

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社		
商品名：未定		
有効成分名：ASP7991		

総括報告書 概要

試験の標題: ASP7991 臨床薬理試験 – 血液透析施行中の慢性腎臓病患者を対象とした PK/PD の検討 –

治験責任医師: [REDACTED]

治験実施施設: 2 施設, 日本

公表文献: なし

試験期間:

試験開始日 (最初の同意日): 2012 年 12 月 26 日

試験終了日 (最終の評価日): 2013 年 06 月 26 日

開発のフェーズ: 第 I 相

目的:

血液透析施行中の慢性腎臓病患者を対象に, ASP7991 を投与したときの薬物動態, 薬力学及び安全性を検討する。

1. ASP7991 を単回経口投与したときの薬物動態, 薬力学及び安全性を検討するとともに, 薬物動態に対する血液透析の影響も検討する (パート 1)。
2. ASP7991 を反復経口投与したときの薬物動態, 薬力学及び安全性を検討する (パート 2)。

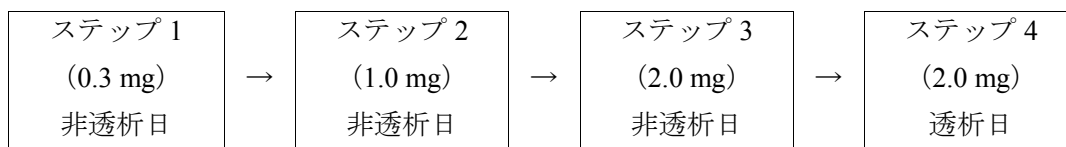
試験方法:

本試験は非盲検・非対照試験として実施した。下記のパート 1 及びパート 2 の 2 部構成とした。

パート 1

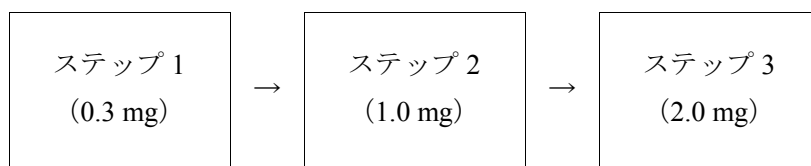
6 例の被験者を対象とし, ステップ 1~3 では ASP7991 (0.3, 1.0, 2.0 mg) を非透析日に単回経口投与した。ステップ 4 ではステップ 1~3 で安全性が確認された最高用量を透析日の透析開始直

前 (15 分以内) に単回経口投与した。治験依頼者はステップごとに退院時までの安全性を評価し、次のステップへの移行を判断した。



パート 2

8 例の被験者を対象とし、ステップ 1~3 で ASP7991 (0.3, 1.0, 2.0 mg) を 7 日間反復経口投与した。治験依頼者はステップごとに退院時までの安全性を評価し、次のステップへの移行を判断した。



各パートとも、同一被験者でステップを移行するが、中止基準に該当した被験者やパート 1 で血清補正 Ca 値が 7.0 mg/dL を下回った被験者の次のステップへの移行は不可とした。ただし、パート 1 のステップ 4 を中止時の用量よりも低用量で実施する場合、当該被験者のステップ 4 への移行を可能とした。

パート 1 では投与間隔を 2 週間以上、パート 2 では 3 週間以上とした。各パートとも、前ステップの事後検査実施時期がスクリーニング検査実施時期の許容範囲内であった場合、前ステップの事後検査結果をスクリーニング検査として代用可能とした。

被験者数 (目標, 登録及び解析対象):

- 目標被験者数

パート 1 : 各ステップ 6 例 (ただし、被験者のステップ間の移行を可能とした)

パート 2 : 各ステップ 8 例 (ただし、被験者のステップ間の移行を可能とした)

- 解析対象集団

パート 1 の解析対象集団の内訳

Population	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 4 ASP7991 2.0 mg 投与時 (透析日) (N=6)
安全性解析対象集団	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
薬物動態解析対象集団	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
薬力学解析対象集団	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)

パート 2 の解析対象集団の内訳

Population	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (N=8)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (N=7)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (N=6)
安全性解析対象集団	8 (100.0%)	7 (100.0%)	6 (100.0%)
薬物動態解析対象集団	8 (100.0%)	7 (100.0%)	6 (100.0%)
薬力学解析対象集団	8 (100.0%)	7 (100.0%)	6 (100.0%)

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準

1. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 75 歳未満
2. 治験薬投与 12 週（84 日）前から週 3 回の血液透析を施行しており、治験期間中も週 3 回の血液透析を予定している安定期慢性維持透析患者
3. 活性型ビタミン D 製剤若しくはシナカルセト塩酸塩の投与を受けている二次性副甲状腺機能亢進症の患者、又は未治療でスクリーニング検査の iPTH 値が 180 pg/mL 以上の二次性副甲状腺機能亢進症の患者
4. パート 1：スクリーニング検査の iPTH 値が 800 pg/mL 未満の患者
パート 2：スクリーニング検査 7 日以上前よりシナカルセト塩酸塩 25~100 mg を 1 日 1 回服用しており、かつ washout 後検査（週初めの透析開始前）の iPTH 値が 180~800 pg/mL の患者。シナカルセト塩酸塩を服用していない場合、スクリーニング検査の iPTH 値が 180~800 pg/mL の患者。
5. スクリーニング検査の血清補正 Ca 値が 8.4 mg/dL 以上の患者
6. 以下に示す項目がスクリーニング検査 7 日以上前から変更がなく、治験参加中に変更の予定がない患者
 - (1) 活性型ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤、リン吸着薬の種類及び投与量
 - (2) 透析液 Ca 濃度、ダイアライザーの膜面積、週当たりの透析時間（±10%の変更は可とした）

除外基準

1. 同意取得前 24 週（168 日）以内に副甲状腺インターベンションを施行した患者
2. 原発性副甲状腺機能亢進症を合併する患者
3. 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術の既往を有する患者
4. コントロール困難な高血圧を合併する患者（スクリーニング検査時を含む直近 3 ポイントのすべての透析開始前血圧が収縮期 180 mmHg 以上かつ拡張期 120 mmHg 以上）
5. 高度な心疾患 [うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 以上）、広範な陳旧性心筋梗塞等] を有する患者、又は同意取得前 12 週（84 日）以内に脳血管疾患又は心疾患の治療のための入院歴のある患者
6. 重篤な肝疾患（急性及び活動性の慢性肝炎、肝硬変等）を有する患者

7. 悪性腫瘍の既往を有する患者
8. アナフィラキシーショック等重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
9. 妊娠している可能性がある患者，授乳婦，指示された避妊方法を受け入れない患者
10. 同意取得前 12 週（84 日）以内に，他の臨床試験の最終評価が行われた者
11. 治験依頼者，本治験に関係する CRO，SMO 又は実施医療機関に雇用されている者
12. 治験責任医師等の判断により，治験を安全に実施することができないと思われる臨床状態にある者

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

ASP7991 錠 0.1 mg 及び ASP7991 錠 1 mg を被験薬として使用した。ASP7991 錠 0.1 mg は ASP7991 を 0.1 mg 含有する錠剤であり，付与されたロット番号は [REDACTED] であった。また，ASP7991 錠 1 mg は ASP7991 を 1.0 mg 含有する錠剤であり，付与されたロット番号は [REDACTED] であった。

