# 2.7.6 個々の試験のまとめ

**KalVista Pharmaceuticals**

目次

**2.7.6 個々の試験のまとめ** ..... 14
2.7.6.1 KVD900-101 試験 ..... 16
2.7.6.1.1 被験者の内訳 ..... 21
2.7.6.1.2 人口統計学的特性 ..... 23
2.7.6.1.3 薬物動態の結果 ..... 24
2.7.6.1.4 安全性の結果 ..... 32
2.7.6.1.5 結論 ..... 38
2.7.6.2 KVD900-102 試験 ..... 39
2.7.6.2.1 被験者の内訳 ..... 47
2.7.6.2.2 人口統計学的特性 ..... 47
2.7.6.2.3 薬物動態の結果 ..... 50
2.7.6.2.4 安全性の結果 ..... 55
2.7.6.2.5 結論 ..... 58
2.7.6.3 KVD900-103 試験 ..... 59
2.7.6.3.1 被験者の内訳 ..... 65
2.7.6.3.2 人口統計学的特性 ..... 65
2.7.6.3.3 薬物動態の結果 ..... 66
2.7.6.3.4 安全性の結果 ..... 72
2.7.6.3.5 結論 ..... 72
2.7.6.4 KVD900-107 試験 ..... 73
2.7.6.4.1 被験者の内訳 ..... 78
2.7.6.4.2 人口統計学的特性 ..... 78
2.7.6.4.3 薬物動態の結果 ..... 80
2.7.6.4.4 安全性の結果 ..... 82
2.7.6.4.5 結論 ..... 83
2.7.6.5 KVD900-108 試験 ..... 84
2.7.6.5.1 被験者の内訳 ..... 90
2.7.6.5.2 人口統計学的特性 ..... 90
2.7.6.5.3 薬物動態の結果 ..... 94
2.7.6.5.4 安全性の結果 ..... 98
2.7.6.5.5 結論 ..... 101
2.7.6.6 KVD900-106 試験 ..... 102
2.7.6.6.1 被験者の内訳 ..... 118
2.7.6.6.2 人口統計学的特性 ..... 120
2.7.6.6.3 薬物動態の結果 ..... 124
2.7.6.6.4 安全性の結果 ..... 136
2.7.6.6.5 結論 ..... 147
2.7.6.7 KVD900-112 試験 ..... 148
2.7.6.7.1 被験者の内訳 ..... 163
2.7.6.7.2 人口統計学的特性 ..... 164
2.7.6.7.3 薬物動態の結果 ..... 168
2.7.6.7.4 安全性の結果 ..... 180
2.7.6.7.5 結論 ..... 190
2.7.6.8 KVD900-104 試験 ..... 191

2.7.6.8.1 被験者の内訳 ..... 197
2.7.6.8.2 人口統計学的特性 ..... 197
2.7.6.8.3 薬物動態の結果 ..... 199
2.7.6.8.4 安全性の結果 ..... 206
2.7.6.8.5 結論 ..... 207
2.7.6.9 KVD900-109 試験 ..... 208
2.7.6.9.1 被験者の内訳 ..... 216
2.7.6.9.2 人口統計学的特性 ..... 217
2.7.6.9.3 薬物動態の結果 ..... 221
2.7.6.9.4 心臓力学的解析 ..... 225
2.7.6.9.5 安全性の結果 ..... 225
2.7.6.9.6 結論 ..... 228
2.7.6.10 KVD900-110 試験 ..... 229
2.7.6.10.1 被験者の内訳 ..... 234
2.7.6.10.2 人口統計学的特性 ..... 235
2.7.6.10.3 薬物動態の結果 ..... 238
2.7.6.10.4 薬力学的結果 ..... 244
2.7.6.10.5 安全性の結果 ..... 245
2.7.6.10.6 結論 ..... 248
2.7.6.11 KVD900-113 試験 ..... 249
2.7.6.11.1 被験者の内訳 ..... 255
2.7.6.11.2 人口統計学的特性 ..... 255
2.7.6.11.3 薬物動態の結果 ..... 256
2.7.6.11.4 安全性の結果 ..... 260
2.7.6.11.5 結論 ..... 261
2.7.6.12 KVD900-201 試験 ..... 263
2.7.6.12.1 患者の内訳 ..... 275
2.7.6.12.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 276
2.7.6.12.3 有効性の結果 ..... 277
2.7.6.12.4 薬物動態の結果 ..... 278
2.7.6.12.5 安全性の結果 ..... 282
2.7.6.13 KVD900-301 試験 ..... 285
2.7.6.13.1 患者の内訳 ..... 296
2.7.6.13.2 人口統計学的特性 ..... 297
2.7.6.13.3 有効性の結果 ..... 299
2.7.6.13.4 安全性の結果 ..... 302
2.7.6.13.5 結論 ..... 305
2.7.6.14 KVD900-302 試験 ..... 306
2.7.6.14.1 患者の内訳 ..... 314
2.7.6.14.2 人口統計学的特性 ..... 315
2.7.6.14.3 有効性の結果 ..... 320
2.7.6.14.4 薬物動態の結果 ..... 325
2.7.6.14.5 安全性の結果 ..... 327
2.7.6.14.6 結論 ..... 331

## 表一覧

表 1: 臨床データパッケージ ..... 14
表 2: 試験の内訳の要約（1）－パート A（無作為割付けした全被験者） ..... 22
表 3: 被験者の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）－パート A（SAD） ..... 23
表 4: 被験者の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）－パート B（製剤ブリッジ） ..... 23
表 5: 被験者の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）－パート C（食事の影響） 24
表 6: 本薬の薬物動態パラメータ算出値の要約（薬物動態解析対象集団）－パート A（SAD） ..... 26
表 7: 用量比例性に関する統計解析の要約（薬物動態解析対象集団）－パート A（SAD） ....27
表 8: 本薬の薬物動態パラメータ算出値の要約（薬物動態解析対象集団）－パート B（製剤ブリッジ） ..... 28
表 9: 本薬の血漿中バイオアベイラビリティに関する統計解析の要約（$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$）（薬物動態解析対象集団）－パート B（製剤ブリッジ） ..... 29
表 10: 本薬の血漿中 $T_{max}$ に関する統計解析の要約（薬物動態解析対象集団）－パート B（製剤ブリッジ） ..... 29
表 11: 本薬の薬物動態パラメータ算出値の要約（薬物動態解析対象集団）－パート C（食事の影響） ..... 30
表 12: 本薬の血漿中バイオアベイラビリティに関する統計解析の要約（$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$）（薬物動態解析対象集団）－パート C（食事の影響） ..... 32
表 13: 本薬の血漿中 $T_{max}$ に関する統計解析の要約（薬物動態解析対象集団）－パート C（食事の影響） ..... 32
表 14: 重症度及び因果関係別の TEAE の全体的な要約（安全性解析対象集団）－パート A（SAD） ..... 34
表 15: 重症度及び因果関係別の TEAE の全体的な要約（安全性解析対象集団）－パート C（食事の影響） ..... 35
表 16: 器官別大分類及び基本語別の各投与群における TEAE（安全性解析対象集団）－パート A（SAD） ..... 36
表 17: 器官別大分類及び基本語別の各投与群における TEAE（安全性解析対象集団）－パート C（食事の影響） ..... 37
表 18: 試験のフローチャート：コホート 1 ..... 44
表 19: 試験のフローチャート：コホート 2 ..... 45
表 20: 試験のフローチャート：コホート 3 及び 4 ..... 46
表 21: 被験者の内訳 ..... 47
表 22: 人口統計学的データの要約（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団） ..... 48
表 23: 未変換データの薬物動態パラメータの要約：本薬（コホート 1～4） ..... 53
表 24: 器官別及び MedDRA 用語別の有害事象の要約 ..... 56
表 25: 評価の試験スケジュール ..... 63
表 26: 被験者の内訳（計 6 例） ..... 65
表 27: スクリーニング時の人口統計学的データの要約（計 6 例） ..... 66
表 28: KVD900 の単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約 ..... 69
表 29: 試験イベントのフローチャート ..... 76
表 30: 内訳の要約（安全性解析対象集団） ..... 78
表 31: 人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団） ..... 79
表 32: 健康被験者を対象に本薬 600 mg の錠剤を噛み砕いて（投与法 A）及びそのまま（投与法 B）単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（評価可能な薬物動態解析対象集団） ..... 80

表 33: 健康被験者を対象に本薬 600 mg の錠剤を噛み砕いて（投与法 A）又はそのまま（投与法 B）単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....82
表 34: TEAE の投与群別発現率（安全性解析対象集団）.....83
表 35: 試験イベントのフローチャート.....88
表 36: 内訳の要約（安全性解析対象集団）.....91
表 37: 人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）.....92
表 38: 本薬の 600 mg の OD 錠（投与 A）、500 mg の OD 錠（投与 B）及び 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの要約（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....94
表 39: 本薬の 600 mg の OD 錠（投与 A）又は 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（SAS® PROC MIXED）（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....96
表 40: 本薬の 600 mg の OD 錠（投与 A）又は 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（SAS® PROC GLM）（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....96
表 41: 本薬の 500 mg の OD 錠（投与 B）又は 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（SAS® PROC MIXED）（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....97
表 42: 本薬の 500 mg の OD 錠（投与 B）又は 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（SAS® PROC GLM）（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....98
表 43: 投与群別の TEAE の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）（安全性解析対象集団）.....99
表 44: パート 1 の試験イベントのフローチャート（イトラコナゾール）.....109
表 45: パート 2 の試験イベントのフローチャート（エルトロンボパグ）.....111
表 46: パート 3 の試験イベントのフローチャート（フェニトイン）.....113
表 47: パート 4 の試験イベントのフローチャート（キニジン）.....116
表 48: 内訳の要約－パート 1（安全性解析対象集団）.....118
表 49: 内訳の要約－パート 2（安全性解析対象集団）.....118
表 50: 内訳の要約－パート 3（安全性解析対象集団）.....119
表 51: 内訳の要約－パート 4（安全性解析対象集団）.....119
表 52: 人口統計学的特性の要約－パート 1（安全性解析対象集団）.....120
表 53: 人口統計学的特性の要約－パート 2（安全性解析対象集団）.....121
表 54: 人口統計学的特性の要約－パート 3（安全性解析対象集団）.....122
表 55: 人口統計学的特性の要約－パート 4（安全性解析対象集団）.....123
表 56: 本薬単剤（投与 A）及びイトラコナゾール + 本薬（投与 B）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 1（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....124
表 57: イトラコナゾール + 本薬（投与 B）又は本薬単剤（投与 A）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 1（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....124
表 58: 本薬単剤（投与 C）及びエルトロンボパグ + 本薬（投与 D）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 2（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....127
表 59: エルトロンボパグ + 本薬（投与 D）又は本薬単剤（投与 C）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 2（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....127
表 60: 本薬単剤（投与 E）又はフェニトイン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 3（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....130

表 61: フェニトイン + 本薬（投与 F）又は本薬単剤（投与 E）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 3（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....130
表 62: 本薬単剤（投与 G）又はキニジン + 本薬（投与 H）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 4（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....133
表 63: キニジン + 本薬（投与 H）又は本薬単剤（投与 G）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 4（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....133
表 64: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 1（安全性解析対象集団）.....137
表 65: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 2（安全性解析対象集団）.....140
表 66: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 3（安全性解析対象集団）.....142
表 67: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 4（安全性解析対象集団）.....145
表 68: パート 1－CYP3A4 の中程度の阻害薬－ベラパミル.....155
表 69: パート 2－CYP3A4 の中程度の誘導薬－エファビレンツ.....157
表 70: パート 3－CYP3A4 の弱い阻害薬－シメチジン.....159
表 71: パート 4－CYP3A4 の弱い誘導薬－モダフィニル.....161
表 72: 内訳の要約－パート 1（安全性解析対象集団）.....163
表 73: 内訳の要約－パート 2（安全性解析対象集団）.....163
表 74: 内訳の要約－パート 3（安全性解析対象集団）.....163
表 75: 内訳の要約－パート 4（安全性解析対象集団）.....164
表 76: 人口統計学的特性の要約.....164
表 77: 人口統計学的特性の要約－パート 2（安全性解析対象集団）.....165
表 78: 人口統計学的特性の要約－パート 3（安全性解析対象集団）.....166
表 79: 人口統計学的特性の要約－パート 4（安全性解析対象集団）.....167
表 80: 本薬単剤（投与 A）及びベラパミル + 本薬（投与 B）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 1（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....168
表 81: ベラパミル + 本薬（投与 B）又は本薬単剤（投与 A）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 1（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....169
表 82: 本薬単剤（投与 C）及びエファビレンツ + 本薬（投与 D）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 2（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....171
表 83: エファビレンツ + 本薬（投与 D）又は本薬単剤（投与 C）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 2（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....171
表 84: 本薬単剤（投与 E）及びシメチジン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 3（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....174
表 85: 本薬単剤（投与 E）及びシメチジン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 3（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....174
表 86: 本薬単剤（投与 G）及びモダフィニル + 本薬（投与 H）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 4（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....177
表 87: 本薬単剤（投与 G）又はモダフィニル + 本薬（投与 H）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 4（評価可能な薬物動態解析対象集団）.....177

表 88: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与を受けた試験参加者中の割合）–パート 1（安全性解析対象集団）.....181
表 89: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与を受けた試験参加者中の割合）–パート 2（安全性解析対象集団）.....184
表 90: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 3（安全性解析対象集団）.....186
表 91: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 4（安全性解析対象集団）.....188
表 92: 評価スケジュール.....195
表 93: 被験者の内訳及び解析対象集団.....197
表 94: 人口統計学的特性の要約－安全性解析対象集団.....198
表 95: 本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（肝機能別）.....201
表 96: 本薬の薬物動態パラメータ及び肝機能の統計解析.....206
表 97: 評価スケジュール－治療用量を上回る用量の評価（パート 1）.....212
表 98: 評価スケジュール－QT/QTc 評価（パート 2）.....214
表 99: 被験者の内訳（パート 1）.....216
表 100: 被験者の内訳（パート 2）.....217
表 101: 人口統計学的特性の要約（パート 1）.....218
表 102: 人口統計学的特性の要約（パート 2）.....219
表 103: 本薬の薬物動態パラメータの要約－パート 1 及びパート 2.....221
表 104: 試験治療下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）－パート 1.....226
表 105: 試験治療下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）－パート 2.....227
表 106: 評価スケジュール.....233
表 107: 参加者の内訳（解析対象集団、コホート、投与内容、民族及び全体）（無作為化解析対象集団）.....235
表 108: 人口統計学的特性（コホート、投与内容、民族及び全体）（安全性解析対象集団）.....236
表 109: 300 mg 単回経口投与後の本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）.....238
表 110: 600 mg 単回経口投与後の本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）.....239
表 111: 1,200 mg 単回経口投与後の本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）.....240
表 112: 試験治療下で発現した有害事象（器官大分類、基本語、コホート、投与内容、民族別及び全体）（安全性解析対象集団）.....246
表 113: 評価スケジュール.....253
表 114: 被験者の内訳の要約（全スクリーニング例）.....255
表 115: 人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）.....256
表 116: 本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）.....259
表 117: 本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較の要約（薬物動態解析対象集団） 259
表 118: 器官別大分類別及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）.....261
表 119: イベントスケジュール.....273
表 120: 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）.....276

表 121: 治験薬投与後 12 時間以内における従来の発作治療薬を使用するまでの時間の解析（最大の解析対象集団）.....277
表 122: 本薬の血漿中薬物動態パラメータ算出値の要約（薬物動態解析対象集団）.....280
表 123: TEAE の要約（安全性解析対象集団）.....283
表 124: 試験治療下で発現した治験薬と関連のある有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....284
表 125: イベントスケジュール.....294
表 126: 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）.....298
表 127: 12 時間以内における PGI-C による症状緩和開始までの時間の Gehan スコアの線形混合モデル及び Kaplan-Meier 法による推定値（最大の解析対象集団）.....300
表 128: TEAE（器官別大分類別及び基本語別）（安全性解析対象集団）.....303
表 129: イベントスケジュール.....313
表 130: 人口統計学的特性及びベースライン特性－全患者（安全性解析対象集団）.....317
表 131: 人口統計学的特性及びベースライン特性－日本人患者のみ（安全性解析対象集団）.....319
表 132: 12 時間以内における PGI-C による症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier 解析（FAS）－全患者.....322
表 133: 12 時間以内における PGI-C による症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier 解析（FAS）－日本人患者のみ.....324
表 134: 本薬の血漿中濃度（ng/mL）の要約（薬物動態解析対象集団）.....326
表 135: 2%以上の患者で報告された試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類別及び基本語別）－全患者（安全性解析対象集団）.....329
表 136: 試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類別及び基本語別）－日本人患者のみ（安全性解析対象集団）.....331

## 図一覧

図 1: 線形スケールを用いて示した本薬の幾何平均血漿中濃度-時間曲線（薬物動態解析対象集団）－パート A（SAD）.....25
図 2: 線形スケールを用いて示した本薬の幾何平均血漿中濃度-時間曲線（薬物動態解析対象集団）－パート B（製剤ブリッジ）.....27
図 3: 線形スケールを用いて示した本薬の幾何平均血漿中濃度時間曲線（薬物動態解析対象集団）－パート C（食事の影響）.....30
図 4: 本薬の平均血漿中濃度.....51
図 5: 本薬の平均血漿中濃度－片対数スケール.....52
図 6: 単回経口投与後の血漿中 KVD900 濃度、並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の算術平均値（線形及び片対数スケール）－全体プロファイル.....67
図 7: 単回経口投与後の血漿中 KVD900 濃度、並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の算術平均値（線形及び片対数スケール）－0～24 時間.....68
図 8: 600 mg（約 540 µCi）の [14C]-KVD900 を単回経口投与した場合に規定の間隔で尿中及び糞便中に回収された放射能量の累積割合の平均値（+ SD）.....70
図 9: 健康被験者を対象に本薬 600 mg の錠剤を噛み砕いて（投与法 A）及びそのまま（投与法 B）単回経口投与したときの血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイル（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....81
図 10: 本薬の 600 mg の OD 錠（投与 A）、500 mg の OD 錠（投与 B）及び 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイル（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....95

図 11: 本薬単剤（投与 A）及びイトラコナゾール + 本薬（投与 B）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 1（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....126
図 12: 本薬単剤（投与 C）及びエルトロンボパグ + 本薬（投与 D）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 2（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....129
図 13: 本薬単剤（投与 E）又はフェニトイン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 3（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....132
図 14: 本薬単剤（投与 G）及びキニジン + 本薬（投与 H）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 4（線形スケール）薬物動態解析対象集団）.....135
図 15: 本薬単剤（投与 A）及びベラパミル + 本薬（投与 B）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 1（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....170
図 16: 本薬単剤（投与 C）及びエファビレンツ + 本薬（投与 D）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 2（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....173
図 17: 本薬単剤（投与 E）及びシメチジン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 3（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....176
図 18: 本薬単剤（投与 G）及びモダフィニル + 本薬（投与 H）の投与後の本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 4（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）.....179
図 19: 本薬の平均血漿中濃度-時間（片対数スケール）.....200
図 20: 本薬の血漿中 $C_{max}$ の個々のデータの散布図（肝機能別）.....203
図 21: 本薬の血漿中 $AUC_{0-t}$ の個々のデータの散布図（肝機能別）.....204
図 22: 本薬の血漿中 $AUC_{inf}$ の個々のデータの散布図（肝機能別）.....205
図 23: 本薬の平均血漿中濃度（+ SD）-時間（片対数スケール）のプロット図ーパート 1 ..223
図 24: 本薬の平均血漿中濃度（+ SD）-時間（片対数スケール）のプロット図ーパート 2 ..224
**図 25: 試験のフロー**.....232
図 26: 300 mg 投与後の本薬の血漿中濃度の平均値（+ SD）プロファイル（線形及び対数線形スケール、0～36 時間、薬物動態解析対象集団）.....241
**図 27: 600 mg 投与後の本薬の血漿中濃度の平均値（+ SD）プロファイル（線形及び対数線形スケール、薬物動態解析対象集団）**.....242
図 28: 1,200 mg 投与後の本薬の血漿中濃度の平均値（+ SD）プロファイル（線形及び対数線形スケール、薬物動態解析対象集団）.....243
図 29: 対照に対する PKa 酵素活性の割合の幾何平均値（± 幾何標準偏差）ー時間（コホート、投与内容、民族別）ー（線形スケール）（薬力学的解析対象集団）.....244
図 30: 対照に対する PKa 酵素活性の割合の幾何平均値（± 幾何標準偏差）ー時間（コホート、投与内容、民族別）ー（線形スケール）（薬力学的解析対象集団）.....245
図 31: 対照に対する PKa 酵素活性の割合の幾何平均値（± 幾何標準偏差）ー時間（コホート、投与内容、民族別）ー（線形スケール）（薬力学的解析対象集団）.....245
図 32: 本薬の平均血漿中濃度ー時間プロファイル、線形スケール（薬物動態解析対象集団）.....258
図 33: 患者の内訳（全患者）.....275
図 34: 片対数スケールを用いた幾何平均血漿中本薬濃度-時間曲線（薬物動態解析対象集団）.....281

図 35: 患者の内訳（全患者）.....297
図 36: 12 時間以内における症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）.....301
図 37: 患者の内訳－全患者.....315

## 略語一覧

| 略語 | 主な英語 | 主な日本語 |
|---|---|---|
| 5LS | 5-point Likert scale | 5 段階 Likert 尺度 |
| 7TQ | 7-point transition question | 7 段階推移質問 |
| Aef | amount excreted in feces | 糞便中排泄量 |
| AE-QoL | angioedema-quality of life | 血管性浮腫の生活の質に関する質問票 |
| Aeu | amount excreted in urine | 尿中排泄量 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| aPTT | activated partial thromboplastin time | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the (plasma) concentration-time curve | （血漿中）濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{\%extrap}$; $AUC_{\%extrapolated}$ | percent of $AUC_{0\text{-}inf}$ extrapolated | 外挿した $AUC_{0\text{-}inf\%}$ |
| $AUC_{0\text{-}24}$ | area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours post-dose | 投与後 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}36}$ | area under the concentration-time curve from time zero to 36 hours post-dose | 投与後 36 時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$; $AUC_{0\text{-}inf}$; $AUC_{inf}$ | area under the concentration-time curve from time zero to infinity | 無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}t}$; $AUC_{0\text{-}tlast}$; $AUC_{last}$ | area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable time point | 定量可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積 |
| BCRP | breast cancer resistance protein | 乳癌耐性タンパク質 |
| BLQ | below the limit of quantitation | 定量限界未満 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| C1-INH | C1-esterase inhibitor | C1 インヒビター |
| CI | confidence intervals | 信頼区間 |
| CL/F | apparent total plasma clearance after extravascular (oral) administration | 経口投与時の見かけのクリアランス |
| $C_{max}$ | maximum observed (plasma) concentration | 最高血（漿）中濃度 |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CPK | Creatine phosphokinase | クレアチンホスホキナーゼ |
| CrCl | Creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CRU | clinical research unit | 臨床研究ユニット |
| CS | clinically significant | 臨床的に重要 |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |

| 略語 | 主な英語 | 主な日本語 |
|---|---|---|
| C-SSRS | Columbia-Suicide Severity Rating Scale | コロンビア自殺重症度評価尺度 |
| CV% | coefficient of variation | 変動係数 |
| CYP | cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DXS | dextran sulfate | デキストラン硫酸 |
| eCRF | electronic case report form | 電子症例報告書 |
| EDC | Electronic Data Capture | 電子的データ収集システム |
| eDiary | electronic diary | 電子日誌 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | US Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| fef | percentage excreted in feces | 糞便中排泄率 |
| feu | percentage excreted in urine | 尿中排泄率 |
| GA-NRS | General Anxiety Numeric Rating Scale | 全般的不安－数値的評価尺度 |
| GLM | generalized linear model | 一般化線形モデル |
| GLSM | geometrics least squares mean | 幾何最小二乗平均値 |
| GMR | geometric mean ratio | 幾何平均比 |
| HAE | hereditary angioedema | 遺伝性血管性浮腫 |
| HbsAg | hepatitis B surface antigen | B 型肝炎表面抗原 |
| HCV Ab | hepatitis C antibody | C 型肝炎抗体 |
| HK | high molecular weight kininogen | 高分子キニノーゲン |
| ICH | International Conference on Harmonization | 医薬品規制調和国際会議 |
| IMP | investigational medicinal product | 治験薬 |
| INR | International normalized ratio | 国際標準比 |
| $K_{el}$; λz | apparent terminal elimination rate constant | 見かけの消失速度定数 |
| LC-HRMS | liquid chromatography-high resolution mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー高分解能質量分析法 |
| LS | least squares | 最小二乗 |
| LSM | least squares mean | 最小二乗平均値 |
| Lz | terminal phase rate constant | 消失速度定数 |
| MedDRA® | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 国際医薬用語集 |
| NCS | not clinically significant | 臨床的に重要ではない |
| OD 錠 | orally disintegrating tablet | 口腔内崩壊錠 |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PGI-C | Patient Global Impression of Change | 患者による全般的印象度評価－変化 |
| PGI-S | Patient Global Impression of Severity | 患者による全般的印象度評価－重症度 |

| 略語 | 主な英語 | 主な日本語 |
|---|---|---|
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖タンパク質 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PKa | plasma kallikrein | 血漿カリクレイン |
| PPS | Per-protocol Set | 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| QTc | corrected QT interval | 補正 QT 間隔 |
| QTcB | corrected QT interval corrected using Bazett's formula | Bazett 法により補正した QT 間隔 |
| QTcF | corrected QT interval corrected using Fridericia's formula | Fridericia 法により補正した QT 間隔 |
| SAD | single-ascending dose | 用量漸増単回投与 |
| SAP | Statistical Analysis Plan | 統計解析計画書 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SE | standard error | 標準誤差 |
| SOC | System Order Class | 器官別大分類 |
| $t_{1/2}$ | apparent terminal elimination half-life | 見かけの終末相消失半減期 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 試験治療下で発現した有害事象 |
| $T_{lag}$ | time delay between drug administration and the onset of absorption | 薬物投与から吸収開始までの遅延時間 |
| $t_{last}$ | time of the last quantifiable concentration | 定量可能な最終時点 |
| $T_{max}$ | time to maximum observed (plasma) concentration | 最高血（漿）中濃度到達時間 |
| ULN | upper limit of normal | 基準値上限 |
| USP | US Pharmacopeia | 米国薬局方 |
| VAS | Visual Analogue Scale | 視覚的アナログ尺度 |
| Vz/F | apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after extravascular (oral) administration | 経口投与時の終末相における見かけの分布容積 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |
| ΔHR | change-from-baseline HR | 心拍数のベースラインからの変化量 |
| ΔPR | change-from-baseline PR-interval | PR 間隔のベースラインからの変化量 |
| ΔQRS | change-from-baseline QRS-interval | QRS 間隔のベースラインからの変化量 |
| ΔQTcF | change-from-baseline QTcF | QTcF のベースラインからの変化量 |
| ΔΔHR | placebo-corrected ΔHR | プラセボで補正した ΔHR |
| ΔΔPR | placebo-corrected ΔPR | プラセボで補正した ΔPR |
| ΔΔQRS | placebo-corrected ΔQRS | プラセボで補正した ΔQRS |
| ΔΔQTcF | placebo-corrected ΔQTcF | 血漿中濃度で本薬がプラセボで補正した ΔQTcF |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

申請用の臨床データパッケージを表 1 に示す。

**表 1: 臨床データパッケージ**

| 試験番号 | 相 | 治験の表題 | 評価／参考資料 | モジュール 5 番号 |
|---|---|---|---|---|
| KVD900-101 | 1 | 健康男性被験者を対象に KVD900 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験、引き続いて KVD900 の製剤及び食事の影響を検討するクロスオーバーサブ試験 | 評価資料 | 5.3.3.1 |
| KVD900-102 | 1 | 健康成人被験者を対象に 100 mg の KVD900 フィルムコーティング錠を投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び補正 QT 間隔のベースラインからの変化量を評価する第 1 相、反復投与、二重盲検、プラセボ対照試験 | 評価資料 | 5.3.3.1 |
| KVD900-103 | 1 | 健康男性被験者を対象に[$^{14}$C]-KVD900 を単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する第 1 相非盲検試験 | 評価資料 | 5.3.3.1 |
| KVD900-107 | 1 | 健康成人被験者を対象に KVD900 の錠剤を噛み砕いて又はそのまま投与する非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー、生物学的同等性比較試験 | 参考資料 | 5.3.1.2 |
| KVD900-108 | 1 | 健康成人試験参加者を対象に、KVD900 を口腔内崩壊錠（OD 錠）又はフィルムコーティング錠で投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験 | 参考資料 | 5.3.1.2 |
| KVD900-106 | 1 | 健康成人試験参加者を対象に、KVD900 単回投与の薬物動態に対するイトラコナゾール、エルトロンボパグ、フェニトイン及びキニジンの影響を評価する第 1 相、4 パート、非盲検、固定順序試験 | 評価資料 | 5.3.2.2 |
| KVD900-112 | 1 | 健康成人試験参加者を対象に、KVD900 単回投与の薬物動態に対するベラパミル、エファビレンツ、シメチジン及びモダフィニルの影響を評価する第 1 相、4 パート、非盲検、固定順序試験 | 参考資料 | 5.3.2.2 |
| KVD900-104 | 1 | 様々な程度の肝機能を有する被験者を対象に、KVD900 の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 1 相、非盲検、段階的群、単回投与試験 | 評価資料 | 5.3.3.3 |
| KVD900-109 | 1 | 健康被験者を対象として KVD900 が心電図パラメータに及ぼす潜在的影響を評価する QT/QTc 評価試験 | 評価資料 | 5.3.3.3 |

| 試験番号 | 相 | 治験の表題 | 評価／参考資料 | モジュール 5 番号 |
|---|---|---|---|---|
| KVD900-110 | 1 | 白人、中国人及び日本人の健康成人被験者を対象に、KVD900 フィルムコーティング錠を投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単回投与、二重盲検、プラセボ対照試験 | 評価資料 | 5.3.3.3 |
| KVD900-113 | 1 | 健康成人被験者を対象に KVD900 をフィルムコーティング錠又は口腔内崩壊錠で投与したときの食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティを比較評価する非盲検、無作為化、単回投与、4 期クロスオーバー試験 | 評価資料 | 5.3.1.2 |
| KVD900-201 | 2 | 遺伝性血管性浮腫 I 型又は II 型の成人患者を対象に、血管性浮腫発作のオンデマンド療法として KVD900（経口血漿カリクレイン阻害剤）を投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 2 相、クロスオーバー試験 | 評価資料 | 5.3.5.1 |
| KVD900-301 | 3 | 遺伝性血管性浮腫 I 型又は II 型の青少年及び成人患者を対象とした、血管性浮腫発作のオンデマンド治療における 2 用量の KVD900（経口血漿カリクレイン阻害剤）の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相、3 期クロスオーバー試験（KONFIDENT 試験） | 評価資料 | 5.3.5.1 |
| KVD900-302 | 3 | 遺伝性血管性浮腫 I 型又は II 型の青少年及び成人患者を対象とした、血管性浮腫発作のオンデマンド治療における KVD900（経口血漿カリクレイン阻害剤）の長期安全性を評価する非盲検、継続投与試験（KONFIDENT-S 試験） | 評価資料 | 5.3.5.2 |

### 2.7.6.1 KVD900-101 試験

| |
|---|
| 治験の標題：<br>健康男性被験者を対象にKVD900の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験、引き続いてKVD900の製剤及び食事の影響を検討するクロスオーバーサブ試験 |
| 開発相：第1相 |
| 実施医療機関：<br>Simbec Research Limited<br>英国 |
| 試験期間：<br>試験開始（最初の被験者の来院）：2018年1月4日<br>試験完了（最後の被験者の完了）：2018年9月10日 |
| 目的：<br>主要目的：<br>• 健康男性被験者を対象に、カプセル製剤（カプセル充填粉末）としてKVD900（以下、「本薬」という）を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する（パートA）。<br>• 健康男性被験者を対象に、錠剤又はカプセル製剤として本薬を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する（パートB）。<br><br>副次目的：<br>• 健康男性被験者を対象に、カプセル製剤（カプセル充填粉末）として本薬を単回投与したときの薬物動態を検討する（パートA）。<br>• 健康男性被験者を対象に、錠剤又はカプセル製剤として本薬を単回投与したときの薬物動態を検討する（パートB）。<br>• 健康男性被験者を対象に、錠剤として本薬を投与したときの薬物動態及び忍容性に対する食事の影響を検討する（パートC）。<br><br>探索的目的：<br>• 健康男性被験者を対象に、カプセル製剤（カプセル充填粉末）として本薬を単回投与したときの薬力学を検討する（パートA）。<br>• 健康男性被験者を対象に、錠剤又はカプセル製剤として本薬を単回投与したときの薬力学を検討する（パートB）。<br>• 健康男性被験者を対象に、錠剤として本薬を投与したときの薬力学に対する食事の影響を検討する（パートC）。 |
| 方法：<br>本試験は、第 1 相 First-in-Human 試験であった。<br><br>本試験は 3 つのパートから構成された。パート A は本薬のカプセル充填粉末（KVD900 カプセル）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与（SAD）デザインであった。 |

パート B は、本薬の 2 つの製剤（KVD900 カプセル及び KVD900 100 mg 非コーティング錠）の安全性、忍容性、薬物動態（相対的バイオアベイラビリティ）及び薬力学を検討する無作為化、非盲検、単回投与、クロスオーバーデザインであった。

パート C は、KVD900 100 mg フィルムコーティング錠の忍容性、薬物動態及び薬力学に対する食後／空腹時投与の影響を評価する無作為化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバーデザインの食事の影響試験であった。

| パート | スクリーニング | コホート | N | 用量及び治験薬 | 投与期間 | | 投与期間後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 1 | 2 | |
| **A**[1] | Day -28 ～-2 | 1 | 8 例（被験薬 6 例：プラセボ 2 例） | 本薬 5 mg カプセル／プラセボカプセル（空腹時） | Day -1～3 | | 投与後 5～7 日 |
| | | 2 | 8 例（被験薬 6 例：プラセボ 2 例） | 本薬 10 mg カプセル／プラセボカプセル（空腹時） | | | |
| | | 3 | 8 例（被験薬 6 例：プラセボ 2 例） | 本薬 20 mg カプセル／プラセボカプセル（空腹時） | | | |
| | | 4 | 8 例（被験薬 6 例：プラセボ 2 例） | 本薬 40 mg カプセル／プラセボカプセル（空腹時） | | | |
| | | 5 | 8 例（被験薬 6 例：プラセボ 2 例） | 本薬 80 mg カプセル／プラセボカプセル（空腹時） | | | |
| | | 6 | 8 例（被験薬 6 例：プラセボ 2 例） | 本薬 160 mg カプセル／プラセボカプセル（空腹時）<br>本薬 300 mg カプセル／プラセボカプセル（空腹時） | | | |
| | | 7 | 8 例（被験薬 6 例：プラセボ 2 例） | | | | |
| | | 8 | 8 例（被験薬 6 例：プラセボ 2 例） | 本薬 600 mg カプセル／プラセボカプセル（空腹時） | | | |
| **B**[2] | Day -28 ～-2 | | 8 例（被験薬） | 本薬 100 mg カプセル（空腹時）<br>本薬 100 mg 非コーティング錠（空腹時） | Day -1～3 | Day -1～3 | 最終投与後 5～7 日 |
| C[3] | Day -28 ～-2 | | 12 例（被験薬） | 本薬 600 mg フィルムコーティング錠（空腹時）<br>本薬 600 mg フィルムコーティング錠（食後） | Day -1～4 | Day -1～4 | 最終投与後 5～7 日 |

1 パート A（SAD）では、各コホート期間内の最初に「dose leader」となる被験者 2 例（被験薬 1 例：プラセボ 1 例）に対して投与した。許容されるまで、同一コホートの他の被験者（被験薬 5 例：プラセボ 1 例）には、少なくとも 24 時間経過後に、2 例の dose leader となる被験者の安全性プロファイルが許容可能であることを確認してから投与した。

2 パート B（製剤ブリッジ）では、被験者に対して、クロスオーバー法により 2 期にわたって治験薬の両製剤を投与した（1 期につき 1 種類の治験薬）。各投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

3 パート C（食事の影響）では、被験者に対して、クロスオーバー法により 2 期にわたって空腹時と食後の条件下で治験薬を投与した（1 期につき 1 つの条件）。各投与の間には 2 日間（48 時間）以上の休薬期間を設けた。

試験参加者数：
パート A（SAD）：64 例（8 つのコホートに各 8 例）をパート A に登録し、全例が試験を完了した。
パート B（製剤ブリッジ）：8 例をパート B に登録し、全例が試験を完了した。
パート C（食事の影響）：12 例をパート C に登録し、全例が試験を完了した。

主な選択基準：
18～55 歳の健康な男性被験者；体格指数（BMI）が 18～32 kg/m$^2$；乳糖及び／又は治験薬に含まれるその他の添加剤に対する既知のアレルギー及び感受性がない者；高脂肪の朝食を摂取できる者（パート C のみ）；治験薬の初回投与から最終投与 3 ヵ月後までコンドームを着用することに同意する者で、パートナー（妊娠可能である場合）に効果の高い避妊法又は効果的な避妊法を使用する意思がある者。

被験薬、対照薬：

治験薬の識別情報

| 治験薬 | 製品名 | 含量 | 外観／剤形 | 投与経路 | ロット番号 | 使用期限 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験薬 | KVD900 カプセル [1] | 5 mg | カプセル充填粉末 | 経口 | KAL/17/0359 | 2018 年 3 月 22 日 |
| 被験薬 | KVD900 カプセル [1, 2] | 100 mg | カプセル充填粉末 | 経口 | KAL/17/0360 | 2018 年 3 月 13 日 |
| 被験薬 | KVD900 100 mg 非コーティング錠 [2] | 100 mg | 非コーティング錠 | 経口 | KAL/18/0390 | 2018 年 7 月 25 日 |
| 被験薬 | KVD900 100 mg フィルムコーティング錠 [3] | 100 mg | フィルムコーティング錠 | 経口 | KAL/18/0389 | 2019 年 3 月 25 日 |
| プラセボ | KVD900 のプラセボ [1] | 非該当 | カプセル充填粉末 | 経口 | KAL/17/0361 | 2018 年 3 月 1 日 |

[1] = パート A、[2] = パート B、[3] = パート C

投与期間：
用量漸増単回投与試験
方法の項の表に従って治験薬を投与した。

評価基準：
主要評価項目：
安全性：試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査評価（血液学的検査［凝固検査を含む］）、生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（仰臥位の収縮期及び拡張期血圧、脈拍、口腔体温）及び 12 誘導心電図（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 法より補正した QT 間隔［QTcB］及び Fridericia 法により補正した QT 間隔［QTcF］）。

副次評価項目：
薬物動態：最高血中濃度（$C_{max}$）、最高血中濃度到達時間（$T_{max}$）、消失速度定数（$K_{el}$）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、投与後 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0-24}$）、定量可能な最終時点までの AUC（$AUC_{0-t}$）、無限大時間までの AUC（$AUC_{0-inf}$）、外挿した $AUC_{0-inf}$%（$AUC_{\%extrap}$）。

探索的評価項目：
薬力学：以下を用いて測定した血漿カリクレインの酵素活性：
- 本薬を投与する前後で外因的に活性化された血漿中酵素の阻害を測定する ex-vivo アッセイ
- 本薬を投与する前後で外因的に活性化された血漿中酵素による生理的基質高分子キニノーゲンの切断の阻害を測定する ex-vivo アッセイ

この薬力学データは別途報告した。

統計学的手法：
被験者数の決定
本試験で選択した被験者数は正式な統計学的推定に基づくものではないが、本試験の目的を達成するには適切であると考えられた。計画した被験者数が確実に達成されるように、登録のために十分な数の被験者を最初にスクリーニングした。

統計解析
人口統計学的データ及び背景データ：試験の各パートについて、全ての人口統計学的データ、被験者の内訳データ及び背景データを一覧表にまとめた。人口統計学的データ、被験者の内訳及び解析対象集団（安全性及び薬物動態）についても要約した。

薬物動態：試験の各パートについて、本薬の血漿中濃度及び得られた薬物動態データを全て一覧表にまとめて要約した。本薬の血漿中濃度-時間データの個々のデータ及び平均値もプロットした。

パート A（SAD）：用量比例性：log(用量)を固定効果とした指数関数モデルを用い、対数変換した $C_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-24}$ 及び $AUC_{0-inf}$ 値と対数変換した用量との回帰分析を行うことにより用量比例性を評価した。各パラメータについて、回帰直線の傾きの点推定値及び 95%信頼区間（CI）を算出した。$C_{max}$ 及び AUC 値の幾何最小二乗平均値（GLSM）及びその CI もグラフで示した。

パート B（製剤ブリッジ）：相対的バイオアベイラビリティ：対数変換後、$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ について、投与順序群、投与時期、投与法及び投与順序群内にネスト化された被験者を固定効果とした分散分析（ANOVA）を行った。ANOVA から得られた最小二乗平均値（LSM）に基づいて、投与法間の差分の点推定値及び 90% CI を算出した。点推定値及び CI は指数変換により元のスケールに戻され、GLSM の投与法間の比及びその 90% CI を推定した。また、投与法ごとに、幾何平均値の推定値を算出した。$C_{max}$ 及び AUC 値の GLSM 及びその CI は図示化され（散布図）、80.00%～125.00%の閾値を示す基準線も示した。別途、Wilcoxon Signed-Rank 検定（両側 5%の有意水準）を用いて投与法間の $T_{max}$ を比較した。2 つの投与法間の差の中央値について、Hodges-Lehmann 推定量及び対応する 95% CI も提示した。

パート C（食事の影響）：対数変換後、$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ について、投与順序群、投薬時期、投与法及び投与順序群内にネスト化した被験者を固定効果とした ANOVA を行った。ANOVA から得られた LSM に基づいて、投与法間の差分の点推定値及び 90% CI を算出した。点推定値及び CI は指数変換により元のスケールに戻され、GLSM の投与法間の比及びその 90% CI を推定した。また、投与法毎に、幾何平均値の推定値を算出した。$C_{max}$ 及び AUC 値の GLSM 及びその CI は図示化され（散布図）、80.00%～125.00%の閾値を示す基準線も示した。

パート C（食事の影響－ad hoc 解析）：パート C では、本薬の半減期の推定値を示すために（血漿中薬物濃度が治療域の下限値［100 ng/mL］を上回る時間［TimeHigh］に相当するた

め、遺伝性血管性浮腫［HAE］の急性発作時に本薬が示す作用の持続時間に関する指標を提示することができる）、アルファ半減期（機能的半減期）も算出した。

安全性：試験の各パートについて、全ての安全性データを一覧表にした。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 21.0 を用いて有害事象をコード化した。器官別大分類、基本語、重症度及び治験薬との因果関係別に TEAE の発現率を要約した。安全性に関わる臨床検査値の異常値も一覧表にした。臨床検査データ（生化学、血液学的検査［凝固検査も含む］）、バイタルサイン及び 12 誘導心電図データの絶対値及びベースラインからの変化量を要約した。さらに、以下の分類に従って補正した QT 間隔データの頻度を提示した。

絶対値：
- QTcB/QTcF が 450 msec 以下、450 msec 超～480 msec 以下、480 msec 超～500 msec 以下、500 msec 超

ベースライン（各投与期間の投与前）からの変化量：
- QTcB/QTcF 変化量が減少／変化なし、QTcB/QTcF 増加が 30 msec 以下、30 msec 超～60 msec 以下、60 msec 超

世界保健機関（WHO）の Drug Dictionary（2017 年 3 月 1 日）を用いて、使用した前治療薬及び併用薬をコード化し、頻度順に要約した。

#### 2.7.6.1.1 被験者の内訳

計 166 例が本試験に同意し、スクリーニングを実施した。内訳を以下に示す。

- 82 例がスクリーニングで不適格となった。その内訳は、41 例が選択／除外基準に不適合、5 例が同意撤回、14 例がかかりつけ医の記録入手不可又はかかりつけ医の記録不十分、9 例が予備被験者、1 例がかかりつけ医の記録入手不可／試験遅延、10 例が試験遅延／試験中止により脱落、1 例が血液検査の再検査に来院せず、1 例が必要数に対して余剰であった。
- 84 例を試験のパート A、パート B、パート C に登録した。

パート A（SAD）：計 64 例を登録、予定用量である 5、10、20、40、80、160、300、600 mg の本薬（各用量 6 例）又はプラセボ（16 例）のカプセルを投与し、全例が試験のパート A を完了した。中止及び早期中止はなかった。

パート B（製剤ブリッジ）：計 8 例を登録、クロスオーバー法で予定用量である本薬 100 mg の錠剤及びカプセルを投与し、全例が試験のパート B を完了した。中止及び早期中止はなかった。

パート C（食事の影響）：計 12 例を登録、クロスオーバー法で予定用量である本薬 600 mg の錠剤を食後及び空腹時に投与し、全例が試験のパート C を完了した。中止及び早期中止はなかった。

**表 2:　　試験の内訳の要約（1）ーパート A（無作為割付けした全被験者）**

| | Placebo (N = 16) | KVD900 (5 mg) (N = 6) | KVD900 (10 mg) (N = 6) | KVD900 (20 mg) (N = 6) | KVD900 (40 mg) (N = 6) |
|---|---|---|---|---|---|
| Dosed | 16 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) |
| Completed Study | 16 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) |
| Study Termination | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Reason for Study Termination | | | | | |
| ADVERSE EVENT | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| PROTOCOL DEVIATION | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| WITHDRAWAL BY SUBJECT | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| PHYSICIAN DECISION | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| SCREEN FAILURE | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Safety Set | 16 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) |
| PK Set | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) |

Percentages are based on the total number of randomised subjects.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 14.1.1.1

#### 2.7.6.1.2 人口統計学的特性

パート A（SAD）：パート A の被験者の人口統計学的特性（平均値及び標準偏差［SD］）を表 3 に要約する。

**表 3: 被験者の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）ーパート A（SAD）**

| | Stat. | Placebo (N = 16) | KVD900 | | | | | | | | Overall (N = 64) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 5 mg (N = 6) | 10 mg (N = 6) | 20 mg (N = 6) | 40 mg (N = 6) | 80 mg (N = 6) | 160 mg (N = 6) | 300 mg (N = 6) | 600 mg (N = 6) | |
| Age (yrs) | Mean | 33.4 | 38.5 | 34.3 | 29.3 | 32.0 | 40.7 | 40.7 | 39.7 | 36.8 | 35.7 |
| | SD | 9.65 | 10.09 | 8.21 | 7.37 | 5.18 | 10.75 | 13.14 | 14.53 | 8.52 | 10.06 |
| Height (m) | Mean | 1.770 | 1.775 | 1.795 | 1.795 | 1.783 | 1.762 | 1.738 | 1.763 | 1.748 | 1.770 |
| | SD | 0.0901 | 0.0302 | 0.1104 | 0.0554 | 0.0855 | 0.0708 | 0.0760 | 0.0909 | 0.0870 | 0.0787 |
| Weight (kg) | Mean | 82.44 | 81.80 | 86.73 | 81.47 | 85.47 | 79.68 | 82.82 | 81.52 | 82.23 | 82.65 |
| | SD | 13.332 | 5.064 | 14.815 | 8.904 | 12.257 | 8.792 | 9.525 | 10.618 | 8.684 | 10.573 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean | 26.174 | 25.970 | 26.833 | 25.367 | 26.773 | 25.773 | 27.442 | 26.272 | 26.915 | 26.357 |
| | SD | 2.4307 | 1.7020 | 3.0364 | 3.3274 | 2.4816 | 3.4845 | 2.9920 | 3.3728 | 2.2492 | 2.6539 |
| Race: White | n (%) | 16 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 64 (100.0) |
| Other | n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

% are based on the total number of subjects within the safety set.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.2.1

パート B（製剤ブリッジ）：パート B の被験者の人口統計学的特性（平均値及び SD）を表 4 に要約する。

**表 4: 被験者の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）ーパート B（製剤ブリッジ）**

| | Stat. | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Age (yrs) | Mean | 35.6 |
| | SD | 8.26 |
| Height (m) | Mean | 1.758 |
| | SD | 0.0459 |
| Weight (kg) | Mean | 76.69 |
| | SD | 14.713 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean | 24.724 |
| | SD | 4.1091 |
| Race: White | n (%) | 7 (87.5) |
| Other (Black/African American) | n (%) | 1 (12.5) |

% are based on the total number of subjects within the safety set.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.2.2

パート C（食事の影響）：パート C の被験者の人口統計学的特性（平均値及び SD）を表 5 に要約する。

**表 5:　被験者の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）ーパート C（食事の影響）**

| | Stat. | Overall (N = 12) |
|---|---|---|
| Age (yrs) | Mean | 31.6 |
| | SD | 10.51 |
| Height (m) | Mean | 1.808 |
| | SD | 0.0825 |
| Weight (kg) | Mean | 80.03 |
| | SD | 6.018 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean | 24.690 |
| | SD | 3.3249 |
| Race: | | |
| White | n (%) | 12 (100.0) |
| Other | n (%) | 0 (0.0) |

% are based on the total number of subjects within the safety set.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.2.3

#### 2.7.6.1.3　薬物動態の結果

*パート A*

図 1 に、本試験のパート A で得られた本薬の幾何平均血漿中濃度-時間曲線を線形スケールを用いて示す。

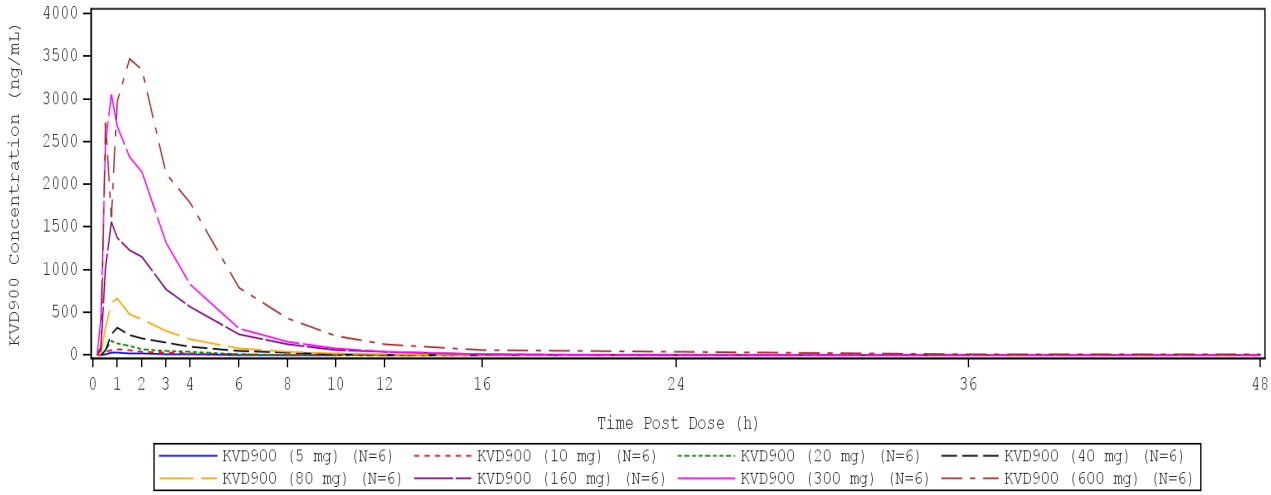



**図 1:　　線形スケールを用いて示した本薬の幾何平均血漿中濃度-時間曲線（薬物動態解析対象集団）ーパート A（SAD）**

Lower limit of quantitation 1.00 ng/mL
Data Source: KVD900-101 Study CSR Figure 11.4.1

パート A（SAD）では、本薬は経口投与後速やかに吸収され、5、10、20、40、80、160、300 及び 600 mg の投与後 10～20 分以内に測定可能な血漿中濃度が検出された。2 つの消失相が認められ、検出された終末消失相では AUC がわずかであった。

HAE の急性発作を効果的に治療するためには、血漿カリクレインの酵素活性を少なくとも 10～12 時間にわたって 50%以上阻害する必要があると想定される。本薬の 80、160、300 及び 600 mg カプセルを投与したところ、それぞれ最長 4、6、8 及び 10 時間にわたって血漿中濃度が血漿カリクレインの酵素活性を 50%超阻害する数値にあった。

本薬の血漿中濃度は用量とともに上昇し、全ての用量で 1 時間以内に最高値（$C_{max}$）に達した（$T_{max}$ 中央値 0.625～1.00 時間）。$C_{max}$ の上昇は用量に比例することが示されたが、総曝露量（$AUC_{0-24}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$）は用量範囲（本薬の 5～600 mg）の中で、用量に比例するよりも大きくなることが示された（表 7）。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、本試験の用量範囲では 1.94～11.70 時間であった（本薬の 5、10、20、40、80、160、300 及び 600 mg で、それぞれ 2.01、1.94、2.01、2.88、4.55、5.64、4.79 及び 11.70 時間）（表 6）。高用量と比較して低用量（5～40 mg）の方が $t_{1/2}$ が短い理由として、濃度-時間曲線の末端で血漿中濃度が低いか定量限界未満（BLQ）であるため、終末消失相が十分に明確ではないことが挙げられる。ここで、本薬の 80 mg 及び 600 mg の用量でそれぞれのコホートの 1 例の $t_{1/2}$ が同コホートの他の被験者よりも著しく長かった点に留意すべきである。80 mg コホートでは被験者 033 の $t_{1/2}$ が 40.4 時間であったのに対して他の被験者では 2.09～6.60 時間であり、600 mg コホートでは被験者 059 の $t_{1/2}$ が 27.2 時間であったのに対して他の被験者では 7.70～15.3 時間であった。変動係数（CV%）が高値（161.7［80 mg］、57.4［600 mg］）であることにこの事実が反映されている。

**表 6: 本薬の薬物動態パラメータ算出値の要約（薬物動態解析対象集団）ーパート A（SAD）**

| PK Parameter | Statistic | KVD900 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg (N = 6) | 10 mg (N = 6) | 20 mg (N = 6) | 40 mg (N = 6) | 80 mg (N = 6) | 160 mg (N = 6) | 300 mg (N = 6) | 600 mg (N = 6) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Geo. mean | 38.7 | 80.7 | 169 | 357 | 684 | 1970 | 3910 | 4830 |
| | CV% | 28.4 | 23.6 | 31.2 | 35.6 | 36.1 | 46.5 | 59.6 | 21.9 |
| $AUC_{0-24}$ (h*ng/mL) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Geo. mean | 84.3 | 209 | 387 | 995 | 1970 | 5500 | 9220 | 15900 |
| | CV% | 29.9 | 27.1 | 18.5 | 62.9 | 27.5 | 37.2 | 43.4 | 27.4 |
| $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Geo. mean | 82.9 | 206 | 384 | 992 | 1990 | 5540 | 9260 | 16500 |
| | CV% | 30,0 | 27.0 | 18.5 | 64.2 | 27.4 | 37.0 | 43.3 | 26.7 |
| $AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Geo. mean | 87.1 | 210 | 388 | 1000 | 2010 | 5560 | 9280 | 16800 |
| | CV% | 30.5 | 26.6 | 18.6 | 63.9 | 26.5 | 37.0 | 43.2 | 25.2 |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Geo. mean | 4.78 | 1.69 | 1.10 | 0.707 | 0.573 | 0.334 | 0.130 | 0.843 |
| | CV% | 18.7 | 28.6 | 27.1 | 46.2 | 158.3 | 76.2 | 79.1 | 168.1 |
| $T_{max}$ (h) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Median | 0.750 | 0.875 | 0.750 | 1.000 | 1.000 | 0.625 | 0.750 | 0.625 |
| | CV% | 15.5 | 24.5 | 41.0 | 42.1 | 14.1 | 50.6 | 61.2 | 67.0 |
| $K_{el}$ (1/h) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Geo. mean | 0.346 | 0.358 | 0.344 | 0.241 | 0.152 | 0.123 | 0.145 | 0.0594 |
| | CV% | 17.5 | 11.5 | 20.9 | 34.5 | 57.9 | 48.0 | 31.0 | 37.8 |
| $t_{1/2}$ (h) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Geo. mean | 2.01 | 1.94 | 2.01 | 2.88 | 4.55 | 5.64 | 4.79 | 11.70 |
| | CV% | 17.7 | 12.4 | 25.5 | 41.8 | 161.7 | 50.3 | 31.8 | 57.4 |

Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.4.1

**表 7:　用量比例性に関する統計解析の要約（薬物動態解析対象集団）ーパート A（SAD）**

| | Geometric LSMean (95% CI) | | | | | | | | Intercept | Slope | 95% C.I. for Slope |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | KVD900 | | | | | | | | | | |
| | 5 mg (N = 6) | 10 mg (N = 6) | 20 mg (N = 6) | 40 mg (N = 6) | 80 mg (N = 6) | 160 mg (N = 6) | 300 mg (N = 6) | 600 mg (N = 6) | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 38.7 (28.3, 52.9) | 80.7 (59.0, 110) | 169 (124, 231) | 357 (261, 488) | 684 (500, 935) | 1970 (1440, 2700) | 3910 (2860, 5340) | 4830 (3530, 6610) | 1.958 | 1.066 | 0.994-1.138 |
| $AUC_{0-24}$ (h*ng/mL) | 84.3 (62.3, 114) | 209 (154, 283) | 387 (286, 524) | 995 (734, 1350) | 1970 (1460, 2670) | 5500 (4060, 7450) | 9220 (6810, 12500) | 15900 (11700, 21500) | 2.707 | 1.119 | 1.052-1.187 |
| $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | 82.9 (61.2, 112) | 206 (152, 279) | 384 (284, 520) | 992 (733, 1340) | 1990 (1470, 2690) | 5540 (4090, 7500) | 9260 (6840, 12500) | 16500 (12200, 22300) | 2.674 | 1.128 | 1.061-1.195 |
| $AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL) | 87.1 (64.6, 117) | 210 (156, 283) | 388 (288, 524) | 1000 (742, 1350) | 2010 (1490, 2710) | 5560 (4130, 7500) | 9280 (6880, 12500) | 16800 (12400, 22600) | 2.711 | 1.122 | 1.057-1.188 |

Results for Cmax and AUCs obtained using a regression analysis on log-transformed values versus log-transformed dose using the power model.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.4.2

*パート B*

図 2 に、本試験のパート B で得られた本薬の幾何平均血漿中濃度-時間曲線を線形スケールを用いて示す。

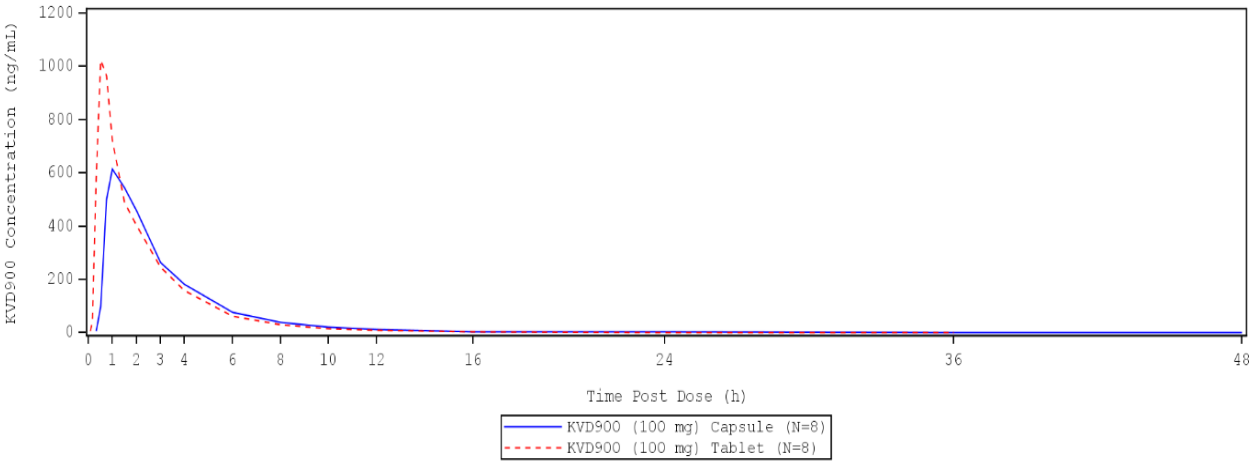



**図 2:　線形スケールを用いて示した本薬の幾何平均血漿中濃度-時間曲線（薬物動態解析対象集団）ーパート B（製剤ブリッジ）**

Lower limit of quantitation-1.00 ng/mL
Data Source: KVD900-101 Study CSR Figure 11.4.2

本試験のパート B で得られた本薬の血漿中薬物動態パラメータを表 8 に要約する。

**表 8: 本薬の薬物動態パラメータ算出値の要約（薬物動態解析対象集団）－パート B（製剤ブリッジ）**

| PK Parameter | Statistic | KVD900 | |
|---|---|---|---|
| | | 100 mg Capsule (N = 8) | 100 mg Tablet (N = 8) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 8<br>772<br>34.8 | 8<br>1180<br>30.5 |
| $AUC_{0-24}$ (h*ng/mL) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 8<br>1990<br>47.7 | 8<br>2140<br>41.5 |
| $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 8<br>2000<br>47.6 | 8<br>2140<br>41.5 |
| $AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 8<br>2010<br>47.4 | 8<br>2150<br>41.5 |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 8<br>0.464<br>56.0 | 8<br>0.377<br>62.9 |
| $T_{max}$ (h) | n<br>Median<br>CV% | 8<br>0.875<br>42.8 | 8<br>0.500<br>23.9 |
| $K_{el}$ (1/h) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 8<br>0.179<br>43.6 | 8<br>0.219<br>37.8 |
| $t_{1/2}$ (h) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 8<br>3.86<br>51.3 | 8<br>3.16<br>68.2 |

Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.4.3

パート B（製剤ブリッジ）では、本薬の 100 mg の錠剤を投与したところ、$C_{max}$ が本薬 100 mg のカプセルの値よりも約 53%上昇した（表 9）。$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に対する製剤の影響はなく、錠剤でもカプセルでも数値は同程度であり、錠剤／カプセルの GLSM 比の 90% CI は 80.00%～125.00%の範囲内に収まっていた。

$T_{max}$（中央値）は、本薬 100 mg の錠剤投与の方がカプセル投与よりも有意に（p＝0.0313）短かった（速かった）（表 10）。この結果と、錠剤投与の方が $C_{max}$ が高かった（表 9）ことから、錠剤投与の方が吸収速度が速いことが示された。$t_{1/2}$（幾何平均値）は錠剤とカプセルで同程度であり、それぞれ 3.16 時間及び 3.86 時間であった。

**表 9: 本薬の血漿中バイオアベイラビリティに関する統計解析の要約（$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$）（薬物動態解析対象集団）ーパート B（製剤ブリッジ）**

| Parameter | Number in Comparison | Geometric LSMean | | Geometric LSMean Ratio(%) (90% C.I.) KVD900 Tablet / KVD900 Capsule | Within Subject CV(%) from ANOVA |
|---|---|---|---|---|---|
| | | KVD900 100 mg Tablet | KVD900 100 mg Capsule | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 8 | 1180 | 772 | 152.66 (123.57-188.61) | 22.0 |
| $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | 8 | 2140 | 2000 | 106.98 (93.43-122.49) | 14.0 |
| $AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL) | 8 | 2150 | 2010 | 106.88 (93.12-122.66) | 14.2 |

Results obtained using a fixed effects ANOVA with fixed effects of treatment, study period, treatment sequence and subject nested within sequence.
ANOVA = analysis of variance.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.4.4

**表 10: 本薬の血漿中 $T_{max}$ に関する統計解析の要約（薬物動態解析対象集団）ーパート B（製剤ブリッジ）**

| Parameter | Number in Comparison | Median | | Median Difference (95% C.I.[a]) KVD900 Tablet vs. KVD900 Capsule | p-Value[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| | | KVD900 Tablet | KVD900 Capsule | | |
| $T_{max}$ (h) | 8 | 0.500 | 0.875 | -0.625 (-1.00--0.250) | 0.0313 |

[a] CI obtained using Hodges-Lehmann method.
[b] p-value obtained using the Wilcoxon Signed-Rank test.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.4.5

*パート C*

図 3 に、本試験のパート C で得られた本薬の幾何平均血漿中濃度-時間曲線を線形スケールを用いて示す。

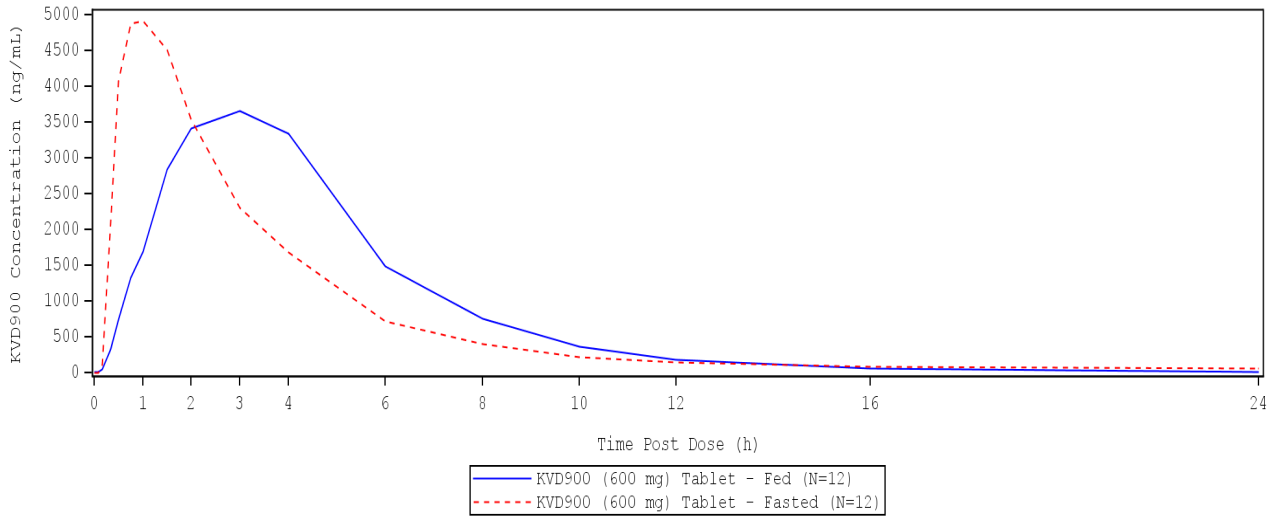



**図 3:　線形スケールを用いて示した本薬の幾何平均血漿中濃度時間曲線（薬物動態解析対象集団）ーパート C（食事の影響）**

Lower limit of quantitation-1.00 ng/mL.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Figure 11.4.3

本試験のパート C で得られた本薬の血漿中薬物動態パラメータを表 11 に要約する。

**表 11:　本薬の薬物動態パラメータ算出値の要約（薬物動態解析対象集団）ーパート C（食事の影響）**

| PK Parameter | Statistic | KVD900 | |
|---|---|---|---|
| | | 600 mg Tablet (Fed) (N = 12) | 600 mg Tablet (Fasted) (N = 12) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 12<br>4550<br>22.5 | 12<br>6460<br>22.0 |
| $AUC_{0-24}$ (h*ng/mL) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 12<br>21100<br>22.9 | 12<br>18600<br>22.5 |
| $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 12<br>21100<br>22.9 | 12<br>18600<br>22.5 |
| $AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 12<br>21200<br>23.0 | 12<br>19800<br>22.7 |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 12<br>0.389<br>40.6 | 12<br>2.75<br>163.0 |
| $T_{max}$ (h) | n<br>Median<br>CV% | 12<br>2.500<br>45.3 | 12<br>0.500<br>49.6 |

| PK Parameter | Statistic | KVD900 | |
|---|---|---|---|
| | | 600 mg Tablet (Fed) (N = 12) | 600 mg Tablet (Fasted) (N = 12) |
| $K_{el}$ (1/h) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 12<br>0.213<br>16.0 | 12<br>0.111<br>48.7 |
| $t_{1/2}$ (h) | n<br>Geo. mean<br>CV% | 12<br>3.26<br>16.1 | 12<br>6.24<br>111.0 |

Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.4.6

パート C（食事の影響）では、本薬 600 mg の錠剤を食後に投与したところ、$C_{max}$ が空腹時投与の値よりも約 29%低下した（表 12）。$AUC_{0-t}$ 又は $AUC_{0-inf}$ に対する食事の影響はなく、食後でも空腹時でも数値は同程度であり、食後／空腹時の GLSM 比の 90% CI は 80.00%～125.00%の範囲内に収まっていた。

$T_{max}$（中央値）は、本薬の食後投与の方が空腹時投与よりも有意に（$p \leq 0.0005$）長かった（遅かった）（表 13）。この結果と、食後投与の方が $C_{max}$ が低かった（表 11）ことから、食後投与の方が吸収速度が遅いことが示された。

本薬の空腹時投与の $t_{1/2}$（幾何平均値）は食後投与の約 2 倍であり、それぞれ 6.24 時間及び 3.26 時間であった。この結果は、被験者 011 の $t_{1/2}$ が、空腹時投与では 36.7 時間と同コホートの他の被験者よりも顕著に長かった（空腹時投与コホートの他の被験者では 3.33～14.4 時間）のに対し、食後投与では 3.35 時間であった（食後コホートの他の被験者では 2.45～4.44 時間）ことを反映していると考えられる。CV%が高値であることにこの事実が反映されている（111.0［空腹時］、16.1［食後］）。

アルファ半減期（幾何平均値）は食後投与（2.08 時間）でも空腹時投与（2.05 時間）でも約 2 時間であり、TimeHigh（100 mg/mL 超）（幾何平均値）はそれぞれ 14.38 時間及び 16.72 時間であった。実際、本薬 600 mg 錠を食後及び空腹時に投与したところ、空腹時投与時では 10 分～12 時間、食後投与時では 20 分～12 時間にわたって血漿中濃度が血漿カリクレインの酵素活性を 50%以上阻害する数値にあった。

**表 12: 本薬の血漿中バイオアベイラビリティに関する統計解析の要約（$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$）（薬物動態解析対象集団）ーパート C（食事の影響）**

| Parameter | Number in Comparison | Geometric LSmean | | Geometric LSmean Ratio (%) (90% C.I.) KVD900 Fed / KVD900 Fasted | Within Subject CV(%) from ANOVA |
|---|---|---|---|---|---|
| | | KVD900 600 mg Tablet (Fed) | KVD900 600 mg Tablet (Fasted) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 12 | 4,550 | 6,460 | 70.50 (61.45-80.88) | 18.7 |
| $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | 12 | 21,100 | 18,600 | 113.38 (103.51-124.20) | 12.4 |
| $AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL) | 12 | 21,200 | 19,800 | 106.92 (98.46-116.11) | 11.2 |

Results obtained using a fixed effects ANOVA with fixed effects of treatment (fed/fasted status), study period, treatment sequence and subject nested within sequence.
ANOVA = analysis of variance.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.4.7

**表 13: 本薬の血漿中 $T_{max}$ に関する統計解析の要約（薬物動態解析対象集団）ーパート C（食事の影響）**

| Parameter | Number in Comparison | Median | | Median Difference (95% C.I.[a]) KVD900 Fed vs. KVD900 Fasted | pValue[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| | | KVD900 Fed | KVD900 Fasted | | |
| $T_{max}$ (h) | 12 | 2.50 | 0.500 | 2.00 (1.00-3.00) | 0.0005 |

[a] CI obtained using Hodges-Lehmann method.
[b] p-value obtained using the Wilcoxon Signed-Rank test.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 11.4.8

#### 2.7.6.1.4 安全性の結果

本薬の安全性プロファイルは良好であると考えられた。

パート A（SAD）では、64 例中 11 例に計 11 件の TEAE が報告された（表 14）。

パート B（製剤ブリッジ）では、TEAE は報告されなかった。

パート C（食事の影響）では、12 例中 8 例に計 15 件の TEAE が報告された（表 15）。

TEAE のほとんどは軽度であり、治験薬の投与とおそらく関連なし又は関連なしと判定された（表 14、表 15）。

本試験のパート A（SAD）で、本薬 10 mg を投与した 6 例中 1 例に中等度の TEAE（頭痛）が 1 件報告された。本事象は治験薬とはおそらく関連なしと判定された。

関連があるかもしれないと判定された事象には、パート A（SAD）の浮動性めまい（本薬 5 mg 投与 6 例中 1 例）、並びにパート C（食事の影響）の疲労（本薬 600 mg 食後投与 12 例中 2 例）及び頭痛（本薬 600 mg 食後投与 12 例中 1 例）があった。

おそらく関連ありと判定された事象には、パート C（食事の影響）の頭痛（本薬 600 mg 食後投与 12 例中 2 例、本薬 600 mg 空腹時投与 12 例中 1 例）及び嗜眠（本薬 600 mg 食後投与 12 例中 1 例、本薬 600 mg 空腹時投与 12 例中 1 例）があった。

パート A で最も高頻度に認められた事象は上咽頭炎及び背部痛であったが、発現率は低く、それぞれ全体で 64 例中 2 例に発現した。パート C では頭痛が全体で 12 例中 4 例に発現した。

パート A では TEAE プロファイルに投与及び用量に関連した傾向は認められず（表 14）、いずれの事象もプラセボ、本薬 5、10、20、40、80、160、300 又は 600 mg のカプセル投与後の報告件数は 0 又は 1 例であった。

パート C では TEAE プロファイルに食事に関連した傾向は認められず（表 15）、各事象の報告件数は本薬 600 mg の錠剤の食後投与でも空腹時投与でもほぼ同数であった。

重度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止例はなく、全ての有害事象が回復した。

**表 14: 重症度及び因果関係別の TEAE の全体的な要約（安全性解析対象集団）ーパート A（SAD）**

| | Placebo (N = 16) | KVD900 | | | | | | | Overall (N = 64) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg (N = 6) | 10 mg (N = 6) | 20 mg (N = 6) | 40 mg (N = 6) | 80 mg (N = 6) | 160 mg (N = 6) | 300 mg (N = 6) | 600 mg (N = 6) | |
| **Number of TEAEs** | **3** | **2** | **1** | **1** | **0** | **1** | **3** | **0** | **0** | **11** |
| Number (%) of Subjects Reporting at Least One: | | | | | | | | | | |
| TEAE | 3 (18.8) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (17.2) |
| Serious TEAE | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| TEAE Leading to Withdrawal | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Number (%) of Subjects with TEAE by Severity: | | | | | | | | | | |
| Mild | 3 (18.8) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (15.6) |
| Moderate | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6)[1] |
| Severe | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Number (%) of Subjects with TEAE by Relationship to IMP: | | | | | | | | | | |
| Definite | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Probable | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Possible | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| Unlikely | 3 (18.8) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (9.4) |
| Unrelated | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (6.3) |

[1] One (1) subject (subject 013) reported moderate headache considered unlikely related to IMP.
A subject with multiple AEs was counted only once at the maximum level of severity or the highest association to treatment within each treatment and overall. % were calculated from the number of subjects in the safety set for each treatment and overall.
AE = adverse event, IMP = investigational medicinal product, TEAE = treatment emergent adverse event.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 12.2.1

**表 15: 重症度及び因果関係別の TEAE の全体的な要約（安全性解析対象集団）ーパート C（食事の影響）**

| | KVD900 | | Overall (N = 12) |
|---|---|---|---|
| | 600 mg Tablet (Fed) (N = 12) | 600 mg Tablet (Fasted) (N = 12) | |
| Number of TEAEs | 10 | 5 | 15 |
| Number (%) of Subjects Reporting at Least One: | | | |
| TEAE | 6 (50.0) | 5 (41.7) | 8 (66.7) |
| Serious TEAE | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| TEAE Leading to Withdrawal | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Number (%) of Subjects with TEAE by Severity: | | | |
| Mild | 6 (50.0) | 5 (41.7) | 8 (66.7) |
| Moderate | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Severe | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Number (%) of Subjects with TEAE by Relationship to IMP: | | | |
| Definite | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Probable | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 3 (25.0) |
| Possible | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Unlikely | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 3 (25.0) |
| Unrelated | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 2 (16.7) |

A subject with multiple AEs was counted only once at the maximum level of severity or the highest association to IMP within each treatment and overall. % were calculated from the number of subjects in the safety set for each treatment and overall.
AE = adverse event, IMP = investigational medicinal product, TEAE = treatment emergent adverse event.
Data Source: KVD900-101 Study CSR Table 12.2.2

**表 16:　　器官別大分類及び基本語別の各投与群における TEAE（安全性解析対象集団）ーパート A（SAD）**

| SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term | Number (%) of Subjects | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=16) | KVD900 | | | | | | | Overall (N=64) |
| | | 5 mg (N=6) | 10 mg (N=6) | 20 mg) (N=6) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=6) | 160 mg (N=6) | 300 mg (N=6) | 600 mg (N=6) | |
| **INFECTIONS AND INFESTATIONS:** | | | | | | | | | | |
| Nasopharyngitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| Oral herpes | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| Upper respiratory tract infection | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| **MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS:** | | | | | | | | | | |
| Back pain | 1 (6.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| Myalgia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| **NERVOUS SYSTEM DISORDERS:** | | | | | | | | | | |
| Dizziness | 0 (0.0) | 1 (16.7)[1] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| Headache | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| **RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS:** | | | | | | | | | | |
| Cough | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| Oropharyngeal pain | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |

1 One (1) (16.7%) subject reported dizziness of possible relationship to IMP.
A subject was counted only once per SOC and preferred term within each treatment and overall. % were calculated from the number of subjects in the safety set for each treatment and overall.
IMP = investigational medicinal product, SOC = system organ class.
KVD900-101 Study CSR Table 12.2.3

**表 17:　器官別大分類及び基本語別の各投与群における TEAE（安全性解析対象集団）－パート C（食事の影響）**

| | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | KVD900 | | Overall (N=12) |
| **SYSTEM ORGAN CLASS**<br>**Preferred Term** | **600 mg Tablet (Fed) (N=12)** | **600 mg Tablet (Fasted) (N=12)** | |
| **GASTROINTESTINAL DISORDERS:** | | | |
| Vomiting | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| **GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS:** | | | |
| Fatigue | 3 (25.0)[1] | 0 (0.0) | 3 (25.0) |
| **INFECTIONS AND INFESTATIONS:** | | | |
| Folliculitis | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
| **INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS:** | | | |
| Arthropod bite | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| **NERVOUS SYSTEM DISORDERS:** | | | |
| Headache | 3 (25.0)[2] | 2 (16.7)[3] | 4 (33.3) |
| Lethargy | 1 (8.3)[4] | 1 (8.3)[4] | 1 (8.3) |
| Presyncope | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| **SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS:** | | | |
| Eczema | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) |

[1] Two (2) (16.7%) subjects reported fatigue of possible relationship to IMP.
[2] Two (2) (16.7%) subjects reported headache of probable relationship to IMP; 1 (8.3%) subject reported headache of possible relationship to IMP.
[3] One (1) (8.3%) subject reported headache of probable relationship to IMP.
[4] One (1) (8.3%) subject reported lethargy of probable relationship to IMP.
A subject was counted only once per SOC and preferred term within each treatment and overall. % were calculated from the number of subjects in the safety set for each treatment and overall.
IMP = investigational medicinal product, SOC = system organ class.
KVD900-101 Study CSR Table 12.2.4

本試験のパート A、パート B 及びパート C では、生化学的検査、血液学的検査（凝固検査を含む）、尿検査、バイタルサイン、身体検査又は 12 誘導心電図に臨床的に重要な値は認められなかった。

パート A では、生化学的検査、血液学的検査（凝固検査を含む）、尿検査、バイタルサインのパラメータに投与又は用量に関連した変化は生じず、プラセボ、本薬 5、10、20、40、80、160、300、600 mg のカプセル投与後で同程度の数値であった。

パート B では、生化学的検査、血液学的検査（凝固検査を含む）、尿検査、バイタルサインのパラメータに製剤に関連した変化は生じず、本薬 100 mg の錠剤及びカプセル投与後で同程度の数値であった。

パート C では、生化学的検査、血液学的検査（凝固検査を含む）、尿検査、バイタルサインのパラメータに食事に関連した変化は生じず、本薬 600 mg の錠剤の食後及び空腹時投与後で同程度の数値であった。

#### 2.7.6.1.5 結論

- 本薬は、パート A で 5、10、20、40、80、160、300 及び 600 mg のカプセルを単回投与した場合でも、パート B で 100 mg のカプセル及び錠剤を単回投与した場合でも、安全で忍容性が良好であると考えられた。
- 本薬 5～600 mg のカプセルを単回投与した場合（パート A）：
  - 本薬は速やかに吸収され、$T_{max}$ 中央値は 0.625～1.00 時間であった。
  - 本薬 80、160、300 及び 600 mg のカプセルを投与したところ、それぞれ最長 4、6、8 及び 10 時間にわたって血漿カリクレインの酵素活性が 50%超阻害された。
  - $C_{max}$ は本試験の用量の範囲では用量に比例したが、総曝露量（AUC）は用量比例値を上回った。
  - $t_{1/2}$（幾何平均値）は、用量範囲にわたって 1.94～11.70 時間であった。
- 本薬 100 mg の錠剤又はカプセルを単回投与した場合（パート B）：
  - 錠剤を投与した場合にはカプセルと比較して $C_{max}$ が約 53%上昇したが、AUC は製剤間で生物学的に同等であると判断された。
  - $T_{max}$（中央値）は、本薬の錠剤投与の方がカプセル投与よりも有意に短かった（速かった）。この結果と、錠剤投与の方が $C_{max}$ が高かったことから、錠剤投与の方が吸収速度が速いことが示された。
- 本薬 600 mg の錠剤を食後又は空腹時に単回投与した場合（パート C）：
  - 食後及び空腹時投与後に認められた安全性プロファイルは同様であり、食事は本薬の錠剤の安全性及び忍容性に影響を及ぼさなかった。
  - 空腹時投与時では 10 分～12 時間、食後投与時では 20 分～12 時間にわたって血漿カリクレインの酵素活性が 50%以上阻害された。
  - 食後投与では空腹時投与と比較して $C_{max}$ が約 29%低下したが、AUC に対する食事の影響は認められなかった。
  - $T_{max}$（中央値）は、本薬の食後投与の方が空腹時投与よりも有意に長かった（遅かった）。この結果と、食後投与の方が $C_{max}$ が低かったことから、食後投与の方が吸収速度が遅いことが示された。

### 2.7.6.2 KVD900-102 試験

| |
|---|
| 治験の標題：<br>健康成人被験者を対象に100 mgのKVD900フィルムコーティング錠を投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び補正 QT 間隔のベースラインからの変化量を評価する第 1 相、反復投与、二重盲検、プラセボ対照試験 |
| 開発相：第 1 相 |
| 実施医療機関：<br>Novum Pharmaceutical Research Services<br>米国 |
| 試験期間：<br>最初の被験者の投与日：2019 年 9 月 11 日<br>最後の被験者の完了日：2019 年 12 月 11 日 |
| 目的：<br>主要目的：<br>• KVD900（以下、「本薬」という）の反復投与時の安全性及び忍容性を検討する。<br><br>副次目的：<br>• 本薬の反復投与時の薬物動態を検討する。<br>• 健康成人被験者を対象に本薬 100 mg フィルムコーティング錠を投与し、心電図パラメータ（濃度-補正 QT 間隔［QTc］関係も含む）に及ぼす本薬の影響を評価する。<br><br>探索的目的：<br>• 本薬の反復投与時の薬力学を検討する。 |
| 方法：<br>本試験は、健康な成人男女被験者を対象に本薬100 mgフィルムコーティング錠を空腹時投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び心電図への影響を評価する第1相、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、複数コホート試験であった。<br><br>本試験では4つのコホートを評価した。コホート1、2及び3ではそれぞれ8例を対象とした。コホート4では18例を対象とした。各コホートで男女の被験者が同数になるよう最善を尽くした。<br><br>試験期間中、健康な成人男女被験者に対して本薬600 mgのフィルムコーティング錠（100 mg錠6錠）又はプラセボ錠6錠を8時間ごと（コホート1）、4時間ごと（コホート2）又は2時間ごと（コホート3及び4）に計1,800 mg経口投与した。コホート1、2及び3では各コホートの計8例のうち、6例に本薬100 mgフィルムコーティング錠を投与し、2例にプラセボを投与した。コホート4では計18例のうち、12例に本薬100 mgフィルムコーティング錠を投与し、6例にプラセボを投与した。コホート3及び4では総投与量及び投与レジメンが同じであるため、安全性及び薬物動態解析においては両コホートを併合してコホート3～4とした。<br><br>コホート1からコホート2への移行、及びコホート2からコホート3への移行は、それぞれコホート1及びコホート2で収集された安全性データ（臨床検査値、バイタルサイン、安全性に関する |

心電図、及び有害事象）をレビューした後に実施した。また、コホート3からコホート4への移行は、コホート3の安全性データ及び薬物動態データをレビューした後に実施した。コホート3の薬物動態データのレビューでは、3回目投与後の最高血漿中濃度（$C_{max}$）がQTc間隔のベースラインからの変化量を評価するのに十分な値であることを確認した。

心電図を連続的に記録するために、各被験者にホルター心電計を装着した。心電計は初回投与の1時間前に装着し、最終採血後まで装着したままとした。病院スタッフが適切な間隔でホルター心電計の電極が外れていないことを確認した。

各コホートの投与前、初回投与後のインターバル時、及び最終（3回目）投与後24時間経過時（コホート1では初回投与から40時間、コホート2では初回投与から32時間、コホート3及び4では初回投与から28時間）に血液検体を採取した。各試験コホートとも初回投与の少なくとも10時間前から最終採血後まで実施医療機関内に被験者を滞在させたほか、安全性評価のために最終投与後5～7日に再来院を実施した。

十分にバリデートされた分析手順及び生体試料分析手順によって測定した本薬の血漿中濃度に基づいて本薬の薬物動態を評価し、探索的薬力学評価によって血漿カリクレイン阻害酵素活性に対する薬力学の影響を検討した。

本薬の血漿中薬物濃度と心電図効果のベースラインからの変化との関係を評価するために統計解析を行った。

被験者数：
本試験には計 42 例を登録し（コホート 1：8 例、コホート 2：8 例、コホート 3：8 例、コホート 4：18 例）、42 例全例がそれぞれのコホートを完了した。

登録のための主な診断：
本試験では診断を必須としなかった。被験者はいずれも、本試験の選択基準を満たし、除外基準に該当しない健康な成人男女であった。

被験薬、対照薬：
- 被験薬：

KVD900 100 mg フィルムコーティング錠
製造業者：Quay Pharmaceuticals
ロット番号：KAL/18/0389
製造日：2018 年 3 月 26 日
使用期限：2020 年 3 月 25 日

- プラセボ：

KVD900 フィルムコーティング錠のプラセボ
製造業者：Quay Pharmaceuticals
ロット番号：KAL/18/0391
製造日：2018 年 4 月 12 日
使用期限：2020 年 4 月 11 日

投与経路：
経口

投与期間：
コホート 1 のセンチネル群への投与を 2019 年 9 月 11 日に開始し、コホート 4 のグループ 2 に対する計画された試験手順を 2019 年 12 月 11 日に完了した。

評価基準：
本試験は、本薬の反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、心電図パラメータへの影響及び薬力学を検討するためにデザインされた。本試験では有効性は検討しなかった。

血漿カリクレイン阻害酵素活性（薬力学）測定用検体はいずれも本薬の薬物動態測定用検体に先立って採取した。

時間はいずれも初回投与の投与時間（分）を基準としていた。

有害事象の収集、バイタルサイン評価及び心電図評価によって安全性を検討した。依頼に基づく報告（solicited report）及び自発的な報告（unsolicited report）の両方によって有害事象を収集した。また、投与期間後の血液学的検査及び臨床化学的検査のために、実施医療機関からの退院後、最終投与（又は早期中止）の 5～7 日後にも血液検体を採取した。

統計学的手法：
試験参加者数の決定：
登録した被験者数 42 例（コホート 1：8 例、コホート 2：8 例、コホート 3：8 例、コホート 4：18 例）は、本試験の目的を達成するのに十分な症例数であると考えられた。

統計解析：
コホート 1 では、本薬の血漿中濃度測定のために各被験者から 32 個の血液検体を採取した（初回投与前 60 分以内［0 時間］並びに、その後投与から 10、15、20、25、30、45 分後、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、16.0、16.1667、16.25、16.3333、16.4167、16.5、16.75、17.0、17.5、18.0、19.0、20.0、22.0、24.0、26.0、28.0、32.0、及び 40.0 時間後）。

コホート 2 では、本薬の血漿中濃度測定のために各被験者から 30 個の血液検体を採取した（初回投与前 60 分以内［0 時間］並びに、その後投与から 10、15、20、25、30、45 分後、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、8.0、8.1667、8.25、8.3333、8.4167、8.5、8.75、9.0、9.5、10.0、11.0、12.0、14.0、16.0、18.0、20.0、26.0、及び 32.0 時間後）。

コホート 3 及び 4 では、本薬の血漿中濃度測定のために各被験者から 28 個の血液検体を採取した（初回投与前 60 分以内［0 時間］並びに、その後投与から 10、15、20、25、30、45 分後、1.0、1.5、2.0、4.0、4.1667、4.25、4.3333、4.4167、4.5、4.75、5.0、5.5、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、14.0、16.0、20.0、及び 28.0 時間後）。

コホート 1 では、本薬又はプラセボを 0、8 及び 16 時間時点に 3 回投与した。コホート 2 では、本薬又はプラセボを 0、4 及び 8 時間時点に 3 回投与した。コホート 3 及び 4 では、本薬又はプラセボを 0、2 及び 4 時間時点に 3 回投与した。異なる投与レジメン及びコホート内の複数回投与を考慮し、各投与間隔又は投与間隔の合計で以下の薬物動態パラメータを評価した。薬物動態及び統計に関する全ての計算に SAS®（バージョン 9.4）を用いた。

線形台形法により 1 回目及び 3 回目の投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）を算出し、各コホートについて以下のように報告した。

