

ASP8825 長期投与試験

ーレストレスレッグス症候群を対象とした長期投与試験ー

治験総括報告書 概要

被験薬名 : ASP8825
対象疾患 : レストレスレッグス症候群

報告書番号/MGC Number : MGC0900996
報告書の日付 : 2009 年 10 月 21 日

治験開始日 : 2007 年 12 月 19 日 (最初の被験者同意日)
治験終了日 : 2009 年 4 月 22 日 (最終の被験者評価日)

総括報告書の責任者 : アステラス製薬株式会社
[REDACTED]
[REDACTED]
東京都板橋区蓮根 3-17-1
Tel : 03-5916-5357 Fax : 03-5916-5603

治験依頼者 : アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町 2-3-11

本治験は医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) を遵守して実施された。

概要

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： ASP8825 (rINN : gabapentin enacarbil)	ページ：	
治験課題名： ASP8825 長期投与試験 －レストレスレッグス症候群を対象とした長期投与試験－		
総括報告書の責任者： アステラス製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]		
治験責任医師名： [REDACTED] [REDACTED] 他		
治験実施医療機関： [REDACTED] [REDACTED] 他 計 21 施設		
公表文献： 未公表		
治験期間：1年4カ月 (治験開始日から治験終了日までの期間) 治験開始日：2007年12月19日 (最初の被験者同意日) 治験終了日：2009年4月22日 (最終の被験者評価日)	開発のフェーズ：第 III 相試験	
目的： レストレスレッグス症候群 (RLS) 患者を対象として、ASP8825 1200 mg を 1 日 1 回 長期投与したときの安全性、有効性ならびに薬物動態 (蓄積性) を検討する。		
治験デザイン・治験方法： 適格性が確認された RLS 患者に対し、ASP8825 600 mg を 3 日間投与し (漸増期)、その後 52 週まで 1200 mg を基本用量として投与する。なお、1200 mg を 12 週間投与した時点で効果不十分であり、安全性に問題がない場合は、1500 mg まで増量可能とする。一方、効果はあるが、本剤の薬理作用に基づくと考えられる中枢神経抑制作用 (めまい、傾眠等) や眼障害 (弱視、視覚異常、霧視及び複視等) 等の有害事象が日常的活動を妨げる場合には、12 週来院時のみ 900 mg まで減量可能とする。52 週間の投与の後、再び 600 mg を 7 日間投与し (漸減期)、さらに離脱症状を観察するための後観察期を 1 週間設定する。投与方法は、治療期間を通して 1 日 1 回夕食後経口投与とする。なお、本治験は多施設共同非盲検法により実施する。		
目標被験者数：120 例以上 (52 週の投与例として 100 例以上) 【設定根拠】 「致命的でない疾患に対し長期間の投与が予想される新医薬品の治験段階において安全性を評価		

するために必要な症例数と投与期間 (薬審第 592 号, 平成 7 年 5 月 24 日付) (長期投与ガイドライン) によると、妥当な頻度 (一般的に 0.5%~5%) の遅発性の有害事象を観察でき、あわせて高頻度に発現した有害事象がその後の期間中に増加するの否かを観察できるだけの十分な長期 (6 ヶ月間) 投与症例数は 300 例~600 例, また 1 年間投与症例数は 100 例とされている。

また、平成 18 年 11 月 10 日に実施された ASP8825 医薬品後期第 II 相試験開始前相談では、本試験の目標症例数について、海外の長期投与データの利用を前提として「目標症例数の記載については、例えば、『52 週の投与完了例として 100 例』との記載に改め、また目標症例数についても上限は設けず、120 例以上等と明確に記載することが適切である」との助言を得た。

以上のことを勘案し、本試験では、安全性の評価を適切に行うためには 52 週間の投与症例を 100 例確保することが必要と判断し、目標症例数として 120 例以上を設定した。

診断及び選択・除外基準：

以下の選択基準のすべてを満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない被験者を対象とした。

[選択基準]

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の外来患者。性別不問。
2. 国際 RLS 研究グループの RLS 診断基準により RLS と診断された患者。
3. 前観察期開始時前の 1 ヶ月間において、RLS の症状が 15 日以上ある患者。RLS に対する治療を受けている場合は、その治療開始前 1 ヶ月間に 15 日以上の RLS の症状がある患者。
4. 前観察期 (1 週間) で 4 日以上 RLS の症状 (夕方, 夜) が認められた患者。
5. 前観察期開始時と治療期開始時において、IRLS スコアが 15 以上の患者。
6. 前観察期開始日の少なくとも 1 週間前から、ドパミン作動薬、ガバペンチンを継続服用していない患者。
7. 前観察期開始日の少なくとも 2 週間前から、RLS に対する治療 (オピオイド製剤、ベンゾジアゼピン製剤、長時間作用型ドパミン作動薬) を受けていない患者。
8. 妊娠の可能性がある女性の場合、治験期間終了まで避妊に同意した患者。
9. BMI が 18.5 以上 30 未満の患者。(BMI=体重 (kg) ÷身長 (m) ²)
10. 前観察期開始日における Cockcroft-Gault 式により推定されたクレアチニンクリアランス値が 60mL/min 以上の患者。
11. 文書による同意が得られている患者。

注) 仮登録時には項目 4, 10 は確認不要。

本登録時には項目 1~3, 6~9, 11 は確認不要。

[除外基準]

1. RLS の評価に影響を及ぼす睡眠時無呼吸などの睡眠障害をもつ患者。
2. ドパミン作動薬の治療により、RLS 症状のオーグメンテーションやリバウンドの既往がある患者。
3. 神経疾患や運動障害を合併している患者。(糖尿病性神経障害、パーキンソン病、多発性硬化症、ジスキネジア、ジストニアなど)
4. コントロール不良の糖尿病を合併している患者 (HbA1c>7.5%, 過去 6 ヶ月の検査歴), 鉄欠乏性貧血の患者, あるいは鎮静・催眠剤を服用している患者。
5. 医師の判断において、ECG*や臨床検査**で臨床的に問題となる異常がある患者。
*:治療を必要とする所見が認められる場合。
**:[医薬品等の副作用の重篤度分類基準について] (平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号) のグレード 3 を参考にする。
6. 血清フェリチン 20ng/mL 未満の患者。
7. 中等度あるいは重度のうつ病 (DSM-IV) を合併している患者。
8. アルコール依存症又は薬物中毒の既往のある患者, 又は過去 1 年間に濫用又は依存症を経験し

9. 交代勤務，職業運転手，危険な機械操作に従事する患者。
 10. 妊娠中*，もしくは治験期間中に妊娠を希望している女性又は授乳期の女性。
*:妊娠検査による確認を行う。
 11. 臨床的に重大あるいは不安定な状態にある患者（例えば，悪性腫瘍の既往，重篤な心疾患*，肝疾患*，腎疾患*，血液疾患*，免疫不全，精神疾患を有する患者）。*:[医薬品等の副作用の重篤度分類基準について]（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 3 を参考にする。
 12. ガバペンチンに対し過敏症の既往のある患者。
 13. 前観察期開始日前 12 週間以内に他の治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者。
 14. 以前に ASP8825 の治験薬を服用した患者。
 15. その他，治験責任医師又は治験分担医師が不相当と判断した患者。
- 注) 仮登録時には項目 6 は確認不要。
本登録時には項目 2，8，12～14 は確認不要。

治験薬, 投与量及び投与方法 :

1. 治験薬及びロット番号

前観察期間用薬剤

該当なし (休薬)

被験薬

治験薬		ロット番号
ASP8825 錠 300 mg	1 錠中に ASP8825 として 300 mg を含有する白色の素錠	

対照薬

該当なし

2. 投与量及び投与方法

【投与量】

ASP8825 の基本用量は 1200mg/日とした。

ただし, 1200mg/日の基本用量については, 12 週来院時に 1500mg へ増量又は 900mg まで減量可能とした。

【投与方法及び投与期間】

1 日 1 回夕食後に経口投与する。服薬スケジュールを以下に示す。

前観察期 (1 週間)	治療期 (52 週間)		漸減期 (1 週間)	後観察期 (1 週間)
	漸増期 (3 日間)	(51 週間と 4 日間)		
休薬	ASP8825 錠 300mg 2 錠/日	ASP8825 錠 300mg 4 錠/日	ASP8825 錠 300mg 2 錠/日	休薬

【設定根拠】

海外で実施された臨床試験 (試験番号 ; XP021, XP045) の有効性, 安全性の成績より, 本試験の用量を 1200mg/日とし, 長期投与時における安全性, 有効性の評価を行うため投与期間は 52 週間とした。

ガバペンチンは, 投与初期に眠気, ふらつき等の症状が現れることがあり, また, 服薬を急に中止すると不安, 吐き気, 痛み, 発汗等が起こる可能性があるとして報告されている。また, てんかん治療において, 連用中における投与量の急激な減量ないし投与を中止する場合には, てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態が現れることがあるため, 投与を中止する場合には, 最低 1 週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うことと添付文書に記載されている。本剤がガバペンチンのプロドラッグであることから, ガバペンチンの用法を参考とし投与開始時は 600mg の低用量を 3 日間投与し, その後 1200mg に増量し, 服薬終了する際は 7 日間の漸減期さらに治験薬投与終了後の離脱症状