パート 1 では，ASP7991 錠を水 150 mL とともに単回経口投与した。ステップ 1～3 は非透析日の空腹時に単回経口投与した。ステップ 4 は透析日の透析開始直前の空腹時に単回経口投与した。ともに投与時刻は 8 時±30 分とした。なお，ステップ 4 ではステップ 1～3 で安全性が確認された最高用量を投与した。

パート 1 の各ステップの用量及び被験者数

ステップ	用量	投与日	被験者数
ステップ 1	0.3 mg	非透析日	6
ステップ 2	1.0 mg	非透析日	6
ステップ 3	2.0 mg	非透析日	6
ステップ 4	2.0 mg	透析日	6

パート 2 では，ASP7991 錠を水 150 mL（目安）とともに 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。透析日は血液透析終了後，非透析日は透析日の血液透析終了時刻と同時刻±120 分に投与した。なお，治験薬の投与前後 1 時間以内に食事を摂取しないこととした。

パート 2 の各ステップの用量及び被験者数

ステップ	用量	被験者数
ステップ 1	0.3 mg	8
ステップ 2	1.0 mg	8
ステップ 3	2.0 mg	8

治療期間（適切な場合は試験期間）：

パート 1

治験薬投与：1 日間

評価期間：9～10 日間

パート 2

治験薬投与：7 日間

評価期間：15～16 日間

評価基準：

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）
- 臨床検査 [血液学的検査，血液生化学検査，高感度トロポニン T（パート 1 のステップ 4 を除く），血清補正 Ca[†]（血清 Ca 及び Alb）]
- 12 誘導心電図
- QT 評価用心電図（パート 1 のステップ 4 を除く）
- 眼科検査 [視力検査（パート 1 のステップ 4 を除く），スリットランプ検査（パート 1 のステップ 4 を除く）]

薬物動態

- 血漿中未変化体濃度

薬力学

- iPTH，wPTH（wPTH はパート 2 のみ）
- 血清補正 Ca[†]（血清 Ca 及び Alb）
- 血清 P（パート 2 のみ）

†Alb 濃度が 4.0 g/dL 未満の場合は，Payne の式 [血清補正 Ca (mg/dL) = 血清実測 Ca (mg/dL) + (4 - 血清 Alb 値)] による血清補正 Ca 濃度を用いることとした。

統計手法：

安全性評価項目

有害事象の有無及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の有無の度数集計を行った。臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，QT 評価用心電図，眼科検査について，要約統計量の算出あるいは度数集計を行った。

薬物動態評価項目

薬物動態パラメータの算出並びに要約統計量の集計を行った。得られた PK パラメータについて，薬物動態の線形性，蓄積性，定常状態及び透析の影響について検討した。

薬力学評価項目

薬力学評価項目について測定時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。

結果の要約／結論：

試験対象：

パート 1

パート 1 の被験者の内訳を図 1 に示した。パート 1 では、11 例の被験者が治験参加に同意した。このうち 5 例が被験者充足のため、ステップ 1 投与前に脱落した。ステップ 1 で治験薬を投与された 6 例が中止することなくステップ 4 まで治験薬を投与された。

図 1 被験者の内訳 (パート 1)

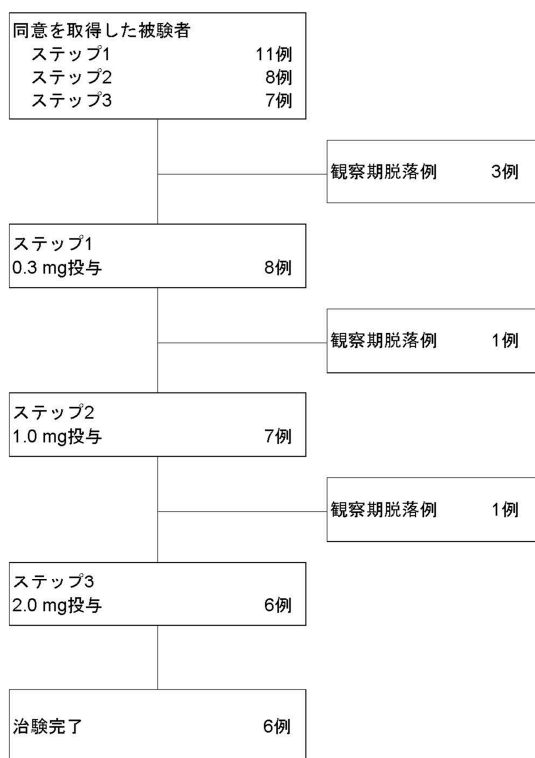


Source: Table 12.1.1.1.1, Table 12.1.1.4.1

パート 2

パート 2 の被験者の内訳を図 2 に示した。パート 2 では、11 例の被験者が治験参加に同意した。このうち 3 例が、選択基準あるいは除外基準に抵触、又は被験者充足のため、ステップ 1 投与前に脱落した。ステップ 1 で治験薬を投与された 8 例のうち、ステップ 2 及びステップ 3 投与前に、それぞれ 1 例が脱落となり、6 例がステップ 3 まで治験薬を投与された。

図 2 被験者の内訳 (パート 2)



Source: Table 12.1.1.1.2, Table 12.1.1.4.2

人口統計学的及び他の基準値の特性

パート 1

SAF の被験者の人口統計学的及び他の基準値を [表 1](#) に示した。パート 1 では男性 4 例、女性 2 例が治験薬を投与された。パート 1 で治験薬を投与された被験者のステップ 1 同意取得時の平均年齢は 61.0 歳であり、ステップ 1 スクリーニング時の平均身長は 161.67 cm、平均体重は 53.27 kg であった。原疾患では、糖尿病性腎症が 2 例、慢性糸球体腎炎が 2 例、腎硬化症が 1 例、多発性膿胞腎が 1 例であった。また、全例が合併症を有していた。

表 1 人口統計学的特性 (パート 1) : SAF

Parameter	Category/ Statistic	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 4 ASP7991 2.0 mg 投与時 (透析日) (N=6)
		年齢 (歳) (同意取得時)	Mean SD	61.0 7.6	61.0 7.6
性別	男性	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
	女性	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
慢性腎臓病 の原疾患名	糖尿病性腎症	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
	慢性糸球体腎炎	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
	腎硬化症	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
	多発性嚢胞腎	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
	その他 不明	0 0	0 0	0 0	0 0
身長 (cm)	Mean SD	161.67 8.38	161.67 8.38	161.67 8.38	161.67 8.38
	体重 (kg) †	Mean SD	53.27 11.53	53.38 11.43	53.15 11.41
透析時間 (分/週) ‡	Mean SD	720.0 0.0	720.0 0.0	720.0 0.0	720.0 0.0
	透析液 Ca 濃度 (mEq/L)	Mean SD	2.500 0.000	2.500 0.000	2.500 0.000
ダイアライザー の膜面積(m2)	Mean SD	1.73 0.23	1.73 0.23	1.73 0.23	1.73 0.23
	合併症	なし あり	0 6 (100.0%)	0 6 (100.0%)	0 6 (100.0%)

†スクリーニング検査時 (透析後)

‡スクリーニング検査前 1 週間の合計

Source: Table 12.1.2.1.1

パート 2

SAF の被験者の人口統計学的及び他の基準値を [表 2](#) に示した。パート 2 では、男性 6 例、女性 2 例が治験薬を投与された。パート 2 で治験薬を投与された被験者のステップ 1 同意取得時の平均年齢は 60.1 歳であり、ステップ 1 スクリーニング時の平均身長は 159.95 cm、平均体重は 53.30 kg であった。原疾患では、糖尿病性腎症が 4 例、慢性糸球体腎炎が 3 例、腎硬化症が 1 例であった。また、全例が合併症を有していた。