コホート 1

- $AUC_{0\text{-}8(C1,D1)}$：コホート 1 の 1 回目投与後 0 時間から 8 時間までの AUC
- $AUC_{0\text{-}8(C1,D3)}$：コホート 1 の 3 回目投与後 0 時間から 8 時間までの AUC
- $AUC_{0\text{-}t(C1,D3)}$：コホート 1 の 3 回目投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの AUC
- $AUC_{0\text{-}\infty,corr(C1,D3)}$：コホート 1 の 3 回目投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（最初の 2 回分の投与からの残留薬物のキャリーオーバーを補正）

コホート 2

- $AUC_{0\text{-}4(C2,D1)}$：コホート 2 の 1 回目投与後 0 時間から 4 時間までの AUC
- $AUC_{0\text{-}4(C2,D3)}$：コホート 2 の 3 回目投与後 0 時間から 4 時間までの AUC
- $AUC_{0\text{-}t(C2,D3)}$：コホート 2 の 3 回目投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの AUC
- $AUC_{0\text{-}\infty,corr(C2,D3)}$：コホート 2 の 3 回目投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（最初の 2 回分の投与からの残留薬物のキャリーオーバーを補正）

コホート 3 及び 4

- $AUC_{0\text{-}2(C3\text{-}4,D1)}$：コホート 3 及び 4 の 1 回目投与後 0 時間から 2 時間までの AUC
- $AUC_{0\text{-}2(C3\text{-}4,D3)}$：コホート 3 及び 4 の 3 回目投与後 0 時間から 2 時間までの AUC
- $AUC_{0\text{-}t(C3\text{-}4,D3)}$：コホート 3 及び 4 の 3 回目投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの AUC
- $AUC_{0\text{-}t(C3\text{-}4,D1\text{-}3)}$：コホート 3 及び 4 の 1 回目投与後 0 時間から 3 回目投与後の定量可能な最終時点までの AUC
- $AUC_{0\text{-}\infty(C3\text{-}4,D1\text{-}3)}$：コホート 3 及び 4 の 1 回目投与後 0 時間から 3 つの投与間隔全体にわたる AUC を含む無限大時間までの AUC

1 回目及び 3 回目の投与間隔の $C_{max}$ は、各コホートについて以下のように報告する。

コホート 1

- $C_{max(C1,D1)}$：コホート 1 の 1 回目の 8 時間の投与間隔における $C_{max}$
- $C_{max(C1,D3)}$：コホート 1 の 3 回目の 8 時間の投与間隔における $C_{max}$

コホート 2

- $C_{max(C2,D1)}$：コホート 2 の 1 回目の 4 時間の投与間隔における $C_{max}$
- $C_{max(C2,D3)}$：コホート 2 の 3 回目の 4 時間の投与間隔における $C_{max}$

コホート 3 及び 4

- $C_{max(C3\text{-}4,D1)}$：コホート 3 及び 4 の 1 回目の 2 時間の投与間隔における $C_{max}$
- $C_{max(C3\text{-}4,D3)}$：コホート 3 及び 4 の 3 回目の 2 時間の投与間隔における $C_{max}$

1 回目及び 3 回目の投与間隔の最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）は、各コホートの投与間隔に対して以下のように報告する。

コホート 1

- $T_{max(C1,D1)}$：最初の $C_{max(C1,D1)}$ に到達するまでの時間

- $T_{max(C1,D3)}$：最初の $C_{max(C1,D3)}$ に到達するまでの時間

コホート 2

- $T_{max(C2,D1)}$：最初の $C_{max(C2,D1)}$に到達するまでの時間
- $T_{max(C2,D3)}$：最初の $C_{max(C2,D3)}$に到達するまでの時間

コホート 3 及び 4

- $T_{max(C3\text{-}4,D1)}$：最初の $C_{max(C3\text{-}4,D1)}$に到達するまでの時間
- $T_{max(C3\text{-}4,D3)}$：最初の $C_{max(C3\text{-}4,D3)}$に到達するまでの時間
- $K_{el}$：コホート n（n＝1、2 及び 3～4 併合）における 3 回目投与後の見かけの終末相での一次消失速度定数

全コホートの追加パラメータ

- $T_{1/2}$：コホート n（n = 1、2 及び 3～4 併合）における 3 回目投与後の終末相の一次消失半減期
- 見かけのクリアランス（CL/F）：コホート n（n＝1、2 及び 3～4 併合）における 3 回目経口投与後の血漿中薬物の見かけの全身クリアランス
- 経口投与時の終末相における見かけの分布容積（$V_z/F$）：コホート n（n = 1、2 及び 3～4 併合）の 3 回目経口投与後の終末相における見かけの分布容積
- $K_{el,LL}$：コホート n（n＝1、2 及び 3～4 併合）における $K_{el}$ を算出するために選択した濃度-時間曲線の消失セグメントの最初の時点
- $K_{el,UL}$：コホート n（n = 1、2 及び 3～4 併合）における $K_{el}$ を算出するために選択した濃度-時間曲線の消失セグメントの最終時点

CL/F（用量/AUC）及び $V_z/F$ （用量/AUC × $K_{el}$）の算出には、コホート 1 では用量 600 mg 及び $AUC_{0\text{-}8(C1,D3)}$、コホート 2 では用量 600 mg 及び $AUC_{0\text{-}\infty,corr(C2,D3)}$、コホート 3～4 では用量 1800 mg 及び $AUC_{0\text{-}\infty(C3\text{-}4,D1\text{-}3)}$を用いた。

コホート 2 では、$AUC_{0\text{-}\infty,corr(C2,D3)} = AUC_{0\text{-}t(C2,D3)} + [Ct - C0,D3]/K_{el}$ とした。ここで、Ct は測定可能な最終血漿中濃度、$C_{0,D3}$ は 3 回目投与前の血漿中濃度、$K_{el}$ は 3 回目（最終）投与後の見かけの終末相の一次消失速度定数である。

上記の薬物動態パラメータについて、コホート別に記述的解析を行った。

**表 18:　　試験のフローチャート：コホート 1**

| Cohort 1 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study Phase** | **Screening** | **Study Days** | | | | |
| **Activity** | **Within 28 days of Day 1** | **Check-In Day -1** | **Day 1** | **Day 2** | **Day 3** | **Day 7-9** |
| Informed Consent | X | | | | | |
| Social, Medical History and Demographic Data | X | | | | | |
| Physical Examination | X | | | | | |
| Virology Testing | X | | | | | |
| Safety ECG | X | | X | X | X | X |
| Continuous (Holter) ECG recording[1] | | | X | X | X | |
| Clinical Lab Tests[2] | X | | | | X | X |
| aPTT and PT Tests | | | X | X | | |
| Inclusion/Exclusion | X | | | | | |
| Eligibility | | X | | | | |
| Vital Signs[3] | X | X | X | X | X | X |
| Drug and Alcohol Screen[4] | X | X | | | | |
| Serum Pregnancy Test[5] | X | | | | | X |
| Urine Pregnancy Test[5] | | X | | | | |
| Prior and Concomitant Medication | X | X | X | X | X | X |
| Confinement[6] | | X | X | X | X | |
| Dosing[7] | | | X | X | | |
| PK and PD sampling[8] | | | X | X | X | |
| Adverse Events [9] | | X | X | X | X | X |

Subjects were supinely resting for at least 10 minutes before and 5 minutes after each timepoint for ECG extractions.
At screening and after discharge from the clinical facility and at 5 to 7 days after the final dose (or early termination).
Vital signs were measured at screening, before initial dosing, and at specified times after dosing in each period.
For all subjects tested, results must be negative at check-in each study period before drug was administered to the subject. Alcohol tested at check-in only.
For all female subjects, test results must be negative at screening and at check-in before drug was administered to the subject.
Subjects entered the clinical facility at least 10 hours before dosing and remained confined until at least 24 hours after the final dosing.
Doses (3 administrations of: 6 × 100 mg KVD900 100 mg Film Coated Tablets or placebo) were administered to subjects at 0, 8, and 16 hours under direct observation according to a two-treatment randomization schedule. The randomization schedule was generated by the Biostatistics Department at Novum Pharmaceutical Research Services prior to the first dosing cohort using SAS®, Version 9.4.
Blood samples were collected for each cohort as specified in section 5.6 of the study protocol.
From the first dosing until the end of the study.
Data Source: KVD900-102 Study CSR Table 9-3

**表 19:　　試験のフローチャート：コホート 2**

| Cohort 2 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Study Phase** | **Screening** | **Study Days** | | | |
| **Activity** | **Within 28 days of Day 1** | **Check-In Day -1** | **Day 1** | **Day 2** | **Day 6-8** |
| Informed Consent | X | | | | |
| Social, Medical History and Demographic Data | X | | | | |
| Physical Examination | X | | | | |
| Virology Testing | X | | | | |
| Safety ECG | X | | X | X | X |
| Continuous (Holter) ECG recording[1] | | | X | X | |
| Clinical Lab Tests[2] | X | | | X | X |
| aPTT and PT Tests | | | X | | |
| Inclusion/Exclusion | X | | | | |
| Eligibility | | X | | | |
| Vital Signs[3] | X | X | X | X | X |
| Drug and Alcohol Screen[4] | X | X | | | |
| Serum Pregnancy Test[5] | X | | | | X |
| Urine Pregnancy Test[5] | | X | | | |
| Prior and Concomitant Medication | X | X | X | X | X |
| Confinement[6] | | X | X | X | |
| Dosing[7] | | | X | | |
| PK and PD sampling[8] | | | X | X | |
| Adverse Events [9] | | X | X | X | X |

Subjects were supinely resting for at least 10 minutes before and 5 minutes after each timepoint for ECG extractions.
At screening and after discharge from the clinical facility and at 5 to 7 days after the final dose (or early termination).
Vital signs were measured at screening, before initial dosing, and at specified times after dosing in each period.
For all subjects tested, results must be negative at check-in each study period before drug was administered to the subject. Alcohol tested at check-in only.
For all female subjects, test results must be negative at screening and at check-in before drug was administered to the subject.
Subjects entered the clinical facility at least 10 hours before dosing and remained confined until at least 24 hours after the final dosing.
Doses (3 administrations of: 6 × 100 mg KVD900 100 mg Film Coated Tablets or placebo) were administered to subjects at 0, 4, and 8 hours under direct observation according to a two-treatment randomization schedule. The randomization schedule was generated by the Biostatistics Department at Novum Pharmaceutical Research Services prior to the first dosing cohort using SAS®, Version 9.4.
Blood samples were collected for each cohort as specified in section 5.6 of the study protocol.
From the first dosing until the end of the study.
Data Source: KVD900-102 Study CSR Table 9-4

**表 20:　　試験のフローチャート：コホート 3 及び 4**

| Cohort 3 and 4 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Study Phase** | **Screening** | **Study Days** | | | |
| **Activity** | **Within 28 days of Day 1** | **Check-In Day -1** | **Day 1** | **Day2** | **Day 6-8** |
| Informed Consent | X | | | | |
| Social, Medical History and Demographic Data | X | | | | |
| Physical Examination | X | | | | |
| Virology Testing | X | | | | |
| Safety ECG | X | | X | X | X |
| Continuous (Holter) ECG recording[1] | | | X | X | |
| Clinical Lab Tests[2] | X | | | X | X |
| aPTT and PT Tests | | | X | | |
| Inclusion/Exclusion | X | | | | |
| Eligibility | | X | | | |
| Vital Signs[3] | X | X | X | X | X |
| Drug and Alcohol Screen[4] | X | X | | | |
| Serum Pregnancy Test[5] | X | | | | X |
| Urine Pregnancy Test[5] | | X | | | |
| Prior and Concomitant Medication | X | X | X | X | X |
| Confinement[6] | | X | X | X | |
| Dosing[7] | | | X | | |
| PK and PD sampling[8] | | | X | X | |
| Adverse Events [9] | | X | X | X | X |

Subjects were supinely resting for at least 10 minutes before and 5 minutes after each timepoint for ECG extractions.
At screening and after discharge from the clinical facility and at 5 to 7 days after the final dose (or early termination).
Vital signs were measured at screening, before initial dosing, and at specified times after dosing in each period.
For all subjects tested, results must be negative at check-in each study period before drug was administered to the subject. Alcohol tested at check-in only.
For all female subjects, test results must be negative at screening and at check-in before drug was administered to the subject.
Subjects entered the clinical facility at least 10 hours before dosing and remained confined until at least 24 hours after the final dosing.
Doses (3 administrations of: 6 × 100 mg KVD900 100 mg Film Coated Tablets or placebo) were administered to subjects at 0, 2, and 4 hours under direct observation according to a two-treatment randomization schedule. The randomization schedule was generated by the Biostatistics Department at Novum Pharmaceutical Research Services prior to the first dosing cohort using SAS®, Version 9.4.
Blood samples were collected for each cohort as specified in section 5.6 of the study protocol.
From the first dosing until the end of the study.
Data Source: KVD900-102 Study CSR Table 9-5

#### 2.7.6.2.1 被験者の内訳

本試験には計 42 例を登録し（コホート 1：8 例、コホート 2：8 例、コホート 3：8 例、コホート 4：18 例）、42 例全例がそれぞれのコホートを完了した。被験者の内訳の要約を以下に示す。

**表 21: 被験者の内訳**

| Subject Disposition | Number (%) of Subjects | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | KVD900 Cohort 1 N = 6 | KVD900 Cohort 2 N = 6 | KVD900 Cohorts 3-4 N = 18 | Placebo N = 12 | Total N = 42 |
| Randomized | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 18 (100.0%) | 12 (100.0%) | 42 (100.0%) |
| Safety Population | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 18 (100.0%) | 12 (100.0%) | 42 (100.0%) |
| PK Population | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 18 (100.0%) | 0 (0.0%) | 30 (71.4%) |

Cohort 1: KVD900 administered at 0, 8 and 16 hours.
Cohort 2: KVD900 was administered at 0, 4 and 8 hours.
Cohorts 3 and 4: KVD900 was administered at 0, 2 and 4 hours. Placebo: Pooled Subjects that received placebo from all four cohorts.
Data Source: KVD900-102 Study CSR Table 10-1

#### 2.7.6.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団 42 例の人口統計学的プロファイルを以下の表 22 に示す。コホート 1～4 の薬物動態解析対象集団 30 例の人口統計学的プロファイルも本表に含めた。

試験の初回投与前 28 日以内に実施した評価（医学的及び社会的な経歴、バイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図、及び臨床検査値）で臨床的に重要な所見がないことを確認した上で被験者を選択した。臨床検査値が正常範囲から 20%超上回っている場合は、治験担当医師が個別に評価した。本試験に登録した被験者の結果はいずれも異常なし又は臨床的に重要ではないと判断された。

妊娠可能な全ての女性被験者は、初回投与前の少なくとも 30 日間及び試験期間を通して、性交を控えるか、信頼できる避妊法（例：殺精子剤を塗布したコンドーム、排卵抑制に関連するプロゲスチン単剤のホルモン避妊法、子宮内避妊器具、パートナーの精管切除［パートナーが女性被験者の唯一の性的パートナーであり、パートナーが手術成功の医学的評価を受けている場合］）を使用していると報告した。

スクリーニング時に、妊娠可能か否かを問わず全ての女性被験者に対して血清妊娠検査を実施した。女性被験者の検査結果は全て陰性であった。

**表 22:　　人口統計学的データの要約（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）**

| | | KVD900 Cohort 1 N = 6 | KVD900 Cohort 2 N = 6 | KVD900 Cohorts 3-4 N = 18 | Placebo N = 12 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Age (years)** | **Mean ± SD Range** | **30.8 ± 11.7 19-52** | **48.8 ± 3.7 43-53** | **40.7 ± 9.7 26-55** | **40.5 ± 11.3 24-55** |
| Age Groups | < 18 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | 18-40 | 5 (83.3%) | 0 (0.0%) | 9 (50.0%) | 7 (58.3%) |
| | 41-64 | 1 (16.7%) | 6 (100.0%) | 9 (50.0%) | 5 (41.7%) |
| | 65-75 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | > 75 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Sex | Male | 4 (66.7%) | 5 (83.3%) | 10 (55.6%) | 6 (50.0%) |
| | Female | 2 (33.3%) | 1 (16.7%) | 8 (44.4%) | 6 (50.0%) |
| Ethnicity* | Hispanic or Latino | 0 (0.0%) | 1 (16.7%) | 5 (27.8%) | 2 (16.7%) |
| | Not Hispanic or Latino | 6 (100.0%) | 5 (83.3%) | 13 (72.2%) | 10 (83.3%) |
| Race* | American Indian or Alaska Native | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (5.6%) | 1 (8.3%) |
| | Asian | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (5.6%) | 1 (8.3%) |
| | Black or African American | 6 (100.0%) | 0 (0.0%) | 10 (55.6%) | 5 (41.7%) |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 (0.0%) | 1 (16.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | White | 0 (0.0%) | 5 (83.3%) | 6 (33.3%) | 5 (41.7%) |
| | Multiple | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean ± SD | 26.1 ± 3.7 | 28.0 ± 1.8 | 25.9 ± 2.1 | 26.2 ± 2.4 |
| | Range | 19.9-29.5 | 25.1-29.8 | 23.0-29.8 | 20.7 - 30.0 |

| | | KVD900 Cohort 1 N = 6 | KVD900 Cohort 2 N = 6 | KVD900 Cohorts 3-4 N = 18 | Placebo N = 12 |
|---|---|---|---|---|---|
| Other Factors | | | | | |
| Height (in) | Mean ± SD | 67.2 ± 2.6 | 68.5 ± 2.0 | 66.6 ± 3.6 | 66.3 ± 3.5 |
| | Range | 64-71 | 65-70 | 59-72 | 60-72 |
| Weight (lbs) | Mean ± SD | 167.3 ± 26.6 | 187.0 ± 19.1 | 163.9 ± 24.1 | 164.8 ± 28.5 |
| | Range | 135-211 | 151-208 | 128-214 | 128-219 |
| Tobacco Users† | No | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 18 (100.0%) | 12 (100.0%) |
| | Yes | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |

* Categories based on FDA Guidance “Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials”, Issue Date: October 26, 2016.
† Defined as current tobacco user (having used tobacco- or nicotine-containing products within 30 days before initial dosing). Cohort 1: KVD900 administered at 0, 8 and 16 hours.
Cohort 2: KVD900 was administered at 0, 4 and 8 hours.
Cohorts 3 and 4: KVD900 was administered at 0, 2 and 4 hours. Placebo: Pooled Subjects that received placebo from all four cohorts.
Data Source: KVD900-102 Study CSR Table 11-1

#### 2.7.6.2.3 薬物動態の結果

本薬の平均血漿中濃度の時間プロット（線形及び片対数）をそれぞれ以下の図4及び図5に示す。被験薬を投与した全ての被験者について、本薬の薬物動態パラメータ（未変換）の算術平均値を要約した表を表23に示す。

本試験では4つのコホートに42例の健康成人被験者を登録した。42例全例（コホート1：8例、コホート2：8例、コホート3：8例、コホート4：18例）がそれぞれのコホートを完了し、解析用の血漿検体が送付された。

本薬（600 mgを3回）を投与し、本薬の薬物動態解析に適格な被験者は30例（コホート1の6例、コホート2の6例、コホート3の6例、コホート4の12例）であった。

コホート4の被験者4015では、終末相血漿中濃度の線形回帰データセットで調整済み$R^2$値の最高値が0.7未満であったため、$K_{el}$が評価不能であった。したがって、このデータセットについては、$AUC_{0-\infty}$を計算しなかった。コホート3及び4については、評価可能な$AUC_{0-\infty}$データが得られた被験者は17例であった。

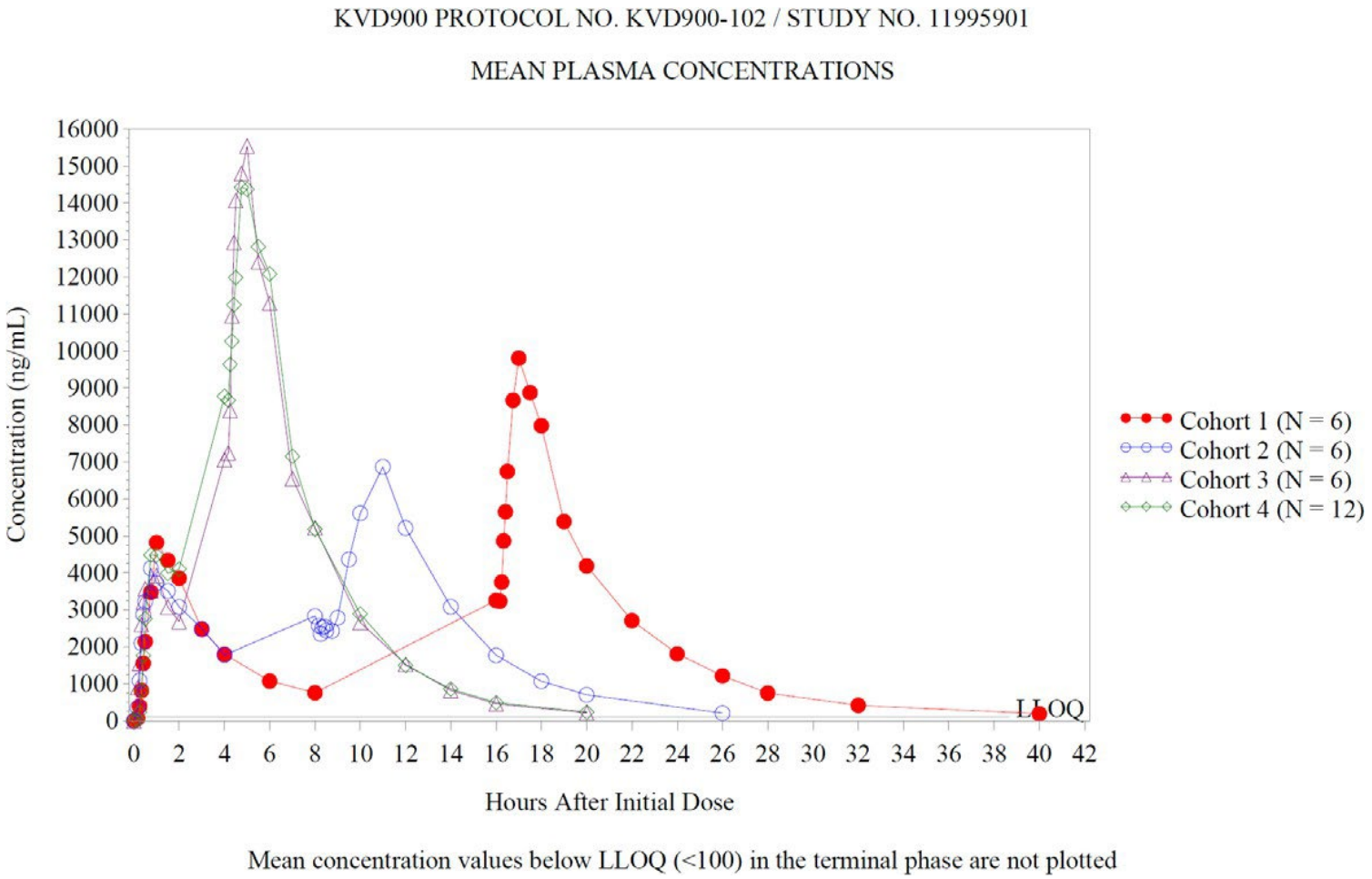



**図 4:　　本薬の平均血漿中濃度**

Data Source: KVD900-102 Study CSR Figure 14-1

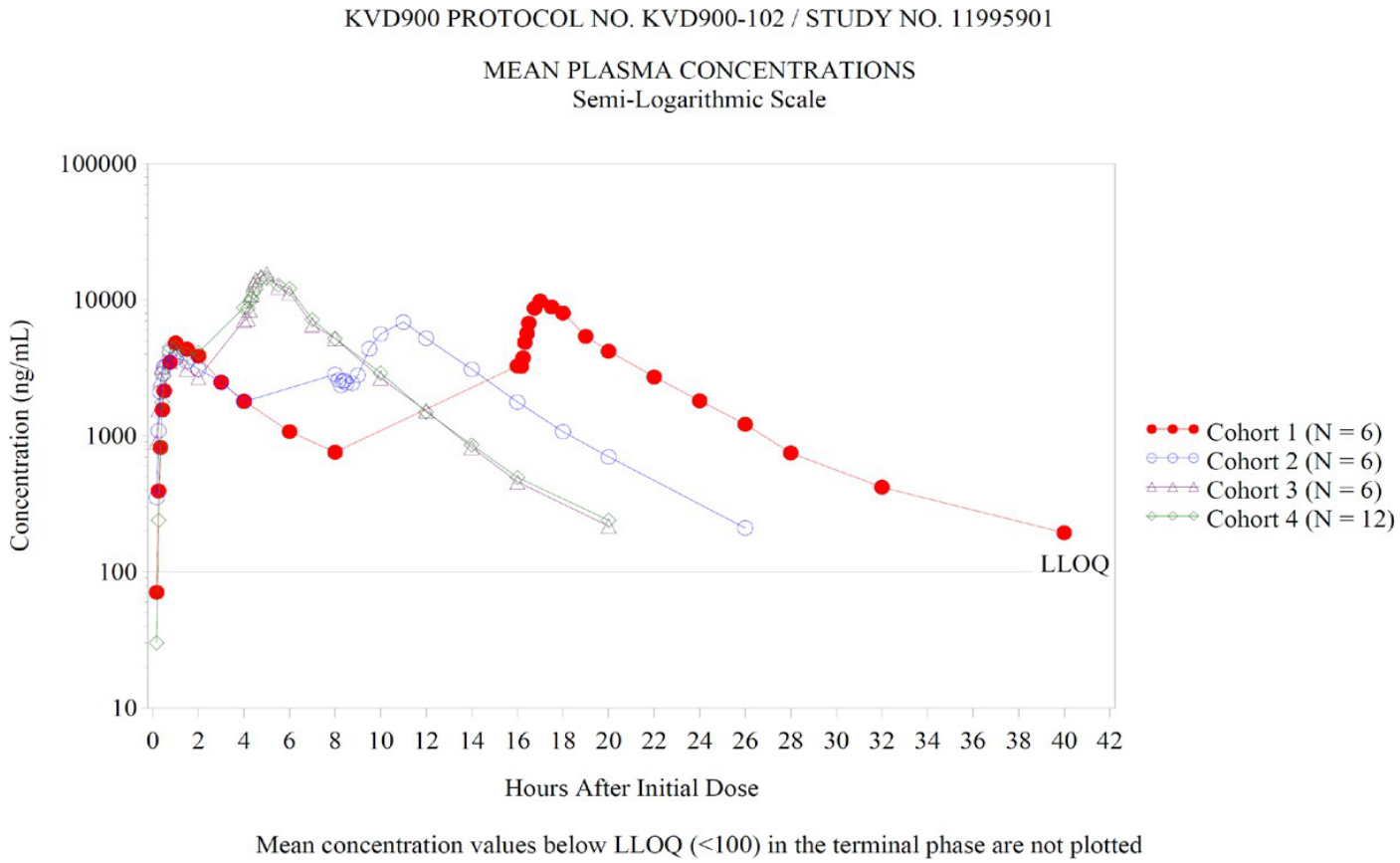



**図 5:　　本薬の平均血漿中濃度－片対数スケール**

Data Source: KVD900-102 Study CSR Figure 14-2

**表 23:　　未変換データの薬物動態パラメータの要約：本薬（コホート 1～4）**

| Pharmacokinetic Parameter | Cohort | N | Arithmetic mean ± SD (%CV) | Min. | Median | Max. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}8(C1,D1)}$ (h·ng/mL) | 1 | 6 | 16327.5389 ± 12139.0427 (74.3470) | 3032.0417 | 17073.9167 | 28202.0000 |
| $AUC_{0\text{-}8(C1,D3)}$ (h·ng/mL) | 1 | 6 | 38440.2153 ± 25313.6660 (65.8520) | 11158.0833 | 39813.9583 | 74160.9166 |
| $AUC_{0\text{-}t(C1,D3)}$ (h·ng/mL) | 1 | 6 | 48077.2153 ± 33616.9297 (69.9228) | 15097.0833 | 42303.4583 | 94838.9166 |
| $AUC_{0\text{-}4(C2,D1)}$ (h·ng/mL) | 2 | 6 | 10734.0667 ± 7663.8010 (71.3970) | 4741.6667 | 7451.0083 | 23528.2500 |
| $AUC_{0\text{-}4(C2,D3)}$ (h·ng/mL) | 2 | 6 | 19398.0555 ± 6310.1180 (32.5296) | 10482.9167 | 21089.7917 | 27056.9166 |
| $AUC_{0\text{-}t(C2,D3)}$(h·ng/mL) | 2 | 6 | 40296.3597 ± 17089.9118 (42.4106) | 19265.9167 | 41513.0375 | 58933.0000 |
| $AUC_{0\text{-}\infty,corr(C2,D3)}$ (h·ng/mL) | 2 | 6 | 28032.7754 ± 9665.5232 (34.4794) | 16800.6636 | 29593.6111 | 39792.8903 |
| $AUC_{0\text{-}2(C3\text{-}4,D1)}$ (h·ng/mL) | 3-4 | 18 | 6074.6380 ± 2963.1999 (48.7799) | 1072.5000 | 5549.2292 | 11321.4167 |
| $AUC_{0\text{-}2(C3\text{-}4,D3)}$ (h·ng/mL) | 3-4 | 18 | 25625.0972 ± 7857.0175 (30.6614) | 12464.1666 | 25808.7500 | 40179.1666 |
| $AUC_{0\text{-}t(C3\text{-}4,D3)}$ (h·ng/mL) | 3-4 | 18 | 59384.2120 ± 25457.6553 (42.8694) | 23190.1666 | 60924.1666 | 119615.1666 |
| $AUC_{0\text{-}t(C3\text{-}4,D1\text{-}3)}$ (h·ng/mL) | 3-4 | 18 | 77306.7574 ± 29063.4418 (37.5950) | 33786.0833 | 78874.7708 | 147006.5833 |
| $AUC_{0\text{-}\infty,(C3\text{-}4,D1\text{-}3)}$(h·ng/mL) | 3-4 | 17 | 79476.0288 ± 29472.6494 (37.0837) | 34166.7049 | 79939.5699 | 148263.9031 |
| $C_{max(C1,D1)}$ (ng/mL) | 1 | 6 | 5205.0000 ± 3849.3623 (73.9551) | 1660.0000 | 4435.0000 | 9760.0000 |
| $C_{max(C1,D3)}$ (ng/mL) | 1 | 6 | 11036.6667 ± 6940.6878 (62.8875) | 3090.0000 | 11270.0000 | 20500.0000 |
| $C_{max(C2,D1)}$ (ng/mL) | 2 | 6 | 4928.3333 ± 2645.7696 (53.6849) | 2350.0000 | 4210.0000 | 9580.0000 |
| $C_{max(C2,D3)}$ (ng/mL) | 2 | 6 | 7438.3333 ± 2290.8288 (30.7976) | 4700.0000 | 7600.0000 | 10800.0000 |
| $C_{max(C3\text{-}4,D1)}$ (ng/mL) | 3-4 | 18 | 5575.5556 ± 2251.6118 (40.3836) | 1460.0000 | 5615.0000 | 9500.0000 |
| $C_{max(C3\text{-}4,D3)}$ (ng/mL) | 3-4 | 18 | 16358.8889 ± 5123.8977 (31.3218) | 8140.0000 | 16150.0000 | 29700.0000 |
| $T_{max(C1,D1)}$ (h) | 1 | 6 | 2.0972 ± 2.8730 (136.9891) | 0.4167 | 1.0000 | 7.9167 |
| $T_{max(C1,D3)}$ (h) | 1 | 6 | 1.0000 ± 0.2739 (27.3861) | 0.7500 | 1.0000 | 1.5000 |
| $T_{max(C2,D1)}$ (h) | 2 | 6 | 1.3056 ± 1.0391 (79.5870) | 0.3333 | 1.0417 | 3.0000 |

| Pharmacokinetic Parameter | Cohort | N | Arithmetic mean ± SD (%CV) | Min. | Median | Max. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_{max(C2,D3)}$ (h) | 2 | 6 | 2.8333 ± 0.7528 (26.5684) | 2.0000 | 3.0000 | 4.0000 |
| $T_{max(C3-4,D1)}$ (h) | 3-4 | 18 | 1.0380 ± 0.5118 (49.3034) | 0.5000 | 0.8833 | 1.9167 |
| $T_{max(C3-4,D3)}$ (h) | 3-4 | 18 | 0.8685 ± 0.4047 (46.5973) | 0.4167 | 0.7500 | 2.0500 |
| $K_{el}$ ($h^{-1}$) | 1 | 6 | 0.1916 ± 0.1122 (58.5662) | 0.0561 | 0.1630 | 0.3286 |
| | 2 | 6 | 0.2273 ± 0.0781 (34.3395) | 0.1700 | 0.1939 | 0.3763 |
| | 3-4 | 17 | 0.2607 ± 0.0613 (23.5077) | 0.1318 | 0.2596 | 0.3766 |
| $t_{1/2}$ (h) | 1 | 6 | 5.2245 ± 3.8247 (73.2074) | 2.1097 | 4.4177 | 12.3550 |
| | 2 | 6 | 3.2830 ± 0.8344 (25.4157) | 1.8420 | 3.5808 | 4.0767 |
| | 3-4 | 17 | 2.8265 ± 0.8068 (28.5429) | 1.8406 | 2.6697 | 5.2576 |
| CL/F* (L/h) | 1 | 6 | 25.8192 ± 20.2987 (78.6183) | 8.0905 | 16.4804 | 53.7727 |
| | 2 | 6 | 23.9727 ± 9.1077 (37.9920) | 15.0781 | 20.6811 | 35.7129 |
| | 3-4 | 17 | 26.1239 ± 10.9162 (41.7861) | 12.1405 | 22.5170 | 52.6829 |
| $V_z$/F* (L) | 1 | 6 | 253.1293 ± 334.0052 (131.9504) | 35.4868 | 80.8901 | 870.8769 |
| | 2 | 6 | 115.7245 ± 60.8546 (52.5858) | 62.6627 | 89.5241 | 197.4020 |
| | 3-4 | 17 | 102.0437 ± 39.5404 (38.7485) | 54.5024 | 94.0576 | 195.1166 |

*CL/F and $V_z$/F are calculated using 600 mg dose and $AUC_{0-8(C1,D3)}$ for Cohort 1, 600 mg dose and $AUC_{0-\infty,corr(C2,D3)}$ for Cohort 2, and 1800 mg dose and $AUC_{0-\infty(C3-4,D1-3)}$ for Cohort 3-4
%CV: Percentage of Coefficient of Variation
Data Source: KVD900-102 Study CSR Table 11-2

#### 2.7.6.2.4 安全性の結果

本試験に参加した 42 例中 12 例に 19 件の有害事象（本薬：12 件、プラセボ：7 件）が報告された。コホート 1 が 5 件、コホート 2 が 3 件、コホート 3 が 2 件、コホート 4 が 9 件であった。報告された有害事象はいずれも重症度が「軽度」とみなされ、試験終了時の転帰は「回復」であった。治験薬と関連があるかもしれないとされた有害事象は 6 件（本薬：2 件、プラセボ：4 件）、治験薬とおそらく関連ありとされた有害事象（「頭痛」）は 3 件（本薬：2 件、プラセボ：1 件）、治験薬との関連性は低いとされた有害事象は 9 件（本薬：7 件、プラセボ：2 件）、治験薬（本薬）と関連なしとされた有害事象は 1 件であった。試験期間中に重篤な有害事象は報告されなかった。

コホート 2 の 1 例では、本薬の初回投与 1 時間後に、ベースラインと比較して 30 msec を超える Fridericia 法により補正した QT 間隔（QTcF 間隔）の延長が認められた。また、1 例でプラセボの初回投与の 8 時間後にベースラインと比較して 30 msec を超える QTcF 間隔の延長が認められた。試験期間中に、ベースラインと比較して 60 msec を超える QTcF 間隔の延長は認められなかった。

**表 24:　　器官別及び MedDRA 用語別の有害事象の要約**

| Body System/Adverse Event | Cohort 1 # (%) | Cohort 2 # (%) | Cohorts 3-4 # (%) | Placebo # (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Gastrointestinal disorders** | | | | |
| Abdominal discomfort | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (11.1%) | 0 (0.0%) |
| Abdominal pain upper | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (5.6%) | 0 (0.0%) |
| Nausea | 1 (16.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| **Investigations** | | | | |
| Blood pressure increased | 0 (0.0%) | 1 (16.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Haematology test abnormal | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (5.6%) | 0 (0.0%) |
| Hepatic enzyme increased | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (5.6%) | 0 (0.0%) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | | | | |
| Decreased appetite | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (8.3%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | | | | |
| Back pain | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (8.3%) |
| **Nervous system disorders** | | | | |
| Dizziness | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (8.3%) |
| Headache | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (5.6%) | 2 (16.7%) |
| **Psychiatric disorders** | | | | |
| Emotional distress | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (8.3%) |
| Insomnia | 1 (16.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| **Reproductive system and breast disorders** | | | | |
| Nipple pain | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (8.3%) |

| Body System/Adverse Event | Cohort 1 # (%) | Cohort 2 # (%) | Cohorts 3-4 # (%) | Placebo # (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | | | | |
| Cold sweat | 1 (16.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| **TOTAL # (%)** | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 4 (22.2%) | 4 (33.3%) |

# - Number of subjects reporting AE
% - (Number of subjects reporting AE / number of subjects dosed with respective study drug) x 100. Total # = Number of subjects reporting at least one AE
Total %= (Number of subjects reporting at least one AE / number of subjects dosed with respective study drug) x 100 Cohort 1= 6 subjects dosed.
Cohort 2= 6 subjects dosed.
Cohort 3= 6 subjects dosed
Cohort 4= 12 subjects dosed Placebo = 12 subjects dosed
Data Source: KVD900-102 Study CSR Table 12-1

#### 2.7.6.2.5 結論

*薬物動態*

本薬を初回投与したとき、各コホートで本薬の血漿中濃度は速やかに上昇した。平均最高濃度（$C_{max(Cn,D1)}$）は同程度（コホート1が5205 ng/mL、コホート2が4928 ng/mL、コホート3～4が5576 ng/mL）であり、$T_{max(Cn,D1)}$の中央値も同程度（それぞれ1.00時間、1.04時間、0.88時間）であった。これは、各コホートに同じ用量（600 mg）を投与する点から予想されたことであった。3回目の投与後、平均$C_{max(Cn,D3)}$は薬物蓄積により初回投与時と比較して上昇し、その上昇量は投与間隔が最も短い（2時間）コホート3～4で最も顕著であった。薬物濃度は$T_{max(Cn,D3)}$後に低下し、$t_{1/2}$の平均値はコホート1では5.2時間、コホート2では3.3時間、コホート3～4では2.8時間であった。経口投与後の本薬の血漿からのCL/F平均値は3つのコホートで同程度であった（コホート1：25.8 L/h、コホート2：24.0 L/h、コホート3～4：26.1 L/h）。さらに、3回目の経口投与後の$V_z$/F平均値は、コホート2（116 L）及びコホート3～4（102 L）と比較してコホート1（253 L）で最も高く、コホート1の平均$t_{1/2}$が長いことと一致していた。

プラセボを投与した被験者では、本薬の濃度が全て定量下限（100 ng/mL）未満であった。

*心モニタリング*

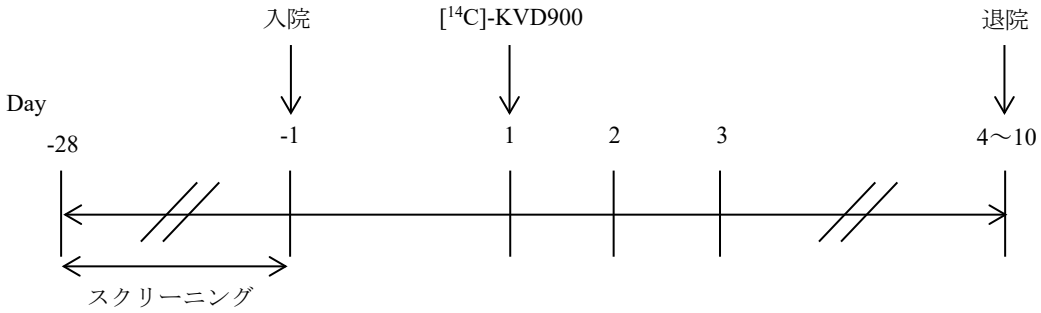
試験した本薬の用量は、検討した心電図パラメータに対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。濃度-QTc解析に基づき、本薬の血漿中濃度が約14700 ng/mL以下であれば、ΔΔQTcFに対して10 msecを超える影響を及ぼす可能性を排除することができる。

*安全性及び忍容性*

本薬の投与は忍容性が良好であると考えられた。試験期間中に重篤な有害事象は報告されず、有害事象のために中止した被験者もいなかった。報告された有害事象はいずれも重症度が「軽度」とみなされ、試験終了時の転帰は「回復」であった。治験薬と関連があるかもしれないとされた有害事象は6件（本薬：2件、プラセボ：4件）、治験薬とおそらく関連ありとされた有害事象（「頭痛」）は3件（本薬：2件、プラセボ：1件）、治験薬との関連性は低いとされた有害事象は9件（本薬：7件、プラセボ：2件）が、治験薬（本薬）と関連なしとされた有害事象は1件（本薬）であった。

### 2.7.6.3 KVD900-103 試験

| |
|---|
| 治験の標題：<br>健康男性被験者を対象に[$^{14}$C]-KVD900 を単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する第 1 相非盲検試験 |
| 開発相：第 1 相 |
| 実施医療機関：<br>Covance Clinical Research Unit Inc<br>米国 |
| 試験期間：<br>最初の同意取得日：2020 年 5 月 18 日<br>最後の被験者の最終評価日：2020 年 6 月 11 日 |
| 目的：<br>本試験の主要目的は以下のとおりであった。<br>• 600 mg の[$^{14}$C]-KVD900 を単回経口投与したときの総放射能のマスバランスを検討する。<br>• 600 mg の[$^{14}$C]-KVD900 を単回経口投与したときの総放射能の消失経路及び消失率を測定する。<br>• 健康男性被験者を対象に 600 mg の[$^{14}$C]-KVD900 を単回経口投与したときの KVD900 の薬物動態及び総放射能の特徴を把握する。<br><br>本試験の副次目的は以下のとおりであった。<br>• 600 mg の[$^{14}$C]-KVD900 を単回経口投与したときの血漿、尿、糞便中の代謝物プロファイルを特定する。<br>• 600 mg の[$^{14}$C]-KVD900 を単回経口投与したときの血漿、尿、糞便中の代謝物の化学構造を特定する。<br>• 健康男性被験者を対象に 600 mg の[$^{14}$C]-KVD900 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。 |
| 方法：<br>本試験は、健康男性被験者を対象とした第 1 相、非盲検、非無作為化、単回投与試験であった。<br><br>投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングし、本試験に登録するための適格性を評価した。4 例が確実に試験を完了するよう、6 例を登録した。被験者は、Day -1 に臨床研究ユニット（CRU）に入院した。Day 1 の朝に、全ての被験者に約 540 µCi を含有する[$^{14}$C]-KVD900 を 600 mg 単回経口投与した。 |




**治験実施計画書 KVD900-103 の試験デザイン**

被験者を少なくともDay 4までCRUに入院させた。以下の退院基準を全て満たした場合にDay 4にCRUから退院できることとした。

- 採取した血漿中放射能濃度が2回連続して定量限界未満（BLQ）。
- マスバランス回収率が90%以上。
- 検体を採取した24時間の排泄物全体（尿及び糞便）から回収された総放射能量が2回連続して1%以下。

上記の基準がDay 4までに満たされなかった場合、当該被験者は全ての退院基準が満たされるまで最長Day 10までCRUに滞在し、総放射能測定のため24時間ごとの血液、尿及び糞便の採取を継続した。ただし、24時間畜尿及び糞便中濃度が2回連続した24時間の測定（液体シンチレーション計数法を使用）でそれぞれBLQであった場合、治験依頼者と治験担当医師の合意により、当該被験者を退院させてもよい（完了／評価可能例とみなす）とした。

投与後最初の4時間以内に嘔吐が認められた被験者は、安全性に問題がないことを条件に同日に実施医療機関から退院させることとし、退院後の試験手順を実施した。

各被験者の試験参加期間全体（スクリーニングから退院まで）は、最長約38日間と予想された。

試験参加者数：
4 例が試験を完了するよう、最大 6 例を登録して単一群として検討する計画を立てた。6 例を試験に登録し、5 例が完了した。1 例は Day 9 に自発的に試験を中止した。試験に参加した全ての被験者のデータを薬物動態及び安全性解析の対象とした。

主な選択基準：
18～55 歳で体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m$^2$ の健康男性被験者を対象とした。全ての被験者を治験実施計画書に記載されている選択基準及び除外基準に従って選択した。

被験薬：
被験者を一晩 10 時間以上絶食させた後に、約 540 μCi の[$^{14}$C]を含有する 600～606 mg の[$^{14}$C]-KVD900 を 2 カプセル（300 mg）として単回経口投与した。放射性標識した医薬品有効成分（ロット番号 RLM 190）を硬ゼラチンカプセル（ロット番号 7154984）に封入し、被験薬の最終製剤を製造した（ロット番号 01JUN2020-8411862）。

投与期間：
Day 1 に、全ての被験者に単回経口投与した。

対照薬：
該当なし

評価基準：
薬物動態：
KVD900 の濃度、総放射能、代謝物のプロファイリング及び同定のために、血液検体を採取した。総放射能、代謝物のプロファイリング及び同定のために、尿及び糞便検体を採取した。

KVD900 の血漿中濃度、並びに全血及び血漿中の総放射能濃度から求める薬物動態パラメータは、最高血中濃度（$C_{max}$）、最高血中濃度到達時間（$T_{max}$）、定量可能な最終時点（$t_{last}$）、無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、定量可能な最終時点までの AUC（$AUC_{0-tlast}$）、血中濃度測定可能な最終時点から無限大時間までの外挿した AUC の割合（$AUC_{\%extrap}$）、見かけの消失速度定数（$\lambda_z$）、見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）（KVD900 のみ）、見かけの分布容積（$V_z/F$）（KVD900 のみ）、血漿中総放射能の $AUC_{0-\infty}$に対する血漿中 KVD900 の $AUC_{0-\infty}$の比（血漿中 KVD900／総放射能の $AUC_{0-\infty}$の比）、血漿中総放射能の $AUC_{0-\infty}$に対する全血中総放射能の $AUC_{0-\infty}$の比（血中／血漿中総放射能の $AUC_{0-\infty}$の比）とした。また、総放射能の赤血球への分配を確認するため、各採血時点における総放射能の血中／血漿中濃度比を算出した。

尿中総放射能から算出する薬物動態パラメータは、各採取間隔の尿中排泄量（$A_{eu}$）、累積 $A_{eu}$、各採取間隔の尿中排泄率（$f_{eu}$）及び累積 $f_{eu}$ とした。

糞便中総放射能から算出する薬物動態パラメータは、各採取間隔の糞便中排泄量（$A_{ef}$）、累積 $A_{ef}$、各採取間隔の糞便中排泄率（$f_{ef}$）及び累積 $f_{ef}$ とした。

安全性：
安全性及び忍容性の評価には、有害事象の記録、臨床検査値評価、バイタルサイン、安全性に対する 12 誘導心電図及び身体検査を含めた。

統計学的手法：
試験参加者数の決定：
被験者数の正式な統計的評価は実施しなかった。本試験に選択した被験者数は、ヒトを対象とした放射性標識試験で一般的な数であり、本試験の目的を達成するのに十分であると考えられた。6 例を登録し、単一群として評価した。

統計解析：
全被験者集団には、同意説明文書に署名し、治験実施計画書に従って何らかの評価を受けデータベースに記録された全ての被験者を含めた。安全性解析対象集団には、治験薬（[$^{14}$C]-KVD900）の投与を受けた全ての被験者を含めた。薬物動態解析対象集団には、[$^{14}$C]-KVD900 の投与を受け、薬物動態データが評価可能であった被験者を含めた。被験者数の正式な統計的評価は実施しなかった。

薬物動態濃度及び薬物動態パラメータを全て一覧表にした。血漿中及び全血中の薬物動態濃度について、要約表、平均値（+ 標準偏差［SD］）、被験者ごとのパラメータの経時推移図、及びそれらを重ね合わせた図を示した。

回帰診断パラメータを除き、全ての薬物動態パラメータを要約表に記載した。排泄パラメータ及び累積排泄パラメータについては、時間間隔ごとの要約表に別途記載した。

全ての有害事象を一覧表にした。重症度、治験薬との関連性、器官別大分類及び基本語別に TEAE が発現した被験者の頻度及び TEAE 数を要約した。臨床化学的検査、血液学的検査、バイタルサイン、及び心電図データの時点別の要約表を示し、臨床基準範囲からの外れ値には目印を付けた。凝固及び尿検査データ、並びに身体検査所見を一覧表にした。

推計的統計解析は実施しなかった。

**表 25:　　評価の試験スケジュール**

| Study Procedures | Screening Days -28 to -2 | Day -1 | Days 1 to 3 | Discharge[a]/Early Termination Days 4 to 10 |
|---|---|---|---|---|
| Informed consent | X | | | |
| Inclusion/exclusion criteria | X | X | | |
| Demographic data | X | | | |
| Medical history | X | X[b] | | |
| Urinary drug screen | X | X | | |
| Alcohol breath test | | X | | |
| Cotinine test | X | X | | |
| Serology | X | | | |
| Height and body weight | X[c] | X | | |
| Study residency: | | | | |
| Check-in | | X | | |
| Check-out | | | | X[a] |
| Nonresidential visit | X | | | |
| Study treatment administration: | | | | |
| [$^{14}$C]-KVD900 | | | Day 1 (0 hours) | |
| Pharmacokinetics: | | | | |
| Blood sampling for KVD900 concentration (plasma) | | | Predose and 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 hours postdose | 72 hours postdose |
| Blood sampling for total radioactivity (whole blood and plasma) | | | Predose and 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 hours postdose | X[a] |
| Blood sampling for metabolite profiling and identification (plasma) | | | Predose and 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 hours postdose | 72 hours postdose |
| Urine collection for total radioactivity and metabolite profiling and identification | | | Predose (from -12 to 0 hours, prior to dose administration), 0 to 4, 4 to 8, 8 to 12, 12 to 24, 24 to 48, 48 to 72 hours postdose | X[a] |
| Feces collection for total radioactivity and metabolite profiling and identification | | | Predose (from -24 to 0 hours, prior to dose administration), 0 to 24, 24 to 48, 48 to 72 hours postdose | X[a] |

| Study Procedures | Screening Days -28 to -2 | Day -1 | Days 1 to 3 | Discharge[a]/Early Termination Days 4 to 10 |
|---|---|---|---|---|
| Safety and tolerability: | | | | |
| Adverse event recording | | | Ongoing | X |
| Prior/concomitant medication monitoring | X | X | Ongoing | X |
| Clinical chemistry, hematology, and urinalysis | X | X | Day 2 | X |
| Coagulation | X | | | |
| Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, oral body temperature) | X | X | Predose and 4 hours postdose<br>Days 2 and 3 | X[e] |
| 12-lead electrocardiogram | X | X | Predose and 4 hours postdose | X |
| Physical examination | | X | | X[d] |

a Subjects could have been discharged on Day 4 if the following discharge criteria were met: plasma radioactivity levels below the limit of quantitation for 2 consecutive collections and ≥90% mass balance recovery and ≤1% of the total radioactive dose was recovered in combined excreta (urine and feces) in 2 consecutive 24-hour periods. If all discharge criteria were not met, subjects were asked to remain resident within the clinical research unit and additional 24-hour collections (blood, urine, and feces [up to 216 hours postdose]) for total radioactivity were continued until these criteria were met, up to a maximum of Day 10. The current excreta collection period was to be completed prior to discharge, except, per mutual agreement by sponsor and investigator, a subject may have been discharged from the study (and considered a completed/evaluable subject) when the 24-hour interval urine and fecal collections were each below the levels of quantitation using liquid scintillation counting methodology in 2 consecutive collection periods).
b Interim medical history.
c Height measured at screening only.
d Symptom-directed physical examination.
e Vital signs measurements were conducted once per day up to Discharge or early termination.
Data Source: KVD900-103 Study CSR Table 1

#### 2.7.6.3.1 被験者の内訳

計 6 例に投与し、うち 5 例が治験実施計画書に従って試験を完了した。1 例が Day 9 に自発的に試験を中止した。2 例が Day 9 に試験の退院基準を満たして退院した。残りの 3 例は、Day 10 に試験の退院基準を満たして退院した。

**表 26: 被験者の内訳（計 6 例）**

| | 600 mg [$^{14}$C]-KVD900 (N = 6) |
|---|---|
| Screened | 6 |
| Dosed | 6 |
| Completed the Study | 5 ( 83.3%) |
| Discontinued the Study | 1 ( 16.7%) |
| Adverse Event | --- |
| Physician Decision | --- |
| Withdrawal by Subject | 1 (100.0%) |
| Lost to Follow-up | --- |
| Study Terminated by Sponsor | --- |
| Death | --- |
| Protocol Deviation | --- |
| Other | --- |

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/Nx100)
For 'Screened', and 'Dosed' categories, n statistics presented; for all other categories, n (%) statistics presented.
Reference: Table 14.1-1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000195724/dev/tables/t_ds_itt.sas
Program Status: Final Program Run: 17NOV2020 Protocol Reference: KVD900-103

Data Source: KVD900-103 Study CSR Table 6

#### 2.7.6.3.2 人口統計学的特性

被験者は男性で、平均年齢は 35.5 歳（23～54 歳）であった。平均体重は 83.12 kg（78.6～88.9 kg）、平均 BMI は 27.62 kg/m$^2$（24.2～29.6 kg/m$^2$）であった。

全ての被験者が本試験への登録前に選択基準を満たし、除外基準には該当しなかった。いずれの被験者も、既往歴に臨床的に懸念される所見は認められなかった。さらに、いずれの被験者も、投与前のベースライン時に臨床的に懸念される徴候及び症状は認められなかった。

**表 27:　スクリーニング時の人口統計学的データの要約（計 6 例）**

| Demographic | 600 mg [$^{14}$C]-KVD900 (N = 6) |
|---|---|
| Age (years) | 35.5 (11.67) |
| Sex | |
| Male | 6 (100%) |
| Race | |
| Black or African American | 1 (16.7%) |
| White | 5 (83.3%) |
| Ethnicity | |
| Hispanic or Latino | 3 (50.0%) |
| Not Hispanic or Latino | 3 (50.0%) |
| Unknown | --- |
| Height (cm) | 173.67 (5.494) |
| Body Weight (kg) | 83.12 (4.240) |
| Body Mass Index (kg/m$^2$) | 27.62 (1.817) |

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m$^2$) = body weight (kg) / height (m)$^2$
Reference: Table 14.1-2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000195724/dev/tables/t_dm_itt.sas
Program Status: Final  Program Run: 17NOV2020  Protocol Reference: KVD900-103

Data Source: KVD900-103 Study CSR Table 7

### 2.7.6.3.3　薬物動態の結果

*血漿中 KVD900 並びに血漿中及び全血中総放射能の薬物動態*

血漿中 KVD900 濃度並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の算術平均値の全体的なプロファイルと 0～24 時間のプロファイルを、それぞれ図 6 及び図 7 に示す。

また、血漿中 KVD900 並びに血漿中及び全血中総放射能の薬物動態を表 28 に示す。

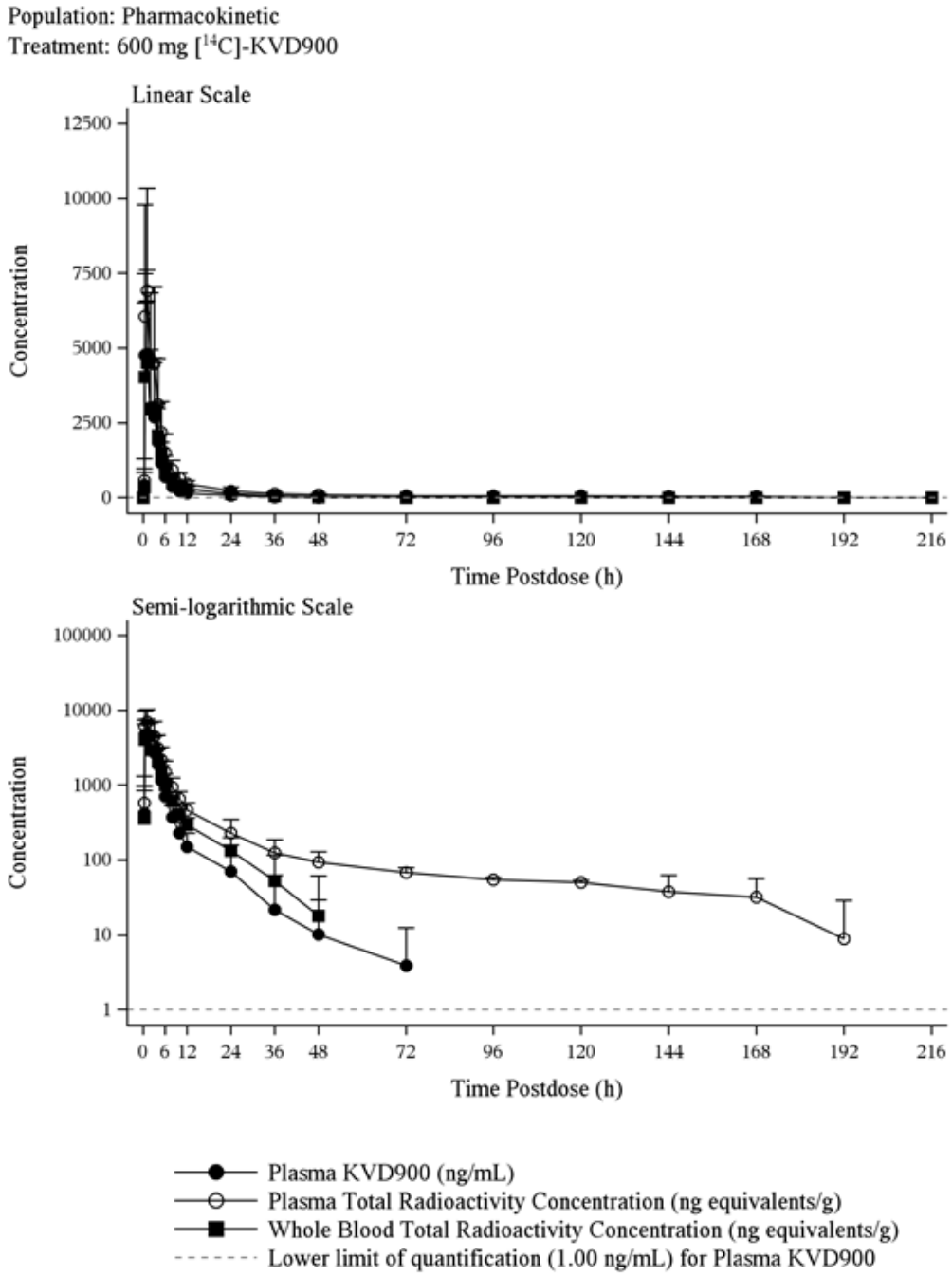



**図 6:　単回経口投与後の血漿中 KVD900 濃度、並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の算術平均値（線形及び片対数スケール）－全体プロファイル**

Data Source: KVD900-103 Study CSR Figure 2

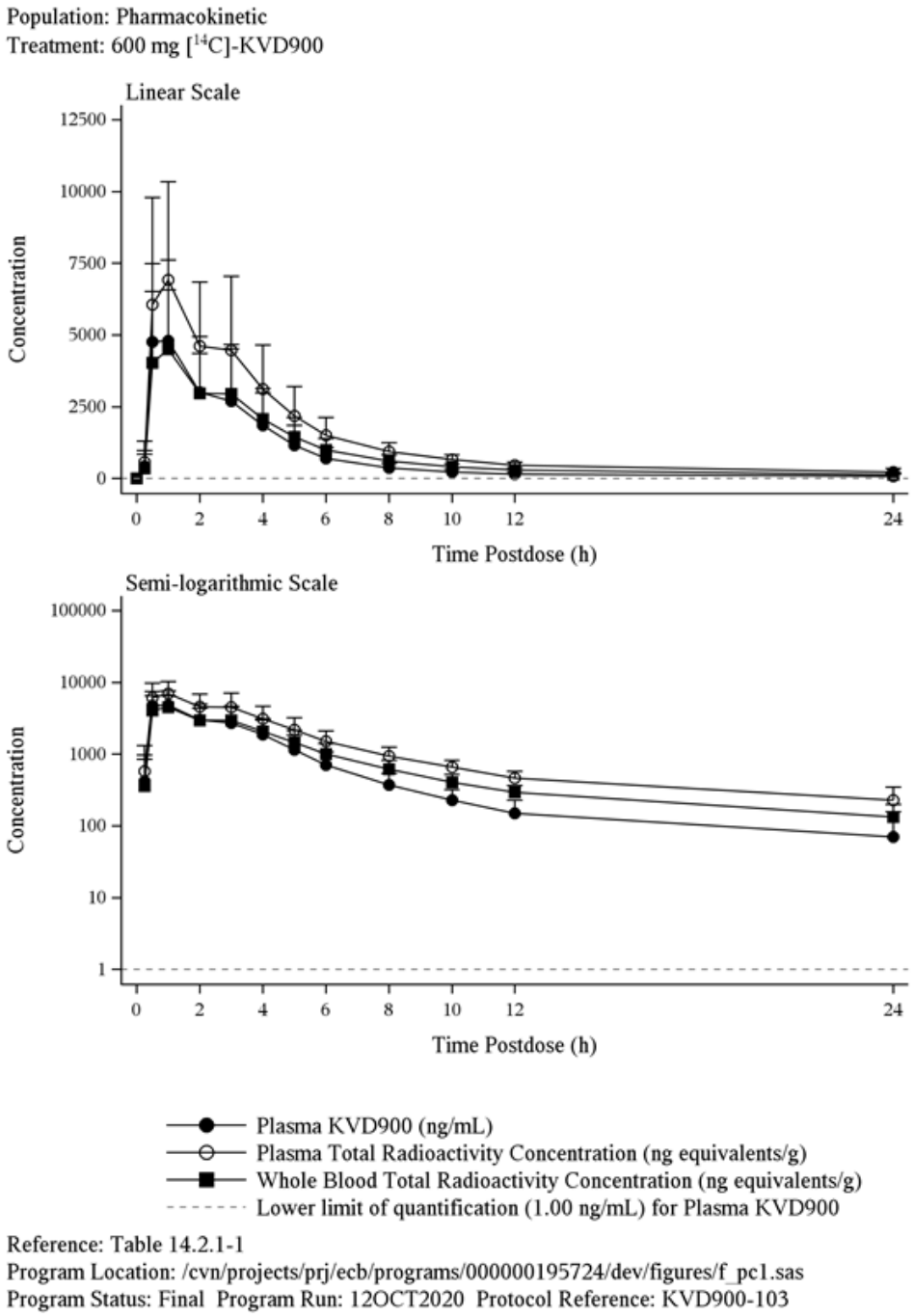



**図 7: 単回経口投与後の血漿中 KVD900 濃度、並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の算術平均値（線形及び片対数スケール）－0～24 時間**

Data Source: KVD900-103 Study CSR Figure 3

**表 28: KVD900 の単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約**

| Parameter | Plasma KVD900 | Plasma Total Radioactivity | Whole Blood Total Radioactivity |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)[a] | 17500 (37.2) [6] | 49300 (22.4) [3] | 22800 (16.8) [6] |
| $AUC_{0-tlast}$ (h*ng/mL)[a] | 17400 (37.2) [6] | 40900 (19.0) [6] | 21200 (19.1) [6] |
| $\%AUC_{extrap}$ (%) | 0.123 (364.4) [6] | 10.8 (58.5) [3] | 6.23 (55.4) [6] |
| $C_{max}$ (ng/mL)[a] | 5890 (35.1) [6] | 8030 (35.4) [6] | 5380 (33.7) [6] |
| $t_{max}$ (h) | 0.500 (0.500 - 3.00) [6] | 0.750 (0.500 - 3.00) [6] | 0.750 (0.500 - 3.00) [6] |
| $t_{last}$ (h) | 42.0 (36.0 - 72.0) [6] | 168 (120 - 192) [6] | 30.0 (24.0 - 48.0) [6] |
| $t_{1/2}$ (h) | 5.79 (60.6) [6] | 136 (120.9) [5] | 10.3 (44.6) [6] |
| CL/F (L/h) | 34.4 (37.1) [6] | NA | NA |
| $V_z$/F (L) | 288 (88.4) [6] | NA | NA |
| $AUC_{0-\infty}$ Plasma KVD900/ Total Radioactivity Ratio | NA | 0.409 (16.5) [3] | NA |
| $AUC_{0-\infty}$ Whole Blood/Plasma Total Radioactivity Ratio | NA | NA | 0.482 (13.0) [4] |

[a] Units for total radioactivity AUCs and $C_{max}$ are h*ng equivalents/g and ng equivalents/g respectively.
$AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0-\infty}$ Plasma KVD900/Total Radioactivity Ratio = $AUC_{0-\infty}$ of KVD900 in plasma relative to $AUC_{0-\infty}$ of total radioactivity in plasma $AUC_{0-\infty}$;
Whole Blood/Plasma Total Radioactivity Ratio = $AUC_{0-\infty}$ of total radioactivity in whole blood relative to $AUC_{0-\infty}$ of total radioactivity in plasma;
$AUC_{0-tlast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration ($t_{last}$)
CL/F = apparent total clearance; $C_{max}$ = maximum observed concentration;
CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; NA = not applicable;
$t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; $t_{max}$ = time of the maximum observed concentration;
Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the concentration-time curve due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity.
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for $t_{max}$, and $t_{last}$, median (min-max) [n] statistics presented.
Reference: Table 14.2.1-2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000195724/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Status: Final Program Run: 17NOV2020 Protocol Reference: KVD900-103

Data Source: KVD900-103 Study CSR Table 8

*総放射能の尿中及び糞便中排泄*

尿中及び糞便中に回収された放射能量の累積割合の平均値を図 8 に示す。

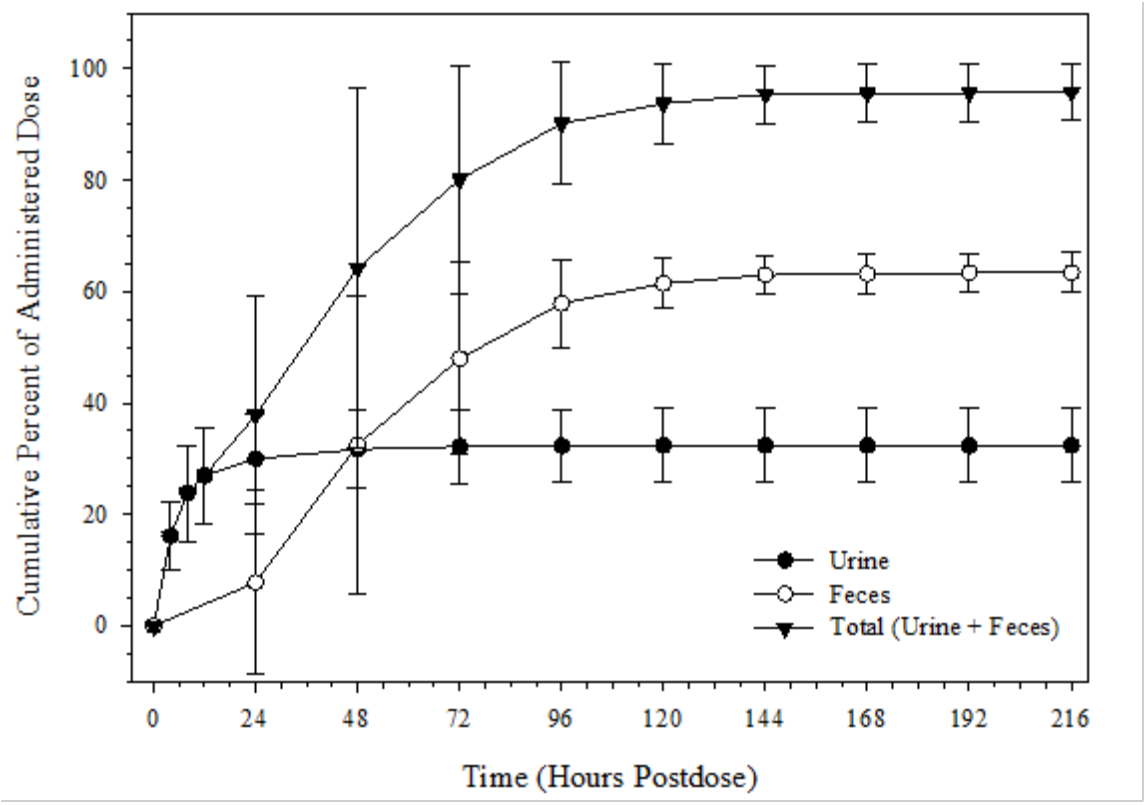



**図 8:　600 mg（約 540 µCi）の [14C]-KVD900 を単回経口投与した場合に規定の間隔で尿中及び糞便中に回収された放射能量の累積割合の平均値（+ SD）**

Data Source: KVD900-103 Study CSR Figure 4

*考察*

本試験では KVD900 は速やかに吸収され、血漿中 $T_{max}$ の中央値は 0.500 時間であった。その後、速やかな消失相が認められ、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 5.79 時間であった。血漿中及び全血中における総放射能濃度の $T_{max}$ 中央値はいずれも投与後 0.750 時間であった。血漿中総放射能濃度は二相性に低下するとみられ、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 136 時間であった。全血中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度よりも速やかに消失し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 10.3 時間であった。

血漿中における KVD900／総放射能の $AUC_{0-\infty}$比は 0.409 であり、代謝物が循環血漿中総放射能に大きく寄与することが示された。血漿中 KVD900 の $t_{1/2}$ は総放射能の $t_{1/2}$ よりも短く、$t_{1/2}$ がより長い代謝物の存在が示唆された。血漿中総放射能と血漿中 KVD900 及び全血中総放射能との間にみられた $t_{1/2}$ 推定値の明らかな差は、$t_{1/2}$ がより長い代謝物が存在する可能性と相まって、定量下限の差によるものと考えられる。血漿中総放射能では $t_{1/2}$ 推定値が長くなることが明らかとなったが、総放射能の消失全体に占める割合は比較的小さい。総放射能の全血／血漿の幾何平均比は $AUC_{0-\infty}$に対して 0.482 であり、放射能と血球との相関は低いことが示された。216 時間の試験期間中の尿中及び糞便中の総放射能の平均回収率は 95.8%であり、うち尿中及び糞便中の総放射能の平均回収率はそれぞれ 32.4%及び 63.4%であった。投与した放射能のほとんどは、投与後最初の 96 時間までに回収された（平均 90.2%）。

ヒト被験者に[$^{14}$C]-KVD900 を経口投与したところ、KVD900 は広範な代謝を受け、放射化学分析によって定量された放射性標識成分（KVD900 を含む）は 35 種類であった。液体クロマトグラフィー高分解能質量分析法（LC-HRMS）を用いて、20 種類の KVD900 の代謝物が特徴付／同定された。さらに放射化学分析により、14 種類の少量～微量の代謝物が定量されたが、LC-HRMS では同定されなかった。

KVD900 が血漿中の主な循環成分であり、投与後 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-24}$）は 20500 h*ng 当量/g（血漿中総放射能曝露量の 64.1%）であった。血漿中に最も多く存在した循環代謝物は Des-[methoxy-fluoro-methyl-pyridine]-KVD900（M19）であったが、少量であり、血漿中総放射能曝露量に占める割合は 7.10%であった。残りの血漿中代謝物は微量であり、それぞれ血漿中総放射能曝露量の約 0.5%～4%であった。

[$^{14}$C]-KVD900 由来の放射能は主に糞便中（投与量の約 63%）に排泄され、尿中排泄の方が少なかった（投与量の約 32%）。KVD900 は、糞便中では主な含有成分（投与量の 12.5%）であったが、尿中では主な含有成分ではなかった（投与量の 8.66%）。これに対し、排泄物中の代謝物は、尿中では投与量の約 21%を占め、糞便中では投与量の約 36%を占めた。尿中では代謝物の M19 及び N-des-pyridoneKVD900-carboxylic acid/dioxy-dihydro-KVD900-3（M10/M41、共溶出）が排泄された放射性成分のなかで最も量が多く、それぞれ尿中で投与量の平均 4.21%及び 4.88%を占めた。一方、糞便中では O-desmethyl-KVD900-1（M3）及び dioxy-dihydro-KVD900-1（M34）が排泄された代謝物のなかで最も量が多く、それぞれ投与量の平均 8.16%及び 8.32%を占めた。その他の代謝物は、尿中及び糞便中に少量～微量の値で同定された。

得られた結果から、KVD900 が経口投与後にヒト被験者の体内で広範な代謝を受けたことが示された。KVD900 の一次代謝は、酸化、*N*-脱アルキル化、*O*-脱メチル化、脱水素化及び酸化 *N*-脱アルキル化を介した。二次代謝には、酸化、水素化、メチル化、加水分解、スルホン化及びグルクロン酸抱合がみられた。KVD900 が血漿中の主な循環成分であった。血漿中に最も多くに認められた循環代謝物である M19 が総放射能 $AUC_{0-24}$ に占める割合は 10%未満であった。糞便中でも尿中でも KVD900 が最も多くに認められた成分であった。糞便中及び尿中に代謝物が多量に認められたことから、ヒトでは KVD900 が主に代謝を介して排出されることが示された。

#### 2.7.6.3.4 安全性の結果

本試験では、600 mg の[$^{14}$C]-KVD900 を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。治験薬と関連なしと判定された軽度の TEAE に該当する下痢が 1 件報告されたが、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。600 mg の[$^{14}$C]-KVD900 の単回経口投与後に、臨床検査値評価、バイタルサイン、心電図、又は身体検査値に安全性の所見は認められなかった。

#### 2.7.6.3.5 結論

KVD900 は、血漿中の $T_{max}$ の中央値が 0.500 時間であり、全身循環に速やかに吸収され、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 5.79 時間で二相性に低下した。

観察期間において、600 mg [$^{14}$C]-KVD900 の総放射能は尿中及び糞便中でほぼ完全に回収された（95.8%）。[$^{14}$C]-KVD900 の主な消失経路は糞便中であり、尿中及び糞便中の総放射能の平均回収率はそれぞれ 32.4%及び 63.4%であった。

KVD900 は、経口投与後にヒト被験者の体内で広範な代謝を受けた。KVD900 の一次代謝は、酸化、*N*-脱アルキル化、*O*-脱メチル化、脱水素化及び酸化 *N*-脱アルキル化を介した。二次代謝には、酸化、水素化、メチル化、加水分解、スルホン化、及びグルクロン酸抱合がみられた。

KVD900 が血漿中の主な循環成分であった。血漿中に最も多く認められた循環代謝物である M19 が総放射能 $AUC_{0-24}$ に占める割合は 10%未満であった。糞便中でも尿中でも KVD900 が最も多く認められた成分であった。糞便中及び尿中に代謝物が多量に認められたことから、ヒトでは KVD900 が主に代謝を介して排泄されることが示された。

健康男性被験者を対象に 600 mg の[$^{14}$C]-KVD900 を単回経口投与したところ、治験薬に関連した TEAE は報告されず、忍容性は良好であり、臨床検査値評価、バイタルサイン、心電図、又は身体検査に安全性の所見は認められなかった。

### 2.7.6.4 KVD900-107 試験

治験の標題：
健康成人被験者を対象に KVD900 の錠剤を噛み砕いて又はそのまま投与する非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー、生物学的同等性比較試験

開発相：第 1 相

実施医療機関：
Celerion
米国

試験期間：
最初の被験者の登録日：2021 年 6 月 29 日
最後の被験者の完了日：2021 年 8 月 31 日

目的：

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人被験者を対象に、本薬の錠剤を噛み砕いて又はそのまま単回投与したときの薬物動態を比較する。 | 薬物動態評価項目は、本薬の定量可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）、無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-inf}$）、外挿した $AUC_{0-inf}$%（$AUC_{\%extrap}$）、最高血中濃度（$C_{max}$）、薬物投与から吸収開始までの遅延時間（$T_{lag}$）、最高血中濃度到達時間（$T_{max}$）、見かけの消失速度定数（$K_{el}$）、見かけの終末相消失半減期（$t_{½}$）、経口投与時の見かけのクリアランス（CL/F）及び経口投与時の終末相における見かけの分布容積（$V_z$/F）とし、噛み砕く場合（試験群）とそのままの場合（対照群）で比較した。そのままの場合（対照群）と比較して噛み砕く場合（試験群）の自然対数変換した薬物動態パラメータ（本薬の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$ 及び $C_{max}$）の最小二乗平均（LSM）比の 90%信頼区間（CI）が 80.00%～125.00%の範囲内にある場合に、生物学的に同等との結論を下すこととした。 |
| 副次 | |
| 健康成人被験者を対象に、本薬の錠剤を噛み砕いて又はそのまま単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 | 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査及び身体検査 |

方法：
本試験は、空腹時投与を条件とした非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー、生物学的同等性試験であった。健康な成人男女被験者 26 例を登録した。初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した。

| |
|---|
| 被験者は、各期間 Day -1 の臨床研究ユニット（CRU）が指定した時間から、投与後 48 時間時点の採血及び／又は試験手順後まで CRU に滞在した。治験責任医師又は代理人の判断により、いつでも被験者に CRU 滞在時間を延長するよう要請してもよいこととした。<br><br>2 期クロスオーバー法により、各投与期の Day 1 に 600 mg の本薬（300 mg フィルムコーティング錠を 2 錠）を噛み砕いて（試験群）又はそのまま（対照群）単回投与した。試験群の錠剤と対照群の錠剤は同一であり、摂取方法のみが異なっていた。投与前及び投与 48 時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。投与間には少なくとも 4 日間の休薬期間を設けた。試験期間を通じて、臨床評価及び臨床検査値評価を繰り返し実施することによって安全性をモニタリングした。<br><br>CRU は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者（試験を早期に中止した被験者を含む）に対し、最終投与から約 7 日後に標準的な手順で連絡を取り、最終来院以降に有害事象が発現していないか確認することとした。 |
| 試験参加者数：<br>計 26 例が本試験に登録され、全例が試験を完了し、安全性及び薬物動態解析に含まれた。 |
| 主な選択基準：<br>本試験に登録した全ての被験者は治験担当医師により、全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない、異常のない健康被験者と判断された。 |
| 被験薬：<br>被験薬は、KVD900 300 mgフィルムコーティング錠、ロット番号3255165-SA（供給者ロット：21B06G）であった。<br><br>錠剤を噛み砕く投与法では、被験者に対して空腹条件下で Day 1 の 0 時間に 600 mg の本薬（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。被験者には、錠剤を細かく砕く目的で約 30 秒間勢いよく噛み、飲み込まないよう指示した。30 秒以上経過したら、資格を有する代理人が口腔内チェックを行い、砕かれた錠剤が残っていること、十分に噛み砕かれたことを確認した。その後、口腔内に残っている錠剤をゆすいで飲み込むよう、被験者に約 240 mL の水を渡した。必要に応じて、240 mL の水で口腔内をゆすいだあと、治験薬の嚥下状況を確認するための口腔内チェックを実施した。水 240 mL を飲み終えたら、改めて手及び口の最終チェックを行い、治験薬が完全に投与されたことを確認した。治験薬の投与は 1～2 分以内に完了した。必要に応じて水 240 mL を追加してもよいとした。 |
| 投与期間：<br>約3日間ずつの2期とし、投与間に休薬期間を4日間設定した。 |
| 対照薬：<br>対照薬は、KVD900 300 mgフィルムコーティング錠、ロット番号3255165-SA（供給者ロット：21B06G）であった。試験群の錠剤と対照群の錠剤は同一であり、摂取方法のみが異なっていた。錠剤そのままでの投与法では、被験者に対して空腹条件下でDay 1の0時間に600 mgの本薬（300 mg錠を2錠）を単回経口投与した。被験者には、本薬の錠剤を噛んだり、粉砕したり、割ったり、噛み砕いたりせずにそのまま飲み込むよう指示した。約240 mLの水とともに経口投与した。 |

評価基準：
薬物動態
投与前及び各投与後に本薬の血漿中濃度解析用の血液検体を採取した。Phoenix® WinNonlin® バージョン8.1を用いたノンコンパートメント法により、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$T_{lag}$、$K_{el}$、$t_{½}$、CL/F及び$V_z$/Fを算出した。

安全性
有害事象、12誘導心電図、バイタルサイン測定（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、臨床検査及び身体検査により安全性を評価した。有害事象を表にまとめ、12誘導心電図、血圧、脈拍数及び臨床検査値の要約統計量を示した。

統計学的手法：
試験参加者数の決定：
被験者数は、検出力を80%以上、αエラーを5%として算出した。検出力は、試験群／対照群比の90% CIが判定基準である80.00%～125.00%以内となる確率として定義した。真の比率が95%～105%であると仮定し、KVD900-101 試験データから得られた被験者内の $C_{max}$ の変動係数（CV%）22%を使用した。計26例に投与した。この被験者数には、脱落の可能性を考慮した2例を含めている。

統計解析：
薬物動態
本薬の血漿中濃度、薬物動態パラメータ及び薬物動態パラメータ比を一覧表にし、記述統計を用いて投与群ごとに要約した。平均及び個々の濃度-時間プロファイルを線形及び片対数スケールで示した。

対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$及び$C_{max}$）の比較では、SAS® PROC MIXEDを用いて分散分析（ANOVA）モデルによる解析を実施することにより、本薬錠剤そのままの場合（対照群）に対する噛み砕く場合（試験群）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVAモデルでは、投与法、投与期及び投与順序群を固定効果とし、投与順序群内の被験者を変量効果とした。推定結果（LSM、LSM間の差及び差の90% CI）は、指数化して元のスケールに戻した。幾何LSM、幾何平均比（GMR）及び90% CIを示した。

さらに、一般化線形モデル（GLM）法を用いた固定効果ANOVAモデルによる解析を実施した。

本薬錠剤そのままの場合（対照群）に対する噛み砕く場合（試験群）の比率として示した$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$及び$C_{max}$のGMRの90% CIが完全に基準範囲の80.00%～125.00%内に収まる場合に、生物学的に同等との結論を下すこととした。

安全性
国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン24.0を用いて、本試験中に発現した全ての有害事象をコード化した。TEAEの要約表には、投与した被験者数、TEAEが発現した被験者数及びTEAEが発現しなかった被験者数を含めた。また、投与した被験者数に対する割合を投与群別に示した。また、有害事象の発現件数を集計した。臨床検査、心電図、バイタルサインのパラメータについて、評価時点別及び投与群別に記述統計量を示した。各安全性パラメータについてベースラインからの変化量も要約した。世界保健機関（WHO）のGlobal Drug Dictionary（バージョン2021年3月1日b3）を用いて、試験中に記録された併用薬を全てコード化して一覧表に示した。安全性データの結果は全て、個別の一覧表に示した。

**表 29:　　試験イベントのフローチャート**

| Study Procedures [a] | Scr [b] | Study Days in Each Period [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | FU [l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 [k] | |
| Hours → | | C-I [d] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 | |
| Administrative Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X [f] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination [g] | X | X [f] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X [f] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [h] | | | | | X | | | | | | | | | | | | X | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [h] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | X | |
| Vital Signs (RR and T) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem [i], Coag, and UA | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Serum Preg Test (♀ only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Study Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [j] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a　For details on Procedures, refer to CSR Appendix 16.1.1 Section 13

b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 4 days between doses.
d Subjects were admitted to the CRU on Day -1 in each period, at the time indicated by the CRU. Subjects may have been admitted earlier than Day -1 for COVID-19 testing not related to study protocol as per CRU requirements. If the CRU decided to confine the subjects throughout the study (i.e., during the washout period), some safety events at the subsequent check-in (e.g., clinical laboratory test, urine drug and alcohol screen, pregnancy test, vital signs, and ECGs) may not have been performed at the PI's discretion.
e The 16-hour postdose on Day 1 was either on Day 1 or Day 2, depending on the time of dosing on Day 1.
f Performed in Period 1 only.
g Symptom-driven physical examination may have been performed at other times, at the PI's or designee's discretion.
h Performed within 24 hours prior to dosing.
i Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 8 hours, however, in case of dropouts or rechecks, subjects may not have fasted for 8 hours prior to when the serum chemistry sample was taken.
j As per site preference, subjects may have been confined throughout the study (i.e., during the washout period).
k Performed at the end of each period or prior to early termination from the study.
l The CRU attempted to contact all subjects who received at least one dose of study drug (including subjects who terminated the study early) using their standard procedures approximately 7 days after the last dose to determine if any AE had occurred since the last study visit.

