2.7.6. 個々の試験のまとめ

全臨床試験の一覧を表 2.7.6.1 に示す。

表 2.7.6.1　臨床試験一覧表

試験番号[1] 試験期間	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
GS-US-352-0102 2013 年 5 月 13 日～ 2013 年 8 月 13 日	モメロチニブ錠とカプセルの BA を比較評価する[3]、 モメロチニブ錠の食事の影響、モメロチニブと PPI の薬物相互作用を健康被験者で評価する	第 I 相 アダプティブ 4 パート 単回投与 クロスオーバー 単施設 （米国） パート A（相対的 BA）：2 期： 無作為化 非盲検 固定シーケンス クロスオーバー 及び任意の 無作為化 非盲検 クロスオーバー 2 シーケンス バランス パート B（アダプティブ）： 減量及び治療量を超える用量 固定シーケンス クロスオーバーの PK パート C（食事の影響）： 非盲検 クロスオーバー	健康被験者	パート A（モメロチニブの錠剤及びカプセル）： コホート 1（絶食下）： 1 期： モメロチニブ（錠剤）100、150、200、300 mg、モメロチニブ（カプセル）300 mg 2 期（任意）： 1 期で決定された用量のモメロチニブ（錠剤）、モメロチニブ（カプセル）300 mg パート B（モメロチニブ錠）： コホート 2 及び 3（絶食下）： モメロチニブ 150、400、800 mg パート C（モメロチニブ錠）： コホート 4： モメロチニブ 200 mg を絶食下、低脂肪食又は高脂肪食とともに投与 パート D（モメロチニブ錠）： コホート 5（絶食下）： モメロチニブ 200 mg、 オメプラゾール 20 mg、 モメロチニブ 200 mg 及びオメプラゾール 20 mg の併用	90／90	完了 CSR GS-US-352-0102 Module 5.3.1.1

試験番号[1] 試験期間	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
		固定シーケンス パート D（PPI との薬物相互作用）： 非盲検 クロスオーバー 固定シーケンス				
YM387-I-02 2012 年 5 月 29 日～ 2012 年 7 月 20 日	モメロチニブ錠とモメロチニブカプセルの BA 及び BE を比較評価する[4] モメロチニブ錠の食事の影響を評価する	第 I 相 無作為化 非盲検 アダプティブ 4 期 単回投与 クロスオーバー 単施設 （カナダ）	健康被験者	グループ 1： 1 期（絶食下）：カプセル 150 mg 2 期（絶食下）：錠剤 150 mg 3 期（高脂肪食）：錠剤 300 mg 4 期（絶食下）：錠剤 300 mg グループ 2： 1 期（絶食下）：錠剤 150 mg 2 期（絶食下）：錠剤 300 mg 3 期（絶食下）：カプセル 150 mg 4 期（高脂肪食）：錠剤 300 mg グループ 3： 1 期（絶食下）：錠剤 300 mg 2 期（高脂肪食）：錠剤 300 mg 3 期（絶食下）：錠剤 150 mg 4 期（絶食下）：カプセル 150 mg グループ 4： 1 期（高脂肪食）：錠剤 300 mg 2 期（絶食下）：カプセル 150 mg 3 期（絶食下）：錠剤 300 mg 4 期（絶食下）：錠剤 150 mg	32／32	完了 CSR YM387-I-02 Module 5.3.1.2
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
GS-US-352-0108 2013 年 9 月 26 日～ 2013 年 11 月 17 日	PK 安全性 忍容性	第 I 相 非盲検 単回投与 単施設 （米国）	日本人及び白人の健康被験者	モメロチニブ錠 200 mg（絶食下）	28／28	完了 CSR GS-US-352-0108 Module 5.3.3.1

試験番号[1] 試験期間	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
GS-US-352-1149 2013 年 11 月 1 日～ 2013 年 12 月 15 日	モメロチニブのマスバランスの評価	第 I 相 非盲検 単回投与 単施設 マスバランス試験 （米国）	健康被験者	モメロチニブ 200 mg［約 100 µCi ^{14}C-モメロチニブ（モメロチニブ 0.77 mg 相当）及び 199.23 mg の非放射線標識モメロチニブ］を含有する 200 mL 経口液剤	6／6	完了 CSR GS-US-352-1149 Module 5.3.3.1
CCL09101 NCT00935987 2009 年 11 月 18 日 ～2012 年 4 月 30 日	安全性 忍容性 DLT MTD PK 有効性	第 I/II 相 非無作為化 非盲検 単施設 用量漸増 及び MTD 以下の用量確認 多施設共同 （北米、オーストラリア）	MF 患者	モメロチニブカプセル 用量漸増： モメロチニブ 100～400 mg 1 日 1 回（1.5 倍増量）、モメロチニブ 150 mg 1 日 2 回 用量確認： MTD 以下のモメロチニブ 36.0 週間	166／166	完了 CSR CCL09101 Module 5.3.3.2
CCL09101E NCT01236638 2010 年 8 月 4 日～ 2014 年 6 月 27 日	長期安全性 忍容性 長期有効性	第 II 相 非盲検 多施設共同 CCL09101 の継続試験 （北米、オーストラリア）	MF 患者	モメロチニブカプセル 先行試験の CCL09101 試験で忍容性が認められ、臨床的ベネフィットが得られた用量 87.1 週間[5]	120／120	完了 CSR CCL09101E Module 5.3.3.2
YM387-II-02 NCT01423058 2011 年 9 月 14 日～ 2014 年 6 月 27 日	安全性 忍容性 DLT MTD PK 有効性	第 I/II 相 非無作為化 非盲検 多施設共同 用量漸増及び MTD 以下の用量確認 維持期 （北米）	MF 患者	モメロチニブカプセル 用量漸増： モメロチニブ 200～300 mg 1 日 2 回 （50 mg 漸増） 用量確認： 最低用量 150 mg から MTD 以下の モメロチニブ 1 日 2 回 54.6 週間	61／61	完了 CSR YM387-II-02 Module 5.3.3.2

試験番号[1] 試験期間	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
GS-US-352-1153 2014 年 6 月 5 日～ 2015 年 2 月 25 日	肝機能障害を有する被験者と健康被験者における PK	第 I 相 アダプティブ 非盲検 並行群間 単回投与 多施設共同 （米国）	肝機能障害を有する被験者及び健康被験者	モメロチニブ錠 200 mg（摂食下）	33／33	完了 CSR GS-US-352-1153 Module 5.3.3.3
GS-US-352-1152 2014 年 8 月 6 日～ 2015 年 3 月 25 日	腎機能障害を有する被験者と健康被験者における PK	第 I 相 アダプティブ 非盲検 並行群間 単回投与 多施設共同 （米国）	腎機能障害を有する被験者及び健康被験者	モメロチニブ錠 200 mg（摂食下）	33／33	完了 CSR GS-US-352-1152 Module 5.3.3.3
GS-US-352-1151 2013 年 10 月 3 日～ 2014 年 6 月 2 日	強力な CYP 3A4 誘導剤及び阻害剤がモメロチニブの PK に及ぼす影響、モメロチニブが CYP3A 酵素活性及び BCRP に及ぼす影響を評価する	第 I 相 非盲検 固定シーケンス 反復投与 複数コホート 単施設 （米国）	健康被験者	モメロチニブ錠 コホート 1（摂食下）： モメロチニブ 100 mg 及びモメロチニブ 100 mg とリトナビル 100 mg の併用 コホート 2（摂食下）： モメロチニブ 200 mg、 ロスバスタチン 10 mg、 及びモメロチニブ 200 mg とロスバスタチン 10 mg の併用 コホート 3（絶食下）： モメロチニブ 200 mg、 rifampin 600 mg とモメロチニブ 200 mg の併用、及び rifampin 600 mg コホート 4（摂食下）： モメロチニブ 200 mg 及びモメロチニブ 200 mg とミダゾラム 5 mg の併用	48／48	完了 CSR GS-US-352-1151 Module 5.3.3.4

試験番号[1] 試験期間	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
GS-US-352-1150 2014 年 1 月 30 日～ 2014 年 3 月 23 日	時間を一致させたベースラインからの QTcF 変動及び他の ECG パラメータに対するモメロチニブの影響を評価する	第 I 相 無作為化 部分盲検 プラセボ対照 及び実薬対照 4 期 単回投与 クロスオーバー 単施設 （米国）	健康被験者	モメロチニブ錠（摂食下） 治療 A： モメロチニブ 200 mg 及びプラセボ 治療 B： モメロチニブ 800 mg 治療 C： プラセボ 治療 D： モキシフロキサシン 400 mg	48／48	完了 CSR GS-US-352-1150 Module 5.3.4.1
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
対照試験						
GS-US-352-0101 2013-002707-33 NCT01969838 / SIMPLIFY-1 2013 年 12 月 6 日～ 2019 年 5 月 2 日	有効性 安全性	第 III 相 国際共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 その後任意の非盲検モメロチニブ	MF 患者	モメロチニブ錠 モメロチニブ又はルキソリチニブ（1：1）及び対応するプラセボ： モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回及び ルキソリチニブのプラセボ 1 日 2 回又は ルキソリチニブ 1 日 2 回[6]及びモメロチニブのプラセボ 1 日 1 回 77.0 週間	無作為化期：432／430 （モメロチニブ群：215／214、ルキソリチニブ群：217／216） 拡大治療期：368 （MMB to MMB 集団：171、RUX to MMB 集団：197）	完了 CSR GS-US-352-0101 Module 5.3.5.1
GS-US-352-1214 2013-005007-13 NCT02101268 / SIMPLIFY-2 2014 年 6 月 19 日～ 2019 年 4 月 25 日	有効性 安全性	第 III 相 国際共同 無作為化 非盲検 BAT 対照 その後任意の長期モメロチニブ	MF 患者	モメロチニブ錠 モメロチニブ又は BAT（2：1）： モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回又は BAT（ルキソリチニブを含む） 40.0 週間	無作為化期：156／156[7] ［モメロチニブ群：104／104、BAT 群：52／52 （うち RUX：46）］	完了 CSR GS-US-352-1214 Module 5.3.5.1

試験番号[1] 試験期間	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
					拡大治療期：104（MMB to MMB 集団：64、BAT to MMB 集団：40）	
SRA-MMB-301 2019-000583-18 NCT04173494 / MOMENTUM 2020 年 2 月 7 日～2023 年 7 月時点で完了[8]	有効性 安全性	第 III 相 国際共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 その後は任意の非盲検 モメロチニブ又はダナゾール	MF 患者	モメロチニブ錠 モメロチニブ又はダナゾール（2：1）： モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回及び DAN のプラセボ 1 日 2 回 又はダナゾール 300 mg 1 日 2 回及び モメロチニブのプラセボ 1 日 1 回 26.71 週間	無作為化期：195／195［モメロチニブ群：130／130、ダナゾール群：65／65］ 拡大治療期：132（MMB to MMB 集団：92、DAN to MMB 集団：40）	2023 年 7 月時点で完了[8] CSR SRA-MMB-301（データカットオフ日：2021 年 12 月 3 日） Module 5.3.5.1
非対照試験						
GS-US-352-1154 2013-004476-36 NCT02124746 2014 年 4 月 30 日～2018 年 12 月 6 日	長期安全性及び忍容性、有効性	第 II 相 多施設共同 非盲検 長期有効性及び有効性 CCL09101E, YM387-II-02, GS-US-354-0101, GS-US-352-1672 の拡大試験 （北米、オーストラリア）	MF 患者	モメロチニブ錠 先行試験で忍容性があり、臨床的ベネフィットが得られた用量 72.7 週[9]	74／74[10]	完了 CSR GS-US-352-1154 Module 5.3.5.2
GS-US-352-1672 NCT02515630 2016 年 1 月 29 日～	バイオマーカーを含む有効性	第 II 相 多施設共同 非盲検	輸血依存の MF 患者	モメロチニブ錠 モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回 23.4 週	41／41	完了 CSR GS-US-352-1672

試験番号[1] 試験期間	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
2017 年 8 月 15 日		単群 トランスレーショナル バイオロジー試験 （北米）				Module 5.3.5.2
SRA-MMB-4365 2017-004350-42 NCT03441113 / XAP 2018 年 5 月 3 日～ 実施中	拡大アクセス 長期安全性 OS LFS	第 II 相 国際共同 非盲検 GS-US-352-0101, GS-US-352-1154, GS-US-352-1214, SRA-MMB-301 の拡大試験	MF 患者	モメロチニブ錠 先行試験で投与されていた用量 31.69 ヵ月 （Q1：7.98、Q3：35.91） （モメロチニブが当該地域で市販されるまで、又は開発が中止されるまで）	170／170	実施中[8]

モメロチニブ、ルキソリチニブ、ダナゾール又はプラセボは経口投与。BAT は指示通り。

1. 該当する場合、治験実施計画書番号、EudraCT、ClinicalTrials.gov 及び試験の略称
2. 投与期間はモメロチニブ曝露の全期間の中央値を示す。
3. モメロチニブ二塩酸塩一水和物（Form II）を含む最終的な錠剤を、CCL09101 試験で使用した製剤（カプセル）と比較した。
4. モメロチニブ二塩酸塩無水物（Form I）を用いた初期の錠剤を、CCL09101 試験で使用した製剤（カプセル）と比較した。モメロチニブ 150 mg を 1×150 mg カプセル又は錠剤として投与し、モメロチニブ 300 mg を 2×150 mg 錠剤として投与した。
5. 非盲検拡大試験である CCL09101E 試験でのモメロチニブの初回投与以降。
6. ルキソリチニブの開始用量（5 mg、10 mg 又は 20 mg 1 日 2 回）は、治験実施計画書で規定されたスクリーニングでの臨床検査値に基づいた。
7. BAT に無作為化された被験者 2 例の BAT は無治療であった。
8. データカットオフ日は 2021 年 12 月 3 日とした。
9. GS-US-352-1154 試験のモメロチニブ初回投与からの曝露期間の中央値は 72.7 週間であり、モメロチニブの初回投与から約 4.6 年であった。
10. CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験及び GS-US-352-1672 試験の MF 被験者 74 例。GS-US-354-0101 試験の PT 及び ET 被験者は GS-US-352-1154 試験を中止し、データは解析しなかった。

BA：バイオアベイラビリティ、BAT：best available therapy、BCRP：breast cancer resistance protein、BE：生物学的同等性、CSR：治験総括報告書、CYP：チトクロム P450、DAN：ダナゾール、DLT：用量制限毒性、ECG：心電図、ET：本態性血小板血症、LFS：無白血病生存期間、MF：骨髄線維症、MMB：モメロチニブ、MTD：最大耐量、OS：全生存期間、PD：薬力学、PK：薬物動態、PPI：プロトンポンプ阻害剤、PV：真性多血症、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、QTcF：Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔、RUX：ルキソリチニブ

GS-US-352-0102 試験

治験の標題
A Phase 1 Study of a Tablet Formulation of Momelotinib to Determine the Relative Bioavailability, Food Effect, and Interaction with Omeprazole in Healthy Volunteers

報告書番号
FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師
[redacted], MD

実施医療機関
1 施設（米国）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし。

治験期間
最初の被験者のスクリーニング日：2013 年 5 月 13 日
最後の被験者の観察日：2013 年 8 月 13 日

開発のフェーズ
第 I 相

目的
主要目的：
- モメロチニブの錠剤とカプセル剤間のバイオアベイラビリティ（BA）を評価する。
- モメロチニブの錠剤を投与した際の食事の影響を評価する。
- モメロチニブと代表的なプロトンポンプ阻害薬（PPI）のオメプラゾールを併用した際のモメロチニブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

副次目的：
- モメロチニブの低用量及び治療域を超える用量での PK を探索的に評価する。
- 健康成人にモメロチニブ及びオメプラゾールを併用単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
- モメロチニブ投与後のバイオマーカー：リン酸化シグナル伝達性転写因子 3（pSTAT3）を探索的に評価する。

治験方法

本試験は、健康成人を対象としたモメロチニブのアダプティブ、単回投与、第 I 相試験であり、錠剤とカプセル剤の相対的 BA、食事の影響、PK、PD、安全性、忍容性及び PPI との薬物相互作用を評価した。

パート A（コホート 1）：相対的 BA

第 1 期では、スクリーニング及び Day 1 の評価後、50 名の健康成人を 4 つの治療法のいずれかに割り付け、Day 1 から Day 5 まで入院下で評価した（表 1）。第 1 期の結果から、第 III 相試験のモメロチニブの目標とする臨床推奨用量（200 mg）が決定されたため、第 2 期は実施されなかった。

表 1　パート A の投与スキーム

Randomization	Period 1		
	Treatment sequence	Day 1	Day 4
	I	B	A
	II	C	A
	III	D	A
	IV	E	A

治療 A：モメロチニブ 300 mg［150 mg カプセル剤 2 カプセル、空腹時］
治療 B：モメロチニブ 100 mg［50 mg 錠剤 2 錠、空腹時］
治療 C：モメロチニブ 150 mg［150 mg 錠剤 1 錠、空腹時］
治療 D：モメロチニブ 200 mg［50 mg 錠剤 1 錠＋150mg 錠剤（Form II）1 錠、空腹時］
治療 E：モメロチニブ 300 mg［150 mg 錠剤 2 錠、空腹時］

パート B（コホート 2 及び 3）：アダプティブコホート

スクリーニング及び Day -2 の評価後、16 名の健康成人をコホート 2 又はコホート 3 に割り付け、Day -2 から Day 4（コホート 3）又は Day 6（コホート 2）まで入院下で評価した。コホート 2 の被験者には、Day 1 に任意で減量し、Day 4 に臨床推奨用量を超える投与を行った（表 2）。コホート 3 の被験者には、Day 1 に臨床推奨用量を超える用量の投与を行った。被験者へのモメロチニブの最終投与から 7 日（±1 日）後［Day 8（コホート 3）又は Day 11（コホート 2）］に電話連絡による評価を実施した。

表 2　パート B の投与スキーム

Cohort	Day 1	Day 4
2 (n = 8)	Momelotinib, 150 mg, single dose, fasted	Momelotinib, 800 mg, single dose, fasted[a]
3 (n = 8)	Momelotinib, 400 mg, single dose, fasted[a]	

a：臨床推奨用量を超える用量の投与

パート C（コホート 4）：食事の影響

スクリーニング及び Day -1 の評価後、12 名の健康成人を対象に Day -1 から Day 11 まで入院下で評価した（表 3）。被験者へのモメロチニブの最終投与から 7 日（±1）後（Day 16）に電話連絡による評価を実施した。

表 3　パート C の投与スキーム

Day 1	Day 5	Day 9
Momelotinib, 200 mg, single dose, fasted	Momelotinib, 200 mg, single dose, fed (light breakfast)	Momelotinib, 200 mg, single dose, fed (high-fat breakfast)

パート D（コホート 5）：プロトンポンプ阻害薬との薬物相互作用

スクリーニング及び Day -1 の評価後、12 名の健康成人を対象に Day -1 から Day 11 まで入院下で評価した（表 4）。被験者へのモメロチニブの最終投与から 7 日（±1 日）後（Day 16）に電話連絡による評価を実施した。

表 4　パート D の投与スキーム

Period 1	Washout	Period 2	Period 3
Day 1	Day 2-3	Day 4-8	Day 9
Momelotinib, 200 mg, single dose, fasted		Omeprazole, 20 mg, daily (QD), fasted	Omeprazole, 20 mg, single dose, fasted + Momelotinib, 200 mg, single dose, fasted

Intensive PK 検体は、一晩絶食（水以外の飲食を少なくとも 8 時間摂取しない）後の朝にモメロチニブを投与し、投与 4 時間後までは絶食を維持し、その後 36 時間までの PK 検体を採取した。なお、被験者は投与 1 時間前から投与 2 時間後まで、モメロチニブ投与時の 240 mL を除き、水の摂取を制限された。

パート C の Day 5 及び Day 9 では、一晩絶食後の朝に低脂肪食（約 400kcal、脂質 20%）又は高脂肪食（約 800kcal、脂質 50%）を 30 分以内に 100%摂取した。モメロチニブは食後 5 分以内に投与し、その後は絶食を維持したまま投与 4 時間後までの PK 検体を採取した。

パート D の Day 4～8 では、一晩絶食後、毎日同時刻に水 240 mL とともにオメプラゾール投与し、投与後の絶食は不要とした。

診断及び主要な組入れ基準

本試験では、男性及び妊娠・授乳をしていない女性で、BMI 19～30 kg/m^2、重大な病歴がなく、腎機能が正常で、初回投与の 28 日以上前に行われたスクリーニング検査評価で治験責任医師が、全身状態が良好であると判断した健康成人を組み入れた。なお、パート D におけるその他の除外基準は、以下の通りであった。

- Day 1 の 4 週間前に、胃の pH に影響を与える処方薬又は市販薬（制酸剤、ヒスタミン 2 受容体拮抗剤、PPI など）を使用した者。
- 重度の消化性潰瘍、胃食道逆流症、又は胃の pH を調節するために長期（6 週間以上）の投薬又は外科的治療を必要とする他の疾患の既往歴がある者。

治療及び投与

<u>投与期間</u>

パート A：Day 1 及び Day 4 にモメロチニブを単回投与

パート B：Day 1（コホート 2、3）及び Day 4（コホート 2）にモメロチニブを単回投与

パート C：Day 1、Day 5、Day 9 にモメロチニブを単回投与
パート D：Day 1 及び Day 9 にモメロチニブを単回投与、Day 4 から Day 9 はオメプラゾールを 1 日 1 回投与

<u>投与量、投与経路及びロット番号（モメロチニブ）</u>
モメロチニブの錠剤（Form II）を 100 mg 単回経口投与（空腹時）、150 mg 単回経口投与（空腹時）、200 mg 単回経口投与（空腹時又は食後）、300 mg 単回経口投与（空腹時）、400 mg 単回経口投与（空腹時）、及び 800 mg 単回経口投与（空腹時）した。製剤は 50 mg と 150 mg の錠剤を組み合わせて使用した。
ロット番号（50 mg 錠）：[redacted]
ロット番号（150 mg 錠）：[redacted]

<u>投与量、投与経路及びロット番号（対照薬）</u>
モメロチニブのカプセル剤（Form I）を 300 mg（150 mg カプセル剤 2 カプセル）単回経口投与（空腹時）した。
ロット番号：[redacted]

<u>投与量、投与経路及びロット番号（薬物相互作用試験）</u>
オメプラゾール 20mg を 1 日 1 回経口投与（空腹時）した。
ロット番号：[redacted]

評価基準

安全性は、試験期間中の各時点での臨床検査値、心電図及びバイタルサインを含む定期的な身体検査、並びに有害事象発現状況により評価した。

PK は、以下の血漿中 PK パラメータを算出した。
Cmax、Tmax、Clast、Tlast、λz、AUC0-last、AUCinf、%AUCexp、t1/2、CL/F、Vz/F

統計手法

被験者の内訳及び解析は、安全性解析対象集団（モメロチニブを 1 回以上投与されたすべての組入れ被験者）、PK 解析対象集団（モメロチニブを 1 回以上投与され、1 回以上 PK 検体を採取し、PK パラメータを算出できたすべての組み入れ被験者）に基づいて行った。

薬物動態：

PK パラメータは、PK 解析データセットの個々の被験者について要約され、要約統計量は各パートについて、治療群別にそれぞれ算出した。

血漿中の薬物濃度データについては記述統計量［サンプルサイズ、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（%CV）、最小値、中央値、最大値、第一四分位数（Q1）、第三四分位数（Q3）］を算出した。PK パラメータについては、幾何平均値、95%信頼区間（CI）、対数変換値の平均値とその SD についても算出した。

モメロチニブ及びその代謝物（GS-644603：M21 及び GS-6442112：M19）の PK パラメータ（AUClast、AUCinf 及び Cmax）を最小用量に対して基準化し、その対数変換値の混合効果モデルを用いたパラメトリック分散分析（ANOVA）より、各パラメータの対数変換値の点推定値と 90%CI を算出した。

用量比例性は、power model 及び SAS の PROC MIXED を用いて、モメロチニブとその代謝物の PK パラメータ（AUCinf 及び Cmax）及びモメロチニブの PK パラメータに対する代謝物のモル比をモメロチニブ 100、150、200、300、400 及び 800mg の用量で比較することにより評価した。また、モメロチニブ及びその代謝物の用量を最小用量に対して基準化し、PK パラメータ（AUClast、AUCinf 及び Cmax）の対数変換値を用いて ANOVA を適用し、用量比例性の評価を行った。

生物学的同等性の評価は、モメロチニブの用量間で、各 PK パラメータについて推定された幾何最小二乗平均（GLSM）比の 90%CI が 0.7～1.43 の範囲に含まれる場合に同等と評価した。なお、食事の影響及び薬物相互作用の評価では、各試験群と対照群で比較し評価した。

安全性：

安全性評価項目（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値等）は、記述統計量を用いて示した。すべての有害事象は、標準的な ICH 国際医薬用語集（MedDRA）v 16.0 を用いて分類した。安全性解析対象集団でリスト化し、治療別に要約した。

結果

被験者の内訳

本試験では、計 90 例の被験者が登録され、モメロチニブが投与された。パート A では治療群 I、II、III、IV でそれぞれ 12 例、13 例、12 例、13 例が組み入れられた。治療群 I、III、IV でそれぞれ 1 例の計 3 例が同意撤回により脱落し、その他の被験者は評価を完了した。パート B のコホート 2 及び 3 では各 8 例、パート C 及びパート D では各 12 例が組み入れられ、評価を完了した。

解析対象集団

本試験に参加した計 90 例のすべての被験者が安全性及び PK の解析に含まれた。

人口統計学的及び他の基準値の特性

表 5 に被験者の人口統計学的特性の要約を示す。

表 5　GS-US-352-0102：人口統計学的特性

Characteristic	Part A[a] (N = 50)	Part B[a] (N = 16)	Part C (N = 12)	Part D (N = 12)
Sex (n, %)				
Male	32 (64.0%)	11 (68.8%)	7 (58.3%)	7 (58.3%)
Female	18 (36.0%)	5 (31.3%)	5 (41.7%)	5 (41.7%)
Age (year)				
Mean (SD)	34 (7.6)	34 (6.6)	32 (7.7)	36 (6.0)
Median	35	35	31	38
Min, Max	20, 45	20, 42	23, 45	25, 44
Race (n, %)				
White	41 (82.0%)	13 (81.3%)	11 (91.7%)	9 (75.0%)
Black or African American	9 (18.0%)	3 (18.8%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)
Asian	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Ethnicity (n, %)				
Hispanic or Latino	48 (96.0%)	15 (93.8%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)
Not Hispanic or Latino	2 (4.0%)	1 (6.3%)	0	0

a：各治療の割付詳細は GS-US-352-0102 CSR 参照

Source: GS-US-352-0102CSR Section 15.1, Tables 1.1, 1.2, 1.3, and 1.4、Appendix 16.2, Listings 1.1, 1.2, 1.3, and 1.4

安全性の結果

有害事象

健康成人の被験者にモメロチニブを 800 mg まで単回投与した際の良好な忍容性が確認された。

試験期間中によく見られた有害事象は、頭痛（16 例）、浮動性めまい（12 例）、及び悪心（7 例）であり、これらは治験責任医師が治験薬との因果関係があると判断したよく見られた有害事象であった。また、モメロチニブの臨床推奨用量以上の投与を受けた被験者においても、有害事象の発現頻度は変わらなかった。

死亡

本試験では死亡例はいなかった。

重篤な有害事象

パート C の被験者 1 例で 2 件の重篤な有害事象（グレード 3 の卵管卵巣腫瘍及びグレード 1 のクロストリジウム・ディフィシル大腸炎）が発現した。

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

有害事象によって治験薬の投与又は治験を中止した被験者はいなかった。

臨床検査値の評価

治験薬と因果関係があると判断された臨床検査値異常のほとんどはグレード 1 であった。グレード 2 の臨床検査値異常は 5 例（高コレステロール血症 2 例、高密度／低密度リポ蛋白

血症 3 例）、グレード 3 の臨床検査値異常は 3 例（月経による血尿 2 例、高密度／低密度リポ蛋白血症 1 例）で報告された。

その他の安全性評価

全体を通して、バイタルサイン、身体所見、心電図の結果で臨床的に重要な変化は認められなかった。

薬物動態

モメロチニブの錠剤（100～800 mg）を単回経口投与したとき、モメロチニブの血漿中濃度は用量比を下回って増加し、Tmax の中央値は約 1.8～3.0 時間、半減期の中央値は約 5.4～7.6 時間であった。M21 及び M19 の曝露量も同様に、モメロチニブの錠剤（150～800 mg）を単回経口投与したとき、用量比を下回って増加した［モメロチニブに対する AUC（平均値）の比の範囲はそれぞれ約 1.4～2.1、約 0.2～0.3］。M21 はモメロチニブと比較して Tmax が長く（中央値：3.5～4 時間）、半減期は同程度（中央値：4.9～8 時間）であったが、M19 はモメロチニブと比較して Tmax が長く（中央値：5～8 時間）、半減期も長い（中央値：10.5～22.9 時間）ことが示された。

モメロチニブの錠剤とカプセル剤の相対的 BA の評価結果を表 6 に示す。モメロチニブの錠剤 200 mg 投与時の AUC 及び Cmax はモメロチニブのカプセル剤 300 mg と同程度であり、GLSM 比は 100%に近く、GLSM 比の 90%CI は AUC 及び Cmax ともに事前に規定された 70～143%の範囲に含まれることが示された。錠剤とカプセル剤の Tmax（中央値：1.75～2.25 時間）及び半減期（中央値：5.27～6.45 時間）は同程度だった。

表 6　相対的 BA：モメロチニブの錠剤とカプセル剤の曝露量の比較

Treatment Sequence	PK Parameter	Mean (%CV)		%GLSM Ratio (90% CI)
		Test	Reference	
I 100-mg Tablet (Test, n=12) vs. 300-mg Capsule (Reference, n=12)	C_{max} (ng/mL)	166.5 (44.0)	388.8 (57.9)	47.30 (35.37, 63.25)
	AUC_{inf} (h•ng/mL)	1359.7 (36.6)	2813.0 (70.5)	55.80 (42.12, 73.92)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h•ng/mL)	1262.4 (37.8)	2622.2 (68.3)	55.01 (41.16, 73.53)
II 150-mg Tablet (Test, n=13) vs. 300-mg Capsule (Reference, n=13)	C_{max} (ng/mL)	354.8 (42.5)	549.3 (47.3)	65.58 (55.23, 77.86)
	AUC_{inf} (h•ng/mL)	3011.3 (50.9)	4285.0 (44.9)	69.67 (59.52, 81.56)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h•ng/mL)	2740.2 (47.0)	3954.9 (44.2)	69.24 (59.90, 80.03)
III 200-mg Tablet (Test, n=12) vs. 300-mg Capsule (Reference, n=11)	C_{max} (ng/mL)	323.7 (58.2)	356.1 (54.9)	91.99 (78.98, 107.15)
	AUC_{inf} (h•ng/mL)	2549.7 (66.1)	2665.5 (74.9)	101.69 (87.45, 118.26)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h•ng/mL)	2324.5 (65.3)	2443.9 (71.3)	100.35 (86.73, 116.10)
IV 300-mg Tablet (Test, n=12-13[a]) vs. 300-mg Capsule (Reference, n=12)	C_{max} (ng/mL)	415.3 (44.1)	381.8 (52.6)	115.70 (87.67, 152.68)
	AUC_{inf} (h•ng/mL)	3318.0 (43.3)	2586.4 (57.3)	142.40 (111.87, 181.27)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h•ng/mL)	2924.4 (44.4)	2441.8 (56.4)	131.71 (102.79, 168.78)

300mg カプセルを基準に相対比較した。

a：被験者 1 例は AUCinf から除外した。

モメロチニブの錠剤 200 mg 単回経口投与時の食事の影響を評価した際の PK の結果を表 7 に示す。低脂肪食及び高脂肪食後のいずれも、モメロチニブの曝露量が増加した。空腹時と比較して食後の Cmax は約 28%（高脂肪食）及び約 38%（低脂肪食）増加した。同様に、空腹時と比較して AUC は約 16%（低脂肪食）及び 28%（高脂肪食）増加した。さらに、食事はモメロチニブの吸収を遅らせ、Tmax の中央値は空腹時の 2.5 時間から低脂肪食後 4.0 時間、高脂肪食後 4.5 時間へと延長した。

不活性代謝物である M19 の曝露量に対する食事の影響は、モメロチニブの PK に対する食事の影響と同様の傾向が認められたが、主要な活性代謝物である M21 の曝露量に対する食事の影響は認められなかった。