表 2 人口統計学的特性 (パート 2) : SAF

Parameter	Category/ Statistic	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg
		投与時 (N=8)	投与時 (N=7)	投与時 (N=6)
年齢 (歳) (同意取得時)	Mean	60.1	61.7	61.5
	SD	6.1	4.4	4.8
性別	男性	6 (75.0%)	5 (71.4%)	5 (83.3%)
	女性	2 (25.0%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)
慢性腎臓病 の原疾患名	糖尿病性腎症	4 (50.0%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)
	慢性糸球体腎炎	3 (37.5%)	3 (42.9%)	3 (50.0%)
	腎硬化症	1 (12.5%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)
	多発性嚢胞腎	0	0	0
	その他	0	0	0
身長 (cm)	Mean	159.95	159.34	160.10
	SD	8.72	9.23	9.87
体重 (kg) †	Mean	53.30	52.59	52.35
	SD	8.95	9.33	9.84
透析時間 (分/週) ‡	Mean	683.0	700.7	695.3
	SD	78.6	64.6	68.0
透析液 Ca 濃度 (mEq/L)	Mean	2.750	2.714	2.667
	SD	0.267	0.267	0.258
ダイアライザー の膜面積(m2)	Mean	1.65	1.70	1.73
	SD	0.25	0.22	0.23
合併症	なし	0	0	0
	あり	8 (100.0%)	7 (100.0%)	6 (100.0%)

†スクリーニング検査時 (透析後)

‡スクリーニング検査前 1 週間の合計

Source: Table 12.1.2.1.2

薬物動態及び薬力学の結果 :

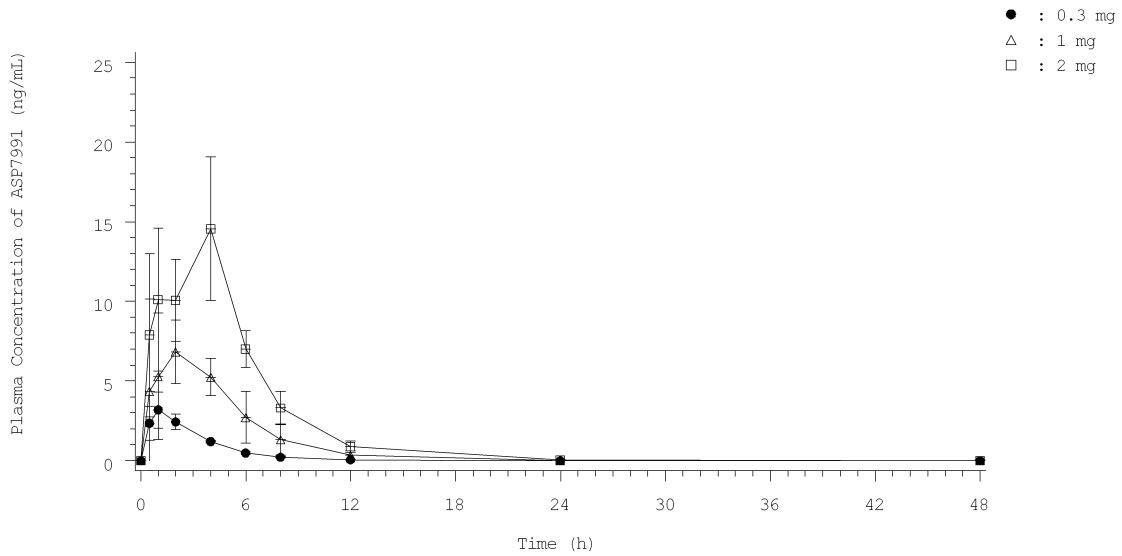
薬物動態

パート 1

血漿中薬物濃度

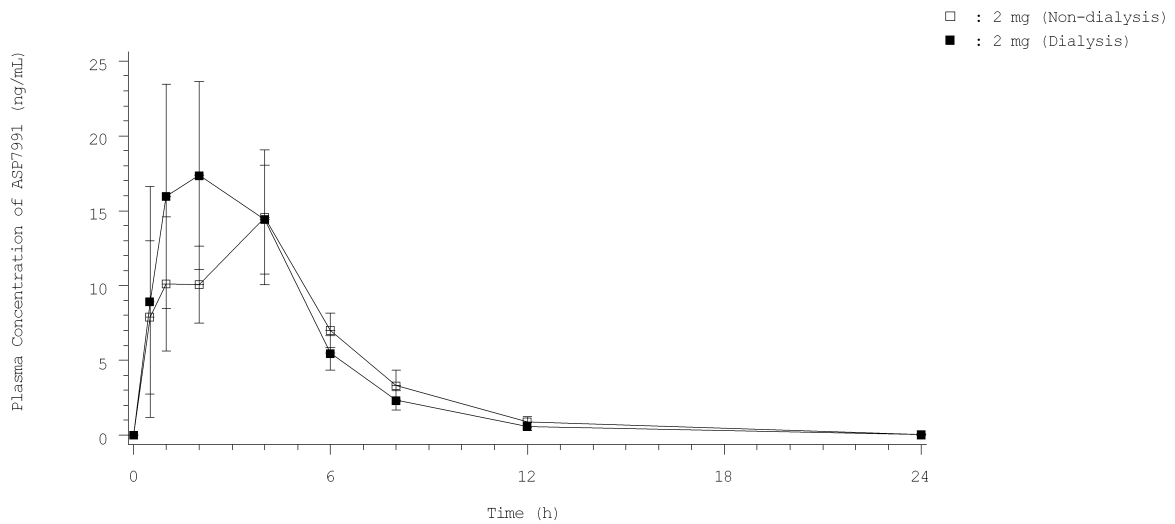
ASP7991 0.3, 1.0, 2.0 mg を非透析日に、また、2.0 mg を透析日に単回経口投与したときの血漿中濃度の推移を [図 3](#) 及び [図 4](#) に示し、薬物動態パラメータを [表 3](#) に示した。ASP7991 0.3, 1.0, 2.0 mg を非透析日に、また、2.0 mg を透析日に単回経口投与したとき、血漿中 ASP7991 濃度は投与後 1~4 時間で C_{max} に到達し、その後速やかに消失した [図 3](#) 及び [図 4](#)。非透析日に投与したときの AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} は用量依存的に増加し、 $t_{1/2}$ の平均値は 1.939~3.008 時間であった。2.0 mg を非透析日又は透析日に投与したときの AUC_{inf} 及び AUC_{last} には大きな差はみられなかったが、 C_{max} は透析日に投与したときの方がやや高かった。

図 3 ASP7991 0.3, 1.0, 2.0 mg を非透析日に投与したときの血漿中 ASP7991 濃度の推移 (平均値±標準偏差) (パート 1)



Source: Figure 12.4.1.1.1

図 4 ASP7991 2.0 mg を透析日及び非透析日に投与したときの血漿中 ASP7991 濃度の推移 (平均値±標準偏差) (パート 1)



Source: Figure 12.4.1.1.2

表 3 血漿中 ASP7991 薬物動態パラメータ (パート 1)

