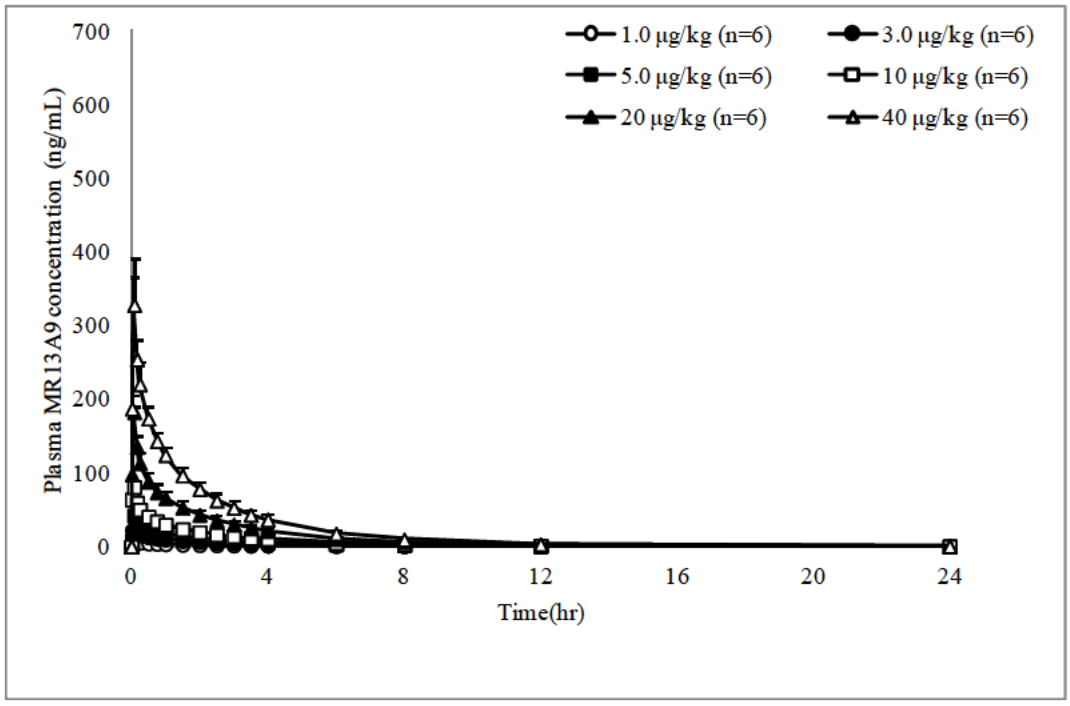
2.7.6.6.2.3 薬物動態

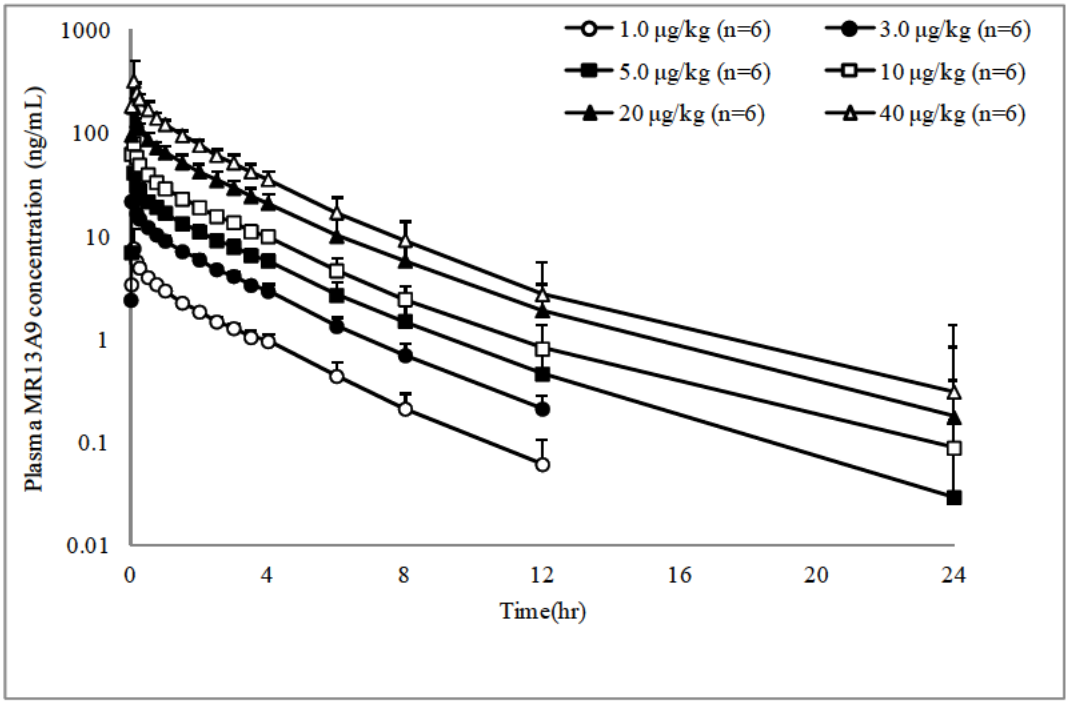
MR13A9 1.0 μg/kg、3.0 μg/kg、5.0 μg/kg、10 μg/kg、20 μg/kg 又は 40 μg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中 MR13A9 濃度の t_{max} は用量群間で同程度であった。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は投与量の増加に伴い上昇した。$t_{1/2}$ は 2.064～3.259 hr であった。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} については、用量比例性が示された。また、累積尿中排泄率は投与 24 時間後までにほぼ一定値に到達し、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は 68.23～77.48%であり、用量群間で同程度であった。

MR13A9 1.0 μg/kg、3.0 μg/kg、5.0 μg/kg、10 μg/kg 又は 20 μg/kg を反復静脈内投与したときの血漿中 MR13A9 濃度の t_{max} は、いずれの投与量でも初回投与時と比較して、最終投与時で短縮した。C_{max} はいずれの投与量でも初回投与時と比較して、最終投与時で上昇した。C_{trough} は、3 又は 4 回目投与前までに定常状態に達した。

$AUC_{0-\tau}$ はいずれの投与量でも初回投与時と比較して、最終投与時で上昇した。蓄積比（最終投与時の $AUC_{0-\tau}$/初回投与時の $AUC_{0-\tau}$）は 1.4406～1.6124 であった。最終投与時の $t_{1/2}$ は投与量で異なり、それぞれ 2.431 hr、3.444 hr、6.062 hr、9.025 hr 及び 12.593 hr であった。反復静脈内投与時の用量比例性を検討した結果、治験薬初回投与時の C_{max} 及び AUC_{last}、並びに最終投与時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} については用量比例性が示された。また、累積尿中排泄率は初回投与 36 時間後（最終投与 15 時間後）までにほぼ一定値に到達し、初回投与 72 時間後（最終投与 51 時間後）までの累積尿中排泄率は 71.57～76.84%であり、用量群間で同程度であった。

図 2.7.6.6.2.3- 1　MR13A9 単回静脈内投与における用量別の血漿中 MR13A9 濃度の推移（Step 1）（平均値+標準偏差）





(Source: 5.3.4.1-1、図 11.4-1)

表 2.7.6.6.2.3- 1　MR13A9 単回静脈内投与における血漿中 MR13A9 の薬物動態パラメータ（Step 1）

Parameters	Descriptive statistics	MR13A9					
		1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg	40 μg/kg
C_{max}	N	6	6	6	6	6	6
(ng/mL)	Mean	8.4227	28.4993	43.4130	101.5885	197.0192	355.2225
	Geometric mean	8.3077	26.3006	43.1567	94.9322	194.0302	348.1150
	SD	1.6103	13.8070	5.2275	48.4353	41.3058	71.0265
	Minimum	6.818	17.326	37.899	73.956	172.295	223.650
	Median	8.0745	23.0790	42.7870	84.1350	181.3150	382.5700
	Maximum	11.447	54.425	51.399	200.110	280.830	420.705
t_{max}	N	6	6	6	6	6	6
(hr)	Mean	0.072	0.061	0.072	0.072	0.072	0.075
	Geometric mean	-	-	-	-	-	-
	SD	0.027	0.034	0.027	0.027	0.027	0.056
	Minimum	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	Median	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	Maximum	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.17
$t_{1/2}$	N	6	6	6	6	6	6
(hr)	Mean	2.064	2.136	2.633	3.259	3.091	3.043
	Geometric mean	-	-	-	-	-	-
	SD	0.236	0.223	0.571	0.329	0.459	0.268
	Minimum	1.68	1.90	1.93	2.69	2.18	2.61
	Median	2.065	2.073	2.588	3.282	3.246	3.117
	Maximum	2.39	2.44	3.28	3.61	3.45	3.31
AUC_{inf}	N	6	6	6	6	6	6
(ng･hr/mL)	Mean	12.1394	38.1337	72.7188	130.4272	287.0573	515.8235
	Geometric mean	12.0858	37.9779	72.0787	129.8450	283.6084	511.2817
	SD	1.2005	3.7194	10.3060	13.6413	51.0409	75.9469
	Minimum	9.894	32.689	56.615	116.165	236.016	413.446
	Median	12.3852	38.9284	73.5129	127.0102	275.8538	510.7254
	Maximum	13.179	42.068	83.565	149.239	380.717	643.833
V_z	N	6	6	6	6	6	6
(L/kg)	Mean	0.362	0.361	0.404	0.560	0.484	0.512
	Geometric mean	0.361	0.359	0.402	0.557	0.479	0.506
	SD	0.022	0.041	0.051	0.069	0.076	0.087
	Minimum	0.33	0.31	0.35	0.46	0.39	0.41
	Median	0.364	0.351	0.396	0.561	0.510	0.529
	Maximum	0.39	0.41	0.48	0.66	0.58	0.63
V_{ss}	N	6	6	6	6	6	6
(L)	Mean	19.027	19.340	19.014	20.972	19.235	19.064
	Geometric mean	18.957	19.180	18.929	20.806	19.148	18.932
	SD	1.793	2.731	2.039	2.929	1.982	2.399
	Minimum	16.68	15.98	17.37	16.99	16.32	15.37
	Median	19.153	19.097	18.461	20.596	19.251	19.616
	Maximum	21.86	23.12	22.80	25.90	21.62	21.38

表 2.7.6.6.2.3- 1　MR13A9 単回静脈内投与における血漿中 MR13A9 の薬物動態パラメータ（Step 1）（続き）

Parameters	Descriptive statistics	MR13A9					
		1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg	40 μg/kg
CL	N	6	6	6	6	6	6
(L/hr/kg)	Mean	0.122	0.117	0.108	0.119	0.109	0.116
	Geometric mean	0.122	0.117	0.108	0.119	0.109	0.116
	SD	0.007	0.009	0.012	0.009	0.014	0.013
	Minimum	0.11	0.11	0.10	0.11	0.08	0.10
	Median	0.121	0.118	0.107	0.118	0.114	0.115
	Maximum	0.14	0.13	0.13	0.13	0.12	0.14

(Source: 5.3.4.1-1、表 11.4-1)

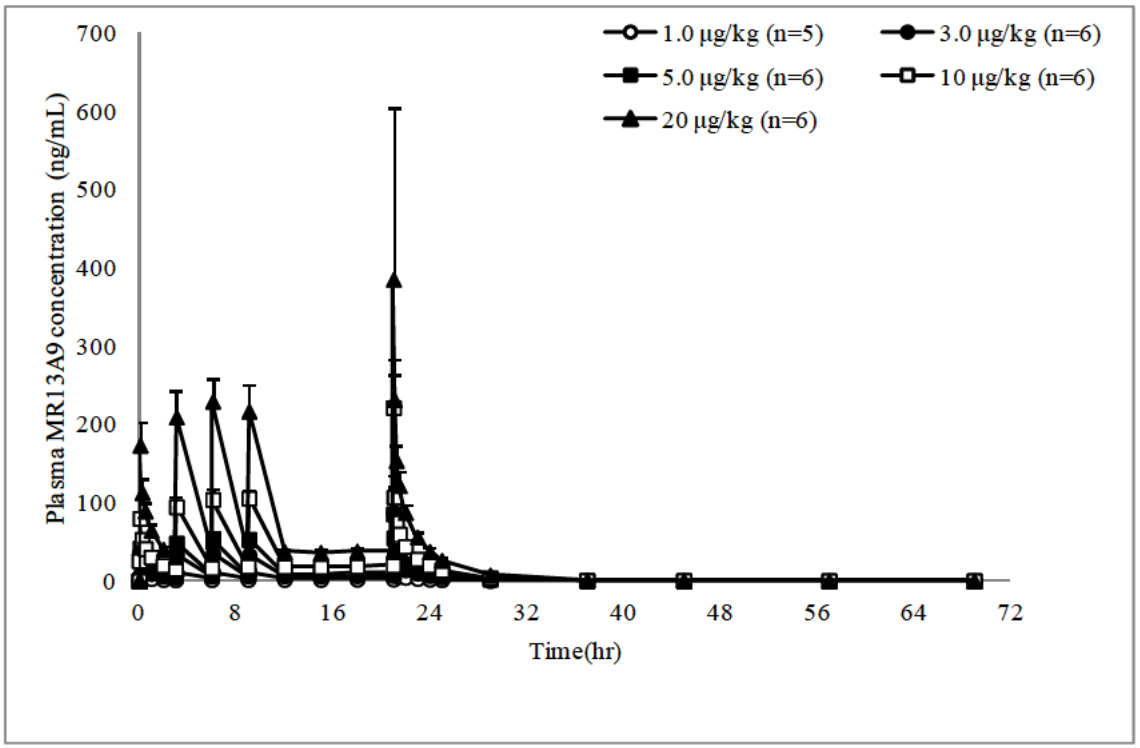
表 2.7.6.6.2.3- 2　MR13A9 単回静脈内投与における薬物動態パラメータの用量比例性（Step 1）

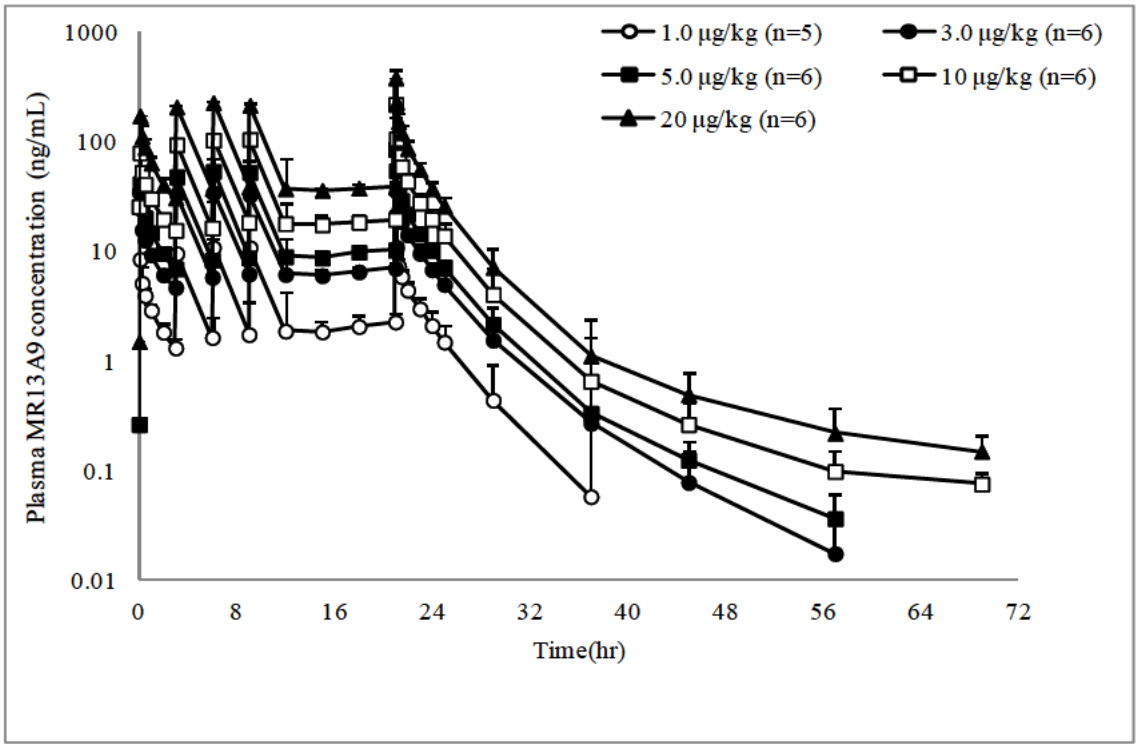
Dose	Parameter	Unit	N		Estimate	SE	95%LCI	95%UCI
1.0 μg/kg, 3.0 μg/kg, 5.0 μg/kg, 10 μg/kg, 20 μg/kg, 40 μg/kg	C_{max}	(ng/mL)	36	log(a)	2.1375	0.0817	1.9716	2.3035
				b	1.0261	0.0355	0.9538	1.0983
	AUC_{last}	(ng･hr/mL)	36	log(a)	2.5146	0.0434	2.4264	2.6028
				b	1.0269	0.0189	0.9885	1.0653
	AUC_{inf}	(ng･hr/mL)	36	log(a)	2.5352	0.0428	2.4482	2.6223
				b	1.0215	0.0186	0.9836	1.0593

Model：log (pharmacokinetic parameter) = log(a)+b・log(Dose)+ε

(Source: 5.3.4.1-1、表 11.4-2)

図 2.7.6.6.2.3- 2　MR13A9 反復静脈内投与における用量別の血漿中 MR13A9 濃度の推移（Step 2）（平均値+標準偏差）





(Source: 5.3.4.1-1、図 11.4-2)

表 2.7.6.6.2.3- 3　MR13A9 反復静脈内投与における血漿中 MR13A9 の薬物動態パラメータ（初回投与時）（Step 2）

Parameters	Descriptive statistics	MR13A9				
		1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg
C_{max}	N	5	6	6	6	6
(ng/mL)	Mean	8.5096	49.9933	41.6483	92.6135	173.2277
	Geometric mean	8.2679	39.5487	41.4992	89.7571	170.8630
	SD	2.0520	38.8643	3.7215	28.5616	30.4849
	Minimum	5.074	21.082	34.662	74.534	134.742
	Median	8.7910	27.5440	42.5410	84.4090	182.0970
	Maximum	10.465	105.776	44.856	150.241	203.032
t_{max}	N	5	6	6	6	6
(hr)	Mean	0.083	0.061	0.083	0.072	0.083
	Geometric mean	-	-	-	-	-
	SD	0.000	0.034	0.000	0.027	0.000
	Minimum	0.08	0.02	0.08	0.02	0.08
	Median	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	Maximum	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
$AUC_{0-\tau}$	N	5	6	6	6	6
(ng･hr/mL)	Mean	8.2045	27.8102	42.1460	86.9842	181.2116
	Geometric mean	8.1581	27.7456	42.0509	86.9074	180.3300
	SD	0.9778	2.0537	3.0294	4.0105	19.2837
	Minimum	7.102	24.566	36.793	81.601	152.471
	Median	8.0364	28.1447	43.3081	86.6535	184.5977
	Maximum	9.409	30.318	44.720	92.847	203.785

(Source: 5.3.4.1-1、表 11.4-5)

表 2.7.6.6.2.3- 4　MR13A9 反復静脈内投与における血漿中 MR13A9 の薬物動態パラメータ（最終投与時）（Step 2）

Parameters	Descriptive statistics	MR13A9				
		1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg
C_{max}	N	5	6	6	6	6
(ng/mL)	Mean	21.2872	87.2735	91.5913	221.5187	408.7912
	Geometric mean	19.7190	84.3846	85.2997	214.3130	369.4457
	SD	8.3814	22.8346	40.0020	60.6519	186.3665
	Minimum	9.808	50.020	51.206	138.792	184.946
	Median	24.1050	91.0140	82.3680	222.1660	446.4600
	Maximum	30.552	111.575	164.044	306.448	682.230
t_{max}	N	5	6	6	6	6
(hr)	Mean	0.017	0.017	0.028	0.017	0.039
	Geometric mean	-	-	-	-	-
	SD	0.000	0.000	0.027	0.000	0.034
	Minimum	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	Median	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
	Maximum	0.02	0.02	0.08	0.02	0.08

表 2.7.6.6.2.3- 4　MR13A9 反復静脈内投与における血漿中 MR13A9 の薬物動態パラメータ（最終投与時）（Step 2）（続き）

Parameters	Descriptive statistics	MR13A9				
		1.0 μg/kg	3.0 μg/kg	5.0 μg/kg	10 μg/kg	20 μg/kg
$t_{1/2}$	N	5	6	6	6	6
(hr)	Mean	2.431	3.444	6.062	9.025	12.593
	Geometric mean	-	-	-	-	-
	SD	0.427	0.557	2.446	3.778	2.584
	Minimum	1.94	2.51	2.92	4.63	9.75
	Median	2.638	3.515	7.124	9.291	12.137
	Maximum	2.89	3.95	8.47	13.72	15.77
$AUC_{0-\tau}$	N	5	6	6	6	6
(ng・hr/mL)	Mean	13.3166	43.4849	64.7882	130.3944	261.6638
	Geometric mean	13.1237	43.2874	64.5958	129.7662	259.3208
	SD	2.5489	4.5850	5.4370	13.9798	37.7287
	Minimum	10.738	38.172	57.790	111.508	212.217
	Median	13.2446	43.7904	65.3090	131.6856	275.0833
	Maximum	16.720	50.869	70.656	150.333	310.895
AUC_{inf}	N	5	6	6	6	6
(ng・hr/mL)	Mean	21.0855	71.8561	105.3849	210.1249	408.9525
	Geometric mean	20.4498	71.1447	105.0322	208.2544	405.1662
	SD	5.8579	11.0308	9.2848	30.2501	59.3023
	Minimum	15.264	59.215	90.188	165.645	324.058
	Median	20.6738	74.1995	107.1937	210.3492	428.1738
	Maximum	29.244	87.944	116.841	247.777	471.000
V_z	N	5	6	6	6	6
(L/kg)	Mean	0.265	0.344	0.669	0.974	1.411
	Geometric mean	0.264	0.340	0.620	0.922	1.377
	SD	0.022	0.053	0.251	0.333	0.338
	Minimum	0.23	0.28	0.33	0.58	0.99
	Median	0.263	0.334	0.803	1.006	1.433
	Maximum	0.29	0.43	0.87	1.33	1.85
CL	N	5	6	6	6	6
(L/hr/kg)	Mean	0.077	0.070	0.078	0.077	0.078
	Geometric mean	0.076	0.069	0.077	0.077	0.077
	SD	0.015	0.007	0.007	0.008	0.012
	Minimum	0.06	0.06	0.07	0.07	0.06
	Median	0.076	0.069	0.077	0.076	0.073
	Maximum	0.09	0.08	0.09	0.09	0.09

(Source: 5.3.4.1-1、表 11.4-6)

表 2.7.6.6.2.3- 5　MR13A9 反復静脈内投与における薬物動態パラメータの用量比例性（Step 2）

Dose		Parameter	Unit	N		Estimate	SE	95%LCI	95%UCI
1.0 μg/kg, 3.0 μg/kg, 5.0 μg/kg, 10 μg/kg, 20 μg/kg	First administration	C_{max}	(ng/mL)	29	log(a)	2.2898	0.1450	1.9922	2.5874
					b	0.9660	0.0750	0.8121	1.1199
		AUC_{last}	(ng･hr/mL)	29	log(a)	2.1162	0.0331	2.0484	2.1840
					b	1.0212	0.0171	0.9861	1.0563
	Last administration	C_{max}	(ng/mL)	29	log(a)	3.1063	0.1496	2.7993	3.4132
					b	0.9532	0.0774	0.7945	1.1120
		AUC_{last}	(ng･hr/mL)	29	log(a)	3.0646	0.0632	2.9348	3.1943
					b	0.9890	0.0327	0.9219	1.0561
		AUC_{inf}	(ng･hr/mL)	29	log(a)	3.0852	0.0611	2.9598	3.2105
					b	0.9824	0.0316	0.9176	1.0472

Model：log (pharmacokinetic parameter) = log(a)+b・log(Dose)+ε

(Source: 5.3.4.1-1、表 11.4-10)

2.7.6.6.2.4 薬力学的評価

MR13A9 の単回投与の後、血清プロラクチン濃度の増加が認められた。MR13A9 1.0～40 μg/kg を単回静脈内投与したときの血清プロラクチン濃度の t_{max}（平均値、以下同様）は 0.583～1.083 hr であった。C_{max} は 42.300～67.293 ng/mL であり、投与量の増加に伴う上昇は認められなかった。$t_{1/2}$ は 33.154～76.363 hr であった。AUC_{last} 及び AUC_{inf} については投与量の増加に伴い上昇した。一方、MR13A9 プラセボを単回静脈内投与したときの血清プロラクチン濃度は投与前値と同様のレベルで推移し、濃度変化は認められなかった。

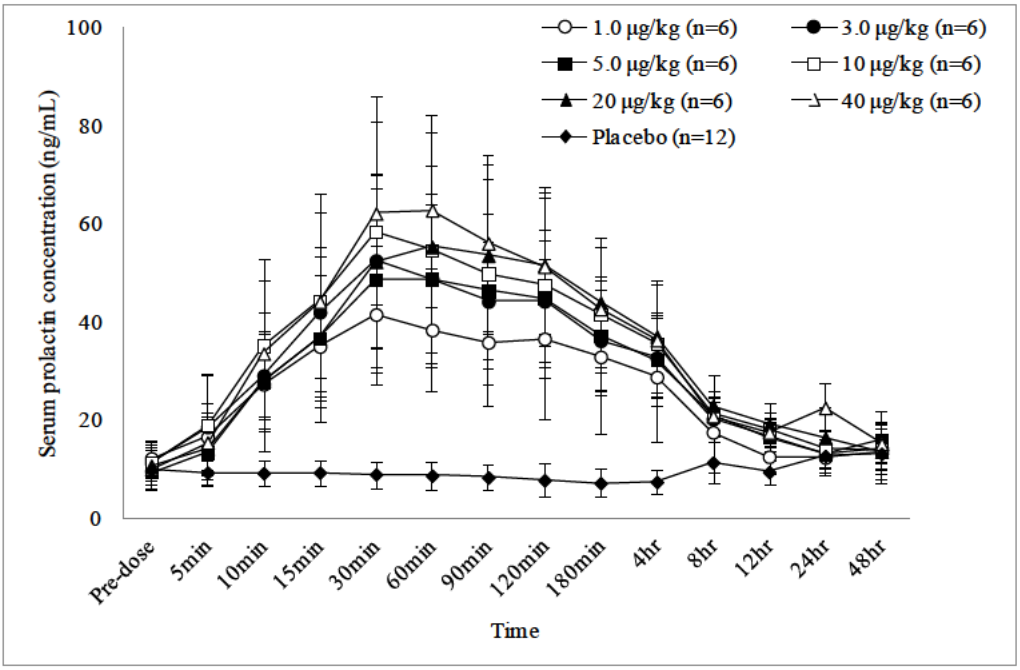
MR13A9 1.0～40 μg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与、並びに MR13A9 1.0～20 μg/kg 又はプラセボを反復静脈内投与したときの血漿バソプレシン濃度は、いずれも測定期間を通じて投与前値と同様のレベルで推移し、濃度変化は認められなかった。

MR13A9 1.0～40 μg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与したときの時間当たりの尿量の平均値は、投与後 0-2 時間で上昇し、投与後 12-24 時間には正常値となった。MR13A9 プラセボの時間当たりの尿量は、MR13A9 より低い値を示した。時間当たりの水分収支の平均値は投与後最初の 1 時間は一旦プラスの値を示した後、投与後 4 時間までマイナスの値を示した。水分収支はその後すべての時点（最大 48 時間）でプラス又は中立に近い状態で維持された。

MR13A9 1.0～20 μg/kg を反復静脈内投与したときの時間当たりの尿量の平均値は、初回投与後 0-4 時間で上昇し、8-14 時間まで維持した後、徐々に低下が認められ、低用量（1.0～5.0 μg/kg）では初回投与後 36-48 時間、高用量（10 及び 20 μg/kg）では初回投与後 60-72 時間で投与前値と同様のレベルとなった。全体として時間当たりの尿量の平均値は、10 及び 20 μg/kg で高くなる傾向がみられた。MR13A9 プラセボの尿量の平均値は、初回投与後 4 時間にプラセボと同程度となった 1.0 μg/kg を除き、MR13A9 より低い値を示した。低用量（1.0～5.0 μg/kg）では初回投与後 24 時間、高用量（10 及び 20 μg/kg）では初回投与後 48

時間からプラセボと大きな違いはなくなった。時間当たりの水分収支の平均値は、低用量（1.0～5.0 µg/kg）では初回投与後 0-8 時間でマイナスの値を示したが、高用量（10 及び 20 µg/kg）及びプラセボは初回投与後 0-4 時間で一旦プラスの値を示した後、初回投与後 4-8 時間でマイナスの値を示した。その後は一時的なマイナスの値が散見されたが、投与前値と同様のレベルのプラス又は中立に近い状態で維持された。

図 2.7.6.6.2.4- 1　MR13A9 単回静脈内投与における用量別の血清プロラクチン濃度の推移（Step 1）（平均値±標準偏差）



(Source: 5.3.4.1-1、図 11.4-3)

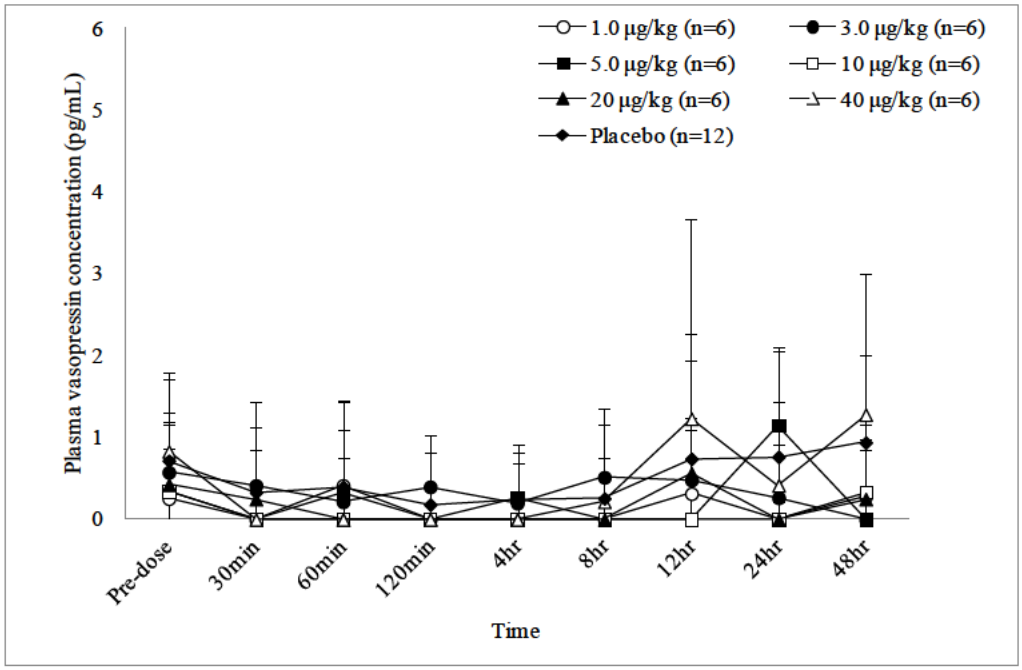
表 2.7.6.6.2.4- 1　MR13A9 単回静脈内投与における血清プロラクチン濃度の薬力学的パラメータ（Step 1）

	MR13A9																		Placebo		
	1.0 μg/kg			3.0 μg/kg			5.0 μg/kg			10 μg/kg			20 μg/kg			40 μg/kg					
Parameters	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
C_{max} (ng/mL)	6	42.300	14.024	6	53.085	17.055	6	50.355	17.833	6	60.300	28.624	6	56.297	15.872	6	67.293	21.150	12	15.389	4.630
t_{max} (hr)	6	0.833	0.606	6	0.583	0.204	6	0.833	0.258	6	0.667	0.408	6	1.083	0.585	6	0.750	0.274	12	25.000	15.457
AUC_{last} (ng･hr/mL)	6	760.121	175.220	6	861.399	155.205	6	878.190	245.034	6	912.177	242.621	6	970.453	310.776	6	1085.348	204.868	12	562.510	136.986
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	6	1507.897	489.002	6	1582.522	566.640	6	1780.746	528.374	6	1971.900	1332.702	6	2949.101	3071.382	6	2353.549	1235.530	1	1376.122	n.c.
$t_{1/2}$ (hr)	6	35.934	12.383	6	33.154	21.358	6	41.873	28.567	6	52.115	67.510	6	76.363	74.440	6	55.516	51.327	1	80.374	n.c.

n.c.: not calculated

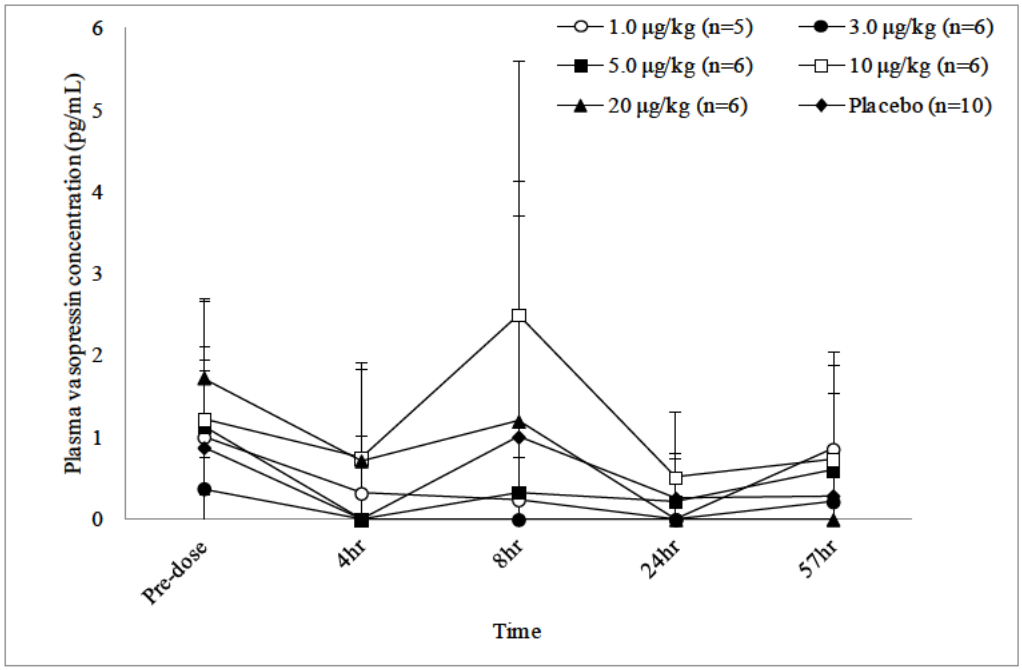
(Source: 5.3.4.1-1、表 11.4-13)

図 2.7.6.6.2.4- 2　MR13A9 単回静脈内投与における用量別の血漿バソプレシン濃度の推移（Step 1）（平均値±標準偏差）



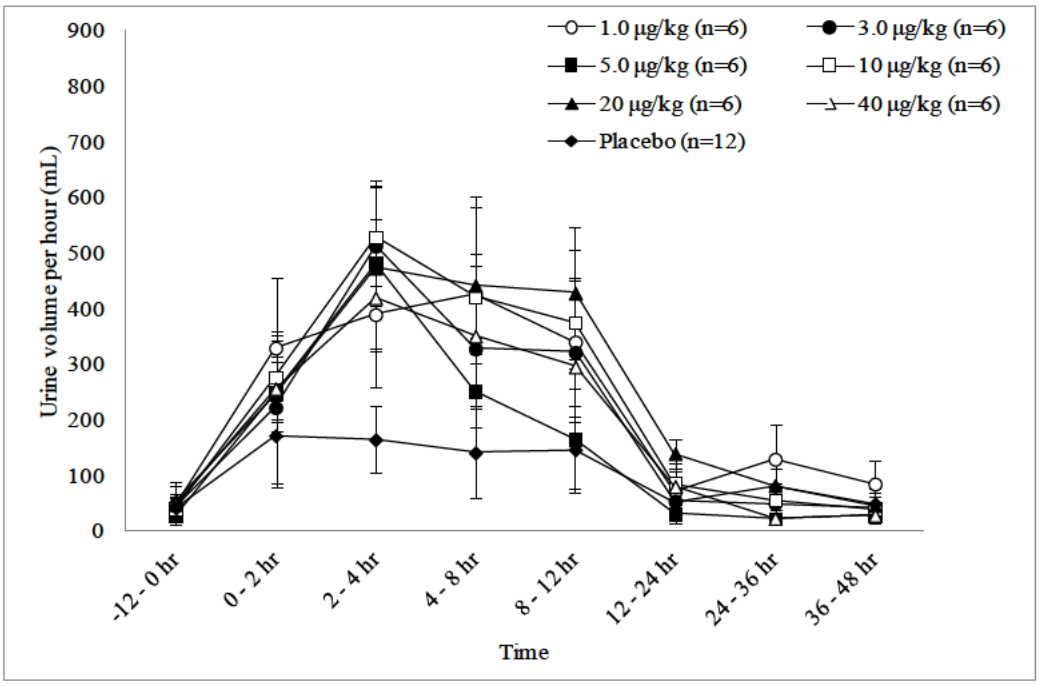
(Source: 5.3.4.1-1、図 11.4-4)

図 2.7.6.6.2.4- 3　MR13A9 反復静脈内投与における用量別の血漿バソプレシン濃度の推移（Step 2）（平均値±標準偏差）



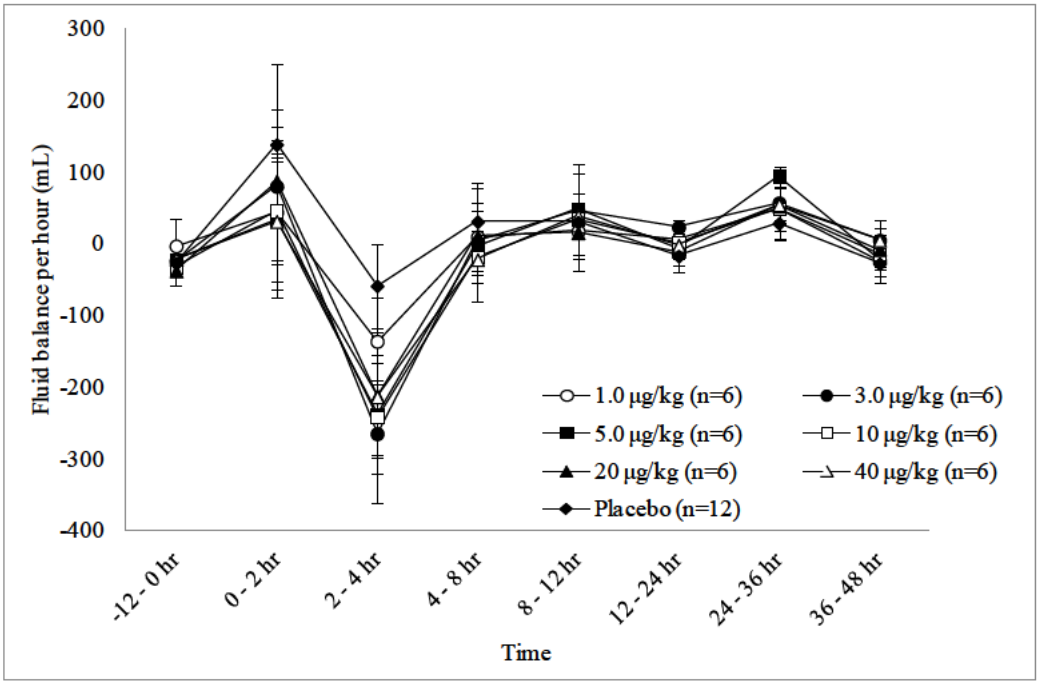
(Source: 5.3.4.1-1、図 11.4-5)

図 2.7.6.6.2.4- 4　MR13A9 単回静脈内投与における用量別の時間当たりの尿量の推移（Step 1）（平均値±標準偏差）



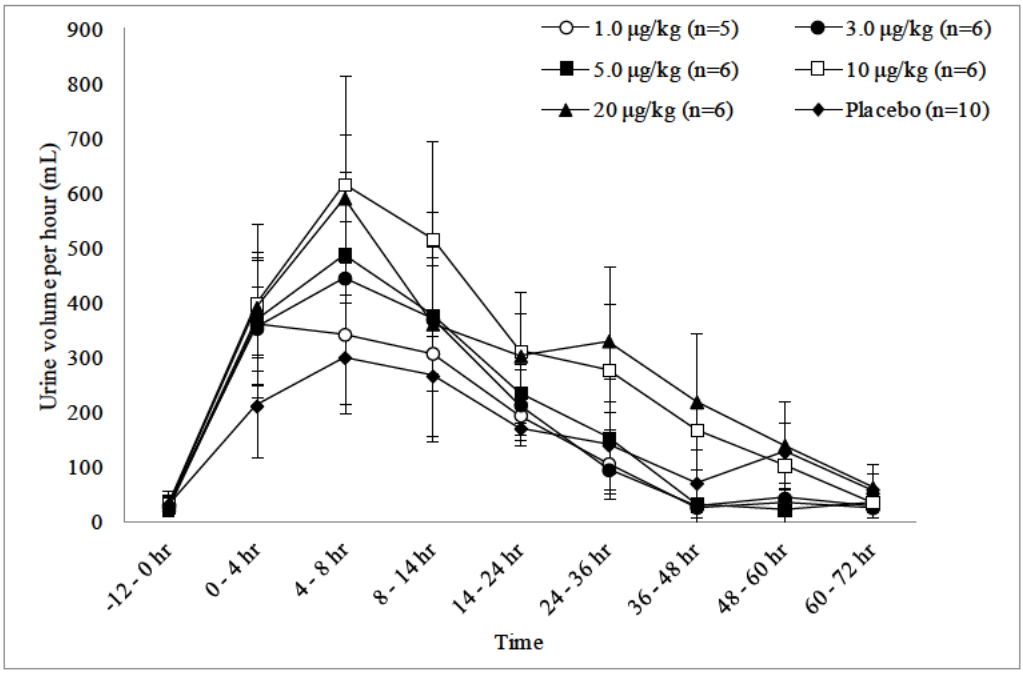
(Source: 5.3.4.1-1、図 11.4-6)

図 2.7.6.6.2.4- 5　MR13A9 単回静脈内投与における用量別の時間当たりの水分収支の推移（Step 1）（平均値±標準偏差）



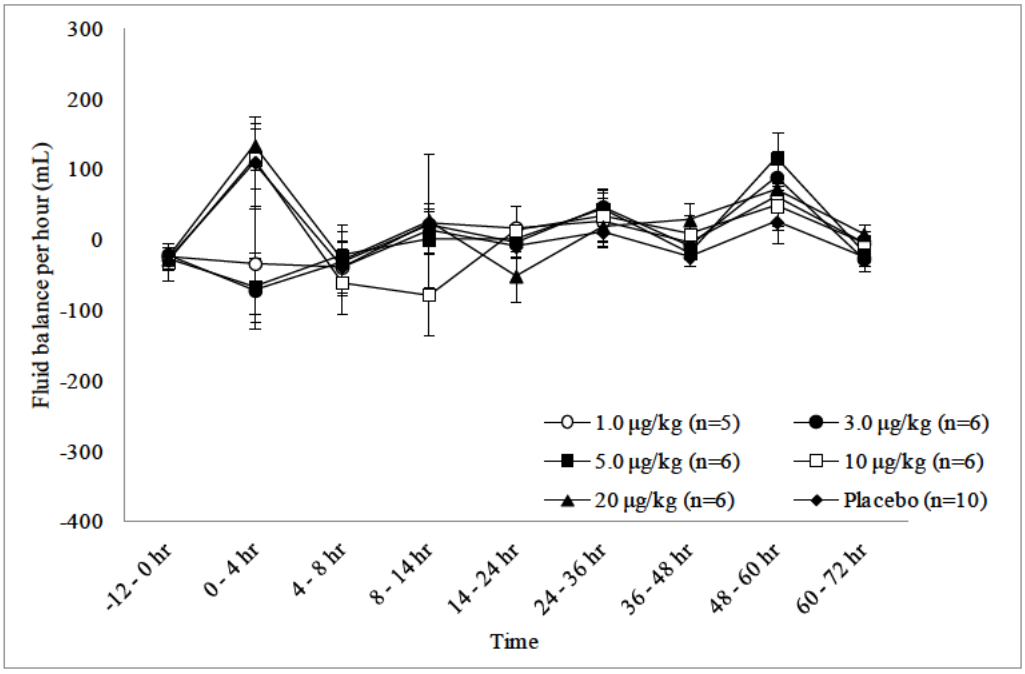
(Source: 5.3.4.1-1、図 11.4-8)

図 2.7.6.6.2.4- 6　MR13A9 反復静脈内投与における用量別の時間当たりの尿量の推移（Step 2）（平均値±標準偏差）



(Source: 5.3.4.1-1、図 11.4-10)

図 2.7.6.6.2.4- 7　MR13A9 反復静脈内投与における用量別の時間当たりの水分収支の推移（Step 2）（平均値±標準偏差）



(Source: 5.3.4.1-1、図 11.4-11)

2.7.6.6.2.5 安全性

2.7.6.6.2.5.1 有害事象

単回投与において MR13A9 投与時に 2 例以上にみられた有害事象は、「錯感覚」が 11 件 9 例、「血中ブドウ糖増加」が 2 件 2 例であった。また、有害事象 19 件 13 例のうち、副作用は 14 件 11 例であった。反復投与において MR13A9 投与時に 2 例以上にみられた有害事象は、「錯感覚」が 10 件 9 例、「血中ブドウ糖増加」及び「血中ナトリウム増加」が各 4 件 4 例、「異常感」が 3 件 3 例（起立性低血圧に伴う気分不良 1 件、浮遊感 1 件、ぼーとした感じ 1 件）、「白血球数増加」が 2 件 2 例であった。また、有害事象 30 件 18 例のうち、副作用は 29 件 18 例であった。治療が行われ、治験責任医師により程度が「中等度」と判定された有害事象は単回投与 3.0 μg/kg 群の「異常感」（起立性低血圧に伴う気分不良）の 1 例 1 件であった。他の有害事象は、すべて治療を必要としない事象であり、「軽度」と判定された。

死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。反復投与 1.0 μg/kg 群の 1 例が、「異常感」（起立性低血圧に伴う気分不良）により治験薬の初回投与の後に中止となった。臨床検査値は、すべての被験者で、いずれかの項目で基準値未満もしくは基準値超が認められ、治験責任医師により生理的変動の範囲内又は食事の影響と判断されたもの以外は、有害事象とされた。

表 2.7.6.6.2.5.1- 1　有害事象の発現件数、発現例数及び発現率の要約（Step 1）

	MR13A9														プラセボ	
	1.0 μg/kg		3.0 μg/kg		5.0 μg/kg		10 μg/kg		20 μg/kg		40 μg/kg		合計			
解析対象例数	6		6		6		6		6		6		36		12	
有害事象	5	(3,50.0)	5	(2,33.3)	1	(1,16.7)	4	(3,50.0)	3	(3,50.0)	1	(1,16.7)	19	(13,36.1)	3	(3,25.0)
副作用	2	(2,33.3)	5	(2,33.3)	1	(1,16.7)	3	(3,50.0)	2	(2,33.3)	1	(1,16.7)	14	(11,30.6)	2	(2,16.7)
重篤な有害事象	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)
重篤な副作用	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)
中止	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)

k (n, %) ; k：発現件数、n：発現例数、%：発現率
発現率 ＝(発現例数/解析対象例数)×100
(Source: 5.3.4.1-1、表 12.2-1)

表 2.7.6.6.2.5.1- 2　有害事象の発現件数、発現例数及び発現率の要約（Step 2）

	MR13A9												プラセボ	
	1.0 μg/kg		3.0 μg/kg		5.0 μg/kg		10 μg/kg		20 μg/kg		合計			
解析対象例数	6		6		6		6		6		30		10	
有害事象	2	(2,33.3)	3	(3,50.0)	12	(6,100.0)	3	(3,50.0)	10	(4,66.7)	30	(18,60.0)	2	(2,20.0)
副作用	2	(2,33.3)	3	(3,50.0)	12	(6,100.0)	3	(3,50.0)	9	(4,66.7)	29	(18,60.0)	2	(2,20.0)
重篤な有害事象	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)
重篤な副作用	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)
中止	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)

k (n, %) ; k：発現件数、n：発現例数、%：発現率
発現率 ＝(発現例数/解析対象例数)×100
(Source: 5.3.4.1-1、表 12.2-2)

表 2.7.6.6.2.5.1- 3　有害事象の SOC・PT 別の発現件数、発現例数及び発現率（Step 1）

器官別大分類	基本語	MR13A9														プラセボ	
		1.0 μg/kg		3.0 μg/kg		5.0 μg/kg		10 μg/kg		20 μg/kg		40 μg/kg		合計			
		6		6		6		6		6		6		36		12	
合計		5	(3,50.0)	5	(2,33.3)	1	(1,16.7)	4	(3,50.0)	3	(3,50.0)	1	(1,16.7)	19	(13,36.1)	3	(3,25.0)
胃腸障害	合計	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,8.3)
	下痢	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,2.8)	0	(0,0.0)
	異常感	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,2.8)	0	(0,0.0)
臨床検査	合計	3	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	2	(2,33.3)	1	(1,16.7)	7	(5,13.9)	2	(2,16.7)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	1	(1,2.8)	0	(0,0.0)
	血中ブドウ糖増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	1	(1,16.7)	2	(2,5.6)	0	(0,0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,2.8)	0	(0,0.0)
	尿中血陽性	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,2.8)	1	(1,8.3)
	白血球数増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,8.3)
	尿中蛋白陽性	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,2.8)	0	(0,0.0)
	尿円柱陽性	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,2.8)	0	(0,0.0)
神経系障害	合計	2	(2,33.3)	4	(2,33.3)	1	(1,16.7)	3	(3,50.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	11	(9,25.0)	0	(0,0.0)
	錯感覚	2	(2,33.3)	4	(2,33.3)	1	(1,16.7)	3	(3,50.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	11	(9,25.0)	0	(0,0.0)

k (n, %) ; k：発現件数、n：発現例数、%：発現率
発現率 ＝(発現例数/解析対象例数)×100
MedDRA/J(Ver.16.1)
(Source: 5.3.4.1-1、表 12.2-3)

表 2.7.6.6.2.5.1- 4　有害事象の SOC・PT 別の発現件数、発現例数及び発現率（Step 2）

器官別大分類	基本語	MR13A9												プラセボ	
		1.0 μg/kg		3.0 μg/kg		5.0 μg/kg		10 μg/kg		20 μg/kg		合計			
		6		6		6		6		6		30		10	
合計		2	(2,33.3)	3	(3,50.0)	12	(6,100.0)	3	(3,50.0)	10	(4,66.7)	30	(18,60.0)	2	(2,20.0)
胃腸障害	合計	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	2	(2,33.3)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	2	(2,6.7)	0	(0,0.0)
	腹部不快感	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
	便秘	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	2	(2,33.3)	4	(4,13.3)	0	(0,0.0)
	異常感	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	3	(3,10.0)	0	(0,0.0)
	熱感	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
感染症および寄生虫症	合計	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
	鼻咽頭炎	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
臨床検査	合計	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	6	(5,83.3)	1	(1,16.7)	4	(3,50.0)	12	(10,33.3)	2	(2,20.0)
	血中ブドウ糖増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	3	(3,50.0)	4	(4,13.3)	0	(0,0.0)
	血中ナトリウム増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	4	(4,66.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	4	(4,13.3)	0	(0,0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,10.0)
	白血球数増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	1	(1,16.7)	2	(2,6.7)	1	(1,10.0)
	尿中白血球陽性	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
	尿円柱陽性	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
神経系障害	合計	0	(0,0.0)	3	(3,50.0)	3	(3,50.0)	2	(2,33.3)	3	(2,33.3)	11	(10,33.3)	0	(0,0.0)
	浮動性めまい	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
	錯感覚	0	(0,0.0)	3	(3,50.0)	2	(2,33.3)	2	(2,33.3)	3	(2,33.3)	10	(9,30.0)	0	(0,0.0)

k (n, %) ; k：発現件数、n：発現例数、%：発現率
発現率 ＝(発現例数/解析対象例数)×100
MedDRA/J(Ver.16.1)
(Source: 5.3.4.1-1、表 12.2-4)

表 2.7.6.6.2.5.1- 5　副作用の SOC・PT 別の発現件数、発現例数及び発現率（Step 1）

器官別大分類	基本語	MR13A9																プラセボ	
		1.0 μg/kg		3.0 μg/kg		5.0 μg/kg		10 μg/kg		20 μg/kg		40 μg/kg		合計					
		6		6		6		6		6		6		36				12	
合計	合計	2	(2,33.3)	5	(2,33.3)	1	(1,16.7)	3	(3,50.0)	2	(2,33.3)	1	(1,16.7)	14	(11,30.6)	2	(2,16.7)		
胃腸障害	合計	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,8.3)		
	下痢	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,8.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,2.8)	0	(0,0.0)		
	異常感	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,2.8)	0	(0,0.0)		
臨床検査	合計	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	1	(1,16.7)	2	(2,5.6)	1	(1,8.3)		
	血中ブドウ糖増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	1	(1,16.7)	2	(2,5.6)	0	(0,0.0)		
	尿中血陽性	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,8.3)		
神経系障害	合計	2	(2,33.3)	4	(2,33.3)	1	(1,16.7)	3	(3,50.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	11	(9,25.0)	0	(0,0.0)		
	錯感覚	2	(2,33.3)	4	(2,33.3)	1	(1,16.7)	3	(3,50.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	11	(9,25.0)	0	(0,0.0)		

k (n, %) ; k：発現件数、n：発現例数、%：発現率
発現率 ＝(発現例数/解析対象例数)×100
MedDRA/J(Ver.16.1)
(Source: 5.3.4.1-1、表 14.3-6)

表 2.7.6.6.2.5.1- 6　副作用の SOC・PT 別の発現件数、発現例数及び発現率（Step 2）

器官別大分類	基本語	MR13A9												プラセボ	
		1.0 μg/kg		3.0 μg/kg		5.0 μg/kg		10 μg/kg		20 μg/kg		合計			
		6		6		6		6		6		30		10	
合計	合計	2	(2,33.3)	3	(3,50.0)	12	(6,100.0)	3	(3,50.0)	9	(4,66.7)	29	(18,60.0)	2	(2,20.0)
胃腸障害	合計	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	2	(2,33.3)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	2	(2,6.7)	0	(0,0.0)
	腹部不快感	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
	便秘	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	2	(2,33.3)	4	(4,13.3)	0	(0,0.0)
	異常感	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	3	(3,10.0)	0	(0,0.0)
	熱感	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
臨床検査	合計	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	6	(5,83.3)	1	(1,16.7)	4	(3,50.0)	12	(10,33.3)	2	(2,20.0)
	血中ブドウ糖増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	3	(3,50.0)	4	(4,13.3)	0	(0,0.0)
	血中ナトリウム増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	4	(4,66.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	4	(4,13.3)	0	(0,0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,10.0)
	白血球数増加	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	1	(1,16.7)	2	(2,6.7)	1	(1,10.0)
	尿中白血球陽性	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
	尿円柱陽性	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
神経系障害	合計	0	(0,0.0)	3	(3,50.0)	3	(3,50.0)	2	(2,33.3)	3	(2,33.3)	11	(10,33.3)	0	(0,0.0)
	浮動性めまい	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,16.7)	0	(0,0.0)	0	(0,0.0)	1	(1,3.3)	0	(0,0.0)
	錯感覚	0	(0,0.0)	3	(3,50.0)	2	(2,33.3)	2	(2,33.3)	3	(2,33.3)	10	(9,30.0)	0	(0,0.0)

k (n, %) ; k：発現件数、n：発現例数、%：発現率
発現率 ＝(発現例数/解析対象例数)×100
MedDRA/J(Ver.16.1)
(Source: 5.3.4.1-1、表 14.3-7)

2.7.6.6.2.5.2 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び注射部位の忍容性評価、12 誘導心電図

臨床検査に関する有害事象はすべて「軽度」であった。臨床検査値の投与量ごとの平均値の経時的推移で、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

バイタルサインに関する有害事象はなかった。血圧について、投与量ごとの平均値の経時的推移では臨床的に問題となる変動は認められなかった。心拍数について、単回投与及び反復投与ともに立位心拍数にて高用量で上昇する傾向がみられたが、すべて一過性の上昇であり、臨床的に問題となるような変動はみられなかった。呼吸数、酸素飽和度、体温について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

身体所見について、「異常」と判定された事象はすべて有害事象とされた。

注射部位の忍容性評価について、紅斑、そう痒、腫脹の兆候はすべて「無」であった。

12 誘導心電図に関する有害事象はなかった。臨床的に異常とされる所見はなく、臨床的に問題となる QTc 間隔の変化もみられなかった。

2.7.6.6.2.5.3 Ramsay 鎮静スケール及びその他の安全性評価

Ramsay 鎮静スケールを用いた鎮静評価において、鎮静の発現はみられなかった。

ナトリウムに関する有害事象は反復投与 5.0 μg/kg 群の 4 例で認められた。血清ナトリウム濃度全体としては、MR13A9 投与群において上昇する傾向がみられ、単回投与では、投与後 6～12 時間でピークを示した。反復投与では、高用量群において初回投与後 33 時間（最終投与後 12 時間）でピークを示した。全血ナトリウム濃度についても類似した推移を示した。

ナトリウムを除く血清電解質、血清浸透圧、尿浸透圧、尿中電解質及び尿 c-AMP については、有害事象及び臨床的に問題となる変動はなかった。血清電解質及び血清浸透圧は、MR13A9 投与群において上昇する傾向がみられ、尿浸透圧及び尿中電解質は低下する傾向がみられた。

2.7.6.6.3 結論

治験実施計画書で設定した投与群移行の判断基準に該当する投与群はみられなかった。また、死亡例、重篤な有害事象及び高度な有害事象はみられなかった。

以上より、Step1（単回投与）においては、投与量として 1.0、3.0、5.0、10、20、40 μg/kg の 6 用量の単回静脈投与での安全性及び忍容性が確認できた。

Step2（反復投与）においては、投与量として 1.0、3.0、5.0、10、20 μg/kg の 5 用量の 8 回の反復静脈内投与での安全性及び忍容性が確認できた。

2.7.6.7 海外 QT/QTc 評価試験（CR845-100201）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.4.1-2 参照

2.7.6.7.1 試験方法

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
健康成人を対象に CR845 を単回静脈内投与したときの QTc 間隔への影響を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：
1 施設（米国）</td></tr>
<tr><td>治験期間：
2019 年 6 月 20 日～2019 年 10 月 29 日
（最初の被験者のスクリーニング日～最後の被験者の来院日）</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
<u>主要目的：</u>
健康成人に治療用量及び治療用量を超える用量の CR845 を単回静脈内投与したときの心室再分極（心拍数で補正した QT 間隔［QTc 間隔］）への影響をプラセボと比較し評価する。
<u>副次目的：</u>
· 分析感度を評価（健康成人に陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの QTc 間隔への影響を評価）する。
· 健康成人に治療用量及び治療用量を超える用量の CR845 を単回静脈内投与したときの QT 間隔以外の心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び T 波形態）への影響を評価する。
· 健康成人における QTc 間隔に対する血漿中 CR845 濃度-反応関係を評価する。
· 健康成人に治療用量及び治療用量を超える CR845 を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本試験は、健康成人男女に治療用量及び治療用量を超える CR845 を単回静脈内投与したときの QTc 間隔への影響を検討する、第 I 相、単回投与、無作為化、二重盲検（モキシフロキサシンを除く）、プラセボ及び陽性対照、単施設、4 期クロスオーバー試験であった。中央心電図測定機関は盲検化されていた。
本試験では被験者を 4 つの投与期からなるシーケンスに無作為に割り付けた。各投与期の投与の間には少なくとも 5 日間の休薬期間を設けた。試験を通して被験者は各治験薬を投与された。無作為化された被験者は各投与期の 1 日目（Day 1）の朝に絶食下で割り当てられた治験薬を単回投与された。プラセボ及び CR845 の治験薬の外観は同一であり、各投与期を通して被験者への注入量は同じであった。モキシフロキサシンは非盲検下で経口投与された。
モキシフロキサシン投与期は、Fridericia 法により補正した QTc 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量をプラセボで補正した値（ΔΔQTcF）における平均予測値（平均時間解析では 5～</td></tr>
</table>

10 ms 又は時間を一致させた解析では 10～15 ms）を、本試験の分析感度を決定するための陽性対照として用いた。

無作為化デザインには二重ウイリアムズ方格スキーマ（ここでのスキーマはラテン方格を指す）を用いた。盲検されていない統計解析担当者により提供された無作為化スケジュールに基づいて、被験者を 2 つのスキーマの 1 つ及び 4 つのシーケンスの 1 つに無作為に割り付けた。これは、2 つのラテン方格を通して 8 つの投与順の 1 つに無作為に割り付けることに相当し、投与割り付けにおける不均衡を最小限にした。

	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
Treatment Sequence	Schema 1 (N=26)			
Sequence 1	DT	DS	P	PC
Sequence 2	DS	PC	DT	P
Sequence 3	P	DT	PC	DS
Sequence 4	PC	P	DS	DT
	Schema 2 (N=26)			
Sequence 1	DS	P	DT	PC
Sequence 2	P	PC	DS	DT
Sequence 3	DT	DS	PC	P
Sequence 4	PC	DT	P	DS
DS：治療用量を超える用量；DT：治療用量；P：プラセボ；PC：陽性対照				

被験者は、1 期は投薬 2 日前（Day -2）及び 2 期から 4 期は投薬 1 日前（Day -1）に治験実施医療機関に入院し、すべての投与期において 2 日目（Day 2）まで拘束された。被験者は最終投与後 8 日目（Day 8）（±2 日）にフォローアップのため来院した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

少なくとも 44 例の評価可能被験者を確保するため、約 52 例（女性約 26 例、男性約 26 例）とした。

解析時：

109 例が登録（同意書に署名）された。58 例が無作為に割り付けられ、うち 47 例が 4 期すべてを完了した。

対象及び主な組入れ基準：

スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下、Body mass index（BMI）が 18～29 kg/m^2 の健康成人男女とした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

・ CR845 0.5 μg/kg を静脈内ボーラス投与（治療用量：DT）
・ CR845 3 μg/kg を静脈内ボーラス投与（治療用量を超える用量：DS）

CR845 は、[redacted] mol/L 等張酢酸緩衝液（pH 4.5）中に [redacted] mg/mL（0.5 μg/kg 静注用）及び [redacted] mg/mL（3 μg/kg 静注用）を含有する製剤を用いた。

被験者は盲検されていない統計解析担当者によって提供された無作為化スケジュールに従って、各投与期の 1 日目（Day 1）の朝に絶食下で割り当てられた治験薬を単回投与された。治験薬の投与容量は各被験者の体重に応じて決定された。盲検の維持を確保するために、各被験者の治験薬はいずれも無菌生理食塩水を用いて同じ容量（3 mL）に調製された。静注投与量の算出には、1 期入院時（Day -2）の各被験者の体重を用いた。

ロット番号：[redacted]（[redacted] mg/mL）、[redacted]（[redacted] mg/mL）

投与期間（計画時）：

スクリーニング期間：約 4 週間

試験期間（スクリーニング～フォローアップ）：最大約 9 週間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

・ プラセボを静脈内ボーラス投与

・ モキシフロキサシン 400 mg 1 錠 経口投与

プラセボ溶液は有効成分を除いた組成と外観は CR845 溶液と同一であった。

モキシフロキサシンは非盲検下で投与された。

ロット番号：[redacted]（プラセボ）、[redacted]（モキシフロキサシン）

評価基準：

心電図：

主要評価項目：

時間を一致させた、Fridericia 法による QTcF のベースラインからの変化をプラセボ補正した値（ΔΔQTcF）：有意な心拍数への影響（心拍数変化 ≧ 10 bpm）が観察された場合は、QT 間隔の補正法は個別 QT 補正法（QTcI）とした。

副次評価項目：

・ Bazett 法による QTc 間隔の補正値（QTcB）

・ 心拍数

・ PR 間隔

・ QRS 間隔

・ 補正なし QT 間隔

・ 心電図波形の形態的解析

・ 血漿中 CR845 濃度と Fridericia 法による QTcF のベースラインからの変化をプラセボ補正した値（ΔΔQTcF）との関係：有意な心拍数への影響（心拍数変化 ≧ 10 bpm）が観察された場合は、QT 間隔の補正法は個別 QT 補正法（QTcI）とした。

薬物動態：

血漿中 CR845 濃度及び血漿中モキシフロキサシン濃度を用いて、ノンコンパートメント解析により薬物動態（PK）パラメータを計算した：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達

時間（T_{max}）、投与後最終濃度測定時点までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、投与後無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、$AUC_{0-\infty}$の外挿部分の割合（$\%AUC_{extrap}$）、見かけの終末相半減期（$T_{1/2}$）、静脈内投与後の全身クリアランス（CL）及び分布容積（Vd）を算出した。なお、モキシフロキサシンについては、CL 及び Vd の代わりに経口投与後の見かけのクリアランス（CL/F）及び非静脈内投与後の見かけの分布容積（Vd/F）を算出した。

安全性：

有害事象の収集、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見により安全性評価を行った。

統計手法：

心電図の統計解析方法（要約）：

中心傾向の解析:

各投与期の投与日（Day 1）の心電図変数及びそれらのベースラインからの変化を、要約統計量（頻度、パーセント、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。

時点解析:

主要評価項目である“QTc のベースラインからの変化をプラセボ補正した値-デルタ（ΔΔ）アプローチ”に基づき、QT/QTc データの主要解析は各投与期で時間を一致させた。

性差:

性による主効果及び投与／性別の交互作用を統計学的に比較することにより、性差を評価した。これにより、性差を含むすべての項目の同時評価が可能となった。なお、性差は QTcF の解析時のみ評価した。

カテゴリカル外れ値解析:

外れ値又はカテゴリカル解析により、ベースラインの中心傾向の解析による平均変化では明らかにならなかった心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 及び QTcB）に対して極端な影響を及ぼした被験者の有無を判断し、中心傾向の解析を補完した。

形態的解析:

中央心電図測定機関の心臓専門医によって定義された心電図波形の形態的解析を行った。心房細動、心房粗動、2 度心ブロック、3 度心ブロック、完全右脚ブロック、完全左脚ブロック、ST 部分上昇、ST 部分下降、T 波異常（陰性 T 波のみ）、心筋梗塞パターン及び種々の新しい U 波異常に関して、治験薬投与後のベースラインからの変化を評価した。投与後の新たな所見（“new”）は、各投与期間内に“new”を示した被験者の割合（%）として表した。

薬物動態－薬力学（PK-PD）解析:

本試験の副次評価項目として、濃度-効果モデリング（PK-PD）を実施した。なお、主要な解析及び分析感度の評価は時点ごとに実施した。PK-PD 解析では、QTcF 間隔のベースラインからの変化と血漿中 CR845 濃度との関係を評価した。なお、有意な心拍数への影響（心拍数変化 ≧ 10 bpm）が観察された場合は、QT 間隔の補正法は QTcF の代わりに QTcI を使用した。

薬物動態に関する統計解析：
　前述した以外の薬物動態に関する統計学的な解析は計画しなかった。
安全性に関する統計解析：
　安全性データに関する統計解析は計画しなかった。

2.7.6.7.2 試験結果

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

本試験の被験者の内訳及び解析対象集団の内訳を、それぞれ表 2.7.6.7.2.1- 1 及び表 2.7.6.7.2.1- 2 に示した。本試験には 109 例が登録され、そのうち 51 例がスクリーニングで脱落し、58 例に少なくとも 1 回治験薬が投与された。47 例（81.0%）が 4 期（CR845 0.5 μg/kg、CR845 3 μg/kg、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボ）すべてを完了した。11 例（19.0%）が治験を中止し、その内訳は、4 例（6.9%）がフォローアップに来院せず、4 例（6.9%）がコンプライアンス違反、1 例（1.7%）が有害事象、1 例（1.7%）が妊娠、1 例（1.7%）がその他であった。

2.7.6.7.2.2 被験者背景

本試験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7.2.2- 1 に示した。解析には 58 例が含まれ、26 例（44.8%）が男性、32 例（55.2%）が女性であった。年齢（平均値±SD）は 32±7.5 歳であった。28 例（48.3%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、22 例（37.9%）が白人であった。大部分の 44 例（75.9%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

表 2.7.6.7.2.1- 1　被験者の内訳

	CR845 0.5 µg/kg n (%)	CR845 3 µg/kg n (%)	Moxifloxacin 400 mg n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Number of Subjects Enrolled	---	---	---	---	109
Number of Screen Failure Subjects	---	---	---	---	51
Number of Subjects Received at Least One Dose of Study Treatment (N)	54	53	50	53	58
Completed Treatment Period and Whole Study	47 (87.0%)	47 (88.7%)	47 (94.0%)	47 (88.7%)	47 (81.0%)
Discontinued from Treatment Period and Whole Study	7 (13.0%)	6 (11.3%)	3 (6.0%)	6 (11.3%)	11 (19.0%)
Adverse Event	---	1 (1.9%)	---	1 (1.9%)	1 (1.7%)
Lost to Follow-Up	3 (5.6%)	2 (3.8%)	2 (4.0%)	3 (5.7%)	4 (6.9%)
Eligibility (Inclusion/Exclusion Criteria)	---	---	---	---	
Subject Non-Compliance	2 (3.7%)	3 (5.7%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	4 (6.9%)
Subject Withdrew Consent	---	---	---	---	
Pregnancy	1 (1.9%)	---	---	---	1 (1.7%)
Administrative	---	---	---	---	
Other	1 (1.9%)	---	---	---	1 (1.7%)

Enrolled population: Subjects who signed the informed consent form (ICF).
Treatment Period was defined as baseline to treatment Period 4, Whole Study was defined as Screening through Follow-up.
N= number of subjects studied, n = number of subjects, %= 100*(n/N).
(Source: 5.3.4.1-2 Table 14.1-1.1)

表 2.7.6.7.2.1- 2　解析対象集団の内訳

	CR845 0.5 µg/kg (N = 54)	CR845 3 µg/kg (N = 53)	Moxifloxacin 400 mg (N = 50)	Placebo (N = 53)	Overall (N = 58)
Safety Population [a]	54 (100%)	53 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	58 (100%)
PK Population	54 (100%)	53 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	58 (100%)
ECG Analysis Population	54 (100%)	53 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	58 (100%)
PK-PD Population	54 (100%)	53 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	58 (100%)

ECG=electrocardiogram; N= number of subjects studied, PK=pharmacokinetic(s); PK-PD pharmacokinetic-pharmacodynamic; %= 100*(n/N).
[a] The overall safety population included 58 subjects; the N in each treatment group is the number of subjects who received that particular treatment.
(Source: 5.3.4.1-2 Table 14.1-1.2)

表 2.7.6.7.2.2- 1　人口統計学的特性（安全性解析集団）

Demographic [a]		Statistic	CR845 0.5 µg/kg (N = 54)	CR845 3 µg/kg (N = 53)	Moxifloxacin 400 mg (N = 50)	Placebo (N = 53)	Overall (N = 58)
Age (years)		mean	32	32	32	32	32
		SD	7.6	7.7	7.7	7.6	7.5
		median	32	32	33	32	31
		min	18	18	18	18	18
		max	45	45	45	45	45
		n	54	53	50	53	58
Sex	Male	n (%)	23 (42.6%)	25 (47.2%)	24 (48.0%)	24 (45.3%)	26 (44.8%)
	female	n (%)	31 (57.4%)	28 (52.8%)	26 (52.0%)	29 (54.7%)	32 (55.2%)
Race	American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (1.7%)
	Asian	n (%)	4 (7.4%)	4 (7.5%)	4 (8.0%)	4 (7.5%)	4 (6.9%)
	Black or African American	n (%)	27 (50.0%)	25 (47.2%)	23 (46.0%)	26 (49.1%)	28 (48.3%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (1.7%)
	White	n (%)	19 (35.2%)	20 (37.7%)	19 (38.0%)	19 (35.8%)	22 (37.9%)
	Multiple	n (%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (1.7%)
	Other	n (%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (1.7%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	n (%)	12 (22.2%)	14 (26.4%)	12 (24.0%)	14 (26.4%)	14 (24.1%)
	Not Hispanic or Latino	n (%)	42 (77.8%)	39 (73.6%)	38 (76.0%)	39 (73.6%)	44 (75.9%)
Body Weight (kg)		mean	71	72	73	72	71
		SD	11.2	11.3	11.4	11.5	11.4
		median	71	72	74	72	72
		min	51	51	51	51	51
		max	97	97	97	97	97
		n	54	53	50	53	58

表 2.7.6.7.2.2- 1　人口統計学的特性（安全性解析集団）（続き）

Demographic [a]	Statistic	CR845 0.5 µg/kg (N = 54)	CR845 3 µg/kg (N = 53)	Moxifloxacin 400 mg (N = 50)	Placebo (N = 53)	Overall (N = 58)
Height (cm)	mean	168	168	169	168	168
	SD	9.0	9.0	9.2	9.1	9.0
	median	166	167	167	166	167
	min	150	150	150	150	150
	max	187	187	187	187	187
	n	54	53	50	53	58
BMI (kg/m^2)	mean	25.3	25.3	25.5	25.3	25.2
	SD	2.63	2.71	2.69	2.75	2.67
	median	25.9	26.0	26.2	26.2	25.9
	min	20.1	20.1	20.1	20.1	20.1
	max	29.1	29.1	29.1	29.1	29.1
	n	54	53	50	53	58

Age = Age at Informed Consent; BMI = body mass index; SD = standard deviation; N = number of subjects studied; n = number of subjects; % = 100*(n/N).

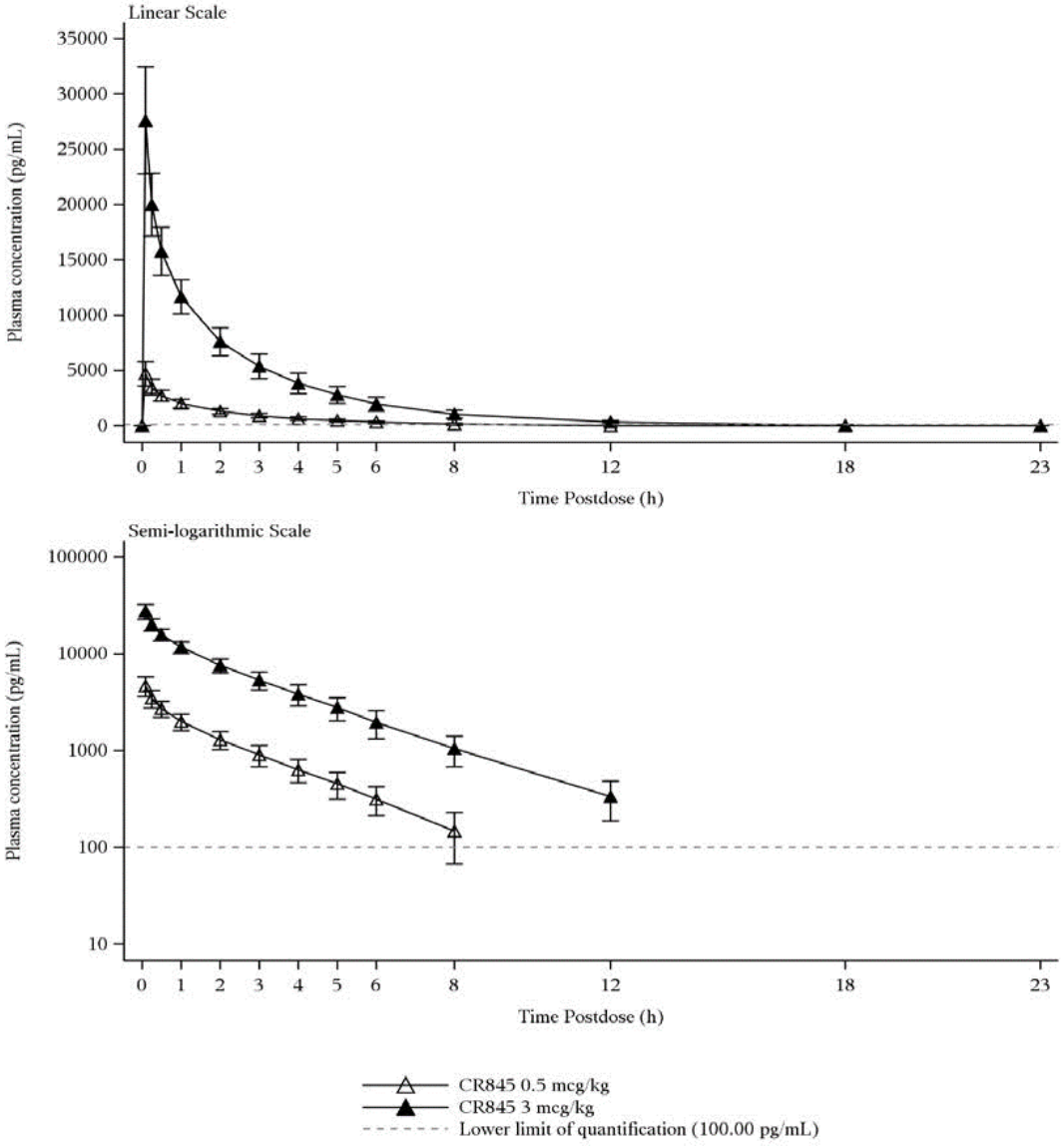
[a] The overall safety population included 58 subjects; the N in each treatment group is the number of subjects who received that particular treatment.

(Source: 5.3.4.1-2 Table 14.1-2)

2.7.6.7.2.3 薬物動態

CR845 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7.2.3- 1 に、PK パラメータを表 2.7.6.7.2.3- 1 に示した。PK パラメータは、血漿中 CR845 濃度及び実際の採血時間を用いて算出した。CR845 を 0.5 及び 3 μg/kg で静脈内投与したときの平均値±SD は、C_{max} でそれぞれ 4700±1060 及び 27600±4820 pg/mL、T_{max} はそれぞれ 0.10±0.07 及び 0.09±0.02 時間、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 8400±1840 及び 50700±9340 pg·h/mL、$T_{1/2}$ はそれぞれ 1.91±0.23 及び 2.23±0.31 時間であった。モキシフロキサシンについても血漿中濃度及び実際の採血時間を用いて PK パラメータを算出した。モキシフロキサシンを 400 mg 経口投与したときの平均値±SD は、C_{max} で 2080±539 ng/mL、T_{max} は 2.45±1.09 時間、$AUC_{0-\infty}$は 30500±6790 ng·h/mL 及び $T_{1/2}$ は 9.83±1.53 時間であった。

図 2.7.6.7.2.3- 1　CR845 の血漿中濃度推移（平均値±SD）



(Source: 5.3.4.1-2 Figure 14.2.1-1).

表 2.7.6.7.2.3- 1　PK パラメータ

Dose：0.5 µg/kg

	AUC_{0-t} (h*pg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*pg/mL)	$\%AUC_{extrap}$ (%)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)
arithmetic mean	7930	8400	5.67	4700	0.10	1.91	0.0629	0.171
arithmetic CV%	22.3	21.9	30.4	22.6	70.55	11.88	21.6	16.6
arithmetic SD	1770	1840	1.72	1060	0.07	0.23	0.0136	0.0283
median	7590	7990	5.81	4650	0.08	1.88	0.0616	0.167
min	3640	3940	2.47	2430	0.08	1.52	0.0391	0.112
max	13600	14000	9.19	6830	0.58	2.37	0.118	0.274
n	54	54	54	54	54	54	54	54

Dose：3 µg/kg

	AUC_{0-t} (h*pg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*pg/mL)	$\%AUC_{extrap}$ (%)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)
arithmetic mean	50100	50700	1.38	27600	0.09	2.23	0.0608	0.192
arithmetic CV%	18.7	18.4	41.7	17.5	22.10	14.05	16.1	12.8
arithmetic SD	9370	9340	0.576	4820	0.02	0.31	0.00979	0.0247
median	48200	48900	1.25	28400	0.08	2.10	0.0619	0.189
min	37500	38100	0.607	16600	0.03	1.73	0.0371	0.144
max	80100	80900	3.01	37500	0.18	2.96	0.0776	0.256
n	53	53	53	53	53	53	53	53

$\%AUC_{extrap}$ = percentage of $AUC_{0-\infty}$ that was due to extrapolation; $AUC_{0-\infty}$= area under the concentration time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = systemic clearance following IV dosing; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; min = minimum; max = maximum; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed concentration; Vd = volume of distribution.

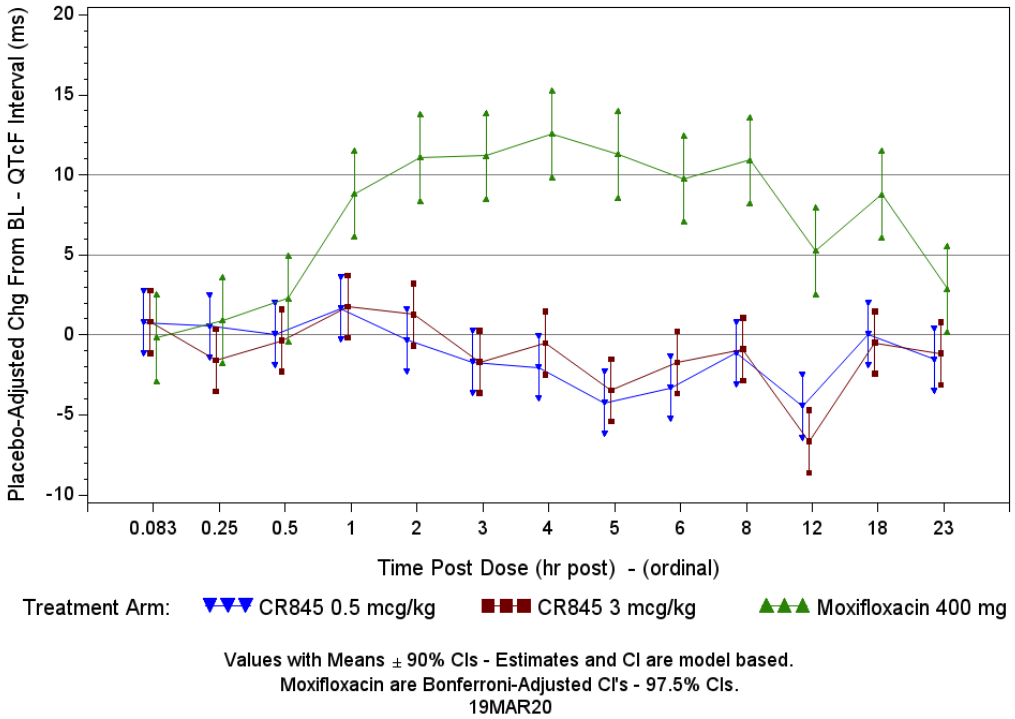
(Source: 5.3.4.1-2 Table 14.2.1-1)

2.7.6.7.2.4 心電図

CR845 の投与後のいずれの時点においても、プラセボで調整した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の 90%両側信頼区間上限が 10 ms に近づく、又は 10 ms を超えることはなく、CR845 による心室再分極への影響はないことが示された。ΔΔQTcF の最大変化量は、3 μg/kg の投与後 1 時間の 1.8 ms（90%両側信頼区間上限：3.7 ms）であった（図 2.7.6.7.2.4- 1 参照）。性別による有意な差はなかった。QTc の外れ値の基準（新たな異常 U 波、QTcF が 500 ms 超又は QTcF がベースラインから 60 ms 超の増加）に該当した被験者はいなかった。

モキシフロキサシン群の ΔΔQTcF は、解析計画で規定された分析感度基準を満たし、事前に規定された 4 時点（1、2、3 及び 4 時間）すべてにおいて 90%両側信頼区間下限が ≧ 5 ms であり、典型的なモキシフロキサシンのプロファイルを示すことが明らかとなった（図 2.7.6.7.2.4- 1 参照）。

図 2.7.6.7.2.4- 1　プラセボで調整した QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量



ECG Analysis Population: CR845 0.5 mcg/kg (N=54); CR845 3 mcg/kg (N=53); Moxifloxacin 400 mg (N=50); Placebo (N=53).

(Source: 5.3.4.1-2 Figure 16.2.9-8)

健康成人男女に CR845 の治療用量（0.5 μg/kg）及び治療用量を超える用量（3 μg/kg）を単回静脈内投与したときの時間を一致させたベースラインからの QTcF の変化量に、プラセボ投与と比較して統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.3027）。

健康成人男女にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの時間を一致させたベースラインからの QTcF の変化量に、プラセボ投与と比較して統計学的な有意差が認められた（$p < 0.0001$）。

CR845 は、心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔に臨床的に有意な影響を与えないことが時点解析により示された。

プラセボで調整した心拍数のベースラインからの最大変化量は、3 µg/kg の投与後 4 時間の 8.0 bpm であった。徐脈の外れ値の基準に該当した被験者はなかったが、0.5 µg/kg を投与された被験者 1 例が頻脈の外れ値の基準に該当した。本所見は臨床的に重要ではなかった。

プラセボで調整した PR 間隔のベースラインからの最大変化量は、0.5 µg/kg 及び 3 µg/kg の投与後 0.25 時間の 2.8 ms であった。プラセボで調整した QRS 間隔のベースラインからの最大変化量は、3 µg/kg の投与後 0.25 時間の 0.6 ms であった。PR 間隔及び QRS 間隔の外れ値の基準に該当した被験者はなかった。

2.7.6.7.2.5 安全性

有害事象の要約を表 2.7.6.7.2.5- 1 に、有害事象及び副作用の発現状況を、それぞれ表 2.7.6.7.2.5- 2 及び表 2.7.6.7.2.5- 3 に示した。

試験期間中の死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至る試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は発現しなかった。治験薬が投与された全被験者 58 例のうち、27 例（46.6%）から 77 件の TEAE が報告され、治験責任医師により、治験薬との因果関係は 53 件が関連あり、24 件が関連なしと判定された。4 例以上発現した TEAE は、錯感覚（13 例［22.4%］）、感覚鈍麻（7 例［12.1%］）、筋緊張（9 例［15.5%］）及び月経困難症（4 例［6.9%］）であった。CR845 を投与された被験者 57 例のうち、24 例（42.1%）で TEAE が報告された。モキシフロキサシン 400 mg を投与された 50 例のうち、5 例（10.0%）で TEAE が報告された。プラセボを投与された 53 例のうち、6 例（11.3%）で TEAE が報告された。いずれの TEAE とも軽度であった。

1 例が投与期と投与期の間に治験実施医療機関外で発現した治験薬との関連のない有害事象（刺創）により、治験を中止した。また、1 例が第 2 期のスクリーニング時（Day 1）に妊娠していることが判明し、治験から離脱した。本被験者は 2[redacted] 歳の女性で、第 1 期に CR845 0.5 µg/kg が投与されていた。その後のフォローアップにより、出産は順調で母子ともに健康であることが報告されている。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要又は重大な安全性上の所見は認められなかった。

表 2.7.6.7.2.5- 1　有害事象の要約（安全性解析対集団）

	CR845 0.5 µg/kg (N = 54)	CR845 3 µg/kg (N = 53)	Overall CR845 (N = 57)	Moxifloxacin 400 mg (N = 50)	Placebo (N = 53)	Overall (N = 58)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with TEAEs	18 (33.3%)	18 (34.0%)	24 (42.1%)	5 (10.0%)	6 (11.3%)	27 (46.6%)
Number of TEAEs	30	29	59	8	10	77
Subjects with Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to treatment period discontinuation	0	0	0	0	0	--[a]
Related TEAEs leading to treatment period discontinuation	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to whole study discontinuation	0	0	0	0	0	0
Related TEAEs leading to whole study discontinuation	0	0	0	0	0	0

Treatment Period was defined as baseline to treatment Period 4, Whole Study was defined as Screening through Follow-up.

N = Number of subjects studied; n = number of subjects; ( ) = Percentage of subjects with adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse event

[a] One adverse event (stabbing) unrelated to treatment occurred between study treatment periods while the subject was away from the study site.

(Source: 5.3.4.1-2 Table 14.3.1-1)

表 2.7.6.7.2.5- 2　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	CR845 0.5 µg/kg (N = 54) n (%)	CR845 3 µg/kg (N = 53) n (%)	Overall CR845 (N = 57) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 50) n (%)	Placebo (N = 53) n (%)	Overall (N = 58) n (%)
合計	18 (33.3%)	18 (34.0%)	24 (42.1%)	5 (10.0%)	6 (11.3%)	27 (46.6%)
神経系障害	12 (22.2%)	12 (22.6%)	15 (26.3%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	17 (29.3%)
錯感覚	11 (20.4%)	7 (13.2%)	13 (22.8%)	0	1 (1.9%)	13 (22.4%)
感覚鈍麻	3 (5.6%)	6 (11.3%)	7 (12.3%)	0	0	7 (12.1%)
浮動性めまい	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)	0	0	2 (3.4%)
灼熱感	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
頭痛	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (5.2%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (13.0%)	5 (9.4%)	9 (15.8%)	0	0	9 (15.5%)
筋緊張	7 (13.0%)	5 (9.4%)	9 (15.8%)	0	0	9 (15.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9%)	3 (5.7%)	3 (5.3%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (5.2%)
血管穿刺部位腫脹	1 (1.9%)	2 (3.8%)	2 (3.5%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (3.4%)
熱感	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
胃腸障害	2 (3.7%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)	1 (2.0%)	0	3 (5.2%)
悪心	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0	2 (3.4%)
嘔吐	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
耳および迷路障害	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)	0	1 (1.9%)	3 (5.2%)
耳不快感	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)	0	1 (1.9%)	3 (5.2%)
腎および尿路障害	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)	0	0	2 (3.4%)
頻尿	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)	0	0	2 (3.4%)
生殖系および乳房障害	2 (3.7%)	0	2 (3.5%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	4 (6.9%)
月経困難症	2 (3.7%)	0	2 (3.5%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	4 (6.9%)
眼障害	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
眼そう痒症	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)

表 2.7.6.7.2.5- 2　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	CR845 0.5 µg/kg (N = 54) n (%)	CR845 3 µg/kg (N = 53) n (%)	Overall CR845 (N = 57) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 50) n (%)	Placebo (N = 53) n (%)	Overall (N = 58) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
顔面腫脹	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.7%)
鼻炎	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	2 (4.0%)	1 (1.9%)	3 (5.2%)
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.7%)
刺創	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.7%)
熱傷	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (3.4%)
咽喉乾燥	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.7%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.7%)
くしゃみ	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.7%)

N = Number of subjects studied; n = number of subjects; ( ) = Percentage of subjects with adverse events

Events were coded using MedDRA/J (Version 22.0).

(Source: 5.3.4.1-2 Table 14.3.1-2)

表 2.7.6.7.2.5- 3　副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	CR845 0.5 µg/kg (N = 54) n (%)	CR845 3 µg/kg (N = 53) n (%)	Overall CR845 (N = 57) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 50) n (%)	Placebo (N = 53) n (%)	Overall (N = 58) n (%)
合計	16 (29.6%)	16 (30.2%)	22 (38.6%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	22 (37.9%)
神経系障害	12 (22.2%)	12 (22.6%)	15 (26.3%)	0	1 (1.9%)	15 (25.9%)
錯感覚	11 (20.4%)	7 (13.2%)	13 (22.8%)	0	1 (1.9%)	13 (22.4%)
感覚鈍麻	3 (5.6%)	6 (11.3%)	7 (12.3%)	0	0	7 (12.1%)
浮動性めまい	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)	0	0	2 (3.4%)
灼熱感	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
頭痛	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (13.0%)	5 (9.4%)	9 (15.8%)	0	0	9 (15.5%)
筋緊張	7 (13.0%)	5 (9.4%)	9 (15.8%)	0	0	9 (15.5%)
耳および迷路障害	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)	0	0	2 (3.4%)
耳不快感	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)	0	0	2 (3.4%)
胃腸障害	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0	2 (3.4%)
悪心	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0	2 (3.4%)
眼障害	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
眼そう痒症	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
熱感	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)
顔面腫脹	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.7%)

N = Number of subjects studied; n = number of subjects; ( ) = Percentage of subjects with adverse events

Events were coded using MedDRA/J (Version 22.0).

(Source: 5.3.4.1-2 Table 14.3.1-4)

2.7.6.7.3 結論

本 QT/QTc 評価試験では十分な分析感度が確認され、また、プラセボ群の QTc 変動もコントロールとして良好なバックグランド値を示した。本試験により、CR845 は心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔の持続時間、心室再分極及びその他の心電図パラメータに影響を与えないことが示された。

2.7.6.8 海外第 I 相臨床試験（外国人健康成人、単回投与）（CR845-CLIN1001）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.4.1-3 参照

2.7.6.8.1 試験方法

治験の標題： CR845 単回静脈内投与の安全性、薬物動態及び薬力学を健康成人において漸増法により検討する無作為化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験	
治験実施医療機関： 1 施設（英国）	
治験期間： 試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： <u>主要目的</u> ・ 健康男性における CR845 単回静脈内投与での安全性を漸増法により評価する。 ・ 健康女性における CR845 単回静脈内投与での忍容性を評価する。 <u>副次目的</u> ・ CR845 を 15 分間かけて単回静脈内投与した際の男性及び女性被験者における最大耐用量（MTD）を検討する。 ・ CR845 を 15 分間かけて単回静脈内投与した際の男性及び女性被験者における薬物動態を検討する。 ・ 末梢 κ オピオイド受容体の活性化を示す神経内分泌系（プロラクチン及びバソプレシンの放出）及び腎系（尿量及び水分摂取量）のバイオマーカーを用い、薬力学情報を得る。	
治験方法： 本試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回静脈内投与の逐次群試験とした。Part 1 は、健康男性被験者に 15 分間の CR845 の単回静脈内投与を行い、MTD を決定する用量漸増試験とした。Part 2 は、健康男女被験者の MTD を検証した。 主な中止基準は次の通りとした。 ・重篤な有害事象、許容できない有害事象。 ・収縮期血圧がベースライン値から少なくとも 40 mmHg 症候性に継続して低下する（10 分を超えて継続し、少なくとも 3 回連続して治験実施計画書及び/又は臨床的な指示による測定で記録される）。又は、仰臥位又は立位時（起立性変化）に少なくとも 30 mmHg 低下し、90 mmHg 未満となる。 ・心拍数が 40 bpm を超えて継続して増加する（10 分を超えて継続し、少なくとも 3 回連続して治験実施計画書及び/又は臨床的な指示による測定で記録される）。又は、仰臥位又は立位時（起立性変化）に少なくとも 30 bpm 増加し、120 bpm を超える。	

・仰臥位酸素飽和度が 95%未満に継続して低下する（10 分を超えて継続し、少なくとも 3 回連続して治験実施計画書及び/又は臨床的な指示による測定で記録される）。
・治験責任医師の解釈と組み合わせた自動 ECG 解釈に基づき、QTcB 値> 500 ms 又はベースラインから> 60 ms の変動がある。測定の確認のため、ECG 測定は複数回行う必要がある（ECG はリアルタイムで評価される）。
・Ramsay 鎮静スケールが 2 回連続して治験実施計画書及び/又は臨床的な指示による測定で 4 以上となる。

被験者数（計画時及び解析時）：
54 例（男性 52 例、女性 2 例）に投与され、54 例がプロトコールに従い試験を完了した。

対象及び主な組入れ基準：
18 歳以上 55 歳以下で、BMI が 19～29 kg/m^2 の健康成人男女ボランティア。女性の場合は、閉経後あるいは不妊手術を受けていること。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
治験薬（含量）：2 mL ガラスバイアル中に[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH4.5）に濃度[redacted] mg/mL で溶解した CR845 を 1.1 mL 含有
用量及び投与方法：0.002、0.004、0.006、0.008、0.010、0.016、0.024 及び 0.04 mg/kg の用量を 15 分かけて静脈内投与した。プロトコールで計画された用量は 0.004、0.008、0.016、0.032、0.064、0.128、0.256 及び 0.512 mg/kg であった。早期のコホートにおいて中止基準を満たした、又は近づいた被験者がいたため、安全性監視委員会の判断によりプロトコールで最初に規定された用量から変更された。
ロット番号：[redacted]

投与期間：
15 分間かけて単回静脈内投与を行った。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：
プラセボ溶液（[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH4.5））を 15 分間かけて静脈内投与した。
ロット番号：[redacted]

評価基準：
<u>安全性及び忍容性：</u>
安全性及び忍容性は、有害事象（AE）のモニタリング、バイタルサイン（仰臥位及び立位血圧・心拍数、仰臥位呼吸数、口腔体温及び酸素飽和度）測定、身体検査、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）及び投与部位の局所的忍容性評価（紅斑、そう痒、腫脹）により評価した。
<u>薬物動態学的変数：</u>
CR845 の血漿中及び尿中の濃度を基に以下の薬物動態パラメータを算出した。
・ C_{15}：15 分間の投与終了時の血漿中濃度
・ C_{max}：最高血漿中濃度

- T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $T_{1/2}$：終末相半減期
- AUC_{0-8}：0～8 時間での血漿中濃度時間曲線下面積
- AUC_{0-12}：0～12 時間での血漿中濃度時間曲線下面積
- AUC_{0-24}：0～24 時間での血漿中濃度時間曲線下面積
- AUC_{0-t}：0 時間から最終濃度測定時点までの血漿中濃度時間曲線下面積
- AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
- V_z：分布容積
- CL：全身クリアランス
- MRT：平均滞留時間
- $Ae_{(0-24)}$：投与後 24 時間以内の尿中排泄量
- $Ae_{(0-48)}$：投与後 48 時間以内の尿中排泄量
- Fe：投与後 48 時間以内に尿中に排泄された未変化体の割合
- CL_R：腎クリアランス（$Ae_{(0-24)}/AUC_{0-24}$ として算出）

血漿中及び尿中の CR845 は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて分析した。定量下限は、血漿で 0.59 ng/mL、尿で 9.96 ng/mL であった。

薬力学的変数：

Ramsay 鎮静スケール（RSS）、血清プロラクチン濃度、血漿バソプレシン濃度、尿量、水分摂取量、尿及び血清浸透圧、尿中電解質排泄量により評価した。

血漿中バソプレシン濃度に基づいて C_{max}、T_{max}、AUC_{0-2}、AUC_{0-8} を、血清中プロラクチン濃度に基づいて C_{max}、T_{max}、AUC_{0-8}、AUC_{0-12}、AUC_{0-24}、AUC_{0-48} を算出した。

また、データ収集状況に応じ、尿量と水分摂取量に関する以下のパラメータを算出した。

- F_{max}：単位時間あたりの最大量
- tF_{max}：F_{max} に達した時間（収集間隔の中間点）
- V_{0-12}：0～12 時間までの累積量
- V_{12-24}：12～24 時間までの累積量
- V_{0-24}：0～24 時間までの累積量
- V_{0-48}：0～48 時間までの累積量

PK/PD 解析：

プロラクチンの C_{max}、AUC_{0-8} 及び AUC_{0-12}、バソプレシンの C_{max} 及び AUC_{0-8}、尿量及び水分摂取量の F_{max} を、対応する CR845 の PK パラメータの C_{max}、AUC_{0-8} 及び AUC_{0-12} に対してプロットし、CR845 の薬力学的作用と血漿中 CR845 濃度との関係を検討した。

各治療法における個々の被験者のバソプレシンとプロラクチンの血漿中濃度、及び血清と尿の浸透圧を、時間を一致させた CR845 の血漿中濃度に対してプロットした。各治療法における個々の被験者の単位時間当たりの尿量及び水分摂取量を、時間を一致させた CR845 の血漿中濃度に対してプロットした。

統計手法：
安全性評価項目は記述統計量により要約し、正式な統計的解析は行わなかった。
対数変換した C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の CR845 用量比例性の検討は以下のモデルを用いて傾きの被験者間推定値を評価した。

$$Log_e(Parameter) = Intercept + \beta \times log_e(Dose) + error$$

各パラメータについて、傾き β の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出した。
バソプレシンの C_{max}、AUC_{0-2} 及び AUC_{0-8}、及びプロラクチンの C_{max}、AUC_{0-8}、AUC_{0-12}、AUC_{0-24} 及び AUC_{0-48} といった薬力学パラメータについては、対数変換後に、各ベースライン及び治療を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて CR845 投与群とプラセボ投与群を統計的に比較した。
尿量及び水分摂取量の F_{max} の対数変換値及び 0～12 時間（V_{0-12}）、12～24 時間（V_{12-24}）、0～24 時間（V_{0-24}）及び 0～48 時間（V_{0-48}）の尿量及び水分摂取量について、各投与群とプラセボ投与群との間で分散分析（ANOVA）により統計的に比較した。
尿量及び水分摂取量については反復測定の ANOVA を用いて、各収集期間の CR845 群とプラセボ投与群の間で統計的に比較した。

2.7.6.8.2 試験結果

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

Part 1 及び Part 2 における被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.8.2.1- 1 及び表 2.7.6.8.2.1- 2 に示した。

Part 1 及び Part 2 で合計 128 例の被験者がスクリーニングされ、57 例が本試験に組み入れられ、そのうち 54 例が治験薬の投与を受けた（男性 52 例、女性 2 例）。54 例が治験実施計画書に従って治験を完了したが、男性被験者のうち 3 例は治験薬投与前に脱落した。脱落例のうち 1 例目はプラセボ投与群に割り付けられたが、治験薬投与前に同意を撤回した。2 例目は 0.01 mg/kg 群に割り付けられたが Day-1 の心電図検査結果が基準値外であったため脱落した。3 例目は無作為化前に脱落した。

表 2.7.6.8.2.1- 1　被験者の内訳（Part1）

Male subjects (n)		CR845 Dose (mg/kg)								Placebo
		0.002	0.004	0.006	0.008	0.010	0.016	0.024	0.04	
Screened						112				
Randomized		3	4	4	4	5	4	4	4	17
Dosed		3	4	4	4	4	4	4	4	16
Completed		3	4	4	4	4	4	4	4	16
Withdrawn	AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	1	0	0	0	1

(Source: 5.3.4.1-3 Figure1)

表 2.7.6.8.2.1- 2　被験者の内訳（Part2）

Male and female subjects (n)		CR845 Dose (mg/kg)		Placebo
		0.024	0.008	
Screened			16	
Randomized		4	2	1
Dosed		4	2	1
Completed		4	2	1
Withdrawn	AE	0	0	0
	Other	0	0	0

(Source: 5.3.4.1-3 Figure1)

本試験の解析対象集団を表 2.7.6.8.2.1- 3 に示した。

治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を安全性解析集団に含めた。

表 2.7.6.8.2.1- 3　解析対象集団

Criterion	Overall	Placebo	CR845			
			0.002 mg/kg	0.004 mg/kg	0.006 mg/kg	0.008 mg/kg (Males)
Subjects Enrolled	57	18	3	4	4	4
Safety Population	54 (94.7%)	17 (94.4%)	3 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
PK Population	37 (64.9%)	-	3 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)[1]
PD Population	54 (94.7%)	17 (94.4%)	3 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)[1]
Subjects Completed Study	54 (94.7%)	17 (94.4%)	3 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
Subjects Withdrawn	3 (5.3%)[2]	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Criterion	CR845				
	0.008 mg/kg (Females)	0.010 mg/kg	0.016 mg/kg	0.024 mg/kg	0.04 mg/kg
Subjects Enrolled	2	5	4	8	4
Safety Population	2 (100.0%)	4 (80.0%)	4 (100%)	8 (100%)	4 (100%)
PK Population	2 (100.0%)[1]	4 (80.0%)	4 (100%)	8 (100%)	4 (100%)
PD Population	2 (100.0%)[1]	4 (80.0%)	4 (100%)	8 (100%)	4 (100%)
Subjects Completed Study	2 (100.0%)	4 (80.0%)	4 (100%)	8 (100%)	4 (100%)
Subjects Withdrawn	0 (0%)	1 (20.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

[1] Data from female and male subjects who received 0.008 mg/kg CR845 were pooled for the PD and PK analyses. One male subject in the 0.008 mg/kg treatment group received 0.010 mg/kg CR845 due to incorrect measurement of body weight on Day -1 (see Section 10.4). However, he was included in the 0.008 mg/kg dose for all data analyses on an intention-to-treat basis.

[2] One subject was withdrawn prior to being randomized to study treatment.

(Source: 5.3.4.1-3 Appendices 16.2.1, 16.2.3.10 and 16.2.3.12)

2.7.6.8.2.2 被験者背景

被験者の背景因子及びベースライン特性について表 2.7.6.8.2.2- 1 に示した。

組み入れられた 54 例の被験者のうち、白人が 50 例、アジア人が 1 例、黒人が 3 例であり、平均年齢は 29.4 歳、平均体重は 76.5 kg であった。

表 2.7.6.8.2.2- 1　背景因子及びベースライン特性（安全性解析集団）

	CR845 Dose (mg/kg)									Placebo	Total
	0.002	0.004	0.006	0.008	0.008 (Females)	0.010	0.016	0.024	0.04		
	3	4	4	4	2	4	4	8	4	17	54
Age (Years)											
Mean	32.0	29.0	33.0	31.3	[redacted]	23.5	34.3	32.9	21.8	26.7	29.4
SD	3.0	6.8	13.7	10.5	[redacted]	2.4	16.1	11.1	1.3	8.0	9.8
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	29.5	[redacted]	25.0	26.0
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	20	[redacted]	19	19
Maximum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	51	[redacted]	51	54
Height (m)											
Mean	1.780	1.738	1.770	1.783	[redacted]	1.795	1.808	1.794	1.768	1.804	1.781
SD	0.072	0.021	0.063	0.085	[redacted]	0.087	0.068	0.038	0.038	0.061	0.070
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.790	[redacted]	1.810	1.780
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.74	[redacted]	1.69	1.55
Maximum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.87	[redacted]	1.90	1.91
Weight (kg)											
Mean	76.3	72.8	78.5	78.3	[redacted]	78.0	73.5	81.0	67.8	78.2	76.5
SD	11.6	9.0	11.6	2.9	[redacted]	3.2	6.0	6.2	7.5	8.5	8.3
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	81.0	[redacted]	76.0	76.5
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	70	[redacted]	63	59
Maximum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	88	[redacted]	99	99
Sex											
Female	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Male	3	4	4	4	0	4	4	8	4	17	52
Race											
Asian	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Black	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3
White	2	4	4	4	2	3	2	8	4	17	50
BMI (kg/m^2)											
Mean	23.7	24.0	25.3	24.8	25.5	24.3	22.5	25.3	22.0	24.1	24.1
SD	2.5	2.3	2.9	2.6	0.7	2.1	1.3	2.5	2.7	2.5	2.4
Median	24.0	24.0	25.0	25.5	25.5	24.5	22.5	25.0	21.0	24.0	24.5
Minimum	21	22	22	21	25	22	21	20	20	19	19
Maximum	26	26	29	27	26	26	24	29	26	28	29

(Source: 5,3.4.1-3 Section 14.1.1)

2.7.6.8.2.3 薬物動態

薬物動態パラメータ

投与量ごとの各薬物動態パラメータを表 2.7.6.8.2.3- 1 に示した。

CR845 の全用量群において、血漿中濃度は投与終了直後にピークに達し（T_{max} 中央値：0.25～0.33 時間）、CR845 の消失半減期は 1.77～2.18 時間であった。CR845 の C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} は 0.002～0.04 mg/kg の用量範囲で用量比例性が認められた。CR845 投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は各用量で約 57～81%であり、CR845 の健康成人における主な排泄経路は腎臓であると考えられた。

表 2.7.6.8.2.3- 1　薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

	Summary	CR845 Dose（mg/kg）							
Parameter	Statistic	0.002	0.004	0.006	0.008[1]	0.010	0.016	0.024	0.04
Number of subjects receiving treatment		3	4	4	6	4	4	8	4
C_{15}	Mean	15.150	26.153	43.975	66.060	85.248	127.423	216.156	266.335
(ng/mL)	SD	4.749	3.439	11.910	13.261	23.004	30.078	43.618	46.450
C_{max}	Mean	15.530	29.003	47.700	67.590	86.543	127.423	222.006	276.225
(ng/mL)	SD	4.419	5.970	4.813	12.903	21.332	30.078	34.880	33.983
T_{max}	Median	0.330	0.305	0.260	0.250	0.310	0.250	0.250	0.315
(h)	Range	0.25-0.33	0.27-0.33	0.25-0.33	0.17-0.35	0.25-0.42	0.25-0.30	0.25-0.33	0.27-0.38
AUC_{0-8}	Mean	32.464	56.186	90.195	124.861	163.440	221.728	424.809	526.714
(ng.h/mL)	SD	4.027	11.801	13.525	14.038	22.225	19.195	82.832	20.033
AUC_{0-t}	Mean	31.987	55.198	92.167	128.677	174.422	233.227	451.765	554.920
(ng.h/mL)	SD	4.861	12.655	17.372	17.199	23.516	23.528	92.536	22.563
AUC_{inf}	Mean	34.295	58.978	95.777	134.010	178.140	238.865	460.710	562.950
(ng.h/mL)	SD	4.396	13.585	17.372	18.091	24.474	22.234	96.650	24.147
$T_{1/2}$ (h)	Mean	1.879	1.771	1.865	1.989	2.183	2.021	2.082	1.976
	SD	0.201	0.354	0.323	0.366	0.088	0.225	0.184	0.083
V_z	Mean	159.185	176.703	169.127	177.852	178.948	196.007	161.045	202.562
(mL/kg)	SD	18.682	32.897	11.393	23.202	22.274	23.130	27.177	4.175
CL	Mean	58.999	71.043	64.132	63.071	56.917	67.400	54.295	71.152
(mL/h/kg)	SD	7.987	18.867	11.027	9.696	7.631	5.976	12.302	3.053
MRT	Mean	2.594	2.417	2.531	2.637	2.844	2.672	2.748	2.534
(h)	SD	0.335	0.504	0.367	0.524	0.055	0.314	0.292	0.161
Ae_{0-48}	Mean	0.0841	0.2400	0.3589	0.5006	0.6242	0.8145	1.5441	1.9227
(mg)	SD	0.0198	0.0505	0.0751	0.0629	0.0760	0.1912	0.1893	0.7453
Fe	Mean	0.5680	0.8084	0.7423	0.8127	0.7945	0.6931	0.7795	0.6929
	SD	0.2083	0.0955	0.0874	0.0810	0.0659	0.2015	0.1128	0.1974
CL_R	Mean	34.520	57.277	47.889	48.476	44.296	46.461	41.462	48.866
(mL/h/kg)	SD	17.197	17.064	14.087	6.437	3.922	17.436	11.980	14.792

[1] Data presented include male and female subjects. Subject [redacted] was dosed 0.010 mg/kg CR845 due to incorrect measurement of body weight on Day -1.

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.3.3)

薬物動態パラメータの線形性

薬物動態パラメータの線形性を表 2.7.6.8.2.3- 2 に示した。

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{inf} の増加は CR845 の用量増加に比例しており、0.002～0.04 mg/kg の用量範囲において、傾きの点推定値はそれぞれ 1.010、1.002 及び 0.983 であり、90%信頼区間は 1 を含んでいた。

表 2.7.6.8.2.3- 2　薬物動態パラメータの線形性（薬物動態解析集団）

Log-transformed PK Parameter	Dose Range (mg/kg i.v.)	Intercept	Slope (log dose)	90% CI for Slope	
				Lower	Upper
C_{max}	0.002 to 0.040	8.984	1.010	0.944	1.075
AUC_{0-t}	0.002 to 0.040	9.582	1.002	0.942	1.062
AUC_{inf}	0.002 to 0.040	9.533	0.983	0.923	1.043

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.6.1.1 and Appendix 16.2.11.1)

2.7.6.8.2.4 薬力学

Ramsay 鎮静スコア

プラセボあるいは CR845 を投与された被験者において、Ramsay 鎮静スコアは、2 例を除いていずれの測定点においてもレベル 2（目覚めており、落ち着いており、協力的でコミュニケーションが取れた）であった。スコアがレベル 2 を超えた 2 例は、1 例は CR845 0.024 mg/kg 投与の 12 時間後に、レベル 3（眠っていたが、音声指示に素早く反応した）となり、他の 1 例は CR845 0.016 mg/kg 投与の 0.75 時間後にレベル 3 となった。全体として、試験用量の CR845 は鎮静作用を示さないことが示唆された。

血清プロラクチン濃度

血清プロラクチン濃度の薬力学パラメータを表 2.7.6.8.2.4- 1 に示した。

0.002 mg/kg を除くすべての CR845 用量群において、血清プロラクチンの C_{max}、AUC_{0-8} 及び AUC_{0-12} にプラセボと比較して統計的に有意な差が認められた。血清プロラクチンの T_{max}（中央値）は、プラセボでは 12.0 時間であったのに対し、CR845 用量群では 0.985～1.250 時間であった。

表 2.7.6.8.2.4- 1　プロラクチンの薬力学パラメータ（薬力学解析集団）

Parameter	Summary Statistic	CR845 Dose (mg/kg)								Placebo
		0.002	0.004	0.006	0.008[1]	0.010	0.016	0.024	0.04	
Number of subjects receiving treatment		3	4	4	6	4	4	8	4	17
C_{max} (ng/mL)	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
	Mean	1029.667	922.630*	1192.533**	1671.202**	1223.015*	1211.373**	1211.530**	1543.948**	442.551
	SD	351.280	592.181	110.950	738.361	296.418	375.714	313.570	490.258	207.561
T_{max} (h)	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
	Median	1.000	1.000	1.250	1.000	0.985	1.010	1.000	1.000	12.000
	Range	0.50-1.00	0.50-2.02	1.00-1.55	0.50-2.00	0.50-2.00	0.50-2.00	0.50-2.00	0.50-1.13	0.00-48.00
AUC_{0-8}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(mIU*hr/mL)	Mean	5149.3	4411.0**	6167.7**	8743.8**	6462.5**	6192.7**	6155.1**	7582.3**	1484.3
	SD	1101.7	1467.9	701.6	4226.4	972.3	1972.5	1571.1	1915.2	410.2
AUC_{0-12}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(mIU*hr/mL)	Mean	6372.2	5776.8**	8019.3**	11184.4**	8086.7*	7857.3**	8020.8**	9859.8**	2453.2
	SD	1125.6	1674.2	750.6	5171.4	929.9	2427.4	2054.9	2377.1	549.1
AUC_{0-24}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(mIU*hr/mL)	Mean	8694.7	8832.8	12376.1	16153.2	11655.0	11834.1	12803.6	16068.3	5724.6
	SD	896.9	2012.6	1349.9	7158.1	1760.9	3048.9	3414.3	4037.4	1440.8
AUC_{0-48}	N	3	4	4	4	4	3	8	4	14
(mIU*hr/mL)	Mean	12427.9	14004.8	18567.8	25381.6	16960.5	21552.1	20811.4	27164.9	13295.0
	SD	748.7	3764.0	4851.4	10081.5	5696.1	1859.0	6444.9	8867.3	5542.3

[1] Data presented include male and female subjects. One male subject in the 0.008 mg/kg treatment group actually received 0.010 mg/kg CR845.

NC = Not calculable

For conversion of prolactin concentrations from mIU/L to ng/mL the following conversion should be used: 1 ng/mL = 36 mIU/L.