を確認するため 1 週間の後観察期を設定することとした。

投与量の増量については、1200mg/日の投与において効果が不十分と判断された症例に対して、1500mg/日までの増量の機会を与えるために設定した。

また、有害事象が発現した症例に対し、900mg/日への減量を可能とした。

評価期間：

- 前観察期間：1 週間
- 治験薬投与期間：53 週間〔治療期 52 週間（内漸増期：3 日間）、漸減期 1 週間〕
- 後観察期間：1 週間

併用治療（薬剤及び療法）：

治療期開始日以降、治験期間中に使用した全ての薬剤及び行った療法について、以下の項目を症例報告書に記載した。

- 併用薬：薬剤名、1 日投与量、投与経路、投与期間、投与時期、使用理由
- 併用療法：療法名、治療期間、療法時期、治療理由

【併用禁止薬・併用禁止療法等】

(1) 前観察期開始日の 14 日前より治験期間終了まで、以下の薬剤の併用を禁止した。

本剤の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤

- ベンゾジアゼピン製剤：クロナゼパムなど
- オピオイド製剤：コデイン、オキシコドンなど
- 長時間作用型ドパミン作動薬：カベルゴリンなど

(2) 前観察期開始日の 7 日前より治験期間終了まで、以下の薬剤の併用を禁止した。

本剤の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤

- ドパミン作動薬：プラミペキソール、タリペキソール、ロピニロールなど
- ドパミン製剤：レボドーパ/カルビドーパ合剤など
- ガバペンチン：ガバペン

(3) 前観察期開始日より治験期間終了まで、以下の薬剤の併用を禁止した。

- ドパミン受容体阻害剤：プリンペラン、ナウゼリンなど
- 中枢抑制を引き起こす薬剤（睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗鬱薬、抗躁病薬、抗てんかん薬等）
- 抗ヒスタミン剤※1
- マグネシウム製剤、鉄剤、葉酸、ビタミン B12 製剤※2
- 他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬

※1：各来院日（IRLS スコア評価日）の 7 日前より併用禁止とする（感冒あるいはアレルギー性鼻炎等への使用は可能とした）。

※2：医療用医薬品を対象とした。

評価項目、評価スケジュール及び評価基準：

	前観察期	治療期																漸減期	後観察期	中止時 ※3		
	-1週	0週	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週	53週	54週			
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19			
来院	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
同意取得	●																					
被験者背景	●																					
選択・除外基準の確認	●	●																				
症例登録	● 仮登録	● 本登録																				
治験薬処方		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				● ※4	
服薬日誌配布		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				● ※4	
服薬状況確認			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				●
IRLS スコア	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	
併用薬調査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
ICGI			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				●	
PCGI			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				●	
ヒップハーク睡眠 質問票		●					●			●							●				●	
MOS		●					●			●							●				●	
SF-36v2		●					●			●							●				●	
RLS-QOL		●					●			●							●				●	
臨床検査	◎	◎		◎	◎	◎	◎		◎		◎		◎		◎		◎	◎			◎	
HbA1c 値	◎																					
甲状腺機能検査		◎						◎			◎						◎				◎	
妊娠検査	● ※1																					
血漿中薬物濃度							◎			◎							◎				◎	
身長・体重	●																					
フェリチン	◎																					
クリアチン・クリアランス 推定値	●																					
12誘導心電図	● ※2						●			●							●				●	
バイリン 有害事象	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

◎集中測定

※1：男性及び最終月経後3年以上、子宮摘出、卵巣摘出等明らかに妊娠の可能性が否定できる女性は実施不要。

※2：前観察期中に実施した。

※3：漸減期中に中止する場合は、中止時の検査・観察として Visit18 (53週) と同じ項目を実施した。

後観察期中に中止する場合は、中止時の検査・観察として Visit19 (54週) と同じ項目を実施した。

※4：治療期における中止後、漸減期を設定する場合は治験薬を処方する。また、漸減期設定以降のスケジュールは Visit18 (53週)、Visit19 (54週) のスケジュールに準じた。

1. 有効性 :

主要評価項目

- IRLS スコア

治療期開始時から治療期終了時までの IRLS スコアの変化量。

副次評価項目

- ICGI

投与後 (又は中止時) に, 治験薬投与開始時に対する改善度を 1~7 の 7 段階で評価した。

- PCGI

投与後 (又は中止時) に, 治験薬投与開始時に対する改善度を 1~7 の 7 段階で評価した。

- ピッツバーグ睡眠質問票

- SF-36v2

- RLS-QOL

- MOS sleep scale

2. 安全性 :

- バイタルサイン

- 有害事象

- 臨床検査

- 12 誘導心電図

3. 薬物動態 :

- 血漿中ガバペンチン濃度

1. 解析対象集団 :

最終的な解析上の症例の取り扱い, 医学専門家等の意見・助言を参考として, 症例検討を行い決定した。

(1) Full analysis set (FAS)

治験薬を服用し, 有効性に関する評価項目 (主要評価項目, 副次評価項目を問わず) が 1 項目でも評価されている症例とした。

(2) 安全性解析対象集団 Safety analysis set (SAF)

治験薬を投与された症例とした。

(3) 薬物動態解析対象集団 Pharmacokinetics analysis set (PKAS)

治験薬を投与され, 血漿中ガバペンチン濃度が 1 時点以上測定されている症例 (検体が採取されている症例) を薬物動態解析対象集団とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値 :

FAS, SAF 及び PKAS に対して, 以下の解析を行った。

- 計数値項目について, 度数集計を行った。

- 計量値項目について、要約統計量を算出した。

3. 有効性 | 薬物動態 :

[有効性の主要評価項目]

評価時点毎の IRLS スコアに対するベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。

[薬物動態評価項目]

血漿中ガバペンチン濃度を対象に時期毎、用量別に要約統計量を算出する。また、長期投与による蓄積性を検討した。

4. 安全性 :

[安全性評価項目]

有害事象、副作用については、有害事象発現率の算出等を行った。臨床検査値、12 誘導心電図、血圧 (坐位)、脈拍数 (坐位) については、計量値については要約統計量を算出し、計数値については度数集計、クロス表の作成等を行った。

報告書の日付 :

2009 年 10 月 21 日

結果 :

1 被験者の内訳及び解析対象集団 :

本治験に参加した被験者の内訳を図 1 に示した。

治験参加の同意が得られた 266 例のうち、前観察期脱落の 84 例を除く 182 例が本登録された。前観察期脱落例の主な脱落理由は、選択基準を満たさなかったあるいは除外基準に抵触した (70 例) であった。本登録された全例に治験薬が投与され、うち 49 例が投与中止に至った。投与中止に至った主な理由は有害事象 (24 例)、同意の撤回 (16 例) であった。52 週間の治療期を終了した被験者は 133 例であった。

治療期を終了した被験者及び治療期中止した被験者の一部が漸減期及び後観察期に移行した。

解析対象集団の症例構成を表 1 に示した。

有効性の解析は、FAS を用いて行った。安全性評価には安全性解析対象集団 (SAF) を用いた。薬物動態評価には薬物動態解析対象集団 (PKAS) を用いた。

SAF は、治療期用治験薬が一度でも投与された 182 例とし、このうち有効性評価の許容範囲 (治験薬初回服薬日以降、最終服薬日+7 日まで) にデータが存在しない 1 例を除く 181 例を FAS とした。PKAS は 182 例であった。