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus disease 2019, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, Preg = Pregnancy, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.
Data Source: KVD900-107 Study CSR Table 9-1

#### 2.7.6.4.1 被験者の内訳

計 26 名の健康成人被験者が試験に参加した。2 つの投与順序（AB 又は BA）のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。全 26 例が試験を完了した。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックによる中止及び試験の中断はなかった。

**表 30: 内訳の要約（安全性解析対象集団）**

| | Randomized Treatment Sequence | | |
|---|---|---|---|
| Category | AB | BA | Total |
| Dosed | 13 (100%) | 13 (100%) | 26 (100%) |
| Completed | 13 (100%) | 13 (100%) | 26 (100%) |
| Discontinued Early | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Treatment A: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 chewed tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Treatment B: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 intact tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Data Source: KVD900-107 Study CSR Table 10-1

#### 2.7.6.4.2 人口統計学的特性

入院時の簡単な確認では、全ての被験者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

治験責任医師は、スクリーニング時の異常値がいずれも臨床的に重要ではないと判断し、被験者の試験参加を承認した。

**表 31:　人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）**

| | | Randomized Treatment Sequence | | |
|---|---|---|---|---|
| **Trait** | **Category/Statistics** | **AB** | **BA** | **Overall** |
| Sex | Female | 6 (46%) | 4 (31%) | 10 (38%) |
| | Male | 7 (54%) | 9 (69%) | 16 (62%) |
| Race | Black or African American | 0 (0%) | 3 (23%) | 3 (12%) |
| | White | 12 (92%) | 10 (77%) | 22 (85%) |
| | White, Black or African American | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 12 (92%) | 7 (54%) | 19 (73%) |
| | Not Hispanic or Latino | 1 (8%) | 6 (46%) | 7 (27%) |
| Age (yr) | n | 13 | 13 | 26 |
| | Mean | 38.5 | 43.0 | 40.7 |
| | SD | 11.33 | 7.87 | 9.84 |
| | Minimum | 19 | 27 | 19 |
| | Median | 42.0 | 44.0 | 43.0 |
| | Maximum | 54 | 52 | 54 |
| Weight (kg) | n | 13 | 13 | 26 |
| | Mean | 75.85 | 83.53 | 79.69 |
| | SD | 13.180 | 14.961 | 14.358 |
| | Minimum | 53.3 | 65.4 | 53.3 |
| | Median | 72.50 | 78.50 | 77.55 |
| | Maximum | 99.8 | 116.5 | 116.5 |
| Height (cm) | n | 13 | 13 | 26 |
| | Mean | 167.0 | 173.2 | 170.1 |
| | SD | 7.86 | 12.39 | 10.64 |
| | Minimum | 156 | 152 | 152 |
| | Median | 164.0 | 171.0 | 169.0 |
| | Maximum | 183 | 193 | 193 |
| BMI (kg/m²) | n | 13 | 13 | 26 |
| | Mean | 27.022 | 27.809 | 27.415 |
| | SD | 2.6761 | 3.0608 | 2.8453 |
| | Minimum | 20.57 | 22.25 | 20.57 |
| | Median | 27.790 | 28.140 | 27.800 |
| | Maximum | 30.30 | 31.94 | 31.94 |

Treatment A: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 chewed tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Treatment B: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 intact tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Age is approximated as year of informed consent - year of birth. There will be an addition of 1 if the difference in years is 1 less than the age specified in the inclusion criteria or a subtraction of 1 if the difference in years is 1 more than the age specified in the inclusion criteria.
BMI = Body mass index
Data Source: KVD900-107 Study CSR Table 10-2

#### 2.7.6.4.3 薬物動態の結果

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下表 32 に示す。

**表 32: 健康被験者を対象に本薬 600 mg の錠剤を噛み砕いて（投与法 A）及びそのまま（投与法 B）単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | Chewed Tablets | Intact Tablets |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 25,270 (34.4) [n = 26] | 22,700 (37.4) [n = 26] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 25,320 (34.2) [n = 26] | 22,750 (37.2) [n = 26] |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | 0.1928 ± 0.29005 [n = 26] | 0.2160 ± 0.28014 [n = 26] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 7,668 (36.5) [n = 26] | 6,285 (40.3) [n = 26] |
| $T_{max}$ (hr) | 0.792 (0.50, 2.50) [n = 26] | 1.251 (0.50, 3.01) [n = 26] |
| $T_{lag}$ (hr) | 0.00 (0.00, 0.00) [n = 26] | 0.00 (0.00, 0.25) [n = 26] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.1456 ± 0.059080 [n = 26] | 0.1392 ± 0.051978 [n = 26] |
| $t_{½}$ (hr) | 5.664 ± 2.5233 [n = 26] | 5.724 ± 2.2711 [n = 26] |
| CL/F (L/hr) | 25.06 ± 9.2175 [n = 26] | 28.21 ± 11.406 [n = 26] |
| $V_z$/F (L) | 217.1 ± 150.98 [n = 26] | 240.9 ± 161.63 [n = 26] |

Chewed Tablets: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 chewed tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Intact Tablets: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 intact tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
$AUC_{0-t}$, $AUC_{0-inf}$, and $C_{max}$ values are presented as geometric mean (geometric CV%).
$T_{max}$ and $T_{lag}$ values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Data Source: KVD900-107 Study CSR Table 11-1

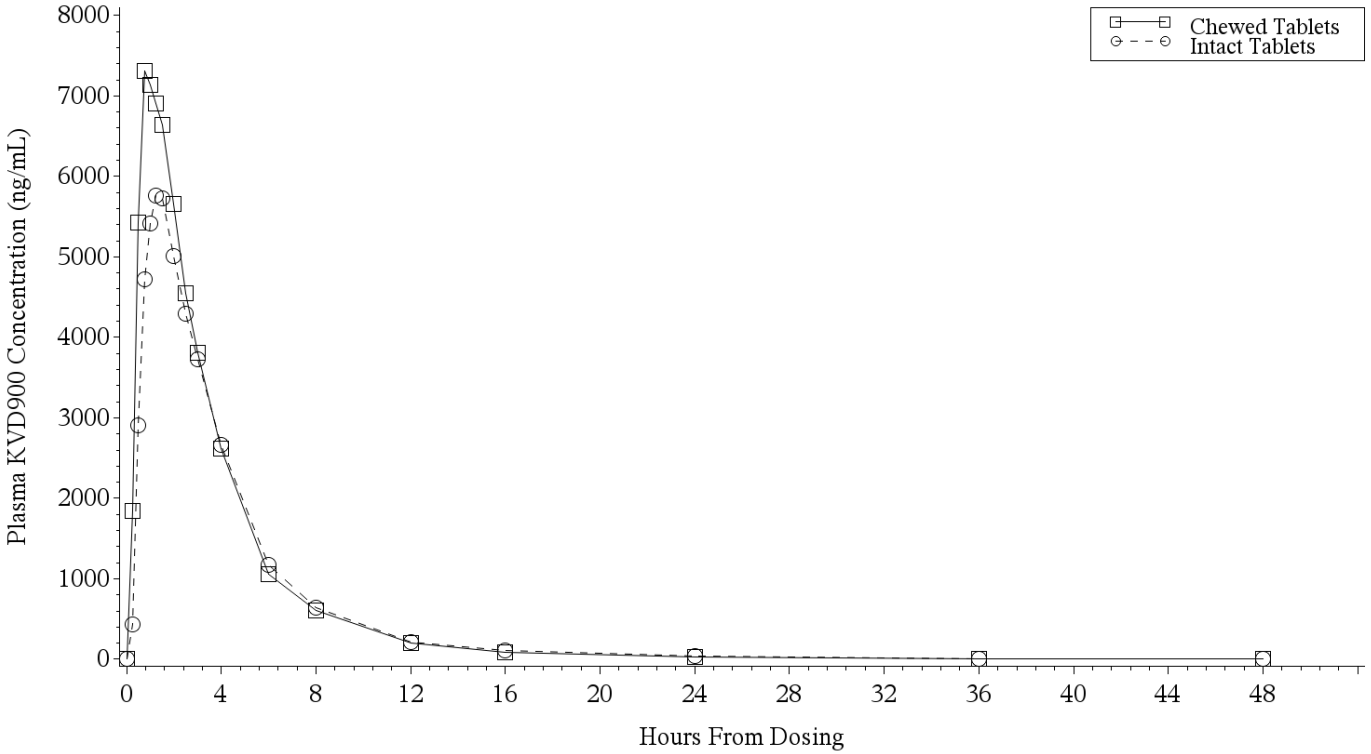



**図 9:　健康被験者を対象に本薬 600 mg の錠剤を噛み砕いて（投与法 A）及びそのまま（投与法 B）単回経口投与したときの血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイル（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-107 Study CSR Figure 11-1

本薬の薬物動態パラメータの統計比較を以下表 33 に要約する。

**表 33: 健康被験者を対象に本薬 600 mg の錠剤を噛み砕いて（投与法 A）又はそのまま（投与法 B）単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | Chewed Tablets (Test) | | Intact Tablets (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-subject CV% |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 25,270 | 26 | 22,700 | 26 | 111.34 | 102.96-120.40 | 16.60 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 25,320 | 26 | 22,750 | 26 | 111.31 | 102.99-120.31 | 16.49 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 7,668 | 26 | 6,285 | 26 | 121.99 | 108.19-137.56 | 25.71 |

Chewed Tablets: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 chewed tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1 (test)
Intact Tablets: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 intact tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1 (reference)
The analysis of variance (ANOVA) model using SAS® PROC MIXED was used. The ANOVA included treatment, period, and sequence as fixed effects and subject within sequence as a random effect. Parameters were ln-transformed prior to analysis. Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (Chewed Tablets/Intact Tablets)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Data Source: KVD900-107 Study CSR Table 11-2

対数変換した本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計比較では、総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）が同等であり、GMR の 90% CI が 80.00%～125.00%の基準範囲内であった。しかし、最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は、噛み砕いて投与した場合は錠剤そのままの投与よりも約 22%高かった（90% CI：108.19%～137.56%）。$T_{lag}$ の中央値はいずれの投与群でも 0 時間であったが、$T_{max}$ の中央値は、錠剤そのままでの投与では 1.251 時間であったのに対して噛み砕いての投与では 0.792 時間とわずかに速かった。$t_{½}$、CL/F 及び $V_z$/F の平均値は、2 つの投与群間で同等であった。

#### 2.7.6.4.4 安全性の結果

本試験の期間中に、死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止例は認められなかった。全体として、有害事象の報告数は極めて少なく、5 例（19%）に計 5 件の TEAE が発現し、内訳としては噛み砕いての投与が 2 例（8%）、そのままでの投与が 3 例（12%）であった。TEAE の重症度は 3 件がグレード 1（軽度）、2 件がグレード 2（中等度）であった。錠剤を噛み砕いたことに伴う投与に関連した有害事象は報告されなかった。治験責任医師は、1 件の TEAE（頭痛）が錠剤を噛み砕いたことに関連するものであり、残りの 4 件はそれぞれの治験薬投与と関連なしと判断した。

本試験では、バイタルサイン、心電図及び身体検査に関して、被験者の安全に関連する特記すべき所見は認められなかった。

**表 34:　　TEAE の投与群別発現率（安全性解析対象集団）**

| | Treatment | | |
|---|---|---|---|
| **Adverse Events** | **Chewed Tablets** | **Intact Tablets** | **Total** |
| Number of Subjects Dosed | 26 (100%) | 26 (100%) | 26 (100%) |
| Number of Subjects With TEAEs | 2 (8%) | 3 (12%) | 5 (19%) |
| Number of Subjects Without TEAEs | 24 (92%) | 23 (88%) | 21 (81%) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | 0 (0%) | 1 (4%) | 1 (4%) |
| Decreased appetite | 0 (0%) | 1 (4%) | 1 (4%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 1 (4%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Neck pain | 1 (4%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| **Nervous system disorders** | 1 (4%) | 1 (4%) | 2 (8%) |
| Headache | 1 (4%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Presyncope | 0 (0%) | 1 (4%) | 1 (4%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 0 (0%) | 1 (4%) | 1 (4%) |
| Rash erythematous | 0 (0%) | 1 (4%) | 1 (4%) |

Chewed Tablets: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 chewed tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Intact Tablets: Administration of a single oral dose of 600 mg KVD900 intact tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Adverse events are classified according to MedDRA® Version 24.0
TEAE = Treatment-emergent adverse event
Data Source: KVD900-107 Study CSR Table 12-1

有害事象はいずれも後遺症なく回復した。

### 2.7.6.4.5　　結論

- 本薬 600 mg の錠剤を噛み砕いて単回投与したところ、そのままでの投与と比較して、本薬の血漿中の総曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく）は同等（$AUC_{0\text{-}inf}$ の 90% CI：102.99%～120.31%）であったが、最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は約 22%高かった（90% CI：108.19%～137.56%）。
- 本試験において、本薬 600 mg の錠剤を噛み砕いて又はそのまま単回投与したとき、健康成人被験者における忍容性は良好であると考えられた。

### 2.7.6.5 KVD900-108 試験

治験の標題：
健康成人試験参加者を対象に、KVD900 を口腔内崩壊錠（OD 錠）又はフィルムコーティング錠で投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験

開発相：第 1 相

実施医療機関：
Celerion
米国

試験期間：
最初の試験参加者の登録日：2022 年 2 月 4 日
最後の試験参加者の完了日：2022 年 3 月 25 日

目的：

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、本薬を OD 錠又はフィルムコーティング錠で単回投与したときの薬物動態を比較する。 | 薬物動態評価項目は、本薬の定量可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）、無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-inf}$）、外挿した $AUC_{0-inf}$%（$AUC_{\%extrap}$）、最高血中濃度（$C_{max}$）、薬物投与から吸収開始までの遅延時間（$T_{lag}$）、最高血中濃度到達時間（$T_{max}$）、見かけの消失速度定数（$K_{el}$）、見かけの終末相消失半減期（$t_{½}$）、経口投与時の見かけのクリアランス（CL/F）及び経口投与時の終末相における見かけの分布容積（$V_z$/F）とし、OD 錠（被験薬）とフィルムコーティング錠（対照薬）で比較した。<br>フィルムコーティング錠（対照薬）と比較して OD 錠（被験薬）を投与したときの自然対数変換した薬物動態パラメータ（本薬の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$ 及び $C_{max}$）の最小二乗平均値（LSM）の比の 90%信頼区間（CI）が 80.00%～125.00%の範囲内にある場合に、生物学的に同等との結論を下すこととした。 |
| 副次 | |
| 健康成人試験参加者に本薬を OD 錠又はフィルムコーティング錠で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 | 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査値及び身体検査 |

| |
|---|
| 方法：<br>本試験は、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー、バイオアベイラビリティ比較試験であった。健康な成人男女試験参加者 36 例を登録した。初回投与前 28 日以内に試験参加者のスクリーニングを実施した。3 期間のクロスオーバー法を用いて各期間の Day 1 に、空腹下で本薬の OD 錠の異なる 2 つの用量のいずれか（投与 A 又は B）又は空腹下で本薬のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回投与した。投与前及び投与 48 時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。期間 1 と期間 2 の間及び期間 2 と期間 3 との間に休薬期間を 4 日間以上設定した。試験期間を通じて、臨床評価及び臨床検査値評価を繰り返し実施することによって安全性をモニタリングした。 |
| 試験参加者数：<br>計 36 例が本試験に登録され、全例が試験を完了し、安全性及び薬物動態解析に含まれた。 |
| 主な選択基準：<br>本試験に登録した全ての試験参加者は治験担当医師により、全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない、異常のない健康な試験参加者と判断された。 |
| 被験薬：<br>被験薬は、KVD900 300 mg OD 錠（ロット番号 PK23810001）及び KVD900 250 mg OD 錠（ロット番号 PK24010001）であった。<br><br>OD 錠投与では、試験参加者に対して Day 1 の 0 時間に本薬 600 mg の OD 錠（300 mg OD 錠を 2 錠）又は 500 mg の OD 錠（250 mg OD 錠を 2 錠）を単回経口投与した。OD 錠投与前に口を湿らせるため、投与開始前に試験参加者に約 20 mL の水を与えた。OD 錠は、ブリスター包装から押し出した。ブリスター包装を開封後、直ちに全用量分の OD 錠を試験参加者に与え、全ての錠剤を試験参加者の口腔内に置いた。唾液中で完全に OD 錠を崩壊させた。崩壊を促すために OD 錠を口腔内で転がしてもよいこととした。 |
| 投与期間：<br>約 3 日間ずつの 3 期とし、投与間に休薬期間を 4 日間設定した。 |
| 対照薬：<br>対照薬は、KVD900 300 mg フィルムコーティング錠（ロット番号 4558734、供給者ロット：21B06G）であった。<br><br>フィルムコーティング錠の投与群では、試験参加者に対して Day 1 の 0 時間に本薬 600 mg のフィルムコーティング錠（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。試験参加者には、本薬のフィルムコーティング錠を噛んだり、粉砕したり、割ったり、又は噛み砕いたりしないように指示した。約 240 mL の水とともに本薬のフィルムコーティング錠を経口投与した。 |
| 評価基準：<br>• 薬物動態：<br>投与群ごとに投与前及び各投与後に本薬の血漿中濃度解析用の血液検体を採取した。Phoenix® WinNonlin®バージョン 8.3 を用いたノンコンパートメント法により、薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{lag}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{½}$、CL/F 及び $V_z$/F）を算出した。 |

- 安全性：

有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン測定（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、臨床検査値、及び身体検査により安全性を評価した。有害事象を表にまとめ、12 誘導心電図、血圧、脈拍数及び臨床検査値の要約統計量を示した。

統計学的手法：
試験参加者数の決定：
試験参加者数は、検出力を80%、αエラーを5%として算出した（Hauschke 1992）。検出力は、被験薬／対照薬比の90% CIが判定基準である80.00%～125.00%以内となる確率として定義した。真の比率が95%～105%であると仮定し、KVD900-107試験データから得られた試験参加者内の$C_{max}$の変動係数（CV%）26%以下を使用した。計36例に投与した。この試験参加者数には、脱落の可能性を考慮し、また6つの投与順序の無作為割付けをバランスよく行うための6例を含めている。

薬物動態：
本薬の血漿中濃度、薬物動態パラメータ及び薬物動態パラメータ比を一覧表にし、記述統計を用いて投与群ごとに要約した。平均及び個々の濃度－時間プロファイルを線形及び片対数スケールで示した。

自然対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$ 及び $C_{max}$）の比較では、SAS® PROC MIXED を用いて分散分析（ANOVA）を実施することにより、本薬 OD 錠（被験薬）のフィルムコーティング錠（対照薬）に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA モデルでは、投与順序群、治験薬及び投薬期を固定効果とし、投与順序群内にネスト化した試験参加者を変量効果とした（混合効果モデル）。各 ANOVA では、LSM のほか、LSM の投与群間の差及び対応する 90% CI を算出した。

自然対数変換した$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$及び$C_{max}$の解析から得られたLSMの投与群間の差を指数化することにより幾何平均比（GMR）を算出した。対照に対する比率として以下の比を求めた。

- 600 mg OD錠（投与A）対600 mgフィルムコーティング錠（投与C）
- 500 mg OD錠（投与B）対600 mgフィルムコーティング錠（投与C）（用量標準化は実施しない）

2種の片側検定と整合させるため、GMRの90% CIを算出した。これには、自然対数変換した$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$及び$C_{max}$の解析から得られたLSMの治験薬間差の90% CIを指数変換した。対照薬（600 mgのフィルムコーティング錠）に対する比率として各CIを求めた。さらに、投与順序群、治験薬、投与期、及び投与順序群内にネスト化した試験参加者を固定効果（固定効果モデル）とし、一般化線形モデル（GLM）法に基づくANOVAを実施した。

所定の比較で本薬のフィルムコーティング錠（対照薬）に対してOD錠（被験薬）の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$及び$C_{max}$）のGMR 90% CIが80.00%～125.00%の範囲内にある場合に、600 mgのOD錠と600 mgのフィルムコーティング錠及び／又は500 mgのOD錠と600 mgのフィルムコーティング錠は生物学的に同等との結論を下すこととした。

安全性：
国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 24.1 を用いて、本試験中に発現した全ての有害事象をコード化した。TEAE の要約表には、投与した試験参加者数、TEAE が発現した試験参加者

数及び TEAE が発現しなかった試験参加者数を含めた。また、投与した試験参加者数に対する割合も投与群別に示した。また、有害事象の発現件数を集計した。臨床検査値、心電図、バイタルサインのパラメータについて、評価時点別及び投与群別に記述統計量を示した。各安全性パラメータについてベースラインからの変化量も要約した。世界保健機関（WHO）の Global Drug Dictionary（バージョン 2021 年 9 月 1 日 b3）を用いて、試験中に記録された併用薬を全てコード化して一覧表に示した。安全性データの結果は全て、個別の一覧表に示した。

**表 35:　　試験イベントのフローチャート**

| Trial Procedures [a] | Scr [b] | P1 | Trial Days in Each Period [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | FU [e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 [d] | |
| Hours → | | C-I [f] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [g] | 24 | 36 | 48 | |
| **Administrative Procedures** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X [h] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Safety Evaluations** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination | X | X [h] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X [h] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [i] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [i] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X | |
| Vital Signs (RR and T) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem[j], Coag, and UA | X | X [h] | X [k] | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Serum Preg Test (♀ only) | X | X [h] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (PMP ♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X [h] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Trial Drug Dosing / PK** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| **Other Procedures** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [l] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a For details on Procedures, refer to Section 13 of the protocol (KVD900-108 Study CSR Appendix 16.1.1).
b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 4 days between the dose in Period 1 and Period 2 and between the dose in Period 2 and Period 3.
d Performed at the end of each period or prior to early termination from the trial.
e The CRU attempted to contact all participants who received at least one dose of trial drug (including participants who terminated the trial early) using their standard procedures approximately 7 days after the last dose to determine if any AE occurred since the last trial visit.
f Participants were admitted to the CRU on Day -1 of Period 1, at the time indicated by the CRU. Participants may have been admitted earlier than Day -1 for COVID-19 testing not related to trial protocol as per CRU requirements.
g The 16-hour postdose on Day 1 was either on Day 1 or Day 2, depending on the time of dosing on Day 1.
h Performed in Period 1 only.

i Performed within 24 hours prior to dosing Period 1 and within 2 hours of dosing Period 2 and 3.
j Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 8 hours, however, in case of dropouts or rechecks, participants may not have fasted for 8 hours prior to the serum chemistry sample was taken.
k Period 2 and 3 only. May have been performed within 24 hours prior to dosing.
l Participants were confined throughout the trial (i.e., washout period).

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus disease 2019, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P1 = Period 1, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, PMP = Postmenopausal females, Preg = Pregnancy, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.
Data Source: KVD900-108 Study CSR Table 9-1

#### 2.7.6.5.1 被験者の内訳

計 36 名の試験参加者が本試験に参加した。6 つの投与順序（ABC、BCA、CAB、ACB、BAC 又は CBA）のうちの 1 つに試験参加者を無作為割付けした。全 36 例が試験を完了した。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックによる中止及び試験の中断はなかった。

#### 2.7.6.5.2 人口統計学的特性

全ての試験参加者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

**表 36:　　内訳の要約（安全性解析対象集団）**

| | Randomized Treatment Sequence | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Category** | **ABC** | **BCA** | **CAB** | **ACB** | **BAC** | **CBA** | **Overall** |
| Dosed | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 36 (100%) |
| Completed Study | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 36 (100%) |
| Discontinued From Study | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 (0%) |
| Completed Treatment | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 36 (100%) |
| Discontinued From Treatment | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) |

Treatment A: Administration of a single dose of 600 mg KVD900 orally disintegrating tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Treatment B: Administration of a single dose of 500 mg KVD900 orally disintegrating tablets (2 x 250 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Treatment C: Administration of a single dose of 600 mg KVD900 film-coated tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Data Source: KVD900-108 Study CSR Table 10-1

**表 37:　　人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）**

| | | Randomized Treatment Sequence | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trait** | **Category/Statistic** | **ABC** | **BCA** | **CAB** | **ACB** | **BAC** | **CBA** | **Overall** |
| Sex | Female | 5 ( 83%) | 3 ( 50%) | 4 ( 67%) | 5 ( 83%) | 4 ( 67%) | 4 ( 67%) | 25 ( 69%) |
| | Male | 1 ( 17%) | 3 ( 50%) | 2 ( 33%) | 1 ( 17%) | 2 ( 33%) | 2 ( 33%) | 11 ( 31%) |
| Race | Black or African American | 0 ( 0%) | 1 ( 17%) | 2 ( 33%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 17%) | 4 ( 11%) |
| | White | 6 (100%) | 4 ( 67%) | 4 ( 67%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 4 ( 67%) | 30 ( 83%) |
| | White, Black or African American | 0 ( 0%) | 1 ( 17%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 17%) | 2 ( 6%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 6 (100%) | 3 ( 50%) | 5 ( 83%) | 5 ( 83%) | 6 (100%) | 5 ( 83%) | 30 ( 83%) |
| | Not Hispanic or Latino | 0 ( 0%) | 3 ( 50%) | 1 ( 17%) | 1 ( 17%) | 0 ( 0%) | 1 ( 17%) | 6 ( 17%) |
| Age (yr) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 36 |
| | Mean | 37.2 | 35.5 | 32.7 | 44.2 | 30.7 | 36.3 | 36.1 |
| | SD | 12.09 | 9.73 | 7.89 | 6.79 | 9.22 | 11.17 | 9.92 |
| | Minimum | 21 | 24 | 20 | 36 | 23 | 21 | 20 |
| | Median | 40.5 | 35.0 | 34.5 | 45.0 | 28.0 | 35.0 | 36.0 |
| | Maximum | 51 | 52 | 40 | 54 | 49 | 50 | 54 |
| Weight (kg) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 36 |
| | Mean | 69.78 | 80.32 | 77.38 | 73.57 | 67.58 | 73.60 | 73.71 |
| | SD | 8.275 | 16.988 | 17.418 | 8.293 | 10.865 | 12.025 | 12.672 |
| | Minimum | 56.8 | 70.0 | 52.3 | 65.0 | 55.2 | 52.2 | 52.2 |
| | Median | 71.50 | 74.70 | 74.75 | 73.65 | 68.25 | 76.90 | 74.05 |
| | Maximum | 79.0 | 114.4 | 99.2 | 86.9 | 78.1 | 83.8 | 114.4 |
| Height (cm) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 36 |
| | Mean | 160.8 | 172.5 | 169.3 | 163.0 | 161.5 | 166.2 | 165.6 |
| | SD | 4.67 | 11.98 | 10.42 | 9.72 | 6.53 | 8.16 | 9.31 |
| | Minimum | 158 | 159 | 160 | 152 | 153 | 158 | 152 |
| | Median | 159.0 | 174.0 | 167.5 | 161.0 | 162.5 | 165.0 | 161.5 |
| | Maximum | 170 | 190 | 181 | 180 | 170 | 181 | 190 |

| | | Randomized Treatment Sequence | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trait** | **Category/Statistic** | **ABC** | **BCA** | **CAB** | **ACB** | **BAC** | **CBA** | **Overall** |
| BMI (kg/m²) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 36 |
| | Mean | 27.178 | 26.867 | 26.872 | 27.762 | 25.847 | 26.512 | 26.839 |
| | SD | 4.2316 | 3.3240 | 4.8377 | 3.0458 | 3.3383 | 3.6711 | 3.5603 |
| | Minimum | 19.57 | 23.12 | 20.34 | 23.43 | 21.12 | 20.32 | 19.57 |
| | Median | 28.350 | 26.745 | 28.850 | 28.090 | 25.815 | 26.590 | 26.915 |
| | Maximum | 30.55 | 31.68 | 30.96 | 30.97 | 30.03 | 30.61 | 31.68 |

Treatment A: Administration of a single dose of 600 mg KVD900 orally disintegrating tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Treatment B: Administration of a single dose of 500 mg KVD900 orally disintegrating tablets (2 x 250 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Treatment C: Administration of a single dose of 600 mg KVD900 film-coated tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Descriptive statistics for BMI, height, and weight are calculated using screening measurements.
BMI = Body mass index
Data Source: KVD900-108 Study CSR Table 10-2

#### 2.7.6.5.3 薬物動態の結果

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表 38 に示す。

**表 38: 本薬の 600 mg の OD 錠（投与 A）、500 mg の OD 錠（投与 B）及び 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの要約（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | 600 mg ODTs | 500 mg ODTs | 600 mg Film-Coated Tablets |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 19,600 (40.4) [n = 36] | 15,800 (37.9) [n = 36] | 17,900 (38.5) [n = 36] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 20,500 (33.2) [n = 35] | 16,000 (37.4) [n = 36] | 18,300 (37.6) [n = 35] |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | 0.968 ± 1.81 [n = 35] | 0.803 ± 1.39 [n = 36] | 1.20 ± 2.05 [n = 35] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 6,120 (54.2) [n = 36] | 5,070 (48.6) [n = 36] | 5,040 (51.5) [n = 36] |
| $T_{max}$ (hr) | 0.99 (0.50, 4.1) [n = 36] | 1.3 (0.50, 4.0) [n = 36] | 0.99 (0.50, 3.0) [n = 36] |
| $T_{lag}$ (hr) | 0.00 (0.00, 0.00) [n = 36] | 0.00 (0.00, 0.00) [n = 36] | 0.00 (0.00, 0.25) [n = 36] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.0948 ± 0.0467 [n = 35] | 0.104 ± 0.0629 [n = 36] | 0.105 ± 0.0579 [n = 35] |
| $t_{½}$ (hr) | 9.6 ± 6.5 [n = 35] | 9.4 ± 5.7 [n = 36] | 8.9 ± 5.1 [n = 35] |
| CL/F (L/hr) | 30.7 ± 10.3 [n = 35] | 33.5 ± 14.0 [n = 36] | 35.0 ± 13.7 [n = 35] |
| $V_z$/F (L) | 426 ± 313 [n = 35] | 466 ± 402 [n = 36] | 466 ± 393 [n = 35] |

AUCs and $C_{max}$ values are presented as geometric mean (geometric CV%).
$T_{max}$ and $T_{lag}$ values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
ODT = Orally disintegrating tablet
Data Source: KVD900-108 Study CSR Table 11-1

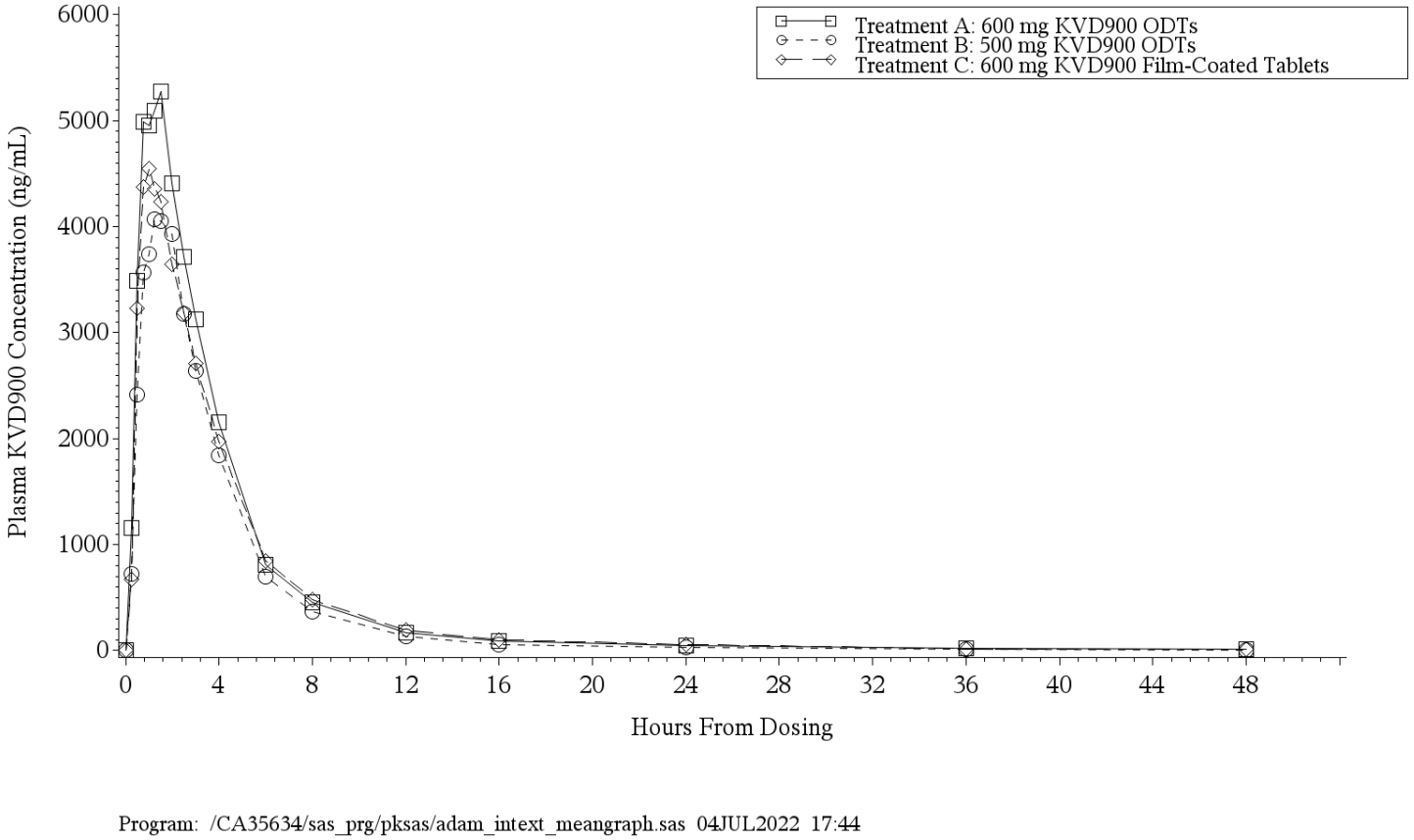



**図 10: 本薬の 600 mg の OD 錠（投与 A）、500 mg の OD 錠（投与 B）及び 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイル（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-108 Study CSR Figure 11-1

600 mg の OD 錠と 600 mg のフィルムコーティング錠との比較

本薬の 600 mg の OD 錠と 600 mg のフィルムコーティング錠について、薬物動態パラメータの統計比較を以下の表 39 に要約する。

**表 39: 本薬の 600 mg の OD 錠（投与 A）又は 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（SAS® PROC MIXED）（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | 600 mg ODTs (Test) | | 600 mg Film-Coated Tablets (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-participant CV% |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 19,600 | 36 | 17,900 | 36 | 109.33 | 101.28-118.01 | 19.63 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 20,200 | 35 | 18,300 | 35 | 110.83 | 103.03-119.22 | 18.32 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 6,120 | 36 | 5,040 | 36 | 121.35 | 108.16-136.14 | 29.90 |

The terminal elimination rate constant was not calculable for Participant 13 (Treatment A) and Participant 33 (Treatment C). The analysis of variance (ANOVA) model using SAS® PROC MIXED was used. The ANOVA included sequence, treatment, and period as fixed effects and participant within sequence as a random effect. Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-participant CV% was calculated as 100 x square root (exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
ODT = Orally disintegrating tablet
Data Source: KVD900-108 Study CSR Table 11-2

**表 40: 本薬の 600 mg の OD 錠（投与 A）又は 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（SAS® PROC GLM）（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | 600 mg ODTs (Test) | | 600 mg Film-Coated Tablets (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-participant CV% |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 19,600 | 36 | 17,900 | 36 | 109.33 | 99.99-119.54 | 19.63 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 20,200 | 35 | 18,300 | 35 | 110.56 | 101.52-120.40 | 18.32 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 6,120 | 36 | 5,040 | 36 | 121.35 | 106.09-138.80 | 29.90 |

The terminal elimination rate constant was not calculable for Participant 13 (Treatment A) and Participant 33 (Treatment C).
The analysis of variance (ANOVA) model using SAS® PROC GLM was used. The ANOVA included sequence, treatment, period, and participant within sequence as fixed effects. Parameters were ln-transformed prior to analysis. Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-participant CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
ODT = Orally disintegrating tablet
Data Source: KVD900-108 Study CSR Table 11-3

本薬の 600 mg を OD 錠として投与したとき、$AUC_{0-t}$及び$AUC_{0-inf}$の幾何最小二乗平均値（GLSM）は 600 mg のフィルムコーティング錠と比較してわずかに高かったが、GMR の 90% CI は完全に

80.00%～125.00%の基準範囲内であった。本薬の 600 mg を OD 錠として投与したとき、$C_{max}$ の GLSM はフィルムコーティング錠と比較して約 21%高く、GMR の 90% CI の上限が基準範囲外であった。この結果は、SAS® PROC GLM を用いた統計比較でもほぼ同一であった。$T_{max}$ の中央値、並びに $t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F の平均値は投与群間で同程度であり、$T_{lag}$ はいずれの投与群にも認められなかった。

500mg の OD 錠と 600 mg のフィルムコーティング錠との比較

本薬の 500 mg の OD 錠と 600 mg のフィルムコーティング錠について、薬物動態パラメータの統計比較を以下の表に要約する。用量標準化は実施せずに薬物動態パラメータを直接比較した。

**表 41: 本薬の 500 mg の OD 錠（投与 B）又は 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（SAS® PROC MIXED）（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | 500 mg ODTs (Test) | | 600 mg Film-Coated Tablets (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **Geometric LSMs** | **n** | **Geometric LSMs** | **n** | **GMR (%)** | **90% Confidence Interval** | **Intra-participant CV%** |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 15,800 | 36 | 17,900 | 36 | 88.34 | 81.84-95.35 | 19.63 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 16,000 | 36 | 18,300 | 35 | 87.44 | 81.35-93.99 | 18.32 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5,070 | 36 | 5,040 | 36 | 100.48 | 89.56-112.72 | 29.90 |

The terminal elimination rate constant was not calculable for Participant 33 (Treatment C).
The analysis of variance (ANOVA) model using SAS® PROC MIXED was used. The ANOVA included sequence, treatment, and period as fixed effects and participant within sequence as a random effect. Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-participant CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
ODT = Orally disintegrating tablet
Data Source: KVD900-108 Study CSR Table 11-4

**表 42: 本薬の 500 mg の OD 錠（投与 B）又は 600 mg のフィルムコーティング錠（投与 C）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの統計比較の要約（SAS® PROC GLM）（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | 500 mg ODTs (Test) | | 600 mg Film-Coated Tablets (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-participant CV% |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 15,800 | 36 | 17,900 | 36 | 88.34 | 80.79-96.59 | 19.63 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 16,000 | 36 | 18,300 | 35 | 87.44 | 80.37-95.13 | 18.32 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5,070 | 36 | 5,040 | 36 | 100.48 | 87.84-114.92 | 29.90 |

The terminal elimination rate constant was not calculable for Participant 33 (Treatment C).
The analysis of variance (ANOVA) model using SAS® PROC GLM was used. The ANOVA included sequence, treatment, period, and participant within sequence as fixed effects. Parameters were ln-transformed prior to analysis. Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA. Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-participant CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
ODT = Orally disintegrating tablet
Data Source: KVD900-108 Study CSR Table 11-5

本薬の 500 mg を OD 錠として投与したとき、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ の GLSM は 600 mg のフィルムコーティング錠と比較してわずかに低かった。しかし、GMR の 90% CI は完全に基準範囲内であった。$C_{max}$ の GLSM はいずれの治験薬の投与後でも同程度であり、GMR の 90% CI は完全に基準範囲内であった。この結果は、SAS® PROC GLM を用いた統計比較でもほぼ同一であった。500 mg OD 錠を投与したときの $T_{max}$ 中央値は 600 mg のフィルムコーティング錠と比較してわずかに遅く、それぞれ 1.3 時間及び 0.99 時間であった。$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F の平均値は投与群間で同程度であり、$T_{lag}$ はいずれの投与群にも認められなかった。

### 2.7.6.5.4 安全性の結果

本試験の期間中に、死亡、重篤な有害事象、又は有害事象による中止例は認められなかった。全体として、11 例（31%）に計 23 件の TEAE が報告され、内訳は 600 mg の OD 錠投与が 5 例（14%）、500 mg の OD 錠投与が 3 例（8%）、及び 600 mg のフィルムコーティング錠投与が 7 例（19%）であった。最も報告件数が多い TEAE は便秘であった。TEAE の重症度は大半がグレード 1（軽度）であった。治験責任医師は、7 件が 600 mg OD 錠に関連するもの、4 件が 500 mg OD 錠に関連するもの、8 件が 600 mg のフィルムコーティング錠に関連するもの、及びその他の 4 件が治験薬に関連なしと判断した。

本試験では、バイタルサイン、心電図及び身体検査に関して、試験参加者の安全に関連する特記すべき所見は認められなかった。

**表 43:　　投与群別の TEAE の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）（安全性解析対象集団）**

| Adverse Events | Treatment A (600 mg ODTs) (N=36) | Treatment B (500 mg ODTs) (N=36) | Treatment C (600 mg Film-Coated Tablets) (N=36) | Overall (N=36) |
|---|---|---|---|---|
| Number of Participants With TEAEs | 5 ( 14%) | 3 ( 8%) | 7 ( 19%) | 11 ( 31%) |
| Number of Participants Without TEAEs | 31 ( 86%) | 33 ( 92%) | 29 ( 81%) | 25 ( 69%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 3 ( 8%) | 2 ( 6%) | 4 ( 11%) | 8 ( 22%) |
| Abdominal discomfort | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| Abdominal pain | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| Abdominal pain lower | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| Constipation | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) | 2 ( 6%) | 4 ( 11%) |
| Dyspepsia | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| Flatulence | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| Hypoaesthesia oral | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| Nausea | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| Rectal haemorrhage | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| **General disorders and administration site conditions** | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| Vessel puncture site pain | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| **Infections and infestations** | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 2 ( 6%) |
| Asymptomatic bacteriuria | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| Pharyngitis | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| Limb injury | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| Back pain | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| **Nervous system disorders** | 2 ( 6%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 3 ( 8%) |
| Dizziness | 2 ( 6%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 2 ( 6%) |
| Headache | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| Somnolence | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| **Psychiatric disorders** | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |
| Euphoric mood | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) |

| Adverse Events | Treatment A (600 mg ODTs) (N=36) | Treatment B (500 mg ODTs) (N=36) | Treatment C (600 mg Film-Coated Tablets) (N=36) | Overall (N=36) |
|---|---|---|---|---|
| **Renal and urinary disorders** | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |
| Urinary retention | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 3%) | 1 ( 3%) |

Treatment A: Administration of a single dose of 600 mg KVD900 orally disintegrating tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Treatment B: Administration of a single dose of 500 mg KVD900 orally disintegrating tablets (2 x 250 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Treatment C: Administration of a single dose of 600 mg KVD900 film-coated tablets (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1
Adverse events are classified according to MedDRA® Version 24.1.
Although a participant may have had 2 or more clinical adverse experiences, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
TEAEs = Treatment-emergent adverse events; ODT = Orally disintegrating tablets
Data Source: KVD900-108 Study CSR Table 12-1

#### 2.7.6.5.5 結論

- 本薬を 600 mg の OD 錠として投与したとき、600 mg のフィルムコーティング錠と比較して、血漿中の総曝露量（$AUC_{0-t}$及び$AUC_{0-inf}$に基づく）はわずかに高く（$AUC_{0-inf}$の 90% CI：103%～119%）、最高曝露量（$C_{max}$に基づく）は約 21%高かった（90% CI：108%～136%）。
- 本薬を 500 mg の OD 錠として投与したとき、600 mg のフィルムコーティング錠と比較して、血漿中の総曝露量はわずかに低かったが（$AUC_{0-inf}$の 90% CI：81%～94%）、最高曝露量は同程度であった（90% CI：90%～113%）。$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$及び $C_{max}$の 90% CI が基準範囲内（80.00%～125.00%）であったことから、OD 錠 500 mg とフィルムコーティング錠 600 mg とは生物学的に同等であると考えられた。
- 空腹下で本薬の 500 mg OD 錠及び 600 mg の OD 錠又はフィルムコーティング錠を単回投与したとき、本試験の健康成人試験参加者に対する忍容性は良好であると考えられた。

### 2.7.6.6 KVD900-106 試験

治験の標題：
健康成人試験参加者を対象に、KVD900 単回投与の薬物動態に対するイトラコナゾール、エルトロンボパグ、フェニトイン及びキニジンの影響を評価する第 1 相、4 パート、非盲検、固定順序試験

開発相：第 1 相

実施医療機関：
Celerion
米国

試験期間：
最初の試験参加者の登録日：2021 年 10 月 27 日
最後の試験参加者の完了日：2022 年 5 月 21 日

目的：

パート 1－イトラコナゾールが本薬に及ぼす影響

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、シトクロム P450（CYP）3A4 及び P 糖タンパク質（P-gp）の強力な阻害薬であるイトラコナゾールの反復投与が本薬の単回投与の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 | 単剤投与又はイトラコナゾールと併用投与したときの本薬の定量可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）、無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-inf}$）、外挿した $AUC_{0-inf}$%（$AUC_{\%extrap}$）、最高血中濃度（$C_{max}$）、最高血中濃度到達時間（$T_{max}$）、見かけの消失速度定数（$K_{el}$）、見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、経口投与時の見かけのクリアランス（CL/F）及び経口投与時の終末相における見かけの分布容積（$V_z$/F） |
| 副次 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、本薬を単剤及びイトラコナゾールの反復投与との併用で単回投与したときの安全性及び忍容性を明らかにする。 | 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、12 誘導心電図、バイタルサイン及び臨床検査値 |

パート 2－エルトロンボパグが本薬に及ぼす影響

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、乳癌耐性タンパク質（BCRP）の強力な阻害薬であるエルトロンボパグの反復投与が本薬の単回投与の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 | 単剤投与又はエルトロンボパグと併用投与したときの本薬の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F |

| | |
|---|---|
| 副次 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、本薬を単剤及びエルトロンボパグの反復投与との併用で単回投与したときの安全性及び忍容性を明らかにする。 | TEAE、12誘導心電図、バイタルサイン及び臨床検査値 |

パート 3－フェニトインが本薬に及ぼす影響

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、CYP3A4 の強力な誘導薬であるフェニトインの反復投与が本薬の単回投与の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 | 単剤投与又はフェニトインと併用投与したときの本薬の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F |
| 副次 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、本薬を単剤及びフェニトインの反復投与との併用で単回投与したときの安全性及び忍容性を明らかにする。 | TEAE、12 誘導心電図、バイタルサイン、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）及び臨床検査値 |

パート 4－キニジンが本薬に及ぼす影響

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、P-gp の強力な阻害薬であるキニジンが本薬の単回投与の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 | 単剤投与又はキニジンと併用したときの本薬の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F |
| 副次 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、本薬を単剤及びキニジンとの併用で単回投与したときの安全性及び忍容性を明らかにする。 | TEAE、12 誘導心電図、バイタルサイン及び臨床検査値 |

方法：
本試験は4つのパートから構成された。各パートは、非盲検、固定順序、2期の薬物相互作用試験として実施した。試験の複数のパートを並行して実施してもよいこととした。

試験参加者は、本試験の1つのパートにのみ参加した。初回投与前28日以内に試験参加者のスクリーニングを実施した。

パート1及び2
健康な成人男性及び女性（妊娠する可能性がない女性）を計32例登録する計画を立て、パート1（イトラコナゾールとの薬物相互作用）に16例、パート2（エルトロンボパグとの薬物相互作用）に16例が参加した。

パート1－イトラコナゾールが本薬に及ぼす影響
期間1のDay 1に本薬600 mgを単回投与した。投与前及び投与48時間後まで薬物動態用検体を採取した。

期間2では、イトラコナゾール200 mgを1日1回6日間（Day 1～6）連続投与し、Day 5に本薬600 mgの単回投与を併用した。Day 5の本薬投与前及び投与48時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。

パート2－エルトロンボパグが本薬に及ぼす影響
期間1のDay 1に本薬600 mgを単回投与した。投与前及び投与48時間後まで薬物動態用検体を採取した。

期間2では、エルトロンボパグ75 mgを1日1回8日間（Day 1～8）連続投与し、Day 7に本薬600 mgの単回投与を併用した。Day 7の本薬投与前及び投与48時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。

パート3及び4
健康な成人男性及び女性（妊娠する可能性がない女性）を計32例登録する計画を立て、パート3（フェニトインとの薬物相互作用）に16例、パート4（キニジンとの薬物相互作用）に16例が参加した。

パート3－フェニトインが本薬に及ぼす影響
期間1のDay 1に本薬600 mgを単回投与した。投与前及び投与48時間後まで薬物動態用検体を採取した。

期間2では、フェニトイン100 mgを1日3回15日間（Day 1～15）連続経口投与し、Day 14の0時間に本薬600 mgの単回経口投与を併用した（Day 14の1回目のフェニトイン投与と同時に投与）。本薬の投与前及び投与48時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。

パート4－キニジンが本薬に及ぼす影響
期間1のDay 1に本薬600 mgを単回投与した。投与前及び投与48時間後まで薬物動態用検体を採取した。

期間2では、Day 1の0時間に本薬600 mgを単回投与し、本薬投与の1時間前及び3時間後にキニジン（300 mg）を投与した。本薬の投与前及び投与48時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。

全てのパート
試験期間を通じて、臨床評価及び臨床検査値評価を繰り返し実施することによって安全性をモニタリングした。治験依頼者の判断で、中止した参加者を置き換えてもよいこととした。

臨床研究ユニット（CRU）は、治験薬の投与を1回以上受けた全ての試験参加者（試験を早期に中止した試験参加者を含む）に対し、最終投与から約14日後に標準的な手順で連絡を取り、最終来院以降に有害事象が発現していないかを確認することとした。

試験参加者数：
健康な成人男性及び女性（妊娠する可能性がない女性）を計 64 例登録する計画を立て、65 例を登録した。パート 1（イトラコナゾールとの薬物相互作用）に 17 例、パート 2（エルトロンボパグとの薬物相互作用）に 16 例、パート 3（フェニトインとの薬物相互作用）に 16 例、パー

ト 4（キニジンとの薬物相互作用）に 16 例が参加し、65 例が試験を完了した。2 例が早期に投与を中止したが、試験を完了するための予定された最後の処置を終了することができた。登録した試験参加者から得られた全てのデータを安全性及び薬物動態解析の対象とした。

主な選択基準：
本試験に登録した全ての試験参加者は治験担当医師により、全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない、異常のない健康な試験参加者と判断された。

被験薬：
被験薬は KVD900 であり、300 mg フィルムコーティング錠（ロット番号 21B06G）として供給した。

イトラコナゾールは、10 mg/mL の Sporanox®（又は同等のジェネリック品）の経口液剤（ロット番号 00871008A）として供給した。

エルトロンボパグは、75 mg Promacta®錠（ロット番号 LK4709）として供給した。

フェニトインは、Pfizer 社 Parke-Davis 部門製の 100 mg カプセル（フェニトインナトリウム徐放カプセル、米国薬局方［USP］）（又は同等のジェネリック品）（ロット番号 PNSA21021-A）として供給した。

キニジンは、300 mg 錠（キニジン硫酸塩錠、USP）（ロット番号：ME200269）として供給した。

投与内容を以下に記載する。

パート 1－イトラコナゾールが本薬に及ぼす影響

| 投与 | 簡単な説明 | 詳細な説明 |
|---|---|---|
| A（期間 1） | 本薬単剤 | 期間 1 の Day 1 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与。 |
| B*（期間 2） | イトラコナゾール＋本薬 | 200 mg のイトラコナゾール（10 mg/mL の経口液剤を 20 mL）を 6 日間 1 日 1 回反復経口投与し、期間 2 の Day 5 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用。 |
| B1（期間 2） | イトラコナゾール単剤（本薬の併用投与前） | 200 mg のイトラコナゾール（10 mg/mL の経口液剤を 20 mL）を 1 日 1 回反復経口投与（期間 2 の Day 1 から Day 5 の本薬投与前までの期間）。 |
| B2（期間 2） | イトラコナゾール＋本薬（本薬の併用投与後） | 200 mg のイトラコナゾール（10 mg/mL の経口液剤を 20 mL）を 6 日間 1 日 1 回反復経口投与し、期間 2 の Day 5 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用（本薬投与後の期間）。 |

* 投与 B（期間 2）は、有害事象及び併用薬について、B1（本薬投与前）と B2（本薬投与後）に分割した。

パート 2－エルトロンボパグが本薬に及ぼす影響

| 投与 | 簡単な説明 | 詳細な説明 |
|---|---|---|
| C（期間 1） | 本薬単剤 | 期間 1 の Day 1 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与。 |

| | | |
|---|---|---|
| D*<br>（期間 2） | エルトロンボパグ＋本薬 | 75 mg のエルトロンボパグ（75 mg 錠を 1 錠）を 8 日間 1 日 1 回反復経口投与し、期間 2 の Day 7 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用。 |
| D1<br>（期間 2） | エルトロンボパグ単剤（本薬の併用投与前） | 75 mg のエルトロンボパグ（75 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与（期間 2 の Day 1 から Day 7 の本薬投与前までの期間）。 |
| D2<br>（期間 2） | エルトロンボパグ＋本薬（本薬の併用投与後） | 75 mg のエルトロンボパグ（75 mg 錠を 1 錠）を 8 日間 1 日 1 回反復経口投与し、期間 2 の Day 7 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用（本薬投与後の期間）。 |

* 投与 D（期間 2）は、有害事象及び併用薬について、D1（本薬投与前）と D2（本薬投与後）に分割した。

パート 3－フェニトインが本薬に及ぼす影響

| 投与 | 簡単な説明 | 詳細な説明 |
|---|---|---|
| E<br>（期間 1） | 本薬単剤 | 期間 1 の Day 1 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与。 |
| F*<br>（期間 2） | フェニトイン＋本薬 | 100 mg のフェニトイン（100 mg カプセルを 1 カプセル）を 15 日間 1 日 3 回反復経口投与し、期間 2 の Day 14 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用。 |
| F1<br>（期間 2） | フェニトイン単剤（本薬の併用投与前） | 100 mg のフェニトイン（100 mg カプセルを 1 カプセル）を 1 日 3 回反復経口投与（期間 2 の Day 1 から Day 14 の本薬投与前までの期間）。 |
| F2<br>（期間 2） | フェニトイン＋本薬（本薬の併用投与後） | 100 mg のフェニトイン（100 mg カプセルを 1 カプセル）を 15 日間 1 日 3 回反復経口投与し、期間 2 の Day 14 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用（本薬投与後の期間）。 |

* 投与 F（期間 2）は、有害事象及び併用薬について、F1（本薬投与前）と F2（本薬投与後）に分割した。

パート 4－キニジンが本薬に及ぼす影響

| 投与 | 簡単な説明 | 詳細な説明 |
|---|---|---|
| G<br>（期間 1） | 本薬単剤 | 期間 1 の Day 1 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与。 |
| H*<br>（期間 2） | キニジン＋本薬 | 期間 2 の Day 1 の 0 時間に本薬 600 mg を単回経口投与（300 mg 錠を 2 錠）し、本薬投与の 1 時間前及び 3 時間後にキニジン 600 mg を 2 回に分けて（1 回につき 300 mg 錠を 1 錠）投与。 |
| H1<br>（期間 2） | キニジン単剤（本薬の併用投与前） | 期間 2 の Day 1 の 0 時間に本薬 600 mg を単回経口投与（300 mg 錠を 2 錠）し、本薬投与の 1 時間前及び 3 時間後にキニジン 600 mg を 2 回に分けて（1 回につき 300 mg 錠を 1 錠）投与（期間 2 の Day 1 から Day 1 の本薬投与前までの期間）。 |
| H2<br>（期間 2） | キニジン＋本薬（本薬の併用投与後） | 期間 2 の Day 1 の 0 時間に本薬 600 mg を単回経口投与（300 mg 錠を 2 錠）し、本薬投与の 1 時間前及び 3 時間後にキニジン 600 mg を 2 回に分けて（1 回につき 300 mg 錠を 1 錠）投与（本薬投与後の期間）。 |

* 投与 H（期間 2）は、有害事象及び併用薬について、H1（本薬投与前）と H2（本薬投与後）に分割した。

パート 1、パート 2 及びパート 3 について
イトラコナゾール（パート 1）、エルトロンボパグ（パート 2）及びフェニトイン（パート 3）を期間 2 の Day 1 朝に初回投与して以降は、期間 2 の Day 1 に設定した投与時間から± 1 時間以内に朝用量を投与した。

試験の各パートでは、錠剤又はカプセル製剤（本薬、エルトロンボパグ、フェニトイン及びキニジンの該当する薬剤）を約 240 mL の水で経口投与した。治験薬を同時に飲み込むことができない場合、試験参加者の必要に応じて 50 mL まで水を追加して投与してもよいこととしたが、投与は 10 分以内に完了することとした。

投与期間：
試験参加者は、各期間のDay -1に、CRUが指定した時間にCRUに入院した。CRUの要件に従い、治験実施計画書とは関係のない新型コロナウイルス感染症（COVID-19）検査のためにDay -1より早く入院してもよいこととした。

- パート1は2期から構成され、期間1が約3日間、期間2が7日間であった。期間1の投与と期間2のイトラコナゾールの初回投与との間に休薬期間を4日間以上設定した。
- パート2は2期から構成され、期間1が約3日間、期間2が9日間であった。期間1の投与と期間2のエルトロンボパグの初回投与との間に休薬期間を4日間以上設定した。
- パート3は2期から構成され、期間1が約3日間、期間2が16日間であった。期間1の投与と期間2のフェニトインの初回投与との間に休薬期間を4日間以上設定した。
- パート4は2期から構成され、期間1が約3日間、期間2が3日間であった。期間1の投与と期間2のキニジンの初回投与との間に休薬期間を4日間以上設定した。

対照薬：
該当なし。

評価基準：
薬物動態：
投与前及び各投与後に本薬の血漿中濃度解析用の血液検体を採取した。Phoenix® WinNonlin® バージョン 8.3.4 を用いたノンコンパートメント法により、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F を算出した。

安全性：
有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン測定（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、臨床検査値、身体検査及び C-SSRS（パート 3 のみ）により安全性を評価した。TEAE を表にまとめ、12 誘導心電図、血圧、心拍数及び臨床検査値の要約統計量を示した。

統計学的手法：
試験参加者数の決定：
本試験のパート1及び2で選択した試験参加者数は経験的に選択したものであり、統計的検出力の算出に基づくものではなかった。試験参加者数32例（パート1に16例、パート2に16例）は、相互作用が生じる場合にCYP3A4／P-gpの阻害（パート1）又はBCRPの阻害（パート2）の程度を確実に推計するのに十分であると考えられた。

本試験のパート3及び4で選択した試験参加者数は経験的に選択したものであり、統計的検出力の算出に基づくものではなかった。試験参加者数32例（パート3に16例、パート4に16例）は、相互作用が生じる場合にCYP3A4の誘導（パート3）又はP-gpの阻害（パート4）の程度を確実に推計するのに十分であると考えられた。

薬物動態：
本薬の血漿中濃度、薬物動態パラメータ及び薬物動態パラメータ比を一覧表にし、記述統計を用いて投与群ごとに要約した。平均及び個々の濃度-時間プロファイルを線形及び片対数スケールで示した。

各試験パートについて、自然対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$ 及び $C_{max}$）に対して SAS® PROC MIXED を用いて分散分析（ANOVA）を実施することにより、以下の投与内容を比較した相対的バイオアベイラビリティを評価した。

- パート 1：イトラコナゾール＋本薬（投与 B、被験）対本薬単剤（投与 A、対照）
- パート 2：エルトロンボパグ＋本薬（投与 D、被験）対本薬単剤（投与 C、対照）
- パート 3：フェニトイン＋本薬（投与 F、被験）対本薬単剤（投与 E、対照）
- パート 4：キニジン＋本薬（投与 H、被験）対本薬単剤（投与 G、対照）

ANOVA モデルでは、投与内容を固定効果とし、試験参加者を変量効果とした。推定結果（最小二乗平均値［LSmean］、LSmean 間の差及び差の 90%信頼区間［CI］）は指数化して元のスケールに戻した。幾何 LSmean、幾何平均比（GMR）及び 90% CI を示した。また、被験者内変動係数（CV%）も提示した。

いずれのパートでも、本薬単剤投与と比較して相互作用薬を併用したときの本薬の自然対数変換された薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$ 及び $C_{max}$）の LSmean の比の 90% CI が 80.00%～125.00%の範囲内にある場合に、影響がないとの結論を下すこととした。

安全性：
国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 24.1 を用いて、本試験中に発現した全ての有害事象をコード化した。TEAE の要約表には、投与した試験参加者数、TEAE が発現した試験参加者数及び TEAE が発現しなかった試験参加者数を含めた。また、投与した試験参加者数に対する割合を投与群別に示した。また、TEAE の発現件数を集計した。臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサインのパラメータについて、評価時点別に記述統計量を示した。各安全性パラメータについてベースラインからの変化量も要約した。世界保健機関（WHO）の Global Drug Dictionary（バージョン 2021 年 9 月 1 日 b3）を用いて、試験中に記録された併用薬を全てコード化して一覧表に示した。安全性データの結果は全て、個別の一覧表に示した。

**表 44:　　パート 1 の試験イベントのフローチャート（イトラコナゾール）**

| Trial Procedures [a] | Scr [b] | Trial Days in Period 1 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | 3 |
| Hours → | | C-I [d] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 |
| **Administrative Procedures** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Safety Evaluations** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination [f] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [g] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [g] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| Vital Signs (RR and T) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem [h], Coag, and UA | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (♀only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Trial Drug Dosing / PK** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| **Other Procedures** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [j] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| **Trial Procedures** [a] | **Trial Days in Period 2** [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | **FU** [l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Days →** | **-1** | **1** | **2 - 4** | **5** | | | | | | | | | | | | | | | | **6** | | **7** [k] | |
| Hours post-KVD900 dosing → | **C-I** [d] | | | **P** | **0** | **0.25** | **0.5** | **0.75** | **1** | **1.25** | **1.5** | **2** | **2.5** | **3** | **4** | **6** | **8** | **12** | **16** [e] | **24** | **36** | **48** | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | | X [g] | | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X | |
| Vital Signs (HR and BP) | | X [g] | | X | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X | |
| Hem, Chem [h], Coag, and UA | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Itraconazole Dosing | | X | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | |
| KVD900 Dosing | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X [i] | X | X | |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [j] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a For details on Procedures, refer to Section 13 of the protocol (KVD900-106 Study CSR Appendix 16.1.1).
b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 4 days between the dose in Period 1 and the first dose of itraconazole in Period 2.
d Participants were admitted to the CRU on Day -1 in each period, at the time indicated by the CRU. Participants may have been admitted earlier than Day -1 for COVID-19 testing not related to trial protocol as per CRU requirements. If the CRU decided to confine the participants throughout the trial (i.e., washout period), some safety events at the subsequent check-in (e.g., clinical laboratory test, urine drug and alcohol screen, pregnancy test, vital signs, and ECGs) may not have been performed at the PI's discretion.
e The 16-hour postdose time point on Day 1 (Period 1) and Day 5 (Period 2) was either on Day 1 or Day 2 (Period 1) and on Day 5 or Day 6 (Period 2), respectively, depending on the time of dosing on Day 1 (Period 1) and Day 5 (Period 2).
f Symptom-driven physical examination may have been performed at other times, at the PI's or designee's discretion.
g Performed within 24 hours prior to dosing.
h Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 8 hours, however, in case of dropouts or rechecks, participants may not have fasted for 8 hours prior to when the serum chemistry sample was taken.
i Performed prior to itraconazole dosing.
j As per site preference, participants may have been confined throughout the trial (i.e., washout period).
k Performed at the end of Period 2 or prior to early termination from the trial.
l The CRU attempted to contact all participants who received at least 1 dose of trial drug (including participants who terminated the trial early) using their standard procedures approximately 14 days after the last dose to determine if any AE occurred since the last trial visit.

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus disease 2019, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 9-1

**表 45:　　パート 2 の試験イベントのフローチャート（エルトロンボパグ）**

| Trial Procedures [a] | Scr [b] | Trial Days in Period 1 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 |
| Hours → | | C-I [d] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 |
| Administrative Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination [f] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [g] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [g] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| Vital Signs (RR and T) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem [h], Coag, and UA | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (♀only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [j] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Trial Procedures [a] | Trial Days in Period 2 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | -1 | 1 | 2 - 6 | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | 8 | | 9 [k] | FU [l] |
| Hours post-KVD900 dosing → | C-I [d] | | | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | | X [g] | | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X | |
| Vital Signs (HR and BP) | | X [g] | | X | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X | |
| Hem, Chem [h], Coag, and UA | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Eltrombopag Dosing | | X | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | |
| KVD900 Dosing | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X [i] | X | X | |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [j] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a For details on Procedures, refer to Section 13 of the protocol (KVD900-106 Study CSR Appendix 16.1.1).
b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 4 days between the dose in Period 1 and the first dose of eltrombopag in Period 2.
d Participants were admitted to the CRU on Day -1 in each period, at the time indicated by the CRU. Participants may have been admitted earlier than Day -1 for COVID-19 testing not related to trial protocol as per CRU requirements. If the CRU decided to confine the participants throughout the trial (i.e., washout period), some safety events at the subsequent check-in (e.g., clinical laboratory test, urine drug and alcohol screen, pregnancy test, vital signs, and ECGs) may not have been performed at the PI's discretion.
e The 16-hour postdose time point on Day 1 (Period 1) and Day 7 (Period 2) was either on Day 1 or Day 2 (Period 1) and on Day 7 or Day 8 (Period 2), respectively, depending on the time of dosing on Day 1 (Period 1) and Day 7 (Period 2).
f Symptom-driven physical examination may have been performed at other times, at the PI's or designee's discretion.
g Performed within 24 hours prior to dosing.
h Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 8 hours, however, in case of dropouts or rechecks, participants may not have fasted for 8 hours prior to when the serum chemistry sample was taken.
i Performed prior to eltrombopag dosing.
j As per site preference, participants may have been confined throughout the trial (i.e., washout period[s] and/or return visit[s]).
k Performed at the end of Period 2 or prior to early termination from the trial.
l The CRU attempted to contact all participants who received at least one dose of trial drug (including participants who terminated the trial early) using their standard procedures approximately 14 days after the last dose to determine if any AE occurred since the last trial visit.

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus disease 2019, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 9-2

**表 46:　　パート 3 の試験イベントのフローチャート（フェニトイン）**

| Trial Procedures [a] | Scr [b] | Trial Days in Period 1 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 |
| Hours → | | C-1 [d] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 |
| Administrative Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination [f] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [g] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [g] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| Vital Signs (RR and T) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C-SSRS Questionnaire [m] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem [h], Coag, and UA | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood Genotyping CYP2C9 | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood Genotyping CYP2C19 | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [j] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Trial Procedures [a] | Trial Days in Period 2 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | FU [l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | -1 | 1 | 2 -13 | 14 | | | | | | | | | | | | | | | 15 | | | | 16 [k] | |
| Hours post-KVD900 dosing → | C-I [d] | | | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 32 | 36 | 40 [e] | 48 | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | | X [g] | | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Vital Signs (HR and BP) | | X [g] | | X | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | | X | |
| Hem, Chem[h], Coag, and UA | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| C-SSRS Questionnaire [m] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Phenytoin Dosing [o] | | X [n] | X [n] | | X | | | | | | | | | | | | X | | X | X | X | | X | |
| KVD900 Dosing [o] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X i | X | X i | X i | | X | | X | |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [j] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a For details on Procedures, refer to Section 13 of the protocol (KVD900-106 Study CSR Appendix 16.1.1).
b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 4 days between dosing in Period 1 and the first dose of phenytoin in Period 2.
d Participants were admitted to the CRU on Day -1 in each period, at the time indicated by the CRU. Participants may have been admitted earlier than Day -1 for COVID-19 testing not related to trial protocol as per CRU requirements. If the CRU decided to confine the participants throughout the trial (i.e., washout period), some safety events at the subsequent check-in (e.g., clinical laboratory test, urine drug and alcohol screen, pregnancy test, vital signs, and ECGs) may not have been performed at the PI's discretion.
e The 16-hour postdose time point on Day 1 (Period 1) and Day 14 (Period 2) was either on Day 1 or Day 2 (Period 1) and on Day 14 or Day 15 (Period 2), respectively, depending on the time of dosing on Day 1 (Period 1) and Day 14 (Period 2). The 40–hour postdose time point on Day 15 (Period 2) was either on Day 15 or Day 16 (Period 2), depending on the time of morning dosing on Day 15 (Period 2).
f Symptom-driven physical examinations may have been performed at other times, at the PI's or designee's discretion.
g Performed within 24 hours prior to dosing.
h Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 8 hours, however, in case of dropouts or rechecks, participants may not have fasted for 8 hours prior to when the serum chemistry sample was taken.
i Performed prior to phenytoin dosing.
j As per site preference, participants may have been confined throughout the trial (i.e., washout period).
k Performed at the end of Period 2 or prior to early termination from the trial.
l The CRU attempted to contact all participants who received at least one dose of trial drug (including participants who terminated the trial early) using their standard procedures approximately 14 days after the last dose to determine if any AE occurred since the last trial visit.
m At screening, the C-SSRS Baseline/Screening version was administered; at all other time points, the Since Last Visit version was administered.
n Participants received 100 mg phenytoin TID (approximately 8 hours apart).

- Participants fasted overnight for at least 10 hours prior to KVD900 administration on Day 1 of Period 1 and prior to KVD900 and phenytoin co-administration on the morning of Day 14 of Period 2 and participants continued fasting for at least 2 hours thereafter when they were given a standard breakfast or light snack. Participants fasted for 1 hour prior all other phenytoin doses and continued fasting for at least 2 hours thereafter. During the rest of the day, participants received standard meals and snacks at appropriate times indicated by CRU.

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-I = Check-in, C-SSRS = Columbia-suicide severity rating scale, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus disease 2019, CRU = Clinical research unit, CYP = CytochromeP450, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, TID = three times per day, UA = Urinalysis.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 9-3

**表 47:　　パート 4 の試験イベントのフローチャート（キニジン）**

| Trial Procedures [a] | Scr [b] | Trial Days in Period 1 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 |
| Hours → | | C-I [d] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 |
| **Administrative Procedures** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Safety Evaluations** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination [f] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [g] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [g] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| Vital Signs (RR and T) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem[h], Coag, and UA | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Trial Drug Dosing / PK** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| **Other Procedures** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [i] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Trial Procedures [a] | Trial Days in Period 2 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | FU [l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 [k] | |
| Hours post-KVD900 dosing → | C-I [d] | -1 | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 | |
| **Safety Evaluations** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X [g] | | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X | |
| Vital Signs (HR and BP) | X [g] | | X | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X | |
| Hem, Chem[h], Coag, and UA | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Trial Drug Dosing / PK** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Quinidine Dosing | | X | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X [i] | X | X | X | X | X | X [i] | X | X | |
| **Other Procedures** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [j] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a For details on Procedures, refer to Section 13 of the protocol (KVD900-106 Study CSR Appendix 16.1.1).
b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 4 days between the dose in Period 1 and the first dose of quinidine in Period 2.
d Participants were admitted to the CRU on Day -1 in each period, at the time indicated by the CRU. Participants may have been admitted earlier than Day -1 for COVID-19 testing not related to trial protocol as per CRU requirements. If the CRU decided to confine the participants throughout the trial (i.e., washout period), some safety events at the subsequent check-in (e.g., clinical laboratory test, urine drug and alcohol screen, pregnancy test, vital signs, and ECGs) may not have been performed at the PI's discretion.
e The 16-hour postdose time point on Day 1 was either on Day 1 or Day 2, respectively, depending on the time of dosing on Day 1.
f Symptom-driven physical examinations may have been performed at other times, at the PI's or designee's discretion.
g Performed within 24 hours prior to dosing.
h Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 8 hours, however, in case of dropouts or rechecks, participants may not have fasted for 8 hours prior to when the serum chemistry sample was taken.
i Performed prior to quinidine dosing.
j As per site preference, participants may have been confined throughout the trial (i.e., washout period).
k Performed at the end of Period 2 or prior to early termination from the trial.
l The CRU attempted to contact all participants who received at least one dose of trial drug (including participants who terminated the trial early) using their standard procedures approximately 14 days after the last dose to determine if any AE occurred since the last trial visit.

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus disease 2019, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 9-4

#### 2.7.6.6.1 被験者の内訳

*パート 1*

健康成人試験参加者計 17 例が本試験のパート 1 に参加し、17 例が試験を完了した。1 例が試験治療を早期に中止した。試験参加者 1-900313 は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加の有害事象により、期間 2 の Day 2 に投与を中止した。当該試験参加者は、予定された最後の処置を終了し、試験を完了した。

**表 48: 内訳の要約ーパート 1（安全性解析対象集団）**

| Category | Overall (N = 17) |
|---|---|
| Dosed | 17 (100%) |
| Completed Trial | 17 (100%) |
| Discontinued From Trial | 0 (0%) |
| Completed Treatment | 16 (94%) |
| Discontinued From Treatment | 1 (6%) |
| Adverse Event | 1 (6%) |

N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 10-1

*パート 2*

健康成人試験参加者計 16 例が本試験のパート 2 に参加した。全 16 例が試験を完了した。

**表 49: 内訳の要約ーパート 2（安全性解析対象集団）**

| Category | Overall (N = 16) |
|---|---|
| Dosed | 16 (100%) |
| Completed Trial | 16 (100%) |
| Discontinued From Trial | 0 (0%) |
| Completed Treatment | 16 (100%) |
| Discontinued From Treatment | 0 (0%) |

N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 10-2

*パート 3*

健康成人試験参加者計 16 例が本試験のパート 3 に参加した。全 16 例が試験を完了した。

**表 50: 内訳の要約－パート 3（安全性解析対象集団）**

| Category | Overall (N = 16) |
|---|---|
| Dosed | 16 (100%) |
| Completed Trial | 16 (100%) |
| Discontinued From Trial | 0 (0%) |
| Completed Treatment | 16 (100%) |
| Discontinued From Treatment | 0 (0%) |

N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 10-3

*パート 4*

健康成人試験参加者計 16 例が本試験のパート 4 に参加し、16 例が試験を完了した。1 例が試験治療を早期に中止した。試験参加者 4-900318 は、めまい、不安、悪心及び嘔吐などの有害事象により、期間 2 の Day 1 前に投与を中止した。当該試験参加者は、予定された最後の処置を終了し、試験を完了した。

**表 51: 内訳の要約－パート 4（安全性解析対象集団）**

| Category | Overall (N = 16) |
|---|---|
| Dosed | 16 (100%) |
| Completed Trial | 16 (100%) |
| Discontinued From Trial | 0 (0%) |
| Completed Treatment | 15 (94%) |
| Discontinued From Treatment | 1 (6%) |
| Adverse Event | 1 (6%) |

N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 10-4

COVID-19 パンデミックによる中止及び試験の中断はなかった。

#### 2.7.6.6.2 人口統計学的特性

*パート 1*

全ての試験参加者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

治験責任医師は、スクリーニング時にみられた異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断し、試験参加者の試験参加を承認した。

**表 52: 人口統計学的特性の要約－パート 1（安全性解析対象集団）**

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 17) |
|---|---|---|
| Sex | Female | 1 (6%) |
| | Male | 16 (94%) |
| Race | Black or African American | 10 (59%) |
| | White | 7 (41%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 1 (6%) |
| | Not Hispanic or Latino | 16 (94%) |
| Age (yr) | n | 17 |
| | Mean | 37.4 |
| | SD | 9.20 |
| | Minimum | 21 |
| | Median | 35.0 |
| | Maximum | 52 |
| Body Mass Index (kg/m²) | n | 17 |
| | Mean | 26.406 |
| | SD | 4.0137 |
| | Minimum | 18.59 |
| | Median | 26.430 |
| | Maximum | 31.51 |
| Height (cm) | n | 17 |
| | Mean | 174.4 |
| | SD | 6.18 |
| | Minimum | 163 |
| | Median | 174.0 |
| | Maximum | 183 |
| Weight (kg) | n | 17 |
| | Mean | 80.12 |
| | SD | 12.539 |
| | Minimum | 57.1 |
| | Median | 82.30 |
| | Maximum | 97.1 |

Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using screening measurements.
N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 10-5

*パート 2*

全ての試験参加者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

治験責任医師は、スクリーニング時にみられた異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断し、試験参加者の試験参加を承認した。

**表 53: 人口統計学的特性の要約－パート 2（安全性解析対象集団）**

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Sex | Female | 2 (13%) |
| | Male | 14 (88%) |
| Race | Black or African American | 7 (44%) |
| | White | 9 (56%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 4 (25%) |
| | Not Hispanic or Latino | 12 (75%) |
| Age (yr) | n | 16 |
| | Mean | 38.4 |
| | SD | 10.33 |
| | Minimum | 21 |
| | Median | 38.5 |
| | Maximum | 52 |
| Body Mass Index (kg/m²) | n | 16 |
| | Mean | 27.458 |
| | SD | 2.6477 |
| | Minimum | 22.27 |
| | Median | 27.795 |
| | Maximum | 30.85 |
| Height (cm) | n | 16 |
| | Mean | 175.4 |
| | SD | 6.33 |
| | Minimum | 163 |
| | Median | 176.5 |
| | Maximum | 185 |
| Weight (kg) | n | 16 |
| | Mean | 84.61 |
| | SD | 10.206 |
| | Minimum | 66.9 |
| | Median | 86.60 |
| | Maximum | 99.5 |

Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using screening measurements.
N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 10-6

*パート 3*

全ての試験参加者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

治験責任医師は、スクリーニング時にみられた異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断し、試験参加者の試験参加を承認した。

**表 54: 人口統計学的特性の要約－パート 3（安全性解析対象集団）**

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Sex | Female | 4 (25%) |
| | Male | 12 (75%) |
| Race | Asian | 1 (6%) |
| | Black or African American | 7 (44%) |
| | White | 8 (50%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 2 (13%) |
| | Not Hispanic or Latino | 14 (88%) |
| Age (yr) | n | 16 |
| | Mean | 40.9 |
| | SD | 8.87 |
| | Minimum | 29 |
| | Median | 40.0 |
| | Maximum | 55 |
| Body Mass Index (kg/m²) | n | 16 |
| | Mean | 26.549 |
| | SD | 3.2207 |
| | Minimum | 22.05 |
| | Median | 25.525 |
| | Maximum | 31.84 |
| Height (cm) | n | 16 |
| | Mean | 172.2 |
| | SD | 6.17 |
| | Minimum | 160 |
| | Median | 173.5 |
| | Maximum | 181 |
| Weight (kg) | n | 16 |
| | Mean | 78.90 |
| | SD | 11.654 |
| | Minimum | 56.5 |
| | Median | 79.60 |
| | Maximum | 98.2 |

Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using screening measurements.
N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 10-7

*パート 4*

全ての試験参加者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

治験責任医師は、スクリーニング時にみられた異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断し、試験参加者の試験参加を承認した。

**表 55: 人口統計学的特性の要約－パート 4（安全性解析対象集団）**

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Sex | Female | 2 (13%) |
| | Male | 14 (88%) |
| Race | Black or African American | 6 (38%) |
| | White | 10 (63%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 2 (13%) |
| | Not Hispanic or Latino | 14 (88%) |
| Age (yr) | n | 16 |
| | Mean | 38.5 |
| | SD | 9.73 |
| | Minimum | 24 |
| | Median | 36.0 |
| | Maximum | 55 |
| Body Mass Index (kg/m²) | n | 16 |
| | Mean | 27.036 |
| | SD | 3.1737 |
| | Minimum | 20.49 |
| | Median | 28.215 |
| | Maximum | 31.02 |
| Height (cm) | n | 16 |
| | Mean | 177.4 |
| | SD | 7.71 |
| | Minimum | 164 |
| | Median | 176.5 |
| | Maximum | 191 |
| Weight (kg) | n | 16 |
| | Mean | 85.13 |
| | SD | 11.408 |
| | Minimum | 63.7 |
| | Median | 84.85 |
| | Maximum | 110.0 |

Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using screening measurements.
N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 10-8

### 2.7.6.6.3 薬物動態の結果

*パート 1*

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表 56 に示す。

**表 56: 本薬単剤（投与 A）及びイトラコナゾール + 本薬（投与 B）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 1（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | KVD900 Alone | Itraconazole + KVD900 |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 15,600 (45.3) [n = 17] | 82,500 (26.2) [n = 16] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 15,800 (44.9) [n = 17] | 83,400 (26.6) [n = 16] |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | 1.18 ± 1.45 [n = 17] | 1.09 ± 0.850 [n = 16] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4,950 (45.8) [n = 17] | 11,600 (17.0) [n = 16] |
| $T_{max}$ (hr) | 0.76 (0.50, 2.5) [n = 17] | 1.5 (0.73, 3.0) [n = 16] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.0920 ± 0.0365 [n = 17] | 0.0931 ± 0.0153 [n = 16] |
| $t_{½}$ (hr) | 8.4 ± 2.6 [n = 17] | 7.7 ± 1.3 [n = 16] |
| CL/F (L/hr) | 40.7 ± 12.6 [n = 17] | 7.43 ± 1.93 [n = 16] |
| $V_z$/F (L) | 503 ± 223 [n = 17] | 80.7 ± 20.5 [n = 16] |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Itraconazole + KVD900: Multiple oral doses of 200 mg itraconazole (20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered once daily for 6 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) co-administered on Day 5 of Period 2
AUCs and $C_{max}$ values are presented as geometric mean and geometric CV%.
$T_{max}$ values are presented as median (min, max).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 11-1

本薬の薬物動態パラメータの統計学的比較を以下の表 57 に要約する。

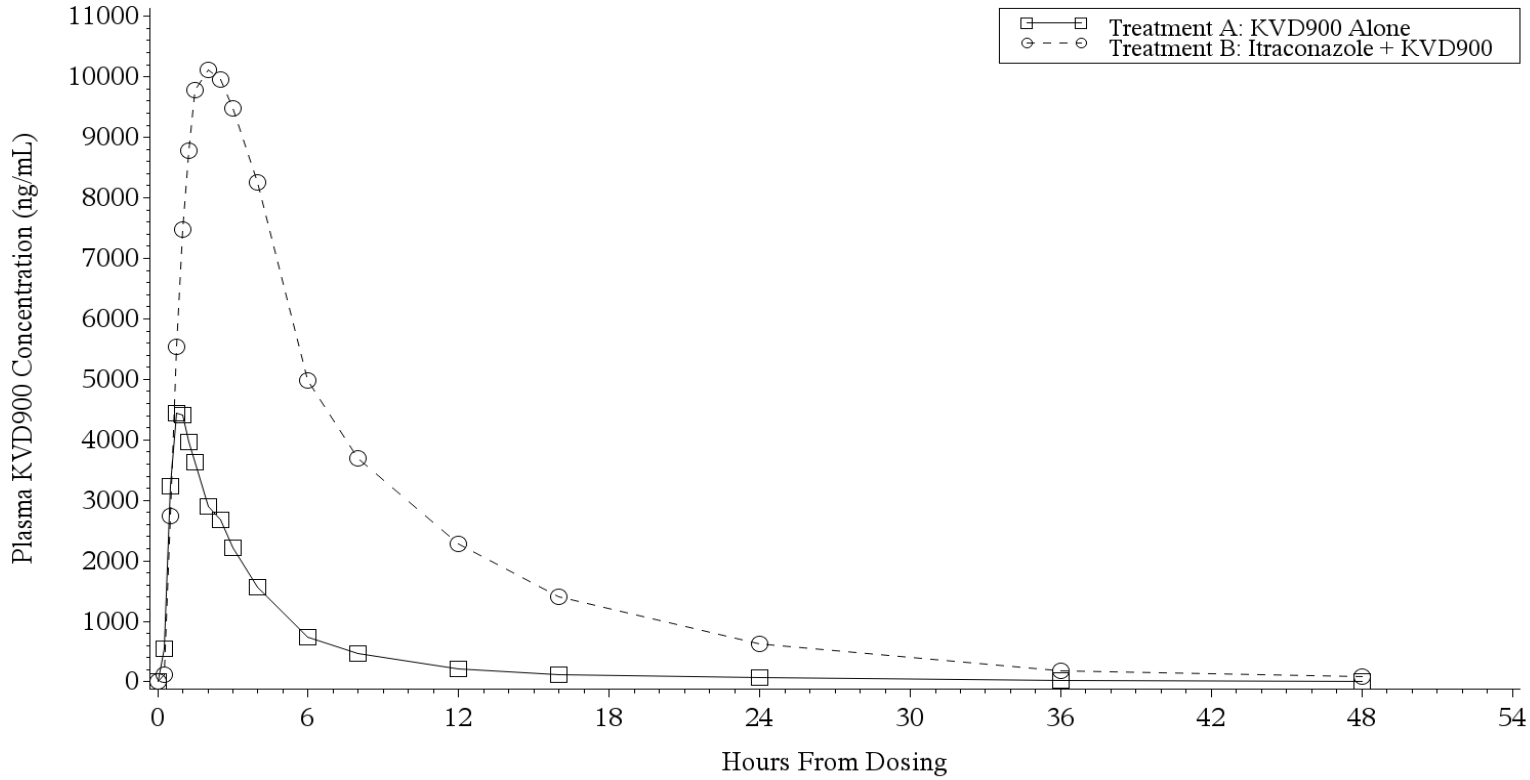
**表 57: イトラコナゾール + 本薬（投与 B）又は本薬単剤（投与 A）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 1（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | Itraconazole + KVD900 (Test) | | KVD900 Alone (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-participant CV% |
| $AUC_{0-t}$ ng*hr/mL) | 81,400 | 16 | 15,600 | 17 | 521.07 | 455.27-596.37 | 22.15 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 82,200 | 16 | 15,800 | 17 | 520.13 | 455.82-593.53 | 21.64 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 11,600 | 16 | 4,950 | 17 | 235.37 | 193.18-286.78 | 34.41 |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1(reference)
Itraconazole + KVD900: Multiple oral doses of 200 mg itraconazole (20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered once daily for 6 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) co-administered on Day 5 of Period 2 (test)
The analysis of variance (ANOVA) model included treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (Itraconazole + KVD900/KVD900 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100 x (square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 11-2

対数変換した本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較では、イトラコナゾール + 本薬を投与した場合の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較してそれぞれ 421%、420%及び 135%高かった（$AUC_{0-t}$ の群間比較の比の 90% CI：455%～596%、$AUC_{0-inf}$ の群間比較の比の 90% CI：456%～594%、$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：193%～287%）。

イトラコナゾール + 本薬の投与では $T_{max}$ の中央値が本薬単剤投与よりも遅く、それぞれ 1.5 時間及び 0.76 時間であった。イトラコナゾール + 本薬の投与では $t_{1/2}$ の平均値が本薬単剤投与よりもわずかに短く、CL/F 及び $V_z$/F の平均値が低かった。




Source: ADaM.ADPC
Program: /CA34020/sas_prg/pksas/intext_adam_meangraph.sas 29NOV2022 11:15

**図 11: 本薬単剤（投与 A）及びイトラコナゾール + 本薬（投与 B）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイル－パート 1（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-106 Study CSR Figure 11-1

*パート 2*

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表 58 に示す。

**表 58: 本薬単剤（投与 C）及びエルトロンボパグ + 本薬（投与 D）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約ーパート 2（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | KVD900 Alone | Eltrombopag + KVD900 |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 15,800 (39.3) [n = 16] | 16,300 (30.8) [n = 16] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 16,000 (39.1) [n = 16] | 16,400 (30.8) [n = 16] |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | 0.819 ± 1.43 [n = 16] | 0.297 ± 0.620 [n = 16] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4,050 (53.5) [n = 16] | 4,520 (36.8) [n = 16] |
| $T_{max}$ (hr) | 1.1 (0.50, 4.0) [n = 16] | 1.1 (0.51, 2.0) [n = 16] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.0948 ± 0.0349 [n = 16] | 0.130 ± 0.0536 [n = 16] |
| $t_{½}$ (hr) | 8.4 ± 3.2 [n = 16] | 6.1 ± 2.2 [n = 16] |
| CL/F (L/hr) | 40.3 ± 17.1 [n = 16] | 38.3 ± 12.2 [n = 16] |
| $V_z$/F (L) | 484 ± 256 [n = 16] | 333 ± 159 [n = 16] |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Eltrombopag + KVD900: Multiple oral doses of 75 mg eltrombopag (1 x 75 mg tablet) administered once daily for 8 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) co-administered on Day 7 of Period 2
AUCs and $C_{max}$ values are presented as geometric mean and geometric CV%.
$T_{max}$ values are presented as median (min, max).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 11-3

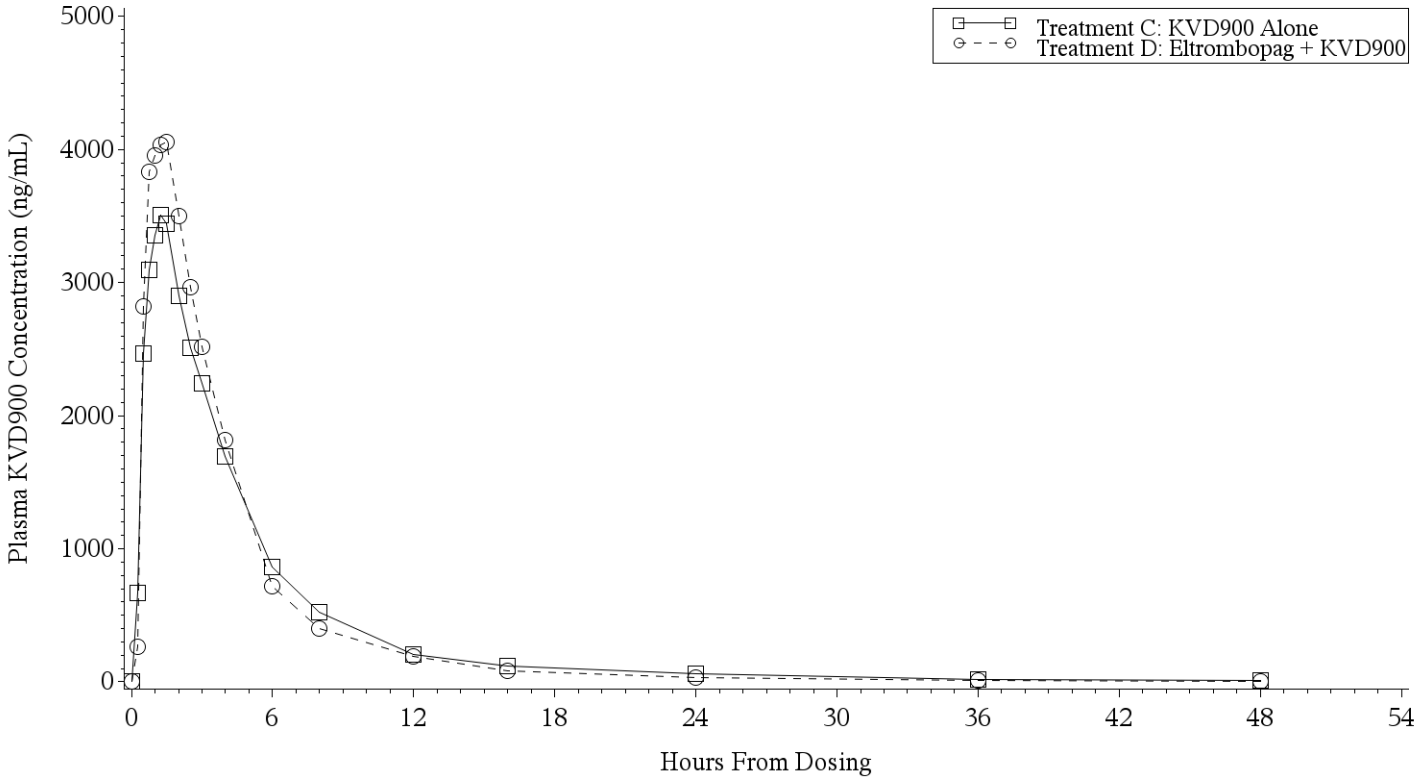
本薬の薬物動態パラメータの統計学的比較を以下の表 59 に要約する。

**表 59: エルトロンボパグ + 本薬（投与 D）又は本薬単剤（投与 C）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約ーパート 2（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | Eltrombopag + KVD900 (Test) | | KVD900 Alone (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-participant CV% |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 16,300 | 16 | 15,800 | 16 | 103.16 | 88.32-120.50 | 25.46 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 16,400 | 16 | 16,000 | 16 | 102.61 | 88.15-119.45 | 24.88 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4,520 | 16 | 4,050 | 16 | 111.56 | 85.98-144.77 | 43.96 |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1 (reference)
Eltrombopag + KVD900: Multiple oral doses of 75 mg eltrombopag (1 x 75 mg tablet) administered once daily for 8days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) co-administered on Day 7 of Period 2 (test)
The analysis of variance (ANOVA) model included treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (Eltrombopag + KVD900/KVD900 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100 x (square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 11-4

対数変換した本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較では、総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$に基づく）は同程度であり、GMR についての群間比較の比の 90% CI は 80.00%～125.00%の基準範囲内であった。しかし、最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は、エルトロンボパグ + 本薬の投与後では本薬単剤投与よりも 12%高かった（$C_{max}$ についての群間比較の比の 90% CI：86%～145%）。エルトロンボパグ＋本薬の投与と本薬単剤投与後とでは、$T_{max}$ の中央値及び CL/F の平均値は同程度であった。エルトロンボパグ + 本薬の投与後では本薬単剤投与よりも $t_{1/2}$ の平均値が短く、$V_z/F$ の平均値が低かった。




Source: ADaM.ADPC
Program: /CA34020/sas_prg/pksas/intext_adam_meangraph.sas 29NOV2022 11:15

**図 12: 本薬単剤（投与 C）及びエルトロンボパグ + 本薬（投与 D）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイル－パート 2（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-106 Study CSR Figure 11-2

*パート 3*

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表 60 に示す。

**表 60: 本薬単剤（投与 E）又はフェニトイン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約ーパート 3（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | KVD900 Alone | Phenytoin + KVD900 |
|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL) | 18,000 (34.8) [n = 16] | 2,950 (50.7) [n = 16] |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL) | 18,200 (34.3) [n = 16] | 3,170 (43.8) [n = 15] |
| $AUC_{\%}$extrap (%) | 1.08 ± 1.06 [n = 16] | 0.821 ± 0.797 [n = 15] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4,840 (60.7) [n = 16] | 1630 (62.9) [n = 16] |
| $T_{max}$ (hr) | 0.75 (0.52, 1.5) [n = 16] | 0.65 (0.50, 1.5) [n = 16] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.0871 ± 0.0265 [n = 16] | 0.111 ± 0.0774 [n = 15] |
| $t_{½}$ (hr) | 8.8 ± 3.1 [n = 16] | 9.2 ± 6.0 [n = 15] |
| CL/F (L/hr) | 34.6 ± 9.71 [n = 16] | 206 ± 90.3 [n = 15] |
| $V_z$/F (L) | 445 ± 205 [n = 16] | 2990 ± 2830 [n = 15] |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Phenytoin + KVD900: Multiple oral doses of 100 mg phenytoin (1 x 100 mg capsule) administered three times daily for 15 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) co-administered on Day 14 of Period 2
AUCs and $C_{max}$ values are presented as geometric mean and geometric CV%.
$T_{max}$ values are presented as median (min, max).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 11-5

本薬の薬物動態パラメータの統計学的比較を以下の表 61 に要約する。

**表 61: フェニトイン + 本薬（投与 F）又は本薬単剤（投与 E）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約ーパート 3（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