* : $p<0.01$ (vs placebo),　** : $p<0.0001$

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.4.5, section 14.6.2.1)

血漿バソプレシン濃度

血漿バソプレシン濃度の薬力学パラメータを表 2.7.6.8.2.4- 2 に示した。

CR845 のいずれの投与量においても、血漿バソプレシンの薬力学パラメータにプラセボと比較して統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.8.2.4- 2　バソプレシンの薬力学パラメータ（薬力学解析集団）

	Summary	CR845 Dose (mg/kg)								Placebo
Parameter	Statistic	0.002	0.004	0.006	0.008[1]	0.010	0.016	0.024	0.04	
Number of subjects receiving treatment		3	4	4	6	4	4	8	4	17
C_{max}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(pmol/L)	Mean	1.530	0.703	2.378	1.370	2.133	1.738	1.616	3.395	2.232
	SD	0.427	0.155	0.884	0.862	0.730	0.482	1.268	4.102	1.980
T_{max}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(h)	Median	8.000	0.325	1.500	1.010	0.310	8.030	0.500	4.800	1.000
	Range	4.00- 8.13	0.00- 1.00	0.50- 2.02	0.00- 4.00	0.13- 1.02	1.60- 8.15	0.00- 8.05	0.00- 8.00	0.25- 4.02
AUC_{0-2}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(pmol*hr/L)	Mean	0.9589	0.9130	2.4920	1.6588	2.7135	1.4426	1.7503	2.5855	2.4404
	SD	0.2748	0.2316	1.0364	0.6042	0.8828	0.3131	1.0845	1.9771	1.7623
AUC_{0-8}	N	3					4	8	4	9
(pmol*hr/L)	Mean	6.6359	NA	NA	NA	NA	7.1299	6.1404	8.4872	7.8900
	SD	1.0369	NA	NA	NA	NA	0.6338	1.7213	3.9001	2.6661

[1] Data presented include male and female subjects. One male subject in the 0.008 mg/kg treatment group actually received 0.010 mg/kg CR845.

NA = Not applicable as samples were collected for 2 hours only.

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.4.13)

尿量

尿量の薬力学パラメータを表 2.7.6.8.2.4- 3 に示した。

F_{max} を比較した結果、0.006 mg/kg の用量を除いたすべての CR845 投与群において、プラセボ投与群より統計的に有意に高かった。V_{0-12} は、最低用量である 0.002 mg/kg の用量を除いたすべての CR845 投与群において、プラセボ投与群と比較して統計的に有意に多かった。V_{0-24} は、0.016、0.024 及び 0.04 mg/kg の CR845 投与群において、また、V_{0-48} は、0.04 mg/kg の CR845 投与群においてプラセボ投与群と比較して統計的に有意に多かったが、それ以外の用量では統計的に有意な差はなかった。

表 2.7.6.8.2.4- 3　尿量の薬力学パラメータ（薬力学解析集団）

Urine Volume		CR845 Dose (mg/kg)								Placebo
		0.002	0.004	0.006	0.008[1]	0.010	0.016	0.024	0.04	
No. of subjects receiving treatment		3	4	4	6	4	4	8	4	17
F_{max}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(mL/h)	Mean	575.118*	499.856*	490.473	474.750*	470.674*	520.124*	616.393*	554.890*	375.417
	SD	168.275	159.532	191.353	64.193	54.352	40.465	157.623	13.480	150.146
tF_{max}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(h)	Median	1.000	2.000	1.000	1.000	1.000	3.000	3.000	1.000	3.000
	Range	1.00-3.00	1.00-3.00	1.00-3.00	1.00-3.00	1.00-3.00	1.00-3.00	1.00-6.00	1.00-6.00	1.00-10.00
V_{0-12}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(mL)	Mean	2523.177	3481.803*	3390.890*	3172.042*	3542.768*	3799.490*	4225.074*	3965.975*	2601.111
	SD	491.592	1472.418	1172.725	624.667	326.564	452.901	730.307	481.323	915.858
V_{0-24}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(mL)	Mean	3003.750	4197.230	3792.648	3787.297	4098.398	4266.603*	4889.861*	5322.395*	3413.879
	SD	690.519	2195.460	1284.677	930.596	854.700	359.083	1117.334	56.798	1248.717
V_{0-48}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(mL)	Mean	4151.827	5594.433	5193.375	5358.828	5428.488	5488.500	6000.155	7613.520*	5313.253
	SD	1239.622	2833.895	1655.632	1675.314	1879.257	787.458	1445.283	794.448	1724.535

[1] Data presented include male and female subjects. One male subject in the 0.008 mg/kg treatment group actually received 0.010 mg/kg CR845.

* : $p<0.1$ (vs placebo)

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.4.19, 14.6.2.3)

水分摂取量

水分摂取量の薬力学パラメータを表 2.7.6.8.2.4- 4 に示した。

F_{max} を比較した結果、CR845 0.010 mg/kg 群ではプラセボ投与群より統計的に有意に低かったが、それを除いたすべての用量でプラセボ投与群と統計的に有意な差はなかった。V_{0-48} が、0.04 mg/kg の CR845 投与群でプラセボ投与群と比較して有意に増加していたものの、これらを除いて、CR845 投与群とプラセボ投与群の間に累計水分摂取量の統計的に有意な差はなかった。

水分バランス

水分バランスの薬力学パラメータを表 2.7.6.8.2.4- 5 に示した。

0～12 時間の累積水分バランス（V_{0-12}）は、CR845 投与群はいずれも負の値（-123±698 mL から-1248±622 mL）を示したが、プラセボ投与群では正の値（209±730 mL）であった。同様に、0～24 時間の累積水分バランス（V_{0-24}）においても、CR845 投与群では 0.002 mg/kg 投与群を除き-423±1339 mL から-966±686 mL と負の値を示したが、プラセボ投与群では 29±856 mL と正の値であった。0.002 mg/kg 群では 446±1244 mL と正の値を示した。0～48 時間の累積水分バランス（V_{0-48}）はいずれの群においても正の値であり 129±1490 mL から 2382±2892 mL であった。

尿・血清浸透圧

CR845 投与群の尿浸透圧は、投与後 1 時間から 8 時間の間、プラセボ投与群の被験者と比較して低値であった。尿中に排泄される電解質の平均量に関しても、概して CR845 投与群ではプラセボ投与群に比べ減少していた。また、血清浸透圧の測定を行った CR845 の用量群（0.008、0.016 及び 0.024 mg/kg）では、投与後の時点でプラセボ投与群と比較して血清浸透圧がわずかに上昇しており、各用量で投与後 12 時間にピークへと達した。

表 2.7.6.8.2.4- 4　水分摂取量の薬力学パラメータ（薬力学解析集団）

Fluid Consumption		CR845 Dose (mg/kg)								Placebo
		0.002	0.004	0.006	0.008[1]	0.010	0.016	0.024	0.04	
No. of subjects receiving treatment		3	4	4	6	4	4	8	4	17
F_{max}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(mL/h)	Mean	408.3	303.1	356.3	370.8	256.3*	358.8	421.9	593.8	447.1
	SD	38.2	132.4	46.2	125.2	21.7	134.8	127.8	449.2	219.0
tF_{max}	N	3	4	4	6	4	4	8	4	17
(h)	Median	3.000	2.000	6.000	6.000	3.500	4.500	1.000	1.000	3.000
	Range	3.00-3.00	1.00-6.00	6.00-6.00	1.00-10.00	1.00-10.00	1.00-10.00	1.00-1.00	1.00-10.00	1.00-10.00
V_{0-12}	N	3	4	4	6	4	3	8	4	16
(mL)	Mean	2400.0	2687.5	2957.5	2825.8	2295.0	2266.7	3296.3	3437.5	2815.6
	SD	409.3	1186.3	239.2	1138.5	328.3	643.8	871.7	884.5	1125.7
V_{0-24}	N	3	4	4	6	4	3	8	4	15
(mL)	Mean	3450.0	3737.5	3370.0	3182.5	3132.5	3616.7	4171.3	4387.5	3486.0
	SD	1175.8	1446.5	248.9	1440.9	394.8	1182.8	1009.0	1351.8	1544.0
V_{0-48}	N	3	4	4	6	4	3	8	4	14
(mL)	Mean	6533.3	6282.0	6588.8	6055.0	6120.0	5416.7	6128.8	8737.5*	6350.0
	SD	2470.5	2356.6	1053.6	2415.2	2149.9	1251.6	1282.7	1775.5	2285.8

[1] Data presented include male and female subjects. One male subject in the 0.008 mg/kg treatment group actually received 0.010 mg/kg CR845.

* : $p<0.1$ (vs placebo)

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.4.25, 14.6.2.5)

表 2.7.6.8.2.4- 5　水分バランスの薬力学パラメータ（薬力学解析集団）

Fluid Balance		CR845 Dose (mg/kg)								Placebo
		0.002	0.004	0.006	0.008[1]	0.010	0.016	0.024	0.04	
No. of subjects receiving treatment		3	4	4	6	4	4	8	4	17
V_{0-12} (mL)	N	3	4	4	6	4	3	8	4	16
	Mean	-123.177	-794.303	-433.390	-346.208	-1247.768	-1222.960	-928.824	-528.475	208.771
	SD	698.081	557.256	1271.174	856.158	621.696	446.020	689.578	990.138	730.109
V_{0-24} (mL)	N	3	4	4	6	4	3	8	4	15
	Mean	446.250	-459.730	-422.648	-604.797	-965.898	-511.153	-718.611	-934.895	28.821
	SD	1243.575	801.796	1338.783	860.752	685.540	1261.223	883.628	1319.797	855.740
V_{0-48} (mL)	N	3	4	4	6	4	3	8	4	14
	Mean	2381.507	687.567	1395.375	696.172	691.512	243.043	128.595	1123.980	797.031
	SD	2892.105	861.222	1175.512	1106.054	684.861	1644.662	1490.023	2020.558	1402.850

[1] Data presented include male and female subjects. One male subject in the 0.008 mg/kg treatment group actually received 0.010 mg/kg CR845.

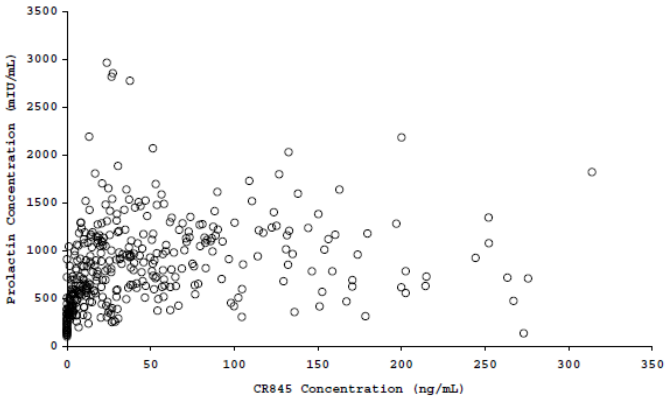
(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.4.31)

2.7.6.8.2.5 PK/PD

CR845 濃度が約 20 ng/mL まで増加すると、プロラクチン濃度の増加がみられた。CR845 がこの濃度を超えて増加しても、プロラクチンがさらに増加することはなかった（図 2.7.6.8.2.5- 1(A)）。CR845 の濃度が増加してもバソプレシン濃度に変化はなかった（図 2.7.6.8.2.5- 1(B)）。

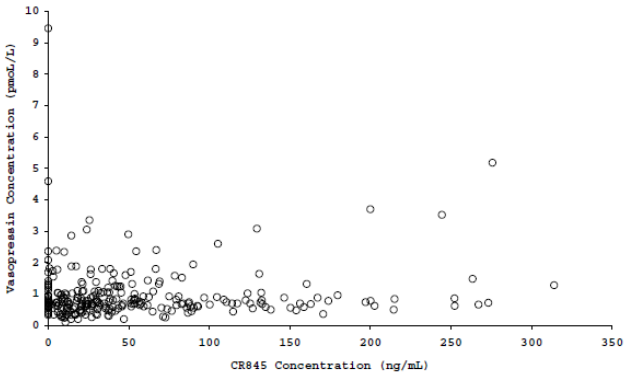
CR845 の C_{max} の増加に伴い、単位時間あたりの水分摂取量及び尿量の最大値が変化を示す兆候はなかった。単位時間あたりの水分摂取量及び尿量は、CR845 の濃度増加による影響を受けないことが示唆された（図 2.7.6.8.2.5- 2）。CR845 濃度が約 30 ng/mL に達すると、尿及び血清の浸透圧がわずかに低下した。CR845 がこの濃度を超えて増加しても、尿及び血清浸透圧のさらなる低下はみられなかった（図 2.7.6.8.2.5- 3）。

図 2.7.6.8.2.5- 1　血漿中 CR845 濃度とプロラクチン濃度(A)／バソプレシン濃度(B) のプロット図



(A)プロラクチン濃度と血漿中 CR845 濃度のプロット図

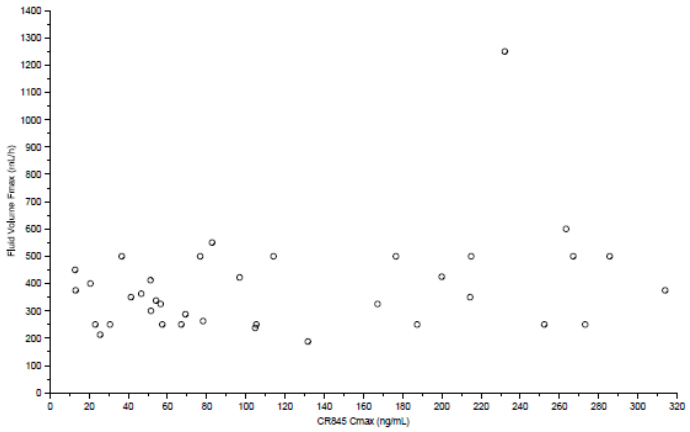
(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.5.6)



(B)バソプレシン濃度と血漿中 CR845 濃度のプロット図

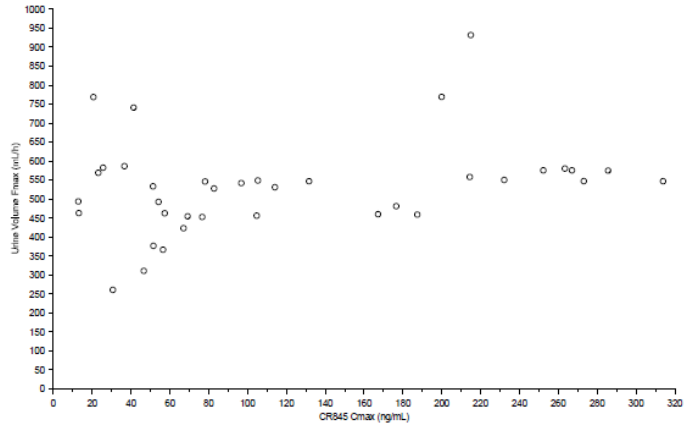
(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.5.7)

図 2.7.6.8.2.5- 2　CR845 の C_{max} と単位時間あたりの水分摂取量の最大値(A)／単位時間あたりの尿量の最大値(B)とのプロット図



(A)単位時間あたりの水分摂取量の最大値と CR845 の C_{max} とのプロット図

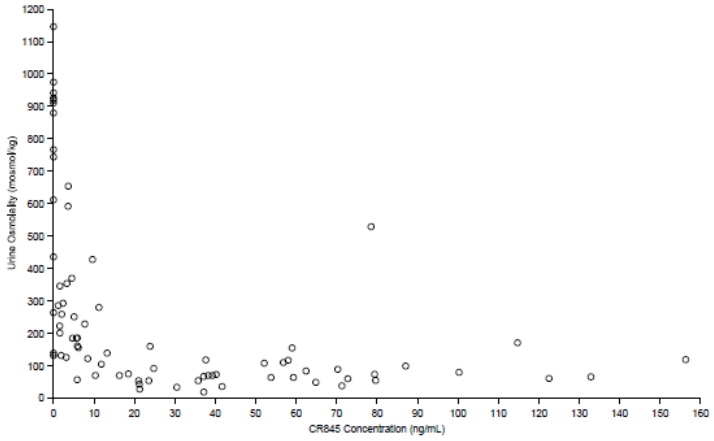
(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.5.8)



(B)単位時間あたりの尿量の最大値と CR845 の Cmax とのプロット図

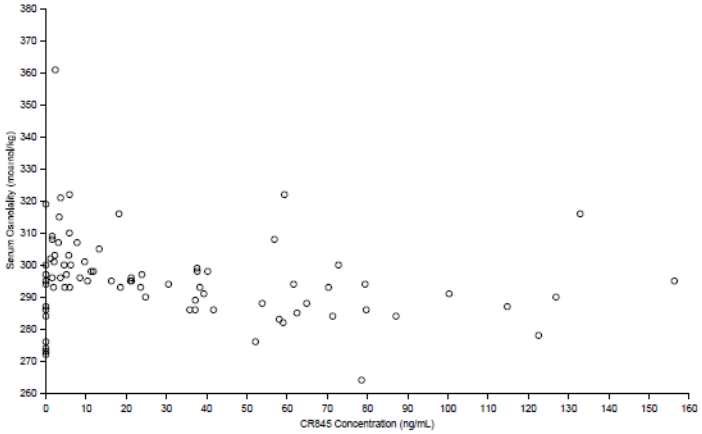
(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.5.9)

図 2.7.6.8.2.5- 3　血漿中 CR845 濃度と尿浸透圧(A)／血清浸透圧(B)とのプロット図



(A)尿浸透圧と血漿中 CR845 濃度のプロット図

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.5.13)



(B)血清浸透圧と血漿中 CR845 濃度のプロット図

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.5.12)

2.7.6.8.2.6 安全性

試験期間中に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.8.2.6- 1 に示した。

試験期間中に重篤な有害事象は発現せず、死亡例及び有害事象により試験を中止した症例は認められなかった。また、重度の有害事象は認められなかった。有害事象は 39 例（72.2%）の被験者で合計 133 件報告され、そのうち 2 件は治験薬投与前に発現したため、治験期間中に発現した有害事象は 131 件であった。

器官別大分類及び基本語による TEAE の要約を表 2.7.6.8.2.6- 2 に、副作用の要約を表 2.7.6.8.2.6- 3 に示した。

試験期間中に多く認められた副作用は、錯感覚（24 件）、体位性めまい（13 件）、疲労（12 件）、頻脈（11 件、いずれも起立性）及び浮動性めまい（10 件）であり、そのほとんどは軽度で、介入なしで回復した。

被験者一人あたりの有害事象発現件数及び発現した被験者の割合は、0.008 mg/kg までの各用量において、CR845 の用量依存的に増加した。0.008 mg/kg より高用量の CR845 を投与された群では、すべての被験者で少なくとも 1 件の AE が報告された。

心電図、臨床検査結果において、試験期間中臨床的に有意な変化は認められなかった。健康男性被験者における CR845 の MTD は、0.024 mg/kg（15 分間の静脈内投与）であると評価された。これは、事前に設定した中止基準を満たさず、忍容性が高いと判断された 6 例の被験者のコホートで達成された最大の用量である。0.04 mg/kg の CR845 を 15 分間静脈内に投与した 4 例の被験者のうち 2 例においては、立位心拍数の増加が中止基準（40 bpm 以上の心拍数の増加又は 30 bpm 以上の増加により心拍数が 120 bpm 以上となった状態が 10 分以上持続し、少なくとも 3 回の測定で連続して観察される）を満たした。なお、女性被験者に関しては募集が困難であったことから MTD の検証は行われなかった。

試験期間中、心電図（仰臥位で測定）及び臨床検査値に臨床的に有意な変化は認められなかった。

また、試験期間中のいずれの時点においても、投与カニューレ部位のそう痒感や腫脹の報告はなく、6 例の被験者において 10 件の紅斑が認められたがいずれも軽度であり、うち 3 例の紅斑はカニューレ部位への膏薬やテープに起因するものであった。したがって、局所的な忍容性は良好であると判断された。

表 2.7.6.8.2.6- 1　有害事象の概要（安全性集団）

	CR845 Dose (mg/kg)									Placebo	All Subjects
	0.002	0.004	0.006	0.008[1] (Males)	0.008 (Females)	0.010	0.016	0.024 (MTD)	0.04		
Number of subjects treated	3	4	4	4	2	4	4	8	4	17	54
Subjects with at least one treatment-emergent AE	2 (66.7%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	7 (41.2%)	39 (72.2%)
Subjects with at least one treatment-related AE[2]	2 (66.7%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	4 (23.5%)	36 (66.7%)
Subjects with SAEs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total number of treatment-emergent AEs	2	2	8	19	8	7	19	34	18	14	131
Total number of treatment-related AEs[2]	2	1	8	18	6	6	16	31	16	7	111
Total number of SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[1] One subject in the 0.008 mg/kg treatment group actually received 0.010 mg/kg CR845

[2] Numbers are given for AEs that were certainly, probably/likely or possibly related to study drug

(Source: 5.3.4.1-3 Appendix 16.2.4.2)

表 2.7.6.8.2.6- 2　器官別大分類及び基本語による TEAE の概要（安全性集団）

	CR845 Dose (mg/kg)									Placebo
	0.002 (n=3)	0.004 (n=4)	0.006 (n=4)	0.008 (Males) (n=4)	0.008 (Females) (n=2)	0.010 (n=4)	0.016 (n=4)	0.024 (n=8)	0.040 (n=4)	(n=17)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	1 (5.9)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	5 (62.5)	2 (50.0)	4 (23.5)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	4 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
ゆったり感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
血管穿刺部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (11.8)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.9)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8.2.6- 2　器官別大分類及び基本語による TEAE の概要（安全性集団）（続き）

	CR845 Dose (mg/kg)									Placebo
	0.002 (n=3)	0.004 (n=4)	0.006 (n=4)	0.008 (Males) (n=4)	0.008 (Females) (n=2)	0.010 (n=4)	0.016 (n=4)	0.024 (n=8)	0.040 (n=4)	(n=17)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)
ヘモグロビン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
心拍数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	7 (87.5)	3 (75.0)	3 (17.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	1 (25.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	1 (5.9)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (50.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (37.5)	2 (50.0)	1 (5.9)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8.2.6- 2　器官別大分類及び基本語による TEAE の概要（安全性集団）（続き）

	CR845 Dose (mg/kg)									Placebo
	0.002 (n=3)	0.004 (n=4)	0.006 (n=4)	0.008 (Males) (n=4)	0.008 (Females) (n=2)	0.010 (n=4)	0.016 (n=4)	0.024 (n=8)	0.040 (n=4)	(n=17)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
顔面感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.2.1.5)　MedDRA/J version11.1

表 2.7.6.8.2.6- 3　器官別大分類及び基本語による副作用の概要（安全性集団）

	CR845 Dose (mg/kg)									Placebo
	0.002 (n=3)	0.004 (n=4)	0.006 (n=4)	0.008 (Males) (n=4)	0.008 (Females) (n=2)	0.010 (n=4)	0.016 (n=4)	0.024 (n=8)	0.040 (n=4)	(n=17)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	1 (5.9)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	5 (62.5)	2 (50.0)	1 (5.9)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	4 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
ゆったり感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
心拍数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	7 (87.5)	3 (75.0)	3 (17.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	1 (25.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	1 (5.9)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (50.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8.2.6- 3　器官別大分類及び基本語による副作用の概要（安全性集団）（続き）

	CR845 Dose (mg/kg)									Placebo
	0.002 (n=3)	0.004 (n=4)	0.006 (n=4)	0.008 (Males) (n=4)	0.008 (Females) (n=2)	0.010 (n=4)	0.016 (n=4)	0.024 (n=8)	0.040 (n=4)	(n=17)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (37.5)	2 (50.0)	1 (5.9)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.4.1-3 Section 14.2.1.5)　　MedDRA/J version11.1

2.7.6.8.3 結論

- CR845 の 15 分間単回静脈内投与は、男性被験者では 0.024 mg/kg まで、不妊手術を受けた女性被験者では 0.008 mg/kg まで安全であり、忍容性が認められた。
- 試験期間中に試験の中止、重篤な有害事象の発現、死亡及び重度の有害事象の発現は認められなかった。試験期間中に高頻度で発現した治験薬に関連する有害事象は錯感覚（24 件）、体位性めまい（13 件）、疲労（12 件）、頻脈（11 件）及び浮動性めまい（10 件）であり、ほとんどが軽度で処置することなく改善した。
- 心電図、臨床検査結果において、試験期間中臨床的に有意な変化は認められなかった。
- CR845 0.04 mg/kg の投与を受けた 4 例中 2 例で立位心拍数がベースライン値より 40 bpm を超えて上昇した。これは治験実施計画書で事前に定めた中止基準に該当したが、無症状であったため「軽度の起立性頻脈」と診断され、収縮期血圧 20 mmHg 以上又は拡張期血圧 10 mmHg 以上の起立性の血圧低下は伴わなかった。
- 事前に定めた立位心拍数の中止基準に基づき、CR845 の 15 分間単回静脈内投与での MTD は、健康男性被験者で 0.024 mg/kg と考えられた。
- CR845 の全用量群において、血漿中濃度は静脈内投与で予測されるとおり投与終了直後にピークに達した（T_{max} 中央値：0.25～0.33 時間）。また、CR845 の健康成人における消失半減期は 1.77～2.18 時間であった。CR845 の C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} は 0.002～0.04 mg/kg の用量範囲で用量比例性が認められた。
- CR845 投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は各用量で約 57～81%であり、CR845 の健康成人における主な排泄経路は腎臓であると考えられた。
- RSS による鎮静レベルの評価では、大多数の被験者で、いずれの時点でもレベル 2 であった。RSS レベル 3 は 2 例のみであり、レベル 4 あるいはそれ以上の鎮静まで至った例は認められなかったことから、本用量範囲では CR845 は鎮静作用を示さないことが示された。
- CR845 の単回静脈内投与は健康男性被験者で利尿作用を示し、最低用量である 0.002 mg/kg 投与群を除いて、いずれの用量群においても CR845 投与後 12 時間の尿量はプラセボと比較して有意な増加が認められた。
- 尿量増加とバソプレシンレベル低下との関連性はなく、腎に直接作用していることが示唆された。さらに、尿量増加と、尿浸透圧上昇、電解質排泄量増加との関連も認められなかったことから、ナトリウム利尿作用ではなく水利尿作用であることが示唆された。
- 尿量増加は負の水分バランス及び立位脈拍数の上昇と関連していたが、仰臥位脈拍数は上昇しなかったことから、軽度の起立性頻脈は体液減少の二次的なものであると考えられた。
- CR845 の投与により急速かつ顕著な血清プロラクチン濃度の増加が認められた。プロラクチン濃度の最大値は、CR845 の T_{max} から約 45 分後に認められた。プロラクチン濃度は 12～24 時間以内に正常範囲へ回復し、臨床的な問題は認められなかった。
- CR845 の投与によるプロラクチン放出量及び尿量の増加は、末梢の κ オピオイド受容体占有の生理学的バイオマーカーと考えられる。低用量の CR845 でもこれらの反応が認められる

ことから、本剤は安全かつ良好な忍容性を示した 0.024 mg/kg までの全用量範囲で末梢 κ オピオイド受容体を活性化させることが示唆された。

- プロラクチンの放出、水利尿作用とは対照的に、これまでの臨床試験において起立性頻脈は κ オピオイドの薬理作用とは無関係であるとされていた。しかし、起立性の兆候は体液量減少の結果であることがよく知られており、本試験において負の体液バランスと起立性頻脈との間に実質的な関連性が示され、起立性頻脈は体液量減少の二次的な生理的現象であるとの解釈と矛盾しないことが示された。
- CR845 は、これまで開発されてきた κ オピオイド作動薬において用量制限の要因であった鎮静作用、精神異常や不快感の発現作用が認められず、事前に設定した MTD 中止基準を満たしたのは、0.04 mg/kg 群において 6 例中 2 例が、無症状の軽度起立性頻脈を示したのみであった。したがって、従来の製剤で認められた忍容できない中枢神経系の副作用を伴わない、より高用量の CR845 での治療を確立できる可能性がある。

2.7.6.9 海外薬物乱用可能性評価試験（CR845-CLIN1006）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.4.1-4 参照

2.7.6.9.1 試験方法

治験の標題： 健康な娯楽目的の多剤使用者においてCR845静脈内投与の相対的な乱用の可能性を4期クロスオーバー法により検討する無作為化単回投与二重盲検実薬及びプラセボ対照試験	
治験実施医療機関： 1施設（米国）	
治験期間： 試験開始日：2014年7月29日（最初の被験者のスクリーニング） 試験完了日：2014年10月3日（最後の被験者との連絡）	開発のフェーズ： 第I相
目的： <u>主要目的</u> 生涯及び最近の幻覚剤使用歴のある健康な娯楽目的の多剤使用者において、CR845静脈内投与の相対的な乱用の可能性をペンタゾシンの静脈内投与と比較する。 <u>副次目的</u> · CR845静脈内投与の相対的な乱用の可能性をプラセボと比較する。 · ペンタゾシン静脈内投与の相対的な乱用の可能性をプラセボと比較する（妥当性評価）。 · CR845の安全性及び薬物動態を検討する。 <u>探索的目的</u> CR845のPK及びPDパラメータの関連性を評価する。	
治験方法： 本試験は、生涯及び最近幻覚剤を使用した健康な娯楽目的の多剤使用者において、CR845の乱用の可能性を4期クロスオーバー法により検討する、単施設無作為化二重盲検実薬及びプラセボ対照試験とした。本試験は、スクリーニング期、入院期及びフォローアップ期で構成された。入院期では、投与期に組み入れるための適格性を判定するために、ナロキソンチャレンジテスト及び薬物識別テストで構成される適格性確認期を経た。投与期は、ペンタゾシン（0.5 mg/kg、静脈内投与）、プラセボ又はCR845（0.005又は0.015 mg/kg、静脈内投与）の単回投与の4期で構成され、各投与の間は48（±2）時間の休薬期間を設けた。被験者は8日間の投与期に静脈内ボーラス投与が行われた。試験手順は各投与日で同じであった。フォローアップ電話連絡は、クリニックを退院後7～10日以内に行われた。 スクリーニングを完了し、組み入れ基準に適格であった被験者は、適格性確認期を完了するために、Day 0に治験実施医療機関に入院した。適格性確認期には、被験者がオピオイド依存ではないことを確認するためのナロキソンチャレンジテスト及びペンタゾシンとプラセボを区別する被験者能力を確認するための薬物識別テストを実施した。	

ナロキソンチャレンジテスト：

ナロキソン塩酸塩 0.2 mg を静脈内ボーラス投与し、臨床オピオイド離脱症状スケール（COWS）のスコア評価により離脱の兆候又は症状の観察を実施した。COWS スコア 5 未満で、30 秒以内に離脱の兆候が生じなかった場合は、追加のナロキソン塩酸塩 0.6 mg を静脈内ボーラス投与した。再度 COWS 評価を実施し、5 分間離脱の兆候及び症状を観察した。離脱症状がみられなかった（すなわち、オピオイド依存ではなかった）被験者は、薬物識別テストへと進んだ。

薬物識別テスト：

被験者が忍容性を有し、ペンタゾシン 0.5 mg/kg 静脈内投与とプラセボの単回投与を区別できるかを確認するために薬物識別テストを実施した。2 期クロスオーバー、二重盲検、無作為化デザインの Day 1 及び Day 2 に、被験者はペンタゾシン又はプラセボを投与された。Day 2 の薬物識別テストの後かつ被験者を投与期に無作為化する前に、各被験者の試験データは非盲検化された。各適格性基準に従って、被験者が試験を継続するのに適格であるかどうかを判定するために、治験責任医師（又は被指名人）はメディカルモニターと結果をレビューした。適格とみなされた被験者のみが試験を継続した。

投与期：

薬物識別テスト及び休薬期間を完了した後、投与期を開始した。投与期のうち投与日は 4 日であり、各投与は 48（±2）時間の休薬期間を設けた。

すべての被験者が各薬剤を投与日に 1 回ずつ受けるように、投与は無作為化、二重盲検、クロスオーバー法にて行われた。

治験実施医療機関に滞在中、被験者は水分の摂取が推奨された。投与期を通じて、水分バランスは事前に指定された間隔で計算及び記録され、正常な水分バランスに近い状態を維持するために経口補水液を推奨するか、必要に応じて、治験責任医師の臨床的判断の下、5%ブドウ糖液（D5W）静脈内投与を行うことでバランスを維持した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

適格性確認期に登録された被験者は、約 42 例を投与期へ割り付け、36 例が完了する計画とした。適格性確認期への被験者登録例において 20%以上の女性を組み入れることとした。

解析時：

72 例が試験に参加し、ナロキソンチャレンジテストを受けた。69 例が薬物識別テストへ移行し、23 例が薬物識別テストで脱落し、さらに 2 例が試験から離脱した。投与期に移行した 44 例のうち、39 例が試験を完了した。投与期に組み入れられた 44 例を安全性解析対象集団及び修正 ITT 集団（MITT）とし、試験を完了した 39 例を完了集団とした。

対象及び主な組入れ基準：
オピオイド使用経験者、男性又は女性、18 歳以上 55 歳以下、BMI 19.0～33.0 kg/m^2、体重が 55 kg（121 ポンド）超、及び現在オピオイドに対する身体的に依存がない者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
ナロキソンチャレンジテスト：
初回投与としてナロキソン塩酸塩 0.2 mg が静脈内ボーラス投与され、その後 30 秒以内に離脱の兆候が生じなかった場合は、追加のナロキソン塩酸塩 0.6 mg を静脈内ボーラス投与した。
· ナロキソン塩酸塩注射、米国薬局方、0.4 mg/1 mL 複数回投与用バイアル（ロット番号：[redacted]）
薬物識別テスト：
ペンタゾシン 0.5 mg/kg 及びプラセボ（生理食塩水）の単回静脈内投与とし、投与間隔は 24 時間とした。
· ペンタゾシン、米国薬局方、30 mg/mL（ロット番号：[redacted]）
· プラセボ溶液（生理食塩水）（ロット番号：[redacted]、[redacted]）
投与期：
被験者は 1：1：1：1 の比率で、以下の 4 つの治験薬及び投与量の投与順（Sequence）のいずれかに無作為化された。
治験薬及び投与量：
· 投与 A：CR845 0.005 mg/kg 静脈内投与
· 投与 B：CR845 0.015 mg/kg 静脈内投与
· 投与 C：CR845 プラセボ静脈内投与
· 投与 D：ペンタゾシン 0.5 mg/kg 静脈内投与
投与順：
· Sequence 1：ABCD
· Sequence 2：BDAC
· Sequence 3：CADB
· Sequence 4：DCBA

全投与期間中、被験者はいずれかの静脈内ボーラス投与がされた。いずれの投与においても投与する注射液の容量は同じであった。被験者は投与前 2 時間及び投与後 4 時間は絶食させた。
CR845 治験薬：2 mL バイアル中に、[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH4.5）に濃度[redacted] mg/mL で溶解した CR845 を 1.2 mL 含有
ロット番号：[redacted]

投与期間：
適格性確認期及び投与期は、12 日間続く 1 回の入院期間中に実施された。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：
ペンタゾシン静脈内投与及びプラセボは、薬物識別テスト及び投与期で用いられた。いずれの

試験期でも、ペンタゾシンの投与量は 0.5 mg/kg 単回静脈内投与が用いられた。

- ペンタゾシン、米国薬局方、30 mg/mL（ロット番号：[redacted]）
- CR845 プラセボ（生理食塩水）（ロット番号：[redacted]）

評価基準：

薬物動態評価：

以下の PK パラメータは標準のノンコンパートメント法を用いて、ペンタゾシン及び CR845 について算出した。

- T_{max}：各被験者の最高血漿中濃度到達時間
- C_{max}：各被験者の最高血漿中濃度
- $AUC_{0\text{-}5min}$、$AUC_{0\text{-}0\ 25h}$、$AUC_{0\text{-}0\ 5h}$、$AUC_{0\text{-}1h}$、$AUC_{0\text{-}2h}$、$AUC_{0\text{-}4h}$、$AUC_{0\text{-}8h}$
- $AUC_{0\text{-}t}$：0～最終濃度測定時点までの血漿中濃度時間曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}INF}$：無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積。これは $AUC_{0\text{-}t}$ に消失速度定数に対する最後の定量可能な血漿中濃度の比率を加えた合計として計算された。
- AUC_{extrap}（%）：$AUC_{0\text{-}INF}$ の外挿部分の割合
- K_{el}：みかけの終末相消失速度定数
- $T_{1/2}$：みかけの終末相薬物消失半減期
- AQ（薬物乱用比） $= C_{max}/T_{max}$
- CL：みかけの全身クリアランス
- Vd：みかけの分布容積

薬力学評価：

乱用の可能性は、投与期において以下の手法によって評価された。

主要評価項目：

- 双極性 0～100 ポイントの視覚的アナログスケール（VAS）による薬物嗜好性

副次評価項目：

- 単極性 0～100 ポイントの VAS による Drug Effects Questionnaire（DEQ）（何らかの薬物効果、高揚感、良好な効果、悪影響、憂鬱、悪心、眠気、めまい、朦朧、浮遊感、孤立感、及び何らかの幻覚）
- 双極性 0～100 ポイントの VAS による覚醒／眠気
- 双極性 0～100 ポイントの VAS による Take Drug Again Assessment（TDAA）
- 双極性 0～100 ポイントの VAS による Overall Drug Liking
- 単極性 0～100 ポイントの VAS による薬物類似性
- Hallucinogen Rating Scale（HRS）
- Price Value Assessment Questionnaire（PVAQ）
- 瞳孔測定

CR845 の 2 つの投与量に対する PK パラメータ及び PD パラメータと、PD の主要評価項目である薬物嗜好性との関連性をグラフによって要約した。以下のプロットを投与群別に繰り返し

た。

- AUE vs. AUC［0-5 min、0-0.25 h、0-0.5 h、0-1 h、0-2 h、0-4 h、0-8 h］
- AUE［0-5 min、0-0.25 h、0-0.5 h、0-1 h、0-2 h、0-4 h、0-8 h］ vs. C_{max}
- AUE［0-5 min、0-0.25 h、0-0.5 h、0-1 h、0-2 h、0-4 h、0-8 h］ vs. T_{max}
- AUE［0-5 min、0-0.25 h、0-0.5 h、0-1 h、0-2 h、0-4 h、0-8 h］ vs. AQ（C_{max}/T_{max}）
- ピーク効果（E_{max}）vs. AQ（C_{max}/T_{max}）
- E_{max} vs. T_{max}
- E_{max} vs. C_{max}

安全性評価：

試験期間中、以下の安全性評価が行われた。

- 嘔吐エピソードを含む有害事象の種類、発生率及び重症度
- 身体検査
- バイタルサイン（仰臥位及び立位での血圧、呼吸数、脈拍数、酸素飽和度、及び口腔体温）
- 仰臥位での 12 誘導心電図
- 水分バランス及び血清ナトリウムモニター
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）

統計手法：

薬物動態：

ペンタゾシン静脈内投与及び CR845 の血漿中濃度の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

薬力学：

薬力学評価の主要評価項目（薬物嗜好性 E_{max}）の主たる解析は、共分散分析（投与順、期間、及び治療群による固定効果、並びに治療順にネスト化された被験者を変量効果とする混合モデル）で構成された。

最初に、ペンタゾシン（投与 D）に対する CR845 0.015 mg/kg 静脈内投与（投与 B）の検定を両側 α=0.05 の有意水準で行い、有意である場合、ペンタゾシン（投与 D）に対する CR845 0.005 mg/kg 静脈内投与（投与 A）の検定を両側 α=0.05 の有意水準で行う、ステップダウンの手順を用いた。最初の比較が有意でなかった場合、両側 α=0.025 の有意水準で 2 回目の比較を行った。α レベルが 0.05 を超えないように抑えるため、このステップダウンの手順を主たる仮説に用いた。

混合モデルの最小二乗平均とその 95%信頼区間を、各治療に対して提示した。同様に、最小二乗平均の差（95%信頼区間と併せて）を、治療の対比較に対して提示した。

主たる比較は、薬物嗜好性 E_{max} における、ペンタゾシンと CR845 0.005 mg/kg 静脈内投与及び CR845 0.015 mg/kg 静脈内投与の比較とした。他のすべての比較は副次的なものとした。主要評価項目である薬物嗜好性のピーク効果の減少率は、ペンタゾシン 0.5 mg/kg を対照として用い、各 CR845 投与について算出した。

水分バランス、被験者ごとのトイレ休憩回数及び被験者ごとのトイレ休憩時間の合計時間について、各治療の要約統計量を算出した。
安全性：
適格性確認期及び投与期における有害事象は、MedDRA を用いて器官別大分類及び基本語にコード化した。
投与後の規定されたバイタルサインは、必要に応じて時点及び体位ごとに、安全性解析集団における各治療の要約統計量を算出した。加えて、投与後の規定されたバイタルサインについて、時点ごとにベースライン値からの変化量の要約統計量を算出した。
尿量、水分摂取量、水分バランス、累積水分バランス及び単位時間あたりの尿量は、治療及び時間間隔ごとに要約した。
血清ナトリウム含む継続的な臨床検査測定値（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）及び退院／早期終了時のベースライン値からの変化は、検査項目及び来院ごとに、要約統計量を算出した。正常又は異常に分類される尿検査のカテゴリー別検査結果は、検査項目及び来院ごとに、各カテゴリーの被験者数及び割合を用いて要約した。基準範囲外の値への変動は、検査項目ごとに退院／早期終了時について示され、ベースラインから変動があった被験者数及び割合を要約した。
12 誘導心電図の結果は、正常、臨床的に重要でない異常、又は臨床的に重要である異常として判定され、その判定は来院ごとに、被験者数及び割合を用いて要約した。

2.7.6.9.2 試験結果

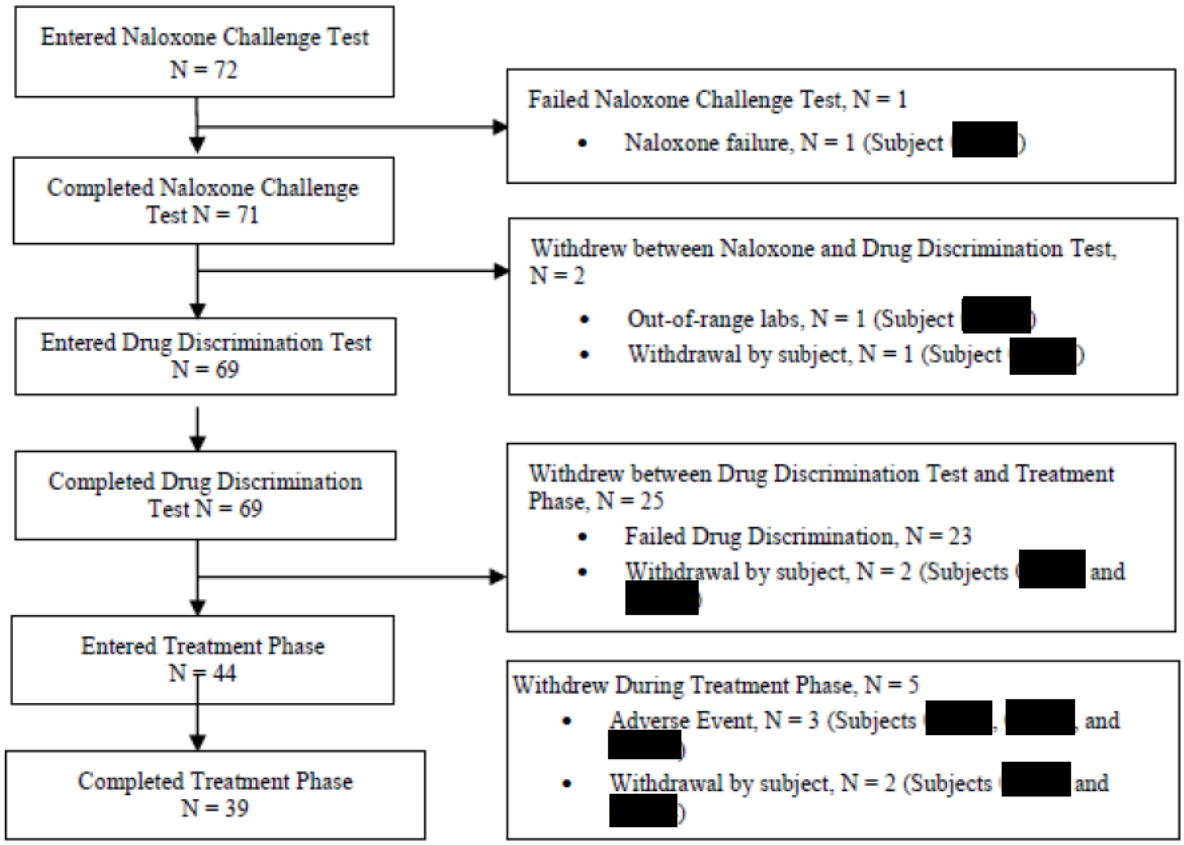
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.9.2.1- 1 に、解析対象集団の内訳を表 2.7.6.9.2.1- 1 に示した。

72 例の被験者が本試験に組み入れられ、ナロキソンチャレンジテストを行った。このうち 2 例は本試験の組み入れ基準を満たさなかった。被験者番号[redacted]はナロキソンチャレンジテストで脱落し、被験者番号[redacted]は臨床検査値が組み入れ基準から逸脱していたため、本試験への参加は不可となった。被験者番号[redacted]は、家族が死亡したため適格性確認期の前に脱落した。薬物識別テストに参加した 69 例のうち 25 例が中止した。中止理由はペンタゾシン及びプラセボの識別ができなかった（23 例）、及び被験者による同意撤回（2 例）であった。

44 例が投与期に無作為化され、39 例が投与期を完了した。投与期を完了しなかった 5 例のうち、3 例は有害事象のために試験を中止し、2 例は同意撤回であった。

図 2.7.6.9.2.1- 1　被験者の内訳



(Source: 5.3.4.1-4 Table 14.1-1, Table 14.1-2, Table 14.1-3, Listing 16.2.1-1, and Listing 16.2.4-1)

表 2.7.6.9.2.1- 1　全解析集団の内訳

Sequence	Qualification Safety Population	Modified Intention-to-Treat (MITT) Population	Safety Population	Completer Population	Pharmacokinetic (PK) Population	Per-Protocol (PP) Population
Qualification Phase	69					
Passed Naloxone Challenge Test	69					
Qualification Sequence 1: YZ	35					
Qualification Sequence 2: ZY	34					
Treatment Phase		44	44	39	43	39
Sequence 1: ABCD		11	11	10	11	10
Sequence 2: BDAC		11	11	10	11	10
Sequence 3: CADB		11	11	9	10	9
Sequence 4: DCBA		11	11	10	11	10

Drug Discrimination Treatment Y: 0.5 mg/kg Pentazocine; Drug Discrimination Treatment Z: Placebo (normal saline).

Treatment A: CR845 IV 0.005 mg/kg; Treatment B: CR845 IV 0.015 mg/kg; Treatment C: CR845 Placebo IV; Treatment D: Pentazocine IV 0.5 mg/kg.

(Source: 5.3.4.1-4 Table 14.1-1)

2.7.6.9.2.2 被験者背景

適格性確認期安全性集団及びMITT／安全性集団における被験者背景を表2.7.6.9.2.2-1に示した。MITT／安全性集団では、ほとんどの被験者が男性（79.5%）及び白人（86.4%）であり、非ヒスパニック系及び非ラテン系（88.6%）であった。平均年齢（SD）は28.0（7.72）歳で、19～55歳の範囲であった。

表 2.7.6.9.2.2-1　被験者背景（適格性確認期安全性集団及びMITT／安全性集団）

	Qualification Safety Population (N=69)	MITT/Safety Population (N=44)
Race, n (%)		
American Indian or Alaska Native	1 (1.4)	1 (2.3)
Asian	4 (5.8)	2 (4.5)
Black or African American	2 (2.9)	2 (4.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)
White	60 (87.0)	38 (86.4)
Other	2 (2.9)	1 (2.3)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	11 (15.9)	5 (11.4)
Not Hispanic or Latino	58 (84.1)	39 (88.6)
Sex, n (%)		
Male	53 (76.8)	35 (79.5)
Female	16 (23.2)	9 (20.5)
Age (years)		
Mean (SD)	27.6 (7.49)	28.0 (7.72)
Median	25.0	25.5
Min, Max	18.0, 55.0	19.0, 55.0
Weight (kg)		
Mean (SD)	72.5 (11.16)	72.1 (11.04)
Median	72.3	71.2
Min, Max	55.5, 109.5	57.4, 109.5
Height (cm)		
Mean (SD)	173.4 (8.30)	173.3 (8.31)
Median	173.5	173.0
Min, Max	157.0, 192.0	158.0, 187.5
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	24.1 (3.10)	24.0 (3.08)
Median	23.4	23.3
Min, Max	19.4, 32.5	19.4, 32.5

BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; MITT = Modified Intention-to-Treat; SD = standard deviation
(Source: 5.3.4.1-4 Table Table 14.1-4, Table 14.1-5, Table 14.1-6)

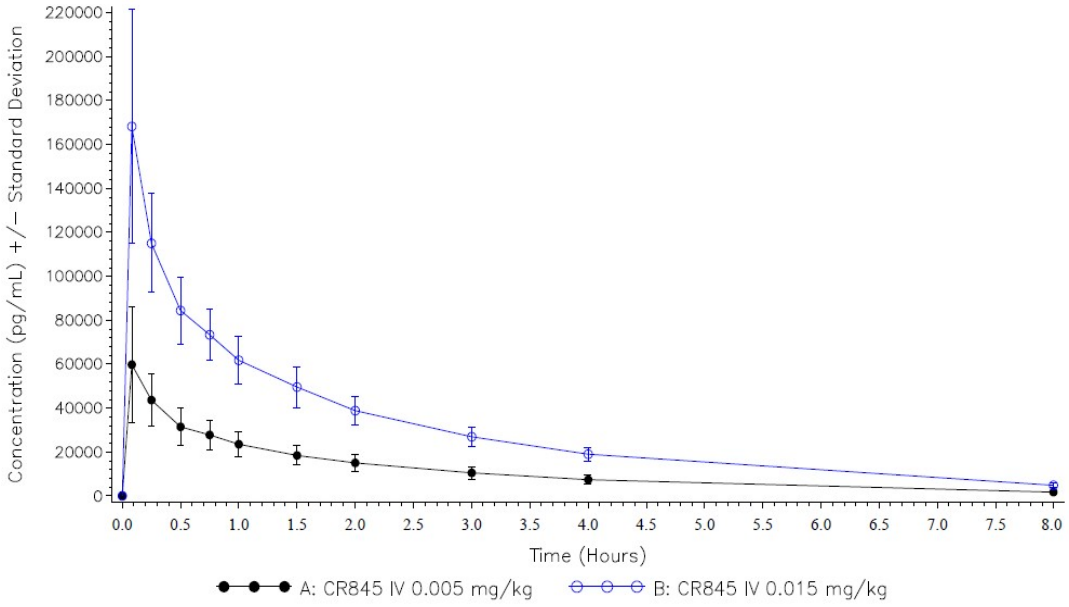
2.7.6.9.2.3 薬物動態

CR845 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.9.2.3- 1 に、血漿中 PK パラメータの要約を表 2.7.6.9.2.3- 1 に示した。

血漿中 CR845 濃度は 0.005 mg/kg から 0.015 mg/kg へ投与量が増加するとともに増加した。CR845 0.005 mg/kg 及び CR845 0.015 mg/kg 静脈内投与ともに、T_{max} の中央値は 0.08 時間を示し、同様であった。C_{max} を示した後、血漿中濃度は徐々に低下し、いずれの CR845 投与群も、並行かつ類似した消失相を示した。C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は CR845 の投与量に応じて増加し、0.005 mg/kg から 0.015 mg/kg と 3 倍の投与量増加に対して約 2.5 倍を超える程度の増加が認められた。

ペンタゾシンの PK パラメータは事前に報告されている本化合物の情報と概ね一致していた。

図 2.7.6.9.2.3- 1　CR845 血漿中濃度推移（平均値±SD）（薬物動態集団）



IV = intravenous

(Source: 5.3.4.1-4 Figure 14.2.10-3)

表 2.7.6.9.2.3- 1　血漿中 PK パラメータの要約（薬物動態集団）

Parameter	CR845 IV 0.005 mg/kg (N=41)	CR845 IV 0.015 mg/kg (N=40)	Pentazocine (N=40)
C_{max} (pg/mL)			
Mean (SD)	61946 (23922.6)	168800 (52577.5)	295850 (197666.6)
CV%	38.6	31.1	66.8
Median (Q1, Q3)	54800 (44100, 81600)	162500 (123500, 189500)	232500 (135500, 483000)
Min, Max	30700, 120000	95400, 311000	82900, 759000
T_{max} (h)			
Mean (SD)	0.11 (0.065)	0.09 (0.038)	0.18 (0.188)
Median (Q1, Q3)	0.08 (0.1, 0.1)	0.08 (0.1, 0.1)	0.08 (0.1, 0.3)
Min, Max	0.1, 0.3	0.1, 0.3	0.1, 0.8
AUC_{0-t} (h*pg/mL)			
Mean (SD)	94026 (23806.0)	246013 (40075.8)	487436 (133507.1)
CV%	25.3	16.3	27.4
Median (Q1, Q3)	89656 (81235, 103058)	239823 (221852, 272922)	459146 (388705, 544971)
Min, Max	52832, 158794	179773, 339489	292242, 855974
$T_{1/2}$ (h)			
Mean (SD)	2.03 (0.172)	2.02 (0.171)	3.73 (1.245)
Median (Q1, Q3)	2.01 (1.9, 2.1)	1.99 (1.9, 2.1)	3.34 (3.2, 3.6)
Min, Max	1.6, 2.4	1.7, 2.4	2.4, 8.0
Vd (mL/kg)			
Mean (SD)	155 (39.3)	171 (28.0)	4280 (1079.8)
Median (Q1, Q3)	154 (127, 172)	168 (152, 191)	4332 (3710, 4831)
Min, Max	83, 245	119, 224	506, 6689

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; Q = quartile; SD = standard deviation; T_{max} = time to peak effect; $T_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination half-life; Vd = apparent volume of distribution
(Source: 5.3.4.1-4 Table 14.2.10-3)

2.7.6.9.2.4 薬力学

薬物嗜好性スコアの推移を図 2.7.6.9.2.4- 1 に示した。

ペンタゾシンの結果は、κ 受容体アゴニスト作用及び μ 受容体パーシャルアゴニスト作用を併せ持つ中枢作用性オピオイドを静脈内投与したときに想定される作用と一貫性のある結果であった。陽性対照としてのペンタゾシンの妥当性を支持する主な所見として、以下が含まれる。

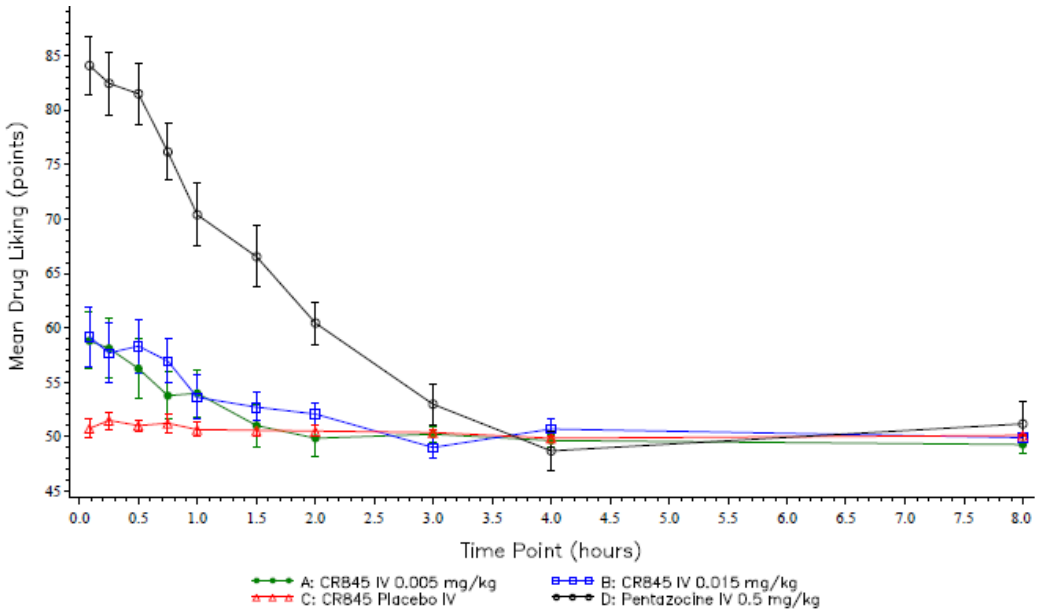
- 薬物嗜好性 E_{max} はプラセボよりペンタゾシンの方が統計的に有意に大きかった（88.0 対 52.5）。ペンタゾシンの最大平均スコアは投与 5 分後に観察され、ペンタゾシンの作用は長時間持続した。
- ペンタゾシンにおける Drug Effects Questionnaire（DEQ）の良好な効果、高揚感、めまい、朦朧、浮遊感及び孤立感のスコアの中央値はプラセボより有意に大きかった。
- Take Drug Again、Overall Drug Liking 及び Price Value Assessment において、プラセボよりペンタゾシンのスコアの方が統計的に有意に大きいことが確認された。
- オピオイドとしての識別可能性は、プラセボに比較してペンタゾシンで統計的に有意に高かった。
- Hallucinogen Rating Scale のすべてのサブスケールにおいて、プラセボよりペンタゾシンのスコアの方が統計的に有意に大きいことが確認された。

・ 瞳孔直径においては、プラセボよりペンタゾシンの方が統計的に有意な減少が確認され、これは中枢神経系を介するオピオイド作用を示していた。

ペンタゾシンより CR845 の方が乱用の可能性が小さいことを支持する主な所見として、以下が含まれる。

・ いずれの CR845 投与群においても、薬物嗜好性 E_{max} は、ペンタゾシンに比較して統計的に有意に小さく、用量依存性も認められなかった。CR845 投与群における DEQ の良好な効果、高揚感、めまい、朦朧、浮遊感、及び孤立感のスコアは薬物嗜好性と同様に低かった。
・ Take Drug Again、Overall Drug Liking 及び Price Value Assessment において、ペンタゾシンと比較し、いずれの CR845 投与群のスコアも統計的に有意に小さいことが確認された。また、Take Drug Again 及び Overall Drug Liking（8 時間）においてはプラセボとの統計的な有意差はなかった。対照的に、ペンタゾシン再投与への強い嗜好性及び要望があった。
・ オピオイドとしての識別可能性は、ペンタゾシンに比較して CR845 投与群で統計的に有意に低かった。
・ 意欲を除く Hallucinogen Rating Scale のすべてのサブスケールにおいて、ペンタゾシンよりいずれの CR845 投与群も統計的に有意に小さいことが確認され、幻覚作用は示さなかった。
・ 瞳孔直径においては、ベースラインからの変化における CR845 投与群及びプラセボ間で統計的な有意差はなかった。これは、CR845 が中枢性の μ オピオイドアゴニスト作用がないことと一致した結果であった。
・ これらの乱用の可能性の評価において、CR845 投与群間での統計的な有意差は一貫して認められなかった。

図 2.7.6.9.2.4- 1　薬物嗜好性スコアの推移（平均値±SE, MITT 集団）



IV = intravenous; MITT = Modified Intention-to-Treat; SE = Standard Error

(Source: 5.3.4.1-4 Figure 14.2.1-1)

2.7.6.9.2.5 安全性

有害事象の要約を表 2.7.6.9.2.5- 1 に、器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要を表 2.7.6.9.2.5- 2 に示した。

- 概して、いずれの投与群においても十分な忍容性を示し、すべての有害事象は軽度又は中等度であった。また、ペンタゾシン投与時の有害事象は、オピオイド関連の典型的な事象であった。
- 投与期において、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ投与時（14.6%）と比べて、CR845 0.005 mg/kg、CR845 0.015 mg/kg 及びペンタゾシン投与時（それぞれ 24.4%、40.0%及び 32.5%）の方が高かった。治験責任医師が治験薬との因果関係ありと判断した有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は、CR845 0.005 mg/kg 及びプラセボ投与時（それぞれ 14.6%及び 9.8%）と比べて、CR845 0.015 mg/kg 及びペンタゾシン投与時（いずれも 27.5%）の方が高かった。
- 中止に至った有害事象は 3 例でみられ、2 例が CR845 0.005 mg/kg 投与後に中止し（不安及び注射部位静脈炎）、1 例がペンタゾシン投与後に中止した（筋痙縮）。中止に至った有害事象のうち、CR845 との因果関係ありと判断された有害事象は不安のみであった。
- 死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。
- 本試験中の血清ナトリウム測定を含む臨床検査では、本試験の条件下では CR845 静脈内投与に関する安全性の懸念事項は示さなかった。
- CR845 投与後の尿量の増加にもかかわらず、積極的な水分摂取が水分バランスの維持に寄与したことから、水分バランスは投与群を通じてほとんどの時点において同様であり、各間隔における全体の水分バランスは比較的中立に近い状態を維持していた。
- 投与期の CR845 投与後において、血清ナトリウム及び起立時の心拍数の平均値の上昇が認められたが、治験責任医師が臨床的に有意と判断した平均値の変動はなかった。
- いずれの被験者も血清ナトリウム濃度及び仰臥位の心拍数に基づく、安全上の中止条件は満たさなかった。

表 2.7.6.9.2.5- 1　有害事象の要約

Subjects with	n (%)			
	CR845 IV 0.005 mg/kg (N=41)	**CR845 IV 0.015 mg/kg (N=40)**	**CR845 Placebo (N=41)**	**Pentazocine (N=40)**
At least one AE	10 (24.4)	16 (40.0)	6 (14.6)	13 (32.5)
At least one AE related AE	6 (14.6)	11 (27.5)	4 (9.8)	11 (27.5)
At least one AE unrelated AE	6 (14.6)	8 (20.0)	2 (4.9)	3 (7.5)
At least one AE serious AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one AE resulting in discontinuation	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
At least one related AE	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one unrelated AE	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
At least one mild AE	10 (24.4)	16 (40.0)	6 (14.6)	13 (32.5)
At least one moderate AE	2 (4.9)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one severe AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = adverse event; IV = intravenous

Note: All AEs are treatment-emergent adverse events; related AEs were possibly, probably, or definitely related

(Source: 5.3.4.1-4 Table 14.3.1-2)

表 2.7.6.9.2.5- 2　器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要（安全性集団）

	副作用				因果関係問わない			
	CR845 0.005 mg/kg	**CR845 0.015 mg/kg**	**CR845 プラセボ**	**ペンタゾシン 0.5 mg/kg**	**CR845 0.005 mg/kg**	**CR845 0.015 mg/kg**	**CR845 プラセボ**	**ペンタゾシン 0.5 mg/kg**
器官別大分類 基本語	**被験者（%） N=41**	**被験者（%） N=40**	**被験者（%） N=41**	**被験者（%） N=40**	**被験者（%） N=41**	**被験者（%） N=40**	**被験者（%） N=41**	**被験者（%） N=40**
耳および迷路障害	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0
耳不快感	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
眼障害	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (2.4)	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0
眼充血	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
視力障害	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
胃腸障害	2 (4.9)	5 (12.5)	1 (2.4)	9 (22.5)	3 (7.3)	7 (17.5)	1 (2.4)	9 (22.5)
腹部不快感	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0
腹痛	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.4)	2 (5.0)	0	0
上腹部痛	0	2 (5.0)	0	0	0	2 (5.0)	0	0
便秘	0	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	2 (5.0)	0	1 (2.5)
消化不良	1 (2.4)	0	0	0	2 (4.9)	1 (2.5)	0	0
悪心	1 (2.4)	0	0	5 (12.5)	1 (2.4)	1 (2.5)	0	5 (12.5)
嘔吐	0	1 (2.5)	1 (2.4)	5 (12.5)	0	2 (5.0)	1 (2.4)	5 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.9)	2 (5.0)	0	2 (5.0)	2 (4.9)	4 (10.0)	0	2 (5.0)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0
胸部不快感	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
悪寒	1 (2.4)	0	0	2 (5.0)	1 (2.4)	0	0	2 (5.0)
異常感	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
体温変動感	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
注射部位静脈炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
臨床検査	0	1 (2.5)	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)	1 (2.4)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)	0
心拍数増加	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.5)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)	0

表 2.7.6.9.2.5- 2　器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要（安全性集団）（続き）

	副作用				因果関係問わない			
	CR845 0.005 mg/kg	**CR845 0.015 mg/kg**	**CR845 プラセボ**	**ペンタゾシン 0.5 mg/kg**	**CR845 0.005 mg/kg**	**CR845 0.015 mg/kg**	**CR845 プラセボ**	**ペンタゾシン 0.5 mg/kg**
器官別大分類 基本語	**被験者（%） N=41**	**被験者（%） N=40**	**被験者（%） N=41**	**被験者（%） N=40**	**被験者（%） N=41**	**被験者（%） N=40**	**被験者（%） N=41**	**被験者（%） N=40**
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	3 (7.3)	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (2.5)
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0
鼡径部痛	1 (2.4)	0	0	0	2 (4.9)	1 (2.5)	0	0
筋痙縮	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)	1 (2.5)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
神経系障害	4 (9.8)	7 (17.5)	1 (2.4)	7 (17.5)	4 (9.8)	9 (22.5)	1 (2.4)	7 (17.5)
浮動性めまい	1 (2.4)	5 (12.5)	0	2 (5.0)	1 (2.4)	5 (12.5)	0	2 (5.0)
頭痛	3 (7.3)	2 (5.0)	1 (2.4)	4 (10.0)	3 (7.3)	4 (10.0)	1 (2.4)	4 (10.0)
感覚鈍麻	2 (4.9)	1 (2.5)	0	1 (2.5)	2 (4.9)	1 (2.5)	0	1 (2.5)
振戦	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.5)
精神障害	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)
不安	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
解離	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)	0	0	0	2 (4.9)	0	1 (2.4)	2 (5.0)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
減呼吸	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)
多汗症	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)
血管障害	0	0	0	3 (7.5)	1 (2.4)	0	0	3 (7.5)
血腫	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
ほてり	0	0	0	3 (7.5)	0	0	0	3 (7.5)

MedDRA/J Version 17.0
(Source: 5.3.4.1-4 Table 14.3.1-4)

2.7.6.9.3 結論

本試験は、オピオイド及び幻覚剤の使用歴のある、娯楽目的の多剤使用者による CR845 の乱用の可能性は低いことを示した。すべての投与群で忍容性は良好であり、すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

2.7.6.10 海外呼吸刺激作用評価試験（CR845-CLIN1009）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.4.1-5 参照

2.7.6.10.1 試験方法

治験の標題： 健康成人においてCR845静脈内投与の呼吸刺激への影響を3期クロスオーバー法により評価する無作為化単回投与二重盲検プラセボ対照試験	
治験実施医療機関： 1施設（カナダ）	
治験期間： 2017年2月6日～2017年2月25日	開発のフェーズ： 第I相
目的： 主要目的： 健康成人において、2用量（1 μg/kg及び5 μg/kg）のCR845静脈内投与における呼吸刺激に対する影響を、経皮的酸素飽和度（SpO_2）及び呼気終末二酸化炭素分圧（$ETCO_2$）を主要評価項目としてプラセボと比較し評価する。 副次目的： 健康成人において、2用量（1 μg/kg及び5 μg/kg）のCR845静脈内投与における安全性をプラセボと比較し評価する。	
治験方法： 本試験は、健康成人において2用量（1 μg/kg及び5 μg/kg）のCR845静脈内投与における呼吸刺激に対する影響をプラセボと比較し評価するための、単施設での3期クロスオーバー法の無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。 本試験はスクリーニング期（Visit 1）、治療期（Visit 2）及び電話によるフォローアップより構成された。 スクリーニング期（Visit 1）は、治験薬初回投与前21日以内の来院時に行われ、本試験への被験者適格性を判定した。 スクリーニングを完了した被験者は、治療期（Visit 2）の実施のために臨床研究ユニット（CRU）にDay -1に入院し、試験継続の適格性が評価された。治療期はCRUでの5日（4泊）の滞在により構成された。被験者は無作為化二重盲検下で、3つの治験薬（プラセボ、CR845 1 μg/kg及びCR845 5 μg/kg）の各単回静脈内ボーラス投与を受けた。 治験薬投与は治療期のDay 1、2及び3のおおよそ午前8時（±2時間）に行い、休薬期間は約24時間（±2時間）とした。安全性の評価は投与前から各治験薬の投与後24時間まで行った。$ETCO_2$、SpO_2及び呼吸数の継続的モニタリングについては、少なくとも投与後4時間まで実施した。被験者が著しい呼吸抑制に至った場合には、医学的介入を行うこととした。被験者はDay 4（Day 3での投与の約24時間後）の評価終了後、治験責任医師/治験分担医師又は指名された者の判断のもと、退院した。治験薬投与後に有害事象が発現し、退院後の追跡調査が必要とな	

った場合、被験者に来院を促した。
治療期終了後約 24～72 時間後に、健康状態の確認を行った。
有害事象が報告された場合、安全性評価（例：バイタルサイン、臨床検査、身体検査、心電図［ECGs］）のために、被験者に来院を促す、又は外部の医師を紹介した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：
少なくとも 12 例の被験者からの評価可能なデータを取得するため、約 15 例を無作為化した。
解析時：
15 例

対象及び主な組入れ基準：
健康な男性又は女性、18 歳以上 55 歳以下、BMI 19.0～33.0 kg/m^2、体重が 60.0 kg 以上 135 kg 未満の者。
呼吸抑制を悪化させるような症状や兆候を有する者は除外した（例：閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸、上気道抵抗症候群、慢性閉塞性肺疾患及びうっ血性心不全を含む睡眠時呼吸障害）。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
CR845 1 μg/kg 及び 5 μg/kg、静脈内ボーラス投与
ロット番号：[redacted]（[redacted] mg/mL）、[redacted]（[redacted] mg/mL）

投与期間：
治験薬は単回静脈内ボーラス投与により投与した。試験期間は約 3 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：
プラセボ、静脈内ボーラス投与
ロット番号：[redacted]

評価基準：
主要評価項目：
· $ETCO_2$（mmHg）：ベースラインと比較して 10 mmHg 以上の $ETCO_2$ の上昇、又は $ETCO_2$＞50 mmHg（30 秒以上継続）の発生率
  SpO_2（%）：SpO_2 低下（＜92%：30 秒以上継続）の発生率
副次評価項目：
· SpO_2（%）
  - SpO_2 ＜92%（30 秒以上継続）に至る平均時間
  - SpO_2 ＜92%（30 秒以上継続）を示した平均時間
  - 投与後の SpO_2 低下の最大値
  - 投与後の SpO_2 の平均値
· $ETCO_2$（mmHg）
  - ベースラインと比較して 10 mmHg 以上の $ETCO_2$ 上昇の発現、又は $ETCO_2$＞50 mmHg（30

秒以上継続）に至る平均時間
- ベースラインと比較して 10 mmHg 以上の $ETCO_2$ 上昇の発現、又は $ETCO_2$＞50 mmHg（30 秒以上継続）を示した平均時間
- ベースラインの $ETCO_2$ の平均値
- 投与後の $ETCO_2$ 上昇の最大値
- 投与後の $ETCO_2$ の平均値

· 呼吸数（回/分）
- 呼吸数低下（＜10 回/分、又はベースラインと比較して 30%以上の呼吸数の低下（30 秒以上継続））の発生率
- 呼吸数低下（＜10 回/分の発現、又はベースラインと比較して 30%以上の呼吸数の低下（30 秒以上継続））までに至る平均時間
- 呼吸数低下（＜10 回/分の発現、又はベースラインと比較して 30%以上の呼吸数の低下（30 秒以上継続））を示した平均時間
- 投与後の呼吸数低下の最大値
- 投与後の呼吸数の平均値

· 有害事象
· バイタルサイン（血圧、心拍数及び口腔体温）
· 心電図
· 臨床検査結果（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）
· 身体所見
· 著しい $ETCO_2$ 上昇又は SpO_2 低下の発生ごとに実施した医学的介入の種類

統計手法：

呼吸評価項目及びバイタルサイン：

呼吸評価項目（SpO_2、$ETCO_2$ 及び呼吸数）は、必要に応じて要約統計量及び度数分布表を示した。バイタルサインについては、各観察時点の絶対値及びベースラインからの変化の要約統計量を算出した。

有害事象：

治験責任医師又は治験分担医師からの報告において使用された元の用語は、国際医薬用語集（MedDRA、version 19.1）を用いてコーディングした。

被験者の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の件数及び発現頻度については、器官別大分類、基本語、及び治療群によって要約され、各治療群においては重症度及び治験薬との関連性によって要約された。TEAE は新たに発現した、もしくは重症度又は頻度が治験薬投与後から試験の最後の手順（すなわち、フォローアップの電話）までに悪化した、すべての有害事象とした。休薬期間に発現した TEAE については、発現した前の期間に受けた治療に関連する治療下での TEAE とした。

その他の安全性評価：
心電図評価（絶対値及びベースラインからの変化）は、要約統計量を算出した。頻度（件数及び発生率）は、各観察時期及び治療順序ごとに算出した。
臨床検査データは、臨床検査の種類と観察時期ごとに要約した。臨床検査の異常値については、高値／低値のフラグと共にリスト化した。
身体検査の異常は、治療群及び被験者ごとにリスト化した。
併用薬について、収集された元の用語は、WHO ドラッグディクショナリ（WHO-DD 2016 年 9 月）を用いて、薬剤クラス（ATC レベル 2）及び基本語にコーディングした。併用薬は、治療群及び被験者ごとにリスト化した。
被験者背景及びベースライン特性：
無作為化された集団における被験者背景とベースライン特性（年齢、性別、人種、民族、体重、身長、BMI 及び妊娠可能性）は、要約統計量（連続変数における被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値、並びにカテゴリ変数における被験者の割合）を算出した。
病歴は、国際医薬用語集（MedDRA、version 19.1）を用いてコーディングし、被験者及び無作為化された順序ごとにリスト化した。
前治療薬は、WHO ドラッグディクショナリ（WHO-DD 2016 年 9 月）を用いた 12 桁のコードを割り当て、被験者及び無作為化された順序ごとにリスト化した。
被験者の内訳は、治療順序ごと及び全体で示した。結果の要約には、各解析集団の被験者数、試験を完了した被験者数、早期中止となった被験者数、及び早期中止の理由を示した。試験における選択除外基準、試験実施、被験者管理、及び被験者評価に関連するすべての逸脱を表示した。

2.7.6.10.2 試験結果

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び解析対象集団の概要を表 2.7.6.10.2.1- 1 に示した。

合計 15 例の被験者が、各治療順序に 5 例ずつ無作為化された。すべての被験者は試験を完了した。

表 2.7.6.10.2.1- 1　被験者の内訳及び解析対象集団（無作為化集団）

Disposition	Sequence ABC (N=5) n (%)	Sequence BCA (N=5) n (%)	Sequence BAC (N=5) n (%)	Overall (N=15) n (%)
Screened Subjects				15
Randomized Subjects	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
Included in Safety Population	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
Subject Completed the Study	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
Subject who Discontinued Early from Study	0	0	0	0
Discontinuation Reason [a]				
Adverse event	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Voluntary withdrawal of consent	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Study termination	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Note: Treatment A: Placebo administered intravenously; Treatment B: CR845, 1 µg/kg administered intravenously; Treatment C: CR845, 5 µg/kg administered intravenously.
N = Number of subjects in Randomized Population.
Percentages are based on N.
[a] Percentages for discontinuation reasons are based on the number of subjects who discontinued early from the study.
(Source: 5.3.4.1-5 Table 14.1.1)

2.7.6.10.2.2 被験者背景

被験者背景及びベースライン特性を表 2.7.6.10.2.2- 1 に示した。被験者の大部分（73.3%）は男性であった。本試験では、白人及び黒人／アフリカ系アメリカ人の被験者の割合は等しく（それぞれ 40.0%）、残りの被験者はアジア人（20.0%）であった。全体の年齢範囲は 27～54 歳で、平均年齢（SD）は 38.3（7.82）歳であった。全被験者において、BMI は 24～33 kg/m^2 の範囲であり、平均値（SD）は 25.6（2.38） kg/m^2 であった。

表 2.7.6.10.2.2- 1　被験者背景及びベースライン特性（無作為化集団）

		Treatment Sequence			Overall
		ABC (N=5)	BCA (N=5)	BAC (N=5)	(N=15)
Sex, n (%)	Male	3 (60.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	11 (73.3)
	Female	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	4 (26.7)
Race, n (%)	White	1 (20.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	6 (40.0)
	Black or African American	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	6 (40.0)
	Asian	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (20.0)
Age, years	Mean (SD)	41.6 (6.62)	35.4 (5.86)	38.0 (10.56)	38.3 (7.82)
	Median	41.0	35.0	36.0	37.0
	Range	33, 51	28, 44	27, 54	27, 54
BMI, kg/m^2	Mean (SD)	27.2 (3.62)	24.8 (0.59)	25.0 (1.43)	25.6 (2.38)
	Median	27.2	25.1	24.4	25.1
	Range	24, 33	24, 25	24, 27	24, 33

BMI=body mass index, SD=standard deviation, Treatment A=placebo, Treatment B=CR845 1 µg/kg, Treatment C=CR845 5 µg/kg
n (%) =number of subjects and percentage was calculated based on the number of subjects as the denominator [% = (n/N) * 100]
(Source: 5.3.4.1-5 Table 14.1.2)

2.7.6.10.2.3 呼吸刺激の評価

各時点における $ETCO_2$ の概要を表 2.7.6.10.2.3- 1 に示した。

- 試験期間中、ベースラインと比較して 10 mmHg 以上の $ETCO_2$ の上昇若しくは $ETCO_2$ が 50 mmHg を超える（30 秒以上継続する）、SpO_2 の 92%未満までの低下（30 秒以上継続する）、又は 10 回/分未満までの呼吸数の低下若しくはベースラインと比較して 30%以上の呼吸数の低下（30 秒以上継続する）という基準に該当した被験者はなかった。
- 試験期間中の $ETCO_2$ の平均値の最高値は閾値 50 mmHg をはるかに下回る 39.0 mmHg であった。$ETCO_2$ の平均値における投与後の最大上昇は 2.4 mmHg であり、これはプラセボ群の投与後 0.5 時間に認められた（図 2.7.6.10.2.3- 1）。

各時点における SpO_2 の概要を表 2.7.6.10.2.3- 2 に示した。

- 試験期間中の SpO_2 の平均値の最低値は閾値 92%をはるかに上回る 97.1%であり、また SpO_2 の平均値における投与後の最大低下は 1.8%であり、これは CR845 1 µg/kg 群の投与後 10 時間に認められた（図 2.7.6.10.2.3- 2）。

各時点における呼吸数の概要を表 2.7.6.10.2.3- 3 に示した。

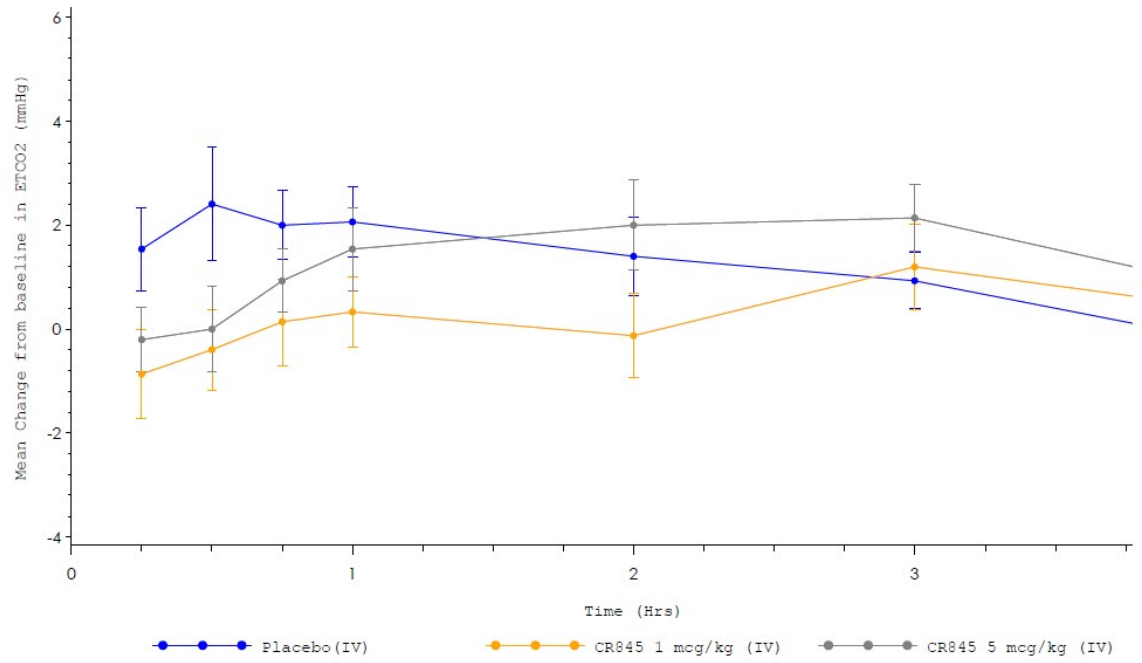
- 試験期間中の呼吸数の平均値の最低値は閾値 10 回/分をはるかに上回る 14.0 回/分であった。呼吸数の平均値における投与後の最大低下は 1.1 回/分であり、これは CR845 5 µg/kg 群の投与後 2 時間及び 3 時間に認められた（図 2.7.6.10.2.3- 3）。
- 臨床上問題となる $ETCO_2$、SpO_2 及び呼吸数の異常が認められた被験者はなかった。
- 試験期間中、いずれの被験者にも呼吸抑制を治療するための医学的介入は必要なかった。

表 2.7.6.10.2.3- 1　各時点における $ETCO_2$（mmHg）の概要（安全性集団）

Time Point	Statistic	Placebo (N=15)	CR845 1 µg/kg (N=15)	CR845 5 µg/kg (N=15)
Baseline	Mean (SD)	36.1 (3.88)	37.8 (2.91)	36.8 (3.78)
	Median (Range)	36.0 (28–44)	39.0 (32–43)	38.0 (29–41)
0.25 h	Mean (SD)	37.6 (4.27)	36.9 (4.18)	36.6 (4.40)
	Median (Range)	38.0 (29–45)	38.0 (28–42)	37.0 (28–41)
0.50 h	Mean (SD)	38.5 (4.37)	37.4 (3.52)	36.8 (4.18)
	Median (Range)	39.0 (31–45)	38.0 (29–42)	38.0 (29–42)
0.75 h	Mean (SD)	38.1 (3.75)	37.9 (3.56)	37.7 (4.01)
	Median (Range)	39.0 (30–44)	39.0 (27–41)	39.0 (30–43)
1 h	Mean (SD)	38.1 (2.88)	38.1 (3.16)	38.3 (2.94)
	Median (Range)	39.0 (31–41)	38.0 (29–44)	39.0 (34–43)
2 h	Mean (SD)	37.5 (5.07)	37.7 (3.48)	38.8 (2.27)
	Median (Range)	39.0 (25–43)	38.0 (31–43)	39.0 (35–43)
3 h	Mean (SD)	37.0 (4.80)	39.0 (2.48)	38.9 (3.33)
	Median (Range)	38.0 (29–45)	40.0 (33–42)	39.0 (30–44)
4 h	Mean (SD)	35.9 (4.38)	38.3 (3.58)	37.7 (3.61)
	Median (Range)	36.0 (28–44)	39.0 (29–43)	39.0 (28–42)

$ETCO_2$=end-tidal carbon dioxide, SD=standard deviation
(Source: 5.3.4.1-5 Table 14.2.2.1.2)

図 2.7.6.10.2.3- 1　$ETCO_2$ のベースラインからの変動（平均値±SE）（安全性集団）



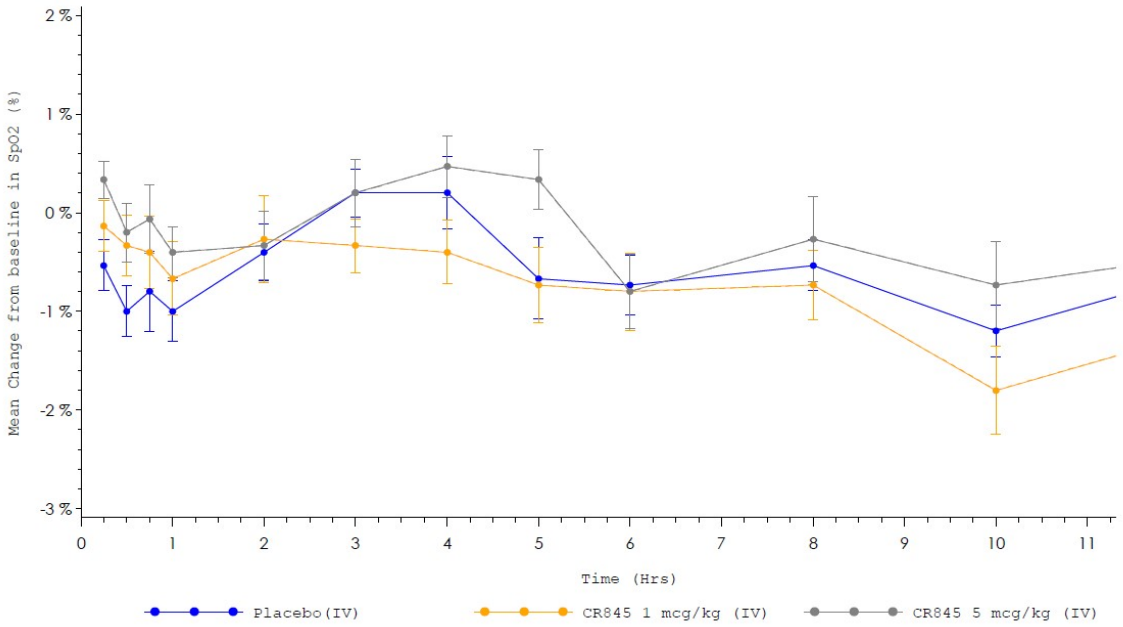
$ETCO_2$=end-tidal carbon dioxide, SE=standard error
(Source: 5.3.4.1-5 Figure 14.2.1.2)

表 2.7.6.10.2.3- 2　各時点における SpO_2（%）の概要（安全性集団）

Time Point	Statistic	Placebo (N=15)	CR845 1 µg/kg (N=15)	CR845 5 µg/kg (N=15)
Baseline	Mean (SD)	98.8 (0.68)	98.9 (0.99)	98.3 (1.16)
	Median (Range)	99.0 (98–100)	98.0 (98–100)	98.0 (96–100)
0.25 h	Mean (SD)	98.3 (1.16)	98.7 (1.22)	98.6 (0.91)
	Median (Range)	98.0 (97–100)	99.0 (97–100)	99.0 (97–100)
0.50 h	Mean (SD)	97.8 (1.01)	98.5 (1.30)	98.1 (1.33)
	Median (Range)	98.0 (96–100)	98.0 (96–100)	98.0 (95–100)
0.75 h	Mean (SD)	98.0 (1.46)	98.5 (1.55)	98.2 (1.15)
	Median (Range)	98.0 (95–100)	98.0 (95–100)	98.0 (96–100)
1 h	Mean (SD)	97.8 (1.21)	98.2 (1.57)	97.9 (0.99)
	Median (Range)	98.0 (95–100)	98.0 (95–100)	98.0 (96–100)
2 h	Mean (SD)	98.4 (1.24)	98.6 (1.50)	97.9 (1.49)
	Median (Range)	98.0 (96–100)	99.0 (95–100)	98.0 (95–100)
3 h	Mean (SD)	99.0 (0.85)	98.5 (0.99)	98.5 (1.19)
	Median (Range)	99.0 (98–100)	99.0 (97–100)	98.0 (97–100)
4 h	Mean (SD)	99.0 (1.46)	98.5 (1.30)	98.7 (1.22)
	Median (Range)	100.0 (95–100)	99.0 (96–100)	99.0 (97–100)
5 h	Mean (SD)	98.1 (1.51)	98.1 (1.55)	98.6 (1.24)
	Median (Range)	98.0 (95–100)	98.0 (96–100)	98.0 (96–100)
6 h	Mean (SD)	98.1 (1.22)	98.1 (1.49)	97.5 (1.30)
	Median (Range)	98.0 (96–100)	98.0 (96–100)	97.0 (96–100)
8 h	Mean (SD)	98.3 (1.22)	98.1 (1.41)	98.0 (1.46)
	Median (Range)	98.0 (96–100)	98.0 (96–100)	99.0 (95–100)
10 h	Mean (SD)	97.6 (1.30)	97.1 (1.67)	97.5 (1.36)
	Median (Range)	97.0 (96–100)	97.0 (95–100)	98.0 (95–100)
12 h	Mean (SD)	98.1 (1.41)	97.6 (1.30)	97.8 (1.15)
	Median (Range)	98.0 (96–100)	97.0 (96–100)	98.0 (96–100)

SD=standard deviation, SpO_2=oxygen saturation
(Source: 5.3.4.1-5 Table 14.2.1.1.2)

図 2.7.6.10.2.3- 2　SpO_2 のベースラインからの変動（平均値±SE）（安全性集団）



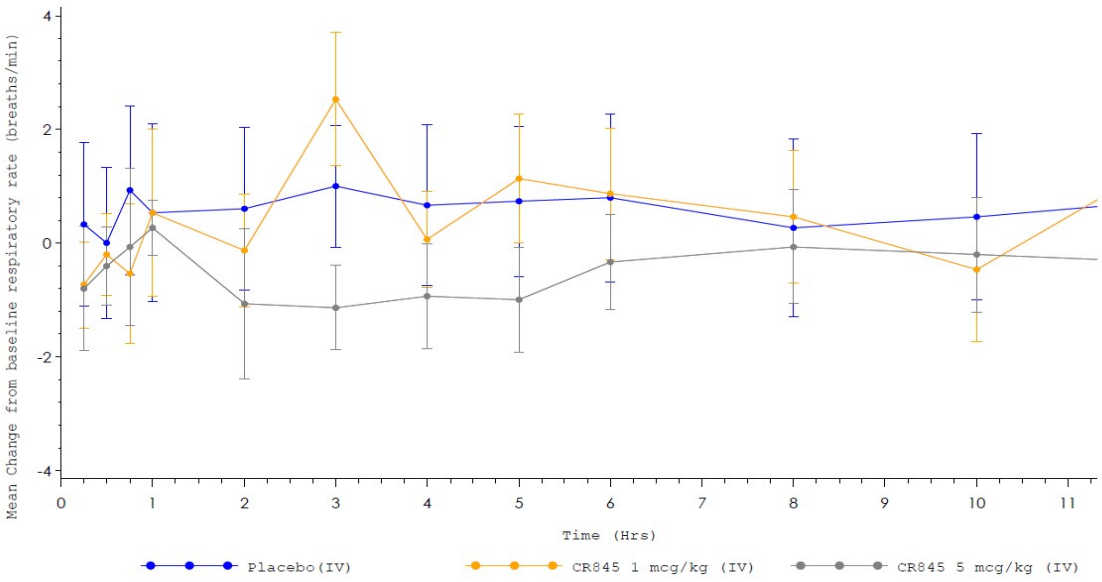
SE=standard error, SpO_2=oxygen saturation
(Source: 5.3.4.1-5 Figure 14.2.1.1)

表 2.7.6.10.2.3- 3　各時点における呼吸数（回/分）の概要（安全性集団）

Time Point	Statistic	Placebo (N=15)	CR845 1 µg/kg (N=15)	CR845 5 µg/kg (N=15)
Baseline	Mean (SD)	14.7 (6.01)	14.7 (4.11)	15.7 (3.87)
	Median (Range)	15.0 (5–29)	15.0 (6–21)	16.0 (8–20)
0.25 h	Mean (SD)	15.1 (4.61)	14.0 (2.65)	14.9 (4.37)
	Median (Range)	16.0 (7–26)	14.0 (11–20)	15.0 (7–22)
0.50 h	Mean (SD)	14.7 (2.58)	14.5 (3.36)	15.3 (3.86)
	Median (Range)	16.0 (9–18)	15.0 (8–20)	16.0 (5–22)
0.75 h	Mean (SD)	15.7 (3.92)	14.2 (4.77)	15.6 (3.85)
	Median (Range)	16.0 (10–23)	16.0 (3–20)	15.0 (9–25)
1 h	Mean (SD)	15.3 (3.92)	15.3 (3.92)	15.9 (3.35)
	Median (Range)	17.0 (6–19)	16.0 (7–23)	16.0 (11–21)
2 h	Mean (SD)	15.3 (3.02)	14.6 (4.84)	14.6 (4.15)
	Median (Range)	16.0 (10–20)	16.0 (5–21)	16.0 (5–21)
3 h	Mean (SD)	15.7 (3.22)	17.3 (2.69)	14.5 (3.25)
	Median (Range)	15.0 (10–21)	18.0 (11–23)	16.0 (9–19)
4 h	Mean (SD)	15.4 (3.18)	14.8 (3.99)	14.7 (3.84)
	Median (Range)	14.0 (12–23)	16.0 (5–19)	15.0 (8–20)
5 h	Mean (SD)	15.5 (1.92)	15.9 (2.20)	14.7 (1.05)
	Median (Range)	16.0 (12–20)	16.0 (12–20)	14.0 (13–16)
6 h	Mean (SD)	15.9 (2.33)	15.6 (1.88)	15.3 (1.91)
	Median (Range)	16.0 (12–20)	16.0 (12–20)	16.0 (12–20)
8 h	Mean (SD)	15.0 (1.65)	15.2 (1.78)	15.6 (2.64)
	Median (Range)	16.0 (12–18)	16.0 (12–18)	16.0 (12–20)
10 h	Mean (SD)	15.2 (2.11)	14.3 (1.67)	15.5 (1.19)
	Median (Range)	16.0 (12–20)	14.0 (12–16)	16.0 (14–18)
12 h	Mean (SD)	15.5 (1.41)	16.1 (1.19)	15.3 (1.23)
	Median (Range)	16.0 (12–18)	16.0 (14–18)	16.0 (12–16)

SD=standard deviation
(Source: 5.3.4.1-5 Table 14.2.3.1.2)

図 2.7.6.10.2.3- 3　呼吸数のベースラインからの変動（平均値±SE）（安全性集団）



SE=standard error
(Source: 5.3.4.1-5 Figure 14.2.1.3)

2.7.6.10.2.4 安全性

試験期間中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.10.2.4- 1 に示した。

- 試験期間中、死亡及び重篤な有害事象はなく、また試験を中止した被験者はなかった。
- プラセボ群の 15 例中 3 例（20%）、及び各 CR845 投与群の 15 例中 12 例（80%）に少なくとも 1 つの TEAE が発現した。
- すべての TEAE は軽度で、治療薬は必要なかった。

器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要を表 2.7.6.10.2.4- 2 に示した。

- 最もよくみられた TEAE には、CR845 に関連のある既知の有害事象と一致する、錯感覚、感覚鈍麻及び傾眠が含まれていた。
- 錯感覚及び感覚鈍麻の発現率は、用量反応関係がみられた。錯感覚は、プラセボ群、CR845 1 μg/kg 群及び CR845 5 μg/kg 群でそれぞれ 1 例（6.7%）、5 例（33.3%）及び 9 例（60.0%）にみられた。感覚鈍麻は、CR845 1 μg/kg 群及び CR845 5 μg/kg 群でそれぞれ 3 例（20.0%）及び 5 例（33.3%）にみられた。傾眠は、プラセボ群、CR845 1 μg/kg 群及び CR845 5 μg/kg 群でそれぞれ 1 例（6.7%）、3 例（20.0%）及び 2 例（13.3%）にみられ、CR845 投与後に共通してみられたが、明らかな用量反応関係はなかった。
- 少なくとも 1 つの治療群において 10%以上の被験者に発現した TEAE には、不快感（圧迫感）、浮動性めまい、味覚異常、頭痛、感覚鈍麻、錯感覚、傾眠及びそう痒症が含まれていた。これらの発現率はプラセボ群より CR845 群の方が高かった。
- すべての臨床検査の平均値は正常範囲内であり、試験期間中に臨床検査関連の有害事象はみられなかった。
- すべてのバイタルサインの平均値は正常範囲内であり、試験期間中に臨床上問題となるバイタルサインの異常を発現した被験者はなかった。
- 試験期間中、いずれの被験者においても臨床上問題となる身体検査の異常所見はなかった。
- 試験期間中、いずれの被験者においても臨床上問題となる心電図異常はなかった。

表 2.7.6.10.2.4- 1　有害事象の要約（安全性集団）

	Placebo (N=15)	CR845 1 μg/kg (N=15)	CR845 5 μg/kg (N=15)
		n (%)	
Any adverse event	3 (20.0)	12 (80.0)	12 (80.0)
TEAE	3 (20.0)	12 (80.0)	12 (80.0)
Related TEAE	3 (20.0)	12 (80.0)	12 (80.0)
Serious TEAE	0	0	0
TEAE leading to study discontinuation	0	0	0

TEAE=treatment-emergent adverse event
(Source: 5.3.4.1-5 Table 14.3.1.1)

表 2.7.6.10.2.4- 2　器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要（安全性集団）

	副作用			因果関係問わない		
	プラセボ (N=15)	CR845 1 µg/kg (N=15)	CR845 5 µg/kg (N=15)	プラセボ (N=15)	CR845 1 µg/kg (N=15)	CR845 5 µg/kg (N=15)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
耳および迷路障害	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
耳不快感	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
眼障害	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
眼精疲労	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)
眼痛	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0
眼充血	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
胃腸障害	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
腹部不快感	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
便秘	0	0	0	1 (6.7)	0	0
口内乾燥	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
口唇乾燥	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
歯痛	0	0	0	0	1 (6.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	4 (26.7)	6 (40.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	6 (40.0)
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	1 (6.7)	0
カテーテル留置部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (6.7)
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0
胸部不快感	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)
胸痛	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
不快感	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
疲労	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0
冷感	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
熱感	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)
ゆったり感	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
代謝および栄養障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0
多飲症	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (13.3)	1 (6.7)	0	2 (13.3)	2 (13.3)
背部痛	0	0	0	0	0	1 (6.7)
筋緊張	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
筋攣縮	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)
神経系障害	2 (13.3)	10 (66.7)	11 (73.3)	2 (13.3)	10 (66.7)	11 (73.3)
浮動性めまい	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
味覚異常	0	2 (13.3)	1 (6.7)	0	2 (13.3)	1 (6.7)
頭部不快感	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0
頭痛	1 (6.7)	2 (13.3)	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0
知覚過敏	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
感覚鈍麻	0	3 (20.0)	5 (33.3)	0	3 (20.0)	5 (33.3)
嗜眠	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
錯感覚	1 (6.7)	5 (33.3)	9 (60.0)	1 (6.7)	5 (33.3)	9 (60.0)
言語緩慢	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
傾眠	1 (6.7)	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	2 (13.3)
緊張性頭痛	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)

表 2.7.6.10.2.4- 2　器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要（安全性集団）（続き）

	副作用			因果関係問わない		
	プラセボ (N=15)	CR845 1 µg/kg (N=15)	CR845 5 µg/kg (N=15)	プラセボ (N=15)	CR845 1 µg/kg (N=15)	CR845 5 µg/kg (N=15)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0
多幸気分	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)
頻尿	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	2 (13.3)	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0
湿性咳嗽	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0
あくび	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	2 (13.3)	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (6.7)	0
そう痒症	0	0	0	0	2 (13.3)	0
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (6.7)	0
血管障害	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
潮紅	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)

MedDRA/J Ver.19.1
(Source: 5.3.4.1-5 Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.3)

2.7.6.10.3 結論

CR845 は忍容性が高く、呼吸刺激に関連する有害な影響を引き起こさなかった。したがって、健康被験者において呼吸刺激の主要評価項目につき比較した場合、CR845 はプラセボと類似すると結論付けされる。

2.7.6.11 海外身体依存性評価試験（CR845-100303）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.4.2-1 参照

2.7.6.11.1 試験方法

治験の標題： 血液透析患者における CR845 静脈内投与による身体的離脱の可能性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験	
治験実施医療機関： 5 施設（米国）	
治験期間：約 6 ヵ月 初回被験者登録日：2019 年 12 月 31 日 最終被験者終了日：2020 年 6 月 11 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 主要目的： 血液透析を受けている被験者において、CR845 0.5 µg/kg の 3 週間投与後の投与中止時の身体的離脱の可能性を評価する。 副次目的： 血液透析を受けている被験者において、CR845 0.5 µg/kg の投与時の安全性及び血漿中濃度を評価する。	
治験方法： 本試験は、血液透析被験者を対象に、0.5 µg/kg を週 3 回、3 週間、静脈内ボーラス投与したときの CR845 の投与中止からの身体的離脱の可能性を評価するための、多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。本試験の目的は、血液透析を受け、CR845 を投与された被験者が治療中止時に身体的依存を形成し、離脱症状を経験するかどうかを評価することであった。 本試験は、スクリーニング期、3 週間の非盲検期、2 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期、及びフォローアップ期で構成された。 スクリーニング期は最大 28 日の期間であり、スクリーニング訪問及び 1 週間のベースライン期で構成された。スクリーニングは被験者の適格性を判定するために行った。その後、1 週間のベースライン期において、被験者及びトレーニングを受けた試験スタッフが透析時に質問票に記入し、投与前のベースライン及び適格性の確認を行った。被験者は中等度から重度のかゆみ（投与前のベースライン期間中に、経験した最大のかゆみの程度を「0：かゆみなし」から「10：想像できる最大のかゆみ」の 11 段階で評価する方法（WI-NRS）の少なくとも 1 つのスコアが 4 を超えるとして定義）を経験しているかを判定するために、WI-NRS による評価を行った。 適格性が確認された被験者は、3 週間の非盲検期において、各透析（3 回/週）終了後に 0.5 µg/kg の CR845 を静脈内ボーラス投与された。非盲検期の Day 1 は、投与第 1 週の初回透析時に行われる試験薬の初回投与日として定義した（すなわち、月曜日・水曜日・金曜日に透析予定の被験者においては月曜日、火曜日・木曜日・土曜日に透析予定の被験者においては火曜日）。非	

盲検期のすべての予定された観察は透析日に行った。臨床検査、バイタルサイン、有害事象（AE）、及び併用薬は、当該期間を通して確認した。被験者及びスタッフは、ベースライン評価のため、臨床オピオイド離脱症状スケール（COWS）、主観的オピオイド離脱症状スケール（SOWS）、視覚的アナログスケール（VAS）及びリーズ睡眠評価質問票（LSEQ）の評価を行った。非盲検期の CR845 の最終投与は第 3 週の最後の透析時に行った。非盲検期の終了は第 4 週の初回透析日として定義した。 二重盲検期の開始日である第 4 週の初回透析時に、各透析（週 3 回）の最後に CR845 を継続投与されるか、又はプラセボを投与されるか、1：1 の比率で無作為に割り付けられた。離脱症状の評価は二重盲検期に行った。バイタルサイン、AE、及び併用薬は当該期間を通して確認した。 二重盲検期の最終投与は第 5 週の最後の透析訪問時に行った。 二重盲検期の終了は第 6 週の初回透析日として定義した。 フォローアップ期は、投与終了の 7～10 日後又は中止時に行った。有害事象、バイタルサイン、併用薬の変更を確認した。CR845 血漿中濃度と身体的離脱症状の潜在的な関連性評価のための採血も行われた。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：40 例 解析時： 組み入れ被験者 52 例、非盲検期の投与を受けた被験者 35 例、二重盲検期へと継続した被験者 30 例 · 登録集団：52 例 · 最大の解析対象集団：30 例 · 治験実施計画書適合集団：28 例 · 非盲検の安全性解析対象集団：35 例 · 二重盲検の安全性解析対象集団：30 例
対象及び主な組入れ基準： 末期腎不全（ESRD）を有し、少なくとも 3 ヵ月間、週 3 回の血液透析を受けている 18 歳以上 80 歳以下の男女を対象とした。離脱の潜在的な兆候（臨床オピオイド離脱症状スケール（COWS）のスコアが 8 以上）を事前に示した被験者は、非盲検期及び二重盲検期のいずれも不適格とした。
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 各透析後に週 3 回、CR845 0.5 μg/kg の静脈内ボーラス投与 2 mL バイアル中に、[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH4.5）に濃度[redacted] mg/mL で溶解した CR845 を 1.3 mL 含有 ロット番号：[redacted]
投与期間： 非盲検期：3 週間

二重盲検期：2 週間
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号： 二重盲検期のみのプラセボ（[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液、pH 4.5） ロット番号：[redacted]
評価基準： <u>離脱：</u> 主要評価項目は、二重盲検期の最大の COWS 合計スコアにおける CR845 とプラセボの差とした。 副次評価項目は、以下の評価項目における CR845 とプラセボの差とした。 · 第 4 週及び第 5 週の COWS 合計スコア · 二重盲検期の最大の SOWS 合計スコア · 第 4 週及び第 5 週の SOWS 合計スコア その他の離脱の評価項目として、二重盲検期の最大スコア、並びに第 4 週及び第 5 週における以下の項目を評価した。 · LSEQ を使用した睡眠の 4 側面（入眠、睡眠の質、睡眠からの覚醒、及び覚醒後の行動） · 疼痛、不調感、悪影響、及び幻覚に関する VAS · 透析後のバイタルサイン／生理学的測定（血圧、心拍数、呼吸数、体温、酸素飽和度） <u>安全性：</u> 非盲検期及び二重盲検期における安全性評価として、以下の項目を評価した。 · 試験治療下で発現した有害事象（TEAE） · バイタルサイン（透析前） · 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査） · 試験薬への曝露及びコンプライアンス
統計手法： 解析集団： · 登録集団：同意文書に署名をした全被験者 · 最大の解析対象集団：3 週間の非盲検期を終了し、2 週間の二重盲検期に移行する際の第 4 週の Day 1 で無作為化された全被験者。この集団は無作為化されたものとして解析され、主要評価項目及び副次評価項目の感度解析、並びにその他の離脱の評価項目の解析に用いられた。 · 治験実施計画書適合集団：最大の解析対象集団のうち、第 4 週及び第 5 週の期間のすべての二重盲検期の投与を受け、第 4 週及び第 5 週の期間のいずれの COWS 合計スコアの欠測がなく（個々の欠測項目反応を推定後）、また主要評価項目の評価に影響すると考えられる著しいプロトコールからの逸脱がなかった全被験者。この集団は無作為化されたものとして解析され、主要評価項目及び副次評価項目の主解析、並びにその他の離脱の評価項目の解析に用いられた。

- 非盲検期の安全性解析対象集団：非盲検期に少なくとも 1 回の CR845 の投与を受けた全被験者。この集団は非盲検期のすべての安全性評価項目の解析に用いられた。
- 二重盲検期の安全性解析対象集団：二重盲検期に少なくとも 1 回の試験薬の投与を受けた全被験者。この集団は治療されたものとして解析され、二重盲検期のすべての安全性評価項目の解析に用いられた。

2.7.6.11.2 試験結果

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

合計 52 例の被験者が本試験への参加のためスクリーニングを受けた。このうち 17 例は最終的にスクリーニングで脱落し（1 例は最初のスクリーニングでは脱落したが、再度のスクリーニング後に登録された）、35 例が非盲検期の CR845 の投与を受けた。

被験者 30 例が非盲検期を完了し、二重盲検期に無作為化された（表 2.7.6.11.2.1- 1）。非盲検期から早期中止となった 5 例（14.3%）の理由は、有害事象（2 例）、選択／除外基準の適格性（2 例）、及びその他（1 例、予定外の腎移植のレシピエント）であった。

無作為化された全被験者 30 例が、二重盲検期の治療（CR845 16 例及びプラセボ 14 例）を完了した（表 2.7.6.11.2.1- 2）。

表 2.7.6.11.2.1- 1　非盲検期の被験者の内訳（非盲検の安全性集団）

	CR845 0.5 µg/kg (N=35) n (%)
Completed Treatment in the OL phase	30 (85.7)
Discontinued Study Treatment Early in the OL Phase	5 (14.3)
Adverse Event	2 (5.7)
Lost to Follow-Up	0
Eligibility (Inclusion/Exclusion Criteria)	2 (5.7)
Subject Non-Compliance	0
Withdrawal By Subject	0
Pregnancy	0
Administrative	0
Lack of Efficacy	0
Other	1 (2.9)
Randomized in DB Phase	30 (85.7)
Dosed with Study Drug in DB Phase	30 (85.7)
Screen Failures for DB Phase	0
Inclusion Criteria Not Met	0
Exclusion Criteria Met	0
Both Inclusion and Exclusion	0
Subject's Request	0
Other	0

DB = Double-blind; OL = Open-label; SAF = Safety Population

OL SAF Population: All subjects who received at least 1 dose of CR845 0.5 µg/kg during the OL Phase.

Percentages were based on the number of subjects in the OL SAF Population.

(Source: 5.3.4.2-1 Table 14.1.1.2)

表 2.7.6.11.2.1- 2　二重盲検期の被験者の内訳（最大の解析対象集団）

	Placebo (N=14) n (%)	CR845 0.5 µg/kg (N=16) n (%)	Overall (N=30) n (%)
Dosed with study drug in DB Phase	14 (100)	16 (100)	30 (100)
Completed Treatment in the DB Phase	14 (100)	16 (100)	30 (100)
Discontinued Study Treatment Early in the DB Phase	0	0	0
Adverse Event	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Eligibility (Inclusion/Exclusion Criteria)	0	0	0
Subject Noncompliance	0	0	0
Withdrawal By Subject	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Administrative	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Other	0	0	0
DB Analysis Populations			
Full Analysis Population	14 (100)	16 (100)	30 (100)
Double-blind Safety Population	14 (100)	16 (100)	30 (100)
Per-protocol Population	13 (92.9)	15 (93.8)	28 (93.3)

DB = Double-blind

Full Analysis Population: all subjects randomized on Day 1 of Week 4 into the DB Phase, analyzed using the randomized DB treatment and used for the analysis of the primary and secondary endpoints.

Double-blind Safety Population: all subjects who received at least 1 dose of study drug during the DB Phase. This population was analyzed as treated and used for the analysis of the DB safety endpoints.

Per-protocol Population: all subjects in the Full Analysis Population who did not have significant protocol deviations. This population was analyzed using the randomized DB treatment and used for the primary analysis of the primary and secondary endpoints.

Percentages were based on the number of subjects in the Full Analysis Population.

(Source: 5.3.4.2-1 Table 14.1.1.3)

2.7.6.11.2.2 被験者背景

非盲検期及び二重盲検期の安全性解析対象集団の被験者背景及びベースライン特性を表 2.7.6.11.2.2- 1 に示した。二重盲検期の安全性解析対象集団は、非盲検期の安全性集団の被験者の部分集団であり、非盲検期に続けて、二重盲検期では CR845 又はプラセボを投与された。両集団の半数をわずかに超える被験者が男性であり（非盲検期で 57.1%及び二重盲検期で 53.3%）、年齢区分が 45 歳以上 65 歳未満（それぞれ 57.1%及び 53.3%）であった。両集団の年齢の中央値は 58.0 歳（28～77 歳）であった。ほとんどの被験者は黒人又はアフリカ系アメリカ人（非盲検期で 91.4%及び二重盲検期で 96.7%）であり、民族はヒスパニック及びラテン系ではない被験者がほとんどであった（それぞれ 91.4%及び 90.0%）。

二重盲検期の安全性解析対象集団の CR845 群の被験者 3 例は、出産の可能性があるとして分類された。ドライウエイトの中央値は、非盲検期の安全性解析対象集団で 83.0 kg（45～128 kg）、二重盲検期の安全性解析対象集団で 81.0 kg（45～122 kg）であった。

ベースラインのかゆみに関して、WI-NRS スコアの中央値は非盲検期及び二重盲検期の安全性解析対象集団のいずれでも同様であり、4.67（0～8.5）であった。二重盲検期の安全性解析対象集団の半数を超える被験者（66.7%）は、無作為化の時点で中等度から重度のかゆみがあると分類された。

被験者背景及びベースライン特性に関して、解析対象集団の規模を考慮すると臨床的意義が低いと考えられる次の例外を除いて、二重盲検期の安全性解析対象集団の CR845 群及びプラセボ群は同等であった。

- 65 歳以上の被験者の割合は、プラセボ群よりも CR845 群の方が高かった（14.3%対 37.5%）。
- ドライウエイトの中央値は、プラセボ群よりも CR845 群の方が重かった（75.5 kg 対 91.0 kg）。
- 閉経後の被験者の割合は、CR845 群よりもプラセボ群の方が高かった（18.8%対 42.9%）。

表 2.7.6.11.2.2- 1　被験者背景及びベースライン特性（非盲検及び二重盲検の安全性集団）

	OL SAF	DB SAF		
	CR845 0.5 µg/kg (N=35) n (%)	Placebo (N=14) n (%)	CR845 0.5 µg/kg (N=16) n (%)	Overall (N=30) n (%)
Age (years)				
N	35	14	16	30
Mean	57.1	55.9	57.2	56.6
SD	11.90	10.66	14.40	12.59
Median	58.0	56.0	58.0	58.0
Min, Max	28, 77	38, 76	28, 77	28, 77
Age Group (years) - n (%)				
<45	6 (17.1)	3 (21.4)	3 (18.8)	6 (20.0)
45-<65	20 (57.1)	9 (64.3)	7 (43.8)	16 (53.3)
65-<75	6 (17.1)	1 (7.1)	4 (25.0)	5 (16.7)
>=75	3 (8.6)	1 (7.1)	2 (12.5)	3 (10.0)
Not Reported	0	0	0	0
Gender - n (%)				
Male	20 (57.1)	7 (50.0)	9 (56.3)	16 (53.3)
Female	15 (42.9)	7 (50.0)	7 (43.8)	14 (46.7)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	2 (5.7)	1 (7.1)	1 (6.3)	2 (6.7)
Not Hispanic or Latino	32 (91.4)	12 (85.7)	15 (93.8)	27 (90.0)
Not Reported	1 (2.9)	1 (7.1)	0	1 (3.3)

表 2.7.6.11.2.2- 1　被験者背景及びベースライン特性（非盲検及び二重盲検の安全性集団）（続き）

	OL SAF	DB SAF		
	CR845 0.5 µg/kg (N=35) n (%)	Placebo (N=14) n (%)	CR845 0.5 µg/kg (N=16) n (%)	Overall (N=30) n (%)
Race – n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0
Black or African American	32 (91.4)	14 (100)	15 (93.8)	29 (96.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	2 (5.7)	0	0	0
Other	1 (2.9)	0	1 (6.3)	1 (3.3)
Not Reported	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
Reproductive status – n (%)				
Pre-Menarche	0	0	0	0
Sterile	1 (2.9)	1 (7.1)	0	1 (3.3)
Post-Menopausal	10 (28.6)	6 (42.9)	3 (18.8)	9 (30.0)
Potentially Able to Bear Children	3 (8.6)	0	3 (18.8)	3 (10.0)
Other	1 (2.9)	0	1 (6.3)	1 (3.3)
Not Applicable	20 (57.1)	7 (50.0)	9 (56.3)	16 (53.3)
Prescription Dry Body Weight (kg)				
n	35	14	16	30
Mean	84.7	75.1	90.9	83.6
SD	20.40	16.93	18.75	19.35
Median	83.0	75.5	91.0	81.0
Min, Max	45, 128	45, 109	60, 122	45, 122
Mean WI-NRS Score During the Baseline Period Inclusive				
n	35	14	16	30
Mean	3.87	4.56	3.92	4.22
SD	2.321	1.773	2.521	2.192
Median	4.67	4.83	4.42	4.67
Min, Max	0.0, 8.5	1.0, 7.5	0.0, 8.5	0.0, 8.5
Severity of Itch at DB Randomization				
Mild - No Itch	N/A	4 (28.6)	6 (37.5)	10 (33.3)
Moderate - Severe Itch	N/A	10 (71.4)	10 (62.5)	20 (66.7)

DB = Double-blind; Max = maximum; Min = minimum; N/A = not applicable; OL = Open-label; SAF = Safety Population;

SD = standard deviation; WI-NRS = Worst Itching Intensity numerical rating scale

Age was at the date of the OL screening assessment.