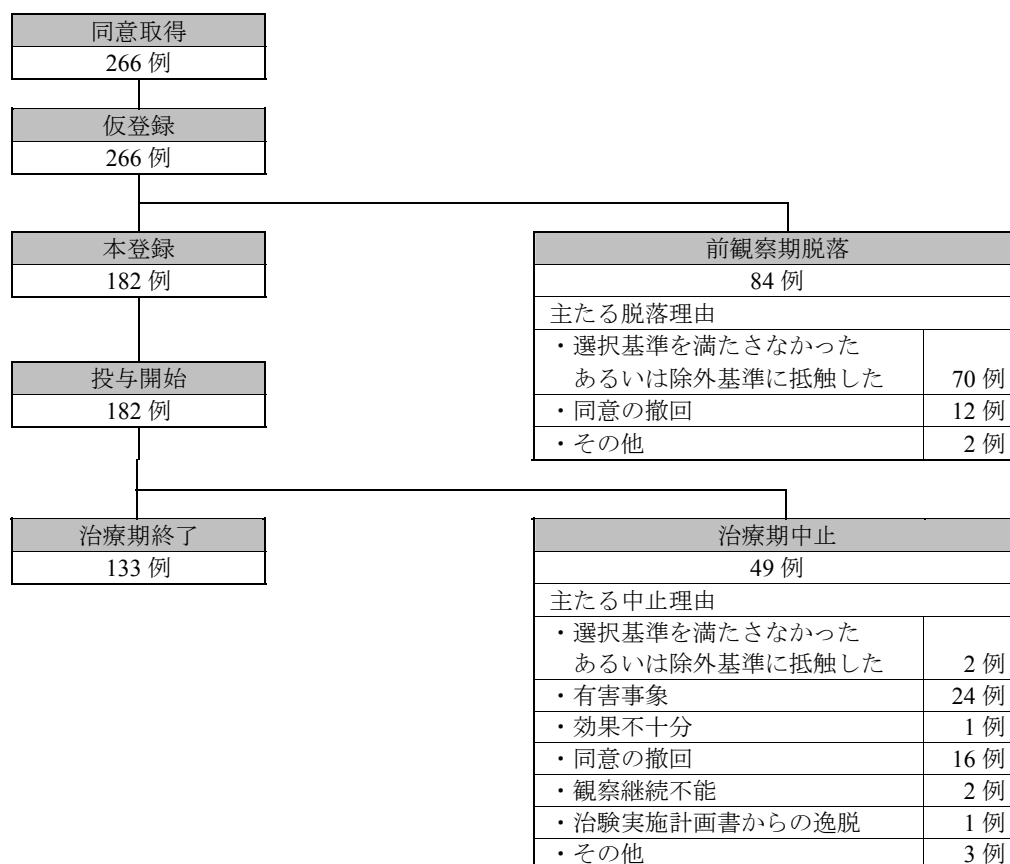


図 1 被験者の内訳

Source : 表 12.1.1, 12.1.2, 12.1.5, 12.1.6

表 1 解析対象集団

項目	採用	除外	合計
FAS	181(99.5%)	1(0.5%)	182
SAF	182(100.0%)	0(0.0%)	182
PKAS	182(100.0%)	0(0.0%)	182

例数 (割合)

source : 表 12.1.3, 12.1.4

2 人口統計学的及び他の基準値の特性 :

FASでの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2及び表 3に、有効性評価項目の基準値 (ベースライン) を表 4に示した。

FAS での性別は男女ほぼ同数, 平均年齢は 54.9 歳, 平均体重は 60.15kg, BMI の平均値は 22.99kg/m² であり, RLS の平均罹病期間は 10.58 年で, RLS の家族歴ありの割合は 9.9%であった。

表 2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (1) : FAS

項目	例数 (割合)
性別	男性 88(48.6%)
	女性 93(51.4%)
	合計 181
年齢	65歳未満 130(71.8%)
	65歳以上 51(28.2%)
	合計 181
家族歴 (RLS)	いいえ 163(90.1%)
	はい 18(9.9%)
	合計 181
体重 (kg)	50kg 未満 24(13.3%)
	50kg 以上 60kg 未満 70(38.7%)
	60kg 以上 70kg 未満 56(30.9%)
	70kg 以上 80kg 未満 27(14.9%)
	80kg 以上 4(2.2%)
	合計 181
BMI (kg/m ²)	25.0 未満 143(79.0%)
	25.0 以上 38(21.0%)
	合計 181
合併症	無 43(23.8%)
	有 138(76.2%)
	合計 181
罹病期間 (年)	1年未満 7(3.9%)
	1年以上 5年未満 56(30.9%)
	5年以上 10年未満 30(16.6%)
	10年以上 20年未満 44(24.3%)
	20年以上 30年未満 14(7.7%)
	30年以上 40年未満 12(6.6%)
	40年以上 5(2.8%)
	不明 13(7.2%)
	合計 181

source : 表 12.2.1.1

表 3 人口統計学的及び他の基準値の特性 (2) : FAS

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
年齢 (歳)	181	54.9	12.18	21	76	56.0	47.0	65.0
体重 (kg)	181	60.15	9.413	42.0	91.3	59.10	52.80	66.80
BMI (kg/m ²)	181	22.99	2.566	18.5	29.6	22.77	21.06	24.54
罹病期間 (年)	168	10.58	11.011	0.2	50.1	6.08	3.08	10.63

source : 表 12.2.2.1

表 4 有効性評価項目の基準値 (ベースライン) : FAS

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
IRLS スコア	181	24.43	5.111	15.0	40.0	25.00	21.00	28.00
ピッツバーグ睡眠質問票/ 合計スコア	181	8.5	3.32	1	18	8.0	6.0	11.0
ピッツバーグ睡眠質問票/ 睡眠の質	181	1.8	0.68	0	3	2.0	1.0	2.0
ピッツバーグ睡眠質問票/ 入眠時間	181	1.8	1.10	0	3	2.0	1.0	3.0
ピッツバーグ睡眠質問票/ 睡眠時間	181	1.8	0.84	0	3	2.0	1.0	2.0
ピッツバーグ睡眠質問票/ 睡眠効率	181	0.8	0.99	0	3	1.0	0.0	1.0
ピッツバーグ睡眠質問票/ 睡眠困難	181	1.0	0.43	0	2	1.0	1.0	1.0
ピッツバーグ睡眠質問票/ 眠剤の使用	181	0.1	0.43	0	3	0.0	0.0	0.0
ピッツバーグ睡眠質問票/ 日中覚醒困難	181	1.1	0.91	0	3	1.0	0.0	2.0
SF-36v2/ 身体機能	181	89.36	12.394	25.0	100.0	95.00	85.00	100.00
SF-36v2/ 日常役割機能 (身体)	181	86.15	20.596	0.0	100.0	100.00	75.00	100.00
SF-36v2/ 身体の痛み	181	71.99	22.981	22.0	100.0	72.00	52.00	100.00
SF-36v2/ 全体的健康感	181	60.33	17.521	15.0	97.0	62.00	47.00	72.00
SF-36v2/ 活力	181	56.84	21.365	0.0	100.0	62.50	43.75	75.00
SF-36v2/ 社会生活機能	181	84.32	21.088	0.0	100.0	100.00	75.00	100.00
SF-36v2/ 日常役割機能 (精神)	181	85.50	19.532	0.0	100.0	91.67	75.00	100.00
SF-36v2/ 心の健康	181	69.12	18.784	0.0	100.0	70.00	55.00	85.00
RLS-QOL	181	69.81	15.446	12.5	97.5	72.50	60.00	82.50
MOS sleep scale/ daytime somnolence	181	38.56	26.446	0.0	100.0	33.33	20.00	53.33
MOS sleep scale/ sleep disturbance	181	41.89	27.043	0.0	100.0	38.75	20.00	63.75
MOS sleep scale/ sleep adequacy	181	42.15	29.764	0.0	100.0	40.00	20.00	60.00
MOS sleep scale/ sleep quantity	181	5.67	1.251	3.0	11.0	6.00	5.00	6.00

source : 表 12.2.3.1.1, 12.2.3.1.2, 12.2.3.1.3

3 治験薬の服薬期間及び服薬率 :

FASでの治療期用治験薬の治験薬服薬期間及び治験薬服薬率を、それぞれ表 5及び表 6に示した。

治験薬の平均服薬日数は 283.0 日、平均服薬率は 91.40%と、服薬状況は良好であった。

治験薬の投与を受けた 182 例のうち、4 例は 1500mg へ増量し、18 例は 900mg へ減量した。治験薬の増量はすべて有効性評価で改善が認められなかったためであり、治験薬の減量はすべて有害事象の発現によるものであり、ともに増減基準に準じていた。

治験薬の増量後に治験中止に至った症例はなかった。治験薬の減量後に治験中止に至った 1 例の中止理由は同意撤回であった。

表 5 治験薬服薬期間 : FAS

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
治験薬服薬日数/ 治療期 (日)	181	283.0	134.51	1	372	358.0	189.0	364.0

source : 表 12.4.1.1

表 6 治験薬服薬率 : FAS

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
治験薬服薬率/ 治療期 (%)	180	91.40	17.910	9.1	100.4	98.12	93.08	99.72

source : 表 12.4.2.1

4 有効性 | 薬物動態

4.1 主要評価項目 (IRLSスコア)

治験薬投与開始時 (ベースライン) からの各評価時点毎のIRLS スコア変化量の推移を表 7及び図 2に示すとともに、治験薬投与開始時から治療期最終時までのIRLSスコア実測値の推移を表 12.5.1.2.1 及び図 12.5.1.2.1 に示した。

ベースラインのIRLSスコア実測値 (平均値±標準偏差, 以下同様) は 24.43 ± 5.111 であった (表 4)。1 週来院日のIRLSスコア実測値は 14.52 ± 7.819 , IRLS変化量 (平均値±標準偏差, 以下同様) は -9.86 ± 7.336 と、投与開始直後からIRLSスコアの改善が認められた。その後もほぼ継続してIRLSスコアは減少し、治療期最終時のIRLSスコア実測値は 8.17 ± 8.001 , IRLSスコア変化量は -16.25 ± 8.277 となった。