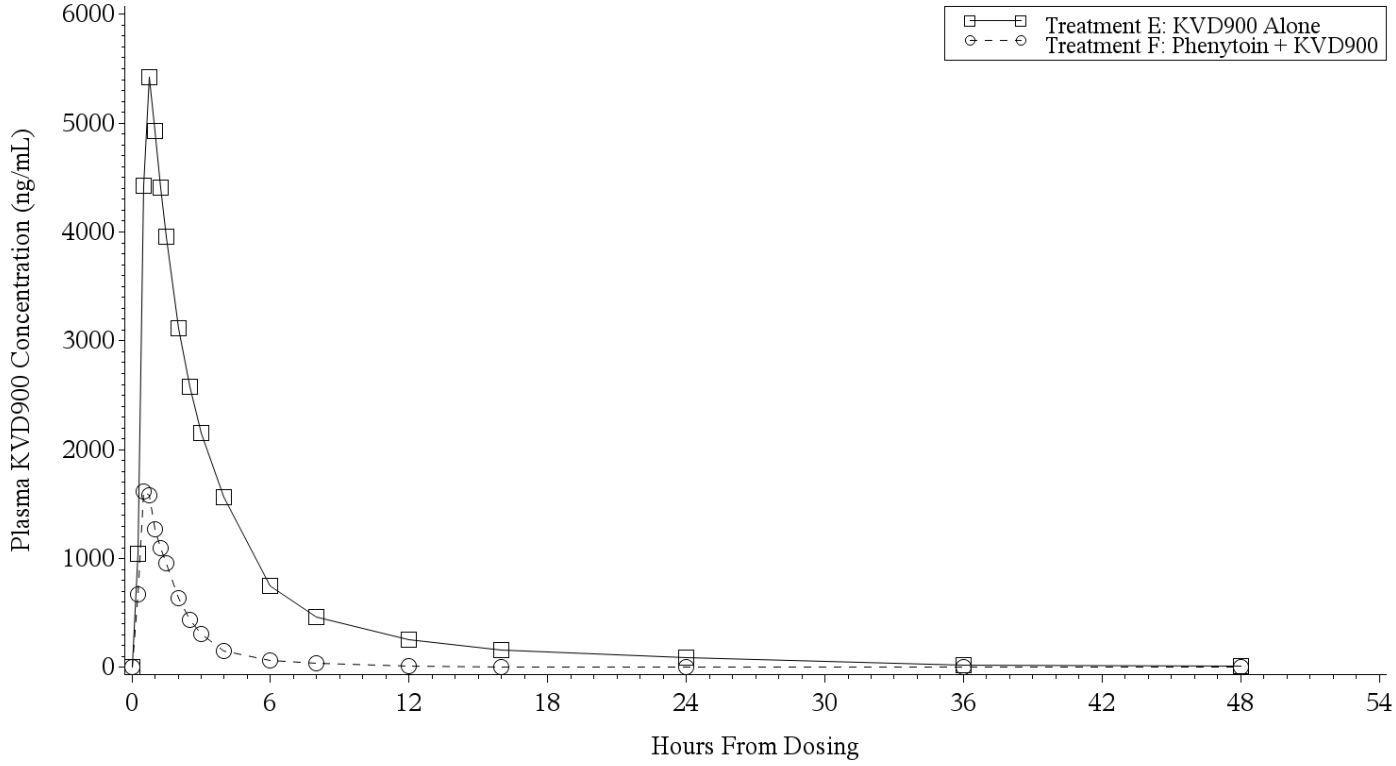
| | Phenytoin + KVD900 (Test) | | KVD900 Alone (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-participant CV% |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL) | 2,950 | 16 | 18,000 | 16 | 16.44 | 13.65-19.81 | 30.74 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL) | 3,140 | 15 | 18,200 | 16 | 17.28 | 14.43-20.68 | 28.79 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1,630 | 16 | 4,840 | 16 | 33.64 | 24.48-46.24 | 54.88 |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1 (reference)
Phenytoin + KVD900: Multiple oral doses of 100 mg phenytoin (1 x 100 mg capsule) administered three times daily for 15 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) co-administered on Day 14 of Period 2 (test)
The analysis of variance (ANOVA) model included treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (Phenytoin + KVD900/KVD900 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100 x (square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 11-6

対数変換した本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較では、フェニトイン + 本薬を投与した場合の総曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単

剤投与と比較してそれぞれ 84%、83%及び 66%低かった（$AUC_{0-t}$ の群間比較の比の 90% CI：14%～20%、$AUC_{0-inf}$ の群間比較の比の 90% CI：14%～21%、$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：24%～46%）。

フェニトイン + 本薬の投与では $T_{max}$ の中央値が本薬単剤投与よりもわずかに速く、それぞれ 0.65 時間及び 0.75 時間であったが、両投与群の範囲（最小値～最大値）は同程度であった。フェニトイン + 本薬の投与では本薬単剤投与よりも $t_{1/2}$ の平均値がわずかに長く、CL/F 及び $V_z/F$ の平均値が高かった。




Source: ADaM.ADPC
Program: /CA34020/sas_prg/pksas/intext_adam_meangraph.sas 29NOV2022 11:15

**図 13: 本薬単剤（投与 E）又はフェニトイン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 3（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-106 Study CSR Figure 11-3

*パート 4*

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表 62 に示す。

**表 62: 本薬単剤（投与 G）又はキニジン + 本薬（投与 H）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約ーパート 4（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | KVD900 Alone | Quinidine + KVD900 |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 17,800 (37.9) [n = 16] | 20,300 (49.1) [n = 15] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 17,900 (37.5) [n = 16] | 20,300 (48.5) [n = 15] |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | 0.698 ± 0.924 [n = 16] | 0.427 ± 0.594 [n = 15] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4,940 (47.2) [n = 16] | 5,780 (61.8) [n = 15] |
| $T_{max}$ (hr) | 0.85 (0.50, 3.1) [n = 16] | 1.0 (0.50, 2.0) [n = 15] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.0936 ± 0.0346 [n = 16] | 0.133 ± 0.0578 [n = 15] |
| $t_{½}$ (hr) | 8.3 ± 2.8 [n = 16] | 7.1 ± 5.6 [n = 15] |
| CL/F (L/hr) | 35.6 ± 13.3 [n = 16] | 32.7 ± 16.8 [n = 15] |
| $V_z$/F (L) | 464 ± 315 [n = 16] | 430 ± 722 [n = 15] |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Quinidine + KVD900: Quinidine, 600 mg divided into two doses (1 x 300 mg tablet each), 1 hour prior to and 3 hours after a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 of Period 2
AUCs and $C_{max}$ values are presented as geometric mean and geometric CV%.
$T_{max}$ values are presented as median (min, max).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 11-7

本薬の薬物動態パラメータの統計学的比較を以下の表 63 に要約する。

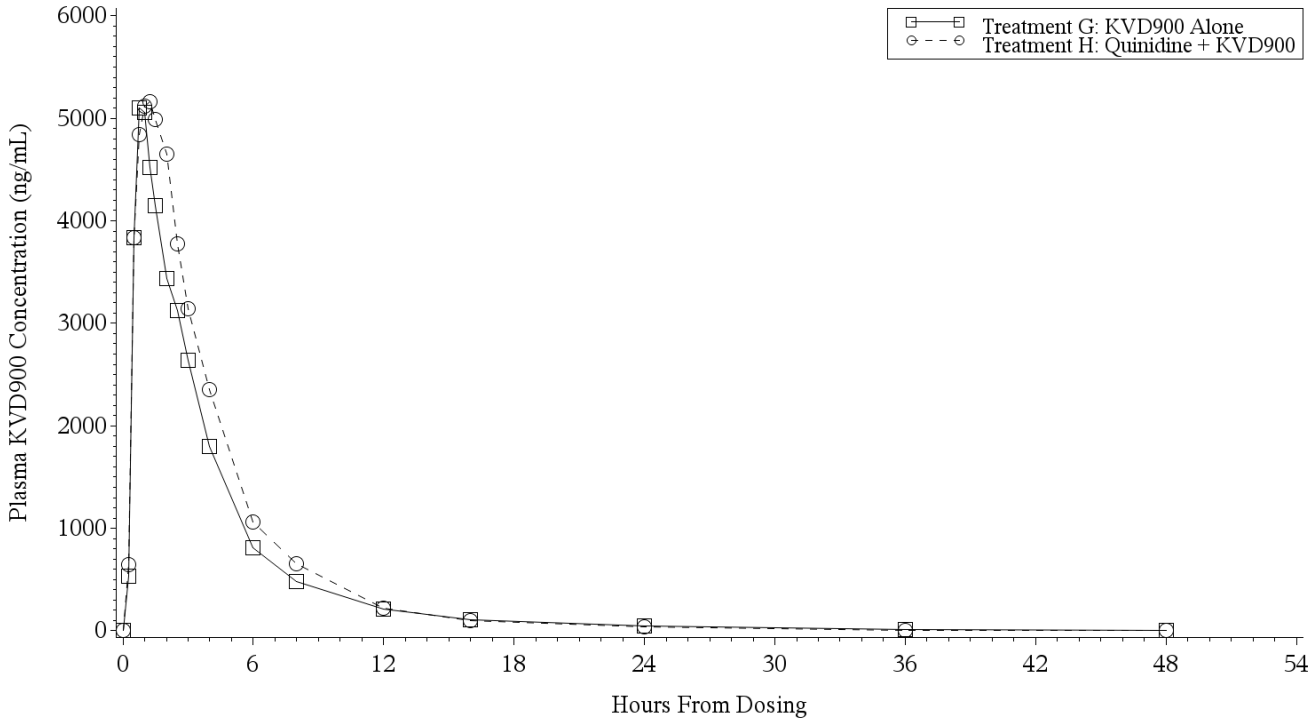
**表 63: キニジン + 本薬（投与 H）又は本薬単剤（投与 G）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約ーパート 4（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Parameter | Quinidine + KVD900 (Test) | | KVD900 Alone (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-participant CV% |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 20,400 | 15 | 17,800 | 16 | 114.52 | 97.09-135.06 | 26.27 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 20,500 | 15 | 17,900 | 16 | 114.18 | 97.07-134.31 | 25.83 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5,810 | 15 | 4,940 | 16 | 117.75 | 88.23-157.14 | 47.93 |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1 (reference)
Quinidine + KVD900: Quinidine, 600 mg divided into two doses (1 x 300 mg tablet each), 1 hour prior to and 3 hours after a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 of Period 2 (test)
The analysis of variance (ANOVA) model included treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (Quinidine + KVD900/KVD900 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100 x (square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Data Source: KVD900-106 Study CSR Table 11-8

対数変換した本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較では、キニジン + 本薬を投与した場合の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較してそれぞれ 15%、14%及び 18%高かった（$AUC_{0-t}$ についての群間比較の比の 90% CI：97%～135%、$AUC_{0-inf}$ についての群間比較の比の 90% CI：97%～134%、$C_{max}$ についての群間比較の比の 90% CI：88%～157%）。

$T_{max}$ の中央値は本薬単剤投与よりもわずかに遅く、それぞれ 1.0 時間及び 0.85 時間であった。キニジン + 本薬の投与では本薬単剤投与よりも $t_{1/2}$ の平均値が短く、CL/F 及び $V_z/F$ の平均値は両投与群で同程度であった。




Source: ADaM.ADPC
Program: /CA34020/sas_prg/pksas/intext_adam_meangraph.sas 29NOV2022 11:15

**図 14: 本薬単剤（投与 G）及びキニジン + 本薬（投与 H）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 4（線形スケール）薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-106 Study CSR Figure 11-4

#### 2.7.6.6.4 安全性の結果

本試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

*パート 1*

1 例が TEAE に該当する AST 増加及び血中 CPK 増加のためにパート 1 を早期に中止した。全体として、8 例（47%）に計 21 件の TEAE が報告され、内訳は本薬単剤投与後が 3 例（18%）、イトラコナゾール単剤投与後（本薬の併用投与前）が 5 例（29%）、イトラコナゾール + 本薬の投与後（本薬の併用投与後）が 5 例（31%）であった。最も報告件数が多かった TEAE は頭痛（18%）であり、TEAE の大半は重症度がグレード 1（軽度）であった。治験責任医師は、15 件が本薬の投与と関連あり、6 件が関連なしと判断した。

**表 64: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 1（安全性解析対象集団）**

| Adverse Events | Treatment A (KVD900 Alone) (N = 17) | Treatment B1 (Itraconazole Alone) (N = 17) | Treatment B2 (Itraconazole + KVD900) (N = 16) | Overall (N = 17) |
|---|---|---|---|---|
| **Number of Participants With TEAEs** | 3 (18%) | 5 (29%) | 5 (31%) | 8 (47%) |
| **Number of Participants Without TEAEs** | 14 (82%) | 12 (71%) | 11 (69%) | 9 (53%) |
| **Ear and labyrinth disorders** | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Hyperacusis | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **Eye disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Photophobia | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 1 (6%) | 1 (6%) | 2 (13%) | 4 (24%) |
| Abdominal tenderness | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Faeces soft | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Flatulence | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Nausea | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **General disorders and administration site conditions** | 1 (6%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 2 (12%) |
| Vessel puncture site bruise | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Vessel puncture site pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Vessel puncture site swelling | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Skin abrasion | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Investigations** | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Back pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Nervous system disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 3 (19%) | 3 (18%) |
| Dizziness | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Headache | 1 (6%) | 0 (0%) | 2 (13%) | 3 (18%) |

| Adverse Events | Treatment A (KVD900 Alone) (N = 17) | Treatment B1 (Itraconazole Alone) (N = 17) | Treatment B2 (Itraconazole + KVD900) (N = 16) | Overall (N = 17) |
|---|---|---|---|---|
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Cough | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Alopecia | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |

Treatment A: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Treatment B1: Multiple oral doses of 200 mg itraconazole (20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered once daily (Day 1 through prior to KVD900 dosing on Day 5 of Period 2)
Treatment B2: Co-administration of multiple oral doses of 200 mg itraconazole (20 mL of 10 mg/mL oral solution) once daily for 6 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) on Day 5 of Period 2 (post-KVD900 dose)
Although a participant may have had 2 or more adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 24.1.
TEAEs = Treatment-emergent adverse events; N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR: Table 12-1

*パート 2*

TEAE によりパート 2 を早期に中止した試験参加者はいなかった。全体として、4 例（25%）に計 6 件の TEAE が報告され、内訳は本薬単剤投与後が 1 例（6%）、エルトロンボパグ単剤投与後（本薬の併用投与前）が 2 例（13%）、エルトロンボパグ＋本薬の投与後（本薬の併用投与後）が 1 例（13%）であった。全ての TEAE の重症度がグレード 1（軽度）であり、各 1 例（6%）で報告された。治験責任医師は、6 件全てが本薬の投与と関連なしと判断した。

**表 65: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 2（安全性解析対象集団）**

| Adverse Events | Treatment C (KVD900 Alone) (N = 16) | Treatment D1 (Eltrombopag Alone) (N = 16) | Treatment D2 (Eltrombopag + KVD900) (N = 16) | Overall (N = 16) |
|---|---|---|---|---|
| **Number of Participants With TEAEs** | 1 (6%) | 2 (13%) | 1 (6%) | 4 (25%) |
| **Number of Participants Without TEAEs** | 15 (94%) | 14 (88%) | 15 (94%) | 12 (75%) |
| **General disorders and administration site conditions** | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Fatigue | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Skin laceration | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **Nervous system disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Headache | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Dry throat | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Epistaxis | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |

Treatment C: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Treatment D1: Multiple oral doses of 75 mg eltrombopag (1 x 75 mg tablet) administered once daily (Day 1 through prior to KVD900 dosing on Day 7 of Period 2)
Treatment D2: Co-administration of multiple oral doses of 75 mg eltrombopag (1 x 75 mg tablet) once daily for 8 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) on Day 7 of Period 2 (post-KVD900 dose)
Although a participant may have had 2 or more adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 24.1.
TEAEs = Treatment-emergent adverse events; N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR: Table 12-2

*パート 3*

TEAE によりパート 3 を早期に中止した試験参加者はいなかった。全体として、12 例（75%）に計 59 件の TEAE が報告され、内訳は本薬単剤投与後が 8 例（50%）、フェニトイン単剤投与後（本薬の併用投与前）が 9 例（56%）、フェニトイン + 本薬の投与後（本薬の併用投与後）が 6 例（38%）であった。最も報告件数が多かった TEAE は頭痛であり、TEAE の大半は重症度がグレード 1（軽度）であった。治験責任医師は、51 件が本薬と関連あり、8 件が関連なしと判断した。注目すべき点として、本薬の投与と関連ありと判断された TEAE の大半が、試験参加者にフェニトインを単剤投与していた期間に発現したものであった。

**表 66: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 3（安全性解析対象集団）**

| Adverse Events | Treatment E (KVD900 Alone) (N = 16) | Treatment F1 (Phenytoin Alone) (N = 16) | Treatment F2 (Phenytoin + KVD900) (N = 16) | Overall (N = 16) |
|---|---|---|---|---|
| **Number of Participants With TEAEs** | 8 (50%) | 9 (56%) | 6 (38%) | 12 (75%) |
| **Number of Participants Without TEAEs** | 8 (50%) | 7 (44%) | 10 (63%) | 4 (25%) |
| **Ear and labyrinth disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Ear congestion | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Eye disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Eye pruritus | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 2 (13%) |
| Abdominal distension | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Constipation | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Nausea | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **General disorders and administration site conditions** | 1 (6%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 2 (13%) |
| Sensation of foreign body | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Vessel puncture site bruise | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Vessel puncture site pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **Infections and infestations** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Conjunctivitis | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Tonsillitis | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Neck pain | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **Nervous system disorders** | 3 (19%) | 8 (50%) | 6 (38%) | 10 (63%) |
| Headache | 2 (13%) | 8 (50%) | 5 (31%) | 8 (50%) |
| Hypoaesthesia | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Somnolence | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 2 (13%) |
| **Renal and urinary disorders** | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Pollakiuria | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |

| Adverse Events | Treatment E (KVD900 Alone) (N = 16) | Treatment F1 (Phenytoin Alone) (N = 16) | Treatment F2 (Phenytoin + KVD900) (N = 16) | Overall (N = 16) |
|---|---|---|---|---|
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 5 (31%) | 6 (38%) | 1 (6%) | 8 (50%) |
| Nasal congestion | 4 (25%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 5 (31%) |
| Oropharyngeal pain | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Rhinorrhoea | 1 (6%) | 2 (13%) | 1 (6%) | 3 (19%) |
| Sinus congestion | 0 (0%) | 3 (19%) | 0 (0%) | 3 (19%) |
| Sneezing | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Throat irritation | 1 (6%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 3 (19%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 1 (6%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Pruritus | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Rash | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Scab | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |

Treatment E: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Treatment F1: Multiple oral doses of 100 mg phenytoin (1 x 100 mg capsule) administered three times daily (Day 1 through prior to KVD900 dosing on Day 14 of Period 2)
Treatment F2: Co-administration of multiple oral doses of 100 mg phenytoin (1 x 100 mg capsule) three times daily for 15 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) on Day 14 of Period 2 (post-KVD900 dose)
Although a participant may have had 2 or more adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 24.1.
TEAEs = Treatment-emergent adverse events; N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-106 Study CSR: Table 12-3

*パート 4*

1 例が TEAE に該当する不安、めまい、悪心及び嘔吐のためにパート 4 を早期に中止した。全体として、12 例（75%）に計 40 件の TEAE が報告され、内訳は本薬単剤投与後が 7 例（44%）、キニジン単剤投与後（本薬の併用投与前）が 4 例（25%）、キニジン＋本薬の投与後（本薬の併用投与後）が 7 例（47%）であった。最も報告件数が多かった TEAE は下痢であり、TEAE の大半は重症度がグレード 1（軽度）であった。治験責任医師は、18 件が本薬の投与と関連あり、22 件が関連なしと判断した。

本試験では、バイタルサイン、心電図及び身体検査値に関して、試験参加者の安全に関連する特記すべき所見は認められなかった。

**表 67: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 4（安全性解析対象集団）**

| Adverse Events | Treatment G (KVD900 Alone) (N = 16) | Treatment H1 (Quinidine Alone) (N = 16) | Treatment H2 (Quinidine + KVD900) (N = 15) | Overall (N = 16) |
|---|---|---|---|---|
| **Number of Participants With TEAEs** | 7 (44%) | 4 (25%) | 7 (47%) | 12 (75%) |
| **Number of Participants Without TEAEs** | 9 (56%) | 12 (75%) | 8 (53%) | 4 (25%) |
| **Eye disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Dry eye | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 0 (0%) | 3 (19%) | 5 (33%) | 8 (50%) |
| Abdominal discomfort | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (6%) |
| Abdominal pain | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (6%) |
| Abdominal pain upper | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (6%) |
| Diarrhoea | 0 (0%) | 1 (6%) | 5 (33%) | 6 (38%) |
| Haematochezia | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (6%) |
| Nausea | 0 (0%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Vomiting | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **General disorders and administration site conditions** | 1 (6%) | 1 (6%) | 2 (13%) | 4 (25%) |
| Feeling jittery | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (6%) |
| Pain | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (7%) | 2 (13%) |
| Vessel puncture site pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | 1 (6%) | 0(0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Scratch | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Muscle spasms | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Nervous system disorders** | 4 (25%) | 2 (13%) | 1 (7%) | 5 (31%) |
| Dizziness | 0 (0%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Headache | 4 (25%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (25%) |
| Migraine | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (6%) |
| **Psychiatric disorders** | 0 (0%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Anxiety | 0 (0%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |

| Adverse Events | Treatment G (KVD900 Alone) (N = 16) | Treatment H1 (Quinidine Alone) (N = 16) | Treatment H2 (Quinidine + KVD900) (N = 15) | Overall (N = 16) |
|---|---|---|---|---|
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) | 4 (25%) |
| Cough | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (6%) |
| Nasal congestion | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 2 (13%) |
| Oropharyngeal pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 2 (13%) |
| Rhinorrhoea | 2 (13%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 3 (19%) |

according to MedDRA Version 24.1.
TEAEs = Treatment-emergent adverse events; N = Number of participants dosed
Treatment G: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Treatment H1: Quinidine, 600 mg divided into two doses (1 x 300 mg tablet each), 1 hour prior to and 3 hours after a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 of Period 2 (Day 1 through prior to KVD900 dosing on Day 1 of Period 2)
Treatment H2: Co-administration of quinidine, 600 mg divided into two doses (1 x 300 mg tablet each), 1 hour prior to and 3 hours after a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 x 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1 of Period 2 (post-KVD900 dose)
Although a participant may have had 2 or more adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Adverse events are classified
Data Source: KVD900-106 Study CSR: Table 12-4

#### 2.7.6.6.5 結論

*薬物動態*

パート 1

本薬をイトラコナゾールと併用投与したところ、本薬の血漿中の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較してそれぞれ 421%、420%及び 135%高かった（$AUC_{0-t}$ の群間比較の比の 90% CI：455%～596%、$AUC_{0-inf}$ の群間比較の比の 90% CI：456%～594%、$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：193%～287%）。

パート 2

本薬をエルトロンボパグと併用投与したところ、本薬の血漿中の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較して同程度（$AUC_{0-t}$ の群間比較の比の 90% CI：88%～121%、$AUC_{0-inf}$ の群間比較の比の 90% CI：88%～119%）であったが、最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は 12%高かった（$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：86%～145%）。

パート 3

本薬をフェニトインと併用投与したところ、本薬の血漿中の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較してそれぞれ 84%、83%及び 66%低かった（$AUC_{0-t}$の群間比較の比の90% CI：14%～20%、$AUC_{0-inf}$の群間比較の比の90% CI：14%～21%、$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：24%～46%）。

パート 4

本薬をキニジンと併用投与したところ、本薬の血漿中の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較してそれぞれ 15%、14%及び 18%高かった（$AUC_{0-t}$ の群間比較の比の 90% CI：97%～135%、$AUC_{0-inf}$ の群間比較の比の 90% CI：97%～134%、$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：88%～157%）。

パート 4 で薬物相互作用の影響が小さかったことから、パート 1 で認められたイトラコナゾールによる曝露量への影響が CYP3A4 を介した代謝の阻害によるものである可能性が高いことが示された。

*安全性*

- 本薬を単剤又はイトラコナゾールの反復投与と併用して単回投与したとき、本試験の健康成人試験参加者における忍容性は良好であると考えられた。
- 本薬を単剤又はエルトロンボパグの反復投与と併用して単回投与したとき、本試験の健康成人試験参加者における忍容性は良好であると考えられた。
- 本薬を単剤又はフェニトインの反復投与と併用して単回投与したとき、本試験の健康成人試験参加者における忍容性は良好であると考えられた。本試験で評価した薬剤間で比較すると、TEAE が観察された件数が最も多かったのは本試験のパート 3 であり、TEAE の大半が 14 日間のフェニトイン投与期間中に発現していた。
- 本薬を単剤又はキニジンと併用して単回投与したとき、本試験の健康成人試験参加者における忍容性は良好であると考えられた。

### 2.7.6.7 KVD900-112 試験

治験の標題：
健康成人試験参加者を対象に、KVD900 単回投与の薬物動態に対するベラパミル、エファビレンツ、シメチジン及びモダフィニルの影響を評価する第 1 相、4 パート、非盲検、固定順序試験

開発相：第 1 相

実施医療機関：
Celerion
米国

試験期間：
最初の試験参加者の登録日：2023年2月24日
最後の試験参加者の完了日：2023 年 5 月 25 日

目的：

パート 1ーベラパミルが本薬に及ぼす影響

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、シトクロム P450（CYP）3A4 の中程度の阻害薬であるベラパミルの反復投与が本薬の単回投与の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 | 単剤投与又はベラパミルと併用投与したときの本薬の定量可能な最終時点時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）、無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-inf}$）、外挿した $AUC_{0-inf}$%（$AUC_{\%extrap}$）、最高血中濃度（$C_{max}$）、最高血中濃度到達時間（$T_{max}$）、見かけの消失速度定数（$K_{el}$）、見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、経口投与時の見かけのクリアランス（CL/F）及び経口投与時の終末相における見かけの分布容積（$V_z$/F） |
| 副次 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、本薬を単剤及びベラパミルの反復投与との併用で単回投与したときの安全性及び忍容性を明らかにする。 | 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、12 誘導心電図、バイタルサイン及び臨床検査値 |

パート 2ーエファビレンツが本薬に及ぼす影響

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人の試験参加者を対象に、CYP3A4 の中程度の誘導薬であるエファビレンツの反復投与が本薬の単回投与の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 | 単剤投与又はエファビレンツと併用投与したときの本薬の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F |

| | |
|---|---|
| 副次 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、本薬を単剤及びエファビレンツの反復投与との併用で単回投与したときの安全性及び忍容性を明らかにする。 | TEAE、12 誘導心電図、バイタルサイン、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）及び臨床検査値 |

パート 3－シメチジンが本薬に及ぼす影響

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、CYP3A4 の弱い阻害薬であるシメチジンの単回投与が本薬を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。 | 単剤投与又はシメチジンと併用投与したときの本薬の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F |
| 副次 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、本薬を単剤及びシメチジンの単回投与との併用で単回投与したときの安全性及び忍容性をする。 | TEAE、12 誘導心電図、バイタルサイン及び臨床検査値 |

パート 4－モダフィニルが本薬に及ぼす影響

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、CYP3A4 の弱い誘導薬であるモダフィニルの反復投与が本薬の単回投与の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 | 単剤投与又はモダフィニルと併用投与したときの本薬の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F |
| 副次 | |
| 健康成人試験参加者を対象に、本薬を単剤及びモダフィニルの反復投与との併用で単回投与したときの安全性及び忍容性を明らかにする。 | TEAE、12 誘導心電図、バイタルサイン、C-SSRS 及び臨床検査値 |

方法：
本試験は4つのパートから構成された。各試験パートは、非盲検、固定順序、2期の薬物相互作用試験として実施した。試験の複数のパートを並行して実施してもよいこととした。

64例を本試験に登録した。各試験パートに健康な成人男性及び女性（妊娠する可能性がない女性）16例を登録した。試験参加者は、本試験の1つのパートにのみ参加した。

初回投与前28日以内に試験参加者のスクリーニングを実施した。

パート1－ベラパミルが本薬に及ぼす影響
期間1のDay 1に、一晩の絶食後に本薬を単回投与した。投与前及び投与48時間後まで薬物動態用検体を採取した。

期間1の本薬の投与と期間2のベラパミルの初回投与との間に休薬期間を5日間以上設定した。

期間2では、ベラパミルを1日1回6日間（Day 1～6）朝に連続投与し、一晩の絶食後のDay 5に本薬の単回投与を併用した。本薬の投与前及び投与48時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。

パート2－エファビレンツが本薬に及ぼす影響
期間1のDay 1に、一晩の絶食後に本薬を単回投与した。投与前及び投与48時間後まで薬物動態用検体を採取した。

期間1の本薬の投与と期間2のエファビレンツの初回投与との間に休薬期間を5日間以上設定した。

期間2では、エファビレンツを1日1回14日間（Day 1～14）就寝前の空腹時に連続投与し、一晩の絶食後のDay 14の朝に本薬の単回投与を併用した。本薬の投与前及び投与48時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。

パート3－シメチジンが本薬に及ぼす影響
期間1のDay 1に、一晩の絶食後に本薬を単回投与した。投与前及び投与48時間後まで薬物動態用検体を採取した。

各期間の本薬の投与間に休薬期間を5日間以上設定した。

期間2のDay 1の朝に、一晩の絶食後にシメチジンの単回投与と併用して本薬を単回投与した。本薬の投与前及び投与48時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。

パート4－モダフィニルが本薬に及ぼす影響
期間1のDay 1に、一晩の絶食後に本薬を単回投与した。投与前及び投与48時間後まで薬物動態用検体を採取した。

期間1の本薬の投与と期間2のモダフィニルの初回投与との間に休薬期間を5日間以上設定した。

期間2では、モダフィニルを1日1回15日間（Day 1～15）朝に連続投与し、一晩の絶食後のDay 14に本薬の単回投与を併用した。本薬の投与前及び投与48時間後まで本薬の薬物動態用検体を採取した。

全てのパート
試験期間を通じて、臨床評価及び臨床検査値評価を繰り返し実施することによって安全性をモニタリングした。治験依頼者の判断で、中止した参加者を新たな参加者に置き換えてもよいとした。

試験参加者数：
健康な成人男性及び女性（妊娠する可能性がない女性）計 64 例を本試験に登録し、各試験パートに 16 例ずつを登録した。2 例が早期に試験を中止し、1 例が期間 1 の Day 2 にパート 2 からの脱落、1 例が期間 2 の Day 16 にパート 4 からの脱落であった。登録した試験参加者から得られた全てのデータを安全性及び薬物動態解析の対象とした。

主な選択基準：
本試験に登録した全ての試験参加者は治験担当医師により、全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない、異常のない健康な試験参加者と判断された者、又は治験責任医師／治験依頼者によって承認された者であった。

被験薬：
- 被験薬はKVD900であり、300 mgフィルムコーティング錠（ロット番号4558734）として供給した。
- ベラパミル塩酸塩は、CALAN 240 mg錠（又は同等のジェネリック品）（ロット番号：19223055）として供給した。
- エファビレンツは、SUSTIVA 600 mg錠（又は同等のジェネリック品）（ロット番号：HG6022001A）として供給した。
- シメチジンは、TAGAMET 200 mg錠（又は同等のジェネリック品）（ロット番号：3148641）として供給した。
- モダフィニルは、PROVIGIL 200 mg錠（又は同等のジェネリック品）（ロット番号：2205004334）として供給した。

治験薬は全て、約 240 mL の水とともに経口投与した。治験薬を同時に飲み込むことができない場合、試験参加者の必要に応じて 50 mL まで水を追加して投与してもよいこととしたが、投与は 10 分以内に完了することとした。

投与内容を以下に記載する。

パート 1－ベラパミルが本薬に及ぼす影響

| 投与 | 簡単な説明 | 詳細な説明 |
|---|---|---|
| A | 本薬単剤 | 期間 1 の Day 1 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与。 |
| B | ベラパミル＋本薬 | ベラパミル塩酸塩 240 mg（240 mg 錠を 1 錠）を 6 日間 1 日 1 回反復経口投与し、期間 2 の Day 5 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用。 |
| B1^ | ベラパミル単剤 | ベラパミル塩酸塩 240 mg（240 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与（期間 2 の Day 1 から Day 5 の本薬投与前までの期間）。 |
| B2^ | ベラパミル ＋ 本薬（Day 5～） | ベラパミル塩酸塩 240 mg（240 mg 錠を 1 錠）を 6 日間 1 日 1 回反復経口投与し、期間 2 の Day 5 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用（本薬投与後の期間）。 |

^ 投与 B は、有害事象及び併用薬について期間を B1 と B2 に分割した。

パート 2－エファビレンツが本薬に及ぼす影響

| 投与 | 簡単な説明 | 詳細な説明 |
|---|---|---|
| C | 本薬単剤 | 期間 1 の Day 1 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与。 |
| D | エファビレンツ ＋ 本薬 | エファビレンツ 600 mg（600 mg 錠を 1 錠）を 14 日間 1 日 1 回就寝前に反復経口投与し、期間 2 の Day 14 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与。 |
| D1^ | エファビレンツ単剤 | エファビレンツ 600 mg（600 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回就寝前に反復経口投与（期間 2 の Day 1 から Day 14 の本薬投与前までの期間）。 |

| | | |
|---|---|---|
| D2^ | エファビレンツ + 本薬（Day 14～） | エファビレンツ 600 mg（600 mg 錠を 1 錠）を 14 日間 1 日 1 回就寝前に反復経口投与し、期間 2 の Day 14 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与（本薬投与後の期間）。 |

^ 投与 D は、有害事象及び併用薬について期間を D1 と D2 に分割した。

パート 3－シメチジンが本薬に及ぼす影響

| 投与 | 簡単な説明 | 詳細な説明 |
|---|---|---|
| E | 本薬単剤 | 期間 1 の Day 1 の 0 時間に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与。 |
| F | シメチジン + 本薬 | 期間 2 の Day 1 の 0 時間にシメチジン 800 mg（200 mg 錠を 4 錠）を単回経口投与し、本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用。 |

パート 4－モダフィニルが本薬に及ぼす影響

| 投与 | 簡単な説明 | 詳細な説明 |
|---|---|---|
| G | 本薬単剤 | 期間 1 の Day 1 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与。 |
| H | モダフィニル + 本薬 | モダフィニル 200 mg（200 mg 錠を 1 錠）を 15 日間 1 日 1 回反復経口投与し、期間 2 の Day 14 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用。 |
| H1^ | モダフィニル単剤 | モダフィニル 200 mg（200 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与（期間 2 の Day 1 から Day 14 の本薬投与前までの期間）。 |
| H2^ | モダフィニル + 本薬（Day 14～） | モダフィニル 200 mg（200 mg 錠を 1 錠）を 15 日間 1 日 1 回反復経口投与し、期間 2 の Day 14 に本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）の単回経口投与を併用（本薬投与後の期間）。 |

^ 投与 H は、有害事象及び併用薬について期間を H1 と H2 に分割した。

投与期間：
試験参加者は、各期間のDay -1に、臨床研究ユニット（CRU）が指定した時間にCRUに入院した。

パート1は2期から構成され、期間1が約3日間、期間2が7日間であった。期間1の投与と期間2のベラパミルの初回投与との間に休薬期間を5日間以上設定した。

パート2は2期から構成され、期間1が約3日間、期間2が15日間であった。期間1の投与と期間2のエファビレンツの初回投与との間に休薬期間を5日間以上設定した。

パート3は2期から構成され、期間1が約3日間、期間2が3日間であった。期間1の投与と期間2のシメチジンの投与との間に休薬期間を5日間以上設定した。

パート4は2期から構成され、期間1が約3日間、期間2が16日間であった。期間1の投与と期間2のモダフィニルの初回投与との間に休薬期間を5日間以上設定した。

対照薬：
該当なし。

評価基準：
薬物動態：
投与前及び各投与後に本薬の血漿中濃度解析用の血液検体を採取した。Phoenix® WinNonlin® バージョン 8.3.4 を用いたノンコンパートメント法により、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$AUC_{\%extrap}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F を算出した。

安全性：
有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン測定（血圧、心拍数、呼吸数、体温及び体重）、臨床検査値、身体検査及び C-SSRS（パート 2 及びパート 4 のみ）により安全性を評価した。TEAE を表にまとめ、12 誘導心電図、血圧、心拍数及び臨床検査値の要約統計量を示した。

統計学的手法：
試験参加者数の決定：
本試験の試験参加者数は統計学的な考察を実施せずに選択した。KVD900-106臨床試験のデータから、投与する各治験薬がCYP3A4酵素を阻害又は誘導することで本薬の薬物動態プロファイルに影響を及ぼすと予測された。各試験パートの試験参加者16例は、この相互作用の程度を評価するのに十分であると考えられた。

薬物動態：
本薬の血漿中濃度、薬物動態パラメータ及び薬物動態パラメータ比を一覧表にし、記述統計を用いて投与群ごとに要約した。平均及び個々の濃度-時間プロファイルを線形及び片対数スケールで示した。各試験パートについて、自然対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$及び $C_{max}$）に対して SAS® PROC MIXED を用いて分散分析（ANOVA）を実施することにより、以下の投与内容を比較した相対的バイオアベイラビリティを評価した。

- パート 1：ベラパミル + 本薬（投与 B、被験）対本薬単剤（投与 A、対照）
- パート 2：エファビレンツ + 本薬（投与 D、被験）対本薬単剤（投与 C、対照）
- パート 3：シメチジン + 本薬（投与 F、被験）対本薬単剤（投与 E、対照）
- パート 4：モダフィニル + 本薬（投与 H、被験）対本薬単剤（投与 G、対照）

ANOVA モデルでは、投与内容を固定効果とし、試験参加者を変量効果とした。推定結果（最小二乗平均値［LSM］、LSM 間の差及び差の 90%信頼区間［CI］）は指数化して元のスケールに戻した。幾何 LSM、幾何平均比（GMR）及び 90% CI を示した。また、試験参加者内変動係数（CV%）も提示した。

いずれのパートでも、本薬単剤投与と比較して相互作用薬を併用したときの本薬の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$及び $C_{max}$ の GMR 90% CI が 80.00%～125.00%の範囲内にある場合に、影響がないとの結論を下すこととした。

安全性：
国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン 26.0 を用いて、本試験中に発現した全ての有害事象をコード化した。TEAE の要約表には、投与した試験参加者数、TEAE が発現した試験参加者数及び TEAE が発現しなかった試験参加者数を含めた。また、投与した試験参加者数に対する割合を投与群別に示した。また、TEAE の発現件数を集計した。臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサインのパラメータについて、評価時点別に記述統計量を示した。各安全性パラメータ

についてベースラインからの変化量も要約した。世界保健機関（WHO）の Global Drug Dictionary（バージョン 2023 年 3 月 1 日 b3）を用いて、試験中に記録された併用薬を全てコード化して一覧表に示した。安全性データの結果は全て、個別の一覧表に示した。

**表 68:　　パート 1－CYP3A4 の中程度の阻害薬－ベラパミル**

| **Trial Procedures [a]** | **Scr [b]** | **Trial Days in Period 1 in Part 1 [c]** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Days →** | | **-1** | **1** | | | | | | | | | | | | | | | | **2** | | **3** |
| **Hours →** | | **C-I [d]** | **P** | **0** | **0.25** | **0.5** | **0.75** | **1** | **1.25** | **1.5** | **2** | **2.5** | **3** | **4** | **6** | **8** | **12** | **16 [e]** | **24** | **36** | **48** |
| Administrative Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [f] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [f] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| Vital Signs (RR and T) | X | | X [f] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem [g], Coag, and UA | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [h] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Trial Procedures [a] | Trial Days in Period 2 in Part 1 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | FU [j] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | -1 | 1 | 2-4 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | 6 | | 7 | |
| Hours post-KVD900 dosing → | C-I [d] | | | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | | X [f] | | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X [i] | |
| Vital Signs (HR and BP) | | X [f] | | X | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X [i] | |
| Hem, Chem [g], Coag, and UA | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X [i] | |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Verapamil Dosing [k] | | X | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | |
| KVD900 Dosing | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X [l] | X | X | |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [h] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a For details on procedures, refer to Section 14 of Protocol Amendment 1 (Appendix 16.1.1).
b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 5 days between the dose in Period 1 and the first dose of verapamil in Period 2.
d Participants were admitted to the CRU on Day -1 in each period, at the time indicated by the CRU. If the CRU decided to confine the participants throughout the trial (i.e., washout period), some safety events at the subsequent check-in (e.g., urine drug and alcohol screen, pregnancy test) may not have been performed at the PI's discretion.
e The 16-hour postdose timepoint on Day 1 (Period 1) and Day 5 (Period 2) was on Day 1 or Day 2 (Period 1) and on Day 5 or Day 6 (Period 2), respectively, depending on the time of dosing on Day 1 (Period 1) and Day 5 (Period 2).
f Performed within 24 hours prior to dosing.
g Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 12 hours, however, in case of dropouts or rechecks, participants may not have fasted for 12 hours prior to when the serum chemistry sample was taken.
h As per site preference, participants may have been confined throughout the trial (i.e., washout period).
i Performed at the end of Period 2 or prior to early termination from the trial.
j The CRU attempted to contact all participants who received at least one dose of trial drug (including participants who terminated the trial early) using their standard procedures approximately 7 days after the last dose to determine if any AE had occurred since the last trial visit.
k Verapamil was administered QD in the morning.
l Performed prior to dosing.

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus Disease 2019, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, F/U = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, QD = Once daily, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 9-1

**表 69:　　パート 2－CYP3A4 の中程度の誘導薬－エファビレンツ**

| Trial Procedures [a] | Scr [b] | Trial Days in Period 1 in Part 2 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 |
| Hours → | | C-I [d] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 |
| Administrative Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [f] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [f] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| Vital Signs (RR and T) | X | | X [f] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem [g], Coag, and UA | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C-SSRS [h] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [i] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Trial Procedures [a] | Trial Days in Period 2 in Part 2 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | FU [k] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | -1 | 1 | 2-13 | 14 | | | | | | | | | | | | | | | | | 15 | | 16 | |
| Hours post-KVD900 dosing → | C-I [d] | | | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 14 [m] | 16 [e] | 24 | 36 | 48 | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | | X [f] | | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | X [j] | |
| Vital Signs (HR and BP) | | X [f] | | X | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | | X [j] | |
| Hem, Chem [g], Coag, and UA | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X [j] | |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C-SSRS [h] | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X [j] | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Efavirenz Dosing [l] | | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [i] | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |

a For details on procedures, refer to Section 14 of Protocol Amendment 1 (Appendix 16.1.1).
b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 5 days between the dose in Period 1 and the first dose of efavirenz in Period 2.
d Participants were admitted to the CRU on Day -1 in each period, at the time indicated by the CRU. If the CRU decided to confine the participants throughout the trial (i.e., washout period), some safety events at the subsequent check-in (e.g., urine drug and alcohol screen, pregnancy test) may not have been performed at the PI's discretion.
e The 16-hour postdose timepoint on Day 1 (Period 1) and Day 14 (Period 2) was on Day 1 or Day 2 (Period 1) and on Day 14 or Day 15 (Period 2), respectively, depending on the time of KVD900 dosing on Day 1 (Period 1) and Day 14 (Period 2).
f Performed within 24 hours prior to dosing.
g Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 12 hours, however, in case of dropouts or rechecks, participants may not have fasted for 12 hours prior to when the serum chemistry sample was taken.
h The first assessment of C-SSRS was the Baseline/Screening version; at all other time points, the Since Last Visit version was administered.
i As per site preference, participants may have been confined throughout the trial (i.e., washout period).
j Performed at the end of Period 2 or prior to early termination from the trial.
k The CRU attempted to contact all participants who received at least one dose of trial drug (including participants who terminated the trial early) using their standard procedures approximately 7 days after the last dose to determine if any AE had occurred since the last trial visit.
l Efavirenz was administered QD at bedtime on an empty stomach.
m The 14-hour postdose on Day 14 (Period 2) was either on Day 14 or Day 15 (Period 2) depending on the time of KVD900 dosing on Day 14 (Period 2).

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-I = Check-in, C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus Disease 2019, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, F/U = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, QD = Once daily, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 9-2

**表 70:　　パート 3－CYP3A4 の弱い阻害薬－シメチジン**

| Trial Procedures [a] | Scr [b] | Trial Days in Period 1 in Part 3 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 |
| Hours → | | C-I [d] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 |
| Administrative Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [f] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [f] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| Vital Signs (RR and T) | X | | X [f] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem [g], Coag, and UA | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [h] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Trial Procedures [a] | Trial Days in Period 2 in Part 3 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | FU [j] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 | |
| Hours post-KVD900 dosing → | C-I [d] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | | X [f] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X [i] | |
| Vital Signs (HR and BP) | | X [f] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X [i] | |
| Hem, Chem [g], Coag, and UA | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X [i] | |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cimetidine Dosing | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [h] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a For details on procedures, refer to Section 14 of Protocol Amendment 1 (Appendix 16.1.1).
b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 5 days between the doses of KVD900 in each period.
d Participants were admitted to the CRU on Day -1 in each period, at the time indicated by the CRU. If the CRU decided to confine the participants throughout the trial (i.e., washout period), some safety events at the subsequent check-in (e.g., urine drug and alcohol screen, pregnancy test) may not have been performed at the PI's discretion.
e The 16-hour postdose timepoint on Day 1 (Period 1 and Period 2) was either on Day 1 or Day 2 (Period 1 and Period 2), respectively, depending on the time of KVD900 dosing on Day 1 (Period 1 and Period 2).
f Performed within 24 hours prior to dosing.
g Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 12 hours, however, in case of dropouts or rechecks, participants may not have fasted for 12 hours prior to when the serum chemistry sample was taken.
h As per site preference, participants may have been confined throughout the trial (i.e., washout period).
i Performed at the end of Period 2 or prior to early termination from the trial.
j The CRU attempted to contact all participants who received at least one dose of trial drug (including participants who terminated the trial early) using their standard procedures approximately 7 days after the last dose to determine if any AE had occurred since the last trial visit.

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus Disease 2019, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, F/U = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 9-3

**表 71:　　パート 4－CYP3A4 の弱い誘導薬－モダフィニル**

| Trial Procedures [a] | Scr [b] | Trial Days in Period 1 in Part 4 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | | -1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 3 |
| Hours → | | C-I [d] | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 |
| Administrative Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | X | | X [f] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (HR and BP) | X | | X [f] | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| Vital Signs (RR and T) | X | | X [f] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hem, Chem [g], Coag, and UA | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C-SSRS [h] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV/Hepatitis Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ConMeds Monitoring | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KVD900 Dosing | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [m] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visit | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Trial Procedures [a] | Trial Days in Period 2 in Part 4 [c] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | FU [j] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days → | -1 | 1 | 2-13 | 14 | | | | | | | | | | | | | | | | 15 | | 16 | |
| Hours post-KVD900 dosing → | C-I [d] | | | P | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 [e] | 24 | 36 | 48 | |
| Safety Evaluations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full Physical Examination | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead Safety ECG | | X [f] | | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X [i] | |
| Vital Signs (HR and BP) | | X [f] | | X | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | X [i] | |
| Hem, Chem [g], Coag, and UA | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X [i] | |
| Serum Pregnancy Test (♀ only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C-SSRS [h] | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X [i] | |
| Urine Drug and Alcohol Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| ConMeds Monitoring | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trial Drug Dosing / PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Modafinil Dosing [k] | | X | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | |
| KVD900 Dosing | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood for KVD900 PK | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X [l] | X | X | |
| Other Procedures | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement in the CRU [m] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a For details on procedures, refer to Section 14 of Protocol Amendment 1 (Appendix 16.1.1).
b Within 28 days prior to the first dosing.
c There was a washout period of at least 5 days between the dose in Period 1 and the first dose of modafinil in Period 2.
d Participants were admitted to the CRU on Day -1 in each period, at the time indicated by the CRU. If the CRU decided to confine the participants throughout the trial (i.e., washout period), some safety events at the subsequent check-in (e.g., urine drug and alcohol screen, pregnancy test) may not have been performed at the PI's discretion.
e The 16-hour postdose timepoint on Day 1 (Period 1) and Day 14 (Period 2) was on Day 1 or Day 2 (Period 1) and on Day 14 or Day 15 (Period 2), respectively, depending on the time of dosing on Day 1 (Period 1) and Day 14 (Period 2).
f Performed within 24 hours prior to dosing.
g Samples for serum chemistry were obtained after a fast of at least 12 hours, however, in case of dropouts or rechecks, participants may not have fasted for 12 hours prior to when the serum chemistry sample was taken.
h The first assessment of C-SSRS was the Baseline/Screening version; at all other time points, the Since Last Visit version was administered.
i Performed at the end of Period 2 or prior to early termination from the trial.
j The CRU attempted to contact all participants who received at least one dose of trial drug (including participants who terminated the trial early) using their standard procedures approximately 7 days after the last dose to determine if any AE had occurred since the last trial visit.
k Modafinil was administered QD in the morning.
l Performed prior to dosing.
m As per site preference, participants may have been confined throughout the trial (i.e., washout period).

Abbreviations: ♀ = Females, AE = Adverse event(s), BP = Blood pressure, C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, Coag = Coagulation, ConMeds = Concomitant medication, COVID-19 = Coronavirus Disease 2019, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, FSH = Follicle-stimulating hormone, F/U = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, P = Predose, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, QD = Once daily, RR = Respiratory rate, Scr = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.

Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 9-4

#### 2.7.6.7.1 被験者の内訳

*パート 1－ベラパミルが本薬に及ぼす影響*

健康成人試験参加者計 16 例が本試験のパート 1 に参加し、全 16 例が試験を完了した。

**表 72: 内訳の要約－パート 1（安全性解析対象集団）**

| Category | Overall (N = 16) |
|---|---|
| Completed Trial | 16 (100%) |
| Discontinued From Trial | 0 (0%) |

N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 10-1

*パート 2－エファビレンツが本薬に及ぼす影響*

健康成人試験参加者計計 16 例が本試験のパート 2 に参加し、15 例が試験を完了した。1 例が試験治療を早期に中止した。試験参加者 127 は、TEAE に該当する新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が発現したため、期間 1 の Day 2 に投与を中止した。

**表 73: 内訳の要約－パート 2（安全性解析対象集団）**

| Category | Overall (N = 16) |
|---|---|
| Completed Trial | 15 (94%) |
| Discontinued From Trial | 1 (6%) |
| Adverse Event | 1 (6%) |

N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 10-2

*パート 3－シメチジンが本薬に及ぼす影響*

健康成人試験参加者計計 16 例が本試験のパート 3 に参加し、全 16 例が試験を完了した。

**表 74: 内訳の要約－パート 3（安全性解析対象集団）**

| Category | Overall (N = 16) |
|---|---|
| Completed Trial | 16 (100%) |
| Discontinued From Trial | 0 (0%) |

N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 10-3

*パート 4－モダフィニルが本薬に及ぼす影響*

健康成人の試験参加者計 16 例が本試験に参加し、15 例が試験を完了した。1 例が試験治療を早期に中止した。試験参加者 163 は、TEAE に該当する失神が発現したため、期間 2 の Day 16 に投与を中止した。

**表 75:　内訳の要約－パート 4（安全性解析対象集団）**

| Category | Overall (N = 16) |
|---|---|
| Completed Trial | 15 (94%) |
| Discontinued From Trial | 1 (6%) |
| Adverse Event | 1 (6%) |

N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 10-4

COVID-19 による中止及び試験の中断は他にはなかった。

### 2.7.6.7.2　人口統計学的特性

*パート 1－ベラパミルが本薬に及ぼす影響*

全ての試験参加者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

治験責任医師は、スクリーニング時にみられた異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断し、試験参加者の試験参加を承認した。

**表 76:　人口統計学的特性の要約**

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Sex | Female | 3 (19%) |
| | Male | 13 (81%) |
| Race | American Indian or Alaska Native | 1 (6%) |
| | Black or African American | 2 (13%) |
| | White | 13 (81%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 13 (81%) |
| | Not Hispanic or Latino | 3 (19%) |
| Age (yr) | n | 16 |
| | Mean | 40.9 |
| | SD | 9.02 |
| | Minimum | 23 |
| | Median | 42.0 |
| | Maximum | 54 |

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Height (cm) | n | 16 |
| | Mean | 169.4 |
| | SD | 8.18 |
| | Minimum | 159 |
| | Median | 166.5 |
| | Maximum | 183 |
| Weight (kg) | n | 16 |
| | Mean | 78.58 |
| | SD | 9.842 |
| | Minimum | 67.3 |
| | Median | 75.15 |
| | Maximum | 100.7 |
| Body Mass Index (kg/m²) | n | 16 |
| | Mean | 27.493 |
| | SD | 3.1324 |
| | Minimum | 21.54 |
| | Median | 28.065 |
| | Maximum | 31.33 |

Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using Screening measurements.
N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 11-1

*パート 2－エファビレンツが本薬に及ぼす影響*

全ての試験参加者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

治験責任医師は、スクリーニング時にみられた異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断し、試験参加者の試験参加を承認した。

**表 77:　　人口統計学的特性の要約－パート 2（安全性解析対象集団）**

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Sex | Female | 2 (13%) |
| | Male | 14 (88%) |
| Race | Black or African American | 2 (13%) |
| | White | 14 (88%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 15 (94%) |
| | Not Hispanic or Latino | 1 (6%) |
| Age (yr) | n | 16 |
| | Mean | 39.6 |
| | SD | 8.94 |
| | Minimum | 24 |
| | Median | 39.0 |
| | Maximum | 53 |

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Height (cm) | n | 16 |
| | Mean | 172.2 |
| | SD | 6.33 |
| | Minimum | 157 |
| | Median | 173.0 |
| | Maximum | 184 |
| Weight (kg) | n | 16 |
| | Mean | 82.24 |
| | SD | 8.680 |
| | Minimum | 70.9 |
| | Median | 81.05 |
| | Maximum | 102.1 |
| Body Mass Index (kg/m²) | n | 16 |
| | Mean | 27.721 |
| | SD | 2.1642 |
| | Minimum | 23.80 |
| | Median | 27.495 |
| | Maximum | 31.20 |

Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using Screening measurements.
N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 11-2

*パート 3－シメチジンが本薬に及ぼす影響*

全ての試験参加者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

治験責任医師は、スクリーニング時にみられた異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断し、試験参加者の試験参加を承認した。

**表 78:　　人口統計学的特性の要約－パート 3（安全性解析対象集団）**

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Sex | Female | 7 (44%) |
| | Male | 9 (56%) |
| Race | Black or African American | 1 (6%) |
| | Black or African American, Asian | 1 (6%) |
| | White | 14 (88%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 15 (94%) |
| | Not Hispanic or Latino | 1 (6%) |
| Age (yr) | n | 16 |
| | Mean | 41.3 |
| | SD | 10.54 |
| | Minimum | 23 |
| | Median | 42.5 |
| | Maximum | 55 |

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Height (cm) | n | 16 |
| | Mean | 164.6 |
| | SD | 11.09 |
| | Minimum | 147 |
| | Median | 168.0 |
| | Maximum | 187 |
| Weight (kg) | n | 16 |
| | Mean | 73.91 |
| | SD | 10.549 |
| | Minimum | 55.5 |
| | Median | 72.85 |
| | Maximum | 90.4 |
| Body Mass Index (kg/m²) | n | 16 |
| | Mean | 27.205 |
| | SD | 1.8534 |
| | Minimum | 24.76 |
| | Median | 27.290 |
| | Maximum | 30.60 |

Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using Screening measurements.
N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 11-3

*パート 4－モダフィニルが本薬に及ぼす影響*

全ての試験参加者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった。

治験責任医師は、スクリーニング時にみられた異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断し、試験参加者の試験参加を承認した。

**表 79:　人口統計学的特性の要約－パート 4（安全性解析対象集団）**

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Sex | Female | 3 (19%) |
| | Male | 13 (81%) |
| Race | Black or African American | 2 (13%) |
| | White | 13 (81%) |
| | White, Black or African American | 1 (6%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 15 (94%) |
| | Not Hispanic or Latino | 1 (6%) |
| Age (yr) | n | 16 |
| | Mean | 45.8 |
| | SD | 8.21 |
| | Minimum | 28 |
| | Median | 49.0 |
| | Maximum | 54 |

| Trait | Category/Statistic | Overall (N = 16) |
|---|---|---|
| Height (cm) | n | 16 |
| | Mean | 171.4 |
| | SD | 6.67 |
| | Minimum | 160 |
| | Median | 172.0 |
| | Maximum | 183 |
| Weight (kg) | n | 16 |
| | Mean | 79.45 |
| | SD | 9.278 |
| | Minimum | 65.3 |
| | Median | 79.50 |
| | Maximum | 94.6 |
| Body Mass Index (kg/m²) | n | 16 |
| | Mean | 26.968 |
| | SD | 2.2818 |
| | Minimum | 22.56 |
| | Median | 26.835 |
| | Maximum | 31.15 |

Descriptive statistics for body mass index, height, and weight are calculated using Screening measurements.
N = Number of participants dosed
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 11-4

### 2.7.6.7.3 薬物動態の結果

*パート 1－ベラパミルが本薬に及ぼす影響*

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表 80 に示す。

**表 80: 本薬単剤（投与 A）及びベラパミル + 本薬（投与 B）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 1（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | KVD900 Alone | Verapamil + KVD900 |
|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL) | 19,500 (41.1) [n=16] | 39,600 (29.7) [n=16] |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL) | 19,700 (40.0) [n=16] | 39,800 (29.6) [n=16] |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | 0.991 ± 1.79 [n=16] | 0.288 ± 0.463 [n=16] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5,050 (60.5) [n=16] | 8,900 (40.0) [n=16] |
| $T_{max}$ (hr) | 1.13 (0.50, 2.50) [n=16] | 1.25 (0.75, 2.01) [n=16] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.137 ± 0.0768 [n=16] | 0.118 ± 0.0413 [n=16] |
| $t_{½}$ (hr) | 7.13 ± 4.73 [n=16] | 6.55 ± 2.32 [n=16] |
| CL/F (L/hr) | 32.6 ± 12.2 [n=16] | 15.7 ± 4.47 [n=16] |
| $V_z$/F (L) | 382 ± 370 [n=16] | 154 ± 79.0 [n=16] |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1 Verapamil + KVD900: Multiple oral doses of 240 mg verapamil hydrochloride (1 × 240 mg tablet) administered QD for 6 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) co-administered on Day 5 of Period 2
AUCs and $C_{max}$ values are presented as geometric mean (geometric CV%).
$T_{max}$ values are presented as median (min, max).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD. Data Source: KVD900-112 Study CSR Tables 11-5

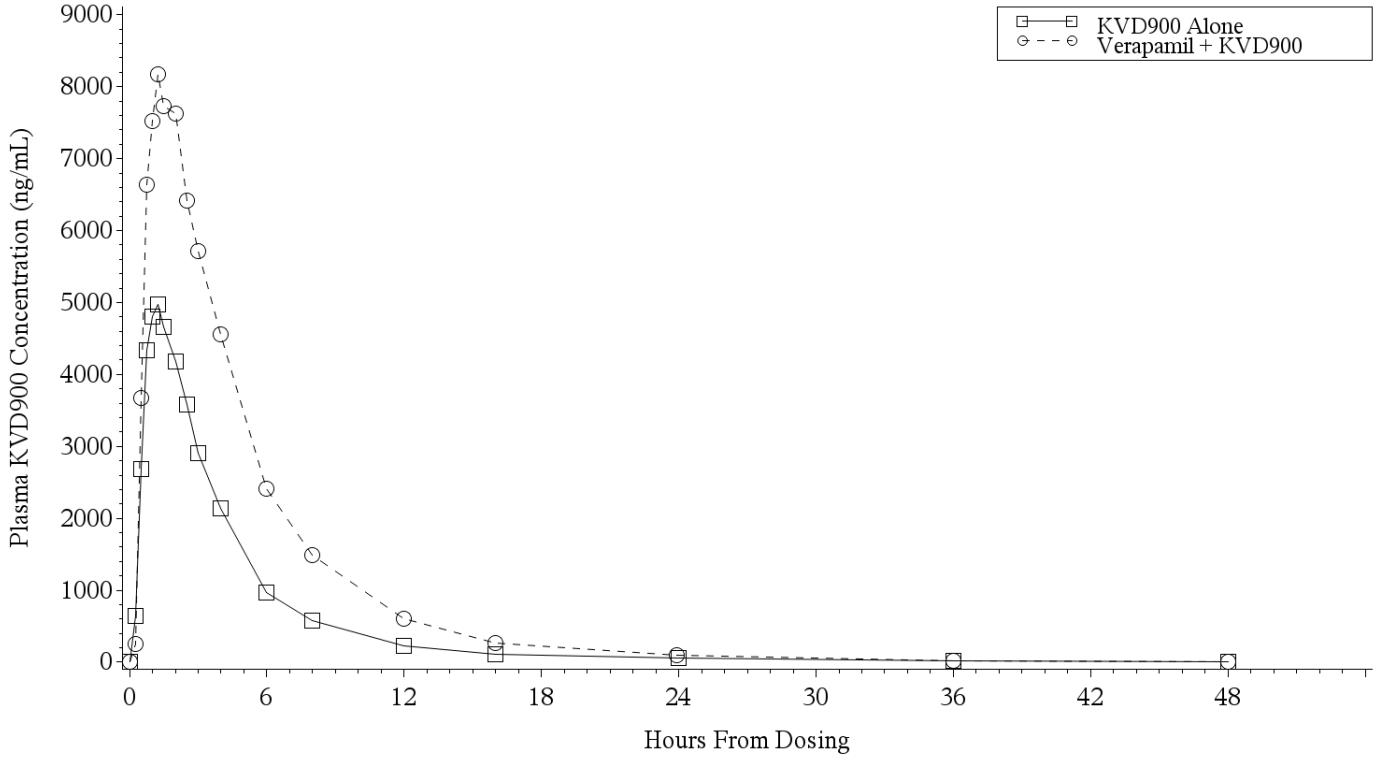
本薬の薬物動態パラメータの統計学的比較を以下の表 81 に要約する。

**表 81: ベラパミル + 本薬（投与 B）又は本薬単剤（投与 A）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 1（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | Verapamil + KVD900 (Test) | | KVD900 Alone (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **Geometric LSMs** | **n** | **Geometric LSMs** | **n** | **GMR (%)** | **90% Confidence Interval** | **Intra-participant CV%** |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 39,600 | 16 | 19,500 | 16 | 203.62 | 183.20-226.32 | 17.18 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 39,800 | 16 | 19,700 | 16 | 202.15 | 182.53-223.88 | 16.58 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 8,900 | 16 | 5,050 | 16 | 176.37 | 147.00-211.60 | 30.03 |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1 (reference)
Verapamil + KVD900: Multiple oral doses of 240 mg verapamil hydrochloride (1 × 240 mg tablet) administered QD for 6 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) co-administered on Day 5 of Period 2 (test)
The analysis of variance (ANOVA) model included treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (Verapamil + KVD900/KVD900 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100 × (square root(exp [MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 11-6

対数変換した本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較では、ベラパミル + 本薬を投与した場合の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較してそれぞれ 104%、102%及び 76%高かった（$AUC_{0-t}$ の群間比較の比の 90% CI：183%～226%、$AUC_{0-inf}$ の群間比較の比の 90% CI：183%～224%、$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：147%～212%）。ベラパミル + 本薬の投与では $T_{max}$ の中央値は本薬単剤投与と同程度であり、それぞれ 1.3 時間及び 1.1 時間であった。ベラパミル + 本薬の投与では $t_{1/2}$ 平均値は本薬単剤投与と同程度で、CL/F 及び $V_z$/F の平均値は低かった。




Source: ADaM.ADPC
Program: /CA39934/sas_prg/pksas/intext_adam_meangraph.sas 22AUG2023 11:55

**図 15: 本薬単剤（投与 A）及びベラパミル + 本薬（投与 B）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 1（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-112 Study CSR Figure 11-1

*パート 2－エファビレンツが本薬に及ぼす影響*

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表 82 に示す。

**表 82: 本薬単剤（投与 C）及びエファビレンツ + 本薬（投与 D）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 2（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | KVD900 Alone | Efavirenz + KVD900 |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 18,500 (39.4) [n=16] | 3,830 (60.8) [n=15] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 18,600 (38.2) [n=16] | 3,840 (60.5) [n=15] |
| $AUC_{\%}$extrap (%) | 0.782 ± 1.66 [n=16] | 0.493 ± 0.336 [n=15] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4,760 (62.6) [n=16] | 1,740 (96.0) [n=15] |
| $T_{max}$ (hr) | 1.13 (0.25, 2.00) [n=16] | 1.00 (0.30, 2.50) [n=15] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.120 ± 0.0646 [n=16] | 0.184 ± 0.111 [n=15] |
| $t_{½}$ (hr) | 7.24 ± 3.31 [n=16] | 5.28 ± 2.89 [n=15] |
| CL/F (L/hr) | 34.4 ± 13.8 [n=16] | 181 ± 107 [n=15] |
| $V_z$/F (L) | 387 ± 345 [n=16] | 1410 ± 1250 [n=15] |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1 Efavirenz + KVD900: Multiple oral doses of 600 mg efavirenz (1 × 600 mg tablet) administered QD at bedtime for 14 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 14 of Period 2
AUCs and Cmax values are presented as geometric mean (geometric CV%).
Tmax values are presented as median (min, max).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Tables 11-7

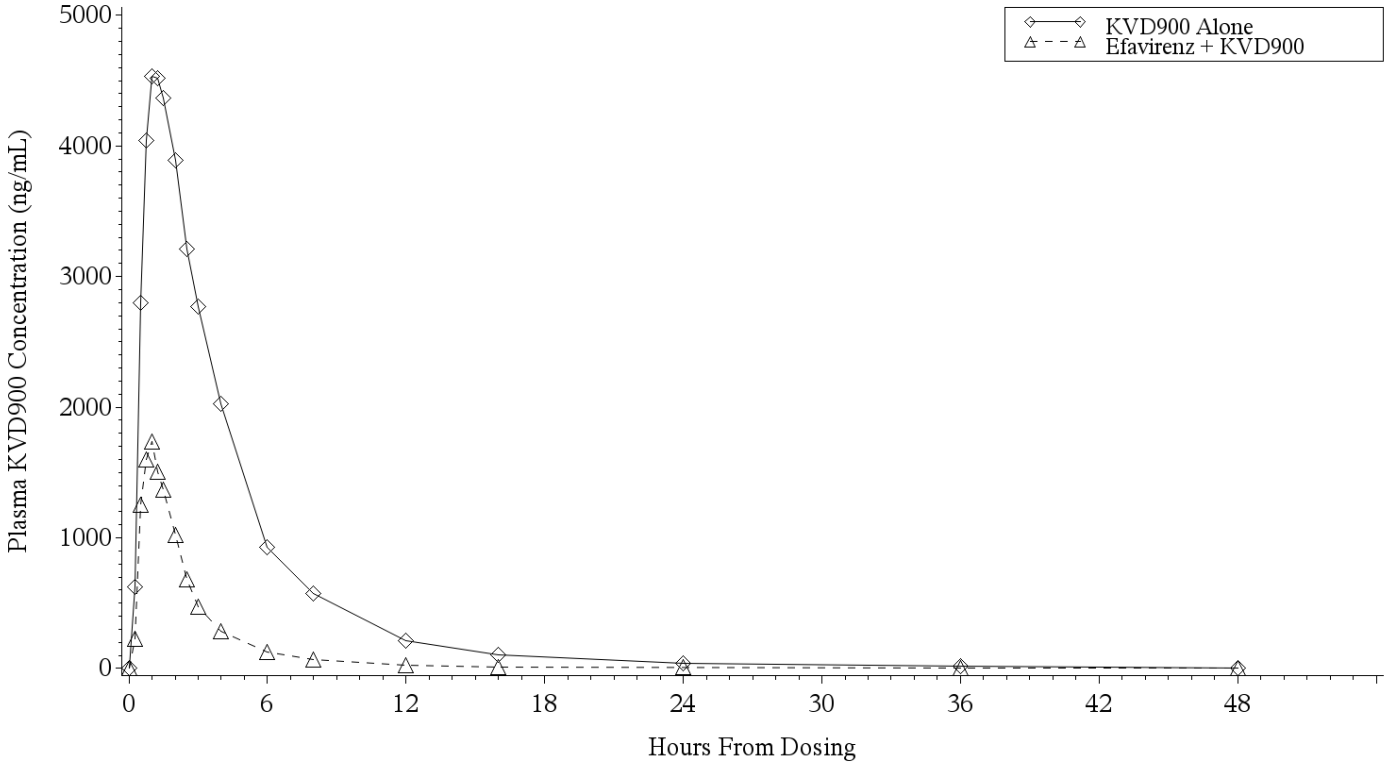
本薬の薬物動態パラメータの統計学的比較を以下の表 83 に要約する。

**表 83: エファビレンツ + 本薬（投与 D）又は本薬単剤（投与 C）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 2（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | Efavirenz + KVD900 (Test) | | KVD900 Alone (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-participant CV% |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 3,860 | 15 | 18,500 | 16 | 20.89 | 16.86-25.87 | 34.55 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 3,880 | 15 | 18,600 | 16 | 20.82 | 16.81-25.78 | 34.51 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1,740 | 15 | 4,760 | 16 | 36.66 | 28.15-47.75 | 43.18 |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1 (reference) .
Efavirenz + KVD900: Multiple oral doses of 600 mg efavirenz (1 × 600 mg tablet) administered QD at bedtime for 14 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 14 of Period 2 (test)
The analysis of variance (ANOVA) model included treatment as a fixed effect and participant as a random effect. Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (Efavirenz + KVD900/KVD900 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100 × (square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 11-8

対数変換した本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較では、エファビレンツ + 本薬を投与した場合の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較してそれぞれ 79%、79%及び 63%低かった（$AUC_{0-t}$ の群間比較の比の 90% CI：17%～26%、$AUC_{0-inf}$ の群間比較の比の 90% CI：17%～26%、$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：28%～48%）。エファビレンツ + 本薬の投与では $T_{max}$ の中央値は本薬単剤投与と同程度であり、それぞれ 1 時間及び 1.1 時間であった。エファビレンツ + 本薬の投与では $t_{1/2}$ の平均値は本薬単剤投与と同程度で、CL/F 及び $V_z$/F の平均値は高かった。




Source: ADaM.ADPC
Program: /CA39934/sas_prg/pksas/intext_adam_meangraph.sas 22AUG2023 11:55

**図 16: 本薬単剤（投与 C）及びエファビレンツ + 本薬（投与 D）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 2（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-112 Study CSR Figure 11-2

*パート 3－シメチジンが本薬に及ぼす影響*

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表 84 に示す。

**表 84: 本薬単剤（投与 E）及びシメチジン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 3（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | KVD900 Alone | Cimetidine + KVD900 |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 20,400 (29.8) [n=16] | 18,100 (33.7) [n=16] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 20,900 (29.0) [n=15] | 18,400 (33.6) [n=16] |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | 0.464 ± 0.494 [n=15] | 1.87 ± 2.32 [n=16] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5,380 (46.1) [n=16] | 4,190 (42.4) [n=16] |
| $T_{max}$ (hr) | 1.01 (0.50, 3.00) [n=16] | 0.75 (0.50, 2.52) [n=16] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.114 ± 0.0511 [n=15] | 0.0827 ± 0.0399 [n=16] |
| $t_{½}$ (hr) | 7.32 ± 3.31 [n=15] | 10.13 ± 4.68 [n=16] |
| CL/F (L/hr) | 29.8 ± 9.18 [n=15] | 34.4 ± 12.5 [n=16] |
| $V_z$/F (L) | 329 ± 203 [n=15] | 484 ± 238 [n=16] |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 of Period 1
Cimetidine + KVD900: A single oral dose of 800 mg cimetidine (4 × 200 mg tablets) co-administered with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1 of Period 2
AUCs and Cmax values are presented as geometric mean (geometric CV%).
Tmax values are presented as median (min, max).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Tables 11-9

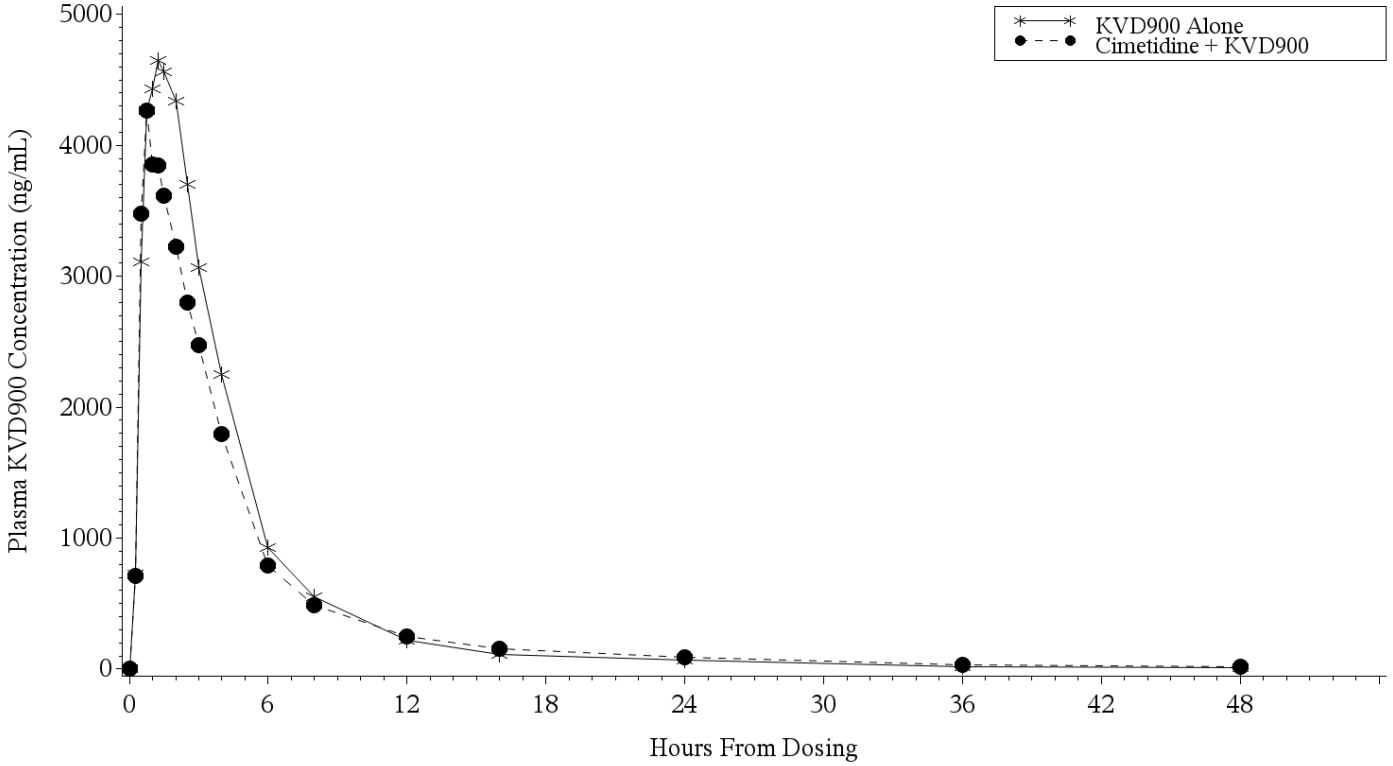
本薬の薬物動態パラメータの統計学的比較を以下の表 85 に要約する。

**表 85: 本薬単剤（投与 E）及びシメチジン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 3（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | Cimetidine + KVD900 (Test) | | KVD900 Alone (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence Interval | Intra-participant CV% |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 18,100 | 16 | 20,400 | 16 | 88.68 | 74.28-105.86 | 29.17 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 18,400 | 16 | 21,000 | 15 | 87.78 | 73.41-104.96 | 28.81 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4,190 | 16 | 5,380 | 16 | 77.93 | 63.47-95.67 | 34.02 |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 of Period 1 (reference) ,
Cimetidine + KVD900: A single oral dose of 800 mg cimetidine (4 × 200 mg tablets) co-administered with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1 of Period 2 (test)
The analysis of variance (ANOVA) model included treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (Cimetidine + KVD900/KVD900 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100 × (square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 11-10

対数変換した本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較では、シメチジン + 本薬を投与した場合の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較してそれぞれ 11%、12%及び 22%低かった（$AUC_{0-t}$ の群間比較の比の 90% CI：74%～106%、$AUC_{0-inf}$ の群間比較の比の 90% CI：73%～105%、$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：63%～96%）。シメチジン + 本薬の投与では $T_{max}$ の中央値は本薬単剤投与よりもわずかに速く、それぞれ 0.8 時間及び 1 時間であった。シメチジン + 本薬の投与では $t_{1/2}$ の平均値は本薬単剤投与よりもわずかに長く、CL/F 及び $V_z$/F の平均値はわずかに高かった。




Source: ADaM.ADPC
Program: /CA39934/sas_prg/pksas/intext_adam_meangraph.sas 22AUG2023 11:55

**図 17: 本薬単剤（投与 E）及びシメチジン + 本薬（投与 F）を投与したときの本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 3（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-112 Study CSR Figure 11-3

*パート 4－モダフィニルが本薬に及ぼす影響*

本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表 86 に示す。

**表 86: 本薬単剤（投与 G）及びモダフィニル + 本薬（投与 H）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約－パート 4（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameters | KVD900 Alone | Modafinil + KVD900 |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 18,800 (41.0) [n=16] | 14,600 (54.0) [n=15] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 18,900 (40.3) [n=16] | 14,600 (54.0) [n=15] |
| $AUC_{\%extrap}$ (%) | 0.607 ± 0.766 [n=16] | 0.348 ± 0.406 [n=15] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4,740 (52.8) [n=16] | 4,200 (63.3) [n=15] |
| $T_{max}$ (hr) | 1.50 (0.50, 3.00) [n=16] | 0.77 (0.50, 2.50) [n=15] |
| $K_{el}$ (1/hr) | 0.104 ± 0.0458 [n=16] | 0.136 ± 0.0561 [n=15] |
| $t_{½}$ (hr) | 8.33 ± 5.17 [n=16] | 6.05 ± 2.77 [n=15] |
| CL/F (L/hr) | 34.2 ± 14.7 [n=16] | 46.5 ± 26.4 [n=15] |
| $V_z$/F (L) | 486 ± 600 [n=16] | 429 ± 370 [n=15] |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1 Modafinil + KVD900: Multiple oral doses of 200 mg modafinil (1 × 200 mg tablet) administered QD for 15 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) co-administered on Day 14 of Period 2.
AUCs and Cmax values are presented as geometric mean (geometric CV%).
Tmax values are presented as median (min, max).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 11-11

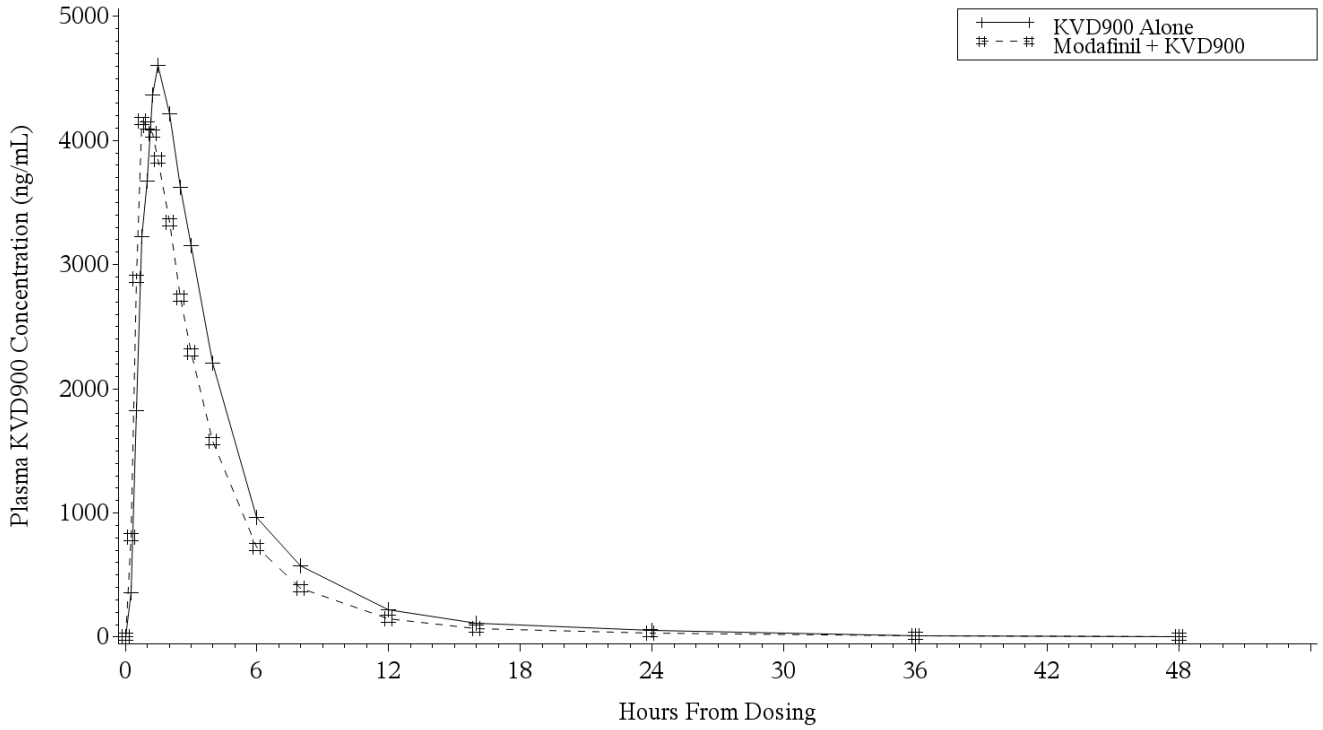
本薬の薬物動態パラメータの統計学的比較を以下の表 87 に要約する。

**表 87: 本薬単剤（投与 G）又はモダフィニル + 本薬（投与 H）を投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約－パート 4（評価可能な薬物動態解析対象集団）**

| | Modafinil + KVD900 (Test) | | KVD900 Alone (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **Geometric LSMs** | **n** | **Geometric LSMs** | **n** | **GMR (%)** | **90% Confidence Interval** | **Intra-participant CV%** |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 14,800 | 15 | 18,800 | 16 | 78.79 | 64.90-95.67 | 31.08 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng*hr/mL) | 14,900 | 15 | 18,900 | 16 | 78.58 | 64.76-95.35 | 30.97 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4,220 | 15 | 4,740 | 16 | 88.96 | 63.87-123.90 | 56.01 |

KVD900 Alone: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1 (reference)
Modafinil + KVD900: Multiple oral doses of 200 mg modafinil (1 × 200 mg tablet) administered QD for 15 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) co-administered on Day 14 of Period 2 (test) The analysis of variance (ANOVA) model included treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA. Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (Modafinil + KVD900/KVD900 Alone).
Intra-participant CV% was calculated as 100 × (square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Data Source: KVD900-112 Study CSR Table 11-12

対数変換した本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較では、モダフィニル + 本薬を投与した場合の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬単剤投与と比較してそれぞれ 21%、21%及び 11%低かった（$AUC_{0-t}$ の群間比較の比の 90% CI：65%～96%、$AUC_{0-inf}$ の群間比較の比の 90% CI：65%～95%、$C_{max}$ の群間比較の比の 90% CI：64%～124%）。モダフィニル + 本薬の投与では $T_{max}$ の中央値は本薬単剤投与よりも速く、それぞれ 0.8 間及び 1.5 時間であった。モダフィニル + 本薬の投与では $t_{1/2}$ の平均値は本薬単剤投与よりもわずかに短く、CL/F の平均値はわずかに高かった。両投与間で $V_z/F$ の平均値に差はなかった。




Source: ADaM.ADPC
Program: /CA39934/sas_prg/pksas/intext_adam_meangraph.sas 22AUG2023 11:55

**図 18: 本薬単剤（投与 G）及びモダフィニル + 本薬（投与 H）の投与後の本薬の血漿中濃度の算術平均値-時間プロファイルーパート 4（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）**

Data Source: KVD900-112 Study CSR Figure 11-4

#### 2.7.6.7.4 安全性の結果

本試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

*パート 1－ベラパミルが本薬に及ぼす影響*

本試験のパート 1 では TEAE による早期中止例はなく、グレード 3 以上の TEAE は報告されなかった。本薬とベラパミルの併用投与後に TEAE が報告された試験参加者の割合は、本薬の単剤投与後の割合と差がなかった。全体として、9 例（56%）に計 19 件の TEAE が報告され、内訳は本薬単剤投与後が 3 例（19%）、ベラパミル単剤投与後が 6 例（38%）、ベラパミル + 本薬投与後（Day 5～）が 3 例（19%）であった。最も報告件数が多かった TEAE は頭痛（31%）であり、TEAE の大半は重症度がグレード 1（軽度）であった。治験責任医師は、7 件が本薬の投与と関連あり、12 件が関連なしと判断した。

**表 88: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与を受けた試験参加者中の割合）–パート 1（安全性解析対象集団）**

| | Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Adverse Event** | **A (KVD900 Alone) (N = 16)** | **B1 (Verapamil Alone) (N = 16)** | **B2 (Verapamil + KVD900) (N = 16)** | **Overall (N = 16)** |
| **Number of Participants With TEAEs** | 3 (19%) | 6 (38%) | 3 (19%) | 9 (56%) |
| **Number of Participants Without TEAEs** | 13 (81%) | 10 (63%) | 13 (81%) | 7 (44%) |
| **Cardiac disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 2 (13%) |
| Palpitations | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 2 (13%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Constipation | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| **General disorders and administration site conditions** | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Vessel puncture site pain | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 1 (6%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 3 (19%) |
| Back pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) ご k | 1 (6%) |
| Muscle spasms | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Muscle tightness | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Spinal pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Nervous system disorders** | 2 (13%) | 4 (25%) | 2 (13%) | 6 (38%) |
| Dizziness | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 2 (13%) |
| Headache | 1 (6%) | 4 (25%) | 1 (6%) | 5 (31%) |
| **Psychiatric disorders** | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Anxiety | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Dyspnoea | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |

Treatment A: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Treatment B1: Multiple oral doses of 240 mg verapamil hydrochloride (1 × 240 mg tablet) administered QD (Day 1 through prior to KVD900 dosing on Day 5 of Period 2)
Treatment B2: Multiple oral doses of 240 mg verapamil hydrochloride (1 × 240 mg tablet) QD for 6 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) co-administered on Day 5 of Period 2 (post-KVD900 dose)
Although a participant may have had 2 or more adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 26.0.