Category “Not applicable” in the reproductive status included male subjects.

Percentages were based on the number of subjects in the respective analysis population (OL or DB SAF).

(Source: 5.3.4.2-1 Table 14.1.3)

2.7.6.11.2.3 安全性

1）離脱の評価

（1）主要評価項目

治験実施計画書適合集団における二重盲検期の最大の COWS 合計スコアの ANCOVA 解析結果を表 2.7.6.11.2.3- 1 に示した。

血液透析被験者における、3 週間投与した後の投与中止後の CR845 からの身体的離脱の可能性は、CR845 を継続投与された被験者及び CR845 からプラセボに切り替えられた被験者間の二重盲検期における最大の COWS 合計スコアの差によって評価した。治験実施計画書適合集団における主要評価項目の解析の結果、最大の COWS 合計スコアの最小二乗平均は CR845 及びプラセボでそれぞれ 2.42 及び 2.94 であり、最小二乗平均の投与群差は 0.52（95%信頼区間：-0.56、1.59）であった。最大 COWS スコアにおける最小二乗平均の差に対する 95%信頼区間の上限（1.59）は 4 未満であり、これは最大 COWS 合計スコアによって評価された CR845 からプラセボに切り替えられた被験者の離脱の臨床的兆候及び症状が、CR845 を継続投与された被験者の離脱の臨床的兆候及び症状に対して非劣性であることを示した。プラセボとの非劣性については以下の主要評価項目の感度解析でも示された。

- 感度解析 1（データが無作為に欠測していると仮定した最大の解析集団）：最小二乗平均の投与群間差は 0.49（95%信頼区間：-0.53、1.51）
- 感度解析 2（無作為ではない欠測に対する手法を用いて欠測データを代入した最大の解析集団）：最小二乗平均の投与群間差は 0.49（95%信頼区間：-0.53、1.51）
- 主要評価項目解析の感度解析 3（ベースラインとなる無作為化前（第 3 週）の COWS 合計スコアを含めた治験実施計画書適合集団）：最小二乗平均の投与群間差は 0.47（95%信頼区間：-0.40、1.34）
- 感度解析 1 の感度解析 3（ベースラインとなる無作為化前（第 3 週）の COWS 合計スコアを含めた最大の解析集団）：最小二乗平均の投与群間差は 0.42（95%信頼区間：-0.40、1.24）

CR845 を継続された被験者に対するプラセボに切り替えられた被験者の離脱症状の非劣性を更に裏付けるものとして、治験実施計画書適合集団での最大 COWS 合計スコアの投与群間差の Hodges-Lehmann 推定値は 1.00（95%信頼区間：-1.00、2.00）であり、95%信頼区間の上限は 4 未満であった。

表 2.7.6.11.2.3- 1　二重盲検期の最大の COWS 合計スコアの ANCOVA 解析
（治験実施計画書適合集団）

	Per-Protocol Population (N=28)	
	Placebo (N=13)	**CR845 0.5 µg/kg (N=15)**
Baseline[1]		
n	13	15
Mean	1.71	1.41
SD	1.214	0.990
Median	2.00	1.33
Min, Max	0.0, 4.0	0.0, 3.0
ANCOVA model		
LS Mean	2.94	2.42
SE	0.393	0.369
95% CI	2.13, 3.75	1.66, 3.19
Difference (Placebo - CR845)		
LS Mean		0.52
SE		0.522
95% CI[2]		-0.56, 1.59
Model Fixed Effects (P value)		
Severity of Itch (Mild-No : Moderate-Severe)	0.035	
Baseline COWS	0.285	
Treatment	0.332	
Hodges-Lehmann Estimate		
(Placebo - CR845)		1.00
95% CI		-1.00, 2.00

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; COWS = Clinical Opiate Withdrawal Scale; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error

[1] The average of the non-missing values during the Baseline Period (Day -7 to Day -1).

[2] For determination of noninferiority, the upper limit of the 95% CI for the difference must be <4. The primaryanalysis population was the Per-protocol Population.

Least squares means, SEs, CIs, and P values were based on an ANCOVA model with treatment and severity of itch as fixed effects and baseline total COWS score [1] as a covariate.

(Source: 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.2)

（2）副次評価項目

① 第 4 週及び第 5 週の COWS 合計スコアの投与群間差

副次評価項目である第 4 週及び第 5 週の COWS 合計スコアの投与群間差についても、CR845 を継続投与された被験者と比較して、CR845 からプラセボに切り替えられた被験者の臨床的離脱兆候及び症状が非劣性であることを示した。治験実施計画書適合集団での最小二乗平均の投与群間差は、第 4 週では 0.59（95%信頼区間：-0.30、1.48）であり、第 5 週では 0.30（95%信頼区間：-0.43、1.03）であった。この結果は最大の解析集団でも同様であった。

② 二重盲検期の最大の SOWS 合計スコアの差

副次評価項目である二重盲検期の最大の SOWS 合計スコアの差においては、治験実施計画書適合集団での CR845 群及びプラセボ群は明確な差を示さなかった。二重盲検期の最大の SOWS 合計スコアの最小二乗平均は、CR845 群及びプラセボ群でそれぞれ 3.29 及び 4.11 であり、最小二乗平均の差は 0.82（95%信頼区間：-1.05、2.70）であった。当該評価項目の感度解析 1 及び感度解析 2 では、類似する結果を示した。

③ 第 4 週及び第 5 週の SOWS 合計スコアの投与群間差

第 4 週及び第 5 週の SOWS 合計スコアの最小二乗平均は CR845 群よりもプラセボ群の方が高く、第 4 週では 2.59 対 1.52 であり、最小二乗平均の差は 1.07（95%信頼区間：0.04、2.10）であった。第 5 週では 2.38 対 1.05 であり、最小二乗平均の差は 1.33（95%信頼区間：0.40、2.26）であった。当該評価項目の最大の解析対象集団の感度解析 1 の結果は、治験実施計画書適合集団の主解析と類似する結果を示した。この結果に関しては、プラセボに無作為化された被験者は CR845 に無作為化された被験者よりも合併症に背部痛を有する被験者の割合が高く（64.3%対 31.3%）、これはプラセボ群で継続する痛みが大きかったことを示唆している。VAS 疼痛スコアの所見は、当該観察結果と一致している。

（3）その他の離脱の評価項目

LSEQ 並びに疼痛、不調感、悪影響及び幻覚に関する VAS スコアの副次評価項目の解析では、スコアの最小二乗平均に関して、CR845 及びプラセボ間での明確な差はみられなかった。これらの解析には、最大スコアに対する ANCOVA、並びに第 4 週及び第 5 週のスコアに対する MMRM の両方が含まれていた。最大の VAS 疼痛スコアの治療群差に対する 95%信頼区間に 0 が含まれていたが（最小二乗平均の差 10.11 mm［95%信頼区間：-8.76、28.97］）、プラセボ群での最大の VAS 疼痛スコアの最小二乗平均は CR845 群より約 1.5 倍高かった（28.51 mm 対 18.41 mm）。第 4 週及び第 5 週のスコアの最小二乗平均は約 2 倍の差があり、この場合でも 95%信頼区間に 0 が含まれていた。

透析後のバイタルサインの最悪値についての治験実施計画書適合集団の ANCOVA 解析では、透析後の拡張期血圧最悪値の最小二乗平均は CR845 群よりプラセボ群の方が高く、最小二乗平均の治療群差は 8.58 mmHg（95%信頼区間：2.18、14.99）であった。最大の解析集団で透析後の拡張期血圧最悪値における同様の治療群差が認められ（最小二乗平均の差 8.27 mmHg［95%信頼区間：2.00、14.55］）、加えて透析後の収縮期血圧最悪値の最小二乗平均は CR845 群よりプラセボ群の方が高かった（最小二乗平均の差 9.44 mmHg［95%信頼区間：0.26、18.63］）。第 4 週及び第 5 週の透析後のバイタルサインについての MMRM 解析では、透析後の拡張期血圧の最小二乗平均は第 5 週で CR845 群よりプラセボ群の方が高かった（治験実施計画書適合集団における最小二乗平均の差 6.20 mmHg［95%信頼区間：1.57、10.84］、及び最大の解析集団における最小二乗平均の差 6.31 mmHg［95%信頼区間：1.72、10.91］）。ただし、二重盲検期にプラセボに無作為化された被験者はベースライン及び第 3 週（二重盲

検期の開始）において、CR845 群よりも拡張期及び収縮期の平均血圧値が高かった。第 3 週の値と比較して、離脱を示唆しうる透析後の拡張期及び収縮期の平均血圧値の一貫した上昇は、プラセボ群及び CR845 群のいずれにもおいても認められなかった。その他の透析後のバイタルサインでは、ANCOVA 解析及び MMRM 解析のいずれにおいても明確な治療群差はみられなかった。

（4）血漿中 CR845 濃度

非盲検期である第 3 週（Day 15～Day 19）では、透析前の CR845 平均血漿中濃度は 380～671 pg/mL の範囲であり、透析後の CR845 平均血漿中濃度（投与 5 分後に採血）は 5369～7203 pg/mL の範囲であった。

二重盲検期では、プラセボ群の Day 22 において透析前の血漿中 CR845 濃度（平均値±SD、以下同様）は 331±191 pg/mL であった。12 例中 10 例で定量下限値未満であったため、透析後の血漿中 CR845 濃度は算出されなかった。透析によって除去された薬剤の割合（平均値±SD、以下同様）は 80.9±8.7%であった。1 回の透析後、被験者の 83%（12 例中 10 例）において血漿中 CR845 濃度は定量下限値未満であった。2 回の透析後、すべての被験者の血漿中 CR845 濃度は検出されなかった。

二重盲検期に CR845 を継続投与された被験者においては、Day 22～Day 33 における透析前の血漿中 CR845 濃度は 583～875 pg/mL の範囲であり、投与 5 分後の血漿中 CR845 濃度は 5574～11653 pg/mL の範囲であった。これは、非盲検期における血漿中 CR845 濃度と同様であり、二重盲検期においても血漿中 CR845 濃度は維持されていた。Day 36 における透析前の血漿中 CR845 濃度は 502±323.4 pg/mL であった。透析後、血漿中 CR845 濃度は 90±110.2 pg/mL まで更に低下した。Day 36 における透析によって除去された割合は 76.9±7.6%であった。

すべての被験者における CR845 投与中止後の初回透析後に血漿から除去された割合は 78.6±8.19%であった。また第 4 週の CR845 中止後の 2 回目透析後、プラセボに無作為化された被験者の血漿中では CR845 は検出されなかった。プラセボ群における上述の第 4 週の患者報告アウトカムは、いずれの項目においてもベースライン及び当該時点との間で悪化を示さなかった。

2）安全性

有害事象の要約を表 2.7.6.11.2.3- 2 に、TEAE の概要を表 2.7.6.11.2.3- 3 に示した。

非盲検期では、35 例中 10 例（28.6%）において少なくとも 1 件の TEAE がみられた。最もよくみられた（被験者の 5%以上）TEAE は、下痢、高カリウム血症及び咳嗽で、それぞれ 2 例（5.7%）でみられた。非盲検期の試験薬と関連のある TEAE として、頭痛が 1 例（2.9%）みられた。TEAE がみられた 10 例中 7 例は、事象の重症度は軽度（3 例）又は中等度（4 例）であった。重度の TEAE は 3 例（8.6%）に、心停止、移植片機能遅延、高カリウム血症、水分過負荷、及び脳梗塞がみられた。

重篤な TEAE は非盲検期の 4 例（11.4%）に、心停止、移植片機能遅延、脳梗塞及び RS ウイルス肺炎がみられた。心停止の転帰は死亡であった。試験薬に関連すると判断された重篤な TEAE はなかった。非盲検期に試験薬中止に至った TEAE は 2 例（5.7%）5 件であり、1 例目は心停止、2 例目は咳嗽、下痢、発熱、及び RS ウイルス肺炎がみられた。中止に至った TEAE のうち 1 件は心停止（転帰：死亡）であり、もう 1 件は重篤な TEAE であった（RS ウイルス肺炎）。転帰死亡以外の中止に至った他の TEAE は、すべて回復した。非盲検期の TEAE で投与中断又は投与量の減量に至った事象はなかった。

非盲検期では 2 例（5.7%）が透析中に TEAE の発現がみられ、1 例目は貧血及び高カリウム血症（いずれも軽度）、2 例目は動静脈グラフト血栓症（中等度）であった。

二重盲検期では 5 例（二重盲検期の安全解析集団の 16.7%）で少なくとも 1 件の TEAE がみられ、発現率は CR845 群 6.3%（1/16 例）、プラセボ群 28.6%（4/14 例）であり、プラセボ群の方が高かった。発現した TEAE は、CR845 群ではインフルエンザ、プラセボ群では嘔吐、カテーテル留置部位疼痛、動静脈グラフト血栓症及び血液透析合併症であり、いずれも 1 例に発現した。

二重盲検期でみられた TEAE は、いずれも軽度又は中等度であり、いずれの事象も試験薬との関連性は否定された。二重盲検期では、死亡、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び投与量の減量に至った TEAE はみられなかった。CR845 群の 1 例で、投与中断に至った TEAE（インフルエンザ）がみられた。プラセボ群の別の被験者では、透析中の TEAE であるカテーテル留置部位疼痛がみられた。また、プラセボ群の 1 例において、離脱と関連する 1 件の TEAE（嘔吐）がみられた。

非盲検期及び二重盲検期の臨床検査の結果は試験対象集団で一般にみられる傾向と一致しており、臨床的に意義のある変化及び投与群差はみられなかった。透析前のバイタルサインの記述的解析では二重盲検期のベースライン後のすべての時点において、透析前の拡張期血圧及び収縮期血圧の平均値は CR845 群よりプラセボ群で高かったが、各群内で二重盲検期での透析前の拡張期血圧及び収縮期血圧の上昇は認められなかった。

表 2.7.6.11.2.3- 2　有害事象の要約

	OL Phase[1] (OL SAF)	DB Phase[2] DB SAF			Full Study[3] (OL SAF)
	CR845 0.5 µg/kg (N=35) n (%)[E]	Placebo (N=14) n (%)[E]	CR845 0.5 µg/kg (N=16) n (%)[E]	Overall (N=30) n (%)[E]	CR845 0.5 µg/kg (N=35) n (%)[E]
AEs	11 (31.4) [37]	4 (28.6) [6]	1 (6.3) [1]	5 (16.7) [7]	11 (31.4) [38]
TEAEs	10 (28.6) [28]	4 (28.6) [6]	1 (6.3) [1]	5 (16.7) [7]	10 (28.6) [29]
Non-TEAEs	4 (11.4) [9]	0	0	0	4 (11.4) [9]
Serious TEAEs	4 (11.4) [4]	0	0	0	4 (11.4) [4]
Serious non-TEAEs	2 (5.7) [3]	0	0	0	2 (5.7) [3]
TEAEs by Severity					
Mild	4 (11.4) [15]	3 (21.4) [3]	0	3 (10.0) [3]	3 (8.6) [15]
Moderate	3 (8.6) [8]	1 (7.1) [3]	1 (6.3) [1]	2 (6.7) [4]	4 (11.4) [9]
Severe	3 (8.6) [5]	0	0	0	3 (8.6) [5]
TEAEs by Relationship to Study Drug					
Related	1 (2.9) [1]	0	0	0	1 (2.9) [1]
Not Related	9 (25.7) [27]	4 (28.6) [6]	1 (6.3) [1]	5 (16.7) [7]	9 (25.7) [28]
Serious TEAEs by Relationship to Study Drug					
Related	0	0	0	0	0
Not Related	4 (11.4) [4]	0	0	0	4 (11.4) [4]
TEAEs leading to drug interruption	0	0	1 (6.3) [1]	1 (3.3) [1]	1 (2.9) [1]
TEAEs leading to dose reduction	0	0	0	0	0
TEAEs leading to study drug discontinuation	2 (5.7) [5]	0	0	0	2 (5.7) [5]

AE = adverse event; DB = Double-blind; E = number of unique AEs; OL = Open-label; SAF = Safety Population; TEAE = treatment-emergent adverse event

[1] TEAEs in the OL Phase were defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug in the OL Phase and prior to or on the first dose of study drug in the DB Phase (if applicable).

[2] TEAEs in the DB Phase were defined as AEs with an onset date on or after the first dose of the study in the DB Phase.

[3] Only AEs with an onset date on or after the first dose of CR845 and prior to or on date of the first dose of placebo in the DB Phase (if applicable) were included in this summary.

Percentages were based on the number of subjects in the respective analysis population (OL or DB SAF).

If the severity of an AE was missing, the AE was categorized as severe.

If the relationship to the study drug of an AE was missing, the AE was categorized as related to the study drug.

The subject incidence (n) within severity and relationship to study drug were the maximum category attained for a subject.

(Source: 5.3.4.2-1 Table 14.3.1.1)

表 2.7.6.11.2.3- 3　器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要

	副作用					因果関係問わない				
	非盲検期		二重盲検期		全試験	非盲検期		二重盲検期		全試験
	CR845 0.5 µg/kg	Placebo	CR845 0.5 µg/kg	Overall	CR845 0.5 µg/kg	CR845 0.5 µg/kg	Placebo	CR845 0.5 µg/kg	Overall	CR845 0.5 µg/kg
MedDRA 器官別大分類	(N=35)	(N=14)	(N=16)	(N=30)	(N=35)	(N=35)	(N=14)	(N=16)	(N=30)	(N=35)
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (5.7)
貧血	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
心停止	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
胃腸障害	0	0	0	0	0	4 (11.4)	1 (7.1)	0	1 (3.3)	4 (11.4)
下痢	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (5.7)
上腹部痛	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
歯痛	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	2 (5.7)	1 (7.1)	0	1 (3.3)	2 (5.7)
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
発熱	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.3)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	1 (6.3)	1 (3.3)	3 (8.6)
C 型肝炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
ヒトポリオーマウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (3.3)	1 (2.9)
RS ウイルス肺炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	2 (5.7)	2 (14.3)	0	2 (6.7)	2 (5.7)
動静脈グラフト血栓症	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (7.1)	0	1 (3.3)	1 (2.9)
移植片機能遅延	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
血液透析合併症	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.3)	0
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
トロポニン増加	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (5.7)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (5.7)
水分過負荷	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)

表 2.7.6.11.2.3- 3　器官別大分類、基本語及び因果関係による TEAE の概要（続き）

	副作用					因果関係問わない				
	非盲検期	二重盲検期			全試験	非盲検期	二重盲検期			全試験
	CR845 0.5 µg/kg	Placebo	CR845 0.5 µg/kg	Overall	CR845 0.5 µg/kg	CR845 0.5 µg/kg	Placebo	CR845 0.5 µg/kg	Overall	CR845 0.5 µg/kg
MedDRA 器官別大分類	(N=35)	(N=14)	(N=16)	(N=30)	(N=35)	(N=35)	(N=14)	(N=16)	(N=30)	(N=35)
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	3 (8.6)	0	0	0	3 (8.6)
脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
頭痛	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
振戦	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	3 (8.6)	0	0	0	3 (8.6)
咳嗽	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (5.7)
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
多汗症	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
スチール症候群	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)

MedDRA/J Ver.22.0

(Source: 5.3.4.2-1 Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3)

2.7.6.11.3 結論

本試験は血液透析を受けている被験者において､3 週間投与したときの投与中止後の CR845 からの身体的離脱の可能性を評価するために計画された。主要評価項目解析の結果では、最大の COWS 合計スコアで評価された離脱の兆候及び症状が､CR845 からプラセボに切り替えられた被験者及び CR845 を継続投与された被験者において同等であることが示された（最小二乗平均の治療群差 0.52［95%信頼区間：-0.56、1.59］）。主要評価項目の 3 つの感度解析では、臨床的離脱の兆候及び症状に関して、プラセボとの非劣性が示され、また第 4 週及び第 5 週の COWS 合計スコアの副次評価項目解析でも同様にプラセボとの非劣性が示された。

副次評価項目である最大 SOWS 合計スコアの解析では、CR845 からプラセボに切り替えられた被験者及び CR845 を継続投与された被験者間での離脱症状の差はみられなかった（最小二乗平均の治療群差 0.82［95%信頼区間：-1.05、2.70］）。第 4 週及び第 5 週における SOWS 合計スコアを解析すると､スコアの最小二乗平均は CR845 群よりプラセボ群の方が高かった。第 4 週では 2.59 対 1.52 であり、最小二乗平均の差は 1.07（95%信頼区間：0.04、2.10）であった。第 5 週では 2.38 対 1.05 であり、最小二乗平均の差は 1.33（95%信頼区間：0.40、2.26）であった。第 4 週及び第 5 週での群間差は、プラセボに無作為化された被験者で背部痛の発生率が高かった（64.3%対 31.3%）等のベースライン特性の違いの影響を受けた可能性がある。

離脱のその他の評価である LSEQ 及び VAS スコアについては、第 4 週及び第 5 週における VAS 疼痛スコアの平均は CR845 群よりプラセボ群の方が約 2 倍高かったが､これは前述したベースライン時の背部痛を有する割合の群間差、及び CR845 の潜在的な鎮痛作用に一致する結果であると考えられ、プラセボに切り替えられた被験者及び CR845 を継続投与された被験者間での明確な差は示さなかった。

プラセボに無作為化された被験者は、CR845 に無作為化された被験者よりも透析前と透析後の両方で血圧値が高くなる傾向がみられた。しかし、このプラセボ被験者の血圧が高くなる傾向についてはベースライン及び第 3 週（二重盲検期の開始前）のいずれにおいてもみられており、第 3 週と比較した場合の血圧上昇は、プラセボ群及び CR845 群でも認められず、離脱を示唆する結果ではなかった。二重盲検期における既往歴で、高血圧は両群で同等であり（CR845 群：87.5%及びプラセボ群：92.9%）、処置による高血圧は CR845 群に 1 例（6.3%）及びプラセボ群のプラセボ被験者 2 例（14.3%）であった。

非盲検期である第 3 週（Day 15～Day 19）では、透析前及び透析後（投与後 5 分）の血漿中 CR845 濃度の平均値は 380～671 pg/mL 及び 5369～7203 pg/mL であった。二重盲検期に CR845 を継続するように無作為化された被験者においては、Day 22～Day 33 において、透析前及び投与 5 分後の血漿中 CR845 濃度の平均値は 583～875 pg/mL 及び 5574～11653 pg/mL であった。CR845 投与中止後は、1 回の透析で血漿中濃度は 78.6%低下し、2 回の透析後ではいずれの被験者においても血漿中から CR845 は検出されなかった。

非盲検期では 10 例（28.6%）で少なくとも 1 件の TEAE がみられた。最もよくみられた（被験者の 5%以上）TEAE は、下痢、高カリウム血症、及び咳嗽でそれぞれ 2 例（5.7%）にみられた。これらの TEAE の大多数は軽度又は中等度であった。重度の TEAE は 3 例に心停止、

移植片機能遅延、高カリウム血症、水分過負荷、及び脳梗塞がみられた。また、重篤な TEAE は 4 例に、心停止、移植片機能遅延、脳梗塞、及び RS ウイルス肺炎がみられた。心停止の転帰は死亡であった。いずれの重篤な TEAE も、試験薬との関連性は否定された。試験薬中止に至った TEAE は 2 例みられ、1 例目は心停止、2 例目は咳嗽、下痢、発熱、及び RS ウイルス肺炎であった。

二重盲検期では、CR845 群の 1 例に対してプラセボ群の 4 例に TEAE が発現した。CR845 群ではインフルエンザ、プラセボ群では嘔吐、カテーテル留置部位疼痛、動静脈グラフト血栓症、及び血液透析合併症がみられた。プラセボ群の 1 例にみられた嘔吐 1 件は離脱と関連するとされた。これは非盲検試験薬の最終投与の 7 日後に発現した。

非盲検期及び二重盲検期の臨床検査結果は試験対象集団と一致しており、臨床的に意義のある変化及び治療群差は示さなかった。

結論として、CR845 を 3 週間投与後、プラセボに切り替えて 2 週間投与を行った被験者は、CR845 を継続投与された被験者と比較し、離脱の臨床兆候及び症状は示さなかった。

CR845 は、本試験でおける 3～5 週間の投与において十分に忍容性があり、またプラセボを投与された被験者での薬剤中止後の 2 週間についても同様であった。新たな安全性に関する兆候は確認されなかった。

2.7.6.12 第 II 相臨床試験（MR13A9-3）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-1 参照

2.7.6.12.1 試験方法

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
そう痒症を有する血液透析患者における MR13A9 の有効性及び安全性を検討する第 II 相臨床試験（MR13A9-3）</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：44 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>治験期間：
2016 年 8 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）～
2017 年 10 月 12 日（最終被験者の最終観察日）</td><td>治験のフェーズ：
第 II 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象に、0.25 μg/kg、0.5 μg/kg、1.0 μg/kg、1.5 μg/kg の MR13A9 を 2 週間投与した時の有効性（上乗せ効果）と安全性について、無作為化プラセボ対照二重盲検比較により探索的に検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本治験はプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で実施した。既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象に、MR13A9 を 2 週間の各透析終了後の返血時に計 6 回（1 週間に 3 回）静脈内投与（透析回路静脈側にボーラス投与）した時の有効性及び安全性を評価した。
本治験は、前観察期間（14 日間）、登録期間（2～3 日間）、投与期間（14 日間）及び後観察期間（8 日間）より構成された。
同意は前観察期間開始前に取得した。前観察期間開始日の夕食後より、被験者は視覚アナログスケール（VAS: Visual Analogue Scale）を用いてかゆみの程度の記録を開始し、後観察期間終了まで毎日記録した。また、各透析日には白取の重症度基準を用いてかゆみの程度を記録した。前観察期間後半 7 日間のかゆみの程度が本登録時選択基準を満たす場合、無作為割付けで被験者の登録を行った。
14 日間の投与期間中に行われる 6 回の透析終了後に治験薬を投与した。投与期間及び後観察期間には、VAS 及び白取の重症度基準を用いてかゆみの評価を行った。また、身体所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び依存性評価を定期的に行い、有害事象及び併用薬について継続して記録した。</td></tr>
</table>

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

1 群 20 例、合計 100 例

解析時：

	投与群				
解析対象集団	プラセボ	0.25 μg/kg	0.5 μg/kg	1.0 μg/kg	1.5 μg/kg
FAS	21 例	21 例	21 例	19 例	23 例
PPS	20 例	19 例	16 例	17 例	13 例
安全性	21 例	21 例	21 例	19 例	23 例

診断及び組み入れ基準：

対象：

既治療のそう痒症を有する血液透析患者

選択基準：

(1) 前観察期間開始前までに文書による同意が得られている患者

(2) 血液透析を週 3 回定期的に受けており、治験期間中に大きな治療変更あるいは病態の急変が予想されない慢性腎不全患者

(3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（性別及び入院・外来は問わない）

(4) 過去にナルフラフィン塩酸塩を使用したことがない患者

(5) 同意取得前 1 年間にかゆみに対して以下の 1 及び 2 の薬物治療を行ったことがあり、いずれも十分に奏効していない患者

1. 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」に含まれる抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による連続 2 週間以上の全身療法（内服、注射など）
2. 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」（軟膏など）又は医師により処方された保湿剤による局所療法（外用など）

(6) かゆみに対する以下の薬剤のうち 1 種類以上を使用して治療を行っている患者

1. かゆみを適応に持つ医療用医薬品（ナルフラフィン塩酸塩を除く）
2. かゆみを適応に持つ一般用医薬品
3. 保湿剤
4. 上記 3 種のいずれかを用いて調製された院内製剤

(7) 不妊手術を受けた女性、1 年以上無月経である 56 歳以上の女性又は 1 年以上無月経である 45～55 歳の女性で投与前検査時の卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後の範囲内であった患者、もしくは投与前検査時の血清妊娠検査が陰性であり、避妊（例：ホルモン避妊法、殺精子剤を併用したバリア法、子宮内避妊具、男性パートナーの精管切除術、又は禁欲）を同意取得時から後観察期間終了まで実施することに同意する患者（注：妊娠に無関係の末期腎不全に続発するヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）上昇の可能性があり、投与前検査時の血清妊娠検査の結果が不確定となった場合、投与開始前に血清妊娠検査を再度行い、結果が陰性であることを確認してもよい）

(8) 男性の場合、治験薬投与開始から最終投与の 30 日後まで殺精子剤を併用したコンドームを使用すること又は異性との性交を行わないことに同意する患者（注 : 治験開始の 4 ヵ月以上前に精管切除を受けている男性については、上記の制限事項は該当しない）

〔本登録時選択基準〕

(9) 前観察期間の後半 7 日間において、朝食後及び夕食後の VAS がともに測定された日が 5 日以上あり、そのうち朝夕いずれか大きい方の VAS 値の平均が 50 mm 以上である患者

(10) 前観察期間の後半 7 日間において、朝夕いずれか大きい方（片方欠測の場合は測定された方）の VAS 値が 20 mm 以上となる日が 5 日以上の患者

(11) 前観察期間における 5 回目及び 6 回目の透析日及び前観察期間終了翌日の透析日に、白取の重症度基準に基づいた日中及び夜間のかゆみ症状の程度がともに判定された日が 2 日以上あり、そのうち日中・夜間いずれか大きい方のかゆみスコアの値が「3.中等度のかゆみ」以上となる日が 2 日以上である患者

除外基準：

(1) オピオイド系薬剤に対する薬物アレルギーがある患者

(2) 慢性腎不全又はその合併症以外が原因のかゆみを有する患者（例 : アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹など）

(3) 同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍を有した患者

(4) 肝硬変を合併している患者

(5) 投与前検査で血清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）が基準値上限の 2.5 倍を超える、総ビリルビンが基準値上限の 4 倍を超える患者

(6) 合併症又は既往歴が本治験の評価に影響を与えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者

(7) 薬物依存症又はアルコール依存症の患者

(8) うつ病、統合失調症又は認知症を合併している患者

(9) コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale）における「自殺念慮」の第 5 項目（積極的な自殺念慮：具体的な計画および実行する意思あり）に該当、又はいずれかの「自殺行動」（自殺企図、中断された自殺企図、中断した自殺企図、予備行動）があった患者

(10) 同意取得前 4 ヵ月以内に他の治験（医療機器の治験を含む）に参加し治験薬の投与又は治験機器の処置を受けた患者、又は本治験期間中に他の治験に参加予定である患者

(11) 何らかの事由により本人が VAS を記入できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者

(12) 同意取得前 1 ヵ月以内にかゆみに対する光線療法を行った患者

(13) 過去に MR13A9 の治験に参加し治験薬の投与を受けた、又は本治験に参加し本登録された患者

(14) 妊婦又は授乳中の患者

(15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に不適切と判断した患者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

治験薬：

被験薬名（コード名）：MR13A9

一 般 名：Difelikefalin（INN）

化 学 名：4-Amino-1-((R) -6-amino-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-amino-3-phenyl-propanamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanamido)-hexanoyl) piperidine-4-carboxylic acid

分 子 式：$C_{36}H_{53}N_7O_6$

分 子 量：679.85

剤型：注射剤

含量：1 バイアル中に[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] mg/mL で溶解した MR13A9 を 1.4 又は 2.4 mL 含有

用量：

群	プラセボ	0.25 μg/kg	0.5 μg/kg	1.0 μg/kg	1.5 μg/kg
投与量（μg/kg）	0	0.25	0.5	1.0	1.5

投与方法：

透析終了後の返血時に透析回路静脈側のアクセスポートよりボーラス投与した。2 週間の各透析終了後に計 6 回（1 週間に 3 回）投与した。

ロット番号：

[redacted]、[redacted]

投与期間：

14 日間（6 回、血液透析後に投与）

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

対照薬名：MR13A9 プラセボ

剤型：注射剤

含量：1 バイアル中に[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）を 1.4 又は 2.4 mL 含有

ロット番号：[redacted]、[redacted]

投与方法：透析終了後の返血時に透析回路静脈側のアクセスポートよりボーラス投与した。2 週間の各透析終了後に計 6 回（1 週間に 3 回）投与した。

評価項目：

有効性：

＜主要評価項目＞

VAS 変化量

・投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量

＜副次評価項目＞
1) VAS 変化量
・投与期間前半 7 日間、全投与期間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量
・投与期間前半 7 日間、投与期間後半 7 日間、全投与期間の朝夕両方の VAS 値を用いた変化量
2) VAS 改善度
・投与期間前半 7 日間、投与期間後半 7 日間、全投与期間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値の平均値を用いて判定した改善度
・投与期間前半 7 日間、投与期間後半 7 日間、全投与期間の朝夕両方の VAS 値の平均値を用いて判定した改善度
3) 白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量
・投与期間前半 7 日間、投与期間後半 7 日間、全投与期間の日中・夜間いずれか大きい方のかゆみスコアを用いた変化量
・投与期間前半 7 日間、投与期間後半 7 日間、全投与期間の夜間のかゆみスコアを用いた変化量（かゆみによる睡眠障害の改善）
・投与期間前半 7 日間、投与期間後半 7 日間、全投与期間の日中・夜間両方のかゆみスコアを用いた変化量
4) 白取の重症度基準に基づく改善度
・日中・夜間いずれか大きい方のかゆみスコアを用いて判定した前観察期間終了翌日のスコアに対する投与期間終了翌日の改善度
・夜間のスコア（かゆみによる睡眠障害の改善）を用いて判定した前観察期間終了翌日のスコアに対する投与期間終了翌日の改善度
安全性：
1) 有害事象
2) 身体所見、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
3) 依存性

解析手法：
有効性：
(1) 主要評価項目
VAS 変化量（投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量）
主要有効性評価項目の解析は最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。
各観察期間（前観察期間後半 7 日間、投与期間、後観察期間）に測定された VAS のうち、朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いて平均値を求め、以下の変化量を算出した。
・「前観察期間後半 7 日間の VAS 値の平均」－「投与期間後半 7 日間の VAS 値の平均」
(2) 副次評価項目
1) VAS 変化量（朝夕いずれか大きい方の VAS 値及び朝夕両方の VAS 値）

各観察期間（前観察期間後半 7 日間、投与期間、後観察期間）に測定された VAS 値を用いて、投与期間前半 7 日間、全投与期間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値の平均値を求め、主要有効性評価項目と同様の変化量を算出した。また、投与期間前半 7 日間、投与期間後半 7 日間、全投与期間の朝夕両方の VAS 値を用いた場合においても、同様に算出した。各投与群とプラセボ群において、それぞれの VAS 変化量を目的変数とし、前観察期間後半 7 日間の VAS 値の平均を共変量とした共分散分析を 2 群ごとに行うとともに、2 群の平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

2) VAS 改善度（朝夕いずれか大きい方の VAS 値及び朝夕両方の VAS 値）

各観察期間（前観察期間後半 7 日間、投与期間、後観察期間）に測定された VAS 値を用いて、投与期間前半 7 日間、投与期間後半 7 日間、全投与期間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値の平均値を算出し、以下の基準で改善度を判定した。また、朝夕両方の VAS 値を用いた場合においても、同様に算出した。

著効：評価期間の平均 VAS 値が 20 mm 以下になった場合、又は前観察期間の平均 VAS 値から 40 mm 以上減少した場合

有効：評価期間の平均 VAS 値が前観察期間の平均 VAS 値から 20 mm 以上 40 mm 未満の減少で、著効にならない場合

無効：著効又は有効にならない場合

3) 白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量

「日中・夜間のいずれか大きい方のスコア」、「夜間のスコア（かゆみによる睡眠障害の改善）」、「日中・夜間の両方のスコア」のそれぞれについて、投与期間前半 7 日間のスコアの平均値、投与期間後半 7 日間のスコアの平均値、全投与期間のスコアの平均値を算出し、前観察期間後半 7 日間のスコアからの変化量を評価した。

各投与群とプラセボ群において、それぞれのスコア変化量を目的変数とし、前観察期間後半 7 日間のスコアを共変量とした共分散分析を 2 群ごとに行うとともに、2 群の平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

4) 白取の重症度基準に基づく改善度

「日中・夜間のいずれか大きい方のスコア」、「夜間のスコア（かゆみによる睡眠障害の改善）」のそれぞれについて、前観察期間終了翌日のスコアに対する投与期間終了翌日の改善度を以下の基準に基づき評価した。

著明改善：症状が消失するか、3 段階改善した場合

中等度改善：症状が 2 段階改善した場合

軽度改善：症状が 1 段階改善した場合

不変：不変であった場合

悪化：悪化した場合

安全性：

すべての安全性データの解析は安全性解析対象集団を対象とした。

有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）にてコーディングした。有害事象名は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類し、投与群ごとに発現頻度を集計した。さらに因果関係の有無別の集計及び重症度別の集計も行った。重篤な有害事象は詳細を記述した。なお、有害事象は治験薬初回投与後から後観察期間終了時又は中止時までに発現した事象を対象に集計した。

バイタルサイン及び臨床検査値は、各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を示した。また、投与群ごとの平均値の経時変化グラフを作成した。身体所見及び 12 誘導心電図の所見については、投与群ごとに例数及び割合を集計した。パラメータのカテゴリの変化については、シフトテーブルにて投与群ごとに集計した。

依存性評価は、各投与群とプラセボ群において、依存性評価委員により「依存性あり」と判定された症例の割合に対して差の両側 95%信頼区間を算出した。また、「治験薬についての問診票」の質問項目ごとに「非常に」もしくは「かなり」と判定された症例の割合に対して差の両側 95%信頼区間を算出した。

かゆみに対する治療薬及びその他の併用薬を服用している例数及び割合を投与群ごとに集計した。

表 2.7.6.12.1- 1　治験スケジュール

		前観察期間（14日間）														登録期間（2～3日）		投与期間（14日間）														後観察期間（8日間）							
日程		−16	−15	−14	−13	−12	−11	−10	−9	−8	−7	−6	−5	−4	−3	−2	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
		月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水
同意取得[1]		○																																					
選択/除外基準		○														○																							
被験者背景		○																																				
身長		○																																				
血清妊娠検査[2]		○																																				
FSH[3]		○																																				
血液透析の実施及び記録[4]		○		○		○			○		○		○			○		○		○			○		○		○			○		○			○		○
透析前の体重		○		○		○			○		○		○			○		○		○			○		○		○			○		○			○		○
被験者登録		△														←→																						
治験薬投与（透析後）																		○		○			○		○		○			○								
VAS[5]	朝食後	−	●	●	●	●	●	●	①	①	①	①	①	①	①	●	●	●	②	②	②	②	②	②	②	②	②	②	②	②	②	③	③	③	③	③	③	③
	夕食後	●	●	●	●	●	●	●	①	①	①	①	①	①	①	●	●	②	②	②	②	②	②	②	②	②	②	②	②	②	②	③	③	③	③	③	③	③	−
自取の重症度基準[6]	夜間	−		●		●			●		①		①			①		●		②			②		②		②			②		②		③			③		③
	日中	−		●		●			●		①		①			①		●		②			②		②		②			②		②		③			③		③
有害事象																		←→																				
身体所見[7]		○																○														○							
血液学的検査[8] 血液生化学的検査[8] 内分泌学的検査[8]		○																○							○						○							○
透析後BUN		○																																				
バイタルサイン	透析前[9]	○																○														○							○
	透析後[10]																	○		○			○		○		○			○								
12誘導心電図[11]		○																○														○							
依存性評価[12]																														○								○
併用薬		←																																				→
かゆみ治療薬[13]		←																																				→

1：同意は前観察期間開始前（当日含む）に取得する。
2：妊娠可能な女性に実施する。
3：1年以上無月経でかつ45から55歳の女性に実施する。
4：血液透析の処方は、前観察期間開始から後観察期間終了まで変更しない。
5：朝食後及び夕食後に、前回記入時から評価時点までを振り返って、最も強く感じた時のかゆみの程度を記録する。
6：透析前に、前回透析日の起床時から透析当日の起床時までを振り返って、最も強く感じた時のかゆみの程度を判定する。
7：透析前に、心臓、肺、腹部、四肢、神経系及び血管系について視診・触診・聴打診・問診を行う。
8：透析前に採血する。
9：透析前に、血圧、脈拍、呼吸数、体温を測定する。
10：透析後かつ治験薬投与前、投与後15±5、30±5分に血圧、脈拍、呼吸数を測定する。
11：透析前に測定する。
12：6回目の治験薬投与日（投与後）及び後観察期間終了日に評価する。
13：かゆみに対する治療薬（ただし、ナルフラフィン塩酸塩を除く）は前観察期間開始から後観察期間終了まで変更しない。ナルフラフィン塩酸塩は前観察期間開始から後観察期間終了まで併用禁止とする。

①：前観察期間の評価に用いるVAS/白取の重症度基準
②：投与期間の評価に用いるVAS/白取の重症度基準
③：後観察期間の評価に用いるVAS/白取の重症度基準
●：評価に用いないVAS/白取の重症度基準（練習及び習慣づけのために実施）
△：予備登録

＊中止時には、身体所見、血液学的検査・血液生化学的検査・内分泌学的検査、バイタルサイン（血圧・脈拍・呼吸数・体温）、12誘導心電図及び依存性評価を実施する。

(Source: 5.3.5.1-1 表 9.5-1)

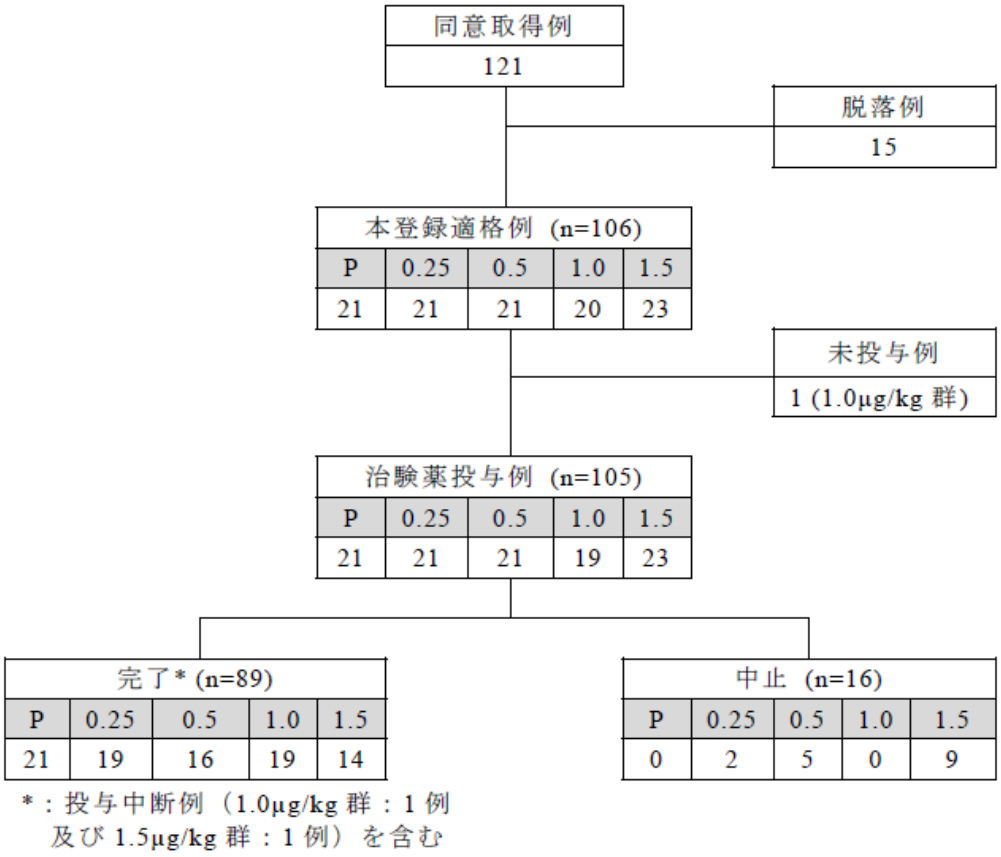
2.7.6.12.2 試験結果

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.12.2.1- 1 に示した。121 例の患者より同意を取得した。このうち 105 例（プラセボ：21 例、0.25 µg/kg：21 例、0.5 µg/kg：21 例、1.0 µg/kg：19 例、1.5 µg/kg：23 例）に対して治験薬を投与した。

治験参加への同意を取得したが本登録されなかった脱落例は 15 例（選択／除外基準不適格：11 例、同意撤回：4 例）、本登録されたが治験薬を投与されなかった未投与例は 1 例（Day1 投与前の肝機能高値のため、医師判断により治験薬の投与が開始されなかったため）、治験薬投与開始後の中止例は 16 例であった。

図 2.7.6.12.2.1- 1　被験者の内訳



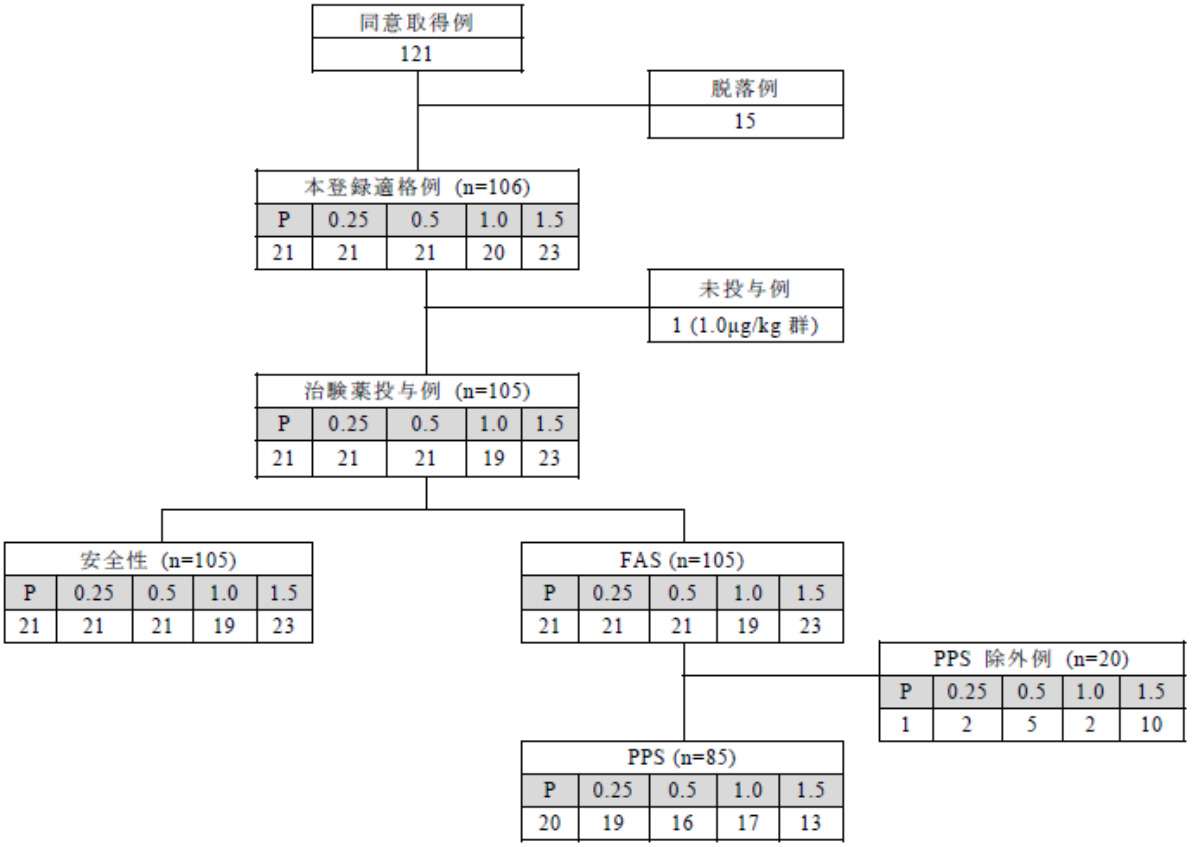
（Source: 5.3.5.1-1 図 10.1-1）

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.12.2.1- 2 及び表 2.7.6.12.2.1- 1 に示した。FAS 及び安全性解析対象集団は、本登録適格例から未投与例を除いた治験薬投与例の 105 例（プラセボ：21 例、0.25 µg/kg：21 例、0.5 µg/kg：21 例、1.0 µg/kg：19 例、1.5 µg/kg：23 例）であった。また、PPS は、85 例（プラセボ：20 例、0.25 µg/kg：19 例、0.5 µg/kg：16 例、1.0 µg/kg：17 例、1.5 µg/kg：13 例）であった。PPS 不採用理由を以下に示す（重複あり）。最も多か

った PPS 不採用理由は、治療方法の不遵守（規定回数の治験薬投与が行われていない）であった。

- 2 週間の各透析終了後に計 6 回の投与が行われなかった症例（投与開始後の中止・中断例）：18 例
- アクセスの変更が行われた症例：1 例
- 治験薬 1 回目投与翌日に透析を実施したため、有効性評価への影響があると考えられた症例：1 例
- 治験薬投与期間中に併用制限薬が増量されたため、有効性評価への影響があると考えられた症例：1 例
- 併用禁止薬が使用された症例：2 例
- 有効性の評価対象期間内に VAS の記録が実施されなかった症例：3 例

図 2.7.6.12.2.1- 2　解析対象集団の内訳（症例採否）



(Source: 5.3.5.1-1 図 11.1-1)

表 2.7.6.12.2.1- 1　解析対象集団の内訳

		Placebo (N=21)	0.25μg/kg (N=21)	0.5μg/kg (N=21)	1.0μg/kg (N=19)	1.5μg/kg (N=23)
FAS	採用	21	21	21	19	23
PPS	不採用	1	2	5	2	10
	採用	20	19	16	17	13
安全性	採用	21	21	21	19	23

(Source: 5.3.5.1-1 表 11.1-1)

2.7.6.12.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.12.2.2- 1 に、透析の状況を表 2.7.6.12.2.2- 2 に示した。FAS 及び安全性解析対象集団で、投与群間に統計学的に有意な差（有意水準 : 0.15）が認められた患者背景は、性別、身長、慢性腎臓病の主原因、血液透析歴、膜面積（m^2）（前観察期間開始時）及び透析開始時期（前観察開始時）であった。また、透析ごとの除水量についても統計学的に有意な差が認められた。

男性の割合は、プラセボ及び 0.5 μg/kg で 47.6%～52.4%であり、0.25 μg/kg、1.0 μg/kg 及び 1.5 μg/kg（73.7%～85.7%）に比べて低かった。身長では、プラセボ及び 0.5 μg/kg で 158.19～159.09 cm とその他の投与群（162.12～167.08 cm）と比べて低かった。慢性腎臓病の主原因では、高血圧は 1.0 μg/kg 及び 1.5 μg/kg（13.0%～26.3%）がその他の投与群（0.0%～4.8%）に比べて高く、糸球体腎炎は 0.25 μg/kg 及び 1.5 μg/kg（34.8%～38.1%）がその他の投与群（14.3%～23.8%）に比べて高かった。血液透析歴では、0.25 μg/kg 及び 1.5 μg/kg で 8.5～8.8 年とその他の投与群（4.0～6.6 年）と比べて長かった。膜面積（m^2）（前観察期間開始時）では、0.25 μg/kg 及び 1.5 μg/kg で 1.93～2.02 m^2 とその他の投与群（1.67～1.79 m^2）と比べて大きかった。透析開始時期（前観察開始時）では、1.0 μg/kg 及び 1.5 μg/kg で 6 時～12 時までに透析を開始した割合が 73.9%～89.5%とその他の投与群（52.4%～61.9%）と比べて高かった。除水量（透析ごと）では、プラセボ及び 1.5 μg/kg で 2151.5～2404.1 mL と、その他の投与群（2713.9～2930.4 mL）に比べて低かった。

各投与群における透析導入の原疾患の割合は糖尿病性腎症（39.1%～52.4%）が最も多く、慢性腎臓病の主原因の割合は糖尿病（36.8%～42.9%）が最も多かった。透析膜の種類が PS（ポリスルフォン）の割合は 52.6%～66.7%、膜面積（平均値）は 1.67～2.02 m^2、血管アクセスが「自己血管内シャント」の割合は 78.9%～100.0%、spKt/V は 1.376～1.577、尿素除去率は 67.13%～71.37%であった。

表 2.7.6.12.2.2- 1　被験者背景（FAS／安全性）

		Placebo (N=21)	0.25 μg/kg (N=21)	0.5 μg/kg (N=21)	1.0 μg/kg (N=19)	1.5 μg/kg (N=23)	p 値
性別	男	10 (47.6%)	18 (85.7%)	11 (52.4%)	14 (73.7%)	18 (78.3%)	0.0327
	女	11 (52.4%)	3 (14.3%)	10 (47.6%)	5 (26.3%)	5 (21.7%)	
年齢(歳)	平均値±標準偏差 (N)	62.9±8.2 (21)	63.0±10.3 (21)	64.9±12.1 (21)	66.5±11.1 (19)	66.4±12.3 (23)	0.7061
身長(cm)	平均値±標準偏差 (N)	158.19±8.94 (21)	167.08±6.99 (21)	159.09±9.64 (21)	164.15±7.77 (19)	162.12±9.21 (23)	0.0068
透析前の体重(kg) (前観察開始時)	平均値±標準偏差 (N)	60.61±14.45 (21)	69.29±14.52 (21)	63.70±19.51 (21)	65.88±17.28 (19)	61.29±14.80 (23)	0.4019
診療区分	入院	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	2 (8.7%)	0.8676
	外来	20 (95.2%)	20 (95.2%)	21 (100.0%)	18 (94.7%)	21 (91.3%)	
透析導入の原疾患	糖尿病性腎症	11 (52.4%)	11 (52.4%)	9 (42.9%)	9 (47.4%)	9 (39.1%)	0.3361
	慢性糸球体腎炎	3 (14.3%)	7 (33.3%)	4 (19.0%)	4 (21.1%)	7 (30.4%)	
	腎硬化症	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	5 (26.3%)	4 (17.4%)	
	その他	5 (23.8%)	2 (9.5%)	7 (33.3%)	1 (5.3%)	3 (13.0%)	
慢性腎臓病の主原因	糖尿病	8 (38.1%)	9 (42.9%)	8 (38.1%)	7 (36.8%)	9 (39.1%)	0.0491
	高血圧	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	5 (26.3%)	3 (13.0%)	
	糖尿病及び高血圧	3 (14.3%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	
	糸球体腎炎	3 (14.3%)	8 (38.1%)	5 (23.8%)	4 (21.1%)	8 (34.8%)	
	嚢胞性腎疾患	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	不明	4 (19.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (23.8%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)	
血液透析歴(年)	平均値±標準偏差 (N)	4.0±4.9 (21)	8.5±7.7 (21)	6.6±6.8 (21)	4.4±4.1 (19)	8.8±7.9 (23)	0.0479
透析の種類	HD（血液透析）	18 (85.7%)	16 (76.2%)	12 (57.1%)	13 (68.4%)	13 (56.5%)	0.1774
	HDF（血液濾過透析）	3 (14.3%)	5 (23.8%)	9 (42.9%)	6 (31.6%)	10 (43.5%)	
透析膜の種類 (前観察開始時)	PAN（ポリアクリロニトリル共重合体）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.9885
	PMMA（ポリメチルメタクリレート）	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	EVAL（エチレンビニルアルコール共重合体）	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	2 (8.7%)	
	PS（ポリスルフォン）	14 (66.7%)	12 (57.1%)	12 (57.1%)	10 (52.6%)	15 (65.2%)	
	PEPA（ポリエステル系ポリマーアロイ）	0 (0.0%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	
	PES（ポリエーテルスルホン）	5 (23.8%)	4 (19.0%)	3 (14 3%)	5 (26.3%)	4 (17.4%)	
	酢酸セルロース	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)	
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)	
膜面積(m^2) (前観察期間開始時)	平均値±標準偏差 (N)	1.67±0.32 (21)	2.02±0.40 (21)	1.78±0.58 (21)	1.79±0.39 (19)	1.93±0.35 (23)	0.0581
血管アクセス (前観察開始時)	自己血管内シャント	21 (100.0%)	20 (95.2%)	19 (90.5%)	15 (78.9%)	21 (91.3%)	0.2676
	人工血管内シャント	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	3 (15.8%)	1 (4.3%)	
	動脈表在化	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	
	留置カテーテル	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	
透析開始時期 (前観察開始時)	6≦ ＜ 12 時	13 (61.9%)	13 (61.9%)	11 (52.4%)	17 (89.5%)	17 (73.9%)	0.1020
	12≦ ＜ 18 時	8 (38.1%)	8 (38.1%)	10 (47.6%)	2 (10.5%)	6 (26.1%)	
spKt/V (前観察開始時)	平均値±標準偏差 (N)	1.402±0.435 (20)	1.420±0.231 (21)	1.446±0.233 (21)	1.376±0.263 (19)	1.577±0.485 (23)	0.3626
尿素除去率(%) (前観察開始時)	平均値±標準偏差 (N)	68.72±12.16 (21)	68.24±5.42 (21)	69.23±5.46 (21)	67.13±6.46 (19)	71.37±7.02 (23)	0.4766
かゆみの罹病期間 (年)	平均値±標準偏差 (N)	2.7±3.6 (21)	2.9±1.8 (21)	3.7±4.3 (21)	3.7±3.2 (19)	5.1±6.4 (23)	0.3809
残存尿の有無	無	8 (38.1%)	13 (61.9%)	9 (42.9%)	8 (42.1%)	10 (43.5%)	0.5928
	有	13 (61.9%)	8 (38.1%)	12 (57.1%)	11 (57.9%)	13 (56.5%)	

（Source: 5.3.5.1-1 表 14.1-3）

表 2.7.6.12.2.2- 2　透析の状況（FAS／安全性）

		Placebo (N=21)	0.25μg/kg (N=21)	0.5μg/kg (N=21)	1.0μg/kg (N=19)	1.5μg/kg (N=23)	p 値
除水量(mL) (透析ごと)	平均値±標準偏差(N)	2151.5±866.4 (357)	2930.4±1099.7 (340)	2811.4±1362.6 (326)	2713.9±1053.7 (323)	2404.1±950.1 (322)	<0.0001

（Source: 5.3.5.1-1 表 14.1-7）

2.7.6.12.2.3 有効性

1）主要評価項目

VAS のベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.2.3- 1 及び図 2.7.6.12.2.3- 1 に示した。主要有効性評価項目である投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた VAS 変化量の群間比較において、プラセボ、0.25 μg/kg、0.5 μg/kg、1.0 μg/kg、1.5 μg/kg の VAS 変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 26.4±22.3、23.4±20.0、28.0±18.2、32.8±25.4、41.2±22.8 であり、プラセボとの差（平均［95%信頼区間］）は 0.25 μg/kg、0.5 μg/kg、1.0 μg/kg、1.5 μg/kg でそれぞれ-2.7［-15.8、10.3］、1.6［-11.3、14.4］、7.5［-8.1、23.1］、15.5［1.8、29.3］であった。VAS 変化量は、プラセボに対し 1.5 μg/kg では統計学的に有意な VAS 値の減少が認められたが、1.0 μg/kg では統計学的に有意な VAS 値の減少は認められなかった。

対比を用いた用量反応性の検討では、0.5 μg/kg 又は 1.0 μg/kg から用量依存的に変化量が増加するパターンがよく当てはまった。

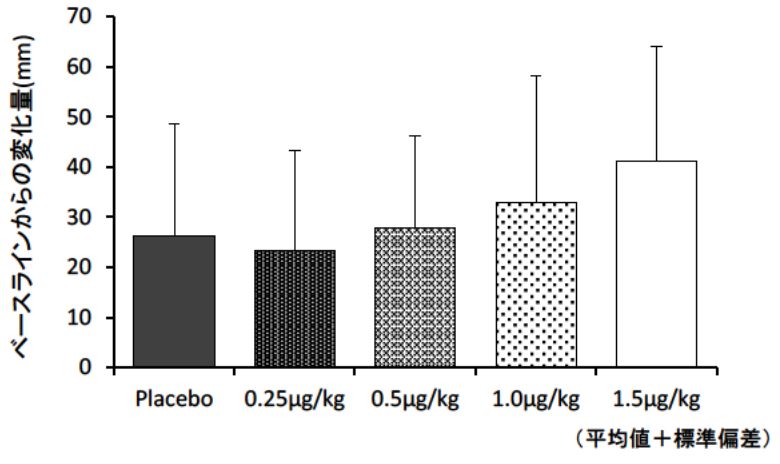
FAS の主要有効性評価項目において MR13A9 1.5 μg/kg のプラセボに対する優越性が検証され、治験実施計画書適合集団（PPS）においても同様の結果であり、結果の頑健性が確認された。

表 2.7.6.12.2.3- 1　VAS 変化量（投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量）の群間比較～FAS

	Placebo (N=21)	0 25 μg/kg (N=21)	0 5 μg/kg (N=21)	1.0 μg/kg (N=19)	1 5 μg/kg (N=23)
VAS 変化量（mm） 平均値±標準偏差	26.4±22.3	23.4±20.0	28.0±18.2	32.8±25.4	41.2±22.8
Placebo との差 [95%信頼区間]		-2.7 [-15.8, 10.3]	1.6 [-11.3, 14.4]	7.5 [-8.1, 23.1]	15.5 [1.8, 29.3]
p 値		—	—	0.3371	0.0281

（Source: 5.3.5.1-1 表 14.2-1 改編）

図 2.7.6.12.2.3- 1　VAS 変化量（投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量）と用量の関係～FAS



（Source: 5.3.5.1-1 図 14.2-1）

2）副次評価項目

- VAS 変化量（朝夕いずれか大きい方の VAS 値及び朝夕両方の VAS 値）

投与期間前半 7 日間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）、全投与期間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）、投与期間後半 7 日間（朝夕両方の VAS 値）の VAS 変化量においても、主要有効性評価項目の結果と同様に、プラセボに対し 1.5 μg/kg で統計学的に有意な VAS 値の減少が認められたが、1.0 μg/kg では認められなかった。

- VAS 改善度（朝夕いずれか大きい方の VAS 値及び朝夕両方の VAS 値）

投与期間前半 7 日間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）、全投与期間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）は、プラセボに対し 1.5 μg/kg で統計学的に有意な差が認められたが、1.0 μg/kg では認められなかった。投与期間後半 7 日間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）では、プラセボに対し 1.5 μg/kg でも統計学的に有意な差が認められなかった。

- 白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量

投与期間前半 7 日間（日中・夜間いずれか大きい方、日中・夜間の両方及び夜間のスコア）、全投与期間（日中・夜間いずれか大きい方及び日中・夜間の両方のスコア）は、プラセボに対し 1.5 μg/kg では統計学的に有意なスコアの減少が認められたが、1.0 μg/kg では認められなかった。投与期間後半 7 日間（日中・夜間いずれか大きい方、日中・夜間の両方及び夜間のスコア）、全投与期間（夜間のスコア）では、プラセボに対し 1.5 μg/kg でも統計学的に有意なスコアの減少は認められなかった。

- 白取の重症度基準に基づく改善度

日中・夜間いずれか大きい方のスコア又は夜間のスコアを用いた改善度（前観察期間終了翌日のスコアに対する投与期間終了翌日の改善度）の群間比較において、「中等度改善」以上の改善率は、プラセボに対し 1.5 μg/kg でも統計学的に有意な改善は認められなかった。

2.7.6.12.2.4 安全性

1）有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.12.2.4- 1 及び表 2.7.6.12.2.4- 2 に示した。

- 有害事象は、プラセボの 33.3%（7/21 例）、0.25 μg/kg の 52.4%（11/21 例）、0.5 μg/kg の 81.0%（17/21 例）、1.0 μg/kg の 57.9%（11/19 例）、1.5 μg/kg の 91.3%（21/23 例）にみられた。副作用はプラセボの 23.8%（5/21 例）、0.25 μg/kg の 33.3%（7/21 例）、0.5 μg/kg の 61.9%（13/21 例）、1.0 μg/kg の 47.4%（9/19 例）、1.5 μg/kg の 82.6%（19/23 例）にみられた。
- 有害事象の程度は、高度の有害事象が 0.5 μg/kg に 1 例（憩室炎）、中等度の有害事象がプラセボに 2 例（高血圧、シャント閉塞が各 1 例）、0.25 μg/kg に 4 例（脳症、頭痛、上気道の炎症、シャント狭窄が各 1 例）、0.5 μg/kg に 7 例（インフルエンザ、高血糖、浮動性めまい、低血圧、腹部膨満、胆嚢炎、筋力低下が各 1 例）、1.0 μg/kg に 3 例（低血圧、倦怠感、処置による低血圧が各 1 例）、1.5 μg/kg に 11 例（傾眠、倦怠感が各 2 例、浮動性めまい、頭痛、幻痛、回転性めまい、高血圧、悪心、異常感が各 1 例）みられ、その他は軽度の有害事象であった。

- 本治験で死亡例はなかった。
- 重篤な有害事象は、0.25 µg/kg の 2 例 2 件（脳症、シャント狭窄が各 1 件）、0.5 µg/kg の 4 例 8 件（腹部膨満、インフルエンザ、憩室炎、浮動性めまい、高血糖、胆嚢炎、低血圧、筋力低下が各 1 件）、1.5 µg/kg の 1 例 1 件（浮動性めまい）であり、重篤な副作用は、0.5 µg/kg の 3 例 4 件（憩室炎、浮動性めまい、低血圧、高血糖が各 1 件）、1.5 µg/kg の 1 例 1 件（浮動性めまい）であった。重篤な有害事象及び副作用の叙述を「5.3.5.1-1（12.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述）」に記載した。
- 重篤ではないが投与中止に至った有害事象は、0.25 µg/kg の 1 例 1 件（そう痒症）、0.5 µg/kg の 2 例 2 件（倦怠感、血圧低下が各 1 件）、1.5 µg/kg の 9 例 16 件（悪心が 3 件、異常感、倦怠感が各 2 件、浮動性めまい、処置による低血圧、回転性めまい、傾眠、中期不眠症、不安、幻痛、頭痛、高血圧が各 1 件）であった。
- 重篤ではないが投与中断に至った有害事象は、1.0 µg/kg の 1 例 1 件（倦怠感）、1.5 µg/kg の 1 例 1 件（傾眠）であった。
- 重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、投与中断に至った有害事象はいずれも回復した。なお、0.25 µg/kg の 1 例 1 件（上気道の炎症）、1.0 µg/kg の 1 例 1 件（血中アルカリホスファターゼ増加）、1.5 µg/kg の 1 例 1 件（甲状腺ホルモン減少）の転帰は「臨床上重要でない程度まで回復」であった。

表 2.7.6.12.2.4- 1　有害事象発現例数（%）～安全性解析対象集団

MedDRA 器官別大分類 基本語	Placebo (N=21) n (%)	0.25µg/kg (N =21) n (%)	0.5µg/kg (N =21) n (%)	1.0µg/kg (N =19) n (%)	1.5µg/kg (N =23) n (%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (10.5%)	4 (17.4%)
憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上咽頭炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (17.4%)
咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)
内分泌障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
糖尿病	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血糖	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低血糖	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	3 (14.3%)	1 (5.3%)	2 (8.7%)
不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
多幸気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不眠症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中期不眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
神経症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
無為	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
神経系障害	1 (4.8%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	2 (10.5%)	10 (43.5%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	2 (10.5%)	4 (17.4%)
脳症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)
神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
傾眠	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	3 (13.0%)
幻痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
眼障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼そう痒症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.12.2.4- 1　有害事象発現例数（%）～安全性解析対象集団（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	Placebo (N=21) n (%)	0.25μg/kg (N =21) n (%)	0.5μg/kg (N =21) n (%)	1.0μg/kg (N =19) n (%)	1.5μg/kg (N =23) n (%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
心臓障害	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
心房細動	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上室性頻脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
血管障害	2 (9.5%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	1 (5.3%)	2 (8.7%)
高血圧	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
起立性低血圧	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ほてり	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	0 (0.0%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
胃腸障害	2 (9.5%)	2 (9.5%)	4 (19.0%)	2 (10.5%)	9 (39.1%)
腹部膨満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上腹部痛	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
便秘	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	3 (13.0%)
下痢	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (21.7%)
嘔吐	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胆嚢炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
そう痒症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中毒性皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節腫脹	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)	2 (10.5%)	6 (26.1%)
異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	4 (17.4%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	1 (5.3%)	2 (8.7%)
穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
臨床検査	2 (9.5%)	3 (14.3%)	4 (19.0%)	6 (31.6%)	9 (39.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
血圧低下	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中プロラクチン増加	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	4 (17.4%)
血中テストステロン減少	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中テストステロン増加	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	6 (31.6%)	7 (30.4%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)
リンパ球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
単球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
白血球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
血中遊離テストステロン増加	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中遊離テストステロン減少	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
遊離サイロキシン減少	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	2 (8.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
甲状腺ホルモン減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)

表 2.7.6.12.2.4- 1　有害事象発現例数（%）～安全性解析対象集団（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	Placebo (N=21) n (%)	0.25μg/kg (N =21) n (%)	0.5μg/kg (N =21) n (%)	1.0μg/kg (N =19) n (%)	1.5μg/kg (N =23) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.8%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	1 (5.3%)	2 (8.7%)
頭部損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
シャント閉塞	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
シャント狭窄	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による低血圧	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)

MedDRA/J Ver.20.1

(Source: 5.3.5.1-1 表 14.3.1-3)

表 2.7.6.12.2.4- 2　副作用発現例数（%）～安全性解析対象集団

MedDRA/J 器官別大分類 基本語	Placebo (N=21) n (%)	0 25μg/kg (N=21) n (%)	0 5μg/kg (N=21) n (%)	1.0μg/kg (N=19) n (%)	1.5μg/kg (N=23) n (%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
内分泌障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
糖尿病	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血糖	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)
不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
多幸気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不眠症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中期不眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
無為	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
神経系障害	1 (4.8%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	2 (10.5%)	9 (39.1%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	2 (10.5%)	4 (17.4%)
頭痛	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)
傾眠	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	3 (13.0%)
幻痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
血管障害	2 (9.5%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)
高血圧	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
起立性低血圧	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ほてり	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
胃腸障害	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	7 (30.4%)
上腹部痛	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
便秘	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)
下痢	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (17.4%)
嘔吐	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)

表 2.7.6.12.2.4- 2　副作用発現例数（%）～安全性解析対象集団（続き）

MedDRA/J 器官別大分類 基本語	Placebo (N=21) n (%)	0 25μg/kg (N=21) n (%)	0 5μg/kg (N=21) n (%)	1.0μg/kg (N=19) n (%)	1.5μg/kg (N=23) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
そう痒症	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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%)	0 (0.0%)
関節腫脹	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)	1 (5.3%)	6 (26.1%)
異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	4 (17.4%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	1 (5.3%)	2 (8.7%)
臨床検査	2 (9.5%)	3 (14.3%)	4 (19.0%)	6 (31.6%)	9 (39.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
血圧低下	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中プロラクチン増加	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	4 (17.4%)
血中テストステロン減少	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中テストステロン増加	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	6 (31.6%)	7 (30.4%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)
リンパ球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
単球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
白血球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
血中遊離テストステロン増加	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中遊離テストステロン減少	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
遊離サイロキシン減少	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	2 (8.7%)
甲状腺ホルモン減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)
処置による低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (5.3%)	1 (4.3%)

MedDRA/J Ver.20.1

(Source: 5.3.5.1-1 表 14.3.1-9)

2）臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

- 臨床検査値に関して、MR13A9 投与群の投与期間 4 回目透析日においてみられた甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び遊離サイロキシン（FT4）の低下、1.0 μg/kg 及び 1.5 μg/kg において投与期間 4 回目透析日から後観察期間開始日にかけてみられたナトリウム及びクロールの上昇は、後観察期間終了日には投与期間開始日と同程度に回復した。
- 身体所見で新たにみられた異常所見は有害事象として取り扱われ、その他に問題となる所見はなかった。
- バイタルサインの平均値の経時的推移では、臨床的に問題となる変動はなかった。
- 12 誘導心電図で問題となる所見はなかった。
- 依存性評価委員により、「依存性あり」と評価されたのはプラセボの 2 例及び 0.5 μg/kg の 1 例であり、程度はいずれの症例も「中等度」であった。

2.7.6.12.3 結論

有効性においては用量反応関係が認められ、1.0 μg/kg においては海外試験とほぼ同程度のVAS 変化量の減少を示した。また、本治験での症例数においてもプラセボとの比較において1.5 μg/kg で有意な差がみられた。1.0 μg/kg はプラセボとの比較で有意な差がみられなかったものの、本治験は症例数が少ない探索的な試験であることから、今後実施される本治験とは異なる試験条件においては有効性が示される可能性を否定するものではないと考えられた。安全性においては、最高用量の 1.5 μg/kg では副作用による中止例が約 40%であったのに対し、1.0 μg/kg 以下の用量では副作用による中止は少なかった（0.0%～19.0%）。

以上より、次相試験では有効性・安全性のバランスを考慮し、用量を選択する必要があると考えられた。

2.7.6.13 後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-2 参照

2.7.6.13.1 試験方法

治験の標題：
MR13A9 の既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象とした第 II 相臨床試験

治験実施医療機関：
計 94 施設（日本）

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：2019 年 2 月 1 日 治験終了日（最後の被験者の観察終了日）：2019 年 10 月 22 日	第 II 相

目的：
既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、MR13A9 0.25、0.5 又は 1.0 μg/kg を 8 週間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態の用量反応関係について、プラセボを対照とした二重盲検法により検討する。

治験方法：

1. 前観察期

治療期移行前 2 週間を前観察期とし、治験薬は投与しない。前観察期開始時に使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）は継続して使用する。

2. 治療期

前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）の使用に加え、治験薬を 8 週間（週 3 回、計 24 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。治験薬の投与液量は表に従い投与日のドライウェイトに基づき決定する。ただし、透析回路のトラブルなどで透析回路から投与できない場合は、静脈内注射による投与も可とする。臨時で週 4 回目の透析を実施する場合は、治験薬を投与する（最大で週 4 回投与）。Extracorporeal Ultrafiltration Method（ECUM）のみを実施する場合は、治験薬を投与しない。

表 投与量

ドライウェイト	治験薬投与液量	MR13A9 投与量			
		0.25 μg/kg 群	0.5 μg/kg 群	1.0 μg/kg 群	プラセボ群
45.0 kg 未満	0.35 mL	8.75 μg	17.5 μg	35.0 μg	0 μg
45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	0.50 mL	12.50 μg	25.0 μg	50.0 μg	0 μg
65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	0.70 mL	17.50 μg	35.0 μg	70.0 μg	0 μg
85.0 kg 以上	0.85 mL	21.25 μg	42.5 μg	85.0 μg	0 μg

3. 後観察期

治療期終了後又は治療期中止時検査実施後 2 週間を後観察期とし、治験薬は投与しない。前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）は継続して使用する。

被験者数（計画時及び解析時）：

1) 被験者数（計画時）：MR13A9 各用量群及びプラセボ群は、各群 60 例、計 240 例

【被験者数の設定根拠】

海外第 II 相臨床試験（CR845-CLIN2101）における、投与開始時から 8 週時までの Numerical rating scale（NRS）スコア変化量は、プラセボ群−1.9±2.29（平均値±標準偏差、以下同様）に対して、MR13A9 0.5 μg/kg 群、1.0 μg/kg 群及び併合群（CR845 All Doses）でそれぞれ−3.9±2.48、−2.8±2.24 及び−3.4±2.34 であった。また、プラセボ群に対する MR13A9 0.5 μg/kg 群、1.0 μg/kg 群及び併合群の群間差はそれぞれ−1.8±0.50（最小二乗平均±標準誤差、以下同様）、−0.8±0.52 及び−1.3±0.41 であった。

本試験における治療期 8 週時の NRS スコア変化量は、MR13A9 0.5 及び 1.0 μg/kg 群で、海外第 II 相臨床試験の MR13A9 併合群と同程度の効果が得られ、有効性の結果が得られていない MR13A9 0.25 μg/kg 群は、その 1/2 程度の効果が得られると仮定した。プラセボ群に対する MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の NRS スコア変化量の群間差の平均値をそれぞれ−0.6、−1.3 及び−1.3、共通の標準偏差を 2.5 と想定した。対比を用いて MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の用量反応関係を評価するとき、有意水準を両側 5%、1 群あたりの被験者数を 60 例とした場合、対比を（プラセボ、0.25 μg/kg、0.5 μg/kg、1.0 μg/kg）=（3、1、−2、−2）としたときの検出力は 91.7%となった。また、プラセボ群に対する MR13A9 0.5 又は 1.0 μg/kg 群（各群 60 例）の比較を行うときの検出力は 80%以上となった。

治療期 2 週時のプラセボ群に対する NRS スコア変化量の群間差の平均値について、MR13A9 0.5 及び 1.0 μg/kg 群では、臨床的に意義のあると考えられる差が得られ、MR13A9 0.25 μg/kg 群では、その 1/2 程度の差が得られると仮定した。プラセボ群に対する MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の NRS スコア変化量の群間差の平均値をそれぞれ−0.4、−0.8 及び−0.8、共通の標準偏差を 1.9 と想定した。治療期 8 週時と同様に、対比を用いて MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の用量反応関係を評価するとき、有意水準を両側 5%、1 群あたりの被験者数を 60 例とした場合、対比を（プラセボ、0.25 μg/kg、0.5 μg/kg、1.0 μg/kg）=（3、1、−2、−2）としたときの検出力は 76.4%となった。

2) 解析対象症例数：

(1) Full Analysis Set（FAS）：246 例（プラセボ群 63 例、MR13A9 0.25 μg/kg 群 61 例、0.5 μg/kg 群 61 例、1.0 μg/kg 群 61 例）

(2) Per Protocol Set（PPS）：194 例（プラセボ群 53 例、MR13A9 0.25 μg/kg 群 52 例、0.5 μg/kg 群 48 例、1.0 μg/kg 群 41 例）

(3) Safety Set（SS）：247 例（プラセボ群 63 例、MR13A9 0.25 μg/kg 群 61 例、0.5 μg/kg 群 61 例、1.0 μg/kg 群 62 例）

(4) Pharmacokinetic Analysis Set（PKS）：247 例（プラセボ群 63 例、MR13A9 0.25 μg/kg 群 61 例、0.5 μg/kg 群 61 例、1.0 μg/kg 群 62 例）

診断及び組入れ基準：

既治療のそう痒症を有する血液透析患者のうち、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患者を対象とする。

1. 選択基準

1) 年齢 20 歳以上の患者（同意取得時）

2) 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（二親等以内の親族がすべて日本人）

3) 同意取得前 12 週間以上週 3 回の血液透析（HD、オフライン HDF、オンライン HDF、I–HDF）を定期的に受けており、治験期間中も血液透析の回数及び方法を変更せず継続して血液透析が可能な慢性腎不全患者（治療方針の変更を伴わない一時的な変更を除く）

4) 同意取得前 1 年間のそう痒症に対する治療経験が(1)又は(2)を満たす患者

(1) ナルフラフィン塩酸塩による連続 2 週間以上の薬物治療を受けた患者

(2) a)及び b)の薬物治療を受け、いずれも十分に奏効していない患者

a) かゆみを適応に持つ医療用医薬品に含まれる抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による連続 2 週間以上の全身療法（内服、注射など）

b) かゆみを適応に持つ医療用医薬品又は医師により処方された保湿剤による局所療法（外用）

5) 前観察期開始前 2 週間以上ナルフラフィン塩酸塩を投与していない患者

6) 前観察期開始前より以下の薬剤のうち 1 種類以上を使用してそう痒症の治療を行っている患者

・かゆみを適応に持つ医薬品（医療用・一般用）（ナルフラフィン塩酸塩を除く）

・保湿を目的とした医薬品（医療用・一般用）

・上記 2 種のいずれかを用いて調製された製剤

7) 治療期開始前 7 日間（0 週時当日の記録を含む 7 日間）の NRS スコアが以下のすべてを満たす患者

・記録された日が 5 日以上

・記録された日の平均値が 4 を超える

8) 治療期開始前 7 日間（0 週時当日の記録を含む 7 日間）の白取の重症度基準に基づくかゆみスコアが以下のすべてを満たす患者

・日中及び夜間のかゆみスコアが記録された日が 5 日以上

・日中又は夜間いずれか大きい方のかゆみスコアが「3.中等度のかゆみ」以上となる日が 2 日以上

9) 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の指示に従い、症状日誌の記録ができる患者

2. 除外基準

1) 慢性腎不全又は慢性腎不全に伴う合併症以外が原因のかゆみを有し、治験責任医師又は治験分担医師が有効性評価に影響があると判断した患者（例：アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹など）
2) 肝硬変を合併している患者
3) 前観察期開始前 4 週間以内にかゆみの治療を目的とした光線療法を受けた患者
4) 過去に MR13A9 の治験に参加し治験薬（プラセボ含む）の投与を受けた患者
5) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の評価に影響を与える合併症又は既往歴を有すると判断した患者
6) 過去にナルフラフィン塩酸塩に対する副作用が認められた患者のうち、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
7) オピオイド系薬剤に対する薬物過敏症を有する患者
8) 前観察期開始時の臨床検査が以下(1)～(3)のいずれかに該当する患者
   (1) ALT 値>基準値上限 2.5 倍
   (2) AST 値>基準値上限 2.5 倍
   (3) 総ビリルビン値>基準値上限 2 倍
9) 前観察期開始時のドライウェイトが 24 kg 未満の患者
10) うっ血性心不全（NYHA 機能分類 Class IV）を有する患者
11) 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
12) 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
13) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者
14) 高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者
15) うつ病、統合失調症又は認知症など、治験薬の評価に影響を与えうる精神疾患を有する患者
16) 妊娠中の患者、授乳中の患者、同意取得時から後観察期終了時までの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
17) 治験薬投与開始から最終投与日の 12 週後まで、適切な方法で避妊する意思のない男性患者
18) 同意取得前 12 週以内に他の治験（医療機器の治験を含む）に参加し、治験薬の投与又は治験機器の処置を受けた患者、又は後観察期終了時までに、他の治験の参加予定がある患者
19) 同意取得時から後観察期終了時までに、医学的な処置を必要とする入院が予定されている患者
20) 本治験に参加し、選択基準 7)又は 8)を満たさず前観察期中止となった患者
21) 再登録後、前観察期中止となった患者
22) 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、ロット番号：

・MR13A9 [redacted] mg/mL（注射剤）：

1 バイアル中に [redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度 [redacted] mg/mL で溶解した MR13A9 を 1.3 mL 含有

・MR13A9[redacted] mg/mL（注射剤）： 1 バイアル中に[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度[redacted] mg/mL で溶解した MR13A9 を 1.3 mL 含有 ・MR13A9[redacted] mg/mL（注射剤）： 1 バイアル中に[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度[redacted] mg/mL で溶解した MR13A9 を 1.3 mL 含有 ・ロット番号 [redacted]
投与期間：8 週間
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号： ・MR13A9 プラセボ（注射剤）： 1 バイアル中に[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）を 1.3 mL 含有 なお、MR13A9 プラセボは MR13A9[redacted]、[redacted] 及び[redacted] mg/mL と識別不能 ・ロット番号 [redacted]
評価基準： 1. 有効性 1) 主要評価項目 ・かゆみに対する NRS スコア（主要評価変数は治療期 8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量） 1 日の中で最も強く感じたかゆみの程度を NRS スコアを用いて評価する。 2) 副次評価項目 ・白取の重症度基準に基づくかゆみスコア ・Skindex-16 スコア ・5-D Itch Scale スコア ・Patient Global Impression of Change（PGIC） 2. 安全性 ・有害事象の発現状況 ・副作用の発現状況 ・特に注目すべき有害事象の発現状況 （特に注目すべき有害事象：めまい、失神、動悸、頻脈、転倒、痙攣発作、歩行障害、精神状態変化、傾眠、気分変化） ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、内分泌学的検査） ・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温） ・体重 ・12 誘導心電図

・依存性評価

3. 薬物動態

・MR13A9（未変化体）の血漿中濃度

統計手法：

1. 有効性

1) NRS スコア（主要評価項目）

各時点の平均 NRS スコアは、以下の計算式で算出する。

計算式：（各時点の平均 NRS スコア）=（対象評価期間に観測された NRS スコアの合計）÷（対象評価期間のうち NRS スコアが観測された日数）

各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、以下の計算式で算出する。

計算式：（各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量）=（各時点の平均 NRS スコア）−（ベースラインの平均 NRS スコア）

(1) 治療期 8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（主要評価変数）

・主解析：

各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、群、時点及び群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び動的割付因子であるナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無及び前観察期に確認する特定の徴候又は症状の有無を共変量、被験者を変量効果とする反復測定混合効果モデル（MMRM: Mixed effects model for repeated measures）による解析を行う。主要評価変数及び治療期 2 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量について、対比を用いてプラセボ群と MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の用量反応関係を検討する。各時点での各群の例数、変化量の調整済み平均値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を示し、調整済み平均値と標準誤差を図示する。各時点でのプラセボ群と MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群との変化量の群間差の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%信頼区間及び p 値を示す。用量反応関係の検討に用いた対比パターンごとに p 値を示す。

・感度解析:

MI-MMRM 及び Placebo MI – MMRM による感度解析を行い、結果の頑健性を検討する。それぞれの感度解析において、主解析と同様に、対比を用いた用量反応関係の検討及び効果の推定を行う。

(2) その他の評価変数

・平均 NRS スコアのベースラインからの変化量について、要約統計量を示す。1 標本 t 検定を用いて群内比較を行う。2 標本 t 検定を用いて、プラセボ群と MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の群間比較を行う。

・平均 NRS スコアについて、要約統計量を示す。

・平均 NRS スコア改善率について、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−3 以下であった症例を 3 点改善例、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−4 以下であった症

例を 4 点改善例として、改善例の例数及び割合を示す。Fisher の正確検定を用いて、プラセボ群と MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の群間比較を行う。

2) 白取の重症度基準に基づくかゆみスコアのベースラインからの変化量について、「主解析」及び「平均 NRS スコアのベースラインからの変化量」と同様の解析を行う。白取の重症度基準に基づくかゆみスコアについて、要約統計量を示す。

3) Skindex-16 のベースラインからの変化量について、「主解析」及び「平均 NRS スコアのベースラインからの変化量」と同様の解析を行う。Skindex-16 について、要約統計量を示す。

4) 5-D Itch Scale のベースラインからの変化量について、「主解析」及び「平均 NRS スコアのベースラインからの変化量」と同様の解析を行う。5-D Itch Scale について、要約統計量を示す。

5) PGIC について、測定値の例数及び割合を示す。2 標本 Wilcoxon 検定を用いて、プラセボ群と MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の群間比較を行う。測定値の割合を図示する。

6) NRS スコアについて、「主解析」と同様の解析を「ナルフラフィン塩酸塩による治療歴」及び「前観察期の特定の徴候又は症状」による部分集団ごとに行う。

2. 薬物動態

プラセボ群以外の解析群を対象として、「血漿中薬物濃度：血漿中 MR13A9（未変化体）濃度」を対象に解析する。要約統計量、幾何平均及び幾何 CV を示す。用量群に対する幾何平均及び個別値を図示する。

3. 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、発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間を示す。Fisher の正確検定を用いて、プラセボ群と MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の群間比較を行う。発現率のプラセボ群と MR13A9 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の群間差とその両側 95%信頼区間を示す。

・全体、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な有害事象、休薬に至った事象、治療期中止に至った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。

・全体、Primary SOC 及び PT 別の有害事象及び副作用の発現例数及び発現率を示す。

・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す。

・特に注目すべき有害事象を対象として、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し「程度」、「治験薬に対する処置」、「転帰」、「回復時期」の区分ごとに発現件数を示す。

2) 臨床検査について、測定値の要約統計量を示す。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。また、投与前後の測定値の散布図を示す。

3) バイタルサイン及び体重について、測定値の要約統計量及び投与前後の測定値の散布図を示す。

4) 依存性評価委員の判定に基づく依存性評価について、「依存性」及び「程度」の区分ごとに例数及び割合を示す。ただし、程度に関する集計は、依存性が有であった被験者のみを対象とする。
5) 「有害事象及び副作用の発現率」と同様の解析を「性別」、「年齢」、「ナルフラフィン塩酸塩による治療歴」及び「前観察期の特定の徴候又は症状」の部分集団ごとに行う。

表 2.7.6.13.1- 1　治験スケジュール表

	前観察期			治療期																					後観察期						
来院時期 a) 初回投与からの週数		−2 週	−1 週	0 週			1 週			2 週			3 週			4 週			5～6 週			7 週			8 週			9 週			10 週
Visit	—	1	—	2	—	—	3	4	—	5	—	—	—	—	—	6	7	—	—	—	—	8	9	—	10	—	—	11	—	—	12
曜日	—	月 火	月 火	月 火	水 木	金 土	月 火	水 木	金 土	月 火	水 木	金 土	月 火	水 木	金 土	月 火	水 木	金 土	月 火	水 木	金 土	月 火	水 木	金 土	月 火	水 木	金 土	月 火	水 木	金 土	月 火
同意取得 b)	●																														
適格性確認	●	●		●																											
被験者背景	●	●																													
症例登録	1 次	2 次		3 次																											
治験薬投与				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							
NRS c) 白取の重症度基準 c)		→		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象 併用薬・併用療法		→		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
特定の徴候又は症状 d)			●	●			●			●			●			●			●			●			●			●			●
併用禁止薬 血液透析条件		→		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Skindex-16 5-D Itch Scale				●												●									●						
PGIC																									●						
体重 e) 12 誘導心電図 e)		●		●																					●						
バイタルサイン e) 臨床検査 e)		●		●			●			●						●									●						●
透析後 BUN 透析後体重		●																													
依存性評価 f)																									●			●			
血清妊娠検査 g)		●																							●						
薬物動態 h)							●	●		●						●	●					●	●		●						

a) 別途定めない限り週はじめの透析日に評価及び検査を実施する。b) 治験参加の同意取得は必ず前観察期開始前に取得する。c) 前観察期開始日翌日以降、10 週時の来院日まで 1 日 1 回症状日誌へ記録する。d) 特定の徴候又は症状の確認は-1 週時から 10 週時まで毎週（月曜日又は火曜日）実施する。e) 透析前に実施する。f) 8 週時は透析前に実施する。g) 妊娠する可能性がある女性（子宮又は両側卵巣を摘出していない女性で、最終月経後 1 年以内の患者）のみ実施する。h) 採血は、1 週時（週はじめの透析前、投与後 5 分、2 回目の透析前）、2 週時（週はじめの透析前）、4 週時（週はじめの透析前、投与後 5 分、2 回目の透析前）、7 週時（週はじめの透析前、投与後 5 分、1 時間以降、2 回目の透析前）、8 週時（週はじめの透析前）に実施する。なお、7 週時の 1 時間以降（下線部）は採血可能な被験者のみ実施する。

(Source: 5.3.5.1-2 表 9.5.1-1)

表 2.7.6.13.1- 2　治験スケジュール（中止時）

	治療期	後観察期			
来院時期 初回投与からの週数	中止時 a)	中止後 1 週	中止後 2 週		
Visit	—	—	—		
曜日	—	—b)	月 火	水 木	金 土
治験薬投与					
NRSc) 白取の重症度基準 c)	→	→	→		
有害事象 併用薬・併用療法	→	→	→		
特定の徴候又は症状 d	●	●	●		
併用禁止薬 血液透析条件	→	→	→		
Skindex-16 5-D Itch Scale	●				
PGIC	●				
体重 e) 12 誘導心電図 e)	●				
バイタルサイン e) 臨床検査 e)	●		●		
透析後 BUN 透析後体重					
依存性評価	●e)	●			
血清妊娠検査 f)	●				
薬物動態 e)	●				

a) 中止決定後の透析日に評価及び検査を実施する。b) 中止後 1 週時の評価は中止時検査実施日と同じ曜日に実施する。c) 前観察期開始日翌日以降、中止後 2 週時の来院日まで 1 日 1 回症状日誌へ記録する。d) 特定の徴候又は症状の確認は中止時、中止後 1 週時及び中止後 2 週時に評価する。e) 透析前に実施する。f) 妊娠する可能性がある女性（子宮又は両側卵巣を摘出していない女性で、最終月経後 1 年以内の患者）のみ実施する。

※ 治療期中止例は、中止時検査を実施後、後観察期へ移行する

(Source: 5.3.5.1-2 表 9.5.1-2)

2.7.6.13.2 試験結果

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

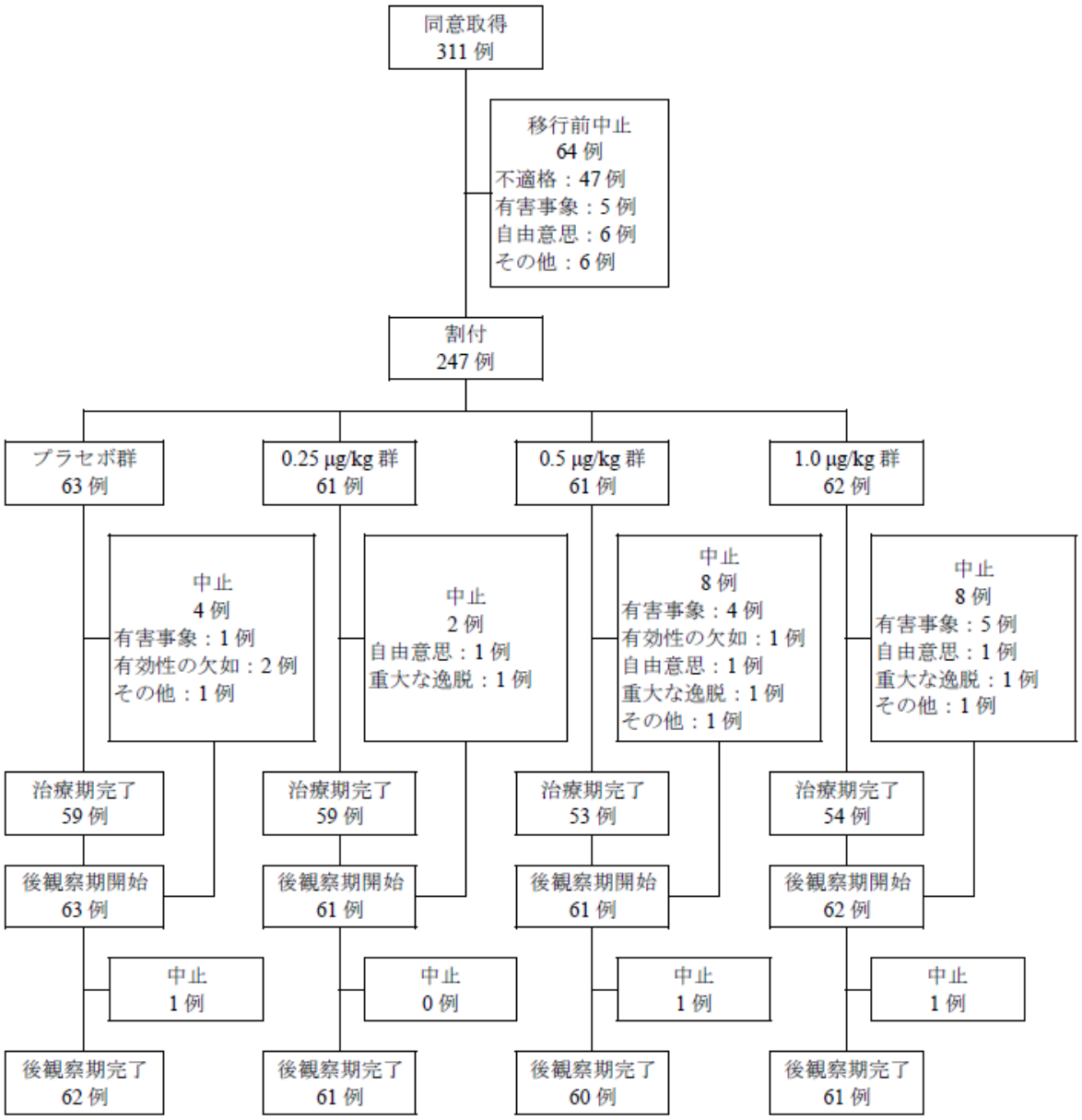
被験者の内訳を図 2.7.6.13.2.1- 1 に示した。

本人から文書の同意が得られた被験者は 311 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 247 例に治験薬の無作為割付けが行われた。投与群別の被験者数は、プラセボ群 63 例、MR13A9 0.25 μg/kg 群 61 例、0.5 μg/kg 群 61 例及び 1.0 μg/kg 群 62 例であり、治療期完了例はプラセボ群 59 例、MR13A9 0.25 μg/kg 群 59 例、0.5 μg/kg 群 53 例及び 1.0 μg/kg 群 54 例であった。

治療期中止例は、プラセボ群 4 例（6.3%）、MR13A9 0.25 μg/kg 群 2 例（3.3%）、0.5 μg/kg 群 8 例（13.1%）及び 1.0 μg/kg 群 8 例（12.9%）であり、MR13A9 0.5 及び 1.0 μg/kg 群で中止例が多く認められた。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、群間に不均衡が認められた（P=0.125）。

治験薬が割り付けられたすべての被験者が後観察期を実施し、そのうち完了例は、プラセボ群 62 例、MR13A9 0.25 μg/kg 群 61 例、0.5 μg/kg 群 60 例及び 1.0 μg/kg 群 61 例であった。

図 2.7.6.13.2.1- 1　被験者の内訳



(Source: 5.3.5.1-2 図 10.1-1)

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.13.2.1- 1 に示した。FAS は、プラセボ群 63 例（100.0%）、MR13A9 0.25 μg/kg 群 61 例（100.0%）、0.5 μg/kg 群 61 例（100.0%）及び 1.0 μg/kg 群 61 例（98.4%）であり、1.0 μg/kg 群で 1 例が選択基準 7 の不適格により FAS から除外された。PPS は、プラセボ群 53 例（84.1%）、MR13A9 0.25 μg/kg 群 52 例（85.2%）、0.5 μg/kg 群 48 例（78.7%）及び 1.0 μg/kg 群 41 例（66.1%）であり、選択基準 3 の不適格、選択基準 7 の不適格、治療期中止及び逸脱により、プラセボ群 10 例、MR13A9 0.25 μg/kg 群 9 例、0.5 μg/kg 群 13 例及び 1.0 μg/kg 群 21 例が PPS から除外された。Fisher の正確検定を用いて検討した

結果、FAS では群間に不均衡は認められなかったが、PPS では用量に比例して除外例が増加し、群間に不均衡が認められた。

SS 及び PKS は全例が対象となった。

表 2.7.6.13.2.1- 1　解析対象集団の内訳

Analysis set	Category	MR13A9 0.25 μg/kg n	MR13A9 0.25 μg/kg %	MR13A9 0.5 μg/kg n	MR13A9 0.5 μg/kg %	MR13A9 1.0 μg/kg n	MR13A9 1.0 μg/kg %	Placebo n	Placebo %	Fisher's Exact Test
Allocation Treatment	---	61	---	61	---	62	---	63	---	---
Full Analysis Set	Included	61	100.0	61	100.0	61	98.4	63	100.0	P=0.744
	Excluded	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	
Per Protocol Set	Included	52	85.2	48	78.7	41	66.1	53	84.1	P=0.046
	Excluded	9	14.8	13	21.3	21	33.9	10	15.9	
Actual Treatment	---	61	---	61	---	62	---	63	---	---
Safety Set	Included	61	100.0	61	100.0	62	100.0	63	100.0	P=---
	Excluded	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Pharmacokinetic Analysis Set	Included	61	100.0	61	100.0	62	100.0	63	100.0	P=---
	Excluded	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	

(Source: 5.3.5.1-2 Table14.1-1)

2.7.6.13.2.2 被験者背景

有効性の主要解析対象集団である FAS を対象とした人口統計学的及び他の基準値の特性について投与群ごとの被験者背景を表 2.7.6.13.2.2- 1 及び表 2.7.6.13.2.2- 2 に示した。

FAS を対象とした被験者背景について、男性及び女性の割合は 75.2 及び 24.8%（全体、以下同様）、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のある被験者は 51.6%、前観察期の特定の徴候又は症状のあった被験者は 9.3%、年齢の平均値は 64.5 歳、前観察期開始時のドライウェイトの平均値は 61.17 kg、平均 NRS スコアの平均値は 6.55 であった。名義尺度変数に対し Fisher の正確検定、順序尺度変数に対し Kruskal-Wallis 検定、連続量に対し一元配置分散分析を用いて群間の不均衡を検討した結果、いずれの背景項目でも不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.13.2.2- 1　被験者背景～頻度～FAS

Item	Category	Overall n	Overall %	MR13A9 0.25 μg/kg n	MR13A9 0.25 μg/kg %	MR13A9 0.5 μg/kg n	MR13A9 0.5 μg/kg %	MR13A9 1.0 μg/kg n	MR13A9 1.0 μg/kg %	Placebo n	Placebo %	P-value[a)]
N	---	246	---	61	---	61	---	61	---	63	---	---
Sex	Male	185	75.2	50	82.0	45	73.8	47	77.0	43	68.3	---
	Female	61	24.8	11	18.0	16	26.2	14	23.0	20	31.7	
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	119	---	28	---	32	---	32	---	27	---	---
	Glomerulonephritis Chronic	46	---	12	---	11	---	13	---	10	---	
	Nephrosclerosis	39	---	8	---	14	---	7	---	10	---	
	Polycystic Kidney	9	---	2	---	0	---	4	---	3	---	
	Pyelonephritis Chronic	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	
	Other	20	---	5	---	4	---	3	---	8	---	
	Unspecified	20	---	8	---	1	---	3	---	8	---	

表 2.7.6.13.2.2- 1　被験者背景～頻度～FAS（続き）

Item	Category	Overall		MR13A9 0.25 μg/kg		MR13A9 0.5 μg/kg		MR13A9 1.0 μg/kg		Placebo		P-value[a)]
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Type of Dialysis	HD	104	42.3	23	37.7	27	44.3	30	49.2	24	38.1	---
	Off-line HDF	5	2.0	1	1.6	2	3.3	1	1.6	1	1.6	
	On-line HDF	106	43.1	29	47.5	25	41.0	22	36.1	30	47.6	
	I-HDF	31	12.6	8	13.1	7	11.5	8	13.1	8	12.7	
Vascular Access	Arteriovenous Fistula	222	90.2	58	95.1	54	88.5	55	90.2	55	87.3	---
	Arteriovenous Graft	14	5.7	2	3.3	3	4.9	5	8.2	4	6.3	
	External Shunt	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	Subcutaneously Fixed Superficial Artery	8	3.3	1	1.6	4	6.6	1	1.6	2	3.2	
	Percutaneous Venous Catheter	2	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	
	Direct Arterial Puncture	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	Other	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Remaining Renal Function	No	158	64.2	39	63.9	36	59.0	42	68.9	41	65.1	---
	Yes	88	35.8	22	36.1	25	41.0	19	31.1	22	34.9	
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	119	48.4	31	50.8	31	50.8	28	45.9	29	46.0	P=0.920
	Yes	127	51.6	30	49.2	30	49.2	33	54.1	34	54.0	
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	223	90.7	56	91.8	56	91.8	55	90.2	56	88.9	P=0.962
	Yes	23	9.3	5	8.2	5	8.2	6	9.8	7	11.1	
Age (years)	<65	107	43.5	23	37.7	25	41.0	29	47.5	30	47.6	---
	65<=	139	56.5	38	62.3	36	59.0	32	52.5	33	52.4	
Dry Weight at the start of Screening (kg)	<45	17	6.9	6	9.8	5	8.2	3	4.9	3	4.8	P=0.817
	45<= <65	150	61.0	34	55.7	39	63.9	38	62.3	39	61.9	
	65<= <85	65	26.4	15	24.6	15	24.6	16	26.2	19	30.2	
	85<=	14	5.7	6	9.8	2	3.3	4	6.6	2	3.2	

a) Fisher's exact test is performed on 'Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride' and 'Specific Signs or Symptoms in Screening Period'. Kruskal-Wallis test is performed on 'Dry Weight at the start of Screening'.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1-3))

表 2.7.6.13.2.2- 2　被験者背景～要約統計量～FAS

	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One-way ANOVA
Age (years)	MR13A9 0.25 μg/kg	61	64.2	11.2	35	58	67	71	84	---
	MR13A9 0.5 μg/kg	61	65.6	11.4	36	60	68	75	82	
	MR13A9 1.0 μg/kg	61	64.4	11.7	34	59	68	72	85	
	Placebo	63	64.1	12.7	31	54	66	72	87	
	Overall	246	64.5	11.7	31	57	67	72	87	
Dry Weight at the start of Screening (kg)	MR13A9 0.25 μg/kg	61	61.25	13.86	39.5	52.6	60.0	66.0	102.4	---
	MR13A9 0.5 μg/kg	61	59.98	11.22	41.3	53.3	58.0	66.0	88.5	
	MR13A9 1.0 μg/kg	61	62.85	13.39	38.8	54.4	61.5	71.0	106.5	
	Placebo	63	60.63	12.71	35.0	51.5	60.2	67.0	97.8	
	Overall	246	61.17	12.80	35.0	52.6	59.5	67.0	106.5	
Hemodialysis History (years)	MR13A9 0.25 μg/kg	61	7.0	6.5	0	3	6	9	37	---
	MR13A9 0.5 μg/kg	61	6.7	7.2	0	2	5	8	39	
	MR13A9 1.0 μg/kg	61	7.7	6.5	0	2	6	12	29	
	Placebo	63	6.8	6.1	0	2	5	10	27	
	Overall	246	7.1	6.5	0	2	5	10	39	

表 2.7.6.13.2.2- 2　被験者背景～要約統計量～FAS（続き）

	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One-way ANOVA
Single-pool Kt/V	MR13A9 0.25 μg/kg	61	1.435	0.267	0.73	1.30	1.43	1.58	2.12	---
	MR13A9 0.5 μg/kg	61	1.511	0.309	0.90	1.31	1.47	1.61	2.53	
	MR13A9 1.0 μg/kg	60	1.516	0.415	0.74	1.29	1.48	1.61	3.78	
	Placebo	63	1.498	0.343	0.94	1.25	1.47	1.64	2.68	
	Overall	245	1.490	0.337	0.73	1.29	1.46	1.61	3.78	
Urea Reduction Ratio (%)	MR13A9 0.25 μg/kg	61	68.8	7.2	43	66	70	73	80	---
	MR13A9 0.5 μg/kg	61	70.2	6.6	53	66	70	73	86	
	MR13A9 1.0 μg/kg	61	70.6	8.4	44	66	70	75	97	
	Placebo	63	70.2	7.6	54	65	70	75	88	
	Overall	246	70.0	7.4	43	65	70	74	97	
Disease Duration of Itch (years)	MR13A9 0.25 μg/kg	61	3.7	3.5	0	1	2	6	17	---
	MR13A9 0.5 μg/kg	61	4.5	4.4	0	2	4	6	29	
	MR13A9 1.0 μg/kg	61	4.8	4.9	0	1	3	7	26	
	Placebo	63	4.3	4.4	0	2	3	5	23	
	Overall	246	4.3	4.3	0	2	3	6	29	
Average NRS Score	MR13A9 0.25 μg/kg	61	6.35	1.24	4.1	5.3	6.3	7.0	9.6	P=0.217
	MR13A9 0.5 μg/kg	61	6.83	1.40	4.4	5.7	7.0	8.0	10.0	
	MR13A9 1.0 μg/kg	61	6.47	1.29	4.1	5.9	6.3	7.1	9.4	
	Placebo	63	6.53	1.31	4.1	5.3	6.9	7.6	9.7	
	Overall	246	6.55	1.31	4.1	5.6	6.6	7.4	10.0	

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1-7)

2.7.6.13.2.3 有効性

1）NRS スコア（主要評価項目）

（1）主解析

FAS を対象として、群、時点及び群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び動的割付因子であるナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無及び前観察期に確認する特定の徴候又は症状の有無を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed effects model for repeated measures）を用いて各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.6.13.2.3- 1、表 2.7.6.13.2.3- 2 及び表 2.7.6.13.2.3- 3 に示した。

主要評価変数である、治療期 8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−2.86±0.29 に対して、MR13A9 0.25 μg/kg 群−2.97±0.29、0.5 μg/kg 群−3.65±0.30 及び 1.0 μg/kg 群−3.64±0.30 であり、MR13A9 0.5 及び 1.0 μg/kg 群でプラセボ群に比して有意な改善を示した（MMRM、0.5 μg/kg 群 P=0.038、1.0 μg/kg 群 P=0.041）。

用量反応関係について、最もよく当てはまった対比のパターンは、(1、1、−1、−1) であり（MMRM、2 週時 P<0.001、8 週時 P=0.007）、MR13A9 0.5 μg/kg 以上で効果が一定となる用量反応関係が示された。

平均 NRS スコアは治験薬投与開始後に低下し、MR13A9 0.5 及び 1.0 μg/kg 群では、1.0 μg/kg 群の治療期 7 週時を除き、治療期 2 週時からすべての時点においてプラセボ群に比して有意な改善を示した。2 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−1.42±0.24、MR13A9 0.25 μg/kg 群−1.48±0.25、0.5 μg/kg

群−2.11±0.25 及び 1.0 μg/kg 群−2.38±0.25 であった（MMRM、0.5 μg/kg 群 P=0.029、1.0 μg/kg 群 P=0.002）。

表 2.7.6.13.2.3- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量～MMRM～FAS

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 μg/kg	1	61	-0.76	0.20	-1.15	-0.37
	2	61	-1.48	0.25	-1.98	-0.99
	3	60	-1.88	0.27	-2.41	-1.35
	4	59	-2.17	0.27	-2.71	-1.63
	5	59	-2.37	0.28	-2.92	-1.82
	6	59	-2.69	0.28	-3.24	-2.14
	7	59	-2.73	0.29	-3.29	-2.16
	8	59	-2.97	0.29	-3.54	-2.39
MR13A9 0.5 μg/kg	1	60	-1.07	0.20	-1.46	-0.68
	2	57	-2.11	0.25	-2.61	-1.62
	3	58	-2.80	0.27	-3.34	-2.27
	4	56	-3.13	0.28	-3.67	-2.58
	5	55	-3.40	0.28	-3.95	-2.84
	6	54	-3.30	0.28	-3.86	-2.75
	7	53	-3.61	0.29	-4.19	-3.04
	8	53	-3.65	0.30	-4.24	-3.07
MR13A9 1.0 μg/kg	1	59	-1.34	0.20	-1.72	-0.95
	2	59	-2.38	0.25	-2.87	-1.88
	3	58	-2.77	0.27	-3.30	-2.24
	4	54	-3.01	0.28	-3.56	-2.47
	5	55	-3.12	0.28	-3.67	-2.57
	6	55	-3.26	0.28	-3.81	-2.70
	7	53	-3.41	0.29	-3.97	-2.84
	8	53	-3.64	0.30	-4.22	-3.06
Placebo	1	63	-0.88	0.19	-1.25	-0.50
	2	62	-1.42	0.24	-1.90	-0.95
	3	61	-1.77	0.26	-2.29	-1.26
	4	61	-2.09	0.27	-2.62	-1.56
	5	61	-2.33	0.27	-2.87	-1.80
	6	59	-2.51	0.27	-3.05	-1.98
	7	59	-2.69	0.28	-3.24	-2.14
	8	58	-2.86	0.29	-3.42	-2.29

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score, prior treatment with Nalfurafine Hydrochloride and Specific Signs or Symptoms in Screening Period as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-1)

表 2.7.6.13.2.3- 2　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量～プラセボとの差～MMRM～FAS

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.25 μg/kg	1	0.12	0.23	-0.33	0.57	P=0.599
	2	-0.06	0.31	-0.68	0.55	P=0.842
	3	-0.11	0.34	-0.78	0.57	P=0.758
	4	-0.08	0.35	-0.77	0.61	P=0.822
	5	-0.04	0.36	-0.74	0.66	P=0.916
	6	-0.18	0.36	-0.89	0.53	P=0.616
	7	-0.04	0.37	-0.76	0.69	P=0.918
	8	-0.11	0.38	-0.85	0.63	P=0.770
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.19	0.23	-0.64	0.26	P=0.405
	2	-0.69	0.31	-1.31	-0.07	P=0.029
	3	-1.03	0.35	-1.71	-0.35	P=0.003
	4	-1.04	0.35	-1.73	-0.34	P=0.003
	5	-1.06	0.36	-1.77	-0.36	P=0.003
	6	-0.79	0.36	-1.51	-0.08	P=0.030
	7	-0.93	0.37	-1.66	-0.19	P=0.013
	8	-0.80	0.38	-1.55	-0.04	P=0.038
MR13A9 1.0 μg/kg	1	-0.46	0.23	-0.91	-0.01	P=0.044
	2	-0.95	0.31	-1.57	-0.34	P=0.002
	3	-1.00	0.35	-1.68	-0.31	P=0.004
	4	-0.92	0.35	-1.62	-0.23	P=0.009
	5	-0.78	0.36	-1.49	-0.08	P=0.030
	6	-0.74	0.36	-1.46	-0.03	P=0.041
	7	-0.72	0.37	-1.45	0.02	P=0.055
	8	-0.78	0.38	-1.54	-0.03	P=0.041

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score, prior treatment with Nalfurafine Hydrochloride and Specific Signs or Symptoms in Screening Period as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-1)

表 2.7.6.13.2.3- 3　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量～用量反応関係～MMRM～FAS

Parameter: Average NRS Score

Time (Weeks)	Contrast (Placebo, 0.25 μg/kg, 0.5 μg/kg, 1.0 μg/kg)	P-value
2	(3, 1, -1, -3)	P<0.001
	(2, 2, -1, -3)	P<0.001
	(1, 1, 1, -3)	P=0.007
	(1, 1, -1, -1)	P<0.001
	(3, -1, -1, -1)	P=0.026
	(3, 1, -2, -2)	P<0.001
8	(3, 1, -1, -3)	P=0.012
	(2, 2, -1, -3)	P=0.011
	(1, 1, 1, -3)	P=0.130
	(1, 1, -1, -1)	P=0.007
	(3, -1, -1, -1)	P=0.068
	(3, 1, -2, -2)	P=0.008

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-1)

（2）平均 NRS スコア改善率

平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−3 以下であった被験者を 3 点改善例、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−4 以下であった被験者を 4 点改善例として、それぞれの例数及び割合を算出した結果を表 2.7.6.13.2.3- 4 及び表 2.7.6.13.2.3- 5 に示した。NRS スコア改善率について、8 週時の 3 点改善例の割合はプラセボ群 50.0%に対し MR13A9 0.25 µg/kg 群 52.5%、0.5 µg/kg 群 60.4%及び 1.0 µg/kg 群 56.6%であり、4 点改善例の割合は、プラセボ群 36.2%に対し MR13A9 0.25 µg/kg 群 33.9%、0.5 µg/kg 群 50.9%及び 1.0 µg/kg 群 43.4%であった。いずれも、MR13A9 0.5 µg/kg 以上の群でプラセボに対し改善率が高い傾向が認められた。