表 7 評価時点毎の IRLS スコア変化量 : FAS : FAS

測定時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
1 週来院日	178	-9.86	7.336	-31.0	10.0	-9.00	-16.00	-5.00
2 週来院日	163	-11.77	7.258	-29.0	9.0	-12.00	-17.00	-7.00
4 週来院日	161	-12.75	7.076	-32.0	11.0	-13.00	-18.00	-8.00
8 週来院日	157	-13.62	7.613	-32.0	6.0	-14.00	-18.00	-10.00
12 週来院日	153	-15.05	7.930	-32.0	5.0	-16.00	-21.00	-10.00
16 週来院日	147	-16.13	7.690	-33.0	3.0	-16.00	-22.00	-10.00
20 週来院日	142	-16.27	7.454	-32.0	7.0	-16.00	-22.00	-11.00
24 週来院日	140	-16.71	7.557	-32.0	5.0	-16.50	-22.50	-11.50
28 週来院日	136	-17.19	7.100	-34.0	1.0	-18.00	-22.50	-12.00
32 週来院日	135	-17.02	7.448	-34.0	0.0	-18.00	-23.00	-11.00
36 週来院日	133	-17.42	7.970	-34.0	6.0	-18.00	-23.00	-11.00
40 週来院日	133	-17.50	7.997	-34.0	12.0	-18.00	-23.00	-12.00
44 週来院日	133	-17.88	7.360	-34.0	-1.0	-19.00	-23.00	-12.00
48 週来院日	133	-18.18	7.425	-34.0	1.0	-19.00	-23.00	-12.00
52 週来院日	132	-18.02	7.296	-33.0	1.0	-18.50	-23.00	-12.00
治療期最終時	181	-16.25	8.277	-33.0	11.0	-17.00	-22.00	-10.00

source : 表 12.5.1.1.1

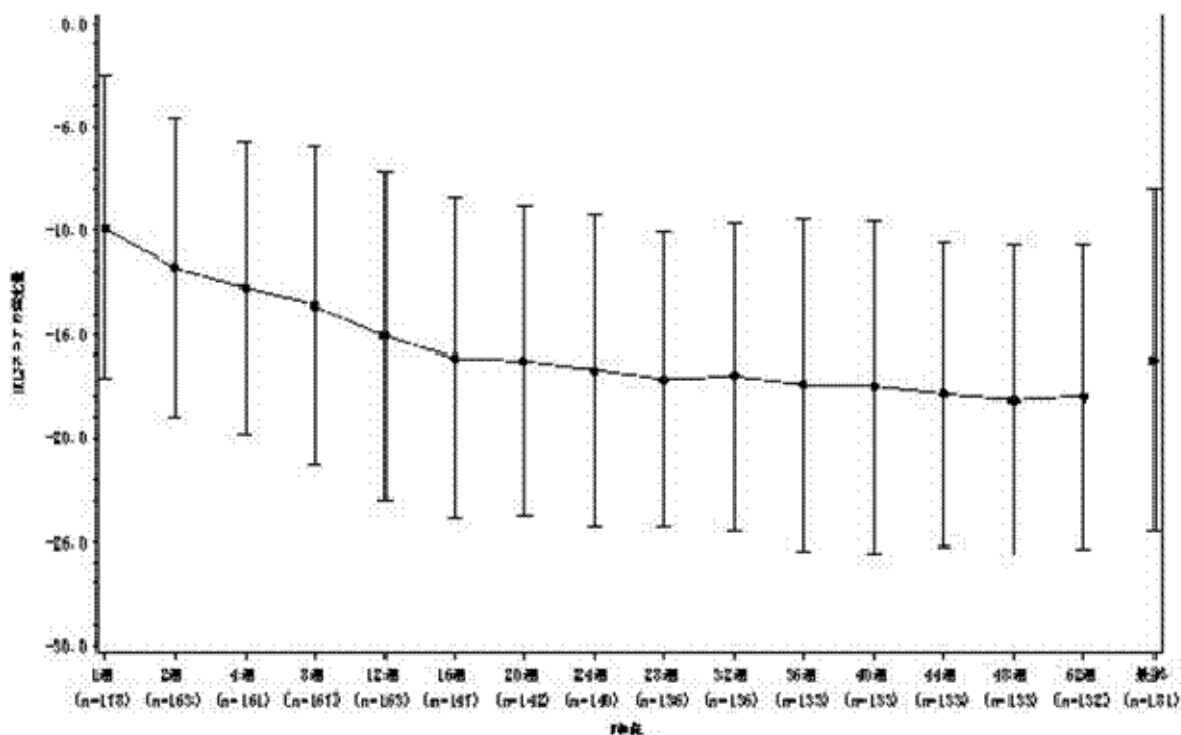


図 2 評価時点毎の IRLS スコア変化量の推移 : 平均値±標準偏差プロット : FAS

source : 図 12.5.1.1.1

4.2 副次評価項目

4.2.1 ICGI及びPCGI

治験薬投与開始時に対する治療期最終時の医師による概括有効性評価 (ICGI) 及び被験者による概括有効性評価 (PCGI) を表 8に示し, 評価時点毎の有効率を表 12.5.2.1.1 及び 12.5.2.1.2 に示した。改善度評価で「とても良くなった」又は「良くなった」の上位 2 段階の評価に該当した場合に「有効」, そうでない場合は「無効」とし, 有効例の割合を有効率とした。

治療期最終時の ICGI による有効率は 77.3%, PCGI による有効率は 77.9%であり, 多くの被験者で有効であった。また, 両者の有効率は同程度であった。

表 8 治療期最終時の ICGI 及び PCGI : FAS

項目	例数	無効例 (無効率)	有効例 (有効率)	有効率の 95%信頼区間
ICGI	181	41(22.7%)	140(77.3%)	70.55~83.23
PCGI	181	40(22.1%)	141(77.9%)	71.15~83.72

source : 表 12.5.2.1.1, 12.5.2.1.2

4.2.2 ピッツバーグ睡眠質問票

ピッツバーグ睡眠質問票におけるベースラインに対する治療期最終時の合計スコア及びサブスコア (睡眠の質, 入眠時間, 睡眠時間, 睡眠効率, 睡眠困難, 眠剤の使用, 日中覚醒困難) の変化量を表 9に示した。評価時点毎のスコア実測値及びスコア変化量をそれぞれ表 12.5.2.2.1 及び 12.5.2.2.2, 並びに図 12.5.2.2.1 及び 12.5.2.2.2 に示した。

合計スコア及びサブスコアのベースラインは表 4に示した。

治療期最終時の合計スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は-2.9±3.41 と数値が改善していた。

治療期最終時のサブスコアの変化量 (平均値±標準偏差) について, 睡眠の質は-0.6±0.85, 入眠時間は-0.6±1.06, 睡眠時間は-0.5±0.84, 睡眠効率は-0.5±0.98, 睡眠困難は-0.2±0.56, 眠剤の使用は-0.1±0.43, 日中覚醒困難は-0.4±0.97 とすべての項目で改善が認められた。

表 9 治療期最終時のピッツバーグ睡眠質問票スコア変化量 (合計スコア及びサブスコア) : FAS

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
合計スコア	175	-2.9	3.41	-12	5	-3.0	-5.0	0.0
睡眠の質	175	-0.6	0.85	-3	2	-1.0	-1.0	0.0
入眠時間	175	-0.6	1.06	-3	3	0.0	-1.0	0.0
睡眠時間	175	-0.5	0.84	-3	1	0.0	-1.0	0.0
睡眠効率	175	-0.5	0.98	-3	2	0.0	-1.0	0.0
睡眠困難	175	-0.2	0.56	-1	1	0.0	-1.0	0.0
眠剤の使用	175	-0.1	0.43	-3	0	0.0	0.0	0.0
日中覚醒困難	175	-0.4	0.97	-3	2	0.0	-1.0	0.0

source : 表 12.5.2.2.2

4.2.3 SF-36v2

ベースラインに対する治療期最終観察時のSF-36v2 各項目 [身体機能, 日常役割機能 (身体), 身体の痛み, 全体的健康感, 活力, 社会生活機能, 日常役割機能 (精神) 及び心の健康] のスコア変化量を表 10に示した。評価時点毎のスコア実測値及びスコア変化量をそれぞれ表 12.5.2.3.1 及び 12.5.2.3.2, 並びに図 12.5.2.3.1 及び 12.5.2.3.2 に示した。

各項目のスコアのベースラインは表 4に示した。

治療期最終時の各項目のスコアの変化量 (平均値±標準偏差) は, 身体機能は 2.00±11.793, 日常役割機能 (身体) は 1.64±26.794, 身体の痛みは 8.01±24.662, 全体的健康感は 4.69±15.264, 活力は 5.46±20.994, 社会生活機能は 3.36±25.292, 日常役割機能 (精神) は 1.00±23.421, 心の健康は 3.17±19.764 とすべての項目で改善が認められた。

表 10 治療期最終時の SF-36v2 各項目のスコア変化量 : FAS

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
身体機能	175	2.00	11.793	-75.0	55.0	0.00	0.00	5.00
日常役割機能 (身体)	175	1.64	26.794	-100.0	87.5	0.00	0.00	12.50
身体の痛み	175	8.01	24.662	-61.0	68.0	0.00	0.00	26.00
全体的健康感	175	4.69	15.264	-42.0	55.0	5.00	-5.00	15.00
活力	175	5.46	20.994	-81.3	56.3	6.25	-6.25	18.75
社会生活機能	175	3.36	25.292	-100.0	75.0	0.00	0.00	12.50
日常役割機能 (精神)	175	1.00	23.421	-100.0	58.3	0.00	0.00	16.67
心の健康	175	3.17	19.764	-85.0	65.0	5.00	-5.00	15.00

source : 表 12.5.2.3.2

4.2.4 RLS-QOL

ベースラインに対する治療期最終時のRLS-QOL合計スコアの変化量を表 11に示した。評価時点毎のスコア実測値及びスコア変化量を, それぞれ表 12.5.2.4.1 及び 12.5.2.4.2, 並びに図 12.5.2.4.1 及び 12.5.2.4.2 に示した。