表 7　食事の影響：PK パラメータ及び GKSM 比

Part C (Food Effect) PK Parameter	Mean (%CV) 200-mg Tablet Fasted (Reference) (N = 12)	Mean (%CV) 200-mg Tablet Low-Fat Meal (Test) (N = 12)	Mean (%CV) 200-mg Tablet High-Fat Meal (Test) (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	393.3 (38.9)	528.5 (32.1)	487.6 (28.9)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	3524.0 (58.4)	4072.5 (54.6)	4307.4 (41.4)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h•ng/mL)	3448.2 (56.9)	3983.3 (52.8)	4217.7 (40.1)
T_{max} (h)[a]	2.50 (1.50, 4.00)	4.00 (4.00, 4.00)	4.50 (3.00, 5.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.79 (4.67, 7.19)	5.48 (5.10, 6.88)	5.76 (4.69, 6.98)
%GLSM Ratio (90% CI)			
C_{max} (ng/mL)	–	137.94 (119.21, 159.61)	127.63 (101.81, 160.00)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	–	116.25 (101.07, 133.72)	127.71 (107.54, 151.66)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h•ng/mL)	–	116.44 (100.83, 134.46)	127.80 (106.92, 152.76)

モメロチニブ錠 200 mg 単回投与時の PPI 投与によるモメロチニブの PK への影響について表 8 に示す。代表的な PPI であるオメプラゾール 20 mg（モメロチニブと併用投与前に 1 日 1 回 20 mg を 5 日間事前投与）の併用により、モメロチニブの Cmax が約 36%、AUCinf が約 33%低下した。M21 及び M19 の PK に対するオメプラゾールの影響は、モメロチニブに対する影響と同程度であった。

表 8　PPI との薬物間相互作用：PK パラメータ及び GKSM 比

Part D (PPI Interaction) PK Parameter	Mean (%CV) 200-mg MMB Tablet (Reference) (N = 12)	Mean (%CV) 200-mg MMB Tablet +Omeprazole (Test) (N = 12)	%GLSM Ratio (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	453.5 (66.8)	285.6 (49.9)	64.47 (55.12, 75.41)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	4538.0 (72.5)	2949.4 (66.0)	66.65 (61.19, 72.60)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h•ng/mL)	4367.4 (70.5)	2712.4 (64.8)	63.29 (57.16, 70.08)
T_{max} (h)[a]	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[a]	7.57 (5.67, 9.06)	11.52(7.39, 13.12)	–

a：中央値（Q1, Q3）

結論

- モメロチニブの錠剤 200 mg は、カプセル剤 300 mg と同程度の曝露量（AUC 及び Cmax）を示した。
- モメロチニブは、他試験の結果も含めて統合的に評価し、食事や制酸剤の影響を考慮せず投与することが可能であると考えられた。

- モメロチニブ（100～800 mg）を空腹時に単回経口投与した場合、モメロチニブの血漿中濃度は用量比を下回って増加し、Tmax の中央値は約 1.8～3.0 時間、半減期の中央値は約 5.4～7.6 時間であった。
- 主要活性代謝物である M21 及び非活性代謝物である M19 は、モメロチニブ（150～800 mg）を空腹時に単回経口投与した場合、血漿中濃度は用量比を下回って増加すること［モメロチニブに対する AUC（平均値）の比の範囲はそれぞれ約 1.4～2.1、約 0.2～0.3］が示された。
- 800 mg までのモメロチニブの単回経口投与において、健康成人に対する良好な忍容性が確認された。

報告書の日付

2014 年 4 月

YM387-I-02 試験

治験の標題
A randomized, open-label, 4-way crossover study to evaluate the relative bioavailability of single oral doses of CYT387 capsule formulation versus tablet formulation and a food effect in healthy adult volunteers

報告書番号
第 1.0 版（Final）

治験責任医師
[redacted], MD

実施医療機関
1 施設（カナダ）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
最初の被験者のスクリーニング日：2012 年 5 月 29 日
最後の被験者の来院日：2012 年 7 月 20 日

開発のフェーズ
第 I 相

目的
主要目的
- 健康被験者に CYT387 の錠剤を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を評価し、CYP387 のカプセル剤との相対的バイオアベイラビリティを比較評価する。
- 健康被験者に CYT387 の錠剤及びカプセル剤を単回経口投与したときの、生物学的同等性を評価する。
- 健康被験者に CYT387 の錠剤を単回経口投与したときの、PK に及ぼす食事の影響（高脂肪食）を評価する。

副次目的
- 健康被験者に CYT387 の錠剤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。

治験方法

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー試験であった。

本試験は 2 つのステージからなり、アダプティブにサンプルサイズを再算定できる固定順序デザインを用いた。ステージ 1 では、24 例の被験者が試験を完了できるよう、約 32 例の被験者を組み入れた。PK データは、ステージ 1 の終了後に確認した。ステージ 1 の終了後、生物学的同等性の基準における検出力を評価（有意水準＝0.05）し、検出力が 80%以上となるか、又は必要に応じてステージ 2 のサンプルサイズを再計算して被験者の追加組み入れをする必要があるかを判断した。その結果、被験者の追加組み入れは行わないこととした。

被験者は、投与各期において治験薬投与前日（0 日目）に医療機関に入院した。治験薬の投与は 1 日目に実施された。各被験者に、以下の各投与を実施した（来院ごとに 1 回）。

- 投与 A：CYT387 150 mg 単回投与（150 mg カプセル剤、1 カプセル、空腹時）
- 投与 B：CYT387 150 mg 単回投与（150 mg 錠剤、1 錠、空腹時）
- 投与 C：CYT387 300 mg 単回投与（150 mg 錠剤、2 錠、空腹時）
- 投与 D：CYT387 300 mg 単回投与（150 mg 錠剤、2 錠、食後）

被験者は、4 群の投与デザインに、1 群あたり約 8 例となるよう無作為に割り付けられた（表 1）。

表 1　治験薬の投与デザイン

Treatment Sequence Group	Period 1	2	3	4
1	A	B	D	C
2	B	C	A	D
3	C	D	B	A
4	D	A	C	B

PK、PD 及び安全性の評価は、投与後 36 時間まで実施した。被験者は、投与後 36 時間の評価後、あるいは治験責任医師が安全と判断した時点で退院した。

診断及び主要な組入れ基準

本試験では、男性及び妊娠・授乳中ではない女性の非喫煙者で、年齢 19～55 歳、BMI 18.0～33.0 kg/m^2、スクリーニング時の体重 50.0 kg 以上の健康被験者を組み入れた。

治療及び投与

<u>投与期間</u>

治験薬は、10 時間の絶食後、又は高脂肪食の朝食開始後 30 分以内に、約 240 mL の水とともに経口投与した。投与後約 4 時間は絶食とした。投与前 1 時間から投与後 1 時間を除き、水は自由に摂取できることとした。

投与量及び治験薬のロット番号を表 2 に示した。

表 2　投与量及びロット番号

剤形	含量	ロット／バッチ番号	有効期限
カプセル剤	CYT387 150 mg	バッチ：[redacted]	2012 年 10 月 29 日
錠剤	CYT387 150 mg	ロット：[redacted]	2012 年 8 月 31 日

評価基準

- 薬物動態

CYT387 の血漿中濃度を測定するため、投与前及び投与 36 時間後までの数時点において血漿検体を採取した。また、以下の血漿中 PK パラメータを算出した。
Cmax、Tmax、λz、AUC0-t、AUC0-∞、%AUCexp、t1/2、CL/F、V/F

- 薬力学

Period 1 及び Period 2 においてのみ、投与前及び投与 24 時間後までの数時点で、リン酸化シグナル伝達性転写因子 5 のリン酸化（pSTAT5）のレベルを測定するため、採血をした。

- 安全性

安全性は、投与前後の身体検査、バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数、口腔温）、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査値（血液検査、化学検査、尿検査）、及び有害事象（AE）のモニタリングにより評価した。

統計手法

PK パラメータ（Cmax、AUC0-t、AUC0-∞、Tmax、t1/2、λz、V/F、CL/F）をノンコンパートメント解析にて推定した。

空腹時における CYT387 150 mg の錠剤（投与 B）のカプセル剤（投与 A）に対する相対的バイオアベイラビリティは、Cmax、AUC0-∞及び AUC0-t の対数変換値の分散分析（ANOVA）で算出される信頼区間（CI）を用いて評価した。各 ANOVA において、最小二乗平均（LSM）、LSM の差とその CI、及び 2 製剤の比較の p 値を算出した。LSM の比は、AUC0-t、AUC0-∞及び Cmax の対数変換値の LSM の差をべき乗することで算出した。これらの比及びその CI は、カプセル剤（標準製剤）との相対値で示した。

CYT387 の錠剤の PK に及ぼす食事の影響（投与 C 及び D）は、空腹時投与を基準として、同様の手法で評価した。

製剤間の生物学的同等性、又は錠剤における食事の影響が認められないことは、2 群間の対数変換値に基づく幾何平均値の比の CI［（1－2α）×100%］が、同等性基準の 80～125%に含まれた場合に示されることとした。各パラメータについて、2 つの片側検定のアプローチと一致するように、試験群と対照群の比の CI が算出された。

Tmax はノンパラメトリック解析（Walsh 平均及び Wilcoxon の符号順位検定の適切な分位数）を用いて解析した。Tmax は対数変換しなかった。

PD データ（pSTAT5）及び安全性データ（AE、バイタルサイン、臨床検査値、身体検査及び ECG）は、記述統計量を用いて要約した。

治験スケジュール

各被験者の総試験期間は約 8 週間であった。

- 初回治験薬投与前の 3 週間以内にスクリーニング評価を行った。
- 治験薬投与ごとに 3 日間入院した（4 回）。
- 治験薬投与の間に最低 4 日間の休薬期間を設けた。
- 最終期の最終治験薬投与又は治験薬投与の中止から約 7 日以内に追跡調査のため来院した。

結果

被験者の内訳

合計 32 例の被験者が組み入れられた。すべての被験者が無作為化され、治験薬を投与された。そのうち 28 例が試験を完了し、4 例の被験者が以下の理由により試験を中止した。

- AE による中止 2 例
- 同意撤回による中止 1 例
- 追跡調査不能による中止 1 例

解析対象集団

合計 32 例の被験者が無作為化され、全 32 例が安全性評価対象集団に含まれた。2 例の被験者は試験期間中又は試験期間終了後に試験を中止したため、PK 解析に必要な検体を採取することができなかったことから除外され、PK 評価対象集団は 30 例の被験者が含まれた。

人口統計学的及び他の基準値の特性

男性と女性の被験者数は同程度であった（それぞれ 17 例及び 15 例）。人種は、白人 20 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 7 例、アジア系 5 例であった。平均年齢は 40.9±9.8 歳で、19～54 歳の範囲であった。平均 BMI は 25.5±2.8 で、20.4～32.1 の範囲であった。

人口統計学的特性は 4 群間で類似していたが、1 群では女性被験者が比較的多く、女性 6 名、男性 2 例であったのに対し、他の群では女性 3 例、男性 5 例であった。このグループの平均 BMI は、他のグループよりわずかに高かった。

前治療及び併用療法

被験者 4 例において、それぞれ頭痛（2 例）、肩鎖関節損傷及び腹痛（各 1 例）の AE に対して鎮痛剤が投与された。

治療の遵守状況

被験者 1 例は朝食を完全に摂取せず、一部のみの摂取であった。他の被験者は朝食を完全に摂取した。各被験者は 10 時間の絶食後（又は高脂肪朝食後）、240 mL の水とともに治験薬を全て服用した。

安全性の結果

32 例中 28 例（87.5%）で試験治療下に認められた AE が報告された。SAE 又はグレード 3、グレード 4 及びグレード 5 の AE は認められなかった。23 例（71.9%）でグレード 2 の AE が報告され、5 例（15.6%）でグレード 1 の AE のみ報告された。2 例の被験者が AE（治験薬と関連がない関節脱臼、及び治験薬と関連がないと思われる膣内出血）を理由に試験を中止した。試験終了時には、全ての AE は消失していた。

AE の発現割合は、CYT387 150 mg の錠剤を空腹時投与した被験者で 15 例（50.0%）、CYT387 300 mg の錠剤を空腹時投与した被験者で 23 例（74.2%）と、差が認められた。4 つの投与レジメンにおける各 AE の発現割合は、胃腸障害（特に下痢及び悪心）が CYT387 300 mg の錠剤を空腹時投与した後に比較的多く発現したことを除き、ほぼ同程度であった。

主な AE は、傾眠（18 例、56.3%）、頭痛（16 例、50.0%）、低血圧（14 例、43.8%）、浮動性めまい（13 例、40.6%）及び疲労（12 例、37.5%）であり、いずれも治験薬と関連があると考えられた。最もよく認められたグレード 2 の AE は傾眠（18 例）であった。最もよく認められたグレード 1 の AE は頭痛、低血圧、浮動性めまい及び疲労であった。

バイタルサインでは、合計 14 例の被験者に低血圧が認められ、4 つの投与レジメンそれぞれにおいて 6～7 例の被験者で低血圧が認められた。グレード 2 の低血圧 1 例を除き、大部分の低血圧はグレード 1 であり、薬物治療を必要としなかった。ECG 評価において、CYT387 150 mg カプセル剤投与後に、洞性徐脈及び不完全脚ブロックが 1 例の被験者に認められたが、自然に消失した。

臨床検査値及び身体検査において、治験薬と関連がある臨床的に重要な所見は認められなかった。

薬物動態の結果

CYT387 の各種製剤を投与した際の CYT387 の PK パラメータを表 3 に示した。CYT387 150 mg を含有するカプセル剤及び錠剤の PK プロファイルには、剤形による差はほとんど認められなかった。しかし、300 mg 投与（150 mg の錠剤 2 錠）では、食後の Cmax 及び AUC は空腹時より高くなった。Tmax は、空腹時ではカプセル剤 150 mg、錠剤 150 mg 及び錠剤 300 mg 投与でほぼ同程度（中央値 1.5～2.0 時間）であったが、食後は錠剤 300 mg 投与において延長した（中央値 4.0 時間）。

表 3　CYT387 の PK パラメータ

CYT387 regimen	Summary Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
150 mg capsule fasted	N	30	30	30	30	30
	Mean	468.1	2.15	3404	3555	7.82
	CV (%)	41.2	47.8	42.0	41.9	43.2
	Median	454.0	2.00	3121	3240	7.43
	Geo Mean	416.8	NA	3095	3236	NA
	Geo CV (%)	59.2	NA	49.8	49.0	NA
150 mg tablet fasted	N	30	30	30	30	30
	Mean	465.5	1.73	3219	3381	8.84
	CV (%)	43.3	51.2	42.3	41.2	65.3
	Median	438.9	1.50	3127	3228	7.56
	Geo Mean	414.6	NA	2914	3099	NA
	Geo CV (%)	58.2	NA	51.3	46.1	NA
300 mg tablet fasted	N	29	29	29	29	29
	Mean	587.1	2.02	4851	5398	12.03
	CV (%)	49.5	52.7	48.5	45.4	81.4
	Median	526.0	1.50	3947	4423	9.17
	Geo Mean	519.6	NA	4315	4866	NA
	Geo CV (%)	56.7	NA	53.7	50.3	NA
300 mg tablet fed	N	29	29	29	29	29
	Mean	655.9	5.02	7095	7533	7.60
	CV (%)	25.5	47.3	45.6	51.6	31.0
	Median	650.3	4.00	6264	6516	7.39
	Geo Mean	634.5	NA	6521	6849	NA
	Geo CV (%)	27.2	NA	43.1	44.6	NA

空腹時に 150 mg の錠剤を投与したときと比べて、空腹時及び食後に 300 mg の錠剤を投与した際の Cmax の幾何平均値は、それぞれ約 25%及び約 53%上昇し、AUC0-t の幾何平均値は、それぞれ約 48%及び約 124%上昇した。また AUC0-∞の幾何平均値は、それぞれ約 57%及び約 121%上昇した。

150 mg の錠剤と 150 mg のカプセル剤の比較では、Cmax、AUC0-t 及び AUC0-∞の幾何平均比はそれぞれ約 108.0%、約 100.9%及び約 102.7%となり、これらのパラメータは両製剤で非常に類似していることが明らかとなった。一方、300 mg の錠剤の空腹時投与に対する食後投与の Cmax、AUC0-t 及び AUC0-∞の幾何平均比はそれぞれ約 144.2%、約 170.9%及び約 155.2%となり、空腹時よりも食後で曝露量が上昇することが示唆された。Cmax 及び AUC0-∞の幾何平均比の 94.12%CI は、生物学的同等性の基準である 80～125%の範囲内に収まった。AUC0-t の幾何平均比の 94.12%CI は 78.97～109.88 であり、生物学的同等性の判定の下限値をわずかに下回った。しかし、推定された Cmax、AUC0-t 及び AUC0-∞の幾何平均比の 90%CI は、いずれも CYT387 単回投与時のバイオアベイラビリティに製剤が及ぼす影響がないと判断することが可能な 80～125%の範囲内に収まった。したがって、CYT387 150 mg 単回経口投与時の相対的バイオアベイラビリティ及び PK は、製剤に依存しないと考えられた。

CYT387 300 mg 単回経口投与時の相対的バイオアベイラビリティは、Cmax、AUC0-t 及び AUC0-∞の幾何平均比の 94.12%及び 90%CI の上限がともに 125%を超えたことから、高脂肪食を摂取後 30 分以内に投与することにより上昇することが示された。

Tmax は、カプセル剤及び錠剤のいずれを投与しても、剤形による影響は認められなかった（p>0.05）。しかしながら、高脂肪食を摂取後 30 分以内の錠剤投与により、Tmax は延長した（p<0.001）。

薬力学の結果

pSTAT 5 は、治験薬投与後に低下した。4 つの投与レジメン間で、減少の程度に一貫した傾向は認められなかった。

結論

- CYT387 150 mg を含有するカプセル剤及び錠剤を単回経口投与したとき、バイオアベイラビリティ及び PK は同程度であると考えられた。
- 高脂肪食摂食後 30 分以内に CYT387 300 mg を単回経口投与したとき、Cmax は約 20%、AUC0-t は約 50%上昇した。
- pSTAT 5 は治験薬投与後に低下した。また、4 つの投与レジメン間で減少の程度に一貫した傾向は認められなかった。
- CYT387 の投与は、いずれの剤形においても安全であると考えられた。比較的多く認められた AE は傾眠、頭痛、低血圧、浮動性めまい及び疲労であった。

報告書の日付

2012 年 12 月

GS-US-352-0108 試験

治験の標題
A Phase 1, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Momelotinib in Healthy Japanese and Caucasian Subjects

報告書番号
FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師
[redacted], MD

実施医療機関
1 施設（米国）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
最初の被験者のスクリーニング日：2013 年 9 月 26 日
最後の被験者の観察日：2013 年 11 月 17 日

開発のフェーズ
第 I 相

目的
主要目的：
日本人及び白人の健康成人にモメロチニブを単回投与し、薬物動態（PK）を評価する。
副次的目的：
日本人及び白人の健康成人にモメロチニブを単回投与し、安全性及び忍容性を評価する。

治験方法
本試験は、日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相、非盲検、単施設、単回投与試験であった。スクリーニング検査は、Day 1 の検査に先立ち 28 日以内に実施された。スクリーニング及び Day -1 の検査完了後に適格性を確認し、適格な被験者には Day 1 の朝に絶食状態でモメロチニブ 200 mg を単回投与し、Day 8（±2 day）にフォローアップの検査を実施した。

診断及び主要な組入れ基準

本試験では、18～55 歳の健康な男性及び妊娠・授乳をしていない女性で、BMI 18～30 kg/m^2、12 誘導心電図が正常又は治験責任医師が臨床的に重要でない異常と判断し、腎機能が正常で、重大な病歴がなく、治験薬投与予定日の 28 日前までに実施されたスクリーニング検査評価で治験責任医師が、全身状態が良好であると判断した日本人又は白人の健康成人を組み入れた。

日本人は、日本生まれであり、日本国外に 5 年超居住したことがなく、両親及び祖父母が日本人である被験者を組み入れた。白人は、日本人、アジア人、アフリカ人種以外で、両親及び祖父母が白人（日本、アジア、アフリカのいずれの国の生まれでもない）である被験者を組み入れた。

治療及び投与

モメロチニブ 200 mg 錠（ロット番号：[redacted]）を、8 時間絶食後、Day 1 の朝に経口投与した。

評価基準

- **薬物動態**

モメロチニブ及びその代謝物である GS-644603（M21）、GS-642112（M19）それぞれについて、以下の血漿中 PK パラメータを算出した。

AUClast、AUCinf、%AUCexp、Cmax、Tmax、Clast、Tlast、λz、CL/F、Vz/F、t1/2

- **安全性**

試験期間中の各時点における臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサインを含む定期的な身体検査、並びに有害事象を評価した。

統計手法

- **薬物動態**

PK パラメータは民族毎に記述統計量を用いて要約した。関連する PK パラメータ（AUCinf、AUClast、Cmax）の対数変換値に対して、民族を固定効果としたパラメトリック分散分析（ANOVA）を適用した。評価対象の PK パラメータについて、最小二乗平均比とそれに伴う 90%信頼区間（CI）を算出した。

- **安全性**

有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重症度別有害事象、重篤な有害事象、死亡及び中止に至った有害事象の発現割合を含む、試験治療下で認められた有害事象の概要、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図は民族毎に記述統計量を用いて要約した。すべての有害事象は、標準的な ICH 国際医薬用語集（MedDRA）v 16.1 を用いて分類した。

治験スケジュール

各被験者の最大総試験期間は約 5 週間であった。スクリーニング検査は、Day 1 前の 28 日以内に実施された。スクリーニング検査後、Day -1（ベースライン）から Day 3 の評価終了まで入院した。医療機関滞在中の食事及び間食はすべて、カロリーと脂肪含有量が同程度であり、毎日ほぼ同時刻に摂取された。Day 1 の治験薬投与から 7 日後の Day 8（±2 日）に電話でフォローアップを行い、有害事象及び併用薬の使用状況について評価した。必要に応じて追加のフォローアップを実施し、持続的な有害事象及び臨床検査値の異常を評価した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 28 例の被験者が本試験に組み入れられ、すべての被験者がモメロチニブを投与され、試験を完了した。治験を中止した被験者はいなかった。組み入れられた被験者は、日本人 14 例（50%）、白人 14 例（50%）であった。男女比は両群とも同程度（日本人男性 57.1%、白人男性 50%）であり、年齢は日本人被験者で高かった（日本人被験者の年齢の中央値 45 歳、白人被験者の年齢の中央値 30 歳）。BMI は両群で同程度であった（中央値：日本人 23.8 kg/m^2、白人 23.9 kg/m^2）。安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団には治験薬を投与されたすべての被験者 28 例が含まれた。

安全性

本試験中に、グレード 3 及びグレード 4 の試験治療下で認められた有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

日本人で最も多く認められた有害事象は、頭痛（42.9%、6 例）、下痢（28.6%、4 例）、浮動性めまい（21.4%、3 例）、悪心（21.4%、3 例）であり、いずれも治験薬と関連があると考えられた。白人で最も多く認められた有害事象は頭痛（14.3%、2 例）であった。日本人及び白人で認められたその他の有害事象は、各事象で 1 例であった。

臨床検査値は、日本人と白人の間で大きな差は認められず、グレード 3 及びグレード 4 の臨床検査値異常は認められなかった。主な臨床検査値異常は、総コレステロール高値が日本人 4 例（28.6%）、白人 3 例（21.4%）、LDL コレステロール高値が日本人 1 例（7.1%）、白人 3 例（21.4%）、尿酸高値が日本人 2 例（14.3%）、白人 0 例で認められた。また、バイタルサインの変化は投与前後で小さく、日本人と白人の間で同程度であり、臨床的に重要な 12 誘導心電図の異常は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、その他の安全性評価に関して、日本人と白人との間に顕著な差は認められなかった。

薬物動態

日本人及び白人の健康成人に空腹時、モメロチニブ 200 mg を単回経口投与した際のモメロチニブの PK パラメータを表 1 に、主要代謝物 M21 の PK パラメータを表 2 に、不活性代謝物 M19 の PK パラメータを表 3 に示す。

表 1　モメロチニブの PK パラメータ

Parameters	Japanese[a] (N = 14)	Caucasian[a] (N = 14)	% Geometric Least Squares Mean Ratio[b] (90% CI)
C_{max} (ng/mL) Mean (%CV)	1006.0 (29.3)	729.4 (35.9)	144.11 (108.53, 191.37)
T_{max} (h) Median (Q1, Q3)	3.00 (1.50, 3.00)	3.00 (2.00, 3.00)	—
$t_{1/2}$ (h) Median (Q1, Q3)	4.25 (3.87, 6.13)	6.76 (5.86, 9.65)	—
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•h/mL) Mean (%CV)	8023.9 (43.5)	5652.6 (57.5)	155.10 (105.51, 228.01)
AUC_{inf} (ng•h/mL) Mean (%CV)	8074.4 (44.0)	5788.4 (58.0)	152.79 (103.59, 225.36)

ANOVA：分散分析、CV：変動係数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数

a：提示した平均値は未調整平均値である。

b：パーセント幾何最小二乗平均比は、民族を固定効果とした ANOVA モデルの平均値を使用した。

表 2　M21 の PK パラメータ

Parameters	Japanese[a] (N = 14)	Caucasian[a] (N = 14)	% Geometric Least Squares Mean Ratio[b] (90% CI)
C_{max} (ng/mL) Mean (%CV)	678.8 (40.9)	558.6 (52.0)	127.83 (93.27, 175.19)
T_{max} (h) Median (Q1, Q3)	4.00 (3.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)	—
$t_{1/2}$ (h) Median (Q1, Q3)	5.43 (4.39, 6.90)	7.30 (6.17, 9.99)	—
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•h/mL) Mean (%CV)	6614.1 (36.4)	5100.3 (37.9)	134.68 (101.83, 178.13)
AUC_{inf} (ng•h/mL) Mean (%CV)	6671.7 (36.3)	5281.8 (38.5)	132.08 (98.22, 177.60)

ANOVA：分散分析、CV：変動係数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数

a：提示した平均値は未調整平均値である。

b：パーセント幾何最小二乗平均比は、民族を固定効果とした ANOVA モデルの平均値を使用した。

表 3　M19 の PK パラメータ

Parameters	Japanese[a] (N = 14)	Caucasian[a] (N = 14)	% Geometric Least Squares Mean Ratio[b] (90% CI)
C_{max} (ng/mL) Mean (%CV)	62.8 (41.7)	38.9 (47.4)	166.91 (120.21, 231.76)
T_{max} (h) Median (Q1, Q3)	6.00 (4.00, 12.00)	6.00 (4.00, 8.00)	—
$t_{1/2}$ (h) Median (Q1, Q3)	11.12 (8.58, 14.59)	15.22 (11.06, 23.06)	—
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL) Mean (%CV)	1400.0 (52.6)	1096.4 (65.7)	137.50 (89.47, 211.31)
AUC_{inf} (ng•h/mL) Mean (%CV)	1665.4 (67.5)	1495.6 (88.2)	131.61 (74.31, 233.09)

ANOVA：分散分析、CV：変動係数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数

a：提示した平均値は未調整平均値である。

b：パーセント幾何最小二乗平均比は、民族を固定効果とした ANOVA モデルの平均値を使用した。

モメロチニブ、M21 及び M19 の Tmax（中央値）は、いずれも日本人と白人で同程度であった。また、曝露量は白人と比較して日本人で高い傾向がみとめられたものの、モメロチニブの全体的な安全性プロファイル及び骨髄線維症患者（CCL09101 試験）におけるモメロチニブの用量／曝露量と安全性の関係が認められなかったことから、臨床的に重要な違いではないと考えられた。

結論

- モメロチニブ 200 mg を単回経口投与した際、モメロチニブ、M21 及び M19 の PK は日本人と白人で臨床的に重要な違いはないと考えられた。
- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、その他の安全性評価等の安全性評価項目に関して、日本人と白人の間で顕著な差は認められなかった。
- モメロチニブ 200 mg は安全かつ良好な忍容性を示した。

以上から、日本人において、モメロチニブの投与量の変更は不要であると考えられた。

報告書の日付

2014 年 5 月

GS-US-352-1149 試験

治験の標題
A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Momelotinib

報告書番号
FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師
[redacted], MD

実施医療機関
1 施設（米国）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
最初の被験者のスクリーニング日：2013 年 11 月 1 日
最後の被験者の観察日：2013 年 12 月 15 日

開発のフェーズ
第 I 相

目的
主要目的
- 放射性標識 ^{14}C-モメロチニブを単回経口投与した際のマスバランスを評価する。

副次目的
- モメロチニブ及び代謝物の薬物動態（PK）を評価する。
- 放射性標識 ^{14}C-モメロチニブを単回経口投与し、ヒトにおけるモメロチニブの代謝プロファイルを明らかにする。

治験方法
本試験は、健康成人を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、マスバランス試験であった。夜間の絶食（少なくとも 8 時間、水以外は摂取しない）後の朝に放射性標識 ^{14}C-モメロチニブ及び非放射性標識のモメロチニブを含むモメロチニブ 200 mg を 200 mL の経口液剤とし

て単回経口投与した。200 mL 経口投与後、50 mL のクランベリージュースで容器をすすいで投与し、合計 250 mL を投与した。

スクリーニング及び Day-1 の評価後、被験者は Day-1 から最低 5 日間、Day 5 の朝に 96 時間時の評価が完了するまで入院した。放射活性評価のための検体は、Day 5 の 96 時間時の評価で放射能検体採取終了の基準を満たすことが確認されるまで、96 時間から 120 時間の間隔で継続的に採取した。放射能検体採取の中止基準に合致した被験者は、96 時間から 120 時間の評価終了後、治験責任医師の判断により、6 日目以降に退院した。入院は、必要に応じて投与後 5 日間から 21 日間（22 日目の 504 時間評価終了後）まで延長された。退院後 7 日（±1 日）に電話による追跡調査が行われた。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：8 例

解析時：6 例

診断及び主要な組入れ基準

本試験では、健康で 90 日以上喫煙を行っていない 18～45 歳の男性被験者を組み入れた。試験の対象は体格指数（BMI）が 19 ～30 kg/m^2、重大な既往歴がなく、12 誘導心電図（ECG）が正常かつ腎機能が正常で、治験薬投与 28 日前までに実施されたスクリーニング検査で、治験責任医師により全身状態が良好と判断された被験者とした。また、投与前 2 週間以内に CYP3A4 阻害剤又は強力な CYP3A4 誘導剤を使用した被験者は除外した。

治療及び投与

本試験では、被験者に夜間絶食（少なくとも 8 時間、水以外は摂取しない）後の朝、約 100μCi（純度 98%以上）の ^{14}C-モメロチニブ（モメロチニブ 0.77 mg に相当）と 199.23 mg の非放射性標識のモメロチニブを含むモメロチニブ 200 mg を 200 mL の経口液剤として投与した。200 mL の経口液剤投与後、50 mL のクランベリージュースで容器をすすいで投与し、総量 250 mL を投与した。

被験薬、用量及びロット番号

ロット番号（^{14}C-モメロチニブ）：[redacted]、[redacted]

ロット番号（モメロチニブ）：[redacted]

評価基準

放射能：

第 1 日目から、最低 5 日間（第 1 日目から第 6 日目の朝まで）は血液及び血漿検体、畜尿、糞便検体を採取した。各検体採取期間中は、液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて、検体中の ^{14}C-放射能をモニタリングした。検体採取期間は、投与された放射能の

回収量のモニタリング結果に基づき、必要に応じて 6 日目朝の 96 時間から 120 時間の評価から最大 22 日目の 504 時間の評価まで延長された。

畜尿検体：投与前、投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、48～72 時間、72～96 時間、96～120 時間の間隔で畜尿した。
糞便検体：投与前、投与後 0～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間、96～120 時間の間隔で糞便検体を採取した。
投与後 120 時間以降は、投与 22 日目（投与後 504 時間）の朝又は以下の 2 つの条件が満たされるまで、24 時間間隔で、畜尿及び糞便検体を採取し続けた。

- 連続した 2 回の尿及び糞便検体中の放射能回収率が投与量の 1%未満になる（LSC）
- 尿及び糞便中に回収された放射能の累積値が投与量の 90%以上になる

血液及び血漿検体：投与前及び投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96 時間まで採取した。また、投与後 96 時間以降、投与 22 日目の朝（投与後 504 時間）、又は以下の 2 つの条件のいずれかが満たされるまで、24 時間間隔で血液及び／又は血漿検体を延長して採取した。