表 2.7.6.13.2.3- 4　平均 NRS スコア改善率～3 点改善例

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9 0.25 µg/kg	1	61	3	4.9	P=0.677
	2	61	11	18.0	P=1.000
	3	60	13	21.7	P=0.528
	4	59	17	28.8	P=0.439
	5	59	19	32.2	P=0.569
	6	59	22	37.3	P=0.707
	7	59	24	40.7	P=1.000
	8	59	31	52.5	P=0.854
	FW1	60	25	41.7	P=0.370
	FW2	60	24	40.0	P=1.000
MR13A9 0.5 µg/kg	1	60	7	11.7	P=0.090
	2	57	19	33.3	P=0.097
	3	58	25	43.1	P=0.088
	4	56	29	51.8	P=0.096
	5	55	31	56.4	P=0.062
	6	54	31	57.4	P=0.133
	7	53	33	62.3	P=0.024
	8	53	32	60.4	P=0.340
	FW1	58	29	50.0	P=1.000
	FW2	58	27	46.6	P=0.586
MR13A9 1.0 µg/kg	1	59	11	18.6	P=0.007
	2	59	18	30.5	P=0.206
	3	58	22	37.9	P=0.328
	4	54	24	44.4	P=0.446
	5	55	27	49.1	P=0.261
	6	55	28	50.9	P=0.452
	7	53	26	49.1	P=0.447
	8	53	30	56.6	P=0.568
	FW1	59	31	52.5	P=0.856
	FW2	57	30	52.6	P=0.271
Placebo	1	63	2	3.2	---
	2	62	12	19.4	---
	3	61	17	27.9	---
	4	61	22	36.1	---
	5	61	23	37.7	---
	6	59	25	42.4	---
	7	59	24	40.7	---
	8	58	29	50.0	---
	FW1	62	31	50.0	---
	FW2	63	26	41.3	---

FW = Follow-up Week

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-7)

表 2.7.6.13.2.3- 5　平均 NRS スコア改善率～4 点改善例

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9 0.25 μg/kg	1	61	0	0.0	P=0.496
	2	61	7	11.5	P=0.559
	3	60	8	13.3	P=0.799
	4	59	12	20.3	P=0.641
	5	59	15	25.4	P=0.668
	6	59	17	28.8	P=1.000
	7	59	17	28.8	P=1.000
	8	59	20	33.9	P=0.847
	FW1	60	16	26.7	P=0.554
	FW2	60	13	21.7	P=0.412
MR13A9 0.5 μg/kg	1	60	2	3.3	P=1.000
	2	57	12	21.1	P=0.064
	3	58	17	29.3	P=0.125
	4	56	20	35.7	P=0.020
	5	55	23	41.8	P=0.026
	6	54	21	38.9	P=0.429
	7	53	27	50.9	P=0.034
	8	53	27	50.9	P=0.129
	FW1	58	20	34.5	P=0.847
	FW2	58	20	34.5	P=0.558
MR13A9 1.0 μg/kg	1	59	4	6.8	P=0.428
	2	59	13	22.0	P=0.040
	3	58	20	34.5	P=0.033
	4	54	17	31.5	P=0.077
	5	55	19	34.5	P=0.145
	6	55	20	36.4	P=0.554
	7	53	21	39.6	P=0.328
	8	53	23	43.4	P=0.560
	FW1	59	22	37.3	P=0.573
	FW2	57	23	40.4	P=0.184
Placebo	1	63	2	3.2	---
	2	62	5	8.1	---
	3	61	10	16.4	---
	4	61	10	16.4	---
	5	61	13	21.3	---
	6	59	18	30.5	---
	7	59	18	30.5	---
	8	58	21	36.2	---
	FW1	62	20	32.3	---
	FW2	63	18	28.6	---

FW = Follow-up Week

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-8)

2）白取の重症度基準に基づくかゆみスコア

8 週時の白取の重症度基準に基づくかゆみスコアのベースラインからの変化量（日中、夜間いずれか大きい方のスコア）（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−1.00±0.10、MR13A9 0.25 μg/kg 群−1.14±0.10、0.5 μg/kg 群−1.31±0.11 及び 1.0 μg/kg 群−1.31±0.11 であり、MR13A9 0.5 及び 1.0 μg/kg 群でプラセボに比して有意な改善を示した（MMRM、0.5 μg/kg 群 P=0.036、1.0 μg/kg 群 P=0.034）。

3）Skindex-16 スコア

8 週時の Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−24.04±1.94、MR13A9 0.25 μg/kg 群−24.25±1.96、0.5 μg/kg 群−27.79±2.05 及び 1.0 μg/kg 群−22.69±2.04 であり、MR13A9 0.5 μg/kg 群で改善傾向が認められた。

4）5-D Itch Scale スコア

8 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−5.8±0.3、MR13A9 0.25 μg/kg 群−6.6±0.3、0.5 μg/kg 群−6.5±0.4 及び 1.0 μg/kg 群−6.8±0.3 であり、MR13A9 0.25 μg/kg 以上の用量で改善傾向が認められた。

5）PGIC

治療期最終評価時の PGIC が「良くなった」及び「非常によくなった」であった被験者の割合は、プラセボ群 24.2 及び 17.7%、MR13A9 0.25 μg/kg 群 34.4 及び 19.7%、0.5 μg/kg 群 28.8 及び 37.3%、1.0 μg/kg 群 38.3 及び 31.7%であり、MR13A9 0.5 及び 1.0 μg/kg 群でプラセボに比して有意な改善を示した（2 標本 Wilcoxon 検定、0.5 μg/kg 群 P=0.005、1.0 μg/kg 群 P=0.005）。

6）部分集団解析

ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無及び前観察期の特定の徴候又は症状の有無を部分集団として、MMRM を用いて平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を算出した。

治療期 8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴無及び有で、プラセボ群−3.07±0.42 及び−2.69±0.39、MR13A9 0.25 μg/kg 群−2.65±0.42 及び−3.34±0.41、0.5 μg/kg 群−3.66±0.42 及び−3.68±0.42、1.0 μg/kg 群−3.23±0.43 及び−3.95±0.41 であった。前観察期の特定の徴候又は症状の無及び有では、プラセボ群−2.88±0.28 及び−2.71±0.84、MR13A9 0.25 μg/kg 群−2.92±0.28 及び−3.21±0.99、0.5 μg/kg 群−3.60±0.29 及び−4.07±0.92、1.0 μg/kg 群−3.58±0.29 及び−4.07±0.84 であった。

2.7.6.13.2.4 薬物動態

血漿中薬物濃度の要約統計量及び推移を表 2.7.6.13.2.4- 1、図 2.7.6.13.2.4- 1～図 2.7.6.13.2.4- 5 に示した。また、体重区分ごとの血漿中薬物濃度を表 2.7.6.13.2.4- 2 に示した。

投与後 5 分、2 回目透析前及び週はじめの透析前のいずれの時点においても用量依存的な薬物濃度の増加が認められた。

投与後 5 分、2 回目透析前及び週はじめの透析前のいずれの時点においても平均血漿中 MR13A9 濃度は投与早期より試験期間を通じてほぼ一定の濃度で推移したことから、投与早期より定常状態に到達したと考えられた。

血漿中 MR13A9 濃度は、1、4 及び 7 週時のいずれの時点においても、同一投与群における各体重区分の間で大きな差は認められなかった。45.0 kg 未満及び 85.0 kg 以上の体重区

分では例数が限られるものの、各体重区分における血漿中 MR13A9 濃度の変動範囲はおおむね重なっており、体重区分の違いによる血漿中 MR13A9 濃度の差は認められなかった。

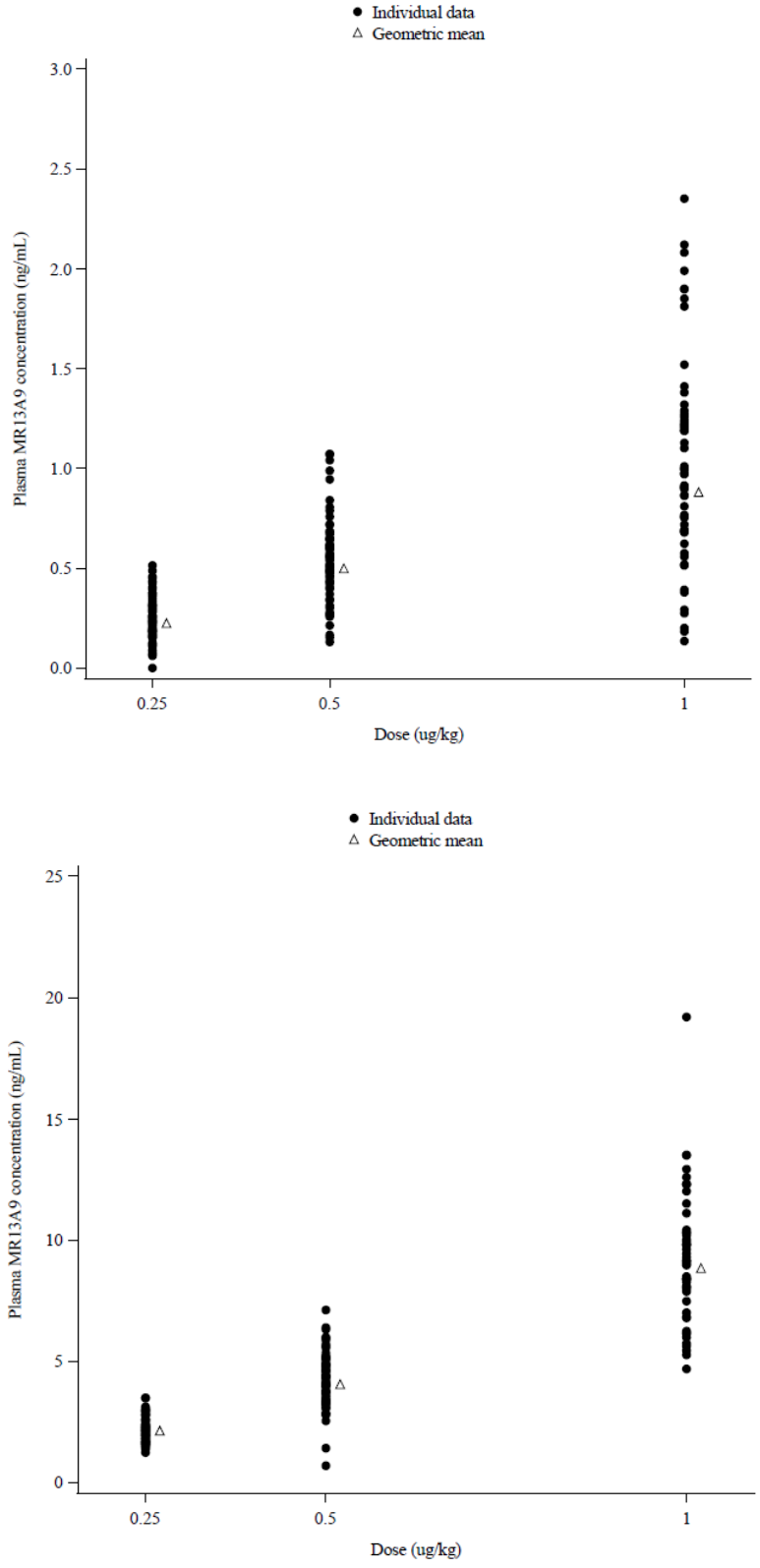
表 2.7.6.13.2.4- 1　血漿中薬物濃度

Parameter: Plasma MR13A9 concentration (ng/mL)

Group	Time (weeks)	Sampling Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Geometric Mean	Geometric CV (%)
MR13A9 0.25 μg/kg	1	Pre-1st Dialysis	61	0.2475	0.1146	0.000	0.170	0.234	0.319	0.514	0.2254	53.4
		5min post-dose	57	2.1968	0.5376	1.220	1.790	2.160	2.570	3.480	2.1339	24.7
		Pre-2nd Dialysis	58	0.3802	0.1305	0.141	0.304	0.361	0.471	0.738	0.3569	38.5
	2	Pre-1st Dialysis	60	0.2661	0.1214	0.065	0.187	0.248	0.331	0.589	0.2363	56.3
	4	Pre-1st Dialysis	57	0.2892	0.1367	0.076	0.201	0.273	0.374	0.721	0.2562	56.1
		5min post-dose	56	2.3138	0.9515	0.860	1.810	2.155	2.640	6.930	2.1639	37.4
		Pre-2nd Dialysis	58	0.3947	0.1356	0.143	0.295	0.382	0.469	0.793	0.3715	37.2
	7	Pre-1st Dialysis	57	0.2954	0.1259	0.072	0.201	0.284	0.343	0.680	0.2680	49.4
		5min post-dose	56	2.1447	0.4995	0.961	1.860	2.065	2.565	3.230	2.0830	25.5
		After 1h post-dose	11	1.1909	0.3209	0.803	0.955	1.110	1.430	1.930	1.1561	25.4
		Pre-2nd Dialysis	58	0.4010	0.1336	0.153	0.304	0.378	0.509	0.783	0.3792	35.4
	8	Pre-1st Dialysis	58	0.3151	0.1855	0.082	0.206	0.288	0.386	1.310	0.2761	55.1
MR13A9 0.5 μg/kg	1	Pre-1st Dialysis	60	0.5478	0.2188	0.129	0.416	0.547	0.649	1.070	0.5003	48.2
		5min post-dose	58	4.2645	1.1812	0.703	3.460	4.235	5.050	7.130	4.0539	37.2
		Pre-2nd Dialysis	57	0.7845	0.2506	0.138	0.632	0.774	0.972	1.400	0.7373	40.1
	2	Pre-1st Dialysis	58	0.5934	0.2222	0.185	0.459	0.558	0.710	1.210	0.5508	42.1
	4	Pre-1st Dialysis	54	0.6293	0.2381	0.138	0.503	0.635	0.746	1.200	0.5767	48.0
		5min post-dose	53	4.5155	1.2718	1.900	3.690	4.530	5.210	8.090	4.3304	30.7
		Pre-2nd Dialysis	55	0.8543	0.3102	0.263	0.654	0.834	1.040	1.890	0.7981	39.9
	7	Pre-1st Dialysis	52	0.6118	0.2224	0.228	0.468	0.596	0.743	1.140	0.5695	41.3
		5min post-dose	50	4.4798	1.1584	1.990	3.810	4.175	4.840	7.700	4.3412	25.8
		After 1h post-dose	10	2.3890	0.6273	1.630	1.900	2.290	2.890	3.400	2.3170	26.4
		Pre-2nd Dialysis	53	0.8332	0.2947	0.145	0.683	0.805	1.030	1.530	0.7695	46.8
	8	Pre-1st Dialysis	52	0.6363	0.2350	0.187	0.487	0.604	0.794	1.290	0.5910	42.2
MR13A9 1.0 μg/kg	1	Pre-1st Dialysis	56	1.0298	0.5221	0.137	0.687	0.974	1.265	2.350	0.8812	68.3
		5min post-dose	51	9.1978	2.6718	4.680	7.460	9.080	10.300	19.200	8.8400	29.1
		Pre-2nd Dialysis	57	1.5721	0.5882	0.339	1.190	1.520	1.850	2.820	1.4575	43.1
	2	Pre-1st Dialysis	57	1.0696	0.4791	0.169	0.743	0.981	1.360	2.590	0.9508	57.1
	4	Pre-1st Dialysis	54	1.1188	0.4935	0.148	0.837	1.100	1.380	2.440	0.9948	58.2
		5min post-dose	52	9.8050	5.5985	2.150	7.575	8.885	10.550	35.400	8.8941	43.8
		Pre-2nd Dialysis	55	1.5692	0.5960	0.375	1.170	1.550	1.960	3.290	1.4480	44.9
	7	Pre-1st Dialysis	52	1.1044	0.4403	0.185	0.783	1.055	1.520	1.930	0.9973	53.7
		5min post-dose	51	9.6884	3.0291	4.680	7.600	9.390	11.200	22.000	9.2750	30.3
		After 1h post-dose	10	5.0110	1.2748	3.130	4.060	4.830	5.920	7.360	4.8651	26.2
		Pre-2nd Dialysis	50	1.5951	0.5121	0.417	1.260	1.585	1.870	3.170	1.5049	37.9
	8	Pre-1st Dialysis	50	1.1144	0.4804	0.195	0.759	1.085	1.470	2.240	0.9947	56.3

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.2-1)

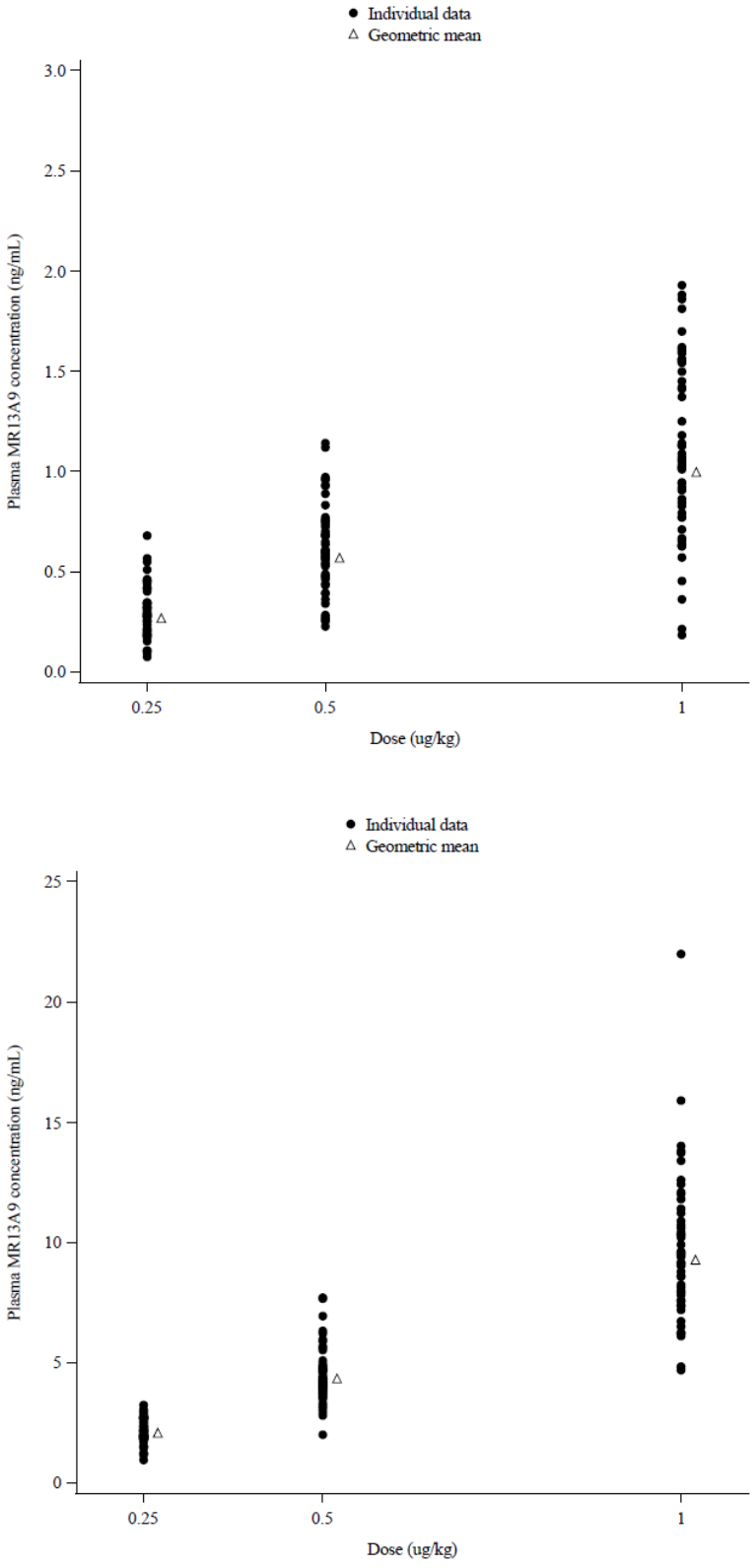
図 2.7.6.13.2.4- 1　1 週時の血漿中薬物濃度



上：週はじめの透析前、下：投与後 5 分

(Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.2-1)

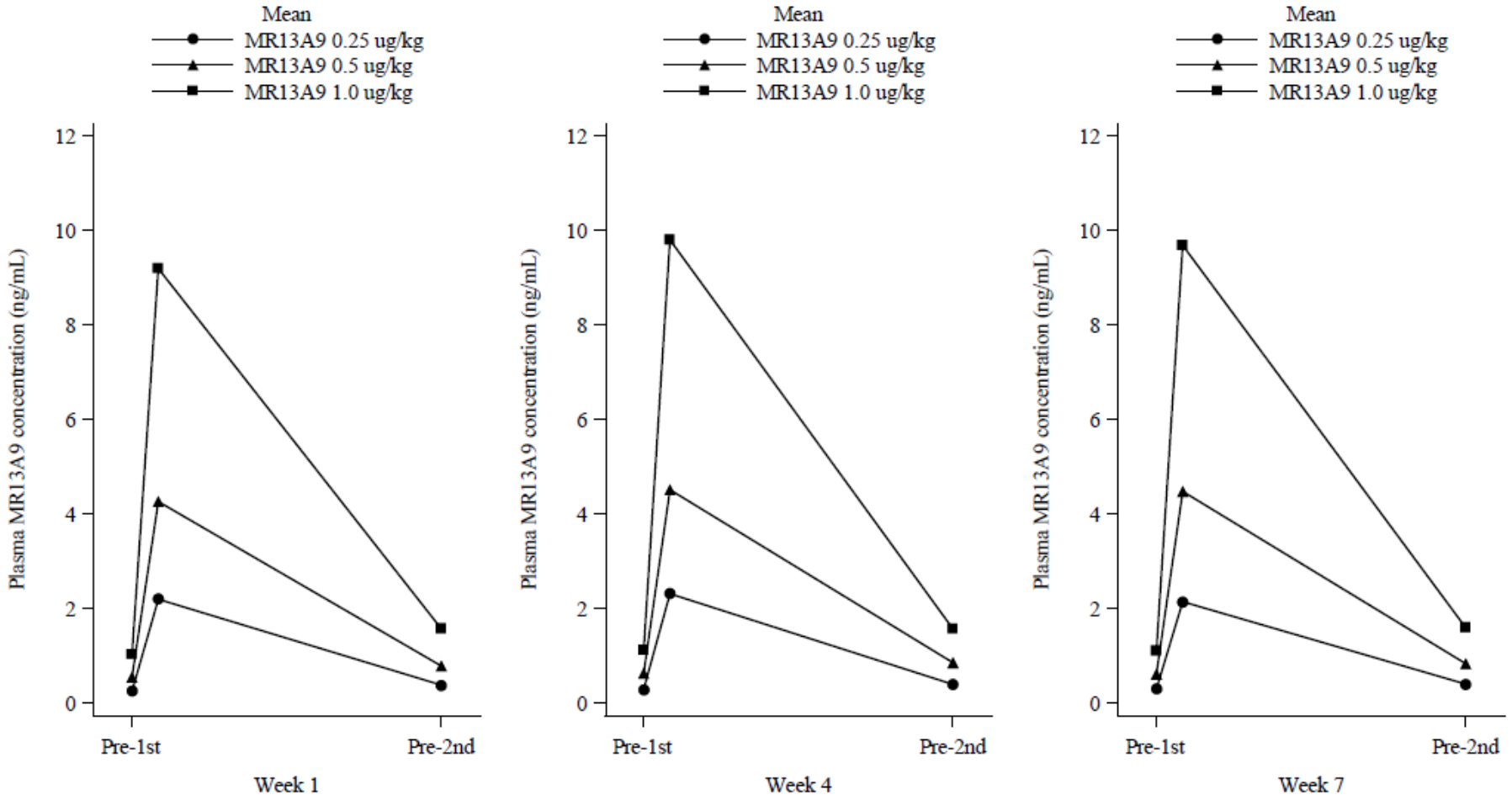
図 2.7.6.13.2.4- 2　7 週時の血漿中薬物濃度



上：週はじめの透析前、下：投与後 5 分

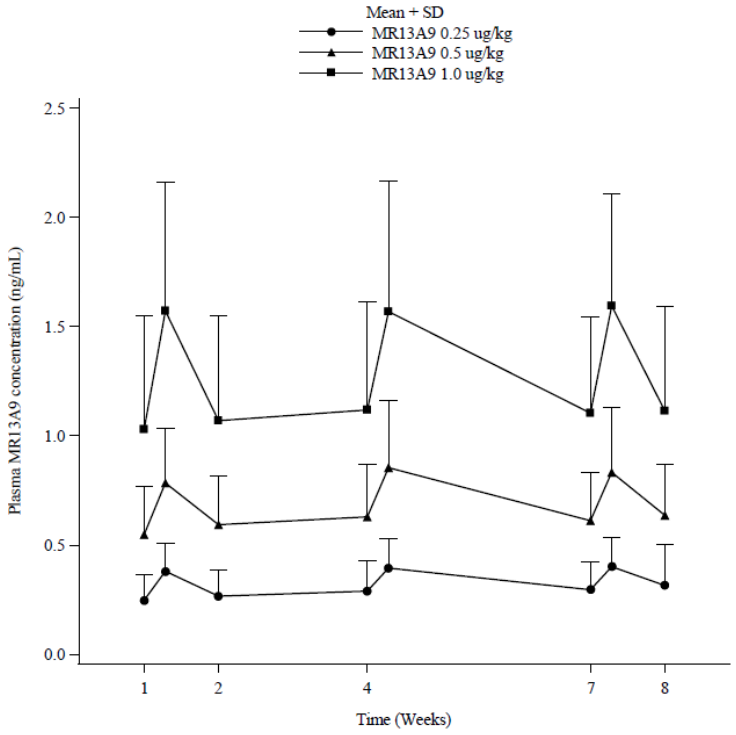
(Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.2-1)

図 2.7.6.13.2.4- 3　平均血漿中薬物濃度の推移図（週はじめの透析前、投与後 5 分及び 2 回目の透析前）



(Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.2-2)

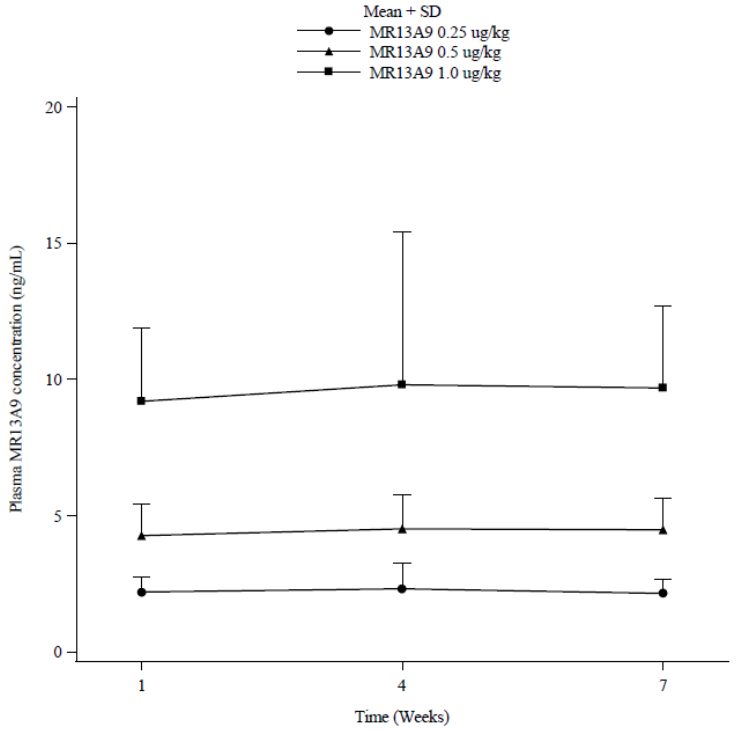
図 2.7.6.13.2.4- 4　透析前の平均血漿中薬物濃度の推移図



Pre dialysis data includes Pre-1st Dialysis (ca.68 hours post dose) and Pre-2nd Dialysis (ca. 44 hours post dose) concentration.

(Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.2-3)

図 2.7.6.13.2.4- 5　投与後 5 分の平均血漿中薬物濃度の推移図



(Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.2-4)

表 2.7.6.13.2.4- 2　体重区分ごとの血漿中薬物濃度

Group	Time (weeks)	Sampling Time	Dry Weight (kg)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Geometric Mean	Geometric CV(%)
MR13A9 0.25 μg/kg	1	Pre-1st Dialysis	<45	6	0.2378	0.1112	0.119	0.155	0.230	0.260	0.434	0.2182	47.7
			45<= <65	34	0.2367	0.1027	0.000	0.180	0.232	0.309	0.458	0.2234	47.7
			65<= <85	15	0.2654	0.1344	0.070	0.170	0.216	0.344	0.514	0.2305	63.7
			85<=	6	0.2738	0.1498	0.072	0.152	0.270	0.426	0.453	0.2312	79.0
		5min post-dose	<45	5	1.9080	0.5283	1.220	1.580	1.990	2.160	2.590	1.8464	29.8
			45<= <65	33	2.0697	0.4527	1.380	1.700	2.000	2.260	3.110	2.0240	21.6
			65<= <85	14	2.4179	0.6380	1.570	1.800	2.305	2.940	3.480	2.3416	26.7
			85<=	5	2.7060	0.2696	2.370	2.490	2.750	2.950	2.970	2.6951	10.1
	4	Pre-1st Dialysis	<45	6	0.1965	0.0803	0.086	0.154	0.184	0.268	0.304	0.1814	48.1
			45<= <65	31	0.2814	0.1162	0.076	0.201	0.274	0.374	0.537	0.2543	52.2
			65<= <85	15	0.3308	0.1802	0.085	0.226	0.286	0.412	0.721	0.2827	68.1
			85<=	5	0.3242	0.1310	0.170	0.256	0.273	0.453	0.469	0.3023	44.6
		5min post-dose	<45	6	1.5017	0.4932	1.060	1.100	1.320	2.020	2.190	1.4384	32.6
			45<= <65	32	2.3238	1.0638	1.340	1.795	2.025	2.575	6.930	2.1767	34.5
			65<= <85	14	2.5371	0.7551	0.860	2.210	2.620	3.030	4.000	2.4060	38.0
			85<=	4	2.6700	0.5521	2.070	2.280	2.610	3.060	3.390	2.6280	20.7
	7	Pre-1st Dialysis	<45	6	0.2130	0.0800	0.092	0.154	0.226	0.275	0.305	0.1979	47.1
			45<= <65	32	0.2851	0.1007	0.103	0.206	0.279	0.344	0.454	0.2664	40.4
			65<= <85	14	0.3249	0.1646	0.072	0.214	0.310	0.420	0.680	0.2809	66.7
			85<=	5	0.3784	0.1562	0.194	0.279	0.343	0.511	0.565	0.3514	46.2
		5min post-dose	<45	5	1.5742	0.5627	0.961	1.160	1.460	1.980	2.310	1.4940	37.6
			45<= <65	32	2.0416	0.4006	1.210	1.840	1.980	2.255	2.980	2.0026	20.5
			65<= <85	14	2.4036	0.4313	1.800	1.930	2.585	2.760	3.060	2.3665	18.6
			85<=	5	2.6500	0.4687	1.920	2.670	2.700	2.730	3.230	2.6140	19.1
MR13A9 0.5 μg/kg	1	Pre-1st Dialysis	<45	5	0.4252	0.1716	0.129	0.451	0.485	0.488	0.573	0.3797	67.1
			45<= <65	36	0.5549	0.2198	0.153	0.434	0.555	0.660	1.070	0.5069	48.7
			65<= <85	15	0.5154	0.2016	0.272	0.345	0.474	0.644	0.944	0.4807	40.2
			85<=	2	0.7380	0.0735	0.686	0.686	0.738	0.790	0.790	0.7362	10.0
		5min post-dose	<45	5	3.4940	0.3589	3.160	3.270	3.410	3.550	4.080	3.4800	9.9
			45<= <65	36	4.0394	0.9464	1.410	3.340	4.170	4.790	5.990	3.9112	27.9
			65<= <85	15	5.0702	1.5284	0.703	4.040	5.570	5.940	7.130	4.6305	59.6
			85<=	2	4.2000	0.6505	3.740	3.740	4.200	4.660	4.660	4.1747	15.6
	4	Pre-1st Dialysis	<45	4	0.4640	0.2337	0.138	0.298	0.528	0.631	0.663	0.3977	82.8
			45<= <65	32	0.6631	0.2517	0.216	0.558	0.651	0.798	1.200	0.6088	47.3
			65<= <85	15	0.5907	0.2094	0.245	0.391	0.624	0.729	0.926	0.5523	41.1
			85<=	2	0.7985	0.0742	0.746	0.746	0.799	0.851	0.851	0.7968	9.3

表 2.7.6.13.2.4- 2　体重区分ごとの血漿中薬物濃度（続き）

Group	Time (weeks)	Sampling Time	Dry Weight (kg)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Geometric Mean	Geometric CV(%)
		5min post-dose	<45	3	2.7700	0.4900	2.210	2.210	2.980	3.120	3.120	2.7390	18.9
			45<= <65	32	4.2372	1.0737	1.900	3.585	4.300	4.950	6.080	4.0920	28.4
			65<= <85	16	5.3006	1.2925	3.220	4.400	5.035	6.185	8.090	5.1528	25.1
			85<=	2	5.3050	0.3323	5.070	5.070	5.305	5.540	5.540	5.2998	6.3
	7	Pre-1st Dialysis	<45	4	0.6110	0.1938	0.438	0.490	0.559	0.732	0.888	0.5903	30.3
			45<= <65	32	0.6307	0.2414	0.228	0.468	0.599	0.763	1.140	0.5826	44.1
			65<= <85	15	0.5625	0.1960	0.252	0.394	0.586	0.723	0.960	0.5275	40.0
			85<=	1	0.7480	---	0.748	0.748	0.748	0.748	0.748	0.7480	---
		5min post-dose	<45	3	3.4233	0.5718	2.930	2.930	3.290	4.050	4.050	3.3924	16.5
			45<= <65	31	4.1948	0.8963	1.990	3.730	4.140	4.700	6.330	4.0978	22.9
			65<= <85	15	5.1813	1.3512	3.570	4.170	4.720	5.890	7.700	5.0308	25.1
			85<=	1	5.9600	---	5.960	5.960	5.960	5.960	5.960	5.9600	---
MR13A9 1.0 μg/kg	1	Pre-1st Dialysis	<45	2	1.0520	0.1103	0.974	0.974	1.052	1.130	1.130	1.0491	10.5
			45<= <65	34	0.9082	0.5045	0.137	0.575	0.836	1.190	2.080	0.7589	74.5
			65<= <85	16	1.1957	0.5368	0.379	0.798	1.215	1.450	2.350	1.0697	55.5
			85<=	4	1.3888	0.5162	0.915	1.058	1.260	1.720	2.120	1.3240	36.1
		5min post-dose	<45	2	7.7200	2.2345	6.140	6.140	7.720	9.300	9.300	7.5566	30.0
			45<= <65	33	8.3282	2.1766	4.680	6.790	8.370	9.130	13.500	8.0563	26.8
			65<= <85	12	11.2475	3.0511	7.460	9.815	10.250	12.600	19.200	10.9241	24.9
			85<=	4	10.9625	1.3832	9.610	9.775	10.970	12.150	12.300	10.8968	12.7
	4	Pre-1st Dialysis	<45	3	0.9373	0.2817	0.612	0.612	1.100	1.100	1.100	0.9047	34.8
			45<= <65	32	1.0044	0.4378	0.148	0.824	0.922	1.340	2.370	0.8906	61.1
			65<= <85	16	1.3782	0.5852	0.374	0.965	1.430	1.685	2.440	1.2346	56.5
			85<=	3	1.1363	0.1960	0.949	0.949	1.120	1.340	1.340	1.1251	17.4
		5min post-dose	<45	3	8.1167	1.1094	7.100	7.100	7.950	9.300	9.300	8.0668	13.6
			45<= <65	32	9.9181	6.7930	4.990	7.505	8.170	9.900	35.400	8.8002	45.3
			65<= <85	14	10.0793	3.3141	2.150	8.640	10.350	11.500	16.900	9.3282	50.1
			85<=	3	9.0067	2.3277	6.500	6.500	9.420	11.100	11.100	8.7922	27.9
	7	Pre-1st Dialysis	<45	3	0.9687	0.3165	0.626	0.626	1.030	1.250	1.250	0.9306	36.8
			45<= <65	32	1.0798	0.4312	0.185	0.783	1.055	1.475	1.930	0.9700	57.0
			65<= <85	15	1.1925	0.5156	0.363	0.773	1.370	1.620	1.880	1.0671	56.0
			85<=	2	1.0400	0.0424	1.010	1.010	1.040	1.070	1.070	1.0396	4.1
		5min post-dose	<45	3	6.9167	0.6295	6.200	6.200	7.170	7.380	7.380	6.8969	9.4
			45<= <65	32	9.0069	2.1714	4.680	7.580	9.090	10.450	13.700	8.7354	26.3
			65<= <85	14	11.8029	3.9494	6.190	9.470	10.900	13.800	22.000	11.2555	32.4
			85<=	2	9.9500	2.8991	7.900	7.900	9.950	12.000	12.000	9.7365	30.2

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.2-2)

2.7.6.13.2.5 安全性

1）有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.13.2.5- 1 及び表 2.7.6.13.2.5- 2 に示した。

治療期の有害事象の発現率は、プラセボ群 66.7%（42/63 例）、MR13A9 0.25 μg/kg 群 72.1%（44/61 例）、0.5 μg/kg 群 77.0%（47/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 85.5%（53/62 例）と用量依存的に増加し、MR13A9 1.0 μg/kg 群の発現率はプラセボ群に比して有意に高かった（Fisher の正確検定、1.0 μg/kg 群 P=0.020）。

治療期の副作用の発現率は、プラセボ群 11.1%（7/63 例）、MR13A9 0.25 μg/kg 群 14.8%（9/61 例）、0.5 μg/kg 群 14.8%（9/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 27.4%（17/62 例）と用量依存的に増加し、MR13A9 1.0 μg/kg 群の発現率はプラセボ群に比して有意に高かった（Fisher の正確検定、1.0 μg/kg 群 P=0.024）。

治療期にいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象は、「上咽頭炎」、「傾眠」、「浮動性めまい」、「便秘」、「嘔吐」、「悪心」、「関節痛」、「倦怠感」、「発熱」、「血圧低下」、「処置による低血圧」であった。また、治療期にいずれかの投与群で 3%以上に認められた副作用は「傾眠」、「浮動性めまい」、「動悸」、「嘔吐」、「悪心」、「血中甲状腺刺激ホルモン減少」であった。

治療期に発現した有害事象の程度別の発現状況は軽度がプラセボ群 93 件、MR13A9 0.25 μg/kg 群 89 件、0.5 μg/kg 群 102 件及び 1.0 μg/kg 群 113 件、中等度がプラセボ群 5 件、MR13A9 0.25 μg/kg 群 5 件、0.5 μg/kg 群 15 件及び 1.0 μg/kg 群 39 件、高度がプラセボ群 0 件、MR13A9 0.25 μg/kg 群 1 件、0.5 μg/kg 群 2 件及び 1.0 μg/kg 群 0 件であった。有害事象の程度が高度と判定された事象は、「大動脈弁狭窄」が 0.25 μg/kg 群 1 件、「医療機器関連感染」及び「意識変容状態」が 0.5 μg/kg 群各 1 件であった。

性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無、前観察期の特定の徴候又は症状の有無では、有害事象及び副作用の発現率に明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.13.2.5- 1　有害事象の発現状況～治療期

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	61	---	61	---	62	---	63	---
Total	44	72.1	47	77.0	53	85.5	42	66.7
感染症および寄生虫症	13	21.3	16	26.2	11	17.7	14	22.2
上咽頭炎	8	13.1	6	9.8	3	4.8	7	11.1
肺炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6
口角口唇炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
結膜炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
せつ	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
皮下組織膿瘍	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
白癬感染	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
手白癬	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
膀胱炎	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	1.6	1	1.6	0	0.0	1	1.6
気管支炎	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0
歯周炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	2	3.2
麦粒腫	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6
菌血症	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
丹毒	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
穿刺部位感染	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
医療機器関連感染	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外耳炎	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
足部白癬	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭扁桃炎	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨髄炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
シャント感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
腎嚢胞感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
血液およびリンパ系障害	1	1.6	1	1.6	2	3.2	3	4.8
貧血	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
腎性貧血	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.2
免疫系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
造影剤アレルギー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	3	4.8	0	0.0
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
甲状腺機能低下症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
代謝および栄養障害	5	8.2	4	6.6	4	6.5	3	4.8
食欲減退	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
高リン酸塩血症	1	1.6	2	3.3	1	1.6	1	1.6
高血糖	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0
低血糖	3	4.9	1	1.6	0	0.0	1	1.6
鉄欠乏	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
亜鉛欠乏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
精神障害	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
不安	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
無為	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0

表 2.7.6.13.2.5- 1　有害事象の発現状況～治療期（続き）

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
神経系障害	6	9.8	12	19.7	15	24.2	8	12.7
傾眠	2	3.3	3	4.9	6	9.7	3	4.8
浮動性めまい	3	4.9	3	4.9	5	8.1	3	4.8
頭部不快感	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0
糖尿病性ニューロパチー	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
感覚障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
振戦	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
三叉神経痛	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
頭痛	0	0.0	2	3.3	0	0.0	1	1.6
意識変容状態	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
手根管症候群	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
片頭痛	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
ラクナ梗塞	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肋間神経痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
眼障害	0	0.0	0	0.0	5	8.1	2	3.2
霧視	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
ドライアイ	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
高眼圧症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
網膜出血	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
硝子体混濁	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
後嚢部混濁	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
耳および迷路障害	2	3.3	2	3.3	2	3.2	0	0.0
耳鳴	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
耳垢栓塞	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
回転性めまい	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0
耳管狭窄	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
外耳道びらん	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	5	8.2	1	1.6	2	3.2	4	6.3
狭心症	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0
動悸	3	4.9	0	0.0	1	1.6	2	3.2
不安定狭心症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
大動脈弁狭窄	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頻脈	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
慢性心不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
血管障害	4	6.6	1	1.6	5	8.1	3	4.8
低血圧	1	1.6	0	0.0	3	4.8	1	1.6
ほてり	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
高血圧	1	1.6	1	1.6	0	0.0	1	1.6
内出血	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4.9	2	3.3	4	6.5	1	1.6
上気道の炎症	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
鼻の炎症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
誤嚥	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6
喘息	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.13.2.5- 1　有害事象の発現状況～治療期（続き）

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
過換気	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
胃腸障害	10	16.4	7	11.5	19	30.6	11	17.5
便秘	5	8.2	3	4.9	7	11.3	0	0.0
嘔吐	1	1.6	1	1.6	4	6.5	3	4.8
悪心	0	0.0	1	1.6	4	6.5	1	1.6
下痢	2	3.3	1	1.6	2	3.2	3	4.8
齲歯	2	3.3	1	1.6	1	1.6	0	0.0
口内炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.2
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6
腹痛	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
慢性胃炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
硬便	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
鼓腸	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
血便排泄	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
痔核	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
小腸閉塞	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
大腸ポリープ	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
歯痛	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
心窩部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
肛門びらん	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
軟便	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
消化管壁肥厚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
肝胆道系障害	2	3.3	0	0.0	1	1.6	1	1.6
肝腫瘤	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6
肝機能異常	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胆嚢ポリープ	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	4	6.6	6	9.8	9	14.5	4	6.3
皮膚剥脱	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
紅斑	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0
過角化	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0
皮膚炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
嵌入爪	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
爪肥厚	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
紫斑	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
皮下出血	3	4.9	1	1.6	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0
発疹	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6
皮膚亀裂	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
円形脱毛症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
水疱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
皮膚嚢腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
筋骨格系および結合組織障害	4	6.6	12	19.7	9	14.5	7	11.1
関節痛	3	4.9	5	8.2	2	3.2	2	3.2
背部痛	0	0.0	3	4.9	2	3.2	1	1.6
筋肉痛	1	1.6	3	4.9	1	1.6	0	0.0
変形性関節症	0	0.0	2	3.3	1	1.6	0	0.0

表 2.7.6.13.2.5- 1　有害事象の発現状況～治療期（続き）

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
筋力低下	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
筋骨格痛	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
筋骨格不快感	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
四肢痛	1	1.6	1	1.6	0	0.0	1	1.6
筋痙縮	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6
頚部痛	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6
関節炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
尾骨痛	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
筋膜疼痛症候群	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
腎および尿路障害	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0
尿管結石症	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
血尿	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
先天性嚢胞性腎疾患	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	9	14.8	6	9.8	9	14.5	3	4.8
倦怠感	2	3.3	2	3.3	4	6.5	0	0.0
無力症	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
末梢腫脹	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0
異常感	1	1.6	0	0.0	1	1.6	1	1.6
歩行障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
注射部位紅斑	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
発熱	2	3.3	4	6.6	0	0.0	0	0.0
穿刺部位疼痛	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6
胸部不快感	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位そう痒感	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乾燥症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
臨床検査	5	8.2	6	9.8	8	12.9	4	6.3
血圧低下	0	0.0	4	6.6	3	4.8	2	3.2
血小板数減少	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
C－反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6
血圧上昇	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
白血球数増加	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	3.3	1	1.6	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン増加	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン増加	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
血中カリウム増加	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便潜血	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便潜血陽性	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
傷害、中毒および処置合併症	10	16.4	17	27.9	14	22.6	8	12.7
シャント狭窄	0	0.0	3	4.9	3	4.8	3	4.8
処置による低血圧	4	6.6	3	4.9	2	3.2	3	4.8
皮膚擦過傷	0	0.0	2	3.3	2	3.2	1	1.6
挫傷	0	0.0	1	1.6	2	3.2	1	1.6
シャント血栓症	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
創傷	1	1.6	3	4.9	1	1.6	1	1.6
転倒	1	1.6	2	3.3	1	1.6	1	1.6
熱中症	1	1.6	2	3.3	1	1.6	0	0.0
シャント機能不全	1	1.6	1	1.6	1	1.6	1	1.6

表 2.7.6.13.2.5- 1　有害事象の発現状況～治療期（続き）

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
圧迫骨折	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
縫合関連合併症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
肋軟骨骨折	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
節足動物刺傷	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
皮膚裂傷	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
歯牙破折	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
シャント閉塞	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
節足動物咬傷	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下血腫	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 21.1.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1-15)

表 2.7.6.13.2.5- 2　副作用の発現状況～治療期

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	61	---	61	---	62	---	63	---
Total	9	14.8	9	14.8	17	27.4	7	11.1
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口角口唇炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
せつ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白癬感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
手白癬	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯周炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
麦粒腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
菌血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
丹毒	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
穿刺部位感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
医療機器関連感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
足部白癬	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨髄炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シャント感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎嚢胞感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.13.2.5- 2　副作用の発現状況～治療期（続き）

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
造影剤アレルギー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
食欲減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高リン酸塩血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血糖	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
低血糖	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
亜鉛欠乏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
不安	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
無為	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	5	8.2	5	8.2	8	12.9	4	6.3
傾眠	2	3.3	3	4.9	5	8.1	2	3.2
浮動性めまい	2	3.3	1	1.6	2	3.2	2	3.2
頭部不快感	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ニューロパチー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感覚障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
振戦	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
三叉神経痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
意識変容状態	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
手根管症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
片頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ラクナ梗塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肋間神経痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
霧視	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高眼圧症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
網膜出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
硝子体混濁	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
後嚢部混濁	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
耳鳴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳垢栓塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
耳管狭窄	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外耳道びらん	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	2	3.3	0	0.0	0	0.0	1	1.6
狭心症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動悸	2	3.3	0	0.0	0	0.0	1	1.6
不安定狭心症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.13.2.5- 2　副作用の発現状況～治療期（続き）

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
大動脈弁狭窄	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頻脈	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性心不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ほてり	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道の炎症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
誤嚥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻漏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喘息	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過換気	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	1	1.6	3	4.9	5	8.1	1	1.6
便秘	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0
嘔吐	0	0.0	1	1.6	2	3.2	1	1.6
悪心	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
下痢	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
齲歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
硬便	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
鼓腸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血便排泄	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
痔核	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
小腸閉塞	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
大腸ポリープ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心窩部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門びらん	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
軟便	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
消化管壁肥厚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝腫瘤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胆嚢ポリープ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.13.2.5- 2　副作用の発現状況～治療期（続き）

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
皮膚剥脱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過角化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
嵌入爪	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
爪肥厚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紫斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
円形脱毛症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
水疱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚嚢腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋力低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頚部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尾骨痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋膜疼痛症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿管結石症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
先天性嚢胞性腎疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	1.6	2	3.2	0	0.0
倦怠感	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0
無力症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
異常感	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
歩行障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
注射部位紅斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発熱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
穿刺部位疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位そう痒感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乾燥症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.13.2.5- 2　副作用の発現状況～治療期（続き）

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
臨床検査	2	3.3	2	3.3	2	3.2	1	1.6
血圧低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
C－反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
白血球数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	3.3	1	1.6	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン増加	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中カリウム増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便潜血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便潜血陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シャント狭窄	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
処置による低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚擦過傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シャント血栓症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
創傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
転倒	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
熱中症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シャント機能不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
圧迫骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
縫合関連合併症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肋軟骨骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
節足動物刺傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚裂傷	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	0	0.0
シャント閉塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
節足動物咬傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 21.1.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1-16)

2）死亡、その他の重篤な有害事象

本治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、治療期に MR13A9 0.25 µg/kg 群で 3 例（4.9%）に 3 件、0.5 µg/kg 群で 8 例（13.1%）に 9 件、1.0 µg/kg 群で 5 例（8.1%）に 8 件認められた。そのうち、MR13A9 0.5 µg/kg 群で発現した「意識変容状態」及び 1.0 µg/kg 群で発現した「小腸閉塞」は治験薬との因果関係ありと判断されたが、治験薬の中止又は休薬により、いずれも回復した。また、後観察期では、MR13A9 0.5 µg/kg 群で 2 例、1.0 µg/kg 群で 2 例に重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。重篤な有害事象及び副作用の叙述を「5.3.5.1-2 Table 14.3.3」に記載した。

3）他の重要な有害事象

治療期中止に至った有害事象は MR13A9 0.5 μg/kg 群 61 例中 4 例 5 件及び 1.0 μg/kg 群 62 例中 5 例 6 件であり、そのうち副作用は MR13A9 0.5 及び 1.0 μg/kg 群でそれぞれ 4 例 5 件であった。いずれの事象も治験薬の中止により軽快又は回復した。

治療期の特に注目すべき有害事象の発現率は、プラセボ群 11.1%（7/63 例）、MR13A9 0.25 μg/kg 群 14.8%（9/61 例）、0.5 μg/kg 群 11.5%（7/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 17.7%（11/62 例）であり、MR13A9 1.0 μg/kg 群で他の群と比較しやや高かったが、0.25 及び 0.5 μg/kg 群ではプラセボ群と同程度であった。

治療期にいずれかの投与群で 3%以上に認められた特に注目すべき有害事象は、「傾眠」、「浮動性めまい」及び「動悸」であり、副作用も同様であった。本治験で発現した特に注目すべき有害事象及び副作用は、そのほとんどが軽度であり、治験薬の中止又は休薬なく治療期中に軽快又は回復した。

4）臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図

臨床検査値について、血清ナトリウム値の軽微な一過性の上昇、TSH、FT3、FT4 及びテストステロンの軽微な低下、並びにプロラクチンの軽微な上昇が認められたが、いずれも臨床的に問題となる変動とは認められず、投与終了後はベースラインまで回復した。

治験薬中止の原因となったバイタルサインの変動として「血圧上昇」が MR13A9 1.0 μg/kg 群 1 例に認められたが、軽度であり、治験薬の中止により回復した。その他バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変動又は異常は認められなかった。

5）依存性評価

依存性評価委員の判定に基づく依存性評価について、評価可能であったすべての被験者が依存性なしと判定され、MR13A9 に依存性は認められなかった。

2.7.6.13.3 結論

既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、MR13A9 0.25、0.5 又は 1.0 μg/kg を 8 週間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態の用量反応関係について検討した結果、主要評価項目であるかゆみに対する NRS スコアは MR13A9 0.5 μg/kg 以上の用量で投与後早期から改善し、MR13A9 0.5 μg/kg 以上の用量で効果が一定となる用量反応関係が示された。

薬物動態では、用量依存的な血漿中 MR13A9 濃度の増加が認められた。また体重区分の違いによる血漿中 MR13A9 濃度の差は認められず、本試験で設定したドライウェイトに基づく体重区分は適切であることが確認された。

安全性では MR13A9 1.0 μg/kg でプラセボと比較し有害事象が高頻度に認められたものの、その他 MR13A9 の投与による本治験に特有の新たな臨床上の懸念は認められず、依存性も認められなかった。

臨床推奨用量について、国内第 II 相臨床試験（MR13A9-3）では、MR13A9 0.25、0.5、1.0、1.5 μg/kg 又はプラセボを週 3 回、2 週間静脈内投与した結果、0.5 μg/kg 以上の用量でプラセボ群に対し一定のそう痒症の改善が認められ、本試験でも 0.5 及び 1.0 μg/kg 群でプラセボ群に対する有意なそう痒症の改善が示された。安全性では、本試験で MR13A9 1.0 μg/kg までの忍容性が確認されたが、1.0 μg/kg では有害事象が高頻度に認められた。以上より、MR13A9 0.5 μg/kg を臨床推奨用量とすることが適切であると考えられた。

2.7.6.14 第 III 相臨床試験（MR13A9-5）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-3 参照

2.7.6.14.1 試験方法

治験の標題： MR13A9 の既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象とした第 III 相臨床試験	
治験実施医療機関：72 施設（日本）	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：2021 年 1 月 16 日 治験終了日（最後の被験者の観察終了日）：2022 年 9 月 26 日	開発のフェーズ： 第 III 相

目的：

1. 主要目的

既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、MR13A9 0.5 μg/kg を 4 週間投与したときのかゆみの改善効果について、プラセボに対する優越性を二重盲検法により検証する。

2. 副次目的

1) 既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、MR13A9 0.5 μg/kg を投与したときの以下の有効性を検討する。

・かゆみの程度の改善

・かゆみに関連する QOL の改善

2) 既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、MR13A9 0.5 μg/kg を投与したときの安全性を検討する。

治験方法：

治験デザインを図 1 に示した。二重盲検期はプラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験、継続投与期は多施設共同非盲検試験とした。

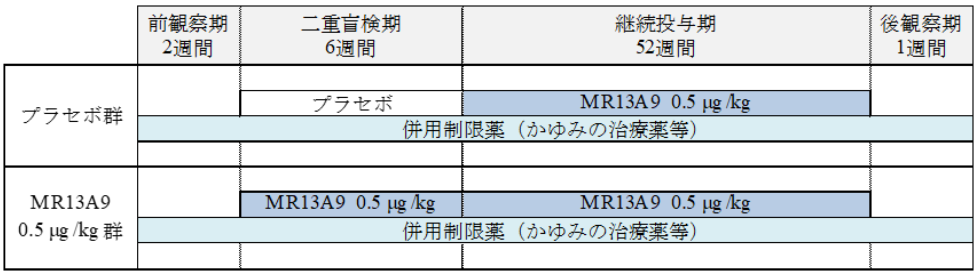


図 1 治験デザイン

1. 前観察期

二重盲検期移行前 2 週間を前観察期とし、治験薬は投与しない。

2. 二重盲検期
前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）の使用に加え、治験薬を 6 週間（週 3 回、計 18 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に投与する。

3. 継続投与期
前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）の使用に加え、治験薬を 52 週間（週 3 回、計 156 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に投与する。

4. 後観察期
中止時検査実施後 1 週間又は継続投与期終了後 1 週間を後観察期とし、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）：
・二重盲検期：MR13A9 0.5 μg/kg 群及びプラセボ群は、各群 86 例（計 172 例）とする。
・継続投与期：58 週完了例として、100 例とする。

【被験者数の設定根拠】
・二重盲検期
国内第 II 相臨床試験（MR13A9-4）における治療期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群−2.15±1.98（平均値±標準偏差、以下同様）に対して MR13A9 0.5 μg/kg 群−3.22±2.09 であり、治療期 4 週時のプラセボ群に対する MR13A9 0.5 μg/kg 群の群間差は−1.04±0.35（調整済み平均±標準誤差）であった。
主要評価変数である二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する MR13A9 0.5 μg/kg 群の群間差の平均値を−1.0、共通の標準偏差を 2.0 と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 90%とした場合、2 標本 t 検定を用いてプラセボ群に対する MR13A9 0.5 μg/kg 群の優越性を検証するために必要な被験者数は 1 群あたり 86 例となった。
・継続投与期
「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」のガイドライン（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号）を参考に、58 週完了例として 100 例を設定した。

2) 解析対象症例数：
・二重盲検期
(1) Full Analysis Set（FAS）：173 例（MR13A9 0.5 μg/kg 群：85 例、プラセボ群：88 例）
(2) Per Protocol Set（PPS）：165 例（MR13A9 0.5 μg/kg 群：81 例、プラセボ群：84 例）
(3) Safety Set（SS）：178 例（MR13A9 0.5 μg/kg 群：89 例、プラセボ群：89 例）

・全期間 (1) Full Analysis Set（FAS）：164 例（MR-MR 群：81 例、P-MR 群：83 例） (2) Safety Set（SS）　　：168 例（MR-MR 群：85 例、P-MR 群：83 例）
診断及び組入れ基準： <u>二重盲検期</u> 既治療のそう痒症を有する血液透析患者のうち、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患者を対象とする。 1. 選択基準 1) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者 2) 本治験の参加に本人から文書による同意が得られた患者 3) 同意取得前（同意取得日を含む）12 週間以上週 3 回の血液透析（HD、オフライン HDF、オンライン HDF、I-HDF）を定期的に受けており、同意取得日から後観察期終了日まで血液透析の回数及び方法を変更せず継続して血液透析が可能な慢性腎不全患者（旅行や他院への入院など、治療方針の変更を伴わない、一時的な透析回数及び血液透析方法の変更は可能） 4) 同意取得前 1 年以内のそう痒症に対する治療経験が(1)又は(2)を満たす患者 (1) ナルフラフィン塩酸塩による連続 2 週間以上の薬物治療を受けた患者 (2) a)及び b)の薬物治療を受け、いずれも十分に奏効していない患者 a) かゆみを適応に持つ医療用医薬品に含まれる抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による連続 2 週間以上の全身療法（内服、注射など） b) かゆみを適応に持つ医療用医薬品又は医師により処方された保湿剤による局所療法（外用） 5) 前観察期開始前より以下の薬剤のうち 1 種類以上を使用してそう痒症の治療を行っている患者 ・かゆみを適応に持つ医薬品（医療用・一般用）（ナルフラフィン塩酸塩を除く） ・かゆみの治療を目的とした医薬品（医療用・一般用） ・保湿を目的とした医薬品（医療用・一般用） ・上記のいずれかを用いて調製された製剤 6) 二重盲検期開始前 7 日間（投与開始日の記録を含む 7 日間）の NRS スコアが以下のすべてを満たす患者 ・記録された日が 5 日以上 ・記録された日の平均値が 4.0 を超える（4.0 は含まない） 7) 二重盲検期開始前 7 日間（投与開始日の記録を含む 7 日間）の白取の重症度基準に基づくかゆみスコアが以下のすべてを満たす患者 ・日中及び夜間のかゆみスコアが記録された日が 5 日以上 ・日中又は夜間いずれか大きい方のかゆみスコアが「3.中等度のかゆみ」以上となる日が 2 日以上 8) 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の指示に従い、症状日誌の記録ができる患者

2. 除外基準
1) 慢性腎不全又は慢性腎不全に伴う合併症以外が原因のかゆみを有し、治験責任医師又は治験分担医師が有効性評価に影響があると判断した患者（例：アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹など）
2) 肝硬変を合併している患者
3) 前観察期開始前 2 週間以内にナルフラフィン塩酸塩を使用した患者
4) 前観察期開始前 4 週間以内にかゆみの治療を目的とした光線療法を受けた患者
5) 過去に MR13A9 の治験に参加し治験薬（プラセボ含む）の投与を受けた患者
6) 過去にナルフラフィン塩酸塩に対する副作用が認められた患者のうち、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
7) オピオイド系薬剤に対する薬物過敏症を有する患者
8) 前観察期開始時の臨床検査が以下(1)～(3)のいずれかに該当する患者
(1) ALT 値：基準値上限の 2.5 倍を超える
(2) AST 値：基準値上限の 2.5 倍を超える
(3) 総ビリルビン値：基準値上限の 2 倍を超える
9) うっ血性心不全（NYHA 機能分類 Class IV）を有する患者
10) 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
11) 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
12) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者
13) 高度の薬物過敏症（アナフィラキシーショックなど）の既往歴を有する患者
14) うつ病、統合失調症又は認知症を合併している患者
15) 治験薬の評価に影響を与えうる精神疾患を合併している患者
16) 妊娠中の患者、授乳中の患者、同意取得時から後観察期終了時まで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
17) 治験薬投与開始から最終投与日の 12 週後まで、適切な方法で避妊する意思のない男性患者
18) 同意取得前 12 週以内に他の治験（医療機器又は再生医療等製品の治験を含む）に参加し、治験薬の投与又は治験機器等の処置を受けた患者、又は後観察期終了時までに他の治験に参加予定がある患者
19) 同意取得時から後観察期終了時までに医学的な処置を必要とする入院（1 泊以上）が予定されている患者
20) 本治験に参加し、選択基準 6)又は 7)を満たさず前観察期中止となった患者
21) 再登録後、前観察期中止となった患者
22) 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

<u>継続投与期</u>

二重盲検期の 6 週時の来院時に、以下の移行基準をすべて満たした被験者は、継続投与期に移行する。なお、移行基準を満たさなかった被験者は治験中止とし、速やかに中止時検査を実施する。

・移行基準

1) 二重盲検期に中止していない被験者

2) 二重盲検期の治験薬の投与回数が 14 回以上であった被験者

3) 二重盲検期の症状日誌の入力率が 70%以上であった被験者

4) 治験責任医師又は治験分担医師より、安全性又はその他の理由により継続投与期への移行が不適当と判断されていない被験者

治験薬、用量及び投与方法：

1. 被験薬

・MR13A9 17.5 μg：1 シリンジ中に MR13A9 として 17.5 μg を含有するプレフィルドシリンジ

・MR13A9 25.0 μg：1 シリンジ中に MR13A9 として 25.0 μg を含有するプレフィルドシリンジ

・MR13A9 35.0 μg：1 シリンジ中に MR13A9 として 35.0 μg を含有するプレフィルドシリンジ

・MR13A9 42.5 μg：1 シリンジ中に MR13A9 として 42.5 μg を含有するプレフィルドシリンジ

2. 対照薬

・MR13A9 プラセボ：MR13A9 を含有しないプレフィルドシリンジ

なお、MR13A9 プラセボは MR13A9 17.5、25.0、35.0 及び 42.5 μg と識別不能

【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：

1. 前観察期

二重盲検期移行前 2 週間を前観察期とし、治験薬は投与しない。前観察期開始時に使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）は継続して使用する。

2. 二重盲検期

前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）の使用に加え、治験薬を 6 週間（週 3 回、計 18 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に投与する。治験薬の投与量は表 1 に従い、前観察期開始日の透析前のドライウェイトに基づき決定する。

透析回路のトラブルなどで透析回路から投与できない場合は、直接静脈内に投与する。臨時で週 4 回目の透析を実施する場合は、治験薬を投与する（最大で週 4 回投与）。Extracorporeal Ultrafiltration Method（ECUM）のみを実施する場合は、治験薬を投与しない。

表 1 投与量

ドライウェイト	治験薬 投与液量	MR13A9 投与量	
		0.5 μg/kg 群	プラセボ群
45.0 kg 未満	0.35 mL	17.5 μg	0 μg
45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	0.35 mL	25.0 μg	0 μg
65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	0.35 mL	35.0 μg	0 μg
85.0 kg 以上	0.35 mL	42.5 μg	0 μg

3. 継続投与期

前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）の使用に加え、治験薬を 52 週間（週 3 回、計 156 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に投与する。継続投与期の治験薬投与は 6 週時より開始する。治験薬の投与量は表 1 に従い、6 週時から 34 週時の直前までの治験薬の投与量は、6 週時の透析前のドライウェイトに基づき決定する。また、34 週時以降の治験薬の投与量は、34 週時の透析前のドライウェイトに基づき決定する。なお、58 週時は治験薬を投与しない。

透析回路のトラブルなどで透析回路から投与できない場合は、直接静脈内に投与する。臨時で週 4 回目の透析を実施する場合は、治験薬を投与する（最大で週 4 回投与）。Extracorporeal Ultrafiltration Method（ECUM）のみを実施する場合は、治験薬を投与しない。

4. 後観察期

中止時検査実施後 1 週間又は継続投与期終了後 1 週間を後観察期とし、治験薬は投与しない。

投与期間：

・二重盲検期：6 週間

・継続投与期：52 週間

評価基準：

1. 有効性評価項目

1) 主要評価項目

かゆみに対する NRS スコア（主要評価変数は二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量）*

*1 日の中で最も強く感じたかゆみの程度を NRS スコアを用いて評価する。

2) 副次評価項目

・白取の重症度基準に基づくかゆみスコア

・Skindex-16 スコア
・5-D Itch Scale スコア
・Patient Global Impression of Change（PGIC）

2. 安全性評価項目
・有害事象の発現状況
・副作用の発現状況
・特に注目すべき有害事象の発現状況
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、内分泌学的検査）
・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
・体重
・12 誘導心電図
・依存性評価

統計手法：

1. 有効性

二重盲検期の主要解析対象集団は FAS とする。補足的解析として、PPS を対象とした主要評価変数の主解析を実施し、結果の頑健性を検討する。全期間での解析対象集団は FAS とする。

1) 主要評価項目

(1) 主要評価変数

二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量

・主解析

二重盲検期 4 週時までのデータを対象として、各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、群、時点及び群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び動的割付因子であるナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無を共変量、被験者を変量効果とする反復測定混合効果モデル（Mixed effects model for repeated measures; MMRM）による解析を行い、プラセボ群に対する MR13A9 0.5 μg/kg 群の優越性を検証する。

目的変数として、二重盲検期 1 週時から 4 週時の各時点で得られた利用可能なすべてのデータを用いる。推定には制限つき最尤法を用いる。誤差分散の共分散構造には Unstructured を用いる。Unstructured を用いて収束しない場合は、Toeplitz、First-order autoregressive、Compound symmetry の構造のうち、赤池情報量規準（Akaike information criterion; AIC）が最小となる構造を用いる。自由度の調整には Kenward-Roger 法を用いる。

各時点での各群の例数、変化量の調整済み平均値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を示し、調整済み平均値と標準誤差を図示する。各時点でのプラセボ群と MR13A9 0.5 μg/kg 群の変化量の群間差の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%信頼区間及び P 値を示す。

・感度解析

MI-MMRM 及び Placebo MI–MMRM による感度解析を行い、結果の頑健性を検討する。それぞれの感度解析では、主解析と同様に効果の推定を行う。

(2) その他の評価変数

・平均 NRS スコアのベースラインからの変化量について、要約統計量を示す。1 標本 t 検定を用いて群内比較を行う。二重盲検期では、2 標本 t 検定を用いて、プラセボ群と MR13A9 0.5 μg/kg 群の群間比較を行う。

・平均 NRS スコアについて、要約統計量を示す。

・平均 NRS スコア改善率について、3 点改善例（平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−3 以下）及び 4 点改善例（平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−4 以下）の例数及び割合を示す。二重盲検期では、Fisher の正確検定を用いて、プラセボ群と MR13A9 0.5 μg/kg 群の群間比較を行う。

・日ごとの NRS スコアのベースラインからの変化量について、二重盲検期 2 日目から 15 日目のデータを対象として、主要評価変数の主解析と同様の解析を行う。目的変数として、二重盲検期 2 日目から 15 日目の各時点得られた利用可能なすべてのデータを用いる。

・日ごとの NRS スコアについて、要約統計量を示す。

2) 副次評価項目

・白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアのベースラインからの変化量について、主要評価項目の主解析と同様の解析を行う。ただし、モデルの共変量は解析対象項目のベースラインとする。平均かゆみスコアのベースラインからの変化量、平均かゆみスコア、日ごとのかゆみスコアのベースラインからの変化量、日ごとのかゆみスコアについて、主要評価項目のその他の評価変数と同様の解析を行う。夜間の平均かゆみスコア改善率について、ベースラインの夜間の平均かゆみスコアが 3 点以上の被験者を対象として、改善例（夜間の平均かゆみスコアが 2 点以下）の例数及び割合を示す。二重盲検期では、Fisher の正確検定を用いて、プラセボ群と MR13A9 0.5 μg/kg 群の群間比較を行う。

・Skindex-16 のベースラインからの変化量について、二重盲検期最終評価時のデータを対象として、群を固定効果、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析を行う。各群の例数、変化量の調整済み平均値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を示す。プラセボ群と MR13A9 0.5 μg/kg 群の変化量の群間差の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%信頼区間及び P 値を示す。また、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量と同様の解析を行う。Skindex-16 について、平均 NRS スコアと同様の解析を行う。

・5-D Itch Scale のベースラインからの変化量について、Skindex-16 のベースラインからの変化量と同様の解析を行う。5-D Itch Scale について、平均 NRS スコアと同様の解析を行う。

・PGIC について、全般的症状の例数及び割合を示す。二重盲検期では、2 標本 Wilcoxon 検定を用いて、プラセボ群と MR13A9 0.5 μg/kg 群の群間比較を行う。

・二重盲検期のデータを対象として、主要評価変数の主解析及びその他の評価変数と同様の解析をナルフラフィン塩酸塩による治療歴（無、有）及びベースラインの平均 NRS スコア（6 点

未満、6 点以上）の部分集団ごとに行う。ただし、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の部分集団でのモデルの共変量はベースラインの平均 NRS スコアのみとする。

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、発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間を示す。二重盲検期では、Fisher の正確検定を用いて、プラセボ群と MR13A9 0.5 μg/kg 群の群間比較を行う。発現率のプラセボ群と MR13A9 0.5 μg/kg 群の群間差とその両側 95%信頼区間を示す。

・全体、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な有害事象、休薬に至った事象、投与中止に至った事象及び特に注目すべき有害事象について、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。

・全体、Primary SOC 及び PT 別の有害事象及び副作用の発現例数及び発現率を示す。

・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す。

・有害事象発現までの期間を「<6 週」、「<12 週」、「12 週≤ <24 週」、「24 週≤ <36 週」、「36 週≤ <48 週」及び「48 週≤」に分類し、全体、死亡に至った事象、死亡を除く重篤な事象、休薬に至った事象、投与中止に至った事象、Primary SOC 及び PT 別の有害事象及び副作用の発現例数及び発現率を示す。また、発現時期を問わない全体での発現例数及び発現率も同様に示す。

・特に注目すべき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。発現件数を程度別（軽度、中等度、高度）、治験薬に対する処置別（中止、休薬、投与量変更せず、不明、該当せず）、転帰別（回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明）及び回復時期別（二重盲検期、継続投与期、後観察期以降）に示す。

2) 臨床検査の測定値について要約統計量を示す。また、投与前後の測定値（低値、正常、高値）の例数及び割合を示したシフトテーブル、投与前後の測定値の散布図を示す。

3) バイタルサイン及び体重の測定値について要約統計量を示す。また、投与前後の測定値の散布図を示す。

4) 依存性評価委員の判定に基づく依存性評価について、中間及び最終評価での依存性（無、有、判定不能）及び程度（軽度、中等度、重度）の例数及び割合を示す。

5) 有害事象及び副作用の発現率と同様の解析を性別（男、女）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴（無、有）及び前観察期に生じた特定の徴候又は症状（無、有）の部分集団ごとに行う。

表 2.7.6.14.1- 1　治験スケジュール表

		前観察期			二重盲検期				継続投与期								後観察期
来院時期 初回投与からの週数		**−2週**	**−1週**	**投与開始日**	**1 週**	**2 週**	**4 週**	**6 週**	**7 週**	**8週**	**10 週**	**12 週**	**18 週**	**26 週**	**34 週**	**46 週**	**58 週**	**59 週**
許容来院時期の週数 a)		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17 週 19 週	25 週 27 週	33 週 35 週	45 週 47 週	57 週 59 週	—
Visit		1	—	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
曜日 a)		月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火	月火
同意取得	●																	
適格性確認	●	●		●				●										
被験者背景	●	●		●														
症例登録	1 次	2 次		3 次				継続投与期移行										
治験薬投与 b)				→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
DW・投与量の確認		●						●							●			
NRS c) 白取の重症度基準 c)		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Skindex-16 5-D Itch Scale				●			●				●		●	●	●	●	●	
PGIC							●				●		●	●	●	●	●	
バイタルサイン d) 臨床検査 d)		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
透析後 BUN 透析後体重		●																
血清妊娠検査 e)		●															●	
体重 d) 12 誘導心電図 d)		●		●				●				●			●		●	
依存性評価													● d)		● d)		● d)	●
有害事象 併用薬・併用療法	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
特定の徴候又は症状			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
併用禁止薬 併用禁止療法 血液透析方法		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
併用制限薬		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

a) 週はじめ（月曜日又は火曜日）の透析日に評価及び検査を実施する。
b) 58 週時は治験薬を投与しない。
c) 前観察期開始日の翌日から後観察期終了日まで、被験者が 1 日 1 回症状日誌へ記録する。
d) 透析前に実施する。
e) 妊娠する可能性がある女性（子宮又は両側卵巣を摘出していない女性で、最終月経後 1 年以内の被験者）のみ実施する。
(Source: 5.3.5.1-3 表 9.5.1-1)

表 2.7.6.14.1- 2　治験スケジュール（中止時）

	二重盲検期又は継続投与期	後観察期 [f]
来院時期 初回投与からの週数	中止時	中止後 1 週
Visit	—	—
曜日	— [e]	— [g]
同意取得		
適格性確認		
被験者背景		
症例登録 [a]	●	
治験薬投与		
DW・投与量の確認		
NRS [b] 白取の重症度基準 [b]	→	→
Skindex-16 5-D Itch Scale	●	
PGIC	●	
バイタルサイン [c] 臨床検査 [c]	●	
透析後 BUN 透析後体重		
血清妊娠検査 [d]	●	
体重 [c] 12 誘導心電図 [c]	●	
依存性評価	● [c]	●
有害事象 併用薬・併用療法	→	→
特定の徴候又は症状	→	→
併用禁止薬 併用禁止療法 血液透析方法	→	→
併用制限薬	→	→

a) 二重盲検期中に中止した被験者のみ実施する。
b) 後観察期終了日まで、被験者が 1 日 1 回症状日誌へ記録する。
c) 透析前に実施する。
d) 妊娠する可能性がある女性（子宮又は両側卵巣を摘出していない女性で、最終月経後 1 年以内の被験者）のみ実施する。
e) 中止を決定した後の次回透析日に評価及び検査を実施する。
f) 前観察期中止例は除く。
g) 中止時検査実施日と同じ曜日に実施する。
(Source: 5.3.5.1-3 表 9.5.1-2)

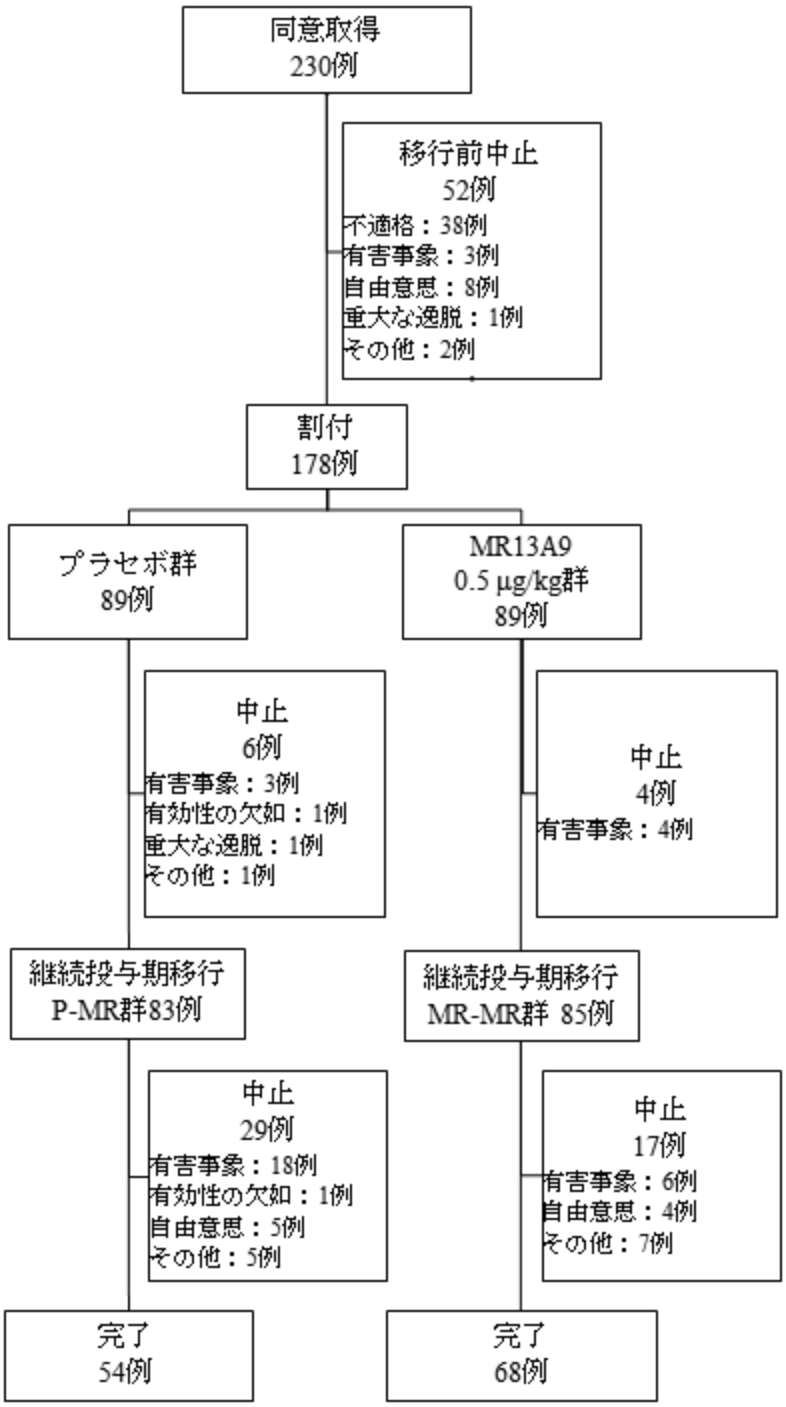
2.7.6.14.2 試験結果

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.14.2.1- 1 に示した。

本人から文書の同意が得られた被験者は 230 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 178 例に治験薬の無作為割付けが行われた。二重盲検期の投与群別の被験者数は、プラセボ群 89 例及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 89 例であり、継続投与期移行例はプラセボ群 83 例及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 85 例であった。二重盲検期中止例は、プラセボ群 6 例（6.7%）及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 4 例（4.5%）であり、中止の有無の割合について群間に差は認められなかった（Fisher の正確検定、P=0.746）。中止理由は、「有害事象」がプラセボ群 3 例（3.4%）及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 4 例（4.5%）、「有効性の欠如」がプラセボ群 1 例（1.1%）、「重大な逸脱（選択基準 6 の不適格）」がプラセボ群 1 例（1.1%）、「その他（治験薬の未投与が 4 回連続）」がプラセボ群 1 例（1.1%）であった。継続投与期移行例を対象とした全期間の投与群別の被験者数は、P-MR 群 83 例及び MR-MR 群 85 例であり、58 週完了例は P-MR 群 54 例及び MR-MR 群 68 例であった。全期間の中止例は、P-MR 群 29 例（34.9%）及び MR-MR 群 17 例（20.0%）であり、中止理由は、「有害事象」が P-MR 群 18 例（21.7 %）、MR-MR 群 6 例（7.1%）、「有効性の欠如」が P-MR 群 1 例（1.2%）、「自由意思」が P-MR 群 5 例（6.0 %）、MR-MR 群 4 例（4.7%）、「その他」が P-MR 群 5 例（6.0%）、MR-MR 群 7 例（8.2%）であった。その他の内訳は、P-MR 群「治験薬の未投与が 7 回連続」2 例、「有害事象の治療を優先するため」1 例、「有効性評価に用いる iPad の使用が困難」1 例及び「電子日誌の入力率が低く改善なし」1 例、MR-MR 群「治験薬の未投与が 7 回連続」5 例及び「転院」2 例であった。

図 2.7.6.14.2.1- 1　被験者の内訳



(Source: 5.3.5.1-3 図 10.1-1)

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.14.2.1- 1 及び表 2.7.6.14.2.1- 2 に示した。

二重盲検期の FAS は、プラセボ群 88 例（98.9%）及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 85 例（95.5%）、であり、プラセボ群の 1 例が選択基準 6 からの逸脱、MR13A9 0.5 μg/kg 群の 4 例がベースラインの平均 NRS スコアが得られていないことから除外された。PPS は、プラセボ群 84

例（94.4%）及び MR13A9 0.5 µg/kg 群 81 例（91.0%）であり、ベースラインの平均 NRS スコアが得られていない、二重盲検期 4 週時前に中止、又は二重盲検期 4 週時前までの治験薬の投与回数が 9 回未満又は 15 回を超えたことによりプラセボ群 5 例及び MR13A9 0.5 µg/kg 群 8 例が除外された。SS は全被験者が採用された。全期間の FAS は、P-MR 群 83 例（100.0%）及び MR-MR 群 81 例（95.3%）、であり、MR-MR 群の 4 例がベースラインの平均 NRS スコアが得られていないことから除外された。SS は全被験者が採用された。

表 2.7.6.14.2.1- 1　解析対象集団の内訳～二重盲検期

		MR13A9 0.5 µg/kg		Placebo		Fisher's Exact
Analysis set	Category	n	%	n	%	Test
Allocation Treatment	---	89	---	89	---	---
Full Analysis Set	Included	85	95.5	88	98.9	P=0.367
	Excluded	4	4.5	1	1.1	
Per Protocol Set	Included	81	91.0	84	94.4	P=0.566
	Excluded	8	9.0	5	5.6	
Actual Treatment	---	89	---	89	---	---
Safety Set	Included	89	100.0	89	100.0	P=---
	Excluded	0	0.0	0	0.0	

(Source: 5.3.5.1-3 Table14.1-1)

表 2.7.6.14.2.1- 2　解析対象集団の内訳～全期間

		MR-MR		P-MR	
Analysis set	Category	n	%	n	%
Allocation Treatment	---	85	---	83	---
Full Analysis Set	Included	81	95.3	83	100.0
	Excluded	4	4.7	0	0.0
Actual Treatment	---	85	---	83	---
Safety Set	Included	85	100.0	83	100.0
	Excluded	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.1-3 Table14.1-2)

2.7.6.14.2.2 被験者背景

1）二重盲検期

有効性の主要解析対象集団である FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性について投与群ごとの被験者背景を表 2.7.6.14.2.2- 1 及び表 2.7.6.14.2.2- 2 に示した。

二重盲検期の FAS における被験者背景について、男性及び女性の割合は 84.4 及び 15.6%（全体、以下同様）、年齢の平均値は 64.2 歳、前観察期開始時のドライウェイトの平均値は 62.99 kg、血液透析歴の平均値は 8.1 年、かゆみの罹病期間の平均値は 5.1 年、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のある被験者は 54.9%、平均 NRS スコアの平均値は 6.48 であった。ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無に対し Fisher の正確検定、前観察期開始時のドライウェイトの区分に対し 2 標本 Wilcoxon 検定、平均 NRS スコアに対し 2 標本 t 検定を用いて群間の不均衡を検討した結果、いずれの背景項目でも不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.14.2.2- 1　被験者背景 頻度～二重盲検期～FAS

Analysis set: FAS

Item	Category	Overall		MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo		P-value[a)]
		n	%	n	%	n	%	
N	---	173	---	85	---	88	---	---
Sex	Male	146	84.4	74	87.1	72	81.8	---
	Female	27	15.6	11	12.9	16	18.2	
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	73	---	36	---	37	---	---
	Glomerulonephritis Chronic	40	---	21	---	19	---	
	Nephrosclerosis	21	---	8	---	13	---	
	Polycystic Kidney	14	---	8	---	6	---	
	Pyelonephritis Chronic	3	---	3	---	0	---	
	Other	10	---	3	---	7	---	
	Unspecified	12	---	6	---	6	---	
Type of Dialysis	HD	68	39.3	28	32.9	40	45.5	---
	Off-line HDF	7	4.0	3	3.5	4	4.5	
	On-line HDF	79	45.7	44	51.8	35	39.8	
	I-HDF	19	11.0	10	11.8	9	10.2	
Remaining Renal Function	No	112	64.7	54	63.5	58	65.9	---
	Yes	61	35.3	31	36.5	30	34.1	
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	78	45.1	37	43.5	41	46.6	P=0.760
	Yes	95	54.9	48	56.5	47	53.4	
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	157	90.8	78	91.8	79	89.8	---
	Yes	16	9.2	7	8.2	9	10.2	
Age (years)	<65	76	43.9	40	47.1	36	40.9	---
	65<=	97	56.1	45	52.9	52	59.1	
Dry Weight at the start of Screening (kg)	<45	9	5.2	5	5.9	4	4.5	P=0.820
	45<= <65	97	56.1	48	56.5	49	55.7	
	65<= <85	59	34.1	27	31.8	32	36.4	
	85<=	8	4.6	5	5.9	3	3.4	
Average NRS Score	<6	63	36.4	28	32.9	35	39.8	---
	6<=	110	63.6	57	67.1	53	60.2	

a) Fisher's exact test is performed on 'Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride'. Two-sample Wilcoxon test is performed on 'Dry Weight at the start of Screening'.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1-5)

表 2.7.6.14.2.2- 2　被験者背景 要約統計量～二重盲検期～FAS

Analysis set: FAS

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Two sample t-test
Age (years)	MR13A9 0.5 μg/kg	85	64.4	10.5	41	57	66	72	85	---
	Placebo	88	64.1	12.7	25	58	67	73	85	
	Overall	173	64.2	11.7	25	57	66	72	85	
Dry Weight at the start of Screening (kg)	MR13A9 0.5 μg/kg	85	62.64	11.63	40.5	54.5	62.0	71.0	94.5	---
	Placebo	88	63.33	12.94	39.5	54.1	62.0	69.9	114.0	
	Overall	173	62.99	12.28	39.5	54.1	62.0	70.5	114.0	
Hemodialysis History (years)	MR13A9 0.5 μg/kg	85	8.4	7.6	0	3	6	11	30	---
	Placebo	88	7.9	6.7	0	3	6	11	30	
	Overall	173	8.1	7.1	0	3	6	11	30	
Single-pool Kt/V	MR13A9 0.5 μg/kg	85	1.496	0.267	1.02	1.31	1.47	1.64	2.51	---
	Placebo	88	1.531	0.301	1.00	1.31	1.51	1.68	2.41	
	Overall	173	1.514	0.284	1.00	1.31	1.49	1.65	2.51	
Urea Reduction Ratio (%)	MR13A9 0.5 μg/kg	85	70.3	5.9	57	65	71	74	86	---
	Placebo	88	71.2	6.3	57	66	72	75	85	
	Overall	173	70.7	6.1	57	66	71	74	86	
Disease Duration of Itch (years)	MR13A9 0.5 μg/kg	85	5.7	5.5	0	2	4	7	30	---
	Placebo	88	4.6	3.8	0	1	4	7	16	
	Overall	173	5.1	4.7	0	1	4	7	30	
Average NRS Score	MR13A9 0.5 μg/kg	85	6.57	1.29	4.1	5.7	6.4	7.5	9.7	P=0.377
	Placebo	88	6.40	1.28	4.1	5.3	6.3	7.4	10.0	
	Overall	173	6.48	1.28	4.1	5.6	6.3	7.4	10.0	
Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time	MR13A9 0.5 μg/kg	85	2.98	0.36	2.3	2.9	3.0	3.0	4.0	---
	Placebo	88	2.96	0.37	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0	
	Overall	173	2.97	0.36	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0	
Skindex-16, Overall Score	MR13A9 0.5 μg/kg	85	38.9	17.7	7	26	36	51	84	---
	Placebo	88	38.9	17.5	4	25	38	51	78	
	Overall	173	38.9	17.6	4	26	38	51	84	
5-D Itch Scale, Total Score	MR13A9 0.5 μg/kg	85	15.7	2.8	10	14	15	18	21	---
	Placebo	88	15.4	3.0	8	13	15	17	22	
	Overall	173	15.5	2.9	8	13	15	18	22	

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1-7)

2）全期間

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性について投与群ごとの被験者背景を表 2.7.6.14.2.2- 3 及び表 2.7.6.14.2.2- 4 に示した。

全期間の FAS における被験者背景について、男性及び女性の割合は 84.8 及び 15.2%（全体、以下同様）、年齢の平均値は 63.9 歳、前観察期開始時のドライウェイトの平均値は 63.25 kg、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のある被験者は 56.1%、平均 NRS スコアの平均値は 6.49 であった。

表 2.7.6.14.2.2- 3　被験者背景 頻度～全期間～FAS

Analysis set: FAS

Item	Category	Overall		MR-MR		P-MR	
		n	%	n	%	n	%
N	---	164	---	81	---	83	---
Sex	Male	139	84.8	70	86.4	69	83.1
	Female	25	15.2	11	13.6	14	16.9
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	69	---	35	---	34	---
	Glomerulonephritis Chronic	40	---	21	---	19	---
	Nephrosclerosis	19	---	7	---	12	---
	Polycystic Kidney	12	---	7	---	5	---
	Pyelonephritis Chronic	3	---	3	---	0	---
	Other	9	---	2	---	7	---
	Unspecified	12	---	6	---	6	---
Type of Dialysis	HD	64	39.0	27	33.3	37	44.6
	Off-line HDF	7	4.3	3	3.7	4	4.8
	On-line HDF	74	45.1	41	50.6	33	39.8
	I-HDF	19	11.6	10	12.3	9	10.8
Remaining Renal Function	No	105	64.0	51	63.0	54	65.1
	Yes	59	36.0	30	37.0	29	34.9
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	72	43.9	35	43.2	37	44.6
	Yes	92	56.1	46	56.8	46	55.4
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	150	91.5	75	92.6	75	90.4
	Yes	14	8.5	6	7.4	8	9.6
Age (years)	<65	74	45.1	39	48.1	35	42.2
	65<=	90	54.9	42	51.9	48	57.8
Dry Weight at the start of Screening (kg)	<45	9	5.5	5	6.2	4	4.8
	45<= <65	91	55.5	46	56.8	45	54.2
	65<= <85	56	34.1	25	30.9	31	37.3
	85<=	8	4.9	5	6.2	3	3.6
Average NRS Score	<6	60	36.6	28	34.6	32	38.6
	6<=	104	63.4	53	65.4	51	61.4

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1-6)

表 2.7.6.14.2.2- 4　被験者背景 要約統計量～全期間～FAS

Analysis set: FAS

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Age (years)	MR-MR	81	64.0	10.6	41	56	66	72	85
	P-MR	83	63.7	12.5	25	57	66	72	85
	Overall	164	63.9	11.6	25	57	66	72	85
Dry Weight at the start of Screening (kg)	MR-MR	81	62.83	11.66	40.5	54.7	62.0	71.0	94.5
	P-MR	83	63.66	12.99	39.5	54.4	62.0	70.3	114.0
	Overall	164	63.25	12.32	39.5	54.5	62.0	70.8	114.0
Hemodialysis History (years)	MR-MR	81	8.7	7.7	0	3	7	12	30
	P-MR	83	8.2	6.7	0	3	6	11	30
	Overall	164	8.4	7.2	0	3	6	11	30
Single-pool Kt/V	MR-MR	81	1.496	0.261	1.02	1.31	1.48	1.64	2.51
	P-MR	83	1.532	0.293	1.00	1.31	1.51	1.67	2.41
	Overall	164	1.515	0.277	1.00	1.31	1.49	1.65	2.51
Urea Reduction Ratio (%)	MR-MR	81	70.3	5.8	57	66	71	74	86
	P-MR	83	71.2	6.2	57	67	72	75	85
	Overall	164	70.8	6.0	57	66	71	75	86
Disease Duration of Itch (years)	MR-MR	81	5.8	5.6	0	2	5	8	30
	P-MR	83	4.8	3.8	0	1	4	7	16
	Overall	164	5.3	4.8	0	2	4	8	30
Average NRS Score	MR-MR	81	6.57	1.32	4.1	5.7	6.4	7.6	9.7
	P-MR	83	6.42	1.29	4.1	5.3	6.3	7.4	10.0
	Overall	164	6.49	1.30	4.1	5.6	6.3	7.5	10.0
Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time	MR-MR	81	2.98	0.34	2.3	2.9	3.0	3.0	4.0
	P-MR	83	2.97	0.38	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
	Overall	164	2.97	0.36	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
Skindex-16, Overall Score	MR-MR	81	39.2	17.8	13	26	36	51	84
	P-MR	83	39.0	17.5	4	25	38	50	78
	Overall	164	39.1	17.6	4	26	38	51	84
5-D Itch Scale, Total Score	MR-MR	81	15.7	2.9	10	14	15	18	21
	P-MR	83	15.3	3.0	8	13	15	17	22
	Overall	164	15.5	3.0	8	13	15	18	22

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1-8)

2.7.6.14.2.3 有効性

2.7.6.14.2.3.1 二重盲検期

1）NRS スコア（主要評価項目）

（1）治療期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（主要評価変数）

FAS の二重盲検期 4 週時までのデータを対象として、各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、群、時点及び群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び動的割付因子であるナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無を共変量、被験者を変量効果とする MMRM を用いて各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.6.14.2.3.1-1 に示した。

主要評価変数である 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−1.09±0.20 に対して、MR13A9 0.5 μg/kg 群−2.06±0.20 であり、プラセボに対する MR13A9 0.5 μg/kg の優越性が示された（P<0.001）。

平均 NRS スコアは MR13A9 0.5 μg/kg 群で治験薬投与開始後 1 週時より低下し、2 週時から、プラセボ群に対する有意な改善を示した。

表 2.7.6.14.2.3.1-1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量～二重盲検期～MMRM～FAS

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	1	84	-0.55	0.12	-0.79	-0.31
	2	83	-1.19	0.16	-1.52	-0.87
	3	82	-1.77	0.18	-2.13	-1.42
	4	82	-2.06	0.20	-2.45	-1.66
Placebo	1	88	-0.41	0.12	-0.64	-0.18
	2	87	-0.72	0.16	-1.03	-0.40
	3	87	-0.89	0.18	-1.24	-0.54
	4	86	-1.09	0.20	-1.47	-0.70

Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.14	0.17	-0.47	0.19	P=0.404
	2	-0.48	0.23	-0.93	-0.03	P=0.038
	3	-0.88	0.25	-1.38	-0.38	P<0.001
	4	-0.97	0.28	-1.52	-0.42	P<0.001

N = Number of Observed Subjects

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score and prior treatment with Nalfurafine Hydrochloride as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-3 Table14.2.1-1)

MI-MMRM 及び Placebo MI-MMRM による感度解析を行った結果、いずれも主解析との差は認められなかった。また、補足的な解析として PPS を使用した場合においても、結果の差は認められなかった。以上より、主要評価変数に対する結果の頑健性が示された。

（2）平均 NRS スコア改善率

平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−3 以下の被験者を 3 点改善例、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−4 以下の被験者を 4 点改善例として、それぞれの例数及び割合を算出した結果を表 2.7.6.14.2.3.1- 2 及び表 2.7.6.14.2.3.1- 3 に示した。

4 週時の NRS スコア改善率は、3 点改善例でプラセボ群 11.6%に対して MR13A9 0.5 μg/kg 群 30.5%、4 点改善例でプラセボ群 4.7%に対して MR13A9 0.5 μg/kg 群 22.0%であった。いずれの改善率も、MR13A9 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対し有意に高かった（Fisher の正確検定、3 点改善例：P=0.003、4 点改善例：P=0.001）。

表 2.7.6.14.2.3.1- 2　平均 NRS スコア改善率～二重盲検期～3 点改善例

Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9 0.5 µg/kg	1	84	3	3.6	P=0.676
	2	83	14	16.9	P=0.004
	3	82	20	24.4	P<0.001
	4	82	25	30.5	P=0.003
	5	82	29	35.4	P=0.037
	6	81	28	34.6	P=0.120
Placebo	1	88	2	2.3	---
	2	87	3	3.4	---
	3	87	4	4.6	---
	4	86	10	11.6	---
	5	85	17	20.0	---
	6	84	19	22.6	---

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-9)

表 2.7.6.14.2.3.1- 3　平均 NRS スコア改善率～二重盲検期～4 点改善例

Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9 0.5 µg/kg	1	84	2	2.4	P=0.614
	2	83	7	8.4	P=0.203
	3	82	15	18.3	P<0.001
	4	82	18	22.0	P=0.001
	5	82	22	26.8	P<0.001
	6	81	22	27.2	P=0.017
Placebo	1	88	1	1.1	---
	2	87	3	3.4	---
	3	87	2	2.3	---
	4	86	4	4.7	---
	5	85	6	7.1	---
	6	84	10	11.9	---

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-10)

2）白取の重症度基準に基づくかゆみスコア

白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.6.14.2.3.1- 4 に示した。

4 週時の白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアのベースラインからの変化量（日中、夜間いずれか大きい方のスコア）（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−0.42±0.07、MR13A9 0.5 µg/kg 群−0.78±0.07 であり、MR13A9 0.5 µg/kg 群はプラセボ群に対する有意な白取の重症度基準に基づくかゆみスコアの改善を示した（MMRM、P<0.001）。

表 2.7.6.14.2.3.1- 4　白取の重症度基準に基づくかゆみスコアのベースラインからの変化量
～二重盲検期～MMRM

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time

Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	1	84	-0.24	0.05	-0.33	-0.14
	2	83	-0.48	0.06	-0.61	-0.36
	3	82	-0.68	0.07	-0.81	-0.55
	4	82	-0.78	0.07	-0.92	-0.64
Placebo	1	88	-0.18	0.05	-0.28	-0.09
	2	87	-0.32	0.06	-0.44	-0.20
	3	87	-0.39	0.06	-0.52	-0.26
	4	86	-0.42	0.07	-0.55	-0.28

Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 µg/kg	1	-0.05	0.07	-0.19	0.08	P=0.424
	2	-0.16	0.09	-0.33	0.01	P=0.059
	3	-0.29	0.09	-0.47	-0.11	P=0.001
	4	-0.36	0.10	-0.55	-0.17	P<0.001

N = Number of Observed Subjects

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

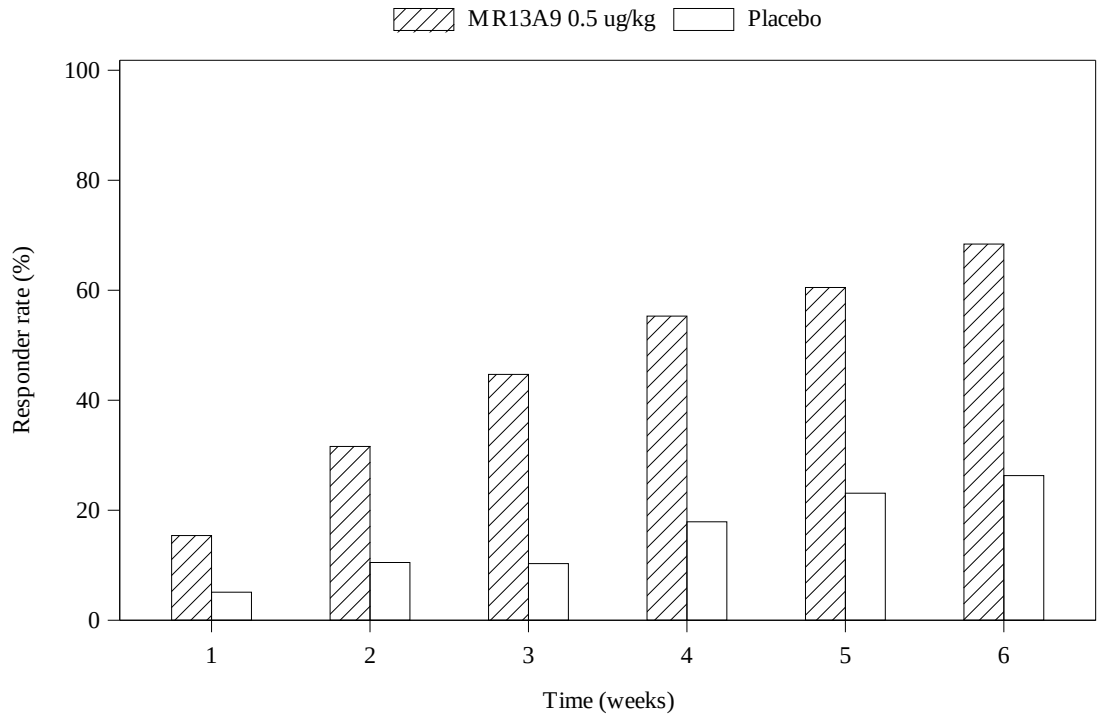
(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-15)

3）白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率

事後解析として、白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率を評価した。夜間の平均かゆみスコアのベースラインが 3 点（痒くて目がさめる。ひと掻きすると一応眠るが、無意識のうちに眠りながら掻く。）以上の被験者を対象に、夜間の平均かゆみスコアが 2 点（多少痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目がさめることはない。）以下となった被験者を改善例として、例数及び割合を算出し結果を図 2.7.6.14.2.3.1- 1 に示した。

4 週時の夜間の平均かゆみスコア改善率は、プラセボ群 17.9%に対して MR13A9 0.5 µg/kg 群 55.3%であり、MR13A9 0.5 µg/kg 群はプラセボ群に対し有意に高かった（Fisher の正確検定、P<0.001）。

図 2.7.6.14.2.3.1- 1　白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率～二重盲検期



Number of Subjects

Time (weeks)	1	2	3	4	5	6
MR13A9 0.5 µg/kg	39	38	38	38	38	38
Placebo	39	38	39	39	39	38

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-58)

4）Skindex-16 スコア

Skindex-16 スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.6.14.2.3.1- 5 に示した。

二重盲検期最終評価時の Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−12.51±1.62 及び MR13A9 0.5 µg/kg 群−18.48±1.64 であり、MR13A9 0.5 µg/kg 群はプラセボ群に対する有意な改善を示した（ANCOVA、P=0.010）。

表 2.7.6.14.2.3.1- 5　Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量～二重盲検期～ ANCOVA

Parameter: Skindex-16, Overall Score

Group	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	84	-18.48	1.64	-21.72	-15.24
Placebo	86	-12.51	1.62	-15.72	-9.30

Group	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 µg/kg	-5.97	2.31	-10.53	-1.41	P=0.010

N = Number of Subjects

The analysis model included in group as fixed effect, baseline score as covariate.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-22)

5）5-D Itch Scale スコア

5-D Itch Scale スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.6.14.2.3.1- 6 に示した。

二重盲検期最終評価時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−2.8±0.3 及び MR13A9 0.5 µg/kg 群−4.4±0.3 であり、MR13A9 0.5 µg/kg 群はプラセボ群に対する有意な改善を示した（ANCOVA、P<0.001）。

表 2.7.6.14.2.3.1- 6　5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量～二重盲検期～ ANCOVA

Parameter: 5-D Itch Scale, Total Score

Group	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	84	-4.4	0.3	-5.1	-3.8
Placebo	86	-2.8	0.3	-3.5	-2.2

Group	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 µg/kg	-1.6	0.5	-2.5	-0.7	P<0.001

N = Number of Subjects

The analysis model included in group as fixed effect, baseline score as covariate.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-27)

6）PGIC

前観察期と比較した全般的症状の例数及び割合を算出し、結果を表 2.7.6.14.2.3.1- 7 に示した。

二重盲検期最終評価時の全般的症状が「良くなった」及び「非常に良くなった」であった被験者の割合は、プラセボ群 17.4 及び 3.5%、MR13A9 0.5 μg/kg 群 29.4 及び 14.1%であり、MR13A9 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対する有意な改善を示した（2 標本 Wilcoxon 検定、P=0.001）。

表 2.7.6.14.2.3.1- 7　PGIC～二重盲検期

Parameter: Patient Global Impression of Change

Group	Time (weeks)	N	Very much improved n	Very much improved %	Much improved n	Much improved %	Minimally improved n	Minimally improved %	No change n	No change %	Minimally worse n	Minimally worse %	Much worse n	Much worse %	Very much worse n	Very much worse %	Two-sample Wilcoxon test
MR13A9 0.5 μg/kg	4	82	11	13.4	26	31.7	26	31.7	18	22.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	P<0.001
	EoDB	85	12	14.1	25	29.4	26	30.6	21	24.7	1	1.2	0	0.0	0	0.0	P=0.001
Placebo	4	86	3	3.5	15	17.4	34	39.5	28	32.6	4	4.7	2	2.3	0	0.0	---
	EoDB	86	3	3.5	15	17.4	34	39.5	28	32.6	3	3.5	2	2.3	1	1.2	---

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-32)

7）部分集団解析

ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無及びベースラインの平均 NRS スコア（6 点未満、6 点以上）を部分集団として、主要評価変数である MMRM を用いた平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.6.14.2.3.1- 8～表 2.7.6.14.2.3.1- 11 に示した。

4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、部分集団にかかわらず、MR13A9 0.5 μg/kg 群はプラセボ群と比較してかゆみの改善効果を示した。

表 2.7.6.14.2.3.1- 8　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量～MMRM～ナルフラフィン塩酸塩による治療歴なし

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	1	36	-0.32	0.16	-0.64	-0.01
	2	36	-0.81	0.21	-1.23	-0.39
	3	35	-1.28	0.24	-1.76	-0.79
	4	35	-1.54	0.31	-2.16	-0.93
Placebo	1	41	-0.31	0.15	-0.60	-0.01
	2	40	-0.64	0.20	-1.04	-0.25
	3	40	-1.01	0.23	-1.46	-0.55
	4	39	-1.26	0.29	-1.83	-0.68

Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.01	0.22	-0.45	0.42	P=0.946
	2	-0.17	0.29	-0.75	0.41	P=0.568
	3	-0.27	0.34	-0.94	0.40	P=0.424
	4	-0.28	0.42	-1.13	0.56	P=0.501

N = Number of Observed Subjects

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-34)

表 2.7.6.14.2.3.1- 9　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量～MMRM～ナルフラフィン塩酸塩による治療歴あり

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	1	48	-0.74	0.17	-1.09	-0.40
	2	47	-1.51	0.24	-1.98	-1.04
	3	47	-2.18	0.26	-2.69	-1.66
	4	47	-2.47	0.27	-3.00	-1.94
Placebo	1	47	-0.50	0.18	-0.85	-0.15
	2	47	-0.78	0.24	-1.26	-0.31
	3	47	-0.82	0.26	-1.33	-0.30
	4	47	-0.99	0.27	-1.52	-0.45

Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.24	0.25	-0.74	0.25	P=0.332
	2	-0.73	0.34	-1.40	-0.05	P=0.034
	3	-1.36	0.37	-2.09	-0.63	P<0.001
	4	-1.49	0.38	-2.24	-0.73	P<0.001

N = Number of Observed Subjects

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-35)

表 2.7.6.14.2.3.1- 10　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量～MMRM～ベースラインの平均 NRS スコア 6 点未満

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	1	28	-0.22	0.15	-0.53	0.08
	2	28	-1.03	0.25	-1.52	-0.54
	3	28	-1.37	0.26	-1.89	-0.85
	4	28	-1.66	0.29	-2.24	-1.08
Placebo	1	35	-0.23	0.14	-0.51	0.04
	2	35	-0.36	0.22	-0.80	0.09
	3	35	-0.65	0.24	-1.12	-0.18
	4	34	-0.76	0.26	-1.28	-0.24

Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 μg/kg	1	0.01	0.21	-0.40	0.42	P=0.960
	2	-0.68	0.33	-1.34	-0.02	P=0.044
	3	-0.72	0.35	-1.43	-0.02	P=0.044
	4	-0.90	0.39	-1.68	-0.12	P=0.025

N = Number of Observed Subjects

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score and prior treatment with Nalfurafine Hydrochloride as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: Table 14.2.1-48)

表 2.7.6.14.2.3.1- 11　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量～MMRM～ベースラインの平均 NRS スコア 6 点以上

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	1	56	-0.72	0.17	-1.06	-0.39
	2	55	-1.28	0.22	-1.71	-0.86
	3	54	-1.99	0.24	-2.47	-1.51
	4	54	-2.27	0.27	-2.80	-1.74
Placebo	1	53	-0.48	0.17	-0.83	-0.14
	2	52	-0.91	0.22	-1.36	-0.47
	3	52	-1.00	0.25	-1.49	-0.51
	4	52	-1.25	0.27	-1.80	-0.71

Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 µg/kg	1	-0.24	0.24	-0.71	0.23	P=0.312
	2	-0.37	0.31	-0.98	0.24	P=0.232
	3	-0.99	0.34	-1.66	-0.31	P=0.004
	4	-1.01	0.38	-1.77	-0.26	P=0.008

N = Number of Observed Subjects

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score and prior treatment with Nalfurafine Hydrochloride as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: Table 14.2.1-49)

2.7.6.14.2.3.2 全期間

1）NRS スコア

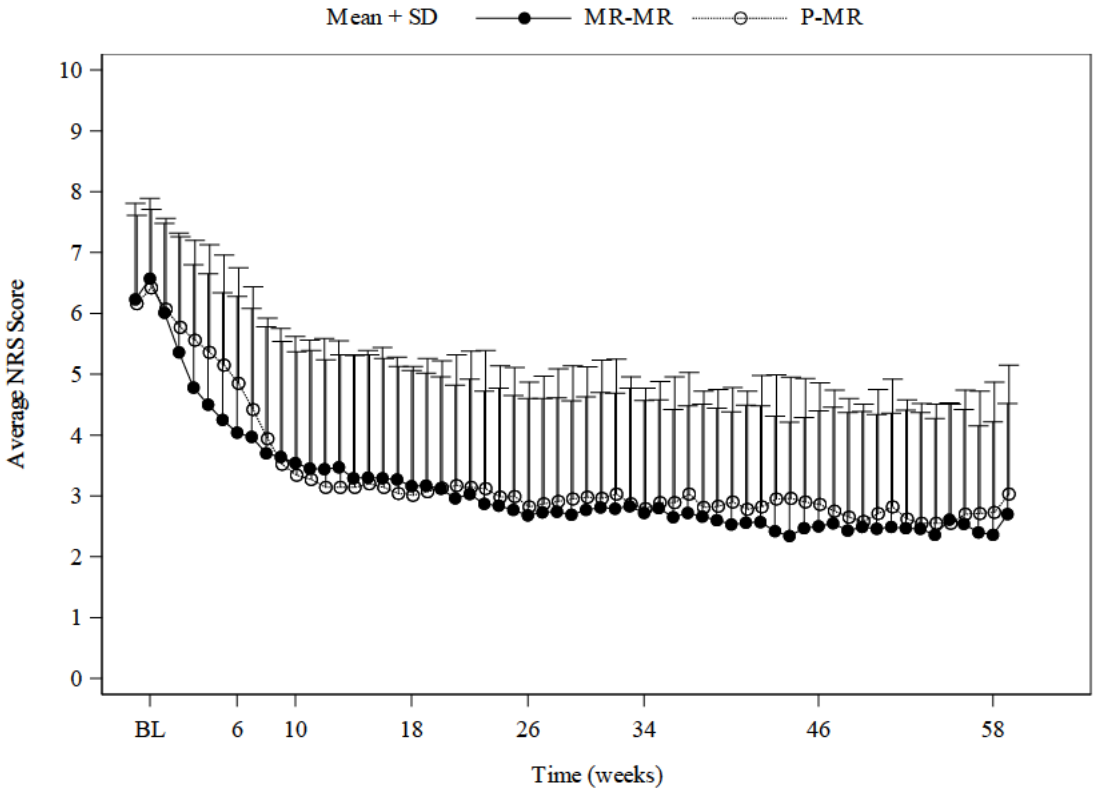
（1）平均 NRS スコア

平均 NRS スコアを算出し、結果を図 2.7.6.14.2.3.2- 1 に示した。

MR-MR 群の平均 NRS スコア（平均±標準偏差、以下同様）は、ベースライン時 6.57±1.32、6 週時 4.04±2.24、18 週時 3.16±1.90、34 週時 2.72±1.85 及び 58 週時 2.36±1.86 であり、継続投与期移行後も低下を維持した。平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、6 週時−2.53±2.38、18 週時−3.34±2.11、34 週時−3.81±2.11 及び 58 週時−4.31±2.04 であった。

P-MR 群の平均 NRS スコアは、ベースライン時 6.42±1.29、6 週時 4.85±1.90、18 週時 3.01±2.12、34 週時 2.79±1.98 及び 58 週時 2.73±2.14 であり、継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は 6 週時−1.56±1.78、18 週時−3.46±2.26、34 週時−3.64±2.15 及び 58 週時−3.68±2.22 であった。

図 2.7.6.14.2.3.2- 1　平均 NRS スコア～全期間



Number of Subjects

Time (weeks)	-1	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
MR-MR	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	79	79	79
P-MR	83	83	83	82	83	83	83	83	82	80	78	77	75	76	73	73

Time (weeks)	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
MR-MR	79	77	78	76	76	74	73	72	72	71	71	69	69	69	68	68
P-MR	73	73	72	70	72	73	73	71	72	69	69	67	69	66	66	65

Time (weeks)	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
MR-MR	68	67	67	67	67	64	66	66	66	66	65	66	66	65	66	66
P-MR	64	66	65	63	62	62	61	59	60	59	56	57	56	57	56	57

Time (weeks)	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	FW1
MR-MR	65	66	65	65	63	65	65	63	63	64	64	58	71
P-MR	57	55	56	57	56	58	57	58	56	54	53	50	74

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-6)

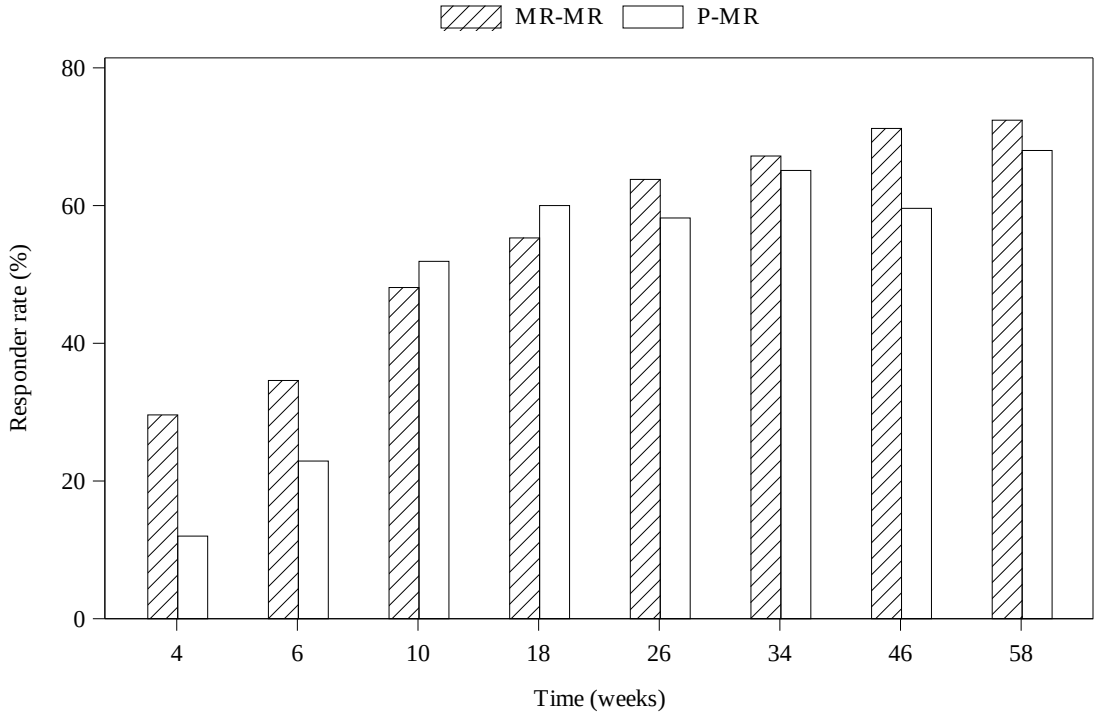
（2）平均 NRS スコアの改善率

平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−3 以下であった被験者を 3 点改善例、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−4 以下であった被験者を 4 点改善例として、それぞれの例数及び割合を算出した結果を図 2.7.6.14.2.3.2- 2 及び図 2.7.6.14.2.3.2- 3 に示した。