Parameter		ステップ 1	ステップ 2	ステップ 3	ステップ 4
		ASP7991 0.3 mg 投与時 (非透析日)	ASP7991 1.0 mg 投与時 (非透析日)	ASP7991 2.0 mg 投与時 (非透析日)	ASP7991 2.0 mg 投与時 (透析日)
AUC _{inf} (ng.h/mL)	N	6	6	6	6
	Mean	11.20	36.96	82.73	89.68
	SD	1.793	5.656	10.57	18.11
	GM	11.08	36.60	82.20	88.19
AUC _{last} (ng.h/mL)	N	6	6	6	6
	Mean	11.02	36.72	82.55	89.56
	SD	1.807	5.648	10.56	18.11
	GM	10.89	36.35	82.03	88.06
CL/F (L/h)	N	6	6	6	6
	Mean	27.38	27.60	24.48	23.05
	SD	4.564	4.334	2.847	4.517
	GM	27.08	27.33	24.33	22.68
C _{max} (ng/mL)	N	6	6	6	6
	Mean	3.245	9.050	15.35	20.74
	SD	1.134	2.515	3.768	4.665
	GM	3.077	8.754	14.98	20.28
t _{1/2} (h)	N	6	6	6	6
	Mean	1.939	2.174	3.008	2.537
	SD	0.2706	0.5791	1.220	0.1505
	GM	1.924	2.110	2.858	2.533
t _{max} (h)	N	6	6	6	6
	Median	1.000	2.000	2.500	1.500
	Min, Max	0.500, 2.00	0.500, 6.00	0.500, 4.00	1.00, 4.00
Vz/F (L)	N	6	6	6	6
	Mean	76.87	85.95	104.5	84.32
	SD	18.96	23.51	35.48	16.75
	GM	75.15	83.20	100.3	82.89

Source: Table 12.4.2.1, Table 12.4.2.2

用量依存性

回帰分析を用いて対数変換された AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} で、非透析日に投与された ASP7991 の用量依存性を検討し、その結果を **表 4** に示した。対数変換された AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} の傾き (95%信頼区間) は、それぞれ 1.05 (0.978, 1.12), 1.06 (0.985, 1.13) 及び 0.838 (0.654, 1.02) であり、AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} はいずれもおおむね線形を示した。

表 4 用量依存性 (Slope) (パート 1)

Dose Range	Parameter	Slope Estimate	95% CI of Slope
0.3 mg - 2 mg	Log transformed AUC _{inf} (ng.h/mL)	1.05	(0.978, 1.12)
	Log transformed AUC _{last} (ng.h/mL)	1.06	(0.985, 1.13)
	Log transformed C _{max} (ng/mL)	0.838	(0.654, 1.02)

Source: Table 12.4.3.1

透析の影響

ASP7991 2.0 mg 投与時の AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} に対して、透析の影響を検討した結果を **表 5** に示した。非透析日に対する透析日の AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.073 (0.980, 1.175), 1.074 (0.980, 1.176) 及び 1.354 (1.216, 1.508) であった。AUC_{inf} 及び AUC_{last} では、透析による影響は小さいと考えられたが、C_{max} では透析日に投与したときにやや高値となった。

表 5 透析の影響の検討 (パート 1)

Treatment Group	Parameter	Comparison	Geometric LS Mean for Numerator	Geometric LS Mean for Denominator	Geometric LS Mean Ratio	90% CI of Ratio
2 mg	AUC _{inf} (ng.h/mL)	Dialysis day / Non-Dialysis day	88.19	82.20	1.073	(0.980, 1.175)
	AUC _{last} (ng.h/mL)	Dialysis day / Non-Dialysis day	88.06	82.03	1.074	(0.980, 1.176)
	C _{max} (ng/mL)	Dialysis day / Non-Dialysis day	20.28	14.98	1.354	(1.216, 1.508)

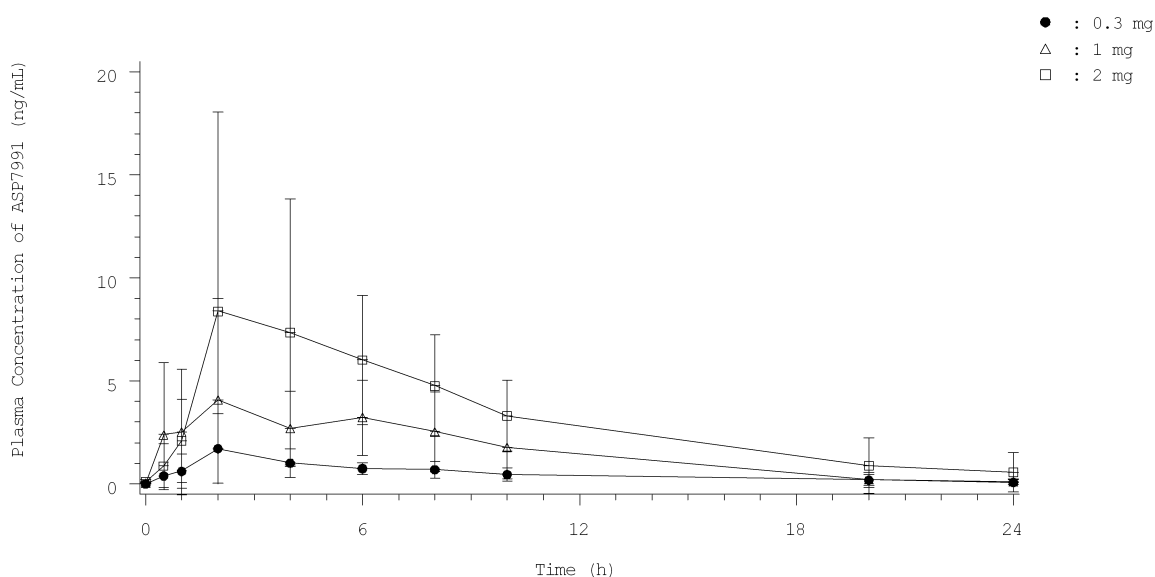
Source: Table 12.4.5

パート 2

血漿中薬物濃度

ASP7991 0.3, 1.0, 2.0 mg を 7 日間反復経口投与したときの Day 7 の血漿中濃度の推移を [図 5](#) に、薬物動態パラメータを [表 6](#) に示した。Day 7 投与後の血漿中 ASP7991 濃度は、いずれの用量でも投与後 2 時間で C_{max} に到達し、その後速やかに消失した [図 5](#)。AUC_{24h} 及び C_{max} は用量依存的に増加し、t_{1/2} の平均値は 2.804~3.315 時間であった。

図 5 Day 7 投与後の血漿中 ASP7991 濃度推移 (平均値±標準偏差) (パート 2)



Source: Figure 12.4.1.1.3

表 6 Day 7 投与後の血漿中 ASP7991 薬物動態パラメータ (パート 2)

Parameter		ステップ 1	ステップ 2	ステップ 3
		ASP7991 0.3 mg 投与時	ASP7991 1.0 mg 投与時	ASP7991 2.0 mg 投与時
AUC _{24h} (ng.h/mL)	N	7	6	5
	Mean	11.15	35.88	77.52
	SD	3.554	13.41	29.06
	GM	10.43	33.34	71.78
CL/F (L/h)	N	7	6	5
	Mean	31.90	32.73	30.92
	SD	19.15	15.80	17.94
	GM	28.77	29.99	27.86
C _{max} (ng/mL)	N	7	6	5
	Mean	2.146	6.819	11.67
	SD	1.472	3.713	8.403
	GM	1.681	6.032	9.625
C _{trough} (ng/mL)	N	7	6	5
	Mean	0.006014	0.04143	0.09886
	SD	0.01081	0.04889	0.1244
	GM	0.02022	0.02853	0.05803
t _{1/2} (h)	N	7	6	5
	Mean	3.315	2.804	3.011
	SD	1.380	0.3609	0.7817
	GM	3.087	2.785	2.942
t _{max} (h)	N	7	6	5
	Median	2.033	2.958	2.000
	Min, Max	2.00, 7.98	0.500, 8.00	2.00, 6.00
Vz/F (L)	N	7	6	5
	Mean	172.2	132.6	133.7
	SD	163.2	65.10	76.24
	GM	128.1	120.5	118.2