- 連続した 2 回の血液及び／又は血漿検体中の放射能が定量下限未満になる（LSC）
- 畜尿及び糞便検体の両方が中止される

薬物動態：

本試験では、血漿検体を以下の各時点で採取した。
投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、36、48 時間

PK 解析用尿検体は、投与前、投与後 96 時間までの複数時点で、放射能モニタリング用検体から採取した。

安全性：

以下の項目を評価した。
身体検査、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温）、12 誘導心電図、臨床検査値、尿中薬物及びアルコール評価、血清検査（HBV、HCV、HIV）、有害事象、併用薬

統計手法

薬物動態：

本試験の主要評価項目は、尿中及び糞便中の総放射能回収率であり、尿中、糞便中、及び両検体で回収された総放射能の割合及び累積割合を要約した。また、尿中、糞便中、及び両検体から回収された総放射能の平均累積割合±SD をプロットした。副次評価項目である ^{14}C-モメロチニブ及びその代謝物の尿中及び糞便中の回収率、総放射能の血漿中及び血液中濃度及び PK パラメータ（AUC_{inf}及び Cmax）、並びに総放射能の血液中濃度／血漿中濃度比は、サンプリング時間ごとに個々の被験者で記述統計量を用いて要約した。

血漿及び血液検体中の総放射能、非放射線標識およびその主要代謝物の濃度-時間プロファイルおよび PK パラメータは、サンプリング時間ごとに個々の被験者について示され、記

述統計量を用いて要約された。総 ^{14}C 放射能、非放射線標識のモメロチニブ及びその主要代謝物の血漿中濃度（平均±SD）の時間推移をプロットし、評価した。同様に、総放射能の時間に対する血液中濃度（平均±SD）の時間推移をプロットした。各被験者について、検体採取時間ごとに放射能の血漿中比率を算出し、記述統計量を用いて要約した。

安全性：

有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図は治療別に記述統計量を用いて要約した。すべての有害事象は、標準的な ICH 国際医薬用語集（MedDRA）v 16.1 を用いて分類した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 6 例の被験者が本試験に組み入れられ、すべての被験者がモメロチニブ 200 mg を単回投与され、試験を完了した。被験者は白人（5 例、83.3%）又は黒人／アフリカ系アメリカ人（1 例、16.7%）であり、全員男性であった。平均年齢は 29 歳（範囲：25～36 歳）であった。平均（SD）BMI は 25.2（2.35）kg/m^2、平均（SD）クレアチニンクリアランスは 129.59（28.084）mL/min であった。

薬物動態

非放射性標識のモメロチニブと ^{14}C-モメロチニブ（約 100μCi、純度 98%以上）を含むモメロチニブ 200 mg を単回経口投与した後、血漿中の薬物由来放射能濃度が最大になるまでの時間は、投与後 3.25 時間であった。放射能の総回収率は 96.7%で、尿中及び糞便中の放射能回収率はそれぞれ約 27.5%及び約 69.3%であった。投与後 24 時間までの平均血液中濃度／血漿中濃度比は 0.73～0.87 であり、血球移行性が低いことが示された。循環血中の放射能は主要代謝物 M21（64.2%）、モメロチニブ（17.3%）及び微量代謝物（M8：5.8%、M19：5.2%、M5：2.7%、M28：2.5%、M20：2.3%）であった。

糞便中では、M14（投与量の 21.4%）、モメロチニブ（投与量の 12.6%）及びその他の代謝物（M21：投与量の 12.7%、M19 及び M33：投与量の 7.1%）が認められた。糞便中に検出された残りの 10 の代謝物は、それぞれ投与量の 4%未満であった。

尿中では、M21（投与量の 11.5%）が主要な代謝物であり、モメロチニブ及びその他の代謝物が少量認められた。

以上から、^{14}C-モメロチニブは健康成人に経口投与後、複数の代謝経路で代謝され、代謝物と未変化体（モメロチニブ）の混合物が主に糞便中に排出された。モメロチニブの代謝には、モルホリン環の酸化と切断、アミド加水分解、N-脱アルキル化、ニトリル加水分解、ニトリル酸化、シアノメチルアミドのタウリン抱合が関与した。

安全性

6 例の被験者全例にモメロチニブ 200 mg が単回経口投与され、試験治療下で発現した有害事象が少なくとも 1 件認められた。最もよく認められた有害事象は、浮動性めまい（6

例、100%）、頭痛（5 例、83.3%）、悪心（2 例、33.3%）であり、これらはすべて治験薬と関連があると報告された。その他の有害事象はすべて 1 例で報告された。1 例の被験者で報告されたグレード 2 の浮動性めまいを除き、全ての有害事象はグレード 1 であった。本試験では、グレード 3 又はグレード 4 の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡例は報告されなかった。2 例の被験者（33.3%）にグレード 2 の臨床検査値の異常が認められた。1 例ではリパーゼが上昇したが翌日には消失し、もう 1 例ではスクリーニング時及びベースライン時にグレード 1 のコレステロール上昇が認められ、5 日目にグレード 2 に増悪したが、8 日目にはグレード 1 に戻った。グレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常は認められなかった。バイタルサインや心電図所見においても臨床的に注目すべきベースラインからの変化は認められなかった。

結論

- モメロチニブは、健康成人に単回経口投与後、主に糞便中に排泄された。
- モメロチニブは、代謝物と未変化体（モメロチニブ）の混合物として排泄された。モメロチニブの代謝には、酸化、加水分解、N-アセチル化、N-脱アルキル化が関与していた。
- モメロチニブの単回経口投与の忍容性は良好であった。本試験において、グレード 3 又はグレード 4 の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

報告書の日付

2014 年 7 月

CCL09101 試験

治験の標題

A Phase I/II, Open-Label, Dose-Escalation Study Evaluating the Safety, Tolerability, harmacokinetics, and Pharmacodynamics of Orally-Administered CYT387 in Primary Myelofibrosis or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis

報告書番号

FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師

多施設共同試験

実施医療機関

6 施設（米国 3 施設、カナダ 2 施設、オーストラリア 1 施設）

公表文献

Pardanani A, Caramezza D, George G, Lasho TL, Hogan WJ, Litzow MR, et al. Safety and Efficacy of CYT387, a JAK-1/2 inhibitor for the treatment of myelofibrosis (interim data) [Poster #6514]. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2011 June 3 - 7; Chicago, Illinois.

Pardanani A, George G, Lasho T, Hogan WJ, Litzow MR, Begna K, et al. A Phase I/II Study of CYT387, An Oral JAK-1/2 Inhibitor, In Myelofibrosis: Significant Response Rates In Anemia, Splenomegaly, and Constitutional Symptoms [Abstract 460]. American Society of Hematology (ASH) 52nd Annual Meeting; 2010 December 4 - 7; Orlando, Florida.

Pardanani A, George G, Lasho T, Hogan WJ, Litzow MR, Begna K, et al. A Phase I/II Study of CYT387, an oral JAK-1/2 inhibitor, in Myelofibrosis: Significant Response Rates in Anemia, Splenomegaly, and Constitutional symptoms [Presentation Slides 460]. American Society of Hematology (ASH) 52nd Annual Meeting; 2010 December 4 - 7; Orlando, Florida.

Pardanani A, Gotlib J, Gupta V, Roberts AW, Wadleigh M, Sirhan S, et al. An Expanded Multicenter Phase I/II Study of CYT387, a JAK- 1/2 Inhibitor for the Treatment of Myelofibrosis [Abstract 41363]. American Society of Hematology (ASH) 53rd Annual Meeting; 2011 December 10 - 13; San Diego, California.

Pardanani A, Gotlib J, Gupta V, Roberts AW, Wadleigh M, Sirhan S, et al. Safety and Efficacy of CYT387, a JAK1 and JAK2 Inhibitor for the Treatment of Myelofibrosis [Poster 41363]. American Society of Hematology (ASH) 53rd Annual Meeting; 2011 December 10 - 13; San Diego, California.

Pardanani A, Gotlib J, Gupta V, Roberts AW, Wadleigh M, Sirhan S, et al. Phase I/II Study of CYT387, a JAK1/JAK2 Inhibitor for the Treatment of Myelofibrosis [Abstract 178]. American Society of Hematology (ASH) 54th Annual Meeting; 2012 December 8 - 11; Atlanta, Georgia.

Pardanani A, Gotlib J, Gupta V, Roberts AW, Wadleigh M, Sirhan S, et al. Phase I/II Study of CYT387, a JAK1/JAK2 Inhibitor for the Treatment of Myelofibrosis [Presentation 178]. American Society of Hematology (ASH) 54th Annual Meeting; 2012 December 8 - 11; Atlanta, Georgia

Vainchenker, W. and F. Favale (2013). "Myelofibrosis, JAK2 inhibitors and erythropoiesis." Leukemia 27(6): 1219-1223.
Pardanani A, Gotlib J, Gupta V, Roberts AW, Wadleigh M, Sirhan S, et al. Update On The Long-Term Efficacy and Safety of Momelotinib, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, For The Treatment of Myelofibrosis [Presentation 108]. American Society of Hematology (ASH) 55th Annual Meeting; 2013 December 7 - 10; New Orleans, Louisiana

治験期間

最初の被験者のスクリーニング日：2009 年 11 月 18 日
最後の被験者の観察日：2012 年 4 月 30 日

開発のフェーズ

第 I／II 相

目的

主要目的

- 原発性骨髄線維症（PMF）又は、真性多血症若しくは本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（post PV/ET-MF）の被験者を対象に、モメロチニブを経口投与した際の安全性、忍容性、用量制限毒性（DLT）及び最大耐用量（MTD）を検討する。
- PMF 又は post PV/ET-MF 被験者でのモメロチニブの薬物動態（PK）を検討する。
- International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment criteria（IWG-MRT）の効果判定基準に基づく完全奏効（CR）割合、部分奏効（PR）割合及び臨床的改善（CI）割合を評価し、PMF 又は post PV/ET-MF 被験者でのモメロチニブ経口投与の有効性に関する予備的情報を検討する。

副次目的

- PMF 又は post PV/ET-MF 被験者での、骨髄又は末梢血の細胞遺伝学的所見に対するモメロチニブの効果を検討する。
- PMF 又は post PV/ET-MF 被験者での、末梢血顆粒球 JAK2V617F のアレルバーデン値（遺伝子変異割合）に対するモメロチニブの効果を検討する。
- PMF 又は post PV/ET-MF 被験者での、炎症、線維化及び血管新生に関与するサイトカインの血漿中濃度に対するモメロチニブの効果を検討する。
- モメロチニブを投与された PMF 又は post PV/ET-MF 被験者での、モメロチニブ活性の薬力学的（PD）相関を評価する。

治験方法

本試験は、非盲検、非無作為化試験であり、1 施設での用量漸増期及びモメロチニブの MTD 以下でコホートを拡大した多施設での用量確認期の 2 つの相で実施された。有害事象

による投与延期がない場合、投与は 28 日サイクルで最大 9 回まで継続した。モメロチニブの最終投与終了後 30 日間又は死亡のいずれか早い方まで追跡調査した。

第 I 相の用量漸増期では、それぞれ 3 例の被験者からなる 5 つの連続コホートで、モメロチニブの用量を 100 mg から 400 mg に漸増した。第 II 相の用量確認期では、150 mg 及び 300 mg 1 日 1 回（QD）、並びに 150 mg 1 日 2 回（BID）のコホートに拡大した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：165 例

解析時：166 例

診断及び主要な組入れ基準

本試験では、PMF 又は post PV/ET MF と診断された 18 歳以上の被験者を組み入れた。試験の対象は、高リスク又は中間（1 又は 2）リスクの MF で、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）スコアが 0、1 又は 2 であり、さらに、臓器機能が許容可能で、妊娠検査結果陰性（該当する場合）の被験者とした。

投与期間

有害事象による投与延期がない場合、最大 9 サイクルまで投与を継続した。モメロチニブの最終投与終了後 30 日間又は死亡のいずれか早い方まで追跡調査した。

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

モメロチニブ 50 mg 又は 150 mg を含有する硬ゼラチンカプセルを、28 日サイクルで最大 9 回、QD 又は BID で、被験者自身で服用した（投与前 2 時間、投与後 1 時間の絶食を推奨した）。

ロット番号（50 mg）：[redacted]

ロット番号（150 mg）：[redacted]

評価基準

有効性：モメロチニブの治療効果を以下の項目で評価した。

- CR、PR 及び CI 割合（IWG-MRT 効果判定基準に基づく）で評価した治療反応
- 脾臓及び肝臓のサイズによる評価
- 疲労、そう痒症、咳嗽、腹部不快感、末梢性浮腫、骨痛、発熱、食欲、寝汗、及び全体的な生活の質を含む、疾患に関連する全身症状の評価
- 無増悪生存期間及び全生存期間
- 骨髄分析及び細胞遺伝学的反応
- 分子生物学的反応

薬物動態：本試験では、モメロチニブ濃度の解析のため、1 サイクル目の Day 1 及び Day 28 の事前に規定された時点で血漿検体を採取した。血漿検体は、定量下限を 0.5 ng/mL とし、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて、適格なベンダーで分析した。

安全性：以下の項目で評価した。

- DLT の特性評価
- 有害事象の特徴、発現割合、重症度［NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0 によりグレード評価］、時期、重篤度及び治験薬との関連
- バイタルサイン及び臨床検査パラメータへの影響
- 心電図（ECG）により判定した QTc 間隔のベースラインからの変化

統計手法

被験者の内訳及び安全性の解析は、安全性解析対象集団（モメロチニブを 1 回以上投与されたすべての組入れ被験者）を対象とした。主要有効性解析は、modified intent-to-treat（mITT）集団、副次有効性解析は、評価可能集団を対象とした。

mITT 集団は、モメロチニブを 1 回以上投与され、ベースライン後の IWG-MRT 評価を 1 回以上受けたすべての組入れ被験者とした。評価可能集団は、治験実施計画書の重大な違反がない mITT 集団のすべての被験者とした。

連続データは記述統計量［観察数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、範囲（最小値、最大値）］を用いて要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合（%）を用いて要約した。

有効性

治療反応は、CR、PR、CI の頻度及び割合（%）を用いて要約した。

脾臓縮小及び貧血／輸血改善は、以下を用いて要約した。

- 脾臓及び肝臓のサイズ（cm）並びに縮小までの期間（日）に関する記述統計量（観察数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）
- 脾臓縮小及び貧血改善の頻度及び割合（%）
- 脾臓縮小及び貧血改善までの時間に関する生存時間解析の Kaplan-Meier（KM）プロット

好中球絶対数、血小板反応及び全身症状は、頻度及び割合（%）を用いて要約した。ベースラインから各来院までの全身症状スコアの変化をシフトテーブルで示した。

骨髄、細胞遺伝学的所見、又は血中顆粒球 JAK2V617F に対するモメロチニブの影響などの副次評価項目は記述統計量及びシフトテーブルを用いて要約した。

薬物動態

モメロチニブの血漿中濃度は、平均値±SD として片対数及び線形形式でプロットした。各被験者の血漿中濃度-時間データは、標準的なノンコンパートメント手法を用いて解析した。他の用量群の被験者数が限られているため、モメロチニブの血漿中 PK パラメータを

150 mg QD と 300 mg QD で比較することにより、用量比例性を評価した。主に、パワーモデルを用いた Cmax（Day 1 及び 28）、AUClast（Day 1）及び AUCtau（Day 28）に基づいて用量比例性を評価した。母集団平均の傾きを 90%信頼区間で推定した。用量比例性の他の評価として、用量で正規化した AUCinf、AUClast、AUCtau、Cmax の分散分析は対数変換したデータを用いて実施した。モデルには、固定効果として投与量、変量効果として被験者を含め、用量比較比の 90%信頼区間を算出した。

安全性

主要評価項目は、モメロチニブの安全性プロファイル及び MTD の判定とした。有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重症度別有害事象、重篤な有害事象（SAE）、死亡及び中止に至った有害事象の発現割合を含む、試験治療下で認められた有害事象（TEAE）の概要を記述統計量を用いて示した。すべての有害事象は、標準的な ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 13.0 版を用いて分類した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の評価は、記述統計量及びシフトテーブルを用いて示した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 166 例の被験者が本試験に組み入れられ、モメロチニブを投与された。これらの被験者のうち、124 例（74.7%）が試験を完了した。安全性解析対象集団及び mITT 解析対象集団は、それぞれ 166 例及び 165 例であった。最も多かった中止理由は、有害事象（22 例、13.3%）及び疾患進行（8 例、4.8%）の 2 つであった。

全体として、被験者の過半数（58.4%）が男性であり、平均年齢（SD）は 66.6（8.77）歳（範囲：34～89 歳）であった。人種は主に白人（90.4%）であった。166 例の被験者のうち、116 例（69.9%）が JAK2V617F 変異陽性であった。ベースライン時で、被験者 73 例（44.0%）が輸血依存であり、被験者の過半数（104 例、62.7%）がヘモグロビン値 10 g/dL 未満であった。

有効性の結果

IWG-MRT 効果判定基準に基づく医師による総合効果の評価では、9 ヵ月間の試験期間中、被験者 165 例中 85 例（51.5%）に、CR、PR、又は CI での治療反応が認められた。ベースライン時に脾腫が認められた被験者 147 例中 48 例（32.7%）に、脾臓縮小に基づく臨床的改善（IWG-MRT 効果判定基準）が認められた。脾臓縮小期間の KM 推定による中央値は到達せず、縮小の追跡調査期間の中央値は 196.5 日であった。脾臓評価可能集団での触知可能な脾臓長縮小の平均値（SD）は、モメロチニブの投与 1 週後で、21.7%（21.46）であり、脾腫の急速な縮小が認められた。触診及び磁気共鳴画像法の両方で脾臓サイズの減少が認められ、変化の中央値は 3 ヵ月時点よりも 6 ヵ月時点でわずかに高かった。

ベースライン時の貧血の被験者 111 例中 45 例（40.5%）に貧血の改善が認められた。ベースライン時に輸血依存であった被験者 72 例のうち、41 例（56.9%）で 12 週時の輸血非依存が認められた。ベースライン時に輸血依存ではなかった貧血の被験者（ヘモグロビン

10 g/dL 未満）39 例のうち、4 例（10.3%）で 12 週時のヘモグロビン値の改善が認められた。300 mg QD 群の輸血依存の被験者では貧血の改善割合が高い傾向が認められた。9 ヵ月の投与期間中で、改善期間の KM 推定による中央値は到達せず、改善の追跡調査期間の中央値は 185 日であった。概して、試験期間中、全身症状の総スコアの平均値はベースラインから低下した。

薬物動態の結果

モメロチニブ初回経口投与後のモメロチニブの PK パラメータを表 1 に示した。概して、100～400 mg モメロチニブの QD 投与後、Cmax 及び AUC は用量比例性を下回る増加を示した。Tmax は QD 用量コホート間で同程度であり、Tmax の中央値は 1.08～3.03 時間の範囲であった。終末相の半減期（t1/2）は異なる QD 用量コホート間で一致しており、t1/2 の中央値は 3.67～6.28 時間であった。

表 1　モメロチニブ初回経口投与後のモメロチニブの PK パラメータ

PK Parameter	Mean (CV%)					
	100 mg QD (n=3)	150 mg QD (n=21)	200 mg QD (n=3)	300 mg QD (n=26-27)[a]	400 mg QD (n=4-6)[a]	150 mg BID (n=16-17)[a]
C_{max} (ng/mL)	347.3 (23.1)	349.7 (57.0)	490.0 (3.1)	590.8 (49.4)	507.5 (33.3)	191.0 (73.9)
T_{max} (h)[b]	1.08 (0.98, 2.10)	2.98 (2.00, 4.00)	2.00 (1.95, 2.25)	2.17 (2.00, 3.00)	3.03 (2.98, 3.93)	2.00 (1.83, 2.08)
$t_{1/2}$ (h)[b, c]	6.28 (1.61 , 6.44)	4.19 (3.73, 5.06)	3.67 (2.73, 7.41)	4.21 (3.27, 5.35)	4.14 (3.80, 4.42)	2.67 (2.14, 3.71)
AUC_{last} (h·ng/mL)	2413.3 (54.9)	2684.5 (75.9)	4216.8 (26.9)	4319.8 (60.7)	3493.7 (38.6)	853.0 (81.7)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	2562.4 (55.9)	2862.1 (77.9)	4441.9 (33.4)	4495.2 (62.9)	3948.7. (36.8)	1204.2 (82.4)

Source: CCL09101 CSR Table 14.2.11.1, Table 14.2.12.1

a. Number of subjects was different for different PK parameters

b. Median (Q1, Q3)

c. Please note that the reported t1/2 value was based on incomplete postdose PK sampling for the 150mg BID cohort.

モメロチニブ反復経口投与（QD 又は BID で 28 日間）後のモメロチニブの PK パラメータを表 2 に示した。100～400 mg モメロチニブを 28 日間 QD 投与後、Cmax 及び AUC は用量比例性を下回る増加で、Tmax の中央値は 1～2.07 時間、t1/2 は 3.57～4.67 時間であった。

表 2　モメロチニブ反復経口投与（QD 又は BID で 28 日間）後のモメロチニブの PK パラメータ

PK Parameter	Mean (CV%)					
	100 mg QD (n=3)	150 mg QD (n=17-18)[a]	200 mg QD (n=3)	300 mg QD (n=25-27)[a]	400 mg QD (n=4-5)[a]	150 mg BID (n=13-14)[a]
C_{max} (ng/mL)	437.0 (67.9)	338.5 (59.2)	541.3 (10.6)	658.3 (53.8)	565.0 (41.3)	320.8 (94.0)
T_{max} (h)[b]	1.00 (0.98, 2.07)	2.00 (1.00, 2.13)	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.58, 2.93)	2.07 (2.00, 3.00)	1.99 (1.50, 2.00)
$t_{1/2}$ (h)[b, c]	4.08 (2.98, 4.72)	4.67 (3.77, 5.53)	3.57 (3.56, 8.27)	4.60 (2.98, 5.45)	3.57 (3.12, 4.33)	3.02 (2.54, 4.37)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	2275.9 (47.8)	2349.9 (82.9)	4283.7 (27.5)	4281.3 (54.7)	3918.6 (53.4)	1744.8 (101.8)

Source: CCL09101 CSR Table 14.2.11.2, Table 14.2.12.2

a. Number of subjects was different for different PK parameters

b. Median (Q1, Q3)

c. Please note that the reported t1/2 value was based on incomplete postdose PK sampling for the 150mg BID cohort.

単回投与及び反復投与後、Cmax 及び AUC は 150 mg から 300 mg で概して用量に比例して増加した。

Day 1 及び Day 28 の BID 投与後、150 mg BID では 150 mg QD 又は 300 mg QD と比較してモメロチニブの曝露量がやや低かった。

安全性の結果

MTD／第 II 相推奨用量（RP2D）は 1 日 300 mg と判定した。400 mg QD コホートで、6 例中 2 例の被験者に計 2 件の DLT（リパーゼ増加及び頭痛）が認められ、その他の用量では DLT は認められなかった。

166 例すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められ、152 例（91.6%）で治験薬と関連がある有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は、血小板減少症（80 例、48.2%）、下痢（64 例、38.6%）及び浮動性めまい（61 例、36.7%）であった。121 例（72.9%）にグレード 3 以上の有害事象が認められた。10%を超える被験者に認められたグレード 3 以上の有害事象は、貧血（48 例、28.9%）、血小板減少症（44 例、26.5%）及び高尿酸血症（22 例、13.3%）の 3 事象であった。64 例（38.6%）に、少なくとも 1 件の治験薬と関連があるグレード 3 以上の有害事象［関連あり（Definitely Related）、多分関連あり（Probably Related）、関連あるかもしれない（Possibly Related）と定義］が認められた。治験責任医師により治験薬と関連があると判断され、最も高頻度に認められたグレード 3 以上の有害事象は、血小板減少症（39 例、23.5%）、リパーゼ増加（7 例、4.2%）及び好中球減少症（5 例、3.0%）の 3 事象であった。90 例（54.2%）に Day 1 で有害事象が認められた。有害事象の大半は軽度であり、モメロチニブと関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断され、処置なしで消失した。45 例（27.1%）の被験者に、モメロチニブと多分関連あり又は関連あるかもしれないと評価された末梢性ニューロパチーが認められた。

試験期間中に 16 例が死亡した。いずれの死亡もモメロチニブと関連があるとは評価されず、併発疾患又は疾患進行に起因するものであった。全体的な死因は、感染症、血栓出血性事象、心不全及び白血病への移行であり、骨髄線維症患者の既知の主な死因と一致していた。

全体で最も多く認められた重篤な有害事象（2 例超）は、肺炎（7 例、4.2%）、血腫（4 例、2.4%）及び貧血（3 例、1.8%）であった。22 例（13.3%）が有害事象により試験を中止した。2 例以上で、試験中止に至った有害事象は、頭蓋内出血及び末梢性ニューロパチー（各 2 例、1.2%）であった。

最も高頻度に認められたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の 3 事象は、ヘモグロビン、血小板及び尿酸と関連していた。58 例（34.9%）でグレード 3 のヘモグロビン値減少、32 例（19.3%）でグレード 3、12 例（7.2%）でグレード 4 の血小板数減少、42 例（25.3%）でグレード 4 の尿酸値上昇が認められた。

Day 1 の投与後に、7 例の被験者に一過性で、臨床的に重要なバイタルサイン（血圧及び心拍数）の変化が認められた。試験を通して、収縮期／拡張期血圧、体温、心拍数及び呼吸数で、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。ベースライン後の ECG パラメータ（PR、QT 及び QTc）で、臨床的に意義のある異常変動は 8 例に認められた。QTc 延長が認められた被験者 81 例のうち、46 例（27.7%）にベースラインより 30 ms を超える増加、13 例（7.8%）にベースラインより 60 ms を超える増加が認められた。

結論

本試験の結論は以下のとおりである。

- モメロチニブの MTD/RP2D は 1 日 300 mg であった。
- 400 mg QD を投与された 6 例中 2 例に、計 2 件の DLT（リパーゼ増加及び頭痛）が認められた。
- モメロチニブの忍容性は良好であり、本試験では重大な安全性の懸念は認められなかった。
- モメロチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）は、150 mg QD と 300 mg QD の間で概して用量に比例した。
- モメロチニブは、脾腫の縮小に有効であった。
- モメロチニブは、ベースライン時に輸血依存の被験者において輸血非依存への改善に有効であった。