MR-MR 群の 3 点改善例の割合は、6 週時 34.6%、18 週時 55.3%、34 週時 67.2%及び 58 週時 72.4%、4 点改善例の割合は、6 週時 27.2%、18 週時 46.1%、34 週時 49.3%及び 58 週時 63.8%であり、NRS スコアの改善率は継続投与期移行後も 58 週時まで経時的に増加した。

P-MR 群の 3 点改善例の割合は、6 週時 22.9%、18 週時 60.0%、34 週時 65.1%及び 58 週時 68.0%、4 点改善例の割合は 6 週時 12.0%、18 週時 48.6%、34 週時 44.4%及び 58 週時 48.0%であり、NRS スコアの改善率は継続投与期移行後にさらに増加した。

図 2.7.6.14.2.3.2- 2　平均 NRS スコア改善率～全期間～3 点改善例

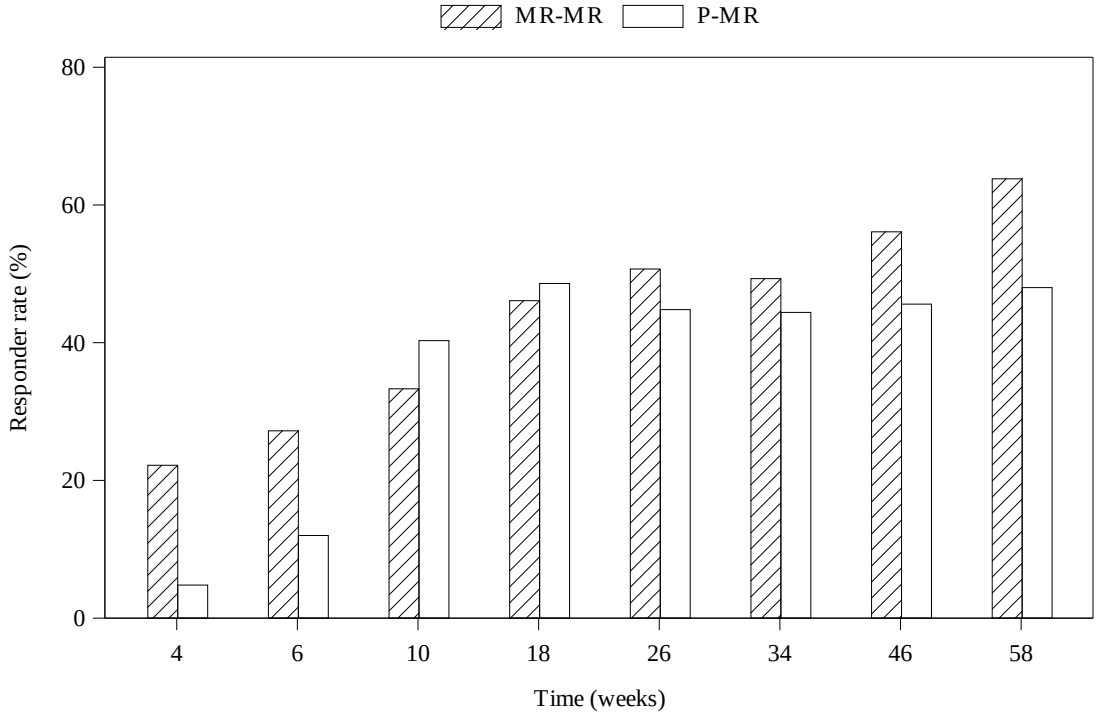


Number of Subjects

Time (weeks)	4	6	10	18	26	34	46	58
MR-MR	81	81	81	76	69	67	66	58
P-MR	83	83	77	70	67	63	57	50

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-9)

図 2.7.6.14.2.3.2- 3　平均 NRS スコア改善率～全期間～4 点改善例



Number of Subjects

Time (weeks)	4	6	10	18	26	34	46	58
MR-MR	81	81	81	76	69	67	66	58
P-MR	83	83	77	70	67	63	57	50

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-10)

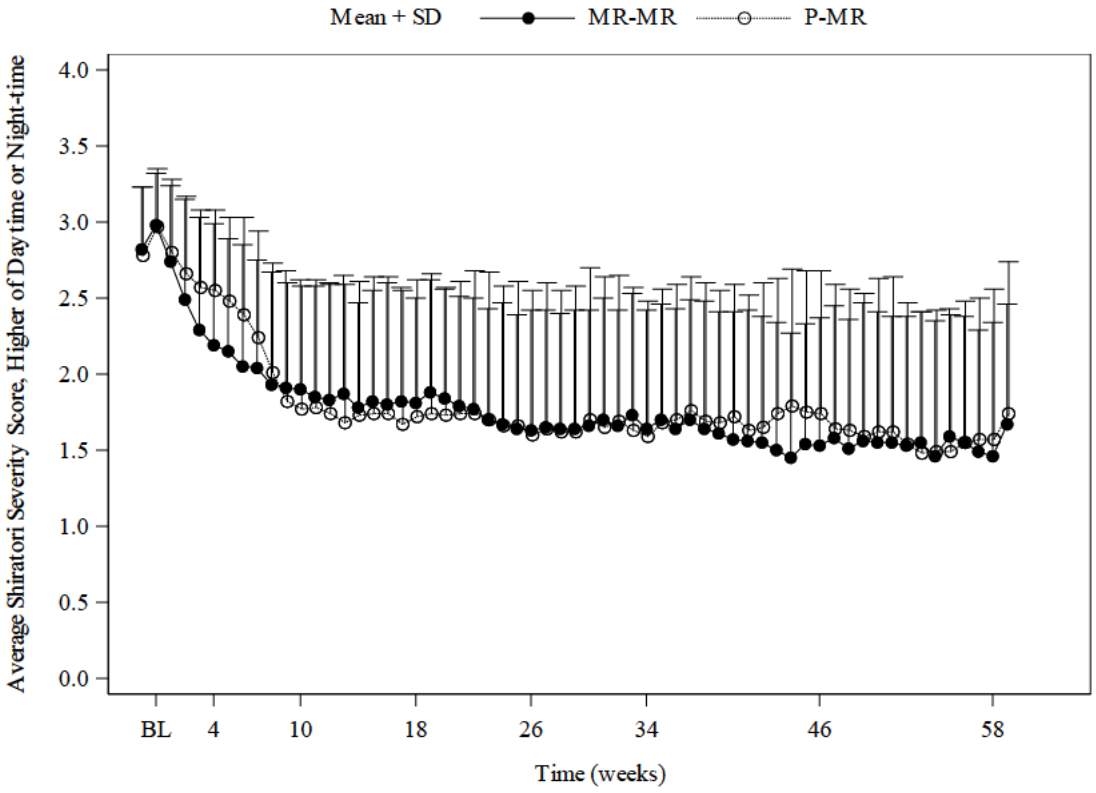
2）白取の重症度基準に基づくかゆみスコア

白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアを算出し、結果を図 2.7.6.14.2.3.2- 4 に示した。

MR-MR 群の白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア（日中・夜間いずれか高い方のスコア、平均±標準偏差、以下同様）は、ベースライン時 2.98±0.34、6 週時 2.05±0.80、18 週時 1.81±0.69、34 週時 1.64±0.78 及び 58 週時 1.46±0.88 であり、継続投与期移行後も低下を維持した。白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアのベースラインからの変化量は 6 週時−0.93±0.88、18 週時−1.14±0.78、34 週時−1.33±0.87 及び 58 週時−1.51±0.93 であった。日中のスコア及び夜間のスコアいずれも、日中・夜間いずれか高い方のスコアと同様に継続投与期移行後も低下を維持した。

P-MR 群の白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアは、ベースライン時 2.97±0.38、6 週時 2.39±0.64、18 週時 1.72±0.90、34 週時 1.59±0.89 及び 58 週時 1.57±0.99 であり、継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。白取の重症度基準に基づくかゆみスコアのベースラインからの変化量は 6 週時−0.58±0.58、18 週時−1.26±0.94、34 週時−1.41±0.92 及び 58 週時−1.42±1.02 であった。日中のスコア及び夜間のスコアいずれも、日中・夜間いずれか高い方のスコアと同様に継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。

図 2.7.6.14.2.3.2- 4　白取の重症度基準に基づくかゆみスコア～全期間



Number of Subjects

Time (weeks)	-1	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
MR-MR	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	79	79	79
P-MR	83	83	83	82	83	83	83	83	82	80	78	77	75	76	73	73

Time (weeks)	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
MR-MR	79	77	78	76	76	74	73	72	72	71	71	69	69	69	68	68
P-MR	73	73	72	70	72	73	73	71	72	69	69	67	69	66	66	65

Time (weeks)	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
MR-MR	68	67	67	67	67	64	66	66	66	66	65	66	66	65	66	66
P-MR	64	66	65	63	62	62	61	59	60	59	56	57	56	57	56	57

Time (weeks)	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	FW1
MR-MR	65	66	65	65	63	65	65	63	63	64	64	58	71
P-MR	57	55	56	57	56	58	57	58	56	54	53	50	74

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-17)

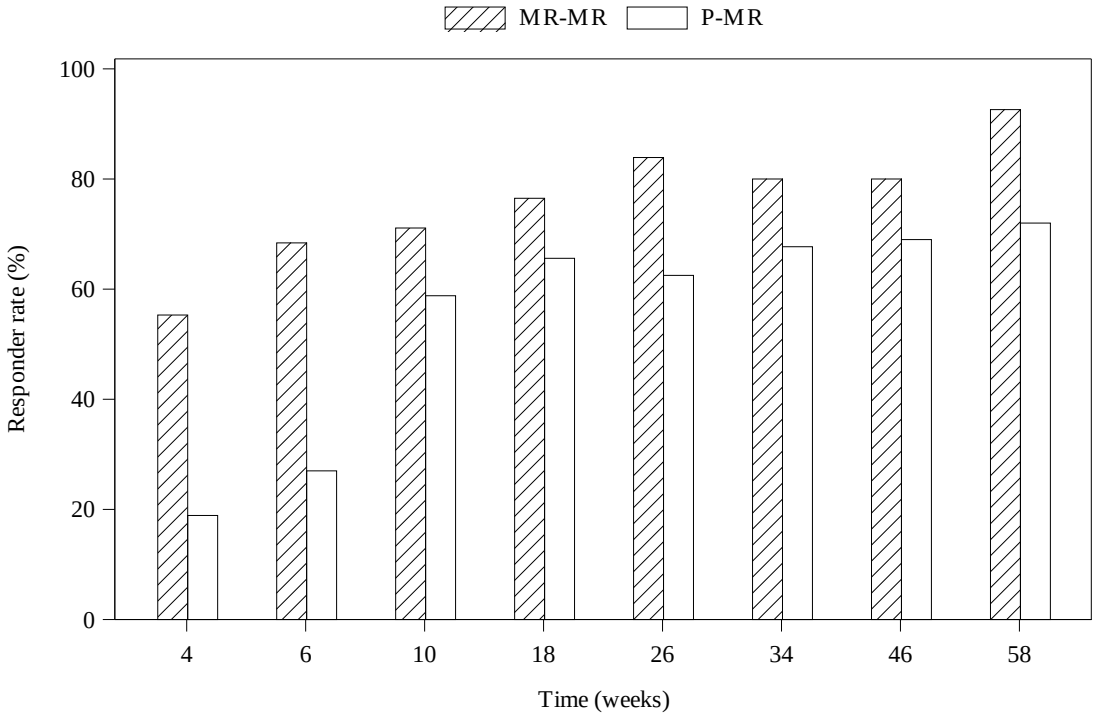
3）白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率

事後解析として、白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率を評価した。夜間の平均かゆみスコアのベースラインが 3 点（痒くて目がさめる。ひと掻きすると一応眠るが、無意識のうちに眠りながら掻く。）以上の被験者を対象に、平均かゆみスコアが 2 点（多少痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目がさめることはない。）以下となった被験者を改善例として、例数及び割合を算出した結果を図 2.7.6.14.2.3.2- 5 に示した。

MR-MR 群の夜間の平均かゆみスコア改善率は、6 週時 68.4%、18 週時 76.5%、34 週時 80.0%及び 58 週時 92.6%であり、継続投与期移行後 26 週時まで経時的に増加し、その後 58 週時まで概ね同程度で推移した。

P-MR 群の夜間の平均かゆみスコア改善率は、6 週時 27.0%、18 週時 65.6%、34 週時 67.7%及び 58 週時 72.0%であり、継続投与期移行後にさらに増加した。

図 2.7.6.14.2.3.2- 5　白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率～全期間



Number of Subjects

Time (weeks)	4	6	10	18	26	34	46	58
MR-MR	38	38	38	34	31	30	30	27
P-MR	37	37	34	32	32	31	29	25

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-59)

4）Skindex-16

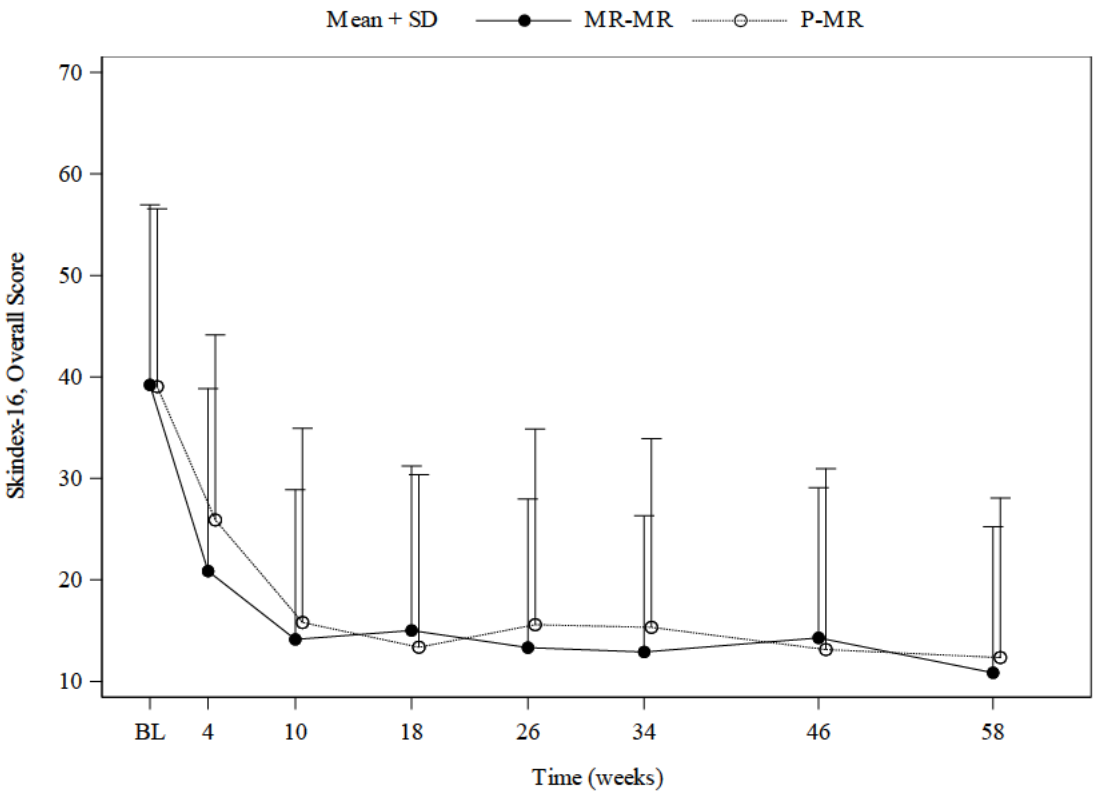
Skindex-16 スコアを算出し、結果を図 2.7.6.14.2.3.2- 6 に示した。

MR-MR 群の Skindex-16 総合スコア（平均±標準偏差、以下同様）は、ベースライン時 39.21±17.76、4 週時 20.86±18.00、18 週時 15.01±16.20、34 週時 12.89±13.42 及び 58 週時 10.84±14.40 であり、継続投与期移行後も低下を維持した。Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量は 4 週時−18.35±17.82、18 週時−24.55±20.16、34 週時−26.17±18.81 及び 58 週時−28.96±18.72 であった。また、いずれのサブスコアも継続投与期移行後も低下を維持した。

P-MR 群の Skindex-16 総合スコアは、ベースライン時 39.04±17.53、4 週時 25.90±18.23、18 週時 13.36±16.99、34 週時 15.32±18.60 及び 58 週時 12.34±15.73 であり、継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量は 4 週時

−13.14±15.28、18 週時−24.77±17.94、34 週時−23.32±18.43 及び 58 週時−26.08±18.86 であった。また、いずれのサブスコアも継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。

図 2.7.6.14.2.3.2- 6　Skindex-16 総合スコア～全期間



Number of Subjects

Time (weeks)	BL	4	10	18	26	34	46	58
MR-MR	81	81	80	76	70	67	66	64
P-MR	83	83	78	73	69	64	58	53

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-23)

5）5-D Itch Scale

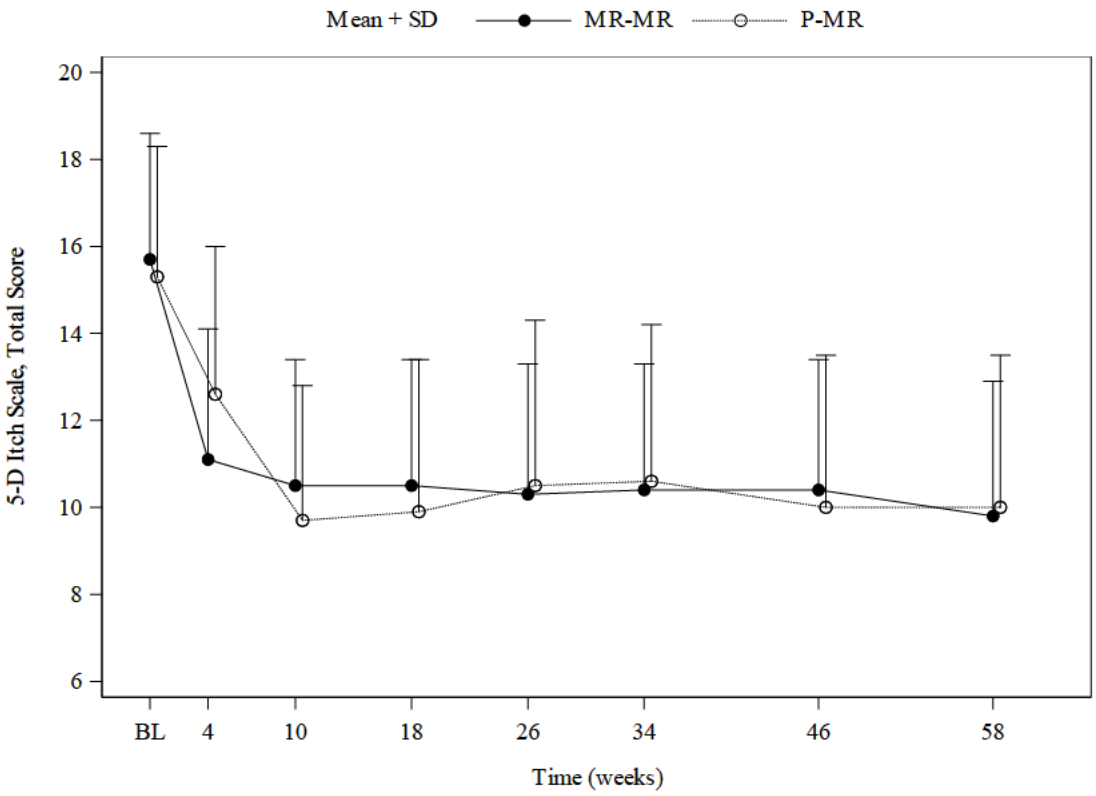
5-D Itch Scale スコアを算出し、結果を図 2.7.6.14.2.3.2- 7 に示した。

MR-MR 群の 5-D Itch Scale 合計スコア（平均±標準偏差、以下同様）は、ベースライン時 15.7±2.9、4 週時 11.1±3.0、18 週時 10.5±2.9、34 週時 10.4±2.9 及び 58 週時 9.8±3.1 であり、継続投与期移行後も低下を維持した。5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量は 4 週時−4.6±3.6、18 週時−5.3±3.6、34 週時−5.2±3.7 及び 58 週時−5.9±4.0 であった。また、いずれのコンポーネントスコアも継続投与期移行後も低下を維持した。

P-MR 群の 5-D Itch Scale 合計スコアは、ベースライン時 15.3±3.0、4 週時 12.6±3.4、18 週時 9.9±3.5、34 週時 10.6±3.6 及び 58 週時 10.0±3.5 であり、継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量は 4 週時−2.8±3.6、18

週時−5.4±4.1、34 週時−4.7±3.9 及び 58 週時−5.4±3.5 であった。また、いずれのコンポーネントスコアも継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。

図 2.7.6.14.2.3.2- 7　5-D Itch Scale 合計スコア～全期間



Number of Subjects

Time (weeks)	BL	4	10	18	26	34	46	58
MR-MR	81	81	80	76	70	67	66	64
P-MR	83	83	78	73	69	64	58	53

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-27)

6）PGIC

前観察期と比較した全般的症状の例数及び割合を算出し、結果を表 2.7.6.14.2.3.2- 1 に示した。

MR-MR 群の全般的症状は、継続投与期移行後も改善を維持し、全般的症状が「良くなった」及び「非常に良くなった」であった被験者の割合は、34 週時 32.8 及び 20.9%、58 週時 29.7 及び 29.7%であった。

P-MR 群の全般的症状は、継続投与期移行後にさらに改善し、全般的症状が「良くなった」及び「非常に良くなった」であった被験者の割合は、34 週時 40.0 及び 24.6%、58 週時 45.3 及び 24.5%であった。

表 2.7.6.14.2.3.2- 1　PGIC～全期間

Parameter: Patient Global Impression of Change

Group	Time (weeks)	N	Very much improved		Much improved		Minimally improved		No change		Minimally worse		Much worse		Very much worse	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MR-MR	4	81	11	13.6	25	30.9	26	32.1	18	22.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0
	10	80	17	21.3	26	32.5	27	33.8	9	11.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0
	18	76	15	19.7	27	35.5	23	30.3	9	11.8	2	2.6	0	0.0	0	0.0
	26	70	18	25.7	22	31.4	17	24.3	11	15.7	2	2.9	0	0.0	0	0.0
	34	67	14	20.9	22	32.8	16	23.9	12	17.9	3	4.5	0	0.0	0	0.0
	46	66	16	24.2	23	34.8	18	27.3	7	10.6	1	1.5	1	1.5	0	0.0
	58	64	19	29.7	19	29.7	18	28.1	7	10.9	1	1.6	0	0.0	0	0.0
P-MR	4	83	3	3.6	15	18.1	33	39.8	27	32.5	3	3.6	2	2.4	0	0.0
	10	78	23	29.5	25	32.1	23	29.5	6	7.7	1	1.3	0	0.0	0	0.0
	18	73	26	35.6	22	30.1	16	21.9	6	8.2	2	2.7	0	0.0	1	1.4
	26	69	18	26.1	22	31.9	19	27.5	5	7.2	4	5.8	1	1.4	0	0.0
	34	65	16	24.6	26	40.0	14	21.5	7	10.8	2	3.1	0	0.0	0	0.0
	46	58	14	24.1	22	37.9	15	25.9	5	8.6	0	0.0	2	3.4	0	0.0
	58	53	13	24.5	24	45.3	11	20.8	4	7.5	0	0.0	1	1.9	0	0.0

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-33)

2.7.6.14.2.4 安全性

1）有害事象

（1）二重盲検期

二重盲検期の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.14.2.4- 1 及び表 2.7.6.14.2.4- 2 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群 47.2%（42/89 例）及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 56.2%（50/89 例）であり、有害事象の発現率に群間差は認められなかった（Fisher の正確検定、P=0.293）。MR13A9 0.5 μg/kg 群で認められた主な有害事象は、「シャント狭窄」（プラセボ群 4.5%及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 7.9%、以下同順）、「発熱」（3.4%及び 4.5%）、「便秘」（1.1%及び 4.5%）、「上咽頭炎」（2.2%及び 3.4%）、「ワクチン接種合併症」（2.2%及び 3.4%）、「嘔吐」（0.0%及び 3.4%）、「背部痛」（0.0%及び 3.4%）、「シャント閉塞」（0.0%及び 3.4%）及び「血圧低下」（2.2%及び 3.4%）であった。

副作用の発現率は、プラセボ群 3.4%（3/89 例）及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 14.6%（13/89 例）であり、MR13A9 0.5 μg/kg 群で副作用が多く認められた（Fisher の正確検定、P=0.015）。MR13A9 0.5 μg/kg 群で認められた主な副作用は、「便秘」（プラセボ群 0.0%及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 4.5%、以下同順）及び「血圧低下」（1.1%及び 2.2%）であった。

有害事象の程度別の発現状況は、軽度がプラセボ群 81 件及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 82 件、中等度がプラセボ群 11 件及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 17 件、高度がプラセボ群 3 件及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 0 件であった。程度が高度であった事象は、プラセボ群の「菌血症」、「うっ血性心不全」及び「皮膚潰瘍」であった。副作用の程度別の発現状況は、軽度がプラセボ群 6 件及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 19 件であり、中等度及び高度の副作用は認められなかった。

性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無、並びに前観察期に生じた特定の徴候又は症状の有無の部分集団ごとの各群の有害事象及び副作用発現率は、部分集団間でおおむね同程度であった。

表 2.7.6.14.2.4- 1　有害事象の発現状況～二重盲検期

Primary SOC, PT	MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
	n	%	n	%
N	89	---	89	---
Any Adverse Events	50	56.2	42	47.2
感染症および寄生虫症	7	7.9	15	16.9
上咽頭炎	3	3.4	2	2.2
胃腸炎	1	1.1	1	1.1
憩室炎	1	1.1	0	0.0
外耳炎	1	1.1	0	0.0
足部白癬	1	1.1	0	0.0
肺炎	0	0.0	3	3.4
歯周炎	0	0.0	2	2.2
化膿	0	0.0	2	2.2
菌血症	0	0.0	1	1.1
気管支炎	0	0.0	1	1.1
結膜炎	0	0.0	1	1.1
皮膚真菌感染	0	0.0	1	1.1
咽頭炎	0	0.0	1	1.1
皮膚感染	0	0.0	1	1.1
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0.0	1	1.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	1	1.1
慢性骨髄性白血病	0	0.0	1	1.1
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1	1.1
播種性血管内凝固	0	0.0	1	1.1
内分泌障害	0	0.0	1	1.1
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0.0	1	1.1
代謝および栄養障害	2	2.2	3	3.4
低血糖	1	1.1	1	1.1
食欲減退	1	1.1	0	0.0
高カルシウム血症	0	0.0	1	1.1
高リン酸塩血症	0	0.0	1	1.1
精神障害	1	1.1	0	0.0
不安	1	1.1	0	0.0
神経系障害	7	7.9	6	6.7
頭痛	2	2.2	0	0.0
傾眠	1	1.1	1	1.1
感覚鈍麻	1	1.1	0	0.0
意識消失	1	1.1	0	0.0
ヘルペス後神経痛	1	1.1	0	0.0
失神	1	1.1	0	0.0
ミオクロニーてんかん	1	1.1	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	3	3.4
脳幹梗塞	0	0.0	1	1.1
一過性脳虚血発作	0	0.0	1	1.1
耳および迷路障害	1	1.1	0	0.0
耳鳴	1	1.1	0	0.0
心臓障害	1	1.1	3	3.4
動悸	1	1.1	0	0.0
うっ血性心不全	0	0.0	2	2.2
冠動脈狭窄	0	0.0	1	1.1
血管障害	3	3.4	2	2.2
大動脈狭窄	1	1.1	0	0.0
ほてり	1	1.1	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 1　有害事象の発現状況～二重盲検期（続き）

	MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
内出血	0	0.0	1	1.1
透析低血圧	0	0.0	1	1.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3.4	5	5.6
咳嗽	1	1.1	1	1.1
呼吸困難	1	1.1	0	0.0
胸膜炎	1	1.1	0	0.0
喀血	0	0.0	1	1.1
湿性咳嗽	0	0.0	1	1.1
呼吸窮迫	0	0.0	1	1.1
口腔咽頭痛	0	0.0	1	1.1
胃腸障害	18	20.2	7	7.9
便秘	4	4.5	1	1.1
嘔吐	3	3.4	0	0.0
下痢	2	2.2	3	3.4
悪心	2	2.2	1	1.1
腹部不快感	2	2.2	0	0.0
胃食道逆流性疾患	2	2.2	0	0.0
大腸ポリープ	1	1.1	1	1.1
腹痛	1	1.1	0	0.0
慢性胃炎	1	1.1	0	0.0
胃ポリープ	1	1.1	0	0.0
血便排泄	1	1.1	0	0.0
血栓性痔核	1	1.1	0	0.0
肛門脱	1	1.1	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	1	1.1
消化不良	0	0.0	1	1.1
裂孔ヘルニア	0	0.0	1	1.1
歯痛	0	0.0	1	1.1
肝胆道系障害	1	1.1	0	0.0
胆嚢炎	1	1.1	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	7	7.9	6	6.7
皮膚嚢腫	2	2.2	0	0.0
皮膚びらん	1	1.1	1	1.1
皮膚潰瘍	1	1.1	1	1.1
血性水疱	1	1.1	0	0.0
冷汗	1	1.1	0	0.0
接触皮膚炎	1	1.1	0	0.0
湿疹	0	0.0	2	2.2
皮下出血	0	0.0	1	1.1
過角化	0	0.0	1	1.1
皮膚剥脱	0	0.0	1	1.1
筋骨格系および結合組織障害	9	10.1	8	9.0
背部痛	3	3.4	0	0.0
筋肉痛	2	2.2	3	3.4
四肢痛	1	1.1	2	2.2
関節痛	1	1.1	1	1.1
筋痙縮	1	1.1	0	0.0
筋骨格硬直	1	1.1	0	0.0
筋力低下	0	0.0	1	1.1
結節性変形性関節症	0	0.0	1	1.1
関節周囲炎	0	0.0	1	1.1
弾発指	0	0.0	1	1.1

表 2.7.6.14.2.4- 1　有害事象の発現状況～二重盲検期（続き）

	MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
一般・全身障害および投与部位の状態	10	11.2	3	3.4
発熱	4	4.5	3	3.4
倦怠感	2	2.2	0	0.0
異常感	1	1.1	0	0.0
歩行障害	1	1.1	0	0.0
腋窩痛	1	1.1	0	0.0
ワクチン接種部位疼痛	1	1.1	0	0.0
胸部不快感	0	0.0	1	1.1
臨床検査	5	5.6	3	3.4
血圧低下	3	3.4	2	2.2
血中プロラクチン増加	1	1.1	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1.1	0	0.0
Ｃ－反応性蛋白増加	1	1.1	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	1.1	0	0.0
国際標準比増加	0	0.0	1	1.1
傷害、中毒および処置合併症	13	14.6	12	13.5
シャント狭窄	7	7.9	4	4.5
ワクチン接種合併症	3	3.4	2	2.2
シャント閉塞	3	3.4	0	0.0
挫傷	1	1.1	1	1.1
筋損傷	1	1.1	0	0.0
皮膚擦過傷	0	0.0	3	3.4
転倒	0	0.0	1	1.1
爪裂離	0	0.0	1	1.1
ワクチン接種後症候群	0	0.0	1	1.1
皮下血腫	0	0.0	1	1.1
創傷	0	0.0	1	1.1
動静脈瘻部位合併症	0	0.0	1	1.1
シャント瘤	0	0.0	1	1.1

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 23.1.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-19)

表 2.7.6.14.2.4- 2　副作用の発現状況～二重盲検期

Primary SOC, PT	MR13A9 0.5 μg/kg n	MR13A9 0.5 μg/kg %	Placebo n	Placebo %
N	89	---	89	---
Any Adverse Drug Reactions	13	14.6	3	3.4
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	0	0.0	0	0.0
憩室炎	0	0.0	0	0.0
外耳炎	0	0.0	0	0.0
足部白癬	0	0.0	0	0.0
肺炎	0	0.0	0	0.0
歯周炎	0	0.0	0	0.0
化膿	0	0.0	0	0.0
菌血症	0	0.0	0	0.0
気管支炎	0	0.0	0	0.0
結膜炎	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	0	0.0	0	0.0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	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）	0	0.0	0	0.0
慢性骨髄性白血病	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0
播種性血管内凝固	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	0	0.0	0	0.0
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0
低血糖	0	0.0	0	0.0
食欲減退	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	0	0.0	0	0.0
高リン酸塩血症	0	0.0	0	0.0
精神障害	0	0.0	0	0.0
不安	0	0.0	0	0.0
神経系障害	2	2.2	2	2.2
頭痛	1	1.1	0	0.0
傾眠	1	1.1	1	1.1
感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0
意識消失	0	0.0	0	0.0
ヘルペス後神経痛	0	0.0	0	0.0
失神	0	0.0	0	0.0
ミオクロニーてんかん	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	1	1.1
脳幹梗塞	0	0.0	0	0.0
一過性脳虚血発作	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0
耳鳴	0	0.0	0	0.0
心臓障害	0	0.0	0	0.0
動悸	0	0.0	0	0.0
うっ血性心不全	0	0.0	0	0.0
冠動脈狭窄	0	0.0	0	0.0
血管障害	1	1.1	0	0.0
大動脈狭窄	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	1.1	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 2　副作用の発現状況～二重盲検期（続き）

	MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
内出血	0	0.0	0	0.0
透析低血圧	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0
咳嗽	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	0	0.0	0	0.0
胸膜炎	0	0.0	0	0.0
喀血	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	0	0.0	0	0.0
呼吸窮迫	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	7	7.9	0	0.0
便秘	4	4.5	0	0.0
嘔吐	1	1.1	0	0.0
下痢	0	0.0	0	0.0
悪心	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	1	1.1	0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	1.1	0	0.0
大腸ポリープ	0	0.0	0	0.0
腹痛	1	1.1	0	0.0
慢性胃炎	0	0.0	0	0.0
胃ポリープ	0	0.0	0	0.0
血便排泄	0	0.0	0	0.0
血栓性痔核	0	0.0	0	0.0
肛門脱	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0
消化不良	0	0.0	0	0.0
裂孔ヘルニア	0	0.0	0	0.0
歯痛	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0
胆嚢炎	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1.1	0	0.0
皮膚嚢腫	0	0.0	0	0.0
皮膚びらん	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	0	0.0	0	0.0
血性水疱	0	0.0	0	0.0
冷汗	1	1.1	0	0.0
接触皮膚炎	0	0.0	0	0.0
湿疹	0	0.0	0	0.0
皮下出血	0	0.0	0	0.0
過角化	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	1.1
背部痛	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	0	0.0
四肢痛	0	0.0	0	0.0
関節痛	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	0	0.0	0	0.0
筋力低下	0	0.0	1	1.1
結節性変形性関節症	0	0.0	0	0.0
関節周囲炎	0	0.0	0	0.0
弾発指	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 2　副作用の発現状況～二重盲検期（続き）

Primary SOC, PT	MR13A9 0.5 µg/kg n	MR13A9 0.5 µg/kg %	Placebo n	Placebo %
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2.2	0	0.0
発熱	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	1.1	0	0.0
異常感	1	1.1	0	0.0
歩行障害	0	0.0	0	0.0
腋窩痛	0	0.0	0	0.0
ワクチン接種部位疼痛	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	0	0.0	0	0.0
臨床検査	4	4.5	1	1.1
血圧低下	2	2.2	1	1.1
血中プロラクチン増加	1	1.1	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1.1	0	0.0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	1.1	0	0.0
国際標準比増加	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0
シャント狭窄	0	0.0	0	0.0
ワクチン接種合併症	0	0.0	0	0.0
シャント閉塞	0	0.0	0	0.0
挫傷	0	0.0	0	0.0
筋損傷	0	0.0	0	0.0
皮膚擦過傷	0	0.0	0	0.0
転倒	0	0.0	0	0.0
爪裂離	0	0.0	0	0.0
ワクチン接種後症候群	0	0.0	0	0.0
皮下血腫	0	0.0	0	0.0
創傷	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻部位合併症	0	0.0	0	0.0
シャント瘤	0	0.0	0	0.0

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 23.1.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-20)

（2）全期間

全期間の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.14.2.4- 3 及び表 2.7.6.14.2.4- 4 に示した。

有害事象の発現率は、P-MR 群 98.8%（82/83 例）及び MR-MR 群 96.5%（82/85 例）であった。いずれかの投与群で 15%以上に認められた有害事象は、「発熱」（P-MR 群 22.9%及び MR-MR 群 18.8%、以下同順）、「挫傷」（8.4%及び 17.6%）、「ワクチン接種合併症」（14.5%及び 16.5%）、「上咽頭炎」（18.1%及び 15.3%）、「シャント狭窄」（16.9%及び 15.3%）及び「下痢」（21.7%及び 12.9%）であった。

副作用の発現率は、P-MR 群 13.3%（11/83 例）及び MR-MR 群 18.8%（16/85 例）であった。いずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用は、「便秘」（0.0%及び 4.7%）、「傾眠」（2.4%及び 2.4%）及び「浮動性めまい」（2.4%及び 1.2%）であった。

有害事象の程度別の発現状況は、軽度が P-MR 群 570 件及び MR-MR 群 553 件、中等度が P-MR 群 93 件及び MR-MR 群 76 件、高度が P-MR 群 11 件及び MR-MR 群 9 件であった。程度が高度であった事象は、P-MR 群では、「肺炎」、「敗血症」、「結核」、「てんかん重積

状態」、「冠動脈狭窄」、「末梢動脈閉塞性疾患」、「誤嚥」、「誤嚥性肺炎」、「呼吸不全」、「吐血」及び「皮膚潰瘍」各 1 件、MR-MR 群では、「急性心筋梗塞」2 件、「蜂巣炎」、「シャント感染」、「虫垂炎」、「アナフィラキシーショック」、「発作性房室ブロック」、「皮膚潰瘍」及び「熱傷」各 1 件であった。

副作用の程度別の発現状況は、軽度が P-MR 群 13 件及び MR-MR 群 22 件、中等度が P-MR 群 2 件及び MR-MR 群 0 件であり、高度の副作用は認められなかった。発現時期別の有害事象の発現状況は、6 週時までが P-MR 群 44.6%及び MR-MR 群 54.1%（以下同順）、12 週時までが 77.1%及び 75.3%、12 週時から 24 週時までが 68.4%及び 68.7%、24 週時から 36 週時までが 74.3%及び 65.3%、36 週時から 48 週時までが 68.3%及び 71.4%、48 週時以降が 62.1%及び 72.9%であった。発現時期別の副作用の発現状況は、6 週時までが P-MR 群 2.4%及び MR-MR 群 11.8%（以下同順）、12 週時までが 9.6%及び 14.1%、12 週時から 24 週時までが 2.6%及び 4.8%、24 週時から 36 週時までが 1.4%及び 1.3%、36 週時から 48 週時までが 0.0%及び 1.4%、48 週時以降が 0.0%及び 0.0%であった。

有害事象はいずれの期間でも同程度の発現が認められ、副作用は MR13A9 投与早期の発現が多かった。遅発的に発現し臨床的に問題となる有害事象及び副作用はなかった。

表 2.7.6.14.2.4- 3　有害事象の発現状況～全期間

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
Any Adverse Events	82	96.5	82	98.8
感染症および寄生虫症	46	54.1	41	49.4
上咽頭炎	13	15.3	15	18.1
胃腸炎	6	7.1	3	3.6
毛包炎	3	3.5	3	3.6
ＣＯＶＩＤ－１９	3	3.5	2	2.4
蜂巣炎	3	3.5	1	1.2
足部白癬	2	2.4	4	4.8
気管支炎	2	2.4	1	1.2
膀胱炎	2	2.4	1	1.2
爪の皮膚糸状菌症	2	2.4	1	1.2
咽頭炎	2	2.4	1	1.2
シャント感染	2	2.4	1	1.2
ウイルス性胃腸炎	2	2.4	0	0.0
外耳炎	2	2.4	0	0.0
耳下腺炎	2	2.4	0	0.0
上気道感染	2	2.4	0	0.0
口腔ヘルペス	2	2.4	0	0.0
歯周炎	1	1.2	4	4.8
歯肉炎	1	1.2	1	1.2
鼻炎	1	1.2	1	1.2
尿路感染	1	1.2	1	1.2
ヘリコバクター感染	1	1.2	1	1.2
腎嚢胞感染	1	1.2	1	1.2
白癬感染	1	1.2	1	1.2
虫垂炎	1	1.2	0	0.0
憩室炎	1	1.2	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 3　有害事象の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
単純ヘルペス	1	1.2	0	0.0
膿疱	1	1.2	0	0.0
急性腎盂腎炎	1	1.2	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	1.2	0	0.0
肛門膿瘍	1	1.2	0	0.0
仮性動脈瘤感染	1	1.2	0	0.0
肺炎	0	0.0	8	9.6
化膿	0	0.0	3	3.6
菌血症	0	0.0	2	2.4
結膜炎	0	0.0	2	2.4
麦粒腫	0	0.0	2	2.4
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	1	1.2
帯状疱疹	0	0.0	1	1.2
感染	0	0.0	1	1.2
爪囲炎	0	0.0	1	1.2
腎盂腎炎	0	0.0	1	1.2
膿皮症	0	0.0	1	1.2
敗血症	0	0.0	1	1.2
皮膚感染	0	0.0	1	1.2
結核	0	0.0	1	1.2
移植片感染	0	0.0	1	1.2
胆道感染	0	0.0	1	1.2
医療機器関連感染	0	0.0	1	1.2
感染性皮膚嚢腫	0	0.0	1	1.2
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）	5	5.9	4	4.8
皮膚乳頭腫	1	1.2	1	1.2
十二指腸の良性新生物	1	1.2	0	0.0
新生物	1	1.2	0	0.0
腎癌	1	1.2	0	0.0
脂漏性角化症	1	1.2	0	0.0
慢性骨髄性白血病	0	0.0	1	1.2
胃癌	0	0.0	1	1.2
腎明細胞癌	0	0.0	1	1.2
血液およびリンパ系障害	4	4.7	8	9.6
鉄欠乏性貧血	1	1.2	4	4.8
腎性貧血	1	1.2	4	4.8
貧血	1	1.2	0	0.0
大球性貧血	1	1.2	0	0.0
播種性血管内凝固	0	0.0	1	1.2
免疫性血小板減少症	0	0.0	1	1.2
免疫系障害	4	4.7	3	3.6
季節性アレルギー	1	1.2	2	2.4
造影剤アレルギー	1	1.2	1	1.2
アナフィラキシーショック	1	1.2	0	0.0
造影剤反応	1	1.2	0	0.0
内分泌障害	4	4.7	2	2.4
続発性副甲状腺機能亢進症	2	2.4	1	1.2
甲状腺機能低下症	2	2.4	0	0.0
副腎機能不全	1	1.2	0	0.0
高プロラクチン血症	0	0.0	1	1.2
代謝および栄養障害	20	23.5	19	22.9
糖尿病	5	5.9	5	6.0

表 2.7.6.14.2.4- 3　有害事象の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
高カリウム血症	4	4.7	1	1.2
食欲減退	3	3.5	3	3.6
高リン酸塩血症	3	3.5	2	2.4
低血糖	3	3.5	2	2.4
痛風	2	2.4	1	1.2
低カルニチン血症	2	2.4	0	0.0
高コレステロール血症	1	1.2	1	1.2
亜鉛欠乏	1	1.2	1	1.2
脂質異常症	1	1.2	1	1.2
高血糖	1	1.2	0	0.0
低亜鉛血症	1	1.2	0	0.0
高カルシウム血症	0	0.0	1	1.2
高尿酸血症	0	0.0	1	1.2
低カリウム血症	0	0.0	1	1.2
低リン酸血症	0	0.0	1	1.2
低蛋白血症	0	0.0	1	1.2
血液量減少症	0	0.0	1	1.2
ビタミンK欠乏	0	0.0	1	1.2
高脂血症	0	0.0	1	1.2
精神障害	8	9.4	9	10.8
不眠症	5	5.9	6	7.2
譫妄	1	1.2	1	1.2
不安	1	1.2	0	0.0
易刺激性	1	1.2	0	0.0
幻覚	0	0.0	1	1.2
初期不眠症	0	0.0	1	1.2
神経系障害	20	23.5	33	39.8
頭痛	6	7.1	10	12.0
浮動性めまい	5	5.9	9	10.8
感覚鈍麻	2	2.4	4	4.8
傾眠	2	2.4	4	4.8
下肢静止不能症候群	2	2.4	2	2.4
意識消失	1	1.2	2	2.4
失神	1	1.2	2	2.4
脳梗塞	1	1.2	1	1.2
起立不耐性	1	1.2	1	1.2
頚腕症候群	1	1.2	0	0.0
ジスキネジア	1	1.2	0	0.0
片頭痛	1	1.2	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	1.2	0	0.0
ヘルペス後神経痛	1	1.2	0	0.0
ミオクロニーてんかん	1	1.2	0	0.0
神経痛	0	0.0	3	3.6
脳幹梗塞	0	0.0	1	1.2
頚動脈狭窄	0	0.0	1	1.2
てんかん	0	0.0	1	1.2
錯感覚	0	0.0	1	1.2
てんかん重積状態	0	0.0	1	1.2
一過性脳虚血発作	0	0.0	1	1.2
ラクナ梗塞	0	0.0	1	1.2
眼障害	10	11.8	11	13.3
白内障	2	2.4	3	3.6

表 2.7.6.14.2.4- 3　有害事象の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
アレルギー性結膜炎	2	2.4	2	2.4
結膜出血	2	2.4	1	1.2
黄斑線維症	2	2.4	0	0.0
ドライアイ	1	1.2	2	2.4
流涙増加	1	1.2	0	0.0
網膜出血	1	1.2	0	0.0
加齢黄斑変性	1	1.2	0	0.0
霰粒腫	0	0.0	1	1.2
糖尿病網膜症	0	0.0	1	1.2
複視	0	0.0	1	1.2
黄斑浮腫	0	0.0	1	1.2
網膜裂孔	0	0.0	1	1.2
耳および迷路障害	7	8.2	0	0.0
回転性めまい	4	4.7	0	0.0
耳鳴	1	1.2	0	0.0
頭位性回転性めまい	1	1.2	0	0.0
耳不快感	1	1.2	0	0.0
突発性難聴	1	1.2	0	0.0
心臓障害	13	15.3	10	12.0
急性心筋梗塞	2	2.4	1	1.2
不安定狭心症	2	2.4	1	1.2
動悸	2	2.4	1	1.2
心室性期外収縮	2	2.4	0	0.0
冠動脈狭窄	1	1.2	2	2.4
狭心症	1	1.2	1	1.2
心房細動	1	1.2	1	1.2
急性心不全	1	1.2	0	0.0
期外収縮	1	1.2	0	0.0
洞性頻脈	1	1.2	0	0.0
上室性期外収縮	1	1.2	0	0.0
発作性房室ブロック	1	1.2	0	0.0
心機能障害	1	1.2	0	0.0
徐脈	0	0.0	1	1.2
心不全	0	0.0	1	1.2
うっ血性心不全	0	0.0	1	1.2
心筋虚血	0	0.0	1	1.2
血管障害	16	18.8	19	22.9
透析低血圧	3	3.5	9	10.8
末梢動脈閉塞性疾患	3	3.5	3	3.6
内出血	3	3.5	1	1.2
高血圧	2	2.4	1	1.2
血管痛	2	2.4	1	1.2
低血圧	1	1.2	3	3.6
血腫	1	1.2	1	1.2
起立性低血圧	1	1.2	1	1.2
大動脈狭窄	1	1.2	0	0.0
末梢冷感	1	1.2	0	0.0
アテローム塞栓症	1	1.2	0	0.0
ほてり	0	0.0	1	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	9.4	15	18.1
口腔咽頭痛	1	1.2	4	4.8
鼻漏	1	1.2	2	2.4

表 2.7.6.14.2.4- 3　有害事象の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
咳嗽	1	1.2	1	1.2
発声障害	1	1.2	0	0.0
呼吸困難	1	1.2	0	0.0
鼻閉	1	1.2	0	0.0
咳喘息	1	1.2	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	1.2	0	0.0
誤嚥	0	0.0	2	2.4
上気道の炎症	0	0.0	2	2.4
喘息	0	0.0	1	1.2
喀血	0	0.0	1	1.2
胸水	0	0.0	1	1.2
誤嚥性肺炎	0	0.0	1	1.2
湿性咳嗽	0	0.0	1	1.2
呼吸窮迫	0	0.0	1	1.2
呼吸不全	0	0.0	1	1.2
アレルギー性鼻炎	0	0.0	1	1.2
睡眠時無呼吸症候群	0	0.0	1	1.2
喀痰増加	0	0.0	1	1.2
胃腸障害	44	51.8	39	47.0
便秘	12	14.1	8	9.6
下痢	11	12.9	18	21.7
嘔吐	8	9.4	3	3.6
悪心	7	8.2	5	6.0
腹部不快感	3	3.5	2	2.4
胃食道逆流性疾患	3	3.5	2	2.4
大腸ポリープ	3	3.5	2	2.4
歯痛	2	2.4	2	2.4
上腹部痛	2	2.4	1	1.2
胃炎	2	2.4	0	0.0
肛門脱	2	2.4	0	0.0
痔核	1	1.2	5	6.0
齲歯	1	1.2	2	2.4
慢性胃炎	1	1.2	1	1.2
腸炎	1	1.2	1	1.2
軟便	1	1.2	1	1.2
胃ポリープ	1	1.2	0	0.0
胃腸出血	1	1.2	0	0.0
血便排泄	1	1.2	0	0.0
血栓性痔核	1	1.2	0	0.0
胃酸過多	1	1.2	0	0.0
鼠径ヘルニア	1	1.2	0	0.0
歯周病	1	1.2	0	0.0
流涎過多	1	1.2	0	0.0
憩室穿孔	1	1.2	0	0.0
口唇血腫	1	1.2	0	0.0
腹痛	0	0.0	3	3.6
消化不良	0	0.0	2	2.4
裂孔ヘルニア	0	0.0	2	2.4
腹部膨満	0	0.0	1	1.2
虚血性大腸炎	0	0.0	1	1.2
出血性腸憩室	0	0.0	1	1.2
胃潰瘍	0	0.0	1	1.2

表 2.7.6.14.2.4- 3　有害事象の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
出血性胃潰瘍	0	0.0	1	1.2
吐血	0	0.0	1	1.2
膵炎	0	0.0	1	1.2
肛門周囲痛	0	0.0	1	1.2
直腸炎	0	0.0	1	1.2
口内炎	0	0.0	1	1.2
肝胆道系障害	4	4.7	5	6.0
急性胆管炎	1	1.2	1	1.2
胆嚢炎	1	1.2	0	0.0
急性胆嚢炎	1	1.2	0	0.0
胆石症	1	1.2	0	0.0
肝機能異常	0	0.0	2	2.4
肝硬変	0	0.0	1	1.2
胆嚢ポリープ	0	0.0	1	1.2
肝損傷	0	0.0	1	1.2
胆道閉塞	0	0.0	1	1.2
皮膚および皮下組織障害	30	35.3	35	42.2
湿疹	6	7.1	7	8.4
過角化	5	5.9	3	3.6
接触皮膚炎	4	4.7	3	3.6
皮膚剥脱	3	3.5	4	4.8
皮脂欠乏性湿疹	2	2.4	2	2.4
皮膚びらん	2	2.4	2	2.4
皮膚嚢腫	2	2.4	1	1.2
皮膚潰瘍	2	2.4	1	1.2
薬疹	2	2.4	0	0.0
発疹	2	2.4	0	0.0
蕁麻疹	2	2.4	0	0.0
皮膚乾燥	1	1.2	3	3.6
皮膚炎	1	1.2	2	2.4
水疱	1	1.2	1	1.2
嵌入爪	1	1.2	1	1.2
脂漏性皮膚炎	1	1.2	1	1.2
手皮膚炎	1	1.2	1	1.2
円形脱毛症	1	1.2	0	0.0
血性水疱	1	1.2	0	0.0
乾癬	1	1.2	0	0.0
痂皮	1	1.2	0	0.0
皮膚亀裂	1	1.2	0	0.0
皮膚灼熱感	1	1.2	0	0.0
褥瘡性潰瘍	0	0.0	2	2.4
紅斑	0	0.0	2	2.4
皮下出血	0	0.0	2	2.4
アレルギー性そう痒症	0	0.0	2	2.4
ざ瘡	0	0.0	1	1.2
神経皮膚炎	0	0.0	1	1.2
紅斑性皮疹	0	0.0	1	1.2
丘疹性皮疹	0	0.0	1	1.2
爪床出血	0	0.0	1	1.2
糖尿病性足病変	0	0.0	1	1.2
筋骨格系および結合組織障害	41	48.2	34	41.0
背部痛	11	12.9	10	12.0

表 2.7.6.14.2.4- 3　有害事象の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
四肢痛	9	10.6	8	9.6
関節痛	8	9.4	6	7.2
筋肉痛	4	4.7	9	10.8
関節炎	3	3.5	1	1.2
頚部脊柱管狭窄症	3	3.5	0	0.0
筋骨格硬直	3	3.5	0	0.0
変形性関節症	2	2.4	1	1.2
腰部脊柱管狭窄症	2	2.4	0	0.0
骨粗鬆症	2	2.4	0	0.0
頚部痛	1	1.2	2	2.4
筋痙縮	1	1.2	1	1.2
関節周囲炎	1	1.2	1	1.2
椎間板突出	1	1.2	1	1.2
側腹部痛	1	1.2	0	0.0
出血性関節症	1	1.2	0	0.0
変形性脊椎症	1	1.2	0	0.0
顎関節症候群	1	1.2	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	1.2	0	0.0
尾骨痛	0	0.0	1	1.2
鼡径部痛	0	0.0	1	1.2
関節滲出液	0	0.0	1	1.2
筋骨格痛	0	0.0	1	1.2
結節性変形性関節症	0	0.0	1	1.2
骨壊死	0	0.0	1	1.2
足底筋膜炎	0	0.0	1	1.2
弾発指	0	0.0	1	1.2
脊椎炎	0	0.0	1	1.2
脊柱管狭窄症	0	0.0	1	1.2
腎および尿路障害	4	4.7	0	0.0
血尿	2	2.4	0	0.0
出血性膀胱炎	1	1.2	0	0.0
夜間頻尿	1	1.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	3	3.6
女性化乳房	0	0.0	1	1.2
乳頭痛	0	0.0	1	1.2
外陰部湿疹	0	0.0	1	1.2
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	1	1.2
皮様嚢腫	0	0.0	1	1.2
一般・全身障害および投与部位の状態	35	41.2	33	39.8
発熱	16	18.8	19	22.9
ワクチン接種部位疼痛	5	5.9	5	6.0
倦怠感	5	5.9	3	3.6
注射部位疼痛	3	3.5	0	0.0
異常感	2	2.4	1	1.2
胸痛	2	2.4	0	0.0
末梢性浮腫	2	2.4	0	0.0
歩行障害	1	1.2	1	1.2
血管穿刺部位疼痛	1	1.2	1	1.2
圧痛	1	1.2	0	0.0
腋窩痛	1	1.2	0	0.0
血管穿刺部位そう痒感	1	1.2	0	0.0
胸部不快感	0	0.0	2	2.4

表 2.7.6.14.2.4- 3　有害事象の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
疼痛	0	0.0	2	2.4
無力症	0	0.0	1	1.2
腫脹	0	0.0	1	1.2
ポリープ	0	0.0	1	1.2
ワクチン接種部位そう痒感	0	0.0	1	1.2
顔面不快感	0	0.0	1	1.2
臨床検査	12	14.1	10	12.0
Ｃ－反応性蛋白増加	3	3.5	2	2.4
血圧低下	2	2.4	2	2.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2.4	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1.2	1	1.2
ヘリコバクター検査陽性	1	1.2	1	1.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	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	1.2	0	0.0
血中プロラクチン増加	1	1.2	0	0.0
血中リン減少	1	1.2	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	1.2	0	0.0
便潜血陽性	1	1.2	0	0.0
血中カルシウム減少	0	0.0	1	1.2
血中ブドウ糖減少	0	0.0	1	1.2
血中カリウム増加	0	0.0	1	1.2
国際標準比増加	0	0.0	1	1.2
赤血球数増加	0	0.0	1	1.2
甲状腺ホルモン減少	0	0.0	1	1.2
傷害、中毒および処置合併症	53	62.4	48	57.8
挫傷	15	17.6	7	8.4
ワクチン接種合併症	14	16.5	12	14.5
シャント狭窄	13	15.3	14	16.9
シャント閉塞	9	10.6	6	7.2
皮膚擦過傷	8	9.4	12	14.5
転倒	5	5.9	6	7.2
肋骨骨折	4	4.7	2	2.4
創傷	3	3.5	5	6.0
熱傷	3	3.5	2	2.4
引っかき傷	1	1.2	2	2.4
節足動物刺傷	1	1.2	1	1.2
靭帯捻挫	1	1.2	1	1.2
ワクチン接種後症候群	1	1.2	1	1.2
透析不均衡症候群	1	1.2	1	1.2
節足動物咬傷	1	1.2	0	0.0
軟骨損傷	1	1.2	0	0.0
足骨折	1	1.2	0	0.0
仙骨骨折	1	1.2	0	0.0
関節脱臼	1	1.2	0	0.0
筋損傷	1	1.2	0	0.0
血管偽動脈瘤	1	1.2	0	0.0
尾骨骨折	1	1.2	0	0.0
白内障手術合併症	1	1.2	0	0.0
皮膚裂傷	1	1.2	0	0.0
シャント機能不全	1	1.2	0	0.0
骨挫傷	1	1.2	0	0.0
熱中症	1	1.2	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 3　有害事象の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
シャント瘤	0	0.0	3	3.6
皮下血腫	0	0.0	2	2.4
動物咬傷	0	0.0	1	1.2
爪裂離	0	0.0	1	1.2
膝蓋骨骨折	0	0.0	1	1.2
脊椎圧迫骨折	0	0.0	1	1.2
刺創	0	0.0	1	1.2
動静脈瘻部位合併症	0	0.0	1	1.2
四肢損傷	0	0.0	1	1.2
処置後炎症	0	0.0	1	1.2
処置による疼痛	0	0.0	1	1.2
眼瞼損傷	0	0.0	1	1.2
皮膚・皮下組織内異物	0	0.0	1	1.2
外科および内科処置	1	1.2	0	0.0
大腸ポリープ切除	1	1.2	0	0.0

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 23.1.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-25)

表 2.7.6.14.2.4- 4　副作用の発現状況～全期間

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
Any Adverse Drug Reactions	16	18.8	11	13.3
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	0	0.0	0	0.0
毛包炎	0	0.0	0	0.0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0
足部白癬	0	0.0	0	0.0
気管支炎	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	0	0.0	0	0.0
爪の皮膚糸状菌症	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	0	0.0	0	0.0
シャント感染	0	0.0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0.0
外耳炎	0	0.0	0	0.0
耳下腺炎	0	0.0	0	0.0
上気道感染	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0.0	0	0.0
歯周炎	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	0	0.0	0	0.0
鼻炎	0	0.0	0	0.0
尿路感染	0	0.0	0	0.0
ヘリコバクター感染	0	0.0	0	0.0
腎嚢胞感染	0	0.0	0	0.0
白癬感染	0	0.0	0	0.0
虫垂炎	0	0.0	0	0.0
憩室炎	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	0	0.0	0	0.0
膿疱	0	0.0	0	0.0
急性腎盂腎炎	0	0.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	0	0.0	0	0.0
肛門膿瘍	0	0.0	0	0.0
仮性動脈瘤感染	0	0.0	0	0.0
肺炎	0	0.0	0	0.0
化膿	0	0.0	0	0.0
菌血症	0	0.0	0	0.0
結膜炎	0	0.0	0	0.0
麦粒腫	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	0	0.0	0	0.0
感染	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	0	0.0	0	0.0
腎盂腎炎	0	0.0	0	0.0
膿皮症	0	0.0	0	0.0
敗血症	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	0	0.0	0	0.0
結核	0	0.0	0	0.0
移植片感染	0	0.0	0	0.0
胆道感染	0	0.0	0	0.0
医療機器関連感染	0	0.0	0	0.0
感染性皮膚嚢腫	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）	0	0.0	0	0.0
皮膚乳頭腫	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 4　副作用の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
十二指腸の良性新生物	0	0.0	0	0.0
新生物	0	0.0	0	0.0
腎癌	0	0.0	0	0.0
脂漏性角化症	0	0.0	0	0.0
慢性骨髄性白血病	0	0.0	0	0.0
胃癌	0	0.0	0	0.0
腎明細胞癌	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0
腎性貧血	0	0.0	0	0.0
貧血	0	0.0	0	0.0
大球性貧血	0	0.0	0	0.0
播種性血管内凝固	0	0.0	0	0.0
免疫性血小板減少症	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	0	0.0	0	0.0
季節性アレルギー	0	0.0	0	0.0
造影剤アレルギー	0	0.0	0	0.0
アナフィラキシーショック	0	0.0	0	0.0
造影剤反応	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	1	1.2	0	0.0
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	1	1.2	0	0.0
副腎機能不全	0	0.0	0	0.0
高プロラクチン血症	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1.2	1	1.2
糖尿病	0	0.0	1	1.2
高カリウム血症	0	0.0	0	0.0
食欲減退	0	0.0	0	0.0
高リン酸塩血症	1	1.2	0	0.0
低血糖	0	0.0	0	0.0
痛風	0	0.0	0	0.0
低カルニチン血症	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	0	0.0	0	0.0
亜鉛欠乏	0	0.0	0	0.0
脂質異常症	0	0.0	0	0.0
高血糖	0	0.0	0	0.0
低亜鉛血症	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	0	0.0	0	0.0
低リン酸血症	0	0.0	0	0.0
低蛋白血症	0	0.0	0	0.0
血液量減少症	0	0.0	0	0.0
ビタミンK欠乏	0	0.0	0	0.0
高脂血症	0	0.0	0	0.0
精神障害	0	0.0	1	1.2
不眠症	0	0.0	0	0.0
譫妄	0	0.0	0	0.0
不安	0	0.0	0	0.0
易刺激性	0	0.0	0	0.0
幻覚	0	0.0	1	1.2
初期不眠症	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 4　副作用の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
神経系障害	4	4.7	5	6.0
頭痛	1	1.2	1	1.2
浮動性めまい	1	1.2	2	2.4
感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0
傾眠	2	2.4	2	2.4
下肢静止不能症候群	0	0.0	0	0.0
意識消失	0	0.0	0	0.0
失神	0	0.0	0	0.0
脳梗塞	0	0.0	0	0.0
起立不耐性	0	0.0	0	0.0
頚腕症候群	0	0.0	0	0.0
ジスキネジア	0	0.0	0	0.0
片頭痛	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	0	0.0	0	0.0
ヘルペス後神経痛	0	0.0	0	0.0
ミオクロニーてんかん	0	0.0	0	0.0
神経痛	0	0.0	0	0.0
脳幹梗塞	0	0.0	0	0.0
頚動脈狭窄	0	0.0	0	0.0
てんかん	0	0.0	0	0.0
錯感覚	0	0.0	1	1.2
てんかん重積状態	0	0.0	0	0.0
一過性脳虚血発作	0	0.0	0	0.0
ラクナ梗塞	0	0.0	0	0.0
眼障害	0	0.0	0	0.0
白内障	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0.0
結膜出血	0	0.0	0	0.0
黄斑線維症	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	0	0.0	0	0.0
流涙増加	0	0.0	0	0.0
網膜出血	0	0.0	0	0.0
加齢黄斑変性	0	0.0	0	0.0
霰粒腫	0	0.0	0	0.0
糖尿病網膜症	0	0.0	0	0.0
複視	0	0.0	0	0.0
黄斑浮腫	0	0.0	0	0.0
網膜裂孔	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1.2	0	0.0
回転性めまい	1	1.2	0	0.0
耳鳴	0	0.0	0	0.0
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	0.0
耳不快感	0	0.0	0	0.0
突発性難聴	0	0.0	0	0.0
心臓障害	0	0.0	1	1.2
急性心筋梗塞	0	0.0	0	0.0
不安定狭心症	0	0.0	0	0.0
動悸	0	0.0	1	1.2
心室性期外収縮	0	0.0	0	0.0
冠動脈狭窄	0	0.0	0	0.0
狭心症	0	0.0	0	0.0
心房細動	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 4　副作用の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
急性心不全	0	0.0	0	0.0
期外収縮	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	0	0.0	0	0.0
上室性期外収縮	0	0.0	0	0.0
発作性房室ブロック	0	0.0	0	0.0
心機能障害	0	0.0	0	0.0
徐脈	0	0.0	0	0.0
心不全	0	0.0	0	0.0
うっ血性心不全	0	0.0	0	0.0
心筋虚血	0	0.0	0	0.0
血管障害	0	0.0	1	1.2
透析低血圧	0	0.0	0	0.0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0.0	0	0.0
内出血	0	0.0	0	0.0
高血圧	0	0.0	0	0.0
血管痛	0	0.0	0	0.0
低血圧	0	0.0	0	0.0
血腫	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	0	0.0	0	0.0
大動脈狭窄	0	0.0	0	0.0
末梢冷感	0	0.0	0	0.0
アテローム塞栓症	0	0.0	0	0.0
ほてり	0	0.0	1	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0
鼻漏	0	0.0	0	0.0
咳嗽	0	0.0	0	0.0
発声障害	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	0	0.0	0	0.0
鼻閉	0	0.0	0	0.0
咳喘息	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	0.0
誤嚥	0	0.0	0	0.0
上気道の炎症	0	0.0	0	0.0
喘息	0	0.0	0	0.0
喀血	0	0.0	0	0.0
胸水	0	0.0	0	0.0
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	0	0.0	0	0.0
呼吸窮迫	0	0.0	0	0.0
呼吸不全	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0.0
睡眠時無呼吸症候群	0	0.0	0	0.0
喀痰増加	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	6	7.1	0	0.0
便秘	4	4.7	0	0.0
下痢	0	0.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	0	0.0
悪心	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	1	1.2	0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	1.2	0	0.0
大腸ポリープ	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 4　副作用の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
歯痛	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	0	0.0
胃炎	0	0.0	0	0.0
肛門脱	0	0.0	0	0.0
痔核	0	0.0	0	0.0
齲歯	0	0.0	0	0.0
慢性胃炎	0	0.0	0	0.0
腸炎	0	0.0	0	0.0
軟便	0	0.0	0	0.0
胃ポリープ	0	0.0	0	0.0
胃腸出血	0	0.0	0	0.0
血便排泄	0	0.0	0	0.0
血栓性痔核	0	0.0	0	0.0
胃酸過多	0	0.0	0	0.0
鼠径ヘルニア	0	0.0	0	0.0
歯周病	0	0.0	0	0.0
流涎過多	0	0.0	0	0.0
憩室穿孔	0	0.0	0	0.0
口唇血腫	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	0	0.0
消化不良	0	0.0	0	0.0
裂孔ヘルニア	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0
虚血性大腸炎	0	0.0	0	0.0
出血性腸憩室	0	0.0	0	0.0
胃潰瘍	0	0.0	0	0.0
出血性胃潰瘍	0	0.0	0	0.0
吐血	0	0.0	0	0.0
膵炎	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	0	0.0	0	0.0
直腸炎	0	0.0	0	0.0
口内炎	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0
急性胆管炎	0	0.0	0	0.0
胆嚢炎	0	0.0	0	0.0
急性胆嚢炎	0	0.0	0	0.0
胆石症	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	0	0.0	0	0.0
肝硬変	0	0.0	0	0.0
胆嚢ポリープ	0	0.0	0	0.0
肝損傷	0	0.0	0	0.0
胆道閉塞	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	1.2
湿疹	0	0.0	0	0.0
過角化	0	0.0	0	0.0
接触皮膚炎	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	0.0
皮膚びらん	0	0.0	0	0.0
皮膚嚢腫	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	0	0.0	0	0.0
薬疹	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 4　副作用の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
発疹	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	0	0.0	0	0.0
水疱	0	0.0	0	0.0
嵌入爪	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	0	0.0	0	0.0
円形脱毛症	0	0.0	0	0.0
血性水疱	0	0.0	0	0.0
乾癬	0	0.0	0	0.0
痂皮	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	0	0.0	0	0.0
褥瘡性潰瘍	0	0.0	0	0.0
紅斑	0	0.0	0	0.0
皮下出血	0	0.0	0	0.0
アレルギー性そう痒症	0	0.0	1	1.2
ざ瘡	0	0.0	0	0.0
神経皮膚炎	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	0	0.0	0	0.0
爪床出血	0	0.0	0	0.0
糖尿病性足病変	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0
背部痛	0	0.0	0	0.0
四肢痛	0	0.0	0	0.0
関節痛	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	0	0.0
関節炎	0	0.0	0	0.0
頚部脊柱管狭窄症	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	0	0.0	0	0.0
腰部脊柱管狭窄症	0	0.0	0	0.0
骨粗鬆症	0	0.0	0	0.0
頚部痛	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	0	0.0	0	0.0
関節周囲炎	0	0.0	0	0.0
椎間板突出	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	0	0.0	0	0.0
出血性関節症	0	0.0	0	0.0
変形性脊椎症	0	0.0	0	0.0
顎関節症候群	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	0	0.0	0	0.0
尾骨痛	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	0	0.0	0	0.0
結節性変形性関節症	0	0.0	0	0.0
骨壊死	0	0.0	0	0.0
足底筋膜炎	0	0.0	0	0.0
弾発指	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 4　副作用の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
脊椎炎	0	0.0	0	0.0
脊柱管狭窄症	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0.0
血尿	0	0.0	0	0.0
出血性膀胱炎	0	0.0	0	0.0
夜間頻尿	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	0	0.0	0	0.0
乳頭痛	0	0.0	0	0.0
外陰部湿疹	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	0	0.0
皮様嚢腫	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.2	1	1.2
発熱	0	0.0	0	0.0
ワクチン接種部位疼痛	0	0.0	0	0.0
倦怠感	0	0.0	0	0.0
注射部位疼痛	0	0.0	0	0.0
異常感	1	1.2	0	0.0
胸痛	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0.0	0	0.0
歩行障害	0	0.0	1	1.2
血管穿刺部位疼痛	0	0.0	0	0.0
圧痛	0	0.0	0	0.0
腋窩痛	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位そう痒感	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	0	0.0	0	0.0
疼痛	0	0.0	0	0.0
無力症	0	0.0	0	0.0
腫脹	0	0.0	0	0.0
ポリープ	0	0.0	0	0.0
ワクチン接種部位そう痒感	0	0.0	0	0.0
顔面不快感	0	0.0	0	0.0
臨床検査	2	2.4	3	3.6
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0
血圧低下	0	0.0	1	1.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1.2	1	1.2
ヘリコバクター検査陽性	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
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン増加	1	1.2	0	0.0
血中リン減少	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	1.2	0	0.0
便潜血陽性	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム減少	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖減少	0	0.0	0	0.0
血中カリウム増加	0	0.0	0	0.0
国際標準比増加	0	0.0	0	0.0
赤血球数増加	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン減少	0	0.0	1	1.2
傷害、中毒および処置合併症	2	2.4	0	0.0
挫傷	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.14.2.4- 4　副作用の発現状況～全期間（続き）

	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
ワクチン接種合併症	0	0.0	0	0.0
シャント狭窄	1	1.2	0	0.0
シャント閉塞	0	0.0	0	0.0
皮膚擦過傷	0	0.0	0	0.0
転倒	1	1.2	0	0.0
肋骨骨折	0	0.0	0	0.0
創傷	0	0.0	0	0.0
熱傷	0	0.0	0	0.0
引っかき傷	0	0.0	0	0.0
節足動物刺傷	0	0.0	0	0.0
靭帯捻挫	0	0.0	0	0.0
ワクチン接種後症候群	0	0.0	0	0.0
透析不均衡症候群	0	0.0	0	0.0
節足動物咬傷	0	0.0	0	0.0
軟骨損傷	0	0.0	0	0.0
足骨折	0	0.0	0	0.0
仙骨骨折	0	0.0	0	0.0
関節脱臼	0	0.0	0	0.0
筋損傷	0	0.0	0	0.0
血管偽動脈瘤	0	0.0	0	0.0
尾骨骨折	0	0.0	0	0.0
白内障手術合併症	0	0.0	0	0.0
皮膚裂傷	0	0.0	0	0.0
シャント機能不全	0	0.0	0	0.0
骨挫傷	0	0.0	0	0.0
熱中症	0	0.0	0	0.0
シャント瘤	0	0.0	0	0.0
皮下血腫	0	0.0	0	0.0
動物咬傷	0	0.0	0	0.0
爪裂離	0	0.0	0	0.0
膝蓋骨骨折	0	0.0	0	0.0
脊椎圧迫骨折	0	0.0	0	0.0
刺創	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻部位合併症	0	0.0	0	0.0
四肢損傷	0	0.0	0	0.0
処置後炎症	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	0	0.0	0	0.0
眼瞼損傷	0	0.0	0	0.0
皮膚・皮下組織内異物	0	0.0	0	0.0
外科および内科処置	0	0.0	0	0.0
大腸ポリープ切除	0	0.0	0	0.0

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 23.1.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-26)

2）死亡、その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の叙述を「5.3.5.1-3 Table 14.3.3」に記載した。

（1）二重盲検期

プラセボ群では 1 例（1.1%）が「うっ血性心不全」（被験者識別コード：[redacted]）により死亡した。MR13A9 0.5 μg/kg 群では死亡例は認められなかった。

・ 被験者[redacted]（プラセボ群）は 8[redacted] 歳の男性で、Day 25 に発現した「うっ血性心不全」で死亡した。治験担当医師は、飲水量が多かったことによるうっ血性心不全が原因の肺水腫が死因であり、治験薬との因果関係はなしと判断した。

他の重篤な有害事象は、プラセボ群 11.2%（10/89 例）及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 7.9%（7/89 例）に認められ、発現率に群間で大きな差はなかった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、プラセボ群では「シャント狭窄」（4 例）及び「肺炎」（2 例）、MR13A9 0.5 μg/kg 群では「シャント狭窄」（2 例）であった。副作用と判断された事象は認められなかった。

（2）全期間

P-MR 群の死亡例は 2 例（2.4%）であり、その内訳は「末梢動脈閉塞性疾患」（被験者識別コード：[redacted]）1 例、「食欲減退」（被験者識別コード：[redacted]）1 例であった。MR-MR 群の死亡例は 2 例（2.4%）であり、いずれの被験者も「急性心筋梗塞」（被験者識別コード：[redacted] 及び[redacted]）により死亡した。いずれの事象も継続投与期に発現し、副作用と判断された事象は認められなかった。

・ 被験者[redacted]（P-MR 群）は 6[redacted] 歳の男性で、Day 207 に発現した「末梢動脈閉塞性疾患」で死亡した。治験担当医師は、合併症の下肢閉塞性動脈硬化症による血栓が原因であり、治験薬との因果関係はないと判断した。

・ 被験者[redacted]（P-MR 群）は 8[redacted] 歳の男性で、Day 141 に発現した「食欲減退」により死亡した。本被験者は Day 109 に肺がん疑いとされた。Day 141 から食欲がなく、Day 159 に肺がん疑い及び食思低下により治験を中止した。その後 Day 184 に死亡した。治験担当医師は、治験中に発現した食思低下により固形物の摂取が難しい状況となり、体力低下を来したが、肺がん疑いの影響の可能性があり、治験薬との因果関係はないと判断した。

・ 被験者[redacted]（MR-MR 群）は 7[redacted] 歳の男性で、Day 247 に発現した「急性心筋梗塞」により死亡した。本被験者は、Day 156 に無症候性心筋虚血、Day 241 に狭心症と診断されていた。Day 246 に発熱及び全身倦怠感のため入院となり、Day 247 に死亡した。死因は、感染症をきたし血管内脱水になったことにより心筋梗塞をきたしたと判断された。治験担当医師は、本事象は被験者素因によるものと考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

・ 被験者[redacted]（MR-MR 群）は 5[redacted] 歳の男性で、Day 78 に発現した「急性心筋梗塞」で死亡した。治験担当医師は、心筋梗塞の既往が 2 年程前にもあり、今回も同様の経過であっても矛盾はしないことから、治験薬との因果関係はないと判断した。

他の重篤な有害事象は、P-MR 群 44.6%（37/83 例）及び MR-MR 群 38.8%（33/85 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、P-MR 群では「シャント狭窄」（7 例）、「肺炎」及び「シャント閉塞」（各 4 例）、「末梢動脈閉塞性疾患」（3 例）、「COVID-19」、「白内障」、「冠動脈狭窄」、「発熱」及び「シャント瘤」（各 2 例）、MR-MR 群では「シャント閉塞」（6 例）、「末梢動脈閉塞性疾患」（3 例）、「COVID-19」、「胃腸炎」及び「シャント狭窄」（各 2 例）であった。副作用と判断された事象は認められなかった。

3）他の重要な有害事象

（1）二重盲検期

中止に至った有害事象は、プラセボ群 4.5%（4/89 例）及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 5.6%（5/89 例）に認められ、発現率に群間で大きな差はなかった。MR13A9 0.5 μg/kg 群で認められた中止に至った有害事象は、すべて程度は軽度又は中等度であり、回復又は軽快した。中止に至った副作用は、プラセボ群 1.1%（1/89 例）及び MR13A9 0.5 μg/kg 群 3.4%（3/89 例）に認められた。

特に注目すべき有害事象は、プラセボ群では 6.7%（6/89 例）、MR13A9 0.5 μg/kg 群では 4.5%（4/89 例）に認められ、発現率に群間で大きな差はなかった。また、高度の事象はいずれの群でも認められなかった。特に注目すべき副作用は、プラセボ群では 2.2%（2/89 例）、MR13A9 0.5 μg/kg 群では 2.2%（2/89 例）に認められ、すべて程度は軽度であった。

（2）全期間

中止に至った有害事象は、P-MR 群 21.7%（18/83 例）及び MR-MR 群 7.1%（6/85 例）に認められた。中止に至った副作用は、P-MR 群 4.8%（4/83 例）及び MR-MR 群 1.2%（1/85 例）に認められたが、すべて程度は軽度又は中等度であり、回復又は軽快した。

特に注目すべき有害事象は、P-MR 群では 25.3%（21/83 例）、MR-MR 群では 21.2%（18/85 例）に認められたが、程度が高度の事象はいずれの群でも認められなかった。特に注目すべき副作用は、P-MR 群では 6.0%（5/83 例）、MR-MR 群では 4.7%（4/85 例）に認められた。

4）臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図

MR13A9 0.5 μg/kg を最大 58 週間投与した結果、TSH、FT3、FT4 及びテストステロンの軽微な低下、並びにプロラクチンの軽微な上昇が認められたが、いずれも臨床的に問題となる程度ではなかった。その他の臨床検査項目に特記すべき一定の傾向は認められなかった。

バイタルサイン又は体重に関連する有害事象として、二重盲検期の MR13A9 0.5 μg/kg 群では「血圧低下」の重篤な有害事象が 1 例に、「血圧低下」の中止に至った有害事象が 2 例に認められた。また、全期間の MR-MR 群では「血圧低下」及び「高血圧」の重篤な有害事象が各 1 例に認められた。いずれの事象も程度は軽度又は中等度であり回復した。その他、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

5）依存性評価

評価可能であったすべての被験者が治験期間を通して依存性なしと判定され、MR13A9 に依存性は認められなかった。

2.7.6.14.3 結論

既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として行われた本試験により、MR13A9 0.5 μg/kg のプラセボに対するかゆみの改善効果の優越性が証明された。かゆみの改善効果は早期より認められ、さらにかゆみに関連する QOL 及び PGIC の改善も認められた。また、MR13A9 0.5 μg/kg を 58 週間投与したとき、58 週時までかゆみの改善効果は維持された。MR13A9 の安全性は概ね良好であり、長期投与に伴う安全性上の懸念は認められず、依存性も認められなかった。

2.7.6.15 海外第 II 相臨床試験 1（CR845-CLIN2005）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-4 参照

2.7.6.15.1 試験方法

治験の標題： 血液透析患者に CR845 を静脈内投与したときの安全性及び薬物動態並びに尿毒症性そう痒症を有する血液透析患者に CR845 を静脈内投与したときの安全性及び有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照試験	
治験実施医療機関： Part A：1 施設（米国） Part B：19 施設（米国）	
治験期間： Part A：2014 年 7 月 28 日～2014 年 9 月 8 日 Part B：2014 年 12 月 9 日～2015 年 7 月 8 日 （最初の被験者の投与日～最後の被験者の観察日）	開発のフェーズ： 第 II 相
目的： <u>Part A</u> 主目的：血液透析患者に CR845 を 1 週間反復投与したときの薬物動態を評価する。 副次目的：血液透析患者に CR845 を 1 週間反復投与したときの安全性を評価する。 <u>Part B</u> 主目的：尿毒症性そう痒症を有する血液透析患者に CR845 を 2 週間反復投与したときの有効性をかゆみの程度の改善を指標にプラセボと比較する。 副次目的：尿毒症性そう痒症を有する血液透析患者に CR845 を 2 週間反復投与したときの安全性を評価する。また、Itch Medical Outcomes Study（MOS）、Skindex-10 及び Patient Self-categorization of Pruritus Disease Severity を用いて評価したそう痒関連 QOL の改善についてプラセボと比較する。	
治験方法： 本試験は、血液透析患者を対象に、各透析後に CR845 を反復静脈内ボーラス投与したときの安全性、薬物動態及び有効性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、Part A 及び Part B の 2 パートで構成された。 Part A は、血液透析患者に対して CR845 を反復投与したときの安全性及び薬物動態を評価するため、逐次群試験として実施した。Part A は 21 日間のスクリーニング期間、1 週間の治療期間及びフォローアップ来院（最終投与後約 1 週間）で構成され、血液透析の実施及び入院が可能な医療機関で実施した。被験者は CR845 の 3 用量（0.5、1、2.5 μg/kg）のうち 1 用量又はプラセボが用量漸増的に投与された。1 週間に計 3 回、各透析後に静脈内ボーラス投与した。各投与コホートは、8 例（CR845：6 例及びプラセボ：2 例）とした。用量の増量は群ごとに行った。	

適格となった被験者は-1 日目に入院し、投与コホート内で 3：1（CR845：プラセボ）の比率となるよう無作為に割り付けられた。被験者は無作為化前の尿排泄の有無（1 カップ［8 オンス］以上/日）により層別化された。週の最初の透析予定日を 1 日目とし、投薬及び薬物動態の評価のための採血を開始した。被験者は-1～2 日目及び 4～6 日目に医療機関に入院し、1、3、5 及び 8 日目に血液透析を行った。バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、酸素飽和度、臨床検査及び尿量（無尿ではない患者のみ）を定期的に観察した。有害事象及び併用薬は、治験薬の初回投与後から継続して記録した。探索的な観察として、被験者は VAS（visual analog scale）スコアにより最も強いかゆみの程度を毎日記録した。

Part B は、中等度から重度のかゆみを有する血液透析患者に CR845 を反復静脈内ボーラス投与したときの安全性及び有効性を評価するため、並行群間比較とした。Part B は、14 日間のスクリーニング期間、7 日間の Run-in 期間（ベースライン）、2 週間の治療期間及びフォローアップ来院（最終投与後約 1 週間）で構成された。Part B は、被験者が普段透析を行っている外来の透析機関で実施した。Part A の安全性と薬物動態の結果から Part B のデザインの修正を必要とする安全性の問題がなかったと判断された後、Part B を開始した。7 日間の Run-in 期間（毎日かゆみスコアの報告が求められる）に引き続き、1 日目（Run-in 期間完了後の週の最初の透析日）に適格な被験者を CR845 1 μg/kg（Part A のデータに基づき選択した用量）又はプラセボに 1 : 1 の比率で無作為に割り付けた。CR845 1 μg/kg 又はプラセボを各透析後 15 分以内に週 3 回、2 週間投与した。被験者は、日中及び夜間の最も強いかゆみの程度を VAS スコアで評価し、治療期間中毎日報告した。また、規定の来院時に他の患者報告アウトカム（MOS、Patient Self-categorization of Pruritus Disease Severity、Skindex-10 scale）を評価し、治療期間終了時に治療満足度に関する質問に回答した。バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査は定期的に観察し、有害事象及び併用薬は治験薬初回投与後から継続して記録した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

Part A：血液透析患者 24 例（性別不問。うち、少なくとも 12 例（～3 例／群）は残尿の排泄がある患者とする）

Part B：中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者 60 例

解析時：

Part A：無作為化例数 24 例

Part B：無作為化例数 65 例

診断及び主な組入れ基準

スクリーニング前 3 ヵ月以上にわたり週 3 回血液透析を受けている 18 歳以上の男女の末期腎不全（ESRD: end-stage renal disease）患者。Part B に登録する患者は、中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者（Worst Itching Intensity [WI]-VAS スコアの平均が>40 mm）とした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

CR845 は、[redacted] M 等張酢酸緩衝液（pH 4.5）中に[redacted]、[redacted]、及び[redacted]mg/mL の濃度で、2.0 mL バイアルに充填された。

ロット番号：[redacted]（[redacted] mg/mL）、[redacted]（[redacted] mg/mL）、及び[redacted]（[redacted] mg/mL）

投与期間：

治療期間：1 週間（Part A）、2 週間（Part B）

治験期間：5.5 週間（Part A）、6.5 週間（Part B）

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボは[redacted] M 等張酢酸緩衝液（pH 4.5）であり、2.0 mL バイアルに充填された。

ロット番号：[redacted]

評価基準：

主要有効性評価項目（Part B）：

2 週時の平均 WI-VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値

副次有効性評価項目（Part B）：

- Skindex-10 合計スコアで評価した 15 日目のそう痒関連 QOL のベースラインからの変化量の平均値
- Itch MOS sleep problems index II（SLP-9）で評価した 15 日目のそう痒関連睡眠障害のベースラインからの変化量の平均値
- Patient Self-categorization of Pruritus Disease Severity で、スクリーニング時にカテゴリ B 又は C から 15 日目に A 又は B に減少した患者の割合

探索的評価項目（Part A）：

- ベースラインの WI-VAS スコアが 40 mm 超の被験者における、日ごとの VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値
- すべての被験者における、日ごとの VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値
- 投与前 24 時間の尿量が 240 mL/24 時間超であった被験者における、投与前から 24 時間の尿量の変化量の平均値
- 投与前 24 時間の尿量が 240 mL/24 時間超であった被験者における、4 日目からの 24 時間のフルイドバランスの平均値
- 投与前 24 時間の尿量が 240 mL/24 時間超であった被験者における、クレアチニンクリアランス及び尿中ナトリウム量の投与前から 24 時間の変化量の平均値
- 血清ヘプシジン値の投与前から 2 日目までの変化量の平均値

探索的評価項目（Part B）：

- 15 日目におけるレスポンダーの割合（レスポンダーは 8～14 日目の VAS スコア（日中及び夜間）の加重平均値がベースラインから 20%以上低下した被験者とした。実際の観察期間の時間間隔で重み付けした。）
- Skindex-10 の 3 カテゴリのそれぞれにおける、15 日目のかゆみ関連の QOL のベースラインからの変化量の平均値

・ 治療期終了時の治療満足度スコア（「excellent」=5、「very good」=4、「good」=3、「fair」=2 及び「poor」=1）の平均値
・ 2 週時の WI-VAS スコア（日中及び夜間）のベースラインからの変化量の平均値 : a) 透析日のみ、b) 非透析日のみ、c) 日中のみ、及び d) 夜間のみ

薬物動態：

1 週間の治療期間に週 3 回 CR845 を投与したときの薬物動態（Part A のみ）

安全性：

有害事象の頻度及び程度、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、臨床検査

統計手法：

有効性：

MITT（Modified Intent-to-Treat） Population（すべての無作為化された被験者のうち、治験薬が 1 回以上投与され、主要有効性評価項目が 1 回以上評価された被験者）を主要な有効性解析対象集団とした。PP（Per Protocol） Population（試験結果の解釈に重大な影響を及ぼす治験実施計画書の逸脱がない MITT Population の部分集団）は支持的な有効性解析に使用した。主要有効性評価項目の解析には反復測定混合モデル（MMRM: mixed model for repeated measures）法を適用し、2 週間の治療期における毎日の WI-VAS スコアを従属変数とした。モデルでは、ベースライン VAS スコアを共変量、治療、週（1 及び 2 週時）、週の何日目か（1～7 日目）、治療×週の交互作用を固定効果とし、患者を反復測定の単位とした。副次評価項目のそう痒関連 QOL（Skindex-10 合計スコアのベースラインに対する 15 日目の変化量）及びそう痒関連睡眠障害（SLP-9）の解析も MMRM 法を使用した。重症度評価（Patient Self-categorization of Pruritus Disease Severity）は、スクリーニング時の「B」から「A」、スクリーニング時の「C」から 15 日目の「A」又は「B」へのカテゴリの低下について、行平均スコア差を Cochran Mantel-Haenszel χ^2 検定で行った。

薬物動態：

Part A の CR845 が投与された被験者のうち、薬物動態解析のための血漿中濃度が得られたすべての被験者を薬物動態解析対象集団とした。予定された採血時間及びコホートごとに血漿中濃度の要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数%）を算出した。

コホートごとに被験者別及び平均値の血漿中薬物濃度推移図を作成した。推移図は線形スケール及び片対数スケールの両方を作成した。

投与群ごとに薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、AUC、CLss、Vz、AUC・C_{max}・トラフ値の蓄積比など）の要約統計量を算出した。

各投与群のトラフ濃度について要約統計量を示した。回帰分析を利用して、それぞれの投与群の日数に対するトラフ濃度の傾きを検定し、定常状態を評価した。モデルには、試験日（傾き）及び切片に対する効果が含まれていた。投与群ごとに各モデルの結果（切片、傾き、P 値）を示した。さらに、トラフ濃度を用いた視覚的評価により、本試験で検討した用法用量で CR845 が定常状態に達したことを示した。

安全性：

すべての無作為化された被験者のうち、治験薬が 1 回以上投与された被験者を Safety Population とした。安全性データは要約統計量により要約した。有害事象のデータは MedDRA SOC 及び PT を用いて投与群ごとに、試験治療下で発現した有害事象（TEAE: treatment-emergent adverse events）、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象について要約した。

血液生化学的検査（透析前を含む、投与前後のナトリウムは Part A のみ）及び血液学的検査の結果及びベースラインからの変動は、投与群及び時点ごとに要約した。Part A・Part B ともに、臨床検査値の時点ごとの変動はシフトテーブルを用いて要約した。シフトテーブルでは、基準値の下限値未満と上限値超過の例数及び%を、ベースラインとベースライン後でクロス集計した。

バイタルサインとそのベースラインからの変動は投与群及び時点（透析前、治験薬投与前後のバイタルサインを含めた）ごとに要約した。すべての来院及び投与群を通じて外れ値の基準を満たした被験者の割合を表に示した。

2.7.6.15.2 試験結果

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳

2.7.6.15.2.1.1 Part A

Part A の被験者の内訳を表 2.7.6.15.2.1.1- 1 に示した。

Part A では 24 例が無作為化され、投与群ごとの内訳は CR845 0.5 µg/kg 群 7 例、1 µg/kg 群 7 例、2.5 µg/kg 群 5 例及びプラセボ群 5 例であった。すべての被験者に割り当てられた治験薬が投与され、Part A を完了した。

表 2.7.6.15.2.1.1- 1　被験者の内訳 - Part A

	n (%)				
		CR845			
Disposition	Placebo	0.5 µg/kg	1 µg/kg	2.5 µg/kg	Total
Number of patients					
Randomized	5	7	7	5	24
Received study drug	5 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	24 (100.0)
Completed study	5 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	24 (100.0)
Discontinued	0	0	0	0	0

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1.1.A)

Part A の解析対象集団を表 2.7.6.15.2.1.1- 2 に示した。

無作為化された 24 例のうち、PK Population には CR845 群の 19 例全例が含められた。MITT 及び Safety Population にはすべての被験者が含められた。

表 2.7.6.15.2.1.1- 2　解析対象集団 - Part A

	n (%)				
		CR845			
Analysis Population	Placebo (N = 5)	0.5 µg/kg (N = 7)	1 µg/kg (N = 7)	2.5 µg/kg (N = 5)	Total (N = 24)
Pharmacokinetics[a]	0	7 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	19 (79.2)
Modified Intent-to-Treat[b]	5 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	24 (100.0)
Safety[b]	5 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	24 (100.0)

a. Percentage is calculated using the number of patients receiving study drug as the denominator.

b. Percentage is calculated using the number of patients randomized as the denominator.

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1.1.A)

2.7.6.15.2.1.2 Part B

Part B の被験者の内訳を表 2.7.6.15.2.1.2- 1 に示した。

Part A では最高用量である CR845 2.5 µg/kg で 5 例中 2 例に傾眠が認められたため、Part B では CR845 1 µg/kg の投与量が選択された。Part B では 65 例が無作為化され、投与群ごとの内訳はプラセボ群 32 例及び CR845 1 µg/kg 群 33 例であった。

すべての被験者に割り当てられた治験薬が投与され、62 例（95.4%）が Part B を完了した。有害事象（プラセボ群）、同意撤回（CR845 群）及びその他（他の透析施設への転院により投与 5 日目以降のデータが欠測となった（プラセボ群））の理由により、それぞれ 1 例（1.5%）が試験を中止した。

表 2.7.6.15.2.1.2- 1　被験者の内訳 - Part B

	n (%)		
Disposition	Placebo	CR845 1 µg/kg	Total
Number of patients			
Randomized	32	33	65
Received study drug	32 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)
Completed study	30 (93.8)	32 (97.0)	62 (95.4)
Discontinued	2 (6.3)	1 (3.0)	3 (4.6)
Adverse event	1 (3.1)	0	1 (1.5)
Patient withdrew consent	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Other	1 (3.1)	0	1 (1.5)

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1.1.B)

Part B の解析対象集団を表 2.7.6.15.2.1.2- 2 に示した。

無作為化されたすべての被験者のうち、Safety Population には治験薬を投与された 65 例が含められた。MITT Population には少なくとも 1 回は治験薬を投与され、少なくとも 1 回はベースライン後に有効性を評価された 64 例を含めた。被験者 [redacted] はプラセボ群に割り付けられたが、投与後に有効性が評価されなかったため、MITT Population から除外された。

PP Population には MITT Population の基準を満たし、有効性データの解釈に重大な影響を与えるおそれのある治験実施計画書の逸脱がなかった 57 例を含めた。5 例（プラセボ群 3 例、CR845 群 2 例）が重大な治験実施計画書の逸脱により、PP Population から除外

された。重大な治験実施計画書の逸脱ではないものの、3 例（プラセボ群 2 例、CR845 群 1 例）が投与後の VAS のデータに欠測があったため、PP Population から除外された。PP Population から除外された被験者とその理由は以下のとおりであった。

- 治療期の最後の 4 日間（投与 12～15 日目）のうち、2 日以上のかゆみの VAS の欠測（プラセボ群：被験者[redacted]、CR845 群：被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]）
- 2 回以上の未投与又は誤った投与量の投与（プラセボ群：被験者[redacted]、[redacted]）
- 治療期中の 5 日を超える休薬（プラセボ群：被験者[redacted]）
- 投与後に有効性が評価されなかった（プラセボ群：被験者[redacted]）

表 2.7.6.15.2.1.2- 2　解析対象集団 - Part B

	n (%)		
Analysis Population	Placebo (N = 32)	CR845 1 µg/kg (N = 33)	Total (N = 65)
Safety[a]	32 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)
Modified Intent-to-Treat[a]	31 (96.9)	33 (100.0)	64 (98.5)
Per Protocol[a]	27 (84.4)	30 (90.9)	57 (87.7)

a. Percentage is calculated using the number of patients randomized as the denominator.

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1.1.B)

2.7.6.15.2.2 被験者背景

2.7.6.15.2.2.1 Part A

Part A の被験者背景を表 2.7.6.15.2.2.1- 1 及び表 2.7.6.15.2.2.1- 2 に示した。Part A は症例の大部分が男性（70.8%）、黒人又はアフリカ系米国人（83.3%）、非ヒスパニック・ラテン系（87.5%）であり、平均年齢は 48.2 歳であった。各投与群間で人口統計学的特性に大きな偏りはなかった。

PartA の疾患特性のベースラインは投与群間で同様であった。全被験者の ESRD の罹病期間の平均値は 11.5 年であった。慢性腎臓病（CKD: chronic kidney disease）の主な病因は、高血圧（91.7%）であった。透析アクセスの種類は、ほとんどの被験者が自己血管使用皮下動静脈瘻（79.2%）又は人工血管使用皮下動静脈瘻（12.5%）であった。1 例（[redacted]）を除く全被験者が Kt/V 1.2 超又は Urea reduction ratio（URR） 65%超の十分な量の透析を受けていた。残腎機能の有無は組み入れ基準に設定されていなかったが、5 例（プラセボ群 1 例、CR845 群 4 例）で尿量が 240 mL/24 時間超であった。

表 2.7.6.15.2.2.1- 1　人口統計学的特性 - Part A（MITT Population）

	Placebo (N = 5)	CR845 0.5 µg/kg (N = 7)	CR845 1 µg/kg (N = 7)	CR845 2.5 µg/kg (N = 5)	Total (N = 24)
Age (years)					
Mean (SD)	48.0 (3.00)	46.7 (5.09)	49.9 (10.19)	48.2 (9.58)	48.2 (7.27)
Median	49	46	50	47	48
Range (minimum, maximum)	45, 52	40, 52	37, 66	39, 62	37, 66
Age (year), n (%)					
<45	0	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (40.0)	6 (25.0)
≥45 - <65	5 (100.0)	5 (71.4)	4 (57.1)	3 (60.0)	17 (70.8)
≥65 - <75	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)
Gender, n (%)					
Female	2 (40.0)	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (40.0)	7 (29.2)
Male	3 (60.0)	6 (85.7)	5 (71.4)	3 (60.0)	17 (70.8)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	1 (20.0)	0	0	2 (40.0)	3 (12.5)
Not Hispanic or Latino	4 (80.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	3 (60.0)	21 (87.5)
Race, n (%)					
Black or African American	4 (80.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	2 (40.0)	20 (83.3)
White	1 (20.0)	0	0	3 (60.0)	4 (16.7)
Body mass index (kg/m^2)					
Mean (SD)	29.0 (6.50)	32.4 (3.87)	30.8 (6.56)	29.4 (7.53)	30.6 (5.85)
Median	27	31	29	32	29
Range (minimum, maximum)	24, 40	29, 39	23, 43	19, 38	19, 43

SD = standard deviation

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1.2.A)

表 2.7.6.15.2.2.1- 2　疾患特性のベースライン - Part A（MITT Population）

	Placebo (N = 5)	CR845 0.5 µg/kg (N = 7)	CR845 1 µg/kg (N = 7)	CR845 2.5 µg/kg (N = 5)	Total (N = 24)
Years since ESRD					
Mean (SD)	12.9 (9.06)	9.4 (4.83)	12.1 (9.56)	12.0 (5.15)	11.5 (7.12)
Median	14	10	8	13	10
Range (min, max)	0, 25	3, 16	2, 31	6, 19	0, 31
Years on chronic hemodialysis					
Mean (SD)	12.9 (9.06)	9.4 (4.83)	12.1 (9.56)	12.0 (5.15)	11.5 (7.12)
Median	14	10	8	13	10
Range (min, max)	0, 25	3, 16	2, 31	6, 19	0, 31
Current dialysis access, n (%)					
AV fistula	4 (80.0)	4 (57.1)	6 (85.7)	5 (100.0)	19 (79.2)
AV graft	1 (20.0)	2 (28.6)	0	0	3 (12.5)
Other[a]	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (8.3)
Most recent spKt/V					
Mean (SD)	1.696 (0.1601)	1.553 (0.2370)	1.380 (0.3965)	1.930 (0.5476)	1.611 (0.3915)
Median	1.68	1.42	1.45	1.72	1.65
Range (min, max)	1.50, 1.91	1.33, 2.00	0.66, 1.84	1.42, 2.85	0.66, 2.85
Most recent URR (%)	(n = 5)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 4)	(n = 23)
Mean (SD)	75.6 (4.45)	66.4 (5.06)	71.7 (14.42)	75.5 (4.12)	71.6 (9.19)
Median	77	68	75	76	71
Range (min, max)	71, 81	57, 71	45, 91	70, 80	45, 91
Primary cause of chronic kidney disease	(n = 5)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 5)	(n = 24)
Diabetes	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.2)
Hypertension	4 (80.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	5 (100.0)	22 (91.7)
Other	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)

表 2.7.6.15.2.2.1- 2　疾患特性のベースライン - Part A（MITT Population）（続き）

	Placebo (N = 5)	CR845 0.5µg/kg (N = 7)	CR845 1 µg/kg (N = 7)	CR845 2.5µg/kg (N = 5)	Total (N = 24)
Residual urine output	(n = 5)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 5)	(n = 24)
No	4 (80.0)	4 (57.1)	5 (71.4)	4 (80.0)	17 (70.8)
Yes	1 (20.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (20.0)	7 (29.2)
Approximate daily urine volume (mL)	(n = 1)	(n = 3)	(n = 2)	(n = 1)	(n = 7)
Mean (SD)	1000.0	720.0 (255.34)	80.0 (0.00)	200.0	502.9 (401.73)
Median	1000	660	80	200	500
Range (min, max)	1000, 1000	500, 1000	80, 80	200, 200	80, 1000

AV = arteriovenous; ESRD = end-stage renal disease; min = minimum; max = maximum; SD = standard deviation; spKt/V = recent single-pool Kt/V; URR = urea reduction ratio

a. Other = left jugular and fistula/graft

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1.3.A)

2.7.6.15.2.2.2 Part B

Part B の被験者背景を表 2.7.6.15.2.2.2- 1 及び表 2.7.6.15.2.2.2- 2 に示した。Part B は症例の半数が男性（50.8%）、白人（55.4%）、非ヒスパニック・ラテン系（75.4%）であり、平均年齢は 60.1 歳であった。各投与群間で人口統計学的特性に大きな偏りはなかった。

PartB の疾患特性のベースラインは投与群間で同様であった。ESRD の罹病期間及びかゆみの罹病歴の平均値は 4.93 年及び 4.78 年で同程度だった。かゆみの箇所の分布は、四肢及び背部が最も多く、多くは左右対称であった。副甲状腺ホルモン値の中央値はプラセボ群 290 pg/mL 及び CR845 群 275 pg/mL、血清リン濃度の中央値はプラセボ群 5.7 mg/dL 及び CR845 群 5.4 mg/dL であり、いずれも投与群間で同程度であった。CKD の主な病因は糖尿病（33.8%）と高血圧（29.2%）が最も多く、糖尿病と高血圧の両方が病因の被験者は 23.1%であった。大部分の被験者（83.1%）は自己血管使用皮下動静脈瘻を介して透析されていた。5 例（プラセボ群 2 例（[redacted] 及び [redacted]）、CR845 1µg/kg 群 3 例（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]））を除く全被験者が Kt/V1.2 超又は URR 65%超であった。3 例は Kt/V 1.2 以下かつ URR 65%以下であった。被験者 [redacted] は Kt/V 1.14 及び URR 63%、被験者 [redacted] は Kt/V 1.20 及び URR 65%、被験者 [redacted] は Kt/V 1.02 及び URR 58%であった。

表 2.7.6.15.2.2.2- 1　人口統計学的特性 - Part B（Safety Population）

	Placebo (N = 32)	CR845 1 µg/kg (N = 33)	Total (N = 65)
Age (years)			
Mean (SD)	60.0 (11.95)	60.1 (13.66)	60.1 (12.75)
Median	59	60	60
Range (minimum, maximum)	35, 88	26, 84	26, 88
Age (year), n (%)			
<45	2 (6.3)	4 (12.1)	6 (9.2)
≥45 - <65	20 (62.5)	13 (39.4)	33 (50.8)
≥65 - <75	6 (18.8)	12 (36.4)	18 (27.7)
≥75	4 (12.5)	4 (12.1)	8 (12.3)
Gender, n (%)			
Female	15 (46.9)	17 (51.5)	32 (49.2)
Male	17 (53.1)	16 (48.5)	33 (50.8)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	7 (21.9)	9 (27.3)	16 (24.6)
Not Hispanic or Latino	25 (78.1)	24 (72.7)	49 (75.4)
Race, n (%)			
American Indian/Alaska Native	1 (3.1)	2 (6.1)	3 (4.6)
Asian	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (3.1)
Black or African American	10 (31.3)	12 (36.4)	22 (33.8)
White	18 (56.3)	18 (54.5)	36 (55.4)
Mixed descent, including Asian	1 (3.1)	0	1 (1.5)
Other[a]	1 (3.1)	0	1 (1.5)
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	31.0 (7.89)	32.1 (8.55)	31.5 (8.18)
Median	29	31	30
Range (minimum, maximum)	20, 49	12, 53	12, 53

SD = standard deviation

a. Patient's father was Black/Latino and mother was White.

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1.2.B)

表 2.7.6.15.2.2.2- 2　疾患特性のベースライン - Part B（Safety Population）

	Placebo (N = 32)	CR845 1 µg/kg (N = 33)	Total (N = 65)
Years since ESRD			
Mean (SD)	4.92 (4.257)	4.94 (6.182)	4.93 (5.281)
Median	3.7	2.0	3.1
Range (minimum, maximum)	0.2, 15.7	0.2, 25.3	0.2, 25.3
Months on chronic hemodialysis			
Mean (SD)	54.94 (50.559)	50.61 (59.299)	52.74 (54.782)
Median	42.5	24.2	30.9
Range (minimum, maximum)	2.2, 188.6	2.8, 281.2	2.2, 281.2
Duration of daily or near daily itching (years)	(n = 31)	(n = 33)	(n = 64)
Mean (SD)	4.34 (5.715)	5.20 (7.788)	4.78 (6.822)
Median	2.0	2.0	2.0
Range (minimum, maximum)	0.3, 20.0	0.1, 25.0	0.1, 25.0
Current dialysis access, n (%)	(n = 32)	(n = 33)	(n = 65)
AV fistula	27 (84.4)	27 (81.8)	54 (83.1)
AV graft	2 (6.3)	3 (9.1)	5 (7.7)
Tunneled dialysis catheter	3 (9.4)	3 (9.1)	6 (9.2)
Most recent spKt/V	(n = 32)	(n = 33)	(n = 65)
Mean (SD)	1.60 (0.258)	1.52 (0.243)	1.56 (0.251)
Median	1.6	1.5	1.5
Range (minimum, maximum)	1.0, 2.0	1.0, 2.1	1.0, 2.1

表 2.7.6.15.2.2.2- 2　疾患特性のベースライン - Part B（Safety Population）（続き）

	Placebo (N = 32)	CR845 1 µg/kg (N = 33)	Total (N = 65)
Most recent URR (%)	(n = 30)	(n = 31)	(n = 61)
Mean (SD)	73.90 (5.101)	72.97 (5.282)	73.43 (5.172)
Median	74.0	73.0	73.0
Range (minimum, maximum)	63.0, 83.0	58.0, 83.0	58.0, 83.0
Primary cause of chronic kidney disease, n (%)	(n = 32)	(n = 33)	(n = 65)
Diabetes	9 (28.1)	13 (39.4)	22 (33.8)
Diabetes and hypertension	6 (18.8)	9 (27.3)	15 (23.1)
Glomerulonephritis	2 (6.3)	1 (3.0)	3 (4.6)
Hypertension	13 (40.6)	6 (18.2)	19 (29.2)
Other: chronic pyelonephritis	1 (3.1)	0	1 (1.5)
Other: chronic pyelonephritis, reflux, nephropathy	1 (3.1)	0	1 (1.5)
Other: IgA nephropathy	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Other: lupus systemic erythematosus	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Other: nephrotic syndrome	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Unknown	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Residual urine output	(n = 32)	(n = 33)	(n = 65)
No	17 (53.1)	9 (27.3)	26 (40.0)
Yes	15 (46.9)	24 (72.7)	39 (60.0)

AV = arteriovenous; ESRD = end-stage renal disease; SD = standard deviation; spKt/V = recent single-pool Kt/V; URR = urea reduction ratio

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1.3.B)

2.7.6.15.2.3 有効性

Part B の平均 WI-VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2.3- 1 に示した。また、副次評価項目である、Part B の 15 日目の Skindex-10 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2.3- 2 に示した。有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、CR845 はかゆみの程度及び Skindex-10 合計スコアに基づくかゆみ関連 QOL を改善することが示され、それらはプラセボと比較して統計学的に有意であった。副次評価項目である、Part B の 15 日目の SLP-9 スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2.3- 3 に示した。SLP-9 の合計スコア（夜間のかゆみによる睡眠障害）では、CR845 群はプラセボ群と比較して数値的に大きく改善したが、統計学的な有意差は認められなかった。

副次評価項目である投与 15 日目のかゆみの重症度評価の結果では、プラセボ群の 54.8%及び CR845 群の 51.5%で、ベースラインと比較して重症度カテゴリが改善したが、カテゴリ変化量の平均値（プラセボ群 -0.5、CR845 -0.7）の投与群間の差は、統計学的に有意ではなかった（p=0.337）。

CR845 群では、2 週時の平均 VAS スコアのベースラインからの変化量は、投与 15 日目の Skindex-10 の変化量（r^2=0.83、p<0.001）及び投与 15 日目の SLP-9 の変化量（r^2=0.60、p<0.001）の両方と相関していた。また、Skindex-10 の変化量（投与 15 日目）と SLP-9 の変化量（投与 15 日目）も相関していた（r^2=0.67、p<0.001）。プラセボ群でも、2 週時の VAS スコアの変化量、投与 15 日目の Skindex-10 の変化量及び投与 15 日目の SLP-9 の各評価項目間における統計学的に有意な相関（p≦0.001）が認められた。

表 2.7.6.15.2.3- 1　平均 WI-VAS スコアのベースラインからの変化量（MMRM 解析）- Part B（MITT Population）

Time Interval	Placebo (N = 31)	CR845 1 µg/kg (N = 33)	CR845 vs Placebo LS Mean (95% CI)[a]	Two-sided *p* value[a]
Baseline, n	31	33		
Mean (SD)	69.5 (15.26)	68.4 (13.39)	not applicable	not applicable
Median	69	68		
Range (minimum, maximum)	(42, 94)	(44, 95)		
Change to average of Week 2 (Days 12-15)	30	32		
Mean (SD)	-21.5 (24.79)	-33.1 (23.03)	-13.0 (-23.5, -2.5)	0.016
Median	-27	-33		
Range (minimum, maximum)	(-66, 23)	(-87, 13)		

CI = confidence interval; LS = least squares; MITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale

a. Mixed effects model for repeated measures LS mean (95% confidence limits) and *p* value for the between-group difference.

(Source: 5.3.5.1-4 Table14.2.5.1.B and Figure14.2.17.1.B)

表 2.7.6.15.2.3- 2　副次評価項目：15 日目の Skindex-10 合計スコアのベースラインからの変化量 - Part B（MITT Population）

Time Interval	Placebo (N = 31)	CR845 1 µg/kg (N = 33)	CR845 vs Placebo LS Mean (95% CI)[a]	Two-sided *p* value[a]
Baseline, n	31	32		
Mean (SD)	37.1 (11.85)	35.7 (13.58)	not applicable	not applicable
Median	35	35		
Range (minimum, maximum)	(11, 60)	(8, 57)		
Change to Day 15, n	29	31		
Mean (SD)	-10.5 (15.19)	-18.0 (15.11)	-7.5 (-14.3, -0.7)	0.031
Median	-6	-15		
Range (minimum, maximum)	(-52, 20)	(-50, 12)		

CI = confidence interval; LS = least squares; MITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation

a. Mixed effects model for repeated measures LS mean (95% confidence limits) and *p* value for the between-group difference.

(Source: 5.3.5.1-4. Table Table14.2.10.1.B)

表 2.7.6.15.2.3- 3　副次評価項目：15 日目の SLP-9 スコアのベースラインからの変化量 - Part B（MITT Population）

Time Interval	Placebo (N = 31)	CR845 1 µg/kg (N = 33)	CR845 vs Placebo LS Mean (95% CI)[a]	Two-sided *P* value[a]
Baseline, n	31	32		
Mean (SD)	56.2 (14.29)	55.2 (13.93)	not applicable	not applicable
Median	54	53		
Range (minimum, maximum)	(31, 89)	(27, 86)		
Change to Day 15, n	29	31		
Mean (SD)	-8.7 (14.89)	-14.1 (20.01)	-5.4 (-14.2, 3.4)	0.226
Median	-8	-16		
Range (minimum, maximum)	(-46, 23)	(-70, 20)		

CI = confidence interval; LS = least squares; MITT = modified intent-to-treat; MOS = Medical Outcomes Study; SD = standard deviation; SLP-9 = Itch MOS sleep problems index II

a. Mixed effects model for repeated measures LS mean (95% confidence limits) and p value for the between-group difference.