Source: Table 12.4.2.3

用量依存性

回帰分析を用いて対数変換された Day 7 の AUC_{24h} 及び C_{max} で用量依存性を検討し、その結果を **表 7** に示した。対数変換された AUC_{24h} 及び C_{max} の傾き (95%信頼区間) は、それぞれ 1.03 (0.949, 1.11) 及び 0.954 (0.699, 1.21) であり、AUC_{24h} 及び C_{max} はいずれもおおむね線形を示した。

表 7 用量依存性 (Slope) (パート 2)

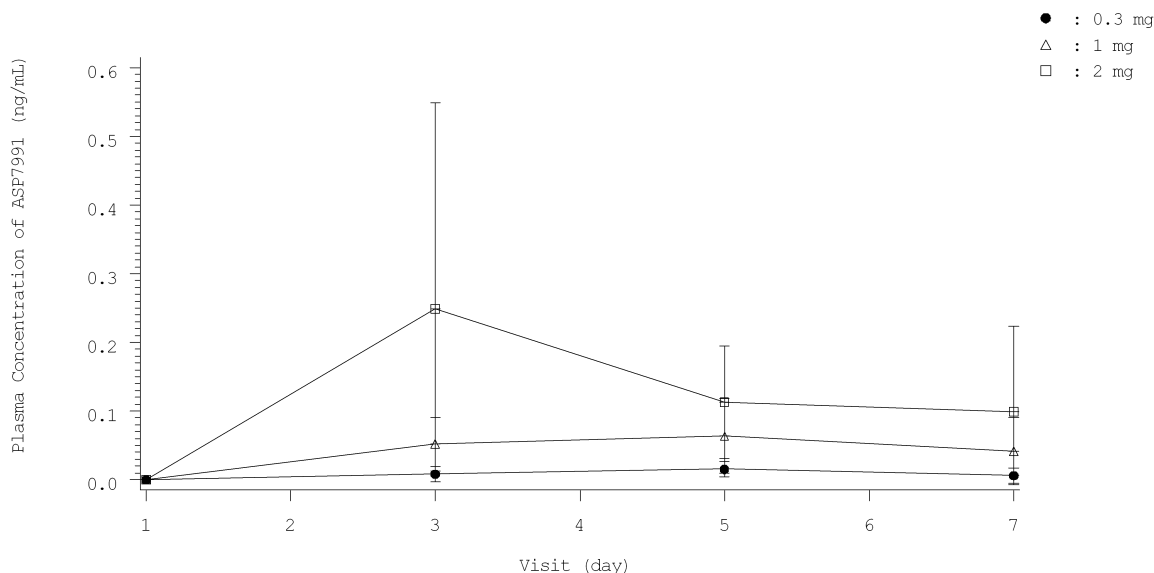
Dose Range	Parameter	Slope Estimate	95% CI of Slope
0.3 mg - 2 mg	Log transformed AUC _{24h} (ng.h/mL)	1.03	(0.949, 1.11)
	Log transformed C _{max} (ng/mL)	0.954	(0.699, 1.21)

Source: Table 12.4.3.2

定常状態の検討

用量ごとの C_{trough} の推移を **図 6** に示した。いずれの用量でも、Day 3, Day 5 及び Day 7 の C_{trough} に顕著な変化はみられなかったことから、血漿中 ASP7991 濃度は定常状態に達していると考えられた。

図 6 定常状態の検討 (C_{trough} の推移) (パート 2)



Source: Figure 12.4.1.1.4

薬力学

パート 1

iPTH

ASP7991 を非透析日に 0.3~2.0 mg, 透析日に 2.0 mg を単回投与したときのベースラインからの変化率を [表 8](#) に示した。0.3~2.0 mg を非透析日に投与したときの iPTH には, 0.3 mg 投与時で投与後 0.5 時間から 8 時間, 1.0 mg 投与時で投与後 1 時間から 24 時間, 2.0 mg 投与時で投与後 0.5 時間から 24 時間まで継続して低下がみられた。iPTH の低下率は, 0.3 mg 投与時では投与後 2 時間, 1.0 mg 及び 2.0 mg 投与時では投与後 4 時間で最も大きかった。iPTH の低下率には, 投与後 4 時間~24 時間で用量依存的な増加がみられたことから, iPTH の低下作用の持続時間は用量に依存して延長すると考えられた。2.0 mg を透析日に投与したときの iPTH には, 2.0 mg を非透析日に投与したときと同様に, 投与後 0.5 時間から 24 時間に低下がみられ, 低下率は投与後 4 時間で最も大きかった。

なお, S10001 [1.0 mg 投与時 (非透析日) では P31205, 2.0 mg 投与時 (非透析日) では P31305, 2.0 mg 投与時 (透析日) では P31405] の iPTH が 1.0 mg 投与時 (非透析日) の投与後 0.5 時間及び 1 時間でそれぞれ, 3160 pg/mL 及び 1610 pg/mL, 2.0 mg 投与時 (非透析日) の投与後 0.5 時間及び 1 時間でそれぞれ, 2200 pg/mL 及び 1640 pg/mL, 2.0 mg 投与時 (透析日) の投与後 0.5 時間で 1310 pg/mL と非常に高い値を示したことが, これら用量で投与直後に iPTH の低下がみられなかった, あるいは低下作用が弱かったことの原因と考えられた。

表 8 iPTH のベースラインからの平均変化率 (%) (パート 1)

	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 4 ASP7991 2.0 mg 投与時 (透析日) (N=6)
投与後 0.5 時間	-68.69	41.26	-12.03	-46.62
投与後 1 時間	-74.28	-32.72	-38.94	-70.70
投与後 2 時間	-77.80	-66.71	-71.67	-83.79
投与後 4 時間	-59.30	-72.80	-78.80	-84.06
投与後 8 時間	-1.05	-48.59	-75.98	-65.51
投与後 12 時間	0.11	-20.57	-41.17	-39.36
投与後 24 時間	-15.70	-21.76	-28.41	-33.39
投与後 48 時間	8.31	2.80	1.74	

Source: Table 12.5.2.1, Table 12.5.2.2

血清補正 Ca

ASP7991 を非透析日に 0.3~2.0 mg, 透析日に 2.0 mg を単回投与したときの血清補正 Ca のベースラインからの変化量を表 9 に示した。血清補正 Ca はいずれの用量でも, 投与後 4 時間でベースラインからの低下を示し, 投与後 12 時間まで持続した。0.3~2.0 mg の非透析日投与では, 投与後 4 時間から 24 時間のいずれも血清補正 Ca のベースラインからの低下量は用量依存的に増加した。また, 2.0 mg を非透析日又は透析日に投与したときの低下量を比較すると, 投与後 4 時間から 24 時間のいずれも非透析日に投与したときの低下量の方が大きかった。

表 9 血清補正 Ca のベースラインからの平均変化量 (mg/dL) (パート 1)