TEAEs = Treatment-emergent adverse events; N = Number of participants dosed; QD = Once daily
Data Source: KVD900-106 Study CSR: Table 12-2

*パート 2－エファビレンツが本薬に及ぼす影響*

1 例が TEAE に該当する COVID-19 の発現のために試験を早期に中止し、1 例に TEAE に該当する重症度がグレード 3（重度）の血中トリグリセリド増加が報告された。本薬とエファビレンツの併用投与後に TEAE が報告された試験参加者の割合は、本薬の単剤投与後の割合より低かった。全体として、9 例（56%）に計 16 件の TEAE が報告され、内訳は本薬単剤投与後が 5 例（31%）、エファビレンツ単剤投与後が 5 例（33%）、エファビレンツ＋本薬投与後（Day 14～）が 1 例（7%）であった。最も報告件数が多かった TEAE はめまい（25%）であり、TEAE の大半は重症度がグレード 1（軽度）であった。治験責任医師は、1 件が本薬の投与と関連あり、15 件が関連なしと判断した。

**表 89: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与を受けた試験参加者中の割合）–パート 2（安全性解析対象集団）**

| | Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Adverse Event** | **C (KVD900 Alone) (N = 16)** | **D1 (Efavirenz Alone) (N = 15)** | **D2 (Efavirenz + KVD900) (N = 15)** | **Overall (N = 16)** |
| **Number of Participants With TEAEs** | 5 (31%) | 5 (33%) | 1 (7%) | 9 (56%) |
| **Number of Participants Without TEAEs** | 11 (69%) | 10 (67%) | 14 (93%) | 7 (44%) |
| **Ear and labyrinth disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Ear discomfort | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 2 (13%) |
| Abdominal pain upper | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (6%) |
| Dry mouth | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Infections and infestations** | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| COVID-19 | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Investigations** | 1 (6%) | 1 (7%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Blood triglycerides increased | 0 (0%) | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Neutrophil count decreased | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 1 (6%) | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Back pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Neck pain | 0 (0%) | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Nervous system disorders** | 2 (13%) | 4 (27%) | 0 (0%) | 6 (38%) |
| Dizziness | 1 (6%) | 3 (20%) | 0 (0%) | 4 (25%) |
| Headache | 0 (0%) | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Somnolence | 1 (6%) | 1 (7%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Erythema | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |

Treatment C: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Treatment D1: Multiple oral doses of 600 mg efavirenz (1 × 600 mg tablet) administered QD at bedtime (Day 1 through prior to KVD900 dosing on Day 14 of Period 2)
Treatment D2: Multiple oral doses of 600 mg efavirenz (1 × 600 mg tablet) QD at bedtime for 14 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 14 of Period 2 (post-KVD900 dose)
Although a participant may have had 2 or more adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 26.0.
TEAEs = Treatment-emergent adverse events; N = Number of participants dosed; QD = Once daily. Data Source: KVD900-106 Study CSR: Table 12-4

*パート 3－シメチジンが本薬に及ぼす影響*

本試験のパート 3 では TEAE による早期中止例はなく、グレード 3 以上の TEAE は報告されなかった。本薬とシメチジンの併用投与後に TEAE が報告された試験参加者の割合は、本薬の単剤投与後の割合より低かった。全体として、6 例（38%）に計 20 件の TEAE が報告され、内訳は本薬単剤投与後が 5 例（31%）、シメチジン + 本薬投与後が 1 例（6%）であった。最も報告件数が多かった TEAE は背部痛（25%）であり、TEAE の大半は重症度がグレード 1（軽度）であった。治験責任医師は、19 件が本薬の投与と関連あり、1 件が本薬の投与と関連なしと判断した。

**表 90: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 3（安全性解析対象集団）**

| | Treatment | | |
|---|---|---|---|
| **Adverse Event** | **E (KVD900 Alone) (N = 16)** | **F (Cimetidine + KVD900) (N = 16)** | **Overall (N = 16)** |
| **Number of Participants With TEAEs** | 5 (31%) | 1 (6%) | 6 (38%) |
| **Number of Participants Without TEAEs** | 11 (69%) | 15 (94%) | 10 (63%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Abdominal distension | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Constipation | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Nausea | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Vomiting | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 4 (25%) | 0 (0%) | 4 (25%) |
| Back pain | 4 (25%) | 0 (0%) | 4 (25%) |
| Neck pain | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Pain in extremity | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Sacral pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Nervous system disorders** | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Dizziness | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Headache | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| **Psychiatric disorders** | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Anxiety | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Insomnia | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 1 (6%) | 1 (6%) | 2 (13%) |
| Acne | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Pruritus | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |

Treatment E: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered at Hour 0 on Day 1 of Period 1
Treatment F: A single oral dose of 800 mg cimetidine (4 × 200 mg tablets) co-administered with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) at Hour 0 on Day 1 of Period 2
Although a participant may have had 2 or more adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 26.0.
TEAEs = Treatment-emergent adverse events; N = Number of participants dosed; QD = Once daily
Data Source: KVD900-106 Study CSR: Table 12-6

*パート 4－モダフィニルが本薬に及ぼす影響*

1 例が TEAE に該当する失神の発現のために試験を早期に中止した。本試験のパート 4 ではグレード 3 以上の TEAE は報告されなかった。本薬とモダフィニルの併用投与後に TEAE が報告された試験参加者の割合は、本薬の単剤投与後の割合より低かった。全体として、9 例（56%）に計 44 件の TEAE が報告され、内訳は本薬単剤投与後が 6 例（38%）、モダフィニル単剤投与後が 6 例（38%）、モダフィニル＋本薬投与後（Day 14～）が 1 例（7%）であった。最も報告件数が多かった TEAE は頭痛（19%）であり、TEAE の大半は重症度がグレード 1（軽度）であった。治験責任医師は、5 件が本薬の投与と関連あり、39 件が本薬の投与と関連なしと判断した。

本試験では、バイタルサイン、心電図及び身体検査に関して、試験参加者の安全性に特記すべき所見は認められなかった。

**表 91: 投与群別の試験治療下で発現した有害事象の発現頻度－事象が報告された試験参加者数（投与した試験参加者中の割合）–パート 4（安全性解析対象集団）**

| | Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Adverse Event** | **G (KVD900 Alone) (N = 16)** | **H1 (Modafinil Alone) (N = 16)** | **H2 (Modafinil + KVD900) (N = 15)** | **Overall (N = 16)** |
| **Number of Participants With TEAEs** | 6 (38%) | 6 (38%) | 1 (7%) | 9 (56%) |
| **Number of Participants Without TEAEs** | 10 (63%) | 10 (63%) | 14 (93%) | 7 (44%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 1 (6%) | 4 (25%) | 1 (7%) | 5 (31%) |
| Abdominal distension | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Diarrhoea | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Dry mouth | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Nausea | 0 (0%) | 2 (13%) | 1 (7%) | 2 (13%) |
| Toothache | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Vomiting | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **General disorders and administration site conditions** | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Face oedema | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Facial pain | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Oedema peripheral | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Vessel puncture site pain | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Contusion | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Fall | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Lip injury | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Skin abrasion | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Skin laceration | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Investigations** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Orthostatic heart rate response increased | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 2 (13%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 3 (19%) |
| Arthralgia | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Back pain | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Musculoskeletal discomfort | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |

| | Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Adverse Event** | **G (KVD900 Alone) (N = 16)** | **H1 (Modafinil Alone) (N = 16)** | **H2 (Modafinil + KVD900) (N = 15)** | **Overall (N = 16)** |
| Myalgia | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Pain in extremity | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Nervous system disorders** | 2 (13%) | 2 (13%) | 1 (7%) | 4 (25%) |
| Dizziness | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (6%) |
| Dizziness postural | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Headache | 2 (13%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 3 (19%) |
| Syncope | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Psychiatric disorders** | 0 (0%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| Insomnia | 0 (0%) | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Rhinalgia | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Ecchymosis | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Erythema | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| **Vascular disorders** | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Orthostatic hypotension | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |

Treatment G: A single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) administered on Day 1 of Period 1
Treatment H1: Multiple oral doses of 200 mg modafinil (1 × 200 mg tablet) administered QD (Day 1 through prior to KVD900 dosing on Day 14 of Period 2)
Treatment H2: Multiple oral doses 200 mg modafinil (1 × 200 mg tablet) QD for 15 days with a single oral dose of 600 mg KVD900 (2 × 300 mg tablets) co-administered on Day 14 of Period 2 (post-KVD900 dose)
Although a participant may have had 2 or more adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 26.0.
TEAEs = Treatment-emergent adverse events; N = Number of participants dosed; QD = Once daily
Data Source: KVD900-106 Study CSR: Table 12-8

#### 2.7.6.7.5 結論

*薬物動態*

パート 1－ベラパミルが本薬に及ぼす影響

- 本薬をベラパミルと併用投与したところ、本薬の血漿中の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬の単剤投与と比較してそれぞれ 104%、102%及び 76%高かった（$AUC_{0-t}$ の 90% CI：183%～226%、$AUC_{0-inf}$ の 90% CI：183%～224%、$C_{max}$ の 90% CI：147%～212%）。

パート 2－エファビレンツが本薬に及ぼす影響

- 本薬をエファビレンツと併用投与したところ、本薬の血漿中の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬の単剤投与と比較してそれぞれ 79%、79%及び 63%低かった（$AUC_{0-t}$ の 90% CI：17%～26%、$AUC_{0-inf}$ の 90% CI：17%～26%、$C_{max}$ の 90% CI：28%～48%）。

パート 3－シメチジンが本薬に及ぼす影響

- 本薬をシメチジンと併用投与したところ、本薬の血漿中の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は本薬の単剤投与と比較してそれぞれ 11%、12%及び 22%低かった（$AUC_{0-t}$ の 90% CI：74%～106%、$AUC_{0-inf}$ の 90% CI：73%～105%、$C_{max}$ の 90% CI：63%～96%）。

パート 4－モダフィニルが本薬に及ぼす影響

- 本薬をモダフィニルと併用投与したところ、本薬の血漿中の総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に基づく）及び最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）はが本薬の単剤投与と比較してそれぞれ 21%、21%及び 11%低かった（$AUC_{0-t}$ の 90% CI：65%～96%、$AUC_{0-inf}$ の 90% CI：65%～95%、$C_{max}$ の 90% CI：64%～124%）。

*安全性*

- 本薬 600 mg を単剤及びベラパミルの反復投与と併用して単回投与したとき、本試験の健康成人試験参加者における忍容性は良好であると考えられた。
- 本薬 600 mg を単剤及びエファビレンツの反復投与と併用して単回投与したとき、本試験の健康成人試験参加者における忍容性は良好であると考えられた。
- 本薬 600 mg を CYP3A4 の弱い阻害薬であるシメチジンの単回投与と併用して単回投与したとき、本試験の健康成人試験参加者における忍容性は良好であると考えられた。
- 本薬 600 mg を単剤及びモダフィニルの反復投与と併用して単回投与したとき、本試験の健康成人試験参加者における忍容性は良好であると考えられた。

### 2.7.6.8 KVD900-104 試験

| |
|---|
| 治験の標題：<br>様々な程度の肝機能を有する被験者を対象に、KVD900 の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 1 相、非盲検、段階的群、単回投与試験 |
| 開発相：第 1 相 |
| 実施医療機関：<br>• Orlando Clinical Research Center（OCRC）<br>• Clinical Pharmacology of Miami（CPMI）<br>• Texas Live Institute（TLI）<br>米国 |
| 試験期間：<br>最初のスクリーニング日から最終追跡調査日まで：2021 年 8 月 18 日（最初のスクリーニング）～2022 年 3 月 9 日（最終追跡調査） |
| 目的：<br>主要目的：<br>肝障害が KVD900（以下、「本薬」という）単回経口投与の血漿中薬物動態プロファイルに及ぼす影響を評価する。肝障害患者及び正常な肝機能を有する被験者における本薬単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。<br><br>副次目的：<br>肝障害が本薬単回経口投与の副次的な薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価する。 |
| 方法：<br>本試験は、軽度肝障害（グループ 1、n = 8）、中程度肝障害（グループ 2、n = 8）及び正常肝機能（グループ 3、n = 8）の男女の被験者を対象に本薬 600 mg を単回経口投与する第 1 相、非盲検、薬物動態、安全性試験であった。肝障害群への被験者の割付けは、スクリーニング時の肝障害評価のための Child-Pugh 分類に基づいて行った。<br><br>本試験は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）の勧告に従い、肝障害患者を対象とする試験のガイドラインを遵守した。<br><br>試験の目的を踏まえ、肝機能障害のステージが様々な患者と正常な肝機能を有する被験者との間の薬物動態プロファイルの潜在的な差を探索するために段階的デザインを用いた。肝機能は FDA 及び EMA のガイドラインで推奨されている Child-Pugh 分類に従ってスコア化した。<br><br>スクリーニング時の Child-Pugh スコアに基づいて、被験者を以下の肝機能群に登録した。<br>グループ 1：軽度肝障害群（Child-Pugh スコア 5～6 点）<br>グループ 2：中程度肝障害群（Child-Pugh スコア 7～9 点）<br>グループ 3：正常肝機能群（治験担当医師の判断）<br><br>軽度肝障害群の登録及び投与を最初に実施した。軽度肝障害群の被験者が試験の Day 4 を完了後、背景情報が合致する正常肝機能の被験者を登録した。 |

軽度肝障害群及び正常肝機能群のそれぞれ 4 例以上が試験を完了した後、安全性及び薬物動態データの中間データレビューを実施し、安全性に関する懸念を評価した。安全性データレビュー後に中程度肝障害群を登録した。正常肝機能群及び軽度肝障害群における安全性及び薬物動態データの中間データレビューの結果、中程度肝障害群の投与量の調節は必要ないと判断された。

正常肝機能群を対照被験者とし、軽度及び中程度の肝障害群と比較した。対照群は性別、年齢、喫煙者／非喫煙者、体重に関して肝障害集団と合致させた（極端な値を持つ被験者も可能な限り含め、各値の中央値を基準にした大小両側の領域にそれぞれ約 50%の被験者が含まれるようにした）。

全ての被験者は、投与内容が同一であり、適切な肝機能群へ割り付けられ、本試験は非盲検下で実施された。

本試験は、28 日間のスクリーニング期間、院内評価期間、追跡調査来院から構成された。全ての被験者が Day -1（投与前日）から実施医療機関に入院し、Day 1 に本薬 600 mg の単回経口投与を実施し、安全性及び薬物動態評価を完了してから Day 4 の朝に退院した。追跡調査来院を Day 14（± 2 日）に実施した。

試験スケジュール

- スクリーニング：

  適格性スクリーニングは、Day -28～-1（入院）に、評価スケジュールに示す評価項目により実施した。
- 投与期間：

  被験者は、Day 1（治験薬投与日）の前日である Day -1 に実施医療機関に入院した。計画された評価の終了後、Day 4 に退院した。
- 追跡調査：

  追跡調査評価は、Day 14（± 2 日）又は早期中止時に実施した。

被験者数：
予定：
現実的な検討に基づいて被験者の登録数を選択した。肝障害患者における本薬の薬物動態の変動に関する事前の情報がないため、被験者数の正式な算出は実施しなかった。

解析対象：
24 例が同意説明文書に署名し、本試験に登録された。

肝障害患者 16 例（軽度 8 例、中程度 8 例）及び正常な肝機能を有する被験者 8 例が本試験に参加し、治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれた。

被験者の大半（23 例、95.8%）が試験を完了した。

1 例（軽度肝障害群）が入院治療期間終了後に脱落し、追跡不能となった。

主な選択基準：
性別：男性又は女性の被験者
年齢：スクリーニング時に 18～75 歳

| |
|---|
| 体格指数（BMI）：スクリーニング時に 18.0～40.0 kg/$m^2$<br><br>疾患基準：<br>肝障害群<br>• 肝実質疾患による肝硬変の診断が、病歴、身体検査、肝超音波検査、コンピュータ体軸断層撮影スキャン、磁気共鳴画像法及び／又は肝生検のうち少なくとも 1 つによって確認及び記録されている。<br>• 肝障害の症状が安定している（治験担当医師の判断により、疾患状態に臨床的に重要な変化が認められないものと定義）。<br>• 病態が安定している疾患（高血圧、高脂血症、糖尿病、又は甲状腺機能低下症など）で、医学的に管理されており（すなわち、治験薬投与前の 30 日以内に投薬の変更なし）、試験中に被験者にリスクをもたらさないものは許容した。<br><br>正常肝機能群<br>• 治験担当医師の判断により、正常な肝機能を有する被験者。<br>• 医学的評価（スクリーニング時に実施した身体検査、病歴、心電図、バイタルサイン、生化学検査、凝固検査、及び血液学的検査、並びに尿検査の結果を含む）で臨床的に重要な異常を認めないことが確認され、治験担当医師が当該評価に基づき健康状態が良好と判断した被験者。 |
| 被験薬：<br>実薬<br>有効成分：KVD900<br>活性：血漿カリクレイン阻害薬<br>開発目的：遺伝性血管浮腫 HAE に対する経口オンデマンド治療薬<br>含量：300 mg<br>剤形：経口投与用の白色円形のフィルムコーティング錠<br>用量：600 mg（300 mg 錠を 2 錠投与）<br>製造業者：Catalent<br>ロット番号：21B06G |
| 投与期間：<br>Day 1、治験薬投与日 |
| 対照薬：<br>該当なし |
| 評価基準：<br>安全性：<br>有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図<br><br>薬物動態：<br>本薬の血漿中濃度及びその薬物動態パラメータ。非コンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを判定又は算出した。主要薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度（$C_{max}$）、定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）、及び無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{inf}$）を評価し、副次薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度到 |

| |
|---|
| 達時間（$T_{max}$）、見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（Lz）、見かけの分布容積（$V_z/F$）、及び経口投与時の見かけのクリアランス（CL/F）を評価した。 |
| 統計学的手法：<br>被験者数の算出<br>現実的な検討に基づいて被験者の登録数を選択した。肝障害患者にみられる本薬の薬物動態の変動に関する事前の情報がないため、被験者数の正式な算出は実施しなかった。<br><br>安全性パラメータ<br>データは全て記述統計量を用いて要約し、表形式で一覧表にまとめた。<br><br>薬物動態パラメータ<br>データは全て記述統計量を用いて要約し、表及び／又は図の形式でまとめた。血漿中濃度データを解析し、薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{inf}$、$T_{max}$、$t_{1/2}$、Lz、$V_z/F$、CL/F）を求めた。<br><br>分散分析（ANOVA）を用いて、本薬の自然対数変換した $AUC_{inf}$、$AUC_{0-t}$、及び $C_{max}$ を正常肝機能群（対照）と各肝障害群（被験）で比較した。平均差（被験 – 対照）及び対応する 90%信頼区間（CI）の推定値をモデルから推定した。平均差及び差の 90% CI を指数化し、幾何平均比（被験／対照）及び比の 90% CI の推定値を得た。副次薬物動態パラメータは記述的に要約した。 |

**表 92: 評価スケジュール**

| Visit | Screening | Treatment Period[a] | | | | | Follow-up/Early Termination |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | Days -28 to -1 | Day -1 | Day 1 | Day 2 | Day 3 | Day 4 | Day 14 (±2 days)/Time of Early Termination |
| Confinement | | X | X | X | X | | |
| Ambulatory | X | | | | | | X |
| Admission | | X | | | | | |
| Discharge | | | | | | X | |
| Informed Consent: | X | | | | | | |
| Medical History | X | X | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | |
| Physical Examination[b] | X | X | | | | X | X |
| Body Weight and Height (including BMI calculation)[c] | X | X | | | | | |
| Serology (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1 and 2) | X | | | | | | |
| Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | | |
| Pregnancy Test (Females Only) | X | X | | | | | X |
| FSH Test (Females Only) | X | | | | | | |
| Clinical Laboratory[d] | X | X | X | X | | X | X |
| 12-lead ECG[e] | X | X | X | X | | X | X |
| Vital Signs[f] | X | | X | X | | X | X |
| Eligibility Check | X | X | | | | | |
| Study Drug Administration | | | X | | | | |
| Blood Sampling for PK[g] | | | X | X | X | X | |
| SARS-CoV-2 Test[h] | X | X | | | | | |
| Hepatic Function Assessment[i] | X | | | | | | |
| Previous and Concomitant Medication | X | X | X | X | X | X | X |
| AE Monitoring[j] | | | X | X | X | X | X |

AE = adverse event; BMI = body mass index; COVID-19 = coronavirus disease-19; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle-stimulating hormone; HbsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HI = hepatic impairment; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic(s); SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

a Subjects were confined at the study site for 1 period from Day -1 until discharge on Day 4 after completion of the scheduled assessments. Subjects returned for an ambulatory Follow-up visit on Day 14 (±2 days).

b Complete physical examinations (consisting of all body systems, with the exception of genitalia, anus/rectal, and breast examinations which were only conducted if medically indicated) were conducted at screening, Day -1 (admission), Day 4, and Follow-up/early termination. Symptom-driven physical examinations may have been conducted at any time, at the Investigator's discretion.

c Height was measured at Screening only.

d Clinical laboratory tests (including clinical chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis): at Screening. Clinical laboratory tests (including clinical chemistry, hematology, and urinalysis) Day -1 (admission) and at predose, 24, and 72 hours postdose; and at Follow-up.

e 12-lead ECG: at Screening; Day -1 (admission); at predose and 4, 24, and 72 hours postdose; and at Follow-up.

f Vital signs (supine systolic and diastolic blood pressure, pulse, body temperature, and respiratory rate): at Screening; at predose, and 4, 24, and 72 hours postdose; and at Follow-up.

g Blood sampling for PK of KVD900 in plasma: at predose, 5, 10, 20, 30, and 45 minutes postdose, and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, and 72 hours postdose.

h COVID-19 testing was performed at screening and Day -1 (admission). Confirmatory testing was available if the screening test was positive. Additional COVID-19 related precautions and procedures (including SARS-CoV-2 testing/screening) were implemented based on the prevailing situation during study conduct, at the Investigator's discretion.

i Assessment of severity of HI at Screening was done according to the Child-Pugh classification.

j AEs were monitored from administration of study drug through Follow-up or early termination.

Data Source: KVD900-104 Study CSR Table 3

#### 2.7.6.8.1 被験者の内訳

24 例が同意説明文書に署名し、本試験に登録された。肝障害患者 16 例（軽度 8 例、中程度 8 例）及び正常な肝機能を有する被験者 8 例が本試験に参加し、治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれた。被験者の大半（23 例、95.8%）が試験を完了した。1 例（軽度肝障害群）が入院治療期間終了後に脱落し、追跡不能となった。

**表 93: 被験者の内訳及び解析対象集団**

| | Hepatic Impairment Group | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Mild n (%)** | **Moderate n (%)** | **Normal n (%)** | **Overall n (%)** |
| Subjects Enrolled | 8 | 8 | 8 | 24 |
| Safety Set | 8 | 8 | 8 | 24 |
| PK Set | 8 (100.0) | 8(100.0) | 8 (100.0) | 24(100.0) |
| | | | | |
| Completed Study | 7(87.5) | 8(100.0) | 8 (100.0) | 23( 95.8) |
| Discontinued Study | 1(12.5) | 0 | 0 | 1(4.2) |
| | | | | |
| Reason for Study Discontinuation | | | | |
| Lost to Follow-up | 1(12.5) | 0 | 0 | 1 (4.2) |

n = number of observations; PK = pharmacokinetic
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set.
Source: Subject enrollment log, data on file Table 7

#### 2.7.6.8.2 人口統計学的特性

被験者の大半が男性（70.8%）、白人（83.3%）、及びヒスパニック系又はラテン系（66.7%）であった。年齢、体重、身長、及び BMI は選択基準を満たす範囲内であり、全ての肝機能群で同等であった。中程度肝障害群は、軽度肝障害群及び背景情報を合致させた正常肝機能群よりも BMI の平均値が高く、体重が重かった。

**表 94:　人口統計学的特性の要約－安全性解析対象集団**

| | | Hepatic Impairment Group | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Mild (N = 8)** | **Moderate (N = 8)** | **Normal (N = 8)** | **Overall (N = 24)** |
| Sex | Female | 2 (25.0) | 3 (37.5) | 2 (25.0) | 7 (29.2) |
| | Male | 6 (75.0) | 5 (62.5) | 6 (75.0) | 17 (70.8) |
| Race | White | 7 (87.5) | 7 (87.5) | 6 (75.0) | 20 (83.3) |
| | Black or African American | 0 | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 3 (12.5) |
| | Asian | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 ( 4.2) |
| | American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Other | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 7 (87.5) | 4 (50.0) | 5 (62.5) | 16 (66.7) |
| | Not Hispanic or Latino | 1 (12.5) | 4 (50.0) | 3 (37.5) | 8 (33.3) |
| | Not Reported | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Current Smoker? | No | 4 (50.0) | 7 (87.5) | 7 (87.5) | 18 (75.0) |
| | Yes | 4 (50.0) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 6 (25.0) |
| Age (years) | n | 8 | 8 | 8 | 24 |
| | Mean | 59.1 | 59.8 | 58.0 | 59.0 |
| | SD | 7.00 | 4.06 | 6.28 | 5.70 |
| | Median | 60.5 | 58.5 | 58.5 | 59.0 |
| | Min, Max | 50, 68 | 55, 66 | 47, 68 | 47, 68 |
| Weight (kg) | n | 8 | 8 | 8 | 24 |
| | Mean | 81.01 | 98.40 | 83.14 | 87.52 |
| | SD | 19.722 | 20.126 | 21.217 | 21.006 |
| | Median | 78.80 | 94.30 | 81.10 | 88.50 |
| | Min, Max | 52.2, 111.2 | 76.2, 135.4 | 54.8, 114.8 | 52.2, 135.4 |
| Height (cm) | n | 8 | 8 | 8 | 24 |
| | Mean | 167.94 | 170.40 | 170.31 | 169.55 |
| | SD | 8.769 | 13.434 | 8.498 | 10.083 |
| | Median | 167.00 | 169.00 | 172.50 | 168.50 |
| | Min, Max | 157.5, 181.0 | 152.0, 196.0 | 160.0, 180.0 | 152.0, 196.0 |
| BMI ($kg/m^2$) | n | 8 | 8 | 8 | 24 |
| | Mean | 28.58 | 33.56 | 28.45 | 30.20 |
| | SD | 5.715 | 2.756 | 5.972 | 5.387 |
| | Median | 28.00 | 34.25 | 28.15 | 30.75 |
| | Min, Max | 18.5, 35.1 | 30.1, 37.3 | 20.6, 36.6 | 18.5, 37.3 |

The BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; n = number of observations; SD = standard deviation
Data Source: KVD900-104 Study CSR Table 8

#### 2.7.6.8.3 薬物動態の結果

*本薬の血漿中濃度データ*

本薬 600 mg を単回経口投与したところ、$C_{max}$ まで速やかに到達し、正常肝機能群、軽度肝障害群及び中程度肝障害群の $T_{max}$ 中央値はそれぞれ投与後 0.9 時間、1.5 時間及び 1.1 時間であった。正常肝機能群と軽度肝障害群とでは投与 24 時間後までのプロファイルに差がなかった。しかし、中程度肝障害群では正常肝機能群と比較してかなり血漿中濃度が高かった。終末消失相の傾きは、軽度肝障害群と中程度肝障害群とでは差がなく、正常肝機能群より急峻であった。

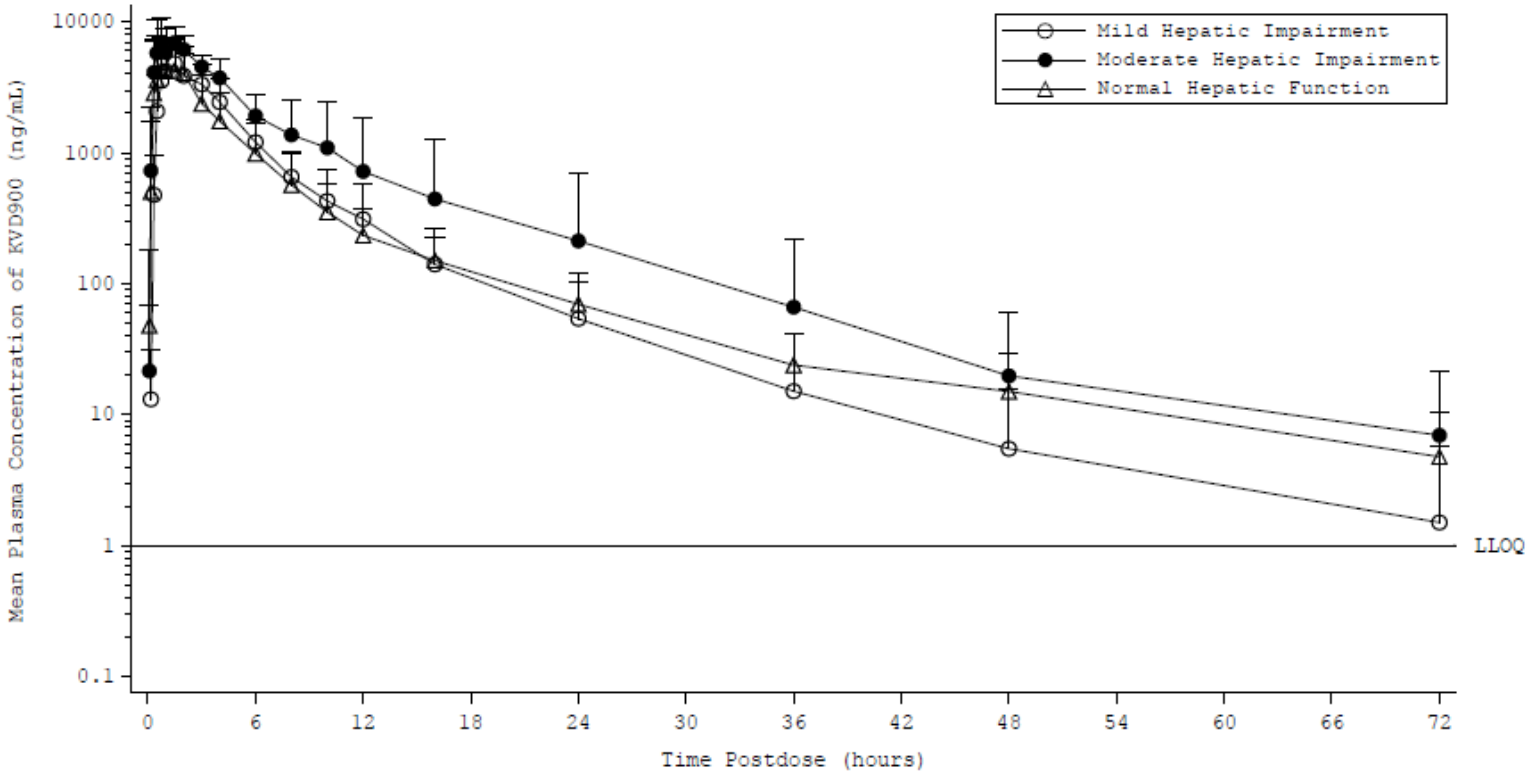



**図 19:　　本薬の平均血漿中濃度-時間（片対数スケール）**

Data Source: KVD900-104 Study CSR Figure 2

*本薬の血漿中薬物動態パラメータ*

軽度肝障害群での本薬の $C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何最小二乗平均値（GLSM）（それぞれ 5,120 ng/mL、20,600 h*ng/mL、20,700 h*ng/mL）は、正常肝機能群（それぞれ 4,800 ng/mL、17,700 h*ng/mL、17,800 h*ng/mL）の 1.1 倍、1.2 倍、1.2 倍であった。中程度肝障害群での $C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{inf}$ の GLSM（それぞれ 7,800 ng/mL、35,400 h*ng/mL、35,500 h*ng/mL）は、正常肝機能群のそれぞれ 1.6 倍、2.0 倍、2.0 倍であった。同様に、CL/F の幾何平均値は、軽度肝障害群（29.0 L/h）と正常肝機能群（33.7 L/h）と同程度であり、中程度肝障害群（16.9 L/h）では低かった。$V_z$/F の幾何平均値は、正常肝機能群（595 L）よりも軽度（220 L）及び中程度（168 L）肝障害群の方が低かった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、軽度（5.3 時間）及び中程度（6.0 時間）肝障害群では正常肝機能群（11.4 時間）の約 1/2 であった。

**表 95:　　本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（肝機能別）**

| | | Hepatic Impairment Group | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **Statistic** | **Mild (N = 8)** | **Moderate (N = 8)** | **Normal (N = 8)** |
| $C_{max}$ (ng/mL) | n | 8 | 8 | 8 |
| | Mean | 5,470 | 8,510 | 5,750 |
| | SD | 1,920 | 3,400 | 3,690 |
| | %CV | 35.1 | 40.0 | 64.1 |
| | Median | 6,080 | 8,290 | 4,940 |
| | Min, Max | 2,670, 7,880 | 3,000, 13,800 | 2,140, 12,800 |
| | Geo Mean | 5,120 | 7,800 | 4,800 |
| | | | | |
| $T_{max}$ (h) | n | 8 | 8 | 8 |
| | Median | 1.500 | 1.125 | 0.875 |
| | Min, Max | 0.75, 2.00 | 0.33, 3.00 | 0.33, 2.00 |
| | | | | |
| $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | n | 8 | 8 | 8 |
| | Mean | 21,900 | 40,000 | 20,300 |
| | SD | 8120 | 25,400 | 12,300 |
| | %CV | 37.1 | 63.4 | 60.8 |
| | Median | 19,900 | 33,200 | 14,500 |
| | Min, Max | 10,300, 38,700 | 20,400, 100,000 | 9,730, 45,400 |
| | Geo Mean | 20,600 | 35,400 | 17,700 |
| | | | | |
| $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) | n | 8 | 8 | 8 |
| | Mean | 21,,900 | 40,100 | 20,400 |
| | SD | 8130 | 25,500 | 12,400 |
| | %CV | 37.1 | 63.6 | 60.7 |
| | Median | 20,100 | 33,400 | 14,700 |
| | Min, Max | 10,300, 38,800 | 20,500, 10,1000 | 9,780, 45,600 |
| | Geo Mean | 20,700 | 35,500 | 17,800 |
| | | | | |

| | | Hepatic Impairment Group | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **Statistic** | **Mild (N = 8)** | **Moderate (N = 8)** | **Normal (N = 8)** |
| $t_{1/2}$ (h) | n | 8 | 7 | 7 |
| | Mean | 5.767 | 6.851 | 12.015 |
| | SD | 3.0123 | 4.1192 | 4.0530 |
| | %CV | 52.2 | 60.1 | 33.7 |
| | Median | 5.051 | 5.325 | 12.189 |
| | Min, Max | 2.88, 12.70 | 3.34, 14.81 | 6.42, 16.65 |
| | Geo Mean | 5.263 | 5.973 | 11.354 |
| | | | | |
| CL/F (L/h) | n | 8 | 8 | 8 |
| | Mean | 30.9 | 18.4 | 37.8 |
| | SD | 12.3 | 7.05 | 17.2 |
| | %CV | 40.0 | 38.3 | 45.6 |
| | Median | 29.9 | 18.3 | 40.8 |
| | Min, Max | 15.5, 58.3 | 5.97, 29.3 | 13.2, 61.4 |
| | Geo Mean | 29.0 | 16.9 | 33.7 |
| | | | | |
| $V_z$/F (L) | n | 8 | 8 | 8 |
| | Mean | 257 | 236 | 658 |
| | SD | 156 | 227 | 320 |
| | %CV | 60.5 | 96.3 | 48.6 |
| | Median | 220 | 117 | 500 |
| | Min, Max | 114, 542 | 78.0, 625 | 378, 1,080 |
| | Geo Mean | 220 | 168 | 595 |

CV = percent coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; n = number of observations; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
Note: For Tmax only, median, min, and max are presented instead of geometric mean (min-max)
Data Source: KVD900-104 Study CSR Table 9




**図 20:　　本薬の血漿中 $C_{max}$ の個々のデータの散布図（肝機能別）**

Data Source: KVD900-104 Study CSR Figure 3




**図 21: 本薬の血漿中 $AUC_{0-t}$ の個々のデータの散布図（肝機能別）**

Data Source: KVD900-104 Study CSR Figure 4




**図 22: 本薬の血漿中 $AUC_{inf}$ の個々のデータの散布図（肝機能別）**

Data Source: KVD900-104 Study CSR Figure 5

*本薬の主要薬物動態パラメータの統計解析*

全ての主要薬物動態パラメータについて、軽度肝障害群を正常肝機能群と比較した幾何平均比の90% CI は影響なしとされる基準範囲（80%～125%）には含まれず、これら 2 群の全身曝露量は同程度ではないことが示唆された。軽度肝障害群における $C_{max}$、$AUC_{0-t}$、及び $AUC_{inf}$ の GLSM の幾何平均比は、正常肝機能群よりもそれぞれ約 7%（1.1 倍）、16%（1.2 倍）及び 16%（1.2 倍）大きかった。全ての主要薬物動態パラメータについて、中程度肝障害群を正常肝機能群と比較した幾何平均比の 90% CI は影響なしとされる基準範囲には含まれず、これら 2 群の全身曝露量は同程度ではないことが示唆された。中程度肝障害群における $C_{max}$、$AUC_{0-t}$、及び $AUC_{inf}$ の GLSM の幾何平均比は、正常肝機能群よりもそれぞれ約 63%（1.6 倍）、100%（2.0 倍）及び 100%（2.0 倍）大きかった。

全体として、軽度肝障害患者での本薬の全身曝露量は正常肝機能被験者よりもわずかに高く、中程度肝障害患者での全身曝露量は正常肝機能被験者よりも中程度に高いことが示された。

**表 96:　　本薬の薬物動態パラメータ及び肝機能の統計解析**

| Analyte: KVD900 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Geometric LS Mean | | | | | |
| Hepatic Impairment Group | | | Test | | Ref | | Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref) | |
| Test | Reference | Parameter | n | Result | n | Result | Estimate | 90% CI |
| Mild Hepatic Impairment | Normal Hepatic Function | $C_{max}$ (ng/mL) | 8 | 5,122 | 8 | 4,800 | 1.067 | (0.682, 1.670) |
| | | $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | 8 | 20,626 | 8 | 17,670 | 1.167 | (0.778, 1.752) |
| | | $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) | 8 | 20,672 | 8 | 17,792 | 1.162 | (0.774, 1.744) |
| | | | | | | | | |
| Moderate Hepatic Impairment | Normal Hepatic Function | $C_{max}$ (ng/mL) | 8 | 7,801 | 8 | 4,800 | 1.625 | (1.038, 2.543) |
| | | $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | 8 | 35,420 | 8 | 17,670 | 2.005 | (1.336, 3.008) |
| | | $AUC_{inf}$ (h*ng/mL) | 8 | 35,516 | 8 | 17,792 | 1.996 | (1.330, 2.995) |

SAP = Statistical Analysis Plan
Note: Parameters were excluded from analysis based on diagnostic criteria defined in the SAP.
The analyses were performed on ln-transformed parameters using a linear effects model with fixed effect for hepatic impairment group.
Data Source: KVD900-104 Study CSR Table 10

### 2.7.6.8.4　　安全性の結果

本試験では TEAE は報告されなかった。補正 QT 間隔（QTc）延長を含め、心電図の結果に特記すべき所見は認められなかった。バイタルサイン及び臨床検査値の変化に特記すべきものはなかった。本試験で報告された安全性の結果は、完了した第 1 相及び第 2 相試験で報告された結果と一致した。

#### 2.7.6.8.5 結論

*薬物動態の結果*

- 軽度肝障害群では、正常肝機能群と比較して $C_{max}$、$AUC_{0-t}$、及び $AUC_{inf}$ の GLSM がそれぞれ約 7%（1.1 倍）、16%（1.2 倍）、16%（1.2 倍）増加したことから、軽度肝障害は本薬の薬物動態にわずかに影響を及ぼす。
- 中程度肝障害群では、正常肝機能群と比較して $C_{max}$、$AUC_{0-t}$、及び $AUC_{inf}$ の GLSM がそれぞれ約 63%（1.6 倍）、100%（2.0 倍）、100%（2.0 倍）増加したことから、中程度肝障害は本薬の薬物動態に影響を及ぼす。
- 要約すると、中程度肝障害群では本薬の全身濃度が正常肝機能群よりも一貫して高かった。

*安全性の結果*

- 全体として、本薬 600 mg（300 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与したところ、軽度肝障害群、中程度肝障害群及び正常肝機能群での忍容性は良好であった。

### 2.7.6.9 KVD900-109 試験

| |
|---|
| 治験の標題：<br>健康被験者を対象として KVD900 が心電図パラメータに及ぼす潜在的影響を評価する QT/QTc 評価試験 |
| 開発相：第 1 相 |
| 実施医療機関：<br>ICON-Early Development Services<br>米国 |
| 試験期間：<br>最初のスクリーニング日から最終追跡調査日まで：2023 年 3 月 14 日～2023 年 7 月 14 日 |
| 目的：<br>主要：<br>• パート 1：使用を予定する治療用量を上回る用量レジメンの本薬が安全かつ忍容性良好であり、目標とする治療用量を上回るピーク血漿濃度を達成することを確認する。<br>• パート 2：健康被験者を対象として Fridericia 法により補正した QT 間隔（QTcF）に対する治療用量を上回る用量の本薬の作用を評価する。<br><br>副次：<br>• 本薬を治療用量を上回る用量で投与した場合に他の心電図パラメータ（心拍数、PR 及び QRS 間隔、試験治療下で発現した T 波の形態及び U 波の状態）に及ぼす作用を評価する。<br>• 治療用量を上回る用量の本薬の薬物動態を評価する。<br>• 治療用量を上回る用量の本薬の安全性及び忍容性を評価する。<br>• 本薬の初回及び 2 回目の投与後の QTcF を評価する。<br>• 陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 単回投与が及ぼす補正 QT 間隔（QTc）へのわずかな影響を検出し、本試験の分析感度を示す。 |
| 方法：<br>本試験は 2 つのパートから構成された。パート 1 は、パート 2 で用いる治療用量を上回る用量の本薬が安全かつ忍容性良好であり、目標とする最高血漿中濃度（$C_{max}$）に到達することを確認するための非盲検、単回投与試験であった。パート 1 では、被験者 2 例に実薬を投与するセンチネル群を設けた。パート 2 は、モキシフロキサシンを陽性対照とし、本薬の心臓力学的作用をプラセボと比較するための無作為化、部分二重盲検、プラセボ及び実薬対照、3 期クロスオーバー、QT/QTc 評価試験であった。パート 1 の終了後にパート 2 で用いる用量を増量することとなり、この増量のリスクを軽減するため、パート 2 では一部の被験者 9 例に最初に投与を行った。最初の被験者 9 例の期間 1 終了後の休薬期間中に、治験担当医師とメディカルモニターとの間で盲検下での安全性データレビューを完了した上で、パート 2 の残りの被験者に投与を開始した。また、必要と判断された場合、パート 2 の残りの被験者に投与を開始する前に、KalVista 社の医薬情報担当者が非盲検下で安全性データレビューを実施し、投与継続の可否を判断できることとした。 |

パート 1 では、8 例に本薬の治療用量を上回る用量（900 mg［300 mg 錠を 3 錠］）を 1 時間ごとに 3 回（0、1 及び 2 時間）投与した（総用量 2,700 mg）。

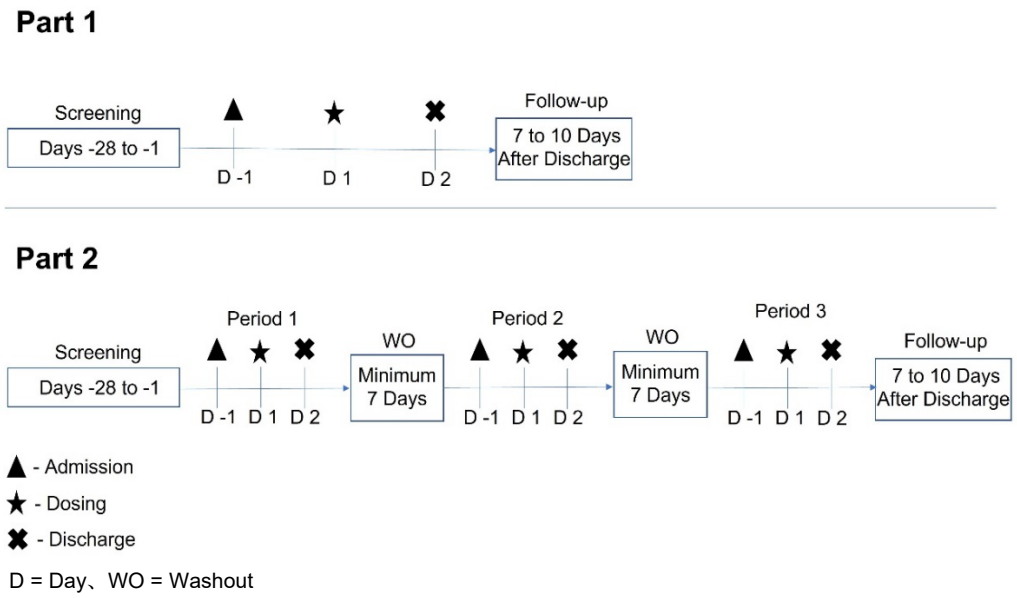
パート 2 では、3 つの治療期間の全てのデータが評価可能な被験者を 24 例確保するため、30 例を無作為割付けした。各期間の Day 1 に、以下の 3 種類の治験薬のうちいずれかを被験者に投与した。各被験者には、期間 3 の終了時までに 3 種類の投与を全て実施することとした。

- 投与 A：治療用量を上回る用量の本薬 3,000 mg を、900 mg（300 mg 錠を 3 錠）又は 1,200 mg（300 mg 錠を 4 錠）を 1 時間ごとに 3 回投与する方法で投与。0 及び 1 時間時点に 900 mg（300 mg 錠を 3 錠）を、2 時間時点に 1,200 mg（300 mg 錠を 4 錠）を投与した。
- 投与 B：治療用量を上回る用量の本薬に対応するプラセボ
- 投与 C：モキシフロキサシン 400 mg 経口錠（非盲検で 0 時間時点のみに投与）

試験スケジュール：
スクリーニング：
- Day -28～-1（入院）

投与期間：
- パート1：実施医療機関にて1期間（Day -1～2）実施。退院後7～10日目に、実施医療機関での外来追跡調査来院を実施した。
- パート2：実施医療機関にて3期間（それぞれDay -1～2）実施。各試験期間の間には、休薬期間を7日間以上設定した。期間3の退院後7～10日目に、実施医療機関での外来追跡調査来院を実施した。

追跡調査：
Day 2の退院後7～10日目（パート1）又は期間3のDay 2の退院後7～10日目（パート2）。




試験の概略図

| |
|---|
| 試験参加者数：<br>健康な男女計 38 例（パート 1：8 例、パート 2：30 例）を登録した。女性被験者は妊娠する可能性がない又は閉経後であることとした。 |
| 主な選択基準：<br>年齢：スクリーニング時に 18～55 歳<br>体重：スクリーニング時に 50 kg 以上<br>体格指数（BMI）：スクリーニング時に 18.0～33.0 kg/$m^2$<br>被験者：健康な男性及び／又は女性 |
| 被験薬、対照薬：<br>実薬<br>有効成分：KVD900<br>活性：血漿カリクレイン阻害薬<br>開発目的：遺伝性血管性浮腫<br>含量：300 mg（900 mg［300 mg 錠を 3 錠］又は 1,200 mg［300 mg 錠を 4 錠］投与）<br>剤形：経口投与用フィルムコーティング錠<br>製造業者：Catalent Nottingham Limited<br>ロット番号：22D05G<br><br>対照薬<br>有効成分：モキシフロキサシン<br>活性：フルオロキノロン系抗菌薬<br>含量：400 mg<br>剤形：経口錠剤<br>製造業者：ICON 社の薬剤管理部が供給<br>ロット番号：C2209829<br><br>プラセボ（実薬と視覚的に同一）<br>物質：プラセボ経口錠剤<br>活性：該当なし<br>含量：該当なし<br>剤形：経口投与用フィルムコーティング錠<br>製造業者：Catalent Nottingham Limited<br>ロット番号：22J17G |
| 投与期間：<br>「方法」の項を参照。 |
| 評価基準：<br>安全性：<br>有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図。<br><br>薬物動態：<br>本薬（パート 1 及び 2）及びモキシフロキサシン（パート 2）の血漿中濃度。<br>本薬の血漿中薬物動態パラメータとして、$C_{max}$、最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）、投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-24}$）、定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時 |

| |
|---|
| 間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-inf}$）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）を適宜非コンパートメント解析により算出。<br><br>心臓力学：心電図パラメータとして、心拍数、PR 間隔、QTcF、QRS 間隔、T 波の形態、U 波の状態を評価、算出。 |
| 統計学的手法：<br>試験参加者数の算出：<br>パート 1：試験参加者数（8 例）は正式な算出に基づくものではないが、本試験で得られる本薬の薬物動態パラメータを評価する上で、また、選択した治療用量を超える用量が安全かつ忍容性良好であるかどうかを判断する上で、十分であると考えられた。<br><br>パート 2：試験を完了する評価可能被験者を 24 例確保するため、30 例と設定した。評価可能例が 24 例とすると、本薬が臨床的に達し得る血漿中濃度で QTc に 10 msec（本試験で観察された本薬の $C_{max}$ の幾何平均値に対するモデル予測 QTc 作用の両側 90%信頼区間［CI］の上限）を超える作用を引き起こす可能性を、91%の検出力で排除できる。この検出力は、対応のある t 検定を用いて概算した数値である。算出にあたっては、有意水準を片側 5%、本薬の基礎的なわずかな影響を 3 msec、QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の標準偏差（SD）を本薬でもプラセボでも 8 msec と仮定した。<br><br>安全性パラメータ：<br>記述統計値<br><br>薬物動態パラメータ：<br>全ての関連する薬物動態濃度及びパラメータの記述統計値<br><br>心臓力学的解析：<br>主要解析は、本薬の血漿中濃度と ΔQTcF の関係を表す濃度-QTc モデリングに基づき実施し、臨床的に達し得る血漿中濃度で本薬がプラセボで補正した ΔQTcF（ΔΔQTcF）に 10 msec を超える影響を引き起こす可能性を排除することを目的とした。さらに、プラセボで補正した ΔQTcF、プラセボで補正した心拍数のベースラインからの変化量（ΔHR）、プラセボで補正した PR 間隔のベースラインからの変化量（ΔPR）、プラセボで補正した QRS 間隔のベースラインからの変化量（ΔQRS）（それぞれ ΔΔQTcF、ΔΔHR、ΔΔPR、ΔΔQRS）に対する本薬の作用を各投与後時点で評価した（「時点ごとの」解析）。QTcF、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、T 波の形態、U 波の状態、それぞれの変化について、カテゴリー外れ値の解析を実施した。主要解析と同様のモデルを用いて、モキシフロキサシンの ΔΔQTcF に対する影響について濃度-QTc 解析を行うことによりアッセイ感度を評価した。濃度-QTc 関係／ΔQTcF の傾きが両側検定にて有意水準 10%で統計学的に有意であり、かつモキシフロキサシン 400 mg で観察された $C_{max}$ の幾何平均値から予測される QT 作用（すなわち、ΔΔQTcF の両側 90% CI の下限値）が 5 msec を超えていた場合、アッセイ感度を満たしたと判定した。 |

**表 97:　　評価スケジュール－治療用量を上回る用量の評価（パート 1）**

| Visit | Screening | Admission | Study Days | | Follow-up/ET |
|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | Days -28 to -1 | Day -1 | Day 1 | Day 2 | 7 to 10 days after discharge |
| Confinement | | | X | | |
| Ambulatory | X | | | | X |
| Admission | | X | | | |
| Discharge | | | | X | |
| Informed Consent[a] | X | | | | |
| Eligibility Check | X | X | | | |
| Medical History | X | | | | |
| Medication History | X | X | | | |
| Demographics | X | | | | |
| Body Weight | X | X | | | |
| Height and BMI Calculation | X | | | | |
| Physical Examination[b] | X | X | | | X |
| Vital Signs[c] | X | X | X | X | X |
| SARS-CoV-2 Test | | X | | | |
| Serology (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1 and 2) | X | | | | |
| Clinical Laboratory[d] | X | X | X | | X |
| Drug and Alcohol Screen | X | X | | | |
| FSH Test (Post-menopausal Females Only) | X | | | | |
| 12-lead Safety ECG[e] | X | X | X | X | X |
| Study Drug Administration[f] | | | X | | |
| Blood Sampling for PK[g] | | | X | X | |
| Previous and Concomitant Medication | X | X | X | X | X |
| AE Monitoring | | X | X | X | X |
| SAE Monitoring | X | X | X | X | X |

AE=adverse event; BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; ET=early termination; FSH=follicle-stimulating hormone; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV=hepatitis C virus; HIV=human immunodeficiency virus; PK=pharmacokinetic; SAE=serious adverse event; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

a　Obtained prior to initiation of any study-specific procedures.

b　Complete physical examinations were conducted at Screening and Follow-up/early termination. Targeted examinations were conducted at all other time points. Symptom-driven physical examinations may be conducted at any time, per the Investigator's discretion.

c Vital signs (systolic and diastolic blood pressure, pulse, body temperature, and respiratory rate) were taken after at least 3 minutes in supine position at Screening, admission, Day 1 (predose and postdose [2.5 and 24 hours]), and at Follow-up. All time points are relative to the first dose at 0 hours.

d Clinical laboratory tests (including clinical chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis) were taken at Screening, admission, Day 1 (predose and 24 hours postdose), and at Follow-up. All time points are relative to the first dose at 0 hours. A urine pregnancy test was performed for all females at admission to the clinic on Day -1.

e 12-lead safety ECGs were taken at Screening, admission, Day 1 (predose and 1, 4, 12, and 24 hours postdose), and at Follow-up. Interpretation was done at the site by the Investigator. All time points are relative to the first dose at 0 hours.

f All subjects received 3 doses of the KVD900 treatment; 1 dose of 900 mg every 1 hour (0, 1, and 2 hours) on Day 1.

g Blood for PK in plasma was drawn prior to dosing and at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 30, and 36 hours postdose. All time points are relative to the first dose at 0 hours. PK samples taken at 1 and 2 hours were taken prior to doses administered at 1 a
nd 2 hours.

Data Source: KVD900-109 Study CSR Table 1

**表 98:　　評価スケジュールーQT/QTc 評価（パート 2）**

| Visit | Screening | Study Period 1 | | | WO | Study Period 2 | | | WO | Study Period 3 | | | Follow-up/ET |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | -28 to -1 | -1 | 1 | 2 | Minimum 7 Days | -1 | 1 | 2 | Minimum 7 Days | -1 | 1 | 2 | 7 to 10 days after Period 3 discharge |
| Confinement | | X | X | | | X | X | | | X | X | | |
| Ambulatory | X | | | | | | | | | | | | X |
| Admission | | X | | | | X | | | | X | | | |
| Discharge | | | | X | | | | X | | | | X | |
| Randomization | | | Predose | | | | | | | | | | |
| Informed Consent[a] | X | | | | | | | | | | | | |
| Eligibility Check | X | X | | | | X | | | | X | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | |
| Medication History | X | X | | | | X | | | | X | | | |
| Demographics | X | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | X | | | | X | | | | X | | | |
| Height and BMI Calculation | X | | | | | | | | | | | | |
| Physical Examination[b] | X | X | | | | X | | | | X | | | X |
| Vital Signs[c] | X | X | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X |
| SARS-CoV-2 Test | | X | | | | X | | | | X | | | |
| Serology (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1 and 2) | X | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Laboratory[d] | X | X | X | | | X | X | | | X | X | | X |
| Drug and Alcohol Screen | X | X | | | | X | | | | X | | | |
| FSH Test (Post-menopausal Females Only) | X | | | | | | | | | | | | |
| 12-lead Safety ECG[e] | X | X | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X |
| Cardiodynamic ECG[f] | | | X | X | | | X | X | | | X | X | |
| Study Drug Administration[g] | | | X | | | | X | | | | X | | |
| Blood Sampling for PK[h] | | | X | X | | | X | X | | | X | X | |
| Previous and Concomitant Medication | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| AE Monitoring | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| SAE Monitoring | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

AE=adverse event; BMI=body mass index; ECG=electrocardiogram; ET=early termination; FSH=follicle-stimulating hormone; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV=hepatitis C virus; HIV=human immunodeficiency virus; PK=pharmacokinetic; SAE=serious adverse event; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; WO=washout

a Obtained prior to initiation of any study-specific procedures.

b Complete physical examinations were conducted at Screening and Follow-up/early termination. Targeted examinations were conducted at all other time points. Symptom-driven physical examinations may be conducted at any time, per the Investigator's discretion.

c Vital signs (systolic and diastolic blood pressure, pulse, body temperature, and respiratory rate) were taken after at least 3 minutes in supine position at Screening, each admission, Day 1 of each period (predose and postdose [2.5 and 24 hours]), and at Follow-up. All time points are relative to the first dose at 0 hours.

d Clinical laboratory tests (including clinical chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis) were taken at Screening, each admission, Day 1 of each period (predose and 24 hours postdose), and at Follow-up. All time points are relative to the first dose at 0 hours. A urine pregnancy test was performed for all females at admission to the clinic on Day -1 for Study Period 1.

e 12-lead safety ECGs were taken at Screening, each admission, Day 1 of each period (predose and 1, 4, 12, and 24 hours postdose), and at Follow-up. Interpretation was done at the site by the Investigator. All time points are relative to the first dose at 0 hours.

f Continuous ECG recordings (Holters) were performed for approximately 25 hours starting 60 minutes before dosing on Day 1 in each period. Continuous ECGs were extracted in replicates at the following time points on Day 1 in each period: -45, -30 and -15 minutes predose, and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5,1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, and 24 hours postdose. Extractions at 1 and 2 hours should occur before treatment administration. Subjects should be supinely resting in an undisturbed environment for at least 10 minutes before the nominal time point. ECG extractions were made from the last 5 minutes of this supine period. When time points for ECG extraction and/or safety ECGs, vital signs assessment and blood draws coincide, procedures should be carried out in said order; note that safety ECG taken during the Holter monitoring period were printed from the Holter equipment and can be done in parallel to ECG extractions. All time points are relative to the first dose at 0 hours.

g All subjects received either a single dose of moxifloxacin (open-label), or 3 doses of the KVD900 or its corresponding placebo treatment. KVD900 and placebo treatments were given every 1 hour (0, 1, and 2 hours) on Day 1 of the corresponding study period. Only 1 of the 3 treatments was given during each study period.

h Blood for PK in plasma in all periods was drawn prior to dosing. Additionally, PK samples were taken at the same postdose time points as all continuous ECG extractions, and always after ECG extraction. Additional blood draws for PK were taken at 30 and 36 hours postdose, after continuous ECG extractions had been completed. All time points are relative to the first dose at 0 hours. PK samples taken at 1 and 2 hours were taken prior to doses administered at 1 and 2 hours.

Data Source: KVD900-109 Study CSR Table 2

#### 2.7.6.9.1 被験者の内訳

パート 1
本試験のパート 1 には計 8 例を登録し、全例が試験を完了した。全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含められた。

パート 2
本試験のパート 2 で無作為割付けした計 30 例のうち、27 例が試験を完了し、3 例が試験を中止した。1 例は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）である動悸のために試験を中止した。この TEAE はモキシフロキサシンとの関連ありと判断され、治験薬の投与が中止されたが、軽度であり、試験終了時までに回復／消失した。1 例は追跡不能となり、1 例は試験参加を撤回した。試験参加を撤回した被験者はその理由として治験担当医師に、臨床研究に不慣れで不安があることを挙げていた。

**表 99: 被験者の内訳（パート 1）**

| | **Overall n (%)** |
|---|---|
| Safety Set | 8 (100.0) |
| PK Set | 8 (100.0) |
| | |
| Completed Study | 8 (100.0) |
| Discontinued Study | 0 |
| Reason for Study Discontinuation | |
| Adverse Event | 0 |
| Lost to Follow-Up | 0 |
| Physician Decision | 0 |
| Pregnancy | 0 |
| Protocol Deviation | 0 |
| Study Terminated by Sponsor | 0 |
| Technical Problems | 0 |
| Withdrawal by Subject | 0 |
| Death | 0 |
| Non-Compliance with Study Drug | 0 |
| Other | 0 |

n = number of observations; PK = pharmacokinetic
Percentages were based on the number of subjects in the Safety Set.
Data Source: KVD900-109 Study CSR Table 4

**表 100:　　被験者の内訳（パート 2）**

| | Overall<br>n (%) |
|---|---|
| Randomized Set | 30 (100.0) |
| Safety Set | 30 (100.0) |
| PK Set | 30 (100.0) |
| | |
| Completed Study | 27 (90.0) |
| Discontinued Study | 3 (10.0) |
| Reason for Study Discontinuation | |
| Adverse Event | 1 (3.3) |
| Lost to Follow-Up | 1 (3.3) |
| Physician Decision | 0 |
| Pregnancy | 0 |
| Protocol Deviation | 0 |
| Study Terminated by Sponsor | 0 |
| Technical Problems | 0 |
| Withdrawal by Subject | 1 (3.3) |
| Death | 0 |
| Non-Compliance with Study Drug | 0 |
| Other | 0 |

n = number of subjects; PK = pharmacokinetics
Percentages were based on the number of subjects in the Randomization Set.
Data Source: KVD900-109 Study CSR Table 5

### 2.7.6.9.2　　人口統計学的特性

パート 1
安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団はともに 8 例から構成され、うち 3 例が女性、5 例が男性であった。7 例が白人、1 例がアジア人であり、2 例がヒスパニック系又はラテン系民族、6 例がそれ以外であった。平均年齢は 35.9 歳で、範囲は 20～54 歳であった。平均 BMI は 25.25 kg/$m^2$ であった。

パート 2
無作為割付け集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団はいずれも 30 例から構成され、うち 6 例が女性、24 例が男性であった。計 23 例が白人、5 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例がアジア人、1 例がハワイ先住民又はその他の太平洋諸島出身者であった。計 7 例がヒスパニック系又はラテン系民族であり、23 例がそれ以外であった。平均年齢は 32.6 歳で、範囲は 19～55 歳であった。平均 BMI は 25.68 kg/$m^2$ であった。

**表 101:　人口統計学的特性の要約（パート 1）**

| | | Safety Set (N = 8) | PK Set (N = 8) |
|---|---|---|---|
| Sex | Female | 3 (37.5) | 3 (37.5) |
| | Male | 5 (62.5) | 5 (62.5) |
| Race | White | 7 (87.5) | 7 (87.5) |
| | Black or African American | 0 | 0 |
| | Asian | 1 (12.5) | 1 (12.5) |
| | American Indian or Alaska Native | 0 | 0 |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 |
| | Other | 0 | 0 |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 2 (25.0) | 2 (25.0) |
| | Not Hispanic or Latino | 6 (75.0) | 6 (75.0) |
| Age (yrs) | Mean | 35.9 | 35.9 |
| | SD | 13.82 | 13.82 |
| | Median | 30.0 | 30.0 |
| | Min, Max | 20, 54 | 20, 54 |
| Weight (kg) | Mean | 75.28 | 75.28 |
| | SD | 13.122 | 13.122 |
| | Median | 75.10 | 75.10 |
| | Min, Max | 50.9, 91.2 | 50.9, 91.2 |
| Height (cm) | Mean | 172.1 | 172.1 |
| | SD | 12.24 | 12.24 |
| | Median | 171.5 | 171.5 |
| | Min, Max | 151, 189 | 151, 189 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean | 25.25 | 25.25 |
| | SD | 2.278 | 2.278 |
| | Median | 25.45 | 25.45 |
| | Min, Max | 22.3, 29.4 | 22.3, 29.4 |

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation.
Data Source: KVD900-109 Study CSR Table 6

**表 102:　　人口統計学的特性の要約（パート 2）**

| | | Sequence | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **ABC (N = 5)** | **ACB (N = 5)** | **BAC (N = 5)** | **BCA (N = 5)** | **CAB (N = 5)** | **CBA (N = 5)** | **Overall (N = 30)** |
| Sex | Female | 1 (20.0) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 0 | 1 (20.0) | 6 (20.0) |
| | Male | 4 (80.0) | 3 (60.0) | 4 (80.0) | 4 (80.0) | 5 (100.0) | 4 (80.0) | 24 (80.0) |
| Race | White | 4 (80.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 1 (20.0) | 4 (80.0) | 4 (80.0) | 23 (76.7) |
| | Black or African American | 0 | 0 | 0 | 3 (60.0) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 5 (16.7) |
| | Asian | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) |
| | American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 1 (3.3) |
| | Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 2 (40.0) | 2 (40.0) | 0 | 2 (40.0) | 0 | 1 (20.0) | 7 (23.3) |
| | Not Hispanic or Latino | 3 (60.0) | 3 (60.0) | 5 (100.0) | 3 (60.0) | 5 (100.0) | 4 (80.0) | 23 (76.7) |
| Age (yrs) | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 30 |
| | Mean | 33.8 | 35.4 | 31.8 | 32.2 | 32.4 | 30.2 | 32.6 |
| | SD | 12.87 | 8.99 | 10.33 | 13.42 | 12.70 | 5.40 | 10.13 |
| | Median | 30.0 | 34.0 | 31.0 | 26.0 | 28.0 | 29.0 | 29.5 |
| | Min, Max | 23, 55 | 23, 46 | 19, 46 | 21, 52 | 25, 55 | 25, 39 | 19, 55 |
| Weight (kg) | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 30 |
| | Mean | 87.62 | 78.36 | 76.98 | 78.62 | 81.32 | 69.48 | 78.73 |
| | SD | 12.802 | 11.791 | 8.819 | 11.721 | 11.041 | 13.521 | 11.982 |
| | Median | 88.40 | 77.30 | 75.80 | 85.10 | 80.60 | 70.30 | 76.90 |
| | Min, Max | 72.9,100.7 | 64.2, 95.9 | 66.1, 88.6 | 61.7, 88.9 | 69.6, 95.3 | 51.6, 88.6 | 51.6,100.7 |

| | | Sequence | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **ABC (N = 5)** | **ACB (N = 5)** | **BAC (N = 5)** | **BCA (N = 5)** | **CAB (N = 5)** | **CBA (N = 5)** | **Overall (N = 30)** |
| Height (cm) | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 30 |
| | Mean | 177.6 | 172.6 | 177.6 | 174.6 | 172.6 | 174.6 | 174.9 |
| | SD | 6.50 | 8.96 | 5.13 | 9.71 | 4.72 | 9.61 | 7.33 |
| | Median | 180.0 | 168.0 | 178.0 | 173.0 | 173.0 | 175.0 | 175.5 |
| | Min, Max | 167, 183 | 164, 185 | 169, 182 | 161, 187 | 168, 180 | 164, 189 | 161, 189 |
| BMI ($kg/m^2$) | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 30 |
| | Mean | 27.66 | 26.52 | 24.44 | 25.66 | 27.22 | 22.60 | 25.68 |
| | SD | 2.613 | 4.688 | 2.680 | 2.102 | 2.786 | 2.521 | 3.260 |
| | Median | 26.70 | 27.40 | 25.20 | 24.70 | 28.20 | 23.30 | 25.30 |
| | Min, Max | 24.7, 30.7 | 18.8, 30.5 | 20.9, 28.0 | 23.8, 28.4 | 23.3, 29.8 | 19.2, 24.9 | 18.8, 30.7 |

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; n = number of observations; N = number of subjects; SD = standard deviation
Data Source: KVD900-109 Study CSR Table 7

#### 2.7.6.9.3 薬物動態の結果

- 本薬の $C_{max}$ の幾何平均値は、パート 1 が 24,600 ng/mL 及びパート 2 が 18,000 ng/mL であり、治験実施計画書に規定した $C_{max}$ の最高予測値 29,370 ng/mL よりもそれぞれ 16.2%及び 38.7%低値であった。
- 本薬の $AUC_{0-24}$ の幾何平均値は、パート 1 が 104,000 h•ng/mL 及びパート 2 が 84,000 h•ng/mL であり、治験実施計画書に規定した全身総曝露量（AUC）の予測値 234,000 h•ng/mL の半分以下であった。
- パート 2 で本薬の用量を上げて計 3,000 mg を投与したところ、総投与量を 2,700 mg としたパート 1 と比較して平均曝露量がわずかに低かったが、個々の曝露量の範囲は同程度であった。
- 本薬の吸収は速やかであり、本薬 3 回投与における初回投与時からの $T_{max}$ の中央値は、パート 1 では 3.00 時間及びパート 2 では 2.75 時間であった（3 回目投与時からそれぞれ 1.00 時間及び 0.75 時間に相当）。
- $t_{1/2}$ の幾何平均値は、パート 1 では 2.25 時間及びパート 2 では 3.24 時間であった。

**表 103: 本薬の薬物動態パラメータの要約－パート 1 及びパート 2**

| PK Parameter | Statistic | Part 1 Treatment KVD900 2,700 mg (N = 8) | Part 2 Treatment KVD900 3,000 mg (N = 28) |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | n | 8 | 28 |
| | Mean | 25,700 | 19,700 |
| | SD | 8,070 | 8,740 |
| | %CV | 31.4 | 44.4 |
| | Median | 25,000 | 16,800 |
| | Min, Max | 15,700, 39,400 | 7,340, 43,800 |
| | Geo Mean | 24,600 | 18,000 |
| $T_{max}$ (h) | n | 8 | 28 |
| | Median | 3.00 | 2.75 |
| | Min, Max | 2.50, 4.00 | 1.50, 6.00 |
| $AUC_{0-t}$ (h•ng/mL) | n | 8 | 28 |
| | Mean | 108,000 | 91,200 |
| | SD | 40,800 | 40,600 |
| | %CV | 37.7 | 44.5 |
| | Median | 91,900 | 85,200 |
| | Min, Max | 60,800, 178,000 | 21,200, 210,000 |
| | Geo Mean | 102,000 | 82,200 |
| $AUC_{0-inf}$ (h•ng/mL) | n | 8 | 27 |
| | Mean | 110,000 | 93,900 |
| | SD | 40,900 | 40,300 |
| | %CV | 37.1 | 42.9 |
| | Median | 92,700 | 89,000 |
| | Min, Max | 62,300, 178,000 | 22,200, 210,000 |
| | Geo Mean | 104,000 | 85,200 |

| PK Parameter | Statistic | Part 1 Treatment KVD900 2,700 mg (N = 8) | Part 2 Treatment KVD900 3,000 mg (N = 28) |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-24}$ (h•ng/mL) | n | 8 | 27 |
| | Mean | 110,000 | 92,700 |
| | SD | 41,100 | 40,000 |
| | %CV | 37.5 | 43.2 |
| | Median | 90,900 | 85,600 |
| | Min, Max | 62,200, 178,000 | 22,200, 208,000 |
| | Geo Mean | 104,000 | 84,000 |
| $t_{1/2}$ (h) | n | 8 | 27 |
| | Mean | 2.58 | 3.48 |
| | SD | 1.88 | 1.63 |
| | %CV | 72.7 | 47.0 |
| | Median | 1.97 | 3.25 |
| | Min, Max | 1.44, 7.18 | 2.01, 10.6 |
| | Geo Mean | 2.25 | 3.24 |

CV = percent coefficient of variation; Geo = geometric; Max = maximum; Min = minimum; n = number of observations; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation
Parameters were excluded from analysis based on diagnostic criteria defined in the SAP. See KVD900-109 Study CSR Listing 16.2.6.2.1 and Listing 16.2.6.2.2 for analysis flags.
Treatment KVD900 (Part 1): 900 mg (3 x 300 mg KVD900), q1h for 3 doses (Hours 0, 1, 2) to total 2,700 mg.
Treatment KVD900 (Part 2): 900 mg (3 x 300 mg KVD900), q1h for 2 doses (Hours 0, 1) and 1,200 mg (4 x 300 mg KVD900) q1h for 1 dose (Hour 2) to total 3,000 mg.
Data Source: KVD900-109 Study CSR Table 8

健康被験者に対し、治療用量を超える本薬を、パート 1 では 1 時間ごとに 900 mg を計 3 回（計 2,700 mg）、パート 2 では 1 時間ごとに 900 mg を 2 回、3 回目に 1,200 mg（計 3,000 mg）の用量で、それぞれ空腹時に投与した。治験実施計画書で言及されている全身曝露量のピーク（$C_{max}$）の予測最大値（29,370 ng/mL）と比較して、$C_{max}$ の幾何平均値がパート 1 では 16.2%及びパート 2 では 38.7%低かった。全体の全身曝露量（AUC）についても、予測最大値（234,000 h•ng/mL）の半分未満だった。また、$C_{max}$ と AUC のいずれも、総用量をパート 1 の 2,700 mg からパート 2 の 3,000 mg に増量することによって幾何平均値が上昇することはなく、被験者個々の曝露量は同様な範囲内にあった。

本薬の吸収は速やかであり、本薬 3 回投与における初回投与時からの $T_{max}$ の中央値は、パート 1 では 3.00 時間及びパート 2 では 2.75 時間であった（3 回目投与時からそれぞれ 1.00 時間及び 0.75 時間に相当）。その後、濃度は単相の指数関数に従い低下し、パート 1 及びパート 2 の $t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 2.25 時間及び 3.24 時間であった。

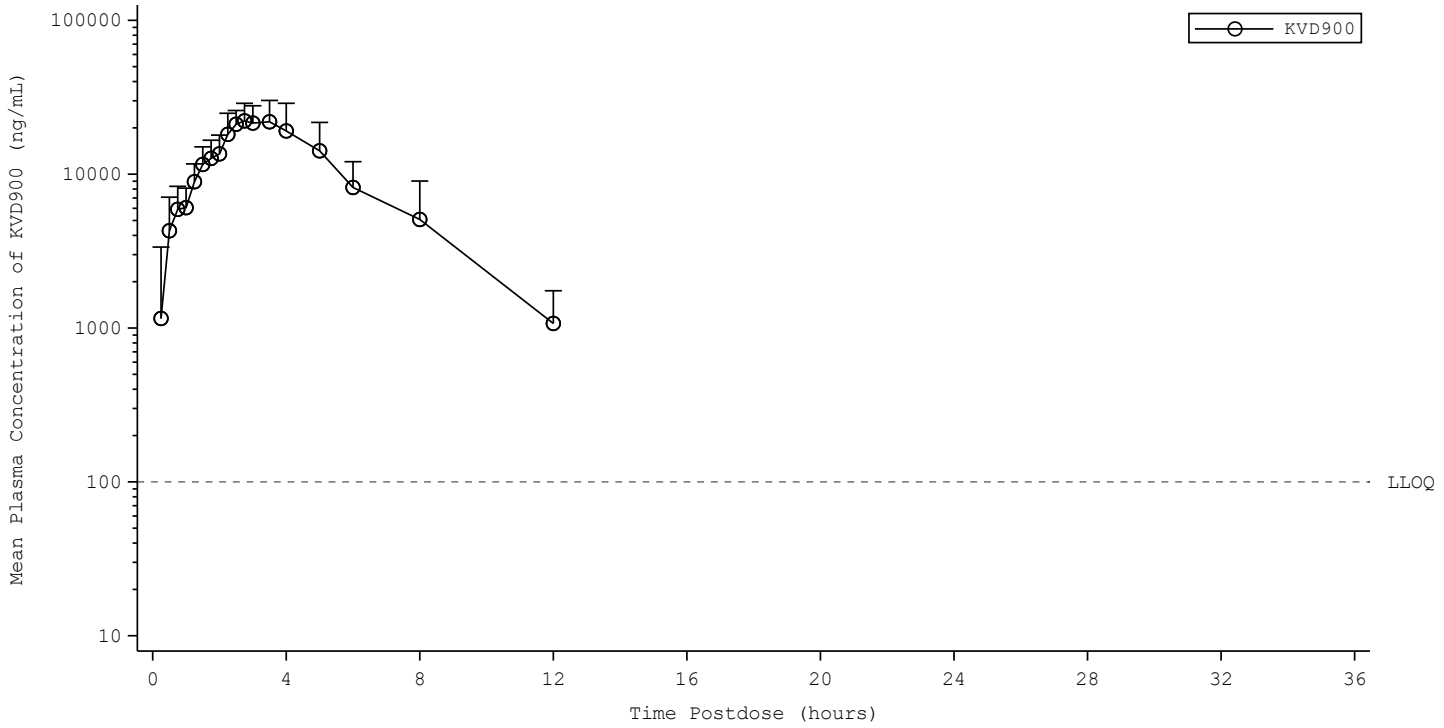



**図 23:　　本薬の平均血漿中濃度（+ SD）-時間（片対数スケール）のプロット図ーパート 1**

LLOQ = lower limit of quantification (100 ng/mL); q1h = every 1 hour; SD = standard deviation
Treatment KVD900: 900 mg (3 x 300 mg KVD900), q1h for 3 doses (Hours 0, 1, 2) to total 2,700 mg
The timepoint is relative to the first KVD900 dose.
Data Source: KVD900-109 Study CSR Figure 2

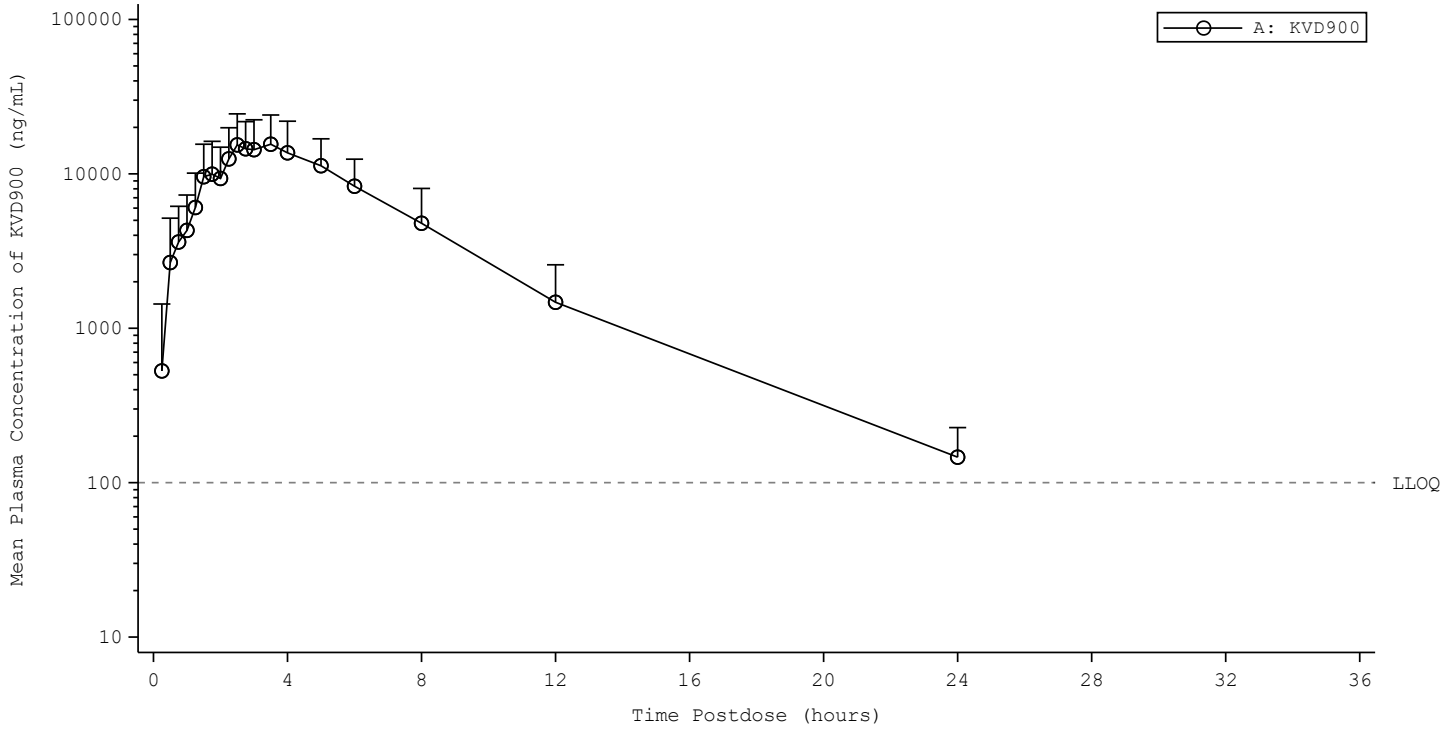



**図 24:　　本薬の平均血漿中濃度（+ SD）-時間（片対数スケール）のプロット図ーパート 2**

LLOQ = lower limit of quantification (100 ng/mL); q1h = 1 every hour; SD = standard deviation
Treatment A: KVD900, 900 mg (3 x 300 mg KVD900) q1h for 2 doses (Hours 0, 1) and 1,200 mg (4 x 300 mg KVD900) q1h for 1 dose (Hour 2) to total 3,000 mg
The timepoint is relative to the first KVD900 dose.
Data Source: KVD900-109 Study CSR Figure 3

#### 2.7.6.9.4 心臓力学的解析

本薬は、本試験で検討した用量にて心拍数又は心臓伝導（すなわち PR 間隔及び QRS 間隔）に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。本薬群の ΔQTcF の最小二乗平均値（LSM）は投与後全ての時点にわたりプラセボ群よりも一貫してやや高く推移したが、全ての投与後時点での本薬群における ΔΔQTcF の LSM の最大値は投与 5 時間後に認められた 10.4 msec であった。

濃度-QTc 解析では、本薬血漿中濃度に関して、処置効果に特異的な切片を持つ線形モデルが当てはめられ、良好なデータが示された。濃度-QTc 関係曲線における本薬の推定された傾きは緩やかであるものの、統計学的に有意であり（0.00035 msec/ng/mL［90% CI：0.000201～0.000496、p = 0.0003］）、処置効果に相当する切片 1.84 msec も、統計学的に有意であった。本薬の $C_{max}$ の幾何平均値（18,023.1 ng/mL）における ΔΔQTcF に対する影響は 8.12 msec（90% CI：5.69～10.55）と予測される。

モキシフロキサシンを投与した被験者の解析結果からアッセイ感度が確認されたこと、及び心臓力学的評価の結果から、本薬が心拍数又は心臓伝導（すなわち PR 間隔及び QRS 間隔）に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。この濃度-QTc 解析の結果に基づき、10 msec を超える ΔΔQTcF に対する影響は、本薬の血漿中濃度約 16,900 ng/mL まで除外することができる。

#### 2.7.6.9.5 安全性の結果

パート 1 では、死亡、重篤な有害事象、又は有害事象による治験薬の投与中止はなかった。

パート 1 では、本薬の投与後に 1 例（12.5%）に 4 件の TEAE が発現し、その内訳は悪心、嘔吐、めまい及び頭痛であった。TEAE 4 件のうち 3 件の重症度は軽度であり、1 件の頭痛の重症度は中等度と判断された。4 件の TEAE はいずれも本薬の投与との関連ありと判断された。TEAE はいずれも試験終了時までに回復／消失した。パート 1 の他の 7 例では、TEAE は報告されなかった。

**表 104: 試験治療下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）ーパート 1**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Treatment<br>KVD900<br>(N=8)<br>n (%) |
|---|---|
| Total Subjects with at Least One TEAE | 1 (12.5) |
| | |
| Gastrointestinal disorders | 1 (12.5) |
| Nausea | 1 (12.5) |
| Vomiting | 1 (12.5) |
| Nervous system disorders | 1 (12.5) |
| Dizziness | 1 (12.5) |
| Headache | 1 (12.5) |

n=number of observations; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse events.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 25.0.
Data Source: KVD900-109 Study CSR: Table 11

パート 2 では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。1 例がモキシフロキサシン投与後に TEAE により治験薬の投与を中止した。全投与群で、8 例から計 14 件の TEAE が報告された。TEAE はいずれも重症度は軽度と判断された。

パート 2 では、全投与群で 8 例（26.7%）に 14 件の TEAE が発現した。報告件数が最も多かった TEAE は、頭痛（本薬投与後 3 例［10.7%］）、悪心（本薬投与後 2 例［7.1%］、モキシフロキサシン投与後 1 例［3.3%］）であった。さらに 2 例（本薬投与後 1 例、モキシフロキサシン投与後 1 例）に疲労が報告された。その他の TEAE はいずれも 1 例ずつから報告された。

パート 2 で 8 例（26.7%）から報告された計 14 件の TEAE はいずれも重症度は軽度と判断された。本薬の投与後、5 例（17.9%）に TEAE が報告され、いずれも治験薬との関連ありと判断された。モキシフロキサシンの投与後、3 例（10.0%）に TEAE が報告され、そのうち 1 例（3.3%）は治験薬との関連ありと判断され、その他はいずれも治験薬との関連なしと判断された。プラセボの投与後、1 例（3.6%）に 1 件の TEAE が報告され、治験薬との関連なしと判断された。TEAE はいずれも試験終了時までに回復／消失した。

**表 105:　　試験治療下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）ーパート 2**

| | | Treatment | | |
|---|---|---|---|---|
| **System Organ Class<br>Preferred Term** | **A:<br>KVD900<br>(N=28)<br>n (%)** | **B:<br>Placebo<br>(N=28)<br>n (%)** | **C:<br>Moxifloxacin<br>(N=30)<br>n (%)** | **Overall<br>(N=30)<br>n (%)** |
| Total Subjects with at Least One TEAE | 5 (17.9) | 1 (3.6) | 3 (10.0) | 8 (26.7) |
| | | | | |
| Cardiac disorders | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| Palpitations | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| Gastrointestinal disorders | 2 (7.1) | 0 | 1 (3.3) | 3 (10.0) |
| Nausea | 2 (7.1) | 0 | 1 (3.3) | 3 (10.0) |
| Vomiting | 1 (3.6) | 0 | 0 | 1 (3.3) |
| General disorders and administration site conditions | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.3) | 2 (6.7) |
| Fatigue | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.3) | 2 (6.7) |
| Investigations | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| Nervous system disorders | 3 (10.7) | 0 | 0 | 3 (10.0) |
| Headache | 3 (10.7) | 0 | 0 | 3 (10.0) |
| Dizziness | 1 (3.6) | 0 | 0 | 1 (3.3) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.3) |
| Dry throat | 0 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (3.6) | 0 | 0 | 1 (3.3) |
| Pruritus | 1 (3.6) | 0 | 0 | 1 (3.3) |

n=number of observations; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse events.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 25.0.
Data Source: KVD900-106 Study CSR: Table 12-1

臨床検査についてはクレアチンホスホキナーゼの上昇が 1 例に認められたが、運動に関連したものであり、いずれの治験薬投与とも関連なしと判断された。臨床検査においてこれ以外に意味のある所見は報告されておらず、バイタルサイン又は心電図測定値にも臨床的に重要な変化は報告されなかった。

#### 2.7.6.9.6 結論

*薬物動態*

- 本薬 2,700 mg と 3,000 mg を投与したときの本薬の曝露量は、$C_{max}$ と AUC のいずれにも用量の増加に伴う上昇は認められず、被験者個々の曝露量も同様な範囲にあったことから、非線形性であることが示唆された。
- 本薬の吸収は速やかであり、本薬 3 回投与における初回投与時からの $T_{max}$ の中央値は、パート 1 では 3.00 時間及びパート 2 では 2.75 時間であった（3 回目投与時からそれぞれ 1.00 時間及び 0.75 時間に相当）。その後、濃度は単相の指数関数に従い低下し、パート 1 及びパート 2 の $t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 2.25 時間及び 3.24 時間であった。

*心臓力学的解析*

- モキシフロキサシン投与群にてアッセイ感度を確認した。
- 本薬は心拍数又は心臓伝導に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
- 血漿中濃度が約 16,900 ng/mL 以下まででであれば、ΔΔQTcF に対して 10 msec を超える影響を及ぼす可能性を除外することができる。

*安全性*

- 本薬 2,700 mg（300 mg 錠 3 錠、3 回投与）及び 3,000 mg（300 mg 錠 3 錠を 2 回投与及び 300 mg 錠 4 錠を 1 回投与）は、健康被験者において総じて忍容性が良好であった。

### 2.7.6.10 KVD900-110 試験

| |
|---|
| 治験の標題：<br>白人、中国人及び日本人の健康成人被験者を対象に、KVD900 フィルムコーティング錠を投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単回投与、二重盲検、プラセボ対照試験 |
| 開発相：第 1 相 |
| 実施医療機関：<br>Parexel Early Phase Clinical Unit<br>米国 |
| 試験期間：<br>最初の試験参加者のスクリーニング：2021 年 11 月 2 日<br>最後の試験参加者の完了：2022 年 4 月 14 日 |
| 目的：<br>本試験の主要目的は以下のとおりであった。<br>日本人、中国人及び白人被験者に本薬を単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。<br><br>本試験の副次目的は以下のとおりであった。<br>薬力学的バイオマーカーとしての血漿カリクレイン（PKa）酵素活性を評価する。 |
| 方法：<br>本試験は、日本人、中国人及び白人の健康な成人男女被験者を対象に本薬を経口投与する、第1相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、ethno-bridging試験であった。<br><br>健康な日本人、中国人及び白人を対象に、本薬の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価することを目的としてデザインされた。白人被験者を対照とした。健康被験者に本薬300、600、1,200 mgを絶食下で単回経口投与した。<br><br>試験の構成は、Day -28からDay -2までのスクリーニング期間の後、被験者はDay -1から3日間にわたり入院した。日本人、中国人、白人をそれぞれ24例ずつ、計72例の登録を計画した。被験者は本薬又はプラセボを単回投与する群に6：2の比率で盲検下で無作為割付けされた。用量に応じて3つのコホート（用量1：300 mg、用量2：600 mg、用量3：1,200 mg）を設定し、日本人24例、中国人24例及び白人24例を各用量に8例（本薬：6例、プラセボ：2例）ずつ割り当てた。本薬（300、600、1,200 mgのいずれか）又はプラセボの錠剤をDay 1の朝に単回経口投与し、全ての評価の完了後、Day 2に退院した。通常予定している試験終了時の来院については、電話で試験参加者に連絡を取った。各試験参加者の治験期間は最長30日間（スクリーニング期間を含む）とした。 |

試験参加者数：

- 組入れ予定：72 例
- 登録及び無作為割付け：74 例
- 除外：薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団の 2 例（白人被験者 1 例が薬物動態解析のための投与後 2 時間時点の採血の欠測のため、また日本人被験者 1 例が定量可能な薬物動態濃度データが得られなかったため除外された）
- 解析対象：Intent-to-treat 集団の 74 例、安全性解析集団の 74 例

主な選択基準：
18～55 歳及び体格指数（BMI）が 18.5～32.0 kg/$m^2$ の健康な男女。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

| | |
|---|---|
| 被験薬： | KVD900 |
| 外観： | デボス加工を施した楕円形のフィルムコーティング錠 |
| ロット番号： | 21B06G |
| 投与経路： | 経口 |
| 用量： | 300 mg、600 mg、1,200 mg |

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

| | |
|---|---|
| 対照薬： | プラセボ |
| 外観： | デボス加工を施した楕円形のフィルムコーティング錠 |
| ロット番号： | 21B05G |
| 投与経路： | 経口 |
| 用量： | 該当なし |

投与期間：1 日
単回投与試験

評価基準：
薬物動態の主要評価項目：

- $C_{max}$：濃度-時間プロファイルから直接求めた本薬の最高血漿中濃度。
- $T_{max}$：濃度-時間プロファイルから直接求めた本薬の最高血漿中濃度到達時間。
- $AUC_{0-36}$：濃度が上昇中には線形台形法、下降中には対数台形法を用いて算出した投与前（時間 0）から 36 時間までの濃度-時間曲線下面積。
- $AUC_{last}$：濃度が上昇中には線形台形法、下降中には対数台形法を用いて算出した投与前（時間 0）から定量可能な最終時点（$t_{last}$）までの濃度-時間曲線下面積。
- $AUC_{inf}$：濃度が上昇中には線形台形法、下降中には対数台形法を用いて算出し、投与前（時間 0）から無限時間（$AUC_{last} + C_{last}/\lambda z$）まで外挿して求めた濃度-時間曲線下面積。
- $AUC_{\%extrap}$：$AUC_{inf}$のうち、$t_{last}$以降の外挿部分の割合。
- λz：終末相消失速度定数。濃度-時間曲線の終末相上のデータポイントを 3 つ以上選択して算出。
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期。ln2/λz として算出。
- CL/F：見かけの全身クリアランス。用量/$AUC_{inf}$ として算出。
- $V_z$/F：見かけの分布容積。用量/($AUC_{inf}$ * λz) として算出。

副次的薬力学評価項目：

- 投与後 0（投与前）、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、3、4、6、8、12、24、36 時間時点での PKa 酵素活性の測定。

安全性主要評価項目：

- バイタルサイン（臥位血圧、脈拍、体温、呼吸数）。
- 12 誘導心電図：PR 間隔、QRS 間隔、呼吸数間隔、QT 間隔、補正 QT 間隔（QTc）（Fridericia法により補正［QTcF］）。
- 臨床検査結果（血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査、尿検査）。
- 有害事象の評価。
- 併用薬の評価。
- 身体検査（身長及び体重を含む）。

統計学的手法：
症例数の決定：
症例数の正式な算出は実施しなかった。症例数は実施可能性に基づいて選択したものであり、試験の目的を満たすのに十分であると考えられた。

試験は3つの用量で構成され、用量／民族群あたりの症例数は8例とした。計72例の症例数は試験の目的を達成するのに適していると考えられた。

薬物動態パラメータ：
以下の方針に従い、Phoenix® WinNonlin®バージョン（8.2）以降を用いて非コンパートメント解析法により濃度-時間データから薬物動態パラメータを算出した。

- 得られる全ての薬物動態パラメータの算出には、投与時点からの実際の時間を用いた。
- 欠測値の補完はなかった。
- 血漿中薬物動態パラメータを得るにあたっての定量限界未満（BLQ）検体の取扱い
  - 被験者の濃度-時間プロファイルが開始する時点（すなわち、最初に測定可能な濃度が測定された時点より前）の BLQ はゼロに割り当てた。
  - 被験者の濃度-時間プロファイルの終了時点（すなわち、最後に測定可能な濃度が測定された後）の BLQ は欠測値に設定した。
  - 測定可能な濃度が得られた 2 時点間の 1 時点で発生した BLQ は欠測値として設定した。
  - 測定可能な濃度が得られた時点間で連続して発生した BLQ は欠測値として設定した。BLQ が連続して発生した後の測定可能な濃度も欠測値として設定した。

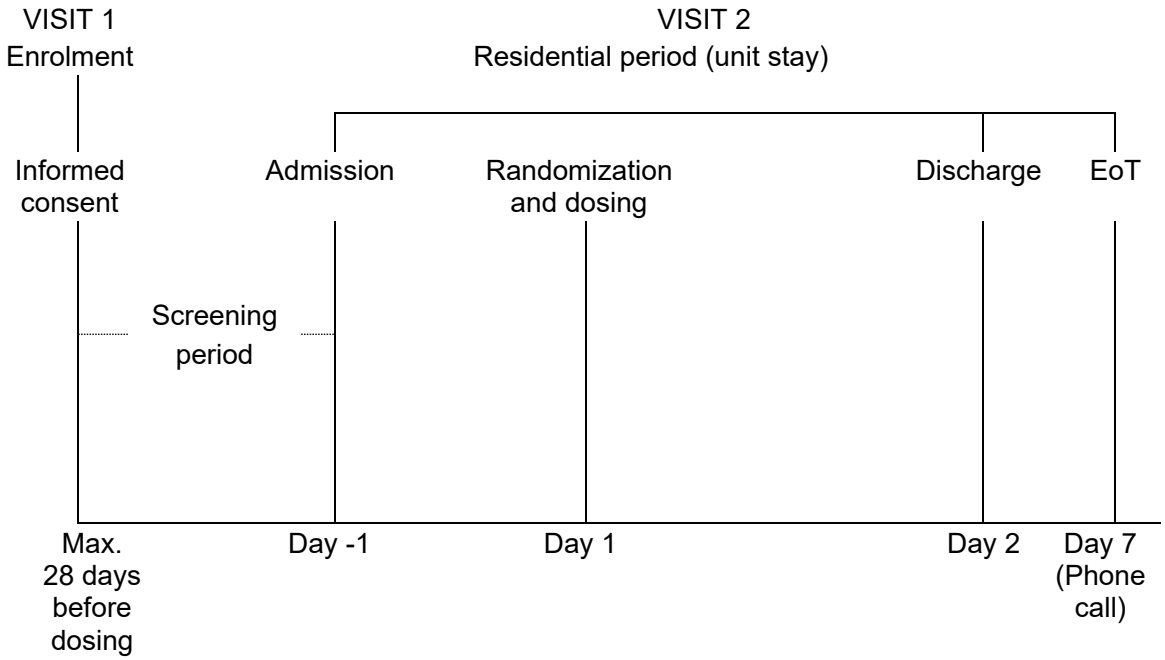



**図 25:　試験のフロー**

Abbreviation: EoT = End of Trial
Data Source: KVD900-110 Study CSR Figure 9-1

**表 106: 評価スケジュール**

| Trial Visits | Screening | Treatment Period[a] | | | EoT |
|---|---|---|---|---|---|
| **Trial Days** | **Day -28** | **Day -1** | **Day 1** | **Day 2/ET** | **Day 7** |
| **Periods/ Visits** | | **Admission** | **Treatment** | **Discharge** | **Phone Call** |
| **Visit** | | **1** | **2** | **3** | **4** |
| Informed consent | X | | | | |
| Medical history[b] | X | X | | | |
| Inclusion/exclusion criteria | X | X | | | |
| Physical examination[c] | X | X | | | |
| Vital signs[d] | X | X | X | X | |
| Weight/Height | X | | | | |
| Temperature[e] | X | X | X | X | |
| 12-lead ECG | X | X | | | |
| Concomitant medications check | | X | X | X | X |
| AE | | | X | X | X |
| Drug Prep - Tablet (Bulk) | | | X | | |
| Dosing-oral | | | X | | |
| Blood sampling PK[f] | | | X | X | |
| Holter monitoring - 24hr[g] | | | X | X | |
| Biomarker sampling[h] | | | X | X | |
| Clinical laboratory tests | | | | | |
| Hematology panel | X | X | | X | |
| Clinical chemistry panel serum | X | X | | X | |
| Urinalysis panel | X | X | | X | |
| Serology panel | X | | | | |
| Drug Screening, urine | X | X | | | |
| Cotinine, urine | X | X | | | |
| Alcohol test, blood | X | X | | | |
| Coagulation | X | X | | X | |
| FSH (post-menopausal females only) | X | | | | |
| pregnancy test, serum (β-HCG) | X | | | | |
| pregnancy test, urine | | X | | | |
| SARS-CoV-2 RT-PCR | X | X | | | |
| Meals | | X | X | X | |

AE = adverse event; β-HCG = beta- human chorionic gonadotropin; ECG = electrocardiogram; EoT = End of trial; ET = early termination; FSH = follicle stimulating hormone; PK = pharmacokinetics; RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.

a. Participants will stay in unit (in-house) from Day-1 to Day 2.
b. Medical history will be collected at Screening Visit and medical history updates will be collected on Day-1.
c. There will be full physical examination at Screening Visit and brief physical examination on Day-1.
d. Vital signs will be taken within 24 hours prior to dosing (Day -1), pre-dose within 1 hour and post-dose at 0.5 hours, 4 hours, and 24 hours.
e. Temperature only taken as mandatory at Screening and Day -1, and for all other days if indicated for an AE.
f. PK blood plasma sampling will be done at 0 (pre-dose), and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, and 36 hours post-dose.
g. Holter monitoring will be done at -0.75, -0.5, -0.25 hour pre-dose, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours post-dose.

h. Biomarker (Kallikrein enzyme) PD plasma sampling will be done at 0 (pre-dose, collected in triplicate), 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8,12, 24, and 36 hours post-dose.