報告書の日付

2014 年 9 月

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
有害事象発現例数 ANY EVENT	3 (100.0%)	52 (100.0%)	3 (100.0%)	60 (100.0%)	6 (100.0%)	42 (100.0%)	166 (100.0%)
胃腸障害 GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (66.7%)	39 (75.0%)	2 (66.7%)	48 (80.0%)	4 (66.7%)	32 (76.2%)	127 (76.5%)
下痢 DIARRHOEA	0	17 (32.7%)	0	29 (48.3%)	2 (33.3%)	16 (38.1%)	64 (38.6%)
悪心 NAUSEA	1 (33.3%)	15 (28.8%)	2 (66.7%)	19 (31.7%)	4 (66.7%)	11 (26.2%)	52 (31.3%)
嘔吐 VOMITING	0	7 (13.5%)	0	15 (25.0%)	1 (16.7%)	9 (21.4%)	32 (19.3%)
腹痛 ABDOMINAL PAIN	0	9 (17.3%)	2 (66.7%)	12 (20.0%)	0	5 (11.9%)	28 (16.9%)
便秘 CONSTIPATION	1 (33.3%)	5 (9.6%)	0	1 (1.7%)	0	4 (9.5%)	11 (6.6%)
上腹部痛 ABDOMINAL PAIN UPPER	0	2 (3.8%)	0	5 (8.3%)	0	3 (7.1%)	10 (6.0%)
消化不良 DYSPEPSIA	0	2 (3.8%)	0	2 (3.3%)	0	2 (4.8%)	6 (3.6%)
口内乾燥 DRY MOUTH	0	1 (1.9%)	0	3 (5.0%)	0	1 (2.4%)	5 (3.0%)
胃腸出血 GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0	2 (3.8%)	1 (33.3%)	0	0	2 (4.8%)	5 (3.0%)
胃食道逆流性疾患 GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	2 (3.8%)	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	5 (3.0%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
メレナ MELAENA	1 (33.3%)	1 (1.9%)	1 (33.3%)	2 (3.3%)	0	0	5 (3.0%)
嚥下障害 DYSPHAGIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	3 (1.8%)
歯痛 TOOTHACHE	0	1 (1.9%)	0	2 (3.3%)	0	0	3 (1.8%)
腹部不快感 ABDOMINAL DISCOMFORT	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.4%)	2 (1.2%)
腹部膨満 ABDOMINAL DISTENSION	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
鼓腸 FLATULENCE	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
血便排泄 HAEMATOCHEZIA	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
鼠径ヘルニア INGUINAL HERNIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
口内炎 STOMATITIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
下腹部痛 ABDOMINAL PAIN LOWER	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
腹部硬直 ABDOMINAL RIGIDITY	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
裂肛 ANAL FISSURE	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
肛門出血 ANAL HAEMORRHAGE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
腹水 ASCITES	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
歯組織の壊死 DENTAL NECROSIS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
排便回数増加 FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
胃障害 GASTRIC DISORDER	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
胃潰瘍 GASTRIC ULCER	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
痔出血 HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
弛緩歯 LOOSE TOOTH	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
口腔内出血 MOUTH HAEMORRHAGE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
口腔内潰瘍形成 MOUTH ULCERATION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
食道痛 OESOPHAGEAL PAIN	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
腹膜血腫 PERITONEAL HAEMATOMA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
肛門周囲痛 PROCTALGIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
直腸出血 RECTAL HAEMORRHAGE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
レッチング RETCHING	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
唾液腺腫大 SALIVARY GLAND ENLARGEMENT	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
歯の知覚過敏 SENSITIVITY OF TEETH	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
上部消化管出血 UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
神経系障害 NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (33.3%)	32 (61.5%)	3 (100.0%)	45 (75.0%)	6 (100.0%)	26 (61.9%)	113 (68.1%)
浮動性めまい DIZZINESS	1 (33.3%)	20 (38.5%)	0	25 (41.7%)	5 (83.3%)	10 (23.8%)	61 (36.7%)
末梢性ニューロパチー NEUROPATHY PERIPHERAL	0	14 (26.9%)	2 (66.7%)	20 (33.3%)	2 (33.3%)	17 (40.5%)	55 (33.1%)
頭痛 HEADACHE	0	10 (19.2%)	0	14 (23.3%)	3 (50.0%)	6 (14.3%)	33 (19.9%)
平衡障害 BALANCE DISORDER	0	3 (5.8%)	1 (33.3%)	3 (5.0%)	1 (16.7%)	0	8 (4.8%)
振戦 TREMOR	0	2 (3.8%)	1 (33.3%)	1 (1.7%)	1 (16.7%)	0	5 (3.0%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
味覚異常 DYSGEUSIA	0	0	1 (33.3%)	2 (3.3%)	0	1 (2.4%)	4 (2.4%)
錯感覚 PARAESTHESIA	0	0	0	3 (5.0%)	0	0	3 (1.8%)
認知障害 COGNITIVE DISORDER	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
頭蓋内出血 HAEMORRHAGE INTRACRANIAL	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
感覚鈍麻 HYPOAESTHESIA	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	2 (1.2%)
傾眠 SOMNOLENCE	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
失神 SYNCOPE	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
灼熱感 BURNING SENSATION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
脳虚血 CEREBRAL ISCHAEMIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
痙攣 CONVULSION	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
脳神経障害 CRANIAL NERVE DISORDER	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
振動覚低下 DECREASED VIBRATORY SENSE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
蟻走感 FORMICATION	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
第３脳神経障害 IIIRD NERVE DISORDER	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
嗜眠 LETHARGY	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
記憶障害 MEMORY IMPAIRMENT	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
片頭痛 MIGRAINE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
不随意性筋収縮 MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
後頭神経痛 OCCIPITAL NEURALGIA	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
副鼻腔炎に伴う頭痛 SINUS HEADACHE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害 BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	3 (100.0%)	35 (67.3%)	1 (33.3%)	45 (75.0%)	5 (83.3%)	21 (50.0%)	110 (66.3%)
血小板減少症 THROMBOCYTOPENIA	2 (66.7%)	24 (46.2%)	1 (33.3%)	33 (55.0%)	5 (83.3%)	15 (35.7%)	80 (48.2%)
貧血 ANAEMIA	2 (66.7%)	20 (38.5%)	0	22 (36.7%)	3 (50.0%)	13 (31.0%)	60 (36.1%)
好中球減少症 NEUTROPENIA	0	3 (5.8%)	0	8 (13.3%)	2 (33.3%)	3 (7.1%)	16 (9.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
白血球減少症 LEUKOPENIA	0	2 (3.8%)	0	4 (6.7%)	2 (33.3%)	1 (2.4%)	9 (5.4%)
白血球増加症 LEUKOCYTOSIS	0	2 (3.8%)	0	1 (1.7%)	0	3 (7.1%)	6 (3.6%)
脾腫 SPLENOMEGALY	0	2 (3.8%)	0	0	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
血小板増加症 THROMBOCYTOSIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
髄外造血 EXTRAMEDULLARY HAEMOPOIESIS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
脾臓出血 SPLENIC HAEMORRHAGE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
脾臓梗塞 SPLENIC INFARCTION	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症 INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (100.0%)	25 (48.1%)	1 (33.3%)	28 (46.7%)	5 (83.3%)	21 (50.0%)	83 (50.0%)
上気道感染 UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (33.3%)	7 (13.5%)	0	8 (13.3%)	0	7 (16.7%)	23 (13.9%)
尿路感染 URINARY TRACT INFECTION	1 (33.3%)	7 (13.5%)	0	5 (8.3%)	1 (16.7%)	2 (4.8%)	16 (9.6%)
肺炎 PNEUMONIA	0	3 (5.8%)	1 (33.3%)	2 (3.3%)	2 (33.3%)	6 (14.3%)	14 (8.4%)
気管支炎 BRONCHITIS	0	0	0	4 (6.7%)	0	2 (4.8%)	6 (3.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
蜂巣炎 CELLULITIS	0	2 (3.8%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	4 (2.4%)
肺感染 LUNG INFECTION	0	0	0	3 (5.0%)	1 (16.7%)	0	4 (2.4%)
副鼻腔炎 SINUSITIS	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	4 (2.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
膀胱炎 CYSTITIS	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
胃腸炎 GASTROENTERITIS	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
感染 INFECTION	0	0	1 (33.3%)	2 (3.3%)	0	0	3 (1.8%)
限局性感染 LOCALISED INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	3 (1.8%)
大腸菌性尿路感染 ESCHERICHIA URINARY TRACT INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
消化管感染 GASTROINTESTINAL INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	1 (16.7%)	0	2 (1.2%)
帯状疱疹 HERPES ZOSTER	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
インフルエンザ INFLUENZA	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	2 (1.2%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
鼻咽頭炎 NASOPHARYNGITIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
食道カンジダ症 OESOPHAGEAL CANDIDIASIS	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	2 (1.2%)
口腔カンジダ症 ORAL CANDIDIASIS	0	0	1 (33.3%)	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
口腔ヘルペス ORAL HERPES	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
皮膚感染 SKIN INFECTION	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
歯感染 TOOTH INFECTION	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
ウイルス感染 VIRAL INFECTION	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
肛門膿瘍 ANAL ABSCESS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
胆道性敗血症 BILIARY SEPSIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
気管支肺炎 BRONCHOPNEUMONIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
クロストリジウム感染 CLOSTRIDIAL INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
憩室炎 DIVERTICULITIS	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
耳感染 EAR INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
蓄膿 EMPYEMA	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
心内膜炎 ENDOCARDITIS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
腸球菌感染 ENTEROCOCCAL INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
感染性小腸結腸炎 ENTEROCOLITIS INFECTIOUS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼感染 EYE INFECTION	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
毛包炎 FOLLICULITIS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
皮膚真菌感染 FUNGAL SKIN INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
陰部ヘルペス GENITAL HERPES	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
鼠径部感染 GROIN INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
Ｂ型肝炎 HEPATITIS B	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
ヘルペスウイルス感染 HERPES VIRUS INFECTION	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 INFECTIVE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISEASE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
大葉性肺炎 LOBAR PNEUMONIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
下気道感染 LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
爪真菌症 ONYCHOMYCOSIS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
骨髄炎 OSTEOMYELITIS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
中耳炎 OTITIS MEDIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
急性中耳炎 OTITIS MEDIA ACUTE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
鼻炎 RHINITIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
敗血症 SEPSIS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
敗血症性ショック SEPTIC SHOCK	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
唾液腺炎 SIALOADENITIS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
扁桃炎 TONSILLITIS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
歯膿瘍 TOOTH ABSCESS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
腸球菌性尿路感染 URINARY TRACT INFECTION ENTEROCOCCAL	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
創傷感染 WOUND INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
臨床検査 INVESTIGATIONS	1 (33.3%)	24 (46.2%)	1 (33.3%)	32 (53.3%)	4 (66.7%)	20 (47.6%)	82 (49.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	7 (13.5%)	0	11 (18.3%)	0	6 (14.3%)	24 (14.5%)
リパーゼ増加 LIPASE INCREASED	0	4 (7.7%)	0	10 (16.7%)	2 (33.3%)	6 (14.3%)	22 (13.3%)
血中クレアチニン増加 BLOOD CREATININE INCREASED	1 (33.3%)	6 (11.5%)	1 (33.3%)	4 (6.7%)	1 (16.7%)	8 (19.0%)	21 (12.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (33.3%)	5 (9.6%)	0	10 (16.7%)	0	4 (9.5%)	20 (12.0%)
血中ビリルビン増加 BLOOD BILIRUBIN INCREASED	1 (33.3%)	8 (15.4%)	1 (33.3%)	8 (13.3%)	0	2 (4.8%)	20 (12.0%)
血中アミラーゼ増加 BLOOD AMYLASE INCREASED	0	4 (7.7%)	0	8 (13.3%)	0	4 (9.5%)	16 (9.6%)
心電図ＱＴ延長 ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	0	6 (11.5%)	1 (33.3%)	4 (6.7%)	1 (16.7%)	4 (9.5%)	16 (9.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
血中アルカリホスファターゼ増加 BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	4 (7.7%)	0	6 (10.0%)	2 (33.3%)	3 (7.1%)	15 (9.0%)
ＩＮＲ増加 INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	0	1 (1.9%)	0	3 (5.0%)	0	3 (7.1%)	7 (4.2%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長 ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	0	0	0	2 (3.3%)	0	2 (4.8%)	4 (2.4%)
体重減少 WEIGHT DECREASED	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
血中フィブリノゲン減少 BLOOD FIBRINOGEN DECREASED	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加 BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
トランスアミナーゼ上昇 TRANSAMINASES INCREASED	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
抱合ビリルビン増加 BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
血中重炭酸塩減少 BLOOD BICARBONATE DECREASED	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加 BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
尿中血陽性 BLOOD URINE PRESENT	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
心雑音 CARDIAC MURMUR	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
ヘモグロビン減少 HAEMOGLOBIN DECREASED	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
ヘモグロビン増加 HAEMOGLOBIN INCREASED	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
血清フェリチン増加 SERUM FERRITIN INCREASED	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (33.3%)	24 (46.2%)	2 (66.7%)	28 (46.7%)	6 (100.0%)	21 (50.0%)	82 (49.4%)
呼吸困難 DYSPNOEA	1 (33.3%)	8 (15.4%)	2 (66.7%)	19 (31.7%)	4 (66.7%)	8 (19.0%)	42 (25.3%)
咳嗽 COUGH	0	5 (9.6%)	1 (33.3%)	5 (8.3%)	0	6 (14.3%)	17 (10.2%)
鼻出血 EPISTAXIS	0	5 (9.6%)	0	4 (6.7%)	0	3 (7.1%)	12 (7.2%)
胸水 PLEURAL EFFUSION	0	1 (1.9%)	0	3 (5.0%)	0	1 (2.4%)	5 (3.0%)
発声障害 DYSPHONIA	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	4 (2.4%)
肺高血圧症 PULMONARY HYPERTENSION	0	0	0	1 (1.7%)	2 (33.3%)	1 (2.4%)	4 (2.4%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
肺臓炎 PNEUMONITIS	0	2 (3.8%)	0	1 (1.7%)	0	0	3 (1.8%)
湿性咳嗽 PRODUCTIVE COUGH	0	1 (1.9%)	0	0	0	2 (4.8%)	3 (1.8%)
喘鳴 WHEEZING	0	1 (1.9%)	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	3 (1.8%)
呼吸不全 RESPIRATORY FAILURE	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.4%)	2 (1.2%)
急性呼吸不全 ACUTE RESPIRATORY FAILURE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
慢性閉塞性肺疾患 CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
労作性呼吸困難 DYSPNOEA EXERTIONAL	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
鼻粘膜障害 NASAL MUCOSAL DISORDER	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
口腔咽頭水疱形成 OROPHARYNGEAL BLISTERING	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
口腔咽頭痛 OROPHARYNGEAL PAIN	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
咽頭の炎症 PHARYNGEAL INFLAMMATION	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
肺胞出血 PULMONARY ALVEOLAR HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
肺うっ血 PULMONARY CONGESTION	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
肺腫瘤 PULMONARY MASS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
ラ音 RALES	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
呼吸異常 RESPIRATION ABNORMAL	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
気道出血 RESPIRATORY TRACT HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
鼻痛 RHINALGIA	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
鼻漏 RHINORRHOEA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
代謝および栄養障害 METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (33.3%)	23 (44.2%)	2 (66.7%)	29 (48.3%)	3 (50.0%)	15 (35.7%)	73 (44.0%)
高尿酸血症 HYPERURICAEMIA	1 (33.3%)	8 (15.4%)	1 (33.3%)	15 (25.0%)	1 (16.7%)	11 (26.2%)	37 (22.3%)
高カリウム血症 HYPERKALAEMIA	0	5 (9.6%)	0	6 (10.0%)	2 (33.3%)	1 (2.4%)	14 (8.4%)
脱水 DEHYDRATION	0	3 (5.8%)	1 (33.3%)	2 (3.3%)	0	4 (9.5%)	10 (6.0%)
高血糖 HYPERGLYCAEMIA	0	2 (3.8%)	1 (33.3%)	5 (8.3%)	0	1 (2.4%)	9 (5.4%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
食欲減退 DECREASED APPETITE	0	1 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	2 (4.8%)	4 (2.4%)
低カリウム血症 HYPOKALAEMIA	0	2 (3.8%)	0	2 (3.3%)	0	0	4 (2.4%)
低ナトリウム血症 HYPONATRAEMIA	0	2 (3.8%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	4 (2.4%)
低カルシウム血症 HYPOCALCAEMIA	1 (33.3%)	2 (3.8%)	0	0	0	0	3 (1.8%)
水分過負荷 FLUID OVERLOAD	0	0	1 (33.3%)	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
痛風 GOUT	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
高アミラーゼ血症 HYPERAMYLASAEMIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
高カルシウム血症 HYPERCALCAEMIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
高ナトリウム血症 HYPERNATRAEMIA	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
高リン酸塩血症 HYPERPHOSPHATAEMIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
高トリグリセリド血症 HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
低アルブミン血症 HYPOALBUMINAEMIA	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
食欲亢進 INCREASED APPETITE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
全身障害および投与局所様態 GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (66.7%)	18 (34.6%)	1 (33.3%)	27 (45.0%)	2 (33.3%)	17 (40.5%)	67 (40.4%)
疲労 FATIGUE	1 (33.3%)	9 (17.3%)	0	15 (25.0%)	0	3 (7.1%)	28 (16.9%)
末梢性浮腫 OEDEMA PERIPHERAL	1 (33.3%)	2 (3.8%)	0	7 (11.7%)	0	7 (16.7%)	17 (10.2%)
発熱 PYREXIA	1 (33.3%)	3 (5.8%)	0	8 (13.3%)	1 (16.7%)	2 (4.8%)	15 (9.0%)
浮腫 OEDEMA	2 (66.7%)	3 (5.8%)	1 (33.3%)	1 (1.7%)	0	3 (7.1%)	10 (6.0%)
悪寒 CHILLS	1 (33.3%)	3 (5.8%)	0	3 (5.0%)	0	0	7 (4.2%)
疼痛 PAIN	0	2 (3.8%)	0	2 (3.3%)	0	3 (7.1%)	7 (4.2%)
無力症 ASTHENIA	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (5.0%)	0	1 (2.4%)	6 (3.6%)
胸痛 CHEST PAIN	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	4 (2.4%)
倦怠感 MALAISE	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
胸部不快感 CHEST DISCOMFORT	0	1 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	2 (1.2%)
疾患進行 DISEASE PROGRESSION	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
早期満腹 EARLY SATIETY	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
インフルエンザ様疾患 INFLUENZA LIKE ILLNESS	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
粘膜の炎症 MUCOSAL INFLAMMATION	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
死亡 DEATH	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
歩行障害 GAIT DISTURBANCE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
血管穿刺部位疼痛 VESSEL PUNCTURE SITE PAIN	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害 MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	2 (66.7%)	19 (36.5%)	1 (33.3%)	22 (36.7%)	2 (33.3%)	17 (40.5%)	63 (38.0%)
四肢痛 PAIN IN EXTREMITY	1 (33.3%)	4 (7.7%)	1 (33.3%)	6 (10.0%)	1 (16.7%)	9 (21.4%)	22 (13.3%)
関節痛 ARTHRALGIA	0	2 (3.8%)	0	7 (11.7%)	1 (16.7%)	5 (11.9%)	15 (9.0%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
背部痛 BACK PAIN	0	10 (19.2%)	0	3 (5.0%)	0	0	13 (7.8%)
骨痛 BONE PAIN	0	4 (7.7%)	0	3 (5.0%)	0	1 (2.4%)	8 (4.8%)
筋肉痛 MYALGIA	0	1 (1.9%)	0	4 (6.7%)	0	2 (4.8%)	7 (4.2%)
筋骨格痛 MUSCULOSKELETAL PAIN	0	1 (1.9%)	1 (33.3%)	2 (3.3%)	0	0	4 (2.4%)
筋力低下 MUSCULAR WEAKNESS	0	1 (1.9%)	0	0	0	2 (4.8%)	3 (1.8%)
頚部痛 NECK PAIN	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
変形性関節症 OSTEOARTHRITIS	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
側腹部痛 FLANK PAIN	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
筋痙縮 MUSCLE SPASMS	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
筋攣縮 MUSCLE TWITCHING	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
四肢の結節 NODULE ON EXTREMITY	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
恥骨痛 PUBIC PAIN	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
傷害、中毒および処置合併症 INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	19 (36.5%)	2 (66.7%)	23 (38.3%)	3 (50.0%)	10 (23.8%)	57 (34.3%)
挫傷 CONTUSION	0	16 (30.8%)	2 (66.7%)	21 (35.0%)	1 (16.7%)	8 (19.0%)	48 (28.9%)
転倒 FALL	0	0	1 (33.3%)	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
筋挫傷 MUSCLE STRAIN	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
大腿骨骨折 FEMUR FRACTURE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
頭部損傷 HEAD INJURY	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
四肢損傷 LIMB INJURY	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
引っかき傷 SCRATCH	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚裂傷 SKIN LACERATION	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
腱損傷 TENDON INJURY	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
熱傷 THERMAL BURN	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
外傷性血腫 TRAUMATIC HAEMATOMA	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
血管偽動脈瘤 VASCULAR PSEUDOANEURYSM	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害 SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (66.7%)	20 (38.5%)	2 (66.7%)	17 (28.3%)	3 (50.0%)	11 (26.2%)	55 (33.1%)
発疹 RASH	0	8 (15.4%)	0	6 (10.0%)	0	3 (7.1%)	17 (10.2%)
斑状出血 ECCHYMOSIS	1 (33.3%)	2 (3.8%)	1 (33.3%)	2 (3.3%)	1 (16.7%)	1 (2.4%)	8 (4.8%)
寝汗 NIGHT SWEATS	1 (33.3%)	4 (7.7%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	7 (4.2%)
点状出血 PETECHIAE	1 (33.3%)	1 (1.9%)	0	2 (3.3%)	2 (33.3%)	1 (2.4%)	7 (4.2%)
そう痒症 PRURITUS	0	4 (7.7%)	0	0	0	1 (2.4%)	5 (3.0%)
皮膚病変 SKIN LESION	0	3 (5.8%)	0	0	1 (16.7%)	1 (2.4%)	5 (3.0%)
紅斑 ERYTHEMA	0	1 (1.9%)	1 (33.3%)	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	4 (2.4%)
多汗症 HYPERHIDROSIS	0	0	1 (33.3%)	3 (5.0%)	0	0	4 (2.4%)
皮膚乾燥 DRY SKIN	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	2 (1.2%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
挫傷発生の増加傾向 INCREASED TENDENCY TO BRUISE	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
紫斑 PURPURA	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
斑状丘疹状皮疹 RASH MACULO-PAPULAR	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	2 (1.2%)
ざ瘡 ACNE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
水疱 BLISTER	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
血性水疱 BLOOD BLISTER	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
皮膚炎 DERMATITIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
接触性皮膚炎 DERMATITIS CONTACT	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
顔面感覚鈍麻 HYPOAESTHESIA FACIAL	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
嵌入爪 INGROWING NAIL	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼窩周囲浮腫 PERIORBITAL OEDEMA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
皮膚剥脱 SKIN EXFOLIATION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
皮膚潰瘍 SKIN ULCER	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
蕁麻疹 URTICARIA	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
血管障害 VASCULAR DISORDERS	1 (33.3%)	18 (34.6%)	1 (33.3%)	16 (26.7%)	3 (50.0%)	12 (28.6%)	51 (30.7%)
低血圧 HYPOTENSION	1 (33.3%)	6 (11.5%)	0	5 (8.3%)	1 (16.7%)	5 (11.9%)	18 (10.8%)
潮紅 FLUSHING	0	6 (11.5%)	0	8 (13.3%)	1 (16.7%)	1 (2.4%)	16 (9.6%)
高血圧 HYPERTENSION	1 (33.3%)	3 (5.8%)	0	2 (3.3%)	2 (33.3%)	3 (7.1%)	11 (6.6%)
血腫 HAEMATOMA	1 (33.3%)	0	0	3 (5.0%)	0	1 (2.4%)	5 (3.0%)
深部静脈血栓症 DEEP VEIN THROMBOSIS	0	1 (1.9%)	1 (33.3%)	0	0	0	2 (1.2%)
ほてり HOT FLUSH	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
塞栓症 EMBOLISM	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
紅痛症 ERYTHROMELALGIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
出血 HAEMORRHAGE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
起立性低血圧 ORTHOSTATIC HYPOTENSION	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
血栓後症候群 POST THROMBOTIC SYNDROME	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
血栓症 THROMBOSIS	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
静脈不全 VENOUS INSUFFICIENCY	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
腎および尿路障害 RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (33.3%)	8 (15.4%)	1 (33.3%)	9 (15.0%)	4 (66.7%)	8 (19.0%)	31 (18.7%)
頻尿 POLLAKIURIA	0	3 (5.8%)	0	5 (8.3%)	0	1 (2.4%)	9 (5.4%)
血尿 HAEMATURIA	0	0	0	2 (3.3%)	1 (16.7%)	2 (4.8%)	5 (3.0%)
腎不全 RENAL FAILURE	0	1 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	3 (7.1%)	5 (3.0%)
急性腎不全 RENAL FAILURE ACUTE	0	1 (1.9%)	0	2 (3.3%)	0	0	3 (1.8%)
腎機能障害 RENAL IMPAIRMENT	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
尿意切迫 MICTURITION URGENCY	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.4%)	2 (1.2%)
夜間頻尿 NOCTURIA	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
蛋白尿 PROTEINURIA	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (1.2%)
膀胱拡大 BLADDER DILATATION	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
着色尿 CHROMATURIA	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
排尿困難 DYSURIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
尿路出血 HAEMORRHAGE URINARY TRACT	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
腎結石症 NEPHROLITHIASIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
多尿 POLYURIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
膿尿 PYURIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
尿閉 URINARY RETENTION	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼障害 EYE DISORDERS	0	9 (17.3%)	0	5 (8.3%)	0	6 (14.3%)	20 (12.0%)
霧視 VISION BLURRED	0	3 (5.8%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	5 (3.0%)
結膜出血 CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
流涙増加 LACRIMATION INCREASED	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
視力障害 VISUAL IMPAIRMENT	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
眼瞼炎 BLEPHARITIS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
失明 BLINDNESS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
結膜炎 CONJUNCTIVITIS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
後天性涙道狭窄 DACRYOSTENOSIS ACQUIRED	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼乾燥 DRY EYE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼の炎症 EYE INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
眼そう痒症 EYE PRURITUS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼部腫脹 EYE SWELLING	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
虹彩炎 IRITIS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
虚血性視神経症 OPTIC ISCHAEMIC NEUROPATHY	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
視神経乳頭浮腫 PAPILLOEDEMA	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
視力低下 VISUAL ACUITY REDUCED	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
硝子体出血 VITREOUS HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
心臓障害 CARDIAC DISORDERS	1 (33.3%)	4 (7.7%)	1 (33.3%)	8 (13.3%)	2 (33.3%)	2 (4.8%)	18 (10.8%)
心房細動 ATRIAL FIBRILLATION	0	1 (1.9%)	0	2 (3.3%)	0	1 (2.4%)	4 (2.4%)
うっ血性心不全 CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	0	2 (3.8%)	0	2 (3.3%)	0	0	4 (2.4%)
徐脈 BRADYCARDIA	0	0	0	2 (3.3%)	1 (16.7%)	0	3 (1.8%)
急性心筋梗塞 ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
心房粗動 ATRIAL FLUTTER	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
第一度房室ブロック ATRIOVENTRICULAR BLOCK FIRST DEGREE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
左脚ブロック BUNDLE BRANCH BLOCK LEFT	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
心筋症 CARDIOMYOPATHY	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
冠動脈疾患 CORONARY ARTERY DISEASE	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
拡張機能障害 DIASTOLIC DYSFUNCTION	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
左室機能不全 LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
結節性不整脈 NODAL ARRHYTHMIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
拘束性心筋症 RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
洞性徐脈 SINUS BRADYCARDIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
心室性期外収縮 VENTRICULAR EXTRASYSTOLES	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
精神障害 PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (33.3%)	6 (11.5%)	0	7 (11.7%)	0	4 (9.5%)	18 (10.8%)
不眠症 INSOMNIA	1 (33.3%)	3 (5.8%)	0	2 (3.3%)	0	2 (4.8%)	8 (4.8%)
うつ病 DEPRESSION	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (7.1%)	4 (2.4%)
不安 ANXIETY	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
錯乱状態 CONFUSIONAL STATE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
転換性障害 CONVERSION DISORDER	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
譫妄 DELIRIUM	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
気分変化 MOOD ALTERED	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
落ち着きのなさ RESTLESSNESS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型 SLEEP DISORDER DUE TO GENERAL MEDICAL CONDITION, INSOMNIA TYPE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
耳および迷路障害 EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	2 (3.8%)	0	2 (3.3%)	0	3 (7.1%)	7 (4.2%)
回転性めまい VERTIGO	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	4 (2.4%)
耳鳴 TINNITUS	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
難聴 DEAFNESS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
耳不快感 EAR DISCOMFORT	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0	4 (7.7%)	0	3 (5.0%)	0	0	7 (4.2%)
基底細胞癌 BASAL CELL CARCINOMA	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
脈絡膜新生物 CHOROID NEOPLASM	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
皮膚白血病 LEUKAEMIA CUTIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
肺新生物 LUNG NEOPLASM	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
メラノサイト性母斑 MELANOCYTIC NAEVUS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
扁平上皮癌 SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
内分泌障害 ENDOCRINE DISORDERS	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	4 (2.4%)
甲状腺機能低下症 HYPOTHYROIDISM	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
副腎機能不全 ADRENAL INSUFFICIENCY	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
甲状腺機能亢進症 HYPERTHYROIDISM	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
肝胆道系障害 HEPATOBILIARY DISORDERS	0	2 (3.8%)	0	0	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
肝腫大 HEPATOMEGALY	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
胆石症 CHOLELITHIASIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害 REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.4%)	2 (1.2%)
前立腺炎 PROSTATITIS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
精巣腫脹 TESTICULAR SWELLING	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
外陰腟そう痒症 VULVOVAGINAL PRURITUS	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
先天性、家族性および遺伝性障害 CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
魚鱗癬 ICHTHYOSIS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
免疫系障害 IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
過敏症 HYPERSENSITIVITY	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	有害事象（因果関係を問わない）						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
外科および内科処置 SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
抜歯 TOOTH EXTRACTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
有害事象発現例数 ANY EVENT	2 (66.7%)	47 (90.4%)	3 (100.0%)	56 (93.3%)	6 (100.0%)	38 (90.5%)	152 (91.6%)
胃腸障害 GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (33.3%)	19 (36.5%)	2 (66.7%)	30 (50.0%)	3 (50.0%)	19 (45.2%)	74 (44.6%)
下痢 DIARRHOEA	0	8 (15.4%)	0	20 (33.3%)	1 (16.7%)	8 (19.0%)	37 (22.3%)
悪心 NAUSEA	1 (33.3%)	8 (15.4%)	2 (66.7%)	12 (20.0%)	2 (33.3%)	9 (21.4%)	34 (20.5%)
嘔吐 VOMITING	0	3 (5.8%)	0	6 (10.0%)	0	3 (7.1%)	12 (7.2%)
腹痛 ABDOMINAL PAIN	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	3 (1.8%)
便秘 CONSTIPATION	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
上腹部痛 ABDOMINAL PAIN UPPER	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
消化不良 DYSPEPSIA	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	4 (2.4%)
口内乾燥 DRY MOUTH	0	1 (1.9%)	0	2 (3.3%)	0	1 (2.4%)	4 (2.4%)
胃腸出血 GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患 GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	4 (2.4%)
メレナ MELAENA	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 DYSPHAGIA	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
歯痛 TOOTHACHE	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感 ABDOMINAL DISCOMFORT	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
腹部膨満 ABDOMINAL DISTENSION	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)
鼓腸 FLATULENCE	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
血便排泄 HAEMATOCHEZIA	0	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア INGUINAL HERNIA	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
口内炎 STOMATITIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
下腹部痛 ABDOMINAL PAIN LOWER	0	0	0	0	0	0	0
腹部硬直 ABDOMINAL RIGIDITY	0	0	0	0	0	0	0
裂肛 ANAL FISSURE	0	0	0	0	0	0	0
肛門出血 ANAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
腹水 ASCITES	0	0	0	0	0	0	0
歯組織の壊死 DENTAL NECROSIS	0	0	0	0	0	0	0
排便回数増加 FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	0	0	0	0	0	0	0
胃障害 GASTRIC DISORDER	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
胃潰瘍 GASTRIC ULCER	0	0	0	0	0	0	0
痔出血 HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
弛緩歯 LOOSE TOOTH	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
口腔内出血 MOUTH HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 MOUTH ULCERATION	0	0	0	0	0	0	0
食道痛 OESOPHAGEAL PAIN	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
腹膜血腫 PERITONEAL HAEMATOMA	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛 PROCTALGIA	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血 RECTAL HAEMORRHAGE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
レッチング RETCHING	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺腫大 SALIVARY GLAND ENLARGEMENT	0	0	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏 SENSITIVITY OF TEETH	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血 UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害 NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (33.3%)	25 (48.1%)	2 (66.7%)	33 (55.0%)	4 (66.7%)	22 (52.4%)	87 (52.4%)
浮動性めまい DIZZINESS	1 (33.3%)	15 (28.8%)	0	13 (21.7%)	2 (33.3%)	8 (19.0%)	39 (23.5%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
末梢性ニューロパチー NEUROPATHY PERIPHERAL	0	12 (23.1%)	2 (66.7%)	15 (25.0%)	2 (33.3%)	14 (33.3%)	45 (27.1%)
頭痛 HEADACHE	0	8 (15.4%)	0	12 (20.0%)	1 (16.7%)	4 (9.5%)	25 (15.1%)
平衡障害 BALANCE DISORDER	0	2 (3.8%)	0	3 (5.0%)	0	0	5 (3.0%)
振戦 TREMOR	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
味覚異常 DYSGEUSIA	0	0	1 (33.3%)	2 (3.3%)	0	1 (2.4%)	4 (2.4%)
錯感覚 PARAESTHESIA	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	2 (1.2%)
認知障害 COGNITIVE DISORDER	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
頭蓋内出血 HAEMORRHAGE INTRACRANIAL	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 HYPOAESTHESIA	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	2 (1.2%)
傾眠 SOMNOLENCE	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
失神 SYNCOPE	0	0	0	0	0	0	0
灼熱感 BURNING SENSATION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
脳虚血 CEREBRAL ISCHAEMIA	0	0	0	0	0	0	0
痙攣 CONVULSION	0	0	0	0	0	0	0
脳神経障害 CRANIAL NERVE DISORDER	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
振動覚低下 DECREASED VIBRATORY SENSE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
蟻走感 FORMICATION	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
第３脳神経障害 IIIRD NERVE DISORDER	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠 LETHARGY	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
記憶障害 MEMORY IMPAIRMENT	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
片頭痛 MIGRAINE	0	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮 MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY	0	0	0	0	0	0	0
後頭神経痛 OCCIPITAL NEURALGIA	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 SINUS HEADACHE	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
血液およびリンパ系障害 BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	2 (66.7%)	28 (53.8%)	1 (33.3%)	33 (55.0%)	5 (83.3%)	15 (35.7%)	84 (50.6%)
血小板減少症 THROMBOCYTOPENIA	2 (66.7%)	23 (44.2%)	1 (33.3%)	31 (51.7%)	5 (83.3%)	13 (31.0%)	75 (45.2%)
貧血 ANAEMIA	1 (33.3%)	3 (5.8%)	0	5 (8.3%)	0	2 (4.8%)	11 (6.6%)
好中球減少症 NEUTROPENIA	0	3 (5.8%)	0	4 (6.7%)	1 (16.7%)	2 (4.8%)	10 (6.0%)
白血球減少症 LEUKOPENIA	0	1 (1.9%)	0	4 (6.7%)	1 (16.7%)	0	6 (3.6%)
白血球増加症 LEUKOCYTOSIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
脾腫 SPLENOMEGALY	0	0	0	0	0	0	0
血小板増加症 THROMBOCYTOSIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
髄外造血 EXTRAMEDULLARY HAEMOPOIESIS	0	0	0	0	0	0	0
脾臓出血 SPLENIC HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
脾臓梗塞 SPLENIC INFARCTION	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症 INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (7.1%)	4 (2.4%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
上気道感染 UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染 URINARY TRACT INFECTION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
肺炎 PNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎 BRONCHITIS	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎 CELLULITIS	0	0	0	0	0	0	0
肺感染 LUNG INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 SINUSITIS	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎 CYSTITIS	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎 GASTROENTERITIS	0	0	0	0	0	0	0
感染 INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染 LOCALISED INFECTION	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
大腸菌性尿路感染 ESCHERICHIA URINARY TRACT INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染 GASTROINTESTINAL INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹 HERPES ZOSTER	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ INFLUENZA	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎 NASOPHARYNGITIS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
食道カンジダ症 OESOPHAGEAL CANDIDIASIS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
口腔カンジダ症 ORAL CANDIDIASIS	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス ORAL HERPES	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染 SKIN INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
歯感染 TOOTH INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染 VIRAL INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
肛門膿瘍 ANAL ABSCESS	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
胆道性敗血症 BILIARY SEPSIS	0	0	0	0	0	0	0
気管支肺炎 BRONCHOPNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム感染 CLOSTRIDIAL INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎 DIVERTICULITIS	0	0	0	0	0	0	0
耳感染 EAR INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
蓄膿 EMPYEMA	0	0	0	0	0	0	0
心内膜炎 ENDOCARDITIS	0	0	0	0	0	0	0
腸球菌感染 ENTEROCOCCAL INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎 ENTEROCOLITIS INFECTIOUS	0	0	0	0	0	0	0
眼感染 EYE INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎 FOLLICULITIS	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染 FUNGAL SKIN INFECTION	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
陰部ヘルペス GENITAL HERPES	0	0	0	0	0	0	0
鼠径部感染 GROIN INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
Ｂ型肝炎 HEPATITIS B	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
ヘルペスウイルス感染 HERPES VIRUS INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 INFECTIVE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISEASE	0	0	0	0	0	0	0
大葉性肺炎 LOBAR PNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染 LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症 ONYCHOMYCOSIS	0	0	0	0	0	0	0
骨髄炎 OSTEOMYELITIS	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎 OTITIS MEDIA	0	0	0	0	0	0	0
急性中耳炎 OTITIS MEDIA ACUTE	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
鼻炎 RHINITIS	0	0	0	0	0	0	0
敗血症 SEPSIS	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック SEPTIC SHOCK	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺炎 SIALOADENITIS	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎 TONSILLITIS	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍 TOOTH ABSCESS	0	0	0	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染 URINARY TRACT INFECTION ENTEROCOCCAL	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染 WOUND INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 INVESTIGATIONS	1 (33.3%)	18 (34.6%)	1 (33.3%)	25 (41.7%)	4 (66.7%)	16 (38.1%)	65 (39.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	7 (13.5%)	0	10 (16.7%)	0	6 (14.3%)	23 (13.9%)
リパーゼ増加 LIPASE INCREASED	0	4 (7.7%)	0	10 (16.7%)	2 (33.3%)	5 (11.9%)	21 (12.7%)
血中クレアチニン増加 BLOOD CREATININE INCREASED	1 (33.3%)	5 (9.6%)	1 (33.3%)	2 (3.3%)	1 (16.7%)	4 (9.5%)	14 (8.4%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (33.3%)	5 (9.6%)	0	10 (16.7%)	0	4 (9.5%)	20 (12.0%)
血中ビリルビン増加 BLOOD BILIRUBIN INCREASED	0	5 (9.6%)	1 (33.3%)	7 (11.7%)	0	1 (2.4%)	14 (8.4%)
血中アミラーゼ増加 BLOOD AMYLASE INCREASED	0	4 (7.7%)	0	8 (13.3%)	0	3 (7.1%)	15 (9.0%)
心電図ＱＴ延長 ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	0	3 (5.8%)	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	6 (3.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加 BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	3 (5.8%)	0	6 (10.0%)	1 (16.7%)	2 (4.8%)	12 (7.2%)
ＩＮＲ増加 INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (4.8%)	3 (1.8%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長 ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	0	0	0	2 (3.3%)	0	2 (4.8%)	4 (2.4%)
体重減少 WEIGHT DECREASED	0	0	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン減少 BLOOD FIBRINOGEN DECREASED	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加 BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇 TRANSAMINASES INCREASED	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.2%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
抱合ビリルビン増加 BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少 BLOOD BICARBONATE DECREASED	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性 BLOOD URINE PRESENT	0	0	0	0	0	0	0
心雑音 CARDIAC MURMUR	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 HAEMOGLOBIN DECREASED	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加 HAEMOGLOBIN INCREASED	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
血清フェリチン増加 SERUM FERRITIN INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	2 (3.8%)	0	3 (5.0%)	1 (16.7%)	1 (2.4%)	7 (4.2%)
呼吸困難 DYSPNOEA	0	0	0	1 (1.7%)	1 (16.7%)	0	2 (1.2%)
咳嗽 COUGH	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
鼻出血 EPISTAXIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
胸水 PLEURAL EFFUSION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
発声障害 DYSPHONIA	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症 PULMONARY HYPERTENSION	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎 PNEUMONITIS	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 PRODUCTIVE COUGH	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 WHEEZING	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全 RESPIRATORY FAILURE	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全 ACUTE RESPIRATORY FAILURE	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 DYSPNOEA EXERTIONAL	0	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害 NASAL MUCOSAL DISORDER	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
口腔咽頭水疱形成 OROPHARYNGEAL BLISTERING	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 OROPHARYNGEAL PAIN	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
咽頭の炎症 PHARYNGEAL INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0
肺胞出血 PULMONARY ALVEOLAR HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
肺うっ血 PULMONARY CONGESTION	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤 PULMONARY MASS	0	0	0	0	0	0	0
ラ音 RALES	0	0	0	0	0	0	0
呼吸異常 RESPIRATION ABNORMAL	0	0	0	0	0	0	0
気道出血 RESPIRATORY TRACT HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
鼻痛 RHINALGIA	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏 RHINORRHOEA	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (33.3%)	9 (17.3%)	1 (33.3%)	7 (11.7%)	1 (16.7%)	2 (4.8%)	21 (12.7%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
高尿酸血症 HYPERURICAEMIA	0	2 (3.8%)	0	4 (6.7%)	1 (16.7%)	1 (2.4%)	8 (4.8%)
高カリウム血症 HYPERKALAEMIA	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	2 (1.2%)
脱水 DEHYDRATION	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
高血糖 HYPERGLYCAEMIA	0	1 (1.9%)	1 (33.3%)	1 (1.7%)	0	0	3 (1.8%)
食欲減退 DECREASED APPETITE	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症 HYPOKALAEMIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
低ナトリウム血症 HYPONATRAEMIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
低カルシウム血症 HYPOCALCAEMIA	1 (33.3%)	2 (3.8%)	0	0	0	0	3 (1.8%)
水分過負荷 FLUID OVERLOAD	0	0	0	0	0	0	0
痛風 GOUT	0	0	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症 HYPERAMYLASAEMIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
高カルシウム血症 HYPERCALCAEMIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
高ナトリウム血症 HYPERNATRAEMIA	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
高リン酸塩血症 HYPERPHOSPHATAEMIA	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症 HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症 HYPOALBUMINAEMIA	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進 INCREASED APPETITE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
全身障害および投与局所様態 GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	6 (11.5%)	0	10 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (9.5%)	21 (12.7%)
疲労 FATIGUE	0	4 (7.7%)	0	5 (8.3%)	0	1 (2.4%)	10 (6.0%)
末梢性浮腫 OEDEMA PERIPHERAL	0	1 (1.9%)	0	2 (3.3%)	0	1 (2.4%)	4 (2.4%)
発熱 PYREXIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
浮腫 OEDEMA	0	0	0	0	0	0	0
悪寒 CHILLS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
疼痛 PAIN	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
無力症 ASTHENIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
胸痛 CHEST PAIN	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感 MALAISE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
胸部不快感 CHEST DISCOMFORT	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (0.6%)
疾患進行 DISEASE PROGRESSION	0	0	0	0	0	0	0
早期満腹 EARLY SATIETY	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患 INFLUENZA LIKE ILLNESS	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症 MUCOSAL INFLAMMATION	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
死亡 DEATH	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害 GAIT DISTURBANCE	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛 VESSEL PUNCTURE SITE PAIN	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
筋骨格系および結合組織障害 MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	4 (7.7%)	0	3 (5.0%)	0	4 (9.5%)	11 (6.6%)
四肢痛 PAIN IN EXTREMITY	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (7.1%)	4 (2.4%)
関節痛 ARTHRALGIA	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
背部痛 BACK PAIN	0	0	0	0	0	0	0
骨痛 BONE PAIN	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
筋肉痛 MYALGIA	0	0	0	2 (3.3%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
筋骨格痛 MUSCULOSKELETAL PAIN	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 MUSCULAR WEAKNESS	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
頚部痛 NECK PAIN	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症 OSTEOARTHRITIS	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 FLANK PAIN	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
筋痙縮 MUSCLE SPASMS	0	0	0	0	0	0	0
筋攣縮 MUSCLE TWITCHING	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
四肢の結節 NODULE ON EXTREMITY	0	0	0	0	0	0	0
恥骨痛 PUBIC PAIN	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	3 (5.8%)	0	4 (6.7%)	0	1 (2.4%)	8 (4.8%)
挫傷 CONTUSION	0	3 (5.8%)	0	4 (6.7%)	0	0	7 (4.2%)
転倒 FALL	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
筋挫傷 MUSCLE STRAIN	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折 FEMUR FRACTURE	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷 HEAD INJURY	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷 LIMB INJURY	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
引っかき傷 SCRATCH	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷 SKIN LACERATION	0	0	0	0	0	0	0
腱損傷 TENDON INJURY	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 THERMAL BURN	0	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫 TRAUMATIC HAEMATOMA	0	0	0	0	0	0	0
血管偽動脈瘤 VASCULAR PSEUDOANEURYSM	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	11 (21.2%)	1 (33.3%)	8 (13.3%)	0	2 (4.8%)	22 (13.3%)
発疹 RASH	0	7 (13.5%)	0	3 (5.0%)	0	0	10 (6.0%)
斑状出血 ECCHYMOSIS	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	3 (1.8%)
寝汗 NIGHT SWEATS	0	0	0	0	0	0	0
点状出血 PETECHIAE	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
そう痒症 PRURITUS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
皮膚病変 SKIN LESION	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
紅斑 ERYTHEMA	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
多汗症 HYPERHIDROSIS	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	2 (1.2%)
皮膚乾燥 DRY SKIN	0	0	0	0	0	0	0
挫傷発生の増加傾向 INCREASED TENDENCY TO BRUISE	0	0	0	0	0	0	0
紫斑 PURPURA	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
斑状丘疹状皮疹 RASH MACULO-PAPULAR	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
ざ瘡 ACNE	0	0	0	0	0	0	0
水疱 BLISTER	0	0	0	0	0	0	0
血性水疱 BLOOD BLISTER	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎 DERMATITIS	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎 DERMATITIS CONTACT	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
顔面感覚鈍麻 HYPOAESTHESIA FACIAL	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
嵌入爪 INGROWING NAIL	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼窩周囲浮腫 PERIORBITAL OEDEMA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
皮膚剥脱 SKIN EXFOLIATION	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
皮膚潰瘍 SKIN ULCER	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 URTICARIA	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 VASCULAR DISORDERS	0	11 (21.2%)	0	10 (16.7%)	1 (16.7%)	7 (16.7%)	29 (17.5%)
低血圧 HYPOTENSION	0	4 (7.7%)	0	3 (5.0%)	0	3 (7.1%)	10 (6.0%)
潮紅 FLUSHING	0	5 (9.6%)	0	7 (11.7%)	0	1 (2.4%)	13 (7.8%)
高血圧 HYPERTENSION	0	1 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	1 (2.4%)	3 (1.8%)
血腫 HAEMATOMA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
深部静脈血栓症 DEEP VEIN THROMBOSIS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
ほてり HOT FLUSH	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
塞栓症 EMBOLISM	0	0	0	0	0	0	0
紅痛症 ERYTHROMELALGIA	0	0	0	0	0	0	0
出血 HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧 ORTHOSTATIC HYPOTENSION	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
血栓後症候群 POST THROMBOTIC SYNDROME	0	0	0	0	0	0	0
血栓症 THROMBOSIS	0	0	0	0	0	0	0
静脈不全 VENOUS INSUFFICIENCY	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 RENAL AND URINARY DISORDERS	0	1 (1.9%)	0	2 (3.3%)	0	0	3 (1.8%)
頻尿 POLLAKIURIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
血尿 HAEMATURIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
腎不全 RENAL FAILURE	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
急性腎不全 RENAL FAILURE ACUTE	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害 RENAL IMPAIRMENT	0	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)
尿意切迫 MICTURITION URGENCY	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿 NOCTURIA	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿 PROTEINURIA	0	0	0	0	0	0	0
膀胱拡大 BLADDER DILATATION	0	0	0	0	0	0	0
着色尿 CHROMATURIA	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難 DYSURIA	0	0	0	0	0	0	0
尿路出血 HAEMORRHAGE URINARY TRACT	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症 NEPHROLITHIASIS	0	0	0	0	0	0	0
多尿 POLYURIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
膿尿 PYURIA	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
尿閉 URINARY RETENTION	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 EYE DISORDERS	0	4 (7.7%)	0	2 (3.3%)	0	2 (4.8%)	8 (4.8%)
霧視 VISION BLURRED	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
結膜出血 CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加 LACRIMATION INCREASED	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
視力障害 VISUAL IMPAIRMENT	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼瞼炎 BLEPHARITIS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
失明 BLINDNESS	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎 CONJUNCTIVITIS	0	0	0	0	0	0	0
後天性涙道狭窄 DACRYOSTENOSIS ACQUIRED	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 DRY EYE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼の炎症 EYE INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
眼そう痒症 EYE PRURITUS	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
眼部腫脹 EYE SWELLING	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
虹彩炎 IRITIS	0	0	0	0	0	0	0
虚血性視神経症 OPTIC ISCHAEMIC NEUROPATHY	0	0	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫 PAPILLOEDEMA	0	0	0	0	0	0	0
視力低下 VISUAL ACUITY REDUCED	0	0	0	0	0	0	0
硝子体出血 VITREOUS HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 CARDIAC DISORDERS	0	2 (3.8%)	0	2 (3.3%)	0	1 (2.4%)	5 (3.0%)
心房細動 ATRIAL FIBRILLATION	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全 CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
徐脈 BRADYCARDIA	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
急性心筋梗塞 ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
心房粗動 ATRIAL FLUTTER	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック ATRIOVENTRICULAR BLOCK FIRST DEGREE	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
左脚ブロック BUNDLE BRANCH BLOCK LEFT	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
心筋症 CARDIOMYOPATHY	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患 CORONARY ARTERY DISEASE	0	0	0	0	0	0	0
拡張機能障害 DIASTOLIC DYSFUNCTION	0	0	0	0	0	0	0
左室機能不全 LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION	0	0	0	0	0	0	0
結節性不整脈 NODAL ARRHYTHMIA	0	0	0	0	0	0	0
拘束性心筋症 RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈 SINUS BRADYCARDIA	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮 VENTRICULAR EXTRASYSTOLES	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
精神障害 PSYCHIATRIC DISORDERS	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
不眠症 INSOMNIA	0	0	0	0	0	0	0
うつ病 DEPRESSION	0	0	0	0	0	0	0
不安 ANXIETY	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態 CONFUSIONAL STATE	0	0	0	0	0	0	0
転換性障害 CONVERSION DISORDER	0	0	0	0	0	0	0
譫妄 DELIRIUM	0	0	0	0	0	0	0
気分変化 MOOD ALTERED	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	1 (0.6%)
落ち着きのなさ RESTLESSNESS	0	0	0	0	0	0	0
身体疾患による睡眠障害、不眠症型 SLEEP DISORDER DUE TO GENERAL MEDICAL CONDITION, INSOMNIA TYPE	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	2 (1.2%)
回転性めまい VERTIGO	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
耳鳴 TINNITUS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
難聴 DEAFNESS	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感 EAR DISCOMFORT	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞癌 BASAL CELL CARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0
脈絡膜新生物 CHOROID NEOPLASM	0	0	0	0	0	0	0
皮膚白血病 LEUKAEMIA CUTIS	0	0	0	0	0	0	0
肺新生物 LUNG NEOPLASM	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 MELANOCYTIC NAEVUS	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌 SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 ENDOCRINE DISORDERS	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
甲状腺機能低下症 HYPOTHYROIDISM	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全 ADRENAL INSUFFICIENCY	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
甲状腺機能亢進症 HYPERTHYROIDISM	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 HEPATOBILIARY DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
肝腫大 HEPATOMEGALY	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 CHOLELITHIASIS	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎 PROSTATITIS	0	0	0	0	0	0	0
精巣腫脹 TESTICULAR SWELLING	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症 VULVOVAGINAL PRURITUS	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
魚鱗癬 ICHTHYOSIS	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