	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 4 ASP7991 2.0 mg 投与時 (透析日) (N=6)
投与後 4 時間	-0.15	-0.17	-0.38	-0.22
投与後 8 時間	-0.25	-0.32	-0.58	-0.28
投与後 12 時間	-0.28	-0.33	-0.70	-0.35
投与後 24 時間	0.05	-0.13	-0.35	-0.02
投与後 48 時間	-0.22	-0.13	-0.23	

Source: Table 12.5.1.1, Table 12.5.1.2

パート 2

iPTH

ASP7991 を 7 日間反復経口投与したときの iPTH のベースライン (Day 1 透析前) からの変化率を表 10 に示した。Day 7 の iPTH には, 投与後 0.5 時間から低下がみられた。Day 7 の iPTH の低下率は, 0.3 mg 投与時では投与後 2 時間, 1.0 mg 投与時では投与後 4 時間, 2.0 mg 投与時では投与後 8 時間で最も大きかった。また, Day 7 の iPTH の低下率には, 投与後 8 時間及び 10 時間で

用量依存的な増加がみられたことから、iPTH の低下作用の持続時間は用量に依存して延長すると考えられた。

表 10 iPTH のベースラインからの平均変化率 (%) (パート 2)

	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (N=8)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (N=7)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (N=6)
Day 1 投与前 (透析後)	11.42	25.00	39.07
Day 1 投与後 0.5 時間	2.42	-3.07	13.51
Day 1 投与後 1 時間	-44.97	-58.47	-47.32
Day 3 透析前	-9.21	-4.19	-7.05
Day 5 透析前	-12.48	-13.68	-4.95
Day 5 投与前 (透析後)	-4.25	6.03	14.63
Day 5 投与後 0.5 時間	-25.16	-24.18	-21.86
Day 5 投与後 1 時間	-63.38	-68.57	-58.50
Day 7 投与前	-12.53	-18.42	2.50
Day 7 投与後 0.5 時間	-17.08	-39.08	-8.20
Day 7 投与後 1 時間	-37.28	-51.11	-41.56
Day 7 投与後 2 時間	-49.42	-59.98	-55.17
Day 7 投与後 4 時間	-46.78	-63.37	-58.35
Day 7 投与後 8 時間	-45.91	-60.05	-62.09
Day 7 投与後 10 時間	-34.52	-48.82	-56.47
Day 7 投与後 20 時間 (透析前)	-20.79	-19.53	-17.29
Day 7 投与後 24 時間 (透析後)	-4.21	-0.35	15.09

Source: Table 12.5.2.3

wPTH

ASP7991 を 7 日間反復経口投与したときの wPTH のベースライン (Day 1 透析前) からの変化率を [表 11](#) に示した。Day 7 の wPTH には、投与後 0.5 時間又は 1.0 時間から低下がみられた。Day 7 の wPTH の低下率は、iPTH と同様、0.3 mg 投与時では投与後 2 時間、1.0 mg 投与時では投与後 4 時間、2.0 mg 投与時では投与後 8 時間で最も大きかった。また、Day 7 の投与後 10 時間では、wPTH の低下率に用量依存的な増加がみられた。

表 11 wPTH のベースラインからの平均変化率 (%) (パート 2)

	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (N=8)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (N=7)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (N=6)
Day 3 透析前	-12.94	-21.03	-13.83
Day 5 透析前	-10.63	-21.95	-13.90
Day 7 投与前	-17.25	-31.19	-4.71
Day 7 投与後 0.5 時間	-21.05	-50.18	-19.13
Day 7 投与後 1 時間	-42.65	-62.77	-48.17
Day 7 投与後 2 時間	-52.81	-68.91	-61.89
Day 7 投与後 4 時間	-48.80	-70.61	-63.22
Day 7 投与後 8 時間	-50.66	-68.27	-65.21
Day 7 投与後 10 時間	-38.87	-58.83	-59.98
Day 7 投与後 20 時間 (透析前)	-27.00	-30.46	-15.83
Day 7 投与後 24 時間 (透析後)	13.10	-7.38	43.31

Source: Table 12.5.2.3

血清補正 Ca

ASP7991 を 7 日間反復経口投与したときの血清補正 Ca のベースライン (Day 1 透析前) からの変化量を表 12 に示した。Day 7 の血清補正 Ca には、0.3 mg 投与時ではいずれの時間でも、ベースラインから明らかな低下はみられなかったが、1.0 mg 及び 2.0 mg 投与時ではいずれも投与後 4 時間で低下がみられ、投与後 24 時間まで持続した。Day 7 の 1.0 mg 投与時と 2.0 mg 投与時の血清補正 Ca のベースラインからの低下量を比較すると、投与後 8 時間から 24 時間では、いずれも 2.0 mg 投与時の低下量の方が大きかった。

表 12 血清補正 Ca のベースラインからの平均変化量 (mg/dL) (パート 2)

	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (N=8)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (N=7)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (N=6)
Day 3 透析前	0.06	-0.41	-0.60
Day 5 透析前	0.05	-0.37	-0.37
Day 7 投与前	0.39	-0.16	-0.18
Day 7 投与後 4 時間	0.30	-0.37	-0.37
Day 7 投与後 8 時間	0.23	-0.43	-0.50
Day 7 投与後 10 時間	0.26	-0.44	-0.57
Day 7 投与後 20 時間 (透析前)	0.00	-0.39	-0.50
Day 7 投与後 24 時間 (透析後)	-0.06	-0.51	-0.67

Source: Table 12.5.1.3

安全性の結果 :

パート 1

有害事象の発現状況

パート 1 の有害事象の発現状況を表 13 に示した。有害事象は、0.3 mg 投与時 (非透析日) で 16.7% (1/6 例, 1 件), 1.0 mg 投与時 (非透析日) で 33.3% (2/6 例, 3 件), 2.0 mg 投与時 (透析

日) で 33.3% (2/6 例, 2 件) にみられた。2.0 mg 投与時 (非透析日) では有害事象はみられなかった。パート 1 では, 死亡, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象はみられなかった。

表 13 有害事象の発現状況 (パート 1)

	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (非透析日) (N=6)		ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)		ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)		ステップ 4 ASP7991 2.0 mg 投与時 (透析日) (N=6)		Total (N=6)	
	n	(%) 件	n	(%) 件	n	(%) 件	n	(%) 件	n	(%) 件
有害事象	1	(16.7%) 1	2	(33.3%) 3	0	0	2	(33.3%) 2	4	(66.7%) 6
治験薬との関連性が否定できない有害事象†	0	0	0	0	0	0	1	(16.7%) 1	1	(16.7%) 1
死亡	0		0		0		0		0	
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象†	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない中止に至った有害事象†	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

† 「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを, 「治験薬との関連性が否定できない有害事象」と定義した。

Source: Table 12.6.1.1.1

器官分類別症状別有害事象

パート 1 の器官分類別症状別の有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象を, それぞれ表 14 及び表 15 に示した。パート 1 でみられた有害事象は, 0.3 mg 投与時 (非透析日) では, 気管支炎 (1 例), 1.0 mg 投与時 (非透析日) では, 咽頭炎 (2 例) 及びインフルエンザ (1 例), 2.0 mg 投与時 (透析日) では, 嘔吐及び嵌入爪 (各 1 例) であった。パート 1 でみられた有害事象は, すべて軽度であった。これらのうち, 2.0 mg 投与時 (透析日) の嘔吐を除き, いずれも治験薬との関連性が否定された。

表 14 器官分類別症状別有害事象 (パート 1)