合計スコアのベースラインは表 4に示した。

治療期最終時の合計スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は 17.84±15.774 と改善が認められた。

表 11 治療期最終時の RLS-QOL 合計スコア変化量 : FAS

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
RLS-QOL 合計スコア	175	17.84	15.774	-27.5	60.0	17.50	5.00	30.00

source : 表 12.5.2.4.2

4.2.5 MOS sleep scale

ベースラインに対する治療期最終時のMOS sleep scale各項目 (daytime somnolence, sleep disturbance, sleep adequacy, sleep quantity) のスコア変化量を表 12に示した。評価時点毎のスコア

実測値及びスコア変化量をそれぞれ表 12.5.2.5.1 及び 12.5.2.5.2, 並びに図 12.5.2.5.1 及び 12.5.2.5.2 に示した。

各項目のスコアのベースラインは表 4に示した。

治療期最終時の変化量 (平均値±標準偏差) は, daytime somnolence は -11.31 ± 24.888 , sleep disturbance は -18.81 ± 24.725 , sleep adequacy は 16.34 ± 30.405 , sleep quantity は 0.58 ± 1.002 とすべての項目で改善が認められた。

表 12 治療期最終時の MOS sleep scale 各項目のスコア変化量 : FAS

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
daytime somnolence	175	-11.31	24.888	-86.7	40.0	-6.67	-26.67	6.67
sleep disturbance	175	-18.81	24.725	-93.8	50.0	-15.00	-37.50	0.00
sleep adequacy	175	16.34	30.405	-90.0	90.0	10.00	0.00	40.00
sleep quantity	175	0.58	1.002	-2.0	4.0	0.00	0.00	1.00

source : 表 12.5.2.5.2

4.3 サブグループ解析

人口統計学的及びその他の基準値の特性, 有効性評価項目の基準値 (ベースライン) が有効性に及ぼす影響を検討する目的で, 主要評価項目であるIRLSスコアの変化量についてサブグループ解析を行った。層別因子は, 年齢, 性別, RLS家族歴及びRLSの罹病期間とした。サブグループ解析の結果を表 13に示した。

年齢, 性別及び RLS 家族歴による層別では, IRLS スコア変化量に大きな違いは認められなかった。RLS の罹病期間による層別では, 20 年以上 30 年未満の層で IRLS スコア変化量の平均値が -20.43 と他の層に比べて変化量が大きかった。ただし, RLS の罹病期間の長短と IRLS スコア変化量の間には一定の傾向は認められなかった。

表 13 治療期最終時の IRLS スコア変化量：サブグループ解析：FAS

項目		例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
年齢	65 歳未満	130	-16.39	8.374	-32.0	11.0	-17.00	-22.00	-11.00
	65 歳以上	51	-15.90	8.098	-33.0	1.0	-18.00	-22.00	-9.00
性別	男性	88	-18.09	7.291	-33.0	-3.0	-19.00	-23.00	-13.00
	女性	93	-14.52	8.803	-29.0	11.0	-16.00	-21.00	-10.00
RLS 家族歴	なし	163	-16.29	8.068	-33.0	11.0	-17.00	-22.00	-10.00
	あり	18	-15.89	10.249	-29.0	7.0	-18.50	-25.00	-8.00
罹病期間	1 年未満	7	-19.29	5.823	-28.0	-10.0	-21.00	-22.00	-14.00
	1 年以上 5 年未満	56	-15.45	8.534	-33.0	7.0	-16.50	-21.00	-10.00
	5 年以上 10 年未満	30	-15.10	9.908	-28.0	11.0	-16.50	-23.00	-8.00
	10 年以上 20 年未満	44	-17.25	7.055	-29.0	-3.0	-17.00	-23.00	-12.00
	20 年以上 30 年未満	14	-20.43	7.429	-30.0	-5.0	-20.50	-27.00	-16.00
	30 年以上 40 年未満	12	-12.67	7.820	-25.0	1.0	-11.00	-18.50	-8.00
	40 年以上	5	-10.00	7.714	-20.0	-2.0	-10.00	-15.00	-3.00
	不明	13	-18.62	7.400	-28.0	-3.0	-19.00	-24.00	-17.00

source：表 12.5.2.7.1, 12.5.2.7.2, 12.5.2.7.3, 12.5.2.7.4

4.4 離脱症状（有効性）

ベースラインに対する治療期最終観察時及び後観察期終了時の IRLS スコア変化量を表 14 に示した。

ベースラインに対する後観察期終了時の IRLS スコアの増加は認められなかった。ベースラインに対する IRLS スコア変化量を治療期最終観察時と後観察期終了時で比べると、治療期最終観察時に比べ後観察期終了時のスコア改善幅は減少していた。しかし、それらの IRLS スコア変化量に大きな差はなかった。

表 14 治療期最終観察時及び後観察期の IRLS スコア変化量：FAS

測定時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
治療期最終時	181	-16.25	8.277	-33.0	11.0	-17.00	-22.00	-10.00
後観察期	140	-15.09	8.084	-34.0	4.0	-15.00	-22.00	-9.50

source：表 12.5.3.1

4.5 有効性の結論

レストレスレッグス症候群患者を対象に ASP8825 1200mg を 52 週間経口投与した。

182 例が本試験に登録され、133 例が 52 週間の治療期を終了した。治験薬服薬日数（平均値±標準偏差）は 283.0±134.51 であった。

ベースラインの IRLS スコア平均値 (平均値±標準偏差) は 24.43 ± 5.111 であった。それに対して、治療期最終時の IRLS スコア実測値 (平均値±標準偏差) は 8.17 ± 8.001 で、IRLS スコア変化量 (平均値±標準偏差) は -16.25 ± 8.277 であった。

IRLS スコアの改善は治験期間中ほぼ継続的に認められ、長期間投与した際の効果の減弱は認めなかった。

IRLS スコアの変化量は被験者の年齢、性別、RLS 家族歴、罹病期間等の背景因子による大きな違いは認めなかった。

ICGI 及び PCGI による有効率は高く、それぞれ 77.3% 及び 77.9% を示した。

副次評価項目であるピッツバーグ睡眠質問票、SF-36v2、RLS-QOL、MOS sleep scale では、それぞれの項目及びサブスコアすべてで改善が認められた。

以上より、ASP8825 長期投与により、レストレスレッグス症候群の症状のみならず、QOL にも改善が認められ、ASP8825 のレストレスレッグス症候群に対する有効性が確認された。

また、ASP8825 の長期投与における離脱症状 (反跳現象) は認められなかった。

4.6 薬物動態の成績

薬物動態 (蓄積性) について、以下の検討を行った。

少なくとも 2 時点において定量下限未満でない血漿中ガバペンチン濃度が得られている症例を薬物動態 (蓄積性) の検討対象とした。定量下限未満でない血漿中ガバペンチン濃度を対数変換し、投与群毎に薬物動態評価時期を固定効果、被験者を変量効果、投与後経過時間を共変量とする共分散分析により薬物動態評価時期 (28 週/12 週, 52 週/12 週, 52 週/28 週) の調整済み最小二乗平均の差並びにその 95% 信頼区間を推定し、得られた推定値を指数変換した。なお、900mg 投与群及び 1500mg 投与群は投与量変更後の薬物動態評価時期 (52 週/28 週) について検討した。

血漿中ガバペンチン濃度の要約を表 15 に、蓄積性の検討を表 16 に示す。

900mg 及び 1200mg 投与群では血漿中ガバペンチン濃度の最小二乗平均比 (幾何平均比) は 0.771 ~ 1.118 であり、1200mg 投与群の 52 週で若干の低下傾向が認められるものの、蓄積性は明確には認められなかった。1500mg 投与群は結果的に例数が 4 例と少なく、蓄積性の評価は困難と思われた。

表 15 血漿中ガバペンチン濃度の要約 : PKAS

項目	投与群 (mg)	評価時期 (週)	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	幾何平均値	例数 2 [†]	変動係数 (%)
血漿中 ガバペ ンチン 濃度 (ng/mL)	900	12	17	3193.0	1609.9	0.0	5438.4	3013.3	3053.5	16	50.4
		28	15	2713.2	1525.0	0.0	5298.9	2602.9	2384.5	14	56.2
		52	15	2223.2	1335.7	0.0	4764.0	2221.0	2356.0	13	60.1
	1200	12	117	3404.6	2284.0	0.0	9854.0	3481.6	3262.2	103	67.1
		28	105	3266.0	2308.0	0.0	8516.1	3230.1	3095.1	91	70.7
		52	103	3219.6	2130.2	0.0	10027.7	2991.3	2615.7	95	66.2
	1500	12	2	2775.8	1723.1	1557.3	3994.2	2775.8	2494.0	2	62.1
		28	4	4930.5	3313.3	2137.2	9423.2	4080.8	4162.1	4	67.2
		52	4	6321.9	3589.8	2922.5	11283.9	5540.5	5611.5	4	56.8