(Source: 5.3.5.1-4. Table Table14.2.11.1.B)

2.7.6.15.2.4 薬物動態

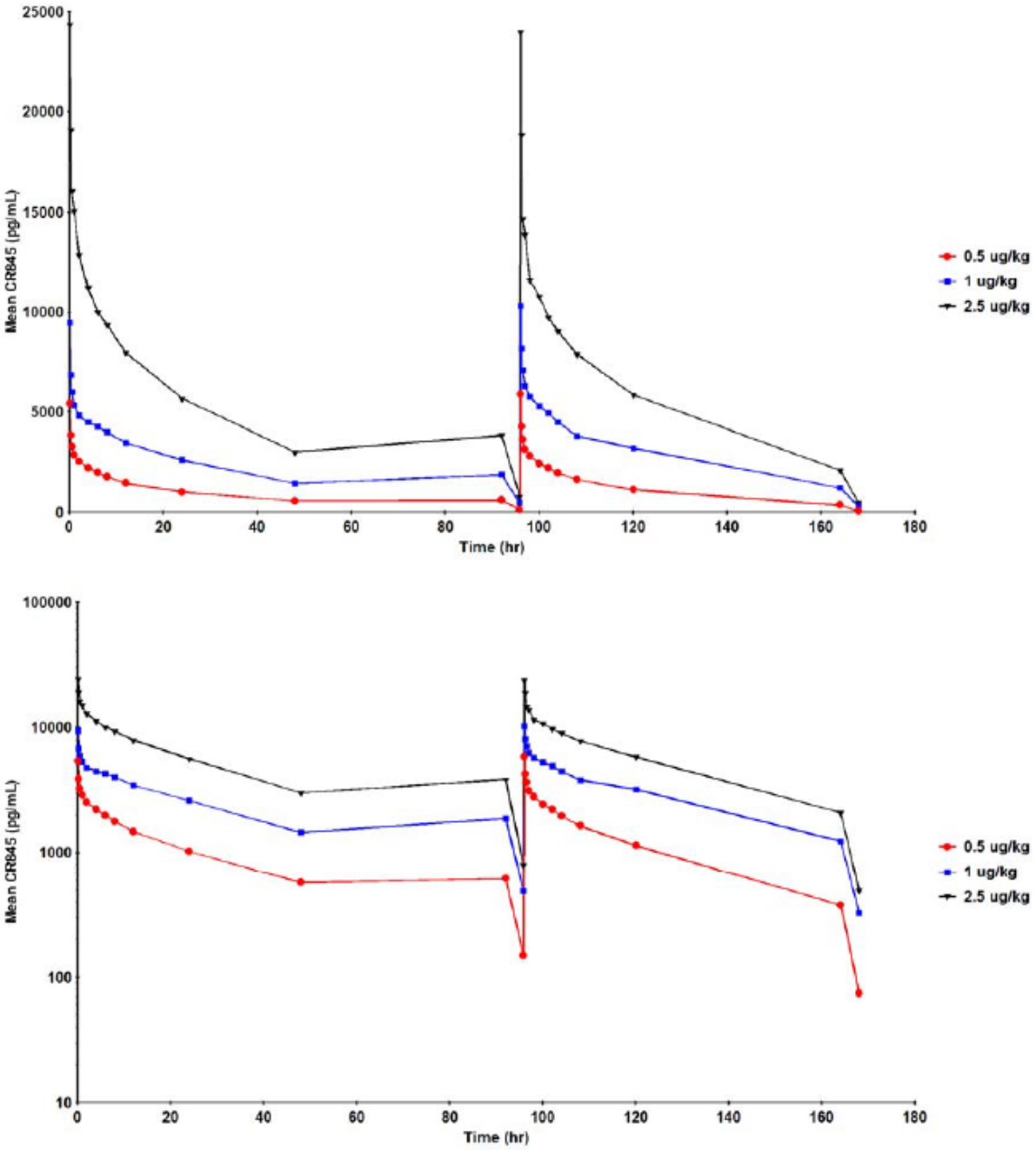
CR845 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.15.2.4- 1 に示した。

CR845 は 3 日目までに定常状態に達した。3～8 日目のトラフ濃度は、0.5、1 及び 2.5 µg/kg の投与でそれぞれ 379～694 pg/mL（平均値、以下同様）、1236～2143 pg/mL 及び 2106～3856 pg/mL であった。

0.5～2.5 µg/kg を投与したとき、5 日目（定常状態）の C_{max} 及び AUC_{tau} はそれぞれ 5900～23980 pg/mL（平均値）及び 78594～389385 hr·pg/mL（平均値）であった。5 日目の C_{max} 及び AUC_{tau} の蓄積比はそれぞれ 1.013～1.155（平均値）及び 1.300～1.561（平均値）であった。

1 日目及び定常状態（5 日目）の C_{max} 及び AUC の傾きはいずれも 1 に近く、95%信頼区間は 1 を含んでおり、0.5～2.5 µg/kg の用量範囲で用量比例性を示した（パワーモデルに基づく評価）。

図 2.7.6.15.2.4- 1　1～8 日目における CR845 の平均血漿中濃度推移 - PartA（PK Evaluable Population）



Note: top panel: linear scale, bottom panel: semilog scale

(Source: 5.3.5.1-4. Figure 14.4.1)

2.7.6.15.2.5 安全性

2.7.6.15.2.5.1 Part A

Part A の有害事象の要約を表 2.7.6.15.2.5.1- 1 に示した。

Part A では、死亡例は認められなかった。プラセボ群の 5 例中 2 例（40.0%）及び CR845 群の 19 例中 12 例（63.2%）で少なくとも 1 件の TEAE が認められた。いずれの TEAE も治験責任医師により治験薬との因果関係はありと判定された。Part A では、重篤な TEAE、高度の TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.15.2.5.1- 1　有害事象の要約 - Part A（Safety Population）

	n (%)				
		CR845			
Patients with:	Placebo (N = 5)	0.5 µg/kg (N = 7)	1 µg/kg (N = 7)	2.5 µg/kg (N = 5)	All CR845 (N = 19)
≥1 TEAE	2 (40.0)	5 (71.4)	3 (42.9)	4 (80.0)	12 (63.2)
≥1 related TEAE[a]	2 (40.0)	5 (71.4)	3 (42.9)	4 (80.0)	12 (63.2)
≥1 severe TEAE[b]	0	0	0	0	0
≥1 TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	0	0	0
≥1 SAE	0	0	0	0	0

CRF = case report form; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Any TEAE that is possibly, probably, or definitely related to study drug according to the Adverse Event CRF page.

b Severe, life threatening, or fatal

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.1.1.A)

CR845 群で最も多く報告された TEAE は錯感覚（報告事象名 : facial tingling）（31.6%）であったが、用量反応性は認められなかった（表 2.7.6.15.2.5.1- 2）。透析前に採血した血液生化学検査値及び血液学的検査値には問題となるような傾向は認められず、治験薬投与後に血清ナトリウムの増加は認められなかった。血清ナトリウムの平均値は全群で同様であり、血清ナトリウムが 144.0 mEq/L を超える被験者は認められなかった。透析前の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、プラセボ群及び 0.5 µg/kg 群と比較して、1 µg/kg 及び 2.5 µg/kg 群で 1 日目から治験薬投与後の各時点で上昇したが、標準偏差は大きかった（~20-40 mm Hg の時点も認められた）。単一の測定値を血圧のベースラインとしていたため、群間差を結論付けることはできない。また、治験薬投与後に血圧、酸素飽和度又は呼吸数の明らかな低下は認められなかった。

表 2.7.6.15.2.5.1- 2　TEAE の発現状況 - Part A（Safety Population）

	n (%)				
		CR845			
Preferred Term	Placebo (N = 5)	0.5 µg/kg (N = 7)	1 µg/kg (N = 7)	2.5 µg/kg (N = 5)	All CR845 (N = 19)
Patients with ≥1 TEAE	2 (40.0)	5 (71.4)	3 (42.9)	4 (80.0)	12 (63.2)
錯感覚	0	4 (57.1)	1 (14.3)	1 (20.0)	6 (31.6)
頭痛	1 (20.0)	4 (57.1)	0	0	4 (21.1)
傾眠	0	0	0	2 (40.0)	2 (10.5)
異常な夢	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
下痢	0	0	0	1 (20.0)	1 (5.3)
浮動性めまい	1 (20.0)	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
消化不良	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
低血糖症	1 (20.0)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (20.0)	0	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 17.1. The table is sorted alphabetically by System Organ Class (SOC) and preferred Term (PT). A subject is counted only once for each PT if he/she had multiple events of the same PT.

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.1.2.A)

2.7.6.15.2.5.2 Part B

Part B の有害事象の要約を表 2.7.6.15.2.5.2- 1 に示した。

Part B では、死亡例は認められなかった。重篤な TEAE が、CR845 群の 1 例（非心臓性胸痛、関連なし）、プラセボ群の 3 例に認められた。TEAE が少なくとも 1 件以上発現した被験者の割合は、プラセボ群で 37.5%、CR845 群で 51.5%であった。治験責任医師により治験薬との因果関係はありと判定された TEAE が発現した被験者の割合は、プラセボ群で 9.4%、CR845 群で 18.2%であった。2 例を除く全症例で、重症度は軽度又は中等度と判定された。CR845 群で最も多く報告された TEAE は、頭痛及び感覚鈍麻（それぞれ 9.1%）であった（表 2.7.6.15.2.5.2- 2）。プラセボ群で最も多く報告された TEAE は頭痛、低血圧、悪心、下痢（それぞれ 6.3%）であった。大多数の TEAE の程度は軽度又は中等度であった。

透析前の血液生化学検査値及び血液学的検査値に問題となるような傾向は認められなかった。血清ナトリウムについても、プラセボ群と CR845 群との間で明らかな差を認めなかった。バイタルサインは両群で同程度であった。CR845 群では、投与後に明らかな血圧又は呼吸数の低下は認められなかった。

表 2.7.6.15.2.5.2- 1　有害事象の要約 - Part B（Safety Population）

	n (%)	
Patients with:	Placebo (N = 32)	CR845 1 μg/kg (N = 33)
≥1 TEAE	12 (37.5)	17 (51.5)
≥1 related TEAE[a]	3 (9.4)	6 (18.2)
≥1 severe TEAE[b]	1 (3.1)	1 (3.0)
≥1 TEAE leading to study drug discontinuation	1 (3.1)	0
≥1 SAE	3 (9.4)	1 (3.0)

CRF = case report form; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Any TEAE that is possibly, probably, or definitely related to study drug according to the Adverse Event CRF page.

b Severe, life threatening, or fatal

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.1.1.B)

表 2.7.6.15.2.5.2- 2　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE の発現状況 - Part B（Safety Population）

	n (%)	
Preferred Term	Placebo (N = 32)	CR845 1 μg/kg (N = 33)
Patients with ≥1 TEAE	12 (37.5)	17 (51.5)
頭痛	2 (6.3)	3 (9.1)
感覚鈍麻	0	3 (9.1)
浮動性めまい	0	2 (6.1)
低血圧	2 (6.3)	2 (6.1)
悪心	2 (6.3)	2 (6.1)
そう痒症	1 (3.1)	2 (6.1)
下痢	2 (6.3)	1 (3.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 17.1. The table is sorted in decreasing order of subject count in the CR845 group. A subject is counted only once for each Preferred Term if he/she had multiple events of the same Preferred Term.

(Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.1.2.B)

2.7.6.15.3 結論

末梢の κ オピオイド受容体作動薬である CR845 による短期間の治療は、中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者のかゆみの程度を大きく減少し、QOL を改善した。検討した用量間で CR845 の用量比例性が示され、血液透析による CR845 のクリアランスが確認された。CR845 は血液透析患者の試験集団で安全であり忍容性も良好であった。安全性に関する重大な所見はなかった。

2.7.6.16 海外第 II 相臨床試験 2（CR845-CLIN2101）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-5 参照

2.7.6.16.1 試験方法

治験の標題：中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者に CR845 を静脈内投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照 2 パート試験	
治験実施医療機関：33 施設（米国）	
治験期間： 2016 年 7 月 13 日（最初の被験者のスクリーニング日）～ 2017 年 3 月 14 日（最終被験者の最終観察日）	開発のフェーズ： 第 II 相

目的：

主要目的

中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者を対象に、血液透析後に 3 用量の CR845 を静脈内投与した際の有効性を評価する目的で、Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale（WI-NRS）スコアのベースライン値と 8 週間の投与期間の最終週の値の変化量により、かゆみの程度の改善をプラセボと比較する。

副次目的

- 中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者を対象に、血液透析後に 3 用量の CR845 を 8 週間静脈内投与した際の有効性を評価する目的で、かゆみ関連 QOL 評価項目について Skindex-10 スケールを用いてプラセボと比較する。
- 中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者を対象に、血液透析後に 3 用量の CR845 を 8 週間静脈内投与した際の安全性を評価する。
- 中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者を対象に、血液透析後に 3 用量の CR845 を 8 週間静脈内投与した際の薬物動態を評価する。

治験方法：

本試験は、中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者を対象に、3 回/週の各血液透析後に CR845 を 8 週間静脈内投与した際の安全性及び有効性を評価する多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験であった。3 用量の CR845 をプラセボと比較して評価した。本試験は Part A 及び Part B の 2 パート試験であったが、Part B は計画上の理由から実施しなかった。治験依頼者は臨床開発計画を見直し、本試験の Part B に代わって別の第 III 相試験を完了させることとした。したがって、治験総括報告書には Part A についてのみ記載した。

本試験は、スクリーニング期、8 週間の治療期、終了時来院（最終投与の約 3 日後）及びフォローアップ来院（最終投与後約 1 週間）で構成された。

スクリーニングは無作為化の 1～14 日前に実施し、適格性を評価した。

無作為化 1 週間前から治験薬投与 1 日目までの期間及び治療期に、被験者は過去 24 時間中の WI-NRS スコアを毎日報告した。既定の来院時には他の患者報告アウトカム（Skindex-10 スケー

ル、MOS-Sleep スケール、5-D Itch スケール、Patient Global Impression of Worst Itch severity 及び Patient Global Impression of Change）を記録した。

被験者は CR845 0.5 μg/kg 群、1 μg/kg 群、1.5 μg/kg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けられた。無作為化前 1 週間のかゆみ治療薬の使用の有無、薬物動態測定の有無に応じて被験者を層別化した。

炎症性バイオマーカーの測定のため、投与 1 日目の透析前及び治療期の最終透析前に、無作為化された被験者から血液検体を採取した。

薬物動態の評価のため、同意が得られた最大 40 例（1 群あたり約 10 例）を対象に、投与 1 日目の投与前及び初回投与後のあらかじめ規定した時点の血液検体を採取した。

バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を定期的に評価した。有害事象及び併用薬は、スクリーニング来院からフォローアップ来院の終了まで継続的に記録した。

安全性データは、独立データモニタリング委員会（IDMC: Independent Data Monitoring Committee）に加えて、治験依頼者である Cara 社が継続的に評価した。IDMC は試験期間中に 2 回開催し、非盲検下でデータを評価した。IDMC は外部機関により管理された。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

160 例

解析時：

226 例が登録された。175 例が無作為に割り付けられ、174 例が治験薬を少なくとも 1 回は投与された。

Full Analysis Population：174 例

Per Protocol Population：162 例

Safety Population：174 例

診断及び主な組入れ基準：

末期腎不全のため週 3 回血液透析を実施中の 18 歳以上の男女を適格とした。また、無作為化前のスクリーニング期の最終時点で、記入可能な 7 回中少なくとも 4 回以上 WI-NRS スコアを記入し、平均 WI-NRS スコア（直近 7 日間に報告された欠測を除くすべてのスコアの平均と定義）が 4 より大きい患者を適格とした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度[redacted]、[redacted] 及び[redacted] mg/mL で溶解した CR845 0.5、1 又は 1.5 μg/kg を週 3 回、透析後に静脈内ボーラス投与した。

ロット番号：

0.5 μg/kg：[redacted]、1 μg/kg：[redacted]、1.5 μg/kg：[redacted]

投与期間：

8 週間（Part A）

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボ（[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液、pH 4.5）を週 3 回、透析後に静脈内ボーラス投与した。
ロット番号：[redacted]

評価基準：

有効性

有効性の主要評価項目は、8 週時における週平均 24 時間 WI-NRS スコアのベースラインからの変化量とした。

有効性の副次的評価項目は、2 週時から 8 週時までの週平均 24 時間 WI-NRS スコアのベースラインからの変化量とした。

その他の有効性評価項目は以下のとおりである。

- 奏効割合（週平均 24 時間 WI-NRS スコアの 8 週時におけるベースラインからの改善の割合と定義）
- Skindex-10 合計スコアにより評価した、かゆみ関連 QOL の 2 週時から 8 週時までのベースラインからの変化量
- Skindex-10 の 3 ドメインにより評価した、かゆみ関連 QOL の 8 週時におけるベースラインからの変化量及び週毎の変化量
- 5-D Itch Scale により評価した、かゆみ関連 QOL の 8 週時におけるベースラインからの変化量
- MOS（Medical Outcomes Study）Sleep Scale の Sleep Disturbance Subscale により評価した、かゆみ関連睡眠障害の 8 週時におけるベースラインからの変化量
- Patient Global Impression of Change により評価した、8 週時における「very much improved」又は「much improved」の割合
- Patient Global Impression of Worst Itch Severity により評価した、2、4 及び 8 週時に重症度が 1 ポイント以上改善した被験者の割合
- 透析のための来院を 1 回以上未来院であった被験者の割合及び治療期での総未来院数
- 有害事象、入院又は尿毒素性そう痒症に関連する感染症のための抗生物質の使用に基づく、感染症の発現率
- 炎症マーカー（ヘプシジン、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-31、プレアルブミン、C-reactive protein 等）の投与前から 8 週時の変化量
- フェリチン、トランスフェリン飽和率の投与前から 8 週時の変化量
- 赤血球造血刺激因子製剤の投与量､静注鉄剤の投与量及び赤血球抵抗指数の投与前から 8 週時の変化量

安全性評価項目：

以下の評価項目により、中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者における CR845 の安全性を評価した。

- 有害事象

- 身体所見
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図

統計手法：

解析対象集団：

- Full Analysis Population：無作為化された被験者のうち、治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団。Full Analysis Population では実際に投与された用量ではなく、無作為化された投与群に基づき解析した。Full Analysis Population はすべての有効性評価項目の解析に用いた。
- Safety Analysis Population：無作為化された被験者のうち、二重盲検下で治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団。Safety Analysis Population では実際に投与された用量に基づき解析した。Safety Analysis Population はすべての安全性評価項目の解析に用いた。
- Per Protocol Population：Full Analysis Population のうち、以下を満たす被験者の集団。
  - 予定した治験薬投与回数の 80%以上を投与した
  - ベースラインの平均 WI-NRS スコアが 4.0 を超えていた
  - 週平均 24 時間 WI-NRS スコアを評価した週の少なくとも 75%が欠測でなかった（1 日の値が 3 つを超えて欠測している週は欠測しているとみなした）
  - 制限薬及び禁止薬の問題となる用量の投与がなかったと医学的レビューにより判断された
  - 有効性評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書違反はなかった

  Per Protocol Population は主要及び副次的有効性評価項目の補足的解析として使用した。Per Protocol Population では実際に投与された用量ではなく、無作為化された投与群に基づき解析した。開鍵前に盲検下で治験実施計画書違反及び併用された薬剤を検討し、Per Protocol Population を決定した。
- PK Evaluation Population：CR845 が投与された被験者のうち薬物動態解析のための血漿中濃度が得られた全被験者の集団

有効性の解析：

・主要有効性評価項目及び感度分析／補足的解析

主要有効性評価変数である、治療期最終週（8 週時）における週平均 24 時間 WI-NRS スコアのベースラインからの変化量は、すべての来院週をモデルに使用する反復測定混合効果モデル（MMRM: mixed model for repeated measures）を用いて解析した。モデルには、投与群、週、及び投与群 - 週の交互作用を固定効果、ベースライン及びかゆみに対する前治療薬の使用を共変量、被験者を変量効果として設定した。日毎の WI-NRS スコアの欠測値は補完しなかった。データ欠測が無作為に発生すると仮定した場合、上記の MMRM により算出された群間差の推定値には偏りがなかった。

8 週時については、モデルから得た調整済み最小二乗平均値及び標準誤差を投与群ごとに示した。CR845 の各投与群とプラセボの群間差を治療期最終週（8 週時）の治療効果の単純対比により推定した。

各週については、差の推定値（最小二乗平均値）、標準誤差、95%信頼区間及び P 値を示した。主要な解析は Full Analysis Population を対象に実施した。異なる仮定や補完アルゴリズムのもとでの試験結果の頑健性を評価するため、主要評価項目に対する以下の感度分析を実施した。

- ランダムな欠測（Missing at random）のもとでの多重補完法：データが欠測している被験者は、完全データをもつ各投与群の他の被験者と同じモデルに従うと仮定する
- トリム平均：途中脱落した被験者は悪い治療効果であったと仮定する
- ランダムではない欠測（Missing not at random）のもとでの多重補完法：中止理由に基づく異なる集団から得られる pattern mixture model に基づいた多重補完を用いる

・副次的有効性評価項目

副次的有効性評価項目である Skindex-10 スケール合計スコアのベースラインから 8 週時の変化量は、主要有効性評価項目の解析と同様に MMRM を用いて解析した。

ベースライン値は 1 日目の無作為化前に記録した Skindex-10 スケール合計スコアとした。CR845 の各投与群については、プラセボとの群間差を 8 週終了時の治療効果の単純比較により推定した。

合計スコアは、Skindex-10 スケールを構成する 10 個の質問のスコアの合計とした。Skindex-10 スケールスコアの欠測値の補完は行わなかった。データ欠測が無作為に発生すると仮定した場合、MMRM により算出された群間差の推定値には偏りがなかった。

・その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目の解析に用いた統計手法は、治験総括報告書（Section 9.7.1.10.3）及び統計解析計画書（Section 8.3.3）に示した。

<u>薬物動態の解析：</u>

すべての薬物動態の解析は PK Evaluable Population を対象に行った。

採血時刻に関わらず血漿中濃度が 0 として報告された 1 週時及び 8 週時における投与前の結果を除き、実際の採血時刻を血漿中薬物動態パラメータの算出に使用した。

ノンコンパートメント法を使用して、薬物濃度-時間データより被験者別の CR845 の血漿中薬物動態パラメータを算出した。定量下限未満であった薬物濃度は 0 とした。

用量及び投与日ごとに被験者別の薬物濃度、実際の採血時刻及び薬物動態パラメータの要約統計量（データ数、算術平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値、幾何平均値及び幾何変動係数）を算出した。t_{max} の要約統計量として、データ数、最小値、中央値及び最大値を算出した。

蓄積率は要約統計量を使用してコホートごとに集計した。

CR845 の用量比例性は、初回投与時及び最終投与時の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$（初回投与時）、AUC_{0-44} 及び C_{max}）を使用して、パワーモデルで評価した。

安全性の解析：

すべての安全性の解析は Safety Analysis Population を対象に行った。すべての安全性評価項目は実際に受けた治療に基づいて要約された。安全性の解析の詳細は、治験総括報告書（Section 9.7.1.12）及び統計解析計画書（Section 9）に示した。

2.7.6.16.2 試験結果

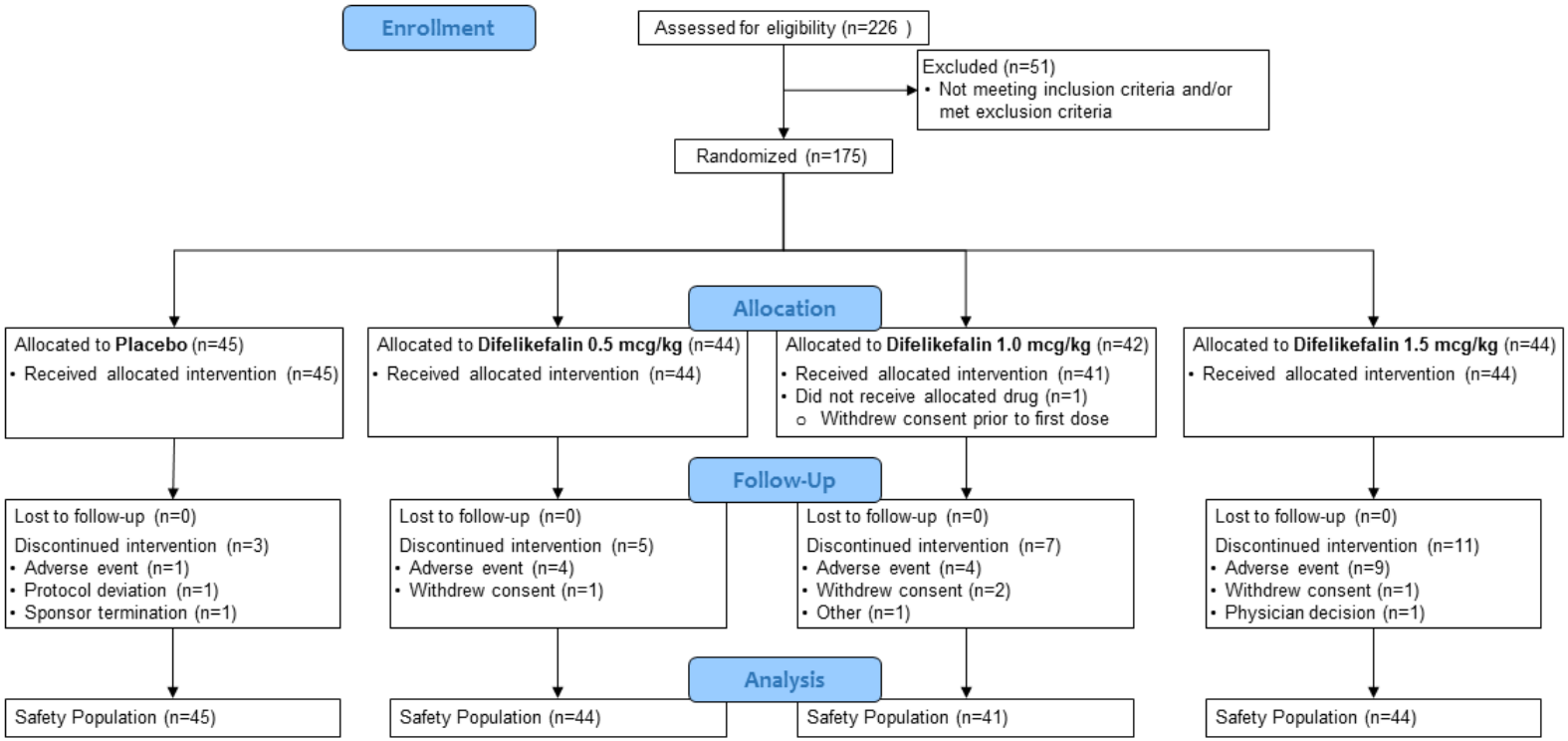
2.7.6.16.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.16.2.1- 1 及び表 2.7.6.16.2.1- 1 に示した。

本試験には 226 例が登録され、そのうち 51 例がスクリーニング脱落し、175 例が無作為化された。被験者 [redacted] は CR845 1 µg/kg 群に割り付けられたが、治験薬の投与を受けなかった。

149 例（無作為化され治験薬を投与された 174 例の 85.1%）が治験実施計画書で規定された試験治療を完了した。26 例（14.9%）が治験を中止した。投与群ごとの中止した被験者の割合は、プラセボ群 6.7%、CR845 0.5 µg/kg 群 11.4%、1 µg/kg 群 16.7%及び 1.5 µg/kg 群 25.0%であり、用量依存的に増加した。中止理由は有害事象が 10.3%と最も高かった。有害事象により中止した被験者の割合は、プラセボ群 2.2%、CR845 0.5 µg/kg 群 9.1%、1 µg/kg 群 9.5%及び 1.5 µg/kg 群 20.5%であり、CR845 1.5 µg/kg 群が最も高かった。CR845 1.5 µg/kg 群の被験者 [redacted] は、治験薬の投与前に悪心及び嘔吐を発現し中止した。CR845 1.5 µg/kg 群の被験者 [redacted] は、致死性の心停止を発現し、治験薬に対する処置は「治験薬の中止」ではなく「該当なし」と記録された。これらの 2 例は被験者の内訳では中止例として取り扱われたが、試験治療中止に至った TEAE とは取り扱われなかった。

図 2.7.6.16.2.1- 1　被験者の内訳



AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note:　Difelikefalin 1.5 µg/kg subject [redacted] had 2 non-TEAEs (nausea and vomiting) leading to discontinuation of study drug, and difelikefalin 1.5 µg/kg Subject [redacted] had a TEAE of cardiac arrest (fatal), with study drug action taken recorded as “not applicable” rather than “study drug withdrawn.”.

Note:　Subject [redacted] was randomized to difelikefalin 1 µg/kg, but did not receive any study drug.

Note:　Treatments shown represent the treatment to which subjects were randomized.　One subject was enrolled and randomized but never received study drug.

(Source:5.3.5.1-5 Figure 1)

表 2.7.6.16.2.1- 1　被験者の内訳及び中止理由

		CR845			
	Placebo	0.5 µg/kg	1 µg/kg	1.5 µg/kg	Total
Number of subjects:					
Enrolled					226
Randomized	45	44	42	44	175
Received study drug, n (%) [1]	45 (100.0)	44 (100.0)	41 (97.6)	44 (100.0)	174 (99.4)
Completed study drug, n (%)	42 (93.3)	39 (88.6)	35 (83.3)	33 (75.0)	149 (85.1)
Discontinued study drug, n (%)	3 (6.7)	5 (11.4)	7 (16.7)	11 (25.0)	26 (14.9)
Adverse event [2]	1 (2.2)	4 (9.1)	4 (9.5)	9 (20.5)	18 (10.3)
Physician decision	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Protocol deviation	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.6)
Study terminated by sponsor	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.6)
Withdrawal by subject	0	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (2.3)	4 (2.3)
Other	0	0	1 (2.4)	0	1 (0.6)
Completed study follow-up, n (%)	44 (97.8)	42 (95.5)	39 (92.9)	39 (88.6)	164 (93.7)

AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

[1]　Subject [redacted] was randomized to difelikefalin 1 µg/kg, but did not receive any study drug.

[2]　Difelikefalin 1.5 µg/kg Subject [redacted] had 2 non-TEAEs (nausea and vomiting) leading to discontinuation of study drug, and difelikefalin 1.5 µg/kg Subject [redacted] had a TEAE of cardiac arrest (fatal) with study drug action taken recorded as “not applicable” rather than “study drug withdrawn”.

Note:　Percentages are calculated using number of randomized subjects as the denominator.

Note:　Treatments shown represent the treatment to which subjects were randomized.

(Source: 5.3.5.1-5 Table 14.1.1)

本試験の解析対象集団を表 2.7.6.16.2.1- 2 に示した。

Safety Population 及び Full Analysis Population には、無作為化され少なくとも一回は治験薬を投与した 174 例を含めた。12 例（プラセボ群 3 例、CR845 1 µg/kg 群 5 例及び 1.5 µg/kg 群 4 例）が Per Protocol Population から除外された。

表 2.7.6.16.2.1- 2　解析対象集団

	n (%) of Subjects				
		CR845			
Population	Placebo	0.5 µg/kg	1 µg/kg	1.5 µg/kg	Total
Randomized	45	44	42	44	175
Safety Population	45 (100.0)	44 (100.0)	41 (97.6)	44 (100.0)	174 (99.4)
Full Analysis Population	45 (100.0)	44 (100.0)	41 (97.6)	44 (100.0)	174 (99.4)
Per Protocol Population	42 (93.3)	44 (100.0)	36 (85.7)	40 (90.9)	162 (92.6)

Note:　Percentages are calculated using the number of randomized subjects as the denominator.

Note:　Treatments shown represent the randomized treatment assignment.　Subject [redacted] was randomized to difelikefalin 1 µg/kg, but did not receive any study drug.

(Source: 5.3.5.1-5 Table 14.1.1)

2.7.6.16.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.16.2.2- 1 及び表 2.7.6.16.2.2- 2 に示した。被験者の年齢の中央値（範囲、以下同様）は 58.5 歳（26～84 歳）であった。被験者の大部分（106 例（60.9%））は 45

歳以上 65 歳未満であり、75 歳以上は 15 例（8.6%）であった。人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人（58.6%）、白人（35.6%）の順に多く、民族は非ヒスパニック系又はラテン系（78.2%）が最も多かった。投与前のドライウェイトの中央値は 80.00 kg（40.0～135.0 kg）であった。

被験者の年齢層について、45 歳未満の被験者の割合は CR845 0.5 μg/kg 群 6.8%、1.5 μg/kg 群 27.3%、プラセボ群 13.3%であった。また、民族について、ヒスパニック系またはラテン系民族の被験者の割合は CR845 0.5 μg/kg 群 34.1%、1 μg/kg 群 17.1%、1.5 μg/kg 群 15.9%及びプラセボ群 15.6%であった。その他の人口統計学的特性は各投与群で同様であった。

全被験者の慢性腎臓病関連そう痒症（CKD-aP: chronic kidney disease-associated pruritus）の罹病期間の中央値は 2.8 年（0.0～18.6 年）であった。疾患の程度の自己評価では、Patient B のカテゴリ（「皮膚に時々ひっかき傷がある」、「時々かゆみにより睡眠に障害がある」、「かゆみにより、時々イライラしたり悲しくなることがある」）が 70.7%と大半であった。

全被験者の末期腎不全（ESRD: end-stage renal disease）の罹病期間の中央値は、4.9 年（0.4～27.6 年）であり、血液透析歴の中央値は 4.4 年（0.2～24.9 年）であった。慢性腎臓病（CKD: chronic kidney disease）の主な病因は、高血圧及び大血管疾患（49.4%）及び糖尿病（48.3%）であった。

表 2.7.6.16.2.2- 1　人口統計学的特性（Safety Population）

		CR845			
Demographic Characteristic	Placebo (N=45)	0.5 μg/kg (N=44)	1 μg/kg (N=41)	1.5 μg/kg (N=44)	Total (N=174)
Age (years)					
Mean (SD)	59.0 (14.05)	57.9 (9.78)	58.2 (13.44)	54.1 (12.12)	57.3 (12.49)
Median	60.0	57.0	59.0	56.5	58.5
Range (min, max)	27, 84	29, 80	26, 84	29, 74	26, 84
Age group (years), n (%)					
<45	6 (13.3)	3 (6.8)	5 (12.2)	12 (27.3)	26 (14.9)
≥45 to <65	25 (55.6)	33 (75.0)	25 (61.0)	23 (52.3)	106 (60.9)
≥65 to <75	6 (13.3)	6 (13.6)	6 (14.6)	9 (20.5)	27 (15.5)
≥75	8 (17.8)	2 (4.5)	5 (12.2)	0	15 (8.6)
Gender, n (%)					
Male	28 (62.2)	26 (59.1)	23 (56.1)	28 (63.6)	105 (60.3)
Female	17 (37.8)	18 (40.9)	18 (43.9)	16 (36.4)	69 (39.7)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	7 (15.6)	15 (34.1)	7 (17.1)	7 (15.9)	36 (20.7)
Not Hispanic or Latino	36 (80.0)	29 (65.9)	34 (82.9)	37 (84.1)	136 (78.2)
Not reported	2 (4.4)	0	0	0	2 (1.1)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska native	2 (4.4)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	4 (2.3)
Asian	1 (2.2)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	4 (2.3)
Black or African American	25 (55.6)	24 (54.5)	22 (53.7)	31 (70.5)	102 (58.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
White	16 (35.6)	17 (38.6)	19 (46.3)	10 (22.7)	62 (35.6)
Not reported	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.6)
Baseline dry weight (kg)					
Mean (SD)	80.99 (19.808)	83.50 (20.877)	85.36 (25.139)	82.80 (20.305)	83.11 (21.428)
Median	79.00	78.75	84.00	80.75	80.00
Range (min, max)	46.5, 130.0	40.0, 127.0	49.0, 135.0	45.5, 133.0	40.0, 135.0

表 2.7.6.16.2.2- 1　人口統計学的特性（Safety Population）（続き）

Demographic Characteristic	Placebo (N=45)	CR845 0.5 µg/kg (N=44)	CR845 1 µg/kg (N=41)	CR845 1.5 µg/kg (N=44)	Total (N=174)
Baseline BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	28.07 (6.680)	29.40 (6.566)	29.17 (8.610)	28.67 (5.983)	28.82 (6.955)
Median	27.00	30.17	29.26	28.47	28.53
Range (min, max)	17.5, 46.1	18.7, 41.4	18.1, 51.2	18.2, 46.0	17.5, 51.2

BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation

Note:　Percentages are based on the number of safety subjects.

(Source: 5.3.5.1-5 Table 14.1.2)

表 2.7.6.16.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Safety Population）

Baseline Characteristic	Placebo (N=45)	CR845 0.5 µg/kg (N=44)	CR845 1 µg/kg (N=41)	CR845 1.5 µg/kg (N=44)	Total (N=174)
Subject self-categorization of pruritus disease severity [1], n (%)					
Patient A	0	0	0	0	0
Patient B	35 (77.8)	26 (59.1)	27 (65.9)	35 (79.5)	123 (70.7)
Patient C	10 (22.2)	18 (40.9)	14 (34.1)	9 (20.5)	51 (29.3)
Duration of pruritus (years)					
Mean (SD)	4.4 (4.67)	4.7 (3.93)	4.6 (4.31)	3.9 (3.40)	4.4 (4.08)
Median	2.8	3.7	2.8	2.7	2.8
Range (minimum, maximum)	0.1, 18.6	0.0, 15.8	0.2, 16.6	0.3, 18.5	0.0, 18.6
Localized itch (palms of hands) , n (%)					
Yes	0	0	0	0	0
No	45 (100.0)	44 (100.0)	41 (100.0)	44 (100.0)	174 (100.0)
Pruritus during dialysis session only, n (%)					
Yes	0	0	0	0	0
No	45 (100.0)	44 (100.0)	41 (100.0)	44 (100.0)	174 (100.0)
Years since ESRD					
Mean (SD)	6.6 (5.44)	5.9 (4.94)	7.2 (4.90)	5.9 (4.62)	6.4 (4.98)
Median	4.9	4.3	5.8	4.3	4.9
Range (minimum, maximum)	0.6, 27.6	0.5, 24.9	0.8, 17.4	0.4, 18.5	0.4, 27.6
Years on chronic hemodialysis					
Mean (SD)	5.9 (4.87)	5.4 (4.87)	6.3 (4.69)	5.5 (4.45)	5.8 (4.70)
Median	4.3	4.2	4.8	4.1	4.4
Range (minimum, maximum)	0.3, 19.6	0.2, 24.9	0.8, 17.3	0.4, 18.5	0.2, 24.9
Most recent spKt/V	n=43	n=44	n=39	n=40	n=166
Mean (SD)	1.62 (0.251)	1.56 (0.209)	1.63 (0.288)	1.60 (0.278)	1.60 (0.256)
Median	1.60	1.54	1.59	1.59	1.57
Range (minimum, maximum)	1.3, 2.3	1.3, 2.1	1.2, 2.3	1.2, 2.5	1.2, 2.5
Most recent URR (%)	n=8	n=4	n=9	n=8	n=29
Mean (SD)	73.3 (4.59)	72.0 (3.92)	78.2 (6.59)	71.6 (3.02)	74.2 (5.44)
Median	73.5	71.5	78.0	73.0	73.0
Range (minimum, maximum)	67, 80	68, 77	68, 93	67, 76	67, 93
Etiology of chronic kidney disease [2], n (%)					
Diabetes	21 (46.7)	24 (54.5)	20 (48.8)	19 (43.2)	84 (48.3)
Hypertension and large vessel disease	21 (46.7)	21 (47.7)	20 (48.8)	24 (54.5)	86 (49.4)
Glomerulonephritis/vasculitis	5 (11.1)	6 (13.6)	4 (9.8)	2 (4.5)	17 (9.8)
Interstitial nephritis/pyelonephritis	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.6)
Cystic/hereditary/congenital disease	0	2 (4.5)	2 (4.9)	1 (2.3)	5 (2.9)
Neoplasms/Tumors	0	0	0	0	0
Urologic	0	0	1 (2.4)	0	1 (0.6)
Unknown	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.6)
Other	2 (4.4)	2 (4.5)	4 (9.8)	1 (2.3)	9 (5.2)

表 2.7.6.16.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Safety Population）（続き）

Baseline Characteristic	Placebo (N=45)	CR845 0.5 µg/kg (N=44)	CR845 1 µg/kg (N=41)	CR845 1.5 µg/kg (N=44)	Total (N=174)
Current dialysis access, n (%)					
Atrioventricular graft	13 (28.9)	5 (11.4)	4 (9.8)	10 (22.7)	32 (18.4)
Atrioventricular fistula	24 (53.3)	36 (81.8)	32 (78.0)	28 (63.6)	120 (69.0)
Permanent/tunneled catheter	8 (17.8)	3 (6.8)	5 (12.2)	4 (9.1)	20 (11.5)
Other	0	0	0	2 (4.5)	2 (1.1)

ESRD = end-stage renal disease; SD = standard deviation; spKt/V = single pool Kt/V; URR = urea reduction ratio

[1]Patient A: I do not generally have scratch marks on my skin; I do not generally have a problem sleeping because of itching; My itching does not generally make me feel agitated or sad. Patient B: I sometimes have scratch marks on my skin; I sometimes have problems sleeping because of itching; My itching can sometimes make me feel agitated or sad. Patient C: I often have scratch marks on my skin that may or may not bleed or get infected; I often have a problem sleeping because of itching; My itching often makes me feel agitated or sad.

[2]More than 1 item may have been checked.

(Source: 5.3.5.1-5 Table 14.1.3)

2.7.6.16.2.3 有効性

主要評価項目及び副次評価項目の有効性の結果（8 週時のベースラインからの変化量のプラセボとの最小二乗平均の差）を、表 2.7.6.16.2.3- 1、表 2.7.6.16.2.3- 2 に示した。

ベースラインの平均 WI-NRS スコアは 6.7～7.1 であり、投与群間でほぼ同等であった。8 週時の平均 WI-NRS スコア（範囲）は、プラセボ群 4.8（0.1～10.0）、CR845 0.5 µg/kg 群 3.3（0.0～8.0）、1 µg/kg 群 4.0（0.1～8.9）、1.5 µg/kg 群 3.6（0.0～8.2）であった。8 週時の WI-NRS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、0.5 µg/kg 投与群では-3.8（-4.5、-3.1）、1 µg/kg 群では-2.8（-3.5、-2.0）、1.5 µg/kg 群では-3.2（-3.9、-2.4）及びプラセボ群では-1.9（-2.6、-1.3）であった。CR845 全用量群では、プラセボ群との差が-1.3（95%信頼区間：-2.1、-0.5）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.002）。CR845 0.5 µg/kg 群及び 1.5 µg/kg 群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意にかゆみの程度が改善した（それぞれ p<0.001 及び p=0.019）。1 µg/kg 群では WI-NRS スコアが大きく低下したが、プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった（p=0.107）。CR845 のかゆみに対する効果は 2 週時から認められ、その効果は治療期間を通じて増強し、明らかな用量反応性は認められなかった。主要評価項目の感度分析の結果は一貫しており、主解析の頑健性が示された。被験者の抗そう痒薬の使用の有無に関わらず、CR845 の有効性が認められた。

8 週時の平均 Skindex-10 合計スコアがベースラインから減少（改善を表す）し、かゆみ関連 QOL が CR845 全用量群及び CR845 各用量群ではプラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた。ベースラインの Skindex-10 合計スコアは投与群間で同等であり、40～45 の範囲であった。8 週時のベースラインからの Skindex-10 合計スコアの変化量において、CR845 全用量群ではプラセボ群との差が-8.2（95%信頼区間：-12.8、-3.5）であり、

統計学的な有意差が認められた（p<0.001）。CR845 各用量群の最小二乗平均の減少は、0.5 μg/kg 群-10.4（95%信頼区間：-16.0、-4.8；p<0.001）、1 μg/kg 群-7.2（95%信頼区間：-13.1, -1.4、p=0.016）、及び 1.5 μg /kg 群-6.8（95%信頼区間：-12.8, -0.8、p=0.026）であった。

すべての Skindex-10 のドメインでプラセボ群と比較して有意な改善が認められ、疾患の症状（かゆみに悩まされる、かゆみの持続/再発、ひっかきによる皮膚の外観）では CR845 全用量群及び CR845 各用量群で p≤0.009、感情では CR845 全用量群及び 0.5 μg/kg で p≤0.010、機能では CR845 全用量群及び 1.5 μg/kg を除く各投与群で p=0.009～0.026 であった。

8 週時の 5-D itch scale 合計スコアの平均値の変化量は、CR845 全用量群では-5.3 であったのに対しプラセボ群では-2.8 であり、プラセボ群と比較して有意に改善した（p＜0.001）。5-D itch scale のドメインについては、8 週時のベースラインからの変化量に対して、かゆみの持続、程度（かゆみの程度）、傾向（過去 4 週間の方が良好/不良）、悪影響（睡眠及びレジャー、家事/用事、仕事/学校に関連する活動に対するかゆみの影響を含む）のドメインで CR845 群はプラセボと比較して有意に改善し、かゆみの持続は CR845 全用量群及び 1.5 μg/kg を除く各用量群で p=0.003～0.019、程度は CR845 全用量群及び各用量群で p＜0.001～p=0.044、傾向は CR845 全用量群及び各用量群で p＜0.001～p=0.025、悪影響は CR845 全用量群及び各用量群で p≤0.008 であった。かゆみの分布では有意差は認められなかった。

MOS sleep disturbance 質問票で評価したところ、8 週時の睡眠障害は CR845 0.5 μg/kg、1 μg/kg 及び全用量群ではプラセボ群と比較して、ベースラインから有意に改善した（p≤0.006）。

治療終了時に Patient Global Impression of Change で評価した結果、かゆみが「very much improved」又は「much improved」と回答した割合は、CR845 各用量群でプラセボ群と比較して高かった。「very much improved」又は「much improved」と回答した被験者の割合は、プラセボ群（41.9%）と比較して、0.5 μg/kg 群（78.0%、p＜0.001）及び全用量群（65.8%、p=0.007）で統計学的に有意であった。かゆみが悪化した割合は、プラセボ群で 14%であったのに対し、CR845 群では 2%であった。

治療終了時の Patient Global Impression of Worst Itch severity で評価した結果、最も悪いかゆみの重症度のカテゴリがベースラインから 1 改善した（重度から中等度又は中等度から軽度）と回答した被験者の割合は、CR845 群でプラセボ群と比較して高く、プラセボ群（52.4%）と比較して、0.5 μg/kg 群（76.9%、p=0.036）及び CR845 全用量群（72.9%、p=0.021）で統計学的に有意であった。

8 週時に WI-NRS スコアが 3 又は 4 以上改善した被験者の割合（事後解析）を表 2.7.6.16.2.3- 3 に示した。8 週時までに週平均 WI-NRS スコアが 3 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（29.5%）と比較して、0.5 μg/kg 群（62.4%、p=0.003）、1.5 μg/kg 群（57.3%、p=0.013）及び CR845 全用量群（54.9%、p=0.005）で有意に高かった。8 週時までに週平均 WI-NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（23.6%）と比較して 0.5 μg/kg 群（48.0%、p=0.019）で有意に高かった。

表 2.7.6.16.2.3- 1　8 週時の 24 時間における WI-NRS のベースラインからの変化量（Full Analysis Population）

		CR845				
	Placebo (N=45)	0.5 μg/kg (N=44)	1 μg/kg (N=41)	1.5 μg/kg (N=44)	All Doses (N=129)	1 & 1.5 μg/kg (N=85)
Baseline						
Mean (SD)	6.8 (1.50)	7.1 (1.35)	6.7 (1.47)	6.7 (1.43)	6.8 (1.42)	6.7 (1.44)
Change from baseline to Week 8						
N	42	39	32	30	101	62
Mean (SD)	-1.9 (2.29)	-3.9 (2.48)	-2.8 (2.24)	-3.3 (2.18)	-3.4 (2.34)	-3.1 (2.21)
Median	-1.5	-4.0	-2.8	-3.7	-3.4	-3.1
Range (min, max)	-8.4, 2.6	-9.0, 1.0	-7.0, 0.3	-8.3, 0.7	-9.0, 1.0	-8.3, 0.7
LS mean (SE)	-1.9 (0.35)	-3.8 (0.36)	-2.8 (0.38)	-3.2 (0.39)	-3.2 (0.22)	-3.0 (0.27)
95% CI	-2.6, -1.3	-4.5, -3.1	-3.5, -2.0	-3.9, -2.4	-3.7, -2.8	-3.5, -2.4
Difference vs placebo						
LS mean (SE)		-1.8 (0.50)	-0.8 (0.52)	-1.2 (0.52)	-1.3 (0.41)	-1.0 (0.44)
95% CI		-2.8, -0.8	-1.9, 0.2	-2.3, -0.2	-2.1, -0.5	-1.9, -0.2
p value		<0.001	0.107	0.019	0.002	0.020

CI = confidence interval; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed effects model with repeated measures; NRS = numerical rating scale; SD = standard deviation; SE = standard error

Note:　Values analyzed are the weekly means of the daily scores.　If a subject had >3 missing scores for the week, the week's mean was set to missing.

Note:　Least squares means, SEs, CIs, and *p* values are based on an MMRM analysis with effects for treatment, visit, treatment-by-visit interaction, and covariates for prior anti-itch medication usage and baseline score.

Note:　Baseline was defined as the weekly NRS average prior to the first dose of study drug.

(Source: 5.3.5.1-5 Table14.2.1)

表 2.7.6.16.2.3- 2　8 週時の Skindex-10 合計スコアのベースラインからの変化量（Full Analysis Population）

		CR845				
	Placebo (N=45)	0.5 μg/kg (N=44)	1 μg/kg (N=41)	1.5 μg/kg (N=44)	All Doses (N=129)	1 & 1.5 μg/kg (N=85)
Baseline						
N	45	43	40	42	125	82
Mean (SD)	35.5 (12.37)	35.1 (13.43)	33.1 (11.69)	32.4 (12.35)	33.6 (12.49)	32.7 (11.96)
Change from baseline to end of Week 8						
N	40	38	31	29	98	60
Mean (SD)	-9.1 (14.37)	-18.6 (15.24)	-15.2 (13.18)	-15.0 (13.40)	-16.5 (14.04)	-15.1 (13.17)
Median	-6.5	-18.5	-12.0	-15.0	-15.0	-13.5
Range (min, max)	-41.0, 20.0	-46.0, 20.0	-53.0, 7.0	-46.0, 16.0	-53.0, 20.0	-53.0, 16.0
LS mean (SE)	-8.2 (1.97)	-18.7 (2.05)	-15.5 (2.23)	-15.1 (2.30)	-16.4 (1.27)	-15.3 (1.61)
95% CI	-12.1, -4.3	-22.7, -14.6	-19.9, -11.1	-19.6, -10.5	-18.9, -13.9	-18.5, -12.1

表 2.7.6.16.2.3- 2　8 週時の Skindex-10 合計スコアのベースラインからの変化量（Full Analysis Population）（続き）

		CR845				
	Placebo (N=45)	0.5 µg/kg (N=44)	1 µg/kg (N=41)	1.5 µg/kg (N=44)	All Doses (N=129)	1 & 1.5 µg/kg (N=85)
Difference vs placebo						
LS mean (SE)		-10.4 (2.84)	-7.2 (2.98)	-6.8 (3.03)	-8.2 (2.34)	-7.0 (2.54)
95% CI		-16.0, -4.8	-13.1, -1.4	-12.8, -0.8	-12.8, -3.5	-12.1, -2.0
p value		<0.001	0.016	0.026	<0.001	0.006

CI = confidence interval; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed effects model with repeated measures; SD = standard deviation; SE = standard error

Note:　Least square means, SEs, CIs, and *p* values are based on an MMRM analysis with effects for treatment, visit, treatment-by-visit interaction, and covariates for prior anti-itch medication usage and baseline score.

Note:　The Skindex-10 has 10 questions, with each scored from 0 = 'Never Bothered' to 6 = 'Always Bothered.'

Note:　Baseline was defined as the last measurement prior to the first dose of study drug.

(Source: 5.3.5.1-5 Table14.2.6.1)

表 2.7.6.16.2.3- 3　8 週時に WI NRS スコアが 3 又は 4 以上改善した被験者の割合（Missing at Random）

		CR845			
	Placebo (N=45)	0.5 µg/kg (N=44)	1 µg/kg (N=41)	1.5 µg/kg (N=44)	All Doses (N=129)
Percentage Achieving ≥3-Point Reduction	29.5%	62.4%	44.4%	57.3%	54.9%
p value vs placebo		0.003	0.159	0.013	0.005
Percentage Achieving ≥4-Point Reduction	23.6%	48.0%	32.9%	36.0%	39.1%
p value vs placebo		0.019	0.344	0.216	0.072

Note:　*p* values were based on logistic regression run within each week, improvement criteria, and imputation run with effects for treatment and covariates for prior anti-itch medication usage.　These results were then combined by week and improvement criteria to produce *p* values.

(Source: 5.3.5.1-5 Table14.2.5.3)

2.7.6.16.2.4 薬物動態

薬物動態の解析では、全測定値に対して相対的に少数の異常値を除外した。これらの値を除外することにより、本試験の薬物動態の解釈に大きな影響を及ぼさず、より正確な評価が可能であった。

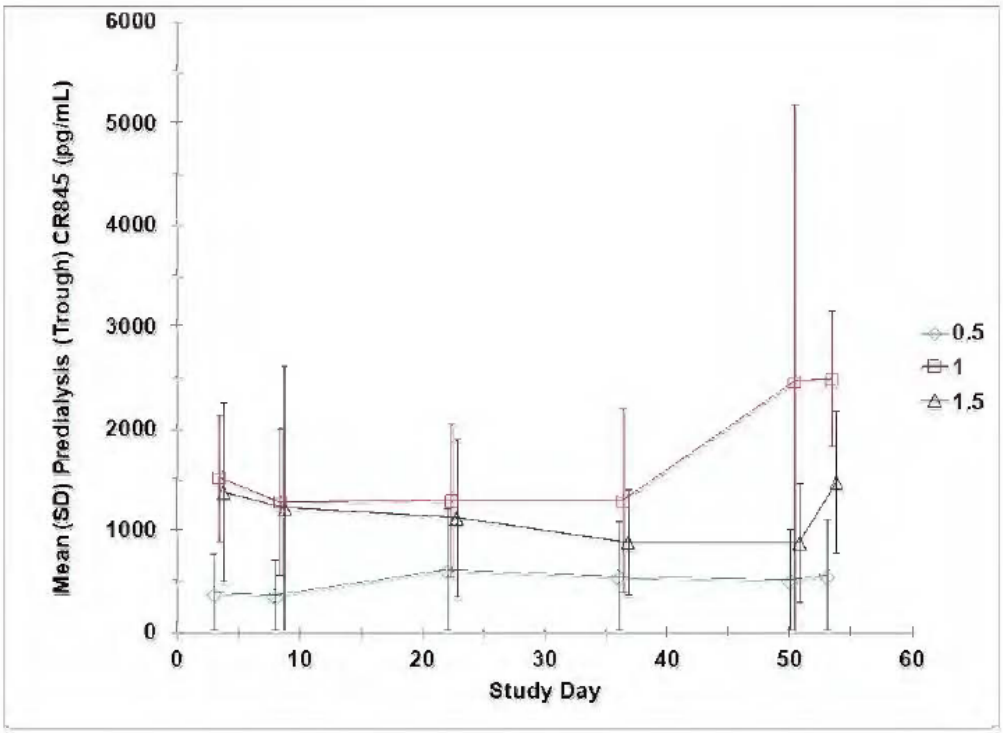
0.5、1 及び 1.5 µg/kg を投与したときの t_{max} は、すべての投与量において、1 週時及び 8 週時のいずれも 5 分（中央値、投与後の初回採血）であった。半減期は 21.4～25.5 時間（幾何平均値）であった。クリアランスは 5.90～9.58 mL/hr/kg（幾何平均値）であった。定常状態における分布容積は 204～279 mL/kg（幾何平均値）であった。

C_{max} 及び AUC_{0-44} は 0.5～1 μg/kg でほぼ用量比例的に増加したが、1.5 μg/kg の投与では増量比を下回った。

透析前及び投与 5 分後の CR845 の血中濃度の推移を図 2.7.6.16.2.4- 1 及び図 2.7.6.16.2.4- 2 に示した。トラフ（透析前）濃度-時間データを用いて定常状態を視覚的に評価した結果、トラフ値は初回投与後に定常状態に達した。1.5 μg/kg 投与時のトラフ値は 1 μg/kg 投与時と比較して低かった。0.5 μg/kg 投与時のトラフ値は試験期間を通じておおむね一定であった。1 及び 1.5 μg/kg のトラフ値は、初回投与から 36 日間はおおむね一定（又はわずかに低下）であったが、最終投与日（50 日目）に上昇した。

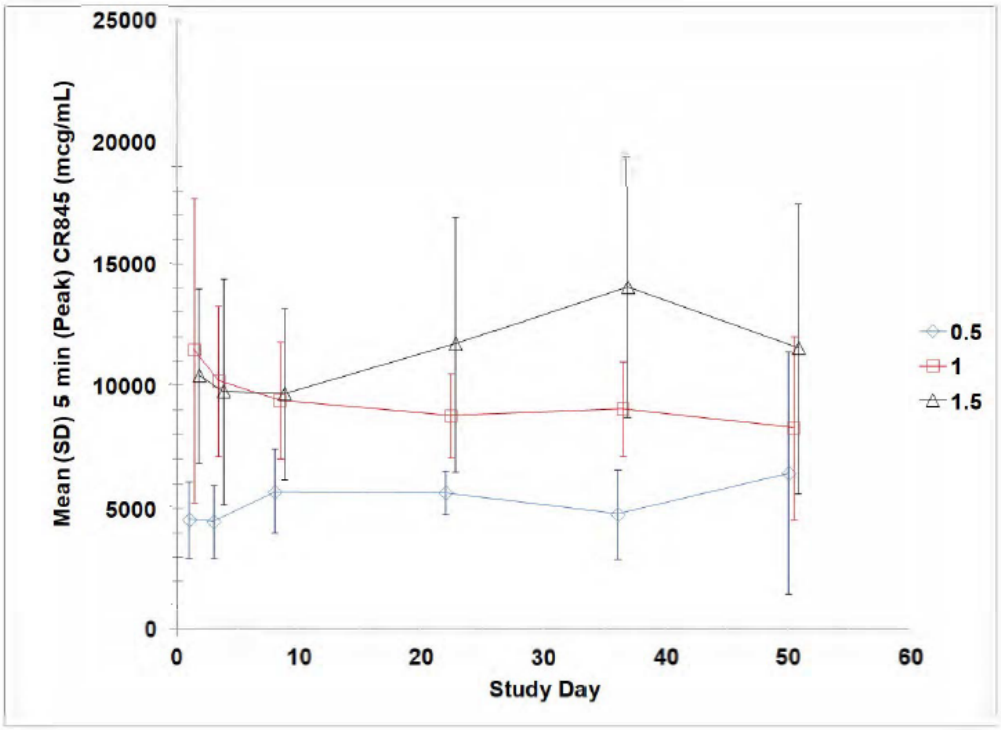
血液透析患者における半減期は長く、CR845 は透析により血漿から完全に除去されなかったが、C_{max} 及び AUC の蓄積比は 3 用量群で 0.873～1.33（平均値）であった。

図 2.7.6.16.2.4- 1　透析前の CR845 の平均血中濃度の推移



(Source: 5.3.5.1-5 Appendix 16.1.13 Figure 8)

図 2.7.6.16.2.4- 2　投与 5 分後の CR845 の平均血中濃度の推移



(Source: 5.3.5.1-5 Appendix 16.1.13 Figure 9)

2.7.6.16.2.5 安全性

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.16.2.5- 1 に示した。

8 週間の治療期では、ほとんどの被験者（CR845 0.5、1 及び 1.5 μg/kg 群のそれぞれ 84.1%、73.2%、59.1%、プラセボ群の 93.3%）が、CR845 又はプラセボを 22 回以上（最大で 24 回）投与された。

TEAE は CR845 全用量群の 78%及びプラセボ群の 42%に認められた。大多数の TEAE の程度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 20 例（11.5%）に認められた。いずれかの CR845 群で 10%以上の被験者に認められた TEAE は、下痢（CR845 0.5 μg/kg 群 15.9%、1.5 μg/kg 群 11.4%）、浮動性めまい（0.5 μg/kg 群 13.6%）、頭痛（1 μg/kg 群 12.2%）、悪心（0.5 μg/kg 群 11.4%）、傾眠（1.5 μg/kg 群 11.4%）及び精神状態変化（1.5 μg/kg 群 11.4%）であった（表 2.7.6.16.2.5- 2）。用量依存的に発現割合が増加した TEAE は、精神状態変化、傾眠、錯感覚、疲労及び高血圧であった。

試験期間中に 4 例の死亡が認められた。その内訳は、呼吸不全が 1 例（プラセボ群）、心停止が 2 例（2 例とも CR845 1.5 μg/kg 群であり、1 例は試験治療下の事象ではなかった）、敗血症性ショックが 1 例（CR845 0.5 μg/kg 群）であった。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

重篤な有害事象は、全被験者の 17.8%に認められた。重篤な有害事象は、プラセボ群で 4 例（8.9%）、CR845 0.5 μg/kg 群で 10 例（22.7%）、1 μg/kg 群で 6 例（14.6%）、1.5 μg/kg

群で 11 例（25.0%）に認められ、CR845 1.5 μg/kg 群で最も多かった。大多数の重篤な有害事象は、被験者の基礎疾患や合併症に関連していた。最も多く認められた重篤な有害事象は、CR845 0.5 μg/kg 群では腹痛（3 例、6.8%）、1.5 μg/kg 群では精神状態変化（3 例、6.8%）であった。CR845 1.5 μg/kg 群で認められた精神状態変化の 1 件は、治験責任医師により治験薬とおそらく関連ありと判定された。

TEAE のために治験薬の投与中止に至った被験者は 16 例（9.2%）であった。その内訳はプラセボ群で 1 例（2.2%）、CR845 0.5、1 及び 1.5 μg/kg 群でそれぞれ 4 例（9.1%）、4 例（9.8%）及び 7 例（15.9%）であり、用量反応性の傾向を示した。最も多く認められた治験薬投与中止に至った TEAE は傾眠（CR845 1.5 μg/kg 群 2 例、1 μg/kg 群 1 例）であった。治験薬との因果関係はありと判定された治験薬投与中止に至った TEAE は、9 例に認められた。

特に注目すべき有害事象は、事前の解析計画に含まれていなかったが、FDA との End-of-Phase 2 Meeting での協議により事後解析を実施した。MedDRA の PT で、転倒、歩行障害、精神状態変化、浮動性めまい、傾眠、痙攣発作、失神、異常感/感覚、気分変化、頻脈及び動悸に該当する事象を特に注目すべき有害事象として設定した。各投与群のうち 5%以上の被験者で認められた有害事象は、浮動性めまい、傾眠、精神状態変化及び転倒であった。精神状態変化、失神及び傾眠の発現割合は、用量依存的に増加した。

Hy's Law に該当した被験者はいなかった。臨床的に重要な肝機能値の増加が、プラセボ群の 2 例及び CR845 0.5 μg/kg 群の 1 例で認められたが、全例で回復した。臨床的に問題となる臨床検査値及びバイタルサインが認められた被験者の割合は、試験開始時と比較して試験終了時では概ね同程度又は低かった。個々の臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見の結果は、対象とした患者集団にとって予期しないものではなかった。

重篤な有害事象及び死亡に基づく CR845 の安全性プロファイルは、重大な合併症を有する慢性腎臓病血液透析患者集団を反映していた。中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して、8 週間、週 3 回の透析後に CR845（0.5、1 及び 1.5 μg/kg）を静脈内投与した際の忍容性は、良好であると考えられた。用量依存的に増加した TEAE は、精神状態変化、傾眠、錯感覚、疲労及び高血圧であった。また、治験薬投与中止に至った TEAE 及び重篤な有害事象の発現割合は、CR845 の最高用量群で高かった。

表 2.7.6.16.2.5- 1　有害事象の要約（Safety Population）

	n (%) of Subjects			
		CR845		
Subjects with:	Placebo (N=45)	0.5 μg/kg (N=44)	1 μg/kg (N=41)	1.5 μg/kg (N=44)
Any adverse event reported	21 (46.7)	37 (84.1)	29 (70.7)	35 (79.5)
Any TEAE reported	19 (42.2)	37 (84.1)	29 (70.7)	34 (77.3)
Any serious TEAE reported	4 (8.9)	10 (22.7)	6 (14.6)	11 (25.0)
Any study drug-related TEAE reported	1 (2.2)	12 (27.3)	11 (26.8)	10 (22.7)
Any study drug-related serious TEAE reported	0	0	0	1 (2.3)
Any TEAE resulting in study drug discontinuation [1]	1 (2.2)	4 (9.1)	4 (9.8)	7 (15.9)
Deaths	1 (2.2)	1 (2.3)	0	2 (4.5)

AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

[1] Subject [redacted], who had a TEAE of cardiac arrest, (fatal) with study drug action taken recorded as “not applicable” rather than “study drug withdrawn.” (Listing 16.2.7.1).

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population analyzed. Subjects who experienced 1 or more AEs are counted once in the rows for the number of subjects.

Note: Related AEs are those that were marked as possibly, probably, or definitely related. If not relationship was marked, they were counted as related.

(Source: 5.3.5.1-5 Table 14.3.1.1)

表 2.7.6.16.2.5- 2　いずれかの投与群での発現割合が 5%以上の TEAE の発現状況（Safety Population）

	n (%) of Subjects			
		CR845		
Preferred Term	Placebo (N=45)	0.5 μg/kg (N=44)	1 μg/kg (N=41)	1.5 μg/kg (N=44)
Subjects with an event	19 (42.2)	37 (84.1)	29 (70.7)	34 (77.3)
下痢	0	7 (15.9)	4 (9.8)	5 (11.4)
浮動性めまい	2 (4.4)	6 (13.6)	4 (9.8)	2 (4.5)
悪心	0	5 (11.4)	2 (4.9)	3 (6.8)
傾眠	1 (2.2)	2 (4.5)	2 (4.9)	5 (11.4)
転倒	0	3 (6.8)	2 (4.9)	2 (4.5)
腹痛	0	4 (9.1)	1 (2.4)	1 (2.3)
頭痛	1 (2.2)	0	5 (12.2)	0
高血糖	0	3 (6.8)	1 (2.4)	2 (4.5)
精神状態変化	0	0	1 (2.4)	5 (11.4)
錯感覚	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.8)
疲労	0	1 (2.3)	1 (2.4)	3 (6.8)
高カリウム血症	0	3 (6.8)	1 (2.4)	1 (2.3)
そう痒症	0	3 (6.8)	1 (2.4)	1 (2.3)
貧血	3 (6.7)	0	1 (2.4)	0
高血圧	0	0	1 (2.4)	3 (6.8)
肺水腫	0	1 (2.3)	0	3 (6.8)

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 19.0. The table is sorted alphabetically by System Organ Class and descending subject incidence in the total column for the preferred term. A subject was counted only once for each System Organ Class if he/she had multiple events of the same System Organ Class. A subject was counted only once for each preferred term if he/she had multiple events of the same preferred term.

(Source: 5.3.5.1-5 Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.8)

2.7.6.16.3 結論

本試験の結果、8 週間の CR845 の治療（0.5、1 及び 1.5 μg/kg の投与）により、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者のかゆみの程度が有意に改善されることが示された。このことはプラセボ群と比較して CR845 群で、多数のかゆみ関連 QOL 評価（例えば、睡眠、気分及び社会的機能）が有意に改善したことによっても裏付けられる。中等度から重度のそう痒症を改善する CR845 の効果は、治療期間前及び/又は治療期間中の他の抗そう痒薬の使用によって変化しなかった。

Patient Global Impression of Change 及び Patient Global Impression of Worst Itch severity による評価から、かゆみが全般的に改善したと回答した被験者の割合が CR845 群で有意に高く、被験者にとっても意味のあるかゆみの程度の改善が示された。

いずれかの投与群で高頻度（≧10%）に認められた TEAE は、下痢、浮動性めまい、頭痛、悪心、傾眠及び精神状態変化であった。用量依存的に増加した TEAE は、精神状態変化、傾眠、錯感覚、疲労及び高血圧であった。重篤な有害事象は、1.5 μg/kg 群で最も多く認められ、この群で最も多く認められた重篤な有害事象は精神状態変化であった。治験薬投与中止に至った TEAE には用量反応関係の傾向が認められ、1.5 μg/kg 群で最も多かった事象は傾眠であった。CR845 で認められた 3 例の死亡はいずれも治験薬との因果関係なしと判定され、血液透析患者集団の主な死因が心血管系疾患及び敗血症であることと一致している。

CR845 は全用量（0.5、1 及び 1.5 μg/kg）での忍容性が良好であると考えられ、許容可能な安全性プロファイルが示された。治験薬投与中止に至った TEAE、重篤な有害事象及び一部のよく認められた PT 別の TEAE（傾眠、失神及び精神状態変化）の発現割合では、0.5 μg/kg を超える用量で用量反応関係の傾向が認められた。

各投与群での同様な有効性の結果と、用量依存的な安全性の結果より、CR845 の 0.5 μg/kg が、最も好ましいベネフィットリスクプロファイルを達成すると考えられた。

2.7.6.17 海外第 III 相臨床試験 1（二重盲検期）（CR845-CLIN3102 DB）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-6 参照

2.7.6.17.1 試験方法

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に CR845 を静脈内投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験及び 52 週間の非盲検継続投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：59 施設（米国）</td></tr>
<tr><td>治験期間（二重盲検期）：
最初の被験者の登録日：2018 年 2 月 6 日
最終被験者の完了日：2019 年 4 月 14 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
主要目的として、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 μg/kg を投与したときのかゆみの軽減に対する有効性をプラセボと比較評価した。
副次目的として以下を設定した。
· 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 μg/kg を投与したときのかゆみ関連 QOL 尺度の改善に対する有効性をプラセボと比較評価した。
· 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 μg/kg を投与したときの安全性を評価した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本試験は、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 μg/kg を 1 週間に 3 回、各回の透析後に投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験であった。本試験は、二重盲検期及び非盲検継続投与期で構成された。治験総括報告書には、二重盲検期のデザイン及び結果を記載した。なお、非盲検継続投与期の方法及び結果は別の治験総括報告書に示した。
本試験の二重盲検期は、スクリーニング来院、7 日間の Run-in 期、12 週間の二重盲検期治療期、及び 2 週間の中止期から構成された。スクリーニング来院は、無作為化前 7～28 日以内に実施し、適格性を評価した。治験責任医師の裁量により Run-in 期にスクリーニング来院の実施を可能とした。
適格被験者は、無作為化の前週に 7 日間の Run-in 期を完了し、Run-in 期はその週の最初の透析日（月-水-金の透析スケジュールの被験者の場合は月曜日、火-木-土の透析スケジュールの被験者の場合は火曜日）から開始した。Run-in 期の目的は、被験者が毎日報告する 24 時間中の Worst Itching Intensity numerical rating scale（WI-NRS）スコアを測定し、中等度から重度のそう痒症があること（WI-NRS スコアの週平均が 4 を超える）を確認し、ベースラインとなるかゆみの強さを確認することであった。これらの基準は被験者に伝えなかった。また、Run-in 期中、被験者の抗そう痒薬の使用状況を記録した。</td></tr>
</table>

Run-in 期中に一度（水曜日又は木曜日が望ましい）、特に注目すべき有害事象を評価するため、医療機関の調査スタッフは Structured Safety Evaluation を実施した。Structured Safety Evaluation は、具体的な徴候又は症状（例、精神状態変化、転倒、歩行障害）の一覧表を用いて実施した。7 日間の Run-in 期終了時に被験者が引き続きすべての選択基準を満たし、除外基準に該当しない場合、被験者を CR845 0.5 μg/kg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付け、二重盲検期治療期を開始した。かゆみの治療のための併用薬の使用の有無及び特定の徴候又は症状の有無により被験者を層別化し割り付けた。

二重盲検期治療期の 1 日目は、治験薬の初回投与日と定義し、初回投与週の初回透析日（透析スケジュールが月-水-金の被験者の場合は月曜日、透析スケジュールが火-木-土の被験者の場合は火曜日）に実施した。

12 週間の二重盲検期治療期中、各回の透析終了後に、CR845 又はプラセボを静注内ボーラス投与した。CR845 又はプラセボは週 3 回、計 36 回まで投与した。

二重盲検期治療期中、被験者は過去 24 時間の WI-NRS スコアを毎日記録した。さらに、規定の治験来院時に、他の患者報告アウトカム（PRO: patient-reported outcome）（Skindex-10 Scale、5-D Itch Scale 及び Patient Global Impression of Change [PGIC]）を記録した。被験者には、透析病棟（透析日）又は自宅（非透析日）のいずれでも、同様の時刻に WI-NRS などの PRO を記録するよう指示した。

臨床検査のための採血は、スクリーニング来院時、二重盲検期の 1 日目及び最終投与来院又は中止来院時に実施した。バイタルサインは、スクリーニング来院時及び二重盲検期中（1、15、29、43、57 及び 71 日目、並びに最終投与来院又は中止来院時）に定期的に測定した。心拍数は、透析ごとに測定した。有害事象及び併用薬は治療期終了時又は中止時まで継続して記録した。心電図はスクリーニング来院と治療期終了時又は中止時に測定した。

二重盲検期を通して、抗そう痒薬、鉄剤、赤血球造血刺激因子の使用、透析の未実施回数及びその理由を記録した。

二重盲検期治療期では、特に注目すべき有害事象を特定するため、Structured Safety Evaluation を週 1 回（水／木）実施した。Structured Safety Evaluation は、医療機関の調査スタッフが具体的な徴候又は症状（例、精神状態変化、転倒、歩行障害）の一覧表を用いて実施した。

無作為化された最初の 350 例の被験者の約 50%が、12 週間の二重盲検期を完了する又は治験薬を早期に中止した後、独立データモニタリング委員会（IDMC: Independent Data Monitoring Committee）により、被験者数の再推定のための中間評価を実施した。IDMC は、当初の被験者数を維持するか（実際に決定された）、最大 500 例まで増員するかのいずれかを決定した。中間評価期間中、試験関係者は試験データに対する盲検性が維持されていた。

二重盲検治療期に続いて 2 週間の中止期を設けた。中止期は治験薬を投与せずに身体依存性の潜在的な徴候又は症状について、以下の項目をモニタリングした。

- Short Opiate Withdrawal Scale（ShOWS）の被験者による毎日の記録

· Objective Opiate Withdrawal Scale（OOWS）ワークシートの、トレーニングを受けた評価者による血液透析来院ごと（週 3 回）の記録 · 血液透析来院ごとの Treatment-Emergent Adverse Event（TEAE）、使用薬剤、体温、バイタルサインの記録 治療期間終了時（85 日目）に記録を開始し、その後、治験薬投与完了後、98 日目まで最長 2 週間、各血液透析来院時に記録した。二重盲検期の治験薬の割り付けの盲検性は、中止期を通じて維持された。二重盲検期治療期を中止した被験者は、2 週間の中止期を可能な限り実施した。中止期では、特に注目すべき有害事象を特定するため、Structured Safety Evaluation を週 1 回（水／木）実施した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：無作為化 350 例 解析時：組入れ 503 例、無作為化 378 例、1 回以上の治験薬投与 377 例 Intent-to-treat（ITT） Population: 378 例 Per Protocol Population: 332 例 Double-blind Safety Population: 377 例 Double-blind Discontinuation Safety Population: 355 例 Double-blind Discontinuation Population: 300 例
診断及び主な組入れ基準： 末期腎不全（ESRD: end-stage renal disease）のために週 3 回血液透析を受けている 18 歳以上の男女を適格とした。無作為化の前に、被験者は Run-in 期中に少なくとも 4 日分の WI-NRS ワークシートを記録し、ベースラインの平均 WI-NRS スコアが 4 を超えていることとした。
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号： CR845（pH 4.5 の [redacted] M 等張酢酸緩衝液中に [redacted] mg/mL 含有）0.5 μg/kg を各透析施行後、静脈内ボーラス投与した（通常週 3 回）。 ロット番号：[redacted]
投与期間： 12 週間（二重盲検期治療期）
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号： プラセボ（pH 4.5 の [redacted] M 等張酢酸緩衝液）を各透析施行後、静脈内ボーラス投与した（通常週 3 回）。 ロット番号：[redacted]
評価基準： 1. 有効性 二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 3 以上改善した被験者の割合を主要評価項目とした。 <u>主要副次評価項目</u>

· 5-D Itch Scale による二重盲検期治療期 12 週終了時のかゆみ関連 QOL のベースラインからの変化量 · Skindex-10 Scale による二重盲検期治療期 12 週終了時のかゆみ関連 QOL のベースラインからの変化量 · 二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合 他の副次評価項目 · 二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 0 超、1 以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上改善した被験者の割合 · 二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 3 以上改善した被験者の割合（層別変数ごと） · 二重盲検期治療期の各週における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値のベースラインからの変化量 · 二重盲検期治療期 12 週間時の PGIC が「Very Much Improved」又は「Much Improved」と判定された被験者の割合 · WI-NRS に基づく完全奏効の被験者の割合 · 各週の Skindex-10 Scale 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各週の 3 つの Skindex-10 Scale ドメインスコアのベースラインからの変化量 · 各週の Skindex-10 Scale 合計スコアがベースラインから 15 以上改善した被験者の割合 · 各週の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各週の 5 つの 5-D Itch Scale ドメインスコアのベースラインからの変化量 · 各週の 5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合 2. 安全性 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して、以下の項目により CR845 の安全性を評価した。 · 有害事象（Structured Safety Evaluation を含む） · 臨床検査 · バイタルサイン · 12 誘導心電図
統計手法： 1. 解析対象集団 · Enrolled Population：説明同意文書に署名した被験者 · ITT Population：投与群に無作為割付けされた被験者 ITT Population は、実際に受けた治療にかかわらず、無作為に割り付けられた治療に従って解析した。ITT Population を対象に、二重盲検期に収集されたすべての有効性評価項目を解析した。

- Double-blind Safety Population：無作為割付けされ、二重盲検期治療期中に治験薬が 1 回以上投与された被験者群

  Double-blind Safety Population の被験者は、実際に受けた治療に応じて解析した。Double-blind Safety Population を対象に、二重盲検期に収集されたすべての安全性評価項目を解析した。
- Double-blind Discontinuation Safety Population：Double-blind Safety Population のうち、中止期に 1 回以上来院した被験者

  Double-blind Discontinuation Safety Population を対象に、中止期に収集されたすべての安全性評価項目を解析した。
- Double-blind Discontinuation Population：Double-blind Discontinuation Safety Population のうち、12 週間の治療期を完了し、中止期開始前 2 週間で 6 回以上治験薬を投与され、中止期に 1 回以上来院した被験者

  Double-blind Discontinuation Population は、治験薬の中止に関連する評価項目の解析に用いた主要な集団であった。これらの解析は、Double-blind Safety Population でも実施した。
- Per Protocol Population：ITT Population のうち、二重盲検データの有効性解析に影響を及ぼすような重大な治験実施計画書からの逸脱が認められない被験者

  Per Protocol Population は以下の被験者とした。
  - 治験期間中に予定された治験薬の投与回数の 80%以上が投与された被験者
  - 12 週目まで継続している場合、二重盲検期治療期の 11 週目及び 12 週目のそれぞれで治験薬が 1 回以上投与された被験者
  - 無作為に割り付けられた治療どおりの治療を受けた被験者
  - ベースラインの平均 WI-NRS スコアが 4.0 を超えていた被験者
  - 試験期間中、75%以上の週で 24 時間中の WI-NRS スコアの平均値に欠測がないこと（1 週間に 3 日を超えて記録のない週は欠測とした）
  - 医学的な判断に基づき、治験実施計画書の 6.4.9 項に記載されている併用制限薬及び併用禁止薬の問題となる量の使用がなかった被験者
  - 有効性の評価に影響を及ぼしたと思われるその他の重大な治験実施計画書違反がなかった被験者

  Per Protocol Population を対象に、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目を補助的に解析した。被験者は、どの治療を受けたかにかかわらず、無作為に割り付けられた投与群で解析した。盲検解除に先立ち、盲検下で治験実施計画書違反例及び投与例を検討し、Per Protocol Population を決定した。

2. 有効性の主要評価項目及び感度分析／補助解析

有効性の主要評価項目は、二重盲検治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 3 以上の改善を達成した被験者の割合とした。二重盲検治療を早期に中止した被験者が、完全なデータを有する各投与群の他の被験者と同様の WI-NRS スコアを有すると仮定し、12 週終了時の NRS データの欠測値は多重補完法を用いて補完した。

ITT Population を対象に、非補完データを用いた二重盲検治療期のベースラインから 12 週目までの 24 時間中の WI-NRS の週平均値が 3 以上改善した被験者数と割合に加えて、補完データを用いたロジスティック回帰モデルに基づくレスポンダーの割合の推定値、オッズ比、95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。補助的な解析として、Per Protocol Population を対象とした解析も実施した。

中間解析に使用した被験者のデータ（中間解析被験者）及び中間解析実施後の被験者データ（中間解析後の被験者）について、多重補完法及びロジスティック回帰を独立して実施した。これらのサンプルを統合し、Cui, Hun, Wang の手順を用いて調整して最終的な p 値を算出することで第 1 種の過誤を防ぎ、Hung and Lawrence の方法によりオッズ比の推定値（指数化前）及び 95% CI を調整した。

中間解析が試験終了時の統計的推測の特性に及ぼしうる影響を評価するため、主要解析も中間解析被験者と中間解析後の被験者に分けて実施した。

さらに、Cui, Hung, Wang の調整なしで主要解析を実施した。中間解析被験者と中間解析後の被験者を統合するとともに、中間解析被験者と中間解析後の被験者のそれぞれについて結果を示した。

異なる仮定及び補完方法のもとで試験結果の頑健性を評価するため、有効性の主要評価項目の感度分析を以下のように実施した。

- 早期中止例をノンレスポンダーとする（治験薬を早期に中止した被験者をノンレスポンダーとしてカウントする）
- 多重補完法 : Missing not at random（中止理由に基づく異なる集団から得られる pattern mixture model に基づいた多重補完を用いる）
- Tipping point analysis（混合した欠測メカニズムの多重補完に基づく Tipping point analysis を用いる）

これらの感度分析のそれぞれについて、Cui, Hung, Wang の手順を用いて最終 p 値を算出した。また、Cui, Hung, Wang の調整なしでの各感度分析も行った。

3. 副次評価項目

5-D Itch Scale 及び Skindex-10 Scale スコアは、12 週時に共分散分析（ANCOVA: analysis of covariance）を用いて解析した。モデルには、投与群を固定効果、ベースラインスコア及び無作為化の層別因子を共変量として含めた。各質問票の各カテゴリについて、二重盲検期治療期を早期に中止した被験者は、完全なデータが得られた各投与群の他の被験者の 5-D Itch Scale 及び Skindex-10 Scale スコアと同程度であると仮定し、多重補完法及び全 ITT Population を用いて 12 週時の欠測値を補完した。12 週時の補完結果をより適切に示すために、入手可能なすべての来院を多重補完に含めた。最小二乗平均値、標準誤差、95% CI 及び ANCOVA による投与群間の差を示した。解析は、ITT Population と Per Protocol Population の両方を対象に実施した。

さらに、5-D Itch Scale 及び Skindex-10 Scale スコアは、感度分析として、反復測定混合効果モデル（MMRM: Mixed effects model for repeated measures）を用いて解析した。モデルには、投与群、

週及び投与群と週の交互作用を固定効果、ベースラインスコア、無作為化の層別因子を共変量として含めた。無構造共分散行列を用いて被験者内誤差をモデル化した。モデルが収束しなかった場合は、代わりに複合対称共分散行列を用いることとした。Kenward-Roger 近似を用いて分母自由度を推定した。欠測スコアは補完されなかった（データがランダムに欠測していると仮定すると、上記の MMRM から算出した群間差の推定値は偏りがないとみなした）。各時点での測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出するとともに、最小二乗平均値、SE 及び 95% CI を示した。また、群間差の最小二乗平均値、SE 及び 95% CI を示した。

二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は、ITT Population 及び Per Protocol Population を対象に主要評価項目の主要解析で採用した方法と同様の方法で解析した。同一のデータセットを利用してこれらの解析を行うため、様々な改善のカットポイントに対する別々のフラグを用いた。

4. 他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目の解析に用いた統計手法は、統計解析計画書の 8.2.5 項及び治験総括報告書の 9.7.1.6.3 項に記載した。

5. 安全性解析

安全性解析は、カテゴリ変数に対する被験者数と割合の記述的要約及び連続変数に対する要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を示した。また、中止期の 2、3、4、5、6 日目及び 6 日目以降の平均 ShOWS スコアについて、投与群及びベースライン（85 日目）の値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて投与群間で比較した。

OOWS スコアは、各評価日（1、3、5、8、10 及び 12 日目）に同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。安全性解析の詳細は、治験総括報告書の 9.7.1.7 項及び統計解析計画書の 9 項に示した。

2.7.6.17.2 試験結果

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.17.2.1- 1 及び表 2.7.6.17.2.1- 1 に示した。

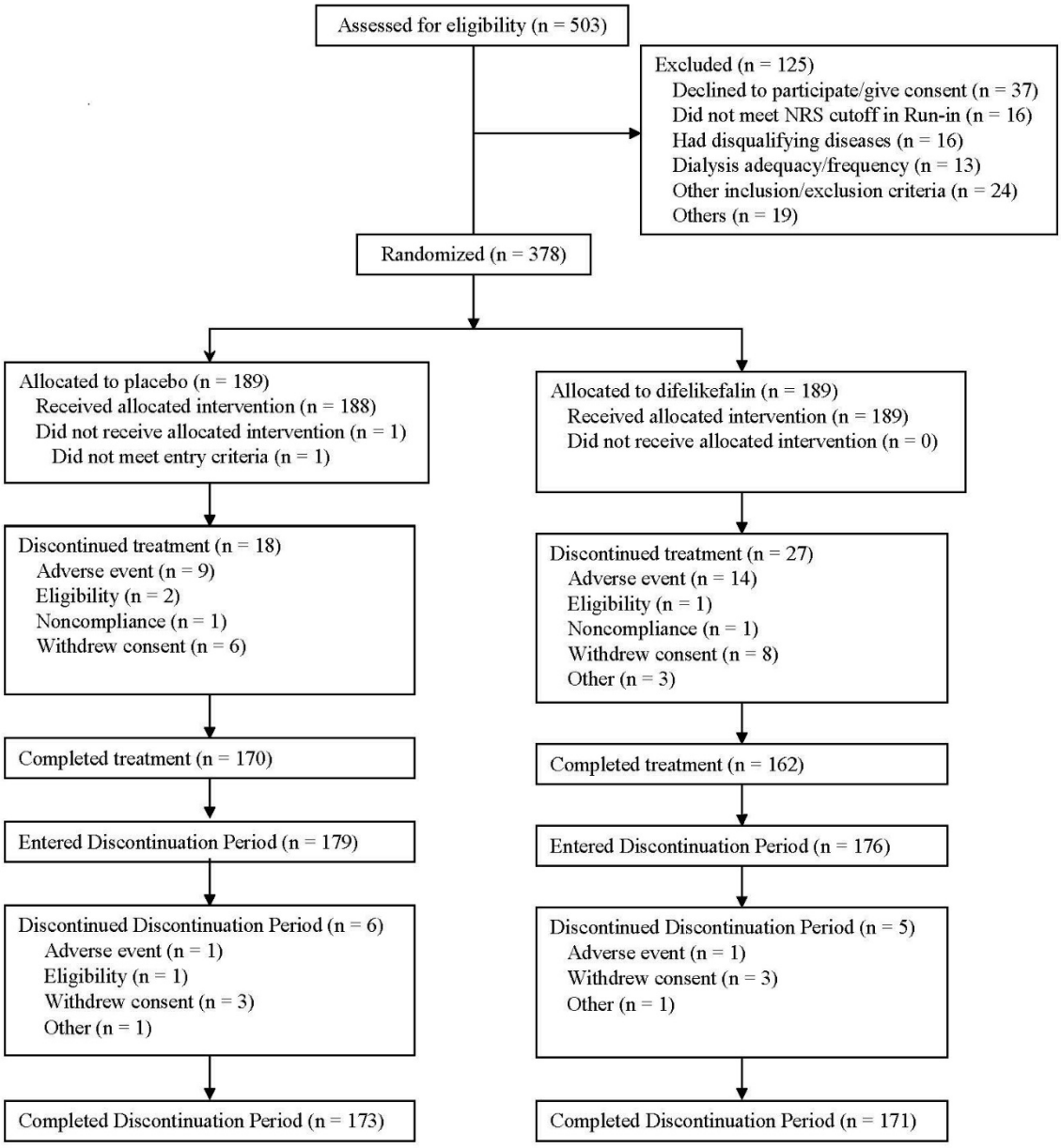
本試験には 503 例が登録された。そのうち 125 例がスクリーニング期間に脱落し、378 例が無作為化された。377 例が二重盲検期治療期に CR845（189 例）又はプラセボ（188 例）による治療を 1 回以上受けた。被験者 [redacted] は無作為化されたが、治験薬は投与されなかった。二重盲検期に被験者の医学的な理由による盲検解除は行われなかった。

計 332 例（無作為化され、治験薬を投与された 377 例のうち 88.1%）が二重盲検期治療期を完了した。45 例（11.9%）が二重盲検期治療期を中止し、その割合はプラセボ群よりも CR845 群の方が高かった（CR845 群 14.3%及びプラセボ群 9.6%）。二重盲検期治療期での主な中止理由は、有害事象（6.1%）及び同意撤回（3.7%）であった。主な試験治療中止に至った TEAE は、敗血症性ショック（3 例、0.8%）、浮動性めまい（3 例、0.8%）、肺炎、敗血症及び精神状態変化（各 2 例、0.5%）であった。二重盲検期治療期での他の中止理由は、適格性（0.8%）、その他（0.8%）及び被験者の不遵守（0.5%）であった。なお、その

他又は同意撤回の中止については、他の理由での中止でないことを確認した。中止理由の群間差については、有害事象のために中止した被験者の割合のみが、プラセボ群よりもCR845 群で高かった（CR845 群 7.4%及びプラセボ群 4.8%）。

治験実施計画書に従い、二重盲検期治療期を中止した被験者についても、可能な限り二重盲検期中止期を完了することとした。計 355 例（無作為化され、治験薬を投与された 377 例の 94.2%）が二重盲検期中止期に移行し、これらの被験者のうち 344 例（96.9%）がこの期間を完了した。中止期に移行した被験者の割合と終了した被験者の割合は、CR845 群とプラセボ群で同程度であった（移行例はそれぞれ 93.1%及び 95.2%、完了例はそれぞれ 97.2%及び 96.6%）。中止期を中止した 11 例（中止期移行 355 例中 3.1%）の主な中止理由は、同意撤回（1.7%）、有害事象（0.6%）、その他（0.6%）及び適格性（0.3%）であった。中止期での中止の頻度及び中止理由は、CR845 群及びプラセボ群で同様であった。

図 2.7.6.17.2.1- 1　被験者の内訳



NRS = numerical rating scale

(Source: 5.3.5.1-6 Figure 2)

表 2.7.6.17.2.1- 1　被験者の内訳及び二重盲検期からの中止理由

	Placebo	CR845	All Subjects
Number of subjects enrolled			503
Number of screen failures			125
Number of subjects randomized			378
Number of subjects treated in Double-blind Phase	188	189	377
Number (%) of subjects who completed the Double-blind Treatment Period	170 (90.4%)	162 (85.7%)	332 (88.1%)
Number (%) of subjects who discontinued the Double-blind Treatment Period	18 (9.6%)	27 (14.3%)	45 (11.9%)
Adverse event	9 (4.8%)	14 (7.4%)	23 (6.1%)
Lack of therapeutic efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Eligibility (inclusion/exclusion criteria)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Subject non-compliance	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Subject withdrew consent	6 (3.2%)	8 (4.2%)	14 (3.7%)
Administrative	0	0	0
Other	0	3 (1.6%)	3 (0.8%)
Number (%) of subjects who entered the Discontinuation Period	179 (95.2%)	176 (93.1%)	355 (94.2%)
Number (%) of subjects who completed the Discontinuation Period	173 (96.6%)	171 (97.2%)	344 (96.9%)
Number (%) of subjects who discontinued during the Discontinuation Period	6 (3.4%)	5 (2.8%)	11 (3.1%)
Adverse event	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Lack of therapeutic efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Eligibility (inclusion/exclusion criteria)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Subject non-compliance	0	0	0
Subject withdrew consent	3 (1.7%)	3 (1.7%)	6 (1.7%)
Administrative	0	0	0
Other	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Number (%) of subjects who entered the Open-label Phase	162 (86.2%)	151 (79.9%)	313 (83.0%)

Note: For the Double-blind Treatment Period and subjects entering the Double-blind Discontinuation Period or Open-label Extension Phase, percentages were calculated using the number of subjects who received double-blind study drug in the Double-blind Phase as the denominator. For the Double-blind Discontinuation Period, percentages were calculated using the number of subjects who entered the Double-blind Discontinuation Period as the denominator.

Note: Subject [redacted] was randomized but not exposed to double-blind study drug.

Note: Subject [redacted] in the difelikefalin group reported a treatment-emergent adverse event that led to study drug discontinuation during the Double-blind Treatment Period. However, the reason for early discontinuation from the Double-blind Treatment Period entered on the disposition case report form by the study site was withdrawal of consent.

Subject [redacted] in the difelikefalin group completed the Double-blind Phase but experienced an adverse event that started during the Double-blind Treatment Period and led to study drug discontinuation during the Open-label Phase; this subject is included among the subjects discontinuing from the Double-blind Phase due to an adverse event.

Subject [redacted] in the difelikefalin group was reported on the disposition case report form as discontinuing from the Double-blind Treatment Period due to adverse events; however, the start dates of the adverse events that led to study drug discontinuation were incorrectly entered as occurring during the Discontinuation Period.

(Source: 5.3.5.1-6 Table 5)

本試験の解析対象集団を表 2.7.6.17.2.1- 2 に示した。

ITT Population には、試験治療を無作為に割り付けられた 378 例（CR845 群 189 例及びプラセボ群 189 例）を含めた。

Per Protocol Population には、ITT Population のうち二重盲検期のデータの有効性評価に影響を与えうる重大な治験実施計画書違反がなかった 332 例を含めた。Per Protocol Population の被験者数は、CR845 群 163 例及びプラセボ群 169 例であり、ほぼ同程度であった。Per Protocol Population からの主な除外理由は、WI-NRS スコアの 25%以上の欠測（4.5%）、11 又は 12 週時に治験薬が投与されなかった（3.7%）、並びに治験薬の投薬割合が 80%未満（3.2%）であった。治験薬の投薬割合が 80%未満であった被験者の割合は、プラセボ群よりも CR845 群で高かった（CR845 群 5.3%及びプラセボ群 1.1%）。一方、11 又は 12 週時に治験薬が投与されなかった被験者の割合は、CR845 群よりもプラセボ群で高かった（CR845 群 2.1%及びプラセボ群 5.3%）。しかしながら、これらの比較の被験者数は各群 10 例以下であり、臨床的意義を検討するには少なかった。

Double-blind Safety Population には、二重盲検期治療期に治験薬を一回以上投与された 377 例（CR845 群 189 例及びプラセボ群 188 例）を含めた。

Double-blind Discontinuation Safety Population には、Double-blind Safety Population のうち二重盲検期中止期に 1 回以上来院した 355 例（CR845 群 176 例及びプラセボ群 179 例）を含めた。

Double-blind Discontinuation Population には、Double-blind Safety Population のうち、12 週間の治療を完了し、二重盲検期中止期の前 2 週間に 6 回以上投与を受け、二重盲検期中止期に 1 回以上来院した 300 例（CR845 群 151 例及びプラセボ群 149 例）を含めた。

表 2.7.6.17.2.1- 2　解析対象集団

	Placebo (N = 189)	CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 378)
Number of subjects in Intent-to-treat Population	189	189	378
Number (%) of subjects in Double-blind Safety Population	188 (99.5%)	189 (100.0%)	377 (99.7%)
Number (%) of subjects in Per Protocol Population	169 (89.4%)	163 (86.2%)	332 (87.8%)
Number (%) of subjects excluded from Per Protocol Population [1]	20 (10.6%)	26 (13.8%)	46 (12.2%)
≥25% Worst Itching Intensity NRS weeks missing	7 (3.7%)	10 (5.3%)	17 (4.5%)
Insufficient values for baseline Worst Itching Intensity calculation [2]	0	4 (2.1%)	4 (1.1%)
Did not receive assigned treatment	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Less than 80% compliance	2 (1.1%)	10 (5.3%)	12 (3.2%)
Restricted medications	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Subject was not dosed in either Week 11 or 12	10 (5.3%)	4 (2.1%)	14 (3.7%)
Other major protocol deviations	2 (1.1%)	5 (2.6%)	7 (1.9%)
Number (%) of subjects in Double-blind Discontinuation Population	149 (78.8%)	151 (79.9%)	300 (79.4%)
Number (%) of subjects in Double-blind Discontinuation Safety Population	179 (94.7%)	176 (93.1%)	355 (93.9%)

ITT = Intent-to-treat; NRS = numerical rating scale

[1] Subjects may have more than 1 reason for exclusion from the Per Protocol Population.

[2] Subjects with insufficient values in the ITT Population had their baselines calculated using the available values.

Note:　Percentages were calculated using number of subjects in the ITT Population as the denominator.

(Source: 5.3.5.1-6 Table 7)

2.7.6.17.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.17.2.2- 1 及び表 2.7.6.17.2.2- 2 に示した。Double-blind Safety Population の 61.0%が男性であり、年齢の中央値（範囲、以下同様）は 58.0 歳（22～88 歳）であった。被験者の大部分の 214 例（56.8%）が 45 歳以上 65 歳未満であり、30 例（8.0%）は 75 歳以上であった。人種は白人（48.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（41.6%）が多く、民族は非ヒスパニック系/非ラテン系（64.5%）が多かった。ドライウェイトの中央値は 84.00 kg（42.0～135.0 kg）であった。

75 歳以上の被験者の割合がプラセボ群で CR845 群の 2 倍だった（10.6%及び 5.3%）ことを除き、各投与群の人口統計学的特性は同等であった。

全被験者の慢性腎臓病関連そう痒症（CKD-aP: chronic kidney disease-associated pruritus）罹病期間の中央値は 2.50 年（0.1～26.5 年）、WI-NRS スコアのベースラインの中央値は 7.14（4.1～10.0）であった。試験開始時には、被験者の 39.8%が層別因子である抗そう痒薬を使用しており、14.1%が層別因子である特定の徴候又は症状のうち少なくとも 1 つを有していた。

全被験者の慢性腎臓病（CKD: chronic kidney disease）と ESRD の罹病期間の中央値は、それぞれ 5.45 年（0.3～42.9 年）と 3.92 年（0.3～28.7 年）であった。血液透析歴の中央値は 3.32 年（0～26.5 年）であった。CKD の主な病因（20%以上）は、高血圧（71.1%）及び糖尿病（53.3%）であり、複数の病因が報告された被験者もいた。

Double-blind Safety Population で、CR845 群及びプラセボ群の疾患特性のベースラインは同等であった。

表 2.7.6.17.2.2- 1　人口統計学的特性（Double-blind Safety Population）

	Placebo (N = 188)	CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 377)
Age (years)			
n	188	189	377
Mean	56.8	58.2	57.5
SD	13.89	11.16	12.60
Median	57.5	59.0	58.0
Range (min, max)	(24, 88)	(22, 85)	(22, 88)
Age group - n (%)			
<45	35 (18.6%)	22 (11.6%)	57 (15.1%)
>=45 - <65	101 (53.7%)	113 (59.8%)	214 (56.8%)
>=65 - <75	32 (17.0%)	44 (23.3%)	76 (20.2%)
>=75	20 (10.6%)	10 (5.3%)	30 (8.0%)
Sex - n (%)			
Female	70 (37.2%)	77 (40.7%)	147 (39.0%)
Male	118 (62.8%)	112 (59.3%)	230 (61.0%)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	68 (36.2%)	64 (33.9%)	132 (35.0%)
Not Hispanic or Latino	120 (63.8%)	123 (65.1%)	243 (64.5%)
Unknown	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)

表 2.7.6.17.2.2- 1　人口統計学的特性（Double-blind Safety Population）（続き）

	Placebo (N = 188)	CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 377)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	5 (2.7%)	6 (3.2%)	11 (2.9%)
Asian	7 (3.7%)	6 (3.2%)	13 (3.4%)
Black or African American	75 (39.9%)	82 (43.4%)	157 (41.6%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	4 (2.1%)	2 (1.1%)	6 (1.6%)
White	93 (49.5%)	91 (48.1%)	184 (48.8%)
Unknown	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Other	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Prescription dry body weight (kg)			
n	188	189	377
Mean	84.98	85.91	85.45
SD	21.084	20.264	20.654
Median	82.00	84.00	84.00
Range (min, max)	(42.0, 135.0)	(47.0, 135.0)	(42.0, 135.0)

max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation

Note:　Percentages were based on the number of subjects in each group and are noted parenthetically.

(Source: 5.3.5.1-6 Table 14.1.2)

表 2.7.6.17.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Double-blind Safety Population）

	Placebo (N = 188)	CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 377)
Baseline Worst Itching NRS			
n	188	189	377
Mean	7.25	7.06	7.15
SD	1.606	1.439	1.526
Median	7.44	7.00	7.14
Range (min, max)	(4.1, 10.0)	(4.2, 10.0)	(4.1, 10.0)
Baseline anti-itch medication use? [1] - n(%)			
Yes	78 (41.5%)	72 (38.1%)	150 (39.8%)
No	110 (58.5%)	117 (61.9%)	227 (60.2%)
Specific medical conditions? [1] - n(%)			
Yes	28 (14.9%)	25 (13.2%)	53 (14.1%)
No	160 (85.1%)	164 (86.8%)	324 (85.9%)
Duration of pruritus (years)			
n	188	189	377
Mean	3.45	3.19	3.32
SD	3.369	3.244	3.305
Median	2.57	2.20	2.50
Range (min, max)	(0.1, 24.3)	(0.2, 26.5)	(0.1, 26.5)
Years since diagnosis of ESRD			
n	188	189	377
Mean	5.66	4.66	5.16
SD	5.178	3.898	4.602
Median	4.10	3.67	3.92
Range (min, max)	(0.3, 28.7)	(0.3, 26.5)	(0.3, 28.7)

表 2.7.6.17.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Double-blind Safety Population）（続き）

	Placebo (N = 188)	CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 377)
Years since diagnosis of CKD			
n	187	189	376
Mean	7.03	6.92	6.97
SD	5.739	5.926	5.826
Median	5.45	5.50	5.45
Range (min, max)	(0.3, 28.9)	(0.5, 42.9)	(0.3, 42.9)
Years on chronic hemodialysis			
n	188	189	377
Mean	4.73	4.37	4.55
SD	4.219	3.982	4.100
Median	3.55	3.27	3.32
Range (min, max)	(0.0, 22.9)	(0.2, 26.5)	(0.0, 26.5)
Etiology of CKD [2]			
Diabetes	94 (50.0%)	107 (56.6%)	201 (53.3%)
Hypertension	139 (73.9%)	129 (68.3%)	268 (71.1%)
Large vessel disease	4 (2.1%)	4 (2.1%)	8 (2.1%)
Glomerulonephritis	8 (4.3%)	7 (3.7%)	15 (4.0%)
Vasculitis	0	0	0
Interstitial nephritis	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Pyelonephritis	0	0	0
Cystic	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Hereditary	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Congenital	0	0	0
Neoplasms	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Tumors	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
Urologic	0	0	0
Nephrotic syndrome	4 (2.1%)	2 (1.1%)	6 (1.6%)
Unknown	6 (3.2%)	7 (3.7%)	13 (3.4%)
Other	16 (8.5%)	11 (5.8%)	27 (7.2%)

CKD = chronic kidney disease; ESRD = end-stage renal disease; max = maximum; min = minimum; NRS = numerical rating scale; SD = standard deviation. [1] Observed stratum values. [2] More than 1 item may have been checked.

(Source: 5.3.5.1-6, Table 14.1.3)

2.7.6.17.2.3 有効性

本試験では WI-NRS スコアが 3 以上改善した被験者の割合を評価項目としており、CR845 0.5 μg/kg により治療した結果、そう痒症が早期（3 週時まで）かつ持続的（12 週時にわたって）に改善した。CKD-aP を有する血液透析患者に対し、そう痒症の程度の尺度とした WI-NRS スコアにより検証した結果、かゆみの程度が改善した被験者の割合は統計学的に有意であり、臨床的に意義があるものであった。12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.17.2.3- 1 に示した。12 週時の WI-NRS スコアの週平均がベースラインから 3 以上改善した被験者の割合の最小二乗平均は、プラセボ群（27.6%）と比較して CR845 群（51.0%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意であった（$p<0.001$）。

複数の感度分析及び補助的解析は主解析の結果と一貫しており、それぞれの解析で WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して CR845 群で統計学的に有意であった。

12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.17.2.3- 2 に示した。12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（18.0%）と比較して CR845 群（38.9%）で高く、その差は統計学的に有意であった（p <0.001）。複数の統計的方法にわたる解析により結果の頑健性が示され、12 週時の WI-NRS スコアがプラセボ群と比較して CR845 群で有意に改善したことが示された。

CKD-aP を有する血液透析患者において、Skindex-10 及び 5-D Itch Scale により評価したかゆみ関連 QOL が CR845 では有意に改善した。12 週時の Skindex-10 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.17.2.3- 3 に示した。また、12 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.17.2.3- 4 に示した。12 週時の Skindex-10 合計スコアの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群（-12.0）と比較して CR845 群（-17.2）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意であった（ANCOVA、p<0.001）。同様に、12 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群（-3.7）と比較して CR845 群（-5.0）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意であった（ANCOVA、p<0.001）。QOL 評価項目に対する MMRM による感度分析でも、12 週時でプラセボ群と比較して CR845 群で統計学的に有意に改善した（Skindex-10 合計スコア：p<0.001、5-D Itch Scale 合計スコア：p=0.002）。さらに、Skindex-10 の 3 ドメイン（症状、感情及び機能）すべて、及び 5-D Itch Scale の 5 ドメインのうち 4 ドメイン（かゆみの持続、程度、傾向及び分布）で、12 週時にプラセボ群と比較して CR845 群はスコアを有意に改善した。

週ごとの WI-NRS スコアが 3 以上改善した被験者の割合を図 2.7.6.17.2.3- 1 に示した。WI-NRS スコア改善の経時変化では、CR845 で有効であることを示す統計学的に有意な群間差が、3 以上の改善では 3 週時、4 以上の改善では 4 週時という早期に認められた。WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合の最小二乗平均は、プラセボ群及び CR845 群で、4 週時 16.7%及び 33.5%（p<0.001）、8 週時 25.1%及び 42.7%（p<0.001）であった。WI-NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群及び CR845 群で、4 週時 6.6%及び 16.4%（p=0.003）、8 週時 14.9%及び 26.9%（p=0.005）であった。

WI-NRS スコアの各程度の改善達成例（0 超、1 以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上）を分析した結果、12 週時に改善した被験者の割合は、それぞれの点数でプラセボ群と比較して CR845 群で一貫して大きく、統計学的に有意であった。12 週時に WI-NRS スコアで完全奏効（12 週時の値の 80%以上が 0 又は 1 であった）と判定された被験者の割合（最小二乗平均）の推定値は、プラセボ群 5.7%であったのに対し、CR845 群 11.0%であり、統計学的な有意差が認められた（p=0.045）。さらに、二重盲検治療期間終了時の PGIC に

おける完全奏効者の割合は、プラセボ群（37.9%）よりも CR845 群（62.1%）の方で有意に高かった（p<0.001）。

有効性の主要評価項目である 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均がベースラインから 3 以上改善した被験者の割合は、被験者がベースライン時に抗そう痒薬を使用していたかにかかわらず、良好な結果であった。

結論として、頑健な有効性の結果から、血液透析患者において、プラセボと比較して CR845 は、CKD-aP を有意に改善し、そう痒関連 QOL を改善することが示された。

表 2.7.6.17.2.3- 1　主解析：12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合 － Multiple Imputation With Missing-at-Random Assumption（Population: ITT）

Combined Estimates	Placebo (N=189)	CR845 (N=189)
Week 12		
Observed ≥3-point NRS improvement [1] - n(%)		
Yes	51 (30.9%)	82 (52.2%)
No	114 (69.1%)	75 (47.8%)
Missing	24	32
LS means estimate of percent with improvement [2]		
Percent (95% CI)	27.6% (20.2%, 36.6%)	51.0% (42.9%, 58.9%)
LH odds ratio (95% CI)		2.72 (1.72, 4.30)
CHW *p* value		<.001

CHW = Cui, Hung, Wang; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LH = Lawrence, Hung; LS = least squares; NRS = numerical rating scale

[1] Counts and percentages were based on non-missing data.

[2] Estimated percent, odds ratio, and *p* value used a logistic regression model with terms for treatment group, baseline Worst Itching Intensity numerical rating scale score, use of anti-itch medication during the week prior to randomization, and the presence of specific medical conditions. Missing values were imputed using multiple imputation under missing-at-random missing data assumption for interim subjects and post-interim subjects separately.

Note: Combined analysis used the separate interim and post-interim results to generate an adjusted overall estimate and *p* value using the LH/CHW methodology. See the Statistical Analysis Plan for full details.

(Source: 5.3.5.1-6 Table14.2.1)

表 2.7.6.17.2.3- 2　12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合 - Multiple Imputation With Missing-at-Random Assumption（Population: ITT）

Combined Estimates	Placebo (N=189)	CR845 (N=189)
Week 12		
Observed ≥4-point NRS improvement [1] - n(%)		
Yes	35 (21.2%)	64 (40.8%)
No	130 (78.8%)	93 (59.2%)
Missing	24	32
LS means estimate of percent with improvement [2]		
Percent (95% CI)	18.0% (12.1%, 26.0%)	38.9% (29.8%, 48.7%)
LH odds ratio (95% CI)		2.89 (1.75, 4.76)
CHW *p* value		<.001

CHW = Cui, Hung, Wang; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LH = Lawrence, Hung; LS = least squares; NRS = numerical rating scale

[1] Counts and percentages were based on non-missing data.

[2] Estimated percent, odds ratio, and *p* value use a logistic regression model with terms for treatment group, baseline Worst Itching Intensity numerical rating scale score, use of anti-itch medication during the week prior to randomization, and the presence of specific medical conditions.　Missing values were imputed using multiple imputation under missing-at-random missing data assumption for interim subjects and post-interim subjects separately.

Note:　Combined analysis used the separate interim and post-interim results to generate an adjusted overall estimate and *p* value using the LH/CHW methodology.　See the Statistical Analysis Plan for full details.

(Source: 5.3.5.1-6 Table14.2.5.1)

表 2.7.6.17.2.3- 3　12 週時の Skindex-10 合計スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）- Multiple Imputation（Population: ITT）

	Placebo (N=189)	CR845 (N=189)	Difference in LS Means (CR845 – Placebo)	*p* value
End of Week 12 change from baseline				
LS mean	-12.0	-17.2	-5.1	<.001
(SE)	(1.24)	(1.26)	(1.44)	
95% CI	(-14.5, -9.6)	(-19.6, -14.7)	(-8.0, -2.3)	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval, LS = least squares; SE = standard error; ITT = Intent to-treat

Note:　LS means, SEs, and 95% CIs were based on ANCOVA with fixed effects for treatment, with baseline score and the randomization stratification variables as covariates.　Missing values were imputed using multiple imputation under missing-at-random missing data assumption.

(Source: 5.3.5.1-6 Table14.2.4.2)

表 2.7.6.17.2.3- 4　12 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）- Multiple Imputation（Population: ITT）

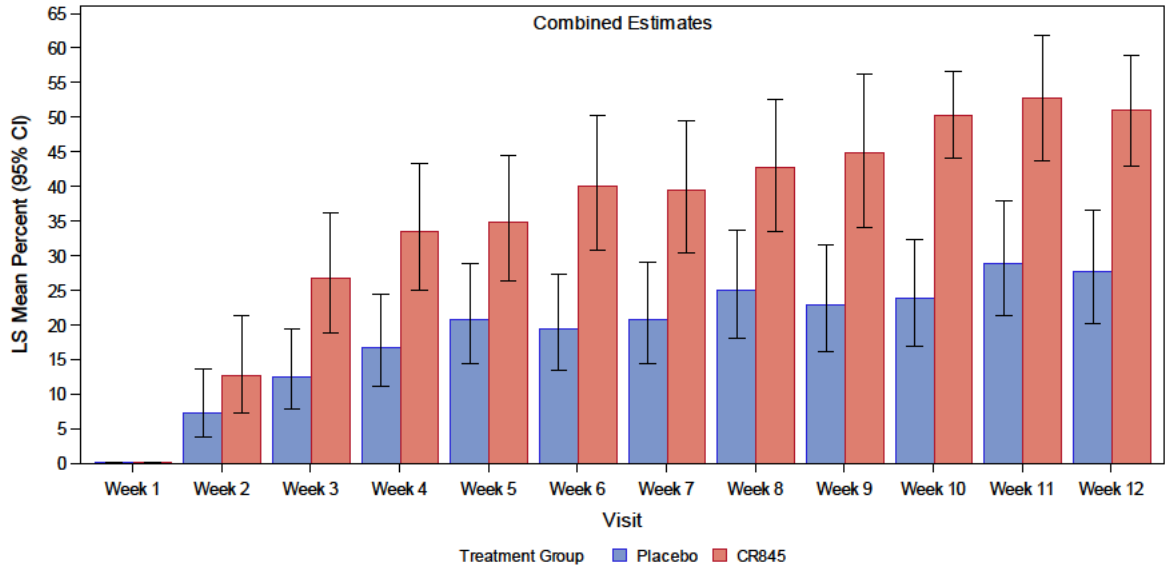
	\Placebo (N=189)	CR845 (N=189)	Difference in LS Means (CR845 - Placebo)	*p* value
End of Week 12 change from baseline				
LS mean	-3.7	-5.0	-1.3	<.001
(SE)	(0.33)	(0.33)	(0.38)	
95% CI	(-4.4, -3.1)	(-5.7, -4.4)	(-2.0, -0.5)	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LS = least squares; SE = standard error

Note:　LS means, SEs, and 95% CIs were based on ANCOVA with fixed effects for treatment, with baseline score and the randomization stratification variables as covariates.　Missing values were imputed using multiple imputation under missing-at-random missing data assumption.

(Source: 5.3.5.1-6 Table14.2.3.2)

図 2.7.6.17.2.3- 1　週ごとの WI-NRS スコアが 3 以上改善した被験者の割合（Primary Efficacy Imputation）（Population: ITT）



CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LS = least squares

Note:　Estimated percentages and CIs used a logistic regression model with terms for treatment group, baseline Worst Itching Intensity numerical rating scale score, use of anti-itch medication during the week prior to randomization, and the presence of specific medical conditions.　Missing values were imputed using multiple imputation under a missing-at-random missing data assumption for interim subjects and post-interim subjects separately.

Note:　Combined analysis used the separate interim and post-interim results to generate an adjusted overall estimate and *p* value using the Lawrence, Hung/Cui, Hung, Wang methodology.　See the Statistical Analysis Plan for full details.