Data Source: KVD900-110 Study CSR Table 9-2

### 2.7.6.10.1 被験者の内訳

日本人集団：
試験参加者を計 24 例とする計画を立て、25 例（100%）を本集団に無作為割付けした。試験参加者には、本薬 300、600 若しくは 1,200 mg 又はプラセボを投与した。このコホートに中止例はなかった。

中国人集団：
計 24 例（100%）を本集団に無作為割付けした。試験参加者には、本薬 300、600 若しくは 1,200 mg 又はプラセボを投与した。このコホートに中止例はなかった。

白人集団：
試験参加者を計 24 例とする計画を立て、25 例（100%）を本集団に無作為割付けした。試験参加者には、本薬 300、600 若しくは 1,200 mg 又はプラセボを投与した。このコホートに中止例はなかった。

**表 107: 参加者の内訳（解析対象集団、コホート、投与内容、民族及び全体）（無作為化解析対象集団）**

| | Cohort 1:300 mg of KVD900 | | | Cohort 2:600 mg of KVD900 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Category** | **Japanese (N = 7) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasian (N = 7) n (%)** | **Japanese (N = 6) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasian (N = 6) n (%)** |
| Randomized Analysis Set | 7 (100) | 6 (100) | 7 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) |
| Safety Analysis Set | 7 (100) | 6 (100) | 7 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) |
| Pharmacokinetic Analysis Set | 6 (85.7) | 6 (100) | 6 (85.7) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) |
| Pharmacodynamic Analysis Set | 6 (85.7) | 6 (100) | 7 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) |

| | Cohort 3:1,200 mg of KVD900 | | | Pooled Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Category** | **Japanese (N = 6) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasian (N = 6) n (%)** | **Japanese (N = 6) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasian (N = 6) n (%)** | **Overall (N = 74) n (%)** |
| Randomized Analysis Set | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 74 (100) |
| Safety Analysis Set | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 74 (100) |
| Pharmacokinetic Analysis Set | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 0 | 0 | 0 | 54 (73.0) |
| Pharmacodynamic Analysis Set | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 73 (98.6) |

Pooled Placebo = Participants who received placebo across cohorts; N = number of Participants in randomized analysis set in specific ethnicity, cohort and treatment or pooled placebo or overall; n = number of Participants in specific category in randomized analysis set in specific ethnicity, cohort and treatment or pooled placebo or overall; % = (n/N)*100;
Randomized Analysis Set (RAN): All Participants who have signed informed consent and were assigned a randomization number.
Safety Analysis Set (SAF): All randomized Participants who have received at least one dose of study drug (KVD900 or placebo).
Pharmacokinetic Analysis Set (PKAS): All Participants in the Safety analysis set with at least one quantifiable KVD900 plasma concentration and no major protocol deviations affecting PK.
Pharmacodynamic Analysis Set (PDAS): All Participants in the Safety analysis set with at least one measurable PD assessment.
Data Source: KVD900-110 Study CSR Table 11-1

### 2.7.6.10.2 人口統計学的特性

本試験の試験参加者の人口統計学的特性の要約を表 108 に示す。

全体として、試験参加者の平均（標準偏差［SD］）年齢は 39.3（9.29）歳であった。計 47 例（63.5%）が男性、27 例（36.5%）が女性であった。計 49 例（66.2%）がアジア人、25 例（33.8%）が白人であった。試験参加者を民族に基づいてコホート分けし、3 コホートの集団間で人口統計学的特性のバランスを取った。

**表 108:　人口統計学的特性（コホート、投与内容、民族及び全体）（安全性解析対象集団）**

| | Cohort 1:300 mg of KVD900 | | | Cohort 2:600 mg of KVD900 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Category** | **Japanese (N = 7) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasian (N = 7) n (%)** | **Japanese (N = 6) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasian (N = 6) n (%)** |
| Age(Years) | | | | | | |
| n | 7 | 6 | 7 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 42.6 | 35.2 | 43.4 | 37.0 | 45.5 | 37.7 |
| SD | 11.87 | 6.18 | 10.42 | 11.28 | 7.94 | 9.83 |
| Median | 41.0 | 36.5 | 47.0 | 39.5 | 44.5 | 37.5 |
| Min, Max | 24, 55 | 26, 43 | 25, 52 | 21, 48 | 33, 55 | 25, 54 |
| Sex, n (%) | | | | | | |
| Male | 3 (42.9) | 5 (83.3) | 5 (71.4) | 2 (33.3) | 5 (83.3) | 2 (33.3) |
| Female | 4 (57.1) | 1 (16.7) | 2 (28.6) | 4 (66.7) | 1 (16.7) | 4 (66.7) |
| Race, n (%) | | | | | | |
| White | 0 | 0 | 7 (100) | 0 | 0 | 6 (100) |
| Asian | 7 (100) | 6 (100) | 0 | 6 (100) | 6 (100) | 0 |

| | Cohort 3:1,200 mg of KVD900 | | | Pooled Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Category** | **Japanese (N = 6) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasia n (N = 6) n (%)** | **Japanese (N = 6) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasian (N = 6) n (%)** | **Overall (N = 74) n (%)** |
| Age (Years) | | | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 74 |
| Mean | 40.8 | 39.3 | 33.8 | 40.2 | 37.3 | 37.7 | 39.3 |
| SD | 6.46 | 6.98 | 7.47 | 9.83 | 8.98 | 12.23 | 9.29 |
| Median | 41.5 | 37.0 | 33.5 | 40.5 | 33.5 | 38.5 | 39.0 |
| Min, Max | 31, 49 | 32, 51 | 25, 44 | 26, 52 | 28, 50 | 23, 55 | 21, 55 |
| Sex, n (%) | | | | | | | |
| Male | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 6 (100) | 3 (50.0) | 47 (63.5) |
| Female | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 0 | 3 (50.0) | 27 (36.5) |
| Race, n (%) | | | | | | | |
| White | 0 | 0 | 6 (100) | 0 | 0 | 6 (100) | 25 (33.8) |
| Asian | 6 (100) | 6 (100) | 0 | 6 (100) | 6 (100) | 0 | 49 (66.2) |

| | Cohort 1:300 mg of KVD900 | | | Cohort 2:600 mg of KVD900 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Category** | **Japanese (N = 7) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasian (N = 7) n (%)** | **Japanese (N = 6) n (%)** | **Chinese (N = 6) n (%)** | **Caucasian (N = 6) n (%)** |
| Ethnic, n (%) | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 4 (57.1) | 0 | 0 | 3 (50.0) |
| Not Hispanic or Latino | 7 (100) | 6 (100) | 3 (42.9) | 6 (100) | 6 (100) | 3 (50.0) |
| Height(cm) | | | | | | |
| n | 7 | 6 | 7 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 164.7 | 175.0 | 167.9 | 163.8 | 169.3 | 165.0 |
| SD | 10.31 | 4.82 | 10.14 | 10.72 | 6.86 | 7.01 |
| Median | 167.0 | 177.0 | 170.0 | 162.5 | 168.5 | 163.0 |
| Min, Max | 155, 183 | 168, 179 | 149, 180 | 150, 176 | 162, 180 | 156, 176 |

| Category | Cohort 3:1,200 mg of KVD900 | | | Pooled Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese (N = 6) n (%) | Chinese (N = 6) n (%) | Caucasia n (N = 6) n (%) | Japanese (N = 6) n (%) | Chinese (N = 6) n (%) | Caucasian (N = 6) n (%) | Overall (N = 74) n (%) |
| Ethnic, n (%) | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 2 (33.3) | 11 (14.9) |
| Not Hispanic or Latino | 6 (100) | 6 (100) | 4 (66.7) | 6 (100) | 6 (100) | 4 (66.7) | 63 (85.1) |
| Height(cm) | | | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 74 |
| Mean | 169.2 | 169.3 | 173.7 | 162.7 | 170.2 | 174.2 | 168.7 |
| SD | 4.62 | 9.73 | 13.53 | 6.86 | 7.60 | 7.94 | 8.99 |
| Median | 170.5 | 172.0 | 177.5 | 161.5 | 170.5 | 173.0 | 170.0 |
| Min, Max | 160, 173 | 151, 177 | 151, 188 | 156, 175 | 162, 182 | 164, 186 | 149, 188 |

| Category | Cohort 1:300 mg of KVD900 | | | Cohort 2:600 mg of KVD900 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese (N = 7) n (%) | Chinese (N = 6) n (%) | Caucasian (N = 7) n (%) | Japanese (N = 6) n (%) | Chinese (N = 6) n (%) | Caucasian (N = 6) n (%) |
| Weight(kg) | | | | | | |
| n | 7 | 6 | 7 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 62.23 | 82.58 | 76.54 | 62.00 | 70.00 | 71.80 |
| SD | 8.498 | 13.396 | 16.767 | 14.978 | 11.981 | 12.346 |
| Median | 63.10 | 87.90 | 77.20 | 64.05 | 67.75 | 68.45 |
| Min, Max | 47.1, 73.0 | 63.2, 94.7 | 46.5, 100.0 | 44.8, 85.9 | 59.0, 88.9 | 59.4, 92.2 |
| BMI (kg/m$^2$) | | | | | | |
| n | 7 | 6 | 7 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 23.14 | 26.87 | 26.89 | 22.83 | 24.23 | 26.27 |
| SD | 4.406 | 3.522 | 4.012 | 3.510 | 2.306 | 3.097 |
| Median | 21.50 | 28.85 | 27.20 | 21.90 | 23.70 | 25.95 |
| Min, Max | 19.5, 30.0 | 22.3, 29.9 | 20.9, 32.0 | 19.1, 27.7 | 21.9, 27.4 | 22.6, 29.9 |

| Category | Cohort 3:1,200 mg of KVD900 | | | Pooled Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese (N = 6) n (%) | Chinese (N = 6) n (%) | Caucasia n (N = 6) n (%) | Japanese (N = 6) n (%) | Chinese (N = 6) n (%) | Caucasian (N = 6) n (%) | Overall (N = 74) n (%) |
| Weight(kg) | | | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 74 |
| Mean | 71.23 | 74.78 | 75.65 | 60.02 | 73.63 | 78.47 | 71.52 |
| SD | 8.319 | 14.854 | 14.801 | 11.121 | 14.164 | 12.094 | 13.782 |
| Median | 67.35 | 80.85 | 74.05 | 58.10 | 72.00 | 79.55 | 69.25 |
| Min, Max | 65.3, 87.2 | 46.0, 86.0 | 57.0, 94.1 | 49.5, 78.1 | 55.4, 93.3 | 59.2, 91.4 | 44.8, 100.0 |
| BMI (kg/m$^2$) | | | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 74 |
| Mean | 24.87 | 25.87 | 25.08 | 22.60 | 25.32 | 25.85 | 24.99 |
| SD | 2.591 | 3.770 | 4.084 | 3.565 | 4.018 | 3.593 | 3.633 |
| Median | 24.35 | 26.25 | 24.80 | 21.15 | 25.60 | 25.75 | 25.00 |
| Min, Max | 22.3, 29.1 | 20.2, 30.1 | 20.5, 30.4 | 19.6, 29.0 | 21.1, 31.9 | 20.7, 31.3 | 19.1, 32.0 |

Pooled Placebo = Participants who received placebo across cohorts. N = number of Participants in safety analysis set in specific ethnicity, cohort and treatment or pooled placebo or overall; n = number of Participants in specific category in safety analysis set in specific ethnicity, cohort and treatment or pooled placebo or overall; % = (n/N)*100; SD = Standard deviation, Min = Minimum, Max = Maximum; BMI = Body Mass Index. Data Source: KVD900-110 Study CSR Table 11-2

### 2.7.6.10.3 薬物動態の結果

300～1,200 mg を単回投与したところ、本薬の $T_{max}$ の中央値には用量依存性は見られず、全ての民族集団で同程度であった。本薬の曝露量は 300～1,200 mg の用量範囲で用量比例性を示さなかった。600 mg 投与後の薬物動態パラメータは、全ての民族集団で同程度であった。300 mg 投与時の曝露量（$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$）は、全ての民族集団で同程度であった。1,200 mg 投与時の曝露量は、日本人と白人では同程度であったのに対して、中国人では高かった。300 mg 及び 1,200 mg 投与時の $C_{max}$ は、白人よりも日本人及び中国人の方が高かった。$C_{max}$ の差は、90%信頼区間（CI）に 100%が含まれていたために統計学的に有意でなかったことから、類似性は排除されなかった。薬物動態パラメータを体重で正規化した場合でもこの傾向に変化はなかった。パラメータを目視確認したところ、民族集団間で大部分が重なることが示された。

**表 109: 300 mg 単回経口投与後の本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）**

| Race | Statistic | $C_{max}$ | $T_{max}$ | $AUC_{last}$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (ng/mL) | (h) | (h*ng/mL) | (h*ng/mL) | (h) |
| Japanese | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Arithmetic Mean | 3,511 | -- | 8,220 | 8,246 | 3.748 |
| | SD | 2,269 | -- | 4,104 | 4,095 | 1.754 |
| | Arithmetic CV% | 64.6 | -- | 49.9 | 49.7 | 46.8 |
| | Geometric Mean | 2,832 | -- | 7,458 | 7,495 | 3.509 |
| | Geometric CV% | 90.4 | -- | 51.2 | 50.4 | 37.7 |
| | Minimum | 798 | 0.55 | 3,643 | 3,728 | 2.790 |
| | Median | 2,870 | 1.26 | 7,247 | 7,259 | 3.083 |
| | Maximum | 6,540 | 1.75 | 15,660 | 15,690 | 7.308 |
| Chinese | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Arithmetic Mean | 3,225 | -- | 7,869 | 7,882 | 3.492 |
| | SD | 593.8 | -- | 1,672 | 1,672 | 0.3710 |
| | Arithmetic CV% | 18.4 | -- | 21.3 | 21.2 | 10.6 |
| | Geometric Mean | 3,173 | -- | 7712 | 7,725 | 3.475 |
| | Geometric CV% | 20.6 | -- | 22.7 | 22.7 | 10.8 |
| | Minimum | 2,190 | 0.62 | 5,401 | 5,416 | 2.996 |
| | Median | 3,350 | 1.00 | 7,904 | 7,921 | 3.567 |
| | Maximum | 3,770 | 1.25 | 9,830 | 9,836 | 3.854 |
| Caucasian | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Arithmetic Mean | 2,490 | -- | 8,324 | 8,352 | 4.417 |
| | SD | 1,249 | -- | 1,772 | 1,776 | 0.9647 |
| | Arithmetic CV% | 50.2 | -- | 21.3 | 21.3 | 21.8 |
| | Geometric Mean | 2,243 | -- | 8,162 | 8,190 | 4.318 |
| | Geometric CV% | 53.7 | -- | 22.3 | 22.2 | 24.3 |
| | Minimum | 1,080 | 0.95 | 5,807 | 5,842 | 3.046 |
| | Median | 2,055 | 1.29 | 8,449 | 8,472 | 4.937 |

| Race | Statistic | $C_{max}$ | $T_{max}$ | $AUC_{last}$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (ng/mL) | (h) | (h*ng/mL) | (h*ng/mL) | (h) |
| | Maximum | 4,510 | 1.60 | 10,910 | 10,950 | 5.142 |

CV = coefficient of variation, SD = Standard deviation
Data Source: KVD900-110 Study CSR Table 11-3

**表 110: 600 mg 単回経口投与後の本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）**

| Race | Statistic | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_{last}$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (ng/mL) | (h) | (h*ng/mL) | (h*ng/mL) | (h) |
| Japanese | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Arithmetic Mean | 6,777 | -- | 18,880 | 18,980 | 6.065 |
| | SD | 2,981 | -- | 9,983 | 9,885 | 3.318 |
| | Arithmetic CV% | 44.0 | -- | 52.9 | 52.1 | 54.7 |
| | Geometric Mean | 6,178 | -- | 16,410 | 16,600 | 5.494 |
| | Geometric CV% | 51.8 | -- | 66.8 | 64.8 | 48.6 |
| | Minimum | 3,340 | 0.50 | 7,252 | 7,670 | 3.551 |
| | Median | 7,185 | 0.99 | 18,970 | 19,010 | 4.991 |
| | Maximum | 10,600 | 1.50 | 32,260 | 32,270 | 12.45 |
| Chinese | n | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 |
| | Arithmetic Mean | 6,425 | -- | 16,430 | 17,080 | 4.032 |
| | SD | 3,960 | -- | 5,203 | 5,540 | 0.9682 |
| | Arithmetic CV% | 61.6 | -- | 31.7 | 32.4 | 24 |
| | Geometric Mean | 5,197 | -- | 15,590 | 16,120 | 3.930 |
| | Geometric CV% | 92.0 | -- | 39.3 | 42.9 | 26.5 |
| | Minimum | 1,400 | 0.27 | 7,869 | 7,955 | 2.619 |
| | Median | 5,990 | 0.64 | 17,200 | 17,570 | 4.115 |
| | Maximum | 12,100 | 1.48 | 21,870 | 21,880 | 5.182 |
| Caucasian | n | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 |
| | Arithmetic Mean | 6,375 | -- | 16,740 | 17,050 | 5.651 |
| | SD | 2,606 | -- | 4,794 | 5,354 | 1.486 |
| | Arithmetic CV% | 40.9 | -- | 28.6 | 31.4 | 26.3 |
| | Geometric Mean | 5,961 | -- | 16,200 | 16,400 | 5.516 |
| | Geometric CV% | 41.4 | -- | 28.2 | 31.8 | 24.0 |
| | Minimum | 3,900 | 0.50 | 11,260 | 11,270 | 4.471 |
| | Median | 5,490 | 1.00 | 15,110 | 14,750 | 5.011 |
| | Maximum | 9,780 | 1.25 | 24,460 | 24,510 | 8.197 |

CV = coefficient of variation , SD = Standard deviation
Data source: KVD900-110 Study CSR Table 11-4

**表 111: 1,200 mg 単回経口投与後の本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）**

| Race | Statistic | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_{last}$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (ng/mL) | (h) | (h*ng/mL) | (h*ng/mL) | (h) |
| Japanese | n | 6 | 6 | 6 | 4 | 4 |
| | Arithmetic Mean | 10,390 | -- | 27,250 | 23020 | 6.674 |
| | SD | 7,567 | -- | 17,540 | 8,994 | 4.119 |
| | Arithmetic CV% | 72.8 | -- | 64.4 | 39.1 | 61.7 |
| | Geometric Mean | 7,736 | -- | 23,490 | 21,800 | 5.960 |
| | Geometric CV% | 111.8 | -- | 62.8 | 39.0 | 54.9 |
| | Minimum | 2,530 | 0.50 | 13,000 | 14,750 | 4.493 |
| | Median | 9,515 | 0.75 | 20,770 | 21,020 | 4.677 |
| | Maximum | 19,800 | 4.00 | 59,050 | 35,300 | 12.85 |
| Chinese | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Arithmetic Mean | 9,292 | -- | 33,040 | 33,410 | 6.912 |
| | SD | 6,117 | -- | 15,680 | 15,510 | 3.880 |
| | Arithmetic CV% | 65.8 | -- | 47.5 | 46.4 | 56.1 |
| | Geometric Mean | 7,645 | -- | 30,100 | 30,530 | 6.166 |
| | Geometric CV% | 78.8 | -- | 50.1 | 49.2 | 54.5 |
| | Minimum | 3,490 | 0.73 | 17,090 | 17,200 | 3.524 |
| | Median | 8,150 | 1.16 | 28,930 | 29,610 | 6.338 |
| | Maximum | 18,800 | 3.00 | 56,580 | 56,600 | 14.13 |
| Caucasian | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Arithmetic Mean | 5,997 | -- | 24,910 | 25,740 | 6.699 |
| | SD | 2,077 | -- | 8,830 | 9,290 | 2.666 |
| | Arithmetic CV% | 34.6 | -- | 35.4 | 36.1 | 39.8 |
| | Geometric Mean | 5,746 | -- | 23,690 | 24,450 | 6.214 |
| | Geometric CV% | 31.6 | -- | 35.2 | 35.5 | 46.1 |
| | Minimum | 4,170 | 1.00 | 17,290 | 17,840 | 3.263 |
| | Median | 5,460 | 1.02 | 21,340 | 21,870 | 6.882 |
| | Maximum | 9,900 | 1.50 | 36,090 | 38,680 | 10.21 |

CV = coefficient of variation , SD = Standard deviation
Data source: KVD900-110 Study CSR Table 11-5

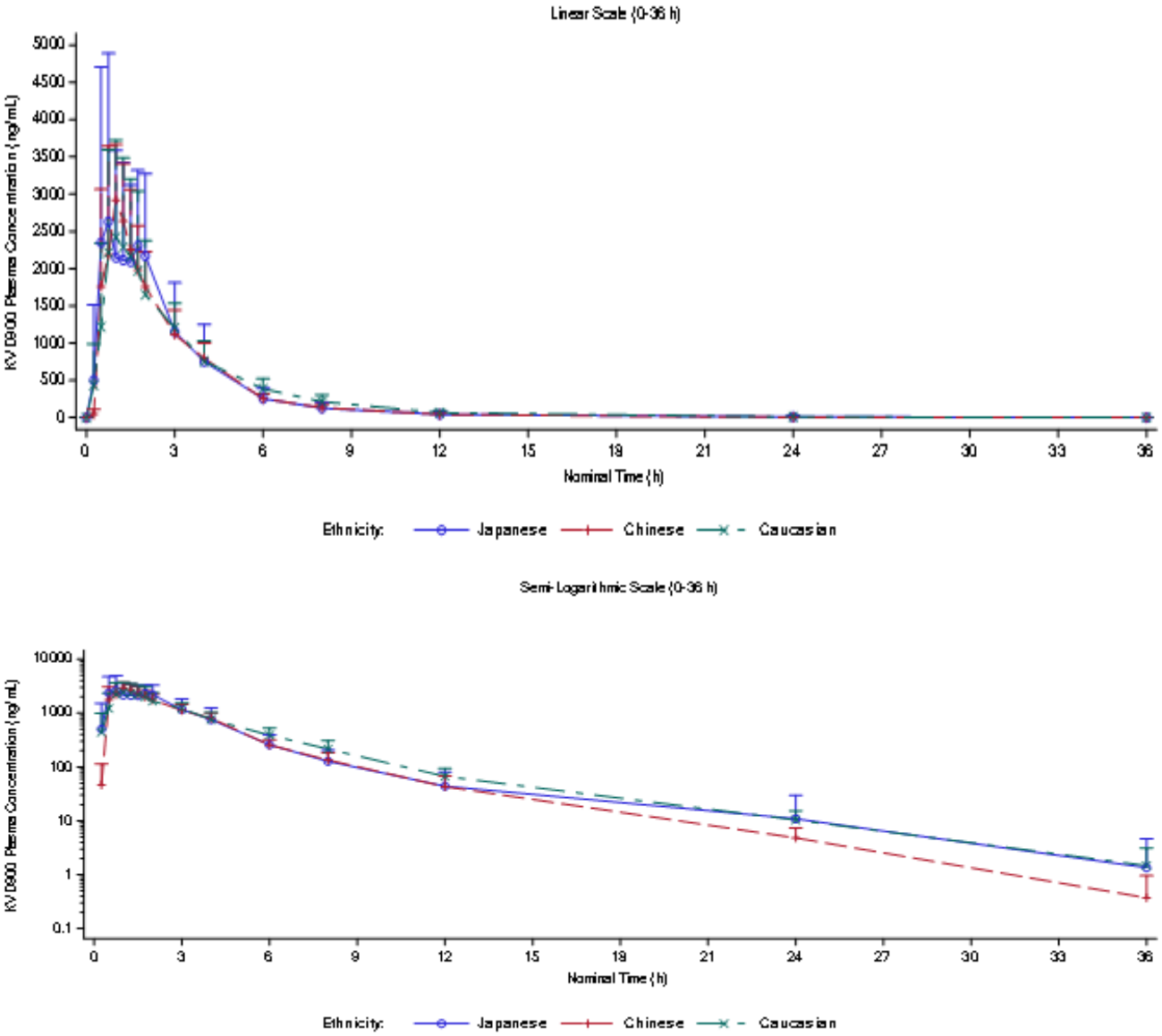



**図 26:** **300 mg 投与後の本薬の血漿中濃度の平均値（+ SD）プロファイル（線形及び対数線形スケール、0～36 時間、薬物動態解析対象集団）**

SD = Standard deviation
Data Source: KVD900-110 Study CSR Figure 11-2

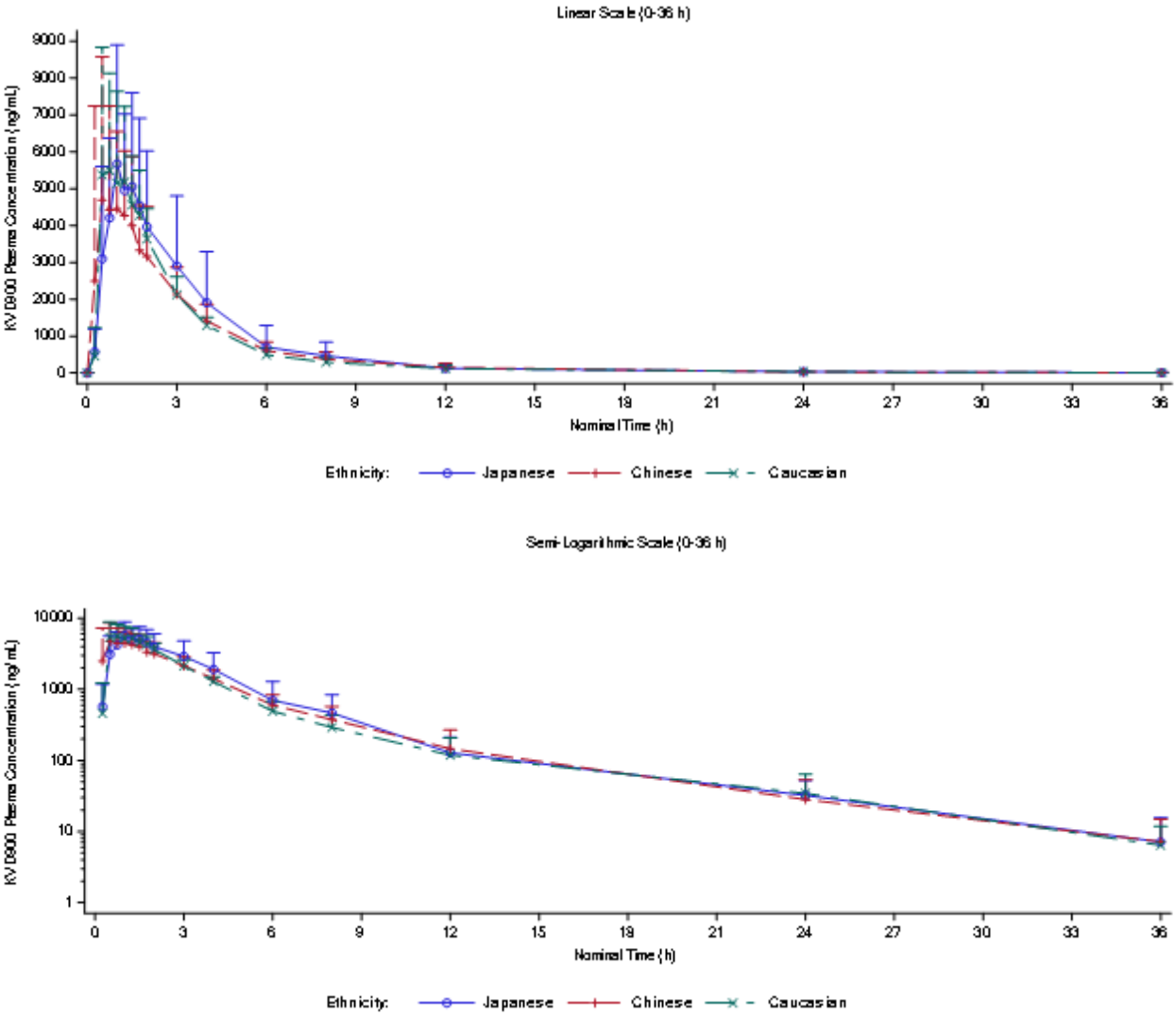
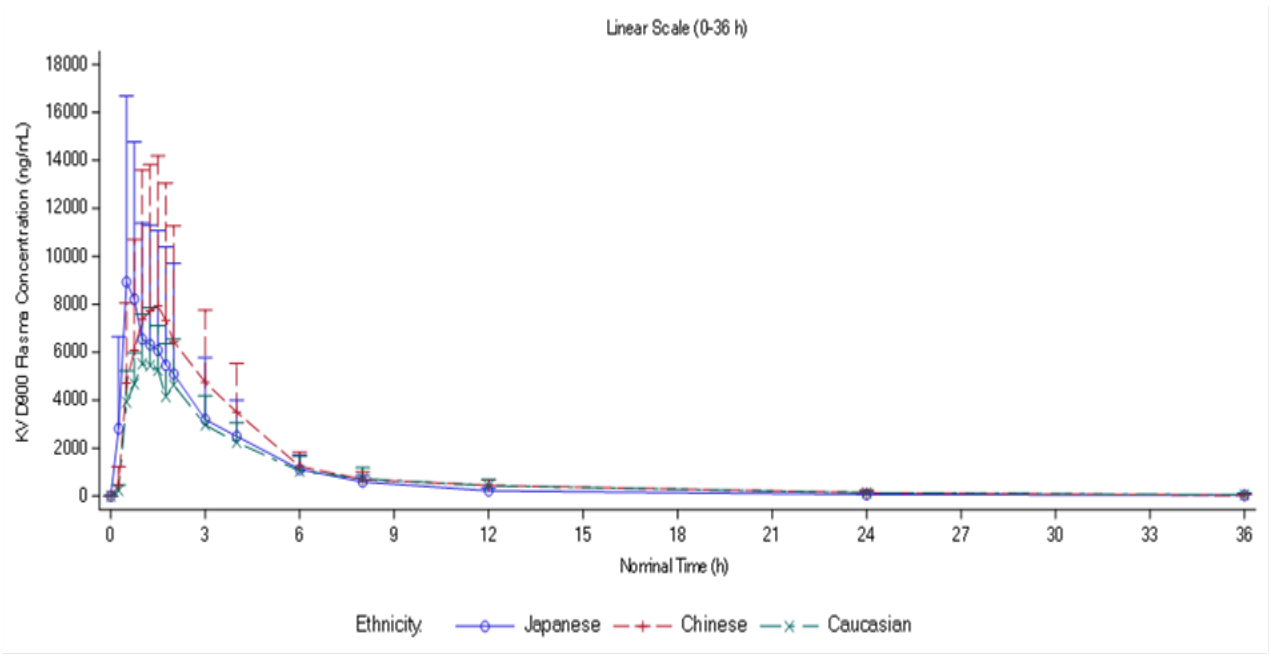



**図 27:** **600 mg 投与後の本薬の血漿中濃度の平均値（+ SD）プロファイル（線形及び対数線形スケール、薬物動態解析対象集団）**

SD = Standard deviation
Data Source: KVD900-110 Study CSR Figure 11-3



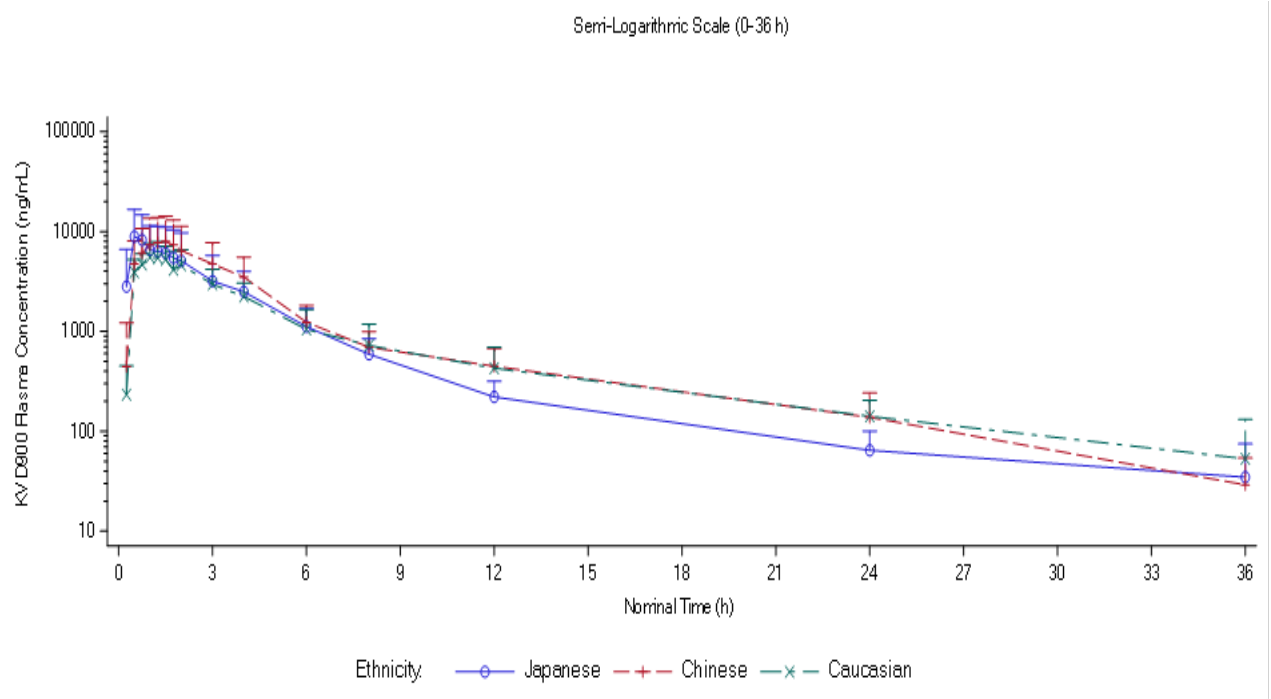




**図 28:** **1,200 mg 投与後の本薬の血漿中濃度の平均値（+ SD）プロファイル（線形及び対数線形スケール、薬物動態解析対象集団）**

SD = Standard deviation
Data Source: KVD900-110 Study CSR Figure 11-4

### 2.7.6.10.4 薬力学的結果

本薬 300、600 及び 1,200 mg 単回投与後、デキストラン硫酸（DXS）にて活性化した PKa 酵素活性の阻害率は血漿中濃度の増加に伴い増加した。全ての被験者の投与前検体では DXS による血漿活性化が得られ、既知の干渉因子である溶血は検出されなかった。300 mg では、投与 30 分後までに日本人、中国人及び白人被験者の DXS-活性化 PKa 酵素活性の阻害は 95%以上（幾何平均値）に到達し、3 時間持続した。600 mg では、投与 30 分後までに日本人、中国人及び白人被験者の DXS-活性化 PKa 酵素活性の阻害は 95%以上（幾何平均値）に到達し、4 時間持続した。1,200 mg では、投与 30 分後までに日本人、中国人及び白人被験者の DXS-活性化 PKa 酵素活性の阻害は 95%以上（幾何平均値）に到達し、日本人及び中国人では 6 時間持続し、白人では 6 時間後の阻害率は 92%（幾何平均値）であった。本薬による PKa 酵素活性阻害プロファイル（幾何平均値）は、用量を問わず民族集団間で同程度であった。

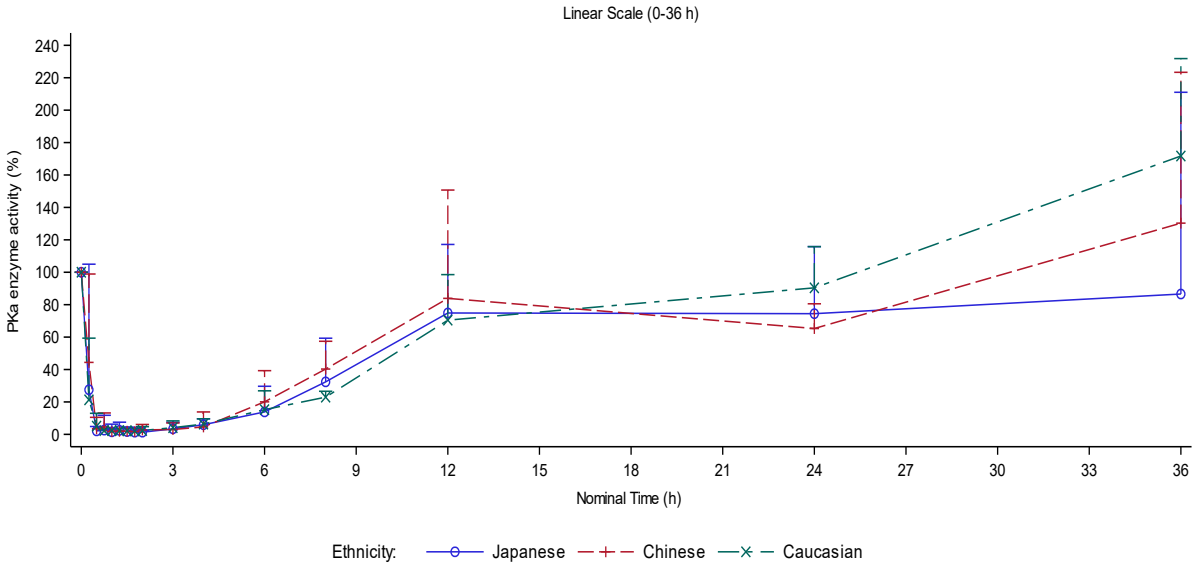



**図 29: 対照に対する PKa 酵素活性の割合の幾何平均値（± 幾何標準偏差）ー時間（コホート、投与内容、民族別）ー（線形スケール）（薬力学的解析対象集団）**

Cohort = 1; Treatment = KVD900 300 mg
Data Source: KVD900-110 Study CSR Figure 11-1

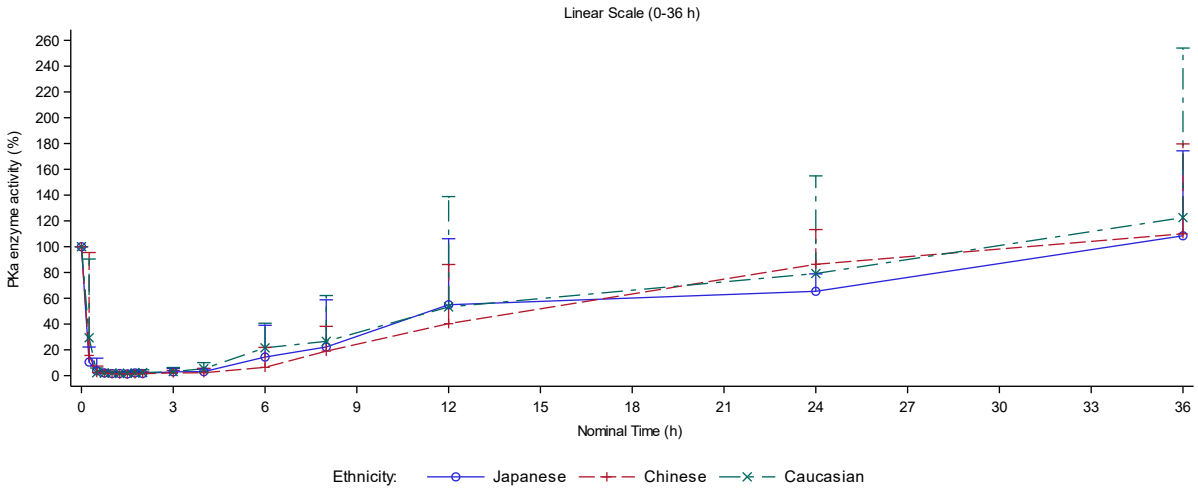



**図 30:　対照に対する PKa 酵素活性の割合の幾何平均値（± 幾何標準偏差）ー時間（コホート、投与内容、民族別）ー（線形スケール）（薬力学的解析対象集団）**

Cohort = 2; Treatment = KVD900 600 mg
Data Source: KVD900-110 Study CSR Figure 11-1

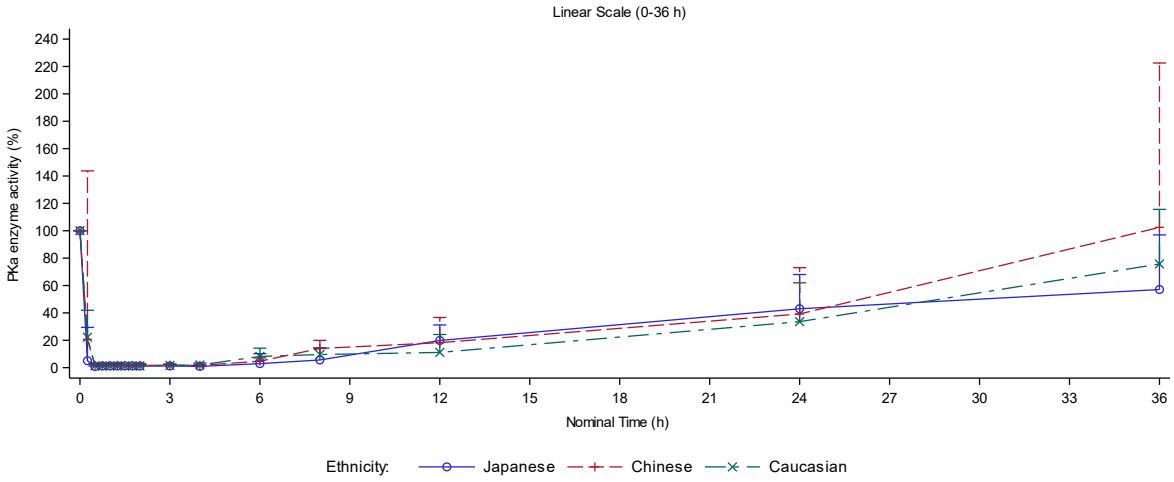



**図 31:　対照に対する PKa 酵素活性の割合の幾何平均値（± 幾何標準偏差）ー時間（コホート、投与内容、民族別）ー（線形スケール）（薬力学的解析対象集団）**

Cohort = 3; Treatment = KVD900 1,200 mg
SD = standard deviation. Only +SD bars are displayed.
Data Source: KVD900-110 Study CSR Figure 11-1

### 2.7.6.10.5　安全性の結果

試験期間中に死亡、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。

全体で、試験期間中にはプラセボ群（併合コホート）を含む 3 コホートで被験者 8 例（10.8%）に 11 件の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が発現した。被験者 7 例に発現した 10 件の TEAE は軽度で、中等度の TEAE 1 件はプラセボ群（併合コホート）の白人被験者に報告されたものであった。本試験では、死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象のために試験を中止又は脱落した被験者はいなかった。

日本人集団：
本薬を投与した被験者 2 例に 3 件の TEAE（上腹部痛、頭痛、鼻出血）が報告された。本薬 300 mg（コホート 1）を投与した 1 例に腹痛が発現し、1,200 mg（コホート 3）を投与した 1 例に頭痛、鼻出血が発現した。また、日本人集団でプラセボを投与した被験者に 1 件の TEAE（月経困難症）が報告された。

中国人集団：
本薬を投与した被験者 2 例に 4 件の TEAE（浮動性めまい、下痢、悪心、上腹部痛）が認められた。1 例に浮動性めまい、悪心及び上腹部痛が発現し、別の 1 例に下痢が発現した。いずれも本薬 600 mg（コホート 2）を投与していた。

白人集団：
本薬を投与した被験者 2 例に 2 件の TEAE（頭痛）が認められた。いずれも本薬 600 mg（コホート 2）を投与した 2 例に発現した。また、白人集団でプラセボを投与した被験者に 1 件の TEAE（月経困難症）が報告された。

**表 112: 試験治療下で発現した有害事象（器官大分類、基本語、コホート、投与内容、民族別及び全体）（安全性解析対象集団）**

| | Cohort 1:300 mg of KVD900 | | | Cohort 2:600 mg of KVD900 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **System Organ Class Preferred Term** | **Japanese (N = 7) n (%) E** | **Chinese (N = 6) n (%) E** | **Caucasian (N = 7) n (%) E** | **Japanese (N = 6) n (%) E** | **Chinese (N = 6) n (%) E** | **Caucasian (N = 6) n (%) E** |
| Any TEAE | 1 (14.3) 1 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) 4 | 2 (33.3) 2 |
| Nervous system disorders | | | | | | |
| Any Event | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 2 (33.3) 2 |
| Headache | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) 2 |
| Dizziness | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | |
| Any Event | 1 (14.3) 1 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) 3 | 0 |
| Diarrhoea | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Nausea | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Abdominal pain upper | 1 (14.3) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |

| | Cohort 3:1,200 mg of KVD900 | | | Pooled Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **System Organ Class Preferred Term** | **Japanese (N = 6) n (%) E** | **Chinese (N = 6) n (%) E** | **Caucasian (N = 6) n (%) E** | **Japanese (N = 6) n (%) E** | **Chinese (N = 6) n (%) E** | **Caucasian (N = 6) n (%) E** | **Overall (N = 74) n (%) E** |
| Any TEAE | 1 (16.7) 2 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 | 8 (10.8) 11 |
| Nervous system disorders | | | | | | | |
| Any Event | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (5.4) 4 |
| Headache | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.1) 3 |
| Dizziness | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.4) 1 |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | | |
| Any Event | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.1) 4 |
| Diarrhoea | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.4) 1 |
| Nausea | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.4) 1 |
| Abdominal pain upper | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) 2 |

| | Cohort 1:300 mg of KVD900 | | | Cohort 2:600 mg of KVD900 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **System Organ Class Preferred Term** | **Japanese (N = 7) n (%) E** | **Chinese (N = 6) n (%) E** | **Caucasian (N = 7) n (%) E** | **Japanese (N = 6) n (%) E** | **Chinese (N = 6) n (%) E** | **Caucasian (N = 6) n (%) E** |
| Reproductive system and breast disorders | | | | | | |
| Any Event | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dysmenorrhoea | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | | | |
| Any Event | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Epistaxis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Cohort 3:1,200 mg of KVD900 | | | Pooled Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **System Organ Class Preferred Term** | **Japanese (N = 6) n (%) E** | **Chinese (N = 6) n (%) E** | **Caucasian (N = 6) n (%) E** | **Japanese (N = 6) n (%) E** | **Chinese (N = 6) n (%) E** | **Caucasian (N = 6) n (%) E** | **Overall (N = 74) n (%) E** |
| Reproductive system and breast disorders | | | | | | | |
| Any Event | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 | 2 (2.7) 2 |
| Dysmenorrhoea | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 | 2 (2.7) 2 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | | | | |
| Any Event | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.4) 1 |
| Epistaxis | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.4) 1 |

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Pooled Placebo = Participants who received placebo across cohorts. N = number of Participants in safety analysis set in respective cohort, ethnicity and treatment or overall; E = number of TEAE in the category in respective cohort, ethnicity, treatment or overall, in safety analysis set. n = number of Participants with at least one TEAE in the category in respective cohort, ethnicity and treatment or overall, in safety analysis set. Participants with multiple events in the same category are counted only once in that category. System organ classes and preferred terms are sorted decreasingly by Participant counts in total column, and then alphabetically. Only on-treatment period TEAEs are considered. Adverse events are coded to system organ class and preferred term using MedDRA coding dictionary version 25.0.

Data Source: KVD900-110 Study CSR Source: Table 12-1

臨床検査値異常はほとんど認められず、いずれも臨床的に重要なものではないと判断された。

バイタルサイン値の異常もわずかであり、いずれも臨床的に重要なものではないと判断された。

身体検査所見の異常はほとんど認められず、臨床的に重要と判断されたものはなかった。

心電図所見の異常はほとんど認められず、臨床的に重要と判断されたものはなかった。

本薬 300 mg、600 mg、1,200 mg 用量の投与では、安全性において民族集団間で臨床的に重要な差は認められなかった。

### 2.7.6.10.6 結論

300 mg、600 mg、1,200 mg を単回経口与したところ、本薬の $T_{max}$ の中央値は用量に依存せず、全ての民族集団間で同程度であった。本薬は 300～1,200 mg の用量範囲で用量比例性を示さなかった。600 mg 投与時の薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{last}$、$AUC_{inf}$）は、全ての民族集団間で同程度であった。300 mg 及び 1,200 mg では、薬物動態パラメータに若干の差が認められたが、臨床的に重要ではないと考えられた。

本薬 300 mg、600 mg、1,200 mg を単回投与したところ、血漿中濃度の上昇に伴い DXS にて活性化した PKa 酵素活性の阻害が増加した。本薬の PKa 酵素活性阻害プロファイル（幾何平均値）は、用量を問わず民族集団間で同程度であった。

本薬の忍容性は良好であり、本試験の各コホートの 3 つの民族集団において安全性の懸念は認められなかった。検討した用量では、3 つの民族集団間で薬物動態、薬力学及び安全性に臨床的に有意な差は認められなかった。

### 2.7.6.11 KVD900-113 試験

治験の標題：
健康成人被験者を対象に KVD900 をフィルムコーティング錠又は口腔内崩壊錠で投与したときの食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティを比較評価する非盲検、無作為化、単回投与、4 期クロスオーバー試験

開発相：第 1 相

実施医療機関：
Dr Vince Clinical Research
米国

試験期間：
最初の被験者の登録日：2024 年 1 月 4 日
最後の被験者の完了日：2024 年 3 月 19 日

目的：

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 主要 | |
| 健康成人被験者を対象に、空腹時及び食後に本薬を口腔内崩壊錠（OD 錠）又はフィルムコーティング錠で単回投与したときの薬物動態を比較する | 最高血中濃度（$C_{max}$）、最高血中濃度到達時間（$T_{max}$）、消失速度定数（$K_{el}$）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、時間 0 から定量可能な最終時点までの血中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）、時間 0 から無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、外挿した $AUC_{0-\infty}$%（$AUC_{\%extrap}$）、薬物投与から吸収開始までの遅延時間（$T_{lag}$）、経口投与後の見かけのクリアランス（CL/F）及び経口投与後の終末相における見かけの分布容積（$V_z$/F）を含む本薬単回投与の薬物動態パラメータ |
| 副次 | |
| 健康成人被験者を対象に、空腹時及び食後に本薬をOD錠又はフィルムコーティング錠で単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する | 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図、身体検査所見を含む安全性パラメータ |

方法：
本治験は、健康成人被験者を対象に本薬の 2 つの製剤を空腹時及び食後に投与したときの食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティを比較評価する単施設、非盲検、無作為化、単回投与、4 期クロスオーバー試験であった。登録された被験者に対し、以下の内容で、本薬の製剤 1 種類以上を空腹時又は食後に投与した。

- 投与 A：本薬 600 mg フィルムコーティング錠（300 mg × 2 錠）を空腹時に投与
- 投与 B：本薬 600 mg フィルムコーティング錠（300 mg × 2 錠）を高脂肪朝食後に投与

- 投与 C：本薬 600 mg OD 錠（300 mg × 2 錠）を空腹時に投与
- 投与 D：本薬 600 mg OD 錠（300 mg × 2 錠）を高脂肪朝食後に投与

被験者は Day 1 に臨床研究ユニット（CRU）に入院し、以下の表に示す 4 つの投与順序のうちの 1 つに無作為化クロスオーバー方式で割り当てられた。

| Treatment Sequence | n | First Dose Day 1 | Second Dose Day 7 | Third Dose Day 13 | Fourth Dose Day 19 |
|---|---|---|---|---|---|
| ABDC | 9 | A | B | D | C |
| BCAD | 9 | B | C | A | D |
| CDBA | 9 | C | D | B | A |
| DACB | 9 | D | A | C | B |

表 119 のスケジュールに従って血漿中薬物動態解析用の血液検体を採取した。最後の薬物動態用検体の採取及び安全性評価の完了後、Day 21 に被験者を退院させた。

治験期間中、安全性評価（有害事象、臨床検査、バイタルサイン測定、心電図測定及び身体検査）を計画どおりに実施した。

期間 1 の投与と期間 2 の投与、期間 2 の投与と期間 3 の投与、及び期間 3 の投与と期間 4 の投与の間に 6 日間以上の休薬期間を設定した。

CRU は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者（試験を早期に中止した被験者を含む）に対し、最終投与から約 7 日後に標準的な手順で連絡を取り、最終来院以降に有害事象が発現していないか確認することとした。

試験参加者数：
健康成人被験者（男女）36 例が登録され、安全性及び薬物動態集団として登録された。

主な選択基準：
以下の基準を全て満たす者を本治験への登録に適格とした。

1. 署名及び日付を記入した同意説明文書を提出することができる者
2. 治験期間を通じて、治験実施計画書の要件及び治験の制限事項を遵守し、治験期間中に必要な期間 CRU に入院して、該当する場合は追跡調査のために CRU に来院する意思及び能力がある者
3. スクリーニング時点で 18～55 歳の男女
4. スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0～32.0 $kg/m^2$ 以内の者
5. 非喫煙者又は元喫煙者（元喫煙者とは、スクリーニングの 90 日以上前からタバコ、ニコチン又はベイピング［電子タバコ製品］の使用を完全に中止した者と定義した）
6. スクリーニング時及び Day -1 の病歴聴取、身体検査、バイタルサイン測定、臨床検査及び心電図測定を完了し、その結果に基づき治験担当医師が概ね健康であると判断した者
7. 妊娠可能な女性のうち、スクリーニング前 30 日間、治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間に許容可能な避妊法を用いる者。具体的な避妊法は、異性との性交渉を控えること、ホルモン避妊法（例えば経口、注射、埋込み型、挿入型、及び経皮パッチなど）、子宮内避妊具（ホルモン剤の有無は問わない）又はダブルバリア法（例えばコンドーム及び殺精子剤など）とした。

| |
|---|
| 8. 妊娠可能ではない女性（外科的に生殖不能となった女性［例えば子宮摘出術、両側卵巣摘出術、両側卵管摘出術、卵管結紮術又は卵管閉塞術を受けたことがある女性など］又は閉経後［1 年以上無月経］の女性）<br>9. 男性のうち、ダブルバリア法（例えばコンドーム及び殺精子剤など）の使用に同意するか、スクリーニング時、治験期間中及び治験薬の最終投与後 90 日間に異性との性交渉を控えることに同意した者<br>10. 男性のうち、治験期間中及び治験薬の最終投与後 90 日間に精子提供をしないことに同意した者<br>11. 複数の錠剤を一度に嚥下することができる者 |
| 被験薬：<br>有効成分：KVD900<br>剤形：フィルムコーティング錠又は OD 錠<br>用量：600 mg（300 mg 錠 × 2 錠）<br>投与：<br>• 投与 A：本薬 600 mg フィルムコーティング錠（300 mg × 2 錠）、空腹時<br>• 投与 B：本薬 600 mg フィルムコーティング錠（300 mg × 2 錠）、食後<br>• 投与 C：本薬 600 mg OD 錠（300 mg × 2 錠）、空腹時<br>• 投与 D：本薬 600 mg OD 錠（300 mg × 2 錠）、食後 |
| 投与期間：<br>各投与日（Day 1、7、13 及び 19）に、本薬 600 mg を 300 mg フィルムコーティング錠 2 錠又は 300 mg OD 錠 2 錠として経口投与する。 |
| 対照薬：<br>該当なし |
| 評価基準：<br>安全性評価：<br>• 身体検査<br>• 心電図<br>• バイタルサイン<br>• 臨床検査値<br>• 有害事象<br><br>薬物動態：<br>本薬の血漿中薬物動態解析用の血液検体をイベントスケジュール（表113）に示す各時点で採取した。各血液検体を採血した日時、及び採血前に治験薬を最後に投与した日時を記録した。採取、処理、保管及び発送の手順は薬物動態検査マニュアルに示す。<br><br>血漿検体中の本薬濃度は、バリデートされた生体試料中薬物濃度分析法を用いて測定する。 |
| 統計学的手法：<br>被験者数の決定：<br>被験者 36 例を登録した。被験者数は、主に試験実施可能性に基づいて、また本薬の薬物動態プロファイルを妥当な精度で明らかにし、相対的バイオアベイラビリティを比較する目的を踏まえて設定した。 |

統計解析手法：
本治験終了時の全被験者データを対象に解析を実施した。本項に示す統計解析の方法をより技術的かつ詳細に説明した統計解析計画書をデータベースロック前に最終化した。

カテゴリー変数は、頻度及び割合（例えば性別、人種など）を用いて要約した。連続変数は、観察例数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。必要に応じて信頼区間（CI）を示す。記述統計には、幾何平均値、算術平均値、SD、変動係数（CV%）、最大値、中央値及び最小値を含めた。安全性データ及び薬物動態データは全て被験者別に示す。

主要目的を裏付ける解析：
薬物動態評価項目の解析は、薬物動態解析対象集団（薬物動態解析用血漿検体を採取し、解析のための評価可能な濃度-時間データがある全被験者）を対象に実施した。

濃度-時間データ
本薬の血漿中濃度は、記述統計を用いて投与別及び名目検体採取時間別に要約した。

薬物動態パラメータ
記述統計を用いて本薬の薬物動態パラメータを投与別に要約した。薬物動態パラメータの計算には、実際の検体採取時間を用いた。

各治験薬投与時の利用可能な血漿中濃度-時間データから、ノンコンパートメント法により、本薬の薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$T_{max}$、$K_{el}$、$t_{1/2}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{\%extrapolated}$、$T_{lag}$、CL/F 及び $V_z$/F）を算出した。

相対的バイオアベイラビリティの解析
本薬の薬物動態パラメータ $C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$を対数変換して分散分析（ANOVA）を実施した。ANOVA モデルでは、投与順序群、投与内容、投与時期を固定効果とし、投与順序群にネストした被験者を変量効果とした。

対数変換したデータを用いて、$C_{max}$、$AUC_{0-t}$及び$AUC_{0-\infty}$について、最小二乗平均値（LSM）、標準誤差、LSM の 90% CI、LSM の治療差を算出した。結果を逆対数変換して、幾何最小二乗平均値（GLSM）を算出し、GLSM 比の点推定値（試験投与群／対照投与群）及び 90% CI を算出した。CI は、対照投与群の GLSM に対する試験投与群の GLSM の割合で表す。

注目すべき比較は以下の通りである。

- 本薬フィルムコーティング錠の食後投与（試験投与群）vs 本薬フィルムコーティング錠の空腹時投与（対照投与群）
- 本薬OD錠の食後投与（試験投与群）vs 本薬OD錠の空腹時投与（対照投与群）
- 本薬OD錠の空腹時投与（試験投与群）vs 本薬フィルムコーティング錠の空腹時投与（対照投与群）
- 本薬OD錠の食後投与（試験投与群）vs 本薬フィルムコーティング錠の食後投与（対象投与群）

**表 113:　　評価スケジュール**

| Study Day(s) | Screening | Admission | First Dose | In-Patient | | Second Dose | In-Patient | | Third Dose | In-Patient | | Fourth Dose | In-Patient | Discharge | Follow-Up Call (EOS)[a] | Early Termination |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | –28 to –1 | –1 | 1 | 2 to 5 | 6 | 7 | 8 to 11 | 12 | 13 | 14 to 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 26 (+/–1) | ET |
| Informed consent | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Eligibility criteria review | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical/medication histories | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height/BMI | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Serology for HIV 1/2 Ag/Ab HBsAg, or HCV Ab | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine drug and alcohol screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Pregnancy test[b] | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital signs measurement[c] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X |
| Physical examination[d] | X | X | | | | | | X | | | | | | X | | X |
| Clinical laboratory tests[e] | X | X | | | X | | | X | | | X | | | X | | X |
| 12-lead ECG[f] | X | X | X | | | X | | | X | | | X | | X | | X |
| Randomization | | X | | | | | | | | | | | | | | |
| IMP administration[g] | | | X | | | X | | | X | | | X | | | | |

| | Screening | Admission | First Dose | In-Patient | | Second Dose | In-Patient | | Third Dose | In-Patient | | Fourth Dose | In-Patient | Discharge | Follow-Up Call (EOS)[a] | Early Termination |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day(s) | –28 to –1 | –1 | 1 | 2 to 5 | 6 | 7 | 8 to 11 | 12 | 13 | 14 to 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 26 (+/–1) | ET |
| Blood sampling for PK[h] | | | X | X | | X | X | | X | X | | X | X | X | | |
| Admission to the CRU | | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Discharge from CRU[i] | | | | | | | | | | | | | | X | | |
| Concomitant medication recording | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| AE monitoring[j] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

AE = adverse event; Ag/Ab = antigen/antibody; BMI = body mass index; CRU = clinical research unit; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; FCT = film-coated tablet; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV Ab = hepatitis C antibody; ICF = informed consent form; IMP = investigational medicinal product; ODT = orally disintegrating tablet; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event.

[a] The volunteers will receive a Follow-up call from the CRU 7 days after the fourth dose.

[b] Serum pregnancy test at Screening; urine pregnancy test on Day -1 - for female volunteers.

[c] Vital signs measurements included systolic and diastolic blood pressure, heart rate, pulse oximetry, and oral body temperature. Systolic and diastolic blood pressure, heart rate, and pulse oximetry were measured after the volunteer has rested for at least 5 minutes in a supine position; these measurements were obtained at Screening; on Day -1; on confinement days as listed in Table 4; and at ET (if applicable). Vital signs were measured daily during confinement, with the exception of oral body temperature, which was collected as referenced at Screening, Day -1, 6, 12, 18, and at discharge/ET (if applicable).

[d] Complete physical examination at Screening. A brief physical examination was performed on Days -1, Day 12, and prior to CRU discharge on Day 21 or at ET (if applicable).

[e] Clinical laboratory tests were performed at Screening, on Days -1, 6, 12 and 18, and before CRU discharge on Day 21 or at ET (if applicable).

[f] 12-lead ECG was performed at Screening; on Days -1, 1, 7, 13 and 19 before administration of KVD900 and 2.5 hours postdose as listed in Table 4; and before CRU discharge on Day 21 or at ET (if applicable) after the volunteer had rested for at least 5 minutes in a supine position.

[g] On each dosing day (Days 1, 7, 13, and 19), 600 mg of KVD900 FCT or ODT was administered orally as two 300 mg tablets after at least a 10-hour overnight fast. With FCT administration, approximately 240 mL of room temperature water was given. Additional water up to 200 mL may have been administered in 50 mL increments.

[h] Blood samples for PK analyses were collected as described in Table 4.

[i] Discharge from the CRU on Day 21 occured after completion of the final PK blood collection and safety assessments (ie, clinical laboratory tests, vital sign measurements, 12-lead ECG, physical examination).

[j] SAEs were captured from the time of ICF signing, and AEs will be captured after the first administration of IMP and continued until EOS.

Note: Details for the timing of study assessments and procedures are provided in Section 8.

Data Source: KVD900-113 Study CSR Table 2

### 2.7.6.11.1 被験者の内訳

治験実施計画書に規定した計画のとおり、全体で 36 例を無作為割付けし、35 例が試験を完了した。投与順序 BCAD に無作為割付けした 1 例（被験者 1019）が、治験担当医師の判断（被験者の遵守不良）により期間 1 の Day 6 に治験を中止した（フィルムコーティング錠の食後投与は受けたが、フィルムコーティング錠の空腹時投与及び OD 錠の空腹時及び食後投与は受けなかった）。被験者の内訳の要約を表 114 に示す。

**表 114: 被験者の内訳の要約（全スクリーニング例）**

| | Sequence ABDC | Sequence BCAD | Sequence CDBA | Sequence DACB | Overall |
|---|---|---|---|---|---|
| Screened volunteers, n | – | – | – | – | 65 |
| Screen failures, n | – | – | – | – | 29 |
| Randomized, n | 9 | 9 | 9 | 9 | 36 |
| Number of volunteers, n (%)[a] | | | | | |
| Completed | 9 (100) | 8 (88.9) | 9 (100) | 9 (100) | 35 (97.2) |
| Discontinued | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.8) |
| Reason for study discontinuation, n | | | | | |
| Physician decision | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.8) |

FCT = film-coated tablet; ODT = orally disintegrating tablet.
Treatments: A = KVD900 FCTs fasted; B = KVD900 FCTs fed; C = KVD900 ODTs fasted; D = KVD900 ODTs fed. On each dosing day, 600 mg of either FCT or ODT KVD900 was administered orally as 2 × 300 mg tablets of either formulation.
a The denominator for percentages was the number of volunteers in the safety population for each sequence and overall.
Data Source: KVD900-113 Study CSR Table 9

### 2.7.6.11.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団と薬物動態解析対象集団を合わせた全体での年齢の中央値は 39.0 歳（範囲：24～55 歳）であった。女性被験者（33.3%）よりも男性被験者（66.7%）の方が、登録数が多かった。被験者は白人（52.8%）が最も多く、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（36.1%）、混血人種（5.6%）、アジア人及びアメリカインディアン又はアラスカ原住民（各 2.8%）であった。被験者は主にヒスパニック系又はラテン系以外（94.4%）であった。重大な病歴は報告されなかった。2 例が併用薬を報告し、いずれも全身用ホルモン避妊薬であった。

**表 115: 人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）**

| | Sequence ABDC (n = 9) | Sequence BCAD (n = 9) | Sequence CDBA (n = 9) | Sequence DACB (n = 9) | Overall (N = 36) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | | |
| Mean (SD) | 39.2 (7.10) | 36.2 (10.93) | 40.8 (7.63) | 42.1 (8.10) | 39.6 (8.49) |
| Median | 39.0 | 33.0 | 41.0 | 41.0 | 39.0 |
| Minimum, Maximum | 29, 49 | 24, 55 | 25, 53 | 31, 54 | 24, 55 |
| Height (cm) | | | | | |
| Mean (SD) | 173.52 (7.657) | 175.47 (9.081) | 173.66 (10.998) | 169.16 (9.811) | 172.95 (9.351) |
| Median | 172.50 | 176.40 | 172.70 | 164.60 | 172.60 |
| Minimum, Maximum | 164.3, 183.2 | 158.7, 189.9 | 162.3, 193.4 | 155.4, 186.1 | 155.4, 193.4 |
| Weight (kg) | | | | | |
| Mean (SD) | 85.50 (9.376) | 81.64 (14.052) | 88.89 (8.617) | 76.00 (13.801) | 83.01 (12.220) |
| Median | 82.50 | 81.50 | 87.10 | 76.70 | 81.40 |
| Minimum, Maximum | 76.5, 103.5 | 60.2, 106.9 | 78.9, 103.6 | 58.2, 101.1 | 58.2, 106.9 |
| Body mass index ($kg/m^2$) | | | | | |
| Mean (SD) | 28.34 (1.742) | 26.66 (4.359) | 29.24 (2.039) | 26.30 (3.592) | 27.64 (3.231) |
| Median | 28.60 | 26.50 | 29.60 | 26.30 | 28.50 |
| Minimum, Maximum | 24.3, 30.6 | 19.3, 31.6 | 25.7, 31.7 | 21.4, 31.8 | 19.3, 31.8 |
| Sex, n (%) | | | | | |
| Female | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 4 (44.4) | 12 (33.3) |
| Male | 7 (77.8) | 6 (66.7) | 6 (66.7) | 5 (55.6) | 24 (66.7) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 2 (22.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (5.6) |
| Not Hispanic or Latino | 7 (77.8) | 9 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 34 (94.4) |
| Race, n (%) | | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (2.8) |
| Asian | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.8) |
| Black or African | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 4 (44.4) | 13 (36.1) |
| White | 6 (66.7) | 4 (44.4) | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 19 (52.8) |
| Multiple | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 | 2 (5.6) |

FCT = film-coated tablet; ODT = orally disintegrating tablet, SD = standard deviation.
Treatments: A = KVD900 FCTs fasted; B = KVD900 FCTs fed; C = KVD900 ODTs fasted; D = KVD900 ODTs fed. On each dosing day, 600 mg of either FCT or ODT KVD900 was administered orally as 2 × 300 mg tablets of either formulation.
Data Source: KVD900-113 Study CSR Table 13

### 2.7.6.11.3 薬物動態の結果

本薬を OD 錠又はフィルムコーティング錠として空腹時及び食後に投与したときの本薬の平均血漿中濃度-時間プロファイルを線形スケールで図 34 に示す。$C_{max}$ の平均値は空腹時よりも食後の

方が低く、フィルムコーティング錠よりも OD 錠の方がわずかに低い傾向があった。$T_{max}$ の平均値は、フィルムコーティング錠でも OD 錠でも食後の方が遅かった。

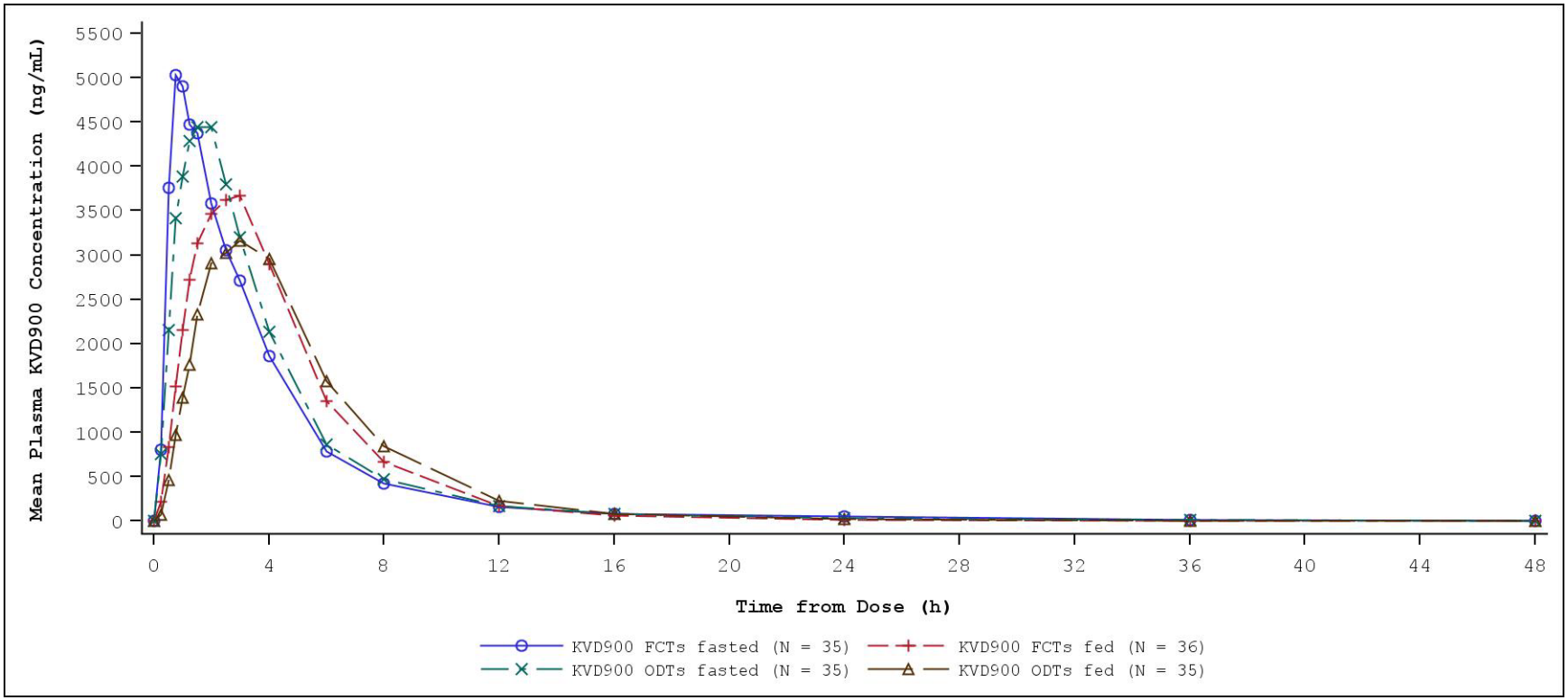



**図 32:　　本薬の平均血漿中濃度ー時間プロファイル、線形スケール（薬物動態解析対象集団）**

FCT = film-coated tablet; ODT = orally disintegrating tablet.
On each dosing day, 600 mg of either FCT or ODT KVD900 was administered orally as 2 × 300 mg tablets of either formulation.
Data Source: KVD900-113 Study CSR Figure 14.2.2.1.

本薬を OD 錠又はフィルムコーティング錠として空腹時及び食後に投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約を下表に示す。

**表 116: 本薬の血漿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）**

| | Geometric Mean (Geometric CV%)[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter (units)** | **KVD900 FCTs Fasted (N = 35)** | **KVD900 FCTs Fed (N = 36)** | **KVD900 ODTs Fasted (N = 35)[b]** | **KVD900 ODTs Fed (N = 35)** |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5,308 (58.6) | 4,412 (43.9) | 5745 (53.0) | 3578 (35.0) |
| $T_{max}$ (h) | 0.756 (0.50, 3.00) | 2.500 (0.50, 6.00) | 1.250 (0.25, 2.51) | 2.516 (1.25, 6.05) |
| $T_{lag}$ (h) | 0.000 (0.00, 0.25) | 0.000 (0.00, 0.50) | 0.000 (0.00, 0.25) | 0.000 (0.00, 0.50) |
| $AUC_{0-t}$ (h·ng/mL) | 17,100 (47.1) | 17,780 (39.0) | 17,480 (46.5) | 17,230 (38.7) |
| $AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL) | 17,180 (47.0) | 17,810 (39.0) | 17,540 (46.5) | 17,240 (38.7) |
| $\%AUC_{ext}$ (%) | 0.24 (151.0) | 0.10 (82.6) | 0.17 (243.1) | 0.09 (57.4) |
| $t_{1/2}$ (h) | 6.658 (48.8) | 5.215 (40.9) | 6.495 (53.0) | 5.086 (34.2) |
| CL/F (L/h) | 34.93 (47.0) | 33.69 (39.0) | 34.21 (46.5) | 34.79 (38.7) |
| $V_z$/F (L) | 335.5 (65.8) | 253.5 (47.6) | 320.5 (86.3) | 255.3 (50.9) |
| $T_{last}$ (h) | 48.001 (24.00, 48.16) | 36.024 (24.00, 48.01) | 48.001 (24.00, 48.09) | 36.008 (24.00, 48.02) |

CV% = percent coefficient of variation; FCT = film-coated tablet; ODT = orally disintegrating tablet.
[a] Tmax, Tlag, and Tlast were presented as median (minimum, maximum).
[b] n = 34 for AUC0-∞, %AUCext, t1/2, CL/F, and Vz/F.
On each dosing day, 600 mg of either FCT or ODT KVD900 was administered orally as 2 × 300 mg tablets of either formulation.
Data Source: KVD900-113 Study CSR, Table 17

本薬の薬物動態パラメータの統計的比較の要約を下表に示す。

**表 117: 本薬の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較の要約（薬物動態解析対象集団）**

| **Comparison** | **Parameter (units)** | **Test GLSM (n)** | **Reference GLSM (n)** | **GLSM Ratio (%)** | **90% CI for GLSM Ratio** |
|---|---|---|---|---|---|
| KVD900 FCTs fed (test) vs. KVD900 FCTs fasted (reference) | $C_{max}$ (ng/mL) | 4,412 (36) | 5,309 (35) | 83.10 | 72.55, 95.19 |
| | $AUC_{0-t}$ (h·ng/mL) | 17,780 (36) | 17,080 (35) | 104.14 | 97.04, 111.76 |
| | $AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL) | 17,810 (36) | 17,150 (35) | 103.83 | 96.86, 111.31 |
| KVD900 ODTs fed (test) vs. KVD900 ODTs fasted (reference) | $C_{max}$ (ng/mL) | 3,567 (35) | 5,741 (35) | 62.14 | 54.22, 71.22 |
| | $AUC_{0-t}$ (h·ng/mL) | 17,200 (35) | 17,430 (35) | 98.67 | 91.93, 105.91 |
| | $AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL) | 17,220 (35) | 17,640 (34) | 97.58 | 90.96, 104.69 |
| KVD900 ODTs fasted (test) vs. KVD900 FCTs fasted (reference) | $C_{max}$ (ng/mL) | 5,741 (35) | 5,309 (35) | 108.14 | 94.36, 123.93 |
| | $AUC_{0-t}$ (h·ng/mL) | 17,430 (35) | 17,080 (35) | 102.07 | 95.10, 109.55 |
| | $AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL) | 17,640 (34) | 17,150 (35) | 102.87 | 95.89, 110.36 |
| KVD900 ODTs fed (test) vs. KVD900 FCTs fed (reference) | $C_{max}$ (ng/mL) | 3,567 (35) | 4,412 (36) | 80.86 | 70.60, 92.63 |
| | $AUC_{0-t}$ (h·ng/mL) | 17,200 (35) | 17,780 (36) | 96.71 | 90.11, 103.79 |
| | $AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL) | 17,220 (35) | 17,810 (36) | 96.68 | 90.19, 103.64 |

GLSM = geometric least-squares mean; FCT = film-coated tablet; ODT = orally disintegrating tablet.

An analysis of variance (ANOVA) model of natural logarithm (ln) transformed pharmacokinetic parameters ($C_{max}$, $AUC_{0-t}$, and $AUC_{0-\infty}$) was performed, with sequence, treatment, and period as fixed effects, and volunteer nested within sequence as a random effect.
Least-squares means (LSMs) and LSM differences were back transformed to the original scale to provide GLSMs and GLSM ratios.
Data Source: KVD900-113 Study CSR synopsis Table 18

両製剤とも、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の GLSM が食後と空腹時とで同等（すなわち GLSM の比の 90% CI が基準範囲 80.00%～125.00%に完全に収まる）であり、GLSM の比の投与間差が 5%未満であった。$C_{max}$ の GLSM は、本薬のフィルムコーティング錠では空腹時よりも食後の方が約 17%低く、OD 錠では空腹時よりも食後の方が約 38%低かった。空腹時では、$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の GLSM は本薬の OD 錠とフィルムコーティング錠とで類似しており、GLSM の比の投与間差は 9%未満であった。食後では、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の GLSM については、空腹時と同様、本薬の OD 錠とフィルムコーティング錠で類似しており、GLSM の比の投与間差は 4%未満であったが、$C_{max}$ の GLSM についてはフィルムコーティング錠よりも OD 錠の方が約 19%低かった。フィルムコーティング錠を投与したときの $T_{max}$ の中央値は、空腹時（投与後約 0.8 時間）と比較して食後（投与後約 2.5 時間）の方が遅かった。

### 2.7.6.11.4 安全性の結果

有害事象：

- 全体で 11 例（30.6%）に試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上認められた。発現頻度が高い（被験者の 5%以上）TEAE は、便秘（5 例、13.9%）、悪心及び多幸気分（各 2 例、5.6%）であった。
- 全体で 1 例（2.8%）に TEAE に該当するグレード 3（重度）の好中球減少症及びグレード 2（中等度）の白血球減少症が報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。その他の TEAE（27.8%）はいずれも重症度がグレード 1 であった。
- 全体で 10 例（27.8%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。発現頻度が高い（被験者の 5%以上）治験薬と関連のある TEAE は、便秘、悪心及び多幸気分であった。治験薬と関連のあるその他の TEAE は、全体で各 1 例（各 2.8%）に発現した。
- 本治験では、投与中止又は試験中止に至った TEAE、重篤な有害事象、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE 又は死亡は認められなかった。

**表 118: 器官別大分類別及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | KVD900 FCTs Fasted (N = 35) n (%)/ E | KVD900 FCTs Fed (N = 36) n (%)/ E | KVD900 ODTs Fasted (N = 35) n (%)/ E | KVD900 ODTs Fed (N = 35) n (%)/ E | Overall (N = 36) n (%)/ E |
|---|---|---|---|---|---|
| Any TEAE | 7 (20.0)/ 9 | 3 (8.3)/ 4 | 2 (5.7)/ 3 | 2 (5.7)/ 4 | 11 (30.6)/ 20 |
| Gastrointestinal disorders | 4 (11.4)/ 4 | 2 (5.6)/ 2 | 1 (2.9)/ 1 | 1 (2.9)/ 1 | 7 (19.4)/ 8 |
| Constipation | 3 (8.6)/ 3 | 1 (2.8)/ 1 | 0 | 1 (2.9)/ 1 | 5 (13.9)/ 5 |
| Nausea | 0 | 1 (2.8)/ 1 | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 2 (5.6)/ 2 |
| Dyspepsia | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Nervous system disorders | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 1 (2.9)/ 1 | 1 (2.9)/ 1 | 3 (8.3)/ 3 |
| Headache | 0 | 0 | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Presyncope | 0 | 0 | 0 | 1 (2.9)/ 1 | 1 (2.8)/ 1 |
| Somnolence | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Psychiatric disorders | 0 | 1 (2.8)/ 1 | 0 | 2 (5.7)/ 2 | 3 (8.3)/ 3 |
| Euphoric mood | 0 | 1 (2.8)/ 1 | 0 | 1 (2.9)/ 1 | 2 (5.6)/ 2 |
| Insomnia | 0 | 0 | 0 | 1 (2.9)/ 1 | 1 (2.8)/ 1 |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (2.9)/ 2 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 2 |
| Leukopenia | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Neutropenia | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Cardiac disorders | 0 | 1 (2.8)/ 1 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Palpitations | 0 | 1 (2.8)/ 1 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Infections and infestations | 0 | 0 | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Viral infection | 0 | 0 | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Nasal congestion | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Vascular disorders | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |
| Flushing | 1 (2.9)/ 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8)/ 1 |

Source: Table 14.3.1.2.
E = number of events; FCT = film-coated tablet; n = number of volunteers; ODT = orally disintegrating tablet; TEAE = treatment-emergent adverse event.
On each dosing day, 600 mg of either FCT or ODT KVD900 was administered orally as 2 × 300 mg tablets of either formulation.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.1.