† 例数 2 は幾何平均の算出に用いた例数 (0 を除く)

source : 付録 13.2.5.3 (表 2)

表 16 ASP8825 長期投与時の血漿中ガバペンチン蓄積性の検討 : PKAS

投与群	対比	最小二乗平均比 [†]	95%信頼区間下限 [†]	95%信頼区間上限 [†]
900mg 投与群	52 週/28 週	1.118	0.740	1.691
	28 週/12 週	0.939	0.788	1.117
1200mg 投与群	52 週/12 週	0.771	0.646	0.921
	52 週/28 週	0.822	0.689	0.980
1500mg 投与群	52 週/28 週	1.398	0.370	5.285

† 対数変換値の調整済み最小二乗平均の差と 95%信頼区間の推定値を指数変換して表示

source : 付録 13.2.5.3 (表 3.1~3.3)

4.7 薬物動態の結論

薬物動態 (蓄積性) の検討の結果, ASP8825 長期投与時における蓄積性は認められなかった。

5 安全性 :

5.1 有害事象

5.1.1 有害事象の全般的発現状況

治療期用治験薬の投与後に発現した有害事象の要約を表 17に示した。

有害事象の発現率は 96.2% (175/182 例) であった。このうち, 治験薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は 90.7% (165/182 例) であった。重篤な有害事象は 1.6% (3/182 例)、投与中止に至った有害事象は 13.2% (24/182 例)、治験薬の減量に至った有害事象は 9.9% (18 例/182 例) であった。

表 17 有害事象の要約 : SAF

項目	発現例数 (発現率)	発現率の 95%信頼区間
有害事象	175/182(96.2%)	92.24~98.44
治験薬との関連性が否定できない有害事象	165/182(90.7%)	85.47~94.46
重篤な有害事象	3/182(1.6%)	0.34~4.74
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	1/182(0.5%)	0.01~3.02
投与中止に至った有害事象	24/182(13.2%)	8.64~18.98
治験薬との関連性が否定できない投与中止に至った有害事象	21/182(11.5%)	7.29~17.10
治験薬の減量に至った有害事象	18/182(9.9%)	5.97~15.18
治験薬との関連性が否定できない治験薬の減量に至った有害事象	18/182(9.9%)	5.97~15.18

source : 表 12.6.1.1

5.1.2 有害事象の表示

有害事象はMedDRA日本語版 (MedDRA/J) Version12.0 でコード化し、器官分類別、症状・徴候別の集計にはそれぞれ器官別大分類 (SOC), 基本語 (PT) を用いた。治験薬の投与後に発現したSOC, PT別のすべての有害事象発現率を表 18に、有害事象発現件数を表 12.6.1.4.1 に示した。

SOC 別で、発現率が 20%以上であった有害事象について、発現率が高い順にみると、神経系障害 70.9% (129/182 例), 臨床検査 53.3% (97/182 例), 感染症及び寄生虫症 40.7% (74/182 例), 胃腸障害 35.2% (64/182 例) であった。

PT 別で、発現率が 5%以上であった有害事象では同様に、浮動性めまい 46.2% (84/182 例), 傾眠 41.2% (75/182 例), 鼻咽頭炎 30.2% (55/182 例), 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.9% (29/182 例), 血中尿酸増加 9.9% (18/182 例), 便秘 8.2% (15/182 例), 異常感 7.7% (14/182 例), 背部痛 7.1% (13/182 例), 好酸球数増加 6.6% (12/182 例), 尿中ブドウ糖陽性 6.6% (12/182 例), 腹部不快感 5.5% (10/182 例), アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 5.5% (10/182 例) の 12 事象であった。

表 18 SOC, PT 別の有害事象発現率 : SAF

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
すべての有害事象	175/182(96.2%)
血液およびリンパ系障害	3/182 (1.6%)
好酸球増加症	2/182(1.1%)
リンパ節炎	1/182(0.5%)
心臓障害	4/182 (2.2%)
動悸	3/182(1.6%)
上室性期外収縮	1/182(0.5%)

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
耳および迷路障害	7/182 (3.8%)
耳鳴	2/182(1.1%)
回転性めまい	5/182(2.7%)
眼障害	8/182 (4.4%)
調節障害	2/182(1.1%)
結膜炎	2/182(1.1%)
眼乾燥	1/182(0.5%)
流涙増加	1/182(0.5%)
網膜静脈閉塞	1/182(0.5%)
霧視	1/182(0.5%)
胃腸障害	64/182 (35.2%)
腹部不快感	10/182(5.5%)
腹部膨満	3/182(1.6%)
腹痛	1/182(0.5%)
上腹部痛	7/182(3.8%)
アフタ性口内炎	1/182(0.5%)
口唇炎	1/182(0.5%)
便秘	15/182(8.2%)
齲齒	4/182(2.2%)
下痢	7/182(3.8%)
口内乾燥	1/182(0.5%)
変色便	1/182(0.5%)
食中毒	1/182(0.5%)
胃炎	6/182(3.3%)
萎縮性胃炎	1/182(0.5%)
びらん性胃炎	1/182(0.5%)
歯肉炎	1/182(0.5%)
裂孔ヘルニア	1/182(0.5%)
悪心	7/182(3.8%)
口腔内不快感	1/182(0.5%)
歯周病	1/182(0.5%)
歯周炎	2/182(1.1%)
逆流性食道炎	4/182(2.2%)
口内炎	5/182(2.7%)
嘔吐	3/182(1.6%)
唾液変色	1/182(0.5%)
舌乾燥	1/182(0.5%)
亜イレウス	1/182(0.5%)
全身障害および投与局所様態	36/182 (19.8%)
無力症	1/182(0.5%)
胸部不快感	1/182(0.5%)
不快感	2/182(1.1%)

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
疲労	3/182(1.6%)
異常感	14/182(7.7%)
倦怠感	8/182(4.4%)
浮腫	2/182(1.1%)
口渇	8/182(4.4%)
肝胆道系障害	5/182 (2. 7%)
アルコール性肝疾患	1/182(0.5%)
肝機能異常	4/182(2.2%)
感染症および寄生虫症	74/182 (40. 7%)
気管支炎	6/182(3.3%)
膀胱炎	2/182(1.1%)
胃腸炎	5/182(2.7%)
ウイルス性胃腸炎	1/182(0.5%)
麦粒腫	1/182(0.5%)
インフルエンザ	2/182(1.1%)
鼻咽頭炎	55/182(30.2%)
外耳炎	2/182(1.1%)
咽頭炎	8/182(4.4%)
歯髄炎	2/182(1.1%)
上気道感染	2/182(1.1%)
歯肉膿瘍	1/182(0.5%)
口腔ヘルペス	1/182(0.5%)
傷害, 中毒および処置合併症	21/182 (11. 5%)
仙骨骨折	1/182(0.5%)
関節脱臼	1/182(0.5%)
関節捻挫	2/182(1.1%)
過量投与	3/182(1.6%)
橈骨骨折	1/182(0.5%)
肋骨骨折	2/182(1.1%)
尺骨骨折	1/182(0.5%)
擦過傷	1/182(0.5%)
腰椎骨折	1/182(0.5%)
筋挫傷	1/182(0.5%)
挫傷	2/182(1.1%)
創傷	1/182(0.5%)
熱傷	1/182(0.5%)
靭帯損傷	2/182(1.1%)
皮膚損傷	2/182(1.1%)
歯牙破折	2/182(1.1%)
臨床検査	97/182 (53. 3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10/182(5.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7/182(3.8%)

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
好塩基球数増加	1/182(0.5%)
血中ビリルビン増加	9/182(4.9%)
血中クロール減少	1/182(0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	29/182(15.9%)
血中クレアチニン増加	1/182(0.5%)
血中ブドウ糖減少	2/182(1.1%)
血中ブドウ糖増加	5/182(2.7%)
血中カリウム増加	3/182(1.6%)
血圧低下	2/182(1.1%)
拡張期血圧上昇	6/182(3.3%)
収縮期血圧低下	7/182(3.8%)
収縮期血圧上昇	2/182(1.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2/182(1.1%)
血中尿素増加	2/182(1.1%)
血中尿酸増加	18/182(9.9%)
心電図 QT 延長	1/182(0.5%)
好酸球数増加	12/182(6.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5/182(2.7%)
尿中ブドウ糖陽性	12/182(6.6%)
心拍数減少	3/182(1.6%)
心拍数増加	8/182(4.4%)
リンパ球数減少	5/182(2.7%)
好中球数減少	5/182(2.7%)
好中球数増加	1/182(0.5%)
血小板数減少	3/182(1.6%)
白血球数減少	3/182(1.6%)
血中リン減少	1/182(0.5%)
血中リン増加	2/182(1.1%)
尿中蛋白陽性	1/182(0.5%)
便潜血陽性	1/182(0.5%)
代謝および栄養障害	3/182 (1.6%)
高コレステロール血症	1/182(0.5%)
高カリウム血症	1/182(0.5%)
過食	1/182(0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	35/182 (19.2%)
関節痛	4/182(2.2%)
関節炎	3/182(1.6%)
背部痛	13/182(7.1%)
筋痙縮	2/182(1.1%)
筋骨格痛	2/182(1.1%)
筋肉痛	8/182(4.4%)
骨関節炎	1/182(0.5%)