表CCL09101-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（CCL09101試験）

	治験薬との因果関係がある有害事象						
System Organ Class Preferred Term	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=52)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=60)	400 mg QD (N=6)	150 mg BID (N=42)	Total (N=166)
免疫系障害 IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 HYPERSENSITIVITY	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置 SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	0	0	0	0	0	0	0
抜歯 TOOTH EXTRACTION	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CCL09101 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5
MedDRA Version 13.0/J Version 13.0
Population: Safety Population
CCL09101_table_ae.sas 2.004.228.480

CCL09101E 試験

治験の標題

A Phase II, Open-Label Extension Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability & Efficacy of Orally-Administered CYT387 in Primary Myelofibrosis or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis

報告書番号

FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師

多施設共同試験

実施医療機関

米国（3 施設）、カナダ（2 施設）、オーストラリア（1 施設）

公表文献

Pardanani A, Abdelrahman RA, Finke C, Lasho TT, Begna KH, Al-Kali A, et al. Genetic determinants of response and survival in momelotinib-treated patients with myelofibrosis. Leukemia 2015;29 (3):741-4.
Abdelrahman RA, Begna KH, Al-Kali A, Hogan WJ, Litzow MR, Pardanani A, et al. Momelotinib treatment-emergent neuropathy: prevalence, risk factors and outcome in 100 patients with myelofibrosis. Br J Haematol 2015;169 (1):77-80.
Pardanani A, Abdelrahman RA, Finke C, Lasho TT, Begna KH, Al-Kali A, et al. Genetic determinants of response and survival in momelotinib-treated patients with myelofibrosis [Abstract 3162]. The 56th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; 2014 December 6-9; San Francisco CA USA.
Abdelrahman RA, Begna K, Al-Kali A, Hogan WJ, Litzow M, Pardanani A, et al. Momelotinib Treatment-Associated Neuropathy: Prevalence, Risk Factors and Outcome in 100 Patients with Myelofibrosis [Abstract 1837]. The 56th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; 2014 December 6-9; San Francisco CA USA.
Pardanani A, Laborde RR, Lasho TL, Finke C, Begna K, Al-Kali A, et al. Safety and efficacy of CYT387, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. Leukemia 2013;27 (6):1322-7.
Pardanani A, Gotlib J, Gupta V, Roberts AW, Wadleigh M, Sirhan S, et al. Update On The Long-Term Efficacy and Safety of Momelotinib, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, For The Treatment of Myelofibrosis [Presentation 108]. American Society of Hematology (ASH) 55th Annual Meeting; 2013 December 7-10; New Orleans, Louisiana.
Pardanani A, Gotlib J, Gupta V, Roberts AW, Wadleigh M, Sirhan S, et al. Phase I/II Study of CYT387, a JAK1/JAK2 Inhibitor for the Treatment of Myelofibrosis [Abstract 178]. American Society of Hematology (ASH) 54th Annual Meeting; 2012 December 8-11; Atlanta, Georgia.

治験期間

最初の被験者のスクリーニング日：2010 年 8 月 4 日
最後の被験者の最終観察日：2014 年 6 月 27 日

開発のフェーズ

第 II 相

目的

主要目的：

- CCL09101 試験（コア試験）の完了後、原発性骨髄線維症（PMF）、本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（Post ET-MF）又は真性多血症から移行した骨髄線維症（Post PV-MF）の患者を対象として、モメロチニブを経口投与したときの長期安全性及び忍容性を検討する。
- 2006 年の International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（IWG-MRT）効果判定基準に規定される完全奏効（CR）割合、部分奏効（PR）割合及び臨床的改善（CI）割合、並びに無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を評価し、PMF 又は Post ET／PV-MF 患者におけるモメロチニブ経口投与の長期有効性に関する情報を得る。

治験方法

本試験は、コア試験で 9 サイクルのモメロチニブ投与を完了し、モメロチニブの投与継続に適格であった被験者を対象として、モメロチニブの長期安全性及び忍容性を検討する非盲検拡大試験であった。被験者は、コア試験で忍容性及び臨床的ベネフィットが認められたモメロチニブの 1 日用量で投与を継続した。被験者内での用量漸増、漸減又は 1 日 2 回投与レジメンへの変更は、治験責任医師及び治験依頼者の両者が合意した場合にのみ可能とした。用量は、最大 1 日用量の 300 mg までの増量又は最小 1 日用量の 100 mg までの減量を可能とした。

モメロチニブは、1 日 2 回投与レジメンの被験者を除き、1 日 1 回経口投与した（すなわち、1 日 1 回：20 時間以上 28 時間以内の間隔を空けて、投与前 2 時間以上前及び投与後 1 時間以上の絶食が望ましい）。被験者は、治験中止まで 3 ヵ月ごとに評価された（以下の投与期間を参照）。治験薬と関連がある重篤な有害事象、あるいは治験薬と関連があるグレード 3 又は 4 の血液学的又は非血液学的な毒性を含む、非重篤で治験薬と関連がある有害事象が認められ、当該事象が消失していない被験者は、回復するまで安全性評価のため実施医療機関に毎月来院した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

コア試験に組み入れられたすべての被験者が、本拡大試験に参加することができた。

解析時

- CORE + EXT Safety Analysis Set（コア試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）：166 例
- CORE + EXT Modified Intent-to-Treat（mITT）Analysis Set［コア試験に組み入れられたすべての被験者のうち、コア試験で治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後（サイクル 1 Day 1）に 2006 年の IWG-MRT 効果判定基準により有効性を 1 回以上評価された被験者］：165 例
- EXT Safety Analysis Set（コア試験から移行し、拡大試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）：120 例

診断及び主要な組入れ基準

コア試験で 9 サイクルのモメロチニブ投与を完了した被験者が本試験に適格であった。被験者は、本試験への組入れ前 4 週間以内に CCL09101 試験におけるモメロチニブの最終投与を完了している必要があった。

投与期間

有害事象による投与延期がない場合、IWG-MRT 効果判定基準による進行（PD）、投与の継続を妨げる併発疾患、許容できない有害事象、被験者の意思による治験参加の中止、又は治験責任医師の判断で投与の継続が許容されない被験者の状態の全般的な変化若しくは特定の変化まで投与を継続可能であった。

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

モメロチニブ 50 mg 又は 150 mg を含有する硬ゼラチンカプセルを、1 日 1 回又は 1 日 2 回、被験者自身で服用した（投与前 2 時間、投与後 1 時間の絶食を推奨した）。

ロット番号（50 mg）：[redacted]

ロット番号（150 mg）：[redacted]

対照薬、用量、投与方法及びロット番号

該当無し

評価基準

有効性

本試験におけるモメロチニブの治療効果は、2006 年の IWG-MRT 効果判定基準を用いて判定及び評価した。治験責任医師は、3 ヵ月ごとにモメロチニブ投与による治療効果を評価した。触診による脾臓及び肝臓のサイズの測定は、各来院時に記録した。疲労、そう痒症、

咳嗽、腹部不快感、末梢性浮腫、骨痛、発熱、食欲及び寝汗を含む疾患関連の全身症状並びに全体的な生活の質を、各来院時に評価し、グレード付けした。

PFS 及び OS も評価した。

薬物動態

本拡大試験では薬物動態（PK）解析は実施しなかった。

安全性

主要目的は、モメロチニブの長期安全性及び忍容性の検討とした。評価には、有害事象の種類、発現割合、重症度［米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03 によるグレード評価］、時期、重篤性、及び治験薬との関連性、並びにバイタルサイン及び臨床検査値への影響を含めた。

被験者が治験を中止するまで、3 ヵ月ごとにすべての被験者に対して安全性モニタリングを実施した。治験薬と関連がある重篤な有害事象、あるいは治験薬と関連があるグレード 3 又は 4 の血液学的又は非血液学的な毒性を含む、非重篤で治験薬と関連がある有害事象が認められ、当該事象が消失していない被験者は、回復するまで安全性評価のため実施医療機関に毎月来院した。

その他の安全性評価には、前治療薬及び併用薬の収集、並びに各治験来院時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータスの評価を含めた。

その他

Tefferi, et al, 2006 [Tefferi, 2006]に従った細胞遺伝学的反応、JAK2V617F アッセイにより決定された分子生物学的反応、及びチオシアネート値測定用の検体採取を実施した。

統計手法

最終解析は、拡大試験のすべての被験者が治験を中止した時点、又は非盲検、長期、ロールオーバー試験である GS-US-352-1154 試験に組み入れられた時点で実施された。CORE + EXT Safety Analysis Set には、コア試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。EXT Safety Analysis Set には、コア試験から移行し、拡大試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。CORE + EXT mITT Analysis Set は、コア試験に組み入れられたすべての被験者のうち、コア試験で治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後（サイクル 1 Day 1）に IWG-MRT 効果判定基準により有効性を 1 回以上評価された被験者から構成された。

有効性

すべての有効性解析は、コア試験と拡大試験の併合データである CORE + EXT mITT Analysis Set を用いて実施した。

有効性の主要評価項目は、2006 年の IWG-MRT 効果判定基準による CR、PR 又は CI を達成した被験者の割合と定義される治療奏効割合で評価される長期有効性を検討することであった。各奏効カテゴリー［CR、PR、CI、PD、安定（SD）、再発（CR、PR、又は CI の消失）］の被験者の頻度及び割合を、来院別及び最良総合効果別に要約した。

また、脾臓、ヘモグロビン、輸血非依存及び貧血改善に対するモメロチニブの影響を明らかにするため、CR、PR 及び CI に関する IWG-MRT 効果判定基準の個々の構成要素についても検討した。

脾臓縮小は、2006 年の IWG-MRT 効果判定基準を用いて評価した。触診による脾臓縮小については、脾腫の各カテゴリー内の脾臓縮小に該当した被験者数及び割合、並びに脾臓縮小を達成した被験者（脾腫のカテゴリー別）を要約した。触診による脾臓縮小を達成した被験者について、奏効までの期間の日数及び奏効の確認日、奏効持続期間の日数は記述統計量を用いて要約した。脾臓縮小の持続期間は、Kaplan-Meier（KM）法を用いて更に要約［第 1 四分位（Q1）及び第 3 四分位（Q3）、中央値、95%信頼区間］した。脾臓縮小の要約はすべて、初回投与量別及び 1 日平均投与量別に示した。

貧血改善は、2006 年の IWG-MRT 効果判定基準及びその他の標準的な基準を用いて評価した。貧血が改善した被験者数及び割合を要約した。貧血改善を達成した mITT 集団の被験者について、改善までの期間の日数／改善の確認日を、改善の持続期間の日数とともに記述統計量で示した。貧血改善の持続期間も KM 法を用いて要約（Q1 及び Q3、中央値、95%信頼区間）し、初回投与量別及び 1 日平均投与量別に示した。

Gale Criteria 及び Modified Gale Criteria により、輸血非依存の要約を、貧血が改善した被験者と同様の方法で別途示した。

各来院時の脾臓及び肝臓のサイズ（触診による）のベースラインからの変化量及び変化割合を、記述統計量を用いて要約した。

好中球絶対数（ANC）及び血小板の改善を頻度及び割合で要約した。

全身症状スコア及び改善カテゴリー（完全、顕著、なし／最小）を、各来院時の頻度及び割合で要約した。総症状スコア（TSS）が改善した被験者の解析を、各来院時の頻度及び割合で要約した。

PFS 及び OS の中央値及びその 95%信頼区間を、KM 法を用いて推定した。死亡及び／又は進行した被験者数、打ち切りとした被験者数、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル、並びに対応するプロットを示した。

薬物動態

本拡大試験では PK 解析は実施しなかった。

安全性

CORE + EXT Safety Analysis Set について、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、治験責任医師により治験薬と関連があると評価された TEAE、重症度別の TEAE、重篤な有害事象、死亡に至った TEAE 及び試験中止に至った TEAE を発現した被験者数及び割合を要約した。更に、EXT Safety Analysis Set を用いて、拡大試験におけるすべての TEAE、重篤な有

害事象、試験中止に至った TEAE、治験責任医師により治験薬と関連があると評価された TEAE、及び最大重症度別の治験責任医師により治験薬と関連があると評価された TEAE を要約した。すべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 17.1 版を用いて分類した。更に、臨床検査結果、バイタルサイン、身体所見、チオシアネート値、ECOG パフォーマンスステータスの結果を記述統計量及び／又はシフトテーブルを用いて要約した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

166 例の被験者を組み入れ、コア試験中にモメロチニブを投与した。コア試験を完了した（すなわち、コア試験におけるサイクル 9 Day 29 を完了した、又は拡大試験に組み入れられた）被験者 124 例のうち、120 例が拡大試験に参加し、120 例中 30 例（25.0%）が拡大試験を完了し、GS-US-352-1154 試験に組み入れられた。コア試験と同様に、拡大試験における試験中止理由では、PD（120 例中 25 例、20.8%）、有害事象［120 例中 23 例、19.2%（重篤な有害事象の疾患進行により中止した 2 例を含む）］、治験責任医師の判断（120 例中 19 例、15.8%）、被験者による同意撤回（120 例中 13 例、10.8%）の 4 つが最も多かった。

166 例の CORE + EXT Safety Analysis Set の被験者のうち、過半数（58.4%）が男性であり、平均年齢［標準偏差（StD）］は 66.6（8.77）歳（範囲：34.0～89.0 歳）であった。多くの被験者（91.0%）は白人であった。EXT Safety Analysis Set（120 例）でも類似した結果が認められ、被験者の 62.5%が男性、平均年齢（StD）は 66.0（8.61）歳（範囲：34.0～89.0 歳）、多くの被験者（91.7%）は白人であった。これらの人口統計学的特性の結果は、CORE Analysis Set の被験者 166 例と類似していた。コア試験と本拡大試験の統合データから、166 例中 116 例（69.9%）が JAK2V617F 変異陽性であった。ベースライン時に、166 例中 73 例（44.0%）が輸血依存であり、被験者の過半数［104 例（62.7%）］がヘモグロビン値 10 g/dL 未満であった。ベースラインの疾患特性について、拡大試験の被験者でも類似した結果が観察された。

有効性の結果

2006 年の IWG-MRT 効果判定基準に基づく治験責任医師の評価による最良総合効果ではコア試験及び拡大試験を通して、165 例中 95 例（57.6%）が CR、PR 又は CI と定義した治療による改善を達成した。mITT Analysis Set の 165 例のうち、94 例が CI を達成し、69 例で SD、1 例（150 mg 1 日 2 回投与群）で PR、1 例（300 mg 1 日 1 回投与群）で PD が認められた。1 例における PR は治験責任医師の評価によるものであり、治験実施計画書に規定された手順では確認できなかった。

コア試験及び拡大試験を通して、ベースライン時に 5 cm を上回る脾腫が認められた被験者 147 例中 59 例（40.1%）で脾臓縮小（2006 年の IWG-MRT 効果判定基準に従う）に基づく CI が認められた。8 週間の脾臓縮小の多く（81.4%、59 例中 48 例）は 9 ヵ月のコア試験で認められた。KM 法を用いた脾臓縮小の持続期間は中央値に到達せず、持続中の追跡調査期間の中央値は 431 日であった。脾腫の縮小が認められ、コア試験及び拡大試験を通じてベ

ースラインからの最良縮小割合の平均値（StD）は 59.7%（29.41）であった。肝臓のサイズについてはベースラインからの最良縮小割合の平均値（StD）は 53.7%（33.82）であった。

コア試験のベースライン時に貧血（輸血依存又は輸血非依存でヘモグロビン値 10 g/dL 未満）であった被験者 111 例のうち、60 例（54.1%）でコア試験又は拡大試験のいずれかで 12 週間以上持続する貧血改善が認められた。ベースライン時に輸血依存（赤血球）であった被験者 72 例のうち、49 例（68.1%）が 12 週間の輸血非依存を達成した。ベースライン時に貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）であったが輸血依存ではなかった被験者 39 例のうち、11 例（28.2%）が 12 週間のヘモグロビン値の改善を達成した。12 週間の貧血改善の大部分（75%、60 例中 45 例）は 9 ヵ月間のコア試験で認められ、拡大試験では更に 8 例が輸血改善、7 例がヘモグロビン値の改善を達成した。12 週間の貧血改善持続期間の中央値は 390.0 日であった。ベースライン時に輸血非依存で貧血でない被験者のデータを収集しておらず、これらの被験者を特定することができなかったため、解釈は限定的である。ベースライン時、被験者は輸血依存と輸血非依存の 2 つのカテゴリーに分けられた。輸血非依存カテゴリーの被験者が最近輸血されたか判断するための情報をベースライン時に収集しなかったため、これらの被験者のベースラインのヘモグロビン値の変化は解釈できなかった。

拡大試験中に症状データの収集を継続した被験者の約 3 分の 1 では、TSS の平均値の更なる改善は認められなかった。

コア試験及び拡大試験で 33 例が死亡した。死亡に至った有害事象で治験責任医師によりモメロチニブ投与と関連があると評価されたものはなかった。OS は中央値に到達せず、コア試験及び拡大試験の追跡調査期間の中央値は 592 日であった。

薬物動態の結果

本拡大試験では PK 解析は実施しなかった。

安全性の結果

有害事象

コア試験及び拡大試験（累積データ）：

コア試験及び拡大試験を通じて 166 例すべての被験者に有害事象が 1 件以上認められ、160 例（96.4%）で治験責任医師がモメロチニブと関連する可能性があると評価した有害事象が 1 件以上認められた。治験薬との関連を問わない有害事象では、血小板減少症（87 例、52.4%）、下痢（83 例、50.0%）、貧血（82 例、49.4%）の 3 事象が最も多かった。142 例（85.5%）の被験者で、コア試験及び拡大試験中にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上認められた。グレード 3 以上の有害事象では、貧血（67 例、40.4%）、血小板減少症（56 例、33.7%）、高尿酸血症（26 例、15.7%）が最も多かった。

コア試験及び拡大試験中に、被験者の 50%で治験責任医師がモメロチニブと関連する可能性があると評価したグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上認められた。治験責任医師がモメロチニブと関連があると評価したグレード 3 以上の有害事象では、血小板減少症（46 例、27.7%）、好中球減少症（9 例、5.4%）、貧血（8 例、4.8%）が最も多かった。コア試験及び拡大試験中に、治験責任医師がモメロチニブと関連する可能性があると判断した末梢性ニ

ューロパチー［末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーの基本語（PT）を含む］の事象が 166 例中 75 例（45.2%）で認められた。

コア試験及び拡大試験中に、32 例（19.3%）で死亡に至った TEAE が認められた。死亡に至った TEAE で、治験責任医師によりモメロチニブ投与と関連があると評価されたものはなかった。死亡例はすべて併発疾患又は PD に起因するものであった。全体として死因は、感染症、血栓出血性事象、心不全、白血病への移行を含む、骨髄線維症患者の主な既知の死因と一致していた。また、死亡に至った非 TEAE（腎不全）が 1 件認められた（治験薬の最終投与から 30 日よりも後に認められたが、治験中止から 30 日以内に発現した）。

全体で最も多かった重篤な有害事象は、肺炎（14 例、8.4%）、疾患進行（8 例、4.8%）、血腫（5 例、3.0%）、心房細動（5 例、3.0%）であった。166 例中 44 例（26.5%）が、コア試験及び拡大試験中の有害事象により試験を中止した。コア試験及び拡大試験の中止に至った有害事象では、末梢性ニューロパチー（末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチー、6 例、3.6%）、血小板減少症（5 例、3.0%）、疾患進行（重篤な有害事象）、敗血症、硬膜下血腫（各 2 例、1.2%）が最も多かった。

拡大試験：

拡大試験中に 120 例すべての被験者に有害事象が 1 件以上認められ、109 例（90.8%）で治験責任医師がモメロチニブと関連する可能性があると評価した有害事象が 1 件以上認められた。治験薬との関連を問わない有害事象では、貧血（54 例、45.0%）、血小板減少症（53 例、44.2%）、末梢性ニューロパチー（44 例、36.7%）の 3 事象が最も多かった。98 例（81.7%）の被験者で、拡大試験中にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上認められた。拡大試験中のグレード 3 以上の有害事象では、貧血（44 例、36.7%）、血小板減少症（39 例、32.5%）、疲労（9 例、7.5%）、肺炎（9 例、7.5%）が最も多かった。

拡大試験中に 120 例中 48 例（40.0%）で、治験責任医師がモメロチニブと関連する可能性があると評価したグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上認められた。拡大試験中に治験責任医師がモメロチニブと関連があると評価したグレード 3 以上の有害事象では、血小板減少症（32 例、26.7%）、貧血（8 例、6.7%）、好中球減少症（6 例、5.0%）が最も多かった。拡大試験中に治験責任医師がモメロチニブと関連する可能性があると判断した末梢性ニューロパチー（末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーの PT を含む）が、120 例中 61 例（50.8%）で認められた。

全体として、拡大試験中に 120 例中 16 例（13.3%）で死亡に至った有害事象が認められたが、いずれもモメロチニブと関連なしと判断された。66 例（55.0%）に重篤な有害事象が 1 件以上認められた。全体として、拡大試験中で最も多かった重篤な有害事象は肺炎（8 例、6.7%）、疾患進行（6 例、5.0%）、心房細動、硬膜下血腫、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌（各 4 例、3.3%）であった。120 例中 22 例（18.3%）が有害事象により拡大試験を中止した。拡大試験で中止に至った有害事象では、血小板減少症（4 例、3.3%）、疾患進行、硬膜下血腫、末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー（各 2 例、1.7%）が最も多かった。

臨床検査結果

コア試験及び拡大試験中に、166 例に発現したグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少（グレード 3：77 例、46.4%）、血小板減少（グレード 3：40 例、24.1%、グレード 4：22 例、13.3%）及び尿酸増加（グレード 4：51 例、30.7%）の 3 事象が最も多かった。

全体として、コア試験及び拡大試験における体重の平均値（StD）の変化割合は軽微であった［ベースラインからの最低変化割合：-5.04%（5.109）、ベースラインからの最高変化割合：5.94%（6.585）］。

コア試験及び拡大試験中に妊娠は認められなかった。

結論

拡大試験の結論は以下のとおりである。

- モメロチニブは脾腫の縮小に有効であった。ベースライン時に脾腫が認められた被験者のうち 40.1%が脾腫の縮小を達成した（コア試験では 32.7%、拡大試験では 7.5%）。
- モメロチニブは貧血改善に有効であった。ベースライン時に輸血依存であった被験者のうち 68.1%が 12 週間の輸血非依存を達成した（コア試験で 56.9%、拡大試験で 11.1%）。ベースライン時にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満であったが、輸血依存ではなかった被験者のうち、28.2%が 12 週間のヘモグロビン値の改善を達成した（コア試験で 10.3%、拡大試験で 17.9%）。
- モメロチニブの忍容性は良好であり、拡大試験中に新たな安全性の懸念は認められなかった。

報告書の日付

2015 年 7 月

参考文献

Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Blood 2006;108 (5):1497-503.