### 2.7.6.11.5 結論

- 健康被験者に本薬フィルムコーティング錠を投与したときの本薬の血漿中総曝露量（$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$に基づく）は、空腹時と食後とで同等であったが、最高曝露量（$C_{max}$ に基づく）は空腹時よりも食後の方が約 17%低かった。フィルムコーティング錠を投与したときの $T_{max}$ の中央値は、空腹時（投与後約 0.8 時間）と比較して食後（投与後約 2.5 時間）の方が遅かった。

- 健康被験者に本薬 OD 錠を投与したときの本薬の血漿中総曝露量は、空腹時と食後とで同等であったが、最高曝露量は食後の方が約 38%低かった。OD 錠を投与したときの $T_{max}$ の中央値は、空腹時（投与後約 1.3 時間）と比較して食後（投与後約 2.5 時間）の方が遅かった。
- 本薬を空腹時投与したときの最高曝露量及び総曝露量はフィルムコーティング錠と OD 錠とで同等であった。本薬を食後投与したときの総曝露量はフィルムコーティング錠と OD 錠とで同等であったが、最高曝露量はフィルムコーティング錠よりも OD 錠の方が約 19%低かった。
- 本治験で健康成人被験者に本薬をフィルムコーティング錠及び OD 錠製剤として食後及び空腹時に単回投与したところ、安全性が認められ、忍容性も良好であった。

### 2.7.6.12 KVD900-201 試験

| |
|---|
| 治験の標題：<br>遺伝性血管性浮腫 I 型又は II 型の成人患者を対象に、血管性浮腫発作のオンデマンド療法として KVD900（経口血漿カリクレイン阻害剤）を投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 2 相、クロスオーバー試験 |
| 開発相：第 2 相 |
| 実施医療機関：<br>10 ヵ国の 25 施設（オーストリア 1 施設、チェコ共和国 3 施設、ドイツ 3 施設、ハンガリー1 施設、イタリア 3 施設、マケドニア 1 施設、ポーランド 2 施設、オランダ 1 施設、英国 4 施設、米国 6 施設） |
| 試験期間：<br>最初の患者のスクリーニング日：2019 年 7 月 2 日<br>最初の患者の登録日：2019 年 7 月 11 日<br>最後の患者の完了日：2020 年 12 月 8 日 |
| 目的：<br>主要目的：<br>• 遺伝性血管性浮腫（HAE）の末梢又は腹部発作の進行阻止に対する本薬の有効性をプラセボと比較して検討する。<br><br>副次目的：<br>• 本薬の安全性及び忍容性を検討する。<br>• 本薬を HAE 発作間欠期に服用したときの薬物動態プロファイルを検討する。<br>• HAE 発作間欠期の残存切断型高分子キニノーゲン（HK）濃度の低下に関する本薬の薬力学プロファイルを検討する。<br>• HAE 発作間欠期の活性化血漿中酵素活性の低下に関する本薬の薬力学プロファイルを検討する。 |
| 方法：<br>本治験は、第 2 相、2 パート、2 シークエンス、2 期（2×2）、クロスオーバー試験であった。欧州及び米国の HAE 治療可能医療機関を通じて HAE I 型又は II 型の患者を募集した。<br><br>パート 1 では、患者に本薬 600 mg を単回経口投与し、HAE 発作間欠期の本薬の安全性、薬物動態及び薬力学を検討した。<br><br>18 歳以上の適格な成人患者を対象に治験登録のスクリーニング評価を実施し、治験薬を投与した後、4 時間の院内安全性評価及び薬物動態／薬力学（PK/PD）評価を実施した。<br><br>パート 2 では、患者を 2 つの投与順序に 1：1 の比で無作為割付けした。本パートは院外で実施した。<br><br>投与群 1 では、1 回目の対象 HAE 発作発現時に本薬 600 mg を単回投与した。この発作の消失後、2 回目の対象 HAE 発作発現時にプラセボを単回投与した。 |

投与群 2 では、1 回目の対象 HAE 発作発現時にプラセボを単回投与した。この発作の消失後、2 回目の対象 HAE 発作発現時に本薬 600 mg を単回投与した。

治験薬の投与間には 48 時間以上の休薬期間を必須とした。喉頭又は顔面発作は治療に不適格とした。HAE 発作に対する治験薬投与は、発作の発現から 1 時間以内、かつ全般的発作重症度スケールで重症に達する前に実施した。患者自身が HAE 発作の始まりを特定することとした。患者は、治療対象となりうる HAE 発作が発現した時点で、HAE 発作の内容を専任の治験担当医師又は資格を有する代理人に報告した。

専任の治験担当医師又は資格を有する代理人は、HAE発作が治験薬投与に適格であることを確認した上で、治験薬投与を承認した。HAE発作が発現した場合、患者日誌に発作の発現部位、症状、発現日時、重症度及び投与前に最後にしっかりと摂った食事の日時を記録することとした。患者は、指示どおりに治験薬を服用し、HAE 発作の症状について以下のとおり 48 時間の経時的な評価を行った。

| 治験薬投与からの時間 | 患者評価の頻度* | 評価時間の許容範囲 |
|---|---|---|
| 0～4時間 | 30 分ごと | なし |
| 4～12時間 | 1 時間ごと | ± 15分 |
| 12～24時間 | 3 時間ごと | ± 30 分 |
| 36 時間 | 1 回 | ± 60 分 |
| 48 時間 | 1 回 | ± 60 分 |

** 従来の発作治療薬を用いた患者は、その初回投与後、4時間にわたって30分ごとに評価を行った。その後、治験薬投与からの時間に応じた元の評価頻度に戻した。*

専任の治験担当医師又は資格を有する代理人は、対象HAE発作の発現から24時間以内に患者に連絡し、患者の安全及び健康状態を確認した。患者に安全上の懸念が生じた場合には専任の治験担当医師又は資格を有する代理人に連絡するよう患者に指導した。過敏症が発現した場合、患者は専任の治験担当医師又は資格を有する代理人に連絡するか、最寄りの救急科に連絡することとした。専任の治験担当医師又は資格を有する代理人は、患者からの電話に毎日24時間対応可能な状態とした。

患者は、1回目のHAE発作の発現後、2回目のHAE発作が発現するまでに実施医療機関に来院し、安全性の確認として有害事象の聴取、バイタルサイン測定、安全性に関する臨床検査のための採血、患者日誌の確認などを受けた。

パート 2 で 2 回の HAE 発作に対して治験薬を投与した後、患者は実施医療機関に来院し、最終安全性確認として有害事象の聴取、バイタルサイン測定、安全性に関する臨床検査のための採血、患者日誌の確認などを受けた。

従来の発作治療薬は、HAE 発作の症状が重症なため通常使用している治療法での治療が必要と患者が判断した場合、又は HAE 発作が治験薬投与に不適格と判断された場合、又は喉頭若しくは顔面の症状を伴った場合には、治験薬服用後 4 時間以降（又は必要な場合はそれ以前）に使用を許容した。患者は従来の発作治療薬使用に先立ち専任の治験担当医師又は資格を有する代理人に連絡することとし、専任の治験担当医師又は資格を有する代理人は治験実施計画書及び患者が報告する症状の重症度を踏まえて従来の発作治療薬使用が適切であることを確認した。患者は、自身の従来の発作治療薬（血漿由来 C1 インヒビター［C1-INH］製剤静脈内投

与、遺伝子組換えヒト C1-INH 製剤静脈内投与又はイカチバント投与）を用いた HAE 発作治療が許容された。

試験参加者数：
約50例が試験を完了するよう、約60例を登録する計画とした。

計84例が登録され、そのうち16例がスクリーニング時に不適格となった。計68例をパート1とこれに続くパート2に登録し、パート2では68例全例を無作為割付けした。うち34例を投与群1（本薬600 mg、プラセボの順）に無作為割付けし、34例を投与群2（プラセボ、本薬600 mgの順）に無作為割付けした。この68例のうち、投与群1に割り付けた25例（73.5%）及び投与群2に割り付けた28例（82.4%）が治験を完了した。

主な選択基準：
本治験の対象集団は、HAE I 型又は II 型を有する 18 歳以上の男性及び女性患者とした。

選択基準
Visit 1（スクリーニング）時点及び Visit 2 時点で以下の選択基準を全て満たした患者を本治験への登録に適格とした。

1. 18 歳以上の男性又は女性の成人患者。
2. 時期を問わず病歴において HAE I 型又は II 型の診断が確定している患者。
   a) HAE と一致する病歴（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非そう痒性腫脹エピソード）が記録されており、かつ以下に該当する患者。
   b) C1-INH 抗原レベル又は C1-INH 機能レベルが正常レベルの 40%未満。C1-INH 抗原又は C1-INH 機能レベルが正常レベルの 40～50%の患者は、C4 レベルが正常範囲未満、かつ HAE I 型又は II 型と一致する家族歴が確認できれば、登録可能とした。
3. 過去 93 日間に HAE 発作が 3 回以上発現したことが既往歴から確認できる患者。
4. HAE 発作に対して、従来の発作治療薬を使用できる患者。
5. 以下に定義する適切な臓器機能を有する患者。
   a) ヘモグロビンが正常範囲内
   b) 国際標準比（INR）が 1.2 未満
   c) 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が基準値上限（ULN）以下
   d) クレアチニンが ULN 未満
   e) クレアチニンクリアランス（CrCl）が 60 mL/分以上
   f) アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 2 倍以下
   g) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2 倍以下
   h) 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下
   i) 白血球数が ULN の 1.5 倍以下
   j) 血小板数が ULN の 1.5 倍以下
6. 妊娠可能な女性は、スクリーニング来院時から追跡調査手順終了時まで、有効性の高い避妊法を用いることに同意するものとした。なお、有効性の高い避妊法は以下のものとした。
   - 排卵抑制に関連するプロゲストーゲンのみのホルモン避妊薬：経口／注射／埋込型（エストロゲンを含むホルモン避妊薬は除外基準 3 により除外された）。
   - 子宮内器具
   - 子宮内ホルモン放出システム

- 両側卵管閉塞
- 精管切除したパートナー（ただし、妊娠可能な女性患者の唯一の性的パートナーであり、精管切除したパートナーが手術の成功に関する医学的評価を受けていること）
- 性的禁欲（スイスでは不可とした）

注：性的禁欲は、異性との性交渉を控えることと定義された場合にのみ、有効性の高い方法とみなした。性的禁欲の信頼性は、治験期間及び患者にとって望ましい通常の生活スタイルとの関連で評価した。

7. 妊娠可能ではない女性（外科的に生殖不能［子宮摘出後、両側卵巣摘出後又は両側卵管結紮後］である、又は閉経後 12 ヵ月以上経過した女性）は、治験期間中の避妊は不要とした。
8. 妊娠可能な女性パートナーがいる男性は、スクリーニング来院時から追跡調査手順終了時まで、性的禁欲をするか、選択基準 6 に定義する有効性の高い避妊法を用いることに同意するものとした。
9. 署名入りの同意説明文書を提出し、治験の要件及び手順を遵守する意思及び能力がある患者。

被験薬：
KVD900 100 mg フィルムコーティング錠
ロット番号：KAL/18/0389

投与期間：
パート 1 では、実施医療機関の治験スタッフの監督下で本薬 600 mg（100 mg 錠 6 錠）を単回非盲検投与した。

パート 2 では、各患者が専任の治験担当医師又は資格を有する代理人に HAE 発作の症状の内容を報告し、当該 HAE 発作が治験薬投与に適格であるとする判断及び治験薬の使用に対する同意を得た上で、適格とされた HAE 発作に対し本薬 600 mg（100 mg 錠 6 錠）又はプラセボ錠を単回自己投与した。

対照薬：
KVD900 100 mg フィルムコーティング錠に対するプラセボ
ロット番号：KAL/18/0391

評価基準：
*有効性の主要評価項目*
パート 2 の治療間で以下の主要評価項目の統計学的比較を行った。

- 治験薬投与後 12 時間以内における従来の発作治療薬を使用するまでの時間

*副次評価項目*
パート 2 で以下の有効性の副次評価項目を解析した。

- 患者による全般的印象度評価－重症度（Patient Global Impression of Severity：PGI-S）5 段階 Likert 尺度（5LS）：
  - 悪化（従来のオンデマンド発作治療薬の使用を含む）
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内に（1）ベースラインから 1 段階以上悪化した、又は（2）従来の発作治療薬を使用した HAE 発作の割合

- ✓ 治験薬投与後 12 時間以内における（1）ベースラインから 1 段階以上の悪化又は（2）従来の発作治療薬使用のいずれか早い方までの時間

- 患者による全般的印象度評価－変化（Patient Global Impression of Change：PGI-C）7 段階の推移の質問（7TQ）：
  - 改善：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内の症状緩和（連続して 2 回の時点で「やや改善した」以上）までの時間
- 視覚的アナログ尺度（VAS）：
  - 改善：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内の症状緩和（複合的 VAS が連続して 3 回の時点でベースラインから 50%低下）までの時間

*探索的評価項目*
パート 2 で以下の有効性の探索的評価項目を解析した。

- 従来の治療の使用：
  - 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に従来の発作治療薬を使用した HAE 発作の割合
  - 治験薬投与後 24 時間以内における従来の発作治療薬使用までの時間
- PGI-S：
  - 曲線下面積（AUC）：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内における AUC で表した累積 PGI-S
  - 悪化（従来の発作治療薬使用を含む）：
    - ✓ 治験薬投与後 24 時間以内に（1）ベースラインから 1 段階以上悪化した、又は（2）従来の発作治療薬を使用した HAE 発作の割合
    - ✓ 治験薬投与後 24 時間以内における（1）ベースラインから 1 段階以上の悪化又は（2）従来の発作治療薬使用のいずれか早い方までの時間
  - 悪化のみ：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内におけるベースラインから 1 段階以上の悪化までの時間
  - 改善：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内にベースラインから 1 段階以上改善した HAE 発作の割合
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内におけるベースラインから 1 段階以上の改善までの時間
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に HAE 発作消失（評価「なし」）となった患者の割合
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内における HAE 発作消失（評価「なし」）となるまでの時間
  - 安定又は改善：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に安定となった、又はベースラインから改善した HAE 発作の割合

- PGI-C：
  - AUC：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内における、AUC で表した累積 PGI-C
  - 悪化（従来の発作治療薬使用を含む）：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に（1）連続して 2 回の時点で「やや悪化した」以下と評価された、又は（2）従来の発作治療薬を使用した HAE 発作の割合
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内における、（1）HAE 発作が連続して 2 回の時点で「やや悪化した」以下と評価される、又は（2）HAE 発作に従来の発作治療薬を使用する（いずれか早い方）までの時間
  - 悪化のみ：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内における、HAE 発作が連続して 2 回の時点で「やや悪化した」以下と評価されるまでの時間
  - 改善：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に連続して 2 回の時点で「やや改善した」以上と評価された HAE 発作の割合
    - ✓ 治験薬投与後 24 時間以内における、HAE 発作が連続して 2 回の時点で「やや改善した」以上と評価されるまでの時間
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に「改善した」以上と評価された HAE 発作の割合
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に HAE 発作が「改善した」以上と評価されるまでの時間
  - 安定又は改善
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に安定となった、又は改善した HAE 発作の割合
- VAS：
  - AUC：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内における AUC で表した累積複合的 VAS
  - 改善：
    - ✓ 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に症状緩和（複合的 VAS が連続して 3 回の時点でベースラインから 50%低下）がみられた HAE 発作の割合
    - ✓ 治験薬投与後 24 時間以内の症状緩和（複合的 VAS が連続して 3 回の時点で 50%低下）までの時間

*薬物動態評価項目*
パート 1 で採取した血漿中の本薬について以下の項目を評価した。

| | |
|---|---|
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度 |
| $T_{max}$ | 最高血漿中濃度到達時間 |
| $K_{el}$ | 消失速度定数 |
| $t_{1/2}$ | 終末相消失半減期 |
| $AUC_{0-t}$ | 投与時から最終定量可能時間までの AUC |

| | |
|---|---|
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | 無限大時間まで外挿した AUC |
| $AUC_{\%\ extrapolated}$ | 外挿した $AUC_{0\text{-}inf\%}$ |
| CL/F | 見かけのクリアランス |
| $V_z$/F | 分布容積 |

*薬力学評価項目*
パート 1 では、本薬が血漿カリクレイン（PKa）酵素活性に及ぼす作用を評価するため、以下の薬力学評価項目を測定した。

- 本薬を投与する前後に得られた血漿検体中での外因的に活性化された PKa 酵素活性の阻害
- PKa 酵素活性による HK 基質（全血漿に含まれる）切断の保護の程度

*安全性評価項目*

- パート 1 及びパート 2 での安全性を以下の項目により評価した。
- 有害事象（重篤な有害事象を含む）
- 臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固能検査及び尿検査）
- バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）
- 身体検査所見
- 心電図
- 妊娠検査（妊娠可能な女性患者）

統計学的手法：
被験者数の決定
約50例が試験を完了するよう、約60例を登録する計画とした。主要評価項目である従来の発作治療薬を使用するまでの時間について、有意水準5%（両側）で90%の検出力を得るために、両治療期間を完了する患者を50例（各シークエンス25例）と設定した。この見積もりは、対照薬投与では患者の40%、被験薬投与では患者の10%が従来の発作治療薬を受けるとする仮定、及び患者内データの相関がわずかであるとする仮定に基づいて算出した。相関がわずかであるという仮定は、患者数の設定においては保守的な仮定である。

HAE発作の頻度が低い若しくはHAE発作が治験薬投与に不適格であるためにいずれかの治療期間を完了できない可能性のある患者、又は理由を問わず早期に本治験を中止した患者を補填するため、20%（10例）の余剰患者数を設定した。したがって、50例が両治療期間を完了した時点で有効性の主要仮説に対応するための治験登録は十分であると考えられ、不必要な薬剤曝露避けるため、この時点で両期間を完了していない治験継続中の患者は治験を中止とした。全患者（完了患者及び未完了患者）のデータを安全性解析対象集団において解析した。

統計解析：
統計手法は、2021 年 1 月 18 日付の統計解析計画書（SAP）最終第 1.0 版に記載しているとおり、いずれも医薬品規制調和国際会議（ICH）E9「臨床試験のための統計的原則」に基づくものであった。統計解析は全て SAS®バージョン 9.4（SAS 社［米国ノースカロライナ州 Cary］）を用いて行った。

有効性解析（パート 2 のみ）
主要評価項目、副次評価項目及び重要な探索的評価項目について、設定された基準を全て達成した（$p < 0.05$）。

有効性の主要解析
HAE 発作の情報を記述した。従来の発作治療薬を使用するまでの時間を記述し、打ち切りデータには目印を付けた。従来の発作治療薬を使用した、又は打ち切りとなった患者の発生頻度（n、%）を提示した。従来の発作治療薬を使用するまでの時間の 25 パーセント点（Q1）、中央値及び対応する 95%信頼区間（CI）の Kaplan-Meier 推定値を治療（本薬／プラセボ）別に示し、Gehan の一般化 Wilcoxon 検定での p 値も併せて示した。Kaplan-Meier 生存曲線も治療別に示した。Kaplan-Meier 法による生存分析は、右側打ち切りデータを適切に処理できる SAS LIFETEST プロシージャを用いて実施した。

また、有効性の主要評価項目のサブグループ解析を HAE 発作の主要発現部位別に実施した。従来の発作治療薬を使用した、又は打ち切りとなった患者の発生頻度（n、%）を主要発作発現部位別に示し、Kaplan-Meier 推定値及び生存曲線も示した。

有効性の副次解析
HAE 発作の重症度、HAE 発作の重症度の変化及び HAE 発作の症状の VAS スコアを示した。HAE 発作の重症度の発現頻度（n、%）及び発作の重症度の変化を時点別及び治療別に示した。また、PGI-S で HAE 発作の重症度が 1 段階以上悪化した時点の頻度（n、%）を時点別に示した。

*PGI-S による発作の重症度が 1 段階以上悪化するまで又は従来の発作治療薬を使用するまでの時間*
主要評価項目と同様に、Gehan の一般化 Wilcoxon 検定を用いて解析した。区間打ち切り及び右側打ち切りの両方に対応できる SAS ICLIFETEST プロシージャを用いて生存期間の推定値及び図を得た。

PGI-S で評価した発作の重症度が 1 段階以上悪化するまで又は従来の発作治療薬を使用するまでの時間を、打ち切りデータを明示しつつ記述した。PGI-S で 1 段階以上の悪化がみられた、又は従来の発作治療薬を用いた患者の発生頻度（n、%）及び打ち切り例数を示した。悪化又は従来の発作治療薬を使用するまでの時間の Q1、中央値及びその 95% CI の生存推定値を治療別に示し、Gehan の一般化 Wilcoxon 検定での p 値も併せて示した。生存曲線も治療別に示した。

*治験薬投与後 12 時間以内に PGI-S がベースラインから 1 段階以上悪化した又は従来の発作治療薬を使用した HAE 発作の割合*
Prescott 検定を用いて、治療間の割合を比較した。

治験薬投与後 12 時間以内に HAE 発作が PGI-S で 1 段階以上悪化した、又は HAE 発作に従来の発作治療薬を使用した患者の発生頻度（n、%）を治療別に示し、群間差がないとする帰無仮説を検定した Prescott 検定での p 値も併せて示した。

*治験薬投与後 12 時間以内の症状緩和（PGI-C で HAE 発作が連続して 2 回の時点で「やや改善した」以上と評価されることと定義）までの時間*
主要評価項目と同様に、Gehan の一般化 Wilcoxon 検定を用いて解析した。

HAE 発作が連続して 2 回の時点で「やや改善した」以上と評価されるまでの時間を記述し、打ち切りデータには目印を付けた。HAE 発作が連続して 2 回の時点で「やや改善した」以上と評価された患者の発生頻度（n、%）及び打ち切り例数の要約を治療別に示した。HAE 発作が連続して 2 回の時点で「やや改善した」以上と評価されるまでの時間の Q1、中央値及びその

95% CI の生存推定値を治療別に示し、Gehan の一般化 Wilcoxon 検定での p 値も併せて示した。生存曲線も治療別に示した。

*治験薬投与後 12 時間以内の症状緩和（複合的 VAS スコアが連続して 3 回の時点で 50%低下と定義）までの時間*
主要評価項目と同様に、Gehan の一般化 Wilcoxon 検定を用いて解析した。

複合的 VAS スコアが連続して 3 回の時点で 50%低下するまでの時間を記述し、打ち切りデータには目印を付けた。複合的 VAS スコアが連続して 3 回の時点で 50%低下した患者の発生頻度（n、%）及び打ち切り例数の要約を治療別に示した。複合的 VAS スコアが連続して 3 回の時点で 50%低下するまでの時間の Q1、中央値及びその 95% CI の生存推定値を治療別に示し、Gehan の一般化 Wilcoxon 検定での p 値も併せて示した。生存曲線も治療別に示した。

有効性の探索的解析
SAP に記載した統計手法に従って有効性の探索的評価項目を解析した結果を示した。

安全性解析
実薬治療期間を併合した期間、及び全体の期間について、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）をパート別及び治療別にそれぞれ要約した。

さらに、治療中に発現した TEAE、治療後に発現した TEAE、重度の TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE、治験中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE に分類した。

上記の各カテゴリー内で報告された TEAE の発現件数、発現例数及び発現割合の全体的な要約を作成した。全ての TEAE（治験薬との因果関係を問わない）及び治験薬と関連のある TEAE の要約表を上記と同様の方法で作成した。

データの要約では、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び死亡を一覧表形式で示した。電子症例報告書（eCRF）に記録された全ての有害事象をデータ一覧表に示した。有害事象一覧表は、パート別及び治療段階別（「治療前」、「治療中」［治療割振り後］又は「治療後」［治療割振り後］）に示した。

臨床検査データ一覧表を 2 つの方法で示した。
- 異常値：中央検査機関又は実施医療機関の検査室の基準範囲に基づいて正常範囲／警告範囲から外れた値（該当する場合）。
- 全臨床検査データ：各来院時のベースラインからの変化量及び治験担当医師の判定（正常値、異常値 – 臨床的に重要ではない［NCS］、異常値 – 臨床的に重要［CS］）を含む。異常値には目印を付けた。

各来院時の血液学的検査、血液生化学検査及び凝固能検査の絶対値及びベースライン（Visit 2 の投与前に得られた最後の評価）からの変化量の記述統計量をパート別及び治療別に表にまとめた。各来院時の尿検査の結果をパート別及び治療別に頻度（n、%）を用いて要約した。

血液学的検査、血液生化学検査、凝固能検査及び尿検査パラメータのベースラインからのシフトテーブルを作成した。4 × 4 のクロス集計表（異常値の目印に基づいて、欠測値／低値／正常値／高値に対し、欠測値／低値／正常値／高値）をパート別及び治療別に示した。

血清妊娠検査及び尿妊娠検査の結果、並びに予定外の臨床検査パラメータも示した。

バイタルサインの結果の絶対値及びベースライン（Visit 2 の投与前に得られた最後の評価）からの変化量を示し、異常値には目印を付けた。各来院時／時点の絶対値及びベースラインからの変化量の記述統計量をパート別及び治療別に表にまとめた。

12 誘導心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTcF 間隔）の絶対値及びベースライン（Visit 2 の投与前に得られた最後の評価）からの変化量を示し、異常値には目印を付けた。各来院時／時点の絶対値及びベースラインからの変化量の記述統計量（N、n、平均値、標準偏差［SD］、最小値、中央値及び最大値）をパート別及び治療別に表にまとめた。

心電図の解釈のベースラインからのシフトテーブルを示した。3 × 3 のクロス集計表（正常値／異常値-NCS／異常値-CS に対し、正常値／異常値-NCS／異常値-CS）をパート別及び治療別に示した。

薬物動態解析
血漿中本薬濃度を示し、許容範囲を逸脱した検体採取時間には目印を付けた。また、血漿中の本薬濃度を記述統計量（N、n、算術平均値、幾何平均値、算術 SD、変動係数［%CV］、最小値、中央値及び最大値）を用いて要約した。

患者ごとの血漿中本薬濃度プロファイルの推移を線形スケール及び片対数スケール（1 患者あたり 1 プロット）で図示した。X 軸には予定検体採取時間を示したが、濃度は実際の検体採取時間で示した。血漿中濃度の平均値のプロファイルの推移を予定検体採取時間を用いて線形スケール及び片対数スケールで示した。安全性解析対象集団を対象に血漿中濃度データ表及び個々のプロットを示した。

薬物動態解析対象集団における血漿中濃度データの要約及び平均値のプロットを示した。

薬力学解析
薬力学パラメータはいずれも独立した薬力学解析のなかで取り扱った。この結果は独立した薬力学解析報告書で報告した。

**表 119:　　イベントスケジュール**

| | Screening | Part 1 | Part 2 | | | End of Study/ED* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Clinic Visit (V)** | **Visit 1** | **Visit 2*** | **1st eligible# HAE attack** | **Visit 3*** | **2nd eligible# HAE attack** | **Visit 4*** |
| Informed Consent | X | | | | | |
| Eligibility Assessment | X | X | | | | |
| Medical History[a] | X | | | | | |
| Demographics[b] | X | | | | | |
| Physical Examination[c] | X | (X)[c] | | X | | X |
| Vital Signs[d] | X | X[a] | | X | | X |
| Electrocardiogram[n] | X | X[n] | | X | | X |
| Safety Laboratory[e] | X | X[e] | | X | | X |
| Pregnancy Test[f] | X serum | X[f] serum & urine | | X serum | | X serum |
| Concomitant Medications | X | X | | X | | X |
| AEs[g] | X | X | | X | | X |
| Randomize subject | | X | | | | |
| Subject Diary completion training, dispensing and return | | X | | X | | X[j] |
| C1-INH/icatibant washout check[k] | | X | X | | X | |
| Dose[l] | | X | X | | X | |
| PK/PD samples[h] | | X[m] | | | | |
| Study drug dispensing and return | | X | | X | | X[j] |
| Overall attack severity (5LS)[i] | | | X | | X | |
| Change in attack severity (7TQ)[i] | | | X | | X | |
| Abdominal pain (VAS)[i] | | | X | | X | |
| Skin pain (VAS)[i] | | | X | | X | |
| Skin swelling (VAS)[i] | | | X | | X | |
| 24-hour telephone follow-up[m] | | | X | | X | |

Abbreviations: 5LS=5-point Likert scale; 7TQ=7-point transition question; AE=adverse event; C1-INH=C1-esterase inhibitor; ED=early discontinuation; HAE=hereditary angioedema; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; VAS=visual analogue scale
*Visit 2 occurred within 28 days of Visit 1 (Screening visit).
*Visit 3 occurred as soon as was practicable (within 7 days) following the 1st home-treated HAE attack.
*Visit 4 occurred as soon as was practicable (within 7 days) following the 2nd home-treated HAE attack. Upon subject withdrawal, Visit 4 was completed as soon as possible and, whenever possible, prior to starting any new medication or treatment.
# When a HAE attack occurred, the subject telephoned the dedicated study physician or qualified designee with a description of the HAE attack documented in the Subject Diary. The dedicated study physician or qualified designee confirmed if the HAE attack was eligible for treatment with the study drug. If the HAE attack was not eligible for treatment with the study drug, the subject commenced conventional attack treatment.
[a] Medical history included any relevant previous and concurrent diseases, HAE disease history (date of first symptoms of HAE; date of first diagnosis of HAE; HAE attack profile in the past 93 days [location of the attacks; number of the attacks; maximum severity of the attacks]; family history of HAE; most recent b) C1-esterase inhibitor (C1-INH) antigen or functional level as per medical history; most recent C4 level as per medical history) and therapies and supplements taken within the past 93 days, previous participation in interventional clinical studies in the past 93 days.
[b] Demographics: Date of birth; height (meters [m]; without shoes); weight (kilograms [kg]; without shoes or overcoat); race and ethnicity; gender. Calculation of body mass index (BMI) was automated in the database.
[c] Complete physical examination. Physical examination at Visit 2 if clinically indicated.
[d] Vital signs included pulse rate, respiratory rate, systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), and body temperature (°C). Visit 2: Vital signs taken pre-dose (0 hours), 1 hour, and 4 hours post-dose.
[e] Laboratory assessments performed by a laboratory as described in KVD900-201 Study CSR Section 9.5.1.3.1. Visit 2 labs collected following the 4 hours post-dose PK collection.
[f] Female subjects of childbearing potential.
Visit 1: Serum pregnancy test;
Visit 2: Serum and urine pregnancy test; collected prior to study drug dosing;
Visit 3: Serum pregnancy test;
Visit 4: Serum pregnancy test.
g AEs recorded from the time of signing of the informed consent form up to and including to Visit 4/ED.
h PK/PD samples collected pre-dose (0 hour), 15 min, 30 min, 45 min, 1 hour, 1.5 hours, 2 hours, 3 hours, and 4 hours post-dose.
i The subject complete timed assessments of his/her HAE attack symptoms for a 48-hour period following drug intake as documented in KVD900-201 Study CSR Appendix 16.1.1.
j Study drug and Subject Diary return only.
k In the event a subject received treatment with C1INH or icatibant (all doses) during the study, the following washout periods were required prior to the subsequent dosing with study drug:
7-day washout period required for C1INH;
3-day washout period required for icatibant.
l A minimum of 48-hour washout period required between each dose of study drug.
m As per the Protocol Versions 4.3, 5.0, 5.1 and 5.2 PK/PD blood sampling and assessment was not done in few subjects due to COVID-19 pandemic.
Refer to KVD900-201 Study CSR Section 9.8 for further information regarding this Protocol amendment.
Data Source: KVD900-201 Study CSR Table 9-1

#### 2.7.6.12.1 患者の内訳

計 84 例が登録され、そのうち 16 例がスクリーニング時に不適格となった。スクリーニング不適格例の大半の不適格理由が選択基準不合致（10/84 例［11.9%］）であった。12 例に再スクリーニングを実施した。

計 68 例をパート 1 とこれに続くパート 2 に登録し、パート 2 では 68 例全例を無作為割付けした。うち 34 例を投与群 1（本薬 600 mg、プラセボの順）に無作為割付けし、34 例を投与群 2（プラセボ、本薬 600 mg の順）に無作為割付けした。

計 68 例中 53 例（77.9%）が治験を完了し、内訳は投与群 1 が 34 例中 25 例（73.5%）、投与群 2 が 34 例中 28 例（82.4%）であった。

計 68 例中 15 例（22.1%）が治験を早期中止し、その大部分（68 例中 13 例［19.1%］）が「その他（治験実施計画書による早期中止、十分な数の患者が試験を完了していたため、）」を主な理由として中止した。

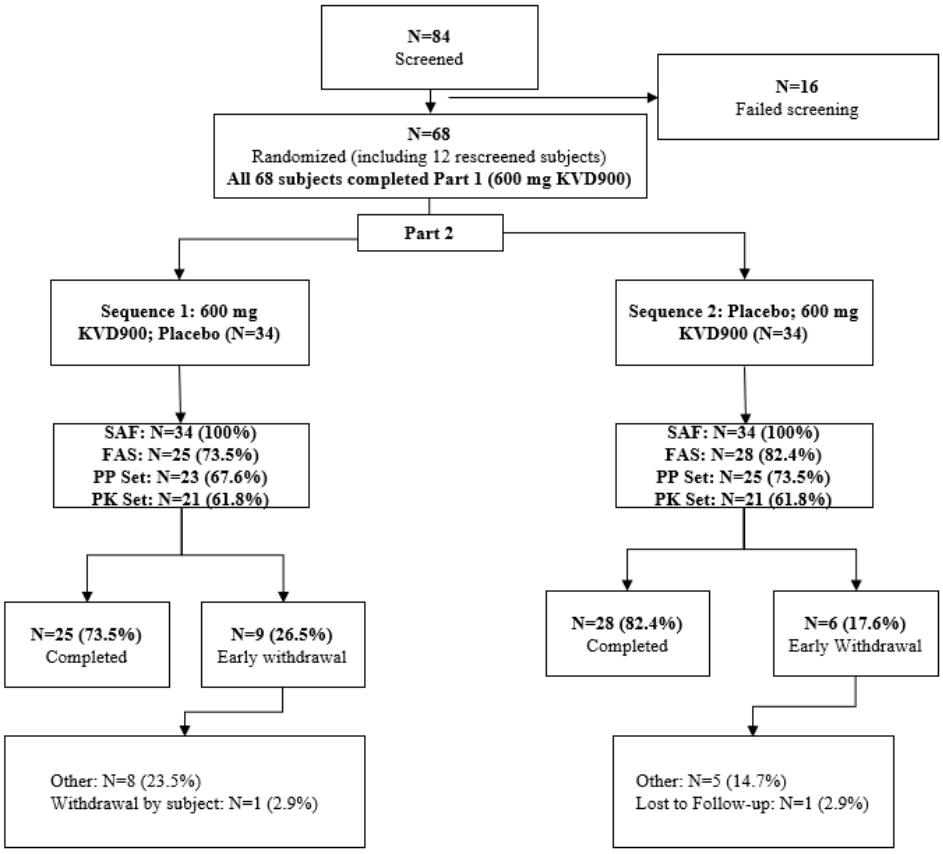



**図 33: 患者の内訳（全患者）**

Abbreviations: FAS=Full Analysis Set; PK=pharmacokinetic; PP=Per-protocol; SAF=Safety Analysis Set.
Data Source: KVD900-201 Study CSR Figure 2

### 2.7.6.12.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

患者は全例が白人であり、大半がヒスパニック系又はラテン系以外（97.1%）であった。患者全体の約半数（45.6%）が男性、約半数（54.4%）が女性であった。投与群 1 では女性が多く（64.7%）、投与群 2 では男性が多かった（55.9%）。投与群 1 の患者と投与群 2 の患者とで年齢、身長、体重及び体格指数（BMI）に顕著な差はなかった。

報告された内科的及び外科的病歴、並びに治験参加時の病状に注目すべき傾向はなかった。

HAE 診断からの平均期間は、投与群 1 の患者（約 22.7 年）の方が投与群 2 の患者（約 17.1 年）よりもわずかに長かった。投与群 1 の患者と投与群 2 の患者とで直近の C1-INH 抗原レベル、直近の C1-INH 機能レベル、直近の C4 レベル及び HAE の家族歴に顕著な差は認められなかった。

**表 120: 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）**

| | | Sequence 1 (600 mg KVD900; Placebo) (N=34) | Sequence 2 (Placebo; 600 mg KVD900) (N=34) | Overall (N=68) |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | n | 34 | 34 | 68 |
| | Mean (SD) | 41.0 (12.97) | 35.5 (13.12) | 38.3 (13.23) |
| | Median (Range) | 42.5 (19 to 68) | 30.5 (19 to 64) | 38.0 (19-68) |
| Gender | Male | 12 (35.3%) | 19 (55.9%) | 31 (45.6%) |
| | Female | 22 (64.7%) | 15 (44.1%) | 37 (54.4%) |
| Ethnicity | Not Hispanic or Latino | 33 (97.1%) | 33 (97.1%) | 66 (97.1%) |
| | Not reported | 1 (2.9%) | - | 1 (1.5%) |
| | Unknown | - | 1 (2.9%) | 1 (1.5%) |
| Race | White | 34 (100%) | 34 (100%) | 68 (100%) |
| Height (m) | n | 34 | 34 | 68 |
| | Mean (SD) | 1.711 (0.0837) | 1.730 (0.1039) | 1.720 (0.0941) |
| | Median (Range) | 1.715 (1.52 to 1.97) | 1.740 (1.52 to 1.91) | 1.725 (1.52 to 1.97) |
| Weight (kg) | n | 34 | 34 | 68 |
| | Mean (SD) | 79.89 (18.335) | 82.04 (18.865) | 80.97 (18.495) |
| | Median (Range) | 80.70 (48.1 to 122.4) | 79.00 (50.1 to 144.6) | 80.10 (48.1 to 144.6) |
| BMI ($kg/m^2$) | n | 34 | 34 | 68 |
| | Mean (SD) | 27.242 (5.7344) | 27.336 (5.2691) | 27.289 (5.4656) |
| | Median (Range) | 27.150 (18.79 to 40.90) | 26.260 (20.33 to 40.06) | 26.565 (18.79 to 40.90) |

Abbreviations: BMI=body mass index; SD=standard deviation
The denominator for each percentage is the number of subjects in the SAF within each sequence group/overall.
Data Source: KVD900-201 Study CSR Table 11-2

### 2.7.6.12.3 有効性の結果

主要評価項目、副次評価項目及び重要な探索的評価項目は全て達成された（$p < 0.05$）。

*有効性解析－従来の発作治療薬を使用するまでの時間*

パート 2 の治療間で統計学的な比較評価を行う主要評価項目は、治験薬投与後 12 時間以内における従来の発作治療薬を使用するまでの時間とした。従来の発作治療薬を使用した患者の割合は、プラセボ投与後より本薬投与後の方が低かった。治験薬投与後 12 時間以内に従来の発作治療薬を使用しなかった患者の割合は、プラセボ投与後（69.8%）より最大の解析対象集団（FAS）（84.9%）の方が高かった。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、本薬とプラセボとの間で、治験薬投与後 12 時間以内の従来の発作治療薬を使用するまでの時間に統計学的に有意な差が示された（$p = 0.0010$）。また、Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、本薬とプラセボとの間で、治験薬投与後 24 時間以内の従来の発作治療薬を使用するまでの時間にも統計学的に有意な差が示された（$p = 0.0005$）。

**表 121: 治験薬投与後 12 時間以内における従来の発作治療薬を使用するまでの時間の解析（最大の解析対象集団）**

| | | 600 mg KVD900 (N=53) | Placebo (N=53) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Used conventional attack treatment within 12 hours | n (%) | 8 (15.1%) | 16 (30.2%) | |
| Censored | n (%) | 45 (84.9%) | 37 (69.8%) | |
| Kaplan-Meier estimate: Time to conventional attack treatment use within 12 hours (hours) | Q1 (95% CI) | NC (9.5, NC) | 8.0 (3.8, NC) | |
| | Median (95% CI) | NC (NC, NC) | NC (NC, NC) | |
| Gehan's Generalized Wilcoxon Test: KVD900 vs Placebo | | | | 0.0010 |

Abbreviations: CI=confidence interval; NC=non-calculable; Q1=first quartile
The denominator for each percentage is the number of subjects in the Full Analysis Set within a treatment.
Censoring occurs where a subject did not use conventional attack treatment within 12h post-study drug dosing.
When an endpoint result was NC within 12 hours, if the event did occur the event must have occurred >12 hours following study drug.
Data Source: KVD900-201 Study CSR Table 11-4

*有効性解析－PGI-S*

PGI-S の改善の程度は、プラセボ投与後より本薬投与後の方が高かった。治験薬投与後 12 時間以内に HAE 発作の PGI-S 重症度が 1 段階以上悪化した患者の割合、又は従来の発作治療薬を使用した患者の割合は、プラセボ投与後（45.3%）より FAS（20.8%）の方が低かった。Prescott 検定により、本薬とプラセボとの間で統計学的に有意な差が示された（$p = 0.0045$）。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、PGI-S 重症度が 1 段階以上の悪化又は従来の発作治療薬使用のいずれか早い方までの時間は、プラセボ投与後より本薬投与後の方が長く、統計学的に有意な差があることが示された（$p \leq 0.0001$）。FAS では、治験薬投与後 24 時間以内に HAE 発作が PGI-S で 1 段階以上悪化した、又は HAE 発作に従来の発作治療薬を使用しなかった患者の割合は、プラセボ投与後（49.1%）より本薬投与後（30.2%）の方が低かった。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、治験薬投与後 24 時間以内における PGI-S で 1 段階以上の悪化又は従来の発作治療薬使用のいずれか

早い方までの時間は、プラセボ投与後より本薬投与後の方が統計学的に有意に長いことが示された（p = 0.0001）。

FAS では、治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に PGI-S でベースラインから 1 以上改善した患者の割合は、プラセボ投与後（12 時間以内：30.2%、24 時間以内：37.7%）より本薬投与後（12 時間以内：56.6%、24 時間以内：66.0%）の方が高かった。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、本薬とプラセボとの間で、治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内のいずれにおいても、改善までの時間に統計学的に有意な差が示された（12 時間以内：p = 0.0002、24 時間以内：p = 0.0008）。FAS では、治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に PGI-S で HAE 発作の完全消失（重症度評価が「なし」であることと定義）に至った患者の割合は、プラセボ投与後（12 時間以内：18.9%、24 時間以内：26.4%）より本薬投与後（12 時間以内：37.7%、24 時間以内：52.8%）の方が高かった。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、本薬とプラセボとの間で、治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内のいずれにおいても、HAE 発作の消失までの時間に統計学的に有意な改善が示された（12 時間以内：p = 0.0064、24 時間以内：p = 0.0021）。

*有効性解析－PGI-C*

PGI-C の改善の程度は、プラセボ投与後より本薬投与後の方が高かった。FAS では、治験薬投与後 12 時間以内に HAE 発作が連続した 2 時点で PGI-C で「やや改善した」以上と評価された患者の割合は、プラセボ投与後より本薬投与後の方が高かった。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、治験薬投与後 12 時間以内に HAE 発作が連続した 2 時点で PGI-C で「やや改善した」以上と評価されるまでの時間は、プラセボ投与後より本薬投与後の方が統計学的に有意に短いことが示された（p ≤ 0.0001）。FAS では、治験薬投与後 24 時間以内に HAE 発作が連続した 2 時点で PGI-C で「やや改善した」以上と評価された患者の割合は、プラセボ投与後より本薬投与後の方が高かった。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、本薬とプラセボとの間で、治験薬投与後 24 時間以内に HAE 発作が連続した 2 時点で PGI-C で「やや改善した」以上と評価されるまでの時間に統計学的に有意な短縮が示された（p ≤ 0.0001）。FAS では、治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に HAE 発作が PGI-C で「改善した」以上と評価された患者の割合は、プラセボ投与後よりも本薬投与後の方が高かった。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、本薬とプラセボとの間で、治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内のいずれにおいても、HAE 発作が「改善した」以上と評価されるまでの時間に統計学的に有意な短縮が示された（12 時間以内：p = 0.0003、24 時間以内：p = 0.0036）。

*有効性解析－VAS*

VAS により測定した患者の症状の程度は、プラセボ投与後よりも本薬投与後の方が低かった。FAS では、治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内に症状緩和（複合的 VAS が連続して 3 時点でベースラインから 50%低下）がみられた患者の割合は、プラセボ投与後よりも本薬投与後の方が高かった。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、治験薬投与後 12 時間以内の症状緩和までの時間は、プラセボ投与後よりも本薬投与後の方が統計学的に有意に短いことが示された（p ≤ 0.0001）。Gehan の一般化 Wilcoxon 検定により、本薬とプラセボとの間で、治験薬投与後 24 時間以内の症状緩和までの時間に統計学的に有意な短縮が示された（p ≤ 0.0001）。

### 2.7.6.12.4 薬物動態の結果

本薬は経口投与後速やかに吸収され、0.25 時間以内に濃度が測定可能となった。

血漿中本薬濃度は迅速に最大値（$C_{max}$ の幾何平均値：6080 ng/mL）に達し、$T_{max}$ の中央値は 1.00 時間（範囲：0.433～3.00 時間）であった。

$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrapolated}$（幾何平均値はそれぞれ 12,900 h*ng/mL、17,600 h*ng/mL 及び 19.6%）を検討したところ、$AUC_{\%extrapolated}$ の幾何平均値が 20%未満であったことから、本薬 600 mg を単回経口投与したときの曝露量の大部分は、検体採取期間中（投与 12 時間後まで）に達成されたことが示された。

血漿クリアランス（幾何平均値：36.6 L/h）と $V_z/F$（幾何平均値：74.5 L）から、血液還流がある組織に本薬が分布することが示唆された。$K_{el}$ の幾何平均値が 0.457/時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値が 1.52 時間であることから、消失は速やかであることが示された。

**表 122:　　本薬の血漿中薬物動態パラメータ算出値の要約（薬物動態解析対象集団）**

| Treatment | Summary Statistic | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | $AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\%extrap.}$ (%) | $K_{el}$ (/h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) | $V_z$/F (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 600 mg KVD900 (N=42) | n | 42 | 42 | 42 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | Mean | 6,570 | 1.20 | 13,700 | 18,800 | 21.2 | 0.471 | 1.56 | 36.6 | 80.6 |
| | Geometric Mean | 6,080 | Not applicable | 12,900 | 17,600 | 19.6 | 0.457 | 1.52 | 34.0 | 74.5 |
| | SD | 2,650 | 0.677 | 4,720 | 6,780 | 7.89 | 0.124 | 0.371 | 15.4 | 39.1 |
| | CV% | 40.3 | 56.3 | 34.5 | 36.0 | 37.2 | 26.2 | 23.8 | 42.2 | 48.5 |
| | Minimum | 2,600 | 0.433 | 4,700 | 6,350 | 6.89 | 0.269 | 0.935 | 18.0 | 43.1 |
| | Median | 6,370 | 1.00 | 12,700 | 17,000 | 23.3 | 0.424 | 1.64 | 35.4 | 66.3 |
| | Maximum | 13,600 | 3.00 | 25,600 | 33,400 | 45.4 | 0.742 | 2.58 | 94.4 | 241 |

Abbreviations: $AUC_{0-t}$=area under the plasma concentration versus time curve (AUC) from the time of dosing to the time of last measurable concentration; $AUC_{0-inf}$=AUC extrapolated to infinity; $AUC_{\%extrapolated}$=Residual area; CL/F=apparent clearance; $C_{max}$=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; tmax=time to maximum observed concentration; SD=standard deviation; $V_z$/F=volume of distribution
Data Source: KVD900-201 Study CSR Table 11-19

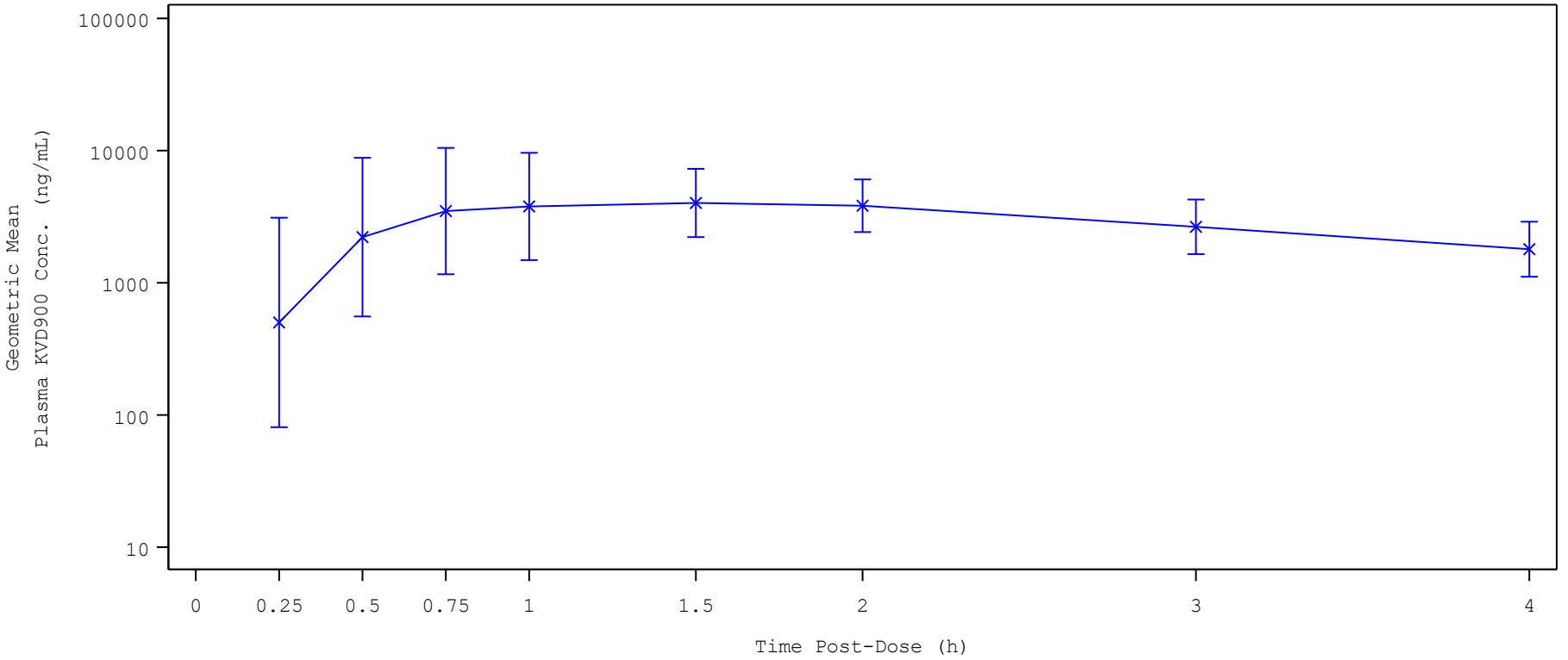



**図 34:　　片対数スケールを用いた幾何平均血漿中本薬濃度-時間曲線（薬物動態解析対象集団）**

Lower Limit of Quantitation (LLOQ) - 100 ng/mL. BLQ values were imputed as zero at pre-dose and as ½ LLOQ post-dose.
Data Source: KVD900-201 Study CSR Figure 4

#### 2.7.6.12.5 安全性の結果

本薬は概して安全であり、忍容性が良好であった。全体で 68 例中 25 例（36.8%）に 1 件以上の TEAE が発現した。TEAE の大半はそれぞれ 1 例に発現した。全体で発現頻度上位の TEAE は、頭痛（本薬投与：68 例中 4 例［5.9%］で 5 件、プラセボ投与：55 例中 3 例［5.5%］で 3 件）及び上咽頭炎（本薬投与：68 例中 2 例［2.9%］で 2 件、プラセボ投与：55 例中 2 例［3.6%］で 2 件）であった。

本治験で発現した TEAE の大半は治験薬との関連なしであった。全体で、治験薬と関連のある TEAE の大半はそれぞれ 1 例のみに発現したが、頭痛は本薬投与後 68 例中 2 例（2.9%）に 3 件、プラセボ投与後 55 例中 1 例（1.8%）に 1 件、潮紅は本薬投与後 68 例中 2 例（2.9%）に 2 件発現した。

パート 1 の 1 例で、本薬投与後に TEAE に該当する重度の頻尿が 1 件認められた。

重篤な TEAE、治験中止に至った重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

本薬投与でもプラセボ投与でも、TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重度の TEAE、治療中に発現した TEAE 及び治療後に発現した TEAE に明確なパターン及び識別可能な傾向はいずれも認められなかった。

本治験では死亡例は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学検査、凝固能検査及び尿検査のデータに全体的な傾向は認められず、個々の臨床的に重要な異常値にも傾向は認められなかった。

本薬投与でもプラセボ投与でも、バイタルサイン、身体検査所見、心電図データ及び併用薬に明確なパターン及び識別可能な傾向はいずれも認められなかった。

**表 123: TEAE の要約（安全性解析対象集団）**

| | Number of Event/Subjects (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Part 1 | Part 2 | | | |
| | 600 mg KVD900 (N=68) | 600 mg KVD900 (N=58) | (Placebo) (N=55) | KVD900 Combined (N=68) | Overall (N=68) |
| Any TEAEs | 24 / 12 (17.6%) | 21 / 14 (24.1%) | 10 / 7 (12.7%) | 45 / 22 (32.4%) | 55 / 25 (36.8%) |
| On-treatment TEAEs | 13 / 5 (7.4%) | 12 / 7 (12.1%) | 7 / 4 (7.3%) | 25 / 9 (13.2%) | 32 / 10 (14.7%) |
| Post-treatment TEAEs | 11 / 7 (10.3%) | 9 / 7 (12.1%) | 3 / 3 (5.5%) | 20 / 13 (19.1%) | 23 / 15 (22.1%) |
| Severe TEAEs | 1 / 1 (1.5%) | - | - | 1 / 1 (1.5%) | 1 / 1 (1.5%) |
| Serious TEAEs | - | - | - | - | - |
| Drug-related TEAEs | 8 / 5 (7.4%) | 3 / 3 (5.2%) | 2 / 2 (3.6%) | 11 / 6 (8.8%) | 13 / 7 (10.3%) |
| Serious drug-related TEAEs | - | - | - | - | - |
| TEAEs leading to withdrawal from the study | - | - | - | - | - |
| TEAEs leading to death | - | - | - | - | - |

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event
The denominator for each percentage is the number of subjects in the SAF within a treatment category.
On-treatment defined as occurring within 48 hours post-dose. Post-treatment defined as occurring >48 hours post-dose and prior to the next dose.
Data Source: KVD900-201 Study CSR Table 12-2

**表 124:　試験治療下で発現した治験薬と関連のある有害事象の要約（安全性解析対象集団）**

| | Number of Event/Subjects (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Part 1 | Part 2 | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | 600 mg<br>KVD900<br>(N=68) | 600 mg<br>KVD900<br>(N=58) | (Placebo)<br>(N=55) | KVD900<br>Combined<br>(N=68) | Overall<br>(N=68) |
| Any Study Drug-Related TEAEs | 8 / 5<br>(7.4%) | 3 / 3<br>(5.2%) | 2 / 2<br>(3.6%) | 11 / 6<br>(8.8%) | 13 / 7<br>(10.3%) |
| Gastrointestinal disorders | 1 / 1<br>(1.5%) | 1 / 1<br>(1.7%) | 1 / 1<br>(1.8%) | 2 / 2<br>(2.9%) | 3 / 3<br>(4.4%) |
| Abdominal pain upper | - | 1 / 1<br>(1.7%) | - | 1 / 1<br>(1.5%) | 1 / 1<br>(1.5%) |
| Anal incontinence | - | - | 1 / 1<br>(1.8%) | - | 1 / 1<br>(1.5%) |
| Nausea | 1 / 1<br>(1.5%) | - | - | 1 / 1<br>(1.5%) | 1 / 1<br>(1.5%) |
| General disorders and administration site conditions | 1 / 1<br>(1.5%) | - | - | 1 / 1<br>(1.5%) | 1 / 1<br>(1.5%) |
| Malaise | 1 / 1<br>(1.5%) | - | - | 1 / 1<br>(1.5%) | 1 / 1<br>(1.5%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1 / 1<br>(1.5%) | 1 / 1<br>(1.7%) | - | 2 / 1<br>(1.5%) | 2 / 1<br>(1.5%) |
| Back pain | 1 / 1<br>(1.5%) | 1 / 1<br>(1.7%) | - | 2 / 1<br>(1.5%) | 2 / 1<br>(1.5%) |
| Nervous system disorders | 3 / 3<br>(4.4%) | 1 / 1<br>(1.7%) | 1 / 1<br>(1.8%) | 4 / 3<br>(4.4%) | 5 / 3<br>(4.4%) |
| Dizziness | 1 / 1<br>(1.5%) | - | - | 1 / 1<br>(1.5%) | 1 / 1<br>(1.5%) |
| Headache | 2 / 2<br>(2.9%) | 1 / 1<br>(1.7%) | 1 / 1<br>(1.8%) | 3 / 2<br>(2.9%) | 4 / 2<br>(2.9%) |
| Vascular disorders | 2 / 2<br>(2.9%) | - | - | 2 / 2 (2.9%) | 2 / 2 (2.9%) |
| Flushing | 2 / 2<br>(2.9%) | - | - | 2 / 2<br>(2.9%) | 2 / 2<br>(2.9%) |

Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event
The denominator for each percentage is the number of subjects in the Safety Set within a treatment category.
A subject is counted only once per SOC and PT within a treatment category.
Study drug-related defined as relationship classified as 'Suspected'.
Data Source: KVD900-201 Study CSR Table 12-3

### 2.7.6.13 KVD900-301 試験

治験の標題：
遺伝性血管性浮腫 I 型又は II 型の青少年及び成人患者を対象とした、血管性浮腫発作のオンデマンド治療における 2 用量の KVD900（経口血漿カリクレイン阻害剤）の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相、3 期クロスオーバー試験（KONFIDENT 試験）

開発相：第 3 相

実施医療機関：
国際共同試験：オーストラリア、ブルガリア、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、北マケドニア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スペイン、英国、米国

試験期間：
最初の患者の初回来院日：2022 年 2 月 23 日
最後の患者の最終来院日：2023 年 12 月 31 日

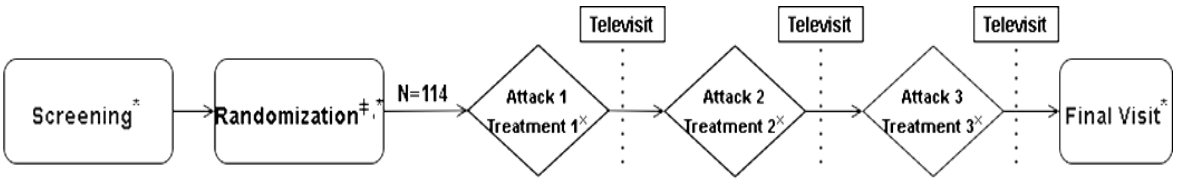
目的：
主要目的：本治験の主要目的は、遺伝性血管性浮腫（HAE）発作のオンデマンド治療における KVD900（以下、「本薬」という）の臨床的有効性をプラセボと比較して実証することであった。

副次目的：本治験の副次目的は、本薬の安全性及び忍容性を検討することであった。

方法：
KONFIDENT試験は、12歳以上のHAE I型又はII型患者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同臨床試験である。患者を3期クロスオーバーデザインにより、6つの治療シークエンスに無作為割付けした。治験対象の各発作に対して、まずはプラセボ、本薬300 mg又は600 mgの単回投与を行った。必要（患者の判断）に応じ、各発作に対して2回目の治験薬投与を可能とした。

無作為割付けされた各患者の治験期間は、スクリーニングから治療期間（対象発作3回を治療）を経て最終来院までの約25週間とした。

本治験は、世界各地のHAE治療専門病院にて外来で実施し、来院及びTeleVisitが含まれた。TeleVisitは、電話又は双方向のオーディオ／ビデオシステムにより実施することができる。




治験デザインの概略図

試験参加者数：
本治験では約 114 例の患者を無作為割付けし、約 84 例の患者（うち、おおよそ 12 例は青少年）が治験を完了するように設定された。

主な選択基準：
本治験の対象集団は、HAE I 型又は II 型と確定診断された 12 歳以上の男女の患者とした。

本治験の対象集団は、次の 2 つのサブセット集団で構成した。（1）従来のオンデマンド療法のみ受けている患者、及び（2）安定した用量及びレジメンで長期的な予防治療を受けている患者。

選択基準

1) 12 歳以上の男性又は女性の患者。
2) 時期を問わず病歴において HAE I 型又は II 型の診断が確定している患者。
   a) HAE と一致する病歴（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非そう痒性腫脹エピソード）が記録されており、かつ以下のいずれかに該当する患者。
      i) 無作為割付け前に受けた診断検査の結果で、HAE I 型又は II 型と確定している患者：C1 インヒビター（C1-INH）機能レベルが正常レベルの 40%未満。C1-INH 機能レベルが正常レベルの 40%～50%の患者は、C4 レベルが正常範囲未満であれば登録可能とした。診断検査結果は、中央検査機関又は各実施医療機関の検査結果を使用するか、過去の検査結果記録を使用してもよいこととした。結果が病歴と一致しない場合、又は最近の予防的若しくは治療的な C1-INH の使用により交絡が生じていると治験担当医師が判断した場合は、無作為割付け前のいかなる時点でも患者の再検査を可能とした。あるいは、
      ii) HAE I 型又は II 型の既知の変異を示す遺伝学的検査結果の記録を有する患者。
3) HAE 発作に対して、従来のオンデマンド療法の使用が可能な患者。
4) 治験実施計画書で許容されている治療法の 1 つによる長期的な予防治療を受けている場合は、スクリーニング来院前に少なくとも 3 ヵ月間、安定した用量及びレジメンで治療を受けており、治験期間中も安定した用量及びレジメンの治療を続ける意思のある患者。
5) 弱毒化アンドロゲンの最後の投与が、無作為割付けの 28 日以上前である患者。
6) 以下に示す患者。
   a) スクリーニング来院前又は無作為割付け前の 3 ヵ月以内に、2 回以上の HAE 発作が記録されている、又は
   b) 無作為割付け前の 3 ヵ月以内に KVD824-201 試験を完了し、KVD900-301 試験に登録するための他の全ての組入れ基準を満たしている患者。
7) 以下に示す、いずれかの避妊要件を満たしている患者。
   a) 妊娠可能な女性で、異性との性交渉の機会を有し、スクリーニング来院から最終来院又は早期中止来院まで避妊することに同意した患者。許容される避妊法は、以下のうちの 1 つ以上を含むこと。
      i) 排卵抑制に関連するプロゲストーゲンのみのホルモン避妊薬：経口／注射／埋込型（エチニルエストラジオールなどのエストロゲンを含むホルモン避妊薬は除外基準 4 により除外した）。
      ii) 子宮内器具。
      iii) 子宮内ホルモン放出システム。

iv) 両側卵管閉塞。
v) 精管切除したパートナー（ただし、妊娠可能な女性患者の唯一の異性パートナーであり、精管切除したパートナーが手術の成功に関する医学的評価を受けていること）。
vi) 男性用又は女性用コンドーム。
vii) キャップ、ペッサリー又は殺精子剤付きスポンジ。

b) 以下に定義する、妊娠可能でない患者又は異性との性交渉の機会を有さない患者は、避妊不要とした。治験期間中に患者の状況が変化した場合は、選択基準 7a）で規定した要件を満たす必要がある。
i) 治験期間における禁欲（異性間）の信頼性が評価されており、さらにそれが患者にとって望ましい通常の生活スタイルである女性患者であって、治験期間中に異性との性交渉を控える意思がある場合。
ii) 外科的に生殖不能である女性患者（例：子宮摘出後、両側卵巣摘出後、両側卵管結紮後の状態）、又は閉経後 12 ヵ月以上経過した女性患者。
iii) 初経前かつ治験終了まで初経を迎えない女性患者。

c) 男性患者（女性パートナーを含む）は避妊の必要はない。

8) 治験薬の錠剤を嚥下することができる患者。
9) 治験薬を適切に受領及び保管することができ、電子日誌（eDiary）を理解しし、入力することができると、治験担当医師が判断する患者。
10) 治験実施計画書の全ての要件を遵守する意思及び能力を有すると、治験責任医師が考える患者。
11) 同意説明文書又はアセント文書（未成年の場合）に署名した患者。必要に応じて、親又は法的に正当な代諾者も同意説明文書に署名して提出しなければならない。

被験薬：
KVD900 300 mgフィルムコーティング錠
本治験では、治験薬の用量変更は認めないこととした。

錠剤は丸ごと嚥下する必要があり、いかなる方法でも砕いたり変形させたりしてはならないこととした。対象発作に対して、発作の開始を認識後、可能な限り速やかに、まずは治験薬を単回投与する。必要（患者の判断）に応じ、各発作に対して2回目の治験薬投与を可能とした。

治療期間：
無作為割付けされた各患者の治験期間は、スクリーニングから治療期間（対象発作 3 回を治療）を経て最終来院までの約 25 週間とした。

対照薬：
KVD900 錠と外観が同一のプラセボ。

評価基準：
主要評価項目：

- 患者による全般的印象度評価－変化（Patient Global Impression of Change：PGI-C）：1回目の治験薬投与から12時間以内における、症状緩和（連続して2回の時点で「やや改善した」以上と定義）の開始までの時間。

重要な副次評価項目：

- 患者による全般的印象度評価－重症度（Patient Global Impression of Severity：PGI-S）：1回目の治験薬投与から12時間以内における、ベースラインから最初の重症度軽減（連続した2回の時点）までの時間。
- PGI-S：治験薬の1回目の投与から24時間以内における、HAE発作の消失（「なし」と定義）までの時間。

副次評価項目：

- PGI-C：症状緩和（連続して2回の時点で「やや改善した」以上と定義）の開始が1回目の治験薬投与から2、4、6、8、10、12、24及び48時間以内であった発作の数及び割合。
- PGI-C：1回目の治験薬投与から12時間以内及び24時間以内における、「改善した」以上の評価となる（連続した2回の時点）までの時間。
- 12時間以内及び24時間以内における、（1）PGI-Cが初めて連続した2回の時点で「やや悪化した」以下の評価となる、又は（2）従来の発作療法を使用する（いずれか早い方）までの時間。
- PGI-S：1回目の治験薬投与から24時間以内における、ベースラインから最初の重症度軽減（連続した2回の時点）までの時間。
- 12時間及び24時間以内における、（1）PGI-Sによる発作の重症度が初めて連続した2回の時点でベースラインから1段階以上悪化する、又は（2）従来の発作療法を使用する（いずれか早い方）までの時間。
- PGI-S：48時間以内における、HAE発作の消失（「なし」と定義）までの時間。
- 12時間以内及び24時間以内における、従来の発作療法使用までの時間。
- 12時間以内及び24時間以内における、2回目の治験薬投与までの時間。
- 1回目の治験薬投与から4、8、12、24及び48時間以内における、2回目の治験薬投与を行った発作の数及び割合。
- 複合的視覚的アナログ尺度（Visual Analog Scale：VAS）1回目の治験薬投与から12時間以内及び24時間以内における、VASのベースラインから50%以上の減少（連続して3回の時点）までの時間。

探索的評価項目：

- 全般的不安－数値的評価尺度（General Anxiety – Numeric Rating Scale：GA-NRS）：累積GA-NRS（1回目の治験薬投与後12時間から24時間までの曲線下面積で表す）。
- GA-NRS：1回目の治験薬投与から4、8、12、24及び48時間以内にGA-NRSが初めて2ポイント以上、3ポイント以上、4ポイント以上又は5ポイント以上低下した発作の数及び割合。
- 経時的なGA-NRS。
- 治験薬で治療したHAE発作の特性。
- PGI-Cスコアの経時的変化。
- PGI-S：1回目の治験薬投与から4、8、12、24及び48時間以内に消失に至った発作の数及び割合。
- PGI-S：1回目の治験薬投与から4、8、12、24及び48時間以内に重症度が初めて低下した発作の数及び割合。

- PGI-Sスコアの経時的変化。
- 従来の発作療法の使用：1回目の治験薬投与から4、8、12、24及び48時間以内に初めて従来の発作療法を使用した発作の数及び割合。
- 複合的VASスコアの経時的変化。

評価基準
本治験では、有効性評価項目の重要な指標として以下を用いた。

- PGI-Cを用いて評価したHAE発作の全般的症状の変化：「非常に改善した」、「改善した」、「やや改善した」、「変化なし」、「やや悪化した」、「悪化した」、「非常に悪化した」の7段階で評価。
  - ➢ 治験薬を服用したときの状態と比べて、現在のHAE発作の全般的症状についてどのように思われますか？
- 患者日誌に記録された従来のオンデマンド療法の使用時間。
  - ➢ 従来のHAE発作薬を服用したのはいつでしたか？
- PGI-Sを用いて評価したHAE発作の全般的重症度：「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」、「非常に重度」の5段階で評価。
  - ➢ 現在のHAE発作の全般的重症度はどの程度ですか？
- VASを用いてそれぞれ評価したHAE発作症状のタイプ（腹痛、皮膚痛、皮膚腫脹）：「0（なし）」～「100（非常に重度）」の101段階スケール上で選択。
  - ➢ 現在の腹痛／皮膚痛／皮膚腫脹はどの程度ですか？
- 改訂GA-NRSを用いて評価した現在の不安レベル：「0（不安はまったくない）」～「10（非常に不安である）」の11段階スケール上で選択。
  - ➢ 現在、どれくらい不安ですか？

治験薬で治療した各HAE発作に対して、患者はeDiaryに発現部位、症状、開始日時、重症度、2回目の治験薬を投与した場合はその時間、該当する場合は従来のオンデマンド療法の使用などの情報を記録した。患者はHAE発作について、規定されたとおりに48時間の経時的な評価を行った。患者は、睡眠を除いて、全ての規定された時点における日誌評価を入力することとした。発作に対する1回目の治験薬投与後、少なくとも最初の4時間の日誌評価は必ず入力することとした。

安全性評価項目：
本治験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン、身体検査所見及び12誘導心電図であった。

統計学的手法：
試験参加者数の決定
第 2 相試験（KVD900-201 試験）の対象集団及び結果、並びにその他の統計学的考察に基づいて、約 84 例が治験を完了し、約 84 件の発作がプラセボ、本薬 300 mg 及び本薬 600 mg で治療されるよう、約 114 例の患者を無作為割付けするように計画した。

全般的な統計学的事項
要約表、図及び一覧表は、ソフトウェアとして SAS®バージョン 9.4 以降（Microsoft Windows 用）（SAS 社［米国ノースカロライナ州 Cary］）を用いて作成した。治療は、用量カテゴリー別（本薬 300 mg、本薬 600 mg 及びプラセボ）で示した。連続データは、記述統計（n、平均値、標準偏差、中央値、第 1 四分位、第 3 四分位、最小値及び最大値）を用いて示した。カテ

ゴリーデータは、各カテゴリーの患者数及び割合を用いて示した。一覧表のデータは全て、投与順序群及び患者番号で整理して示した。

多重性調整
本薬 300 mg 群対プラセボ群及び 600 mg 群対プラセボ群の 2 つの対比較を行った。統計的検定は、いずれも全体の有意水準 0.05 の両側検定とした。主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、複数の用量レベルに対し、双方向の α パッシングを可能にするループバックを考慮した Bonferroni 多重性調整を行った。各対比較は、固定順序・閉手順で実施した。固定検定手順として、まず主要評価項目、次に重要な副次評価項目 1 及び 2 の順で実施し、別途プラセボに対する各用量群の比較をそれぞれ行った。具体的には、主要評価項目の検定で統計的有意性が示された場合にのみ、重要な副次評価項目 1 を検定し、主要評価項目の検定及び重要な副次評価項目 1 の検定で統計的有意性が示された場合にのみ、重要な副次評価項目 2 を検定した。他の対比較のなかで全ての仮説が棄却された場合、棄却されなかった仮説をループバックを考慮して有意水準 0.05 で再検定した。

有効性の主要評価項目の主要解析：
1回目の治験薬投与から12時間以内における、症状緩和（連続して2回の時点で「やや改善した」以上と定義）の開始までの時間

症状緩和開始までの時間は、1回目の治験薬投与から12時間以内における、HAE発作が連続した2回の時点でPGI-Cにより「やや改善した」以上の評価となるまでの時間と定義した。

HAE発作が連続した2回の時点でPGI-Cにより「やや改善した」以上の評価となるまでの時間（単位：時間） ＝「やや改善した」以上（すなわち、「やや改善した」、「改善した」又は「非常に改善した」）と評価された後、次の評価でも再度「やや改善した」以上と評価された（間に欠測値なし）最初の日時 －1回目の治験薬投与の日時

1回目の治験薬投与から12時間以内にPGI-Cの症状緩和（連続して2回の時点で「やや改善した」以上と定義）の開始が得られなかった、又はイベントまでの時間が得られる前に従来の発作療法を実施した発作は、12時間時点での右側打ち切りデータとして取り扱った。

有効性の重要な副次評価項目の解析：
重要な副次評価項目は、固定順序・閉手順に従って検定した。

PGI-Sを用いた解析
<u>12時間以内における最初の重症度軽減までの時間</u>
ベースラインから最初の重症度軽減（連続した2回の時点）までの時間（単位：時間） ＝ベースラインからの重症度軽減が連続した2回の時点でみられた（間に欠測値があることを許容）最初の日時－1回目の治験薬投与の日時

1回目の治験薬投与から12時間以内にPGI-Sスコアのベースラインからの低下（連続した2回の時点）がみられなかった、又はイベントまでの時間が得られる前に従来の発作療法を実施した発作は、12時間時点での右側打ち切りデータとして取り扱った。

<u>24時間以内における、HAE発作の消失までの時間</u>
HAE発作の消失までの時間（単位：時間） ＝評価が最初に「なし」となった日時 － 1回目の治験薬投与の日時

治験薬投与から24時間以内にHAE発作の消失に至らなかった、又はイベントまでの時間が得られる前に従来の発作療法を実施した発作は、24時間時点での右側打ち切りデータとして取り扱った。

主要評価項目及び重要な副次評価項目は、いずれもGehanスコア変換検定を用いて解析した。最小二乗平均値及び標準誤差を治療別に示した。本薬の各用量群とプラセボ群との比較において算出したp値、最小二乗平均値の群間差及び対応する95%信頼区間（CI）を示した。

また、各対比較においてループバックを許容するBonferroni調整法で調整したp値も示した。

両評価項目に該当した発作の数及び割合、並びに打ち切り件数を治療別に示した。25パーセント点（Q1）、中央値、75パーセントの時点（Q3）及び対応する95% CIのKaplan-Meier推定値を治療別に示した。Kaplan-Meier生存曲線を治療別に示した。

有効性の副次評価項目の解析：
PGI-Cを用いた解析
連続した2回の時点での症状緩和開始が1回目の治験薬投与から2、4、6、8、10、12、24及び48時間以内であった発作の数及び割合
症状緩和開始がみられた発作の数及び割合は、1回目の治験薬投与から2、4、6、8、10、12、24及び48時間以内に連続して2回の時点で「やや改善した」以上（間に欠測値なし）となった発作の数及び割合と定義した。

12時間以内及び24時間以内における、連続した2回の時点で「改善した」以上の評価となるまでの時間
連続した2回の時点で「改善した」以上の評価となるまでの時間（単位：時間）＝「改善した」以上と評価された直後に再度「改善した」以上と評価された（間に欠測値があることを許容）最初の日時－1回目の治験薬投与の日時

12時間以内及び24時間以内における、（1）PGI-Cが初めて連続した2回の時点で「やや悪化した」以下の評価となる、又は（2）従来の発作療法を使用する（いずれか早い方）までの時間
PGI-Cが初めて連続した2回の時点で「やや悪化した」以下の評価となるまでの時間（単位：時間）＝「やや悪化した」以下（すなわち、「やや悪化した」、「悪化した」又は「非常に悪化した」）と評価された後、次の評価でも再度「やや悪化した」以下と評価された（間に欠測値があることを許容）最初の日時－1回目の治験薬投与の日時

従来の発作療法使用までの時間（単位：時間）＝従来の発作療法を最初に使用した日時－治験薬投与の日時

PGI-Sを用いた解析
1回目の治験薬投与から24時間以内における、ベースラインから最初の重症度軽減（連続した2回の時点）までの時間
ベースラインから最初の重症度軽減（連続した2回の時点）までの時間（単位：時間）＝ベースラインからの重症度軽減が連続した2回の時点でみられた（間に欠測値があることを許容）最初の日時－1回目の治験薬投与の日時

1回目の治験薬投与から48時間以内における、HAE発作の消失までの時間
HAE発作の消失までの時間（単位：時間）＝評価が最初に「なし」となった日時－1回目の治験薬投与の日時

12時間及び24時間以内における、（1）PGI-Sによる発作の重症度が初めて連続した2回の時点でベースラインから1段階以上悪化する、又は（2）従来の発作療法を使用する（いずれか早い方）までの時間
PGI-Sによる発作の重症度が初めて連続した2回の時点でベースラインから1段階以上悪化するまでの時間（単位：時間）＝PGI-Sによるベースラインからの重症度悪化が連続した2回の時点でみられた（間に欠測値があることを許容）最初の日時－1回目の治験薬投与の日時。

従来の発作療法使用までの時間（単位：時間）＝従来の発作療法を最初に使用した日時－治験薬投与の日時

従来の療法の使用
12時間以内及び24時間以内における、従来の発作療法使用までの時間
従来の発作療法を最初に使用するまでの時間（単位：時間）＝従来の発作療法を最初に使用した日時－1回目の治験薬投与の日時

2回目の治験薬投与
12時間以内及び24時間以内における、2回目の治験薬投与までの時間
2回目の治験薬投与までの時間（単位：時間）＝2回目の治験薬投与の日時－1回目の治験薬投与の日時

1回目の治験薬投与から4、8、12、24及び48時間以内における、2回目の治験薬投与を行った発作の数及び割合

複合的VAS
1回目の治験薬投与から12時間以内及び24時間以内における、ベースラインから50%以上の減少（連続して3回の時点）までの時間
50%以上の減少までの時間（単位：時間）＝複合的VASスコアが連続して3回の時点で50%以上減少した（間に欠測値があることを許容）最初の日時－1回目の治験薬投与の日時

これらの評価項目の探索的目的のためにGehanスコア変換統計量及びp値を算出した。25パーセント点（Q1）、中央値、75パーセント点（Q3）及び対応する95% CIのKaplan-Meier推定値を治療別に示した。Kaplan-Meier生存曲線を治療別に示した。

探索的解析：
最大の解析対象集団（FAS）を対象に、治験薬で治療したHAE発作の特徴を治療別に要約した。治験薬で治療したHAE発作の特徴として評価した項目は、ベースラインのPGI-S重症度スコア、ベースラインのVASスコア、ベースラインの主要な発作部位、ベースラインのGA-NRSスコア及び発作の発現から治験薬投与までの時間であった。PGI-C、PGI-S、GA-NRS及び複合的VASスコアそれぞれについて発作の数及び割合を時点別及び治療別に要約した。1回目の治験薬投与から4、8、12、24及び48時間以内に重症度が初めて低下した発作の数及び割合、並びに1回目の治験薬投与から4、8、12、24及び48時間以内に消失に至った発作の数及び割合を記述的に要約した。

安全性解析：
安全性データは、実際に受けた治療別に要約した。安全性解析は、安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性の評価項目には、有害事象、臨床検査による評価、バイタルサイン、12誘導心電図、身体検査所見を含めた。

有害事象
試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、治験薬と関連のあるTEAE、グレード3以上のTEAE、治験薬と関連のあるグレード3以上のTEAE、重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた患者の数及び割合、並びに各カテゴリーの有害事象の総件数を、治療別及び本薬で治療した発作全体について要約した。TEAEによる死亡、TEAEによる入院及びTEAEによる治験中止の数を、治療別及び本薬で治療した発作全体について要約した。TEAEが1件以上発現した患者の数及び割合、並びにTEAEの総件数を、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に、治療別及び本薬で治療した発作全体について要約した。治療中に発現したTEAEについても同様に要約した。治療中に発現したTEAEとは、治験薬投与から3日以内に発現したTEAEと定義した。

**表 125:　　イベントスケジュール**

| Visit | Screening | Randomization[a] | Treatment Period | | | Final Visit/ET[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1st eligible HAE attack[b] | 2nd eligible HAE attack[b] | 3rd eligible HAE attack[b] | |
| In-clinic[d] | X | X | | | | X |
| TeleVisit[e] | | | X | X | X | |
| Informed consent/assent[f] | X | | | | | |
| Eligibility assessment | X | X | | | | |
| HAE diagnostic lab test[g] | X | | | | | |
| Medical history[h] | X | | | | | |
| 12-lead ECG[i] | X | | | | | X |
| Demographics[j] | X | | | | | |
| Physical examination[k] | X | | | | | X |
| Vital signs[l] | X | | | | | X |
| Safety laboratory[m] | X | | | | | X |
| Pregnancy test[n] | X | | | | | X |
| Randomize patient in RTSM | | X | | | | |
| Patient diary training | X | X | | | | |
| Patient diary retraining | | | X | X | X | |
| Conventional on-demand treatment washout[o] | | | ◄ | ——— | ► | |
| Dose[p] | | | X | X | X | |
| IMP dispensing/return/accountability[q] | | X | | | | X |
| PGI-S[r] | | | X | X | X | |
| PGI-C[r] | | | X | X | X | |
| VAS[r] | | | X | X | X | |
| GA-NRS[r] | | | X | X | X | |

| Visit | Screening | Randomization[a] | Treatment Period | | | Final Visit/ET[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1st eligible HAE attack[b] | 2nd eligible HAE attack[b] | 3rd eligible HAE attack[b] | |
| Concomitant medication review | ◄ | ——— | ——— | ——— | ——— | ► |
| Adverse event review[s] | ◄ | ——— | ——— | ——— | ——— | ► |

[a] Randomization occurred within 4 weeks of the screening visit. The randomization visit could be a televisit or an inclinic visit.
[b] For each of the 3 eligible HAE attacks, a televisit occurred by the next working day after the completion of the patient diary (visit window: +1 week). A televisit must have occurred before treating the next eligible attack.
[c] Once 3 HAE attacks had been treated with IMP, or upon patient ET, the patient was to return to the clinic for the final visit as soon as possible within 1 week of completing all patient diary assessments. Whenever possible this visit was to be completed prior to starting any new medication or treatment.
[d] If an in-clinic visit could not be conducted (e.g., in the event of a pandemic or other reason that prevented the patient from attending in-clinic visits), home health visits were used to perform these visits. Information captured during a home health visit mirrored that captured during an in-clinic visit.
[e] A televisit could be conducted via a telephone call or a via an interactive audio/video system.
[f] Consent and assent could be collected through e-consent if allowed through country and site regulations.
[g] Diagnostic testing must have been available for patients without genetic confirmation of HAE Type I or II.
[h] Medical history included any relevant previous and concurrent diseases, HAE disease history including the attack history and corresponding treatment for the past 3 months; therapies and supplements taken within the past 4 weeks;and previous participation in interventional clinical studies in the past 4 weeks.
[i] ECG was to be recorded after patient has rested supine for at least 5 minutes.
[j] Demographics: Year of birth; height (meters [m]; without shoes); weight (kilograms [kg]); race and ethnicity (if allowed); and sex.
[k] Complete physical examination at screening only, all others were symptom directed. In the case of a home health visit, the home healthcare nurse conducted an abbreviated physical examination, and the investigator conducted the symptom-directed physical examination via televisit.
[l] Vital signs include pulse rate, respiratory rate, and systolic and diastolic blood pressure after patient had been resting at least 5 minutes.
[m] Laboratory assessments, including C1-INH functional level, performed by a central laboratory; repeat laboratory assessments could be performed.
[n] Serum pregnancy test was performed on females of childbearing potential at screening and at the final/ET visit.
[o] If a patient took conventional on-demand treatment during the trial, a 48-hour washout period was required prior to the subsequent dosing with IMP.
[p] Eligible attacks were to be treated with IMP as soon as possible after recognition of the start of the attack. A minimum 48-hour washout period was required between each eligible attack and last dose of IMP or conventional on-demand treatment. After the first dose of IMP and prior to the second dose or conventional on-demand treatment, patients were required to call a designated trial call center to be reminded of the repeat dosing criteria. The call center staff reminded patients of the rules for re-dosing and the eDiary assessment requirements.
[q] Arrangements were made to dispense the assigned IMP. The IMP was shipped to the patient via a courier service or dispensed at the trial clinic as required by local regulations or per the site's local practice, as described in the Pharmacy Manual. Confirmation of dosing compliance was performed at each of the HAE attack televisits. All unused IMP and packaging was returned at the in-clinic final visit/ET visit. If the final visit/ET visit was performed by home health, arrangements were made to return any unused IMP and packaging via courier.
[r] Patients completed timed assessments of HAE attack symptoms through 48 hours following first dose of IMP. Patient assessments were performed as in Table 3-2.
[s] Adverse events recorded from the first dose of KVD900 or placebo up to and including to final visit/ET. Serious AEs recorded from the time of signing the informed consent up to and including the final visit/ET.
Data Source: KVD900-301 Study CSR Table 3-1

#### 2.7.6.13.1 患者の内訳

計 136 例を無作為割付けし、治験薬を投与した。そのうち計 110 例が発作を治験薬で 1 回以上治療したため FAS 及び安全性解析対象集団に該当し、86 例が治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）に該当した。FAS 及び安全性解析対象集団に該当した 110 例には 13 例の青少年患者が含まれ、主要解析における評価が可能であった。110 例中 68 例（61.8%）が治験を完了し、110 例中 42 例（38.2%）が治験を中止した。治験中止の主な理由は、発作数が治験完了のための規定数に達して治験を中止したことであった。電子的データ収集システム（EDC）には治験依頼者による治験中止（32 例［29.1%］）として記録した。110 例全例が 1 回目の発作を治験薬で治療し、86 例が 2 回目の発作を治験薬で治療して、68 例が 3 回目の発作を治験薬で治療したことから、治療した発作は計 264 件となった。

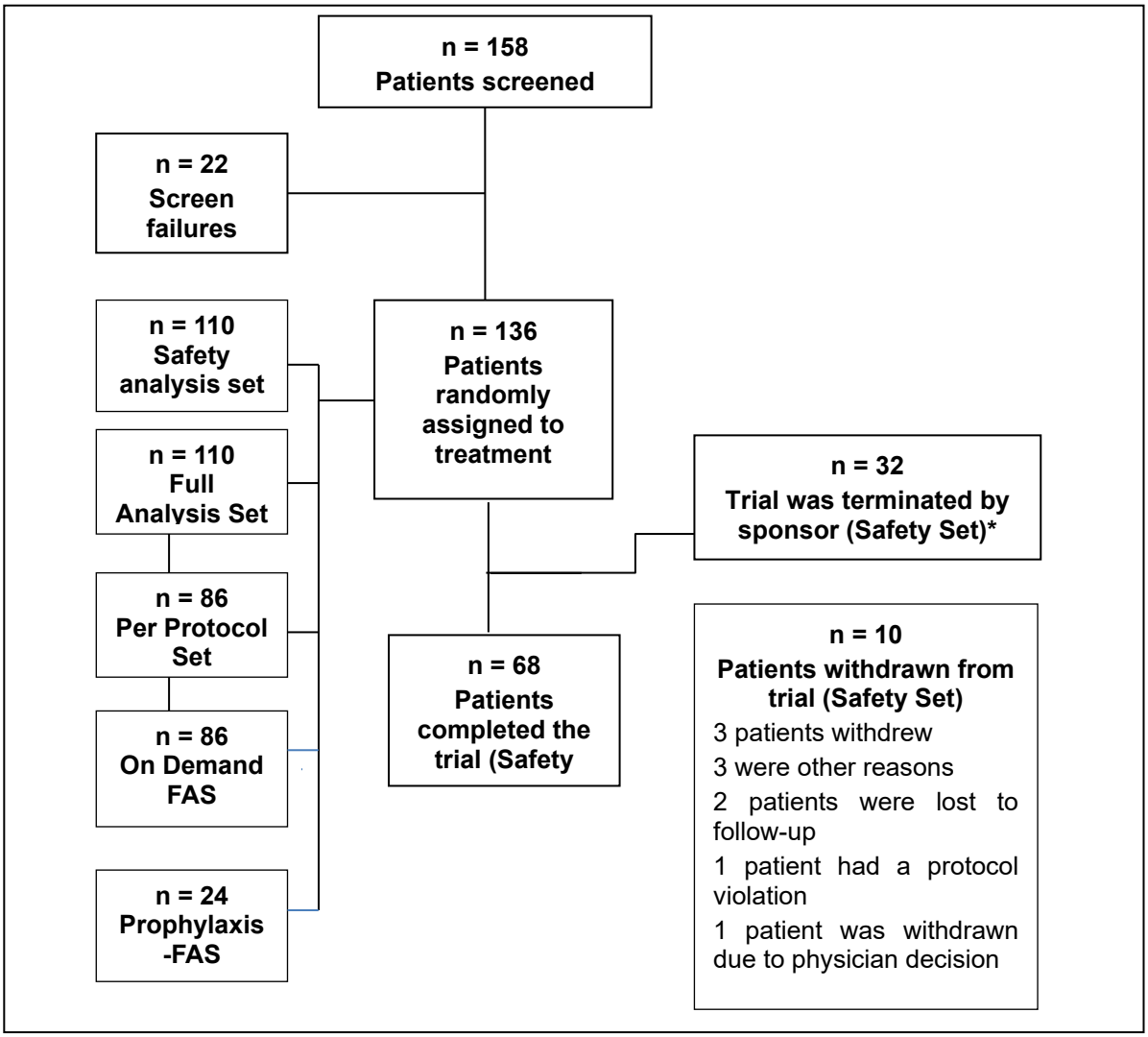



**図 35:　　患者の内訳（全患者）**

Notes: Safety Set (SAF) will include all patients who receive at least one dose of trial drug.
Full Analysis Set (FAS) will include all randomized patients who receive trial drug from at least one period after a qualifying HAE attack.
Per-protocol Set (PPS) includes all patients from FAS who receive all 3 trial drugs, complete scheduled assessments and who do not have major protocol deviations that may affect primary efficacy endpoint.
On-demand Full Analysis Set (on-demand FAS) will include FAS patients who enter the trial taking only conventional on-demand treatment.
Prophylaxis Full Analysis Set (prophylaxis-FAS) will include FAS patients who enter the trial on a stable dose and regimen of long-term prophylactic treatment.
* The primary reason for trial discontinuation was the specified number of attacks was reached and ongoing patients were terminated
Data Source: KVD900-301 Study CSR Figure 5-1

### 2.7.6.13.2　　人口統計学的特性

安全性解析対象集団は、患者の年齢の中央値は 39.5 歳（範囲：13～74 歳）であり、青少年患者 13 例（13～17 歳）及び成人患者 97 例（18～74 歳）で構成された。男性（40%）よりも女性（60%）の方が登録数が多かった。登録患者の大半が、人種は白人（92 例［83.6%］）、民族はヒスパニック系又はラテン系以外（95 例［86.4%］）であった。体重の平均値は 77.86 kg（範囲：41～140.3 kg）、体格指数（BMI）の平均値は 27.44 kg/$m^2$ であった。

計 264 回の発作を治療し、FAS に含めた。治療した発作のベースライン特性として、全ての発作の重症度（なし～非常に重度）、発作部位（腹部、皮下、喉頭及び混合）などを評価した。治験薬で治療した発作のベースライン特性は、治療間で類似していた。

治療時点での PGI-S に基づく重症度は、治療した発作の大半が軽度（113 件［42.8%］）又は中等度（102 件［38.6%］）であり、重度の発作は 38 件（14.4%）、非常に重度の発作は 7 件（2.7%）であった。発作の発現から 1 回目の治験薬投与までの時間の中央値は、全体で 41 分（範囲：6.0～140 分）、本薬 300 mg 群で 35 分（範囲：6.0～130 分）、本薬 600 mg 群で 41 分（範囲：5.0～142 分）、プラセボ群で 51 分（範囲：6.0～166 分）であった。

併合データでは、発作の主要な発作部位の大半が皮下（142 件［53.8%］）で、腹部は 85 件（32.2%）のみであった。8 件（3.0%）の発作で喉頭腫脹がみられた。

患者の大半は HAE I 型（101/110 例［91.8%］）であり、90/110 例（81.8%）は第一度近親者に HAE 患者がいた。HAE 診断からの期間の平均値は 14.850 年であった。無作為割付け前に発現した最後の発作からの期間の平均値は 41.02 日であった（表 126 を参照）。