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
顎痛	1/182(0.5%)
関節周囲炎	3/182(1.6%)
重感	1/182(0.5%)
脊柱管狭窄症	2/182(1.1%)
腱鞘炎	1/182(0.5%)
筋肉疲労	1/182(0.5%)
筋骨格系胸痛	1/182(0.5%)
筋骨格硬直	2/182(1.1%)
軟骨石灰化症	1/182(0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2/182 (1.1%)
真珠腫	1/182(0.5%)
リンパ腫	1/182(0.5%)
神経系障害	129/182 (70.9%)
健忘	2/182(1.1%)
頸腕症候群	4/182(2.2%)
注意力障害	1/182(0.5%)
浮動性めまい	84/182(46.2%)
体位性めまい	2/182(1.1%)
味覚異常	1/182(0.5%)
構音障害	1/182(0.5%)
頭痛	9/182(4.9%)
感覚鈍麻	2/182(1.1%)
記憶障害	1/182(0.5%)
片頭痛	1/182(0.5%)
感覚障害	1/182(0.5%)
傾眠	75/182(41.2%)
会話障害	1/182(0.5%)
振戦	1/182(0.5%)
平衡障害	2/182(1.1%)
精神障害	8/182 (4.4%)
異常な夢	1/182(0.5%)
うつ病	1/182(0.5%)
初期不眠症	2/182(1.1%)
不眠症	3/182(1.6%)
リビドー減退	1/182(0.5%)
腎および尿路障害	3/182 (1.6%)
緊張性膀胱	1/182(0.5%)
頻尿	2/182(1.1%)
生殖系および乳房障害	2/182 (1.1%)
バルトリン腺炎	1/182(0.5%)
不規則月経	1/182(0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13/182 (7.1%)

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
喘息	3/182(1.6%)
咳嗽	1/182(0.5%)
発声障害	1/182(0.5%)
鼻出血	2/182(1.1%)
アレルギー性鼻炎	1/182(0.5%)
咽喉刺激感	1/182(0.5%)
上気道の炎症	1/182(0.5%)
口腔咽頭痛	3/182(1.6%)
皮膚および皮下組織障害	20/182 (11.0%)
ざ瘡	1/182(0.5%)
円形脱毛症	1/182(0.5%)
皮膚炎	3/182(1.6%)
接触性皮膚炎	1/182(0.5%)
湿疹	6/182(3.3%)
皮脂欠乏性湿疹	1/182(0.5%)
紅斑	2/182(1.1%)
皮下出血	1/182(0.5%)
そう痒症	1/182(0.5%)
痂皮	1/182(0.5%)
皮膚剥脱	1/182(0.5%)
蕁麻疹	2/182(1.1%)
皮脂欠乏症	1/182(0.5%)
爪痛	1/182(0.5%)
血管障害	1/182 (0.5%)
起立性低血圧	1/182(0.5%)

source : 表 12.6.1.1, 12.6.1.3.1

5.1.3 治験薬との関連性

有害事象と治験薬との関連性は、治験担当医師が「否定できる」、「関連あるかもしれない」、「多分（おそらく）関連あり」の3段階で判定した。これらのうち、「関連あるかもしれない」、「多分（おそらく）関連あり」に該当したものを、「副作用（治験薬との関連性が否定できない有害事象）」と定義した。治験薬の投与後に発現したSOC、PT別のすべての副作用発現例数を表 19に、副作用発現件数を表 12.6.1.4.2 に示した。

SOC 別で、発現率が 20%以上であった副作用は、発現率が高い順に、神経系障害 69.2% (126/182 例)、臨床検査 34.1% (62/182 例)、胃腸障害 24.7% (45/182 例) であった。

PT 別で、発現率が 5%以上であった副作用は、浮動性めまい 46.2% (84/182 例)、傾眠 41.2% (75/182 例)、便秘 7.7% (14/182 例)、異常感 7.1% (13/182 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7.1% (13/182 例)、血中尿酸増加 6.6% (12/182 例) の 6 事象であった。

表 19 SOC, PT 別の副作用発現率 : SAF

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象	165/182(90.7%)
血液およびリンパ系障害	2/182(1.1%)
好酸球増加症	2/182(1.1%)
心臓障害	3/182(1.6%)
動悸	2/182(1.1%)
上室性期外収縮	1/182(0.5%)
耳および迷路障害	7/182(3.8%)
耳鳴	2/182(1.1%)
回転性めまい	5/182(2.7%)
眼障害	6/182(3.3%)
調節障害	2/182(1.1%)
結膜炎	2/182(1.1%)
眼乾燥	1/182(0.5%)
霧視	1/182(0.5%)
胃腸障害	45/182(24.7%)
腹部不快感	8/182(4.4%)
腹部膨満	3/182(1.6%)
腹痛	1/182(0.5%)
上腹部痛	3/182(1.6%)
便秘	14/182(7.7%)
下痢	6/182(3.3%)
口内乾燥	1/182(0.5%)
変色便	1/182(0.5%)
胃炎	2/182(1.1%)
萎縮性胃炎	1/182(0.5%)
びらん性胃炎	1/182(0.5%)
裂孔ヘルニア	1/182(0.5%)
悪心	7/182(3.8%)
歯周炎	1/182(0.5%)
逆流性食道炎	2/182(1.1%)
口内炎	4/182(2.2%)
嘔吐	2/182(1.1%)
唾液変色	1/182(0.5%)
舌乾燥	1/182(0.5%)
全身障害および投与局所様態	33/182(18.1%)
無力症	1/182(0.5%)
胸部不快感	1/182(0.5%)
不快感	2/182(1.1%)
疲労	1/182(0.5%)
異常感	13/182(7.1%)
倦怠感	7/182(3.8%)

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
浮腫	1/182(0.5%)
口渇	8/182(4.4%)
肝胆道系障害	4/182 (2.2%)
肝機能異常	4/182(2.2%)
感染症および寄生虫症	2/182 (1.1%)
歯髄炎	1/182(0.5%)
口腔ヘルペス	1/182(0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	2/182 (1.1%)
関節脱臼	1/182(0.5%)
肋骨骨折	1/182(0.5%)
臨床検査	62/182 (34.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6/182(3.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1/182(0.5%)
好塩基球数増加	1/182(0.5%)
血中ビリルビン増加	8/182(4.4%)
血中クロール減少	1/182(0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13/182(7.1%)
血中クレアチニン増加	1/182(0.5%)
血中ブドウ糖減少	2/182(1.1%)
血中ブドウ糖増加	1/182(0.5%)
血圧低下	2/182(1.1%)
拡張期血圧上昇	3/182(1.6%)
収縮期血圧低下	3/182(1.6%)
収縮期血圧上昇	1/182(0.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2/182(1.1%)
血中尿素増加	2/182(1.1%)
血中尿酸増加	12/182(6.6%)
心電図 QT 延長	1/182(0.5%)
好酸球数増加	8/182(4.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2/182(1.1%)
尿中ブドウ糖陽性	2/182(1.1%)
心拍数減少	2/182(1.1%)
心拍数増加	4/182(2.2%)
リンパ球数減少	4/182(2.2%)
好中球数減少	4/182(2.2%)
好中球数増加	1/182(0.5%)
白血球数減少	1/182(0.5%)
血中リン減少	1/182(0.5%)
血中リン増加	2/182(1.1%)
代謝および栄養障害	3/182 (1.6%)
高コレステロール血症	1/182(0.5%)
高カリウム血症	1/182(0.5%)

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
過食	1/182(0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	6/182 (3.3%)
関節炎	1/182(0.5%)
筋肉痛	1/182(0.5%)
顎痛	1/182(0.5%)
関節周囲炎	1/182(0.5%)
重感	1/182(0.5%)
筋骨格系胸痛	1/182(0.5%)
軟骨石灰化症	1/182(0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1/182 (0.5%)
リンパ腫	1/182(0.5%)
神経系障害	126/182 (69.2%)
健忘	2/182(1.1%)
注意力障害	1/182(0.5%)
浮動性めまい	84/182(46.2%)
体位性めまい	2/182(1.1%)
味覚異常	1/182(0.5%)
構音障害	1/182(0.5%)
頭痛	6/182(3.3%)
感覚鈍麻	1/182(0.5%)
記憶障害	1/182(0.5%)
感覚障害	1/182(0.5%)
傾眠	75/182(41.2%)
会話障害	1/182(0.5%)
振戦	1/182(0.5%)
平衡障害	2/182(1.1%)
精神障害	7/182 (3.8%)
異常な夢	1/182(0.5%)
うつ病	1/182(0.5%)
初期不眠症	2/182(1.1%)
不眠症	2/182(1.1%)
リビドー減退	1/182(0.5%)
腎および尿路障害	3/182 (1.6%)
緊張性膀胱	1/182(0.5%)
頻尿	2/182(1.1%)
生殖系および乳房障害	1/182 (0.5%)
不規則月経	1/182(0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6/182 (3.3%)
喘息	2/182(1.1%)
鼻出血	1/182(0.5%)
咽喉刺激感	1/182(0.5%)
口腔咽頭痛	2/182(1.1%)

