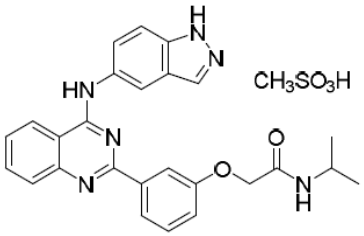
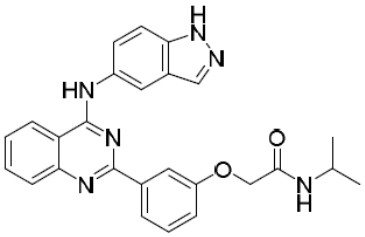
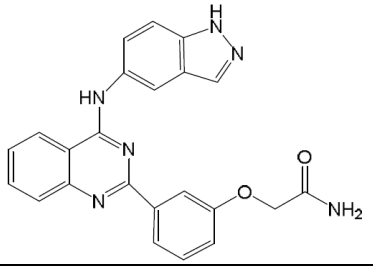
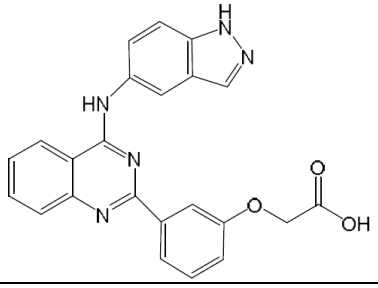
目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 製剤間のブリッジング 4
2.7.1.1.3 Biopharmaceutics Classification System（BCS） 4
2.7.1.1.4 溶出性 5
2.7.1.1.4.1 *In vitro* 溶出試験 5
2.7.1.1.5 分析法 7
2.7.1.1.5.1 ヒト血漿中ベルモスジル濃度分析法 7
2.7.1.1.5.2 ヒト血漿中 M1 濃度分析法 7
2.7.1.1.5.3 ヒト血漿中 M2 濃度分析法 8
2.7.1.1.5.4 検量線及び QC サンプル測定 8
2.7.1.2 個々の試験の要約 10
2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ（KD025-108 試験） 13
2.7.1.2.2 カプセル剤と錠剤の経口吸収性の比較（KD025-106 試験） 13
2.7.1.2.3 食事の影響 14
2.7.1.2.3.1 健康成人における食事の影響（国内）（ME3208-1 試験） 14
2.7.1.2.3.2 健康成人における食事の影響（海外）（KD025-105 試験） 15
2.7.1.2.3.3 健康成人における食事の影響（海外）（KD205-106 試験） 16
2.7.1.2.4 制酸剤（PPI）の影響（KD025-107 試験） 17
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.1.3.1 溶出性 19
2.7.1.3.2 ベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティ 19
2.7.1.3.3 カプセル剤と錠剤の経口吸収性の比較 19
2.7.1.3.4 薬物動態に及ぼす食事及び制酸剤の影響 19
2.7.1.4 付録 20

略語一覧

略語	省略しない用語	備考
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 h	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t last	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$、AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	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
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time the concentration quantified	0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
cGVHD	chronic graft versus host disease	慢性移植片対宿主病
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
ISR	incurred sample reanalysis	実サンプル再測定
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィ
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QC	quality control	品質管理
QD	quaque die	1 日 1 回
$t_{1/2}$	half life	半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UPLC	ultrahigh performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィ
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

化合物一覧

一般名又は略称	構造式	由来
ベルモスジルメシル酸塩		原薬
ベルモスジル		遊離体
M1		代謝物
M2		代謝物

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ベルモスジル錠 200 mg は、ベルモスジル 200 mg に相当するベルモスジルメシル酸塩を含有する錠剤であり、ベルモスジルカプセル 10 mg 及び 100 mg は、それぞれベルモスジル 10 mg 及び 100 mg に相当するベルモスジルメシル酸塩を含有するカプセル剤である。製剤開発の経緯を 2.7.1.1.1 項に、in vitro 溶出試験結果を 2.7.1.1.4 項に記載した。また、臨床試験での各種試料中のベルモスジル濃度を測定するために使用した分析法を 2.7.1.1.5 項に、ベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティ、製剤間の相対的バイオアベイラビリティ、経口吸収性に及ぼす食事の影響及び経口吸収性に及ぼす制酸剤の影響について、それぞれ 2.7.1.2.1 項、2.7.1.2.2 項、2.7.1.2.3 項及び 2.7.1.2.4 項に記載した。

ベルモスジル錠及びベルモスジルカプセルを用いた in vitro 溶出試験及びヒト血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度測定には、バリデートされた分析法を用いた。なお、以下の文章中における血漿中ベルモスジル濃度はベルモスジル遊離塩基として示す。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

ベルモスジルカプセルは[redacted]を不透明な黄色のゼラチンカプセルに充填した。その後、カプセル剤と同様に即放性製剤として設計した錠剤（ベルモスジル錠）を開発した。

2.7.1.1.2 製剤間のブリッジング

カプセル剤と錠剤間での経口吸収性の違いを検討するため、外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg 1 錠とベルモスジルカプセル 100 mg × 2 カプセル（合計 200 mg）を絶食下で経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した。カプセル剤に対する錠剤の薬物動態パラメータの幾何平均比は 1.19（C_{max}）及び 1.17～1.18（$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び AUC_{last}）であり、統計学的に有意差は認められず、類似していた。

2.7.1.1.3 Biopharmaceutics Classification System（BCS）

[redacted]の溶出試験液におけるベルモスジルメシル酸塩の溶解性とともに、経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティを検討した。ベルモスジルメシル酸塩の溶解性は[redacted]の試験液を除いて低く（表 2.7.1-1）、経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティが約 63.7%であった（KD025-108 試験）。これより、ICH-M9 Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン [1)] に基づき、[redacted]の化合物に分類された。

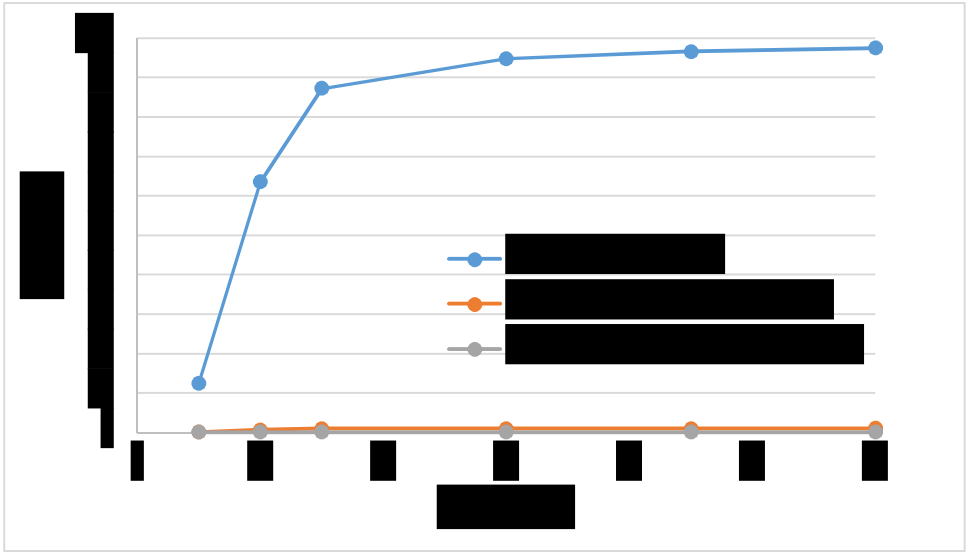
表 2.7.1-1 ベルモスジルメシル酸塩の各種溶出試験液への溶解度

Dissolution Media	Solubility (mg/mL)
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2.7.1.1.4 溶出性

2.7.1.1.4.1 *In vitro* 溶出試験

ベルモスジル錠 200 mg の [redacted] の試験液での溶出試験の結果を図 2.7.1-1 に示した。[redacted] 溶出が認められた。一方、[redacted] この結果は、ベルモスジルメシル酸塩の [redacted] であることからも妥当と考えられた。

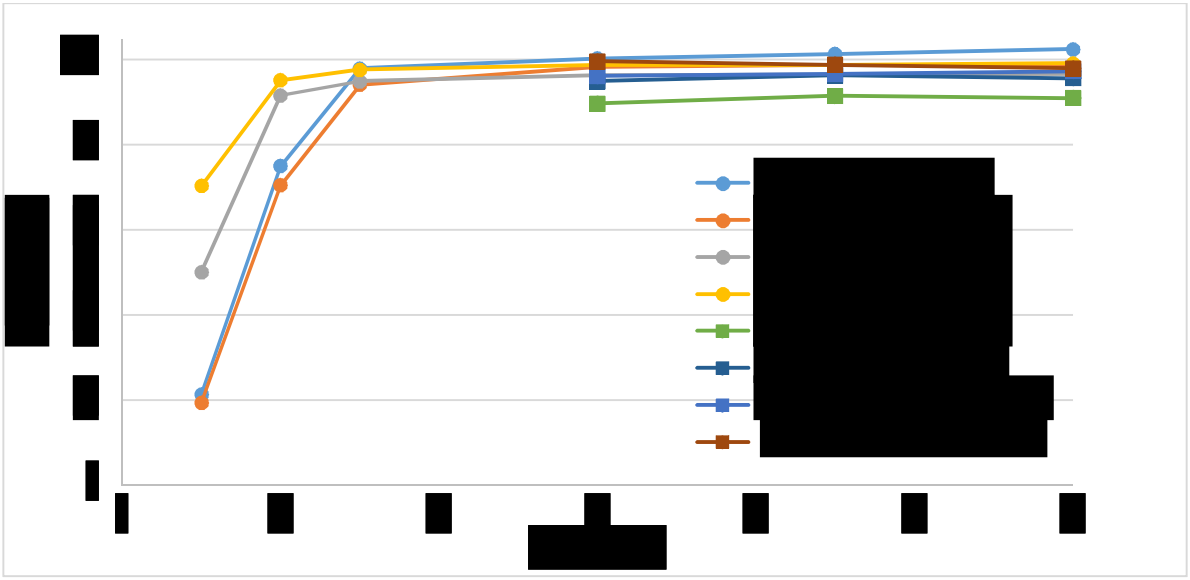


[redacted]

ベルモスジルメシル酸塩の溶解度の結果（表 2.7.1-1）から、ベルモスジルは [redacted] するため、[redacted] 試験条件として、カプセル剤の溶出試験の試験液は [redacted] また、錠剤の溶出試験の試験液は [redacted] を用いた。両製剤の溶出試験は、[redacted] で行った。詳細な溶出試験条件を表 2.7.1-2 に示した。

[redacted]

ベルモスジル錠 200 mg の[redacted]カプセル 100 mg の[redacted]及びカプセル 10 mg の[redacted]の溶出プロファイルを図 2.7.1-2 に示した。カプセル 10 mg 及び 100 mg は、[redacted]を示した。



[redacted]

なお、ベルモスジル錠 200mg の溶出性の規格は、表 2.7.1-3 の試験条件において、[redacted]を設定した。

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2.7.1.1.5 分析法

ヒト血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]によってバリデートされた 4 種類の分析法（[redacted]-602035、[redacted]-890001、8294315 及び S21994）を用いて測定した（表 2.7.1-4）。各バリデーションの結果を表 2.7.1-18 に示した。また、その報告書は 5.3.1.4 項に記載した。

2.7.1.1.5.1 ヒト血漿中ベルモスジル濃度分析法

抗凝固剤として K_3-EDTA（[redacted]-602035、[redacted]-890001 及び 8294315）又は EDTA-2K（S21994）を用いて分離したヒト血漿を除蛋白後、血漿中のベルモスジル濃度を高速液体クロマトグラフィ又はタンデム質量分析装置付き超高速液体クロマトグラフィ（LC-MS/MS、UPLC-MS/MS）で定量した。4 種類の分析法（[redacted]-602035、[redacted]-890001、8294315 及び S21994）はそれぞれ、バリデーション許容基準をすべて満たし、10～5000 ng/mL（[redacted]-602036 及び 8294315）、8.17～4090 ng/mL（8294315 補遺 3）、 8.26～4130 ng/mL（[redacted]-890001）又は 2.00～2000 ng/mL（S21994）の範囲で許容できる精度、真度、選択性及び安定性を示した。また、UPLC-MS/MS での抗凝固剤 EDTA-2K を用いたヒト血漿中ベルモスジル濃度測定のため、分析法移管を行った（213718[redacted]）。10～5000 ng/mL の範囲で許容できる精度、真度、選択性及び安定性を示した。

KD025-208 試験で採取した血漿サンプルは、1108 日間保管した（ただし、サンプルは複数のサブセットで分析されたため、個々のサンプルは採取から 567 日以内に分析した）。8294315 分析法では、以前は 161 日までの凍結保存安定性しか検証されていなかったため、より長い期間の凍結保存下におけるベルモスジル、M1 及び M2 の安定性を検証するために追加試験を行った（8294315 補遺 4）。この安定性試験の結果（表 2.7.1-18）、ヒト血漿試料中のベルモスジル、M1 及び M2 は、-60～-80℃ で最長 1502 日間安定であることが検証された。

2.7.1.1.5.2 ヒト血漿中 M1 濃度分析法

抗凝固剤として K_3-EDTA（[redacted]-602035、[redacted]-890001 及び 8294315）又は EDTA-2K（S21994）を用いて分離したヒト血漿中でマイナーな代謝物である M1（別名 SLx-3047、KD025m1）、ベルモスジル及び M2 に対するバリデーションも実施した。M1 測定用サンプルは除蛋白により前処理され、LC-MS/MS 又は UPLC-MS/MS で分析した。M1 の定量において、10～5000 ng/mL（[redacted]-602035 及び 8294315）、9.86～4930 ng/mL（[redacted]-890001）又は 1.00～1000 ng/mL（S21994）の範囲で許容できる精度、真度、選択性及び安定性を示した。また、UPLC-MS/MS での抗凝固剤 EDTA-2K を用いたヒト血漿中 M1 濃度測定のため、分析法移管を行った（213718[redacted]）。10～5000 ng/mL の範囲で許容できる精度、真度、選択性及び安定性を示した。

2.7.1.1.5.3 ヒト血漿中 M2 濃度分析法

抗凝固剤として K_3-EDTA （[redacted]-602035、[redacted]-890001 及び 8294315）又は EDTA-2K（S21994）を用いて分離したヒト血漿中でメジャーな代謝物である M2（別名 SLx-2131、KD025m2）、ベルモスジル及び M1 のバリデーションも実施した。M2 測定用サンプルは除蛋白の前処理を行っているが、[redacted]-890001 分析法を用いた KD025-101 試験のサンプル分析の際、M2 とその内部標準物質の保持時間のドリフトが生じたため、この方法は M2 の濃度測定に適さないことが分かった。そこで、固相抽出でサンプルを調製する方法を用い、同じく [redacted]-890001 プロトコルでバリデーションを実施した。M2 の定量において、8.98～4490 ng/mL（[redacted]-890001）、10～5000 ng/mL（[redacted]-602035 及び 8294315）又は 1.00～1000 ng/mL（S21994）の範囲で、許容できる精度、真度、選択性及び安定性を示した。また、UPLC-MS/MS での抗凝固剤 EDTA-2K を用いたヒト血漿中 M2 濃度測定のため、分析法移管を行った（213718[redacted]）。10～5000 ng/mL の範囲で許容できる精度、真度、選択性及び安定性を示した。

2.7.1.1.5.4 検量線及び QC サンプル測定

分析法の適切な性能を確保するため、QC サンプルと検量線用標準試料を各試験で採取された臨床サンプルと一緒に分析した。FDA Guidance for Industry : Bioanalytical Method Validation（2018）[2)] で規定されている許容基準を満たすためには、検量線標準試料の 75%以上が理論値の± 15%以内（LLOQ 以上の濃度では± 20%）であり、QC サンプルの 67%以上が理論値の± 15%以内でなければならない。各試験の報告データについて、該当するすべての分析は、許容基準を満たした。完了した各試験の試験中 QC サンプル及び検量線用標準試料の測定結果を、表 2.7.1-18 に詳述した。

また、ほとんどの臨床試験において、ベルモスジル、M1 及び M2 の定量の再現性を確認するため、実サンプル再測定（ISR）を実施した。FDA Guidance for Industry : Bioanalytical Method Validation（2018）[2)] で規定されている ISR の許容基準を満たすには、ISR サンプルの 67%が平均値の± 20%以内であることが必要である。ISR を試験した各試験では、許容基準内に収まり、ベルモスジル、M1 及び M2 の測定の再現性が確認された（表 2.7.1-18）。

表 2.7.1-4 ヒト生体試料中のベルモスジル及びその代謝物に関するバリデーション試験の概要

Clinical Study	Analytes	Matrix	Method	Analytical Test Site	Validation Report No.	GLP-compliant (Y/N)	Method No.	Sample Preparation	Assay Range	CTD (Evaluation/Reference)
SLx-2119-09-01	Belumosudil M1 M2	K_3-EDTA Plasma	LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]-602035	Y	Method [redacted]60203 5	Protein Precipitation Extraction	10.0 to 5000 ng/mL (all analytes)	5.3.1.4-05 (Reference material)
KD025-101	Belumosudil M1 M2	K_3-EDTA Plasma	UPLC-MS/MS	[redacted]	[redacted]-890001	Y	Method [redacted]	Protein Precipitation Extraction (belumosudil, M1) or Solid Phase Extraction (M2)	8.26 to 4130 ng/mL (belumosudil)[a]	5.3.1.4-07 (Reference material)
KD025-102 KD025-103 KD025-105 KD025-106 KD025-107 KD025-108 KD025-109 KD025-110 KD025-208 KD025-213	Belumosudil M1 M2	K_3-EDTA Plasma	LC-MS/MS	[redacted]	8294315	Y	Method [redacted]	Protein Precipitation Extraction	10.0 to 5000 ng/mL (all analytes)	5.3.1.4-04 (Reference material)
KD025-112	Belumosudil M1 M2	K_2-EDTA Plasma	UPLC-MS/MS	[redacted] ([redacted] UK)	213718[redacted]	N	Method [redacted]	Protein Precipitation Extraction	10.0 to 5000 ng/mL (all analytes)	5.3.1.4-12 (Reference material)
ME3208-1 ME3208-2	Belumosudil M1 M2	EDTA-2K Plasma	LC-MS/MS	[redacted] ([redacted] Japan)	S21994	N	Method S21994	Protein Precipitation Extraction	2.00 to 200 ng/mL (belumosudil) 1.00 to 100 ng/mL (M1, M2)	5.3.1.4-01 (Evaluation material)

a) Validated assay range was 8.26 to 4130 ng/mL for belumosudil, 9.86 to 4930 ng/mL for M1, and 8.98 to 4490 ng/mL for M2

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid、GLP = Good Laboratory Practice、LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry、UPLC = ultra-high performance liquid chromatography

2.7.1.2 個々の試験の要約

ベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティ、製剤（錠剤とカプセル剤）間の経口吸収性の比較、食事の影響及び制酸剤（プロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor; PPI））の影響を評価するため、KD025-105、KD025-106、KD025-107、KD025-108 及び ME3208-1 試験を実施した。これらの試験については 2.7.1.2.1 項～2.7.1.2.4 項で説明する。

表 2.7.1-5 生物薬剤学試験の一覧

試験番号： 試験内容	試験デザイン	対象被験者 年齢	用法用量、剤型	組入れ/完了 被験者数 （性別）	CTD 添付資料 番号（評価試料/参考資料）
KD025-105： A Phase 1, single-dose, two-period, crossover study to examine the safety, pharmacokinetics, and food effect of 500 mg KD025 administered orally in fed and fasted states to healthy male subjects	Single-center, open-label, 2-period, single dose crossover study to determine the safety, tolerability, and PK of KD025 administered under fed and fasted conditions	外国人健康成人男性 19～55 歳	500 mg（100 mg × 5 カプセル） 絶食下又は食後	12/12 （男性）	5.3.1.2-01 （参考資料）
KD025-106： A three way crossover, randomized, open-label study in healthy subjects, designed to compare the bioavailability of a KD025 tablet formulation administered in the fed and fasted states and to assess the relative bioavailability of a tablet and capsule formulation in the fed state	Single-center, open-label, randomized, single dose 3-way crossover study to determine the PK of KD025 administered as tablet under fed and fasted conditions and relative bioavailability of tablet compared to capsule formulation	外国人健康成人男性 20～54 歳	200 mg（200 mg × 1 錠）、絶食下又は食後 200 mg（100 mg × 2 カプセル）、食後	23/19 （男性）	5.3.1.2-02 （参考資料）
KD025-107： A two-part, non-randomized, open label study to evaluate the effect of itraconazole, rifampicin, rabeprazole and omeprazole on the pharmacokinetics of KD025	Part 1: Single-center, non-randomized, 4-period sequential dose study to determine the effect of itraconazole, rifampicin, and rabeprazole on PK of KD025	外国人健康成人男性 Part 1: 20～55 歳	Part 1： Period 1 Day 1；200 mg（200 mg × 1 錠）QD、食後 Period 2 Days -6 to -1；イトラコナゾール 200 mg QD、食後 Day 1；200 mg（200 mg × 1 錠）QD 及びイトラコナゾール 200 mg QD、食後 Day 2：イトラコナゾール 200 mg QD、食後 Period 3 Days -3 to -1；ラベプラゾール 20 mg BID（3 日間）、食後 Day 1；ラベプラゾール 20 mg QD、空腹時及び 200 mg（200 mg × 1 錠）QD、食後 Period 4 Days -9 to -1；リファンピシン 600 mg QD、空腹時 Day 1；200 mg（200 mg × 1 錠）QD、食後	Part 1： 35/30 （男性）	5.3.3.4-01 （参考資料）

表 2.7.1-6 生物薬剤学試験の一覧（続き）

試験番号： 試験内容	試験デザイン	対象被験者 年齢	用法用量、剤型	組入れ/完了被験者数（性別）	CTD 添付資料番号（評価試料/参考資料）
KD025-107： A two-part, non-randomized, open label study to evaluate the effect of itraconazole, rifampicin, rabeprazole and omeprazole on the pharmacokinetics of KD025	Part 2: Single-center, non-randomized, 2-period sequential dose study to determine the effect of omeprazole on PK of KD025	外国人健康成人男性 Part 2: 18～52 歳	Part 2： Period 1 Day 1；200 mg（200 mg × 1 錠）QD、食後 Period 2 Days -3 to -1；オメプラゾール 20 mg BID（3 日間）、絶食下 Day 1；オメプラゾール 20 mg QD、絶食下及び 200 mg（200 mg × 1 錠）QD、食後	Part 2： 38/38 （男性）	5.3.3.4-01 （参考資料）
KD025-108： An open-label, two-part study designed to assess the absolute bioavailability of KD025 and to determine the mass balance recovery, metabolite profile and identification of metabolite structures for [^{14}C]-KD025 in healthy male subjects	Single-center, non-randomized, open-label, two-part study to determine the absolute oral bioavailability, mass balance recovery, and provide plasma, urine, and fecal samples for metabolite profiling	外国人健康成人男性 41～64 歳	Part 1： 200 mg（200 mg × 1 錠、経口）及び [^{14}C]ベルモスジル 100 µg（100 µg/5 mL、静注用溶液）、食後 Part 2： [^{14}C]ベルモスジル 200 mg（カプセル剤 1 カプセル）、食後	5/5 （男性）	5.3.1.1-01 （参考資料）
ME3208-1： ME3208 の日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（第 I 相）―ME3208 錠の単回・反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、及び ME3208 錠（最終製剤）の食事の影響の検討―	第一部： Single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to determine safety, tolerability, and PK of belumosudil following single and repeated doses of belumosudil tablet 第二部： Single-center, randomized, open-label, 3-period crossover study to determine effect of food on belumosudil tablet	日本人健康成人男性 20～38 歳	第一部： 200、400 及び 800 mg、食後（単回）、錠剤 200 mg QD、200 mg BID 及び 400 mg QD、食後（7 日間反復）、錠剤 第二部： 200 mg、空腹時、食後 5 分又は食後 30 分、錠剤	第一部： 48/48 （男性） 第二部： 18/18 （男性）	5.3.3.1-01 （評価資料）

2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ（KD025-108 試験）

5.3.1.1-01（参考資料）

外国人の健康成人男性を対象とし、単施設・非盲検試験にて、ベルモスジル 200 mg（200 mg × 1 錠）を朝食摂取開始 30 分後に単回経口投与し、その 1.75 時間後に[^{14}C]ベルモスジル 100 µg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。被験者 5 名を登録し、経口投与後 48 時間までの所定の時点で薬物動態測定用試料を採取した。血漿中ベルモスジル及び[^{14}C]ベルモスジル濃度を測定し比較した。

ベルモスジル錠 200 mg を食後に経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$ に基づき算出した絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は、63.720%（幾何平均 CV：17.3%）であった。

2.7.1.2.2 カプセル剤と錠剤の経口吸収性の比較（KD025-106 試験）

5.3.1.2.-02（参考資料）

外国人の健康成人男性を対象とし、単施設・非盲検・無作為化単回投与 3 期クロスオーバー試験において、被験者 23 名を登録し、無作為化に割り付けた投与順序に従って、以下の用法用量での単回投与を順に実施し、錠剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響及び食後投与時のカプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを検討した。

- 用法用量 A：ベルモスジル錠 200 mg（200 mg × 1 錠）を空腹時投与
- 用法用量 B：ベルモスジル錠 200 mg （200 mg × 1 錠）を食後投与
- 用法用量 C：ベルモスジルカプセル剤 200 mg（100 mg × 2 カプセル）を食後投与

被験者は、一晩の絶食又は高脂肪朝食摂取の後の朝に、無作為下でベルモスジルを単回投与された。表 2.7.1-7 に各被験者の投与順序を示した。

表 2.7.1-7 KD025-106 試験での投与順序

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
ABC	Regimen A	Regimen B	Regimen C
BCA	Regimen B	Regimen C	Regimen A
CAB	Regimen C	Regimen A	Regimen B

投与と投与の間に最低 6 日間の休薬期間を設けた。投与後 48 時間までの所定の時点で薬物動態用試料を採取した。

錠剤及びカプセル剤の食後の経口吸収性評価（用法用量 B 及び C）の結果を表 2.7.1-8 に示す。錠剤投与後のベルモスジルの曝露量はカプセル剤投与後よりもわずかに高く、カプセル剤に対する錠剤の幾何平均比（Geometic mean ratio; GMR）（%）は C_{max}、AUC_{0-24h} 及び $AUC_{0-\infty}$でそれぞれ 119、117 及び 118%であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。このことから、カプセル剤及び錠剤の製剤間での曝露量の差は臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

表 2.7.1-8 KD025-106 試験におけるベルモスジル錠及びカプセルの食後経口投与後の吸収性比較

Parameter	Adj. GeoMean		Adj. GMR (%)	90% CI
	Tablet (Test)	Capsule (Ref)		
C_{max} (ng/mL)	2120 (n = 20)	1770 (n = 20)	119.38	(93.41, 152.56)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	9790 (n = 20)	8370 (n = 20)	116.99	(95.70, 143.02)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	10400 (n = 17)	8760 (n = 19)	118.43	(97.16, 144.36)

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 14.2.2.2

Adj. GeoMean = adjusted geometric mean from model、CI = confidence interval、GMR = geometric mean ratio

2.7.1.2.3 食事の影響

2.7.1.2.3.1 健康成人における食事の影響（国内）（ME3208-1 試験）

5.3.3.1-01（評価資料）

日本人健康成人男性を対象として、ベルモスジル錠を単回経口投与、若しくは 1 日 1 回（QD）又は 1 日 2 回（BID）7 日間反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態について、単一施設・無作為化・プラセボ対照・二重盲検試験により検討した（第一部）。また日本人健康成人男性を対象として、ベルモスジル錠を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響について、単一施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験により検討した（第二部）。

（第一部：単回投与、反復投与）

ベルモスジル錠を食後に単回投与又は反復投与したときの薬物動態について、二重盲検試験により検討した。ベルモスジル錠 200 mg（200 mg × 1 錠）、400 mg（200 mg × 2 錠） 又は 800 mg（200 mg × 4 錠）を食後（高脂肪食摂取後 5 分）に単回経口投与（コホート 1～3、各 6 名）並びに 200 mg（200 mg × 1 錠）QD、200 mg（200 mg × 1 錠）BID（朝夕）又は 400 mg（200 mg × 2 錠）QD で 7 日間反復投与（コホート 4～6、各 6 名）した。

ベルモスジル錠 200～800 mg 単回経口投与した結果、t_{max} は 2～3 時間、$t_{1/2}$ は約 7～9 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は 200 mg と 400 mg の用量間ではほぼ線形であったが、800 mg では用量比を下回り、吸収の飽和が認められた。

ベルモスジル錠 200 mg QD、200 mg BID 及び 400 mg QD で 7 日間食後（通常食摂取後 5 分）に反復経口投与したとき、Day 7 の t_{max} は約 2～3 時間、$t_{1/2}$ は約 6～10 時間であり、単回投与時の結果と類似していた。Day 7 の C_{max} および AUCτ は投与量の増加に伴い増加し、400 mg QD では 200 mg QD の約 2 倍であり、線形であった。

（第二部：食事の影響）

ベルモスジル錠 200 mg（200 mg × 1 錠）を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響（絶食下投与、食後 5 分投与及び食後 30 分投与）を、18 名の被験者を対象に 3 期クロスオーバー試験により検討した。

ベルモスジル錠を通常食摂取後 5 分又は 30 分に単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、絶食下で投与したときの約 2 倍であった。また、食後 30 分投与時の C_{max} は食後 5 分投与時に比べてやや高い傾向にあったが、$AUC_{0\text{-}\infty}$は同程度であり、食事のタイミングによる薬物動態の差はないと考えられた。

また、ベルモスジル錠を高脂肪食摂取後 5 分に単回経口投与した場合（第一部コホート 1）と通常食摂取後 5 分に単回経口投与した場合（第二部の食後 5 分）の薬物動態パラメータは類似しており、薬物動態に差はないことが示唆された。

表 2.7.1-9 日本人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg を絶食下、食後 5 分及び 30 分に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg 錠 絶食下 N = 18	200 mg 錠 食後 5 分 N = 18	200 mg 錠 食後 30 分 N = 18
t_{max} (hr)	2.0 (1.0～4.0)	2.0 (2.0～4.0)	2.0 (2.0～4.0)
C_{max} (ng/mL)	1251 (36)	2572 (24)	2711 (18)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	6136 (44)	12090 (29)	11870 (22)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	6511 (41)	12430 (29)	12110 (22)
$t_{1/2}$ (hr)	14.7 (99)	9.8 (36)	8.6 (35)

Source：5.3.3.1-01 CSR Table 14.2-19
用法・用量：ベルモスジル錠 200 mg を絶食下、通常食摂取後 5 分又は 30 分に単回経口投与
平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-10 各投与条件における血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータの平均値の比

パラメータ	投与条件の比	点推定値	90%信頼区間
C_{max}	食後 5 分 / 絶食下	1.950	(1.546, 2.459)
	食後 30 分 / 絶食下	2.503	(1.985, 3.157)
	食後 30 分 / 食後 5 分	1.284	(1.018, 1.619)
AUC_{0-t}	食後 5 分 / 絶食下	2.278	(1.739, 2.983)
	食後 30 分 / 絶食下	2.353	(1.796, 3.081)
	食後 30 分 / 食後 5 分	1.033	(0.789, 1.353)
$AUC_{0-\infty}$	食後 5 分 / 絶食下	2.082	(1.640, 2.642)
	食後 30 分 / 絶食下	2.190	(1.726, 2.780)
	食後 30 分 / 食後 5 分	1.052	(0.829, 1.335)

Source：5.3.3.1-01 CSR Table 11.4-16

2.7.1.2.3.2 健康成人における食事の影響（海外）（KD025-105 試験）

5.3.1.2-01（参考資料）

外国人健康成人男性被験者におけるベルモスジル及びその代謝物の安全性及び薬物動態を評価するために、食後（高脂肪食摂取後 30 分）及び絶食下投与の間に 7 日間の休薬期間を設けた、単一施設・非盲検・単回投与の 2 期クロスオーバー試験を実施した。12 名の被験者を 6 名ずつの 2 つのコホートに無作為に割り付けた。各被験者にベルモスジルカプセル 500 mg（100 mg × 5 カプセル）を以下のスケジュールに従い、絶食下又は食後に投与した。

Cohort	Period 1	Period 2
Cohort 1	High-fat meal 30 minutes prior to dosing	Fasted for 10 hours prior to dosing and for 4 hours after dosing
Cohort 2	Fasted for 10 hours prior to dosing and for 4 hours after dosing	High-fat meal 30 minutes prior to dosing

投与後 36 時間までの所定の時点で薬物動態用試料を採取した。

ベルモスジルカプセルを単回経口投与した結果、絶食下及び食後において、それぞれ投与 2 及び 4 時間後に C_{max} に到達した。C_{max} に達した後、ベルモスジルの血漿中濃度は絶食条件下と食後条件下で同様に減少した。消失半減期の幾何平均値は、絶食条件下で 9.03 時間、食後条件下で 7.85 時間であった。

ベルモスジルの食後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は絶食下と比較して、それぞれ平均値で 2.52 及び 2.92 倍であった（表 2.7.1-11）。これらの結果から、ベルモスジル経口投与の 30 分前に摂取した高脂肪食により吸収が遅れ、ベルモスジルの経口吸収性が増加したことが示唆された。

表 2.7.1-11 KD025-105 試験におけるベルモスジルの薬物動態に対する食事の影響評価

Parameter	Least Squares Mean		Test/Reference (%)	90% CI
	Fed (Test)	Fasted (Reference)		
C_{max} (ng/mL)	3780 (n = 12)	1503 (n = 12)	251.6	(195.6, 323.5)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	24447 (n = 12)	8186 (n = 12)	298.7	(247.9, 359.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	25101 (n = 12)	8605 (n = 10)	291.7	(232.2, 366.4)

Source：5.3.1.2-01 CSR Table 2-2

2.7.1.2.3.3 健康成人における食事の影響（海外）（KD205-106 試験）

5.3.1.2-02（参考資料）

外国人の健康成人男性を対象とし、単一施設・非盲検・無作為化単回投与 3 期クロスオーバー試験において、被験者 23 名を登録し（19 名完了）、無作為に割り付けた投与順序に従って、以下の用法用量での単回投与を順に実施し、錠剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響及び食後投与時のカプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを検討した。

- 用法用量 A：ベルモスジル錠 200 mg（200 mg × 1 錠）を空腹時投与
- 用法用量 B：ベルモスジル錠 200 mg（200 mg × 1 錠）を食後投与
- 用法用量 C：ベルモスジルカプセル 200 mg（100 mg × 2 カプセル）を食後投与

被験者は、一晩の絶食又は高脂肪朝食摂取の後の朝に、無作為下でベルモスジルを単回投与された。表 2.7.1-7 に各被験者における投与順序を示した。

食事の影響に関する要約統計量を表 2.7.1-12 に示す。錠剤を食後に単回経口投与したときのベルモスジルの曝露量は絶食下投与時よりも高く、絶食下投与時に対する食後投与の GMR（%）は C_{max}、AUC_{0-24h} 及び $AUC_{0-\infty}$ で それぞれ 225、199 及び 180%であった。

表 2.7.1-12 KD025-106 試験におけるベルモスジル錠の食後及び空腹時の経口投与後の吸収性比較

Parameter	Adj. GeoMean		Adj. GMR (%)	90% CI
	Fed (Test)	Fasted (Ref)		
C_{max} (ng/mL)	2120 (n = 20)	941 (n = 20)	225.02	(176.08, 287.57)
AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)	9790 (n = 20)	4920 (n = 20)	198.80	(162.62, 243.03)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	10400 (n = 17)	5780 (n = 13)	179.58	(143.16, 225.26)

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 14.2.2.2

Adj. GeoMean = adjusted geometric mean from model、CI = confidence interval、GMR = geometric mean ratio

2.7.1.2.4 制酸剤（PPI）の影響（KD025-107 試験）

5.3.3.4-01（参考資料）

外国人健康成人男性を対象として、ベルモスジル錠 200 mg（200 mg × 1 錠を QD 又は BID）をイトラコナゾール、リファンピシン、ラベプラゾール及びオメプラゾールと併用投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性について、単一施設・非盲検試験により検討した。試験は Part 1（ラベプラゾールと併用）と Part 2（オメプラゾールと併用）に分けて行った。Part 1 については被験者 35 名を、Part 2 については、被験者 38 名を登録した。Part 1 及び Part 2 では投与後 48 時間までの所定の時点で薬物動態用試料を採取した。

ベルモスジル錠単独 QD 経口投与及びラベプラゾール併用投与時のベルモスジルの薬物動態パラメータを表 2.7.1-13 に示した。ベルモスジル錠単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$比はそれぞれ 13.0 及び 20.2%であり、ラベプラゾールとの併用によりそれぞれ 87.0 及び 79.8%減少した（表 2.7.1-14）。

また、ベルモスジル錠 BID 単独経口投与及びオメプラゾール併用投与時のベルモスジルの薬物動態パラメータを表 2.7.1-15 に示した。ベルモスジル錠 BID 単独投与に対するオメプラゾール併用投与時のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の GMR 比はそれぞれ 32.1 及び 53.5%であり、オメプラゾールとの併用によりそれぞれ 67.9 及び 46.5%減少した（表 2.7.1-16）。

表 2.7.1-13 ベルモスジル錠単独投与時及びラベプラゾール併用投与時の血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

パラメータ	ベルモスジル錠単独 N = 35	ベルモスジル錠 + ラベプラゾール N = 33
t_{max} (hr)	3.0 (1.5～5.0)	5.0 (2.0～6.0)
C_{max} (ng/mL)	1770 (31)	227 (58) [c)]
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	8750 (33)	1580 (68) [c)]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	9080 (33) [a)]	1680 (66) [d)]
$t_{1/2}$ (hr)	7.9 (64) [b)]	7.8 (77) [e)]

Source：5.3.3.4-01 CSR Table 8 及び Table 11

用法・用量：ベルモスジル錠 200 mg を朝食後に単回経口投与

幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）

a) n = 34、b) n = 33、c) n = 32、d) n = 28、e) n = 29

表 2.7.1-14 ベルモスジル錠単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時の薬物動態パラメータの幾何平均比

パラメータ	ベルモスジル錠 + ラベプラゾール N = 32
C_{max} (%)	13.01 (11.20, 15.11)
$AUC_{0\text{-last}}$ (%)	18.27 (15.75, 21.20)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (%)	20.18 (18.02, 22.59) [a)]

Source：5.3.3.4-01 CSR Table 20
幾何平均比（90%信頼区間）
a) n = 27

表 2.7.1-15 ベルモスジル錠単独投与時（1 日 2 回投与）及びオメプラゾール併用投与時の血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

パラメータ	ベルモスジル錠単独 N = 38	ベルモスジル錠 + オメプラゾール N = 38
t_{max}（1 回目投与）(hr)	3.0 (1.0～6.0)	4.0 (1.0～6.0)
t_{max}（2 回目投与）(hr) [a)]	15.0 (13.0～20.0)	17.0 (13.5～22.3)
C_{max}（1 回目投与）(ng/mL)	1790 (35) [b)]	575 (146)
C_{max}（2 回目投与）(ng/mL)	1760 (37)	903 (64) [b)]
$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL)	7780 (40) [b)]	2600 (131)
$AUC_{12\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	8950 (36)	4800 (49) [b)]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	16800 (36) [b)]	7970 (59) [b)]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	18900 (39) [b)]	9680 (57) [b)]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	18800 (37) [c)]	9880 (59) [e)]
$t_{1/2}$ (hr)	6.9 (32) [d)]	6.2 (38) [e)]

Source：5.3.3.4-01 CSR Table 25 及び 26
用法・用量：ベルモスジル錠 200 mg を食後に 1 日 2 回経口投与
幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）
a) 1 回目投与時間を起点
b) n = 37、c) n = 34、d) n = 35、e) n = 32

表 2.7.1-16 ベルモスジル錠単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の薬物動態パラメータの幾何平均比

パラメータ	ベルモスジル錠 + オメプラゾール N = 36
C_{max}（1 回目投与）(%)	32.07 (23.90, 43.03)
C_{max}（2 回目投与）(%)	50.69 (42.02, 61.15)
$AUC_{0\text{-last}}$ (%)	50.65 (43.72, 58.68)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (%)	53.50 (45.87, 62.39) [a)]

Source：5.3.3.4-01 CSR Table 31
幾何平均比（90%信頼区間）
a) n = 29

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 溶出性

臨床試験で使用したベルモスジルカプセル剤及び錠剤の溶出試験は、すべてバリデートされた試験法を用いて実施した。

2.7.1.3.2 ベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティ

KD025-108 試験でベルモスジル錠を単回経口投与した 0.75 時間後に[^{14}C]ベルモスジルを静脈内投与することによりベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティを算出した結果、約 63.7%であった。

2.7.1.3.3 カプセル剤と錠剤の経口吸収性の比較

KD025-106 試験で錠剤又はカプセル剤を食後（高脂肪食）投与して経口吸収性を比較した結果、錠剤投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はカプセル剤投与後より約 20%増加したが、統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.1.3.4 薬物動態に及ぼす食事及び制酸剤の影響

日本人健康成人男性を対象とした臨床第 I 相試験（ME3208-1 試験）で、絶食下、食後 5 分及び食後 30 分の投与条件下での食事の影響を検討した結果、ベルモスジルの薬物動態には食事の影響が認められ、食後 5 分及び食後 30 分にベルモスジル錠を投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、絶食下に投与したときと比較して約 2 倍高かった。しかし、食後 5 分及び食後 30 分の間では、食後 5 分投与時と比較して食後 30 分投与時の C_{max} は僅かに高い傾向が認められたものの、$AUC_{0-\infty}$ は両投与条件で同程度であり、食事のタイミングによる薬物動態への影響に差はないことが示唆された。また、ベルモスジル錠を高脂肪食摂取後 5 分に単回経口投与時と通常食摂取後 5 分に単回経口投与時の血漿中ベルモスジルの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-t} には、それぞれ高脂肪食と通常食摂取時の間で顕著な差はなかった。

一方、海外における KD025-105 試験及び KD025-106 試験において、ベルモスジルのカプセル剤又は錠剤を用いて経口投与時の食事（高脂肪食）の影響を検討したところ、食後投与時の $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時投与時の約 2～3 倍であり、食事によりベルモスジルの曝露量は増加した。また、空腹時投与時の t_{max} は 2 時間であったが、食後投与時の t_{max} は 2.5～4 時間であり、延長する傾向が見られた。

PPI であるラベプラゾール又はオメプラゾール併用時にベルモスジルを単回投与又は 1 日 2 回投与したときのベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、ベルモスジル単独投与に比べてそれぞれ、87.0 及び 79.8%減少、又は、67.9 及び 46.5%減少し、これらの PPI の併用によりベルモスジルの曝露量は減少した（KD025-107 試験）。

母集団薬物動態解析では、ベルモスジルの経口吸収性は、食事、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤、PPI の併用投与及び疾病（cGVHD 患者）の影響を受けると判断された。絶食下の健康成人の経口吸収性を 1 としたとき、食後の健康成人では 12%増加し、併用薬の投与を受けている可能性のある食後の cGVHD 患者では 2%増加し、PPI（ラベプラゾール又はオメプラゾール）を併用投与されている健康成人又は cGVHD 患者では 48%減少すると推定され（母集団薬物動態解析レポート NPS3067-PKPD0001、5.3.3.5-01）、個別の食事の影響試験及び制酸剤併用の影響試験で認められた傾向と矛盾しなかった。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-17 In vitro 溶出試験の要約

Dissolution Conditions	**Apparatus:**											
	Speed of rotation:											
	Medium:											
	Volume:											
	Temperature:											
Firm's Proposed Specifications	Clinical trial release specifications: report at , Proposed specifications: Not applicable for capsules											
Dissolution Testing Site (Name, Address)												
Study Ref No.			**Dosage Strength & Form**									
SLx-2119-09-01 KD025-101			10 mg Capsule									
SLx-2119-09-01 KD025-101			100 mg Capsule									

表 2.7.1-17 In vitro 溶出試験の要約

Study Ref No.			Dosage Strength & Form			
KD025-102 KD025-103 KD025-105 KD025-205 KD025-206			100 mg Capsule			
KD025-205 KD025-208			100 mg Capsule			

表 2.7.1-17 In vitro 溶出試験の要約

Dissolution Conditions	**Apparatus:**	[redacted]
	Speed of rotation:	[redacted]
	Medium:	[redacted]
	Volume:	[redacted]
	Temperature:	[redacted]
Firm's Proposed Specifications	Clinical trial release specifications: [redacted] Proposed specifications: [redacted]	
Dissolution Testing Site (Name, Address)	[redacted]	

Study Ref No.	[redacted]	[redacted]	**Dosage Strength** & Form	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KD025-211	[redacted]	[redacted]	200 mg Tablet	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KD025-107 KD025-108 KD025-208 KD025-211	[redacted]	[redacted]	200 mg Tablet	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1-17 In vitro 溶出試験の要約

Study Ref No.	[redacted]	[redacted]	Dosage Strength & Form	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KD025-208 KD025-213	[redacted]	[redacted]	200 mg Tablet	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KD025-208 KD025-213	[redacted]	[redacted]	200 mg Tablet	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CoA = certificate of analysis、RSD = relative standard deviation、SD = standard deviation、[redacted]

表 2.7.1-18 分析法バリデーション結果の要約

Validation Report	Clinical Studies	Analyte	Method Validation Results	
[redacted]-602035 Cross-Validation of an LC/MS/MS Assay for the Determination of the Concentrations of SLx-2119 and Metabolites SLx-2131 and SLx-3047 in Human Plasma Method [redacted]-602035 31-[redacted]	SLx-2119-09-01	Belumosudil (KD025,SLx-2119), M1 (KD025m1, SLx-3047), M2 (KD025m2, SLx-2131) (plasma in K_3-EDTA)	A HPLC-MS/MS method for the determination of belumosudil, M1, and M2 concentrations in rat and dog plasma was validated in a previous study ([redacted]-602032). In the present study, the method was cross-validated for the determination of belumosudil, M1, and M2 concentrations in human plasma. Method specificity, calibration reproducibility, sensitivity, accuracy, precision, recovery, matrix effect, and carryover were evaluated.	
			Validated range	10.0 to 5000 ng/mL (all analytes)
			Sample preparation	Protein precipitation with acetonitrile
			Intra-batch Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 4.1 to 8.2 **M1:** 3.8 to 8.1 **M2:** 3.3 to 9.5
			Intra-batch Accuracy (%RE)	**Belumosudil:** 0.32 to 5.9 **M1:** 5.0 to 14 **M2:** 0.0 to 3.3
			Dilution integrity	NR
			Specificity	Specific for belumosudil, M1, M2
			Calibration Reproducibility	Acceptable
			Stability in Plasma	**All analytes** Up to 72 hr at 4°C (all analytes, processed plasma) At least 4.3 hr at RT 3 freeze-thaw cycles at -20°C or -70°C **Belumosudil** Up to 181 days at -70°C (10 and 3800 ng/mL) Up to 181 days at -20°C (3800 ng/mL) Up to 152 days at -20°C (10 ng/mL) **M1, M2** Up to 181 days at -20°C or -70°C
			Overall KD025 recovery	**Belumosudil:** 100 to 105% **M1:** 94 to 109% **M2:** 62 to 63%
			Matrix effects	Acceptable for belumosudil, M1 Unacceptable for 1 lot of M2
			Carryover	Acceptable

表 2.7.1-18 分析法バリデーション結果の要約

Validation Report	Clinical Studies	Analyte	Method Validation Results	
[redacted]-890001 Validation of an LC/MS/MS Assay for the Determination of KD025, KD025m1, and KD025m2 Concentrations in Human Plasma Method [redacted] 14-[redacted]	KD025-101	Belumosudil, M1, M2 (plasma in K_3-EDTA)	An UPLC-MS/MS method for the determination of belumosudil, M1, and M2 concentrations in human plasma was developed and validated over varying concentration ranges for each analyte. Method selectivity, carryover, recovery, matrix effects, calibration reproducibility, and accuracy and precision were evaluated and met acceptance criteria as per the protocol and results below. During sample analysis for Study KD025-101, it was determined that the method was not suitable to determine M2 concentrations due to retention time drift of M2 and its internal standard; therefore, a separate method was validated for the determination of M2 and is described below.	
			Validated range	**Belumosudil:** 8.26 to 4130 ng/mL **M1:** 9.86 to 4930 ng/mL **M2:** 8.98 to 4490 ng/mL
			Sample preparation	**Belumosudil, M1:** protein precipitation **M2:** solid phase extraction
			Intra-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 3.5 to 9.4 **M1:** 5.3 to 9.7 **M2:** 4.2 to 9.5
			Intra-run Accuracy (%RE)	**Belumosudil:** -0.5 to 3.6 **M1:** -8.1 to -5.0 **M2:** 3.7 to 10.2
			Inter-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 6.0 to 10.3 **M1:** 4.2 to 7.0 **M2:** 8.7 to 18.6
			Inter-run Accuracy (%RE)	**Belumosudil:** 1.3 to 6.5 **M1:** -4.7 to 0.2 **M2:** 3.7 to 6.0
			Dilution integrity	NR
			Selectivity	Acceptable for belumosudil and M2 Not selective for M1 in the presence of high levels of M2
			Calibration Reproducibility	Acceptable (all analytes)
			Stability in Stock	**Belumosudil** At least 6.5 hr at RT At least 94 days at 4°C **M1** At least 6.5 hr at RT At least 122 days at 4°C **M2**

表 2.7.1-18 分析法バリデーション結果の要約

Validation Report	Clinical Studies	Analyte	Method Validation Results	
				At least 6 hr at RT At least 79 days at 4°C
			Stability in Plasma	**<u>Belumosudil, M1</u>** At least 7 hours at RT 6.5 days refrigerated (processed plasma) No extract stability after 6.5 days refrigerated (processed plasma) At least 10 freeze-thaw cycles from -70°C At least 279 days at -70°C **<u>M2</u>** At least 7 hours at RT 6 days refrigerated (processed plasma) No extract stability after 6 days refrigerated (processed plasma) At least 10 freeze-thaw cycles at -70°C At least 472 days at -70°C
			Overall KD025 recovery	Low, medium, high QC concentrations: **Belumosudil:** 62.3, 54.0, 65.2% **M1:** 76.6,72.9, 80.8% **M2:** 101, 84.5, 80.1%
			Matrix effects	Acceptable (all analytes)
			Carryover	Acceptable with the exception of a few carryover injections
8294315 Validation of a Method for the Determination of KD025, KD025m1 and KD025m2 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Method [redacted] 14-[redacted]	KD025-102 KD025-103 KD025-105 KD025-106 KD025-107 KD025-108 KD025-109 KD025-110 KD025-208 KD025-213	Belumosudil, M1, M2 (plasma in K_3-EDTA)	A LC-MS/MS method for the determination of belumosudil, M1, and M2 concentrations in human plasma was developed and validated by [redacted] from 10.0 to 5000 ng/mL. The method was validated for selectivity, matrix effects, carryover, precision and accuracy, dilution, recovery, stability, hemolysis, hyperlipidemia, Hamilton Star automation, and analytical run size and met acceptance criteria as per the protocol and results below. The maximum run size is a total of 96 injections.	
			Validated range	10.0 to 5000 ng/mL (all analytes)
			Sample preparation	Protein precipitation
			Intra-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 1.7 to 5.6 **M1:** 3.0 to 5.7 **M2:** 1.9 to 3.3
			Intra-run Accuracy (%Bias)	**Belumosudil:** -3.7 to 13.7 **M1:** -2.3 to 7.4 **M2:** 2.0 to 6.1

表 2.7.1-18 分析法バリデーション結果の要約

Validation Report	Clinical Studies	Analyte	Method Validation Results	
			Inter-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 4.2 to 6.8 **M1:** 4.0 to 5.9 **M2:** 5.5 to 6.3
			Inter-run Accuracy (%Bias)	**Belumosudil:** 1.8 to 6.6 **M1:** -0.3 to 8.9 **M2:** 4.2 to 10.3
			Dilution integrity	10-fold
			Selectivity	Acceptable (all analytes)
			Calibration Reproducibility	Acceptable (all analytes)
			Stability in Plasma	**All analytes** 26 hours at RT 5 freeze-thaw cycles at -10 to -30°C or -60 to -80°C 70 days at -10 to -30°C 161 days at -60 to -80°C **Belumosudil** 144 hours at 2 to 8°C (processed sample) M1 and M2 acceptance criteria not met after storage at 2 to 8°C for 144 hours (processed sample)
			Stability in Blood	2 hours at RT and under wet ice (all analytes)
			Overall KD025 recovery	**Belumosudil:** 107.7%, 108.7% **M1:** 108.8% **M2:** 59.6%
			Matrix effects	Acceptable (all analytes)
			Carryover	Acceptable (all analytes)
			Hemolysis	No effect
			Hyperlipidemia	No effect
			Hamilton Star Automation	Validated
8294315 Addendum to Final Validation Report 1 02-[redacted]	KD025-106 KD025-107 KD025-108	Belumosudil, M1, M2 (plasma in K_3-EDTA)	Method KD2HPP was fully validated at [redacted] under [redacted] 8294315. The work described in this addendum to final validation report 1 documents the transfer of this method to Covance Harrogate. The method was successfully transferred.	
			Validated range	10.0 to 5000 ng/mL (all analytes)
			Sample preparation	Protein precipitation

表 2.7.1-18 分析法バリデーション結果の要約

Validation Report	Clinical Studies	Analyte	Method Validation Results	
			Intra-assay Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 3.6 to 6.3 **M1:** 2.2 to 5.2 **M2:** 9.6 to 12.9
			Intra-run Accuracy (%Bias)	**Belumosudil:** -1.1 to 8.0 **M1:** -3.7 to 4.9 **M2:** -2.1 to 4.0
			Inter-run Precision (%RSD)	**M2:** 7.9 to 11.0
			Inter-run Accuracy (%Bias)	**M2:** -3.2 to 4.0
			Dilution integrity	NR
			Selectivity	Acceptable (all analytes)
			Calibration Reproducibility	Acceptable (all analytes)
			Carryover	Acceptable (all analytes)
8294315 Addendum to Final Validation Report 2 27-[redacted]	KD025-107 KD025-108 KD025-109 KD025-208 KD025-213	Belumosudil, M1, M2 (plasma in K_3-EDTA)	In this addendum to [redacted] method [redacted], a frozen matrix stability evaluation of belumosudil, M1, and M2 in human plasma containing K_3-EDTA by HPLC with MS/MS detection was completed.	
			Validated range	10.0 to 5000 ng/mL (all analytes)
			Long-term frozen matrix stability	**Belumosudil:** 324 days at -60 to -80°C **M1:** 324 days at -60 to -80°C **M2:** 161 days at -60 to -80°C
8294315 Addendum to Final Validation Report 3 04-[redacted]	KD025-107	Belumosudil, M1, M2 (plasma in K_3-EDTA)	This addendum was issued due to an incorrect correction factor being calculated and used for analysis of belumosudil in Part 2 of Study KD025-107. The data for this study required a calibration range of 8.17 to 4090 ng/mL for belumosudil. Due to the corrected LLOQ not being within the established curve range, additional validation work was performed to validate the 8.17 to 4090 ng/mL range to support the analysis for this clinical study.	
			Validated range	**Belumosudil:** 8.17 to 4090 ng/mL **M1, M2:** 10.0 to 5000 ng/mL
			Sample preparation	Protein precipitation
			Intra-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 4.1 to 5.7 **M1:** 3.9 to 6.9 **M2:** 4.0 to 5.6
			Intra-run Accuracy (%Bias)	**Belumosudil:** -11.0 to 1.4 **M1:** -1.8 to 3.1 **M2:** -5.8 to 0.6
			Inter-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 3.3 to 10.8

表 2.7.1-18 分析法バリデーション結果の要約

Validation Report	Clinical Studies	Analyte	Method Validation Results	
				M1: 4.1 to 5.5 **M2:** 3.5 to 11.1
			Inter-run Accuracy (%Bias)	**Belumosudil:** -10.3 to 1.3 **M1:** -0.5 to 3.1 **M2:** -3.0 to -0.6
			Selectivity	Acceptable (all analytes)
			Matrix effects	Acceptable (all analytes)
			Carryover	Acceptable (all analytes)
			Run blank and interference	Acceptable (all analytes)
8294315 Addendum to Final Validation Report 4 14-[redacted]	KD025-208	Belumosudil, M1, M2 (plasma in K_3-EDTA)	In this addendum to [redacted] method [redacted], longer evaluations of frozen matrix stability and intermediate solution stability (up to 1502 days) were performed.	
			Validated range	10.0 to 5000 ng/mL (all analytes)
			Sample preparation	Protein precipitation
			Intra-run Precision (%RSD) [a)]	**Belumosudil:** 2.3 to 8.5 **M1:** 2.4 to 3.5 **M2:** 1.5 to 8.0
			Intra-run Accuracy (%Bias) [a)]	**Belumosudil:** -5.4 to 1.4 **M1:** -6.3 to 3.3 **M2:** -3.4 to 8.0
			Inter-run Precision (%RSD) [a)]	**Belumosudil:** 2.6 to 9.8 **M1:** 3.7 to 5.5 **M2:** 1.5 to 8.0
			Inter-run Accuracy (%Bias) [a)]	**Belumosudil:** -3.7 to 2.0 **M1:** -4.2 to 2.7 **M2:** -3.4 to 8.0
			Selectivity	Acceptable (all analytes)
			Matrix effects	Acceptable (all analytes)
			Carryover	Acceptable (all analytes)
			Run blank and interference	Acceptable (all analytes)
			Dilution integrity	10-fold
			Frozen matrix stability	1502 days at -60 to -80°C
			Stability in solution	Intermediate solutions (50:50 acetonitrile/water): 6 hr at RT ISTD working solutions (acetonitrile): 6 hr at RT

表 2.7.1-18 分析法バリデーション結果の要約

Validation Report	Clinical Studies	Analyte	Method Validation Results	
213718[redacted] Method transfer validation of an UPLC-MS/MS assay for the quantitation of Belumosudil, Belumosudil M1 and Belumosudil M2 in human plasma 17-[redacted]	KD025-112	Belumosudil, M1, M2 (plasma in EDTA-2K)	An UPLC-MS/MS method for the determination of belumosudil, M1, and M2 concentrations in human plasma was transfer validated by [redacted] Matrix variability, robustness, dilution, carryover, co-administration drug effect, processed sample viability, and accuracy and precision were evaluated and met acceptance criteria as per the protocol and results below.	
			Validation range	10.0 to 5000 ng/mL (all analytes)
			Sample preparation	Protein precipitation
			Intra-run and inter-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 2.26 to 4.29 **M1:** 2.89 to 5.06 **M2:** 3.34 to 5.74
			Intra-run and inter-run Accuracy (%RE)	**Belumosudil:** -7.06 to 2.91 **M1:** -4.01 to -0.401 **M2:** -3.00 to 1.00
			Dilution integrity	10-fold
			Stability in autosampler	57 hr
			Co-administration drug	There was no evidence that the presence of raltegravir, raltegravir glucuronide, dabigatran or rosuvastatin impacted the quantitation of Belumosudil, M1 or M2.
S21994 Validation of an LC/MS/MS Assay for the Determination of the Concentrations of belumosudil and Metabolites M1 and M2 in Human Plasma Method S21994 24-[redacted]	ME3208-1 ME3208-2 [b)]	Belumosudil, M1, M2 (plasma in EDTA-2K)	A HPLC-MS/MS method for the determination of belumosudil, M1, and M2 concentrations in human plasma was developed and validated by [redacted] Method selectivity, carryover, recovery, matrix effects, calibration reproducibility, and accuracy and precision were evaluated and met acceptance criteria as per the protocol and results below.	
			Method A (Validation range; **Belumosudil:** 2.00 to 2000 ng/mL, **M1, M2:** 1.00 to 1000 ng/mL**)**	
			Sample preparation	Protein precipitation
			Intra-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 1.5 to 4.1 **M1:** 2.5 to 4.1 **M2:** 3.2 to 7.2
			Intra-run Accuracy (%RE)	**Belumosudil:** -10.7 to 2.1 **M1:** -10.0 to 4.6 **M2:** -15.0 to 3.9
			Inter-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 2.4 to 3.9 **M1:** 2.1 to 7.1 **M2:** 2.3 to 10.7
			Inter-run Accuracy (%RE)	**Belumosudil:** -10.2 to 3.1 **M1:** -7.3 to 4.2

表 2.7.1-18 分析法バリデーション結果の要約

Validation Report	Clinical Studies	Analyte	Method Validation Results	
				M2: -5.4 to 4.3
			Dilution integrity	100-fold
			Selectivity	Acceptable (all analytes)
			Calibration Reproducibility	Acceptable (all analytes)
			Stability in Stock	**Belumosudil** At least 24 hr at RT At least 39 days at 4°C **M1** At least 24 hr at RT At least 39 days at 4°C **M2** At least 8 hr at RT
			Stability in plasma	**All analytes** At least 4 hr at RT Up to 196 days at -20°C or 80°C At least 5 freeze-thaw cycles at -20°C or -80°C
			Matrix effects	Acceptable (all analytes)
			Carryover	Acceptable (all analytes)
			Method B (Validation range;	**Belumosudil:** 2.00 to 200 ng/mL, **M1, M2:** 1.00 to 100 ng/mL**)**
			Intra-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 2.9 to 4.1 **M1:** 1.4 to 6.8 **M2:** 1.4 to 3.3
			Intra-run Accuracy (%RE)	**Belumosudil:** -0.6 to 2.6 **M1:** 0.8 to 8.4 **M2:** 5.6 to 11.2
			Inter-run Precision (%RSD)	**Belumosudil:** 2.6 to 4.1 **M1:** 2.3 to 4.7 **M2:** 2.6 to 4.5
			Inter-run Accuracy (%RE)	**Belumosudil:** -1.6 to 2.5 **M1:** 1.5 to 8.5 **M2:** 4.0 to 9.6
			Matrix effects	Acceptable (all analytes)

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid、HPLC = high performance liquid chromatography、ISTD = internal standard、LLOQ = lower limit of quantitation、MS/MS = tandem mass spectrometry、NR = not reported、RE = relative error、RSD = relative standard deviation、RT = room temperature、UPLC = ultrahigh performance liquid chromatography

a) Intra-assay data refers to Run 27, as LLOQ and high QC pools failed acceptance criteria in Run 25 and overall standard acceptance criteria failed for KD025m2 in Run 26. Inter-run assay data excludes Run 25.

b) Ongoing study (interim pharmacokinetic results are available.)

SLx-2119, SLx-3047, and SLx-2131 refer to KD025, M1, and M2, respectively.

参考文献

1) 令和 2 年 12 月 25 日付　薬生薬審発 1225 第 13 号　Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて
2) FDA Guidance for Industry : Bioanalytical Method Validation（2018）
https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf

目 次

2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 15
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 16
2.7.2.2.2.1 日本人の薬物動態 16
2.7.2.2.2.1.1 日本人健康成人男性を対象とした単回及び反復経口投与試験（ME3208-1 試験） 16
2.7.2.2.2.2 外国人の薬物動態 26
2.7.2.2.2.2.1 外国人健康成人男性を対象としたベルモスジルカプセル 20～160 mg の単回経口投与試験（SLx-2119-09-01 試験） 26
2.7.2.2.2.2.2 外国人健康成人男性を対象としたベルモスジルカプセル 40～500 mg の単回及び反復経口投与試験（KD025-101 試験） 29
2.7.2.2.2.2.3 外国人健康成人男性及び女性を対象としたベルモスジルカプセル 500、800 及び 1000 mg 1 日 1 回又は 500 mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与試験（KD025-102 試験） 38
2.7.2.2.2.2.4 外国人健康成人男性及び女性を対象としたベルモスジルカプセル 500 mg 1 日 2 回 28 日間反復経口投与試験（KD025-103 試験） 42
2.7.2.2.2.2.5 外国人健康成人男性を対象としたベルモスジルカプセル 500 mg 単回投与時の食事の影響試験（KD025-105 試験） 43
2.7.2.2.2.2.6 外国人健康成人男性を対象としたベルモスジル錠 200 mg 投与時の食事の影響試験（KD025-106 試験） 46
2.7.2.2.2.2.7 ベルモスジルをイトラコナゾール、リファンピシン、ラベプラゾール又はオメプラゾールと併用経口投与したときの薬物間相互作用試験（KD025-107 試験） 52
2.7.2.2.2.2.8 ベルモスジルをラルテグラビル、ダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンと併用経口投与したときの薬物間相互作用試験（KD025-112 試験） 58
2.7.2.2.2.2.9 外国人健康成人男性に [^{14}C]ベルモスジル投与時のベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、代謝プロファイル及び代謝物の構造推定試験（KD025-108 試験） 63
2.7.2.2.2.2.10 外国人健康成人を対象としたベルモスジルの QTc 間隔に及ぼす影響試験（KD025-110 試験） 73
2.7.2.2.3 cGVHD 患者における薬物動態 75
2.7.2.2.3.1 日本人 cGVHD 患者における薬物動態（ME3208-2 試験（中間報告書）） 75
2.7.2.2.3.2 外国人 cGVHD 患者における薬物動態（KD025-208 試験） 77
2.7.2.2.3.3 外国人 cGVHD 患者における薬物動態（KD025-213 試験） 78
2.7.2.2.4 特殊集団での薬物動態 79
2.7.2.2.4.1 外国人肝機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験（KD025-109 試験） 79
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 82
2.7.2.3.1 健康成人を対象とした薬物動態試験 82
2.7.2.3.2 cGVHD 患者を対象とした薬物動態 83
2.7.2.3.3 内因性要因を検討した薬物動態試験 84

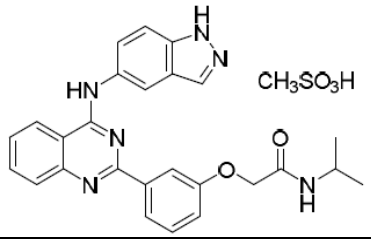
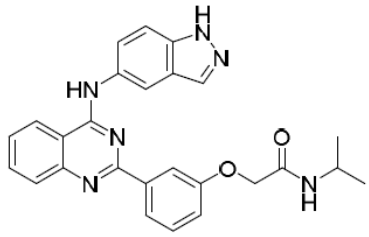
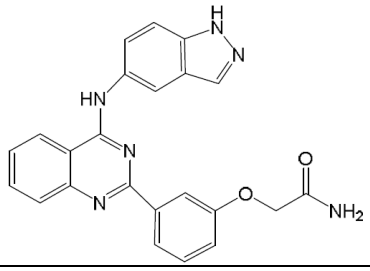
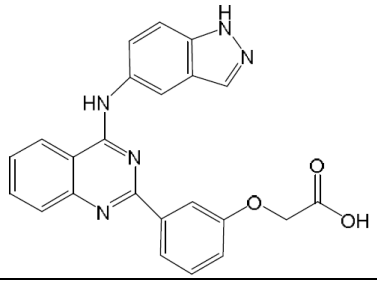
2.7.2.3.4 外因性要因を検討した薬物動態 87
2.7.2.3.5 ベルモスジル及び代謝物の一般的な薬物動態特性 89
2.7.2.3.5.1 吸収 89
2.7.2.3.5.2 分布 89
2.7.2.3.5.3 代謝 89
2.7.2.3.5.4 排泄 90
2.7.2.3.5.5 定常状態 90
2.7.2.3.5.6 用量相関性 91
2.7.2.3.6 In vitro 薬物相互作用試験 91
2.7.2.3.6.1 薬物代謝酵素阻害 91
2.7.2.3.6.2 薬物代謝酵素誘導 96
2.7.2.3.6.3 薬物トランスポーターに対する阻害作用 97
2.7.2.3.7 母集団薬物動態解析 100
2.7.2.3.8 薬力学 105
2.7.2.3.8.1 曝露量と有効性及び安全性の関係 105
2.7.2.3.8.2 QT/QTc に及ぼす影響 110
2.7.2.4 特別な試験 110
2.7.2.5 付録 111

略語一覧

略語	省略しない用語	備考
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 6 h	0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 h	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$、AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	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
$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}obs}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time the concentration quantified	0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t last	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	area under the plasma concentration-time curve of dosing interval τ h	投与間隔 τ 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau,\ ss}$	area under the plasma concentration-time curve of dosing interval τ h at steady state	定常状態での 0 時間から τ 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
BID	bis in die	1 日 2 回
cGVHD	chronic graft versus host disease	慢性移植片対宿主病
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけのクリアランス
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,\ ss}$	maximum observed concentration in plasma at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DOR	duration of response	奏効持続期間
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GSR	global severity rating	評価者の主観による GVHD 重症度
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IV	intravenous	静脈内投与
Ki	inhibition constant	阻害定数
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	多剤及び毒物排出トランスポーター
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics	メカニズムに基づく静的薬物速度論
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸

略語	省略しない用語	備考
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PR	partial response	部分奏効
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	refractory interval of the heart	QT 間隔
QTc	corrected QT	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT corrected by Fridericia's formula	Fridericia の補正式により算出された QT 間隔
R	ratio of intrinsic clearance of the substance in the presence to the absence of substrate	被験薬の非存在下に対する存在下における基質の固有クリアランス値の比
$t_{1/2}$	half life	半減期
$t_{1/2,ss}$	half life at steady state	定常状態での半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDP	uridine 5'-diphosphate	ウリジン 5'-二リン酸
UGT	uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
V_z	volume of distribution in the terminal phase	終末相での分布容積

化合物一覧

一般名又は略称	構造式	由来
ベルモスジルメシル酸塩		原薬
ベルモスジル		遊離体
M1		代謝物
M2		代謝物

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた種々の in vitro 試験により、ベルモスジルの吸収、分布、代謝及び薬物動態的薬物間相互作用（薬物代謝酵素の阻害／誘導、薬物トランスポーター相互作用）を検討した。実施したヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧を表 2.7.2-1 に示した。個々の試験の詳細な結果は、「2.6.4 薬物動態試験の概要文」に記載した。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

Study Number	Description	Species	Test System	Location in Module 2, Sections 2.6.4
Absorption				
ADME-KAD-200410-Caco-2	Permeability in epithelial cells	Human	Caco-2 cells	【2.6.4.3.1.2】
Distribution				
ADME-KAD-200410-PPB	Plasma protein binding (non-GLP)	Human	Plasma	【2.6.4.4.3】
KDM/06	Plasma protein binding (non-GLP)	Human	Plasma	【2.6.4.4.4】
ADME-KAD-200630-PPB	Plasma protein binding (non-GLP)	Human	Plasma	【2.6.4.4.5】
ADME-KAD-200420-Blood Partition	Blood plasma partitioning (non-GLP)	Human	Blood/Plasma	【2.6.4.4.5】
Metabolism				
ADME-KAD-200420-LM	In vitro metabolism, microsomal stability (non-GLP)	Human	Human liver microsomes	【2.6.4.5.2】
ADME-KAD-200420-Hepatocytes	In vitro metabolism, hepatic stability (non-GLP)	Human	Human liver hepatocytes	【2.6.4.5.3】
ADME-KAD-200420-LM-MetID	In vitro Metabolite Identification (microsomes; non-GLP)	Human	Human liver microsomes	【2.6.4.5.4】
ADME-KAD-200420-Heps-MetID	In vitro Metabolite Identification (hepatocytes; non-GLP)	Human	Human liver hepatocytes	【2.6.4.5.5】

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧（続き）

Study Number	Description	Species	Test System	Location in Module 2, Sections 2.6.4
XT174009	In vitro metabolism, phenotyping (non-GLP) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B15, UGT2B17	Human	Human liver microsomes and recombinant human CYP and UGT enzymes	【2.6.4.5.6】
XT184060	In vitro metabolism, relative contribution (non-GLP) CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5	Human	Human liver microsomes	【2.6.4.5.7】
XT178018	In vitro inhibitor and substrate evaluation (non-GLP) P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K	Human	Caco-2 cells, MDCKII-BCRP cells, Vesicles, HEK293 cells, MDCKII-P-gp cells	【2.6.4.7.4】and【2.6.4.7.5】
XT173022	In vitro CYP induction (hepatocytes; non-GLP) CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4	Human	Primary human hepatocytes	【2.6.4.7.3】
XT175017	In vitro CYP inhibition (microsomes; non-GLP) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5	Human	Human liver microsomes	【2.6.4.7.1】
XT215067	Metabolism-Dependent Inhibition of Cytochrome P450 1A2, 2C19 and 2D6 in Human Liver Microsomes (non-GLP)	Human	Human liver microsomes	【2.6.4.7.1】
ADME-KAD-200630-UGT Inhibition	In vitro Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGT) inhibition (microsomes; non-GLP) UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15 and UGT2B17	Human	Human recombinant protein	【2.6.4.7.2】

CYP = cytochromes P450、GLP = Good Laboratory Practices、MATE = multidrug and toxin extrusion transporter、OATP = organic anion transporting polypeptide、OCT = organic cation transporter、P-gp = P-glycoprotein、UGT = uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

ベルモスジルの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学特性を検討するため、健康成人又は患者を対象に種々の臨床薬理試験及び臨床試験を実施した。実施した臨床薬理試験及び臨床試験の概要を図 2.7.2-2 及び表 2.7.2-3 に示した。

外国人健康成人男性を対象とした試験（SLx-2119-09-01 及び KD025-101 試験）では、カプセル剤を単回投与（ベルモスジルメシル酸塩をベルモスジル遊離塩基、以下「ベルモスジル換算量」として 20～160 mg 又は 40～500 mg）及び 7 日間反復投与（40～500 mg）により、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。さらに、外国人健康成人男性又は閉経後の女性を対象とした試験（KD025-102 及び KD025-103 試験）では、カプセル剤を 7 日間反復投与（500 mg QD、800 mg QD、500 mg BID 又は 1000 mg QD）及び 28 日間反復投与（500 mg BID）により、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。また、外国人健康成人を対象とした[^{14}C]ベルモスジルを用いた試験（KD025-108 試験）では、本薬を単回静脈内投与及び単回経口投与により、絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス及び代謝物プロファイルを検討した。

日本人健康成人男性を対象とした試験（ME3208-1 試験）では、錠剤の単回投与（200、400 又は 800 mg）及び 7 日間反復投与（200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD）により、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

外国人 cGVHD 患者を対象とした試験では、28 日間を 1 サイクルとしてカプセル剤又は錠剤を反復投与（200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD）により、cGVHD 患者における本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。日本人 cGVHD 患者を対象とした試験（ME3208-2 試験）では、錠剤を 200 mg QD で反復投与時の投与 2 週後及び 8 週後の血漿中薬物濃度を測定した。

薬物動態に及ぼす製剤及び食事の影響について、外国人及び日本人健康成人男性を対象とした試験（KD025-105、KD025-106 及び ME3208-1 試験）により検討した。なお、試験成績については、「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」にも記載した。

特別な患者集団を対象とした試験（KD025-109 試験）では、錠剤を単回投与（200 mg）により、肝機能低下者における本薬の薬物動態を検討した。

ベルモスジルの主要代謝酵素は、in vitro 試験結果より CYP3A4 と考えられたことから、本薬と CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール）又は誘導剤（リファンピシン）との併用により、薬物間相互作用を検討した（KD025-107 試験）。また、ベルモスジルは酸性溶液に比べ、中性溶液に対する溶解度が低いことから、プロトンポンプ阻害剤（PPI、ラベプラゾール及びオメプラゾール）との併用による影響を検討した（KD025-107 試験）。続いて、ベルモスジルは、in vitro 試験の結果、UGT1A1、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 を阻害したことから、UGT1A1 基質（ラルテグラビル）、P-gp 基質（ダビガトランエテキシラート）、BCRP 及び OATP1B1 基質（ロスバスタチン）と併用し、本薬の UGT1A1、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質に及ぼす影響を検討した（KD025-112 試験）。

ベルモスジルの QT/QTc 間隔に及ぼす影響について、外国人健康成人を対象とした試験（KD025-110 試験）により、単回投与（ベルモスジル錠 200、1000 mg 又はモキシフロキサシン（陽性対照）400 mg）により検討した。

5 つの臨床第 I 相試験（KD025-101、KD025-102、KD025-103、KD025-106 及び KD025-107 試験）及び cGVHD 患者を対象とした 2 つの臨床試験（KD025-208 及び KD025-213 試験）データを用いた母集団薬物動態解析を実施した。また、2 つの cGVHD 患者を対象とした試験において、ベルモスジル 200 mg QD、200 mg BID 及び 400 mg QD を投与した患者に対する有効性及び安全性ついて探索的に曝露-反応解析を行った。

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要

Study Number	Status	Study Design / Population	Dosing and Number of Enrolled/ Pharmacokinetics Evaluated Subjects	Formulation	CTD (Evaluation/Reference)
Phase 1					
ME3208-1	Completed	Part 1: Single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to determine safety, tolerability, and pharmacokinetics of single and repeated oral doses Part 2: Single-center, randomized, open-label, 3-period crossover study to assess food effect on pharmacokinetics after single oral doses Healthy male subjects	Part 1 (N = 48/36) Single-dose study:200 mg (Cohort 1), 400 mg (Cohort 2), 800 mg (Cohort 3), (N = 6/cohort) , Placebo (N = 2/cohort) Repeated-dose study:200 mg QD (Cohort 4), 200 mg BID (Cohort 5), 400 mg QD (Cohort 6), (N = 6/cohort), Placebo (N = 2/cohort) Part 2 (N = 18/18) 200 mg tablet fasted, 200 mg tablet fed (5 min after meal), 200 mg tablet fed (30 min after meal), (N = 6/cohort)	Tablet	5.3.3.1-01 (Evaluation material)
SLx-2119-09-01	Completed	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose, dose-escalating study to evaluate the safety, tolerability and PK Healthy male subjects	(N = 32/24) Single dose belumosudil on Day 1: 20, 40, 80, and 160 mg (N = 6 subjects/cohort); 7-day washout between each escalation Placebo (N = 2 subjects/cohort)	Capsule	5.3.3.1-02 (Reference material)
KD025-101	Completed	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single and multiple dose, dose-escalating study to evaluate the safety, tolerability and PK Healthy male subjects	(N = 64/48) Single dose belumosudil on Day 1: 40, 80, 120, 160, 240, 320, 400, and 500 mg followed by belumosudil QD for 7 days beginning on Day 8 (N = 6 subjects/cohort) Placebo (N = 2 subjects/cohort)	Capsule	5.3.3.1-03 (Reference material)
KD025-102	Completed	Randomized, double-blind, multiple dose, dose-escalating, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability and PK Healthy male and post-menopausal female subjects	(n=32/24) Multiple dose belumosudil for 7 days: 500 mg QD, 800 mg QD, 500 mg BID, and 1000 mg QD (N = 6 subjects/cohort) Placebo (N = 2 subjects/cohort)	Capsule	5.3.3.1-04 (Reference material)

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要（続き）

Study Number	Status	Study Design / Population	Dosing and Number of Enrolled/ Pharmacokinetics Evaluated Subjects	Formulation	CTD (Evaluation/Reference)
KD025-103	Completed	Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, PK and exploratory PD Healthy male and post-menopausal female subjects	(N = 8/6) Multiple dose belumosudil for 4 weeks: 500 mg BID (N = 6 subjects) Placebo (N = 2 subjects)	Capsule	5.3.3.1-05 (Reference material)
KD025-105	Completed	Randomized, open-label, single dose, two-period, crossover study to evaluate the safety, PK and food effect Healthy male subjects	(N = 12/12) Single dose belumosudil on Day 1: 500 mg with food or fasted followed by 7-day washout; single dose belumosudil on Day 8 following crossover design	Capsule	5.3.1.2-01 (Reference material)
KD025-106	Completed	Randomized, open-label, single dose, three-period, crossover study to evaluate BA Healthy male subjects	(Regimen A; N = 23/23, B; N = 23/20, C; N = 23/22) Single dose belumosudil on Day 1: 200 mg tablet (fasted), 200 mg tablet (fed), or 200 mg (2 × 100 mg) capsule (fed) followed by 6-day washout; single dose belumosudil on Day 7 following crossover design	Capsule/Tablet	5.3.1.2-02 (Reference material)

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要（続き）

Study Number	Status	Study Design / Population	Dosing and Number of Enrolled/ Pharmacokinetics Evaluated Subjects	Formulation	CTD (Evaluation/Reference)
KD025-107	Completed	Non-randomized, open-label, two-part, sequential study to evaluate the effect of itraconazole, rifampicin, and rabeprazole on the PK Healthy male subjects	Part 1 (N = 140/135) Period 1: belumosudil 200 mg QD, fed, followed by 2-day washout (N = 35/35) Period 2: itraconazole 200 mg QD, fed, for 7 days; belumosudil 200 mg QD + itraconazole 200 mg QD, fed, on Day 8; itraconazole 200 mg QD, fed, on Day 9 followed by 8-day washout (N = 35/35) Period 3: rabeprazole 20 mg BID, fed, for 3 days; belumosudil 200 mg QD, fed + rabeprazole 20 mg QD, fasted, on Day 4 followed by 4-day washout (N = 35/33) Period 4: rifampicin 600 mg QD, fasted, for 9 days; belumosudil 200 mg QD, fed, on Day 10 (N = 35/32) Part 2 (N = 76/76) Period 1: belumosudil 200 mg BID, fed (N = 38/38) Period 2: Omeprazole 20 mg QD, fasted, for 3 days; belumosudil 200 mg BID, fed + omeprazole 20 mg QD, fasted, on Day 4 (N = 38/38)	Tablet	5.3.3.4-01 (Reference material)
KD025-108 KDM/05	Completed	Open-label, two-part study to assess the absolute bioavailability and determine the mass balance recovery, metabolite profile, and identification of metabolite structures Human metabolite identification (KDM/05) Healthy male subjects	Part 1 (N = 5/5) Single oral dose belumosudil 200 mg, fed, followed by 15 min IV infusion of 100 µg [^{14}C]-KD025 (Day 1, 1.75 h post-oral dose) containing NMT 37 kBq (1000 nCi) [^{14}C], followed by 7-day washout Part 2 (N = 5/5) [^{14}C]-KD025 capsule containing NMT 9.8 MBq (266 µCi) ^{14}C, 200 mg, fed	Tablet (KD025) IV infusion and Capsule ([^{14}C]-KD025)	5.3.1.1-01 (Reference material)

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要（続き）

Study Number	Status	Study Design / Population	Dosing and Number of Enrolled/ Pharmacokinetics Evaluated Subjects	Formulation	CTD (Evaluation/Reference)
KD025-109	Completed	Non-randomized, open-label, parallel-group study to determine effect of hepatic impairment on PK, safety, and tolerability of single oral doses Subjects with normal hepatic function and mild, moderate, or severe hepatic impairment	(N = 36/36) Single dose belumosudil 200 mg (fed),	Tablet	5.3.3.3-01 (Reference material)
KD025-110	Completed	Double-blind, randomized, balanced, placebo and positive-controlled crossover, single oral dose crossover study to investigate the effects of KD025 on QTc interval Healthy Subjects	(N = 92/92) Single dose belumosudil 200 mg (fed, N = 32/32), Single dose belumosudil 1000 mg (fed, N = 30/30), Single dose placebo (fed, N = 32/32), Single dose moxifloxacin 400 mg (fed, N = 30/30)	Tablet	5.3.4.1-01 (Evaluation material)
KD025-112	Completed	A three-part, sequential, non-randomized, open-label study designed to evaluate the effect of oral Belumosudil on UGT1A1, P-gp, BCRP and OATP1B1 inhibition in the fed state in healthy male subjects Healthy Subjects	Part 1: UGT1A1 (N = 19/19) - Raltegravir 400 mg QD, fed, Day 1 and 7 (N = 19/19) - Belumosudil 200 mg QD, fed, Day 3 to 8 (N = 19/19) Part 2: P-gp (N = 19/19) - Dabigatran etexilate 75 mg QD, fed, Day 1 and 9 (N = 19/19) - Belumosudil 200 mg QD, fed, Day 5 to 12 (N = 19/19) Part 3: BCRP/ OATP1B1 (N = 14/14) - Rosuvastatin calcium 10 mg QD, fed, Day 1 and 10 (N = 14/14) - Belumosudil 200 mg QD, fed, Day 6 to 13 (N = 14/14)	Tablet	5.3.3.4-02 (Reference material)

^{14}C: carbon-14、BA = bioavailability、BCRP = breast cancer resistance protein、BID = twice daily、cGVHD = chronic graft versus host disease、IV = intravenous、kBq = kilobecquerel、MBq = megabecquerel、 μCi = microcurie、nCi = nanocurie、NMT = not more than、QD = once daily、OATP = organic anion transporting polypeptide、P-gp = P-glycoprotein、PD = pharmacodynamic(s)、PK = pharmacokinetic(s)、UGT = uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase

表 2.7.2-3 臨床試験の概要

Study Number	Status	Study Design / Population	Dosing and Number of Enrolled/ Pharmacokinetics Evaluated Subjects	Formulation	CTD (Evaluation/Reference)
Phase 2 – cGVHD					
ME3208-2	Ongoing	Randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics in subjects with cGVHD	(N = 21/21) belumosudil 200 mg QD, fed Treatment received in 28-day cycles until clinically significant disease progression	Tablet	5.3.5.2-01 (Evaluation material)
KD025-208	Ongoing PK evaluation completed	Open-label, dose-escalation study to evaluate safety, tolerability, and belumosudil activity Subjects with chronic graft versus host disease after 1-3 prior lines of systemic therapy	(N = 54/54) Multiple dose belumosudil: 200 mg QD, 200 mg BID, or 400 mg QD, fed, in 28-day cycles until disease progression (n=16/cohort),	Capsule (initially) and Tablet	5.3.5.2-02 (Reference material)
KD025-213	Ongoing PK evaluation completed	Randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy and safety in subjects with cGVHD after at least 2 prior lines of systemic therapy	(N = 132/10) Arm A: belumosudil 200 mg QD, fed Arm B: belumosudil 200 mg BID, fed Treatment received in 28-day cycles until clinically significant disease progression	Tablet	5.3.5.2-03 (Evaluation material)

BID = twice daily、cGVHD = chronic graft versus host disease、QD = once daily、PK = pharmacokinetic(s)

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

1) 膜透過（4.2.2.2-02）
Caco-2 細胞を用いてベルモスジルの膜透過性を検討した。その結果、低膜透過性薬物マーカーであるアテノロールと同程度の膜透過係数であった。

2) 血漿蛋白結合（4.2.2.3-03 及び 4.2.2.3-05）及び血球移行（4.2.2.3-04 及び 4.2.2.4-01）
ヒト血漿を用いた平衡透析法による検討の結果、ベルモスジル及び M2 のヒト血漿蛋白結合率は 99.88%及び >99.9%と高く、主な結合蛋白質はアルブミンと考えられた。また、ヒトにおける血球移行性を検討した結果、ベルモスジルの血液／血漿中濃度比は 0.71（in vitro）及び[^{14}C]標識体投与後の総放射能の血液／血漿中濃度比は 0.53～1.17（in vivo）であった。

3) ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞における代謝安定性（4.2.2.4-02～4.2.2.4-05）
ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いたベルモスジルの代謝安定性について検討した結果、CLint はそれぞれ、46.9 μL/min/mg protein 及び 26.4 μL/min/10^6 cells であり、肝抽出率はそれぞれ 0.740 及び 0.764 であった。また、NADPH 非存在下では、ベルモスジルは代謝されなかった。ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用い、代謝物を検索した結果、生成比率が 5%以上の代謝物として、両画分ともに M2 及びベルモスジルのグルクロン酸抱合体が検出された。

4) ベルモスジルの代謝に関与する酵素（4.2.2.4-6 及び 4.2.2.4-07）
ヒト CYP 及び UGT 発現系ミクロソームを用いて、ベルモスジルの代謝に関与する酵素を検討した。その結果、ベルモスジル代謝に CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4/5 及び UGT1A9 の関与が認められた。ヒト肝ミクロソームを用いたベルモスジル代謝に関する CYP 分子種の寄与率を検討した結果、CYP3A4/5 が最も寄与が高く（寄与率：41.9%）、次いで CYP2D6（同 21.7%）、CYP2C8（同 14.2%）、CYP1A2（同 5%未満）及び CYP2C19（同 5%未満）の順であった。

5) CYP 分子種の阻害作用（4.2.2.6-02 及び 4.2.2.6-05）
ヒト肝ミクロソームを用いて、ベルモスジルのヒト CYP 分子種に対する可逆的阻害能を検討した。その結果、ベルモスジルの CYP2C8 及び CYP2C9 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 0.45 及び 0.74 μmol/L であり、CYP2C8 に対しては競合的阻害、CYP2C9 に対しては混合阻害（競合阻害と非競合阻害）の阻害様式を示した。その他の分子種 CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する IC_{50} 値は 1 μmol/L より高値であった。ベルモスジルの代謝依存的阻害能を評価した結果、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する代謝依存的な阻害が認められた。これら分子種の代謝依存的阻害作用について詳細な検討を行った結果、ベルモスジルの CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対する阻害はミクロソームの再分離やフェリシアン化カリウム処理で代謝活性が回復しないことから、不可逆的な阻害と考えられた。CYP2D6 については、プレインキュベーション時間の増加に伴うベルモスジルの CYP2D6 に対する阻害の増加は認められなかったため、ベルモスジルは CYP2D6 に対する代謝依存的阻害剤ではないと考えられた。一方、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 に対して代謝依存的阻害は認められなかった。ベルモスジルの CYP 阻害及び誘導に対する薬物間相互作用について MSPK モデル

を用いて検討したところ、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A の AUCR がカットオフ値（1.25）を上回る値を示した。

6) CYP 分子種の誘導能（4.2.2.6-01）

ヒト凍結肝細胞を用いて、ベルモスジルのヒト CYP 分子種に対する酵素誘導能を検討した。その結果、ベルモスジル添加により CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 量は、それぞれ 2.35~6.43、2.22 及び 2.19～4.54 倍に増加した。この増加は陽性対照であるオメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシンの増加のそれぞれ 10.5、14.3 及び 18.2%であり、ベルモスジルの酵素誘導能は低かった。

7) UGT 分子種に対する阻害作用（4.2.2.6-03）

UGT 発現系ミクロソームを用いて、ベルモスジルのヒト UGT 分子種に対する阻害能を検討した。ベルモスジルの UGT1A1 及び UGT1A9 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 0.0609 及び 0.861 μmol/L であり、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17 に対する IC_{50} 値は 1 μmol/L 以上であった。ベルモスジルの UGT 阻害に対する薬物間相互作用について MSPK モデルを用いて検討したところ、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A9 の AUCR 値がカットオフ値（1.25）を上回る値を示した。

8) 薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用

(1) 薬物トランスポーターによる輸送（4.2.2.6-04）

トランスポーター発現細胞又は膜ベシクルを用いて、ベルモスジルの各種トランスポーターに対する基質性を検討した。ベルモスジル添加により、P-gp の efflux ratio が 2 以上となりかつ阻害剤添加時に減少（efflux ratio < 2）した。一方、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K では uptake 又は efflux ratio が 2 以下かつ阻害剤添加時に低下しなかった。よって、ベルモスジルは P-gp の基質であると考えられた。

(2) 薬物トランスポーターに対する阻害作用（4.2.2.6-04）

トランスポーター発現細胞又は膜ベシクルを用いて、ベルモスジルの各種トランスポーターに対する阻害能を検討した。ベルモスジルは P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、その IC_{50} 値は、それぞれ 0.198、0.0310、0.235、0.397 及び 0.224 μmol/L であった。一方、BSEP、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害は 50%以下であった。阻害したトランスポーターの R 値を算出した結果、カットオフ値（P-gp 及び BCRP；10、OATP1B1；1.1 並びに MATE1 及び MATE2-K；1.02）よりも高い R 値を示した。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 日本人の薬物動態

2.7.2.2.2.1.1 日本人健康成人男性を対象とした単回及び反復経口投与試験（ME3208-1 試験）

5.3.3.1-01（評価資料）

<試験方法>

日本人健康成人男性を対象として、ベルモスジル錠を単回経口投与、若しくは QD 又は BID で 7 日間反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態について、単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験により検討した（第一部）。また日本人健康成人男性を対象として、ベルモスジル

錠を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響について、単施設、無作為化、非盲検、3期クロスオーバー試験により検討した（第二部）。

第一部：

コホート 1～3 では、ベルモスジル錠 200 mg を用いて、200、400 又は 800 mg を単回経口投与した。被験者は投与前 10 時間以上絶食した後、投与の 25 分前から 5 分前にかけて食事を摂取した。食事（朝食）は高脂肪食（800 kcal 以上、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 50%以上、かつ、脂質の重量が 55 g 以上）とした。食事終了 5 分後にベルモスジル錠又は錠プラセボを約 200 mL の水とともに投与した。

コホート 4～6 では、ベルモスジル錠 200 mg を用いて、200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD で 7 日間食後（コホート 4 及び 6：朝食後、コホート 5：朝食後及び夕食後）に反復経口投与した。第 1 日及び第 7 日では、投与前に 10 時間以上絶食した後、投与の 15 分前から 5 分前にかけて朝食を摂取した。第 1 日及び第 6 日の夕食を投与の 25 分前から 5 分前にかけて摂取した（コホート 5 のみ）。なお、朝食、夕食ともに通常食とした。BID の場合、投与間隔は 12 時間とした。食事終了後にベルモスジル錠又は錠プラセボを約 200 mL の水とともに投与した。 各コホートの用法・用量、投与期間及び被験者数を以下に示した。

コホート	用法・用量及び投与期間	被験者数
1	単回投与、食後 5 分（高脂肪食） ベルモスジル 200 mg（ベルモスジル錠 200 mg：1 錠） 又はプラセボ（ベルモスジル錠プラセボ：1 錠）	ベルモスジル：6 名 プラセボ：2 名
2	単回投与、食後 5 分 （高脂肪食） ベルモスジル 400 mg（ベルモスジル錠 200 mg：2 錠） 又はプラセボ（ベルモスジル錠プラセボ：2 錠）	ベルモスジル：6 名 プラセボ 2 名
3	単回投与、食後 5 分 （高脂肪食） ベルモスジル 800 mg（ベルモスジル錠 200 mg：4 錠） 又はプラセボ（ベルモスジル錠プラセボ：4 錠）	ベルモスジル：6 名 プラセボ：2 名
4	1 日 1 回 7 日間反復投与、食後 5 分 （通常食） ベルモスジル 200 mg（ベルモスジル錠 200 mg：1 錠） 又はプラセボ（ベルモスジル錠プラセボ：1 錠）	ベルモスジル：6 名 プラセボ：2 名
5	1 日 2 回 7 日間反復投与 a)、食後 5 分 （通常食） ベルモスジル 200 mg（ベルモスジル錠 200 mg：1 錠） 又はプラセボ（ベルモスジル錠プラセボ：1 錠）	ベルモスジル：6 名 プラセボ：2 名
6	1 日 1 回 7 日間反復投与、食後 5 分 （通常食） ベルモスジル 400 mg（ベルモスジル錠 200 mg：2 錠） 又はプラセボ（ベルモスジル錠プラセボ：2 錠）	ベルモスジル：6 名 プラセボ：2 名

a) 第 7 日は朝のみ投与した。

第二部：

プラセボ群を設定せず、3 コホート（空腹時投与群、食後 5 分投与群及び食後 30 分投与群）に各 6 名（計 18 名）を組み入れた。空腹時投与群では、投与前に 10 時間以上絶食した後、ベルモスジル錠を投与した。食後 5 分投与群では、10 時間以上絶食した後、ベルモスジル錠投与の 15 分前から 5 分前にかけて食事を摂取した。食後 30 分投与群では、10 時間以上絶食した後、ベルモスジル錠投与の 40 分前から 30 分前にかけて食事を摂取した。投与前の食事（朝食）は通常食とした。いずれの条件もベルモスジル錠 200 mg を約 200 mL の水とともに投与した。各投与の間隔（休薬期間）は 4 日間とした。

<結果>
薬物動態（第一部；単回投与）

ベルモスジル錠を 200、400 及び 800 mg 食後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移を図 2.7.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示した。

ベルモスジル錠を 200、400 又は 800 mg 食後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度は時間の経過とともに上昇し、全ての投与量で投与 2.00 時間後（中央値）に C_{max} に達した。その後、それぞれ平均 6.6、9.2 及び 8.3 時間の半減期で減少した。200、400 及び 800 mg 投与時の C_{max} はそれぞれ 2488、4195 及び 5635 ng/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 11200、19410 及び 32490 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 11360、19670 及び 32700 ng·hr/mL であり、200 及び 400 mg の用量ではほぼ線形であったが、800 mg では用量比を下回った。

ベルモスジル錠を 200、400 又は 800 mg 単回経口投与したときの M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれベルモスジルの 1.9～3.1%及び 1.8～2.9%であり、微量であった。M2 の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれベルモスジルの 45.3～86.7%及び 35.5～68.5%であり、M2 はベルモスジルの主要な代謝物であった。

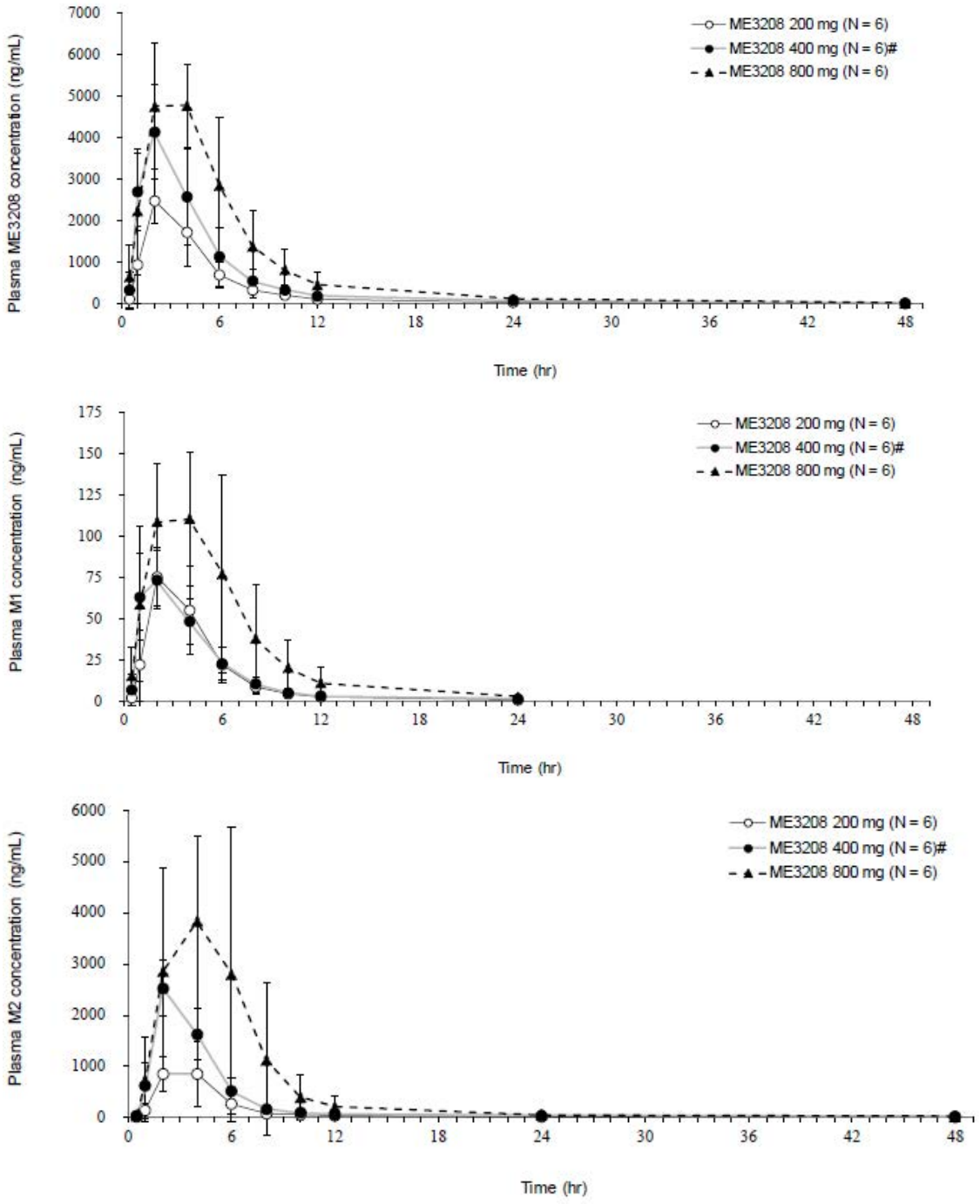


図 2.7.2-1 日本人健康成人男性にベルモスジル錠を 200、400 及び 800 mg 食後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移

Source：5.3.3.1-01 CSR Figure 11.4-1～11.4-3
用法・用量：ベルモスジル錠を 200、400 又は 800 mg 高脂肪食摂取後 5 分に単回経口投与
平均値 ± 標準偏差、ME3208 = ベルモスジル、# 1 hr 後の血漿中濃度の n 数 = 5、上：ベルモスジル、中：M1、下：M2

表 2.7.2-4 日本人健康成人男性にベルモスジル錠を 200、400 及び 800 mg 食後に単回経口投与したときのベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg N = 6	400 mg N = 6	800 mg N = 6
ベルモスジル			
t_{max} (hr)	2.0 (1.0～4.0)	2.0 (1.0～2.0)	2.0 (2.0～6.0)
C_{max} (ng/mL)	2488 (19)	4195 (25)	5635 (16)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	11200 (32)	19410 (33)	32490 (23)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	11360 (31)	19670 (33)	32700 (23)
$t_{1/2}$ (hr)	6.6 (18)	9.2 (50)	8.3 (26)
M1			
t_{max} (hr)	2.0 (2.0～4.0)	2.0 (1.0～2.0)	2.0 (2.0～6.0)
C_{max} (ng/mL)	76 (24)	80 (21)	140 (25)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	328 (40)	357 (22)	772 (39)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	337 (40)	373 (21)	795 (39)
$t_{1/2}$ (hr)	3.6 (57)	7.0 (33)	6.1 (45)
M2			
t_{max} (hr)	3.0 (2.0～4.0)	2.0 (2.0～4.0)	4.0 (2.0～6.0)
C_{max} (ng/mL)	1126 (46)	2620 (15)	4888 (46)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	3977 (54)	9521 (12)	22270 (55)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	4024 (53)	9642 (12)	22410 (54)
$t_{1/2}$ (hr)	11.0 (20)	11.7 (23)	10.1 (26)

Source：5.3.3.1-01 CSR Table14.2-7、Table 14.2-9 及び Table 14.2-11
用法・用量：ベルモスジル錠を 200、400 又は 800 mg 高脂肪食摂取後 5 分に単回経口投与
平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）

薬物動態（第一部；反復投与）

ベルモスジル錠を 200 mg QD、200 mg BID 及び 400 mg QD で 7 日間食後反復経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移を図 2.7.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に示した。

ベルモスジル錠を 200 mg QD、200 mg BID 及び 400 mg QD で 7 日間食後に反復経口投与したときの第 7 日の血漿中ベルモスジル濃度は、それぞれ 2.0、2.0 及び 4.0 時間後に C_{max} に到達し、その後減少した。それぞれの $t_{1/2}$ は 6.4、6.7 及び 9.6 時間であった。第 1 日と第 7 日の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は単回投与時の結果と同程度であった。第 7 日の血漿中ベルモスジル濃度の C_{max} は 200 mg QD、200 mg BID 及び 400 mg QD でそれぞれ 2623、3130 及び 4823 ng/mL、AUC_{τ} はそれぞれ 12610、14190 及び 26790 ng·hr/mL であり、いずれも用量の増加に伴い増加した。400 mg QD では 200 mg QD の約 2 倍でありほぼ線形であった。いずれの投与方法においてもベルモスジルのトラフ値は反復投与第 3 日以降でほぼ一定の値を示し、定常状態に達したと考えられた。また、ベルモスジルの C_{max} 及び AUC_{τ} の第 1 日に対する第 7 日の比は、200 mg QD でそれぞれ 1.17 及び 1.28、200 mg BID でそれぞれ 1.30 及び 1.40、400 mg QD でそれぞれ 1.16 及び 1.25 であり、反復投与によるベルモスジルの累積は僅かであった。200 mg 錠を高脂肪食摂取後 5 分に単回経口投与した場合（第一部単回投与）と通常食摂取後 5 分に単回経口投与した場合（第一部反復投与第 1 日）の血漿中ベルモスジル濃度の C_{max} はそれぞれ 2488 及び 2300 ng/mL、t_{max} は共に 2.0 時間、AUC_{0-t}（単回投与は AUC_{0-48h}、反復投与第 1 日は AUC_{0-24h}）はそれぞれ 11200 及び 9803 ng·hr/mL であり、高脂肪食と通常食摂取時の間で薬物動態に顕著な差は認められなかった。

ベルモスジル錠 200 mg を QD、200 mg を BID 及び 400 mg を QD で 7 日間反復経口投与したときの第 7 日の M1 の C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれベルモスジルの 1.9～2.4%及び 2.0～2.4%であり、微量

であった。M2 の C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれベルモスジルの 34.8～57.1%及び 26.6～38.4%であり、反復投与においても M2 はベルモスジルの主要な代謝物であった。

食後 5 分及び食後 30 分の各投与条件間での食事の影響を検討した結果、ベルモスジルの薬物動態には食事の影響が認められ、食後 5 分及び食後 30 分にベルモスジル錠 200 mg を投与したときの C_{max} 及び AUC は、空腹時に投与したときと比較して約 2 倍高かった。食後 5 分及び食後 30 分の間では、食後 5 分投与時と比較して食後 30 分投与時の C_{max} は僅かに高い傾向が認められたが、AUC は両投与条件で同程度であった。

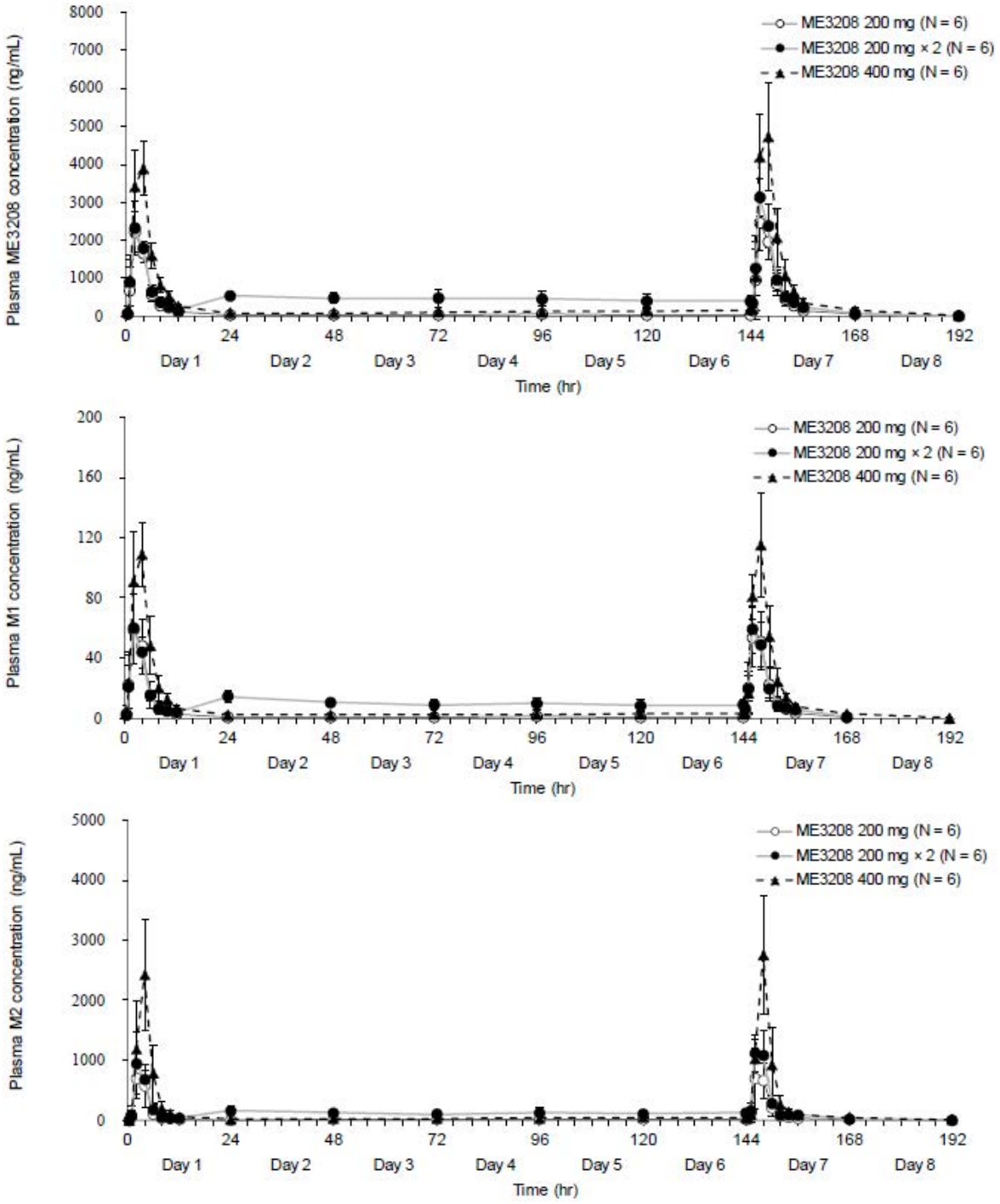


図 2.7.2-2 ベルモスジル錠を 200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD で 7 日間食後反復経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移

Source：5.3.3.1-01 CSR Figure 11.4-4～11.4-6
用法・用量：ベルモスジル錠 200 mg を通常食摂取後 5 分に QD、200 mg BID 又は 400 mg QD で 7 日間反復投与した。ただし、200 mg BID の第 7 日は朝 1 回のみ投与
平均値 ± 標準偏差、ME3208 = ベルモスジル、上：ベルモスジル、中：M1、下：M2

表 2.7.2-5 ベルモスジル錠を 200 mg QD、200 mg BID 及び 400 mg QD で 7 日間食後反復経口投与したときの 1 日目及び 7 日目の血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータ

パラメータ	日	200 mg QD N = 6	200 mg BID N = 6	400 mg QD N = 6
ベルモスジル				
t_{max} (hr)	第 1 日	2.0 (2.0～4.0)	2.0 (2.0～4.0)	4.0 (2.0～4.0)
	第 7 日	2.0 (2.0～4.0)	2.0 (2.0～2.0)	4.0 (2.0～4.0)
C_{max} (ng/mL)	第 1 日	2300 (16)	2443 (19)	4170 (19)
	第 7 日	2623 (15)	3130 (16)	4823 (30)
	第 7 日 / 第 1 日	1.17	1.30	1.16
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	第 1 日	9803 (14)	10200 (11)	21240 (14)
	第 7 日	12610 (26)	14190 (17)	26790 (28)
	第 7 日 / 第 1 日	1.28	1.40	1.25
$AUC_{144-\infty}$ (ng·hr/mL)	第 1 日	—	—	—
	第 7 日	13080 (26)	16540 (20)	29130 (24)
$t_{1/2}$ (hr)	第 1 日	—	—	—
	第 7 日	6.4 (26)	6.7 (12)	9.6 (40)
M1				
t_{max} (hr)	第 1 日	2.0 (2.0～4.0)	2.0 (2.0～4.0)	4.0 (2.0～4.0)
	第 7 日	3.0 (2.0～4.0)	2.0 (2.0～2.0)	4.0 (2.0～4.0)
C_{max} (ng/mL)	第 1 日	62 (18)	61 (36)	114 (23)
	第 7 日	61 (26)	59 (27)	118 (26)
	第 7 日 / 第 1 日	0.98	1.00	1.04
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	第 1 日	277 (29)	246 (25)	579 (23)
	第 7 日	300 (35)	278 (25)	608 (21)
	第 7 日 / 第 1 日	1.08	1.14	1.06
$AUC_{144-\infty}$ (ng·hr/mL)	第 1 日	—	—	—
	第 7 日	311 (33)	331 (26)	655 (17)
$t_{1/2}$ (hr)	第 1 日	—	—	—
	第 7 日	5.5 (45)	6.1 (42)	9.1 (50)

表 2.7.2-5 ベルモスジル錠を 200 mg QD、200 mg BID 及び 400 mg QD で 7 日間食後反復経口投与したときの 1 日目及び 7 日目の血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

パラメータ	日	200 mg QD N = 6	200 mg BID N = 6	400 mg QD N = 6
M2				
t_{max} (hr)	第 1 日	2.0 (2.0～4.0)	2.0 (2.0～4.0)	4.0 (4.0～4.0)
	第 7 日	3.0 (2.0～4.0)	3.0 (2.0～4.0)	4.0 (4.0～4.0)
C_{max} (ng/mL)	第 1 日	761 (42)	1041 (38)	2422 (38)
	第 7 日	912 (46)	1335 (25)	2752 (36)
	第 7 日 / 第 1 日	1.28	1.40	1.19
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	第 1 日	2695 (45)	3281 (28)	9044 (44)
	第 7 日	3358 (35)	4829 (25)	10290 (36)
	第 7 日 / 第 1 日	1.38	1.54	1.20
$AUC_{144-\infty}$ (ng·hr/mL)	第 1 日	—	—	—
	第 7 日	3646 (35)	6049 (31)	11330 (34)
$t_{1/2}$ (hr)	第 1 日	—	—	—
	第 7 日	11.9 (12)	11.2 (14)	14.7 (14)

Source：5.3.3.1-01 CSR Table 14.2-8、Table 14.2-10、Table 14.2-12～14.2-15
用法・用量：ベルモスジル錠 200 mg を通常食摂取後 5 分に 1 日 1 回、200 mg を 1 日 2 回又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（ただし、200 mg 1 日 2 回の第 7 日は朝 1 回のみ投与）
第 1 日；AUC_{0-24h}（200 mg QD 及び 400 mg QD）、AUC_{0-12h}（200 mg BID）
第 7 日；$AUC_{144-168h}$（200 mg QD 及び 400 mg QD）、$AUC_{144-156h}$（200 mg BID）
平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）、- : Data not available

薬物動態（第二部；食事の影響）

ベルモスジル錠 200 mg を空腹時、食後 5 分、食後 30 分に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移を図 2.7.2-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示した。

ベルモスジル錠 200 mg を空腹時、食後 5 分及び食後 30 分に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジルは、それぞれ投与 1～4、2～4 及び 2～4 時間後に C_{max} に到達し、その後減少した。$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は、それぞれ 14.74、9.75 及び 8.64 時間であった。食事の有無あるいは食事のタイミングによる t_{max} 及び $t_{1/2}$ の顕著な差は見られなかった。一方、空腹時、食後 5 分又は食後 30 分に経口投与したときの C_{max} は、それぞれ 1251、2572 及び 2711 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 6511、12430 及び 12110 ng·hr/mL であり、食後 5 分と食後 30 分間での差は見られなかったが、空腹時に比べ、食後 5 分及び食後 30 分では約 2 倍であった。

ベルモスジルを空腹時、食後 5 分及び食後 30 分に単回経口投与したときの血漿中 M1 は、それぞれ投与 1～4、2～4 及び 2～4 時間後に C_{max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。$t_{1/2}$ は、それぞれ 5.34、5.84 及び 5.87 時間であった。食事の有無あるいは食事のタイミングによる t_{max} 及び $t_{1/2}$ の顕著な差は見られなかった。一方、空腹時、食後 5 分又は食後 30 分に経口投与したときの C_{max} は、それぞれ 35.02、60.81 及び 63.29 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 162.6、290.0 及び 282.1 ng·hr/mL であった。食後 5 分と食後 30 分間での差は見られなかったが、空腹時に比べ、食後 5 分及び食後 30 分では約 2 倍であった。

ベルモスジルを空腹時、食後 5 分、食後 30 分に単回経口投与したときの血漿中 M2 は、それぞれ投与 1～4、2～4 及び 2～4 時間後に C_{max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。$t_{1/2}$ は、それぞれ 13.74、11.77 及び 11.18 時間であった。食事の有無あるいは食事のタイミングによる t_{max} 及び $t_{1/2}$ の顕著な差は見られなかった。一方、空腹時、食後 5 分又は食後 30 分に経口投与したときの C_{max} は、それぞれ 495.0、980.4 及び 1011 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 2012、3899 及び 3987 ng·hr/mL

であり、食後 5 分と食後 30 分間での差は見られなかったが、空腹時に比べ、食後 5 分及び食後 30 では約 2 倍であった。

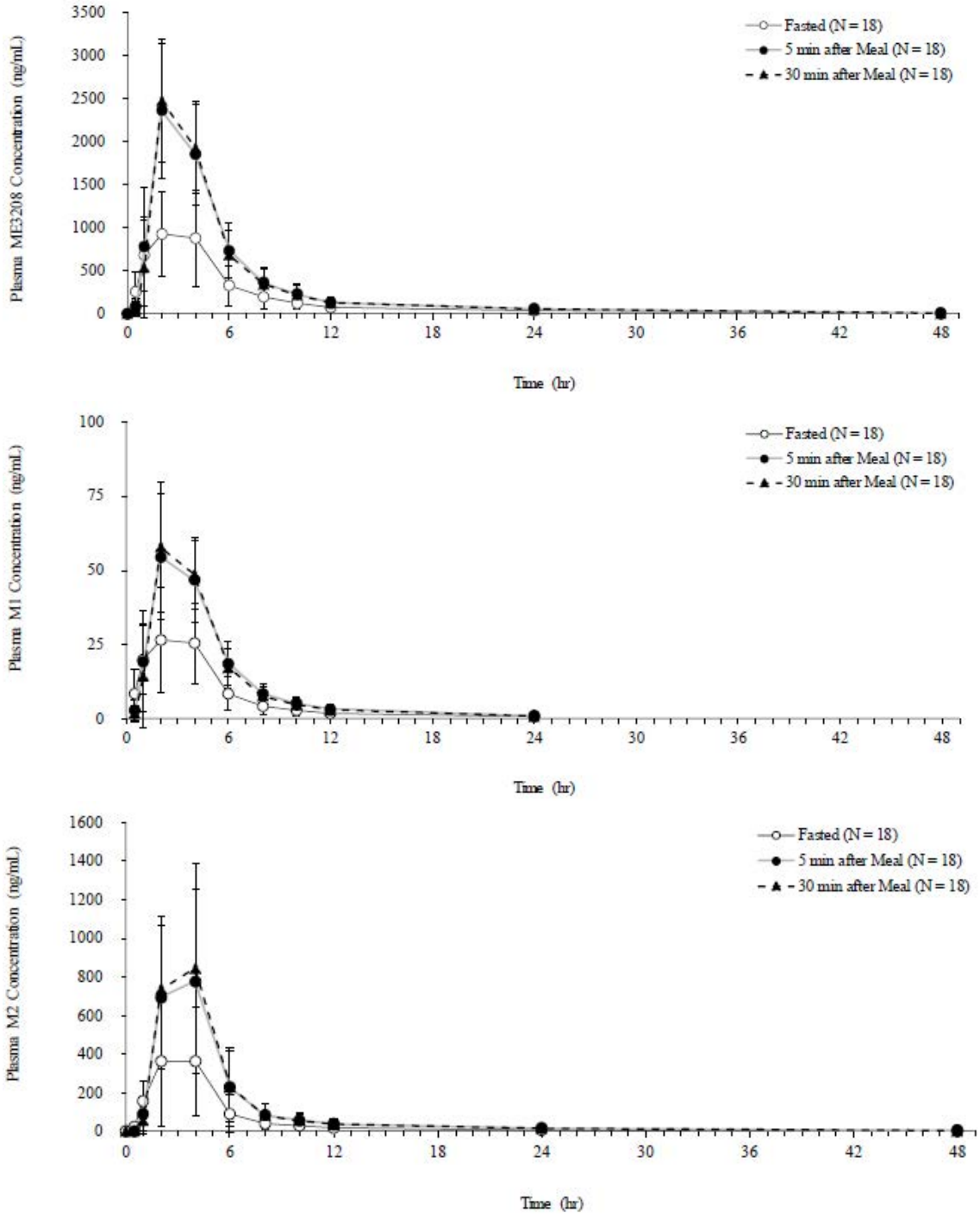


図 2.7.2-3 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時、食後 5 分後又は食後 30 分後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移（上：ベルモスジル、中：M1、下：M2）

Source：5.3.3.1-01 CSR Figure 11.4-7～11.4-9
平均値 ± 標準偏差、ME3208 = ベルモスジル

表 2.7.2-6 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時、食後 5 分後又は食後 30 分後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータ

Measurement	Regimen	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	k_{el} (1/hr)	CL/F (mL/hr)
ME3208	Fasted	1251 ± 449.7	2.22 ± 1.22	6136 ± 2692	6511 ± 2693	14.74 ± 14.55	0.0727 ± 0.0402	36681.89 ± 17264.56
	5 min after Meal	2572 ± 628.5	2.56 ± 0.92	12090 ± 3535	12430 ± 3615	9.75 ± 3.53	0.0807 ± 0.0292	17235.22 ± 4417.86
	30 min after Meal	2711 ± 481.4	2.56 ± 0.92	11870 ± 2620	12110 ± 2700	8.64 ± 3.06	0.0882 ± 0.0256	17302.21 ± 3821.28
M1	Fasted	35.02 ± 14.89	2.17 ± 1.25	150.7 ± 69.79	162.6 ± 75.63	5.34 ± 3.56	0.2019 ± 0.1359	1587404.63 ± 931072.41
	5 min after Meal	60.81 ± 15.10	2.56 ± 0.92	274.6 ± 84.20	290.0 ± 92.75	5.84 ± 2.81	0.1573 ± 0.0905	768988.48 ± 270090.60
	30 min after Meal	63.29 ± 15.67	2.67 ± 0.97	267.2 ± 68.26	282.1 ± 74.88	5.87 ± 3.15	0.1657 ± 0.0999	760804.45 ± 211708.32
M2	Fasted	495.0 ± 335.6	2.61 ± 1.04	1938 ± 1236	2012 ± 1251	13.74 ± 7.29	0.0618 ± 0.0245	156885.28 ± 111932.09
	5 min after Meal	980.4 ± 371.7	3.00 ± 1.03	3815 ± 1802	3899 ± 1858	11.77 ± 2.30	0.0608 ± 0.0106	62413.51 ± 28388.96
	30 min after Meal	1011 ± 467.2	2.67 ± 0.97	3918 ± 1941	3987 ± 1968	11.18 ± 2.68	0.0642 ± 0.0102	63072.68 ± 30853.39

Source：5.3.3.1-01 CSR Table 11.4-15
平均値 ± 標準偏差、各群 N = 18、ME3208 = ベルモスジル

2.7.2.2.2.2 外国人の薬物動態

2.7.2.2.2.2.1 外国人健康成人男性を対象としたベルモスジルカプセル 20～160 mg の単回経口投与試験（SLx-2119-09-01 試験）

5.3.3.1-02（参考資料）

外国人健康成人男性を対象として、ベルモスジルカプセル（20、40、80 及び 160 mg）を単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態について、単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験により検討した。各コホートに 8 名（計 32 名）を組み入れ、6 名をベルモスジル群、2 名をプラセボ群に無作為に割り付けた。被験者は投与後 30 分以内に朝食を摂取した。投与後 24 時間までの所定の時点で血液を採取し、血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを単回経口投与したときのベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.2-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-7 に示した。

ベルモスジルカプセル 20～160 mg を経口投与したときの t_{max} は約 4～6 時間、$t_{1/2}$ は約 5～6 時間であり、用量によらずほぼ一定であった。ベルモスジルの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 20～160 mg の用量間で、用量の増加に伴い増加した。M1 は 20 及び 40 mg 投与群では検出されなかったが、80 及び 160 mg 投与群の一部の被験者で検出された。M2 は、全用量で検出され、C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 20～160 mg で用量の増加以上に増加する傾向が見られた。

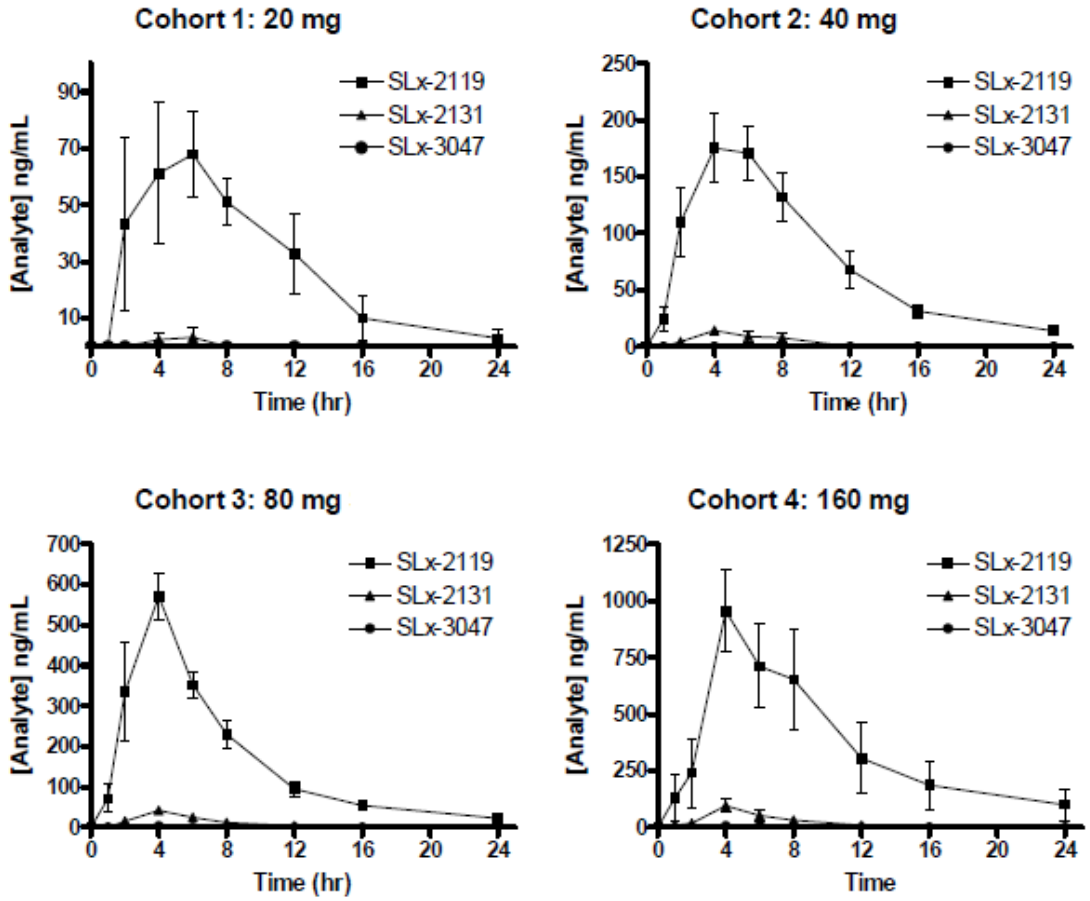


図 2.7.2-4 外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移

Source：5.3.3.1-02 CSR Figure 1
平均値 ± 標準偏差、各コホート N = 6、SLx-2119 = ベルモスジル、SLx-3047 = M1、SLx-2131 = M2

表 2.7.2-7 外国人健康被験者にベルモスジルカプセルを単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の平均薬物動態パラメータ

1．ベルモスジル

Dose mg	$t_{1/2}$ hr	t_{max} hr	C_{max} ng/mL	C_{max} / Dose	AUC_{0-24h} hr*ng/mL	AUC_{0-24h} / Dose	AUC_{0-inf} hr*ng/mL	AUC_{0-inf} / Dose
20	5.1	5.7	105.9	5.3	647.4	32.4	801	40.1
40	5.6	5.7	201.8	5	1794.3	44.9	1903.6	47.6
80	6	4	612.5	7.7	3913	48.9	4107.8	51.3
160	5.9	5.3	1193.2	7.5	8522.8	53.3	9699.5	60.6

Source：5.3.3.1-02 CSR Table 9
N = 6/each dose
The units of C_{max}/Dose, AUC_{0-24h}/Dose and AUC_{0-inf}/Dose are ng/(mL·mg), ng·hr/(mL·mg) and ng·hr/(mL·mg), respectively.

2．M1

Dose mg	$t_{1/2}$ hr	t_{max} hr	C_{max} ng/mL	C_{max} / Dose	AUC_{0-24h} hr*ng/mL	AUC_{0-24h} / Dose	AUC_{0-inf} hr*ng/mL	AUC_{0-inf} / Dose
20	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA
40	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA
80*	NC	3	4.35	0.22	7.5	0.38	NC	NC
160**	NC	5.6	17.7	0.88	37.3	1.87	NC	NC

Source：5.3.3.1-02 CSR Table 11
* M1 was detected in 2 of 6 subjects at the dose of 80 mg.
** M1 was detected in 5 of 6 subjects at the dose of 160 mg.
NA = not applicable、NC = not calculated、N = 6/each dose
The units of C_{max}/Dose, AUC_{0-24h}/Dose and AUC_{0-inf}/Dose are ng/(mL·mg), ng·hr/(mL·mg) and ng·hr/(mL·mg), respectively.

3．M2

Dose mg	$t_{1/2}$ hr	t_{max} hr	C_{max} ng/mL	C_{max} / Dose	AUC_{0-24h} hr*ng/mL	AUC_{0-24h} / Dose	AUC_{0-inf} hr*ng/mL	AUC_{0-inf} / Dose
20	NC	6	3.33	0.17	8.2	0.41	NC	NC
40	3.7	4.8	16.1	0.81	55.2	2.76	NC	NC
80	3.6	3.7	46.7	2.35	188.5	9.425	286.7	26.1
160	3.2	5.7	110.9	5.55	453.4	22.67	791.8	7.7

Source：5.3.3.1-02 CSR Table 10
NC = not calculated、N = 6/each dose
The units of C_{max}/Dose, AUC_{0-24h}/Dose and AUC_{0-inf}/Dose are ng/(mL·mg), ng·hr/(mL·mg) and ng·hr/(mL·mg), respectively.

2.7.2.2.2.2.2 外国人健康成人男性を対象としたベルモスジルカプセル40～500 mgの単回及び反復経口投与試験（KD025-101 試験）

5.3.3.1-03（参考資料）

外国人健康成人男性を対象として、ベルモスジルカプセル（40、80、120、160、240、320、400及び500 mg）を単回又はQD反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態について、単施設、無作為化、プラセボ対照試験により検討した。各コホートに8 名（計64名）を組み入れ、6名をベルモスジル群、2 名をプラセボ群に無作為に割り付けた。プラセボ群にはベルモスジルカプセルプラセボを投与した。また、被験者は投与後30分以内に朝食を摂取した。単回投与及び反復投与第1日では投与後24 時間までの所定の時間で血液を採取した。反復投与第7日では、単回投与及び反復投与第1日の採血時点に加え、投与48時間後も血液を採取した。血漿中ベルモスジル、M1及びM2濃度を測定した。

単回投与：

ベルモスジルカプセルを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 に示した。

ベルモスジルカプセルを単回経口投与したときのベルモスジルのt_{max}は約4～6時間、$t_{1/2}$は約4～6時間であり、用量によらずほぼ一定であった。ベルモスジルのC_{max}及びAUC_{inf} は40～500 mgの用量間で、用量の増加に伴い増加したが、400 mg以上では、吸収の飽和が示唆された。M1は、ベルモスジルやM2に比べ低く、特に400 mg以下の用量においては、正確な消失速度定数を算出できず、$t_{1/2}$やAUC_{inf}が算出できなかった。M2はM1に比べ高い血漿中濃度を示したが、160 mg以下の用量ではそのほとんどが正確な消失速度定数を算出できず、$t_{1/2}$やAUC_{inf}が算出できなかった。

表 2.7.2-8 外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを単回経口投与したときのベルモスジルの薬物動態パラメータ

KD025 Dose	Day	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max}* (h)	AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	Lambda z (1/h)	$t_{½}$ (h)
40 mg	1	N	6	6	6	5	5	5
		Mean	201.00	5.025	1322.832	1464.444	0.19988	4.074
		SD	78.289	4.00-8.00	628.8833	721.3894	0.091429	1.6960
		CV (%)	38.95		47.5	49.3	45.7	41.6
		Geometric Mean	188.59		1201.307	1310.817	0.18391	3.769
80 mg	1	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	639.33	4.010	3702.308	3875.103	0.15867	4.945
		SD	223.089	1.02-4.03	1483.2850	1556.5246	0.064563	1.8536
		CV (%)	34.89		40.1	40.2	40.7	37.5
		Geometric Mean	608.82		3420.100	3573.959	0.14891	4.657
120 mg	1	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	850.33	4.020	5274.672	5556.030	0.14385	5.267
		SD	356.737	4.00-4.05	2583.2040	2795.3465	0.046147	1.7482
		CV (%)	41.95		49.0	50.3	32.1	33.2
		Geometric Mean	771.25		4528.304	4743.861	0.13769	5.037
160 mg	1	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1505.00	6.000	8475.372	8889.765	0.13287	5.578
		SD	534.743	4.00-6.02	2820.0411	2962.8512	0.034799	1.7007
		CV (%)	35.53		33.3	33.3	26.2	30.5
		Geometric Mean	1435.57		8072.497	8472.408	0.12872	5.386
240 mg	1	N	6	6	6	4	4	4
		Mean	1990.00	5.000	10589.678	12250.995	0.13245	5.573
		SD	708.886	4.00-8.02	2378.7883	2603.3995	0.035757	1.6849
		CV (%)	35.62		22.5	21.3	27.0	30.2
		Geometric Mean	1893.82		10384.771	12060.543	0.12853	5.395
320 mg	1	N	6	6	6	5	5	5
		Mean	2645.00	4.010	18626.947	21074.670	0.12942	6.294
		SD	876.373	1.02-12.03	6101.1547	6407.7767	0.054363	2.9576
		CV (%)	33.13		32.8	30.4	42.0	47.0
		Geometric Mean	2512.77		17767.879	20221.980	0.11975	5.788
400 mg	1	N	6	6	6	5	5	5
		Mean	2233.33	5.000	15342.632	16392.930	0.13694	5.320
		SD	762.566	1.10-12.00	3084.7693	3696.7731	0.031515	1.4278
		CV (%)	34.14		20.1	22.6	23.0	26.8
		Geometric Mean	2121.94		15100.354	16075.411	0.13375	5.183
500 mg	1	N	6	6	6	5	5	5
		Mean	3460.00	5.000	23360.447	26435.708	0.13224	5.410
		SD	1042.209	2.00-8.00	6537.1761	6978.3167	0.025440	1.0969
		CV (%)	30.12		28.0	26.4	19.2	20.3
		Geometric Mean	3342.24		22575.484	25655.883	0.13020	5.324

Source：5.3.3.1-03 CSR Table 11-6

用法・用量：ベルモスジルカプセル 40、80、120、160、240、320、400 又は 500 mg を朝食後 30 分以内に Day 1 に単回投与

* t_{max} reported as median, minimum - maximum. CV = coefficient of variation、N = number of subjects in each dose group、SD = standard deviation、KD025 = ベルモスジル

反復投与：

外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを QD 反復経口投与したときの第 1 日及び第 7 日のベルモスジルの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示した。また、第 1 日及び第 7 日の M1 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12 に、M2 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-13 及び表 2.7.2-14 に示した。

ベルモスジルカプセル 40～500 mg を反復経口投与したときの第 1 日のベルモスジルの t_{max} は約 4～7 時間、$t_{1/2}$ は約 4～6 時間であり、単回投与時の結果とほぼ同様であり、用量によらずほぼ一定であった。また、ベルモスジルの C_{max} 及び AUC_{inf} は 40～500 mg の用量間で、用量の増加に伴い増加したが、単回投与の結果と同様に 400 mg 以上になると吸収の飽和が示唆された。

ベルモスジルカプセル 40～500 mg を反復経口投与したときの第 7 日の血漿中ベルモスジルの t_{max} は約 4～6 時間であり、第 1 日の結果と同様に用量によらずほぼ一定であった。一方、$t_{1/2}$ は約 6～18 時間と反復投与により半減期が延長する傾向が見られた。また、反復投与第 7 日の血漿中ベルモスジルの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{(0-\tau),ss}$ も第 1 日と同様に 40～500 mg の用量間で、用量の増加に伴い増加したが、400 mg 以上になると吸収の飽和が示唆された。ベルモスジル投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の第 1 日に対する第 7 日の比は、160 mg 投与群でそれぞれ約 0.90 及び約 1.00、240 mg 投与群でそれぞれ約 1.24 及び約 1.25 であり、反復投与によるベルモスジルの累積は僅かであった。

血漿中 M1 濃度は、ベルモスジルや M2 に比べ低く推移し、第 1 日のすべての用量で $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} が算出できず、AUC_{0-24h} についても 120 及び 240 mg 投与群の各 1 名しか算出できなかった。また、第 7 日のすべての用量で $t_{1/2,ss}$ が算出できなかった。ベルモスジルカプセル 40～500 mg を反復経口投与したときの第 1 日及び第 7 日の M1 の t_{max} はそれぞれ約 4～6 及び約 3～6 時間であり用量によらず、また投与回数に依らず、ほぼ一定であった。

血漿中 M2 濃度は、M1 に比べ高い血漿中濃度を示したが、40 及び 80 mg 投与群では第 1 日の AUC_{inf}、$t_{1/2}$ 及び第 7 日の $t_{1/2,ss}$ が算出できなかった。ベルモスジル 40～500 mg を反復経口投与したときの第 1 日及び第 7 日の M2 の t_{max} はそれぞれ約 4～7 及び約 4～6 時間であり用量に依らず、また投与回数によらず、ほぼ一定であった。ベルモスジルカプセル 160 及び 240 mg 投与時の第 7 日のベルモスジルに対する M2 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 160 mg 投与群でそれぞれ約 13.6 及び約 11.5%、240 mg 投与群でそれぞれ約 28.0 及び約 24.0%であり、M2 はベルモスジルの主要な代謝物であった。

表 2.7.2-9 外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを反復経口投与したときの第 1 日（Day 8）の血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

KD025 Dose	Day	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max}* (h)	AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	Lambda z (1/h)	$t_{½}$ (h)
40 mg	8	N	6	6	5	5	5	5
		Mean	160.17	6.000	1366.052	1415.786	0.20480	3.514
		SD	41.354	4.00-12.00	514.0068	575.9964	0.044716	0.7575
		CV (%)	25.82		37.6	40.7	21.8	21.6
		Geometric Mean	155.56		1290.088	1325.224	0.20094	3.448
80 mg	8	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	540.33	6.000	3546.163	3715.960	0.17395	4.382
		SD	181.561	3.98-6.00	1230.1869	1386.0575	0.060672	1.4482
		CV (%)	33.60		34.7	37.3	34.9	33.1
		Geometric Mean	514.56		3338.013	3466.387	0.16577	4.183
120 mg	8	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1156.33	4.020	5362.465	5587.058	0.15008	5.065
		SD	536.314	2.00-6.02	2370.8405	2534.8695	0.052913	1.5484
		CV (%)	46.38		44.2	45.4	35.3	30.6
		Geometric Mean	1009.66		4758.324	4922.714	0.14295	4.846
160 mg	8	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1181.33	6.980	8162.562	8529.187	0.15363	4.733
		SD	437.121	3.98-7.98	2352.8681	2456.5102	0.037898	1.0849
		CV (%)	37.00		28.8	28.8	24.7	22.9
		Geometric Mean	1114.73		7874.415	8226.061	0.14991	4.624
240 mg	8	N	5	5	5	5	5	5
		Mean	1866.00	4.000	11647.848	12197.430	0.14734	4.844
		SD	522.666	4.00-6.03	3041.2018	3316.2343	0.027932	0.9205
		CV (%)	28.01		26.1	27.2	19.0	19.0
		Geometric Mean	1809.92		11309.315	11819.654	0.14524	4.775
320 mg	8	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	2770.00	6.000	21094.010	22385.055	0.13757	5.192
		SD	1081.259	2.00-7.98	7490.7746	8342.4610	0.026623	0.9540
		CV (%)	39.03		35.5	37.3	19.4	18.4
		Geometric Mean	2625.05		19723.860	20817.270	0.13550	5.116
400 mg	8	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	2665.00	6.965	18796.465	19774.662	0.16372	4.333
		SD	1705.295	4.00-8.00	7264.1159	7573.2147	0.027401	0.7259
		CV (%)	63.99		38.6	38.3	16.7	16.8
		Geometric Mean	2333.62		17830.198	18754.586	0.16181	4.283
500 mg	8	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	4156.67	4.000	26260.107	27797.980	0.11903	6.190
		SD	1792.905	4.00-6.00	15402.4284	16359.1696	0.029697	1.8245
		CV (%)	43.13		58.7	58.9	24.9	29.5
		Geometric Mean	3882.70		23511.358	24871.755	0.11564	5.993

Source：5.3.3.1-03 CSR Table 11-6

用法・用量：ベルモスジルカプセルを 40、80、120、160、240、320、400 又は 500 mg 朝食後 30 分以内に Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与

* t_{max} reported as median, minimum - maximum.