**表 126:　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）**

| | Sequence A (N=17) | Sequence B (N=18) | Sequence C (N=14) | Sequence D (N=17) | Sequence E (N=20) | Sequence F (N=22) | Total (N=110) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | | | | |
| n | 17 | 18 | 14 | 17 | 20 | 22 | 110 |
| Mean (SD) | 35.8 (14.66) | 35.8 (16.90) | 39.9 (17.98) | 31.8 (11.42) | 41.4 (14.60) | 38.2 (13.14) | 37.7 (14.96) |
| Median | 40.0 | 35.5 | 40.0 | 32.0 | 44.5 | 40.0 | 39.5 |
| Q1, Q3 | 21.0, 49.0 | 19.0, 47.0 | 25.0, 55.0 | 25.0, 40.0 | 35.0, 49.5 | 27.0, 49.0 | 25.0, 49.0 |
| Min, max | 14, 55 | 15, 74 | 13, 67 | 14, 50 | 16, 70 | 17, 60 | 13, 74 |
| Sex, n (%) | | | | | | | |
| Male | 5 (29.4) | 4 (22.2) | 9 (64.3) | 5 (29.4) | 9 (45.0) | 11 (50.0) | 44 (40.0) |
| Female | 12 (70.6) | 14 (77.8) | 5 (35.7) | 12 (70.6) | 11 (55.0) | 11 (50.0) | 66 (60.0) |
| Race, n (%) | | | | | | | |
| White | 13 (76.5) | 18 (100) | 11 (78.6) | 11 (64.7) | 18 (90.0) | 19 (86.4) | 92 (83.6) |
| Black or African American | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| Asian | 2 (11.8) | 0 | 1 (7.1) | 5 (29.4) | 1 (5.0) | 1 (4.5) | 10 (9.1) |
| | | | | | | | |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5) | 1 (0.9) |
| Not reported | 2 (11.8) | 0 | 1 (7.1) | 1 (5.9) | 1 (5.0) | 1 (4.5) | 6 (5.5) |

| | Sequence A (N=17) | Sequence B (N=18) | Sequence C (N=14) | Sequence D (N=17) | Sequence E (N=20) | Sequence F (N=22) | Total (N=110) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ethnicity, n (%) | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 1 (5.9) | 0 | 3 (21.4) | 1 (5.9) | 2 (10.0) | 0 | 7 (6.4) |
| Not Hispanic or Latino | 14 (82.4) | 17 (94.4) | 9 (64.3) | 15 (88.2) | 17 (85.0) | 21 (95.5) | 95 (86.4) |
| Not Reported | 2 (11.8) | 1 (5.6) | 2 (14.3) | 1 (5.9) | 1 (5.0) | 1 (4.5) | 8 (7.3) |
| Height (m) | | | | | | | |
| n | 17 | 18 | 14 | 17 | 20 | 22 | 110 |
| Mean (SD) | 1.657 (0.1148) | 1.694 (0.1135) | 1.709 (0.0877) | 1.657 (0.1205) | 1.686 (0.0884) | 1.704 (0.1126) | 1.684 (0.1088) |
| Median | 1.630 | 1.675 | 1.725 | 1.630 | 1.670 | 1.700 | 1.670 |
| Q1, Q3 | 1.610, 1.700 | 1.610, 1.730 | 1.670, 1.750 | 1.600, 1.700 | 1.600, 1.750 | 1.630, 1.760 | 1.610, 1.750 |
| Min, max | 1.50, 1.94 | 1.54, 1.98 | 1.57, 1.85 | 1.50, 2.00 | 1.58, 1.88 | 1.50, 1.93 | 1.45, 2.00 |
| Weight (kg) | | | | | | | |
| n | 17 | 18 | 14 | 17 | 20 | 22 | 110 |
| Mean (SD) | 75.45 (16.555) | 73.88 (16.603) | 83.68 (18.837) | 72.28 (23.735) | 77.90 (16.321) | 83.55 (21.949) | 77.86 (19.179) |
| Median | 77.50 | 72.00 | 82.10 | 68.00 | 74.50 | 78.30 | 73.30 |
| Q1, Q3 | 63.70, 84.00 | 60.50, 80.60 | 66.00, 98.00 | 58.00, 73.70 | 67.60, 92.00 | 67.00, 96.70 | 65.00, 91.60 |
| Min, max | 41.0, 103.2 | 48.0, 112.0 | 55.3, 111.7 | 41.0, 130.0 | 51.0, 111.1 | 49.7, 140.3 | 41.0, 140.3 |
| Body mass index ($kg/m^2$) | | | | | | | |
| n | 17 | 18 | 14 | 17 | 20 | 22 | 110 |
| Mean (SD) | 27.45 (5.629) | 25.62 (4.743) | 28.78 (6.822) | 26.15 (7.701) | 27.37 (5.162) | 28.90 (7.329) | 27.44 (6.261) |
| Median | 26.44 | 24.49 | 28.05 | 24.09 | 27.04 | 28.87 | 26.24 |
| Q1, Q3 | 23.68, 31.25 | 21.95, 28.13 | 23.67, 32.99 | 22.10, 26.58 | 23.05, 31.74 | 21.63, 36.85 | 22.85, 31.65 |
| Min, max | 18.2, 40.3 | 20.2, 35.6 | 18.5, 42.3 | 18.2, 45.6 | 19.0, 36.8 | 19.6, 42.2 | 18.2, 45.6 |

Notes: Sequence A: PLB/KVD900 600 mg KVD900/KVD900 300 mg KVD900 ; Sequence B: PLB/KVD900 300 mg KVD900/KVD900 600 mg KVD900 ; Sequence C: KVD900 300 mg KVD900/KVD900 600 mg KVD900/PLB ; Sequence D: KVD900 300 mg KVD900/PLB/KVD900 600 mg KVD900 ; Sequence E: KVD900 600 mg KVD900/KVD900 300 mg KVD900/PLB ; Sequence F: KVD900 600 mg KVD900/PLB/KVD900 300 mg KVD900.
Patient 2301305 was dosed out of sequence for their first IMP-treated attack and Patient 2901305 used IMP from drawer 1 and 2 to treat their first IMP-treated attack. These patients were not included in any sequence column but included in the total column.
Data Source: KVD900-301 Study CSR Table 5-3

### 2.7.6.13.3 有効性の結果

*主要評価項目*

本薬投与では、プラセボ投与と比較して症状緩和開始までの時間に統計学的に有意な改善が認められた（本薬 300 mg 対プラセボ：調整済み $p < 0.0001$、本薬 600 mg 対プラセボ：調整済み $p = 0.0013$）（表 127）。症状緩和開始までの時間の中央値（95% CI）は、本薬 300 mg が 1.61 時間（95% CI：1.28、2.27）、本薬 600 mg が 1.79 時間（95% CI：1.33、2.27）、プラセボが 6.72 時

間（95% CI：2.33、評価不能）であった。1 回目の治験薬投与から 12 時間以内に症状緩和開始に達した発作の数は、本薬投与の方がプラセボ投与よりも多かった（本薬 300 mg：66 件［75.9%］、本薬 600 mg：71 件［76.3%］、プラセボ：41 件［48.8%］）。

**表 127:　12 時間以内における PGI-C による症状緩和開始までの時間の Gehan スコアの線形混合モデル及び Kaplan-Meier 法による推定値（最大の解析対象集団）**

| | 300 mg KVD900 | 600 mg KVD900 | Placebo |
|---|---|---|---|
| n | 87 | 93 | 84 |
| Number of attacks | | | |
| Events[a] | 66 (75.9) | 71 (76.3) | 41 (48.8) |
| Censored[b] | 21 (24.1) | 22 (23.7) | 43 (51.2) |
| | | | |
| Time to beginning of symptom relief[c] | | | |
| 25th percentile (95% CI) | 0.78 (0.77, 0.98) | 1.02 (0.78, 1.30) | 1.34 (0.85, 2.07) |
| Median (95% CI) | 1.61 (1.28, 2.27) | 1.79 (1.33, 2.27) | 6.72 (2.33, NE) |
| 75th percentile (95% CI) | 7.04 (2.28, NE) | 3.79 (2.78, NE) | NE (NE, NE) |
| | | | |
| Gehan score LS means (SD)[d] | -29.44 (13.82) | -11.32 (13.65) | 51.59 (14.51) |
| LS means difference from | | | |
| Placebo (95% CI) | -81.03 (-117.38, -44.68) | -62.91 (-98.61, -27.21) | - |
| Adjusted p-value | | | |
| (active versus placebo)[e] | <0.0001 | 0.0013 | - |

Notes: n is number of IMP-treated HAE attacks. The number of IMP-treated HAE attacks is equivalent to the number of patients in each group.
Time to the beginning of symptom relief within 12 hours was defined as an HAE attack being rated “a little better” or higher on the PGI-C for 2 time points in a row within 12 hours of the first IMP administration.
Time to the beginning of symptom relief was calculated as date/time of first rating of “a little better” or higher (i.e., better or much better) and immediately followed by another rating of “a little better” or higher (without missing values in between) – date/time of first IMP administration.
[a] Attacks that achieved the described event within 12 hours.
[b] Attacks were treated as right-censored at 12 hours if they did not achieve beginning of symptom relief defined by PGI-C as at least “a little better” (2 time points in a row) or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented event “a little better” or higher HAE attack rating occurrence, patients were censored at the time of discontinuation.
[c] Kaplan-Meier estimates for the time to the beginning of symptom relief within 12 hours.
[d] LS means, LS means differences, p-values, and adjusted p-values from the linear mixed model used to analyze Gehan score transformation of time to beginning of symptom relief within 12 hours including terms for sequence, period, and treatment in the model as fixed effects and patient nested within the sequence as a random effect.
[e] Adjusted P-value came from Bonferroni adjustment.
Data Source: KVD900-301 Study CSR Table 6-1

投与後 12 時間以内における PGI-C による症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 36 に示す。症状緩和開始に達した発作の数は、プラセボよりも本薬 300 mg 及び本薬 600 mg の方が多かった。

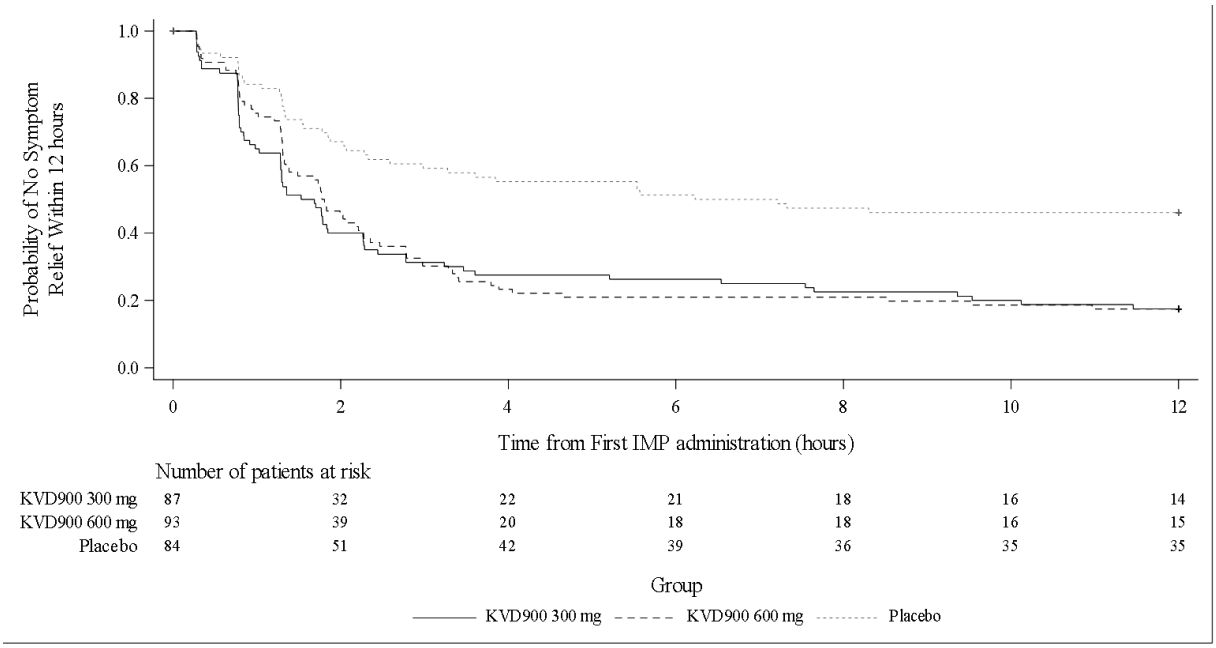



**図 36: 12 時間以内における症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団）**

Notes: The number of patients in each group is equivalent to of IMP-treated HAE attack.
Results come from the Kaplan-Meier model used to analyze the time to beginning of symptom relief within 12 hours.
Time to beginning of symptom relief within 12 hours was defined as an HAE attack being rated “a little better” or higher on the PGI-C for 2 time points in a row within 12 hours of the first IMP administration.
Time to beginning of symptom relief was calculated as the date/time of first rating of “a little better” or higher (i.e., better or much better) and immediately followed by another rating of “a little better” or higher (without missing values in between) – date/time of first IMP administration.
Attacks were treated as right-censored at 12 hours if they did not achieve beginning of symptom relief defined by PGI-C as at least “a little better” (2 time points in a row) or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration.
In the case of discontinuation that prevented event “a little better” or higher HAE attack rating
occurrence, patients were censored at the time of discontinuation.
In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 2 consecutive post-baseline assessments, attacks were censored at time 0.
‘+’ Censored patient
Data Source: KVD900-301 Study CSR Figure 6-1

*重要な副次評価項目*

本薬投与では、プラセボ投与と比較して重症度軽減までの時間に統計学的に有意な改善が認められた（本薬 300 mg 対プラセボ：調整済み p = 0.0036、本薬 600 mg 対プラセボ：調整済み p = 0.0032）。PGI-S スコアによる重症度軽減までの時間の中央値（95% CI）は、本薬 300 mg が 9.27 時間（95% CI：4.08、評価不能）、本薬 600 mg が 7.75 時間（95% CI：3.27、評価不能）、プラセボが評価不能（12 時間超）であった。重症度軽減までの時間の評価項目を達成した発作の件数は、本薬投与の方がプラセボ投与より多かった（300 mg：44 件［50.6%］、600 mg：49 件［52.7%］、プラセボ：26 件［31.0%］）。

本薬投与では、プラセボ投与と比較して HAE 発作の完全消失に統計学的に有意な改善が認められた（本薬 300 mg 対プラセボ：調整済み p = 0.0022、本薬 600 mg 対プラセボ：調整済み p < 0.0001）。HAE 発作の完全消失までの時間の中央値（95% CI）は、本薬 300 mg が評価不能（95% CI：16.60、評価不能）、本薬 600 mg が 24.00 時間（95% CI：10.6、評価不能）、プラセボが評価不能（24 時間超）であった。本薬投与の方が、プラセボ投与と比較して、より多くの発作

が 1 回目の治験薬投与から 24 時間以内に完全消失に達した（300 mg：37 件［42.5%］、600 mg：46 件［49.5%］、プラセボ：23 件［27.4%］）。

解析した全ての部分集団（ベースラインの発作の重症度、最初の発作部位、長期予防薬の使用、患者の年齢など）において、本薬 300 mg 及び本薬 600 mg の治療効果は FAS 全体と同程度であった。副次評価項目及び探索的評価項目において、有効性が得られるまでの時間は一貫しており、主要評価項目及び重要な副次評価項目を裏付けるものであった。

### 2.7.6.13.4 安全性の結果

全体で、TEAE が、本薬 300 mg 投与では 17 例（19.8%）に 20 件、本薬 600 mg 投与では 14 例（15.1%）に 18 件、プラセボ投与では 17 例（20.5%）に 24 件報告された。

治験薬と関連のある TEAE が本薬 300 mg では 2 例（2.3%）に 2 件、本薬 600 mg では 3 例（3.2%）に 4 件、プラセボでは 4 例（4.8%）に 5 件報告された。

PT 別の発現頻度が高い TEAE（2%超の患者［治療を問わず 3 例以上］に発現した TEAE）は、頭痛（本薬 600 mg で 4 例［3.4%］、本薬 300 mg 及びプラセボで各 1 例［1.2%］）及び嘔吐（本薬 600 mg で 1 例［1.1%］、本薬 300 mg 及びプラセボで各 1 例［1.2%］）であった。その他の TEAE はいずれも、その TEAE が発現した治療で 1 例のみに報告された。TEAE の大半が軽度（24 件）又は中等度（37 件）であり、重度の事象は 1 件であった（本薬 300 mg 投与の 1 例に報告された椎間板突出であり、重篤な有害事象にも該当した）。

治験薬と関連のある発現頻度が高い TEAE（1%超の患者［治療を問わず 2 例以上］に発現した TEAE）は、悪心（本薬 600 mg の 1 例［1.1%］及びプラセボの 1 例［1.2%］で各 1 件）、消化不良（本薬 300 mg の 1 例［1.2%］及び本薬 600 mg の 1 例［1.1%］で各 1 件）及び頭痛（本薬 600 mg の 1 例［1.1%］及びプラセボの 1 例［1.2%］で各 1 件）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE、治験中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。重篤な有害事象は 3 例（2.7%）に 3 件報告され、その内訳は、本薬 300 mg で椎間板突出が 1 例、本薬 600 mg で瞳孔不同症及び遺伝性血管性浮腫（報告用語：HAE の増悪）が各 1 例であった。この 3 件はいずれも入院に至った重篤な有害事象であった。本薬 300 mg の重篤な有害事象は、グレード 3（重度）の有害事象としても報告された。治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象はなかった。

安全性に関する臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図パラメータのベースラインから治験終了時までの平均値に臨床的に重要な傾向は認められなかった。身体検査では、身体検査所見（器官系：神経、四肢、全身外観及び皮膚）に臨床的に重要な異常がみられた 3 例を除き、患者の大半が正常で、少数の患者に最終／早期中止来院時に異常がみられたものの臨床的に重要なものではなかった。

**表 128: TEAE（器官別大分類別及び基本語別）（安全性解析対象集団）**

| | 300 mg KVD900 | 600 mg KVD900 | Placebo |
|---|---|---|---|
| **System Organ Class** | **(N=86)** | **(N=93)** | **(N=83)** |
| **Preferred Term** | **n (%) E** | **n (%) E** | **n (%) E** |
| Total number of TEAEs | 17 (19.8) 20 | 14 (15.1) 18 | 17 (20.5) 24 |
| Congenital, familial, and genetic disorders | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Hereditary angioedema | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Eye disorders | 0 | 1 (1.1) 1 | 1 (1.2) 1 |
| Anisocoria | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Eye haemorrhage | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Gastrointestinal disorders | 4 (4.7) 4 | 4 (4.3) 4 | 4 (4.8) 4 |
| Vomiting | 1 (1.2) 1 | 1 (1.1) 1 | 1 (1.2) 1 |
| Abdominal pain | 0 | 1 (1.1) 1 | 1 (1.2) 1 |
| Dyspepsia | 1 (1.2) 1 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Nausea | 0 | 1 (1.1) 1 | 1 (1.2) 1 |
| Dental caries | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Gingival bleeding | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Toothache | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| General disorders and administration site conditions | 1 (1.2) 1 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Fatigue | 1 (1.2) 1 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Immune system disorders | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Seasonal allergy | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 4 (4.7) 4 | 2 (2.2) 2 | 5 (6.0) 5 |
| COVID-19 | 1 (1.2) 1 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Fungal skin infection | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Influenza | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Laryngitis | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Localised infection | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Pharyngitis | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Pharyngitis bacterial | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Pharyngitis streptococcal | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Upper respiratory tract infection | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Viral upper respiratory tract infection | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 1 |
| Investigations | 2 (2.3) 5 | 2 (2.2) 2 | 2 (2.4) 2 |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Albumin urine present | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Blood glucose increased | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Blood triglycerides increased | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Blood urine present | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Glucose urine present | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Mean cell volume increased | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Weight decreased | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 2 (2.3) 2 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Intervertebral disc protrusion | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Neck pain | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Pain in extremity | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 1 (1.2) 1 | 5 (5.4) 5 | 3 (3.6) 3 |
| Headache | 1 (1.2) 1 | 4 (4.3) 4 | 1 (1.2) 1 |

| | 300 mg KVD900 | 600 mg KVD900 | Placebo |
|---|---|---|---|
| **System Organ Class** | **(N=86)** | **(N=93)** | **(N=83)** |
| **Preferred Term** | **n (%) E** | **n (%) E** | **n (%) E** |
| Amnesia | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Dizziness | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Dysgeusia | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Psychiatric disorders | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Attention deficit hyperactivity disorder | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Albuminuria | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Reproductive system and breast disorders | 0 | 1 (1.1) 1 | 2 (2.4) 2 |
| Menstruation irregular | 0 | 0 | 2 (2.4) 2 |
| Menopausal symptoms | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Epistaxis | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (1.2) 1 | 1 (1.1) 1 | 2 (2.4) 3 |
| Acne conglobata | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Eczema | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Hand dermatitis | 1 (1.2) 1 | 0 | 0 |
| Psoriasis | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Rash | 0 | 0 | 1 (1.2) 1 |
| Vascular disorders | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |
| Hot flush | 0 | 1 (1.1) 1 | 0 |

Notes: At each level of patient summarization, a patient was counted once if the patient reported 1 or more events.
n represents the number of patients at each level of summarization. N is number of patients randomized using a permuted-block randomization method to ensure a balanced assignment to each of the 6 treatment sequences, to receive that received 300 mg KVD900, 600 mg KVD900, or matching placebo for the analyzed IMP-treated HAE attacks,
according to the actual treatment received.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Adverse events were coded using MedDRA, Version 26.0.
Data Source: KVD900-301 Study CSR Table 7-2

#### 2.7.6.13.5 結論

二重盲検、プラセボ対照試験であった本治験では、12 歳以上の幅広い HAE 患者集団を登録し、長期予防治療を受けている患者及びオンデマンド治療のみ受けている患者を対象とした。治験実施計画書では、患者が最新の診療ガイドラインに従って発作を治療するよう規定した。したがって、重症度及び部位を問わず、全ての発作が発現後速やかに治療する対象とされた。

複数の評価項目を用いて本薬とプラセボとを比較したところ、本薬の有効性が一貫して示された。本治験の主要評価項目及び重要な副次評価項目は全て達成された。主要評価項目及び重要な副次評価項目（症状緩和開始までの時間、重症度軽減までの時間及び HAE 発作の完全消失までの時間）の結果から、プラセボと比較して本薬 300 mg 又は 600 mg で治療した発作には統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が示された。有効性の結果は、ベースラインの発作の重症度、最初の発作部位、長期予防薬の使用、患者の年齢など、解析した全ての部分集団で全体集団と一致していた。有効性の副次評価項目の結果は本薬のいずれの用量でも一貫しており、主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を裏付けるものであった。

本薬は、いずれの用量でも成人患者及び 12 歳以上の青少年患者に対して安全で、忍容性が良好であった。

### 2.7.6.14 KVD900-302 試験

治験の標題：
遺伝性血管性浮腫 I 型又は II 型の青少年及び成人患者を対象とした、血管性浮腫発作のオンデマンド治療における KVD900（経口血漿カリクレイン阻害剤）の長期安全性を評価する非盲検、継続投与試験（KONFIDENT-S 試験）

開発相：第 3 相

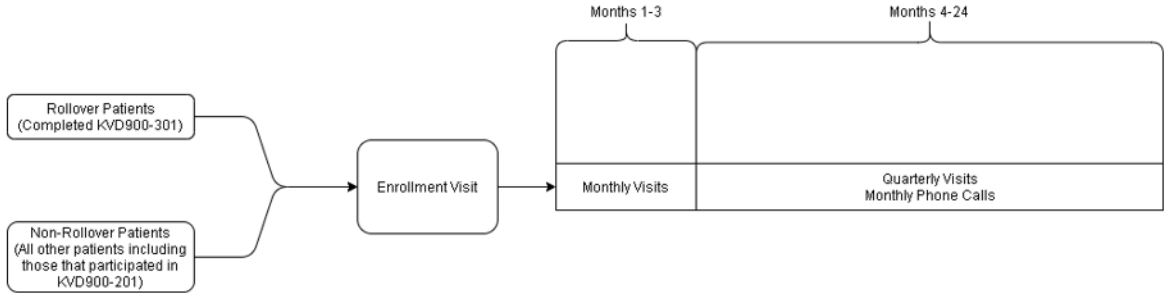
実施医療機関：
国際共同試験：オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、北マケドニア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、サウジアラビア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、英国、米国

試験期間：
最初の患者の登録日：2022 年 10 月 21 日
最終完了日： 未定
データカットオフ日：2024 年 9 月 14 日

目的：
主要目的
- 遺伝性血管性浮腫（HAE）I型又はII型の青少年及び成人患者を対象として、KVD900（以下、「本薬」という）長期投与時の安全性を評価する。

副次目的
- HAE I 型又は II 型の青少年及び成人患者を対象として、発作の治療における本薬の長期有効性を評価する。
- HAE I 型又は II 型の青少年及び成人患者を対象として、本薬を短期的予防薬として使用した場合の安全性及び有効性を評価する。

方法：
KONIFIDENT-S（KVD900-302）試験は継続中の治験である。外来で実施し、来院又は医療従事者による在宅訪問及び TeleVisit が含まれる。来院できない場合（例：パンデミックやその他の理由で患者が実施医療機関に来院できない場合）であって、関連規制当局、最新の国内勧告、実施医療機関の倫理委員会／治験審査委員会、地域の規制及び同意説明文書に基づく患者の同意により許容される場合、医療従事者による在宅訪問を行うことができる。




治験デザイン

注釈：治験終了来院は、Month 24 又は患者が早期に治験を終了した場合に行う。

試験参加者数：
本中間報告のデータカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で本試験は継続中であるが、登録は完了している。世界各地の HAE 専門病院で約 150 例の患者（そのうち 12 例以上は青少年）を登録することとし、ロールオーバー患者（KVD900-301 試験で無作為割付けされた患者）及び非ロールオーバー患者（第 2 相 KVD900-201 試験で無作為割付けされた患者や KVD900 未投与の患者など、その他の患者）を含むこととした。

主な選択基準：
対象集団には、ロールオーバー及び非ロールオーバーの患者が含まれた。ロールオーバー患者は、KVD900-301 試験で無作為割付けされた患者と定義した。非ロールオーバー患者には、それ以外の登録された全ての患者が含まれる。

ロールオーバー患者：以下の基準を全て満たす場合に適格とする。
1) KVD900-301 試験で無作為割付けされた患者。

非ロールオーバー患者：以下の基準を全て満たす場合に適格とする。
1) 時期を問わず病歴において HAE I 型又は II 型の診断が確定している患者。
   a) HAE と一致する病歴（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非そう痒性腫脹エピソード）が記録されており、かつ以下のいずれかに該当する患者。
      i) 無作為割付け前に受けた診断検査の結果で、HAE I 型又は II 型と確定している患者：C1 インヒビター（C1-INH）機能レベルが正常レベルの 40%未満。C1-INH 機能レベルが正常レベルの 40～50%の患者は、C4 レベルが正常範囲未満であれば登録可能とした。診断検査結果は、中央検査機関又は各実施医療機関の検査結果を使用するか、過去の検査結果記録を使用してもよいこととした。結果が病歴と一致しない場合、又は最近の予防的若しくは治療的な C1-INH の使用により交絡が生じていると治験担当医師が判断した場合は、無作為割付け前のいかなる時点でも患者の再検査を可能とした。
      ii) HAE I 型又は II 型の既知の変異を示す遺伝学的検査結果の記録を有する患者。
2) 登録来院前の 3 ヵ月以内に、2 回以上の HAE 発作が記録されている患者。
3) 治験実施計画書で許容されている治療法の 1 つによる長期的な予防治療を受けている患者については、登録来院前に少なくとも 3 ヵ月間、安定した用量及びレジメンで治療を受けている必要がある。登録前に予防治療のためにダナゾールを使用している米国の患者は、登録来院前に少なくとも 6 ヵ月間、安定した用量及びレジメンで治療を受けている必要がある。

全ての患者：以下の基準を全て満たす場合に適格とする。
1) 12 歳以上の男性又は女性の患者。
2) 以下に示す、いずれかの避妊要件を満たしている患者。
   a) 妊娠可能で、異性との性交渉の機会を有する女性患者は、登録来院から治験終了又は早期中止来院まで避妊することに同意しなければならない。許容される避妊法は、以下のうちの 1 つ以上を含むこと。
      i) 排卵抑制に関連するプロゲストーゲンのみのホルモン避妊薬：経口／注射／埋込型（エチニルエストラジオールなどのエストロゲンを含むホルモン避妊薬は除外される）。
      ii) 子宮内器具。
      iii) 子宮内ホルモン放出システム。
      iv) 両側卵管閉塞

v) 精管切除したパートナー（ただし、妊娠可能な女性患者の唯一の異性パートナーであり、精管切除したパートナーが手術の成功に関する医学的評価を受けていること）。
vi) 男性用又は女性用コンドーム。
vii) キャップ、ペッサリー又は殺精子剤付きスポンジ。

b) 以下に定義する、妊娠可能でない患者又は異性との性交渉の機会を有さない患者は、避妊の必要はない。治験期間中に患者の状況が変化した場合は、前述の避妊要件を満たす必要がある。
i) 治験期間における禁欲（異性間）の信頼性が評価されており、さらにそれが患者にとって望ましい通常の生活スタイルである女性患者であって、治験期間中に異性との性交渉を控える意思がある場合。
ii) 外科的に生殖不能である女性患者（例：子宮摘出後、両側卵巣摘出後、両側卵管結紮後の状態）、又は閉経後 12 ヵ月以上経過した女性患者。
iii) 初経前の女性患者。

c) 男性患者（及びその女性パートナー）は避妊の必要はない。

3) 治験薬の錠剤を嚥下することができる患者。
4) 本薬を適切に受領及び保管することができ、eDiary を読解し、入力することができると、治験担当医師が判断する患者。
5) 治験実施計画書の全ての要件を遵守する意思及び能力を有すると、治験担当医師が考える患者。
6) 同意説明文書又はアセント文書（未成年の場合）に署名した患者。必要に応じて、親又は法的に正当な代諾者も同意説明文書に署名して提出する。

被験薬：
有効成分としてKVD900 300 mgを含有するフィルムコーティング錠製剤。
1回の用量として600 mg（300 mg × 2錠）を使用。

患者に治験薬を以下の用途及び用量で投与した。
HAE発作のオンデマンド治療として
- 1回の用量として本薬600 mg（300 mg × 2錠）。
- 症状が改善されない場合は、発作に対する1回目の服用から3時間以上あけて2回目の服用が許可された（1日総投与量：1200 mg）。

短期的予防治療（外科、歯科又は内科処置を受ける前）として
- 24時間で本薬600 mg（300 mg × 2錠）を3回服用（1日総投与量：1800 mg）。
- 処置開始の約1時間前から服用し、各回の服用は約6時間の間隔をあける。

本中間報告のデータカットオフ時点で使用した治験薬のロット番号：4558796、4558797、27740002-L1、27740002-L2、27740002-L5、27740002-L6。

治療期間：
Month 1～3 の来院：
患者は 1 ヵ月ごと（± 1 週間）に来院し、通常の安全性評価（症状に応じた身体検査、バイタルサイン、臨床検査など）を実施した。有害事象、治験薬の服薬の遵守及び併用薬も確認した。

Month 4～21 の来院：
患者は 3 ヵ月ごとに来院し、来院しない月には TeleVisit を行った（患者は毎月、来院又は TeleVisit のいずれかを行った）。

3 ヵ月ごとの来院（Month 6、9、12、15、18 及び 21）（± 1 週間）では、実施医療機関において通常の安全性評価を行った（イベントスケジュール参照）。

治験終了／早期中止：
治験終了来院は、Month 24 又は患者が早期に治験を中止した場合に行った。

対照薬：
該当なし

評価基準：
主要評価項目
- 有害事象、治験薬投与から3日以内に発現した有害事象、重篤な有害事象、及び早期中止の原因となった有害事象が発現した患者の頻度及び割合
- 予定来院ごとの、臨床検査結果が正常であった又は異常であった患者の例数及び割合
- 予定来院ごとの、バイタルサイン結果が正常であった又は異常であった患者の例数及び割合

副次評価項目
- 患者による全般的印象度評価－変化（Patient Global Impression of Change：PGI-C）：1回目の治験薬投与後12時間以内における、症状緩和までの時間（「やや改善した」［連続して2回の時点］以上と定義）
- 患者による全般的印象度評価－重症度（Patient Global Impression of Severity：PGI-S）：1回目の治験薬投与後12時間以内のベースラインとの比較による連続した2回の時点の重症度軽減までの時間
- PGI-S：1回目の治験薬投与後24時間以内のHAE発作の消失までの時間（「なし」と定義）
- 血管性浮腫の生活の質に関する質問票（angioedema-quality of life：AE-QoL）（探索的）：AE-QoLの経時的変化
- 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内の従来のオンデマンド治療薬を使用するまでの時間

有効性の評価
本治験の有効性評価項目は以下のとおりとした。
1) 治験薬の使用（1回の発作を治療するための2回目の投与を含む）
2) 従来のオンデマンド発作療法の使用
3) 各発作に対する1回目の治験薬投与後、24時間以内の特定の時点で収集された有効性評価
   - PGI-C（「非常に改善した」、「改善した」、「やや改善した」、「変化なし」、「やや悪化した」、「悪化した」、「非常に悪化した」の7段階評価で採点）。
   - PGI-S（「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」、「非常に重度」の5段階評価で採点）。
   - 視覚的アナログ尺度（Visual Analog Scale：VAS）（腹痛、皮膚痛、皮膚腫脹を0［なし］から100［非常に重度］のスケール上で示す）。
   - 正常な機能への回復
   - 治療満足度（「極めて不満」、「非常に不満」、「やや不満」、「どちらでもない」、「やや満足」、「非常に満足」、「極めて満足」の7段階で採点）
4) 短期予防薬として本薬を使用し、処置開始後 24 時間以内に HAE 発作が発生しなかった処置の件数

安全性の評価
本治験の主要な安全性評価項目は、有害事象（重篤な有害事象を含む）、治験中止、臨床検査結果及びバイタルサインであった。

生活の質（QOL）の評価
AE-QoL は、再発性血管性浮腫の患者を対象とした症状別健康関連の QoL 指標である。17 項目で構成され、合計スコア又は 4 つの領域スコア（「機能」、「疲労／気分」、「恐怖／羞恥心」、「食物」）にまとめて、過去 28 日間の血管性浮腫による QoL 障害の程度を総合的に評価することが可能である。AE-QoL の各質問には 5 つの回答選択肢（スコア 1～5）があり、スコアが低いほど有害な影響が少なく、高いほど有害な影響が大きいことを示している。合計点数を算出し、0 点から 100 点までの線形目盛に変換し、100 点が最も有害な影響であることを示す。臨床的に重要な最小差は 6 点と説明されている（Weller 2012、Weller 2016）。

統計学的手法：
試験参加者数の決定
主要解析のために、最大 150 例の患者（うち 12 例以上は青少年）を本治験に登録することとした。推測統計解析は行わないため、長期安全性の評価に対して適切と考えられる臨床的な検討に基づいて決定した数値である。

全般的な統計学的事項
要約表、図及び一覧表は、ソフトウェアとして SAS®バージョン 9.4 以降（Microsoft Windows 用）（SAS 社［米国ノースカロライナ州 Cary］）を用いて作成した。

連続データは、記述統計（n、平均値、標準偏差［SD］、中央値、第 1 四分位、第 3 四分位、最小値及び最大値）を用いて示した。カテゴリーデータは、各カテゴリーの患者数及び割合を用いて示した。全ての数値変数（別途指定する場合を除く）の要約統計量について、最小値及び最大値は収集したデータと同等の精度で示した。平均値、中央値、第 1 四分位及び第 3 四分位は、収集したデータよりも 1 段階高い精度で示した。SD／標準誤差（SE）は、収集したデータよりも 2 段階高い精度で示した。

データは全て、各ロールオーバー群（ロールオーバー及び非ロールオーバー）及び全体で分けて示した。データは記述的に要約した。

有効性解析及び安全性解析
安全性解析：
安全性解析は、安全性解析対象集団を用いてロールオーバー群別に実施した。安全性の評価項目には、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査による評価、バイタルサイン、心電図、身体検査所見を含めた。

有害事象：
試験治療下で発現した有害事象（TEAE）とは、実際の有害事象の日付又は補完日に基づき、以下のいずれかの条件を満たすものと定義した：1 回目の治験薬投与日以降に発現した有害事象、又は 1 回目の治験薬投与日前に発現し、1 回目の治験薬投与日以降に重症度が上昇した有害事象、又は発現日及び消失日が完全に欠測である有害事象、又は発現日が完全に欠測で消失日が 1 回目の治験薬投与日以降である有害事象。TEAE はさらに、治療中に発現した TEAE か否かで分類した。治療中に発現した TEAE とは、治験薬投与から 3 日以内に発現した TEAE と定義した。

TEAE、治験薬と関連のある TEAE（治験担当医師が判定）、治験薬投与から 3 日以内に発現した TEAE、グレード 3 以上の TEAE、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE、重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた患者の数及び割合、並びに各カテゴリーの総事象数を各ロールオーバー群及び全体で分けて要約した。TEAE による死亡、入院及び治験中止の数を各ロールオーバー群及び全体で分けて要約した。治療中に発現した TEAE についても同様に要約した。短期的予防治療を使用した安全性解析対象集団（STP-SAF）についても治療中に発現した TEAE を同様に要約した。

有効性解析：
有効性評価項目の解析には最大の解析対象集団（FAS）を用いた。治験薬で治療した HAE 発作を適格な HAE 発作と定義した。いずれの有効性解析でも、適格な HAE 発作を対象とした。FAS の患者に発現した各評価項目の適格な HAE 発作の数及びそれを全患者に発現した治験薬で治療した HAE 発作の総数で除した割合を 95% CI とともに各ロールオーバー群及び FAS 全体で分けて示した。

1. PGI-C：1 回目の治験薬投与後 12 時間以内に症状緩和（連続して 2 回の時点で「やや改善した」以上と定義）がみられた HAE 発作。

HAE 発作が連続した 2 回の時点で PGI-C により「やや改善した」以上の評価となるまでの時間（単位：時間）＝「やや改善した」以上（すなわち、「やや改善した」、「改善した」又は「非常に改善した」）と評価された後、次の評価でも再度「やや改善した」以上と評価された（間に欠測値なし）最初の日時－1 回目の治験薬投与の日時

2. PGI-S：1 回目の治験薬投与後 12 時間以内にベースラインとの比較で何らかの重症度軽減がみられた HAE 発作。

ベースラインとの比較で何らかの重症度軽減がみられるまでの時間（単位：時間）＝ベースラインとの比較で何らかの重症度軽減が連続した 2 回の時点でみられた（間に欠測値があることを許容）日時－1 回目の治験薬投与の日時

3. PGI-S：1 回目の治験薬投与後 24 時間以内に完全消失（「なし」と定義）した HAE 発作。

HAE 発作の消失までの時間（単位：時間）＝評価が最初に「なし」となった日時－1 回目の治験薬投与の日時

4. 治験薬投与後 12 時間以内及び 24 時間以内の従来のオンデマンド治療薬を使用するまでの時間。

従来のオンデマンド治療薬を最初に使用するまでの時間（単位：時間）＝従来のオンデマンド治療薬を最初に使用した日時－1 回目の治験薬投与の日時

5. AE-QoL（統計解析計画書［付録 15.3］に記載）の経時的変化。

FAS の患者の AE-QoL（合計スコア及び領域スコア）を連続値として各ロールオーバー群及び全体で分けて要約した。

6. HAE 発作の要約：FAS について、治験で観察された HAE 発作の時間、HAE 発作回数、治験薬を投与した発作回数（単回投与及び 2～3 回投与）、及び従来のオンデマンド治療を行った発作回数を発作の特徴（部位、重症度）とともに示した。

7. 短期的予防治療使用後に HAE 発作が発現した患者の数及び割合：STP-SAF で処置開始から 24 時間以内に 1 件以上の HAE 発作が発現した患者の数及び割合を各ロールオーバー群及び全体で分けて要約した。割合は STP-SAF の患者数から算出した。

8. 治験薬に関する全体的な質問票：治験終了来院時に全体的な満足度評価（「非常に満足」、「満足」、「どちらでもない」、「不満」、「非常に不満」）の 5 段階）及び比較の質問による評価（「強く同意する」、「同意する」、「同意しない」、「全く同意しない」の 4 段階）を収集した。FAS の患者の回答を継続変数として各ロールオーバー群及び全体で分けて要約した。各カテゴリーの例数及び割合も示した。治験薬に関する全体的な質問票の結果は、最終的な治験総括報告書（CSR）に示す予定である。HAE 発作のデータから得られた有効性の結果を表に示した。

中間解析の結果の要約
本中間解析は、日本の医薬品医療機器総合機構への製造販売承認申請を裏付けるために実施した。

カットオフ日前に電子収集データの原資料検証を完了できなかった 6 例を除く患者全員のデータについて、完全なデータクリーニングを 2024 年 8 月 16 日まで実施した。完全なデータクリーニングを実施できなかった唯一の有害事象は「HAE 発作による腹痛及び腹部痙攣」であるが、本事象はデータカットオフ時点で治験薬との関連なしと判定されている。本資料のデータセット、表、図、及び一覧に含まれるデータはすべて 2024 年 9 月 14 日までに入力されたものである。

**表 129: イベントスケジュール**

| Visit | Enrollment Visit [a] | Treatment Period and EOS | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Months 1 – 3 | Months 4 – 21 and EOS [b] | |
| Trial Month | | 1, 2, 3 (± 1 week) | 4, 5, 7, 8, 10,11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23 (± 1 week) | 6, 9, 12, 15, 18, 21, EOS [b] (± 1 week) |
| In-clinic [c] | X | X | | X |
| Televisit [d] | | | X | |
| Informed consent/assent [e] | X | | | |
| Eligibility assessment | X | | | |
| HAE diagnostic lab test [f] | X | | | |
| Medical history [g] | X | | | |
| 12-lead ECG [h] | X | | | |
| Demographics [i] | X | | | |
| Physical examination [j] | X | X | | X |
| Vital signs [k] | X | X | | X |
| Safety laboratory [l] | X | X | | X |
| Pregnancy test [m] | X | X | | X |
| Patient diary training | X | | | |
| Patient diary retraining | | X | X | X |
| IMP dosing [n] | | ◄——— | ——— | ———► |
| IMP dispensing/return [o] | ◄——— | ——— | ——— | ———► |
| IMP compliance | | X | X | X |
| AE-QoL [p] | ◄——— | ——— | ——— | ———► |
| HAE attack diary entry and assessments [q] | ◄——— | ——— | ——— | ———► |
| Overall Experience with IMP Questionnaire | | | | X[r] |
| Prior and concomitant medication review | ◄——— | ——— | ——— | ———► |
| Adverse Event review [s] | ◄——— | ——— | ——— | ———► |

Note: If additional visits not described in this table are indicated, then unscheduled visits occur for routine standard of care.
Note: as of the data cutoff date for this interim report (14 Sep 2024), the trial is ongoing, but enrollment is complete.

[a] For patients who rolled over from the KVD900-301 trial, the Enrollment Visit was the same visit as the Final Visit in the KVD900-301 trial if the final visit of that trial was within 30 days of enrollment in KVD900-302. If the Final Visit of KVD900-301 as >30 days prior to rollover, the patient completed a separate Enrollment Visit. For non-rollover patients, the Enrollment Visit was a screening visit; the screening period occurred over a 4-week time period.

[b] The EOS Visit occurs at Month 24 or if a patient terminates early from the trial.

[c] If an in-clinic visit cannot be conducted (eg in the event of a pandemic or other reason that prevents the patient from attending in-clinic visits, if permitted by the relevant regulatory authority and current national recommendations, site's Ethics Committee (EC)/Institutional Review Board (IRB), local regulations, and the patient via informed consent), home health visits are used to perform these visits. Information captured during a home health visit mirrors that captured during an in-clinic visit. Home health is used to assist in the collection of safety assessments in case of missed in-clinic visits or when repeat safety labs were required.

[d] A televisit is conducted via a telephone call or via an interactive audio/video system.

[e] Consent and assent are collected through an e-consenting platform if allowed by country and site regulations.

[f] Diagnostic testing is available for non-rollover patients without genetic confirmation of HAE Type I or II.

[g] Medical history includes any relevant previous and concurrent diseases; HAE disease history including the attack history and corresponding treatment for the past 3 months; therapies and supplements taken within the past 4 weeks; and previous participation in interventional clinical trials, including an investigational COVID-19 vaccine trial in the past 4 weeks.
[h] ECG is recorded after patient rests supine for at least 5 minutes.
[i] Demographics: Year of birth; height (meters [m]; without shoes); weight (kilograms [kg]); race and ethnicity (if allowed); and sex.
[j] Complete physical examination at enrollment only for non-rollover patients, all others are symptom-directed. In the case of a home health visit, the home healthcare nurse conducts an abbreviated physical examination and the investigator conducts the symptom-directed physical examination via televisit.
[k] Vital signs include pulse rate, respiration rate, and systolic and diastolic blood pressure after patient has been resting at least 5 minutes.
[l] Laboratory assessments performed by a central laboratory; repeat laboratory assessments may be performed.
[m] Serum pregnancy test is performed only on females of childbearing potential.
[n] HAE attacks are treated with investigational medicinal product (IMP) as soon as possible after the start of the attack. Initial treatment is limited to no more than 2 doses (ie, 1200 mg total daily dose [TDD]) within 24 hours with each dose separated by at least 3 hours. In addition, patients who are not receiving long-term prophylactic therapy may use KVD900 as STP prior to undergoing surgical, dental, or medical procedures. Patients are required to take 3 doses of KVD900 in a 24-hour period as STP, with each dose approximately 6 hours apart, starting approximately 1 hour prior to the start of the procedure. STP stops if an HAE attack occurs that is treated with IMP or conventional on-demand treatment. If the attack starts within 24 hours of the start of the procedure, the patient should treat the attack with conventional on-demand treatment. If the attack starts >24 hours after the start of the procedure, KVD900 is used.
[o] The IMP is shipped to the patient via a courier service as described in the Pharmacy Manual. Shipment of IMP does not occur until after verification that inclusion/exclusion criteria have been met. If local regulations do not allow the IMP to be delivered to the patient via courier service, then the IMP is to be dispensed at the Enrollment Visit. For sites that dispense the IMP directly to the patient at the Enrollment Visit, non-rollover patients are instructed not to take IMP until they received a telephone call confirming eligibility for trial participation. If a patient is confirmed to be ineligible, they are instructed to return the dispensed IMP. Confirmation of dosing compliance is performed at each of the site visits or televisits. All unused IMP and packaging are returned at the in-clinic visits. If the EOS Visit is performed by home health, arrangements are made to return any unused IMP and packaging via courier.
[p] Patients complete the AE-QoL at the Enrollment Visit and in the eDiary every 28 (± 7) days thereafter through the end of the trial, including at the EOS Visit.
[q] Patients record each HAE attack in the eDiary and complete timed assessments of attack symptoms through 24 hours following IMP intake for each treated HAE attack. Patient assessments, including attack characteristics and efficacy assessments, are be performed as outlined in KVD900-302 study CSR,Table 3-3.
[r] Overall Experience with IMP Questionnaire at the EOS Visit only.
[s] Adverse events are recorded from the first dose of KVD900 in the KVD900-302 trial up to and including the EOS/ET visit. Serious AEs are recorded from the time of signing the informed consent up to and including the EOS/ET visit.

Source: KVD900-302 study CSR, Table 3-1

### 2.7.6.14.1 患者の内訳

全体では、本中間解析のデータカットオフ時点で計 156 例にスクリーニングを実施し、その内訳は、KVD900-301 試験からのロールオーバー患者 70 例及び非ロールオーバー患者 86 例（KVD900-201 試験で無作為割付けした 2 例を含む）であった。11 例（7.1%、ロールオーバー患者 1 例及び非ロールオーバー患者 10 例）がスクリーニングで不適格となった。日本では計 12 例にスクリーニングを実施した。その内訳は、ロールオーバー患者 7 例及び非ロールオーバー患者 5 例（5 例全員が KVD900 未投与）であった。スクリーニングで不適格となった日本人患者はいなかった。

全体では、登録した 145 例のうち 134 例が HAE 発作発現後に治験薬を 1 回以上投与し、安全性解析対象集団及び FAS に該当した。STP-SAF は 11 例、薬物動態解析対象集団は 5 例で構成された。日本人患者 12 例全員が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団及び FAS に該当した。1 例が STP-SAF に該当した。薬物動態解析対象集団に該当した日本人患者はいなかった。

全体では、26 例（19.4%）が治験を中止した。治験中止の主な理由は、患者都合の中止（17 例［12.7%］）、有害事象（5 例［3.7%］）、医師の判断（2 例［1.5%］）、治験実施計画書違反（1 例［0.7%］）、その他（1 例［0.7%］）であった。データカットオフ時点で計 108 例（80.6%）が治験を継続中であった。日本人患者は、データカットオフ時点で 1 例（8.3%）が患者による同意撤回のために治験を中止し、11 例（91.7%）が治験を継続中であった。

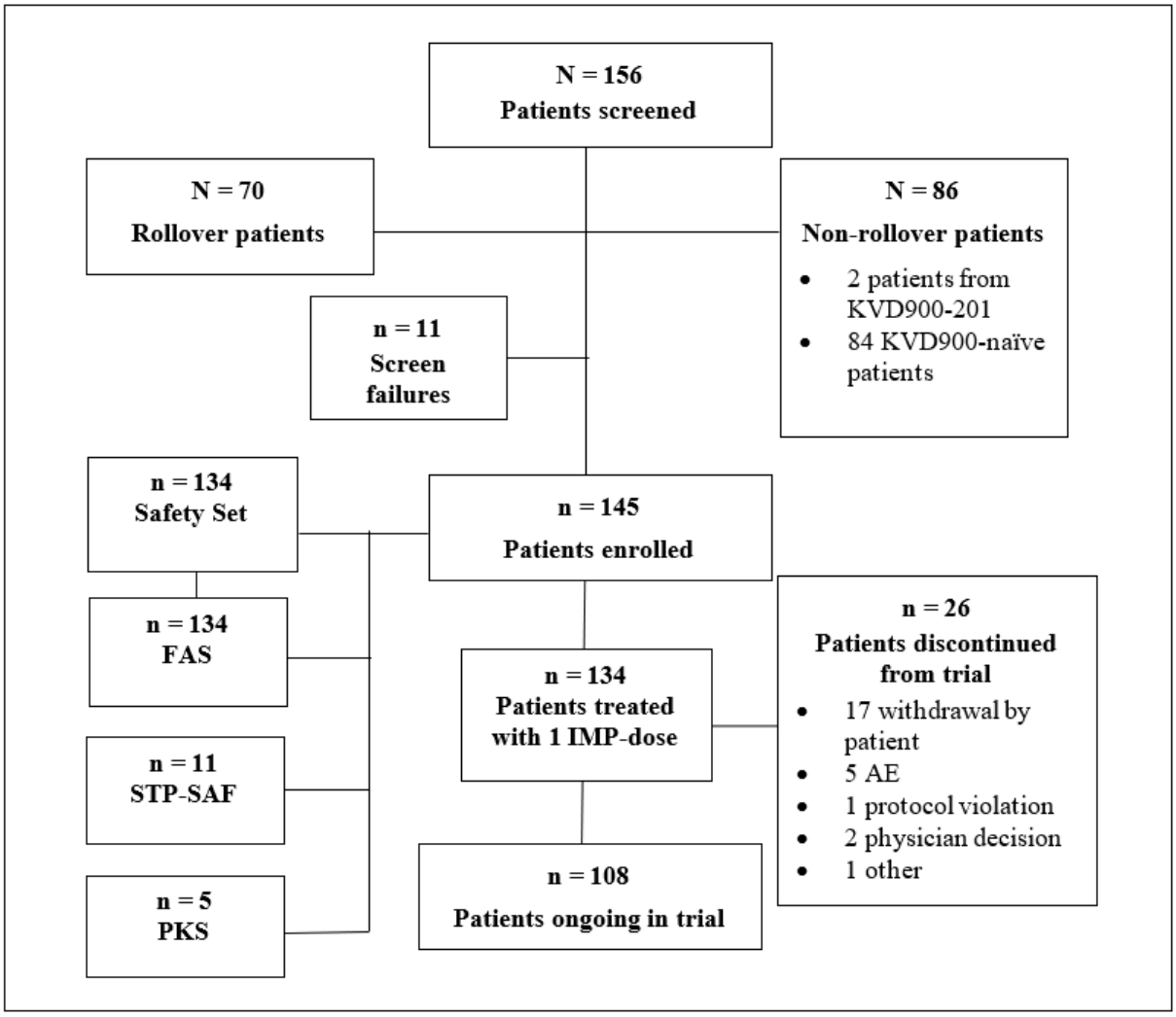



**図 37:　　患者の内訳－全患者**

Notes: The screened set included all patients who had signed the ICF.
The Safety Set includes all patients who received at least 1 IMP dose.
The Full Analysis Set (FAS) includes all enrolled patients who received at least 1 IMP dose after an HAE attack.
The Short-Term Prophylactic Safety Set (STP-SAF) includes all patients who received at least 1 dose of the IMP as STP.
The Pharmacokinetic Set (PKS) includes all patients who accepted to participate in an elective PK subtrial, KVD900-302a, and provided at least 1 PK sample.
Source: KVD900-302 study CSR, Figure 5-1

### 2.7.6.14.2　　人口統計学的特性

全体では、患者の平均年齢（SD）は 35.9（16.26）歳、範囲は 12～77 歳であった。大半（111 例［82.8%］）は 18 歳以上であった。性別は女性 87 例（64.9%）、男性 47 例（35.1%）であった。患者の大半が人種は白人（99 例［73.9%］）、民族はヒスパニック系又はラテン系以外（115 例［85.8%］）であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 26.46（5.979）kg/m$^2$ であった。人口統計学的特性は、ロールオーバー患者と非ロールオーバー患者とでよく均衡が取れていた。

日本人患者では、平均年齢（SD）は 47.7（10.81）歳、範囲は 26～63 歳であった。全員が 18 歳以上であった。性別は女性 11 例（91.7%）、男性 1 例（8.3%）であった。日本人全員が人種はアジ

ア人であり、民族はヒスパニック系又はラテン系以外であった。BMI の平均値（SD）は 25.69（5.398）kg/m$^2$ であった。

**表 130:　人口統計学的特性及びベースライン特性－全患者（安全性解析対象集団）**

| | Rollover | Non-Rollover | Total |
|---|---|---|---|
| | (N=60) | (N=74) | (N=134) |
| **Age (years)** | | | |
| n | 60 | 74 | 134 |
| Mean (SD) | 38.1 (15.07) | 34.1 (17.07) | 35.9 (16.26) |
| Median<br>Q1, Q3 | 38.0<br>25.5, 50.0 | 33.0<br>18.0, 47.0 | 35.0<br>21.0, 49.0 |
| Min, Max | 13, 67 | 12, 77 | 12, 77 |
| **Age group (years), n (%)** | | | |
| <18 | 5 (8.3) | 18 (24.3) | 23 (17.2) |
| ≥18 | 55 (91.7) | 56 (75.7) | 111 (82.8) |
| **Sex, n (%)** | | | |
| Male | 21 (35.0) | 26 (35.1) | 47 (35.1) |
| Female | 39 (65.0) | 48 (64.9) | 87 (64.9) |
| **Race, n (%)** | | | |
| White | 49 (81.7) | 50 (67.6) | 99 (73.9) |
| Black or African American | 0 | 0 | 0 |
| Asian | 8 (13.3) | 9 (12.2) | 17 (12.7) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (1.7) | 9 (12.2) | 10 (7.5) |
| Multiple | 0 | 1 (1.4) | 1 (0.7) |
| Not reported | 2 (3.3) | 5 (6.8) | 7 (5.2) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | |
| Hispanic or Latino | 3 (5.0) | 5 (6.8) | 8 (6.0) |
| Not Hispanic or Latino | 54 (90.0) | 61 (82.4) | 115 (85.8) |
| Not reported | 3 (5.0) | 8 (10.8) | 11 (8.2) |
| **Height (m)** | | | |
| n | 59 | 74 | 133[b] |
| Mean (SD) | 1.669 (0.1224) | 1.671 (0.1081) | 1.670 (0.1142) |
| Median | 1.650 | 1.655 | 1.650 |
| Q1, Q3 | 1.600, 1.740 | 1.600, 1.740 | 1.600, 1.740 |
| Min, max | 1.35, 1.94 | 1.43, 1.97 | 1.35, 1.97 |

| | Rollover | Non-Rollover | Total |
|---|---|---|---|
| | (N=60) | (N=74) | (N=134) |
| **Weight (kg), n** | | | |
| n | 59 | 74 | 133[b] |
| Mean (SD) | 75.30 (19.887) | 73.33 (20.252) | 74.21 (20.039) |
| Median | 70.20 | 69.25 | 70.00 |
| Q1, Q3 | 62.30, 85.50 | 60.60, 82.70 | 61.50, 84.00 |
| Min, max | 41.0, 140.3 | 35.0, 136.0 | 35.0, 140.3 |
| **Body mass index (BMI) (kg/m²)** | | | |
| n[a] | 59 | 74 | 133[b] |
| Mean (SD) | 26.89 (5.848) | 26.12 (6.099) | 26.46 (5.979) |
| Median | 26.30 | 24.86 | 25.39 |
| Q1, Q3 | 22.76, 31.25 | 22.12, 29.90 | 22.26, 30.60 |
| Min, max | 17.6, 38.1 | 16.2, 42.8 | 16.2, 42.8 |
| **Region 1, n (%)** | | | |
| US | 17 (28.3) | 13 (17.6) | 30 (22.4) |
| Ex-US | 43 (71.7) | 61 (82.4) | 104 (77.6) |
| **Region 2, n (%)** | | | |
| North America | 17 (28.3) | 13 (17.6) | 30 (22.4) |
| Europe | 29 (48.3) | 40 (54.1) | 69 (51.5) |
| Rest of the world | 14 (23.3) | 21 (28.4) | 35 (26.1) |
| **Region 3, n (%)** | | | |
| Japan | 7 (11.7) | 5 (6.8) | 12 (9.0) |
| Rest of the world | 53 (88.3) | 69 (93.2) | 122 (91.0) |

[a] BMI was calculated as (body weight in kilograms)/(height in meters)$^2$
[b] One patient (Patient 2504301) had missing height, weight and BMI.
Source: KVD900-302 study CSR, Table 5-5

**表 131:　人口統計学的特性及びベースライン特性－日本人患者のみ（安全性解析対象集団）**

| | Rollover | Non-Rollover | Total |
|---|---|---|---|
| | (N=7) | (N=5) | (N=12) |
| **Age (years)** | | | |
| n | 7 | 5 | 12 |
| Mean (SD) | 44.9 (10.43) | 51.6 (11.17) | 47.7 (10.81) |
| Median<br>Q1, Q3 | 49.0<br>36.0, 50.0 | 53.0<br>47.0, 60.0 | 49.5<br>41.0, 55.0 |
| Min, Max | 26, 57 | 35, 63 | 26, 63 |
| **Age group (years), n (%)** | | | |
| <18 | 0 | 0 | 0 |
| ≥18 | 7 (100) | 5 (100) | 12 (100) |
| **Sex, n (%)** | | | |
| Male | 1 (14.3) | 0 | 1 (8.3) |
| Female | 6 (85.7) | 5 (100) | 11 (91.7) |
| **Race, n (%)** | | | |
| White | 0 | 0 | 0 |
| Black or African American | 0 | 0 | 0 |
| Asian | 7 (100) | 5 (100) | 12 (100) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 0 | 0 | 0 |
| Not reported | 0 | 0 | 0 |
| **Ethnicity, n (%)** | | | |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 0 |
| Not Hispanic or Latino | 7 (100) | 5 (100) | 12 (100) |
| Not reported | 0 | 0 | 0 |
| **Height (m)** | | | |
| n | 7 | 5 | 12 |
| Mean (SD) | 1.590 (0.1082) | 1.608 (0.0712) | 1.598 (0.0912) |
| Median | 1.600 | 1.600 | 1.600 |
| Q1, Q3 | 1.500, 1.630 | 1.600, 1.650 | 1.500, 1.640 |
| Min, max | 1.50, 1.80 | 1.50, 1.69 | 1.50, 1.80 |

| | Rollover | Non-Rollover | Total |
|---|---|---|---|
| | (N=7) | (N=5) | (N=12) |
| **Weight (kg), n** | | | |
| n | 7 | 5 | 12 |
| Mean (SD) | 67.51 (13.344) | 61.54 (8.862) | 65.03 (11.626) |
| Median | 62.70 | 63.10 | 62.90 |
| Q1, Q3 | 58.70, 77.80 | 61.40, 67.40 | 60.05, 68.85 |
| Min, max | 51.4, 91.4 | 46.7, 69.1 | 46.7, 91.4 |
| **Body mass index (BMI) (kg/m²)** | | | |
| n[a] | 7 | 5 | 12 |
| Mean (SD) | 26.91 (5.955) | 23.99 (4.550) | 25.69 (5.398) |
| Median | 23.60 | 24.19 | 24.09 |
| Q1, Q3 | 22.84, 34.58 | 23.98, 24.65 | 22.89, 28.76 |
| Min, max | 21.2, 35.7 | 17.2, 30.0 | 17.2, 35.7 |
| **Region 1, n (%)** | | | |
| US | 0 | 0 | 0 |
| Ex-US | 7 (100) | 5 (100) | 12 (100) |
| **Region 2, n (%)** | | | |
| North America | 0 | 0 | 0 |
| Europe | 0 | 0 | 0 |
| Rest of the world | 7 (100) | 5 (100) | 12 (100) |
| **Region 3, n (%)** | | | |
| Japan | 7 (100) | 5 (100) | 12 (100) |
| Rest of the world | 0 | 0 | 0 |

[a] BMI was calculated as (body weight in kilograms)/(height in meters)$^2$
[b] One patient (Patient 2504301) had missing height, weight and BMI.
Source: KVD900-302 study CSR, Table 5-6

### 2.7.6.14.3 有効性の結果

全体において、本中間報告のデータカットオフ日（2024 年 9 月 14 日）時点で、最初の発作（発作 1）から解析した最後の発作（発作 36）まで、本薬は一貫した有効性を示し、複数回投与時に特段の傾向は認められなかった。ロールオーバー患者と非ロールオーバー患者との間に臨床的に重要な差はなかった。

日本人患者の有効性結果は全体集団と類似していた。

有効性の評価項目については、統計的比較をする検出力はないため、記述統計量を示した。結果は慎重に解釈する必要がある。

有効性の結果は以下のとおりであった。

投与後 12 時間以内における症状緩和開始までの時間は、HAE 発作の大半（1706 件中 1140 件［66.9%］）で達成された。症状緩和開始までの時間の中央値は 2.20 時間（95% CI：1.93、2.52）で、複数回投与時に特段の傾向は認められなかった（発作ごとのデータは表 132 を参照）。

- 日本人患者では、12 時間以内における症状緩和開始までの時間は HAE 発作の大半（140 件中 100 件［71.4%］）で達成された。症状緩和開始までの時間の中央値は 2.44 時間（95% CI：1.79、2.62）で、複数回投与時に特段の傾向は認められなかった。

- 注：本中間解析では、1 回目の中間解析と比較して eDiary の遵守率が低下していた。これが原因で、評価項目を達成した発作の割合が低下し、イベント発生までの時間が延長した可能性がある。しかし、ad hoc 感度解析を行って欠測値による影響を検討したところ、結果は、欠測値を連続した 2 回の評価で許容し、ベースライン後評価をしていない発作を除外した前回の解析結果と一致した。

12 時間以内の重症度軽減は、HAE 発作の 46.3%で達成された。重症度軽減までの時間の中央値は 8.28 時間（95% CI：7.02、評価不能［12 時間超］）で、複数回投与時に特段の傾向は認められなかった。

- 日本人患者では、12 時間以内における重症度軽減は HAE 発作の 47.1%で達成された。重症度軽減までの時間の中央値は 1.93 時間（95% CI：1.28、2.78）で、複数回投与時に特段の傾向は認められなかった。

1 回目の治験薬投与から 24 時間以内における HAE 発作の完全消失は、HAE 発作の 54.7%で達成された。発作の完全消失までの時間の中央値は 21.08 時間（95% CI：21.01、21.97）で、複数回投与時に特段の傾向は認められなかった。

- 日本人患者では、1 回目の治験薬投与から 24 時間以内における HAE 発作の完全消失は HAE 発作の 41.4%で達成された。HAE 発作の完全消失までの時間の中央値は評価不能（すなわち、24 時間超）（95% CI：24.00、>24）で、複数回投与時に特段の傾向は認められなかった。

12 時間以内及び 24 時間以内における従来のオンデマンド治療薬使用の頻度は低かった（それぞれ発作の 5.6%及び 8.1%）。このため、12 時間以内及び 24 時間以内における従来のオンデマンド治療薬使用までの時間の中央値は算出できなかった。治験薬複数回投与時に従来のオンデマンド治療薬使用において特段の傾向は認められなかった。

- 日本人患者では、12 時間以内及び 24 時間以内における従来のオンデマンド治療薬使用の頻度は低かった（それぞれ発作の 0.7%及び 1.4%）。このため、12 時間以内及び 24 時間以内における従来のオンデマンド治療薬使用までの時間の中央値は算出できなかった。治験薬複数回投与時に従来のオンデマンド治療薬使用において特段の傾向は認められなかった。

全体集団と日本人患者のみの両集団において、AE-QoL の合計スコア及び領域スコアは、Month 1 から Month 10 までの間で様々であったが、ベースラインと同程度であった。この結果の臨床的重要性は、より多くの患者で長期間の観察結果が得られた後、最終報告書で報告する。

全体では、11 例が短期的予防治療を受け（日本人患者 1 例を含む）、治験薬投与から 24 時間以内に HAE 発作が発現した患者はいなかった。

**表 132: 12 時間以内における PGI-C による症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier 解析（FAS）ー全患者**

| | All Attacks | Attack 1 | Attack 2 | Attack 3 | Attack 4 | Attack 5 | Attack 6 | Attack 7 | Attack 8 | Attack 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 1705 | 133 | 125 | 115 | 103 | 94 | 85 | 75 | 68 | 61 |
| **Number of patients (n [%])** | | | | | | | | | | |
| Events [a] | 1140 (66.9) | 82 (61.7) | 76 (60.8) | 71 (61.7) | 63 (61.2) | 54 (57.4) | 54 (63.5) | 53 (70.7) | 50 (73.5) | 47 (77.0) |
| Censored [b] | 565 (33.1) | 51 (38.3) | 49 (39.2) | 44 (38.3) | 40 (38.8) | 40 (42.6) | 31 (36.5) | 22 (29.3) | 18 (26.5) | 14 (23.0) |
| 25th percentile (95% CI) | 1.14 (0.94, 1.26) | 0.80 (0.77, 1.22) | 0.82 (0.77, 1.26) | 1.06 (0.78, 1.31) | 1.27 (0.80, 1.76) | 0.98 (0.76, 1.47) | 0.81 (0.76, 1.26) | 0.96 (0.76, 1.28) | 1.29 (0.78, 1.67) | 1.27 (0.78, 1.33) |
| Median (95% CI) | 2.20 (1.93, 2.52) | 1.66 (1.28, 2.52) | 1.82 (1.29, 2.52) | 1.82 (1.65, 3.22) | 2.61 (1.79, 3.59) | 1.85 (1.67, 2.60) | 1.80 (1.28, 2.52) | 1.76 (1.30, 2.04) | 2.36 (1.67, 3.12) | 1.84 (1.33, 2.78) |
| 75th percentile (95% CI) | 7.08 (6.01, 8.37) | 5.02 (3.25, NE) | 7.24 (5.01, NE) | NE (4.18, NE) | 8.54 (4.94, NE) | NE (3.11, NE) | 6.01 (2.54, NE) | 5.70 (2.12, NE) | 6.76 (3.18, NE) | 4.96 (2.78, NE) |
| | **Attack 10** | **Attack 11** | **Attack 12** | **Attack 13** | **Attack 14** | **Attack 15** | **Attack 16** | **Attack 17** | **Attack 18** | **Attack 19** |
| n | 58 | 50 | 49 | 45 | 42 | 38 | 36 | 35 | 33 | 31 |
| **Number of patients (n [%])** | | | | | | | | | | |
| Events [a] | 42 (72.4) | 36 (72.0) | 32 (65.3) | 30 (66.7) | 28 (66.7) | 26 (68.4) | 23 (63.9) | 20 (57.1) | 23 (69.7) | 23 (74.2) |
| Censored [b] | 16 (27.6) | 14 (28.0) | 17 (34.7) | 15 (33.3) | 14 (33.3) | 12 (31.6) | 13 (36.1) | 15 (42.9) | 10 (30.3) | 8 (25.8) |
| 25th percentile (95% CI) | 0.96 (0.76, 1.30) | 1.77 (0.90, 2.44) | 1.32 (0.78, 1.92) | 1.29 (0.86, 1.77) | 1.62 (0.76, 1.79) | 0.85 (0.27, 0.94) | 0.96 (0.76, 1.80) | 0.76 (0.28, 1.77) | 1.75 (0.76, 2.50) | 1.37 (0.58, 1.77) |
| Median (95% CI) | 1.77 (1.30, 3.79) | 4.93 (2.10, 6.83) | 2.61 (1.78, 4.93) | 1.93 (1.46, 3.13) | 2.99 (1.76, 5.14) | 1.33 (0.88, 1.79) | 2.98 (1.27, 4.04) | 2.31 (0.77, 3.66)) | 2.79 (1.77, 5.54) | 2.52 (1.40, 3.91) |
| 75th percentile (95% CI) | 6.68 (3.52, NE) | NE (6.83, NE) | NE (3.71, NE) | NE (2.60, NE) | 7.74 (4.03, NE) | 4.95 (1.64, NE) | 8.91 (3.55, NE) | NE (2.73, NE) | 7.12 (3.08, NE) | 4.45 (2.64, NE) |

| | Attack 20 | Attack 21 | Attack 22 | Attack 23 | Attack 24 | Attack 25 | Attack 26 | Attack 27 | Attack 28 | Attack 29 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 29 | 28 | 28 | 26 | 24 | 20 | 19 | 19 | 18 | 16 |
| **Number of patients (n [%])** | | | | | | | | | | |
| Events [a] | 18 (62.1) | 16 (57.1) | 20 (71.4) | 16 (61.5) | 15 (62.5) | 13 (65.0) | 16 (84.2) | 16 (84.2) | 13 (72.2) | 12 (75.0) |
| Censored [b] | 11 (37.9) | 12 (42.9) | 8 (28.6) | 10 (38.5) | 9 (37.5) | 7 (35.0) | 3 (15.8) | 3 (15.8) | 5 (27.8) | 4 (25.0) |
| 25th percentile (95% CI) | 1.41 (0.29, 2.58) | 1.28 (0.26, 2.52) | 0.84 (0.26, 1.76) | 2.23 (0.34, 3.04) | 1.08 (0.50, 1.91) | 0.76 (0.28, 1.77) | 0.84 (0.26, 1.39) | 1.28 (0.26, 1.70) | 1.76 (0.26, 3.54) | 0.80 (0.30, 0.91) |
| Median (95% CI) | 2.70 (1.77, 7.01) | 3.00 (1.36, NE) | 2.16 (1.18, 4.43) | 3.74 (2.55, 7.17) | 2.38 (0.97, 5.79) | 2.16 (0.76, 7.20) | 1.77 (0.84, 3.75) | 1.70 (1.28, 1.85) | 3.99 (1.76, 8.88) | 1.19 (0.76, 2.85) |
| 75th percentile (95% CI) | 7.94 (2.72, NE) | NE (3.30, NE) | 5.12 (2.45, NE) | NE (5.09, NE) | NE (2.83, NE) | NE (2.19, NE) | 5.03 (1.77, NE) | 2.01 (1.70, 3.78) | NE (4.22, NE) | 3.51 (1.19, NE) |
| | **Attack 30** | **Attack 31** | **Attack 32** | **Attack 33** | **Attack 34** | **Attack 35** | **Attack 36** | | | |
| n | 15 | 13 | 13 | 13 | 12 | 12 | 11 | | | |
| **Number of patients (n [%])** | | | | | | | | | | |
| Events [a] | 9 (60.0) | 8 (61.5) | 9 (69.2) | 7 (53.8) | 11 (91.7) | 8 (66.7) | 7 (63.6) | | | |
| Censored [b] | 6 (40.0) | 5 (38.5) | 4 (30.8) | 6 (46.2) | 1 (8.3) | 4 (33.3) | 4 (36.4) | | | |
| 25th percentile (95% CI) | 1.85 (0.31, 5.30) | 0.76 (0.45, 2.58) | 1.58 (0.78, 1.89) | 2.16 (0.28, 3.52) | 0.90 (0.33, 2.70) | 1.98 (0.77, 3.62) | 0.76 (0.34, 3.36) | | | |
| Median (95% CI) | 5.30 (1.48, NE) | 2.58 (0.63, NE) | 2.20 (1.18, NE) | 5.18 (1.46, NE) | 2.79 (0.34, 6.76) | 3.77 (1.08, NE) | 3.36 (0.65, NE) | | | |
| 75th percentile (95% CI) | NE (4.51, NE) | NE (2.52, NE) | NE (1.89, NE) | NE (3.52, NE) | 5.45 (2.70, NE) | NE (3.62, NE) | NE (3.15, NE) | | | |

Note: In presentation of all attacks, N is the number of HAE attacks and n is the number of analyzed HAE attacks. In presentation of each attack number, N is the number of patients and n is the number of analyzed patients. The time to beginning of symptom relief was calculated as date/time of first rating of “a little better” or higher (ie, better or much better) that was immediately followed by another rating of “a little better” or higher (with possible missing values in between) – date/time of first IMP administration. Kaplan-Meier estimates of time to beginning of symptom relief was presented by treated attack number for attacks that had at least 10 patients in the total column.

[a] Attacks that achieved the described event within 12 hours.
[b] Attacks were treated as right-censored at 12 hours if patients did not achieve beginning of symptom relief as defined by PGI-C or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, the attack was censored at the time of discontinuation (taken from the last assessment performed during the end of study visit). In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 2 consecutive post-baseline assessments, attacks were censored at time 0.

Source: KVD900-302 study CSR, Table 6-1

**表 133: 12 時間以内における PGI-C による症状緩和開始までの時間の Kaplan-Meier 解析（FAS）－日本人患者のみ**

| | All Attacks | Attack 1 | Attack 2 | Attack 3 | Attack 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| n | 140 | 12 | 12 | 12 | 10 |
| **Number of patients (n [%])** | | | | | |
| Events [a] | 100 (71.4) | 11 (91.7) | 11 (91.7) | 10 (83.3) | 6 (60.0) |
| Censored [b] | 40 (28.6) | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 2 (16.7) | 4 (40.0) |
| 25th percentile (95% CI) | 1.26 (0.81, 1.36) | 0.76 (0.26, 1.42) | 0.77 (0.26, 0.82) | 0.79 (0.31, 1.79) | 0.96 (0.27, 3.08) |
| Median (95% CI) | 2.44 (1.79, 2.62) | 1.42 (0.31, 5.02) | 1.15 (0.48, 7.10) | 1.83 (0.51, 3.51) | 2.78 (0.27, NE) |
| 75th percentile (95% CI) | NE (5.02, NE) | 5.02 (1.28, NE) | 4.76 (0.82, NE) | 2.97 (1.79, NE) | NE (1.07, NE) |

Note: In presentation of all attacks, N is the number of HAE attacks and n is the number of analyzed HAE attacks. In presentation of each attack number, N is the number of patients and n is the number of analyzed patients. The time to beginning of symptom relief was calculated as date/time of first rating of “a little better” or higher (ie, better or much better) that was immediately followed by another rating of “a little better” or higher (with possible missing values in between) – date/time of first IMP administration. Kaplan-Meier estimates of time to beginning of symptom relief was presented by treated attack number for attacks that had at least 10 patients in the total column.

[a] Attacks that achieved the described event within 12 hours.
[b] Attacks were treated as right-censored at 12 hours if patients did not achieve beginning of symptom relief as defined by PGI-C or received conventional attack treatment within 12 hours of the first IMP administration. In the case of discontinuation that prevented the event, the attack was censored at the time of discontinuation (taken from the last assessment performed during the end of study visit). In the case of underivable time-to-event results due to lack of at least 2 consecutive post-baseline assessments, attacks were censored at time 0.

Source: KVD900-302 study CSR, Table 6-2

#### 2.7.6.14.4 薬物動態の結果

薬物動態サブ試験を青少年患者を対象として別途実施中であり、これまでに 5 例の青少年患者が試験を終了している。青少年患者から得られた曝露量のデータとモデルから得られた結果は、概ね一致していた。

血漿中本薬濃度の平均値（SD）は、投与後 0.5～2 時間では 1813.33（1559.498）ng/mL、投与後 2～4 時間では 3788.00（2634.107）ng/mL、投与後 4～6 時間では 3339.40（3952.321）ng/mL であった。投与後 4～6 時間の血漿中濃度は、1 例が検体採取前に 2 回目の治験薬投与を行った影響を受けていた。

薬物動態データを取得した日本人患者はいなかった。

**表 134:　　本薬の血漿中濃度（ng/mL）の要約（薬物動態解析対象集団）**

| | Rollover | Non-Rollover | Total |
|---|---|---|---|
| **Time Point Statistics** | **(N=2)** | **(N=3)** | **(N=5)** |
| **0.5-2 hours** | | | |
| n | 2 | 1 | 3 |
| Mean (SD) | 1625.00 (2156.676) | 2190.00 (NE) | 1813.33 (1559.498) |
| Median | 1625 | 2190 | 2190 |
| Min, max | 100.00, 3150.00 | 2190.00, 2190.00 | 100.00, 3150.00 |
| CV (%) | 13271.85 | NE | 8600.17 |
| SEM | 1525.00 | NE | 900.38 |
| GM | 561.25 | 2190.00 | 883.59 |
| GEOM CV (%) | 1957.59 | NE | 594.65 |
| **2-4 hours** | | | |
| n | 2 | 3 | 5 |
| Mean (SD) | 2890.00 (1781.909) | 4386.67 (3308.388) | 3788.00 (2634.107) |
| Median | 2890 | 3560 | 3560 |
| Min, max | 1630.00, 4150.00 | 1570.00, 8030.00 | 1570.00, 8030.00 |
| CV (%) | 6165.78 | 7541.92 | 6953.82 |
| SEM | 1260.00 | 1910.10 | 1178.01 |
| GM | 2600.87 | 3553.76 | 3136.61 |
| GEOM CV (%) | 74.00 | 97.28 | 77.60 |
| **4-6 hours** | | | |
| n | 2 | 3 | 5 |
| Mean (SD) | 5810.00 (6208.398) | 1692.33 (1340.326) | 3339.40 (3952.321) |
| Median | 5810 | 923 | 1420 |
| Min, max | 1420.00, 10200.00 | 914.00, 3240.00 | 914.00, 10200.00 |
| CV (%) | 10685.71 | 7919.99 | 11835.42 |
| SEM | 4390.00 | 773.84 | 1767.53 |
| GM | 3805.79 | 1398.18 | 2086.97 |
| GEOM CV (%) | 244.66 | 83.57 | 136.47 |

PK samples were taken relative to the first IMP dose, regardless of additional doses taken.
Source: KVD900-302 study CSR, Table 8-1

#### 2.7.6.14.5 安全性の結果

本薬の忍容性は良好であり、複数回投与後の安全性プロファイルも良好であった。ロールオーバー患者と非ロールオーバー患者とで安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。日本人患者と全体集団の安全性プロファイルは類似していた。

安全性の結果は以下のとおりであった。

- 全体では、安全性解析対象集団の 134 例のうち、74 例（55.2%）に合計 332 件の TEAE が報告された。
    - 安全性解析対象集団の日本人患者 12 例のうち、7 例（58.3%）に合計 14 件の TEAE が報告された。
- 全体では、5%以上の患者に報告された TEAE は頭痛（15 例［11.2%］）、上咽頭炎（20 例［14.9%］）、COVID-19（13 例［9.7%］）、及び上気道感染（13 例［9.7%］）であった。5%以上の患者に報告された治療中（治験薬投与から 3 日以内）に発現した TEAE は頭痛（11 例［8.2%］）及び上咽頭炎（8 例［6.0%］）であった。
    - 日本人患者では、2 例以上の患者に報告された TEAE は上咽頭炎（2 例［16.7%］）及びアレルギー性鼻炎（2 例［16.7%］）であった。治療中に発現した TEAE として 1 例（8.3%）に上咽頭炎が 1 件報告された。この上咽頭炎は、グレード 1、非重篤、治験薬との関連なしと判定された。
- 全体では、TEAE の多くは重症度がグレード 1（20 例［14.9%］147 件）又はグレード 2（42 例［31.3%］165 件）であった。12 例（9.0%）にグレード 3 の TEAE が合計 20 件報告され、このうち 1 件（下痢）は治験薬との関連ありと判定された。複数の患者に報告されたグレード 3 の基本語（PT）はなかった。
    - 日本人患者では、TEAE はすべて重症度がグレード 1（4 例［33.3%］9 件）又はグレード 2（3 例［25.0%］5 件）であった。グレード 3 以上の TEAE は報告されなかった。
- 全体では、2 例以上に報告された治験薬と関連のある TEAE は頭痛（5 例［3.7%］）、嘔吐（3 例［2.2%］）、及び悪心（2 例［1.5%］）であった。
    - 日本人患者では、治験担当医師が治験薬との関連ありと判定した TEAE は報告されなかった。
- 全体では、11 例が治験中に治験薬を短期的予防治療として服用した。短期的予防治療後、治療中に発現した TEAE が 2 例（18.2%）で 3 件報告された（上咽頭炎 1 件、発疹 2 件）。
    - 日本人患者 1 例が治験中に治験薬を短期的予防治療として服用した。短期的予防治療後、この患者で治療中に発現した TEAE（上咽頭炎）が 1 件報告された。
- 全体では、重篤な TEAE が 9 例（6.7%）に 16 件報告された。治験担当医師が治験薬との関連ありと判定した重篤な TEAE、及び治療中に発現した重篤な TEAE はなかった。
    - 日本人患者では重篤な TEAE は報告されなかった。

- 治験中止に至った TEAE は 5 例（3.7%）に合計 6 件報告された。このうち 4 件（皮膚灼熱感、嘔吐、悪心 2 件）は、治験担当医師が治験薬との関連ありと判定した。
    - 日本人患者では、治験中止に至った TEAE は報告されなかった。
- 死亡に至った TEAE は報告されなかった。
- ベースラインからその後の各測定時点にかけて、臨床検査パラメータに臨床的に重要な平均値の変動、推移又は傾向は認められなかった。
- 肝機能検査値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上となった患者数例を評価した。評価の結果、一過性のトランスアミナーゼ上昇は、ビリルビン値及び国際標準比（INR）の値が正常で、全体として頻度が低く、無症候性であるため、さらなる介入は必要なかった。報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）／アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇では、ウイルス感染、併用薬、アルコール摂取など、病因となりうる要素との交絡も認められた。治験担当医師は、これらの検査値上昇について治験薬との関連なしと判定した。Hy's law の基準を満たす可能性のある患者はいなかった。日本人患者では、臨床的に重要な肝機能検査異常は報告されなかった。
- 女性患者 1 例に妊娠 1 件が報告された（PT：妊娠時の母体の曝露）。本患者は、治験実施医療機関が妊娠を認識する前に治験薬を 5 回服用したが、妊娠中の服用はなかった。妊娠のため治験薬投与を中止した。最終月経期間から約 48 日後に流産した。本事象は重篤な有害事象とは判定されなかった。この他の詳細は報告されていない。この患者の最後の治験薬投与は妊娠の約 3 ヵ月前であったことから、治験薬の半減期が短いこと及び治験薬の薬理学的特性を考慮すると、治験薬の投与が妊娠転帰に影響を与えた可能性は低い。

その他の全体的な安全性の結果から、ベースライン後のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、及び脈拍数）にわずかな変動が示されたが、臨床的に重要であるとは判定されなかった。心電図の結果の平均値について、臨床的に重要なベースラインからの変動は報告されなかった。

**表 135: 2%以上の患者で報告された試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類別及び基本語別）－全患者（安全性解析対象集団）**

| | Rollover | Non-Rollover | Total |
|---|---|---|---|
| **System Organ Class** | **(N=60)** | **(N=74)** | **(N=134)** |
| **Preferred Term** | **n (%) E** | **n (%) E** | **n (%) E** |
| All treatment-emergent adverse events | 38 (63.3) 183 | 36 (48.6) 149 | 74 (55.2) 332 |
| **Gastrointestinal disorders** | | | |
| Diarrhoea | 2 (3.3) 2 | 3 (4.1) 10 | 5 (3.7) 12 |
| Vomiting | 2 (3.3) 2 | 3 (4.1) 9 | 5 (3.7) 11 |
| Nausea | 3 (5.0) 3 | 1 (1.4) 1 | 4 (3.0) 4 |
| Gastrooesophageal reflux disease | 2 (3.3) 2 | 1 (1.4) 1 | 3 (2.2) 3 |
| Toothache | 2 (3.3) 4 | 1 (1.4) 1 | 3 (2.2) 5 |
| **Immune system disorders** | | | |
| Seasonal allergy | 2 (3.3) 2 | 2 (2.7) 2 | 4 (3.0) 4 |
| **Infections and infestations** | | | |
| Nasopharyngitis | 11 (18.3) 18 | 9 (12.2) 16 | 20 (14.9) 34 |
| COVID-19 | 7 (11.7) 7 | 6 (8.1) 6 | 13 (9.7) 13 |
| Upper respiratory tract infection | 7 (11.7) 8 | 6 (8.1) 7 | 13 (9.7) 15 |
| Urinary tract infection | 5 (8.3) 5 | 1 (1.4) 2 | 6 (4.5) 7 |
| Influenza | 3 (5.0) 3 | 2 (2.7) 2 | 5 (3.7) 5 |
| Viral upper respiratory tract infection | 2 (3.3) 2 | 3 (4.1) 3 | 5 (3.7) 5 |
| Bronchitis | 2 (3.3) 3 | 1 (1.4) 1 | 3 (2.2) 4 |
| Pharyngitis streptococcal | 2 (3.3) 2 | 1 (1.4) 1 | 3 (2.2) 3 |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | | | |
| Back pain | 2 (3.3) 4 | 4 (5.4) 4 | 6 (4.5) 8 |
| Myalgia | 1 (1.7) 1 | 2 (2.7) 3 | 3 (2.2) 4 |
| **Nervous system disorders** | | | |
| Headache | 8 (13.3) 19 | 7 (9.5) 12 | 15 (11.2) 31 |
| Migraine | 4 (6.7) 4 | 1 (1.4) 2 | 5 (3.7) 6 |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | | | |
| Rhinitis allergic | 3 (5.0) 3 | 3 (4.1) 3 | 6 (4.5) 6 |
| Cough | 1 (1.7) 1 | 2 (2.7) 2 | 3 (2.2) 3 |
| Oropharyngeal pain | 2 (3.3) 2 | 1 (1.4) 1 | 3 (2.2) 3 |

| | Rollover | Non-Rollover | Total |
|---|---|---|---|
| **System Organ Class** | **(N=60)** | **(N=74)** | **(N=134)** |
| **Preferred Term** | **n (%) E** | **n (%) E** | **n (%) E** |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | | | |
| Urticaria | 1 (1.7) 2 | 2 (2.7) 2 | 3 (2.2) 4 |

Note: At each level of patient summarization, a patient was counted once if the patient reported one or more events.
N represents the number of patients at each level of summarization.
E represents the number of adverse events at each level of summarization.
Adverse events were coded using MedDRA, Version 26.0.
[a] Uncoded terms were due to the data included in this CSR up to 14 Sep 2024. Data for all patients were fully cleaned up to 16 Aug 2024, except for 6 patients for whom some electronic data capture data were not able to be source verified before the cutoff date. The only AE that was not fully cleaned was an AE of 'abdominal pain and cramping due to HAE attack' that was considered unrelated to the IMP at the time of data cut-off.
Source: KVD900-302 study CSR, Table 7-7

**表 136: 試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類別及び基本語別）－日本人患者のみ（安全性解析対象集団）**

| | Rollover | Non-Rollover | Total |
|---|---|---|---|
| **System Organ Class** | **(N=7)** | **(N=5)** | **(N=12)** |
| **Preferred Term** | **n (%) E** | **n (%) E** | **n (%) E** |
| All treatment-emergent adverse events | 4 (57.1) 9 | 3 (60.0) 5 | 7 (58.3) 14 |
| **Gastrointestinal disorders** | | | |
| Abdominal pain upper | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (8.3) 1 |
| Dental caries | 1 (14.3) 1 | 0 | 1 (8.3) 1 |
| Dental caries | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (8.3) 1 |
| **Immune system disorders** | | | |
| Seasonal allergy | 1 (14.3) 1 | 0 | 1 (8.3) 1 |
| **Infections and infestations** | | | |
| Nasopharyngitis | 1 (14.3) 1 | 1 (20.0) 1 | 2 (16.7) 2 |
| COVID-19 | 1 (14.3) 1 | 0 | 1 (8.3) 1 |
| Influenza | 1 (14.3) 1 | 0 | 1 (8.3) 1 |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | | | |
| Contusion | 1 (14.3) 1 | 0 | 1 (8.3) 1 |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | | | |
| Osteoarthritis | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (8.3) 1 |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | | | |
| Rhinitis allergic | 2 (28.6) 2 | 0 | 2 (16.7) 2 |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | | | |
| Dermal cyst | 1 (14.3) 1 | 0 | 1 (8.3) 1 |
| Urticaria | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (8.3) 1 |

Note: At each level of patient summarization, a patient was counted once if the patient reported one or more events.
N represents the number of patients at each level of summarization.
E represents the number of adverse events at each level of summarization.
Adverse events were coded using MedDRA, Version 26.0.
[a] Uncoded terms were due to the data included in this CSR up to 14 Sep 2024. Data for all patients were fully cleaned up to 16 Aug 2024, except for 6 patients for whom some electronic data capture data were not able to be source verified before the cutoff date. The only AE that was not fully cleaned was an AE of 'abdominal pain and cramping due to HAE attack' that was considered unrelated to the IMP at the time of data cut-off.
Source: KVD900-302 study CSR, Table 7-8

### 2.7.6.14.6 結論

本薬を HAE 発作の治療のために長期にわたり 12 歳以上の患者に投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。安全性は、ロールオーバー患者と非ロールオーバー患者で一貫していた。安全性プロファイルは日本人患者と全体集団とで類似しており、日本での本薬の使用について安全性上の懸念は認められなかった。

本治験から得られた有効性評価項目の結果は全て、第 3 相検証試験（KVD900-301 試験）と一致していた。有効性の結果に複数回投与による明らかな傾向は認められず、日本人患者の有効性の結果は全体集団と類似していた。