YM387-II-02 試験

治験の標題
A Phase I/II, Open-Label Study Evaluating Twice-Daily Administration of CYT387 in Primary Myelofibrosis or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis

報告書番号
FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師
多施設共同試験

実施医療機関
米国の 4 施設及びカナダの 2 施設

公表文献
Gupta V, Mesa R, Deininger M, Rivera C, Sirhan S, Shao L, et al. A Phase I/II, Open-Label Study Evaluating Twice-Daily Administration of Momelotinib (GS-0387, CYT387) in Primary Myelofibrosis or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis [Abstract S1359]. 19th Congress of the European Hematology Association; 2014 June 12-15; Milan, Italy.

治験期間
最初の被験者のスクリーニング日：2011 年 9 月 14 日
最後の被験者の観察日：2014 年 6 月 27 日

開発のフェーズ
第 I／II 相

目的
本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- 原発性骨髄線維症（PMF）又は本態性血小板血症／真性多血症から移行した骨髄線維症（Post ET/PV-MF）を有する被験者を対象に、モメロチニブ（旧称 CYT387）を 1 日 2 回（BID）経口投与した際の安全性及び忍容性、用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）を検討する。
- PMF 又は Post ET/PV-MF 被験者を対象に、モメロチニブを BID 経口投与した際の薬物動態（PK）を検討する。
- PMF 又は Post ET/PV-MF 被験者を対象に International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment criteria（IWG-MRT 効果判定基準）に基づく完

全奏効（CR）割合、部分奏効（PR）割合及び臨床的改善（CI）割合により評価したモメロチニブ BID 経口投与の有効性に関する予備的情報を得る。

- PMF 又は Post ET/PV-MF 被験者を対象にモメロチニブが安全かつ赤血球輸血依存性の改善に有効であるか否かに関する予備的エビデンスを得る。

本試験の副次目的は以下のとおりであった。

- PMF 又は Post ET/PV-MF 被験者での末梢血顆粒球 JAK2V617F アレルバーデン値（遺伝子変異割合）に対するモメロチニブの効果を検討する。
- PMF 又は Post ET/PV-MF 被験者での炎症、線維化及び血管新生に関与するサイトカインの血漿中濃度に対するモメロチニブの効果を検討する。
- PMF 又は Post ET/PV-MF 被験者での骨髄又は末梢血の細胞遺伝学的所見に対するモメロチニブの効果を検討する。
- モメロチニブを投与された PMF 又は Post ET/PV-MF 被験者でのモメロチニブ活性の薬力学的相関を評価する。
- 治験組入れ時の MF 症状に対するモメロチニブの効果を Myelofibrosis Symptom Assessment Form（MFSAF）により評価する。

治験方法

本試験は、パート 1（用量漸増期）及びパート 2（用量確認期）の 2 期で実施された多施設共同、非盲検、非無作為化試験であった。用量漸増期は、モメロチニブの安全性及び忍容性を検討し、拡大コホートの用量を決定した。用量確認期はモメロチニブの MTD 又はそれ以下の用量（最低用量 150 mg BID）に対する用量拡大コホートであり、その用量は安全性評価委員会（SRC）により決定された。

本試験の用量漸増期では、被験者は 200 mg BID（約 12 時間間隔で投与）を開始用量とする連続コホートのサイクル 1 に割り当てられた。モメロチニブの MTD に到達するまで、各用量コホートに 3～6 例の被験者を組み入れた。用量漸増期では、被験者はサイクル 1 では週 1 回、サイクル 2 では 2 週間ごと、その後、月 1 回を 4 サイクル、計 6 サイクルの評価を受けた。

本試験の用量確認期では、被験者は MTD 又は SRC が選択した顕著な臨床効果（有効性）が示された低用量（最低用量 150 mg BID、上記参照）の投与を受けた。被験者は、サイクル 1 では 2 週間ごと、その後、月 1 回を 5 サイクル、計 6 サイクルの評価を受けた。

本試験の用量漸増期又は用量確認期のいずれかに組み入れられ、6 サイクルの終了時に少なくとも安定（SD）以上を達成し（IWG-MRT 基準に基づく）、本剤の忍容性が良好であった被験者は、本試験の維持期でモメロチニブの投与を継続することを可能とした。維持期の被験者は 3 サイクルごとに評価を受けた。

被験者は、モメロチニブの最終投与から 30 日後に、安全性追跡調査のために実施医療機関に来院した。

被験者数（計画及び解析）

計画：用量漸増期では、モメロチニブの MTD に到達するまで、各用量コホートに 3～6 例の被験者を計画した。用量確認期では、評価可能な被験者 40 例以上を確保するため、約 50 例の被験者を計画した。

解析対象：61 例がモメロチニブの投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主要な組入れ基準

本試験には、世界保健機関（WHO）基準（改訂版）により PMF 又は Post ET/PV-MF と診断された、18 歳以上の、男性及び妊娠・授乳中でない女性を組み入れた。MF は、高リスク又は中間-2 リスク［International Prognostic Scoring System（IPSS）の定義による］、又は症候性脾腫／肝腫大、及び／又は利用可能な治療法が無効である中間-1 リスク（IPSS の定義による）でなければならない。また、被験者は 12 週間以上の余命が見込まれる者、モメロチニブ投与開始前 7 日以内の許容可能な臓器機能のエビデンスを有する者、コントロール不良の併発疾患又は被験者の安全性若しくは治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす病態がないと治験責任医師が判断する者とした。

投与期間

投与中止を必要とする事象（例：疾患進行、併発疾患、許容できない有害事象、被験者による同意撤回、又は治験責任医師の判断）が発現するまで、治療を継続することを可能とした。

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

モメロチニブ 50 mg 又は 150 mg を含有する硬ゼラチンカプセル剤を、BID で被験者自身で服用した。

用量漸増期のモメロチニブの用法用量は、200 mg BID で開始した。

用量漸増期の結果に基づき、SRC が選択した用量確認期のモメロチニブの用法用量は 200 mg BID であった。

ロット番号（50 mg カプセル）：[redacted]

ロット番号（150 mg カプセル）：[redacted]

対照治療、用量、投与方法及びロット番号

なし

評価基準

有効性：

モメロチニブの治療効果を以下の項目で評価した。

- CR、PR、及び CI 割合（IWG-MRT 基準 2006 年版に基づく）並びにこの治療評価の各構成要素（脾臓縮小及び貧血改善）により評価した治療反応
- MFSAF を用いた全身症状及び生活の質（QOL）の評価
- 全生存期間及び無増悪生存期間
- 骨髄分析及び細胞遺伝学的反応
- 臨床的改善－絶対好中球数（ANC）の改善及び血小板数の改善
- 肝臓の大きさ及び容積
- 分子生物学的反応（JAK2V617F アッセイ）

薬物動態：

本試験の用量漸増期では、各被験者のモメロチニブ投与のサイクル 1 の Day 1 及び Day 28、並びにサイクル 6 の Day 29 の投与前に PK 解析用の血漿検体を採取した。用量確認期では、サイクル 1 の Day 1 及び Day 28、並びにサイクル 6 の Day 29 の投与前に、被験者のサブセット（約 15 例）から検体を採取した。

安全性：

評価には、DLT の特性評価；有害事象の種類、発現割合、重症度［NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0 によるグレード評価］、時期、重篤度及び治験薬との関連；バイタルサイン及び臨床検査パラメータへの影響；心電図（ECG）により判定した QTc 間隔のベースラインからの変化が含まれた。

統計手法

安全性解析対象集団は、モメロチニブを 1 回以上投与されたすべての組入れ被験者とした。すべての安全性解析は安全性解析対象集団を対象とした。Modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団は、モメロチニブを 1 回以上投与され、ベースライン後に有効性評価を 1 回以上受けたすべての組入れ被験者とした。mITT 解析対象集団は、人口統計学的、ベースライン特性及びすべての有効性評価項目の解析に用いた。PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、特定の注目すべきパラメータについて解釈可能な結果を得るために、必要なベースライン及び試験中の測定値が得られたすべての被験者とした。

カテゴリー変数については、パラメータの各カテゴリー（欠測値に対するカテゴリー）内の被験者数及び割合の要約表を示した。連続変数については、被験者数、平均値、中央値、標準偏差（StD）、最小値及び最大値を示した。また後述のように、要約統計量及び特定のパラメータの両側 95%信頼区間を示した。イベント発現までの期間に関する評価項目はすべて、Kaplan-Meier（KM）法を用いて解析した。イベント発現までの期間に関する評価項目の中央値及び対応する 95%信頼区間の KM 推定値は、中央値が推定可能であった場合に示した。

結果はすべて初回投与量［サイクル 1 の Day 1（C1D1）に割り付けられた用量］に基づいて示した。更に、一部の有効性及び安全性の結果を平均 1 日用量群別に要約した。

有効性：

有効性の主要評価項目は、IWG-MRT に基づく CR、PR 又は CI を達成した被験者数で定義される治療奏効割合であった。各効果判定基準［CR、PR、CI、進行（PD）、SD、及び再発（CR、PR 又は CI の消失）］における被験者の頻度及び割合を来院別に集計した。また、各被験者の最良総合効果及び治療奏効を達成した被験者数を、頻度及び割合で示した。CR、PR、及び CI に関する IWG-MRT 基準の個々の構成要素も検討し、脾臓縮小、ヘモグロビン値改善、輸血非依存達成及び貧血改善に対するモメロチニブの効果を評価した。

全身症状／QOL、好中球絶対数、及び血小板数の改善は、頻度及び割合を用いて要約した。ベースラインから各来院までの全身症状スコアの変化をシフトテーブルで示した。無増悪生存期間及び全生存期間（日数）の中央値及び 95%信頼区間は KM 法を用いて推定し、死亡及び／又は進行した被験者数、打ち切り数、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル並びに対応するプロットを示した。骨髄、細胞遺伝学的所見、又は血液顆粒球における JAK2V617F に対するモメロチニブの影響等のその他の有効性評価項目は、記述統計量及びシフトテーブルを用いて要約した。

薬物動態：

PK パラメータには、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUClast 又は AUCinf）、見かけの経口クリアランス（CL/F 又は CLss/F）、最後に観測された定量可能な血漿中濃度（Clast）、最高血漿中濃度（Cmax）、終末相消失速度定数（λz）、終末相消失半減期（t1/2）、Clast の時間（観測時点）（Tlast）、及び Cmax の時間（Tmax）が含まれた。

安全性：

有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重症度別の有害事象、重篤な有害事象、死亡、及び中止に至った有害事象の発現割合を含む、治験治療下で発現した有害事象を記述統計量を用いて要約した。すべての有害事象は、標準的な ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 17.0 版を用いて分類した。更に、臨床検査結果、バイタルサイン及び ECG の評価を、記述統計及びシフトテーブルを用いて示した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

計 61 例の被験者が本試験に組み入れられ、モメロチニブを投与された。そのうち 22 例（36.1%）の被験者が試験を完了した。安全性解析対象集団及び mITT 解析対象集団は、それぞれ 61 例及び 60 例（1 例はベースライン後の有効性評価が実施されなかったため、mITT 解析対象集団に含めなかった）であった。最も多かった中止理由は有害事象（17 例、27.9%）であり、次いで疾患進行及び被験者による同意撤回（各 8 例、13.1%）であった。

全体として、被験者の半数以上（62.3%）は男性であり、平均年齢は 69.5 歳（StD：8.97）（範囲：48～86 歳）であった。人種は主に白人（88.5%）であった。

有効性の結果

全体として、被験者の半数以上（60 例中 35 例、58.3%）は、試験期間中に 2006 年版 IWG-MRT 基準に基づいた医師の評価による治療反応を示した（CI：60 例中 34 例、56.7%。PR：60 例中 1 例、1.7%）。

ベースライン時に脾腫（5 cm 超）が認められた 50 例中 36 例（72.0%）は、8 週間以上にわたって 2006 年版 IWG-MRT 基準に基づく臨床的改善を示した。脾臓縮小がみられるまでの期間の中央値は 49.5 日であった。診察による脾臓の大きさの縮小の評価は、MRI による評価と相関していた。脾臓縮小の持続期間は中央値には到達せず、縮小の追跡調査期間の中央値は 249.5 日であった。ベースライン時に貧血がみられた被験者 40 例中 18 例（45.0%）は 8 週間の貧血改善を示した。また、ベースライン時に輸血依存がみられた被験者 29 例中 15 例（51.7%）は輸血非依存を達成し、ベースライン時にヘモグロビン値 10 g/dL 未満であった輸血非依存の被験者 11 例中 3 例（27.3%）はヘモグロビン値の改善を示した。貧血改善の持続期間の中央値は 95 日であった。

39 例（65.0%）は脾臓縮小及び／又は 8 週間の貧血改善を示した。

12 週間の改善について評価したところ、ベースライン時に貧血がみられた被験者 40 例中 10 例（25.0%）は 12 週間の貧血改善を示した。また、ベースライン時に輸血依存がみられた被験者 29 例中 9 例（31.0%）は輸血非依存を達成し、ベースライン時にヘモグロビン値 10 g/dL 未満であった輸血非依存の被験者 11 例中 1 例（9.1%）はヘモグロビン値の改善を示した。

ベースライン時に何らかの全身症状が認められた被験者の大半は、試験期間中に当該症状の 50%以上の改善を達成した。被験者の約 3 分の 1 は、総症状スコア（TSS）の完全奏効（症状スコアが 0）又は顕著な改善（ベースラインからの症状スコアが 50%以上減少）を 3 ヵ月目の来院（49 例中 16 例、32.6%）及び 6 ヵ月目の来院（38 例中 14 例、36.8%）で認め、その効果は持続的であり、24 ヵ月目の来院まで持続した（23 例中 7 例、30.4%）。

薬物動態の結果

モメロチニブ単回及び反復経口投与後の PK パラメータを以下に要約する。モメロチニブの曝露量は、200 mg BID よりも 250 mg BID で高く（Cmax が 14%～25%増加、AUC が 33%～36%増加）、Tmax の中央値は 2 時間であった。

表 1　モメロチニブ単回経口投与後の PK パラメータ

Single-Dose PK Parameter	Mean (%CV)	
	200 mg BID (n = 24)	250 mg BID (n = 7)
C_{max} (ng/mL)	342.9 (37.9)	391.5 (66.7)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	1360.1 (30.1)	1815.3 (65.5)
T_{max} (h)[a]	2.00 (1.59, 2.14)	2.00 (1.00, 2.08)

Source: YM387-II-02 CSR Table 14.2.13.1
a Median (Q1, Q3)

表 2　モメロチニブ反復経口投与後の PK パラメータ

Multiple-Dose PK Parameter	Mean (%CV)	
	200 mg BID (n = 13-21)[b]	250 mg BID (n = 3-4)[b]
C_{max} (ng/mL)	505.0 (61.3)	629.9 (37.0)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	3095.6 (56.3)	4217.8 (40.5)
T_{max} (h)[a]	2.00 (1.00, 2.08)	2.00 (1.50, 2.07)

Source: YM387-II-02 CSR Table 14.2.13.2
a Median (Q1, Q3)
b Number of subjects was different for different PK parameters.

安全性の結果

本試験では治験実施計画書に規定された DLT 基準に該当する事象は報告されなかったが、用量漸増期の 200 mg BID 群及び 250 mg BID 群に組み入れられた被験者から得られた安全性データを検討した結果、SRC は本試験の用量確認期の用量を 200 mg BID と決定した。

本試験の 61 例すべての被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。全体として、最も高頻度に認められた有害事象は、下痢（28 例、45.9%）であり、次いで血小板減少症（24 例、39.3%）及び浮動性めまい（22 例、36.1%）であった。51 例（83.6%）にグレード 3 以上（重度）の有害事象が認められた。最も高頻度に認められたグレード 3 以上の事象は、血小板減少症（18 例、29.5%）であり、次いで貧血、疲労及び肺炎（各 7 例、11.5%）であった。試験期間中、34 例（55.7%）で治験薬と関連があるグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上認められた。治験責任医師により治験薬と関連があると判断されたグレード 3 以上の有害事象で最も高頻度に認められたものは、血小板減少症（18 例、29.5%）であり、次いで貧血及びリパーゼ増加（各 5 例、8.2%）であった。

初回投与後、27 例（44.3%）の被験者に有害事象が認められた。初回投与後に最も多く認められた有害事象は、低血圧、浮動性めまい及び／又は頭部ふらふら感（各 14 例、23.0%）、潮紅又はほてり（計 4 例、6.6%）、悪心及び頭痛（各 3 例、4.9%）であった。これらの被験者 27 例で認められた 51 件の有害事象のうち、半数以上（58.8%、51 件中 30 件）は発現から 1 時間以内に、86.3%（51 件中 44 件）は被験者が退院する前に消失した。被験者 7 例では、被験者が退院するまでに消失しなかった有害事象［低血圧（3 例）、頭部

ふらふら感、顔面斑状皮疹、下肢浮腫及び下痢（各 1 例）］が認められた。これら 7 例の有害事象はすべてグレード 1 であった。

末梢性ニューロパチーを示す可能性のあるすべての基本語（PT）（末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、錯感覚、異常感覚、神経痛、感覚消失、多発ニューロパチー及び感覚鈍麻、蟻走感並びに振動覚低下）を含めた広義の末梢性ニューロパチー事象が 52.5%に認められた。グレード 2 のニューロパチーは被験者の 23.0%で認められ、グレード 3 のニューロパチーは 2 例（3.3%）で認められた。本試験のデザインではニューロパチーの全般的な可逆性は判定できなかった。グレード 3 のニューロパチー2 例のうち、1 例は約 2.5 ヵ月間の投与中断によりグレード 1 に改善したが、もう 1 例は 30 日後の安全性追跡調査来院時に回復することなく試験を中止した。

試験期間中に 7 例が治験治療下で発現した有害事象により死亡に至った。モメロチニブ投与と関連があると判断された死亡はなかった。全体的な死因は、感染及び血栓出血性事象を含む MF 患者の既知の主な死因と一致した。

重篤な有害事象は被験者 33 例（54.1%）で認められた。最も高頻度に認められた重篤な有害事象は肺炎（7 例、11.5%）、血小板減少症、下痢及び発熱（各 3 例、4.9%）であった。その他の事象は 2 例以下での発現であった。最も高頻度に認められた治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、血小板減少症及び肺炎（各 3 例、4.9%）であった。その他の治験薬と関連がある重篤な有害事象は、2 例以下での発現であった。

中止に至った有害事象は 19 例（31.1%）の被験者で認められた。中止に至った有害事象のうち、最も頻度が高かったものは末梢性ニューロパチー（3 例、4.9%）であった。他に分類されない（NEC）末梢性ニューロパチーの高位語（HLT）の事象により 4 例（6.6%）が中止した。

最も高頻度に認められたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は血液学的異常［ヘモグロビン減少（24 例、39.3%）、血小板減少（22 例、36.1%）及びリンパ球減少（15 例、24.6%）］であった。最も高頻度に認められたグレード 3 又は 4 の血液生化学検査パラメータ異常は、トリアシルグリセロールリパーゼ増加（9 例、14.8%）であり、次いでアミラーゼ増加（4 例、6.6%）であった。その他のグレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常はすべて、被験者の 5%未満での発現であった。

投与前の収縮期血圧と比較して、投与後 1 時間及び 2 時間時点の収縮期血圧は平均（StD）でそれぞれ 13 mmHg（13.8）及び 15 mmHg（16.4）低下したが、12 時間以内に概ねベースライン値に戻った。試験来院時全体で、体温、心拍数、呼吸数及び体重に臨床的に重要な変化は認められなかった。ベースラインの ECG が正常であった被験者で、試験中に臨床的に重要な ECG 異常が認められた被験者はいなかった。

結論

本試験の主な結論は以下のとおりである。

- 治験実施計画書で規定された DLT は特定されなかった。250 mg BID 投与の 7 例すべての被験者が毒性により減量又は投与を中断したことから、SRC は 200 mg BID の忍容性

がより良好であると判断した。モメロチニブの忍容性は良好であり、本試験で安全性上の重大な懸念は認められなかった。

- モメロチニブの曝露量は、250 mg BID を投与された被験者の方が 200 mg BID を投与された被験者よりも高く（Cmax が 14%～25%増加、AUC が 33%～36%増加）、Tmax の中央値は 2 時間であった。
- モメロチニブ投与により、被験者の半数以上（58.3%）で IWG-MRT 基準に基づく治療効果が認められた。
    - ベースライン時に脾腫が認められた被験者の 72.0%は、2006 年版 IWG-MRT 基準に基づく脾腫縮小を達成し、診察で確認した改善は 6 ヵ月時点の MRI で測定した容積と相関が認められた。
    - ベースライン時に輸血依存がみられた被験者の 31.0%は、12 週間の輸血非依存を達成した。
    - ベースライン時に輸血非依存がみられた貧血の被験者の 9.1%は、ヘモグロビン値の改善を達成した。
    - 6 ヵ月時点のデータが得られた被験者の 36.8%は、当該来院時の TSS が 50%以上改善した。

報告書の日付

2014 年 12 月

GS-US-352-1153 試験

治験の標題
A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Momelotinib (MMB) in Subjects with Impaired Hepatic Function

報告書番号
FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師
多施設共同試験

実施医療機関
5 施設（米国）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
最初の被験者のスクリーニング日：2014 年 6 月 5 日
最後の被験者の観察日：2015 年 2 月 25 日

開発のフェーズ
第 I 相

目的
主要目的
- 肝機能低下者におけるモメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の薬物動態（PK）を健康成人と比較して評価する。

副次目的
- 健康成人及び肝機能低下者におけるモメロチニブ投与時の安全性及び忍容性を評価する。
- モメロチニブ投与後の薬力学（PD）バイオマーカー：リン酸化シグナル伝達性転写因子 3（pSTAT3）を探索的に評価する。

治験方法
本試験は、中等度（コホート 1）、重度（コホート 2）、軽度（コホート 3）の肝機能低下者及び背景因子を揃えた健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、並行群間、アダプティ

ブ単回投与試験であった。コホート 2 の被験者は、コホート 1 の安全性と PK の評価後に組み入れられた。コホート 3 の被験者は、健康被験者と比較して、中等度の肝機能低下者でモメロチニブ及び／又は代謝物の曝露量（平均）の差が 2 倍以上高い場合に組み入れることとした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：60 例（各コホート 20 例）

解析時：33*例［コホート 1：20 例（中等度の肝機能低下者 10 例、健康被験者 10 例）、コホート 2：20 例（重度の肝機能低下者 10 例、健康被験者 10 例）、コホート 3：未実施］

*健康被験者 7 例がコホート 1 及び 2 に重複して参加

診断及び主要な組入れ基準

本試験では、18 歳以上の男性及び妊娠・授乳中ではない女性を組み入れた。肝機能低下者は、スクリーニング時の Child-Pugh-Turcotte（CPT）分類で分類 A（スコア 5～6：軽度の肝機能低下）、B（スコア 7～9：中等度の肝機能低下）、C（スコア 10～15：重度の肝機能低下）の被験者を対象とした。また、肝機能が治験薬投与前 3 ヵ月間（90 日間）は安定していることとした。対照群の各被験者は、年齢（±10 歳）、性別、体格指数（BMI：±20%、18～40 kg/m^2）で背景因子を揃えた。また、モメロチニブ投与前の 2 週間以内に強力な CYP3A4 阻害剤又は強力な CYP3A4 誘導剤を使用した被験者は除外した。

治療及び投与

投与期間及び試験期間

投与期間：単回投与

試験期間：16 日間

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

モメロチニブ 200 mg（200 mg 錠、1 錠）を食後に単回経口投与した。

ロット番号：[redacted]

評価基準

薬物動態：

本試験では、モメロチニブの血漿中濃度の解析のため、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48 時間まで血漿検体を採取した。

モメロチニブ及びその代謝物について、以下の血漿中 PK パラメータを算出した。

Cmax、Tmax、Clast、Tlast、λz、AUClast、AUCinf、%AUCexp、t1/2、CL/F、及び Vz/F

薬力学：

ヤヌスキナーゼ（JAK）／STAT 経路に対する活性を評価するため、IL-6 により誘導された pSTAT3 に対するモメロチニブの効果を血液検体から測定したが、本試験では評価不能であった。

安全性：

試験期間中の様々な時点での臨床検査値、心電図（ECG）及びバイタルサインを含む定期的な身体検査、並びに有害事象を評価した。

統計手法

薬物動態：

モメロチニブ及びその代謝物である M21、M19 の血漿中の PK パラメータは要約統計量を群別（正常、CPT クラス A／B／C）に示した。

対数変換した PK パラメータ（AUClast、AUCinf、Cmax）は、分散分析を用いて比較した。肝機能低下者と対照群である健康被験者におけるモメロチニブ及びその代謝物の PK パラメータの幾何最小二乗平均（GLSM）比について、90%信頼区間（CI）を算出し、PK プロファイルに及ぼす肝機能低下の影響を評価した。

モメロチニブ投与後のモメロチニブ及びその代謝物の Tmax 及びそれ以降の時点の血漿蛋白結合率の要約統計量を群別（正常、CPT クラス A／B／C）に示した。

安全性：

安全性データは、肝機能低下者の群別（正常、CPT クラス A／B／C）に、有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象、死亡及び中止に至った有害事象の発現割合を含む、治験期間中の有害事象の概要、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG について、要約統計量を用いて評価した。すべての有害事象は、標準的な ICH 国際医薬用語集（MedDRA）v 18.0 を用いて分類した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 33 例の被験者が本試験に組み入れられ、すべての被験者がモメロチニブを投与し、試験を完了した。その内訳は、中等度の肝機能低下者 10 例（コホート 1）、重度の肝機能障害者 10 例（コホート 2）、対照群である健康被験者 13 例であった。コホート 1 において、対照群である健康被験者と比較して中等度の肝機能低下者の曝露量は 2 倍未満であったため、コホート 3 に被験者を組み入れなかった。

全体として、年齢の中央値［第 1 四分位数（Q1）、第 3 四分位数（Q3）］は 56 歳（54 歳、61 歳）であり、ほとんどの被験者が男性（27 例、81.8%）であった。また大部分が白人（32 例、97.0%）であり、11 例（33.3%）がヒスパニック又はラテン系であった。ベースライン時の BMI の中央値（Q1、Q3）は 30.0（28.4、32.5）であり、男女とも同程度であった。人口統計学的特性は肝機能低下者群間で類似していた。

薬物動態

中等度（CPT クラス B）又は重度（CPT クラス C）の肝機能低下者と健康被験者における、モメロチニブ 200 mg を食後に単回経口投与した際のモメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の PK パラメータ並びに肝機能別の比較を表 1、表 2、表 3 に示した。

表 1　中等度又は重度の肝機能低下者及び健康被験者のモメロチニブの血漿中 PK パラメータ（上段：中等度肝機能低下者、下段：重度肝機能低下者）

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		% Geometric Least-Squares Mean Ratio (90% CI)
	Moderate Hepatic Impairment (N=10)	Normal Hepatic Function (N=10)	
AUC_{inf} (h·ng/mL)	6268.9 (56.2)	5958.2 (57.0)	108.02 (71.00, 164.35)
AUC_{last} (h·ng/mL)	5799.3 (47.9)	5823.1 (55.4)	104.50 (70.24, 155.46)
C_{max} (ng/mL)	482.4 (46.1)	623.4 (42.7)	79.34 (52.00, 121.04)
CL/F (L/h)	40.0 (46.6)	44.9 (56.2)	—
V_z/F (L)	422.2 (52.9)	418.5 (41.6)	—
T_{max} (h)[b]	4.00 (3.00, 6.00)	3.50 (3.00, 4.00)	—
$t_{1/2}$ (h)[b]	7.38 (4.84, 8.57)	6.77 (5.82, 9.30)	—

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		% Geometric Least-Squares Mean Ratio (90% CI)
	Severe Hepatic Impairment (N=10)	Normal Hepatic Function (N=10)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	9807.1 (53.9)	5346.3 (67.2)	197.11 (128.87, 301.48)
AUC_{last} (h*ng/mL)	8997.4 (47.3)	5203.0 (65.8)	189.04 (125.90, 283.84)
C_{max} (ng/mL)	547.6 (36.7)	528.5 (51.5)	112.63 (75.10, 168.92)
CL/F (L/h)	24.8 (40.2)	52.0 (50.9)	—
V_z/F (L)	318.5 (51.7)	511.9 (52.3)	—
T_{max} (h)[b]	4.00 (4.00, 4.00)	4.00 (2.00, 4.00)	—
$t_{1/2}$ (h)[b]	8.90 (5.50, 14.06)	7.45 (5.20, 9.61)	—