MedDRA/J v14.1 System Organ Class Preferred Term	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (非透析日) (N=6)	ステップ 4 ASP7991 2.0 mg 投与時 (透析日) (N=6)	Total (N=6)
Overall	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	4 (66.7%)
胃腸障害	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
嘔吐	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
感染症および寄生虫症	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	0	3 (50.0%)
気管支炎	1 (16.7%)	0	0	0	1 (16.7%)
インフルエンザ	0	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)
咽頭炎	0	2 (33.3%)	0	0	2 (33.3%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
嵌入爪	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)

Source: Table 12.6.1.2.1

表 15 器官分類別症状別治験薬との関連性が否定できない有害事象（パート 1）

MedDRA/J v14.1 System Organ Class Preferred Term	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時（非透析日） (N=6)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時（非透析日） (N=6)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時（非透析日） (N=6)	ステップ 4 ASP7991 2.0 mg 投与時（透析日） (N=6)	Total (N=6)
Overall	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
胃腸障害	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
嘔吐	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)

Source: Table 12.6.1.3.1

パート 2

有害事象の発現状況

パート 2 の有害事象の発現状況を表 16 に示した。有害事象は、1.0 mg 投与時で 71.4% (5/7 例, 7 件), 2.0 mg 投与時で 83.3% (5/6 例, 8 件) にみられた。0.3 mg 投与時では、有害事象はみられなかった。パート 2 では、死亡はみられなかったが、1.0 mg 投与時の 1 例に重篤な有害事象がみられた。また、中止に至った有害事象はみられなかった。

表 16 有害事象の発現状況（パート 2）

	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (N=8)		ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (N=7)		ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (N=6)		Total (N=8)	
	n	(%) 件	n	(%) 件	n	(%) 件	n	(%) 件
有害事象	0	0	5 (71.4%)	7	5 (83.3%)	8	6 (75.0%)	15
治験薬との関連性が否定できない有害事象†	0	0	2 (28.6%)	4	1 (16.7%)	3	2 (25.0%)	7
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (14.3%)	1	0	0	1 (12.5%)	1
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象†	0	0	1 (14.3%)	1	0	0	1 (12.5%)	1
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない中止に至った有害事象†	0	0	0	0	0	0	0	0

† 「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを、「治験薬との関連性が否定できない有害事象」と定義した。

Source: Table 12.6.1.1.2

器官分類別症状別有害事象

パート 2 の器官分類別症状別の有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象を、それぞれ表 17 及び表 18 に示した。パート 2 でみられた有害事象は、1.0 mg 投与時では、嘔吐 (2 例), 霰粒腫, 下痢, 悪心, 擦過傷 (各 1 例), 2.0 mg 投与時では、悪心 (3 例), 発作性頻脈, 嘔吐, 低血糖症 (各 1 例) であった。パート 2 でみられた有害事象は、1.0 mg 投与時の嘔吐 (1 例, 中等度) を除き、すべて軽度であった。これらのうち、1.0 mg 投与時の下痢, 悪心, 嘔吐 (各 1 例), 2.0 mg 投与時の悪心, 嘔吐 (各 1 例) では、治験薬との関連性が否定されなかった。

表 17 器官分類別症状別有害事象（パート 2）

MedDRA/J v14.1 System Organ Class Preferred Term	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (N=8)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (N=7)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (N=6)	Total (N=8)
Overall	0	5 (71.4%)	5 (83.3%)	6 (75.0%)
心臓障害	0	0	1 (16.7%)	1 (12.5%)
発作性頻脈	0	0	1 (16.7%)	1 (12.5%)
眼障害	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
霰粒腫	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
胃腸障害	0	3 (42.9%)	3 (50.0%)	5 (62.5%)
下痢	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
悪心	0	1 (14.3%)	3 (50.0%)	3 (37.5%)
嘔吐	0	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (37.5%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
擦過傷	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (16.7%)	1 (12.5%)
低血糖症	0	0	1 (16.7%)	1 (12.5%)

Source: Table 12.6.1.2.2

表 18 器官分類別症状別治験薬との関連性が否定できない有害事象（パート 2）

MedDRA/J v14.1 System Organ Class Preferred Term	ステップ 1 ASP7991 0.3 mg 投与時 (N=8)	ステップ 2 ASP7991 1.0 mg 投与時 (N=7)	ステップ 3 ASP7991 2.0 mg 投与時 (N=6)	Total (N=8)
Overall	0	2 (28.6%)	1 (16.7%)	2 (25.0%)
胃腸障害	0	2 (28.6%)	1 (16.7%)	2 (25.0%)
下痢	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
悪心	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	1 (12.5%)
嘔吐	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (25.0%)

Source: Table 12.6.1.3.2

重篤な有害事象

本試験でみられた重篤な有害事象は、パート 2 の 1.0 mg 投与時の嘔吐（1 例）のみであった。嘔吐は中等度であり、治験薬との関連性を否定されなかったが、発現日の当日に回復し、当該被験者の安全性を考慮したうえで、治験薬の投与が継続された。

投与中止に至った有害事象

本試験では、投与中止に至った有害事象はみられなかった。

特に注目すべき有害事象

悪心及び嘔吐

本試験では、パート 1 で嘔吐が 2.0 mg 投与時（透析日）の 1 例にみられた。また、パート 2 では、悪心が 1.0 mg 投与時の 1 例及び 2.0 mg 投与時の 3 例にみられ、嘔吐が 1.0 mg 投与時の 2 例及び 2.0 mg 投与時の 1 例にみられた。これらのうち、重篤と判断されたパート 2 の 1.0 mg 投与時の嘔吐（1 例）が中等度であったが、その他はすべて軽度であった。また、これら有害事象は、

いずれも発現日の当日に回復した。なお、パート2の1.0 mg 投与時に重篤な嘔吐がみられた被験者には、次ステップの2.0 mg 投与時に悪心、嘔吐はみられなかった。

臨床検査値

本試験では、有害事象と判断された臨床検査値の変動はみられなかった。

バイタルサイン

治験実施計画書に定められた測定時点では、臨床上問題となるバイタルサインの変動はみられなかった。

12 誘導心電図

本試験では、「臨床的に重要な異常」はみられなかった。

QT 評価用心電図

パート1では、治験薬投与後にQTcFが450 msecを超えた被験者は、0.3 mg 投与時（非透析日）で3例、1.0 mg 投与時（非透析日）で4例、2.0 mg 投与時（非透析日）で4例であった。なお、治験薬投与後にQTcFが480 msecを超えた被験者はいなかった。0.3 mg 投与時（非透析日）及び1.0 mg 投与時（非透析日）の各測定時点でのQTcFの変化量は、いずれの被験者もすべての測定時点で30 msec以下であった。2.0 mg 投与時（非透析日）の各測定時点でのQTcFの変化量では、治験薬投与後12時間で1例に30 msecを超える変化量がみられたが、その他の被験者ではすべての測定時点で変化量は30 msec以下であった。パート1では、治験薬投与後に用量依存的なQTcFの延長及びQTcFの変化量の増加はみられなかった。

パート2では、Day 7 投与後にQTcFが450 msecを超えた被験者は、0.3 mg 投与時で4例、1.0 mg 投与時で5例、2.0 mg 投与時で5例であった。このうち、1.0 mg 投与時の1例では、QTcFが480 msecを超えていた。なお、0.3 mg 投与時及び2.0 mg 投与時では、Day 7 投与後にQTcFが480 msecを超えた被験者はいなかった。0.3 mg 投与時では、Day 7 投与後1時間、4時間、10時間及び20時間で1例に30 msecを超えるQTcFの変化量がみられ、1.0 mg 投与時ではDay 7 投与後10時間で2例に30 msecを超えるQTcFの変化量がみられた。2.0 mg 投与時では、Day 7 投与後に30 msecを超えるQTcFの変化量がみられた被験者はいなかった。パート2では、Day 7 投与後に用量依存的なQTcFの延長及びQTcFの変化量の増加はみられなかった。