(Source: 5.3.5.1-6 Figure14.2.1.2)

2.7.6.17.2.4 安全性

二重盲検期治療期の有害事象の要約を表 2.7.6.17.2.4- 1 に示した。二重盲検期治療期では、377 例中 247 例（65.5%）で 778 件の TEAE が認められ、その発現割合は CR845 群で 68.8%、プラセボ群で 62.2%であり、両投与群で同程度であった。プラセボ群と比較して CR845 群で発現割合が高かった（差が 1%以上）TEAE の PT は、下痢（CR845 群で 9.5%、プラセボ群で 3.7%、以下同順）、浮動性めまい（6.9%、1.1%）、嘔吐（5.3%、3.2%）、低血圧（4.8%、2.7%）、高カリウム血症（4.2%、2.7%）、咳嗽（4.2%、2.1%）、頭痛（3.7%、2.1%）、高血圧（3.7%、2.7%）、上気道感染（3.7%、0.5%）、背部痛（3.2%、0.5%）、四肢痛（3.2%、2.1%）、傾眠（3.2%、2.1%）、発熱（3.2%、1.1%）、末梢性浮腫（2.1%、0.5%）、末梢性腫脹（2.1%、0.5%）、不眠症（2.1%、0%）及び筋攣縮（2.1%、0%）であった（表 2.7.6.17.2.4-2）。

大多数の TEAE の程度は軽度（CR845 群で 189 例中 53 例（28.0%）、プラセボ群で 188 例中 58 例（30.9%））又は中等度（CR845 群で 189 例中 57 例（30.2%）、プラセボ群で 188 例中 42 例（22.3%））であった。高度の TEAE は 37 例（9.8%）に認められ、その割合は CR845 群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 10.6%及び 9.0%）。

二重盲検期治療期中に 5 例の死亡が認められた。死亡のうち 4 件は二重盲検期治療期に発現した敗血症又は敗血症性ショックに関連する、重篤かつ高度の TEAE によるものであった。1 件は二重盲検期の中止期に死亡したが、「死亡」として報告され、それ以上の情報は得られなかった。5 例中 2 例は CR845 群、3 例はプラセボ群の被験者であった。プラセボ群の 1 例が、治験薬投与最終日に発現した肺腺癌の重篤な TEAE により、試験の二重盲検期を終了してから約 2 ヵ月後に死亡した。本被験者を含めた二重盲検期に関連する 6 件の死亡例は、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

重篤な TEAE の発現割合は CR845 群で 25.9%（49 例）、プラセボ群で 21.8%（41 例）であり、両投与群で同程度であった。すべての重篤な TEAE は、治験薬との因果関係はなしと判定された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、6.4%（24 例、47 件）であった。CR845 群の 4 例で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（浮動性めまい、頭痛、錯感覚、錯乱状態及び便秘）は、治験薬との因果関係はありと判定された。

特に注目すべき TEAE（歩行障害、転倒、浮動性めまい、傾眠、痙攣発作、失神、精神状態変化、気分変化、異常感/感覚、頻脈及び動悸）の発現割合は、は CR845 群で 14.8%（28 例）、プラセボ群で 9.0%（17 例）であった。主な特に注目すべき TEAE（発現割合が 2%以上）は、浮動性めまい（4.0%）、傾眠（2.7%）及び転倒（2.7%）であった。プラセボ群と比較して CR845 群で発現割合が高かった特に注目すべき TEAE は、浮動性めまい（6.9%、1.1%）及び傾眠（3.2%、2.1%）であった。

投与終了後の有害事象、ShOWS 及び OOWS の結果より、CR845 群及びプラセボ群では、退薬症状又は薬物依存は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。

臨床検査値の変動の種類と発生率では、CR845 群とプラセボ群でほとんど差異を示さなかった。

血液透析を受けている CKD-aP 患者に CR845 を投与したときの忍容性及び安全性はおおむね良好であった。

表 2.7.6.17.2.4- 1　投与群ごとの二重盲検期治療期の有害事象の要約（Double-blind Safety Population）

	Placebo (N = 188)	CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 377)
Number of reported TEAEs	362	416	778
Number (%) of subjects with any reported TEAE	117 (62.2%)	130 (68.8%)	247 (65.5%)
Number of reported serious TEAEs	90	90	180
Number (%) of subjects with any reported serious TEAE	41 (21.8%)	49 (25.9%)	90 (23.9%)
Number of deaths	2 (1.1%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
Number of reported treatment-related TEAEs	12	21	33
Number (%) of subjects with any reported treatment-related TEAE	10 (5.3%)	13 (6.9%)	23 (6.1%)
Number of reported treatment-related serious TEAEs	0	0	0
Number (%) of subjects with any reported treatment-related serious TEAE	0	0	0
Number of reported severe TEAEs	45	39	84
Number (%) of subjects with any reported severe TEAE	17 (9.0%)	20 (10.6%)	37 (9.8%)
Number of reported TEAEs resulting in study drug discontinuation	27	20	47
Number (%) of subjects with any reported TEAE resulting in study drug discontinuation	9 (4.8%)	15 (7.9%)	24 (6.4%)
Number of reported TEAEs resulting in study drug interruption	28	69	97
Number (%) of subjects with any reported TEAE resulting in study drug interruption	17 (9.0%)	26 (13.8%)	43 (11.4%)
Number of reported TEAEs of special interest	21	35	56
Number (%) of subjects with any reported TEAE of special interest	17 (9.0%)	28 (14.8%)	45 (11.9%)

TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Percentages were based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population analyzed. Subjects who experienced 1 or more TEAEs were counted once in the rows for the number of subjects.

Note: Treatment-emergent adverse events relative to the Double-blind Treatment Period were identified as any adverse event with an onset date after the first dose of the study drug up to the start of the Discontinuation Period for subjects who entered the Discontinuation Period or 6 days after the last dose for early termination subjects.

(Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.1.1)

表 2.7.6.17.2.4- 2　二重盲検期治療期での発現割合が 2%以上の TEAE の発現状況（Double-blind Safety Population）

Preferred Term	Placebo (N = 188)	CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 377)
Number of subjects with an event	117 (62.2%)	130 (68.8%)	247 (65.5%)
下痢	7 (3.7%)	18 (9.5%)	25 (6.6%)
上咽頭炎	10 (5.3%)	6 (3.2%)	16 (4.2%)
嘔吐	6 (3.2%)	10 (5.3%)	16 (4.2%)
浮動性めまい	2 (1.1%)	13 (6.9%)	15 (4.0%)
悪心	9 (4.8%)	6 (3.2%)	15 (4.0%)
呼吸困難	7 (3.7%)	7 (3.7%)	14 (3.7%)
低血圧	5 (2.7%)	9 (4.8%)	14 (3.7%)
高カリウム血症	5 (2.7%)	8 (4.2%)	13 (3.4%)
咳嗽	4 (2.1%)	8 (4.2%)	12 (3.2%)
高血圧	5 (2.7%)	7 (3.7%)	12 (3.2%)
頭痛	4 (2.1%)	7 (3.7%)	11 (2.9%)
筋痙縮	5 (2.7%)	6 (3.2%)	11 (2.9%)
肺炎	6 (3.2%)	5 (2.6%)	11 (2.9%)
便秘	5 (2.7%)	5 (2.6%)	10 (2.7%)
転倒	5 (2.7%)	5 (2.6%)	10 (2.7%)
四肢痛	4 (2.1%)	6 (3.2%)	10 (2.7%)
傾眠	4 (2.1%)	6 (3.2%)	10 (2.7%)
無力症	5 (2.7%)	3 (1.6%)	8 (2.1%)
発熱	2 (1.1%)	6 (3.2%)	8 (2.1%)
上気道感染	1 (0.5%)	7 (3.7%)	8 (2.1%)
尿路感染	4 (2.1%)	4 (2.1%)	8 (2.1%)
背部痛	1 (0.5%)	6 (3.2%)	7 (1.9%)
敗血症	4 (2.1%)	3 (1.6%)	7 (1.9%)
腹痛	4 (2.1%)	2 (1.1%)	6 (1.6%)
水分過負荷	4 (2.1%)	2 (1.1%)	6 (1.6%)
低血糖	6 (3.2%)	0	6 (1.6%)
関節痛	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
末梢性浮腫	1 (0.5%)	4 (2.1%)	5 (1.3%)
末梢腫脹	1 (0.5%)	4 (2.1%)	5 (1.3%)
不眠症	0	4 (2.1%)	4 (1.1%)
筋攣縮	0	4 (2.1%)	4 (1.1%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. The table is sorted alphabetically by system organ class and descending subject incidence in the total column for preferred term. A subject was counted only once for each preferred term if he/she had multiple events of the same preferred term.

(Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.8)

2.7.6.17.3 結論

中等度から重度の CKD-aP を有する血液透析患者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を静脈内投与したときのかゆみの程度の減少による有効性及び安全性をプラセボと比較して検討するため、本試験を実施した。本試験の他の目的は、この対象集団に対するかゆみに関連する QOL の改善による CR845 0.5 μg/kg の有効性を評価することとした。

有効性に焦点を当てた本試験の二重盲検期治療期では、有効性の主要評価項目を達成し、12 週時の WI-NRS が 3 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（27.6%）と比較して CR845 群（51.0%）で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。主解析に対する複数の感度分析及び補助的解析はこの結果と一致しており、WI-NRS がベースラインから 3 以上改善した被験者の割合において、CR845 がプラセボを上回る統計学的に有意な有効性がそれぞれの解析により示された。

また、二重盲検期治療期では、血液透析患者の CKD-aP の治療に関して、有効性の副次評価項目すべてが達成された。12 週時の WI-NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（18.0%）と比較して CR845 群（38.9%）で高く、その差は統計学的に有意であった(p<0.001）。5-D Itch Scale 及び Skindex-10 で評価したかゆみ関連 QOL でも統計学的に有意な改善が CR845 群に認められた。

効果の経時変化に関して、CR845 の有効性は、治療の早期に認められる傾向があり、その効果は二重盲検治療期間を通じて概ね持続した。例えば WI-NRS は 3 週時までに 3 以上改善、及び 4 週時までに 4 以上改善した。

二重盲検期治療期及び中止期のいずれの期間でも、CR845 による治療は許容可能な安全性プロファイルを示した。二重盲検期治療期中の TEAE の発現割合は、CR845 群（68.8%）とプラセボ群（62.2%）で同程度であった。主な TEAE の PT（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）は、下痢（CR845 群で 9.5%、プラセボ群で 3.7%、以下同順）、浮動性めまい（6.9%、1.1%）、嘔吐（5.3%、3.2%）、上咽頭炎（3.2%、5.3%）であった。大多数の TEAE は軽度又は中等度であった。死亡及び重篤な TEAE は、両投与群で同程度の割合で報告され、治験薬の投与中止に至った TEAE はまれであった（いずれの投与群でも 8%未満）。特に注目すべき TEAE（歩行障害、転倒、浮動性めまい、傾眠、痙攣発作、失神、精神状態変化、気分変化、異常感/感覚、頻脈及び動悸）の発現割合は CR845 群で 14.8%、プラセボ群で 9.0%であった。プラセボ群と比較して CR845 群で発現割合が高かった特に注目すべき TEAE は、浮動性めまい（6.9%、1.1%）及び傾眠（3.2%、2.1%）であった。二重盲検期の中止期では、治療中止後に身体的離脱徴候は認められず、オピオイド依存の特徴はなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図における安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、CKD-aP を有する血液透析患者に対する CR845 の治療では、良好なベネフィットリスクが示された。CR845 は 12 週間の治療でそう痒症を有意に軽減し、かゆみに関連した QOL を改善した。また、忍容性及び安全性はおおむね良好であった。

2.7.6.18 海外第 III 相臨床試験 2（二重盲検期）（CR845-CLIN3103 DB）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-7 参照

2.7.6.18.1 試験方法

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に CR845 を静脈内投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験及び 52 週間の非盲検継続投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：79 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間（二重盲検期）：
最初の被験者の登録日：2018 年 7 月 20 日
最終被験者の完了日：2020 年 2 月 28 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
主要目的として、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 μg/kg を投与したときのかゆみの軽減に対する有効性をプラセボと比較評価した。
副次目的として以下を設定した。
· 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 μg/kg を投与したときのかゆみ関連 QOL 尺度の改善に対する有効性をプラセボと比較評価した。
· 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 μg/kg を投与したときの安全性を評価した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本試験は、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 μg/kg を 1 週間に 3 回、各回の透析後に投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験であった。本試験は、二重盲検期及び非盲検継続投与期で構成された。治験総括報告書には、二重盲検期のデザイン及び結果を記載した。なお、非盲検継続投与期の方法及び結果は別の治験総括報告書に示した。
本試験の二重盲検期は、スクリーニング来院、7 日間の Run-in 期及び 12 週間の二重盲検期治療期から構成された。スクリーニング来院は、無作為化前 7～28 日以内に実施し、適格性を評価した。治験責任医師の裁量により Run-in 期にスクリーニング来院の実施を可能とした。妊孕性のある女性被験者は、治験薬の初回投与 7 日以内に血清妊娠検査を必要とした。
適格被験者は、無作為化の前週に 7 日間の Run-in 期を完了し、Run-in 期はその週の最初の透析日（月-水-金の透析スケジュールの被験者の場合は月曜日、火-木-土の透析スケジュールの被験者の場合は火曜日）から開始した。Run-in 期の目的は、被験者が毎日報告する 24 時間中の Worst Itching Intensity numerical rating scale（WI-NRS）スコアを測定し、中等度から重度のそう痒症があること（WI-NRS スコアの週平均が 4 を超える）を確認し、ベースラインとなるかゆみの強さを確認することであった。これらの基準は被験者に伝えなかった。また、Run-in 期中、被験者の抗そう痒薬の使用状況を記録した。</td></tr>
</table>

Run-in 期中に一度（水曜日又は木曜日が望ましい）、特に注目すべき有害事象を評価するため、医療機関の調査スタッフが Structured Safety Evaluation を実施した。Structured Safety Evaluation は、具体的な徴候又は症状（例、精神状態変化、転倒、歩行障害）の一覧表を用いて実施した。
7 日間の Run-in 期終了時に被験者が引き続きすべての選択基準を満たし、除外基準に該当しない場合、被験者を CR845 0.5 μg/kg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付け二重盲検期治療期を開始した。かゆみの治療のための併用薬の使用の有無及び特定の徴候又は症状の有無により被験者を層別化し割り付けた。
二重盲検期治療期の 1 日目は、治験薬の初回投与日と定義し、初回投与週の初回透析日（透析スケジュールが月-水-金の被験者の場合は月曜日、透析スケジュールが火-木-土の被験者の場合は火曜日）に実施した。
12 週間の二重盲検期治療期中、各回の透析終了後に、CR845 又はプラセボを静注内ボーラス投与した。CR845 又はプラセボは週 3 回、計 36 回まで投与した。
二重盲検期治療期中、被験者は過去 24 時間の WI-NRS スコアを毎日記録した。さらに、規定の治験来院時に、他の患者報告アウトカム（PRO: patient-reported outcome）（Skindex-10 Scale、5-D Itch Scale 及び Patient Global Impression of Change [PGIC]）を記録した。被験者には、透析施設（透析日）又は自宅（非透析日）のいずれでも、同様の時刻に WI-NRS などの PRO を記録するよう指示した。
臨床検査のための採血は、スクリーニング来院時、二重盲検期の 1 日目及び最終投与来院又は中止来院時に実施した。バイタルサインは、スクリーニング来院時及び二重盲検期中（1、15、29、43、57 及び 71 日目、並びに最終投与来院又は中止来院時）に定期的に測定した。心拍数は、透析ごとに測定した。有害事象及び併用薬は治療期終了時又は中止時まで継続して記録した。心電図はスクリーニング来院と治療期終了時又は中止時に測定した。
二重盲検期を通して、抗そう痒薬、鉄剤、赤血球造血刺激因子の使用、透析の未実施回数及びその理由を記録した。
二重盲検期治療期では、特に注目すべき有害事象を特定するため、Structured Safety Evaluation を週 1 回（水／木）実施した。Structured Safety Evaluation は、医療機関の調査スタッフが具体的な徴候又は症状（例、精神状態変化、転倒、歩行障害）の一覧表を用いて実施した。
無作為化された最初の 350 例の被験者の約 50%が、12 週間の二重盲検期を完了する又は治験薬を早期に中止した後、独立データモニタリング委員会（IDMC: Independent Data Monitoring Committee）により、被験者数の再推定のための中間評価を実施した。IDMC は、当初の被験者数を維持するか、最大 500 例まで増員するかのいずれかを決定した。IDMC からの推奨に基づき、当初の目標被験者数である 350 例から 430 例へと約 20%被験者数を増加した。最終的に、473 例の被験者を二重盲検期に無作為に割り付けた。中間評価期間中、試験関係者は試験データに対する盲検性が維持されていた。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：無作為化 350 例

解析時：組入れ 620 例、無作為化 473 例、1 回以上の治験薬投与 471 例 Intent-to-treat (ITT) Population: 473 例 Per Protocol Population: 418 例 Double-blind Safety Population: 471 例
診断及び主な組入れ基準： 末期腎不全（ESRD: end-stage renal disease）のために週 3 回血液透析を受けている 18 歳以上 85 歳以下の男女を適格とした。無作為化の前に、被験者は Run-in 期中に少なくとも 4 日分の WI-NRS ワークシートを記録し、ベースラインの平均 WI-NRS スコアが 4 を超えていることとした。
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号： CR845（pH 4.5 の [redacted] M 等張酢酸緩衝液中に [redacted] mg/mL 含有）0.5 μg/kg を各透析施行後、静脈内ボーラス投与した（通常週 3 回）。 ロット番号：[redacted]、[redacted]
投与期間： 12 週間（二重盲検期治療期）
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号： プラセボ（pH 4.5 の [redacted] M 等張酢酸緩衝液）を各透析施行後、静脈内ボーラス投与した（通常週 3 回）。 ロット番号：[redacted]、[redacted]
評価基準： 1. 有効性 二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 3 以上改善した被験者の割合を主要評価項目とした。 <u>主要副次評価項目</u> · 二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合 · 二重盲検期治療期 8 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 3 以上改善した被験者の割合 · 二重盲検期治療期 4 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 3 以上改善した被験者の割合 · 二重盲検期治療期 8 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合 · 二重盲検期治療期 4 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合 · Skindex-10 Scale 合計スコアによる二重盲検期治療期 12 週終了時のかゆみ関連 QOL のベースラインからの変化量

· 5-D Itch Scale スコアによる二重盲検期治療期 12 週終了時のかゆみ関連 QOL のベースラインからの変化量 他の副次評価項目 · 二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 0 超、1 以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上改善した被験者の割合 · 二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 3 以上改善した被験者の割合（層別変数ごと） · 二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 3 以上及び 4 以上改善した被験者の割合（人種及び透析の種類ごと） · 二重盲検期治療期の各週における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値のベースラインからの変化量 · 二重盲検期治療期 12 週間時の PGIC が「Very Much Improved」又は「Much Improved」と判定された被験者の割合 · WI-NRS に基づく完全奏効の被験者の割合 · 各週の Skindex-10 Scale 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各週の 3 つの Skindex-10 Scale ドメインスコアのベースラインからの変化量 · 各週の Skindex-10 Scale 合計スコアがベースラインから 15 以上改善した被験者の割合 · 各週の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各週の 5 つの 5-D Itch Scale ドメインスコアのベースラインからの変化量 · 各週の 5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合 2. 安全性 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して、以下の項目により CR845 の安全性を評価した。 · 有害事象 · 臨床検査 · バイタルサイン · 12 誘導心電図
統計手法： 1. 解析対象集団 · Enrolled Population：説明同意文書に署名した被験者 · ITT Population：投与群に無作為割付けされた被験者 ITT Population は、実際に受けた治療にかかわらず、無作為に割り付けられた治療に従って解析した。ITT Population を対象に、二重盲検期に収集されたすべての有効性評価項目を解析した。 · Double-blind Safety Population：無作為割付けされ、二重盲検期治療期中に治験薬が 1 回以上投与された被験者

Double-blind Safety Population の被験者は、実際に受けた治療に応じて解析した。Double-blind Safety Population を対象に、二重盲検期に収集されたすべての安全性評価項目を解析した。

- Per Protocol Population：ITT Population のうち、二重盲検データの有効性解析に影響を及ぼすような重大な治験実施計画書からの逸脱が認められない ITT Population の被験者

Per Protocol Population は以下の被験者とした。

- 治験期間中に予定された治験薬の投与回数の 80%以上が投与された被験者
- 12 週目まで継続している場合、二重盲検期治療期の 11 週目及び 12 週目のそれぞれで治験薬が 1 回以上投与された被験者
- 無作為に割り付けられた治療どおりの治療を受けた被験者
- ベースラインの平均 WI-NRS スコアが 5 以上であった被験者
- 試験期間中、75%以上の週で 24 時間中の WI-NRS スコアの平均値に欠測がないこと（1 週間に 3 日を超えて記録のない週は欠測とした）
- 医学的な判断に基づき、治験実施計画書の 6.4.9 項に記載されている併用制限薬及び併用禁止薬の問題となる量の使用がなかった被験者
- 有効性の評価に影響を及ぼしたと思われるその他の重大な治験実施計画書違反がなかった被験者

Per Protocol Population を対象に、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目を補助的に解析した。被験者は、どの治療を受けたかにかかわらず、無作為に割り付けられた投与群で解析した。盲検解除に先立ち、盲検下で治験実施計画書違反例及び投与例を検討し、Per Protocol Population を決定した。

2. 有効性の主要評価項目及び感度分析／補助的解析

有効性の主要評価項目は、二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから 3 以上の改善を達成した被験者の割合とした。二重盲検治療を早期に中止した被験者が、完全なデータを有する各投与群の他の被験者と同様の WI-NRS スコアを有すると仮定し、12 週終了時の NRS データの欠測値は多重補完（MI）法を用いて補完した。ITT Population を対象に、非補完データを用いた二重盲検期治療期のベースラインから 12 週目までの 24 時間中の WI-NRS の週平均値が 3 以上改善した被験者数と割合に加えて、補完データを用いたロジスティック回帰モデルに基づくレスポンダーの割合の推定値、オッズ比、95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。補助的な解析として、Per Protocol Population を対象とした解析も実施した。

中間解析に使用した被験者のデータ（中間解析被験者）及び中間解析実施後の被験者データ（中間解析後の被験者）について、多重補完法及びロジスティック回帰を独立して実施した。これらのサンプルを統合し、Cui, Hun, Wang の手順を用いて調整して最終的な p 値を算出することで第 1 種の過誤を防ぎ、Hung and Lawrence の方法によりオッズ比の推定値（指数化前）及び 95% CI を調整した。

- 中間解析が試験終了時の統計的推測の特性に及ぼしうる影響を評価するため、主要解析も中間解析被験者と中間解析後の被験者に分けて実施した。

さらに、Cui, Hung, Wang の調整なしで主要解析を実施した。中間解析被験者と中間解析後の被験者を統合するとともに、中間解析被験者と中間解析後の被験者のそれぞれについて結果を示した。

異なる仮定及び補完方法のもとで試験結果の頑健性を評価するため、有効性の主要評価項目の感度分析を以下のように実施した。

- 早期中止例をノンレスポンダーとする（治験薬を早期に中止したが NRS スコアを継続して記録していた被験者をノンレスポンダーとする）
- 多重補完法：Missing not at random（有害事象により治験薬を中止した被験者、有害事象以外の理由により中止した被験者のように、中止理由に基づく異なる集団から得られる pattern mixture model に基づいた多重補完を用いる）。
- Tipping point analysis（実薬群で断続的に欠測している NRS スコアに対して混合した欠測メカニズムの多重補完を使用し、0 から 5 まで 0.25 ずつ増加させ、p 値が 0.05 を超えるまで行う）

これらの感度分析のそれぞれについて、Cui, Hung, Wang の手順を用いて最終 p 値を算出した。また、Cui, Hung, Wang の調整なしでの各感度分析も行った。

3. 副次評価項目

第 1 種の過誤を保護するために、ゲートキーピング戦略を実施した。副次評価項目の仮説検定に対応する p 値は治験総括報告書 11.4.1.2 項で報告するが、主要解析及び重要な副次評価項目が統計学的に有意であった場合にのみ判定に用いた。

有効性の主要評価項目の解析と同様の方法を用いて、二重盲検期治療期 12 週時における 24 時間中の WI-NRS の週間平均値がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合、並びに二重盲検期治療期 8 週時及び 4 週時における 24 時間中の WI-NRS の週平均値がベースラインから 3 以上及び 4 以上改善した被験者の割合を算出した。主要解析のために作成されたものと同一の補完データセットを利用し、様々な改善のカットポイントに対する別々のフラグを用いた。それぞれの解析は、ITT Population 及び Per Protocol Population を対象に実施した。

5-D Itch Scale 及び Skindex-10 Scale 合計スコアの主要解析は、共分散分析（ANCOVA）を用いて 12 週時のみ行った。モデルには、投与群を固定効果、ベースラインスコア、地域及び無作為化の層別因子を共変量に含めた。治験薬投与を中止した後も試験を継続し記録されたスコアは、治験薬投与中止以降を打ち切りとした。これらの打ち切りされたスコアは、欠測/試験から完全に脱落したとして欠測値の規則を適用した。各質問票の各ドメインについて、二重盲検期治療期を早期に中止した被験者は、完全なデータが得られた各投与群の他の被験者の 5-D Itch Scale 及び Skindex-10 Scale スコアと同程度であると仮定し、多重補完法（統計解析計画書 1.1 版 8.2.4.3 項）を用いて 12 週時の欠測値を補完した。12 週時の補完結果をより適切に示すために、入手可能なすべての来院時のデータを多重補完に含めた。最小二乗（LS）平均値、標準誤差（SE）、

95% CI 及び ANCOVA による投与群間の差を示した。解析は、ITT Population と Per Protocol Population の両方を対象に実施した。
さらに、5-D Itch Scale 及び Skindex-10 Scale スコアについて 3 つの感度分析を実施した。
4. 他の有効性評価項目
· その他の有効性評価項目（治験総括報告書の 9.5.3.3 項に定義）の解析には、かゆみ強度の指標及びかゆみに関連した QoL の指標、さらに PGIC を示した。
5. 安全性解析
安全性データを要約し、すべての安全性データを被験者ごとの一覧表に示した。

2.7.6.18.2 試験結果

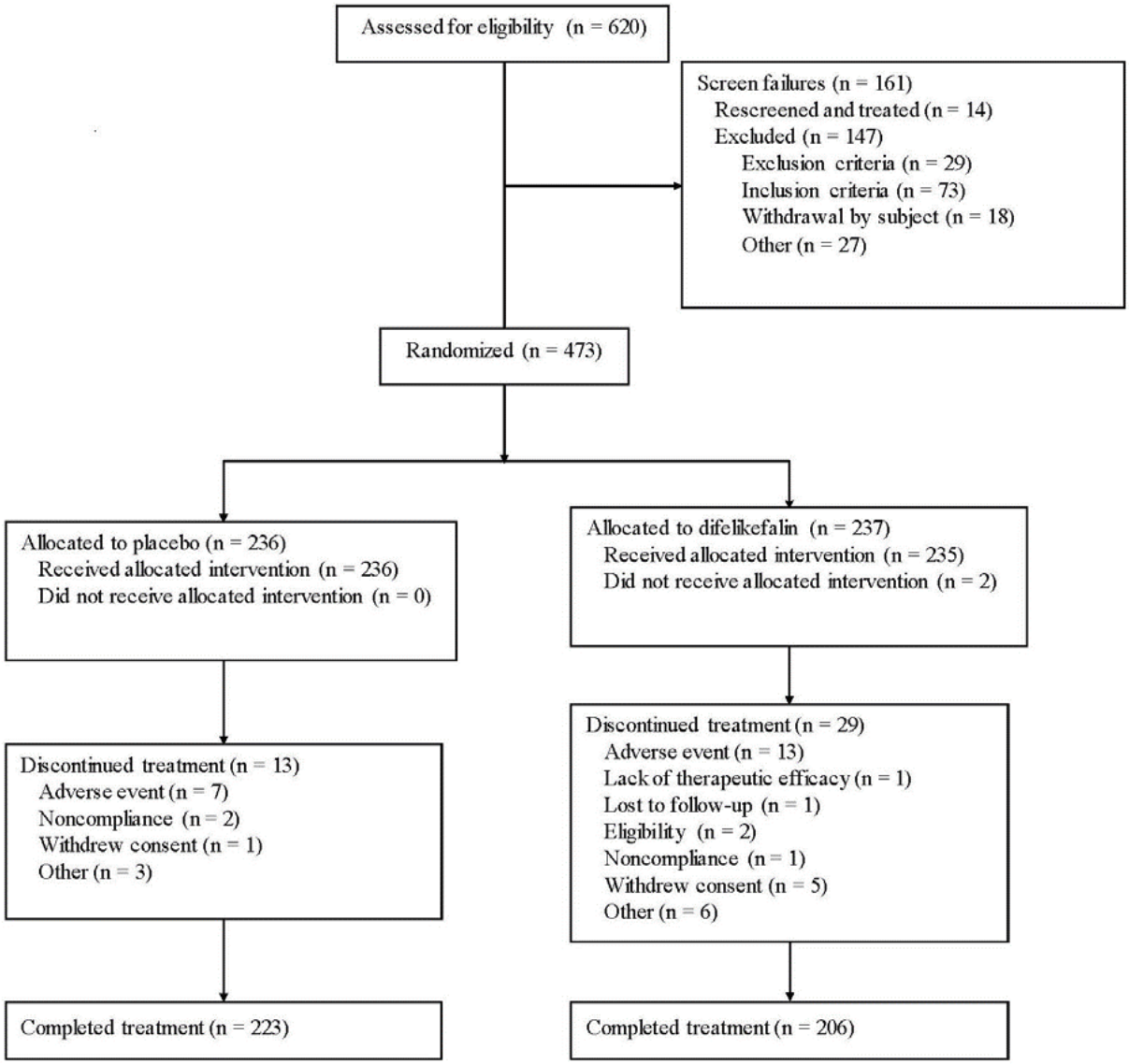
2.7.6.18.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.18.2.1- 1 及び表 2.7.6.18.2.1- 1 に示した。

本試験には延べ 620 例が登録された。そのうち 161 例がスクリーニング期間に脱落し、473 例が無作為化された。471 例が二重盲検期治療期に CR845（235 例）又はプラセボ（236 例）による治療を 1 回以上受けた。被験者 [redacted] 及び [redacted] は CR845 群に無作為に割り付けられたが、治験薬は投与されなかった。被験者 [redacted] は、試験治療と関連すると判断された小腸閉塞の重篤な有害事象により盲検解除された。

計 429 例（無作為化され、治験薬を投与された 471 例の 91.1%）が二重盲検期治療期を完了した。42 例（8.9%）が二重盲検期治療期を中止し、その割合はプラセボ群よりも CR845 群の方が高かった（2 倍以上）（CR845 群 12.3%及びプラセボ群 5.5%）。二重盲検期治療期での主な中止理由（2%以上）は、有害事象（4.2%）であった。主な試験治療中止に至った TEAE は、不安（0.9%）及び不眠（0.9%）であった。他の二重盲検期治療期での中止理由は、その他（1.9%）、同意撤回（1.3%）、被験者の不遵守（0.6%）及び適格性（0.4%）であった。なお、その他又は同意撤回の中止については、他の理由での中止でないことを確認した。プラセボ群よりも CR845 群で多かった（1.5 倍以上）中止理由は、有害事象（CR845 群 5.5%及びプラセボ群 3.0%、以下同順）、同意撤回（2.1%及び 0.4%）、その他（2.6%及び 1.3%）であった。

図 2.7.6.18.2.1- 1　被験者の内訳



(Source: 5.3.5.1-7 Figure 2)

表 2.7.6.18.2.1- 1　被験者の内訳及び中止理由

	Placebo	CR845	All Subjects
Number of subjects enrolled			620
Number of screen failures			161
Number of subjects randomized	236	237	473
Number of subjects treated in Double-blind Phase	236	235	471
Number (%) of subjects who completed the Double-blind Treatment Period	223 (94.5%)	206 (87.7%)	429 (91.1%)
Number (%) of subjects who discontinued the Double-blind Treatment Period	13 (5.5%)	29 (12.3%)	42 (8.9%)
Adverse event	7 (3.0%)	13 (5.5%)	20 (4.2%)
Lack of therapeutic efficacy	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Lost to follow-up	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Pregnancy	0	0	0
Eligibility (inclusion/exclusion criteria)	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
Subject non-compliance	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
Subject withdrew consent	1 (0.4%)	5 (2.1%)	6 (1.3%)
Administrative	0	0	0
Other	3 (1.3%)	6 (2.6%)	9 (1.9%)
Number (%) of subjects who entered the Open-label Phase	210 (89.0%)	189 (80.4%)	399 (84.7%)

Note: Treatments shown were the planned treatments.

Note: For the Double-blind Treatment Period and subjects entering the Open-label Phase, percentages were calculated using the number of subjects who received double-blind study drug in the Double-blind Phase as the denominator.

Note: Subjects who failed screening once, then re-screened and were treated in the study were counted as screen failures and as treated subjects. Subjects who failed screening twice were counted only once as screen failures.

Note: The following subject(s) were randomized but not exposed to double-blind study drug: CR845-CLIN3103-[redacted] and CR845-CLIN3103-[redacted].

Note: Subject CR845-CLIN3103-[redacted] was recorded on the discontinuation CRF page as withdrawing consent, but has an adverse event marked as resulting in study drug discontinuation.

(Source: 5.3.5.1-7 Table 5)

本試験の解析対象集団を表 2.7.6.18.2.1- 2 に示した。

ITT Population には、試験治療を無作為に割り付けられた 473 例（CR845 群 237 例及びプラセボ群 236 例）を含めた。

Per Protocol Population には、ITT Population のうち二重盲検期のデータの有効性評価に影響を与えうる重大な治験実施計画書違反がなかった 418 例を含めた。Per Protocol Population の被験者数は、CR845 群 205 例及びプラセボ群 213 例であり、ほぼ同程度であった。Per Protocol Population からの主な除外理由は、WI-NRS スコアの 25%以上の欠測（3.8%）、治験薬の投薬割合が 80%未満（3.6%）、並びに 11 又は 12 週時に治験薬が投与されなかった（3.2%）であった。主な除外理由について、臨床的意義のある群間差はなかった。

Double-blind Safety Population には、二重盲検期治療期に治験薬を一回以上投与された 471 例（CR845 群 235 例及びプラセボ群 236 例）を含めた。

表 2.7.6.18.2.1- 2　解析対象集団

	Placebo (N = 236)	CR845 (N = 237)	All Subjects (N = 473)
Number of subjects in Intent-to-treat Population	236	237	473
Number (%) of subjects in Double-blind Safety Population	236 (100.0%)	235 (99.2%)	471 (99.6%)
Number (%) of subjects in Per Protocol Population	213 (90.3%)	205 (86.5%)	418 (88.4%)
Number (%) of subjects excluded from Per Protocol Population [1]	23 (9.7%)	32 (13.5%)	55 (11.6%)
≥25% Worst Itching Intensity NRS weeks missing	8 (3.4%)	10 (4.2%)	18 (3.8%)
Insufficient values for baseline Worst Itching Intensity calculation or NRS<5	5 (2.1%)	2 (0.8%)	7 (1.5%)
Did not receive assigned treatment	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
Less than 80% compliance	8 (3.4%)	9 (3.8%)	17 (3.6%)
Restricted medications	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Subject was not dosed in either week 11 or 12	7 (3.0%)	8 (3.4%)	15 (3.2%)
≤7 Days exposure	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (0.8%)
Other major protocol deviations	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)

ITT = Intent-to-treat, NRS = numerical rating scale

Note: Percentages were calculated using number of subjects in the ITT population as the denominator.

[1] Subjects may have more than 1 reason for exclusion from the Per Protocol Population.

(Source: 5.3.5.1-7 Table 7)

2.7.6.18.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.18.2.2- 1 及び表 2.7.6.18.2.2- 2 に示した。Double-blind Safety Population の 58.2%が男性であり、年齢の中央値（範囲、以下同様）は 60.0 歳（23～87 歳）であった。243 例（51.6%）が 45 歳以上 65 歳未満であり、68 例（14.4%）は 75 歳以上であった。人種は白人（70.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（19.3%）が多く、民族は非ヒスパニック系/非ラテン系（69.9%）が多かった。また、地域は US（59.0%）及び東ヨーロッパ（24.2%）が多かった。ドライウェイトの中央値は 78.00 kg（42.0～135.0 kg）であった。

人口統計学的特性の中央値及びいずれかの群で 10%以上であった項目の割合は、各投与群で同等であった。

全被験者の慢性腎臓病関連そう痒症（CKD-aP: chronic kidney disease-associated pruritus）罹病期間の中央値は 2.28 年（0.0～58.4 年）、WI-NRS スコアのベースラインの中央値は 7.13（4.5～10.0）であった。試験開始時には、被験者の 36.5%が層別因子である抗そう痒薬を使用しており、16.6%が層別因子である特定の徴候又は症状のうち少なくとも 1 つを有していた。

全被験者の慢性腎臓病（CKD: chronic kidney disease）と ESRD の罹病期間の中央値は、それぞれ 7.53 年（0.3～48.3 年）及び 4.03 年（0.3～30.2 年）であった。血液透析歴の中央値は 3.86 年（0.3～30.2 年）であった。CKD の最も一般的な病因（20%以上）は、高血圧（49.9%）及び糖尿病（48.8%）であったが、複数の病因が報告された被験者もいた。

Double-blind Safety Population で、CR845 群及びプラセボ群の疾患特性のベースラインは同等であった。

表 2.7.6.18.2.2- 1　人口統計学的特性 (Double-blind Safety Population)

	Placebo (N=236)	CR845 (N=235)	All Subjects (N=471)
Age (years)			
n	236	235	471
Mean	59.6	59.7	59.6
SD	13.07	13.11	13.08
Median	60.0	61.0	60.0
Range (min, max)	(24, 85)	(23, 87)	(23, 87)
Agegroup-n (%)			
<45	28 (11.9%)	28 (11.9%)	56 (11.9%)
≥45-<65	125 (53.0%)	118 (50.2%)	243 (51.6%)
≥65-<75	49 (20.8%)	55 (23.4%)	104 (22.1%)
≥75	34 (14.4%)	34 (14.5%)	68 (14.4%)
Sex-n (%)			
Female	97 (41.1%)	100 (42.6%)	197 (41.8%)
Male	139 (58.9%)	135 (57.4%)	274 (58.2%)
Ethnicity-n (%)			
Hispanic or Latino	68 (28.8%)	68 (28.9%)	136 (28.9%)
Not Hispanic orLatino	166 (70.3%)	163 (69.4%)	329 (69.9%)
Not Reported	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.8%)
Unknown	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
Race-n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Asian	20 (8.5%)	12 (5.1%)	32 (6.8%)
Black or African American	38 (16.1%)	53 (22.6%)	91 (19.3%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
White	169 (71.6%)	162 (68.9%)	331 (70.3%)
Other	5 (2.1%)	6 (2.6%)	11 (2.3%)
Country-n (%)			
AUS	12 (5.1%)	16 (6.8%)	28 (5.9%)
CAN	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
CZE	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
DEU	2 (0.8%)	3 (1.3%)	5 (1.1%)
GBR	14 (5.9%)	6 (2.6%)	20 (4.2%)
HUN	25 (10.6%)	17 (7.2%)	42 (8.9%)
KOR	11 (4.7%)	7 (3.0%)	18 (3.8%)
NZL	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
POL	33 (14.0%)	36 (15.3%)	69 (14.6%)
TWN	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
USA	133 (56.4%)	145 (61.7%)	278 (59.0%)
Region-n (%)			
USA	133 (56.4%)	145 (61.7%)	278 (59.0%)
Asia	12 (5.1%)	8 (3.4%)	20 (4.2%)
Eastern Europe	60 (25.4%)	54 (23.0%)	114 (24.2%)
Western Europe/European Origin	31 (13.1%)	28 (11.9%)	59 (12.5%)
Prescription dry body weight (kg)			
n	236	235	471
Mean	79.95	81.56	80.76
SD	19.450	19.731	19.587
Median	77.00	79.50	78.00
Range (min, max)	(44.0, 135.0)	(42.0, 130.0)	(42.0, 135.0)

AUS = Australia; CAN = Canada; CZE = Czech Republic; DEU = Germany; GBR = Great Britain; HUN = Hungary; KOR =Korea; max = maximum; min = minimum; NZL = New Zealand; POL = Poland; SD = standard deviation; TWN = Taiwan;USA = United States

Note: Percentages were based on the number of subjects in each group and noted parenthetically.

(Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.2)

表 2.7.6.18.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Double-blind Safety Population）

	Placebo (N=236)	CR845 (N=235)	All Subjects (N=471)
BaselineWorstItchingNRS			
n	236	235	471
Mean	7.12	7.27	7.19
SD	1.363	1.358	1.361
Median	7.00	7.20	7.13
Range (min, max)	(4.8, 10.0)	(4.5, 10.0)	(4.5, 10.0)
Baseline anti-itch medication use?[1]-n (%)			
Yes	85 (36.0%)	87 (37.0%)	172 (36.5%)
No	151 (64.0%)	148 (63.0%)	299 (63.5%)
Specific medical conditions?[1]-n (%)			
Yes	37 (15.7%)	41 (17.4%)	78 (16.6%)
No	199 (84.3%)	194 (82.6%)	393 (83.4%)
Duration of pruritus (years)			
n	236	235	471
Mean	3.20	3.21	3.21
SD	3.184	4.567	3.931
Median	2.50	2.03	2.28
Range (min, max)	(0.0, 23.2)	(0.0, 58.4)	(0.0, 58.4)
Years since diagnosis of ESRD			
n	236	235	471
Mean	5.46	5.23	5.34
SD	4.509	4.677	4.590
Median	4.11	3.97	4.03
Range (min, max)	(0.3, 27.9)	(0.3, 30.2)	(0.3, 30.2)
Years since diagnosis of CKD			
n	232	234	466
Mean	9.76	9.28	9.52
SD	7.009	7.638	7.328
Median	7.85	7.19	7.53
Range (min, max)	(0.6, 48.3)	(0.3, 46.3)	(0.3, 48.3)
Years on chronic hemodialysis			
n	236	235	471
Mean	5.09	4.83	4.96
SD	4.327	4.588	4.456
Median	4.00	3.68	3.86
Range (min, max)	(0.3, 27.9)	(0.3, 30.2)	(0.3, 30.2)

表 2.7.6.18.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Double-blind Safety Population）（続き）

	Placebo (N=236)	CR845 (N=235)	All Subjects (N=471)
Etiology of CKD[2]			
Diabetes	112 (47.5%)	118 (50.2%)	230 (48.8%)
Hypertension	114 (48.3%)	121 (51.5%)	235 (49.9%)
Large vessel disease	3 (1.3%)	4 (1.7%)	7 (1.5%)
Glomerulonephritis	17 (7.2%)	14 (6.0%)	31 (6.6%)
Vasculitis	2 (0.8%)	3 (1.3%)	5 (1.1%)
Interstitial nephritis	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
Pyelonephritis	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (0.8%)
Cystic	16 (6.8%)	18 (7.7%)	34 (7.2%)
Hereditary	6 (2.5%)	13 (5.5%)	19 (4.0%)
Congenital	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
Neoplasms	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
Tumors	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Urologic	9 (3.8%)	6 (2.6%)	15 (3.2%)
Nephrotic syndrome	6 (2.5%)	3 (1.3%)	9 (1.9%)
Unknown	14 (5.9%)	8 (3.4%)	22 (4.7%)
Other	28 (11.9%)	26 (11.1%)	54 (11.5%)
Dialysis Type			
Haemofiltration	0	0	0
Haemodialysis	199 (84.3%)	220 (93.6%)	419 (89.0%)
Haemodiafiltration	37 (15.7%)	15 (6.4%)	52 (11.0%)
Haemodialysis and haemodiafiltration	0	0	0
Haemofiltration and haemodialysis	0	0	0
Haemofiltration and haemodiafiltration	0	0	0

CKD = chronic kidney disease; ESRD = end-stage renal disease; max = maximum; min = minimum; NRS = Numerical Rating Scale; SD = standard deviation

[1] Observed stratum values.

[2] More than 1 item may be checked.

(Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.3)

2.7.6.18.2.3 有効性

本試験では、WI-NRS スコアが 3 以上改善した被験者の割合を評価項目としており、CR845 0.5 μg/kg による治療の結果、そう痒症が早期（2 週時まで）かつ持続的（12 週時にわたって）に改善した。慢性そう痒症を有する血液透析を受けている ESRD 患者に対し、そう痒症の程度の尺度とした WI-NRS スコアにより検証した結果、かゆみの程度が改善した被験者の割合は統計学的に有意であり、臨床的に意義があるものであった。12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.18.2.3-1 に示した。12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合の最小二乗平均は、プラセボ群（42.2%）と比較して CR845 群（54.0%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意であった（p=0.020）。事前に規定した追加の評価時点である 4 週時及び 8 週時に WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.18.2.3- 2 に示した。WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合の最小二乗平均は、プラセボ群及び CR845 群で、4 週時 23.8%及び 38.3%（p=0.002）、

8 週時 36.2%及び 49.0%（p=0.010）であり、プラセボ群と CR845 群との間の治療差は両時点で統計学的に有意であった。

感度分析及び追加の有効性解析の結果は、主解析の結果と一貫しており試験結果の頑健性を裏付けた。異なった仮定及び補完アルゴリズムのもとで、プラセボ群と比較して CR845 群は 12 週時に WI-NRS が有意に改善した。

12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.18.2.3- 3 に示した。WI-NRS が 4 以上改善した被験者の割合の最小二乗平均の推定値は、CR845 群 41.2%及びプラセボ群 28.4%、オッズ比 1.77（95%信頼区間、1.14～2.74）であり、CR845 群で統計学的に有意に高かった（p=0.010）。この評価項目に関して、3 週時という早期より CR845 群とプラセボ群との間の有意な治療差が認められ（p=0.018）、二重盲検治療期間を通じて維持された。事前に規定した追加の評価時点である 4 週時及び 8 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.18.2.3- 4 に示した。WI-NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合の最小二乗平均は、プラセボ群及び CR845 群で 4 週時 16.7%及び 26.1%（p=0.036）、8 週時 23.7%及び 36.1%（p=0.010）であり、プラセボ群と CR845 群との間の治療差は両時点で統計学的に有意であった。

12 週時の Skindex-10 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.18.2.3- 5 に示した。12 週時の Skindex-10 合計スコアの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群（-14.8）と比較して CR845 群（-16.6）で数値的に大きかったが、投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.171）。12 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.18.2.3- 6 に示した。12 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群-3.8 及び CR845 群-4.9 であった。名目上の p 値は 0.002 であったが、階層的検定で優先順位の高い副次評価項目（12 週時の Skindex-10）が統計学的に有意ではなかったため、この差は統計学的に有意であると断言できなかった。さらに、12 週時では CR845 群は、かゆみとより密接に関連する個々のドメインのスコアを改善した（5-D Itch Scale の程度ドメイン（p=0.047）及び Skindex-10 の症状ドメイン（p=0.047））。

週ごとの WI-NRS が 3 以上改善した被験者の割合を図 2.7.6.18.2.3- 1 に示した。12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合は、特定の徴候又は症状の有無、透析の種類にかかわらず同程度であった。WI-NRS スコアがベースラインから 3 及び 4 以上改善した被験者の割合は、全地域を通して、プラセボ群と比較して CR845 群の方で高かった。プラセボ群と CR845 群の群間差は、WI-NRS スコアの 3 以上の改善及び 4 以上の改善のいずれも、米国及び西ヨーロッパの地域の被験者では同程度であり、東ヨーロッパの被験者ではより大きかった。

アジアの被験者の反応性は、評価項目によっては他の地域と異なるが、これは被験者数が少ないことが原因と考えられる（N=20）。ベースライン時に抗そう痒薬を使用していた被験者は、ベースライン時に抗そう痒薬を使用していなかった被験者と比較して CR845 の効果が大きかった。

WI-NRS スコアの改善を点数（0 超～6 以上）別に解析した結果、12 週時に改善した被験者の割合は 3 以上から 6 以上の改善で、プラセボ群と比較して CR845 群で一貫して大きく、統計学的に有意であった。12 週時に WI-NRS スコアで完全奏効と判定された被験者（12 週時の値の 80%以上が 0 又は 1）の割合の推定値は、プラセボ群 7.6%に対し、CR845 群 12.2%であった（p=0.067）。PGIC で評価した結果、二重盲検期治療期終了時の全般的症状が「Very much improved」又は「Much improved」であった被験者の割合は、プラセボ群（40.7%）と比較して CR845 群（51.1%）で有意に高かった（p=0.030）。

以上より、慢性そう痒症を有する血液透析患者に対して、CR845 はプラセボと比較して、そう痒症を有意に改善させることが示された。

表 2.7.6.18.2.3- 1　主解析：12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合 - Multiple Imputations With Missing at Random Assumption（Population: ITT）

Combined Estimates	Placebo (N=236)	CR845 (N=237)
Week 12		
Observed ≥3-point NRS improvement [1] - n (%)		
Yes	77 (37.2%)	95 (49.7%)
No	130 (62.8%)	96 (50.3%)
Missing	29	46
LS means estimate of percent with improvement [2]		
Percent (95% CI)	42.2% (32.5%, 52.5%)	54.0% (43.9%, 63.9%)
LH odds ratio (95% CI)		1.61 (1.08, 2.41)
CHW *p* value		0.020

CHW = Cui, Hung, Wang; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LH = Lawrence, Hung; LS = least squares; NRS = Numerical Rating Scale

[1] Counts and percentages were based on non-missing data.

[2] Estimated percentage, odds ratio and *p* value used a logistic regression model with terms for treatment group, baseline NRS score, region, use of anti-itch medication during the week prior to randomization, and the presence of specific medical conditions. Missing values were imputed using MI under MAR missing data assumption for interim subjects and post-interim subjects separately.

Note: Combined analysis used the separate interim and post-interim results to generate an adjusted overall estimate and *p* value using the LH/CHW methodology. See the Statistical Analysis Plan for full details.

(Source: 5.3.5.1-7 Table14.2.1)

表 2.7.6.18.2.3- 2　8 週時及び 4 週時に WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善した被験者の割合 - Multiple Imputation With Missing-at-Random Assumption（Population: ITT）

Combined Estimates	Placebo (N=236)	CR845 (N=237)
Week 8		
Observed ≥3-point NRS improvement [1] - n (%)		
Yes	73 (33.0%)	93 (44.5%)
No	148 (67.0%)	116 (55.5%)
Missing	15	28
LS means estimate of percent with improvement [2]		
Percent (95% CI)	36.2% (27.3%, 46.2%)	49.0% (38.3%, 59.9%)
LH odds ratio (95% CI)		1.69 (1.13, 2.53)
CHW *p* value		0.010
Week 4		
Observed ≥3-point NRS improvement [1] - n (%)		
Yes	50 (22.2%)	75 (35.0%)
No	175 (77.8%)	139 (65.0%)
Missing	11	23
LS means estimate of percent with improvement [2]		
Percent (95% CI)	23.8% (16.6%, 32.8%)	38.3% (28.5%, 49.1%)
LH odds ratio (95% CI)		1.99 (1.29, 3.06)
CHW *p* value		0.002

CHW = Cui, Hung, Wang; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LH = Lawrence, Hung; LS = least squares; NRS = Numerical Rating Scale

[1] Counts and percentages were based on non-missing data.

[2] Estimated percentage, odds ratio, and *p* value used a logistic regression model with terms for treatment group, baseline NRS score, region, use of anti-itch medication during the week prior to randomization, and the presence of specific medical conditions. Missing values were imputed using MI under MAR missing data assumption for interim subjects and post-interim subjects separately.

Note: Combined analysis used the separate interim and post-interim results to generate an adjusted overall estimate and *p* value using the LH/CHW methodology. See the Statistical Analysis Plan for full details.

(Source: 5.3.5.1-7 Table14.2.1)

表 2.7.6.18.2.3- 3　12 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合 - Multiple Imputation With Missing-at-Random Assumption（Population: ITT）

Combined Estimates	Placebo (N=236)	CR845 (N=237)
Week 12		
Observed ≥4-point NRS improvement [1] - n (%) Yes	52 (25.1%)	72 (37.7%)
No	155 (74.9%)	119 (62.3%)
Missing	29	46
LS means estimate of percent with improvement [2]		
Percent (95% CI)	28.4% (21.3%, 36.7%)	41.2% (33.0%, 50.0%)
LH odds ratio (95% CI)		1.77 (1.14, 2.74)
CHW *p* value		0.010

CHW = Cui, Hung, Wang; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LH = Lawrence, Hung; LS = least squares; NRS = numerical rating scale

[1] Counts and percentages were based on non-missing data.

[2] Estimated percent, odds ratio, and *p* value use a logistic regression model with terms for treatment group, baseline Worst Itching Intensity numerical rating scale score, region, use of anti-itch medication during the week prior to randomization, and the presence of specific medical conditions. Missing values were imputed using multiple imputation under missing-at-random missing data assumption for interim subjects and post-interim subjects separately.

Note: Combined analysis used the separate interim and post-interim results to generate an adjusted overall estimate and *p* value using the LH/CHW methodology. See the Statistical Analysis Plan for full details.

(Source: 5.3.5.1-7 Table14.2.5.1)

表 2.7.6.18.2.3- 4　8 週時及び 4 週時の WI-NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合 - Multiple Imputation With Missing-at-Random Assumption（Population: ITT）

Combined Estimates	Placebo (N=236)	CR845 (N=237)
Week 8		
Observed ≥4-point NRS improvement [1] - n (%)		
Yes	45 (20.4%)	64 (30.6%)
No	176 (79.6%)	145 (69.4%)
Missing	15	28
LS means estimate of percent with improvement [2]		
Percent (95% CI)	23.7% (17.2%, 31.8%)	36.1% (28.0%, 45.1%)
LH odds ratio (95% CI)		1.82 (1.16, 2.86)
CHW *p* value		0.010
Week 4		
Observed ≥4-point NRS improvement [1] - n (%)		
Yes	30 (13.3%)	43 (20.1%)
No	195 (86.7%)	171 (79.9%)
Missing	11	23
LS means estimate of percent with improvement [2]		
Percent (95% CI)	16.7% (11.4%, 23.9%)	26.1% (18.8%, 34.9%)
LH odds ratio (95% CI)		1.76 (1.04, 2.98)
CHW *p* value		0.036

CHW = Cui, Hung, Wang; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LH = Lawrence, Hung; LS = least squares; NRS = numerical rating scale

[1] Counts and percentages were based on non-missing data.

[2] Estimated percent, odds ratio, and *p* value use a logistic regression model with terms for treatment group, baseline Worst Itching Intensity numerical rating scale score, region, use of anti-itch medication during the week prior to randomization, and the presence of specific medical conditions. Missing values were imputed using multiple imputation under missing-at-random missing data assumption for interim subjects and post-interim subjects separately.

Note: Combined analysis used the separate interim and post-interim results to generate an adjusted overall estimate and *p* value using the LH/CHW methodology. See the Statistical Analysis Plan for full details.

(Source: 5.3.5.1-7 Table14.2.5.1)

表 2.7.6.18.2.3- 5　12 週時の Skindex-10 合計スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）- Multiple Imputation under Missing-at-Random Assumption（Population: ITT）

	Placebo (N=236)	CR845 (N=237)	Difference in LS Means (CR845 – Placebo)	*p* value
End of Week 12 change from baseline LS mean	-14.8	-16.6	-1.8	0.171
(SE)	(1.32)	(1.35)	(1.29)	
95% CI	(-17.4, -12.2)	(-19.3, -14.0)	(-4.3, 0.8)	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval, LS = least squares; SE = standard error; ITT = Intent-to-treat

Note: LS means, SEs, and 95% CIs were based on ANCOVA with fixed effects for treatment, with baseline score and the randomization stratification variables as covariates. Missing values were imputed using multiple imputation under missing-at-random missing data assumption.

(Source: 5.3.5.1-7 Table14.2.4.2)

表 2.7.6.18.2.3- 6　12 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）- Multiple Imputation（Population: ITT）

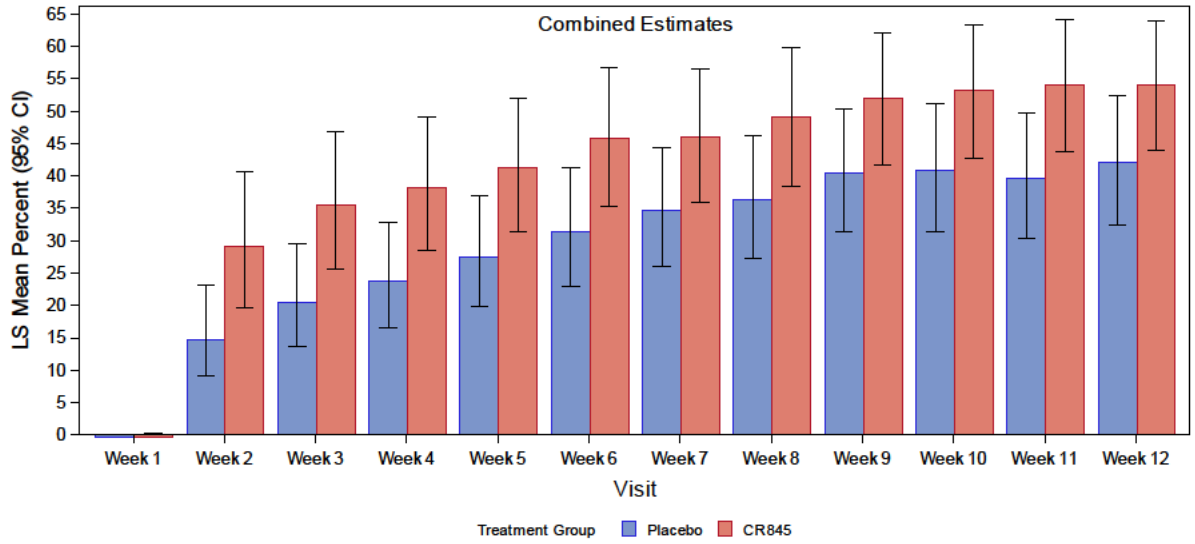
	Placebo (N=236)	**CR845 (N=237)**	**Difference in LS Means (CR845 - Placebo)**	***p* value**
End of Week 12 change from baseline				
LS mean	-3.8	-4.9	-1.1	0.002
(SE)	(0.36)	(0.36)	(0.35)	
95% CI	(-4.5, -3.1)	(-5.6, -4.2)	(-1.7, -0.4)	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LS = least squares; MAR = missing at random; SE = standard error

Note: LS means, SEs, and 95% CIs were based on ANCOVA with fixed effects for treatment, with baseline score, region, and the randomization stratification variables as covariates. Missing values were imputed using multiple imputation under MAR missing data assumption.

(Source: 5.3.5.1-7 Table14.2.3.2)

図 2.7.6.18.2.3- 1　週ごとの WI-NRS が 3 以上改善した被験者の割合（Primary Efficacy Imputation）（Population: ITT）



CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LS = least squares

Note: Estimated percentages and CIs used a logistic regression model with terms for treatment group, baseline Worst Itching Intensity numerical rating scale score, region, use of anti-itch medication during the week prior to randomization, and the presence of specific medical conditions. Missing values were imputed using multiple imputation under a missing-at-random missing data assumption for interim subjects and post-interim subjects separately.

Note: Combined analysis used the separate interim and post-interim results to generate an adjusted overall estimate and *p* value using the Lawrence, Hung/Cui, Hung, Wang methodology. See the Statistical Analysis Plan for full details.

(Source: 5.3.5.1-7 Figure14.2.1.2)

2.7.6.18.2.4 安全性

二重盲検期治療期の有害事象の要約を表 2.7.6.18.2.4- 1 に示した。二重盲検期治療期では、471 例中 305 例（64.8%）で 1123 件の TEAE が認められ、その発現割合は CR845 群で 68.1%、プラセボ群で 61.4%であり、両投与群で同程度（1.5 倍未満）であった。主な TEAE の PT（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）は、下痢（CR845 群で 8.1%、プラセボ群で 5.5%、以下同順）、嘔吐（6.4%、5.9%）、転倒（6.8%、5.1%）、浮動性めまい（5.5%、5.1%）及び悪心（6.4%、4.2%）であった（表 2.7.6.18.2.4- 2）。プラセボ群と比較して CR845 群で発現割合が高かった TEAE の PT（1%以上の差）は、下痢（8.1%、5.5%）、転倒（6.8%、5.1%）、悪心（6.4%、4.2%）、胸痛（4.7%、2.1%）、頭痛（4.3%、2.5%）、傾眠（4.7%、2.1%）、高カリウム血症（3.8%、2.5%）、四肢痛（3.4%、2.1%）、無力症（3.4%、1.7%）、腹痛（2.6%、1.3%）、歩行障害（3.0%、0.8%）、便秘（2.6%、0.8%）、蜂巣炎（2.1%、0.8%）、インフルエンザ（2.1%、0.8%）、肺炎（2.1%、0.4%）及び錯乱状態（2.1%、0%）であった。

TEAE が認められた被験者のうち、最大の程度は大多数が軽度（CR845 群で 235 例中 52 例（22.1%）、プラセボ群で 236 例中 49 例（20.8%））又は中等度（CR845 群で 235 例中 69

例（29.4%）、プラセボ群で 236 例中 66 例（28.0%））のいずれかであった。69 例（14.6%）で少なくとも 1 件の高度の TEAE が報告され、発現割合はそれぞれ CR845 群で 16.6%、プラセボ群で 12.7%であった。主な高度の TEAE の PT（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）は、胸痛（1.3%、0.4%）、転倒（0%、1.7%）及び高カリウム血症（1.7%、0%）であった。

二重盲検期治療期中に 4 例の死亡が認められた。CR845 群では 2 例が死亡し、1 例が心不全、他の 1 例は心停止によって死亡した。プラセボ群では 2 例が死亡し、1 例が敗血症、他の 1 例は心停止によって死亡した。4 例すべてで、治験薬との因果関係はなしと判定された。

重篤な TEAE の発現割合は CR845 群で 24.7%（58 例）、プラセボ群で 21.6%（51 例）であり、両投与群で同程度であった。主な重篤な TEAE の SOC は、感染症および寄生虫症（8.9%、5.9%）及び心臓障害（5.1%、2.1%）であった。主な重篤な TEAE の PT は、貧血（0.9%、1.7%）、胸痛（3.4%、0.4%）、高カリウム血症（1.7%、1.3%）、呼吸困難（1.7%、0.8%）及び低血圧（0%、2.1%）であった。

CR845 群の 1 例に認められた小腸閉塞の重篤な TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係はありと判定されたが、腹部外科手術の既往といった交絡因子があったため、治験依頼者は治験薬との因果関係はなしと判定した。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 4.5%（21 例）であった。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った TEAE（PT）はなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、治験薬との因果関係ありと判定されたのは 12 例（CR845 群で 8 例、プラセボ群で 4 例）であった。CR845 群の 2 例（0.9%）が不安のため、2 例（0.9%）が不眠症のため治験薬の投与を中止し、これらの事象は治験薬との因果関係はありと判定された。

特に注目すべき TEAE（歩行障害、転倒、浮動性めまい、傾眠、痙攣発作、失神、精神状態変化、気分変化、異常感/感覚、頻脈及び動悸）の発現割合は CR845 群で 17.9%（42 例）、プラセボ群で 14.0%（33 例）であった。主な特に注目すべき TEAE（発現割合が 2%以上）は、転倒（5.9%）、浮動性めまい（5.3%）及び傾眠（3.4%）であった。プラセボ群と比較して CR845 群で発現割合が高かった特に注目すべき TEAE は、転倒（6.8%、5.1%）、傾眠（4.7%、2.1%）及び歩行障害（3.0%、0.8%）であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。また、臨床検査値の変化の種類と発生率では、両投与群でほとんど差異を示さなかった。

血液透析を受けている CKD-aP 患者に CR845 を投与したときの忍容性及び安全性はおおむね良好であった。

表 2.7.6.18.2.4- 1　投与群ごとの二重盲検期治療期の有害事象の要約（Double-blind Safety Population）

	Placebo (N = 236)	CR845 (N = 235)	All Subjects (N = 471)
Number of reported TEAEs	523	600	1123
Number (%) of subjects with any reported TEAE	145 (61.4%)	160 (68.1%)	305 (64.8%)
Number of reported serious TEAEs	88	114	202
Number (%) of subjects with any reported serious TEAE	51 (21.6%)	58 (24.7%)	109 (23.1%)
Number of deaths	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.8%)
Number of treatment-emergent deaths	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (0.8%)
Number of reported treatment-related TEAEs	35	52	87
Number (%) of subjects with any reported treatment-related TEAE	16 (6.8%)	22 (9.4%)	38 (8.1%)
Number of reported treatment-related serious TEAEs	0	1	1
Number (%) of subjects with any reported treatment-related serious TEAE	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Number of reported severe TEAEs	45	70	115
Number (%) of subjects with any reported severe TEAE	30 (12.7%)	39 (16.6%)	69 (14.6%)
Number of reported TEAEs resulting in study drug discontinuation	10	22	32
Number (%) of subjects with any reported TEAE resulting in study drug discontinuation	8 (3.4%)	13 (5.5%)	21 (4.5%)
Number of reported TEAEs resulting in study drug interruption	20	52	72
Number (%) of subjects with any reported TEAE resulting in study druginterruption	11 (4.7%)	22 (9.4%)	33 (7.0%)
Number of reported TEAEs of special interest	45	63	108
Number (%) of subjects with any reported TEAE of special interest	33 (14.0%)	42 (17.9%)	75 (15.9%)

TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Percentages were based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population analyzed. Subjects who experienced 1 or more TEAEs were counted once in the rows for the number of subjects.

Note: Treatment-emergent adverse events relative to the Double-blind Treatment Period were identified as any adverse event with an onset date after the first dose of the study drug up to the start of the Open-label Period for subjects who entered the Openlabel Period, or any adverse event with onset date 6 days after the last dose for early termination subjects.

(Source: 5.3.5.1-7 Table 14.3.1.1.1)

表 2.7.6.18.2.4- 2　二重盲検期治療期での発現割合が 2%以上の TEAE の発現状況（Double-blind Safety Population）

Preferred Term	Placebo (N = 236) n (%)	CR845 (N = 235) n (%)	All Subjects (N = 471) n (%)
Number of subjects with an event	145 (61.4%)	160 (68.1%)	305 (64.8%)
下痢	13 (5.5%)	19 (8.1%)	32 (6.8%)
嘔吐	14 (5.9%)	15 (6.4%)	29 (6.2%)
転倒	12 (5.1%)	16 (6.8%)	28 (5.9%)
浮動性めまい	12 (5.1%)	13 (5.5%)	25 (5.3%)
悪心	10 (4.2%)	15 (6.4%)	25 (5.3%)
低血圧	9 (3.8%)	9 (3.8%)	18 (3.8%)
高血圧	11 (4.7%)	6 (2.6%)	17 (3.6%)
胸痛	5 (2.1%)	11 (4.7%)	16 (3.4%)
頭痛	6 (2.5%)	10 (4.3%)	16 (3.4%)
傾眠	5 (2.1%)	11 (4.7%)	16 (3.4%)
高カリウム血症	6 (2.5%)	9 (3.8%)	15 (3.2%)
四肢痛	5 (2.1%)	8 (3.4%)	13 (2.8%)
処置による低血圧	7 (3.0%)	6 (2.6%)	13 (2.8%)
無力症	4 (1.7%)	8 (3.4%)	12 (2.5%)
呼吸困難	6 (2.5%)	6 (2.6%)	12 (2.5%)
血液透析合併症	6 (2.5%)	5 (2.1%)	11 (2.3%)
不眠症	6 (2.5%)	5 (2.1%)	11 (2.3%)
貧血	5 (2.1%)	5 (2.1%)	10 (2.1%)
腹痛	3 (1.3%)	6 (2.6%)	9 (1.9%)
気管支炎	6 (2.5%)	3 (1.3%)	9 (1.9%)
歩行障害	2 (0.8%)	7 (3.0%)	9 (1.9%)
動静脈瘻部位合併症	5 (2.1%)	3 (1.3%)	8 (1.7%)
便秘	2 (0.8%)	6 (2.6%)	8 (1.7%)
咳嗽	5 (2.1%)	3 (1.3%)	8 (1.7%)
筋痙縮	3 (1.3%)	5 (2.1%)	8 (1.7%)
上咽頭炎	5 (2.1%)	3 (1.3%)	8 (1.7%)
蜂巣炎	2 (0.8%)	5 (2.1%)	7 (1.5%)
疲労	5 (2.1%)	2 (0.9%)	7 (1.5%)
水分過負荷	5 (2.1%)	2 (0.9%)	7 (1.5%)
インフルエンザ	2 (0.8%)	5 (2.1%)	7 (1.5%)
上気道感染	5 (2.1%)	2 (0.9%)	7 (1.5%)
肺炎	1 (0.4%)	5 (2.1%)	6 (1.3%)
頻脈	5 (2.1%)	1 (0.4%)	6 (1.3%)
錯乱状態	0	5 (2.1%)	5 (1.1%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. The table was sorted by descending subject incidence in the total column for Preferred Term. A subject was counted only once for each Preferred Term if he/she had multiple events of the same Preferred Term.

(Source: 5.3.5.1-7 Table 14.3.1.8)

2.7.6.18.3 結論

血液透析を受けている中等度から重度のそう痒症を有する慢性腎臓病患者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を静脈内投与したときのかゆみの程度を減少する有効性及び安全性をプラセボと比較検討するため、CR845-CLIN3103 試験を実施した。本試験の他の目的は、この対象集

団におけるかゆみに関連するQOLの改善に対するCR845 0.5 μg/kgの有効性を評価することであった。

有効性に焦点を当てた本試験の二重盲検期治療期では、有効性の主要評価項目を達成し、12週時のWI-NRSが3以上改善（減少）した割合は、プラセボ群（42.2%）と比較してCR845群（54.0%）で統計的に有意に高かった（p=0.020）。主要評価項目の感度分析及び追加の有効性解析の結果は、主解析の結果と一貫しており試験結果の頑健性を裏付けた。異なった仮定および補完アルゴリズムのもとで、プラセボ群と比較してCR845群は12週時にWI-NRSが有意に改善した。

また、二重盲検期治療期間では、WI-NRSの週平均値において、ベースラインから3以上又は4以上改善した被験者に関するすべての有効性の副次的評価項目を達成した。12週時のWI-NRSがベースラインから4以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（28.4%）と比較してCR845群（41.2%）で高く、この差は統計学的に有意であった（p=0.010）。事前に規定した時点（4週時及び8週時）におけるCR845とプラセボとの治療差は、3以上または4以上改善した被験者の割合の両方において統計学的に有意であった。ベースラインから3以上改善した被験者の割合の最小二乗平均は、プラセボ群及びCR845群で4週時23.8%及び38.3%（p=0.002）であり、8週時36.2%及び49.0%（p=0.010）であった。ベースラインから4以上改善した被験者の割合の最小二乗平均は、プラセボ群及びCR845群で4週時16.7%及び26.1%（p=0.036）であり、8週時23.7%及び36.1%（p=0.010）であった。CR845において統計学的に有意な投与群間の差が、3以上の改善では2週時、4以上の改善では3週時という早期に認められ、二重盲検期治療期間の残りの期間を通じて維持された。

12週時のSkindex-10合計スコアの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群（-14.8）と比較してCR845群（-16.6）で数値的に大きかったが、投与群間の差は統計的に有意ではなかった（ANCOVA、p=0.171）。12週時の5-D Itch Scale合計スコアの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群-3.8及びCR845群-4.9であり、名目上のp値は0.002（ANCOVA）であったものの、階層的検定で優先順位の高い副次評価項目（12週時のSkindex-10）は統計学的に有意ではなかったため、統計学的に有意であると断言できなかった。加えて、CR845は12週時に、かゆみとより密接に関連する個々のドメインのスコア（すなわち、5-D Itch Scaleの程度ドメイン（p=0.047）及びSkindex-10の症状ドメイン（p=0.047））で改善を示した。

二重盲検期治療期間終了時のPGICによる評価で「Very much improved」または「Much improved」と回答した被験者の割合が、プラセボ群（40.7%）と比較してCR845群（51.1%）で有意に高かった（p=0.030）。

CR845による治療は許容可能な安全性プロファイルを示した。二重盲検期治療期中のTEAEの発現割合は、CR845群（68.1%）とプラセボ群（61.4%）で同程度であった。主なTEAEのPT（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）は、下痢（CR845群で8.1%、プラセボ群で5.5%、以下同順）、嘔吐（6.4%、5.9%）、転倒（6.8%、5.1%）、浮動性めまい（5.5%、5.1%）及び悪心（6.4%、4.2%）であった。大多数のTEAEの程度は軽度又は中等度であった。死亡は両投与群で同じ割合で報告されており、その死因は心障害及び敗血症であった。これらの事象

は、血液透析患者での死亡における一般的な死因である。重篤な TEAE の発現割合は、両投与群で同程度であり、主な SOC は、感染症および寄生虫症及び心臓障害であった。これは血液透析患者集団における併存疾患の主因と一致している。CR845 群での主な重篤な TEAE は、胸痛（3.4%）、高カリウム血症（1.7%）及び呼吸困難（1.7%）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は多くなく（いずれの投与群でも 6%未満）、CR845 群で最も多かったのは不安及び不眠症（それぞれ 0.9%）であった。

特に注目すべき TEAE（歩行障害、転倒、浮動性めまい、傾眠、痙攣発作、失神、精神状態変化、気分の変化、異常感/感覚、頻脈及び動悸）の発現割合は CR845 群で 17.9%、プラセボ群で 14.0%であった。プラセボ群と比較して CR845 群で発現割合が高かった（1%以上の差）特に注目すべき TEAE は、転倒（6.8%、5.1%）、傾眠（4.7%、2.1%）及び歩行障害（3.0%、0.8%）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、CR845 による 12 週間の治療は、CKD に関連するそう痒症を有意に改善させ、血液透析患者集団での許容可能な安全性プロファイルを示し、忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.19 海外長期投与試験（CR845-CLIN3101）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.2-1 参照

2.7.6.19.1 試験方法

治験の標題：慢性腎臓病に伴うそう痒症を有する血液透析患者に CR845 を静脈内投与したときの長期安全性を評価する非盲検多施設共同継続投与試験	
治験実施医療機関：25 施設（米国）	
治験期間： 2017 年 8 月 7 日（最初の被験者の登録日）～ 2020 年 2 月 17 日（最終被験者の最終観察日）	開発のフェーズ： 第 III 相
目的： CR845-CLIN2005 試験（Part B）又は CR845-CLIN2101 試験（Part A）に参加した血液透析患者、CR845 の投与経験がなく CR845-CLIN2005 試験（Part B）又は CR845-CLIN2101 試験（Part A）に参加していない新規の血液透析患者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を各血液透析施行後に 52 週間静脈内投与したときの安全性を評価した。	
治験方法： 本試験は、CR845 を各血液透析施行後に 52 週間静脈内投与したときの長期安全性を評価する単群の非盲検多施設共同第 III 相試験であった。CR845-CLIN2005 試験（Part B）又は CR845-CLIN2101 試験（Part A）に参加した被験者、CR845 の投与経験がなく CR845-CLIN2005 試験（Part B）又は CR845-CLIN2101 試験（Part A）に参加していない新規の被験者が本試験に組み入れられた。本試験は、スクリーニング期、52 週間の治療期、治療期最終来院及びフォローアップ来院で構成された。すべての被験者が治験薬の初回投与前 14 日以内にスクリーニング来院を実施し、適格性が確認された。新規の被験者では、スクリーニング期（−7～1 日目）の WI-NRS（Worst Itching Intensity numerical rating scale）スコアが 1 回以上 4 を超えた被験者を適格とした。 治験薬の初回投与日を治療期 1 日目とした。それぞれの被験者は、各回の血液透析後に CR845 0.5 μg/kg を週 3 回、52 週間投与された。治療期に予定されるすべての治験来院は、透析日に実施した。 試験期間を通じて、臨床検査、心電図、バイタルサイン、有害事象及び併用薬の調査を実施した。炎症性バイオマーカーの血液検体をすべての被験者から 1 日目の透析前に採取し、治療終了又は中止時来院まで定期的に採取した。また、臨床検査の血液検体も定期的に採取した。 試験期間を通じて、透析を実施しなかった回数及びその理由を記録した。感染の発生及び抗生物質の使用、入院、救急部門への搬送又は経過観察のための滞在も適宜記録した。試験期間を通じて、鉄剤及び赤血球造血刺激因子製剤の使用を記録した。 治験薬最終投与は 52 週の最終透析又は中止時来院時に行った。治療期の最終来院は、最終投与後の透析来院時とした。最終の安全性の追跡調査来院は、治療期終了又は中止時来院の 7～10 日後に実施した。	
被験者数（計画時及び解析時）：	

計画時：300 例
解析時：315 例が登録され、288 例が治験薬を投与された。
Safety Population：288 例

診断及び主な組入れ基準：
18 歳以上の男女で、CR845-CLIN2005 試験（Part B）又は CR845-CLIN2101 試験（Part A）に参加した被験者又は新規被験者を適格とした。すべての被験者は末期腎不全のため週 3 回血液透析を受けていることとした。CR845-CLIN2005 試験（Part B）又は CR845-CLIN2101 試験（Part A）に参加した被験者は、これらの試験開始時に中等度から重度の慢性腎臓病に伴うそう痒症を有していることとした。新規被験者は、治験薬初回投与前の 1 週間に 4 回以上 WI-NRS を記録し、WI-NRS スコアのうち少なくとも 1 回は 4 を超えることとした。

治験薬、用量、投与方法及びロット番号：
[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度 [redacted] mg/mL で溶解した CR845 0.5 μg/kg を週 3 回、血液透析後に静脈内ボーラス投与した。
ロット番号：[redacted]

投与期間：
52 週間

対照治療、用量、投与方法及びロット番号：
該当なし（本試験は非盲検、単群の試験である。）

評価項目：
<u>有効性</u>
本試験では有効性は評価しなかった。
<u>安全性</u>
中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者における CR845 の安全性を評価するため、以下の項目を設定した。
- 有害事象の程度、重篤度、治験薬との因果関係、治験薬に対する処置
- 臨床検査の測定値、ベースラインからの変化量、ベースラインからの臨床的に重要な変動、臨床的に重要な肝機能検査値の頻度
- バイタルサインの測定値、ベースラインからの変化量、基準値からの変化量、臨床的に重要な値の頻度
- 臨床的に重要な 12 誘導心電図異常の頻度

<u>その他の評価</u>
- 感染症の頻度
- 鉄剤、赤血球造血刺激因子製剤、抗生物質及び抗そう痒薬の使用の頻度
- 入院、救急部門への搬送又は経過観察のための滞在の頻度
- 炎症性バイオマーカー

統計手法：

解析対象集団

· Safety Population：本試験において CR845 を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。Safety Population を本試験のすべての解析に用いた。

有効性

本試験では有効性は評価しなかった。

安全性

安全性データは記述的に要約した。有害事象のデータは、MedDRA の SOC 及び PT 別に、試験治療下で発現した有害事象（TEAE: treatment-emergent adverse events）、重篤な TEAE、死亡、治験薬の投与中止に至った TEAE について要約した。バイタルサイン、臨床検査及び心電図データは、ベースラインからの変化に加えて、必要に応じて来院ごとに記述的に要約した。感染症、入院、救急部門への搬送又は経過観察のための滞在の発現状況についても解析を実施した。

2.7.6.19.2 試験結果

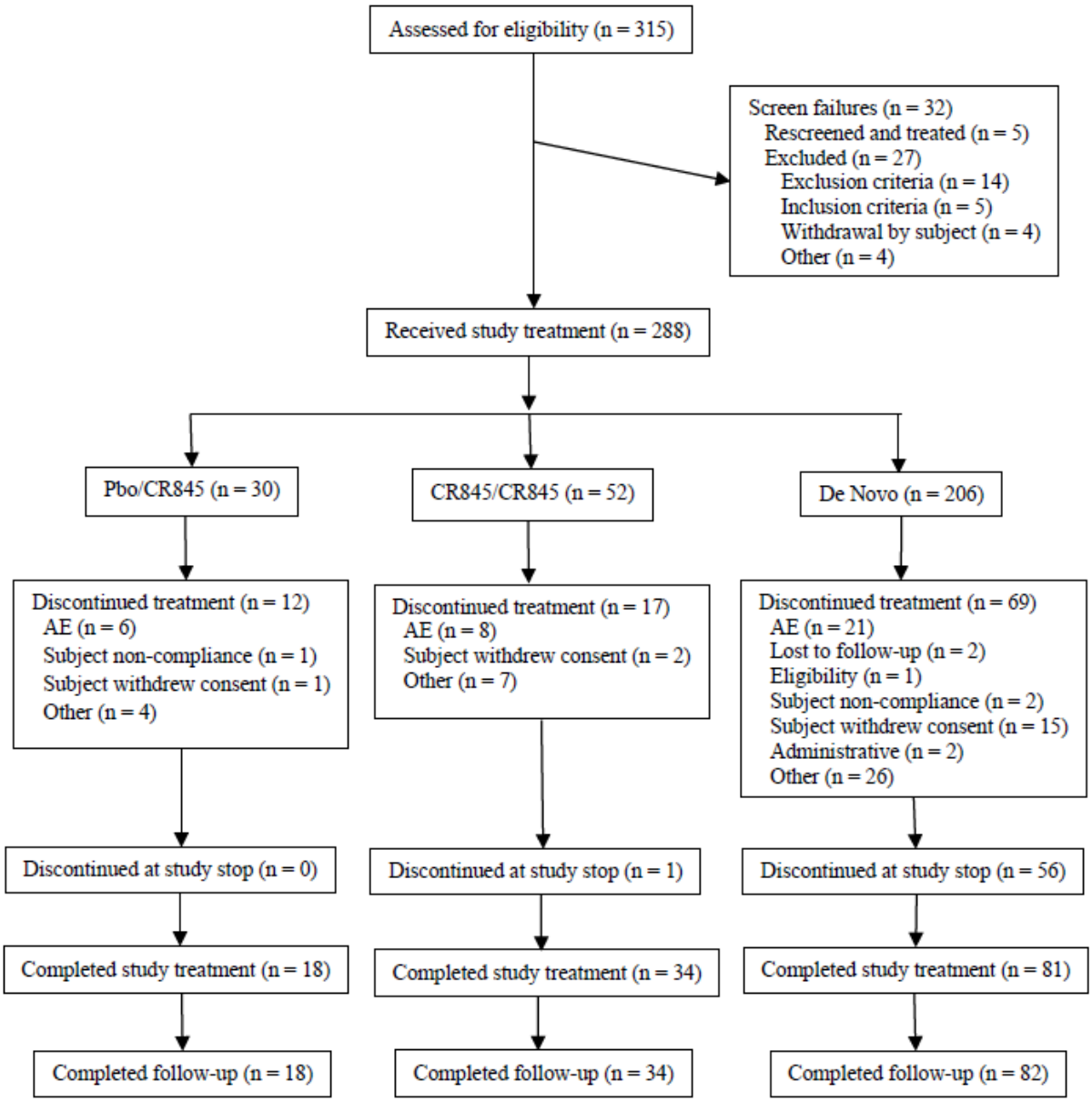
2.7.6.19.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.19.2.1- 1 及び表 2.7.6.19.2.1- 1 に示した。

本試験には 315 例が登録され、そのうち 32 例が最初のスクリーニングで脱落し（再スクリーニングされた 5 例を含む）、288 例が少なくとも 1 回は CR845 を投与された。288 例のうち、30 例が CR845-CLIN2101 試験の Part A 又は CR845-CLIN2005 試験の Part B でプラセボ群に無作為に割り付けられ、52 例が CR845-CLIN2101 試験の Part A 又は CR845-CLIN2005 試験の Part B で実薬群に無作為に割り付けられ、その他の 206 例は CR845 の過去試験には参加していなかった。

133 例（46.2%）が試験治療を完了した。57 例（19.8%）が管理上の理由（安全性上の理由ではない）で治験依頼者によって試験治療を中止した。その他の理由で 98 例（34.0%）が試験治療を中止し、主な中止理由は有害事象（12.2%）、同意撤回（6.3%）及びその他（12.8%）であった。試験治療中止に至った主な TEAE は、心停止（4 例、1.4%）、うっ血性心不全（3 例、1.0%）、心筋梗塞（3 例、1.0%）、下痢、死亡（原因不明）及び傾眠（各 2 例、0.7%）であった。なお、その他又は同意撤回による中止は、他の理由で治験薬を中止していないか確認のための調査を行った。

図 2.7.6.19.2.1- 1　被験者の内訳



(Source: 5.3.5.2-1 Figure 2)

表 2.7.6.19.2.1- 1　被験者の内訳及び中止理由

	Pbo/CR845	CR845/CR845	De Novo	All Subjects
Number of subjects enrolled				315
Number of screen failures				32
Number of subjects who received study treatment	30	52	206	288
Number (%) of subjects who completed study treatment	18 (60.0%)	34 (65.4%)	81 (39.3%)	133 (46.2%)
Number (%) of subjects who discontinued study treatment (except due to sponsor stopping study)	12 (40.0%)	17 (32.7%)	69 (33.5%)	98 (34.0%)
Adverse event	6 (20.0%)	8 (15.4%)	21 (10.2%)	35 (12.2%)
Lack of therapeutic efficacy	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	2 (1.0%)	2 (0.7%)
Pregnancy	0	0	0	0
Eligibility (inclusion/exclusion criteria)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Subject non-compliance	1 (3.3%)	0	2 (1.0%)	3 (1.0%)
Subject withdrew consent	1 (3.3%)	2 (3.8%)	15 (7.3%)	18 (6.3%)
Administrative	0	0	2 (1.0%)	2 (0.7%)
Other	4 (13.3%)	7 (13.5%)	26 (12.6%)	37 (12.8%)
Missing	0	0	0	0
Number (%) of subjects who discontinued study treatment due to sponsor stopping study	0	1 (1.9%)	56 (27.2%)	57 (19.8%)
Number (%) of subjects who completed follow-up	18 (60.0%)	34 (65.4%)	82 (39.8%)	134 (46.5%)
Analysis Population				
Safety Population	30 (100.0%)	52 (100.0%)	206 (100.0%)	288 (100.0%)

Note: Pbo/CR845 = Subjects randomized to placebo group in a previous study; CR845/CR845 = Subjects randomized to CR845 group in a previous study; De Novo = Subjects that did not participate in a previous study.

Note: Percentages were calculated using number of subjects in the Safety Population as the denominator. Safety Population was defined as any subject that received study treatment.

Note: Subjects who failed screening once, then re-screened and were treated in the study were counted as screen failures and as treated subjects. Subjects who failed screening twice were counted only once as screen failures.

(Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.1)

Safety Population には CR845-CLIN3101 試験で少なくとも 1 回以上治験薬を投与した 288 例を含めた（表 2.7.6.19.2.1- 1）。CR845-CLIN2101 試験の Part A 又は CR845-CLIN2005 試験の Part B に参加した被験者に対しては、それぞれの試験で実際に投与された治験薬に基づき、本試験の投与群へ割り付けられた。

2.7.6.19.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.19.2.2- 1 及び表 2.7.6.19.2.2- 2 に示した。Safety Population の 60.1%が男性であり、年齢の中央値（範囲、以下同様）は 59.0 歳（25～85 歳）であった。被験者の大部分（149 例（51.7%））が 45 歳以上 65 歳未満であり、21 例（7.3%）が 75 歳以上であった。人種は白人（39.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（51.4%）が多く、民族は非ヒスパニック系/非ラテン系（72.9%）が多かった。ドライウェイトの中央値は 84.85 kg（44.0～176.5kg）であった。

全被験者の慢性腎臓病関連そう痒症罹病期間の中央値は 3.09 年（0.0～28.9 年）、WI-NRS スコアのベースラインの中央値は 8.00（5.0～10.0）であった。試験開始時には、被験者の 37.2%が抗そう痒薬を使用していた。

全被験者の慢性腎臓病（CKD: chronic kidney disease）と末期腎不全（ESRD: end-stage renal disease）の罹病期間の中央値は、それぞれ 6.64 年（0.1～118.3 年）（被験者番号 [redacted] で、1900 年との誤った開始日が報告されており、この被験者を除いた範囲は 0.1～35.6 年であった）及び 4.92 年（0.1～31.9 年）であった。血液透析歴の中央値は 4.88 年（0.0～28.5 年）であった。CKD の最も一般的な病因は、高血圧（56.6%）及び糖尿病（53.1%）であり、複数の病因が報告された被験者もいた。

表 2.7.6.19.2.2- 1　人口統計学的特性（Safety Population）

'Demographic Charactaristic	Pbo/CR845 (N=30)	CR845/CR845 (N=52)	DeNovo (N=206)	AllSubjects (N=288)
Age (years)				
n	30	52	206	288
Mean	62.6	56.8	56.8	57.4
SD	15.03	11.81	12.30	12.61
Median	64.5	58.0	58.0	59.0
Range (min, max)	(31, 85)	(28, 85)	(25, 85)	(25, 85)
Agegroup-n (%)				
<45	5 (16.7%)	5 (9.6%)	37 (18.0%)	47 (16.3%)
>=45-<65	10 (33.3%)	33 (63.5%)	106 (51.5%)	149 (51.7%)
>=65-<75	7 (23.3%)	12 (23.1%)	52 (25.2%)	71 (24.7%)
>=75	8 (26.7%)	2 (3.8%)	11 (5.3%)	21 (7.3%)
Sex-n (%)				
Female	9 (30.0%)	19 (36.5%)	87 (42.2%)	115 (39.9%)
Male	21 (70.0%)	33 (63.5%)	119 (57.8%)	173 (60.1%)
Ethnicity-n (%)				
Hispanic or Latino	4 (13.3%)	13 (25.0%)	61 (29.6%)	78 (27.1%)
Not Hispanic or Latino	26 (86.7%)	39 (75.0%)	145 (70.4%)	210 (72.9%)
Race-n (%)				
American Indian or Alaska Native	2 (6.7%)	2 (3.8%)	8 (3.9%)	12 (4.2%)
Asian	1 (3.3%)	1 (1.9%)	7 (3.4%)	9 (3.1%)
Black or African American	18 (60.0%)	28 (53.8%)	102 (49.5%)	148 (51.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	2 (1.0%)	2 (0.7%)
White	9 (30.0%)	21 (40.4%)	84 (40.8%)	114 (39.6%)
Not reported	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Other	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Unknown	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

表 2.7.6.19.2.2- 1　人口統計学的特性（Safety Population））（続き）

	Pbo/CR845 (N=30)	CR845/CR845 (N=52)	DeNovo (N=206)	AllSubjects (N=288)
Target dry body weight at baseline (kg)				
n	30	52	206	288
Mean	83.86	86.43	88.25	87.46
SD	19.586	21.708	23.964	23.123
Median	84.85	86.00	84.00	84.85
Range (min, max)	(53.0, 124.5)	(50.5, 135.0)	(44.0, 176.5)	(44.0, 176.5)

max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation

Note: Pbo/CR845 = Subjects randomized to placebo group in a previous study; CR845/CR845 = Subjects randomized to CR845 group in a previous study; De Novo = Subjects that did not participate in a previous study.

Note: Percentages were based on the number of subjects in each group and noted parenthetically.

Note: Vital sign baseline was defined as the last measurement taken on or prior to the first day of dosing.

(Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.2)

表 2.7.6.19.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Safety Population）

Baseline Characteristic	Pbo/CR845 (N=30)	CR845/CR845 (N=52)	DeNovo (N=206)	AllSubjects (N=288)
Baseline Worst Itch Score (NRS) (DeNovoonly)[1]				
n			206	206
Mean			7.17	7.17
SD			1.606	1.606
Median			7.00	7.00
Range (min, max)			(3.5, 10.0)	(3.5, 10.0)
Baseline Maximum Worst Itching NRS (DeNovoonly)[2]				
n			206	206
Mean			7.89	7.89
SD			1.515	1 515
Median			8.00	8.00
Range (min, max)			(5.0, 10.0)	(5.0, 10.0)
Baseline anti-itch medication use?-n (%)				
Yes	5 (16.7%)	16 (30.8%)	86 (41.7%)	107 (37.2%)
No	25 (83.3%)	36 (69.2%)	120 (58.3%)	181 (62.8%)
Duration of pruritus (years)[3]				
n	30	52	206	288
Mean	7.40	5.32	3.70	4.38
SD	6.889	3.285	4.169	4 536
Median	4.71	4.08	2.37	3.09
Range (min, max)	(1.6, 28.9)	(1.2, 14.6)	(0.0, 25.7)	(0.0, 28.9)
Years since diagnosis of ESRD[4]				
n	30	52	206	288
Mean	9.24	7.35	5.67	6.34
SD	6.647	4.578	4.846	5 134
Median	7.43	5.66	4.34	4.92
Range (min, max)	(0.2, 31.9)	(1.7, 20.0)	(0.1, 24.7)	(0.1, 31.9)
Years on chronic hemodialysis[5]				
n	30	52	206	288
Mean	8.93	7.12	5.55	6.19
SD	6.289	4.551	4.779	5.023
Median	6.99	5.66	4.43	4.88
Range (min, max)	(1.7, 28.5)	(1.7, 19.9)	(-0.0, 24.7)	(-0.0, 28.5)
Years since diagnosis of CKD[6]				
n	29	49	205	283
Mean	9.98	8.28	8.50	8.62
SD	6.693	5.146	9.716	8.801
Median	8.64	6.41	6.54	6.64
Range (min, max)	(2.1, 31.9)	(1.7, 21.5)	(0.1, 118.3)	(0.1, 118.3)

表 2.7.6.19.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Safety Population（続き）

Baseline Characteristic	Pbo/CR845 (N=30)	CR845/CR845 (N=52)	DeNovo (N=206)	AllSubjects (N=288)
Etiology of chronic kidney disease[7]-n (%)				
Diabetes	14 (46.7%)	22 (42.3%)	117 (56.8%)	153 (53.1%)
Hypertension	15 (50.0%)	30 (57.7%)	118 (57.3%)	163 (56.6%)
Large vessel disease	1 (3.3%)	3 (5.8%)	6 (2.9%)	10 (3.5%)
Glomerulonephritis	3 (10.0%)	4 (7.7%)	14 (6.8%)	21 (7.3%)
Vasculitis	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Interstitial nephritis	1 (3.3%)	0	2 (1.0%)	3 (1.0%)
Pyelonephritis	0	0	2 (1.0%)	2 (0.7%)
Cystic	0	0	6 (2.9%)	6 (2.1%)
Hereditary	0	0	2 (1.0%)	2 (0.7%)
Congenital	0	0	4 (1.9%)	4 (1.4%)
Neoplasms	0	0	0	0
Tumors	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Urologic	0	1 (1.9%)	0	1 (0.3%)
Nephrotic syndrome	0	0	2 (1.0%)	2 (0.7%)
Unknown	0	0	3 (1.5%)	3 (1.0%)
Other	3 (10.0%)	6 (11.5%)	22 (10.7%)	31 (10.8%)

CKD = chronic kidney disease; ESRD = end-stage renal disease; max = maximum; min = minimum; NRS = Numerical Rating Scale; SD = standard deviation

Note: Pbo/CR845 = Subjects randomized to placebo group in a previous study; CR845/CR845 = Subjects randomized to CR845 group in a previous study; De Novo = Subjects that did not participate in a previous study.

[1] Baseline Worst Itching Intensity NRS was calculated as the average of all available scores for de novo subjects prior to dosing. NRS scores were collected at Dialysis Visits 1, 2, 3, and 4.

[2] Baseline maximum Worst Itching Intensity NRS was calculated as the maximum of the available scores for de novo subjects prior to dosing.

[3] Duration of pruritus in years was calculated: (Date of the Screening Visit - the start date of the pruritus + 1)/365.25. Note that the minimum for the De Novo group corresponded to a value of 0.044, which was displayed as 0.0 per the rounding rules defined in the Statistical Analysis Plan.

[4] Years since diagnosis of ESRD was calculated: (Date of the Screening Visit - first date of ESRD + 1)/365.25.

[5] Years on chronic hemodialysis was calculated: (Date of the Screening Visit - date of first chronic hemodialysis + 1)/365.25. Note that the minimum for the De Novo group corresponded to an actual value of -0.041, which was rounded to -0.0 per the rounding rules in the Statistical Analysis Plan. Subject [redacted] had a recorded start of chronic hemodialysis date of [redacted]20[redacted] and a screening date of [redacted]20[redacted].

[6] Years since diagnosis of CKD was calculated: (Date of the Screening Visit - first date of CKD + 1)/365.25.

[7] More than one item may have been checked.

(Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.3)

2.7.6.19.2.3 有効性

本試験では有効性は評価しなかった。

2.7.6.19.2.4 安全性

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.19.2.4- 1 に示した。

Safety Population の治験薬の投与期間の中央値は、48.00 週（0.9~55.7 週）であった。治験期間の中央値は 48.93 週間（2.1~57.4 週間）であった。ほとんどの被験者（249 例、86.5%）が 12 週間以上の継続的な治療を受けており、24 週間以上、36 週間以上及び 48 週間以上の継続治療を受けていた被験者数は、それぞれ 224 例（77.8%）、178 例（61.8%）及び 141 例（49.0%）であった。

TEAE は 288 例中 240 例（83.3%）で 1741 件認められた。主な TEAE の PT（発現割合が 10%以上）は、悪心（16.7%）、下痢（15.6%）、転倒（14.9%）、嘔吐（13.2%）、低血圧（12.8%）及び非心臓性胸痛（10.1%）であった（表 2.7.6.19.2.4- 2）。大多数の TEAE は軽度又は中等度（65.3%）であった。

試験治療下で 16 例（5.6%）の死亡が認められた。TEAE による死亡のうち 11 例（68.8%）では、少なくとも部分的には心臓事象に関連していた。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

重篤な TEAE は 148 例（51.4%）で 429 件認められた。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。主な重篤な TEAE の SOC は、感染症および寄生虫症（19.1%）、心臓障害（16.3%）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 35 例（12.2%）で 42 件認められた。発現割合が 2%以上の PT はなかった。主な治験薬の投与中止に至った TEAE（発現割合が 1%以上）は、心停止（1.4%）、うっ血性心不全（1.0%）及び心筋梗塞（1.0%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち 6 例に認められた事象は、治験薬との因果関係はありと判定された。

特に注目すべき TEAE は 80 例（27.8%）で 147 件認められた。主な特に注目すべき TEAE（発現割合が 2%以上）は、転倒（14.9%）、浮動性めまい（8.3%）、失神（4.9%）、精神状態変化（4.5%）及び頻脈（2.8%）であった。

特に注目すべき TEAE 及び 4 つの一般的及び/又は臨床的に重要な TEAE に関して、試験期間中長期間継続した事象はほとんど認められなかった。これらの事象が他の期よりも多く発現した特定の期は認められず、これらの TEAE のいずれも、早期又は後期の発現を示す傾向は認められなかった。すべての特に注目すべき TEAE の発現割合及び発現率は、解析した期のそれぞれにおいて同じか、又は非常に類似していたことから、個々の TEAE は、試験期間中に回復せず継続するのではなく、治験薬投与期間中に回復していたことが示された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。本治験期間中に、臨床検査値及びバイタルサインで認められた変化は、被験者の基礎疾患の性質及び追跡期間が長いことを考慮すると、予測されうるものである。

血液透析を受けている CKD-aP 患者に CR845 を長期投与したときの忍容性及び安全性はおおむね良好であった。

表 2.7.6.19.2.4- 1　投与群ごとの有害事象の要約

	Pbo/CR845 (N = 30)	CR845/CR845 (N = 52)	De Novo (N = 206)	All Subjects (N = 288)
Number of reported TEAEs	199	444	1098	1741
Number (%) of subjects with any reported TEAE	24 (80.0%)	46 (88.5%)	170 (82.5%)	240 (83.3%)
Number of reported serious TEAEs	51	79	299	429
Number (%) of subjects with any reported serious TEAE	17 (56.7%)	32 (61.5%)	99 (48.1%)	148 (51.4%)
Number (%) of deaths	2 (6.7%)	4 (7.7%)	11 (5.3%)	17 (5.9%)
Number (%) of treatment-emergent deaths	2 (6.7%)	4 (7.7%)	10 (4.9%)	16 (5.6%)
Number of reported treatment-related TEAEs	1	8	17	26
Number (%) of subjects with any reported treatment-related TEAE	1 (3.3%)	5 (9.6%)	13 (6.3%)	19 (6.6%)
Number of reported treatment-related serious TEAEs	0	0	0	0
Number (%) of subjects with any reported treatment-related serious TEAE	0	0	0	0
Number of reported severe TEAEs	30	43	208	281
Number (%) of subjects with any reported severe TEAEs	8 (26.7%)	17 (32.7%)	75 (36.4%)	100 (34.7%)
Number of reported TEAEs resulting in study drugdiscontinuation	8	9	25	42
Number (%) of subjects with any reported TEAEs resulting in study drug discontinuation	6 (20.0%)	8 (15.4%)	21 (10.2%)	35 (12.2%)
Number of reported TEAEs resulting in study drug interruption	14	13	71	98
Number (%) of subjects with any reported TEAEs resulting in drug interruption	5 (16.7%)	4 (7.7%)	33 (16.0%)	42 (14.6%)
Number of reported TEAEs of special interest	17	47	83	147
Number (%) of subjects with any reported TEAEs of special interest	9 (30.0%)	20 (38.5%)	51 (24.8%)	80 (27.8%)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Pbo/CR845 = Subjects randomized to placebo group in a previous study; CR845/CR845 = Subjects randomized to CR845 group in a previous study; De Novo = Subjects that did not participate in a previous study.

Note: Percentages were based on the number of subjects (N) in a given subject group for the population analyzed. Subjects who experienced one or more adverse events were counted once in the rows for the number of subjects.

Note: Adverse events with missing relationship to treatment were summarized as related.

Note: Adverse events with missing severity were summarized as severe.

(Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.1)

表 2.7.6.19.2.4- 2　発現割合が 5%以上の TEAE の発現状況

Preferred Term	Pbo/CR845 (N = 30) n (%)	CR845/CR845 (N = 52) n (%)	De Novo (N = 206) n (%)	All Subjects (N = 288) n (%)
Subjects with any event	24 (80.0%)	46 (88.5%)	170 (82.5%)	240 (83.3%)
悪心	5 (16.7%)	13 (25.0%)	30 (14.6%)	48 (16.7%)
下痢	7 (23.3%)	10 (19.2%)	28 (13.6%)	45 (15.6%)
転倒	6 (20.0%)	12 (23.1%)	25 (12.1%)	43 (14.9%)
嘔吐	5 (16.7%)	10 (19.2%)	23 (11.2%)	38 (13.2%)
低血圧	6 (20.0%)	10 (19.2%)	21 (10.2%)	37 (12.8%)
非心臓性胸痛	1 (3.3%)	7 (13.5%)	21 (10.2%)	29 (10.1%)
高カリウム血症	2 (6.7%)	7 (13.5%)	16 (7.8%)	25 (8.7%)
浮動性めまい	4 (13.3%)	4 (7.7%)	16 (7.8%)	24 (8.3%)
腹痛	4 (13.3%)	5 (9.6%)	11 (5.3%)	20 (6.9%)
水分過負荷	1 (3.3%)	1 (1.9%)	18 (8.7%)	20 (6.9%)
肺炎	0	4 (7.7%)	14 (6.8%)	18 (6.3%)
呼吸困難	0	3 (5.8%)	14 (6.8%)	17 (5.9%)
急性心筋梗塞	3 (10.0%)	6 (11.5%)	7 (3.4%)	16 (5.6%)
四肢痛	1 (3.3%)	5 (9.6%)	10 (4.9%)	16 (5.6%)
関節痛	2 (6.7%)	4 (7.7%)	9 (4.4%)	15 (5.2%)
無力症	2 (6.7%)	5 (9.6%)	8 (3.9%)	15 (5.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Pbo/CR845 = Subjects randomized to placebo group in a previous study; CR845/CR845 = Subjects randomized to CR845 group in a previous study; De Novo = Subjects that did not participate in a previous study.

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 20.0. The table was sorted by descending subject incidence in the total column for preferred term. A subject was counted only once for preferred term if he/she had multiple events of the same preferred term.

(Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.8)

2.7.6.19.3 結論

血液透析患者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を最長 52 週間で毎回透析後に投与したときの安全性を検討するため、CR845-CLIN3101 試験が実施された。

Safety Population における被験者に対する治験薬の投与期間の中央値は 48.00 週（0.9~55.7 週）であった。治験期間の中央値は 48.93 週間（2.1~57.4 週間）であった。ほとんどの被験者（249 例（86.5%））が 12 週間以上の継続治療を受けており、被験者 224 例（77.8%）、被験者 178 例（61.8%）、被験者 141 例（49.0%）がそれぞれ少なくとも 24 週間、36 週間、48 週間の継続治療を受けていた。

最長 1 年間までの CR845 の投与は、許容可能な安全性プロファイルを示した。試験全体で、288 例中 240 例（83.3%）で 1741 件の TEAE が認められた。主な TEAE の PT（発現割合が 10%以上）は、悪心（16.7%）、下痢（15.6%）、転倒（14.9%）、嘔吐（13.2%）、低血圧（12.8%）及び非心臓性胸痛（10.1%）であった。これらの TEAE の忍容性は良好であり、下痢によって治験薬の投与中止に至った症例は全体の 0.7%であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 12.2%の被験者に認められた。TEAE が認められた 240 例のうち、重症度が高度の事象が認め

られたのは 100 例（34.7%）であった。特に注目すべき TEAE（歩行障害、転倒、浮動性めまい、傾眠、痙攣発作、失神、精神状態変化、気分の変化、異常感/感覚、頻脈及び動悸）は 27.8%の被験者で認められた。特に注目すべき TEAE の時間依存性解析より、これらの事象の発現と曝露期間に関連性は認められなかった。試験治療下で 16 例（5.6%）の死亡が認められ、16 例中 11 例（68.8%）は少なくとも部分的な心臓事象により死亡していた。なお、血液透析患者集団における主な死因も心臓事象である。重篤な TEAE は 148 例（51.4%）で 429 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。主な重篤な TEAE の SOC は、感染症および寄生虫症（19.1%）及び心臓障害（16.3%）であり、血液透析患者集団での主な併存疾患の要因と一致している。治験薬の投与中止に至った TEAE は 12.2%の被験者に認められた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。CR845 の長期使用中による予期せぬ安全性シグナルは認められず、有害事象の性質は、血液透析を受けている CKD-aP 患者でよく認められている疾患の性質と非常に一致していた。

2.7.6.20 海外第 III 相臨床試験 3（CR845-CLIN3105）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.2-2 参照

2.7.6.20.1 試験方法

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に CR845 を静脈内投与したときの安全性及び有用性を評価する非盲検多施設共同試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：43 施設（米国及び東欧）</td></tr>
<tr><td>治験期間：
最初の被験者の登録日：2019 年 4 月 22 日
最終被験者の完了日：2020 年 3 月 7 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
本試験の主要目的は、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者を対象に CR845 0.5 μg/kg を静脈内投与したときの安全性を評価することであった。
副次的目的は、以下のとおりである。
· 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者を対象に CR845 0.5 μg/kg を静脈内投与したときの、かゆみの程度の軽減に関する有用性を評価する。
· 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者を対象に CR845 0.5 μg/kg を静脈内投与したときの、かゆみに関連する QOL 及び睡眠の質の改善に関する有用性を評価する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本試験は、慢性腎臓病に伴う中等度から重度のそう痒症を有する被験者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を血液透析後に静脈内投与したときの安全性及び有用性を検討する目的で、米国及び東欧で実施された国際共同多施設共同非盲検試験であった。本試験は、スクリーニング期、12 週間の治療期、並びに追跡調査来院（投与終了又は中止時来院から 7～10 日後）で構成された。
スクリーニング期は、適格性を評価するため治療開始前 28 日以内に設定され、スクリーニング来院と Run-in 期間で構成された。Run-in 期間では、被験者からの Worst Itching Intensity numerical rating scale（WI-NRS）の報告により、中等度から重度のそう痒症（週平均 WI-NRS スコア ≥5）を有することを確認し、かゆみの程度のベースライン値を得ることを目的とした。これらの適格性の基準は被験者に伝達されなかった。スクリーニング期では、被験者の抗そう痒薬の使用状況を記録した。Run-in 期間の初回血液透析来院時から被験者は WI-NRS スコアの報告を開始し、以降の透析期間中も継続した。各 WI-NRS の報告後、被験者は睡眠の質に関する質問票を記入した。Run-in 期間の 3 回目の血液透析時には、被験者は EQ-5D-5L with EQ-Pruritus Bolt-on （EQ-5D-5L-P）質問票を記入した。
治験実施医療機関は、治験責任医師の裁量でスクリーニング来院と同日に Run-in 期間を開始することを許容した。この場合、最初にすべてのスクリーニング手順を実施し、続けて適格性を確認するための Run-in 期間の手順を実施した（Run-in 期間の臨床検査結果の評価を除く）。
Run-in 期間終了時にすべての選択基準を満たし除外基準に抵触しなかった被験者は、治療期へ移行し CR845 0.5 μg/kg の静脈内投与を開始した。治療期の 1 日目は治験薬の初回投与日と定</td></tr>
</table>

義し、初回治療週の初回血液透析日（月・水・金の透析スケジュールの被験者は月曜日、火・木・土の透析スケジュールの被験者は火曜日）に実施した。治療期の試験来院はいずれも透析日に実施した。

被験者は 12 週間の治療期にわたり血液透析後の返血中又は返血後に CR845 を週 3 回、計 36 回静脈内ボーラス投与された。

被験者は、Run-in 期間及び 12 週時の血液透析来院の初回投与前（全 3 回）に WI-NRS 及び睡眠の質に関する質問票を記録した。WI-NRS、睡眠の質に関する質問票、5-D Itch Scale、Skindex-10 Scale は、いずれも 1 週時の初回血液透析時に記入した。EQ-5D-5L-P 質問票は、Run-in 期間の 3 回目の血液透析時と、12 週時の 3 回目の血液透析時に実施した。

治療期終了時来院（CR845 最終投与後の最初の血液透析時）に、被験者は WI-NRS、睡眠の質に関する質問票、5-D Itch Scale、Skindex-10 Scale を血液透析開始から 1 時間以内を目安に記録した。中止来院時にはすべての質問票を記録した。

複数の質問票が記録された日は、以下の順序で記録した。

1. WI-NRS
2. 睡眠の質に関する質問票
3. 5-D Itch Scale
4. Skindex-10 Scale
5. EQ-5D-5L-P

すべての質問票は、透析終了前の透析開始から 1 時間以内を目安に記録した。

臨床検査は、投与開始日、投与終了時、中止来院時に収集した。透析前のバイタルサインは、1、4、8 及び 12 週時の週の 3 回目の血液透析時に記録した。治療期では、有害事象、感染症の評価、併用薬を継続的に記録した。心電図は、スクリーニング来院、投与終了時、中止来院時に実施した。試験期間を通じて、血液透析を実施しなかった回数と理由、入院（期間を含む）、救急部門への搬送又は経過観察のための滞在、抗そう痒薬の使用を記録した。

投与終了又は中止時来院は、治験薬最終投与の次の透析日と定義した。被験者は、投与終了又は中止時来院から 7～10 日後に最終の安全性の追跡調査来院を行った。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：約 400 例

解析時：286 例が登録され 222 例が治験薬の投与を受けた

Safety Population：222 例

診断及び主な組入れ基準：

末期腎不全を有し、スクリーニング開始の少なくとも 3 ヵ月前から血液透析を週 3 回実施している 18 歳から 85 歳の男女を適格とした。治療開始前に、各被験者は Run in 期間から 1 日目の評価時までに 3 回以上 WI-NRS スコアを記入し、平均 WI-NRS スコア（Run in 期間の開始から 1 日目の投与前評価までに報告された欠測を除くすべてのスコアの平均と定義）が 5 以上の患者を適格とした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

[redacted] M 等張緩衝酢酸溶液（pH 4.5）に濃度[redacted] mg/mL で溶解した CR845 0.5 μg/kg を週 3 回、血液透析後に静脈内ボーラス投与した。

ロット番号：[redacted] 及び[redacted]

投与期間：

12 週間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし（本試験は非盲検、単群の試験である。）

評価項目：

有用性

本試験では有用性の主要評価項目は設定しなかった。有用性評価項目は探索的に評価し、要約統計量を示した。

以下の有用性評価項目を使用した。

WI-NRS

- 12 週時の 24 時間 WI-NRS スコアの週平均値のベースラインからの変化量
- 12 週時の 24 時間 WI-NRS スコアの週平均値がベースラインから>0、≥1、≥2、≥3、≥4、≥5 及び≥6 点改善した被験者の割合（地域ごとの≥3 及び≥4 点改善した割合も評価する）

睡眠の質に関する質問票

- 12 週時の 24 時間睡眠の質スコアの週平均値のベースラインからの変化量
- 12 週時の 24 時間睡眠の質スコアの週平均値がベースラインから>0、≥1、≥2、≥3、≥4、≥5 及び≥6 点改善した被験者の割合（地域ごとの≥3 及び≥4 点改善した割合も評価する）

5-D Itch Scale 及び Skindex-10 Scale

- 5D Itch Scale 合計スコア及び 5D Itch Scale ドメインスコア（かゆみの持続、程度、傾向、悪影響、分布）により評価した、12 週時のそう痒関連 QOL のベースラインからの変化量。
- Skindex-10 Scale 合計スコア及び Skindex-10 Scale ドメインスコア（症状、感情、機能）により評価した、12 週時のそう痒関連 QOL のベースラインからの変化量

EQ-5D-5L

- ベースライン及び 12 週時に EQ-5D-5L のドメインごとに問題（レベル 1～5）が報告された被験者の割合
- ベースライン及び 12 週時に EQ-5D-5L のドメインごとに問題がなかった（レベル 1 であった）被験者の割合
- ベースライン、12 週時、ベースラインから 12 週時の変化量の Overall Self-Rated Health Status EQ VAS の要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、範囲）
- EQ-5D-5L の 5 つのドメインによって示される各被験者の健康状態の一覧表
- ベースライン、12 週時、12 週時のベースラインからの変化量について、米国の値を用いた Quality-adjusted life year（QALY weights）の要約統計量

EQ-PSO

· ベースライン及び 12 週時に EQ-PSO のドメインごとに問題（レベル 1～5）が報告された被験者の割合。
· ベースライン及び 12 週時に EQ-PSO のドメインごとにかゆみがなかった／問題がなかった（レベル 1 であった）被験者の割合

安全性

以下の評価項目により、中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者における CR845 の安全性を評価した。

· 有害事象
· バイタルサイン
· 心電図
· 臨床検査

その他の評価項目

治験期間中に収集した、入院、救急部門への搬送又は経過観察のための滞在、透析のための来院の未実施、感染症の発現を評価した。

統計手法：

解析対象集団

· Safety Population：登録され、治験薬を 1 回以上投与した全被験者。本試験のすべての解析に Safety Population を用いた。

有用性

· Safety Population：治験薬を 1 回以上投与した登録された全被験者。本試験のすべての解析に Safety Population を用いた。

安全性

安全性のデータは要約した。有害事象については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA、バージョン 22.0）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計し、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な TEAE、死亡及び治験薬投与中止に至った TEAE について要約した。バイタルサイン、臨床検査及び心電図データは、時点ごとの要約統計量、ベースラインからの変化量を示した。感染症の発現、入院、救急部門への搬送又は経過観察のための滞在についても解析を行った。安全性の解析の詳細は、治験総括報告書の Section 9.7.1.7 及び統計解析計画書の Section 9 に示した。

2.7.6.20.2 試験結果

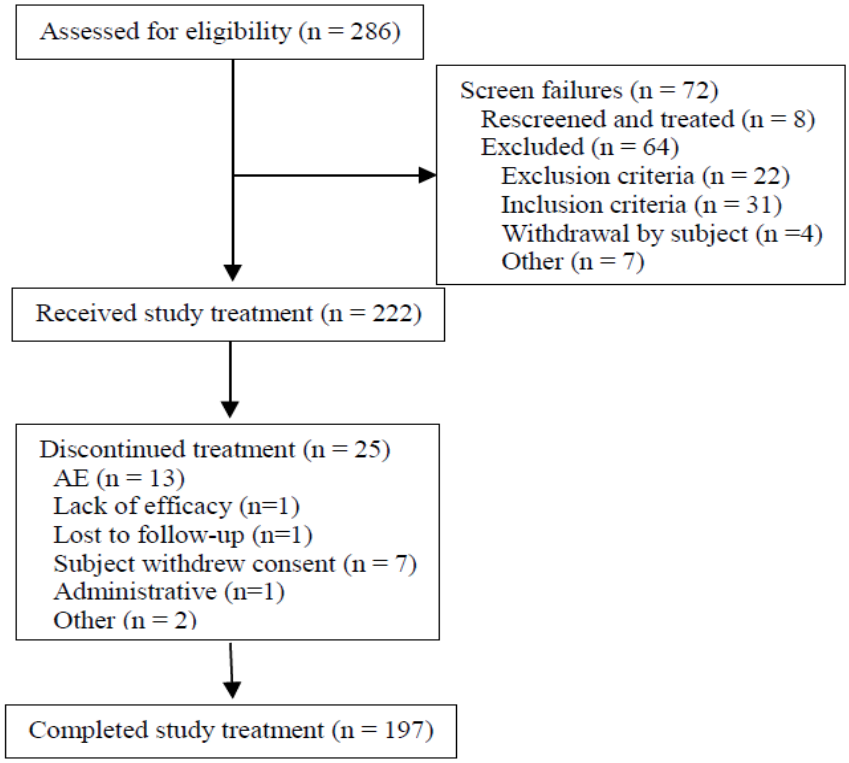
2.7.6.20.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.20.2.1- 1 及び表 2.7.6.20.2.1- 1 に示した。

本試験には 286 例が登録され、そのうち 72 例が最初のスクリーニングで脱落し（再スクリーニングされ治療を受けた 8 例を含む）、222 例が少なくとも 1 回は CR845 の投与を受けた。

197 例（88.7%）が試験治療を完了した。25 例（11.3%）が試験治療を中止した。主な中止理由（2%以上）は、有害事象（5.9%）及び同意撤回（3.2%）であった。試験治療中止に至った TEAE は、傾眠が 2 例（0.9%）に認められ、その他の事象はそれぞれ 1 例に認められた。なお、その他又は同意撤回による中止については調査を行った。被験者[redacted]は試験治療中止に至った有害事象を認めたが、症例報告書中の中止理由はその他と記録された。

図 2.7.6.20.2.1- 1　被験者の内訳



The screen failures subject count listed above for the category “exclusion criteria” excluded 1 subject, [redacted], who was rescreened and enrolled. The screen failures subject count listed above for the category “other” came from Listing 16.2.1.2. Seven of the 14 subjects who failed initial screening ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]) were included upon rescreening. For subjects who screen-failed more than once, the reason for failure was the final screen failure.