KD025 = ベルモスジル

表 2.7.2-10 外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを反復経口投与したときの第 7 日（Day 14）の血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

KD025 Dose	Day	Statistic	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{(0-t),ss}$ (ng•hr/mL)	$t_{½,ss}$ (h)
40 mg	14	N	6	6	6	6	6
		Mean	255.33	6.000	11.20	1838.482	6.640
		SD	118.123	4.00-6.00	10.721	708.2948	1.5187
		CV (%)	46.26		95.72	38.5	22.9
		Geometric Mean	231.36		15.48	1721.528	6.497
80 mg	14	N	6	6	6	6	6
		Mean	638.00	4.040	32.93	4748.958	6.015
		SD	226.085	4.00-7.93	14.677	1539.3943	2.0333
		CV (%)	35.44		44.56	32.4	33.8
		Geometric Mean	604.34		29.92	4533.750	5.753
120 mg	14	N	6	6	6	6	5
		Mean	875.07	4.000	50.58	5912.970	13.042
		SD	506.956	0.98-5.98	43.300	3617.0416	9.1350
		CV (%)	57.93		85.60	61.2	70.0
		Geometric Mean	573.84		47.41	3644.352	10.404
160 mg	14	N	6	6	6	6	6
		Mean	1062.17	4.010	50.98	8146.370	8.933
		SD	519.419	1.00-6.00	46.484	4857.3339	2.6234
		CV (%)	48.90		91.17	59.6	29.4
		Geometric Mean	910.37		48.46	6466.938	8.583
240 mg	14	N	5	5	5	5	5
		Mean	2318.00	4.020	88.32	14509.682	9.162
		SD	968.024	4.00-8.00	45.029	3784.8748	5.5793
		CV (%)	41.76		50.98	26.1	60.9
		Geometric Mean	2193.81		78.85	14107.624	7.704
320 mg	14	N	6	6	6	6	5
		Mean	2936.67	6.000	154.85	21262.883	7.490
		SD	1123.702	1.00-16.03	152.240	7973.6325	1.9869
		CV (%)	38.26		98.31	37.5	26.5
		Geometric Mean	2766.99		140.78	19295.384	7.306
400 mg	14	N	6	6	6	6	6
		Mean	3300.00	5.010	140.78	21688.860	7.390
		SD	1028.086	4.00-8.00	62.257	4783.3552	1.9528
		CV (%)	31.15		44.22	22.1	26.4
		Geometric Mean	3184.57		130.14	21225.385	7.169
500 mg	14	N	6	6	6	6	6
		Mean	4213.33	5.010	276.17	32345.050	17.525
		SD	1688.617	4.00-7.95	159.887	14474.2617	11.5482
		CV (%)	40.08		57.90	44.7	65.9
		Geometric Mean	3903.45		242.17	30191.850	14.732

Source：5.3.3.1-03 CSR Table 11-7

用法・用量：ベルモスジルカプセルを 40、80、120、160、240、320、400 又は 500 mg 朝食後 30 分以内に Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与

* t_{max} reported as median, minimum-maximum.

KD025 = ベルモスジル

表 2.7.2-11 外国人健康成人男性にベルモスジルを反復経口投与したときの第 1 日（Day 8）の血漿中 M1 の薬物動態パラメータ

KD025 Dose	Day	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max}* (h)	AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	Lambda z (1/h)	$t_{½}$ (h)
80 mg	8	n	2	2	0	0	0	0
		Mean	11.35	6.000				
		SD	1.202	6.00-6.00				
		CV (%)	10.59					
		Geometric Mean	11.32					
120 mg	8	n	4	4	1	0	0	0
		Mean	20.03	4.010	24.480			
		SD	14.932	2.00-4.02				
		CV (%)	74.57					
		Geometric Mean	17.01		24.480			
160 mg	8	n	5	5	0	0	0	0
		Mean	22.58	4.000				
		SD	7.731	3.98-7.93				
		CV (%)	34.24					
		Geometric Mean	21.64					
240 mg	8	n	5	5	1	0	0	0
		Mean	25.66	4.000	144.790			
		SD	11.752	1.00-6.03				
		CV (%)	45.80					
		Geometric Mean	23.59		144.790			
320 mg	8	n	6	6	0	0	0	0
		Mean	25.33	5.010				
		SD	6.713	1.00-6.00				
		CV (%)	26.50					
		Geometric Mean	24.53					
400 mg	8	n	6	6	0	0	0	0
		Mean	30.82	5.000				
		SD	14.696	2.00-8.00				
		CV (%)	47.69					
		Geometric Mean	27.71					
500 mg	8	n	6	6	0	0	0	0
		Mean	35.90	4.000				
		SD	6.783	2.00-4.00				
		CV (%)	18.89					
		Geometric Mean	35.36					

Source：5.3.3.1-03 CSR Table 11-8

用法・用量：ベルモスジルカプセルを 40、80、120、160、240、320、400 又は 500 mg 朝食後 30 分以内に Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与

* t_{max} reported as median, minimum-maximum.

KD025 = ベルモスジル

表 2.7.2-12 外国人健康成人男性にベルモスジルを反復経口投与したときの第 7 日（Day 14）の血漿中 M1 の薬物動態パラメータ

KD025 Dose	Day	Statistic	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$* (h)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}tau),ss}$ (ng•hr/mL)	$t_{½,ss}$ (h)
80 mg	14	n	3	3	3	1	0
		Mean	15.13	4.030	0.00	38.390	
		SD	3.465	4.00-6.00	0.000		
		CV (%)	22.89				
		Geometric Mean	14.89			38.390	
120 mg	14	n	2	2	2	2	0
		Mean	14.90	3.010	0.00	25.960	
		SD	1.131	2.02-4.00	0.000	6.8024	
		CV (%)	7.59			26.2	
		Geometric Mean	14.88			25.510	
160 mg	14	n	4	4	4	4	0
		Mean	19.48	5.010	0.00	68.728	
		SD	7.013	4.00-8.00	0.000	31.6188	
		CV (%)	36.01			46.0	
		Geometric Mean	18.43			62.661	
240 mg	14	n	5	5	5	5	0
		Mean	31.86	4.020	0.00	120.564	
		SD	20.539	4.00-8.00	0.000	65.9407	
		CV (%)	64.47			54.7	
		Geometric Mean	26.75			104.807	
320 mg	14	n	6	6	6	6	0
		Mean	22.83	6.000	0.00	92.857	
		SD	7.725	1.00-16.03	0.000	44.3117	
		CV (%)	33.83			47.7	
		Geometric Mean	21.62			79.733	
400 mg	14	n	6	6	6	6	0
		Mean	30.03	5.010	0.00	131.287	
		SD	18.715	4.00-8.00	0.000	76.9829	
		CV (%)	62.31			58.6	
		Geometric Mean	25.94			112.446	
500 mg	14	n	6	6	6	6	0
		Mean	37.67	4.020	0.00	186.597	
		SD	16.150	2.00-6.00	0.000	71.6986	
		CV (%)	42.88			38.4	
		Geometric Mean	34.26			171.338	

Source：5.3.3.1-03 CSR Table 11-9

用法・用量：ベルモスジルカプセルを 40、80、120、160、240、320、400 又は 500 mg 朝食後 30 分以内に Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与

* t_{max} reported as median, minimum-maximum.

KD025 = ベルモスジル

表 2.7.2-13 外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを反復経口投与したときの第 1 日（Day 8）の血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

KD025 Dose	Day	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max}* (h)	AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	Lambda z (1/h)	$t_{½}$ (h)
40 mg	8	n	5	5	0	0	0	0
		Mean	15.00	6.000				
		SD	5.865	4.00-8.02				
		CV (%)	39.10					
		Geometric Mean	14.24					
80 mg	8	n	6	6	0	0	0	0
		Mean	62.20	6.000				
		SD	23.220	3.98-6.00				
		CV (%)	37.33					
		Geometric Mean	58.47					
120 mg	8	n	6	6	3	3	3	3
		Mean	148.70	4.020	730.733	775.050	0.22257	3.630
		SD	123.416	2.00-4.03	348.5344	348.8389	0.112810	1.5637
		CV (%)	83.00		47.7	45.0	50.7	43.1
		Geometric Mean	108.59		658.667	708.026	0.20526	3.377
160 mg	8	n	6	6	4	4	4	4
		Mean	188.60	6.980	1153.228	1238.853	0.13955	6.563
		SD	87.706	3.98-7.98	219.1117	174.4426	0.060893	4.9190
		CV (%)	46.50		19.0	14.1	43.6	75.0
		Geometric Mean	162.43		1137.016	1230.030	0.12453	5.564
240 mg	8	n	5	5	4	4	4	4
		Mean	513.00	4.000	2127.430	2164.018	0.21410	3.358
		SD	171.101	4.00-6.03	870.5125	917.3949	0.047735	0.7354
		CV (%)	33.35		40.9	42.4	22.3	21.9
		Geometric Mean	480.37		1990.112	2016.955	0.21019	3.297
320 mg	8	n	6	6	6	6	6	6
		Mean	418.83	6.000	2347.425	2469.397	0.18388	5.305
		SD	350.900	2.00-7.98	1217.5207	1275.2965	0.153684	2.5385
		CV (%)	83.78		51.9	51.6	83.6	47.9
		Geometric Mean	342.13		2007.002	2104.806	0.14986	4.623
400 mg	8	n	6	6	4	4	4	4
		Mean	413.75	6.965	2935.465	3084.000	0.14673	4.805
		SD	232.224	4.03-8.00	994.3867	1073.3760	0.021226	0.7654
		CV (%)	56.13		33.9	34.8	14.5	15.9
		Geometric Mean	325.22		2782.810	2911.554	0.14550	4.762
500 mg	8	n	6	6	5	5	5	5
		Mean	915.83	4.000	4113.360	4262.862	0.13380	5.446
		SD	407.952	4.00-6.00	2353.9652	2477.5473	0.038367	1.1594
		CV (%)	44.54		57.2	58.1	28.7	21.3
		Geometric Mean	837.70		3640.672	3756.162	0.13018	5.325

Source：5.3.3.1-03 CSR Table 11-10

用法・用量：ベルモスジルカプセルを 40、80、120、160、240、320、400 又は 500 mg 朝食後 30 分以内に Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与

* t_{max} reported as median, minimum-maximum.

KD025 = ベルモスジル

表 2.7.2-14 外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを反復経口投与したときの第 7 日（Day 14）の血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

KD025 Dose	Day	Statistic	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{(0-\tau),ss}$ (ng•hr/mL)	$t_{½,ss}$ (h)
40 mg	14	n	5	5	5	5	0
		Mean	28.56	6.000	0.00	116.066	
		SD	14.811	4.00-6.00	0.000	90.4983	
		CV (%)	51.86			78.0	
		Geometric Mean	24.87			79.948	
80 mg	14	n	6	6	6	4	0
		Mean	66.52	6.000	2.10	290.085	
		SD	28.974	4.00-7.93	5.144	54.7945	
		CV (%)	43.56		244.95	18.9	
		Geometric Mean	61.64		12.60	285.999	
120 mg	14	n	5	5	5	5	1
		Mean	127.46	4.000	3.12	627.456	4.730
		SD	78.552	4.00-5.98	6.977	420.2654	
		CV (%)	61.63		223.61	67.0	
		Geometric Mean	107.09		15.60	547.794	4.730
160 mg	14	n	6	6	6	6	1
		Mean	144.27	4.025	6.60	937.488	10.760
		SD	94.821	1.00-6.00	10.703	677.1754	
		CV (%)	65.73		162.16	72.2	
		Geometric Mean	111.86		19.16	653.949	10.760
240 mg	14	n	5	5	5	5	4
		Mean	649.40	4.020	22.54	3484.642	12.068
		SD	368.238	4.00-8.00	13.998	1972.1823	7.6648
		CV (%)	56.70		62.10	56.6	63.5
		Geometric Mean	571.22		19.48	3077.272	10.174
320 mg	14	n	6	6	6	6	4
		Mean	505.17	6.010	16.18	2559.763	6.220
		SD	376.408	1.00-16.03	15.802	1336.1714	1.3318
		CV (%)	74.51		97.64	52.2	21.4
		Geometric Mean	416.24		22.29	2164.235	6.118
400 mg	14	n	6	6	6	6	5
		Mean	1144.00	6.000	26.90	5085.192	10.040
		SD	981.736	4.00-8.00	21.176	3493.1435	4.3006
		CV (%)	85.82		78.72	68.7	42.8
		Geometric Mean	861.49		27.05	4112.257	8.935
500 mg	14	n	6	6	6	6	4
		Mean	1617.67	4.020	41.78	8907.840	17.498
		SD	981.831	4.00-6.00	27.881	5658.8937	12.7166
		CV (%)	60.69		66.73	63.5	72.7
		Geometric Mean	1289.99		33.94	7332.406	14.484

Source：5.3.3.1-03 CSR Table 11-11

用法・用量：ベルモスジルカプセルを 40、80、120、160、240、320、400 又は 500 mg 朝食後 30 分以内に Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与

* t_{max} reported as median, minimum-maximum.

KD025 = ベルモスジル

2.7.2.2.2.2.3 外国人健康成人男性及び女性を対象としたベルモスジルカプセル 500、800 及び 1000 mg 1 日 1 回又は 500 mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与試験（KD025-102 試験）

5.3.3.1-04（参考資料）

外国人健康成人男性及び閉経後の女性を対象として、ベルモスジル 500、800 及び 1000 mg QD で 7 日間及び 500 mg BID で 7 日間反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態について、単施設、無作為、プラセボ対照、二重盲検試験により検討した。500 mg QD、800 mg QD、1000 mg QD 投与群及び 500 mg BID 投与群の各群にそれぞれ 8 名（計 32 名）を組み入れ、6 名をベルモスジル群、2 名をプラセボ群に無作為に割り付けた。プラセボ群にはベルモスジルカプセルプラセボを投与した。被験者は投与後 30 分以内に朝食を摂取した。第 1 日及び第 7 日の投与後 48 時間までの所定の時点で血液を採取し、血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

ベルモスジルカプセルを 500、800 又は 1000 mg を QD 及び 500 mg を BID 投与したときのベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-15、表 2.7.2-16 及び表 2.7.2-17 に示した。

ベルモスジルカプセルを QD 又は BID 投与したとき、血漿中ベルモスジル濃度は投与約 1～4 時間後に C_{max} に達し、その後、第 1 日は約 5～6 時間、第 7 日は約 8～10 時間の半減期で減少した。500、800 及び 1000 mg QD 投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は，第 1 日及び第 7 日ともに投与量の増加に伴いおおむね増加したが、その増加量は投与量の増加に比べやや低かった。第 7 日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は第 1 日よりやや高値を示したが（約 1.2～1.6 倍）、反復投与によるベルモスジルの累積は僅かであった。なお、500 mg BID 投与の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、1000 mg QD より高かった。

ベルモスジルを QD 又は BID 投与したときの第 1 日及び第 7 日の血漿中 M1 の t_{max} は 1～3 時間であった。全体的に血漿中 M1 濃度は低く、多くの用量で消失速度定数が算出できず、$AUC_{0\text{-}\infty}$、AUC_{τ} や $t_{1/2}$ は算出できなかった。500、800 及び 1000 mg QD 投与の M1 の $AUC_{0\text{-}24h}$ に用量に比例した増加は見られなかった。また、第 7 日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は第 1 日とほぼ同じであり（約 0.7～1.4 倍）、反復投与による M1 の累積はほとんど無かった。

ベルモスジルを QD 投与での第 1 日及び第 7 日の血漿中 M2 の t_{max} は 2～4 時間であり、BID 投与での第 7 日の M2 の t_{max} は約 9 時間であった。QD 及び BID 投与での第 1 日の $t_{1/2}$ は 3～5 時間、第 7 日の $t_{1/2}$ は 5～10 時間であった。500、800 及び 1000 mg QD の M2 の $AUC_{0\text{-}24h}$ に用量に比例した増加は見られなかった。QD 及び BID 投与でのベルモスジルと M2 の $AUC_{0\text{-}24h}$ の比は、第 1 日で 0.127～0.168、第 7 日で 0.100～0.218 であり、M2 がベルモスジルの主要な代謝物であることが示された。

表 2.7.2-15 ベルモスジルカプセルを QD 又は BID で 7 日間反復経口投与したときの血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

PK parameter	Cohort 1 500 mg QD Mean (SD)	Cohort 2 800 mg QD Mean (SD)	Cohort 4 1000 mg QD Mean (SD)
Day 1			
C_{max} (ng/mL)	2870 (803)[b]	3140 (958)[b]	3390 (580)[b]
T_{max}[a] (hr)	4.00 (1.00, 4.00)[b]	4.00 (1.00, 4.00)[b]	1.00 (1.00, 4.00)[b]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	19600 (13900)[b]	23600 (12100)[b]	20100 (6220)[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	20300 (15000)[b]	24400 (12100)[b]	21000 (5850)[b]
$t_{1/2}$ (hr)	4.55 (0.852)[b]	4.76 (1.79)[b]	5.76 (1.53)[b]
Day 7			
C_{max} (ng/mL)	3440 (1170)[b]	4150 (1660)[b]	3950 (612)[c]
T_{max}[a] (hr)	2.00 (1.00, 4.00)[b]	2.00 (1.00, 4.00)[b]	2.00 (1.00, 6.00)[c]
C_{min} (ng/mL)	132 (97.7)[b]	153 (151)[b]	127 (49.9)[c]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	23100 (16400)[b]	32300 (15300)[b]	28500 (9750)[c]
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	23100 (16400)[b]	32300 (15300)[b]	28500 (9750)[c]
$t_{1/2}$ (hr)	9.73 (2.20)[b]	7.68 (1.57)[b]	8.81 (4.66)[c]

PK parameter	Cohort 3 500 mg BID Mean (SD)
Day 1	
C_{max} (ng/mL)	3350 (1380)[b]
T_{max}[a] (hr)	16.0 (4.00, 24.0)[b]
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	17300 (7650)[b]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	40100 (18200)[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	NC
$t_{1/2}$ (hr)	NC
Day 7	
C_{max} (ng/mL)	5310 (2030)[b]
T_{max}[a] (hr)	1.00 (1.00, 1.00)[b]
C_{min} (ng/mL)	682 (446)[b]
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	24800 (11300)[b]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	53100 (20500)[b]
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	24800 (11300)[b]
$t_{1/2}$ (hr)	7.38 (2.34)[b]

Source：5.3.3.1-04 CSR Table 11-3 及び 11-4
用法・用量：ベルモスジルカプセルを 500、800 又は 1000 mg 投与後 30 分以内に朝食を摂取した。QD 又は BID で 7 日間反復経口投与した。
a) Median (min, max) reported for T_{max}. b) n = 6、c) n = 5
NC = not calculated

表 2.7.2-16 ベルモスジルを QD 又は BID で 7 日間反復経口投与したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータ

PK parameter	Cohort 1 500 mg QD Mean (SD)	Cohort 2 800 mg QD Mean (SD)	Cohort 4 1000 mg QD Mean (SD)
Day 1			
C_{max} (ng/mL)	44.4 (13.8)[b]	48.3 (18.6)[b]	79.1 (39.1)[b]
T_{max}[a] (hr)	2.50 (1.00, 4.00)[b]	1.50 (1.00, 4.00)[b]	1.00 (1.00, 4.00)[b]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	243 (164)[c]	294 (182)[c]	193 (41.2)[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	NC	249, 364[d]	NC
$t_{1/2}$ (hr)	NC	2.01, 4.07[d]	NC
Day 7			
C_{max} (ng/mL)	47.2 (23.7)[b]	42.7 (9.33)[b]	62.2 (26.5)[c]
T_{max}[a] (hr)	1.50 (1.00, 2.00)[b]	1.00 (1.00, 2.00)[b]	1.00 (1.00, 4.00)[c]
C_{min} (ng/mL)	17.1 (3.71)[b]	13.0 (0.993)[b]	16.7 (7.18)[c]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	207 (121)[e]	214 (109)[b]	268 (192)[c]
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (hr)	NC	3.14 (0.520)[e]	NC

PK parameter	Cohort 3 500 mg BID Mean (SD)
Day 1	
C_{max} (ng/mL)	44.6 (16.2)[b]
T_{max}[a] (hr)	1.00 (1.00, 16.0)[b]
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	168 (70.1)[b]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	369 (155)[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	NC
$t_{1/2}$ (hr)	NC
Day 7	
C_{max} (ng/mL)	47.9 (18.0)[b]
T_{max}[a] (hr)	1.00 (1.00, 16.0)[b]
C_{min} (ng/mL)	12.7 (2.67)[c]
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	123 (51.6)[c]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	358 (94.8)[c]
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	NC
$t_{1/2}$ (hr)	NC

Source：5.3.3.1-04 CSR Table 11-5 及び 11-6
用法・用量：ベルモスジルカプセルを 500、800 又は 1000 mg 投与後 30 分以内に朝食を摂取した。QD 又は BID で 7 日間反復経口投与した。
a) Median (min, max) reported for T_{max}. b) n = 6、c) n = 5、d) n = 2; min, max reported、e) n = 4
NC = not calculated

表 2.7.2-17 ベルモスジルを QD 又は BID で 7 日間反復経口投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

PK parameter	Cohort 1 500 mg QD Mean (SD)	Cohort 2 800 mg QD Mean (SD)	Cohort 4 1000 mg QD Mean (SD)
Day 1			
C_{max} (ng/mL)	601 (442)[b]	503 (266)[b]	666 (307)[b]
T_{max}[a] (hr)	4.00 (2.00, 4.00)[b]	4.00 (1.00, 6.00)[b]	2.00 (1.00, 4.00)[b]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	3300 (2990)[b]	2990 (1900)[b]	3070 (2200)[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	5190 (3610)[c]	3330 (2420)[d]	3100 (2300)[b]
$t_{1/2}$ (hr)	3.27 (1.47)[c]	3.00 (1.33)[d]	4.85 (3.22)[b]
Day 7			
C_{max} (ng/mL)	642 (330)[b]	592 (305)[b]	959 (616)[e]
T_{max}[a] (hr)	2.00 (1.00, 4.02)[b]	2.00 (2.00, 4.00)[b]	2.00 (2.00, 6.00)[e]
C_{min} (ng/mL)	25.2 (14.8)[b]	22.1 (24.4)[b]	23.1 (9.71)[e]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	3510 (2350)[b]	3240 (1460)[b]	5100 (4960)[e]
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (hr)	10.4 (5.85)[d]	5.40 (1.57)[e]	7.20 (6.09)[d]

PK parameter	Cohort 3 500 mg BID Mean (SD)
Day 1	
C_{max} (ng/mL)	801 (594)[b]
T_{max}[a] (hr)	16.0 (4.00, 24.0)[b]
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	2150 (1160)[b]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	6750 (4240)[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	NC
$t_{1/2}$ (hr)	NC
Day 7	
C_{max} (ng/mL)	1290 (731)[b]
T_{max}[a] (hr)	8.50 (1.00, 16.00)[b]
C_{min} (ng/mL)	116 (106)[b]
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	4620 (3960)[b]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	11600 (7920)[b]
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	NC
$t_{1/2}$ (hr)	8.31, 10.5[f]

Source：5.3.3.1-04 CSR Table 11-7 及び 11-8

用法・用量：ベルモスジルカプセルを 500、800 又は 1000 mg 投与後 30 分以内に朝食を摂取した。QD 又は BID で 7 日間反復経口投与した。

a) Median (min, max) reported for T_{max}. b) n = 6、c) n = 3、d) n = 4、e) n = 5、f) n = 5

NC = not calculated

2.7.2.2.2.2.4 外国人健康成人男性及び女性を対象としたベルモスジルカプセル 500 mg 1 日 2 回 28 日間反復経口投与試験（KD025-103 試験）

5.3.3.1-05（参考資料）

外国人健康成人男性及び閉経後の女性を対象として、ベルモスジルカプセル 500 mg を BID で 28 日間反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態について、単施設、無作為、プラセボ対照、二重盲検試験により検討した。6 名をベルモスジル群、2 名をプラセボ群に無作為に割り付けた。プラセボ群にはベルモスジルカプセルプラセボを投与した。また、被験者は投与後 30 分以内に朝食又は夕食を摂取した。なお、採血を行う第 1 日と第 28 日は、前日の夜から絶食とした。また、第 28 日は朝のみ薬物を投与した。第 1 日は、投与後 12 時間まで、第 28 日は、投与後 30 時間までの所定の時間に血液を採取した。血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

ベルモスジルカプセル 500 mg を BID で 28 日間反復投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移を図 2.7.2-5 に、ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-18 に示した。

ベルモスジルカプセル 500 mg を経口投与後の血漿中ベルモスジルは第 1 日及び第 28 日それぞれ、投与 3.00 及び 2.00 時間後に C_{max} に到達した後に減少した。第 28 日の平均 $t_{1/2}$ は 9.62 時間であった。ベルモスジルの第 1 日と第 28 日の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比はそれぞれ 1.18 及び 1.83 であり、第 28 日の $AUC_{0-\tau}$ は第 1 日より若干高かった。ベルモスジルカプセル 500 mg を経口投与後の M1 は第 1 日及び第 28 日にともに投与後約 1 時間に C_{max} に到達した後に減少した。M1 の C_{max} の第 1 日と第 28 日の比は 0.496 であり、反復投与による累積はほとんどないことが示唆された。ベルモスジルカプセル 500 mg を経口投与後の M2 は第 1 日及び第 28 日それぞれ、投与 1.50 及び 3.01 時間後で C_{max} に到達した後に減少した。第 28 日の平均 $t_{1/2}$ は 9.40 時間であった。M2 の第 1 日と第 28 日の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比はそれぞれ 0.994 及び 2.00 であり、第 28 日の $AUC_{0-\tau}$ は第 1 日より若干高かった。

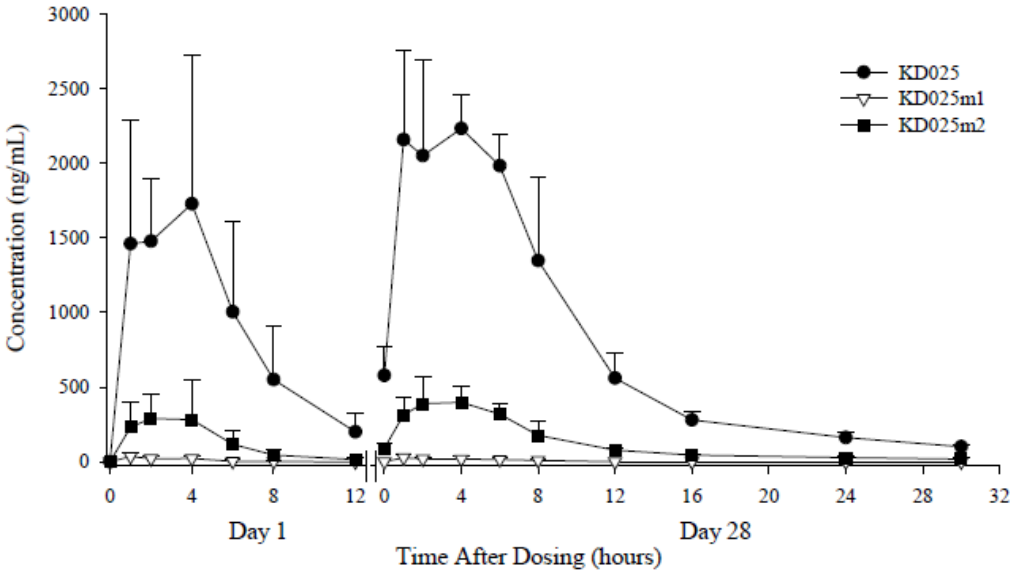


図 2.7.2-5 ベルモスジルカプセルを 500 mg BID で 28 日間反復経口投与したときの第 1 日と第 28 日の血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移

Source: 5.3.3.1-05 CSR Figure 2-1
平均値 ＋ 標準偏差、N = 6、KD025 = ベルモスジル、KD025m1 = M1、KD025m2 = M2

表 2.7.2-18 ベルモスジルカプセルを 500 mg BID で 28 日間反復経口投与したときの第 1 日と第 28 日の血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータ

PK parameter	KD025	KD025m1	KD025m2
Day 1			
C_{max} (ng/mL)	2100 (872)[d]	43.8 (20.4)[d]	444 (224)[d]
T_{max}[a] (hr)	3.00 (1.00, 4.00)[d]	1.00 (1.00, 4.00)[d]	1.50 (1.00, 4.00)[d]
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)[b]	10900 (4850)[d]	NC[f]	1560 (696)[d]
Day 28			
C_{max} (ng/mL)	2430 (178)[e]	28.7 (19.5)[e]	460 (110)[e]
C_{min} (ng/mL)	470 (144)[e]	13.2 (2.17)[e]	67.5 (19.2)[e]
T_{max}[a] (hr)	2.00 (1.00, 6.00)[e]	1.02 (1.00, 4.02)[e]	3.01 (2.00, 4.02)[e]
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)[b]	18800 (2150)[e]	289[g]	3000 (452)[e]
$t_{1/2}$ (hr)	9.62 (1.71)[e]	2.92[g]	9.40 (1.68)[h]
R - C_{max}	1.18 (0.409)[e]	0.496 (0.204)[e]	0.994 (0.457)[e]
R - $AUC_{0-\tau}$[c]	1.83 (0.621)[e]	NC[f]	2.00 (0.925)[e]

Source：5.3.3.1-05 CSR Table 2-1

用法・用量：ベルモスジルカプセルを 500 mg 投与後 30 分以内に朝食を摂取した。BID で 28 日間反復経口投与した。

NC = not calculated、KD025 = ベルモスジル、KD025m1 = M1、KD025m2 = M2

a) Median (min, max) reported for T_{max}、b) For Day 1 and metabolites on Day 28, $AUC_{0-\tau}$is equivalent to AUC_{0-12}、c) For metabolites, R - $AUC_{0-\tau}$is equivalent to R - AUC_{0-12}、d) n = 6、e) n = 4、f) n = 0、g) n = 1、h) n = 3

2.7.2.2.2.2.5 外国人健康成人男性を対象としたベルモスジルカプセル 500 mg 単回投与時の食事の影響試験（KD025-105 試験）

5.3.1.2-01（参考資料）

外国人健康成人男性を対象として、ベルモスジルカプセル 500 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態について、単施設、無作為、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。空腹時投与群及び食後投与群に各 6 名を無作為に割り付け、2 期のクロスオーバー試験を実施した。空腹時投与群はカプセル投与前 10 時間絶食とし、投与後 4 時間以降に食事を摂取した。食後投与群はカプセル投与前 30 分に高脂肪食を摂食した。投与後 36 時間までの所定の時間に血液を採取し、血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

ベルモスジルカプセルを空腹時及び食後に単回経口投与時の血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移を図 2.7.2-6 に、ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-19 に示した。

ベルモスジルカプセルを空腹時及び食後に経口投与したとき、ベルモスジルはそれぞれ、投与 2.00 及び 4.00 時間後に C_{max} に到達した後にそれぞれ、半減期 9.50 及び 8.04 時間で減少した。空腹時投与及び食後投与の C_{max} はそれぞれ、1580 及び 4280 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ、8700 及び 26900 ng·hr/mL であり、空腹時投与に比べ、食後投与の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$はともに約 3 倍高かった。ベルモスジルを空腹時及び食後に経口投与したときの M1 はそれぞれ、投与 1.01 及び 4.00 時間後に C_{max} に到達した後に減少した。空腹時投与及び食後投与の C_{max} はそれぞれ、36.3 及び 60.0 ng/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ、102 及び 235 ng·hr/mL であり、空腹時投与に比べ、食後投与の C_{max}、AUC_{0-t} の方が高かった。ベルモスジルを空腹時及び食後に経口投与したときの M2 はそれぞれ、投与 2.00 及び 4.00 時間後に C_{max} に到達した後にそれぞれ、半減期 3.65 及び 6.65 時間で減少した。空腹時投与及び食後投与の C_{max} はそれぞれ、412 及び 1290 ng/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ、1300 及び 5770 ng·hr/mL であり、空腹時投与に比べ、食後投与の方が高かった。

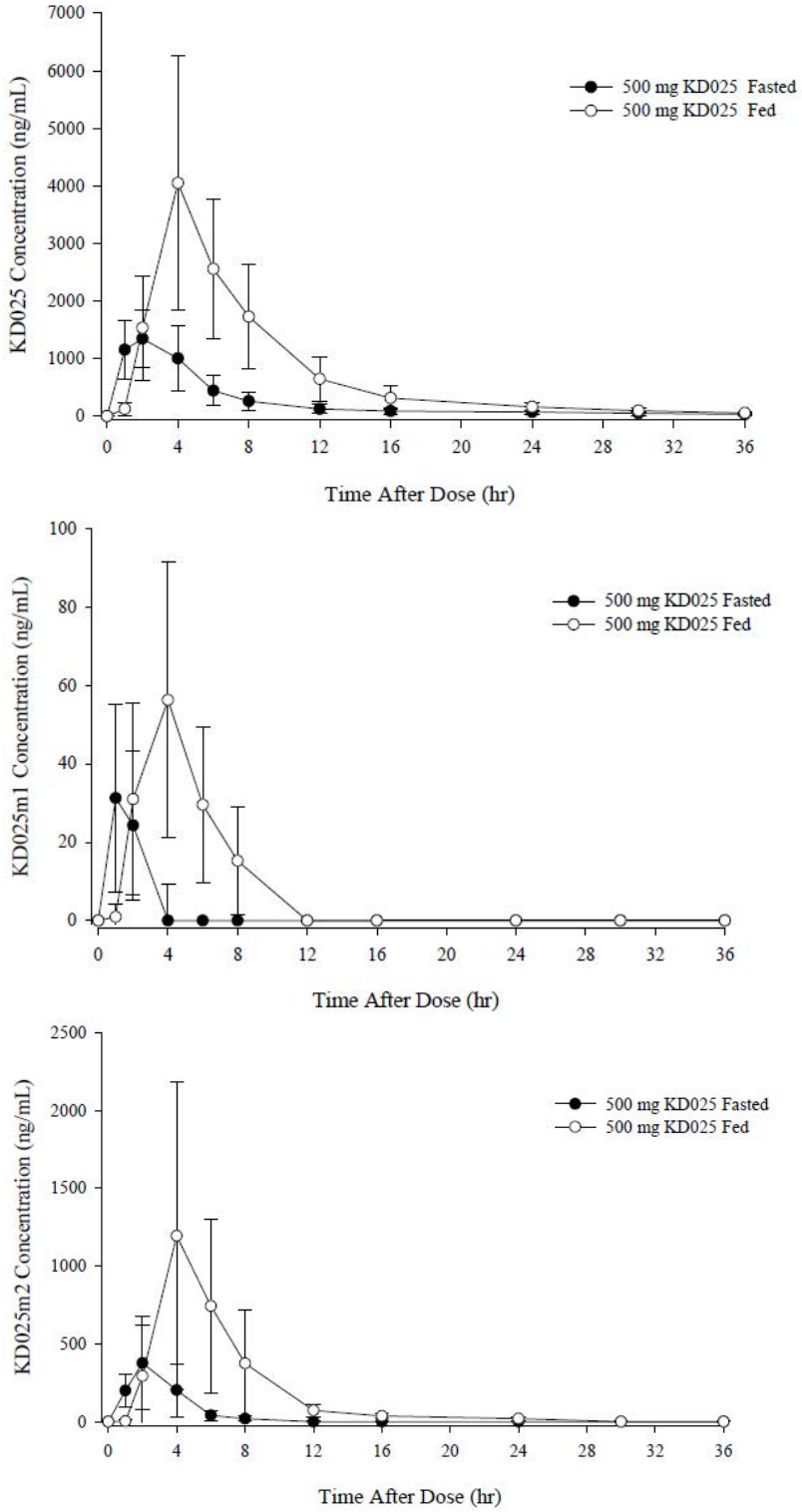


図 2.7.2-6 外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを 500 mg 空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移（上：ベルモスジル、中：M1、下：M2）

Source: 5.3.1.2-01 CSR Figure 11-1～11-3
平均値 ± 標準偏差、各群 N = 12、KD025 = ベルモスジル、KD025m1 = M1、KD025m2 = M2

表 2.7.2-19 外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを 500 mg 空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（上：ベルモスジル、中：M1、下：M2）

ベルモスジル

PK parameter	Fasted (N=12)	Fed (N=12)
C_{max} (ng/mL)	1580 ± 514	4280 ± 2060
T_{max}[a] (hr)	2.00 (1.00, 4.00)	4.00 (4.00, 8.00)
t_{lag}[a] (hr)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	7980 ± 2860	25100 ± 9420
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	8590 ± 3120	26300 ± 9780
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	8700 ± 3320[b]	26900 ± 9890
$t_{1/2}$ (hr)	9.50 ± 3.23[c]	8.04 ± 1.83

Source：5.3.1.2-01 CSR Table 11-3

用法・用量：空腹時投与群はカプセル投与前 10 時間絶食とし、投与後 4 時間以降に食事を摂取した。食後投与群はカプセル投与前 30 分に高脂肪食を摂食した。カプセルを 500 mg 単回経口投与した。

a) Median (min, max) reported for T_{max} and t_{lag}. b) n = 10、c) n = 9

M1

PK parameter	Fasted (N=12)	Fed (N=12)
C_{max} (ng/mL)	36.3 ± 24.4	60.0 ± 33.7
T_{max}[a] (hr)	1.01 (1.00, 2.00)	4.00 (2.00, 8.00)
t_{lag}[a] (hr)	0 (0, 1.00)	1.00 (0, 2.00)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	102[b] ± 58.8	235[c] ± 121

Source：5.3.1.2-01 CSR Table 11-5

Note: Parameters of AUC_{0-24h}, $AUC_{0-\infty}$, and $t_{1/2}$ were not calculable for any subjects.

a) Median (min, max) reported for T_{max} and t_{lag}. b) n = 5; 7 subjects had fewer than 3 consecutive measurable concentrations and AUC_{0-t} could not be reported. c) N=11; 1 subject had 3 consecutive measurable concentrations, but the last was C_{max}, thus AUC_{0-t} was not reported.

M2

PK parameter	Fasted (N=12)	Fed (N=12)
C_{max} (ng/mL)	412 ± 282	1290 ± 931
T_{max}[a] (hr)	2.00 (1.00, 4.00)	4.00 (4.00, 8.00)
t_{lag}[a] (hr)	0 (0, 0)	1.00 (0, 2.00)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	1660[b] ± 942	5710 ± 3600
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1300 ± 919	5770 ± 3680
$t_{1/2}$ (hr)	3.65[c] ± 1.73	6.65 ± 2.76

Source：5.3.1.2-01 CSR Table 11-6

a) Median (min, max) reported for T_{max} and t_{lag}. b) n = 8、c) n = 4

2.7.2.2.2.2.6 外国人健康成人男性を対象としたベルモスジル錠 200 mg 投与時の食事の影響試験（KD025-106 試験）

5.3.1.2-02（参考資料）

外国人健康成人男性を対象として、ベルモスジル錠 200 mg を空腹時（レジメン A）及び食後（レジメン B）に単回経口投与したとき、またベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したとき（レジメン C）の薬物動態、安全性及び忍容性について、単施設、無作為、非盲検、3 期クロスオーバー試験により検討した。レジメン A、B 及び C でそれぞれ 23 名、20 名及び 22 名に薬剤を投与した。

空腹時投与群は 1 晩絶食した被験者にベルモスジル錠を経口投与した。食後投与群の被験者は投与 30 分前から朝食として高脂肪食を摂取し、投与 5 分前には完食した。投与後 36 時間までの所定の時間に血液を採取し、血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

外国人健康成人男性にベルモスジル錠を空腹時及び食後経口投与したとき、またベルモスジルカプセルを食後単回投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移を図 2.7.2-7 に、ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータをそれぞれ、表 2.7.2-20、表 2.7.2-21 及び表 2.7.2-22 に示した。

食事の影響：

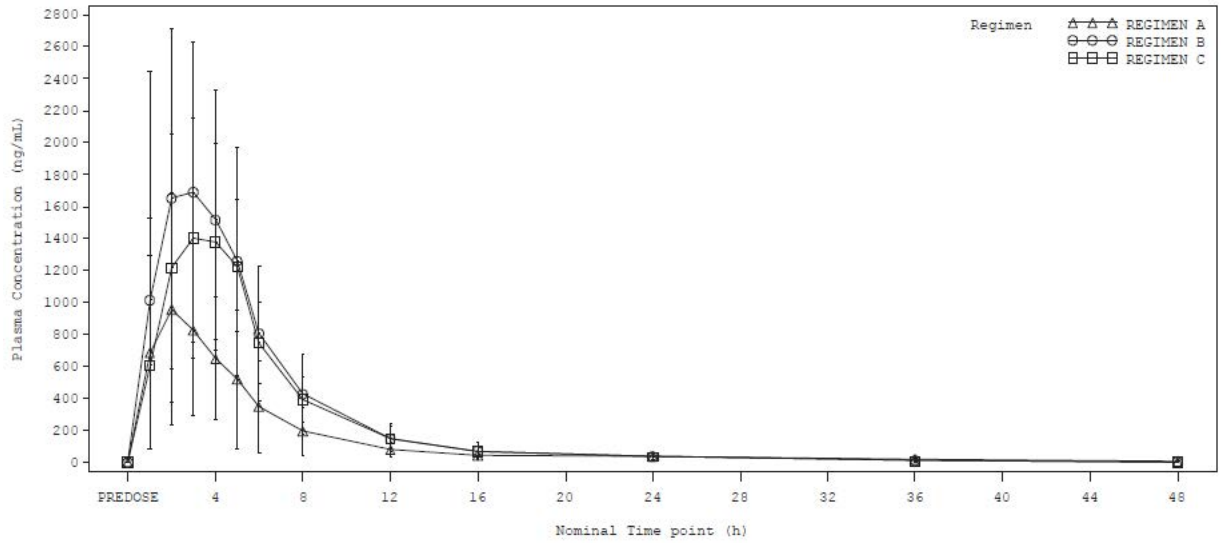
ベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度は、それぞれ投与 2.00 及び 2.50 時間後に C_{max} に到達し、その後、半減期 12.43 及び 6.87 時間で減少した。空腹時及び食後に単回経口投与したときのベルモスジルの C_{max} はそれぞれ、954 及び 2150 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ、5650 及び 10600 ng·hr/mL であり、空腹時に比べ食後投与時の方が C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ ともに約 2 倍高かった。ベルモスジルを空腹時及び食後に単回経口投与したときの M1 はそれぞれ、投与 1.01 及び 2.00 時間後に C_{max} に到達し、その後減少した。M1 濃度はベルモスジルに比べ低く、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を算出できたのが 1 名のみであった。空腹時及び食後に単回経口投与したときの M1 の C_{max} はそれぞれ、20.6 及び 27.7 ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ、21.7 及び 57.5 ng·hr/mL であり、空腹時に比べ食後投与時の方が C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ ともに高かった。ベルモスジルを空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 M2 濃度はそれぞれ、投与 2.00 及び 3.00 時間後に C_{max} に到達し、その後、半減期 1.44 及び 1.75 時間で減少した。空腹時及び食後に単回経口投与したときの M2 の C_{max} はそれぞれ、198 及び 498 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ、681 及び 1710 ng·hr/mL であり、空腹時に比べ食後投与時の方が C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ ともに高かった。

錠剤とカプセル剤の薬物動態の比較：

ベルモスジル錠及びカプセルを食後に単回経口投与したときのベルモスジルはそれぞれ、投与後 2.50 及び 4.00 時間で C_{max} に到達し、その後、半減期 6.87 及び 7.32 時間で減少した。ベルモスジル錠及びカプセルを投与したときのベルモスジルの C_{max} はそれぞれ、2150 及び 1920 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ、10600 及び 9650 ng·hr/mL であり、カプセルに比べ、錠の方が僅かに高い値を示したが、有意な差は認められなかった。ベルモスジル錠及びカプセルを投与したときの M1 はそれぞれ、投与後 2.00 及び 3.00 時間で C_{max} に到達し、その後減少した。M1 濃度はベルモスジルに比べ低く、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を算出できたのが 1 名のみであった。ベルモスジル錠及びカプセルを投与したときの M1 の C_{max} はそれぞれ、27.7 及び 22.5 ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ、57.5 及び 40.7 ng·hr/mL であった。ベルモスジル錠及びカプセルを投与したときの M2 はそれぞれ、投与後 3.00 及び 4.00 時間で C_{max} に到達し、その後、半減期 1.75 及び 2.35 時間で減少した。ベルモスジル錠及びカプセルを投与したと

きの M2 の C_{max} はそれぞれ、498 及び 342 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ、1710 及び 1580 ng·hr/mL であった。

ベルモスジル



M1

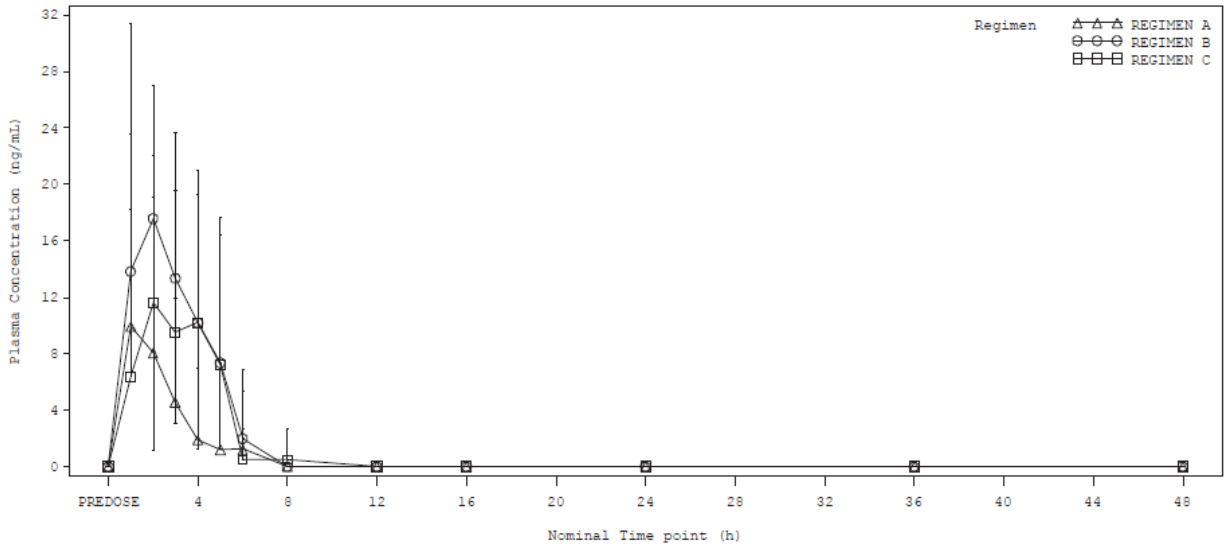


図 2.7.2-7 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時（レジメン A）及び食後（レジメン B）に単回経口投与したとき、又はベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したとき（レジメン C）の血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移

M2

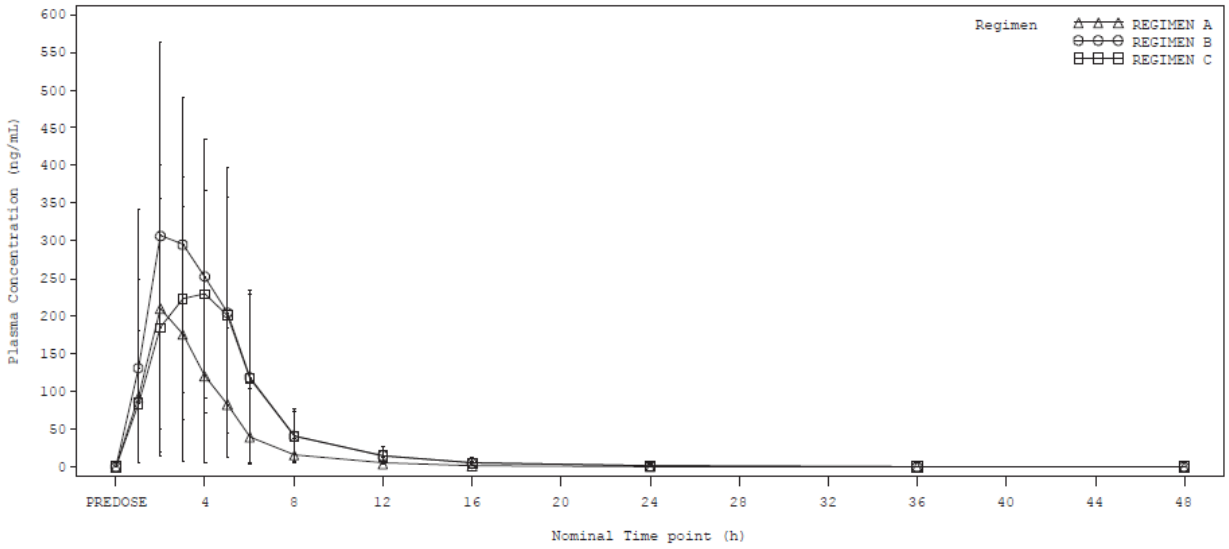


図 2.7.2-7 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時（レジメン A）及び食後（レジメン B）に単回経口投与したとき、又はベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したとき（レジメン C）の血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移（続き）

Source：5.3.1.2-02 CSR Figure 2、4 及び 6
平均値 ± 標準偏差、レジメン A；N = 23、レジメン B；N = 20、レジメン C；N = 22

表 2.7.2-20 ベルモスジル錠を 200 mg 空腹時（レジメン A）及び食後（レジメン B）に単回経口投与したとき、又はベルモスジルカプセルを 200 mg 食後に単回経口投与したとき（レジメン C）の血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

レジメン A

	PK Parameters					
Statistic	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Median	5180	5650	4640	954	12.43	2.00
Min	123	195	193	29.0	3.37	1.00
Max	15300	15900	14000	3200	24.03	5.00
Geometric Mean	4520	4910	4250	821	11.16	nc
Geometric CV (%)	121.3	146.9	106.5	129.5	48.6	nc
Geometric n	23	14	23	23	14	nc

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 4
nc = not calculated、N = 23

レジメン B

	PK Parameters					
Statistic	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Median	10300	10600	10000	2150	6.87	2.50
Min	3620	3670	3620	728	2.90	1.00
Max	24600	24700	23800	4360	15.80	6.00
Geometric Mean	9750	10100	9580	2100	6.98	nc
Geometric CV (%)	49.3	52.9	48.4	49.8	44.5	nc
Geometric n	20	17	20	20	17	nc

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 5
nc = not calculated、N = 20

レジメン C

	PK Parameters					
Statistic	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Median	9450	9650	9410	1920	7.32	4.00
Min	3040	3190	3040	742	3.81	1.00
Max	14700	14900	14400	3410	14.47	5.02
Geometric Mean	8650	8710	8490	1750	7.16	nc
Geometric CV (%)	42.7	42.2	41.6	38.2	39.2	nc
Geometric n	22	21	22	22	21	nc

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 6
nc = not calculated、N = 22

表 2.7.2-21 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時（レジメン A）及び食後（レジメン B）に単回経口投与したとき、又はベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したとき（レジメン C）の血漿中 M1 の薬物動態パラメータ

レジメン A

	PK Parameters					
Statistic	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Median	21.7	153	27.6	20.6	1.92	1.01
Min	4.95	153	10.0	10.2	1.92	1.00
Max	110	153	222	45.1	1.92	5.00
Geometric Mean	19.8	153	31.1	19.4	1.92	nc
Geometric CV (%)	150.6	nc	119.8	51.6	nc	nc
Geometric n	16	1	16	16	1	nc

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 7
nc = not calculated、N = 23

レジメン B

	PK Parameters					
Statistic	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Median	57.5	98.7	66.4	27.7	1.92	2.00
Min	6.75	98.7	13.6	13.5	1.92	1.00
Max	139	98.7	154	50.4	1.92	6.00
Geometric Mean	45.2	98.7	59.0	25.8	1.92	nc
Geometric CV (%)	95.3	nc	71.6	42.0	nc	nc
Geometric n	20	1	20	20	1	nc

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 9
nc = not calculated、N = 20

レジメン C

	PK Parameters					
Statistic	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Median	40.7	213	46.7	22.5	5.44	3.00
Min	5.20	213	10.4	10.4	5.44	1.00
Max	132	213	203	35.2	5.44	5.02
Geometric Mean	33.6	213	44.9	20.6	5.44	nc
Geometric CV (%)	106.9	nc	88.1	38.2	nc	nc
Geometric n	20	1	20	20	1	nc

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 11
nc = not calculated、N = 22

表 2.7.2-22 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時（レジメン A）及び食後（レジメン B）に単回経口投与したとき、又はベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したとき（レジメン C）の血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

レジメン A

	PK Parameters					
Statistic	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Median	629	681	659	198	1.44	2.00
Min	61.6	206	69.1	22.8	0.94	1.00
Max	2370	2420	2410	676	4.27	5.00
Geometric Mean	550	691	592	173	1.67	nc
Geometric CV (%)	133.3	76.7	120.6	122.6	44.1	nc
Geometric n	22	16	22	22	16	nc

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 8
nc = not calculated、N = 23

レジメン B

	PK Parameters					
Statistic	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Median	1690	1710	1730	498	1.75	3.00
Min	404	437	437	127	1.01	1.00
Max	2560	2630	2620	835	10.82	8.00
Geometric Mean	1320	1370	1360	412	2.11	nc
Geometric CV (%)	62.6	62.6	60.4	63.0	59.4	nc
Geometric n	20	17	20	20	17	nc

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 10
nc = not calculated、N = 20

レジメン C

	PK Parameters					
Statistic	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Median	1400	1580	1450	342	2.35	4.00
Min	123	464	144	53.2	1.43	1.00
Max	2390	2500	2390	693	8.78	5.02
Geometric Mean	1000	1420	1050	289	2.75	nc
Geometric CV (%)	95.5	47.7	89.2	76.5	59.8	nc
Geometric n	22	15	22	22	15	nc

Source：5.3.1.2-02 CSR Table 12
nc = not calculated、N = 22

2.7.2.2.2.2.7 ベルモスジルをイトラコナゾール、リファンピシン、ラベプラゾール又はオメプラゾールと併用経口投与したときの薬物間相互作用試験（KD025-107 試験）

5.3.3.4-01（参考資料）

外国人健康成人男性を対象として、ベルモスジル錠 200 mg をイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）、リファンピシン（CYP3A4 誘導剤）、ラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）又はオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）と併用したときの薬物動態、安全性及び忍容性について、単施設、非盲検試験により検討した。試験は、Part 1（表 2.7.2-23）と Part 2（表 2.7.2-24）に分け実施した。

Part 1 では 35 名を、Part 2 では 38 名を試験に組み入れた。投与後 48 時間までの所定の時間に血液を採取し、血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

ベルモスジル錠の単回経口投与時にイトラコナゾール、リファンピシン又はラベプラゾールと併用したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータをそれぞれ、表 2.7.2-25、表 2.7.2-26 及び表 2.7.2-27 に示した。また、イトラコナゾール、ラベプラゾール又はリファンピシンと併用投与したときの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 比を表 2.7.2-28 に示した。

ベルモスジル錠の BID 投与時にオメプラゾールを併用したときのベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータをそれぞれ、表 2.7.2-29、表 2.7.2-30 及び表 2.7.2-31 に示した。また、ベルモスジル錠 200 mg BID 投与に対するオメプラゾールと併用投与時の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 比を表 2.7.2-32 に示した。他剤併用によるベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータの変化を表 2.7.2-33 に示した。

ベルモスジルとイトラコナゾールとの併用により、ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 20.4 及び 24.8%増加した。リファンピシンとの併用では、ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 59.5 及び 72.1%減少した。また、ラベプラゾールとの併用により、ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ はそれぞれ 87.0 及び 79.8%減少した。血漿中 M1 及び M2 濃度は、イトラコナゾール及びラベプラゾール併用により低下した。一方、リファンピシンとの併用では、血漿中 M1 濃度は増加したが、血漿中 M2 濃度は低下した。ラベプラゾールに比べ制酸作用が弱いと考えられるオメプラゾールとの併用では、ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 48.7～67.9 及び 46.5%減少した。血漿中 M 及び M2 濃度もオメプラゾール併用により低下した。

表 2.7.2-23 試験デザイン（Part 1）

Period	Treatment
1	200 mg belumosudil (as 1 × 200 mg tablet) QD, fed (Period 1 Day 1)
2	200 mg itraconazole (as 2 × 100 mg capsules) QD, fed, for 7 days (Period 1 Day 3[a], Period 2 Days -6 to -1) 200 mg belumosudil (as 1 × 200 mg tablet) QD + 200 mg itraconazole (as 2 × 100 mg capsules), QD, fed, on 8th day (Period 2 Day 1) 200 mg itraconazole (as 2 × 100 mg capsules), QD, fed, on 9th day (Period 2 Day 2)
3	20 mg rabeprazole (as 1 × 20 mg gastro-resistant tablet) BID, fed, for 3 days (Period 3 Days -3 to -1) 20 mg rabeprazole (as 1 × 20 mg gastro-resistant tablet) QD, fasted + 200 mg belumosudil (as 1 × 200 mg tablet) QD, fed, on 4th day (Period 3 Day 1)
4	600 mg rifampicin (as 2 × 300 mg capsules) QD, fasted, for 9 days (Period 4 Days -9 to -1) 200 mg belumosudil (as 1 × 200 mg tablet) QD, fed, on 10th day (Period 4 Day 1)

a) Where the minimum washout period was extended, subjects received their first dose of itraconazole during a separate outpatient visit on Day-7 of Period 2.

表 2.7.2-24 試験デザイン（Part 2）

Period	Treatment
1	200 mg belumosudil (as 1 × 200 mg tablet) BID (Q12h), fed, on a single day (Period 1 Day 1)
2	20 mg omeprazole (as 1 × 20 mg gastro-resistant tablet) QD, fasted, for 3 days (Period 2 Days -3 to -1) [a] 20 mg omeprazole (as 1 × 20 mg gastro-resistant tablet) QD, fasted + 200 mg belumosudil (as 1 × 200 mg tablet) BID (Q12h), fed, on 4th day (Period 2 Day 1)

a) Where the minimum washout period was extended, subjects received their first dose of omeprazole during a separate outpatient visit on Day -3 of Period 2. Otherwise, subjects received the first dose of omeprazole at discharge from Period 1.

表 2.7.2-25 ベルモスジル錠をイトラコナゾール、ラベプラゾール及びリファンピシンと併用投与時のベルモスジルの薬物動態パラメータ

Dose Level No. of Subjects Parameter	200 mg KD025 N = 35	200 mg KD025 + 200 mg Itraconazole N = 35	200 mg KD025 + 20 mg Rabeprazole N = 33	200 mg KD025 + 600 mg Rifampicin N = 32
Tlag[a] (h)	0.500 (0.00-1.50)	0.500 (0.00-1.50)	1.017 (0.00-4.00) [n=32]	0.500 (0.00-1.50) [n=29]
Tmax[a] (h)	3.000 (1.50-5.00)	3.000 (1.50-5.00)	5.000 (2.00-6.00) [n=32]	3.000 (1.50-5.00) [n=29]
Cmax (ng/mL)	1770 (31.3)	2130 (31.0)	227 (58.4) [n=32]	712 (35.0) [n=29]
AUC(0-12) (ng.h/mL)	7510 (29.4)	9180 (34.3)	1180 (59.2) [n=32]	2420 (33.4) [n=29]
AUC(0-24) (ng.h/mL)	8430 (30.5)	10400 (35.8)	1510 (60.7) [n=32]	2490 (34.1) [n=29]
AUC(0-last) (ng.h/mL)	8750 (32.9)	10900 (37.5)	1580 (67.7) [n=32]	2440 (34.7) [n=29]
AUC(0-inf) (ng.h/mL)	9080 (33.3) [n=34]	11200 (38.1) [n=33]	1680 (65.8) [n=28]	2500 (34.5) [n=29]
T1/2 (h)	7.890 (64.0) [n=34]	8.268 (36.3) [n=33]	7.802 (77.3) [n=29]	2.168 (38.9) [n=29]
Lambda-z (1/h)	0.08785 (64.0) [n=34]	0.08383 (36.3) [n=33]	0.08884 (77.3) [n=29]	0.31975 (38.9) [n=29]

Source：5.3.3.4-01 Synopsis P.11

a) Median (range)、幾何平均値（幾何 CV%）、KD025 = ベルモスジル

表 2.7.2-26 ベルモスジル錠をイトラコナゾール、ラベプラゾール及びリファンピシンと併用投与時の M1 の薬物動態パラメータ

Dose Level No. of Subjects Parameter	200 mg KD025 N = 35	200 mg KD025 + 200 mg Itraconazole N = 35	200 mg KD025 + 20 mg Rabeprazole N = 33	200 mg KD025 + 600 mg Rifampicin N = 32
Tlag[a] (h)	1.500 (0.50-2.03) [n=33]	NC	NC	1.000 (0.00-2.00) [n=29]
Tmax[a] (h)	3.000 (1.00-5.00) [n=33]	NC	NC	2.083 (1.50-5.00) [n=29]
Cmax (ng/mL)	23.2 (40.0) [n=33]	NC	NC	52.5 (34.0) [n=29]
AUC(0-12) (ng.h/mL)	73.9 (39.6) [n=27]	NC	NC	146 (41.6) [n=29]
AUC(0-24) (ng.h/mL)	75.6 (42.1) [n=27]	NC	NC	148 (41.9) [n=29]
AUC(0-last) (ng.h/mL)	55.3 (36.4) [n=27]	NC	NC	126 (41.7) [n=29]
AUC(0-inf) (ng.h/mL)	NC	NC	NC	187 (20.0) [n=13]
T1/2 (h)	1.824 (38.5) [n=11]	NC	NC	1.513 (21.4) [n=19]
Lambda-z (1/h)	0.38007 (38.5) [n=11]	NC	NC	0.45817 (21.4) [n=19]
MPR Cmax	0.014 (34.9) [n=33]	NC	NC	0.081 (23.3) [n=29]
MPR AUC(0-last)	0.007 (43.6) [n=27]	NC	NC	0.057 (27.3) [n=29]
MPR AUC(0-inf)	NC	NC	NC	0.065 (29.0) [n=13]

Source：5.3.3.4-01 Synopsys P.12

a) Median (range)、幾何平均値（幾何 CV%）、KD025 = ベルモスジル

表 2.7.2-27 ベルモスジル錠をイトラコナゾール、ラベプラゾール及びリファンピシンと併用投与時の M2 の薬物動態パラメータ

Dose Level No. of Subjects Parameter	200 mg KD025 N = 35	200 mg KD025 + 200 mg Itraconazole N = 35	200 mg KD025 + 20 mg Rabeprazole N = 33	200 mg KD025 + 600 mg Rifampicin N = 32
Tlag[a] (h)	1.000 (0.50-2.03)	1.000 (0.50-2.00)	3.000 (1.50-4.03) [n=29]	1.000 (0.42-2.00) [n=29]
Tmax[a] (h)	3.000 (1.50-5.00)	3.000 (2.00-5.00)	4.000 (2.00-6.00) [n=29]	3.000 (1.50-5.00) [n=29]
Cmax (ng/mL)	337 (54.7)	221 (60.8)	23.5 (70.7) [n=29]	148 (57.3) [n=29]
AUC(0-12) (ng.h/mL)	1030 (60.8)	696 (66.3)	101 (73.2) [n=21]	373 (56.4) [n=29]
AUC(0-24) (ng.h/mL)	1100 (63.7)	745 (70.7)	110 (84.0) [n=21]	376 (56.7) [n=29]
AUC(0-last) (ng.h/mL)	1050 (68.1)	704 (75.5)	85.8 (81.6) [n=21]	349 (61.1) [n=29]
AUC(0-inf) (ng.h/mL)	1230 (69.5) [n=28]	843 (73.7) [n=29]	174 (11.1) [n=2]	396 (50.2) [n=23]
T1/2 (h)	3.030 (76.8) [n=28]	2.889 (92.2) [n=31]	3.101 (69.6) [n=7]	1.267 (26.8) [n=23]
Lambda-z (1/h)	0.22876 (76.8) [n=28]	0.23993 (92.2) [n=31]	0.22351 (69.6) [n=7]	0.54720 (26.8) [n=23]
MPR Cmax	0.209 (47.9)	0.114 (50.5)	0.106 (48.8) [n=29]	0.229 (47.8) [n=29]
MPR AUC(0-last)	0.132 (55.5)	0.071 (56.5)	0.044 (74.5) [n=21]	0.158 (47.1) [n=29]
MPR AUC(0-inf)	0.144 (59.2) [n=27]	0.080 (55.7) [n=27]	0.087 (1.0) [n=2]	0.169 (42.7) [n=23]

Source：5.3.3.4-01 Synopsys P.13

a) Median (range) 、幾何平均値（幾何 CV%）、KD025 = ベルモスジル

表 2.7.2-28 ベルモスジル単独投与時に対するイトラコナゾール、ラベプラゾール及びリファンピシンと併用投与時の C_{max} 比、$AUC_{0\text{-}last}$ 比及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 比

Dose Level No. of Subjects Parameter	200 mg KD025 + 200 mg Itraconazole N = 35	200 mg KD025 + 20 mg Rabeprazole N = 32	200 mg KD025 + 600 mg Rifampicin N = 29
Cmax (%)	120.42 (110.97, 130.68)	13.01 (11.20, 15.11)	40.50 (36.97, 44.36)
AUC(0-last) (%)	124.72 (117.29, 132.63)	18.27 (15.75, 21.20)	27.87 (26.03, 29.83)
AUC(0-inf) (%)	124.77 (117.31, 132.71) [n=32]	20.18 (18.02, 22.59) [n=27]	27.88 (25.98, 29.91) [n=28]

Source：5.3.3.4-01 Synopsys P.11
幾何平均値の比（90%信頼区間）、比＝併用群/単独群 × 100(%)、KD025＝ ベルモスジル

表 2.7.2-29 ベルモスジル錠をオメプラゾールと併用投与時のベルモスジルの薬物動態パラメータ

Dose Level No. of Subjects Parameter	200 mg KD025 BID N = 38	200 mg KD025 BID + 20 mg Omeprazole N = 38
Tlag[a] (h)	0.500 (0.00-1.50) [n=37]	0.517 (0.00-3.00) [n=37]
Tmax(first dose)[a] (h)	3.000 (1.00-6.00) [n=37]	4.000 (1.00-6.00)
Tmax(second dose)[a, b] (h)	15.000 (13.00-20.00)	17.000 (13.50-22.30) [n=37]
Cmax(first dose) (ng/mL)	1790 (34.5) [n=37]	575 (145.7)
Cmax(second dose) (ng/mL)	1760 (37.0)	903 (63.8) [n=37]
AUC(0-12) (ng.h/mL)	7780 (40.3) [n=37]	2600 (130.5)
AUC(0-24) (ng.h/mL)	16800 (36.4) [n=37]	7970 (58.9) [n=37]
AUC(12-24) (ng.h/mL)	8950 (35.7)	4800 (49.0) [n=37]
AUC(0-last) (ng.h/mL)	18900 (39.3) [n=37]	9680 (57.3) [n=37]
AUC(0-inf) (ng.h/mL)	18800 (37.1) [n=34]	9880 (59.2) [n=32]
T1/2 (h)	6.855 (31.6) [n=35]	6.163 (37.6) [n=32]
Lambda-z (1/h)	0.10112 (31.6) [n=35]	0.11247 (37.6) [n=32]

Source：5.3.3.4-01 Synopsys P.15
a) Median (range)
b) Tmax (second dose) is reported relative to the timing of the first dose.
幾何平均値（幾何 CV%）、KD025＝ ベルモスジル

表 2.7.2-30 ベルモスジル錠をオメプラゾールと併用投与時の M1 の薬物動態パラメータ

Dose Level No. of Subjects Parameter	200 mg KD025 BID N = 38	200 mg KD025 BID + 20 mg Omeprazole N = 38
Tlag[a] (h)	1.000 (0.50-13.50) [n=37]	2.000 (0.50-18.00) [n=25]
Tmax(first dose)[a] (h)	2.000 (1.00-6.00) [n=36]	3.000 (1.00-5.00) [n=19]
Tmax(second dose)[a, b] (h)	13.975 (13.00-24.00) [n=36]	16.500 (13.50-22.00) [n=20}
Cmax(first dose) (ng/mL)	23.8 (39.6) [n=36]	18.0 (54.6) [n=19]
Cmax(second dose) (ng/mL)	23.6 (46.4) [n=36]	18.9 (48.7) [n=20]
AUC(0-12) (ng.h/mL)	62.1 (59.1) [n=33]	49.3 (57.0) [n=11]
AUC(0-24) (ng.h/mL)	138 (91.3) [n=35]	91.5 (76.3) [n=15]
AUC(12-24) (ng.h/mL)	84.4 (74.6) [n=29]	76.1 (58.1) [n=10]
AUC(0-last) (ng.h/mL)	157 (93.0) [n=35]	123 (114.0) [n=15]
AUC(0-inf) (ng.h/mL)	259 (47.7)[n=12]	265 (47.6) [n=2]
T1/2 (h)	2.188 (34.2) [n=14]	2.205 (39.0) [n=3]
Lambda-z (1/h)	0.31679 (34.2) [n=14]	0.31441 (39.0) [n=3]
MPR Cmax(first dose)	0.014 (38.7) [n=36]	0.016 (47.4) [n=19]
MPR Cmax(second dose)	0.014 (36.6) [n=36]	0.016 (35.4) [n=20]
MPR AUC(0-last)	0.009 (75.8)[n=35]	0.009 (116.4) [n=15]
MPR AUC(0-inf)	0.014 (50.5) [n=10]	0.017 (46.9) [n=2]

Source：5.3.3.4-01 Synopsys P.16
a) Median (range)
b) Tmax (second dose) is reported relative to the timing of the first dose.
幾何平均値（幾何 CV%）、KD025＝ ベルモスジル

表 2.7.2-31 ベルモスジル錠をオメプラゾールと併用投与時の M2 の薬物動態パラメータ

Dose Level No. of Subjects Parameter	200 mg KD025 BID N = 38	200 mg KD025 BID + 20 mg Omeprazole N = 38
Tlag[a] (h)	1.000 (0.00-2.03) [n=37]	1.983 (0.00-15.00) [n=37]
Tmax(first dose)[a] (h)	3.000 (1.00-6.00) [n=37]	4.000 (1.00-6.00) [n=35]
Tmax(second dose)[a, b] (h)	15.000 (13.45-20.00)	17.000 (14.00-22.30) [n=36]
Cmax(first dose) (ng/mL)	282 (75.6) [n=37]	72.3 (166.8) [n=35]
Cmax(second dose) (ng/mL)	257 (83.9)	115 (121.8) [n=36]
AUC(0-12) (ng.h/mL)	871 (98.1) [n=37]	327 (125.3) [n=30]
AUC(0-24) (ng.h/mL)	1950 (82.3) [n=37]	767 (115.3) [n=37]
AUC(12-24) (ng.h/mL)	1040 (80.6)	437 (183.7) [n=37]
AUC(0-last) (ng.h/mL)	2030 (91.1) [n=37]	783 (122.6) [n=37]
AUC(0-inf) (ng.h/mL)	1900 (90.4) [n=29]	1110 (90.3) [n=15]
T1/2 (h)	4.321 (78.9) [n=29]	2.763 (55.1) [n=17]
Lambda-z (1/h)	0.16043 (78.9) [n=29]	0.25083 (55.1) [n=17]
MPR Cmax(first dose)	0.174 (60.2) [n=37]	0.114 (61.7) [n=35]
MPR Cmax(second dose)	0.161 (64.9)	0.135 (67.3) [n=36]
MPR AUC(0-last)	0.119 (69.9) [n=37]	0.089 (71.3) [n=37]
MPR AUC(0-inf)	0.110 (70.7) [n=28]	0.114 (55.7) [n=12]

Source：5.3.3.4-01 Synopsys P.17
a) Median (range)
b) Tmax (second dose) is reported relative to the timing of the first dose.
幾何平均値（幾何 CV%）、KD025＝ ベルモスジル

表 2.7.2-32 ベルモスジル単独投与時に対するオメプラゾールと併用投与時の C_{max} 比及び AUC 比

Dose Level No. of Subjects Parameter	200 mg KD025 BID + 20 mg Omeprazole N = 36
Cmax(first dose) (%)	32.07 (23.90, 43.03)
Cmax(second dose) (%)	50.69 (42.02, 61.15)
AUC(0-24) (%)	46.87 (40.30, 54.51)
AUC(0-12) (%)	33.01 (25.11, 43.39)
AUC(12-24) (%)	53.09 (46.17, 61.04)
AUC(0-last) (%)	50.65 (43.72, 58.68)
AUC(0-inf) (%)	53.50 (45.87, 62.39) [n=29]

Source：5.3.3.4-01 Synopsys P.15
幾何平均値比（90%信頼区間）、比＝併用群/単独群 × 100(%)、KD025＝ ベルモスジル

表 2.7.2-33 イトラコナゾール、リファンピシン、ラベプラゾール及びオメプラゾールとベルモスジルを併用投与したときのベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータの変化

Treatment	Analyte	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) GMR and 90% CI	C_{max} (ng/mL) GMR and 90% CI	Median T_{max} (h), (min, max)	
				Test	Reference
Itraconazole (CYP3A4 inhibitor)	Belumosudil	1.25 (1.17, 1.33)	1.20 (1.11, 1.31)	3.00 (1.50, 5.00)	3.00 (1.50, 5.00)
	M1	NC	NC	NC	3.00 (1.00, 5.00)
	M2	0.67 (0.62, 0.73)	0.66 (0.58, 0.73)	3.00 (2.00, 5.00)	3.00 (1.50, 5.00)
Rifampicin (CYP inducer)	Belumosudil	0.28 (0.26, 0.30)	0.41 (0.37, 0.44)	3.00 (1.50, 5.00)	3.00 (1.50, 5.00)
	M1	2.5 (2.2, 2.8)	2.3 (2.0, 2.6)	2.08 (1.50, 5.00)	3.00 (1.00, 5.00)
	M2	0.33 (0.30, 0.37)	0.45 (0.39, 0.51)	3.00 (1.50, 5.00)	3.00 (1.50, 5.00)
Rabeprazole (Strong PPI)	Belumosudil	0.18 (0.16, 0.21)	0.13 (0.11, 0.15)	5.00 (2.00, 6.00)	3.00 (1.50, 5.00)
	M1	NC	NC	NC	3.00 (1.00, 5.00)
	M2	0.06 (0.05, 0.08)	0.07 (0.06, 0.08)	4.00 (2.00, 6.00)	3.00 (1.50, 5.00)
Omeprazole [a)] (Weaker PPI)	Belumosudil	0.51 (0.44, 0.59)	0.32 (0.24, 0.43)	4.00 (1.00, 6.00)	3.00 (1.00, 6.00)
	M1	NC	0.69 (0.55, 0.86)	3.00 (1.00, 5.00)	2.00 (1.00, 6.00)
	M2	0.36 (0.29, 0.46)	0.27 (0.19, 0.38)	4.00 (1.00, 6.00)	3.00 (1.00, 6.00)

Source：5.3.3.4-01 CSR Table 18～26 より作表
Additional Information: Reference = belumosudil administered alone and Test = belumosudil co-administered with one of the following: itraconazole, rifampicin, rabeprazole, or omeprazole.
CYP = cytochrome P450、GMR = geometric mean ratio、NC = not calculated (due to missing or unreliable values)、PPI = proton pump inhibitor
A number of pharmacokinetics population of itraconazole, rifampicin, rabeprazole and omeprazole is 35, 32, 30 and 38, respectively.
a) Results are from first dose only.

2.7.2.2.2.2.8 ベルモスジルをラルテグラビル、ダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンと併用経口投与したときの薬物間相互作用試験（KD025-112 試験）

5.3.3.4-02（参考資料）

外国人健康成人男性を対象として、ベルモスジル錠 200 mg をラルテグラビル（UGT1A1 基質）、ダビガトランエテキシラート（P-gp 基質）又はロスバスタチン（BCRP/OATP1B1 基質）と併用したときの薬物動態、安全性及び忍容性について、単施設、非盲検試験により検討した。試験は、薬剤ごとにそれぞれ Part 1、2 及び 3 に分け実施した。ベルモスジル錠及び各併用薬剤の用法・用量を表 2.7.2-34 に示した。Part 1 及び 2 では 19 名を、Part 3 では 14 名を試験に組み入れた。所定の時間に血液を採取し、血漿中ラルテグラビル、ラルテグラビルグルクロン酸抱合体（ラルテグラビル代謝物）、ダビガトラン、ロスバスタチン、ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

ラルテグラビル、ダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンをそれぞれ単回経口投与したときの、ラルテグラビル及びラルテグラビルグルクロン酸抱合体、ダビガトラン、並びにロスバスタチンの薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.2-35、表 2.7.2-37 及びに表 2.7.2-39 示した。また、ベルモスジル錠非併用時に対する併用時の薬物動態パラメータの調整幾何平均値の比及び 90% CI をそれぞれ表 2.7.2-36、表 2.7.2-38 及び表 2.7.2-40 に示した。

また、ラルテグラビルを Day 1 と Day 7 に単回投与し、ベルモスジルを Day 3～8 まで 6 日間反復投与したときの Day 3 及び Day 8（Part 1）、ダビガトランエテキシラートを Day 1 と Day 9 に単回投与し、ベルモスジルを Day 5～12 まで 8 日間反復投与したときの Day 5 及び Day 12（Part 2）及びロスバスタチンを Day 1 と Day 10 に単回投与し、ベルモスジルを Day 6～13 まで 8 日間反復投与したときの Day 6 及び Day 13（Part 3）のベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-41 に示した。

Part 1：

ベルモスジルとの併用により、ラルテグラビルの AUC 及び t_{max} は変化しなかったが、C_{max} は約 13%減少し、$t_{1/2}$ は 1.4 時間から 3.9 時間に増加した。ラルテグラビルグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は約 40%減少し、$t_{1/2}$ はラルテグラビルと同様に増加したが、t_{max} は変化しなかった。ラルテグラビルを Day 1 と Day 7 に単回投与し、ベルモスジルを Day 3～8 まで 6 日間反復投与したときの Day 8 のベルモスジル及び M2 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は、Day 3 に比べ、1.3～1.4 倍高かった。

Part 2：

ベルモスジルとの併用により、ダビガトランエテキシラートの活性代謝物ダビガトランの t_{max} 及び $t_{1/2}$ は変化しなかったが、C_{max} は 2.4 倍、AUC は 2.1 倍に増加した。ダビガトランエテキシラートを Day 1 と Day 9 に単回投与し、ベルモスジルを Day 5～12 まで 8 日間反復投与したときの Day 12 のベルモスジル及び M2 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は、Day 5 に比べ、約 1.3 倍高かった。

Part 3：

ベルモスジルとの併用により、ロスバスタチンの C_{max} は 3.6 倍、$AUC_{0\text{-last}}$ は 4.6 倍に増加し、t_{max} は 6.0 時間から 2.5 時間に、$t_{1/2}$ は 4.1 時間から 2.7 時間に減少した。ロスバスタチンを Day 1 と Day 10 に単回投与し、ベルモスジルを Day 6～13 まで 8 日間反復投与したときの Day 13 のベルモスジル及び M2 の C_{max}、及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は、Day 6 に比べ、1.2～1.6 倍高かった。

表 2.7.2-34 Part 1（ラルテグラビル併用）、Part 2（ダビガトランエテキシラート併用）及び Part 3（ロスバスタチン併用）の用法・用量

用法・用量
Part 1： ・第 1 日及び第 7 日にラルテグラビル 400 mg を朝食後に単回経口投与 ・第 3 日から第 8 日にベルモスジル錠 200 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与
Part 2： ・第 1 日及び第 9 日にダビガトランエテキシラート 75 mg を朝食後に単回経口投与 ・第 5 日から第 12 日にベルモスジル錠 200 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与
Part 3： ・第 1 日及び第 10 日にロスバスタチン 10 mg を朝食後に単回経口投与 ・第 6 日から第 13 日にベルモスジル錠 200 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与

表 2.7.2-35 ラルテグラビル単独投与時（第 1 日）及びベルモスジル錠併用投与時（第 7 日）のラルテグラビル及びラルテグラビルグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（Part 1）

パラメータ	ラルテグラビル単独（第 1 日）N = 19		ラルテグラビル + ベルモスジル錠（第 7 日）N = 19	
	ラルテグラビル	ラルテグラビルグルクロン酸抱合体	ラルテグラビル	ラルテグラビルグルクロン酸抱合体
t_{max} (hr)	3.0 (1.0～12.0)	4.0 (1.0～12.0)	3.0 (2.0～12.0) [a)]	4.0 (2.0～12.0)
C_{max} (ng/mL)	520 (137)	359 (102)	447 (87) [a)]	207 (118)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	1970 (171) [b)]	1710 (152) [b)]	1790 (49) [d)]	1090 (96) [c)]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	1640 (188)	1420 (165)	1500 (112) [a)]	859 (164)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	1510 (227) [e)]	1290 (160) [e)]	1860 (34) [g)]	1170 (83) [f)]
$t_{1/2}$ (hr)	1.4 (58) [e)]	1.5 (38) [e)]	3.9 (85) [g)]	3.9 (94) [f)]

Source：CSR Table 7

用法・用量：ラルテグラビル 400 mg を朝食後に単回経口投与（第 1 日及び第 7 日）、ベルモスジル錠 200 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与（第 3 日から第 8 日）

幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）

a) n = 18、b) n = 17、c) n = 12、d) n = 11、e) n = 8、f) n = 7、g) n = 6

表 2.7.2-36 ラルテグラビル単独投与時に対するベルモスジル錠併用投与時の調整幾何平均値の比（Part 1）

測定対象	パラメータ	ラルテグラビル + ベルモスジル錠		ラルテグラビル 単独		比 (90% CI)	CVw (%) [b]
		n	Adj geo mean [a]	n	Adj geo mean [a]		
ラルテグラビル	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	18	1500	18	1570	95.23 (65.99, 137.42)	70.1
	C_{max} (ng/mL)	18	447	18	512	87.28 (60.80, 125.29)	68.9
ラルテグラビル グルクロン酸抱合体	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	19	859	19	1420	60.38 (42.87, 85.03)	66.9
	C_{max} (ng/mL)	19	207	19	359	57.58 (42.51, 78.00)	58.1

Source：CSR Table 8

a) Adj geo mean：adjusted geometric mean（調整幾何平均値）

b) CVw：intraparticipant variability（被験者間変動）

表 2.7.2-37 ダビガトランエテキシラート単独投与時（第 1 日）及びベルモスジル錠併用投与時（第 9 日）のダビガトランの薬物動態パラメータ（Part 2）

パラメータ	ダビガトランエテキシラート単独 （第 1 日） N = 19	ダビガトランエテキシラート + ベルモスジル錠 （第 9 日） N = 19
t_{max} (hr)	3.0 (2.0～4.0)	2.0 (1.5～8.0)
C_{max} (ng/mL)	42 (71)	100 (110)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	317 (68)	682 (87)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	371 (52) [b]	801 (73) [b]
$t_{1/2}$ (hr)	8.1 (18) [a]	8.3 (25) [a]

Source：CSR Table 10

用法・用量：ダビガトランエテキシラート 75 mg を朝食後に単回経口投与（第 1 日及び第 9 日）、ベルモスジル錠 200 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与（第 5 日から第 12 日）

幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）

a) n = 18、b) n = 17

表 2.7.2-38 ダビガトランエテキシラート単独投与時に対するベルモスジル錠併用投与時の調整幾何平均値の比（Part 2）

測定対象	パラメータ	ダビガトランエテキシラート＋ベルモスジル錠		ダビガトランエテキシラート単独		比（90% CI）	CVw（%）[b]
		n	Adj geo mean [a]	n	Adj geo mean [a]		
ダビガトラン	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	19	682	19	317	215.41 (167.03, 277.81)	47.6
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	16	822	16	398	206.47 (160.20, 266.11)	42.7
	C_{max} (ng/mL)	19	99.5	19	42.1	236.06 (178.61, 311.98)	52.8

Source：CSR Table 11

a) Adj geo mean：adjusted geometric mean（調整幾何平均値）

b) CVw：intraparticipant variability（被験者間変動）

表 2.7.2-39 ロスバスタチン単独投与時（第 1 日）及びベルモスジル錠併用投与時（第 10 日）のロスバスタチンの薬物動態パラメータ（Part 3）

パラメータ	ロスバスタチン単独（第 1 日）N = 14	ロスバスタチン ＋ ベルモスジル錠（第 10 日）N = 14
t_{max} (hr)	6.0 (2.0～10.0) [b]	2.5 (1.5～4.0)
C_{max} (ng/mL)	3.0 (79) [b]	9.5 (50)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	14 (75) [c]	54 (44)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	25, 39 [e]	54 (30) [a]
$t_{1/2}$ (hr)	4.1 (46) [d]	2.7 (20) [a]

Source：CSR Table 13

用法・用量：ロスバスタチン 10 mg を朝食後に単回経口投与（第 1 日及び第 10 日）、ベルモスジル錠 200 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与（第 6 日から第 13 日）

幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）

a) n = 13、b) n = 11、c) n = 10、d) n = 5、e) n = 2

e)は各被験者の値を示す。

表 2.7.2-40 ロスバスタチン単独投与時に対するベルモスジル錠併用投与時の調整幾何平均値の比（Part 3）

測定対象	パラメータ	ロスバスタチン＋ベルモスジル錠		ロスバスタチン単独		比（90% CI）	CVw（%）[b]
		n	Adj geo mean [a]	n	Adj geo mean [a]		
ロスバスタチン	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	10	62.6	10	13.6	461.59 (332.25, 641.26)	41.8
	C_{max} (ng/mL)	11	10.6	11	2.96	359.21 (231.34, 557.75)	61.9

Source：CSR Table 14

a) Adj geo mean：adjusted geometric mean（調整幾何平均値）

b) CVw：intraparticipant variability（被験者間変動）

表 2.7.2-41 ラルテグラビルを Day 1 と Day 7 に単回投与し、ベルモスジルを Day 3～8 まで 6 日間反復投与したときの Day 3 及び Day 8（Part 1）、ダビガトランエテキシラートを Day 1 と Day 9 に単回投与し、ベルモスジルを Day 5～12 まで 8 日間反復投与したときの Day 5 及び Day 12（Part 2）及びロスバスタチンを Day 1 と Day 10 に単回投与し、ベルモスジルを Day 6～13 まで 8 日間反復投与したときの Day 6 及び Day 13（Part 3）のベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータ

Analyte	Belumosudil	M1	M2	Belumosudil	M1	M2
Treatment (Day)	**Belumosudil alone (Part 1) (Day 3)**			**Raltegravir + belumosudil (Part 1) (Day 8)**		
N	19	19	19	19	19	19
t_{max} (hr)	2.0 (1.0～4.0)	2.0 (1.0～3.0) [n = 17]	2.0 (1.0～4.0)	2.0 (1.5～4.0)	1.5 (1.0～4.0)	3.0 (1.5～4.0)
C_{max} (ng/mL)	2130 (36.6)	21.4 (45.9) [n = 17]	278 (100.2)	2760 (14.7)	18.6 (41.7)	368 (65.8)
$AUC_{(0-\tau)}$ (ng·hr/mL)	9330 (38.3)	96.6 (12.0) [n = 5]	961 (73.2) [n = 17]	13 000 (21.9)	90.7 (18.7) [n = 3]	1260 (64.4)
$t_{1/2}$ (hr)	5.8 (27) [n = 16]	1.6 (27) [n = 3]	3.7 (48) [n = 14]	8.3 (30) [n = 15]	2.3 (25) [n = 3]	4.7 (62) [n = 15]
Treatment (Day)	**Belumosudil alone (Part 2) (Day 5)**			**Dabigatran etexilate + belumosudil (Part 2) (Day 12)**		
N	19	19	19	19	19	19
t_{max} (hr)	2.0 (1.5～6.0)	1.8 (1.5～4.0) [n = 14]	2.0 (1.5～6.0) [n = 18]	2.0 (1.0～6.0)	1.5 (0.5～30.0) [n = 15]	2.0 (1.5～30.0)
C_{max} (ng/mL)	1710 (113.5)	19.5 (44.6) [n = 14]	184 (122.1) [n = 18]	2180 (142.1)	18.9 (49.0) [n = 15]	236 (117.8)
$AUC_{(0-\tau)}$ (ng·hr/mL)	8490 (92.6)	80.6, 184 [a] [n = 2]	746 (63.3) [n = 16]	11 000 (98.5)	281 [a] [n = 1]	991 (63.0) [n = 17]
$t_{1/2}$ (hr)	6.2 (31) [n = 11]	1.9 [a] [n = 1]	2.9 (55) [n = 14]	10.4 (35) [n = 13]	NC	4.5 (63) [n = 11]
Treatment (Day)	**Belumosudil alone (Part 3) (Day 6)**			**Rosuvastatin + belumosudil (Part 3) (Day 13)**		
N	14	14	14	14	14	14
t_{max} (hr)	2.0 (1.5～4.0)	1.5 (1.0～3.0) [n = 12]	2.0 (2.0～4.0) [n = 12]	2.0 (1.0～3.0) [n = 13]	1.5 (1.0～3.0) [n = 12]	2.0 (1.5～3.0) [n = 12]
C_{max} (ng/mL)	2080 (20.7)	17.1 (35.4) [n = 12]	215 (69.3) [n = 12]	2510 (29.0) [n = 13]	16.8 (43.3) [n = 12]	265 (78.6) [n = 12]
$AUC_{(0-\tau)}$ (ng·hr/mL)	9710 (27.8)	96.9, 120 [a] [n = 2]	598 (72.4) [n = 12]	12 900 (26.6) [n = 13]	116 (46.3) [n = 3]	937 (76.6) [n = 12]
$t_{1/2}$ (hr)	4.9 (25) [n = 8]	1.6, 3.2 [a] [n = 2]	2.0 (42) [n = 8]	9.1 (27) [n = 12]	1.5 [a] [n = 1]	6.3 (93) [n = 6]

Source：5.3.3.4-02 CSR Table 9、12 及び 15 より作表

a) Individual participant value(s)

NC: not calculated

幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）

2.7.2.2.2.2.9 外国人健康成人男性に [^{14}C]ベルモスジル投与時のベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、代謝プロファイル及び代謝物の構造推定試験（KD025-108 試験）

5.3.1.1-01（参考資料）

外国人健康成人男性を対象とし、5 名を試験に組み入れ、単施設、非盲検試験にて実施した。ベルモスジル錠 200 mg を食後に単回経口投与し、その 1.75 時間後から 2 時間後にかけて、[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 µg（放射能量：≤ 37 kBq）を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価した（Part 1）。錠剤投与後 48 時間までの所定の時間に採血を行い、血漿中ベルモスジル、[^{14}C]ベルモスジル及び総放射能濃度を測定した。

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg（放射能量：≤ 9.8 MBq）を食後に単回経口投与後のマスバランス、代謝プロファイル及び代謝物構造推定を行った（Part 2）。5 名を試験に組み入れ、[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口 168 時間後までの所定の時間に血液を、投与前から投与 168 時間後までの尿及び糞を採取した。血液中総放射能濃度、血漿中ベルモスジル、M1、M2、[^{14}C]ベルモスジル及び総放射能濃度、尿中及び糞中総放射能濃度を測定した。また、血漿、尿及び糞検体を用いて、代謝物検索を行った（KDM/05 試験）。

Part 1：

ベルモスジル錠 200 mg を食後に単回経口投与し、その 1.75 時間後に[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 µg（放射能量：≤ 37 kBq）を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときの血漿中ベルモスジル濃度推移を図 2.7.2-8 に、血漿中[^{14}C]ベルモスジル濃度推移を図 2.7.2-9 に示した。また、ベルモスジル及び[^{14}C]ベルモスジルの薬物動態パラメータをそれぞれ、表 2.7.2-42 及び表 2.7.2-43 に示した。

ベルモスジル錠 200 mg の単回経口投与では、血漿中ベルモスジル濃度は投与 1 から 4 時間後の間に C_{max} に到達した。その後、2.12 時間から 10.47 時間（幾何平均半減期 5.298 時間）の半減期で減少した。幾何平均（幾何 CV%）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ、1870 ng/mL（36.7%）、8120 ng·hr/mL（41.2%）及び 8300 ng·hr/mL（40.2%）であり、$AUC_{0\text{-}inf}$ から計算したベルモスジルの幾何平均値（幾何 CV%）の絶対的バイオアベイラビリティは 63.720%（17.3%）であった。

[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 µg を 15 分間隔で点滴静脈内投与したとき、血漿中ベルモスジル濃度は 3.98 から 8.87 時間（幾何平均半減期 5.857 時間）の半減期で減少した。

血漿中[^{14}C]ベルモスジルの $AUC_{0\text{-}inf}$、全身クリアランス、最終相の分布容積（V_z）及び定常状態の分布容積（V_{ss}）の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ、6480 pg·hr/mL（29.3%）、256 mL/min（29.3%）、130 L（38.9%）及び 53.2 L（20.6%）であった。[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 µg の静脈内投与時の全身クリアランスは一般的な肝血流速度より小さかった。また、定常状態の分布容積からベルモスジルは広く組織へ分布することが示唆された。

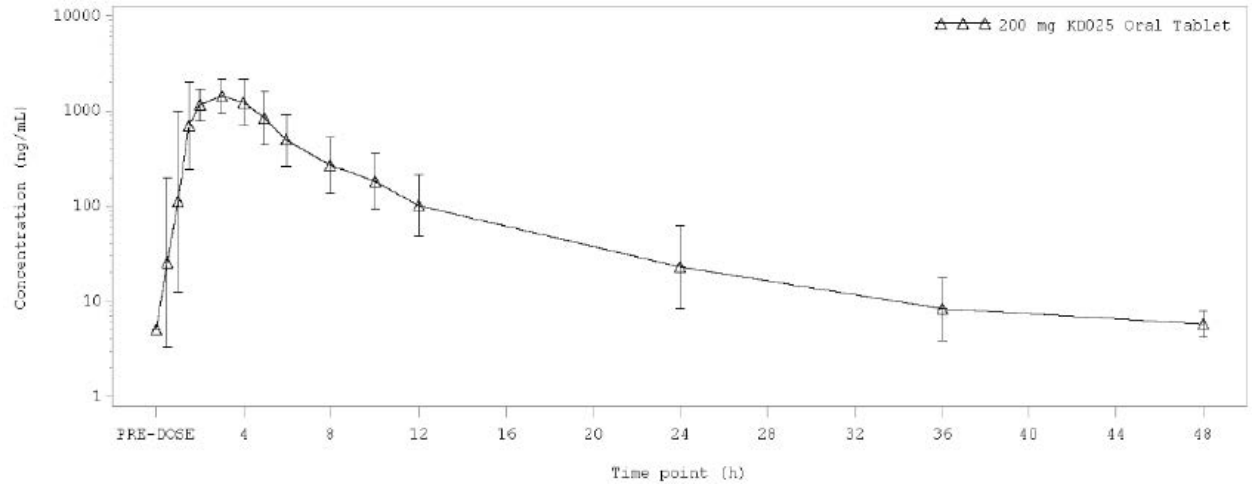


図 2.7.2-8 ベルモスジル錠 200 mg を単回経口投与及び[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときの血漿中ベルモスジル濃度

Source：5.3.1.1-01 CSR Figure 3
幾何平均値 ± 幾何標準偏差、N = 5

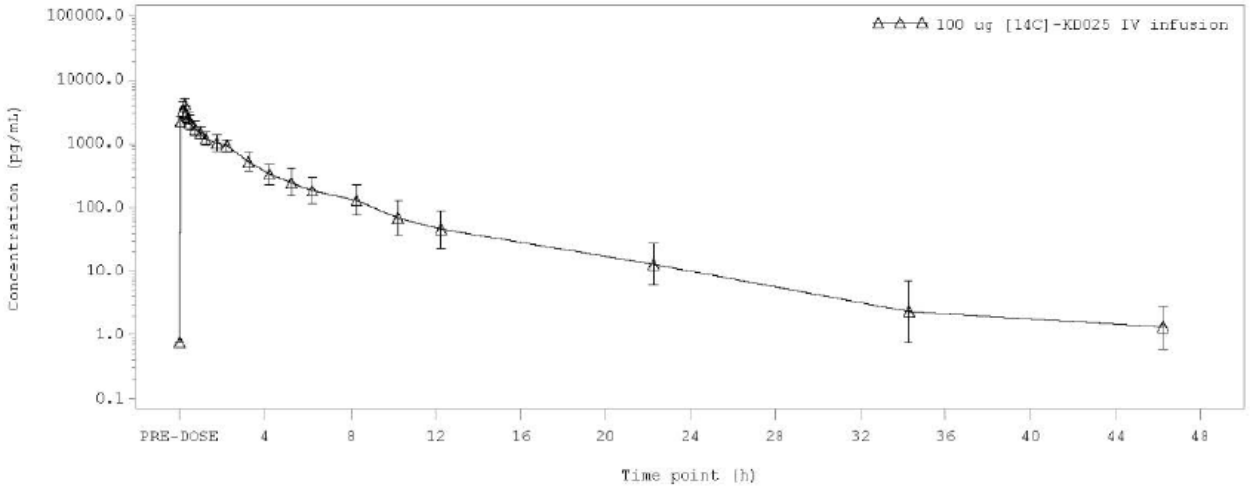


図 2.7.2-9 ベルモスジル錠 200 mg を単回経口投与及び[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときの血漿中[^{14}C]ベルモスジル濃度

Source：5.3.1.1-01 CSR Figure 5
幾何平均値 ± 幾何標準偏差、N = 5
投与量: [^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg (≤ 37 kBq)

表 2.7.2-42 ベルモスジル錠 200 mg を単回経口投与及び[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときの血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

Statistic	t_{lag} (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
Mean	0.300	2.300	1960	8730	8890	6.048
Median	0.000	2.000	1930	7020	7170	5.131
SD	0.447	1.204	649	4270	4240	3.199
CV%	149.1	52.4	33.1	48.9	47.7	52.9
Min	0.00	1.00	1100	6130	6330	2.12
Max	1.00	4.00	2830	16300	16400	10.47
n	5	5	5	5	5	5
Geometric Mean	NC	NC	1870	8120	8300	5.298
Geometric CV%	NC	NC	36.7	41.2	40.2	66.7

Statistic	Lamda-z (1/hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)	F C_{max} (%)	F AUC_{inf} (%)	MRT_{inf} (hr)
Mean	0.15299	423	214	23.804	64.448	6.360
Median	0.13508	465	188	23.757	66.134	6.299
SD	0.10283	126	132	2.212	10.424	1.574
CV%	67.2	29.9	61.9	9.3	16.2	24.7
Min	0.0662	203	81.9	21.38	48.12	4.24
Max	0.3269	527	428	26.32	77.18	8.68
n	5	5	5	4	5	5
Geometric Mean	0.13083	402	184	23.727	63.720	6.202
Geometric CV%	66.7	40.2	67.7	9.3	17.3	25.9

Source：5.3.1.1-01 CSR Table 14.2.2.1.1

n = number of subjects with an observation、NC = not calculated

表 2.7.2-43 ベルモスジル錠 200 mg を単回経口投与及び[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときの血漿中[^{14}C]ベルモスジルの薬物動態パラメータ

Statistic	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (pg·hr/mL)	AUC_{inf} (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
Mean	0.246	4530	6680	6720	6.148
Median	0.248	4400	5720	5750	5.407
SD	0.003	830	2220	2220	2.144
CV%	1.2	18.3	33.2	33.1	34.9
Min	0.24	3670	5280	5310	3.98
Max	0.25	5660	10500	10600	8.87
n	4	4	5	5	5
Geometric Mean	NC	4480	6440	6480	5.857
Geometric CV%	NC	18.0	29.5	29.3	35.8

Statistic	Lambda-z (1/hr)	CL (mL/min)	V_z (L)	V_{ss} (L)	MRT_{inf} (hr)
Mean	0.12403	264	138	54.1	3.567
Median	0.12819	288	107	57.3	3.256
SD	0.04114	64.3	59.8	10.7	0.951
CV%	33.2	24.4	43.3	19.7	26.7
Min	0.0782	156	99.4	41.5	2.40
Max	0.1740	313	240	66.1	4.73
n	5	5	5	5	5
Geometric Mean	0.11835	256	130	53.2	3.464
Geometric CV%	35.8	29.3	38.9	20.6	27.8

Source：5.3.1.1-01 CSR Table 14.2.2.1.2
n = number of subjects with an observation、NC = not calculated

Part 2：

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg（放射能量：≤9.8 MBq）を食後に経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1、M2 及び総放射能濃度推移を図 2.7.2-10 に、血漿中ベルモスジル、M1、M2 及び総放射能濃度の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-44～表 2.7.2-47 に示した。また、ベルモスジル錠 200 mg を食後に単回経口投与 1.75 時間後に[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときの血漿中ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ に対する[^{14}C]ベルモスジルカプセルを単回経口投与したときの血漿中ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ 比を表 2.7.2-48 に示した。[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に経口投与したときの累積尿及び糞中排泄率を表 2.7.2-49 に示した。

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中ベルモスジル濃度は投与 1.50 から 2.05 時間後に C_{max} に到達した。その後、半減期 3.04 から 8.44 時間（幾何平均半減期 5.109 時間）で減少した。この半減期は、ベルモスジル錠 200 mg を経口投与したときや[^{14}C]ベルモスジル溶液を点滴静注したときの値と同程度であった。

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したときのベルモスジルの C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均（幾何 CV%）はそれぞれ、1680 ng/mL（32.1%）、7850 ng·hr/mL（39.3%）及び 8100 ng·hr/mL（37.0%）であった。また、ベルモスジル錠 200 mg を経口投与時のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ に対する[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を経口投与時のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ 比はそれぞれ、89.898%（49.7%）及び 97.569%（41.3%）であり、ベルモスジル錠と[^{14}C]ベルモスジルカプセル間での経口吸収性には差が認められなかった。

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与後、血漿中 M1 濃度は投与後 1.00 から 2.05 時間で C_{max} に到達し、その後減少した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均（幾何 CV%）はそれぞれ、27.3 ng/mL（43.0%）及び 54.6 ng·hr/mL（28.4%）であった。ベルモスジルに対する M1 の C_{max} 比及び $AUC_{0\text{-}last}$ 比はそれぞれ、0.016 及び 0.007 であった。また、総放射能濃度に対する M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ 比はそれぞれ、0.009 及び 0.002 であった。

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与後、血漿中 M2 濃度は投与後 1.50 から 3.00 時間に C_{max} に到達し、その後 6.054 時間（67.9%）の半減期で減少した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均（幾何 CV%）はそれぞれ 325 ng/mL（45.7%）、1030 ng·hr/mL（75.3%）及び 1380 ng·hr/mL（95.9%、n = 3）であった。幾何平均より算出したベルモスジルに対する M2 の C_{max} 比、$AUC_{0\text{-}last}$ 比及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 比はそれぞれ、0.193、0.131 及び 0.170 であった。また、総放射能濃度に対する M2 の C_{max} 比、$AUC_{0\text{-}last}$ 比及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 比はそれぞれ、0.110、0.044 及び 0.049 であった。

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中の総放射能濃度は投与後 1.0 から 4.0 時間で C_{max} に到達した。その後、52.810 時間の半減期で減少した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は 2950 ng equiv/mL（21.5%）、23600 ng equiv·hr/mL（35.3%）及び 28300 ng equiv·hr/mL（46.1%、n＝3）であった。全血液に対する血漿中放射能濃度比は、全採血時点において 0.53 から 1.17 の範囲であった。

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したときの累積尿中及び糞中放射能排泄率を表 2.7.2-49 に示した。

投与 24 時間後までに投与放射能量の 3.773%が尿中に、27.431%が糞中に排泄された。また、投与 216 時間後までに投与放射能量の 3.980%が尿中に、84.553%が糞中に排泄され、合計約 89%が尿及び糞から排泄された。本結果から、本薬を投与したとき、吸収された薬剤の尿中からの排泄は投与量の 5%以下と少なく、そのほとんどは胆汁又は消化管を経由して糞中に排泄され、体内への蓄積は少ないことが示唆された。

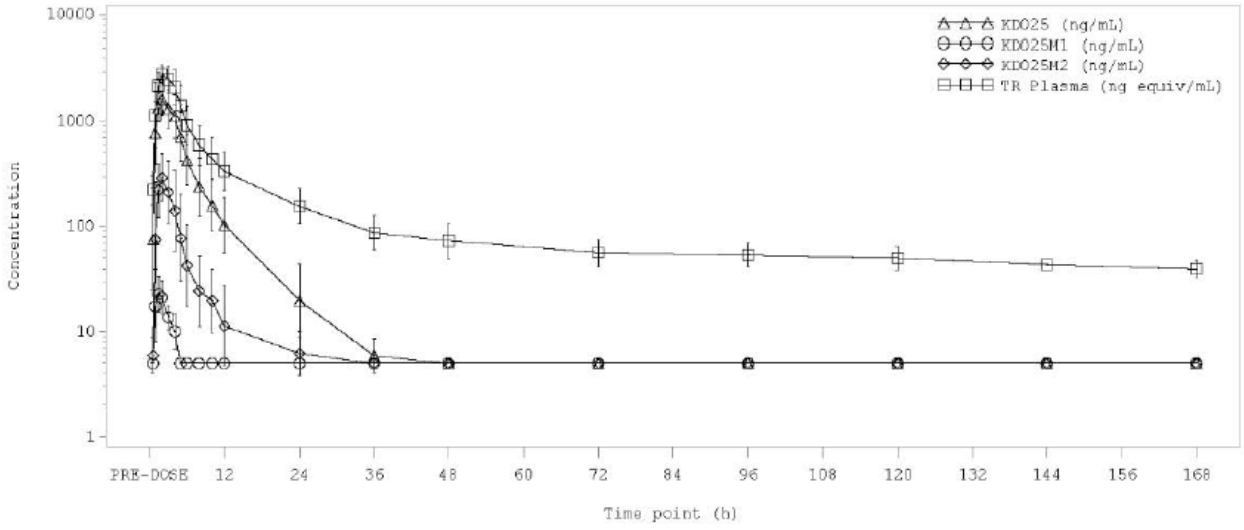


図 2.7.2-10 [^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したときのベルモスジル、M1、M2 及び総放射能濃度推移

Source：5.3.1.1-01 CSR Figure 9
幾何平均値 ± 幾何標準偏差、N = 5

表 2.7.2-44 [^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したときのベルモスジルの薬物動態パラメータ

Statistic	t_{lag} (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
Mean	0.000	1.820	1740	8270	8490	5.386
Median	0.000	2.000	1720	7770	8090	5.328
SD	0.000	0.293	472	2740	2680	1.959
CV%	NC	16.1	27.1	33.2	31.6	36.4
Min	0.00	1.50	1000	4310	4600	3.04
Max	0.00	2.05	2230	11100	11200	8.44
n	5	5	5	5	5	5
Geometric Mean	NC	NC	1680	7850	8100	5.109
Geometric CV%	NC	NC	32.1	39.3	37.0	37.9

Statistic	Lambda-z (1/hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)	F C_{max} (%)	F AUC_{inf} (%)	MRT_{inf} (hr)
Mean	0.14315	435	221	19.254	63.829	5.819
Median	0.13010	412	137	21.213	69.993	6.111
SD	0.05329	173	177	5.376	15.743	1.124
CV%	37.2	39.8	79.9	27.9	24.7	19.3
Min	0.0822	298	109	11.54	43.10	4.09
Max	0.2277	725	530	23.04	82.33	6.86
n	5	5	5	4	5	5
Geometric Mean	0.13567	412	182	18.574	62.171	5.722
Geometric CV%	37.9	37.0	71.5	33.4	26.6	21.3

Source：5.3.1.1-01 CSR Table 14.2.2.2.1

n = number of subjects with an observation、NC = not calculated

表 2.7.2-45 [^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したときの M1 の薬物動態パラメータ

Statistic	t_{lag} (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Lambda-z (1/hr)	MPR C_{max}	MPR $AUC_{0\text{-last}}$
Mean	0.60	1.51	29.2	56.5	1.383	0.50129	0.022	0.009
Median	0.50	1.50	24.0	47.4	1.383	0.50129	0.012	0.007
SD	0.22	0.37	12.0	18.2	0.018	0.00641	0.016	0.004
CV%	37.3	24.6	41.1	32.3	1.3	1.3	74.1	52.4
Min	0.50	1.00	17.4	45.7	1.37	0.4968	0.01	0.00
Max	1.00	2.05	43.4	88.5	1.40	0.5058	0.05	0.01
n	5	5	5	5	2	2	5	5
Geometric Mean	NC	NC	27.3	54.6	1.383	0.50127	0.018	0.008
Geometric CV%	NC	NC	43.0	28.4	1.3	1.3	74.1	57.2

Source：5.3.1.1-01 CSR Table 14.2.2.2.1

n = number of subjects with an observation、NC = not calculated

表 2.7.2-46 [^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータ

Statistic	t_{lag} (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
Mean	0.400	2.110	352	1290	1740	7.066
Median	0.500	2.000	272	791	1040	5.182
SD	0.224	0.546	171	1140	1480	4.875
CV%	55.9	25.9	48.4	88.6	85.1	69.0
Min	0.00	1.50	227	672	741	3.76
Max	0.50	3.00	631	3310	3440	14.14
n	5	5	5	5	3	4
Geometric Mean	NC	NC	325	1030	1380	6.054
Geometric CV%	NC	NC	45.7	75.3	95.9	67.9

Statistic	Lambda-z (1/hr)	MRT_{inf} (hr)	MPR C_{max}	MPR $AUC_{0\text{-last}}$	MPR AUC_{inf}
Mean	0.12941	5.039	0.239	0.166	0.200
Median	0.14207	4.416	0.259	0.143	0.148
SD	0.06373	1.266	0.123	0.105	0.132
CV%	49.2	25.1	51.4	63.4	66.3
Min	0.0490	4.21	0.11	0.08	0.10
Max	0.1845	6.49	0.40	0.34	0.35
n	4	3	5	5	3
Geometric Mean	0.11449	4.941	0.212	0.144	0.173
Geometric CV%	67.9	24.2	61.0	62.6	70.8

Source：5.3.1.1-01 CSR Table 14.2.2.2.1

n = number of subjects with an observation、NC = not calculated

表 2.7.2-47 [^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したときの総放射能濃度より算出した薬物動態パラメータ

Statistic	t_{lag} (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng equiv/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng equiv·hr/mL)	AUC_{inf} (ng equiv·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
Mean	0.200	2.413	3000	24700	30000	62.454
Median	0.000	2.067	3210	26000	34200	82.472
SD	0.274	1.135	552	8030	11400	35.569
CV%	136.9	47.0	18.4	32.6	37.9	57.0
Min	0.00	1.00	2020	16000	17100	21.39
Max	0.50	4.00	3310	34100	38600	83.50
n	5	5	5	5	3	3
Geometric Mean	NC	NC	2950	23600	28300	52.810
Geometric CV%	NC	NC	21.5	35.3	46.1	92.0

Statistic	Lambda-z (1/hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)	MRT_{inf} (hr)
Mean	0.01637	126	560	44.471
Median	0.00840	97.3	624	59.377
SD	0.01389	59.7	176	27.618
CV%	84.8	47.3	31.5	62.1
Min	0.0083	86.3	360	12.60
Max	0.0324	195	695	61.43
n	3	3	3	3
Geometric Mean	0.01313	118	539	35.823
Geometric CV%	92.0	46.1	36.3	112.6

Source：5.3.1.1-01 CSR Table 14.2.2.2.2

n = number of subjects with an observation、NC = not calculated

表 2.7.2-48 ベルモスジル錠 200 mg を単回経口投与及び[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときのベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ に対する[^{14}C]ベルモスジルカプセルを単回経口投与したときのベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ 比

Statistic	Frel C_{max} (%)	Frel AUC_{inf} (%)
Median	101.796	107.630
Min	43.86	65.09
Max	156.36	171.09
Geometric Mean	89.898	97.569
Geometric CV%	49.7	41.3
Geometric n	5	5

Source：5.3.1.1-01 CSR Table 11

n = number of subjects with an observation

表 2.7.2-49 [^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に単回経口投与したときの累積尿中及び糞中排泄率

Collection Period (h)	Cum%Ae(urine) (%)	Cum%Ae(faeces) (%)	Cum%Ae(total) (%)
0 – 6[a]	2.194	-	-
0 – 12[a]	3.343	-	-
0 – 24	3.773	27.431	31.203
0 – 48	3.933	75.499	79.432
0 – 72	3.958	81.597	85.555
0 – 96	3.966	83.044	87.010
0 – 120	3.972	84.070	88.042
0 – 144	3.976	84.340	88.315
0 – 168	3.977	84.436	88.413
0 – 192	3.979	84.493	88.472
0 – 216	3.980	84.553	88.533
CumAe(total) (mg equiv)	7.96	169	177

Source：5.3.1.1-01 CSR Table 15
a) Urine only collection period
N = 5

KD025-108 試験で採取した[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg（放射能量：≤ 9.8 MBq）を単回経口投与後の血漿、尿及び糞検体を用いて、代謝物検索を行った結果を表 2.7.2-50 に示した。M2 と *O*-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体は分離が困難であったため、P3、U7 及び F6 として併記した。血漿中では、ベルモスジル、ベルモスジルグルクロナイド及び M2/ *O*-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体が、糞中には M2/ *O*-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体、ベルモスジル、モノヒドロキシベルモスジルが 10%以上の割合で検出された。本結果を基に推定したヒト代謝経路を図 2.7.2-16 に示した。

表 2.7.2-50 [^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を経口投与後の血漿、尿及び糞中代謝物検索

Metabolite	Molecular weight (Da)[a]	Nominal retention time (min) [b]	Plasma (%ROI)	Urine (%ROI)	Feces (%ROI)
Dihydroxy KD025	484	17.6	NA	U5 (7.81)	F3 (4.22)
O-dealkylated KD025 sulfate (co-eluting)	433	24.7	**P3 (11.54)** [c]	U7 (5.02) [c]	**F6 (34.72)** [c]
KD025m2 (co-eluting)	411	25.0	**P3 (11.54)** [c]	U7 (5.02) [c]	**F6 (34.72)** [c]
KD025 glucuronide	628	31.4	**P4 (14.63)**	U8 (72.78)	NA
KD025 diol (KD025 +2O, +2H)	486	41.7	NA	NA	**F7 (9.92)**
Monohydroxy KD025	468	43.4	NA	NA	**F8 (11.14)**
KD025	452	89.6	**P6 (64.17)**	NA	**F10 (29.60)**
Monohydroxy KD025	468	93.9	P7 (3.65)	NA	NA

Source：4.2.2.4-01 KDM/05 Final report P.13

a) Molecular weights quoted are mono-isotopic and refer to unlabeled components.

b) Retention times are nominal and are taken from accurate mass extracted ion chromatograms for the plasma or faces samples.

c) For co-eluting components, the %ROI refers to the total contribution of all components.

NA = Component not present or below threshold required for metabolite identification

%ROI = Mean % contribution of this region of interest to total sample radioactivity (across subjects)

Where a region identifier is shown in BOLD this indicates > 10% circulating radioactivity in at least one plasma sample or > 10% of the dose in at least one feces sample.

Where the same region identifier is assigned to more than one component, these correspond to co-eluting metabolites present in the sample.

2.7.2.2.2.2.10 外国人健康成人を対象としたベルモスジルの QTc 間隔に及ぼす影響試験（KD025-110 試験）

5.3.4.1-01（評価資料）

外国人健康成人を対象に無作為化、プラセボ対照二重盲検（陽性対照であるモキシフロキサシン錠の 400 mg 単回投与は非盲検）、単回投与（食後）、4 期クロスオーバー試験により、ベルモスジル錠を 200 mg 及び 1000 mg（200 mg × 5 錠）単回投与したときの QT/QTc に及ぼす影響を検討した。

各薬物の投与は 5 日間のウォッシュアウト期間をおき、投与 48 時間後までの所定の時間に血液を採取し、血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。なお、12 誘導のホルター心電図検査も採血時点と同じ時点で実施した。

モキシフロキサシンによる感度分析では、線形モデルを用いて血漿中濃度とプラセボ補正したベースラインからの QTcF の変化（ΔΔQTcF）との関係を解析したときの傾きは正であり、統計的に有意であった（0.0032 msec/ng/mL、90% CI：0.00154～0.00478）。また、モキシフロキサシン濃度の幾何平均値 1460.7 ng/mL において、予測される ΔΔQTcF の 90% CI の下限値が 5 msec を超えたことから、本試験は QTc 間隔への影響を検出するために十分な感度を有することが確認された。

外国人健康成人にベルモスジル錠を 200、1000 mg 又はモキシフロキサシン錠を 400 mg 食後に単回経口投与したときの各時点の ΔΔQTcF の経時的推移を図 2.7.2-11 に示した。

ベルモスジル錠を 200 又は 1000 mg 投与後の各時点における ΔΔQTcF の最小二乗平均値の最大値は、ベルモスジル錠 1000 mg 投与 2 時間後で 2.5 msec であったが、用量依存性は明確ではなかった。

外国人健康成人にベルモスジル錠を 200 又は 1000 mg を食後に単回経口投与したときのベルモスジル及び代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.2-51 に示した。

ベルモスジル錠を 200 mg 投与時の M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はともにベルモスジルの 2%未満であった。また M2 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれベルモスジルの 16 及び 12%であった。ベルモスジル錠 1000 mg 投与時のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はベルモスジル錠 200 mg 投与時に比べ、用量比は下回ったが、それぞれ約 3.2 及び約 4.3 倍に増加した。M1 の C_{max} 及び AUC もベルモスジルと同様に用量比を下回り、それぞれ約 2.1 及び約 2.0 倍に増加したが、M2 は用量比を上回り、それぞれ約 7.3 及び約 8.8 倍に増加した。

外国人健康成人にベルモスジル錠を 200 又は 1000 mg 単回投与したときの血漿中ベルモスジル濃度と ΔΔQTcF の散布図を図 2.7.2-12 に示した。

線形モデルを用いて血漿中ベルモスジル濃度と ΔΔQTcF との関係を解析したときの傾きは僅かに正であり、統計的に有意であった（0.00068 msec/ng/mL、90% CI：0.000388～0.000975）。本モデルから予測されるベルモスジル錠 200 及び 1000 mg 投与時の ΔΔQTcF への影響は、それぞれ-0.36（90%CI：-1.04～0.31）及び 2.37 msec（90%CI：0.81～3.92）であった。また、ΔΔQTcF が 10 msec を超える血漿中ベルモスジル濃度は >12080 ng/mL であると予測された。別モデルによる M2 についての解析では、ΔΔQTcF が 10 msec を超える血漿中 M2 濃度は >4920 ng/mL であると予測された。以上の結果より、ベルモスジルは臨床用量において QT 間隔延長作用を引き起こすリスクは低いと考えられた。

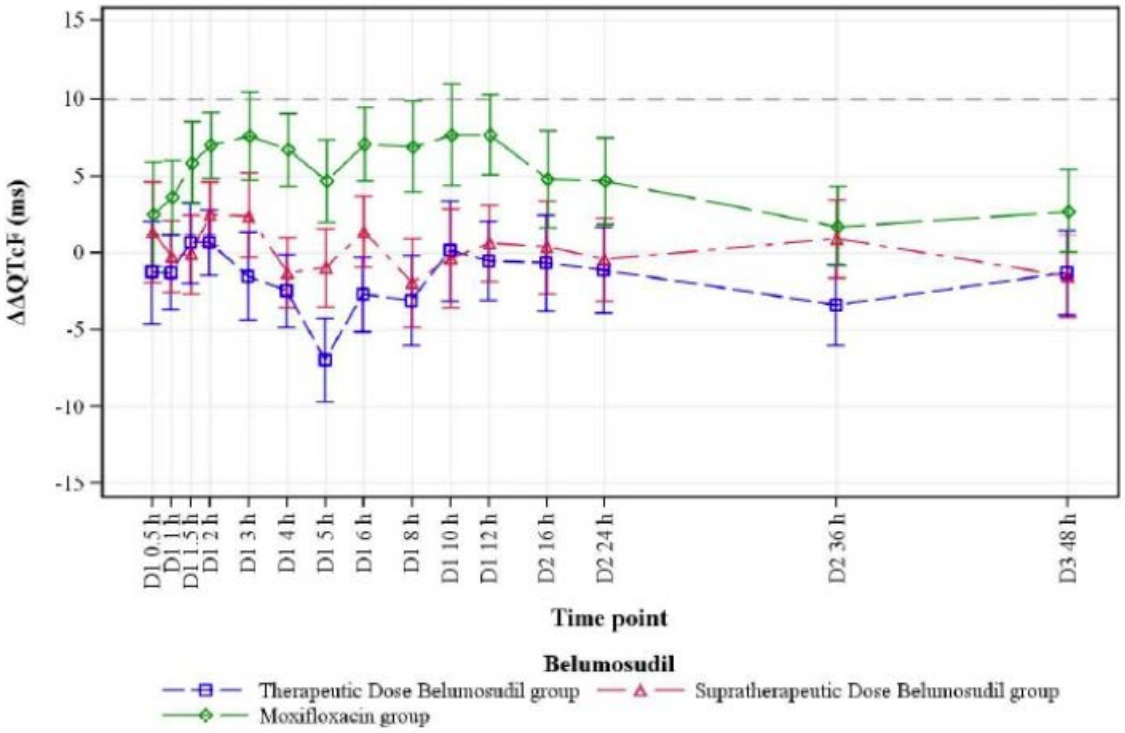


図 2.7.2-11 ベルモスジル又はモキシフロキサシンを単回経口投与したときの ΔΔQTcF の経時的推移

Source：5.3.4.1-01 CSR Figure 14.2.3.1

最小二乗平均値 ± 90%信頼区間、ベルモスジル 200 mg 群；N = 32、ベルモスジル 1000 mg 群；N = 30、モキサフロキサシン群；N = 30

Based on a linear mixed-effects model for active and placebo dose groups: ΔQTcF = Time + Treatment + Time × Treatment + Baseline QTcF + Period + Sequence. An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (time within subject).

表 2.7.2-51 ベルモスジル錠を単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の薬物動態パラメータ

パラメータ	ME3208	M1	M2
Belumosudil 200 mg (N = 32)			
t_{max} (hr)	3.0 (1.0～5.0) [a)]	1.9 (1.0～5.0) [c)]	3.0 (1.0～5.1) [b)]
C_{max} (ng/mL)	1790 (58) [a)]	26 (49) [c)]	293 (89) [b)]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	8440 (58) [a)]	64 (65) [f)]	858 (93) [b)]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	8730 (55) [a)]	144 (56) [k)]	1030 (75) [d)]
$t_{1/2}$ (hr)	9.1 (49) [a)]	3.2 (79) [j)]	2.5 (55) [c)]
Belumosudil 1000 mg (N = 30)			
t_{max} (hr)	4.0 (1.5～6.0) [e)]	3.0 (1.0～6.0) [e)]	4.1 (1.9～6.0) [e)]
C_{max} (ng/mL)	5790 (42) [e)]	55 (51) [e)]	2150 (80) [e)]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	36000 (56) [e)]	202 (82) [e)]	8530 (97) [e)]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	37200 (56) [e)]	285 (56) [i)]	9040 (102) [g)]
$t_{1/2}$ (hr)	12.3 (44) [e)]	2.2 (36) [h)]	8.0 (62) [g)]

Source：5.3.4.1-01 CSR Table 6～8

幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）

a) n = 32、b) n = 31、c) n = 29、d) n = 28、e) n = 27、f) n = 25、g) n = 24、h) n = 19、i) n = 18、j) n = 8、k) n = 3

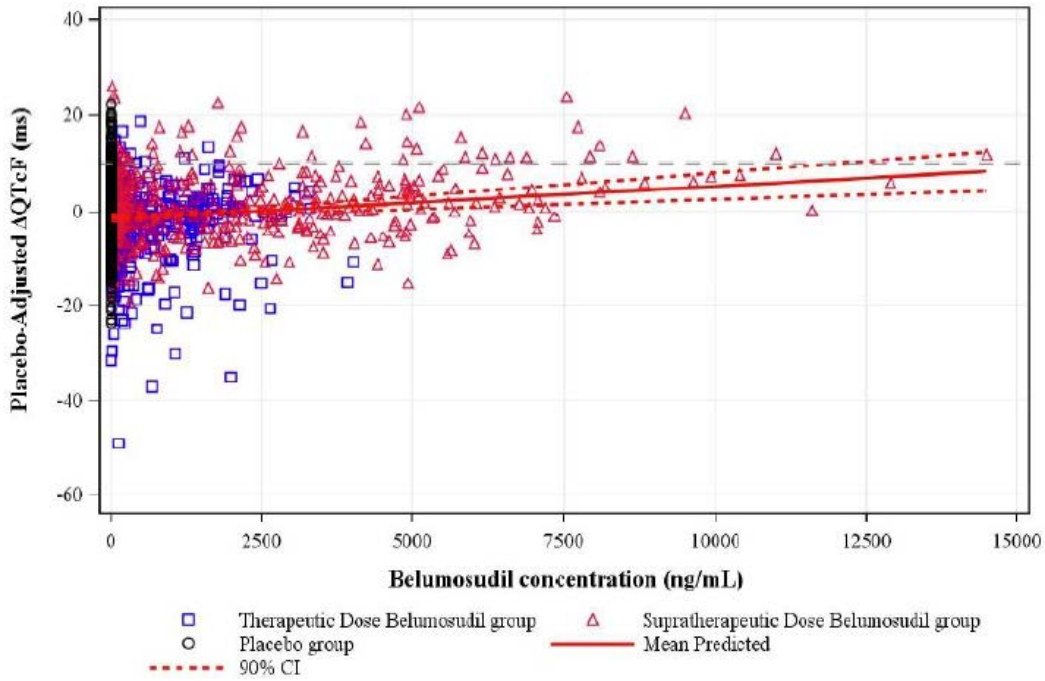


図 2.7.2-12 ベルモスジル錠を単回投与したときの血漿中ベルモスジル濃度及び ΔΔQTcF の散布図

Source：5.3.4.1-01 Cardiac Safety Report Figure 14.2.9.1
ΔΔQTcF = -1.57 (msec) + 0.00068 (msec per ng/mL) × ベルモスジル濃度 (ng/mL)

2.7.2.2.3 cGVHD 患者における薬物動態

2023 年 6 月現在、日本人 cGVHD 患者を対象とした臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）において有効性、安全性、忍容性とともに薬物動態を検討している。現在までに得られている日本人 cGVHD 患者での薬物動態に関する情報を以下に示した。また、同様に現在米国で実施中である外国人 cGVHD 患者を対象とした 2 つの臨床第 II 相試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）において、有効性、安全性及び忍容性の評価は継続しているが、薬物動態の評価は完了しているため、以下に、外国人 cGVHD 患者での薬物動態に関する情報を以下に示した。

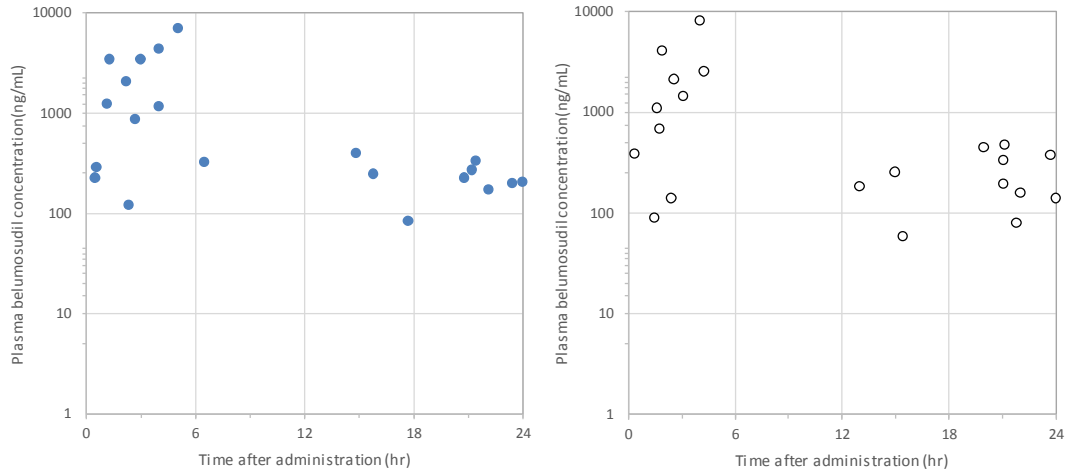
2.7.2.2.3.1 日本人 cGVHD 患者における薬物動態（ME3208-2 試験（中間報告書））

5.3.5.2-01（評価資料）

日本人 cGVHD 患者 21 名を対象として、ベルモスジル錠を 200 mg QD で食後反復投与したときの薬物動態について、非盲検試験により検討した。被験者は Visit 3（投与 2 週間後）、Visit 5（投与 8 週間後）及び中止時に採血を行い、血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度の測定を行った。Visit 3 及び 5 での血漿中ベルモスジル及び M2 濃度を図 2.7.2-13 に示した。

本試験は、成人の用法・用量の範囲内となる小児 cGVHD 患者も成人と合わせて開発が可能／必要と判断し、12 歳以上の小児を含む cGVHD 患者を対象とし単一の用法・用量で実施した。その結果、1[redacted] 歳の小児被験者 1 名（被験者番号 BEL-[redacted]）が登録され、当該小児被験者の血漿中ベルモスジル濃度は、成人被験者間のばらつきの範囲内であった。

ベルモスジル



M2

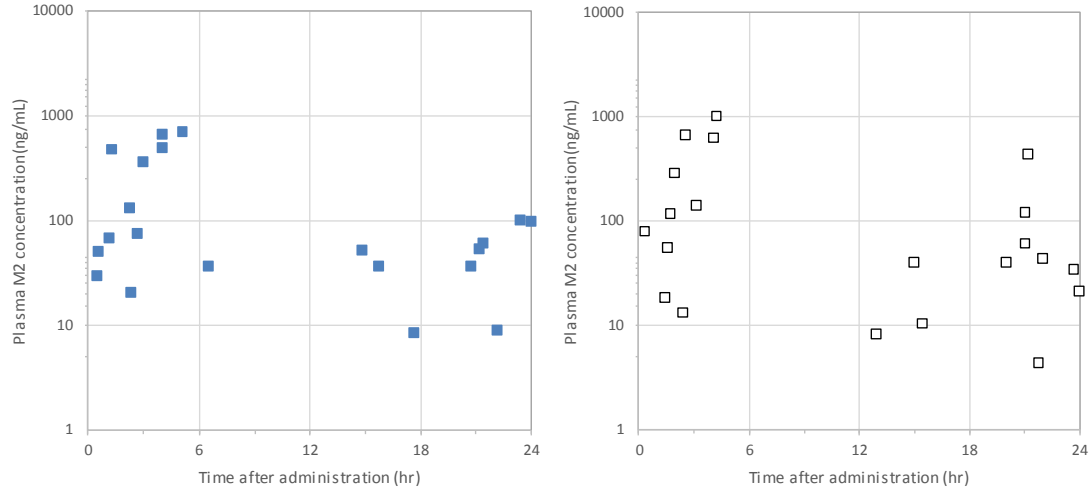


図 2.7.2-13 日本人 cGVHD 患者にベルモスジル錠 200mg QD で反復投与したときの血漿中ベルモスジル及び M2 濃度

Source：5.3.5.2-01 CSR 図 11.4-8
左上：ベルモスジル, Visit 3、右上：ベルモスジル, Visit 5、左下：M2, Visit 3、右下：M2, Visit 5、N = 21

2.7.2.2.3.2 外国人 cGVHD 患者における薬物動態（KD025-208 試験）

5.3.5.2-02（参考資料）

外国人 cGVHD 患者 54 名を対象として、ベルモスジルカプセル又はベルモスジル錠を 28 日サイクルで 200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD で食後反復経口投与したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を用量漸増、非盲検試験により検討した。なお、試験開始時はカプセルを投与し、一部の被験者は試験実施中に錠剤に変更した。サイクル 1 の第 1 日とサイクル 2 の第 1 日の投与 6 時間後までの所定の時間に採血を行い、血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

ベルモスジルカプセル又は錠を QD 又は BID で食後反復経口投与したときのサイクル 1 の第 1 日及びサイクル 2 の第 1 日（サイクル 1 から数えて第 29 日）のベルモスジルの薬物動態パラメータを表 2.7.2-52 に示した。

ベルモスジルを経口投与したときの t_{max} は、いずれの用法・用量及びサイクルにおいても類似しており約 2～4 時間であった。400 mg QD 投与時の C_{max} 及び AUC は、いずれのサイクルでも用量比を若干下回り、吸収の飽和が示唆された。また、反復投与後のベルモスジルの累積は僅かであった。

PPI 非併用に比べて PPI 併用によりサイクル 1 ではベルモスジルの C_{max} は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群で、それぞれ 40.6、50.7 及び 25.3%減少し、$AUC_{0\text{-}6h}$ は 42.2、52.8 及び 26.6%減少した。サイクル 2 では C_{max} は、それぞれ 48.4、67.1 及び 46.4%減少し、$AUC_{0\text{-}6h}$ はそれぞれ 44.8、60.1 及び 41.5%減少した。

ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ は、200 mg QD 及び 400 mg QD において、個体間変動（全用量群及びサイクルにおいて幾何的 CV%範囲：60.1～120%）が認められたが、第 1 サイクルと第 2 サイクル間でおおむね類似していた。サイクル 1 の第 1 日のベルモスジルの C_{max} に対するサイクル 2 の第 1 日の C_{max} 比は 200 mg QD 及び 400 mg QD でそれぞれ 0.986 及び 1.02、サイクル 1 の第 1 日のベルモスジルの $AUC_{0\text{-}6h}$ に対するサイクル 2 の第 1 日のベルモスジルの $AUC_{0\text{-}6h}$ 比は 200 mg QD 及び 400 mg QD でそれぞれ 1.03 及び 0.863 となり、200 mg QD 及び 400 mg QD の投与量でほとんど累積は認められなかった。一方、200 mg BID では、サイクル 1 の第 1 日のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ に対するサイクル 2 の第 1 日のベルモスジルの C_{max} 比及び $AUC_{0\text{-}6h}$ 比はそれぞれ 1.39 及び 1.52 となり、僅かな累積が認められた。

PPI を併用した被験者においては、サイクル 1 及びサイクル 2 ともにベルモスジルの $AUC_{0\text{-}6h}$ が減少する傾向が認められた。なお、t_{max} は顕著な影響が認められなかった。サイクル 1 では、PPI を併用した被験者では、PPI を併用しない被験者と比較して、C_{max} は約 0.5 から 0.8 倍、$AUC_{0\text{-}6h}$ は約 0.5 から 0.7 倍であった。また、サイクル 2 では PPI を併用した被験者では、PPI を併用しない被験者と比較して、C_{max} は約 0.3 から 0.5 倍、$AUC_{0\text{-}6h}$ は約 0.4 から 0.6 倍であった。

M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ はベルモスジルの 2.5%以下であり、この値はいずれの用量及びサイクル間で類似していた。サイクル 1 の第 1 日の M1 の C_{max} に対するサイクル 2 の第 1 日の C_{max} 比は 0.755～1.03、$AUC_{0\text{-}6h}$ 比は 0.618～1.28 であり、反復投与による M1 の累積はほとんど認められなかった。

M2 の $AUC_{0\text{-}6h}$ は、ベルモスジルの $AUC_{0\text{-}6h}$ の 11%以下であった。サイクル 1 の第 1 日の M2 の C_{max} に対するサイクル 2 の第 1 日の C_{max} 比は 200 mg QD 及び 400 mg QD でそれぞれ 0.855 及び 0.798、$AUC_{0\text{-}6h}$ 比はそれぞれ 0.930 及び 0.871 であり、累積はほとんど認められなかった。一方、200 mg BID では、サイクル 1 の第 1 日のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ に対するサイクル 2 の第 1 日のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ 比はそれぞれ 1.48 及び 1.80 であり、若干の累積が認められた。

表 2.7.2-52 外国人 cGVHD 患者にベルモスジルカプセル又は錠を 28 日サイクルで QD 又は BID で食後反復経口投与したときの血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg QD	200 mg BID	400 mg QD
サイクル 1（第 1 日）			
計	N = 16	N = 16	N = 21
t_{max} (hr)	2.1 (1.0～5.0)	3.4 (2.0～6.0)	3.0 (1.9～6.0)
C_{max} (ng/mL)	2500 (60)	1400 (99)	2960 (70)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	8350 (60)	4960 (108)	11500 (97)
PPI 非併用	N = 9	N = 7	N = 6
t_{max} (hr)	2.0 (1.0～4.9)	3.9 (2.1～6.0)	3.6 (2.1～6.0)
C_{max} (ng/mL)	3150 (45)	2090 (61)	3640 (28)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	10600 (40)	7570 (76)	14300 (37)
PPI 併用	N = 7	N = 9	N = 15
t_{max} (hr)	3.0 (1.1～5.0)	3.0 (2.0～6.0)	3.0 (1.9～6.0)
C_{max} (ng/mL)	1870 (64)	1030 (110)	2720 (82)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	6130 (69)	3570 (114)	10500 (122)
サイクル 2（第 1 日）			
計	N = 16	N = 14	N = 16
t_{max} (hr)	2.5 (0～4.9)	2.5 (0～5.8)	2.7 (1.0～6.0)
C_{max} (ng/mL)	2020 (101)	1890 (120)	3270 (63)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	7090 (96)	7190 (115)	12000 (69)
PPI 非併用	N = 8	N = 5	N = 5
t_{max} (hr)	2.5 (0～4.4)	2.9 (1.3～4.1)	3.2 (1.0～4.0)
C_{max} (ng/mL)	2810 (24)	3860 (47)	5000 (43)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	9540 (38)	13600 (75)	17100 (49)
PPI 併用	N = 8	N = 9	N = 11
t_{max} (hr)	2.5 (0～4.9)	2.0 (0～5.8)	2.3 (1.0～6.0)
C_{max} (ng/mL)	1450 (152)	1270 (116)	2690 (59)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	5270 (138)	5420 (111)	10000 (70)

Source：5.3.5.2-02 CSR Table 46 及び 47
幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）、PPI = proton pump inhibitor

2.7.2.2.3.3 外国人 cGVHD 患者における薬物動態（KD025-213 試験）

5.3.5.2-03（評価資料）

外国人 cGVHD 患者を対象として、28 日サイクルでベルモスジル錠 200 mg QD 又は BID で食後反復経口投与したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態について、無作為化、非盲検試験により検討した。10 名の被験者からサイクル 1 の第 1 日とサイクル 2 の第 1 日の投与 12 時間後まで、また第 2 日目の投与前に採血を行った。また、119 名の被験者から薬物動態検討用として、サイクル 2 及びサイクル 4 の第 1 日の投与前、投与 3 時間後及び 5 時間後に採血を行った。血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

ベルモスジル錠 200 mg を QD 又は BID で食後反復経口投与したときのサイクル 1 の第 1 日及びサイクル 2 の第 1 日におけるベルモスジルの薬物動態パラメータを表 2.7.2-53 に示した。

ベルモスジルを経口投与時の t_{max} の中央値は、いずれの用法及びサイクル間で類似しており 1.26～4.00 時間であった。ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ は、サイクル 1 とサイクル 2 で類似しており、またサイクル 2 での QD と BID で類似していた。QD の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ の累積率は、それぞれ 1.11 及び 1.32 であった。また、BID の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ の累積率は、それぞれ 1.58 及び 1.25 であり、累積はほとんど認められなかった。QD では薬物濃度推移が確認できた PPI を併用していない被験者が

2 名のみであったため、PPI 併用による薬物動態パラメータに及ぼす影響の考察は行わなかった（なお、200 mg BID 投与群では全例が PPI を併用していた）。

M1 の血漿中濃度は低く、$AUC_{0\text{-}6h}$ が算出可能であったのは QD のサイクル 1 の第 1 日及びサイクル 2 の第 1 日で各 1 名のみであった。M2 の $AUC_{0\text{-}6h}$ もベルモスジルに比べ低く、ベルモスジルの $AUC_{0\text{-}6h}$ の 10%未満であった。

表 2.7.2-53 外国人 cGVHD 患者にベルモスジル錠を QD 又は BID で 28 日間サイクル、反復経口投与したときの血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg QD	200 mg BID
サイクル 1（第 1 日）		
n	5	5
t_{max} (hr)	2.90 (1.10～5.95)	4.00 (1.18～7.75)
C_{max} (ng/mL)	1350 (127)	870 (177)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	4430 (153)	2380 (204)
サイクル 2（第 1 日）		
n	4	4
t_{max} (hr)	1.98 (1.88～2.07)	1.26 (1.00～4.03)
C_{max} (ng/mL)	1780 (154)	2050 (99.9)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	6860 (123)	6520 (108) [a]
累積率 C_{max}	1.11 (10.9)	1.58 (89.2)
累積率 $AUC_{0\text{-}6h}$	1.32 (24.3)	1.25 (60.0) [a]

Source：5.3.5.2-03 CSR Appendix 16.1.13 Table 4

幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）、累積率：サイクル 1 の第 1 日に対するサイクル 2 の第 1 日の C_{max} の比又は $AUC_{0\text{-}6h}$ の比

a) n = 3

2.7.2.2.4 特殊集団での薬物動態

2.7.2.2.4.1 外国人肝機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験（KD025-109 試験）

5.3.3.3-01（参考資料）

肝機能正常者 14 名、軽度肝機能低下者（Child-Pugh A）8 名、中等度肝機能低下者（Child-Pugh B）8 名及び重度肝機能低下者（Child-Pugh C）6 名を対象とし、ベルモスジル錠 200 mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性について、無作為化、非盲検試験により検討した。ベルモスジル錠を投与 48 時間後までの所定の時間に採血を行った。

肝機能正常者、軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者及び重度肝機能低下者にベルモスジル錠を単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移を図 2.7.2-14 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-54 に示した。また、ベルモスジルの薬物動態パラメータの肝機能正常者に対する肝機能低下者の比を表 2.7.2-55 に示した。

肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能低下者の間で、t_{max} 及び $t_{1/2}$ については顕著な差は見られなかった。$AUC_{0\text{-}\infty}$については、肝機能低下の程度に従って上昇する傾向が見られた。軽度肝機能低下者及び中等度肝機能低下者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はいずれも肝機能正常者と同程度又はやや高い

傾向を示したが、顕著な差は認められなかった。肝機能正常者に比べ重度肝機能低下者の C_{max} はやや高い傾向を示し、$AUC_{0-\infty}$は 3～4 倍高かった。

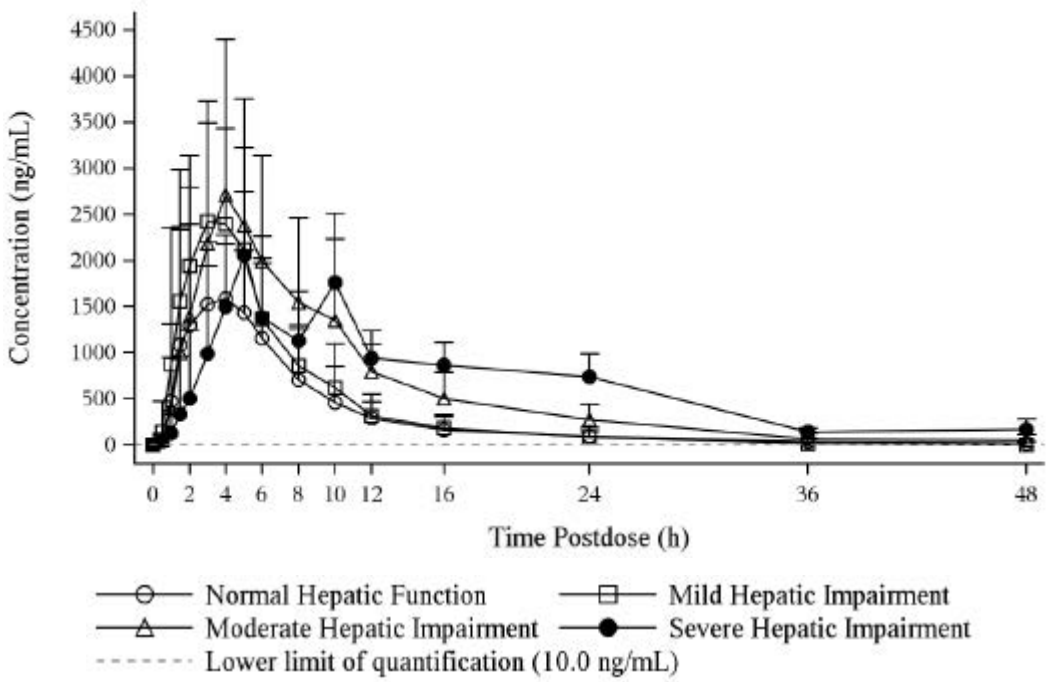


図 2.7.2-14 外国人肝機能正常者、軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者及び重度肝機能低下者にベルモスジル錠を単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移

Source：5.3.3.3-01 CSR Figure 2
平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.2-54 肝機能正常者、軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者及び重度肝機能低下者にベルモスジル錠を単回経口投与したときの血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 N = 14	軽度肝機能低下者（Child-Pugh A） N = 8	中等度肝機能低下者（Child-Pugh B） N = 8	重度肝機能低下者（Child-Pugh C） N = 6
t_{max} (hr)	3.50 (1.50～6.00)	2.98 (1.92～4.00)	4.00 (3.00～8.00) [a)]	5.02 (5.00～10.0) [b)]
C_{max} (ng/mL)	2190 (36.4)	2590 (30.7)	2490 (69.8) [a)]	2170 (33.6) [b)]
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	12000 (53.1)	15800 (45.4)	23100 (60.9) [a)]	29600 (17.6) [b)]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	12800 (52.9) [c)]	16000 (45.3)	23700 (61.2) [a)]	30100 (14.7) [d)]
$t_{1/2}$ (hr)	8.58 (48.8) [c)]	5.86 (45.2)	6.30 (44.4) [a)]	10.00 (40.7) [d)]

Source：5.3.3.3-01 CSR Table 6 より抜粋
幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）
a) n = 7、b) n = 4、c) n = 13、d) n = 3

表 2.7.2-55 ベルモスジルの薬物動態パラメータの肝機能正常者に対する肝機能低下者の比

パラメータ	肝機能	n	GLSM	GLSM 比 (90%信頼区間)
C_{max}	肝機能正常者（R） 軽度肝機能低下者（T）	8 8	2160 2590	1.20 (0.907, 1.58)
	肝機能正常者（R） 中等度肝機能低下者（T）	7 7	2630 2490	0.944 (0.600, 1.48)
	肝機能正常者（R） 重度肝機能低下者（T）	4 4	1650 2170	1.32 (0.896, 1.94)
AUC_{0-t}	肝機能正常者（R） 軽度肝機能低下者（T）	8 8	10700 15800	1.48 (0.960, 2.28)
	肝機能正常者（R） 中等度肝機能低下者（T）	7 7	15400 23100	1.50 (0.973, 2.31)
	肝機能正常者（R） 重度肝機能低下者（T）	4 4	9160 29600	3.23 (1.53, 6.81)
$AUC_{0-\infty}$	肝機能正常者（R） 軽度肝機能低下者（T）	7 7	11600 15700	1.36 (0.831, 2.21)
	肝機能正常者（R） 中等度肝機能低下者（T）	7 7	15700 23700	1.51 (0.975, 2.33)
	肝機能正常者（R） 重度肝機能低下者（T）	3 3	7150 30100	4.21 (2.20, 8.06)

Source：5.3.3.3-01 CSR Table 7 を一部改変

GLSM = geometric least squares mean（幾何最小二乗平均）、R = Reference、T = Test

Model: ln (parameter) = hepatic function + subject matching + random error, with subject matching fitted as a random effect.

The estimates of GLSMs and their ratios were obtained by taking the exponential of the corresponding estimates of LSMs and their differences on the natural log (ln) scale.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 健康成人を対象とした薬物動態試験

日本人健康成人男性にベルモスジル錠を 200、400 又は 800 mg 食後に単回経口投与したときのベルモスジルの C_{max} 及び AUC は 200 及び 400 mg の用量ではおおむね用量に比例して増加したが、800 mg では用量比を下回り、吸収の飽和が示唆された。ベルモスジル錠を 7 日間、200 mg QD、BID 又は 400 mg QD 食後に反復経口投与したときの第 7 日のベルモスジルの t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、単回投与と同程度であった。第 7 日の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴い増加し、400 mg QD では 200 mg QD の約 2 倍であり線形であった。いずれの用法・用量においてもトラフ値は第 3 日以降でほぼ一定の値を示し、定常状態に到達したと考えられた。また、反復投与後のベルモスジルの累積は僅かであった。単回又は反復経口投与したときの M1 の C_{max} 及び AUC はいずれもベルモスジルの 2～3%であり微量であったが、M2 の C_{max} 及び AUC はそれぞれベルモスジルの 30～90 及び 30～70%であり、M2 は主要な代謝物であった。また、M1 及び M2 の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加し、累積は僅かであった（ME3208-1 試験）。

外国人と日本人健康成人男性に単回及び反復投与時の血漿中ベルモスジルの C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 及び AUC は、顕著な差は見られなかった。このことから、外国人と日本人健康成人間で薬物動態に顕著な民族差はないと考えられた（ME3208-1 試験、KD025-101 試験及び KD025-106 試験）。

日本人健康成人男性を対象とした食事の影響試験において、200 mg 錠を普通食摂取後 5 分又は 30 分に単回経口投与したときのベルモスジルの C_{max} 及び AUC は、空腹時投与に比べ、約 2 倍高かった。食後 30 分投与時の C_{max} は食後 5 分投与時に比べて若干高い傾向にあったが、AUC は同程度であり、食事のタイミングによる薬物動態に差がないことが示唆された。また、200 mg 錠を高脂肪食摂取後 5 分及び通常食摂取後 5 分に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータに顕著な差は無く、高脂肪食と普通食摂食下の薬物動態は類似していた（ME3208-1 試験）。

外国人健康成人にベルモスジルカプセル 20～1000 mg を食直前に単回又は反復経口投与したときのベルモスジルの C_{max} 及び AUC は 20～500 mg QD の用量範囲ではほぼ線形を示したが、500 mg QD 以上では用量比を下回り、吸収の飽和が示唆された。反復投与後のベルモスジルの累積は僅かであった（KD025-101 試験、KD025-102 試験及び KD025-103 試験）。M1 及び M2 両代謝物の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加し、反復投与後の両代謝物の累積は僅かであった（SLx-2119-09-01 試験、KD025-101 試験、KD025-102 試験及び KD025-103 試験）。

外国人健康成人に[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）及びベルモスジル錠 200 mg を食後に単回経口投与したときのベルモスジルのバイオアベイラビリティは約 63.7%であった。また、静脈内投与したときのベルモスジルのクリアランスは 256 mL/min であり、一般的な肝血流速度に比べ小さかった。また、定常状態の分布容積は 53.2 L であり、全体液量より大きかったことから、全身に広く組織へ分布すると考えられた（KD025-108 試験）。

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に経口投与したとき、放射能の 84.55%が糞中に、3.98%が尿中に排泄された。このことから吸収された本剤の尿中からの排泄は少なく、そのほとんどは胆汁又は腸管から糞中に排泄され、体内への蓄積は少ないことが示唆された。血漿、尿及び糞中代謝物を検索した結果、血漿中総放射能の 64%が未変化体であり、それ以外に 4 種の代謝物が構造推定された。血漿中ベルモスジル及び M2 の $AUC_{0-\infty}$ は、血漿中総放射能の $AUC_{0-\infty}$ の 28.6 及び 4.88%を占めた。M1 は AUC_{0-last} の結果から、総放射能の 0.23%と算出された。糞中総放射能の 30%が未変化体であり、それ以外に 5 種の代謝物が構造推定された。尿中には未変化体は認められず、ベルモスジルのグルクロン酸抱合体を主として 4 種の代謝物が構造推定された（KD025-108 試験及び KDM/05 試験）。

2.7.2.3.2 cGVHD 患者を対象とした薬物動態

外国人 cGVHD 患者にベルモスジルカプセル又は錠を 200 mgQD、400 mg QD 又は 200 mg BID で食後に 28 日サイクルで反復経口投与したとき、400 mg QD の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ は、200 mg QD に比べ、用量比を若干下回り、吸収の飽和が示唆されたが、200 mg QD と BID 間で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ は類似していた。また、反復投与後のベルモスジルの累積は僅かであった。プロトンポンプ阻害剤（PPI）併用時のベルモスジルの C_{max} は PPI 非併用時に比べ 25.3～67.1%、$AUC_{0\text{-}6h}$ は 26.6～60.1%低下した（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）。ベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与時の外国人健康成人及びベルモスジル錠又はカプセル 200 mg を食後単回経口投与時の PPI 非併用時の外国人患者のベルモスジルの t_{max} はそれぞれ、2.5 及び 2.0 時間であり類似していたが、C_{max} はそれぞれ、2100 及び 3150 ng/mL であり、患者の方が高い傾向を示した（KD025-106 試験及び KD025-208 試験）。

日本人 cGVHD 患者におけるベルモスジルの薬物動態の検討及び外国人患者との薬物動態の比較を目的とし、日本人 cGVHD 患者を対象とした臨床第 III 相試験で、200 mg QD 投与 2 週目（Visit 3）と 8 週目（Visit 5）の血漿中濃度を測定した（ME3208-2 試験）。ベルモスジル錠 200 mg を反復経口投与 2 及び 8 週間後の血漿中ベルモスジル濃度と臨床第 II 相試験（KD025-213 試験）での外国人 cGVHD 患者に反復経口投与 29 日後の平均血漿中ベルモスジル濃度推移を同時にプロットした結果を図 2.7.2-15 に示した。

日本人 cGVHD 患者の血漿中濃度は、外国人 cGVHD 患者と類似していた。

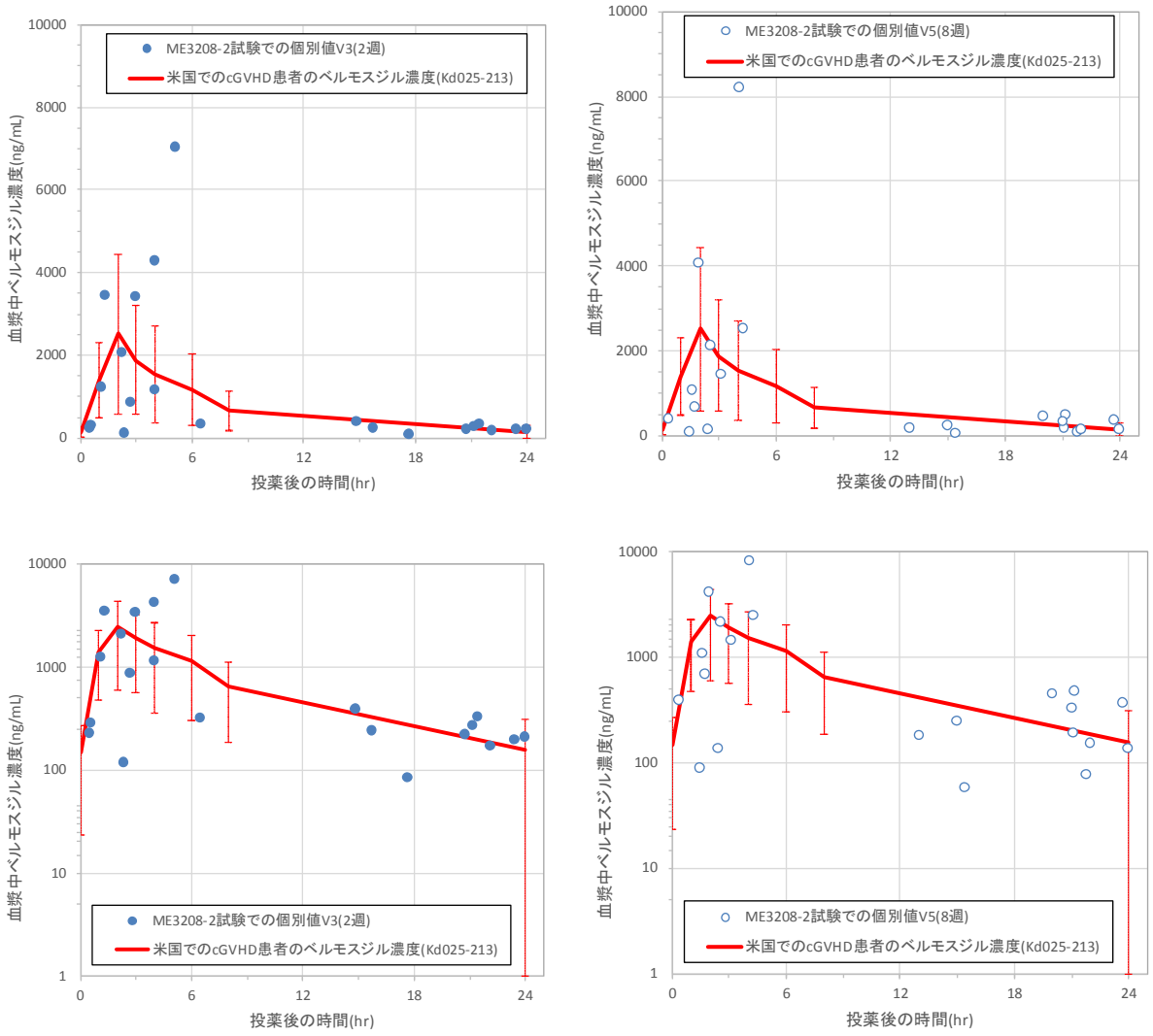


図 2.7.2-15 日本人 cGVHD 患者にベルモスジル錠 200mg QD で反復投与したときの血漿中ベルモスジル濃度（N=21）と外国人 cGVHD 患者にベルモスジル錠 200mg QD で反復投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移（N=6）

Source：5.3.5.2-03 CSR 16.1.13 PK-TFL P.31 Table 1-6
上：Linear プロット、下：対数プロット、左：投与 2 週目（Visit 3）、右：投与 8 週目（Visit 5）
平均値 ± 標準偏差

2.7.2.3.3 内因性要因を検討した薬物動態試験

年齢、性別など内因性要因について、臨床第 I 相試験又は臨床第 II 相試験で検討し得られた結果を基に記載した。また、海外で実施された 5 つの臨床第 I 相試験（KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-106 試験及び KD025-107 試験）及び 2 つの臨床第 II 相試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）における被験者数 352 名（健康成人 174 名及び cGVHD 患者 178 名）の血漿中ベルモスジル濃度数 7548 ポイントのデータを用いて実施した母集団薬物動態解析の結果についても併せて記載した。母集団薬物動態解析では、共変量として年齢、性別、人種、民族、体重、肝機能、腎機能、食事、疾患（cGVHD）、併用薬（PPI、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤）、剤型及び移植臓器について検討した。

1) 年齢

外国人 cGVHD 患者 54 名及び 124 名を対象とした 2 つの臨床第 II 相試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）での平均年齢（最少～最高年齢）はそれぞれ、51.4 歳（20.0～75.0 歳）及び 54.7 歳（21.0～77.0 歳）であったが、外国人健康成人を対象とした 5 つの臨床第 I 相試験（KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-106 試験及び KD025-107 試験）での平均年齢 32.9～36.2 歳（18.0～55.0 歳）に比べ、全体的に年齢が高かったため、年齢と疾患条件とを分離した検討ができなかった。母集団薬物動態解析を実施した結果、ベルモスジルの見かけのクリアランス（CL/F）に対する年齢の影響は、疾患条件の影響の中に含まれていると考えられた。また、肝機能と eGFR の両方がベルモスジルの CL/F の有意な共変量ではなかったことから、加齢による肝又は腎機能の低下は、ベルモスジルの CL/F の変動に寄与しないと考えられた。また、日本人 cGVHD 患者 21 名を対象とした臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）で 1[redacted]歳の小児被験者 1 名の血漿中ベルモスジル及び M2 濃度は他の被験者と大きな差は無かった。

2) 性別

2 つの臨床第 I 相試験（KD025-102 試験及び KD025-103 試験）と 2 つの臨床第 II 相試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）にそれぞれ、24 名中 4 名、6 名中 1 名、54 名中 20 名及び 124 名中 56 名の女性被験者が組み込まれた。母集団薬物動態解析により性別を共変量として検討したところ、ベルモスジルの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。

3) 体重

母集団薬物動態解析により体重を共変量として検討したところ、ベルモスジルの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。また、平均体重 59.7 kg の日本人健康成人男性と平均体重 81.2 kg の外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後 5 分に経口投与したときの薬物動態パラメータには、顕著な差は認められず、類似していた（表 2.7.2-56）。

表 2.7.2-56 日本人健康成人男性及び外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg 空腹時及び食後 5 分に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Study	ME3208-1	KD025-106
Country	Japan	US
Weight (kg)	59.7	81.2
Fasted		
C_{max} (ng/mL)	1251 ± 450	1110 ± 734
t_{max} (hr)	2.22 ± 1.22	2.13 ± 0.92
$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	6511 ± 2693	6670 ± 4070
$t_{1/2}$ (hr)	14.74 ± 14.55	12.16 ± 4.92
5 Minutes After Meal		
C_{max} (ng/mL)	2572 ± 629	2320 ± 1040
t_{max} (hr)	2.56 ± 0.92	2.76 ± 1.51
$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	12430 ± 3615	11300 ± 5340
$t_{1/2}$ (hr)	9.75 ± 3.53	7.59 ± 3.29

Source: ME3208-1 CSR、表 11.4-15 及び KD025-106、Table 14.2.2.1.1
Weight data are presented in mean, and PK parameters are presented in mean ± SD. (N = 18~23)

4) 人種・民族

5 つの臨床第 I 相試験（KD025-101 試験、KD025-102 試験、 KD025-103 試験、KD025-106 試験及び KD025-107 試験）及び 2 つの臨床第 II 相試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）での被験者背景を White/Caucasian、Black/African-American、Asian、Native American、Other 及び Unknown に分けると、全試験の全被験者に対する割合はそれぞれ、75.9、17.0、1.99、1.42、1.42 及び 2.27%であり、White/Caucasian の割合が最も高かった。母集団薬物動態解析により人種を共変量として検討したところ、ベルモスジルの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。また、上記 7 試験結果から構築したモデルを利用し、日本人での臨床第 I 相試験（ME3208-1 試験）及び臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）結果を加え、母集団薬物動態解析を行った結果（CTD 5.3.3.5-02）、日本人患者に比べ、外国人患者の C_{max} は 1.30 倍、AUC_{0-24} は 1.25 倍であり、外国人患者の方が若干高い傾向が見られたが、臨床学的に意義のある差ではなかった（表 2.7.2-72）。日本人健康成人男性と外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後 5 分に経口投与したときの薬物動態パラメータには、顕著な差は認められず、類似していた（表 2.7.2-56）。

5) 遺伝多型

In vitro 試験において、ベルモスジルの代謝に CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4 及び UGT1A9 の関与が認められ、CYP 分子種内での寄与率は CYP3A4 が最も高く（寄与率:41.9%）、次いで CYP2D6（同 21.7%）、CYP2C8（同 14.2%）及び CYP1A2（同 5%未満）の順であった。CYP3A4 は、CYP2C9、CYP2C19 や CYP2D6 のような、薬物動態に顕著な影響を及ぼす遺伝多型は現時点では報告されていない。臨床第 I 相試験（KD025-107 試験）で CYP3A4 阻害剤のイトラコナゾールと併用経口投与したとき、血漿中ベルモスジルの C_{max} 及び AUC_{0-inf} がそれぞれ 120 及び 125%と増加した。また、CYP3A4 誘導剤のリファンピシンと併用経口投与したとき、血漿中ベルモスジルの C_{max} 及び AUC_{0-inf} がそれぞれ 41 及び 28%と顕著に減少したことからもベルモスジルの代謝に CYP3A4 が最も大きく寄与することを示した in vitro 試験の結果と矛盾しなかった。

6) 肝機能障害

肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能低下者の間で、t_{max} 及び $t_{1/2}$ については顕著な差は見られなかった。$AUC_{0-\infty}$については、肝機能低下の程度に従って上昇する傾向が見られた。軽度及び中等度肝機能低下者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はいずれも肝機能正常者と同程度又はやや高い傾向を示したが、顕著な差は無かった。肝機能正常者に比べ、重度肝機能低下者の C_{max} はやや高い傾向を示し、$AUC_{0-\infty}$は 3～4 倍高かった。以上の結果から、肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者間ではベルモスジルの薬物動態に顕著な変動が生じる可能性は低いことが示された。一方、重度肝機能低下者では肝機能正常者に比べ、ベルモスジルの曝露量が高くなることが示された。

7) 腎機能障害

腎機能障害被験者を対象とした試験は実施していないが、マスバランス試験（KD025-108 試験）において、[^{14}C]ベルモスジルカプセルを経口投与したときの尿中への放射能排泄率は 3.98%であり、また未変化体が排泄されていないことから、腎排泄はベルモスジルの消失に関与しないことが示唆された。また、腎機能（CLcr 及び eGFR）を共変量に組み込んだ母集団薬物動態解析の結果、ベルモスジルの薬物動態に対する有意な影響は検出されなかった。

2.7.2.3.4 外因性要因を検討した薬物動態

1) 食事の影響

日本人健康成人男性にベルモスジル錠200 mgを食後5分及び30 分に経口投与したときのC_{max}及びAUCは、空腹時に比べ約2倍高かった。食事のタイミング及び食事成分の違い（通常食と高脂肪食）によるベルモスジルの薬物動態に顕著な差は認められなかった（ME3208-1 試験）。外国人健康男性にベルモスジル錠 200 mg を食後投与時のベルモスジルのC_{max}及びAUCは、日本人健康成人男性の結果と同様に空腹時に比べ約2倍高かった（KD025-106 試験）。また、日本人健康成人男性と外国人健康成人男性にベルモスジル錠200 mgを空腹時及び高脂肪食食後5分に経口投与したときの薬物動態パラメータは、類似していた（表 2.7.2-56）。

2) 薬物動態的薬物間相互作用

・CYP3A4 阻害剤との併用によるベルモスジルの薬物動態の変動

In vitro 試験の結果から、ベルモスジルの主要代謝酵素はCYP3A4と考えられたことから、イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）及びリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）がベルモスジルの薬物動態に及ぼす影響を外国人健康成人男性において検討した。

ベルモスジルのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はベルモスジル単独時に比べ、イトラコナゾールとの併用により、それぞれ20.4及び24.8%増加した。M1及びM2の血漿中濃度は、イトラコナゾール併用により減少した。ベルモスジルに対するM2のC_{max}の平均値の比は単独及びイトラコナゾール併用でそれぞれ、19.0及び10.4%であり、AUC_{0-inf}の平均値の比はそれぞれ、13.5及び7.5%であった。単独時に比べ、イトラコナゾール併用により若干の低下が見られた。なお、M1の薬物動態パラメータについては、算出不可能であった。

続いて、生理学的薬物速度論（Physiologically-based pharmacokinetic：PBPK）モデルを用いて、CYP3A4 中程度の阻害剤であるフルコナゾール及びエリスロマイシンがベルモスジル及びM2のPKに及ぼす影響について、シミュレーションした（表 2.7.2-57）。その結果、フルコナゾールを併用することでベルモスジルのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.09及び1.22倍、M2のC_{max}及びAUCはそれぞれ0.58及び0.74倍になると計算された。また、エリスロマイシンを併用することでベルモスジルのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.10及び1.25倍、M2のC_{max}及びAUCはそれぞれ0.48及び0.62倍になると計算され、フルコナゾール及びエリスロマイシンを併用したとき、ベルモスジルの血漿中濃度が顕著に増加する可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2-57 PBPK モデルにより算出した健常人にベルモスジル錠を単回経口投与したときのベルモスジル及び M2 の C_{max} 及び AUC に及ぼす CYP3A4 阻害剤の影響

Perpetrator	Belumosudil		M2	
	C_{max} ratio	AUC ratio	C_{max} ratio	AUC ratio
Fluconazole	1.09	1.22	0.58	0.74
Erythromycin	1.10	1.25	0.48	0.62

Source：5.3.1.3-01 KD025-PBPK study report、Table 52

・CYP3A4 誘導剤との併用によるベルモスジルの薬物動態の変動

リファンピシンとの併用では、ベルモスジルのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ59.5及び72.1%減少した。また、M1は若干増加したが、M2は低下した。ベルモスジルに対するM1のC_{max}及

び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値の比は増加傾向が認められたが、M2 については、顕著な変化は認められなかった。
また、PBPK モデルを用いて CYP3A4 の誘導剤であるエファビレンツをベルモスジル錠 200 mg と併用したときのベルモスジル及び M2 の PK をシミュレーションした結果、単独投与時に比べ、ベルモスジルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.81 及び 0.65 倍、M2 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.12 及び 0.85 倍になると算出された。

- PPI（ラベプラゾール及びオメプラゾール）との併用によるベルモスジルの薬物動態の変動
ベルモスジルは酸性溶液に比べ、中性溶液に対する溶解度が低いことから、ラベプラゾール及びオメプラゾールがベルモスジルの薬物動態に及ぼす影響を検討した（KD025-107 試験）。ラベプラゾールとの併用により、ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 87.0 及び 79.8%減少した。ベルモスジルに対する M2 の C_{max} の平均値の比は単独時に比べ、ラベプラゾールの併用により若干の低下が見られた。なお、M1 の薬物動態パラメータについては、算出不可能であった。ラベプラゾールに比べ制酸作用が弱いと考えられるオメプラゾールとの併用では、ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 49.3～67.9 及び 46.5%減少した。血漿中 M1 及び M2 濃度もオメプラゾールとの併用により低下した。オメプラゾールとの併用により、ベルモスジルに対する M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値の比は若干の増加傾向が認められたが、M2 については、顕著な変化は認められなかった。

- ベルモスジルとの併用による UGT1A1 基質（ラルテグラビル）の薬物動態の変動
In vitro 試験系において、ベルモスジルは UGT1A1 に対する阻害作用を有したことから、UGT1A1 基質であるラルテグラビルとベルモスジルの薬物間相互作用について検討した（KD025-112 試験）。ベルモスジル併用により、ラルテグラビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ非併用時の 87 及び 95%であり、顕著な変化は認められなかった。また、$t_{1/2}$ は 1.4 時間から 3.9 時間に増加した。一方、ベルモスジル併用により、ラルテグラビルグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 58 及び 60%に低下した。ラルテグラビルグルクロン酸抱合体の生成はやや減少が認められたが、ラルテグラビル（未変化体）の曝露には影響が認められなかったことから、ベルモスジル併用による UGT1A1 基質の未変化体の薬物動態への影響はわずかであると考えられた。

- ベルモスジルとの併用による P-gp 基質（ダビガントランエテキシラート）の薬物動態の変動
ベルモスジルは P-gp に対する阻害作用を有するため、P-gp 基質であるダビガントランエテキシラートとベルモスジルの薬物間相互作用について検討した（KD025-112 試験）。
ベルモスジル併用により、ダビガトランの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 236%及び 215%に増加した。以上から、ベルモスジルは P-gp を阻害することが示唆された。

- ベルモスジルとの併用による BCRP/OATP1B1 基質（ロスバスタチン）の薬物動態の変動
ベルモスジルは BCRP 及び OATP1B1 に対する阻害作用を有するため、BCRP/OATP1B1 の基質であるロスバスタチンとベルモスジルの薬物間相互作用について検討した（KD025-112 試験）。その結果、ベルモスジル併用により、ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 359%及び 462%に増加した。また、t_{max} は 6.0 時間から 2.5 時間に、$t_{1/2}$ は 4.1 時間から 2.7 時間に減少

した。以上より、ベルモスジルは OATP1B1 及び BCRP のいずれか又は両方を阻害することが示唆された。

2.7.2.3.5 ベルモスジル及び代謝物の一般的な薬物動態特性

2.7.2.3.5.1 吸収

In vitro での Caco-2 細胞膜透過性は低膜透過性のコントロールであるアテノロールに近かったことから、ベルモスジルは低膜透過性化合物であると考えられた（2.6.4.3.1.2）。

また、外国人健康男性に [^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）とベルモスジル錠 200 mg を食後に単回経口投与した AUC から算出したベルモスジルのバイオアベイラビリティは 63.7%であった（KD025-108 試験）。

日本人健康成人男性にベルモスジル錠を 200、400 又は 800 mg 食後に単回経口投与したときのベルモスジルの t_{max} は 2 時間であり、約 7～9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。C_{max} 及び AUC は 200 及び 400 mg の用量ではほぼ線形であったが、800 mg では用量比を下回り、吸収の飽和が示唆された。ベルモスジル錠を 7 日間、200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD 食後に反復経口投与したときの第 7 日のベルモスジルの t_{max} は 2～4 時間、$t_{1/2}$ は約 6～10 時間であり、単回投与と同程度であった。第 7 日の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴い増加し、400 mg QD では 200 mg QD の約 2 倍であり線形であった。いずれの用法・用量においてもトラフ値は第 3 日以降でほぼ一定の値を示し、投与 3 日で定常状態となった。反復投与後のベルモスジルの累積は僅かであった（ME3208-1 試験）。

2.7.2.3.5.2 分布

外国人健康成人男性に [^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）したときのベルモスジルの定常状態の分布容積は 53.2 L であり、全体液量よりも大きかったことから、ベルモスジルは全身に広く分布すると考えられた（KD025-108 試験）。In vitro 平衡透析法でのベルモスジル及び M2 のヒト血漿に対する蛋白結合率は 99.88%及び >99.9%と高かった。また、M1 及び M2 の蛋白結合率も> 99%と高かった。ベルモスジルの主な結合蛋白はアルブミンであった。また、ヒトにおけるベルモスジルの血液／血漿中濃度比は 0.71（in vitro）、[^{14}C]標識体投与後の総放射能の血液／血漿中濃度比は 0.53～1.17（in vivo）であり、血球への移行性は低いと考えられた。

2.7.2.3.5.3 代謝

In vitro の代謝物検索でマウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト全ての肝ミクロソーム又は肝細胞で生成された M1 及び M2 は、ベルモスジルカプセル又は錠を経口投与したとき、すべての臨床第 I 相試験及び臨床第 II 相試験で検出された。ベルモスジルから M1 への代謝には CYP3A4 及び CYP2C8 が関与し、ベルモスジルから M2 への代謝には CYP3A4 が関与した。

[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を単回経口投与後の血漿、尿及び糞検体を用いて、代謝物検索を行った結果、血漿中には 4 種類、尿中には 4 種類、糞中には 5 種類の代謝物が同定された。その内、血漿中、尿中及び糞中放射能濃度の 10%以上を占める代謝物はそれぞれベルモスジルを含め 4、1 及び 4 種類であり、血漿中では、ベルモスジル（総放射能濃度に対する割合：約 64%、以下同様）、ベルモスジルグルクロナイド（約 15%）及び M2/ *O*-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体（約 12%）が、尿中にはベルモスジルグルクロナイドが、糞中には M2/ *O*-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体、ベルモスジル、モノヒドロキシベルモスジルが 10%以上の割合で検出された（KD025-108 試験）。また、M1 については血漿、尿、糞すべて総放射能量の 3%未満であった。なお、M2 と *O*-脱アルキ

ルベルモスジル硫酸抱合体は分離が困難であったため、併記した。以上の結果を基に推定したベルモスジルのヒトでの代謝経路を図 2.7.2-16 に示した。

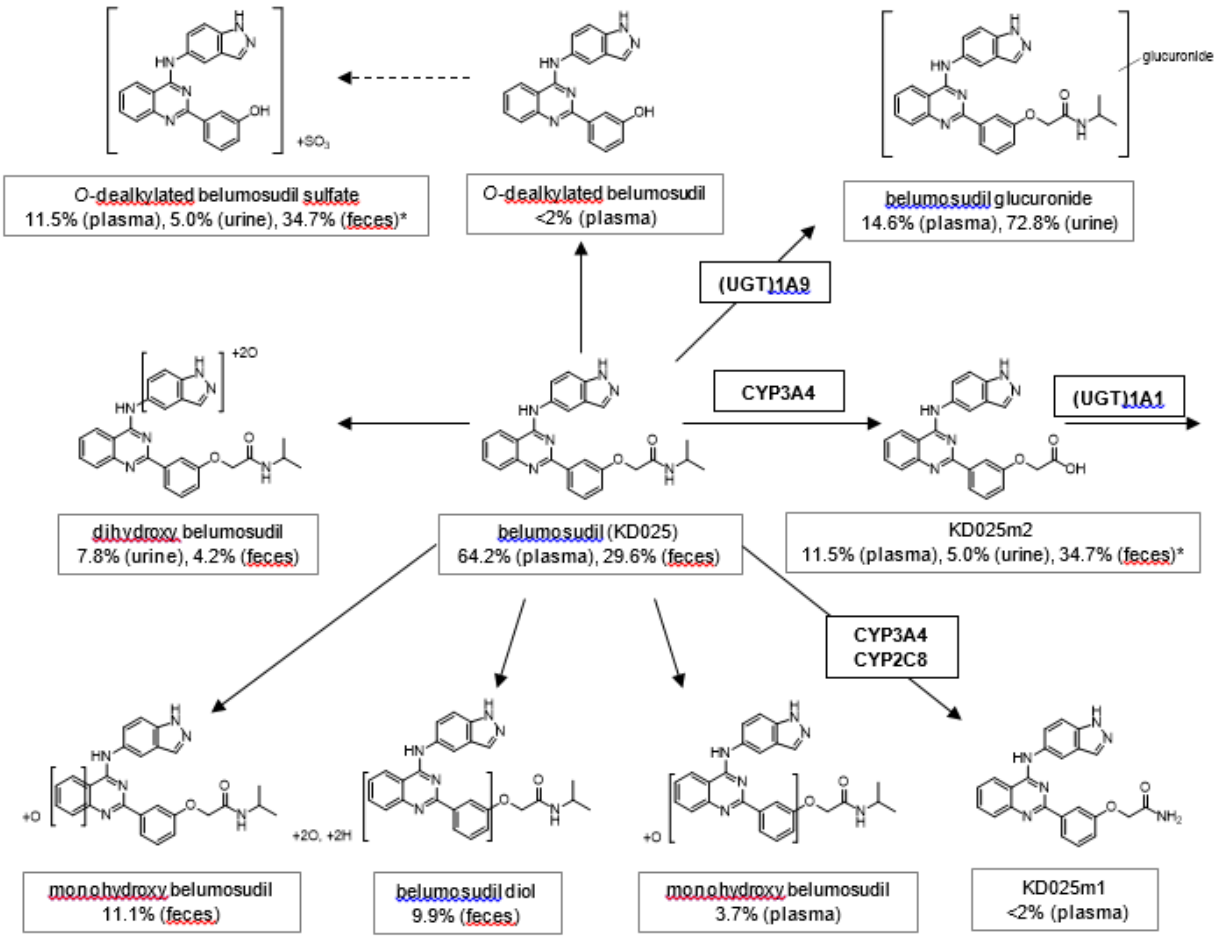


図 2.7.2-16 ベルモスジルのヒトにおける推定代謝経路

KD025m1 = M1、KD025m2 = M2
*2 つの化合物は分離できなかったため、両成分の合計を示した。

2.7.2.3.5.4 排泄

外国人健康成人男性に[^{14}C]ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に経口投与したとき、投与 216 時間後までに投与された放射能の 84.55%が糞中に、3.98%が尿中に排泄された。糞及び尿中代謝物を検索した結果、糞中総放射能の 30%が未変化体であり、それ以外に 5 種の代謝物が構造推定された。尿中には未変化体は認められず、ベルモスジルのグルクロン酸抱合体を主として 4 種の代謝物の構造が推定された（図 2.7.2-16、KD025-108 試験及び KDM/05）。以上の結果から、経口投与されたベルモスジルは吸収後、そのほとんどは胆汁又は消化管を経由して糞中から排泄され、尿中への排泄は少ないことが推察された。

2.7.2.3.5.5 定常状態

日本人健康成人男性にベルモスジル錠を 200 mg QD、BID 又は 400 mg QD で 7 日間反復経口投与したとき、いずれにおいてもベルモスジルのトラフ値は反復投与第 3 日以降でほぼ一定の値を示し、

定常状態に達した（ME3208-1 試験）。外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを 40～500 mg QD で反復経口投与したときの第 7 日の血漿中ベルモスジル濃度は第 1 日の結果と同様に用量によらずほぼ一定であり、反復投与第 7 日にはほぼ定常状態に達した（KD025-101 試験）。

2.7.2.3.5.6 用量相関性

日本人健康成人男性にベルモスジル錠を 200、400 及び 800 mg 食後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジルの C_{max} はそれぞれ 2488、4195 及び 5635 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 11360、19670 及び 32700 ng·hr/mL であり、200 及び 400 mg の用量ではほぼ線形であったが、800 mg では用量比を下回った。日本人健康成人にベルモスジル錠 200 mg QD、BID 又は 400 mg QD で 7 日間食後に反復経口投与したときの血漿中ベルモスジルの C_{max} は 200 mg QD、BID 及び 400 mg QD でそれぞれ 2623、3130 及び 4823 ng/mL、AUC_{τ}はそれぞれ 12610、14190 及び 26790 ng·hr/mL であり、いずれも用量の増加に伴い増加し、400 mg QD では 200 mg QD の約 2 倍でありほぼ線形であった（ME3208-1 試験）。

外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを 40～500 mg 単回経口投与したときの血漿中ベルモスジルの C_{max} 及び AUC_{inf} は 40～500 mg の用量間で、用量の増加に伴い増加したが、400 mg 以上になると吸収の飽和が示唆された。外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを 40～500 mg を反復経口投与したときの血漿中ベルモスジルの C_{max} 及び AUC_{inf} は 40～500 mg の用量間で、用量の増加に伴い増加したが、単回投与の結果と同様に 400 mg 以上になると吸収の飽和が示唆された（KD025-101 試験）。

以上の結果から、日本人健康成人ではベルモスジルの薬物動態は 200 mg と 400 mg 間では単回投与及び反復投与ともにほぼ線形であったが、400 mg 以上の投与量では吸収の飽和が示唆された。この結果は外国人健康成人でもほぼ同様の傾向が認められた。

2.7.2.3.6 In vitro 薬物相互作用試験

2.7.2.3.6.1 薬物代謝酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用い、ベルモスジル（0.025～25 μmol/L）及び M2（0.1～100 μmol/L）の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対する可逆的阻害作用を評価した。また、ベルモスジルの代謝依存的阻害（時間及び NADPH 依存的な阻害）作用を評価するため、プレインキュベーションの有無及び NADPH の存在下又は非存在下による評価も行った。評価は、各 CYP 分子種に特異的な典型基質の代謝活性を指標に行った。

ベルモスジルの CYP2C8 及び CYP2C9 に対する可逆的阻害の IC_{50} 値は 1 μmol/L 以下であり、CYP2C8 に対しては競合的阻害（Ki = 0.46 μmol/L）、CYP2C9 に対しては混合阻害（競合阻害と非競合阻害、Ki = 0.92 μmol/L）の阻害様式を示した。CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対するベルモスジルの IC_{50} 値は 1 μmol/L 以上（それぞれ 12、2.7、24 及び 3.4～11 μmol/L）であった。CYP2B6 に対する IC_{50} 値は 25 μmol/L より高値であった。

ベルモスジルの代謝依存的阻害作用を評価したところ、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する代謝依存的な阻害が認められた。これら分子種の代謝依存的阻害作用について詳細な検討を行った結果、ベルモスジルの CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4/5（ミダゾラム）に対する代謝依存的な阻害作用は、ミクロソームの再分離やフェリシアン化カリウム処理で代謝活性が回復しないことから、不可逆的な阻害であると考えられた。CYP2D6 については、プレインキュベーション時間の増加に伴うベルモスジルの CYP2D6 に対する阻害の増加は認められなかったため、ベルモス

ジルは CYP2D6 に対する代謝依存的阻害剤ではないと考えられた。一方、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 に対する代謝依存的阻害は認められなかった。

M2 の CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5（テストステロン）に対する可逆的阻害の IC_{50} 値はそれぞれ 4.9, 1.1, 26 及び 86 µmol/L であった。一方、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（ミダゾラム）に対する IC_{50} 値は 100 µmol/L より高値であった。M2 の代謝依存的阻害作用を評価した結果、CYP3A4/5 に対して代謝依存的な阻害が認められたが、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する代謝依存的な阻害は認められなかった。

表 2.7.2-58 ベルモスジルの CYP 分子種に対する in vitro 阻害作用

CYP 分子種	基質	IC_{50} (µmol/L)			代謝依存阻害の有無 [d]
		可逆的阻害 [a]	時間依存阻害 [b]	代謝依存阻害 [c]	
CYP1A2	Phenacetin	12	13	3.1	あり
CYP2B6	Efavirenz	> 25	> 25	> 25	なし
CYP2C8	Amodiaquine	0.45	0.51	0.38	なし
CYP2C9	Diclofenac	0.74	1.1	0.73	なし
CYP2C19	S-Mephenytoin	2.7	2.7	1.5	あり
CYP2D6	Dextromethorphan	24	> 25	15	なし [e]
CYP3A4/5	Midazolam	11	23	0.23	あり
	Testosterone	3.4	5.4	0.26	あり

Source：4.2.2.6-02 XT175017、4.2.2.6-05 XT215067
a) pre-incubation なし
b) NADPH なしで 30 分 pre-incubation
c) NADPH ありで 30 分 pre-incubation
d) 代謝依存阻害の有無は、pre-incubation の有無及びプレインキュベーション時の NADPH の有無による IC_{50} の比較、すべての pre-incubation 条件における阻害率の比較及び IC_{50} プロットの形状から判定
e) 代謝依存的阻害の有無について、追加で異なるプレインキュベーション時間による IC50 値の変化を比較することで判定

ベルモスジルは、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 を阻害及び CYP1A2 を誘導する可能性が示唆されたことから、臨床で薬物間相互作用が生じる可能性を考察するため、薬物間相互作用ガイドラインに従い MSPK モデルによる AUCR 値を算出した。なお、超遠心法によりベルモスジルのヒト肝ミクロソームにおける非結合型分率（fu_{mic}）を算出し、fu_{mic} を用いてベルモスジルの Ki 値又は K_I 値を補正し薬物間相互作用を評価した結果を表 2.7.2-59 に示した。M2 については Ki 値をミクロソームへの非結合型分率の予測値を用いて補正し薬物間相互作用を評価した結果を表 2.7.2-60 に示した。MSPK モデルを用いて AUC の増加比（AUCR）を評価した結果、CYP2B6 及び CYP2D6 についてはカットオフ値未満であった。一方、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 については、カットオフ値を超える値を示した。また、M2 については、いずれの CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）においても R 値又は AUCR はカットオフ値未満であった。

ベルモスジルの薬物間相互作用評価において AUCR のカットオフ値を上回った CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 について、PBPK モデルを用いて CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の典型的基質であるカフェイン、レパグリニド、*S*-ワーファリン、オメプラ

ゾール及びミダゾラムをベルモスジル錠200 mg QDと併用したときの各典型基質のPKをシミュレーションした（表 2.7.2-61 及び表 2.7.2-62）。ベルモスジルを併用することでカフェインの C_{max} 及びAUCはそれぞれ1.08及び1.58倍に増加し、レパグリニドの C_{max} 及びAUCはそれぞれ1.04及び1.06倍に増加した。また、S-ワーファリンの C_{max} 及びAUCは単独投与時と変わらなかった。オメプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ1.08及び1.11倍に増加し、ミダゾラムの C_{max} 及びAUCはそれぞれ1.32及び1.64倍に増加した。本結果から、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19の基質に対して、各基質の血漿中濃度の顕著な増加を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方、CYP1A2及びCYP3A4のAUCRはそれぞれ1.58及び1.64であり、カットオフ値を超える値を示したが、どちらも2倍未満であった。

表 2.7.2-59 ベルモスジルのCYP阻害及び誘導に対する薬物間相互作用評価

Enzyme	可逆阻害	TDI		酵素誘導		AUCR[b,) c)] Cut off: ≤0.8 or ≥1.25
	K_i (μmol/L)	K_I (μmol/L)	K_{inact} (1/min)	EC_{50} (μmol/L)	E_{max}	
CYP1A2	6[a)]	0.35	0.0058	16.3	14.3	9.90
CYP2B6	> 12.5[a)]	-	-	-	-	< 1.01
CYP2C8	0.46	-	-	-	-	1.29
CYP2C9	0.92	-	-	-	-	1.40
CYP2C19	1.35[a)]	0.75	0.0025	-	-	3.47
CYP2D6	12[a)]	-	-	-	-	1.03
CYP3A4/5	1.7[a)]	0.81	0.045	-	-	20.4

Source：4.2.2.6-02 XT175017、4.2.2.6-05 XT215067、4.2.2.6-01 XT173022

R values calculated using Cmax of 2020 ng/mL and belumosudil molecular weight of 452.22 g/mol, ka of 0.02 min^{-1}, Dose of 200 mg, Fa･Fg of 0.86, f_{up} of 0.01, Qh of 97 L/hr and Qen of 18 L/hr.

Cut off value (AUCR) based on “Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of Information”.

$[I]_h = f_{up}*(C_{max}+(Fa*Fg*ka*Dose)/Q_h/RB)$

$[I]_g = Fa \times ka \times Dose/Q_{en}$

a) Ki calculated as IC50/2.

b) Ki value and KI value were corrected with measured fumic. (5.3.5.4-02)

c) AUCR were calculated using fmCYP (contribution ratio of CYP on clearance) as following; CYP1A2; tizanidine (fmCYP=0.96)[3)], CYP2B6; bupropion (fmCYP=0.52)[4)], CYP2C8; repaglinide (fmCYP=0.83)[5)], CYP2C9; tolbutamide (fmCYP=0.98)[6)], CYP2C19; omeprazole (fmCYP=0.86)[7)], CYP2D6; dextromethorphan (fmCYP=0.96)[8)], CYP3A4/5; midazolam (fmCYP=0.93, Fg=0.57)[9)]

表 2.7.2-60 M2 の CYP 阻害に対する薬物間相互作用評価

Enzyme	可逆阻害 K_i (μmol/L)	R value $(1+(I_{maxu}{}^{b)}/K_i{}^{c)}))$ Cut off: 1.02	AUCR[d)] Cut off: 1.25
CYP1A2	2.45[a)]	1.009	-
CYP2B6	50[a)]	< 1.000	-
CYP2C8	0.67	1.034	1.03
CYP2C9	13[a)]	1.002	-
CYP2C19	50[a)]	< 1.000	-
CYP2D6	50[a)]	< 1.000	-
CYP3A4/5	43[a)]	1.001	-

R values calculated using Cmax of 912 ng/mL and belumosudil molecular weight of 411.42 g/mol.
Cut off value (AUCR) based on "Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of Information".
a) Ki calculated as $IC_{50}/2$.
b) I_{maxu} = unbound maximum plasma concentration, assuming 1% unbound
c) Ki value was corrected with predicted fu_{mic}. (5.3.5.4-01)
e) AUCR were calculated using fmCYP (contribution ratio of CYP on clearance) as following; CYP2C8; repaglinide (fmCYP=0.83)[5)]

表 2.7.2-61 PBPK モデルにより算出した健康被験者に各 CYP 基質を単独投与時に対するベルモスジル 200 mg BID 併用投与時の C_{max} 及び AUC 比

Enzyme	Belumosudil K_i Value (μM)	M2 K_i Value (μM)	Sensitive Substrate	C_{max} ratio	AUC ratio
CYP2C8	0.46	0.67	Repaglinide	1.07 [a), b)]	1.12 [a), b)]
CYP2C8	0.046	0.067	Repaglinide	1.08 [a), b)]	1.15 [a), b)]
CYP2C9	0.92	-	S-Warfarin	1.00 [a)]	1.00 [a)]
CYP3A4	3.11	-	Midazolam	1.26 [a)]	1.47 [a)]

Source：5.3.5.4-01 KD025-PBPK study report、Table 2
a) K_i or K_I values of Belumosudil were corrected with predicted fu_{mic}.
b) K_i value of M2 was corrected with predicted fu_{mic}.

表 2.7.2-62 PBPK モデルにより算出した健康被験者に CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 基質を単独投与時に対するベルモスジル 200 mg QD 併用投与時の Cmax 及び AUC 比

Enzyme	Belumosudil Ki value (μmol/L)	M2 Ki value (μmol/L)	Sensitive substrate	C_{max} ratio	AUC ratio
CYP1A2	6.19	2.53	Caffeine	1.08 [a), b)]	1.58 [a), b)]
CYP2C8	0.46	0.67	Repaglinide	1.04 [a), b)]	1.06 [a), b)]
CYP2C9	0.92	-	S-Warfarin	1.00 [a),]	1.00 [a)]
CYP2C19	1.40	-	Omeprazole	1.08 [a)]	1.11 [a)]
CYP3A4	3.11	-	Midazolam	1.32 [a)]	1.64 [a)]

Source：5.3.5.4-02 [redacted]0190 study report、Table 7、Table 9
a) K_i or K_I values of Belumosudil were corrected with measureed fu_{mic}.
b) K_i value of M2 was corrected with predicted fu_{mic}.

ヒト UGT 発現系ミクロソームを用い、ベルモスジル及び M2（0.1～100 μmol/L）の UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17）に対する阻害作用を評価した。

ベルモスジルの UGT1A1 及び UGT1A9 に対する IC_{50} 値は、それぞれ 0.0609 及び 0.861 μmol/L であり、その他の UGT 分子種（UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17）に対する IC_{50} 値は 1 μmol/L より高値を示した。

M2 の UGT1A1 に対する IC_{50} 値は、0.629 μmol/L であり、その他の UGT 分子種（UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17）に対する IC_{50} 値は 10 μmol/L より高値であった。

表 2.7.2-63 ベルモスジル及び M2 の UGT 分子種に対する in vitro 阻害作用

UGT 分子種	基質	IC_{50} (μmol/L)	
		ベルモスジル	M2
UGT1A1	β-Estradiol	0.0609	0.629
UGT1A3	β-Estradiol	2.15	26.9
UGT1A4	Trifluoperazine	> 10	46.6
UGT1A6	7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin (7-HFC)	> 10	94.7
UGT1A9	Propofol	0.861	11.2
UGT2B7	Zidovudine	4.14	40.5
UGT2B15	7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin (7-HFC)	7.98	47.8
UGT2B17	Testosterone	> 100	53.7

Source：4.2.2.6-03 ADME-KAD-200630-UGT Inhibition、表 2.6.4-38

ベルモスジルの UGT1A1 及び UGT1A9 に対する IC_{50} 値及び M2 の UGT1A1 に対する IC_{50} 値が 1 μmol/L 以下であったことから、臨床で薬物間相互作用が生じる可能性を考察するため、薬物相互作用ガイドラインに従い R 値又は MSPK モデルによる AUCR 値を算出した。ベルモスジルの UGT 発現系ミクロソームへの結合率はヒト肝ミクロソームと同じと仮定し、ヒト肝ミクロソームにおける非結合型分率 fu_{mic} を用いて補正した Ki 値を用いて薬物間相互作用を評価した結果を表 2.7.2-64 に示した。また、M2 の fu_{mic} は予測値を用い、補正した Ki 値の用い薬物間相互作用を評価した結果を表 2.7.2-65 に示した。その結果、ベルモスジルについては UGT1A4、UGT1A6、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17 に対して R 値又は MSPK モデルの AUCR はカットオフ値未満であった。一方、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A9 に対しては MSPK モデルで AUCR のカットオフ値を超える値を示した。また、M2 については R 値による評価では UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17 に対してカットオフ値を下回った。一方、UGT1A1 については、R 値のカットオフ値は上回ったが、MSPK モデルの AUCR はカットオフ値未満であった。ベルモスジルの UGT1A1 に対する薬物間相互作用試験としてベルモスジルとラルテグラビルとの臨床薬物間相互作用試験を実施した（KD025-112 試験、5.3.3.4-02）。ベルモスジル併用時のラルテグラビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ単独投与時に比較し 87 及び 95%であり、顕著な変化は認められなかった。ベルモスジルの UGT1A3 及び UGT1A9 に対する阻害に対する MSPK モデルの AUCR 値は 2 倍未満であった。

表 2.7.2-64 ベルモスジルの UGT 阻害に対する薬物間相互作用評価

Enzyme	IC_{50} (μmol/L)	R value ($1+(I_{maxu}{}^{a)}/K_i{}^{b),c)})$) Cut off: 1.02	$AUCR^{d)}$ Cut off: 1.25
UGT1A1	0.0609	54.03	2.92
UGT1A3	2.15	1.457	1.46
UGT1A4	> 10.0	< 1.058	1.06
UGT1A6	> 10.0	< 1.058	1.06
UGT1A9	0.861	1.880	1.60
UGT2B7	4.14	1.180	1.15
UGT2B15	7.98	1.073	1.06
UGT2B17	> 100	< 1.006	-

R values calculated using C_{max} of 2020 ng/mL and belumosudil molecular weight of 452.22 g/mol, k_a of 0.02 min^{-1}, Dose of 200 mg, $F_a \cdot F_g$ of 0.86, and Q_h of 97 L/hr.

Cut off value (AUCR) based on "Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of Information".

$[I]_h = f_{up}*(C_{max}+(Fa*Fg*ka*Dose)/Q_h/R_B)$

a) I_{maxu} = unbound maximum plasma concentration, assuming 1% unbound

b) K_i calculated as $IC_{50}/2$ if Ki not reported.

c) IC_{50} value was corrected with measured fu_{mic} assuming that binding to UGT recombinant microsomes and HLMS is the same.

d) AUCR were calculated using fmUGT (contribution ratio of UGT on clearance) as following; UGT1A1, cabotegravir (fmUGT=0.67)[10]; UGT1A3, naldemedine (assuming fmUGT=1)[11]; UGT1A4, lamotrigine (assuming fmUGT=1)[12]; UGT1A6, deferiprone (assuming fmUGT=1)[13]; UGT1A9, dapagliflozin (fmUGT=0.80)[14]; UGT2B7, zidovudine (fmUGT=0.85)[10]; UGT2B15, oxazepam (fmUGT=0.87).[10]

表 2.7.2-65 M2 の UGT 阻害に対する薬物間相互作用評価

Enzyme	IC_{50} (μmol/L)	R value ($1+(I_{maxu}{}^{a)}/K_i{}^{b),c)})$) Cut off: 1.02	$AUCR^{d)}$ Cut off: 1.25
UGT1A1	0.629	1.072	1.05
UGT1A3	26.9	1.002	-
UGT1A4	46.6	1.001	-
UGT1A6	94.7	1.000	-
UGT1A9	11.2	1.004	-
UGT2B7	40.5	1.001	-
UGT2B15	47.8	1.001	-
UGT2B17	53.7	1.001	-

R values calculated using C_{max} of 912 ng/mL and belumosudil molecular weight of 411.42 g/mol.

Cut off value (AUCR) based on "Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of Information".

a) I_{maxu} = unbound maximum plasma concentration, assuming 1% unbound

b) K_i calculated as $IC_{50}/2$ if Ki not reported.

c) IC_{50} value was corrected with measured fu_{mic} assuming that binding to UGT recombinant microsomes and HLMS is the same.

d) AUCR were calculated using fmUGT (contribution ratio of UGT on clearance) as following; UGT1A1, cabotegravir (fmUGT=0.67)[10]

2.7.2.3.6.2 薬物代謝酵素誘導

3 ドナーのヒト凍結肝細胞を用い、ベルモスジル（0.15～15 μmol/L）及び M2（0.3～100 μmol/L）の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用を mRNA 増加率より評価した。

ベルモスジル添加後の CYP1A2 mRNA レベルは、3 ドナー全てにおいて濃度依存的に 2.35～6.43 倍に増加した。M2 添加後は、3 ドナー中 1 ドナーにおいて、最大濃度（100 μmol/L）のときに 2.44

倍まで増加が認められた。ベルモスジルと M2 による CYP1A2 mRNA レベルの増加は、陽性対照であるオメプラゾールの 10.5%以下であった。

3 ドナー中 1 ドナーのヒト肝細胞において、ベルモスジルの添加により CYP2B6 mRNA レベルは最大 2.22 倍まで増加したが、その増加は、陽性対照であるフェノバルビタールの 14.3%であった。M2 の添加では CYP2B6 mRNA レベルにほとんど影響を及ぼさなかった。

ベルモスジルの添加により、3 個体のヒト肝細胞において濃度依存的に CYP3A4 mRNA レベルは 2.19～4.54 倍に増加したが、その増加は陽性対照であるリファンピシンの 18.2%であった。M2 の添加では CYP3A4 mRNA レベルにほとんど影響を及ぼさなかった。

ベルモスジル錠 200 mg を QD で cGVHD 患者に反復投与した臨床第 II 相試験（KD025-208 試験）での非結合形の C_{max} は蛋白非結合率 1%を用いたとき 0.045 µmol/L、0.12%を用いたとき 0.0054 µmol/L（C_{max}：2020 ng/mL 及び分子量：452 g/mol を使用）であり、今回評価したベルモスジルの最低濃度 0.15 µmol/L よりも低い濃度であった。

以上、ベルモスジルは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA レベルを 2 倍以上増加させたが、増加量は各陽性対照の 20%未満であり、また、実際の臨床での C_{max} よりも高い濃度での評価結果であることから、臨床的意義は低いと考えられた。M2 は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 mRNA レベルに対してほとんど誘導作用を示さなかった。

2.7.2.3.6.3 薬物トランスポーターに対する阻害作用

In vitro 試験によるベルモスジル及び代謝物の薬物トランスポーター阻害試験の結果の要約を表 2.7.2-66 に示した（詳細は 2.6.4 参照）。

各種トランスポーター（P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）に対するベルモスジル及び M2 の阻害能を、これらのトランスポーター発現細胞又はベシクルを用いて評価した。P-gp 及び BCRP を介した輸送については、頂側膜側（A to B）及び側底膜側（B to A）にベルモスジル又は M2 を添加した条件下で、P-gp 及び BCRP の基質薬物の見かけの透過係数（P_{app}）から排出比を算出した。BSEP を介した輸送については、ベルモスジル又は M2 を添加しプレインキュベーションしたのち、アデノシン三リン酸（ATP）又はアデノシン一リン酸（AMP）存在下での BSEP 基質薬物の輸送量の比を算出した。OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した輸送については、細胞にベルモスジル又は M2 を添加した条件下で、細胞に取り込まれた各トランスポーターの基質薬物量の比を算出した。

ベルモスジルの添加により、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE 及び MATE2-K を介した基質薬物の輸送が阻害され、IC_{50} はそれぞれ 0.198、0.0310、0.235、0.397 及び 0.224 µmol/L であった。このことからベルモスジルは P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤である可能性が示唆された。一方、BSEP、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する IC_{50} 値は> 1 µmol/L であり、ベルモスジルはこれらのトランスポーターを阻害しない可能性が高いと考えられた。

M2 の添加により、OATP1B1 を介した基質薬物の輸送が阻害され、IC_{50} 値は 0.390 µmol/L であった。BCRP、BSEP、OATP1B3、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を介した輸送についても M2 の添加により阻害された（IC_{50} 値はそれぞれ 7.73、48.2、1.55、15.9、70.8 及び 13.2 µmol/L）。この結果より M2 は BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤の可能性が示唆された。一方、P-gp、OAT1 及び OCT2 に対する IC_{50} 値は> 500 µmol/L であり、M2 はこれらのトランスポーターを阻害しない可能性が高いと考えられた。

表 2.7.2-66 ベルモスジル及び M2 の各種トランスポーターに対する阻害能（IC_{50}）及び基質性の有無

トランスポーター	阻害能		基質性	
	IC_{50} (μmol/L)（基質濃度：μmol/L）		uptake 又は efflux ratio≥2 かつ阻害剤で減少（基質濃度：μmol/L）	
	ベルモスジル	M2	ベルモスジル	M2
P-gp	0.198 (0.01~1)	> 600 (60, 600)	あり (1)	なし (10)
BCRP	0.0310 (0.01~1)	7.73 (1~100)	なし (1)	なし (10)
BSEP	> 1 (0.1, 1)	48.2 (1~400)	なし (1)	あり (10)
OATP1B1	0.235 (0.01~1)	0.390 (0.1~50)	なし (1)	あり (10)
OATP1B3	> 1 (0.1, 1)	1.55 (0.1~50)	なし (1)	あり (10)
OAT1	> 1 (0.1, 1)	> 500 (50, 500)	なし (1)	あり (10)
OAT3	> 1 (0.1, 1)	15.9 (0.1~50)	なし (1)	あり (10)
OCT2	> 1 (0.1, 1)	> 500 (50, 500)	なし (1)	なし (10)
MATE1	0.397 (0.01~10)	70.8 (5~500)	なし (10)	なし (10)
MATE2-K	0.224 (0.01~10)	13.2 (5~500)	なし (10)	あり (10)

Source：4.2.2.6-04 XT178018 表 2.6.4-40 及び 4.2.2.6-04 XT178018 表 2.6.4-41

ベルモスジルは P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤である可能性が示唆されたことから、臨床で薬物相互作用が生じる可能性を考察するため、薬物相互作用ガイドライン [1)] に従い R 値を算出した。ベルモスジルの血漿蛋白結合率が 99%以上であったことから、非結合型分率 1%を用いて算出した。なお、Ki 値は IC_{50}/2 を用いて算出した。

その結果、ベルモスジルの P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K 対する阻害について、カットオフ値よりも高かった。

M2 についても同様に評価した結果、P-gp、BCRP、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害に対する R 値はカットオフ値未満であり、臨床上薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方、OATP1B1 対する阻害についてはカットオフ値よりも高かった。ただし、M2 の OATP1B1 に対する阻害に対する R 値は 1.114 とカットオフ値を僅かに超える値であったことから、臨床上顕著な曝露増加を引き起こす可能性は低いと考えられた。

PBPK モデルによる P-gp、BCRP、OATP1B1 及び MATE1/MATEs の典型的基質であるダビガトラン、スルファサラジン、プラバスタチン及びメトホルミンをベルモスジル錠 200 mg BID と併用したときの各基質の PK をシミュレーションした（表 2.7.2-69）。その結果、ベルモスジルを併用することでダビガトランの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.01～1.16 及び 1.01～1.13 倍、スルファサラジンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.09～1.64 及び 1.00～1.60 倍、プラバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.01～1.06 及び 1.01～1.12 倍及びメトホルミンの C_{max} 及び AUC は変化しないと計算された。さらに、ダビガトランエテキシラート（P-gp 基質）及びロスバスタチン（BCRP/OATP1B1 基質）の薬物動態に及ぼすベルモスジルの影響について、臨床薬物間相互作用試験を実施した（KD025-112 試験）。

その結果、ベルモスジル併用時にダビガトランの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 236 及び 215%に増加した。また、ベルモスジル併用時にロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 359 及び 462%に増加した。

本結果から、算出した R 値がカットオフ値に比べ特に大きかった BCRP 及び OATP1B1 については、それらの基質薬剤とベルモスジルを併用することで、基質薬剤の曝露が増加することが示された。

表 2.7.2-67 ベルモスジルのトランスポーター阻害に対する R 値の算出

Transporter	IC_{50} (μmol/L)	R value (I_{gut}[a)]/IC_{50})	R value (1+(I_{inmaxu}[b)]/K_i))	R value (1+(I_{maxu}[c)]/K_i)
		Cut off: 10	Cut off: 1.1	Cut off: 1.02
P-gp	0.198	8940	-	-
BCRP	0.031	57100	-	-
OATP1B1	0.235	-	1.944	-
MATE1	0.397	-	-	1.225
MATE2-K	0.224	-	-	1.399

R values calculated using C_{max} of 2020 ng/mL, belumosudil molecular weight of 452.22 g/mol, k_a of 0.02 min^{-1}, Dose of 200 mg, $F_a \cdot F_g$ of 0.86, and Q_h of 97 L/hr.

K_i was calculated as $IC_{50}/2$.

a) I_{gut} = Dose/250mL

b) $I_{inmaxu} = f_{u,b} \cdot (C_{max} + (k_a \cdot Dose \cdot F_a \cdot F_g/Q_h))$, unbound maximum plasma concentration, assuming 1% unbound

c) I_{maxu} = unbound maximum plasma concentration, assuming 1% unbound

表 2.7.2-68 M2 のトランスポーター阻害に対する R 値の算出

Transporter	IC_{50} (μmol/L)	R value ($I_{max,\,u}$[a] /IC_{50})	R value (1+($I_{max,\,u}$[a] /K_i[b]))	R value (1+($I_{max,\,u}$[a] /K_i[b]))
		Cut off: 10	Cut off: 1.1	Cut off: 1.02
P-gp	> 600	<0.000	-	-
BCRP	7.73	0.003	-	-
OATP1B1	0.390	-	1.114	-
OATP1B3	1.55	-	1.029	-
OAT1	> 500	-	<1.000	-
OAT3	15.9	-	1.003	-
OCT2	> 500	-	<1.000	-
MATE1	70.8	-	-	1.001
MATE2-K	13.2	-	-	1.003

R values calculated using C_{max} of 912 ng/mL (CTD 5.3.3.1-01) and M2 molecular weight of 411.42 g/mol.

Cut off value based on “Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of Information”.

a) $I_{max,u}$ = unbound maximum plasma concentration, assuming 1% unbound

b) K_i calculated as $IC_{50}/2$ if K_i not reported.

表 2.7.2-69 PBPK モデルにより算出した健常人に各トランスポーター基質単独投与時に対するベルモスジル 200 mg BID 併用投与時の C_{max} 及び AUC 比

Transporter	Belumosudil K_i Value (μM)	M2 K_i Value (μM)	Sensitive Substrate	C_{max} ratio	AUC ratio
P-gp	0.187	-	Dabigatran	1.01	1.01
P-gp	0.012	-	Dabigatran	1.16	1.13
BCRP	0.024	-	Sulfasalazine	1.09	1.00
BCRP	0.002	-	Sulfasalazine	1.64	1.60
OATP1B1	0.233	0.39	Pravastatin	1.01	1.01
OATP1B1	0.023	0.039	Pravastatin	1.06	1.12
MATE1/MATEs	0.394/0.308	-	Metformin	1.00	1.00
MATE1/MATEs	0.02/0.015	-	Metformin	1.00	1.00

Source：5.3.1.3-01 KD025-PBPK study report Table 2

2.7.2.3.7 母集団薬物動態解析

海外で実施された臨床第 I 相試験（KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-106 試験、KD025-107 試験）及び cGVHD 患者を対象とした臨床第 II 相試験（KD025-208 試験、KD025-213 試験）における被験者数 352 名（健康成人 174 名、cGVHD 患者 178 名）（年齢：18～77 歳、体重：38.6～143 kg、クレアチニンクリアランス（CLcr）：31.4～321 mL/min、推定糸球体ろ過速度（eGFR）：23.9～368 mL/min/1.73 m^2、AST：4.00～166 U/L、ALT：9.00～328 U/L、T-Bil：0.410～1.60 mg/dL（表 2.7.2-70）、血漿中ベルモスジル濃度数 7548 ポイントのデータを用い、共変量として年齢、性別、人種、民族、体重、肝機能、腎機能、食事、疾患（cGVHD）、併用剤（PPI、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤）、剤型及び臓器障害について検討し、母集団薬物動態モデル（一次吸収及びラグタイムを伴う 2 コンパートメントモデル、popPK モデル）を構築した（図 2.7.2-17）。構築した popPK モデルを用いて、母集団薬物動態パラメータを求めた（表 2.7.2-71）（母集団薬物動態解析試験：NPS3067-PKPD001、5.3.3.5-01）。

経口吸収性に対する共変量の影響については、食事・疾患・併用薬の複合的な影響として評価した。すなわち、臨床第 I 相試験における空腹時の健康成人のバイオアベイラビリティを 1 に固定し、それとの比較で、1) 臨床第 I 相試験における食後の健康成人、2) 臨床第 II 相試験における食後の cGVHD 患者（併用薬（PPI、CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤）を服用）及び 3) 臨床第 I 相及び第 II 相試験において PPI を併用した健康成人及び cGVHD 患者、の経口吸収性を評価した。それぞれにおける経口吸収性は、空腹時の健康成人の 1.12、1.02 及び 0.52 倍であった。

健康成人のベルモスジルの見かけのクリアランス（CL/F の平均値）は 21.1 L/h であり、CYP3A4 阻害剤の併用により 16.2 L/hr、CYP3A4 誘導剤の併用により 60.8 L/hr、cGVHD 患者で 9.83 L/hr であった。cGVHD 患者群の年齢は健康成人群よりも高かったため、ベルモスジルの CL/F に対する年齢の影響は、CL/F に対する疾患条件の影響の中に含まれたと考えられた。

肝機能（AST、ALT 及びビリルビン）及び腎機能（CLcr 及び eGFR）によるベルモスジルの薬物動態に対する有意な影響は検出されなかった。

海外で実施した 7 つの臨床第 I 相及び第 II 相試験データから構築したモデルを利用し、日本人健康成人及び日本人患者を対象とした臨床第 I 相試験（ME3208-1 試験）及び臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）における被験者数 75 名（健康成人 54 名、cGVHD 患者 21 名）のデータを加え、母集団薬物動態解析を行い、外国人患者と日本人患者の PK を比較した（5.3.3.5-02）。母集団薬物動態解析の解

析対象の共変量の要約統計量を表 2.7.2-70 に、日本人患者と外国人患者の薬物動態の比較を表 2.7.2-72 に示した。日本人患者及び外国人患者の C_{max} の中央値はそれぞれ 1231 及び 1606 ng/mL、AUC_{0-24} の中央値はそれぞれ 10764 及び 13463 ng· hr/mL であり、日本人患者に比べ外国人患者の方が、C_{max} で 1.30 倍、AUC_{0-24} で 1.25 倍高かったが、臨床学的に意義のある差ではなかった。

表 2.7.2-70 母集団薬物動態解析の解析対象の共変量の要約統計量

Covariate	Statistics	KD025-101 (N = 48)	KD025-102 (N = 24)	KD025-103 (N = 6)	KD025-106 (N = 23)	KD025-107 (N = 73)	KD025-208 (N =54)	KD025-213 (N = 124)	ME3208-1 (N = 54)	ME3208-2 (N = 21)	Total (N = 427)
Age (years)	Median (Min, Max)	35.5 (19.0, 55.0)	32.0 (20.0, 51.0)	34.0 (19.0, 46.0)	33.0 (20.0, 54.0)	31.0 (18.0, 55.0)	51.5 (20.0, 75.0)	55.5 (21.0, 77.0)	26.0 (20.0, 38.0)	50.0 (13.0, 73.0)	41.0 (13.0, 77.0)
Weight (kg)	Median (Min, Max)	84.6 (59.8, 104)	75.9 (59.4, 99.8)	79.5 (58.2, 87.3)	83.6 (64.6, 97.4)	82.2 (57.1, 118)	80.7 (50.2, 143)	78.0 (38.6, 137)	59.4 (51.9, 77.5)	55.6 (26.4, 70.8)	76.6 (26.4, 143)
ALT (U/L)	Median (Min, Max)	31.5 (13.0, 42.0)	16.0 (7.00, 35.0)	14.0 (7.00, 25.0)	21.0 (13.0, 54.0)	25.0 (10.0,103)	27.5 (8.00, 114)	24.5 (4.00, 166)	12.5 (8.00, 36.0)	21.0 (6.00, 57.0)	23.0 (4.00, 166)
AST (U/L)	Median (Min, Max)	18.0 (9.00, 37.0)	18.0 (12.0, 49.0)	19.0 (12.0, 27.0)	19.0 (13.0, 38.0)	23.0 (12.0, 328)	25.5 (11.0, 76.0)	24.0 (11.0, 89.0)	15.5 (10.0, 25.0)	19.0 (9.00, 64.0)	21.0 (9.00, 328)
T-Bil (mg/dL)	Median (Min, Max)	0.550 (0.200, 1.50)	0.550 (0.300, 1.60)	0.550 (0.400, 1.00)	0.526 (0.175, 0.994)	0.409 (0.175, 1.58)	0.300 (0.200, 1.30)	0.420 (0.190, 1.07)	1.00 (0.400, 1.90)	0.700 (0.300, 1.10)	0.500 (0.175, 1.90
Creatinine Clearance (mL/min)	Median (Min, Max)	134 (87.7, 238)	118 (76.6, 160)	108 (81.6, 172)	124 (84.1, 178)	130 (71.2, 250)	102 (34.0, 321)	83.8 (31.4, 265)	103 (76.5, 136)	75.4 (36.0, 131)	109 (31.4, 321)
Estimated Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73 m^2)	Median (Min, Max)	108 (78.6, 211)	106 (76.1, 143)	96.4 (64.5, 117)	92.2 (71.8, 151)	94.5 (64.1, 138)	75.8 (33.9, 190)	75.0 (23.9, 368)	100 (76.0, 139)	88.1 (46.7, 338)	93.0 (23.9, 368)
Sex (Male/Female)	N / N	48 / 0	20 / 4	5 / 1	23 / 0	73 / 0	34 / 20	68 / 56	54 / 0	14 / 7	339 / 88
Food (Fed/Fast)	N / N	0 / 48	0 / 24	0 / 6	15 / 8	73 / 0	54 / 0	124 / 0	48 / 6	21 / 0	335 / 92
Disease (Healty/cGVHD)	N / N	48 / 0	24 / 0	6 / 0	23 / 0	73 / 0	0 / 54	0 / 124	54 / 0	0 / 21	228 / 199
Formulation (Capsule/Tablet)	N / N	48 / 0	24 / 0	6 / 0	7 / 16	0 / 73	54 / 0	0 / 124	0 / 54	0 / 21	139 / 288
Concomitant of PPI	N / N (No / Yes)	48 / 0	24 / 0	6 / 0	23 / 0	3 / 70	18 / 36	62 / 62	54 / 0	10 / 11	248 / 179
Concomitant of 3A4 Inhibitor	N / N (No / Yes)	48 / 0	24 / 0	6 / 0	23 / 0	38 / 35	29 / 25	51 / 73	54 / 0	5 / 16	278 / 149
Concomitant of 3A4 Inducer	N / N (No / Yes)	48 / 0	24 / 0	6 / 0	23 / 0	43 / 30	53 / 1	124 / 0	54 / 0	10 / 11	385 / 42

Source：5.3.3.5-02 S22456 study report Appendix Table 5

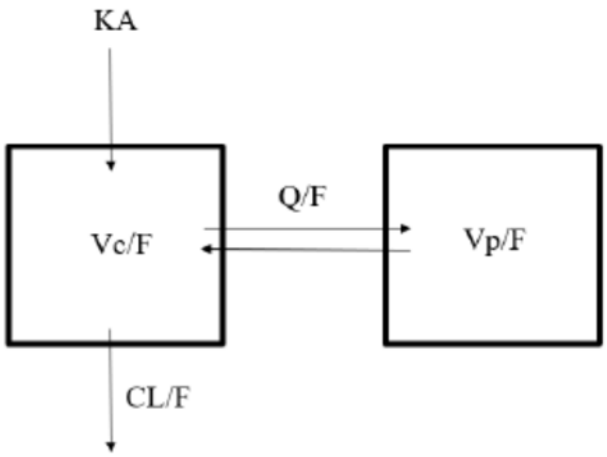


図 2.7.2-17 ベルモスジルの最終母集団薬物動態モデル

Source：5.3.3.5-01 NPS3067-PKPD001 study report Figure 2
CL/F = apparent total body clearance、KA = first order absorption rate constant、Q/F = intercompartmental clearance、Vc/F = central volume of distribution、Vp/F = peripheral volume of distribution

表 2.7.2-71 ベルモスジルの最終母集団薬物動態パラメータ

Parameter (units)	Estimate (RSE%)
CL/F (L/h)	21.1 (2.03)
CL/F in CYP3A4 Inhibition (L/h)	16.2 (2.94)
CYP3A4 induction effect on CL/F	2.88 (2.82)
cGVHD effect on CL/F	0.466 (6.63)
Vc/F (L)	29.7 (8.15)
Vp/F (L)	78.8 (3.06)
Q/F (L/h)	5.13 (3.49)
Ka for capsule formulation (h^{-1})	0.291 (3.61)
Effect of tablet formulation	1.17 (3.71)
Lag time for capsule formulation (h)	0.609 (3.3)
Lag time for tablet formulation (h)	0.486 (0.121)
Bioabailability, Fasted (Phase 1 studies)	1 FIXED
Relative Bioavailability, Fed (Phase 1 studies)	1.12 (1.91)
Relative Bioavailability, Fed (Phase 2 studies)	1.02 (4.55)
Relative Bioavailability, Concomitant PPIs	0.523 (0.859)
IIV on CL/F (%CV)	46.0 (2.99)
IIV on Vc/F (%CV)	142.6 (2.99)
IIV on KA (%CV)	34.4 (1.08)
Additive error (SD, ng/mL)	3.46 (5.81)
Proportional error (%CV)	63.4 (0.751)

Source：5.3.3.5-01 NPS3067-PKPD001 study report Table 2
%CV = percent coefficient of variation、IIV = inter-individual variability、PPI = proton pump inhibitor、RSE = relative standard error、SD = standard deviation

表 2.7.2-72 母集団薬物動態解析により算出した日本人患者（ME3208-2 試験）及び外国人患者（KD025-213 試験）にベルモスジル 200 mg QD を反復経口投与時の定常状態でのベルモスジルの薬物動態パラメータ推定値（中央値）

Parameter (Units)	Simulated Japanese Patients from Study ME3208-2 (N = 21)	Simulated non-Japanese Patients from Study KD025-213 (N = 124)
$AUC_{0\text{-}24}$ (hr·ng/mL)	10,764 (6,662 – 21,479)[a]	13,463 (5,455 – 29,766)[a]
C_{max} (ng/mL)	1,231 (522 – 2,389)[a]	1,606 (570 – 2,742)[a]
C_{trough} (ng/mL)	125 (40 – 289)[a]	141 (42 – 548)[a]

Source：5.3.3.5-02 S22456 study report Table 3

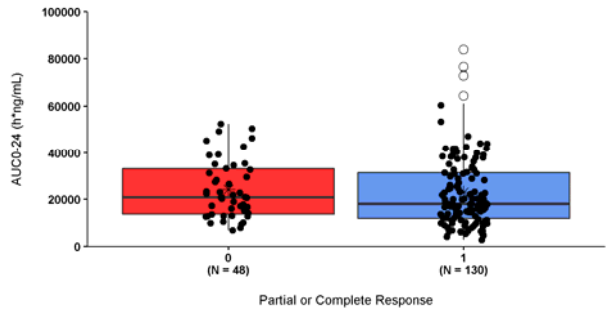
a) 5th – 95th パーセンタイルを示した。

2.7.2.3.8 薬力学

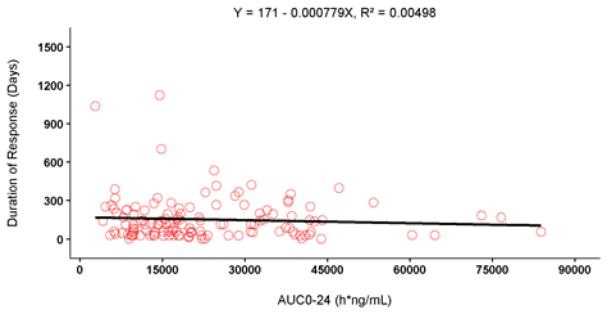
2.7.2.3.8.1 曝露量と有効性及び安全性の関係

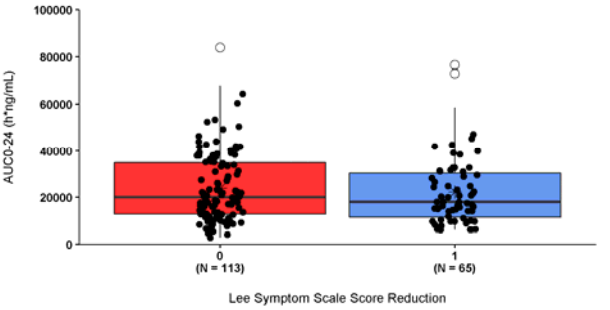
ベルモスジルを cGVHD 患者に経口投与したときの母集団薬物動態解析のポストホック・パラメータから推定した KD025-208 試験及び KD025-213 試験の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）や C_{max} と有効性（完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）、奏効持続期間（DOR）、Lee の cGVHD 症状尺度及び評価者の主観による GVHD 重症度（Global Severity Rating；GSR の減少）の関係について母集団薬物動態解析を行った結果をそれぞれ図 2.7.2-18 及び図 2.7.2-19 に示した（母集団薬物動態解析報告：NPS3067-PKPD001、5.3.3.5-01）。

試験期間中に PPI の服用が不規則であった被験者は 10 名あり、これらの被験者については、worst-case を想定し、曝露-有効性解析では全員が PPI を併用あり（PPI 併用によりベルモスジルの曝露が低下した）と仮定し、曝露-安全性解析では全員が PPI を併用なしと仮定した。解析を行った結果、定常状態時の $AUC_{0\text{-}24h}$ が 2780～83800 ng·hr/mL、C_{max} が 143～5720 ng/mL の範囲で、曝露量-有効性及び C_{max}-有効性の関係は横ばい（フラット）であり、曝露量や C_{max} が増加しても有効性に顕著な差は認められなかった。

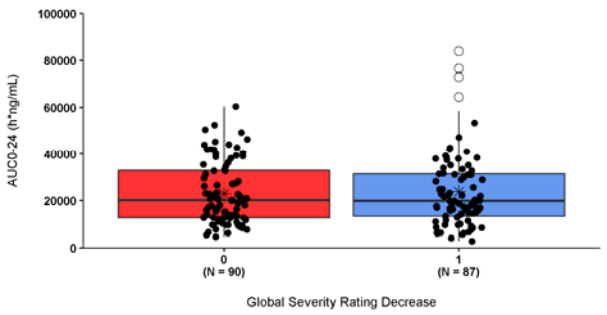


0 = No partial or complete response at any point in the trial
1 = Partial or complete response observed at any point in the trial





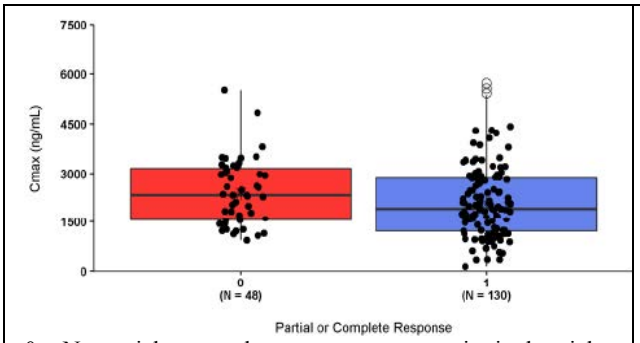
0 = No 7-point reduction in Lee symptom scale score on two consecutive assessments at any point in the trial
1 = 7-point reduction in Lee symptom scale score on two consecutive assessments at any point in the trial



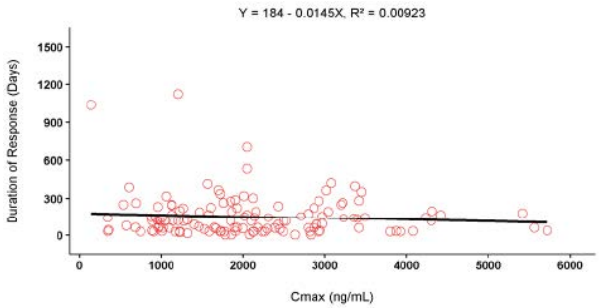
0 = Less than a 2-point reduction in global severity rating at any point in the trial
1 = At least a 2-point reduction in global severity rating at any point in the trial

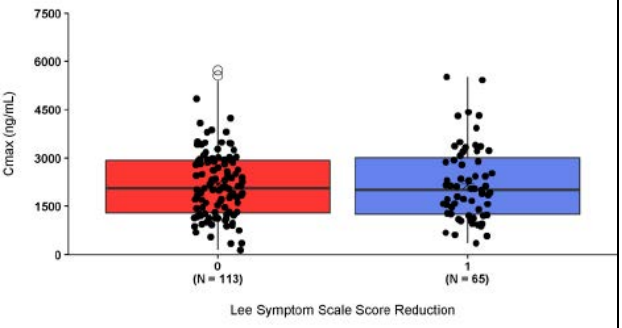
図 2.7.2-18 定常状態の血漿中ベルモスジル $AUC_{0\text{-}24h}$ と有効性の関係

Source：5.3.3.5-01 Study report Appendix Figure 27、30、33 及び 36
左上：PR 及び CR と $AUC_{0\text{-}24h}$ の関係
右上：$AUC_{0\text{-}24h}$ と DOR の関係
左下：Lee の cGVHD 症状尺度と $AUC_{0\text{-}24h}$ の関係
右下：GSR の減少と $AUC_{0\text{-}24h}$ の関係
Box plots: Solid line = median、Box = 25% and 75% quartiles (IQR)、Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles、Circles = observations beyond whiskers、* = mean、Points = individual values、N = number of observations

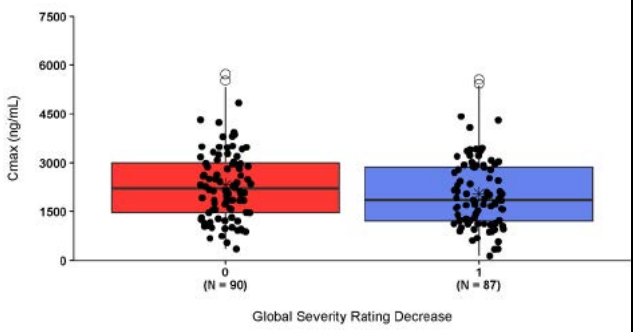


0 = No partial or complete response at any point in the trial
1 = Partial or complete response observed at any point in the trial





0 = No 7-point reduction in Lee symptom scale score on two consecutive assessments at any point in the trial
1 = 7-point reduction in Lee symptom scale score on two consecutive assessments at any point in the trial



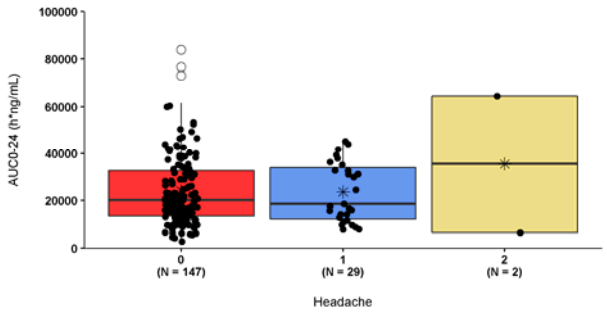
0 = Less than a 2-point reduction in global severity rating at any point in the trial
1 = At least a 2-point reduction in global severity rating at any point in the trial

図 2.7.2-19 定常状態の血漿中ベルモスジルの C_{max} と有効性の関係

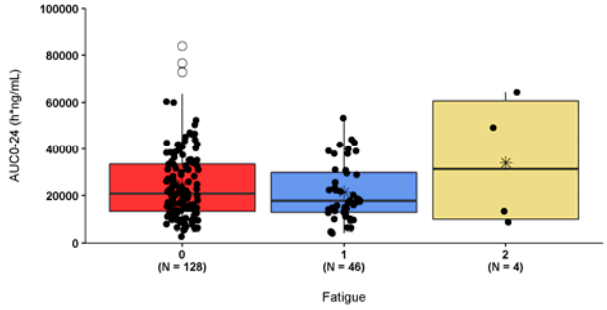
Source：5.3.3.5-01 Study report Appendix Figure 28、31、34 及び 37
左上：PR 及び CR と C_{max} の関係
右上：C_{max} と DOR の関係
左下：Lee の cGVHD 症状尺度と C_{max} の関係
右下：GSR の減少と C_{max} の関係
Box plots: Solid line = median、Box = 25% and 75% quartiles (IQR)、Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles、Circles = observations beyond whiskers、* = mean、Points = individual values、N = number of observations

また、ベルモスジルを cGVHD 患者に経口投与したときの母集団薬物動態解析のポストホック・パラメータから推定した曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）や C_{max} と安全性（頭痛、疲労、肝機能異常、吐き気、下痢）の関係について解析した結果をそれぞれ図 2.7.2-20 及び図 2.7.2-21 に示した（母集団薬物動態解析報告：NPS3067-PKPD001、5.3.3.5-01）。

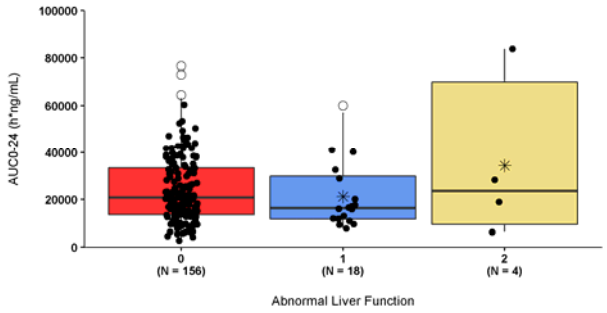
曝露量や C_{max} と安全性の関係についても、有効性と同様にフラットであり、曝露量や C_{max} の許容範囲が広く、曝露量や C_{max} と有害事象の有無との間に相関がないことが示された。



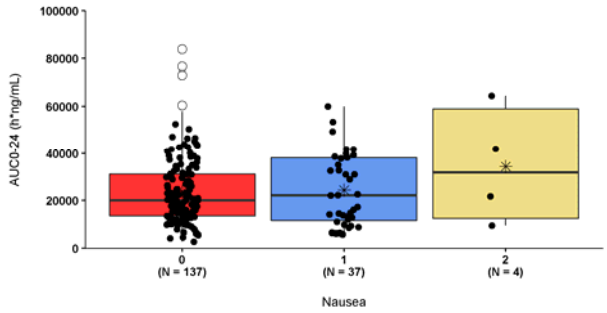
0 = No Headache
1 = Headache Grade <3
2 = Headache Grade ≥3



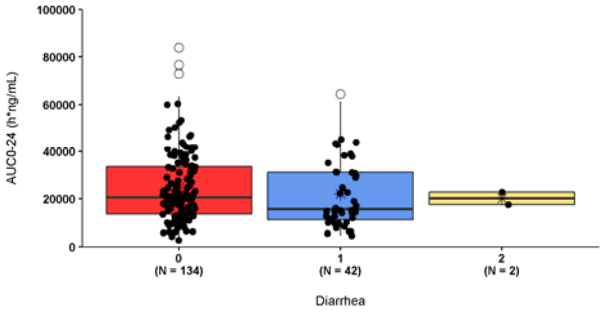
0 = No Fatigue
1 = Fatigue Grade <3
2 = Fatigue Grade ≥3



0 = No Liver AE
1 = Liver AE Grade 1
3 = Liver AE Grade ≥2



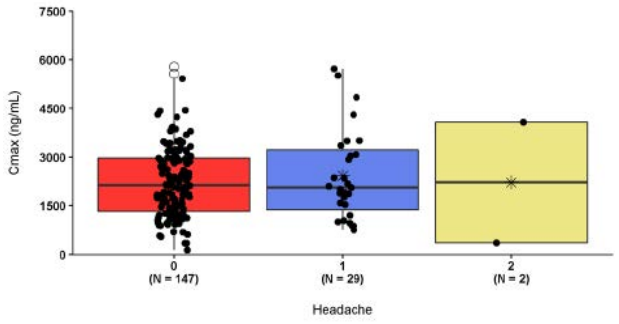
0 = No Nausea
1 = Nausea Grade <3
2 = Nausea Grade ≥3



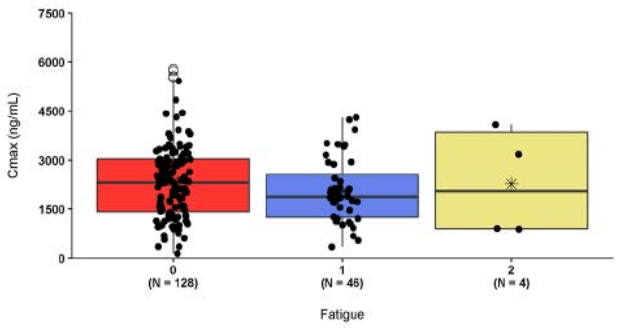
0 = No Diarrhea
1 = Diarrhea Grade <3
2 = Diarrhea Grade ≥3

図 2.7.2-20 定常状態の血漿中ベルモスジルの $AUC_{0\text{-}24h}$ と安全性の関係

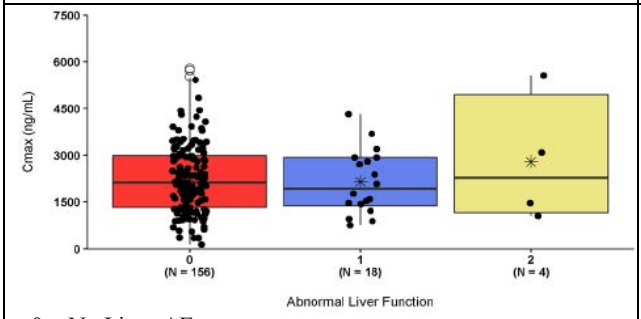
Source：Study report Appendix Figure 94、100、106、112 及び 118
左上：頭痛の重篤度と $AUC_{0\text{-}24h}$ の関係
右上：疲労の重篤度と $AUC_{0\text{-}24h}$ の関係
左中：肝機能異常の重篤度と $AUC_{0\text{-}24h}$ の関係
右中：吐き気の重篤度と $AUC_{0\text{-}24h}$ の関係
左下：下痢の重篤度と $AUC_{0\text{-}24h}$ の関係
Box plots: Solid line = median、Box = 25% and 75% quartiles (IQR)、Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles、Circles = observations beyond whiskers、* = mean、Points = individual values、N = number of observations



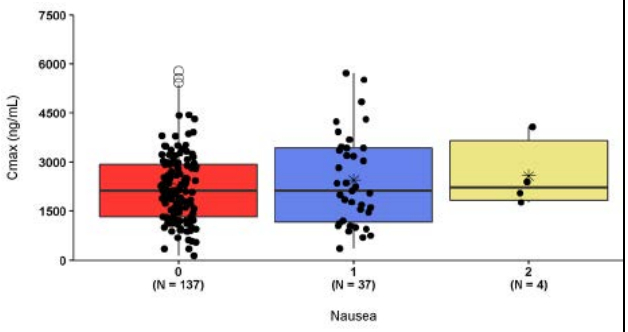
0 = No Headache
1 = Headache Grade <3
2 = Headache Grade ≥3



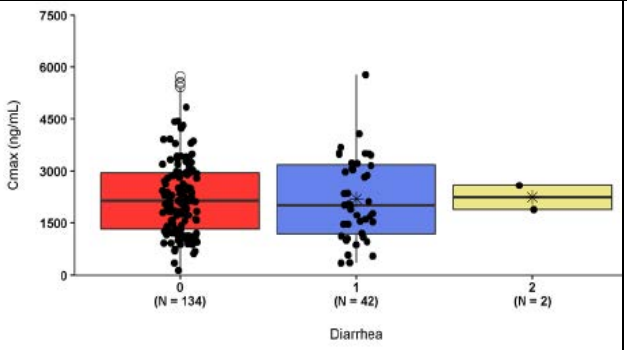
0 = No Fatigue
1 = Fatigue Grade <3
2 = Fatigue Grade ≥3



0 = No Liver AE
1 = Liver AE Grade 1
3 = Liver AE Grade ≥2



0 = No Nausea
1 = Nausea Grade <3
2 = Nausea Grade ≥3



0 = No Diarrhea
1 = Diarrhea Grade <3
2 = Diarrhea Grade ≥3

図 2.7.2-21 定常状態の血漿中ベルモスジルの C_{max} と安全性の関係

Source：Study report Appendix Figure 96、102、108、114 及び 120
左上：頭痛の重篤度と C_{max} の関係
右上：疲労の重篤度と C_{max} の関係
左中：肝機能異常の重篤度と C_{max} の関係
右中：吐き気の重篤度と C_{max} の関係
左下：下痢の重篤度と C_{max} の関係
Box plots: Solid line = median、Box = 25% and 75% quartiles (IQR)、Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles、Circles = observations beyond whiskers、* = mean、Points = individual values、N = number of observations

2.7.2.3.8.2 QT/QTc に及ぼす影響

ベルモスジルの QT/QTc 間隔に及ぼす影響について、無作為化、プラセボ対照二重盲検（ただし、陽性対照モキシフロキサシン 400 mg の単回投与は非盲検）、単回投与 4 期クロスオーバーの条件下による評価を行った（KD025-110 試験）。モキシフロキサシンによる感度分析では、線形モデルを用いて血漿中濃度とプラセボ補正したベースラインからの QTcF の変化（ΔΔQTcF）との関係を解析したときの傾きは正であり、統計的に有意であった（0.0032 msec/ng/mL、90% CI : 0.00154～0.00478）。また、モキシフロキサシン濃度の幾何平均値 1460.7 ng/mL において、予測される ΔΔQTcF の 90% CI の下限値が 5 msec を超えたことから、本試験は QTc 間隔への影響を検出するために十分な感度を有することが確認された。

外国人健康被験者にベルモスジル錠を 200、1000 mg 又はモキシフロキサシン錠 400 mg を食後に単回経口投与したときの各時点の ΔΔQTcF を検討した。ベルモスジル錠を 200 又は 1000 mg 投与後の各時点における ΔΔQTcF の最小二乗平均値の最大値は、1000 mg 投与 2 時間後で 2.5 msec であったが、用量依存性は明確ではなかった。1000 mg 投与時のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 200 mg 投与時に比べ、用量比は下回ったが、それぞれ約 3.2 及び約 4.3 倍に増加した。M1 の C_{max} 及び AUC もベルモスジルと同様に用量比を下回り、それぞれ約 2.2 及び約 2.0 倍に増加したが、M2 は用量比を上回り、それぞれ約 7.3 及び約 8.8 倍に増加した。1000 mg 投与時において、ベルモスジル、M1 及び M2 全て 200 mg 投与時の 2 倍以上の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$であった。

線形モデルを用いて血漿中ベルモスジル濃度と ΔΔQTc との関係を解析したときの傾きは僅かに正であり、統計的に有意であった（0.00068 msec/ng/mL、90% CI：0.000388～0.000975）。本モデルから予測されるベルモスジル錠を 200 及び 1000 mg 投与時の ΔΔQTcF への影響は、それぞれ-0.36 msec（90% CI：-1.04～0.31）及び 2.37 msec（90% CI：0.81～3.92）であり、また ΔΔQTcF が 10 msec を超える血漿中ベルモスジル濃度は> 12080 ng/mL と予測された。別モデルによる M2 についての解析では、ΔΔQTcF が 10 msec を超える血漿中 M2 濃度は> 4920 ng/mL と予測された。以上の結果より、ベルモスジルは臨床用量において QT 間隔延長作用を引き起こすリスクは低いと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-73 健康成人を対象とした薬物動態試験でのベルモスジルの薬物動態パラメータ

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
ME3208-1	Part 1: Single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to determine safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of single and repeated oral doses Part 2: Single-center, randomized, open-label, 3-period crossover study to assess food effect on PK after single oral dose	Part 1: 82/48 Male Part 2: 25/18 Male	Tablet	Part 1							
				200 mg tablet	2447 (19.3)	2.00 (1.00-4.00)	10650 (31.6)	10820 (31.1)	6.48 (17.8)	18490.4 (42.3)[h]	172786.1 (56.9)[i]
				400 mg tablet	4094 (24.7)	2.00 (1.00-2.00)	18610 (33.4)	18890 (33.0)	8.43 (49.7)	21173.2 (27.1)[h]	257600.9 (73.6)[i]
				800 mg tablet	5568 (15.7)	2.00 (2.00-6.00)	31690 (23.4)	31900 (23.2)	8.02 (26.1)	25075.3 (26.6)[h]	290221.9 (48.9)[i]
				200 mg QD on Day 1[j]	2275 (15.7)	2.00 (2.00-4.00)	9718 (14.3)	NC	NC	NC	NC
				200 mg QD on Day 7[j]	2598 (14.9)	2.00 (2.00-4.00)	12260 (25.6)	12700 (25.8)	6.23 (26.1)	NC	NC
				200 mg BID on Day 1[j]	2403 (19.3)	2.00 (2.00-4.00)	10140 (10.7)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID on Day 7[j]	3096 (16.0)	2.00 (2.00-2.00)	14000 (17.2)	16220 (20.3)	6.67 (12.0)	NC	NC
				400 mg QD on Day 1[j]	4111 (18.5)	4.00 (2.00-4.00)	21080 (13.5)	NC	NC	NC	NC
				400 mg QD on Day 7[j]	4656 (30.0)	4.00 (2.00-4.00)	26020 (27.7)	28460 (24.0)	8.98 (40.2)	NC	NC

表 2.7.2-73 健康成人を対象とした薬物動態試験でのベルモスジルの薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
ME3208-1	Part 1: Single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to determine safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of single and repeated oral doses Part 2: Single-center, randomized, open-label, 3-period crossover study to assess food effect on PK after single oral dose	Part 1: 82/48 Male Part 2: 25/18 Male	Tablet	Part 2							
				200 mg tablet fasted	1174 (36.0)	2.00 (1.00-4.00)	5574 (43.9)	5981 (41.4)	11.40 (98.7)	33439.5 (47.1)[h]	549775.0 (133.3)[i]
				200 mg tablet fed (5 mins after meal)	2500 (24.4)	2.00 (2.00-4.00)	11660 (29.2)	11990 (29.1)	9.15 (36.2)	16676.6 (25.6)[h]	220138.5 (43.4)[i]
				200 mg tablet fed (30 mins after meal)	2668 (17.8)	2.00 (2.00-4.00)	11600 (22.1)	11830 (22.3)	8.21 (35.4)	16908.9 (22.1)[h]	200370.6 (33.6)[i]

表 2.7.2-73 健康成人を対象とした薬物動態試験でのベルモスジルの薬物動態パラメータ（続き）

Study Number Source	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
SLx-2119-09-01[b]	Single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose, dose-escalating study to determine safety, tolerability and PK of KD025 following escalating single dose of KD025	32/32 Male	Capsule	20	106.0 (55.1)	5 (2.00-12.00)	647.4 (338.1)	801.0 (302.2)	5.1 (4.6)	NC	NC
				40	201.8 (43.3)	5 (4.00-8.00)	1794.3 (424.5)	1903.6 (422.3)	5.6 (1.4)	NC	NC
				80	612.5 (171.6)	4 (2.00-6.00)	3913.0 (727.3)	4107.8 (769.1)	6.0 (1.2)	NC	NC
				160	1193.2 (383.7)	4 (4.00-8.00))	8522.8 (5901.6)	9699.5 (7952.2)	5.9 (2.3)	NC	NC
KD025-101	Single-center, placebo-controlled, randomized study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 following single and multiple dose administration	64/63 Male	Capsule	Day 1							
				40	188.6 (39.0)	5.03 (4.00-8.00)	1201.3 (47.5)	1310.8 (49.3)	3.77 (41.6)	NC	NC
				80	608.8 (34.9)	4.01 (1.02-4.03)	3420.1 (40.1)	3574.0 (40.2)	4.66 (37.5)	NC	NC
				120	771.3 (42.0)	4.02 (4.00-4.05)	4528.3 (49.0)	4743.9 (50.3)	5.04 (33.2)	NC	NC
				160	1435.6 (35.5)	6.00 (4.00-6.02)	8072.5 (33.3)	8472.4 (33.3)	5.39 (30.5)	NC	NC
				240	1893.8 (35.6)	5.00 (4.00-8.02)	10384.8 (22.5)	12060.5 (21.3)	5.40 (30.2)	NC	NC
				320	2512.8 (33.1)	4.01 (1.02-12.03)	17767.9 (32.8)	20222.0 (30.4)	5.79 (47.0)	NC	NC
				400	2121.9 (34.1)	5.00 (1.10-12.00)	15100.4 (20.1)	16075.4 (22.6)	5.18 (26.8)	NC	NC
				500	3342.2 (30.1)	5.00 (2.00-8.00)	22575.5 (28.0)	25655.9 (26.4)	5.32 (20.3)	NC	NC

表 2.7.2-73 健康成人を対象とした薬物動態試験でのベルモスジル（KD025）の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
KD025-101	Single-center, placebo-controlled, randomized study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 following single and multiple dose administration	64/63 Male	Capsule	Day 8							
				40	155.6 (25.8)	6.00 (4.00-12.00)	1290.1 (37.6)	1325.2 (40.7)	3.45 (21.6)	NC	NC
				80	514.6 (33.6)	6.00 (3.98-6.00)	3338.0 (34.7)	3466.4 (37.3)	4.18 (33.1)	NC	NC
				120	1009.7 (46.4)	4.02 (2.00-6.02)	4758.3 (44.2)	4922.7 (45.4)	4.85 (30.6)	NC	NC
				160	1114.7 (37.0)	6.98 (3.98-7.98)	7874.4 (28.8)	8226.1 (28.8)	4.62 (22.9)	NC	NC
				240	1809.9 (28.0)	4.00 (4.00-6.03)	11309.3 (26.1)	11819.7 (27.2)	4.78 (19.0)	NC	NC
				320	2625.1 (39.0)	6.00 (2.00-7.98)	19723.9 (35.5)	20817.3 (37.3)	5.12 (18.4)	NC	NC
				400	2333.6 (64.0)	6.97 (4.00-8.00)	17830.2 (38.6)	18754.6 (38.3)	4.28 (16.8)	NC	NC
				500	3882.7 (43.1)	4.00 (4.00-6.00)	23511.4 (58.7)	24871.8 (58.9)	5.99 (29.5)	NC	NC
				Day 14[c]							
				40	231.4 (46.3)	6.00 (4.00-6.00)	1721.5 (38.5)	NC	6.50 (22.9)	NC	NC
				80	604.3 (35.4)	4.04 (4.00-7.93)	4533.8 (32.4)	NC	5.75 (33.8)	NC	NC
				120	573.8 (57.9)	4.00 (0.98-5.98)	3644.4 (61.2)	NC	10.4 (70.0)	NC	NC
				160	910.4 (48.9)	4.01 (1.00-6.00)	6466.9 (59.6)	NC	8.58(29.4)	NC	NC
				240	2193.8 (41.8)	4.02 (4.00-8.00)	14107.6 (26.1)	NC	7.70 (60.9)	NC	NC
				320	2767.0 (38.3)	6.00 (1.00-16.03)	19295.4 (37.5)	NC	7.31 (26.5)	NC	NC
				400	3184.6 (31.2)	5.01 (4.00-8.00)	21225.4 (22.1)	NC	7.17 (26.4)	NC	NC
				500	3903.5 (40.1)	5.01 (4.00-7.95)	30191.9 (44.7)	NC	14.7 (65.9)	NC	NC

表 2.7.2-73 健康成人を対象とした薬物動態試験でのベルモスジルの薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Day 1	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
KD025-102[b]	Single-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 following multiple dose administration	32/31 28 Male; 4 Female	Capsule	Day 1							
				500 mg QD	2870 (803)	4.00 (1.00-4.00)	19600 (13900)	20300 (15000)	4.55 (0.852)	NC	NC
				800 mg QD	3140 (958)	4.00 (1.00-4.00)	23600 (12100)	24400 (12100)	4.76 (1.79)	NC	NC
				1000 mg QD	3390 (580)	1.00 (1.00-4.00)	20100 (6220)	21000 (5850)	5.76 (1.53)	NC	NC
				500 mg BID	3350 (1380)	16.0 (4.00-24.0)	40100 (18200)	NC	NC	NC	NC
				Day 7							
				500 mg QD	3440 (1170)	2.00 (1.00-4.00)	23100 (16400)	23100 (16400)	9.73 (2.20)	NC	NC
				800 mg QD	4150 (1660)	2.00 (1.00-4.00)	32300 (15300)	32300 (15300)	7.68 (1.57)	NC	NC
				1000 mg QD	3950 (612)	2.00 (1.00-6.00)	28500 (9750)	28500 (9750)	8.81 (4.66)	NC	NC
				500 mg BID	5310 (2030)	1.00 (1.00-1.00)	53100 (20500)	NC	7.38 (2.34)	NC	NC
KD025-103	Single-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study to determine the safety, tolerability, PK and PD of KD025 following BID administration	8/6 7 Male; 1 Female	Capsule	Day 1							
				500 mg BID	1950 (44.9)	3.00 (1.00-4.00)	10000 (49.5)[d]	NC	NC	NC	NC
				Day 28							
				500 mg BID	2420 (7.47)	2.00 (1.00-6.00)	18700 (11.3)[d]	NC	9.49 (19.6)	NC	NC
KD025-105	Single-center, open-label, 2-period, single dose crossover study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 administered under fed and fasted conditions	12/11 Male	Capsule	500 mg (Fasted)	1500 (34.3)	2.00 (1.00-4.00)	7600 (31.8)	8310 (29.7)	9.03 (34.9)	NC	NC
				500 mg (Fed)	3780 (59.3)	4.00 (4.00-8.00)	23300 (43.2)	25100 (42.2)	7.85 (23.9)	NC	NC

表 2.7.2-73 健康成人を対象とした薬物動態試験でのベルモスジルの薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Day 1	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
KD025-106	Single-center, open-label, randomized, single dose 3-way crossover study to determine the PK of KD025 administered as tablet under fed and fasted conditions and to assess relative bioavailability of tablet compared to capsule formulation	23/19 Male	Capsule and Tablet	200 mg (Tablet/Fasted)	821 (129.5)	2.00 (1.00-5.00)	4250 (106.5)	4910 (146.9)	11.2 (48.6)	NC	NC
				200 mg (Tablet/Fed)	2100 (49.8)	2.50 (1.00-6.00)	9580 (48.4)	10100 (52.9)	6.98 (44.5)	NC	NC
				200 mg (Capsule/Fed)	1750 (38.2)	4.00 (1.00-5.02)	8490 (41.6)	8710 (42.2)	7.16 (39.2)	NC	NC
KD025-107	Single-center, non-randomized, 4-period sequential dose study to determine the effect of itraconazole, rifampicin, rabeprazole and omeprazole on PK of KD025	Part 1: 35/30 Male Part 2: 38/38 Male	Tablet	Part 1							
				200 mg KD025 QD	1770 (31.3)	3.00 (1.50-5.00)	8430 (30.5)	9080 (33.3)	7.89 (64.0)	367 (33.3)	251 (51.3)
				200 mg itraconazole QD × 7 days, 200 mg itraconazole + KD025 QD on Day 8, 200 mg itraconazole QD on Day 9	2130 (31.0)	3.00 (1.50-5.00)	10400 (35.8)	11200 (38.1)	8.27 (36.3)	298 (38.1)	213 (43.5)
				20 mg rabeprazole BID × 3 days, 20 mg rabeprazole + KD025 QD on Day 4	227 (58.4)	5.00 (2.00-6.00)	1510 (60.7)	1680 (65.8)	7.80 (77.3)	1980 (65.8)	1240 (65.3)
				600 mg rifampicin QD × 9 days, KD025 on Day 10	712 (35.0)	3.00 (1.50-5.00)	2490 (34.1)	2500 (34.5)	2.17 (38.9)	1330 (34.5)	250 (36.9)

表 2.7.2-73 健康成人を対象とした薬物動態試験でのベルモスジルの薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
KD025-107	Single-center, non-randomized, 4-period sequential dose study to determine the effect of itraconazole, rifampicin, rabeprazole and omeprazole on PK of KD025	Part 1: 35/30 Male Part 2: 38/38 Male	Tablet	Part 2							
				200 mg BID	1790 (34.5)	3.00 (1.00-6.00)	16800 (36.4)	18800 (37.1)	6.86 (31.6)	NC	NC
				20 mg omeprazole × 3 days, 20 mg omeprazole QD + KD025 on Day 4	575 (146)	4.00 (1.00-6.00)_	7970 (58.9)	9880 (59.2)	6.16 (37.6)	NC	NC
KD025-108	Single-center, non-randomized, open-label, two-part study to determine the absolute oral bioavailability, mass balance recovery and provide plasma, urine and fecal samples for metabolite profiling	5/5 Male	Tablet and [^{14}C]-KD025 capsule	200 mg tablet	1870 (36.7)	2.00 (1.00-4.00)	8120 (41.2)[e]	8300 (40.2)	5.30 (66.7)	402 (40.2)	184 (67.7)
				[^{14}C]-KD025	4480 (18.0)	0.248 (0.24-.025)	6440 (29.5)[e,f]	6480 (29.3)[f]	5.86 (35.8)	256 (29.3)	130 (38.9)
KD025-109	Non-randomized, open-label, parallel-group study to determine effect of hepatic impairment on PK, safety and tolerability of single oral dose	14 normal hepatic function/ 8 mild hepatic impairment/ 8 moderate hepatic impairment/ 6 severe hepatic impairment	Tablet	Normal hepatic function (200 mg)	2190 (36.4)	3.50 (1.50-6.00)	11300 (49.5)	12800 (52.9)	8.58 (48.8)	15.6 (52.9)	193 (57.9)
				Mild hepatic impairment (200 mg)	2590 (30.7)	2.98 (1.92-4.00)	15400 (44.6)	16000 (45.3)	5.86 (45.2)	12.5 (45.3)	105 (63.4)
				Moderate hepatic impairment (200 mg)	2490 (69.8)	4.00 (3.00-8.00)	21300 (57.7)	23700 (61.2)	6.30 (44.4)	8.42 (61.2)	76.6 (49.5)
				Severe hepatic impairment (200 mg)	2170 (33.6)	5.02 (5.00-10.0)	23400 (20.3)	30100 (14.7)	10.00 (40.7)	5.63 (14.7)	95.7 (48.4)
KD025-110	Double-blind, randomised, placebo- and positive-controlled crossover, single oral dose crossover study to investigate the effects of KD025 on QTc interval	34/30 33 Male; 1 Female	Tablet	200 mg	1790 (57.7)	3.00 (1.00-5.00)	8440 (58.4)[k]	8730 (54.9)	9.13 (49.3)	22.9 (54.9)[g]	302 (76.4)
				1000 mg	5790 (42.1)	4.00 (1.50-6.00)	36000 (55.9)[k]	37200 (55.7)	12.3 (43.6)	26.9 (55.7)[g]	476 (73.7)

表 2.7.2-73 健康成人を対象とした薬物動態試験でのベルモスジルの薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/min)	V_z/F (L)
KD025-112	A three-part, sequential, non-randomized, open-label study designed to evaluate the effect of oral belumosudil on UGT1A1, P-gp, BCRP and OATP1B1 inhibition in the fed state in healthy male subjects	Part 1: 19/19 Male Part 2: 19/19 Male Part 3: 14/14 Male	Tablet	Part 1							
				raltegravir 400 mg single dose on Day 1, belumosudil 200 mg on Day 3 single dose	2130 (36.6)	2.00 (1.00-4.00)	9330 (38.3)	9200 (39.0)[k] [n=18]	5.841 (27.0) [n=16]	357 (38.3)[l]	179 (49.3)[m] [n=16]
				raltegravir 400 mg single dose (Days 1 and 7) and belumosudil 200 mg QD (Days 3 to 8), belumosudil PK on Day 8	2760 (14.7)	2.00 (1.50-4.00)	13000 (21.9)	13700 (22.6)[k]	8.303 (30.2) [n=15]	256 (21.9)[l]	177 (43.9)[m] [n=15]
				Part 2							
				dabigatran etexilate 75 mg single dose on Day 1 and belumosudil 200 mg on Day 5 single dose	1710 (113.5)	2.000 (1.50-6.00)	8490 (92.6)	8430 (96.0)[k]	6.199 (31.4) [n=11]	393 (92.6)[l]	259 (119.2)[m] [n=11]
				dabigatran etexilate 75 mg single dose (Days 1 and 9) and belumosudil 200 mg QD (Days 5 to 12), belumosudil PK on Day 12	2180 (142,1)	2.000 (1.00-6.00)	11000 (98.5)	12000 (93.8)[k]	10.371 (34.6%) [n=13]	302 (98.5)[l]	232 (67.2)[m] [n=13]
				Part 3							
				rosuvastatin calcium 10 mg single dose on Day 1 and belumosudil 200 mg on Day 6 single dose	2080 (20.7)	2.000 (1.50-4.00)	9710 (27.8)	9710 (27.8)[k]	4.901 (25.1) [n=8]	343 (27.8)[l]	140 (45.4)[m] [n=8]
				rosuvastatin calcium 10 mg single dose (Days 1 and 10) and belumosudil 200 mg QD (Days 6 to 13), belumosudil PK on Day 13	2510 (29.0) [n=13]	2.000 (1.00-3.00) [n=13]	12900 (26.6) [n=13]	13600 (27.4)[k] [n=13]	9.102 (26.7) [n=12]	259 (26.6)[l] [n=13]	205 (37.7)[m] [n=12]

AUC = area under concentration-time curve、CL/F = apparent total body clearance、C_{max} = maximum concentration、CV = coefficient of variation、NC = not calculated、PK = pharmacokinetic(s)、QTc = corrected refractory interval of the heart(QT)、$t_{1/2}$ = half-life、t_{max} = time of maximum concentration、V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal phase

a) Geometric mean (CV%) presented for all parameters except for t_{max}, which is presented as median (range).

b) Arithmetic mean (SD) presented for all parameters except for t_{max}, which is presented as median (range).

c) Statistics presented as steady state、d) AUC_{0-12}、e) AUC_{0-48}、f) Units are in pg·hr/mL、g) Units are in L/hr、h) Units are in mL/hr、i) Units are in mL、j) Day 1 = AUC_{0-24}, AUC_{0-12} (200 mg BID), Day 7 = $AUC_{144-168}$, $AUC_{144-156}$ (200 mg BID)、k) AUC_{0-last}、l) CL/F_{tau}、m) V_z/F_{tau}

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
ME3208-1	Part 1: Single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to determine safety, tolerability and PK of single and repeated oral doses Part 2: Single-center, randomized, open-label, 3-period crossover study to assess food effect on PK after single oral dose	Part 1: 82/48 Male Part 2: 25/18 Male	Tablet	**M2**							
				Part 1							
				200 mg tablet	1039 (45.6)	3.00 (2.00-4.00)	3540 (53.9)	3596 (53.4)	10.81 (19.7)	55612.4 (48.8)	867399.9 (69.7)[g]
				400 mg tablet	2595 (14.8)	2.00 (2.00-4.00)	9460 (12.0)	9579 (12.1)	11.49 (22.6)	41757.3 (13.5)	692184.2 (22.5)[g]
				800 mg tablet	4435 (45.6)	4.00 (2.00-6.00)	19100 (54.6)	19240 (54.4)	9.83 (26.3)	41574.3 (68.9)	589350.1 (84.2)[g]
				200 mg QD on Day 1[h]	680.9 (41.6)	2.00 (2.00-4.00)	2398 (44.6)	NC	NC	NC	NC
				200 mg QD on Day 7[h]	833.8 (46.0)	3.00 (2.00-4.00)	3170 (35.2)	3443 (34.9)	11.78 (12.3)	NC	NC
				200 mg BID on Day 1[h]	960.6 (38.2)	2.00 (2.00-4.00)	3147 (27.7)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID on Day 7[h]	1295 (24.8)	3.00 (2.00-4.00)	4700 (25.4)	5815 (30.7)	11.08 (14.2)	NC	NC
				400 mg QD on Day 1[h]	2241 (38.0)	4.00 (4.00-4.00)	8192 (43.8)	NC	NC	NC	NC
				400 mg QD on Day 7[h]	2606 (36.0)	4.00 (4.00-4.00)	9707 (35.6)	10710 (34.4)	14.55 (13.9)	NC	NC
				Part 2							
				200 mg tablet fasted	401.9 (67.8)	2.00 (1.00-4.00)	1549 (63.8)	1620 (62.2)	12.29 (53.0)	123447.3 (71.3)	2189610.9 (92.5)[g]
				200 mg tablet fed (5 mins after meal)	923.2 (37.9)	3.00 (2.00-4.00)	3457 (47.2)	3530 (47.7)	11.57 (19.6)	56663.9 (45.5)	945865.4 (48.3)[g]
				200 mg tablet fed (30 mins after meal)	926.7 (46.2)	2.00 (2.00-4.00)	3491 (49.5)	3555 (49.4)	10.96 (23.9)	56264.2 (48.9)	889878.8 (48.0)[g]

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
ME3208-1	Part 1: Single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to determine safety, tolerability and PK of single and repeated oral doses Part 2: Single-center, randomized, open-label, 3-period crossover study to assess food effect on PK after single oral dose	Part 1: 82/48 Male Part 2: 25/18 Male	Tablet	**M1**							
				Part 1							
				200 mg tablet	74.41 (24.1)	2.00 (2.00-4.00)	306.3 (40.1)	313.8 (40.2)	3.12 (56.7)	637355.4 (40.6)	2869679.2 (23.8)[g]
				400 mg tablet	78.63 (20.9)	2.00 (1.00-2.00)	349.2 (21.5)	364.8 (20.9)	6.65 (33.4)	1096605.3 (27.6)	10524532.6 (28.4)[g]
				800 mg tablet	136.1 (24.8)	2.00 (2.00-6.00)	721.2 (39.2)	743.9 (38.5)	5.63 (44.7)	1075448.3 (41.5)	8734641.4 (78.1)[g]
				200 mg QD on Day 1[h]	61.13 (18.2)	2.00 (2.00-4.00)	269.2 (29.1)	NC	NC	NC	NC
				200 mg QD on Day 7[h]	59.53 (26.0)	3.00 (2.00-4.00)	288.7 (34.5)	299.3 (33.3)	4.96 (45.2)	NC	NC
				200 mg BID on Day 1[h]	57.29 (35.5)	2.00 (2.00-4.00)	239.0 (25.0)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID on Day 7[h]	57.10 (26.5)	2.00 (2.00-2.00)	270.3 (25.4)	322.1 (25.7)	5.56 (42.0)	NC	NC
				400 mg QD on Day 1[h]	111.4 (23.4)	4.00 (2.00-4.00)	566.3 (22.9)	NC	NC	NC	NC
				400 mg QD on Day 7[h]	114.6 (26.3)	4.00 (2.00-4.00)	597.3 (21.2)	647.1 (16.9)	8.27 (49.8)	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
ME3208-1	Part 1: Single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to determine safety, tolerability and PK of single and repeated oral doses Part 2: Single-center, randomized, open-label, 3-period crossover study to assess food effect on PK after single oral dose	Part 1: 82/48 Male Part 2: 25/18 Male	Tablet	**M1**							
				Part 2							
				200 mg tablet fasted	32.36 (42.5)	2.00 (1.00-4.00)	134.2 (46.3)	144.5 (46.5)	4.29 (66.7)	1383960.5 (58.7)	8558896.3 (59.2)[g]
				200 mg tablet fed (5 mins after meal)	58.99 (24.8)	2.00 (2.00-4.00)	261.4 (30.7)	275.1 (32.0)	5.12 (48.0)	727021.8 (35.1)	5369472.1 (24.3)[g]
				200 mg tablet fed (30 mins after meal)	61.33 (24.8)	2.00 (2.00-4.00)	258.6 (25.6)	272.5 (26.5)	4.99 (53.6)	734036.2 (27.8)	5284507.9 (49.9)[g]

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
SLx-2119-09-01[b]	Single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose, dose-escalating study to determine safety, tolerability and PK of KD025 following escalating single dose of KD025	32/32 Male	Capsule	**M2**							
				20	3.33 (8.17)	6.00 (6.00-6.00)	8.17 (20.0)	NC	NC	NC	NC
				40	16.07 (8.99)	4.00 (4.00-6.00)	55.2 (43.7)	133.8 (NC)	3.72 (NC)	NC	NC
				80	46.7 (16.5)	4 (2.00-4.00)	188.5 (87.4)	286.7 (86.8)	3.62 (1.69)	NC	NC
				160	110.9 (62.5)	5 (4.00-8.00)	453.4 (311.8)	791.8 (118.6)	3.21 (0.72)	NC	NC
				M1							
				20	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
				40	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
				80	4.35 (6.83)	3.00 (2.00-4.00)	7.50 (13.6)	NC	NC	NC	NC
				160	15.7 (9.02)	6.00 (4.00-8.00)	37.3 (32.4)	NC	NC	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-101	Single-center, placebo-controlled, randomized study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 following single and multiple dose administration	64/63 Male	Capsule	**M2**							
				Day 1							
				40	22.2 (36.3)	4.05 (4.00-8.00)	94.6 (67.6)	NC	NC	NC	NC
				80	73.6 (41.4)	4.01 (2.02-6.00)	300.2 (51.3)	663.3 (NC)	2.91 (NC)	NC	NC
				120	83.8 (29.8)	4.04 (4.02-6.00)	344.2 (49.7)	501.4 (14.8)	2.94 (39.7)	NC	NC
				160	229.5 (59.7)	6.00 (4.00-8.12)	1081 (55.5)	1205 (NC)	3.33 (NC)	NC	NC
				240	547.8 (65.5)	5.00 (4.00-8.02)	2197 (60.7)	2093 (58.0)	3.32 (78.4)	NC	NC
				320	273.1 (75.1)	4.01 (1.02-12.03)	1581 (72.9)	1913 (65.0)	4.37 (66.7)	NC	NC
				400	438.4 (86.4)	6.00 (1.10-12.00)	1890 (50.1)	1743 (60.0)	3.93 (35.3)	NC	NC
				500	942.1 (34.4)	4.03 (4.00-6.00)	4665 (28.5)	4483 (38.5)	6.11 (4.9)	NC	NC
				Day 8							
				40	14.2 (39.1)	6.00 (4.00-8.02)	NC	NC	NC	NC	NC
				80	58.5 (37.3)	6.00 (3.98-6.00)	NC	NC	NC	NC	NC
				120	108.6 (83.0)	4.02 (2.00-4.03)	658.7 (47.7)	708.0 (45.0)	3.38 (43.1)	NC	NC
				160	162.4 (46.5)	6.98 (3.98-7.98)	1137 (19.0)	1230 (14.1)	5.56 (75.0)	NC	NC
				240	480.4 (33.4)	4.00 (4.00-6.03)	1990 (40.9)	2017 (42.4)	3.30 (21.9)	NC	NC
				320	342.1 (83.8)	6.00 (2.00-7.98)	2007 (51.9)	2105 (51.6)	4.62 (47.9)	NC	NC
				400	325.2 (56.1)	6.97 (4.03-8.00)	2783 (33.9)	2912 (34.8)	4.76 (15.9)	NC	NC
				500	837.7 (44.5)	4.00 (4.00-6.00)	3641 (57.2)	3756 (58.1)	5.33 (21.3)	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-101	Single-center, placebo-controlled, randomized study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 following single and multiple dose administration	64/63 Male	Capsule	**M2**							
				Day 14[c]							
				40	24.9 (51.9)	6.00 (4.00-6.00)	79.9 (78.0)	NC	NC	NC	NC
				80	61.6 (43.6)	6.00 (4.00-7.93)	286.0 (18.9)	NC	NC	NC	NC
				120	107.1 (61.6)	4.00 (4.00-5.98)	547.8 (67.0)	NC	4.73 (NC)	NC	NC
				160	111.9 (65.7)	4.03 (1.00-6.00)	653.9 (72.2)	NC	10.8 (NC)	NC	NC
				240	571.2 (56.7)	4.02 (4.00-8.00)	3077 (56.6)	NC	10.2 (63.5)	NC	NC
				320	416.2 (74.5)	6.01 (1.00-16.03)	2164 (52.2)	NC	6.12 (21.4)	NC	NC
				400	861.5 (85.8)	6.00 (4.00-8.00)	4112 (68.7)	NC	8.94 (42.8)	NC	NC
				500	1290 (60.7)	4.02 (4.00-6.00)	7332 (63.5)	NC	14.5 (72.7)	NC	NC
				M1							
				Day 1							
				40	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NC	NC
				80	11.3 (9.57)	4.00 (4.00-4.03)	22.5 (9.5)	NC	NC	NC	NC
				120	15.4 (24.9)	4.03 (4.00-4.05)	40.6 (59.3)	NC	NC	NC	NC
				160	25.4 (37.9)	6.00 (4.00-6.02)	87.4 (22.5)	NC	NC	NC	NC
				240	35.5 (28.2)	5.00 (4.00-8.02)	126.1 (25.0)	NC	NC	NC	NC
				320	24.6 (42.6)	4.01 (1.00-6.00)	98.0 (58.5)	NC	NC	NC	NC
				400	23.8 (79.5)	5.00 (1.10-12.0)	83.6 (100.2)	NC	NC	NC	NC
				500	31.5 (20.4)	4.02 (1.00-6.00)	150.5 (49.0)	373.3 (NC)	5.80 (NC)	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-101	Single-center, placebo-controlled, randomized study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 following single and multiple dose administration	64/63 Male	Capsule	**M1**							
				Day 8							
				40	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NC	NC
				80	11.3 (10.6)	6.00 (6.00-6.00)	NC	NC	NC	NC	NC
				120	17.0 (74.6)	4.01 (2.00-4.02)	24.5 (NC)	NC	NC	NC	NC
				160	21.6 (34.2)	4.00 (3.98-7.93)	NC	NC	NC	NC	NC
				240	23.6 (45.8)	4.00 (1.00-6.03)	144.8 (NC)	NC	NC	NC	NC
				320	24.5 (26.5)	5.01 (1.00-6.00)	NC	NC	NC	NC	NC
				400	27.7 (47.7)	5.00 (2.00-8.00)	NC	NC	NC	NC	NC
				500	35.4 (18.9)	4.00 (2.00-4.00)	NC	NC	NC	NC	NC
				Day 14[c]							
				40	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NC	NC
				80	14.9 (22.9)	4.03 (4.00-6.00)	38.4 (NC)	NC	NC	NC	NC
				120	14.9 (7.59)	3.01 (2.02-4.00)	25.5 (26.2)	NC	NC	NC	NC
				160	18.4 (36.0)	5.01 (4.00-8.00)	62.7 (46.0)	NC	NC	NC	NC
				240	26.8 (64.5)	4.02 (4.00-8.00)	104.8 (54.7)	NC	NC	NC	NC
				320	21.6 (33.8)	6.00 (1.00-16.03)	79.7 (47.7)	NC	NC	NC	NC
				400	25.9 (62.3)	5.01 (4.00-8.00)	112.4 (58.6)	NC	NC	NC	NC
				500	34.3 (42.9)	4.02 (2.00-6.00)	171.3 (38.4)	NC	NC	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-102[b]	Single-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 following multiple dose administration	32/31 28 Male; 4 Female	Capsule	**M2**							
				Day 1							
				500 mg QD	601 (442)	4.00 (2.00-4.00)	3300 (2990)	5190 (3610)	3.27 (1.47)	NC	NC
				800 mg QD	503 (266)	4.00 (1.00-6.00)	2990 (1900)	3330 (2420)	3.00 (1.33)	NC	NC
				1000 mg QD	666 (307)	2.00 (1.00-4.00)	3070 (2200)	3100 (2300)	4.85 (3.22)	NC	NC
				500 mg BID	801 (594)	16.0[f] (4.00-24.0)	6750 (4240)	NC	NC	NC	NC
				Day 7							
				500 mg QD	642 (330)	2.00 (1.00-4.02)	3510 (2350)	NC	10.4 (5.85)	NC	NC
				800 mg QD	592 (305)	2.00 (2.00-4.00)	3240 (1460)	NC	5.40 (1.57)	NC	NC
				1000 mg QD	959 (616)	2.00 (2.00-6.00)	5100 (4960)	NC	7.20 (6.09)	NC	NC
				500 mg BID	1290 (731)	8.50[f] (1.00-16.0)	11600 (7920)	NC	8.31 (10.5)	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-102[b]	Single-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 following multiple dose administration	32/31 28 Male; 4 Female	Capsule	**M1**							
				Day 1							
				500 mg QD	44.4 (13.8)	2.50 (1.00-4.00)	243 (164)	NC	NC	NC	NC
				800 mg QD	48.3 (18.6)	1.50 (1.00-4.00)	294 (182)	249 (364)	2.01 (4.07)	NC	NC
				1000 mg QD	79.1 (39.1)	1.00 (1.00-4.00)	193 (41.2)	NC	NC	NC	NC
				500 mg BID	44.6 (16.2)	1.00 (1.00-16.0)	369 (155)	NC	NC	NC	NC
				Day 7							
				500 mg QD	47.2 (23.7)	1.50 (1.00-2.00)	207 (121)	NC	NC	NC	NC
				800 mg QD	42.7 (9.33)	1.00 (1.00-2.00)	214 (109)	NC	3.14 (0.52)	NC	NC
				1000 mg QD	62.2 (26.5)	1.00 (1.00-4.00)	268 (192)	NC	NC	NC	NC
				500 mg BID	47.9 (18.0)	1.00 (1.00-16.0)	358 (94.8)	NC	NC	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-103	Single-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study to determine the safety, tolerability, PK and PD of KD025 following BID administration	8/6 7 Male; 1 Female	Capsule	**M2**							
				Day 1							
				500 mg BID	401 (52.5)	1.50 (1.00-4.00)	1440 (47.3)[d]	NC	NC	NC	NC
				Day 28							
				500 mg BID	450 (25.3)	3.01 (2.00-4.02)	2980 (15.1)[d]	NC	9.31 (17.3)	NC	NC
				M1							
				Day 1							
				500 mg BID	39.2 (59.9)	1.00 (1.00-4.00)	NC	NC	NC	NC	NC
				Day 28							
				500 mg BID	24.3 (74.9)	1.02 (1.00-4.02)	NC	NC	NC	NC	NC
KD025-105	Single-center, open-label, 2-period, single dose crossover study to determine the safety, tolerability and PK of KD025 administered under fed and fasted conditions	12/11 Male	Capsule	**M2**							
				500 mg (Fasted)	340 (72.2)	2.00 (1.00-4.00)	1470 (55.3)	1100 (32.3)	3.22 (70.5)	NC	NC
				500 mg (Fed)	911 (138)	4.00 (4.00-8.00)	4320 (113)	4480 (113)	6.12 (45.7)	NC	NC
				M1							
				500 mg (Fasted)	30.8 (61.8)	1.01 (1.00-2.00)	NC	NC	NC	NC	NC
				500 mg (Fed)	50.8 (70.0)	4.00 (2.00-8.00)	NC	NC	NC	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-106	Single-center, open-label, randomized, single dose 3-way crossover study to determine the PK of KD025 administered as tablet under fed and fasted conditions and to assess relative bioavailability of tablet compared to capsule formulation	23/19 Male	Capsule and Tablet	**M2**							
				200 mg (Tablet/Fasted)	173 (122.6)	2.00 (1.00-5.00)	592 (120.6)	691 (76.7)	1.67 (44.1)	NC	NC
				200 mg (Tablet/Fed)	412 (63.0)	3.00 (1.00-8.00)	1360 (60.4)	1370 (62.6)	2.11 (59.4)	NC	NC
				200 mg (Capsule/Fed)	289 (76.5)	4.00 (1.00-5.02)	1050 (89.2)	1420 (47.7)	2.75 (59.8)	NC	NC
				M1							
				200 mg (Tablet/Fasted)	19.4 (51.6)	1.01 (1.00-5.00)	31.1 (119.8)	153 (NC)	1.92 (NC)	NC	NC
				200 mg (Tablet/Fed)	25.8 (42.0)	2.00 (1.00-6.00)	59.0 (71.6)	98.7 (NC)	1.92 (NC)	NC	NC
				200 mg (Capsule/Fed)	20.6 (38.2)	3.00 (1.00-5.02)	44.9 (88.1)	213 (NC)	5.44 (NC)	NC	NC
KD025-107	Single-center, non-randomized, 4-period sequential dose study to determine the effect of itraconazole, rifampicin, rabeprazole and omeprazole on PK of KD025	Part 1: 35/30 Male Part 2: 38/38 Male	Tablet	**Part 1**							
				M2							
				200 mg KD025 QD	337 (54.7)	3.00 (1.50-5.00)	1100 (63.7)	1230 (69.5)	3.03 (76.8)	NC	NC
				200 mg itraconazole QD x 7 days, 200 mg itraconazole + KD025 QD on Day 8, 200 mg itraconazole QD on Day 9	221 (60.8)	3.00 (2.00-5.00)	745 (70.7)	843 (73.7)	2.89 (92.2)	NC	NC
				20 mg rabeprazole BID x 3 days, 20 mg rabeprazole + KD025 QD on Day 4	23.5 (70.7)	4.00 (2.00-6.00)	110 (84.0)	174 (11.1)	3.10 (69.6)	NC	NC
				600 mg rifampicin QD x 9 days, KD025 on Day 10	148 (57.3)	3.00 (1.50-5.00)	376 (56.7)	396 (50.2)	1.27 (26.8)	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-107	Single-center, non-randomized, 4-period sequential dose study to determine the effect of itraconazole, rifampicin, rabeprazole and omeprazole on PK of KD025	Part 1: 35/30 Male Part 2: 38/38 Male	Tablet	**Part 2**							
				200 mg KD025 BID	282 (75.6)	3.00 (1.00-6.00)	1950 (82.3)	1900 (90.4)	4.32 (78.9)	NC	NC
				20 mg omeprazole QD x 3 days, KD025 on Day 4	72.3 (166.8)	4.00 (1.00-6.00)	767 (115.3)	1110 (90.3)	2.76 (55.1)	NC	NC
				Part 1							
				M1							
				200 mg KD025 QD	23.2 (40.0)	3.00 (1.00-5.00)	75.6 (42.1)	NC	1.82 (38.5)	NC	NC
				200 mg itraconazole QD x 7 days, 200 mg itraconazole + KD025 QD on Day 8, 200 mg itraconazole QD on Day 9	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
				20 mg rabeprazole BID x 3 days, 20 mg rabeprazole + KD025 QD on Day 4	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
				600 mg rifampicin QD x 9 days, KD025 on Day 10	52.5 (34.0)	2.08 (1.50-5.00)	148 (41.9)	187 (20.0)	1.51 (21.4)	NC	NC
				Part 2							
				200 mg KD025 BID	23.8 (39.6)	2.00 (1.00-6.00)	138 (91.3)	259 (47.7)	2.19 (34.2)	NC	NC
				20 mg omeprazole QD x 3 days, KD025 on Day 4	18.0 (54.6)	3.00 (1.00-5.00)	91.5 (76.3)	265 (47.6)	2.21 (39.0)	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-108	Single-center, non-randomized, open-label, two-part study to determine the absolute oral bioavailability, mass balance recovery and provide plasma, urine and fecal samples for metabolite profiling	5/5 Male	[^{14}C]-KD025 Capsule	**M2**							
				200 mg capsule	325 (45.7)	2.00 (1.50-3.00)	1030 (75.3)[e]	1380 (95.9)	6.05 (67.9)	NC	NC
				M1							
				200 mg capsule	27.3 (43.0)	1.50 (1.00-2.05)	54.6 (28.4)[e]	NC	1.38 (1.3)	NC	NC
KD025-109	Non-randomized, open-label, parallel-group study to determine effect of hepatic impairment on PK, safety and tolerability of single oral doses	14 normal hepatic function/8 mild hepatic impairment/8 moderate hepatic impairment/6 severe hepatic impairment	Tablet	**M2**							
				Normal hepatic function (200 mg)	335 (61.6)	3.00 (1.50-6.00)	1160 (61.7)	1220 (66.8)	4.06 (114.0)	NC	NC
				Mild hepatic impairment (200 mg)	437 (73.1)	2.98 (1.92-5.00)	1960 (114.0)	2040 (120.4)	4.47 (79.5)	NC	NC
				Moderate hepatic impairment (200 mg)	660 (111.1)	5.00 (4.00-10.0)	5720 (102.2)	7500 (117.5)	11.2 (57.4)	NC	NC
				Severe hepatic impairment (200 mg)	838 (13.8)	11.0 (6.05-16.0)	11000 (38.3)	NC	17.7 (37.2)	NC	NC
				M1							
				Normal hepatic function (200 mg)	24.1 (50.4)	3.00 (1.50-6.00)	138 (36.0)	NC	2.29 (18.8)	NC	NC
				Mild hepatic impairment (200 mg)	43.9 (100.9)	2.46 (1.48-4.00)	315 (40.5)	304 (21.0)	2.46 (91.5)	NC	NC
				Moderate hepatic impairment (200 mg)	90.2 (78.2)	3.95 (1.50-5.00)	464 (105.3)	681 (66.4)	3.06 (33.4)	NC	NC
				Severe hepatic impairment (200 mg)	180 (48.0)	4.52 (4.00-6.00)	1030 (30.6)	1180 (42.8)	5.36 (77.7)	NC	NC

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-110	Double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled crossover, single oral dose crossover study to investigate the effects of KD025 on QTc interval	34/30 33 Male; 1 Female	Tablet	**M2**							
				200 mg Tablet	293 (88.6)	3.00 (1.00-5.08)	858 (93.2)[i]	1030 (74.5)	2.50 (55.3)	NC	NC
				1000 mg Tablet	2150 (79.6)	4.08 (1.92-6.00)	8530 (97.2)[i]	9040 (102.1)	7.98 (62.3)	NC	NC
				M1							
				200 mg Tablet	25.5 (48.5)	1.92 (1.00-5.00)	63.8 (65.2)[i]	144 (55.9)	3.21 (79.1)	NC	NC
				1000 mg Tablet	55.0 (51.2)	3.00 (1.00-6.00)	202 (82.3)[i]	285 (56.4)	2.18 (36.2)	NC	NC
KD025-112	A three-part, sequential, non-randomized, open-label study designed to evaluate the effect of oral belumosudil on UGT1A1, P-gp, BCRP and OATP1B1 inhibition in the fed state in healthy male subjects	Part 1: 19/19 Male Part 2: 19/19 Male Part 3: 14/14 Male	Tablet	**Part 1**							
				M2							
				raltegravir 400 mg single dose on Day 1, belumosudil 200 mg on Day 3 single dose	278 (100.2)	2.00 (1.00-4.00)	961 (73.2) [n=17]	879 (75.9)[i] [n=18]	3.695 (48.3) [n=14]	NA[j]	NA[k]
				raltegravir 400 mg single dose (Days 1 and 7) and belumosudil 200 mg QD (Days 3 to 8), belumosudil PK on Day 8	368 (65.8)	3.00 (1.50-4.00)	1260 (64.4)	1210 (69.4)[i]	4.746 (61.7) [n=15]	NA[j]	NA[k]
				M1							
				raltegravir 400 mg single dose on Day 1, belumosudil 200 mg on Day 3 single dose	21,4 (45.9) [n=17]	2.00 (1.00-3.00) [n=17]	96.6 (12.0) [n=5]	47.6 (41.6)[i] [n=13]	1.621 (27.1) [n=3]	NA[j]	NA[k]
				raltegravir 400 mg single dose (Days 1 and 7) and belumosudil 200 mg QD (Days 3 to 8), belumosudil PK on Day 8	18.6 (41.7)	1.50 (1.00-4.00)	90.7 (18.7) [n=3]	36.9 (50.6)[i] [n=13]	2.335 (25.0) [n=3]	NA[j]	NA[k]

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-112	A three-part, sequential, non-randomized, open-label study designed to evaluate the effect of oral belumosudil on UGT1A1, P-gp, BCRP and OATP1B1 inhibition in the fed state in healthy male subjects	Part 1: 19/19 Male Part 2: 19/19 Male Part 3: 14/14 Male	Tablet	**Part 2**							
				M2							
				dabigatran etexilate 75 mg single dose on Day 1 and belumosudil 200 mg on Day 5 single dose	184 (122.1) [n=18]	2.000 (1.50-6.00) [n=18]	746 (63.3) [n=16]	692 (66.4)[i] [n=16]	2.858 (54.9) [n=14]	NA[j]	NA[k]
				dabigatran etexilate 75 mg single dose (Days 1 and 9) and belumosudil 200 mg QD (Days 5 to 12), belumosudil PK on Day 12	236 (117.8)	2.000 (1.50-30.00)	991 (63.0) [n=17]	921 (68.4)[i] [n=17]	4.450 (63.3) [n=11]	NA[j]	NA[k]
				M1							
				dabigatran etexilate 75 mg single dose on Day 1 and belumosudil 200 mg on Day 5 single dose	19.5 (44.6) [n=14]	1.750 (1.50-4.00) [n=14]	80.6, 184 [n=2]	35.3 (86.1)[i] [n=8]	1.878 [n=1]	NA[j]	NA[k]
				dabigatran etexilate 75 mg single dose (Days 1 and 9) and belumosudil 200 mg QD (Days 5 to 12), belumosudil PK on Day 12	18.9 (49.0) [n=15]	1.500 (0.50-30.00) [n=15]	281 [n=1]	38.4 (94.9)[i] [n=7]	NC	NA[j]	NA[k]

表 2.7.2-74 健康成人を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (L)
KD025-112	A three-part, sequential, non-randomized, open-label study designed to evaluate the effect of oral belumosudil on UGT1A1, P-gp, BCRP and OATP1B1 inhibition in the fed state in healthy male subjects	Part 1: 19/19 Male Part 2: 19/19 Male Part 3: 14/14 Male	Tablet	**Part 3**							
				M2							
				rosuvastatin calcium 10 mg single dose on Day 1 and belumosudil 200 mg on Day 6 single dose	215 (69.3) [n=12]	2.000 (2.00-4.00) [n=12]	598 (72.4) [n=12]	557 (75.4)[i] [n=12]	1.973 (42.0) [n=8]	NA[j]	NA[k]
				rosuvastatin calcium 10 mg single dose (Days 1 and 10) and belumosudil 200 mg QD (Days 6 to 13), belumosudil PK on Day 13	265 (78.6) [n=12]	2.000 (1.50-3.00) [n=12]	937 (76.6) [n=12]	872 (83.0)[i] [n=12]	6.337 (93.3) [n=6]	NA[j]	NA[k]
				M1							
				rosuvastatin calcium 10 mg single dose on Day 1 and belumosudil 200 mg on Day 6 single dose	17.1 (35.4) [n=12]	1.500 (1.00-3.00) [n=12]	96.9, 120 [n=2]	32.0 (61.4)[i] [n=7]	1.63, 3.18 [n=2]	NA[j]	NA[k]
				rosuvastatin calcium 10 mg single dose (Days 1 and 10) and belumosudil 200 mg QD (Days 6 to 13), belumosudil PK on Day 13	16.8 (43.3) [n=12]	1.500 (1.00-3.00) [n=12]	116 (46.3) [n=3]	41.2 (67.6)[i] [n=5]	1.495 [n=1]	NA[j]	NA[k]

AUC = area under concentration-time curve、BLQ = below the limit of quantitation、CL/F = apparent total body clearance、C_{max} = maximum concentration、CV = coefficient of variation、NC = not calculated、PK = pharmacokinetic(s)、QTc = corrected refractory interval of the heart(QT)、$t_{½}$ = half-life、t_{max} = time of maximum concentration、V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal phase

a) Geometric mean (CV%) presented for all parameters except for t_{max}, which is presented as median (range).

b) Arithmetic mean (SD) presented for all parameters except for t_{max}, which is presented as median (range).

c) Statistics presented as steady state、d) AUC_{0-12}、e) AUC_{0-48}、f) Time since first daily dose、g) Units are in mL、

h) Day 1 = AUC_{0-24}, AUC_{0-12} (200 mg BID), Day 7 = $AUC_{144-168}$, $AUC_{144-156}$ (200 mg BID)、i) AUC_{0-last}、j) CL/F_{tau} (mL/min)、k) V_z/F_{tau}

表 2.7.2-75 健康成人を対象とした薬物動態試験での併用薬の薬物動態パラメータ

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
KD025-112	A three-part, sequential, non-randomized, open-label study designed to evaluate the effect of oral belumosudil on UGT1A1, P-gp, BCRP and OATP1B1 inhibition in the fed state in healthy male subjects	Part 1: 19/19 Male Part 2: 19/19 Male Part 3: 14/14 Male	Tablet	**Part 1**							
				Raltegravir							
				raltegravir 400 mg single dose on Day 1	520 (136.7)	3.000 (1.00-12.00)	1970 (170.6) [n=17]	1510 (226.5)]n=8]	1.434 (58.4) [n=8]	4400 (226.5) [n=8]	547 (107.0) [n=8]
				raltegravir 400 mg single dose (Days 1 and 7) and belumosudil 200 mg QD (Days 3 to 8), reltegravir PK on Day 7	447 (86.6) [n=18]	3.000 (2.00-12.00)	1790 (49.0) [n=11]	1860 (33.5) [n=6]	3.865 (84.7) [n=6]	3590 (33.5) [n=6]	1200 (100.0) [n=6]
				Raltegravir glucuronide							
				raltegravir 400 mg single dose on Day 1	359 (102.3)	4.000 (1.00-12.00)	1710 (151.5) [n=17]	1290 (160.1) [n=8]	1.541 (38.4) [n=8]	NA	NA
				raltegravir 400 mg single dose (Days 1 and 7) and belumosudil 200 mg QD (Days 3 to 8), raltegravir glucuronide PK on Day 7	207 (118.1)	4.000 (2.00-12.00)	1090 (95.8) [n=12]	1170 (83.1) [n=7]	3.919 (94.1) [n=7]	NA	NA
				Part 2							
				Dabigatran							
				dabigatran etexilate 75 mg single dose on Day 1	42.1 (70.9)	3.000 (2.00-4.00)	317 (67.6)[b]	371 (52.2) [n=17]	8.128 (18.3) [n=18]	3370 (52.2) [n=17]	2330 (48.7) [n=17]
				dabigatran etexilate 75 mg single dose (Days 1 and 9) and belumosudil 200 mg QD (Days 5 to 12), dabigatran PK on Day 9	99.5 (110.1)	2.000 (1.50-8.00)	682 (86.5)[b]	801 (73.2) [n=17]	8.293 (24.8) [n=18]	1560 (73.2) (n=17)	1080 (73.1) [n=17]

表 2.7.2-75 健康成人を対象とした薬物動態試験での併用薬の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
KD025-112	A three-part, sequential, non-randomized, open-label study designed to evaluate the effect of oral belumosudil on UGT1A1, P-gp, BCRP and OATP1B1 inhibition in the fed state in healthy male subjects	Part 1: 19/19 Male Part 2: 19/19 Male Part 3: 14/14 Male	Tablet	**Part 3**							
				Rosuvastatin							
				rosuvastatin calcium 10 mg single dose on Day 1	2.96 (79.1) [n=11]	6.000 (2.00-10.00) [n=11]	13.6 (75.3)[b] [n=10]	25.4, 39.3 [n=2]	4.050 (46.4) [n=5]	4240, 6570 [n=2]	1060, 2000 [n=2]
				rosuvastatin calcium 10 mg single dose (Days 1 and 10) and belumosudil 200 mg QD (Days 6 to 13), rosuvastatin PK on Day 10	9.49 (49.5)	2.500 (1.50-4.00)	54.0 (43.9)[b]	54.1 (30.1) [n=13]	2.748 (20.4) [n=13]	3080 (30.1) [n=13]	733 (18.9) [n=13]

AUC = area under concentration-time curve、CL/F = apparent total body clearance、C_{max} = maximum concentration、CV = coefficient of variation、NA = not applicable、PK = pharmacokinetic(s)、$t_{½}$ = half-life、t_{max} = time of maximum concentration、V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal phase

a) Geometric mean (CV%) presented for all parameters except for t_{max}, which is presented as median (range).

b) AUC_{0-last}

表 2.7.2-76 cGVHD 患者を対象とした薬物動態試験でのベルモスジルの薬物動態パラメータ

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
KD025-208	Multi-center, open-label, dose-escalation study to determine the activity, safety, tolerability and PK of KD025 in subjects with cGVHD	54/54 34 Male; 20 Female	Capsule and Tablet	**Cycle 1**							
				200 mg QD	2500 (60.1)	2.12 (0.98 - 5.00)	8350 (60.3)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	1400 (98.5)	3.43 (1.97 - 6.00)	4960 (108)	NC	NC	NC	NC
				400 mg QD	2960 (69.7)	3.03 (1.85 - 6.00)	11500 (97.3)	NC	NC	NC	NC
				Cycle 2							
				200 mg QD	2020 (101)	2.53 (0.00 - 4.87)	7090 (95.9)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	1890 (120)	2.47 (0.00 - 5.83)	7190 (115)	NC	NC	NC	NC
				400 mg QD	3270 (63.0)	2.66 (1.00 - 6.02)	12000 (68.8)	NC	NC	NC	NC
KD025-213	Multi-center, randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of KD025 in subjects with cGVHD	132/10 subjects completed PK sampling 75 Male; 57 Female	Tablet	**Cycle 1**							
				200 mg QD	1350 (127)	2.90 (1.10 - 5.95)	4430 (153)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	870 (177)	4.00 (1.18 - 7.75)	2380 (204)	NC	NC	NC	NC
				Cycle 2							
				200 mg QD	1780 (154)	1.98 (1.88 - 2.07)	6860 (123)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	2050 (99.9)	1.26 (1.00 - 4.03)	6520 (108)	NC	NC	NC	NC

AUC = area under concentration-time curve、cGVHD = chronic graft versus host disease、CL/F = apparent total body clearance、C_{max} = maximum concentration、CV = coefficient of variation、NC = not calculated、PK = pharmacokinetic(s)、$t_{½}$ = half-life、t_{max} = time of maximum concentration、V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal phase

a) Geometric mean (CV%) presented for all parameters except for t_{max}, which is presented as median (range).

表 2.7.2-77 cGVHD 患者を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
KD025-208	Multi-center, open-label, dose-escalation study to determine the activity, safety, tolerability and PK of KD025 in subjects with cGVHD	54/54 34 Male; 20 Female	Capsule and Tablet	**M2**							
				Cycle 1							
				200 mg QD	208 (93.1)	2.82 (1.93 - 5.00)	565 (90.8)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	99.2 (112)	3.00 (2.00 - 6.00)	282 (125)	NC	NC	NC	NC
				400 mg QD	388 (82.3)	2.98 (1.85 - 6.00)	1150 (97.1)	NC	NC	NC	NC
				Cycle 2							
				200 mg QD	158 (150)	2.98 (0.00 - 3.93)	471 (145)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	145 (147)	2.00 (1.05 - 5.07)	513 (122)	NC	NC	NC	NC
				400 mg QD	265 (154)	3.03 (1.98 - 6.02)	923 (144)	NC	NC	NC	NC
				M1							
				Cycle 1							
				200 mg QD	44.4 (67.9)	2.50 (1.00 - 3.98)	140 (72.3)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	34.8 (58.8)	1.75 (1.08 - 5.95)	114 (60.8)	NC	NC	NC	NC
				400 mg QD	63.9 (59.4)	1.98 (0.90 - 4.95)	216 (61.9)	NC	NC	NC	NC
				Cycle 2							
				200 mg QD	36.2 (43.0)	2.98 (1.17 - 3.03)	123 (38.2)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	45.0 (38.6)	2.05 (1.08 - 5.83)	160 (31.3)	NC	NC	NC	NC
				400 mg QD	55.8 (82.1)	2.17 (1.00 - 4.03)	178 (72.9)	NC	NC	NC	NC

表 2.7.2-77 cGVHD 患者を対象とした薬物動態試験での M1 及び M2 の薬物動態パラメータ（続き）

Study Number	Study Design and Objectives	No. Subjects Enrolled/ Completed Sex	Formulation	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]						
				Belumosudil (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
KD025-213	Multi-center, randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of KD025 in subjects with cGVHD	132/10 subjects completed PK sampling 75 Male; 57 Female	Tablet	**M2**							
				Cycle 1							
				200 mg QD	166 (117)	2.39 (1.10-5.95)	490 (89.8)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID (N=2)	124 (NC)	1.27 (1.18-1.35)	347 (NC)	NC	NC	NC	NC
				Cycle 2							
				200 mg QD	234 (108)	1.98 (1.97-2.07)	650 (86.1)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	134 (161)	2.55 (1.25-4.03)	353 (156)	NC	NC	NC	NC
				M1							
				Cycle 1							
				200 mg QD (N=1)	76.7 (NC)	1.88 (1.88 - 1.88)	242 (NC)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
				Cycle 2							
				200 mg QD	71.7 (NC)	1.97 (1.97 - 1.97)	222 (NC)	NC	NC	NC	NC
				200 mg BID	39.9 (NC)	1.13 (1.00 - 1.27)	NC	NC	NC	NC	NC

AUC = area under concentration-time curve、cGVHD = chronic graft versus host disease、CL/F = apparent total body clearance、C_{max} = maximum concentration、CV = coefficient of variation、NC = not calculated、PK = pharmacokinetic(s)、$t_{½}$ = half-life、t_{max} = time of maximum concentration、V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal phase

a) Geometric mean (CV%) presented for all parameters except for t_{max}, which is presented as median (range).

参考文献

1) 平成 30 年 7 月 23 日付 薬生薬審発 0723 第 4 号 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」
2) 【5.4-21】Rowland Yeo K, Walsky RL, Jamei M et al. Prediction of time-dependent CYP3A4 drug‐drug interactions by physiologically based pharmacokinetic modelling: Impact of inactivation parameters and enzyme turnover. Eur J Pharm Sci. 2011:43(3):160-73. doi: 10.1016/j.ejps.2011.04.008.
3) 【5.4-23】Kilford PJ, Chen KF, Crewe K, et al. Prediction of CYP-mediated DDIs involving inhibition: Approaches to address the requirements for system qualification of the Simcyp Simulator. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2022;11(7):822-832. doi:10.1002/psp4.12794
4) 【5.4-24】Ke AB, Barter Z, Rowland-Yeo K. Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical DDIusing PBPK Modeling. ASCPT Annual Meeting, March 15-18, 2017, Washington DC. https://www.certara.com/app/uploads/Resources/Posters/Ke_2017_ASCPT_CYP2B6.pdf
5) 【5.4-25】Fowler S, Morcos PN, Cleary Y, et al. Progress in Prediction and Interpretation of Clinically Relevant Metabolic Drug-Drug Interactions: a Minireview Illustrating Recent Developments and Current Opportunities. Curr Pharmacol Rep. 2017;3(1):36-49. doi:10.1007/s40495-017-0082-5
6) 【5.4-26】Chiba K, Shimizu K, Kato M, et al. Estimation of Interindividual Variability of Pharmacokinetics of CYP2C9 Substrates in Humans. J Pharm Sci. 2017;106(9):2695-2703. doi:10.1016/j.xphs.2017.04.021
7) 【5.4-27】Cuypers ML, Chanteux H, Gillent E, et al. (-)-N-3-Benzylphenobarbital Is Superior to Omeprazole and (+)-N-3-Benzylnirvanol as a CYP2C19 Inhibitor in Suspended Human Hepatocytes. Drug Metab Dispos. 2020;48(11):1121-1128. doi:10.1124/dmd.120.000089
8) 【5.4-28】VandenBrink BM, Foti RS, Rock DA, Wienkers LC, Wahlstrom JL. Prediction of CYP2D6 drug interactions from in vitro data: evidence for substrate-dependent inhibition. Drug Metab Dispos. 2012;40(1):47-53. doi:10.1124/dmd.111.04121
9) 【5.4-29】Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Gaman EA, Houston JB, Tremaine LM. The utility of in vitro cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions. J Pharmacol Exp Ther. 2006;316(1):336-348. doi:10.1124/jpet.105.093229
10) 【5.4-30】Reddy MB, Bolger MB, Fraczkiewicz G, et al. PBPK Modeling as a Tool for Predicting and Understanding Intestinal Metabolism of Uridine 5'-Diphospho-glucuronosyltransferase Substrates. Pharmaceutics. 2021;13(9):1325. Published 2021 Aug 24. doi:10.3390/pharmaceutics13091325
11) 【5.4-31】Hu K, Bridgeman MB. Naldemedine (Symproic) for the Treatment Of Opioid-Induced Constipation. P T. 2018;43(10):601-627.
12) 【5.4-32】Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, Mackenzie PI, Dickinson RG, Miners JO. In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. Drug Metab Dispos. 2006;34(6):1055-1062. doi:10.1124/dmd.106.009340 https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340278_1139009F1021_1_014_1F.pdf.
13) 【5.4-33】Limenta LM, Jirasomprasert T, Tankanitlert J, et al. UGT1A6 genotype-related pharmacokinetics of deferiprone (L1) in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(6):908-916. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03103.x
14) 【5.4-34】Jo H, Pilla Reddy V, Parkinson J, Boulton DW, Tang W. Model-Informed Pediatric Dose Selection for Dapagliflozin by Incorporating Developmental Changes. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(2):108-118. doi:10.1002/psp4.12577

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザイン 4
2.7.3.1.1.1 対象患者の選択 4
2.7.3.1.1.2 有効性評価項目 6
2.7.3.1.2 統計解析 7
2.7.3.1.2.1 解析対象集団及び解析方法 7
2.7.3.1.2.2 被験者数の設定 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1 試験対象集団 10
2.7.3.3.1.1 被験者内訳 10
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 11
2.7.3.3.1.3 治験薬の曝露 14
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 15
2.7.3.3.2.1 best ORR 15
2.7.3.3.2.2 DOR 17
2.7.3.3.2.3 臓器別奏効率 22
2.7.3.3.2.4 各評価時点の ORR 24
2.7.3.3.2.5 Lee の cGVHD 症状尺度 28
2.7.3.3.2.6 コルチコステロイドの用量変化 32
2.7.3.3.2.7 TTR 41
2.7.3.3.2.8 FFS 42
2.7.3.3.2.9 OS 45
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 48
2.7.3.3.3.1 best ORR 48
2.7.3.3.3.2 DOR 52
2.7.3.3.3.3 PPI 併用 52
2.7.3.3.3.4 CYP3A 誘導剤併用 53
2.7.3.3.3.5 小児 53
2.7.3.3.3.6 高齢者 53
2.7.3.3.3.7 イブルチニブ使用歴 54
2.7.3.3.3.8 ルキソリチニブ使用歴 54
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.4.1 海外の承認用法・用量 55
2.7.3.4.2 国内の推奨用法・用量の検討 55
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 56

略語一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
AE	adverse event	有害事象
aGVHD	acute graft versus host disease	急性移植片対宿主病
best ORR	best overall response rate	最良全奏効率
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BL	baseline	ベースライン
cGVHD	chronic graft versus host disease	慢性移植片対宿主病
CI	confidence interval	信頼区間
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
CR	complete response	完全奏効
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
CXDY	cycle X day Y	サイクル X 第 Y 日
DO7-PtR	duration of a 7-PtR	－
DOR	duration of response	奏効持続期間
ECP	extracorporeal photopheresis	体外循環光療法
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EOT	end of treatment	治験薬投与中止時
FFS	failure-free survival	治療成功生存期間
$\%FEV_1$	percent predicted forced expiratory volume in one second	一秒量%予測値
GI	gastrointestinal	消化管
GSR	global severity rating	評価者の主観による GVHD 重症度
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
LR	lack of response	無効
LR-M	lack of response - mixed	無効－改善と悪化の混合
LR-P	lack of response - progression	無効－悪化
LR-U	lack of response - unchanged	無効－不変
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
mITT	modified Intent-to-Treat	－
NA	not applicable	－
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
OS	overall survival	全生存期間
ORR	overall response rate	全奏効率
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PR	partial response	部分奏効
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
7-PtR	7-point reduction	－
QD	quaque die	1 日 1 回
TFL	tables, figures, and listings	統計解析帳票
TTNT	time to next treatment	次治療開始までの期間
TTR	time to response	奏効到達時間
UN	unchanged	不変

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ベルモスジルメシル酸塩（以下、ベルモスジル）の有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

ベルモスジルの有効性は、ステロイド依存性／抵抗性慢性移植片対宿主病（chronic graft versus host disease; cGVHD）患者を対象に実施した国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）に加え、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象に実施した海外臨床第 II 相試験（KD025-213 試験（以下、213 試験）及び KD025-208 試験（以下、208 試験））の試験成績に基づいて評価した。ME3208-2、213 及び 208 試験の結果は試験ごとに記載し、併合解析は行わなかった。

有効性を評価した各試験の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

なお、治験継続中の ME3208-2 試験は、カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：最終被験者登録後 24 週経過）時点のデータを示した。また、治験継続中の 213 及び 208 試験はカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：最終被験者登録後 1 年経過（213 試験）、最終被験者登録後約 2 年 6 ヶ月経過（208 試験））時点のデータを示した。

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の一覧

地域	試験番号 相 資料区分 添付資料番号	試験デザイン	対象患者	主要評価項目	用法・用量	投与期間	有効性評価対象被験者数 a)
国内	ME3208-2 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.2-01	多施設共同、非盲検、単群試験	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	best ORR	ベルモスジル 200 mg QD 食後に経口投与	最長で承認日から 6 ヶ月後まで（治験薬投与中止基準に該当するまで継続）	200 mg QD：21 名
海外	213 試験 第 II 相 評価資料 5.3.5.2-03	多施設共同、無作為化、非盲検試験	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	best ORR	ベルモスジル 200 mg QD 又は 200 mg BID 食事中又は食後 5 分以内に経口投与	cGVHD の臨床的に重要な進行、基礎疾患である悪性腫瘍の組織学的再発、許容できない安全性上の問題の発現、治験責任医師の判断、被験者希望／同意撤回、追跡不能、治験依頼者の判断、又は死亡（いずれか早い方）まで継続	200 mg QD：66 名 200 mg BID：66 名
海外	208 試験 第 IIa 相 参考資料 5.3.5.2-02	多施設共同、非盲検、用量漸増試験	18 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	best ORR	ベルモスジル 200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD 食事中又は食後 5 分以内に経口投与	疾患進行又は許容できない有害事象の発現まで継続	200 mg QD：17 名 200 mg BID：16 名 400 mg QD：21 名

a) 解析対象集団：modified Intent-to-Treat（mITT）集団
best ORR：best overall response rate（最良全奏効率）

2.7.3.1.1 試験デザイン

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象としたベルモスジルの有効性及び安全性を評価するための多施設共同、非盲検、単群による臨床第 III 相試験である。観察期（28 日以内）、治療期、後観察期（28 日）、追跡調査期で構成された。ベルモスジル 200 mg を 1 日 1 回経口投与し、疾患進行又は許容できない有害事象の発現等の治験薬投与中止基準に該当するまで継続することとした。なお、最長で承認日から 6 ヶ月後まで継続投与可能とした。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象としたベルモスジルの有効性及び安全性を評価するための多施設共同、無作為化、非盲検による臨床第 II 相試験である。スクリーニング期（28 日以内）、投与期、追跡調査期（28 日）、長期追跡調査期で構成された。1 サイクル 28 日としてベルモスジル 200 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与し、疾患進行又は許容できない有害事象の発現等の治験薬投与中止基準に該当するまで継続することとした。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象としたベルモスジルの有効性、安全性及び忍容性を評価するための多施設共同、非盲検、用量漸増による臨床第 IIa 相試験である。スクリーニング期（28 日以内）、投与期、追跡調査期（28 日）、長期追跡調査期で構成された。1 サイクル 28 日としてベルモスジル 200 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回若しくは 400 mg を 1 日 1 回経口投与し、疾患進行又は許容できない有害事象の発現等の治験薬投与中止基準に該当するまで継続することとした。

2.7.3.1.1.1 対象患者の選択

有効性を評価した臨床試験の主な選択・除外基準を表 2.7.3-2 に示した。

国内外いずれの試験も、コルチコステロイドを使用している cGVHD 患者を対象とした。年齢は、ME3208-2 及び 213 試験では 12 歳以上、208 試験では 18 歳以上の被験者を対象とした。また、cGVHD に対する前治療について、ME3208-2 試験では 3 種類以下、213 試験では 2～5 ライン、208 試験では 3 ライン以下の被験者を対象とした。その他、対象とする被験者の重症度評価の有無などの違いはあるものの、選択基準はおおむね類似していた。また、除外基準においても、チトクロム P450（cytochrome P450; CYP）3A4 阻害剤又は誘導剤の使用の有無などの条件等の違いはあるものの、おおむね類似し、対象とする被験者に大きな違いはなかった。

表 2.7.3-2 主な選択・除外基準

国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験	海外 208 試験
主な選択基準		
2014 年の NIH Consensus Development Project が提唱した cGVHD の臨床試験に関する定義により、cGVHD と診断されている。		
12 歳以上		18 歳以上
cGVHD に対する前治療が 3 種類以下	cGVHD に対する前治療が 2～5 ライン	cGVHD に対する前治療が 3 ライン以下
観察期中（少なくとも 14 日間）、一定の用法・用量でコルチコステロイドを使用している。また、コルチコステロイドに加えて他の免疫抑制療法を受けている場合、観察期中、一定の用法・用量で免疫抑制剤を使用している。	スクリーニング時までに 2 週間以上、グルココルチコイド療法を一定量で継続して受けている。	2 ヶ月以上、コルチコステロイドを使用している。
パフォーマンススケールが 60 以上		パフォーマンススケールが 40 超
中等症から重症の cGVHD 患者		
主な除外基準		
活動性の aGVHD 患者		
B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルスによる発症の既往歴がある、又はキャリアである患者		
		CYP3A4 の中程度又は強い阻害剤、若しくは中程度又は強い CYP3A4 の誘導剤を使用している患者
過去 3 年以内に悪性腫瘍と診断された患者。ただし、移植が行われた悪性腫瘍は除く。	スクリーニング時に、基礎疾患のがん又は移植後のリンパ増殖性疾患が組織学的に再発した患者。ただし、次の悪性腫瘍は除く。 ・完全に切除した皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がん ・子宮頸部上皮内がん ・切除した乳管上皮内がん ・Gleason スコアが 6 未満で、PSA が 12 ヶ月間安定している前立腺がん	登録前 3 年以内に別の悪性腫瘍（移植が行われた悪性腫瘍を除く）と診断された患者。ただし、完全に切除された皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がん、切除された子宮頸部上皮内悪性腫瘍、切除された乳管上皮内がん、根治的切除後の低リスク前立腺がんは除く。
	登録前 28 日以内に治験中の全身 cGVHD 治療を受けている患者（注：コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤、シロリムス、MMF、メトトレキサート、ECP は使用可能であり、スクリーニング前 2 週間以上にわたって用法・用量が安定していること）。	GVHD に対する他の免疫抑制剤を投与されている患者（注：コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤及び ECP は可）
過去 28 日以内に cGVHD に対してイブルチニブ又はルキソリチニブを使用している患者	イブルチニブの治療中である患者。イブルチニブによる前治療は、割付け 28 日前まで washout により登録可	
肺機能検査で$\%FEV_1$ が 39%以下、又は NIH 肺スコアが 3 である患者	$\%FEV_1$ が 39%以下又は肺スコアが 3 の患者	

aGVHD : acute graft versus host disease（急性移植片対宿主病）、ECP（extracorporeal photopheresis（体外循環光療法）、$\%FEV_1$: percent predicted forced expiratory volume in one second（一秒量%予測値）、GVHD : graft versus host disease（移植片対宿主病）、MMF : mycophenolate mofetil（ミコフェノール酸モフェチル）、NIH : National Institutes of Health（米国国立衛生研究所）、PSA : prostate specific antigen（前立腺特異抗原）

2.7.3.1.1.2 有効性評価項目

有効性を評価した臨床試験の主な有効性評価項目を表 2.7.3-3 に、best ORR 及び奏効持続期間（duration of response; DOR）の定義を表 2.7.3-4 に示した。

いずれの試験も主要評価項目は best ORR とした。

cGVHD は一時的な増悪時期が生じるなど症状が不安定であるため、初期反応期間を示す Primary DOR、臨床的な意義を考慮して有効期間を合算した Quaternary DOR も含めて、ME3208-2 試験では 5 つの定義で、213 及び 208 試験では 4 つの定義で DOR を算出した。

奏効到達時間（time to response; TTR）は、治験薬投与開始後から最初の奏効（完全奏効（complete response; CR）又は部分奏効（partial response; PR））を示した時点までの期間とした。

Lee の cGVHD 症状尺度は、7 つのドメインスコアの平均値を用いてサマリースコアを算出し、臨床的に意味のある改善であるベースラインからサマリースコアが 7 ポイント以上減少した被験者数及び割合を評価した。

表 2.7.3-3 主な有効性評価項目

国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験	海外 208 試験
主要評価項目		
best ORR		
副次評価項目		
DOR		
臓器別奏効率		
Lee の cGVHD 症状尺度		
コルチコステロイドの用量変化		
TTR		
FFS		
OS		
TTNT		
肺機能検査の評価		
各評価時点の ORR		
20 週以上奏効を持続した被験者の割合		
	CNI の用量変化	
	患者自己報告の cGVHD 活動性評価による症状の変化	

CNI：calcineurin inhibitor（カルシニューリン阻害剤）、FFS：failure-free survival（治療成功生存期間）、TTNT：time to next treatment（次治療開始までの期間）、ORR：overall response rate（全奏効率）、OS：overall survival（全生存期間）

表 2.7.3-4 best ORR 及び DOR の定義

評価項目	定義
best ORR	治験薬投与期間中のいずれかの評価時点で、一度でも総合効果が CR 又は PR を示した被験者の割合を best ORR と定義した。また、評価は NIH Consensus Development Project が提唱した評価基準（2014）[5] に基づいて行った。
Primary DOR	初めて CR 又は PR と評価された時点を開始日とし、初めて総合効果判定の評価が悪化した時点（CR から PR、又は PR から LR となった評価時点）、死亡又は新たな全身治療開始のいずれか早い時点までの期間
Secondary DOR	初めて CR 又は PR と評価された時点を開始日とし、初めて総合効果判定の評価が悪化した時点（CR 又は PR から LR となった評価時点）、死亡又は新たな全身治療開始のいずれか早い時点までの期間
Tertiary DOR	初めて CR 又は PR と評価された時点を開始日とし、死亡又は新たな全身治療開始のいずれか早い時点までの期間
Quaternary DOR	Secondary DOR の定義の各エピソードの合計
Quinary DOR [a)]	初めて CR 又は PR と評価された時点を開始日とし、初めて総合効果判定又はいずれかの臓器の評価が悪化した時点（CR から PR、又は PR から LR となった評価時点）、死亡又は新たな全身治療開始のいずれか早い時点までの期間

LR：lack of response（無効）

a) ME3208-2 試験のみ Quinary DOR を算出した。

2.7.3.1.2 統計解析

2.7.3.1.2.1 解析対象集団及び解析方法

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

主要な解析対象集団として、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者である mITT 集団を用いた。また、mITT 集団で治験薬投与開始後に CR 又は PR を示した被験者をレスポンダー集団と定義した。主要評価項目の best ORR とその両側 95%信頼区間（confidence interval; CI）を Clopper-Pearson 法を用いて解析し、95% CI の下限値が閾値 25%を上回った場合、有効性を検証可能とした。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

解析対象集団として、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者である mITT 集団を用いた。また、mITT 集団で治験薬投与開始後に CR 又は PR を示した被験者をレスポンダー集団と定義した。主要評価項目の best ORR とその両側 95% CI を Clopper-Pearson 法を用いて解析し、95% CI の下限値が閾値 30%を上回った場合、有効性を検証可能とした。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

解析対象集団として、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者である mITT 集団を用いた。また、mITT 集団で治験薬投与開始後に CR 又は PR を示した被験者をレスポンダー集団と定義した。主要評価項目の best ORR とその両側 95% CI は、Clopper-Pearson 法を用いて解析した。

2.7.3.1.2.2 被験者数の設定

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
cGVHD 患者に対する有効性について、best ORR の両側 95% CI の下限値が閾値を上回った場合に有効と判断する。海外臨床試験の結果を参考に、期待する best ORR を 65%、閾値を 25%と設定した。有意水準片側 2.5%の条件下で、検出力 90%、脱落率を 10%と想定し、目標登録被験者数を 20 名とした。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
cGVHD 患者に対する有効性について、best ORR の両側 95% CI の下限値が閾値を上回った場合に有効と判断する。208 試験の結果を参考に、期待する best ORR を 55%、閾値を 30%と設定した。有意水準片側 2.25%の条件下で、検出力 90%、脱落率を 10%と想定し、目標登録被験者数を 1 群あたり 63 名とした。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
各ベルモスジル群 16 名の総被験者数により、発現頻度が 14%以上の有害事象が 1 名以上の被験者に発現する確率が 90%を超え、発現頻度が 10%以上の有害事象が 1 名以上の被験者に発現する確率が 80%を超える。また、被験者が ORR（PR + CR）を満たす割合を 25%と仮定すると、各投与群 16 名のうち 3 名以上の被験者が ORR を満たす確率は約 80%、2 名以上の被験者が ORR を満たす確率は約 90%である。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

ベルモスジルの有効性を評価した臨床試験の主要な結果の要約を以下に示した。
各試験の詳細な結果については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
登録された 21 名全例の被験者が主要解析対象集団である mITT 集団に採用された。
best ORR（95% CI）は 85.7%（63.7, 97.0）であり、事前に設定した閾値 25%を 95% CI の下限値が上回ったため、本試験の主要目的を達成した。全ての奏効は PR であった。
Primary/Secondary DOR の中央値は not applicable（NA）であり、Kaplan-Meier 推定値は、24 及び 48 週時点でそれぞれ 0.75 及び NA であった。
被験者自身が評価する Lee の cGVHD 症状尺度で少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善（ベースラインから 7 ポイント以上の減少）を示した被験者は 12 名/21 名（57.1%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は 10 名/21 名（47.6%）であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
200 mg QD 群及び 200 mg BID 群にいずれも 66 名が登録され、132 名全例の被験者が主要解析対象集団である mITT 集団に採用された。
best ORR（95% CI）は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 72.7%（60.4, 83.0）及び 77.3%（65.3, 86.7）であり、事前に設定した閾値 30%を 95% CI の下限値が上回ったため、本試験の主要目的を達成した。奏効が得られた被験者の内訳は、全体で CR が 7 名（5.3%）、PR が 92 名（69.7%）であった。

Primary/Secondary DOR の中央値は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 19.9 及び 20.9 週であった。Kaplan-Meier 推定値は、24 週時点ではそれぞれ 0.46 及び 0.49 であり、48 週時点では 0.31 及び 0.36 であった。

被験者自身が評価する Lee の cGVHD 症状尺度で少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善（ベースラインから 7 ポイント以上の減少）を示した被験者は、それぞれ 38 名/66 名（57.6%）及び 41 名/66 名（62.1%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は、それぞれ 28 名/66 名（42.4%）及び 24 名/66 名（36.4%）であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群にそれぞれ 17、16 及び 21 名が登録され、54 名全例が主要解析対象集団である mITT 集団に採用された。

best ORR（95% CI）は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 64.7%（38.3, 85.8）、68.8%（41.3, 89.0）及び 61.9%（38.4, 81.9）であった。全ての奏効は PR であった。

Primary/Secondary DOR の中央値は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 40.0、10.9 及び 19.9 週であった。Kaplan-Meier 推定値は、24 週時点ではそれぞれ 0.64、0.30 及び 0.45 であり、48 週時点では 0.42、0.20 及び 0.18 であった。

被験者自身が評価する Lee の cGVHD 症状尺度で少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善（ベースラインから 7 ポイント以上の減少）を示した被験者は、それぞれ 9 名/17 名（52.9%）、7 名/16 名（43.8%）及び 11 名/21 名（52.4%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は、それぞれ 5 名/17 名（29.4%）、5 名/16 名（31.3%）及び 9 名/21 名（42.9%）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者内訳

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での被験者内訳を表 2.7.3-5 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
登録された 21 名全例の被験者が主要解析対象集団である mITT 集団に採用された。
2 名/21 名（9.5%）の被験者がベルモスジルの投与を中止し、19 名/21 名（90.5%）の被験者が投与を継続している。投与中止した 2 名の理由は、治験対象疾患（cGVHD）の進行及び悪性腫瘍の進行又は再発であった（各 1 名/21 名（4.8%））。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
200 mg QD 群及び 200 mg BID 群にいずれも 66 名が登録され、132 名全例が主要解析対象集団である mITT 集団に採用された。
ベルモスジルの投与を中止した被験者は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 43 名/66 名（65.2%）及び 40 名/66 名（60.6%）であり、投与を継続している被験者はそれぞれ 23 名/66 名（34.8%）及び 26 名/66 名（39.4%）であった。いずれの群においても、投与中止で最も多かった理由は、治験対象疾患（cGVHD）の進行であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群にそれぞれ 17、16 及び 21 名が登録され、54 名全例が主要解析対象集団である mITT 集団に採用された。
ベルモスジルの投与を中止した被験者は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 15 名/17 名（88.2%）、15 名/16 名（93.8%）及び 19 名/21 名（90.5%）であり、投与を継続している被験者は、それぞれ 2 名/17 名（11.8%）、1 名/16 名（6.3%）及び 2 名/21 名（9.5%）であった。いずれの群においても、投与中止で最も多かった理由は、疾患の進行であった。

表 2.7.3-5 被験者内訳（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD n (%)	200 mg QD n (%)	200 mg BID n (%)	200 mg QD n (%)	200 mg BID n (%)	400 mg QD n (%)
mITT Population	21 (100.0)	66 (100.0)	66 (100.0)	17 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)
Treatment ongoing	19 (90.5)	23 (34.8)	26 (39.4)	2 (11.8)	1 (6.3)	2 (9.5)
Discontinued from treatment	2 (9.5)	43 (65.2)	40 (60.6)	15 (88.2)	15 (93.8)	19 (90.5)
AE that required permanent discontinuation of study drug	0	8 (12.1)	8 (12.1)	2 (11.8)	0	1 (4.8)
Investigator decision	0	7 (10.6)	4 (6.1)	2 (11.8)	0	1 (4.8)
Voluntary withdrawal by subject	0	6 (9.1)	7 (10.6)	2 (11.8)	3 (18.8)	3 (14.3)
Noncompliance to protocol	0	0	0	1 (5.9)	0	0
Non-compliance with study drug	0	1 (1.5)	2 (3.0)			
Subject death	0	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	2 (9.5)
Progression of underlying disease	1 (4.8)	5 (7.6)	0			
Progression of disease under study (cGVHD)	1 (4.8)	9 (13.6)	12 (18.2)			
Disease progression				5 (29.4)	11 (68.8)	7 (33.3)
Failure to meet continuation criteria	0	1 (1.5)	0			
Other	0	4 (6.1)	3 (4.5)	3 (17.6)	1 (6.3)	4 (19.0)
Missing	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (4.8)
Study ongoing	20 (95.2)	53 (80.3)	58 (87.9)	10 (58.8)	13 (81.3)	12 (57.1)
Discontinued from study	1 (4.8)	13 (19.7)	8 (12.1)	7 (41.2)	3 (18.8)	9 (42.9)
Subject lost to follow-up	0	2 (3.0)	0	2 (11.8)	1 (6.3)	2 (9.5)
Subject death	1 (4.8)	8 (12.1)	6 (9.1)	4 (23.5)	2 (12.5)	7 (33.3)
Withdrawal by subject	0	3 (4.5)	2 (3.0)			
Other [1]	0	0	0	1 (5.9)	0	0
Follow-up duration (months) [2]						
Median (min, max)	9.9 (4.3, 13.6)	13.4 (0.6, 21.9)	13.7 (0.9, 21.3)	41.3 (7.4, 44.2)	39.1 (1.0, 40.7)	30.1 (0.7, 35.3)

Source：ME3208-2：CSR 表 10.1-1 and 12.1-1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 14、TFL Table 1.1.1 and 4.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 10、TFL Table 1.1.1 and 1.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

1. The subject that fell into this category moved away and the site was notified.
2. The follow-up duration was defined as time from first dose to end of study.

AE：adverse event（有害事象）、CSR：Clinical Study Report（治験総括報告書）、TFL：tables, figures, and listings（統計解析帳票）

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-6 に示した。cGVHD の前治療数を除き、ME3208-2 試験の被験者背景は、213 及び 208 試験とおおむね類似していた。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

年齢の中央値は 50.0 歳であり、18 歳未満は 1 名（4.8%）、18 歳以上 65 歳未満は 15 名（71.4%）、65 歳以上は 5 名（23.8%）であった。なお、18 歳未満の 1 名は 1[redacted] 歳の小児であった。性別は、女性が 7 名（33.3%）、男性が 14 名（66.7%）であった。最終移植から初回診断までの期間の中央値は 8.0 ヶ月、cGVHD の罹病期間の中央値は 23.7 ヶ月であった。ステロイド依存性が 18 名（85.7%）、ステロイド抵抗性が 1 名（4.8%）であり、2 名（9.5%）がステロイド依存性及び抵抗性の両方に該当した。cGVHD の重症度は、中等症が 12 名（57.1%）、重症が 9 名（42.9%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は 2.0 であり、イブルチニブの使用歴がある被験者は 3 名（14.3%）であった。ルキソリチニブの使用歴がある被験者はいなかった。コルチコステロイドの投与量の中央値は 0.22 mg/kg/day であった。4 種類以上の臓器に病変を有していた被験者は 5 名（23.8%）であり、病変が多く見られた臓器は、口腔（18 名）、眼（15 名）及び皮膚（11 名）であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

200 mg QD 群及び 200 mg BID 群の年齢の中央値は、それぞれ 53.0 及び 57.0 歳であった。18 歳以上 65 歳未満は、それぞれ 49 名（74.2%）及び 46 名（69.7%）、65 歳以上は、17 名（25.8%）及び 20 名（30.3%）であった。18 歳未満の被験者は登録されなかった。性別は、それぞれ女性が 24 名（36.4%）及び 33 名（50.0%）、男性が 42 名（63.6%）及び 33 名（50.0%）であった。最終移植から初回診断までの期間の中央値は、それぞれ 6.9 及び 6.7 ヶ月であり、cGVHD の罹病期間の中央値は、25.2 及び 30.2 ヶ月であった。cGVHD の重症度は、それぞれ軽症が 2 名（3.0%）及び 0 名、中等症が 18 名（27.3%）及び 23 名（34.8%）、重症が 46 名（69.7%）及び 43 名（65.2%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は、それぞれ 3.0 及び 4.0 であり、イブルチニブの使用歴がある被験者は、22 名（33.3%）及び 23 名（34.8%）、ルキソリチニブの使用歴がある被験者は、20 名（30.3%）及び 18 名（27.3%）であった。コルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.19 及び 0.20 mg/kg/day であった。4 種類以上の臓器に病変を有していた被験者は、それぞれ 33 名（50.0%）及び 35 名（53.0%）であり、病変が多く見られた臓器は、皮膚（55 及び 55 名）、関節・筋膜（51 及び 49 名）、及び眼（48 及び 49 名）であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群の年齢の中央値は、それぞれ 50.0、55.0 及び 46.0 歳であった。18 歳以上 65 歳未満は、それぞれ 17 名（100.0%）、10 名（62.5%）及び 16 名（76.2%）、65 歳以上は、0 名、6 名（37.5%）及び 5 名（23.8%）であった。18 歳未満の被験者は対象外であった。性別は、それぞれ女性が 4 名（23.5%）、7 名（43.8%）及び 9 名（42.9%）、男性が 13 名（76.5%）、9 名（56.3%）及び 12 名（57.1%）であった。最終移植から初回診断までの期間の中央値は、それぞれ 9.8、7.3 及び 7.9 ヶ月であり、cGVHD の罹病期間の中央値は、26.4、18.0 及び 16.0 ヶ月であった。cGVHD の重症度は、それぞれ軽症が 0 名、0 名及び 1 名（4.8%）、中等症が 5 名（29.4%）、2 名（12.5%）及び 4 名（19.0%）、重症が 12 名（70.6%）、14 名（87.5%）及び 16 名（76.2%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は、それぞれ 3.0、1.5 及び 2.0 であった。コルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.22、0.19 及び 0.17 mg/kg/day であった。4 種類以上の臓器に病変を有していた被験者は、それぞれ 8 名（47.1%）、10 名（62.5%）及び 10 名（47.6%）であり、病変が多く見られた臓器は、眼（14、11 及び 17 名）、皮膚（13、12 及び 15 名）及び口腔（13、11 及び 11 名）であった。

表 2.7.3-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21
Age (years)						
Median (min, max)	50.0 (1[redacted], 73)	53.0 (21, 77)	57.0 (21, 77)	50.0 (20, 63)	55.0 (30, 75)	46.0 (25, 75)
< 18 - n (%)	1 (4.8)	0	0			
≥ 18, < 65 - n (%)	15 (71.4)	49 (74.2)	46 (69.7)	17 (100.0)	10 (62.5)	16 (76.2)
≥ 65 - n (%)	5 (23.8)	17 (25.8)	20 (30.3)	0	6 (37.5)	5 (23.8)
Sex - n (%)						
Female	7 (33.3)	24 (36.4)	33 (50.0)	4 (23.5)	7 (43.8)	9 (42.9)
Male	14 (66.7)	42 (63.6)	33 (50.0)	13 (76.5)	9 (56.3)	12 (57.1)
Weight (kg)						
Median (min, max)	55.6 (25.2, 71.0)	76.9 (38.6, 133.3)	77.4 (51.3, 119.8)	75.3 (50.2, 111.9)	86.2 (57.9, 142.8)	80.2 (53.8, 128.3)
BMI (kg/m^2)						
Median (min, max)	20.7 (13.1, 27.3)	26.1 (14.5, 37.7)	26.9 (18.0, 47.4)	24.4 (19.7, 36.7)	29.2 (20.6, 47.9)	26.7 (20.7, 42.4)
Number of prior lines of systemic cGVHD therapy [2]						
Median	2.0	3.0	4.0	3.0	1.5	2.0
Prior ibrutinib - n (%)	3 (14.3)	22 (33.3)	23 (34.8)			
Prior ruxolitinib - n (%)	0	20 (30.3)	18 (27.3)			
Number of organs involved at baseline						
Median (min, max)	2.0 (1, 7)	3.5 (0, 7)	4.0 (2, 7)	3.0 (2, 6)	4.0 (1, 7)	3.0 (2, 7)
≥ 4 - n (%)	5 (23.8)	33 (50.0)	35 (53.0)	8 (47.1)	10 (62.5)	10 (47.6)
Summary of organs involved at baseline - n (%)						
Skin	11 (52.4)	55 (83.3)	55 (83.3)	13 (76.5)	12 (75.0)	15 (71.4)
Eyes	15 (71.4)	48 (72.7)	49 (74.2)	14 (82.4)	11 (68.8)	17 (81.0)
Mouth	18 (85.7)	30 (45.5)	42 (63.6)	13 (76.5)	11 (68.8)	11 (52.4)
Esophagus	2 (9.5)	19 (28.8)	12 (18.2)	2 (11.8)	0	4 (19.0)
Upper GI	1 (4.8)	13 (19.7)	10 (15.2)	2 (11.8)	4 (25.0)	2 (9.5)
Lower GI	1 (4.8)	6 (9.1)	7 (10.6)	1 (5.9)	2 (12.5)	2 (9.5)
Liver	0	9 (13.6)	4 (6.1)	0	2 (12.5)	0
Lung	6 (28.6)	24 (36.4)	23 (34.8)	4 (23.5)	4 (25.0)	10 (47.6)
Joints and Fascia	5 (23.8)	51 (77.3)	49 (74.2)	11 (64.7)	11 (68.8)	12 (57.1)
Median baseline corticosteroid dose (mg/kg/day)	0.22	0.19	0.20	0.22	0.19	0.17
Subjects who took corticosteroids concomitantly at baseline - n (%)	21 (100.0)	65 (98.5)	66 (100.0)	17 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)
Prior aGVHD - n (%)						
Yes	18 (85.7)	42 (63.6)	51 (77.3)	13 (76.5)	9 (56.3)	13 (61.9)
No	3 (14.3)	23 (34.8)	15 (22.7)	4 (23.5)	7 (43.8)	8 (38.1)
Severity - n (%)						
Mild	0	2 (3.0)	0	0	0	1 (4.8)
Moderate	12 (57.1)	18 (27.3)	23 (34.8)	5 (29.4)	2 (12.5)	4 (19.0)
Severe [1]	9 (42.9)	46 (69.7)	43 (65.2)	12 (70.6)	14 (87.5)	16 (76.2)

表 2.7.3-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT 集団）（続き）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21
Steroid dependence of cGVHD - n (%)						
Steroid-dependent cGVHD	18 (85.7)					
Steroid-refractory cGVHD	1 (4.8)					
Both	2 (9.5)					
Time from most recent transplant to cGVHD diagnosis (months) [2]						
Median (min, max)	8.0 (2.6, 14.1)	6.9 (1.0, 29.5)	6.7 (1.8, 48.8)	9.8 (2.8, 48.3)	7.3 (1.9, 27.1)	7.9 (1.0, 28.1)
Time from cGVHD diagnosis to enrollment (months) [3]						
Median (min, max)	23.7 (3.7, 155.9)	25.2 (1.9, 162.4)	30.2 (3.7, 144.1)	26.4 (0, 130.7)	18.0 (1.0, 69.9)	16.0 (1.0, 161.9)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.2-1 and 11.2-2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 15、17、18、19、23、50 and 53、TFL Table 2.1.1、2.1.3、2.1.4、2.1.5、3.1.3.1、5.6.1.1 and 5.7.1、Listing 2.1.2 and 2.1.5.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table S1、11 and 13、TFL Table 2.1.1、2.1.3、2.1.4、2.1.5、3.1.1 and 5.6.1.1、Listing 2.1.2 and 2.1.5.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

1. “Severe” was defined as at least 1 organ with an NIH Activity Assessment score of 3 or lung score of ≥ 2 at baseline.
2. Time from most recent transplant to cGVHD diagnosis (months) = (date of cGVHD diagnosis - date of most recent transplant + 1)/365.25 × 12.
3. Time from cGVHD diagnosis to enrollment (months) = (date of informed consent - date of cGVHD diagnosis + 1)/365.25 × 12.

BMI：body mass index（体格指数）、GI：gastrointestinal（消化管）
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.3.3.1.3 治験薬の曝露

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での治験薬の曝露状況を表 2.7.3-7 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
投与期間の中央値は 9.2 ヶ月であった。また、全ての評価時点で、服薬率 80%以上の被験者は 90%を超えており、治験薬の服薬遵守は良好であった（表 2.7.6.12-5）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
投与期間の中央値は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 9.4 及び 11.8 ヶ月であった。また、全ての評価時点で、服薬率 80%以上の被験者は 80%を超えており、治験薬の服薬遵守は良好であった（表 2.7.6.14-5）。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
投与期間の中央値は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 8.5、7.5 及び 9.0 ヶ月であった。また、ほとんどの評価時点で、服薬率 80%以上の被験者は 80%を超えており、治験薬の服薬遵守は良好であった（表 2.7.6.13-5）。

表 2.7.3-7 治験薬の曝露状況（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21
Treatment duration (months)						
Median (min, max)	9.2 (3.5, 13.6)	9.4 (0.5, 21.9)	11.8 (0.4, 21.9)	8.5 (11.9, 44.7)	7.5 (0.8, 38.9)	9.0 (0.7, 35.4)
Treatment duration categories - n (%)						
0 to 6 months	2 (9.5)	27 (40.9)	24 (36.4)	6 (35.3)	7 (43.8)	7 (33.3)
6 to 12 months	18 (85.7)	13 (19.7)	10 (15.2)	3 (17.6)	4 (25.0)	4 (19.0)
12 to 18 months	1 (4.8)	23 (34.8)	29 (43.9)	2 (11.8)	2 (12.5)	4 (19.0)
18 to 24 months	0	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (17.6)	1 (6.3)	2 (9.5)
≥ 24 months	0	0	0	3 (17.6)	2 (12.5)	4 (19.0)

Source : ME3208-2 : CSR 表 12.1-1 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])、213 : CSR Table 77、TFL Table 4.1.1 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])、208 : CSR Table 50、TFL Table 4.1.1 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 best ORR

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での best ORR を表 2.7.3-8 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
best ORR（95% CI）は 85.7%（63.7, 97.0）であり、有効性を判断するために事前に設定した閾値 25%を 95% CI の下限値が上回ったため、本試験の主要目的を達成した。全ての奏効は PR であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
best ORR（95% CI）は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 72.7%（60.4, 83.0）及び 77.3%（65.3, 86.7）であり、有効性を判断するために事前に設定した閾値 30%を 95% CI の下限値が上回ったため、本試験の主要目的を達成した。奏効が得られた被験者の内訳は、それぞれ CR が 4 名（6.1%）及び 3 名（4.5%）、PR が 44 名（66.7%）及び 48 名（72.7%）であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
best ORR（95% CI）は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 64.7%（38.3, 85.8）、68.8%（41.3, 89.0）及び 61.9%（38.4, 81.9）であった。全ての奏効は PR であった。

表 2.7.3-8 best ORR（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21
Best ORR - n (%)	18 (85.7)	48 (72.7)	51 (77.3)	11 (64.7)	11 (68.8)	13 (61.9)
95% CI of ORR [1]	63.7, 97.0	60.4, 83.0	65.3, 86.7	38.3, 85.8	41.3, 89.0	38.4, 81.9
Response - n (%)						
CR	0	4 (6.1)	3 (4.5)	0	0	0
PR	18 (85.7)	44 (66.7)	48 (72.7)	11 (64.7)	11 (68.8)	13 (61.9)
LR						
LR-M	0	0	3 (4.5)	3 (17.6)	1 (6.3)	0
LR-U	3 (14.3)	14 (21.2)	8 (12.1)	2 (11.8)	3 (18.8)	4 (19.0)
LR-P	0	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (5.9)	0	1 (4.8)
No response assessment	0	3 (4.5)	2 (3.0)	0	1 (6.3)	3 (14.3)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-1 and 14.2-1(Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 25 and 27、TFL Table 5.1.1 and 5.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 20 and 21、TFL Table 5.1.1 and 5.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

1. 95% CI (2-sided) were calculated using the Clopper-Pearson exact method.

LR-M：lack of response - mixed（無効－改善と悪化の混合）、LR-P：lack of response - progression（無効－悪化）、LR-U：lack of response - unchanged（無効－不変）

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.3.3.2.2 DOR

ME3208-2、213 及び 208 試験のレスポンダー集団の各群での Primary/Secondary DOR を表 2.7.3-9 に、Quaternary DOR を表 2.7.3-10 に示した。また、Primary/Secondary DOR の Kaplan-Meier プロット（ME3208-2 試験）を図 2.7.3-1 に、Primary/Secondary DOR の Kaplan-Meier プロット（213 試験）を図 2.7.3-2 に、Primary/Secondary DOR の Kaplan-Meier プロット（208 試験）を図 2.7.3-3 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

(1) DOR

Primary/Secondary DOR の中央値は NA であり、Kaplan-Meier 推定値は、24 及び 48 週時点でそれぞれ 0.75 及び NA であった。Quaternary DOR の中央値は NA であり、Kaplan-Meier 推定値は、24 及び 48 週時点でいずれも 0.81 であった。

(2) 20 週以上奏効が持続した被験者の割合

Primary/Secondary DOR における奏効が持続した被験者の割合は、20 週以上が 72.2%（13 名/18 名）、24 週以上が 55.6%（10 名/18 名）であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

(1) DOR

Primary/Secondary DOR の中央値は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 19.9 及び 20.9 週であった。Kaplan-Meier 推定値は、24 週時点でそれぞれ 0.46 及び 0.49、48 週時点で 0.31 及び 0.36 であった。Quaternary DOR の中央値は、それぞれ 41.4 及び 74.3 週であった。Kaplan-Meier 推定値は、24 週時点でそれぞれ 0.65 及び 0.71、48 週時点で 0.44 及び 0.57 であった。

(2) 20 週以上奏効が持続した被験者の割合

Primary/Secondary DOR における奏効が持続した被験者の割合は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 20 週以上が 45.8%（22 名/48 名）及び 47.1%（24 名/51 名）、24 週以上が 43.8%（21 名/48 名）及び 43.1%（22 名/51 名）、48 週以上が 18.8%（9 名/48 名）及び 21.6%（11 名/51 名）であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

(1) DOR

Primary/Secondary DOR の中央値は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 40.0、10.9 及び 19.9 週であった。Kaplan-Meier 推定値は、24 週時点でそれぞれ 0.64、0.30 及び 0.45、48 週時点で 0.42、0.20 及び 0.18 であった。Quaternary DOR の中央値は、それぞれ NA、12.6 及び 38.1 週であった。Kaplan-Meier 推定値は、24 週時点でそれぞれ 0.73、0.30 及び 0.53、48 週時点で 0.62、0.20 及び 0.44 であった。

(2) 20 週以上奏効が持続した被験者の割合

Primary/Secondary DOR における奏効が持続した被験者の割合は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 20 週以上が 72.7%（8 名/11 名）、27.3%（3 名/11 名）及び 38.5%（5 名/13 名）、24 週以上が 54.5%（6 名/11 名）、27.3%（3 名/11 名）及び 38.5%（5

名/13 名）、48 週以上が 27.3%（3 名/11 名）、18.2%（2 名/11 名）及び 15.4%（2 名/13 名）であった。

表 2.7.3-9 Primary/Secondary DOR（レスポンダー集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 18	200 mg QD N = 48	200 mg BID N = 51	200 mg QD N = 11	200 mg BID N = 11	400 mg QD N = 13
DOR - n (%)						
Censored	13 (72.2)	15 (31.3)	20 (39.2)	4 (36.4)	1 (9.1)	1 (7.7)
Event: deterioration from best response (primary) or first documentation of LR (secondary)	5 (27.8)	29 (60.4)	27 (52.9)	5 (45.5)	8 (72.7)	9 (69.2)
Event: initiation of new systemic therapy for cGVHD	0	4 (8.3)	3 (5.9)	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (15.4)
Event: death	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (7.7)
Kaplan-Meier estimate (weeks)						
Median (95% CI)	NA (NA, NA)	19.9 (8.43, 41.43)	20.9 (12.14,74.29)	40.0 (8.14, NA)	10.9 (4.14, 35.14)	19.9 (4.14, 43.14)
Kaplan-Meier estimate of DOR (95% CI)						
12 weeks	0.94 (0.67, 0.99)	0.59 (0.44, 0.72)	0.66 (0.51, 0.77)	0.73 (0.37, 0.90)	0.50 (0.18, 0.75)	0.54 (0.25, 0.76)
20 weeks	0.83 (0.55, 0.94)	0.48 (0.34, 0.62)	0.52 (0.37, 0.64)	0.73 (0.37, 0.90)	0.30 (0.07. 0.58)	0.45 (0.18, 0.69)
24 weeks	0.75 (0.46, 0.90)	0.46 (0.32, 0.60)	0.49 (0.35, 0.62)	0.64 (0.30, 0.85)	0.30 (0.07, 0.58)	0.45 (0.18, 0.69)
32 weeks	0.75 (0.46, 0.90)	0.42 (0.27, 0.55)	0.39 (0.25, 0.53)	0.64 (0.30, 0.85)	0.30 (0.07, 0.58)	0.36 (0.12, 0.61)
36 weeks	0.75 (0.46, 0.90)	0.42 (0.27, 0.55)	0.36 (0.22, 0.50)	0.53 (0.21, 0.77)	0.20 (0.03, 0.47)	0.36 (0.12, 0.61)
48 weeks	NA	0.31 (0.18, 0.45)	0.36 (0.22, 0.50)	0.42 (0.14, 0.69)	0.20 (0.03, 0.47)	0.18 (0.03, 0.43)
Number of subjects who had sustained response - n (%)						
≥ 12 weeks	16 (88.9)	27 (56.3)	33 (64.7)	8 (72.7)	5 (45.5)	7 (53.8)
≥ 20 weeks	13 (72.2)	22 (45.8)	24 (47.1)	8 (72.7)	3 (27.3)	5 (38.5)
≥ 24 weeks	10 (55.6)	21 (43.8)	22 (43.1)	6 (54.5)	3 (27.3)	5 (38.5)
≥ 32 weeks	7 (38.9)	18 (37.5)	15 (29.4)	6 (54.5)	3 (27.3)	4 (30.8)
≥ 36 weeks	5 (27.8)	17 (35.4)	12 (23.5)	5 (45.5)	2 (18.2)	4 (30.8)
≥ 48 weeks	0	9 (18.8)	11 (21.6)	3 (27.3)	2 (18.2)	2 (15.4)
≥ 72 weeks	0	1 (2.1)	3 (5.9)	3 (27.3)	0	1 (7.7)
≥ 96 weeks	0	0	0	2 (18.2)	0	1 (7.7)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 28 and 29、TFL Table 5.2.1.1 and 5.2.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 22、TFL Table 5.2.1.1 and 5.2.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.3-10 Quaternary DOR（レスポンダー集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 18	200 mg QD N = 48	200 mg BID N = 51	200 mg QD N = 11	200 mg BID N = 11	400 mg QD N = 13
DOR - n (%)						
Censored	15 (83.3)	23 (47.9)	31 (60.8)	7 (63.6)	2 (18.2)	4 (30.8)
Event: documented LR	3 (16.7)	18 (37.5)	15 (29.4)	2 (18.2)	7 (63.6)	4 (30.8)
Event: initiation of new systemic therapy for cGVHD	0	7 (14.6)	3 (5.9)	2 (18.2)	2 (18.2)	4 (30.8)
Event: death	0	0	2 (3.9)	0	0	1 (7.7)
Kaplan-Meier estimate (weeks)						
Median (95% CI)	NA (NA, NA)	41.4 (22.14, NA)	74.3 (26.00, NA)	NA (8.57, NA)	12.6 (4.14, 35.14)	38.1 (5.00, NA)
Kaplan-Meier estimate of DOR (95% CI)						
12 weeks	0.94 (0.67, 0.99)	0.69 (0.54, 0.81)	0.84 (0.70, 0.92)	0.82 (0.45, 0.95)	0.60 (0.25, 0.83)	0.77 (0.44, 0.92)
20 weeks	0.89 (0.61, 0.97)	0.67 (0.52, 0.79)	0.71 (0.55, 0.81)	0.82 (0.45, 0.95)	0.30 (0.07. 0.58)	0.53 (0.23, 0.75)
24 weeks	0.81 (0.52, 0.94)	0.65 (0.49, 0.77)	0.71 (0.55, 0.81)	0.73 (0.37, 0.90)	0.30 (0.07, 0.58)	0.53 (0.23, 0.75)
32 weeks	0.81 (0.52, 0.94)	0.57 (0.41, 0.70)	0.61 (0.45, 0.74)	0.73 (0.37, 0.90)	0.30 (0.07, 0.58)	0.53 (0.23, 0.75)
36 weeks	0.81 (0.52, 0.94)	0.57 (0.41, 0.70)	0.61 (0.45, 0.74)	0.73 (0.37, 0.90)	0.20 (0.03, 0.47)	0.53 (0.23, 0.75)
48 weeks	0.81 (0.52, 0.94)	0.44 (0.28, 0.59)	0.57 (0.40, 0.71)	0.62 (0.28, 0.84)	0.20 (0.03, 0.47)	0.44 (0.17, 0.68)
Number of subjects who had sustained response - n (%)						
≥ 12 weeks	16 (88.9)	31 (64.6)	41 (80.4)	9 (81.8)	6 (54.5)	10 (76.9)
≥ 20 weeks	14 (77.8)	29 (60.4)	30 (58.8)	9 (81.8)	3 (27.3)	6 (46.2)
≥ 24 weeks	11 (61.1)	27 (56.3)	28 (54.9)	7 (63.6)	3 (27.3)	6 (46.2)
≥ 32 weeks	7 (38.9)	21 (43.8)	20 (39.2)	7 (63.6)	3 (27.3)	6 (46.2)
≥ 36 weeks	5 (27.8)	20 (41.7)	16 (31.4)	7 (63.6)	2 (18.2)	6 (46.2)
≥ 48 weeks	1 (5.6)	11 (22.9)	14 (27.5)	5 (45.5)	2 (18.2)	5 (38.5)
≥ 72 weeks	0	1 (2.1)	3 (5.9)	5 (45.5)	1 (9.1)	3 (23.1)
≥ 96 weeks	0	0	0	3 (27.3)	1 (9.1)	3 (23.1)

Source : ME3208-2 : CSR 表 11.4-3 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])、213 : TFL Table 5.2.1.4 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 24、TFL Table 5.2.1.4 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

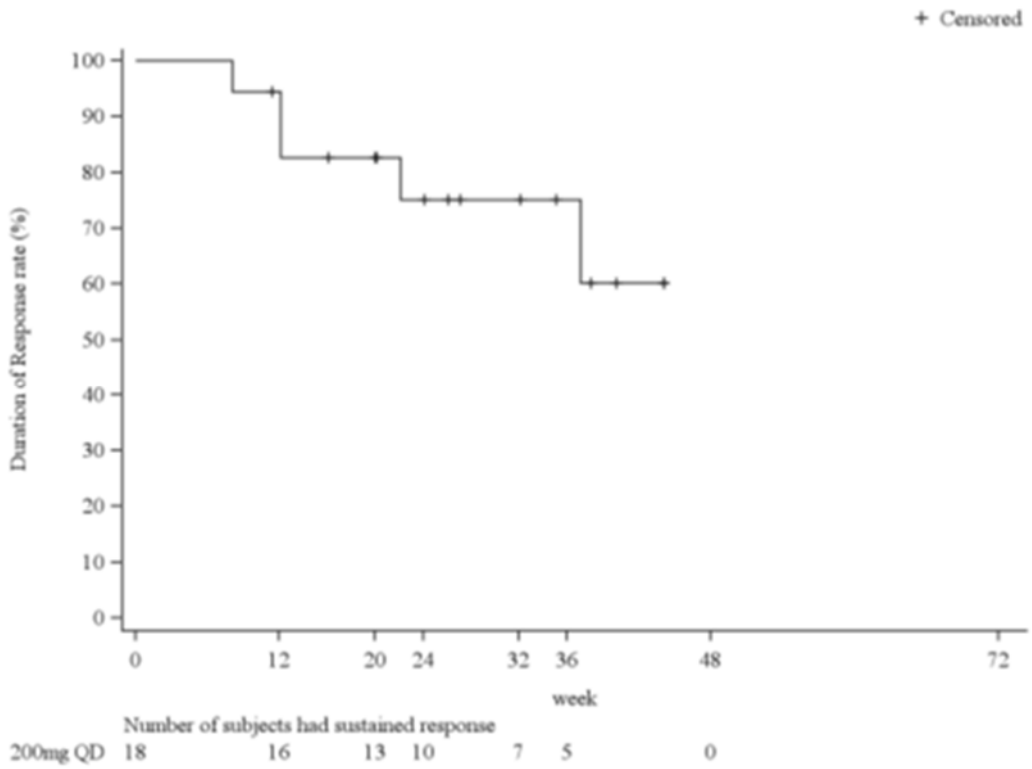


図 2.7.3-1 Primary/Secondary DOR の Kaplan-Meier プロット（ME3208-2 試験、レスポンダー集団）

Source：CSR 図 11.4-1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

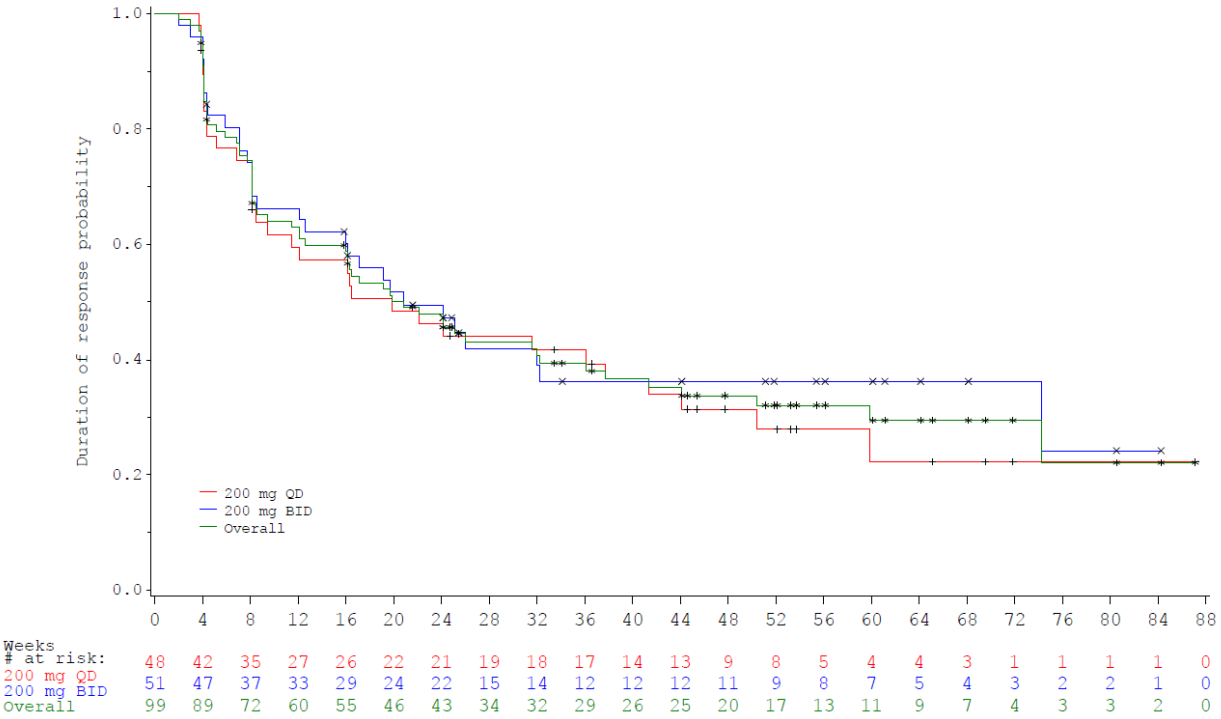


図 2.7.3-2 Primary/Secondary DOR の Kaplan-Meier プロット（213 試験、レスポンダー集団）

Source：TFL Figure 5.2.1.1.1 and 5.2.1.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

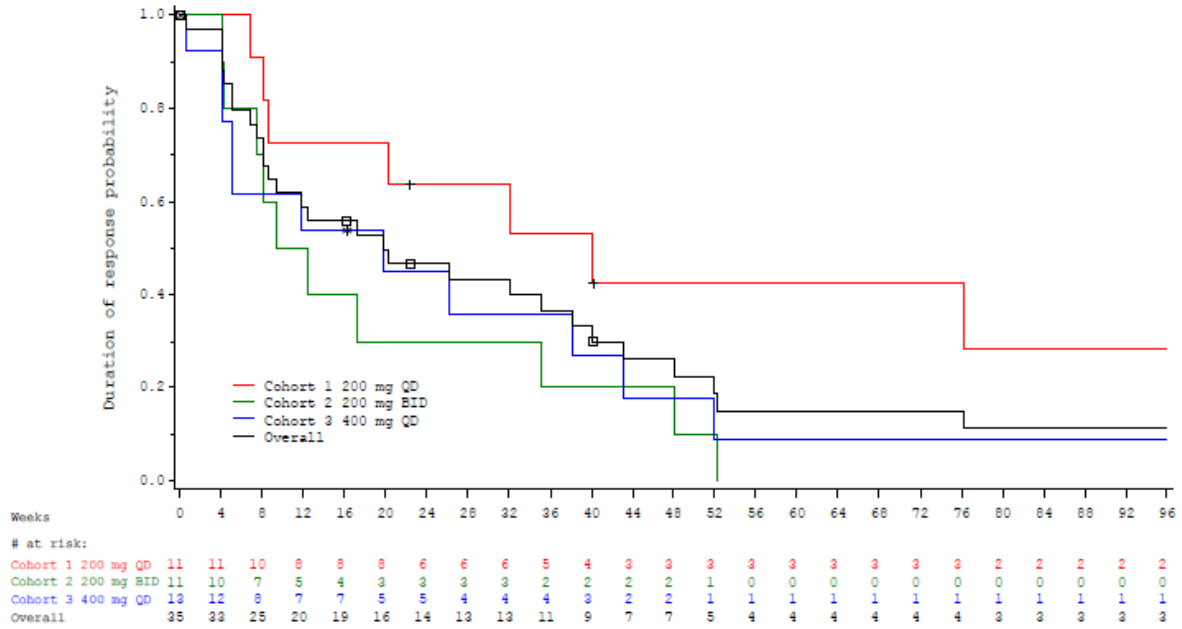


図 2.7.3-3 Primary/Secondary DOR の Kaplan-Meier プロット（208 試験、レスポンダー集団）

Source：TFL Figure 5.2.1.1.1 and 5.2.1.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

2.7.3.3.2.3 臓器別奏効率

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での臓器別奏効率を表 2.7.3-11 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
肺及び下部消化管を除く評価対象とした病変を有する臓器で奏効を示し、いずれの臓器でも CR を示した。なお、肝臓に病変を有する被験者は登録されなかった。臓器別奏効率は、関節・筋膜が 80.0%（4 名/5 名）、口腔が 66.7%（12 名/18 名）、皮膚が 54.5%（6 名/11 名）であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
全体では評価対象とした病変を有する全ての臓器で奏効が認められ、いずれの臓器でも CR を示した。また、評価者の主観による GVHD 重症度（global severity rating; GSR）でも CR 及び PR を示した被験者が認められた。臓器別奏効率は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ関節・筋膜が 72.5%（37 名/51 名）及び 67.3%（33 名/49 名）、上部消化管が 53.8%（7 名/13 名）及び 40.0%（4 名/10 名）、口腔が 50.0%（15 名/30 名）及び 57.1%（24 名/42 名）、食道が 47.4%（9 名/19 名）及び 41.7%（5 名/12 名）であった。
200 mg QD 群では、下部消化管に病変を有する被験者は 6 名であり、そのうち 3 名（50.0%）が奏効を示し、全て CR であった。200 mg BID 群では、下部消化管に病変を有する被験者は 7 名であり、そのうち 5 名（71.4%）が奏効を示し、CR が 4 名（57.1%）、PR が 1 名（14.3%）であった。
200 mg QD 群では、肺に病変を有する被験者は 24 名であり、そのうち 7 名（29.2%）が奏効を示し、CR が 4 名（16.7%）、PR が 3 名（12.5%）であった。200 mg BID 群では、肺に病変を有する被験者は 23 名であり、そのうち 5 名（21.7%）が奏効を示し、CR が 2 名（8.7%）、PR が 3 名（13.0%）であった。
200 mg QD 群では、肝臓に病変を有する被験者は 9 名であり、そのうち 3 名（33.3%）が奏効を示し、CR が 2 名（22.2%）、PR が 1 名（11.1%）であった。200 mg BID 群では、肝臓に病変を有する被験者は 4 名であり、そのうち 2 名（50.0%）が奏効を示し、全て CR であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
全体では評価対象とした病変を有する臓器で奏効を示し、肺を除くいずれの臓器でも CR を示した。臓器別奏効率は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ関節・筋膜が 54.5%（6 名/11 名）、45.5%（5 名/11 名）、及び 50.0%（6 名/12 名）、口腔が 53.8%（7 名/13 名）、45.5%（5 名/11 名）及び 45.5%（5 名/11 名）、眼が 35.7%（5 名/14 名）、36.4%（4 名/11 名）及び 23.5%（4 名/17 名）であった。

表 2.7.3-11 臓器別奏効率（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21 n (%)	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)
Skin - N*	11	55	55	13	12	15
CR	2 (18.2)	8 (14.5)	10 (18.2)	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (6.7)
PR	4 (36.4)	9 (16.4)	12 (21.8)	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (6.7)
Total (CR + PR)	6 (54.5)	17 (30.9)	22 (40.0)	3 (23.1)	3 (25.0)	2 (13.3)
Eyes - N*	15	48	49	14	11	17
CR	1 (6.7)	8 (16.7)	6 (12.2)	3 (21.4)	1 (9.1)	1 (5.9)
PR	2 (13.3)	8 (16.7)	19 (38.8)	2 (14.3)	3 (27.3)	3 (17.6)
Total (CR + PR)	3 (20.0)	16 (33.3)	25 (51.0)	5 (35.7)	4 (36.4)	4 (23.5)
Mouth - N*	18	30	42	13	11	11
CR	6 (33.3)	14 (46.7)	17 (40.5)	4 (30.8)	4 (36.4)	4 (36.4)
PR	6 (33.3)	1 (3.3)	7 (16.7)	3 (23.1)	1 (9.1)	1 (9.1)
Total (CR + PR)	12 (66.7)	15 (50.0)	24 (57.1)	7 (53.8)	5 (45.5)	5 (45.5)
Esophagus - N*	2	19	12	2	0	4
CR	1 (50.0)	9 (47.4)	5 (41.7)	1 (50.0)	0	2 (50.0)
PR	0	0	0	0	0	0
Total (CR + PR)	1 (50.0)	9 (47.4)	5 (41.7)	1 (50.0)	0	2 (50.0)
Upper GI - N*	1	13	10	2	4	2
CR	1 (100.0)	7 (53.8)	4 (40.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	1 (50.0)
PR	0	0	0	0	0	0
Total (CR + PR)	1 (100.0)	7 (53.8)	4 (40.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	1 (50.0)
Lower GI - N*	1	6	7	1	2	2
CR	0	3 (50.0)	4 (57.1)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
PR	0	0	1 (14.3)	0	0	0
Total (CR + PR)	0	3 (50.0)	5 (71.4)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
Liver - N*	0	9	4	0	2	0
CR	0	2 (22.2)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	0
PR	0	1 (11.1)	0	0	0	0
Total (CR + PR)	0	3 (33.3)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	0
Lungs - N*	6	24	23	4	4	10
CR	0	4 (16.7)	2 (8.7)	0	0	0
PR	0	3 (12.5)	3 (13.0)	0	0	3 (30.0)
Total (CR + PR)	0	7 (29.2)	5 (21.7)	0	0	3 (30.0)
Joints and Fascia - N*	5	51	49	11	11	12
CR	1 (20.0)	10 (19.6)	10 (20.4)	0	0	2 (16.7)
PR	3 (60.0)	27 (52.9)	23 (46.9)	6 (54.5)	5 (45.5)	4 (33.3)
Total (CR + PR)	4 (80.0)	37 (72.5)	33 (67.3)	6 (54.5)	5 (45.5)	6 (50.0)
GSR - N*	21	66	66	17	16	21
CR	0	5 (7.6)	3 (4.5)	0	0	0
PR	8 (38.1)	23 (34.8)	34 (51.5)	10 (58.8)	8 (50.0)	10 (47.6)
Total (CR + PR)	8 (38.1)	28 (42.4)	37 (56.1)	10 (58.8)	8 (50.0)	10 (47.6)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 33、TFL Table 5.5.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 26、TFL Table 5.4.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N* = number of subjects in the mITT population for global severity rating, and number of subjects with the specific organ involved at baseline for other organs.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N* × 100

2.7.3.3.2.4 各評価時点の ORR

ME3208-2 試験、213 試験及び 208 試験の各評価時点の ORR を表 2.7.3-12～表 2.7.3-17 に、200 mg QD 群における各評価時点の ORR を図 2.7.3-4 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
各被験者の投与開始 2 週時点の ORR は 19.0%（4 名/21 名）、8 週時点では 61.9%（13 名/21 名）、24 週時点では 75.0%（15 名/20 名）であり、その後も 65%以上を示した。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
各被験者の投与開始 8 週時点の ORR は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 60.0%（36 名/60 名）及び 57.9%（33 名/57 名）、24 週時点では、74.4%（29 名/39 名）及び 73.2%（30 名/41 名）、48 週時点では、65.2%（15 名/23 名）及び 76.9%（20 名/26 名）であり、その後も 72 週時点まで投与継続した被験者において 65%以上を示した。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
各被験者の投与開始 8 週時点の ORR は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 62.5%（10 名/16 名）、53.8%（7 名/13 名）及び 50.0%（8 名/16 名）、24 週時点では、81.8%（9 名/11 名）、44.4%（4 名/9 名）及び 50.0%（6 名/12 名）、48 週時点では、85.7%（6 名/7 名）、40.0%（2 名/5 名）及び 50.0%（4 名/8 名）、96 週時点では、100.0%（2 名/2 名）、50.0%（1 名/2 名）及び 75.0%（3 名/4 名）であった。

表 2.7.3-12 各評価時点の ORR（ME3208-2 試験、mITT 集団）

		200 mg QD N = 21					
Weeks	N*	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	LR-M n (%)	LR-U n (%)	LR-P n (%)
2 weeks	21	4 (19.0)	0	4 (19.0)	0	17 (81.0)	0
4 weeks	21	10 (47.6)	0	10 (47.6)	0	11 (52.4)	0
8 weeks	21	13 (61.9)	0	13 (61.9)	0	8 (38.1)	0
12 weeks	21	13 (61.9)	0	13 (61.9)	1 (4.8)	7 (33.3)	0
16 weeks	20	14 (70.0)	0	14 (70.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	0
24 weeks	20	15 (75.0)	0	15 (75.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	0
32 weeks	17	12 (70.6)	0	12 (70.6)	2 (11.8)	3 (17.6)	0
40 weeks	12	8 (66.7)	0	8 (66.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	0
48 weeks	5	4 (80.0)	0	4 (80.0)	1 (20.0)	0	0
EOT	2	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0

Source：CSR 表 11.4-6 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、N*：各 week の被験者数、n：該当被験者数、% = n/N* × 100
EOT：end of treatment（治験薬投与中止時）

表 2.7.3-13 各評価時点の ORR（200 mg QD）（213 試験、mITT 集団）

		200 mg QD N = 66					
Weeks	N*	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	LR-M n (%)	LR-U n (%)	LR-P n (%)
4 weeks	63	26 (41.3)	0	26 (41.3)	7 (11.1)	28 (44.4)	2 (3.2)
8 weeks	60	36 (60.0)	0	36 (60.0)	6 (10.0)	16 (26.7)	2 (3.3)
12 weeks	50	31 (62.0)	1 (2.0)	30 (60.0)	5 (10.0)	13 (26.0)	1 (2.0)
16 weeks	45	28 (62.2)	0	28 (62.2)	5 (11.1)	11 (24.4)	1 (2.2)
24 weeks	39	29 (74.4)	1 (2.6)	28 (71.8)	4 (10.3)	5 (12.8)	1 (2.6)
32 weeks	35	24 (68.6)	1 (2.9)	23 (65.7)	2 (5.7)	6 (17.1)	3 (8.6)
40 weeks	27	20 (74.1)	2 (7.4)	18 (66.7)	2 (7.4)	3 (11.1)	2 (7.4)
48 weeks	23	15 (65.2)	1 (4.3)	14 (60.9)	3 (13.0)	3 (13.0)	2 (8.7)
56 weeks	12	10 (83.3)	1 (8.3)	9 (75.0)	0	2 (16.7)	0
64 weeks	9	6 (66.7)	0	6 (66.7)	1 (11.1)	2 (22.2)	0
72 weeks	5	5 (100.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	0	0	0
EOT	28	8 (28.6)	1 (3.6)	7 (25.0)	8 (28.6)	5 (17.9)	7 (25.0)

Source：de601ctd273-213-t-1or-1vst_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、N*：各 week の被験者数、n：該当被験者数、% = n/N* × 100

表 2.7.3-14 各評価時点の ORR（200 mg BID）（213 試験、mITT 集団）

		200 mg BID N = 66					
Weeks	N*	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	LR-M n (%)	LR-U n (%)	LR-P n (%)
4 weeks	63	28 (44.4)	0	28 (44.4)	7 (11.1)	22 (34.9)	6 (9.5)
8 weeks	57	33 (57.9)	0	33 (57.9)	10 (17.5)	10 (17.5)	4 (7.0)
16 weeks	49	35 (71.4)	0	35 (71.4)	5 (10.2)	7 (14.3)	2 (4.1)
24 weeks	41	30 (73.2)	1 (2.4)	29 (70.7)	8 (19.5)	3 (7.3)	0
32 weeks	36	24 (66.7)	1 (2.8)	23 (63.9)	4 (11.1)	7 (19.4)	1 (2.8)
40 weeks	28	21 (75.0)	1 (3.6)	20 (71.4)	2 (7.1)	3 (10.7)	2 (7.1)
48 weeks	26	20 (76.9)	2 (7.7)	18 (69.2)	0	5 (19.2)	1 (3.8)
56 weeks	16	15 (93.8)	2 (12.5)	13 (81.3)	0	1 (6.3)	0
64 weeks	10	10 (100.0)	1 (10.0)	9 (90.0)	0	0	0
72 weeks	6	4 (66.7)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
EOT	27	13 (48.1)	1 (3.7)	12 (44.4)	6 (22.2)	3 (11.1)	5 (18.5)

Source：de601ctd273-213-t-1or-1vst_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、N*：各 week の被験者数、n：該当被験者数、% = n/N* × 100

表 2.7.3-15 各評価時点の ORR（200 mg QD）（208 試験、mITT 集団）

		200 mg QD N = 17					
Weeks	N*	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	LR-M n (%)	LR-U n (%)	LR-P n (%)
8 weeks	16	10 (62.5)	0	10 (62.5)	3 (18.8)	2 (12.5)	1 (6.3)
16 weeks	14	7 (50.0)	0	7 (50.0)	3 (21.4)	2 (14.3)	2 (14.3)
24 weeks	11	9 (81.8)	0	9 (81.8)	1 (9.1)	1 (9.1)	0
32 weeks	9	7 (77.8)	0	7 (77.8)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
40 weeks	8	5 (62.5)	0	5 (62.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0
48 weeks	7	6 (85.7)	0	6 (85.7)	1 (14.3)	0	0
56 weeks	7	5 (71.4)	0	5 (71.4)	2 (28.6)	0	0
64 weeks	6	4 (66.7)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0
72 weeks	6	5 (83.3)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0
96 weeks	2	2 (100.0)	0	2 (100.0)	0	0	0
EOT	9	4 (44.4)	0	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (33.3)

Source：de601ctd273-208-t-1or-1vst_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、N*：各 week の被験者数、n：該当被験者数、% = n/N* × 100

表 2.7.3-16 各評価時点の ORR（200 mg BID）（208 試験、mITT 集団）

		200 mg BID N = 16					
Weeks	N*	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	LR-M n (%)	LR-U n (%)	LR-P n (%)
8 weeks	13	7 (53.8)	0	7 (53.8)	4 (30.8)	2 (15.4)	0
16 weeks	12	6 (50.0)	0	6 (50.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	0
24 weeks	9	4 (44.4)	0	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (22.2)	0
32 weeks	7	3 (42.9)	0	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (14.3)	0
40 weeks	6	3 (50.0)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0
48 weeks	5	2 (40.0)	0	2 (40.0)	3 (60.0)	0	0
56 weeks	4	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0
64 weeks	3	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0
72 weeks	3	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0
96 weeks	2	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
EOT	12	3 (25.0)	0	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	4 (33.3)

Source：de601ctd273-208-t-1or-1vst_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、N*：各 week の被験者数、n：該当被験者数、% = n/N* × 100

表 2.7.3-17 各評価時点の ORR（400 mg QD）（208 試験、mITT 集団）

		400 mg QD N = 21					
Weeks	N*	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	LR-M n (%)	LR-U n (%)	LR-P n (%)
8 weeks	16	8 (50.0)	0	8 (50.0)	7 (43.8)	0	1 (6.3)
16 weeks	13	7 (53.8)	0	7 (53.8)	5 (38.5)	1 (7.7)	0
24 weeks	12	6 (50.0)	0	6 (50.0)	5 (41.7)	1 (8.3)	0
32 weeks	10	5 (50.0)	0	5 (50.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	0
40 weeks	9	5 (55.6)	0	5 (55.6)	3 (33.3)	1 (11.1)	0
48 weeks	8	4 (50.0)	0	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0
56 weeks	8	4 (50.0)	0	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0
64 weeks	6	5 (83.3)	0	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0
72 weeks	5	4 (80.0)	0	4 (80.0)	0	1 (20.0)	0
96 weeks	4	3 (75.0)	0	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0
EOT	10	3 (30.0)	0	3 (30.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	4 (40.0)

Source：de601ctd273-208-t-1or-1vst_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、N*：各 week の被験者数、n：該当被験者数、% = n/N* × 100

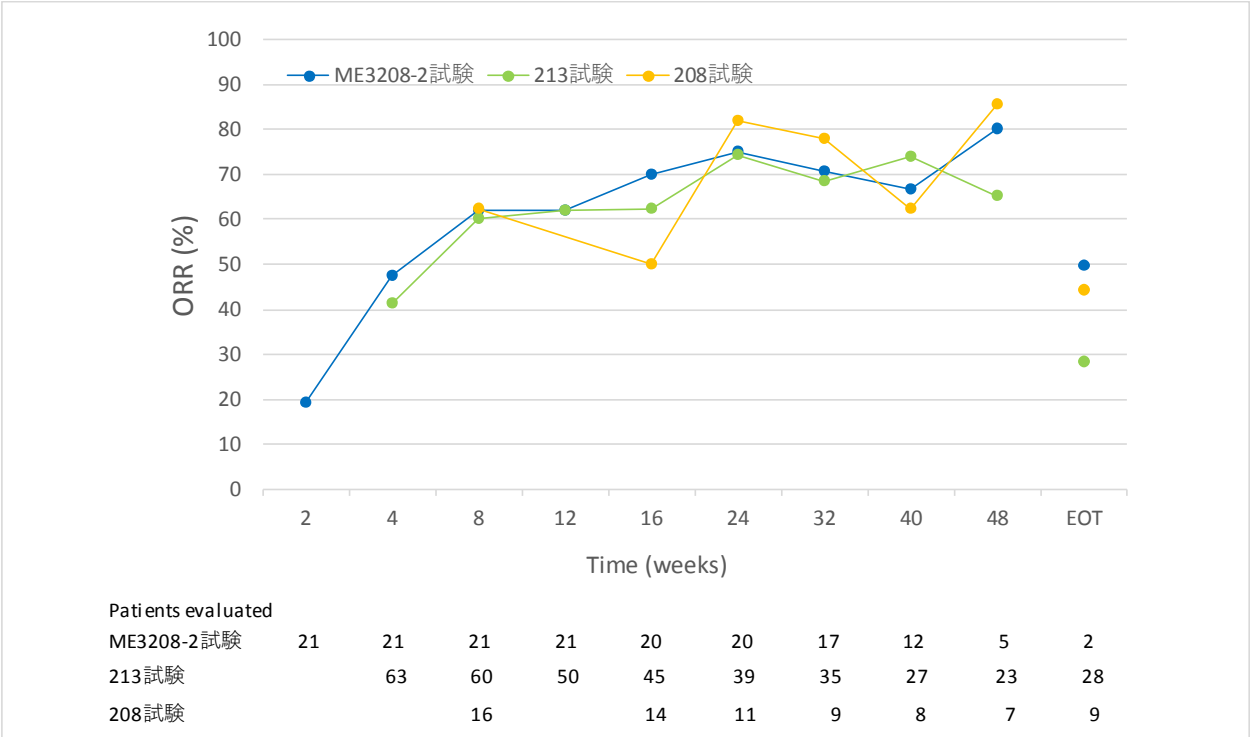


図 2.7.3-4 各評価時点の ORR（200 mg QD）（mITT 集団）

Source：
ME3208-2：CSR 表 11.4-6 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：de601ctd273-213-t-1or-1vst_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：de601ctd273-208-t-1or-1vst_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
a) ORR は CR + PR の割合を示した。

2.7.3.3.2.5 Lee の cGVHD 症状尺度

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での Lee の cGVHD 症状尺度（mITT 集団）を表 2.7.3-18 に、Lee の cGVHD 症状尺度（レスポンダー集団）を表 2.7.3-19 に、Lee の cGVHD 症状尺度（非レスポンダー集団）を表 2.7.3-20 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

被験者自身が評価する Lee の cGVHD 症状尺度で、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善（ベースラインから 7 ポイント以上の減少）を示した被験者は、12 名/21 名（57.1%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は、10 名/21 名（47.6%）であった。また、臨床的に意味のある改善を維持した期間の合計値の中央値は、22.2 週であった。

レスポンダー集団において、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した被験者は、11 名/18 名（61.1%）であった。

非レスポンダー集団において、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した被験者は、1 名/3 名（33.3%）であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

被験者自身が評価する Lee の cGVHD 症状尺度で、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善（ベースラインから 7 ポイント以上の減少）を示した被験者は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 38 名/66 名（57.6%）及び 41 名/66 名（62.1%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は、それぞれ 28 名/66 名（42.4%）及び 24 名/66 名（36.4%）であった。また、臨床的に意味のある改善を維持した期間の合計値の中央値は、それぞれ 18.3 及び 19.0 週であった。

レスポンダー集団において、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した被験者は、それぞれ 33 名/48 名（68.8%）及び 36 名/51 名（70.6%）であった。

非レスポンダー集団において、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した被験者は、それぞれ 5 名/18 名（27.8%）及び 5 名/15 名（33.3%）であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

被験者自身が評価する Lee の cGVHD 症状尺度で、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善（ベースラインから 7 ポイント以上の減少）を示した被験者は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 9 名/17 名（52.9%）、7 名/16 名（43.8%）及び 11 名/21 名（52.4%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は、5 名/17 名（29.4%）、5 名/16 名（31.3%）及び 9 名/21 名（42.9%）であった。また、臨床的に意味のある改善を維持した期間の合計値の中央値は、それぞれ 15.4、12.9 及び 12.3 週であった。

レスポンダー集団において、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した被験者は、8 名/11 名（72.7%）、3 名/11 名（27.3%）及び 9 名/13 名（69.2%）であった。

非レスポンダー集団において、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した被験者は、それぞれ 1 名/6 名（16.7%）、4 名/5 名（80.0%）及び 2 名/8 名（25.0%）であった。

表 2.7.3-18 Lee の cGVHD 症状尺度（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21 n (%)	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)
Subjects with baseline and at least 1 post-baseline value	21 (100.0)	61 (92.4)	61 (92.4)	17 (100.0)	12 (75.0)	18 (85.7)
Subjects with a 7-PtR from baseline	12 (57.1)	38 (57.6)	41 (62.1)	9 (52.9)	7 (43.8)	11 (52.4)
Subjects with a 7-PtR from baseline on 2 consecutive assessments	10 (47.6)	28 (42.4)	24 (36.4)	5 (29.4)	5 (31.3)	9 (42.9)
DO7-PtR (weeks)						
n	12	38	41	9	7	11
Median (min, max)	22.2 (4, 51)	18.3 (0, 74)	19.0 (0, 87)	15.4 (0, 136)	12.9 (8, 153)	12.3 (1, 137)
Number of subjects						
DO7-PtR ≥ 8 weeks	9 (42.9)	29 (43.9)	32 (48.5)	8 (47.1)	7 (43.8)	7 (33.3)
DO7-PtR ≥ 16 weeks	8 (38.1)	23 (34.8)	23 (34.8)	4 (23.5)	2 (12.5)	5 (23.8)
DO7-PtR ≥ 24 weeks	6 (28.6)	16 (24.2)	16 (24.2)	3 (17.6)	2 (12.5)	4 (19.0)
DO7-PtR ≥ 32 weeks	2 (9.5)	15 (22.7)	11 (16.7)	3 (17.6)	2 (12.5)	3 (14.3)
DO7-PtR ≥ 40 weeks	1 (4.8)	11 (16.7)	9 (13.6)	3 (17.6)	2 (12.5)	2 (9.5)
DO7-PtR ≥ 48 weeks	1 (4.8)	7 (10.6)	6 (9.1)	3 (17.6)	2 (12.5)	2 (9.5)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-7 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 44、TFL Table 5.4.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 30、TFL Table 5.12.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

7-PtR：≥ 7-point reduction.

DO7-PtR：Duration of a 7-PtR, was defined as time from documentation of the first ≥ 7-PtR to the first documentation of < 7-PtR. If there were multiple episodes, then DO7-PtR was measured as the sum of DO7-PtR from all episodes.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.3-19 Lee の cGVHD 症状尺度（レスポンダー集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 18 n (%)	200 mg QD N = 48 n (%)	200 mg BID N = 51 n (%)	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 11 n (%)	400 mg QD N = 13 n (%)
Subjects with baseline and at least 1 post-baseline value	18 (100.0)	47 (97.9)	47 (92.2)	11 (100.0)	8 (72.7)	13 (100.0)
Subjects with a 7-PtR from baseline	11 (61.1)	33 (68.8)	36 (70.6)	8 (72.7)	3 (27.3)	9 (69.2)
Subjects with a 7-PtR from baseline on 2 consecutive assessments	9 (50.0)	25 (52.1)	22 (43.1)	4 (36.4)	2 (18.2)	7 (53.8)
DO7-PtR (weeks)						
n	11	33	36	8	3	9
Median (min, max)	20.1 (4, 51)	23.7 (0, 74)	20.4 (0, 87)	16.1 (0, 136)	14.4 (13, 153)	18.7 (4, 137)
Number of subjects						
DO7-PtR ≥ 8 weeks	8 (44.4)	27 (56.3)	31 (60.8)	7 (63.6)	3 (27.3)	6 (46.2)
DO7-PtR ≥ 16 weeks	7 (38.9)	22 (45.8)	23 (45.1)	4 (36.4)	1 (9.1)	5 (38.5)
DO7-PtR ≥ 24 weeks	5 (27.8)	16 (33.3)	16 (31.4)	3 (27.3)	1 (9.1)	4 (30.8)
DO7-PtR ≥ 32 weeks	1 (5.6)	15 (31.3)	11 (21.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	3 (23.1)
DO7-PtR ≥ 40 weeks	1 (5.6)	11 (22.9)	9 (17.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	2 (15.4)
DO7-PtR ≥ 48 weeks	1 (5.6)	7 (14.6)	6 (11.8)	3 (27.3)	1 (9.1)	2 (15.4)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-8 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 45、TFL Table 5.4.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 31、TFL Table 5.12.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.3-20 Lee の cGVHD 症状尺度（非レスポンダー集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg QD N = 18 n (%)	200 mg BID N = 15 n (%)	200 mg QD N = 6 n (%)	200 mg BID N = 5 n (%)	400 mg QD N = 8 n (%)
Subjects with baseline and at least 1 post-baseline value	3 (100.0)	14 (77.8)	14 (93.3)	6 (100.0)	4 (80.0)	5 (62.5)
Subjects with a 7-PtR from baseline	1 (33.3)	5 (27.8)	5 (33.3)	1 (16.7)	4 (80.0)	2 (25.0)
Subjects with a 7-PtR from baseline on 2 consecutive assessments	1 (33.3)	3 (16.7)	2 (13.3)	1 (16.7)	3 (60.0)	2 (25.0)
DO7-PtR (weeks)						
n	1	5	5	1	4	2
Median (min, max)	38.1 (38, 38)	4.9 (0, 16)	4.1 (3, 9)	15.4 (15, 15)	9.4 (8, 67)	6.9 (1, 12)
Number of subjects						
DO7-PtR ≥ 8 weeks	1 (33.3)	2 (11.1)	1 (6.7)	1 (16.7)	4 (80.0)	1 (12.5)
DO7-PtR ≥ 16 weeks	1 (33.3)	1 (5.6)	0	0	1 (20.0)	0
DO7-PtR ≥ 24 weeks	1 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	0
DO7-PtR ≥ 32 weeks	1 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	0
DO7-PtR ≥ 40 weeks	0	0	0	0	1 (20.0)	0
DO7-PtR ≥ 48 weeks	0	0	0	0	1 (20.0)	0

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-9 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 46、TFL Table 5.4.1.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 32、TFL Table 5.12.1.13(Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.3.3.2.6 コルチコステロイドの用量変化

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群でのコルチコステロイドの用量変化を表 2.7.3-21 に示した。また、ME3208-2、213 及び 208 試験のコルチコステロイド用量の経時的推移を図 2.7.3-5～図 2.7.3-10 に、ME3208-2、213 及び 208 試験のベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団におけるコルチコステロイド用量の経時的推移を図 2.7.3-11～図 2.7.3-16 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ベースライン時から一度でもコルチコステロイドを減量した被験者は、12 名/21 名（57.1%）であり、その用量の最大変化率の中央値は、-23.3%であった。コルチコステロイドの投与が中止に至った被験者はいなかった。投与開始 24（Visit 9）及び 48 週後（Visit 15）のコルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.19 及び 0.16 mg/kg/day であった。また、ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団における、ベースラインの投与量の中央値は、0.36 mg/kg/day であるのに対し、投与開始 24（Visit 9）及び 48 週後（Visit 15）の中央値は、それぞれ 0.29 及び 0.23 mg/kg/day であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

ベースライン時から一度でもコルチコステロイドを減量した被験者は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 39 名/66 名（59.1%）及び 45 名/66 名（68.2%）であり、その用量の最大変化率の中央値は、-33.3 及び-50.0%であった。コルチコステロイドの投与を中止した被験者は、それぞれ 12 名/66 名（18.2%）及び 15 名/66 名（22.7%）であった。コルチコステロイドの投与量の中央値は、投与開始 24 週後でそれぞれ 0.11 及び 0.13 mg/kg/day であり、48 週後でいずれも 0.07 mg/kg/day であった。また、ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団における、ベースラインの投与量の中央値は、それぞれ 0.27 及び 0.39 mg/kg/day であるのに対し、投与開始 24 週後で 0.18 及び 0.16 mg/kg/day、48 週後で 0.08 及び 0.12 mg/kg/day であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

ベースライン時から一度でもコルチコステロイドを減量した被験者は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 13 名/17 名（76.5%）、9 名/16 名（56.3%）及び 13 名/21 名（61.9%）であり、その用量の最大変化率の中央値は、-62.5、-50.0 及び-50.0%であった。コルチコステロイドの投与を中止した被験者は、それぞれ 4 名/17 名（23.5%）、2 名/16 名（12.5%）及び 3 名/21 名（14.3%）であった。コルチコステロイドの投与量の中央値は、投与開始 24 週後でそれぞれ 0.13、0.09 及び 0.12 mg/kg/day であり、48 週後で 0.03、0.05 及び 0.10 mg/kg/day であった。また、ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団における、ベースラインの投与量の中央値は、それぞれ 0.28、0.36 及び 0.46 mg/kg/day であるのに対し、投与開始 24 週後で 0.13、0.22 及び 0.17 mg/kg/day、48 週後で 0.04、0.09 及び 0.16 mg/kg/day であった。

表 2.7.3-21 コルチコステロイドの用量変化（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD	200 mg QD	200 mg BID	200 mg QD	200 mg BID	400 mg QD
mITT Population						
N	21	66	66	17	16	21
Baseline dose (mg/kg/day)						
n	21	65	66	17	16	21
Median (min, max)	0.22 (0.04, 0.46)	0.19 (0.03, 0.95)	0.20 (0.03, 1.07)	0.22 (0.07, 0.41)	0.19 (0.03, 0.71)	0.17 (0.08, 0.92)
Subjects who reduced dose - n (%)	12 (57.1)	39 (59.1)	45 (68.2)	13 (76.5)	9 (56.3)	13 (61.9)
Subjects who discontinued corticosteroid usage - n (%)	0	12 (18.2)	15 (22.7)	4 (23.5)	2 (12.5)	3 (14.3)
Change from baseline to greatest reduction (mg/kg/day)						
n	21	63	65	17	15	19
Median (min, max)	-0.04 (-0.39, 0.00)	-0.05 (-0.84, 0.04)	-0.08 (-0.63, 0.02)	-0.09 (-0.34, 0.00)	-0.05 (-0.49, 0.02)	-0.05 (-0.74, 0.00)
Percent change from baseline to greatest reduction (%)						
n	21	63	65	17	15	19
Median (min, max)	-23.3 (-84.8, 0)	-33.3 (-100.0, 18.8)	-50.0 (-100.0, 33.3)	-62.5 (-100.0, 0)	-50.0 (-100.0, 75.0)	-50.0 (-100.0, 0)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-10 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 50、TFL Table 5.6.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 36、TFL Table 5.6.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、n (%) = n/N × 100

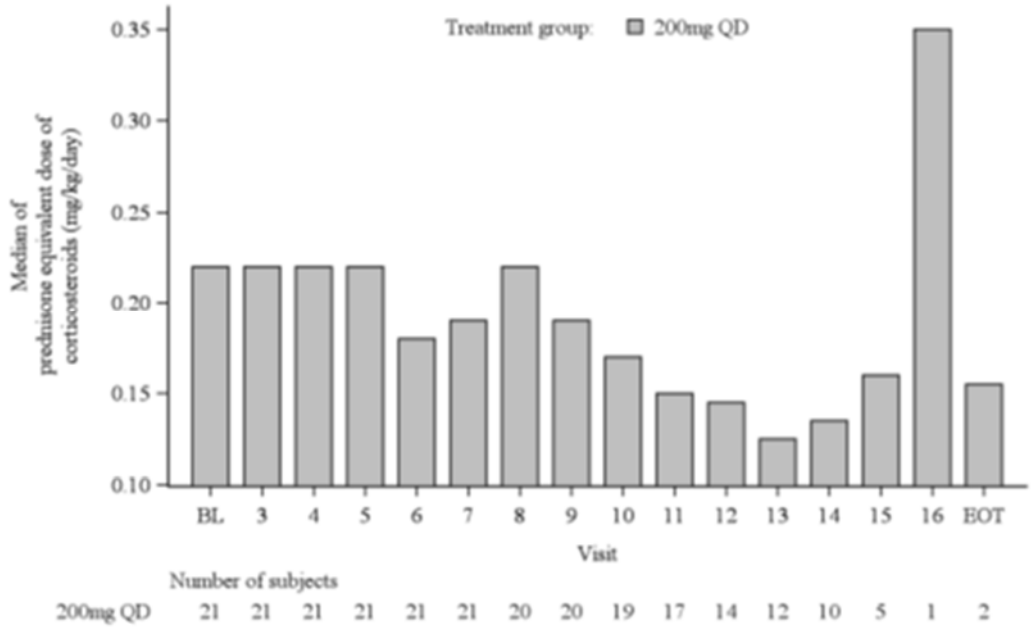


図 2.7.3-5 コルチコステロイド用量の経時的推移（ME3208-2 試験、mITT 集団）

Source：CSR 図 11.4-3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

本試験の来院は、Visit 1（スクリーニング時）、Visit 2（ベースライン時）、Visit 3～Visit 15（投与開始 2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44 及び 48 週後）、Visit 16 以降 12 週ごととした。

BL：baseline（ベースライン）

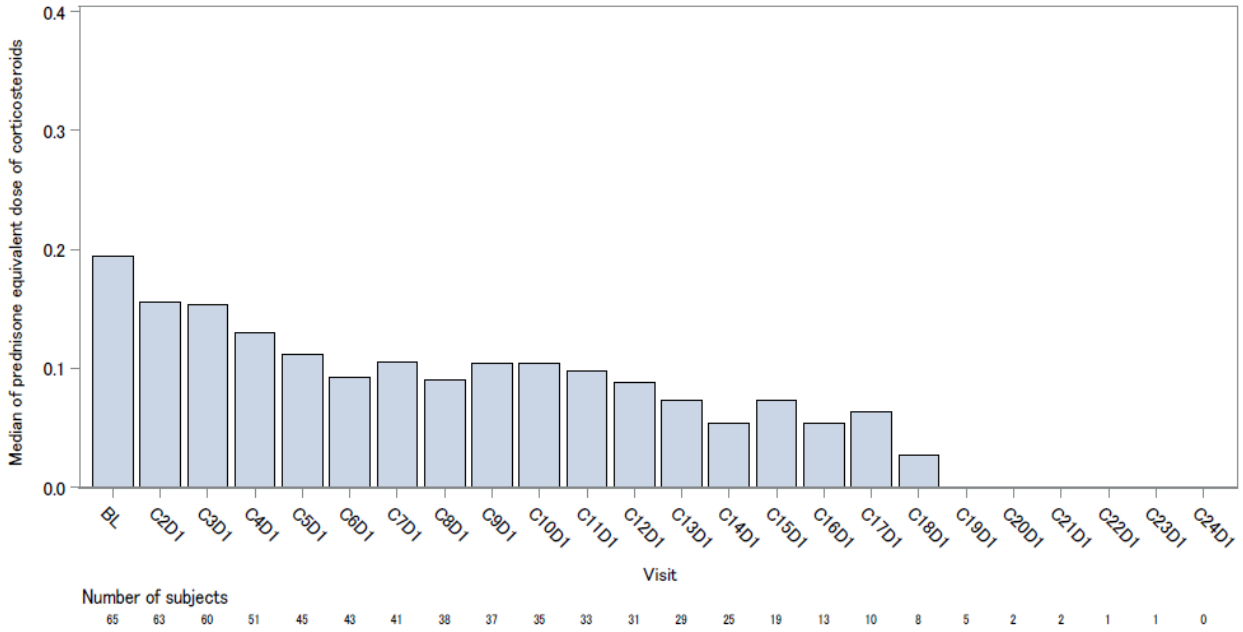


図 2.7.3-6 コルチコステロイド用量の経時的推移（200 mg QD）（213 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-213-f5621-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
CXDY：cycle X day Y（サイクル X 第 Y 日）

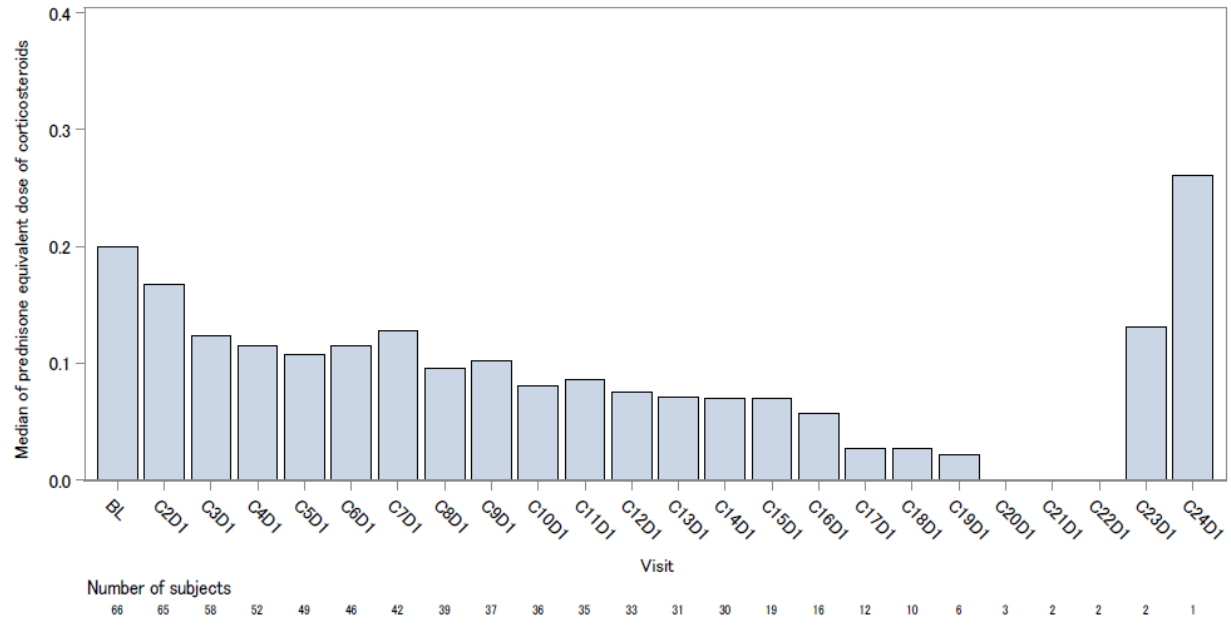


図 2.7.3-7 コルチコステロイド用量の経時的推移（200 mg BID）（213 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-213-f5621-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

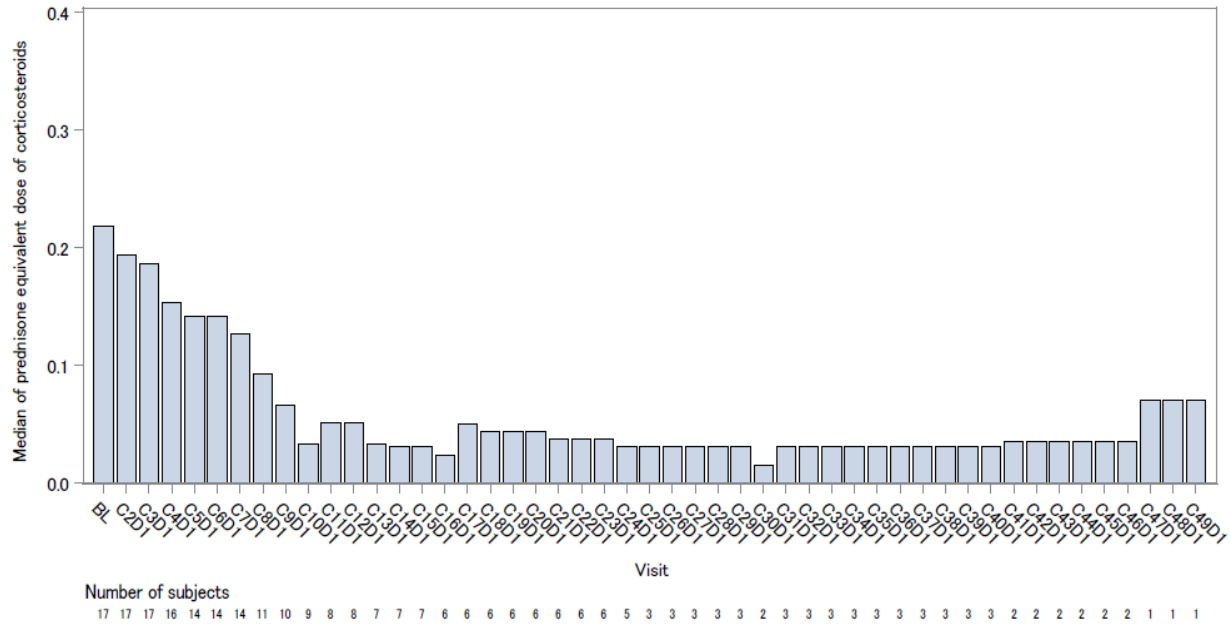


図 2.7.3-8 コルチコステロイド用量の経時的推移（200 mg QD）（208 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-208-fxxxx-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

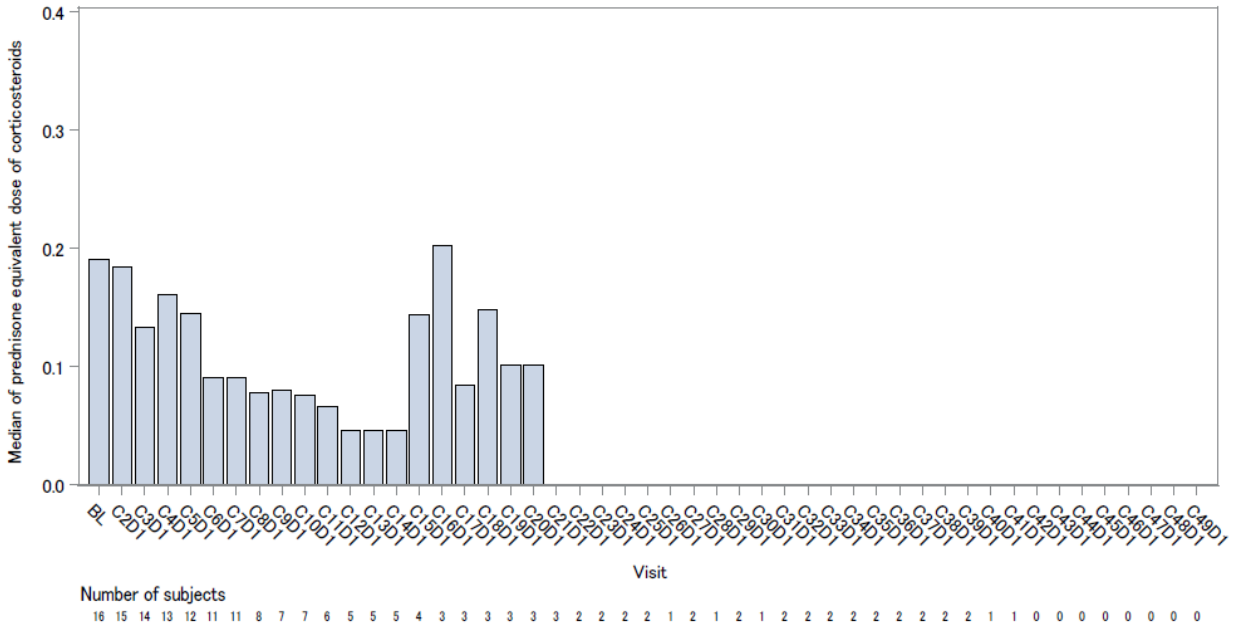


図 2.7.3-9 コルチコステロイド用量の経時的推移（200 mg BID）（208 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-208-fxxxx-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

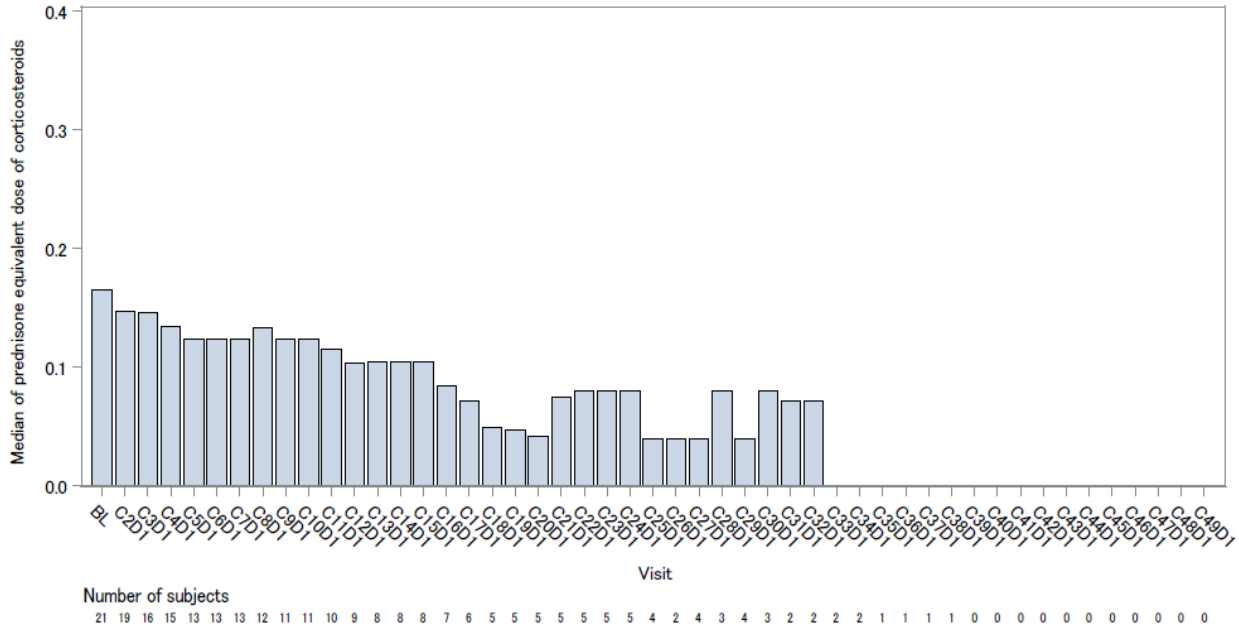


図 2.7.3-10 コルチコステロイド用量の経時的推移（400 mg QD）（208 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-208-fxxxx-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

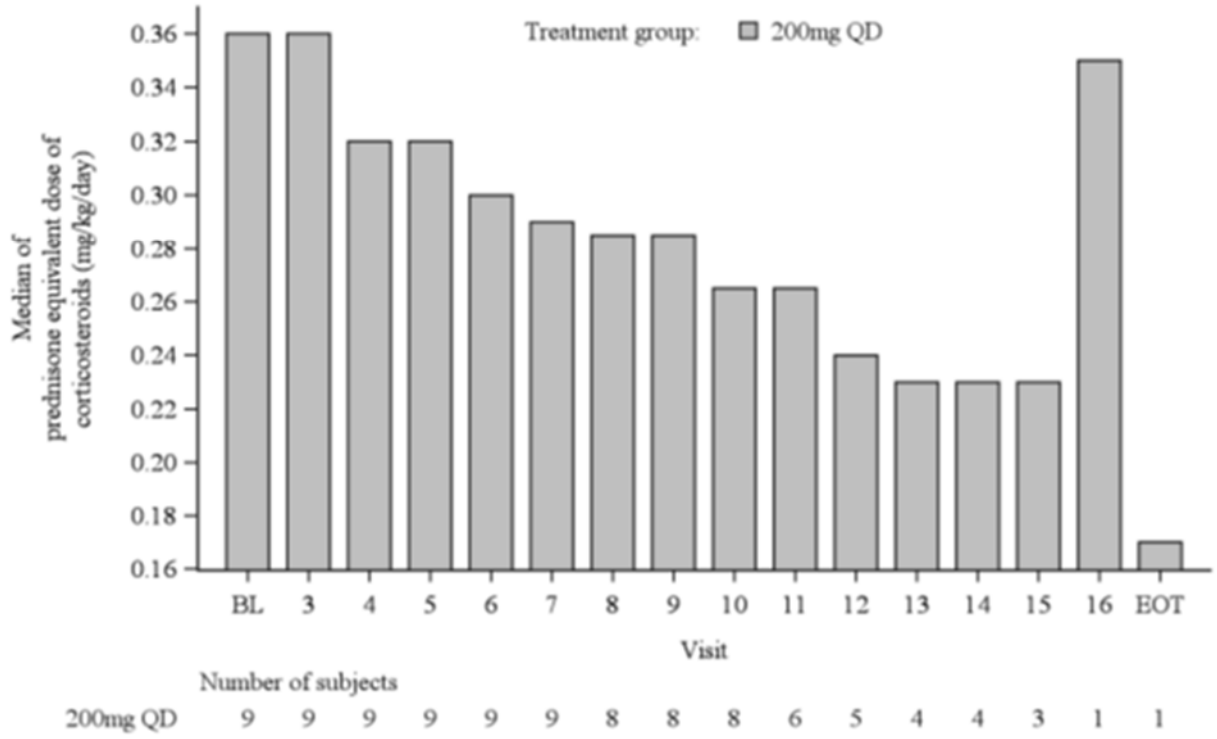


図 2.7.3-11 ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団におけるコルチコステロイド用量の経時的推移（ME3208-2 試験、mITT 集団）

Source：CSR 図 14.2-26 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

本試験の来院は、Visit 1（スクリーニング時）、Visit 2（ベースライン時）、Visit 3～Visit 15（投与開始 2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44 及び 48 週後）、Visit 16 以降 12 週ごととした。

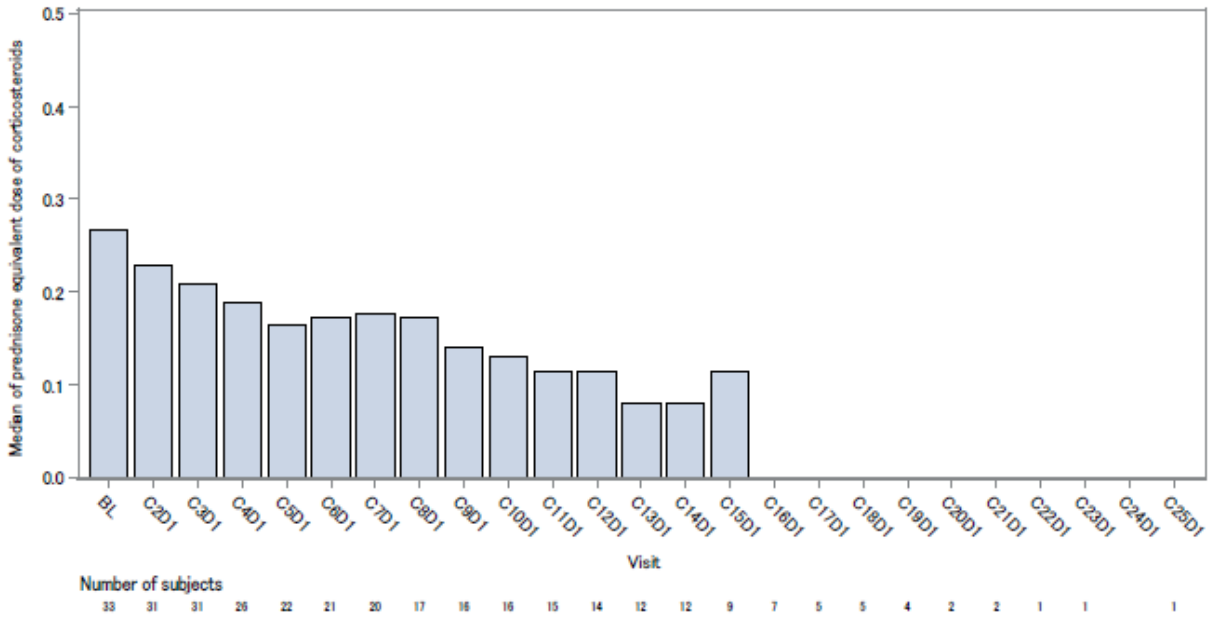


図 2.7.3-12 ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団におけるコルチコステロイド用量の経時的推移（200 mg QD）（213 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-213-f5624-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

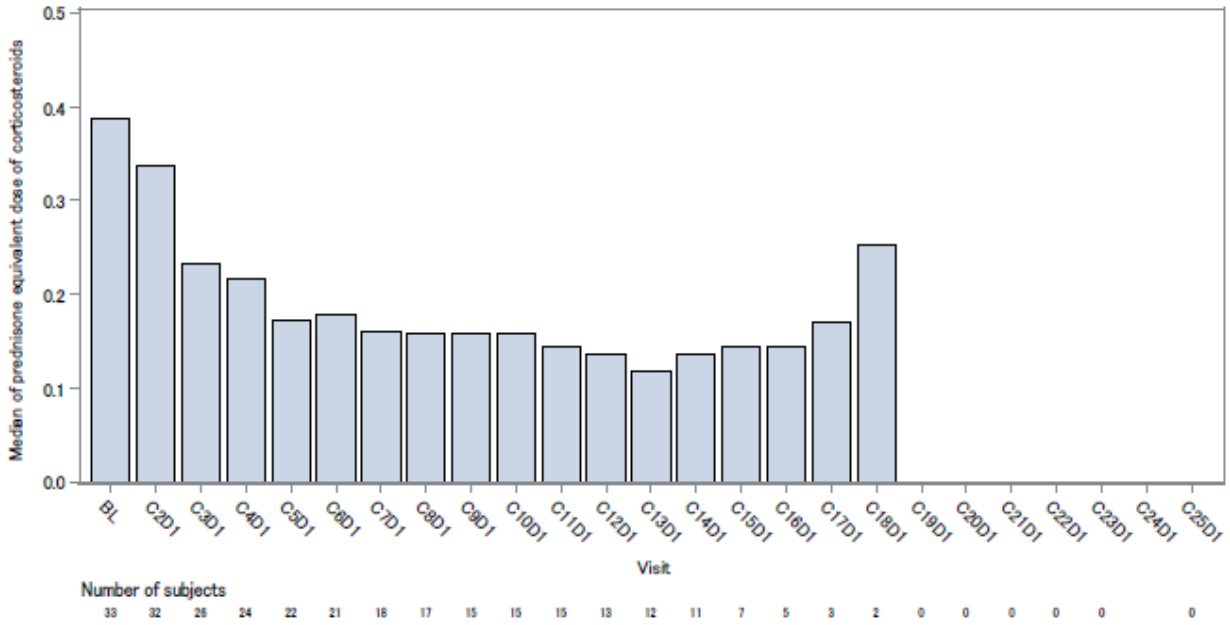


図 2.7.3-13 ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団におけるコルチコステロイド用量の経時的推移（200 mg BID）（213 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-213-f5624-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

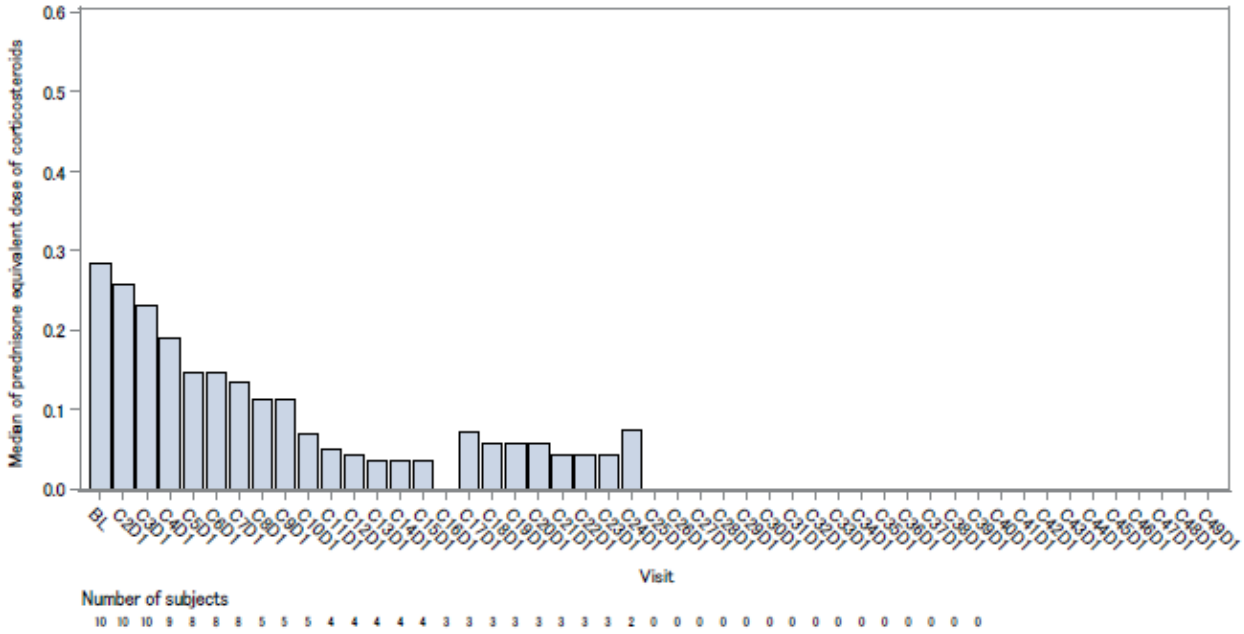


図 2.7.3-14 ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団におけるコルチコステロイド用量の経時的推移（200 mg QD）（208 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-208-fxxx4-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

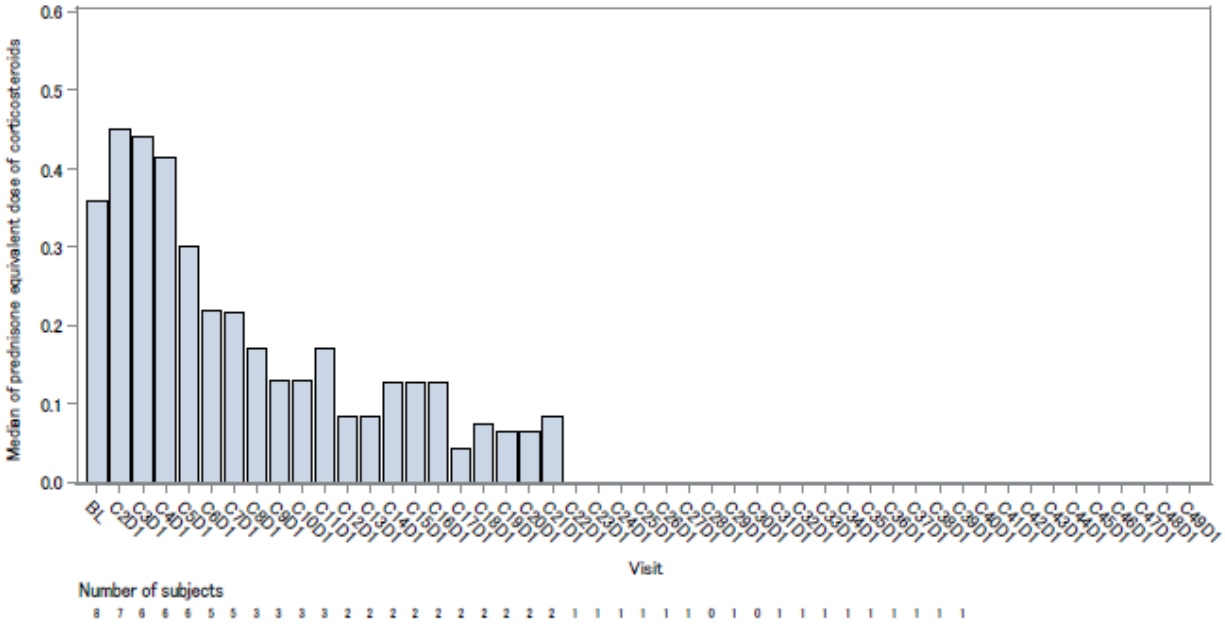


図 2.7.3-15 ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団におけるコルチコステロイド用量の経時的推移（200 mg BID）（208 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-208-fxxx4-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

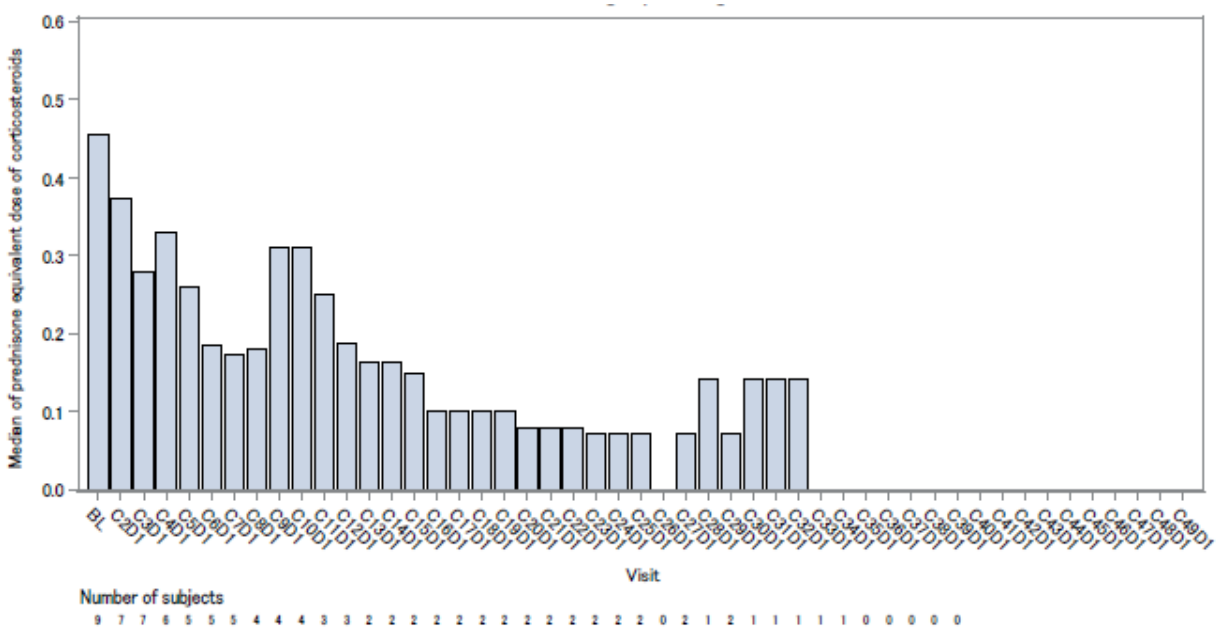


図 2.7.3-16 ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団におけるコルチコステロイド用量の経時的推移（400 mg QD）（208 試験、mITT 集団）

Source：de601ctd273-208-fxxx4-1val_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

2.7.3.3.2.7 TTR

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での TTR を表 2.7.3-22 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
TTR の中央値は、4.1 週であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
TTR の中央値は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 4.4 及び 4.8 週であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
TTR の中央値は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 8.1、8.1 及び 8.0 週であった。

表 2.7.3-22 TTR（レスポンダー集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 18	200 mg QD N = 48	200 mg BID N = 51	200 mg QD N = 11	200 mg BID N = 11	400 mg QD N = 13
TTR (weeks)						
Median (min, max)	4.1 (2.1, 24.1)	4.4 (3.7, 40.6)	4.8 (3.7, 65.6)	8.1 (7.9, 26.1)	8.1 (4.1, 40.0)	8.0 (3.1, 67.0)
Cumulative response rate - n (%)						
15 days	4 (22.2)					
4 weeks	5 (27.8)	5 (10.4)	7 (13.7)	0	0	1 (7.7)
6 weeks	10 (55.6)	26 (54.2)	28 (54.9)	0	1 (9.1)	4 (30.8)
8 weeks	11 (61.1)	30 (62.5)	33 (64.7)	2 (18.2)	3 (27.3)	7 (53.8)
10 weeks	13 (72.2)	40 (83.3)	41 (80.4)	10 (90.9)	8 (72.7)	9 (69.2)
12 weeks	13 (72.2)	41 (85.4)	43 (84.3)	10 (90.9)	8 (72.7)	9 (69.2)
14 weeks	14 (77.8)	42 (87.5)	44 (86.3)	10 (90.9)	8 (72.7)	10 (76.9)
16 weeks	14 (77.8)	43 (89.6)	45 (88.2)	10 (90.9)	9 (81.8)	10 (76.9)
24 weeks	17 (94.4)	45 (93.8)	45 (88.2)	10 (90.9)	10 (90.9)	11 (84.6)
32 weeks	18 (100.0)	47 (97.9)	48 (94.1)	11 (100.0)	10 (90.9)	11 (84.6)
40 weeks	18 (100.0)	47 (97.9)	49 (96.1)	11 (100.0)	11 (100.0)	12 (92.3)
≥ 48 weeks	18 (100.0)	48 (100.0)	51 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	13 (100.0)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-11 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 32、TFL Table 5.3.1 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])、208 : CSR Table 25、TFL Table 5.3.1 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.3.3.2.8 FFS

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での FFS を表 2.7.3-23 に示した。また、ME3208-2、213 及び 208 試験の FFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-17～図 2.7.3-19 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

FFS の中央値は NA であり、Kaplan-Meier 推定値は、6 及び 12 ヶ月時点でそれぞれ 0.95 及び 0.87 であった。FFS イベントの理由は、cGVHD に対する新たな全身治療の開始（1 名）及び悪性腫瘍の進行又は再発（1 名）であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

FFS の中央値は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 16.6 ヶ月及び NA であった。FFS イベントで最も多かった理由は、いずれの群においても cGVHD に対する新たな全身治療の開始であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

FFS の中央値は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 15.2、9.8 及び 10.5 ヶ月であった。FFS イベントで最も多かった理由は、いずれの群においても cGVHD に対する新たな全身治療の開始であった。

表 2.7.3-23 FFS（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21
FFS - n (%)						
Censored	19 (90.5)	37 (56.1)	37 (56.1)	7 (41.2)	4 (25.0)	5 (23.8)
Failure event: initiation of new systemic therapy for cGVHD	1 (4.8)	22 (33.3)	24 (36.4)	7 (41.2)	12 (75.0)	10 (47.6)
Failure event: relapse of the underlying disease	1 (4.8)	4 (6.1)	0	3 (17.6)	0	4 (19.0)
Failure event: death	0	3 (4.5)	5 (7.6)	0	0	2 (9.5)
Kaplan-Meier estimate (months)						
Median (95% CI)	NA (NA, NA)	16.6 (10.51, NA)	NA (9.92, NA)	15.2 (6.41, NA)	9.8 (4.01, 19.02)	10.5 (2.66, 26.71)
Kaplan-Meier estimate of FFS (95% CI)						
6 months	0.95 (0.71, 0.99)	0.74 (0.61, 0.83)	0.79 (0.67, 0.87)	0.82 (0.55, 0.94)	0.80 (0.50, 0.93)	0.67 (0.43, 0.83)
12 months	0.87 (0.54, 0.97)	0.56 (0.43, 0.68)	0.59 (0.46, 0.69)	0.53 (0.28, 0.73)	0.40 (0.16, 0.63)	0.48 (0.26, 0.67)
18 months	NA (NA, NA)	0.44 (0.25, 0.62)	0.52 (0.38, 0.65)	0.46 (0.22, 0.68)	0.33 (0.12, 0.56)	0.33 (0.15, 0.53)
24 months	NA (NA, NA)	0.44 (0.25, 0.62)	0.52 (0.38, 0.65)	0.40 (0.17, 0.62)	0.27 (0.08, 0.50)	0.33 (0.15, 0.53)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-12 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 47、TFL Table 5.8.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 33、TFL Table 5.8.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

In FFS analysis, only 1 event per subject was included (the earliest event).

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

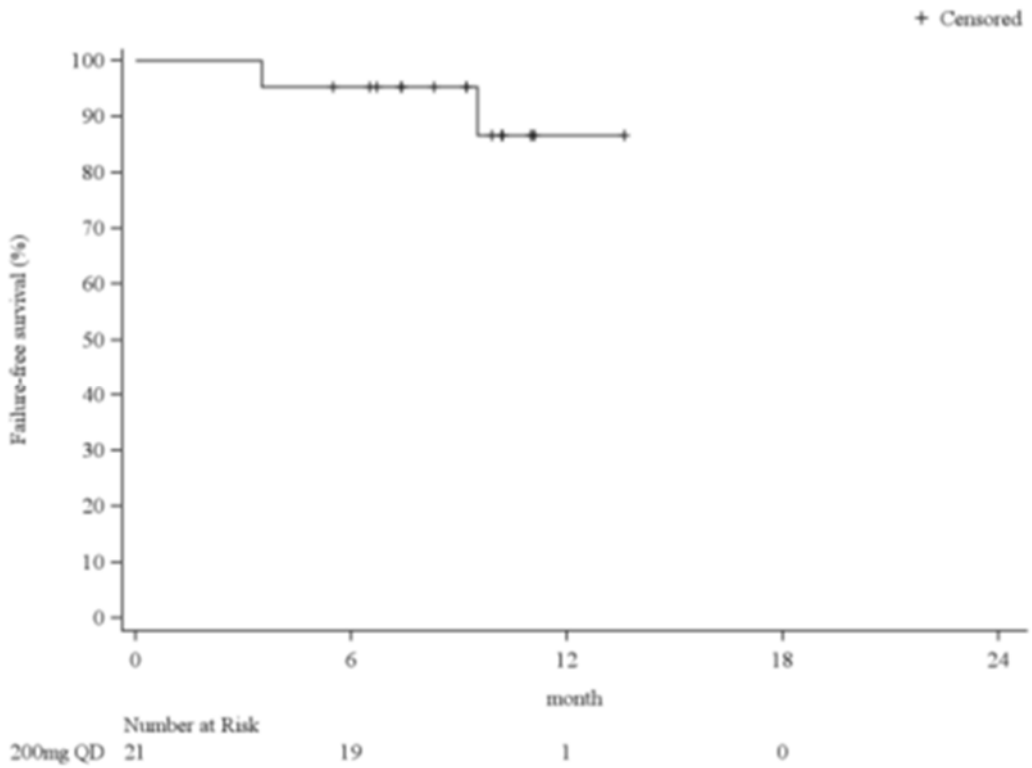


図 2.7.3-17 FFS の Kaplan-Meier プロット（ME3208-2 試験、mITT 集団）

Source：CSR 図 11.4-5 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

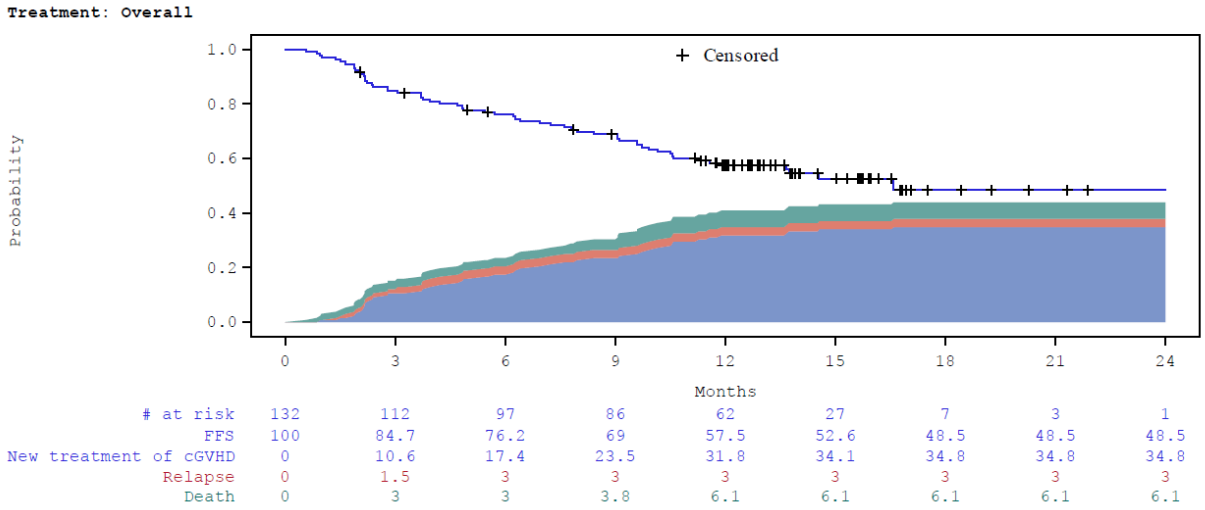


図 2.7.3-18 FFS の Kaplan-Meier プロット（213 試験、mITT 集団）

Source：TFL Figure 5.8.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

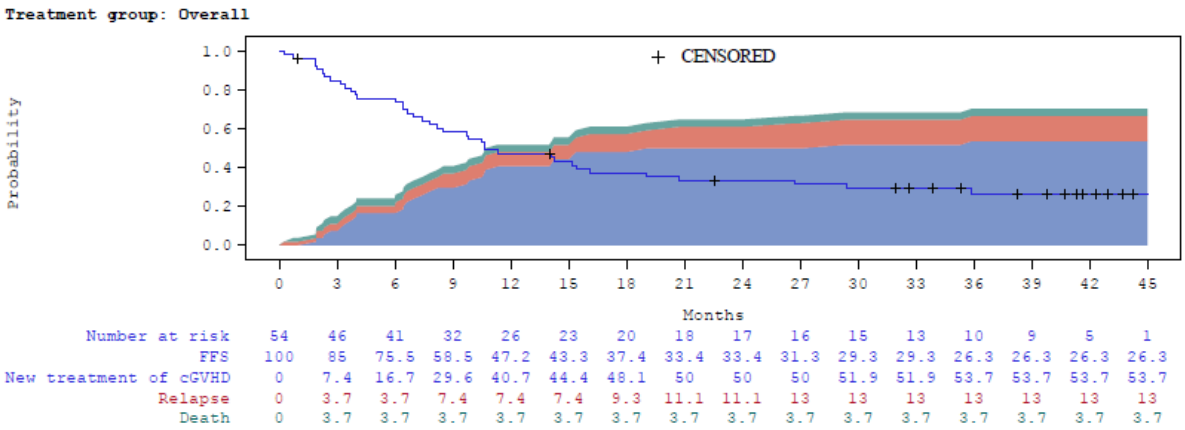


図 2.7.3-19 FFS の Kaplan-Meier プロット（208 試験、mITT 集団）

Source：TFL Figure 5.8.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

2.7.3.3.2.9 OS

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での OS を表 2.7.3-24 に示した。また、ME3208-2、213 及び 208 試験の OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-20～図 2.7.3-22 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

死亡した被験者は 1 名/21 名（4.8%）であり、OS の中央値は NA であった。Kaplan-Meier 推定値は、6 及び 12 ヶ月時点でいずれも 0.95 であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

死亡した被験者は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 8 名/66 名（12.1%）及び 6 名/66 名(9.1%)であり、OS の中央値はいずれも NA であった。Kaplan-Meier 推定値は、12 ヶ月時点でそれぞれ 0.89 及び 0.91、24 ヶ月時点で 0.87 及び 0.91 であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

死亡した被験者は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 4 名/17 名（23.5%）、2 名/16 名（12.5%）及び 7 名/21 名（33.3%）であり、OS の中央値はいずれも NA であった。Kaplan-Meier 推定値は、12 ヶ月時点でそれぞれ 0.94、0.94 及び 0.86、24 ヶ月時点で 0.88、0.94 及び 0.71 であった。

表 2.7.3-24 OS（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21 n (%)	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)
OS - n (%)						
Censored	20 (95.2)	58 (87.9)	60 (90.9)	13 (76.5)	14 (87.5)	14 (66.7)
Event: death	1 (4.8)	8 (12.1)	6 (9.1)	4 (23.5)	2 (12.5)	7 (33.3)
Kaplan-Meier estimate (months)						
Median (95% CI)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (39.46, NA)	NA (NA, NA)	NA (23.29, NA)
Kaplan-Meier estimate of OS (95% CI)						
6 months	0.95 (0.71, 0.99)	0.94 (0.85, 0.98)	0.97 (0.88, 0.99)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	0.86 (0.62, 0.95)
12 months	0.95 (0.71, 0.99)	0.89 (0.78, 0.95)	0.91 (0.80, 0.96)	0.94 (0.65, 0.99)	0.94 (0.63, 0.99)	0.86 (0.62, 0.95)
18 months	NA (NA, NA)	0.87 (0.75, 0.93)	0.91 (0.80, 0.96)	0.94 (0.65, 0.99)	0.94 (0.63, 0.99)	0.81 (0.56, 0.92)
24 months	NA (NA, NA)	0.87 (0.75, 0.93)	0.91 (0.80, 0.96)	0.88 (0.59, 0.97)	0.94 (0.63, 0.99)	0.71 (0.46, 0.86)

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-13 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 49、TFL Table 5.9.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 35、TFL Table 5.9.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

OS was defined as the time from first dose of belumosudil to the date of death due to any cause.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

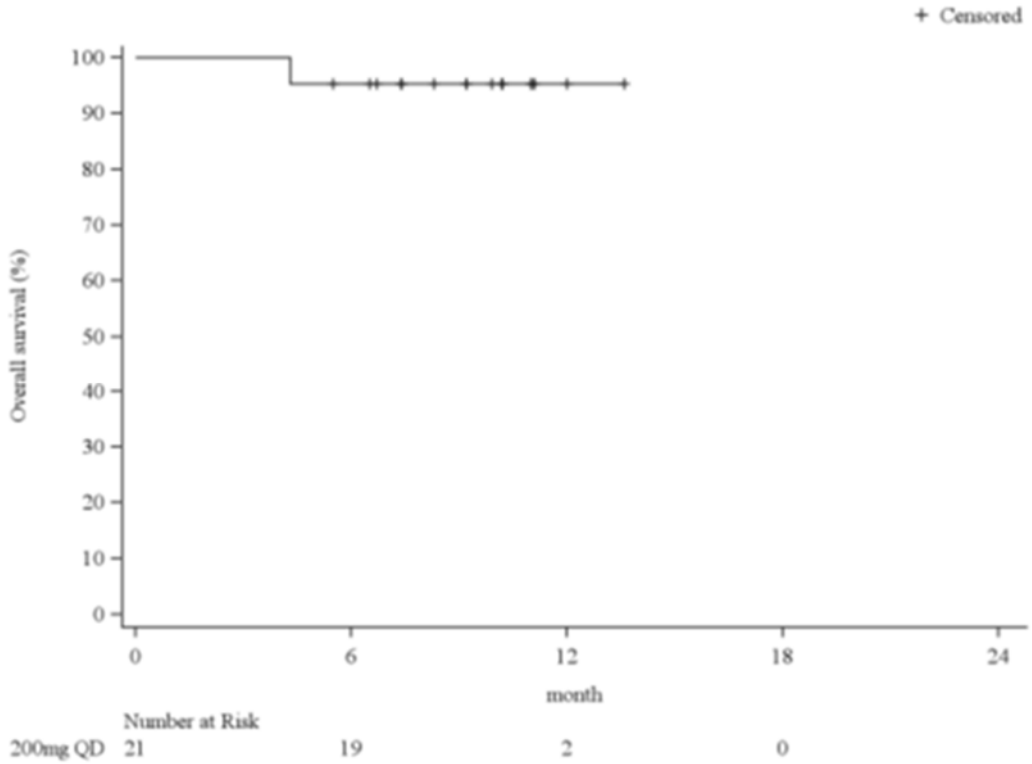


図 2.7.3-20 OS の Kaplan-Meier プロット（ME3208-2 試験、mITT 集団）

Source：CSR 図 11.4-6 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

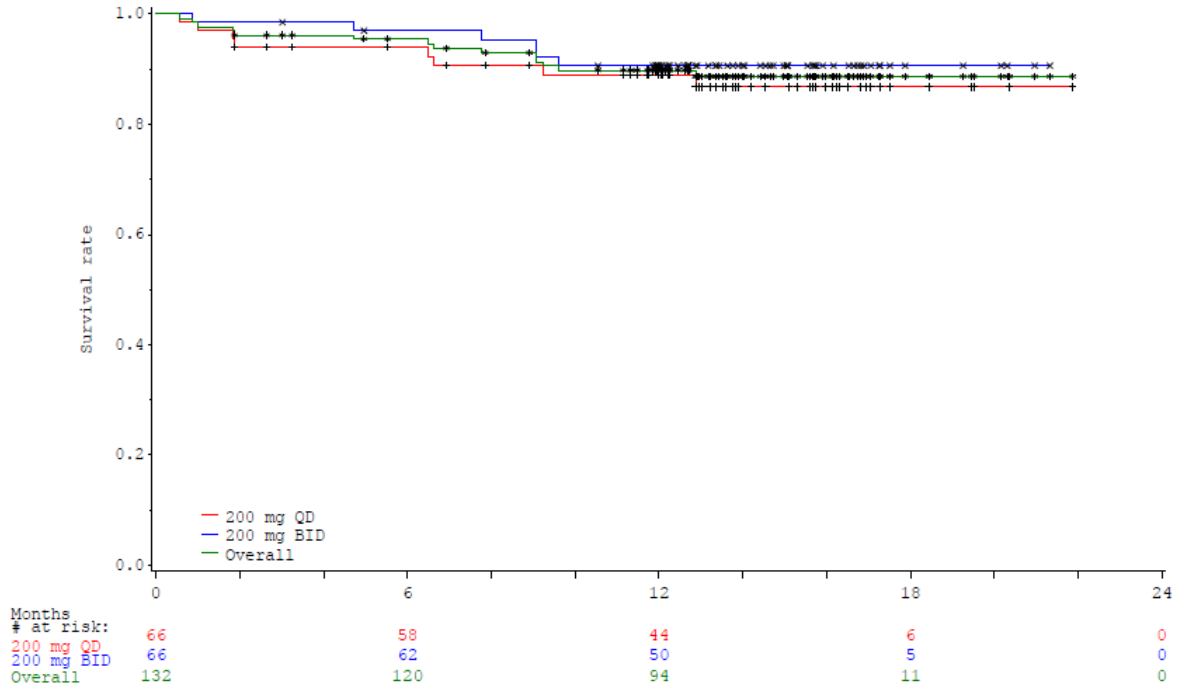


図 2.7.3-21 OS の Kaplan-Meier プロット（213 試験、mITT 集団）

Source：TFL Figure 5.9.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

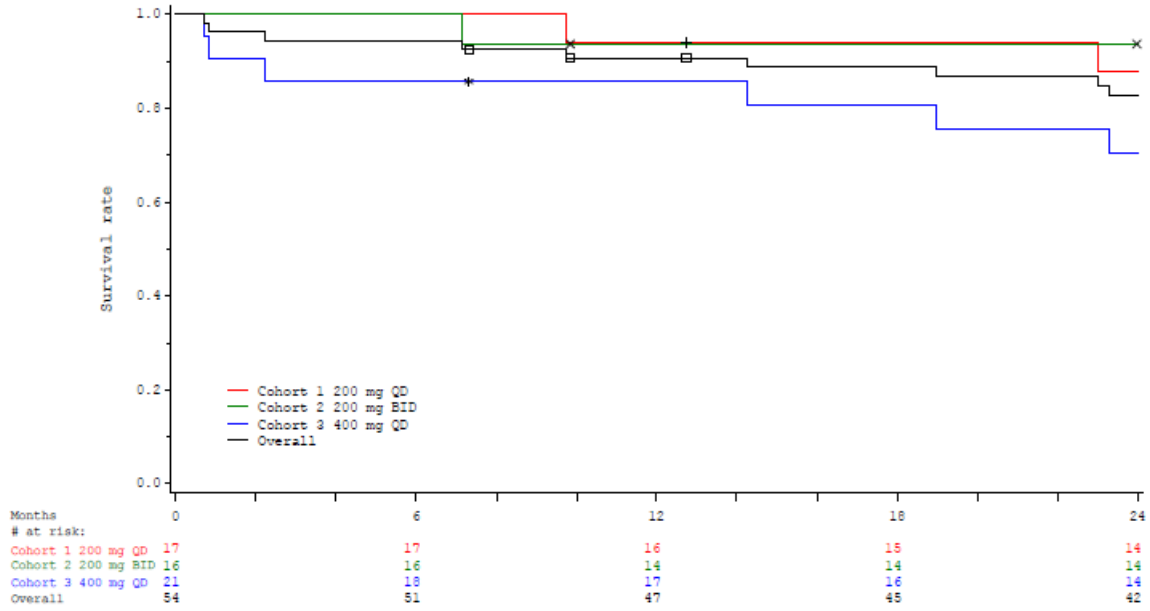


図 2.7.3-22 OS の Kaplan-Meier プロット（208 試験、mITT 集団）

Source：TFL Figure 5.9.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

ベルモスジルの有効性に影響を及ぼす被験者背景を検討するため、ME3208-2、213 及び 208 試験を対象に、年齢（18 歳未満／18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）、性別（男性／女性）、cGVHD の重症度（重症／重症でない）、cGVHD の罹病期間（中央値以下／中央値超）、病変を有する臓器数（4 未満／4 以上）、肝臓の障害（病変あり／病変なし）、腎臓の障害（推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate; eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満／60～90 mL/min/1.73 m^2／90 mL/min/1.73 m^2 超）、cGVHD の前治療数（1／2／3／4 以上）、イブルチニブ使用歴（あり／なし）、ルキソリチニブ使用歴（あり／なし）及びプロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor; PPI）併用（あり／なし）の部分集団解析を実施した。

2.7.3.3.3.1 best ORR

ME3208-2、213 及び 208 試験の各群での背景因子別の best ORR を表 2.7.3-25 に、前治療及び併用治療別の best ORR を表 2.7.3-26 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

best ORR は、18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上で、それぞれ 100.0%（1 名/1 名）、80.0%（12 名/15 名）及び 100.0%（5 名/5 名）であった。性別は、男性及び女性で、それぞれ 78.6%（11 名/14 名）及び 100.0%（7 名/7 名）であった。cGVHD の重症度は、重症及び重症でないで、それぞれ 77.8%（7 名/9 名）及び 91.7%（11 名/12 名）、cGVHD の罹病期間は、中央値以下及び中央値超で、81.8%（9 名/11 名）及び 90.0%（9 名/10 名）、cGVHD の前治療数は、1、2 及び 3 種類で、100.0%（2 名/2 名）、91.7%（11 名/12 名）及び 71.4%（5 名/7 名）であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

best ORR は、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上で、200 mg QD 群ではそれぞれ 79.6%（39 名/49 名）及び 52.9%（9 名/17 名）、200 mg BID 群では 76.1%（35 名/46 名）及び 80.0%（16 名/20 名）であった。性別は、男性及び女性で、200 mg QD 群ではそれぞれ 73.8%（31 名/42 名）及び 70.8%（17 名/24 名）、200 mg BID 群では 72.7%（24 名/33 名）及び 81.8%（27 名/33 名）であった。cGVHD の重症度は、重症及び重症でないで、200 mg QD 群ではそれぞれ 73.9%（34 名/46 名）及び 70.0%（14 名/20 名）、200 mg BID 群では 74.4%（32 名/43 名）及び 82.6%（19 名/23 名）であった。cGVHD の罹病期間は、中央値以下及び中央値超で、200 mg QD 群ではそれぞれ 86.1%（31 名/36 名）及び 56.7%（17 名/30 名）、200 mg BID 群では 76.7%（23 名/30 名）及び 77.8%（28 名/36 名）であった。cGVHD の前治療数は、2、3 及び 4 ライン以上で、200 mg QD 群ではそれぞれ 73.9%（17 名/23 名）、84.6%（11 名/13 名）及び 66.7%（20 名/30 名）、200 mg BID 群では 71.4%（10 名/14 名）、82.4%（14 名/17 名）及び 77.1%（27 名/35 名）であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

best ORR は、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上で、200 mg QD 群ではそれぞれ 64.7%（11 名/17 名）及び NA（0 名）、400 mg BID 群では 70.0%（7 名/10 名）及び 66.7%（4 名/6 名）、200 mg QD 群ではそれぞれ 56.3%（9 名/16 名）及び 80.0%（4 名/5 名）であった。性別は、男性及び女性で、200 mg QD 群ではそれぞれ 69.2%（9 名/13 名）及び 50.0%（2 名/4 名）、200 mg BID 群では 66.7%（6 名/9 名）及び 71.4%（5 名/7 名）、400 mg QD 群では 58.3%（7 名/12 名）及び

66.7%（6 名/9 名）であった。cGVHD の重症度は、重症及び重症でないで、200 mg QD 群ではそれぞれ 66.7%（8 名/12 名）及び 60.0%（3 名/5 名）、200 mg BID 群では 64.3%（9 名/14 名）及び 100.0%（2 名/2 名）、400 mg QD 群では 50.0%（8 名/16 名）及び 100.0%（5 名/5 名）であった。cGVHD の罹病期間は、中央値以下及び中央値超で、200 mg QD 群ではそれぞれ 57.1%（4 名/7 名）及び 70.0%（7 名/10 名）、200 mg BID 群では 77.8%（7 名/9 名）及び 57.1%（4 名/7 名）、400 mg QD 群では 54.5%（6 名/11 名）及び 70.0%（7 名/10 名）であった。cGVHD の前治療数は、1、2 及び 3 ラインで、200 mg QD 群ではそれぞれ 50.0%（1 名/2 名）、50.0%（3 名/6 名）及び 75.0%（6 名/8 名）、200 mg BID 群では 75.0%（6 名/8 名）、50.0%（1 名/2 名）及び 66.7%（4 名/6 名）、400 mg QD 群では 55.6%（5 名/9 名）、60.0%（3 名/5 名）及び 71.4%（5 名/7 名）であった。

表 2.7.3-25 背景因子別の best ORR（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21
Age						
< 18 - N*	1	0	0			
best ORR - n (%)	1 (100.0)	0	0			
95% CI	(2.5, 100.0)	NA	NA			
≥ 18, < 65 - N*	15	49	46	17	10	16
best ORR - n (%)	12 (80.0)	39 (79.6)	35 (76.1)	11 (64.7)	7 (70.0)	9 (56.3)
95% CI	(51.9, 95.7)	(65.7, 89.8)	(61.2, 87.4)	(38.3, 85.8)	(34.8, 93.3)	(29.9, 80.2)
≥ 65 - N*	5	17	20	0	6	5
best ORR - n (%)	5 (100.0)	9 (52.9)	16 (80.0)	0	4 (66.7)	4 (80.0)
95% CI	(47.8, 100.0)	(27.8, 77.0)	(56.3, 94.3)	NA	(22.3, 95.7)	(28.4, 99.5)
Sex						
Male - N*	14	42	33	13	9	12
best ORR - n (%)	11 (78.6)	31 (73.8)	24 (72.7)	9 (69.2)	6 (66.7)	7 (58.3)
95% CI	(49.2, 95.3)	(58.0, 86.1)	(54.5, 86.7)	(38.6, 90.9)	(29.9, 92.5)	(27.7, 84.8)
Female - N*	7	24	33	4	7	9
best ORR - n (%)	7 (100.0)	17 (70.8)	27 (81.8)	2 (50.0)	5 (71.4)	6 (66.7)
95% CI	(59.0, 100.0)	(48.9, 87.4)	(64.5, 93.0)	(6.8, 93.2)	(29.0, 96.3)	(29.9, 92.5)
Severity						
Severe - N*	9	46	43	12	14	16
best ORR - n (%)	7 (77.8)	34 (73.9)	32 (74.4)	8 (66.7)	9 (64.3)	8 (50.0)
95% CI	(40.0, 97.2)	(58.9, 85.7)	(58.8, 86.5)	(34.9, 90.1)	(35.1, 87.2)	(24.7, 75.3)
Not severe - N*	12	20	23	5	2	5
best ORR - n (%)	11 (91.7)	14 (70.0)	19 (82.6)	3 (60.0)	2 (100.0)	5 (100.0)
95% CI	(61.5, 99.8)	(45.7, 88.1)	(61.2, 95.0)	(14.7, 94.7)	(15.8, 100.0)	(47.8, 100.0)
Duration of cGVHD before enrollment						
≤ 50th percentile - N*	11	36	30	7	9	11
best ORR - n (%)	9 (81.8)	31 (86.1)	23 (76.7)	4 (57.1)	7 (77.8)	6 (54.5)
95% CI	(48.2, 97.7)	(70.5, 95.3)	(57.7, 90.1)	(18.4, 90.1)	(40.0, 97.2)	(23.4, 83.3)
> 50th percentile - N*	10	30	36	10	7	10
best ORR - n (%)	9 (90.0)	17 (56.7)	28 (77.8)	7 (70.0)	4 (57.1)	7 (70.0)
95% CI	(55.5, 99.8)	(37.4, 74.5)	(60.8, 89.9)	(34.8, 93.3)	(18.4, 90.1)	(34.8, 93.3)

表 2.7.3-25 背景因子別の best ORR（mITT 集団）（続き）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21
Number of organs involved at baseline						
< 4 - N*	16	33	31	9	6	11
ORR (CR or PR) - n (%)	13 (81.3)	25 (75.8)	26 (83.9)	7 (77.8)	3 (50.0)	5 (45.5)
95% CI	(54.4, 96.0)	(57.7, 88.9)	(66.3, 94.5)	(40.0, 97.2)	(11.8, 88.2)	(16.7, 76.6)
≥ 4 - N*	5	33	35	8	10	10
best ORR - n (%)	5 (100.0)	23 (69.7)	25 (71.4)	4 (50.0)	8 (80.0)	8 (80.0)
95% CI	(47.8, 100.0)	(51.3, 84.4)	(53.7, 85.4)	(15.7, 84.3)	(44.4, 97.5)	(44.4, 97.5)
Liver involvement at baseline						
Yes - N*	6	22	18	7	5	6
best ORR - n (%)	3 (50.0)	17 (77.3)	13 (72.2)	5 (71.4)	4 (80.0)	4 (66.7)
95% CI	(11.8, 88.2)	(54.6, 92.2)	(46.5, 90.3)	(29.0, 96.3)	(28.4, 99.5)	(22.3, 95.7)
No - N*	15	44	48	10	11	15
best ORR - n (%)	15 (100.0)	31 (70.5)	38 (79.2)	6 (60.0)	7 (63.6)	9 (60.0)
95% CI	(78.2, 100.0)	(54.8, 83.2)	(65.0, 89.5)	(26.2, 87.8)	(30.8, 89.1)	(32.3, 83.7)
eGFR at baseline						
< 60 - N*	6	12	16	1	3	5
best ORR - n (%)	5 (83.3)	7 (58.3)	10 (62.5)	1 (100.0)	1 (33.3)	2 (40.0)
95% CI	(35.9, 99.6)	(27.7, 84.8)	(35.4, 84.8)	(2.5, 100.0)	(0.8, 90.6)	(5.3, 85.3)
60～90 - N*	11	31	29	8	10	10
best ORR - n (%)	9 (81.8)	23 (74.2)	25 (86.2)	5 (62.5)	8 (80.0)	6 (60.0)
95% CI	(48.2, 97.7)	(55.4, 88.1)	(68.3, 96.1)	(24.5, 91.5)	(44.4, 97.5)	(26.2, 87.8)
> 90 - N*	4	23	21	8	3	6
best ORR - n (%)	4 (100.0)	18 (78.3)	16 (76.2)	5 (62.5)	2 (66.7)	5 (83.3)
95% CI	(39.8, 100.0)	(56.3, 92.5)	(52.8, 91.8)	(24.5, 91.5)	(9.4, 99.2)	(35.9, 99.6)

Source : ME3208-2 : CSR 表 14.2-37、14.2-38、14.2-41、14.2-42、14.2-44 and 14.2-50、TFL T3328-01-19-I (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])、213 : CSR Table 54、TFL Table 5.13.1 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])、208 : CSR Table 39、TFL Table 5.13.1 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])

CI was calculated using the Clopper-Pearson interval (exact) method.

N：評価対象被験者数、N*：各部分集団の被験者数、n：該当被験者数、% = n/N* × 100

表 2.7.3-26 前治療及び併用治療別の best ORR（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験		海外 208 試験		
	200 mg QD N = 21	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21
Number of prior line therapy [a)]						
= 1 - N*	2			2	8	9
best ORR - n (%)	2 (100.0)			1 (50.0)	6 (75.0)	5 (55.6)
95% CI	(15.8, 100.0)			(1.3, 98.7)	(34.9, 96.8)	(21.2, 86.3)
= 2 - N*	12	23	14	6	2	5
best ORR - n (%)	11 (91.7)	17 (73.9)	10 (71.4)	3 (50.0)	1 (50.0)	3 (60.0)
95% CI	(61.5, 99.8)	(51.6, 89.8)	(41.9, 91.6)	(11.8, 88.2)	(1.3, 98.7)	(14.7, 94.7)
= 3 - N*	7	13	17	8	6	7
best ORR - n (%)	5 (71.4)	11 (84.6)	14 (82.4)	6 (75.0)	4 (66.7)	5 (71.4)
95% CI	(29.0, 96.3)	(54.6, 98.1)	(56.6, 96.2)	(34.9, 96.8)	(22.3, 95.7)	(29.0, 96.3)
≥ 4 - N*		30	35	1		
best ORR - n (%)		20 (66.7)	27 (77.1)	1 (100.0)		
95% CI		(47.2, 82.7)	(59.9, 89.6)	(2.5,100.0)		
Prior ibrutinib						
Yes - N*	3	22	24			
best ORR - n (%)	2 (66.7)	16 (72.7)	18 (75.0)			
95% CI	(9.4, 99.2)	(49.8, 89.3)	(53.3, 90.2)			
No - N*	18	44	42			
best ORR - n (%)	16 (88.9)	32 (72.7)	33 (78.6)			
95% CI	(65.3, 98.6)	(57.2, 85.0)	(63.2, 89.7)			
Prior ruxolitinib						
Yes - N*	0	20	18			
best ORR - n (%)	0	13 (65.0)	13 (72.2)			
95% CI	NA	(40.8, 84.6)	(46.5, 90.3)			
No - N*	21	46	48			
best ORR - n (%)	18 (85.7)	35 (76.1)	38 (79.2)			
95% CI	(63.7, 97.0)	(61.2, 87.4)	(65.0, 89.5)			
Take concomitant medication PPI [b)]						
Yes - N*	11	33	32	8	9	15
best ORR - n (%)	8 (72.7)	26 (78.8)	23 (71.9)	7 (87.5)	5 (55.6)	10 (66.7)
95% CI	(39.0, 94.0)	(61.1, 91.0)	(53.3, 86.3)	(47.3, 99.7)	(21.2, 86.3)	(38.4, 88.2)
No - N*	10	33	34	9	7	6
best ORR - n (%)	10 (100.0)	22 (66.7)	28 (82.4)	4 (44.4)	6 (85.7)	3 (50.0)
95% CI	(69.2, 100.0)	(48.2, 82.0)	(65.5, 93.2)	(13.7, 78.8)	(42.1, 99.6)	(11.8, 88.2)

Source：ME3208-2：CSR 表 14.2-39、14.2-40、14.2-43 and 14.2-47 (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])、213：TFL Table 5.13.1 (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 39、TFL Table 5.13.1 (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])

CI was calculated using the Clopper-Pearson interval (exact) method.

a) 過去に受けた cGVHD に対する前治療の種類として算出した（ME3208-2 試験）。

b) ME3208-2 試験は治験薬投与開始以降の併用の有無別、213 及び 208 試験はベースライン時点の併用の有無別。ME3208-2 試験：エソメプラゾール、オメプラゾール、ボノプラザン、ラベプラゾール、ランソプラゾール、213 試験：エソメプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール、208 試験：エソメプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール

N：評価対象被験者数、N*：各部分集団の被験者数、n：該当被験者数、% = n/N* × 100

2.7.3.3.3.2 DOR

ME3208-2 試験の部分集団の DOR（レスポンダー集団）を表 2.7.6.12-24 に、213 試験の部分集団の DOR（レスポンダー集団）を表 2.7.6.14-23 に、208 試験の部分集団の DOR（レスポンダー集団）を表 2.7.6.13-24 に示した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
Primary DOR の中央値は、cGVHD の罹病期間の中央値以下及び中央値超で、37.1 週及び NA であった。年齢、性別、cGVHD の重症度及び cGVHD の前治療数を部分集団とした場合の Primary DOR の中央値は、いずれも NA であった。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
Primary DOR の中央値は、65 歳未満及び 65 歳以上で、200 mg QD 群ではそれぞれ 16.3 及び 41.4 週、200 mg BID 群では 24.1 及び 19.1 週であった。性別は、男性及び女性で、200 mg QD 群ではそれぞれ 31.6 及び 12.1 週、200 mg BID 群では 20.9 及び 19.7 週であった。cGVHD の重症度は、重症及び重症でないで、200 mg QD 群ではそれぞれ 31.6 及び 14.1 週、200 mg BID 群では 24.1 及び 20.9 週であった。cGVHD の罹病期間は、中央値以下及び中央値超で、200 mg QD 群ではそれぞれ 16.1 及び 27.9 週、200 mg BID 群では 20.9 及び 25.1 週であった。cGVHD の前治療数は、3 ライン以下及び 3 ライン超で、200 mg QD 群ではそれぞれ 37.7 及び 9.4 週、200 mg BID 群では 24.1 及び 19.7 週であった。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
Primary DOR の中央値は、cGVHD の重症度は、重症及び重症でないで、200 mg QD 群ではそれぞれ 40.0 及び 32.1 週、200 mg BID 群では 10.9 及び 29.9 週、400 mg QD 群では 32.1 及び 4.1 週であった。cGVHD の罹病期間は、中央値以下及び中央値超で、200 mg QD 群ではそれぞれ 76.3 及び 36.1 週、200 mg BID 群では 12.4 及び 8.1 週、400 mg QD 群では 32.1 及び 11.9 週であった。cGVHD の前治療数は、1 ライン及び 2 ライン以上で、200 mg QD 群ではそれぞれ NA 及び 32.1 週、200 mg BID 群では 21.6 及び 10.9 週、400 mg QD 群では 19.9 及び 15.6 週であった。

2.7.3.3.3.3 PPI 併用

ベルモスジルの血漿中薬物濃度を低下させる PPI 併用の有無別の best ORR 及び Primary DOR における部分集団解析を実施した。

ME3208-2 試験の PPI 併用及び非併用集団の best ORR は、それぞれ 72.7%（8 名/11 名）及び 100.0%（10 名/10 名）であった。Primary DOR の中央値は、いずれも NA であった。

213 試験の PPI 併用及び非併用集団の best ORR は、200 mg QD 群ではそれぞれ 78.8%（26 名/33 名）及び 66.7%（22 名/33 名）、200 mg BID 群では 71.9%（23 名/32 名）及び 82.4%（28 名/34 名）であった。Primary DOR の中央値は、200 mg QD 群ではそれぞれ 24.1 及び 16.3 週、200 mg BID 群では 25.1 及び 19.1 週であった。

208 試験の PPI 併用及び非併用集団の best ORR は、200 mg QD 群ではそれぞれ 87.5%（7 名/8 名）及び 44.4%（4 名/9 名）、200 mg BID 群では 55.6%（5 名/9 名）及び 85.7%（6 名/7 名）、400 mg QD 群では 66.7%（10 名/15 名）及び 50.0%（3 名/6 名）であった。Primary DOR の中央値は、200 mg QD 群ではそれぞれ 40.0 及び 32.1 週、200 mg BID 群では 9.4 及び 12.4 週、400 mg QD 群では 19.9 及び 5.1 週であった。

ベルモスジルの血漿中濃度を低下させる PPI 併用別の部分集団のいずれにおいても、ベルモスジルは良好かつ持続的な効果を示した。

2.7.3.3.3.4 CYP3A 誘導剤併用

ME3208-2、213 及び 208 試験では CYP3A 誘導剤を併用した被験者が登録されなかったため、部分集団ごとの比較はできなかった。

2.7.3.3.3.5 小児

ME3208-2 試験で登録された 1[redacted] 歳小児被験者 1 名の反応を表 2.7.3-27 に示した。

ME3208-2 試験で登録された 1[redacted] 歳の小児被験者 1 名（被験者番号 BEL-[redacted]）は、投与開始 2 週後に奏効を示し、投与開始 28 週時点まで奏効持続中である。食道及び上部消化管で CR、関節・筋膜及び GSR で PR が認められた。また、Lee の cGVHD 症状尺度は、投与開始 2 週後で 5.8 ポイントであり、ベースライン時の 24.8 ポイントから 19.0 ポイント改善した。さらに、そのスコアは投与開始 28 週時点まで継続し、臨床的に意味のある改善（7 ポイント以上の減少）が持続した。コルチコステロイドの投与量は、ベースライン時は 10.0 mg/day であったが、投与開始 24 週時点の翌日には 5.0 mg/day に減量された。なお、本被験者はステロイド誘発性骨粗鬆症を合併していた。

表 2.7.3-27 1[redacted] 歳小児被験者 1 名の反応（ME3208-2 試験）

	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28
Best overall response	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR
Organ response								
Skin	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN
Eyes	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN
Esophagus	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR
Upper GI	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR
Lower GI	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN
Lungs	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN
Joints and Fascia	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR
GSR	UN	UN	PR	PR	PR	PR	PR	PR
Change from baseline of Lee's cGVHD symptom scale [a)]	-19.0	-18.8	-18.7	-13.3	-15.2	-17.2	-8.9	-11.5
Change from baseline of dose of corticosteroids (mg/kg/day)	0	0	0	0	0	0	0	-5.0

Source：CSR 表 11.4-14 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

a) 7 つのドメインスコアの平均値を用いて算出した。

UN：unchanged（不変）

2.7.3.3.3.6 高齢者

ME3208-2 試験において、65 歳以上の高齢者は 5 名が登録され、全ての被験者が奏効を示した。そのうち 4 名が投与開始 28 週後以降も奏効持続中である。

213 試験における 65 歳以上の高齢者の best ORR は、200 mg QD 群では 52.9%（9 名/17 名）、200 mg BID 群では 80.0%（16 名/20 名）であった。

208 試験において、65 歳以上の高齢者は 200 mg BID 群では 6 名が登録され、そのうち 4 名の被験者が奏効を示した。400 mg QD 群では 5 名が登録され、そのうち 4 名の被験者が奏効を示した。なお、200 mg QD 群では 65 歳以上の高齢者は登録されなかった。

2.7.3.3.3.7 イブルチニブ使用歴

ME3208-2 試験において、イブルチニブ使用歴のある被験者は 3 名であり、そのうち 2 名の被験者が奏効を示した。奏効を示した 2 名の被験者は、いずれもイブルチニブ無効例であった。イブルチニブ使用歴のない被験者の best ORR は、88.9%（16 名/18 名）であった。

213 試験における best ORR は、イブルチニブ使用歴のあり及びなしで、200 mg QD 群ではそれぞれ 72.7%（16 名/22 名）及び 72.7%（32 名/44 名）、200 mg BID 群では 75.0%（18 名/24 名）及び 78.6%（33 名/42 名）であった。なお、208 試験ではイブルチニブ使用歴のある被験者は対象外であった。

2.7.3.3.3.8 ルキソリチニブ使用歴

213 試験における best ORR は、ルキソリチニブ使用歴のあり及びなしで、200 mg QD 群ではそれぞれ 65.0%（13 名/20 名）及び 76.1%（35 名/46 名）、200 mg BID 群では 72.2%（13 名/18 名）及び 79.2%（38 名/48 名）であった。なお、ME3208-2 試験ではルキソリチニブ使用歴のある被験者は登録されなかった。208 試験ではルキソリチニブ使用歴のある被験者は対象外であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 海外の承認用法・用量

海外では、213 試験において、ベルモスジル 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与により有効性及び安全性が確認され、表 2.7.3-28 に示す用法・用量で承認された。

表 2.7.3-28 海外（米国、カナダ、オーストラリア、イギリス）での承認用法・用量

承認用法・用量	用法・用量に関連する注意
200 mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。	強力な CYP3A 誘導剤又は PPI と併用する場合は、用量を 200 mg を 1 日 2 回に増量してください。

2.7.3.4.2 国内の推奨用法・用量の検討

213 及び 208 試験の結果に基づき、海外では「200 mg を 1 日 1 回食直後に経口投与」の用法・用量で承認された。

ME3208-1 試験の結果より、日本人健康成人にベルモスジルを投与したときの薬物動態は、外国人健康成人と大きな差は認められなかった（2.7.2.3.3）。ベルモスジルの薬物動態には食事の影響が認められるため、海外試験では、食中又は食直後に投与することが規定されたが、ME3208-1 試験の結果より食後 5 分と 30 分で食事のタイミングによるベルモスジルの薬物動態に顕著な差は認められなかった（2.7.2.3.4）。

以上より、ME3208-2 試験では、用法・用量を「200 mg を食後に 1 日 1 回経口投与」として有効性及び安全性を評価した。

ME3208-2 試験の結果、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者において、主要評価項目である best ORR は 85.7%を示し、有効性を判断するために事前に設定した閾値 25%を 95% CI の下限値が上回ったため、本試験の主要目的を達成した。Primary/Secondary DOR の中央値は NA であり、Kaplan-Meier 推定値は、24 及び 48 週時点ではそれぞれ 0.75 及び NA であった。奏効が持続した被験者の割合は、20 週以上が 72.2%（13 名/18 名）、24 週以上が 55.6%（10 名/18 名）であり、効果の持続性が確認された。また、安全性上、懸念される事象の発現はなく、忍容性にも問題はなかった（2.7.4）。

令和 2 年 6 月 30 日事務連絡「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」に基づき、成人の用法・用量の範囲内となる小児 cGVHD 患者も成人と合わせて開発が可能／必要と判断した。この方針を医薬品第 II 相試験終了後相談（[redacted]）で確認し、12 歳以上の小児を含む cGVHD 患者を対象とした ME3208-2 試験を単一の用法・用量で実施した。その結果、1[redacted] 歳の小児被験者 1 名（被験者番号 BEL-[redacted]）が登録された。当該小児被験者の血漿中ベルモスジル濃度は、成人被験者間のばらつきの範囲内であった（CSR 図 11.4-8、表 14.2-36）。投与開始 2 週後から奏効を示し、投与開始 28 週時点も奏効持続中である（2.7.3.3.3.5）。有害事象の発現は認められたが、重篤な有害事象の発現はなかった（2.7.4.5.1.1）。したがって、12 歳以上の小児のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者に対する推奨用法・用量を成人と同様の 200 mg 1 日 1 回とすることで問題ないと考えられた。

また、CYP3A 誘導剤及び PPI を併用したとき、血漿中ベルモスジル濃度は低下することが認められたが（2.7.2.3.2、2.7.2.3.4）、ME3208-2、213 及び 208 試験の部分集団解析により、PPI 併用の有無別で有効性に明らかな差は認められなかった（2.7.3.3.3.3）。ME3208-2、213 及び 208 試験では CYP3A 誘導剤を併用した症例がなかったため、部分集団ごとの比較はできなかったが、CYP3A 誘導剤併用時のベルモスジルの血漿中曝露量の減少の程度は、PPI 併用時に比べて小さいことから（2.7.2.2.2.7）、

CYP3A 誘導剤併用時の有効性への影響は PPI 併用時と同程度と推定される。ただし、ベルモスジルの対象疾患であるステロイド依存性／抵抗性 cGVHD の重篤性を考慮すると、曝露量が低下することで有効性が不十分となった場合、重篤な転帰につながる可能性があることから、強力な CYP3A 誘導剤及び PPI 併用時にベルモスジルの効果が不十分な場合には、患者の状態に注意し、200 mg 1 日 2 回投与に増量することも考慮することが適切と考えられた。

以上より、ステロイド剤の投与で効果不十分な 12 歳以上の小児を含む cGVHD 患者におけるベルモスジルの用法・用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはベルモスジルとして 200 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に 1 回 200 mg1 日 2 回投与に増量できる。」と設定した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

ME3208-2 試験の Primary/Secondary DOR の中央値は NA であり、Kaplan-Meier 推定値は、24 及び 48 週時点でそれぞれ 0.75 及び NA であった。各評価時点の ORR は、8 週時点では 61.9%（13 名/21 名）、24 週時点では 75.0%（15 名/20 名）であり、その後も 65%以上を示した。コルチコステロイドは経時的に減量する傾向が認められ、ベースライン時から一度でも減量した被験者は、12 名/21 名（57.1%）であった。

213 試験の Primary/Secondary DOR の中央値は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 19.9 及び 20.9 週であった。Kaplan-Meier 推定値は、24 週時点でそれぞれ 0.46 及び 0.49、48 週時点で 0.31 及び 0.36 であった。各評価時点の ORR は 200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 24 週時点では 74.4%（29 名/39 名）及び 73.1%（30 名/41 名）、48 週時点では 65.2%（15 名/23 名）及び 76.9%（20 名/26 名）であり、その後も 72 週まで投与継続した被験者において 65%以上を示した。コルチコステロイドは経時的に減量する傾向が認められ、ベースライン時から一度でも減量した被験者は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 39 名/66 名（59.1%）及び 45 名/66 名（68.2%）であり、投与を中止した被験者は、それぞれ 12 名/66 名（18.2%）及び 15 名/66 名（22.7%）であった。

以上より、ベルモスジルはステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者において優れた治療効果を示し、コルチコステロイドの減量を経時的に可能としながらも、効果が持続することが示された。したがって、ベルモスジルの継続的な投与に伴う効果の減弱はなく、耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価対象被験者数 5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 6
2.7.4.1.1.2.1 有害事象の定義及び収集 6
2.7.4.1.1.2.2 有害事象の読替え 6
2.7.4.1.1.2.3 有害事象の Grade 6
2.7.4.1.1.2.4 治験薬との因果関係 7
2.7.4.1.1.2.5 重篤な有害事象の定義 7
2.7.4.1.1.2.6 特に関心のある安全性評価項目の定義 8
2.7.4.1.1.2.7 臨床検査値の評価 8
2.7.4.1.1.2.8 血圧、脈拍数の評価 8
2.7.4.1.1.2.9 心電図の評価 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.2.1 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験） 9
2.7.4.1.2.2 海外臨床第 II 相試験（213 試験） 10
2.7.4.1.2.3 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験） 10
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.1.3.1 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験） 11
2.7.4.1.3.2 海外臨床第 II 相試験（213 試験） 14
2.7.4.1.3.3 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験） 17
2.7.4.2 有害事象 21
2.7.4.2.1 有害事象の解析 21
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 25
2.7.4.2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象 25
2.7.4.2.1.1.2 Grade 3 以上の有害事象 28
2.7.4.2.1.1.3 治験薬と関連性がある有害事象 30
2.7.4.2.1.2 死亡 32
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 35
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 44
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 50
2.7.4.2.1.5.1 Grade 3 以上の器官別大分類別有害事象 50
2.7.4.2.1.5.2 特に関心のある安全性評価項目 50
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 63
2.7.4.3 臨床検査値の評価 64
2.7.4.3.1 血液学的検査 64
2.7.4.3.2 血液生化学検査 64
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 66
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 66
2.7.4.4.2 心電図 66
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 68
2.7.4.5.1 内因性要因 68
2.7.4.5.1.1 背景因子 68
2.7.4.5.1.2 肝機能低下者 75
2.7.4.5.1.3 腎機能低下者 78
2.7.4.5.2 外因性要因 83
2.7.4.5.3 薬物相互作用 83

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 87
2.7.4.5.5 過量投与 87
2.7.4.5.6 長期投与時の安全性 87
2.7.4.5.7 薬物乱用 87
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 87
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 88
2.7.4.6 市販後データ 89
2.7.4.7 付録 90
2.7.4.7.1 有害事象 90
2.7.4.7.2 海外市販後安全性情報 185

略語一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
AE	adverse event	有害事象
aGVHD	acute graft versus host disease	急性移植片対宿主病
allo-HCT	allogeneic hematopoietic cell transplantation	同種造血細胞移植
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	antithymocyte globulin	抗胸腺細胞グロブリン
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
best ORR	best overall response rate	最良全奏効率
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
cGVHD	chronic graft versus host disease	慢性移植片対宿主病
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
CR	complete response	完全奏効
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
ECP	extracorporeal photopheresis	体外循環光療法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GI	gastrointestinal	消化管
GSR	global severity rating	評価者の主観による GVHD 重症度
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HLGT	high level group terms	高位グループ語
HLT	high level terms	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
KPS	Karnofsky Performance Scale	Karnofsky のパフォーマンススケール
LPS	Lansky Performance Scale	Lansky のパフォーマンススケール
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
mITT	modified Intent-to-Treat	－
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	progressive disease	進行
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred terms	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回

略語	省略しない用語	説明又は定義
QTcF	QT interval corrected for heart rate (Fridericia)	Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TBIL	total bilirubin	総ビリルビン
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象
TFL	tables, figures, and listings	統計解析帳票

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ベルモスジルメシル酸塩（以下、ベルモスジル）の安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。

ベルモスジルの安全性は、ステロイド依存性／抵抗性慢性移植片対宿主病（chronic graft versus host disease; cGVHD）患者を対象に実施した国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）に加え、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象に実施した海外臨床第 II 相試験（KD025-213 試験（以下、213 試験）及び KD025-208 試験（以下、208 試験））の試験成績に基づいて評価した。ME3208-2、213 及び 208 試験の結果は試験ごとに記載し、併合解析は行わなかった。

安全性を評価した各試験の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

なお、治験継続中の ME3208-2 試験は、カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：最終被験者登録後 24 週経過）時点のデータを示した。また、治験継続中の 213 及び 208 試験はカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：最終被験者登録後 1 年経過（213 試験）、最終被験者登録後約 2 年 6 ヶ月経過（208 試験））時点のデータを示した。

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の一覧

地域	試験番号 相 資料区分 添付資料番号	試験デザイン	対象患者	用法・用量	投与期間	安全性評価対象被験者数 a)
国内	ME3208-2 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.2-01	多施設共同、非盲検、単群試験	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	ベルモスジル 200 mg QD 食後に経口投与	最長で承認日から 6 ヶ月後まで（治験薬投与中止基準に該当するまで継続）	200 mg QD：21 名
海外	213 試験 第 II 相 評価資料 5.3.5.2-03	多施設共同、無作為化、非盲検試験	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	ベルモスジル 200 mg QD 又は 200 mg BID 食事中又は食後 5 分以内に経口投与	cGVHD の臨床的に重要な進行、基礎疾患である悪性腫瘍の組織学的再発、許容できない安全性上の問題の発現、治験責任医師の判断、被験者希望／同意撤回、追跡不能、治験依頼者の判断、又は死亡（いずれか早い方）まで継続	200 mg QD：66 名 200 mg BID：66 名
海外	208 試験 第 IIa 相 参考資料 5.3.5.2-02	多施設共同、非盲検、用量漸増試験	18 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	ベルモスジル 200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD 食事中又は食後 5 分以内に経口投与	疾患進行又は許容できない有害事象の発現まで継続	200 mg QD：17 名 200 mg BID：16 名 400 mg QD：21 名

a) 解析対象集団：modified Intent-to-Treat（mITT）集団

2.7.4.1.1.1 安全性評価対象被験者数

国内試験（ME3208-2 試験）の安全性評価対象被験者数は、21 名（200 mg QD：21 名）であった。このうち 1 名が 1[redacted] 歳の小児であり、65 歳以上の高齢者が 5 名含まれていた。

海外試験の安全性評価対象被験者数は、213 試験が 132 名（200 mg QD：66 名、200 mg BID：66 名）、208 試験が 54 名（200 mg QD：17 名、200 mg BID：16 名、400 mg QD：21 名）であった。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

国内外いずれの試験も、治験薬が 1 回以上投与されたステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を安全性解析対象集団（mITT 集団）とした。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象の定義及び収集

国内外いずれの試験も、有害事象の定義は「同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、病状又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない」とした。また、国内外いずれの試験も、有害事象の収集期間は、同意取得から後観察（治験薬最終投与日から 28 日後）までとした。なお、有害事象集計結果で示す有害事象は、治験薬投与後に発現又は悪化した事象（treatment-emergent adverse event; TEAE）を示した。

発現頻度は、同じ事象が同一被験者で 2 件以上発現した場合は 1 件として被験者単位で集計した。また、同一事象名で有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE）Grade、治験薬との因果関係、重篤度、投薬の中止、発現時期が異なる場合、以下の優先順位で取り扱った。

- CTCAE Grade : Grade 5（death : 死亡）> Grade 4（life threatening : 生命を脅かす）> Grade 3（severe : 重症）> Grade 2（moderate : 中等症）> Grade 1（mild : 軽症）
- 治験薬との因果関係 : related（明らかに関連あり）> probably related（多分関連あり）> possibly related（関連あるかもしれない）> unlikely related（多分関連なし）> not related（関連なし）
  ※ただし、国内試験（ME3208-2 試験）は unlikely related（多分関連なし）を除く 4 段階
- 重篤度 : serious（重篤）> not serious（非重篤）
- 投薬の中止 : drug withdrawn（中止）> dose not changed（中止せず）
- 発現時期 : 最も早い発現日

2.7.4.1.1.2.2 有害事象の読替え

有害事象名は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を、国内試験では医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH）国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version; MedDRA/J）Ver. 24.1、海外試験では MedDRA Ver. 20.0 を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、海外試験の基本語の和訳には MedDRA/J Ver. 20.0 を用いた。

2.7.4.1.1.2.3 有害事象の Grade

国内試験の Grade は、CTCAE v5.0 日本語訳日本腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group; JCOG）版（CTCAE v5.0-JCOG）に、海外試験の 213 及び 208 試験の Grade は、それぞれ米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE）v5.0 及び v4.03 に従い、判定した。

有害事象の Grade の判定基準を表 2.7.4-2 に示した。

表 2.7.4-2 有害事象の Grade の判定基準

Grade	判定基準
Grade 1	軽症; 症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	AE による死亡

Grade 説明文中のセミコロン（;）は「または」を意味する。
AE：adverse event（有害事象）

2.7.4.1.1.2.4 治験薬との因果関係

国内試験及び海外試験の治験薬との因果関係を表 2.7.4-3 に示した。

国内試験では、発現した有害事象の治験薬との因果関係を 4 段階で判定した。海外試験では、発現した有害事象の治験薬との因果関係を 5 段階で判定した。

国内外いずれの試験も、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」に判定されたものを治験薬と関連性がある有害事象とした。

表 2.7.4-3 治験薬との因果関係

地域	試験番号	治験薬との因果関係	関連性がある有害事象の判定
国内	ME3208-2 試験	「明らかに関連あり」 「多分関連あり」 「関連あるかもしれない」 「関連なし」	○ ○ ○ ×
海外	213 試験 208 試験	「明らかに関連あり（definitely related）」 「多分関連あり（probably related）」 「関連あるかもしれない（possibly related）」 「多分関連なし（unlikely related）」 「関連なし（not related）」	○ ○ ○ × ×

2.7.4.1.1.2.5 重篤な有害事象の定義

国内試験及び海外試験の重篤な有害事象の定義を表 2.7.4-4 に示した。

国内外いずれの試験も、6 項目いずれかに該当する有害事象を重篤な有害事象と定義した。

表 2.7.4-4 重篤な有害事象の定義

地域	試験番号	重篤な有害事象の定義
国内	ME3208-2 試験	(1) 死に至るもの (2) 生命を脅かすもの (3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (5) 先天異常を来すもの (6) その他の医学的に重要な状態：即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記(1)～(5)のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象
海外	213 試験 208 試験	

2.7.4.1.1.2.6 特に関心のある安全性評価項目の定義

国内試験及び海外試験の特に関心のある安全性評価項目の定義を表 2.7.4-5 に示した。

特に関心のある安全性評価項目として、ベルモスジルの作用機序、非臨床試験及び臨床試験結果、類薬の安全性情報などに基づき、肝機能、血球減少症、感染症、二次性悪性腫瘍、低血圧、創傷治癒障害、過敏症及び不整脈の 8 項目を選定した。

表 2.7.4-5 特に関心のある安全性評価項目の定義

特に関心のある安全性評価項目	定義
肝機能に関連する有害事象	MedDRA/J SOC「肝胆道系障害」 MedDRA/J SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」 MedDRA/J HLGT「肝胆道系検査」
血球減少症に関連する有害事象	MedDRA/J PT「好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「貧血」、「血小板減少症」 MedDRA/J SMQ「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による血小板減少症」、「造血障害による白血球減少症」 MedDRA/J HLT「好中球減少症」
感染症に関連する有害事象	MedDRA/J SOC「感染症および寄生虫症」
二次性悪性腫瘍に関連する有害事象	MedDRA/J SOC「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）」
低血圧に関連する有害事象	MedDRA/J PT「血圧低下」、「低血圧」、「起立性低血圧」
創傷治癒障害に関連する有害事象	MedDRA/J HLT「治癒異常 NEC」
過敏症に関連する有害事象	MedDRA/J SMQ「過敏症（狭域）」
不整脈に関連する有害事象	MedDRA/J SMQ「不整脈」

HLGT : high level group terms（高位グループ語）、HLT : high level terms（高位語）、NEC : not elsewhere classified（他に分類されない）、PT : preferred terms（基本語）、SMQ : standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）、SOC：system organ class（器官別大分類）

2.7.4.1.1.2.7 臨床検査値の評価

国内外いずれの試験も、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）の評価は、ベースラインと各評価時期の検査値を比較した。各被験者の生理的変動の範囲及び臨床的な意義を考慮して、臨床上問題となる検査値の変動と判断された場合は、異常変動「あり」として有害事象とした。

2.7.4.1.1.2.8 血圧、脈拍数の評価

国内試験及び海外試験の血圧及び脈拍測定方法を表 2.7.4-6 に示した。

国内外いずれの試験も、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の評価は、ベースラインと各評価時期の検査結果を比較した。各被験者の生理的変動の範囲及び臨床的な意義を考慮して、臨床上問題となる検査値の変動と判断された場合は、異常変動「あり」として有害事象とした。

表 2.7.4-6 血圧及び脈拍測定方法

地域	試験番号	測定方法
国内	ME3208-2 試験	安静時にて、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を測定した。
海外	213 試験 208 試験	座位で 5 分以上経過後、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を測定した。

2.7.4.1.1.2.9 心電図の評価

国内外いずれの試験も、心電図検査（12 誘導心電図）の評価は、ベースラインと各評価時期の検査結果を比較した。各被験者の生理的変動の範囲及び臨床的な意義を考慮して、臨床上問題となる検査値の変動と判断された場合は、異常変動「あり」として有害事象とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4-7 に示した。

本試験は、日本人のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象とした非盲検単群試験であり、ベルモスジル 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与期間の中央値（最小値及び最大値、以下同様）は、9.2 ヶ月（3.5, 13.6）、服薬率の中央値は、99.3%（94.7, 100.0）であった。

表 2.7.4-7 治験薬の曝露状況（ME3208-2 試験）

	200 mg QD N = 21
Treatment duration (months)	
n	21
Median (min, max)	9.20 (3.5, 13.6)
Treatment duration categories - n (%)	
0 to 6 months	2 (9.5)
6 to 12 months	18 (85.7)
12 to 18 months	1 (4.8)
18 to 24 months	0
≥ 24 months	0
Treatment ongoing - n (%)	19 (90.5)
Cumulative duration (patient-years)	15.7
Actual cumulative dose (mg)	
n	21
Median	55600.0
(min, max)	(21200, 82800)
Actual dose intensity (mg/day)	
n	21
Median	198.60
(min, max)	(189.3, 200.0)
Relative dose intensity (%)	
n	21
Median	99.30
(min, max)	(94.7, 100.0)
Relative dose intensity categories - n (%)	
> 95%	20 (95.2)
≤ 95%	1 (4.8)

Source：CSR 表 12.1-1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
CSR：Clinical Study Report（治験総括報告書）
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.1.2.2 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4-8 に示した。

本試験は、外国人のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象に海外で実施した非盲検試験であり、ベルモスジル 200 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与した。投与期間の中央値は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 9.4 ヶ月（0.5, 21.9）及び 11.8 ヶ月（0.4, 21.9）、服薬率の中央値は、それぞれ 99.5%（57.8, 102.8）及び 99.7%（60.7, 100.0）であった。

表 2.7.4-8 治験薬の曝露状況（213 試験）

	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	Overall N = 132
Treatment duration (months)			
n	66	66	132
Median (min, max)	9.4 (0.5, 21.9)	11.8 (0.4, 21.9)	10.4 (0.4, 21.9)
Treatment duration categories - n (%)			
0 to < 6 months	27 (40.9)	24 (36.4)	51 (38.6)
6 to < 12 months	13 (19.7)	10 (15.2)	23 (17.4)
12 to < 18 months	23 (34.8)	29 (43.9)	52 (39.4)
18 to < 24 months	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
≥ 24 months	0	0	0
Treatment ongoing - n (%)	23 (34.8)	26 (39.4)	49 (37.1)
Cumulative duration (patient-years)	50.4	53.4	103.8
Actual cumulative dose (mg)			
n	66	66	132
Median	55300	136200	69600
(min, max)	(2800, 122800)	(4800, 265800)	(2800, 265800)
Actual dose intensity (mg/day)			
n	66	66	132
Median	199.1	398.9	224.3
(min, max)	(115.5, 205.6)	(242.9, 400.0)	(115.5, 400.0)
Relative dose intensity (%)			
n	66	66	132
Median	99.5	99.7	99.7
(min, max)	(57.8, 102.8)	(60.7, 100.0)	(57.8, 102.8)
Relative dose intensity categories - n (%)			
> 95%	53 (80.3)	54 (81.8)	107 (81.1)
≤ 95%	13 (19.7)	12 (18.2)	25 (18.9)

Source：CSR Table 77、TFL Table 4.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

TFL：tables, figures, and listings（統計解析帳票）

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、n (%) = n/N × 100

2.7.4.1.2.3 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4-9 に示した。

本試験は、外国人のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象に海外で実施した非盲検試験であり、ベルモスジル 200 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回若しくは 400 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与期間の中央値は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群でそれぞれ 8.5 ヶ月（1.9, 44.7）、7.5 ヶ月（0.8, 38.9）及び 9.0 ヶ月（0.7, 35.4）、服薬率の中央値は、それぞれ 99.3%（66.2, 100.0）、97.1%（30.4, 100.0）及び 99.1%（47.7, 100.0）であった。

表 2.7.4-9 治験薬の曝露状況（208 試験）

	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21	Overall N = 54
Treatment duration (months)				
n	17	16	21	54
Median (min, max)	8.5 (1.9, 44.7)	7.5 (0.8, 38.9)	9.0 (0.7, 35.4)	8.4 (0.7, 44.7)
Treatment duration categories - n (%)				
0 to 6 months	6 (35.3)	7 (43.8)	7 (33.3)	20 (37.0)
6 to 12 months	3 (17.6)	4 (25.0)	4 (19.0)	11 (20.4)
12 to 18 months	2 (11.8)	2 (12.5)	4 (19.0)	8 (14.8)
18 to 24 months	3 (17.6)	1 (6.3)	2 (9.5)	6 (11.1)
≥ 24 months	3 (17.6)	2 (12.5)	4 (19.0)	9 (16.7)
Cumulative duration (patient-years)	21.9	15.0	22.7	59.5
Actual cumulative dose (mg)				
n	17	16	21	54
Median	50600	90100	104000	77900
(min, max)	(11000, 272200)	(2800, 466200)	(8400, 378000)	(2800, 466200)
Actual dose intensity (mg/day)				
n	17	16	21	54
Median	198.7	388.3	396.5	375.4
(min, max)	(132.4, 200.0)	(121.7, 400.0)	(190.7, 400.0)	(121.7, 400.0)
Relative dose intensity (%)				
n	17	16	21	54
Median	99.3	97.1	99.1	98.6
(min, max)	(66.2, 100.0)	(30.4, 100.0)	(47.7, 100.0)	(30.4, 100.0)
Relative dose intensity categories - n (%)				
> 95%	14 (82.4)	11 (68.8)	15 (71.4)	40 (74.1)
≤ 95%	3 (17.6)	5 (31.3)	6 (28.6)	14 (25.9)

Source：CSR Table 50、TFL Table 4.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、n (%) = n/N × 100

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験の被験者背景を表 2.7.4-10 に、被験者の疾患背景を表 2.7.4-11 に示した。

年齢の中央値は 50.0 歳であり、18 歳未満は 1 名（4.8%）、18 歳以上 65 歳未満は 15 名（71.4%）、65 歳以上は 5 名（23.8%）であった。なお、18 歳未満の 1 名は 1[redacted] 歳の小児であった。性別は、女性が 7 名（33.3%）、男性が 14 名（66.7%）であり、体格指数（body mass index; BMI）の中央値は 20.7 kg/m^2 であった。cGVHD の重症度は、中等症が 12 名（57.1%）、重症が 9 名（42.9%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は 2.0 であり、イブルチニブの使用歴がある被験者は 3 名（14.3%）であった。ルキソリチニブの使用歴がある被験者はいなかった。cGVHD の罹病期間の中央値は 23.7 ヶ月、病変を有する臓器数の中央値は 2.0、コルチコステロイドの投与量の中央値は 0.22 mg/kg/day であった。

表 2.7.4-10 被験者背景（ME3208-2 試験）

	200 mg QD N = 21
Age (years)	
n	21
Median (min, max)	50.0 (1[redacted], 73)
< 18 - n (%)	1 (4.8)
18 - < 65 - n (%)	15 (71.4)
≥ 65 - n (%)	5 (23.8)
Sex - n (%)	
Female	7 (33.3)
Male	14 (66.7)
Child-bearing potential (N of female: 7) - n (%)	
Yes	3 (42.9)
No	4 (57.1)
Race - n (%)	
Asian	21 (100.0)
KPS (N of 16 years and older: 20) - n (%)	
60	0
70	3 (15.0)
80	4 (20.0)
90	10 (50.0)
100	3 (15.0)
LPS (N of children under 16: 1) - n (%)	
60	0
70	1 (100.0)
80	0
90	0
100	0
Weight (kg)	
n	21
Median (min, max)	55.60 (25.2, 71.0)
Height (cm)	
n	21
Median (min, max)	161.20 (138.8, 176.0)
BMI (kg/m^2)	
n	21
Median (min, max)	20.70 (13.1, 27.3)
Type of cGVHD - n (%)	
Classic	20 (95.2)
Overlap syndrome	1 (4.8)
Steroid dependence of cGVHD - n (%)	
Steroid-dependent cGVHD	18 (85.7)
Steroid-refractory cGVHD	1 (4.8)
Both	2 (9.5)
Number of prior kinds of systemic cGVHD therapy	
Median	2.0
1 - n (%)	2 (9.5)
2 - n (%)	12 (57.1)
3 - n (%)	7 (33.3)
≥ 4 - n (%)	0
Prior ibrutinib - n (%)	3 (14.3)
Prior ruxolitinib - n (%)	0
Time from cGVHD diagnosis to enrollment (months)	
n	21
Median (min, max)	23.70 (3.7, 155.9)

表 2.7.4-10 被験者背景（ME3208-2 試験）（続き）

	200 mg QD N = 21
Number of organs involved at baseline	
n	21
Median (min, max)	2.0 (1, 7)
≥ 4 - n (%)	5 (23.8)
Irreversible damaged organ at baseline [a)] - n (%)	17 (81.0)
Summary of organs involved at baseline - n (%)	
Skin	11 (52.4)
Eyes	15 (71.4)
Mouth	18 (85.7)
Esophagus	2 (9.5)
Upper GI	1 (4.8)
Lower GI	1 (4.8)
Liver	0
Lung	6 (28.6)
Joints and Fascia	5 (23.8)
GSR	
n	21
Median (min, max)	6.0 (2, 9)
Median baseline corticosteroid dose (mg/kg/day)	0.220
Subjects who took glucocorticoids concomitantly at baseline - n (%)	21 (100.0)
Subjects who took a CNI concomitantly at baseline - n (%)	16 (76.2)

Source：CSR 表 11.2-1 (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])

a) 不可逆的な損傷を受けた臓器とは、罹患臓器が肺、眼又は皮膚（ただし、皮膚は皮膚硬化スコアが 3 の場合のみ）と定義した。

CNI：calcineurin inhibitor（カルシニューリン阻害剤）、GI：gastrointestinal（消化管）、GSR：global severity rating（評価者の主観による GVHD 重症度）、GVHD：graft versus host disease（移植片対宿主病）、KPS：Karnofsky Performance Scale（Karnofsky のパフォーマンススケール）、LPS：Lansky Performance Scale（Lansky のパフォーマンススケール）

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-11 被験者の疾患背景（ME3208-2 試験）

	200 mg QD N = 21
GVHD prophylaxis after transplant - n (%)	
None	0
CNI only	1 (4.8)
CNI + methotrexate	14 (66.7)
CNI + methotrexate + other	4 (19.0)
CNI + MMF	1 (4.8)
CNI + MMF + other	0
CNI + MMF + ATG	0
CNI + cyclophosphamide	0
CNI + corticosteroids	1 (4.8)
Other regimen	0
Prior aGVHD - n (%)	
Yes	18 (85.7)
No	3 (14.3)
NIH cGVHD severity at screening - n (%)	
Mild	0
Moderate	12 (57.1)
Severe	9 (42.9)
Time from most recent transplant to cGVHD diagnosis (months)	
n	21
Median (min, max)	8.00 (2.6, 14.1)

Source：CSR 表 11.2-2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

aGVHD：acute graft versus host disease（急性移植片対宿主病）、ATG：antithymocyte globulin（抗胸腺細胞グロブリン）、MMF：mycophenolate mofetil（ミコフェノール酸モフェチル）、NIH：National Institutes of Health（米国国立衛生研究所）

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.1.3.2 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験の被験者背景を表 2.7.4-12 に、被験者の疾患背景を表 2.7.4-13 に示した。

200 mg QD 群及び 200 mg BID 群の年齢の中央値は、それぞれ 53.0 及び 57.0 歳であった。18 歳以上 65 歳未満は、それぞれ 49 名（74.2%）及び 46 名（69.7%）、65 歳以上は、17 名（25.8%）及び 20 名（30.3%）であった。18 歳未満の被験者は登録されなかった。性別は、それぞれ女性が 24 名（36.4%）及び 33 名（50.0%）、男性が 42 名（63.6%）及び 33 名（50.0%）であった。BMI の中央値は、それぞれ 26.1 及び 26.9 kg/m^2 であった。cGVHD の重症度は、それぞれ軽症が 2 名（3.0%）及び 0 名、中等症が 18 名（27.3%）及び 23 名（34.8%）、重症が 46 名（69.7%）及び 43 名（65.2%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は、それぞれ 3.0 及び 4.0 であり、イブルチニブの使用歴がある被験者は、22 名（33.3%）及び 23 名（34.8%）、ルキソリチニブの使用歴がある被験者は、20 名（30.3%）及び 18 名（27.3%）であった。cGVHD の罹病期間の中央値は、それぞれ 25.2 及び 30.2 ヶ月、病変を有する臓器数の中央値は、3.5 及び 4.0 であった。コルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.19 及び 0.20 mg/kg/day であった。

表 2.7.4-12 被験者背景（213 試験）

	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	Overall N = 132
Age (years)			
n	66	66	132
Median (min, max)	53.0 (21, 77)	57.0 (21, 77)	55.5 (21, 77)
< 18 - n (%)	0	0	0
18 - < 65 - n (%)	49 (74.2)	46 (69.7)	95 (72.0)
≥ 65 - n (%)	17 (25.8)	20 (30.3)	37 (28.0)
Sex - n (%)			
Female	24 (36.4)	33 (50.0)	57 (43.2)
Male	42 (63.6)	33 (50.0)	75 (56.8)
Childbearing potential (female subjects only) - n (%) [1]			
Yes	7 (29.2)	9 (27.3)	16 (28.1)
No	17 (70.8)	24 (72.7)	41 (71.9)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	7 (10.6)	10 (15.2)	17 (12.9)
Not Hispanic or Latino	59 (89.4)	51 (77.3)	110 (83.3)
Not reported	0	3 (4.5)	3 (2.3)
Unknown	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Black or African American	6 (9.1)	1 (1.5)	7 (5.3)
Asian	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
White	55 (83.3)	57 (86.4)	112 (84.8)
Unreported/unknown	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
KPS - n (%)			
60	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
70	7 (10.6)	17 (25.8)	24 (18.2)
80	33 (50.0)	25 (37.9)	58 (43.9)
90	19 (28.8)	18 (27.3)	37 (28.0)
100	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
Weight (kg)			
n	66	66	132
Median (min, max)	76.9 (38.6, 133.3)	77.4 (51.3, 119.8)	77.0 (38.6, 133.3)
Height (cm)			
n	63	54	117
Median (min, max)	173.0 (154.9, 194.0)	168.5 (149.0, 193.0)	171.0 (149.0, 194.0)
BMI (kg/m^2)			
n	63	57	120
Median (min, max)	26.1 (14.5, 37.7)	26.9 (18.0, 47.4)	26.5 (14.5, 47.4)
Number of prior lines of systemic cGVHD therapy			
Median	3.0	4.0	3.0
Prior ibrutinib - n (%)	22 (33.3)	23 (34.8)	45 (34.1)
Prior ruxolitinib - n (%) [2]	20 (30.3)	18 (27.3)	38 (28.8)
Time from cGVHD diagnosis to enrollment (months) [3]			
n	66	66	132
Median (min, max)	25.2 (1.9, 162.4)	30.2 (3.7, 144.1)	28.1 (1.9, 162.4)
Number of organs involved at baseline			
n	66	66	132
Median (min, max)	3.5 (0, 7)	4.0 (2, 7)	4.0 (0, 7)
≥ 4 - n (%)	33 (50.0)	35 (53.0)	68 (51.5)

表 2.7.4-12 被験者背景（213 試験）（続き）

	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	Overall N = 132
Summary of organs involved at baseline - n (%)			
Skin	55 (83.3)	55 (83.3)	110 (83.3)
Eyes	48 (72.7)	49 (74.2)	97 (73.5)
Mouth	30 (45.5)	42 (63.6)	72 (54.5)
Esophagus	19 (28.8)	12 (18.2)	31 (23.5)
Upper GI	13 (19.7)	10 (15.2)	23 (17.4)
Lower GI	6 (9.1)	7 (10.6)	13 (9.8)
Liver	9 (13.6)	4 (6.1)	13 (9.8)
Lung	24 (36.4)	23 (34.8)	47 (35.6)
Joints and Fascia	51 (77.3)	49 (74.2)	100 (75.8)
GSR			
n	66	66	132
Median (min, max)	7.0 (0, 9)	7.0 (2, 10)	7.0 (0, 10)
Median baseline corticosteroid dose (mg/kg/day)	0.194	0.200	0.194
Subjects who took corticosteroids concomitantly at baseline - n (%)	65 (98.5)	66 (100.0)	131 (99.2)
Subjects who took a CNI concomitantly at baseline - n (%)	24 (36.4)	25 (37.9)	49 (37.1)
Subjects who received ECP concomitantly at baseline - n (%) [4]	17 (25.8)	22 (33.3)	39 (29.5)
best ORR to the last systemic cGVHD treatment prior to enrollment in study - n (%)			
Refractory to prior line [5]	44 (78.6)	35 (64.8)	79 (71.8)

Source：CSR Table 15、17、18、19、23、50 and 53、TFL Table 2.1.1、2.1.3、2.1.4、2.1.5、3.1.3.1、5.6.1.1 and 5.7.1 (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. Percentages of subjects of childbearing potential were calculated based on the total number of female subjects. All other percentages were calculated based on the number of subjects in the mITT Population.
2. Ruxolitinib prior therapy included prior therapy with ruxolitinib phosphate (21 [15.9%] subjects total) and ruxolitinib (17 [12.9%] subjects total).
3. Time from cGVHD diagnosis to enrollment (months) = (date of informed consent - date of cGVHD diagnosis + 1)/365.25 × 12.

4 ECP was coded as “photopheresis.”

5. The percentages of refractory were based on the number of subjects in the mITT Population whose best response to the last systemic cGVHD treatment prior to enrollment in the study was CR, PR, SD, or PD. The following formula was used: (PD + SD)/(PD + SD + CR + PR). Subjects with missing or unknown status were excluded.

best ORR：best overall response rate（最良全奏効率）、CR：complete response（完全奏効）、ECP：extracorporeal photopheresis（体外循環光療法）、PD：progressive disease（進行）、PR：partial response（部分奏効）、SD：stable disease（安定）

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.4-13 被験者の疾患背景（213 試験）

	200 mg QD N = 66	200 mg BID N = 66	Overall N = 132
GVHD prophylaxis after transplant - n (%)			
None	0	1 (1.5)	1 (0.8)
CNI only	5 (7.6)	6 (9.1)	11 (8.3)
CNI + methotrexate	28 (42.4)	29 (43.9)	57 (43.2)
CNI + methotrexate + other	7 (10.6)	5 (7.6)	12 (9.1)
CNI + MMF	7 (10.6)	11 (16.7)	18 (13.6)
CNI + MMF + other	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (5.3)
CNI + MMF + ATG	0	1 (1.5)	1 (0.8)
CNI + sirolimus	5 (7.6)	6 (9.1)	11 (8.3)
CNI + corticosteroids	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
Other regimen	8 (12.1)	3 (4.5)	11 (8.3)
Prior aGVHD - n (%)			
Yes	42 (63.6)	51 (77.3)	93 (70.5)
No	23 (34.8)	15 (22.7)	38 (28.8)
Missing	1 (1.5)	0	1 (0.8)
NIH cGVHD severity at screening - n (%)			
Mild	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Moderate	18 (27.3)	23 (34.8)	41 (31.1)
Severe [1]	46 (69.7)	43 (65.2)	89 (67.4)
Time from most recent transplant to cGVHD diagnosis (months) [2]			
n	66	66	132
Median (min, max)	6.9 (1.0, 29.5)	6.7 (1.8, 48.8)	6.8 (1.0, 48.8)

Source：CSR Table 17、TFL Table 2.1.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. “Severe” was defined as at least 1 organ with an NIH Activity Assessment score of 3 or lung score of ≥ 2 at baseline.
2. Time from most recent transplant to cGVHD diagnosis (months) = (date of cGVHD diagnosis - date of most recent allo-HCT + 1)/365.25 × 12.

allo-HCT：allogeneic hematopoietic cell transplantation（同種造血細胞移植）

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.1.3.3 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験の被験者背景を表 2.7.4-14 に、被験者の疾患背景を表 2.7.4-15 に示した。

200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群の年齢の中央値は、それぞれ 50.0、55.0 及び 46.0 歳であった。18 歳以上 65 歳未満は、それぞれ 17 名（100.0%）、10 名（62.5%）及び 16 名（76.2%）、65 歳以上は、0 名、6 名（37.5%）及び 5 名（23.8%）であった。18 歳未満の被験者は対象外であった。性別は、それぞれ女性が 4 名（23.5%）、7 名（43.8%）及び 9 名（42.9%）、男性が 13 名（76.5%）、9 名（56.3%）及び 12 名（57.1%）であった。BMI の中央値は、それぞれ 24.4、29.2 及び 26.7 kg/m^2 であった。cGVHD の重症度は、それぞれ軽症が 0 名、0 名及び 1 名（4.8%）、中等症が 5 名（29.4%）、2 名（12.5%）及び 4 名（19.0%）、重症が 12 名（70.6%）、14 名（87.5%）及び 16 名（76.2%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は、それぞれ 3.0、1.5 及び 2.0 であった。cGVHD の罹病期間の中央値は、それぞれ 26.4、18.0 及び 16.0 ヶ月、病変を有する臓器数の中央値は、3.0、4.0 及び 3.0 であった。コルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.22、0.19 及び 0.17 mg/kg/day であった。

表 2.7.4-14 被験者背景（208 試験）

	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21	Overall N = 54
Age (years)				
n	17	16	21	54
Median (min, max)	50.0 (20, 63)	55.0 (30, 75)	46.0 (25, 75)	51.5 (20, 75)
< 18 - n (%)				
18 - < 65 - n (%)	17 (100.0)	10 (62.5)	16 (76.2)	43 (79.6)
≥ 65 - n (%)	0	6 (37.5)	5 (23.8)	11 (20.4)
Sex - n (%)				
Female	4 (23.5)	7 (43.8)	9 (42.9)	20 (37.0)
Male	13 (76.5)	9 (56.3)	12 (57.1)	34 (63.0)
Childbearing potential (female subjects only) - n (%) [1]				
Yes	0	1 (14.3)	4 (44.4)	5 (25.0)
No	4 (100.0)	6 (85.7)	5 (55.6)	15 (75.0)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	3 (17.6)	1 (6.3)	3 (14.3)	7 (13.0)
Not Hispanic or Latino	14 (82.4)	15 (93.8)	18 (85.7)	47 (87.0)
Race - n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	2 (12.5)	0	2 (3.7)
Black or African American	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
White	15 (88.2)	14 (87.5)	18 (85.7)	47 (87.0)
Other	2 (11.8)	0	1 (4.8)	3 (5.6)
KPS - n (%)				
50	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
60	1 (5.9)	0	2 (9.5)	3 (5.6)
70	3 (17.6)	4 (25.0)	4 (19.0)	11 (20.4)
80	7 (41.2)	6 (37.5)	7 (33.3)	20 (37.0)
90	6 (35.3)	6 (37.5)	7 (33.3)	19 (35.2)
Weight (kg)				
n	17	16	21	54
Median (min, max)	75.3 (50.2, 111.9)	86.2 (57.9, 142.8)	80.2 (53.8, 128.3)	80.7 (50.2, 142.8)
Height (cm)				
n	15	15	18	48
Median (min, max)	175.5 (159.1, 193.0)	171.8 (150.9, 190.6)	172.8 (156.2, 189.5)	172.6 (150.9, 193.0)
BMI (kg/m^2)				
n	15	15	18	48
Median (min, max)	24.4 (19.7, 36.7)	29.2 (20.6, 47.9)	26.7 (20.7, 42.4)	26.7 (19.7, 47.9)
Number of prior lines of systemic cGVHD therapy [2]				
Median	3.0	1.5	2.0	2.0
Time from cGVHD diagnosis to enrollment (months)				
n	17	16	21	54
Median (min, max)	26.4 (0, 130.7)	18.0 (1.0, 69.9)	16.0 (1.0, 161.9)	20.0 (0, 161.9)
Number of organs involved at baseline				
n	17	16	21	54
Median (min, max)	3.0 (2, 6)	4.0 (1, 7)	3.0 (2, 7)	4.0 (1, 7)
≥ 4 - n (%)	8 (47.1)	10 (62.5)	10 (47.6)	28 (51.9)

表 2.7.4-14 被験者背景（208 試験）（続き）

	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21	Overall N = 54
Summary of organs involved at baseline - n (%)				
Skin	13 (76.5)	12 (75.0)	15 (71.4)	40 (74.1)
Eyes	14 (82.4)	11 (68.8)	17 (81.0)	42 (77.8)
Mouth	13 (76.5)	11 (68.8)	11 (52.4)	35 (64.8)
Esophagus	2 (11.8)	0	4 (19.0)	6 (11.1)
Upper GI	2 (11.8)	4 (25.0)	2 (9.5)	8 (14.8)
Lower GI	1 (5.9)	2 (12.5)	2 (9.5)	5 (9.3)
Liver	0	2 (12.5)	0	2 (3.7)
Lung	4 (23.5)	4 (25.0)	10 (47.6)	18 (33.3)
Joints and Fascia	11 (64.7)	11 (68.8)	12 (57.1)	34 (63.0)
GSR				
N [3]	16	16	21	53
Median (min, max)	7.0 (3, 9)	6.5 (4, 8)	7.0 (4, 9)	7.0 (3, 9)
Median baseline corticosteroid dose (mg/kg/day)	0.22	0.19	0.17	0.19
Subjects who took corticosteroids concomitantly at baseline - n (%)	17 (100.0)	16 (100.0)	21 (100.0)	54 (100.0)
Subjects who took a CNI concomitantly at baseline - n (%)	6 (35.3)	6 (37.5)	11 (52.4)	23 (42.6)
Subjects who received ECP concomitantly at baseline - n (%)	4 (23.5)	4 (25.0)	4 (19.0)	12 (22.2)
best ORR to the last systemic cGVHD treatment prior to enrollment in study - n (%)				
Refractory to prior line [4]	11 (73.3)	9 (69.2)	15 (75.0)	35 (72.9)

Source：CSR Table S1 and 11、TFL Table 2.1.1、2.1.3、2.1.4、2.1.5、2.1.6.2、3.1.1、5.6.1.1、5.7.1 and 5.13.1 (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. Percentages of subjects of childbearing potential were calculated based on the total number of female subjects. All other percentages were calculated based on the number of subjects in the mITT Population.
2. ECP was not counted as a systemic therapy in the primary analysis. ECP was counted as a systemic therapy in sensitivity analyses.
3. One subject in Cohort 1 (200 mg QD) did not have the GSR assessment performed at baseline.
4. The formula used to calculate the percentages of subjects that were refractory: (PD + SD)/(PD + SD + CR + PR). The denominator excludes unknown/missing.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.4-15 被験者の疾患背景（208 試験）

	200 mg QD N = 17	200 mg BID N = 16	400 mg QD N = 21	Overall N = 54
GVHD prophylaxis after transplant - n (%)				
CNI only	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
CNI + methotrexate	5 (29.4)	3 (18.8)	9 (42.9)	17 (31.5)
CNI + methotrexate + other	1 (5.9)	2 (12.5)	0	3 (5.6)
CNI + MMF	4 (23.5)	6 (37.5)	6 (28.6)	16 (29.6)
CNI + MMF + other	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
CNI + sirolimus	3 (17.6)	3 (18.8)	2 (9.5)	8 (14.8)
Other regimen	4 (23.5)	2 (12.5)	2 (9.5)	8 (14.8)
Prior aGVHD - n (%)				
Yes	13 (76.5)	9 (56.3)	13 (61.9)	35 (64.8)
No	4 (23.5)	7 (43.8)	8 (38.1)	19 (35.2)
Baseline severity - n (%)				
Mild	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
Moderate	5 (29.4)	2 (12.5)	4 (19.0)	11 (20.4)
Severe [1]	12 (70.6)	14 (87.5)	16 (76.2)	42 (77.8)
Time from most recent transplant to cGVHD diagnosis (months) [2]				
n	17	16	21	54
Median (min, max)	9.8 (2.8, 48.3)	7.3 (1.9, 27.1)	7.9 (1.0, 28.1)	7.9 (1.0, 48.3)

Source：CSR Table 13、TFL Table 2.1.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. “Severe” was defined as at least 1 organ with an NIH Activity Assessment score of 3 or lung score of ≥ 2 at baseline.
2. Time from most recent transplant to cGVHD diagnosis (months) = (date of cGVHD diagnosis - date of most recent transplant + 1)/365.25 × 12.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

安全性評価に用いた国内試験（ME3208-2 試験）及び海外試験（213 試験、208 試験）で認められた有害事象を試験ごとに概説した。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した有害事象の概要を表 2.7.4-16 に示した。

有害事象は 21 名中 18 名（85.7%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 6 名（28.6%）、重篤な有害事象は 6 名（28.6%）、死亡に至った有害事象は 1 名（4.8%）、ベルモスジルの投与中止に至った有害事象は 1 名（4.8%）に発現した。

表 2.7.4-16 有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD N = 21	
	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE		
TEAE	73	18 (85.7)
Related TEAE	14	8 (38.1)
Subjects with TEAEs by maximum severity		
Grade 1: Mild	34	6 (28.6)
Grade 2: Moderate	25	6 (28.6)
Grade 3: Severe	8	4 (19.0)
Grade 4: Lifethreatening	5	1 (4.8)
Grade 5: Fatal	1	1 (4.8)
Subjects with related TEAEs by maximum severity		
Grade 1: Mild	5	3 (14.3)
Grade 2: Moderate	8	4 (19.0)
Grade 3: Severe	1	1 (4.8)
Grade 4: Lifethreatening	0	0
Grade 5: Fatal	0	0
Subjects with serious TEAE		
TEAE	14	6 (28.6)
Related TEAE	1	1 (4.8)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE		
TEAE	14	6 (28.6)
Related TEAE	1	1 (4.8)
Subjects with TEAE leading to discontinuation		
TEAE	2	1 (4.8)
Related TEAE	0	0
Subjects with TEAE leading to death		
TEAE	1	1 (4.8)
Related TEAE	0	0

Source：CSR 表 12.2-1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した有害事象の概要を表 2.7.4-17 に示した。

有害事象は 132 名中 131 名（99.2%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 65 名（98.5%）、200 mg BID 群で 66 名（100.0%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 71 名（53.8%）に発現

した。投与群別では、200 mg QD 群で 37 名（56.1%）、200 mg BID 群で 34 名（51.5%）であった。重篤な有害事象は 50 名(37.9%)に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 27 名(40.9%)、200 mg BID 群で 23 名（34.8%）であった。死亡に至った有害事象は 8 名（6.1%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 4 名（6.1%）、200 mg BID 群で 4 名（6.1%）であった。ベルモスジルの投与中止に至った有害事象は 28 名（21.2%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 16 名（24.2%）、200 mg BID 群で 12 名（18.2%）であった。ベルモスジルの投与中断に至った有害事象は 39 名（29.5%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 23 名（34.8%）、200 mg BID 群で 16 名（24.2%）であった。ベルモスジル減量に至った有害事象は 7 名（5.3%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 3 名（4.5%）、200 mg BID 群で 4 名（6.1%）であった。

表 2.7.4-17 有害事象の概要（213 試験）

	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	Overall N = 132 n (%)
Subjects with at least one TEAE			
TEAE	65 (98.5)	66 (100.0)	131 (99.2)
Related TEAE	49 (74.2)	40 (60.6)	89 (67.4)
Subjects with TEAEs by maximum severity			
Grade 1: Mild	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
Grade 2: Moderate	25 (37.9)	29 (43.9)	54 (40.9)
Grade 3: Severe	30 (45.5)	26 (39.4)	56 (42.4)
Grade 4: Lifethreatening	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
Grade 5: Fatal	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
Subjects with related TEAEs by maximum severity			
Grade 1: Mild	13 (19.7)	16 (24.2)	29 (22.0)
Grade 2: Moderate	23 (34.8)	14 (21.2)	37 (28.0)
Grade 3: Severe	11 (16.7)	9 (13.6)	20 (15.2)
Grade 4: Lifethreatening	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Grade 5: Fatal	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Subjects with serious TEAE			
TEAE	27 (40.9)	23 (34.8)	50 (37.9)
Related TEAE	5 (7.6)	2 (3.0)	7 (5.3)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE			
TEAE	37 (56.1)	34 (51.5)	71 (53.8)
Related TEAE	13 (19.7)	10 (15.2)	23 (17.4)
Subjects with TEAE leading to dose reduction			
TEAE	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
Related TEAE	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
Subjects with TEAE leading to interruption			
TEAE	23 (34.8)	16 (24.2)	39 (29.5)
Related TEAE	10 (15.2)	1 (1.5)	11 (8.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation			
TEAE	16 (24.2)	12 (18.2)	28 (21.2)
Related TEAE	9 (13.6)	7 (10.6)	16 (12.1)
Subjects with TEAE leading to death			
TEAE	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
Related TEAE	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)

Source：de601ctd274-213-t611-101all_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した有害事象の概要を表 2.7.4-18 に示した。

有害事象は 54 名中 53 名（98.1%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 17 名（100.0%）、200 mg BID 群で 16 名（100.0%）、400 mg QD 群で 20 名（95.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 33 名（61.1%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 9 名（52.9%）、200 mg BID 群で 10 名（62.5%）、400 mg QD 群で 14 名（66.7%）であった。重篤な有害事象は 24 名（44.4%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 5 名（29.4%）、200 mg BID 群で 6 名（37.5%）、400 mg QD 群で 13 名（61.9%）であった。死亡に至った有害事象は 5 名（9.3%）に発現し、いずれも 400 mg QD 群の被験者（23.8%）であった。ベルモスジルの投与中止に至った有害事象は 19 名（35.2%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 6 名（35.3%）、200 mg BID 群で 5 名（31.3%）、400 mg QD 群で 8 名（38.1%）であった。ベルモスジルの投与中断に至った有害事象は 20 名（37.0%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 4 名（23.5%）、200 mg BID 群で 8 名（50.0%）、400 mg QD 群で 8 名（38.1%）であった。ベルモスジルの減量に至った有害事象は 2 名（3.7%）に発現し、いずれも 400 mg QD 群の被験者（9.5%）であった。

表 2.7.4-18 有害事象の概要（208 試験）

	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	Overall N = 54 n (%)
Subjects with at least one TEAE				
TEAE	17 (100.0)	16 (100.0)	20 (95.2)	53 (98.1)
Related TEAE	8 (47.1)	8 (50.0)	14 (66.7)	30 (55.6)
Subjects with TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	1 (5.9)	1 (6.3)	0	2 (3.7)
Grade 2: Moderate	7 (41.2)	5 (31.3)	6 (28.6)	18 (33.3)
Grade 3: Severe	8 (47.1)	8 (50.0)	5 (23.8)	21 (38.9)
Grade 4: Lifethreatening	1 (5.9)	2 (12.5)	4 (19.0)	7 (13.0)
Grade 5: Fatal	0	0	5 (23.8)	5 (9.3)
Subjects with related TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	0	3 (18.8)	5 (23.8)	8 (14.8)
Grade 2: Moderate	7 (41.2)	2 (12.5)	6 (28.6)	15 (27.8)
Grade 3: Severe	0	3 (18.8)	2 (9.5)	5 (9.3)
Grade 4: Lifethreatening	1 (5.9)	0	1 (4.8)	2 (3.7)
Grade 5: Fatal	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE				
TEAE	5 (29.4)	6 (37.5)	13 (61.9)	24 (44.4)
Related TEAE	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE				
TEAE	9 (52.9)	10 (62.5)	14 (66.7)	33 (61.1)
Related TEAE	1 (5.9)	3 (18.8)	3 (14.3)	7 (13.0)
Subjects with TEAE leading to dose reduction				
TEAE	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
Related TEAE	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
Subjects with TEAE leading to interruption				
TEAE	4 (23.5)	8 (50.0)	8 (38.1)	20 (37.0)
Related TEAE	1 (5.9)	3 (18.8)	4 (19.0)	8 (14.8)
Subjects with TEAE leading to discontinuation				
TEAE	6 (35.3)	5 (31.3)	8 (38.1)	19 (35.2)
Related TEAE	2 (11.8)	0	1 (4.8)	3 (5.6)
Subjects with TEAE leading to death				
TEAE	0	0	5 (23.8)	5 (9.3)
Related TEAE	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-101all_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4-19 に、全ての有害事象を表 2.7.6.12-32 に示した。

2 名以上に発現した有害事象は、下痢 4 名（19.0%）、帯状疱疹、ＣＯＶＩＤ－１９及び白内障各 3 名（14.3%）、背部痛、筋痙縮、筋肉痛、低カリウム血症、蕁麻疹及び浮腫各 2 名（9.5%）であった。

表 2.7.4-19 2 名以上に発現した有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 21	
	Event	n (%)
全ての有害事象	73	18 (85.7)
感染症および寄生虫症	15	9 (42.9)
帯状疱疹	3	3 (14.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	4	3 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	8	8 (38.1)
背部痛	2	2 (9.5)
筋痙縮	2	2 (9.5)
筋肉痛	2	2 (9.5)
胃腸障害	9	5 (23.8)
下痢	4	4 (19.0)
眼障害	6	4 (19.0)
白内障	3	3 (14.3)
代謝および栄養障害	6	4 (19.0)
低カリウム血症	2	2 (9.5)
皮膚および皮下組織障害	4	4 (19.0)
蕁麻疹	2	2 (9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3 (14.3)
浮腫	2	2 (9.5)

Source：CSR 表 12.2-2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験のいずれかの投与群で発現頻度 20%以上の有害事象を表 2.7.4-20 に、全ての有害事象を表 2.7.6.14-31 に示した。

有害事象の発現頻度は、疲労 37.9%（50 名）［200 mg QD 群 45.5%（30 名）、200 mg BID 群 30.3%（20 名）、以下同順］が最も高く、次いで、下痢 33.3%（44 名）［34.8%（23 名）、31.8%（21 名）］、悪心 31.1%（41 名）［34.8%（23 名）、27.3%（18 名）］であった。

表 2.7.4-20 いずれかの投与群で発現頻度 20%以上の有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての有害事象	65 (98.5)	66 (100.0)	131 (99.2)
胃腸障害	50 (75.8)	47 (71.2)	97 (73.5)
下痢	23 (34.8)	21 (31.8)	44 (33.3)
悪心	23 (34.8)	18 (27.3)	41 (31.1)
嘔吐	18 (27.3)	10 (15.2)	28 (21.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (63.6)	41 (62.1)	83 (62.9)
咳嗽	20 (30.3)	17 (25.8)	37 (28.0)
呼吸困難	21 (31.8)	12 (18.2)	33 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (68.2)	36 (54.5)	81 (61.4)
疲労	30 (45.5)	20 (30.3)	50 (37.9)
末梢性浮腫	17 (25.8)	13 (19.7)	30 (22.7)
発熱	14 (21.2)	6 (9.1)	20 (15.2)
感染症および寄生虫症	41 (62.1)	39 (59.1)	80 (60.6)
上気道感染	17 (25.8)	18 (27.3)	35 (26.5)
神経系障害	24 (36.4)	31 (47.0)	55 (41.7)
頭痛	13 (19.7)	18 (27.3)	31 (23.5)

Source：TFL Table 6.2.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験のいずれかの投与群で発現頻度 20%以上の有害事象を表 2.7.4-21 に、全ての有害事象を表 2.7.6.13-32 に示した。

有害事象の発現頻度は、上気道感染 46.3%（25 名）［200 mg QD 群 52.9%（9 名）、200 mg BID 群 56.3%（9 名）、400 mg QD 群 33.3%（7 名）、以下同順）］が最も高く、次いで、悪心 35.2%（19 名）［35.3%（6 名）、25.0%（4 名）、42.9%（9 名）］、疲労 35.2%（19 名）［35.3%（6 名）、18.8%（3 名）、47.6%（10 名）］であった。

表 2.7.4-21 いずれかの投与群で発現頻度 20%以上の有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全ての有害事象	17 (100.0)	16 (100.0)	20 (95.2)	53 (98.1)
感染症および寄生虫症	13 (76.5)	12 (75.0)	15 (71.4)	40 (74.1)
上気道感染	9 (52.9)	9 (56.3)	7 (33.3)	25 (46.3)
胃腸障害	9 (52.9)	10 (62.5)	17 (81.0)	36 (66.7)
悪心	6 (35.3)	4 (25.0)	9 (42.9)	19 (35.2)
下痢	6 (35.3)	5 (31.3)	7 (33.3)	18 (33.3)
臨床検査	13 (76.5)	9 (56.3)	12 (57.1)	34 (63.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (35.3)	3 (18.8)	2 (9.5)	11 (20.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (29.4)	2 (12.5)	1 (4.8)	8 (14.8)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (23.5)	4 (25.0)	0	8 (14.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (23.5)	1 (6.3)	0	5 (9.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (47.1)	8 (50.0)	15 (71.4)	31 (57.4)
呼吸困難	2 (11.8)	6 (37.5)	7 (33.3)	15 (27.8)
咳嗽	1 (5.9)	4 (25.0)	7 (33.3)	12 (22.2)
低酸素症	1 (5.9)	2 (12.5)	5 (23.8)	8 (14.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (47.1)	7 (43.8)	15 (71.4)	30 (55.6)
疲労	6 (35.3)	3 (18.8)	10 (47.6)	19 (35.2)
末梢性浮腫	3 (17.6)	4 (25.0)	6 (28.6)	13 (24.1)
筋骨格系および結合組織障害	7 (41.2)	6 (37.5)	14 (66.7)	27 (50.0)
筋痙縮	1 (5.9)	0	6 (28.6)	7 (13.0)
筋力低下	4 (23.5)	1 (6.3)	2 (9.5)	7 (13.0)
関節痛	0	1 (6.3)	5 (23.8)	6 (11.1)
神経系障害	7 (41.2)	7 (43.8)	9 (42.9)	23 (42.6)
頭痛	4 (23.5)	3 (18.8)	6 (28.6)	13 (24.1)
血管障害	7 (41.2)	5 (31.3)	5 (23.8)	17 (31.5)
高血圧	5 (29.4)	2 (12.5)	4 (19.0)	11 (20.4)
眼障害	3 (17.6)	6 (37.5)	7 (33.3)	16 (29.6)
眼乾燥	2 (11.8)	4 (25.0)	2 (9.5)	8 (14.8)
血液およびリンパ系障害	6 (35.3)	5 (31.3)	4 (19.0)	15 (27.8)
貧血	5 (29.4)	4 (25.0)	0	9 (16.7)
精神障害	1 (5.9)	4 (25.0)	7 (33.3)	12 (22.2)
うつ病	0	4 (25.0)	3 (14.3)	7 (13.0)

Source：TFL Table 6.2.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.2.1.1.2 Grade 3 以上の有害事象

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-22 に、全ての Grade 3 以上の有害事象を付録 表 2.7.4-74 に、全ての Grade 3 以上のベルモスジルと関連性がある有害事象を付録 表 2.7.4-77 に示した。

2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、ＣＯＶＩＤ－１９ 2 名（9.5%）のみであり、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった。

表 2.7.4-22 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 21							
	Grade 3		Grade 4		Grade 5		計	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての Grade 3 以上の有害事象	8	4 (19.0)	5	1 (4.8)	1	1 (4.8)	14	6 (28.6)
感染症および寄生虫症	6	4 (19.0)	2	1 (4.8)	0	0	8	5 (23.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	3	2 (9.5)	0	0	0	0	3	2 (9.5)

Source：CSR 表 12.2-4 and 14.3-2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験でいずれかの投与群で発現頻度 5%以上の Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-23 に、全ての Grade 3 以上の有害事象を付録 表 2.7.4-75 に、全ての Grade 3 以上のベルモスジルと関連性がある有害事象を付録 表 2.7.4-78 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、肺炎［200 mg QD 群 9.1%（6 名）、200 mg BID 群 6.1%（4 名）、以下同順］、高血圧［6.1%（4 名）、6.1%（4 名）］であった。このうち、Grade 4 は、肺炎［1.5%（1 名）、1.5%（1 名）］のみで、Grade 5 は認められなかった。

表 2.7.4-23 いずれかの投与群で発現頻度 5%以上の Grade 3 以上の有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)				200 mg BID N = 66 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全ての Grade 3 以上の有害事象	30 (45.5)	3 (4.5)	4 (6.1)	37 (56.1)	26 (39.4)	4 (6.1)	4 (6.1)	34 (51.5)
感染症および寄生虫症	11 (16.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	13 (19.7)	9 (13.6)	1 (1.5)	0	10 (15.2)
肺炎	5 (7.6)	1 (1.5)	0	6 (9.1)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	4 (6.1)
血管障害	7 (10.6)	0	0	7 (10.6)	6 (9.1)	0	0	6 (9.1)
高血圧	4 (6.1)	0	0	4 (6.1)	4 (6.1)	0	0	4 (6.1)

表 2.7.4-23 いずれかの投与群で発現頻度 5%以上の Grade 3 以上の有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	計 N = 132 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全ての Grade 3 以上の有害事象	56 (42.4)	7 (5.3)	8 (6.1)	71 (53.8)
感染症および寄生虫症	20 (15.2)	2 (1.5)	1 (0.8)	23 (17.4)
肺炎	8 (6.1)	2 (1.5)	0	10 (7.6)
血管障害	13 (9.8)	0	0	13 (9.8)
高血圧	8 (6.1)	0	0	8 (6.1)

Source : TFL Table 6.2.3 and 6.6.1、de601ctd274-213-t621-102tox_0.XLS (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験のいずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-24 に、全ての Grade 3 以上の有害事象を付録 表 2.7.4-76 に、全ての Grade 3 以上のベルモスジルと関連性がある有害事象を付録 表 2.7.4-79 に示した。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、呼吸困難［200 mg QD 群 1 名（5.9%）、200 mg BID 群 2 名（12.5%）、400 mg QD 群 4 名（19.0%）、以下同順］、高血糖［2 名（11.8%）、0 名、2 名（9.5%）］、低酸素症［1 名（5.9%）、1 名（6.3%）、2 名（9.5%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［2 名（11.8%）、2 名（12.5%）、0 名］、肺感染［0 名、1 名（6.3%）、2 名（9.5%）］、貧血［2 名（11.8%）、1 名（6.3%）、0 名］、胸水［0 名、0 名、2 名（9.5%）］、高血圧［2 名（11.8%）、0 名、0 名］であった。このうち、Grade 4 は、200 mg QD 群では認められず、200 mg BID 群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名（6.3%）、400 mg QD 群で呼吸困難 1 名（4.8%）、Grade 5 は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群では認められず、400 mg QD 群で肺感染 1 名（4.8%）であった。

表 2.7.4-24 いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)				200 mg BID N = 16 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全ての Grade 3 以上の有害事象	8 (47.1)	1 (5.9)	0	9 (52.9)	8 (50.0)	2 (12.5)	0	10 (62.5)
感染症および寄生虫症	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	4 (25.0)	0	0	4 (25.0)
肺感染	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
代謝および栄養障害	5 (29.4)	0	0	5 (29.4)	2 (12.5)	1 (6.3)	0	3 (18.8)
高血糖	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
呼吸困難	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
低酸素症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (17.6)	1 (5.9)	0	4 (23.5)	2 (12.5)	1 (6.3)	0	3 (18.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	2 (12.5)
血液およびリンパ系障害	3 (17.6)	0	0	3 (17.6)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
貧血	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
血管障害	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
高血圧	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	0	0	0	0

表 2.7.4-24 いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	400 mg QD N = 21 n (%)				計 N = 54 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全ての Grade 3 以上の有害事象	5 (23.8)	4 (19.0)	5 (23.8)	14 (66.7)	21 (38.9)	7 (13.0)	5 (9.3)	33 (61.1)
感染症および寄生虫症	6 (28.6)	0	1 (4.8)	7 (33.3)	12 (22.2)	0	1 (1.9)	13 (24.1)
肺感染	1 (4.8)	0	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (3.7)	0	1 (1.9)	3 (5.6)
代謝および栄養障害	2 (9.5)	1 (4.8)	0	3 (14.3)	9 (16.7)	2 (3.7)	0	11 (20.4)
高血糖	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	4 (7.4)	0	0	4 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (28.6)	1 (4.8)	0	7 (33.3)	10 (18.5)	1 (1.9)	0	11 (20.4)
呼吸困難	3 (14.3)	1 (4.8)	0	4 (19.0)	6 (11.1)	1 (1.9)	0	7 (13.0)
低酸素症	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	4 (7.4)	0	0	4 (7.4)
胸水	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
臨床検査	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	7 (13.0)	2 (3.7)	0	9 (16.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (5.6)	1 (1.9)	0	4 (7.4)
血液およびリンパ系障害	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	6 (11.1)	0	0	6 (11.1)
貧血	0	0	0	0	3 (5.6)	0	0	3 (5.6)
血管障害	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	5 (9.3)	0	0	5 (9.3)
高血圧	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)

Source : TFL Table 6.2.3 and 6.6.1、de601ctd274-208-t621-102tox_0.XLS (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.2.1.1.3 治験薬と関連性がある有害事象

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で 2 名以上に発現したベルモスジルと関連性がある有害事象を表 2.7.4-25 に、全てのベルモスジルと関連性がある有害事象を表 2.7.6.12-34 に示した。

2 名以上に発現したベルモスジルと関連性がある有害事象は、帯状疱疹及び筋痙縮各 2 名（9.5%）であった。

表 2.7.4-25 2 名以上に発現したベルモスジルと関連性がある有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 21	
	Event	n (%)
全てのベルモスジルと関連性がある有害事象	14	8 (38.1)
感染症および寄生虫症	3	3 (14.3)
帯状疱疹	2	2 (9.5)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (9.5)
筋痙縮	2	2 (9.5)

Source：CSR 表 12.2-3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験のいずれかの投与群で発現頻度 10%以上のベルモスジルと関連性がある有害事象を表 2.7.4-26 に、全てのベルモスジルと関連性がある有害事象を表 2.7.6.14-33 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度 10%以上のベルモスジルと関連性がある有害事象は、疲労［200 mg QD 群 25.8%（17 名）、200 mg BID 群 21.2%（14 名）、以下同順］、悪心［13.6%（9 名）、10.6%（7 名）］であった。

表 2.7.4-26 いずれかの投与群で発現頻度 10%以上のベルモスジルと関連性がある有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全てのベルモスジルと関連性がある有害事象	49 (74.2)	40 (60.6)	89 (67.4)
一般・全身障害および投与部位の状態 疲労	20 (30.3) 17 (25.8)	19 (28.8) 14 (21.2)	39 (29.5) 31 (23.5)
胃腸障害 悪心	19 (28.8) 9 (13.6)	13 (19.7) 7 (10.6)	32 (24.2) 16 (12.1)

Source：TFL Table 6.3.1、de601ctd274-213-t631-101all_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験のいずれかの投与群で 2 名以上に発現したベルモスジルと関連性がある有害事象を表 2.7.4-27 に、全てのベルモスジルと関連性がある有害事象を表 2.7.6.13-34 に示した。

いずれかの投与群で2名以上に発現したベルモスジルと関連性がある有害事象は、悪心［200 mg QD 群 2 名（11.8%）、200 mg BID 群 1 名（6.3%）、400 mg QD 群 4 名（19.0%）、以下同順］、疲労［1 名（5.9%）、2 名（12.5%）、3 名（14.3%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2 名（11.8%）、2 名（12.5%）、1 名（4.8%）］、頭痛［1 名（5.9%）、0 名、4 名（19.0%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［2 名（11.8%）、2 名（12.5%）、0 名］、血中アルカリホスファターゼ増加［2 名（11.8%）、1 名（6.3%）、0 名］、γ-グルタミントランスフェラーゼ増加［3 名（17.6%）、0 名、0 名］、筋痙縮［0 名、0 名、3 名（14.3%）］、貧血［1 名（5.9%）、2 名（12.5%）、0 名］、胃食道逆流性疾患［0 名、0 名、2 名（9.5%）］、関節痛［0 名、0 名、2 名（9.5%）］であった。

表 2.7.4-27 いずれかの投与群で 2 名以上に発現したベルモスジルと関連性がある有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全てのベルモスジルと関連性がある有害事象	8 (47.1)	8 (50.0)	14 (66.7)	30 (55.6)
胃腸障害	3 (17.6)	2 (12.5)	6 (28.6)	11 (20.4)
悪心	2 (11.8)	1 (6.3)	4 (19.0)	7 (13.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
臨床検査	4 (23.5)	2 (12.5)	3 (14.3)	9 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	2 (12.5)	1 (4.8)	5 (9.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	2 (12.5)	0	4 (7.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	1 (6.3)	0	3 (5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (17.6)	0	0	3 (5.6)
神経系障害	2 (11.8)	2 (12.5)	4 (19.0)	8 (14.8)
頭痛	1 (5.9)	0	4 (19.0)	5 (9.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (14.3)	6 (11.1)
疲労	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (14.3)	6 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	4 (19.0)	4 (7.4)
筋痙縮	0	0	3 (14.3)	3 (5.6)
関節痛	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	2 (12.5)	0	3 (5.6)
貧血	1 (5.9)	2 (12.5)	0	3 (5.6)

Source：TFL Table 6.3.1、de601ctd274-208-t631-101all_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.2.1.2 死亡

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した死亡に至った有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-28 に示した。

死亡に至った有害事象は 21 名中 1 名（4.8%）に発現した（表 2.7.6.12-26）。事象名は、再発急性骨髄性白血病で、本事象は基礎疾患に関連する事象と判定され、ベルモスジルとの関連性は否定された。

表 2.7.4-28 死亡に至った有害事象の被験者一覧（ME3208-2 試験）

投与	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
200 mg QD	BEL-[redacted]	A	女	3[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	107	25

Source：CSR 表 12.3-1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
a) A: Asian
b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した死亡に至った有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-29 に示した。

死亡に至った有害事象は 132 名中 8 名（6.1%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 4 名（6.1%）、200 mg BID 群で 4 名（6.1%）であった（表 2.7.6.14-24）。内訳は、200 mg QD 群で、血胸、誤嚥、呼吸不全、多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック、再発急性骨髄性白血病各 1 名（1.5%）、200 mg BID 群で、心停止 2 名（3.0%）、慢性移植片対宿主病、呼吸停

止各 1 名（1.5%）であった。これら死亡に至った有害事象でベルモスジルと関連性ありと判定された事象は、200 mg QD 群の多臓器機能不全症候群 1 名（1.5%）及び 200 mg BID 群の慢性移植片対宿主病 1 名（1.5%）であった。

表 2.7.4-29 死亡に至った有害事象の被験者一覧（213 試験）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
200 mg QD	[redacted]	W	男	4[redacted]	血胸	関連なし	5：死亡	－	死亡	30	1
	[redacted]	W	男	7[redacted]	誤嚥	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
					呼吸不全	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
	[redacted]	W	男	7[redacted]	多臓器機能不全症候群	関連あるかもしれない	5：死亡	投与中止	死亡	17	1
					敗血症性ショック	多分関連なし	5：死亡	－	死亡	17	1
	[redacted]	AI	男	5[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	5：死亡	－	死亡	56	1
200 mg BID	[redacted]	W	男	6[redacted]	心停止	多分関連なし	5：死亡	－	死亡	26	1
	[redacted]	W	男	7[redacted]	慢性移植片対宿主病	関連あるかもしれない	5：死亡	－	死亡	292	1
	[redacted]	W	男	6[redacted]	心停止	多分関連なし	5：死亡	－	死亡	276	1
	[redacted]	W	女	4[redacted]	呼吸停止	多分関連なし	5：死亡	－	死亡	237	1

Source：TFL Listing 2.1.2, 6.1.1 and 6.1.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0

a) AA: American Indian or Alaska Native; B: Black or African American; C: Chinese; F: Filipino; AI: Asian Indian; OA: Other Asian; J: Japanese; K: Korean; HP: Native Hawaiian or Other Pacific Islander; V: Vietnamese; W: White; U: Unreported/Unknown

b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。

－：not applicable

以下に死亡に至った有害事象でベルモスジルと関連性ありと判定された 2 事象の概要を示した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／7[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：肩関節形成、急性骨髄性白血病
合併症：高血圧、貧血、体重減少、慢性腎臓病、血小板減少症、急性腎障害、ビタミンD欠乏、疲労、食欲減退、末梢性浮腫、眼瞼炎、霧視、苔癬様角化症、斑、腹痛
治験薬投与期間：20[redacted] 年 6 月 13 日～20[redacted] 年 6 月 26 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：多臓器不全／多臓器機能不全症候群

【経過】
20[redacted] 年 6 月 13 日：治験薬ベルモスジルの投与が開始された。
20[redacted] 年 6 月 27 日：悪心（3 日間）、嘔吐（3 日間）及び下痢（8～9 日間、非血性のゆるい便が 1 日 2～3 回）のため、被験者が入院した。
20[redacted] 年 6 月 27 日：Grade 2 の下痢及び Grade 3 の嘔吐のため投与中止に至った。

20[redacted] 年 6 月 27 日：CRE：2.29（高値）、BUN：39（高値）、推算糸球体濾過量：27（低値）であった。鑑別診断として、敗血症、ショック、血液量減少症、誤嚥、肺塞栓症及び副腎機能不全が挙げられた。関連する事象には、慢性腎臓病、急性腎障害及び代謝性アシドーシスがあった。血液量減少症はおそらく嘔吐及び下痢によるものと治験責任医師は判断した。
20[redacted] 年 6 月 28 日：頻脈の悪化、低血圧及び呼吸窮迫の増加により、被験者に挿管が行われ、急性低酸素血症性呼吸不全のため集中治療室に転室となった。被験者は好中球減少性敗血症による代償不全に陥ったと思われ、ショック状態にあり、多臓器不全をきたしていた。
20[redacted] 年 6 月 29 日：被験者が心静止に至った。ベッドサイドでの診断で、心音及び肺音の消失が確認され、脳幹反射は見られなかった。午後 1 時 50 分、被験者の死亡が宣告された。

被験者は、誤嚥、呼吸不全、菌血症及び敗血症性ショックといった一連の想定外の事象を発現した後に死亡した。多臓器不全が直接の死因であった。
重篤な有害事象である嘔吐、悪心、下痢及びその後の多臓器不全について、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。好中球減少性敗血症性ショック及び急性腎障害については、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。治験責任医師の見解では、これらの事象は被験者の併存疾患である慢性腎臓病及び小腸閉塞に起因するものであった。また、多臓器不全を伴う好中球減少性敗血症性ショックはおそらく下痢と関連した事象と治験責任医師は評価した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／5[redacted].8 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年 3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄異形成症候群／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：骨髄異形成症候群
合併症：末梢性浮腫、レイノー現象、高血圧、ヘルペス後神経痛、関節痛、筋膜炎、強皮症、パーキンソン病
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 15 日～20[redacted] 年 2 月 11 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染／慢性移植片対宿主病

【経過】
20[redacted] 年 5 月 15 日：ベースラインでの cGVHD の発症部位は、皮膚、眼、関節及び筋膜であり、重症の cGVHD と評価された。
20[redacted] 年 5 月 15 日：治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が開始された。
20[redacted] 年 2 月 11 日：被験者と医療機関の双方が cGVHD に顕著な改善を認めなかったため、治験薬の投与は中断された。
20[redacted] 年 2 月 29 日：被験者が地域の救急外来に入室した。
20[redacted] 年 3 月 1 日：重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染」が発現した。
20[redacted] 年 3 月 1 日：cGVHD に関連する感染のため、死亡した。

ベルモスジルは新薬であると治験責任医師が報告した。追跡調査チームはベルモスジルとの関連の可能性を排除できなかった。そのため、医療機関は被験者の死亡がベルモスジルによるものか断定できなかった。
重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染」について、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した死亡に至った有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-30 に示した。

死亡に至った有害事象は 54 名中 5 名（9.3%）に発現した。いずれも 400 mg QD 群の被験者であった（表 2.7.6.13-25）。内訳は、心嚢液貯留、白血病再発、肺感染、心停止、肺移植片対宿主病各 1 名（4.8%）であった。これら死亡に至った有害事象は基礎疾患に関連する事象と判定され、ベルモスジルとの関連性は 5 事象全てで否定された。

表 2.7.4-30 死亡に至った有害事象の被験者一覧（208 試験）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
400 mg QD	[redacted]	W	男	4[redacted]	心嚢液貯留	関連なし	5：死亡	変更なし	死亡	925	1
	[redacted]	W	女	7[redacted]	白血病再発	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	8	18
	[redacted]	W	女	2[redacted]	肺感染	関連なし	5：死亡	投与中止、投与中断	死亡	55	14
	[redacted]	W	男	2[redacted]	心停止	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	22	1
	[redacted]	W	男	6[redacted]	肺移植片対宿主病	関連なし	5：死亡	－	死亡	434	1

Source：TFL Listing 2.1.2, 6.1.1 and 6.1.4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0

a) AA: American Indian or Alaska Native; A: Asian; B: Black or African American; HP: Native Hawaiian or Other Pacific Islander; W: White or Caucasian; O: Other

b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。

－：not applicable

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した全ての重篤な有害事象を表 2.7.4-31 に、全てのベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象を表 2.7.4-32 に、重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-33 に示した。

2 名以上に発現した重篤な有害事象はＣＯＶＩＤ－１９ 2 名（9.5%）のみであった。ベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象は 21 名中 1 名（4.8%）に発現した。事象名は、肺炎で、転帰は回復であった。

表 2.7.4-31 全ての重篤な有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 21	
	Event	n (%)
全ての重篤な有害事象	14	6 (28.6)
感染症および寄生虫症	8	5 (23.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	3	2 (9.5)
気管支炎	1	1 (4.8)
気管支肺アスペルギルス症	1	1 (4.8)
肺炎	1	1 (4.8)
誤嚥性肺炎	1	1 (4.8)
敗血症	1	1 (4.8)
胃腸障害	2	2 (9.5)
イレウス	1	1 (4.8)
胃腸ポリープ	1	1 (4.8)
心臓障害	1	1 (4.8)
心不全	1	1 (4.8)
眼障害	1	1 (4.8)
白内障	1	1 (4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	1 (4.8)
再発急性骨髄性白血病	1	1 (4.8)
縦隔の悪性新生物	1	1 (4.8)

Source：CSR 表 12.3-2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-32 全てのベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 21	
	Event	n (%)
全てのベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象	1	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	1	1 (4.8)
肺炎	1	1 (4.8)

Source：CSR 表 12.3-3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-33 重篤な有害事象の被験者一覧（ME3208-2 試験）

投与	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
200 mg QD	[redacted]	A	男	2[redacted]	気管支肺アスペルギルス症	関連なし	3：重症	変更なし	回復	212	36
					ＣＯＶＩＤ－１９	関連なし	3：重症	変更なし	回復	349	11
					ＣＯＶＩＤ－１９	関連なし	3：重症	変更なし	未回復	386	－
	[redacted]	A	男	5[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９	関連なし	3：重症	変更なし	回復	184	8
	[redacted]	A	男	3[redacted]	気管支炎	関連なし	3：重症	変更なし	回復	128	19
	[redacted]	A	女	3[redacted]	縦隔の悪性新生物	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	88	－
					再発急性骨髄性白血病	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	107	25
					敗血症	関連なし	4:生命を脅かす	変更なし	未回復	116	－
					心不全	関連なし	4:生命を脅かす	変更なし	未回復	118	－
					イレウス	関連なし	4:生命を脅かす	変更なし	未回復	118	－
					誤嚥性肺炎	関連なし	4:生命を脅かす	変更なし	未回復	120	－
	[redacted]	A	女	6[redacted]	胃腸ポリープ	関連なし	3：重症	変更なし	回復	233	9
	[redacted]	A	男	4[redacted]	白内障	関連なし	4:生命を脅かす	変更なし	回復	188	8
					肺炎	関連あるかもしれない	3：重症	変更なし	回復	215	11

Source：CSR 表 12.3-4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
a) A: Asian
b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。
－：not applicable

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験のいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-34 に、全てのベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象を表 2.7.4-35 に、重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-36 に示した。また、全ての重篤な有害事象を表 2.7.6.14-26 に示した。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎［200 mg QD 群 6 名（9.1%）、200 mg BID 群 3 名（4.5%）、以下同順］、肺感染［1 名（1.5%）、2 名（3.0%）］、敗血症［2 名（3.0%）、1 名（1.5%）］、呼吸困難［1 名（1.5%）、2 名（3.0%）］のほか、200 mg QD 群で、発熱 3 名（4.5%）、ライノウイルス感染、ブドウ球菌性菌血症、下痢、再発急性骨髄性白血病、急性腎障害各 2 名（3.0%）、200 mg BID 群で、腹痛、心停止、背部痛各 2 名（3.0%）であった。

ベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象は 132 名中 7 名（5.3%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 5 名（7.6%）、200 mg BID 群で 2 名（3.0%）であった。内訳は、200 mg QD 群で、蜂巣炎、感染性大腸炎、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、下痢、悪心、嘔吐、多臓器機能不全症候群各 1 名（1.5%）、200 mg BID 群で、微小血管症性溶血性貧血、慢性移植片対宿主病各 1 名（1.5%）であった。このうち、転帰が回復又は軽快以外の事象は、200 mg QD 群で転帰未回復の下痢、悪心、嘔吐各 1 名（1.5%）、転帰死亡の多臓器機能不全症候群 1 名（1.5%）、200 mg BID 群で転帰死亡の慢性移植片対宿主病 1 名（1.5%）であった。

表 2.7.4-34 いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての重篤な有害事象	27 (40.9)	23 (34.8)	50 (37.9)
感染症および寄生虫症	13 (19.7)	11 (16.7)	24 (18.2)
肺炎	6 (9.1)	3 (4.5)	9 (6.8)
肺感染	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
敗血症	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
ライノウイルス感染	2 (3.0)	0	2 (1.5)
ブドウ球菌性菌血症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
胃腸障害	5 (7.6)	4 (6.1)	9 (6.8)
腹痛	0	2 (3.0)	2 (1.5)
下痢	2 (3.0)	0	2 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.6)	4 (6.1)	9 (6.8)
呼吸困難	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
心臓障害	2 (3.0)	5 (7.6)	7 (5.3)
心停止	0	2 (3.0)	2 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.6)	1 (1.5)	6 (4.5)
発熱	3 (4.5)	0	3 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.0)	2 (1.5)
背部痛	0	2 (3.0)	2 (1.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.0)	0	2 (1.5)
再発急性骨髄性白血病	2 (3.0)	0	2 (1.5)
腎および尿路障害	2 (3.0)	0	2 (1.5)
急性腎障害	2 (3.0)	0	2 (1.5)

Source：TFL Table 6.4.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-35 全てのベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全てのベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象	5 (7.6)	2 (3.0)	7 (5.3)
感染症および寄生虫症	4 (6.1)	0	4 (3.0)
蜂巣炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
感染性大腸炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肺炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
微小血管症性溶血性貧血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
胃腸障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
下痢	1 (1.5)	0	1 (0.8)
悪心	1 (1.5)	0	1 (0.8)
嘔吐	1 (1.5)	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	0	1 (0.8)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
免疫系障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
慢性移植片対宿主病	0	1 (1.5)	1 (0.8)

Source：TFL Table 6.5.1、de601ctd274-213-t631-103ser_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-36 重篤な有害事象の被験者一覧（213 試験）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
200 mg QD	[redacted]	W	女	6[redacted]	喘息	関連なし	3：重症	－	回復	174	5
	[redacted]	W	男	3[redacted]	肺炎	関連なし	4:生命を脅かす	投与中断	回復	66	13
	[redacted]	W	女	5[redacted]	肺炎	関連なし	3：重症	投与中断	回復	17	4
					うっ血性心不全	関連なし	2:中等症	変更なし	回復したが後遺症あり	174	82
					股関節部骨折	関連なし	3：重症	－	回復	347	2
	[redacted]	W	男	4[redacted]	肺炎	多分関連なし	3：重症	変更なし	回復	46	43
					再発急性骨髄性白血病	関連なし	4:生命を脅かす	投与中止	回復	50	38
	[redacted]	W	男	5[redacted]	急性腎障害	関連なし	3：重症	投与中断	回復	99	4
					血尿	関連なし	3：重症	投与中断	回復	99	4
					腎結石症	関連なし	3：重症	投与中断	回復	99	4
	[redacted]	W	男	2[redacted]	上気道感染	多分関連なし	2:中等症	変更なし	回復	157	2
					肺感染	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	184	6
	[redacted]	W	男	7[redacted]	腸膀胱瘻	関連なし	3：重症	投与中断	回復	267	1
					イレウス	関連なし	3：重症	－	回復	272	4
					血腫	関連なし	3：重症	－	回復	272	18
	[redacted]	W	男	6[redacted]	蜂巣炎	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	回復	177	8
	[redacted]	W	男	4[redacted]	感染性大腸炎	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中断	回復	65	20
	[redacted]	W	女	7[redacted]	発熱	関連なし	2:中等症	変更なし	回復	6	3
					ライノウイルス感染	関連なし	3：重症	変更なし	回復	6	3
	[redacted]	W	男	5[redacted]	脱水	関連なし	3：重症	変更なし	回復	70	4
	[redacted]	W	男	4[redacted]	肺塞栓症	多分関連なし	3：重症	変更なし	軽快	71	－
	[redacted]	W	男	4[redacted]	小腸閉塞	多分関連なし	3：重症	－	回復	68	7
	[redacted]	W	男	5[redacted]	医療機器関連感染	関連なし	3：重症	変更なし	回復	136	14
					ブドウ球菌性菌血症	関連あるかもしれない	3：重症	変更なし	回復	241	45
	[redacted]	W	男	4[redacted]	腸壁気腫症	関連なし	3：重症	投与中断	未回復	27	－
					血胸	関連なし	5：死亡	－	死亡	30	1
	[redacted]	W	女	6[redacted]	敗血症	関連なし	3：重症	投与中断	回復	63	9
	[redacted]	W	男	4[redacted]	ライノウイルス感染	関連なし	3：重症	変更なし	回復	5	2
					発熱	関連なし	3：重症	投与中断	回復	36	6
					肺炎	関連なし	3：重症	－	回復	36	6
					ブドウ球菌性菌血症	関連なし	2:中等症	－	回復	36	6
					ブドウ球菌性菌血症	関連なし	2:中等症	変更なし	回復	132	5
	[redacted]	W	男	6[redacted]	心筋梗塞	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	10	3
	[redacted]	W	女	6[redacted]	肺炎	関連あるかもしれない	3：重症	－	回復	147	26
	[redacted]	W	男	7[redacted]	転倒	関連なし	3：重症	変更なし	回復	34	1
					誤嚥	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
					呼吸不全	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11

表 2.7.4-36 重篤な有害事象の被験者一覧（213 試験）（続き）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
	[redacted]	U	女	4[redacted]	呼吸困難	関連なし	3：重症	投与中断	回復	9	2
					下痢	関連なし	3：重症	変更なし	回復	35	7
					無力症	関連なし	3：重症	変更なし	回復	35	52
	[redacted]	W	男	7[redacted]	下痢	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中断	未回復	15	—
					悪心	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中断	未回復	15	—
					嘔吐	関連あるかもしれない	3：重症	投与中断	未回復	15	—
					急性腎障害	—	4:生命を脅かす	投与中断	未回復	15	—
					多臓器機能不全症候群	関連あるかもしれない	5：死亡	投与中止	死亡	17	1
					敗血症性ショック	多分関連なし	5：死亡	—	死亡	17	1
	[redacted]	W	女	7[redacted]	敗血症	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	269	10
					肺炎	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	269	14
	[redacted]	AI	男	5[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	3：重症	投与中止	回復	39	17
					再発急性骨髄性白血病	関連なし	5：死亡	—	死亡	56	1
	[redacted]	W	男	6[redacted]	錯乱状態	関連なし	1：軽症	—	回復	72	1
	[redacted]	W	男	3[redacted]	発熱	関連なし	2:中等症	変更なし	回復	74	6
	[redacted]	B	女	5[redacted]	低血圧	関連なし	3：重症	投与中止	回復	149	5
200 mg BID	[redacted]	C	男	5[redacted]	急性冠動脈症候群	関連なし	4:生命を脅かす	—	回復したが後遺症あり	209	30
					胆管炎	関連なし	4:生命を脅かす	—	回復したが後遺症あり	209	30
	[redacted]	W	女	7[redacted]	虫垂炎	関連なし	3：重症	投与中断	回復	59	3
	[redacted]	W	男	6[redacted]	貧血	多分関連なし	3：重症	—	軽快	19	—
					末梢性浮腫	関連なし	1：軽症	—	軽快	19	—
					呼吸困難	多分関連なし	3：重症	—	軽快	19	—
					胸水	関連なし	2:中等症	—	未回復	19	—
					上部消化管出血	多分関連なし	3：重症	—	回復	19	8
					心停止	多分関連なし	5：死亡	—	死亡	26	1
	[redacted]	W	男	7[redacted]	慢性移植片対宿主病	関連あるかもしれない	5：死亡	—	死亡	292	1
	[redacted]	W	男	6[redacted]	心停止	多分関連なし	5：死亡	—	死亡	276	1
	[redacted]	W	男	6[redacted]	心嚢液貯留	関連なし	3：重症	投与中断	回復	57	3
					呼吸困難	多分関連なし	2:中等症	投与中断	回復	179	4
					背部痛	関連なし	3：重症	—	回復	196	2
					肺炎	多分関連なし	3：重症	—	回復	218	6

表 2.7.4-36 重篤な有害事象の被験者一覧（213 試験）（続き）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
	[redacted]	AA	女	5[redacted]	肺塞栓症	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復したが後遺症あり	12	3
					深部静脈血栓症	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復したが後遺症あり	12	3
	[redacted]	AA	男	5[redacted]	錯乱状態	関連なし	2:中等症	不明	回復	307	1
	[redacted]	W	女	6[redacted]	肺感染	関連なし	3：重症	投与中断	回復	85	7
	[redacted]	W	男	5[redacted]	インフルエンザ	関連なし	2:中等症	投与中断	回復	329	3
	[redacted]	W	女	2[redacted]	ウイルス性上気道感染	関連なし	3：重症	投与中断	回復	206	6
					精神状態変化	関連なし	2:中等症	投与中断	回復	296	1
	[redacted]	U	男	5[redacted]	肺炎	関連なし	3：重症	投与中断	回復	87	49
	[redacted]	W	男	5[redacted]	リステリア症	関連なし	3：重症	投与中断	回復	18	80
					敗血症	多分関連なし	3：重症	投与中止	回復	50	15
	[redacted]	W	男	7[redacted]	肺炎	多分関連なし	4:生命を脅かす	投与中断	回復	190	74
	[redacted]	OA	女	3[redacted]	悪心	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	89	7
					嘔吐	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	89	7
					腹痛	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	93	3
	[redacted]	B	男	5[redacted]	頻脈	多分関連なし	3：重症	－	回復	57	2
					低血圧	多分関連なし	3：重症	－	回復	57	2
	[redacted]	W	女	6[redacted]	骨折	関連なし	2:中等症	変更なし	軽快	338	－
	[redacted]	W	女	5[redacted]	微小血管症性溶血性貧血	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	42	55
	[redacted]	U	女	4[redacted]	蜂巣炎	多分関連なし	3：重症	変更なし	回復	21	8
					コロナウイルス感染	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	478	－
	[redacted]	W	女	4[redacted]	呼吸停止	多分関連なし	5：死亡	－	死亡	237	1
	[redacted]	W	女	5[redacted]	腹痛	関連なし	2:中等症	投与中断	回復	18	3
					背部痛	関連なし	2:中等症	投与中断	回復	18	3
	[redacted]	W	女	4[redacted]	肺感染	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	111	3
					肺感染	関連なし	3：重症	投与中断	回復したが後遺症あり	189	7
					大腸炎	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	292	5
	[redacted]	W	男	6[redacted]	上気道感染	関連なし	3：重症	－	回復	200	3

Source：TFL Listing 2.1.2 and 6.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0

a) AA: American Indian or Alaska Native; B: Black or African American; C: Chinese; F: Filipino; AI: Asian Indian; OA: Other Asian; J: Japanese; K: Korean; HP: Native Hawaiian or Other Pacific Islander; V: Vietnamese; W: White; U: Unreported/Unknown

b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。

－：not applicable

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験のいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-37 に、全てのベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象を表 2.7.4-38 に、重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-39 に示した。また、全ての重篤な有害事象を表 2.7.6.13-27 に示した。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、呼吸困難［200 mg QD 群 0 名、200 mg BID 群 1 名（6.3%）、400 mg QD 群 3 名（14.3%）、以下同順］、肺感染［0 名、1 名（6.3%）、2 名（9.5%）］のほか、400 mg QD 群で、低酸素症、インフルエンザ様疾患各 2 名（9.5%）であった。

ベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象は 54 名中 1 名（1.9%）に発現した。事象名は、400 mg QD 群の肺炎（4.8%）で、ベルモスジルは投与継続されたが、ベルモスジルと関連性なしと判定された心嚢液貯留により死亡し、転帰は未回復となった。

表 2.7.4-37 いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全ての重篤な有害事象	5 (29.4)	6 (37.5)	13 (61.9)	24 (44.4)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	4 (25.0)	5 (23.8)	10 (18.5)
肺感染	0	1 (6.3)	2 (9.5)	3 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8)	1 (6.3)	4 (19.0)	7 (13.0)
呼吸困難	0	1 (6.3)	3 (14.3)	4 (7.4)
低酸素症	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.3)	2 (9.5)	3 (5.6)
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)

Source：TFL Table 6.4.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-38 全てのベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全てのベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
肺炎	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)

Source：TFL Table 6.5.1、de601ctd274-208-t631-103ser_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-39 重篤な有害事象の被験者一覧（208 試験）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
200 mg QD	[redacted]	O	男	6[redacted]	髄膜転移	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	259	—
	[redacted]	O	男	6[redacted]	閉塞性細気管支炎	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	197	—
	[redacted]	W	男	6[redacted]	脂肪腫症	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	62	16
					肺炎	関連なし	3：重症	投与中断	回復	69	9
					肺炎	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	442	7
	[redacted]	W	女	6[redacted]	蛋白尿	多分関連なし	3：重症	投与中止	回復	154	30
	[redacted]	W	女	5[redacted]	A型インフルエンザウイルス検査陽性	関連なし	3：重症	変更なし	回復	85	4
					アナフィラキシー反応	関連なし	3：重症	変更なし	回復	187	2
					急性呼吸不全	関連なし	2：中等症	—	回復	462	12
200 mg BID	[redacted]	W	女	6[redacted]	菌血症	多分関連なし	2：中等症	変更なし	回復	174	7
					尿路感染	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	174	7
	[redacted]	W	男	6[redacted]	慢性皮膚移植片対宿主病	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	58	—
					急性腎障害	関連なし	3：重症	投与中止	回復	58	3
	[redacted]	W	女	3[redacted]	塞栓症	関連なし	3：重症	変更なし	回復	14	34
					非心臓性胸痛	関連なし	3：重症	投与中断	回復	45	27
					呼吸困難	関連なし	3：重症	投与中断	回復	47	3
					非心臓性胸痛	関連なし	3：重症	—	回復	178	29
					シトロバクター感染	関連なし	2：中等症	—	回復	212	14
					ステノトロフォモナス感染	関連なし	2：中等症	—	回復	212	14
	[redacted]	W	男	5[redacted]	蜂巣炎	関連なし	3：重症	投与中止	回復	332	6
	[redacted]	W	男	6[redacted]	筋力低下	多分関連なし	3：重症	変更なし	回復	367	2
					ラクナ梗塞	関連なし	1：軽症	変更なし	回復	375	2
	[redacted]	W	女	5[redacted]	肺感染	関連なし	3：重症	変更なし	回復	273	11
					レスピロウイルス検査陽性	関連なし	3：重症	変更なし	回復	796	6
400 mg QD	[redacted]	O	男	4[redacted]	インフルエンザ様疾患	関連なし	2：中等症	投与中断	回復	90	3
	[redacted]	W	男	4[redacted]	水痘帯状疱疹ウイルス感染	関連なし	3：重症	投与中断	回復	36	39
	[redacted]	W	男	4[redacted]	肺炎	関連あるかもしれない	3：重症	変更なし	未回復	878	—
					心嚢液貯留	関連なし	3：重症	変更なし	回復	895	16
					胸水	関連なし	3：重症	変更なし	回復	895	16
					心嚢液貯留	関連なし	5：死亡	変更なし	死亡	925	1
	[redacted]	W	女	7[redacted]	白血病再発	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	8	18
	[redacted]	W	女	5[redacted]	腹壁血腫	関連なし	1：軽症	変更なし	回復	44	4
	[redacted]	W	女	2[redacted]	呼吸困難	関連なし	3：重症	変更なし	回復	5	2
					肺感染	関連なし	5：死亡	投与中止、投与中断	死亡	55	14
	[redacted]	W	男	3[redacted]	パートナーの妊娠	関連なし	1：軽症	変更なし	回復	21	—
					肺感染	関連なし	3：重症	投与中断	回復	121	28
					インフルエンザ様疾患	関連なし	2：中等症	変更なし	回復	509	2
	[redacted]	W	男	2[redacted]	心停止	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	22	1
	[redacted]	W	男	6[redacted]	呼吸困難	関連なし	3：重症	変更なし	未回復	430	—
					低酸素症	関連なし	3：重症	変更なし	未回復	430	—
					肺移植片対宿主病	関連なし	5：死亡	—	死亡	434	1
	[redacted]	W	男	3[redacted]	呼吸困難	関連なし	4：生命を脅かす	変更なし	回復	279	3
					低酸素症	関連なし	3：重症	変更なし	回復	279	3

表 2.7.4-39 重篤な有害事象の被験者一覧（208 試験）（続き）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
	[redacted]	W	女	7[redacted]	ウイルス性肺炎	関連なし	3：重症	変更なし	回復	349	8
					骨髄異形成症候群	関連なし	4:生命を脅かす	投与中止	未回復	471	—
					発熱性好中球減少症	関連なし	3：重症	—	回復	502	9
	[redacted]	W	女	4[redacted]	治療抵抗性急性リンパ性白血病	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	183	—
					尿閉	多分関連なし	2:中等症	—	未回復	195	—
	[redacted]	B	女	7[redacted]	小腸閉塞	関連なし	3：重症	投与中断	回復	85	16

Source：TFL Listing 2.1.2 and 6.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
a) AA: American Indian or Alaska Native; A: Asian; B: Black or African American; HP: Native Hawaiian or Other Pacific Islander; W: White or Caucasian; O: Other
b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。
－：not applicable

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、ベルモスジルの投与中止に至った有害事象とした。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した全ての投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-40 に、投与中止に至った有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-41 に示した。

2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-40 全ての投与中止に至った有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 21	
	Event	n (%)
全ての投与中止に至った有害事象	2	1 (4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	1 (4.8)
再発急性骨髄性白血病	1	1 (4.8)
縦隔の悪性新生物	1	1 (4.8)

Source：CSR 表 12.3-5 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-41 投与中止に至った有害事象の被験者一覧（ME3208-2 試験）

投与	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
200 mg QD	[redacted]	A	女	3[redacted]	縦隔の悪性新生物	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	88	－
					再発急性骨髄性白血病	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	107	25

Source：CSR 表 12.3-4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
a) A: Asian
b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。
－：not applicable

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験のいずれかの投与群で2名以上に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-42 に、ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-43 に、投与中止に至った有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-44 に示した。また、全ての投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.14-28 に示した。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、200 mg QD 群で、悪心 3 名（4.5%）、再発急性骨髄性白血病 2 名（3.0%）、200 mg BID 群で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、呼吸困難各 2 名（3.0%）であった。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現したベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象は、200 mg QD 群で悪心 3 名（4.5%）、200 mg BID 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 名（3.0%）であった。このうち、Grade 3 以上は、200 mg QD 群で Grade 3 の悪心 1 名（1.5%）、200 mg BID 群で Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 名（1.5%）で、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった。

表 2.7.4-42 いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての投与中止に至った有害事象	16 (24.2)	12 (18.2)	28 (21.2)
胃腸障害	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
悪心	3 (4.5)	0	3 (2.3)
臨床検査	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.0)	2 (1.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (4.5)	0	3 (2.3)
再発急性骨髄性白血病	2 (3.0)	0	2 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
呼吸困難	0	2 (3.0)	2 (1.5)

Source：TFL Table 6.5.2、de601ctd274-213-t621-104dis_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-43 ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全てのベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象	9 (13.6)	7 (10.6)	16 (12.1)
胃腸障害	3 (4.5)	0	3 (2.3)
悪心	3 (4.5)	0	3 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
疲労	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
臨床検査	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.0)	2 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
微小血管症性溶血性貧血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
好中球減少症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
眼障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
潰瘍性角膜炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
蜂巣炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
食欲減退	1 (1.5)	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
筋痙縮	1 (1.5)	0	1 (0.8)
開口障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経系障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
頭痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)
精神障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
激越	0	1 (1.5)	1 (0.8)

Source：TFL Table 6.5.3、de601ctd274-213-t631-104dis_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-44 投与中止に至った有害事象の被験者一覧（213 試験）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
200 mg QD	[redacted]	W	男	4[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	4:生命を脅かす	投与中止	回復	50	38
	[redacted]	W	男	6[redacted]	蜂巣炎	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	回復	177	8
	[redacted]	W	男	4[redacted]	好中球減少症	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	未回復	280	—
	[redacted]	U	女	4[redacted]	形質細胞性骨髄腫	関連なし	2:中等症	投与中止	未回復	93	—
	[redacted]	W	男	4[redacted]	トランスアミナーゼ上昇	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	軽快	77	—
	[redacted]	W	男	4[redacted]	悪心	関連あるかもしれない	1：軽症	投与中止	回復したが後遺症あり	19	50
	[redacted]	W	男	6[redacted]	筋痙縮（医師記載名：generalized muscle spasms）	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	不明	84	—
					筋痙縮（医師記載名：worsening hand cramping）	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	不明	84	—
					開口障害	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	不明	84	—
	[redacted]	W	女	6[redacted]	疲労	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	未回復	142	—
	[redacted]	W	男	7[redacted]	誤嚥	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
					呼吸不全	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
	[redacted]	U	男	6[redacted]	食欲減退	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	未回復	75	—
					悪心	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	75	19
	[redacted]	W	男	7[redacted]	多臓器機能不全症候群	関連あるかもしれない	5：死亡	投与中止	死亡	17	1
	[redacted]	W	女	4[redacted]	悪心	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	未回復	252	—
					片頭痛	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	252	—
	[redacted]	W	女	7[redacted]	血腫	多分関連なし	3：重症	投与中止	未回復	288	—
	[redacted]	AI	男	5[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	3：重症	投与中止	回復	39	17
	[redacted]	W	男	4[redacted]	芽球細胞数増加	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	113	—
	[redacted]	B	女	5[redacted]	低血圧	関連なし	3：重症	投与中止	回復	149	5
200 mg BID	[redacted]	W	女	7[redacted]	後腹膜腫瘤	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	137	—
	[redacted]	W	男	6[redacted]	腹痛	関連なし	2:中等症	投与中止	回復	24	40
					便秘	関連なし	2:中等症	投与中止	回復	24	40
	[redacted]	W	女	7[redacted]	呼吸困難	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	—	—
					紅斑	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	—	—
					皮膚のつっぱり感	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	—	—
	[redacted]	W	女	5[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	22	—

表 2.7.4-44 投与中止に至った有害事象の被験者一覧（213 試験）（続き）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
	[redacted]	W	女	6[redacted]	頭痛	多分関連あり	3：重症	投与中止	回復	－	－
	[redacted]	W	男	5[redacted]	脳膿瘍	関連なし	3：重症	投与中止	回復	27	61
					肺炎	多分関連なし	3：重症	投与中止	回復	50	15
					敗血症	多分関連なし	3：重症	投与中止	回復	50	15
	[redacted]	W	女	7[redacted]	潰瘍性角膜炎	関連あるかもしれない	2：中等症	投与中止	未回復	42	－
	[redacted]	W	男	4[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	関連あるかもしれない	1：軽症	投与中止	未回復	89	－
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	関連あるかもしれない	1：軽症	投与中止	未回復	89	－
					呼吸困難	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	89	－
					皮膚潰瘍	関連なし	2：中等症	投与中止	未回復	89	－
	[redacted]	W	女	5[redacted]	微小血管症性溶血性貧血	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	42	55
	[redacted]	U	女	4[redacted]	コロナウイルス感染	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	478	－
	[redacted]	W	男	6[redacted]	疲労	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	69	14
	[redacted]	W	女	4[redacted]	激越	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	200	31

Source：TFL Listing 2.1.2 and 6.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
a) AA: American Indian or Alaska Native; B: Black or African American; C: Chinese; F: Filipino; AI: Asian Indian; OA: Other Asian; J: Japanese; K: Korean; HP: Native Hawaiian or Other Pacific Islander; V: Vietnamese; W: White; U: Unreported/Unknown
b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。
－：not applicable

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験のベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-45 に、投与中止に至った有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-46 に示した。また、全ての投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.13-29 に示した。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象は、200 mg QD 群で下痢、頭痛各 1 名（5.9%）、200 mg BID 群では認められず、400 mg QD 群で疲労 1 名（4.8%）であった。いずれの事象も Grade 2 であり、Grade 3 以上は認められなかった。

表 2.7.4-45 ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全てのベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象	2 (11.8)	0	1 (4.8)	3 (5.6)
胃腸障害	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
下痢	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
疲労	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
神経系障害	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
頭痛	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)

Source：TFL Table 6.5.3、de601ctd274-208-t631-104dis_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-46 投与中止に至った有害事象の被験者一覧（208 試験）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
200 mg QD	[redacted]	O	男	6[redacted]	髄膜転移	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	259	—
	[redacted]	O	男	6[redacted]	閉塞性細気管支炎	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	197	—
	[redacted]	W	男	3[redacted]	再発ホジキン病	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	59	—
	[redacted]	W	女	5[redacted]	頭痛	多分関連あり	2：中等症	投与中止	回復	57	57
	[redacted]	W	女	6[redacted]	蛋白尿	多分関連なし	3：重症	投与中止	回復	154	30
	[redacted]	W	女	5[redacted]	下痢	関連あるかもしれない	2：中等症	投与中止	未回復	426	—
200 mg BID	[redacted]	W	男	4[redacted]	女性化乳房	関連なし	2：中等症	投与中止	未回復	259	—
	[redacted]	W	男	6[redacted]	慢性皮膚移植片対宿主病	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	58	—
					急性腎障害	関連なし	3：重症	投与中止	回復	58	3
	[redacted]	W	男	5[redacted]	蜂巣炎	関連なし	3：重症	投与中止	回復	332	6
	[redacted]	W	男	6[redacted]	皮膚病変	関連なし	2：中等症	投与中止	回復	85	22
	[redacted]	W	男	5[redacted]	紅斑性皮疹	関連なし	3：重症	投与中止	回復	23	3
400 mg QD	[redacted]	O	男	4[redacted]	形質細胞性骨髄腫	多分関連なし	3：重症	投与中止	未回復	813	—
	[redacted]	W	女	7[redacted]	白血病再発	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	8	18
	[redacted]	W	男	6[redacted]	疲労	多分関連あり	2：中等症	投与中止	未回復	—	—
	[redacted]	W	女	2[redacted]	肺感染	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	55	14
	[redacted]	W	女	3[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	4：生命を脅かす	投与中止	未回復	490	—
	[redacted]	W	男	2[redacted]	心停止	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	22	1
	[redacted]	W	女	7[redacted]	骨髄異形成症候群	関連なし	4：生命を脅かす	投与中止	未回復	471	—
	[redacted]	W	女	4[redacted]	治療抵抗性急性リンパ性白血病	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	183	—

Source：TFL Listing 2.1.2 and 6.1.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
a) AA: American Indian or Alaska Native; A: Asian; B: Black or African American; HP: Native Hawaiian or Other Pacific Islander; W: White or Caucasian; O: Other
b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。
－：not applicable

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 Grade 3 以上の器官別大分類別有害事象

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
Grade 3 以上の器官別大分類別有害事象の発現頻度は、「感染症および寄生虫症」23.8%（5 名）が最も高かった（付録 表 2.7.4-74）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
Grade 3 以上の器官別大分類別有害事象の発現頻度は、「感染症および寄生虫症」17.4%（23 名）［200 mg QD 群 19.7%（13 名）、200 mg BID 群 15.2%（10 名）、以下同順］が最も高く、次いで、「胃腸障害」13.6%（18 名）［18.2%（12 名）、9.1%（6 名）］、「代謝および栄養障害」11.4%（15 名）［13.6%（9 名）、9.1%（6 名）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」9.8%（13 名）［13.6%（9 名）、6.1%（4 名）］、「血管障害」9.8%（13 名）［10.6%（7 名）、9.1%（6 名）］であった（付録 表 2.7.4-75）。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
Grade 3 以上の器官別大分類別有害事象の発現頻度は、「感染症および寄生虫症」24.1%（13 名）［200 mg QD 群 11.8%（2 名）、200 mg BID 群 25.0%（4 名）、400 mg QD 群 33.3%（7 名）、以下同順］が最も高く、次いで、「代謝および栄養障害」20.4%（11 名）［29.4%（5 名）、18.8%（3 名）、14.3%（3 名）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」20.4%（11 名）［11.8%（2 名）、12.5%（2 名）、33.3%（7 名）］、「臨床検査」16.7%（9 名）［23.5%（4 名）、18.8%（3 名）、9.5%（2 名）］であった。（付録 表 2.7.4-76）。

2.7.4.2.1.5.2 特に関心のある安全性評価項目

特に関心のある安全性評価項目として、ベルモスジルの作用機序、非臨床試験及び臨床試験結果、類薬の安全性情報などに基づき、肝機能、血球減少症、感染症、二次性悪性腫瘍、低血圧、創傷治癒障害、過敏症及び不整脈の 8 項目を選定し、集計した結果を解析した。

肝機能に関連する有害事象

MedDRA/J の SOC「肝胆道系障害」、SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」及び HLGT「肝胆道系検査」に該当する有害事象を肝機能に関連する有害事象とした。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
ME3208-2 試験では、肝機能に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.12-32）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
213 試験で発現した肝機能に関連する有害事象を表 2.7.4-47 に示した。
213 試験では、肝機能に関連する有害事象は 132 名中 28 名（21.2%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 12 名（18.2%）、200 mg BID 群で 16 名（24.2%）であった。
Grade 3 以上の肝機能に関連する有害事象は 132 名中 5 名（3.8%）に発現した（付録 表 2.7.4-75）。投与群別では、200 mg QD 群で 2 名（3.0%）、200 mg BID 群で 3 名（4.5%）であり、内訳は胆管炎［200 mg QD 群 0 名、200 mg BID 群 1 名（1.5%）、以下同順］、アスパラギン酸アミノ

トランスフェラーゼ増加［0 名、1 名（1.5%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［2 名（3.0%）、1 名（1.5%）］であった。このうち、200 mg QD 群の Grade 3 のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名（1.5%）及び 200 mg BID 群の Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 名（1.5%）で、ベルモスジルと関連性ありと判定された（付録 表 2.7.4-78）。2 名以上に発現した Grade 3 以上の肝機能に関連する有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加のみであった。

重篤な肝機能に関連する有害事象は、200 mg BID 群の Grade 4 の胆管炎 1 名（1.5%）のみで、ベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.6.14-26、表 2.7.4-36）。

投与中止に至った肝機能に関連する有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［200 mg QD 群 0 名、200 mg BID 群 1 名（1.5%）、以下同順］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［0 名、2 名（3.0%）］、トランスアミナーゼ上昇［1 名（1.5%）、0 名］であった。いずれの事象もベルモスジルと関連性ありと判定され、トランスアミナーゼ上昇 1 名（1.5%）以外は 200 mg BID 群であった（表 2.7.6.14-28、表 2.7.4-44）。

表 2.7.4-47 肝機能に関連する有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての肝機能に関連する有害事象	12 (18.2)	16 (24.2)	28 (21.2)
肝胆道系障害	0	2 (3.0)	2 (1.5)
胆管炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
胆石症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
臨床検査	12 (18.2)	16 (24.2)	28 (21.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	7 (10.6)	11 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.6)	8 (12.1)	13 (9.8)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (9.1)	10 (15.2)	16 (12.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
肝機能検査値上昇	1 (1.5)	0	1 (0.8)

Source：de601ctd274-213-spae-10hep_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した肝機能に関連する有害事象を表 2.7.4-48 に示した。

208 試験では、肝機能に関連する有害事象は 54 名中 18 名（33.3%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 8 名（47.1%）、200 mg BID 群で 6 名（37.5%）、400 mg QD 群で 4 名（19.0%）であった。

Grade 3 以上の肝機能に関連する有害事象は 54 名中 9 名（16.7%）に発現した（付録 表 2.7.4-76）。投与群別では、200 mg QD 群で 4 名（23.5%）、200 mg BID 群で 4 名（25.0%）、400 mg QD 群で 1 名（4.8%）であり、内訳は、腹水［200 mg QD 群 0 名、200 mg BID 群 0 名、400 mg QD 群 1 名（4.8%）、以下同順］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［1 名（5.9%）、1 名（6.3%）、0 名］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1 名（5.9%）、1 名（6.3%）、0 名］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［2 名（11.8%）、2 名（12.5%）、0 名］であった。200 mg BID 群の Grade 4 のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名以外はいずれの事象も Grade 3 であり、Grade 5 は認められなかった。このうち、200 mg QD 群のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名、200 mg BID 群のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 名及び

400 mg QD 群の腹水 1 名でベルモスジルとの関連性は否定され、その他の事象はいずれもベルモスジルと関連性ありと判定された（付録 表 2.7.4-79）。
重篤及び投与中止に至った肝機能に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.13-27、表 2.7.6.13-29、表 2.7.4-39、表 2.7.4-46）。

表 2.7.4-48 肝機能に関連する有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全ての肝機能に関連する有害事象	8 (47.1)	6 (37.5)	4 (19.0)	18 (33.3)
胃腸障害	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
腹水	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
臨床検査	8 (47.1)	6 (37.5)	4 (19.0)	18 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (35.3)	3 (18.8)	2 (9.5)	11 (20.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (29.4)	2 (12.5)	1 (4.8)	8 (14.8)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (23.5)	4 (25.0)	0	8 (14.8)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)

Source：de601ctd274-208-spae-10hep_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

血球減少症に関連する有害事象

MedDRA/J の PT「好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「貧血」及び「血小板減少症」、SMQ「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による血小板減少症」及び「造血障害による白血球減少症」、並びに HLT「好中球減少症」に該当する有害事象を血球減少症に関連する有害事象とした。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）
ME3208-2 試験では、血球減少症に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.12-32）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）
213 試験で発現した血球減少症に関連する有害事象を表 2.7.4-49 に示した。
213 試験では、血球減少症に関連する有害事象は 132 名中 21 名（15.9%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 7 名（10.6%）、200 mg BID 群で 14 名（21.2%）であった。
Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は 132 名中 10 名（7.6%）に発現した（付録 表 2.7.4-75）。投与群別では、200 mg QD 群で 6 名（9.1%）、200 mg BID 群で 4 名（6.1%）であり、内訳は貧血［200 mg QD 群 2 名（3.0%）、200 mg BID 群 2 名（3.0%）、以下同順］、白血球減少症［0 名、1 名（1.5%）］、好中球減少症［1 名（1.5%）、1 名（1.5%）］、血小板数減少［2 名（3.0%）、0 名］、白血球数減少［1 名（1.5%）、0 名］であった。このうち、Grade 4 は、200 mg QD 群の好中球減少症、白血球数減少各 1 名（1.5%）で、Grade 5 は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は、200 mg QD 群の Grade 4 の好中球減少症 1 名（1.5%）と 200 mg BID 群の Grade 3 の好中球減少症 1 名（1.5%）であった（付録 表 2.7.4-78）。
重篤な血球減少症に関連する有害事象は、200 mg BID 群の貧血 1 名（1.5%）のみで、ベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.6.14-26、表 2.7.4-36）。

投与中止に至った血球減少症に関連する有害事象は、200 mg QD 群の好中球減少症 1 名（1.5%）のみで、ベルモスジルと関連性ありと判定された（表 2.7.6.14-28、表 2.7.4-44）。

表 2.7.4-49 血球減少症に関連する有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての血球減少症に関連する有害事象	7 (10.6)	14 (21.2)	21 (15.9)
血液およびリンパ系障害	6 (9.1)	9 (13.6)	15 (11.4)
貧血	5 (7.6)	8 (12.1)	13 (9.8)
白血球減少症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
好中球減少症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
血小板減少症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
臨床検査	4 (6.1)	7 (10.6)	11 (8.3)
ヘマトクリット減少	0	1 (1.5)	1 (0.8)
リンパ球数減少	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
好中球数減少	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血小板数減少	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.1)
白血球数減少	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)

Source：de601ctd274-213-spae-11hae_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した血球減少症に関連する有害事象を表 2.7.4-50 に示した。

208 試験では、血球減少症に関連する有害事象は 54 名中 14 名（25.9%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 6 名（35.3%）、200 mg BID 群で 5 名（31.3%）、400 mg QD 群で 3 名（14.3%）であった。

Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は 54 名中 7 名（13.0%）に発現した（付録 表 2.7.4-76）。投与群別では、200 mg QD 群で 4 名（23.5%）、200 mg BID 群で 1 名（6.3%）、400 mg QD 群で 2 名（9.5%）であり、内訳は、貧血［200 mg QD 群 2 名（11.8%）、200 mg BID 群 1 名（6.3%）、400 mg QD 群 0 名、以下同順］、発熱性好中球減少症［0 名、0 名、1 名（4.8%）］、好中球数減少［0 名、0 名、1 名（4.8%）］、血小板数減少［1 名（5.9%）、0 名、0 名］、白血球数減少［1 名（5.9%）、0 名、0 名］であった。Grade 4 は 200 mg QD 群の白血球数減少 1 名（5.9%）のみであり、その他の事象はいずれも Grade 3 で、Grade 5 は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は、200 mg QD 群の Grade 4 の白血球数減少 1 名（5.9%）及び 200 mg BID 群の Grade 3 の貧血 1 名（6.3%）であった（付録 表 2.7.4-79）。

重篤な血球減少症に関連する有害事象は、400 mg QD 群の発熱性好中球減少症 1 名（4.8%）のみで、ベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.6.13-27、表 2.7.4-39）。

投与中止に至った血球減少症に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.13-29、表 2.7.4-46）。

表 2.7.4-50 血球減少症に関連する有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全ての血球減少症に関連する有害事象	6 (35.3)	5 (31.3)	3 (14.3)	14 (25.9)
血液およびリンパ系障害	5 (29.4)	5 (31.3)	2 (9.5)	12 (22.2)
貧血	5 (29.4)	4 (25.0)	0	9 (16.7)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
血小板減少症	0	1 (6.3)	1 (4.8)	2 (3.7)
臨床検査	2 (11.8)	0	2 (9.5)	4 (7.4)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
好中球数減少	1 (5.9)	0	1 (4.8)	2 (3.7)
血小板数減少	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
白血球数減少	1 (5.9)	0	1 (4.8)	2 (3.7)

Source：de601ctd274-208-spae-11hae_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

感染症に関連する有害事象

MedDRA/J の SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象を感染症に関連する有害事象とした。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した感染症に関連する有害事象を表 2.7.6.12-32 に示した。

ME3208-2 試験では、感染症に関連する有害事象は 21 名中 9 名（42.9%）に発現した。

Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は 21 名中 5 名（23.8%）に発現した（付録 表 2.7.4-74）。このうち、Grade 4 は、誤嚥性肺炎、敗血症各 1 名（4.8%）であり、Grade 5 は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、Grade 3 の肺炎 1 名（4.8%）のみであった（付録 表 2.7.4-77）。

重篤な感染症に関連する有害事象は 21 名中 5 名（23.8%）に発現した（表 2.7.4-31）。ベルモスジルと関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、肺炎 1 名（4.8%）のみであった（表 2.7.4-32）。

投与中止に至った感染症に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-40）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した感染症に関連する有害事象を表 2.7.6.14-31 に示した。

213 試験では、感染症に関連する有害事象は 132 名中 80 名（60.6%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 41 名（62.1%）、200 mg BID 群で 39 名（59.1%）であった。

Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は 132 名中 23 名（17.4%）に発現した（付録 表 2.7.4-75）。投与群別では、200 mg QD 群で 13 名（19.7%）、200 mg BID 群で 10 名（15.2%）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、肺炎［200 mg QD 群 6 名（9.1%）、200 mg BID 群 4 名（6.1%）、以下同順］、ライノウイルス感染［3 名（4.5%）、1 名（1.5%）］、肺感染［1 名（1.5%）、2 名（3.0%）］、敗血症［2 名（3.0%）、1 名（1.5%）］、インフルエンザ［0 名、2 名（3.0%）］であった。このうち、Grade 4 は、肺炎［1 名（1.5%）、1 名（1.5%）］のみで、Grade 5 は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、200 mg QD 群の胃腸炎、

肺炎、ブドウ球菌性菌血症各 1 名（1.5%）で、いずれも Grade 3 であり、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった（付録 表 2.7.4-78）。
重篤な感染症に関連する有害事象は 132 名中 24 名（18.2%）に発現した（表 2.7.6.14-26）。投与群別では、200 mg QD 群で 13 名（19.7%）、200 mg BID 群で 11 名（16.7%）であった。内訳は、肺炎［6 名（9.1%）、3 名（4.5%）］、肺感染［1 名（1.5%）、2 名（3.0%）］、敗血症［2 名（3.0%）、1 名（1.5%）］、蜂巣炎［1 名（1.5%）、1 名（1.5%）］、ライノウイルス感染［2 名（3.0%）、0 名］、ブドウ球菌性菌血症［2 名（3.0%）、0 名］、上気道感染［1 名（1.5%）、1 名（1.5%）］のほか、200 mg QD 群で、医療機器関連感染、感染性大腸炎、敗血症性ショック各 1 名（1.5%）、200 mg BID 群で、虫垂炎、コロナウイルス感染、インフルエンザ、リステリア症、ウイルス性上気道感染各 1 名（1.5%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、200 mg QD 群の蜂巣炎、感染性大腸炎、肺炎、ブドウ球菌性菌血症各 1 名（1.5%）で、いずれの事象も転帰は回復であった（表 2.7.4-35、表 2.7.4-36）。
投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、200 mg QD 群で蜂巣炎 1 名（1.5%）、200 mg BID 群で脳膿瘍、コロナウイルス感染、肺炎、敗血症各 1 名（1.5%）であった（表 2.7.6.14-28）。
ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、200 mg QD 群の蜂巣炎 1 名（1.5%）で、転帰は回復であった（表 2.7.4-43、表 2.7.4-44）。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）
208 試験で発現した感染症に関連する有害事象を表 2.7.6.13-32 に示した。
208 試験では、感染症に関連する有害事象は 54 名中 40 名（74.1%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 13 名（76.5%）、200 mg BID 群で 12 名（75.0%）、400 mg QD 群で 15 名（71.4%）であった。
Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は 54 名中 13 名（24.1%）に発現した（付録 表 2.7.4-76）。投与群別では、200 mg QD 群で 2 名（11.8%）、200 mg BID 群で 4 名（25.0%）、400 mg QD 群で 7 名（33.3%）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、肺感染［200 mg QD 群 0 名、200 mg BID 群 1 名（6.3%）、400 mg QD 群 2 名（9.5%）、以下同順］のみであった。このうち、Grade 4 は認められず、Grade 5 は 400 mg QD 群の肺感染 1 名（4.8%）のみであった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、400 mg QD 群の Grade 3 の肺炎 1 名（4.8%）のみであった（付録 表 2.7.4-79）。
重篤な感染症に関連する有害事象は 54 名中 10 名（18.5%）に発現した（表 2.7.6.13-27）。投与群別では、200 mg QD 群で 1 名（5.9%）、200 mg BID 群で 4 名（25.0%）、400 mg QD 群で 5 名（23.8%）であった。内訳は、肺感染［0 名、1 名（6.3%）、2 名（9.5%）］、肺炎［1 名（5.9%）、0 名、1 名（4.8%）］のほか、200 mg BID 群で、菌血症、蜂巣炎、シトロバクター感染 、ステノトロフォモナス感染、尿路感染各 1 名（6.3%）、400 mg QD 群で、ウイルス性肺炎、水痘帯状疱疹ウイルス感染各 1 名（4.8%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、400 mg QD 群の肺炎 1 名（4.8%）で、転帰は未回復であった（表 2.7.4-38、表 2.7.4-39）。
投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、200 mg BID 群の蜂巣炎 1 名（6.3%）と 400 mg QD 群の肺感染 1 名（4.8%）であったが、ベルモスジルとの関連性はいずれも否定された（表 2.7.6.13-29、表 2.7.4-46）。なお、400 mg QD 群の 1 名（4.8%）が肺感染により死亡したが、本事象とベルモスジルとの関連性は否定された。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象

MedDRA/J の SOC「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）」に該当する有害事象を二次性悪性腫瘍に関連する有害事象とした。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した二次性悪性腫瘍に関連する有害事象を表 2.7.6.12-32 に示した。

ME3208-2 試験では、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 21 名中 1 名（4.8%）に発現した。当該被験者は縦隔の悪性新生物及び再発急性骨髄性白血病を発現し、投与中止に至った（表 2.7.4-40、表 2.7.4-41）。いずれの事象も Grade 3 以上、重篤及び投与中止に至った有害事象であり（表 2.7.4-31、付録 表 2.7.4-74）、内訳は、Grade 3 の縦隔の悪性新生物、Grade 5 の再発急性骨髄性白血病であった。いずれの事象もベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.4-33、表 2.7.4-41）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した二次性悪性腫瘍に関連する有害事象を表 2.7.6.14-31 に示した。

213 試験では、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 132 名中 9 名（6.8%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 6 名（9.1%）、200 mg BID 群で 3 名（4.5%）であった。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、200 mg QD 群の再発急性骨髄性白血病 2 名（3.0%）のみであった（付録 表 2.7.4-75）。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-78）。

重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、200 mg QD 群の再発急性骨髄性白血病 2 名（3.0%）であった（表 2.7.6.14-26）。ベルモスジルと関連性がある重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-35）。

投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、200 mg QD 群の再発急性骨髄性白血病 2 名（3.0%）、形質細胞性骨髄腫 1 名（1.5%）であった（表 2.7.6.14-28）。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-43）。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した二次性悪性腫瘍に関連する有害事象を表 2.7.6.13-32 に示した。

208 試験では、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 54 名中 10 名（18.5%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 3 名（17.6%）、200 mg BID 群で 2 名（12.5%）、400 mg QD 群で 5 名（23.8%）であった。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-76）。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-79）。

重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、200 mg QD 群で髄膜転移 1 名（5.9%）、200 mg BID 群で 0 名、400 mg QD 群で治療抵抗性急性リンパ性白血病、白血病再発、骨髄異形成症候群各 1 名（4.8%）であった（表 2.7.6.13-27）。ベルモスジルと関連性がある重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-38）。

投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、200 mg QD 群で再発ホジキン病、髄膜転移各 1 名（5.9%）、200 mg BID 群で 0 名、400 mg QD 群で治療抵抗性急性リンパ性白血病、再発急性骨髄性白血病、白血病再発、骨髄異形成症候群、形質細胞性骨髄腫各 1 名（4.8%）であった（表 2.7.6.13-29）。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-45）。

低血圧に関連する有害事象

MedDRA/J の PT「血圧低下」、「低血圧」及び「起立性低血圧」に該当する有害事象を低血圧に関連する有害事象とした。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験では、低血圧に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.12-32）。
また、血圧に関するいずれの検査項目も中央値及び平均値の推移に大きな変動は見られなかった（表 2.7.6.12-39）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した低血圧に関連する有害事象を表 2.7.4-51 に示した。
213 試験では、低血圧に関連する有害事象は 132 名中 8 名（6.1%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 4 名（6.1%）、200 mg BID 群で 4 名（6.1%）であった。
Grade 3 以上の低血圧に関連する有害事象は、200 mg QD 群の Grade 3 の低血圧 2 名（3.0%）、200 mg BID 群の Grade 3 の低血圧 1 名（1.5%）であった（付録 表 2.7.4-75）。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の低血圧に関連する有害事象は、200 mg QD 群の Grade 3 の低血圧 1 名（1.5%）であった（付録 表 2.7.4-78）。
重篤な低血圧に関連する有害事象は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群に低血圧各 1 名（1.5%）であった（表 2.7.6.14-26）。ベルモスジルと関連性がある重篤な低血圧に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-35）。
投与中止に至った低血圧に関連する有害事象は、200 mg QD 群の低血圧 1 名（1.5%）であった（表 2.7.6.14-28）。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った低血圧に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-43）。
また、血圧に関するいずれの検査項目も中央値及び平均値の推移に大きな変動は見られなかった（表 2.7.6.14-38）。

表 2.7.4-51 低血圧に関連する有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての低血圧に関連する有害事象	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
血管障害	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
低血圧	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
起立性低血圧	1 (1.5)	0	1 (0.8)

Source：de601ctd274-213-spae-12hyp_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した低血圧に関連する有害事象を表 2.7.4-52 に示した。

208 試験では、低血圧に関連する有害事象は 54 名中 1 名（1.9%）に発現し、400 mg QD 群の Grade 3 の低血圧 1 名（4.8%）であった（付録 表 2.7.4-76）。本事象とベルモスジルとの関連性は否定された（付録 表 2.7.4-79）。

重篤又は投与中止に至った低血圧に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.13-27、表 2.7.6.13-29）。

また、血圧に関するいずれの検査項目も中央値及び平均値の推移に大きな変動は見られなかった（表 2.7.6.13-39）。

表 2.7.4-52 低血圧に関連する有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全ての低血圧に関連する有害事象	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
血管障害	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
低血圧	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)

Source：de601ctd274-208-spae-12hyp_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

創傷治癒障害に関連する有害事象

MedDRA/J の HLT「治癒異常 NEC」に該当する有害事象を創傷治癒障害に関連する有害事象とした。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験では、創傷治癒障害に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.12-32）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験では、創傷治癒障害に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.14-31）。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した創傷治癒障害に関連する有害事象を表 2.7.4-53 に示した。

208 試験では、200 mg QD 群で Grade 1 の治癒不良が 1 名（5.9%）認められたが、本事象とベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.6.13-33、表 2.7.6.13-34）。

表 2.7.4-53 創傷治癒障害に関連する有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全ての創傷治癒障害に関連する有害事象	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
治癒不良	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)

Source：de601ctd274-208-spae-13hea_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

過敏症に関連する有害事象

MedDRA/J の SMQ「過敏症（狭域）」に該当する有害事象を過敏症に関連する有害事象とした。

1)国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した過敏症に関連する有害事象を表 2.7.4-54 に示した。

ME3208-2 試験では、過敏症に関連する有害事象は 21 名中 4 名（19.0%）に発現した。

Grade 3 以上の過敏症に関連する有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-74）。

重篤及び投与中止に至った過敏症に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-31、表 2.7.4-40）。

表 2.7.4-54 過敏症に関連する有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 21	
	Event	n (%)
全ての過敏症に関連する有害事象	4	4 (19.0)
皮膚および皮下組織障害	4	4 (19.0)
蕁麻疹	2	2 (9.5)
湿疹	1	1 (4.8)
発疹	1	1 (4.8)

Source：T3424-05 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2)海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した過敏症に関連する有害事象を表 2.7.4-55 に示した。

213 試験では、過敏症に関連する有害事象は 132 名中 23 名（17.4%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 14 名（21.2%）、200 mg BID 群で 9 名（13.6%）であった。

Grade 3 以上の過敏症に関連する有害事象は、200 mg QD 群の Grade 3 の水疱性皮膚炎 1 名（1.5%）のみであり（付録 表 2.7.4-75）、本事象とベルモスジルとの関連性は否定された（付録 表 2.7.4-78）。

重篤及び投与中止に至った過敏症に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.14-26、表 2.7.6.14-28）。

表 2.7.4-55 過敏症に関連する有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての過敏症に関連する有害事象	14 (21.2)	9 (13.6)	23 (17.4)
眼障害	3 (4.5)	0	3 (2.3)
眼部腫脹	2 (3.0)	0	2 (1.5)
眼窩周囲浮腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
顔面浮腫	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	9 (13.6)	8 (12.1)	17 (12.9)
皮膚炎	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
水疱性皮膚炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
剥脱性皮膚炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
多形紅斑	0	1 (1.5)	1 (0.8)
発疹	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
紅斑性皮疹	2 (3.0)	0	2 (1.5)
全身性皮疹	1 (1.5)	0	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)

Source：de601ctd274-213-spae-1hyp_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3)海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した過敏症に関連する有害事象を表 2.7.4-56 に示した。

208 試験では、過敏症に関連する有害事象は 54 名中 10 名（18.5%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 4 名（23.5%）、200 mg BID 群で 5 名（31.3%）、400 mg QD 群で 1 名（4.8%）であった。

Grade 3 以上の過敏症に関連する有害事象は、200 mg QD 群の Grade 3 のアナフィラキシー反応 1 名（5.9%）、200 mg BID 群の Grade 3 の紅斑性皮疹 1 名（6.3%）であった（付録 表 2.7.4-76）。いずれの事象もベルモスジルとの関連性は否定された（付録 表 2.7.4-79）。

重篤な過敏症に関連する有害事象は、200 mg QD 群のアナフィラキシー反応 1 名（5.9%）、投与中止に至った過敏症に関連する有害事象は、200 mg BID 群の紅斑性皮疹 1 名（6.3%）であった（表 2.7.6.13-27、表 2.7.6.13-29）。いずれの事象もベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.4-38、表 2.7.4-45）。

表 2.7.4-56 過敏症に関連する有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全ての過敏症に関連する有害事象	4 (23.5)	5 (31.3)	1 (4.8)	10 (18.5)
免疫系障害	1 (5.9)	2 (12.5)	0	3 (5.6)
アナフィラキシー反応	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
造影剤アレルギー	0	2 (12.5)	0	2 (3.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
膿疱性皮疹	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	3 (17.6)	3 (18.8)	1 (4.8)	7 (13.0)
薬疹	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
発疹	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.8)	3 (5.6)
紅斑性皮疹	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
全身性皮疹	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
斑状丘疹状皮疹	2 (11.8)	0	0	2 (3.7)

Source：de601ctd274-208-spae-1hyp_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

不整脈に関連する有害事象

MedDRA/J の SMQ「不整脈」に該当する有害事象を不整脈に関連する有害事象とした。

1)国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験では、不整脈に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.12-32）。

2)海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した不整脈に関連する有害事象を表 2.7.4-57 に示した。

213 試験では、不整脈に関連する有害事象は 132 名中 24 名（18.2%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 10 名（15.2%）、200 mg BID 群で 14 名（21.2%）であった。

Grade 3 以上の不整脈に関連する有害事象は、200 mg QD 群で失神 2 名（3.0%）、心房細動、頻脈各 1 名（1.5%）、200 mg BID 群で心停止 2 名（3.0%）、頻脈、失神各 1 名（1.5%）であった。このうち、Grade 4 は認められず、Grade 5 は 200 mg BID 群の心停止 2 名（3.0%）であった（付録 表 2.7.4-75）。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の不整脈に関連する有害事象は、200 mg QD 群の Grade 3 の頻脈 1 名（1.5%）のみであった（付録 表 2.7.4-78）。

重篤な不整脈に関連する有害事象は、200 mg BID 群の Grade 5 の心停止 2 名（3.0%）及び Grade 3 の頻脈 1 名（1.5%）であり、いずれの事象もベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.6.14-26、表 2.7.4-36）。

投与中止に至った不整脈に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.14-28）。

表 2.7.4-57 不整脈に関連する有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての不整脈に関連する有害事象	10 (15.2)	14 (21.2)	24 (18.2)
心臓障害	7 (10.6)	11 (16.7)	18 (13.6)
心房細動	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
徐脈	0	1 (1.5)	1 (0.8)
心停止	0	2 (3.0)	2 (1.5)
動悸	0	1 (1.5)	1 (0.8)
洞性頻脈	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
頻脈	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
臨床検査	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
心電図異常	1 (1.5)	0	1 (0.8)
心電図ＱＴ延長	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
神経系障害	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
失神	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)

Source：de601ctd274-213-spae-2car_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3)海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した不整脈に関連する有害事象を表 2.7.4-58 に示した。

208 試験では、不整脈に関連する有害事象は 54 名中 7 名（13.0%）に発現した。投与群別では、200 mg QD 群で 1 名（5.9%）、200 mg BID 群で 0 名、400 mg QD 群で 6 名（28.6%）であった。Grade 3 以上の不整脈に関連する有害事象は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群では認められず、400 mg QD 群で Grade 3 の失神、Grade 5 の心停止各 1 名（4.8%）であった（付録 表 2.7.4-76）。いずれの事象もベルモスジルとの関連性は否定された（付録 表 2.7.4-79）。

重篤な不整脈に関連する有害事象は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群では認められず、400 mg QD 群の心停止 1 名（4.8%）のみで（表 2.7.6.13-27）、本事象とベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.4-38）。

投与中止に至った不整脈に関連する有害事象は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群では認められず、400 mg QD 群の心停止 1 名（4.8%）のみで（表 2.7.6.13-29）、本事象とベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.4-45）

表 2.7.4-58 不整脈に関連する有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
全ての不整脈に関連する有害事象	1 (5.9)	0	6 (28.6)	7 (13.0)
心臓障害	1 (5.9)	0	5 (23.8)	6 (11.1)
心停止	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
動悸	1 (5.9)	0	1 (4.8)	2 (3.7)
洞性頻脈	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
頻脈	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
神経系障害	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
失神	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)

Source：de601ctd274-208-spae-2car_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象については、それぞれの当該試験の総括報告書に記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

20 歳以上の被験者の血液学的検査において、各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった（表 2.7.6.12-35）。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液学的検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-74）。

ME3208-2 試験で登録された 1[redacted] 歳の小児被験者 1 名についても、血液学的検査の各項目でベルモスジル投与前後の変化量は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった（2.7.6.12.4.2）。また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液学的検査値に関連する有害事象は認められなかった（2.7.4.5.1.1）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

血液学的検査において、各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった（表 2.7.6.14-34）。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液学的検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は、200 mg QD 群の血小板数減少 2 名（3.0%）、白血球数減少 1 名（1.5%）であった。このうち、Grade 4 は、200 mg QD 群の白血球数減少 1 名（1.5%）で、Grade 5 は認められなかった（付録 表 2.7.4-75）。これら Grade 3 以上の有害事象で、ベルモスジルと関連性ありと判定された事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-78）。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

血液学的検査において、各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった（表 2.7.6.13-35）。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液学的検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は、200 mg QD 群で、血小板数減少、白血球数減少各 1 名（5.9%）、400 mg QD 群で、好中球数減少 1 名（4.8%）であった。このうち、Grade 4 は、200 mg QD 群の白血球数減少 1 名（5.9%）で、Grade 5 は認められなかった（付録 表 2.7.4-76）。これら Grade 3 以上の有害事象で、ベルモスジルと関連性ありと判定された事象は、200 mg QD 群で発現した Grade 4 の白血球数減少 1 名（5.9%）のみであった（付録 表 2.7.4-79）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

20 歳以上の被験者の血液生化学検査において、各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった（表 2.7.6.12-37）。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液生化学検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-74）。

ME3208-2 試験で登録された 1[redacted] 歳の小児被験者 1 名についても、血液生化学検査の各項目でベルモスジル投与前後の変化量は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見

られなかった（2.7.6.12.4.2）。また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液生化学検査値に関連する有害事象は認められなかった（2.7.4.5.1.1）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

血液生化学検査において、各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった（表 2.7.6.14-36）。また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液生化学検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［200 mg QD 群 2 名（3.0%）、200 mg BID 群 1 名（1.5%）］のほか、200 mg QD 群で、血中コレステロール増加 2 名（3.0%）、血中乳酸脱水素酵素増加、血中乳酸増加各 1 名（1.5%）、200 mg BID 群で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 名（1.5%）であった。このうち、Grade 4 は 200 mg BID 群のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名（1.5%）で、Grade 5 は認められなかった（付録 表 2.7.4-75）。これら Grade 3 以上の有害事象で、ベルモスジルと関連性ありと判定された事象は、200 mg QD 群のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名（1.5%）、200 mg BID 群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 名（1.5%）で、いずれも Grade 3 であり、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった（付録 表 2.7.4-78）。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

血液生化学検査において、各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった（表 2.7.6.13-37）。また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液生化学検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［200 mg QD 群 2 名（11.8%）、200 mg BID 群 2 名（12.5%）、400 mg QD 群 0 名、以下同順］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［1 名（5.9%）、1 名（6.3%）、0 名］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1 名（5.9%）、1 名（6.3%）、0 名］、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［1 名（5.9%）、0 名、0 名］であった。このうち、Grade 4 は 200 mg BID 群のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名（6.3%）で、Grade 5 は認められなかった（付録 表 2.7.4-76）。これら Grade 3 以上の有害事象で、ベルモスジルと関連性ありと判定された事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［1 名（5.9%）、1 名（6.3%）、0 名］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1 名（5.9%）、1 名（6.3%）、0 名］のほか、200 mg QD 群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 名（5.9%）であった。これらの事象はいずれも Grade 3 であり、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった（付録 表 2.7.4-79）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）及び体重の各パラメータのベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動したパラメータは見られなかった（表 2.7.6.12-39）。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される Grade 3 以上のバイタルサイン及び体重に関連する有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-74）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）及び体重の各パラメータのベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値はいずれの投与群も小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動したパラメータはいずれの投与群においても見られなかった（表 2.7.6.14-38）。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される Grade 3 以上のバイタルサイン及び体重に関連する有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-75）。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）及び体重の各パラメータのベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値はいずれの投与群も小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動したパラメータはいずれの投与群においても見られなかった（表 2.7.6.13-39）。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される Grade 3 以上のバイタルサイン及び体重に関連する有害事象は、200 mg QD 群の Grade 3 の体重増加 1 名（5.9%）であった（付録 表 2.7.4-76）。本事象とベルモスジルとの関連性は否定された（付録 表 2.7.4-79）。

2.7.4.4.2 心電図

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

Fridericia 補正式による補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate (Fridericia) ; QTcF）のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きな変動は見られなかった（表 2.7.6.12-40）。

カテゴリ別 QTcF で、ベルモスジル投与後に 450 msec を超えた被験者の割合、及びベースラインからの変化量がベルモスジル投与後に 30 msec を超えた被験者の割合は、いずれも 0%であった（表 2.7.6.12-41、表 2.7.6.12-42）。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される Grade 3 以上の心電図パラメータに関連する有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-74）。

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

QTcF のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値はいずれの投与群も小さく、ベルモスジル投与前後で大きな変動は見られなかった（表 2.7.6.14-39）。

カテゴリ別 QTcF で、ベルモスジル投与後に 500 msec を超えた被験者の割合は、200 mg QD 群では C2D1（3 時間後）及び C7D1 時点で 1.5%（各 1 名）、200 mg BID 群では C10D1、EOT 及び最終投与後 28 日時点で 1.5%（各 1 名）であった（表 2.7.6.14-40）。また、ベースラインか

らの変化量が 60 msec を超えた被験者の割合は、200 mg QD 群では C2D1（3 時間後）で 3.0%（2 名）、C7D1 及び EOT 時点で 1.5%（各 1 名）、200 mg BID 群で C10D1、EOT 及び最終投与後 28 日時点で 1.5%（各 1 名）であった（表 2.7.6.14-41）。QTcF が 500 msec 超かつベースラインからの QTcF の変化量が 60 msec 超の被験者は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群ともに各 2 名（3.0%）であった。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される Grade 3 以上の心電図パラメータに関連する有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-75）。なお、Grade 1 及び Grade 2 の心電図パラメータに関連する有害事象として、200 mg QD 群で、心電図 QT 延長 2 名（3.0%）、心電図異常 1 名（1.5%）、200 mg BID 群で、心電図 QT 延長 2 名（3.0%）が認められた（表 2.7.6.14-32）。いずれの事象もベルモスジルとの関連性は否定された（表 2.7.6.14-33）。

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

QTcF のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値はいずれの投与群も小さく、ベルモスジル投与前後で大きな変動は見られなかった（表 2.7.6.13-40）。

カテゴリ別 QTcF で、ベルモスジル投与後に 500 msec を超えた被験者の割合は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群全て 0%であった（表 2.7.6.13-41）。また、ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者の割合は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び 400 mg QD 群全て 0%であった（表 2.7.6.13-42）。

また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される Grade 3 以上の心電図パラメータに関連する有害事象は認められなかった（付録 表 2.7.4-76）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 背景因子

ベルモスジルの安全性に影響を及ぼす内因性要因を検討するため、ME3208-2、213 及び 208 試験で発現した有害事象を年齢別（18 歳未満／18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）、性別（男性／女性）、BMI 別（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上／Missing：算出不能）で集計し、安全性を評価した。その結果、いずれの背景因子間でも有害事象の発現頻度に大きな差異は認められなかった。

BMI 別有害事象の概要及び有害事象は付録 表 2.7.4-86～表 2.7.4-91 に示した。

年齢別

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した年齢別有害事象の概要を表 2.7.4-59 に、2 名以上に発現した年齢別有害事象を付録 表 2.7.4-80 に示した。

18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の被験者数は、それぞれ 1 名（4.8%）、15 名（71.4%）及び 5 名（23.8%）であった。有害事象の発現頻度は、それぞれ 100.0%（1 名）、80.0%（12 名）及び 100.0%（5 名）であった。Grade 3 以上及び重篤な有害事象の発現頻度は、18 歳以上 65 歳未満で 40.0%（6 名）であり、18 歳未満及び 65 歳以上では認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、18 歳以上 65 歳未満で 6.7%（1 名）であり、18 歳未満及び 65 歳以上では認められなかった。全体の被験者数、18 歳未満及び 65 歳以上の被験者数は少なく、データの解釈は限定的であるが、有害事象の発現頻度は年齢別で大きな違いはないと考えられた。

ME3208-2 試験では、1[redacted] 歳の小児被験者が 1 名登録され、ベルモスジルが投与された。当該被験者は身長 13[redacted].8 cm、体重 2[redacted].2 kg の男児であり、ベースラインで皮膚、眼、食道、上部消化管、下部消化管、肺及び関節・筋膜に cGVHD の病変を有していた。投与開始 37 日目に下痢（Grade 1）、投与開始 38 日目に浮腫（Grade 1）を発現したが、下痢は当日中、浮腫は発現 3 日目に処置なしで回復した。投与開始 69 日目に筋痙縮（Grade 2）を発現し、処置として硫酸 Mg が投与された。処置により改善傾向にあるが、経過観察中のためカットオフ（投与開始 197 日目）時点で未回復と判定された。いずれの事象も治験の継続に問題なく、ベルモスジルとの関連性は「関連あるかもしれない」と治験担当医師により判定された。臨床検査における各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった。ベルモスジル投与期間中に、TG 高値及びリンパ球数低値が確認されたが、臨床的に重要ではないと治験担当医師により判断された。また、ベルモスジル投与開始以降のバイタルサインは、いずれも生理的変動の範囲内であった。体重増加が観察されたが、成長に伴う変動であり臨床上問題にならないと治験担当医師により判断された。（CSR 12.2.3.4、12.4.2.3）

表 2.7.4-59 年齢別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD					
	18 歳未満 N = 1		18 歳以上 65 歳未満 N = 15		65 歳以上 N = 5	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	3	1 (100.0)	57	12 (80.0)	13	5 (100.0)
Related TEAE	3	1 (100.0)	10	6 (40.0)	1	1 (20.0)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	2	0	24	3 (20.0)	8	3 (60.0)
Grade 2: Moderate	1	1 (100.0)	19	3 (20.0)	5	2 (40.0)
Grade 3: Severe	0	0	8	4 (26.7)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	5	1 (6.7)	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	1	1 (6.7)	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	2	0	3	3 (20.0)	0	0
Grade 2: Moderate	1	1 (100.0)	6	2 (13.3)	1	1 (20.0)
Grade 3: Severe	0	0	1	1 (6.7)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE						
TEAE	0	0	14	6 (40.0)	0	0
Related TEAE	0	0	1	1 (6.7)	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	0	0	14	6 (40.0)	0	0
Related TEAE	0	0	1	1 (6.7)	0	0
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	0	0	2	1 (6.7)	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	0	0	1	1 (6.7)	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0

Source：CSR 表 12.2-6 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した年齢別有害事象の概要を表 2.7.4-60 に、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の年齢別有害事象を付録 表 2.7.4-81 に示した。なお、213 試験では 18 歳未満の被験者は登録されなかった。

18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の被験者数は、それぞれ 95 名（72.0%）及び 37 名（28.0%）であった。有害事象の発現頻度は、それぞれ 100.0%（95 名）及び 97.3%（36 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞ 54.7%（52 名）及び 51.4%（19 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 37.9%（36 名）及び 37.8%（14 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 18.9%（18 名）、27.0%（10 名）であった。有害事象の発現頻度は年齢別で大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4-60 年齢別有害事象の概要（213 試験）

	18 歳以上 65 歳未満			65 歳以上		
	200 mg QD N = 49 n (%)	200 mg BID N = 46 n (%)	計 N = 95 n (%)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 20 n (%)	計 N = 37 n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	49 (100.0)	46 (100.0)	95 (100.0)	16 (94.1)	20 (100.0)	36 (97.3)
Related TEAE	37 (75.5)	27 (58.7)	64 (67.4)	12 (70.6)	13 (65.0)	25 (67.6)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	3 (6.1)	3 (6.5)	6 (6.3)	0	0	0
Grade 2: Moderate	18 (36.7)	19 (41.3)	37 (38.9)	7 (41.2)	10 (50.0)	17 (45.9)
Grade 3: Severe	23 (46.9)	20 (43.5)	43 (45.3)	7 (41.2)	6 (30.0)	13 (35.1)
Grade 4: Lifethreatening	3 (6.1)	2 (4.3)	5 (5.3)	0	2 (10.0)	2 (5.4)
Grade 5: Fatal	2 (4.1)	2 (4.3)	4 (4.2)	2 (11.8)	2 (10.0)	4 (10.8)
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	10 (20.4)	13 (28.3)	23 (24.2)	3 (17.6)	3 (15.0)	6 (16.2)
Grade 2: Moderate	19 (38.8)	8 (17.4)	27 (28.4)	4 (23.5)	6 (30.0)	10 (27.0)
Grade 3: Severe	7 (14.3)	6 (13.0)	13 (13.7)	4 (23.5)	3 (15.0)	7 (18.9)
Grade 4: Lifethreatening	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.0)	2 (5.4)
Subjects with serious TEAE						
TEAE	19 (38.8)	17 (37.0)	36 (37.9)	8 (47.1)	6 (30.0)	14 (37.8)
Related TEAE	3 (6.1)	1 (2.2)	4 (4.2)	2 (11.8)	1 (5.0)	3 (8.1)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	28 (57.1)	24 (52.2)	52 (54.7)	9 (52.9)	10 (50.0)	19 (51.4)
Related TEAE	8 (16.3)	6 (13.0)	14 (14.7)	5 (29.4)	4 (20.0)	9 (24.3)
Subjects with TEAE leading to dose reduction						
TEAE	3 (6.1)	2 (4.3)	5 (5.3)	0	2 (10.0)	2 (5.4)
Related TEAE	3 (6.1)	2 (4.3)	5 (5.3)	0	2 (10.0)	2 (5.4)
Subjects with TEAE leading to interruption						
TEAE	19 (38.8)	12 (26.1)	31 (32.6)	4 (23.5)	4 (20.0)	8 (21.6)
Related TEAE	7 (14.3)	0	7 (7.4)	3 (17.6)	1 (5.0)	4 (10.8)
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	11 (22.4)	7 (15.2)	18 (18.9)	5 (29.4)	5 (25.0)	10 (27.0)
Related TEAE	6 (12.2)	4 (8.7)	10 (10.5)	3 (17.6)	3 (15.0)	6 (16.2)
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	2 (4.1)	2 (4.3)	4 (4.2)	2 (11.8)	2 (10.0)	4 (10.8)
Related TEAE	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.0)	2 (5.4)

Source：de601ctd274-213-t611-5age_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した年齢別有害事象の概要を表 2.7.4-61 に、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の年齢別有害事象を付録 表 2.7.4-82 に示した。なお、208 試験では 18 歳未満の被験者は対象外であった。

18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の被験者数は、それぞれ 43 名（79.6%）及び 11 名（20.4%）であった。有害事象の発現頻度は、それぞれ 97.7%（42 名）及び 100.0%（11 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 58.1%（25 名）及び 72.7%（8 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 41.9%（18 名）及び 54.5%（6 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 32.6%（14 名）及び 45.5%（5 名）であった。有害事象の発現頻度は年齢別で大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4-61 年齢別有害事象の概要（208 試験）

	18 歳以上 65 歳未満				65 歳以上			
	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 16 n (%)	計 N = 43 n (%)	200 mg QD N = 0 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 5 n (%)	計 N = 11 n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	17 (100.0)	10 (100.0)	15 (93.8)	42 (97.7)	0	6 (100.0)	5 (5/5)	11 (100.0)
Related TEAE	8 (47.1)	5 (50.0)	11 (68.8)	24 (55.8)	0	3 (50.0)	3 (3/5)	6 (54.5)
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	1 (5.9)	1 (10.0)	0	2 (4.7)	0	0	0 (0/5)	0
Grade 2: Moderate	7 (41.2)	4 (40.0)	4 (25.0)	15 (34.9)	0	1 (16.7)	2 (2/5)	3 (27.3)
Grade 3: Severe	8 (47.1)	4 (40.0)	4 (25.0)	16 (37.2)	0	4 (66.7)	1 (1/5)	5 (45.5)
Grade 4: Lifethreatening	1 (5.9)	1 (10.0)	3 (18.8)	5 (11.6)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
Grade 5: Fatal	0	0	4 (25.0)	4 (9.3)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	2 (20.0)	3 (18.8)	5 (11.6)	0	1 (16.7)	2 (2/5)	3 (27.3)
Grade 2: Moderate	7 (41.2)	1 (10.0)	5 (31.3)	13 (30.2)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
Grade 3: Severe	0	2 (20.0)	2 (12.5)	4 (9.3)	0	1 (16.7)	0 (0/5)	1 (9.1)
Grade 4: Lifethreatening	1 (5.9)	0	1 (6.3)	2 (4.7)	0	0	0 (0/5)	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0 (0/5)	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	5 (29.4)	3 (30.0)	10 (62.5)	18 (41.9)	0	3 (50.0)	3 (3/5)	6 (54.5)
Related TEAE	0	0	1 (6.3)	1 (2.3)	0	0	0 (0/5)	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	9 (52.9)	5 (50.0)	11 (68.8)	25 (58.1)	0	5 (83.3)	3 (3/5)	8 (72.7)
Related TEAE	1 (5.9)	2 (20.0)	3 (18.8)	6 (14.0)	0	1 (16.7)	0 (0/5)	1 (9.1)
Subjects with TEAE leading to dose reduction								
TEAE	0	0	1 (6.3)	1 (2.3)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
Related TEAE	0	0	1 (6.3)	1 (2.3)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
Subjects with TEAE leading to interruption								
TEAE	4 (23.5)	5 (50.0)	6 (37.5)	15 (34.9)	0	3 (50.0)	2 (2/5)	5 (45.5)
Related TEAE	1 (5.9)	2 (20.0)	2 (12.5)	5 (11.6)	0	1 (16.7)	2 (2/5)	3 (27.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	6 (35.3)	3 (30.0)	5 (31.3)	14 (32.6)	0	2 (33.3)	3 (3/5)	5 (45.5)
Related TEAE	2 (11.8)	0	0	2 (4.7)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	4 (25.0)	4 (9.3)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0 (0/5)	0

Source：de601ctd274-208-t611-5age_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

性別

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した性別有害事象の概要を表 2.7.4-62 に、2 名以上に発現した性別有害事象を付録 表 2.7.4-83 に示した。

男性及び女性の被験者数は、それぞれ 14 名（66.7%）及び 7 名（33.3%）であった。有害事象の発現頻度は、それぞれ 85.7%（12 名）及び 85.7%（6 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 28.6%（4 名）及び 28.6%（2 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 28.6%（4 名）及び 28.6%（2 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 0%及び 14.3%（1 名）であった。全体の被験者数及び女性の被験者数は少なく、データの解釈は限定的であるが、有害事象の発現頻度は性別で大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4-62 性別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD			
	男性 N = 14		女性 N = 7	
	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE				
TEAE	35	12 (85.7)	38	6 (85.7)
Related TEAE	6	4 (28.6)	8	4 (57.1)
Subjects with TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	18	5 (35.7)	16	1 (14.3)
Grade 2: Moderate	10	3 (21.4)	15	3 (42.9)
Grade 3: Severe	6	3 (21.4)	2	1 (14.3)
Grade 4: Lifethreatening	1	1 (7.1)	4	0
Grade 5: Fatal	0	0	1	1 (14.3)
Subjects with related TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	4	2 (14.3)	1	1 (14.3)
Grade 2: Moderate	1	1 (7.1)	7	3 (42.9)
Grade 3: Severe	1	1 (7.1)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE				
TEAE	7	4 (28.6)	7	2 (28.6)
Related TEAE	1	1 (7.1)	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE				
TEAE	7	4 (28.6)	7	2 (28.6)
Related TEAE	1	1 (7.1)	0	0
Subjects with TEAE leading to discontinuation				
TEAE	0	0	2	1 (14.3)
Related TEAE	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death				
TEAE	0	0	1	1 (14.3)
Related TEAE	0	0	0	0

Source：CSR 表 12.2-7 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した性別有害事象の概要を表 2.7.4-63 に、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の性別有害事象を付録 表 2.7.4-84 に示した。

男性及び女性の被験者数は、それぞれ 75 名（56.8%）及び 57 名（43.2%）であった。有害事象の発現頻度は、それぞれ 100.0%（75 名）及び 98.2%（56 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 53.3%（40 名）及び 54.4%（31 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 41.3%（31 名）及び 33.3%（19 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 20.0%（15 名）及び 22.8%（13 名）であった。有害事象の発現頻度は性別で大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4-63 性別有害事象の概要（213 試験）

	男性			女性		
	200 mg QD N = 42 n (%)	200 mg BID N = 33 n (%)	計 N = 75 n (%)	200 mg QD N = 24 n (%)	200 mg BID N = 33 n (%)	計 N = 57 n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	42 (100.0)	33 (100.0)	75 (100.0)	23 (95.8)	33 (100.0)	56 (98.2)
Related TEAE	31 (73.8)	20 (60.6)	51 (68.0)	18 (75.0)	20 (60.6)	38 (66.7)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	2 (4.8)	2 (6.1)	4 (5.3)	1 (4.2)	1 (3.0)	2 (3.5)
Grade 2: Moderate	16 (38.1)	15 (45.5)	31 (41.3)	9 (37.5)	14 (42.4)	23 (40.4)
Grade 3: Severe	17 (40.5)	11 (33.3)	28 (37.3)	13 (54.2)	15 (45.5)	28 (49.1)
Grade 4: Lifethreatening	3 (7.1)	2 (6.1)	5 (6.7)	0	2 (6.1)	2 (3.5)
Grade 5: Fatal	4 (9.5)	3 (9.1)	7 (9.3)	0	1 (3.0)	1 (1.8)
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	8 (19.0)	9 (27.3)	17 (22.7)	5 (20.8)	7 (21.2)	12 (21.1)
Grade 2: Moderate	14 (33.3)	6 (18.2)	20 (26.7)	9 (37.5)	8 (24.2)	17 (29.8)
Grade 3: Severe	7 (16.7)	4 (12.1)	11 (14.7)	4 (16.7)	5 (15.2)	9 (15.8)
Grade 4: Lifethreatening	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0
Grade 5: Fatal	1 (2.4)	1 (3.0)	2 (2.7)	0	0	0
Subjects with serious TEAE						
TEAE	19 (45.2)	12 (36.4)	31 (41.3)	8 (33.3)	11 (33.3)	19 (33.3)
Related TEAE	4 (9.5)	1 (3.0)	5 (6.7)	1 (4.2)	1 (3.0)	2 (3.5)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	24 (57.1)	16 (48.5)	40 (53.3)	13 (54.2)	18 (54.5)	31 (54.4)
Related TEAE	9 (21.4)	5 (15.2)	14 (18.7)	4 (16.7)	5 (15.2)	9 (15.8)
Subjects with TEAE leading to dose reduction						
TEAE	2 (4.8)	1 (3.0)	3 (4.0)	1 (4.2)	3 (9.1)	4 (7.0)
Related TEAE	2 (4.8)	1 (3.0)	3 (4.0)	1 (4.2)	3 (9.1)	4 (7.0)
Subjects with TEAE leading to interruption						
TEAE	14 (33.3)	7 (21.2)	21 (28.0)	9 (37.5)	9 (27.3)	18 (31.6)
Related TEAE	5 (11.9)	0	5 (6.7)	5 (20.8)	1 (3.0)	6 (10.5)
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	11 (26.2)	4 (12.1)	15 (20.0)	5 (20.8)	8 (24.2)	13 (22.8)
Related TEAE	7 (16.7)	2 (6.1)	9 (12.0)	2 (8.3)	5 (15.2)	7 (12.3)
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	4 (9.5)	3 (9.1)	7 (9.3)	0	1 (3.0)	1 (1.8)
Related TEAE	1 (2.4)	1 (3.0)	2 (2.7)	0	0	0

Source：de601ctd274-213-t611-4sex_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した性別有害事象の概要を表 2.7.4-64 に、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の性別有害事象を付録 表 2.7.4-85 に示した。

男性及び女性の被験者数は、それぞれ 34 名（63.0%）及び 20 名（37.0%）であった。有害事象の発現頻度は、それぞれ 100.0%（34 名）及び 95.0%（19 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 58.8%（20 名）及び 65.0%（13 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 38.2%（13 名）及び 55.0%（11 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 32.4%（11 名）及び 40.0%（8 名）であった。有害事象の発現頻度は性別で大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4-64 性別有害事象の概要（208 試験）

	男性				女性			
	200 mg QD N = 13 n (%)	200 mg BID N = 9 n (%)	400 mg QD N = 12 n (%)	計 N = 34 n (%)	200 mg QD N = 4 n (%)	200 mg BID N = 7 n (%)	400 mg QD N = 9 n (%)	計 N = 20 n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	13 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)	34 (100.0)	4 (4/4)	7 (100.0)	8 (88.9)	19 (95.0)
Related TEAE	6 (46.2)	2 (22.2)	11 (91.7)	19 (55.9)	2 (2/4)	6 (85.7)	3 (33.3)	11 (55.0)
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	1 (7.7)	1 (11.1)	0	2 (5.9)	0 (0/4)	0	0	0
Grade 2: Moderate	5 (38.5)	3 (33.3)	4 (33.3)	12 (35.3)	2 (2/4)	2 (28.6)	2 (22.2)	6 (30.0)
Grade 3: Severe	6 (46.2)	4 (44.4)	3 (25.0)	13 (38.2)	2 (2/4)	4 (57.1)	2 (22.2)	8 (40.0)
Grade 4: Lifethreatening	1 (7.7)	1 (11.1)	2 (16.7)	4 (11.8)	0 (0/4)	1 (14.3)	2 (22.2)	3 (15.0)
Grade 5: Fatal	0	0	3 (25.0)	3 (8.8)	0 (0/4)	0	2 (22.2)	2 (10.0)
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	1 (11.1)	3 (25.0)	4 (11.8)	0 (0/4)	2 (28.6)	2 (22.2)	4 (20.0)
Grade 2: Moderate	5 (38.5)	1 (11.1)	5 (41.7)	11 (32.4)	2 (2/4)	1 (14.3)	1 (11.1)	4 (20.0)
Grade 3: Severe	0	0	2 (16.7)	2 (5.9)	0 (0/4)	3 (42.9)	0	3 (15.0)
Grade 4: Lifethreatening	1 (7.7)	0	1 (8.3)	2 (5.9)	0 (0/4)	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0 (0/4)	0	0	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	3 (23.1)	3 (33.3)	7 (58.3)	13 (38.2)	2 (2/4)	3 (42.9)	6 (66.7)	11 (55.0)
Related TEAE	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)	0 (0/4)	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	7 (53.8)	5 (55.6)	8 (66.7)	20 (58.8)	2 (2/4)	5 (71.4)	6 (66.7)	13 (65.0)
Related TEAE	1 (7.7)	0	3 (25.0)	4 (11.8)	0 (0/4)	3 (42.9)	0	3 (15.0)
Subjects with TEAE leading to dose reduction								
TEAE	0	0	2 (16.7)	2 (5.9)	0 (0/4)	0	0	0
Related TEAE	0	0	2 (16.7)	2 (5.9)	0 (0/4)	0	0	0
Subjects with TEAE leading to interruption								
TEAE	2 (15.4)	3 (33.3)	6 (50.0)	11 (32.4)	2 (2/4)	5 (71.4)	2 (22.2)	9 (45.0)
Related TEAE	1 (7.7)	1 (11.1)	3 (25.0)	5 (14.7)	0 (0/4)	2 (28.6)	1 (11.1)	3 (15.0)
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	3 (23.1)	5 (55.6)	3 (25.0)	11 (32.4)	3 (3/4)	0	5 (55.6)	8 (40.0)
Related TEAE	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)	2 (2/4)	0	0	2 (10.0)
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	3 (25.0)	3 (8.8)	0 (0/4)	0	2 (22.2)	2 (10.0)
Related TEAE	0	0	0	0	0 (0/4)	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-4sex_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.5.1.2 肝機能低下者

ME3208-2、213 及び 208 試験で発現した有害事象を肝機能別（ALT、AST 又は TBIL のいずれかが基準値上限超／その他：基準値上限以外の場合（基準値内、基準値下限未満等））で評価した結果、有害事象の発現頻度は肝機能別で大きな違いはないと考えられた。

なお、外国人肝機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験（KD025-109 試験）では、肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者間ではベルモスジルの薬物動態に顕著な変動が生じる可能性は低いことが示された。一方、重度肝障害患者では肝機能正常者に比べ、ベルモスジルの曝露量が高くなることが示された（2.7.2.2.4.1）。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した肝機能別有害事象の概要を表 2.7.4-65 に、2 名以上に発現した肝機能別有害事象を付録 表 2.7.4-92 に示した。

表 2.7.4-65 肝機能別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD			
	> 基準値上限 N = 6		その他 N = 15	
	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE				
TEAE	23	5 (83.3)	50	13 (86.7)
Related TEAE	4	2 (33.3)	10	6 (40.0)
Subjects with TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	13	2 (33.3)	21	4 (26.7)
Grade 2: Moderate	3	1 (16.7)	22	5 (33.3)
Grade 3: Severe	2	1 (16.7)	6	3 (20.0)
Grade 4: Lifethreatening	4	0	1	1 (6.7)
Grade 5: Fatal	1	1 (16.7)	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	3	1 (16.7)	2	2 (13.3)
Grade 2: Moderate	1	1 (16.7)	7	3 (20.0)
Grade 3: Severe	0	0	1	1 (6.7)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE				
TEAE	7	2 (33.3)	7	4 (26.7)
Related TEAE	0	0	1	1 (6.7)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE				
TEAE	7	2 (33.3)	7	4 (26.7)
Related TEAE	0	0	1	1 (6.7)
Subjects with TEAE leading to discontinuation				
TEAE	2	1 (16.7)	0	0
Related TEAE	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death				
TEAE	1	1 (16.7)	0	0
Related TEAE	0	0	0	0

Source：T3423-05-01 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

> 基準値上限：ALT、AST 又は TBIL のいずれかが基準値上限を超えた場合とした。

その他：> 基準値上限以外の場合（基準値内、基準値下限未満等）とした。

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した肝機能別有害事象の概要を表 2.7.4-66 に、いずれかの投与群で発現頻度が10%以上の肝機能別有害事象を付録 表 2.7.4-93 に示した。

表 2.7.4-66 肝機能別有害事象の概要（213 試験）

	> 基準値上限			その他		
	200 mg QD N = 22 n (%)	200 mg BID N = 18 n (%)	計 N = 40 n (%)	200 mg QD N = 44 n (%)	200 mg BID N = 48 n (%)	計 N = 92 n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	22 (100.0)	18 (100.0)	40 (100.0)	43 (97.7)	48 (100.0)	91 (98.9)
Related TEAE	17 (77.3)	11 (61.1)	28 (70.0)	32 (72.7)	29 (60.4)	61 (66.3)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	2 (9.1)	0	2 (5.0)	1 (2.3)	3 (6.3)	4 (4.3)
Grade 2: Moderate	4 (18.2)	10 (55.6)	14 (35.0)	21 (47.7)	19 (39.6)	40 (43.5)
Grade 3: Severe	13 (59.1)	6 (33.3)	19 (47.5)	17 (38.6)	20 (41.7)	37 (40.2)
Grade 4: Lifethreatening	1 (4.5)	2 (11.1)	3 (7.5)	2 (4.5)	2 (4.2)	4 (4.3)
Grade 5: Fatal	2 (9.1)	0	2 (5.0)	2 (4.5)	4 (8.3)	6 (6.5)
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	3 (13.6)	5 (27.8)	8 (20.0)	10 (22.7)	11 (22.9)	21 (22.8)
Grade 2: Moderate	8 (36.4)	4 (22.2)	12 (30.0)	15 (34.1)	10 (20.8)	25 (27.2)
Grade 3: Severe	5 (22.7)	2 (11.1)	7 (17.5)	6 (13.6)	7 (14.6)	13 (14.1)
Grade 4: Lifethreatening	1 (4.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.1)	2 (2.2)
Subjects with serious TEAE						
TEAE	11 (50.0)	6 (33.3)	17 (42.5)	16 (36.4)	17 (35.4)	33 (35.9)
Related TEAE	2 (9.1)	0	2 (5.0)	3 (6.8)	2 (4.2)	5 (5.4)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	16 (72.7)	8 (44.4)	24 (60.0)	21 (47.7)	26 (54.2)	47 (51.1)
Related TEAE	6 (27.3)	2 (11.1)	8 (20.0)	7 (15.9)	8 (16.7)	15 (16.3)
Subjects with TEAE leading to dose reduction						
TEAE	1 (4.5)	0	1 (2.5)	2 (4.5)	4 (8.3)	6 (6.5)
Related TEAE	1 (4.5)	0	1 (2.5)	2 (4.5)	4 (8.3)	6 (6.5)
Subjects with TEAE leading to interruption						
TEAE	12 (54.5)	4 (22.2)	16 (40.0)	11 (25.0)	12 (25.0)	23 (25.0)
Related TEAE	5 (22.7)	0	5 (12.5)	5 (11.4)	1 (2.1)	6 (6.5)
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	6 (27.3)	3 (16.7)	9 (22.5)	10 (22.7)	9 (18.8)	19 (20.7)
Related TEAE	3 (13.6)	1 (5.6)	4 (10.0)	6 (13.6)	6 (12.5)	12 (13.0)
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	2 (9.1)	0	2 (5.0)	2 (4.5)	4 (8.3)	6 (6.5)
Related TEAE	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.1)	2 (2.2)

Source：de601ctd274-213-t611-9hep_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

> 基準値上限：ALT、AST 又は TBIL のいずれかが基準値上限を超えた場合とした。

その他：> 基準値上限以外の場合（基準値内、基準値下限未満等）とした。

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した肝機能別有害事象の概要を表 2.7.4-67 に、いずれかの投与群で発現頻度が10%以上の肝機能別有害事象を付録 表 2.7.4-94 に示した。

表 2.7.4-67 肝機能別有害事象の概要（208 試験）

	> 基準値上限				その他			
	200 mg QD N = 7 n (%)	200 mg BID N = 5 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 18 n (%)	200 mg QD N = 10 n (%)	200 mg BID N = 11 n (%)	400 mg QD N = 15 n (%)	計 N = 36 n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	7 (100.0)	5 (5/5)	6 (100.0)	18 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	14 (93.3)	35 (97.2)
Related TEAE	4 (57.1)	1 (1/5)	2 (33.3)	7 (38.9)	4 (40.0)	7 (63.6)	12 (80.0)	23 (63.9)
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	1 (1/5)	0	1 (5.6)	1 (10.0)	0	0	1 (2.8)
Grade 2: Moderate	3 (42.9)	2 (2/5)	2 (33.3)	7 (38.9)	4 (40.0)	3 (27.3)	4 (26.7)	11 (30.6)
Grade 3: Severe	4 (57.1)	1 (1/5)	1 (16.7)	6 (33.3)	4 (40.0)	7 (63.6)	4 (26.7)	15 (41.7)
Grade 4: Lifethreatening	0	1 (1/5)	1 (16.7)	2 (11.1)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (20.0)	5 (13.9)
Grade 5: Fatal	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	0	0	3 (20.0)	3 (8.3)
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	0	3 (27.3)	3 (20.0)	6 (16.7)
Grade 2: Moderate	4 (57.1)	0	0	4 (22.2)	3 (30.0)	2 (18.2)	6 (40.0)	11 (30.6)
Grade 3: Severe	0	1 (1/5)	0	1 (5.6)	0	2 (18.2)	2 (13.3)	4 (11.1)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (6.7)	2 (5.6)
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	1 (14.3)	0	5 (83.3)	6 (33.3)	4 (40.0)	6 (54.5)	8 (53.3)	18 (50.0)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.8)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	4 (57.1)	2 (2/5)	4 (66.7)	10 (55.6)	5 (50.0)	8 (72.7)	10 (66.7)	23 (63.9)
Related TEAE	0	1 (1/5)	0	1 (5.6)	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (20.0)	6 (16.7)
Subjects with TEAE leading to dose reduction								
TEAE	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (5.6)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (5.6)
Subjects with TEAE leading to interruption								
TEAE	1 (14.3)	3 (3/5)	0	4 (22.2)	3 (30.0)	5 (45.5)	8 (53.3)	16 (44.4)
Related TEAE	0	1 (1/5)	0	1 (5.6)	1 (10.0)	2 (18.2)	4 (26.7)	7 (19.4)
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	3 (42.9)	2 (2/5)	4 (66.7)	9 (50.0)	3 (30.0)	3 (27.3)	4 (26.7)	10 (27.8)
Related TEAE	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (10.0)	0	1 (6.7)	2 (5.6)
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	0	0	3 (20.0)	3 (8.3)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-9hep_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

> 基準値上限：ALT、AST 又は TBIL のいずれかが基準値上限を超えた場合とした。

その他：> 基準値上限以外の場合（基準値内、基準値下限未満等）とした。

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.5.1.3 腎機能低下者

腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。マスバランス試験（KD025-108 試験）において、腎排泄はベルモスジルの消失に関与しないことが示唆された（2.7.2.2.2.2.9）。また、腎機能（CLcr 及び推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate; eGFR））を共変量に組み込んだ母集団薬物動態解析の結果、ベルモスジルの薬物動態に対する有意な影響は検出されなかった（2.7.2.3.7）。

ME3208-2、213 及び 208 試験で発現した有害事象を腎機能別（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 未満／60～90 mL/min/1.73 m^2／90 mL/min/1.73 m^2 超）で評価した結果、有害事象の発現頻度は腎機能別で大きな違いはないと考えられた。なお、重度の腎機能低下者及び透析中の末期腎疾患患者における評価はされていない。

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した腎機能別有害事象の概要を表 2.7.4-68 に、2 名以上に発現した腎機能別有害事象を付録 表 2.7.4-95 に示した。

表 2.7.4-68 腎機能別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD					
	eGFR：< 60 mL/min/1.73 m^2 N = 6		eGFR：60～90 mL/min/1.73 m^2 N = 11		eGFR：> 90 mL/min/1.73 m^2 N = 4	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	22	6 (100.0)	33	10 (90.9)	18	2 (50.0)
Related TEAE	6	3 (50.0)	5	4 (36.4)	3	1 (25.0)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	10	3 (50.0)	15	3 (27.3)	9	0
Grade 2: Moderate	11	2 (33.3)	11	3 (27.3)	3	1 (25.0)
Grade 3: Severe	1	1 (16.7)	6	3 (27.3)	1	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	1	1 (9.1)	4	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	1	1 (25.0)
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	1	1 (16.7)	2	2 (18.2)	2	0
Grade 2: Moderate	5	2 (33.3)	2	1 (9.1)	1	1 (25.0)
Grade 3: Severe	0	0	1	1 (9.1)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE						
TEAE	1	1 (16.7)	7	4 (36.4)	6	1 (25.0)
Related TEAE	0	0	1	1 (9.1)	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	1	1 (16.7)	7	4 (36.4)	6	1 (25.0)
Related TEAE	0	0	1	1 (9.1)	0	0
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	0	0	0	0	2	1 (25.0)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	0	0	0	0	1	1 (25.0)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0

Source：T3423-06-01 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した腎機能別有害事象の概要を表 2.7.4-69 に、いずれかの投与群で発現頻度が10%以上の腎機能別有害事象を付録 表 2.7.4-96 に示した。

表 2.7.4-69 腎機能別有害事象の概要（213 試験）

	eGFR：< 60 mL/min/1.73 m²			eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²		
	200 mg QD N = 12 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	計 N = 28 n (%)	200 mg QD N = 31 n (%)	200 mg BID N = 29 n (%)	計 N = 60 n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)	30 (96.8)	29 (100.0)	59 (98.3)
Related TEAE	8 (66.7)	9 (56.3)	17 (60.7)	23 (74.2)	20 (69.0)	43 (71.7)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	0	0	0	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
Grade 2: Moderate	5 (41.7)	5 (31.3)	10 (35.7)	11 (35.5)	13 (44.8)	24 (40.0)
Grade 3: Severe	4 (33.3)	9 (56.3)	13 (46.4)	16 (51.6)	11 (37.9)	27 (45.0)
Grade 4: Lifethreatening	1 (8.3)	0	1 (3.6)	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
Grade 5: Fatal	2 (16.7)	2 (12.5)	4 (14.3)	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	2 (16.7)	5 (31.3)	7 (25.0)	6 (19.4)	7 (24.1)	13 (21.7)
Grade 2: Moderate	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (10.7)	11 (35.5)	8 (27.6)	19 (31.7)
Grade 3: Severe	3 (25.0)	3 (18.8)	6 (21.4)	5 (16.1)	4 (13.8)	9 (15.0)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (1.7)
Grade 5: Fatal	1 (8.3)	0	1 (3.6)	0	1 (3.4)	1 (1.7)
Subjects with serious TEAE						
TEAE	7 (58.3)	7 (43.8)	14 (50.0)	12 (38.7)	8 (27.6)	20 (33.3)
Related TEAE	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (10.7)	0	1 (3.4)	1 (1.7)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	7 (58.3)	11 (68.8)	18 (64.3)	18 (58.1)	14 (48.3)	32 (53.3)
Related TEAE	4 (33.3)	3 (18.8)	7 (25.0)	6 (19.4)	5 (17.2)	11 (18.3)
Subjects with TEAE leading to dose reduction						
TEAE	0	1 (6.3)	1 (3.6)	3 (9.7)	2 (6.9)	5 (8.3)
Related TEAE	0	1 (6.3)	1 (3.6)	3 (9.7)	2 (6.9)	5 (8.3)
Subjects with TEAE leading to interruption						
TEAE	7 (58.3)	5 (31.3)	12 (42.9)	8 (25.8)	7 (24.1)	15 (25.0)
Related TEAE	3 (25.0)	1 (6.3)	4 (14.3)	5 (16.1)	0	5 (8.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	4 (33.3)	5 (31.3)	9 (32.1)	9 (29.0)	4 (13.8)	13 (21.7)
Related TEAE	2 (16.7)	2 (12.5)	4 (14.3)	5 (16.1)	2 (6.9)	7 (11.7)
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	2 (16.7)	2 (12.5)	4 (14.3)	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
Related TEAE	1 (8.3)	0	1 (3.6)	0	1 (3.4)	1 (1.7)

表 2.7.4-69 腎機能別有害事象の概要（213 試験）（続き）

	eGFR：> 90 mL/min/1.73 m^2		
	200 mg QD N = 23 n (%)	200 mg BID N = 21 n (%)	計 N = 44 n (%)
Subjects with at least one TEAE			
TEAE	23 (100.0)	21 (100.0)	44 (100.0)
Related TEAE	18 (78.3)	11 (52.4)	29 (65.9)
Subjects with TEAEs by maximum severity			
Grade 1: Mild	2 (8.7)	1 (4.8)	3 (6.8)
Grade 2: Moderate	9 (39.1)	11 (52.4)	20 (45.5)
Grade 3: Severe	10 (43.5)	6 (28.6)	16 (36.4)
Grade 4: Lifethreatening	1 (4.3)	2 (9.5)	3 (6.8)
Grade 5: Fatal	1 (4.3)	1 (4.8)	2 (4.5)
Subjects with related TEAEs by maximum severity			
Grade 1: Mild	5 (21.7)	4 (19.0)	9 (20.5)
Grade 2: Moderate	10 (43.5)	5 (23.8)	15 (34.1)
Grade 3: Severe	3 (13.0)	2 (9.5)	5 (11.4)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0
Subjects with serious TEAE			
TEAE	8 (34.8)	8 (38.1)	16 (36.4)
Related TEAE	3 (13.0)	0	3 (6.8)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE			
TEAE	12 (52.2)	9 (42.9)	21 (47.7)
Related TEAE	3 (13.0)	2 (9.5)	5 (11.4)
Subjects with TEAE leading to dose reduction			
TEAE	0	1 (4.8)	1 (2.3)
Related TEAE	0	1 (4.8)	1 (2.3)
Subjects with TEAE leading to interruption			
TEAE	8 (34.8)	4 (19.0)	12 (27.3)
Related TEAE	2 (8.7)	0	2 (4.5)
Subjects with TEAE leading to discontinuation			
TEAE	3 (13.0)	3 (14.3)	6 (13.6)
Related TEAE	2 (8.7)	3 (14.3)	5 (11.4)
Subjects with TEAE leading to death			
TEAE	1 (4.3)	1 (4.8)	2 (4.5)
Related TEAE	0	0	0

Source：de601ctd274-213-t611-10ren_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した腎機能別有害事象の概要を表 2.7.4-70 に、いずれかの投与群で発現頻度が10%以上の腎機能別有害事象を付録 表 2.7.4-97 に示した。

表 2.7.4-70 腎機能別有害事象の概要（208 試験）

	eGFR：< 60 mL/min/1.73 m²				eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²			
	200 mg QD N = 1 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 5 n (%)	計 N = 9 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 28 n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	1 (1/1)	3 (3/3)	4 (4/5)	8 (88.9)	8 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)
Related TEAE	1 (1/1)	2 (2/3)	2 (2/5)	5 (55.6)	4 (50.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	16 (57.1)
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (10.0)	0	2 (7.1)
Grade 2: Moderate	0	0	2 (2/5)	2 (22.2)	3 (37.5)	2 (20.0)	3 (30.0)	8 (28.6)
Grade 3: Severe	1 (1/1)	3 (3/3)	1 (1/5)	5 (55.6)	3 (37.5)	5 (50.0)	2 (20.0)	10 (35.7)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (20.0)	3 (30.0)	6 (21.4)
Grade 5: Fatal	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	0	0	2 (20.0)	2 (7.1)
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (10.7)
Grade 2: Moderate	1 (1/1)	1 (1/3)	1 (1/5)	3 (33.3)	3 (37.5)	1 (10.0)	4 (40.0)	8 (28.6)
Grade 3: Severe	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (10.7)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)	2 (7.1)
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	1 (1/1)	3 (3/3)	3 (3/5)	7 (77.8)	3 (37.5)	3 (30.0)	6 (60.0)	12 (42.9)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	1 (1/1)	3 (3/3)	2 (2/5)	6 (66.7)	4 (50.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	18 (64.3)
Related TEAE	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (17.9)
Subjects with TEAE leading to dose reduction								
TEAE	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)	1 (3.6)
Related TEAE	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)	1 (3.6)
Subjects with TEAE leading to interruption								
TEAE	1 (1/1)	1 (1/3)	1 (1/5)	3 (33.3)	2 (25.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	11 (39.3)
Related TEAE	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (30.0)	2 (20.0)	6 (21.4)
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	1 (1/1)	1 (1/3)	3 (3/5)	5 (55.6)	3 (37.5)	3 (30.0)	3 (30.0)	9 (32.1)
Related TEAE	1 (1/1)	0	1 (1/5)	2 (22.2)	1 (12.5)	0	0	1 (3.6)
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	0	0	2 (20.0)	2 (7.1)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-70 腎機能別有害事象の概要（208 試験）（続き）

	eGFR：> 90 mL/min/1.73 m^2			
	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 17 n (%)
Subjects with at least one TEAE				
TEAE	8 (100.0)	3 (3/3)	6 (100.0)	17 (100.0)
Related TEAE	3 (37.5)	1 (1/3)	5 (83.3)	9 (52.9)
Subjects with TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	4 (50.0)	3 (3/3)	1 (16.7)	8 (47.1)
Grade 3: Severe	4 (50.0)	0	2 (33.3)	6 (35.3)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Grade 5: Fatal	0	0	2 (33.3)	2 (11.8)
Subjects with related TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	0	1 (1/3)	3 (50.0)	4 (23.5)
Grade 2: Moderate	3 (37.5)	0	1 (16.7)	4 (23.5)
Grade 3: Severe	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE				
TEAE	1 (12.5)	0	4 (66.7)	5 (29.4)
Related TEAE	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE				
TEAE	4 (50.0)	0	5 (83.3)	9 (52.9)
Related TEAE	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Subjects with TEAE leading to dose reduction				
TEAE	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to interruption				
TEAE	1 (12.5)	2 (2/3)	3 (50.0)	6 (35.3)
Related TEAE	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Subjects with TEAE leading to discontinuation				
TEAE	2 (25.0)	1 (1/3)	2 (33.3)	5 (29.4)
Related TEAE	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death				
TEAE	0	0	2 (33.3)	2 (11.8)
Related TEAE	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-10ren_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.5.2 外因性要因

国内外での cGVHD に対する治療法がベルモスジルの安全性に影響を及ぼす外因性要因となりうるか検討した。

国内外とも cGVHD の一次治療の基本はステロイド又はステロイドと CNI の併用である。国内のガイドラインにおいて、国内外で使用される具体的な cGVHD の二次治療が示されているものの、標準的な治療法は確立されていない。

上記を踏まえ、cGVHD の一次治療で併用されるステロイド又はステロイドと CNI の併用をもとに、ME3208-2、213 及び 208 試験で発現した有害事象を cGVHD に対する併用薬種類別（ステロイドのみ／ステロイド ＋CNI／ステロイド ＋ その他／ステロイド ＋CNI＋ その他）で集計し、安全性を評価した。

併用薬種類別有害事象の概要及び有害事象を付録 表 2.7.4-98～表 2.7.4-103 に示した。

その結果、いずれの cGVHD に対する併用薬種類別でも、有害事象の発現頻度に大きな差異は認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ベルモスジルの安全性に影響を及ぼす薬物相互作用を検討した。

ベルモスジルは酸性溶液に比べて中性溶液に対する溶解度が低いことから、プロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor; PPI）及び H2 ブロッカーを、in vitro 試験の結果よりベルモスジルの主要代謝酵素はチトクロム P450（cytochrome P450; CYP）3A と考えられたことから（2.7.2.2.1）、CYP3A 阻害剤を検討薬剤として、ME3208-2、213 及び 208 試験で発現した有害事象を併用別で集計し、安全性を評価した。なお、国内外いずれの試験も CYP3A 誘導剤の併用はなかった。

H2 ブロッカー及び CYP3A 阻害剤併用別有害事象の概要及び有害事象は付録 表 2.7.4-107～表 2.7.4-118 に示した。

ベルモスジルを PPI と併用投与すると、ベルモスジルの血漿中曝露量は減少するが（2.7.2.3.4）、PPI 併用の有無別で安全性を評価した結果、有害事象の発現頻度に大きな差異は認められなかった。また、母集団薬物動態解析により PPI 併用時の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max}）と安全性（頭痛、疲労、肝機能異常、吐き気、下痢）の関係を検討した結果、いずれの指標もその関係性はフラットであり、曝露量の許容範囲が広く、曝露量と有害事象の有無との間に相関がないことが示された（2.7.2.3.8.1）。

ME3208-2、213 及び 208 試験の結果からは CYP3A 誘導剤の併用の有無別の安全性への影響は解析できなかったが、ベルモスジルと CYP3A 誘導剤併用時のベルモスジルの血漿中曝露量の減少の程度は PPI 併用時に比べて小さい（2.7.2.3.4）。したがって、PPI 併用時と同様に安全性への影響はほとんどないと推測された。

CYP3A 阻害剤併用時のベルモスジルの血漿中曝露量は僅かに増加するが（2.7.2.3.4）、CYP3A 阻害剤併用の有無別で安全性を評価した結果、有害事象の発現頻度に大きな差異は認められなかった。

以上の結果から、PPI、CYP3A 誘導剤又は阻害剤を併用している cGVHD 患者でも、ベルモスジルの安全性に影響はないと考えられた。

PPI 併用別

1) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ME3208-2 試験で発現した PPI 併用別有害事象の概要を表 2.7.4-71 に、2 名以上に発現した PPI 併用別有害事象を付録 表 2.7.4-104 に示した。

PPI 併用及び非併用の被験者数は、それぞれ 11 名（52.4%）及び 10 名（47.6%）であった。有害事象の発現頻度は、それぞれ 90.9%（10 名）及び 80.0%（8 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 27.3%（3 名）及び 30.0%（3 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 27.3%（3 名）及び 30.0%（3 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 9.1%（1 名）及び 0%であった。

表 2.7.4-71 PPI 併用別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD			
	PPI 併用 a) N = 11		PPI 非併用 N = 10	
	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE				
TEAE	37	10 (90.9)	36	8 (80.0)
Related TEAE	7	3 (27.3)	7	5 (50.0)
Subjects with TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	16	5 (45.5)	18	1 (10.0)
Grade 2: Moderate	13	2 (18.2)	12	4 (40.0)
Grade 3: Severe	3	2 (18.2)	5	2 (20.0)
Grade 4: Lifethreatening	4	0	1	1 (10.0)
Grade 5: Fatal	1	1 (9.1)	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	1	1 (9.1)	4	2 (20.0)
Grade 2: Moderate	6	2 (18.2)	2	2 (20.0)
Grade 3: Severe	0	0	1	1 (10.0)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE				
TEAE	8	3 (27.3)	6	3 (30.0)
Related TEAE	0	0	1	1 (10.0)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE				
TEAE	8	3 (27.3)	6	3 (30.0)
Related TEAE	0	0	1	1 (10.0)
Subjects with TEAE leading to discontinuation				
TEAE	2	1 (9.1)	0	0
Related TEAE	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death				
TEAE	1	1 (9.1)	0	0
Related TEAE	0	0	0	0

Source：T3423-08-01 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

a) PPI：エソメプラゾール、オメプラゾール、ボノプラザン、ラベプラゾール、ランソプラゾール

2) 海外臨床第 II 相試験（213 試験）

213 試験で発現した PPI 併用別有害事象の概要を表 2.7.4-72 に、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の PPI 併用別有害事象を付録 表 2.7.4-105 に示した。

PPI 併用及び非併用の被験者数は、それぞれ 72 名（54.5%）及び 60 名（45.5%）であった。有害事象の発現頻度は、それぞれ 98.6%（71 名）及び 100.0%（60 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 56.9%（41 名）及び 50.0%（30 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 40.3%（29 名）及び 35.0%（21 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 18.1%（13 名）及び 25.0%（15 名）であった。

表 2.7.4-72 PPI 併用別有害事象の概要（213 試験）

	PPI 併用 a)			PPI 非併用		
	200 mg QD N = 38 n (%)	200 mg BID N = 34 n (%)	計 N = 72 n (%)	200 mg QD N = 28 n (%)	200 mg BID N = 32 n (%)	計 N = 60 n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	37 (97.4)	34 (100.0)	71 (98.6)	28 (100.0)	32 (100.0)	60 (100.0)
Related TEAE	28 (73.7)	19 (55.9)	47 (65.3)	21 (75.0)	21 (65.6)	42 (70.0)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	1 (2.6)	0	1 (1.4)	2 (7.1)	3 (9.4)	5 (8.3)
Grade 2: Moderate	11 (28.9)	18 (52.9)	29 (40.3)	14 (50.0)	11 (34.4)	25 (41.7)
Grade 3: Severe	21 (55.3)	12 (35.3)	33 (45.8)	9 (32.1)	14 (43.8)	23 (38.3)
Grade 4: Lifethreatening	3 (7.9)	2 (5.9)	5 (6.9)	0	2 (6.3)	2 (3.3)
Grade 5: Fatal	1 (2.6)	2 (5.9)	3 (4.2)	3 (10.7)	2 (6.3)	5 (8.3)
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	7 (18.4)	10 (29.4)	17 (23.6)	6 (21.4)	6 (18.8)	12 (20.0)
Grade 2: Moderate	13 (34.2)	7 (20.6)	20 (27.8)	10 (35.7)	7 (21.9)	17 (28.3)
Grade 3: Severe	7 (18.4)	2 (5.9)	9 (12.5)	4 (14.3)	7 (21.9)	11 (18.3)
Grade 4: Lifethreatening	1 (2.6)	0	1 (1.4)	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.1)	2 (3.3)
Subjects with serious TEAE						
TEAE	15 (39.5)	14 (41.2)	29 (40.3)	12 (42.9)	9 (28.1)	21 (35.0)
Related TEAE	1 (2.6)	0	1 (1.4)	4 (14.3)	2 (6.3)	6 (10.0)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	25 (65.8)	16 (47.1)	41 (56.9)	12 (42.9)	18 (56.3)	30 (50.0)
Related TEAE	8 (21.1)	2 (5.9)	10 (13.9)	5 (17.9)	8 (25.0)	13 (21.7)
Subjects with TEAE leading to dose reduction						
TEAE	1 (2.6)	0	1 (1.4)	2 (7.1)	4 (12.5)	6 (10.0)
Related TEAE	1 (2.6)	0	1 (1.4)	2 (7.1)	4 (12.5)	6 (10.0)
Subjects with TEAE leading to interruption						
TEAE	14 (36.8)	10 (29.4)	24 (33.3)	9 (32.1)	6 (18.8)	15 (25.0)
Related TEAE	3 (7.9)	0	3 (4.2)	7 (25.0)	1 (3.1)	8 (13.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	8 (21.1)	5 (14.7)	13 (18.1)	8 (28.6)	7 (21.9)	15 (25.0)
Related TEAE	5 (13.2)	3 (8.8)	8 (11.1)	4 (14.3)	4 (12.5)	8 (13.3)
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	1 (2.6)	2 (5.9)	3 (4.2)	3 (10.7)	2 (6.3)	5 (8.3)
Related TEAE	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.1)	2 (3.3)

Source：de601ctd274-213-t611-1ppi_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

a) PPI：エソメプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール

3) 海外臨床第 IIa 相試験（208 試験）

208 試験で発現した PPI 併用別有害事象の概要を表 2.7.4-73 に、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の PPI 併用別有害事象を付録 表 2.7.4-106 に示した。

PPI 併用及び非併用の被験者数は、それぞれ 36 名（66.7%）及び 18 名（33.3%）であった。有害事象の発現頻度は、それぞれ 97.2%（35 名）及び 100.0%（18 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 72.2%（26 名）及び 38.9%（7 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 55.6%（20 名）及び 22.2%（4 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 38.9%（14 名）及び 27.8%（5 名）であった。

表 2.7.4-73 PPI 併用別有害事象の概要（208 試験）

	PPI 併用 a)				PPI 非併用			
	200 mg QD N = 9 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 17 n (%)	計 N = 36 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 4 n (%)	計 N = 18 n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	9 (100.0)	10 (100.0)	16 (94.1)	35 (97.2)	8 (100.0)	6 (100.0)	4 (4/4)	18 (100.0)
Related TEAE	6 (66.7)	6 (60.0)	12 (70.6)	24 (66.7)	2 (25.0)	2 (33.3)	2 (2/4)	6 (33.3)
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (11.1)
Grade 2: Moderate	3 (33.3)	3 (30.0)	3 (17.6)	9 (25.0)	4 (50.0)	2 (33.3)	3 (3/4)	9 (50.0)
Grade 3: Severe	5 (55.6)	5 (50.0)	5 (29.4)	15 (41.7)	3 (37.5)	3 (50.0)	0	6 (33.3)
Grade 4: Lifethreatening	1 (11.1)	2 (20.0)	4 (23.5)	7 (19.4)	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	4 (23.5)	4 (11.1)	0	0	1 (1/4)	1 (5.6)
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	3 (30.0)	5 (29.4)	8 (22.2)	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	5 (55.6)	1 (10.0)	4 (23.5)	10 (27.8)	2 (25.0)	1 (16.7)	2 (2/4)	5 (27.8)
Grade 3: Severe	0	2 (20.0)	2 (11.8)	4 (11.1)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
Grade 4: Lifethreatening	1 (11.1)	0	1 (5.9)	2 (5.6)	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	3 (33.3)	5 (50.0)	12 (70.6)	20 (55.6)	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (1/4)	4 (22.2)
Related TEAE	0	0	1 (5.9)	1 (2.8)	0	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	6 (66.7)	7 (70.0)	13 (76.5)	26 (72.2)	3 (37.5)	3 (50.0)	1 (1/4)	7 (38.9)
Related TEAE	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (17.6)	6 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
Subjects with TEAE leading to dose reduction								
TEAE	0	0	2 (11.8)	2 (5.6)	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	2 (11.8)	2 (5.6)	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to interruption								
TEAE	2 (22.2)	5 (50.0)	7 (41.2)	14 (38.9)	2 (25.0)	3 (50.0)	1 (1/4)	6 (33.3)
Related TEAE	1 (11.1)	1 (10.0)	4 (23.5)	6 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (11.1)
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	4 (44.4)	2 (20.0)	8 (47.1)	14 (38.9)	2 (25.0)	3 (50.0)	0	5 (27.8)
Related TEAE	2 (22.2)	0	1 (5.9)	3 (8.3)	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	4 (23.5)	4 (11.1)	0	0	1 (1/4)	1 (5.6)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-1ppi_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

a) PPI：エソメプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床の生殖発生毒性試験では、ベルモスジルを高用量投与したとき、胚・胎児毒性及び催奇形性を示唆する所見が認められた（2.6.6.6）。なお、乳汁中への移行については検討されていない。

妊娠又は授乳中の女性に対するベルモスジルの臨床試験は実施されておらず、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象とした国内外いずれの試験も、妊婦、授乳中の女性、妊娠している可能性のある女性は除外しており、妊婦及び授乳婦等へのベルモスジル投与に関する臨床的なデータは得られていない。また、ベルモスジル又は代謝物のヒト乳汁への移行、母乳で育てられた小児又は乳汁産生への影響に関するデータはない。

2.7.4.5.5 過量投与

健康成人において、1000 mg までの単回投与、1000 mg QD 7 日間反復投与、500 mg BID 28 日間反復投与での忍容性が確認されているが、国内外いずれの試験も、cGVHD 患者における明らかな過量投与は報告されていない。

なお、海外試験では 213 試験の 200 mg BID 群で 1 名、208 試験の 200 mg QD 群で 1 名、有害事象「過量投与」が報告されている（表 2.7.6.14-31、表 2.7.6.13-32）。いずれの症例も過量投与期間は 1 日のみであり、213 試験の 200 mg BID 群の 1 名は、1 日 2 回服薬のところ、午前中に 2 回服薬したことが報告された。208 試験の 200 mg QD 群の 1 名は、投与中止判断後もベルモスジルを服薬したことが報告された。

2.7.4.5.6 長期投与時の安全性

ME3208-2 試験で 2 名以上に発現した有害事象、並びに 213 及び 208 試験でいずれかの投与群で発現頻度 20%以上の有害事象（2.7.4.2.1.1.1）に関して、初回発現時期からベルモスジルの長期投与時の安全性を検討した。

初回発現時期別有害事象の概要及び有害事象を付録 表 2.7.4-119～表 2.7.4-124 に示した。

ME3208-2、213 及び 208 試験における有害事象の発現頻度は、いずれも投与開始から 2 週後までが高く、それ以降、投与継続により発現頻度が高くなる傾向は見られなかった。

2.7.4.5.7 薬物乱用

薬物乱用及び依存の評価を目的とした臨床試験は実施されていない。国内外いずれの試験もベルモスジル投与中に薬物乱用に関連する有害事象（MedDRA の SMQ「薬物乱用、依存及び離脱」）の発現はなかった。非臨床試験の結果からベルモスジルの脳への移行は限定的であること、並びにベルモスジルの作用機序より、ベルモスジルが薬物乱用及び依存を示す可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

ベルモスジルの離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は実施されていない。ME3208-2 及び 208 試験ではベルモスジル投与中止後 28 日間に発現した離脱症状及び反跳現象に関連する有害事象はなかったが、213 試験ではベルモスジル投与中止後 28 日間に薬物乱用に関連する有害事象「薬剤離脱症候群」が 200 mg BID 群で 1 名発現した。本事象は約 15 日間継続したが、その後、回復した。ベルモスジルとの関連性は不明であった。ベルモスジルの作用機序より、ベルモスジルが離脱症状及び反跳現象を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ベルモスジルの自動車運転及び機械操作に対する影響を評価するための臨床試験は実施されていないが、ベルモスジルに関する臨床試験では、Grade 3 以上の傾眠や意識消失などは報告されておらず、自動車運転及び機械操作に対するベルモスジルの影響は報告されていない。

2.7.4.6 市販後データ

ベルモスジルは、少なくとも 2 ラインの前治療で失敗した cGVHD 患者を対象に、1 日 1 回 200 mg の用法用量で、2021 年 7 月 16 日に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）で承認された。2023 年 11 月末現在、米国のほかにオーストラリア、カナダ、英国、イスラエル及び中国で承認され、米国、カナダ及び英国で販売されている。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report; PBRER、調査期間 2023 年 1 月 16 日～2023 年 7 月 15 日）によると、平均 1 日投与量を 1 錠と仮定した場合、市販後のベルモスジルの総投与日数は、2022 年 4 月 1 日から 2023 年 6 月 30 日までの間で 80 万 1390 日、そのうち 2023 年 1 月 1 日から 2023 年 6 月 30 日までの間で 37 万 7250 日推定される【5.3.6-01】。

市販後 2023 年 7 月 15 日までに報告された副作用は 633 件であった（付録 表 2.7.4-125）。最も多い事象は、肺炎 32 件、次いで状態悪化 30 件、入院 24 件であり、国内外で実施された臨床試験で発現した事象の傾向と大きく異ならなかったことから、市販後に特に注意すべき安全性の懸念はないと考えられた。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 有害事象

表 2.7.4-74 全ての Grade 3 以上の有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 21							
	Grade 3		Grade 4		Grade 5		計	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての Grade 3 以上の有害事象	8	4 (19.0)	5	1 (4.8)	1	1 (4.8)	14	6 (28.6)
感染症および寄生虫症	6	4 (19.0)	2	1 (4.8)	0	0	8	5 (23.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	3	2 (9.5)	0	0	0	0	3	2 (9.5)
気管支炎	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)
気管支肺アスペルギルス症	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)
肺炎	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)
誤嚥性肺炎	0	0	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)
敗血症	0	0	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)
胃腸障害	1	1 (4.8)	1	1 (4.8)	0	0	2	2 (9.5)
イレウス	0	0	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)
胃腸ポリープ	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)
心臓障害	0	0	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)
心不全	0	0	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)
眼障害	0	0	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)
白内障	0	0	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0	0	0	1	1 (4.8)	2	1 (4.8)
再発急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1	1 (4.8)	1	1 (4.8)
縦隔の悪性新生物	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)

Source：CSR 表 12.2-4 and 14.3-2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-75 全ての Grade 3 以上の有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)				200 mg BID N = 66 n (%)				計 N = 132 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全ての Grade 3 以上の有害事象	30 (45.5)	3 (4.5)	4 (6.1)	37 (56.1)	26 (39.4)	4 (6.1)	4 (6.1)	34 (51.5)	56 (42.4)	7 (5.3)	8 (6.1)	71 (53.8)
感染症および寄生虫症	11 (16.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	13 (19.7)	9 (13.6)	1 (1.5)	0	10 (15.2)	20 (15.2)	2 (1.5)	1 (0.8)	23 (17.4)
肺炎	5 (7.6)	1 (1.5)	0	6 (9.1)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	4 (6.1)	8 (6.1)	2 (1.5)	0	10 (7.6)
ライノウイルス感染	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	4 (3.0)	0	0	4 (3.0)
肺感染	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
敗血症	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
蜂巣炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
脳膿瘍	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
コロナウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
医療機器関連感染	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
胃腸炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
リステリア症	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
敗血症性ショック	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
上気道感染	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
胃腸障害	12 (18.2)	0	0	12 (18.2)	6 (9.1)	0	0	6 (9.1)	18 (13.6)	0	0	18 (13.6)
悪心	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	4 (3.0)	0	0	4 (3.0)
下痢	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
嘔吐	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
腹痛	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
大腸炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
便秘	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
口内乾燥	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
小腸炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
腸膀胱瘻	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
イレウス	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
食道炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
腸壁気腫症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
後腹膜腫瘤	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)

表 2.7.4-75 全ての Grade 3 以上の有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)				200 mg BID N = 66 n (%)				計 N = 132 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
小腸閉塞	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	9 (13.6)	0	0	9 (13.6)	5 (7.6)	1 (1.5)	0	6 (9.1)	14 (10.6)	1 (0.8)	0	15 (11.4)
高血糖	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	6 (4.5)	0	0	6 (4.5)
高トリグリセリド血症	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	4 (3.0)
食欲減退	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
脱水	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
糖尿病	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
水分過負荷	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
低カルシウム血症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
低ナトリウム血症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
リフィーディング症候群	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (10.6)	0	2 (3.0)	9 (13.6)	3 (4.5)	0	1 (1.5)	4 (6.1)	10 (7.6)	0	3 (2.3)	13 (9.8)
呼吸困難	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
低酸素症	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
肺塞栓症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
呼吸不全	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
無呼吸	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
誤嚥	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
喘息	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
血胸	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肺腫瘤	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
肺水腫	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
呼吸停止	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血管障害	7 (10.6)	0	0	7 (10.6)	6 (9.1)	0	0	6 (9.1)	13 (9.8)	0	0	13 (9.8)
高血圧	4 (6.1)	0	0	4 (6.1)	4 (6.1)	0	0	4 (6.1)	8 (6.1)	0	0	8 (6.1)
低血圧	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
深部静脈血栓症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
血腫	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.6)	0	1 (1.5)	6 (9.1)	6 (9.1)	0	0	6 (9.1)	11 (8.3)	0	1 (0.8)	12 (9.1)
疲労	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	5 (3.8)	0	0	5 (3.8)
無力症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
末梢性浮腫	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)

表 2.7.4-75 全ての Grade 3 以上の有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)				200 mg BID N = 66 n (%)				計 N = 132 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
発熱	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
心臓障害	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	5 (7.6)	5 (3.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	8 (6.1)
心停止	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
頻脈	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
心房細動	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
心筋梗塞	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
臨床検査	5 (7.6)	1 (1.5)	0	6 (9.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.0)	6 (4.5)	2 (1.5)	0	8 (6.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (2.3)
血中コレステロール増加	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
血小板数減少	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
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	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
血中乳酸増加	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
白血球数減少	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	2 (3.0)	1 (1.5)	0	3 (4.5)	4 (6.1)	0	0	4 (6.1)	6 (4.5)	1 (0.8)	0	7 (5.3)
貧血	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	4 (3.0)	0	0	4 (3.0)
好中球減少症	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
微小血管症性溶血性貧血	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
有核赤血球	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
神経系障害	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	4 (6.1)	0	0	4 (6.1)	6 (4.5)	0	0	6 (4.5)
失神	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
頭痛	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
神経痛	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
神経学的無視症候群	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.1)	0	0	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	5 (3.8)	0	0	5 (3.8)
背部痛	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
関節痛	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
骨壊死	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
四肢痛	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)

表 2.7.4-75 全ての Grade 3 以上の有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)				200 mg BID N = 66 n (%)				計 N = 132 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
精神障害	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	5 (3.8)	0	0	5 (3.8)
うつ病	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
激越	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
不安	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	4 (3.0)
急性腎障害	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
慢性腎臓病	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
血尿	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
腎結石症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
転倒	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
股関節部骨折	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
裂傷	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)
再発急性骨髄性白血病	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
再発急性リンパ性白血病	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
胆管炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
慢性移植片対宿主病	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
水疱性皮膚炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)

Source：TFL Table 6.2.3 and 6.6.1、de601ctd274-213-t621-102tox_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-76 全ての Grade 3 以上の有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)				200 mg BID N = 16 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全ての有害事象	8 (47.1)	1 (5.9)	0	9 (52.9)	8 (50.0)	2 (12.5)	0	10 (62.5)
感染症および寄生虫症	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	4 (25.0)	0	0	4 (25.0)
肺感染	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
肺炎	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
気管支炎	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
クレブシエラ性菌血症	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
シュードモナス性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
代謝および栄養障害	5 (29.4)	0	0	5 (29.4)	2 (12.5)	1 (6.3)	0	3 (18.8)
高血糖	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
高マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
低リン酸血症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
脂肪腫症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
肥満	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
呼吸困難	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
低酸素症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0
閉塞性細気管支炎	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
臨床検査	3 (17.6)	1 (5.9)	0	4 (23.5)	2 (12.5)	1 (6.3)	0	3 (18.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	2 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0

表 2.7.4-76 全ての Grade 3 以上の有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)				200 mg BID N = 16 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
レスピロウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
レンサ球菌検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
白血球数減少	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	0	0	0	0
治療抵抗性急性リンパ性白血病	0	0	0	0	0	0	0	0
再発急性骨髄性白血病	0	0	0	0	0	0	0	0
再発ホジキン病	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
白血病再発	0	0	0	0	0	0	0	0
髄膜転移	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
形質細胞性骨髄腫	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (17.6)	0	0	3 (17.6)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
貧血	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
腹水	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
血管障害	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
高血圧	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	0	0	0	0
塞栓症	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0
上大静脈症候群	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)

表 2.7.4-76 全ての Grade 3 以上の有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)				200 mg BID N = 16 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
疲労	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
筋力低下	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
背部痛	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
骨壊死	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
アナフィラキシー反応	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
慢性皮膚移植片対宿主病	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
肺移植片対宿主病	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
蛋白尿	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
眼痛	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
勃起不全	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障手術	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-76 全ての Grade 3 以上の有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	400 mg QD N = 21 n (%)				計 N = 54 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全ての有害事象	5 (23.8)	4 (19.0)	5 (23.8)	14 (66.7)	21 (38.9)	7 (13.0)	5 (9.3)	33 (61.1)
感染症および寄生虫症	6 (28.6)	0	1 (4.8)	7 (33.3)	12 (22.2)	0	1 (1.9)	13 (24.1)
肺感染	1 (4.8)	0	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (3.7)	0	1 (1.9)	3 (5.6)
肺炎	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	3 (5.6)	0	0	3 (5.6)
気管支炎	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
クレブシエラ性菌血症	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
ウイルス性肺炎	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
シュードモナス性敗血症	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
ＲＳウイルス感染	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
尿路感染	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	2 (9.5)	1 (4.8)	0	3 (14.3)	9 (16.7)	2 (3.7)	0	11 (20.4)
高血糖	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	4 (7.4)	0	0	4 (7.4)
低ナトリウム血症	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
脱水	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
高マグネシウム血症	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
高尿酸血症	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
脂肪腫症	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
肥満	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (28.6)	1 (4.8)	0	7 (33.3)	10 (18.5)	1 (1.9)	0	11 (20.4)
呼吸困難	3 (14.3)	1 (4.8)	0	4 (19.0)	6 (11.1)	1 (1.9)	0	7 (13.0)
低酸素症	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	4 (7.4)	0	0	4 (7.4)
胸水	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
息詰まり	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
咳嗽	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
閉塞性細気管支炎	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
臨床検査	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	7 (13.0)	2 (3.7)	0	9 (16.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (5.6)	1 (1.9)	0	4 (7.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
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	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)

表 2.7.4-76 全ての Grade 3 以上の有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	400 mg QD N = 21 n (%)				計 N = 54 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
好中球数減少	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血小板数減少	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
レスピロウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
レンサ球菌検査陽性	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
体重増加	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
白血球数減少	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	5 (23.8)	4 (7.4)	2 (3.7)	1 (1.9)	7 (13.0)
治療抵抗性急性リンパ性白血病	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
再発急性骨髄性白血病	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
再発ホジキン病	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
白血病再発	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
髄膜転移	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
骨髄異形成症候群	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
形質細胞性骨髄腫	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	6 (11.1)	0	0	6 (11.1)
貧血	0	0	0	0	3 (5.6)	0	0	3 (5.6)
発熱性好中球減少症	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
白血球増加症	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血小板増加症	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	5 (9.3)	0	0	5 (9.3)
腹水	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
下痢	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
小腸閉塞	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
口内炎	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血管障害	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	5 (9.3)	0	0	5 (9.3)
高血圧	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
塞栓症	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
低血圧	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
上大静脈症候群	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)

表 2.7.4-76 全ての Grade 3 以上の有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	400 mg QD N = 21 n (%)				計 N = 54 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	4 (7.4)	0	0	4 (7.4)
疲労	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
全身性浮腫	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	4 (7.4)	0	0	4 (7.4)
筋力低下	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
背部痛	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
骨壊死	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
肩回旋筋腱板症候群	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
免疫系障害	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (3.7)	0	1 (1.9)	3 (5.6)
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
慢性皮膚移植片対宿主病	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
肺移植片対宿主病	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
心臓障害	0	0	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0	2 (3.7)	2 (3.7)
心停止	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
心嚢液貯留	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
蛋白尿	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
眼障害	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
眼痛	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
神経系障害	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
失神	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
勃起不全	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
外科および内科処置	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
白内障手術	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)

Source：TFL Table 6.2.3 and 6.6.1、de601ctd274-208-t621-102tox_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-77 全ての Grade 3 以上のベルモスジルと関連性がある有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 21							
	Grade 3		Grade 4		Grade 5		計	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての Grade 3 以上のベルモスジルと関連性がある有害事象	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)
肺炎	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)

Source：CSR 表 12.2-5 and 14.3-3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-78 全ての Grade 3 以上のベルモスジルと関連性がある有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)				200 mg BID N = 66 n (%)				計 N = 132 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全てのGrade 3以上のベルモスジルと関連性がある有害事象	11 (16.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	13 (19.2)	9 (13.6)	0	1 (1.5)	10 (15.2)	20 (15.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	23 (17.4)
胃腸障害	6 (9.1)	0	0	6 (9.1)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	7 (5.3)	0	0	7 (5.3)
下痢	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
悪心	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
便秘	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
口内乾燥	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
嘔吐	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	5 (3.8)
疲労	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	4 (3.0)	0	0	4 (3.0)
無力症	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血管障害	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	5 (3.8)	0	0	5 (3.8)
高血圧	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
深部静脈血栓症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
低血圧	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (2.3)
好中球減少症	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
微小血管症性溶血性貧血	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
有核赤血球	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	3 (4.5)	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
胃腸炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
肺炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
臨床検査	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
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	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
神経系障害	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
頭痛	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
神経痛	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
心臓障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
頻脈	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
慢性移植片対宿主病	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

表 2.7.4-78 全ての Grade 3 以上のベルモスジルと関連性がある有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 66 n (%)				200 mg BID N = 66 n (%)				計 N = 132 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
代謝および栄養障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
食欲減退	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
精神障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
激越	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
低酸素症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)

Source：TFL Table 6.7.1、de601ctd274-213-t631-102tox_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-79 全ての Grade 3 以上のベルモスジルと関連性がある有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD N = 17 n (%)				200 mg BID N = 16 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全てのGrade 3以上のベルモスジルと関連性がある有害事象	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	3 (18.8)	0	0	3 (18.8)
臨床検査	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
白血球数減少	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
貧血	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
疲労	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	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
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-79 全ての Grade 3 以上のベルモスジルと関連性がある有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	400 mg QD N = 21 n (%)				計 N = 54 n (%)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
全てのGrade 3以上のベルモスジルと関連性がある有害事象	2 (9.5)	1 (4.8)	0	3 (14.3)	5 (9.3)	2 (3.7)	0	7 (13.0)
臨床検査	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (3.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
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	2 (3.7)	0	0	2 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
白血球数減少	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
貧血	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
疲労	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
肺炎	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
高尿酸血症	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
息詰まり	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)

Source：TFL Table 6.7.1、de601ctd274-208-t631-102tox_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-80 2 名以上に発現した年齢別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD					
	18 歳未満 N = 1		18 歳以上 65 歳未満 N = 15		65 歳以上 N = 5	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	3	1 (100.0)	57	12 (80.0)	13	5 (100.0)
感染症および寄生虫症	0	0	15	9 (60.0)	0	0
帯状疱疹	0	0	3	3 (20.0)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	4	3 (20.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (100.0)	4	4 (26.7)	3	3 (60.0)
背部痛	0	0	1	1 (6.7)	1	1 (20.0)
筋痙縮	1	1 (100.0)	1	1 (6.7)	0	0
筋肉痛	0	0	1	1 (6.7)	1	1 (20.0)
胃腸障害	1	1 (100.0)	5	3 (20.0)	3	1 (20.0)
下痢	1	1 (100.0)	2	2 (13.3)	1	1 (20.0)
眼障害	0	0	5	3 (20.0)	1	1 (20.0)
白内障	0	0	2	2 (13.3)	1	1 (20.0)
代謝および栄養障害	0	0	5	3 (20.0)	1	1 (20.0)
低カリウム血症	0	0	2	2 (13.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	3	3 (20.0)	1	1 (20.0)
蕁麻疹	0	0	1	1 (6.7)	1	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (100.0)	1	1 (6.7)	1	1 (20.0)
浮腫	1	1 (100.0)	1	1 (6.7)	0	0

Source：CSR 表 14.3-7 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-81 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の年齢別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	18 歳以上 65 歳未満			65 歳以上		
	200 mg QD N = 49 n (%)	200 mg BID N = 46 n (%)	計 N = 95 n (%)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 20 n (%)	計 N = 37 n (%)
全ての有害事象	49 (100.0)	46 (100.0)	95 (100.0)	16 (94.1)	20 (100.0)	36 (97.3)
胃腸障害	39 (79.6)	32 (69.6)	71 (74.7)	11 (64.7)	15 (75.0)	26 (70.3)
下痢	16 (32.7)	14 (30.4)	30 (31.6)	7 (41.2)	7 (35.0)	14 (37.8)
悪心	18 (36.7)	15 (32.6)	33 (34.7)	5 (29.4)	3 (15.0)	8 (21.6)
嘔吐	16 (32.7)	7 (15.2)	23 (24.2)	2 (11.8)	3 (15.0)	5 (13.5)
腹痛	7 (14.3)	4 (8.7)	11 (11.6)	4 (23.5)	3 (15.0)	7 (18.9)
嚥下障害	11 (22.4)	1 (2.2)	12 (12.6)	2 (11.8)	0	2 (5.4)
口内乾燥	6 (12.2)	4 (8.7)	10 (10.5)	2 (11.8)	1 (5.0)	3 (8.1)
便秘	5 (10.2)	4 (8.7)	9 (9.5)	2 (11.8)	1 (5.0)	3 (8.1)
腹部膨満	6 (12.2)	0	6 (6.3)	1 (5.9)	0	1 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (65.3)	32 (69.6)	64 (67.4)	10 (58.8)	9 (45.0)	19 (51.4)
咳嗽	15 (30.6)	11 (23.9)	26 (27.4)	5 (29.4)	6 (30.0)	11 (29.7)
呼吸困難	16 (32.7)	10 (21.7)	26 (27.4)	5 (29.4)	2 (10.0)	7 (18.9)
鼻閉	7 (14.3)	8 (17.4)	15 (15.8)	0	0	0
湿性咳嗽	8 (16.3)	6 (13.0)	14 (14.7)	0	1 (5.0)	1 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (73.5)	22 (47.8)	58 (61.1)	9 (52.9)	14 (70.0)	23 (62.2)
疲労	25 (51.0)	12 (26.1)	37 (38.9)	5 (29.4)	8 (40.0)	13 (35.1)
末梢性浮腫	14 (28.6)	6 (13.0)	20 (21.1)	3 (17.6)	7 (35.0)	10 (27.0)
発熱	11 (22.4)	6 (13.0)	17 (17.9)	3 (17.6)	0	3 (8.1)
感染症および寄生虫症	30 (61.2)	27 (58.7)	57 (60.0)	11 (64.7)	12 (60.0)	23 (62.2)
上気道感染	13 (26.5)	12 (26.1)	25 (26.3)	4 (23.5)	6 (30.0)	10 (27.0)
肺炎	5 (10.2)	6 (13.0)	11 (11.6)	2 (11.8)	1 (5.0)	3 (8.1)
筋骨格系および結合組織障害	31 (63.3)	25 (54.3)	56 (58.9)	6 (35.3)	13 (65.0)	19 (51.4)
筋痙縮	12 (24.5)	9 (19.6)	21 (22.1)	1 (5.9)	4 (20.0)	5 (13.5)
関節痛	11 (22.4)	6 (13.0)	17 (17.9)	1 (5.9)	2 (10.0)	3 (8.1)
四肢痛	6 (12.2)	6 (13.0)	12 (12.6)	2 (11.8)	4 (20.0)	6 (16.2)
背部痛	7 (14.3)	6 (13.0)	13 (13.7)	0	1 (5.0)	1 (2.7)
臨床検査	25 (51.0)	24 (52.2)	49 (51.6)	4 (23.5)	8 (40.0)	12 (32.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (10.2)	9 (19.6)	14 (14.7)	1 (5.9)	1 (5.0)	2 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	7 (15.2)	11 (11.6)	1 (5.9)	1 (5.0)	2 (5.4)
血中クレアチニン増加	5 (10.2)	5 (10.9)	10 (10.5)	0	2 (10.0)	2 (5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.1)	7 (15.2)	10 (10.5)	1 (5.9)	0	1 (2.7)
代謝および栄養障害	24 (49.0)	18 (39.1)	42 (44.2)	9 (52.9)	9 (45.0)	18 (48.6)
高血糖	8 (16.3)	9 (19.6)	17 (17.9)	2 (11.8)	3 (15.0)	5 (13.5)
食欲減退	7 (14.3)	3 (6.5)	10 (10.5)	5 (29.4)	2 (10.0)	7 (18.9)
神経系障害	20 (40.8)	24 (52.2)	44 (46.3)	4 (23.5)	7 (35.0)	11 (29.7)
頭痛	11 (22.4)	15 (32.6)	26 (27.4)	2 (11.8)	3 (15.0)	5 (13.5)
浮動性めまい	3 (6.1)	6 (13.0)	9 (9.5)	2 (11.8)	2 (10.0)	4 (10.8)
皮膚および皮下組織障害	20 (40.8)	18 (39.1)	38 (40.0)	8 (47.1)	8 (40.0)	16 (43.2)
そう痒症	7 (14.3)	7 (15.2)	14 (14.7)	1 (5.9)	2 (10.0)	3 (8.1)
傷害、中毒および処置合併症	18 (36.7)	10 (21.7)	28 (29.5)	7 (41.2)	9 (45.0)	16 (43.2)
転倒	4 (8.2)	4 (8.7)	8 (8.4)	3 (17.6)	4 (20.0)	7 (18.9)
挫傷	6 (12.2)	2 (4.3)	8 (8.4)	2 (11.8)	1 (5.0)	3 (8.1)
血管障害	13 (26.5)	19 (41.3)	32 (33.7)	7 (41.2)	5 (25.0)	12 (32.4)
高血圧	8 (16.3)	9 (19.6)	17 (17.9)	4 (23.5)	2 (10.0)	6 (16.2)
血液およびリンパ系障害	6 (12.2)	7 (15.2)	13 (13.7)	2 (11.8)	4 (20.0)	6 (16.2)
貧血	3 (6.1)	5 (10.9)	8 (8.4)	2 (11.8)	3 (15.0)	5 (13.5)

Source：de601ctd274-213-t621-5age_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-82 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の年齢別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	18 歳以上 65 歳未満				65 歳以上			
	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 16 n (%)	計 N = 43 n (%)	200 mg QD N = 0 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 5 n (%)	計 N = 11 n (%)
全ての有害事象	17 (100.0)	10 (100.0)	15 (93.8)	42 (97.7)	0	6 (100.0)	5 (5/5)	11 (100.0)
感染症および寄生虫症	13 (76.5)	7 (70.0)	12 (75.0)	32 (74.4)	0	5 (83.3)	3 (3/5)	8 (72.7)
上気道感染	9 (52.9)	5 (50.0)	6 (37.5)	20 (46.5)	0	4 (66.7)	1 (1/5)	5 (45.5)
インフルエンザ	2 (11.8)	1 (10.0)	2 (12.5)	5 (11.6)	0	0	0	0
肺炎	2 (11.8)	1 (10.0)	1 (6.3)	4 (9.3)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
結膜炎	0	1 (10.0)	2 (12.5)	3 (7.0)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
副鼻腔炎	1 (5.9)	2 (20.0)	1 (6.3)	4 (9.3)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (11.8)	1 (10.0)	0	3 (7.0)	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (10.0)	0	1 (2.3)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
胃腸障害	9 (52.9)	5 (50.0)	12 (75.0)	26 (60.5)	0	5 (83.3)	5 (5/5)	10 (90.9)
悪心	6 (35.3)	3 (30.0)	9 (56.3)	18 (41.9)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
下痢	6 (35.3)	2 (20.0)	4 (25.0)	12 (27.9)	0	3 (50.0)	3 (3/5)	6 (54.5)
嘔吐	2 (11.8)	2 (20.0)	4 (25.0)	8 (18.6)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
腹痛	2 (11.8)	1 (10.0)	3 (18.8)	6 (14.0)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
便秘	1 (5.9)	1 (10.0)	1 (6.3)	3 (7.0)	0	0	2 (2/5)	2 (18.2)
嚥下障害	0	3 (30.0)	2 (12.5)	5 (11.6)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (11.8)	0	2 (12.5)	4 (9.3)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
消化不良	0	2 (20.0)	1 (6.3)	3 (7.0)	0	0	0	0
臨床検査	13 (76.5)	6 (60.0)	8 (50.0)	27 (62.8)	0	3 (50.0)	4 (4/5)	7 (63.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (35.3)	2 (20.0)	2 (12.5)	10 (23.3)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (29.4)	1 (10.0)	0	6 (14.0)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (23.5)	2 (20.0)	0	6 (14.0)	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (23.5)	0	0	4 (9.3)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
体重増加	3 (17.6)	1 (10.0)	1 (6.3)	5 (11.6)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (11.8)	0	1 (6.3)	3 (7.0)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (47.1)	4 (40.0)	11 (68.8)	23 (53.5)	0	4 (66.7)	4 (4/5)	8 (72.7)
呼吸困難	2 (11.8)	3 (30.0)	5 (31.3)	10 (23.3)	0	3 (50.0)	2 (2/5)	5 (45.5)
咳嗽	1 (5.9)	2 (20.0)	5 (31.3)	8 (18.6)	0	2 (33.3)	2 (2/5)	4 (36.4)
低酸素症	1 (5.9)	1 (10.0)	4 (25.0)	6 (14.0)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
鼻閉	3 (17.6)	0	0	3 (7.0)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
湿性咳嗽	1 (5.9)	1 (10.0)	0	2 (4.7)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
上気道咳症候群	0	1 (10.0)	1 (6.3)	2 (4.7)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
副鼻腔痛	2 (11.8)	0	0	2 (4.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (47.1)	4 (40.0)	11 (68.8)	23 (53.5)	0	3 (50.0)	4 (4/5)	7 (63.6)
疲労	6 (35.3)	2 (20.0)	8 (50.0)	16 (37.2)	0	1 (16.7)	2 (2/5)	3 (27.3)
末梢性浮腫	3 (17.6)	3 (30.0)	5 (31.3)	11 (25.6)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
発熱	1 (5.9)	2 (20.0)	2 (12.5)	5 (11.6)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
非心臓性胸痛	0	2 (20.0)	1 (6.3)	3 (7.0)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	7 (41.2)	4 (40.0)	11 (68.8)	22 (51.2)	0	2 (33.3)	3 (3/5)	5 (45.5)
四肢痛	2 (11.8)	2 (20.0)	4 (25.0)	8 (18.6)	0	0	0	0
筋痙縮	1 (5.9)	0	5 (31.3)	6 (14.0)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
筋力低下	4 (23.5)	0	1 (6.3)	5 (11.6)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
関節痛	0	1 (10.0)	5 (31.3)	6 (14.0)	0	0	0	0
筋肉痛	2 (11.8)	1 (10.0)	3 (18.8)	6 (14.0)	0	0	0	0
背部痛	0	2 (20.0)	1 (6.3)	3 (7.0)	0	0	0	0

表 2.7.4-82 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の年齢別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	18 歳以上 65 歳未満				65 歳以上			
	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 16 n (%)	計 N = 43 n (%)	200 mg QD N = 0 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 5 n (%)	計 N = 11 n (%)
代謝および栄養障害	8 (47.1)	4 (40.0)	10 (62.5)	22 (51.2)	0	3 (50.0)	1 (1/5)	4 (36.4)
食欲減退	2 (11.8)	1 (10.0)	4 (25.0)	7 (16.3)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
高カリウム血症	3 (17.6)	1 (10.0)	2 (12.5)	6 (14.0)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
脱水	2 (11.8)	1 (10.0)	2 (12.5)	5 (11.6)	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
高血糖	2 (11.8)	0	3 (18.8)	5 (11.6)	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (5.9)	1 (10.0)	3 (18.8)	5 (11.6)	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (5.9)	1 (10.0)	0	2 (4.7)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
肥満	2 (11.8)	0	0	2 (4.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (35.3)	5 (50.0)	5 (31.3)	16 (37.2)	0	4 (66.7)	4 (4/5)	8 (72.7)
水疱	0	0	1 (6.3)	1 (2.3)	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
そう痒症	1 (5.9)	2 (20.0)	0	3 (7.0)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (11.8)	0	0	2 (4.7)	0	0	0	0
神経系障害	7 (41.2)	4 (40.0)	6 (37.5)	17 (39.5)	0	3 (50.0)	3 (3/5)	6 (54.5)
頭痛	4 (23.5)	3 (30.0)	5 (31.3)	12 (27.9)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
振戦	2 (11.8)	1 (10.0)	2 (12.5)	5 (11.6)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
失神寸前の状態	0	1 (10.0)	0	1 (2.3)	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
傷害、中毒および処置合併症	7 (41.2)	3 (30.0)	4 (25.0)	14 (32.6)	0	1 (16.7)	2 (2/5)	3 (27.3)
挫傷	2 (11.8)	1 (10.0)	3 (18.8)	6 (14.0)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
転倒	2 (11.8)	0	1 (6.3)	3 (7.0)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
血管障害	7 (41.2)	4 (40.0)	4 (25.0)	15 (34.9)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
高血圧	5 (29.4)	1 (10.0)	4 (25.0)	10 (23.3)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
眼障害	3 (17.6)	4 (40.0)	4 (25.0)	11 (25.6)	0	2 (33.3)	3 (3/5)	5 (45.5)
眼乾燥	2 (11.8)	4 (40.0)	1 (6.3)	7 (16.3)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
霧視	0	2 (20.0)	2 (12.5)	4 (9.3)	0	0	2 (2/5)	2 (18.2)
眼痛	0	2 (20.0)	0	2 (4.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (23.5)	3 (30.0)	4 (25.0)	11 (25.6)	0	4 (66.7)	1 (1/5)	5 (45.5)
急性腎障害	1 (5.9)	1 (10.0)	2 (12.5)	4 (9.3)	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
蛋白尿	3 (17.6)	0	0	3 (7.0)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
血液およびリンパ系障害	6 (35.3)	2 (20.0)	2 (12.5)	10 (23.3)	0	3 (50.0)	2 (2/5)	5 (45.5)
貧血	5 (29.4)	2 (20.0)	0	7 (16.3)	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
精神障害	1 (5.9)	3 (30.0)	4 (25.0)	8 (18.6)	0	1 (16.7)	3 (3/5)	4 (36.4)
うつ病	0	3 (30.0)	2 (12.5)	5 (11.6)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
不安	1 (5.9)	2 (20.0)	3 (18.8)	6 (14.0)	0	0	0	0
不眠症	0	0	2 (12.5)	2 (4.7)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
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）	3 (17.6)	0	3 (18.8)	6 (14.0)	0	2 (33.3)	2 (2/5)	4 (36.4)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
内分泌障害	3 (17.6)	1 (10.0)	4 (25.0)	8 (18.6)	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
甲状腺機能低下症	1 (5.9)	1 (10.0)	3 (18.8)	5 (11.6)	0	0	0	0
免疫系障害	2 (11.8)	2 (20.0)	2 (12.5)	6 (14.0)	0	1 (16.7)	1 (1/5)	2 (18.2)
造影剤アレルギー	0	2 (20.0)	0	2 (4.7)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (23.5)	1 (10.0)	0	5 (11.6)	0	0	1 (1/5)	1 (9.1)
勃起不全	2 (11.8)	0	0	2 (4.7)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (11.8)	0	1 (6.3)	3 (7.0)	0	0	0	0
回転性めまい	2 (11.8)	0	0	2 (4.7)	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t621-5age_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-83 2 名以上に発現した性別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD			
	男性 N = 14		女性 N = 7	
	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	35	12 (85.7)	38	6 (85.7)
感染症および寄生虫症	8	5 (35.7)	7	4 (57.1)
帯状疱疹	0	0	3	3 (42.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	4	3 (21.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5	5 (35.7)	3	3 (42.9)
背部痛	2	2 (14.3)	0	0
筋痙縮	1	1 (7.1)	1	1 (14.3)
筋肉痛	2	2 (14.3)	0	0
胃腸障害	2	2 (14.3)	7	3 (42.9)
下痢	2	2 (14.3)	2	2 (28.6)
眼障害	4	3 (21.4)	2	1 (14.3)
白内障	3	3 (21.4)	0	0
代謝および栄養障害	3	1 (7.1)	3	3 (42.9)
低カリウム血症	1	1 (7.1)	1	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	4	4 (28.6)	0	0
蕁麻疹	2	2 (14.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (7.1)	2	2 (28.6)
浮腫	1	1 (7.1)	1	1 (14.3)

Source：CSR 表 14.3-10 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-84 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の性別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	男性			女性		
	200 mg QD N = 42 n (%)	200 mg BID N = 33 n (%)	計 N = 75 n (%)	200 mg QD N = 24 n (%)	200 mg BID N = 33 n (%)	計 N = 57 n (%)
全ての有害事象	42 (100.0)	33 (100.0)	75 (100.0)	23 (95.8)	33 (100.0)	56 (98.2)
胃腸障害	33 (78.6)	23 (69.7)	56 (74.7)	17 (70.8)	24 (72.7)	41 (71.9)
下痢	13 (31.0)	12 (36.4)	25 (33.3)	10 (41.7)	9 (27.3)	19 (33.3)
悪心	14 (33.3)	8 (24.2)	22 (29.3)	9 (37.5)	10 (30.3)	19 (33.3)
嘔吐	14 (33.3)	1 (3.0)	15 (20.0)	4 (16.7)	9 (27.3)	13 (22.8)
腹痛	9 (21.4)	1 (3.0)	10 (13.3)	2 (8.3)	6 (18.2)	8 (14.0)
嚥下障害	7 (16.7)	1 (3.0)	8 (10.7)	6 (25.0)	0	6 (10.5)
口内乾燥	3 (7.1)	2 (6.1)	5 (6.7)	5 (20.8)	3 (9.1)	8 (14.0)
便秘	5 (11.9)	2 (6.1)	7 (9.3)	2 (8.3)	3 (9.1)	5 (8.8)
腹部膨満	5 (11.9)	0	5 (6.7)	2 (8.3)	0	2 (3.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (64.3)	22 (66.7)	49 (65.3)	15 (62.5)	19 (57.6)	34 (59.6)
咳嗽	15 (35.7)	9 (27.3)	24 (32.0)	5 (20.8)	8 (24.2)	13 (22.8)
呼吸困難	10 (23.8)	7 (21.2)	17 (22.7)	11 (45.8)	5 (15.2)	16 (28.1)
鼻閉	5 (11.9)	4 (12.1)	9 (12.0)	2 (8.3)	4 (12.1)	6 (10.5)
湿性咳嗽	5 (11.9)	3 (9.1)	8 (10.7)	3 (12.5)	4 (12.1)	7 (12.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (66.7)	17 (51.5)	45 (60.0)	17 (70.8)	19 (57.6)	36 (63.2)
疲労	21 (50.0)	9 (27.3)	30 (40.0)	9 (37.5)	11 (33.3)	20 (35.1)
末梢性浮腫	8 (19.0)	4 (12.1)	12 (16.0)	9 (37.5)	9 (27.3)	18 (31.6)
発熱	10 (23.8)	3 (9.1)	13 (17.3)	4 (16.7)	3 (9.1)	7 (12.3)
感染症および寄生虫症	23 (54.8)	18 (54.5)	41 (54.7)	18 (75.0)	21 (63.6)	39 (68.4)
上気道感染	10 (23.8)	7 (21.2)	17 (22.7)	7 (29.2)	11 (33.3)	18 (31.6)
肺炎	3 (7.1)	6 (18.2)	9 (12.0)	4 (16.7)	1 (3.0)	5 (8.8)
筋骨格系および結合組織障害	22 (52.4)	16 (48.5)	38 (50.7)	15 (62.5)	22 (66.7)	37 (64.9)
筋痙縮	7 (16.7)	4 (12.1)	11 (14.7)	6 (25.0)	9 (27.3)	15 (26.3)
関節痛	7 (16.7)	2 (6.1)	9 (12.0)	5 (20.8)	6 (18.2)	11 (19.3)
四肢痛	6 (14.3)	3 (9.1)	9 (12.0)	2 (8.3)	7 (21.2)	9 (15.8)
背部痛	3 (7.1)	4 (12.1)	7 (9.3)	4 (16.7)	3 (9.1)	7 (12.3)
臨床検査	21 (50.0)	17 (51.5)	38 (50.7)	8 (33.3)	15 (45.5)	23 (40.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (11.9)	5 (15.2)	10 (13.3)	1 (4.2)	5 (15.2)	6 (10.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.8)	4 (12.1)	6 (8.0)	3 (12.5)	4 (12.1)	7 (12.3)
血中クレアチニン増加	5 (11.9)	4 (12.1)	9 (12.0)	0	3 (9.1)	3 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (9.5)	3 (9.1)	7 (9.3)	0	4 (12.1)	4 (7.0)
代謝および栄養障害	21 (50.0)	13 (39.4)	34 (45.3)	12 (50.0)	14 (42.4)	26 (45.6)
高血糖	8 (19.0)	5 (15.2)	13 (17.3)	2 (8.3)	7 (21.2)	9 (15.8)
食欲減退	8 (19.0)	2 (6.1)	10 (13.3)	4 (16.7)	3 (9.1)	7 (12.3)
神経系障害	17 (40.5)	15 (45.5)	32 (42.7)	7 (29.2)	16 (48.5)	23 (40.4)
頭痛	9 (21.4)	8 (24.2)	17 (22.7)	4 (16.7)	10 (30.3)	14 (24.6)
浮動性めまい	3 (7.1)	4 (12.1)	7 (9.3)	2 (8.3)	4 (12.1)	6 (10.5)
皮膚および皮下組織障害	16 (38.1)	10 (30.3)	26 (34.7)	12 (50.0)	16 (48.5)	28 (49.1)
そう痒症	3 (7.1)	6 (18.2)	9 (12.0)	5 (20.8)	3 (9.1)	8 (14.0)
傷害、中毒および処置合併症	15 (35.7)	7 (21.2)	22 (29.3)	10 (41.7)	12 (36.4)	22 (38.6)
転倒	3 (7.1)	4 (12.1)	7 (9.3)	4 (16.7)	4 (12.1)	8 (14.0)
挫傷	5 (11.9)	1 (3.0)	6 (8.0)	3 (12.5)	2 (6.1)	5 (8.8)
血管障害	12 (28.6)	11 (33.3)	23 (30.7)	8 (33.3)	13 (39.4)	21 (36.8)
高血圧	8 (19.0)	6 (18.2)	14 (18.7)	4 (16.7)	5 (15.2)	9 (15.8)
血液およびリンパ系障害	3 (7.1)	5 (15.2)	8 (10.7)	5 (20.8)	6 (18.2)	11 (19.3)
貧血	2 (4.8)	3 (9.1)	5 (6.7)	3 (12.5)	5 (15.2)	8 (14.0)

Source：de601ctd274-213-t621-4sex_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-85 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の性別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	男性				女性			
	200 mg QD N = 13 n (%)	200 mg BID N = 9 n (%)	400 mg QD N = 12 n (%)	計 N = 34 n (%)	200 mg QD N = 4 n (%)	200 mg BID N = 7 n (%)	400 mg QD N = 9 n (%)	計 N = 20 n (%)
全ての有害事象	13 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)	34 (100.0)	4 (4/4)	7 (100.0)	8 (88.9)	19 (95.0)
感染症および寄生虫症	10 (76.9)	5 (55.6)	8 (66.7)	23 (67.6)	3 (3/4)	7 (100.0)	7 (77.8)	17 (85.0)
上気道感染	8 (61.5)	5 (55.6)	4 (33.3)	17 (50.0)	1 (1/4)	4 (57.1)	3 (33.3)	8 (40.0)
インフルエンザ	2 (15.4)	0	2 (16.7)	4 (11.8)	0	1 (14.3)	0	1 (5.0)
肺炎	1 (7.7)	1 (11.1)	1 (8.3)	3 (8.8)	1 (1/4)	1 (14.3)	0	2 (10.0)
結膜炎	0	1 (11.1)	2 (16.7)	3 (8.8)	0	0	1 (11.1)	1 (5.0)
副鼻腔炎	1 (7.7)	1 (11.1)	1 (8.3)	3 (8.8)	0	1 (14.3)	0	1 (5.0)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	2 (2/4)	1 (14.3)	0	3 (15.0)
尿路感染	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (10.0)
胃腸障害	7 (53.8)	3 (33.3)	10 (83.3)	20 (58.8)	2 (2/4)	7 (100.0)	7 (77.8)	16 (80.0)
悪心	5 (38.5)	0	6 (50.0)	11 (32.4)	1 (1/4)	4 (57.1)	3 (33.3)	8 (40.0)
下痢	4 (30.8)	2 (22.2)	3 (25.0)	9 (26.5)	2 (2/4)	3 (42.9)	4 (44.4)	9 (45.0)
嘔吐	2 (15.4)	0	1 (8.3)	3 (8.8)	0	3 (42.9)	3 (33.3)	6 (30.0)
腹痛	2 (15.4)	0	2 (16.7)	4 (11.8)	0	2 (28.6)	2 (22.2)	4 (20.0)
便秘	1 (7.7)	0	1 (8.3)	2 (5.9)	0	1 (14.3)	2 (22.2)	3 (15.0)
嚥下障害	0	0	2 (16.7)	2 (5.9)	0	3 (42.9)	0	3 (15.0)
胃食道逆流性疾患	2 (15.4)	0	2 (16.7)	4 (11.8)	0	1 (14.3)	0	1 (5.0)
消化不良	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)	0	2 (28.6)	0	2 (10.0)
臨床検査	9 (69.2)	5 (55.6)	7 (58.3)	21 (61.8)	4 (4/4)	4 (57.1)	5 (55.6)	13 (65.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (30.8)	1 (11.1)	1 (8.3)	6 (17.6)	2 (2/4)	2 (28.6)	1 (11.1)	5 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (23.1)	0	0	3 (8.8)	2 (2/4)	2 (28.6)	1 (11.1)	5 (25.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (30.8)	2 (22.2)	0	6 (17.6)	0	2 (28.6)	0	2 (10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (23.1)	0	0	3 (8.8)	1 (1/4)	1 (14.3)	0	2 (10.0)
体重増加	2 (15.4)	1 (11.1)	1 (8.3)	4 (11.8)	1 (1/4)	0	0	1 (5.0)
尿中ブドウ糖陽性	2 (15.4)	0	1 (8.3)	3 (8.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (46.2)	3 (33.3)	8 (66.7)	17 (50.0)	2 (2/4)	5 (71.4)	7 (77.8)	14 (70.0)
呼吸困難	2 (15.4)	2 (22.2)	4 (33.3)	8 (23.5)	0	4 (57.1)	3 (33.3)	7 (35.0)
咳嗽	1 (7.7)	1 (11.1)	4 (33.3)	6 (17.6)	0	3 (42.9)	3 (33.3)	6 (30.0)
低酸素症	1 (7.7)	0	4 (33.3)	5 (14.7)	0	2 (28.6)	1 (11.1)	3 (15.0)
鼻閉	2 (15.4)	0	0	2 (5.9)	1 (1/4)	0	1 (11.1)	2 (10.0)
湿性咳嗽	0	1 (11.1)	0	1 (2.9)	1 (1/4)	1 (14.3)	1 (11.1)	3 (15.0)
上気道咳症候群	0	1 (11.1)	0	1 (2.9)	0	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (10.0)
副鼻腔痛	2 (15.4)	0	0	2 (5.9)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (46.2)	2 (22.2)	9 (75.0)	17 (50.0)	2 (2/4)	5 (71.4)	6 (66.7)	13 (65.0)
疲労	5 (38.5)	0	7 (58.3)	12 (35.3)	1 (1/4)	3 (42.9)	3 (33.3)	7 (35.0)
末梢性浮腫	2 (15.4)	1 (11.1)	4 (33.3)	7 (20.6)	1 (1/4)	3 (42.9)	2 (22.2)	6 (30.0)
発熱	1 (7.7)	0	1 (8.3)	2 (5.9)	0	3 (42.9)	2 (22.2)	5 (25.0)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	3 (42.9)	1 (11.1)	4 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (46.2)	2 (22.2)	9 (75.0)	17 (50.0)	1 (1/4)	4 (57.1)	5 (55.6)	10 (50.0)
四肢痛	2 (15.4)	1 (11.1)	3 (25.0)	6 (17.6)	0	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (10.0)
筋痙縮	1 (7.7)	0	3 (25.0)	4 (11.8)	0	0	3 (33.3)	3 (15.0)
筋力低下	4 (30.8)	1 (11.1)	1 (8.3)	6 (17.6)	0	0	1 (11.1)	1 (5.0)
関節痛	0	0	3 (25.0)	3 (8.8)	0	1 (14.3)	2 (22.2)	3 (15.0)
筋肉痛	1 (7.7)	0	2 (16.7)	3 (8.8)	1 (1/4)	1 (14.3)	1 (11.1)	3 (15.0)
背部痛	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)	0	2 (28.6)	0	2 (10.0)

表 2.7.4-85 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の性別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	男性				女性			
	200 mg QD N = 13 n (%)	200 mg BID N = 9 n (%)	400 mg QD N = 12 n (%)	計 N = 34 n (%)	200 mg QD N = 4 n (%)	200 mg BID N = 7 n (%)	400 mg QD N = 9 n (%)	計 N = 20 n (%)
代謝および栄養障害	7 (53.8)	4 (44.4)	7 (58.3)	18 (52.9)	1 (1/4)	3 (42.9)	4 (44.4)	8 (40.0)
食欲減退	2 (15.4)	1 (11.1)	3 (25.0)	6 (17.6)	0	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (10.0)
高カリウム血症	3 (23.1)	2 (22.2)	2 (16.7)	7 (20.6)	0	0	1 (11.1)	1 (5.0)
脱水	1 (7.7)	1 (11.1)	1 (8.3)	3 (8.8)	1 (1/4)	2 (28.6)	1 (11.1)	4 (20.0)
高血糖	1 (7.7)	0	2 (16.7)	3 (8.8)	1 (1/4)	0	1 (11.1)	2 (10.0)
高尿酸血症	1 (7.7)	1 (11.1)	3 (25.0)	5 (14.7)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (1/4)	2 (28.6)	0	3 (15.0)
肥満	2 (15.4)	0	0	2 (5.9)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (38.5)	4 (44.4)	5 (41.7)	14 (41.2)	1 (1/4)	5 (71.4)	4 (44.4)	10 (50.0)
水疱	0	2 (22.2)	1 (8.3)	3 (8.8)	0	0	0	0
そう痒症	1 (7.7)	0	0	1 (2.9)	0	2 (28.6)	0	2 (10.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (15.4)	0	0	2 (5.9)	0	0	0	0
神経系障害	4 (30.8)	1 (11.1)	6 (50.0)	11 (32.4)	3 (3/4)	6 (85.7)	3 (33.3)	12 (60.0)
頭痛	3 (23.1)	0	4 (33.3)	7 (20.6)	1 (1/4)	3 (42.9)	2 (22.2)	6 (30.0)
振戦	1 (7.7)	0	2 (16.7)	3 (8.8)	1 (1/4)	1 (14.3)	1 (11.1)	3 (15.0)
失神寸前の状態	0	1 (11.1)	0	1 (2.9)	0	2 (28.6)	0	2 (10.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (38.5)	2 (22.2)	4 (33.3)	11 (32.4)	2 (2/4)	2 (28.6)	2 (22.2)	6 (30.0)
挫傷	2 (15.4)	2 (22.2)	1 (8.3)	5 (14.7)	0	0	2 (22.2)	2 (10.0)
転倒	2 (15.4)	1 (11.1)	0	3 (8.8)	0	0	1 (11.1)	1 (5.0)
血管障害	5 (38.5)	1 (11.1)	2 (16.7)	8 (23.5)	2 (2/4)	4 (57.1)	3 (33.3)	9 (45.0)
高血圧	4 (30.8)	0	2 (16.7)	6 (17.6)	1 (1/4)	2 (28.6)	2 (22.2)	5 (25.0)
眼障害	3 (23.1)	3 (33.3)	4 (33.3)	10 (29.4)	0	3 (42.9)	3 (33.3)	6 (30.0)
眼乾燥	2 (15.4)	2 (22.2)	1 (8.3)	5 (14.7)	0	2 (28.6)	1 (11.1)	3 (15.0)
霧視	0	0	2 (16.7)	2 (5.9)	0	2 (28.6)	2 (22.2)	4 (20.0)
眼痛	0	1 (11.1)	0	1 (2.9)	0	1 (14.3)	0	1 (5.0)
腎および尿路障害	3 (23.1)	4 (44.4)	3 (25.0)	10 (29.4)	1 (1/4)	3 (42.9)	2 (22.2)	6 (30.0)
急性腎障害	1 (7.7)	2 (22.2)	2 (16.7)	5 (14.7)	0	1 (14.3)	0	1 (5.0)
蛋白尿	2 (15.4)	0	0	2 (5.9)	1 (1/4)	1 (14.3)	0	2 (10.0)
血液およびリンパ系障害	4 (30.8)	1 (11.1)	2 (16.7)	7 (20.6)	2 (2/4)	4 (57.1)	2 (22.2)	8 (40.0)
貧血	3 (23.1)	0	0	3 (8.8)	2 (2/4)	4 (57.1)	0	6 (30.0)
精神障害	1 (7.7)	1 (11.1)	3 (25.0)	5 (14.7)	0	3 (42.9)	4 (44.4)	7 (35.0)
うつ病	0	1 (11.1)	1 (8.3)	2 (5.9)	0	3 (42.9)	2 (22.2)	5 (25.0)
不安	1 (7.7)	0	1 (8.3)	2 (5.9)	0	2 (28.6)	2 (22.2)	4 (20.0)
不眠症	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)	0	0	2 (22.2)	2 (10.0)
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）	3 (23.1)	1 (11.1)	1 (8.3)	5 (14.7)	0	1 (14.3)	4 (44.4)	5 (25.0)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (11.1)	0	1 (2.9)	0	1 (14.3)	0	1 (5.0)
内分泌障害	3 (23.1)	1 (11.1)	3 (25.0)	7 (20.6)	0	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (10.0)
甲状腺機能低下症	1 (7.7)	0	3 (25.0)	4 (11.8)	0	1 (14.3)	0	1 (5.0)
免疫系障害	0	2 (22.2)	2 (16.7)	4 (11.8)	2 (2/4)	1 (14.3)	1 (11.1)	4 (20.0)
造影剤アレルギー	0	1 (11.1)	0	1 (2.9)	0	1 (14.3)	0	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	4 (30.8)	1 (11.1)	1 (8.3)	6 (17.6)	0	0	0	0
勃起不全	2 (15.4)	0	0	2 (5.9)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (15.4)	0	0	2 (5.9)	0	0	1 (11.1)	1 (5.0)
回転性めまい	2 (15.4)	0	0	2 (5.9)	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t621-4sex_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-86 BMI 別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD					
	25 kg/m² 未満 N = 19		25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満 N = 2		30 kg/m² 以上 N = 0	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	63	16 (84.2)	10	2 (100.0)	0	0
Related TEAE	13	7 (36.8)	1	1 (50.0)	0	0
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	27	5 (26.3)	7	1 (50.0)	0	0
Grade 2: Moderate	22	5 (26.3)	3	1 (50.0)	0	0
Grade 3: Severe	8	4 (21.1)	0	0	0	0
Grade 4: Lifethreatening	5	1 (5.3)	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	1	1 (5.3)	0	0	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	5	3 (15.8)	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	7	3 (15.8)	1	1 (50.0)	0	0
Grade 3: Severe	1	1 (5.3)	0	0	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE						
TEAE	14	6 (31.6)	0	0	0	0
Related TEAE	1	1 (5.3)	0	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	14	6 (31.6)	0	0	0	0
Related TEAE	1	1 (5.3)	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	2	1 (5.3)	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	1	1 (5.3)	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0

Source：T3423-03-01 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-87 2 名以上に発現した BMI 別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD					
	25 kg/m² 未満 N = 19		25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満 N = 2		30 kg/m² 以上 N = 0	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	63	16 (84.2)	10	2 (100.0)	0	0
感染症および寄生虫症	14	8 (42.1)	1	1 (50.0)	0	0
帯状疱疹	3	3 (15.8)	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	3	2 (10.5)	1	1 (50.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7	7 (36.8)	1	1 (50.0)	0	0
背部痛	2	2 (10.5)	0	0	0	0
筋痙縮	2	2 (10.5)	0	0	0	0
筋肉痛	2	2 (10.5)	0	0	0	0
胃腸障害	6	4 (21.1)	3	1 (50.0)	0	0
下痢	3	3 (15.8)	1	1 (50.0)	0	0
眼障害	6	4 (21.1)	0	0	0	0
白内障	3	3 (15.8)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5	3 (15.8)	1	1 (50.0)	0	0
低カリウム血症	2	2 (10.5)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3	3 (15.8)	1	1 (50.0)	0	0
蕁麻疹	2	2 (10.5)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2 (10.5)	1	1 (50.0)	0	0
浮腫	2	2 (10.5)	0	0	0	0

Source：T3423-03-02 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-88 BMI 別有害事象の概要（213 試験）

	25 kg/m² 未満			25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満		
	200 mg QD N = 25 n (%)	200 mg BID N = 20 n (%)	計 N = 45 n (%)	200 mg QD N = 23 n (%)	200 mg BID N = 22 n (%)	計 N = 45 n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	25 (100.0)	20 (100.0)	45 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)	45 (100.0)
Related TEAE	19 (76.0)	12 (60.0)	31 (68.9)	18 (78.3)	14 (63.6)	32 (71.1)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	2 (8.0)	1 (5.0)	3 (6.7)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
Grade 2: Moderate	11 (44.0)	12 (60.0)	23 (51.1)	9 (39.1)	9 (40.9)	18 (40.0)
Grade 3: Severe	8 (32.0)	4 (20.0)	12 (26.7)	13 (56.5)	9 (40.9)	22 (48.9)
Grade 4: Lifethreatening	0	1 (5.0)	1 (2.2)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
Grade 5: Fatal	4 (16.0)	2 (10.0)	6 (13.3)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	5 (20.0)	4 (20.0)	9 (20.0)	5 (21.7)	5 (22.7)	10 (22.2)
Grade 2: Moderate	10 (40.0)	5 (25.0)	15 (33.3)	8 (34.8)	6 (27.3)	14 (31.1)
Grade 3: Severe	3 (12.0)	2 (10.0)	5 (11.1)	5 (21.7)	3 (13.6)	8 (17.8)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)	0	0	0
Subjects with serious TEAE						
TEAE	10 (40.0)	5 (25.0)	15 (33.3)	10 (43.5)	8 (36.4)	18 (40.0)
Related TEAE	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)	3 (13.0)	0	3 (6.7)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	12 (48.0)	7 (35.0)	19 (42.2)	14 (60.9)	11 (50.0)	25 (55.6)
Related TEAE	4 (16.0)	3 (15.0)	7 (15.6)	5 (21.7)	3 (13.6)	8 (17.8)
Subjects with TEAE leading to dose reduction						
TEAE	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)	1 (4.3)	3 (13.6)	4 (8.9)
Related TEAE	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)	1 (4.3)	3 (13.6)	4 (8.9)
Subjects with TEAE leading to interruption						
TEAE	8 (32.0)	0	8 (17.8)	9 (39.1)	8 (36.4)	17 (37.8)
Related TEAE	2 (8.0)	0	2 (4.4)	5 (21.7)	1 (4.5)	6 (13.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	4 (16.0)	3 (15.0)	7 (15.6)	7 (30.4)	3 (13.6)	10 (22.2)
Related TEAE	2 (8.0)	3 (15.0)	5 (11.1)	4 (17.4)	2 (9.1)	6 (13.3)
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	4 (16.0)	2 (10.0)	6 (13.3)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
Related TEAE	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)	0	0	0

表 2.7.4-88 BMI 別有害事象の概要（213 試験）（続き）

	30 kg/m² 以上			Missing		
	200 mg QD N = 15 n (%)	200 mg BID N = 15 n (%)	計 N = 30 n (%)	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg BID N = 9 n (%)	計 N = 12 n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	14 (93.3)	15 (100.0)	29 (96.7)	3 (3/3)	9 (100.0)	12 (100.0)
Related TEAE	9 (60.0)	9 (60.0)	18 (60.0)	3 (3/3)	5 (55.6)	8 (66.7)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	0	0	0	1 (1/3)	0	1 (8.3)
Grade 2: Moderate	5 (33.3)	6 (40.0)	11 (36.7)	0	2 (22.2)	2 (16.7)
Grade 3: Severe	7 (46.7)	9 (60.0)	16 (53.3)	2 (2/3)	4 (44.4)	6 (50.0)
Grade 4: Lifethreatening	2 (13.3)	0	2 (6.7)	0	3 (33.3)	3 (25.0)
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	2 (13.3)	6 (40.0)	8 (26.7)	1 (1/3)	1 (11.1)	2 (16.7)
Grade 2: Moderate	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (13.3)	2 (2/3)	2 (22.2)	4 (33.3)
Grade 3: Severe	3 (20.0)	2 (13.3)	5 (16.7)	0	2 (22.2)	2 (16.7)
Grade 4: Lifethreatening	1 (6.7)	0	1 (3.3)	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE						
TEAE	5 (33.3)	8 (53.3)	13 (43.3)	2 (2/3)	2 (22.2)	4 (33.3)
Related TEAE	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	9 (60.0)	9 (60.0)	18 (60.0)	2 (2/3)	7 (77.8)	9 (75.0)
Related TEAE	4 (26.7)	2 (13.3)	6 (20.0)	0	2 (22.2)	2 (16.7)
Subjects with TEAE leading to dose reduction						
TEAE	1 (6.7)	0	1 (3.3)	0	0	0
Related TEAE	1 (6.7)	0	1 (3.3)	0	0	0
Subjects with TEAE leading to interruption						
TEAE	5 (33.3)	5 (33.3)	10 (33.3)	1 (1/3)	3 (33.3)	4 (33.3)
Related TEAE	2 (13.3)	0	2 (6.7)	1 (1/3)	0	1 (8.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	4 (26.7)	4 (26.7)	8 (26.7)	1 (1/3)	2 (22.2)	3 (25.0)
Related TEAE	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (13.3)	1 (1/3)	0	1 (8.3)
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	0	0	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-213-t611-6bmi_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-89 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の BMI 別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	25 kg/m² 未満			25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満			30 kg/m² 以上			Missing		
	200 mg QD N = 25 n (%)	200 mg BID N = 20 n (%)	計 N = 45 n (%)	200 mg QD N = 23 n (%)	200 mg BID N = 22 n (%)	計 N = 45 n (%)	200 mg QD N = 15 n (%)	200 mg BID N = 15 n (%)	計 N = 30 n (%)	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg BID N = 9 n (%)	計 N = 12 n (%)
全ての有害事象	25 (100.0)	20 (100.0)	45 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)	45 (100.0)	14 (93.3)	15 (100.0)	29 (96.7)	3 (3/3)	9 (100.0)	12 (100.0)
胃腸障害	19 (76.0)	14 (70.0)	33 (73.3)	17 (73.9)	14 (63.6)	31 (68.9)	12 (80.0)	10 (66.7)	22 (73.3)	2 (2/3)	9 (100.0)	11 (91.7)
下痢	8 (32.0)	5 (25.0)	13 (28.9)	10 (43.5)	7 (31.8)	17 (37.8)	4 (26.7)	5 (33.3)	9 (30.0)	1 (1/3)	4 (44.4)	5 (41.7)
悪心	10 (40.0)	5 (25.0)	15 (33.3)	7 (30.4)	6 (27.3)	13 (28.9)	4 (26.7)	4 (26.7)	8 (26.7)	2 (2/3)	3 (33.3)	5 (41.7)
嘔吐	5 (20.0)	2 (10.0)	7 (15.6)	6 (26.1)	4 (18.2)	10 (22.2)	5 (33.3)	2 (13.3)	7 (23.3)	2 (2/3)	2 (22.2)	4 (33.3)
腹痛	2 (8.0)	0	2 (4.4)	3 (13.0)	2 (9.1)	5 (11.1)	5 (33.3)	2 (13.3)	7 (23.3)	1 (1/3)	3 (33.3)	4 (33.3)
嚥下障害	3 (12.0)	0	3 (6.7)	6 (26.1)	1 (4.5)	7 (15.6)	3 (20.0)	0	3 (10.0)	1 (1/3)	0	1 (8.3)
口内乾燥	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)	4 (17.4)	1 (4.5)	5 (11.1)	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (13.3)	1 (1/3)	1 (11.1)	2 (16.7)
便秘	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)	3 (13.0)	0	3 (6.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (13.3)	1 (1/3)	2 (22.2)	3 (25.0)
腹部膨満	1 (4.0)	0	1 (2.2)	3 (13.0)	0	3 (6.7)	3 (20.0)	0	3 (10.0)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (60.0)	14 (70.0)	29 (64.4)	15 (65.2)	12 (54.5)	27 (60.0)	10 (66.7)	9 (60.0)	19 (63.3)	2 (2/3)	6 (66.7)	8 (66.7)
咳嗽	8 (32.0)	6 (30.0)	14 (31.1)	5 (21.7)	6 (27.3)	11 (24.4)	5 (33.3)	3 (20.0)	8 (26.7)	2 (2/3)	2 (22.2)	4 (33.3)
呼吸困難	5 (20.0)	4 (20.0)	9 (20.0)	10 (43.5)	4 (18.2)	14 (31.1)	5 (33.3)	4 (26.7)	9 (30.0)	1 (1/3)	0	1 (8.3)
鼻閉	1 (4.0)	2 (10.0)	3 (6.7)	5 (21.7)	4 (18.2)	9 (20.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)	0	1 (11.1)	1 (8.3)
湿性咳嗽	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)	3 (13.0)	4 (18.2)	7 (15.6)	4 (26.7)	1 (6.7)	5 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (64.0)	12 (60.0)	28 (62.2)	17 (73.9)	12 (54.5)	29 (64.4)	9 (60.0)	7 (46.7)	16 (53.3)	3 (3/3)	5 (55.6)	8 (66.7)
疲労	7 (28.0)	6 (30.0)	13 (28.9)	13 (56.5)	10 (45.5)	23 (51.1)	7 (46.7)	2 (13.3)	9 (30.0)	3 (3/3)	2 (22.2)	5 (41.7)
末梢性浮腫	3 (12.0)	4 (20.0)	7 (15.6)	11 (47.8)	3 (13.6)	14 (31.1)	1 (6.7)	3 (20.0)	4 (13.3)	2 (2/3)	3 (33.3)	5 (41.7)
発熱	7 (28.0)	3 (15.0)	10 (22.2)	2 (8.7)	2 (9.1)	4 (8.9)	4 (26.7)	0	4 (13.3)	1 (1/3)	1 (11.1)	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	14 (56.0)	8 (40.0)	22 (48.9)	18 (78.3)	15 (68.2)	33 (73.3)	8 (53.3)	12 (80.0)	20 (66.7)	1 (1/3)	4 (44.4)	5 (41.7)
上気道感染	5 (20.0)	7 (35.0)	12 (26.7)	9 (39.1)	3 (13.6)	12 (26.7)	3 (20.0)	8 (53.3)	11 (36.7)	0	0	0
肺炎	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)	3 (13.0)	3 (13.6)	6 (13.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (13.3)	1 (1/3)	1 (11.1)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	12 (48.0)	11 (55.0)	23 (51.1)	13 (56.5)	12 (54.5)	25 (55.6)	10 (66.7)	10 (66.7)	20 (66.7)	2 (2/3)	5 (55.6)	7 (58.3)
筋痙縮	4 (16.0)	4 (20.0)	8 (17.8)	6 (26.1)	4 (18.2)	10 (22.2)	2 (13.3)	4 (26.7)	6 (20.0)	1 (1/3)	1 (11.1)	2 (16.7)
関節痛	4 (16.0)	4 (20.0)	8 (17.8)	4 (17.4)	2 (9.1)	6 (13.3)	4 (26.7)	2 (13.3)	6 (20.0)	0	0	0
四肢痛	4 (16.0)	3 (15.0)	7 (15.6)	3 (13.0)	2 (9.1)	5 (11.1)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)	0	3 (33.3)	3 (25.0)
背部痛	1 (4.0)	0	1 (2.2)	4 (17.4)	4 (18.2)	8 (17.8)	2 (13.3)	3 (20.0)	5 (16.7)	0	0	0
臨床検査	11 (44.0)	10 (50.0)	21 (46.7)	8 (34.8)	9 (40.9)	17 (37.8)	9 (60.0)	7 (46.7)	16 (53.3)	1 (1/3)	6 (66.7)	7 (58.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (8.0)	3 (15.0)	5 (11.1)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)	3 (20.0)	3 (20.0)	6 (20.0)	0	2 (22.2)	2 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.0)	4 (20.0)	6 (13.3)	2 (8.7)	0	2 (4.4)	0	1 (6.7)	1 (3.3)	1 (1/3)	3 (33.3)	4 (33.3)
血中クレアチニン増加	3 (12.0)	2 (10.0)	5 (11.1)	0	4 (18.2)	4 (8.9)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10.0)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.0)	3 (15.0)	5 (11.1)	2 (8.7)	0	2 (4.4)	0	1 (6.7)	1 (3.3)	0	3 (33.3)	3 (25.0)

表 2.7.4-89 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の BMI 別有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	25 kg/m² 未満			25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満			30 kg/m² 以上			Missing		
	200 mg QD N = 25 n (%)	200 mg BID N = 20 n (%)	計 N = 45 n (%)	200 mg QD N = 23 n (%)	200 mg BID N = 22 n (%)	計 N = 45 n (%)	200 mg QD N = 15 n (%)	200 mg BID N = 15 n (%)	計 N = 30 n (%)	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg BID N = 9 n (%)	計 N = 12 n (%)
代謝および栄養障害	12 (48.0)	6 (30.0)	18 (40.0)	13 (56.5)	8 (36.4)	21 (46.7)	7 (46.7)	8 (53.3)	15 (50.0)	1 (1/3)	5 (55.6)	6 (50.0)
高血糖	3 (12.0)	4 (20.0)	7 (15.6)	6 (26.1)	2 (9.1)	8 (17.8)	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (16.7)	0	2 (22.2)	2 (16.7)
食欲減退	2 (8.0)	1 (5.0)	3 (6.7)	6 (26.1)	2 (9.1)	8 (17.8)	4 (26.7)	2 (13.3)	6 (20.0)	0	0	0
神経系障害	8 (32.0)	6 (30.0)	14 (31.1)	9 (39.1)	13 (59.1)	22 (48.9)	4 (26.7)	6 (40.0)	10 (33.3)	3 (3/3)	6 (66.7)	9 (75.0)
頭痛	4 (16.0)	3 (15.0)	7 (15.6)	5 (21.7)	9 (40.9)	14 (31.1)	3 (20.0)	3 (20.0)	6 (20.0)	1 (1/3)	3 (33.3)	4 (33.3)
浮動性めまい	0	3 (15.0)	3 (6.7)	3 (13.0)	1 (4.5)	4 (8.9)	2 (13.3)	3 (20.0)	5 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (24.0)	7 (35.0)	13 (28.9)	12 (52.2)	7 (31.8)	19 (42.2)	8 (53.3)	7 (46.7)	15 (50.0)	2 (2/3)	5 (55.6)	7 (58.3)
そう痒症	1 (4.0)	2 (10.0)	3 (6.7)	3 (13.0)	3 (13.6)	6 (13.3)	3 (20.0)	2 (13.3)	5 (16.7)	1 (1/3)	2 (22.2)	3 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	10 (40.0)	3 (15.0)	13 (28.9)	10 (43.5)	4 (18.2)	14 (31.1)	5 (33.3)	7 (46.7)	12 (40.0)	0	5 (55.6)	5 (41.7)
転倒	3 (12.0)	1 (5.0)	4 (8.9)	3 (13.0)	0	3 (6.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (16.7)	0	3 (33.3)	3 (25.0)
挫傷	2 (8.0)	1 (5.0)	3 (6.7)	5 (21.7)	1 (4.5)	6 (13.3)	1 (6.7)	0	1 (3.3)	0	1 (11.1)	1 (8.3)
血管障害	4 (16.0)	9 (45.0)	13 (28.9)	7 (30.4)	6 (27.3)	13 (28.9)	8 (53.3)	5 (33.3)	13 (43.3)	1 (1/3)	4 (44.4)	5 (41.7)
高血圧	1 (4.0)	3 (15.0)	4 (8.9)	4 (17.4)	4 (18.2)	8 (17.8)	7 (46.7)	2 (13.3)	9 (30.0)	0	2 (22.2)	2 (16.7)
血液およびリンパ系障害	2 (8.0)	3 (15.0)	5 (11.1)	4 (17.4)	3 (13.6)	7 (15.6)	1 (6.7)	3 (20.0)	4 (13.3)	1 (1/3)	2 (22.2)	3 (25.0)
貧血	1 (4.0)	2 (10.0)	3 (6.7)	4 (17.4)	1 (4.5)	5 (11.1)	0	3 (20.0)	3 (10.0)	0	2 (22.2)	2 (16.7)

Source：de601ctd274-213-t621-6bmi_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-90 BMI 別有害事象の概要（208 試験）

	25 kg/m² 未満				25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満			
	200 mg QD N = 9 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 4 n (%)	計 N = 15 n (%)	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 19 n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	9 (100.0)	2 (2/2)	4 (4/4)	15 (100.0)	3 (3/3)	6 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)
Related TEAE	4 (44.4)	2 (2/2)	2 (2/4)	8 (53.3)	1 (1/3)	3 (50.0)	7 (70.0)	11 (57.9)
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	0	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)	0	2 (10.5)
Grade 2: Moderate	4 (44.4)	0	1 (1/4)	5 (33.3)	1 (1/3)	0	4 (40.0)	5 (26.3)
Grade 3: Severe	4 (44.4)	2 (2/2)	1 (1/4)	7 (46.7)	1 (1/3)	3 (50.0)	1 (10.0)	5 (26.3)
Grade 4: Lifethreatening	1 (11.1)	0	2 (2/4)	3 (20.0)	0	2 (33.3)	1 (10.0)	3 (15.8)
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	4 (40.0)	4 (21.1)
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	0	2 (2/4)	2 (13.3)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
Grade 2: Moderate	3 (33.3)	0	0	3 (20.0)	1 (1/3)	1 (16.7)	5 (50.0)	7 (36.8)
Grade 3: Severe	0	2 (2/2)	0	2 (13.3)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
Grade 4: Lifethreatening	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	3 (33.3)	0	3 (3/4)	6 (40.0)	0	4 (66.7)	5 (50.0)	9 (47.4)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	5 (55.6)	2 (2/2)	3 (3/4)	10 (66.7)	1 (1/3)	5 (83.3)	6 (60.0)	12 (63.2)
Related TEAE	1 (11.1)	2 (2/2)	0	3 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
Subjects with TEAE leading to dose reduction								
TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
Subjects with TEAE leading to interruption								
TEAE	3 (33.3)	2 (2/2)	1 (1/4)	6 (40.0)	0	3 (50.0)	3 (30.0)	6 (31.6)
Related TEAE	1 (11.1)	2 (2/2)	1 (1/4)	4 (26.7)	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	2 (22.2)	0	1 (1/4)	3 (20.0)	0	2 (33.3)	5 (50.0)	7 (36.8)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	0	0	0	0	4 (40.0)	4 (21.1)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-90 BMI 別有害事象の概要（208 試験）（続き）

	30 kg/m² 以上				Missing			
	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg BID N = 7 n (%)	400 mg QD N = 4 n (%)	計 N = 14 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 1 n (%)	400 mg QD N = 3 n (%)	計 N = 6 n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	3 (3/3)	7 (100.0)	4 (4/4)	14 (100.0)	2 (2/2)	1 (1/1)	2 (2/3)	5 (83.3)
Related TEAE	1 (1/3)	2 (28.6)	3 (3/4)	6 (42.9)	2 (2/2)	1 (1/1)	2 (2/3)	5 (83.3)
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	1 (1/3)	5 (71.4)	1 (1/4)	7 (50.0)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
Grade 3: Severe	2 (2/3)	2 (28.6)	1 (1/4)	5 (35.7)	1 (1/2)	1 (1/1)	2 (2/3)	4 (66.7)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	2 (28.6)	1 (1/4)	3 (21.4)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
Grade 2: Moderate	1 (1/3)	0	1 (1/4)	2 (14.3)	2 (2/2)	1 (1/1)	0	3 (50.0)
Grade 3: Severe	0	0	0	0	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	1 (1/3)	2 (28.6)	3 (3/4)	6 (42.9)	1 (1/2)	0	2 (2/3)	3 (50.0)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	2 (2/3)	2 (28.6)	3 (3/4)	7 (50.0)	1 (1/2)	1 (1/1)	2 (2/3)	4 (66.7)
Related TEAE	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
Subjects with TEAE leading to dose reduction								
TEAE	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to interruption								
TEAE	1 (1/3)	2 (28.6)	2 (2/4)	5 (35.7)	0	1 (1/1)	2 (2/3)	3 (50.0)
Related TEAE	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	1 (1/1)	1 (1/3)	2 (33.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	2 (2/3)	2 (28.6)	1 (1/4)	5 (35.7)	2 (2/2)	1 (1/1)	1 (1/3)	4 (66.7)
Related TEAE	1 (1/3)	0	0	1 (7.1)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-6bmi_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-91 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の BMI 別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	25 kg/m² 未満				25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満			
	200 mg QD N = 9 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 4 n (%)	計 N = 15 n (%)	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 19 n (%)
全ての有害事象	9 (100.0)	2 (2/2)	4 (4/4)	15 (100.0)	3 (3/3)	6 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)
感染症および寄生虫症	8 (88.9)	2 (2/2)	4 (4/4)	14 (93.3)	2 (2/3)	5 (83.3)	6 (60.0)	13 (68.4)
上気道感染	5 (55.6)	0	1 (1/4)	6 (40.0)	2 (2/3)	5 (83.3)	4 (40.0)	11 (57.9)
インフルエンザ	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	1 (1/3)	0	1 (10.0)	2 (10.5)
肺炎	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
結膜炎	0	0	2 (2/4)	2 (13.3)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (10.0)	3 (15.8)
口腔カンジダ症	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
胃腸障害	4 (44.4)	2 (2/2)	4 (4/4)	10 (66.7)	0	4 (66.7)	8 (80.0)	12 (63.2)
悪心	3 (33.3)	1 (1/2)	2 (2/4)	6 (40.0)	0	3 (50.0)	4 (40.0)	7 (36.8)
下痢	3 (33.3)	1 (1/2)	3 (3/4)	7 (46.7)	0	2 (33.3)	2 (20.0)	4 (21.1)
嘔吐	2 (22.2)	1 (1/2)	1 (1/4)	4 (26.7)	0	2 (33.3)	2 (20.0)	4 (21.1)
腹痛	1 (11.1)	0	1 (1/4)	2 (13.3)	0	2 (33.3)	0	2 (10.5)
便秘	1 (11.1)	0	1 (1/4)	2 (13.3)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
胃食道逆流性疾患	1 (11.1)	1 (1/2)	0	2 (13.3)	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
消化不良	0	1 (1/2)	0	1 (6.7)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
臨床検査	8 (88.9)	1 (1/2)	3 (3/4)	12 (80.0)	2 (2/3)	4 (66.7)	7 (70.0)	13 (68.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (55.6)	1 (1/2)	0	6 (40.0)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (44.4)	1 (1/2)	0	5 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)	1 (1/2)	0	3 (20.0)	1 (1/3)	2 (33.3)	0	3 (15.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (33.3)	1 (1/2)	0	4 (26.7)	0	0	0	0
体重増加	2 (22.2)	0	0	2 (13.3)	1 (1/3)	0	0	1 (5.3)
尿中ブドウ糖陽性	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	1 (1/3)	0	1 (10.0)	2 (10.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (66.7)	2 (2/2)	4 (4/4)	12 (80.0)	0	3 (50.0)	7 (70.0)	10 (52.6)
呼吸困難	2 (22.2)	1 (1/2)	2 (2/4)	5 (33.3)	0	3 (50.0)	3 (30.0)	6 (31.6)
咳嗽	1 (11.1)	1 (1/2)	2 (2/4)	4 (26.7)	0	2 (33.3)	5 (50.0)	7 (36.8)
低酸素症	1 (11.1)	0	2 (2/4)	3 (20.0)	0	2 (33.3)	3 (30.0)	5 (26.3)
鼻閉	2 (22.2)	0	1 (1/4)	3 (20.0)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	1 (1/4)	1 (6.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
上気道咳症候群	0	0	1 (1/4)	1 (6.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
副鼻腔痛	2 (22.2)	0	0	2 (13.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (55.6)	2 (2/2)	3 (3/4)	10 (66.7)	1 (1/3)	3 (50.0)	8 (80.0)	12 (63.2)
疲労	3 (33.3)	1 (1/2)	1 (1/4)	5 (33.3)	1 (1/3)	2 (33.3)	5 (50.0)	8 (42.1)
末梢性浮腫	2 (22.2)	1 (1/2)	0	3 (20.0)	0	2 (33.3)	4 (40.0)	6 (31.6)
発熱	1 (11.1)	0	1 (1/4)	2 (13.3)	0	3 (50.0)	1 (10.0)	4 (21.1)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	3 (50.0)	1 (10.0)	4 (21.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (44.4)	0	3 (3/4)	7 (46.7)	1 (1/3)	3 (50.0)	8 (80.0)	12 (63.2)
四肢痛	2 (22.2)	0	0	2 (13.3)	0	1 (16.7)	3 (30.0)	4 (21.1)
筋痙縮	1 (11.1)	0	1 (1/4)	2 (13.3)	0	0	4 (40.0)	4 (21.1)
筋力低下	3 (33.3)	0	0	3 (20.0)	1 (1/3)	0	2 (20.0)	3 (15.8)
関節痛	0	0	2 (2/4)	2 (13.3)	0	1 (16.7)	2 (20.0)	3 (15.8)
筋肉痛	1 (11.1)	0	1 (1/4)	2 (13.3)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
背部痛	0	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (10.0)	3 (15.8)

表 2.7.4-91 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の BMI 別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	25 kg/m² 未満				25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満			
	200 mg QD N = 9 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 4 n (%)	計 N = 15 n (%)	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 19 n (%)
代謝および栄養障害	4 (44.4)	0	2 (2/4)	6 (40.0)	1 (1/3)	3 (50.0)	4 (40.0)	8 (42.1)
食欲減退	1 (11.1)	0	1 (1/4)	2 (13.3)	0	1 (16.7)	2 (20.0)	3 (15.8)
高カリウム血症	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	1 (1/3)	0	2 (20.0)	3 (15.8)
脱水	0	0	1 (1/4)	1 (6.7)	1 (1/3)	2 (33.3)	0	3 (15.8)
高血糖	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	0	0	2 (20.0)	2 (10.5)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (10.5)
肥満	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	1 (1/3)	0	0	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3)	2 (2/2)	3 (3/4)	8 (53.3)	0	5 (83.3)	5 (50.0)	10 (52.6)
水疱	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (10.5)
そう痒症	1 (11.1)	1 (1/2)	0	2 (13.3)	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
神経系障害	4 (44.4)	2 (2/2)	3 (3/4)	9 (60.0)	0	3 (50.0)	4 (40.0)	7 (36.8)
頭痛	2 (22.2)	1 (1/2)	2 (2/4)	5 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (30.0)	5 (26.3)
振戦	0	1 (1/2)	2 (2/4)	3 (20.0)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	1 (1/2)	0	1 (6.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	4 (44.4)	0	2 (2/4)	6 (40.0)	0	1 (16.7)	3 (30.0)	4 (21.1)
挫傷	2 (22.2)	0	2 (2/4)	4 (26.7)	0	0	0	0
転倒	1 (11.1)	0	1 (1/4)	2 (13.3)	0	0	0	0
血管障害	4 (44.4)	0	1 (1/4)	5 (33.3)	0	3 (50.0)	2 (20.0)	5 (26.3)
高血圧	4 (44.4)	0	0	4 (26.7)	0	2 (33.3)	2 (20.0)	4 (21.1)
眼障害	3 (33.3)	1 (1/2)	1 (1/4)	5 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (40.0)	6 (31.6)
眼乾燥	2 (22.2)	1 (1/2)	0	3 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (20.0)	3 (15.8)
霧視	0	1 (1/2)	1 (1/4)	2 (13.3)	0	1 (16.7)	2 (20.0)	3 (15.8)
眼痛	0	1 (1/2)	0	1 (6.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (33.3)	1 (1/2)	2 (2/4)	6 (40.0)	1 (1/3)	2 (33.3)	2 (20.0)	5 (26.3)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (15.8)
蛋白尿	2 (22.2)	1 (1/2)	0	3 (20.0)	1 (1/3)	0	0	1 (5.3)
血液およびリンパ系障害	3 (33.3)	1 (1/2)	1 (1/4)	5 (33.3)	0	3 (50.0)	3 (30.0)	6 (31.6)
貧血	2 (22.2)	1 (1/2)	0	3 (20.0)	0	3 (50.0)	0	3 (15.8)
精神障害	0	1 (1/2)	1 (1/4)	2 (13.3)	0	1 (16.7)	5 (50.0)	6 (31.6)
うつ病	0	1 (1/2)	0	1 (6.7)	0	1 (16.7)	3 (30.0)	4 (21.1)
不安	0	1 (1/2)	0	1 (6.7)	0	0	3 (30.0)	3 (15.8)
不眠症	0	0	1 (1/4)	1 (6.7)	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (22.2)	1 (1/2)	1 (1/4)	4 (26.7)	0	0	3 (30.0)	3 (15.8)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (1/2)	0	1 (6.7)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (11.1)	1 (1/2)	1 (1/4)	3 (20.0)	1 (1/3)	0	2 (20.0)	3 (15.8)
甲状腺機能低下症	1 (11.1)	1 (1/2)	1 (1/4)	3 (20.0)	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
免疫系障害	1 (11.1)	0	1 (1/4)	2 (13.3)	0	2 (33.3)	1 (10.0)	3 (15.8)
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (10.5)
生殖系および乳房障害	3 (33.3)	0	0	3 (20.0)	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
勃起不全	2 (22.2)	0	0	2 (13.3)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (22.2)	0	0	2 (13.3)	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
回転性めまい	2 (22.2)	0	0	2 (13.3)	0	0	0	0

表 2.7.4-91 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の BMI 別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	30 kg/m² 以上				Missing			
	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg BID N = 7 n (%)	400 mg QD N = 4 n (%)	計 N = 14 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 1 n (%)	400 mg QD N = 3 n (%)	計 N = 6 n (%)
全ての有害事象	3 (3/3)	7 (100.0)	4 (4/4)	14 (100.0)	2 (2/2)	1 (1/1)	2 (2/3)	5 (83.3)
感染症および寄生虫症	3 (3/3)	5 (71.4)	3 (3/4)	11 (78.6)	0	0	2 (2/3)	2 (33.3)
上気道感染	2 (2/3)	4 (57.1)	1 (1/4)	7 (50.0)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
インフルエンザ	0	1 (14.3)	1 (1/4)	2 (14.3)	0	0	0	0
肺炎	1 (1/3)	2 (28.6)	0	3 (21.4)	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (14.3)	1 (1/4)	2 (14.3)	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1/3)	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (1/3)	1 (14.3)	0	2 (14.3)	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
胃腸障害	3 (3/3)	4 (57.1)	3 (3/4)	10 (71.4)	2 (2/2)	0	2 (2/3)	4 (66.7)
悪心	2 (2/3)	0	2 (2/4)	4 (28.6)	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (33.3)
下痢	2 (2/3)	2 (28.6)	1 (1/4)	5 (35.7)	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (33.3)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
腹痛	1 (1/3)	0	1 (1/4)	2 (14.3)	0	0	2 (2/3)	2 (33.3)
便秘	0	0	0	0	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
嚥下障害	0	2 (28.6)	0	2 (14.3)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
胃食道逆流性疾患	1 (1/3)	0	1 (1/4)	2 (14.3)	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (1/3)	4 (57.1)	0	5 (35.7)	2 (2/2)	0	2 (2/3)	4 (66.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (33.3)
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	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
体重増加	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1/3)	3 (42.9)	3 (3/4)	7 (50.0)	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (33.3)
呼吸困難	0	2 (28.6)	2 (2/4)	4 (28.6)	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (1/3)	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (1/3)	1 (14.3)	0	2 (14.3)	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
副鼻腔痛	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1/3)	2 (28.6)	2 (2/4)	5 (35.7)	1 (1/2)	0	2 (2/3)	3 (50.0)
疲労	1 (1/3)	0	2 (2/4)	3 (21.4)	1 (1/2)	0	2 (2/3)	3 (50.0)
末梢性浮腫	0	1 (14.3)	1 (1/4)	2 (14.3)	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (33.3)
発熱	0	0	0	0	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1/3)	3 (42.9)	2 (2/4)	6 (42.9)	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (33.3)
四肢痛	0	1 (14.3)	1 (1/4)	2 (14.3)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
筋力低下	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
関節痛	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-91 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の BMI 別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	30 kg/m² 以上				Missing			
	200 mg QD N = 3 n (%)	200 mg BID N = 7 n (%)	400 mg QD N = 4 n (%)	計 N = 14 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 1 n (%)	400 mg QD N = 3 n (%)	計 N = 6 n (%)
代謝および栄養障害	2 (2/3)	3 (42.9)	3 (3/4)	8 (57.1)	1 (1/2)	1 (1/1)	2 (2/3)	4 (66.7)
食欲減退	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (33.3)
高カリウム血症	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	1 (1/2)	1 (1/1)	1 (1/3)	3 (50.0)
脱水	1 (1/3)	1 (14.3)	0	2 (14.3)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
高血糖	1 (1/3)	0	1 (1/4)	2 (14.3)	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (1/3)	1 (14.3)	1 (1/4)	3 (21.4)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
低カリウム血症	1 (1/3)	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0
肥満	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1/3)	1 (14.3)	1 (1/4)	3 (21.4)	2 (2/2)	1 (1/1)	0	3 (50.0)
水疱	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (1/3)	2 (28.6)	1 (1/4)	4 (28.6)	2 (2/2)	0	1 (1/3)	3 (50.0)
頭痛	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	2 (2/2)	0	0	2 (33.3)
振戦	1 (1/3)	0	0	1 (7.1)	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (33.3)
失神寸前の状態	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2/3)	3 (42.9)	1 (1/4)	6 (42.9)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
挫傷	0	2 (28.6)	1 (1/4)	3 (21.4)	0	0	0	0
転倒	1 (1/3)	1 (14.3)	0	2 (14.3)	0	0	0	0
血管障害	2 (2/3)	2 (28.6)	0	4 (28.6)	1 (1/2)	0	2 (2/3)	3 (50.0)
高血圧	0	0	0	0	1 (1/2)	0	2 (2/3)	3 (50.0)
眼障害	0	3 (42.9)	1 (1/4)	4 (28.6)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
眼乾燥	0	2 (28.6)	0	2 (14.3)	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
眼痛	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	3 (42.9)	0	3 (21.4)	0	1 (1/1)	1 (1/3)	2 (33.3)
急性腎障害	0	2 (28.6)	0	2 (14.3)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (2/3)	1 (14.3)	0	3 (21.4)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
貧血	2 (2/3)	0	0	2 (14.3)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
精神障害	0	2 (28.6)	1 (1/4)	3 (21.4)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
うつ病	0	2 (28.6)	0	2 (14.3)	0	0	0	0
不安	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
不眠症	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1/3)	1 (14.3)	0	2 (14.3)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	0
内分泌障害	0	1 (14.3)	1 (1/4)	2 (14.3)	1 (1/2)	0	0	1 (16.7)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1/4)	1 (7.1)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1/3)	1 (14.3)	0	2 (14.3)	0	0	1 (1/3)	1 (16.7)
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1/3)	1 (14.3)	0	2 (14.3)	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t621-6bmi_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-92 2 名以上に発現した肝機能別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD			
	> 基準値上限 N = 6		その他 N = 15	
	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	23	5 (83.3)	50	13 (86.7)
感染症および寄生虫症	5	2 (33.3)	10	7 (46.7)
帯状疱疹	0	0	3	3 (20.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	4	3 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	3 (50.0)	5	5 (33.3)
背部痛	1	1 (16.7)	1	1 (6.7)
筋痙縮	1	1 (16.7)	1	1 (6.7)
筋肉痛	0	0	2	2 (13.3)
胃腸障害	3	2 (33.3)	6	3 (20.0)
下痢	2	2 (33.3)	2	2 (13.3)
眼障害	0	0	6	4 (26.7)
白内障	0	0	3	3 (20.0)
代謝および栄養障害	1	1 (16.7)	5	3 (20.0)
低カリウム血症	0	0	2	2 (13.3)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (16.7)	3	3 (20.0)
蕁麻疹	0	0	2	2 (13.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2 (33.3)	1	1 (6.7)
浮腫	2	2 (33.3)	0	0

Source：T3423-05-02 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
> 基準値上限：ALT、AST 又は TBIL のいずれかが基準値上限を超えた場合とした。
その他：> 基準値上限以外の場合（基準値内、未測定等）とした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-93 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の肝機能別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	＞ 基準値上限			その他		
	200 mg QD N = 22 n (%)	200 mg BID N = 18 n (%)	計 N = 40 n (%)	200 mg QD N = 44 n (%)	200 mg BID N = 48 n (%)	計 N = 92 n (%)
全ての有害事象	22 (100.0)	18 (100.0)	40 (100.0)	43 (97.7)	48 (100.0)	91 (98.9)
胃腸障害	16 (72.7)	14 (77.8)	30 (75.0)	34 (77.3)	33 (68.8)	67 (72.8)
下痢	7 (31.8)	6 (33.3)	13 (32.5)	16 (36.4)	15 (31.3)	31 (33.7)
悪心	7 (31.8)	4 (22.2)	11 (27.5)	16 (36.4)	14 (29.2)	30 (32.6)
嘔吐	5 (22.7)	2 (11.1)	7 (17.5)	13 (29.5)	8 (16.7)	21 (22.8)
腹痛	4 (18.2)	1 (5.6)	5 (12.5)	7 (15.9)	6 (12.5)	13 (14.1)
嚥下障害	5 (22.7)	0	5 (12.5)	8 (18.2)	1 (2.1)	9 (9.8)
口内乾燥	2 (9.1)	3 (16.7)	5 (12.5)	6 (13.6)	2 (4.2)	8 (8.7)
便秘	2 (9.1)	3 (16.7)	5 (12.5)	5 (11.4)	2 (4.2)	7 (7.6)
腹部膨満	4 (18.2)	0	4 (10.0)	3 (6.8)	0	3 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (59.1)	14 (77.8)	27 (67.5)	29 (65.9)	27 (56.3)	56 (60.9)
咳嗽	5 (22.7)	3 (16.7)	8 (20.0)	15 (34.1)	14 (29.2)	29 (31.5)
呼吸困難	7 (31.8)	6 (33.3)	13 (32.5)	14 (31.8)	6 (12.5)	20 (21.7)
鼻閉	1 (4.5)	2 (11.1)	3 (7.5)	6 (13.6)	6 (12.5)	12 (13.0)
湿性咳嗽	3 (13.6)	1 (5.6)	4 (10.0)	5 (11.4)	6 (12.5)	11 (12.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (63.6)	10 (55.6)	24 (60.0)	31 (70.5)	26 (54.2)	57 (62.0)
疲労	11 (50.0)	5 (27.8)	16 (40.0)	19 (43.2)	15 (31.3)	34 (37.0)
末梢性浮腫	6 (27.3)	2 (11.1)	8 (20.0)	11 (25.0)	11 (22.9)	22 (23.9)
発熱	4 (18.2)	3 (16.7)	7 (17.5)	10 (22.7)	3 (6.3)	13 (14.1)
感染症および寄生虫症	11 (50.0)	10 (55.6)	21 (52.5)	30 (68.2)	29 (60.4)	59 (64.1)
上気道感染	8 (36.4)	4 (22.2)	12 (30.0)	9 (20.5)	14 (29.2)	23 (25.0)
肺炎	1 (4.5)	3 (16.7)	4 (10.0)	6 (13.6)	4 (8.3)	10 (10.9)
筋骨格系および結合組織障害	13 (59.1)	10 (55.6)	23 (57.5)	24 (54.5)	28 (58.3)	52 (56.5)
筋痙縮	3 (13.6)	5 (27.8)	8 (20.0)	10 (22.7)	8 (16.7)	18 (19.6)
関節痛	3 (13.6)	3 (16.7)	6 (15.0)	9 (20.5)	5 (10.4)	14 (15.2)
四肢痛	4 (18.2)	2 (11.1)	6 (15.0)	4 (9.1)	8 (16.7)	12 (13.0)
背部痛	2 (9.1)	2 (11.1)	4 (10.0)	5 (11.4)	5 (10.4)	10 (10.9)
臨床検査	11 (50.0)	12 (66.7)	23 (57.5)	18 (40.9)	20 (41.7)	38 (41.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	5 (27.8)	6 (15.0)	5 (11.4)	5 (10.4)	10 (10.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.1)	5 (27.8)	7 (17.5)	3 (6.8)	3 (6.3)	6 (6.5)
血中クレアチニン増加	2 (9.1)	1 (5.6)	3 (7.5)	3 (6.8)	6 (12.5)	9 (9.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.1)	5 (27.8)	7 (17.5)	2 (4.5)	2 (4.2)	4 (4.3)
代謝および栄養障害	14 (63.6)	6 (33.3)	20 (50.0)	19 (43.2)	21 (43.8)	40 (43.5)
高血糖	4 (18.2)	5 (27.8)	9 (22.5)	6 (13.6)	7 (14.6)	13 (14.1)
食欲減退	4 (18.2)	0	4 (10.0)	8 (18.2)	5 (10.4)	13 (14.1)
神経系障害	9 (40.9)	12 (66.7)	21 (52.5)	15 (34.1)	19 (39.6)	34 (37.0)
頭痛	5 (22.7)	5 (27.8)	10 (25.0)	8 (18.2)	13 (27.1)	21 (22.8)
浮動性めまい	2 (9.1)	5 (27.8)	7 (17.5)	3 (6.8)	3 (6.3)	6 (6.5)
皮膚および皮下組織障害	7 (31.8)	7 (38.9)	14 (35.0)	21 (47.7)	19 (39.6)	40 (43.5)
そう痒症	3 (13.6)	3 (16.7)	6 (15.0)	5 (11.4)	6 (12.5)	11 (12.0)
傷害、中毒および処置合併症	8 (36.4)	3 (16.7)	11 (27.5)	17 (38.6)	16 (33.3)	33 (35.9)
転倒	2 (9.1)	0	2 (5.0)	5 (11.4)	8 (16.7)	13 (14.1)
挫傷	4 (18.2)	1 (5.6)	5 (12.5)	4 (9.1)	2 (4.2)	6 (6.5)
血管障害	7 (31.8)	10 (55.6)	17 (42.5)	13 (29.5)	14 (29.2)	27 (29.3)
高血圧	4 (18.2)	4 (22.2)	8 (20.0)	8 (18.2)	7 (14.6)	15 (16.3)
血液およびリンパ系障害	5 (22.7)	2 (11.1)	7 (17.5)	3 (6.8)	9 (18.8)	12 (13.0)
貧血	2 (9.1)	2 (11.1)	4 (10.0)	3 (6.8)	6 (12.5)	9 (9.8)

Source：de601ctd274-213-t621-9hep_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
＞ 基準値上限：ALT、AST 又は TBIL のいずれかが基準値上限を超えた場合とした。
その他：＞ 基準値上限以外の場合（基準値内、未測定等）とした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-94 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の肝機能別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	＞ 基準値上限				その他			
	200 mg QD N = 7 n (%)	200 mg BID N = 5 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 18 n (%)	200 mg QD N = 10 n (%)	200 mg BID N = 11 n (%)	400 mg QD N = 15 n (%)	計 N = 36 n (%)
全ての有害事象	7 (100.0)	5 (5/5)	6 (100.0)	18 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	14 (93.3)	35 (97.2)
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	3 (3/5)	5 (83.3)	12 (66.7)	9 (90.0)	9 (81.8)	10 (66.7)	28 (77.8)
上気道感染	2 (28.6)	2 (2/5)	2 (33.3)	6 (33.3)	7 (70.0)	7 (63.6)	5 (33.3)	19 (52.8)
インフルエンザ	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (13.3)	4 (11.1)
肺炎	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (18.2)	1 (6.7)	5 (13.9)
結膜炎	0	1 (1/5)	0	1 (5.6)	0	0	3 (20.0)	3 (8.3)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (18.2)	1 (6.7)	4 (11.1)
口腔カンジダ症	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (10.0)	1 (9.1)	0	2 (5.6)
尿路感染	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (5.6)
胃腸障害	3 (42.9)	3 (3/5)	5 (83.3)	11 (61.1)	6 (60.0)	7 (63.6)	12 (80.0)	25 (69.4)
悪心	1 (14.3)	0	1 (16.7)	2 (11.1)	5 (50.0)	4 (36.4)	8 (53.3)	17 (47.2)
下痢	2 (28.6)	1 (1/5)	2 (33.3)	5 (27.8)	4 (40.0)	4 (36.4)	5 (33.3)	13 (36.1)
嘔吐	1 (14.3)	0	1 (16.7)	2 (11.1)	1 (10.0)	3 (27.3)	3 (20.0)	7 (19.4)
腹痛	1 (14.3)	0	1 (16.7)	2 (11.1)	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (20.0)	6 (16.7)
便秘	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (13.3)	4 (11.1)
嚥下障害	0	0	0	0	0	3 (27.3)	2 (13.3)	5 (13.9)
胃食道逆流性疾患	1 (14.3)	1 (1/5)	0	2 (11.1)	1 (10.0)	0	2 (13.3)	3 (8.3)
消化不良	0	0	0	0	0	2 (18.2)	1 (6.7)	3 (8.3)
臨床検査	6 (85.7)	5 (5/5)	4 (66.7)	15 (83.3)	7 (70.0)	4 (36.4)	8 (53.3)	19 (52.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (57.1)	1 (1/5)	0	5 (27.8)	2 (20.0)	2 (18.2)	2 (13.3)	6 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	1 (1/5)	1 (16.7)	5 (27.8)	2 (20.0)	1 (9.1)	0	3 (8.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	3 (3/5)	0	5 (27.8)	2 (20.0)	1 (9.1)	0	3 (8.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (42.9)	1 (1/5)	0	4 (22.2)	1 (10.0)	0	0	1 (2.8)
体重増加	2 (28.6)	1 (1/5)	0	3 (16.7)	1 (10.0)	0	1 (6.7)	2 (5.6)
尿中ブドウ糖陽性	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (10.0)	0	1 (6.7)	2 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9)	1 (1/5)	5 (83.3)	9 (50.0)	5 (50.0)	7 (63.6)	10 (66.7)	22 (61.1)
呼吸困難	1 (14.3)	1 (1/5)	3 (50.0)	5 (27.8)	1 (10.0)	5 (45.5)	4 (26.7)	10 (27.8)
咳嗽	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (10.0)	4 (36.4)	6 (40.0)	11 (30.6)
低酸素症	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (10.0)	2 (18.2)	4 (26.7)	7 (19.4)
鼻閉	1 (14.3)	0	1 (16.7)	2 (11.1)	2 (20.0)	0	0	2 (5.6)
湿性咳嗽	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (10.0)	2 (18.2)	0	3 (8.3)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	2 (18.2)	1 (6.7)	3 (8.3)
副鼻腔痛	0	0	0	0	2 (20.0)	0	0	2 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1)	2 (2/5)	3 (50.0)	9 (50.0)	4 (40.0)	5 (45.5)	12 (80.0)	21 (58.3)
疲労	2 (28.6)	0	1 (16.7)	3 (16.7)	4 (40.0)	3 (27.3)	9 (60.0)	16 (44.4)
末梢性浮腫	2 (28.6)	1 (1/5)	2 (33.3)	5 (27.8)	1 (10.0)	3 (27.3)	4 (26.7)	8 (22.2)
発熱	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	1 (10.0)	3 (27.3)	1 (6.7)	5 (13.9)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	3 (27.3)	1 (6.7)	4 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (42.9)	0	3 (50.0)	6 (33.3)	4 (40.0)	6 (54.5)	11 (73.3)	21 (58.3)
四肢痛	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (10.0)	2 (18.2)	4 (26.7)	7 (19.4)
筋痙縮	0	0	3 (50.0)	3 (16.7)	1 (10.0)	0	3 (20.0)	4 (11.1)
筋力低下	2 (28.6)	0	1 (16.7)	3 (16.7)	2 (20.0)	1 (9.1)	1 (6.7)	4 (11.1)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (9.1)	5 (33.3)	6 (16.7)
筋肉痛	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (20.0)	5 (13.9)
背部痛	0	0	0	0	0	2 (18.2)	1 (6.7)	3 (8.3)

表 2.7.4-94 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の肝機能別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	＞ 基準値上限				その他			
	200 mg QD N = 7 n (%)	200 mg BID N = 5 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 18 n (%)	200 mg QD N = 10 n (%)	200 mg BID N = 11 n (%)	400 mg QD N = 15 n (%)	計 N = 36 n (%)
代謝および栄養障害	2 (28.6)	1 (1/5)	3 (50.0)	6 (33.3)	6 (60.0)	6 (54.5)	8 (53.3)	20 (55.6)
食欲減退	0	1 (1/5)	1 (16.7)	2 (11.1)	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (20.0)	6 (16.7)
高カリウム血症	2 (28.6)	0	1 (16.7)	3 (16.7)	1 (10.0)	2 (18.2)	2 (13.3)	5 (13.9)
脱水	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (10.0)	3 (27.3)	2 (13.3)	6 (16.7)
高血糖	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	2 (20.0)	0	2 (13.3)	4 (11.1)
高尿酸血症	0	1 (1/5)	0	1 (5.6)	1 (10.0)	0	3 (20.0)	4 (11.1)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (18.2)	0	3 (8.3)
肥満	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (10.0)	0	0	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6)	3 (3/5)	2 (33.3)	7 (38.9)	4 (40.0)	6 (54.5)	7 (46.7)	17 (47.2)
水疱	0	2 (2/5)	0	2 (11.1)	0	0	1 (6.7)	1 (2.8)
そう痒症	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (18.2)	0	3 (8.3)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	2 (20.0)	0	0	2 (5.6)
神経系障害	3 (42.9)	1 (1/5)	2 (33.3)	6 (33.3)	4 (40.0)	6 (54.5)	7 (46.7)	17 (47.2)
頭痛	2 (28.6)	0	2 (33.3)	4 (22.2)	2 (20.0)	3 (27.3)	4 (26.7)	9 (25.0)
振戦	0	0	0	0	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (20.0)	6 (16.7)
失神寸前の状態	0	1 (1/5)	0	1 (5.6)	0	2 (18.2)	0	2 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9)	0	2 (33.3)	5 (27.8)	4 (40.0)	4 (36.4)	4 (26.7)	12 (33.3)
挫傷	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	2 (20.0)	2 (18.2)	2 (13.3)	6 (16.7)
転倒	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (10.0)	1 (9.1)	1 (6.7)	3 (8.3)
血管障害	3 (42.9)	1 (1/5)	2 (33.3)	6 (33.3)	4 (40.0)	4 (36.4)	3 (20.0)	11 (30.6)
高血圧	3 (42.9)	0	1 (16.7)	4 (22.2)	2 (20.0)	2 (18.2)	3 (20.0)	7 (19.4)
眼障害	2 (28.6)	1 (1/5)	2 (33.3)	5 (27.8)	1 (10.0)	5 (45.5)	5 (33.3)	11 (30.6)
眼乾燥	1 (14.3)	1 (1/5)	1 (16.7)	3 (16.7)	1 (10.0)	3 (27.3)	1 (6.7)	5 (13.9)
霧視	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	2 (18.2)	3 (20.0)	5 (13.9)
眼痛	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (5.6)
腎および尿路障害	3 (42.9)	2 (2/5)	1 (16.7)	6 (33.3)	1 (10.0)	5 (45.5)	4 (26.7)	10 (27.8)
急性腎障害	1 (14.3)	1 (1/5)	0	2 (11.1)	0	2 (18.2)	2 (13.3)	4 (11.1)
蛋白尿	3 (42.9)	1 (1/5)	0	4 (22.2)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (28.6)	1 (1/5)	3 (50.0)	6 (33.3)	4 (40.0)	4 (36.4)	1 (6.7)	9 (25.0)
貧血	2 (28.6)	1 (1/5)	0	3 (16.7)	3 (30.0)	3 (27.3)	0	6 (16.7)
精神障害	0	0	4 (66.7)	4 (22.2)	1 (10.0)	4 (36.4)	3 (20.0)	8 (22.2)
うつ病	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	0	4 (36.4)	1 (6.7)	5 (13.9)
不安	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (10.0)	2 (18.2)	2 (13.3)	5 (13.9)
不眠症	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	0	0	1 (6.7)	1 (2.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (14.3)	1 (1/5)	3 (50.0)	5 (27.8)	2 (20.0)	1 (9.1)	2 (13.3)	5 (13.9)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (1/5)	0	1 (5.6)	0	1 (9.1)	0	1 (2.8)
内分泌障害	2 (28.6)	0	0	2 (11.1)	1 (10.0)	2 (18.2)	4 (26.7)	7 (19.4)
甲状腺機能低下症	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	1 (9.1)	3 (20.0)	4 (11.1)
免疫系障害	0	0	0	0	2 (20.0)	3 (27.3)	3 (20.0)	8 (22.2)
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (5.6)
生殖系および乳房障害	1 (14.3)	1 (1/5)	0	2 (11.1)	3 (30.0)	0	1 (6.7)	4 (11.1)
勃起不全	0	0	0	0	2 (20.0)	0	0	2 (5.6)
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (20.0)	0	1 (6.7)	3 (8.3)
回転性めまい	0	0	0	0	2 (20.0)	0	0	2 (5.6)

Source：de601ctd274-208-t621-9hep_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
＞ 基準値上限：ALT、AST 又は TBIL のいずれかが基準値上限を超えた場合とした。
その他：＞ 基準値上限以外の場合（基準値内、未測定等）とした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-95 2 名以上に発現した腎機能別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD					
	eGFR：< 60 mL/min/1.73 m^2 N = 6		eGFR：60～90 mL/min/1.73 m^2 N = 11		eGFR：> 90 mL/min/1.73 m^2 N = 4	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	22	6 (100.0)	33	10 (90.9)	18	2 (50.0)
感染症および寄生虫症	2	2 (33.3)	9	6 (54.5)	4	1 (25.0)
帯状疱疹	1	1 (16.7)	2	2 (18.2)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1	1 (16.7)	3	2 (18.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (33.3)	4	4 (36.4)	2	2 (50.0)
背部痛	0	0	2	2 (18.2)	0	0
筋痙縮	0	0	1	1 (9.1)	1	1 (25.0)
筋肉痛	1	1 (16.7)	1	1 (9.1)	0	0
胃腸障害	5	2 (33.3)	1	1 (9.1)	3	2 (50.0)
下痢	1	1 (16.7)	1	1 (9.1)	2	2 (50.0)
眼障害	3	2 (33.3)	3	2 (18.2)	0	0
白内障	1	1 (16.7)	2	2 (18.2)	0	0
代謝および栄養障害	1	1 (16.7)	4	2 (18.2)	1	1 (25.0)
低カリウム血症	0	0	2	2 (18.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1 (16.7)	3	3 (27.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	2	2 (18.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (16.7)	0	0	2	2 (50.0)
浮腫	0	0	0	0	2	2 (50.0)

Source：T3423-06-02 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-96 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の腎機能別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	eGFR：< 60 mL/min/1.73 m²			eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²			eGFR：> 90 mL/min/1.73 m²		
	200 mg QD N = 12 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	計 N = 28 n (%)	200 mg QD N = 31 n (%)	200 mg BID N = 29 n (%)	計 N = 60 n (%)	200 mg QD N = 23 n (%)	200 mg BID N = 21 n (%)	計 N = 44 n (%)
全ての有害事象	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)	30 (96.8)	29 (100.0)	59 (98.3)	23 (100.0)	21 (100.0)	44 (100.0)
胃腸障害	11 (91.7)	15 (93.8)	26 (92.9)	21 (67.7)	19 (65.5)	40 (66.7)	18 (78.3)	13 (61.9)	31 (70.5)
下痢	6 (50.0)	6 (37.5)	12 (42.9)	8 (25.8)	7 (24.1)	15 (25.0)	9 (39.1)	8 (38.1)	17 (38.6)
悪心	6 (50.0)	6 (37.5)	12 (42.9)	12 (38.7)	7 (24.1)	19 (31.7)	5 (21.7)	5 (23.8)	10 (22.7)
嘔吐	3 (25.0)	3 (18.8)	6 (21.4)	9 (29.0)	3 (10.3)	12 (20.0)	6 (26.1)	4 (19.0)	10 (22.7)
腹痛	2 (16.7)	4 (25.0)	6 (21.4)	6 (19.4)	2 (6.9)	8 (13.3)	3 (13.0)	1 (4.8)	4 (9.1)
嚥下障害	2 (16.7)	0	2 (7.1)	6 (19.4)	1 (3.4)	7 (11.7)	5 (21.7)	0	5 (11.4)
口内乾燥	1 (8.3)	0	1 (3.6)	4 (12.9)	3 (10.3)	7 (11.7)	3 (13.0)	2 (9.5)	5 (11.4)
便秘	2 (16.7)	3 (18.8)	5 (17.9)	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)	3 (13.0)	1 (4.8)	4 (9.1)
腹部膨満	2 (16.7)	0	2 (7.1)	2 (6.5)	0	2 (3.3)	3 (13.0)	0	3 (6.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (75.0)	11 (68.8)	20 (71.4)	19 (61.3)	16 (55.2)	35 (58.3)	14 (60.9)	14 (66.7)	28 (63.6)
咳嗽	4 (33.3)	2 (12.5)	6 (21.4)	7 (22.6)	11 (37.9)	18 (30.0)	9 (39.1)	4 (19.0)	13 (29.5)
呼吸困難	5 (41.7)	5 (31.3)	10 (35.7)	10 (32.3)	0	10 (16.7)	6 (26.1)	7 (33.3)	13 (29.5)
鼻閉	0	1 (6.3)	1 (3.6)	3 (9.7)	4 (13.8)	7 (11.7)	4 (17.4)	3 (14.3)	7 (15.9)
湿性咳嗽	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)	2 (6.5)	3 (10.3)	5 (8.3)	5 (21.7)	2 (9.5)	7 (15.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (75.0)	10 (62.5)	19 (67.9)	21 (67.7)	15 (51.7)	36 (60.0)	15 (65.2)	11 (52.4)	26 (59.1)
疲労	6 (50.0)	5 (31.3)	11 (39.3)	15 (48.4)	8 (27.6)	23 (38.3)	9 (39.1)	7 (33.3)	16 (36.4)
末梢性浮腫	3 (25.0)	4 (25.0)	7 (25.0)	8 (25.8)	6 (20.7)	14 (23.3)	6 (26.1)	3 (14.3)	9 (20.5)
発熱	3 (25.0)	1 (6.3)	4 (14.3)	5 (16.1)	1 (3.4)	6 (10.0)	6 (26.1)	4 (19.0)	10 (22.7)
感染症および寄生虫症	10 (83.3)	7 (43.8)	17 (60.7)	17 (54.8)	18 (62.1)	35 (58.3)	14 (60.9)	14 (66.7)	28 (63.6)
上気道感染	3 (25.0)	5 (31.3)	8 (28.6)	7 (22.6)	8 (27.6)	15 (25.0)	7 (30.4)	5 (23.8)	12 (27.3)
肺炎	3 (25.0)	1 (6.3)	4 (14.3)	3 (9.7)	4 (13.8)	7 (11.7)	1 (4.3)	2 (9.5)	3 (6.8)
筋骨格系および結合組織障害	6 (50.0)	10 (62.5)	16 (57.1)	20 (64.5)	18 (62.1)	38 (63.3)	11 (47.8)	10 (47.6)	21 (47.7)
筋痙縮	2 (16.7)	4 (25.0)	6 (21.4)	8 (25.8)	3 (10.3)	11 (18.3)	3 (13.0)	6 (28.6)	9 (20.5)
関節痛	2 (16.7)	2 (12.5)	4 (14.3)	4 (12.9)	4 (13.8)	8 (13.3)	6 (26.1)	2 (9.5)	8 (18.2)
四肢痛	0	1 (6.3)	1 (3.6)	3 (9.7)	8 (27.6)	11 (18.3)	5 (21.7)	1 (4.8)	6 (13.6)
背部痛	0	2 (12.5)	2 (7.1)	3 (9.7)	4 (13.8)	7 (11.7)	4 (17.4)	1 (4.8)	5 (11.4)
臨床検査	5 (41.7)	8 (50.0)	13 (46.4)	14 (45.2)	13 (44.8)	27 (45.0)	10 (43.5)	11 (52.4)	21 (47.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	3 (18.8)	4 (14.3)	2 (6.5)	3 (10.3)	5 (8.3)	3 (13.0)	4 (19.0)	7 (15.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (12.5)	2 (7.1)	4 (12.9)	2 (6.9)	6 (10.0)	1 (4.3)	4 (19.0)	5 (11.4)
血中クレアチニン増加	2 (16.7)	3 (18.8)	5 (17.9)	2 (6.5)	4 (13.8)	6 (10.0)	1 (4.3)	0	1 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (18.8)	3 (10.7)	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)	2 (8.7)	3 (14.3)	5 (11.4)

表 2.7.4-96 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の腎機能別有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	eGFR：< 60 mL/min/1.73 m²			eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²			eGFR：> 90 mL/min/1.73 m²		
	200 mg QD N = 12 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	計 N = 28 n (%)	200 mg QD N = 31 n (%)	200 mg BID N = 29 n (%)	計 N = 60 n (%)	200 mg QD N = 23 n (%)	200 mg BID N = 21 n (%)	計 N = 44 n (%)
代謝および栄養障害	8 (66.7)	7 (43.8)	15 (53.6)	13 (41.9)	12 (41.4)	25 (41.7)	12 (52.2)	8 (38.1)	20 (45.5)
高血糖	2 (16.7)	4 (25.0)	6 (21.4)	4 (12.9)	6 (20.7)	10 (16.7)	4 (17.4)	2 (9.5)	6 (13.6)
食欲減退	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (10.7)	8 (25.8)	3 (10.3)	11 (18.3)	2 (8.7)	1 (4.8)	3 (6.8)
神経系障害	4 (33.3)	9 (56.3)	13 (46.4)	10 (32.3)	12 (41.4)	22 (36.7)	10 (43.5)	10 (47.6)	20 (45.5)
頭痛	1 (8.3)	5 (31.3)	6 (21.4)	4 (12.9)	6 (20.7)	10 (16.7)	8 (34.8)	7 (33.3)	15 (34.1)
浮動性めまい	1 (8.3)	0	1 (3.6)	2 (6.5)	2 (6.9)	4 (6.7)	2 (8.7)	6 (28.6)	8 (18.2)
皮膚および皮下組織障害	5 (41.7)	4 (25.0)	9 (32.1)	13 (41.9)	13 (44.8)	26 (43.3)	10 (43.5)	9 (42.9)	19 (43.2)
そう痒症	0	2 (12.5)	2 (7.1)	6 (19.4)	3 (10.3)	9 (15.0)	2 (8.7)	4 (19.0)	6 (13.6)
傷害、中毒および処置合併症	5 (41.7)	3 (18.8)	8 (28.6)	11 (35.5)	11 (37.9)	22 (36.7)	9 (39.1)	5 (23.8)	14 (31.8)
転倒	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)	5 (16.1)	3 (10.3)	8 (13.3)	1 (4.3)	3 (14.3)	4 (9.1)
挫傷	2 (16.7)	0	2 (7.1)	4 (12.9)	2 (6.9)	6 (10.0)	2 (8.7)	1 (4.8)	3 (6.8)
血管障害	8 (66.7)	7 (43.8)	15 (53.6)	9 (29.0)	12 (41.4)	21 (35.0)	3 (13.0)	5 (23.8)	8 (18.2)
高血圧	6 (50.0)	3 (18.8)	9 (32.1)	4 (12.9)	6 (20.7)	10 (16.7)	2 (8.7)	2 (9.5)	4 (9.1)
血液およびリンパ系障害	1 (8.3)	4 (25.0)	5 (17.9)	5 (16.1)	3 (10.3)	8 (13.3)	2 (8.7)	4 (19.0)	6 (13.6)
貧血	0	3 (18.8)	3 (10.7)	3 (9.7)	2 (6.9)	5 (8.3)	2 (8.7)	3 (14.3)	5 (11.4)

Source：de601ctd274-213-t621-10ren_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-97 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の腎機能別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	eGFR：< 60 mL/min/1.73 m²				eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²				eGFR：> 90 mL/min/1.73 m²			
	200 mg QD N = 1 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 5 n (%)	計 N = 9 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 28 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 17 n (%)
全ての有害事象	1 (1/1)	3 (3/3)	4 (4/5)	8 (88.9)	8 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)	8 (100.0)	3 (3/3)	6 (100.0)	17 (100.0)
感染症および寄生虫症	1 (1/1)	3 (3/3)	2 (2/5)	6 (66.7)	5 (62.5)	7 (70.0)	7 (70.0)	19 (67.9)	7 (87.5)	2 (2/3)	6 (100.0)	15 (88.2)
上気道感染	0	3 (3/3)	1 (1/5)	4 (44.4)	5 (62.5)	4 (40.0)	2 (20.0)	11 (39.3)	4 (50.0)	2 (2/3)	4 (66.7)	10 (58.8)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (10.7)	2 (25.0)	0	0	2 (11.8)
肺炎	1 (1/1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (10.0)	0	2 (7.1)	0	1 (1/3)	1 (16.7)	2 (11.8)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (7.1)	0	1 (1/3)	1 (16.7)	2 (11.8)
副鼻腔炎	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.7)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (1/1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (1/3)	0	2 (11.8)
尿路感染	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (1/3)	0	1 (5.9)
胃腸障害	1 (1/1)	2 (2/3)	4 (4/5)	7 (77.8)	5 (62.5)	6 (60.0)	8 (80.0)	19 (67.9)	3 (37.5)	2 (2/3)	5 (83.3)	10 (58.8)
悪心	1 (1/1)	2 (2/3)	1 (1/5)	4 (44.4)	3 (37.5)	2 (20.0)	6 (60.0)	11 (39.3)	2 (25.0)	0	2 (33.3)	4 (23.5)
下痢	1 (1/1)	2 (2/3)	2 (2/5)	5 (55.6)	3 (37.5)	2 (20.0)	4 (40.0)	9 (32.1)	2 (25.0)	1 (1/3)	1 (16.7)	4 (23.5)
嘔吐	0	1 (1/3)	1 (1/5)	2 (22.2)	1 (12.5)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (17.9)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
腹痛	0	2 (2/3)	1 (1/5)	3 (33.3)	0	0	1 (10.0)	1 (3.6)	2 (25.0)	0	2 (33.3)	4 (23.5)
便秘	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (10.0)	0	2 (7.1)	0	0	2 (33.3)	2 (11.8)
嚥下障害	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (10.7)	0	1 (1/3)	0	1 (5.9)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (14.3)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)
消化不良	0	0	0	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (10.7)	0	0	0	0
臨床検査	1 (1/1)	1 (1/3)	2 (2/5)	4 (44.4)	6 (75.0)	6 (60.0)	5 (50.0)	17 (60.7)	6 (75.0)	2 (2/3)	5 (83.3)	13 (76.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (37.5)	3 (30.0)	1 (10.0)	7 (25.0)	3 (37.5)	0	1 (16.7)	4 (23.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	3 (37.5)	2 (20.0)	0	5 (17.9)	2 (25.0)	0	0	2 (11.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (37.5)	4 (40.0)	0	7 (25.0)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 (25.0)	1 (10.0)	0	3 (10.7)	2 (25.0)	0	0	2 (11.8)
体重増加	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)	2 (7.1)	2 (25.0)	1 (1/3)	0	3 (17.6)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.6)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1/1)	3 (3/3)	2 (2/5)	6 (66.7)	3 (37.5)	5 (50.0)	8 (80.0)	16 (57.1)	4 (50.0)	0	5 (83.3)	9 (52.9)
呼吸困難	0	3 (3/3)	0	3 (33.3)	1 (12.5)	3 (30.0)	4 (40.0)	8 (28.6)	1 (12.5)	0	3 (50.0)	4 (23.5)
咳嗽	0	2 (2/3)	0	2 (22.2)	1 (12.5)	2 (20.0)	4 (40.0)	7 (25.0)	0	0	3 (50.0)	3 (17.6)
低酸素症	0	2 (2/3)	0	2 (22.2)	1 (12.5)	0	4 (40.0)	5 (17.9)	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
鼻閉	1 (1/1)	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)	1 (3.6)	2 (25.0)	0	0	2 (11.8)
湿性咳嗽	1 (1/1)	2 (2/3)	0	3 (33.3)	0	0	1 (10.0)	1 (3.6)	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (7.1)	0	0	0	0
副鼻腔痛	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.6)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)

表 2.7.4-97 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の腎機能別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	eGFR：< 60 mL/min/1.73 m²				eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²				eGFR：> 90 mL/min/1.73 m²			
	200 mg QD N = 1 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 5 n (%)	計 N = 9 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 28 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 17 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1/1)	2 (2/3)	3 (3/5)	6 (66.7)	3 (37.5)	4 (40.0)	8 (80.0)	15 (53.6)	4 (50.0)	1 (1/3)	4 (66.7)	9 (52.9)
疲労	1 (1/1)	2 (2/3)	2 (2/5)	5 (55.6)	3 (37.5)	1 (10.0)	4 (40.0)	8 (28.6)	2 (25.0)	0	4 (66.7)	6 (35.3)
末梢性浮腫	0	1 (1/3)	2 (2/5)	3 (33.3)	1 (12.5)	3 (30.0)	3 (30.0)	7 (25.0)	2 (25.0)	0	1 (16.7)	3 (17.6)
発熱	0	2 (2/3)	1 (1/5)	3 (33.3)	1 (12.5)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.7)	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
非心臓性胸痛	0	2 (2/3)	0	2 (22.2)	0	1 (10.0)	0	1 (3.6)	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2/3)	3 (3/5)	5 (55.6)	5 (62.5)	4 (40.0)	7 (70.0)	16 (57.1)	2 (25.0)	0	4 (66.7)	6 (35.3)
四肢痛	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (14.3)	2 (25.0)	0	2 (33.3)	4 (23.5)
筋痙縮	0	0	2 (2/5)	2 (22.2)	1 (12.5)	0	2 (20.0)	3 (10.7)	0	0	2 (33.3)	2 (11.8)
筋力低下	0	0	0	0	3 (37.5)	1 (10.0)	0	4 (14.3)	1 (12.5)	0	2 (33.3)	3 (17.6)
関節痛	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	0	0	4 (40.0)	4 (14.3)	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
筋肉痛	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	2 (25.0)	0	3 (30.0)	5 (17.9)	0	0	0	0
背部痛	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	1 (3.6)	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
代謝および栄養障害	1 (1/1)	3 (3/3)	3 (3/5)	7 (77.8)	5 (62.5)	3 (30.0)	6 (60.0)	14 (50.0)	2 (25.0)	1 (1/3)	2 (33.3)	5 (29.4)
食欲減退	0	1 (1/3)	1 (1/5)	2 (22.2)	2 (25.0)	0	1 (10.0)	3 (10.7)	0	1 (1/3)	2 (33.3)	3 (17.6)
高カリウム血症	0	1 (1/3)	1 (1/5)	2 (22.2)	2 (25.0)	1 (10.0)	0	3 (10.7)	1 (12.5)	0	2 (33.3)	3 (17.6)
脱水	1 (1/1)	3 (3/3)	0	4 (44.4)	1 (12.5)	0	2 (20.0)	3 (10.7)	0	0	0	0
高血糖	1 (1/1)	0	1 (1/5)	2 (22.2)	0	0	1 (10.0)	1 (3.6)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)	2 (7.1)	0	1 (1/3)	2 (33.3)	3 (17.6)
低カリウム血症	1 (1/1)	2 (2/3)	0	3 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
肥満	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.6)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2/3)	1 (1/5)	3 (33.3)	4 (50.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	14 (50.0)	2 (25.0)	1 (1/3)	4 (66.7)	7 (41.2)
水疱	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.6)	0	1 (1/3)	1 (16.7)	2 (11.8)
そう痒症	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (10.0)	0	2 (7.1)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.6)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)
神経系障害	1 (1/1)	2 (2/3)	2 (2/5)	5 (55.6)	4 (50.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	13 (46.4)	2 (25.0)	0	3 (50.0)	5 (29.4)
頭痛	0	1 (1/3)	1 (1/5)	2 (22.2)	3 (37.5)	2 (20.0)	4 (40.0)	9 (32.1)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
振戦	1 (1/1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.7)	0	0	2 (33.3)	2 (11.8)
失神寸前の状態	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	0	2 (20.0)	0	2 (7.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1/1)	2 (2/3)	2 (2/5)	5 (55.6)	3 (37.5)	1 (10.0)	3 (30.0)	7 (25.0)	3 (37.5)	1 (1/3)	1 (16.7)	5 (29.4)
挫傷	0	1 (1/3)	1 (1/5)	2 (22.2)	2 (25.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (17.9)	0	0	0	0
転倒	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	1 (10.0)	2 (7.1)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)

表 2.7.4-97 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の腎機能別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	eGFR：< 60 mL/min/1.73 m²				eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²				eGFR：> 90 mL/min/1.73 m²			
	200 mg QD N = 1 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 5 n (%)	計 N = 9 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 28 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 17 n (%)
血管障害	1 (1/1)	2 (2/3)	1 (1/5)	4 (44.4)	3 (37.5)	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (21.4)	3 (37.5)	2 (2/3)	2 (33.3)	7 (41.2)
高血圧	0	2 (2/3)	1 (1/5)	3 (33.3)	2 (25.0)	0	1 (10.0)	3 (10.7)	3 (37.5)	0	2 (33.3)	5 (29.4)
眼障害	0	3 (3/3)	2 (2/5)	5 (55.6)	1 (12.5)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (17.9)	2 (25.0)	1 (1/3)	3 (50.0)	6 (35.3)
眼乾燥	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (20.0)	0	3 (10.7)	1 (12.5)	1 (1/3)	2 (33.3)	4 (23.5)
霧視	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (7.1)	0	0	3 (50.0)	3 (17.6)
眼痛	0	0	0	0	0	2 (20.0)	0	2 (7.1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	3 (3/3)	1 (1/5)	4 (44.4)	1 (12.5)	3 (30.0)	2 (20.0)	6 (21.4)	3 (37.5)	1 (1/3)	2 (33.3)	6 (35.3)
急性腎障害	0	2 (2/3)	0	2 (22.2)	1 (12.5)	0	1 (10.0)	2 (7.1)	0	1 (1/3)	1 (16.7)	2 (11.8)
蛋白尿	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (10.0)	0	2 (7.1)	2 (25.0)	0	0	2 (11.8)
血液およびリンパ系障害	1 (1/1)	2 (2/3)	1 (1/5)	4 (44.4)	4 (50.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	9 (32.1)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
貧血	1 (1/1)	2 (2/3)	0	3 (33.3)	3 (37.5)	2 (20.0)	0	5 (17.9)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)
精神障害	0	1 (1/3)	3 (3/5)	4 (44.4)	1 (12.5)	2 (20.0)	1 (10.0)	4 (14.3)	0	1 (1/3)	3 (50.0)	4 (23.5)
うつ病	0	1 (1/3)	1 (1/5)	2 (22.2)	0	2 (20.0)	0	2 (7.1)	0	1 (1/3)	2 (33.3)	3 (17.6)
不安	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (10.0)	0	2 (7.1)	0	1 (1/3)	2 (33.3)	3 (17.6)
不眠症	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)	1 (3.6)	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
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	2 (2/5)	2 (22.2)	2 (25.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	6 (21.4)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	2 (20.0)	0	2 (7.1)	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	7 (25.0)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (30.0)	4 (14.3)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)
免疫系障害	1 (1/1)	2 (2/3)	0	3 (33.3)	1 (12.5)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.7)	0	0	2 (33.3)	2 (11.8)
造影剤アレルギー	0	1 (1/3)	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	1 (3.6)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1/5)	1 (11.1)	2 (25.0)	0	0	2 (7.1)	2 (25.0)	1 (1/3)	0	3 (17.6)
勃起不全	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.6)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.6)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.6)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)

Source：de601ctd274-208-t621-10ren_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-98 併用薬種類別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD							
	ステロイドのみ N = 4		ステロイド + CNI N = 14		ステロイド + その他 N = 1		ステロイド + CNI + その他 N = 2	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	7	3 (75.0)	37	12 (85.7)	2	1 (100.0)	27	2 (100.0)
Related TEAE	1	1 (25.0)	13	7 (50.0)	0	0	0	0
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	4	2 (50.0)	15	3 (21.4)	2	1 (100.0)	13	0
Grade 2: Moderate	2	0	18	6 (42.9)	0	0	5	0
Grade 3: Severe	1	1 (25.0)	3	2 (14.3)	0	0	4	1 (50.0)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	1	1 (7.1)	0	0	4	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	1	1 (50.0)
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	1	1 (25.0)	4	2 (14.3)	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	0	0	8	4 (28.6)	0	0	0	0
Grade 3: Severe	0	0	1	1 (7.1)	0	0	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	1	1 (25.0)	4	3 (21.4)	0	0	9	2 (100.0)
Related TEAE	0	0	1	1 (7.1)	0	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	1	1 (25.0)	4	3 (21.4)	0	0	9	2 (100.0)
Related TEAE	0	0	1	1 (7.1)	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	0	0	0	0	0	0	2	1 (50.0)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	0	0	0	0	1	1 (50.0)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：T3423-14-01 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-99 2 名以上に発現した併用薬種類別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD							
	ステロイドのみ N = 4		ステロイド + CNI N = 14		ステロイド + その他 N = 1		ステロイド + CNI + その他 N = 2	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	7	3 (75.0)	37	12 (85.7)	2	1 (100.0)	27	2 (100.0)
感染症および寄生虫症	2	2 (50.0)	5	5 (35.7)	0	0	8	2 (100.0)
帯状疱疹	0	0	3	3 (21.4)	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2	2 (50.0)	0	0	0	0	2	1 (50.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (50.0)	5	5 (35.7)	0	0	1	1 (50.0)
背部痛	0	0	2	2 (14.3)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	2	2 (14.3)	0	0	0	0
筋肉痛	2	2 (50.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	6	3 (21.4)	0	0	3	2 (100.0)
下痢	0	0	2	2 (14.3)	0	0	2	2 (100.0)
眼障害	0	0	6	4 (28.6)	0	0	0	0
白内障	0	0	3	3 (21.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2	2 (14.3)	0	0	4	2 (100.0)
低カリウム血症	0	0	1	1 (7.1)	0	0	1	1 (50.0)
皮膚および皮下組織障害	2	2 (50.0)	1	1 (7.1)	1	1 (100.0)	0	0
蕁麻疹	1	1 (25.0)	1	1 (7.1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2	2 (14.3)	0	0	1	1 (50.0)
浮腫	0	0	1	1 (7.1)	0	0	1	1 (50.0)

Source：T3423-14-02 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-100 併用薬種類別有害事象の概要（213 試験）

	ステロイドのみ			ステロイド + CNI			ステロイド + その他			ステロイド + CNI + その他		
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 14 n (%)	計 N = 25 n (%)	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 8 n (%)	計 N = 19 n (%)	200 mg QD N = 31 n (%)	200 mg BID N = 27 n (%)	計 N = 58 n (%)	200 mg QD N = 13 n (%)	200 mg BID N = 17 n (%)	計 N = 30 n (%)
Subjects with at least one TEAE												
TEAE	11 (100.0)	14 (100.0)	25 (100.0)	11 (100.0)	8 (100.0)	19 (100.0)	30 (96.8)	27 (100.0)	57 (98.3)	13 (100.0)	17 (100.0)	30 (100.0)
Related TEAE	6 (54.5)	9 (64.3)	15 (60.0)	9 (81.8)	5 (62.5)	14 (73.7)	25 (80.6)	14 (51.9)	39 (67.2)	9 (69.2)	12 (70.6)	21 (70.0)
Subjects with TEAEs by maximum severity												
Grade 1: Mild	0	0	0	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)	1 (3.2)	1 (3.7)	2 (3.4)	1 (7.7)	1 (5.9)	2 (6.7)
Grade 2: Moderate	8 (72.7)	7 (50.0)	15 (60.0)	4 (36.4)	2 (25.0)	6 (31.6)	12 (38.7)	15 (55.6)	27 (46.6)	1 (7.7)	5 (29.4)	6 (20.0)
Grade 3: Severe	3 (27.3)	3 (21.4)	6 (24.0)	2 (18.2)	4 (50.0)	6 (31.6)	17 (54.8)	10 (37.0)	27 (46.6)	8 (61.5)	9 (52.9)	17 (56.7)
Grade 4: Lifethreatening	0	2 (14.3)	2 (8.0)	2 (18.2)	1 (12.5)	3 (15.8)	0	0	0	1 (7.7)	1 (5.9)	2 (6.7)
Grade 5: Fatal	0	2 (14.3)	2 (8.0)	2 (18.2)	0	2 (10.5)	0	1 (3.7)	1 (1.7)	2 (15.4)	1 (5.9)	3 (10.0)
Subjects with related TEAEs by maximum severity												
Grade 1: Mild	4 (36.4)	3 (21.4)	7 (28.0)	4 (36.4)	1 (12.5)	5 (26.3)	4 (12.9)	5 (18.5)	9 (15.5)	1 (7.7)	7 (41.2)	8 (26.7)
Grade 2: Moderate	2 (18.2)	3 (21.4)	5 (20.0)	3 (27.3)	2 (25.0)	5 (26.3)	15 (48.4)	7 (25.9)	22 (37.9)	3 (23.1)	2 (11.8)	5 (16.7)
Grade 3: Severe	0	2 (14.3)	2 (8.0)	0	2 (25.0)	2 (10.5)	6 (19.4)	2 (7.4)	8 (13.8)	5 (38.5)	3 (17.6)	8 (26.7)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	1 (7.1)	1 (4.0)	1 (9.1)	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE												
TEAE	3 (27.3)	5 (35.7)	8 (32.0)	4 (36.4)	2 (25.0)	6 (31.6)	13 (41.9)	9 (33.3)	22 (37.9)	7 (53.8)	7 (41.2)	14 (46.7)
Related TEAE	0	1 (7.1)	1 (4.0)	1 (9.1)	0	1 (5.3)	4 (12.9)	0	4 (6.9)	0	1 (5.9)	1 (3.3)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE												
TEAE	3 (27.3)	7 (50.0)	10 (40.0)	6 (54.5)	5 (62.5)	11 (57.9)	17 (54.8)	11 (40.7)	28 (48.3)	11 (84.6)	11 (64.7)	22 (73.3)
Related TEAE	0	3 (21.4)	3 (12.0)	2 (18.2)	2 (25.0)	4 (21.1)	6 (19.4)	2 (7.4)	8 (13.8)	5 (38.5)	3 (17.6)	8 (26.7)
Subjects with TEAE leading to dose reduction												
TEAE	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)	1 (9.1)	2 (25.0)	3 (15.8)	1 (3.2)	0	1 (1.7)	0	1 (5.9)	1 (3.3)
Related TEAE	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)	1 (9.1)	2 (25.0)	3 (15.8)	1 (3.2)	0	1 (1.7)	0	1 (5.9)	1 (3.3)
Subjects with TEAE leading to interruption												
TEAE	2 (18.2)	1 (7.1)	3 (12.0)	5 (45.5)	2 (25.0)	7 (36.8)	11 (35.5)	5 (18.5)	16 (27.6)	5 (38.5)	8 (47.1)	13 (43.3)
Related TEAE	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (10.5)	7 (22.6)	0	7 (12.1)	1 (7.7)	1 (5.9)	2 (6.7)
Subjects with TEAE leading to discontinuation												
TEAE	1 (9.1)	2 (14.3)	3 (12.0)	3 (27.3)	2 (25.0)	5 (26.3)	7 (22.6)	5 (18.5)	12 (20.7)	5 (38.5)	3 (17.6)	8 (26.7)
Related TEAE	0	1 (7.1)	1 (4.0)	2 (18.2)	1 (12.5)	3 (15.8)	5 (16.1)	3 (11.1)	8 (13.8)	2 (15.4)	2 (11.8)	4 (13.3)

表 2.7.4-100 併用薬種類別有害事象の概要（213 試験）（続き）

	ステロイドのみ			ステロイド + CNI			ステロイド + その他			ステロイド + CNI + その他		
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 14 n (%)	計 N = 25 n (%)	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 8 n (%)	計 N = 19 n (%)	200 mg QD N = 31 n (%)	200 mg BID N = 27 n (%)	計 N = 58 n (%)	200 mg QD N = 13 n (%)	200 mg BID N = 17 n (%)	計 N = 30 n (%)
Subjects with TEAE leading to death												
TEAE	0	2 (14.3)	2 (8.0)	2 (18.2)	0	2 (10.5)	0	1 (3.7)	1 (1.7)	2 (15.4)	1 (5.9)	3 (10.0)
Related TEAE	0	1 (7.1)	1 (4.0)	1 (9.1)	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-213-t611-11cgv_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-101 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の併用薬種類別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	ステロイドのみ			ステロイド + CNI			ステロイド + その他			ステロイド + CNI + その他		
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 14 n (%)	計 N = 25 n (%)	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 8 n (%)	計 N = 19 n (%)	200 mg QD N = 31 n (%)	200 mg BID N = 27 n (%)	計 N = 58 n (%)	200 mg QD N = 13 n (%)	200 mg BID N = 17 n (%)	計 N = 30 n (%)
全ての有害事象	11 (100.0)	14 (100.0)	25 (100.0)	11 (100.0)	8 (100.0)	19 (100.0)	30 (96.8)	27 (100.0)	57 (98.3)	13 (100.0)	17 (100.0)	30 (100.0)
胃腸障害	7 (63.6)	11 (78.6)	18 (72.0)	8 (72.7)	5 (62.5)	13 (68.4)	25 (80.6)	18 (66.7)	43 (74.1)	10 (76.9)	13 (76.5)	23 (76.7)
下痢	2 (18.2)	5 (35.7)	7 (28.0)	5 (45.5)	0	5 (26.3)	13 (41.9)	8 (29.6)	21 (36.2)	3 (23.1)	8 (47.1)	11 (36.7)
悪心	2 (18.2)	3 (21.4)	5 (20.0)	3 (27.3)	2 (25.0)	5 (26.3)	14 (45.2)	9 (33.3)	23 (39.7)	4 (30.8)	4 (23.5)	8 (26.7)
嘔吐	2 (18.2)	2 (14.3)	4 (16.0)	3 (27.3)	1 (12.5)	4 (21.1)	9 (29.0)	5 (18.5)	14 (24.1)	4 (30.8)	2 (11.8)	6 (20.0)
腹痛	2 (18.2)	2 (14.3)	4 (16.0)	2 (18.2)	1 (12.5)	3 (15.8)	4 (12.9)	2 (7.4)	6 (10.3)	3 (23.1)	2 (11.8)	5 (16.7)
嚥下障害	4 (36.4)	0	4 (16.0)	2 (18.2)	0	2 (10.5)	5 (16.1)	1 (3.7)	6 (10.3)	2 (15.4)	0	2 (6.7)
口内乾燥	2 (18.2)	1 (7.1)	3 (12.0)	1 (9.1)	2 (25.0)	3 (15.8)	3 (9.7)	2 (7.4)	5 (8.6)	2 (15.4)	0	2 (6.7)
便秘	0	2 (14.3)	2 (8.0)	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)	6 (19.4)	1 (3.7)	7 (12.1)	0	1 (5.9)	1 (3.3)
腹部膨満	1 (9.1)	0	1 (4.0)	0	0	0	3 (9.7)	0	3 (5.2)	3 (23.1)	0	3 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (45.5)	10 (71.4)	15 (60.0)	6 (54.5)	2 (25.0)	8 (42.1)	21 (67.7)	19 (70.4)	40 (69.0)	10 (76.9)	10 (58.8)	20 (66.7)
咳嗽	4 (36.4)	6 (42.9)	10 (40.0)	4 (36.4)	1 (12.5)	5 (26.3)	9 (29.0)	7 (25.9)	16 (27.6)	3 (23.1)	3 (17.6)	6 (20.0)
呼吸困難	1 (9.1)	3 (21.4)	4 (16.0)	4 (36.4)	0	4 (21.1)	12 (38.7)	7 (25.9)	19 (32.8)	4 (30.8)	2 (11.8)	6 (20.0)
鼻閉	1 (9.1)	2 (14.3)	3 (12.0)	1 (9.1)	0	1 (5.3)	3 (9.7)	3 (11.1)	6 (10.3)	2 (15.4)	3 (17.6)	5 (16.7)
湿性咳嗽	1 (9.1)	2 (14.3)	3 (12.0)	2 (18.2)	0	2 (10.5)	3 (9.7)	3 (11.1)	6 (10.3)	2 (15.4)	2 (11.8)	4 (13.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (63.6)	9 (64.3)	16 (64.0)	6 (54.5)	5 (62.5)	11 (57.9)	22 (71.0)	15 (55.6)	37 (63.8)	10 (76.9)	7 (41.2)	17 (56.7)
疲労	5 (45.5)	3 (21.4)	8 (32.0)	4 (36.4)	3 (37.5)	7 (36.8)	12 (38.7)	9 (33.3)	21 (36.2)	9 (69.2)	5 (29.4)	14 (46.7)
末梢性浮腫	1 (9.1)	4 (28.6)	5 (20.0)	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)	13 (41.9)	6 (22.2)	19 (32.8)	2 (15.4)	2 (11.8)	4 (13.3)
発熱	2 (18.2)	3 (21.4)	5 (20.0)	2 (18.2)	0	2 (10.5)	5 (16.1)	3 (11.1)	8 (13.8)	5 (38.5)	0	5 (16.7)
感染症および寄生虫症	7 (63.6)	4 (28.6)	11 (44.0)	7 (63.6)	4 (50.0)	11 (57.9)	21 (67.7)	18 (66.7)	39 (67.2)	6 (46.2)	13 (76.5)	19 (63.3)
上気道感染	4 (36.4)	1 (7.1)	5 (20.0)	3 (27.3)	3 (37.5)	6 (31.6)	7 (22.6)	10 (37.0)	17 (29.3)	3 (23.1)	4 (23.5)	7 (23.3)
肺炎	1 (9.1)	0	1 (4.0)	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)	3 (9.7)	3 (11.1)	6 (10.3)	2 (15.4)	3 (17.6)	5 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	9 (81.8)	9 (64.3)	18 (72.0)	6 (54.5)	6 (75.0)	12 (63.2)	17 (54.8)	14 (51.9)	31 (53.4)	5 (38.5)	9 (52.9)	14 (46.7)
筋痙縮	3 (27.3)	3 (21.4)	6 (24.0)	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)	6 (19.4)	7 (25.9)	13 (22.4)	3 (23.1)	2 (11.8)	5 (16.7)
関節痛	3 (27.3)	0	3 (12.0)	3 (27.3)	3 (37.5)	6 (31.6)	4 (12.9)	5 (18.5)	9 (15.5)	2 (15.4)	0	2 (6.7)
四肢痛	2 (18.2)	2 (14.3)	4 (16.0)	1 (9.1)	2 (25.0)	3 (15.8)	5 (16.1)	4 (14.8)	9 (15.5)	0	2 (11.8)	2 (6.7)
背部痛	0	1 (7.1)	1 (4.0)	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)	5 (16.1)	2 (7.4)	7 (12.1)	1 (7.7)	3 (17.6)	4 (13.3)
臨床検査	4 (36.4)	8 (57.1)	12 (48.0)	3 (27.3)	2 (25.0)	5 (26.3)	12 (38.7)	14 (51.9)	26 (44.8)	10 (76.9)	8 (47.1)	18 (60.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (7.1)	1 (4.0)	0	1 (12.5)	1 (5.3)	4 (12.9)	6 (22.2)	10 (17.2)	2 (15.4)	2 (11.8)	4 (13.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	2 (14.3)	3 (12.0)	0	0	0	3 (9.7)	6 (22.2)	9 (15.5)	1 (7.7)	0	1 (3.3)
血中クレアチニン増加	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)	1 (3.2)	1 (3.7)	2 (3.4)	2 (15.4)	4 (23.5)	6 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (14.3)	2 (8.0)	0	0	0	2 (6.5)	5 (18.5)	7 (12.1)	2 (15.4)	0	2 (6.7)

表 2.7.4-101 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の併用薬種類別有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ステロイドのみ			ステロイド + CNI			ステロイド + その他			ステロイド + CNI + その他		
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 14 n (%)	計 N = 25 n (%)	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 8 n (%)	計 N = 19 n (%)	200 mg QD N = 31 n (%)	200 mg BID N = 27 n (%)	計 N = 58 n (%)	200 mg QD N = 13 n (%)	200 mg BID N = 17 n (%)	計 N = 30 n (%)
代謝および栄養障害	3 (27.3)	3 (21.4)	6 (24.0)	4 (36.4)	1 (12.5)	5 (26.3)	16 (51.6)	13 (48.1)	29 (50.0)	10 (76.9)	10 (58.8)	20 (66.7)
高血糖	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)	6 (19.4)	6 (22.2)	12 (20.7)	2 (15.4)	4 (23.5)	6 (20.0)
食欲減退	1 (9.1)	0	1 (4.0)	0	0	0	5 (16.1)	2 (7.4)	7 (12.1)	6 (46.2)	3 (17.6)	9 (30.0)
神経系障害	3 (27.3)	9 (64.3)	12 (48.0)	1 (9.1)	6 (75.0)	7 (36.8)	14 (45.2)	11 (40.7)	25 (43.1)	6 (46.2)	5 (29.4)	11 (36.7)
頭痛	1 (9.1)	6 (42.9)	7 (28.0)	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)	7 (22.6)	7 (25.9)	14 (24.1)	4 (30.8)	4 (23.5)	8 (26.7)
浮動性めまい	0	4 (28.6)	4 (16.0)	0	2 (25.0)	2 (10.5)	4 (12.9)	2 (7.4)	6 (10.3)	1 (7.7)	0	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (54.5)	5 (35.7)	11 (44.0)	6 (54.5)	3 (37.5)	9 (47.4)	13 (41.9)	12 (44.4)	25 (43.1)	3 (23.1)	6 (35.3)	9 (30.0)
そう痒症	2 (18.2)	2 (14.3)	4 (16.0)	0	0	0	5 (16.1)	4 (14.8)	9 (15.5)	1 (7.7)	3 (17.6)	4 (13.3)
傷害、中毒および処置合併症	5 (45.5)	4 (28.6)	9 (36.0)	3 (27.3)	2 (25.0)	5 (26.3)	9 (29.0)	8 (29.6)	17 (29.3)	8 (61.5)	5 (29.4)	13 (43.3)
転倒	2 (18.2)	1 (7.1)	3 (12.0)	0	0	0	3 (9.7)	4 (14.8)	7 (12.1)	2 (15.4)	3 (17.6)	5 (16.7)
挫傷	0	0	0	2 (18.2)	2 (25.0)	4 (21.1)	3 (9.7)	1 (3.7)	4 (6.9)	3 (23.1)	0	3 (10.0)
血管障害	2 (18.2)	6 (42.9)	8 (32.0)	4 (36.4)	4 (50.0)	8 (42.1)	10 (32.3)	8 (29.6)	18 (31.0)	4 (30.8)	6 (35.3)	10 (33.3)
高血圧	1 (9.1)	2 (14.3)	3 (12.0)	2 (18.2)	2 (25.0)	4 (21.1)	5 (16.1)	3 (11.1)	8 (13.8)	4 (30.8)	4 (23.5)	8 (26.7)
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	3 (21.4)	4 (16.0)	1 (9.1)	0	1 (5.3)	5 (16.1)	4 (14.8)	9 (15.5)	1 (7.7)	4 (23.5)	5 (16.7)
貧血	1 (9.1)	3 (21.4)	4 (16.0)	0	0	0	3 (9.7)	2 (7.4)	5 (8.6)	1 (7.7)	3 (17.6)	4 (13.3)

Source：de601ctd274-213-t621-11cgv_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-102 併用薬種類別有害事象の概要（208 試験）

	ステロイドのみ				ステロイド + CNI				ステロイド + その他				ステロイド + CNI + その他			
	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 8 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 22 n (%)	200 mg QD N = 5 n (%)	200 mg BID N = 4 n (%)	400 mg QD N = 11 n (%)	計 N = 20 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 3 n (%)	計 N = 7 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 1 n (%)	計 N = 5 n (%)
Subjects with at least one TEAE																
TEAE	8 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	22 (100.0)	5 (5/5)	4 (4/4)	10 (90.9)	19 (95.0)	2 (2/2)	2 (2/2)	3 (3/3)	7 (100.0)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/1)	5 (5/5)
Related TEAE	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (33.3)	9 (40.9)	3 (3/5)	1 (1/4)	8 (72.7)	12 (60.0)	0	1 (1/2)	3 (3/3)	4 (57.1)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/1)	5 (5/5)
Subjects with TEAEs by maximum severity																
Grade 1: Mild	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	1 (1/5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	6 (75.0)	3 (37.5)	3 (50.0)	12 (54.5)	1 (1/5)	2 (2/4)	1 (9.1)	4 (20.0)	0	0	2 (2/3)	2 (28.6)	0	0	0	0
Grade 3: Severe	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (16.7)	5 (22.7)	2 (2/5)	2 (2/4)	3 (27.3)	7 (35.0)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/3)	5 (71.4)	2 (2/2)	2 (2/2)	0	4 (4/5)
Grade 4: Lifethreatening	0	2 (25.0)	0	2 (9.1)	1 (1/5)	0	3 (27.3)	4 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1/1)	1 (1/5)
Grade 5: Fatal	0	0	2 (33.3)	2 (9.1)	0	0	3 (27.3)	3 (15.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity																
Grade 1: Mild	0	3 (37.5)	1 (16.7)	4 (18.2)	0	0	3 (27.3)	3 (15.0)	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	3 (37.5)	0	1 (16.7)	4 (18.2)	2 (2/5)	0	3 (27.3)	5 (25.0)	0	1 (1/2)	2 (2/3)	3 (42.9)	2 (2/2)	1 (1/2)	0	3 (3/5)
Grade 3: Severe	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	0	1 (1/4)	2 (18.2)	3 (15.0)	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	1 (1/5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1/1)	1 (1/5)
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE																
TEAE	0	2 (25.0)	4 (66.7)	6 (27.3)	1 (1/5)	1 (1/4)	8 (72.7)	10 (50.0)	2 (2/2)	1 (1/2)	1 (1/3)	4 (57.1)	2 (2/2)	2 (2/2)	0	4 (4/5)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE																
TEAE	2 (25.0)	4 (50.0)	3 (50.0)	9 (40.9)	3 (3/5)	2 (2/4)	9 (81.8)	14 (70.0)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/3)	5 (71.4)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/1)	5 (5/5)
Related TEAE	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	1 (1/5)	1 (1/4)	2 (18.2)	4 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (1/2)	1 (1/1)	2 (2/5)
Subjects with TEAE leading to dose reduction																
TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to interruption																
TEAE	0	4 (50.0)	1 (16.7)	5 (22.7)	1 (1/5)	2 (2/4)	4 (36.4)	7 (35.0)	2 (2/2)	1 (1/2)	2 (2/3)	5 (71.4)	1 (1/2)	1 (1/2)	1 (1/1)	3 (3/5)
Related TEAE	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	1 (1/5)	1 (1/4)	1 (9.1)	3 (15.0)	0	1 (1/2)	2 (2/3)	3 (42.9)	0	0	1 (1/1)	1 (1/5)
Subjects with TEAE leading to discontinuation																
TEAE	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (33.3)	5 (22.7)	1 (1/5)	2 (2/4)	5 (45.5)	8 (40.0)	1 (1/2)	2 (2/2)	1 (1/3)	4 (57.1)	2 (2/2)	0	0	2 (2/5)
Related TEAE	1 (12.5)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)

表 2.7.4-102 併用薬種類別有害事象の概要（208 試験）（続き）

	ステロイドのみ				ステロイド + CNI				ステロイド + その他				ステロイド + CNI + その他			
	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 8 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 22 n (%)	200 mg QD N = 5 n (%)	200 mg BID N = 4 n (%)	400 mg QD N = 11 n (%)	計 N = 20 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 3 n (%)	計 N = 7 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 1 n (%)	計 N = 5 n (%)
Subjects with TEAE leading to death																
TEAE	0	0	2 (33.3)	2 (9.1)	0	0	3 (27.3)	3 (15.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-11cgv_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-103 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の併用薬種類別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	ステロイドのみ				ステロイド + CNI			
	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 8 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 22 n (%)	200 mg QD N = 5 n (%)	200 mg BID N = 4 n (%)	400 mg QD N = 11 n (%)	計 N = 20 n (%)
全ての有害事象	8 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	22 (100.0)	5 (5/5)	4 (4/4)	10 (90.9)	19 (95.0)
感染症および寄生虫症	6 (75.0)	6 (75.0)	6 (100.0)	18 (81.8)	4 (4/5)	3 (3/4)	8 (72.7)	15 (75.0)
上気道感染	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (50.0)	11 (50.0)	4 (4/5)	2 (2/4)	4 (36.4)	10 (50.0)
インフルエンザ	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	4 (18.2)	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)
肺炎	0	2 (25.0)	0	2 (9.1)	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)
結膜炎	0	0	0	0	0	1 (1/4)	2 (18.2)	3 (15.0)
副鼻腔炎	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (9.1)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
胃腸障害	4 (50.0)	6 (75.0)	4 (66.7)	14 (63.6)	2 (2/5)	2 (2/4)	9 (81.8)	13 (65.0)
悪心	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (50.0)	6 (27.3)	2 (2/5)	1 (1/4)	5 (45.5)	8 (40.0)
下痢	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (33.3)	6 (27.3)	2 (2/5)	2 (2/4)	3 (27.3)	7 (35.0)
嘔吐	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (33.3)	4 (18.2)	1 (1/5)	1 (1/4)	2 (18.2)	4 (20.0)
腹痛	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (9.1)	1 (1/5)	0	2 (18.2)	3 (15.0)
便秘	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	1 (1/5)	0	2 (18.2)	3 (15.0)
嚥下障害	0	2 (25.0)	1 (16.7)	3 (13.6)	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)
胃食道逆流性疾患	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (13.6)	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)
消化不良	0	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (9.1)	0	1 (1/4)	0	1 (5.0)
臨床検査	5 (62.5)	6 (75.0)	2 (33.3)	13 (59.1)	5 (5/5)	2 (2/4)	8 (72.7)	15 (75.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (50.0)	3 (37.5)	0	7 (31.8)	2 (2/5)	0	2 (18.2)	4 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (37.5)	2 (25.0)	0	5 (22.7)	2 (2/5)	0	1 (9.1)	3 (15.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	4 (50.0)	0	5 (22.7)	2 (2/5)	0	0	2 (10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (37.5)	1 (12.5)	0	4 (18.2)	1 (1/5)	0	0	1 (5.0)
体重増加	0	0	0	0	2 (2/5)	1 (1/4)	1 (9.1)	4 (20.0)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	2 (2/5)	0	1 (9.1)	3 (15.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0)	4 (50.0)	5 (83.3)	11 (50.0)	2 (2/5)	2 (2/4)	8 (72.7)	12 (60.0)
呼吸困難	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (33.3)	6 (27.3)	1 (1/5)	1 (1/4)	5 (45.5)	7 (35.0)
咳嗽	0	1 (12.5)	3 (50.0)	4 (18.2)	1 (1/5)	1 (1/4)	2 (18.2)	4 (20.0)
低酸素症	0	0	2 (33.3)	2 (9.1)	1 (1/5)	0	3 (27.3)	4 (20.0)
鼻閉	1 (12.5)	0	0	1 (4.5)	1 (1/5)	0	1 (9.1)	2 (10.0)
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	1 (1/4)	1 (9.1)	2 (10.0)
上気道咳症候群	0	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (9.1)	0	0	0	0
副鼻腔痛	0	0	0	0	2 (2/5)	0	0	2 (10.0)

表 2.7.4-103 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の併用薬種類別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ステロイドのみ				ステロイド + CNI			
	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 8 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 22 n (%)	200 mg QD N = 5 n (%)	200 mg BID N = 4 n (%)	400 mg QD N = 11 n (%)	計 N = 20 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (50.0)	8 (36.4)	3 (3/5)	2 (2/4)	8 (72.7)	13 (65.0)
疲労	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (9.1)	3 (3/5)	1 (1/4)	6 (54.5)	10 (50.0)
末梢性浮腫	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (16.7)	5 (22.7)	0	0	4 (36.4)	4 (20.0)
発熱	0	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (9.1)	1 (1/5)	0	2 (18.2)	3 (15.0)
非心臓性胸痛	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (37.5)	4 (50.0)	5 (83.3)	12 (54.5)	3 (3/5)	0	6 (54.5)	9 (45.0)
四肢痛	1 (12.5)	2 (25.0)	0	3 (13.6)	1 (1/5)	0	3 (27.3)	4 (20.0)
筋痙縮	0	0	2 (33.3)	2 (9.1)	0	0	3 (27.3)	3 (15.0)
筋力低下	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (9.1)	2 (2/5)	0	2 (18.2)	4 (20.0)
関節痛	0	0	2 (33.3)	2 (9.1)	0	0	3 (27.3)	3 (15.0)
筋肉痛	1 (12.5)	0	2 (33.3)	3 (13.6)	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)
背部痛	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	0	0	1 (9.1)	1 (5.0)
代謝および栄養障害	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (66.7)	8 (36.4)	3 (3/5)	2 (2/4)	6 (54.5)	11 (55.0)
食欲減退	0	0	1 (16.7)	1 (4.5)	1 (1/5)	1 (1/4)	3 (27.3)	5 (25.0)
高カリウム血症	1 (12.5)	0	0	1 (4.5)	1 (1/5)	1 (1/4)	3 (27.3)	5 (25.0)
脱水	0	0	1 (16.7)	1 (4.5)	1 (1/5)	1 (1/4)	1 (9.1)	3 (15.0)
高血糖	0	0	1 (16.7)	1 (4.5)	1 (1/5)	0	2 (18.2)	3 (15.0)
高尿酸血症	1 (12.5)	0	0	1 (4.5)	0	1 (1/4)	2 (18.2)	3 (15.0)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0
肥満	0	0	0	0	2 (2/5)	0	0	2 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (16.7)	7 (31.8)	1 (1/5)	2 (2/4)	5 (45.5)	8 (40.0)
水疱	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	0	1 (1/4)	1 (9.1)	2 (10.0)
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (1/4)	0	1 (5.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (1/5)	0	0	1 (5.0)
神経系障害	2 (25.0)	4 (50.0)	3 (50.0)	9 (40.9)	1 (1/5)	1 (1/4)	4 (36.4)	6 (30.0)
頭痛	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (50.0)	6 (27.3)	1 (1/5)	1 (1/4)	3 (27.3)	5 (25.0)
振戦	0	0	0	0	0	1 (1/4)	2 (18.2)	3 (15.0)
失神寸前の状態	0	2 (25.0)	0	2 (9.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (33.3)	8 (36.4)	1 (1/5)	1 (1/4)	2 (18.2)	4 (20.0)
挫傷	0	1 (12.5)	2 (33.3)	3 (13.6)	1 (1/5)	1 (1/4)	1 (9.1)	3 (15.0)
転倒	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (9.1)	1 (1/5)	1 (1/4)	0	2 (10.0)
血管障害	4 (50.0)	2 (25.0)	1 (16.7)	7 (31.8)	2 (2/5)	1 (1/4)	4 (36.4)	7 (35.0)
高血圧	3 (37.5)	0	1 (16.7)	4 (18.2)	2 (2/5)	0	3 (27.3)	5 (25.0)

表 2.7.4-103 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の併用薬種類別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ステロイドのみ				ステロイド + CNI			
	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 8 n (%)	400 mg QD N = 6 n (%)	計 N = 22 n (%)	200 mg QD N = 5 n (%)	200 mg BID N = 4 n (%)	400 mg QD N = 11 n (%)	計 N = 20 n (%)
眼障害	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	4 (18.2)	1 (1/5)	3 (3/4)	4 (36.4)	8 (40.0)
眼乾燥	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (9.1)	1 (1/5)	2 (2/4)	2 (18.2)	5 (25.0)
霧視	0	0	0	0	0	1 (1/4)	3 (27.3)	4 (20.0)
眼痛	0	1 (12.5)	0	1 (4.5)	0	1 (1/4)	0	1 (5.0)
腎および尿路障害	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (16.7)	4 (18.2)	2 (2/5)	2 (2/4)	3 (27.3)	7 (35.0)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (1/5)	2 (2/4)	2 (18.2)	5 (25.0)
蛋白尿	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (9.1)	1 (1/5)	0	0	1 (5.0)
血液およびリンパ系障害	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (33.3)	8 (36.4)	1 (1/5)	0	2 (18.2)	3 (15.0)
貧血	3 (37.5)	2 (25.0)	0	5 (22.7)	1 (1/5)	0	0	1 (5.0)
精神障害	0	2 (25.0)	2 (33.3)	4 (18.2)	0	1 (1/4)	4 (36.4)	5 (25.0)
うつ病	0	2 (25.0)	1 (16.7)	3 (13.6)	0	1 (1/4)	2 (18.2)	3 (15.0)
不安	0	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (9.1)	0	1 (1/4)	2 (18.2)	3 (15.0)
不眠症	0	0	1 (16.7)	1 (4.5)	0	0	2 (18.2)	2 (10.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (16.7)	4 (18.2)	1 (1/5)	0	4 (36.4)	5 (25.0)
皮膚有棘細胞癌	0	2 (25.0)	0	2 (9.1)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	3 (13.6)	1 (1/5)	1 (1/4)	3 (27.3)	5 (25.0)
甲状腺機能低下症	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (9.1)	0	1 (1/4)	2 (18.2)	3 (15.0)
免疫系障害	0	0	1 (16.7)	1 (4.5)	1 (1/5)	1 (1/4)	1 (9.1)	3 (15.0)
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (25.0)	0	0	2 (9.1)	2 (2/5)	1 (1/4)	0	3 (15.0)
勃起不全	0	0	0	0	2 (2/5)	0	0	2 (10.0)
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (2/5)	0	1 (9.1)	3 (15.0)
回転性めまい	0	0	0	0	2 (2/5)	0	0	2 (10.0)

表 2.7.4-103 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の併用薬種類別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ステロイド + その他				ステロイド +CNI+ その他			
	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 3 n (%)	計 N = 7 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 1 n (%)	計 N = 5 n (%)
全ての有害事象	2 (2/2)	2 (2/2)	3 (3/3)	7 (100.0)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/1)	5 (5/5)
感染症および寄生虫症	2 (2/2)	1 (1/2)	1 (1/3)	4 (57.1)	1 (1/2)	2 (2/2)	0	3 (3/5)
上気道感染	1 (1/2)	1 (1/2)	0	2 (28.6)	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)
結膜炎	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (1/2)	0	1 (14.3)	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
口腔カンジダ症	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)
尿路感染	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
胃腸障害	1 (1/2)	0	3 (3/3)	4 (57.1)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/1)	5 (5/5)
悪心	0	0	0	0	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/1)	5 (5/5)
下痢	0	0	2 (2/3)	2 (28.6)	1 (1/2)	2 (2/2)	0	3 (3/5)
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
腹痛	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
便秘	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (1/2)	0	2 (2/3)	3 (42.9)	2 (2/2)	1 (1/2)	0	3 (3/5)
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
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
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2/2)	0	2 (2/3)	4 (57.1)	2 (2/2)	2 (2/2)	0	4 (4/5)
呼吸困難	0	0	0	0	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
咳嗽	0	0	2 (2/3)	2 (28.6)	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
低酸素症	0	0	0	0	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
鼻閉	0	0	0	0	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (1/2)	1 (1/2)	0	2 (2/5)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
副鼻腔痛	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-103 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の併用薬種類別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ステロイド + その他				ステロイド +CNI+ その他			
	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 3 n (%)	計 N = 7 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 1 n (%)	計 N = 5 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1/2)	0	3 (3/3)	4 (57.1)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/1)	5 (5/5)
疲労	0	0	2 (2/3)	2 (28.6)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/1)	5 (5/5)
末梢性浮腫	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (28.6)	1 (1/2)	1 (1/2)	0	2 (2/5)
発熱	0	0	0	0	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1/2)	0	3 (3/3)	4 (57.1)	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
四肢痛	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	0	0	0
筋痙縮	1 (1/2)	0	1 (1/3)	2 (28.6)	0	0	0	0
筋力低下	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
筋肉痛	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
背部痛	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
代謝および栄養障害	1 (1/2)	1 (1/2)	0	2 (28.6)	2 (2/2)	2 (2/2)	1 (1/1)	5 (5/5)
食欲減退	0	0	0	0	1 (1/2)	1 (1/2)	0	2 (2/5)
高カリウム血症	0	1 (1/2)	0	1 (14.3)	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)
脱水	0	0	0	0	1 (1/2)	2 (2/2)	0	3 (3/5)
高血糖	0	0	0	0	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (1/1)	1 (1/5)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (1/2)	2 (2/2)	0	3 (3/5)
肥満	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1/2)	2 (2/2)	3 (3/3)	6 (85.7)	1 (1/2)	2 (2/2)	0	3 (3/5)
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)
神経系障害	2 (2/2)	0	2 (2/3)	4 (57.1)	2 (2/2)	2 (2/2)	0	4 (4/5)
頭痛	0	0	0	0	1 (1/2)	1 (1/2)	0	2 (2/5)
振戦	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	2 (2/2)	0	0	2 (2/5)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1/2)	0	2 (2/3)	3 (42.9)	1 (1/2)	1 (1/2)	0	2 (2/5)
挫傷	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (1/2)	2 (2/2)	0	3 (3/5)
高血圧	0	0	0	0	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)

表 2.7.4-103 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の併用薬種類別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ステロイド + その他				ステロイド +CNI+ その他			
	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 3 n (%)	計 N = 7 n (%)	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 2 n (%)	400 mg QD N = 1 n (%)	計 N = 5 n (%)
眼障害	0	0	2 (2/3)	2 (28.6)	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
眼乾燥	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
霧視	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1/2)	1 (1/2)	1 (1/3)	3 (42.9)	0	2 (2/2)	0	2 (2/5)
急性腎障害	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
蛋白尿	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (1/2)	2 (2/2)	0	3 (3/5)
貧血	0	0	0	0	1 (1/2)	2 (2/2)	0	3 (3/5)
精神障害	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	1 (1/2)	1 (1/2)	0	2 (2/5)
うつ病	0	0	0	0	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
不安	0	0	0	0	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (1/2)	0	0	1 (1/5)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	1 (1/2)	1 (1/3)	2 (28.6)	1 (1/2)	1 (1/2)	0	2 (2/5)
造影剤アレルギー	0	1 (1/2)	0	1 (14.3)	0	1 (1/2)	0	1 (1/5)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1/3)	1 (14.3)	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t621-11cgv_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-104 2 名以上に発現した PPI 併用別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD			
	PPI 併用 a) N = 11		PPI 非併用 N = 10	
	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	37	10 (90.9)	36	8 (80.0)
感染症および寄生虫症	8	5 (45.5)	7	4 (40.0)
帯状疱疹	2	2 (18.2)	1	1 (10.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1	1 (9.1)	3	2 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	4	4 (36.4)	4	4 (40.0)
背部痛	2	2 (18.2)	0	0
筋痙縮	1	1 (9.1)	1	1 (10.0)
筋肉痛	0	0	2	2 (20.0)
胃腸障害	4	2 (18.2)	5	3 (30.0)
下痢	1	1 (9.1)	3	3 (30.0)
眼障害	3	2 (18.2)	3	2 (20.0)
白内障	1	1 (9.1)	2	2 (20.0)
代謝および栄養障害	1	1 (9.1)	5	3 (30.0)
低カリウム血症	0	0	2	2 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	3	3 (27.3)	1	1 (10.0)
蕁麻疹	1	1 (9.1)	1	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (9.1)	2	2 (20.0)
浮腫	1	1 (9.1)	1	1 (10.0)

Source：T3423-08-02 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) PPI：エソメプラゾール、オメプラゾール、ボノプラザン、ラベプラゾール、ランソプラゾール

表 2.7.4-105 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の PPI 併用別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	PPI 併用 a)			PPI 非併用		
	200 mg QD N = 38 n (%)	200 mg BID N = 34 n (%)	計 N = 72 n (%)	200 mg QD N = 28 n (%)	200 mg BID N = 32 n (%)	計 N = 60 n (%)
全ての有害事象	37 (97.4)	34 (100.0)	71 (98.6)	28 (100.0)	32 (100.0)	60 (100.0)
胃腸障害	30 (78.9)	23 (67.6)	53 (73.6)	20 (71.4)	24 (75.0)	44 (73.3)
下痢	13 (34.2)	12 (35.3)	25 (34.7)	10 (35.7)	9 (28.1)	19 (31.7)
悪心	14 (36.8)	8 (23.5)	22 (30.6)	9 (32.1)	10 (31.3)	19 (31.7)
嘔吐	13 (34.2)	7 (20.6)	20 (27.8)	5 (17.9)	3 (9.4)	8 (13.3)
腹痛	8 (21.1)	2 (5.9)	10 (13.9)	3 (10.7)	5 (15.6)	8 (13.3)
嚥下障害	5 (13.2)	1 (2.9)	6 (8.3)	8 (28.6)	0	8 (13.3)
口内乾燥	5 (13.2)	2 (5.9)	7 (9.7)	3 (10.7)	3 (9.4)	6 (10.0)
便秘	3 (7.9)	0	3 (4.2)	4 (14.3)	5 (15.6)	9 (15.0)
腹部膨満	6 (15.8)	0	6 (8.3)	1 (3.6)	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (76.3)	24 (70.6)	53 (73.6)	13 (46.4)	17 (53.1)	30 (50.0)
咳嗽	15 (39.5)	10 (29.4)	25 (34.7)	5 (17.9)	7 (21.9)	12 (20.0)
呼吸困難	17 (44.7)	7 (20.6)	24 (33.3)	4 (14.3)	5 (15.6)	9 (15.0)
鼻閉	5 (13.2)	7 (20.6)	12 (16.7)	2 (7.1)	1 (3.1)	3 (5.0)
湿性咳嗽	7 (18.4)	4 (11.8)	11 (15.3)	1 (3.6)	3 (9.4)	4 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (71.1)	21 (61.8)	48 (66.7)	18 (64.3)	15 (46.9)	33 (55.0)
疲労	19 (50.0)	11 (32.4)	30 (41.7)	11 (39.3)	9 (28.1)	20 (33.3)
末梢性浮腫	11 (28.9)	8 (23.5)	19 (26.4)	6 (21.4)	5 (15.6)	11 (18.3)
発熱	6 (15.8)	4 (11.8)	10 (13.9)	8 (28.6)	2 (6.3)	10 (16.7)
感染症および寄生虫症	22 (57.9)	20 (58.8)	42 (58.3)	19 (67.9)	19 (59.4)	38 (63.3)
上気道感染	12 (31.6)	11 (32.4)	23 (31.9)	5 (17.9)	7 (21.9)	12 (20.0)
肺炎	4 (10.5)	4 (11.8)	8 (11.1)	3 (10.7)	3 (9.4)	6 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	24 (63.2)	22 (64.7)	46 (63.9)	13 (46.4)	16 (50.0)	29 (48.3)
筋痙縮	3 (7.9)	4 (11.8)	7 (9.7)	10 (35.7)	9 (28.1)	19 (31.7)
関節痛	7 (18.4)	3 (8.8)	10 (13.9)	5 (17.9)	5 (15.6)	10 (16.7)
四肢痛	7 (18.4)	4 (11.8)	11 (15.3)	1 (3.6)	6 (18.8)	7 (11.7)
背部痛	6 (15.8)	4 (11.8)	10 (13.9)	1 (3.6)	3 (9.4)	4 (6.7)
臨床検査	19 (50.0)	17 (50.0)	36 (50.0)	10 (35.7)	15 (46.9)	25 (41.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (10.5)	6 (17.6)	10 (13.9)	2 (7.1)	4 (12.5)	6 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.9)	5 (14.7)	8 (11.1)	2 (7.1)	3 (9.4)	5 (8.3)
血中クレアチニン増加	4 (10.5)	3 (8.8)	7 (9.7)	1 (3.6)	4 (12.5)	5 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.3)	5 (14.7)	7 (9.7)	2 (7.1)	2 (6.3)	4 (6.7)
代謝および栄養障害	23 (60.5)	14 (41.2)	37 (51.4)	10 (35.7)	13 (40.6)	23 (38.3)
高血糖	7 (18.4)	5 (14.7)	12 (16.7)	3 (10.7)	7 (21.9)	10 (16.7)
食欲減退	10 (26.3)	3 (8.8)	13 (18.1)	2 (7.1)	2 (6.3)	4 (6.7)
神経系障害	15 (39.5)	15 (44.1)	30 (41.7)	9 (32.1)	16 (50.0)	25 (41.7)
頭痛	11 (28.9)	10 (29.4)	21 (29.2)	2 (7.1)	8 (25.0)	10 (16.7)
浮動性めまい	3 (7.9)	6 (17.6)	9 (12.5)	2 (7.1)	2 (6.3)	4 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	17 (44.7)	15 (44.1)	32 (44.4)	11 (39.3)	11 (34.4)	22 (36.7)
そう痒症	6 (15.8)	6 (17.6)	12 (16.7)	2 (7.1)	3 (9.4)	5 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	16 (42.1)	12 (35.3)	28 (38.9)	9 (32.1)	7 (21.9)	16 (26.7)
転倒	5 (13.2)	5 (14.7)	10 (13.9)	2 (7.1)	3 (9.4)	5 (8.3)
挫傷	7 (18.4)	1 (2.9)	8 (11.1)	1 (3.6)	2 (6.3)	3 (5.0)
血管障害	15 (39.5)	10 (29.4)	25 (34.7)	5 (17.9)	14 (43.8)	19 (31.7)
高血圧	11 (28.9)	2 (5.9)	13 (18.1)	1 (3.6)	9 (28.1)	10 (16.7)
血液およびリンパ系障害	5 (13.2)	5 (14.7)	10 (13.9)	3 (10.7)	6 (18.8)	9 (15.0)
貧血	3 (7.9)	4 (11.8)	7 (9.7)	2 (7.1)	4 (12.5)	6 (10.0)

Source：de601ctd274-213-t621-1ppi_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) PPI：エソメプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール

表 2.7.4-106 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の PPI 併用別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	PPI 併用 [a)]				PPI 非併用			
	200 mg QD N = 9 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 17 n (%)	計 N = 36 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 4 n (%)	計 N = 18 n (%)
全ての有害事象	9 (100.0)	10 (100.0)	16 (94.1)	35 (97.2)	8 (100.0)	6 (100.0)	4 (4/4)	18 (100.0)
感染症および寄生虫症	6 (66.7)	8 (80.0)	12 (70.6)	26 (72.2)	7 (87.5)	4 (66.7)	3 (3/4)	14 (77.8)
上気道感染	4 (44.4)	7 (70.0)	5 (29.4)	16 (44.4)	5 (62.5)	2 (33.3)	2 (2/4)	9 (50.0)
インフルエンザ	2 (22.2)	0	1 (5.9)	3 (8.3)	0	1 (16.7)	1 (1/4)	2 (11.1)
肺炎	1 (11.1)	2 (20.0)	1 (5.9)	4 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (5.6)
結膜炎	0	0	3 (17.6)	3 (8.3)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
副鼻腔炎	1 (11.1)	1 (10.0)	0	2 (5.6)	0	1 (16.7)	1 (1/4)	2 (11.1)
口腔カンジダ症	1 (11.1)	1 (10.0)	0	2 (5.6)	1 (12.5)	0	0	1 (5.6)
尿路感染	0	2 (20.0)	0	2 (5.6)	0	0	0	0
胃腸障害	7 (77.8)	8 (80.0)	14 (82.4)	29 (80.6)	2 (25.0)	2 (33.3)	3 (3/4)	7 (38.9)
悪心	6 (66.7)	4 (40.0)	7 (41.2)	17 (47.2)	0	0	2 (2/4)	2 (11.1)
下痢	6 (66.7)	5 (50.0)	6 (35.3)	17 (47.2)	0	0	1 (1/4)	1 (5.6)
嘔吐	2 (22.2)	3 (30.0)	3 (17.6)	8 (22.2)	0	0	1 (1/4)	1 (5.6)
腹痛	1 (11.1)	2 (20.0)	4 (23.5)	7 (19.4)	1 (12.5)	0	0	1 (5.6)
便秘	1 (11.1)	1 (10.0)	3 (17.6)	5 (13.9)	0	0	0	0
嚥下障害	0	2 (20.0)	1 (5.9)	3 (8.3)	0	1 (16.7)	1 (1/4)	2 (11.1)
胃食道逆流性疾患	2 (22.2)	0	1 (5.9)	3 (8.3)	0	1 (16.7)	1 (1/4)	2 (11.1)
消化不良	0	2 (20.0)	0	2 (5.6)	0	0	1 (1/4)	1 (5.6)
臨床検査	7 (77.8)	5 (50.0)	10 (58.8)	22 (61.1)	6 (75.0)	4 (66.7)	2 (2/4)	12 (66.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (33.3)	2 (20.0)	2 (11.8)	7 (19.4)	3 (37.5)	1 (16.7)	0	4 (22.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)	1 (10.0)	1 (5.9)	4 (11.1)	3 (37.5)	1 (16.7)	0	4 (22.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (44.4)	1 (10.0)	0	5 (13.9)	0	3 (50.0)	0	3 (16.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (33.3)	0	0	3 (8.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (11.1)
体重増加	2 (22.2)	0	1 (5.9)	3 (8.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (11.1)
尿中ブドウ糖陽性	2 (22.2)	0	1 (5.9)	3 (8.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (55.6)	7 (70.0)	11 (64.7)	23 (63.9)	3 (37.5)	1 (16.7)	4 (4/4)	8 (44.4)
呼吸困難	1 (11.1)	5 (50.0)	6 (35.3)	12 (33.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (1/4)	3 (16.7)
咳嗽	1 (11.1)	4 (40.0)	3 (17.6)	8 (22.2)	0	0	4 (4/4)	4 (22.2)
低酸素症	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (17.6)	6 (16.7)	0	0	2 (2/4)	2 (11.1)
鼻閉	2 (22.2)	0	1 (5.9)	3 (8.3)	1 (12.5)	0	0	1 (5.6)
湿性咳嗽	1 (11.1)	2 (20.0)	1 (5.9)	4 (11.1)	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	2 (20.0)	0	2 (5.6)	0	0	1 (1/4)	1 (5.6)
副鼻腔痛	2 (22.2)	0	0	2 (5.6)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7)	6 (60.0)	12 (70.6)	24 (66.7)	2 (25.0)	1 (16.7)	3 (3/4)	6 (33.3)
疲労	5 (55.6)	3 (30.0)	10 (58.8)	18 (50.0)	1 (12.5)	0	0	1 (5.6)
末梢性浮腫	2 (22.2)	3 (30.0)	5 (29.4)	10 (27.8)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (1/4)	3 (16.7)
発熱	1 (11.1)	3 (30.0)	3 (17.6)	7 (19.4)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	3 (30.0)	1 (5.9)	4 (11.1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (55.6)	5 (50.0)	10 (58.8)	20 (55.6)	2 (25.0)	1 (16.7)	4 (4/4)	7 (38.9)
四肢痛	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (17.6)	6 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (1/4)	2 (11.1)
筋痙縮	0	0	5 (29.4)	5 (13.9)	1 (12.5)	0	1 (1/4)	2 (11.1)
筋力低下	2 (22.2)	1 (10.0)	2 (11.8)	5 (13.9)	2 (25.0)	0	0	2 (11.1)
関節痛	0	1 (10.0)	3 (17.6)	4 (11.1)	0	0	2 (2/4)	2 (11.1)
筋肉痛	1 (11.1)	1 (10.0)	1 (5.9)	3 (8.3)	1 (12.5)	0	2 (2/4)	3 (16.7)
背部痛	0	2 (20.0)	1 (5.9)	3 (8.3)	0	0	0	0

表 2.7.4-106 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の PPI 併用別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	PPI 併用 a)				PPI 非併用			
	200 mg QD N = 9 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 17 n (%)	計 N = 36 n (%)	200 mg QD N = 8 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 4 n (%)	計 N = 18 n (%)
代謝および栄養障害	7 (77.8)	5 (50.0)	9 (52.9)	21 (58.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	2 (2/4)	5 (27.8)
食欲減退	2 (22.2)	1 (10.0)	4 (23.5)	7 (19.4)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
高カリウム血症	3 (33.3)	1 (10.0)	3 (17.6)	7 (19.4)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
脱水	2 (22.2)	3 (30.0)	1 (5.9)	6 (16.7)	0	0	1 (1/4)	1 (5.6)
高血糖	2 (22.2)	0	3 (17.6)	5 (13.9)	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (11.1)	0	3 (17.6)	4 (11.1)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
低カリウム血症	1 (11.1)	2 (20.0)	0	3 (8.3)	0	0	0	0
肥満	2 (22.2)	0	0	2 (5.6)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	6 (60.0)	7 (41.2)	18 (50.0)	1 (12.5)	3 (50.0)	2 (2/4)	6 (33.3)
水疱	0	2 (20.0)	1 (5.9)	3 (8.3)	0	0	0	0
そう痒症	0	2 (20.0)	0	2 (5.6)	1 (12.5)	0	0	1 (5.6)
斑状丘疹状皮疹	2 (22.2)	0	0	2 (5.6)	0	0	0	0
神経系障害	4 (44.4)	5 (50.0)	7 (41.2)	16 (44.4)	3 (37.5)	2 (33.3)	2 (2/4)	7 (38.9)
頭痛	3 (33.3)	3 (30.0)	4 (23.5)	10 (27.8)	1 (12.5)	0	2 (2/4)	3 (16.7)
振戦	2 (22.2)	1 (10.0)	3 (17.6)	6 (16.7)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	2 (20.0)	0	2 (5.6)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (44.4)	4 (40.0)	4 (23.5)	12 (33.3)	3 (37.5)	0	2 (2/4)	5 (27.8)
挫傷	1 (11.1)	2 (20.0)	2 (11.8)	5 (13.9)	1 (12.5)	0	1 (1/4)	2 (11.1)
転倒	1 (11.1)	1 (10.0)	0	2 (5.6)	1 (12.5)	0	1 (1/4)	2 (11.1)
血管障害	6 (66.7)	4 (40.0)	5 (29.4)	15 (41.7)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (11.1)
高血圧	4 (44.4)	2 (20.0)	4 (23.5)	10 (27.8)	1 (12.5)	0	0	1 (5.6)
眼障害	2 (22.2)	5 (50.0)	7 (41.2)	14 (38.9)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (11.1)
眼乾燥	1 (11.1)	3 (30.0)	2 (11.8)	6 (16.7)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (11.1)
霧視	0	2 (20.0)	4 (23.5)	6 (16.7)	0	0	0	0
眼痛	0	2 (20.0)	0	2 (5.6)	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (33.3)	4 (40.0)	5 (29.4)	12 (33.3)	1 (12.5)	3 (50.0)	0	4 (22.2)
急性腎障害	1 (11.1)	2 (20.0)	2 (11.8)	5 (13.9)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
蛋白尿	2 (22.2)	0	0	2 (5.6)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (11.1)
血液およびリンパ系障害	5 (55.6)	4 (40.0)	3 (17.6)	12 (33.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (1/4)	3 (16.7)
貧血	5 (55.6)	3 (30.0)	0	8 (22.2)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
精神障害	1 (11.1)	4 (40.0)	7 (41.2)	12 (33.3)	0	0	0	0
うつ病	0	4 (40.0)	3 (17.6)	7 (19.4)	0	0	0	0
不安	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (17.6)	6 (16.7)	0	0	0	0
不眠症	0	0	3 (17.6)	3 (8.3)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (11.1)	1 (10.0)	5 (29.4)	7 (19.4)	2 (25.0)	1 (16.7)	0	3 (16.7)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (10.0)	0	1 (2.8)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
内分泌障害	2 (22.2)	2 (20.0)	3 (17.6)	7 (19.4)	1 (12.5)	0	1 (1/4)	2 (11.1)
甲状腺機能低下症	0	1 (10.0)	2 (11.8)	3 (8.3)	1 (12.5)	0	1 (1/4)	2 (11.1)
免疫系障害	1 (11.1)	2 (20.0)	2 (11.8)	5 (13.9)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (1/4)	3 (16.7)
造影剤アレルギー	0	1 (10.0)	0	1 (2.8)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
生殖系および乳房障害	4 (44.4)	0	1 (5.9)	5 (13.9)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
勃起不全	2 (22.2)	0	0	2 (5.6)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (22.2)	0	1 (5.9)	3 (8.3)	0	0	0	0
回転性めまい	2 (22.2)	0	0	2 (5.6)	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t621-1ppi_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) PPI：エソメプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール

表 2.7.4-107 H2 ブロッカー併用別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD			
	H2 ブロッカー併用 a) N = 10		H2 ブロッカー非併用 N = 11	
	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE				
TEAE	36	8 (80.0)	37	10 (90.9)
Related TEAE	7	5 (50.0)	7	3 (27.3)
Subjects with TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	18	1 (10.0)	16	5 (45.5)
Grade 2: Moderate	12	4 (40.0)	13	2 (18.2)
Grade 3: Severe	5	2 (20.0)	3	2 (18.2)
Grade 4: Lifethreatening	1	1 (10.0)	4	0
Grade 5: Fatal	0	0	1	1 (9.1)
Subjects with related TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	4	2 (20.0)	1	1 (9.1)
Grade 2: Moderate	2	2 (20.0)	6	2 (18.2)
Grade 3: Severe	1	1 (10.0)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE				
TEAE	6	3 (30.0)	8	3 (27.3)
Related TEAE	1	1 (10.0)	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE				
TEAE	6	3 (30.0)	8	3 (27.3)
Related TEAE	1	1 (10.0)	0	0
Subjects with TEAE leading to discontinuation				
TEAE	0	0	2	1 (9.1)
Related TEAE	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death				
TEAE	0	0	1	1 (9.1)
Related TEAE	0	0	0	0

Source：T3423-12-01 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) H2 ブロッカー：ファモチジン

表 2.7.4-108 2 名以上に発現した H2 ブロッカー併用別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD			
	H2 ブロッカー併用 a) N = 10		H2 ブロッカー非併用 N = 11	
	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	36	8 (80.0)	37	10 (90.9)
感染症および寄生虫症	7	4 (40.0)	8	5 (45.5)
帯状疱疹	1	1 (10.0)	2	2 (18.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	3	2 (20.0)	1	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	4	4 (40.0)	4	4 (36.4)
背部痛	0	0	2	2 (18.2)
筋痙縮	1	1 (10.0)	1	1 (9.1)
筋肉痛	2	2 (20.0)	0	0
胃腸障害	5	3 (30.0)	4	2 (18.2)
下痢	3	3 (30.0)	1	1 (9.1)
眼障害	3	2 (20.0)	3	2 (18.2)
白内障	2	2 (20.0)	1	1 (9.1)
代謝および栄養障害	5	3 (30.0)	1	1 (9.1)
低カリウム血症	2	2 (20.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1 (10.0)	3	3 (27.3)
蕁麻疹	1	1 (10.0)	1	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2 (20.0)	1	1 (9.1)
浮腫	1	1 (10.0)	1	1 (9.1)

Source：T3423-12-02 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) H2 ブロッカー：ファモチジン

表 2.7.4-109 H2 ブロッカー併用別有害事象の概要（213 試験）

	H2 ブロッカー併用 a)			H2 ブロッカー非併用		
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 15 n (%)	計 N = 26 n (%)	200 mg QD N = 55 n (%)	200 mg BID N = 51 n (%)	計 N = 106 n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	11 (100.0)	15 (100.0)	26 (100.0)	54 (98.2)	51 (100.0)	105 (99.1)
Related TEAE	8 (72.7)	10 (66.7)	18 (69.2)	41 (74.5)	30 (58.8)	71 (67.0)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	1 (9.1)	0	1 (3.8)	2 (3.6)	3 (5.9)	5 (4.7)
Grade 2: Moderate	1 (9.1)	6 (40.0)	7 (26.9)	24 (43.6)	23 (45.1)	47 (44.3)
Grade 3: Severe	8 (72.7)	6 (40.0)	14 (53.8)	22 (40.0)	20 (39.2)	42 (39.6)
Grade 4: Lifethreatening	0	1 (6.7)	1 (3.8)	3 (5.5)	3 (5.9)	6 (5.7)
Grade 5: Fatal	1 (9.1)	2 (13.3)	3 (11.5)	3 (5.5)	2 (3.9)	5 (4.7)
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	1 (9.1)	6 (40.0)	7 (26.9)	12 (21.8)	10 (19.6)	22 (20.8)
Grade 2: Moderate	6 (54.5)	3 (20.0)	9 (34.6)	17 (30.9)	11 (21.6)	28 (26.4)
Grade 3: Severe	1 (9.1)	1 (6.7)	2 (7.7)	10 (18.2)	8 (15.7)	18 (17.0)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Grade 5: Fatal	0	0	0	1 (1.8)	1 (2.0)	2 (1.9)
Subjects with serious TEAE						
TEAE	5 (45.5)	8 (53.3)	13 (50.0)	22 (40.0)	15 (29.4)	37 (34.9)
Related TEAE	0	0	0	5 (9.1)	2 (3.9)	7 (6.6)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	9 (81.8)	9 (60.0)	18 (69.2)	28 (50.9)	25 (49.0)	53 (50.0)
Related TEAE	1 (9.1)	1 (6.7)	2 (7.7)	12 (21.8)	9 (17.6)	21 (19.8)
Subjects with TEAE leading to dose reduction						
TEAE	1 (9.1)	0	1 (3.8)	2 (3.6)	4 (7.8)	6 (5.7)
Related TEAE	1 (9.1)	0	1 (3.8)	2 (3.6)	4 (7.8)	6 (5.7)
Subjects with TEAE leading to interruption						
TEAE	2 (18.2)	6 (40.0)	8 (30.8)	21 (38.2)	10 (19.6)	31 (29.2)
Related TEAE	2 (18.2)	0	2 (7.7)	8 (14.5)	1 (2.0)	9 (8.5)
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	5 (45.5)	2 (13.3)	7 (26.9)	11 (20.0)	10 (19.6)	21 (19.8)
Related TEAE	1 (9.1)	0	1 (3.8)	8 (14.5)	7 (13.7)	15 (14.2)
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	1 (9.1)	2 (13.3)	3 (11.5)	3 (5.5)	2 (3.9)	5 (4.7)
Related TEAE	0	0	0	1 (1.8)	1 (2.0)	2 (1.9)

Source：de601ctd274-213-t611-14h2b_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

a) H2 ブロッカー：ファモチジン、ラニチジン

表 2.7.4-110 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の H2 ブロッカー併用別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	H2 ブロッカー併用 a)			H2 ブロッカー非併用		
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 15 n (%)	計 N = 26 n (%)	200 mg QD N = 55 n (%)	200 mg BID N = 51 n (%)	計 N = 106 n (%)
全ての有害事象	11 (100.0)	15 (100.0)	26 (100.0)	54 (98.2)	51 (100.0)	105 (99.1)
胃腸障害	10 (90.9)	11 (73.3)	21 (80.8)	40 (72.7)	36 (70.6)	76 (71.7)
下痢	5 (45.5)	7 (46.7)	12 (46.2)	18 (32.7)	14 (27.5)	32 (30.2)
悪心	7 (63.6)	5 (33.3)	12 (46.2)	16 (29.1)	13 (25.5)	29 (27.4)
嘔吐	6 (54.5)	2 (13.3)	8 (30.8)	12 (21.8)	8 (15.7)	20 (18.9)
腹痛	3 (27.3)	1 (6.7)	4 (15.4)	8 (14.5)	6 (11.8)	14 (13.2)
嚥下障害	4 (36.4)	0	4 (15.4)	9 (16.4)	1 (2.0)	10 (9.4)
口内乾燥	1 (9.1)	3 (20.0)	4 (15.4)	7 (12.7)	2 (3.9)	9 (8.5)
便秘	1 (9.1)	1 (6.7)	2 (7.7)	6 (10.9)	4 (7.8)	10 (9.4)
腹部膨満	2 (18.2)	0	2 (7.7)	5 (9.1)	0	5 (4.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (72.7)	12 (80.0)	20 (76.9)	34 (61.8)	29 (56.9)	63 (59.4)
咳嗽	4 (36.4)	5 (33.3)	9 (34.6)	16 (29.1)	12 (23.5)	28 (26.4)
呼吸困難	4 (36.4)	4 (26.7)	8 (30.8)	17 (30.9)	8 (15.7)	25 (23.6)
鼻閉	1 (9.1)	3 (20.0)	4 (15.4)	6 (10.9)	5 (9.8)	11 (10.4)
湿性咳嗽	2 (18.2)	4 (26.7)	6 (23.1)	6 (10.9)	3 (5.9)	9 (8.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (81.8)	7 (46.7)	16 (61.5)	36 (65.5)	29 (56.9)	65 (61.3)
疲労	5 (45.5)	2 (13.3)	7 (26.9)	25 (45.5)	18 (35.3)	43 (40.6)
末梢性浮腫	3 (27.3)	3 (20.0)	6 (23.1)	14 (25.5)	10 (19.6)	24 (22.6)
発熱	4 (36.4)	1 (6.7)	5 (19.2)	10 (18.2)	5 (9.8)	15 (14.2)
感染症および寄生虫症	6 (54.5)	15 (100.0)	21 (80.8)	35 (63.6)	24 (47.1)	59 (55.7)
上気道感染	4 (36.4)	9 (60.0)	13 (50.0)	13 (23.6)	9 (17.6)	22 (20.8)
肺炎	1 (9.1)	3 (20.0)	4 (15.4)	6 (10.9)	4 (7.8)	10 (9.4)
筋骨格系および結合組織障害	7 (63.6)	9 (60.0)	16 (61.5)	30 (54.5)	29 (56.9)	59 (55.7)
筋痙縮	2 (18.2)	3 (20.0)	5 (19.2)	11 (20.0)	10 (19.6)	21 (19.8)
関節痛	3 (27.3)	2 (13.3)	5 (19.2)	9 (16.4)	6 (11.8)	15 (14.2)
四肢痛	2 (18.2)	2 (13.3)	4 (15.4)	6 (10.9)	8 (15.7)	14 (13.2)
背部痛	3 (27.3)	0	3 (11.5)	4 (7.3)	7 (13.7)	11 (10.4)
臨床検査	9 (81.8)	9 (60.0)	18 (69.2)	20 (36.4)	23 (45.1)	43 (40.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (20.0)	3 (11.5)	6 (10.9)	7 (13.7)	13 (12.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (18.2)	0	2 (7.7)	3 (5.5)	8 (15.7)	11 (10.4)
血中クレアチニン増加	2 (18.2)	2 (13.3)	4 (15.4)	3 (5.5)	5 (9.8)	8 (7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0	1 (3.8)	3 (5.5)	7 (13.7)	10 (9.4)
代謝および栄養障害	7 (63.6)	10 (66.7)	17 (65.4)	26 (47.3)	17 (33.3)	43 (40.6)
高血糖	0	3 (20.0)	3 (11.5)	10 (18.2)	9 (17.6)	19 (17.9)
食欲減退	3 (27.3)	3 (20.0)	6 (23.1)	9 (16.4)	2 (3.9)	11 (10.4)
神経系障害	5 (45.5)	9 (60.0)	14 (53.8)	19 (34.5)	22 (43.1)	41 (38.7)
頭痛	4 (36.4)	5 (33.3)	9 (34.6)	9 (16.4)	13 (25.5)	22 (20.8)
浮動性めまい	1 (9.1)	4 (26.7)	5 (19.2)	4 (7.3)	4 (7.8)	8 (7.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (45.5)	8 (53.3)	13 (50.0)	23 (41.8)	18 (35.3)	41 (38.7)
そう痒症	3 (27.3)	4 (26.7)	7 (26.9)	5 (9.1)	5 (9.8)	10 (9.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (27.3)	5 (33.3)	8 (30.8)	22 (40.0)	14 (27.5)	36 (34.0)
転倒	0	2 (13.3)	2 (7.7)	7 (12.7)	6 (11.8)	13 (12.3)
挫傷	1 (9.1)	1 (6.7)	2 (7.7)	7 (12.7)	2 (3.9)	9 (8.5)
血管障害	3 (27.3)	6 (40.0)	9 (34.6)	17 (30.9)	18 (35.3)	35 (33.0)
高血圧	0	3 (20.0)	3 (11.5)	12 (21.8)	8 (15.7)	20 (18.9)
血液およびリンパ系障害	2 (18.2)	2 (13.3)	4 (15.4)	6 (10.9)	9 (17.6)	15 (14.2)
貧血	1 (9.1)	0	1 (3.8)	4 (7.3)	8 (15.7)	12 (11.3)

Source：de601ctd274-213-t621-14h2b_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) H2 ブロッカー：ファモチジン、ラニチジン

表 2.7.4-111 H2 ブロッカー併用別有害事象の概要（208 試験）

	H2 ブロッカー併用 a)				H2 ブロッカー非併用			
	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 2 n (%)	計 N = 7 n (%)	200 mg QD N = 15 n (%)	200 mg BID N = 13 n (%)	400 mg QD N = 19 n (%)	計 N = 47 n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	2 (2/2)	3 (3/3)	2 (2/2)	7 (100.0)	15 (100.0)	13 (100.0)	18 (94.7)	46 (97.9)
Related TEAE	2 (2/2)	2 (2/3)	1 (1/2)	5 (71.4)	6 (40.0)	6 (46.2)	13 (68.4)	25 (53.2)
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (7.7)	0	2 (4.3)
Grade 2: Moderate	0	0	0	0	7 (46.7)	5 (38.5)	6 (31.6)	18 (38.3)
Grade 3: Severe	1 (1/2)	3 (3/3)	2 (2/2)	6 (85.7)	7 (46.7)	5 (38.5)	3 (15.8)	15 (31.9)
Grade 4: Lifethreatening	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	0	2 (15.4)	4 (21.1)	6 (12.8)
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	5 (26.3)	5 (10.6)
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	0	1 (1/2)	1 (14.3)	0	3 (23.1)	4 (21.1)	7 (14.9)
Grade 2: Moderate	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	6 (40.0)	2 (15.4)	6 (31.6)	14 (29.8)
Grade 3: Severe	0	2 (2/3)	0	2 (28.6)	0	1 (7.7)	2 (10.5)	3 (6.4)
Grade 4: Lifethreatening	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.3)	1 (2.1)
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	2 (2/2)	2 (2/3)	2 (2/2)	6 (85.7)	3 (20.0)	4 (30.8)	11 (57.9)	18 (38.3)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (2.1)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	2 (2/2)	3 (3/3)	2 (2/2)	7 (100.0)	7 (46.7)	7 (53.8)	12 (63.2)	26 (55.3)
Related TEAE	1 (1/2)	2 (2/3)	0	3 (42.9)	0	1 (7.7)	3 (15.8)	4 (8.5)
Subjects with TEAE leading to dose reduction								
TEAE	0	0	0	0	0	0	2 (10.5)	2 (4.3)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	2 (10.5)	2 (4.3)
Subjects with TEAE leading to interruption								
TEAE	2 (2/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	4 (57.1)	2 (13.3)	7 (53.8)	7 (36.8)	16 (34.0)
Related TEAE	1 (1/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	3 (42.9)	0	2 (15.4)	3 (15.8)	5 (10.6)
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	2 (2/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	4 (57.1)	4 (26.7)	4 (30.8)	7 (36.8)	15 (31.9)
Related TEAE	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (6.7)	0	1 (5.3)	2 (4.3)
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	0	0	0	0	5 (26.3)	5 (10.6)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-14h2b_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

a) H2 ブロッカー：ファモチジン、ラニチジン

表 2.7.4-112 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の H2 ブロッカー併用別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	H2 ブロッカー併用 [a)]				H2 ブロッカー非併用			
	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 2 n (%)	計 N = 7 n (%)	200 mg QD N = 15 n (%)	200 mg BID N = 13 n (%)	400 mg QD N = 19 n (%)	計 N = 47 n (%)
全ての有害事象	2 (2/2)	3 (3/3)	2 (2/2)	7 (100.0)	15 (100.0)	13 (100.0)	18 (94.7)	46 (97.9)
感染症および寄生虫症	2 (2/2)	3 (3/3)	2 (2/2)	7 (100.0)	11 (73.3)	9 (69.2)	13 (68.4)	33 (70.2)
上気道感染	1 (1/2)	2 (2/3)	0	3 (42.9)	8 (53.3)	7 (53.8)	7 (36.8)	22 (46.8)
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (7.7)	2 (10.5)	5 (10.6)
肺炎	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (6.7)	2 (15.4)	1 (5.3)	4 (8.5)
結膜炎	0	0	1 (1/2)	1 (14.3)	0	1 (7.7)	2 (10.5)	3 (6.4)
副鼻腔炎	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	1 (6.7)	1 (7.7)	1 (5.3)	3 (6.4)
口腔カンジダ症	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (6.7)	1 (7.7)	0	2 (4.3)
尿路感染	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (4.3)
胃腸障害	2 (2/2)	2 (2/3)	2 (2/2)	6 (85.7)	7 (46.7)	8 (61.5)	15 (78.9)	30 (63.8)
悪心	2 (2/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	4 (57.1)	4 (26.7)	3 (23.1)	8 (42.1)	15 (31.9)
下痢	2 (2/2)	1 (1/3)	2 (2/2)	5 (71.4)	4 (26.7)	4 (30.8)	5 (26.3)	13 (27.7)
嘔吐	1 (1/2)	0	1 (1/2)	2 (28.6)	1 (6.7)	3 (23.1)	3 (15.8)	7 (14.9)
腹痛	0	1 (1/3)	1 (1/2)	2 (28.6)	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (15.8)	6 (12.8)
便秘	1 (1/2)	0	1 (1/2)	2 (28.6)	0	1 (7.7)	2 (10.5)	3 (6.4)
嚥下障害	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	0	2 (15.4)	2 (10.5)	4 (8.5)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	2 (13.3)	0	2 (10.5)	4 (8.5)
消化不良	0	0	0	0	0	2 (15.4)	1 (5.3)	3 (6.4)
臨床検査	2 (2/2)	2 (2/3)	2 (2/2)	6 (85.7)	11 (73.3)	7 (53.8)	10 (52.6)	28 (59.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1/2)	1 (1/3)	0	2 (28.6)	5 (33.3)	2 (15.4)	2 (10.5)	9 (19.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1/2)	1 (1/3)	0	2 (28.6)	4 (26.7)	1 (7.7)	1 (5.3)	6 (12.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1/2)	1 (1/3)	0	2 (28.6)	3 (20.0)	3 (23.1)	0	6 (12.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1/2)	1 (1/3)	0	2 (28.6)	3 (20.0)	0	0	3 (6.4)
体重増加	0	0	0	0	3 (20.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	5 (10.6)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	2 (13.3)	0	1 (5.3)	3 (6.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2/2)	3 (3/3)	1 (1/2)	6 (85.7)	6 (40.0)	5 (38.5)	14 (73.7)	25 (53.2)
呼吸困難	1 (1/2)	3 (3/3)	0	4 (57.1)	1 (6.7)	3 (23.1)	7 (36.8)	11 (23.4)
咳嗽	1 (1/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	3 (42.9)	0	3 (23.1)	6 (31.6)	9 (19.1)
低酸素症	1 (1/2)	1 (1/3)	0	2 (28.6)	0	1 (7.7)	5 (26.3)	6 (12.8)
鼻閉	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	2 (13.3)	0	1 (5.3)	3 (6.4)
湿性咳嗽	1 (1/2)	2 (2/3)	0	3 (42.9)	0	0	1 (5.3)	1 (2.1)
上気道咳症候群	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (4.3)
副鼻腔痛	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (6.7)	0	0	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2/2)	2 (2/3)	2 (2/2)	6 (85.7)	6 (40.0)	5 (38.5)	13 (68.4)	24 (51.1)
疲労	2 (2/2)	1 (1/3)	2 (2/2)	5 (71.4)	4 (26.7)	2 (15.4)	8 (42.1)	14 (29.8)
末梢性浮腫	0	2 (2/3)	1 (1/2)	3 (42.9)	3 (20.0)	2 (15.4)	5 (26.3)	10 (21.3)
発熱	1 (1/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	3 (42.9)	0	2 (15.4)	2 (10.5)	4 (8.5)
非心臓性胸痛	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	0	2 (15.4)	1 (5.3)	3 (6.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1/2)	1 (1/3)	2 (2/2)	4 (57.1)	6 (40.0)	5 (38.5)	12 (63.2)	23 (48.9)
四肢痛	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (21.1)	8 (17.0)
筋痙縮	0	0	1 (1/2)	1 (14.3)	1 (6.7)	0	5 (26.3)	6 (12.8)
筋力低下	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	3 (20.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	6 (12.8)
関節痛	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	0	0	5 (26.3)	5 (10.6)
筋肉痛	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	2 (13.3)	0	3 (15.8)	5 (10.6)
背部痛	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (4.3)

表 2.7.4-112 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の H2 ブロッカー併用別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	H2 ブロッカー併用 a)				H2 ブロッカー非併用			
	200 mg QD N = 2 n (%)	200 mg BID N = 3 n (%)	400 mg QD N = 2 n (%)	計 N = 7 n (%)	200 mg QD N = 15 n (%)	200 mg BID N = 13 n (%)	400 mg QD N = 19 n (%)	計 N = 47 n (%)
代謝および栄養障害	2 (2/2)	2 (2/3)	1 (1/2)	5 (71.4)	6 (40.0)	5 (38.5)	10 (52.6)	21 (44.7)
食欲減退	1 (1/2)	0	1 (1/2)	2 (28.6)	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (15.8)	6 (12.8)
高カリウム血症	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	3 (20.0)	1 (7.7)	3 (15.8)	7 (14.9)
脱水	1 (1/2)	2 (2/3)	0	3 (42.9)	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (10.5)	4 (8.5)
高血糖	1 (1/2)	0	1 (1/2)	2 (28.6)	1 (6.7)	0	2 (10.5)	3 (6.4)
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (7.7)	3 (15.8)	5 (10.6)
低カリウム血症	1 (1/2)	1 (1/3)	0	2 (28.6)	0	1 (7.7)	0	1 (2.1)
肥満	0	0	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2/3)	1 (1/2)	3 (42.9)	6 (40.0)	7 (53.8)	8 (42.1)	21 (44.7)
水疱	0	0	0	0	0	2 (15.4)	1 (5.3)	3 (6.4)
そう痒症	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	1 (6.7)	1 (7.7)	0	2 (4.3)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (4.3)
神経系障害	2 (2/2)	2 (2/3)	2 (2/2)	6 (85.7)	5 (33.3)	5 (38.5)	7 (36.8)	17 (36.2)
頭痛	1 (1/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	3 (42.9)	3 (20.0)	2 (15.4)	5 (26.3)	10 (21.3)
振戦	1 (1/2)	0	1 (1/2)	2 (28.6)	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (10.5)	4 (8.5)
失神寸前の状態	0	2 (2/3)	0	2 (28.6)	0	1 (7.7)	0	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2/2)	2 (2/3)	0	4 (57.1)	5 (33.3)	2 (15.4)	6 (31.6)	13 (27.7)
挫傷	1 (1/2)	1 (1/3)	0	2 (28.6)	1 (6.7)	1 (7.7)	3 (15.8)	5 (10.6)
転倒	1 (1/2)	1 (1/3)	0	2 (28.6)	1 (6.7)	0	1 (5.3)	2 (4.3)
血管障害	2 (2/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	4 (57.1)	5 (33.3)	4 (30.8)	4 (21.1)	13 (27.7)
高血圧	1 (1/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	3 (42.9)	4 (26.7)	1 (7.7)	3 (15.8)	8 (17.0)
眼障害	1 (1/2)	2 (2/3)	2 (2/2)	5 (71.4)	2 (13.3)	4 (30.8)	5 (26.3)	11 (23.4)
眼乾燥	1 (1/2)	1 (1/3)	0	2 (28.6)	1 (6.7)	3 (23.1)	2 (10.5)	6 (12.8)
霧視	0	1 (1/3)	1 (1/2)	2 (28.6)	0	1 (7.7)	3 (15.8)	4 (8.5)
眼痛	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (4.3)
腎および尿路障害	0	3 (3/3)	2 (2/2)	5 (71.4)	4 (26.7)	4 (30.8)	3 (15.8)	11 (23.4)
急性腎障害	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	1 (6.7)	2 (15.4)	2 (10.5)	5 (10.6)
蛋白尿	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	3 (20.0)	0	0	3 (6.4)
血液およびリンパ系障害	2 (2/2)	2 (2/3)	1 (1/2)	5 (71.4)	4 (26.7)	3 (23.1)	3 (15.8)	10 (21.3)
貧血	2 (2/2)	2 (2/3)	0	4 (57.1)	3 (20.0)	2 (15.4)	0	5 (10.6)
精神障害	0	1 (1/3)	1 (1/2)	2 (28.6)	1 (6.7)	3 (23.1)	6 (31.6)	10 (21.3)
うつ病	0	1 (1/3)	1 (1/2)	2 (28.6)	0	3 (23.1)	2 (10.5)	5 (10.6)
不安	0	0	1 (1/2)	1 (14.3)	1 (6.7)	2 (15.4)	2 (10.5)	5 (10.6)
不眠症	0	0	0	0	0	0	3 (15.8)	3 (6.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1/2)	1 (1/3)	1 (1/2)	3 (42.9)	2 (13.3)	1 (7.7)	4 (21.1)	7 (14.9)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0	1 (2.1)
内分泌障害	0	0	0	0	3 (20.0)	2 (15.4)	4 (21.1)	9 (19.1)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (7.7)	3 (15.8)	5 (10.6)
免疫系障害	1 (1/2)	2 (2/3)	1 (1/2)	4 (57.1)	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (10.5)	4 (8.5)
造影剤アレルギー	0	1 (1/3)	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	3 (20.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	5 (10.6)
勃起不全	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (6.7)	0	0	1 (2.1)
耳および迷路障害	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (6.7)	0	1 (5.3)	2 (4.3)
回転性めまい	1 (1/2)	0	0	1 (14.3)	1 (6.7)	0	0	1 (2.1)

Source：de601ctd274-208-t621-14h2b_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) H2 ブロッカー：ファモチジン、ラニチジン

表 2.7.4-113 CYP3A 阻害剤併用別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD			
	CYP3A 阻害剤併用 a) N = 16		CYP3A 阻害剤非併用 N = 5	
	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE				
TEAE	62	14 (87.5)	11	4 (80.0)
Related TEAE	12	6 (37.5)	2	2 (40.0)
Subjects with TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	29	4 (25.0)	5	2 (40.0)
Grade 2: Moderate	22	6 (37.5)	3	0
Grade 3: Severe	6	3 (18.8)	2	1 (20.0)
Grade 4: Lifethreatening	4	0	1	1 (20.0)
Grade 5: Fatal	1	1 (6.3)	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity				
Grade 1: Mild	4	2 (12.5)	1	1 (20.0)
Grade 2: Moderate	8	4 (25.0)	0	0
Grade 3: Severe	0	0	1	1 (20.0)
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE				
TEAE	11	4 (25.0)	3	2 (40.0)
Related TEAE	0	0	1	1 (20.0)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE				
TEAE	11	4 (25.0)	3	2 (40.0)
Related TEAE	0	0	1	1 (20.0)
Subjects with TEAE leading to discontinuation				
TEAE	2	1 (6.3)	0	0
Related TEAE	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death				
TEAE	1	1 (6.3)	0	0
Related TEAE	0	0	0	0

Source：T3423-11-01 (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

a) CYP3A 阻害剤：アプレピタント、イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール

表 2.7.4-114 2 名以上に発現した CYP3A 阻害剤併用別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD			
	CYP3A 阻害剤併用 a) N = 16		CYP3A 阻害剤非併用 N = 5	
	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	62	14 (87.5)	11	4 (80.0)
感染症および寄生虫症	12	6 (37.5)	3	3 (60.0)
帯状疱疹	3	3 (18.8)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2	1 (6.3)	2	2 (40.0)
筋骨格系および結合組織障害	7	7 (43.8)	1	1 (20.0)
背部痛	2	2 (12.5)	0	0
筋痙縮	2	2 (12.5)	0	0
筋肉痛	1	1 (6.3)	1	1 (20.0)
胃腸障害	9	5 (31.3)	0	0
下痢	4	4 (25.0)	0	0
眼障害	4	3 (18.8)	2	1 (20.0)
白内障	2	2 (12.5)	1	1 (20.0)
代謝および栄養障害	6	4 (25.0)	0	0
低カリウム血症	2	2 (12.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2	2 (12.5)	2	2 (40.0)
蕁麻疹	1	1 (6.3)	1	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3 (18.8)	0	0
浮腫	2	2 (12.5)	0	0

Source：T3423-11-02 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) CYP3A 阻害剤：アプレピタント、イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール

表 2.7.4-115 CYP3A 阻害剤併用別有害事象の概要（213 試験）

	CYP3A 阻害剤併用 a)			CYP3A 阻害剤非併用		
	200 mg QD N = 49 n (%)	200 mg BID N = 47 n (%)	計 N = 96 n (%)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 19 n (%)	計 N = 36 n (%)
Subjects with at least one TEAE						
TEAE	49 (100.0)	47 (100.0)	96 (100.0)	16 (94.1)	19 (100.0)	35 (97.2)
Related TEAE	36 (73.5)	29 (61.7)	65 (67.7)	13 (76.5)	11 (57.9)	24 (66.7)
Subjects with TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	2 (4.1)	1 (2.1)	3 (3.1)	1 (5.9)	2 (10.5)	3 (8.3)
Grade 2: Moderate	18 (36.7)	21 (44.7)	39 (40.6)	7 (41.2)	8 (42.1)	15 (41.7)
Grade 3: Severe	24 (49.0)	20 (42.6)	44 (45.8)	6 (35.3)	6 (31.6)	12 (33.3)
Grade 4: Lifethreatening	3 (6.1)	4 (8.5)	7 (7.3)	0	0	0
Grade 5: Fatal	2 (4.1)	1 (2.1)	3 (3.1)	2 (11.8)	3 (15.8)	5 (13.9)
Subjects with related TEAEs by maximum severity						
Grade 1: Mild	8 (16.3)	14 (29.8)	22 (22.9)	5 (29.4)	2 (10.5)	7 (19.4)
Grade 2: Moderate	17 (34.7)	11 (23.4)	28 (29.2)	6 (35.3)	3 (15.8)	9 (25.0)
Grade 3: Severe	9 (18.4)	4 (8.5)	13 (13.5)	2 (11.8)	5 (26.3)	7 (19.4)
Grade 4: Lifethreatening	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	0	0
Grade 5: Fatal	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (5.3)	1 (2.8)
Subjects with serious TEAE						
TEAE	19 (38.8)	20 (42.6)	39 (40.6)	8 (47.1)	3 (15.8)	11 (30.6)
Related TEAE	4 (8.2)	1 (2.1)	5 (5.2)	1 (5.9)	1 (5.3)	2 (5.6)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE						
TEAE	29 (59.2)	25 (53.2)	54 (56.3)	8 (47.1)	9 (47.4)	17 (47.2)
Related TEAE	11 (22.4)	4 (8.5)	15 (15.6)	2 (11.8)	6 (31.6)	8 (22.2)
Subjects with TEAE leading to dose reduction						
TEAE	2 (4.1)	1 (2.1)	3 (3.1)	1 (5.9)	3 (15.8)	4 (11.1)
Related TEAE	2 (4.1)	1 (2.1)	3 (3.1)	1 (5.9)	3 (15.8)	4 (11.1)
Subjects with TEAE leading to interruption						
TEAE	18 (36.7)	14 (29.8)	32 (33.3)	5 (29.4)	2 (10.5)	7 (19.4)
Related TEAE	8 (16.3)	0	8 (8.3)	2 (11.8)	1 (5.3)	3 (8.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation						
TEAE	10 (20.4)	6 (12.8)	16 (16.7)	6 (35.3)	6 (31.6)	12 (33.3)
Related TEAE	6 (12.2)	2 (4.3)	8 (8.3)	3 (17.6)	5 (26.3)	8 (22.2)
Subjects with TEAE leading to death						
TEAE	2 (4.1)	1 (2.1)	3 (3.1)	2 (11.8)	3 (15.8)	5 (13.9)
Related TEAE	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (5.3)	1 (2.8)

Source：de601ctd274-213-t611-12c3h_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

a) CYP3A 阻害剤：エリスロマイシン、クラリスロマイシン、クロトリマゾール、ケトコナゾール、シクロスポリン、シプロフロキサシン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ベラパミル、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ラニチジン

表 2.7.4-116 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の CYP3A 阻害剤併用別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	CYP3A 阻害剤併用 [a)]			CYP3A 阻害剤非併用		
	200 mg QD N = 49 n (%)	200 mg BID N = 47 n (%)	計 N = 96 n (%)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 19 n (%)	計 N = 36 n (%)
全ての有害事象	49 (100.0)	47 (100.0)	96 (100.0)	16 (94.1)	19 (100.0)	35 (97.2)
胃腸障害	40 (81.6)	35 (74.5)	75 (78.1)	10 (58.8)	12 (63.2)	22 (61.1)
下痢	19 (38.8)	15 (31.9)	34 (35.4)	4 (23.5)	6 (31.6)	10 (27.8)
悪心	17 (34.7)	12 (25.5)	29 (30.2)	6 (35.3)	6 (31.6)	12 (33.3)
嘔吐	16 (32.7)	5 (10.6)	21 (21.9)	2 (11.8)	5 (26.3)	7 (19.4)
腹痛	10 (20.4)	7 (14.9)	17 (17.7)	1 (5.9)	0	1 (2.8)
嚥下障害	10 (20.4)	1 (2.1)	11 (11.5)	3 (17.6)	0	3 (8.3)
口内乾燥	8 (16.3)	5 (10.6)	13 (13.5)	0	0	0
便秘	5 (10.2)	5 (10.6)	10 (10.4)	2 (11.8)	0	2 (5.6)
腹部膨満	7 (14.3)	0	7 (7.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (61.2)	31 (66.0)	61 (63.5)	12 (70.6)	10 (52.6)	22 (61.1)
咳嗽	18 (36.7)	14 (29.8)	32 (33.3)	2 (11.8)	3 (15.8)	5 (13.9)
呼吸困難	13 (26.5)	9 (19.1)	22 (22.9)	8 (47.1)	3 (15.8)	11 (30.6)
鼻閉	6 (12.2)	5 (10.6)	11 (11.5)	1 (5.9)	3 (15.8)	4 (11.1)
湿性咳嗽	7 (14.3)	4 (8.5)	11 (11.5)	1 (5.9)	3 (15.8)	4 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (73.5)	26 (55.3)	62 (64.6)	9 (52.9)	10 (52.6)	19 (52.8)
疲労	24 (49.0)	12 (25.5)	36 (37.5)	6 (35.3)	8 (42.1)	14 (38.9)
末梢性浮腫	17 (34.7)	11 (23.4)	28 (29.2)	0	2 (10.5)	2 (5.6)
発熱	11 (22.4)	4 (8.5)	15 (15.6)	3 (17.6)	2 (10.5)	5 (13.9)
感染症および寄生虫症	32 (65.3)	30 (63.8)	62 (64.6)	9 (52.9)	9 (47.4)	18 (50.0)
上気道感染	13 (26.5)	15 (31.9)	28 (29.2)	4 (23.5)	3 (15.8)	7 (19.4)
肺炎	6 (12.2)	7 (14.9)	13 (13.5)	1 (5.9)	0	1 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	27 (55.1)	30 (63.8)	57 (59.4)	10 (58.8)	8 (42.1)	18 (50.0)
筋痙縮	7 (14.3)	10 (21.3)	17 (17.7)	6 (35.3)	3 (15.8)	9 (25.0)
関節痛	10 (20.4)	6 (12.8)	16 (16.7)	2 (11.8)	2 (10.5)	4 (11.1)
四肢痛	8 (16.3)	8 (17.0)	16 (16.7)	0	2 (10.5)	2 (5.6)
背部痛	6 (12.2)	6 (12.8)	12 (12.5)	1 (5.9)	1 (5.3)	2 (5.6)
臨床検査	25 (51.0)	26 (55.3)	51 (53.1)	4 (23.5)	6 (31.6)	10 (27.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (10.2)	9 (19.1)	14 (14.6)	1 (5.9)	1 (5.3)	2 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	7 (14.9)	11 (11.5)	1 (5.9)	1 (5.3)	2 (5.6)
血中クレアチニン増加	4 (8.2)	5 (10.6)	9 (9.4)	1 (5.9)	2 (10.5)	3 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	6 (12.8)	10 (10.4)	0	1 (5.3)	1 (2.8)
代謝および栄養障害	27 (55.1)	22 (46.8)	49 (51.0)	6 (35.3)	5 (26.3)	11 (30.6)
高血糖	8 (16.3)	11 (23.4)	19 (19.8)	2 (11.8)	1 (5.3)	3 (8.3)
食欲減退	9 (18.4)	5 (10.6)	14 (14.6)	3 (17.6)	0	3 (8.3)
神経系障害	20 (40.8)	25 (53.2)	45 (46.9)	4 (23.5)	6 (31.6)	10 (27.8)
頭痛	12 (24.5)	15 (31.9)	27 (28.1)	1 (5.9)	3 (15.8)	4 (11.1)
浮動性めまい	3 (6.1)	7 (14.9)	10 (10.4)	2 (11.8)	1 (5.3)	3 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	23 (46.9)	19 (40.4)	42 (43.8)	5 (29.4)	7 (36.8)	12 (33.3)
そう痒症	7 (14.3)	9 (19.1)	16 (16.7)	1 (5.9)	0	1 (2.8)
傷害、中毒および処置合併症	21 (42.9)	15 (31.9)	36 (37.5)	4 (23.5)	4 (21.1)	8 (22.2)
転倒	5 (10.2)	7 (14.9)	12 (12.5)	2 (11.8)	1 (5.3)	3 (8.3)
挫傷	7 (14.3)	1 (2.1)	8 (8.3)	1 (5.9)	2 (10.5)	3 (8.3)
血管障害	16 (32.7)	19 (40.4)	35 (36.5)	4 (23.5)	5 (26.3)	9 (25.0)
高血圧	9 (18.4)	8 (17.0)	17 (17.7)	3 (17.6)	3 (15.8)	6 (16.7)

表 2.7.4-116 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の CYP3A 阻害剤併用別有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	CYP3A 阻害剤併用 a)			CYP3A 阻害剤非併用		
	200 mg QD N = 49 n (%)	200 mg BID N = 47 n (%)	計 N = 96 n (%)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 19 n (%)	計 N = 36 n (%)
血液およびリンパ系障害	8 (16.3)	9 (19.1)	17 (17.7)	0	2 (10.5)	2 (5.6)
貧血	5 (10.2)	6 (12.8)	11 (11.5)	0	2 (10.5)	2 (5.6)

Source：de601ctd274-213-t621-12c3h_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) CYP3A 阻害剤 : エリスロマイシン、クラリスロマイシン、クロトリマゾール、ケトコナゾール、シクロスポリン、シプロフロキサシン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ベラパミル、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ラニチジン

表 2.7.4-117 CYP3A 阻害剤併用別有害事象の概要（208 試験）

	CYP3A 阻害剤併用 a)				CYP3A 阻害剤非併用			
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 11 n (%)	計 N = 32 n (%)	200 mg QD N = 6 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 22 n (%)
Subjects with at least one TEAE								
TEAE	11 (100.0)	10 (100.0)	10 (90.9)	31 (96.9)	6 (100.0)	6 (100.0)	10 (100.0)	22 (100.0)
Related TEAE	6 (54.5)	5 (50.0)	5 (45.5)	16 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	9 (90.0)	14 (63.6)
Subjects with TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)	1 (16.7)	0	0	1 (4.5)
Grade 2: Moderate	3 (27.3)	3 (30.0)	1 (9.1)	7 (21.9)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (50.0)	11 (50.0)
Grade 3: Severe	7 (63.6)	4 (40.0)	3 (27.3)	14 (43.8)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (20.0)	7 (31.8)
Grade 4: Lifethreatening	1 (9.1)	2 (20.0)	2 (18.2)	5 (15.6)	0	0	2 (20.0)	2 (9.1)
Grade 5: Fatal	0	0	4 (36.4)	4 (12.5)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
Subjects with related TEAEs by maximum severity								
Grade 1: Mild	0	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (9.4)	0	2 (33.3)	3 (30.0)	5 (22.7)
Grade 2: Moderate	5 (45.5)	1 (10.0)	1 (9.1)	7 (21.9)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (50.0)	8 (36.4)
Grade 3: Severe	0	3 (30.0)	2 (18.2)	5 (15.6)	0	0	0	0
Grade 4: Lifethreatening	1 (9.1)	0	0	1 (3.1)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE								
TEAE	4 (36.4)	3 (30.0)	9 (81.8)	16 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (40.0)	8 (36.4)
Related TEAE	0	0	1 (9.1)	1 (3.1)	0	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE								
TEAE	8 (72.7)	6 (60.0)	9 (81.8)	23 (71.9)	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (50.0)	10 (45.5)
Related TEAE	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (18.2)	6 (18.8)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
Subjects with TEAE leading to dose reduction								
TEAE	0	0	1 (9.1)	1 (3.1)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
Related TEAE	0	0	1 (9.1)	1 (3.1)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
Subjects with TEAE leading to interruption								
TEAE	3 (27.3)	6 (60.0)	3 (27.3)	12 (37.5)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (50.0)	8 (36.4)
Related TEAE	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (27.3)	6 (18.8)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (9.1)
Subjects with TEAE leading to discontinuation								
TEAE	6 (54.5)	2 (20.0)	6 (54.5)	14 (43.8)	0	3 (50.0)	2 (20.0)	5 (22.7)
Related TEAE	2 (18.2)	0	1 (9.1)	3 (9.4)	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death								
TEAE	0	0	4 (36.4)	4 (12.5)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-12c3h_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

a) CYP3A 阻害剤：アプレピタント、クラリスロマイシン、クロトリマゾール、ケトコナゾール、シクロスポリン、シプロフロキサシン、フォスアプレピタント、フルコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ラニチジン

表 2.7.4-118 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の CYP3A 阻害剤併用別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	CYP3A 阻害剤併用 [a)]				CYP3A 阻害剤非併用			
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 11 n (%)	計 N = 32 n (%)	200 mg QD N = 6 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 22 n (%)
全ての有害事象	11 (100.0)	10 (100.0)	10 (90.9)	31 (96.9)	6 (100.0)	6 (100.0)	10 (100.0)	22 (100.0)
感染症および寄生虫症	8 (72.7)	7 (70.0)	8 (72.7)	23 (71.9)	5 (83.3)	5 (83.3)	7 (70.0)	17 (77.3)
上気道感染	5 (45.5)	5 (50.0)	1 (9.1)	11 (34.4)	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (60.0)	14 (63.6)
インフルエンザ	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (6.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (13.6)
肺炎	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (6.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (13.6)
結膜炎	0	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (9.4)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
副鼻腔炎	1 (9.1)	1 (10.0)	0	2 (6.3)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (9.1)
口腔カンジダ症	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
尿路感染	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
胃腸障害	8 (72.7)	7 (70.0)	8 (72.7)	23 (71.9)	1 (16.7)	3 (50.0)	9 (90.0)	13 (59.1)
悪心	6 (54.5)	4 (40.0)	4 (36.4)	14 (43.8)	0	0	5 (50.0)	5 (22.7)
下痢	6 (54.5)	4 (40.0)	5 (45.5)	15 (46.9)	0	1 (16.7)	2 (20.0)	3 (13.6)
嘔吐	2 (18.2)	3 (30.0)	2 (18.2)	7 (21.9)	0	0	2 (20.0)	2 (9.1)
腹痛	2 (18.2)	2 (20.0)	2 (18.2)	6 (18.8)	0	0	2 (20.0)	2 (9.1)
便秘	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (18.2)	4 (12.5)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
嚥下障害	0	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (6.3)	0	2 (33.3)	1 (10.0)	3 (13.6)
胃食道逆流性疾患	2 (18.2)	1 (10.0)	0	3 (9.4)	0	0	2 (20.0)	2 (9.1)
消化不良	0	2 (20.0)	0	2 (6.3)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
臨床検査	9 (81.8)	8 (80.0)	8 (72.7)	25 (78.1)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (40.0)	9 (40.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (36.4)	3 (30.0)	1 (9.1)	8 (25.0)	2 (33.3)	0	1 (10.0)	3 (13.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (27.3)	2 (20.0)	1 (9.1)	6 (18.8)	2 (33.3)	0	0	2 (9.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (36.4)	3 (30.0)	0	7 (21.9)	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (27.3)	1 (10.0)	0	4 (12.5)	1 (16.7)	0	0	1 (4.5)
体重増加	3 (27.3)	1 (10.0)	1 (9.1)	5 (15.6)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (18.2)	0	1 (9.1)	3 (9.4)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (54.5)	6 (60.0)	8 (72.7)	20 (62.5)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (70.0)	11 (50.0)
呼吸困難	1 (9.1)	5 (50.0)	4 (36.4)	10 (31.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (30.0)	5 (22.7)
咳嗽	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (18.2)	6 (18.8)	0	1 (16.7)	5 (50.0)	6 (27.3)
低酸素症	1 (9.1)	2 (20.0)	4 (36.4)	7 (21.9)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
鼻閉	2 (18.2)	0	1 (9.1)	3 (9.4)	1 (16.7)	0	0	1 (4.5)
湿性咳嗽	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (9.4)	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
上気道咳症候群	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (9.1)
副鼻腔痛	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (63.6)	7 (70.0)	7 (63.6)	21 (65.6)	1 (16.7)	0	8 (80.0)	9 (40.9)
疲労	5 (45.5)	3 (30.0)	5 (45.5)	13 (40.6)	1 (16.7)	0	5 (50.0)	6 (27.3)
末梢性浮腫	3 (27.3)	4 (40.0)	4 (36.4)	11 (34.4)	0	0	2 (20.0)	2 (9.1)
発熱	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (18.2)	6 (18.8)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
非心臓性胸痛	0	3 (30.0)	0	3 (9.4)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	5 (45.5)	4 (40.0)	7 (63.6)	16 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (70.0)	11 (50.0)
四肢痛	1 (9.1)	2 (20.0)	1 (9.1)	4 (12.5)	1 (16.7)	0	3 (30.0)	4 (18.2)
筋痙縮	0	0	2 (18.2)	2 (6.3)	1 (16.7)	0	4 (40.0)	5 (22.7)
筋力低下	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (20.0)	5 (22.7)
関節痛	0	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (9.4)	0	0	3 (30.0)	3 (13.6)
筋肉痛	1 (9.1)	1 (10.0)	0	2 (6.3)	1 (16.7)	0	3 (30.0)	4 (18.2)
背部痛	0	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (9.4)	0	0	0	0

表 2.7.4-118 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の CYP3A 阻害剤併用別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	CYP3A 阻害剤併用 [a)]				CYP3A 阻害剤非併用			
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 11 n (%)	計 N = 32 n (%)	200 mg QD N = 6 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 22 n (%)
代謝および栄養障害	7 (63.6)	4 (40.0)	5 (45.5)	16 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (60.0)	10 (45.5)
食欲減退	2 (18.2)	2 (20.0)	3 (27.3)	7 (21.9)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
高カリウム血症	3 (27.3)	0	2 (18.2)	5 (15.6)	0	2 (33.3)	1 (10.0)	3 (13.6)
脱水	2 (18.2)	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (15.6)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (9.1)
高血糖	2 (18.2)	0	2 (18.2)	4 (12.5)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
高尿酸血症	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (9.4)	0	0	2 (20.0)	2 (9.1)
低カリウム血症	1 (9.1)	2 (20.0)	0	3 (9.4)	0	0	0	0
肥満	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (45.5)	7 (70.0)	4 (36.4)	16 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (50.0)	8 (36.4)
水疱	0	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (9.4)	0	0	0	0
そう痒症	0	2 (20.0)	0	2 (6.3)	1 (16.7)	0	0	1 (4.5)
斑状丘疹状皮疹	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0
神経系障害	5 (45.5)	5 (50.0)	4 (36.4)	14 (43.8)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (50.0)	9 (40.9)
頭痛	3 (27.3)	3 (30.0)	2 (18.2)	8 (25.0)	1 (16.7)	0	4 (40.0)	5 (22.7)
振戦	2 (18.2)	1 (10.0)	2 (18.2)	5 (15.6)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
失神寸前の状態	0	2 (20.0)	0	2 (6.3)	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症	5 (45.5)	2 (20.0)	2 (18.2)	9 (28.1)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (40.0)	8 (36.4)
挫傷	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (9.4)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (20.0)	4 (18.2)
転倒	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (9.1)
血管障害	6 (54.5)	4 (40.0)	3 (27.3)	13 (40.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (20.0)	4 (18.2)
高血圧	4 (36.4)	2 (20.0)	2 (18.2)	8 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (20.0)	3 (13.6)
眼障害	2 (18.2)	5 (50.0)	4 (36.4)	11 (34.4)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (30.0)	5 (22.7)
眼乾燥	1 (9.1)	4 (40.0)	0	5 (15.6)	1 (16.7)	0	2 (20.0)	3 (13.6)
霧視	0	2 (20.0)	2 (18.2)	4 (12.5)	0	0	2 (20.0)	2 (9.1)
眼痛	0	2 (20.0)	0	2 (6.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (36.4)	4 (40.0)	5 (45.5)	13 (40.6)	0	3 (50.0)	0	3 (13.6)
急性腎障害	1 (9.1)	2 (20.0)	2 (18.2)	5 (15.6)	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
蛋白尿	3 (27.3)	1 (10.0)	0	4 (12.5)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (45.5)	4 (40.0)	3 (27.3)	12 (37.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (13.6)
貧血	5 (45.5)	4 (40.0)	0	9 (28.1)	0	0	0	0
精神障害	1 (9.1)	2 (20.0)	4 (36.4)	7 (21.9)	0	2 (33.3)	3 (30.0)	5 (22.7)
うつ病	0	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (9.4)	0	2 (33.3)	2 (20.0)	4 (18.2)
不安	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (18.2)	4 (12.5)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	2 (9.1)
不眠症	0	0	2 (18.2)	2 (6.3)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (18.2)	1 (10.0)	4 (36.4)	7 (21.9)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (13.6)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
内分泌障害	2 (18.2)	1 (10.0)	2 (18.2)	5 (15.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (20.0)	4 (18.2)
甲状腺機能低下症	0	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (9.4)	1 (16.7)	0	1 (10.0)	2 (9.1)
免疫系障害	2 (18.2)	1 (10.0)	2 (18.2)	5 (15.6)	0	2 (33.3)	1 (10.0)	3 (13.6)
造影剤アレルギー	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
生殖系および乳房障害	4 (36.4)	1 (10.0)	1 (9.1)	6 (18.8)	0	0	0	0
勃起不全	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0

表 2.7.4-118 いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の CYP3A 阻害剤併用別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	CYP3A 阻害剤併用 a)				CYP3A 阻害剤非併用			
	200 mg QD N = 11 n (%)	200 mg BID N = 10 n (%)	400 mg QD N = 11 n (%)	計 N = 32 n (%)	200 mg QD N = 6 n (%)	200 mg BID N = 6 n (%)	400 mg QD N = 10 n (%)	計 N = 22 n (%)
耳および迷路障害	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)	0	0	1 (10.0)	1 (4.5)
回転性めまい	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t621-12c3h_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100
a) CYP3A 阻害剤：アプレピタント、クラリスロマイシン、クロトリマゾール、ケトコナゾール、シクロスポリン、シプロフロキサシン、フォスアプレピタント、フルコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ラニチジン

表 2.7.4-119 初回発現時期別有害事象の概要（ME3208-2 試験）

	200 mg QD													
	≤2 週 N = 21		> 2～4 週 N = 21		> 4～8 週 N = 21		> 8～12 週 N = 21		> 12～24 週 N = 21		> 24～48 週 N = 19		> 48 週 N = 3	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
Subjects with at least one TEAE														
TEAE	4	3 (14.3)	3	2 (9.5)	6	3 (14.3)	4	0	22	4 (19.0)	31	6 (31.6)	3	0
Related TEAE	0	0	1	1 (4.8)	4	3 (14.3)	2	1 (4.8)	3	2 (9.5)	4	1 (5.3)	0	0
Subjects with TEAEs by maximum severity														
Grade 1: Mild	3	0	2	1 (4.8)	3	0	3	0	7	1 (4.8)	16	4 (21.1)	0	0
Grade 2: Moderate	1	2 (9.5)	1	0	3	2 (9.5)	1	0	8	1 (4.8)	10	1 (5.3)	1	0
Grade 3: Severe	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	2	2 (9.5)	4	1 (5.3)	2	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	0	4	0	1	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity														
Grade 1: Mild	0	0	1	1 (4.8)	3	1 (4.8)	1	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	0	0	0	0	1	2 (9.5)	1	0	3	2 (9.5)	3	0	0	0
Grade 3: Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (5.3)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE														
TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2 (9.5)	5	4 (21.1)	2	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (5.3)	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE														
TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2 (9.5)	5	4 (21.1)	2	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (5.3)	0	0
Subjects with TEAE leading to discontinuation														
TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1 (4.8)	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to death														
TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.8)	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：CSR 表 14.3-4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：試験継続被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-120 2 名以上に発現した初回発現時期別有害事象（ME3208-2 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD													
	≤2 週 N = 21		> 2～4 週 N = 21		> 4～8 週 N = 21		> 8～12 週 N = 21		> 12～24 週 N = 21		> 24～48 週 N = 19		> 48 週 N = 3	
	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)
全ての有害事象	4	3 (14.3)	3	2 (9.5)	6	3 (14.3)	4	0	22	4 (19.0)	31	6 (31.6)	3	0
感染症および寄生虫症	2	2 (9.5)	0	0	0	0	1	0	4	2 (9.5)	6	5 (26.3)	2	0
帯状疱疹	1	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.8)	1	1 (5.3)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2 (10.5)	2	1 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)	3	3 (14.3)	3	3 (15.8)	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.8)	1	1 (5.3)	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.8)	1	1 (4.8)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2 (10.5)	0	0
胃腸障害	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)	0	0	5	2 (9.5)	2	1 (5.3)	0	0
下痢	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)	1	1 (5.3)	0	0
眼障害	0	0	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)	4	2 (10.5)	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.8)	2	2 (10.5)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1	1 (4.8)	0	0	0	0	1	1 (4.8)	3	2 (10.5)	1	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2 (10.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	1 (4.8)	1	1 (4.8)	0	0	2	2 (10.5)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1	1 (4.8)	1	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	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)	1	1 (5.3)	0	0
浮腫	0	0	0	0	1	1 (4.8)	0	0	1	1 (4.8)	0	0	0	0

Source：CSR 表 14.3-5 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 24.1
N：試験継続被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-121 初回発現時期別有害事象の概要（213 試験）

	200 mg QD							200 mg BID						
	≤ 2 週 N = 66 n (%)	> 2～≤ 4 週 N = 66 n (%)	> 4～≤ 8 週 N = 65 n (%)	> 8～≤ 12 週 N = 63 n (%)	> 12～≤ 24 週 N = 60 n (%)	> 24～≤ 48 週 N = 58 n (%)	> 48 週 N = 52 n (%)	≤ 2 週 N = 66 n (%)	> 2～≤ 4 週 N = 66 n (%)	> 4～≤ 8 週 N = 65 n (%)	> 8～≤ 12 週 N = 65 n (%)	> 12～≤ 24 週 N = 65 n (%)	> 24～≤ 48 週 N = 62 n (%)	> 48 週 N = 57 n (%)
Subjects with at least one TEAE														
TEAE	42 (63.6)	10 (15.2)	9 (13.8)	2 (3.2)	2 (3.3)	0	0	38 (57.6)	13 (19.7)	6 (9.2)	4 (6.2)	3 (4.6)	1 (1.6)	1 (1.8)
Related TEAE	20 (30.3)	10 (15.2)	7 (10.8)	3 (4.8)	7 (11.7)	1 (1.7)	1 (1.9)	10 (15.2)	10 (15.2)	8 (12.3)	4 (6.2)	5 (7.7)	2 (3.2)	1 (1.8)
Subjects with TEAEs by maximum severity														
Grade 1: Mild	3 (4.5)	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Grade 2: Moderate	13 (19.7)	8 (12.1)	2 (3.1)	0	2 (3.3)	0	0	14 (21.2)	7 (10.6)	4 (6.2)	3 (4.6)	0	0	1 (1.8)
Grade 3: Severe	22 (33.3)	2 (3.0)	4 (6.2)	2 (3.2)	0	0	0	19 (28.8)	4 (6.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	1 (1.5)	0	2 (3.1)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	3 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	2 (3.1)	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity														
Grade 1: Mild	5 (7.6)	4 (6.1)	0	1 (1.6)	2 (3.3)	0	1 (1.9)	2 (3.0)	5 (7.6)	4 (6.2)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.8)
Grade 2: Moderate	10 (15.2)	5 (7.6)	5 (7.7)	1 (1.6)	2 (3.3)	0	0	3 (4.5)	3 (4.5)	2 (3.1)	3 (4.6)	3 (4.6)	0	0
Grade 3: Severe	4 (6.1)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (5.0)	0	0	5 (7.6)	2 (3.0)	2 (3.1)	0	0	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Subjects with serious TEAE														
TEAE	4 (6.1)	3 (4.5)	3 (4.6)	8 (12.7)	5 (8.3)	4 (6.9)	0	1 (1.5)	4 (6.1)	1 (1.5)	3 (4.6)	4 (6.2)	9 (14.5)	1 (1.8)
Related TEAE	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (3.4)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE														
TEAE	8 (12.1)	4 (6.1)	5 (7.7)	8 (12.7)	7 (11.7)	5 (8.6)	0	4 (6.1)	8 (12.1)	4 (6.2)	3 (4.6)	7 (10.8)	7 (11.3)	1 (1.8)
Related TEAE	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.2)	2 (3.3)	4 (6.9)	0	0	5 (7.6)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.6)	0
Subjects with TEAE leading to dose reduction														
TEAE	0	0	0	0	1 (1.7)	2 (3.4)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	1 (1.7)	2 (3.4)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
Subjects with TEAE leading to interruption														
TEAE	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.6)	4 (6.3)	5 (8.3)	4 (6.9)	1 (1.9)	1 (1.5)	2 (3.0)	0	2 (3.1)	6 (9.2)	5 (8.1)	0
Related TEAE	1 (1.5)	1 (1.5)	0	3 (4.8)	2 (3.3)	2 (3.4)	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0
Subjects with TEAE leading to discontinuation														
TEAE	0	2 (3.0)	3 (4.6)	3 (4.8)	4 (6.7)	4 (6.9)	0	0	3 (4.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	4 (6.2)	1 (1.6)	1 (1.8)
Related TEAE	0	2 (3.0)	0	3 (4.8)	1 (1.7)	3 (5.2)	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	0

表 2.7.4-121 初回発現時期別有害事象の概要（213 試験）（続き）

	200 mg QD							200 mg BID						
	≤2 週 N = 66 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 66 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 65 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 63 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 60 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 58 n (%)	> 48 週 N = 52 n (%)	≤2 週 N = 66 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 66 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 65 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 65 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 65 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 62 n (%)	> 48 週 N = 57 n (%)
Subjects with TEAE leading to death														
TEAE	0	1 (1.5)	3 (4.6)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	3 (4.8)	0
Related TEAE	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4-121 初回発現時期別有害事象の概要（213 試験）（続き）

	計						
	≤ 2 週 N = 132 n (%)	> 2～ ≤ 4 週 N = 132 n (%)	> 4～ ≤ 8 週 N = 130 n (%)	> 8～ ≤ 12 週 N = 128 n (%)	> 12～ ≤ 24 週 N = 125 n (%)	> 24～ ≤ 48 週 N = 120 n (%)	> 48 週 N = 109 n (%)
Subjects with at least one TEAE							
TEAE	80 (60.6)	23 (17.4)	15 (11.5)	6 (4.7)	5 (4.0)	1 (0.8)	1 (0.9)
Related TEAE	30 (22.7)	20 (15.2)	15 (11.5)	7 (5.5)	12 (9.6)	3 (2.5)	2 (1.8)
Subjects with TEAEs by maximum severity							
Grade 1: Mild	5 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Grade 2: Moderate	27 (20.5)	15 (11.4)	6 (4.6)	3 (2.3)	2 (1.6)	0	1 (0.9)
Grade 3: Severe	41 (31.1)	6 (4.5)	5 (3.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	4 (3.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity							
Grade 1: Mild	7 (5.3)	9 (6.8)	4 (3.1)	2 (1.6)	4 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.8)
Grade 2: Moderate	13 (9.8)	8 (6.1)	7 (5.4)	4 (3.1)	5 (4.0)	0	0
Grade 3: Severe	9 (6.8)	3 (2.3)	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Grade 5: Fatal	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Subjects with serious TEAE							
TEAE	5 (3.8)	7 (5.3)	4 (3.1)	11 (8.6)	9 (7.2)	13 (10.8)	1 (0.9)
Related TEAE	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE							
TEAE	12 (9.1)	12 (9.1)	9 (6.9)	11 (8.6)	14 (11.2)	12 (10.0)	1 (0.9)
Related TEAE	3 (2.3)	6 (4.5)	3 (2.3)	3 (2.3)	3 (2.4)	5 (4.2)	0
Subjects with TEAE leading to dose reduction							
TEAE	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.7)	0
Related TEAE	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.7)	0
Subjects with TEAE leading to interruption							
TEAE	4 (3.0)	5 (3.8)	3 (2.3)	6 (4.7)	11 (8.8)	9 (7.5)	1 (0.9)
Related TEAE	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	3 (2.4)	2 (1.7)	1 (0.9)
Subjects with TEAE leading to discontinuation							
TEAE	0	5 (3.8)	5 (3.8)	4 (3.1)	8 (6.4)	5 (4.2)	1 (0.9)
Related TEAE	0	3 (2.3)	2 (1.5)	4 (3.1)	3 (2.4)	4 (3.3)	0

表 2.7.4-121 初回発現時期別有害事象の概要（213 試験）（続き）

Subjects with TEAE leading to death							
TEAE	0	2 (1.5)	3 (2.3)	0	0	3 (2.5)	0
Related TEAE	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0

Source：de601ctd274-213-t611-3ons_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：試験継続被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-122 いずれかの投与群で発現頻度が 20%以上の初回発現時期別有害事象（213 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD							200 mg BID						
	≤2 週 N = 66 n (%)	>2～≤4 週 N = 66 n (%)	>4～≤8 週 N = 65 n (%)	>8～≤12 週 N = 63 n (%)	>12～≤24 週 N = 60 n (%)	>24～≤48 週 N = 58 n (%)	>48 週 N = 52 n (%)	≤2 週 N = 66 n (%)	>2～≤4 週 N = 66 n (%)	>4～≤8 週 N = 65 n (%)	>8～≤12 週 N = 65 n (%)	>12～≤24 週 N = 65 n (%)	>24～≤48 週 N = 62 n (%)	>48 週 N = 57 n (%)
全ての有害事象	42 (63.6)	10 (15.2)	9 (13.8)	2 (3.2)	2 (3.3)	0	0	38 (57.6)	13 (19.7)	6 (9.2)	4 (6.2)	3 (4.6)	1 (1.6)	1 (1.8)
胃腸障害	21 (31.8)	5 (7.6)	7 (10.8)	6 (9.5)	5 (8.3)	5 (8.6)	1 (1.9)	13 (19.7)	10 (15.2)	5 (7.7)	6 (9.2)	8 (12.3)	3 (4.8)	2 (3.5)
下痢	6 (9.1)	0	4 (6.2)	2 (3.2)	5 (8.3)	5 (8.6)	1 (1.9)	4 (6.1)	6 (9.1)	3 (4.6)	1 (1.5)	4 (6.2)	3 (4.8)	0
悪心	4 (6.1)	3 (4.5)	3 (4.6)	5 (7.9)	2 (3.3)	4 (6.9)	2 (3.8)	3 (4.5)	3 (4.5)	4 (6.2)	3 (4.6)	2 (3.1)	2 (3.2)	1 (1.8)
嘔吐	4 (6.1)	2 (3.0)	1 (1.5)	4 (6.3)	3 (5.0)	3 (5.2)	1 (1.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.2)	1 (1.6)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (13.6)	6 (9.1)	9 (13.8)	4 (6.3)	6 (10.0)	7 (12.1)	1 (1.9)	9 (13.6)	9 (13.6)	4 (6.2)	5 (7.7)	8 (12.3)	5 (8.1)	1 (1.8)
咳嗽	2 (3.0)	1 (1.5)	4 (6.2)	5 (7.9)	3 (5.0)	4 (6.9)	1 (1.9)	2 (3.0)	4 (6.1)	3 (4.6)	0	3 (4.6)	3 (4.8)	2 (3.5)
呼吸困難	6 (9.1)	3 (4.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	4 (6.7)	5 (8.6)	0	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (4.6)	1 (1.5)	4 (6.2)	1 (1.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (22.7)	7 (10.6)	7 (10.8)	4 (6.3)	8 (13.3)	3 (5.2)	1 (1.9)	6 (9.1)	9 (13.6)	4 (6.2)	6 (9.2)	8 (12.3)	3 (4.8)	0
疲労	10 (15.2)	4 (6.1)	5 (7.7)	3 (4.8)	6 (10.0)	2 (3.4)	0	4 (6.1)	7 (10.6)	3 (4.6)	0	5 (7.7)	0	1 (1.8)
末梢性浮腫	2 (3.0)	4 (6.1)	1 (1.5)	3 (4.8)	6 (10.0)	1 (1.7)	0	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (7.7)	2 (3.2)	0
発熱	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.2)	3 (4.8)	1 (1.7)	0	2 (3.8)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.6)	0
感染症および寄生虫症	4 (6.1)	9 (13.6)	8 (12.3)	6 (9.5)	7 (11.7)	6 (10.3)	1 (1.9)	4 (6.1)	8 (12.1)	7 (10.8)	6 (9.2)	5 (7.7)	8 (12.9)	1 (1.8)
上気道感染	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.2)	5 (8.3)	6 (10.3)	2 (3.8)	1 (1.5)	4 (6.1)	3 (4.6)	3 (4.6)	2 (3.1)	5 (8.1)	0
神経系障害	9 (13.6)	2 (3.0)	4 (6.2)	6 (9.5)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.9)	9 (13.6)	4 (6.1)	5 (7.7)	3 (4.6)	7 (10.8)	3 (4.8)	0
頭痛	4 (6.1)	1 (1.5)	4 (6.2)	1 (1.6)	0	1 (1.7)	2 (3.8)	5 (7.6)	2 (3.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	3 (4.6)	4 (6.5)	0

表 2.7.4-122 いずれかの投与群で発現頻度が 20%以上の初回発現時期別有害事象（213 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	計						
	≤2 週 N = 132 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 132 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 130 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 128 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 125 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 120 n (%)	> 48 週 N = 109 n (%)
全ての有害事象	80 (60.6)	23 (17.4)	15 (11.5)	6 (4.7)	5 (4.0)	1 (0.8)	1 (0.9)
胃腸障害	34 (25.8)	15 (11.4)	12 (9.2)	12 (9.4)	13 (10.4)	8 (6.7)	3 (2.8)
下痢	10 (7.6)	6 (4.5)	7 (5.4)	3 (2.3)	9 (7.2)	8 (6.7)	1 (0.9)
悪心	7 (5.3)	6 (4.5)	7 (5.4)	8 (6.3)	4 (3.2)	6 (5.0)	3 (2.8)
嘔吐	5 (3.8)	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (3.9)	7 (5.6)	4 (3.3)	2 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (13.6)	15 (11.4)	13 (10.0)	9 (7.0)	14 (11.2)	12 (10.0)	2 (1.8)
咳嗽	4 (3.0)	5 (3.8)	7 (5.4)	5 (3.9)	6 (4.8)	7 (5.8)	3 (2.8)
呼吸困難	7 (5.3)	5 (3.8)	5 (3.8)	2 (1.6)	8 (6.4)	6 (5.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (15.9)	16 (12.1)	11 (8.5)	10 (7.8)	16 (12.8)	6 (5.0)	1 (0.9)
疲労	14 (10.6)	11 (8.3)	8 (6.2)	3 (2.3)	11 (8.8)	2 (1.7)	1 (0.9)
末梢性浮腫	4 (3.0)	6 (4.5)	2 (1.5)	4 (3.1)	11 (8.8)	3 (2.5)	0
発熱	4 (3.0)	1 (0.8)	5 (3.8)	5 (3.9)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.8)
感染症および寄生虫症	8 (6.1)	17 (12.9)	15 (11.5)	12 (9.4)	12 (9.6)	14 (11.7)	2 (1.8)
上気道感染	1 (0.8)	5 (3.8)	4 (3.1)	5 (3.9)	7 (5.6)	11 (9.2)	2 (1.8)
神経系障害	18 (13.6)	6 (4.5)	9 (6.9)	9 (7.0)	8 (6.4)	4 (3.3)	1 (0.9)
頭痛	9 (6.8)	3 (2.3)	6 (4.6)	3 (2.3)	3 (2.4)	5 (4.2)	2 (1.8)

Source：de601ctd274-213-t621-3ons_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：試験継続被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-123 初回発現時期別有害事象の概要（208 試験）

	200 mg QD							200 mg BID						
	≤2 週 N = 17 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 17 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 17 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 17 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 17 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 17 n (%)	> 48 週 N = 15 n (%)	≤2 週 N = 16 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 16 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 16 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 15 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 15 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 15 n (%)	> 48 週 N = 14 n (%)
Subjects with at least one TEAE														
TEAE	10 (58.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (11.8)	0	0	11 (68.8)	4 (25.0)	0	0	0	1 (6.7)	0
Related TEAE	3 (17.6)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	1 (6.7)	4 (25.0)	3 (18.8)	0	1 (6.7)	0	0	0
Subjects with TEAEs by maximum severity														
Grade 1: Mild	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	5 (29.4)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	0	0	4 (25.0)	0	0	0	0	1 (6.7)	0
Grade 3: Severe	4 (23.5)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	2 (11.8)	0	0	6 (37.5)	2 (12.5)	0	0	0	0	0
Grade 4: Lifethreatening	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity														
Grade 1: Mild	0	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	3 (17.6)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	1 (6.7)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Grade 3: Severe	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (6.7)	0	0	0
Grade 4: Lifethreatening	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE														
TEAE	0	0	0	1 (5.9)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.7)	0	3 (20.0)	1 (7.1)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE														
TEAE	1 (5.9)	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (13.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (13.3)	0	3 (20.0)	1 (7.1)
Related TEAE	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0
Subjects with TEAE leading to dose reduction														
TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to interruption														
TEAE	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (6.7)	2 (12.5)	0	2 (12.5)	1 (6.7)	0	2 (13.3)	1 (7.1)
Related TEAE	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (7.1)
Subjects with TEAE leading to discontinuation														
TEAE	0	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (6.7)	0	1 (6.3)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	0
Related TEAE	0	0	0	1 (5.9)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-123 初回発現時期別有害事象の概要（208 試験）（続き）

	200 mg QD							200 mg BID						
	≤2 週 N = 17 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 17 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 17 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 17 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 17 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 17 n (%)	> 48 週 N = 15 n (%)	≤2 週 N = 16 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 16 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 16 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 15 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 15 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 15 n (%)	> 48 週 N = 14 n (%)
Subjects with TEAE leading to death														
TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-123 初回発現時期別有害事象の概要（208 試験）（続き）

	400 mg QD							計						
	≤2 週 N = 21 n (%)	>2～≤4 週 N = 21 n (%)	>4～≤8 週 N = 19 n (%)	>8～≤12 週 N = 19 n (%)	>12～≤24 週 N = 18 n (%)	>24～≤48 週 N = 18 n (%)	>48 週 N = 17 n (%)	≤2 週 N = 54 n (%)	>2～≤4 週 N = 54 n (%)	>4～≤8 週 N = 52 n (%)	>8～≤12 週 N = 51 n (%)	>12～≤24 週 N = 50 n (%)	>24～≤48 週 N = 50 n (%)	>48 週 N = 46 n (%)
Subjects with at least one TEAE														
TEAE	19 (90.5)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	40 (74.1)	6 (11.1)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0
Related TEAE	10 (47.6)	0	0	0	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.9)	17 (31.5)	4 (7.4)	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (4.3)
Subjects with TEAEs by maximum severity														
Grade 1: Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
Grade 2: Moderate	6 (28.6)	0	0	0	0	0	0	15 (27.8)	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0
Grade 3: Severe	5 (23.8)	0	0	0	0	0	0	15 (27.8)	3 (5.6)	1 (1.9)	0	2 (4.0)	0	0
Grade 4: Lifethreatening	4 (19.0)	0	0	0	0	0	0	6 (11.1)	1 (1.9)	0	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	4 (19.0)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	4 (7.4)	0	0	0	1 (2.0)	0	0
Subjects with related TEAEs by maximum severity														
Grade 1: Mild	3 (14.3)	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	5 (9.3)	1 (1.9)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0
Grade 2: Moderate	6 (28.6)	0	0	0	0	0	0	10 (18.5)	2 (3.7)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.2)
Grade 3: Severe	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.2)
Grade 4: Lifethreatening	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	0	0
Grade 5: Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE														
TEAE	2 (9.5)	2 (9.5)	2 (10.5)	0	2 (11.1)	2 (11.1)	3 (17.6)	3 (5.6)	2 (3.7)	2 (3.8)	2 (3.9)	4 (8.0)	7 (14.0)	4 (8.7)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE														
TEAE	3 (14.3)	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (5.3)	3 (16.7)	2 (11.1)	3 (17.6)	5 (9.3)	3 (5.6)	2 (3.8)	5 (9.8)	5 (10.0)	7 (14.0)	6 (13.0)
Related TEAE	1 (4.8)	0	0	0	0	0	2 (11.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	2 (4.0)	2 (4.3)
Subjects with TEAE leading to dose reduction														
TEAE	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0	0	0
Related TEAE	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0	0	0
Subjects with TEAE leading to interruption														
TEAE	2 (9.5)	0	1 (5.3)	0	5 (27.8)	0	0	4 (7.4)	0	3 (5.8)	2 (3.9)	6 (12.0)	3 (6.0)	2 (4.3)
Related TEAE	2 (9.5)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	3 (5.6)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.3)
Subjects with TEAE leading to discontinuation														
TEAE	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	0	0	2 (11.1)	3 (17.6)	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	3 (5.9)	2 (4.0)	6 (12.0)	4 (8.7)
Related TEAE	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.2)

表 2.7.4-123 初回発現時期別有害事象の概要（208 試験）（続き）

	400 mg QD							計						
	≤2 週 N = 21 n (%)	>2～≤4 週 N = 21 n (%)	>4～≤8 週 N = 19 n (%)	>8～≤12 週 N = 19 n (%)	>12～≤24 週 N = 18 n (%)	>24～≤48 週 N = 18 n (%)	>48 週 N = 17 n (%)	≤2 週 N = 54 n (%)	>2～≤4 週 N = 54 n (%)	>4～≤8 週 N = 52 n (%)	>8～≤12 週 N = 51 n (%)	>12～≤24 週 N = 50 n (%)	>24～≤48 週 N = 50 n (%)	>48 週 N = 46 n (%)
Subjects with TEAE leading to death														
TEAE	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	0	0	0	2 (11.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (4.3)
Related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：de601ctd274-208-t611-3ons_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：試験継続被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.4-124 いずれかの投与群で発現頻度が 20%以上の初回発現時期別有害事象（208 試験）

器官別大分類 基本語	200 mg QD							200 mg BID						
	≤2 週 N = 17 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 17 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 17 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 17 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 17 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 17 n (%)	> 48 週 N = 15 n (%)	≤2 週 N = 16 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 16 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 16 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 15 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 15 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 15 n (%)	> 48 週 N = 14 n (%)
全ての有害事象	10 (58.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (11.8)	0	0	11 (68.8)	4 (25.0)	0	0	0	1 (6.7)	0
感染症および寄生虫症	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (17.6)	3 (17.6)	2 (11.8)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	3 (20.0)	1 (7.1)
上気道感染	0	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (13.3)	2 (12.5)	0	1 (6.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (7.1)
胃腸障害	3 (17.6)	0	0	0	3 (17.6)	2 (11.8)	1 (6.7)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	0
悪心	2 (11.8)	0	0	0	0	3 (17.6)	1 (6.7)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.7)	0	2 (14.3)
下痢	1 (5.9)	0	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (6.7)	1 (6.3)	0	1 (6.3)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (7.1)
臨床検査	5 (29.4)	0	2 (11.8)	2 (11.8)	4 (23.5)	0	0	3 (18.8)	3 (18.8)	1 (6.3)	1 (6.7)	0	0	1 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (23.5)	0	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (6.7)	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 (5.9)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	2 (11.8)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.7)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (6.7)	0	1 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.9)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	3 (17.6)	2 (13.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	3 (20.0)	0	1 (6.7)	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (6.7)	1 (6.3)	0	1 (6.3)	1 (6.7)	0	2 (13.3)	1 (7.1)
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	2 (13.3)	0
低酸素症	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)	0	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (13.3)	2 (12.5)	4 (25.0)	1 (6.3)	0	0	0	0
疲労	2 (11.8)	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (13.3)	0	2 (12.5)	0	0	0	1 (6.7)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (6.7)	1 (6.3)	2 (12.5)	0	0	1 (6.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	4 (26.7)	0	0	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (7.1)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (5.9)	2 (13.3)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
神経系障害	2 (11.8)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	3 (20.0)	0
頭痛	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)
血管障害	1 (5.9)	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (6.7)	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)
高血圧	0	2 (11.8)	0	0	2 (11.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)

表 2.7.4-124 いずれかの投与群で発現頻度が 20%以上の初回発現時期別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	200 mg QD							200 mg BID						
	≤2 週 N = 17 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 17 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 17 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 17 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 17 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 17 n (%)	> 48 週 N = 15 n (%)	≤2 週 N = 16 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 16 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 16 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 15 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 15 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 15 n (%)	> 48 週 N = 14 n (%)
眼障害	0	0	1 (5.9)	0	0	2 (11.8)	0	3 (18.8)	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)
眼乾燥	0	0	0	0	0	2 (11.8)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	2 (13.3)	0
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0
貧血	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	2 (11.8)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0	2 (14.3)
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0	2 (14.3)

表 2.7.4-124 いずれかの投与群で発現頻度が 20%以上の初回発現時期別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	400 mg QD							計						
	≤2 週 N = 21 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 21 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 19 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 19 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 18 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 18 n (%)	> 48 週 N = 17 n (%)	≤2 週 N = 54 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 54 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 52 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 51 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 50 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 50 n (%)	> 48 週 N = 46 n (%)
全ての有害事象	19 (90.5)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	40 (74.1)	6 (11.1)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0
感染症および寄生虫症	0	0	4 (21.1)	1 (5.3)	6 (33.3)	3 (16.7)	1 (5.9)	4 (7.4)	3 (5.6)	6 (11.5)	7 (13.7)	10 (20.0)	8 (16.0)	2 (4.3)
上気道感染	0	0	1 (5.3)	0	2 (11.1)	3 (16.7)	1 (5.9)	2 (3.7)	2 (3.7)	3 (5.8)	3 (5.9)	5 (10.0)	6 (12.0)	4 (8.7)
胃腸障害	6 (28.6)	2 (9.5)	1 (5.3)	4 (21.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.8)	11 (20.4)	3 (5.6)	2 (3.8)	5 (9.8)	6 (12.0)	6 (12.0)	3 (6.5)
悪心	2 (9.5)	2 (9.5)	0	2 (10.5)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.9)	4 (7.4)	2 (3.7)	1 (1.9)	2 (3.9)	2 (4.0)	4 (8.0)	4 (8.7)
下痢	1 (4.8)	1 (4.8)	0	2 (10.5)	1 (5.6)	2 (11.1)	0	3 (5.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.9)	3 (6.0)	5 (10.0)	2 (4.3)
臨床検査	3 (14.3)	0	2 (10.5)	0	4 (22.2)	2 (11.1)	1 (5.9)	11 (20.4)	3 (5.6)	5 (9.6)	3 (5.9)	8 (16.0)	2 (4.0)	2 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (11.8)	5 (9.3)	1 (1.9)	0	2 (3.9)	0	1 (2.0)	2 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.7)	0	2 (3.9)	0	2 (4.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (19.0)	1 (4.8)	1 (5.3)	0	2 (11.1)	4 (22.2)	3 (17.6)	7 (13.0)	2 (3.7)	2 (3.8)	4 (7.8)	3 (6.0)	8 (16.0)	5 (10.9)
呼吸困難	1 (4.8)	0	0	0	0	2 (11.1)	4 (23.5)	2 (3.7)	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0	5 (10.0)	6 (13.0)
咳嗽	1 (4.8)	0	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	1 (5.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	3 (6.0)	5 (10.0)	1 (2.2)
低酸素症	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (5.6)	3 (17.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (6.0)	4 (8.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (38.1)	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	4 (23.5)	13 (24.1)	5 (9.3)	2 (3.8)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	6 (13.0)
疲労	5 (23.8)	1 (4.8)	0	0	0	1 (5.6)	3 (17.6)	7 (13.0)	3 (5.6)	0	0	1 (2.0)	3 (6.0)	5 (10.9)
末梢性浮腫	3 (14.3)	0	1 (5.3)	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	4 (7.4)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (14.3)	1 (4.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (16.7)	1 (5.6)	3 (17.6)	3 (5.6)	2 (3.7)	3 (5.8)	3 (5.9)	5 (10.0)	3 (6.0)	8 (17.4)
筋痙縮	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	0	1 (5.6)	2 (11.1)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (2.2)
筋力低下	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	3 (6.0)	3 (6.5)
関節痛	0	1 (4.8)	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.9)	0	1 (1.9)	0	0	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.2)
神経系障害	7 (33.3)	1 (4.8)	0	0	1 (5.6)	0	0	11 (20.4)	4 (7.4)	0	1 (2.0)	2 (4.0)	5 (10.0)	0
頭痛	3 (14.3)	0	1 (5.3)	0	2 (11.1)	0	0	3 (5.6)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.2)
血管障害	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.6)	3 (17.6)	3 (5.6)	2 (3.7)	2 (3.8)	0	2 (4.0)	3 (6.0)	5 (10.9)
高血圧	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.6)	2 (11.8)	0	2 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	5 (10.9)

表 2.7.4-124 いずれかの投与群で発現頻度が 20%以上の初回発現時期別有害事象（208 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	400 mg QD							計						
	≤2 週 N = 21 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 21 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 19 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 19 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 18 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 18 n (%)	> 48 週 N = 17 n (%)	≤2 週 N = 54 n (%)	> 2～ ≤4 週 N = 54 n (%)	> 4～ ≤8 週 N = 52 n (%)	> 8～ ≤12 週 N = 51 n (%)	> 12～ ≤24 週 N = 50 n (%)	> 24～ ≤48 週 N = 50 n (%)	> 48 週 N = 46 n (%)
眼障害	0	0	0	1 (5.3)	2 (11.1)	3 (16.7)	1 (5.9)	3 (5.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (4.0)	6 (12.0)	2 (4.3)
眼乾燥	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	6 (12.0)	0
血液およびリンパ系障害	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (5.6)	2 (11.8)	3 (5.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.9)	3 (6.0)	3 (6.0)	2 (4.3)
貧血	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0
精神障害	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0	0	1 (5.6)	2 (11.8)	2 (3.7)	2 (3.7)	0	0	2 (4.0)	2 (4.0)	4 (8.7)
うつ病	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (6.5)

Source：de601ctd274-208-t621-3ons_0.XLS (Data cut-off date： [redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
N：試験継続被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.4.7.2 海外市販後安全性情報

表 2.7.4-125 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2021 年 7 月 16 日～2023 年 7 月 15 日）

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告	合計
	重篤	非重篤	自発報告小計	重篤	
感染症および寄生虫症					
虫垂炎	0	0	0	1	1
アスペルギルス感染	0	0	0	1	1
菌血症	0	0	0	1	1
細菌感染	0	0	0	2	2
気管支炎	0	0	0	3	3
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	8	8
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	1	1
蜂巣炎	0	0	0	6	6
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1	1
眼感染	0	0	0	1	1
細菌性眼感染	0	0	0	1	1
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	3	3
消化管感染	0	0	0	1	1
血液学的感染	0	0	0	1	1
帯状疱疹	0	0	0	2	2
感染	0	1	1	8	9
インフルエンザ	0	0	0	4	4
腎感染	0	0	0	1	1
髄膜炎	0	0	0	1	1
爪感染	0	0	0	1	1
上咽頭炎	0	0	0	1	1
爪囲炎	0	1	1	0	1
パルボウイルス感染	0	0	0	1	1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1	1
肺炎	0	0	0	32	32
細菌性肺炎	0	0	0	4	4
ウイルス性肺炎	0	0	0	1	1
処置後感染	0	0	0	1	1
ＲＳウイルス感染	0	0	0	2	2
敗血症	0	0	0	3	3
副鼻腔炎	0	0	0	1	1
尿路感染	0	0	0	2	2
尿路性敗血症	1	0	1	0	1
ウイルス感染	0	0	0	3	3
小計（件数）	1	2	3	100	103
小計（人数）	1	2	3	88	91
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）					
急性骨髄性白血病	0	0	0	2	2
基底細胞癌	0	0	0	1	1
膀胱の良性新生物	0	0	0	1	1
女性乳癌	0	0	0	1	1
消化管間質性腫瘍	1	0	1	0	1
白血病再発	0	0	0	1	1
悪性黒色腫	0	0	0	1	1
骨髄異形成症候群	0	0	0	1	1
悪性新生物	0	0	0	2	2
皮膚の新生物	1	0	1	0	1
化膿性肉芽腫	0	1	1	0	1

表 2.7.4-125 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2021 年 7 月 16 日～2023 年 7 月 15 日）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告	合計
	重篤	非重篤	自発報告小計	重篤	
肉腫	0	0	0	1	1
皮膚癌	1	0	1	3	4
扁平上皮癌	0	0	0	2	2
皮膚有棘細胞癌	1	0	1	0	1
小計（件数）	4	1	5	16	21
小計（人数）	3	1	4	15	19
血液およびリンパ系障害					
貧血	0	0	0	2	2
血球減少症	0	0	0	2	2
出血性素因	0	0	0	1	1
血小板減少症	2	0	2	0	2
小計（件数）	2	0	2	5	7
小計（人数）	2	0	2	5	7
免疫系障害					
慢性移植片対宿主病	1	0	1	5	6
慢性眼移植片対宿主病	0	0	0	1	1
慢性肺移植片対宿主病	1	0	1	1	2
慢性口腔移植片対宿主病	0	0	0	1	1
移植片対宿主病	1	0	1	15	16
眼移植片対宿主病	1	0	1	1	2
消化管移植片対宿主病	0	0	0	2	2
肺移植片対宿主病	0	0	0	3	3
皮膚移植片対宿主病	1	0	1	11	12
口腔移植片対宿主病	0	0	0	1	1
過敏症	0	0	0	1	1
免疫不全症	0	0	0	1	1
サルコイドーシス	0	0	0	1	1
小計（件数）	5	0	5	44	49
小計（人数）	5	0	5	34	39
代謝および栄養障害					
食欲減退	1	0	1	0	1
脱水	0	0	0	1	1
糖尿病	0	0	0	1	1
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	1	1
体液貯留	1	0	1	2	3
小計（件数）	2	0	2	5	7
小計（人数）	2	0	2	5	7
精神障害					
激越	0	1	1	0	1
怒り	0	1	1	0	1
不安	0	1	1	0	1
錯乱状態	0	0	0	1	1
摂食障害	1	1	2	0	2
幻覚	0	0	0	1	1
不眠症	0	1	1	0	1
人格変化	0	1	1	0	1
小計（件数）	1	6	7	2	9
小計（人数）	1	2	3	1	4
神経系障害					
平衡障害	0	0	0	1	1
ブレインフォグ	0	1	1	0	1
脳出血	0	0	0	1	1

表 2.7.4-125 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2021 年 7 月 16 日～2023 年 7 月 15 日）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告	合計
	重篤	非重篤	自発報告小計	重篤	
脳血管発作	0	0	0	3	3
認知障害	0	0	0	1	1
浮動性めまい	0	1	1	1	2
頭痛	0	4	4	0	4
意識消失	0	0	0	1	1
末梢性ニューロパチー	0	0	0	10	10
傾眠	0	1	1	0	1
失神	0	0	0	1	1
小計（件数）	0	7	7	19	26
小計（人数）	0	6	6	15	21
眼障害					
白内障	0	0	0	3	3
ドライアイ	0	0	0	1	1
緑内障	0	0	0	2	2
霧視	0	0	0	2	2
小計（件数）	0	0	0	8	8
小計（人数）	0	0	0	8	8
耳および迷路障害					
耳鳴	0	2	2	0	2
小計（件数）	0	2	2	0	2
小計（人数）	0	2	2	0	2
心臓障害					
狭心症	0	0	0	1	1
不整脈	0	0	0	1	1
心房細動	0	0	0	6	6
心不全	1	0	1	0	1
心筋梗塞	0	0	0	2	2
心嚢液貯留	0	0	0	1	1
心膜炎	0	0	0	2	2
頻脈	0	0	0	1	1
小計（件数）	1	0	1	14	15
小計（人数）	1	0	1	14	15
血管障害					
血腫	0	0	0	1	1
出血	0	0	0	4	4
高血圧	0	0	0	3	3
低血圧	0	0	0	3	3
血栓症	1	0	1	4	5
小計（件数）	1	0	1	15	16
小計（人数）	1	0	1	15	16
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
息詰まり	1	0	1	3	4
慢性呼吸不全	0	0	0	1	1
咳嗽	0	1	1	5	6
呼吸困難	2	2	4	11	15
鼻出血	0	0	0	1	1
低酸素症	0	0	0	1	1
肺障害	0	0	0	2	2
口腔咽頭水疱形成	0	0	0	1	1
胸水	3	0	3	0	3
肺臓炎	0	1	1	0	1
肺うっ血	0	0	0	1	1

表 2.7.4-125 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2021 年 7 月 16 日～2023 年 7 月 15 日）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告	合計
	重篤	非重篤	自発報告小計	重篤	
肺塞栓症	0	0	0	2	2
肺腫瘤	0	0	0	1	1
肺水腫	1	0	1	1	2
呼吸障害	0	0	0	1	1
呼吸窮迫	0	0	0	1	1
呼吸不全	0	0	0	1	1
気道うっ血	0	0	0	1	1
小計（件数）	7	4	11	34	45
小計（人数）	6	4	9	30	39
胃腸障害					
腹部不快感	1	1	2	0	2
腹痛	0	3	3	2	5
上腹部痛	0	1	1	0	1
口唇のひび割れ	0	0	0	1	1
便秘	0	1	1	0	1
齲歯	0	1	1	0	1
下痢	0	2	2	10	12
血性下痢	0	0	0	1	1
憩室穿孔	0	0	0	1	1
口内乾燥	0	1	1	1	2
変色便	1	0	1	0	1
胃障害	1	0	1	0	1
胃腸障害	0	0	0	2	2
胃腸出血	6	0	6	0	6
吐血	0	0	0	1	1
口唇乾燥	0	0	0	1	1
口唇痛	0	1	1	0	1
悪心	0	5	5	1	6
口腔内痛	0	1	1	0	1
膵炎	0	0	0	3	3
急性膵炎	2	0	2	0	2
脆弱歯	0	0	0	1	1
嘔吐	0	0	0	5	5
小計（件数）	11	17	28	30	58
小計（人数）	9	10	19	22	41
肝胆道系障害					
薬物性肝障害	2	0	2	0	2
肝不全	3	0	3	0	3
肝損傷	1	0	1	0	1
小計（件数）	6	0	6	0	6
小計（人数）	4	0	4	0	4
皮膚および皮下組織障害					
皮膚炎	0	0	0	1	1
皮膚乾燥	0	1	1	0	1
紅斑	0	1	1	1	2
剥脱性発疹	0	1	1	0	1
そう痒症	0	0	0	2	2
発疹	0	4	4	4	8
そう痒性皮疹	0	1	1	0	1
皮膚萎縮	0	1	1	0	1
皮膚剥脱	0	1	1	1	2
皮膚病変	1	0	1	0	1

表 2.7.4-125 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2021 年 7 月 16 日～2023 年 7 月 15 日）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告	合計
	重篤	非重篤	自発報告小計	重篤	
皮膚のつっぱり感	0	0	0	1	1
蕁麻疹	0	1	1	0	1
小計（件数）	1	11	12	10	22
小計（人数）	1	5	6	6	12
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	0	1	1	0	1
骨痛	0	1	1	0	1
コンパートメント症候群	0	0	0	1	1
関節腫脹	0	0	0	1	1
四肢不快感	0	0	0	1	1
筋痙縮	0	4	4	2	6
筋緊張	0	1	1	0	1
筋骨格硬直	0	1	1	0	1
筋肉痛	0	2	2	0	2
筋炎	0	0	0	1	1
骨壊死	2	0	2	1	3
四肢痛	0	0	0	1	1
横紋筋融解症	1	0	1	0	1
強皮症	0	0	0	5	5
全身性強皮症	0	0	0	1	1
小計（件数）	3	10	13	14	27
小計（人数）	3	10	12	14	26
腎および尿路障害					
急性腎障害	1	0	1	0	1
腎障害	0	0	0	2	2
腎不全	1	0	1	0	1
腎機能障害	0	0	0	5	5
腎臓痛	0	0	0	1	1
小計（件数）	2	0	2	8	10
小計（人数）	2	0	2	8	10
生殖系および乳房障害					
男性不妊症	1	0	1	0	1
生殖器毒性	1	0	1	0	1
子宮障害	0	0	0	1	1
小計（件数）	2	0	2	1	3
小計（人数）	2	0	2	1	3
先天性、家族性および遺伝性障害					
胎児奇形	1	0	1	0	1
小計（件数）	1	0	1	0	1
小計（人数）	1	0	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態					
治療直後反応なし	0	2	2	0	2
無力症	0	0	0	4	4
胸部不快感	0	0	0	1	1
胸痛	1	0	1	2	3
状態悪化	4	2	6	24	30
死亡	1	0	1	18	19
疾患進行	1	0	1	1	2
疾患再発	0	0	0	1	1
薬効欠如	0	3	3	1	4
未承認適応に対する薬効欠如	0	1	1	0	1
薬物相互作用	2	0	2	0	2

表 2.7.4-125 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2021 年 7 月 16 日～2023 年 7 月 15 日）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告	合計
	重篤	非重篤	自発報告小計	重篤	
疲労	0	5	5	2	7
異常感	1	0	1	0	1
歩行障害	0	1	1	0	1
治癒不良	0	1	1	0	1
炎症	0	0	0	1	1
倦怠感	0	2	2	1	3
浮腫	0	0	0	1	1
末梢性浮腫	0	1	1	1	2
疼痛	0	1	1	1	2
末梢腫脹	0	1	1	2	3
発熱	0	1	1	6	7
腫脹	0	1	1	0	1
顔面腫脹	0	1	1	0	1
小計（件数）	10	23	33	67	100
小計（人数）	10	19	29	61	90
臨床検査					
血中ビリルビン増加	0	2	2	0	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1	1	0	1
血中クレアチニン増加	0	0	0	1	1
血中電解質異常	0	0	0	1	1
血中鉄減少	0	1	1	0	1
血圧上昇	0	0	0	2	2
体温上昇	0	0	0	1	1
全血球数減少	0	1	1	0	1
ヘモグロビン減少	0	2	2	2	4
心拍数増加	0	0	0	2	2
肝酵素上昇	0	0	0	4	4
肝機能検査異常	0	0	0	1	1
肝機能検査値上昇	1	0	1	0	1
酸素飽和度低下	0	0	0	3	3
血小板数減少	0	0	0	1	1
前癌細胞陽性	0	0	0	1	1
呼吸数減少	0	0	0	1	1
白血球数減少	0	0	0	1	1
小計（件数）	1	7	8	21	29
小計（人数）	1	5	6	17	23
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	0	1	1	1	2
転倒	0	0	0	6	6
大腿骨骨折	0	0	0	2	2
足骨折	0	0	0	1	1
手骨折	0	0	0	1	1
頭部損傷	0	0	0	1	1
股関節部骨折	0	0	0	2	2
不適切な製品適用計画	0	2	2	0	2
誤った製品適用経路	0	1	1	0	1
企図的製品使用の問題	0	1	1	0	1
下肢骨折	0	0	0	1	1
適応外使用	0	1	1	0	1
製品処方の問題	0	1	1	0	1
瘢痕	0	0	0	1	1
肩骨折	0	0	0	2	2

表 2.7.4-125 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2021 年 7 月 16 日～2023 年 7 月 15 日）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告	合計
	重篤	非重篤	自発報告小計	重篤	
脊椎骨折	0	0	0	2	2
創傷	0	0	0	1	1
製品使用過程における誤った技法	0	2	2	0	2
小計（件数）	0	9	9	21	30
小計（人数）	0	9	9	14	23
外科および内科処置					
角膜移植	0	0	0	1	1
透析	1	0	1	0	1
気管内挿管	1	0	1	0	1
胃手術	0	0	0	1	1
胃瘻造設術	0	0	0	1	1
股関節形成	0	0	0	1	1
ホスピスケア	0	0	0	1	1
入院	2	0	2	22	24
腸管手術	0	0	0	1	1
下肢切断	0	0	0	1	1
フォトフェレーシス	0	0	0	1	1
脊椎手術	0	0	0	1	1
治療中断	0	1	1	0	1
小計（件数）	4	1	5	31	36
小計（人数）	4	1	5	29	34
社会環境					
運動不能	0	0	0	1	1
就労能力障害者	0	0	0	1	1
日常活動における個人の自立の喪失	0	0	0	1	1
小計（件数）	0	0	0	3	3
小計（人数）	0	0	0	3	3
総計（件数）	65	100	165	468	633
総計（人数）	40	51	84	295	379

Source：PBRER (Date: [redacted] 20[redacted]), Appendix 2.2
MedDRA/J Ver. 26.0

2.7.5 参考文献

1) 令和 2 年 12 月 25 日. 薬生薬審発 1225 第 13 号. Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて（添付なし）
https://www.pmda.go.jp/files/000238767.pdf
2) Bioanalytical Method. Validation. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. 24 May 2018.（添付なし）
https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf
3) 平成 30 年 7 月 23 日. 薬生薬審発 0723 第 4 号.「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について（添付なし）
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3525&dataType=1&pageNo=1
4) 【5.4-21】Rowland Yeo K, Walsky RL, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of time-dependent CYP3A4 drug-drug interactions by physiologically based pharmacokinetic modelling: impact of inactivation parameters and enzyme turnover. Eur J Pharm Sci. 2011;43(3):160-173. doi:10.1016/j.ejps.2011.04.008
5) 【5.4-22】Stephanie J. Lee, Daniel Wolff, Carrie Kitko et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):984-999. doi:10.1016/j.bbmt.2015.02.025
6) 【5.4-23】Kilford PJ, Chen KF, Crewe K, et al. Prediction of CYP-mediated DDIs involving inhibition: Approaches to address the requirements for system qualification of the Simcyp Simulator. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2022;11(7):822-832. doi:10.1002/psp4.12794
7) 【5.4-24】Ke AB, Barter Z, Rowland-Yeo K. Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical DDIusing PBPK Modeling. ASCPT Annual Meeting, March 15-18, 2017, Washington DC. https://www.certara.com/app/uploads/Resources/Posters/Ke_2017_ASCPT_CYP2B6.pdf
8) 【5.4-25】Fowler S, Morcos PN, Cleary Y, et al. Progress in Prediction and Interpretation of Clinically Relevant Metabolic Drug-Drug Interactions: a Minireview Illustrating Recent Developments and Current Opportunities. Curr Pharmacol Rep. 2017;3(1):36-49. doi:10.1007/s40495-017-0082-5
9) 【5.4-26】Chiba K, Shimizu K, Kato M, et al. Estimation of Interindividual Variability of Pharmacokinetics of CYP2C9 Substrates in Humans. J Pharm Sci. 2017;106(9):2695-2703. doi:10.1016/j.xphs.2017.04.021
10) 【5.4-27】Cuypers ML, Chanteux H, Gillent E, et al. (-)-N-3-Benzylphenobarbital Is Superior to Omeprazole and (+)-N-3-Benzylnirvanol as a CYP2C19 Inhibitor in Suspended Human Hepatocytes. Drug Metab Dispos. 2020;48(11):1121-1128. doi:10.1124/dmd.120.000089
11) 【5.4-28】VandenBrink BM, Foti RS, Rock DA, Wienkers LC, Wahlstrom JL. Prediction of CYP2D6 drug interactions from in vitro data: evidence for substrate-dependent inhibition. Drug Metab Dispos. 2012;40(1):47-53. doi:10.1124/dmd.111.04121
12) 【5.4-29】Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Gaman EA, Houston JB, Tremaine LM. The utility of in vitro cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions. J Pharmacol Exp Ther. 2006;316(1):336-348. doi:10.1124/jpet.105.093229
13) 【5.4-30】Reddy MB, Bolger MB, Fraczkiewicz G, et al. PBPK Modeling as a Tool for Predicting and Understanding Intestinal Metabolism of Uridine 5'-Diphospho-glucuronosyltransferase Substrates. Pharmaceutics. 2021;13(9):1325. Published 2021 Aug 24. doi:10.3390/pharmaceutics13091325

14) 【5.4-31】Hu K, Bridgeman MB. Naldemedine (Symproic) for the Treatment Of Opioid-Induced Constipation. P T. 2018;43(10):601-627.
15) 【5.4-32】Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, Mackenzie PI, Dickinson RG, Miners JO. In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. Drug Metab Dispos. 2006;34(6):1055-1062. doi:10.1124/dmd.106.009340 https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340278_1139009F1021_1_014_1F.pdf.
16) 【5.4-33】Limenta LM, Jirasomprasert T, Tankanitlert J, et al. UGT1A6 genotype-related pharmacokinetics of deferiprone (L1) in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(6):908-916. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03103.x
17) 【5.4-34】Jo H, Pilla Reddy V, Parkinson J, Boulton DW, Tang W. Model-Informed Pediatric Dose Selection for Dapagliflozin by Incorporating Developmental Changes. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(2):108-118. doi:10.1002/psp4.12577