Source: GS-US-352-1153 CSR: Section 15.1, Table 5.3.1, Table 5.3.2
a Means presented are unadjusted
b Median (Q1, Q3)

表 2　中等度又は重度の肝機能低下者及び健康被験者の M21 の血漿中 PK パラメータ（上段：中等度肝機能低下者、下段：重度肝機能低下者）

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		% Geometric Least-Squares Mean Ratio (90% CI)
	Moderate Hepatic Impairment (N=10)	Normal Hepatic Function (N=10)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	2586.6 (55.3)	4553.5 (42.7)	52.41 (35.43, 77.53)
AUC_{last} (h*ng/mL)	2382.3 (58.0)	4453.4 (44.6)	49.37 (33.23, 73.34)
C_{max} (ng/mL)	167.7 (77.8)	417.6 (75.2)	36.81 (20.35, 66.60)
T_{max} (h)[b]	6.00 (4.00, 8.00)	4.00 (3.00, 4.00)	—
$t_{1/2}$ (h)[b]	7.41 (5.67, 10.89)	8.19 (7.25, 8.57)	—

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		% Geometric Least-Squares Mean Ratio (90% CI)
	Severe Hepatic Impairment (N=10)	Normal Hepatic Function (N=10)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	2600.7 (44.3)	4995.8 (50.4)	52.08 (34.28, 79.14)
AUC_{last} (h*ng/mL)	2080.3 (45.9)	4880.8 (52.9)	43.30 (30.19, 62.09)
C_{max} (ng/mL)	98.2 (64.8)	449.6 (84.4)	24.49 (14.35, 41.81)
T_{max} (h)[b]	8.00 (6.00, 24.00)	4.00 (3.00, 4.00)	—
$t_{1/2}$ (h)[b]	9.17 (7.08, 13.90)	8.25 (5.81, 12.30)	—

Source: GS-US-352-1153 CSR: Section 15.1, Table 5.4.1, Table 5.4.2
a Means presented are unadjusted
b Median (Q1, Q3)

表 3　中等度又は重度の肝機能低下者及び健康被験者の M19 の血漿中 PK パラメータ（上段：中等度肝機能低下者、下段：重度肝機能低下者）

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		% Geometric Least-Squares Mean Ratio (90% CI)
	Moderate Hepatic Impairment (N=10)	Normal Hepatic Function (N=10)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	2443.6 (87.5)	1530.8 (64.2)	151.61 (91.39, 251.49)
AUC_{last} (h*ng/mL)	1933.2 (61.2)	1326.6 (61.9)	149.21 (97.17, 229.14)
C_{max} (ng/mL)	75.3 (44.9)	52.4 (49.5)	146.91 (103.34, 208.85)
T_{max} (h)[b]	10.00 (8.00, 12.00)	10.00 (8.00, 12.00)	—
$t_{1/2}$ (h)[b]	14.38 (11.76, 17.44)	15.50 (13.58, 15.88)	—

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		% Geometric Least-Squares Mean Ratio (90% CI)
	Severe Hepatic Impairment (N=10)	Normal Hepatic Function (N=10)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	5659.5 (62.3)	1474.5 (69.7)	396.61 (222.74, 706.19)
AUC_{last} (h*ng/mL)	6137.4 (84.4)	1227.4 (67.0)	471.62 (293.66, 757.41)
C_{max} (ng/mL)	197.7 (70.4)	47.8 (57.3)	399.62 (258.90, 616.84)
T_{max} (h)[b]	18.00 (12.00, 24.00)	10.00 (8.00, 12.00)	—
$t_{1/2}$ (h)[b]	11.07 (10.69, 14.22)	13.58 (10.42, 15.67)	—

Source: GS-US-352-1153 CSR: Section 15.1, Table 5.5.1, Table 5.5.2
a Means presented are unadjusted
b Median (Q1, Q3)

中等度の肝機能低下者（CPT クラス B）では、健康被験者と比較してモメロチニブの AUC は同程度であり、Cmax は約 21%低下した。主要な活性代謝物である M21 の血漿中の曝露量は、健康被験者と比較して、中等度の肝機能低下者で低下した（AUCinf：約 48%、Cmax：約 63%）。不活性代謝物である M19 の血漿中の曝露量は、健康被験者と比較して、中等度の肝機能低下者で上昇した（AUCinf：約 52%、Cmax：約 47%）。

重度の肝機能低下者（CPT クラス C）では、健康被験者と比較してモメロチニブの Cmax は約 13%上昇し、AUC は大幅に上昇した（AUCinf：約 97%）。M21 の血漿中の曝露量は、健康被験者と比較して、重度の肝機能低下者では低かった（AUCinf：約 48%、Cmax：約 76%）。M19 の血漿中の曝露量は、健康被験者と比較して、重度の肝機能低下者では大幅に上昇した（AUCinf：約 297%、Cmax：約 300%）。

探索的解析では、中等度又は重度の肝機能低下者における、モメロチニブ、M21 及び M19 の曝露量と CPT スコアとの間に臨床的に意義のある関連性は認められなかった。

全体として、中等度の肝機能低下者と健康被験者との間で認められたモメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の血漿中の曝露量（Cmax 及び AUC）の差は、骨髄線維症を有する被験者でモメロチニブの用量反応関係が認められていないこと（CCL09101 試験）及び本試験の安全性プロファイルに基づき、臨床的に重要な違いではないことが示唆された。そのため、軽度又は中等度の肝機能障害患者では、モメロチニブの用量調節は必要ないと考えられた。一方、重度の肝機能低下者では、モメロチニブの血漿中の曝露量が上昇し、M21 の

曝露量は低下、M19 の曝露量は約 3 倍の上昇が認められた。そのため、重度の肝機能障害患者にはモメロチニブを慎重に投与し、MMB の減量を考慮する必要があると考えられた。重度の肝機能障害患者におけるモメロチニブの血漿中の曝露量の上昇及び M21 の血漿中の曝露量の低下を考慮し、開始用量を 1 日 1 回 200 mg から 150 mg に減量することが推奨される。

安全性

7 例の被験者（21.2%）で 1 件以上の AE が報告され、その内訳は、健康被験者 4 例（30.8%）、中等度の肝機能低下者 1 例（10.0%）、重度の肝機能低下者 2 例（20.0%）であった。これらの有害事象のうち、4 件は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。グレード 3 又はグレード 4 の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は報告されず、試験期間中に死亡した被験者はいなかった。1 例以上の被験者に報告された有害事象は、浮動性めまい及び頭痛（3 例、各 9.1%）、悪心（2 例、6.1%）であった。中等度又は重度の肝機能低下者で報告された有害事象はすべて 1 例の被験者によるものであり、複数の健康被験者で報告された有害事象は、浮動性めまい（3 例、23.1%）、頭痛（2 例、15.4%）であった。

大部分の臨床検査値異常はグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 の臨床検査値異常は、中等度の肝機能低下者ではプロトロンビン時間 - 国際標準比の延長、プロトロンビン時間の延長、リンパ球の減少、潜血、尿中赤血球減少であり、重度の肝機能低下者ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇とグルコースの上昇であった。健康被験者でグレード 3 の臨床検査値異常は認められなかった。中等度の肝機能低下者でベースライン時にグレード 3 の血小板減少が認められた被験者 1 例（10%）では、投与 15 日目の臨床検査でグレード 4 の血小板減少が認められた。その他にグレード 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

バイタルサイン、心電図では、ベースラインからの臨床的に有意な変化は認められなかった。

以上より、安全性は肝機能低下者と健康被験者で同程度であった。

結論

中等度の肝機能低下者及び健康被験者の間で認められたモメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の血漿中の曝露量の差は、臨床的に重要な違いではないことが示唆された。そのため、軽度又は中等度の肝障害患者では、モメロチニブの用量調節は必要ないと考えられた。

重度の肝機能低下者では、健康被験者と比較して、モメロチニブの血漿中の曝露量が上昇した（AUCinf：約 97%）。また、M21 の曝露量は低下し（AUCinf：約 48%、Cmax：約 76%）、M19 の曝露量（Cmax 及び AUCinf）は約 3 倍上昇した。そのため、重度の肝障害患者にはモメロチニブを慎重に投与し、モメロチニブの減量を考慮する必要がある。重度の肝障害患者には、開始用量を 1 日 1 回 200 mg から 150 mg に減量することが推奨される。

モメロチニブの安全性と忍容性は良好であった。モメロチニブの安全性は、肝機能低下者と健康被験者で類似していた。

報告書の日付

2015 年 9 月

GS-US-352-1152 試験

治験の標題
A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Momelotinib (MMB) in Subjects with Impaired Renal Function

報告書番号
FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師
多施設共同試験

実施医療機関
5 施設（米国）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
最初の被験者のスクリーニング日：2014 年 8 月 6 日
最後の被験者の観察日：2015 年 3 月 25 日

開発のフェーズ
第 I 相

目的
主要目的
- 腎機能低下者におけるモメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の薬物動態（PK）を健康成人と比較して評価する。

副次目的
- 健康成人及び腎機能低下者におけるモメロチニブ投与時の安全性及び忍容性を評価する。
- モメロチニブ投与後の薬力学（PD）バイオマーカー：リン酸化シグナル伝達性転写因子 3（pSTAT3）を探索的に評価する。

治験方法
本試験は、中等度（コホート 1）、重度（コホート 2）、軽度（コホート 3）の腎機能低下者及び背景因子を揃えた健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、並行群間、アダプティ

ブ単回投与試験であった。コホート 2 の被験者は、コホート 1 の安全性及び PK の評価後に組み入れられた。コホート 3 の被験者は、健康被験者と比較して、中等度の腎機能低下者でモメロチニブ及び／又は代謝物の曝露量（平均）の差が 2 倍以上高い場合に組み入れることとした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：60 例（各コホート 20 例）

解析時：33*例［コホート 1：19 例（中等度の腎機能低下者 10 例、健康被験者 9 例）、コホート 2：20 例（重度の腎機能低下者 10 例、健康被験者 10 例）、コホート 3：未実施］

*健康被験者 6 例がコホート 1 及び 2 に重複して参加

診断及び主要な組入れ基準

本試験では、18 歳以上の男性及び妊娠・授乳中ではない女性を組み入れた。腎機能低下者は、スクリーニング時の腎機能分類（軽度、中等度、重度の腎機能低下）が、モメロチニブ投与前の 3 ヵ月間不変である被験者を対象とした。対照群の各被験者は、年齢（±10 歳）、性別、体格指数（BMI：±20%、18～40 kg/m^2）の背景因子を揃えた。また、モメロチニブ投与前の 2 週間以内に強力な CYP3A4 阻害剤又は強力な CYP3A4 誘導剤を使用した被験者は除外した。

腎機能分類は、軽度の腎機能低下（eGFR：60～89 mL/min/1.73m^2）、中等度の腎機能低下（eGFR：30～59 mL/min/1.73m^2）、重度の腎機能低下（eGFR：15～29 mL/min/1.73m^2）とした。対照群は、腎機能正常（eGFR≧90mL/min/1.73m^2）の健康被験者で構成された。

治療及び投与

投与期間、試験期間

投与期間：単回投与

試験期間：16 日間（治験薬投与前日から 15 日目のフォローアップまで）

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

モメロチニブ 200 mg（200 mg 錠、1 錠）を食後に単回経口投与した。

ロット番号：[redacted]

評価基準

薬物動態：

本試験では、モメロチニブの血漿中濃度の解析のため、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48 時間まで血漿検体を採取した。更に、投与前、投与後 0～6 時間、6～12 時間、12～24 時間、及び 24～48 時間までの尿検体を採取した。

モメロチニブ及びその代謝物について、以下の血漿中 PK パラメータを算出した。

Cmax、Tmax、Clast、Tlast、λz、AUClast、AUCinf、%AUCexp、t1/2、CL/F、及び Vz/F

主要な PK パラメータについて、代謝物と未変化体（モメロチニブ）の比率をまとめた。また、尿中排泄量（Ae）、腎クリアランス（CLr）、及び投与量に対する排泄された割合を含む尿 PK パラメータを推定した。

薬力学：

ヤヌスキナーゼ（JAK）／STAT 経路に対する活性を評価するため、IL-6 により誘導された pSTAT3 に対するモメロチニブの効果を血液検体から測定したが、本試験では評価不能であった。

安全性：

試験期間中の様々な時点での臨床検査値、心電図（ECG）及びバイタルサインを含む定期的な身体検査、並びに有害事象を評価した。

統計手法

薬物動態：

モメロチニブ及びその代謝物である M21、M19 の血漿中の PK パラメータは要約統計量を群別（正常、軽度、中等度、及び重度の腎機能低下）に示した。

対数変換した PK パラメータ（AUC 及び Cmax）は、分散分析を用いて比較した。腎機能低下者と対照群である健康被験者におけるモメロチニブ及びその代謝物の PK パラメータの幾何最小二乗平均（GLSM）比について、90%信頼区間（CI）を算出し、PK プロファイルに及ぼす腎機能低下の影響を評価した。尿中薬物濃度及び尿中 PK パラメータについても同様に被験者毎に一覧化し、要約統計量を群別に示した。

安全性：

安全性データは、腎機能低下者の群別に、有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象、死亡及び中止に至った有害事象の発現割合を含む、治験期間中の有害事象の概要、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG について、要約統計量を用いて評価した。すべての有害事象は、標準的な ICH 国際医薬用語集（MedDRA）v 18.0 を用いて分類した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 33 例の被験者が本試験に組み入れられ、すべての被験者がモメロチニブを投与され、試験を完了した。その内訳は、中等度の腎機能低下者 10 例（コホート 1）、重度の腎機能低下者 10 例（コホート 2）、対照群である腎機能正常の健康被験者 13 例であった。コホート 1 において、対照群である健康被験者と比較して中等度の腎機能低下者の曝露量は 2 倍未満であったため、コホート 3 では被験者は組み入れられなかった。

全体として、年齢の中央値（Q1、Q3）は 64 歳（55 歳、68 歳）であり、ほとんどの被験者が男性（23 例、69.7%）であった。また大部分が白人（27 例、81.8%）であり、11 例（33.3%）がヒスパニック又はラテン系であった。ベースライン時の BMI の中央値（Q1、

Q3）は 29.4（28.0、32.9）kg/m^2 で、男女とも同程度であった。eGFR の中央値（Q1、Q3）は、健康被験者で 93.57（90.75、100.77）mL/min/1.73m^2、中等度腎機能低下者で 42.66（31.85、44.25）mL/min/1.73m^2、重度腎機能低下者で 19.03（17.16、22.92）mL/min/1.73m^2 であった。クレアチニンクリアランスの中央値（Q1、Q3）は、健康被験者で 128.1（112.1、138.8）mL/min、中等度腎機能低下者で 49.9（43.2、67.4）mL/min、重度腎機能低下者で 29.4（24.7、34.1）mL/min であった。

薬物動態

中等度又は重度の腎機能低下者と健康被験者における、モメロチニブ 200 mg を食後に単回経口投与した際のモメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の PK パラメータ並びに腎機能別の比較を表 1、表 2、表 3 に示した。

表 1　中等度又は重度の腎機能低下者及び健康被験者のモメロチニブの血漿中 PK パラメータ（上段：中等度腎機能低下者、下段：重度腎機能低下者）

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		%GLSM Ratio (90% CI)
	Moderate Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 9)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	3731.4 (47.1)	4279.7 (44.1)	86.68 (54.48, 137.90)
AUC_{last} (h*ng/mL)	3651.8 (47.3)	4178.3 (43.6)	86.44 (54.42, 137.32)
C_{max} (ng/mL)	406.6 (56.9)	443.4 (41.9)	83.87 (53.56, 131.34)
CL/F (L/h)	71.7 (65.1)	63.3 (76.1)	–
V_z/F (L)	864.3 (85.8)	723.1 (71.6)	–
T_{max} (h)[b]	3.00 (3.00, 4.00)	4.00 (4.00, 4.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[b]	7.55 (5.67, 9.37)	7.52 (6.69, 8.85)	–

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		%GLSM Ratio (90% CI)
	Severe Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 10)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	3502.9 (59.2)	3905.3 (42.6)	83.91 (53.34, 132.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	3416.1 (58.6)	3784.3 (40.6)	84.07 (53.79, 131.39)
C_{max} (ng/mL)	280.2 (53.4)	374.6 (36.0)	68.12 (45.62, 101.71)
CL/F (L/h)	81.8 (69.5)	65.5 (67.4)	–
V_z/F (L)	871.5 (74.9)	757.6 (60.4)	–
T_{max} (h)[b]	6.00 (4.00, 6.00)	4.00 (4.00, 4.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[b]	7.18 (6.24, 8.23)	7.49 (6.85, 11.59)	–

Source: GS-US-352-1152 CSR: Section 15.1, Table 5.5.1, Table 5.5.2
GLSM = geometric least square mean
a Means presented are unadjusted
b Median (Q1, Q3)

表 2　中等度又は重度の腎機能低下者及び健康被験者の M21 の血漿中 PK パラメータ（上段：中等度腎機能低下者、下段：重度腎機能低下者）

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		%GLSM Ratio (90% CI)
	Moderate Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 9)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	6040.3 (48.1)	4789.6 (38.2)	120.29 (82.26, 175.89)
AUC_{last} (h*ng/mL)	5870.8 (48.3)	4630.9 (38.1)	120.65 (82.62, 176.20)
C_{max} (ng/mL)	441.3 (56.5)	406.9 (51.1)	102.82 (64.25, 164.55)
T_{max} (h)[b]	4.00 (4.00, 4.20)	4.00 (4.00, 4.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[b]	9.37 (6.71, 9.90)	8.32 (6.37, 10.68)	–

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		%GLSM Ratio (90% CI)
	Severe Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 10)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	6223.9 (46.2)	4097.3 (35.5)	141.09 (95.88, 207.63)
AUC_{last} (h*ng/mL)	5943.8 (46.0)	3940.2 (34.3)	139.28 (94.59, 205.08)
C_{max} (ng/mL)	340.2 (60.9)	323.3 (51.2)	96.41 (59.31, 156.72)
T_{max} (h)[b]	8.00 (6.00, 8.00)	4.00 (4.00, 6.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[b]	7.85 (6.29, 8.74)	8.27 (6.98, 11.41)	–

Source: GS-US-352-1152 CSR: Section 15.1, Table 5.6.1, Table 5.6.2
GLSM = geometric least square mean
a Means presented are unadjusted
b Median (Q1, Q3)

表 3　中等度又は重度の腎機能低下者及び健康被験者の M19 の血漿中 PK パラメータ（上段：中等度腎機能低下者、下段：重度腎機能低下者）

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		%GLSM Ratio (90% CI)
	Moderate Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 9)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	1402.3 (64.7)	1689.9 (82.7)	86.84 (45.97, 164.04)
AUC_{last} (h*ng/mL)[c]	1115.3 (57.6)	1199.4 (49.1)	89.94 (57.87, 139.79)
C_{max} (ng/mL)	42.4 (55.1)	46.9 (30.0)	82.51 (57.68, 118.02)
T_{max} (h)[b]	8.00 (8.00, 12.03)	8.00 (8.00, 8.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[b, c]	15.00 (11.90, 18.99)	18.40 (12.84, 31.72)	–

PK Parameter	Mean[a] (%CV)		%GLSM Ratio (90% CI)
	Severe Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 10)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)[c]	1828.1 (91.3)	1716.3 (81.8)	95.44 (45.44, 200.45)
AUC_{last} (h*ng/mL)	1133.2 (72.6)	1207.9 (47.1)	83.82 (51.94, 135.26)
C_{max} (ng/mL)	41.8 (59.4)	47.8 (27.5)	77.55 (53.33, 112.78)
T_{max} (h)[b, c]	10.00 (8.00, 12.00)	8.00 (8.00, 12.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[b, c]	23.64 (15.38, 30.79)	17.43 (13.71, 30.20)	–

Source: GS-US-352-1152 CSR: Section 15.1, Table 5.7.1, Table 5.7.2
GLSM = geometric least square mean
a Means presented are unadjusted
b Median (Q1, Q3)
c n = 8

中等度の腎機能低下者（eGFR：30～59mL/min/1.73m^2）では、健康被験者と比較して、モメロチニブの血漿中の曝露量はわずかに低下した（Cmax：約 16.1%、AUCinf：約 13.3%）。主要代謝物である M21 の Cmax は、中等度の腎機能低下者と健康被験者で同程度であったが、AUCinf は、中等度の腎機能低下者で約 20.3%上昇した。不活性代謝物である M19 の血漿中の曝露量低下はわずかであった（Cmax：約 17.5%、AUCinf：約 13.2%）。

重度の腎機能低下者（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）では、健康被験者と比較して、モメロチニブの血漿中の曝露量が低下した（Cmax：約 31.9%、AUCinf：約 16.1%）。M21 の Cmax は重度の腎機能低下者と健康被験者で同程度であり、AUCinf は重度の腎機能低下者で約 41.1%上昇した。M19 の Cmax は重度の腎機能低下者で約 22.4%低下し、AUCinf は健康被験者と同程度であった。

全体として、健康被験者と中等度又は重度の腎機能低下者におけるモメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の血漿中の曝露量（Cmax 及び AUC）の差は、骨髄線維症を有する被験者でモメロチニブの用量反応関係が認められていないこと（CCL09101 試験）及び本試験の安全性プロファイルに基づき、臨床的に重要な違いではないことが示唆された。そのため、軽度から重度の腎機能障害患者において、モメロチニブの用量調節は不要と考えられた。

安全性

合計 12 例（36.4%）の被験者で 1 件以上の有害事象が認められ、その内訳は、健康被験者 4 例（30.8%）、中等度の腎機能低下者 3 例（30.0%）、重度の腎機能低下者 5 例（50.0%）であった。治験責任医師により、12 例中 10 例で認められた有害事象は治験薬と関連があると評価され、12 例中 2 例で認められた有害事象は試験の実施手順に関連があると評価された。グレード 3 又はグレード 4 の有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。1 例以上の被験者に報告された有害事象は、頭痛（4 例、12.1%）、浮動性めまい（3 例、9.1%）、悪心（2 例、6.1%）であった。中等度又は重度の腎機能低下者で報告されたすべての有害事象は、1 例の被験者で報告されたものであった。複数の被験者で報告された有害事象は、健康被験者で頭痛（3 例、23.1%）、浮動性めまい（2 例、15.4%）であった。

ほとんどの臨床検査値異常はグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 の臨床検査値異常が認められた被験者は 3 例であった。その内訳は、中等度の腎機能低下者で、グレード 3 のグルコース上昇が 1 例、グレード 3 のトリグリセリド上昇が 1 例で報告され、重度の腎機能低下者で、グレード 3 のアミラーゼ上昇が 1 例で報告された。グレード 4 の臨床検査値異常が認められた被験者は 3 例であった。その内訳は、中等度の腎機能低下者で、グレード 4 のトリグリセリド上昇が 1 例で報告され、重度の腎機能低下者で、グレード 4 のリパーゼの上昇が 1 例、尿酸値の上昇が 1 例で報告された。

バイタルサイン、心電図では、ベースラインからの臨床的に有意な変化は認められなかった。

以上より、安全性は腎機能低下者と健康被験者で同程度であった。

結論

モメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の血漿中の曝露量（Cmax 及び AUC）は、中等度または重度の腎機能低下者と健康被験者との間で臨床的に重要な違いは認められなかった。このことから、軽度から重度の腎機能障害患者では、モメロチニブの用量調節は必要ないと考えられた。

モメロチニブの安全性と忍容性は良好であった。また、モメロチニブの安全性は、腎機能低下者と健康被験者で類似していた。

報告書の日付

2015 年 12 月

GS-US-352-1151 試験

治験の標題

A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Ritonavir and Rifampin on Momelotinib Pharmacokinetics and the Potential Effect of Momelotinib on CYP3A Enzymes and BCRP Transporters Using Probe Substrates

報告書番号

Final Clinical Study Report

治験責任医師

[redacted], MD

実施医療機関

1 施設（米国）

公表文献

Xin Y, Jun S, Moorehead L, Zari A, Hepner M, Ramanathan S. Drug Interaction Profile of Momelotinib [Accepted Abstract]. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT) 3-7 March 2015.

治験期間

最初の被験者のスクリーニング日：2013 年 10 月 3 日
最後の被験者の来院日：2014 年 6 月 2 日

開発のフェーズ

第 I 相

目的

主要目的

- 強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤リトナビルの反復投与がモメロチニブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。
- 強力な CYP3A4 誘導剤リファンピンの反復投与がモメロチニブの PK に及ぼす影響を評価する。
- 有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）阻害剤であるリファンピンの単回投与がモメロチニブの PK に与える影響を評価する。
- モメロチニブの反復投与が CYP3A 基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する。

- モメロチニブの反復投与が乳癌耐性蛋白質（BCRP）基質であるロスバスタチンの PK に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- モメロチニブを単独投与又はリトナビル、ロスバスタチン、リファンピン、ミダゾラムと併用投与した際の安全性を評価する。
- モメロチニブ投与時の薬力学活性に関するバイオマーカーであるリン酸化シグナル伝達性転写因子 3 のリン酸化（pSTAT3）を評価する。

治験方法

本試験は、健康成人を対象とした 4 つのコホートからなる第 I 相、単施設、固定順序、非盲検、反復投与試験であり、リトナビルの反復投与による強力な CYP3A4 阻害、リファンピンの反復投与による強力な CYP3A4 誘導がモメロチニブの PK 及び安全性に及ぼす影響を評価した。また、モメロチニブの反復投与が CYP3A のプローブ基質であるミダゾラム及び BCRP のプローブ基質であるロスバスタチンの PK 及び安全性に及ぼす影響を評価した。

コホート 1

リトナビルの反復投与による強力な CYP3A4 阻害がモメロチニブの PK に及ぼす影響を評価した。1～7 日目にモメロチニブ 100 mg を 1 日 1 回、食後に投与し、8～14 日目にモメロチニブ 100 mg とリトナビル 100 mg を 1 日 1 回、食後に併用投与した。血液検体を 7 日目と 14 日目に採取し、定常状態におけるモメロチニブ及びその代謝物である M21 の PK を評価した。

コホート 2

BCRP のプローブ基質であるロスバスタチンを用いて、モメロチニブの反復投与が BCRP に及ぼす影響を評価した。1 日目にロスバスタチン 10 mg を食後に単回投与し、2 日間の休薬後、4～7 日目までモメロチニブ 200 mg を 1 日 1 回、食後に投与し、8 日目にモメロチニブ 200 mg 及びロスバスタチン 10 mg を食後に併用投与した。1 日目と 8 日目のロバスタチン投与前及び投与 72 時間後までの血液検体を採取し、ロスバスタチンの PK を評価した。

コホート 3

リファンピンの単回投与による OATP 阻害がモメロチニブの PK に及ぼす影響並びに、リファンピンの反復投与による強力な CYP3A4 の誘導がモメロチニブの PK に及ぼす影響を評価した。1 日目にモメロチニブ 200 mg を空腹時に単回投与し、2 日間の休薬後、4 日目にモメロチニブ 200 mg とリファンピン 600 mg を空腹時に併用投与した。5 日目から 11 日目までリファンピン 600 mg を 1 日 1 回、投与し、12 日目にモメロチニブ 200 mg とリファンピン 600 mg を空腹時に併用投与した。5 日目のリファンピンの投与は、4 日目のモメロチニブの投与 24 時間後の採血後に行った。1、4、及び 12 日目のモメロチニブ投与前及び投与 24 時間後までの血液検体を採取し、モメロチニブと M21 の PK を評価した。

コホート 4

CYP3A のプローブ基質であるミダゾラムを用いて、モメロチニブの反復投与が CYP3A に及ぼす影響を評価した。1 日目にミダゾラム 5 mg を食後に単回投与し、2 日間の休薬後、4～10 日目までモメロチニブ 200 m を 1 日 1 回、食後に投与した。11 日目にモメロチニブ 200 mg 及びミダゾラム 5 mg を食後に併用投与した。1 日目及び 11 日目のミダゾラム投与前及び投与 24 時間後までの血液検体を採取し、ミダゾラム及びその活性代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラム（1'-OH-MDZ）の PK を評価した。

診断及び主要な組入れ基準

本試験では、18 歳から 45 歳までの健康な男性及び妊娠・授乳中ではない女性を組み入れた。試験の対象は、体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min（Cockcroft-Gault）以上であり、心電図（ECG）が正常であるか、治験責任医師が治験依頼者と協議の上、異常であるが臨床的に重要でないと判断した被験者とした。

治療及び投与

投与期間、被験薬、用量及び投与方法

コホート 1：14 日間、コホート 2：6 日間、コホート 3：10 日間、コホート 4：9 日間

コホート 1：

治療 A：モメロチニブ 100 mg を 1 日 1 回朝、食後に投与

治療 B：モメロチニブ 100 mg 及びリトナビル 100 mg を 1 日 1 回朝、食後に併用投与

コホート 2：

治療 C：ロスバスタチン 10 mg を 1 日 1 回朝、食後に投与

治療 D：モメロチニブ 200 mg を 1 日 1 回朝、食後に投与

治療 E：モメロチニブ 200 mg 及びロスバスタチン 10 mg を 1 日 1 回朝、食後に併用投与

コホート 3：

治療 F：モメロチニブ 200 mg を 1 日 1 回朝、空腹時に投与

治療 G：リファンピン 600 mg を 1 日 1 回朝、空腹時に投与

治療 H：モメロチニブ 200 mg 及びリファンピン 600 mg を 1 日 1 回朝、空腹時に併用投与

コホート 4：

治療 I：ミダゾラム 5 mg を 1 日 1 回朝、食後に単回投与

治療 J：モメロチニブ 200 mg を 1 日 1 回朝、食後に投与

治療 K：モメロチニブ 200 mg 及びミダゾラム 5 mg を 1 日 1 回朝、食後に単回併用投与

ロット番号

モメロチニブ：[redacted]（100 mg）、[redacted]（200 mg）

リトナビル：[redacted]（100 mg）

ロスバスタチン：[redacted]（10 mg）

リファンピン：[redacted]（600 mg）

ミダゾラム：[redacted]（2 mg/mL 経口シロップ 2.5 mL）

評価基準

薬物動態：本試験では、モメロチニブ濃度の解析のため、コホート 1 では 7 日目と 14 日目、コホート 2 では 1 日目と 8 日目のロバスタチン投与前及び投与 72 時間後まで、コホート 3 では 1、4、及び 12 日目のモメロチニブ投与前及び投与 24 時間後まで、コホート 4 では 1 日目及び 11 日目のミダゾラム投与前及び投与 24 時間後までの血漿検体を採取した。モメロチニブ、M21、M19、ロスバスタチン、ミダゾラム及び 1'-OH-MDZ の PK を評価するため、以下の PK パラメータを算出した。

Cmax、Tmax、Clast、Tlast、λz、AUC_{last}、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、t1/2、CL/F、及び Vz/F（定常状態：AUCtau 及び Ctau を含む）。

薬力学：pSTAT3 のレベルは、ベースライン時及びモメロチニブ投与後の全血検体で測定した。

安全性：試験期間中の各時点での臨床検査値、心電図、定期的な身体検査、併用薬、バイタルサイン、パルスオキシメトリー（コホート 4）及び最終投与日から 30 日後までの有害事象の発現状況により評価した。

統計手法

薬物動態：血漿中の薬物濃度及び PK パラメータは、記述統計量［サンプルサイズ、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（%CV）、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位数（Q1）、第 3 四分位数（Q3）］を用いて、各コホート内の治療毎に分析対象別に要約した。PK パラメータは、幾何平均値、95%信頼区間（CI）、対数変換値の平均値及び SD を含めた。混合効果モデルを用いた分散分析は、分析対象の PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last}、又は AUC_{tau}、Cmax）の対数変換値を用いた。モデルには、治療を固定効果、被験者を変量効果として含め、治療比較における幾何最小二乗平均（GLSM）比について 90%CI を算出した。PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last}、又は AUC_{tau}、Cmax）に関して、GLSM 比の 90%CI が 70%～143%の範囲内の場合、PK は同等であり、薬物相互作用がないこととした。