(Source: 5.3.5.2-2 Figure 2)

表 2.7.6.20.2.1- 1　被験者の内訳

	All Subjects
Number of subjects enrolled	286
Number of screen failures [1]	72
Number of subjects who received study treatment (Safety Population)	222
Number (%) of subjects who completed study treatment	197 (88.7%)
Number (%) of subjects who discontinued study treatment	25 (11.3%)
Adverse event	13 (5.9%)
Lack of therapeutic efficacy	1 (0.5%)
Lost to follow-up	1 (0.5%)
Pregnancy	0
Eligibility (inclusion/exclusion criteria)	0
Subject non-compliance	0
Subject withdrew consent	7 (3.2%)
Administrative	1 (0.5%)
Other	2 (0.9%)
Missing	0

Percentages were calculated using number of subjects in the Safety Population as the denominator. Safety Population was defined as any subject that received study treatment.

Subject [redacted] had a recorded adverse event that resulted in study drug discontinuation, but the reason for treatment discontinuation was marked as 'Other' on the discontinuation page in the case report form.

[1] Subjects who failed screening once, were re-screened, and were treated in the study were counted as screen failures and as treated subjects. Subjects who failed screening twice were counted only once as screen failures.

(Source: 5.3.5.2-2 Table 4)

Safety Population には少なくとも 1 回は CR845 を投与された 222 例を含めた（表 2.7.6.20.2.1- 1）。

2.7.6.20.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.20.2.2- 1 及び表 2.7.6.20.2.2- 2 に示した。Safety Population の 54.5%が男性であり、年齢の中央値（範囲、以下同様）は 59.0 歳（22～85 歳）であった。被験者の過半数の 119 例（53.6%）が 45 歳以上 65 歳未満であり、24 例（10.8%）は 75 歳以上であった。主な人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人（49.5%）、白人（43.2%）が多く、民族は非ヒスパニック系/非ラテン系（77.9%）であった。また、地域は大半の 203 例（91.4%）が US であり、19 例（8.6%）が東ヨーロッパであった。ドライウェイトの中央値は 83.00 kg（42.5～178kg）であった。

全被験者の慢性腎臓病関連そう痒症（CKD-aP: chronic kidney disease-associated pruritus）罹病期間の中央値は 2.85 年（0.3～17.9 年）、WI-NRS スコアのベースラインの中央値は 7.67（5.0～10.0）であった。主な透析の種類は血液透析（97.3%）であった。

表 2.7.6.20.2.2- 1　人口統計学的特性（Safety Popuiation）

Demographic Characteristic	CR845 (N=222)
Age (years)	
n	222
Mean	58.1
SD	12.81
Median	59.0
Range (min, max)	(22, 85)
Agegroup - n (%)	
< 45	31 (14.0%)
≥ 45-< 65	119 (53.6%)
≥ 65-< 75	48 (21.6%)
≥ 75	24 (10.8%)
Sex-n (%)	
Female	101 (45.5%)
Male	121 (54.5%)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	48 (21.6%)
Not Hispanic or Latino	173 (77.9%)
Not reported	1 (0.5%)
Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	2 (0.9%)
Asian	7 (3.2%)
Black or African American	110 (49.5%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (1.4%)
White	96 (43.2%)
Other	4 (1.8%)
Country - n (%)	
CZE	4 (1.8%)
HUN	12 (5.4%)
POL	3 (1.4%)
USA	203 (91.4%)
Region - n (%)	
USA	203 (91.4%)
Eastern Europe	19 (8.6%)
Target dry body weight at baseline (kg)	
n	222
Mean	86.64
SD	23.548
Median	83.00
Range (min, max)	(42.5, 178.0)

max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation

Country: CZE = Czech Republic; HUN = Hungary; POL = Poland; USA = United States

Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population and noted parenthetically.

Vital signs baseline was defined as the last measurement taken on or prior to the first day of dosing.

(Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1.2)

表 2.7.6.20.2.2- 2　疾患特性のベースライン (Safety Population)

Baseline Characteristic	CR845 (N=222)
BaselineWI-NRS[1]	
n	222
Mean	7.57
SD	1.331
Median	7.67
Range (min, max)	(5.0, 10.0)
Baseline anti-itch medication use? - n (%)	
Yes	70 (31.5%)
No	152 (68.5%)
Duration of pruritus (years)[2]	
n	222
Mean	3.89
SD	3.312
Median	2.85
Range (min, max)	(0.3, 17.9)
Years since diagnosis of ESRD[3]	
n	222
Mean	5.87
SD	4.690
Median	4.82
Range (min, max)	(0.5, 33.3)
Years on chronic hemodialysis[4]	
n	222
Mean	5.42
SD	4.413
Median	4.25
Range (min, max)	(0.4, 26.7)
Years since diagnosis of CKD[5]	
n	222
Mean	8.51
SD	6.878
Median	6.93
Range (min, max)	(0.6, 43.8)
Etiology of chronic kidney disease[6]-n (%)	
Hypertension	135 (60.8%)
Diabetes	110 (49.5%)
Other	25 (11.3%)
Glomerulonephritis	11 (5.0%)
Large vessel disease	4 (1.8%)
Urologic	3 (1.4%)
Cystic	2 (0.9%)
Pyelonephritis	2 (0.9%)
Unknown	2 (0.9%)
Interstitial nephritis	1 (0.5%)
Nephrotic syndrome	1 (0.5%)
Tumors	1 (0.5%)
Vasculitis	1 (0.5%)
Congenital	0
Hereditary	0
Neoplasms	0

表 2.7.6.20.2.2- 2　疾患特性のベースライン (Safety Population)（続き）

Baseline Characteristic	CR845 (N=222)
Dialysis Type at Screening	
Haemofiltration	0
Haemodialysis	216 (97.3%)
Haemodiafiltration	6 (2.7%)
Haemodialysis and haemodiafiltration	0
Haemofiltration and haemodialysis	0
Haemofiltration and haemodiafiltration	0

CKD = chronic kidney disease; ESRD = end-stage renal disease; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; WI-NRS = Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale

[1] Baseline WI-NRS was calculated as the average of the 24-hour WI-NRS scores collected over the Run-in Period, including assessments collected on Day 1 prior to the first dose.

[2] Duration of pruritus in years was calculated: (Date of the Screening Visit - the start date of the pruritus + 1)/365.25.

[3] Years since diagnosis of ESRD was calculated: (Date of the Screening Visit - first date of ESRD diagnosis + 1)/365.25.

[4] Years on chronic hemodialysis was calculated: (Date of the Screening Visit - date of first chronic hemodialysis + 1)/365.25

[5] Years since diagnosis of CKD was calculated: (Date of the Screening Visit - first date of CKD + 1)/365.25.

[6] More than one item may have been checked.

(Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1.3)

2.7.6.20.2.3 有用性

本試験では、WI-NRS スコアが 12 週時までに 3 以上改善した被験者の割合を評価した結果、CR845 0.5 µg/kg の治療によるかゆみの改善が認められた。12 週時に WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上及び 4 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.20.2.3- 1 に示した。平均 WI-NRS スコアが、被験者の大部分（73.7%）で 3 以上、半数以上（59.3%）で 4 以上ベースラインから改善した。これは、この患者集団の臨床的に意味のある閾値として以前に確立されたものであった [1]。

12 週時には、睡眠及び全般的健康状態にも改善がみられた。睡眠の質スコアは、被験者の 66.0%で 3 以上、56.7%で 4 以上ベースラインから改善した。EQ-5D-5L では、5 ドメインすべてに問題がないと回答した被験者の割合は、ベースライン時から 12 週時にかけて増加した。EQ-PSO による皮膚刺激評価において改善が認められ、皮膚刺激に問題がないと回答した被験者の割合は、ベースライン時の 1.4%から 12 週時には 28.9%に増加した。

ベースライン及び 12 週時の Skindex-10 合計スコアの要約及び 5-D Itch Scale 合計スコアの要約をそれぞれ表 2.7.6.20.2.3- 2、表 2.7.6.20.2.3- 3 に示した。12 週時の Skindex-10 及び 5-D itch Scale 合計スコアの変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ-21.0±15.59 及び-7.1±4.27 であり、CR845 は CKD-aP を有する血液透析患者のかゆみに関連する QOL も改善した。Skindex-10 の 3 ドメイン（症状、感情、機能）及び 5-D Itch Scale の 5 ドメイン（かゆみの

[1] Vernon M, Ständer S, Munera C, Spencer RH, Menzaghi F. Clinically meaningful change in Itch intensity scores: an evaluation in patients with chronic kidney disease associated pruritus. J. Am. Acad. Dermatol. 2020.

持続、程度、傾向、悪影響及び分布）すべてにおいて、CR845 で治療した被験者では 12 週時にスコアが改善した。

結論として、有効性の結果から血液透析患者において、CR845 は CKD-aP 及びかゆみに関連する QOL を改善することが示された。

表 2.7.6.20.2.3- 1　12 週時に WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上及び 4 以上改善した被験者の割合（Safety Population）

	CR845 (N=222)
Observed ≥3-point WI-NRS improvement [1] - n(%)	
n [2]	194
Yes	143 (73.7%)
No	51 (26.3%)
Missing	28
Observed ≥4-point WI-NRS improvement [1] - n(%)	
n [2]	194
Yes	115 (59.3%)
No	79 (40.7%)
Missing	28

WI-NRS = Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale

The baseline score was the average of the individual scores collected over the Run-in Period, including Day 1 prior to the first dose. The Week 12 score was average of the scores collected during Week 12 and on the first visit of Week 13.

[1] Percentages were calculated using the number of subjects with non-missing data as the denominator. The baseline or Week 12 score was set to missing if >2 individual scores were missing for the applicable collection period.

[2] Number of subjects with non-missing data at baseline and Week 12.

(Source: 5.3.5.2-2 Table14.2.1.2)

表 2.7.6.20.2.3- 2　ベースライン及び 12 週時の Skindex-10 合計スコアの要約（Safety Population）

	CR845 (N=222)	
	Value	Change From Baseline
Visit		
Baseline		
n	216	
Mean (SD)	32.9 (14.32)	
Median	33.0	
Range (min, max)	(3, 60)	
End of Week 12		
n	189	189
Mean (SD)	12.2 (12.63)	-21.0 (15.59)
Median	9.0	-19.0
Range (min, max)	(0, 60)	(-60, 18)

max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation

(Source: 5.3.5.2-2 Table14.2.4.1)

表 2.7.6.20.2.3- 3　ベースライン及び 12 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアの要約（Safety Population）

	CR845 (N=222)	
	Value	Change From Baseline
Visit		
Baseline		
n	218	
Mean (SD)	17.1 (3.46)	
Median	17.0	
Range (min, max)	(8, 24)	
End of Week 12		
n	192	192
Mean (SD)	10.1 (3.48)	-7.1 (4.27)
Median	10.0	-7.0
Range (min, max)	(5, 22)	(-19, 4)

max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation

(Source: 5.3.5.2-2 Table14.2.3.1)

2.7.6.20.2.4 安全性

本試験の有害事象の要約を表 2.7.6.20.2.4- 1 に示した。TEAE は 222 例中 143 例（64.4%）で 414 件認められた。主な TEAE の PT（発現割合が 4%以上）は、下痢（5.0%）、悪心（4.5%）及び高カリウム血症（4.1%）であった（表 2.7.6.20.2.4- 2）。

TEAE が認められた 143 例のうち、最大の程度は軽度 68 例（30.6%）、中等度 56 例（25.2%）、高度 19 例（8.6%）であった。16 例（7.2%）に発現した 18 件の TEAE は、治験薬との因果関係はありと判定された。

試験治療下で 3 例（1.4%）の死亡が認められた。関連する事象は、それぞれクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、心肺停止及び原因不明であった。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

重篤な TEAE は 45 例（20.3%）で 91 件認められた。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。主な重篤な TEAE の SOC は、感染症および寄生虫症（18 例、8.1%）であり、主な重篤な TEAE の PT は、高カリウム血症（5 例、2.3%）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（3 例、1.4%）、敗血症（3 例、1.4%）、動静脈瘻血栓症（3 例、1.4%）及び失神（3 例、1.4%）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 14 例（6.3%）で 21 件認められた。主な治験薬の投与中止に至った TEAE の PT は、傾眠（2 例、0.9%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち 4 例に認められた事象は、治験薬との因果関係はありと判定された。

特に注目すべき TEAE は 23 例（10.4%）で 29 件認められた。主な特に注目すべき TEAE の PT（発現割合が 2%以上）は、浮動性めまい（3.2%）、傾眠（2.7%）及び転倒（2.3%）であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。本治験期間中に、臨床検査値及びバイタルサインで認められた変化は、被験者の基礎疾患の性質を考慮すると、予測されうるものである。

血液透析を受けている CKD-aP 患者に CR845 を投与したときの忍容性及び安全性はおおむね良好であった。

表 2.7.6.20.2.4- 1　有害事象の要約

	CR845 (N = 222)
Number of reported TEAEs	414
Number (%) of subjects with any reported TEAE	143 (64.4%)
Number of reported serious TEAEs	91
Number (%) of subjects with any reported serious TEAE	45 (20.3%)
Number (%) of deaths	3 (1.4%)
Number (%) of treatment-emergent deaths	3 (1.4%)
Number of reported treatment-related TEAEs	18
Number (%) of subjects with any reported treatment-related TEAE	16 (7.2%)
Number of reported treatment-related serious TEAEs	0
Number (%) of subjects with any reported treatment-related serious TEAE	0
Number of reported severe TEAEs	32
Number (%) of subjects with any reported severe TEAEs	19 (8.6%)
Number of reported TEAEs resulting in study drug discontinuation	21
Number (%) of subjects with any reported TEAEs resulting in study drug discontinuation	14 (6.3%)
Number of reported TEAEs resulting in study drug interruption	50
Number (%) of subjects with any reported TEAEs resulting in drug interruption	23 (10.4%)
Number of reported TEAEs of special interest	29
Number (%) of subjects with any reported TEAEs of special interest	23 (10.4%)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentages were based on the number of subjects (N) in the population analyzed. Subjects who experienced one or more adverse events were counted once in the rows for the number of subjects.

(Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.1.1)

表 2.7.6.20.2.4- 2　発現割合が 2%以上の TEAE の発現状況

Preferred Term	CR845 (N = 222) n (%)
Subjects with any event	143 (64.4%)
下痢	11 (5.0%)
悪心	10 (4.5%)
高カリウム血症	9 (4.1%)
頭痛	8 (3.6%)
高血圧	8 (3.6%)
上咽頭炎	8 (3.6%)
浮動性めまい	7 (3.2%)
腹痛	6 (2.7%)
低血圧	6 (2.7%)
肺炎	6 (2.7%)

表 2.7.6.20.2.4- 2　発現割合が 2%以上の TEAE の発現状況（続き）

Preferred Term	CR845 (N = 222) n (%)
傾眠	6 (2.7%)
上腹部痛	5 (2.3%)
動静脈瘻血栓症	5 (2.3%)
胸痛	5 (2.3%)
転倒	5 (2.3%)
尿路感染	5 (2.3%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

Percentages were based on the number of subjects in the Safety Population and noted parenthetically.

Adverse events were coded using MedDRA version 22.0. The table was sorted by descending subject incidence for preferred term. A subject was counted only once for preferred term if he/she had multiple events of the same preferred term.

(Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.8)

2.7.6.20.3 結論

本試験は、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を静脈内投与したときの安全性を評価するために実施された。副次的目的は、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者を対象に、0.5 μg/kg の CR845 を静脈内投与したときの、かゆみの程度の軽減、かゆみ関連 QOL の改善、睡眠の質の指標の改善における有効性を評価することであった。

最長 3 ヵ月までの CR845 の投与は、許容可能な安全性プロファイルを示した。試験全体で、222 例中 143 例（64.4%）で 414 件の TEAE が認められた。主な TEAE の PT（発現割合が 4%以上）は、下痢（5.0%）、悪心（4.5%）及び高カリウム血症（4.1%）であった。これらの TEAE の忍容性は良好であり、悪心によって治験薬の投与中止に至った症例は全体の 0.5%であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 6.3%の被験者に認められた。TEAE が認められた 143 例のうち、重症度が高度の事象が認められたのは 19 例（8.6%）であった。特に注目すべき TEAE（歩行障害、転倒、浮動性めまい、傾眠、痙攣発作、失神、精神状態変化、気分変化、異常感/感覚、頻脈及び動悸）は 10.4%の被験者で認められた。試験治療下で 3 例（1.4%）の死亡が認められ、重篤な TEAE は 45 例（20.3%）で 91 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。

WI-NRS スコアが 3 以上（73.7%）及び 4 以上（59.3%）改善した被験者の割合で評価したところ、CR845 0.5 μg/kg による治療はかゆみを改善した。WI-NRS スコアがベースラインから 3 以上改善することが、この患者集団における臨床的に意味のある閾値として以前に確立されている [1]。12 週時には、評価した睡眠及び全般的健康状態にも改善がみられた。睡眠の質スコアで評価した睡眠の質が、被験者の 66.0%で 3 以上、56.7%で 4 以上ベースラインから

[1] Vernon M, Ständer S, Munera C, Spencer RH, Menzaghi F. Clinically meaningful change in Itch intensity scores: an evaluation in patients with chronic kidney disease associated pruritus. J. Am. Acad. Dermatol. 2020.

改善した。EQ-5D-5L の 5 ドメインすべてに問題がないと回答した被験者の割合は、ベースラインから 12 週時にかけて増加した。EQ-PSO の皮膚刺激評価に改善が認められ、皮膚刺激に問題がないと回答した被験者の割合は、治療開始時の 1.4%から 12 週時には 28.9%に増加した。CR845 による治療は、CKD-aP を有する血液透析患者のかゆみに関連する QOL も改善したことが、Skindex-10 及び 5-D itch Scale 合計スコアで評価された。両評価で認められたベースラインからの変化は、この患者集団について確立された臨床的に意味のある変化閾値よりも大きかった。さらに、Skindex-10 の 3 ドメイン（症状、感情及び機能）すべて及び 5-D Itch Scale の 5 ドメイン（かゆみの持続、程度、傾向、悪影響及び分布）すべてについて、CR845 群は 12 週時にスコアの改善を達成した。

そう痒症を有する血液透析患者における CR845 治療の良好なベネフィット/リスク比が認められた。CR845 による 12 週間の治療はそう痒症を改善し、許容可能な安全性プロファイルが証明された。

2.7.6.21 海外第 III 相臨床試験 1（非盲検継続投与期）（CR845-CLIN3102 OLE）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.2-3 参照

2.7.6.21.1 試験方法

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に CR845 を静脈内投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験及び 52 週間の非盲検継続投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：54 施設（米国）</td></tr>
<tr><td>治験期間（非盲検継続投与期）：
最初の被験者の登録日：2018 年 5 月 29 日
最終被験者の完了日：2020 年 3 月 26 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
本試験の治験実施計画書には、二重盲検期及び非盲検継続投与期の両方を含んでおり、非盲検継続投与期個別の目的は明記されていなかった。本試験の非盲検継続投与期は、12 週間の二重盲検期治療期を完了した被験者を対象に、CR845 0.5 µg/kg を長期間（最長 52 週間）、毎回の透析後（通常週 3 回）に静脈内投与した際の安全性を評価するためにデザインされた。また、長期投与時の治療効果の維持についても評価した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本試験は、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 µg/kg を 1 週間に 3 回、各回の透析後に投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験であった。本試験は、二重盲検期及び非盲検継続投与期で構成された。本治験総括報告書には、非盲検継続投与期のデザイン及び結果を主に記載した。なお、二重盲検期の試験方法及び結果は別の治験総括報告書に示した。
二重盲検期では、12 週間の二重盲検期治療期の後に 2 週間の中止期を設け、CR845 をプラセボと比較して評価した。中止期は被験者に治験薬は投与せずモニタリングした。
12 週間の二重盲検期治療期中に治験薬（プラセボ又は実薬のいずれか）を 30 回以上投与し、他の組み入れ基準を満たした被験者は、非盲検継続投与期としてさらに 52 週間まで非盲検で CR845 を投与することが可能であった。
非盲検継続投与期は、治療期及び追跡調査期から構成された。非盲検継続投与期の初回来院及び初回投与は、中止期の翌週に実施した。各被験者は、二重盲検期治療期にプラセボを投与されていたか CR845 を投与されていたかにかかわらず、CR845 0.5 µg/kg を最大 52 週間、1 週間に 3 回各血液透析後に投与された。
被験者は非盲検継続投与期の規定の週に、かゆみの部位とその影響を評価するためにデザインされた多面的な質問票である 5-D Itch Scale によって評価した。</td></tr>
</table>

非盲検継続投与期を通じて、臨床検査、バイタルサイン、有害事象及び併用薬をモニタリングした。炎症性バイオマーカーのための採血は、投与終了時又は中止時来院まで定期的に行った。投与終了時又は中止時来院時に心電図を測定した。 試験期間中、血液透析を行わなかった回数とその理由を記録した。 非盲検継続投与期治療期を通じて、抗そう痒薬、鉄剤、赤血球造血刺激因子の使用を含む併用薬を記録した。非盲検継続投与期の治験薬の最終投与は 52 週目の最終血液透析時に行われた。投与終了時又は中止時来院の 7～10 日後に、最終の安全性追跡調査来院を実施した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：非盲検継続投与期の被験者数は事前に定義されていなかった。基準に適格であり、非盲検継続投与期への継続を希望する被験者全員を登録した。 解析時 : 二重盲検期に無作為に割り付けられた 378 例中 313 例が非盲検継続投与期を実施した。 Open-label Safety Population: 313 例
診断及び主な組入れ基準： 本試験の非盲検継続投与期は、12 週間の二重盲検期治療期中に治験薬（プラセボ又は実薬のいずれか）を 30 回以上投与されている患者を適格とした。 二重盲検期治療期は、末期腎不全（ESRD: end-stage renal disease）のために週 3 回血液透析を受けている 18 歳以上の男女を適格とした。無作為化の前に、導入期中に少なくとも 4 日分の Worst Itching Intensity numerical rating scale（WI-NRS）ワークシートを記録し、ベースラインの平均 WI-NRS スコアが 4 を超えている患者を適格とした。
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号： CR845（pH 4.5 の [redacted] M 等張酢酸緩衝液中に [redacted] mg/mL）0.5 μg/kg を各透析施行後、静脈内投与した（通常週 3 回）。 ロット番号 : [redacted] 及び [redacted]
投与期間： 最大 52 週間（非盲検継続投与期）
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号： 非盲検継続投与期は該当なし
評価基準： 1. 有効性 かゆみに対する CR845 の治療効果の維持を、二重盲検期治療期中にも用いた患者報告アウトカム（PRO: patient-reported outcome）である 5-D Itch Scale によって評価した。 2. 安全性 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して以下の項目により CR845 の安全性を評価した。 · 有害事象（Structured Safety Evaluation を含む） · 臨床検査

· バイタルサイン · 12 誘導心電図
統計手法： 1. 解析対象集団 特に記載のない限り、すべての解析には Open-label Safety Population を用いた。非盲検継続投与期治療期中に治験薬を 1 回以上投与された被験者を Open-label Safety Population と定義した。Open-label Safety Population の被験者は、二重盲検期治療期及び非盲検継続投与期治療期に受けた治療（プラセボ/CR845 及び CR845/CR845）に従って解析することに加えて、全投与群を統合して解析した。 2. 有効性の解析 非盲検継続投与期の有効性は、5-D Itch Scale のみを収集し評価した。5-D Itch Scale スコアは反復測定混合効果モデル（MMRM: Mixed effects model for repeated measures）を用いて解析した。モデルには、投与群、週、投与と週の交互作用を固定効果として、ベースラインスコア及び無作為化の層別因子を共変量として含めた。 異なる時点のベースラインスコアを用いて 2 つの独立した解析を行い、それぞれの時点のベースラインからの変化量とともに示した。1 つ目の解析では、二重盲検期治療期と非盲検継続投与期治療期の両方の来院を含め、無作為化前の 1 日目に収集した 5-D Itch Scale 合計スコアをベースラインとした。2 つ目の解析では、非盲検継続投与期治療期の来院日のみを対象とし、二重盲検期治療期の最後の 5-D Itch Scale 合計スコアをベースラインとした。 上記の 2 つの異なるベースラインからの変化量には、別々のモデルを用いた。無構造共分散行列を用いて被験者内誤差をモデル化した。モデルが収束しなかった場合は、代わりに複合対称共分散行列を用いることとした。Kenward-Roger 近似を用いて分母自由度を推定した。欠測値は補完しなかった。データがランダムに欠測していると仮定すると、上記の MMRM から算出した推定値に偏りはなかった。 各時点の測定値及びベースラインからの変化量について、標準的な要約統計量、最小二乗平均値、標準誤差、95%信頼区間（CI）を算出し、プロットも作成した。 5-D Itch Scale 合計スコアに対する上記の解析をドメインスコアごとに実施した。 別の解析として、それぞれのベースラインに対して 5 点以上の改善が認められた被験者数と割合を、来院ごと及び投与群ごとに算出した。 3. 安全性解析 安全性解析は、カテゴリ変数に対する被験者数と割合の記述的要約及び連続変数に対する要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を示した。すべての安全性評価項目を、投与群別、投与群の統合及び必要に応じて来院ごとに要約した。さらに、すべての安全性のデータを被験者ごとの一覧表に示した。

2.7.6.21.2 試験結果

2.7.6.21.2.1 被験者の内訳

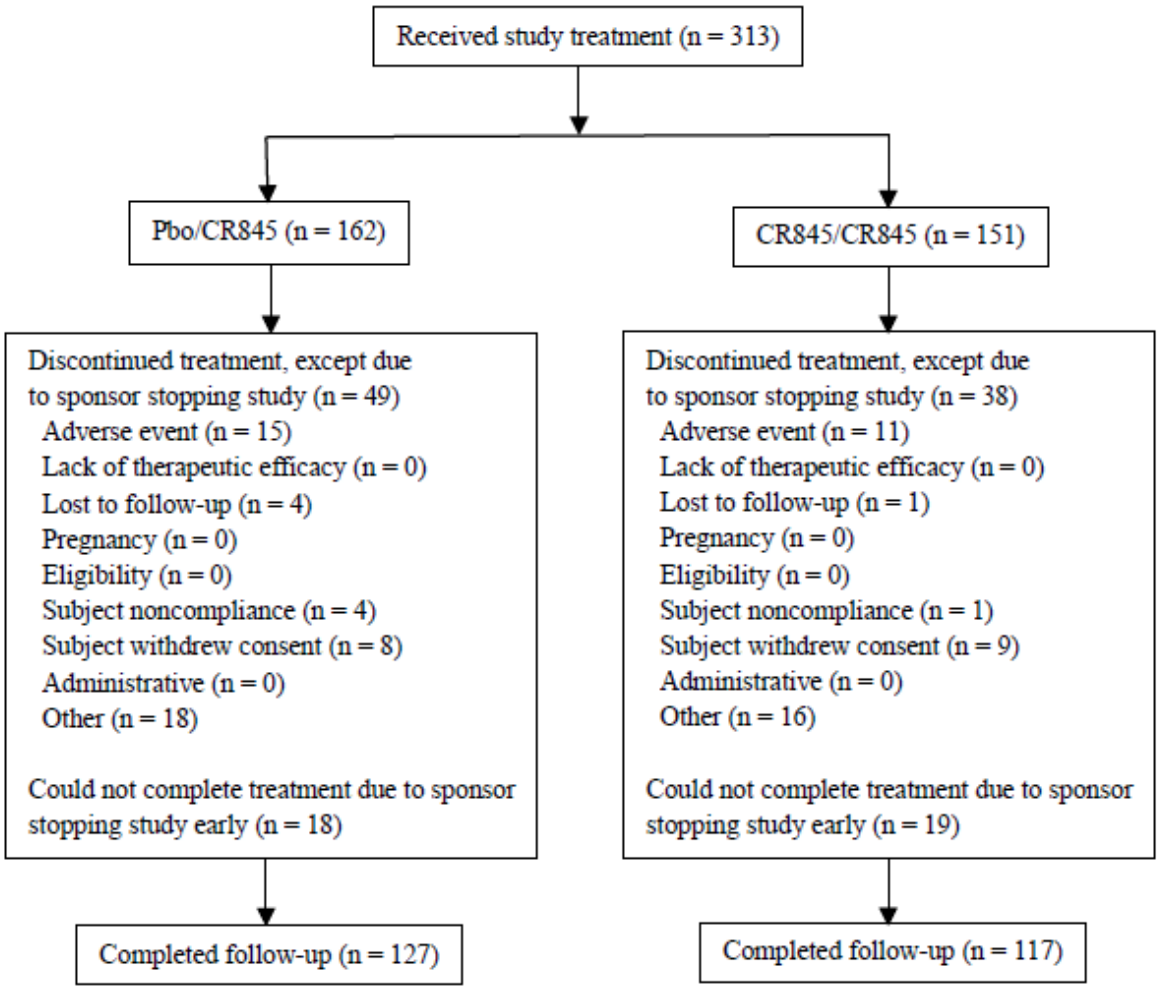
被験者の内訳を図 2.7.6.21.2.1- 1 及び表 2.7.6.21.2.1- 1 に示した。

二重盲検期治療期に割り付けられた 378 例のうち、非盲検継続投与期には 313 例（プラセボ群 162 例及び CR845 群 151 例）が移行した。

計 189 例（非盲検継続投与期で治療した 313 例の 60.4%）が非盲検継続投与期を完了した。87 例（27.8%）が非盲検継続投与期を中止した。非盲検継続投与期での主な中止理由は、その他（10.9%）、有害事象（8.3%）及び同意撤回（5.4%）であった。なお、その他（被験者の引っ越しや転院）又は同意撤回による中止については、他の理由での中止でないことを確認した。非盲検継続投与期からの他の中止理由は、追跡不可（1.6%）及び被験者の不遵守（1.6%）であった。試験治療中止に至った主な TEAE は、呼吸不全（4 例、1.3%）、死亡（3 例、1.0%）、心停止、心肺停止及び敗血症（各 2 例、0.6%）であった。有効性の欠如により中止した被験者はなかった。

治験依頼者の都合（安全性や効果不良によるものではない）により試験を早期に中止したため、上記の非盲検継続投与期の中止例に加え、37 例（11.8%）が非盲検継続投与期を完了できなかった。

図 2.7.6.21.2.1- 1　被験者の内訳



CR845/CR845 = subjects randomized to CR845 group during DB phase/received CR845 during OLE phase; DB = Double-blind; OLE = Open-label extension; Pbo/CR845 = subjects randomized to placebo group during DB phase/received CR845 during OLE phase

(Source: 5.3.5.1-6 Figure 2)

表 2.7.6.21.2.1- 1　被験者の内訳及び非盲検期からの中止理由

	Pbo/CR845	CR845/CR845	All Subjects
Number (%) of subjects treated in Open-label Phase	162 (100.0%)	151 (100.0%)	313 (100.0%)
Number (%) of subjects completed Open-label treatment	95 (58.6%)	94 (62.3%)	189 (60.4%)
Number (%) of subjects discontinued Open-label treatment (except due to sponsor stopping study)	49 (30.2%)	38 (25.2%)	87 (27.8%)
Adverse Event	15 (9.3%)	11 (7.3%)	26 (8.3%)
Lack of therapeutic efficacy	0	0	0
Lost to Follow-up	4 (2.5%)	1 (0.7%)	5 (1.6%)
Pregnancy	0	0	0
Eligibility (Inclusion/exclusion criteria)	0	0	0
Subject non-compliance	4 (2.5%)	1 (0.7%)	5 (1.6%)
Subject withdrew consent	8 (4.9%)	9 (6.0%)	17 (5.4%)
Administrative	0	0	0
Other	18 (11.1%)	16 (10.6%)	34 (10.9%)

表 2.7.6.21.2.1- 1　被験者の内訳及び非盲検期からの中止理由（続き）

	Pbo/CR845	CR845/CR845	All Subjects
Number (%) of subjects discontinued (ie, who could not complete) Open-label treatment due to sponsor stopping study early	18 (11.1%)	19 (12.6%)	37 (11.8%)
Number (%) of subjects completed the Follow-up Visit	127 (78.4%)	117 (77.5%)	244 (78.0%)

Pbo = placebo

Note: Percentages were calculated using number of subjects who received Open-label study drug in the Open-label treatment period as the denominator.

Note: Subject [redacted] was recorded on the discontinuation CRF page as having discontinued due to an adverse event, but had no recorded adverse event that would correspond with this event.

(Source: 5.3.5.1-6 Table 4)

Open-label Safety Population には、非盲検継続投与期に 1 回以上治験薬を投与された 313 例を含めた。二重盲検期治療期に無作為に割り付けられた投与群は、プラセボ群 162 例及び CR845 群 151 例であった。二重盲検期治療期及び非盲検継続投与期に受けた治療順に基づき、投与群（プラセボ/CR845 群及び CR845/CR845 群）が割り当てられた。

2.7.6.21.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.21.2.2- 1 及び表 2.7.6.21.2.2- 2 に示した。Open-label Safety Population の 60.4%が男性であり、年齢の中央値（範囲、以下同様）は 58.0 歳（22～88 歳）であった。被験者の大部分の 174 例（55.6%）が 45 歳以上 65 歳未満であり、24 例（7.7%）は 75 歳以上であった。人種は白人（47.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（43.1%）が多く、民族は非ヒスパニック系/非ラテン系（65.2%）が多かった。ドライウェイトの中央値は 83.50 kg（42.0～135.0 kg）であった。

Open-label Safety Population の 313 例の人口統計学的特性は、Double-blind Safety Population 377 例と同様であり、被験者の恣意的な選択はなかった。

全被験者の慢性腎臓病関連そう痒症（CKD-aP: chronic kidney disease-associated pruritus）罹病期間の中央値は 2.51 年（0.1～26.5 年）、WI-NRS スコアのベースラインの中央値は 7.13（4.1～10.0）であった。ベースライン時には、被験者の 37.7%が抗そう痒薬を使用していた。

全被験者の慢性腎臓病（CKD: chronic kidney disease）及び ESRD の罹病期間の中央値は、それぞれ 5.47 年（0.3～42.9 年）及び 3.95 年（0.3～28.7 年）であった。血液透析歴の中央値は 3.28 年（0～26.5 年）であった。CKD の最も一般的な病因（20%以上）は、高血圧（72.5%）及び糖尿病（52.4%）であったが、複数の病因が報告された被験者もいた。

Open-label Safety Population の 313 例の疾患特性のベースラインは、Double-blind Safety Population 377 例と同様であり、被験者の恣意的な選択はなかった。

表 2.7.6.21.2.2- 1　人口統計学的特性（Open-label Safety Population）

	Pbo/CR845 (N=162)	CR845/CR845 (N=151)	All Subjects (N=313)
Age (years)			
n	162	151	313
Mean	57.1	58.0	57.5
SD	13.79	11.45	12.70
Median	57.5	59.0	58.0
Range (Min, Max)	(24, 88)	(22, 85)	(22, 88)
Agegroup-n (%)			
<45	28 (17.3%)	21 (13.9%)	49 (15.7%)
≥45-<65	88 (54.3%)	86 (57.0%)	174 (55.6%)
≥65-<75	29 (17.9%)	37 (24.5%)	66 (21.1%)
≥75	17 (10.5%)	7 (4.6%)	24 (7.7%)
Sex-n (%)			
Female	60 (37.0%)	64 (42.4%)	124 (39.6%)
Male	102 (63.0%)	87 (57.6%)	189 (60.4%)
Ethnicity-n (%)			
Hispanic or Latino	56 (34.6%)	52 (34.4%)	108 (34.5%)
NotHispanic or Latino	106 (65.4%)	98 (64.9%)	204 (65.2%)
Unknown	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Race-n (%)			
American Indian or Alaska Native	4 (2.5%)	3 (2.0%)	7 (2.2%)
Asian	7 (4.3%)	5 (3.3%)	12 (3.8%)
Black or African American	68 (42.0%)	67 (44.4%)	135 (43.1%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (1.9%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
White	76 (46.9%)	74 (49.0%)	150 (47.9%)
Unknown	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
Other	2 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
Prescription dry body weight (kg)			
n	162	151	313
Mean	84.53	85.87	85.18
SD	20.885	20.905	20.872
Median	82.00	84.00	83.50
Range (Min, Max)	(42.0, 135.0)	(47.0, 135.0)	(42.0, 135.0)

max = maximum; min = minimum; Pbo = placebo; SD = standard deviation

Note: Percentages were based on the number of subjects in each group and noted parenthetically.

(Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1.2)

表 2.7.6.21.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Open-label Safety Population）

	Pbo/CR845 (N=162)	CR845/CR845 (N=151)	All Subjects (N=313)
BaselineWorstItchingNRS			
n	162	151	313
Mean	7.20	7.00	7.11
SD	1.586	1.440	1.519
Median	7.38	7.00	7.13
Range (Min, Max)	(4.1, 10.0)	(4.2, 10.0)	(4.1, 10.0)
Baseline anti-itch medication use?[1]-n (%)			
Yes	64 (39.5%)	54 (35.8%)	118 (37.7%)
No	98 (60.5%)	97 (64.2%)	195 (62.3%)

表 2.7.6.21.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Open-label Safety Population）（続き）

	Pbo/CR845 (N=162)	CR845/CR845 (N=151)	All Subjects (N=313)
Specific medical conditions?[1]-n (%)			
Yes	23 (14.2%)	22 (14.6%)	45 (14.4%)
No	139 (85.8%)	129 (85.4%)	268 (85.6%)
Duration of pruritus (years)			
n	162	151	313
Mean	3.52	3.29	3.41
SD	3.439	3.492	3.461
Median	2.59	2.24	2.51
Range (Min, Max)	(0.1, 24.3)	(0.2, 26.5)	(0.1, 26.5)
Years since diagnosis of ESRD			
n	162	151	313
Mean	5.77	4.67	5.24
SD	5.272	4.011	4.731
Median	4.29	3.58	3.95
Range (Min, Max)	(0.3, 28.7)	(0.3, 26.5)	(0.3, 28.7)
Years since diagnosis of CKD			
n	161	151	312
Mean	7.00	6.97	6.99
SD	5.829	5.995	5.901
Median	5.45	5.56	5.47
Range (Min, Max)	(0.3, 28.9)	(0.5, 42.9)	(0.3, 42.9)
Years on chronic hemodialysis			
n	162	151	313
Mean	4.85	4.44	4.65
SD	4.404	4.131	4.272
Median	3.51	3.22	3.28
Range (Min, Max)	(0.0, 22.9)	(0.2, 26.5)	(0.0, 26.5)
Etiology of Chronic Kidney Disease[2]-n (%)			
Hypertension	120 (74.1%)	107 (70.9%)	227 (72.5%)
Diabetes	82 (50.6%)	82 (54.3%)	164 (52.4%)
Other	13 (8.0%)	8 (5.3%)	21 (6.7%)
Glomerulonephritis	8 (4.9%)	4 (2.6%)	12 (3.8%)
Unknown	5 (3.1%)	5 (3.3%)	10 (3.2%)
Large Vessel Disease	3 (1.9%)	4 (2.6%)	7 (2.2%)
Nephrotic Syndrome	2 (1.2%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
Cystic	2 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
Hereditary	2 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
Neoplasms	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)
Tumors	0	2 (1.3%)	2 (0.6%)
Interstitial Nephritis	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Congenital	0	0	0
Pyelonephritis	0	0	0
Urologic	0	0	0
Vasculitis	0	0	0

CKD = chronic kidney disease; ESRD = end-stage renal disease; max = maximum; min = minimum; NRS = numerical rating scale; Pbo = placebo; SD = standard deviation

[1] Observed stratum values.

[2] More than 1 item may have been checked.

(Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1.3)

2.7.6.21.2.3 有効性

二重盲検期及び非盲検継続投与期の規定来院時における 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.21.2.3- 1 及び図 2.7.6.21.2.3- 1 に示した。二重盲検治療期間への無作為割付け前の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインの平均値±標準偏差は、プラセボ群 17.8±3.49 及び CR845 群 16.9±3.48 であり、両投与群で同程度であった。二重盲検期治療期間終了時（二重盲検期治療期 12 週時）の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差では、プラセボ群-3.7±0.34 と比較して CR845 群-5.2±0.35 で大きく改善し、QOL が良好であった。プラセボ/CR845 群の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量は、非盲検継続投与期 4 週時に CR845/CR845 群と同程度となった。非盲検継続投与期 4 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ/CR845 群及び CR845/CR845 群でそれぞれ-5.7±0.34 及び-5.9±0.35 であった。CR845/CR845 群では、二重盲検期治療期間終了時に認められた 5-D Itch Scale 合計スコアの改善が非盲検継続投与期間中も維持された。各時点の被験者総数は 52 週までの長期投与の経過に伴い減少したが、有効性の欠如のために中止した被験者は認められなかった。5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの減少は、両投与群ともに非盲検継続投与期 4 週時以降、治験期間を通じて維持され、長期投与によりさらに約 1～2 減少した。非盲検継続投与期 52 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ/CR845 群及び CR845/CR845 群でそれぞれ-6.9±0.39 及び-7.8±0.39 であった。

5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合を図 2.7.6.21.2.3- 2 に示した。二重盲検期治療期間中、5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は、規定された各来院時において、プラセボ群と比較して CR845 群で高く、二重盲検期 12 週時では CR845 群 51.4%及びプラセボ群 44.6%であった。非盲検継続投与期 4 週時では、プラセボ/CR845 群 62.5%及び CR845/CR845 群 59.0%であり、同程度となった。5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は、両投与群とも非盲検継続投与期間を通じて 59%以上を維持し、非盲検継続投与期 52 週時に CR845/CR845 群では 76%、プラセボ/CR845 群では 81%に達した。

5-D Itch Scale の各ドメインについて同様に解析した結果、二重盲検期治療期及び非盲検継続投与期を通じて 5-D Itch Scale 合計スコアと同様の傾向を示した。二重盲検期間中のベースラインからの各ドメインの変化量は、プラセボ群と比較して CR845 群で大きかった。プラセボ群は非盲検継続投与期間への移行後に、CR845 群と同様のベースラインからの変化を示した。

以上より、5-D Itch Scale 合計スコアを評価した結果、二重盲検期治療期 12 週時における QOL の有意な改善がプラセボ群と比較して CR845 群で認められ、非盲検継続投与期 52 週時まで維持されたことが示された。さらに 5-D Itch Scale 合計スコアは、プラセボ/CR845 群では CR845 をわずか 4 週間投与した後に CR845/CR845 群と同程度改善した。

表 2.7.6.21.2.3- 1　二重盲検期及び非盲検継続投与期の規定来院時における 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM 解析）- No Imputation（Population: Open-label Safety）

	Pbo/CR845 (N=162)		CR845/CR845 (N=151)	
	Value	Change From Baseline	Value	Change From Baseline
Baseline				
n	162		149	
Mean (SD)	17.8 (3.49)		16.9 (3.48)	
Median	18.0		16.0	
Range (min, max)	(9, 25)		(9, 25)	
Double-blind end of Week 4				
n	151	151	145	143
Mean (SD)	15.6 (3.92)	-2.2 (4.25)	13.5 (3.53)	-3.4 (3.31)
Median	15.0	-2.0	13.0	-3.0
Range (min, max)	(6, 25)	(-13, 9)	(6, 24)	(-15, 4)
LS mean (SE)	15.6 (0.31)	-1.8 (0.31)	13.8 (0.32)	-3.6 (0.32)
95% CI	(15.0, 16.2)	(-2.4, -1.2)	(13.2, 14.4)	(-4.2, -2.9)
Double-blind end of Week 12				
n	157	157	147	146
Mean (SD)	13.7 (4.37)	-4.0 (4.32)	11.9 (3.63)	-5.0 (4.12)
Median	14.0	-4.0	12.0	-5.0
Range (min, max)	(5, 25)	(-17, 7)	(5, 25)	(-15, 7)
LS mean (SE)	13.7 (0.34)	-3.7 (0.34)	12.2 (0.35)	-5.2 (0.35)
95% CI	(13.0, 14.4)	(-4.3, -3.0)	(11.5, 12.9)	(-5.8, -4.5)
Open-label end of Week 4				
n	152	152	146	144
Mean (SD)	11.8 (4.14)	-6.1 (4.52)	11.2 (3.68)	-5.7 (4.51)
Median	11.0	-6.0	11.0	-6.0
Range (min, max)	(5, 25)	(-18, 5)	(5, 25)	(-16, 5)
LS mean (SE)	11.7 (0.34)	-5.7 (0.34)	11.5 (0.35)	-5.9 (0.35)
95% CI	(11.0, 12.3)	(-6.4, -5.0)	(10.8, 12.2)	(-6.5, -5.2)
Open-label end of Week 52				
n	94	94	92	90
Mean (SD)	10.4 (4.14)	-7.5 (4.75)	9.5 (3.43)	-7.7 (4.38)
Median	9.5	-7.0	9.0	-7.0
Range (min, max)	(5, 24)	(-17, 6)	(5, 21)	(-16, 4)
LS mean (SE)	10.4 (0.39)	-6.9 (0.39)	9.6 (0.39)	-7.8 (0.39)
95% CI	(9.7, 11.2)	(-7.7, -6.2)	(8.8, 10.3)	(-8.6, -7.0)

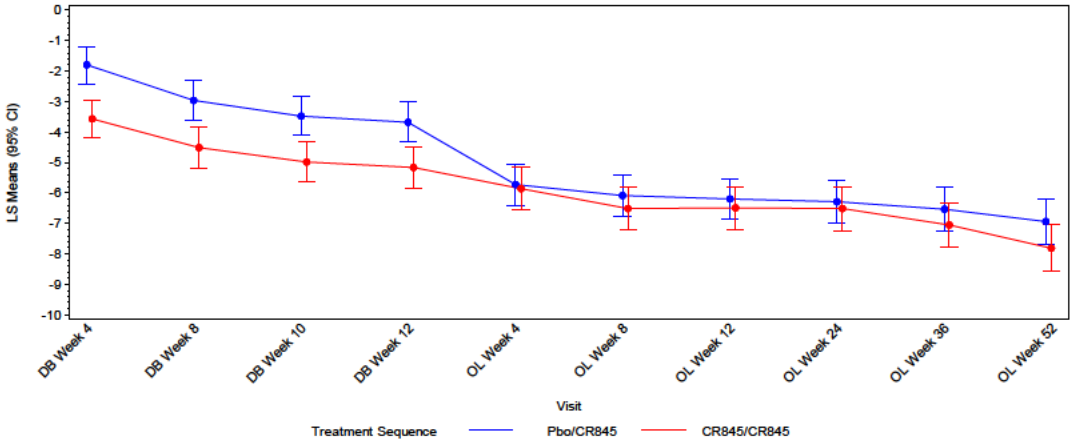
CI = confidence interval; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; Pbo = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error

Note: Least square means, SEs, and CIs were based on a mixed model repeated measures analysis with effects for treatment sequence, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, and randomization stratification variables. The model was fit using an unstructured covariance structure.

Note: Baseline was the last assessment prior to the start of Double-blind treatment.

(Source: 5.3.5.1-6 Table14.2.1)

図 2.7.6.21.2.3- 1　二重盲検期及び非盲検継続投与期の規定来院時における 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量（Population: Open-label Safety）



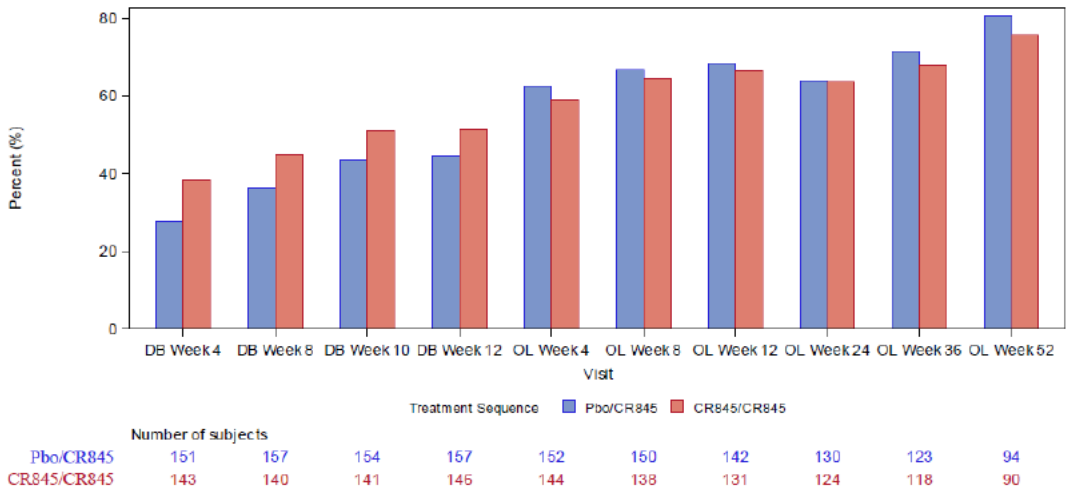
DB = double-blind; CI = confidence interval; LS = least squares; OL = open-label; Pbo = placebo; SE = standard error

Note: Least square means, SEs, and CIs were based on a mixed model repeated measures analysis with effects for treatment sequence, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, and randomization stratification variables. The model was fit using an unstructured covariance structure.

Note: Baseline was the last assessment prior to the start of Double-blind treatment.

(Source: 5.3.5.1-6 Figure14.2.1)

図 2.7.6.21.2.3- 2　5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合（Population: Open-label Safety）



DB = double-blind; OL = open-label; Pbo = placebo

Note: The number of subjects with non-missing values at each visit were displayed. Subjects with missing baseline values were excluded.

Note: Baseline was the last assessment prior to the start of Double-blind treatment.

(Source: 5.3.5.1-6 Figure14.2.13)

2.7.6.21.2.4 安全性

非盲検継続投与期の有害事象の要約を表 2.7.6.21.2.4- 1 に示した。313 例中 257 例（82.1%）で 2137 件の TEAE が認められた。主な TEAE の PT（発現割合が 10%以上）は、下痢（15.7%）、転倒（15.3%）、悪心（15.0%）、低血圧（13.7%）、高カリウム血症（12.1%）、嘔吐（11.8%）、呼吸困難（10.9%）及び肺炎（10.5%）であった（表 2.7.6.21.2.4- 2）。これらの TEAE の継続期間に特記すべき傾向は認められなかった。特定の良く認められる TEAE 及び特に注目すべき TEAE の最初の発症までの期間の中央値は、治療開始日から約 3 ヵ月又はそれ以上であり、継続期間の中央値は短かった（6 日以内）。

TEAE が認められた 257 例のうち、最大の程度は軽度 64 例（Open-label Safety Population の 20.4%）、中等度 94 例（30.0%）、高度 99 例（31.6%）であった。8 例（2.6%）に認められた 13 件の TEAE は、治験薬との因果関係はありと判定された。

特に注目すべき TEAE は 95 例（30.4%）で 165 件認められた。主な特に注目すべき TEAE の PT（発現割合が 2%以上）は、転倒（15.3%）、浮動性めまい（9.3%）、精神状態変化（5.4%）、失神（4.5%）及び頻脈（4.2%）であった。少数の被験者（13%（6/48 例））では転倒と共に浮動性めまい又は精神状態変化も併発していた。また、2 例で低血圧、失神及び転倒が併発していた。特に注目すべき TEAE の継続期間は長くなく（最も多かった特に注目すべき TEAE の継続期間の中央値は 1.0~6.0 日間）、いずれも試験期間中の特定の期間（二重盲検期治療期又は非盲検継続投与期）で発現割合が高い傾向は認められなかった。

試験治療下で 22 例（7.0%）の死亡が認められた。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡に至った TEAE の発現率は 84.1 件/1000 人・年であった。主な死亡に至った TEAE の SOC は、心臓障害（発現率 30.6 件/1000 人・年）、感染症および寄生虫症（発現率 22.9 件/1000 人・年）であった。

重篤な TEAE は 167 例（53.4%）で 512 件認められた。1 件の痙攣発作（CR845/CR845 群の被験者[redacted]）のみ、治験薬との因果関係はありと判定された。主な重篤な TEAE の SOC は、感染症および寄生虫症（61 例、19.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（39 例、12.5%）、心臓障害（37 例、11.8%）であった。これらの SOC 別の発現率（1000 人・年あたりの発現件数）は、感染症および寄生虫症が 389.8 件/1000 人・年、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 214.0 件/1000 人・年、心臓障害が 210.2 件/1000 人・年であった。10 例以上で認められた重篤な有害事象の PT は、肺炎（23 例、7.3%）、水分過負荷（16 例、5.1%）、高カリウム血症（12 例、3.8%）、うっ血性心不全（11 例、3.5%）、呼吸不全（11 例、3.5%）、代謝性脳症（10 例、3.2%）、敗血症（10 例、3.2%）及び呼吸困難（10 例、3.2%）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 25 例（8.0%）で 31 件認められた。主な治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は、心臓障害（7 例、2.2%）であった。全体の発現割合が 2%以上の PT はなかった。2 例に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、治験薬との因果関係はありと判定された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。本治験期間中に、臨床検査値及びバイタルサインで認められた変化は、被験者の基礎疾患の性質及び追跡期間が長いことを考慮すると、予測されうるものである。

血液透析を受けている CKD-aP 患者に CR845 を長期投与（非盲検継続投与期での最長 52 週間）したときの忍容性及び安全性はおおむね良好であった。また、二重盲検期間で認められた安全性プロファイルと一致していたことが示された。

表 2.7.6.21.2.4- 1　投与群ごとの非盲検継続投与期の TEAE の要約（Open-label Safety Population）

	Pbo/CR845 (N = 162)	CR845/CR845 (N = 151)	All Subjects (N = 313)
Number of TEAEs reported	1101	1036	2137
Number (%) of subjects with any TEAE reported	132 (81.5%)	125 (82.8%)	257 (82.1%)
Number of serious TEAEs reported	264	248	512
Number (%) of subjects with any serious TEAE reported	88 (54.3%)	79 (52.3%)	167 (53.4%)
Number (%) of deaths	12 (7.4%)	10 (6.6%)	22 (7.0%)
Number (%) of treatment-emergent deaths	12 (7.4%)	10 (6.6%)	22 (7.0%)
Number of treatment-related TEAEs reported	9	4	13
Number (%) of subjects with any treatment-related TEAE reported	4 (2.5%)	4 (2.6%)	8 (2.6%)
Number of treatment-related serious TEAEs reported	0	1	1
Number (%) of subjects with any treatment-related serious TEAE reported	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Number of severe TEAEs reported	130	127	257
Number (%) of subjects with severe TEAEs reported	51 (31.5%)	48 (31.8%)	99 (31.6%)
Number of TEAEs resulting in study drug discontinuation reported	21	10	31
Number (%) of subjects with TEAEs resulting in study drug discontinuation	15 (9.3%)	10 (6.6%)	25 (8.0%)
Number of TEAEs resulting in study drug interruption reported	107	165	272
Number (%) of subjects with TEAEs resulting in drug interruption	34 (21.0%)	42 (27.8%)	76 (24.3%)
Number of TEAEs of special interest reported	77	88	165
Number (%) of subjects with TEAEs of special interest reported	48 (29.6%)	47 (31.1%)	95 (30.4%)

pbo = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Percentages were based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population analyzed. Subjects who experienced 1 or more TEAEs were counted once in the rows for the number of subjects.

Note: Treatment-emergent adverse event was defined as an adverse event with a start date on/after the date of the first dose of study treatment in the Open-label treatment period up to study Follow-up visit or Early Termination visit (or 7 days after the last dose if no Follow-up or Early Termination visit was conducted).

(Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.1.1)

表 2.7.6.21.2.4- 2　非盲検継続投与期での発現割合が 5%以上の TEAE の発現状況（Open-label Safety Population）

Preferred Term	Pbo/CR845 (N = 162) n (%)	CR845/CR845 (N = 151) n (%)	All Subjects (N = 313) n (%)
Number of subjects with an event	132 (81.5%)	125 (82.8%)	257 (82.1%)
下痢	23 (14.2%)	26 (17.2%)	49 (15.7%)
転倒	27 (16.7%)	21 (13.9%)	48 (15.3%)
悪心	23 (14.2%)	24 (15.9%)	47 (15.0%)
低血圧	19 (11.7%)	24 (15.9%)	43 (13.7%)
高カリウム血症	23 (14.2%)	15 (9.9%)	38 (12.1%)
嘔吐	23 (14.2%)	14 (9.3%)	37 (11.8%)
呼吸困難	15 (9.3%)	19 (12.6%)	34 (10.9%)
肺炎	15 (9.3%)	18 (11.9%)	33 (10.5%)
浮動性めまい	13 (8.0%)	16 (10.6%)	29 (9.3%)
頭痛	7 (4.3%)	22 (14.6%)	29 (9.3%)
咳嗽	11 (6.8%)	15 (9.9%)	26 (8.3%)
筋痙縮	14 (8.6%)	12 (7.9%)	26 (8.3%)
腹痛	14 (8.6%)	10 (6.6%)	24 (7.7%)
便秘	11 (6.8%)	12 (7.9%)	23 (7.3%)
四肢痛	16 (9.9%)	7 (4.6%)	23 (7.3%)
背部痛	14 (8.6%)	7 (4.6%)	21 (6.7%)
水分過負荷	9 (5.6%)	12 (7.9%)	21 (6.7%)
非心臓性胸痛	5 (3.1%)	13 (8.6%)	18 (5.8%)
呼吸不全	12 (7.4%)	6 (4.0%)	18 (5.8%)
精神状態変化	5 (3.1%)	12 (7.9%)	17 (5.4%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; pbo = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. A subject was counted only once for each preferred term if he/she had multiple events of the same preferred term.

(Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.8)

2.7.6.21.3 結論

中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を 1 週間に 3 回、毎回の血液透析後に投与したときの安全性及び有効性を検討するため、CR845-CLIN3102 試験を実施した。本試験は二重盲検期及び非盲検継続投与期で構成されている。非盲検継続投与期は、本試験の 12 週間の二重盲検期治療期を完了した被験者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を長期間（非盲検継続投与期間は最長 52 週間）、毎回の透析後（通常週 3 回）に静脈内投与した際の安全性を評価するために計画された。また、かゆみとその影響を評価する多面的な PRO 質問票を使用し、長期使用中の治療効果の維持を評価した。

二重盲検期治療期間の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量から、二重盲検期の投与開始後の最初の評価時に、5-D Itch Scale 合計スコアがプラセボ群と比較して CR845 群では大きく改善したことが示された。

非盲検継続投与期に移行したとき、プラセボ/CR845 群では非盲検継続投与期の投与開始後の最初の評価で、5-D Itch Scale 合計スコアが CR845/CR845 群と同程度に改善した。この 5-D Itch Scale スコアの改善は、残りの非盲検継続投与期間を通して両投与群で維持され、長期治

療に伴い 5-D Itch Scale 合計スコアがさらに 1～2 減少した。非盲検継続投与期 52 週間時において、5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は、プラセボ/CR845 群（n=94）及び CR845/CR845 群（n=90）でそれぞれ-6.9（0.39）と-7.8（0.39）であった。二重盲検期治療期間中、ベースラインから 5-D Itch Scale 合計スコアが 5 以上改善するという臨床的に意味のある閾値に達した被験者の割合は、規定された各来院時で、プラセボ群と比較して CR845 群で高かった。二重盲検期治療期 12 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアが 5 以上改善した被験者の割合は、CR845 群及びプラセボ群でそれぞれ 51.4%及び 44.6%であった。非盲検継続投与期 4 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアが 5 以上改善した被験者の割合は、プラセボ/CR845 群及び CR845/CR845 群でそれぞれ 62.5%及び 59.0%であり、同程度であった。非盲検継続投与期間を通じて両投与群とも、5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は 59%以上を維持し、非盲検継続投与期 52 週時に最も高くなった。非盲検継続投与期 52 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は、プラセボ/CR845 群及び CR845/CR845 群でそれぞれ 81%及び 76%であった。個々の 5-D Itch Scale ドメインについて同様に解析した結果、二重盲検期及び非盲検継続投与期の来院時の 5-D Itch Scale 合計スコアと同じ傾向となった。

CR845 による長期の治療（最長 52 週間）は、許容可能な安全性プロファイルを示した。試験中、313 例中 257 例（82.1%）で 2137 件の TEAE が認められた。主な TEAE の PT（発現割合が 10%以上）は、下痢（15.7%）、転倒（15.3%）、悪心（15.0%）、低血圧（13.7%）、高カリウム血症（12.1%）、嘔吐（11.8%）、呼吸困難（10.9%）及び肺炎（10.5%）であった。TEAE が認められた 257 例のうち 99 例（31.6%）での最大の程度が高度であった。特に注目すべき TEAE は 95 例（30.4%）に認められ、主な PT は転倒、浮動性めまい及び精神状態変化であった。転倒が認められた被験者の大半（87%）では、浮動性めまい又は精神状態変化は併発していなかった。本試験での転倒の発現率は 264 件/1000 人・年であった。これは、血液透析患者で報告されている転倒の発現率（250 件/1000 人・年 [1]から 1180~1600 件/1000 人・年 [2]）と一致していた。

転倒は、維持血液透析を受けている末期腎腎不全（ESRD）患者の 25%以上で毎年起こる可能性があり、QOL、機能的自立、罹病率、医療利用及び死亡率に影響を与える。血液透析患者では、多剤併用療法や糖尿病の合併症（神経障害、サルコペニア、体位性低血圧）などの多くの理由により転倒しやすい [3]。

[1] Kutner NG, Zhang R, Huang Y, et al. Falls among hemodialysis patients: potential opportunities for prevention? Clin Kidney J. 2014; 0: 1-7.

[2] López-Soto PJ, De Giorgi A, Senno E, et al. Renal disease and accidental falls: a review of published evidence. BMC Nephrology. 2015; 16:176.

[3] Papakonstantinopoulou K, Sofianos I. Risk of falls in chronic kidney disease. J. Frailty Sarcopenia Falls. 2017 Jun; 2(2): 33-8.

特に注目すべき TEAE の継続期間は長くなく（最も多かった特に注目すべき TEAE の継続期間の中央値は 1.0~6.0 日間）、いずれも試験期間中の特定の期間（二重盲検期治療期又は非盲検継続投与期）で発現割合が高い傾向は認められなかった。

試験治療下で 22 例（7.0%）の死亡が認められた。最も多かった死因は心疾患であったが、これは血液透析患者における主な死因である。血液透析を受けている慢性腎臓病（CKD）患者の死因の 40~50%は、心血管疾患に起因するとされている [1]。本試験における死亡の発現率は 84 件/1000 人・年であった。いずれの死亡も治験薬との因果関係なしと判定された。

重篤な TEAE は 167 例（53.4%）で 512 件認められた。ほとんどの事象は感染症および寄生虫症（61 例、19.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（39 例、12.5%）及び/又は心臓障害（37 例、11.8%）であり、血液透析患者でよく見られる合併症と一致していた [1]。重篤な TEAE の発現割合は、血液透析患者が臨床的に問題となる合併症を発症しやすいことを反映している。CKD-aP 症患者のかゆみやひっかきは、皮膚の機械的損傷をもたらし、感染症（例、蜂巣炎、敗血症、菌血症、透析アクセスの感染など）のリスクを増大させることがある。また、心血管疾患は CKD 患者でも高頻度に認められ、心血管イベントの割合は非透析 CKD 患者、腹膜透析患者、一般集団と比較して血液透析を受けている患者で高かった。最新のデータによると、血液透析患者の 70%以上が心血管疾患の症状を有しており、米国の 1 件の研究では、血液透析患者の 80%がベースライン時の心疾患（虚血性心疾患（39%）、うっ血性心不全（40%）、不整脈（31%））を有していた [2,3]。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 25 例（8.0%）で 31 件認められた。主な治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は、心臓障害（7 例、2.2%）であり、発現割合が 2%以上の PT はなかった。バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。臨床検査値の変化は、血液透析患者集団で予測された変化と一致していた。

二重盲検期中に認められた CR845 によるそう痒関連 QOL の改善は、長期使用（非盲検継続投与期治療期間では最長 52 週間の投与）中も維持され、試験集団における安全性プロファイルは、12 週間の二重盲検期治療期で認められたプロファイルと一致していた。予期せぬ事象は、最長 52 週間までの投与期間では認められず、有害事象の性質及び発現割合、CKD-aP 患者で報告されている罹病率及び死亡率と非常に一致していた。

---

[1] USRDS. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf.

[2] USRDS. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States.https://usrds.org/media/1693/v1_00_execsummary_18.pdf

[3] Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysispatients: results of the HEMO study. Kidney International. 2004; 65: (6): 2380-9. USRDS. USRDS. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. https://usrds.org/media/1693/v1_00_execsummary_18.pdf

2.7.6.22 海外第 III 相臨床試験 2（非盲検継続投与期）（CR845-CLIN3103 OLE）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.2-4 参照

2.7.6.22.1 試験方法

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に CR845 を静脈内投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験及び 52 週間の非盲検継続投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：71 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間（非盲検継続投与期）：
最初の被験者の登録日：2018 年 11 月 26 日
最終被験者の完了日：2020 年 3 月 31 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
本試験の治験実施計画書は、二重盲検期及び非盲検継続投与期の両方を含んでおり、非盲検継続投与期個別の目的は明記されていなかった。本試験の非盲検継続投与期は、12 週間の二重盲検期治療期を完了した被験者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を長期間（最長 52 週間）、毎回の透析後（通常週 3 回）に静脈内投与した際の安全性を評価するためにデザインされた。また、長期投与時の治療効果の維持についても評価した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本試験は、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して CR845 0.5 μg/kg を 1 週間に 3 回、各回の透析後に投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験であった。本試験は、二重盲検期及び非盲検継続投与期で構成された。本治験総括報告書には、非盲検継続投与期のデザイン及び結果を主に記載した。なお、二重盲検期の方法及び結果は別途治験総括報告書に示した。
二重盲検期では、12 週間の治療期に CR845 をプラセボと比較して評価した。
12 週間の二重盲検期治療期中に治験薬（プラセボ又は実薬のいずれか）を 30 回以上投与し、他の組み入れ基準を満たした被験者は、非盲検継続投与期としてさらに 52 週間まで非盲検で CR845 を投与することが可能であった。
非盲検継続投与期は、治療期及び追跡調査期から構成された。非盲継続投与期の初回来院及び初回投与は、二重盲検期治療期の最終来院時直ちに又は最終来院時の翌週に実施した。各被験者は、二重盲検期にプラセボを投与されていたか CR845 を投与されていたかにかかわらず、CR845 0.5 μg/kg を最大 52 週間、1 週間に 3 回各血液透析後に投与された。非盲検継続投与期では 12 週ごとにドライウェイトを測定し、前回の測定から 10%以上の変動があった場合は CR845 の投与量を調整した。
非盲検継続投与期の規定の週に、被験者は、かゆみの部位とその影響を評価するためにデザインされた多面的な質問票である 5-D Itch Scale によって評価した。</td></tr>
</table>

非盲検継続投与期を通じて、臨床検査、バイタルサイン、有害事象及び併用薬をモニタリングした。炎症性バイオマーカーのための採血は、投与終了時又は中止時来院まで定期的に行った。投与終了時又は中止時来院時に心電図を測定した。 試験期間中、血液透析を行わなかった回数とその理由を記録した。 非盲検継続投与期治療期を通じて、鎮痒薬を含む併用薬を記録した。非盲検継続投与期の治験薬の最終投与は 52 週時又は中止時の最終血液透析時に行われた。投与終了時又は中止時来院の 7～10 日後に、最終の安全性追跡調査来院を実施した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：非盲検継続投与期の被験者数は事前に定義されていなかった。基準に適格であり、非盲検継続投与期への継続を希望する被験者全員を登録した。 解析時 : 二重盲検期に無作為に割り付けられた 473 例中 399 例が非盲検継続投与期を実施した。 Open-label Safety Population: 399 例
診断及び主な組入れ基準： 本試験の非盲検継続投与期は、12 週間の二重盲検期治療期中に治験薬（プラセボ又は実薬のいずれか）を 30 回以上投与されている患者を適格とした。 二重盲検期治療期は、末期腎不全（ESRD: end-stage renal disease）のために週 3 回血液透析を受けている 18 歳以上 85 歳以下の男女を適格とした。無作為化の前に、導入期中に少なくとも 4 日分の Worst Itching Intensity numerical rating scale（WI-NRS）ワークシートを記録し、ベースラインの平均 WI-NRS スコアが 5 以上の患者を対象とした。
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号： CR845（pH 4.5 の [redacted] M 等張酢酸緩衝液中に [redacted] mg/mL）0.5 μg/kg を各透析施行後、静脈内投与した（通常週 3 回）。 ロット番号 : [redacted]、[redacted]
投与期間： 最大 52 週間（非盲検継続投与期）
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号： 非盲検継続投与期は該当なし
評価基準： 1. 有効性 かゆみに対する CR845 の治療効果の維持を、二重盲検期治療期中にも用いた患者報告アウトカム（PRO: patient-reported outcome）である 5-D Itch scale によって評価した。 2. 安全性 中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者に対して以下の項目により CR845 の安全性を評価した。 · 有害事象（Structured Safety Evaluation を含む） · 臨床検査

· バイタルサイン · 12 誘導心電図
統計手法： 1. 解析対象集団 特に記載のない限り、すべての解析には Open-label Safety Population を用いた。非盲検継続投与期治療期中に治験薬を 1 回以上投与された被験者群を Open-label Safety Population と定義した。Open-label Safety Population の被験者は、二重盲検期治療期及び非盲検継続投与期治療期に受けた治療（プラセボ/CR845 及び CR845/CR845）に従って解析することに加えて、全投与群を統合して解析した。 2. 有効性の解析 非盲検継続投与期の有効性は、5-D Itch Scale のみを収集し評価した。5-D Itch Scale スコアは反復測定混合効果モデル（MMRM: Mixed effects model for repeated measures）を用いて解析した。モデルには、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果として、ベースラインスコア及び無作為化の層別因子を共変量として含めた。 異なる時点のベースラインスコアを用いて 2 つの独立した解析を行い、それぞれの時点のベースラインからの変化量とともに示した。1 つ目の解析では、二重盲検期治療期と非盲検継続投与期治療期の両方の来院を含め、無作為化前 1 日目に収集した 5-D Itch Scale 合計スコアをベースラインとした。2 つ目の解析では、非盲検継続投与期治療期の来院日のみを対象とし、二重盲検期治療期の最後の 5-D Itch Scale 合計スコアをベースラインとした。 上記の 2 つの異なるベースラインからの変化量には、別々のモデルを用いた。無構造共分散行列を用いて被験者内誤差をモデル化した。モデルが収束しなかった場合は、代わりに複合対称共分散行列を用いることとした。Kenward-Roger 近似を用いて分母自由度を推定した。欠測値は補完しなかった。データがランダムに欠測していると仮定すると、上記の MMRM から算出した推定値に偏りはなかった。 各時点の測定値及びベースラインからの変化量について、標準的な要約統計量、最小二乗平均値、標準誤差、95%信頼区間（CI）を算出し、プロットも作成した。 5-D Itch Scale 合計スコアに対する上記の解析をドメインスコアごとに実施した。 別の解析として、それぞれのベースラインに対して 5 点以上の改善が認められた被験者数と割合を、来院ごと及び投与群ごとに算出した。 3. 安全性解析 安全性解析は、カテゴリ変数に対する被験者数と割合の記述的要約及び連続変数に対する要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を示した。すべての安全性評価項目を、投与群別、投与群の統合及び必要に応じて来院ごとに要約した。さらに、すべての安全性のデータを被験者ごとの一覧表に示した。

2.7.6.22.2 試験結果

2.7.6.22.2.1 被験者の内訳

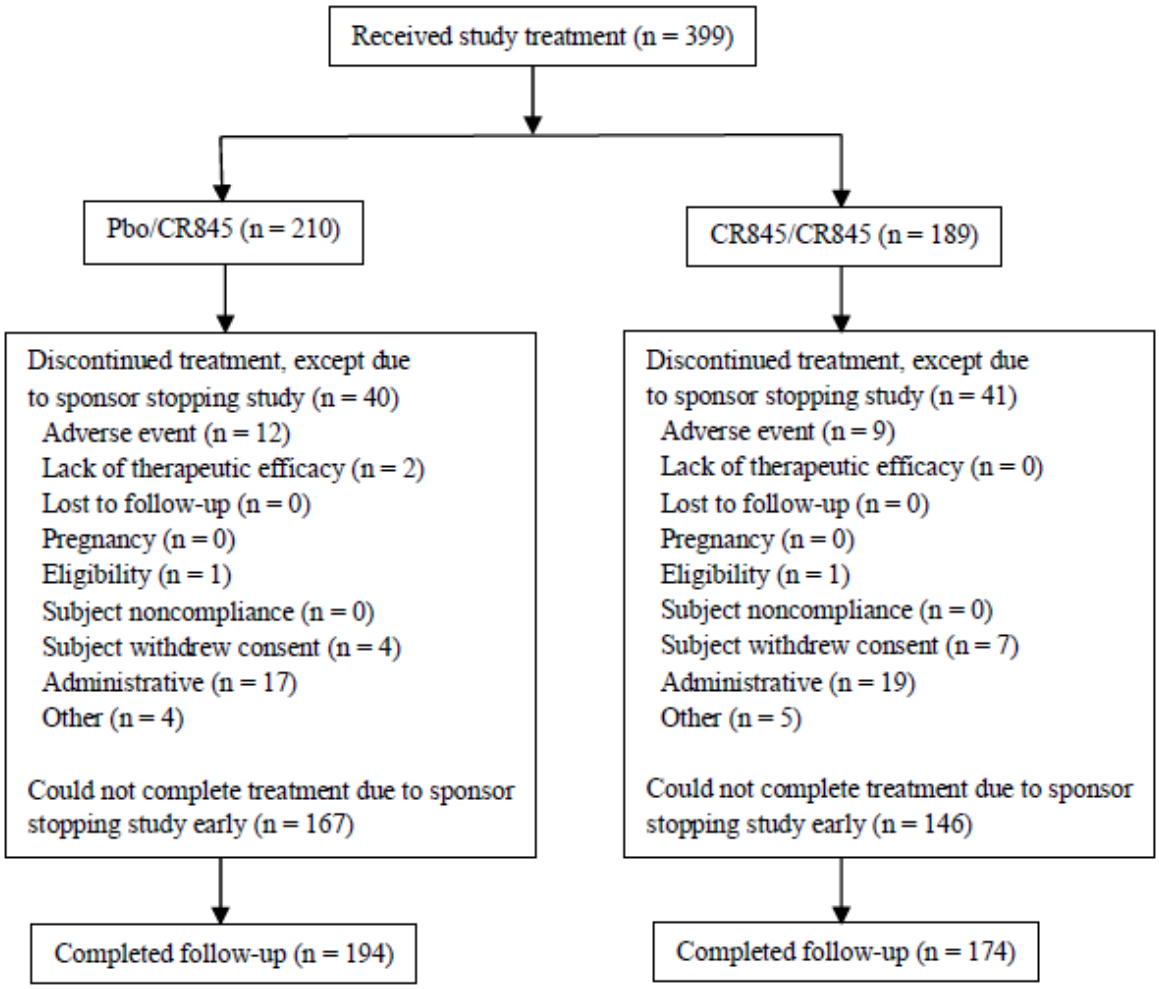
被験者の内訳を図 2.7.6.22.2.1- 1 及び表 2.7.6.22.2.1- 1 に示した。

二重盲検期治療期に割り付けられた 473 例のうち、非盲検継続投与期には 399 例（プラセボ群 210 例及び CR845 群 189 例）が移行した。

計 5 例（非盲検継続投与期で治療した 399 例の 1.3%）が非盲検継続投与期を完了した。81 例（20.3%）が非盲検継続投与期を中止した。非盲検継続投与期での主な中止理由（2%以上）は、管理上の理由（9.0%）、有害事象（5.3%）、同意撤回（2.8%）及びその他（2.3%）であった。なお、その他又は同意撤回による中止については、他の理由での中止でないことを調査した。非盲検継続投与期からの他の中止理由は、有効性の欠如（0.5%）及び適格性（0.5%）であった。試験治療中止に至った主な TEAE は、心停止、心肺停止（各 3 例、0.8%）、敗血症、腹壁損傷及び末期腎疾患（各 2 例、0.5%）であった。

治験依頼者の都合（安全性や効果不良によるものではない）により試験を早期に中止したため、上記の非盲検継続投与期の中止例に加え、313 例（78.4%）が非盲検継続投与期を完了できなかった。

図 2.7.6.22.2.1- 1　被験者の内訳



CR845/CR845 = subjects randomized to CR845 group during DB phase/received CR845 during OLE phase; DB = Double-blind; OLE = Open-label extension; Pbo/CR845 = subjects randomized to placebo group during DB phase/received CR845 during OLE phase

(Source: 5.3.5.2-4 Figure 2)

表 2.7.6.22.2.1- 1　被験者の内訳及び非盲検期からの中止理由

	Pbo/CR845	CR845/CR845	All Subjects
Number (%) of subjects treated in Open-label Phase	210 (100.0%)	189 (100.0%)	399 (100.0%)
Number (%) of subjects completed Open-label treatment	3 (1.4%)	2 (1.1%)	5 (1.3%)
Number (%) of subjects discontinued Open-label treatment (except due to sponsor stopping study)	40 (19.0%)	41 (21.7%)	81 (20.3%)
Adverse Event	12 (5.7%)	9 (4.8%)	21 (5.3%)
Lack of therapeutic efficacy	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Eligibility (inclusion/exclusion criteria)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Subject non-compliance	0	0	0
Subject withdrew consent	4 (1.9%)	7 (3.7%)	11 (2.8%)
Administrative	17 (8.1%)	19 (10.1%)	36 (9.0%)
Other	4 (1.9%)	5 (2.6%)	9 (2.3%)

表 2.7.6.22.2.1- 1　被験者の内訳及び非盲検期からの中止理由（続き）

	Pbo/CR845	CR845/CR845	All Subjects
Number (%) of subjects discontinued (ie, who could not complete) Open-label treatment due to sponsor stopping study early	167 (79.5%)	146 (77.2%)	313 (78.4%)
Number (%) of subjects completed the Follow-up Visit	194 (92.4%)	174 (92.1%)	368 (92.2%)

pbo = placebo

Note: Percentages were calculated using number of subjects who received Open-label study drug in the Open-label treatment period as the denominator.

Note: Subject [redacted] had an adverse event resulting in study drug discontinuation on Day 85 of the study. This subject was recorded as completing the Double-blind Phase and discontinuing treatment in the Open-label Phase.

The associated adverse event was attributed to the Double-blind Phase.

(Source: 5.3.5.2-4 Table 4)

Open-label Safety Population には、非盲検継続投与期に 1 回以上治験薬を投与された 399 例を含めた。二重盲検期治療期に無作為に割り付けられた投与群は、プラセボ群 210 例及び CR845 群 189 例であった。二重盲検期治療期及び非盲検継続投与期に受けた治療順に基づき、投与群（プラセボ/CR845 群及び CR845/CR845 群）が割り当てられた。

2.7.6.22.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.22.2.2- 1 及び表 2.7.6.22.2.2- 2 に示した。Open-label Safety Population の 58.6%が男性であり、年齢の中央値（範囲、以下同様）は 60.0 歳（23～87 歳）であった。被験者の過半数の 207 例（51.9%）が 45 歳以上 65 歳未満であり、55 例（13.8%）は 75 歳以上であった。人種は白人（72.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（18.0%）が多く、民族は非ヒスパニック系/非ラテン系（69.9%）が多かった。また、地域は US（58.1%）及び東ヨーロッパ（25.8%）が多かった。ドライウェイトの中央値は 77.5 kg（42.0～133.0 kg）であった。

Open-label Safety Population 339 例の人口統計学的特性は、Double-blind Safety Population 471 例と同様であり、被験者の恣意的な選択はなかった。

全被験者の慢性腎臓病関連そう痒症（CKD-aP: chronic kidney disease-associated pruritus）罹病期間の中央値は 2.31 年（0.0～23.2 年）、WI-NRS スコアのベースラインの中央値は 7.00（4.5～10.0）であった。試験開始時には、被験者の 35.1%が抗そう痒薬を使用していた。

全被験者の慢性腎臓病（CKD: chronic kidney disease）と ESRD の罹病期間の中央値は、それぞれ 7.55 年（0.3～48.3 年）と 4.02 年（0.3～30.2 年）であった。血液透析歴の中央値は 3.82 年（0.3～30.2 年）であった。CKD の一般的な病因（20%以上）は、高血圧（49.9%）及び糖尿病（47.4%）であったが、複数の病因が報告された被験者もいた。

Open-label Safety Population 339 例のベースラインの疾患特性は、Double-blind Safety Population 471 例と同様であり、明らかな被験者の恣意的な選択はなかった。

表 2.7.6.22.2.2- 1　人口統計学的特性（Open-label Safety Population）

	Pbo/CR845 (N = 210)	CR845/CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 399)
Age (years)			
n	210	189	399
Mean	59.4	59.7	59.5
SD	13.13	12.88	12.99
Median	59.5	61.0	60.0
Range (Min, Max)	(24, 85)	(23, 87)	(23, 87)
Age group - n (%)			
<45	26 (12.4%)	22 (11.6%)	48 (12.0%)
≥45 - <65	112 (53.3%)	95 (50.3%)	207 (51.9%)
≥65 - <75	43 (20.5%)	46 (24.3%)	89 (22.3%)
≥75	29 (13.8%)	26 (13.8%)	55 (13.8%)
Sex - n (%)			
Female	86 (41.0%)	79 (41.8%)	165 (41.4%)
Male	124 (59.0%)	110 (58.2%)	234 (58.6%)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	56 (26.7%)	58 (30.7%)	114 (28.6%)
Not Hispanic or Latino	152 (72.4%)	127 (67.2%)	279 (69.9%)
Unknown	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
Not Reported	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.0%)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Asian	16 (7.6%)	9 (4.8%)	25 (6.3%)
Black or African American	33 (15.7%)	39 (20.6%)	72 (18.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (1.4%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
White	153 (72.9%)	135 (71.4%)	288 (72.2%)
Other	4 (1.9%)	4 (2.1%)	8 (2.0%)
Country - n (%)			
AUS	11 (5.2%)	10 (5.3%)	21 (5.3%)
CAN	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
CZE	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
DEU	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.0%)
GBR	12 (5.7%)	4 (2.1%)	16 (4.0%)
HUN	24 (11.4%)	15 (7.9%)	39 (9.8%)
KOR	10 (4.8%)	6 (3.2%)	16 (4.0%)
NZL	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
POL	31 (14.8%)	30 (15.9%)	61 (15.3%)
TWN	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
USA	115 (54.8%)	117 (61.9%)	232 (58.1%)
Region - n (%)			
USA	115 (54.8%)	117 (61.9%)	232 (58.1%)
Asia	11 (5.2%)	7 (3.7%)	18 (4.5%)
Eastern Europe	57 (27.1%)	46 (24.3%)	103 (25.8%)
Western Europe/European Origin	27 (12.9%)	19 (10.1%)	46 (11.5%)
Prescription dry body weight (kg)			
n	210	189	399
Mean	79.67	81.75	80.66
SD	19.227	20.326	19.757
Median	77.00	78.00	77.50
Range (Min, Max)	(44.0, 133.0)	(42.0, 130.0)	(42.0, 133.0)

AUS = Australia; CAN = Canada; CZE = Czech Republic; DEU = Germany; GBR = Great Britain; HUN = Hungary; KOR = Korea; max = maximum; min = minimum; NZL = New Zealand; POL = Poland; SD = standard deviation; TWN = Taiwan; USA = United States

Note: Percentages were based on the number of subjects in each group and noted parenthetically.

(Source: 5.3.5.2-4 Table 14.1.2)

表 2.7.6.22.2.2- 2 疾患特性のベースライン（Open-label Safety Population）

	Pbo/CR845 (N = 210)	CR845/CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 399)
Baseline Worst Itching NRS			
n	210	189	399
Mean	7.07	7.24	7.15
SD	1.352	1.396	1.374
Median	7.00	7.25	7.00
Range (Min, Max)	(4.8, 10.0)	(4.5, 10.0)	(4.5, 10.0)
Baseline anti-itch medication use? [1] - n (%)			
Yes	75 (35.7%)	65 (34.4%)	140 (35.1%)
No	135 (64.3%)	124 (65.6%)	259 (64.9%)
Specific medical conditions? [1] - n (%)			
Yes	35 (16.7%)	30 (15.9%)	65 (16.3%)
No	175 (83.3%)	159 (84.1%)	334 (83.7%)
Duration of pruritus (years)			
n	210	189	399
Mean	3.31	2.92	3.13
SD	3.258	2.837	3.068
Median	2.55	1.92	2.31
Range (Min, Max)	(0.0, 23.2)	(0.1, 17.3)	(0.0, 23.2)
Years since diagnosis of ESRD			
n	210	189	399
Mean	5.61	5.19	5.41
SD	4.668	4.848	4.752
Median	4.05	3.78	4.02
Range (Min, Max)	(0.3, 27.9)	(0.3, 30.2)	(0.3, 30.2)
Years since diagnosis of CKD			
n	206	188	394
Mean	10.04	9.29	9.68
SD	7.254	7.949	7.593
Median	8.36	6.84	7.55
Range (Min, Max)	(0.6, 48.3)	(0.3, 46.3)	(0.3, 48.3)
Years on chronic hemodialysis			
n	210	189	399
Mean	5.23	4.82	5.03
SD	4.488	4.797	4.635
Median	3.99	3.57	3.82
Range (Min, Max)	(0.3, 27.9)	(0.3, 30.2)	(0.3, 30.2)

表 2.7.6.22.2.2- 2　疾患特性のベースライン（Open-label Safety Population）（続き）

	Pbo/CR845 (N = 210)	CR845/CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 399)
Etiology of Chronic Kidney Disease [2] - n (%)			
Hypertension	99 (47.1%)	100 (52.9%)	199 (49.9%)
Diabetes	96 (45.7%)	93 (49.2%)	189 (47.4%)
Other	26 (12.4%)	21 (11.1%)	47 (11.8%)
Cystic	15 (7.1%)	14 (7.4%)	29 (7.3%)
Glomerulonephritis	17 (8.1%)	12 (6.3%)	29 (7.3%)
Unknown	13 (6.2%)	7 (3.7%)	20 (5.0%)
Hereditary	5 (2.4%)	12 (6.3%)	17 (4.3%)
Urologic	8 (3.8%)	5 (2.6%)	13 (3.3%)
Nephrotic Syndrome	6 (2.9%)	3 (1.6%)	9 (2.3%)
Large Vessel Disease	3 (1.4%)	4 (2.1%)	7 (1.8%)
Vasculitis	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (1.0%)
Pyelonephritis	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
Congenital	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
Interstitial Nephritis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Neoplasms	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
Tumors	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Dialysis Type			
Haemofiltration	0	0	0
Haemodialysis	177 (84.3%)	177 (93.7%)	354 (88.7%)
Haemodiafiltration	33 (15.7%)	12 (6.3%)	45 (11.3%)
Haemodialysis and haemodiafiltration	0	0	0
Haemofiltration and haemodialysis	0	0	0
Haemofiltration and haemodiafiltration	0	0	0

CKD = chronic kidney disease; ESRD = end-stage renal disease; max = maximum; min = minimum; NRS = Numerical Rating Scale; pbo = placebo; SD = standard deviation

[1] Observed stratum values.

[2] More than 1 item may have been checked.

(Source: 5.3.5.2-4 Table 14.1.3)

2.7.6.22.2.3 有効性

二重盲検期治療期及び非盲検継続投与期の規定来院時における 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.22.2.3- 1 及び図 2.7.6.22.2.3- 1 に示した。5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインの平均値±標準偏差は、プラセボ群及び CR845 群でそれぞれ 16.1±3.33 及び 16.8±3.59 であり、両投与群で同程度であった。二重盲検期治療期間終了時（二重盲検期治療期 12 週時）の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-3.9±0.33 に対し CR845 群-5.3±0.35 で大きく改善し、プラセボ群と比較して CR845 群で QOL が良好であった。非盲検継続投与期 4 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ/CR845 群及び CR845/CR845 群でそれぞれ-6.3±0.32 及び-5.7±0.35 であり、プラセボ/CR845 群は CR845/CR845 群よりわずかに変化量が大きかった。CR845/CR845 群は、二重盲検期治療期終了時に認められた 5-D Itch Scale 合計スコアの改善を非盲検継続投与期間中も維持し、試験期間を通じて経時的に改善した。本試験は治験依頼者により、安全性又は有効性の欠如以外の理由で早期に中止された。そのため、52 週間の治療を完了した被験者は少数

（n=5）であり、得られた意義のある結論は限定的であった。したがって、36 週時までの結果（n=52）について考察することとした。36 週時までの長期投与期間中、被験者の総数は各時点で減少し、2 例の被験者が有効性の欠如により中止した。5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量は、両投与群ともに非盲検継続投与期 4 週時から残りの期間を通じて維持され、長期投与を通してさらに 0.4～1.3 低下した。36 週時のベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ/CR845 群及び CR845/CR845 群で、それぞれ-6.7±0.60 及び-7.0±0.68 であった。

5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合を図 2.7.6.22.2.3- 2 に示した。二重盲検期治療期間中、5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は、各規定来院時でプラセボ群と比較して CR845 群で高かった。二重盲検期治療期 12 週時では、プラセボ群及び CR845 群で、それぞれ 40.1%及び 52.4%であった。非盲検継続投与期 4 週時、プラセボ/CR845 群における 5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は 59.5%であり、二重盲検期治療期 12 週時の 40.1%から約 20%増加した。また、CR845/CR845 群における 5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は、二重盲検期治療期 12 週時の 52.4%から 56.3%に増加した。両投与群で、5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は、非盲検継続投与期間を通して 56%以上を維持した。この割合は、プラセボ/CR845 群では非盲検継続投与期 24 週時に、CR845/CR845 群では非盲検継続投与期 36 週時に最大に達し、それぞれ 76.3%及び 81.8%であった。

5-D Itch Scale の個々のドメインについて同様に解析した結果、二重盲検期治療期及び非盲検継続投与期の 5-D Itch Scale 合計スコアと同様の傾向を示した。二重盲検期間中のベースラインからの各ドメインの変化量は、プラセボ群と比較して CR845 群で大きく、プラセボ群は非盲検継続投与期治療期間への移行後に CR845 群と同様のベースラインからの変化を示した。

これらの統計解析の結果、5-D Itch Scale の改善で評価されたように、二重盲検期治療期 12 週時ではプラセボ群と比較して CR845 群で QOL が改善し、その改善は非盲検継続投与期 36 週時まで維持された。さらに、プラセボ/CR845 群では CR845 投与わずか 4 週後に、5-D Itch Scale 合計スコアが CR845/CR845 群と同程度に改善した。

表 2.7.6.22.2.3- 1　二重盲検期治療期及び非盲検継続投与期の規定来院時における 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM）- No Imputation（Population: Open-label Safety）

	Pbo/CR845 (N=210)		CR845/CR845 (N=189)	
	Value	Change From Baseline	Value	Change From Baseline
Baseline				
n	210		186	
Mean (SD)	16.1 (3.33)		16.8 (3.59)	
Median	16.0		17.0	
Range (min, max)	(7, 24)		(7, 25)	
Double-blind end of Week 4				
n	204	204	185	182
Mean (SD)	13.8 (3.79)	-2.3 (3.68)	12.9 (3.95)	-3.9 (3.63)
Median	13.0	-2.0	13.0	-4.0
Range (min, max)	(5, 25)	(-12, 9)	(5, 23)	(-14, 4)
LS mean (SE)	13.6 (0.31)	-2.9 (0.31)	12.3 (0.33)	-4.2 (0.33)
95% CI	(13.0, 14.2)	(-3.5, -2.3)	(11.6, 12.9)	(-4.9, -3.6)
Double-blind end of Week 12				
n	207	207	188	185
Mean (SD)	12.7 (4.01)	-3.4 (3.94)	11.8 (4.33)	-5.0 (4.40)
Median	12.0	-3.0	11.0	-5.0
Range (min, max)	(5, 23)	(-14, 8)	(5, 23)	(-19, 6)
LS mean (SE)	12.6 (0.33)	-3.9 (0.33)	11.2 (0.35)	-5.3 (0.35)
95% CI	(11.9, 13.2)	(-4.6, -3.3)	(10.5, 11.9)	(-6.0, -4.6)
Open-label end of Week 4				
n	200	200	170	167
Mean (SD)	10.4 (3.73)	-5.8 (4.23)	11.3 (4.03)	-5.3 (4.15)
Median	10.0	-6.0	11.0	-6.0
Range (min, max)	(5, 25)	(-17, 4)	(5, 24)	(-16, 6)
LS mean (SE)	10.2 (0.32)	-6.3 (0.32)	10.8 (0.35)	-5.7 (0.35)
95% CI	(9.5, 10.8)	(-7.0, -5.7)	(10.1, 11.5)	(-6.4, -5.0)
Open-label end of Week 36				
n	30	30	23	22
Mean (SD)	9.9 (3.44)	-7.0 (4.36)	9.1 (2.70)	-7.2 (3.39)
Median	10.0	-7.5	8.0	-7.0
Range (min, max)	(5, 19)	(-15, 1)	(5, 16)	(-17, -1)
LS mean (SE)	9.7 (0.60)	-6.7 (0.60)	9.5 (0.68)	-7.0 (0.68)
95% CI	(8.6, 10.9)	(-7.9, -5.5)	(8.2, 10.9)	(-8.3, -5.6)

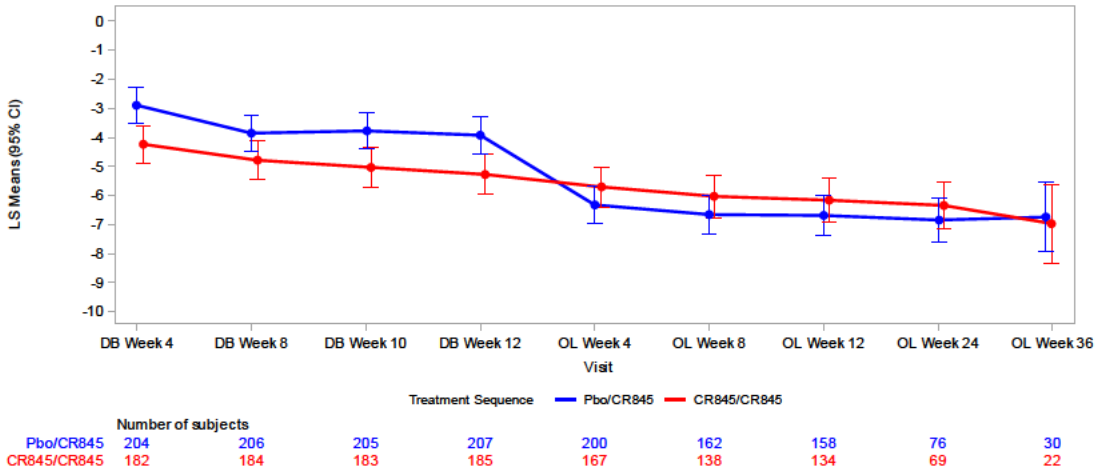
CI = confidence interval; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; pbo = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error

Note: Least square means, SEs, and CIs were based on a mixed model repeated measures analysis with effects for treatment sequence, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, region, and randomization stratification variables. The model was fit using an unstructured covariance structure. End of Week 52 data was excluded from the model due to small cell size.

Note:　Baseline was the last assessment prior to the start of Double-blind treatment.

(Source: 5.3.5.1-7 Table14.2.1)

図 2.7.6.22.2.3- 1　二重盲検期治療期及び非盲検継続投与期の規定来院時における 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量（Population: Open label Safety）



DB = double-blind; CI = confidence interval; LS = least squares; OL = open-label; Pbo = placebo; SE = standard error

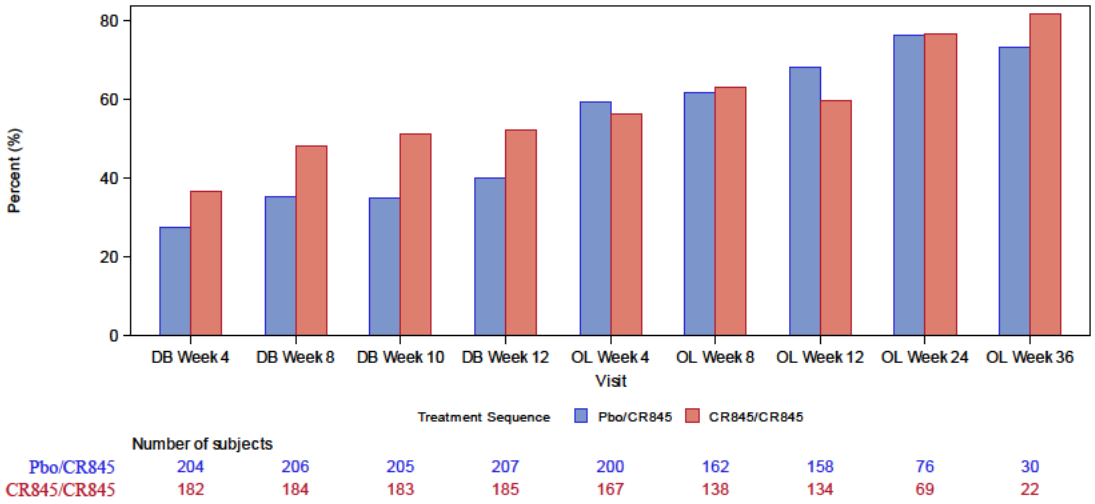
Note: The number of subjects with non-missing values at each visit were displayed. Subjects with missing baseline values were excluded.

Note: Least square means, SEs, and CIs were based on a mixed model repeated measures analysis with effects for treatment sequence, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, region, and randomization stratification variables. The model was fit using an unstructured covariance structure. End of Week 52 data was excluded from the model due to small cell size.

Note: Baseline was the last assessment prior to the start of Double-blind treatment.

(Source: 5.3.5.1-7 Figure14.2.1)

図 2.7.6.22.2.3- 2　5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合（Population: Open-label Safety）



Number of subjects									
Pbo/CR845	204	206	205	207	200	162	158	76	30
CR845/CR845	182	184	183	185	167	138	134	69	22

DB = Double-blind; OL = Open-label; pbo = placebo

Note:　The number of subjects with non-missing values at each visit were displayed.　Subjects with missing baseline values were excluded.

Note:　End of Week 52 results were excluded due to the small number of subjects with non-missing data.

Note:　Baseline was the last assessment prior to the start of Double-blind treatment.

(Source: 5.3.5.1-7 Figure14.2.13)

2.7.6.22.2.4 安全性

非盲検継続投与期の有害事象の要約を表 2.7.6.22.2.4- 1 に示した。399 例中 256 例(64.2%)で 1255 件の TEAE が認められた。主な TEAE の PT(発現割合が 5%以上)は、転倒(8.3%)、肺炎（6.5%）、下痢（6.3%）及び低血圧（5.5%）であった（表 2.7.6.22.2.4- 2）。これらの TEAE の継続期間に特記すべき傾向は認められなかった。特定の良く認められる TEAE 及び特に注目すべき TEAE の最初の発症までの期間の中央値は、治療開始日から約 2 ヵ月又はそれ以上であり、継続期間の中央値は短かった（5 日以内）。

TEAE が認められた 256 例（64.2%）のうち、最大の程度は軽度 63 例（Open-label Safety Population の 15.8%）、中等度 120 例（30.1%）、高度 73 例（18.3%）であった。8 例（2.0%）に認められた 10 件の TEAE は、治験薬との因果関係はありと判定された。

特に注目すべき TEAE は 57 例（14.3%）で 72 件認められた。主な特に注目すべき TEAE の PT（発現割合が 2%以上）は、転倒（8.3%）及び浮動性めまい（3.5%）であった。33 例で転倒が認められたが、浮動性めまいを併発していたのは 1 例のみであった。1 例で失神及び転倒を併発していたが、その失神は低血圧と関連していた。特に注目すべき TEAE の継続期間は長くなく（最も多かった特に注目すべき TEAE の継続期間の中央値は約 1.0~3.0 日間）、いずれも試験期間中の特定の期間（二重盲検期治療期又は非盲検継続投与期）で発現割合が高い傾向は認められなかった。

試験治療下で 15 例（全例の 3.8%）の死亡が認められた。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡に至った TEAE の発現率は 95.7 件/1000 人・年であり、USRDS の 2019 年報告書に記載されている血液透析患者の死亡の発現率である 167 件/1000 人・年の範囲内であった。主な死亡に至った TEAE の SOC は、心臓障害（発現率 38.3 件/1000 人・年）、感染症および寄生虫症（発現率 31.9 件/1000 人・年）であった。主な死亡に至った TEAE は、心停止/心肺停止及び敗血症/敗血症性ショックであった。

重篤な TEAE は 130 例（32.6%）で 327 件認められたが、いずれも治療薬との因果関係はなしと判定された。最も多かった重篤な TEAE の SOC は、感染症および寄生虫症（54 例、13.5%）であり、他の SOC は全例の 10%を超える頻度で報告されたものはなかった。主な重篤な TEAE の PT は（10 例以上で発現）、肺炎（22 例、5.5%）、敗血症（14 例、3.5%）及び胸痛（10 例、2.5%）であった。

非盲検継続投与期治療期中に治験薬の投与中止に至った TEAE は 20 例（5.0%）に 28 件認められた。主な治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は、心臓障害（5 例、1.3%）であり、発現割合が 2%以上の PT はなかった。1 例に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、治験薬との因果関係はありと判定された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。本治験期間中に、臨床検査値及びバイタルサインで認められた変化は、被験者の基礎疾患の性質及び追跡期間が長いことを考慮すると、予測されうるものである。治験終了時の来院時に、AST 及び ALT が基準値上限の 3 倍を超え、ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた症例が 1 例認められた。本症例は、肺炎及び下部消化管出血のために入院し、肝不全を含む多臓器不全に続発する心不全の増悪を発現し、肝機能検査値が上昇した。治験責任医師は、肝機能検査値の上昇は、治験薬との関連性があるとは判断しなかった。

血液透析を受けている CKD-aP 患者に CR845 を 52 週間長期投与したときの忍容性及び安全性はおおむね良好であった。また、二重盲検期間で認められた安全性プロファイルと一致していたことが示された。

表 2.7.6.22.2.4- 1　投与群ごとの非盲検継続投与期の TEAE の要約（Open-label Safety Population）

	Pbo/CR845 (N = 210)	CR845/CR845 (N = 189)	All Subjects (N = 399)
Number of TEAEs reported	705	550	1255
Number (%) of subjects with any TEAE reported	139 (66.2%)	117 (61.9%)	256 (64.2%)
Number of serious TEAEs reported	187	140	327
Number (%) of subjects with any serious TEAE reported	69 (32.9%)	61 (32.3%)	130 (32.6%)
Number (%) of deaths	8 (3.8%)	7 (3.7%)	15 (3.8%)
Number (%) of treatment-emergent deaths	8 (3.8%)	7 (3.7%)	15 (3.8%)
Number of treatment-related TEAEs reported	9	1	10
Number (%) of subjects with any treatment-related TEAE reported	7 (3.3%)	1 (0.5%)	8 (2.0%)
Number of treatment-related serious TEAEs reported	0	0	0
Number (%) of subjects with any treatment-related serious TEAE reported	0	0	0
Number of severe TEAEs reported	101	82	183
Number (%) of subjects with severe TEAEs reported	39 (18.6%)	34 (18.0%)	73 (18.3%)
Number of TEAEs resulting in study drug discontinuation reported	17	11	28
Number (%) of subjects with TEAEs resulting in study drug discontinuation	12 (5.7%)	8 (4.2%)	20 (5.0%)
Number of TEAEs resulting in study drug interruption reported	33	48	81
Number (%) of subjects with TEAEs resulting in drug interruption	17 (8.1%)	18 (9.5%)	35 (8.8%)
Number of TEAEs of special interest reported	38	34	72
Number (%) of subjects with TEAEs of special interest reported	32 (15.2%)	25 (13.2%)	57 (14.3%)

pbo = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Percentages were based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population analyzed. Subjects who experienced 1 or more TEAEs were counted once in the rows for the number of subjects.

Note: Treatment-emergent adverse event was defined as an adverse event with a start date on/after the date of the first dose of study treatment in the Open-label treatment period up to study Follow-up visit or Early Termination visit (or 7 days after the last dose if no Follow-up or Early Termination visit was conducted).

Note: Subject [redacted] had an adverse event resulting in study drug discontinuation on Day 85 of the study. This subject was recorded as completing the Double-blind Phase and discontinuing treatment in the Open-label Phase. The associated adverse event was attributed to the Double-blind Phase.

(Source: 5.3.5.2-4 Table 14.3.1.1.1)

表 2.7.6.22.2.4- 2　非盲検継続投与期での発現割合が 5%以上の TEAE の発現状況（Open-label Safety Population）

Preferred Term	Pbo/CR845 (N = 210) n (%)	CR845/CR845 (N = 189) n (%)	All Subjects (N = 399) n (%)
Number of subjects with an event	139 (66.2%)	117 (61.9%)	256 (64.2%)
転倒	16 (7.6%)	17 (9.0%)	33 (8.3%)
肺炎	13 (6.2%)	13 (6.9%)	26 (6.5%)
下痢	15 (7.1%)	10 (5.3%)	25 (6.3%)
低血圧	12 (5.7%)	10 (5.3%)	22 (5.5%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; pbo = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 20.1. A subject was counted only once for each system organ class or preferred term if he/she had multiple events of the same system organ class or preferred term.

(Source: 5.3.5.2-4 Table 14.3.1.8)

2.7.6.22.3 結論

中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を 1 週間に 3 回、毎回の血液透析後に投与したときの有効性及び安全性を検討するため、CR845-CLIN3103 試験を実施した。本試験は二重盲検期及び非盲検継続投与期で構成された。非盲検継続投与期は、本試験の 12 週間の二重盲検期治療期間を完了した被験者を対象に、CR845 0.5 μg/kg を長期間（最長 52 週間）、毎回透析後（通常週 3 回）に静脈内投与した際の安全性を評価するために計画された。また、かゆみとその影響を評価する多面的な PRO 質問票を使用し、長期投与時の治療効果の維持を評価した。

二重盲検期治療期間における 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量では、二重盲検期の投与開始後の最初の評価で、プラセボ群と比較して CR845 群で、5-D Itch Scale 合計スコアを大きく改善した。

プラセボ/CR845 群では、非盲検継続投与期の投与開始後の最初の評価時に 5-D Itch Scale 合計スコアが CR845/CR845 群と同程度までに改善した。この 5-D Itch Scale スコアの改善は、非盲検継続投与期間の 36 週時まで両投与群で維持され、長期治療を通して 5-D Itch Scale 合計スコアがプラセボ/CR845 及び CR845/CR845 でそれぞれさらに 0.4 及び 1.3 改善した。非盲検継続投与期 36 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ/CR845（n=30）-6.7±0.60 及び CR845/CR845 群（n=22）-7.0±0.68 であった。二重盲検期治療期間中、5-D Itch Scale 合計スコアが臨床的に意味のある閾値である 5 以上ベースラインから改善した被験者の割合は、規定された各来院時でプラセボ群と比較して CR845 群で高かった。二重盲検期 12 週時の 5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群 40.1%及び CR845 群 52.4%であった。非盲検継続投与期 4 週時の、5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は、プラセボ/CR845 群 59.5%及び CR845/CR845 群 56.3%であり、同程度であった。

非盲検継続投与期治療期間を通じて両投与群とも、5-D Itch Scale 合計スコアがベースラインから 5 以上改善した被験者の割合は 56%以上を維持し、この割合は、プラセボ/CR845 群では非盲検継続投与期 24 週時に、CR845/CR845 群では非盲検継続投与期 36 週時に最大に達し、それぞれ 76.3%及び 81.8%であった。個々の 5-D Itch Scale のドメインについて同じ解析を実施した結果、二重盲検期及び非盲検継続投与期の規定された来院時における 5-D Itch Scale 合計スコアと同様の傾向を示した。

CR845 による長期の治療（最長 52 週間）は、許容可能な安全性プロファイルを示した。試験中、399 例中 256 例（64.2%）で 1255 件の TEAE が認められた。主な TEAE の PT（発現割合が 5%以上）は、転倒（8.3%）、肺炎（6.5%）、下痢（6.3%）及び低血圧（5.5%）であった。

TEAE が認められた 256 例のうち、大多数の事象の程度は軽度又は中等度であり、高度は 73 例（18.3%）に認められた。特に注目すべき TEAE は 57 例（14.3%）に認められ、主な PT は転倒及び浮動性めまいであった。なお、転倒が認められた 1 例では、浮動性めまいも併発していた。本試験での転倒の発現率は 242.6 件/1000 人・年であり、血液透析患者で報告されている転倒の発現割合である、250 件/1000 人・年[1]から 1180~1600 件/1000 人・年[2]の値と一致している。転倒は、維持血液透析を受けている末期腎不全（ESRD）患者の 25%以上で毎年起こる可能性があり、QOL、機能的自立、罹病率、医療利用及び死亡率に影響を与える。血液透析患者では、多剤併用療法や糖尿病の合併症（神経障害、サルコペニア、体位性低血圧）などの多くの理由により転倒しやすい。

特に注目すべき TEAE の継続期間は長くなく（最も多かった特に注目すべき TEAE の継続期間の中央値は約 1.0~3.0 日間）、いずれも試験期間中の特定の期間（二重盲検期治療期又は非盲検継続投与期）で発現割合が高い傾向は認められなかった。

試験治療下で 15 例（全例の 3.8%）の死亡が認められた。最も多かった死因は心疾患であり、これは血液透析患者における主な死因である。主な死亡に至った TEAE は、心停止/心肺停止及び敗血症/敗血症性ショックであった。死亡に至った TEAE の発現率は 95.7 件/1000 人・年であった。いずれの死亡も治験薬との因果関係はなしと判定された。血液透析を受けている CKD 患者の死亡の 40~50%は、心血管疾患に起因する[3]。米国の血液透析患者の死亡の主因は心臓性イベントであり、発現率は 70～105 件/1000 人・年と報告されている[3,4,5]。

また、致死的イベントの最も多い理由は心停止であり、次いで敗血症であった。

---

[1] Kutner NG, Zhang R, Huang Y, et al. Falls among hemodialysis patients: potential opportunities for prevention? Clin Kidney J. 2014; 0: 1-7.

[2] López-Soto PJ, De Giorgi A, Senno E, et al. Renal disease and accidental falls: a review of published evidence. BMC Nephrology. 2015; 16:176.

[3] USRDS. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf.

[4] David W. Johnson, Hannah Dent, Carmel M, et al. HawleyAssociation of Dialysis Modality and Cardiovascular Mortality in Incident Dialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009: 1620‑28.

[5] Brian D. Bradbury, Rachel B. Fissell, Justin M, et al. Predictors of Early Mortality among Incident US Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin J Am Soc Nephrol. 2007, 89‑99.

重篤な TEAE は 130 例（32.6%）で 327 件認められた。ほとんどの重篤な TEAE は感染症および寄生虫症（54 例、13.5%）によるものであり、発現割合が 10%を超える SOC はなかった。これは、米国の血液透析集団で何らかの感染による入院が多く報告された USRDS のデータと非常に一致しており、ESRD 患者の入院診断で最も多かったのは敗血症であった[1]。重篤な TEAE 及び死亡の発現割合は、臨床的に問題となる合併症を有する感受性の高い患者集団を反映している。CKD-aP 患者のかゆみやひっかきは、皮膚の機械的損傷をもたらし、感染症（例、蜂巣炎、敗血症、菌血症、透析アクセスの感染など）のリスクを増大させることがある。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 20 例（5.0%）に 28 件認められた。主な治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は、心臓障害（5 例、1.3%）であり、発現割合が 2%以上の PT はなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、安全性上の懸念は認められなかった。AST 及び ALT が基準値上限の 3 倍超、ビリルビンが基準値上限の 2 倍超を伴う多臓器不全が 1 例で認められたが、治験責任医師は肝機能検査値の上昇と治験薬との因果関係はなしと判定した。臨床検査成績の変化は、血液透析患者集団で予測された変化と一致していた。

二重盲検期治療期中に認められた CR845 投与によるかゆみ関連 QOL の改善は、長期使用中も維持されていた（52 週間までの投与である非盲検治療期間終了以前に蓄積されたデータに基づく）。また、試験集団における安全性プロファイルは、12 週間の二重盲検期治療期で認められたプロファイルと一致し、血液透析患者集団での疾患進行によるものと予測される経時的な有害事象とも一致していた。有害事象の性質及び発現割合は、CKD-aP 患者で報告された罹病率及び死亡率と非常に一致しており、最長 52 週間までの投与期間中に、予期せぬ安全性シグナルは認められなかった。

[1] USRDS. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf.