2.7.6 個々の試験のまとめ

バイオアベイラビリティ（BA）試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.1	5.3.1.1-01	KD025-108	108 試験	絶対 BA、マスバランス、代謝物プロファイル及び代謝物構造の検討（200 mg 単回）

比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.2	5.3.1.2-01	KD025-105	105 試験	安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び食事の影響の検討（500 mg 単回）
2.7.6.3	5.3.1.2-02	KD025-106	106 試験	食事の影響、錠／カプセル投与時の比較、相対的 BA、安全性及び忍容性の検討（200 mg 単回）

健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.4	5.3.3.1-01	ME3208-1	ME3208-1 試験	日本人被験者における安全性、忍容性、PK、食事の影響の検討（200、400 又は 800 mg 単回、200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD 反復）
2.7.6.5	5.3.3.1-02	SLx-2119-09-01	SLx 試験	安全性、忍容性及び PK の検討（20、40、80 又は 160 mg 単回）
2.7.6.6	5.3.3.1-03	KD025-101	101 試験	安全性、忍容性及び PK の検討（40、80、120、160、240、320、400 又は 500 mg QD 単回及び反復）
2.7.6.7	5.3.3.1-04	KD025-102	102 試験	安全性、忍容性及び PK の検討（500 mg QD、800 mg QD、500 mg BID 又は 1000 mg QD 反復）
2.7.6.8	5.3.3.1-05	KD025-103	103 試験	安全性、忍容性及び PK の検討（500 mg BID 反復）

内因性要因を検討した PK 試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.9	5.3.3.3-01	KD025-109	109 試験	肝機能低下者における PK、安全性及び忍容性の検討（200 mg 単回）

外因性要因を検討した PK 試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.10	5.3.3.4-01	KD025-107	107 試験	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併用時の PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性の検討（200 mg 単回又は BID 反復）
2.7.6.11	5.3.3.4-02	KD025-112	112 試験	UGT1A1、P-gp 及び BCRP/OATP1B1 基質の PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性の検討（200 mg QD 反復）

健康被験者における臨床薬力学（PD）試験及び PK／PD 試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.12	5.3.4.1-01	KD025-110	110 試験	QT 間隔に対する影響、PK、安全性及び忍容性の検討（200 又は 1000 mg 単回）

ステロイド依存性／抵抗性慢性移植片対宿主病（cGVHD）患者を対象とした非対照試験

項番号	添付資料番号	試験番号	試験略称	内容
2.7.6.13	5.3.5.2-01	ME3208-2	ME3208-2 試験	日本人ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者における有効性、安全性及び PK の検討（200 mg QD 反復）
2.7.6.14	5.3.5.2-02	KD025-208	208 試験	ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者における有効性、安全性、忍容性及び PK の検討（200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD 反復）
2.7.6.15	5.3.5.2-03	KD025-213	213 試験	ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者における有効性、安全性及び PK の検討（200 mg QD 又は 200 mg BID 反復）

2.7.6 項の記載について

本項の内容は、治験総括報告書の内容に基づいて作成した。なお、治験継続中の ME3208-2 試験、213 試験及び 208 試験は、それぞれのカットオフ日（ME3208-2 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者登録後 24 週経過）、213 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者登録後 1 年経過）、208 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者登録後約 2 年 6 ヶ月経過））時点のデータを示した。

有害事象は、治験総括報告書又は統計解析帳票に記載されていた器官別大分類及び基本語を各治験総括報告書作成時に使用された ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）と同バージョンを用いて読み替えた。

2.7.6.1 KD025-108 試験【5.3.1.1-01】（参考資料）

治験の標題	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
治験依頼者	Kadmon Corporation, LLC
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：英国
治験実施期間	2019 年 4 月～2019 年 5 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.1 試験の概要

目的

主要目的：

- ベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティを検討する（Part 1）。
- ^{14}C-ベルモスジル単回経口投与後のマスバランス（回収率）を検討する（Part 2）。
- 血漿、尿及び糞便サンプルを採取し、代謝物のプロファイルの検討及び構造の同定を行う（Part 2）。

副次目的：

- 血漿中の総放射能、ベルモスジル、代謝物 M1 及び M2 の薬物動態（pharmacokinetics; PK）を検討する。
- ^{14}C-ベルモスジル静脈内投与時の血漿中 PK を検討する（Part 1）。
- ^{14}C-ベルモスジル及び総放射能の消失経路及び消失率を検討する（Part 2）。
- 総放射能の血球への分布を検討する（Part 2）。
- ^{14}C-ベルモスジルの代謝プロファイルを定性的及び定量的に評価し、血漿中の主要代謝物（循環血中総放射能の 10%以上）並びに尿及び糞便中の主要代謝物（投与量の 10%以上、Part 2）の構造を解析する。
- ベルモスジルの安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン

単施設、非無作為化、非盲検試験

本試験は、スクリーニング期（Day -28～-2）、Part 1 : Day -1～3、Part 2 : Day -1～8、事後検診（Part 2 の Day 13～15）で構成された。Part 1 と Part 2 の投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

Part 1 では、健康男性被験者に対して、Day 1 にベルモスジル錠 200 mg（Treatment A）を単回経口投与し、引き続き 37 kBq 以下の放射能を含む ^{14}C-ベルモスジル溶液（100 µg、マイクロドーズ、Treatment B）を静脈内投与した。被験者は経口投与 48 時間後（Day 3）まで実施医療機関に滞在した。

Part 2 では、Part 1 に参加した健康男性被験者に対して、Day 1 に 9.8 MBq 以下の放射能を含む ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg（Treatment C）を単回経口投与した。

被験者は、投与 168 時間後（Part 2 の Day 8）まで実施医療機関に滞在した。ただし、全ての被験者でマスバランス（回収率）が 90%を超えた場合、又は 2 日間連続で尿及び糞便中への 24 時間排泄率が投与量の 1%未満となった場合、グループとしての退院が許可された。この退院の基準を満たし

た場合又は計画された滞在期間が終了した場合、被験者は退院時の評価を受け、全ての生体試料（血液、尿及び糞便）の採取を終了とした。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

30 歳から 65 歳の健康成人男性

目標被験者数

6 名

治験薬／製造番号

Part 1：

Treatment A：ベルモスジル錠 200 mg／バッチ番号 [redacted]（再ラベルしたバッチ番号：[redacted]）

Treatment B：5 mL 中に 37 kBq（1000 nCi）以下の放射能を含む ^{14}C-ベルモスジル 20 μg/mL 溶液／バッチ番号 [redacted]

Part 2：

Treatment C：9.8 MBq（266 μCi）以下の放射能を含む ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg／バッチ番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

Part 1：

- Treatment A：投与前約 10 時間絶食後の Day 1 の朝、ベルモスジル錠 200 mg（200 mg 錠 × 1）を朝食開始 30 分後に単回経口投与した。
- Treatment B：ベルモスジル食後単回経口投与時の t_{max}（2 時間）に合わせるために Treatment A の投与 1.75 時間後に ^{14}C-ベルモスジル溶液 100 μg（20 μg/mL × 5 mL）を 15 分間かけて静脈内投与した。

Part 2：

- Treatment C：投与前約 10 時間絶食後の Day 1 の朝、^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg（200 mg カプセル × 1）を朝食開始 30 分後に単回経口投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

Part 1 におけるベルモスジル測定用の血漿サンプルは、投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36 及び 48 時間後に採取した。^{14}C-ベルモスジル及び総放射能測定用の血漿サンプルは、経口投与 1.75（静脈内投与開始）、1.83、1.92、2（投与終了）、2.08、2.16、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12、14、24、36 及び 48 時間後に採取した。

Part 2 におけるベルモスジル、M1、M2 及び総放射能測定用の血漿サンプルは、投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取し、総放射能測定用の全血サンプル並びに代謝物のプロファイル及び同定用の血漿サンプルは、投与前、投与 1、4、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。

総放射能の尿及び糞便サンプルは、いずれも Day -1 から Day 8 まで採取した。

・PK パラメータ
ベルモスジル、^{14}C-ベルモスジル（Part 1 のみ）、M1 及び M2（Part 2 のみ）並びに総放射能の血漿中濃度からノンコンパートメント法により PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf}、t_{lag}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_{inf}、Lambda-z、F C_{max}、F AUC_{inf}、Frel C_{max}、Frel AUC_{inf}、MPR C_{max}、MPR AUC_{inf} など）を算出した。Lambda-z の相関係数（R^2）が 0.9 未満の場合、AUC_{inf} の外挿部分の面積が 20%超の場合、t_{max} 以降の定量可能時点が不足している場合、Lambda-z、$t_{1/2}$ 及び関連するパラメータは算出しなかった。

・マスバランス
総放射能排泄量：Ae(urine)、Ae(faeces)及び Ae(total)
累積総放射能排泄量：CumAe(urine)、CumAe(faeces)及び CumAe(total)
投与放射能量に対する総放射能排泄率：%Ae(urine)、%Ae(faeces)及び%Ae(total)
投与放射能量に対する累積総放射能排泄率：Cum%Ae(urine)、Cum%Ae(faeces)及び Cum%Ae(total)

・代謝物のプロファイル及び同定
血漿、尿及び糞便中代謝物のプロファイルの評価

安全性評価項目：
有害事象、血液学的検査、生化学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図、体重及び身体検査

統計手法

解析対象集団：
1) 安全性解析対象集団：治験薬を経口又は静脈内投与により 1 回以上投与された全ての被験者
2) 薬物動態解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、Part 1 又は 2 のいずれかで以下の基準を 1 つ以上満たした全ての被験者
   - 投与後の重要な時点（例えば、t_{max} 付近）において未採取のサンプル又は不確実な測定結果がないこと
   - PK に関連した試験目的に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重要な逸脱がないこと
   - 投与された薬物の吸収又は全身への移行に影響するような嘔吐（経口投与後）又は注射部位反応（静脈内投与後）などの重要な有害事象が発現していないこと
3) マスバランス解析対象集団：Part 2 のために定義された解析対象集団で Part 2 において治験薬を 1 用量投与され、総放射能濃度データ（尿又は糞便）が評価可能でマスバランスの解析に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がない全ての被験者
   - 治験実施計画書逸脱には採取された尿又は糞便中の排泄薬物量の正確な測定に影響を及ぼすような逸脱又はマスバランスの解析に影響を及ぼすような以下の有害事象を考慮した。
     尿又は糞便の採取ミス
     尿又は糞便の未採取
     投与後の嘔吐のようなマスバランス解析に影響を及ぼす可能性のある有害事象

薬物動態：

各 Part 及び各評価時点における血漿及び全血中濃度の要約統計量（算術平均値、標準偏差（standard deviation; SD）、変動係数（coefficient of variation; CV%）、中央値、最小値、最大値、被験者数、幾何平均値、幾何 SD、幾何 CV%及び被験者数）を算出した。

- Part 1
  - Treatment A：ベルモスジル錠 200 mg 単回経口投与後の血漿中ベルモスジル濃度
  - Treatment B：^{14}C-ベルモスジル溶液 20 μg/mL 単回静脈内投与後の血漿中 ^{14}C-ベルモスジル濃度及び総放射能濃度
- Part 2
  - Treatment C：^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg 単回経口投与後の血漿中ベルモスジル、M1、M2 及び総放射能濃度、全血中総放射能濃度、総放射能の全血：血漿中濃度比

各 Part 及び各分析対象について全ての PK パラメータの要約統計量（算術平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値、被験者数、幾何平均値、幾何 SD、幾何 CV%及び被験者数）を算出した。ただし、t_{lag} 及び t_{max} の幾何統計量は算出しなかった。

- Part 1
  - Treatment A：ベルモスジル錠 200 mg 単回経口投与後のベルモスジルの血漿 PK パラメータ
  - Treatment B：^{14}C-ベルモスジル溶液 20 μg/mL 単回静脈内投与後の ^{14}C-ベルモスジル及び総放射能の血漿 PK パラメータ
- Part 2
  - Treatment C：^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg 単回経口投与後の総放射能、ベルモスジル、M1 及び M2 の血漿 PK パラメータ
- Part 1 及び 2
  - ベルモスジル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

PK データに関する統計解析は実施しなかった。

マスバランス：

採取期間別排泄量（Ae）及び排泄率（%Ae）の要約統計量（平均値、SD、CV%、中央値、最小値及び最大値）並びに採取期間別の試験全体の累積排泄量（CumAe）及び累積排泄率（Cum%Ae）の要約統計量（平均値、SD、CV%、中央値、最小値及び最大値）を算出した。

安全性：

有害事象の解析、臨床検査（血液学的検査、血清生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、心電図、体重及び身体検査の結果から評価した。

2.7.6.1.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

Part 1 及び 2 の被験者の内訳を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 被験者の内訳

	Overall (N = 5) n (%)
Subjects enrolled (1)	5 (100.0)
Subjects dosed in period 1 in period 2	 5 (100.0) 5 (100.0)
Subjects completed	5 (100.0)
Subjects discontinued	0

Source：CSR Table 14.1.1

All subjects received a 200 mg belumosudil oral tablet followed by 100 µg [^{14}C]-belumosudil IV infusion in Part 1 and a 200 mg [^{14}C]-belumosudil oral capsule in Part 2.

(1) An enrolled subject signed the informed consent, qualified per the inclusion/exclusion criteria and was allocated a subject number.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2 被験者背景（Part 1 及び 2、安全性解析対象集団）

	Statistic	Overall (N = 5) n (%)
Age (years)	Mean Median SD Min Max	53.0 53.0 8.7 41 64
Ethnicity n (%)	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino	1 (20.0) 4 (80.0)
Race n (%)	White Other	4 (80.0) 1 (20.0)
Sex n (%)	Male	5 (100.0)
Height (cm)	Mean Median SD Min Max	172.6 174.0 6.7 161 178
Weight (kg)	Mean Median SD Min Max	83.26 87.40 13.30 68.6 100.4
BMI (kg/m²)	Mean Median SD Min Max	27.86 28.70 3.06 23.5 31.7

Source：CSR Table 6
Part 1, Day 1: subjects received belumosudil tablet, 200 mg, followed by [^{14}C]-belumosudil solution for infusion, 100 µg, in the fed state.
Part 2, Day 1: subjects received [^{14}C]-belumosudil capsule, 200 mg, in the fed state.
n: number of subjects with an observation; N: number of subjects in the data set
BMI：体格指数、% = n/N × 100

2.7.6.1.3 薬物動態の評価

2.7.6.1.3.1 Part 1

ベルモスジル錠 200 mg を食後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 2.7.6.1-1 に、^{14}C-ベルモスジル溶液 100 µg 静脈内投与後の ^{14}C-ベルモスジル及び総放射能の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に示した。また、このときのベルモスジル、^{14}C-ベルモスジル及び総放射能の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1-3～表 2.7.6.1-5 に示した。

ベルモスジル錠 200 mg を単回経口投与したとき、ベルモスジルの t_{max}（中央値）は 2.00 時間であった。ベルモスジルの $t_{1/2}$ は 5.298 時間であり、静脈内投与時と同程度であった。経口及び静脈内の同時投与により検討したベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティ（幾何平均値）は、AUC_{inf} の比較から 63.720%と算出された。

^{14}C-ベルモスジル溶液静脈内投与後の ^{14}C-ベルモスジルの総クリアランスは、一般的な肝血流量に比べて低かった。見かけの分布容積は総体液量より大きく、^{14}C-ベルモスジルの組織への分布が示唆された。

^{14}C-ベルモスジル溶液 100 µg を 15 分かけて単回静脈内投与したときの血漿中 ^{14}C-ベルモスジル濃度推移は、持続静脈内投与のプロファイルと一致し、静脈内投与終了付近で最高濃度に達した。t_{max} 以降の血漿中 ^{14}C-ベルモスジル濃度は 1 相以上の分布相を示し、多相性の減少が見られた。算出された終末相の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 5.857 時間であった。

幾何平均 AUC_{inf} の結果から静脈内投与後の循環血液中総放射能の約 46.6%が、^{14}C-ベルモスジルに相当した。

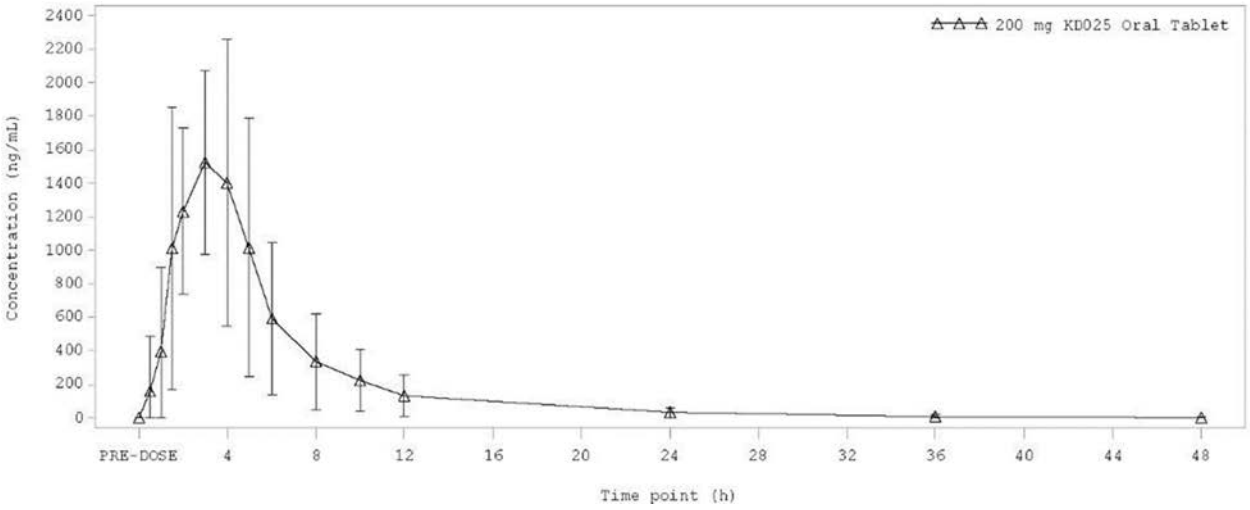
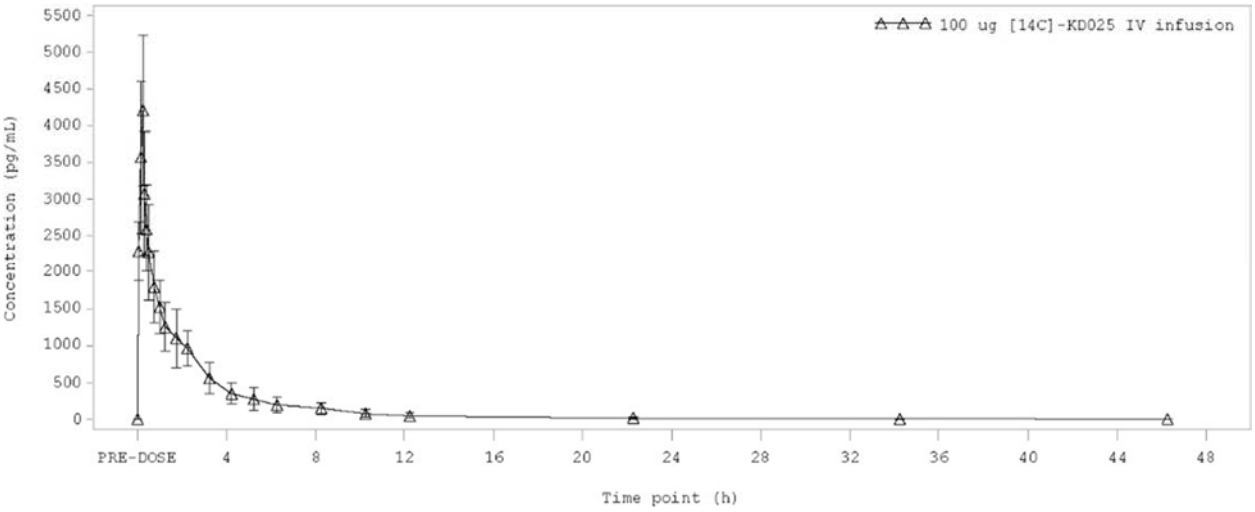


図 2.7.6.1-1 ベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 2
KD025：ベルモスジル
N = 5、平均値 ± 標準偏差

線形プロット



片対数プロット

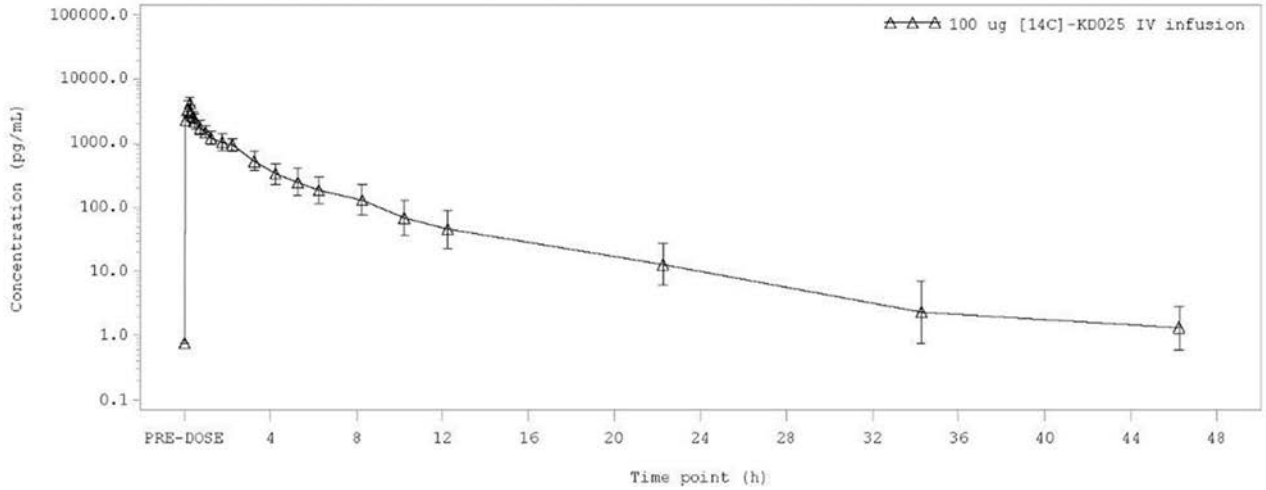
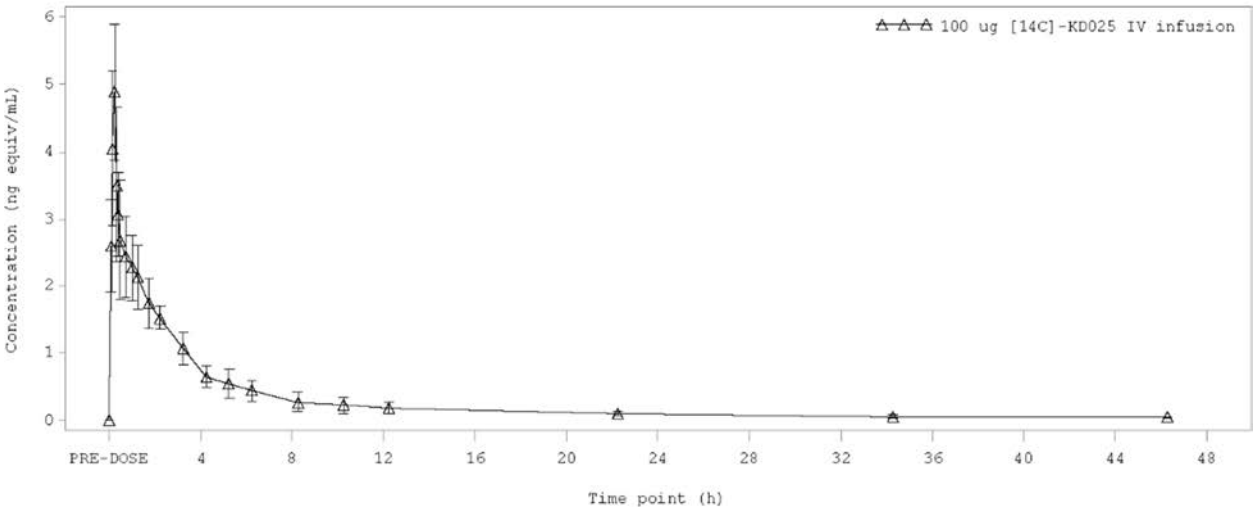


図 2.7.6.1-2 ^{14}C-ベルモスジル溶液 100 µg を単回静脈内投与したときの血漿中 ^{14}C-ベルモスジル濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 4 and 5
KD025：ベルモスジル、IV：静脈内投与
線形プロット：算術平均値 ± 標準偏差
片対数プロット：幾何平均値 ×/÷ 幾何標準偏差
N = 5

線形プロット



片対数プロット

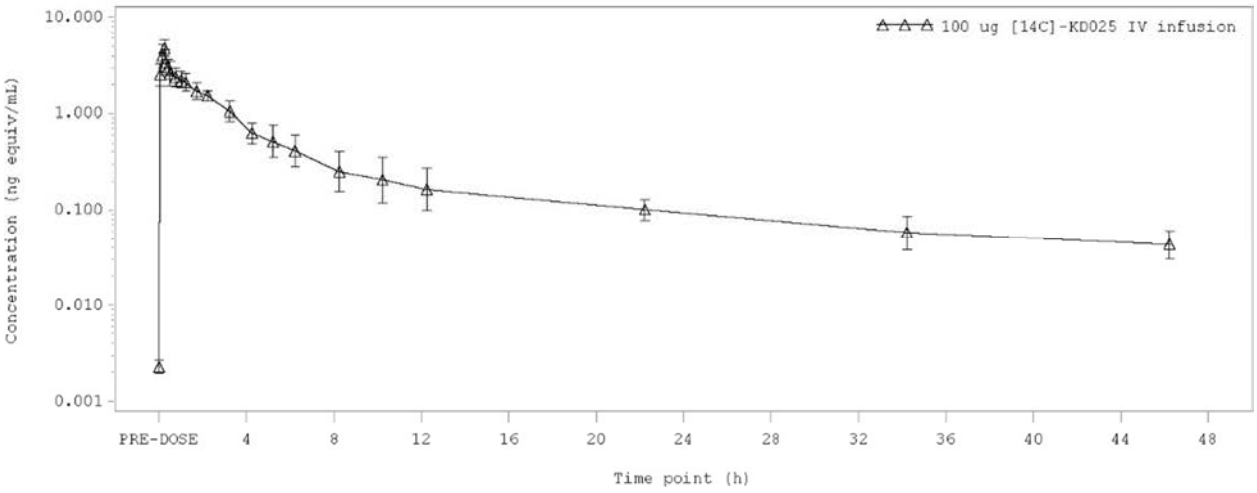


図 2.7.6.1-3 ^{14}C-ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 6 and 7
KD025：ベルモスジル
線形プロット：算術平均値 ± 標準偏差
片対数プロット：幾何平均値 ×/÷ 幾何標準偏差
N = 5

表 2.7.6.1-3 ベルモスジル錠 200 mg を単回経口投与したときのベルモスジルの PK パラメータ（Part 1、薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 14.2.2.1.1
NC = not calculated
n：該当被験者数

表 2.7.6.1-4 ^{14}C-ベルモスジル溶液 100 µg を単回静脈内投与したときの ^{14}C-ベルモスジルの PK パラメータ（Part 1、薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 14.2.2.1.2
NC = not calculated
n：該当被験者数

表 2.7.6.1-5 ^{14}C-ベルモスジル溶液 100 µg を単回静脈内投与したときの総放射能の PK パラメータ（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Statistic	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	0.260	4.89	13.0	14.2	18.306
Median	0.248	4.79	13.0	14.7	20.083
SD	0.031	1.00	3.10	3.26	3.897
CV%	11.8	20.5	23.9	23.0	21.3
Min	0.24	3.99	9.45	10.0	13.34
Max	0.32	6.43	17.7	18.8	22.55
n	5	5	5	5	5
Geometric Mean	NC	4.82	12.7	13.9	17.955
Geometric CV%	NC	20.0	23.7	23.7	22.6

Statistic	Lambda-z (1/hr)	CL (mL/min)	V_z (L)	V_{ss} (L)	MRT_{inf} (hr)
Mean	0.03940	122	194	98.2	13.569
Median	0.03451	113	217	98.5	13.893
SD	0.00908	29.0	53.2	23.4	2.752
CV%	23.0	23.7	27.5	23.8	20.3
Min	0.0307	88.0	102	62.3	9.90
Max	0.0520	166	234	124	16.59
n	5	5	5	5	5
Geometric Mean	0.03860	120	186	95.6	13.334
Geometric CV%	22.6	23.7	35.4	26.9	21.4

Source：CSR Table 14.2.2.1.2
NC = not calculated
n：該当被験者数

2.7.6.1.3.2 Part 2

^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を単回経口投与後のベルモスジル、M1、M2 及び総放射能の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-4 に、ベルモスジル錠（Part 1）及びベルモスジルカプセル（Part 2）の血漿中濃度推移の比較を図 2.7.6.1-5 に、血漿及び全血中総放射能濃度推移を図 2.7.6.1-6 に示した。このときのベルモスジルの血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1-6 に、ベルモスジル錠に対するベルモスジルカプセルの相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.1-7 に、M1、M2 及び総放射能の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1-8～表 2.7.6.1-10 に示した。

^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を単回経口投与したとき、ベルモスジルの t_{max}（中央値）は 2.00 時間であった。ベルモスジルカプセル投与時の $t_{1/2}$ は 5.109 時間であった。

ベルモスジル及び M2 の曝露量は、幾何平均 AUC_{inf} に基づくと総放射能のそれぞれ約 28.6 及び 4.88%に相当した。M1 について AUC_{inf} は算出できなかったが、$AUC_{0\text{-}last}$ に基づくと総放射能の約 0.23%であった。ベルモスジル、M1 及び M2 の AUC から算出した血漿中総放射能に対する割合は、約 34%であった。

Part 1 及び 2 ともに総放射能の見かけの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、ベルモスジルよりも大きい値であった。経口投与後の総放射能に対するベルモスジルの割合は 28.6%であり、Part 1 で静脈内投与したときの総放射能に対するベルモスジルの割合（46.6%）と比較して低かった。

ベルモスジルの C_{max} 及び AUC_{inf} から求めた ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg 投与時のベルモスジル錠 200 mg に対する相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均値（幾何 CV%））は、それぞれ 89.898%（49.7%）及び 97.569%（41.3%）であった。

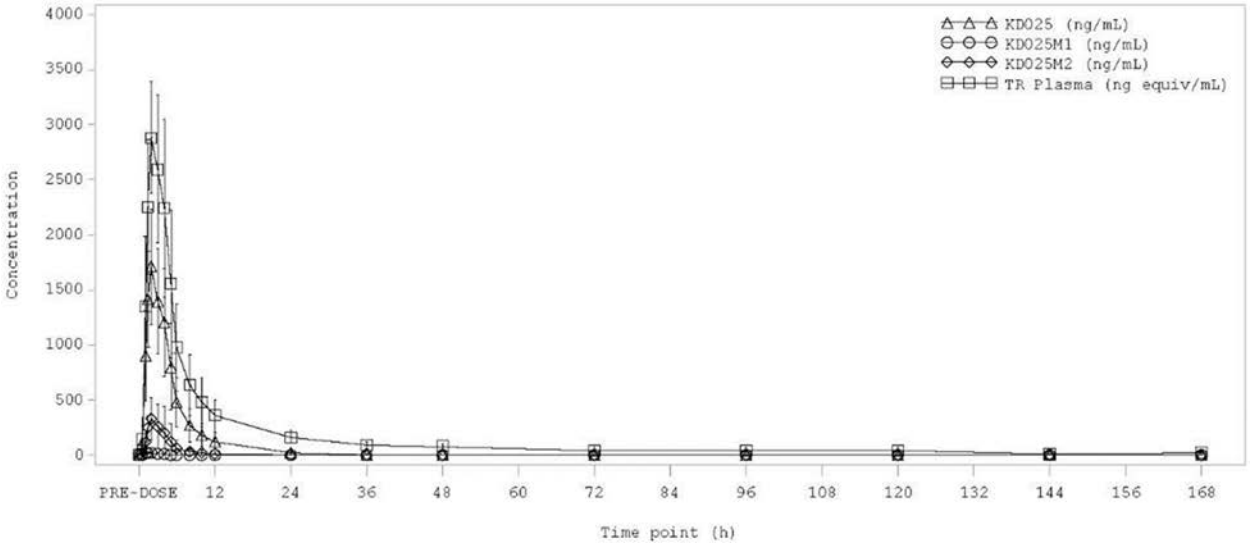


図 2.7.6.1-4 ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したときのベルモスジル、M1、M2 及び総放射能の血漿中濃度推移（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 8
KD025：ベルモスジル、TR：総放射能
N = 5、平均値 ± 標準偏差

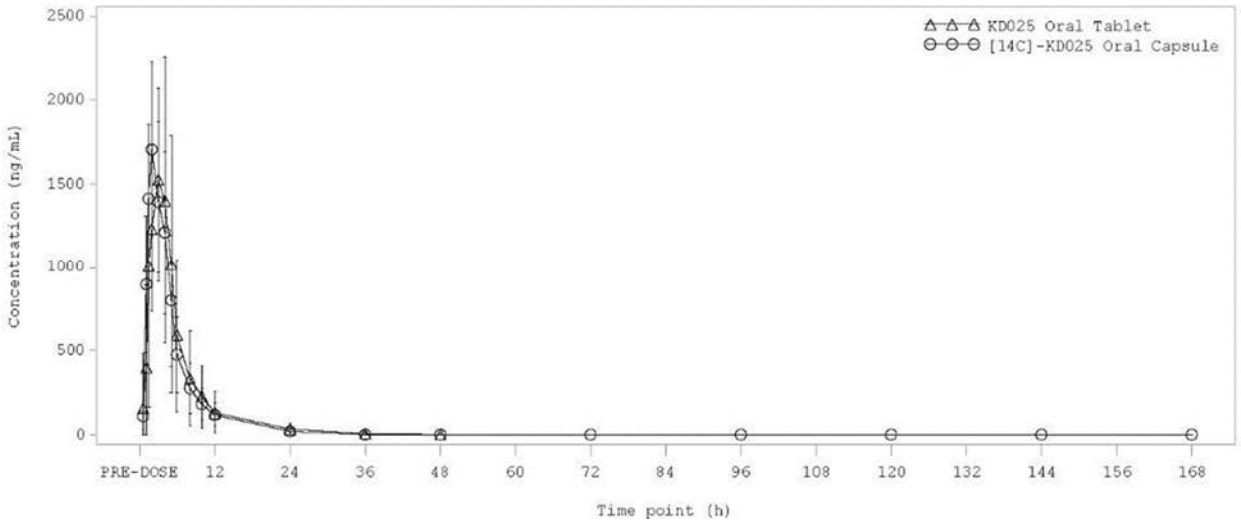


図 2.7.6.1-5 ベルモスジル錠 200 mg（Part 1）又は ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与（Part 2）したときのベルモスジルの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 10
KD025：ベルモスジル
N = 5、平均値 ± 標準偏差

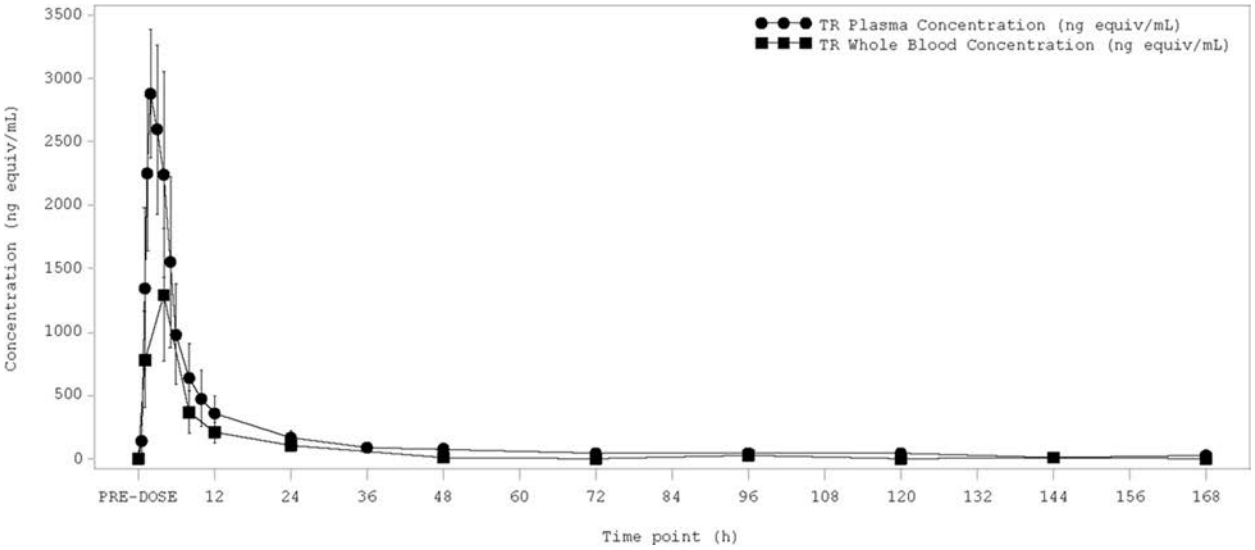


図 2.7.6.1-6 ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したときの血漿及び全血中総放射能濃度推移（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 12
TR：総放射能
N = 5、平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.1-6 ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したときのベルモスジルの PK パラメータ（Part 2、薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 14.2.2.2.1
NC = not calculated
n：該当被験者数

表 2.7.6.1-7 ベルモスジル錠 200 mg（Part 1）に対する ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg（Part 2）の相対的バイオアベイラビリティ（薬物動態解析対象集団）

Statistic	Frel C_{max} (%)	Frel AUC_{inf} (%)
Mean	97.511	104.050
Median	101.796	107.630
SD	41.218	42.827
CV%	42.3	41.2
Min	43.86	65.09
Max	156.36	171.09
n	5	5
Geometric Mean	89.898	97.569
Geometric CV%	49.7	41.3

Source：CSR Table 14.2.2.3
n：該当被験者数

表 2.7.6.1-8 ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したときの M1 の PK パラメータ（Part 2、薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 14.2.2.2.1
NC = not calculated
MPR：代謝物／未変化体比、n：該当被験者数

表 2.7.6.1-9 ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したときの M2 の PK パラメータ（Part 2、薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 14.2.2.2.1
NC = not calculated
n：該当被験者数

表 2.7.6.1-10 ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したときの総放射能の PK パラメータ（Part 2、薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 14.2.2.2.2
NC = not calculated
n：該当被験者数

Part 2 において ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したときの血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の割合を表 2.7.6.1-11 に示した。

全血対血漿の総放射能比は投与 1～144 時間後で 0.53～1.17 の範囲内であり、総放射能の血中細胞成分への選択的な分布は、ほぼないことが示唆された。

表 2.7.6.1-11 血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の割合（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Time Point (h)	n	Arithmetic						Geometric	
		Mean	SD	CV%	Median	Min	Max	Mean	CV%
1	5	0.573	0.0272	4.7	0.579	0.541	0.599	0.572	4.8
4	5	0.572	0.0294	5.1	0.573	0.534	0.616	0.572	5.1
8	5	0.574	0.0258	4.5	0.570	0.574	0.617	0.574	4.4
12	5	0.584	0.0301	5.2	0.579	0.550	0.618	0.583	5.2
24	5	0.646	0.0942	14.6	0.607	0.586	0.813	0.641	13.5
48	1	0.664	NC	NC	0.664	0.664	0.664	0.664	NC
96	2	1.05	0.164	15.6	1.05	0.937	1.17	1.05	15.7
144	1	1.03	NC	NC	1.03	1.03	1.03	1.03	NC

Source：CSR Table 14.2.1.2.4
For arithmetic summary statistics, concentration values reported as not detected are set to zero.
For calculation of geometric summary statistics, values reported as not detected are set to 1/2 x LLOQ.
NC = not calculated
n：該当被験者数

Part 2 における尿、糞便及び合計した累積放射能排泄率の推移を図 2.7.6.1-7 に、採取間隔別の累積放射能排泄率及び投与後 0～216 時間の累積放射能量を表 2.7.6.1-12 に示した。

^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したとき、投与放射能の 88.53%（平均値）が投与 216 時間後までの尿及び糞便中に排泄された。投与 48 時間後までの尿及び糞便中の総放射能排泄率は 79.43%であった。投与放射能の大部分（84.55%）が糞便中から回収された。また、投与放射能の平均 5%未満が尿中に排泄された。

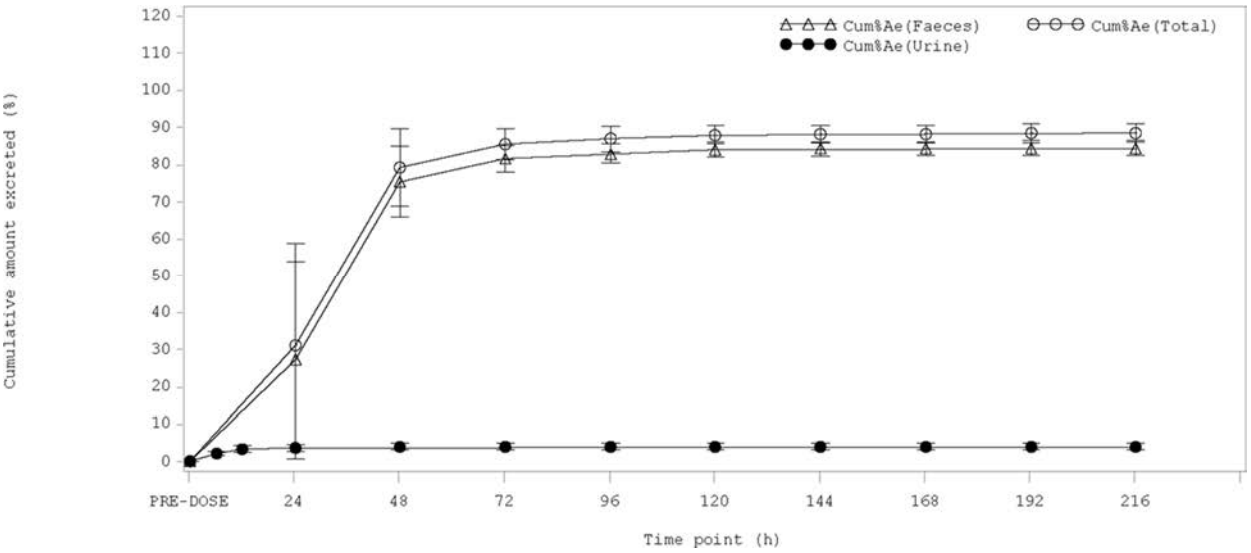


図 2.7.6.1-7 ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したときの尿、糞便及び合計した累積総放射能排泄率（Part 2、マスバランス解析対象集団）

Source：CSR Figure 14
N = 5、平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.1-12 ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与したときの採取間隔別の尿、糞便及び合計した累積総放射能排泄率及び総放射能量（Part 2、マスバランス解析対象集団）

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：CSR Table 15
a) 尿検体
N = 5、平均値

2.7.6.1.4 安全性の評価

2.7.6.1.4.1 有害事象

Part 1 の治験薬投与後に発現したあらゆる好ましくない事象又は Part 1 の治験薬投与前に発現し、治験薬投与後に程度が悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）とした。

有害事象の収集期間は、スクリーニング（同意取得）から Part 1 の Day 3 まで、Part 2 の Day -1 から事後検診（Day 13～15）までとした。

有害事象集計結果には、治験薬投与後に発現又は悪化した事象（TEAE）を示した。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 22.0 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

全ての有害事象の程度は、「軽度（mild）」、「中等度（moderate）」及び「重度（severe）の 3 段階で評価した。

治験薬との関連性は、「関連あり（related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」、及び「関連なし（unrelated）」の 3 段階で評価した。「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された TEAE を治験薬と関連性がある有害事象（adverse drug reaction; ADR）と定義した。

なお、これ以降の本文中では TEAE を有害事象と記載した。

Part 1 の有害事象の概要を表 2.7.6.1-13 に示した。

Part 2 では有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.1-13 有害事象の概要（Part 1、安全性解析対象集団）

Event	n (%)	Total Number of Events
TEAE	1 (20.0)	1
ADR (1)	1 (20.0)	1
Severe TEAE	0	0
Serious TEAE	0	0
TEAE leading to subject withdrawal	0	0
TEAE leading to death	0	0

Source：CSR Table 16 and 14.3.1.1

Note：

Part 1, Day 1: subjects received belumosudil tablet, 200 mg, followed by [^{14}C]-belumosudil solution for infusion, 100 µg, in the fed state.

n = number of subjects with an observation

% = n/評価対象被験者数 × 100

2.7.6.1.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

Part 1 では被験者 1 名に発疹が発現した。発疹は軽度で治験薬と関連性がある有害事象と判定された。

2.7.6.1.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.1.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.4.1.4 有害事象による中止

有害事象による治験中止は認められなかった。

2.7.6.1.4.2 臨床検査

臨床検査に臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.1.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）に臨床的に重要な異常は認められなかった。

心電図

12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な所見は認められなかった。

身体検査

臨床的に重要な異常所見が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.1.5 まとめ

薬物動態

- AUC_{inf}から算出したベルモスジル錠 200 mg 単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 64%であった。
- ^{14}C-ベルモスジル溶液静脈内投与後の ^{14}C-ベルモスジルの総クリアランスは、一般的な肝血流量に比べて低かった。分布容積は総体液量より大きく、^{14}C-ベルモスジルの組織への分布が示唆された。
- ベルモスジル静脈内投与時のベルモスジルの $t_{1/2}$（5.9 時間）は、経口投与時（5.3 時間）と同程度であった。
- ^{14}C-ベルモスジルカプセル 200 mg 単回経口投与時において投与 216 時間後までの総放射能の回収率は 89%（平均値）であった。
- 投与放射能の大部分（85%）は糞便中に排泄され、尿中への排泄率は 5%未満であった。ベルモスジルの腎排泄は少なく、^{14}C-ベルモスジル及びその代謝物の主要な消失経路は、胆汁又は消化管を経て糞便中へ排泄されることが示唆された。
- ベルモスジル、M1 及び M2 の AUC から算出した血漿中総放射能に対する割合は、約 34%であった。

- ^{14}C-ベルモスジルカプセル経口投与後のベルモスジルの終末相の $t_{1/2}$ は、5.1 時間であり、ベルモスジル錠経口投与後及び ^{14}C-ベルモスジル静脈内投与後の $t_{1/2}$ と同程度であった。
- 血漿中総放射能に対する全血中総放射能の割合から血中細胞成分への総放射能の選択的な分布は、ほぼないことが示唆された。

安全性

- Part 1 及び 2 の健康被験者におけるベルモスジルの安全性及び忍容性は良好であった。
- 死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象又は有害事象による中止はなかった。
- Part 1 で発現した 1 件の軽度の有害事象（発疹）は、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。発疹は発現から約 2.5 時間後に無処置で消失した。Part 2 では有害事象は発現しなかった。
- 安全性評価項目で臨床的に重要又は安全性が懸念されるようなベースラインからの変化はなかった。

2.7.6.1.6 付録

該当なし

2.7.6.2 KD025-105 試験【5.3.1.2-01】（参考資料）

治験の標題	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
治験依頼者	Kadmon Corporation
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：米国
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.1 試験の概要

目的

主要目的：

健康男性被験者を対象として、ベルモスジルカプセル 500 mg を空腹時及び食後単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

ベルモスジルカプセル 500 mg を空腹時及び食後単回経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics; PK）を検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

本試験は、スクリーニング期（21 日以内）、投与期（第 1 期：Day 1 及び Day 2、第 2 期：Day 9 及び Day 10）で構成された。コホート 1（食後－空腹時）及びコホート 2（空腹時－食後）の 2 通りの投与順序を設定し、被験者 12 名をいずれかに 1 : 1 で無作為に割り付けた。各投与期ではベルモスジル 500 mg を単回投与後、PK、安全性及び忍容性を評価した。第 1 期と第 2 期の投与の間には約 7 日間の休薬期間を設けた。Day 23（治験薬最終投与の約 14 日後）に被験者を来院させ、事後検診を行った。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

18 歳から 55 歳の健康成人男性

目標被験者数

12 名（各コホート 6 名）

治験薬／製造番号

ベルモスジルカプセル 100 mg／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

各コホートの Day 1 及び 9 において、ベルモスジル 500 mg（100 mg カプセル × 5）を単回経口投与した。空腹時投与では、一晩（10 時間以上）絶食した後、ベルモスジルを投与し、食後投与では、一晩絶食後、投与 30 分前から朝食を開始し、朝食後にベルモスジルを投与した。朝食は米国食品医

薬品局（Food and Drug Administration; FDA）のガイダンスで推奨される高脂肪（脂肪エネルギー比率：約 50%）及び高カロリー（約 800～1000 kcal）の高脂肪食とした。被験者に対して、ベルモスジルを食事開始 30 分後に投与した。

評価項目

安全性評価項目：

有害事象、重篤な有害事象、有害事象による投与中止理由、バイタルサイン、身体検査、臨床検査、心電図

薬物動態評価項目：

Day 1（第 1 期）及び Day 9（第 2 期）の投与前、投与 1、2、4、6、8、12、16、24、30 及び 36 時間後に血液を採取し、ベルモスジル及び代謝物（M1 及び M2）の PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf}、$t_{1/2}$ 及び t_{lag}）をノンコンパートメント法により算出した。

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、投与後の PK データが得られた被験者とした。

安全性：

安全性データを記述統計（平均値及び頻度など）により要約した。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連性がある有害事象、治験薬と関連性がある重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の治験薬と関連性がある有害事象及び治験中止、用量の変更又は投与中止に至った有害事象を食事条件（空腹時及び食後）別に要約した。バイタルサイン、身体検査及び心電図の結果を記述的に要約した。空腹時と食後間の比較は実施しなかった。

薬物動態：

血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータを記述統計（算術平均値、標準偏差（standard deviation; SD）、変動係数（coefficient of variation; CV）、中央値、最小値及び最大値など）により示した。

主要 PK 評価項目であるベルモスジルの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} を対数変換し、投与順序、時期及び投与を固定効果として、被験者（投与順序）を変量効果とした混合効果モデルにより解析した。空腹時及び食後投与時の最小二乗幾何平均値、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（confidence interval; CI）を算出した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} の空腹時投与に対する食後投与の比（食後／空腹時）の 90% CI が、80～125%の範囲内の場合、食事の影響なしと判断した。

2.7.6.2.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 被験者の内訳

Subject Disposition	**Number of Subjects**		
Subjects consented and screened		25	
Screen failures / not randomized		13	
Subjects receiving study medication	**Period 1**	**Period 2**	**Total**
KD025 500 mg in fed state	6	6	12
KD025 500 mg in fasted state	6	6	12
Study completion status			
Completed study		11	
Discontinued prematurely		1	
Adverse event		0	
Protocol deviation		0	
Lost to follow-up[a]		1	
Other		0	
Analysis Populations			
Safety Population		12	
KD025 PK Population		12	

Source：CSR Table 10-1
a) Subject [redacted] was lost to follow-up after Day 10. This subject received both doses of study drug and had all PK samples obtained per protocol.
KD025：ベルモスジル

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	All Subjects
Age (years)	Mean (SD)	31.8 (11.77)
	Median	28.0
	Range	19, 55
Gender – n (%)	Male	12 (100.0%)
	Female	0 (0.0%)
Ethnicity – n (%)	Hispanic or Latino	2 (16.7%)
	Not Hispanic or Latino	10 (83.3%)
Race – n (%)	African American (Black)	8 (66.7%)
	Caucasian (White)	4 (33.3%)
Weight (kg)	Mean (SD)	80.3 (11.8)
	Median	80.0
	Range	60.5, 97.7
Height (cm)	Mean (SD)	176.8 (7.8)
	Median	177.5
	Range	162, 190
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.6 (2.7)
	Median	26.4
	Range	21.2, 29.5

Source：CSR Table 11-2
BMI：体格指数、n：該当被験者数、% = n/評価対象被験者数 × 100

2.7.6.2.3 薬物動態の評価

2.7.6.2.3.1 ベルモスジル

ベルモスジルカプセル 500 mg を空腹時又は食後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 2.7.6.2-1 に、ベルモスジルの PK パラメータを表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示した。

ベルモスジルを空腹時及び食後単回経口投与したときの血漿中濃度には、いずれの条件においても吸収のラグタイムはなかった。空腹時及び食後投与時のベルモスジルの t_{max}（中央値）は、それぞれ 2.00 及び 4.00 時間であった。C_{max} に達した後のベルモスジルの血漿中濃度は、空腹時と食後でほぼ並行して減少した。空腹時及び食後投与時の $t_{1/2}$ は、それぞれ 9.50 及び 8.04 時間であった。

食後投与時のベルモスジルの曝露量は、空腹時と比較して約 3 倍に増加した。空腹時に対する食後投与の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、C_{max} で 251.6%（195.6, 323.5）、$AUC_{0\text{-}last}$ で 298.7%（247.9, 359.9）、AUC_{inf} で 291.7%（232.2, 366.4）であった。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} の被験者内変動（within-subject variability; CVw）は 25.6～35.0%の範囲内であった。以上の結果から、投与前 30 分以内の高脂肪食摂取によりベルモスジルの吸収は遅延し、C_{max} 及び AUC は増加することが示された。

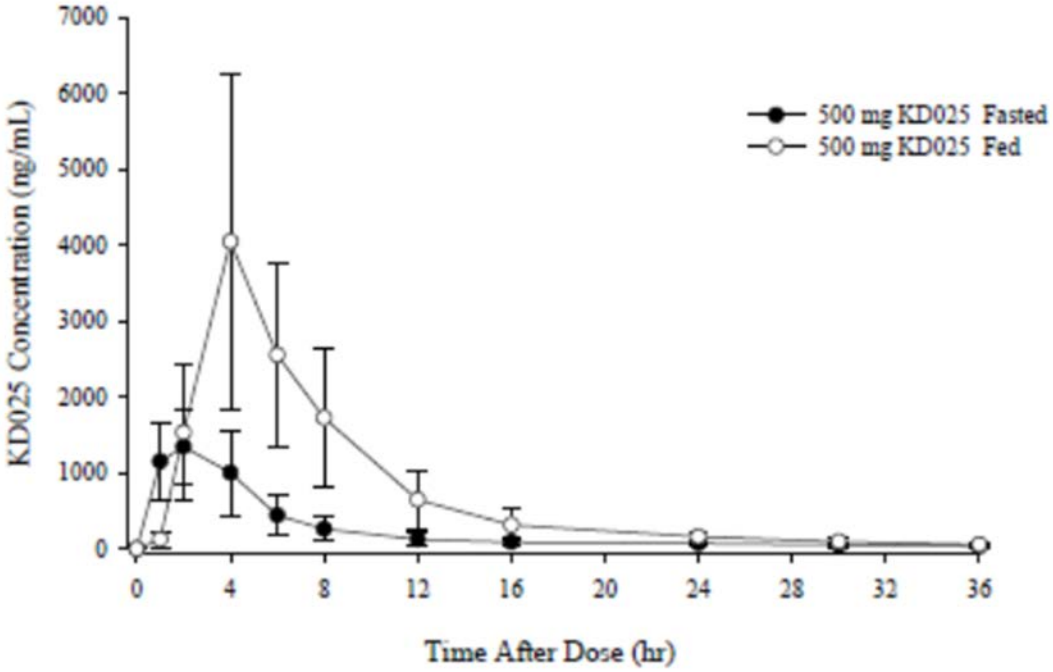


図 2.7.6.2-1 ベルモスジルカプセル500 mg を空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-1
KD025：ベルモスジル
N = 12、平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.2-3 ベルモスジルカプセル 500 mg を空腹時又は食後単回経口投与したときのベルモスジルの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 11-3
a) Median (min, max) reported for t_{max} and t_{lag}
b) n = 10、c) n = 9
AUC_{0-t}：AUC_{0-last}、$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}
N：評価対象被験者数
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.2-4 ベルモスジルの PK に対する食事の影響の解析（薬物動態解析対象集団）

	500 mg KD025 Fed (Test)		500 mg KD025 Fasted (Reference)				
Parameter (Units)	n[a]	LS Mean[b]	n[a]	LS Mean[b]	Test/ Reference[c] (%)	90% Confidence Interval[d] (%)	CVw[e]
Cmax (ng/mL)	12	3780	12	1503	251.6	(195.6, 323.5)	35.0
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	12	24447	12	8186	298.7	(247.9, 359.9)	25.6
AUC0-∞ (ng.hr/mL)	12	25101	10	8605	291.7	(232.2, 366.4)	28.2

Source：CSR Table 11-4
a) Number of observations in each treatment used in the model.
b) Least squares means for AUCs and C_{max} from ANOVA, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale (i.e., geometric least squares mean).
c) Ratio of least square means for natural log transformed parameters including AUCs and C_{max} (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.
d) 90% confidence interval for ratio of least squares means of natural log transformed parameters including AUCs and C_{max} (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.
e) Within subject coefficients of variation
AUC_{0-t}：AUC_{0-last}、$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}
KD025：ベルモスジル

2.7.6.2.3.2 M1 及び M2

ベルモスジル 500 mg を空腹時又は食後単回経口投与したときの M1 及び M2 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3 に示し、それぞれの PK パラメータを表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示した。

M1 の血漿中濃度は低く、定量下限未満（below the lower limit of quantification; BLQ）の時点が多かった。そのため、空腹時投与では多くの被験者で M1 が測定できなかった時点があり、$AUC_{0\text{-}24h}$、AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は算出できなかった。

M2 の血漿中濃度は M1 よりも高かった。空腹時及び食後投与時の M2 の t_{max}（中央値）は、それぞれ 2.00 及び 4.00 時間であり、M2 の血漿中濃度の t_{lag}（中央値）は、食後投与で 1.00 時間であった。空腹時投与では終末消失相が明確でなかったため、$t_{1/2}$ は 12 名中 4 名のみで算出可能であり、平均値は 3.65 時間であった。空腹時投与時の $t_{1/2}$ は、終末相の時点で血漿中濃度を測定できなかったため、M2 の真の終末相を反映していない可能性があった。食後投与では血漿中濃度が測定可能な時点が長く、このときの $t_{1/2}$（平均値）は 6.65 時間であった。

ベルモスジルと同様に、食後投与時の M1 及び M2 の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$（平均値））は、空腹時と比較してそれぞれ約 1.7～2.3 倍及び約 3.1～4.4 倍に増加した。

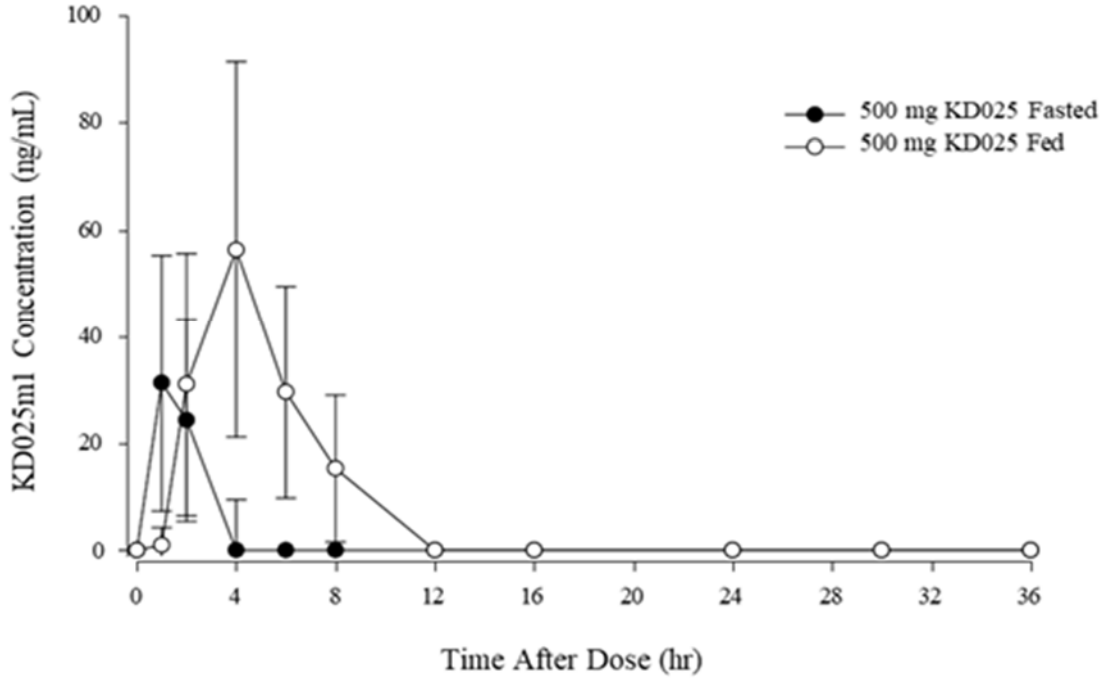


図 2.7.6.2-2 ベルモスジルカプセル 500 mg を空腹時又は食後単回経口投与したときの M1 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-2
Mean concentrations were BLQ after 2 and 8 hours post-dose under fasted and fed conditions, respectively.
KD025：ベルモスジル、KD025m1：M1
N = 12、平均値 ± 標準偏差

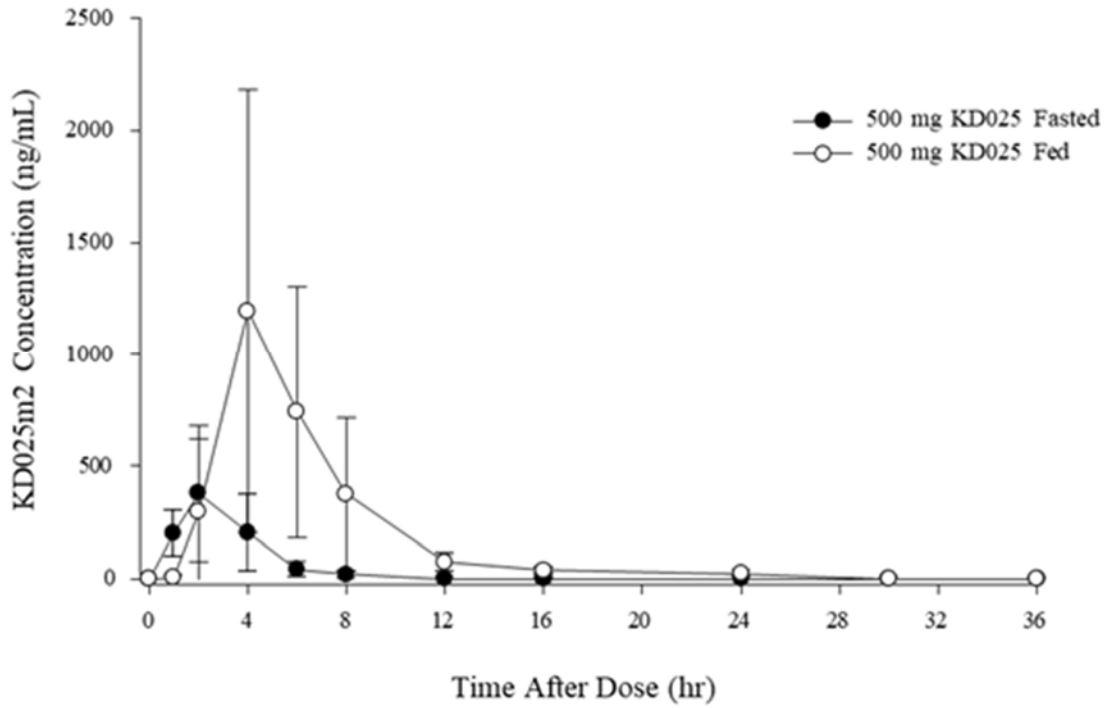


図 2.7.6.2-3 ベルモスジルカプセル 500 mg を空腹時又は食後単回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-3
Mean concentrations were BLQ after 8 and 24 hours post-dose under fasted and fed conditions, respectively.
KD025：ベルモスジル、KD025m2：M2
N = 12、平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.2-5 ベルモスジルカプセル 500 mg を空腹時又は食後単回経口投与したときの M1 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 11-5
Parameters of AUC_{0-24h}, AUC_{inf}, and $t_{1/2}$ were not calculable for any subjects.
a) Median (min, max)
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.
AUC_{0-t}：AUC_{0-last}
N：評価対象被験者数
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.2-6 ベルモスジルカプセル 500 mg を空腹時又は食後単回経口投与したときの M2 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 11-6
a) Median (min, max)
b) n = 8、c) n = 4
AUC_{0-t}：AUC_{0-last}
N：評価対象被験者数
平均値 ± 標準偏差

2.7.6.2.4 安全性の評価

2.7.6.2.4.1 有害事象

有害事象は、試験中及び追跡期間中に発現した、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状又は有害な変化であり、治験薬との関連性の有無は問わないこととした。有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬最終投与 14 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した有害事象（treatment-emergent adverse event; TEAE）とした。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 16.0 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

有害事象の Grade は、治験実施計画書に記載した基準（The Clinical Symptom and Adverse Event Grading Scale）を使用して「Grade 1：軽症（mild）」、「Grade 2：中等症（moderate）」、「Grade 3：重症（severe）」、「Grade 4：生命を脅かす（life-threatening）」及び「Grade 5：死亡（fatal）」の 5 段階で評価した。臨床検査値及び心電図の結果については、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）Ver. 4.03 の Grade 1、2、3、4 及び 5 の 5 段階で評価した。

治験薬との因果関係は、「関連あり（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）」及び「関連なし（unrelated）」の 5 段階で評価され、「関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.2-7 に示した。

表 2.7.6.2-7 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Statistics	Fed (N=12)	Fasted (N=12)	Total (N=12)
Total number of adverse events (AE)	n	0	0	0
Subjects with any treatment-emergent AEs (TEAE)	n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subjects with serious AEs (SAE)	n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subjects with treatment-related AEs	n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subjects with treatment-related SAEs	n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subjects with severe AEs (grade 3 or higher)	n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subjects with treatment-related AEs (grade 3 or higher)	n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subjects who discontinued due to AEs	n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subjects with dosing modification due to AEs	n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subjects with treatment discontinuation due to AEs	n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Source：CSR Table 14.3.1.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.2.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.2.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4.1.4 有害事象による中止

有害事象による中止は認められなかった。

2.7.6.2.4.2 臨床検査

臨床的に重要な変化及び臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.6.2.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

心電図

心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。

身体検査

臨床的に重要な異常所見が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.2.5 まとめ

薬物動態

- ベルモスジルの PK に対する食事（投与 30 分前の高脂肪食摂取）の影響が認められた。食後投与時のベルモスジルの血漿中全身曝露量（平均 C_{max} 及び AUC）は、空腹時投与と比較して約 3 倍に増加した。ベルモスジルの t_{max}（中央値）は食事により 2 時間遅延した。C_{max} 及び AUC の 90% CI は、いずれも 80～125%の範囲外であった。
- ベルモスジルの食事の影響に伴い、M1 及び M2 の PK も変化した。M1 及び M2 の全身曝露量（平均 C_{max} 及び AUC）は、空腹時と比較してそれぞれ約 1.7～2.3 倍及び約 3.1～4.4 倍に増加した。

安全性

- ベルモスジル 500 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。
- 有害事象、治験薬と関連性がある有害事象、重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。
- バイタルサイン、身体所見又は心電図パラメータにおいて臨床的に重要な変化はなかった。血液学的検査、生化学検査及び尿検査の結果で治験薬に起因した臨床的に重要な変化及び臨床的に意味のある傾向は見られなかった。

2.7.6.2.6 付録

該当なし

2.7.6.3 KD025-106 試験【5.3.1.2-02】（参考資料）

治験の標題	A three way crossover, randomised, 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
治験依頼者	Kadmon Corporation
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：米国
治験実施期間	2015 年 9 月～2015 年 10 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.1 試験の概要

目的

主要目的：

・ベルモスジル錠を空腹時及び食後投与したときの薬物動態（pharmacokinetics; PK）を検討する。

副次目的：

・ベルモスジル錠投与時のバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を検討する。

・ベルモスジルのカプセル剤（標準製剤）に対する錠剤（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを検討する。

・ベルモスジルの C_{max} 及び AUC の変動を投与群間で比較する。

・ベルモスジルの安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン

単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験

本試験は、スクリーニング期（21 日以内）及び 3 期（各期：Day -1～3）で構成された。

表 2.7.6.3-1 に示した 3 通りの投与順序に 24 名の被験者を 1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。各被験者に対して、割り付けられた投与順序に従ってベルモスジルを単回経口投与し、PK、安全性及び忍容性を評価した。それぞれの投与の間には 6 日間以上の休薬期間を設けた。治験薬最終投与 3～5 日後に被験者を来院させ、事後検診を行った。

表 2.7.6.3-1 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

Source：CSR Table 1

投与群 A（Regimen A）：ベルモスジル錠 200 mg 空腹時

投与群 B（Regimen B）：ベルモスジル錠 200 mg 食後（試験製剤）

投与群 C（Regimen C）：ベルモスジルカプセル 200 mg（100 mg × 2）食後（標準製剤）

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

18 歳から 55 歳の健康成人男性

目標被験者数

24 名（各投与順序 8 名）

治験薬／製造番号

ベルモスジル錠 200 mg（投与群 A 及び B）／バッチ番号 [redacted]
ベルモスジルカプセル 100 mg（投与群 C）／バッチ番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

投与群 A では、投与 10 時間以上前から投与約 4 時間後（昼食時）まで一晩絶食し、ベルモスジル錠 200 mg を単回経口投与した。

投与群 B 又は C では、一晩絶食後の投与日の朝、高脂肪食（総カロリー：800 kcal 以上、脂肪エネルギー比率：約 50%）を 25 分以内に摂取し、食事開始 30 分後にそれぞれベルモスジル錠 200 mg 又はベルモスジルカプセル 200 mg を単回経口投与した。

評価項目

安全性評価項目：

有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固系検査及び尿検査）

薬物動態評価項目：

各投与期の投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間後に血液を採取し、ベルモスジル及び代謝物（M1 及び M2）の PK パラメータ（t_{lag}、t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf}、AUC%extrap、Frel、Lambda-z、$t_{1/2}$及び MRT）をノンコンパートメント法により算出した。

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、PK パラメータの算出のために 1 時点以上の投与後の測定結果が得られ、下記の基準を 1 つ以上満たした被験者とした。
  - 重要な時点（例えば、C_{max} 付近の時点）での未採取なし
  - PK 評価項目に関連する試験目的に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱なし
  - 投与された治験薬が吸収されなかったことを示唆する嘔吐のような有害事象なし

安全性：

安全性の評価には、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び身体検査所見を含めた。

有害事象、治験薬と関連性がある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、程度別の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の被験者数、発現頻度及び発現件数を要約した。

臨床検査については測定値及びベースライン（Day 1、投与前）からの変化量を投与群別に各評価時点で要約した。バイタルサイン及び心電図については、投与 4 及び 24 時間後の測定値及びベースライン（Day -1 の入院）からの変化量を投与群別に要約した。

薬物動態：

各被験者の血漿中ベルモスジル及び代謝物（M1 及び M2）濃度から PK パラメータ（C_{max}、t_{lag}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}24h}$、AUC%extrap、Lambda-z、$t_{1/2}$、MRT、Frel (B/A)及び Frel (B/C)をノンコンパートメント法により算出し、各パラメータの要約統計量（平均値、中央値、標準偏差（standard deviation; SD）、変動係数（coefficient of variation; CV%）、最小値、最大値及び被験者数）を投与群別に示した。さらに、t_{lag} 及び t_{max} を除く全てのパラメータについて幾何平均値、幾何 SD、幾何 CV%及び被験者数を投与群別に示した。

食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティを評価するために、ベルモスジルの $AUC_{0\text{-}24h}$、AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} を解析対象とした。これらの PK パラメータを対数変換し、投与、時期及び投与順序を固定効果、被験者（投与順序）を変量効果とした混合効果モデルにより解析した。

下記の一対比較の調整済み幾何平均値の比（geometric mean ratio; GMR）及びその 90%信頼区間（confidence interval; CI）を算出した。

- 食後（錠剤）／空腹時（錠剤）：投与群 B／投与群 A
- 錠剤（食後）／カプセル（食後）：投与群 B／投与群 C

食後／空腹時の 90% CI が、生物学的同等性の許容域（80.00～125.00%）に含まれた場合、食事の影響なしと結論付けた。

2.7.6.3.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2 被験者の内訳

	Sequence			
	ABC (N=8) n (%)	BCA (N=8) n (%)	CAB (N=7) n (%)	OVERALL (N=23) n (%)
Subjects dosed	8 (100)	8 (100)	7 (100)	23 (100)
Subjects completed	6 (75.0)	8 (100)	5 (71.4)	19 (82.6)
Subjects discontinued	2 (25.0)	0	2 (28.6)	4 (17.4)
Reason for discontinuation	0	0	0	0
Experiencing a serious or severe AE	0	0	0	0
Significant liver elevation	1 (12.5)	0	1 (14.3)	2 (8.7)
Termination of study	0	0	0	0
Withdrawal of consent	1 (12.5)	0	0	1 (4.3)
Protocol deviation	0	0	0	0
Illness of prohibited medication	0	0	1 (14.3)	1 (4.3)
Discretion of the investigator	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Source：CSR Table 14.1.1

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-3 被験者背景：年齢、人種及び性別（安全性解析対象集団）

		Sequence			
		ABC (N=8) n (%)	BCA (N=8) n (%)	CAB (N=7) n (%)	OVERALL (N=23) n (%)
Age (years)	Mean	34.1	32.3	43.0	36.2
	Median	32.5	27.5	46.0	33.0
	SD	11.0	12.4	9.0	11.5
	Min	20	21	30	20
	Max	53	50	54	54
	n	8	8	7	23
Race n (%)	WHITE	7 (87.5)	7 (87.5)	6 (85.7)	20 (87.0)
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0	0
	ASIAN	0	0	0	0
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (14.3)	3 (13.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0	0
	WHITE OR CAUCASIAN	0	0	0	0
	OTHER	0	0	0	0
Sex n (%)	MALE	8 (100)	8 (100)	7 (100)	23 (100)

Source：CSR Table 14.1.3
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.3-4 被験者背景：身長、体重及び体格指数（安全性解析対象集団）

		Sequence			
		ABC (N=8) n (%)	BCA (N=8) n (%)	CAB (N=7) n (%)	OVERALL (N=23) n (%)
Height (cm)	Mean	178.3	177.5	172.4	176.2
	Median	177.0	175.5	171.0	175.0
	SD	6.8	8.9	5.0	7.3
	Min	170	165	166	165
	Max	190	189	178	190
	n	8	8	7	23
Weight (kg)	Mean	83.43	81.18	78.80	81.23
	Median	85.70	82.40	82.80	83.60
	SD	11.62	8.97	10.10	10.00
	Min	64.6	70.0	64.6	64.6
	Max	97.4	97.0	92.6	97.4
	n	8	8	7	23
BMI (kg/m^2)	Mean	26.19	25.79	26.53	26.15
	Median	26.40	26.00	26.10	26.10
	SD	2.67	2.43	3.35	2.70
	Min	22.4	22.6	22.1	22.1
	Max	29.3	28.7	30.0	30.0
	n	8	8	7	23

Source：CSR Table 14.1.3
BMI：体格指数、N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.3.3 薬物動態の評価

2.7.6.3.3.1 ベルモスジル

ベルモスジル錠 200 mg を空腹時（投与群 A）及び食後単回投与（投与群 B）、並びにベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回投与（投与群 C）したときの血漿中ベルモスジル濃度を図 2.7.6.3-1 に、このときのベルモスジルの PK パラメータを表 2.7.6.3-5～表 2.7.6.3-7 に示した。また、ベルモスジルの PK に対する食事の影響及び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表 2.7.6.3-8 に示した。

ベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後投与したときのベルモスジルの t_{max}（中央値）は、それぞれ 2.00 及び 2.50 時間であり、C_{max} に達した後、いずれも二相性の消失を示した。$t_{1/2}$ はそれぞれ 14 名及び 17 名の被験者で算出可能であり、幾何平均値はそれぞれ 11.16 及び 6.98 時間であった。

空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0\text{-}24h}$ の GMR（90% CI）は、198.80%（162.62, 243.03）であり、食後投与の全身曝露量は空腹時と比較して 98.80%高く、有意水準 5%で統計的に有意であった（$p < 0.001$）。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} についても同様の結果であった。

C_{max} 及び AUC_{inf} の CV%は、空腹時投与でそれぞれ 129.5 及び 146.9%、食後投与でそれぞれ 49.8 及び 52.9%であり、食後投与により変動が減少した。

空腹時投与に対する食後投与の C_{max} の GMR（90% CI）は、225.02%（176.08, 287.57）であり、食後投与の曝露量のピークは空腹時と比較して 125.02%高く、有意水準 5%で統計的に有意であった（$p < 0.001$）。

C_{max} 及び AUC の GMR の 90% CI は、いずれも生物学的同等性の許容域（80.00～125.00%）に含まれず、ベルモスジル錠投与時の PK に対する食事の影響が示された。

ベルモスジルカプセル 200 mg を食後投与したときのベルモスジルの t_{max}（中央値）は 4.00 時間であり、C_{max} に達した後、二相性の消失を示した。$t_{1/2}$ は 21 名の被験者で算出可能であり、幾何平均値は 7.16 時間であった。

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について検討した結果、カプセル剤に対する錠剤の $AUC_{0\text{-}24h}$ の GMR（90% CI）は、116.99%（95.70, 143.02）であり、錠剤の全身曝露量は、カプセル剤と比較して 16.99%高かったが、有意水準 5%で統計的に有意ではなかった（$p = 0.20$）。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} についても同様の結果であった。

カプセル剤に対する錠剤の C_{max} の GMR（90% CI）は、119.38%（93.41, 152.56）であり、錠剤の曝露量のピークは、カプセル剤と比較して 19.38%高かったが、有意水準 5%で統計的に有意ではなかった（$p = 0.23$）。

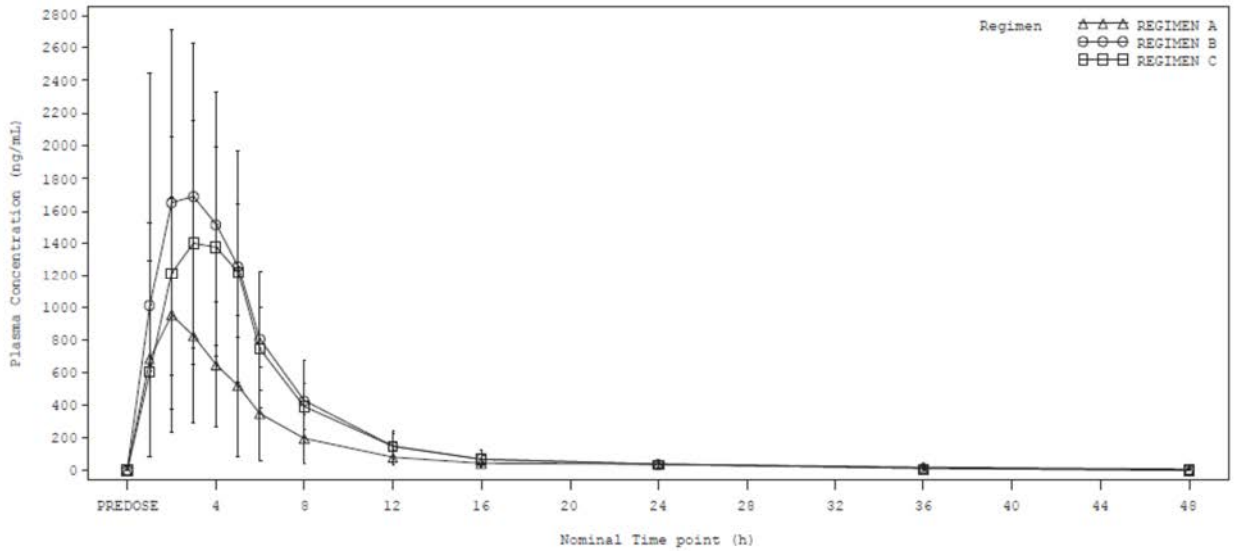


図 2.7.6.3-1 健康男性被験者にベルモスジル 200 mg を単回投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 2
投与群 A：ベルモスジル錠 200 mg 空腹時、N = 23
投与群 B：ベルモスジル錠 200 mg 食後（試験製剤）、N = 20
投与群 C：ベルモスジルカプセル 200 mg（100 mg × 2）食後（標準製剤）、N = 22
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.3-5 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時単回投与（投与群 A）したときのベルモスジルの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Regimen	Statistic	PK parameters				
		$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
A	Mean	5830	6670	5400	1110	12.16
(N = 23)	Median	5180	5650	4640	954	12.43
	SD	3440	4070	3210	734	4.92
	CV%	59.0	61.0	59.4	66.1	40.4
	Min	123	195	193	29.0	3.37
	Max	15300	15900	14000	3200	24.03
	n	23	14	23	23	14
	Geometric Mean	4520	4910	4250	821	11.16
	Geometric CV (%)	121.3	146.9	106.5	129.5	48.6

Regimen	Statistic	PK parameters			
		t_{max} (hr)	t_{lag} (hr)	$MRT_{0\text{-last}}$ (hr)	MRT_{inf} (hr)
A	Mean	2.13	0.04	7.63	9.72
(N = 23)	Median	2.00	0.00	6.93	8.93
	SD	0.92	0.21	2.50	2.95
	CV%	43.1	479.6	32.8	30.3
	Min	1.00	0.00	3.11	5.99
	Max	5.00	1.00	14.37	16.50
	n	23	23	23	14
	Geometric Mean	NC	1.00	7.25	9.35
	Geometric CV (%)	NC	NC	34.1	28.9

Source：CSR Table 14.2.2.1.1
NC = not calculated
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.3-6 ベルモスジル錠 200 mg を食後単回投与（投与群 B）したときのベルモスジルの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Regimen	Statistic	PK parameters						
		$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	t_{lag} (hr)
B	Mean	10800	11300	10600	2320	7.59	2.76	0.15
(N = 20)	Median	10300	10600	10000	2150	6.87	2.50	0.00
	SD	4970	5340	4790	1040	3.29	1.51	0.49
	CV%	46.1	47.3	45.3	44.9	43.3	54.7	326.2
	Min	3620	3670	3620	728	2.90	1.00	0.00
	Max	24600	24700	23800	4360	15.80	6.00	2.00
	n	20	17	20	20	17	20	20
	Geometric Mean	9750	10100	9580	2100	6.98	NC	1.41
	Geometric CV (%)	49.3	52.9	48.4	49.8	44.5	NC	52.1

Regimen	Statistic	PK parameters					
		$MRT_{0\text{-last}}$ (hr)	MRT_{inf} (hr)	$Frel_{inf}$ B vs A (%)	$Frel_{0\text{-last}}$ B vs A (%)	$Frel_{inf}$ B vs C (%)	$Frel_{0\text{-last}}$ B vs C (%)
B	Mean	5.86	6.59	220.29	234.20	126.21	124.22
(N = 20)	Median	5.41	6.06	158.94	163.92	131.41	119.91
	SD	1.51	1.68	191.93	219.43	42.87	42.03
	CV%	25.8	25.5	87.1	93.7	34.0	33.8
	Min	3.89	4.65	56.10	65.83	42.62	42.63
	Max	9.55	10.42	846.31	970.74	208.33	210.93
	n	20	17	17	20	17	20
	Geometric Mean	5.70	6.40	174.54	180.74	118.47	116.85
	Geometric CV (%)	24.0	24.3	72.8	75.3	40.3	39.0

Source：CSR Table 14.2.2.1.1
NC = not calculated
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.3-7 ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回投与（投与群 C）したときのベルモスジルの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Regimen	Statistic	PK parameters				
		$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
C	Mean	9260	9320	9070	1860	7.67
(N = 22)	Median	9450	9650	9410	1920	7.32
	SD	3110	3130	2980	640	2.95
	CV%	33.6	33.6	32.9	34.4	38.4
	Min	3040	3190	3040	742	3.81
	Max	14700	14900	14400	3410	14.47
	n	22	21	22	22	21
	Geometric Mean	8650	8710	8490	1750	7.16
	Geometric CV (%)	42.7	42.2	41.6	38.2	39.2

Regimen	Statistic	PK parameters			
		t_{max} (hr)	t_{lag} (hr)	$MRT_{0\text{-last}}$ (hr)	MRT_{inf} (hr)
C	Mean	3.50	0.23	6.33	7.35
(N = 22)	Median	4.00	0.00	5.81	6.66
	SD	1.30	0.43	1.30	1.72
	CV%	37.2	188.7	20.6	23.4
	Min	1.00	0.00	4.50	5.41
	Max	5.02	1.00	8.70	11.64
	n	22	22	22	21
	Geometric Mean	NC	1.00	6.21	7.18
	Geometric CV (%)	NC	0.0	20.3	21.8

Source：CSR Table 14.2.2.1.1
NC = not calculated
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.3-8 ベルモスジルの PK に対する食事の影響及び製剤間の相対的バイオアベイラビリティ（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Reg	N	Adj Geo Mean (1)	Reg	N	Adj Geo Mean (1)	Ratio (2)	(%)	90% CI (%) (3)	P-value (4)	CVw (%) (5)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	B	20	9790	A	20	4920	B/A	198.80	(162.62, 243.03)	< 0.001	38.63
				C	20	8370	B/C	116.99	(95.70, 143.02)	0.20	
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	B	17	10400	A	13	5780	B/A	179.58	(143.16, 225.26)	< 0.001	34.25
				C	19	8760	B/C	118.43	(97.16, 144.36)	0.16	
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	B	20	9980	A	20	5310	B/A	187.92	(154.07, 229.21)	< 0.001	38.16
				C	20	8370	B/C	117.57	(96.40, 143.40)	0.18	
C_{max} (ng/mL)	B	20	2120	A	20	941	B/A	225.02	(176.08, 287.57)	< 0.001	48.00
				C	20	1770	B/C	119.38	(93.41, 152.56)	0.23	

Source：CSR Table 13
Results obtained from mixed effects model of natural log transformed.
PK parameters including terms for treatment, period and sequence fitted as fixed effects and subject nested within sequence fitted as a random effect.
(1) Adj Geo Mean = Adjusted Geometric Mean from model
(2) Ratio of Adj Geo Means for Regimen B/A (fed vs fasted) or Regimen B/C (test vs ref)
(3) CI = Confidence Interval for Ratio of Adj Geo Means
(4) P-value (two-sided test) for ratio of Adj Geo Means to test null hypothesis that ratio = 100%
(5) CVw = Intra-Subject Variability
If the 90% CI for the comparison of fed vs fasted lies within the acceptance range 80.00% to 125.00% then absence of a food effect will be concluded.
Reg A：投与群 A、ベルモスジル錠 200 mg 空腹時
Reg B：投与群 B、ベルモスジル錠 200 mg 食後（試験製剤）
Reg C：投与群 C、ベルモスジルカプセル 200 mg（100 mg × 2）食後（標準製剤）
N：該当被験者数

2.7.6.3.3.2 M1 及び M2

ベルモスジル錠 200 mg を空腹時（投与群 A）及び食後単回投与（投与群 B）、並びにベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回経口投与（投与群 C）したときの M1 及び M2 の血漿中濃度をそれぞれ図 2.7.6.3-2 及び図 2.7.6.3-3 に、このときの M1 及び M2 の PK パラメータを表 2.7.6.3-9～表 2.7.6.3-11 に示した。

M1 の AUC_{inf}は、ベルモスジルの 3.2%未満であった。M2 の AUC_{inf}は、ベルモスジルの約 15%であり、血漿中濃度に占める割合が M1 より大きかった。これらの割合は、製剤又は投与条件によって大きな差はなかった。

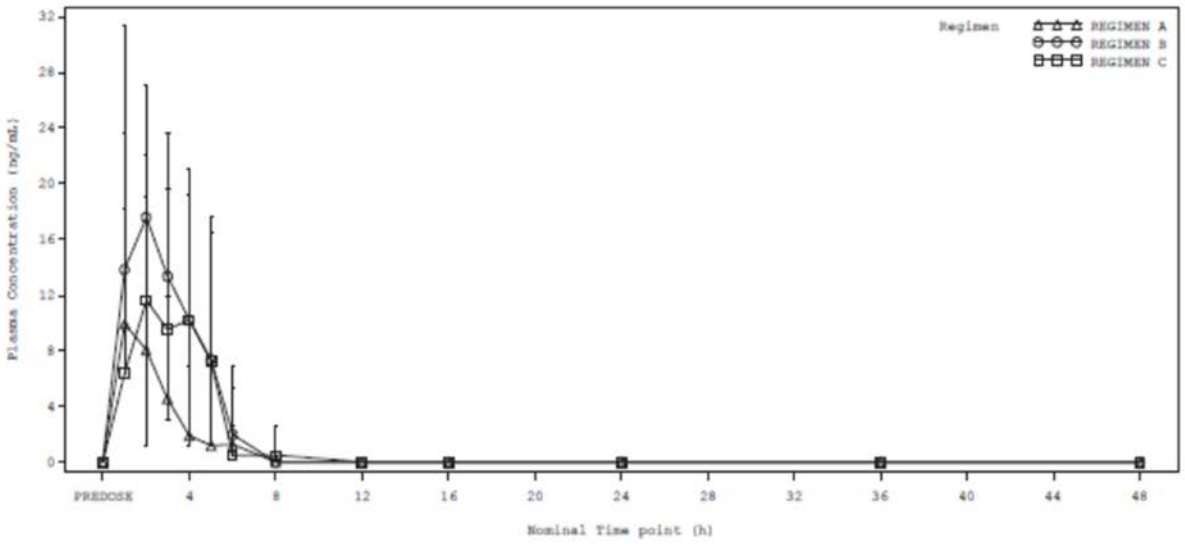


図 2.7.6.3-2 健康男性被験者にベルモスジル 200 mg を単回投与したときの M1 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 4
投与群 A：ベルモスジル錠 200 mg 空腹時、N = 23
投与群 B：ベルモスジル錠 200 mg 食後（試験製剤）、N = 20
投与群 C：ベルモスジルカプセル 200 mg（100 mg × 2）食後（標準製剤）、N = 22
平均値 ± 標準偏差

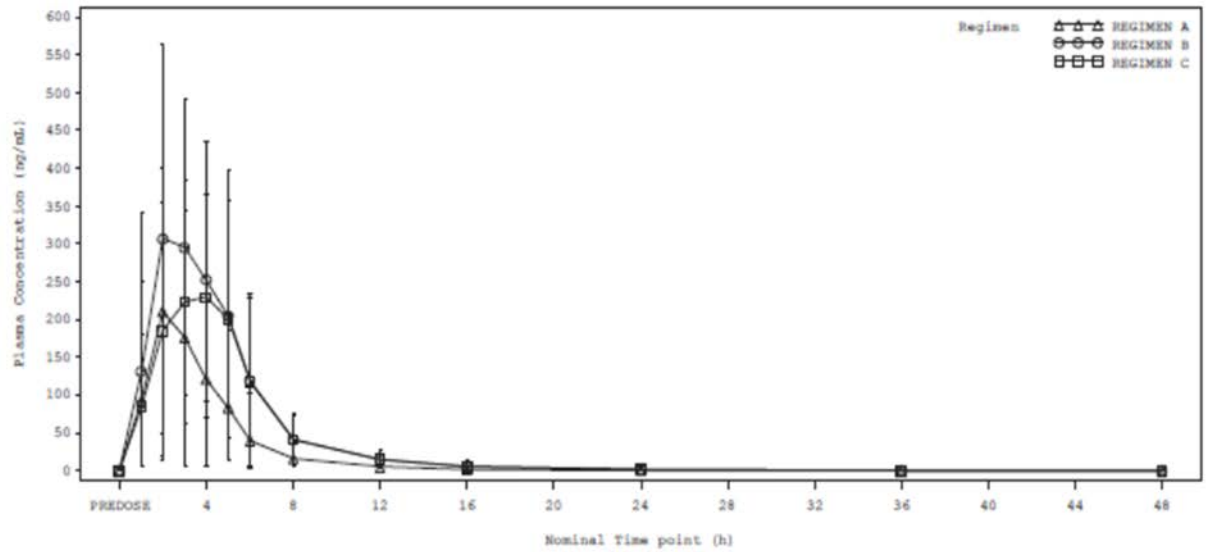


図 2.7.6.3-3 健康男性被験者にベルモスジル 200 mg を単回投与したときの M2 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 6
投与群 A：ベルモスジル錠 200 mg 空腹時、N = 23
投与群 B：ベルモスジル錠 200 mg 食後（試験製剤）、N = 20
投与群 C：ベルモスジルカプセル 200 mg（100 mg × 2）食後（標準製剤）、N = 22
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.3-9 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時単回投与（投与群 A）したときの M1 及び M2 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

M1

Regimen	Statistic	PK parameters					
		$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
A	Mean	33.2	153	49.3	21.6	1.92	1.69
(N = 23)	Median	21.7	153	27.6	20.6	1.92	1.01
	SD	34.2	NC	58.1	10.4	NC	1.19
	CV%	102.8	NC	117.8	48.3	NC	70.6
	Min	4.95	153	10.0	10.2	1.92	1.00
	Max	110	153	222	45.1	1.92	5.00
	n	16	1	16	16	1	16
	Geometric Mean	19.8	153	31.1	19.4	1.92	NC
	Geometric CV (%)	150.6	NC	119.8	51.6	NC	NC

M2

Regimen	Statistic	PK parameters					
		$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
A	Mean	818	852	849	248	1.83	2.32
(N = 23)	Median	629	681	659	198	1.44	2.00
	SD	677	589	683	194	0.91	0.84
	CV%	82.8	69.1	80.4	78.1	49.7	36.2
	Min	61.6	206	69.1	22.8	0.94	1.00
	Max	2370	2420	2410	676	4.27	5.00
	n	22	16	22	22	16	22
	Geometric Mean	550	691	592	173	1.67	NC
	Geometric CV (%)	133.3	76.7	120.6	122.6	44.1	NC

Source：CSR Table 14.2.2.1.1
NC = not calculated
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.3-10 ベルモスジル錠 200 mg を食後単回投与（投与群 B）したときの M1 及び M2 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

M1

Regimen	Statistic	PK parameters					
		$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
B	Mean	56.6	98.7	70.1	27.8	1.92	2.61
(N = 20)	Median	57.5	98.7	66.4	27.7	1.92	2.00
	SD	32.1	NC	39.0	11.1	NC	1.53
	CV%	56.7	NC	55.6	40.0	NC	58.5
	Min	6.75	98.7	13.6	13.5	1.92	1.00
	Max	139	98.7	154	50.4	1.92	6.00
	n	20	1	20	20	1	20
	Geometric Mean	45.2	98.7	59.0	25.8	1.92	NC
	Geometric CV (%)	95.3	NC	71.6	42.0	NC	NC

M2

Regimen	Statistic	PK parameters					
		$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
B	Mean	1500	1570	1540	474	2.55	3.25
(N = 20)	Median	1690	1710	1730	498	1.75	3.00
	SD	685	722	689	232	2.28	1.68
	CV%	45.5	46.0	44.6	48.9	89.3	51.8
	Min	404	437	437	127	1.01	1.00
	Max	2560	2630	2620	835	10.82	8.00
	n	20	17	20	20	17	20
	Geometric Mean	1320	1370	1360	412	2.11	NC
	Geometric CV (%)	62.6	62.6	60.4	63.0	59.4	NC

Source：CSR Table 14.2.2.1.1
NC = not calculated
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.3-11 ベルモスジルカプセル 200 mg を食後単回投与（投与群 C）したときの M1 及び M2 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

M1

Regimen	Statistic	PK parameters					
		$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
C	Mean	45.2	213	58.9	21.9	5.44	2.86
(N = 22)	Median	40.7	213	46.7	22.5	5.44	3.00
	SD	32.4	NC	49.1	7.55	NC	1.50
	CV%	71.7	NC	83.4	34.5	NC	52.5
	Min	5.20	213	10.4	10.4	5.44	1.00
	Max	132	213	203	35.2	5.44	5.02
	n	20	1	20	20	1	20
	Geometric Mean	33.6	213	44.9	20.6	5.44	NC
	Geometric CV (%)	106.9	NC	88.1	38.2	NC	NC

M2

Regimen	Statistic	PK parameters					
		$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-24h}}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
C	Mean	1250	1540	1290	346	3.23	3.50
(N = 22)	Median	1400	1580	1450	342	2.35	4.00
	SD	642	533	637	184	2.17	1.19
	CV%	51.4	34.7	49.5	53.1	67.2	33.9
	Min	123	464	144	53.2	1.43	1.00
	Max	2390	2500	2390	693	8.78	5.02
	n	22	15	22	22	15	22
	Geometric Mean	1000	1420	1050	289	2.75	NC
	Geometric CV (%)	95.5	47.7	89.2	76.5	59.8	NC

Source：CSR Table 14.2.2.1.1
NC = not calculated
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

2.7.6.3.4 安全性の評価

2.7.6.3.4.1 有害事象

有害事象とは、治験薬投与前（投与前有害事象）又は投与後に発現した、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常所見を含む）、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係は問わないこととした。有害事象の収集期間は同意取得から試験終了までとした。投与前からの状態が治験中に悪化した場合も有害事象として取り扱った。臨床検査値、バイタルサイン又は心電図の臨床的に重要な異常は、臨床的な徴候及び症状、並びに投与前値を考慮して治験担当医師の判定により有害事象として記録した。なお、有害事象集計結果で示す有害事象は、治験薬初回投与前では発現していなかった事象、又は投与前に発現し、治験薬初回投与後に程度が悪化した事象（treatment-emergent adverse event; TEAE）とした。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 18.0 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。全ての有害事象の程度は、「軽度（mild）」、「中等度（moderate）」及び「重度（severe）」で評価した。

治験薬との因果関係は、「関連あり（related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」及び「関連なし（not related）」の 3 段階で評価され、「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.3-12 に示した。

表 2.7.6.3-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	REGIMEN A (N=23) n (%)	REGIMEN B (N=20) n (%)	REGIMEN C (N=22) n (%)	OVERALL (N=23) n (%)
Number (%) of subjects reporting at least 1 TEAE	6 (26.1)	3 (15.0)	5 (22.7)	9 (39.1)
Number (%) of subjects reporting IMP-related TEAEs	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Number (%) of subjects reporting TEAEs leading to IMP withdrawal	3 (13.0)	0	0	3 (13.0)
Number (%) of subjects reporting severe TEAEs	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Number (%) of subjects reporting serious TEAEs	0	0	0	0
Number (%) of subjects reporting TEAEs leading to death	0	0	0	0
Total number of TEAEs	7	3	6	16
Total number of IMP-related TEAEs	1	0	0	1
Total number of TEAEs leading to IMP withdrawal	3	0	0	3
Total number of severe TEAEs	1	0	0	1
Total number of serious TEAEs	0	0	0	0
Total number of TEAEs leading to death	0	0	0	0

Source：CSR Table 14
IMP：ベルモスジル、N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.3.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象を表 2.7.6.3-13 に、程度別有害事象を表 2.7.6.1-14 に示した。

本試験で発現した有害事象は、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 1 名 1 件（軽度）以外は、全て治験薬との関連性は認められなかった。

2.7.6.3.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.3.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.4.1.4 有害事象による中止

有害事象の発現により被験者 3 名が試験を中止した。

被験者番号 [redacted]（投与順序 ABC）は、ベルモスジル錠空腹時投与後のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（軽度）により、被験者番号 [redacted]（投与順序 CAB）は、ベルモスジルカプセル食後投与及びベルモスジル錠空腹時投与後の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇（いずれも中等度）により試験を中止した。被験者番号 [redacted]（投与順序 CAB）は、ベルモスジルカプセル食後投与及びベルモスジル錠空腹時投与後の頚髄神経根障害（重度）により試験を中止した。

被験者番号 [redacted] のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、治験薬と「関連あるかもしれない」と判定されたが、そのほかの有害事象については治験薬と「関連なし」と判定された。

2.7.6.3.4.2 臨床検査

血液学的検査及び凝固系検査のベースラインからの変化に臨床的に重要なものは認められず、投与群間で大きな差はなかった。各評価時点の検査結果は、ほぼ基準値範囲内であった。基準値範囲からの逸脱は、いずれも臨床的に重要ではなく、有害事象として報告されたものはなかった。

生化学的検査においてベースラインからの臨床的に重要な変化は認められず、投与群間で著しい差はなかった。

「2.7.6.3.4.1.4 有害事象による中止」に示した被験者番号 [redacted] に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、並びに被験者番号 [redacted] に認められたトランスアミナーゼ上昇及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、いずれも臨床的に重要と判定された。

2.7.6.3.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）にベースラインからの臨床的に重要な変化はなく、投与群間で著しい差はなかった。

バイタルサインについて臨床的に重要と判定され、有害事象として報告された結果はなかった。

心電図

心電図パラメータにベースラインからの著しい変化はなく、投与群間でも大きな差はなかった。Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate (Fridericia); QTcF）が 450 msec 超、QTcF の変化量が 30 msec 以上又は QT 間隔が 500 msec 超の被験者はいなかった。

被験者番号 [redacted] において第 1 期（投与群 A）の投与 4 時間後に軽度の第二度房室ブロックが発現した。有害事象は 1 時間以内に回復し、治験薬との関連性はなしと判定された。

ほかの全ての心電図の結果は正常又は異常であっても臨床的に重要ではないと判定された。

身体検査

被験者 1 名（被験者番号 ■）を除いて身体所見は全て正常であった。

被験者番号 ■ は、重度の頚髄神経根障害と関連する左肩の痛みの悪化により早期に中止した。被験者番号 ■ では筋骨格系の身体所見が認められた。

2.7.6.3.5 まとめ

ベルモスジル錠 200 mg を食後投与したときのベルモスジルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、空腹時と比較して有意に増加し、食事の影響が認められた。食後投与時の C_{max} 及び AUC の変動は、空腹時と比較して減少した。

ベルモスジル錠 200 mg 食後投与時の C_{max} 及び AUC は、ベルモスジルカプセル 200 mg 食後投与時よりも若干増加したが、統計的に有意ではなかった。C_{max} 及び AUC の変動は錠剤とカプセル剤で同程度であった。

M1 の血漿中濃度は低く、AUC_{inf}（幾何平均値）は、ベルモスジルの 3.2%未満であった。M2 の血漿中濃度は M1 よりも高く、AUC_{inf}（幾何平均値）は、ベルモスジルの約 15%であった。これらの比率は、製剤又は食事条件に影響されなかった。

試験中、重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。治験薬と関連性がある有害事象は、1 件のみであった。

3 名の被験者において投与中止に至った有害事象が認められ、そのうちの 1 名の有害事象は治験薬との関連性が否定できなかったが、当該被験者の C_{max} 及び AUC は、本試験において最も低い値であった。

2.7.6.3.6 付録

表 2.7.6.3-13 有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群 A N = 23 n (%)	投与群 B N = 20 n (%)	投与群 C N = 22 n (%)	計 N = 23 n (%)
全ての有害事象	6 (26.1)	3 (15.0)	5 (22.7)	9 (39.1)
神経系障害	1 (4.3)	1 (5.0)	3 (13.6)	3 (13.0)
頚髄神経根障害	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
頭痛	0	1 (5.0)	1 (4.5)	1 (4.3)
錯感覚	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
傾眠	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3)	0	1 (4.5)	2 (8.7)
疲労	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
インフルエンザ様疾患	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	1 (4.3)	1 (5.0)	0	2 (8.7)
鼻咽頭炎	0	1 (5.0)	0	1 (4.3)
ウイルス性上気道感染	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
臨床検査	2 (8.7)	0	0	2 (8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
心臓障害	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
第二度房室ブロック	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
筋骨格痛	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.0)	0	1 (4.3)
口腔咽頭痛	0	1 (5.0)	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
斑状皮疹	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)

Source：CSR Table 14.3.2
MedDRA/J Ver. 18.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.3-14 程度別有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群 A N = 23			投与群 B N = 20			投与群 C N = 22			計 N = 23		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
全ての有害事象	4 (17.4)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	4 (18.2)	1 (4.5)	0	6 (26.1)	2 (8.7)	1 (4.3)
神経系障害	0	0	1 (4.3)	0	1 (5.0)	0	2 (9.1)	1 (4.5)	0	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)
頚髄神経根障害	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)
頭痛	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	2 (8.7)	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (4.3)	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	2 (8.7)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
臨床検査	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
心臓障害	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
第二度房室ブロック	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	0	0

Source：CSR Table 14.3.3
MedDRA/J Ver. 18.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.4 ME3208-1 試験【5.3.3.1-01】（評価資料）

治験の標題	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－
治験依頼者	Meiji Seika ファルマ株式会社
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：日本
治験実施期間	2020 年 12 月～2021 年 3 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4.1 試験の概要

目的

主要目的：

（第一部）

日本人健康成人男性被験者を対象として、ME3208（以下、ベルモスジル）錠を単回経口投与、若しくは QD 又は 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（pharmacokinetics; PK）を確認する。

（第二部）

日本人健康成人男性被験者を対象として、ベルモスジル錠を単回経口投与したときの PK に及ぼす食事の影響について検討する。

治験デザイン

本試験は、用量漸増による単回・反復投与時の安全性、忍容性及び PK の検討（第一部）と単回投与時の食事の影響の検討（第二部）で構成された。

第一部

単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

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。また、プラセボ群にはベルモスジル錠プラセボを投与した。治験期間は、投与前 4 週間のスクリーニング期、第 1 日（登録）から第 3 日までの投与期、第 3 日の退所から事後検診（第 10 日）までの後観察期で構成された。第 1 日に治験薬を投与した。

コホート 4～6 では、ベルモスジル錠 200 mg を用いて 200 mg を QD、200 mg を BID（朝夜）又は 400 mg を QD 7 日間反復経口投与した。また、プラセボ群にはベルモスジル錠プラセボを投与した。治験期間は、投与前 4 週間のスクリーニング期、第 1 日（登録）から第 9 日までの投与期、第 9 日の退所から事後検診（第 16 日）までの後観察期で構成された。第 1 日から第 7 日（朝）まで治験薬を投与した。

第二部

単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験

ベルモスジル錠 200 mg を空腹時、食後 5 分又は食後 30 分にそれぞれ単回経口投与した。治験期間は、投与前 4 週間のスクリーニング期、第 1 日（登録）から第 11 日までの投与期（第 I 期～第 III 期）、第 11 日の退所から事後検診（第 18 日）までの後観察期で構成された。ベルモスジル錠は第 1 日（第 I 期）、第 5 日（第 II 期）及び第 9 日（第 III 期）に投与し、各投与の間隔（休薬期間）は 4 日間とした。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

1) 年齢 20 歳以上 40 歳未満の健康な日本人男性（同意取得時）
2) スクリーニング検査時の体格指数（body mass index; BMI）が 18.5 以上 25.0 未満の範囲にある者
3) 治験薬初回投与日の前 4 週間以内に実施するスクリーニング検査、治験薬初回投与前日及び治験薬初回投与日の投与前の観察、検査及び調査で、臨床的に異常所見が認められないと治験責任医師又は治験分担医師が判定した者

目標被験者数

第一部：各コホート 8 名（実薬 6 名、プラセボ 2 名）、計 48 名
第二部：各グループ 6 名、計 18 名

【目標被験者数の設定根拠】

安全性、忍容性及び PK の評価を行うことが可能と推定される被験者数として、第一部（コホート 1～6）についてベルモスジル群は各 6 名、プラセボ群は各 2 名、第二部についてベルモスジル群を 18 名とした。

治験薬／製造番号

ベルモスジル錠 200 mg／製造番号 [redacted]
ベルモスジル錠プラセボ／製造番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

第一部

第一部の用法・用量及び投与期間を表 2.7.6.4-1 に示した。

コホート 1～3 では、ベルモスジル又はプラセボを下記の用法・用量で朝食終了 5 分後に単回経口投与した。投与前の朝食は高脂肪食（800 kcal 以上、総エネルギーに対する脂質の占める割合：50%以上、脂質重量：55 g 以上）とした。投与前 10 時間以上絶食した後、朝食を投与 25 分前から 5 分前にかけて摂取した。食事終了後に治験薬を約 200 mL の水とともに投与した。

コホート 4～6 では、ベルモスジル又はプラセボを下記の用法・用量で朝食終了 5 分後（コホート 5 では朝食及び夕食終了 5 分後）に反復経口投与した。コホート 4～6 の朝食及び夕食はいずれも通常食とした。第 1 日及び第 7 日では、朝投与前 10 時間以上絶食した後、朝食を投与 15 分前から 5 分前にかけて摂取した。コホート 5 の第 1 日及び第 6 日の夜投与では、夕食を投与 25 分前から 5 分前にかけて摂取した。食事終了後に治験薬を約 200 mL の水とともに投与した。

表 2.7.6.4-1 各コホートの用法・用量及び投与期間（第一部）

コホート	用法・用量及び投与期間
1	単回投与、食後 5 分 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）
2	単回投与、食後 5 分 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）
3	単回投与、食後 5 分 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）
4	QD 7 日間反復投与、食後 5 分 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）
5	BID 7 日間反復投与（第 7 日は朝のみ投与）、食後 5 分 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）
6	QD 7 日間反復投与、食後 5 分 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）

Source：CSR 表 9.4-1

第二部

各グループの各期における用法・用量を表 2.7.6.4-2 に示した。

各投与期においてベルモスジル 200 mg 1 錠を空腹時、食後 5 分又は食後 30 分に単回経口投与した。投与前の食事（朝食）は通常食とした。空腹時投与では、投与前 10 時間以上絶食した後、治験薬を投与した。食後 5 分投与では、10 時間以上絶食した後、投与 15 分前から 5 分前にかけて食事を摂取し、食事終了 5 分後に治験薬を投与した。食後 30 分投与では、10 時間以上絶食した後、投与 40 分前から 30 分前にかけて食事を摂取し、食事終了 30 分後に治験薬を投与した。いずれの条件も治験薬を約 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。

表 2.7.6.4-2 各グループの各期における用法・用量（第二部）

グループ	第 I 期	第 II 期	第 III 期
1	空腹時、単回投与 ベルモスジル 200 mg	食後 5 分、単回投与 ベルモスジル 200 mg	食後 30 分、単回投与 ベルモスジル 200 mg
2	食後 5 分、単回投与 ベルモスジル 200 mg	食後 30 分、単回投与 ベルモスジル 200 mg	空腹時、単回投与 ベルモスジル 200 mg
3	食後 30 分、単回投与 ベルモスジル 200 mg	空腹時、単回投与 ベルモスジル 200 mg	食後 5 分、単回投与 ベルモスジル 200 mg

Source：CSR 表 9.4-2

評価項目

主要評価項目：

1) 安全性の評価（第一部、第二部共通）
   ベルモスジル錠を単回投与又は 7 日間反復投与したときの安全性及び忍容性について、自覚症状、他覚所見、生理学的検査及び臨床検査により検討した。
2) 薬物動態の評価
   第一部：
   ベルモスジル錠を単回投与又は 7 日間反復投与したときの PK について、血漿中のベルモスジル、代謝物（M1 及び M2）濃度、並びに血漿中 PK パラメータにより検討した。
   第二部：
   ベルモスジル錠を単回投与したときの PK に及ぼす食事の影響について、血漿中のベルモスジル、M1 及び M2 濃度、並びに血漿中 PK パラメータにより検討した。

統計手法

解析対象集団：

1) 安全性解析対象集団：
   最低 1 回の治験薬が投与された被験者を安全性解析対象集団とした。この集団を安全性に関する解析及び要約に用いた。
2) 薬物動態解析対象集団：
   最低 1 回の治験薬が投与され、かつ薬物濃度が適切に測定された被験者を薬物動態解析対象集団とした。

安全性：

有害事象は、コホート別、器官別大分類別又は程度別を考慮した頻度表にまとめた。

臨床検査及び生理学的検査は、測定値の一覧表を作成、また、コホートごとの各検査時期に記述統計量を算出するとともに、被験者ごとの経時的推移のグラフ等を作成した。

薬物動態：

被験者ごとの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度推移から、C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$ 等の PK パラメータを算出した。

算出した PK パラメータ等は、記述統計量を用いて要約した。また、反復投与時の定常状態及び蓄積性等も検討した。

各項目の評価に際しては、主に記述統計及びグラフにより検討した。仮説検定を実施する項目については、有意水準を原則として両側 5%とし、その確率値（p 値）を表示した。なお、多重性の調整は行わなかった。

2.7.6.4.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

第一部

単回投与試験（コホート 1～3）及び反復投与試験（コホート 4～6）の被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-4 に示した。

単回投与試験では、志願者 75 名にスクリーニング検査を実施し、適格な被験者 41 名を選定した。そのうち、各コホートで計画被験者数の 8 名に治験薬（ベルモスジル 6 名、プラセボ 2 名）が投与され、その後に中止に至った被験者はいなかった。各コホートで 8 名の被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.4-3 被験者の内訳（第一部、単回投与試験）

Regimen	Disposition of Subjects	N
ME3208 200 mg	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	6
ME3208 400 mg	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	6
ME3208 800 mg	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	6
Placebo	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	0
Total	Number of treated subjects	24
	Number of subjects who completed the study	24
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	24
	Number of subjects who are defined PK analysis set	18

Source：CSR 表 10.1-1
ME3208：ベルモスジル

反復投与試験では、志願者 67 名にスクリーニング検査を実施し、適格な被験者 41 名を選定した。そのうち、各コホートで計画被験者数の 8 名に治験薬（ベルモスジル 6 名、プラセボ 2 名）が投与され、その後に中止に至った被験者はいなかった。各コホートで 8 名の被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.4-4 被験者の内訳（第一部、反復投与試験）

Regimen	Disposition of Subjects	N
ME3208 200 mg	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	6
ME3208 200 mg × 2	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	6
ME3208 400 mg	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	6
Placebo	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	0
Total	Number of treated subjects	24
	Number of subjects who completed the study	24
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	24
	Number of subjects who are defined PK analysis set	18

Source：CSR 表 10.1-2
ME3208：ベルモスジル

第二部

第二部の被験者の内訳を表 2.7.6.4-5 に示した。

志願者 40 名にスクリーニング検査を実施し、適格な被験者 25 名を選定した。そのうち、計画被験者数の 18 名に治験薬（ベルモスジル）が投与され、その後に中止に至った被験者はいなかった。18 名の被験者が 3 期クロスオーバー試験（6 名 ×3 グループ）の第 I 期、第 II 期及び第 III 期を完了した。

表 2.7.6.4-5 被験者の内訳（第二部）

Group	Disposition of Subjects	N
1	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	6
2	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	6
3	Number of treated subjects	6
	Number of subjects who completed the study	6
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	6
	Number of subjects who are defined PK analysis set	6
Total	Number of treated subjects	18
	Number of subjects who completed the study	18
	Number of subjects who discontinued the study	0
	Number of subjects who are defined Safety analysis set	18
	Number of subjects who are defined PK analysis set	18

Source：CSR 表 10.1-3

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

第一部

第一部の安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.4-6 及び表 2.7.6.4-7 に示した。
単回投与試験及び反復投与試験ともに投与群間で偏りが見られた項目はなかった。

表 2.7.6.4-6 被験者背景（第一部：単回投与試験、安全性解析対象集団）

Item	Descriptive Statistics	ME3208 200 mg	ME3208 400 mg	ME3208 800 mg	Placebo
Age (year)	n	6	6	6	6
	Mean	28.0	26.2	26.8	24.2
	SD	5.5	5.9	4.7	3.9
	Max	37	35	34	31
	Median	27.0	24.5	25.5	23.0
	Min	22	20	22	20
Height (cm)	n	6	6	6	6
	Mean	169.57	170.02	169.37	174.90
	SD	5.20	3.57	7.01	4.92
	Max	179.1	176.0	178.1	180.1
	Median	168.10	169.85	168.25	176.80
	Min	163.7	166.2	159.1	167.5
Weight (kg)	n	6	6	6	6
	Mean	57.42	62.57	60.22	65.15
	SD	3.61	6.55	5.96	7.53
	Max	62.9	73.5	67.3	72.0
	Median	57.80	60.80	60.55	67.70
	Min	52.7	54.6	52.6	55.0
BMI (kg/m^2)	n	6	6	6	6
	Mean	19.97	21.62	21.07	21.22
	SD	0.77	1.98	2.36	1.39
	Max	20.8	23.8	23.9	22.7
	Median	19.95	21.45	20.50	21.50
	Min	18.8	18.7	18.9	19.6

Source：CSR 表 11.2-1
SD = standard deviation
ME3208：ベルモスジル、n：評価対象被験者数

表 2.7.6.4-7 被験者背景（第一部：反復投与試験、安全性解析対象集団）

Item	Descriptive Statistics	ME3208 200 mg	ME3208 200 mg × 2	ME3208 400 mg	Placebo
Age	n	6	6	6	6
(year)	Mean	29.0	23.8	29.7	23.7
	SD	3.3	2.9	7.4	4.9
	Max	33	28	38	32
	Median	28.0	23.5	32.0	21.5
	Min	25	20	20	20
Height	n	6	6	6	6
(cm)	Mean	175.70	175.05	169.68	169.82
	SD	7.40	3.93	2.89	3.10
	Max	185.0	181.5	173.0	172.3
	Median	176.00	173.70	170.50	170.60
	Min	163.7	171.7	164.8	163.9
Weight	n	6	6	6	6
(kg)	Mean	67.07	62.73	60.37	58.20
	SD	9.75	4.08	5.36	2.48
	Max	78.0	69.6	70.4	60.8
	Median	68.70	61.80	59.15	58.70
	Min	52.8	58.5	55.0	54.2
BMI	n	6	6	6	6
(kg/m^2)	Mean	21.62	20.47	20.97	20.20
	SD	1.62	1.12	1.71	1.41
	Max	23.8	22.7	24.0	22.6
	Median	22.10	20.10	21.00	20.30
	Min	19.7	19.7	19.1	18.5

Source：CSR 表 11.2-3
ME3208：ベルモスジル、n：評価対象被験者数

第二部

第二部の安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.4-8 に示した。
被験者背景は、体重にやや差が認められたもののグループ間で同様であった。

表 2.7.6.4-8 被験者背景（第二部、安全性解析対象集団）

Item	Descriptive Statistics	Group 1	Group 2	Group 3
Age	n	6	6	6
(year)	Mean	26.5	26.5	26.8
	SD	5.4	3.3	5.3
	Max	34	32	35
	Median	24.5	26.0	26.5
	Min	20	23	20
Height	n	6	6	6
(cm)	Mean	167.33	168.12	172.28
	SD	6.20	2.93	4.73
	Max	175.1	173.2	177.6
	Median	165.55	166.90	172.20
	Min	160.0	165.5	164.3
Weight	n	6	6	6
(kg)	Mean	59.93	55.25	63.78
	SD	5.09	2.90	6.04
	Max	69.8	59.4	69.6
	Median	57.50	54.40	64.65
	Min	56.8	52.4	53.5
BMI	n	6	6	6
(kg/m^2)	Mean	21.37	19.55	21.48
	SD	1.08	0.74	1.87
	Max	22.9	20.9	23.8
	Median	21.30	19.35	21.30
	Min	19.9	18.9	19.3

Source：CSR 表 11.2-5
n：評価対象被験者数

2.7.6.4.3 薬物動態の評価

2.7.6.4.3.1 第一部：単回投与試験

健康成人男性被験者にベルモスジル錠 200、400 及び 800 mg 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 2.7.6.4-1～図 2.7.6.4-3 に示した。また、ベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータを表 2.7.6.4-9 に示した。

ベルモスジル錠 200、400 及び 800 mg 投与時のベルモスジルの t_{max}（平均値、以下同様）は、それぞれ 2.17、1.83 及び 3.00 時間であり、$t_{1/2}$ はそれぞれ 6.56、9.21 及び 8.26 時間であった。ベルモスジルの C_{max} は 200、400 及び 800 mg 投与時でそれぞれ 2488、4195 及び 5635 ng/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 11200、19410 及び 32490 ng·hr/mL 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 200、400 及び 800 mg 投与時の M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれベルモスジルの 1.91～3.07%及び 1.84～2.93%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。

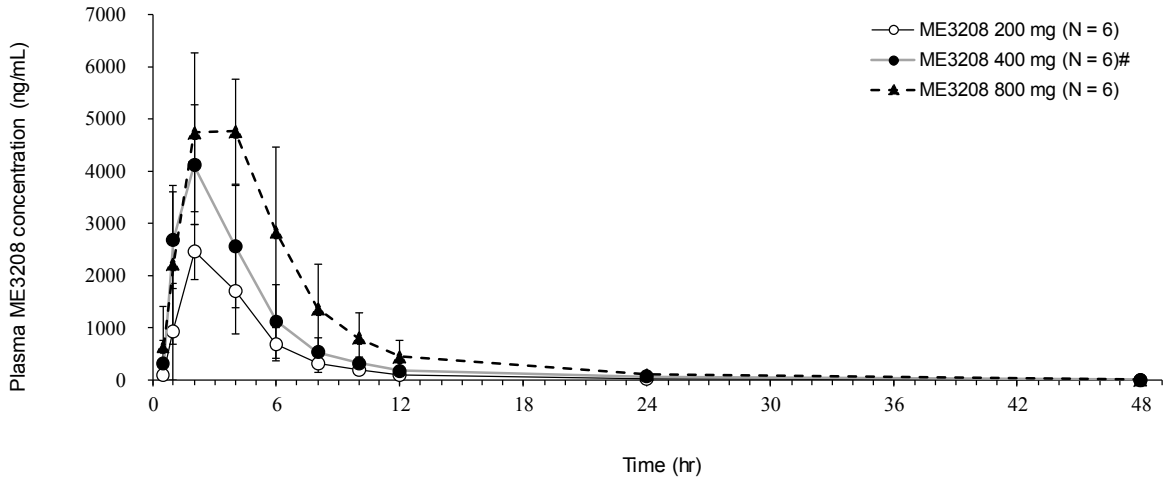


図 2.7.6.4-1 ベルモスジル錠 200、400 及び 800 mg を単回投与したときのベルモスジルの血漿中濃度推移（第一部：単回投与試験、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR 図 11.4-1
Mean ± SD
ME3208：ベルモスジル、N：評価対象被験者数
#：被験者番号 [redacted] の投与 1 時間後の値を除外したため、投与 1 時間後の被験者数は 5 名

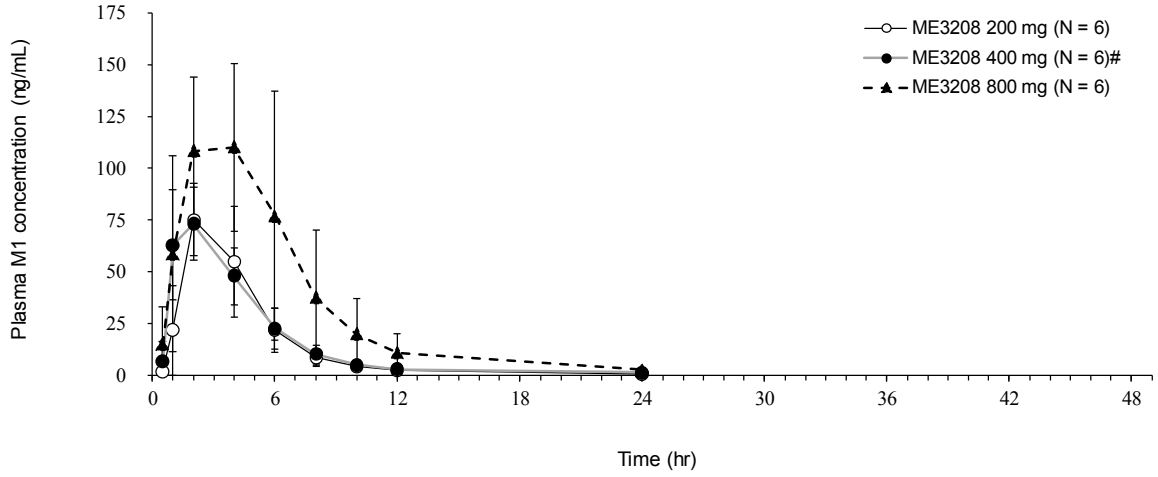


図 2.7.6.4-2 ベルモスジル錠 200、400 及び 800 mg を単回投与したときの M1 の血漿中濃度推移（第一部：単回投与試験、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR 図 11.4-2
Mean ± SD
ME3208：ベルモスジル、N：評価対象被験者数
#：被験者番号 [redacted] の投与 1 時間後の値を除外したため、投与 1 時間後の被験者数は 5 名

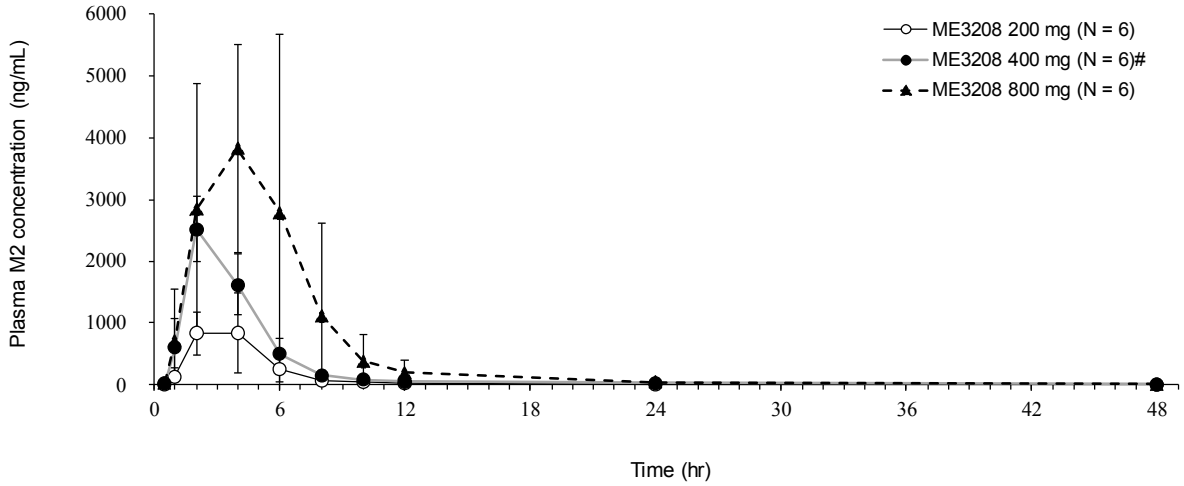


図 2.7.6.4-3 ベルモスジル錠 200、400 及び 800 mg を単回投与したときの M2 の血漿中濃度推移（第一部：単回投与試験、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR 図 11.4-3
Mean ± SD
ME3208：ベルモスジル、N：評価対象被験者数
#：被験者番号 [redacted] の投与 1 時間後の値を除外したため、投与 1 時間後の被験者数は 5 名

表 2.7.6.4-9 ベルモスジル錠 200、400 及び 800 mg を単回投与したときのベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータ（第一部：単回投与試験、薬物動態解析対象集団）

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)	Vz/F (mL)
ME3208	ME3208 200 mg	2488 ± 480.0	2.17 ± 0.98	11200 ± 3539	11360 ± 3530	6.56 ± 1.17	0.1083 ± 0.0182	19638.87 ± 8308.50	193043.79 ± 109936.06
	ME3208 400 mg	4195 ± 1038	1.83 ± 0.41	19410 ± 6481	19670 ± 6498	9.21 ± 4.57	0.0885 ± 0.0336	21929.90 ± 5940.16	303372.83 ± 223378.46
	ME3208 800 mg	5635 ± 882.2	3.00 ± 1.67	32490 ± 7607	32700 ± 7600	8.26 ± 2.16	0.0889 ± 0.0230	25758.91 ± 6848.58	320407.71 ± 156692.16
M1	ME3208 200 mg	76.33 ± 18.38	2.33 ± 0.82	328.3 ± 131.7	336.5 ± 135.2	3.63 ± 2.06	0.2599 ± 0.1542	683724.18 ± 277432.12	2946425.19 ± 700483.50
	ME3208 400 mg	80.22 ± 16.74	1.73 ± 0.43	357.4 ± 76.86	372.9 ± 77.81	6.99 ± 2.34	0.1097 ± 0.0387	1126052.82 ± 310929.86	10923900.12 ± 3103296.22
	ME3208 800 mg	139.7 ± 34.69	3.00 ± 1.67	772.3 ± 303.1	794.8 ± 306.3	6.05 ± 2.71	0.1309 ± 0.0464	1153314.38 ± 478684.36	10623925.84 ± 8296347.44
M2	ME3208 200 mg	1126 ± 514.0	3.00 ± 1.10	3977 ± 2145	4024 ± 2149	10.97 ± 2.16	0.0649 ± 0.0107	61816.73 ± 30151.30	1037121.01 ± 722526.01
	ME3208 400 mg	2620 ± 386.6	2.33 ± 0.82	9521 ± 1140	9642 ± 1165	11.73 ± 2.65	0.0615 ± 0.0129	42052.60 ± 5671.00	707981.30 ± 159332.50
	ME3208 800 mg	4888 ± 2230	3.67 ± 1.51	22270 ± 12150	22410 ± 12180	10.13 ± 2.67	0.0728 ± 0.0199	49807.31 ± 34307.80	799446.78 ± 673131.64

Source：CSR 表 11.4-1
Mean ± SD
ME3208：ベルモスジル

2.7.6.4.3.2 第一部：反復投与試験

ベルモスジル錠 200 mg を QD、200 mg を BID 又は 400 mg を QD 7 日間反復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 2.7.6.4-4～図 2.7.6.4-6 に示した。また、ベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータを表 2.7.6.4-10 に、ベルモスジルの PK パラメータの第 1 日及び第 7 日投与時の比較（分散分析）を表 2.7.6.4-11 に示した。

ベルモスジル 200 mg を QD、200 mg を BID 又は 400 mg を QD 7 日間反復経口投与したときの第 7 日の t_{max}（平均値、以下同様）はそれぞれ 2.33、2.00 及び 3.33 時間、第 7 日の $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.43、6.70 及び 9.60 時間であった。第 7 日の t_{max} は第 1 日と、第 7 日の $t_{1/2}$ は単回投与と同程度であった。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。いずれの投与方法においてもベルモスジルの C_{trough} は第 3 日以降でほぼ一定の値を示した。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 投与でそれぞれ 1.142 及び 1.261、200 mg BID 投与でそれぞれ 1.289 及び 1.380、400 mg QD でそれぞれ 1.133 及び 1.234 であり、反復投与後のベルモスジルの累積は僅かであった。

ベルモスジル 200 mg を QD、200 mg を BID 及び 400 mg を QD 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 1.89～2.44%及び 1.96～2.38%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。

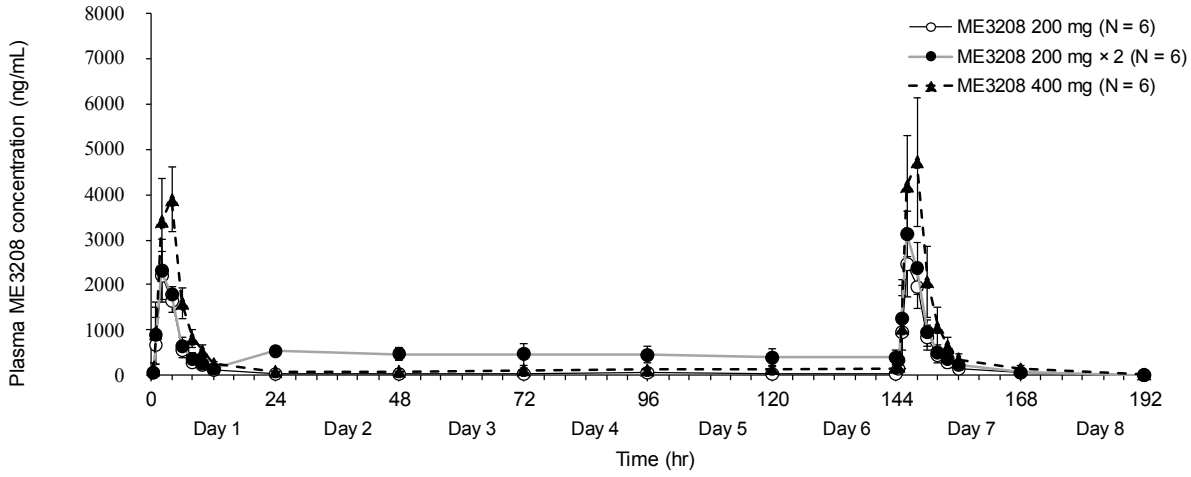


図 2.7.6.4-4 ベルモスジル錠 200 mg を QD 7 日間、200 mg を BID 7 日間又は 400 mg を QD 7 日間反復投与したときのベルモスジルの血漿中濃度推移（第一部：反復投与試験、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR 図 11.4-4
Mean ± SD
ME3208：ベルモスジル、N：評価対象被験者数

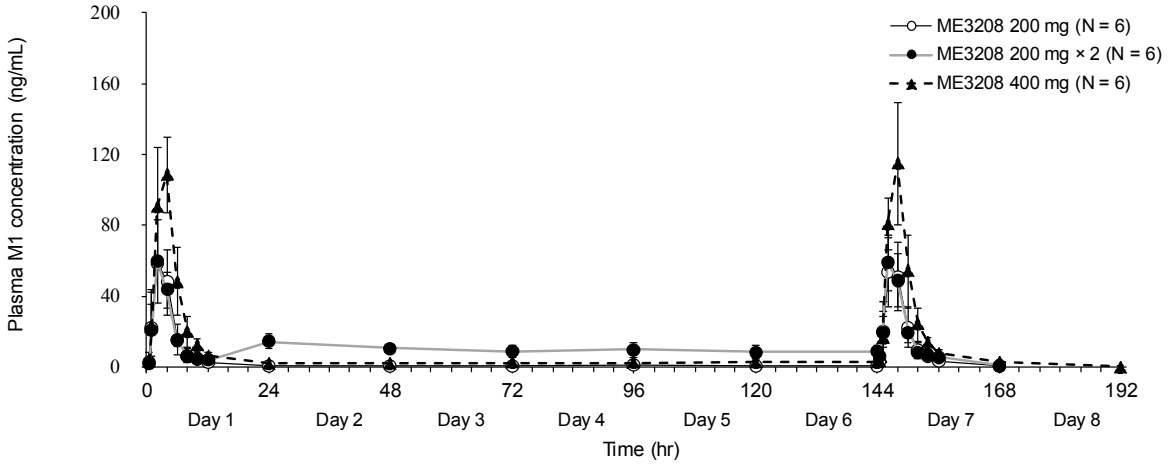


図 2.7.6.4-5 ベルモスジル錠 200 mg を QD 7 日間､200 mg を BID 7 日間及び 400 mg を QD 7 日間反復投与したときの M1 の血漿中濃度推移（第一部：反復投与試験、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR 図 11.4-5
Mean ± SD
ME3208：ベルモスジル、N：評価対象被験者数

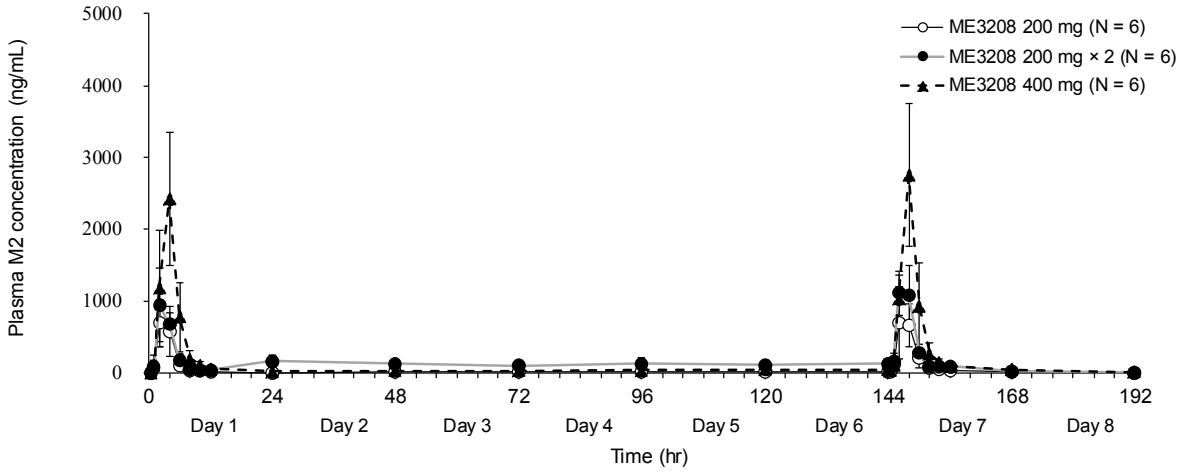


図 2.7.6.4-6 ベルモスジル錠 200 mg を QD 7 日間､200 mg を BID 7 日間及び 400 mg を QD 7 日間反復投与したときの M2 の血漿中濃度推移（第一部：反復投与試験、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR 図 11.4-6
Mean ± SD
ME3208：ベルモスジル、N：評価対象被験者数

表 2.7.6.4-10 ベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータ（第一部：反復投与試験、薬物動態解析対象集団）

Measurement	Regimen	Day	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{τ} (ng･hr/mL)	$AUC_{144-\infty}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	k_{el} (1/hr)
ME3208	ME3208 200 mg	1	2300 ± 361.4	2.33 ± 0.82	9803 ± 1405	-	-	-
		7	2623 ± 390.6	2.33 ± 0.82	12610 ± 3222	13080 ± 3377	6.43 ± 1.68	0.1156 ± 0.0373
	ME3208 200 mg × 2	1	2443 ± 471.7	2.67 ± 1.03	10200 ± 1096	-	-	-
		7	3130 ± 500.0	2.00 ± 0.00	14190 ± 2436	16540 ± 3352	6.70 ± 0.80	0.1045 ± 0.0113
	ME3208 400 mg	1	4170 ± 771.2	3.33 ± 1.03	21240 ± 2870	-	-	-
		7	4823 ± 1448	3.33 ± 1.03	26790 ± 7408	29130 ± 7000	9.60 ± 3.86	0.0825 ± 0.0327
M1	ME3208 200 mg	1	61.87 ± 11.27	2.33 ± 0.82	277.1 ± 80.63	-	-	-
		7	61.08 ± 15.86	3.00 ± 1.10	300.2 ± 103.6	310.5 ± 103.3	5.45 ± 2.47	0.1544 ± 0.0759
	ME3208 200 mg × 2	1	61.12 ± 21.67	2.33 ± 0.82	246.4 ± 61.65	-	-	-
		7	59.12 ± 15.64	2.00 ± 0.00	277.8 ± 70.59	331.1 ± 85.15	6.05 ± 2.54	0.1384 ± 0.0772
	ME3208 400 mg	1	114.0 ± 26.61	3.33 ± 1.03	578.5 ± 132.6	-	-	-
		7	117.9 ± 30.97	3.67 ± 0.82	608.1 ± 128.8	654.6 ± 110.6	9.14 ± 4.56	0.0918 ± 0.0396
M2	ME3208 200 mg	1	761.2 ± 316.8	2.67 ± 1.03	2695 ± 1203	-	-	-
		7	911.5 ± 419.1	3.00 ± 1.10	3358 ± 1182	3646 ± 1272	11.85 ± 1.46	0.0592 ± 0.0075
	ME3208 200 mg × 2	1	1041 ± 397.5	2.67 ± 1.03	3281 ± 909.7	-	-	-
		7	1335 ± 330.9	3.00 ± 1.10	4829 ± 1227	6049 ± 1855	11.18 ± 1.58	0.0631 ± 0.0095
	ME3208 400 mg	1	2422 ± 920.8	4.00 ± 0.00	9044 ± 3958	-	-	-
		7	2752 ± 991.0	4.00 ± 0.00	10290 ± 3663	11330 ± 3901	14.67 ± 2.04	0.0480 ± 0.0066

Source：CSR 表 11.4-5

AUC_{τ}：Day 1 = AUC_{0-24}, AUC_{0-12} (ME3208 200 mg × 2); Day 7 = $AUC_{144-168}$, $AUC_{144-156}$ (ME3208 200 mg × 2)

Mean ± SD

-：Data not available

ME3208：ベルモスジル

表 2.7.6.4-11 ベルモスジルの PK パラメータの第 1 日及び第 7 日投与時の比較（分散分析）（第一部：反復投与試験、薬物動態解析対象集団）

Measurement	Regimen	Parameter		ANOVA table	Degrees of freedom	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F		Ratio of Non-transformed value			Difference of Log-transformed value		
											Estimated Value		95% CI	Estimated Value		95% CI
ME3208	ME3208 200 mg	log (C_{max})	(ng/mL)	Period (Day 1, Day 7)	1	0.010	0.010	2.154	0.2021		Day 7 / Day 1	1.142	(0.905 , 1.441)	Day 7 - Day 1	0.058	(-0.043 , 0.159)
				Subject	5	0.025	0.005	1.089	0.4637							
				Error	5	0.023	0.005	-	-							
				Corrected total	11	0.058	-	-	-							
		t_{max}	(hr)	Period (Day 1, Day 7)	1	<0.001	<0.001	<0.001	1.0000		(Day 7 - Day 1)	0.000	(-0.569 , 0.569)	-	-	-
				Subject	5	2.667	0.533	0.667	0.6664		/ Day 1					
				Error	5	4.000	0.800	-	-							
				Corrected total	11	6.667	-	-	-							
		log (AUC_{τ})	(ng･hr/mL)	Period (Day 1, Day 7)	1	0.030	0.030	9.906	0.0255	*	Day 7 / Day 1	1.261	(1.043 , 1.525)	Day 7 - Day 1	0.101	(0.018 , 0.183)
				Subject	5	0.071	0.014	4.583	0.0601							
				Error	5	0.015	0.003	-	-							
				Corrected total	11	0.116	-	-	-							
	ME3208 200 mg × 2	log (C_{max})	(ng/mL)	Period (Day 1, Day 7)	1	0.036	0.036	23.621	0.0046	*	Day 7 / Day 1	1.289	(1.127 , 1.474)	Day 7 - Day 1	0.110	(0.052 , 0.168)
				Subject	5	0.056	0.011	7.306	0.0239	*						
				Error	5	0.008	0.002	-	-							
				Corrected total	11	0.100	-	-	-							
		t_{max}	(hr)	Period (Day 1, Day 7)	1	1.333	1.333	2.500	0.1747		(Day 7 - Day 1)	-0.250	(-0.656 , 0.156)	-	-	-
				Subject	5	2.667	0.533	1.000	0.5000		/ Day 1					
				Error	5	2.667	0.533	-	-							
				Corrected total	11	6.667	-	-	-							
		log (AUC_{τ})	(ng･hr/mL)	Period (Day 1, Day 7)	1	0.059	0.059	23.357	0.0047	*	Day 7 / Day 1	1.380	(1.163 , 1.639)	Day 7 - Day 1	0.140	(0.066 , 0.215)
				Subject	5	0.031	0.006	2.460	0.1728							
				Error	5	0.013	0.003	-	-							
				Corrected total	11	0.102	-	-	-							
	ME3208 400 mg	log (C_{max})	(ng/mL)	Period (Day 1, Day 7)	1	0.009	0.009	1.865	0.2303		Day 7 / Day 1	1.133	(0.896 , 1.431)	Day 7 - Day 1	0.054	(-0.048 , 0.156)
				Subject	5	0.086	0.017	3.668	0.0900							
				Error	5	0.023	0.005	-	-							
				Corrected total	11	0.118	-	-	-							
		t_{max}	(hr)	Period (Day 1, Day 7)	1	<0.001	<0.001	<0.001	1.0000		(Day 7 - Day 1)	0.000	(-0.398 , 0.398)	-	-	-
				Subject	5	6.667	1.333	1.667	0.2944		/ Day 1					
				Error	5	4.000	0.800	-	-							
				Corrected total	11	10.667	-	-	-							
		log (AUC_{τ})	(ng･hr/mL)	Period (Day 1, Day 7)	1	0.025	0.025	9.254	0.0287	*	Day 7 / Day 1	1.234	(1.033 , 1.475)	Day 7 - Day 1	0.091	(0.014 , 0.169)
				Subject	5	0.066	0.013	4.842	0.0542							
				Error	5	0.014	0.003	-	-							
				Corrected total	11	0.104	-	-	-							

Source：CSR 表 11.4-6

AUCτ：Day 1 = $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}12}$ (ME3208 200 mg × 2); Day 7 = $AUC_{144\text{-}168}$, $AUC_{144\text{-}156}$ (ME3208 200 mg × 2)

Pr (Probability)：p-value

F：F-value

*：Pr < 0.05

-：Data not available

CI：信頼区間、ME3208：ベルモスジル

2.7.6.4.3.3 第二部：食事の影響

ベルモスジル錠 200 mg を空腹時、食後 5 分又は食後 30 分に単回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 2.7.6.4-7～図 2.7.6.4-9 に示した。また、ベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータを表 2.7.6.4-12 に、ベルモスジルの PK パラメータの投与条件間の比較（分散分析）を表 2.7.6.4-13 に示した。

血漿中ベルモスジル濃度推移より算出した PK パラメータを用いて空腹時、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 PK 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 200 mg を投与したときの C_{max} 及び AUC は、空腹時投与時と比較して約 2 倍であった。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。

ベルモスジルの食事の影響に伴い、M1 及び M2 の PK も変化した。

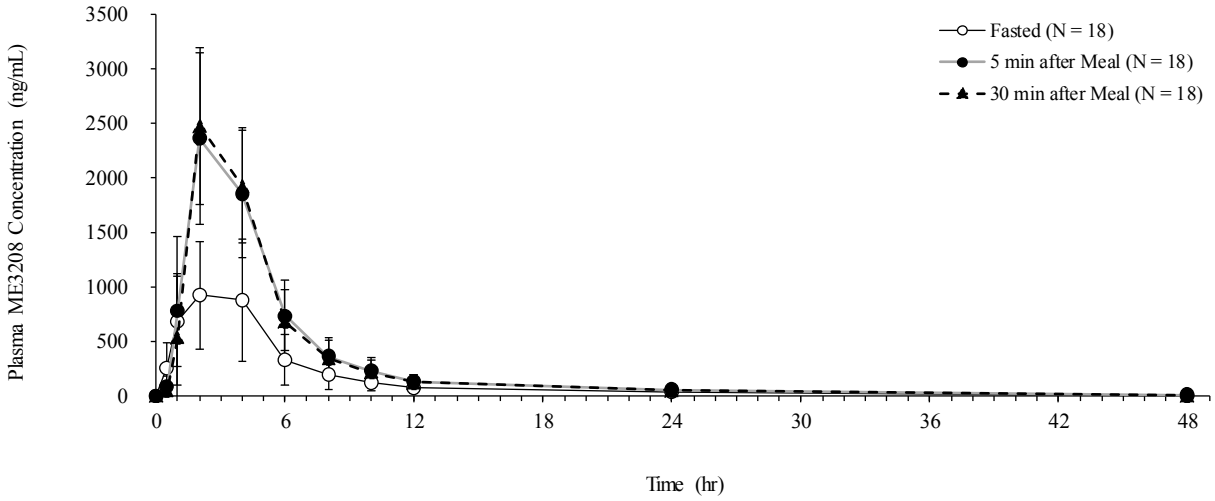


図 2.7.6.4-7 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後投与したときのベルモスジルの血漿中濃度推移（第二部：食事の影響、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR 図 11.4-7
Mean ± SD
ME3208：ベルモスジル、N：評価対象被験者数

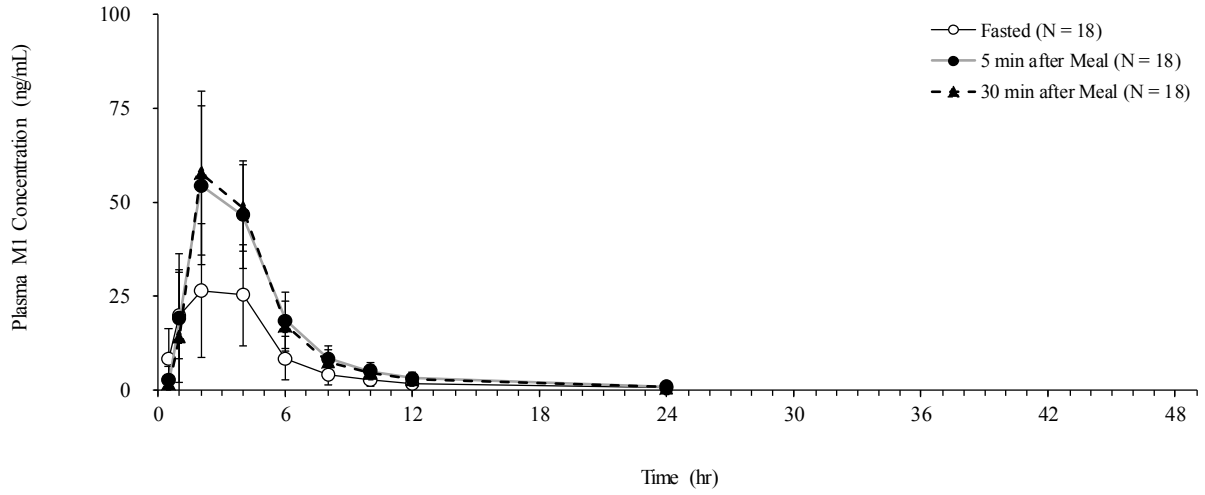


図 2.7.6.4-8 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後投与したときの M1 の血漿中濃度推移
（第二部：食事の影響、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR 図 11.4-8
Mean ± SD
N：評価対象被験者数

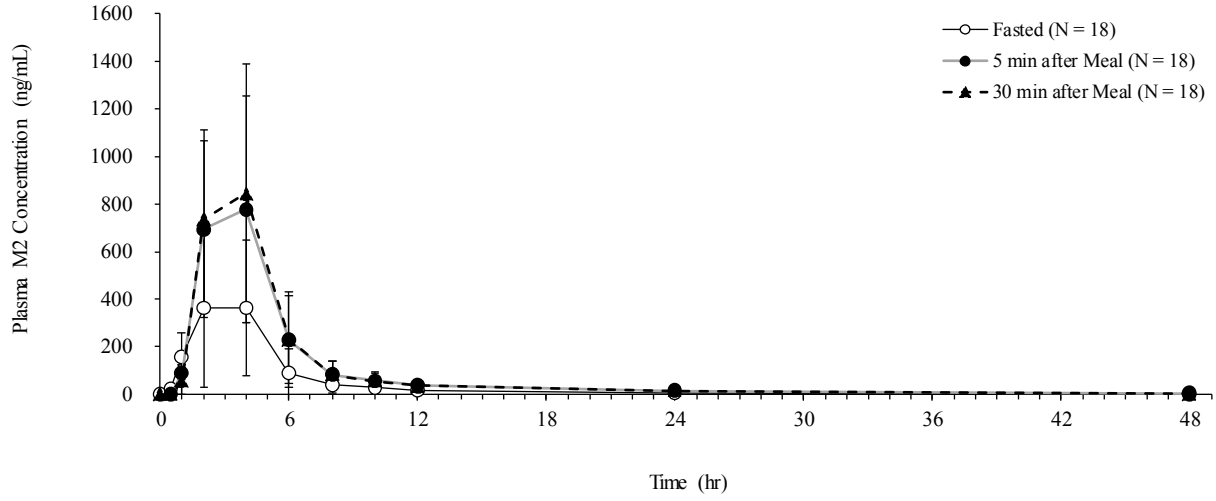


図 2.7.6.4-9 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後投与したときの M2 の血漿中濃度推移
（第二部：食事の影響、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR 図 11.4-9
Mean ± SD
N：評価対象被験者数

表 2.7.6.4-12 ベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後投与したときのベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータ（第二部：食事の影響、薬物動態解析対象集団）

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)	Vz/F (mL)
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	860060.59 ± 1146564.48
	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	240102.63 ± 104244.31
	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	211317.13 ± 70940.55
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	9621438.48 ± 5691942.65
	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	5543617.15 ± 1347766.11
	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	5883812.45 ± 2936139.94
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	3061416.54 ± 2832242.68
	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	1053755.89 ± 509196.37
	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	1000406.40 ± 480596.63

Source：CSR 表 11.4-15
Mean ± SD
ME3208：ベルモスジル

表 2.7.6.4-13 ベルモスジルの PK パラメータの投与条件間の比較（分散分析）（第二部：食事の影響、薬物動態解析対象集団）

Measurement	Parameter		ANOVA table	Degrees of freedom	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F		Ratio of Non-transformed value			Difference of Log-transformed value			
										Estimated Value	95% CI	90% CI	Estimated Value	95% CI	90% CI	
ME3208	log (C_{max})	(ng/mL)	Between Subjects													
			Group	2	0.014	0.007	0.198	0.8229								
			Subject / Group	15	0.521	0.035	5.480	<0.0001	*							
			Within Subject													
			Period	1	0.005	0.005	0.774	0.3861								
			Regimen	2	0.306	0.153	24.109	<0.0001	*	5 min after Meal / Fasted	1.950	(1.475 , 2.577)	(1.546 , 2.459)	5 min after Meal - Fasted	0.290	(0.169 , 0.411)	(0.189 , 0.391)
										30 min after Meal / Fasted	2.503	(1.894 , 3.309)	(1.985 , 3.157)	30 min after Meal - Fasted	0.399	(0.277 , 0.520)	(0.298 , 0.499)
										30 min after Meal / 5 min after Meal	1.284	(0.971 , 1.697)	(1.018 , 1.619)	30 min after Meal - 5 min after Meal	0.109	(-0.013 , 0.230)	(0.008 , 0.209)
			Carry	2	0.015	0.007	1.146	0.3314								
			Error	30	0.190	0.006	-	-								
			Corrected total	53	2.163	-	-	-								
	t_{max}	(hr)	Between Subjects													
			Group	2	2.722	1.361	0.962	0.4045								
			Subject / Group	15	21.222	1.415	1.690	0.1078								
			Within Subject													
			Period	1	0.028	0.028	0.033	0.8567								
			Regimen	2	4.356	2.178	2.602	0.0908		(5 min after Meal - Fasted) / Fasted	0.467	(-0.369 , 1.302)	(-0.228 , 1.161)	-	-	-	-
										(30 min after Meal - Fasted) / Fasted	0.933	(0.098 , 1.769)	(0.239 , 1.628)	-	-	-	-
										(30 min after Meal - 5 min after Meal) / 5 min after Meal	0.318	(-0.252 , 0.888)	(-0.155 , 0.792)	-	-	-	-
			Carry	2	3.444	1.722	2.058	0.1454								
			Error	30	25.111	0.837	-	-								
			Corrected total	53	55.333	-	-	-								
	log (AUC_{0-t})	(ng･hr/mL)	Between Subjects													
			Group	2	0.038	0.019	0.416	0.6671								
			Subject / Group	15	0.677	0.045	5.262	<0.0001	*							
			Within Subject													
			Period	1	0.013	0.013	1.513	0.2283								
			Regimen	2	0.319	0.160	18.610	<0.0001	*	5 min after Meal / Fasted	2.278	(1.646 , 3.151)	(1.739 , 2.983)	5 min after Meal - Fasted	0.358	(0.217 , 0.499)	(0.240 , 0.475)
										30 min after Meal / Fasted	2.353	(1.700 , 3.255)	(1.796 , 3.081)	30 min after Meal - Fasted	0.372	(0.231 , 0.513)	(0.254 , 0.489)
										30 min after Meal / 5 min after Meal	1.033	(0.746 , 1.429)	(0.789 , 1.353)	30 min after Meal - 5 min after Meal	0.014	(-0.127 , 0.155)	(-0.103 , 0.131)
			Carry	2	0.007	0.003	0.392	0.6792								
			Error	30	0.257	0.009	-	-								
			Corrected total	53	2.299	-	-	-								

表 2.7.6.4-13 ベルモスジルの PK パラメータの投与条件間の比較（分散分析）（第二部：食事の影響、薬物動態解析対象集団）（続き）

Measurement	Parameter		ANOVA table	Degrees of freedom	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F		Ratio of Non-transformed value				Difference of Log-transformed value			
										Estimated Value		95% CI	90% CI	Estimated Value		95% CI	90% CI
ME3208	log ($AUC_{0-\infty}$)	(ng･hr/mL)	Between Subjects														
			Group	2	0.046	0.023	0.521	0.6042									
			Subject / Group	15	0.666	0.044	6.632	<0.0001	*								
			Within Subject														
			Period	1	0.016	0.016	2.318	0.1384									
			Regimen	2	0.261	0.131	19.531	<0.0001	*	5 min after Meal / Fasted	2.082	(1.563 , 2.773)	(1.640 , 2.642)	5 min after Meal - Fasted	0.318	(0.194 , 0.443)	(0.215 , 0.422)
										30 min after Meal / Fasted	2.190	(1.644 , 2.918)	(1.726 , 2.780)	30 min after Meal - Fasted	0.341	(0.216 , 0.465)	(0.237 , 0.444)
										30 min after Meal / 5 min after Meal	1.052	(0.790 , 1.402)	(0.829 , 1.335)	30 min after Meal - 5 min after Meal	0.022	(-0.102 , 0.147)	(-0.081 , 0.126)
			Carry	2	0.005	0.002	0.339	0.7150									
			Error	30	0.201	0.007	-	-									
			Corrected total	53	2.072	-	-	-									
	log ($t_{1/2}$)	(hr)	Between Subjects														
			Group	2	0.193	0.097	1.161	0.3398									
			Subject / Group	15	1.250	0.083	4.222	0.0004	*								
			Within Subject														
			Period	1	0.018	0.018	0.933	0.3419									
			Regimen	2	0.239	0.119	6.048	0.0062	*	5 min after Meal / Fasted	0.505	(0.309 , 0.827)	(0.336 , 0.761)	5 min after Meal - Fasted	-0.297	(-0.510 , -0.083)	(-0.474 , -0.119)
										30 min after Meal / Fasted	0.466	(0.285 , 0.763)	(0.310 , 0.702)	30 min after Meal - Fasted	-0.331	(-0.545 , -0.118)	(-0.509 , -0.154)
										30 min after Meal / 5 min after Meal	0.923	(0.564 , 1.510)	(0.613 , 1.389)	30 min after Meal - 5 min after Meal	-0.035	(-0.249 , 0.179)	(-0.213 , 0.143)
			Carry	2	0.115	0.057	2.903	0.0704									
			Error	30	0.592	0.020	-	-									
			Corrected total	53	2.393	-	-	-									
	log (k_{el})	(1/hr)	Between Subjects														
			Group	2	0.193	0.097	1.161	0.3398									
			Subject / Group	15	1.250	0.083	4.222	0.0004	*								
			Within Subject														
			Period	1	0.018	0.018	0.933	0.3419									
			Regimen	2	0.239	0.119	6.048	0.0062	*	5 min after Meal / Fasted	1.979	(1.210 , 3.239)	(1.315 , 2.980)	5 min after Meal - Fasted	0.297	(0.083 , 0.510)	(0.119 , 0.474)
										30 min after Meal / Fasted	2.145	(1.311 , 3.510)	(1.425 , 3.230)	30 min after Meal - Fasted	0.331	(0.118 , 0.545)	(0.154 , 0.509)
										30 min after Meal / 5 min after Meal	1.084	(0.662 , 1.773)	(0.720 , 1.632)	30 min after Meal - 5 min after Meal	0.035	(-0.179 , 0.249)	(-0.143 , 0.213)
			Carry	2	0.115	0.057	2.903	0.0704									
			Error	30	0.592	0.020	-	-									
			Corrected total	53	2.393	-	-	-									

Source：CSR 表 11.4-16
Pr (Probability)：p-value
F：F-value
*：$p < 0.05$
-：Data not available
ME3208：ベルモスジル

2.7.6.4.4 安全性の評価

2.7.6.4.4.1 有害事象

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、本治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 23.1 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

第一部では、投与開始から事後検診時までに新たに発現した下記の事象を有害事象とした。また、第二部では、第 I 期投与開始～第 II 期投与前まで、第 II 期投与開始～第 III 期投与前まで、及び第 III 期投与開始～事後検診時までに新たに発現した下記の事象を有害事象とした。

1) 自覚症状、他覚所見
   自覚症状、他覚所見の発現又は悪化
2) 生理学的検査（体重、体温、安静時 12 誘導心電図、血圧、脈拍）
   投与前の検査結果と比較し、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、治験責任医師又は治験分担医師が臨床上問題と判定した変動
3) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
   投与前の検査値と比較し、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、治験責任医師又は治験分担医師が臨床上問題と判定した検査値の変動

治験薬との因果関係は「関連性が否定できる」又は「関連性が否定できない」で判定し、「関連性が否定できない」と判定された有害事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。有害事象の程度は、軽度、中等度及び重度で判定した。

第一部の単回投与試験及び反復投与試験の有害事象の概要をそれぞれ表 2.7.6.4-14 及び表 2.7.6.4-15、第二部（食事の影響）の有害事象の概要を表 2.7.6.4-16 に示した。

有害事象は、第一部の単回投与試験では、プラセボ群 16.7%（1 名/6 名）及びベルモスジル 800 mg 群 33.3%（2 名/6 名）に、反復投与試験では、プラセボ群 33.3%（2 名/6 名）、ベルモスジル 200 mg BID 群 50.0%（3 名/6 名）及び 400 mg QD 群 33.3%（2 名/6 名）に認められた。

第二部では空腹時及び食後 5 分でいずれも 5.6%（1 名/18 名）に、食後 30 分で 11.1%（2 名/18 名）に認められた。

第一部及び第二部ともに治験薬と関連性がある有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-14 有害事象の概要（第一部：単回投与試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ	ベルモスジル 200 mg	ベルモスジル 400 mg	ベルモスジル 800 mg
安全性解析対象被験者数	6	6	6	6
有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)
治験薬と関連性がある有害事象発現被験者数	0	0	0	0
死亡被験者数	0	0	0	0
重度の有害事象発現被験者数	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数	0	0	0	0

Source：CSR 図 10.1-1、表 12.2-1、12.2-7 and 12.2-9

表 2.7.6.4-15 有害事象の概要（第一部：反復投与試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ	ベルモスジル 200 mg QD	ベルモスジル 200 mg BID	ベルモスジル 400 mg QD
安全性解析対象被験者数	6	6	6	6
有害事象発現被験者数（%）	2 (33.3)	0	3 (50.0)	2 (33.3)
治験薬と関連性がある有害事象発現被験者数	0	0	0	0
死亡被験者数	0	0	0	0
重度の有害事象発現被験者数	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数	0	0	0	0

Source：CSR 図 10.1-2、表 12.2-2、12.2-8 and 12.2-10

表 2.7.6.4-16 有害事象の概要（第二部：食事の影響、安全性解析対象集団）

	空腹時	食後 5 分	食後 30 分
安全性解析対象被験者数	18	18	18
有害事象発現被験者数（%）	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)
治験薬と関連性がある有害事象発現被験者数	0	0	0
死亡被験者数	0	0	0
重度の有害事象発現被験者数	0	0	0
有害事象による中止被験者数	0	0	0

Source：CSR 図 10.1-3、表 12.2-11、12.2-14 and 12.2-15

2.7.6.4.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

第一部及び第二部の有害事象を表 2.7.6.4-17～表 2.7.6.4-19 に示した。

第一部の単回投与試験においていずれかの群で発現頻度が 10%以上の有害事象は、腸炎（800 mg：16.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（800 mg：16.7%）及び下痢（プラセボ：16.7%）であった。反復投与試験においていずれかの群で発現頻度が 10%以上の有害事象は、下痢（200 mg BID：16.7%、400 mg QD：16.7%、プラセボ：33.3%）、坐骨神経痛（200 mg BID：16.7%）、アミラーゼ増加（200 mg BID：16.7%）、鼻出血（200 mg BID：16.7%）、皮脂欠乏性湿疹（200 mg BID：16.7%）、鼻漏（200 mg BID：16.7%）及び筋肉痛（400 mg QD：16.7%）であった。

第二部（食事の影響）においていずれかの群で発現頻度が 10%以上の有害事象は、認められなかった。

第一部及び第二部で発現した有害事象の程度は全て軽度であり、無処置又は適切な処置により回復又は軽快した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連性が否定できる」と判定された。

2.7.6.4.4.1.2 死亡

第一部及び第二部において死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.4.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

第一部及び第二部において重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.4.1.4 有害事象による中止

第一部及び第二部において有害事象による治験中止は認められなかった。

2.7.6.4.4.2 臨床検査

第一部（単回投与試験及び反復投与試験）において、臨床検査の数項目で基準値範囲からの逸脱が認められたが、有害事象として取り扱われた事象及び有害事象に付随する事象以外に臨床的に問題となるものはなかった。

第二部（食事の影響）において、臨床検査の数項目で基準値範囲からの逸脱が認められたが、臨床的に問題となるものはなかった。

2.7.6.4.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

第一部及び第二部ともにバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）に臨床的に問題となる変動はなかった。

心電図

第一部及び第二部ともに 12 誘導心電図の結果に臨床的に問題となる変動はなかった。

身体検査

第一部及び第二部ともに自覚症状、他覚所見において有害事象として取り扱われた事象以外に問題となるものはなかった。

2.7.6.4.5 まとめ

ベルモスジル錠を食後に単回又は反復経口投与したときの PK の結果から、高用量ではベルモスジルの吸収の飽和が示唆されること、血漿中濃度は速やかに定常状態に達し、その累積は僅かであること、M2 が主要代謝物であり M1 の生成は微量であることが確認された。

ベルモスジルの PK には食事の影響が認められ、食後 5 及び 30 分にベルモスジルを単回経口投与したときの血漿中曝露量は、空腹時投与の約 2 倍に上昇したが、食事のタイミングによる差はないことが確認された。

日本人健康成人男性被験者にベルモスジル 200、400 又は 800 mg を単回経口投与、あるいはベルモスジル 200 mg を QD、200 mg を BID 又は 400 mg を QD 7 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性が確認された。

2.7.6.4.6 付録

表 2.7.6.4-17 有害事象（第一部：単回投与試験、安全性解析対象集団）

	N	有害事象 器官別大分類 基本語	発現件数	発現被験者数 (n)	発現頻度 (%)
ベルモスジル 800 mg	6	胃腸障害	1	1	16.7
		腸炎	1	1	16.7
		臨床検査	1	1	16.7
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	16.7
プラセボ	6	胃腸障害	1	1	16.7
		下痢	1	1	16.7

Source：CSR 表 12.2-3
MedDRA/J Ver. 23.1
N：評価対象被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.4-18 有害事象（第一部：反復投与試験、安全性解析対象集団）

	N	有害事象 器官別大分類 基本語	発現件数	発現被験者数 (n)	発現頻度 (%)
ベルモスジル 200 mg BID	6	胃腸障害	2	1	16.7
		下痢	2	1	16.7
		臨床検査	1	1	16.7
		アミラーゼ増加	1	1	16.7
		神経系障害	1	1	16.7
		坐骨神経痛	1	1	16.7
		呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	33.3
		鼻出血	1	1	16.7
		鼻漏	1	1	16.7
		皮膚および皮下組織障害	1	1	16.7
		皮脂欠乏性湿疹	1	1	16.7
ベルモスジル 400 mg QD	6	胃腸障害	1	1	16.7
		下痢	1	1	16.7
		筋骨格系および結合組織障害	1	1	16.7
		筋肉痛	1	1	16.7
プラセボ	6	胃腸障害	2	2	33.3
		下痢	2	2	33.3

Source：CSR 表 12.2-4
MedDRA/J Ver. 23.1
N：評価対象被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.4-19 有害事象（第二部：食事の影響、安全性解析対象集団）

	N	有害事象 器官別大分類 基本語	発現件数	発現被験者数 (n)	発現頻度 (%)
空腹時	18	胃腸障害	1	1	5.6
		下痢	1	1	5.6
食後 5 分	18	神経系障害	1	1	5.6
		失神寸前の状態	1	1	5.6
食後 30 分	18	胃腸障害	1	1	5.6
		下痢	1	1	5.6
		皮膚および皮下組織障害	1	1	5.6
		皮脂欠乏性湿疹	1	1	5.6

Source：CSR 表 12.2-12
MedDRA/J Ver. 23.1
N：評価対象被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.5 SLx-2119-09-01 試験【5.3.3.1-02】（参考資料）

治験の標題	A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalating study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetic profile of single oral doses of SLx-2119 in healthy male subjects
治験依頼者	Surface Logix, Inc
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：米国
治験実施期間	2009 年 9 月～2009 年 12 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.1 試験の概要

目的

主要目的：

健康男性被験者に SLx-2119（ベルモスジル）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

健康男性被験者にベルモスジルを単回経口投与したときのベルモスジル、代謝物 SLx-3047（M1）及び SLx-2131（M2）の血漿中濃度を測定する。

治験デザイン

単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

本試験はスクリーニング期（28 日以内）、入院（Day -1）、投与日（Day 1）、退院（Day 2）及び事後検診（Day 5～7）で構成された。

各コホート 8 名の 6 コホートで構成され、ベルモスジル及びプラセボをそれぞれ被験者 6 名及び 2 名に経口投与した。各コホートは 1 用量の単回投与に割り当てられ、低用量から順に投与した。検討した用量は、20、40、80 及び 160 mg であった。320 及び 640 mg のコホートも計画されていたが、160 mg を投与された被験者のデータをレビューした結果、160 mg を超える用量への移行は不要であり、これ以上の被験者の組入れは行わないことを決定した。

各コホートでは最初に被験者 2 名に治験薬（実薬 1 名及びプラセボ 1 名）を投与し、投与 24 時間後までの忍容性に問題がなければ､残りの被験者に治験薬(実薬 5 名及びプラセボ 1 名)を投与した。

各コホート間で薬物動態（pharmacokinetics; PK）及び安全性データ（有害事象、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、生化学検査、尿検査及び身体検査）をレビューするためにコホート間の間隔は 7 日間と設定した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

18 歳から 55 歳の健康成人男性

目標被験者数

48 名（各コホート 8 名）

治験薬／製造番号

ベルモスジルカプセル 10 mg／バッチ番号 [redacted]
ベルモスジルカプセル 100 mg／バッチ番号 [redacted]
ベルモスジルカプセルプラセボ／バッチ番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

4 コホートにおいてベルモスジルカプセルを 20、40、80 及び 160 mg 単回経口投与した。被験者は投与前に 8 時間以上絶食した後、治験薬を服用し、投与 30 分後に朝食を摂取した。

評価項目

安全性評価項目：

主要評価項目：有害事象

副次評価項目：バイタルサイン、心電図、臨床検査及び身体検査

薬物動態評価項目：

各コホートで PK 測定用の血漿サンプルを治験薬投与前、投与 1、2、4、6、8、12、16 及び 24 時間後に採取し、ベルモスジル、M1 及び M2 濃度を測定した。

ベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度から C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ などの PK パラメータをノンコンパートメント法により解析した。

薬力学評価項目：

Rho キナーゼ活性及び代謝プロファイルを検討するため、血液サンプルを投与前、投与 2 及び 4 時間後に採取した。また、探索的な薬力学バイオマーカー用の尿サンプルを投与前及び投与 4～8 時間後に採取した。これらの探索的な薬力学評価は試験終了後に実施することとし、将来的に血漿及び尿中 Rho キナーゼ関連のバイオマーカーの検討に使用される予定である。

統計手法

解析対象集団：

- Intent-to-Treat（ITT）集団：治験に組み入れられた全ての被験者
- 安全性解析対象集団：ITT 集団を対象とした。
- 薬物動態解析対象集団：ベルモスジルを投与され、投与後の PK データが得られた被験者
- 薬力学解析対象集団：ベルモスジル又はプラセボを投与され、投与後のバイオマーカーのデータが得られた被験者

安全性：

有害事象（主要評価項目）の発現頻度を投与群別、程度別及び治験薬との関連性別に要約した。全ての有害事象のデータを一覧で表示した。有害事象、バイタルサイン、身体検査及び心電図の結果を適切な要約統計量を用いて投与群別に要約した。バイタルサイン及び心電図についてはベースラインからの変化を算出し、要約した。基準値範囲から逸脱した検査値については、臨床的重要性に関するコメントとともに一覧で表示した。

臨床検査値については適切な要約統計量を用いて投与群別及び試験日別に表で要約した。血液学的検査及び生化学検査についてはベースラインからの変化を算出し、要約した。基準値範囲から逸脱した臨床検査値については、臨床的重要性に関するコメントとともに一覧で表示した。

薬物動態：

血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度から算出した PK パラメータの要約統計量には平均値、標準偏差（standard deviation; SD）、変動係数（coefficient of variation; CV）、最小値及び最大値を含めた。t_{max} はノンパラメトリック法で評価し、中央値及び範囲を要約した。

薬力学：

探索的解析のため、治験総括報告書には含めなかった。

2.7.6.5.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1 被験者の内訳

	Treatments				
	Placebo (N=8)	**20 mg (N=6)**	**40 mg (N=6)**	**80 mg (N=6)**	**160 mg (N=6)**
ENROLLED	8(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)
COMPLETED THE STUDY	8(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)

Source：CSR Table 4
Data are presented as n (%).
n = number of observations; N = number of subjects; % = n/N × 100

2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Parameter	Placebo N = 8	20 mg N = 6	40 mg N = 6	80 mg N = 6	160 mg N = 6
Continuous	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)
Age (years)	36.0 (10.78)	30.2 (10.53)	34.0 (9.34)	43.0 (9.32)	35.5 (12.21)
Height (cm)	180.8 (7.83)	171.5 (6.22)	171.8 (6.31)	178.7 (5.82)	176.8 (7.68)
Weight (kg)	86.3 (10.13)	71.4 (6.26)	78.1 (14.94)	90.0 (14.23)	79.8 (9.17)
BMI (kg/m^2)	26.4 (2.28)	24.4 (2.78)	26.4 (4.07)	28.1 (3.17)	25.6 (3.05)
Categorical					
Race	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
White	2 (25.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)
Asian	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Black/African American	5 (62.5%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
Ethnicity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hispanic or Latino	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Not Hispanic or Latino	7 (87.5%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)
Gender	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Male	8 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Female	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source：CSR Table 7
N = number of subjects; n = number of observations; % = n/N × 100
BMI：体格指数

2.7.6.5.3 薬物動態の評価

ベルモスジルカプセルを 20、40、80 及び 160 mg 単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-1 に、ベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータを表 2.7.6.5-3～表 2.7.6.5-5 に示した。

ベルモスジルは全ての用量で全被験者において検出され、血漿中に検出されたベルモスジル、M1 及び M2 におけるベルモスジルの割合は 90%を超える値であった。ベルモスジルの t_{max} の平均値は約 5 時間であり、中央値は 20、40、80 及び 160 mg でそれぞれ 5、5、4 及び 4 時間であった。ベルモスジルの平均 C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} はいずれも 20～160 mg の範囲で用量の増加に伴い、増加した。平均 $t_{1/2}$ は各用量で同様であり、約 5～6 時間であった。

M1 は低用量の 20 及び 40 mg では検出されなかった。80 及び 160 mg ではそれぞれ 6 名中 2 名及び 6 名中 5 名に低濃度の M1 が検出された。80 及び 160 mg で得られた血漿中の全ての測定物質の総 AUC に対する M1 の割合は、いずれも 1%未満であった。

M2 は各用量で検出された主要な代謝物であり、血漿中の全ての測定物質に対する M2 の割合は約 5%であった。M2 は 20 及び 40 mg ではそれぞれ 1 及び 5 名に、80 及び 160 mg では全ての被験者において検出された。M2 の t_{max} の平均値は約 5 時間であり、中央値は 20、40、80 及び 160 mg でそれぞれ 6、4、4 及び 5 時間であった。M2 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、20～160 mg の範囲で用量の増加に伴い増加した。

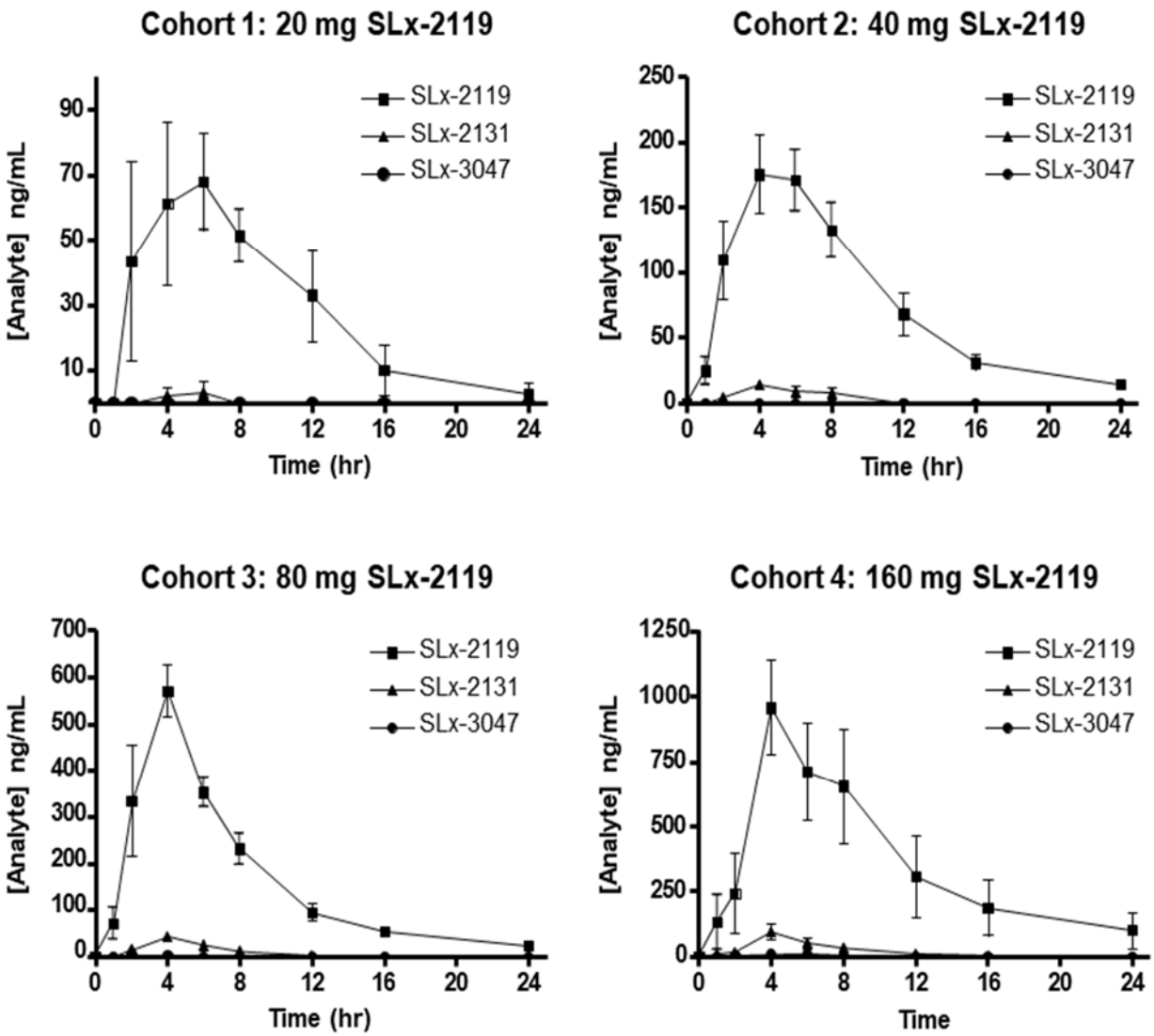


図 2.7.6.5-1 ベルモスジルカプセルを 20、40、80 及び 160 mg 単回経口投与したときのベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

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

表 2.7.6.5-3 ベルモスジルカプセルを 20、40、80 及び 160 mg 単回経口投与したときのベルモスジルの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Dose (mg)	Parameter	Half-life (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Tlast (hr)	Clast (ng/mL)	AUClast (hr*ng/mL)	AUCINF (hr*ng/mL)
20	N	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	5.077	5.667	105.967	14.667	17.733	647.358	801.039
	SD	4.592	3.445	55.133	4.844	6.031	338.143	302.202
	SE	1.875	1.406	22.508	1.978	2.462	138.046	123.373
	Median	3.1	5	100.95	12	17.6	694.8	851.02
	Min	2.26	2.00	36.50	12.00	10.30	261.70	295.32
	Max	14.28	12.00	190.00	24.00	26.10	1049.50	1175.50
40	N	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	5.607	5.667	201.833	24.000	14.067	1794.308	1903.589
	SD	1.430	1.966	43.255	0.000	3.624	424.475	422.279
	SE	0.584	0.803	17.659	0.000	1.479	173.291	172.395
	Median	5.24	5	192.00	24.00	13.05	1763.25	1888.7
	Min	4.30	4.00	150.00	24.00	10.50	1211.35	1329.57
	Max	7.80	8.00	274.00	24.00	19.40	2491.20	2602.41
80	N	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	5.985	4.000	612.500	24.000	22.683	3913.000	4107.837
	SD	1.248	1.265	171.632	0.000	9.559	727.253	769.141
	SE	0.509	0.516	70.068	0.000	3.902	296.900	314.000
	Median	5.57	4	618.50	24.00	19.9	4092.65	4225.52
	Min	4.57	2.00	328.00	24.00	16.00	2767.90	2910.96
	Max	7.81	6.00	854.00	24.00	41.50	4842.50	5188.01
160	N	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	5.901	5.333	1193.207	22.667	103.327	8522.753	9699.483
	SD	2.345	2.066	383.693	3.266	166.412	5901.582	7952.225
	SE	0.958	0.843	156.642	1.333	67.937	2409.311	3246.482
	Median	5.47	4	1154.06	24	33.9	6321.11	6581.09
	Min	3.05	4.00	796.48	16.00	15.92	2827.98	2898.04
	Max	8.79	8.00	1629.97	24.00	441.34	19624.61	25081.16

Source：CSR Appendix 2.3.1
N：該当被験者数、SE：標準誤差
Half-life：$t_{1/2}$

表 2.7.6.5-4 ベルモスジルカプセルを 80 及び 160 mg 単回経口投与したときの M1 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Dose (mg)	Parameter	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Tlast (hr)	Clast (ng/mL)	AUClast (hr*ng/mL)
80	N	2	6	2	2	6
	Mean	3.000	4.350	4.000	11.400	7.500
	SD	1.414	6.829	0.000	0.141	13.608
	SE	1.000	2.788	0.000	0.100	5.555
	Median	3.00	0.00	4.00	11.4	0.00
	Min	2.00	0.00	4.00	11.30	0.00
	Max	4.00	14.80	4.00	11.50	33.70
160	N	5	6	5	5	6
	Mean	5.600	15.738	6.800	13.716	37.314
	SD	1.673	9.021	1.095	3.111	32.390
	SE	0.748	3.683	0.490	1.391	13.223
	Median	6.00	18.41	6.00	12.56	36.26
	Min	4.00	0.00	6.00	10.89	0.00
	Max	8.00	23.35	8.00	18.15	79.66

Source：CSR Appendix 2.3.3
20 及び 40 mg 投与群では M1 は検出されなかった。
$t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は算出できなかった。
N：該当被験者数

表 2.7.6.5-5 ベルモスジルカプセルを 20、40、80 及び 160 mg 単回経口投与したときの M2 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Dose (mg)	Parameter	Half-life (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Tlast (hr)	Clast (ng/mL)	AUClast (hr*ng/mL)	AUCINF (hr*ng/mL)
20	N	0	1	6	1	1	6	0
	Mean	Missing	6.000	3.333	6.000	20.000	8.167	Missing
	SD	Missing	Missing	8.165	Missing	Missing	20.004	Missing
	SE	Missing	Missing	3.333	Missing	Missing	8.167	Missing
	Median	Missing	6.00	0.00	6	20.00	0.00	Missing
	Min	Missing	6.00	0.00	6.00	20.00	0.00	Missing
	Max	Missing	6.00	20.00	6.00	20.00	49.00	Missing
40	N	1	5	6	5	5	6	1
	Mean	3.721	4.800	16.067	6.400	15.960	55.183	133.790
	SD	Missing	1.095	8.993	2.191	5.830	43.739	Missing
	SE	Missing	0.490	3.672	0.980	2.607	17.856	Missing
	Median	3.72	4.00	18.9	8	13.1	60.85	133.79
	Min	3.72	4.00	0.00	4.00	10.30	0.00	133.79
	Max	3.72	6.00	24.80	8.00	23.60	108.60	133.79
80	N	5	6	6	6	6	6	5
	Mean	3.616	3.667	46.717	8.667	14.000	188.467	286.663
	SD	1.687	0.816	16.498	2.733	0.988	87.393	86.822
	SE	0.754	0.333	6.735	1.116	0.403	35.678	38.828
	Median	3.82	4	52.25	8	13.95	195.78	268.2
	Min	1.90	2.00	25.70	6.00	12.90	66.50	205.41
	Max	5.78	4.00	64.00	12.00	15.60	282.55	403.38
160	N	3	6	6	6	6	6	3
	Mean	3.209	5.667	110.917	11.000	16.780	453.378	791.765
	SD	0.718	1.966	62.494	3.521	8.738	311.781	118.648
	SE	0.415	0.803	25.513	1.438	3.567	127.284	68.502
	Median	2.83	5	124.87	12	13.91	443.34	731.28
	Min	2.76	4.00	34.20	6.00	10.15	109.96	715.55
	Max	4.04	8.00	186.40	16.00	34.20	847.56	928.47

Source：CSR Appendix 2.3.2
N：該当被験者数
Half-life：$t_{1/2}$

2.7.6.5.4 安全性の評価

2.7.6.5.4.1 有害事象

有害事象とは、治験薬が投与された被験者に発現した、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、治験薬との関連性の有無は問わないこととした。有害事象の収集期間は、Day -1 から治験薬投与 30 日後までとした。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 10.1 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

治験薬との関連性は「関連なし（unrelated）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」、「多分関連あり（probably related」又は「明らかに関連あり（definitely related）」で判定し、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」又は「関連あり」と判定された有害事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。有害事象の程度は、「軽度（mild）」、「中等度（moderate）」及び「重度（severe）」で判定した。

有害事象の概要を表 2.7.6.5-6 に示した。

表 2.7.6.5-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

		SLx-2119 Dose Groups			
	Placebo N = 8 n (%) E	20 mg N = 6 n (%) E	40 mg N = 6 n (%) E	80 mg N = 6 n (%) E	160 mg N = 6 n (%) E
All TEAEs	2 (25.0%) 2	3 (50.0%) 3	1 (16.7%) 3	0 (0.0%) 0	3 (50.0%) 6
Related TEAEs	0 (0.0%) 0	2 (33.3%) 2	1 (16.7%) 2	0 (0.0%) 0	2 (33.3%) 5
Mild TEAEs	2 (25.0%) 2	3 (50.0%) 3	1 (16.7%) 2	0 (0.0%) 0	2 (33.3%) 2
Moderate TEAEs	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	1 (16.7%) 1	0 (0.0%) 0	1 (16.7%) 2
Severe TEAEs	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	1 (16.7%) 2
Deaths	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0
Serious TEAEs	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0
Withdrawals	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0

Source：CSR Table 12
E = number of events; N = number of subjects exposed to treatment; n = number of subjects with at least one TEAE; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = n/N × 100
SLx-2119：ベルモスジル

2.7.6.5.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象を表 2.7.6.5-7 に、治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.5-8 に示した。

有害事象の程度は、軽度 9 件、中等度 3 件及び重度 2 件であった。大部分の有害事象は軽度であり、処置なしで回復した。

2.7.6.5.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.5.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.4.1.4 有害事象による中止

有害事象による治験中止は認められなかった。

2.7.6.5.4.2 臨床検査

160 mg 投与群の被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）において投与 11 日後に生化学検査関連の異常値が認められ、治験薬と関連性がある有害事象（中等度のＣ－反応性蛋白増加及び血沈亢進）と判定された。これらの臨床検査値異常は投与 40 日後までに許容範囲内に回復した。また、同一被験者で発現した重度の多発性関節炎及び関節痛と関連があった。

治験薬投与後の尿検査で臨床的に重要な異常を示した被験者はいなかった。

2.7.6.5.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）に臨床的に重要な変動はなく、バイタルサインに関連した有害事象は認められなかった。

心電図

Bazett の補正式による補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate (Bazett); QTcB）又は Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate (Fridericia); QTcF）の測定値及びベースラインからの変化に臨床的に重要な値又は変化はなかった。

身体検査

被験者 2 名にスクリーニング時に見られなかった所見が、治験薬投与後の身体検査で認められた。40 mg 投与群の被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）では身体にそう痒性の斑点状丘疹が認められ、治験薬と関連性がある有害事象（中等度のそう痒症及び軽度の発疹）と判定された。当該有害事象は投与 3 日後に発現し、事後検診時においても認められた。

160 mg 群の被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）では、投与 6 日後に重度の関節痛並びに膝、足首、手首及び肩に腫脹が認められ、治験薬と関連性がある有害事象（重度の多発性関節炎及び関節痛）と判定された。被験者は投与約 40 日後に有害事象が消失するまで、治験担当医師による追跡検査を受けた。

2.7.6.5.5 まとめ

- 健康男性被験者を対象として、ベルモスジルカプセルを 20～160 mg 単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- プラセボ群とベルモスジル 20～160 mg 投与群で報告されている有害事象の発現頻度には、用量反応関係は認められなかった。
- ベルモスジル投与後においてバイタルサイン又は心電図の結果に臨床的に重要な変化はなかった。
- 検討した全ての用量で全ての被験者においてベルモスジル（未変化体）が主要な測定対象であった。
- ベルモスジルの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} は 20～160 mg の範囲で用量の増加に伴い増加した。
- ベルモスジルの $t_{1/2}$ は約 5～6 時間であり、用量間で差は見られなかった。
- いずれの用量においても M2 が主要代謝物であった。
- M2 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は 20～160 mg の範囲で用量の増加に伴い増加した。
- 微量の代謝物である M1 は、低用量の 20 及び 40 mg では検出されなかったが、80 及び 160 mg では数名の被験者で検出された。

2.7.6.5.6 付録

表 2.7.6.5-7 有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ N = 8 n (%)	20 mg N = 6 n (%)	40 mg N = 6 n (%)	80 mg N = 6 n (%)	160 mg N = 6 n (%)
全ての有害事象		2 (25.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (50.0)
胃腸障害		0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		1 (12.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
上気道感染	軽度	1 (12.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
血沈亢進	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
関節痛	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
多発性関節炎	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
神経系障害		1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
頭痛	軽度	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：CSR Table 12, 13 and 14.3.2
MedDRA/J Ver. 10.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.5-8 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ N = 8 n (%)	20 mg N = 6 n (%)	40 mg N = 6 n (%)	80 mg N = 6 n (%)	160 mg N = 6 n (%)
全ての治験薬と関連性がある有害事象	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
血沈亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：CSR Table 12 and 13
MedDRA/J Ver. 10.1
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.6 KD025-101 試験【5.3.3.1-03】（参考資料）

治験の標題	A phase 1, placebo-controlled, dose escalating study to examine the safety and tolerability of single and multiple doses of KD025 (formerly called SLX-2119) in healthy male subjects
治験依頼者	Kadmon Corporation
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：米国
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.6.1 試験の概要

目的

主要目的：

健康男性被験者を対象として、ベルモスジルを単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

単回及び反復投与後のベルモスジルの血漿中薬物動態（pharmacokinetics; PK）を検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

本試験は、スクリーニング期（28 日以内）、投与期（16 日間：Day 1～16）、追跡調査期（約 30 日間）で構成された。各コホート 8 名の被験者からなる 8 コホートを設定した。コホートごとに被験者をベルモスジル群又はプラセボ群のいずれかに無作為に 6：2 に割り付けた。ベルモスジル又はプラセボを単回投与後、7 日間、安全性、忍容性及び PK を評価した。その後、被験者に 7 日間の反復投与を行い、安全性及び忍容性の評価、並びに PK を測定した。また、治験薬最終投与の約 30 日後に被験者を来院させ、事後検診を行った。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

18 歳から 55 歳の健康成人男性

目標被験者数

64 名（各コホート 8 名）

治験薬／製造番号

ベルモスジルカプセル 10 mg／ロット番号 [redacted]
ベルモスジルカプセル 100 mg／ロット番号 [redacted]
ベルモスジルカプセルプラセボ／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

各コホートでは、朝食前 30 分以内に以下の用量のベルモスジルカプセルを第 1 日に単回投与後、7 日間休薬し、第 8 日から第 14 日まで 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。

- 40 mg コホート：ベルモスジルカプセル 10 mg × 4 又はベルモスジルカプセルプラセボ × 4
- 80 mg コホート：ベルモスジルカプセル 10 mg × 8 又はベルモスジルカプセルプラセボ × 8
- 120 mg コホート：ベルモスジルカプセル 100 mg × 1 及び 10 mg × 2 又はベルモスジルカプセルプラセボ × 3
- 160 mg コホート：ベルモスジルカプセル 100 mg × 1 及び 10 mg × 6 又はベルモスジルカプセルプラセボ × 7
- 240 mg コホート：ベルモスジルカプセル 100 mg × 2 及び 10 mg × 4 又はベルモスジルカプセルプラセボ × 6
- 320 mg コホート：ベルモスジルカプセル 100 mg × 3 及び 10 mg × 2 又はベルモスジルカプセルプラセボ × 5
- 400 mg コホート：ベルモスジルカプセル 100 mg × 4 又はベルモスジルカプセルプラセボ × 4
- 500 mg コホート：ベルモスジルカプセル 100 mg × 5 又はベルモスジルカプセルプラセボ × 5

40、80、120 及び 160 mg コホート：各コホート 8 名に単回投与後 7 日間の忍容性が確認された後、反復投与を行った。直近の用量コホート反復投与を開始した時点で、次の用量コホートの単回投与を行った。

240、320、400 及び 500 mg コホート：初めに各コホート 2 名（ベルモスジル及びプラセボ各 1 名）に各用量を投与した。投与 24 時間後に 2 名の忍容性が確認された後に、残りの被験者（ベルモスジル 5 名、プラセボ 1 名）に投与した。320、400 及び 500 mg コホートは、一段階低用量の反復投与が全ての被験者で終了した後に単回投与を開始した。

評価項目

安全性評価項目：

有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止被験者数、被験者の適格性、既往歴、バイタルサイン、身体検査、血液学的検査、血清生化学検査、尿検査、心電図

薬物動態評価項目：

各コホートの Day 1（単回投与）及び Day 8（反復投与 1 日目）の投与前、投与 1、2、4、6、8、12、16 及び 24 時間後に血液を採取し、ベルモスジル及び代謝物（M1 及び M2）の血漿中 PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

さらに、Day 14（反復投与 7 日目）の投与 1、2、4、6、8、12、16 及び 24 時間後に血液を採取し、ベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中 PK パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、$t_{max,ss}$、$t_{1/2,ss}$ 及び $AUC_{(0-\tau),ss}$）を算出した。

薬力学的評価項目：

探索的に実施した。

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団：無作為化された被験者のうち、ベルモスジルを 1 回以上投与され、投与後の血漿中濃度データが入手可能な被験者とした。

・Intent-to-Treat（ITT）集団：無作為化された全ての被験者とした。

安全性：

発現した全ての有害事象、治験薬と関連性がある有害事象、Grade 別有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の被験者数、発現頻度及び発現件数を要約した。

臨床検査、バイタルサイン、心電図については、測定値及びベースライン値からの変化量を用量群ごとに経時的に要約した。

薬物動態：

単回投与時（Day 1 及び 8）及び反復投与時（Day 14）の被験者ごとの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 濃度の PK パラメータをノンコンパートメント法により算出し、各パラメータの要約統計量（算術平均値、中央値、幾何平均値、標準偏差、変動係数、最小値及び最大値）を示した。

2.7.6.6.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-1 に示した。

ベルモスジル 240 mg 群の被験者 1 名は、有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）により試験を中止した。

表 2.7.6.6-1 被験者の内訳

	Treatment								
	Placebo N = 16	KD025 40 mg N = 6	KD025 80 mg N = 6	KD025 120 mg N = 6	KD025 160 mg N = 6	KD025 240 mg N = 6	KD025 320 mg N = 6	KD025 400 mg N = 6	KD025 500 mg N = 6
Enrolled	16	6	6	6	6	6	6	6	6
Completed the Study	16 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Discontinued from Study	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0

Source：CSR Table 10-1
KD025：ベルモスジル
N：評価対象被験者数、% = 当該被験者数/N × 100

2.7.6.6.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 に示した。

表 2.7.6.6-2 被験者背景：民族及び人種（安全性解析対象集団）

	Dose Groups								
	Placebo N = 16	KD025 40 mg N = 6	KD025 80 mg N = 6	KD025 120 mg N = 6	KD025 160 mg N = 6	KD025 240 mg N = 6	KD025 320 mg N = 6	KD025 400 mg N = 6	KD025 500 mg N = 6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ethnicity									
Hispanic or Latino	2 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	14 (87.5%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Race									
White	4 (25.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
Black or African American	11 (68.8%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
Asian	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：CSR Table 11-1
n = number of subjects; N = number of subjects in each dose group; % = percentage of subjects
KD025：ベルモスジル

表 2.7.6.6-3 被験者背景：年齢、身長、体重及び BMI（安全性解析対象集団）

Characteristic	Descriptive Statistic	Placebo	KD025 40 mg	KD025 80 mg	KD025 120 mg	KD025 160 mg	KD025 240 mg	KD025 320 mg	KD025 400 mg	KD025 500 mg
Age (years)	N	16	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	32.1	32.8	37.0	35.5	35.5	33.5	37.3	32.3	39.7
	Median	30.0	30.0	37.5	33.5	38.5	32.5	38.5	30.5	41.5
	SD	9.44	9.50	4.15	10.56	7.23	8.14	8.80	12.39	11.00
	Min	20	24	30	25	25	26	22	19	26
	Max	47	50	41	54	43	48	46	54	55
Height (cm)	N	16	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	176.1	178.2	176.3	177.2	178.2	179.3	173.2	178.3	181.3
	Median	178.0	174.5	176.0	177.5	178.5	176.5	175.0	179.0	181.5
	SD	7.07	7.36	4.32	7.31	3.06	7.74	6.43	3.39	4.84
	Min	158	172	171	167	174	172	164	173	176
	Max	186	191	182	186	183	190	180	182	187
Weight (kg)	N	16	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	81.46	83.83	86.93	88.90	85.50	85.20	68.97	82.53	84.83
	Median	84.10	83.00	87.50	91.90	88.90	86.90	66.50	83.30	84.60
	SD	11.744	8.736	7.757	12.083	8.150	12.007	7.914	9.766	6.068
	Min	63.8	73.4	75.4	74.0	73.8	71.2	59.8	68.0	74.8
	Max	97.0	93.6	98.0	102.2	93.4	103.8	79.4	97.0	91.0
BMI (kg/m^2)	N	16	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	26.24	26.35	27.93	28.17	26.93	26.42	22.95	25.90	25.82
	Median	27.75	26.05	28.70	29.00	28.15	26.20	22.80	26.15	25.85
	SD	3.280	1.633	1.936	1.733	2.593	2.568	1.774	2.321	1.905
	Min	20.2	24.2	25.2	25.5	23.3	23.8	20.9	22.7	23.8
	Max	29.9	28.5	29.6	29.5	29.3	29.4	25.1	29.3	28.7

Source：CSR Table 11-2
BMI = body mass index; N = number of subjects in each dose group
KD025：ベルモスジル、SD：標準偏差

2.7.6.6.3 薬物動態の評価

2.7.6.6.3.1 ベルモスジル

ベルモスジルカプセル 40～500 mg を単回経口投与及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移を図 2.7.6.6-1～図 2.7.6.6-3 に、また、このときのベルモスジルの血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-5 に示した。

ベルモスジルカプセル 40～500 mg を単回経口投与したときの Day 1 の血漿中ベルモスジルの t_{max}（中央値）は、40～500 mg の用量範囲で 4.0～6.0 時間であった。C_{max}（算術平均値）は、40 mg 投与では 201 ng/mL であったが、500 mg 投与では 3460 ng/mL まで増加した。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び AUC_{inf}（算術平均値）は、40 mg 投与ではそれぞれ 1323 及び 1464 ng·hr/mL であったが、500 mg 投与では 23360 及び 26436 ng·hr/mL まで増加した。$t_{1/2}$（算術平均値）は各投与量で同様の値を示し、40 mg 投与の 4.1 時間から 320 mg 投与の 6.3 時間の範囲であった。

ベルモスジルカプセル 40～500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 8（反復投与 1 日目）の血漿中ベルモスジルの PK プロファイルは Day 1 と同様であった。血漿中ベルモスジルの t_{max}（中央値）は、40～500 mg の用量範囲で 4.0～7.0 時間であった。C_{max}（算術平均値）は、40 mg 投与では 160 ng/mL であったが、500 mg 投与では 4157 ng/mL まで増加した。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び AUC_{inf}（算術平均値）は、40 mg 投与ではそれぞれ 1366 及び 1416 ng·hr/mL であったが、500 mg 投与では 26260 及び 27798 ng·hr/mL まで増加した。$t_{1/2}$（算術平均値）は各投与量で同様の値を示し、40 mg 投与の 3.5 時間から 500 mg 投与の 6.2 時間の範囲であった。

ベルモスジルカプセル 40～500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 14（反復投与 7 日目）の血漿中ベルモスジルの t_{max}（中央値）は、40～500 mg の用量範囲で 4.0～6.0 時間であった。$C_{max,ss}$（算術平均値）は、40 mg 投与では 255 ng/mL であったが、500 mg 投与では 4213 ng/mL まで増加した。$AUC_{(0\text{-}\tau),ss}$（算術平均値）は、40 mg 投与では 1838 ng·hr/mL であったが、500 mg 投与では 32345 ng·hr/mL まで増加した。$t_{1/2,ss}$（算術平均値）は各用量でばらつきがあり、40、80、160、240、320 及び 400 mg 投与では 6.0～9.2 時間であったが、120 及び 500 mg 投与ではそれぞれ 13.0 及び 17.5 時間であった。

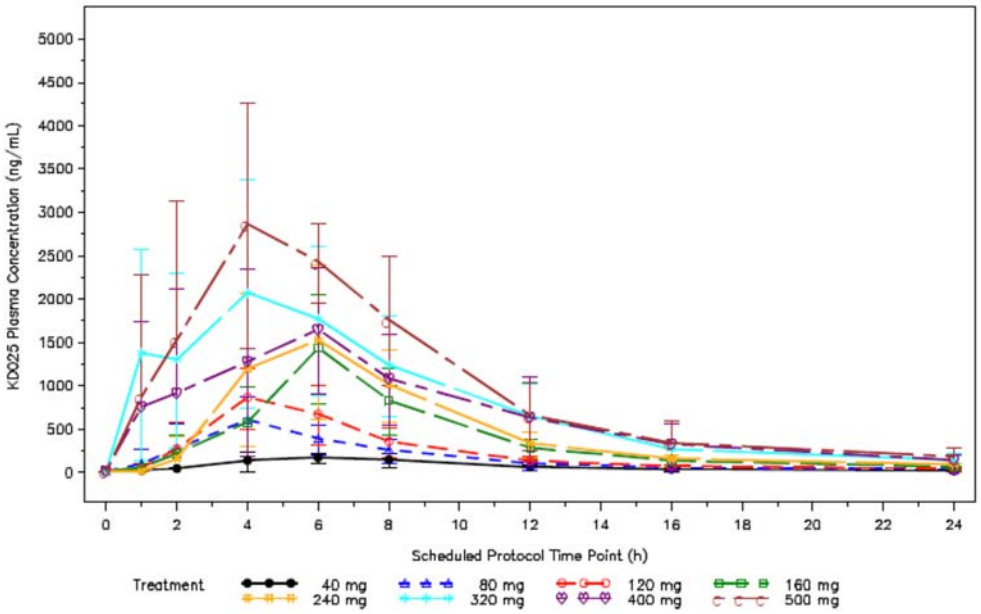


図 2.7.6.6-1 健康成人男性にベルモスジルカプセルを単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移（Day 1）（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-1
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 を朝食前 30 分以内に単回経口投与
KD025：ベルモスジル
N = 6、平均値 ± 標準偏差

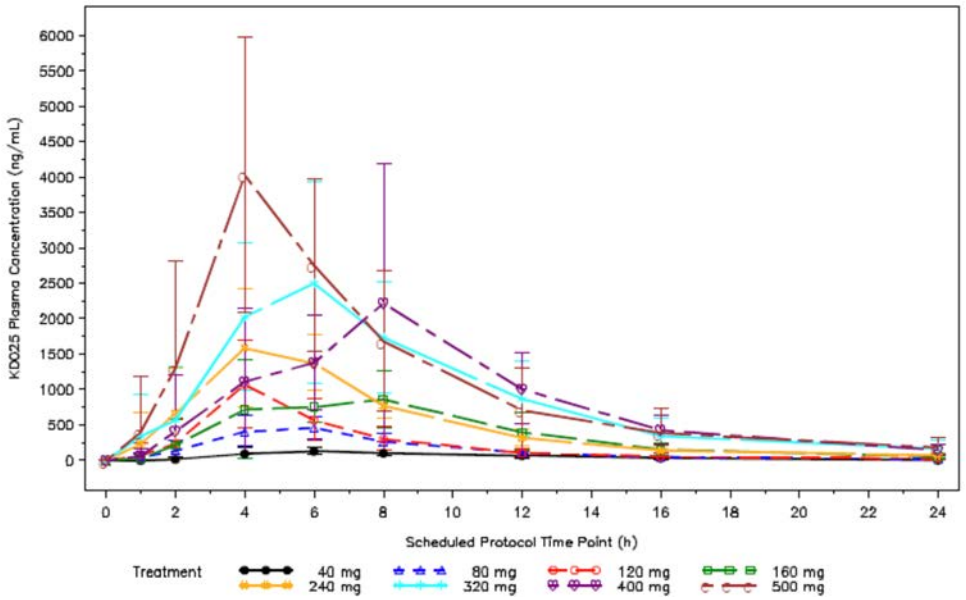


図 2.7.6.6-2 健康成人男性にベルモスジルカプセルを 7 日間反復経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移（Day 8：反復投与 1 日目）（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-2
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 を朝食前 30 分以内に Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与
KD025：ベルモスジル
N = 6、平均値 ± 標準偏差

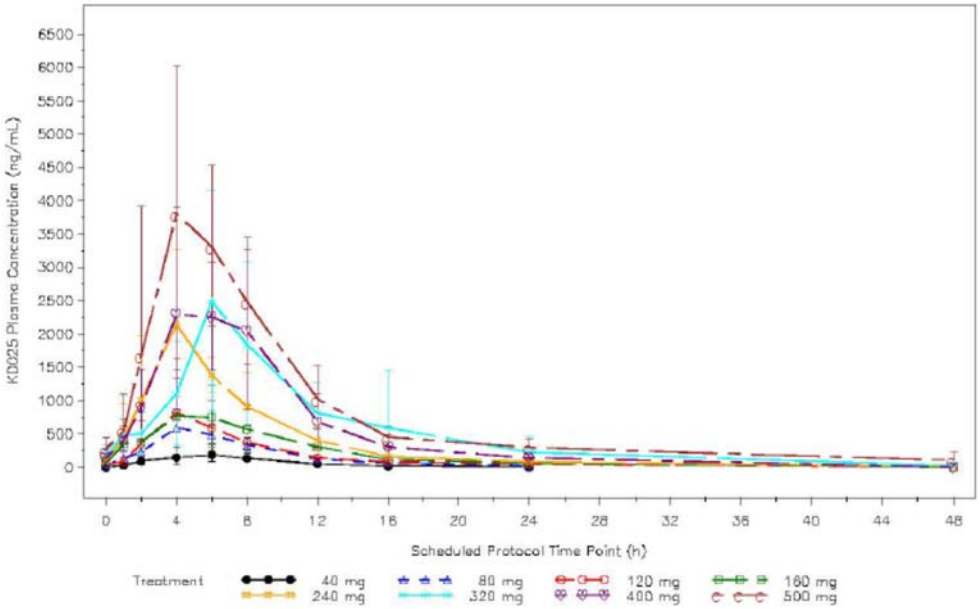


図 2.7.6.6-3 健康成人男性にベルモスジルカプセルを 7 日間反復経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移（Day 14：反復投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-3
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 を朝食前 30 分以内に Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与
KD025：ベルモスジル
N = 6、平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.6-4 健康成人男性にベルモスジルカプセルを単回経口投与及び7日間反復経口投与したときのベルモスジルの血漿中 PK パラメータ（Day 1 及び Day 8 : 反復投与 1 日目）（薬物動態解析対象集団）

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

表 2.7.6.6-4 健康成人男性にベルモスジルカプセルを単回経口投与及び7日間反復経口投与したときのベルモスジルの血漿中 PK パラメータ（Day 1 及び Day 8 : 反復投与 1 日目）（薬物動態解析対象集団）（続き）

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)
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
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

表 2.7.6.6-4 健康成人男性にベルモスジルカプセルを単回経口投与及び 7 日間反復経口投与したときのベルモスジルの血漿中 PK パラメータ（Day 1 及び Day 8 : 反復投与 1 日目）（薬物動態解析対象集団）（続き）

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)
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：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 を朝食前 30 分以内に Day 1 に単回投与後、Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与
* t_{max} reported as median, minimum - maximum
CV = coefficient of variation; N = number of observations
KD025：ベルモスジル

表 2.7.6.6-5 健康成人男性にベルモスジルカプセルを 7 日間反復経口投与したときのベルモスジルの血漿中 PK パラメータ（Day 14：反復投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

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	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

表 2.7.6.6-5 健康成人男性にベルモスジルカプセルを 7 日間反復経口投与したときのベルモスジルの血漿中 PK パラメータ（Day 14：反復投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）（続き）

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)
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：CSR Table 11-7
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 を朝食前 30 分以内に Day 1 に単回投与後、Day 8 から 1 日 1 回 7 日間反復経口投与
* t_{max} reported as median, minimum - maximum
N = number of observations
KD025：ベルモスジル;

2.7.6.6.3.2 代謝物 M1

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 M1 濃度は、40、80 及び 120 mg 投与ではほとんどの被験者で定量限界未満（< 9.86 ng/mL）であった。その他の投与群では、PK パラメータを算出できた被験者はいたものの、ばらつきも大きく、信頼性のあるデータは得られなかった。

2.7.6.6.3.3 代謝物 M2

ベルモスジルカプセル 40～500 mg を単回経口投与したときの Day 1 の血漿中 M2 の PK パラメータは、パラメータ算出に必要な血漿中濃度が得られない被験者も多くいたことから、ばらつきも大きく、信頼性のあるデータは得られなかった。t_{max}（中央値）は、40～500 mg の用量範囲で 4.0～6.0 時間であった。C_{max}（算術平均値）は、40 mg 投与では 23.6 ng/mL であったが、500 mg 投与では 990 ng/mL まで増加した。AUC_{0-24}（算術平均値）は、40 mg 投与では 111 ng·hr/mL であったが、500 mg 投与では 4888 ng·hr/mL まで増加した。AUC_{inf}（算術平均値）は、40 mg 投与では算出されず、80 mg 投与では 663 ng·hr/mL であったが、500 mg 投与では 4797 ng·hr/mL まで増加した。$t_{1/2}$（算術平均値）は算出可能であった各用量間で同様の値を示し、240～500 mg 投与では 4.1～6.1 時間の範囲であった。

ベルモスジルカプセル 40～500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 8（反復投与 1 日目）の血漿中 M2 の PK プロファイルは Day 1 と同様であった。血漿中ベルモスジルの t_{max}（中央値）は、40～500 mg の用量範囲で 4.0～7.0 時間であった。C_{max}（算術平均値）は、40 mg 投与では 15.0 ng/mL であったが、500 mg 投与では 916 ng/mL まで増加した。AUC_{0-24} 及び AUC_{inf}（算術平均値）は、120 mg 投与ではそれぞれ 731 及び 775 ng·hr/mL であったが、500 mg 投与では 4113 及び 4263 ng·hr/mL まで

増加した。$t_{1/2}$（算術平均値）は、240 mg 投与の 3.4 時間から 160 mg 投与の 6.6 時間の範囲であった。40 及び 80 mg 投与では、AUC_{inf}及び $t_{1/2}$ は算出できなかった。

ベルモスジルカプセル 40～500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 14（反復投与 7 日目）の血漿中ベルモスジルの t_{max}（中央値）は、40～500 mg の用量範囲で 4.0～6.0 時間であった。$C_{max,ss}$（算術平均値）は、40 mg 投与では 28.6 ng/mL であったが、500 mg 投与では 1618 ng/mL まで増加した。$AUC_{(0-\tau),ss}$（算術平均値）は、40 mg 投与では 116 ng·hr/mL であったが、500 mg 投与では 8908 ng·hr/mL まで増加した。$t_{1/2,ss}$（算術平均値）は、240、320、400 及び 500 mg 投与でそれぞれ 12.1、6.2、10.0、及び 17.5 時間であった。

2.7.6.6.4 安全性の評価

2.7.6.6.4.1 有害事象

有害事象は、治験薬投与後に発現した又は程度が悪化した有害事象（treatment-emergent adverse event; TEAE）、及び治験薬投与前に発現し、治験薬投与後に程度又は頻度が悪化した有害事象（Non-TEAE）とした。有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬最終投与後 30 日までとした。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（TEAE）を示した。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 14.1 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

全ての有害事象の Grade は、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）Ver. 4.03 の定義に基づき「Grade 1：軽症（mild）」、「Grade 2：中等症（moderate）」、「Grade 3：重症（severe）」、「Grade 4：生命を脅かす（life-threatening）」及び「Grade 5：死亡（death）」の 5 段階で評価した。

治験薬との因果関係は、「関連あり（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）」及び「関連なし（not related）」の 5 段階で評価され、「関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.6-6 に示した。

表 2.7.6.6-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Treatment								
	Placebo N = 16	40 mg N = 6	80 mg N = 6	120 mg N = 6	160 mg N = 6	240 mg N = 6	320 mg N = 6	400 mg N = 6	500 mg N = 6
All TEAEs	3 (18.8%) 16	2 (33.3%) 2	2 (33.3%) 3	0	1 (16.7%) 2	1 (16.7%) 1	2 (33.3%) 2	1 (16.7%) 1	2 (33.3%) 3
'Related' TEAEs	2 (12.5%) 7	1 (16.7%) 1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%) 2
Mild TEAEs	3 (18.8%) 15	2 (33.3%) 2	2 (33.3%) 3	0	1 (16.7%) 2	0	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	2 (33.3%) 3
Moderate TEAEs	1 (6.3%) 1	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	0	0
Severe TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Discontinuation	0	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0	0

Source：CSR Table 14.3.1.1
件数は、発現した全ての事象の件数として集計した。
n (%) 件数、N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.6.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象を表 2.7.6.6-7 に、治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.6-8 に示した。

2.7.6.6.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.6.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.4.1.4 有害事象による中止

有害事象の発現により被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）は本試験を中止した。ベルモスジル 240 mg 単回経口投与 7 日目に血中クレアチニンホスホキナーゼ増加が認められ、治験責任医師により治験薬との関連性はないが、臨床的に重要であると判定され、投与 8 日目に本試験を中止した。

2.7.6.6.4.2 臨床検査

「2.7.6.6.4.1.4 有害事象による中止」に示した中止被験者（被験者番号 [redacted]）では、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加が認められたほか、血中クレアチンキナーゼ MB 及びトロポニン I の増加が見られ、いずれも臨床的に重要であると考えられた。さらに、プラセボ投与の被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）に、臨床的に重要な尿中白血球陽性が見られた。その他の被験者数名で基準値の逸脱が認められたが、治験責任医師により臨床的に重要なものではないと判定された。

2.7.6.6.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）に臨床的に重要な異常はなかった。

心電図

全ての用量で数名の被験者に異常な 12 誘導心電図所見が認められたが、臨床的に重要な変化ではなかった。

身体検査

臨床的に重要な異常所見が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.6.5 まとめ

本試験では、64 名の健康成人男性にベルモスジル（40、80、120、160、240、320、400 及び 500 mg）又はプラセボを単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討した。

ベルモスジルを投与された被験者 48 名中 11 名 13 件、並びにプラセボを投与された被験者 16 名中 3 名 14 件の有害事象が発現した。ベルモスジルが投与された被験者 2 名に治験薬と関連性がある有害事象が発現したが（鼻閉：40 mg 群、頭痛：500 mg 群）、プラセボ群では 2 名に 6 件発現した。これらの事象の Grade はいずれも軽症（Grade 1）であった。

重篤な有害事象は発現しなかったが、ベルモスジル 240 mg が投与された被験者番号 [redacted] は、中等症の治験薬と関連性がない有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）により治験薬の投与を中止した。この被験者では、血中クレアチンキナーゼ MB 及びトロポニン I の増加が見られ、いずれも臨床的に重要であると判定された。プラセボ投与の被験者番号 [redacted] では、臨床的に重要な尿中白血球陽性が見られた。

上記 2 名以外の被験者では、血液生化学検査、血液学的凝固検査又は尿検査において臨床的に重要な異常変動は認められなかった。また、臨床的に重要なバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）又は 12 誘導心電図の変化は認められず、身体検査での異常所見も見られなかった。

ベルモスジル 40～320 mg 単回及び反復投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、用量比を上回って増加し、より高用量（400 及び 500 mg）においても、40 mg と比較した場合、用量比以上の増加が認められた。ベルモスジル 40～500 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、蓄積性は認められなかった。単回及び反復投与時の t_{max} の中央値は 4～6 時間であった。単回投与時の $t_{1/2}$ の平均値は一定（4～6 時間）であったが、定常状態ではばらつき（6～17 時間）が認められた。

代謝物 M1 は、40 mg 投与の全て、及び 80～500 mg 投与の 50%以上のサンプルで定量ができなかったことから、算出された PK パラメータの頑健性は低いと考えられた。

代謝物 M2 は 40～500 mg 投与で定量可能であったが、PK パラメータとして頑健と考えられたのは 240～500 mg 投与であった。M2 の C_{max} 及び AUC の平均値は、ベルモスジルと同様に用量依存的に増加したが、その程度は低かった。160～500 mg 投与時の M2 の C_{max} 及び AUC の平均値はベルモスジルの約 1/5 であった。単回投与時の M2 の $t_{1/2}$ の平均値は一定（約 4～6 時間）であったが、定常状態ではばらつき（6～17 時間）が認められた。

2.7.6.6.6 付録

表 2.7.6.6-7 有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Grade	プラセボ N = 16 n (%)	40 mg N = 6 n (%)	80 mg N = 6 n (%)	120 mg N = 6 n (%)	160 mg N = 6 n (%)	240 mg N = 6 n (%)	320 mg N = 6 n (%)	400 mg N = 6 n (%)	500 mg N = 6 n (%)
胃腸障害		0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
口唇水疱	軽症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
疲労	軽症	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	軽症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症		1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
せつ	軽症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
上気道感染	軽症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症		0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
口腔内損傷	中等症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
熱傷	軽症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
臨床検査		0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	中等症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		2 (12.5)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
背部痛	軽症	1 (6.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
筋力低下	軽症	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	中等症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	軽症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害		3 (18.8)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
浮動性めまい	軽症	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	軽症	1 (6.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
錯感覚	軽症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
傾眠	軽症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	軽症	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	軽症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	軽症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：CSR Table 12-3、14.3.1.2、14.3.1.3 and 14.3.1.4
MedDRA/J Ver. 14.1
Grade：NCI-CTCAE Ver. 4.03、軽症（Grade 1）、中等症（Grade 2）
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回としてカウントした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.6-8 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ N = 16 n (%)	40 mg N = 6 n (%)	80 mg N = 6 n (%)	120 mg N = 6 n (%)	160 mg N = 6 n (%)	240 mg N = 6 n (%)	320 mg N = 6 n (%)	400 mg N = 6 n (%)	500 mg N = 6 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
傾眠	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0

Source：CSR Table 12-4 and 14.3.1.3
MedDRA/J Ver. 14.1
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回としてカウントした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.7 KD025-102 試験【5.3.3.1-04】（参考資料）

治験の標題	A phase 1, placebo-controlled, double-blind, dose-escalating study to examine the safety and tolerability of multiple doses of KD025 (formerly called SLX-2119) in healthy male and post-menopausal female subjects
治験依頼者	Kadmon Corporation
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：米国
治験実施期間	2013 年 11 月～2014 年 3 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.7.1 試験の概要

目的

主要目的：

健康男性及び閉経後女性被験者を対象として、ベルモスジルを反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

反復投与後のベルモスジルの薬物動態（pharmacokinetics; PK）を検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

本試験は、スクリーニング期（21 日以内：Day -22～-2）、入院（Day -1）及び投与期（7 日間：Day 1～7）で構成された。各コホート 8 名の被験者からなる 4 コホートを設定した。コホートごとに被験者をベルモスジル又はプラセボのいずれかに無作為に 6：2 に割り付けた。ベルモスジル又はプラセボを QD 又は BID 7 日間反復投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価した。また、治験薬最終投与の約 30 日後に被験者を来院させ、事後検診を行った。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

18 歳から 55 歳の健康成人男性又は閉経後女性

目標被験者数

32 名（各コホート 8 名）

治験薬／製造番号

ベルモスジルカプセル 100 mg／ロット番号 [redacted]

ベルモスジルカプセルプラセボ／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

各コホートでは、以下の用量のベルモスジルカプセルを反復経口投与した。

- コホート 1：ベルモスジル 500 mg（ベルモスジルカプセル 100 mg × 5）又はプラセボ（ベルモスジルカプセルプラセボ × 5）QD 7 日間

- コホート 2：ベルモスジル 800 mg（ベルモスジルカプセル 100 mg × 8）又はプラセボ（ベルモスジルカプセルプラセボ × 8）QD 7 日間
- コホート 3：ベルモスジル 500 mg（ベルモスジルカプセル 100 mg × 5）又はプラセボ（ベルモスジルカプセルプラセボ × 5）BID 7 日間
- コホート 4：ベルモスジル 1000 mg（ベルモスジルカプセル 100 mg × 10）又はプラセボ（ベルモスジルカプセルプラセボ × 10）QD 7 日間

コホート 1、2 及び 4 では、Day 1～7 の朝（午前 8 時頃）にベルモスジル又はプラセボを QD 経口投与した。

コホート 3 では、Day 1～7 の朝（午前 8 時頃）及び夜（午後 8 時頃）にベルモスジル又はプラセボを BID 経口投与した。朝食は治験薬投与 30 分後とし、昼食及び夕食の時間は、朝投与からそれぞれ 4 時間後及び 10 時間後とした。

コホート 1 及び 2 の安全性データをレビューし、忍容性に問題がなければ、コホート 3 及び 4 の投与を開始した。

評価項目

安全性評価項目：

有害事象、重篤な有害事象、身体検査、バイタルサイン、臨床検査、心電図及び有害事象による中止理由

薬物動態評価項目：

コホート 1、2 及び 4 では、Day 1 及び 7 の投与前、投与 1、2、4、6、8、24 及び 48 時間後に、コホート 3 では、Day 1 及び 7 の朝投与前、投与 1、2、4、6、8、12（夜投与前）、16、24 及び 48 時間後に血漿サンプルを採取した。

全てのコホートでベルモスジル及び代謝物（M1 及び M2）の血漿中 PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、AUC_{inf}及び $t_{1/2}$）を算出した。

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団：ベルモスジルを 1 回以上投与された被験者のうち、投与後の血漿中濃度データが十分得られ、PK パラメータが算出可能な全ての被験者とした。

安全性：

有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連性がある重篤な有害事象、重症以上の有害事象又は Grade 3 以上の臨床検査値異常、治験中止、用量の変更又は投与中止に至った有害事象を投与群別に要約した。

臨床検査、バイタルサイン、身体検査、心電図については、投与群別に記述統計で要約した。ベルモスジルとプラセボ又は用量間の比較は実施しなかった。

薬物動態：

Day 1 及び Day 7 の被験者ごとの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータをノンコンパートメント法により算出し、記述統計により算術平均値、標準偏差（standard deviation; SD）、変動係数（coefficient of variation; CV）、最小値、最大値及び中央値を要約した。

2.7.6.7.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-1 に示した。

コホート 4 の被験者 1 名は、Day 7 の尿中薬物検査陽性により Day 7 の投与前に試験を中止した。

表 2.7.6.7-1 被験者の内訳

Disposition	Number (Percent) of subjects				
Subjects consented and screened	65				
Screen failures and alternates not needed	33				
	Cohort 1	**Cohort 2**	**Cohort 3**	**Cohort 4**	**All Cohorts**
Subjects received study medication	8	8	8	8	32
Subjects completed	8	8	8	7	31 (96.9%)
Discontinued prematurely	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.1%)
Adverse event	0	0	0	0	0 (0.0%)
Positive urine drug test (Day 7)	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.1%)
Subject withdrew consent	0	0	0	0	0 (0.0%)
Safety population	8	8	8	8	32
KD025 PK Population	6	6	6	6	24

Source：CSR Table 10-1
Cohort 1：KD025 500 mg (n = 6) or Placebo (n = 2) QD
Cohort 2：KD025 800 mg (n = 6) or Placebo (n = 2) QD
Cohort 3：KD025 500 mg (n = 6) or Placebo (n = 2) BID
Cohort 4：KD025 1000 mg (n = 6) or Placebo (n = 2) QD
KD025：ベルモスジル
% = 当該被験者数/評価対象被験者数 × 100

2.7.6.7.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Cohort 1 KD025 500 mg QD (N=6)	Cohort 2 KD025 800 mg QD (N=6)	Cohort 3 KD025 500 mg BID (N=6)	Cohort 4 KD025 1000 mg QD (N=6)	Pooled Placebo (N=8)
Age (years)	Mean (SD)	35.5 (10.0)	33.2 (10.7)	34.0 (11.3)	29.0 (7.0)	33.8 (9.5)
	Median	37.5	30.0	34.5	30.5	31.5
	Range	23, 46	22, 50	22, 51	20, 38	22, 52
Gender – n (%)	Male	6 (100%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	6 (100.0%)	8 (100.0%)
	Female	0 (0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ethnicity – n (%)	Hispanic or Latino	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0 (0%)
	Not Hispanic or Latino	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	8 (100%)
Race – n (%)	African American (Black)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (50.0%)
	Caucasian (White)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (37.5%)
	American Indian or Alaska Native	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)
Weight (kg)	Mean (SD)	76.9 (10.3)	75.4 (13.3)	74.4 (12.0)	75.9 (4.7)	85.1 (11.1)
	Median	78.0	71.1	72.4	76.8	86.4
	Range	59.4, 86.8	62.4, 99.8	59.8, 90.8	70.0, 82.7	69.2, 98.6
Height (cm)	Mean (SD)	174.8 (8.7)	173.4 (9.0)	167.2 (9.2)	176.6 (7.0)	177.1 (7.3)
	Median	174.5	171.8	166.3	175.0	172.5
	Range	164, 189	165, 190	156, 178	168, 185.5	165.5, 186
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.1 (2.8)	25.0 (3.3)	26.6 (3.5)	24.5 (3.1)	27.1 (2.5)
	Median	26.3	24.8	27.3	24.3	27.4
	Range	20.8, 27.7	20.4, 29.3	20.3, 30.0	20.7, 29.3	23.0, 30.1

Source：CSR Table 11-2
BMI：体格指数、KD025：ベルモスジル、N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.7.3 薬物動態の評価

2.7.6.7.3.1 ベルモスジル

ベルモスジルカプセル 500、800 及び 1000 mg を QD 7 日間、並びに 500 mg を BID 7 日間経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移を図 2.7.6.7-1 に、ベルモスジルの血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 に示した。

ベルモスジルカプセルを QD 投与後の血漿中ベルモスジルは、1.00～4.00 時間後（BID では 1.00 又は 16.00 時間後、中央値）に C_{max} に達した後、おおむね二相性を示し、減少した。QD 投与後の $t_{1/2}$（平均値、以下同様）は、Day 1 で 4.55～5.76 時間、Day 7 で 7.68～9.73 時間であり、いずれも各用量で同程度であった。$t_{1/2}$ は Day 7 の方が Day 1 より僅かに長かった。Day 7 の血漿中濃度は投与 48 時間後においても定量可能であり、より真の終末消失相を表すと考えられた。BID 投与後の $t_{1/2}$ は Day 7 のみ算出可能で 7.38 時間であり、QD 投与後の Day 7 とおおむね一致した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、Day 1 及び 7 でいずれも用量に伴い増加したが、用量に比例した増加は認められなかった。Day 7

の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、Day 1 の約 1.2～1.6 倍であり、反復投与によるベルモスジルの累積が認められた。ベルモスジル 500 mg BID 投与後の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ベルモスジル 1000 mg QD 投与後の $AUC_{0\text{-}24h}$ よりも高かった。BID 投与後に僅かな累積が認められ、Day 7 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、Day 1 のそれぞれ 1.6 及び 1.3 倍であった。

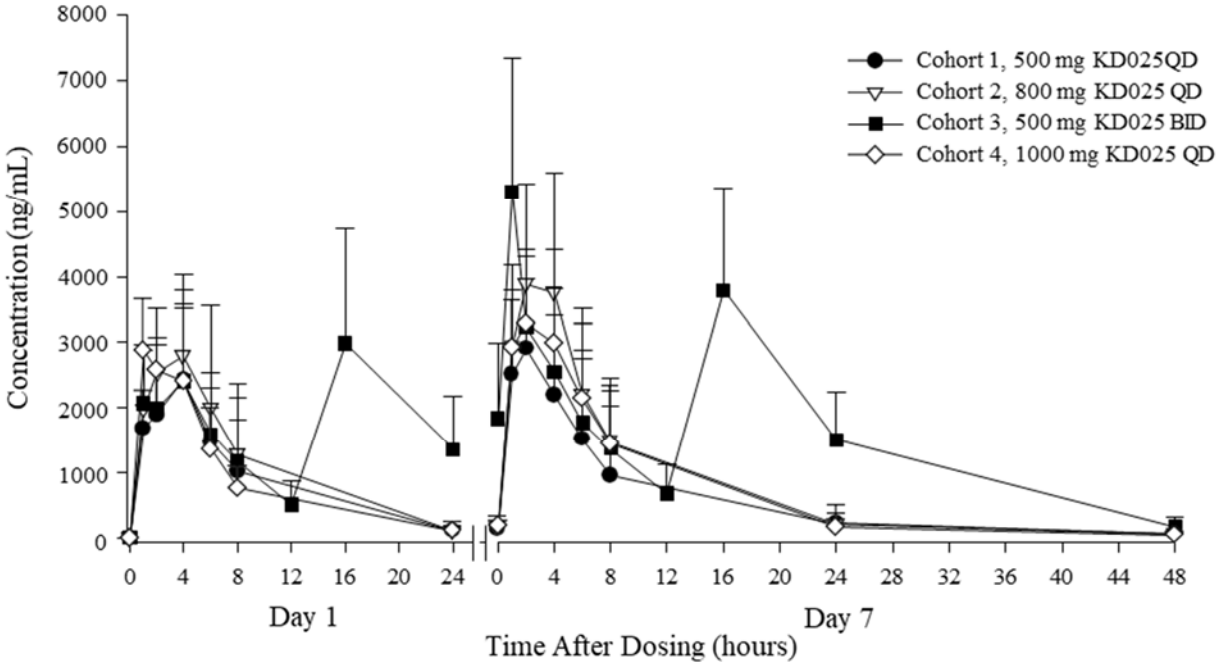


図 2.7.6.7-1 ベルモスジルカプセルを QD 又は BID 7 日間経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-1
Note：
Cohort 3 received the second (PM) dose 12 hours after the first (AM) dose.
KD025：ベルモスジル
N = 6、平均値 + 標準偏差

表 2.7.6.7-3 ベルモスジルカプセルを QD 7 日間経口投与したときのベルモスジルの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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]

Source：CSR Table 11-3
a) Median (min, max) reported for t_{max}
b) n = 6、c) n = 5
$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}

表 2.7.6.7-4 ベルモスジルカプセルを BID 7 日間経口投与したときのベルモスジルの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 11-4
a) Median (min, max) reported for t_{max}
b) n = 6
NC：算出不能
$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}

2.7.6.7.3.2 M1

ベルモスジルカプセル 500、800 及び 1000 mg を QD 7 日間、並びに 500 mg を BID 7 日間経口投与したときの M1 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-2 に、M1 の PK パラメータを表 2.7.6.7-5 及び表 2.7.6.7-6 に示した。

ベルモスジルカプセルを QD 又は BID 投与後の血漿中 M1 の t_{max} の中央値は、1.00～2.50 時間であった。M1 の血漿中濃度は低く、$t_{1/2}$ が算出できない被験者が多かった。算出可能であった被験者の M1 の $t_{1/2}$ は 2.01～7.11 時間であった。M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に用量の増加に比例した増加は認められなかった。Day 7 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、Day 1 と同様又は僅かに低く（約 0.7～1.4 倍）、反復投与による M1 の累積は、ほとんど認められなかった。$AUC_{0\text{-}24h}$ の M1/未変化体比は、0.007～0.012 であった。

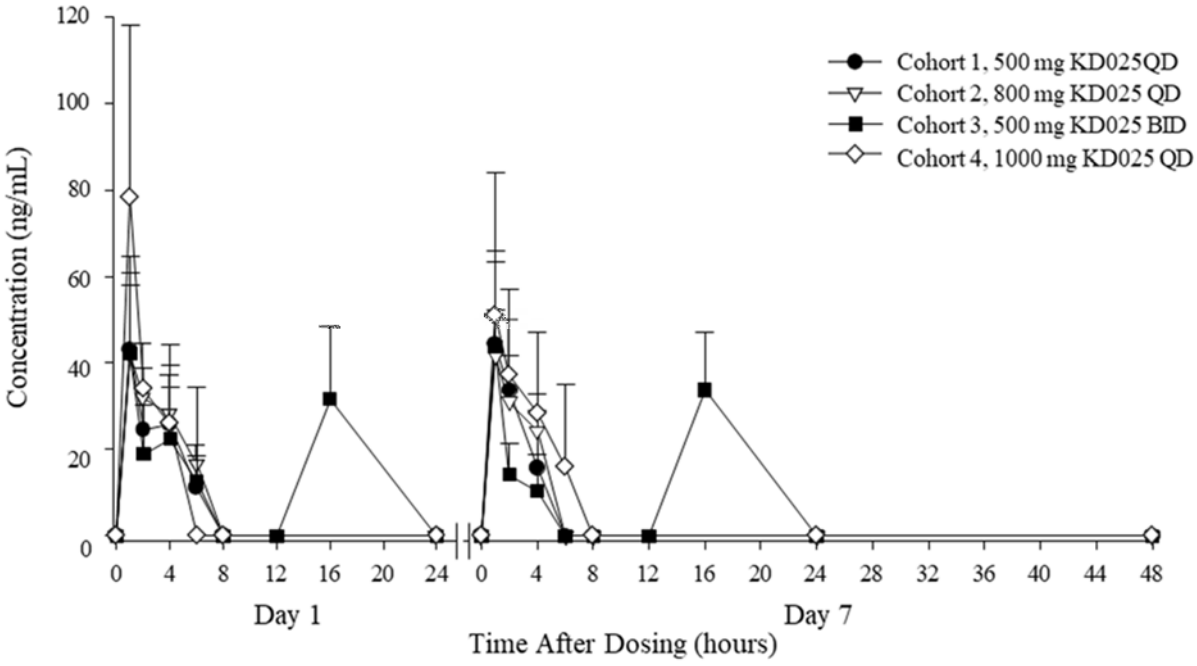


図 2.7.6.7-2 ベルモスジルカプセルを QD 又は BID 7 日間経口投与したときの M1 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-2
Note：
1. Cohort 3 received the second (PM) dose 12 hours after the first (AM) dose.
2. Mean values that were less than the LLOQ (10.0 ng/mL) were treated as zero.
KD025：ベルモスジル
N = 6、平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.6.7-5 ベルモスジルカプセルを QD 7 日間経口投与したときの M1 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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

Source：CSR Table 11-5
a) Median (min, max) reported for t_{max}
b) n = 6、c) n = 5、d) n = 2; min, max reported、e) n = 4
$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}

表 2.7.6.7-6 ベルモスジルカプセルを BID 7 日間経口投与したときの M1 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 11-6
a) Median (min, max) reported for t_{max}
b) n = 6、c) n = 5
$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}

2.7.6.7.3.3 M2

ベルモスジルカプセル 500、800 及び 1000 mg を QD 7 日間、並びに 500 mg を BID 7 日間経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-3 に、M2 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に示した。

ベルモスジルカプセルを QD 投与後の血漿中 M2 の t_{max} の中央値は 2.00～4.00 時間であり、BID 投与では 8.50 及び 16.0 時間であった。QD 又は BID 投与後、C_{max} に達した後、M2 の血漿中濃度は、おおむね二相性の消失を示した。$t_{1/2}$ は、いずれの用量でも同程度であり、Day 1 では 3.00～4.85 時間、Day 7 では 5.40～10.4 時間であった。M2 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に用量の増加に比例した増加は認められなかった。Day 7 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、Day 1 と同様又は僅かに高く（約 1.1～1.7 倍）、反復投与による M2 の累積が認められた。500 mg BID 投与時の平均 $AUC_{0\text{-}12h}$ は、Day 1 よりも Day 7 の方が高く、それぞれ 2150 及び 4620 ng· hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}24h}$ の M2/未変化体比（平均値）は、Day 1 で 0.127～0.168、Day 7 で 0.100～0.218 であり、M2/未変化体比が、用量又は反復投与により著しく変化する傾向は見られなかった。

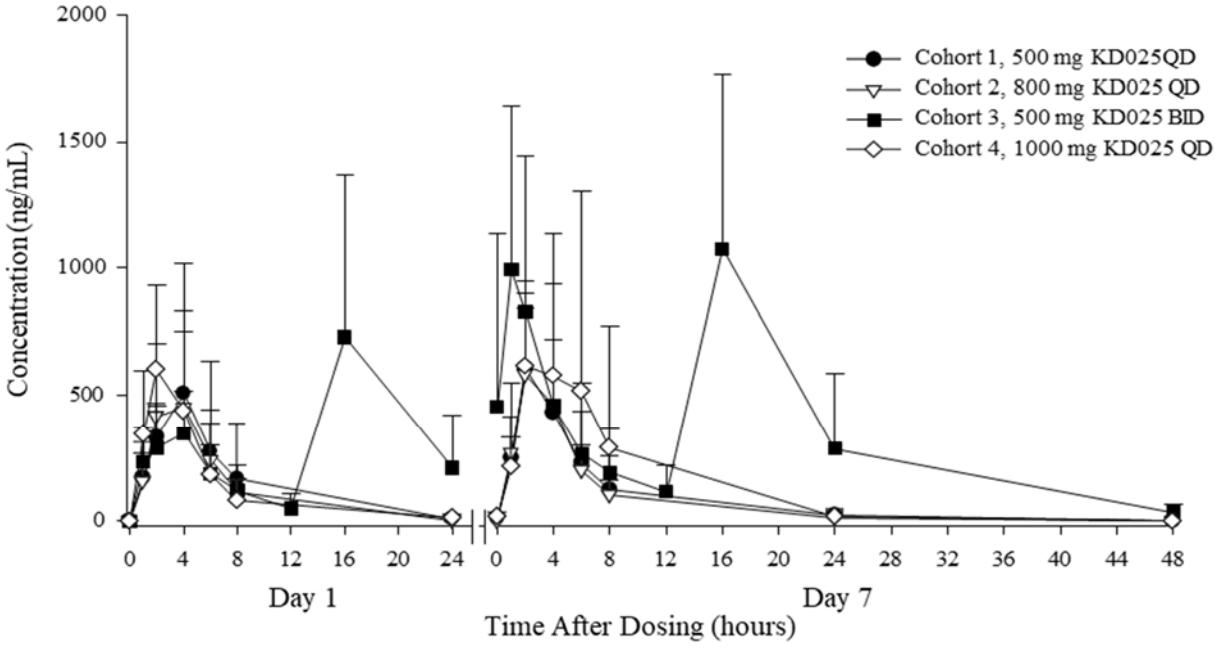


図 2.7.6.7-3 ベルモスジルカプセルを QD 又は BID 7 日間経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-3
Note：
1. Cohort 3 received the second (PM) dose 12 hours after the first (AM) dose.
2. Mean values that were less than the LLOQ (10.0 ng/mL) were treated as zero.
KD025：ベルモスジル
N = 6、平均値 ＋ 標準偏差

表 2.7.6.7-7 ベルモスジルカプセルを QD 7 日間経口投与したときの M2 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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_T (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]

Source：CSR Table 11-7
a) Median (min, max) reported for t_{max}
b) n = 6、c) n = 3、d) n = 4、e) n = 5
$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}

表 2.7.6.7-8 ベルモスジルカプセルを BID 7 日間経口投与したときの M2 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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_T (ng·hr/mL)	NC
$t_{1/2}$ (hr)	8.31, 10.5[c]

Source：CSR 16.1.9 Table 6
a) Median (min, max) reported for t_{max}
b) n = 6、c) n = 2; min, max reported
$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}

2.7.6.7.4 安全性の評価

2.7.6.7.4.1 有害事象

有害事象は、試験中及び追跡期間中に発現した、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状又は有害な変化であり、治験薬との関連性の有無は問わない。

治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）とし、有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬最終投与 30 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、TEAE を示した。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 15.0 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

全ての有害事象及び臨床検査値の Grade は、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）Ver. 4.03 の定義に基づき「Grade 1：軽症（mild）」、「Grade 2：中等症（moderate）」、「Grade 3：重症（severe）」、「Grade 4：生命を脅かす（life-threatening）」及び「Grade 5：死亡（death）」の 5 段階で評価した。

治験薬との因果関係は、「関連あり（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）」及び「関連なし（unrelated）」の 5 段階で評価され、「関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.7-9 に示した。

表 2.7.6.7-9 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Safety Population						
Subjects with AEs	Cohort 1 KD025 500 mg QD (N=6)	Cohort 2 KD025 800 mg QD (N=6)	Cohort 3 KD025 500 mg BID (N=6)	Cohort 4 KD025 1000 mg QD (N=6)	All KD025 Doses (N=24)	Pooled Placebo (N=8)	All Subjects (N=32)
Total number of treatment-emergent AEs	2	5	2	1	10	4	14
Subjects with any AEs	1 (16.7%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	8 (33.3%)	3 (37.5%)	11 (34.4%)
Total number of treatment-related AEs	2	0	2	1	5	1	6
Subjects with any treatment-related AEs	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	4 (16.7%)	1 (12.5%)	5 (15.6%)
Subjects with serious AEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects who discontinued due to an AE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects with severe AEs (grade 3 or higher)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source：CSR Table 12-3
KD025：ベルモスジル、N：評価対象被験者数、%：該当被験者数/N × 100

2.7.6.7.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象を表 2.7.6.7-10 に、治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.7-11 に示した。
本試験で発現した有害事象は全て軽症であった。

2.7.6.7.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.7.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.4.1.4 有害事象による中止

有害事象による中止は認められなかった。

2.7.6.7.4.2 臨床検査

臨床的に重要な変化は見られなかった。

2.7.6.7.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）に臨床的に重要な異常は認められなかった。

心電図

臨床的に重要な所見及び心電図の異常はなかった。Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate (Fridericia); QTcF）が 450 msec を超えた被験者及びベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者はいなかった。

身体検査

ベルモスジル群の被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）において Day 9 に認められた症状に関連した所見（咽頭の紅斑、軽症）を除いて、臨床的に重要な所見は認められなかった。当該被験者の異常所見は、有害事象（鼻咽頭炎、Grade 1：軽症）として報告された。

2.7.6.7.5 まとめ

安全性

- ベルモスジル 500、800 及び 1000 mg QD 7 日間反復投与、並びに 500 mg BID 7 日間反復投与時の忍容性はおおむね良好であり、用量制限毒性は認められなかった。また、用量に相関した有害事象は認められなかった。
- 有害事象は、32 名中 11 名（34.4%）の被験者で計 14 件認められた。ベルモスジル群では 24 名中 8 名（33.3%）に 10 件、プラセボ群では 8 名中 3 名（37.5%）に 4 件発現した。500 mg QD

で 6 名中 1 名（16.7%）に 2 件、800 mg QD で 6 名中 4 名（66.7%）に 5 件、500 mg BID で 6 名中 2 名（33.3%）に 2 件、1000 mg QD で 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件発現した。

- 比較的よく見られる有害事象は、胃腸障害であり、ベルモスジル群では 24 名中 6 名（25.0%）に、プラセボ群では 8 名中 2 名（25.0%）に認められた。ベルモスジル群全体では、下痢（3 名/24 名、12.5%）、悪心（2 名/24 名、8.3%）、鼻咽頭炎（2 名/24 名、8.3%）、並びに上腹部痛、カテーテル留置部位腫脹及び白血球数増加（各 1 名/24 名、4.2%）であった。
- プラセボ群で発現した有害事象は、下痢、鼓腸、尿路感染及び頭痛であり、いずれも 8 名中 1 名（12.5%）に認められた。
- 本試験では、用量に相関した有害事象は発現しなかった。
- 治験薬と関連性がある有害事象は、ベルモスジル群の 4 名（16.7%）に 5 件認められ、500 mg QD 群の 1 名に上腹部痛及び下痢、500 mg BID 群の 2 名に悪心、1000 mg QD 群の 1 名に下痢が発現した。プラセボ群では 1 名（12.5%）に下痢が 1 件発現した。800 mg QD 群では認められなかった。
- 本試験で発現した有害事象は全て Grade 1（軽症）であった。有害事象による試験中止はなかった。重篤な有害事象及び死亡はなかった。
- 臨床検査、バイタルサイン、身体所見（発現した有害事象に該当する症状に関連した所見を除く）、心電図パラメータにおいて治験薬に起因する臨床的に重要な変化は認められなかった。

薬物動態

- ベルモスジルを QD 投与後の t_{max}（中央値）は 1.0～4.0 時間であった。BID 投与後の t_{max}（中央値）は 1.0 又は 16.0 時間であった。ベルモスジルの $t_{1/2}$（平均値）は、各投与日において用量間で同程度であり、Day 1 では 4.55～5.76 時間、Day 7 では 7.68～9.73 時間であった。
- ベルモスジル 500～1000 mg QD 投与時のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、用量の増加を下回るものの用量に応じて増加した。
- ベルモスジル 500 mg BID 投与時の総曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、1000 mg QD 投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$ の 1.9～2.0 倍であり、500 mg QD 投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$ の 2.0～2.3 倍であった。
- 反復投与によりベルモスジルの累積が認められたが、その程度は僅かであった。
- M1 及び M2 は、血漿中に検出され、C_{max} 及び AUC ともに M1 に比べ、M2 の方が高かった。

2.7.6.7.6 付録

表 2.7.6.7-10 有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ	ベルモスジル				
	N = 8 n (%)	500 mg QD N = 6 n (%)	800 mg QD N = 6 n (%)	500 mg BID N = 6 n (%)	1000 mg QD N = 6 n (%)	計 N =24 n (%)
全ての有害事象	3 (37.5)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	8 (33.3)
胃腸障害	2 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (25.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
下痢	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (12.5)
鼓腸	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
カテーテル留置部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
尿路感染	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
神経系障害	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：CSR Table 12-5
MedDRA/J Ver. 15.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.7-11 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ	ベルモスジル				
	N = 8 n (%)	500 mg QD N = 6 n (%)	800 mg QD N = 6 n (%)	500 mg BID N = 6 n (%)	1000 mg QD N = 6 n (%)	計 N =24 n (%)
全ての治験薬と関連性がある有害事象	1 (12.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (16.7)
胃腸障害	1 (12.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (16.7)
下痢	1 (12.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (8.3)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (8.3)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)

Source: CSR Table 12-6
MedDRA/J Ver. 15.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.8 KD025-103 試験【5.3.3.1-05】（参考資料）

治験の標題	A phase 1, placebo-controlled, double-blind study to examine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of 500 mg KD025 administered twice daily in healthy male and post-menopausal female subjects
治験依頼者	Kadmon Corporation
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：米国
治験実施期間	2014 年 3 月～2014 年 6 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.8.1 試験の概要

目的

主要目的：

- 健康男性及び閉経後女性被験者を対象として、ベルモスジル 500 mg を BID 28 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

- ベルモスジル 500 mg を BID 28 日間反復投与したときのベルモスジルの薬物動態（pharmacokinetics; PK）を検討する。
- ベルモスジル 500 mg を BID 反復投与したときの探索的な薬力学（pharmacodynamics; PD）を検討する。

治験デザイン

単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

本試験は、スクリーニング期（21 日以内：Day -21～-1）及び投与期（28 日間：Day 1～28）で構成された。被験者 8 名をベルモスジル群又はプラセボ群のいずれかに無作為に 6：2 に割り付けた。ベルモスジル 500 mg 又はプラセボを BID 28 日間投与し、安全性、忍容性及び PK を評価した。治験薬最終投与の約 30 日後に被験者を来院させ、事後検診を行った。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

18 歳から 55 歳の健康成人男性又は閉経後女性

目標被験者数

8 名

治験薬／製造番号

ベルモスジルカプセル 100 mg／ロット番号 [redacted]

プラセボカプセル／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

被験者に対して、ベルモスジル 500 mg（100 mg カプセル × 5）又はプラセボ（プラセボカプセル × 5）を BID 28 日間（Day 28 は朝投与のみ）経口投与した。Day 1 及び Day 28 の朝投与は、PK サンプル

採取のために一晩（8 時間以上）絶食後に行った。被験者は朝投与から 30 分以内に朝食を摂った。PK サンプルの採取を目的とした Day 28 の朝投与を除き、治験薬を 12 時間間隔で BID 反復経口投与した。

評価項目

安全性評価項目：

有害事象、重篤な有害事象、身体検査、バイタルサイン、臨床検査、心電図及び有害事象による中止理由

薬物動態評価項目：

Day 1 の朝投与前、投与 1、2、4、6、8 及び 12 時間（2 回目の投与前）後、並びに Day 28 の朝投与前、投与 1、2、4、6、8、12、16、24 及び 30 時間後に血漿サンプルを採取し、ベルモスジル及び代謝物（M1 及び M2）の PK パラメータ（C_{max}、C_{min}、t_{max}、$AUC_{0-\tau}$ 及び $t_{1/2}$）をノンコンパートメント法により算出した。加えて累積比（R）を算出した。

薬力学評価項目：

探索的検討のために PD 用の全血サンプルを Day 1 の投与前、Day 28 の投与前及び投与 4 時間後、並びに Day 29（最終投与 24 時間後）に採取した。

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団：ベルモスジルを 1 回以上投与され、PK パラメータを算出するために十分な投与後の PK データが得られた全ての被験者とした。

安全性：

安全性データは記述統計により要約した。有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連性がある有害事象、治験薬と関連性がある重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象又は臨床検査値異常、Grade 3 以上の治験薬と関連性がある有害事象、治験中止、投与量の変更又は治験薬の投与中止に至った有害事象をベルモスジル群及びプラセボ群別に要約した。臨床検査、バイタルサイン、身体検査、及び心エコーの結果、並びに心電図パラメータをベルモスジル群及びプラセボ群別に要約した。

薬物動態：

ベルモスジル、M1 及び M2 の算出した PK パラメータを記述統計により要約し、算術平均値、標準偏差（standard deviation; SD）、変動係数（coefficient of variation; CV）、中央値、最小値及び最大値を示した。

2.7.6.8.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1 被験者の内訳

Disposition	Number (Percent) of subjects		
Subjects consented and screened	16		
Screen failures and alternates not needed	8		
	KD025 500 mg BID (n=6)	Placebo (n=2)	All Subjects (n=8)
Subjects received study medication			
Completed the study	4 (66.7%)	2 (100%)	6 (75.0%)
Discontinued prematurely	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)
Adverse event	1 (16.7%)[a]	0 (0.0%)	1 (12.5%)
Protocol deviation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subject withdrew consent	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	1 (16.7%)[b]	0 (0.0%)	1 (12.5%)
Safety Population	6 (100%)	2 (100%)	8 (100%)
KD025 PK Population	6	n/a	6
Day 1	6	n/a	6
Day 28	4	n/a	4

Source：CSR Table 10-1

a) Subject [redacted] (KD025 500 mg BID) was dosed from Day 1 through Day 21 AM dose. He was discontinued from the study due to a grade 2 elevation in ALT.

b) Subject [redacted] (KD025 500 mg BID) was dosed from Day 1 through Day 25 AM dose. He was incarcerated and missed Days 25 PM - Day 28 AM doses and was taken off study after he returned to the clinic.

KD025：ベルモスジル、n/a：該当なし、n：評価対象被験者数、% = 該当被験者数/n × 100

2.7.6.8.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.8-2 に示した。

表 2.7.6.8-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	KD025 500 mg BID (n=6)	Placebo (n=2)	All Subjects (n=8)
Age (years)	Mean (SD)	33.2 (9.3)	24.5 (2.1)	31.0 (8.9)
	Median	34.0	24.5	29.5
	Range	19, 46	23, 26	19, 46
Gender – n (%)	Male	5 (83.3%)	2 (100%)	7 (87.5%)
	Female	1 (16.7%)	0 (0.0%	1 (12.5%)
Ethnicity – n (%)	Hispanic or Latino	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
	Not Hispanic or Latino	5 (83.3%)	2 (100%)	7 (87.5%)
Race – n (%)	African American (Black)	3 (50.0%)	1 (50.0%)	4 (50.0%)
	Caucasian (White)	3 (50.0%)	1 (50.0%)	4 (50.0%)
Weight (kg)	Mean (SD)	75.5 (12.3)	87.3 (10.4)	78.4 (12.4)
	Median	79.5	87.3	81.7
	Range	58.2, 87.3	79.9, 94.6	58.2, 94.6
Height (cm)	Mean (SD)	174.8 (4.4)	181.5 (7.8)	176.4 (5.7)
	Median	176.0	181.5	176.5
	Range	168, 179.5	176, 187	168, 187
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.9 (3.8)	26.5 (1.6)	25.3 (3.4)
	Median	25.6	26.5	26.0
	Range	20.2, 29.1	25.4, 27.6	20.2, 29.1

Source：CSR Table 11-2
BMI：体格指数、KD025：ベルモスジル、n：評価対象被験者数、% = 該当被験者数/n × 100

2.7.6.8.3 薬物動態の評価

ベルモスジルカプセル 500 mg を BID 28 日間反復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 2.7.6.8-1 に、また、このときのベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータを表 2.7.6.8-3 に示した。

ベルモスジル

Day 1 及び Day 28 のベルモスジルの t_{max}（中央値）は、それぞれ 3.00 及び 2.00 時間であった。ベルモスジルの血漿中濃度は C_{max} に達した後、おおむね二相性の消失を示し、Day 28 の $t_{1/2}$（平均値、以下同様）は 9.62 時間であった。

ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、いずれも Day 1 よりも Day 28 の方が僅かに高く、累積比はそれぞれ 1.18 及び 1.83 であり、反復投与によるベルモスジルの累積が認められた。

M1

Day 1 及び Day 28 の M1 の t_{max}（中央値）は、それぞれ 1.00 及び 1.02 時間であった。M1 の血漿中濃度は低く、AUC 及び $t_{1/2}$ を算出するための十分なデータは得られなかった。算出可能であった 1 名（被験者番号 [redacted]）の M1 の $t_{1/2}$ は 2.92 時間であった。

Day 28 における M1 の C_{max} は Day 1 よりも低く、累積比は 0.496 であり、反復投与による M1 の累積は認められなかった。

M1 の AUC_{0-12h} は、1 名（被験者番号 [redacted]）以外の被験者では算出できなかったため、M1 と未変化体の AUC 比（M1/未変化体比）は算出できなかった。Day 1 と Day 28 の C_{max} の M1/未変化体比は 0.0118～0.0222 であった。

M2

Day 1 及び Day 28 の M2 の t_{max}（中央値）は、それぞれ 1.50 及び 3.01 時間であった。M2 の血漿中濃度は C_{max} に達した後、おおむね二相性の消失を示し、Day 28 の $t_{1/2}$ は 9.40 時間であった。

M2 の C_{max} は、Day 1 及び Day 28 でおおむね同程度であり、累積比は 0.994 であった。AUC_{0-12h} は Day 1 よりも Day 28 の方が高く、累積比は 2.00 であり、反復投与による M2 の累積が認められた。

AUC_{0-12h} の M2/未変化体比は、Day 1 及び Day 28 でそれぞれ 0.145 及び 0.163 であった。

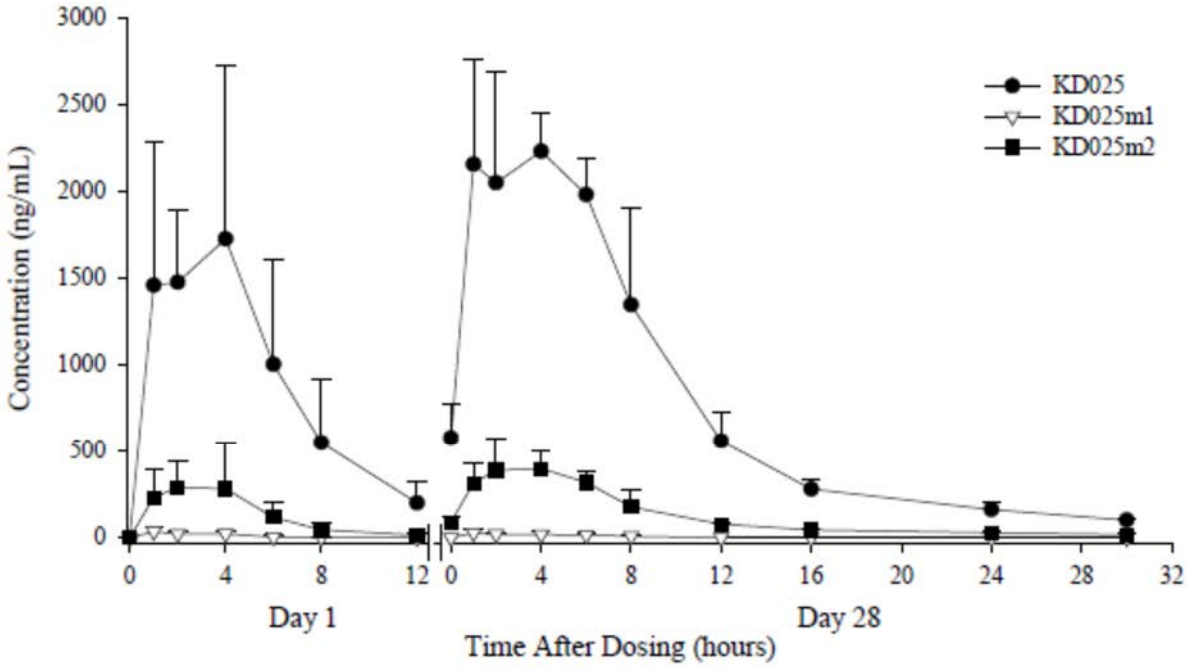


図 2.7.6.8-1 健康成人被験者にベルモスジルカプセル 500 mg を BID 28 日間経口投与したときの Day 1 及び Day 28 のベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11-1
KD025：ベルモスジル、KD025m1：M1、KD025m2：M2
N = 6、平均値 + 標準偏差

表 2.7.6.8-3 健康成人被験者にベルモスジルカプセル500 mg をBID 28日間経口投与したときの Day 1 及び 28 のベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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：CSR Table 11-3
a) Median (min, max) reported for t_{max}
b) For Day 1 and metabolites on Day 28, $AUC_{0-\tau}$ is equivalent to AUC_{0-12h}.
c) For metabolites, R - $AUC_{0-\tau}$ is equivalent to R - AUC_{0-12h}.
d) n = 6、e) n = 4、f) n = 0、g) n = 1、h) n = 3
NC = Not calculated
R - C_{max} = Day 28 C_{max}/Day 1 C_{max}
R - $AUC_{0-\tau}$ = Day 28 $AUC_{0-\tau}$/Day 1 $AUC_{0-\tau}$
KD025：ベルモスジル、KD025m1：M1、KD025m2：M2
平均値（標準偏差）

2.7.6.8.4 安全性の評価

2.7.6.8.4.1 有害事象

有害事象は、試験中及び追跡期間中に発現した、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状又は有害な変化であり、治験薬との関連性の有無は問わない。

治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）とした。有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬最終投与後 30 日までとした。なお、有害事象集計結果で示す有害事象は、TEAE を示した。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 15.0 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

有害事象の Grade は、治験実施計画書に記載した基準（The Clinical Symptom and Adverse Event Grading Scale）を使用して「Grade 1：軽症（mild）」、「Grade 2：中等症（moderate）」、「Grade 3：重症（severe）」、「Grade 4：生命を脅かす（life-threatening）」及び「Grade 5：死亡（fatal）」

の 5 段階で評価した。臨床検査値及び心電図の結果については、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）Ver. 4.03 の Grade 1、2、3、4 及び 5 の 5 段階で評価した。

治験薬との因果関係は、「関連なし（not related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」、「多分関連あり（probably related）」及び「明らかに関連あり（definitely related）」の 4 段階で評価され、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」又は「関連あり」と判定された事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.8-4 に示した。

表 2.7.6.8-4 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Subjects with AEs	Number of Subjects (%)		
	KD025 500 mg BID (n=6)	Placebo (n=2)	All Subjects (n=8)
Total number of AEs	6	0	6
Subjects with treatment-emergent AEs	4 (66.7%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)
Total number of treatment-related AEs	5	0	5
Subjects with treatment-related AEs	4 (66.7%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)
Subjects with serious AEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects who discontinued due to an AE	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
ALT elevation	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)

Source：CSR Table 12-3
KD025：ベルモスジル、n：評価対象被験者数、% = 該当被験者数/n × 100

2.7.6.8.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象を表 2.7.6.8-5 に、治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.8-6 に示した。

2.7.6.8.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.8.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.8.4.1.4 有害事象による中止

ベルモスジル群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（基準値範囲上限の 3 倍超）のため、Day 21 の朝投与後に治験薬投与を中止した。有害事象の Grade は、Grade 2（中等症）であり、治験責任医師により治験薬と「多分関連あり」と判定された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、治験薬の投与中止から 10 日以内に消失した。

2.7.6.8.4.2 臨床検査

血液学的検査で Grade 2 以上の異常は認められなかった。生化学検査では、Grade 2 以上の異常が 4 名の被験者に認められた。ベルモスジル群の 2 名に Grade 2 以上のビリルビン増加 1 名（被験者番号 [redacted]）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 名（被験者番号 [redacted]）、2 名に Grade 2 及び 3 の CK 増加（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が認められ、プラセボ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に Grade 3 及び 4 の CK 増加が認められた。ビリルビン増加の 1 名（被験者番号 [redacted]）では、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された。被験者番号 [redacted] のビリルビン増加及び CK 増加並びに被験者番号 [redacted] 及び [redacted] の CK 増加は、治験担当医師により臨床的に重要ではなく、治験薬との関連なしと判定された。CK 増加はいずれも過度の運動によるものであった。

ベルモスジル群の被験者番号 [redacted] では Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められ、治験担当医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された。

上記のベルモスジル群の 3 名（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の肝酵素上昇は、臨床的に重要な異常と判定された。これらのほかに臨床的に重要と判定された臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.6.8.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）に臨床的に重要な有害な変化はなかった。

心電図

臨床的に重要な心電図所見は認められず、臨床的に重要な心電図の異常を示した被験者はいなかった。また、投与後の Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate (Fridericia); QTcF）が 450 msec を超えた被験者及びベースラインからの QTcF の変化量が 30 msec を超えた被験者はいなかった。

心エコー図

臨床的に重要な心エコーの所見は認められなかった。

身体検査

臨床的に重要な異常所見が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.8.5 まとめ

安全性

- ベルモスジル 500 mg を BID 28 日間経口投与したときの忍容性は、おおむね良好であった。
- 比較的よく見られる有害事象は、ベルモスジル群の 6 名中 3 名（50.0%）で認められた肝酵素関連の有害事象であった。ベルモスジル群の 4 名で認められた 6 件は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び鼻咽頭炎（1 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ

増加（1 名）、並びに上腹部痛（1 名）であった。鼻咽頭炎を除く全ての有害事象は、治験薬と関連性がある有害事象と判定された。

- 試験を中止した Grade 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 名）以外の全ての有害事象の Grade は、Grade 1（軽症）であった。当該有害事象は、治験薬の投与中止から 10 日以内に消失した。
- 本試験では、重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。
- バイタルサイン、身体検査所見、心電図又は心エコーパラメータに臨床的に重要な変化はなかった。被験者 3 名に発現した肝酵素上昇を除いて、本試験中の血液学的検査、生化学検査及び尿検査に臨床的に意味のある変化又は臨床的に重要な傾向は認められなかった。肝酵素上昇は Grade 1 又は 2 であり、治験薬投与中止又は投与終了により消失した。

薬物動態

- Day 1 及び Day 28 のベルモスジルの t_{max}（中央値）はそれぞれ 3.00 及び 2.00 時間であった。
- ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、いずれも Day 1 よりも Day 28 の方が僅かに高く、反復投与によりベルモスジルの累積が認められた。
- M1 及び M2 は、血漿中に検出され、C_{max} 及び AUC ともに M1 に比べ、M2 の方が高かった。

2.7.6.8.6 付録

表 2.7.6.8-5 有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Grade	プラセボ N = 2 n (%)	ベルモスジル 500 mg BID N = 6 n (%)	計 N = 8 n (%)
全ての有害事象		0 (0.0)	4 (66.7)	4 (50.0)
胃腸障害		0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)
上腹部痛	軽症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)
感染症および寄生虫症		0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)
鼻咽頭炎	軽症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)
臨床検査		0 (0.0)	3 (50.0)	3 (37.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)
	中等症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽症	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (25.0)

Source: CSR Table 14.3.1.2.1 and 14.3.1.3
MedDRA/J Ver. 15.0
Grade：軽症（Grade 1）、中等症（Grade 2）
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.8-6 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ N = 2 n (%)	ベルモスジル 500 mg BID N = 6 n (%)	計 N = 8 n (%)
全ての治験薬と関連性がある有害事象	0 (0.0)	4 (66.7)	4 (50.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)
臨床検査	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (37.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (25.0)

Source: CSR Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.4 及び Listing 16.2.7.1
MedDRA/J Ver. 15.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.9 KD025-109 試験【5.3.3.3-01】（参考資料）

治験の標題	A single-dose, open-label, pharmacokinetic study of KD025 in subjects with normal hepatic function and subjects with varying degrees of hepatic impairment
治験依頼者	Kadmon Corporation
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	5 施設 実施国：米国
治験実施期間	2019 年 12 月～2022 年 6 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.9.1 試験の概要

目的

主要目的

- 軽度、中等度及び重度の肝機能低下者におけるベルモスジル単回経口投与時のベルモスジルの薬物動態（pharmacokinetics; PK）を肝機能正常者と比較する。

副次目的：

- 軽度、中等度及び重度の肝機能低下者、並びに肝機能正常者におけるベルモスジル単回経口投与時の安全性及び忍容性を検討する。
- 軽度、中等度及び重度の肝機能低下者におけるベルモスジル単回経口投与時のベルモスジルの代謝物の PK を肝機能正常者と比較する。

治験デザイン

多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間試験

本試験は、スクリーニング期（28 日以内）、入院（Day -1）及び Day 1～3 で構成された。

以下の Group を設け、肝機能正常者の年齢（± 10 歳）、性別及び体格指数（body mass index; BMI、± 20%）を肝機能低下者（Group 2～4）と一致させた。Group 1（肝機能正常者）は、Group 2～4（軽度、中等度及び重度肝機能低下者）の複数の被験者と一致させることができたが、同じ Group の複数の被験者とは一致させることはできなかった。

- Group 1：肝機能正常者
- Group 2：軽度肝機能低下者：Child-Pugh 分類 A（スコア 5 又は 6）
- Group 3：中等度肝機能低下者：Child-Pugh 分類 B（スコア 7～9）
- Group 4：重度肝機能低下者：Child-Pugh 分類 C（スコア 10～14）

各被験者にベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与後、PK、安全性及び忍容性を評価した。Day 10（投与 9 日後）に被験者を来院させ、事後検診を行った。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

18 歳以上 75 歳以下の肝機能正常者、並びに慢性的な肝疾患及び肝不全の医学的な所見が認められた肝機能低下者

目標被験者数

- Group 1：16 名
- Group 2：8 名
- Group 3：8 名
- Group 4：6 名

治験薬／製造番号

ベルモスジル錠 200 mg／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

各 Group の被験者に対して、ベルモスジル錠 200 mg を朝食後単回経口投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36 及び 48 時間後に血液を採取し、ベルモスジル及び代謝物（M1 及び M2）の PK パラメータをノンコンパートメント法により算出した。

主要評価項目はベルモスジルの PK パラメータとし、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf}、t_{last}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F を算出した。

M1 及び M2 については、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、t_{last} 及び未変化体に対する代謝物比（分子量換算比）を算出した。

また、投与 3、12 及び 24 時間後に血液を採取し、血漿蛋白結合について検討した。

安全性評価項目：

有害事象の発現頻度及び程度、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固系検査及び尿検査）、12 誘導心電図、バイタルサイン及び身体検査

統計手法

解析対象集団：

- 全解析対象集団：同意文書に署名し、本試験のデータベースに何らかのデータが入力された全ての被験者
- 安全性解析対象集団：ベルモスジルを投与された全ての被験者
- 薬物動態解析対象集団：ベルモスジルを投与され、PK サンプル採取終了まで併用禁止薬を投与されておらず、信頼性のある PK パラメータを算出するために投与後の血漿中濃度が十分得られた被験者

薬物動態：

PK パラメータについては要約統計量を肝機能別に示した。

軽度、中等度及び重度肝機能低下者におけるベルモスジル及び代謝物の PK を肝機能正常者と比較するために主要 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf}）を対数変換し、混合効果モデルにより解析した。モデルには、固定効果として肝機能を、変量効果として被験者のマッチングを含めた。

他の全ての PK パラメータは副次的パラメータであり、統計解析は実施しなかった。

安全性：

有害事象の発現頻度を器官別大分類、基本語及び肝機能別に要約した。有害事象を程度別及び治験薬との因果関係別に要約した。

生化学検査、血液学的検査及び凝固系検査の結果を肝機能別に要約した。また、生化学検査、血液学的検査及び尿検査の基準値範囲からの逸脱を検査項目別及び肝機能別に一覧で表示した。

バイタルサイン及び心電図のデータは、ベースラインからの変化量とともに肝機能別に要約した。

2.7.6.9.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1 被験者の内訳

	Normal Hepatic Function (N = 14) n (%)	Mild Hepatic Impairment (N = 8) n (%)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8) n (%)	Severe Hepatic Impairment (N = 6) n (%)	Overall (N = 36) n (%)
Enrolled	---	---	---	---	36
Dosed	14	8	8	6	36
Completed the Study	14 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	36 (100%)
Discontinued the Study	---	---	---	---	---
Adverse Event	---	---	---	---	---
Withdrawal by Subject	---	---	---	---	---
Lost to Follow-up	---	---	---	---	---
Study Terminated by Sponsor	---	---	---	---	---
Death	---	---	---	---	---
Protocol Deviation	---	---	---	---	---
Failure to Meet Eligibility Criteria	---	---	---	---	---
Physician's Decision	---	---	---	---	---
Other	---	---	---	---	---
Population					
Safety	14 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	36 (100%)
Pharmacokinetic	14 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	36 (100%)

Source：CSR Table 4
n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
Enrolled and Dosed categories, n statistics presented; for all other categories, n (%) statistics presented.

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.9-2 に示した。

表 2.7.6.9-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Demographic	Normal Hepatic Function (N = 14)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)	Overall (N = 36)
Age (years)	54.2 (9.18)	61.0 (7.05)	55.0 (6.19)	51.7 (11.55)	55.5 (8.84)
Sex					
Male	10 (71.4%)	7 (87.5%)	4 (50.0%)	5 (83.3%)	26 (72.2%)
Female	4 (28.6%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	1 (16.7%)	10 (27.8%)
Race					
White	10 (71.4%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	32 (88.9%)
Black or African American	4 (28.6%)	---	---	---	4 (11.1%)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	10 (71.4%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	5 (83.3%)	28 (77.8%)
Not Hispanic or Latino	4 (28.6%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	8 (22.2%)
Height (cm)	170.8 (9.64)	169.1 (4.84)	163.6 (8.81)	173.4 (7.50)	169.2 (8.60)
Body Weight (kg)	85.41 (15.651)	83.51 (13.145)	87.96 (12.871)	96.32 (20.234)	87.37 (15.359)
Body Mass Index (kg/m^2)	29.15 (3.283)	29.21 (4.577)	32.98 (4.796)	31.95 (5.776)	30.48 (4.520)

Source：CSR Table 5
n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
% = n/N × 100

2.7.6.9.3 薬物動態の評価

2.7.6.9.3.1 ベルモスジル

肝機能正常者及び肝機能低下者にベルモスジル錠 200 mg を食後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 2.7.6.9-1 に、このときのベルモスジルの PK パラメータを表 2.7.6.9-3 に示した。また、ベルモスジルの PK パラメータの統計解析の結果を表 2.7.6.9-4 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にベルモスジル錠 200 mg を食後単回投与したときのベルモスジルの t_{max}（中央値）は、それぞれ 3.50、2.98、4.00 及び 5.02 時間であった。血漿中ベルモスジルは二相性の消失を示し、$t_{1/2}$（幾何平均値）は、それぞれ 8.58、5.86、6.30 及び 10.00 時間であった。重度肝機能低下者では、ほかの被験者と比較して t_{max} が遅延し、$t_{1/2}$ が延長した。

ベルモスジルの CL/F（幾何平均値）は、肝機能低下の程度に伴い減少し、肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能低下者でそれぞれ 15.6、12.5、8.42 及び 6.63 L/hr であった。

ベルモスジルの V_z/F（幾何平均値）は、肝機能正常者（193 L）と比較して肝機能低下者（76.6～105 L）の方が低かった。

混合効果モデルによる解析結果では、軽度、中等度及び重度肝機能低下者におけるベルモスジルの C_{max} の最小二乗幾何平均値（geometric least squares mean; GLSM）の比（90%信頼区間（confidence

interval; CI））は、それぞれ 1.20（0.907, 1.58）、0.944（0.600, 1.48）及び 1.32（0.896, 1.94）であった。また、$AUC_{0\text{-last}}$ については、それぞれ 1.48（0.960, 2.28）、1.50（0.973, 2.31）及び 3.23（1.53, 6.81）、AUC_{inf} については、それぞれ 1.36（0.831, 2.21）、1.51（0.975, 2.33）及び 4.21（2.20, 8.06）であった。軽度及び中等度肝機能低下者では、C_{max} 及び AUC ともに同程度又はやや増加する傾向が見られたが、0.944～1.51 倍であり、顕著な増加は認められなかった。重度肝機能低下者では肝機能正常者と比較して C_{max} は 1.32 倍であり、顕著な増加は認められなかったが、AUC は 3～4 倍に増加した。

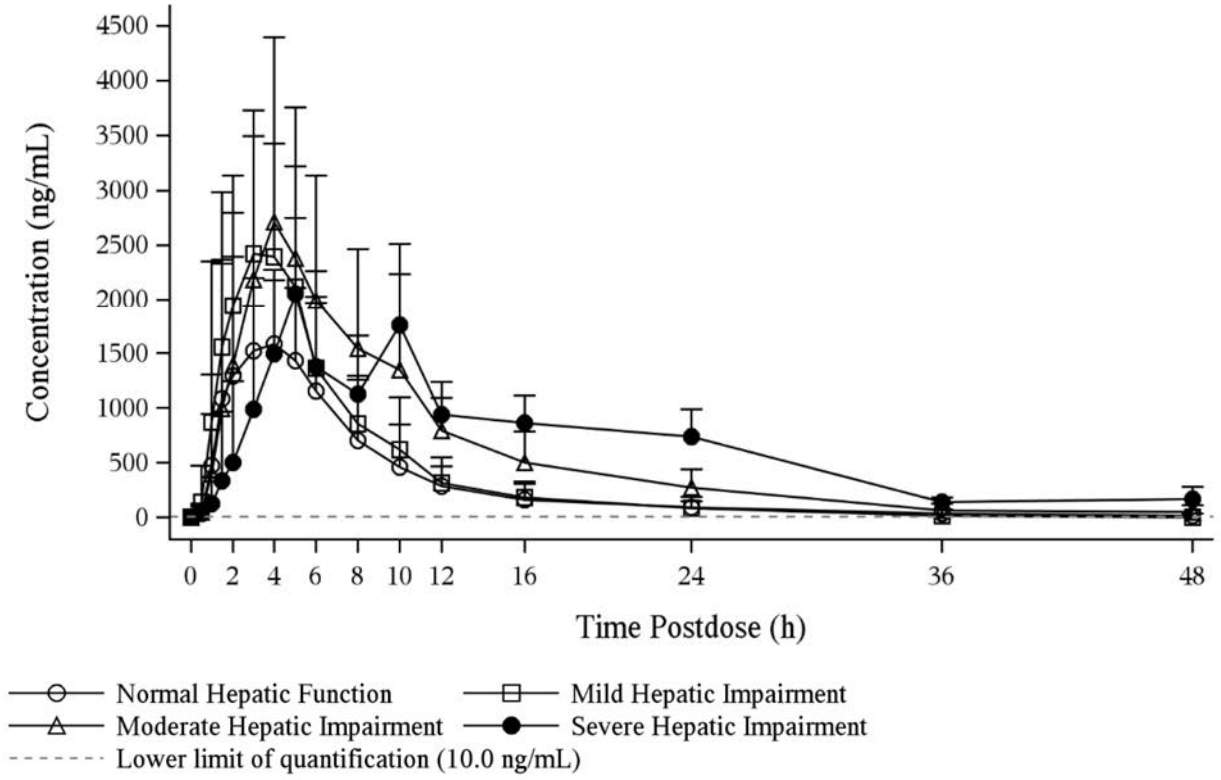


図 2.7.6.9-1 肝機能正常者及び肝機能低下者にベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 2
肝機能正常者：N = 14、軽度肝機能低下者：N = 8、中等度肝機能低下者：N = 8、重度肝機能低下者：N = 6
平均値 + 標準偏差

表 2.7.6.9-3 肝機能正常者及び肝機能低下者にベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与したときのベルモスジルの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Normal Hepatic Function (N = 14)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	12800 (52.9) [13]	16000 (45.3) [8]	23700 (61.2) [7]	30100 (14.7) [3]
$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	11300 (49.5) [14]	15400 (44.6) [8]	21300 (57.7) [7]	23400 (20.3) [4]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	12000 (53.1) [14]	15800 (45.4) [8]	23100 (60.9) [7]	29600 (17.6) [4]
C_{max} (ng/mL)	2190 (36.4) [14]	2590 (30.7) [8]	2490 (69.8) [7]	2170 (33.6) [4]
t_{max} (h)	3.50 (1.50-6.00) [14]	2.98 (1.92-4.00) [8]	4.00 (3.00-8.00) [7]	5.02 (5.00-10.0) [4]
t_{last} (h)	48.0 (16.0-48.0) [14]	36.0 (16.0-48.0) [8]	48.0 (23.8-48.0) [7]	48.0 (48.0-48.0) [4]
$t_{1/2}$ (h)	8.58 (48.8) [13]	5.86 (45.2) [8]	6.30 (44.4) [7]	10.00 (40.7) [3]
CL/F (L/h)	15.6 (52.9) [13]	12.5 (45.3) [8]	8.42 (61.2) [7]	6.63 (14.7) [3]
V_z/F (L)	193 (57.9) [13]	105 (63.4) [8]	76.6 (49.5) [7]	95.7 (48.4) [3]
t_{lag} (h)	NC (NC) [14]	NC (NC) [8]	NC (NC) [7]	NC (NC) [4]

Source：CSR Table 6
CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; NC = not calculated
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, and t_{last}, median (min-max) [n] statistics presented.
$AUC_{(0-\infty)}$：AUC_{inf}、AUC_{0-t}：AUC_{0-last}、N：評価対象被験者数

表 2.7.6.9-4 ベルモスジルの PK パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Hepatic Function	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	7	11600	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	7	15700	1.36 (0.831, 2.21)
	Normal Hepatic Function (Reference)	7	15700	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	7	23700	1.51 (0.975, 2.33)
	Normal Hepatic Function (Reference)	3	7150	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	3	30100	4.21 (2.20, 8.06)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	10700	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	15800	1.48 (0.960, 2.28)
	Normal Hepatic Function (Reference)	7	15400	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	7	23100	1.50 (0.973, 2.31)
	Normal Hepatic Function (Reference)	4	9160	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	4	29600	3.23 (1.53, 6.81)
C_{max} (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	2160	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2590	1.20 (0.907, 1.58)
	Normal Hepatic Function (Reference)	7	2630	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	7	2490	0.944 (0.600, 1.48)
	Normal Hepatic Function (Reference)	4	1650	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	4	2170	1.32 (0.896, 1.94)

Source：CSR Table 7

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.

n = number of observations

$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}、AUC_{0-t}：AUC_{0-last}

2.7.6.9.3.2 M1

肝機能正常者及び肝機能低下者にベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与したときの M1 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.9-2 に、このときの M1 の PK パラメータを表 2.7.6.9-5 に示した。また、M1 の PK パラメータの統計解析の結果を表 2.7.6.9-6 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にベルモスジル錠 200 mg を食後単回投与したときの M1 の t_{max}（中央値）は、それぞれ 3.00、2.46、3.95 及び 4.52 時間であった。M1 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、肝機能低下の程度に伴い延長し、それぞれ 2.29、2.46、3.06 及び 5.36 時間であった。

肝機能正常者では M1 の定量可能なデータが限定的であったため、AUC_{inf}は算出できなかった。肝機能低下者における M1 の AUC_{inf}（幾何平均値）は、軽度から重度で増加した。

軽度肝機能低下者における M1 の C_{max} は、肝機能正常者の 1.63 倍であり、顕著な差は認められなかったが、$AUC_{0\text{-}last}$ は 3.15 倍に増加した。また、中等度及び重度肝機能低下者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、肝機能正常者よりも大きく、肝機能低下の程度に伴い増加した。肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機能低下者の C_{max} の GLSM 比（90% CI）は、それぞれ 1.63（0.980, 2.70）、2.40（1.36, 4.25）及び 8.59（4.72, 15.6）、$AUC_{0\text{-}last}$ については、それぞれ 3.15（1.46, 6.79）、3.56（1.53, 8.31）及び 18.6（5.89, 58.4）であり、特に重度肝機能低下者において M1 の曝露量が顕著に増加した。

未変化体（ベルモスジル）に対する M1 の $AUC_{0\text{-}last}$ 比（MR_{AUC}（CV%））は、肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能低下者でそれぞれ 0.00696（24.1%）、0.0147（70.3%）、0.0182（91.6%）及び 0.0377（26.1%）であった。

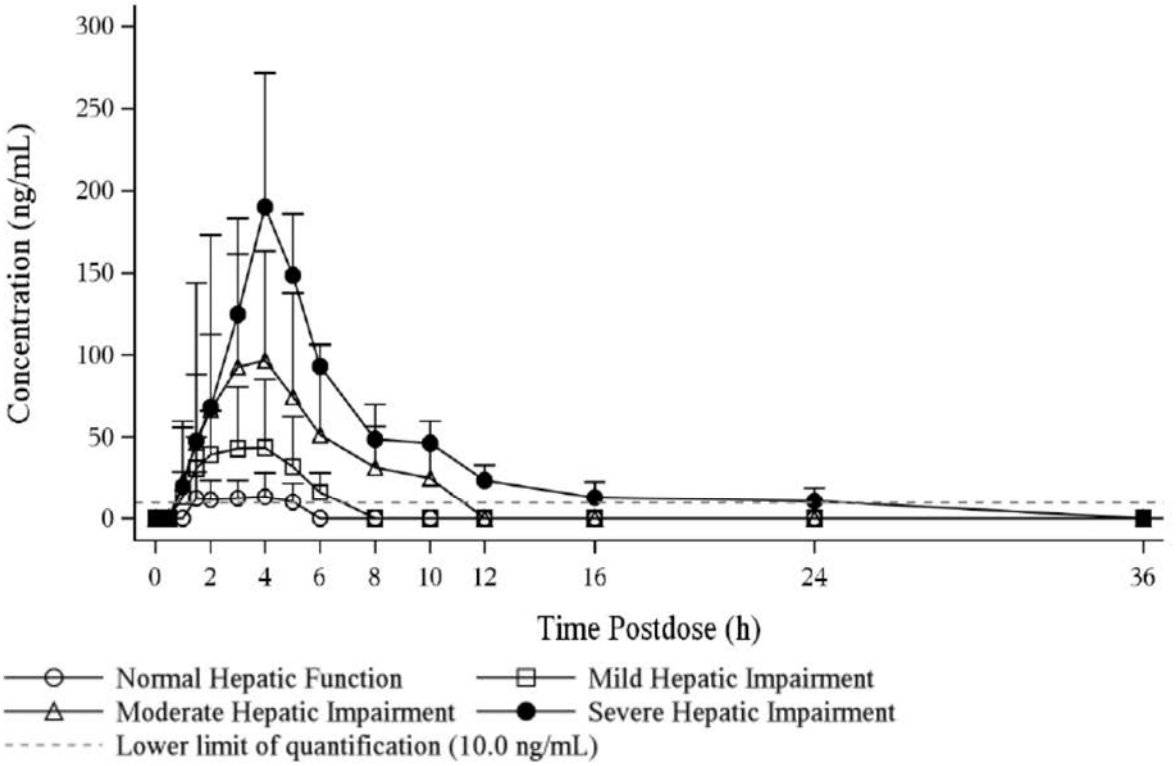


図 2.7.6.9-2 肝機能正常者及び肝機能低下者にベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与したときの M1 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 3
肝機能正常者：N = 14、軽度肝機能低下者：N = 8、中等度肝機能低下者：N = 8、重度肝機能低下者：N = 6
平均値 + 標準偏差

表 2.7.6.9-5 肝機能正常者及び肝機能低下者にベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与したときの M1 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Normal Hepatic Function (N = 14)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	NC (NC) [2]	304 (21.0) [4]	681 (66.4) [4]	1180 (42.8) [3]
$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	138 (36.0) [4]	315 (40.5) [6]	464 (105.3) [7]	1030 (30.6) [4]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	71.6 (58.7) [9]	242 (54.8) [6]	382 (141.1) [7]	1010 (32.7) [4]
C_{max} (ng/mL)	24.1 (50.4) [13]	43.9 (100.9) [8]	90.2 (78.2) [7]	180 (48.0) [4]
t_{max} (h)	3.00 (1.50-6.00) [13]	2.46 (1.48-4.00) [8]	3.95 (1.50-5.00) [7]	4.52 (4.00-6.00) [4]
t_{last} (h)	5.00 (1.95-10.0) [13]	6.00 (1.48-10.0) [8]	10.0 (5.00-24.0) [7]	24.0 (12.0-24.1) [4]
$t_{1/2}$ (h)	2.29 (18.8) [4]	2.46 (91.5) [5]	3.06 (33.4) [5]	5.36 (77.7) [3]
MR_{AUC}	0.00696 (24.1) [9]	0.0147 (70.3) [6]	0.0182 (91.6) [7]	0.0377 (26.1) [4]
t_{lag} (h)	NC (NC) [13]	NC (NC) [8]	NC (NC) [7]	NC (NC) [4]

Source：CSR Table 8
n = number of subjects with valid observations; NC = not calculated
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, and t_{last}, median (min-max) [n] statistics presented.
$AUC_{(0-\infty)}$：AUC_{inf}、AUC_{0-t}：AUC_{0-last}、N：評価対象被験者数

表 2.7.6.9-6 M1 の PK パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Hepatic Function	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	1	NC	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	1	NC	NC
	Normal Hepatic Function (Reference)	1	NC	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	1	NC	NC
	Normal Hepatic Function (Reference)	1	NC	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	1	NC	NC
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	5	76.0	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	5	239	3.15 (1.46, 6.79)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	94.4	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	6	336	3.56 (1.53, 8.31)
	Normal Hepatic Function (Reference)	3	59.7	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	3	1110	18.6 (5.89, 58.4)
C_{max} (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	27.0	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	43.9	1.63 (0.980, 2.70)
	Normal Hepatic Function (Reference)	6	33.5	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	6	80.4	2.40 (1.36, 4.25)
	Normal Hepatic Function (Reference)	4	20.9	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	4	180	8.59 (4.72, 15.6)

Source：CSR Table 9
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.
n = number of observations; NC = not calculated
$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}、AUC_{0-t}：AUC_{0-last}

2.7.6.9.3.3 M2

肝機能正常者及び肝機能低下者にベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.9-3 に、このときの M2 の PK パラメータを表 2.7.6.9-7 に示した。また、M2 の PK パラメータの統計解析の結果を表 2.7.6.9-8 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にベルモスジル錠 200 mg を食後単回投与したときの M2 の t_{max}（中央値）は、それぞれ 3.00、2.98、5.00 及び 11.00 時間であった。M2 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、肝機能正常者及び軽度肝機能低下者で同程度であり、それぞれ 4.06 及び 4.47 時間であった。M2 の $t_{1/2}$ は中等度及び重度肝機能低下者で延長し、それぞれ 11.3 及び 17.7 時間であった。

M2 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{0-last} は、肝機能正常者と比較して中等度及び重度肝機能低下者の方が大きかった。肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機能低下者の C_{max} の GLSM 比（90% CI）は、それぞれ 1.15（0.676, 1.96）、1.70（1.00, 2.88）及び 2.55（1.51, 4.31）、AUC_{0-last} については、それぞれ 1.70（0.793, 3.65）、4.95（2.68, 9.15）及び 15.3（7.34, 32.0）であった。また、AUC_{inf} については、軽度及び中等度肝機能低下者でそれぞれ 1.68（0.748, 3.79）及び 5.06（2.73, 9.35）であった。重度肝機能低下者において、M2 の曝露量が顕著に増加した。

M2 のベルモスジル（未変化体）に対する MR_{AUC}（CV%）は、肝機能正常者と軽度肝機能低下者で同程度であり、それぞれ 0.103（68.8%）及び 0.135（73.8%）であった。MR_{AUC} は重度肝機能低下者で最も高く、次いで中等度肝機能低下者であり、それぞれ 0.680（63.5%）及び 0.318（70.5%）であった。

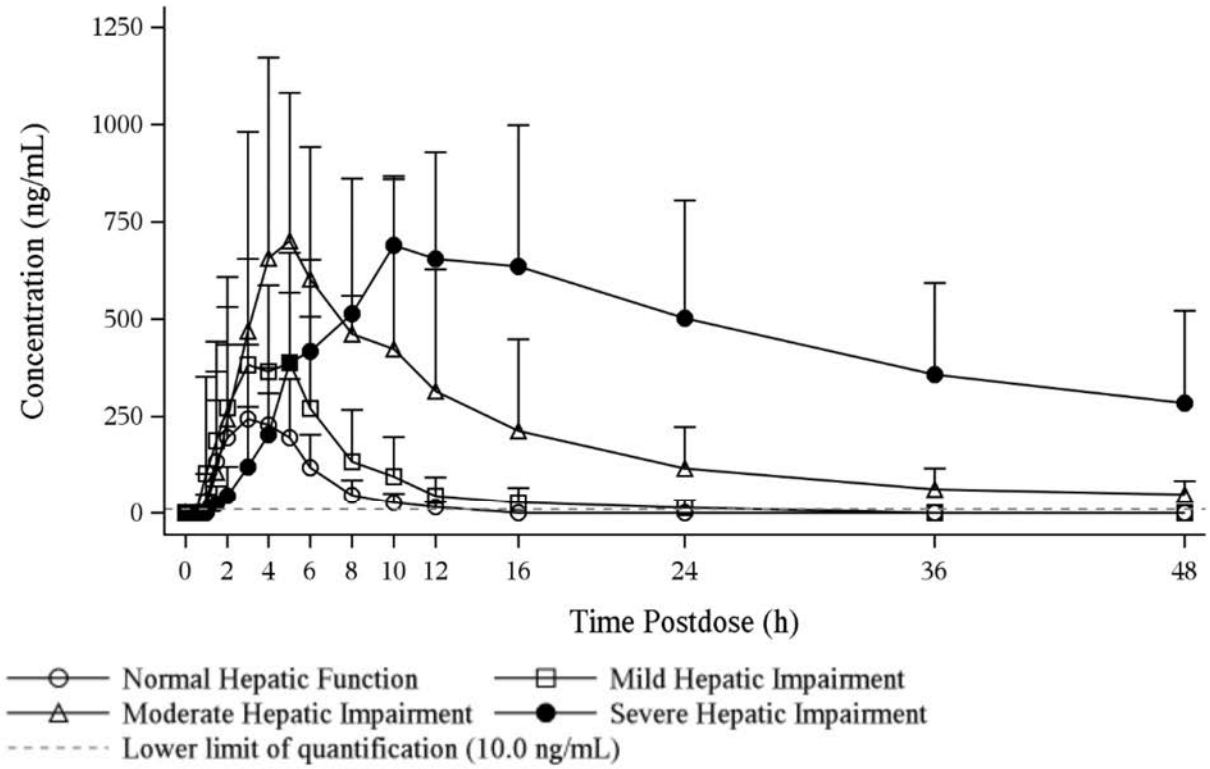


図 2.7.6.9-3 肝機能正常者及び肝機能低下者にベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 4
肝機能正常者：N = 14、軽度肝機能低下者：N = 8、中等度肝機能低下者：N = 8、重度肝機能低下者：N = 6
平均値 + 標準偏差

表 2.7.6.9-7 肝機能正常者及び肝機能低下者にベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与したときの M2 の PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Normal Hepatic Function (N = 14)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	1220 (66.8) [14]	2040 (120.4) [8]	7500 (117.5) [7]	NC (NC) [2]
$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	1160 (61.7) [14]	1960 (114.0) [8]	5720 (102.2) [7]	11000 (38.3) [4]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	1130 (64.8) [14]	1940 (123.3) [8]	6680 (121.9) [7]	18300 (62.9) [4]
C_{max} (ng/mL)	335 (61.6) [14]	437 (73.1) [8]	660 (111.1) [7]	838 (18.8) [4]
t_{max} (h)	3.00 (1.50-6.00) [14]	2.98 (1.92-5.00) [8]	5.00 (4.00-10.0) [7]	11.0 (6.05-16.0) [4]
t_{last} (h)	14.0 (5.97-24.0) [14]	23.9 (5.88-48.0) [8]	48.0 (16.1-48.0) [7]	48.0 (48.0-48.0) [4]
$t_{1/2}$ (h)	4.06 (114.0) [14]	4.47 (79.5) [8]	11.3 (57.4) [7]	17.7 (37.2) [3]
MR_{AUC}	0.103 (68.8) [14]	0.135 (73.8) [8]	0.318 (70.5) [7]	0.680 (63.5) [4]
t_{lag} (h)	NC (NC) [14]	NC (NC) [8]	NC (NC) [7]	NC (NC) [4]

Source：CSR Table 10
n = number of subjects with valid observations; NC = not calculated
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, and t_{last}, median (min-max) [n] statistics presented.
$AUC_{(0-\infty)}$：AUC_{inf}、AUC_{0-t}：AUC_{0-last}、N：評価対象被験者数

表 2.7.6.9-8 M2 の PK パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Hepatic Function	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	1210	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	2040	1.68 (0.748, 3.79)
	Normal Hepatic Function (Reference)	7	1480	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	7	7500	5.06 (2.73, 9.35)
	Normal Hepatic Function (Reference)	2	NC	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	2	NC	NC
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	1140	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	1940	1.70 (0.793, 3.65)
	Normal Hepatic Function (Reference)	7	1350	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	7	6680	4.95 (2.68, 9.15)
	Normal Hepatic Function (Reference)	4	1190	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	4	18300	15.3 (7.34, 32.0)
C_{max} (ng/mL)	Normal Hepatic Function (Reference)	8	380	
	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	437	1.15 (0.676, 1.96)
	Normal Hepatic Function (Reference)	7	388	
	Moderate Hepatic Impairment (Test)	7	660	1.70 (1.00, 2.88)
	Normal Hepatic Function (Reference)	4	328	
	Severe Hepatic Impairment (Test)	4	838	2.55 (1.51, 4.31)

Source：CSR Table 11
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.
n = number of observations; NC = not calculated
$AUC_{0-\infty}$：AUC_{inf}、AUC_{0-t}：AUC_{0-last}

2.7.6.9.4 安全性の評価

2.7.6.9.4.1 有害事象

有害事象は、試験中に発現した、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候又は症状とした。有害事象の収集期間は、同意取得から Day 10（治験薬投与 9 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した又は程度が悪化した事象（Treatment-emergent adverse event; TEAE）を示した。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 22.1 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

全ての有害事象の程度は、「軽度（mild）」、「中等度（moderate）」及び「重度（severe）」の 3 段階で評価した。

治験薬との因果関係は、「関連あり（related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」、及び「関連なし（not related）」の 3 段階で評価され、「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.9-9 に示した。

表 2.7.6.9-9 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Normal Hepatic Function (N = 14) nS (%) [nE]	Mild Hepatic Impairment (N = 8) nS (%) [nE]	Moderate Hepatic Impairment (N = 8) nS (%) [nE]	Severe Hepatic Impairment (N = 6) nS (%) [nE]
TEAEs				
Overall	---	---	1 (12.5%) [2]	---
Serious	---	---	1 (12.5%) [1]	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	---	---	1 (12.5%) [1]	---
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	1 (12.5%) [1]	---
Treatment-related TEAEs				
Overall	---	---	---	---
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	---	---	---	---
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---

Source：CSR Table 12
The nS (%) [nE] statistics presented.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects;
% = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)

2.7.6.9.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

治験薬投与後、中等度肝機能低下者 8 名中 1 名（12.5%）に、上部消化管出血（重度）及び肝腫瘤（軽度）が各 1 件発現した。上部消化管出血は、重篤な有害事象と判定された。他の Group では治験薬投与後に有害事象は認められなかった。被験者 2 名（中等度及び重度肝機能低下者それぞれ 1 名）に尿路感染症が発現したが、いずれも投与前（Day -1）の発現であった。

本試験において治験薬と関連性がある有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.9.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

中等度肝機能低下者 1 名（被験者番号 [redacted]）において Day 3 に重度の上部消化管出血が発現し、被験者は入院した。また、Day 11 に軽度の肝腫瘤が発現し、治験終了時においても継続していたが、肝腫瘤に対する併用薬は必要とされなかった。上部消化管出血は、併用薬による治療により約 12 日後に回復した。上部消化管出血及び肝腫瘤ともに治験薬との関連性はなく、基礎疾患及び病歴（それぞれ胃静脈瘤、C 型肝炎及び肝硬変）と関連したものと考えられた。被験者は試験を完了した。

2.7.6.9.4.1.4 有害事象による中止

有害事象による中止は認められなかった。

2.7.6.9.4.2 臨床検査

血液学的検査、生化学検査、凝固系検査及び尿検査において臨床的に重要な変化は認められなかった。

ALT、ALP、AST、γ-GTP、TBIL、DBIL 及び IBIL が数名の肝機能低下者において基準値範囲を上回る上昇を示した。これらの検査値はベースラインにおいて上昇しており、重要な変化は認められなかった。

血液学的検査、生化学検査、凝固系検査及び尿検査値に明らかな経時的傾向又は治験薬に関連した Group 間の差は認められなかった。

2.7.6.9.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

各被験者のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）に臨床的に重要な変化は認められなかった。血圧及び脈拍数の一時的な変化が散発的に認められたが、臨床的に重要ではなかった。バイタルサインに明らかな経時的傾向又は Group 間の差は認められなかった。

心電図

各被験者の 12 誘導心電図のパラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate (Fridericia); QTcF）の平均値及び中央値は、肝機能正常者と比較して肝機能低下者で高かった。この差はベースライン及び各評価時点において認められ、治験薬に関連した明らかな経時的傾向は認められなかった。

QTcF が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。QTcF が 450 msec（男性）又は 470 msec（女性）を超えた被験者は 7 名であった。

身体検査

臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.9.5 まとめ

軽度及び中等度肝機能低下者におけるベルモスジルの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常者に比べ、若干増加する傾向が見られたが、0.944～1.51 倍であり、顕著な増加は認められなかった。重度肝機能低下者では、肝機能正常者と比較してベルモスジルの C_{max} は 1.32 倍であり、顕著な増加は認められなかったが、AUC は 3～4 倍に増加した。

軽度肝機能低下者の C_{max} を除き、肝機能低下者では肝機能正常者と比較して M1 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は 2.40～18.6 倍に増加した。また、中等度及び重度肝機能低下者における M2 の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常者と比較してそれぞれ 1.70～2.55 倍及び 4.95～15.3 倍に増加した。軽度肝機能低下者では肝機能正常者と顕著な差は認められなかった。

ベルモスジル 200 mg 単回投与後の安全性及び忍容性は、軽度、中等度及び重度肝機能低下者、並びに肝機能正常者において良好であった。

2.7.6.9.6 付録

該当なし

2.7.6.10 KD025-107 試験【5.3.3.4-01】（参考資料）

治験の標題	A two-part, non-randomised, open label study to evaluate the effect of itraconazole, rifampicin, rabeprazole and omeprazole on the pharmacokinetics of KD025
治験依頼者	Kadmon Corporation, LLC
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：英国
治験実施期間	2018 年 4 月～2019 年 2 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.10.1 試験の概要

目的

主要目的：

Part 1：健康男性被験者を対象として、ベルモスジルを単回経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics; PK）に及ぼすイトラコナゾール、リファンピシン及びラベプラゾールの影響を検討する。

Part 2：健康男性被験者を対象として、ベルモスジルを BID 経口投与したときの PK に及ぼすオメプラゾールの影響を検討する。

副次目的：

Part 1：ベルモスジルを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

Part 2：ベルモスジルを BID 経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

治験デザイン

Part 1：単施設、非無作為化、非盲検、4 期逐次投与試験

本試験は、第 1 期：スクリーニング（Day -28～Day -2）及び Day -1～Day 3、第 2 期：Day -6～Day 3、第 3 期：Day -3～Day 3、第 4 期：Day -9～Day 3 の 4 投与期で構成された。

各投与期の Day 1 において被験者に対して、ベルモスジルを食後単回投与した。併用薬として、第 2 期にイトラコナゾール（チトクロム P450（cytochrome P450; CYP）3A4 の強力な阻害剤）、第 3 期にラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）及び第 4 期にリファンピシン（CYP3A4 の強力な誘導剤）を使用した。第 1 期、第 2 期及び第 3 期の投与が終了した後、それぞれ 2 日間、8 日間及び 4 日間以上の休薬期間を設けた。各投与期で被験者は Day 3 に退院した。被験者は第 4 期退院後 3～5 日以内に事後検診のために来院した。

Part 2：単施設、非無作為化、非盲検、2 期逐次投与試験

本試験は、第 1 期：スクリーニング（Day -28～Day -2）、Day -1～Day 3、第 2 期：Day -3～Day 3 の 2 投与期で構成された。

各投与期の Day 1 において被験者に対して、ベルモスジルを 12 時間間隔で BID 食後投与した。第 2 期に併用薬として、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）を使用した。第 1 期のベルモスジルの投与が終了した後、2 日間以上の休薬期間を設けた。各投与期で被験者は Day 3 に退院した。被験者は第 2 期退院後 3～5 日以内に事後検診のために来院した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

18 歳から 55 歳の健康成人男性

目標被験者数

Part 1：40 名、Part 2：38 名

治験薬／製造番号

Part 1：

ベルモスジル錠 200 mg／バッチ番号 [redacted]

Part 2：

ベルモスジル錠 200 mg／バッチ番号 [redacted]、[redacted]

併用薬／製造番号

Part 1：

イトラコナゾールカプセル 100 mg／バッチ番号 [redacted]

ラベプラゾール腸溶錠 20 mg／バッチ番号 [redacted]

リファンピシンカプセル 300 mg／バッチ番号 [redacted]

Part 2：

オメプラゾール腸溶錠 20 mg／バッチ番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

Part 1：

- 第 1 期の Day 1 にベルモスジル 200 mg（200 mg 錠 × 1）を食後単回投与した。
- 第 1 期の Day 3 及び第 2 期の Day -6～Day 2（又は第 2 期の Day -7～Day 2）にかけてイトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル × 2）を QD 9 日間食後投与した。第 2 期の Day 1 においてベルモスジル 200 mg を食後単回投与した。
- 第 3 期の Day -3～Day -1 にラベプラゾール 20 mg（20 mg 腸溶錠 × 1）を BID 3 日間食後投与した後、Day 1 にラベプラゾール 20 mg を空腹時に単回投与し、ベルモスジル 200 mg を食後単回投与した。
- 第 4 期の Day -9～Day -1 にリファンピシン 600 mg（300 mg カプセル × 2）を空腹時に QD 9 日間投与した後、Day 1 にベルモスジル 200 mg を食後単回投与した。

Part 2：

- 第 1 期の Day 1 にベルモスジル 200 mg（200 mg 錠 × 1）を 12 時間間隔で BID 食後投与した。
- 第 1 期の Day 3（又は第 2 期の Day -3）から第 2 期の Day 1 にかけてオメプラゾール 20 mg（20 mg 腸溶錠 × 1）を空腹時に QD 4 日間投与した。Day 1 の朝食後及び 12 時間後（夕食後）にそれぞれベルモスジル 200 mg を 1 回投与した。

評価項目

薬物動態評価項目：

Part 1：

各投与期の Day 1 のベルモスジル投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36 及び 48 時間後に血液サンプルを採取した。ベルモスジル及び代謝物（M1 及び M2）の血漿中濃度か

ら PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}12h}$、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf}、t_{lag}、t_{max}、$t_{1/2}$、Lambda-z、CL/F、V_d/F、MRT など）をノンコンパートメント法により算出した。

Part 2：

各投与期の Day 1 のベルモスジル 1 回目の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、12.5、13、13.5、14、15、16、17、18、20、22、24、36 及び 48 時間後に血液サンプルを採取した。ベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度から PK パラメータ（C_{max} (first dose)、C_{max} (second dose)、$AUC_{0\text{-}12h}$、$AUC_{12\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{inf}、t_{lag}、t_{max} (first dose)、t_{max} (second dose)、$t_{1/2}$、MRT、Lambda-z など）をノンコンパートメント法により算出した。

なお、いずれの場合も Lambda-z の相関係数（R^2）が 0.9 未満の場合、AUC_{inf} の外挿部分の面積が 20%超の場合、t_{max} 以降の時点数が不十分な場合、Lambda-z 及び AUC_{inf} は信頼性のあるデータとは判断せず、採用しなかった。

安全性評価項目：

有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止被験者数、血液学的検査、血清生化学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図、体重、身体検査

統計手法

解析対象集団：

1) 安全性解析対象集団：Part 1 及び 2 においてベルモスジル、イトラコナゾール、ラベプラゾール、リファンピシン又はオメプラゾールが 1 回以上投与された被験者とした。
2) 薬物動態解析対象集団：Part 1、Part 2 と分けて定義した。治験薬（ベルモスジル）が 1 回以上投与され、PK パラメータの評価に必要な投与後の評価時点の結果が 1 時点以上得られており、以下の基準のいずれか 1 つ以上を満たす被験者とした。
   - C_{max} 付近の重要な時点の PK サンプルが得られていること
   - PK の評価項目に関連した試験目的に影響を及ぼすような重要な治験実施計画書逸脱、治験薬又は併用薬投与に関連する逸脱がないこと
   - 治験薬又は併用薬が吸収されなかったことを示唆する、嘔吐のような重要な有害事象が認められていないこと

   PK 解析データセットは、薬物動態解析対象集団と同時に設定した。PK 解析データセットは関連する薬物動態解析対象集団のサブセットであり、十分利用可能な PK プロファイルが得られ、試験及び対照の両投与期が完了しており、試験 vs 対照の一対比較（各比較に対して 1 つの PK 解析データセット）が可能な被験者で構成した。

   併用薬のいずれかの投与に関連する逸脱については、試験目的に対する影響を評価するためにレビューした。併用薬のいずれかが投与されなかった被験者については、関連するデータセットから除外した。

   PK 解析データセットは PK パラメータの追加の要約表及び図を作成するため、統計解析に使用した。

- PK 解析データセット 1：ベルモスジル 200 mg QD とイトラコナゾール併用（第 2 期）／ベルモスジル 200 mg QD（第 1 期）
- PK 解析データセット 2：ベルモスジル 200 mg QD とラベプラゾール併用（第 3 期）／ベルモスジル 200 mg QD（第 1 期）
- PK 解析データセット 3：ベルモスジル 200 mg QD とリファンピシン併用（第 4 期）／ベルモスジル 200 mg QD（第 1 期）

・PK 解析データセット 4：ベルモスジル 200 mg BID とオメプラゾール併用（第 2 期）／ベルモスジル 200 mg BID（第 1 期）

薬物動態：

各投与期について被験者ごとの血漿中ベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータを解析した。

各投与期の評価時点における血漿中濃度の記述統計量（算術平均値、標準偏差（standard deviation; SD）、変動係数（coefficient of variation; CV%）、中央値、最小値、最大値、被験者数、幾何平均値、幾何 SD、幾何 CV%及び被験者数）を示した。また、血漿中ベルモスジル及び代謝物の全ての PK パラメータについて記述統計量（算術平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値及び被験者数）を示した。Part 1 の t_{lag} 及び t_{max}、並びに Part 2 の 1 回目投与及び 2 回目投与後の t_{max} を除き、そのほかの PK パラメータについては幾何平均値、幾何 SD、幾何 CV%及び被験者数も示した。

統計解析では、試験（併用投与）及び対照（ベルモスジル単独投与）の両方の投与を完了した被験者を対象とした。

AUC_{inf}については、試験（併用投与）及び対照（ベルモスジル単独投与）の両方で信頼できる AUC_{inf} の推定値が得られた被験者を対象とした。試験及び対照の投与期において信頼できる推定値が得られた被験者数が 17 名未満（評価可能な予定被験者数の 50%未満）であった場合、AUC_{inf}の統計解析は実施せず、記述統計のみとした。

一対比較の差及びモデルから得られた 90%信頼区間（confidence interval ; CI）を含む調整済み平均値を対数スケールで逆変換し、調整済み幾何平均値の比（geometric mean ratio; GMR）及びその 90% CI を算出した。

安全性：

発現した全ての有害事象、治験薬と関連性がある有害事象、程度別（軽度、中等度及び重度）の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の被験者数、発現頻度及び発現件数を要約した。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図については、測定値及びベースライン値からの変化量を Part 及び投与群ごとに経時的に要約した。

2.7.6.10.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

Part 1 及び 2 の被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.10-1 及び表 2.7.6.10-2 に示した。

表 2.7.6.10-1 被験者の内訳（Part 1）

	Treatment	Overall (N = 35) n (%)
Subjects enrolled		35 (100)
Subjects dosed in period 1 in period 2* in period 3 in period 4	 belumosudil belumosudil + itraconazole belumosudil + rabeprazole belumosudil + rifampicin	35 (100) 35 (100) 35 (100) 33 (94.0) 32 (91.0)
Subjects completed		30 (86.0)
Subjects discontinued		5 (14.0)
Reason for discontinuation Withdrawal by subject Physician decision		 3 (60.0) 2 (40.0)

Source：CSR Table 14.1.1.1
* Subjects dosed on Period 1 Day 3 and Period 2 Day -7 combined.
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.10-2 被験者の内訳（Part 2）

	Treatment	Overall (N = 38) n (%)
Subjects enrolled		38 (100)
Subjects dosed in period 1 in period 2*	 belumosudil belumosudil + omeprazole	38 (100) 38 (100) 38 (100)
Subjects completed		38 (100)

Source：CSR Table 14.1.2.1
* Subjects dosed on Period 1 Day 3 and Period 2 Day -3 combined to present under Period 2.
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.10.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.10-3 及び表 2.7.6.10-4 に示した。

表 2.7.6.10-3 人口統計学的特性（Part 1、安全性解析対象集団）

	Statistic	belumosudil	belumosudil + itraconazole	belumosudil + rabeprazole	belumosudil + rifampicin	Overall
		(N = 35) n (%)	(N = 35) n (%)	(N = 33) n (%)	(N = 32) n (%)	(N = 35) n (%)
Age (years)	Mean	37.0	37.0	36.8	37.2	37.0
	Median	34.0	34.0	34.0	35.5	34.0
	SD	11.8	11.8	11.8	11.8	11.8
	Min	20	20	20	20	20
	Max	55	55	55	55	55
	n	35	35	33	32	35
Sex n (%)	Male	35 (100)	35 (100)	33 (100)	32 (100)	35 (100)
Race n (%)	Asian	2 (5.7)	2 (5.7)	2 (6.1)	2 (6.3)	2 (5.7)
	Black or African American	4 (11.4)	4 (11.4)	3 (9.1)	3 (9.4)	4 (11.4)
	White	28 (80.0)	28 (80.0)	27 (81.8)	26 (81.3)	28 (80.0)
	Other	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (2.9)
Height (cm)	Mean	177.1	177.1	176.9	176.8	177.1
	Median	178.0	178.0	177.0	176.5	178.0
	SD	6.5	6.5	6.6	6.7	6.5
	Min	164	164	164	164	164
	Max	189	189	189	189	189
	n	35	35	33	32	35
Weight (kg)	Mean	84.25	84.25	83.16	83.46	84.25
	Median	82.20	82.20	81.60	81.90	82.20
	SD	11.47	11.47	10.84	10.88	11.47
	Min	67.0	67.0	67.0	67.0	67.0
	Max	106.0	106.0	104.4	104.4	106.0
	n	35	35	33	32	35
BMI (kg/m²)	Mean	26.81	26.81	26.54	26.66	26.81
	Median	27.20	27.20	27.20	27.20	27.20
	SD	3.00	3.00	2.85	2.80	3.00
	Min	21.1	21.1	21.1	21.1	21.1
	Max	31.7	31.7	31.4	31.4	31.7
	n	35	35	33	32	35

Source：CSR Table 6
n = number of subjects with an observation; N = number of subjects in the dataset
BMI：体格指数、% = n/N × 100

表 2.7.6.10-4 人口統計学的特性（Part 2、安全性解析対象集団）

	Statistic	Overall (N=38) n (%)
Age (years)	Mean SD Median Min Max n	32.6 10.6 29.5 18 52 38
Sex n (%)	Male	38 (100)
Race n (%)	Asian Black or African American White Other	1 (2.6) 1 (2.6) 35 (92.1) 1 (2.6)
Height (cm)	Mean SD Median Min Max n	179.0 6.7 179.0 166 195 38
Weight (kg)	Mean SD Median Min Max n	83.30 13.04 81.10 57.0 116.0 38
BMI (kg/m²)	Mean SD Median Min Max n	25.94 3.36 25.95 19.5 32.2 38

Source：CSR Table 7
n = number of subjects with an observation; N = number of subjects in the dataset
% = n/N × 100

2.7.6.10.3 薬物動態の評価

2.7.6.10.3.1 Part 1

健康成人男性被験者にベルモスジル錠をイトラコナゾール、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ベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-1～図 2.7.6.10-3 に示し、ベルモスジルの PK パラメータを表 2.7.6.10-5 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ベルモスジル及び代謝物の相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.10-6～表 2.7.6.10-8 に示した。

ベルモスジル錠 200 mg をイトラコナゾール 200 mg と併用投与したとき、ベルモスジルの t_{max}（中央値）はイトラコナゾール併用時及びベルモスジル単独投与時ともに投与 3 時間後であった。イトラコナゾールと併用投与したときのベルモスジルの C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は、いずれも単独投与時と比較して 1.2 倍に増加した。これらの PK パラメータの GMR の 90% CI は、いずれも PK の類似性の許容範囲（70.00～143.00%）内であり、ベルモスジルの PK に及ぼすイトラコナゾールの有意な影響はないと判断された。また、イトラコナゾールとの併用投与によるベルモスジルの $t_{1/2}$ の変化は認められなかった。

ベルモスジル錠 200 mg をラベプラゾール 20 mg と併用投与したとき、ベルモスジルの吸収は単独投与時と比較して遅延した。ラベプラゾール併用時のベルモスジルの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} は、ベルモスジル単独投与時と比較してそれぞれ約 87、82 及び 80%低下した。なお、ベルモスジルの $t_{1/2}$ に及ぼすラベプラゾール併用投与の影響はないものと考えられた。

ベルモスジル錠 200 mg をリファンピシン 600 mg と併用投与したときのベルモスジルの t_{max}（中央値）は投与 3 時間後であり、ベルモスジル単独投与時と同様であった。リファンピシン併用時のベルモスジルの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} は、ベルモスジル単独投与時と比較してそれぞれ約 60、72 及び 72%低下した。また、リファンピシンとの併用投与により、ベルモスジルの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 7.89 時間（単独投与時）から 2.17 時間（併用投与時）に短縮した。この変化は、リファンピシンによる CYP3A の誘導によるものと考えられた。

M1 及び M2 の曝露量は、いずれもイトラコナゾールとの併用投与により低下した。ベルモスジル単独投与時の M1 の血漿中濃度は、ほとんどの被験者で投与 1～3 時間後で定量可能であった。イトラコナゾール併用時の M1 の血漿中濃度は、被験者 1 名において投与 4 時間後（1 時点）で定量可能であったが、ほかの全ての被験者では定量下限未満であった。M2 の血漿中濃度もイトラコナゾールとの併用投与により低下し、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} はいずれも 30～40%程度低下した。イトラコナゾールは CYP3A4 を阻害するため、ベルモスジルの代謝物の曝露量の低下が認められ、CYP3A4 がベルモスジルから M1 及び M2 への代謝に関与していることが示唆された。

ベルモスジルとラベプラゾールの併用投与により、ベルモスジルと同様に M1 及び M2 の最大曝露量及び全身曝露量は低下した。ラベプラゾール併用時の M1 の血漿中濃度は、投与 4 時間後で定量可能であった被験者 1 名を除き、全ての被験者で定量下限未満であった。M2 の血漿中濃度もラベプラゾールとの併用により低下し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ約 93 及び 94%低下した。

ベルモスジルとリファンピシンを併用投与したときの M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、ベルモスジル単独投与時のそれぞれ約 129 及び 150%であった。一方、リファンピシンとの併用投与により M2 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf} は、それぞれベルモスジル単独投与時と比較して約 55、67 及び 68%低下した。

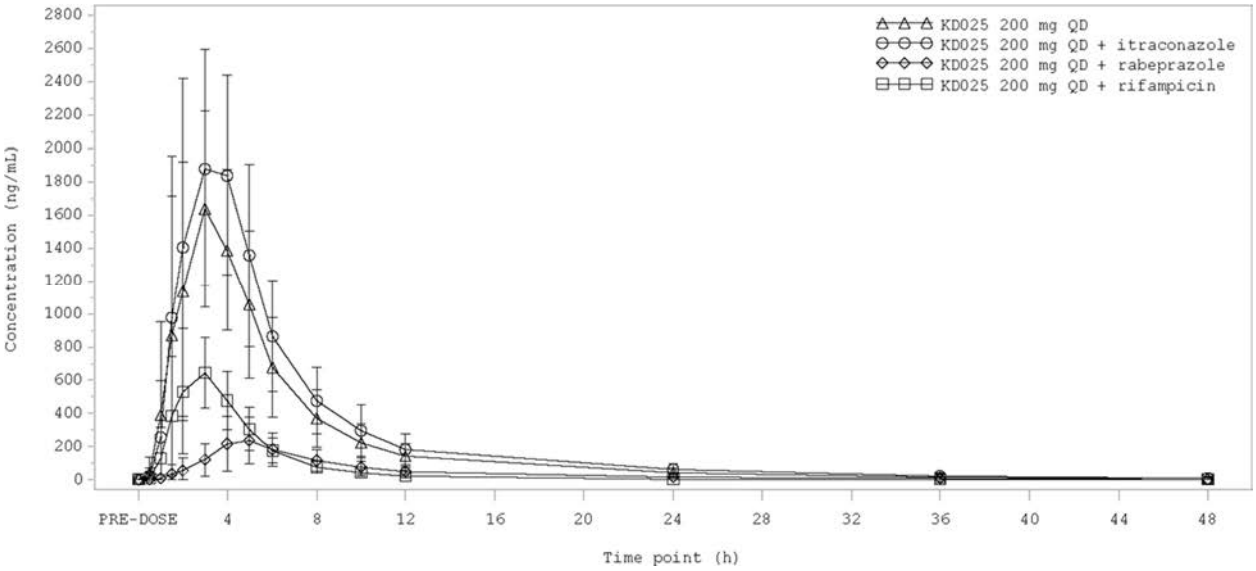


図 2.7.6.10-1 ベルモスジル錠 200 mg をイトラコナゾール、ラベプラゾール又はリファンピシンと併用投与したときのベルモスジルの血漿中濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 3
belumosudil (N = 35); belumosudil + itraconazole (N = 35); belumosudil + rabeprazole (N = 33); belumosudil + rifampicin (N = 32)
KD025：ベルモスジル
平均値 ± 標準偏差

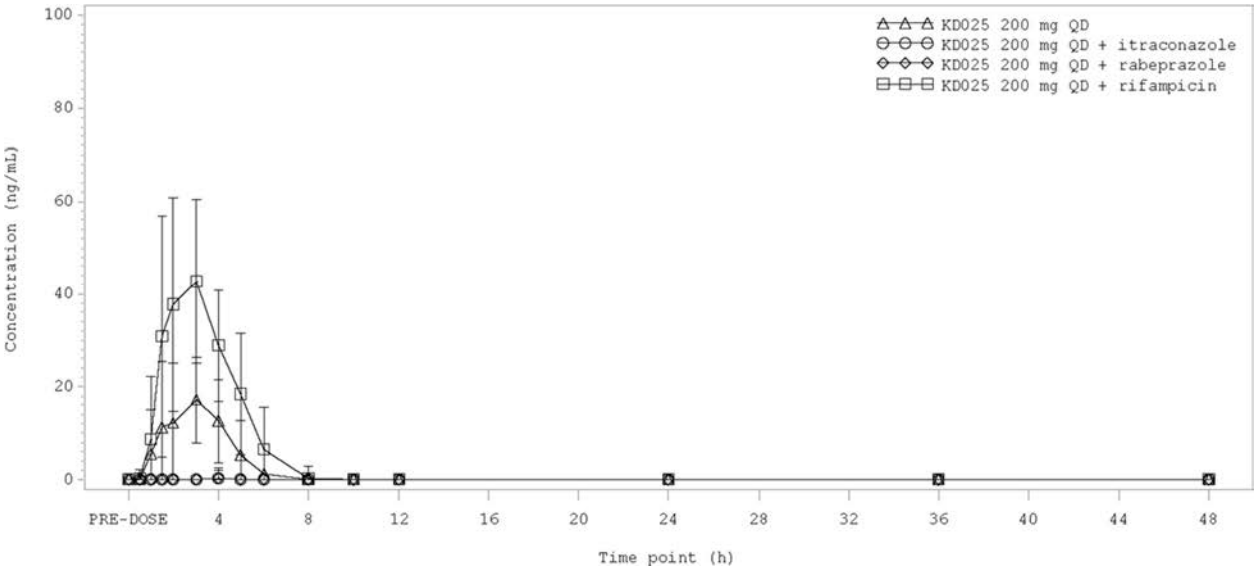


図 2.7.6.10-2 ベルモスジル錠 200 mg をイトラコナゾール、ラベプラゾール又はリファンピシンと併用投与したときの M1 の血漿中濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 5
belumosudil (N = 35); belumosudil + itraconazole (N = 35); belumosudil + rabeprazole (N = 33); belumosudil + rifampicin (N = 32)
KD025：ベルモスジル
平均値 ± 標準偏差

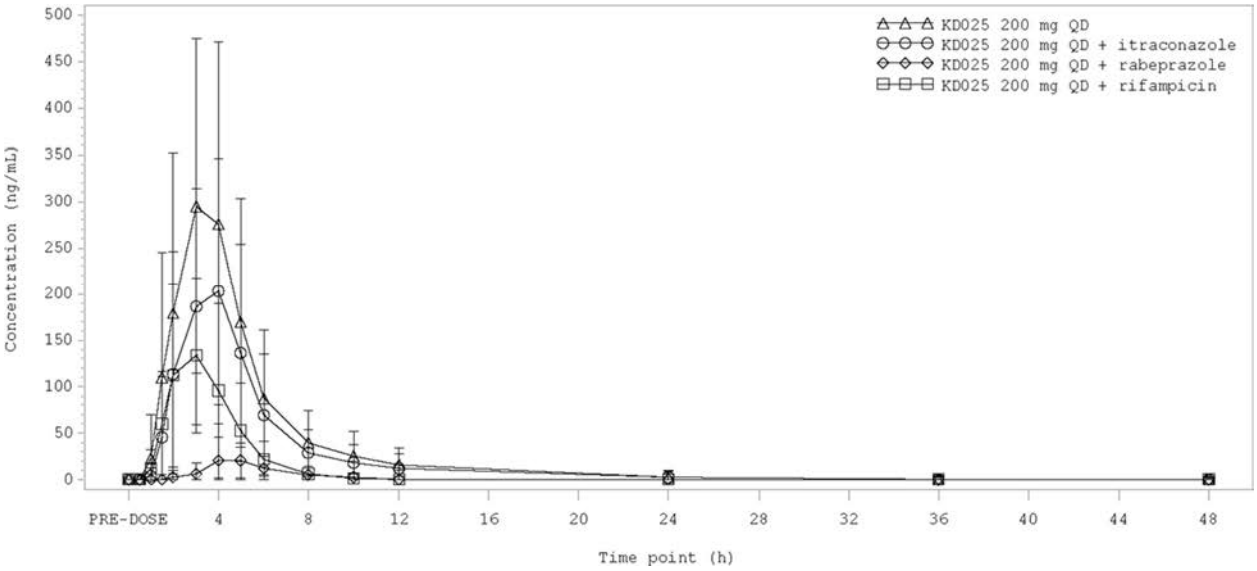


図 2.7.6.10-3 ベルモスジル錠 200 mg をイトラコナゾール、ラベプラゾール又はリファンピシンと併用投与したときの M2 の血漿中濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 7
belumosudil (N = 35); belumosudil + itraconazole (N = 35); belumosudil + rabeprazole (N = 33); belumosudil + rifampicin (N = 32)
KD025：ベルモスジル
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.10-5 ベルモスジル錠 200 mg をイトラコナゾール、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ベルモスジルの PK パラメータ（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	V_d (L)
belumosudil (N = 35)	Mean	1850	9220	9580	2.899	9.281	385	281
	SD	572	3240	3400	0.985	5.630	116	146
	CV%	30.8	35.2	35.5	34.0	60.7	30.1	51.9
	Median	1770	7920	8430	3.000	8.200	396	255
	Min	780	5190	5260	1.50	1.98	178	84.5
	Max	3370	17900	18700	5.00	27.25	634	740
	n	35	35	34	35	34	34	34
	Geometric Mean	1770	8750	9080	NC	7.890	367	251
	Geometric CV%	31.3	32.9	33.3	NC	64.0	33.3	51.3
belumosudil + itraconazole (N = 35)	Mean	2230	11600	11900	3.043	8.788	318	234
	SD	684	4150	4310	0.949	3.204	117	120
	CV%	30.7	35.7	36.1	31.2	36.5	37.0	51.2
	Median	2170	10700	10900	3.000	8.096	306	194
	Min	1200	5360	5490	1.50	4.20	167	109
	Max	3950	19700	19900	5.00	16.20	608	590
	n	35	35	33	35	33	33	33
	Geometric Mean	2130	10900	11200	NC	8.268	298	213
	Geometric CV%	31.0	37.5	38.1	NC	36.3	38.1	43.5
belumosudil + rabeprazole (N = 33)	Mean	262	1850	1940	4.536	10.378	2480	1450
	SD	165	973	978	0.806	12.260	2410	787
	CV%	63.0	52.7	50.4	17.8	118.1	97.1	54.3
	Median	232	1780	1880	5.000	7.442	1780	1440
	Min	52.6	210	248	2.00	2.29	723	410
	Max	968	4510	4610	6.00	69.67	13500	3530
	n	32	32	28	32	29	28	28
	Geometric Mean	227	1580	1680	NC	7.802	1980	1240
	Geometric CV%	58.4	67.7	65.8	NC	77.3	65.8	65.3
belumosudil + rifampicin (N = 32)	Mean	753	2580	2640	2.711	2.363	1400	266
	SD	264	912	936	0.806	1.270	450	99.0
	CV%	35.0	35.4	35.4	29.7	53.7	32.1	37.2
	Median	681	2440	2490	3.000	1.918	1340	246
	Min	367	1380	1410	1.50	1.50	700	134
	Max	1480	4610	4760	5.00	6.69	2360	508
	n	29	29	29	29	29	29	29
	Geometric Mean	712	2440	2500	NC	2.168	1330	250
	Geometric CV%	35.0	34.7	34.5	NC	38.9	34.5	36.9

Source：CSR Table 14.2.1.2.1.1

NC = not calculated

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.10-6 イトラコナゾール併用時のベルモスジル及び M2 の相対的バイオアベイラビリティ（Part 1、PK 解析データセット 1）

	PK parameter	n	belumosudil + itraconazole (N = 35) Adj Geo Mean (1)	n	belumosudil alone (N = 35) Adj Geo Mean (1)	Ratio (%) (2)	90% CI (%) (3)	P-value (4)	CVw (%) (5)
belumosudil	C_{max} (ng/mL)	35	2130	35	1770	120.42	(110.97, 130.68)	< 0.001	20.43
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	35	10900	35	8750	124.72	(117.29, 132.63)	< 0.001	15.29
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	32	11400	32	9160	124.77	(117.31, 132.71)	< 0.001	14.63
Metabolite M2	C_{max} (ng/mL)	35	221	35	337	65.50	(58.40, 73.47)	0.83	28.98
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	35	704	35	1050	66.97	(61.51, 72.91)	0.81	21.28
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	22	971	22	1440	67.34	(60.46, 75.01)	0.73	21.00

Source：CSR Table 18 and 19

Period 1, Day 1: belumosudil 200 mg QD in the fed state

Period 2: itraconazole 200 mg QD for 7 days (Period 1 Day 3 or Period 2 Day -7 to Period 2 Day-1), belumosudil 200 mg QD in the fed state + itraconazole 200 mg QD on 8th day (Day 1), itraconazole 200 mg QD on 9th day (Day 2)

n = number of subjects with an observation; N = number of subjects in the dataset

(1) Adj Geo Mean = Adjusted geometric mean from model

(2) Ratio of adj geo means

(3) CI = Confidence Interval for ratio of adj geo means (ie KD025 + itraconazole/KD025 alone), absence of an effect on PK can be concluded for the comparison of interest if 90% CI lies entirely within the interval 70.00% to 143.00%.

(4) P-value from two one-sided tests (null hypothesis of non-equivalence)

(5) CVw = Intra-subject variability

表 2.7.6.10-7 ラベプラゾール併用時のベルモスジル及び M2 の相対的バイオアベイラビリティ（Part 1、PK 解析データセット 2）

	PK parameter	n	belumosudil + rabeprazole (N = 32) Adj Geo Mean (1)	n	belumosudil alone (N = 32) Adj Geo Mean (1)	Ratio (%) (2)	90% CI (%) (3)	P-value (4)	CVw (%) (5)
belumosudil	C_{max} (ng/mL)	32	227	32	1740	13.01	(11.20, 15.11)	1.00	36.37
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	32	1580	32	8660	18.27	(15.75, 21.20)	1.00	36.13
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	27	1800	27	8940	20.18	(18.02, 22.59)	1.00	24.68
Metabolite M2	C_{max} (ng/mL)	29	23.5	29	337	6.58	(5.60, 7.72)	1.00	37.10
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	21	85.8	21	1360	6.30	(5.00, 7.93)	1.00	45.40

Source：CSR Table 20 and 21

Period 1, Day 1: belumosudil 200 mg QD in the fed state

Period 3: rabeprazole 20 mg BID for 3 days (Day -3 to Day -1), belumosudil 200 mg QD in the fed state + rabeprazole 20 mg QD on 4th day (Day 1)

n = number of subjects with an observation; N = number of subjects in the dataset

(1) Adj Geo Mean = Adjusted geometric mean from model

(2) Ratio of adj geo means

(3) CI = Confidence Interval for ratio of adj geo means (ie belumosudil + rabeprazole/belumosudil alone), absence of an effect on PK can be concluded for the comparison of interest if 90% CI lies entirely within the interval 70.00% to 143.00%.

(4) P-value from two one-sided tests (null hypothesis of non-equivalence)

(5) CVw = Intra-subject variability

表 2.7.6.10-8 リファンピシン併用時のベルモスジル、M1 及び M2 の相対的バイオアベイラビリティ（Part 1、PK 解析データセット 3）

	PK parameter	n	belumosudil + rifampicin (N = 29) Adj Geo Mean (1)	n	belumosudil alone (N = 29) Adj Geo Mean (1)	Ratio (%) (2)	90% CI (%) (3)	P-value (4)	CVw (%) (5)
belumosudil	C_{max} (ng/mL)	29	712	29	1760	40.50	(36.97, 44.36)	1.00	20.60
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	29	2440	29	8740	27.87	(26.03, 29.83)	1.00	15.34
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	28	2540	28	9100	27.88	(25.98, 29.91)	1.00	15.56
Metabolite M1	C_{max} (ng/mL)	28	52.5	28	22.9	229.39	(202.90, 259.34)	1.00	27.45
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	22	144	22	57.5	250.31	(222.67, 281.38)	1.00	22.84
Metabolite M2	C_{max} (ng/mL)	29	148	29	332	44.59	(39.02, 50.96)	1.00	30.57
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	29	349	29	1050	33.21	(29.96, 36.82)	1.00	23.37
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	19	409	19	1280	31.90	(28.11, 36.20)	1.00	22.75

Source：CSR Table 22、23 and 24
Period 1, Day 1: belumosudil 200 mg QD in the fed state
Period 4: rifampicin 600 mg QD for 9 days (Day -9 to Day -1), belumosudil 200 mg QD in the fed state on 10th day (Day 1)
n = number of subjects with an observation; N = number of subjects in the dataset
(1) Adj Geo Mean = Adjusted geometric mean from model
(2) Ratio of adj geo means
(3) CI = Confidence Interval for ratio of adj geo means (ie belumosudil + rifampicin/belumosudil alone), absence of an effect on PK can be concluded for the comparison of interest if 90% CI lies entirely within the interval 70.00% to 143.00%.
(4) P-value from two one-sided tests (null hypothesis of non-equivalence)
(5) CVw = Intra-subject variability

2.7.6.10.3.2 Part 2

健康成人男性被験者にベルモスジル錠 200 mg（BID）を単独投与（第 1 期）及びオメプラゾール 20 mg と併用投与（第 2 期）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 2.7.6.10-4～図 2.7.6.10-6 に示した。また、ベルモスジル錠を単独投与（第 1 期）及びオメプラゾールと併用投与（第 2 期）したときのベルモスジルの PK パラメータを表 2.7.6.10-9 に、ベルモスジル及び代謝物の相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.10-10 に示した。

ベルモスジルを 12 時間間隔で BID 投与したときの血漿中濃度は、1 回目投与 1～6 時間後及び 13.5～22.3 時間後の間に最高値に達した。ベルモスジルの t_{max}（中央値）は、単独投与時では 1 回目投与 3 及び 15 時間後（2 回目投与 3 時間後）、オメプラゾール併用時では 1 回目投与 4 及び 17 時間後（2 回目投与 5 時間後）であった。その後、ベルモスジルの血漿中濃度は 2 相性又は 3 相性の減衰を示した。単独投与及びオメプラゾール併用時におけるベルモスジルの血漿中濃度は、1 回目投与 24～48 時間後（最終採血時点）のいずれかの時点まで定量可能であった。併用時では被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）で 1 回目投与 12～13.5 時間後までの複数の時点で定量限界未満であった。

ベルモスジル単独投与及びオメプラゾールと併用投与後における $t_{1/2}$（幾何平均値）は、それぞれ 6.855 及び 6.163 時間であった。ベルモスジル単独投与及びオメプラゾール併用時におけるベルモス

ジルの C_{max}（幾何平均値）は 1 回目投与後でそれぞれ 1790 及び 575 ng/mL、2 回目投与後ではそれぞれ 1760 及び 903 ng/mL であった。$AUC_{0\text{-}last}$（幾何平均値）は、単独投与及びオメプラゾール併用時でそれぞれ 18900 及び 9680 ng·hr/mL、AUC_{inf}（幾何平均値）は、それぞれ 18800 及び 9880 ng·hr/mL であった。

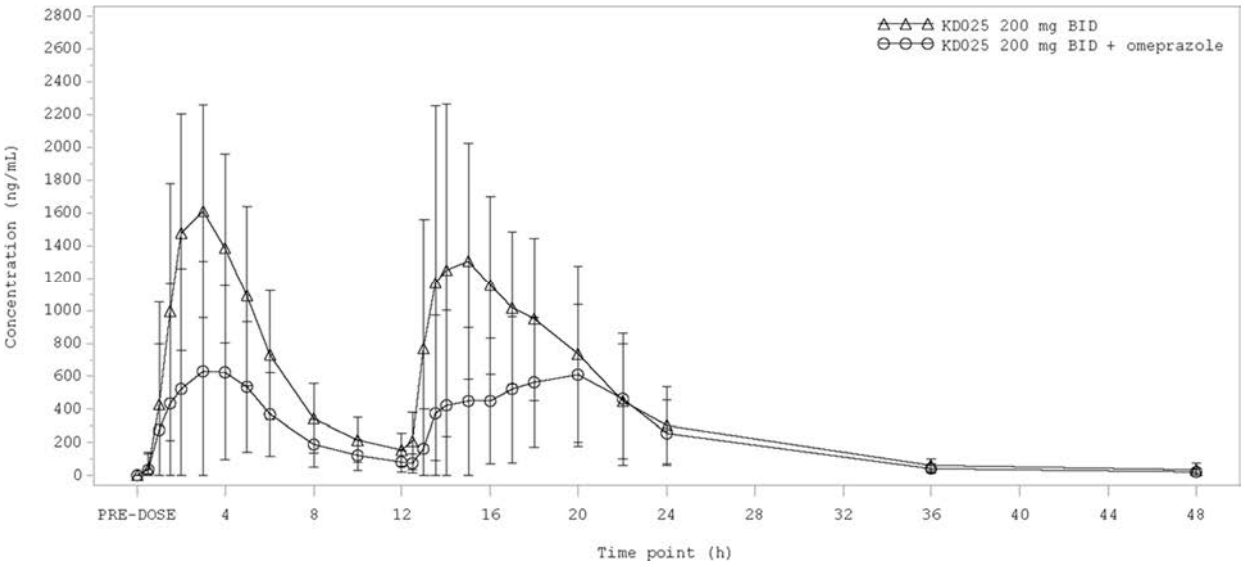


図 2.7.6.10-4 オメプラゾールと併用投与したときのベルモスジルの血漿中濃度推移（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 9
Subjects received belumosudil 200 mg BID in the fed state; Period 1: belumosudil on Day 1 then omeprazole 20 mg QD for 3 days (Period 1 Day 3 or Period 2 Day -3 to Period 2 Day -1); Period 2, Day 1: belumosudil + omeprazole 20 mg.
KD025：ベルモスジル
平均値 ± 標準偏差

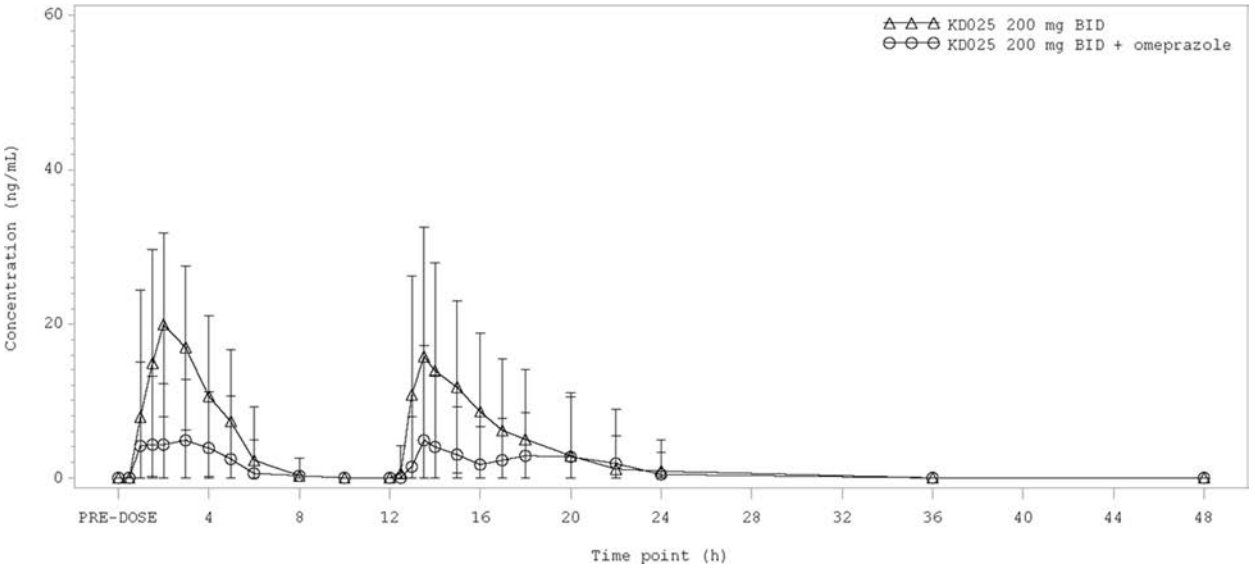


図 2.7.6.10-5 オメプラゾールと併用投与したときの M1 の血漿中濃度推移（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 11
Subjects received belumosudil 200 mg BID in the fed state; Period 1: belumosudil on Day 1 then omeprazole 20 mg QD for 3 days (Period 1 Day 3 or Period 2 Day -3 to Period 2 Day -1); Period 2, Day 1: belumosudil + omeprazole 20 mg.
KD025：ベルモスジル
平均値 ± 標準偏差

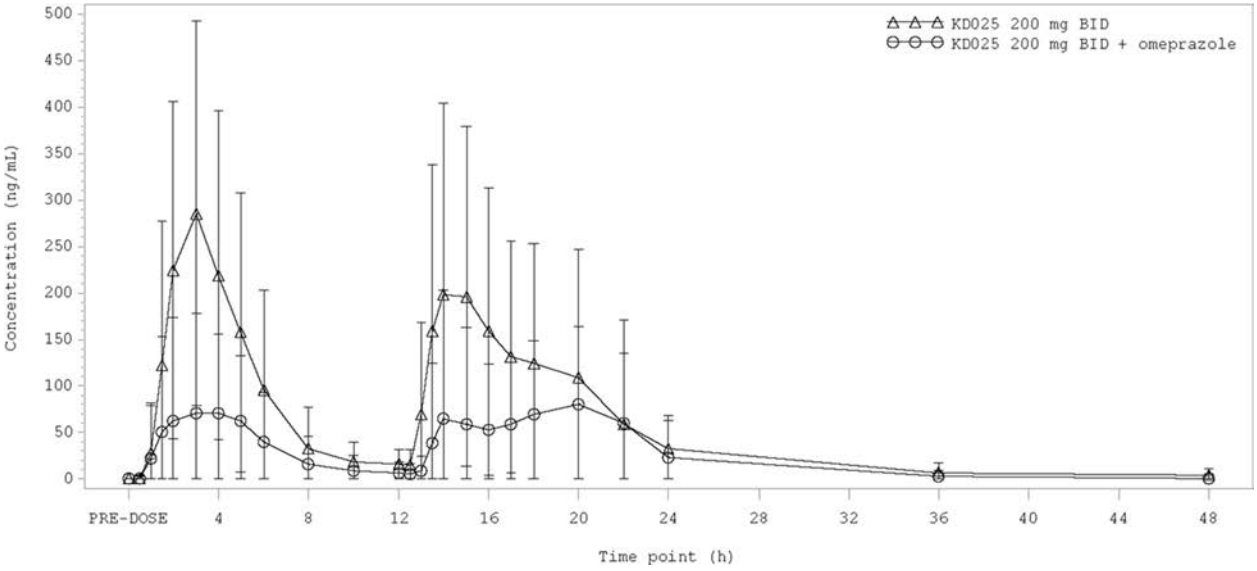


図 2.7.6.10-6 オメプラゾールと併用投与したときの M2 の血漿中濃度推移（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 13
Subjects received belumosudil 200 mg BID, in the fed state; Period 1: belumosudil on Day 1 then omeprazole 20 mg QD for 3 days (Period 1 Day 3 or Period 2 Day -3 to Period 2 Day -1); Period 2, Day 1: belumosudil + omeprazole 20 mg.
KD025：ベルモスジル
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.10-9 ベルモスジル錠 200 mg をオメプラゾールと併用したときのベルモスジルの PK パラメータ（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Treatment	Statistic	PK parameter				
		C_{max}, 1st dose (ng/mL)	C_{max}, 2nd dose (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{12\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)
belumosudil (N = 38)	Mean	1880	1870	8360	9540	17900
	SD	610	753	3240	3960	6980
	CV%	32.4	40.2	38.7	41.5	38.9
	Median	1810	1760	7990	8450	16000
	Min	780	698	2960	4860	8800
	Max	3330	5120	17100	25300	40300
	n	37	38	37	38	37
	Geometric Mean	1790	1760	7780	8950	16800
	Geometric CV%	34.5	37.0	40.3	35.7	36.4
belumosudil + omeprazole (N = 38)	Mean	893	1050	3790	5280	9100
	SD	783	568	3010	2190	4560
	CV%	87.7	54.0	79.4	41.5	50.1
	Median	578	944	2800	5210	8960
	Min	38.0	249	146	1810	2270
	Max	3020	2360	12600	10400	21000
	n	38	37	38	37	37
	Geometric Mean	575	903	2600	4800	7970
	Geometric CV%	145.7	63.8	130.5	49.0	58.9
belumosudil (N = 38)	Mean	20300	20100	2.747	15.232	7.149
	SD	8500	7630	1.076	2.066	1.958
	CV%	41.9	38.0	39.2	13.7	27.4
	Median	18300	18300	3.000	15.000	7.425
	Min	9480	9570	1.00	13.00	2.40
	Max	47200	43300	6.00	20.00	10.71
	n	37	34	37	38	35
	Geometric Mean	18900	18800	NC	NC	6.855
	Geometric CV%	39.3	37.1	NC	NC	31.6
belumosudil + omeprazole (N = 38)	Mean	10900	11200	3.704	17.105	6.550
	SD	5110	5360	1.497	2.556	2.263
	CV%	46.6	47.7	40.4	14.9	34.6
	Median	11400	11100	4.000	17.000	5.836
	Min	2620	2710	1.00	13.50	2.28
	Max	24200	24500	6.00	22.30	10.85
	n	37	32	38	37	32
	Geometric Mean	9680	9880	NC	NC	6.163
	Geometric CV%	57.3	59.2	NC	NC	37.6

Source：CSR Table 14.2.2.2.1.1

t_{max} (second dose) is reported relative to the timing of the first dose.

Period 1: belumosudil 200 mg BID in the fed state on Day 1

Period 2: omeprazole 20 mg QD for 3 days (Period 1 Day 3 or Period 2 Day -3 to Period 2 Day -1), belumosudil 200 mg BID in the fed state on Day 1 + omeprazole 20 mg

NC = not calculated

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.10-10 オメプラゾールと併用投与したときのベルモスジル、M1 及び M2 の相対的バイオアベイラビリティ（Part 2、PK 解析データセット 4）

	PK parameter	n	belumosudil + omeprazole (N = 36) Adj Geo Mean (1)	n	belumosudil alone (N = 36) Adj Geo Mean (1)	Ratio (%) (2)	90% CI (%) (3)	P-value (4)	CVw (%) (5)
belumosudil	C_{max}, 1st dose (ng/mL)	36	582	36	1820	32.07	(23.90, 43.03)	1.00	85.18
	C_{max}, 2nd dose (ng/mL)	36	896	36	1770	50.69	(42.02, 61.15)	1.00	49.87
	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)	36	7950	36	17000	46.87	(40.30, 54.51)	1.00	39.35
	AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	36	2610	36	7910	33.01	(25.11, 43.39)	1.00	77.62
	AUC_{12-24h} (ng·hr/mL)	36	4770	36	8990	53.09	(46.17, 61.04)	1.00	36.14
	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	36	9620	36	19000	50.65	(43.72, 58.68)	1.00	38.25
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	29	9780	29	18300	53.50	(45.87, 62.39)	1.00	35.48
Metabolite M1	C_{max}, 1st dose (ng/mL)	19	18.0	19	26.2	68.60	(54.93, 85.66)	0.56	41.09
	C_{max}, 2nd dose (ng/mL)	20	18.9	20	24.9	76.12	(61.78, 93.80)	0.25	39.63
Metabolite M2	C_{max}, 1st dose (ng/mL)	33	77.0	33	286	26.97	(19.19, 37.89)	1.00	97.24
	C_{max}, 2nd dose (ng/mL)	35	113	35	264	42.62	(32.75, 55.48)	1.00	72.80
	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)	36	759	36	2040	37.19	(29.40, 47.03)	1.00	64.50
	AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	29	328	29	914	35.85	(26.86, 47.84)	1.00	71.94
	AUC_{12-24h} (ng·hr/mL)	36	429	36	1060	40.64	(29.76, 55.51)	1.00	91.95
	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	36	775	36	2130	36.34	(28.54, 46.29)	1.00	66.78

Source：CSR Table 31、32 and 33

Subjects received belumosudil 200 mg BID in the fed state; Period 1: belumosudil on Day 1 then omeprazole 20 mg QD for 3 days (Period 1 Day 3 or Period 2 Day -3 to Period 2 Day -1); Period 2, Day 1: belumosudil + omeprazole 20 mg.

n = number of subjects with an observation; N = number of subjects in the dataset

(1) Adj Geo Mean = Adjusted geometric mean from model

(2) Ratio of adj geo means

(3) CI = Confidence Interval for ratio of adj geo means (ie belumosudil + rifampicin/belumosudil alone), absence of an effect on PK can be concluded for the comparison of interest if 90% CI lies entirely within the interval 70.00% to 143.00%

(4) P-value from two one-sided tests (null hypothesis of non-equivalence)

(5) CVw = Intra-subject variability

2.7.6.10.4 安全性の評価

2.7.6.10.4.1 有害事象

第 1 期の治験薬投与後に発現したあらゆる好ましくない事象又は第 1 期の治験薬投与前に発現し、治験薬投与後に程度が悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）とした。TEAE については、それぞれの投与に対して器官別大分類別、基本語別、程度別及び治験薬／併用薬との関連別に要約した。

有害事象の収集期間は、スクリーニング（同意取得）から第 4 期の投与後 3～5 日までとした。

有害事象集計結果には、治験薬投与後に発現又は悪化した TEAE を示した。また、TEAE、治験投与前に発現した有害事象及び重篤な有害事象を一覧で表示した。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 21.0 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

全ての有害事象の程度は、軽度、中等度及び重度の 3 段階で評価した。

治験薬との因果関係は、「関連あり（related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」、及び「関連なし（unrelated）」の 3 段階で評価された。「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された事象を治験薬と関連性がある有害事象（adverse drug reaction; ADR）とした。

Part 1 及び 2 の有害事象の概要をそれぞれ表 2.7.6.10-11 及び表 2.7.6.10-12 に示した。

なお、これ以降の本文中では TEAE を有害事象と記載した。

表 2.7.6.10-11 有害事象の概要（Part 1、安全性解析対象集団）

		belumosudil (N = 35)	belumosudil + itraconazole (N = 35)	belumosudil + rabeprazole (N = 33)	belumosudil + rifampicin (N = 32)
number (%) of subjects	reporting at least 1 TEAE	6 (17.1)	9 (25.7)	6 (18.2)	8 (25.0)
	reporting at least 1 ADR	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (3.1)
	reporting at least 1 TEAE leading to withdrawal	0	0	0	0
	reporting at least 1 severe TEAE	0	1 (2.9)	0	0
	reporting at least 1 serious TEAE	0	1 (2.9)	0	0
	reporting at least 1 TEAE leading to death	0	0	0	0
Total number of	TEAEs	8	16	7	9
	ADRs	1	1	0	1
	TEAEs leading to withdrawal	0	0	0	0
	severe TEAEs	0	1	0	0
	serious TEAEs	0	1	0	0
	TEAEs leading to death	0	0	0	0

Source：CSR Table 34

ADRs were TEAEs that the investigator considered possibly related or related to the belumosudil.

Subjects received belumosudil 200 mg QD , all doses administered in the fed state:

Period 1: belumosudil on Day 1;

Period 2: itraconazole 200 mg QD for 7 days (Period 1 Day 3 or Period 2 Day -7 to Period 2 Day -1), belumosudil + itraconazole 200 mg QD on 8th day (Day 1), itraconazole 200 mg QD on 9th day (Day 2);

Period 3: rabeprazole 20 mg BID for 3 days (Day -3 to Day -1), belumosudil + rabeprazole 20 mg QD on 4th day (Day 1);

Period 4: rifampicin 600 mg QD for 9 days (Day -9 to Day -1), belumosudil on 10th day (Day 1).

N = number of subjects in the dataset

表 2.7.6.10-12 有害事象の概要（Part 2、安全性解析対象集団）

		belumosudil (N = 38)	belumosudil + omeprazole (N = 38)
number (%) of subjects	reporting at least 1 TEAE	9 (23.7)	5 (13.2)
	reporting at least 1 ADR	2 (5.3)	0
	reporting at least 1 TEAE leading to subject withdrawal	0	0
	reporting at least 1 severe TEAE	0	0
	reporting at least 1 serious TEAE	0	0
	reporting at least 1 TEAE leading to death	0	0
Total number of	TEAEs	13	5
	ADRs	4	0
	TEAEs leading to subject withdrawal	0	0
	severe TEAEs	0	0
	serious TEAEs	0	0
	TEAEs leading to death	0	0

Source：CSR Table 37

Subjects received belumosudil 200 mg BID in the fed state; Period 1: belumosudil on Day 1 then omeprazole 20 mg QD for 3 days (Period 1 Day 3 or Period 2 Day -3 to Period 2 Day -1); Period 2, Day 1: belumosudil + omeprazole 20 mg.

N = number of subjects in the dataset

2.7.6.10.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

Part 1 及び 2 の有害事象をそれぞれ表 2.7.6.10-13 及び表 2.7.6.10-14 に、程度別有害事象を表 2.7.6.10-15 及び表 2.7.6.10-16 に、治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.10-17 及び表 2.7.6.10-18 に示した。

2.7.6.10.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.10.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象が、Part 1 に参加した被験者 1 名（被験者番号 [redacted]、白人男性）において認められた。当該被験者に対して第 1 期にベルモスジル 200 mg を単回投与し、第 2 期にベルモスジル 200 mg をイトラコナゾール 200 mg と併用投与した。第 2 期の投与終了から約 10 日後にサッカーによる足関節部骨折（重度）により入院し、観血的整復固定術を受けた。当該重篤な有害事象は Part 1 終了までに消失し、治験薬との関連性はなしと判定された。

被験者の同意撤回により当該被験者に対する試験が中止された。

2.7.6.10.4.1.4 有害事象による中止

本試験において有害事象による治験中止は認められなかった。

2.7.6.10.4.2 臨床検査

Part 1 において好中球減少症を除き、臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

Part 2 において臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.6.10.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン

Part 1 及び 2 ともにバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）に臨床的に重要な異常はなかった。

心電図

Part 1 及び 2 ともに 12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な所見は認められなかった。

身体検査

Part 1 及び 2 ともに臨床的に重要な異常所見が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.10.5 まとめ

薬物動態

1) イトラコナゾール

- イトラコナゾール 200 mg との併用投与により、ベルモスジルのピーク及び全身曝露量（C_{max} 及び AUC（$AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{inf}））は単独投与時に比べ約 20～25%増加したが、幾何平均値（調整済み）の比の 90% CI は 70.00～143.00%の許容範囲内であり、ベルモスジルの PK に及ぼすイトラコナゾールの有意な影響は認められなかった。
- M1 及び M2 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、イトラコナゾールとの併用投与により低下した。

2) ラベプラゾール

- ラベプラゾール 20 mg との併用投与により、ベルモスジルの t_{max} は遅延し、ピーク及び全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、ベルモスジル単独投与時に比べ約 80～87%低下した。統計解析の結果、ラベプラゾールはベルモスジルの PK に有意な影響を及ぼす可能性が高いと考えられた。
- M1 及び M2 のピーク及び全身曝露量は、ラベプラゾール併用時において顕著に低下した。

3) リファンピシン

- リファンピシン 600 mg との併用投与により、ベルモスジルのピーク及び全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、ベルモスジル単独投与に比べ約 60～72%低下した。統計解析の結果、リファンピシンはベルモスジルの PK に有意な影響を及ぼす可能性が高いと考えられた。
- リファンピシン併用時において M1 のピーク及び全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、ベルモスジル単独投与と比較して約 129～150%増加した。
- リファンピシン併用時において M2 の曝露量は、ベルモスジル単独投与時と比較して約 55～68%低下した。

4) オメプラゾール

- オメプラゾール 20 mg との併用投与により、1 回目及び 2 回目投与後のベルモスジルの t_{max} は遅延し、ピーク及び全身曝露量が低下した。オペプラゾール併用時の 1 回目投与後でベルモスジルの C_{max} は 68%、$AUC_{0\text{-}12h}$ は 67%低下した。2 回目投与後では C_{max} は 49%、$AUC_{12\text{-}24h}$ は 47%低下した。また、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 53%低下した。
- 統計解析の結果、オメプラゾールはベルモスジルの PK に有意な影響を及ぼす可能性が高いと考えられた。
- オメプラゾールと併用投与したときのベルモスジルの相対的バイオアベイラビリティは、ベルモスジル 1 回目投与後の方が 2 回目投与後よりも僅かに低かった。
- M1 及び M2 のピーク及び全身曝露量も、オメプラゾール併用時において顕著に低下した。

安全性

- Part 1 においてベルモスジル 200 mg 単独投与（単回投与）とイトラコナゾール 200 mg、ラベプラゾール 20 mg 及びリファンピシン 600 mg と併用投与したとき、また、Part 2 においてベルモスジル 200 mg（BID）をオメプラゾール 20 mg と併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- Part 1 及び 2 において死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。Part 1 では被験者 1 名で治験薬と関連性がない重篤な有害事象（サッカーによる足関節部骨折（重度））が認められた。Part 2 では重篤な有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。

- Part 1 で発現した有害事象の大部分は軽度であり、治験薬と関連性がある有害事象は 3 件のみであった。Part 2 で発現した全ての有害事象は軽度であり、治験薬と関連性がある有害事象は 4 件のみであった。Part 1 及び 2 で発現した全ての有害事象は、それぞれの試験終了までに消失した。
- 治験期間中、全体で 5 名の被験者で計 7 件の治験薬と関連性がある有害事象が認められた。
- 本試験のいずれのパートにおいても、臨床的に重要であるとみなされるような安全性評価項目の変化又は懸念されるようなベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.6.10.6 付録

表 2.7.6.10-13 有害事象（Part 1、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	belumosudil (N = 35)		belumosudil + itraconazole (N = 35)		belumosudil + rabeprazole (N = 33)		belumosudil + rifampicin (N = 32)	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
全ての有害事象	6 (17.1)	8	9 (25.7)	16	6 (18.2)	7	8 (25.0)	9
胃腸障害	3 (8.6)	3	5 (14.3)	5	1 (3.0)	1	0	0
腹部膨満	3 (8.6)	3	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (2.9)	1	1 (3.0)	1	0	0
便秘	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0
消化不良	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0
悪心	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0
歯痛	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0
神経系障害	1 (2.9)	1	3 (8.6)	3	1 (3.0)	1	3 (9.4)	4
頭痛	1 (2.9)	1	1 (2.9)	1	1 (3.0)	1	3 (9.4)	3
傾眠	0	0	2 (5.7)	2	0	0	1 (3.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	1	0	0	2 (6.1)	2	1 (3.1)	1
疲労	0	0	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.1)	1
医療機器使用部位発疹	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	1 (3.0)	1	0	0
感染症および寄生虫症	2 (5.7)	2	0	0	1 (3.0)	1	0	0
麦粒腫	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (3.0)	1	0	0
上気道感染	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.9)	1	0	0	2 (6.3)	2
足関節部骨折	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0
背部損傷	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (8.6)	3	0	0	0	0
背部痛	0	0	2 (5.7)	2	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (2.9)	1	0	0	1 (3.1)	1
季節性アレルギー	0	0	1 (2.9)	1	0	0	1 (3.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	1	1 (2.9)	1	0	0	0	0
鼻出血	1 (2.9)	1	1 (2.9)	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.9)	1	1 (3.0)	1	0	0
多汗症	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	1 (3.0)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
眼障害	0	0	0	0	1 (3.0)	1	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (3.0)	1	0	0
血管障害	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0
ほてり	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0

Source：CSR Table 14.3.1.2
MedDRA/J Ver. 21.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.10-14 有害事象（Part 2、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	belumosudil (N = 38)		belumosudil + omeprazole (N = 38)		計 (N = 38)	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
全ての有害事象	9 (23.7)	13	5 (13.2)	5	12 (31.6)	18
神経系障害	6 (15.8)	7	1 (2.6)	1	6 (15.8)	8
頭痛	6 (15.8)	6	1 (2.6)	1	6 (15.8)	7
失神寸前の状態	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1
感染症および寄生虫症	0	0	4 (10.5)	4	4 (10.5)	4
上咽頭炎	0	0	3 (7.9)	3	3 (7.9)	3
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1
胃腸障害	2 (5.3)	3	0	0	2 (5.3)	3
下腹部痛	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1
下痢	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1
嘔吐	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.3)	2	0	0	2 (5.3)	2
カテーテル留置部位関連反応	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1
熱感	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1
鼻漏	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1

Source：CSR Table 14.3.2.2
MedDRA/J Ver. 21.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.10-15 程度別有害事象（Part 1、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	belumosudil (N = 35)			belumosudil + itraconazole (N = 35)			belumosudil + rabeprazole (N = 33)			belumosudil + rifampicin (N = 32)		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
全ての有害事象	6 (17.1)	0	0	8 (22.9)	0	1 (2.9)	6 (18.2)	0	0	6 (18.8)	2 (6.3)	0
胃腸障害	3 (8.6)	0	0	5 (14.3)	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0
腹部膨満	3 (8.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (2.9)	0	0	3 (8.6)	0	0	1 (3.0)	0	0	3 (9.4)	0	0
頭痛	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	0	0	3 (9.4)	0	0
傾眠	0	0	0	2 (5.7)	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	0	0	0	0	0	2 (6.1)	0	0	1 (3.1)	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	1 (3.1)	0	0
医療機器使用部位発疹	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (5.7)	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0
背部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0
裂傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	3 (8.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	2 (5.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.10-15 程度別有害事象（Part 1、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	belumosudil (N = 35)			belumosudil + itraconazole (N = 35)			belumosudil + rabeprazole (N = 33)			belumosudil + rifampicin (N = 32)		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：CSR Table 14.3.1.3
MedDRA/J Ver. 21.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.10-16 程度別有害事象（Part 2、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	belumosudil (N = 38)			belumosudil + omeprazole (N = 38)		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
全ての有害事象	9 (23.7)	0	0	5 (13.2)	0	0
神経系障害	6 (15.8)	0	0	1 (2.6)	0	0
頭痛	6 (15.8)	0	0	1 (2.6)	0	0
失神寸前の状態	1 (2.6)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	4 (10.5)	0	0
上咽頭炎	0	0	0	3 (7.9)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (2.6)	0	0
胃腸障害	2 (5.3)	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (2.6)	0	0	0	0	0
下痢	1 (2.6)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (2.6)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.3)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (2.6)	0	0	0	0	0
熱感	1 (2.6)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.6)	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (2.6)	0	0	0	0	0

Source：CSR Table 14.3.2.3
MedDRA/J Ver. 21.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.10-17 治験薬と関連性がある有害事象（Part 1、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	belumosudil (N = 35)		belumosudil + itraconazole (N = 35)		belumosudil + rabeprazole (N = 32)		belumosudil + rifampicin (N = 30)	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
全ての治験薬と関連性がある有害事象	1 (2.9)	1	1 (2.9)	1	0	0	1 (3.1)	1
胃腸障害	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (2.9)	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
血管障害	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0
ほてり	0	0	1 (2.9)	1	0	0	0	0

Source：CSR Table 14.3.1.6
MedDRA/J Ver. 21.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.10-18 治験薬と関連性がある有害事象（Part 2、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	belumosudil (N = 38)		belumosudil + omeprazole (N = 38)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
全ての治験薬と関連性がある有害事象	2 (5.3)	4	0	0
胃腸障害	1 (2.6)	2	0	0
下腹部痛	1 (2.6)	1	0	0
下痢	1 (2.6)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.6)	1	0	0
熱感	1 (2.6)	1	0	0
神経系障害	1 (2.6)	1	0	0
頭痛	1 (2.6)	1	0	0

Source：CSR Table 14.3.2.6
MedDRA/J Ver. 21.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.11 KD025-112 試験【5.3.3.4-02】（参考資料）

治験の標題	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
治験依頼者	Kadmon Corporation, LLC
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	単施設 実施国：米国
治験実施期間	2022 年 7 月～2022 年 10 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.11.1 試験の概要

目的

主要目的：

- Part 1：ウリジン 5’-二リン酸グルクロン酸転移酵素（uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase; UGT）1A1 の基質であるラルテグラビルを単回経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics; PK）に及ぼすベルモスジル錠反復投与の影響を検討する。
- Part 2：P 糖蛋白質（P-glycoprotein; P-gp）の基質であるダビガトランエテキシレートを単回経口投与したときの PK に及ぼすベルモスジル錠反復投与の影響を検討する。
- Part 3：有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide; OATP）1B1/乳癌耐性蛋白質（breast cancer resistance protein; BCRP）の基質であるロスバスタチンを単回経口投与したときの PK に及ぼすベルモスジル錠反復投与の影響を検討する。

副次目的：

- Part 1：ラルテグラビル単独投与及びベルモスジル錠との併用投与時のラルテグラビル及び代謝物ラルテグラビルグルクロン酸抱合体の単回投与 PK データを取得する。
- Part 2：ダビガトランエテキシレート単独投与及びベルモスジル錠との併用投与時の単回投与 PK データを取得する。
- Part 3 : ロスバスタチン単独投与及びベルモスジル錠との併用投与時の単回投与 PK データを確認する。
- Part 1、2 及び 3：健康被験者にベルモスジル錠を食後単回及び反復経口投与したときのベルモスジル及び代謝物（M1 及び M2）の PK を検討する。
- Part 1、2 及び 3：UGT1A1 基質であるラルテグラビル（Part 1）、P-gp 基質であるダビガトランエテキシラート（Part 2）及び OATP1B1/BCRP 基質であるロスバスタチン（Part 3）とベルモスジル錠を併用投与したときの安全性及び忍容性を確認する。

治験デザイン

単施設、非無作為化、非盲検試験

被験者は Day -28～Day -2 にスクリーニング検査を受け、初回投与の前日の朝（Day -1）に入院した。

Part 1（Regimen A、ラルテグラビル ＋ ベルモスジル）：Day 1 及び Day 7 の朝に被験者にラルテグラビルを単回経口投与した。さらに、Day 3～Day 8 の朝にベルモスジル錠を QD 経口投与した。Day 7 に両薬剤が併用投与された。

Part 2（Regimen B、ダビガトランエテキシラート + ベルモスジル）：Day 1 及び Day 9 の朝に被験者にダビガトランエテキシラートを単回経口投与した。さらに、Day 5～Day 12 の朝にベルモスジル錠を QD 経口投与した。Day 9 に両薬剤が併用投与された。

Part 3（Regimen C、ロスバスタチン + ベルモスジル）：Day 1 及び Day 10 の朝に被験者にロスバスタチンを単回経口投与した。さらに、Day 6～Day 13 の朝にベルモスジル錠を QD 経口投与した。Day 10 に両薬剤が併用投与された。

いずれの Part においても、被験者は安全性及び PK 評価のため、最終投与 48 時間後まで入院し、継続的な健康状態の確認ために最終投与 3～7 日後に電話によるフォローアップを行った。

診断及び主要な選択・除外基準

対象：

18 歳から 55 歳の健康成人男性

目標被験者数

Part 1：19 名、Part 2：19 名、Part 3：15 名

治験薬／製造番号

Part 1：ラルテグラビルカリウム錠（アイセントレス錠）400 mg／ロット番号 [redacted]

Part 2：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル（プラザキサカプセル）75 mg／ロット番号 [redacted]

Part 3：ロスバスタチンカルシウム錠（クレストール錠）10 mg／ロット番号 [redacted]

Part 1、2 及び 3：ベルモスジル錠 200 mg／ロット番号 [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

Part 1：

- Day 1 及び Day 7 にラルテグラビル 400 mg を朝食後に単回経口投与
- Day 3～Day 8 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：

- Day 1 及び Day 9 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
- Day 5～Day 12 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：

- Day 1 及び Day 10 にロスバスタチン 10 mg を朝食後に単回経口投与
- Day 6～Day 13 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

評価項目

薬物動態評価項目：

主要評価項目

Part 1：

- PK パラメータ：ラルテグラビル + ベルモスジル併用及びラルテグラビル単独投与時のラルテグラビルの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（算出可能な場合）
- 可能かつ適切な場合、ラルテグラビル + ベルモスジル併用時におけるラルテグラビルの PK パラメータ $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ をラルテグラビル単独投与時と比較した統計解析結果

Part 2：

- PK パラメータ：ダビガトランエテキシラート + ベルモスジル併用及びダビガトランエテキシラート単独投与時のダビガトランの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（算出可能な場合）
- 可能かつ適切な場合、ダビガトランエテキシラート + ベルモスジル併用時におけるダビガトランの PK パラメータ $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ をダビガトランエテキシラート単独投与時と比較した統計解析結果

Part 3：

- PK パラメータ：ロスバスタチン + ベルモスジル併用及びロスバスタチン単独投与時のロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（算出可能な場合）
- 可能かつ適切な場合、ロスバスタチン + ベルモスジル併用時におけるロスバスタチンの PK パラメータ $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ をロスバスタチン単独投与時と比較した統計解析結果

副次評価項目

Part 1：

- PK パラメータ：ラルテグラビル + ベルモスジル併用及びラルテグラビル単独投与時のラルテグラビルの t_{max}、C_{max} 及び $t_{1/2}$（算出可能な場合）
- PK パラメータ：ラルテグラビル + ベルモスジル併用及びラルテグラビル単独投与時のラルテグラビルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、t_{max}、C_{max} 及び $t_{1/2}$（算出可能な場合）
- 可能かつ適切な場合、ラルテグラビル + ベルモスジル併用時におけるラルテグラビルの PK パラメータ C_{max} をラルテグラビル単独投与時と比較した統計解析結果
- 可能かつ適切な場合、ラルテグラビル + ベルモスジル併用時におけるラルテグラビルグルクロン酸抱合体の PK パラメータ C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ をラルテグラビル単独投与時と比較した統計解析結果

Part 2：

- PK パラメータ：ダビガトランエテキシレート + ベルモスジル併用及びダビガトランエテキシレート単独投与時のダビガトランの t_{max}、C_{max} 及び $t_{1/2}$（算出可能な場合）
- 可能かつ適切な場合、ダビガトランエテキシレート + ベルモスジル併用時におけるダビガトランの PK パラメータ C_{max} をダビガトランエテキシレート単独投与時と比較した統計解析結果

Part 3：

- PK パラメータ：ロスバスタチン + ベルモスジル併用及びロスバスタチン単独投与時のロスバスタチンの t_{max}、C_{max} 及び $t_{1/2}$（算出可能な場合）
- 可能かつ適切な場合、ロスバスタチン + ベルモスジル併用時におけるロスバスタチンの PK パラメータ C_{max} をダビガトランエテキシレート単独投与時と比較した統計解析結果

Part 1、2 及び 3：

- PK パラメータ：ベルモスジル、M1 及び M2 の t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び $t_{1/2}$（算出可能な場合）

安全性評価項目：

ラルテグラビル（Part 1）、ダビガトランエテキシラート（Part 2）及びロスバスタチン（Part 3）とベルモスジル錠を併用投与したときの有害事象、バイタルサイン、心電図、身体検査及び臨床検査

統計手法

解析対象集団：

1) 薬物動態解析対象集団：Part 1、2 及び 3 と分けて定義した。治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 つ以上の PK パラメータについて、以下の基準を全て満たす被験者とした。
   - 重要な時点（C_{max} 付近など）の PK サンプルの欠落や無効な投与後の分析結果がないこと
   - PK の評価項目に関連した試験目的に影響を及ぼすような重要な治験実施計画書の逸脱がないこと
   - 治験薬が吸収されなかったことを示唆する、嘔吐のような重要な有害事象が認められていないこと
2) 安全性解析対象集団：Part 1、2 及び 3 と分けて定義した。Part 1、2 及び 3 においていずれかの治験薬が 1 回以上投与された被験者とした。

薬物動態：

被験者ごとの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、ダビガトラン、ロスバスタチン、ベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータを解析した。

統計解析は、Regimen A、B 及び C（Part 1、2 及び 3）における PK パラメータの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$、並びに Regimen B（Part 2）における $AUC_{0\text{-}\infty}$について Regimen ごとに実施し、以下の比較を行った。

- Regimen A（Part 1）:ラルテグラビル + ベルモスジル併用投与時（Day 7）とラルテグラビル単独投与時（Day 1）のラルテグラビル及び代謝物ラルテグラビルグルクロン酸抱合体の比較
- Regimen B（Part 2）：ダビガトラン + ベルモスジル併用投与時（Day 9）とダビガトラン単独投与時（Day 1）のダビガトランの比較
- Regimen C（Part 3）：ロスバスタチン + ベルモスジル併用投与時（Day 10）とロスバスタチン単独投与時（Day 1）のロスバスタチンの比較

各 Regimen 内で、併用投与及び単独投与の両方を完了した被験者のみを統計解析の対象とした。さらに、$AUC_{0\text{-}\infty}$については、併用投与及び単独投与の両方で信頼できる $AUC_{0\text{-}\infty}$の推定値が得られた被験者を対象とした。併用投与及び単独投与の両方で信頼できる推定値が得られた被験者数が、計画された評価可能な被験者数の 50%未満であった場合、$AUC_{0\text{-}\infty}$の統計解析は行わなかった。

PK パラメータは、自然対数に変換後、混合効果モデルにより解析し、調整幾何平均値（adjusted geometric mean; Adj geo mean）の比、90%信頼区間（confidence interval; CI）及び被験者間変動（intraparticipant variability; CVw）を示した。

安全性：

発現した全ての有害事象、治験薬と関連性がある有害事象、Grade 別の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の被験者数、発現頻度及び発現件数を要約した。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図については、測定値及びベースライン値からの変化量を各 Part の被験者ごとに経時的に示した。

2.7.6.11.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1 被験者の内訳

	Regimen A (N = 19) n (%[a])	Regimen B (N = 19) n (%[a])	Regimen C (N = 14) n (%[a])	Overall (N = 52) n (%[a])
Participants enrolled[b]	19 (100)	19 (100)	14 (100)	52 (100)
Participants dosed with perpetrator IMP alone[c]	19 (100)	19 (100)	14 (100)	52 (100)
Participants dosed with victim IMPs alone[c]	19 (100)	19 (100)	14 (100)	52 (100)
Participants dosed with perpetrator + victim IMPs[c]	19 (100)	19 (100)	14 (100)	52 (100)
Participants completed	19 (100)	19 (100)	14 (100)	52 (100)
Participants discontinued	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：CSR Table 4

IMP: investigational medicinal product; n: number of participants with an observation; N: number of participants in the dataset; QD: once daily.

Regimen A (Part 1): raltegravir 400 mg single dose (Days 1 and 7) and belumosudil 200 mg QD (Days 3 to 8).

Regimen B (Part 2): dabigatran etexilate 75mg single dose (Days 1 and 9) and belumosudil 200 mg QD (Days 5 to 12).

Regimen C (Part 3): rosuvastatin calcium 10 mg single dose (Days 1 and 10) and belumosudil 200 mg QD (Days 6 to 13).

a) Percentages are based on the number of participants enrolled for each study part.

b) An enrolled participant signed the informed consent, qualified per the inclusion/exclusion criteria and was assigned a participant number.

c) Belumosudil is the perpetrator IMP and raltegravir (Regimen A), dabigatran etexilate (Regimen B) and rosuvastatin calcium (Regimen C) are victims IMPs.

2.7.6.11.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.11-2 に示した。

表 2.7.6.11-2 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		Regimen A (N = 19)	Regimen B (N = 19)	Regimen C (N = 14)
Age (years)	n	19	19	14
	Mean (SD)	36.1 (5.2)	37.6 (9.5)	38.5 (10.7)
	Median	35.0	38.0	41.0
	Min	28	19	19
	Max	49	54	51
Sex (n [%[a]])	Male	19 (100)	19 (100)	14 (100)
Ethnicity (n [%[a]])	Hispanic or Latino	19 (100)	19 (100)	14 (100)
Race (n [%[a]])	White	17 (89.5)	16 (84.2)	12 (85.7)
	Black or African American	2 (10.5)	3 (15.8)	2 (14.3)
Height (cm)	n	19	19	14
	Mean (SD)	172.6 (5.1)	177.4 (4.8)	175.6 (3.9)
	Median	173.0	179.0	175.5
	Min	165	169	168
	Max	183	185	181
Weight (kg)	n	19	19	14
	Mean (SD)	80.49 (8.99)	82.55 (9.38)	83.59 (10.24)
	Median	79.00	80.10	84.25
	Min	63.3	66.1	56.5
	Max	98.7	96.6	96.8
BMI (kg/m^2)	n	19	19	14
	Mean (SD)	26.96 (2.24)	26.23 (2.76)	27.14 (3.42)
	Median	26.90	25.90	27.60
	Min	23.3	20.4	18.0
	Max	30.9	30.2	31.6

Source：CSR Table 6
BMI: body mass index; max: maximum; min: minimum; n: number of participants with an observation; N: number of participants in the dataset;
SD: standard deviation; QD: once daily.
Regimen A (Part 1): raltegravir 400 mg single dose (Days 1 and 7) and belumosudil 200 mg QD (Days 3 to 8).
Regimen B (Part 2): dabigatran etexilate 75mg single dose (Days 1 and 9) and belumosudil 200 mg QD (Days 5 to 12).
Regimen C (Part 3): rosuvastatin calcium 10 mg single dose (Days 1 and 10) and belumosudil 200 mg QD (Days 6 to 13).
a) Percentages are based on the number of participants in the safety analysis set for each study part.

2.7.6.11.3 薬物動態の評価

2.7.6.11.3.1 Part 1

ラルテグラビル 400 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 7）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血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-1 及び図 2.7.6.11-2 に、このときの PK パラメータを表 2.7.6.11-3 に、単独投与時（Day 1）に対する併用投与時（Day 7）の調整幾何平均値の比を表 2.7.6.11-4 に示した。また、ラルテグラビル 400 mg を Day 1 と Day 7 に単回投与し、ベルモスジル錠 200 mg を Day 3～8 まで 6 日間反復投与したときの Day 3 及び Day 8 のベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-3～図 2.7.6.11-5 に、このときの PK パラメータを表 2.7.6.11-5 に示した。

ベルモスジルの併用投与は、ラルテグラビルの AUC 及び t_{max} には影響を与えなかったが、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。以上より、ベルモスジルは UGT1A1 を阻害する可能性が示された。

ベルモスジル単回及び反復投与時のベルモスジル、M1 及び M2 の t_{max} は約 1.5～3 時間であり、単回投与時に比べて反復投与時のベルモスジル及び M2 の曝露（C_{max} 及び AUC）は 1.30～1.49 倍増加した。ベルモスジルの $t_{1/2}$ は、単回投与時と比較して反復投与時で増加した（Day 3 : 5.8 時間、Day 8 : 8.3 時間）。M1 の $t_{1/2}$ は、単回及び反復投与時で 1.6～2.3 時間であったが、M2 の $t_{1/2}$ は、単回投与時の 3.7 時間から反復投与時の 4.7 時間にわずかに増加した。

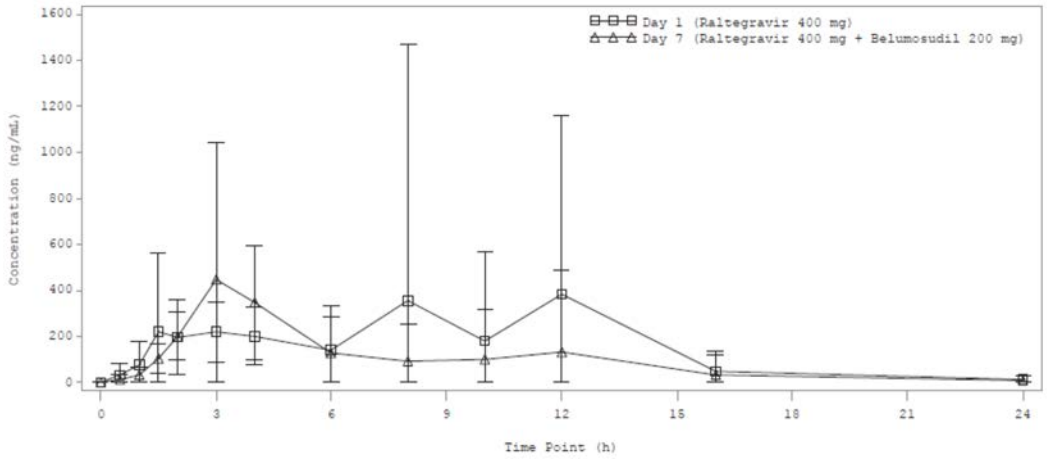


図 2.7.6.11-1 ラルテグラビル 400 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 7）のラルテグラビルの血漿中濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.1.1
raltegravir (N = 19); raltegravir + belumosudil (N = 19)
平均値 ± 標準偏差

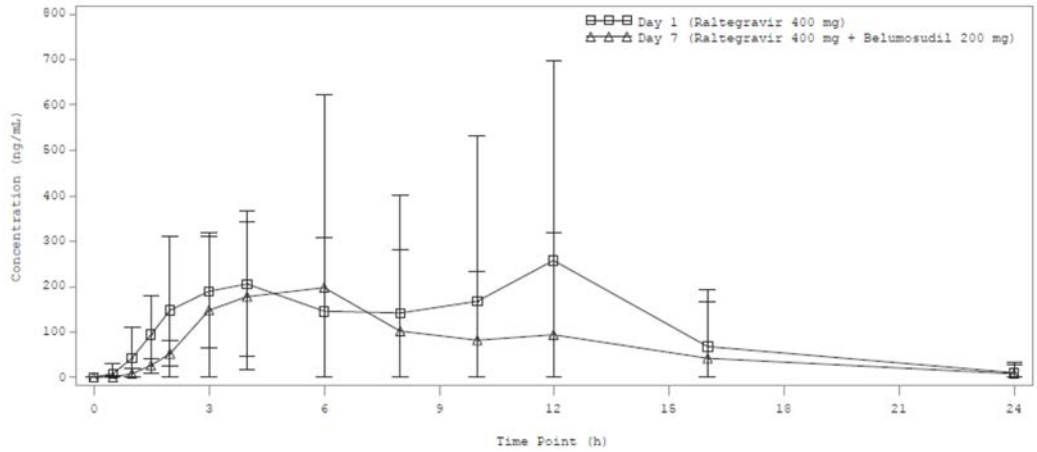


図 2.7.6.11-2 ラルテグラビル 400 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 7）のラルテグラビルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.1.2
raltegravir (N = 19); raltegravir+ belumosudil (N = 19)
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.11-3 ラルテグラビル 400 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 7）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 PK パラメータ（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Treatment (Day) Number of participants	Raltegravir alone (Day 1) N = 19		Raltegravir + belumosudil (Day 7) N = 19	
Analyte Parameter	Raltegravir	Raltegravir glucuronide	Raltegravir	Raltegravir glucuronide
T_{max}[a] (h)	3.000 (1.00-12.00)	4.000 (1.00-12.00)	3.000 (2.00-12.00) [n = 18]	4.000 (2.00-12.00)
C_{max} (ng/mL)	520 (136.7%)	359 (102.3%)	447 (86.6%) [n = 18]	207 (118.1%)
$AUC_{(0-24)}$ (ng.h/mL)	1970 (170.6%) [n = 17]	1710 (151.5%) [n = 17]	1790 (49.0%) [n = 11]	1090 (95.8%) [n = 12]
$AUC_{(0-last)}$ (ng.h/mL)	1640 (188.4%)	1420 (164.9%)	1500 (111.7%) [n = 18]	859 (163.8%)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng.h/mL)	1510 (226.5%) [n = 8]	1290 (160.1%) [n = 8]	1860 (33.5%) [n = 6]	1170 (83.1%) [n = 7]
AUC_{extrap} (%)	2.087 (103.2%) [n = 8]	3.017 (74.0%) [n = 8]	4.127 (114.3%) [n = 6]	9.062 (50.9%) [n = 7]
Lambda-z (1/h)	0.48330 (58.4%) [n = 8]	0.44977 (38.4%) [n = 8]	0.17932 (84.7%) [n = 6]	0.17689 (94.1%) [n = 7]
$T_{1/2}$ (h)	1.434 (58.4%) [n = 8]	1.541 (38.4%) [n = 8]	3.865 (84.7%) [n = 6]	3.919 (94.1%) [n = 7]
CL/F (mL/min)	4400 (226.5%) [n = 8]	N/A	3590 (33.5%) [n = 6]	N/A
Vz/F (L)	547 (107.0%) [n = 8]	N/A	1200 (100.0%) [n = 6]	N/A
MPR C_{max}	N/A	0.506 (46.4%)	N/A	0.299 (41.0%) [n = 18]
MPR $AUC_{(0-24)}$	N/A	0.641 (39.5%) [n = 16]	N/A	0.380 (33.0%) [n = 11]
MPR $AUC_{(0-last)}$	N/A	0.634 (41.0%)	N/A	0.376 (42.4%) [n = 18]
MPR $AUC_{(0-inf)}$	N/A	0.698 (54.8%) [n = 6]	N/A	0.303 (24.5%) [n = 5]

Source：CSR Table 7

AUC_{extrap}: area under the curve from time of the last measurable concentration to infinity as a percentage of the area under the curve extrapolated to infinity; $AUC_{(0-24)}$: area under the curve from time 0 to 24 hours post-dose; $AUC_{(0-inf)}$: area under the curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{(0-last)}$: area under the curve from time 0 to the time of last measurable concentration; C_{max}: maximum observed concentration; CL/F: total body clearance calculated after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown; Lambda-z: first order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the curve; MPR $AUC_{(0-24)}$: metabolite to parent ratio based on $AUC_{(0-24)}$; MPR $AUC_{(0-inf)}$: metabolite to parent ratio based on $AUC_{(0-inf)}$; MPR $AUC_{(0-last)}$: metabolite to parent ratio based on $AUC_{(0-last)}$; MPR C_{max}: metabolite to parent ratio based on C_{max}; n: number of participants with an observation; n: number of participants with an observation; N: number of participants in the dataset; N/A: not applicable; QD: once daily; $T_{1/2}$: terminal elimination half-life; T_{max}: time of maximum observed concentration; Vz/F: apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using $AUC_{(0-inf)}$ after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown.

Geometric mean (geometric CV)

a) T_{max}; median (min-max).

$AUC_{(0-24)}$：AUC_{0-24h}、$AUC_{(0-last)}$：AUC_{0-last}、$AUC_{(0-inf)}$：$AUC_{0-\infty}$、T_{max}：t_{max}、$T_{1/2}$：$t_{1/2}$

表 2.7.6.11-4 ラルテグラビル 400 mg 単独投与時（Day 1）に対するベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 7）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）

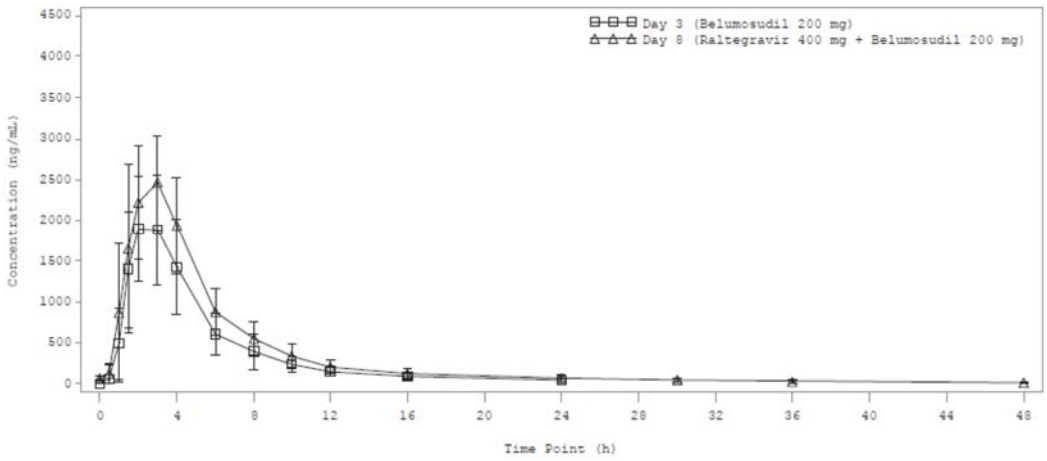


図 2.7.6.11-3 ラルテグラビル 400 mg を Day 1 と Day 7 に単回投与し、ベルモスジル錠 200 mg を Day 3～8 まで 6 日間反復投与したときの Day 3 及び Day 8 のベルモスジルの血漿中濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.4.1.1
belumosudil (N = 19); raltegravir + belumosudil (N = 19)
平均値 ± 標準偏差

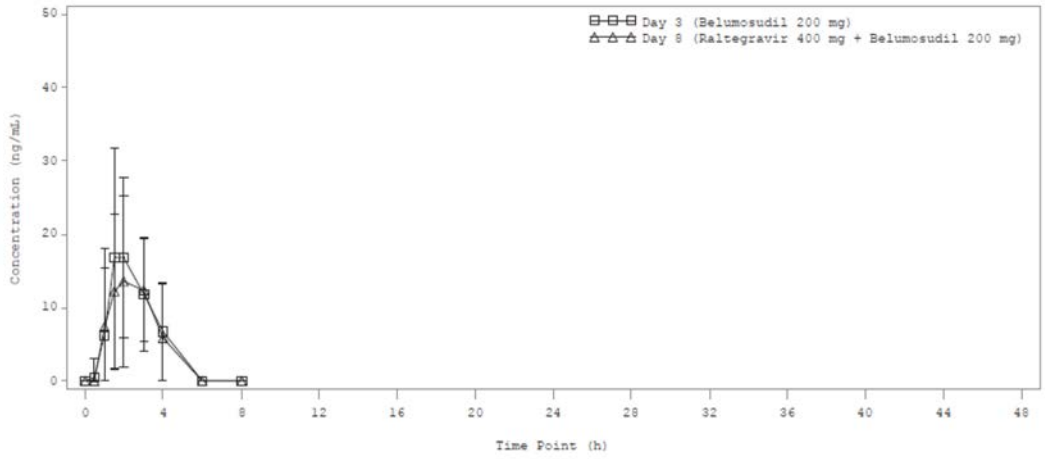


図 2.7.6.11-4 ラルテグラビル400 mg を Day 1 と Day 7 に単回投与し、ベルモスジル錠 200 mg を Day 3～8 まで 6 日間反復投与したときの Day 3 及び Day 8 の M1 の血漿中濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.4.1.2
belumosudil (N = 19); raltegravir + belumosudil (N = 19)
平均値 ± 標準偏差

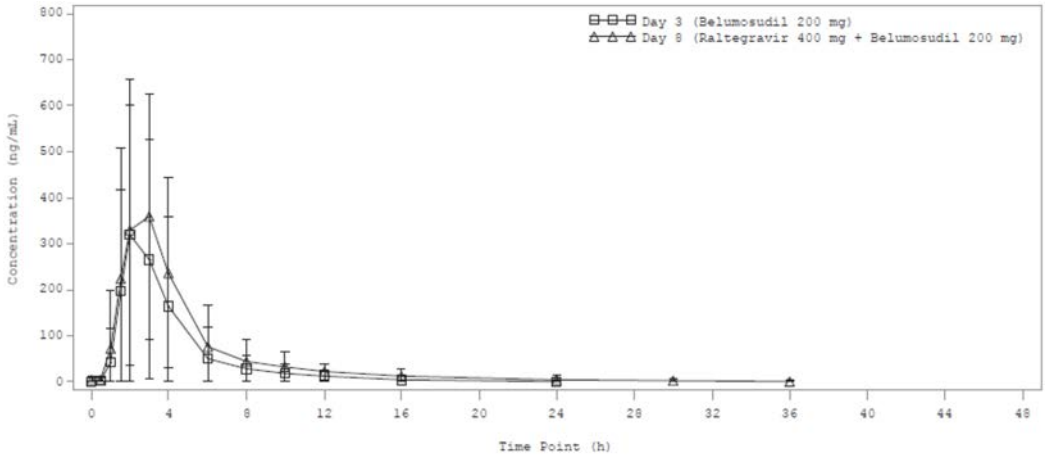


図 2.7.6.11-5 ラルテグラビル400 mg を Day 1 と Day 7 に単回投与し、ベルモスジル錠 200 mg を Day 3～8 まで 6 日間反復投与したときの Day 3 及び Day 8 の M2 の血漿中濃度推移（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.4.1.3
belumosudil (N = 19); raltegravir + belumosudil (N = 19)
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.11-5 ラルテグラビル400 mg を Day 1 と Day 7 に単回投与し、ベルモスジル錠 200 mg を Day 3～8 まで 6 日間反復投与したときの Day 3 及び Day 8 のベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータ（Part 1、薬物動態解析対象集団）

Treatment (Day)	Belumosudil alone (Day 3)			Raltegravir + belumosudil (Day 8)		
Analyte Number of participants Parameter	Belumosudil N = 19	KD025m1 N = 19	KD025m2 N = 19	Belumosudil N = 19	KD025m1 N = 19	KD025m2 N = 19
T_{max}[a] (h)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-3.00) [n = 17]	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	1.50 (1.00-4.00)	3.00 (1.50-4.00)
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%)
$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng.h/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%)
$AUC_{(0\text{-}last)}$ (ng.h/mL)	9200 (39.0%) [n = 18]	47.6 (41.6%) [n = 13]	879 (75.9%) [n = 18]	13 700 (22.6%)	36.9 (50.6%) [n = 13]	1210 (69.4%)
Lambda-z (1/h)	0.11866 (27.0%) [n = 16]	0.42774 (27.1%) [n = 3]	0.18759 (48.3%) [n = 14]	0.08348 (30.2%) [n = 15]	0.29688 (25.0%) [n = 3]	0.14604 (61.7%) [n = 15]
$T_{1/2}$ (h)	5.841 (27.0%) [n = 16]	1.621 (27.1%) [n = 3]	3.695 (48.3%) [n = 14]	8.303 (30.2%) [n = 15]	2.335 (25.0%) [n = 3]	4.746 (61.7%) [n = 15]
CL/F_{tau} (mL/min)	357 (38.3%)	N/A	N/A	256 (21.9%)	N/A	N/A
Vz/F_{tau} (L)	179 (49.3%) [n = 16]	N/A	N/A	177 (43.9%) [n = 15]	N/A	N/A

Source：CSR Table 7

$AUC_{(0\text{-}last)}$: area under the curve from time 0 to the time of last measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}tau)}$: area under the curve for the defined interval between doses (tau); C_{max}: maximum observed concentration; CL/F_{tau}: total body clearance calculated using $AUC_{(0\text{-}tau)}$ after repeated extravascular administration, where F (fraction of dose bioavailable) is unknown; Lambda-z: first order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the curve; n: number of participants with an observation; N: number of participants in the dataset; N/A: not applicable; QD: once daily; $T_{1/2}$: terminal elimination half-life; T_{max}: time of maximum observed concentration; Vz/F_{tau}: apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using $AUC_{(0\text{-}tau)}$ after extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown.

Geometric mean (geometric CV)

a) T_{max}; median (min-max).

$AUC_{(0\text{-}last)}$：$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{(0\text{-}tau)}$：$AUC_{0\text{-}\tau}$、T_{max}：t_{max}、$T_{1/2}$：$t_{1/2}$

2.7.6.11.3.2 Part 2

ダビガトランエテキシラート 75 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 9）のダビガトランの血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-6 に、このときの PK パラメータを表 2.7.6.11-6 に、単独投与時（Day 1）に対する併用投与時（Day 9）の調整幾何平均値の比を表 2.7.6.11-7 に示した。また、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 5 及び Day 12 のベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-7～図 2.7.6.11-9 に、このときの PK パラメータを表 2.7.6.11-8 に示した。

ベルモスジルの併用投与は、ダビガトランの t_{max} 及び $t_{1/2}$ には影響を与えなかったが、C_{max} を 2.4 倍、AUC を 2.1 倍増加させた。以上より、ベルモスジルは P-gp を阻害する可能性が示された。

ベルモスジル単回及び反復投与時のベルモスジル、M1 及び M2 の t_{max} は約 1.5～2 時間であり、単回投与時に比べて反復投与時のベルモスジル及び M2 の曝露（C_{max} 及び AUC）は 1.27～1.42 倍増加した。ベルモスジルの $t_{1/2}$ は、単回投与時と比較して反復投与時で増加した（Day 5 : 6.2 時間、Day 12 : 10.4 時間）。M2 の $t_{1/2}$ は、単回投与時の 2.9 時間から反復投与時の 4.5 時間にわずかに増加した。

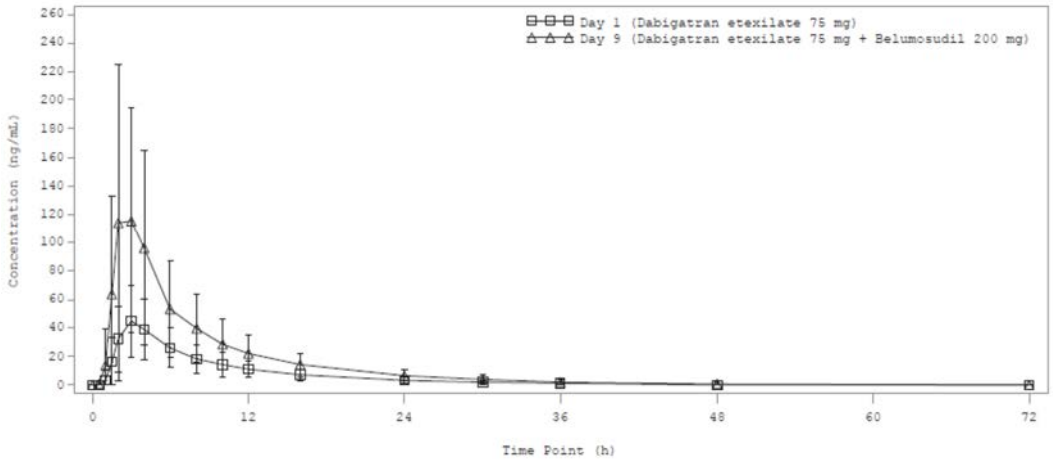


図 2.7.6.11-6 ダビガトランエテキシラート 75 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 9）のダビガトランの血漿中濃度推移（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.2
dabigatran etexilate (N = 19); dabigatran etexilate + belumosudil (N = 19)
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.11-6 ダビガトランエテキシラート 75 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 9）のダビガトランの PK パラメータ（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Treatment	Dabigatran etexilate alone	Dabigatran etexilate + belumosudil
(Day) Number of participants	(Day 1) N = 19	(Day 9) N = 19
Parameter		
T_{max}[a] (h)	3.000 (2.00-4.00)	2.000 (1.50-8.00)
C_{max} (ng/mL)	42.1 (70.9%)	99.5 (110.1%)
$AUC_{(0\text{-last})}$ (ng.h/mL)	317 (67.6%)	682 (86.5%)
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng.h/mL)	371 (52.2%) [n = 17]	801 (73.2%) [n = 17]
AUC_{extrap} (%)	4.378 (55.0%) [n = 17]	2.373 (68.9%) [n = 17]
Lambda-z (1/h)	0.08528 (18.3%) [n = 18]	0.08358 (24.8%) [n = 18]
$T_{1/2}$ (h)	8.128 (18.3%) [n = 18]	8.293 (24.8%) [n = 18]
CL/F (mL/min)	3370 (52.2%) [n = 17]	1560 (73.2%) [n = 17]
Vz/F (L)	2330 (48.7%) [n = 17]	1080 (73.1%) [n = 17]

Source：CSR Table 10

AUC_{extrap}: area under the curve from time of the last measurable concentration to infinity as a percentage of the area under the curve extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-inf})}$: area under the curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-last})}$: area under the curve from time 0 to the time of last measurable concentration; C_{max}: maximum observed concentration; CL/F: total body clearance calculated after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown; Lambda-z: first order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the curve; n: number of participants with an observation; N: number of participants in the dataset; QD: once daily; $T_{1/2}$: terminal elimination half-life; T_{max}: time of maximum observed concentration; Vz/F: apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using $AUC_{(0\text{-inf})}$ after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown.

Geometric mean (geometric CV)

a) T_{max}; median (min-max).

$AUC_{(0\text{-last})}$：$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{(0\text{-inf})}$：$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}：t_{max}、$T_{1/2}$：$t_{1/2}$

表 2.7.6.11-7 ダビガトランエテキシラート 75 mg 単独投与時（Day 1）に対するベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 9）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	882	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）

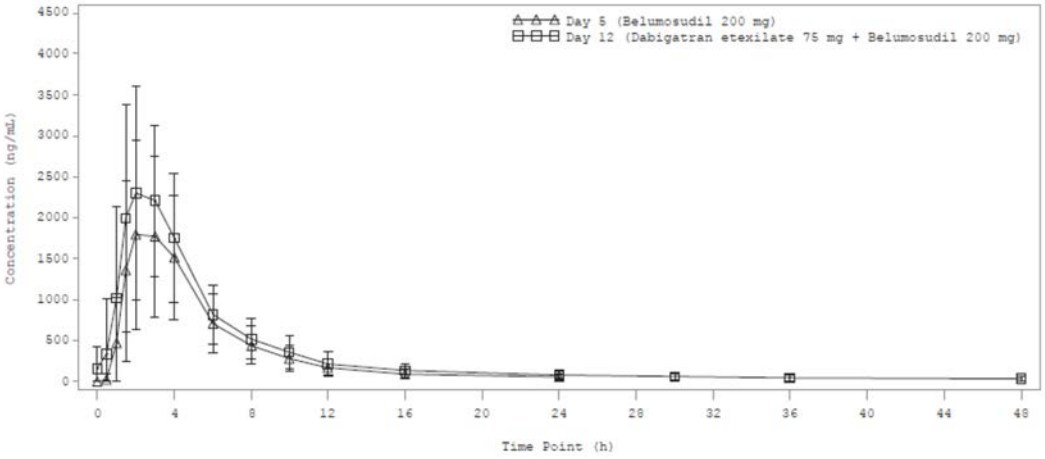


図 2.7.6.11-7 ダビガトランエテキシラートを Day 1 と Day 9 に単回投与し、ベルモスジルを Day 5～12 まで 8 日間反復投与したときの Day 5 及び Day 12 のベルモスジルの血漿中濃度推移（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.4.2.1
belumosudil (N = 19); dabigatran etexilate + belumosudil (N = 19)
平均値 ± 標準偏差

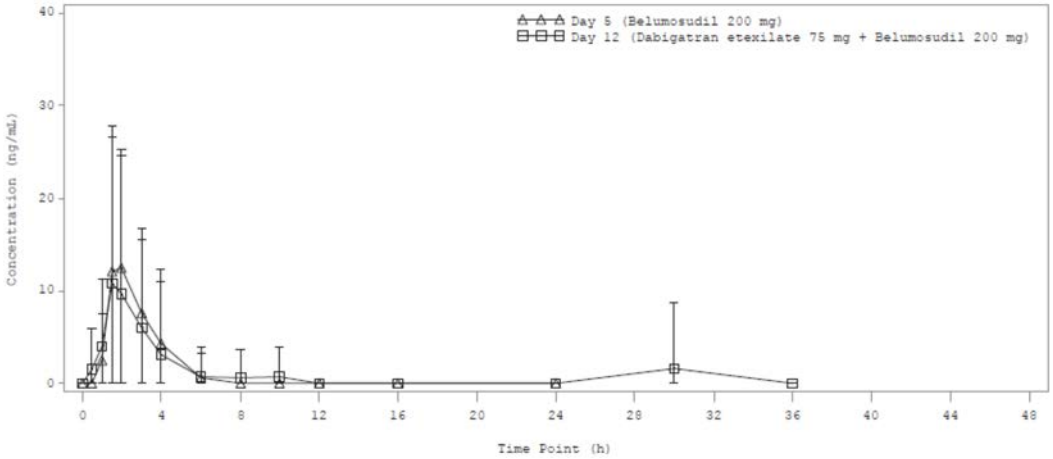


図 2.7.6.11-8 ダビガトランエテキシラートを Day 1 と Day 9 に単回投与し、ベルモスジルを Day 5～12 まで 8 日間反復投与したときの Day 5 及び Day 12 の M1 の血漿中濃度推移（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.4.2.2
belumosudil (N = 19); dabigatran etexilate + belumosudil (N = 19)
平均値 ± 標準偏差

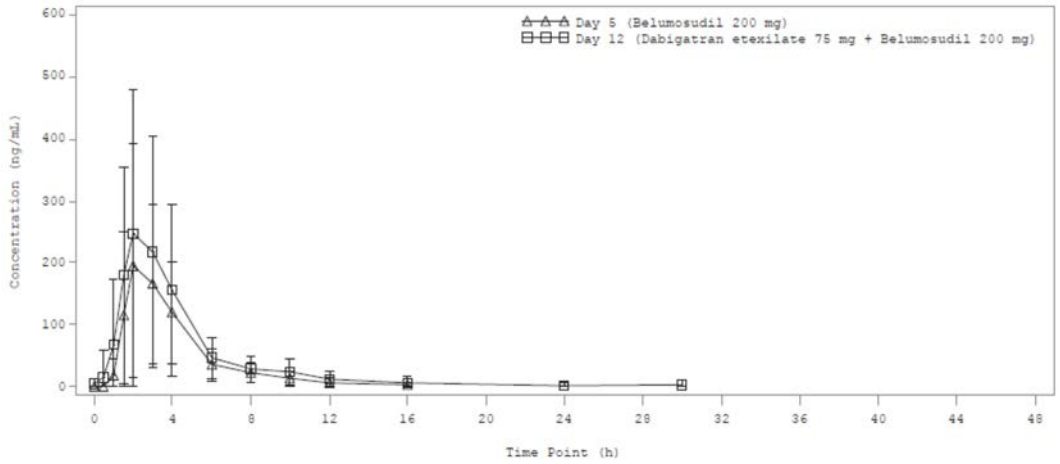


図 2.7.6.11-9 ダビガトランエテキシラートを Day 1 と Day 9 に単回投与し、ベルモスジルを Day 5～12 まで 8 日間反復投与したときの Day 5 及び Day 12 の M2 の血漿中濃度推移（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.4.2.3
belumosudil (N = 19); dabigatran etexilate + belumosudil (N = 19)
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.11-8 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 のベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータ（Part 2、薬物動態解析対象集団）

Treatment (Day)	Belumosudil alone (Day 5)			Dabigatran etexilate + belumosudil (Day 12)		
Analyte Number of participants Parameter	Belumosudil N = 19	KD025m1 N = 19	KD025m2 N = 19	Belumosudil N = 19	KD025m1 N = 19	KD025m2 N = 19
T_{max}[a] (h)	2.000 (1.50-6.00)	1.750 (1.50-4.00) [n = 14]	2.000 (1.50-6.00) [n = 18]	2.000 (1.00-6.00)	1.500 (0.50-30.00) [n = 15]	2.000 (1.50-30.00)
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%)
$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng.h/mL)	8490 (92.6%)	80.6, 184[b] [n = 2]	746 (63.3%) [n = 16]	11 000 (98.5%)	281[b] [n = 1]	991 (63.0%) [n = 17]
$AUC_{(0\text{-}last)}$ (ng.h/mL)	8430 (96.0%)	35.3 (86.1%) [n = 8]	692 (66.4%) [n = 16]	12 000 (93.8%)	38.4 (94.9%) [n = 7]	921 (68.4%) [n = 17]
Lambda-z (1/h)	0.11181 (31.4%) [n = 11]	0.36902[b] [n = 1]	0.24256 (54.9%) [n = 14]	0.06683 (34.6%) [n = 13]	N/C	0.15575 (63.3%) [n = 11]
$T_{1/2}$ (h)	6.199 (31.4%) [n = 11]	1.878[b] [n = 1]	2.858 (54.9%) [n = 14]	10.371 (34.6%) [n = 13]	N/C	4.450 (63.3%) [n = 11]
CL/F_{tau} (mL/min)	393 (92.6%)	N/A	N/A	302 (98.5%)	N/A	N/A
Vz/F_{tau} (L)	259 (119.2%) [n = 11]	N/A	N/A	232 (67.2%) [n = 13]	N/A	N/A

Source：CSR Table 12

$AUC_{(0\text{-}last)}$: area under the curve from time 0 to the time of last measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}tau)}$: area under the curve for the defined interval between doses (tau); C_{max}: maximum observed concentration; CL/F_{tau}: total body clearance calculated using $AUC_{(0\text{-}tau)}$ after repeated extravascular administration, where F (fraction of dose bioavailable) is unknown; Lambda-z: first order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the curve; n: number of participants with an observation; N: number of participants in the dataset; N/A: not applicable; N/C: not calculated; QD: once daily; $T_{1/2}$: terminal elimination half-life; T_{max}: time of maximum observed concentration; Vz/F_{tau}: apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using $AUC_{(0\text{-}tau)}$ after extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown.

Geometric mean (geometric CV)

a) T_{max}; median (min-max).

b) Individual participant value(s).

$AUC_{(0\text{-}last)}$：$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{(0\text{-}tau)}$：$AUC_{0\text{-}\tau}$、T_{max}：t_{max}、$T_{1/2}$：$t_{1/2}$

2.7.6.11.3.3 Part 3

ロスバスタチン 10 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 10）のロスバスタチンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-10 に、このときの PK パラメータを表 2.7.6.11-9 に、単独投与時（Day 1）に対する併用投与時（Day 10）の調整幾何平均値の比を表 2.7.6.11-10 に示した。また、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 6 及び Day 13 のベルモスジル、M1 及び M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-11～図 2.7.6.11-13 に、このときの PK パラメータを表 2.7.6.11-11 に示した。

ベルモスジルの併用投与は、ロスバスタチンの C_{max} を 3.6 倍、$AUC_{0\text{-}last}$ を 4.6 倍増加させた。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可能性が示された。

ベルモスジル単回及び反復投与時のベルモスジル、M1 及び M2 の t_{max} は約 1.5～2 時間であり、単回投与時に比べて反復投与時のベルモスジル及び M2 の曝露（C_{max} 及び AUC）は 1.21～1.57 倍増加した。ベルモスジルの $t_{1/2}$ は、単回投与時と比較して反復投与時で増加した（Day 6 : 4.9 時間、Day 13 : 9.1 時間）。M2 の $t_{1/2}$ は、単回投与時の 2.0 時間から反復投与時の 6.3 時間に増加した。

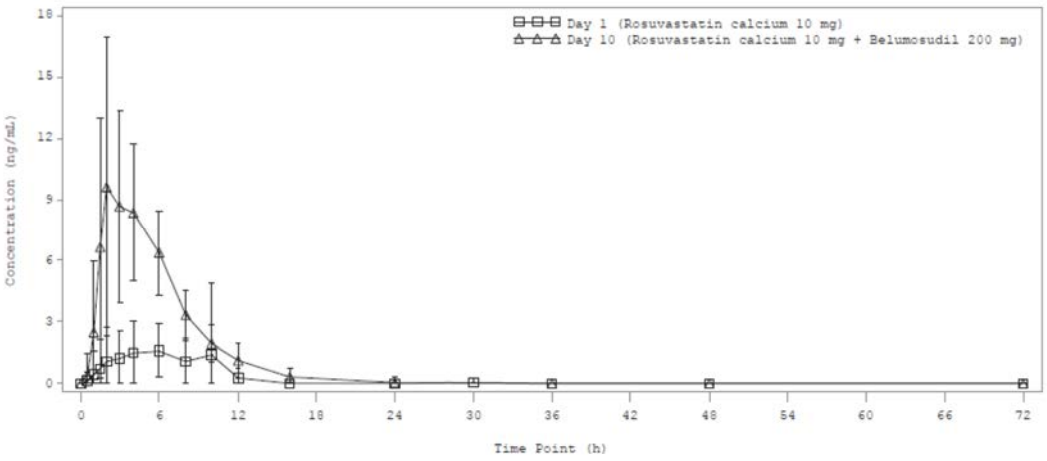


図 2.7.6.11-10 ロスバスタチン 10 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 10）のロスバスタチンの血漿中濃度推移（Part 3、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.3
rosuvastatin (N = 14); rosuvastatin + belumosudil (N = 14)
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.11-9 ロスバスタチン 10 mg 単独投与時（Day 1）及びベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 10）のロスバスタチンの PK パラメータ（Part 3、薬物動態解析対象集団）

Treatment (Day) Number of participants Parameter	Rosuvastatin calcium alone (Day 1) N = 14	Rosuvastatin calcium + belumosudil (Day 10) N = 14
T_{max}[a] (h)	6.000 (2.00-10.00) [n = 11]	2.500 (1.50-4.00)
C_{max} (ng/mL)	2.96 (79.1%) [n = 11]	9.49 (49.5%)
$AUC_{(0\text{-}last)}$ (ng.h/mL)	13.6 (75.3%) [n = 10]	54.0 (43.9%)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng.h/mL)	25.4, 39.3[b] [n = 2]	54.1 (30.1%) [n = 13]
AUC_{extrap} (%)	8.28, 17.20[b] [n = 2]	7.532 (35.3%) [n = 13]
Lambda-z (1/h)	0.17114 (46.4%) [n = 5]	0.25223 (20.4%) [n = 13]
$T_{1/2}$ (h)	4.050 (46.4%) [n = 5]	2.748 (20.4%) [n = 13]
CL/F (mL/min)	4240, 6570[b] [n = 2]	3080 (30.1%) [n = 13]
Vz/F (L)	1060, 2000[b] [n = 2]	733 (18.9%) [n = 13]

Source：CSR Table 13

AUC_{extrap}: area under the curve from time of the last measurable concentration to infinity as a percentage of the area under the curve extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}inf)}$: area under the curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}last)}$: area under the curve from time 0 to the time of last measurable concentration; C_{max}: maximum observed concentration; CL/F: total body clearance calculated after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown; Lambda-z: first order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the curve; n: number of participants with an observation; N: number of participants in the dataset; QD: once daily; $T_{1/2}$: terminal elimination half-life; T_{max}: time of maximum observed concentration; Vz/F: apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using $AUC_{(0\text{-}inf)}$ after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown.

Geometric mean (geometric CV)

a) T_{max}; median (min-max).

b) Individual participant value(s).

$AUC_{(0\text{-}last)}$：$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{(0\text{-}inf)}$：$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}：t_{max}、$T_{1/2}$：$t_{1/2}$

表 2.7.6.11-10 ロスバスタチン 10 mg 単独投与時（Day 1）に対するベルモスジル錠 200 mg 併用投与時（Day 10）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）

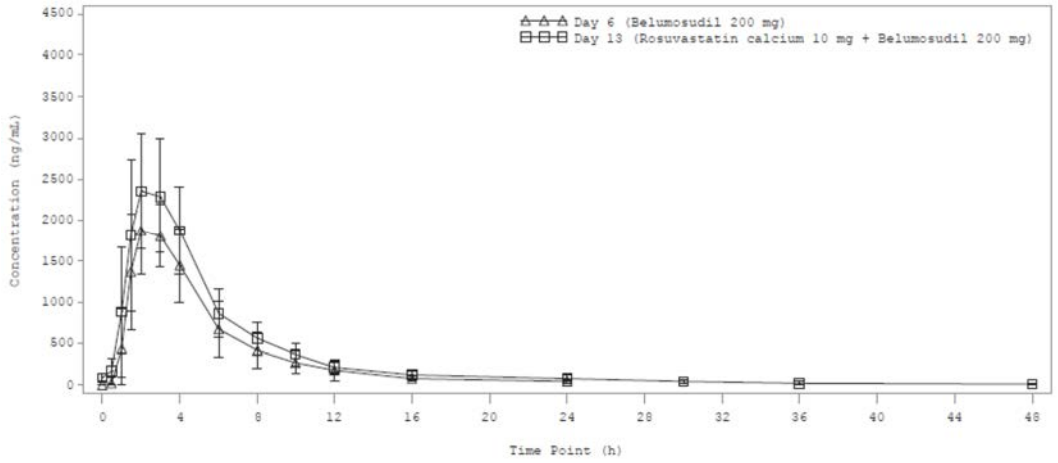


図 2.7.6.11-11 ロスバスタチンを Day 1 と Day 10 に単回投与し、ベルモスジルを Day 6～13 まで 8 日間反復投与したときの Day 6 及び Day 13 のベルモスジルの血漿中濃度推移（Part 3、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.4.3.1
belumosudil (N = 14); rosuvastatin + belumosudil (N = 14)
平均値 ± 標準偏差

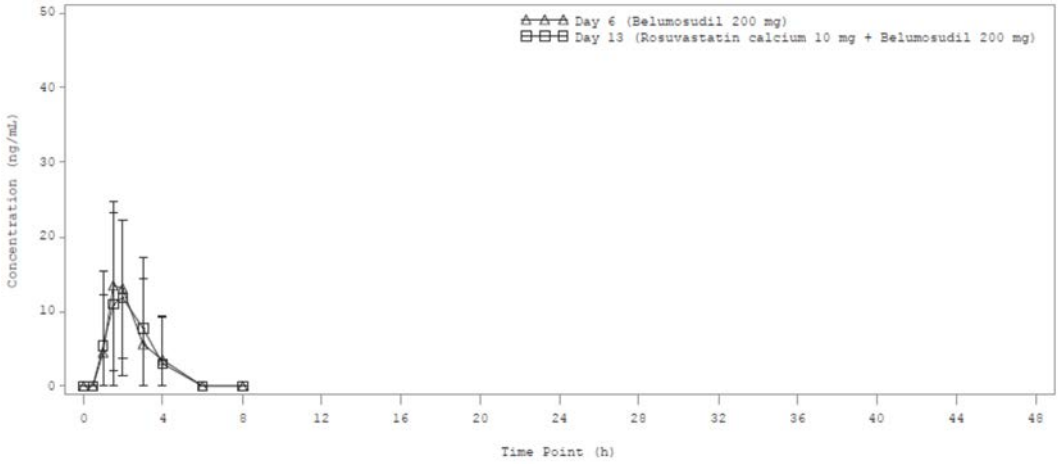


図 2.7.6.11-12 ロスバスタチンを Day 1 と Day 10 に単回投与し、ベルモスジルを Day 6～13 まで 8 日間反復投与したときの Day 6 及び Day 13 の M1 の血漿中濃度推移（Part 3、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.4.3.2
belumosudil (N = 14); rosuvastatin + belumosudil (N = 14)
平均値 ± 標準偏差

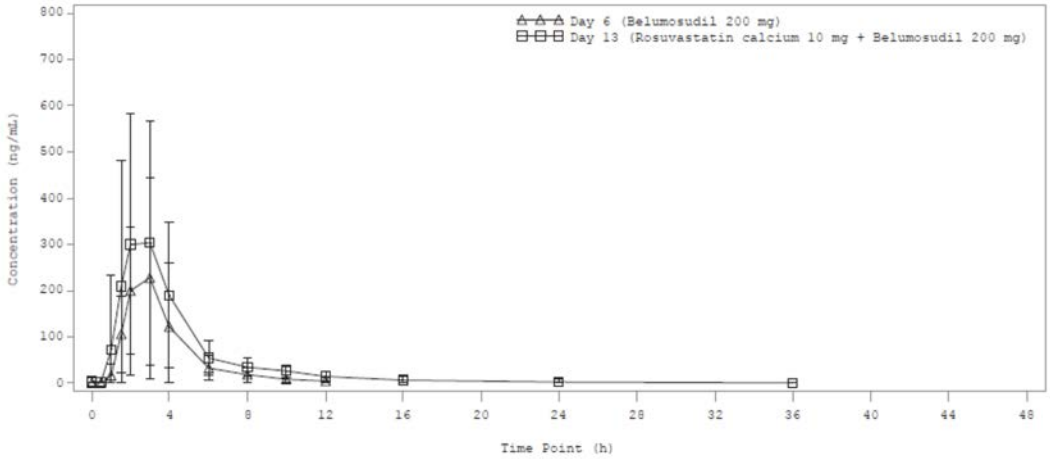


図 2.7.6.11-13 ロスバスタチンを Day 1 と Day 10 に単回投与し、ベルモスジルを Day 6～13 まで 8 日間反復投与したときの Day 6 及び Day 13 の M2 の血漿中濃度推移（Part 3、薬物動態解析対象集団）

Source：CSR Figure 14.2.1.4.3.3
belumosudil (N = 14); rosuvastatin + belumosudil (N = 14)
平均値 ± 標準偏差

表 2.7.6.11-11 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 のベルモスジル、M1 及び M2 の PK パラメータ（Part 3、薬物動態解析対象集団）

Treatment (Day)	Belumosudil alone (Day 6)			Rosuvastatin calcium + belumosudil (Day 13)		
Analyte Number of participants Parameter	Belumosudil N = 14	KD025m1 N = 14	KD025m2 N = 14	Belumosudil N = 14	KD025m1 N = 14	KD025m2 N = 14
T_{max}[a] (h)	2.000 (1.50-4.00)	1.500 (1.00-3.00) [n = 12]	2.000 (2.00-4.00) [n = 12]	2.000 (1.00-3.00) [n = 13]	1.500 (1.00-3.00) [n = 12]	2.000 (1.50-3.00) [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]
$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng.h/mL)	9710 (27.8%)	96.9, 120[b] [n = 2]	598 (72.4%) [n = 12]	12 900 (26.6%) [n = 13]	116 (46.3%) [n = 3]	937 (76.6%) [n = 12]
$AUC_{(0\text{-}last)}$ (ng.h/mL)	9710 (27.8%)	32.0 (61.4%) [n = 7]	557 (75.4%) [n = 12]	13 600 (27.4%) [n = 13]	41.2 (67.6%) [n = 5]	872 (83.0%) [n = 12]
Lambda-z (1/h)	0.14143 (25.1%) [n = 8]	0.2177, 0.4250[b] [n = 2]	0.35137 (42.0%) [n = 8]	0.07615 (26.7%) [n = 12]	0.46353[b] [n = 1]	0.10938 (93.3%) [n = 6]
$T_{1/2}$ (h)	4.901 (25.1%) [n = 8]	1.63, 3.18[b] [n = 2]	1.973 (42.0%) [n = 8]	9.102 (26.7%) [n = 12]	1.495[b] [n = 1]	6.337 (93.3%) [n = 6]
CL/F_{tau} (mL/min)	343 (27.8%)	N/A	N/A	259 (26.6%) [n = 13]	N/A	N/A
Vz/F_{tau} (L)	140 (45.4%) [n = 8]	N/A	N/A	205 (37.7%) [n = 12]	N/A	N/A

Source：CSR Table 15

$AUC_{(0\text{-}last)}$: area under the curve from time 0 to the time of last measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}tau)}$: area under the curve for the defined interval between doses (tau); C_{max}: maximum observed concentration; CL/F_{tau}: total body clearance calculated using $AUC_{(0\text{-}tau)}$ after repeated extravascular administration, where F (fraction of dose bioavailable) is unknown; Lambda-z: first order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the curve; n: number of participants with an observation; N: number of participants in the dataset; N/A: not applicable; QD: once daily; $T_{1/2}$: terminal elimination half-life; T_{max}: time of maximum observed concentration; Vz/F_{tau}: apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using $AUC_{(0\text{-}tau)}$ after extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown.

Geometric mean (geometric CV)

a) T_{max}; median (min-max).

b) Individual participant value(s).

$AUC_{(0\text{-}last)}$：$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{(0\text{-}tau)}$：$AUC_{0\text{-}\tau}$、T_{max}：t_{max}、$T_{1/2}$：$t_{1/2}$

2.7.6.11.4 安全性の評価

2.7.6.11.4.1 有害事象

有害事象とは、治験薬の投与前（pre-dose adverse event; pre-dose AE）又は治験薬の投与後（treatment-emergent adverse event; TEAE）に発現したあらゆる好ましくない医学的事象であり、治験薬との関連性の有無は問わない。

有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬最終投与 30 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、TEAE を示した。TEAE については、それぞれの投与に対して器官別大分類別、基本語別、Grade 別及び治験薬との関連別に要約した。

収集した有害事象は、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、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（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）Ver. 25.0 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

有害事象の Grade は、「Grade 1：軽症（mild）」、「Grade 2：中等症（moderate）」、「Grade 3：重症又は医学的に重大だが直ちに生命を脅かすものではない（severe or medically significant but not immediately life-threatening）」、「Grade 4 : 生命を脅かす（life-threatening consequences）」及び「Grade 5：AE に関連した死亡（death related to AE）」の 5 段階で評価した。

治験薬との因果関係は、「関連あり（related）」及び「関連なし（unrelated）」の 2 段階で評価した。

有害事象の概要を表 2.7.6.11-12 に示した。

表 2.7.6.11-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Regimen A (N=19)		Regimen B (N=19)		Regimen C (N=14)		Overall (N=52)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects reporting at least 1 TEAE	0	0	1 (5.3)	1	1 (7.1)	1	2 (3.8)	2
Subjects reporting Grade >=3 TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects reporting TEAEs related to perpetrator IMP	0	0	0	0	1 (7.1)	1	1 (1.9)	1
Subjects reporting TEAEs related to victim IMP	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects reporting serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects reporting TEAEs leading to subject withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects reporting TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：CSR Table 14.3.1.1
Regimen A (Part 1): Raltegravir 400 mg single dose (Days 1 and 7) and Belumosudil 200 mg QD (Days 3 to 8)
Regimen B (Part 2): Dabigatran etexilate 75 mg single dose (Days 1 and 9) and Belumosudil 200 mg QD (Days 5 to 12)
Regimen C (Part 3): Rosuvastatin calcium 10 mg single dose (Days 1 and 10) and Belumosudil 200 mg QD (Days 6 to 13)
n is the number of subject with at least 1 TEAE, E = Total number of events
TEAE related to perpetrator or victim IMP is any AE where a causal relationship with the IMP (perpetrator or victim) is at least reasonable possibility i.e., "related"
TEAEs are coded using MedDRA v25.0.

2.7.6.11.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象を表 2.7.6.11-13 に、治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.11-14 に示した。

Regimen B（Part 2）の 1 名（5.3%）の被験者において、ダビガトランエテキシラートの初回投与から 3 日後（Day 4）に Grade 1（軽症）の便秘が発現した。本事象は、治験責任医師により治験薬との関連性はなしと判定され、処置なく約 2 日後に回復した。

Regimen C（Part 3）の 1 名（7.1%）の被験者において、7 回目のベルモスジル投与の約 4.5 時間後（Day 12）に Grade 1（軽症）の頭痛が発現した。本事象は、治験責任医師により治験薬（ベルモスジル）との関連性ありと判定され、処置なく 15 時間後に回復した。

2.7.6.11.4.1.2 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.11.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.11.4.1.4 有害事象による中止

有害事象による中止は認められなかった。

2.7.6.11.4.2 臨床検査

臨床的に重要な変化は見られなかった。

2.7.6.11.4.3 その他の安全性項目

バイタルサイン、体温及び呼吸数

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、体温及び呼吸数に臨床的に重要な異常はなかった。

心電図

12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な所見は認められなかった。

身体検査

臨床的に重要な異常所見が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.11.5 まとめ

- ベルモスジルは、第 II 相薬物代謝酵素である UGT1A1 の阻害剤である可能性が示された。ラルテグラビルの曝露には顕著な影響は示さなかったが、そのグルクロニド代謝物は約 40%減少した。
- ベルモスジルは、ダビガトランの C_{max} 及び AUC を約 2 倍増加させたことから、排出トランスポーターである P-gp の阻害剤である可能性が示された。
- ベルモスジルは、ロスバスタチンの曝露量を顕著に増加（AUC：4.6 倍）させたことから、排出トランスポーターBCRP 及び／又は取り込みトランスポーターOATP1B1 の阻害剤である可能性が示された。
- ベルモスジルとその代謝物 M1 及び M2 の PK は Part 1～3 で同等であり、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の併用はベルモスジルの PK に顕著な影響を与えなかった。
- ラルテグラビル（Part 1）、ダビガトランエテキシラート（Part 2）又はロスバスタチン（Part 3）との併用投与により、ベルモスジルを食後に 1 日 1 回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.11.6 付録

表 2.7.6.11-13 有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Grade	ラルテグラビル + ベルモスジル 200 mg QD (Part 1, Regimen A) N = 19		ダビガトラン エテキシラート + ベルモスジル 200 mg QD (Part 2, Regimen B) N = 19		ロスバスタチン + ベルモスジル 200 mg QD (Part 3, Regimen C) N = 14		計 N = 52	
		件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
全ての有害事象		0	0	1	1 (5.3)	1	1 (7.1)	2	2 (3.8)
胃腸障害		0	0	1	1 (5.3)	0	0	1	1 (1.9)
便秘	軽症	0	0	1	1 (5.3)	0	0	1	1 (1.9)
神経系障害		0	0	0	0	1	1 (7.1)	1	1 (1.9)
頭痛	軽症	0	0	0	0	1	1 (7.1)	1	1 (1.9)

Source：CSR Table 14.3.2.1 and 14.3.3
MedDRA/J Ver. 25.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.11-14 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	ラルテグラビル + ベルモスジル 200 mg QD (Part 1, Regimen A) N = 19		ダビガトラン エテキシラート + ベルモスジル 200 mg QD (Part 2, Regimen B) N = 19		ロスバスタチン + ベルモスジル 200 mg QD (Part 3, Regimen C) N = 14	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
全ての有害事象	0	0	0	0	1	1 (7.1)
神経系障害	0	0	0	0	1	1 (7.1)
頭痛	0	0	0	0	1	1 (7.1)

Source：CSR Table 14.3.5.1
MedDRA/J Ver. 25.0
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100