安全性：有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重症度別有害事象、重篤な有害事象、死亡及び中止に至った有害事象の発現割合を含む、試験治療下で認められた有害事象の概要は記述統計量を用いて示した。すべての有害事象は、標準的な ICH 国際医薬用語集（MedDRA）v 17.0 を用いて分類した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の評価は、記述統計量及びシフトテーブルを用いて示した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 48 例（各コホート 12 例）の被験者が組み入れられた。コホート 1、3、4 では全被験者が試験を完了した。コホート 2 では、11 例（91.7%）の被験者が試験を完了し、1 例（8.3%）の被験者が同意撤回により治験薬投与を中止した。

全体として、平均年齢（SD）は 34（7.3）歳（範囲：18～45 歳）であった。コホート 1、2、4 では、被験者の大多数は男性であった［コホート 1：8 例（66.7%）、コホート 2：10 例（83.3%）、8 例（66.7%）］。コホート 3 では女性の割合が高かった［7 例（58.3%）］。ほとんどは白人［39 例（81.3%）］、ヒスパニック又はラテン系［45 例（93.8%）］の被験者であった。ベースライン時の平均（SD）BMI は 25.5（3.02）kg/m^2（範囲：19.2～29.4kg/m^2）、平均（SD）クレアチニンクリアランスは 124.17（20.756）mL/min（範囲：93.35～175.78 mL/min）であった。

薬物動態の結果

モメロチニブ単独又はリトナビルとの併用投与時のモメロチニブ、M21 及び M19 の定常状態における PK パラメータをそれぞれ表 1、表 2、表 3 に示した。リトナビルの反復投与により、モメロチニブの Cmax が約 23.3%、AUC_{tau} が約 13.5%上昇した。また、M21 の Cmax は約 29.8%、AUC_{tau} は約 24.0%上昇し、M19 の Cmax は約 17.0%上昇したものの、AUC_{tau} には変化が認められなかった。このことから、モメロチニブは CYP3A の感受性基質ではないと考えられた。

表 1　モメロチニブの PK パラメータ（定常状態、コホート 1）

PK Parameter	Mean (%CV)		Geometric Least-squares Means Ratio (%) (90% Confidence Interval)
	MMB (Reference) (N = 12)	MMB + RTV (Test) (N = 12)	
C_{max} (ng/mL)	260.9 (45.0)	324.2 (39.6)	123.31 (96.41, 157.72)
AUC_{tau} (h•ng/mL)	1663.1 (44.3)	1880.4 (38.5)	113.53 (96.14, 134.08)
T_{max} (h)[a]	2.50 (2.00, 3.00)	2.50 (2.00, 4.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[a]	5.25 (4.71, 6.21)	5.21 (3.97, 6.42)	–

Source: GS-US-352-1151 CSR Section 15.1, Table 4.1 and Table 5.1
a Median (Q1, Q3)

表 2　M21 の PK パラメータ（定常状態、コホート 1）

PK Parameter	Mean (%CV)		Geometric Least-squares Means Ratio (%) (90% Confidence Interval)
	MMB (Reference) (N = 12)	MMB + RTV (Test) (N = 12)	
C_{max} (ng/mL)	227.9 (21.3)	301.8 (27.2)	129.82 (109.79, 153.51)
AUC_{tau} (h•ng/mL)	1775.8 (23.6)	2207.1 (22.9)	123.97 (110.08, 139.62)
T_{max} (h)[a]	2.50 (1.75, 4.00)	3.50 (2.00, 4.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.36 (5.63, 7.34)	5.76 (3.97, 6.49)	–

Source: GS-US-352-1151 CSR Section 15.1, Table 4.2 and Table 5.2
a Median (Q1, Q3)

表 3　M19 の PK パラメータ（定常状態、コホート 1）

PK Parameter	Mean (%CV)		Geometric Least-squares Means Ratio (%) (90% Confidence Interval)
	MMB (Reference) (N = 12)	MMB + RTV (Test) (N = 12)	
C_{max} (ng/mL)	42.0 (53.0)	49.2 (57.8)	117.01 (103.32, 132.51)
AUC_{tau} (h•ng/mL)	549.1 (52.8)	547.3 (60.9)	99.46 (88.34, 111.97)
T_{max} (h)[a]	4.00 (4.00, 4.00)[b]	4.00 (4.00, 4.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[a]	10.59 (8.91, 16.95)[c]	12.84 (9.62, 15.90)	–

Source: GS-US-352-1151 CSR Section 15.1, Table 4.3 and Table 5.3
a Median (Q1, Q3)
b N = 11
c N = 10

モメロチニブ単独又はリファンピン併用投与時のモメロチニブ、M21 及び M19 の PK パラメータをそれぞれ表 4、表 5、表 6 に示した。リファンピンの単回投与により、モメロチニブの Cmax は約 40.4%、AUC_{inf} は約 57.1%上昇した。M21 の曝露量に変化は認められなかったが、M19 の Cmax は約 150.9%、AUC_{inf} は約 93.8%上昇したことから、モメロチニブ及び M19 はともに OATP1B1/1B3 の基質であると考えられた。また、リファンピンの反復投与により、モメロチニブの Cmax は約 29.4%、AUC_{inf} は約 46.1%低下し、M21 の Cmax は約 31.1%上昇したことから、モメロチニブの PK は CYP3A 誘導の影響を受けていると考えられた。更に、M21 の AUC_{inf} 及び M19 の曝露量（Cmax 及び AUCinf）が低下したことから、M21 及び M19 の PK もリファンピンの反復投与により CYP 誘導の影響を受けると考えられた。

表 4　モメロチニブの PK パラメータ（コホート 3）

PK Parameter	Geometric Least-squares Means Ratio (%) (90% Confidence Interval)		
	MMB + Single-Dose Rifampin versus MMB	MMB + Multiple-Dose Rifampin versus MMB + Single-Dose Rifampin	MMB + Multiple-Dose Rifampin versus MMB
C_{max} (ng/mL)	140.40 (97.16, 202.87)	70.57 (52.06, 95.68)	99.08 (82.16, 119.50)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	157.12 (122.01, 202.34)	53.94 (44.43, 65.50)	84.75 (71.01, 101.16)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	158.21 (121.26, 206.42)	56.54 (45.91, 69.63)	89.45 (75.03, 106.66)

Source: GS-US-352-1151 CSR Section 15.1, Table 5.1

表 5　M21 の PK パラメータ（コホート 3）

PK Parameter	Geometric Least-squares Means Ratio (%) (90% Confidence Interval)		
	MMB + Single-Dose Rifampin versus MMB	MMB + Multiple-Dose Rifampin versus MMB + Single-Dose Rifampin	MMB + Multiple-Dose Rifampin versus MMB
C_{max} (ng/mL)	105.74 (78.05, 143.27)	131.12 (98.51, 174.53)	138.65 (118.47, 162.27)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	112.44 (89.96, 140.54)	85.37 (71.39, 102.08)	95.99 (84.44, 109.12)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	114.82 (90.34, 145.94)	91.87 (74.54, 113.23)	105.49 (92.01, 120.94)

Source: GS-US-352-1151 CSR Section 15.1, Table 5.2

表 6　M19 の PK パラメータ（コホート 3）

PK Parameter	Geometric Least-squares Means Ratio (%) (90% Confidence Interval)		
	MMB + Single-Dose Rifampin versus MMB	MMB + Multiple-Dose Rifampin versus MMB + Single-Dose Rifampin	MMB + Multiple-Dose Rifampin versus MMB
C_{max} (ng/mL)	250.90 (202.00, 311.64)	54.61 (44.68, 66.75)	137.02 (115.87, 162.03)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	193.77 (147.29, 254.93)	29.91 (25.13, 35.60)	57.08 (47.25, 68.95)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	260.96 (212.96, 319.78)	31.70 (26.87, 37.40)	82.72 (72.74, 94.08)

Source: GS-US-352-1151 CSR Section 15.1, Table 5.3

モメロチニブ反復投与時にロスバスタチンを単回経口投与した際のロスバスタチンの PK パラメータを表 7 に示した。ロスバスタチンの Tmax（中央値）と t1/2（中央値）はモメロチニブの併用により変化しなかったが、Cmax は約 3.2 倍、AUCinf は約 2.7 倍高値を示したことから、モメロチニブは BCRP 阻害作用を有すると考えられた。

表 7　ロスバスタチンの PK パラメータ（コホート 2）

PK Parameter	Mean (%CV)		Geometric Least-squares Means Ratio (%) (90% Confidence Interval)
	Rosuvastatin (Reference) (N = 12)	Rosuvastatin + MMB (Test) (N = 11)	
C_{max} (ng/mL)	3.6 (51.6)	10.5 (26.4)	322.91 (264.43, 394.34)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	39.9 (39.3)[a]	105.6 (33.3)	272.88 (223.04, 333.87)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	40.2 (52.3)	100.7 (34.3)	279.91 (234.46, 334.17)
T_{max} (h)[b]	5.00 (4.00, 5.00)	5.00 (5.00, 5.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[b]	16.96 (12.47, 21.10)[a]	16.78 (15.66, 21.25)	–

Source: GS-US-352-1151 Section 15.1, Table 4.4 and Table 5.4
a N = 11
b Median (Q1, Q3)

モメロチニブの反復投与時にミダゾラムを単回経口投与した際のミダゾラム及び 1'-OH-MDZ の PK パラメータをそれぞれ表 8、表 9 に示した。モメロチニブの反復投与により、ミダゾラム及び 1'-OH-MDZ の曝露量はわずかに減少したが、事前に規定した 70%～143%の範囲内であり、モメロチニブは CYP3A を誘導しないと考えられた。

表 8　ミダゾラムの PK パラメータ（コホート 4）

PK Parameter	Mean (%CV)		Geometric Least-squares Means Ratio (%) (90% Confidence Interval)
	Midazolam (Reference) (N = 12)	Midazolam + MMB (Test) (N = 12)	
C_{max} (ng/mL)	18.0 (25.2)	16.5 (25.0)	91.76 (78.63, 107.09)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	101.2 (42.5)	85.2 (45.9)	83.84 (73.29, 95.91)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	95.9 (38.5)	80.6 (40.4)	84.07 (73.37, 96.34)
T_{max} (h)[a]	2.00 (1.50, 2.00)	1.00 (1.00, 1.50)	–
$t_{1/2}$ (h)[a]	5.82 (4.73, 7.19)	5.33 (4.93, 6.11)	–

Source: GS-US-352-1151 Section 15.1, Table 4.5 and Table 5.5
a Median (Q1, Q3)

表 9　1'-OH-MDZ の PK パラメータ（コホート 4）

PK Parameter	Mean (%CV)		Geometric Least-squares Means Ratio (%) (90% Confidence Interval)
	Midazolam (Reference) (N = 12)	Midazolam + MMB (Test) (N = 12)	
C_{max} (ng/mL)	6.4 (35.9)	5.3 (24.0)	86.03 (76.68, 96.51)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	29.3 (22.5)	23.8 (17.1)[a]	83.85 (78.55, 89.51)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	28.1 (23.8)	22.4 (18.0)	80.60 (74.36, 87.38)
T_{max} (h)[b]	2.00 (1.50, 2.50)	1.50 (1.00, 2.00)	–
$t_{1/2}$ (h)[b]	5.23 (3.86, 6.80)	5.49 (3.86, 7.87)[a]	–

Source: GS-US-352-1151 Section 15.1, Table 4.6 and Table 5.6
a N = 11
b Median (Q1, Q3)

安全性の結果

本試験全体で 48 例中 14 例（29.2%）に有害事象が認められ、その内訳は、コホート 2 で 12 例中 2 例（16.7%）、コホート 3 で 12 例中 7 例（58.3%）、コホート 4 で 12 例中 5 例（41.7%）であった。コホート 1 では、有害事象が認められた被験者はいなかった。2 例以上の被験者で報告された有害事象は、頭痛、失神寸前の状態、熱感、浮動性めまいであった。頭痛はコホート 2 で 1 例（8.3%）、コホート 3 で 5 例（41.7%）、コホート 4 で 2 例（16.7%）が報告された。失神寸前の状態はコホート 3 のみで、4 例（33.3%）が報告された。熱感は、コホート 3 で 2 例（16.7%）、コホート 4 で 1 例（8.3%）が報告された。浮動性めまいはコホート 4 のみで、3 例（25.0%）が報告された。すべての有害事象の重症度はグレード 1（軽度）であった。モメロチニブ 200 mg が投与されたコホート 4 の被験者 12 例中 3 例（25.0%）で認められた浮動性めまいは、治験責任医師が治験薬と関連があると評価した。この 3 例のうち、2 例はモメロチニブ 200 mg を 1 回投与され、1 例はモメロチニブ 200 mg を 5 回投与された。治験責任医師が治験薬と関連があると評価したその他のすべての有害事象は、それぞれ 1 例で認められた。

全体として、本試験では重篤な有害事象及び有害事象による試験の中止は認められなかった。また、試験期間中の死亡例、グレード 4 の臨床検査値異常、臨床的に重要な心電図異常、バイタルサインの変化は認められなかった。グレード 3 の臨床検査値異常が報告された被験者はコホート 3 で 3 例であり、コホート 1、2、4 では認められなかった。これらの 3 例の被験者のうち、2 例でグレード 3 の血尿が認められたが、いずれも月経によるものであった。残りの 1 例では、12 日目にグレード 3 の総コレステロール（305 mg/dL）及びグレード 3 の低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール（194 mg/dL）が認められた（有害事象発現時の治療：リファンピン 600 mg）。この被験者は、スクリーニングから 8 日目まで、及び追跡調査（19 日目）において、総コレステロール及び LDL コレステロールがグレード 1 から 2 であった。

結論

- リトナビル反復投与時にモメロチニブを併用投与した際、モメロチニブの PK パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。モメロチニブは CYP3A の基質ではなく、CYP3A 阻害剤との併用が可能であると考えられた。
- リファンピン単回投与時にモメロチニブを併用投与した際、血漿中のモメロチニブの曝露量が上昇した。しかし、曝露量の増加の程度から、OATP1B1/1B3 の阻害剤と併用投与する際にモメロチニブの用量調節は不要であると考えられた。
- リファンピン反復投与時にモメロチニブを併用投与した際、血漿中のモメロチニブの曝露量は低下した。そのため、CYP3A 誘導剤とモメロチニブとの併用時は患者の状態を注意深く観察する必要がある。
- モメロチニブ反復投与により BCRP 阻害作用を示し、BCRP 基質であるロスバスタチンの血漿中曝露量を有意に増加させた（Cmax：3.2 倍高値、AUC_{inf}：2.7 倍高値）。そのため、モメロチニブと BCRP 基質の薬剤を併用する際は用量の変更又は代替薬の使用を考慮すべきである。
- モメロチニブ反復投与はミダゾラムの PK を変化させず、CYP3A 基質に対しては、モメロチニブとの併用が可能であり、用量調節は不要であると考えられた。
- モメロチニブ 200 mg の単独投与又はリトナビル、リファンピン、ロスバスタチン、ミダゾラムとの併用投与による忍容性は良好であった。試験期間中、グレード 3 または 4 の有害事象、重篤な有害事象、死亡、有害事象による投与中止は認められなかった。

報告書の日付

2015 年 2 月

GS-US-352-1150 試験

治験の標題
A phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of Momelotinib on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects

報告書番号
FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師
[redacted], MD

実施医療機関
1 施設（米国）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
最初の被験者のスクリーニング日：2014 年 1 月 30 日
最後の被験者の観察日：2014 年 3 月 23 日

開発のフェーズ
第 I 相

目的
主要目的
- モメロチニブの臨床用量及びそれを超える用量における、時間を一致させたベースライン値及びプラセボで補正した QTcF（Fridericia 補正法にて算出した補正 QT）に対する効果を評価する。

副次目的
- QTcI（被験者毎に補正した QT）等、他の方法を用いた補正 QT に対するモメロチニブの影響を検討する。
- モメロチニブの薬物動態（PK）を評価する。
- ΔΔQTc（時間を一致させたベースライン及びプラセボで補正した QTc）とモメロチニブの血漿中濃度の関係を検討する。
- PR 間隔を含む、他の 12 誘導心電図パラメータに対するモメロチニブの影響を検討する。
- 健康成人におけるモメロチニブの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法

本試験は、部分盲検、無作為化、プラセボ対照及び実薬対照、4 期クロスオーバーの単回投与第 I 相試験であり、時間を一致させたベースラインからの QTcF の変動に対するモメロチニブの影響を評価し、12 誘導心電図パラメータに対するモメロチニブの影響を検討した。また、モメロチニブの安全性及び忍容性とともに、モメロチニブの PK、モメロチニブの血漿中濃度と QT/QTc 間隔の関係、及びその他の 12 誘導心電図パラメータに対するモメロチニブの影響も検討した。

被験者はそれぞれ 4 期の投与を完了した。各期はそれぞれ 1 日目、11 日目、21 日目、及び 31 日目に、以下の投与のいずれかを実施した。

- 投与 A：モメロチニブの臨床用量
- 投与 B：モメロチニブの臨床用量を超える用量
- 投与 C：プラセボ
- 投与 D：陽性対照のモキシフロキサシン

各被験者の投与順序は無作為に決定した。1～3 期では、キャリーオーバーを避けるため、ウォッシュアウト期間を設けた。投与 A、B、C におけるモメロチニブ及びプラセボは盲検下で投与し、投与 D における陽性対照のモキシフロキサシンは盲検化せずに投与した。

1 日目、11 日目、21 日目、及び 31 日目の 24 時間までの複数時点において、ベースラインと時間を一致させたデジタル 12 誘導心電図を 3 回取得した。更に安全性モニタリングのため、投与約 2 時間後に 12 誘導心電図を 1 度取得した。1 日目、11 日目、21 日目、及び 31 日目において、PK 評価のため、血液検体を採取した。全ての 12 誘導心電図は、血液検体採取前に取得した。

被験者は、4 期の最終投与から 7±1 日後に、フォローアップのために医療機関を再訪問した。

診断及び主要な組入れ基準

本試験では、年齢 18～45 歳、スクリーニング時の BMI 19～30 kg/m^2、クレアチニンクリアランス 90 mL/min（Cockcroft-Gault）以上であり、12 誘導心電図が正常（PR 間隔及び QT 間隔正常、又は治験責任医師が治験依頼者と協議の上、臨床的に重要ではないと判断した異常）である、健康な男性及び妊娠・授乳中ではない女性を組み入れた。

治療及び投与

投与期間、被験薬、用量及び投与方法

- 投与 A（臨床用量）：モメロチニブ 200 mg（モメロチニブ 200 mg 錠、1 錠）及びプラセボ錠（3 錠）を食後に単回経口投与した。
- 投与 B（臨床用量を超える用量）： モメロチニブ 800 mg（モメロチニブ 200 mg 錠、4 錠）を食後に単回経口投与した。
- 投与 C（プラセボ）：プラセボ錠（4 錠）を食後に単回経口投与した。

- 投与 D（陽性対照）： モキシフロキサシン 400 mg（モキシフロキサシン 400 mg 錠、1 錠）を食後に単回経口投与した。

ロット番号

モメロチニブ：[redacted]
プラセボ：[redacted]
モキシフロキサシン：[redacted]

評価基準

薬物動態：

本試験では、モメロチニブ濃度の解析のため、治験薬投与前から投与後 24 時間までの複数時点で血漿検体を採取した。モメロチニブ、その代謝物（GS-644603：M21 及び GS-642112：M19）、並びにモキシフロキサシンについて、以下の PK パラメータを算出した。Cmax、Tmax、Clast、Tlast、AUC0-last、AUCinf、%AUCexp、CL/F、t1/2、λz

薬力学：

全ての 12 誘導心電図の解析で、リード線 2 から測定した 12 誘導心電図を使用した。同じ被験者の解析には、全ての投与群及び時点において同じリード線を使用することとした。12 誘導心電図の QT 間隔では、QTcF を主要な方法、QTcI を補助的な方法として用いて補正した。報告された全ての QTc 値は、事前に規定された 12 誘導心電図取得各時点までの 5 分間に 3 回測定し、QTc の平均値として算出した。

安全性：

本試験では、スクリーニング時、又は入院中及びフォローアップ時に定期的に、有害事象、身体検査、臨床検査値、12 誘導心電図、併用薬、バイタルサインについて評価した。

統計手法

薬物動態：

モメロチニブ及びその代謝物（M21、M19）並びにモキシフロキサシンの血漿中濃度と PK パラメータを被験者ごとに一覧化し、各投与群の計画書で定めた各時点（トラフを含む）について、記述統計量［サンプルサイズ、平均値、標準偏差（SD）、変動係数（%CV）、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位数（Q1）、第 3 四分位数（Q3）］を用いて要約した。モメロチニブ、代謝物 M21、M19、及びモキシフロキサシンの血漿中濃度を、各投与群の平均値±SD 及び中央値（Q1、Q3）について、片対数スケールで経時的にプロットした。

薬力学：

主要評価項目は、QTcF のベースラインからの変化量とした。QTcF 及び QTcF のベースラインからの変化量は、投与群ごとに記述統計量［サンプルサイズ、平均値、標準偏差

（SD）、変動係数（%CV）、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位数（Q1）、第 3 四分位数（Q3）］を用いて要約した。ベースラインからの QTcF の変化は混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規分布）共分散分析（ANCOVA）により解析した。固定効果として、投与順序、投与期、治療薬、時点、時点別の治療薬の相互作用、及び性別を含めた。また、変量効果として投与順序内の被験者、共変量（連続量）としてベースラインの QTcF を含めた。投与後の全時点において治験薬とプラセボの平均値の差の片側 95%信頼区間（CI）の上限が 10 msec 未満であった場合、モメロチニブに QTcF 延長はないと判断した。

副次評価項目であるベースラインからの QTcI、心拍数（HR）、PR、及び QRS、並びに測定感度についても同様の解析を実施した。複数時点で評価を行うため、Bonferroni 法で多重性を調整した CI を用いた。事前に設定した時点のうち 1 時点以上で、陽性対照（モキシフロキサシン）とプラセボの平均値の差の両側 98%CI の下限が 5 msec より大きい場合、測定感度が確認できたとした。

QTc 間隔を評価するカテゴリカルデータ解析では、ベースラインからの QTc 間隔の増加が（i）＞30 msec 又は（ii）＞60 msec を示した被験者の数と割合を投与群ごとに集計し、また投与後のいずれかの評価時に QTc 間隔延長の絶対値が（i）＞450 msec、（ii）＞480 msec 又は（iii）＞500 msec を示した被験者の数と割合を投与群ごとに集計した。

HR、PR、及び QRS を含むその他の心電図パラメータは、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。HR、PR、及び QRS のカテゴリカルデータ解析も必要に応じて実施した。

投与により発現した心電図の形態異常を、投与群ごとに要約した（件数及び割合）。

薬物動態/薬力学：

モメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の血漿中濃度と ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcI との関係を、性別を固定効果、被検者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて定量的に検討した。

安全性：

安全性データは被験者ごとに一覧化し、必要に応じて事象／異常の頻度又は記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。すべての有害事象は、標準的な ICH 国際医薬用語集（MedDRA）v 17.0 を用いて分類した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 48 例の被験者が本試験に組み入れられ、48 例全員が 6 例ずつ、各投与群に無作為に割り付けられた。全ての被験者で各投与（投与 A、B、C、D）を完了し、脱落した被験者はいなかった。全体として、男性（58.3%）が女性（41.7%）より多かった。年齢の中央値は 36 歳（範囲：18～45 歳）であり、被験者の大部分は白人（87.5%）であった。

安全性の結果

試験中の死亡、重篤な有害事象、及び有害事象による試験中止は認められなかった。投与群ごとに多く認められた有害事象は以下の通りであった。

- モメロチニブ 200 mg：頭痛（10.4%、5 例）、浮動性めまい及び不正子宮出血（4.2%、各 2 例）。その他の有害事象はそれぞれ 1 例で発現した。
- モメロチニブ 800 mg：頭痛（20.8%、10 例）、悪心（16.7%、8 例）、浮動性めまい及び潮紅（12.5%、各 6 例）。
- プラセボ：全ての有害事象はそれぞれ 1 例で発現した。
- モキシフロキサシン：不正子宮出血（4.2%、2 例）。その他の有害事象はそれぞれ 1 例で発現した。

モメロチニブ 800 mg 群の 1 例で認められたグレード 2 のざ瘡様皮膚炎を除き、モメロチニブ投与群の有害事象は全てグレード 1 であった。グレード 3 又はグレード 4 の有害事象は報告されなかった。

よく認められた治験薬と関連がある有害事象は、よく認められた有害事象と同様であった。発現頻度の高かった治験薬と関連がある有害事象は、モメロチニブ 200 mg 群では頭痛（10.4%、5 例）及び浮動性めまい（4.2%、2 例）であり、モメロチニブ 800 mg 群では頭痛（20.8%、10 例）、悪心（16.7%、8 例）、浮動性めまい及び潮紅（12.5%、各 6 例）であった。プラセボ群及びモキシフロキサシン群では、治験薬と関連がある有害事象はそれぞれ 1 例で発現した。

試験治療下で発現したグレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常は、プラセボ投与群 1 例におけるグレード 3 のトリアシルグリセロールリパーゼのみであり、グレード 2 の臨床検査値異常の発現頻度は、各投与群で同程度であった。特定の臨床検査値異常の発現頻度に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

バイタルサイン（体温、脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数）の投与前後の平均変化の程度は小さく、投与群間で同程度であると考えられた。

薬物動態の結果

モメロチニブ 200 mg 又は 800 mg を単回経口投与したときのモメロチニブ、主要活性代謝物 M21 及び不活性代謝物 M19 の PK パラメータを表 1 に示した。モメロチニブ、M21、M19 の血漿中の曝露量は、200 mg 投与時と比較して 800 mg 投与時で用量比を下回って増加した。

- モメロチニブ：200 mg に対する 800 mg 投与時の AUC は約 2.4 倍、Cmax は約 1.8 倍
- M21：200 mg に対する 800 mg 投与時の AUC は約 2.2 倍、Cmax は約 1.8 倍
- M19：200 mg に対する 800 mg 投与時の AUC は約 2.2 倍、Cmax は約 1.7 倍

表 1　モメロチニブ及び代謝物の PK パラメータ

PK Parameter	Mean (%CV)		Geometric LS Mean Ratio	90% CI
	MMB 200 mg (N=48)	MMB 800 mg (N=48)		
MMB				
AUC_{inf} (h*ng/mL)	4367.5 (61.7)	10545.0 (63.7)	238.78	(221.01, 257.99)
AUC_{last} (h*ng/mL)	3960.0 (54.4)	9146.0 (54.9)	230.73	(213.88, 248.91)
C_{max} (ng/mL)	515.0 (43.9)	906.2 (38.3)	180.37	(167.43, 194.32)
GS-644603				
AUC_{inf} (h*ng/mL)	4235.6 (34.2)	9615.4 (37.5)	224.95	(209.85, 241.14)
AUC_{last} (h*ng/mL)	3711.4 (37.8)	8011.2 (39.3)	217.18	(203.24, 232.07)
C_{max} (ng/mL)	430.1 (42.4)	739.4 (39.2)	176.02	(163.30, 189.72)
GS-642112				
AUC_{inf} (h*ng/mL)[a]	771.7 (61.3)	1752.3 (53.9)	224.35	(204.34, 246.33)
AUC_{last} (h*ng/mL)	558.9 (56.6)	1029.5 (49.5)	191.07	(178.52, 204.49)
C_{max} (ng/mL)	41.4 (53.8)	67.5 (44.4)	170.20	(157.39, 184.05)

Statistical analysis for dose proportionality was based on the mixed-effect model including sequence, period, and treatment as fixed effects; and subject within sequence as a random effect.

a　N = 29 for both MMB 200 mg and 800 mg

薬力学の結果

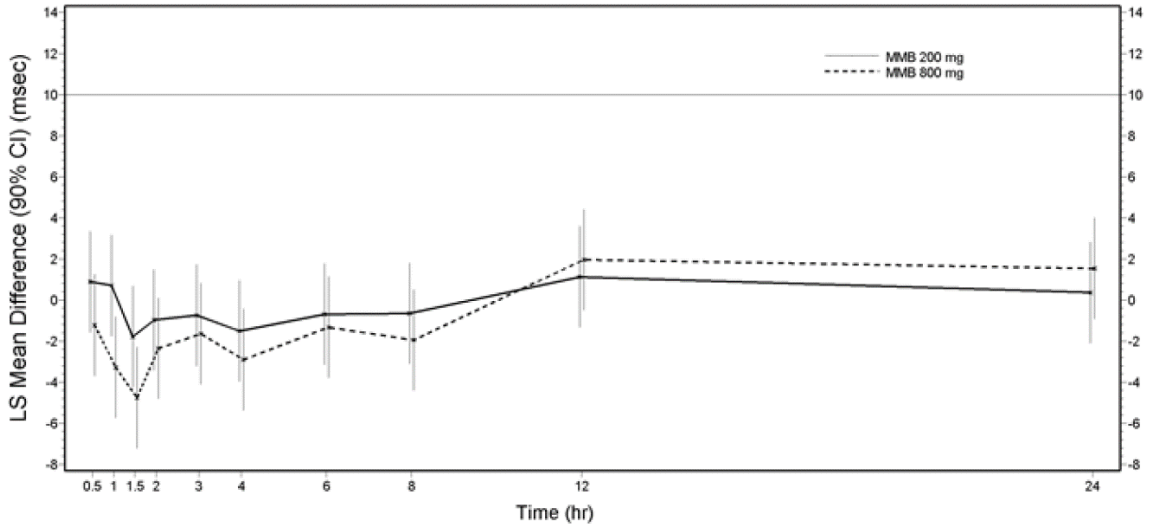
測定感度

モキシフロキサシン 400 mg を陽性対照として、時間を一致させたベースライン値及びプラセボで補正した QTcF 及び QTcI の測定感度を評価した。陽性対照とプラセボの平均値の差の両側 98%CI の下限が、投与後 3 及び 4 時間の 2 時点において 5 msec を超え、測定感度が確認された。

非劣性解析

主要評価項目の解析において、モメロチニブの臨床用量又はそれを超える用量とプラセボの平均値の差の両側 90%CI の上限が、投与後の全時点において 10 msec 未満であった（図 1）。このことから、モメロチニブは QTcF を延長しないと判断された。モメロチニブの両投与量において、QTcF のわずかな負の変化が観察された。副次的評価項目である QTcI の解析結果は、主要評価項目の解析結果と一致した。

図 1　　時間を一致させたベースライン値及びプラセボで補正した QTcF の非劣性評価



カテゴリカルデータ解析

モメロチニブ 200 mg 及び 800 mg、プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg のいずれの投与群においても、ベースラインからの QTcF 間隔の変化が＞30 msec 又は＞60 msec となった被験者はいなかった（表 2）。また、いずれの投与においても、薬物投与により QTcF 間隔の絶対値が＞480 msec 又は＞500 msec となった被験者はいなかった。モキシフロキサシン投与後、3 例の被験者で QTcF 間隔の絶対値が＞450 msec となった。

表 2　　QTcF 間隔のカテゴリカルデータ解析

	MMB 200 mg (N=48)	MMB 800 mg (N=48)	Placebo (N=48)	Moxifloxacin 400 mg (N=48)
Observed Value				
> 500 msec	0	0	0	0
> 480 msec	0	0	0	0
> 450 msec	0	0	0	3 (6.3%)
Change from Predose/Baseline				
> 60 msec	0	0	0	0
> 30 msec	0	0	0	0

1 例の被験者で、モメロチニブ 800 mg を投与後、ベースラインから QTcI が＞30 msec 上昇した。しかしながら、いずれの投与においても、投与により QTcI 間隔の絶対値が＞480 msec 又は＞500 msec となった被験者はいなかった。

薬物動態/薬力学の結果

時間を一致させたベースライン値及びプラセボで補正した QTcF 及び QTcI と、モメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の血漿中濃度との間に、臨床的に意義のある関連は認められなかった。

結論

- PD：モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）の投与により、測定感度が確認され、モメロチニブ 200 mg 及び 800 mg を投与後、健康成人に QTc 間隔の変化は認められなかった。また、両投与量いずれにおいても、心電図又は波形の重大な変化は認められなかった。
- PK：モメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の曝露量は、用量比を下回って増加した。本試験で評価したモメロチニブ及び活性代謝物 M21 の曝露量は、臨床用量の曝露量及び潜在的な超過用量における曝露量の範囲内であると考えられた。
- PK/PD：時間を一致させたベースライン値及びプラセボで補正した QTcF 及び QTcI と、モメロチニブ及びその代謝物（M21 及び M19）の血漿中濃度との間に、臨床的に意義のある関連性は認められなかった。
- 安全性：モメロチニブの忍容性は良好であり、グレード 3 又はグレード 4 の有害事象、重篤な有害事象、有害事象による試験中止は認められなかった。

報告書の日付

2014 年 9 月