妊娠

本試験では、妊娠した被験者及びパートナーを妊娠させた被験者は報告されなかった。

眼科検査（視力検査、スリットランプ検査）

本試験では、視力検査で臨床上問題となる変動はみられず、スリットランプ検査でも「臨床的に重要な異常」はみられなかった。

結論：

パート1でASP7991 0.3, 1.0, 2.0 mgを非透析日に、また、2.0 mgを透析日に単回経口投与したとき、血漿中ASP7991濃度は投与後1~4時間で C_{max} に到達し、その後速やかに消失した。回帰分析を用いて対数変換された AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} で、ASP7991の用量依存性を検討した結果、いずれのパラメータでもおおむね線形を示した。 $t_{1/2}$ の平均値は1.939~3.008時間であった。 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} の非透析日に対する透析日の幾何平均比及びその90%信頼区間から、非透析日投与と比較して、透析日投与の AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} には、いずれも低下がみられなかったことから、ASP7991の血漿中濃度は透析により、大きな影響を受けないと考えられた。

パート2でASP7991 0.3, 1.0, 2.0 mgを7日間反復経口投与したときのDay7投与後の血漿中ASP7991濃度は、いずれの用量でも投与後2時間で C_{max} に到達し、その後速やかに消失した。回帰分析を用いて対数変換された AUC_{24h} 及び C_{max} で、ASP7991の用量依存性を検討した結果、いずれのパラメータでもおおむね線形を示した。また、いずれの用量でも、Day3、Day5及びDay7の C_{trough} に顕著な変化はみられなかったことから、血漿中ASP7991濃度は定常状態に達していると考えられた。

パート1でASP7991 0.3~2.0 mgを非透析日に単回投与したときのiPTHには、0.3 mg投与時で投与後0.5時間から8時間、1.0 mg投与時で投与後1時間から24時間、2.0 mg投与時で投与後0.5時間から24時間まで継続して低下がみられた。iPTHの低下率は、0.3 mg投与時では投与後2時間、1.0 mg及び2.0 mg投与時では投与後4時間で最も大きかった。iPTHの低下率には、投与後4時間~24時間で用量依存的な増加がみられたことから、iPTHの低下作用の持続時間は用量に依存して延長すると考えられた。2.0 mgを透析日に投与したときのiPTHには、2.0 mgを非透析日に投与したときと同様に、投与後0.5時間から24時間に低下がみられ、低下率は投与後4時間で最も大きかった。S10001のiPTHが1.0 mg投与時（非透析日）及び2.0 mg投与時（非透析日）の投与後0.5時間後及び1時間後、また、2.0 mg投与時（透析日）の投与後0.5時間で非常に高い値を示したことが、これら用量で投与直後にiPTHの低下がみられなかった、あるいは低下作用が弱かったことの原因と考えられた。また、血清補正Caはいずれの用量でも、投与後4時間でベースラインからの低下を示し、投与後12時間まで持続した。0.3~2.0 mgの非透析日投与では、投与後4時間から24時間のいずれも血清補正Caのベースラインからの低下量は用量依存的に増加した。また、2.0 mgを非透析日又は透析日に投与したときの低下量を比較すると、投与後4時間から24時間のいずれも非透析日に投与したときの低下量の方が大きかった。

パート2でASP7991 0.3, 1.0, 2.0 mgを7日間反復経口投与したときのDay7のiPTHには、投与後0.5時間から低下がみられた。Day7のiPTHの低下率は、0.3 mg投与時では投与後2時間、1.0 mg投与時では投与後4時間、2.0 mg投与時では投与後8時間で最も大きかった。Day7のiPTHの低下率には、投与後8時間及び10時間で用量依存的な増加がみられたことから、iPTHの低下作用の持続時間は用量に依存して延長すると考えられた。また、Day7の血清補正Caには、0.3 mg投与時ではいずれの時間でも、ベースラインから明らかな低下はみられなかったが、1.0 mg及び

2.0 mg 投与時ではいずれも投与後 4 時間で低下がみられ、投与後 24 時間まで持続した。Day 7 の 1.0 mg 投与時と 2.0 mg 投与時の血清補正 Ca のベースラインからの低下量を比較すると、投与後 8 時間から 24 時間では、いずれも 2.0 mg 投与時の低下量の方が大きかった。

パート 1 でみられた有害事象は、0.3 mg 投与時（非透析日）では、気管支炎（1 例）、1.0 mg 投与時（非透析日）では、咽頭炎（2 例）及びインフルエンザ（1 例）、2.0 mg 投与時（透析日）では、嘔吐及び嵌爪（各 1 例）であった。パート 1 でみられた有害事象は、すべて軽度であった。これらのうち、2.0 mg 投与時（透析日）の嘔吐を除き、いずれも治験薬との関連性が否定された。パート 2 でみられた有害事象は、1.0 mg 投与時では、嘔吐（2 例）、霰粒腫、下痢、悪心、擦過傷（各 1 例）、2.0 mg 投与時では、悪心（3 例）、発作性頻脈、嘔吐、低血糖症（各 1 例）であった。パート 2 でみられた有害事象は、1.0 mg 投与時の嘔吐（1 例、中等度）を除き、すべて軽度であった。これらのうち、1.0 mg 投与時の下痢、悪心、嘔吐（各 1 例）、2.0 mg 投与時の悪心、嘔吐（各 1 例）では、治験薬との関連性が否定されなかった。

パート 1 では、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はみられなかった。パート 2 では、1.0 mg 投与時の 1 例に重篤な有害事象（嘔吐）がみられたが、中止に至った有害事象はみられなかった。重篤と判断された嘔吐は中等度であり、治験薬との関連性が否定されなかったが、発現日の当日に回復し、治験薬の投与が継続された。

本試験でみられた悪心及び嘔吐は、いずれも発現日の当日に回復した。また、重篤と判断されたパート 2 の 1.0 mg 投与時の嘔吐（1 例）が中等度であったほかは、すべて軽度であった。なお、パート 2 の 1.0 mg 投与時に重篤な嘔吐がみられた被験者には、次ステップの 2.0 mg 投与時に悪心、嘔吐はみられなかった。

パート 1 及びパート 2 のいずれもバイタルサインには、治験実施計画書に定められた測定時点で臨床的に意味のある変動はみられなかった。臨床検査値、12 誘導心電図及び眼科検査では、パート 1 及びパート 2 のいずれも、臨床的に意味のある変動はみられなかった。

ASP7991 は血液透析中の慢性腎臓病患者に対して、0.3 mg 投与時から iPTH 低下作用を示した。また、1 例で重篤な有害事象（嘔吐）がみられたものの、当該被験者の安全性を考慮したうえで投与継続可能と判断されていること、更に、本試験は被験者のステップ間の移行を可とするデザインであることから、安全性評価でバイアスが含まれる可能性があるが、試験期間にみられた有害事象の内訳、程度及び治験薬の処置等を考慮すると、ASP7991 の安全性に大きな問題はないと考えられた。よって、ASP7991 は二次性副甲状腺機能亢進症治療に対して、有用な薬剤になるものと考えられた。

報告書の日付：2013 年 11 月 28 日