MedDRA/J Version 12.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (発現率)
皮膚および皮下組織障害	7/182(3.8%)
ざ瘡	1/182(0.5%)
円形脱毛症	1/182(0.5%)
湿疹	4/182(2.2%)
蕁麻疹	1/182(0.5%)

source : 表 12.6.1.1, 12.6.1.3.2

5.1.4 有害事象の程度

治験薬の投与後に発現した有害事象の程度別発現例数を表 12.6.1.5.1 に示した。

すべての有害事象のうち、重度の有害事象は、リンパ腫 1 例のみであった。また、2 例以上認められた中等度の有害事象は、浮動性めまい 18 例、傾眠 17 例、悪心 4 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例、頭痛 3 例であった。

5.1.5 有害事象の時期別発現件数及び時期別初回発現率

治験薬の投与後に発現した有害事象の時期別初回発現率を表 12.6.1.8.1 に、時期別有病率を表 12.6.1.9.1 に示した。

本治験で多く認められた神経系障害の有害事象である浮動性めまい、傾眠の初回発現率は 0-4 週時点で見ると、それぞれ 42.3%、37.4%であったのに対し、4 週以降の発現率は浮動性めまいで 0.0~2.4%、傾眠で 0.0~1.4%と低く、浮動性めまいでは 36 週以降、傾眠では 32 週以降は新たな発現は認められなかった。浮動性めまいと傾眠はその多くが投与初期に発現していた。

浮動性めまい、傾眠の時期別有病率は 0-4 週時点ではそれぞれ 42.3%、37.4%であったのに対し、48-52 週時点ではそれぞれ 11.9%、17.2%、52 週以降では 9.2%、13.7%と投与初期に比べ投与後期での有病率は減少していた。

5.1.6 サブグループ解析

治験薬投与後の有害事象の発現率を背景因子 (性別、年齢) 別にサブグループ解析した結果を表 20 に示した。いずれの背景因子においても、有害事象又は副作用の発現率との間に明らかな影響は認められなかった。

表 20 被験者背景別の有害事象発現率：SAF

項目	有害事象		副作用	
	発現例数 (発現率)	発現率の 95%信頼区間	発現例数 (発現率)	発現率の 95%信頼区間
年齢				
65 歳未満	125/131(95.4%)	90.30~98.30	119/131(90.8%)	84.55~95.18
65 歳以上	50/51(98.0%)	89.55~99.95	46/51(90.2%)	78.59~96.74
性別				
男性	83/88(94.3%)	87.24~98.13	76/88(86.4%)	77.39~92.75
女性	92/94(97.9%)	92.52~99.74	89/94(94.7%)	88.02~98.25

source：表 12.6.1.2.1, 12.6.1.2.2

5.1.7 死亡, その他の重篤な有害事象

5.1.7.1 死亡

死亡に至った重篤な有害事象の一覧を表 21に示した。死亡した重篤な有害事象は 1 例であった。

表 21 重篤な有害事象 (死亡) の一覧：SAF

症例番号	性別 年齢	有害事象名		発現期間 [‡]	程度	重篤度 [§]	投与期間 [¶]	処置		転帰	治験薬との 関連性 ^{**}
		医師記載 用語	MedDRA 基本語 [†]					治験薬 ^{**}	治験薬以外		
■	■	■	リンパ腫	133~179 日目	重度	死亡	118 日	該当せず (継続不能)	薬剤治療	死亡	関連 あるかも

[†] MedDRA/J Version 12.0

[‡] 治験薬投与開始日からの日数 (開始日を 1 日目とする)

[§] 死に至るもの

[¶] 119 日目以降の服薬状況は不明

^{**} 該当せず：事象発現前に治験薬投与を終了

^{**} 関連あるかも：関連あるかもしれない

source：表 12.6.1.10.3, 付録 13.2.4.1, 13.2.5.1

詳細を以下に叙述した。

1. リンパ腫 (医師記載用語：■)

(症例番号 ■, ■, ■)

■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■

[Redacted text block]

5.1.7.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象に一覧を表 22に示した。死亡以外の重篤な有害事象は 2 例に認められた。治験薬との関連性はいずれも否定された。

表 22 死亡以外の重篤な有害事象の一覧：SAF

症例番号	性別 年齢	有害事象名		発現期間‡	程度	重篤度§	投与期間	処置		転帰¶	治験薬との関連性
		医師記載用語	MedDRA基本語†					治験薬	治験薬以外		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	筋挫傷	44~49 日目	軽度	入院	361 日	変更なし	なし	回復	否定 できる
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	亜イレウス	109~114 日目	中等度	入院	113 日	中止	薬剤治療	回復	否定 できる

† MedDRA/J Version 12.0

‡ 治験薬投与開始日からの日数（開始日を 1 日目とする）

§ 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）

¶ 治験における最終観察時点での転帰

source：表 12.6.1.10.3, 付録 13.2.4.1, 13.2.5.1

死亡以外の重篤な有害事象を以下に叙述した。

1. 筋挫傷（医師記載用語：[Redacted]）

（症例番 [Redacted], [Redacted], [Redacted]）

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. 垂イレウス (医師記載用語 : [Redacted])

[Redacted text block]

5.1.8 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 23に示した。すべて治療期での中止であった。また、治験薬投与開始日を起点とし、有害事象の発現までの期間をKaplan-Meier法により推定した累積中止率曲線を図 12.6.1.1 に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 24 例で認められた。いずれも軽度又は中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

投与中止に至った主な有害事象は浮動性めまい 8 例、悪心 5 例、回転性めまい 3 例、頭痛 3 例、傾眠 3 例であった。

表 23 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約 : SAF

症例 番号	性別 年齢	有害事象名		発現期間*	程度	投与 期間	治験薬以 外の処置	転帰§	治験薬との 関連性†
		医師記載 用語	MedDRA 基本語†						
■	■	■	頭痛	103~187 日目	中等度	175 日	なし	回復	多分関連あり
		■	霧視	4 日目~	軽度	175 日	なし	未回復	関連あるかも
		■	健忘	103 日目~	軽度	175 日	なし	未回復	関連あるかも
		■	上室性期外収縮	35 日目~	軽度	175 日	薬剤治療	未回復	関連あるかも
■	■	■	背部痛	88 日目~	中等度	88 日	薬剤治療	未回復	否定できる
		■	筋骨格痛	88 日目~	中等度	88 日	薬剤治療	未回復	否定できる
■	■	■	悪心	2 日目~	軽度	1 日	薬剤治療	未回復	多分関連あり
		■	回転性めまい	2 日目~	軽度	1 日	薬剤治療	未回復	多分関連あり
		■	傾眠	2 日目~	軽度	1 日	なし	未回復	多分関連あり
■	■	頭痛	8 日目~	中等度	43 日	なし	軽快	多分関連あり	
■	■	■	疲労	105 日目~	中等度	125 日	なし	未回復	多分関連あり
		■	平衡障害	105~135 日目	中等度	125 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	健忘	12~16 日目	中等度	14 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	浮動性めまい	2~33 日目	中等度	32 日	なし	回復	多分関連あり
		■	悪心	31 日目~	中等度	32 日	なし	未回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	8~86 日目	中等度	77 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	5~20 日目	中等度	11 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	回転性めまい	12~76 日目	中等度	13 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	浮動性めまい	2~4 日目	中等度	2 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	異常感	1~6 日目	中等度	4 日	なし	回復	多分関連あり
		■	舌乾燥	1~6 日目	中等度	4 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	浮動性めまい	2 日目	中等度	1 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	注意力障害	29~52 日目	軽度	49 日	なし	回復	関連あるかも
		■	過食	30 日目~	軽度	49 日	なし	未回復	関連あるかも
		■	上腹部痛	30 日目~	軽度	49 日	なし	未回復	関連あるかも
■	■	■	浮動性めまい	2~16 日目	中等度	6 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	不眠症	26~43 日目	中等度	28 日	なし	回復	関連あるかも
■	■	■	浮動性めまい	1 日目~	中等度	2 日	なし	未回復	多分関連あり
		■	口渇	2 日目~	軽度	2 日	なし	未回復	多分関連あり
		■	悪心	2 日目~	軽度	2 日	なし	未回復	多分関連あり

症例 番号	性別 年齢	有害事象名		発現期間†	程度	投与 期間	治験薬以 外の処置	転帰‡	治験薬との 関連性¶
		医師記載 用語	MedDRA 基本語†						
■	■	■	浮動性めまい	2日目～	中等度	2日	なし	未回復	多分関連あり
		■	頭痛	2日目～	中等度	2日	なし	未回復	多分関連あり
■	■	■	亜イレウス	109～114 日目	中等度	113日	薬剤治療	回復	否定できる
■	■	■	悪心	1～3 日目	中等度	1日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	浮動性めまい	2日目	中等度	5日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	腰椎骨折	230日目～	中等度	229日	薬剤治療, 療法	軽快	否定できる
■	■	■	浮動性めまい	2～6 日目	中等度	4日	なし	回復	関連あるかも
		■	腹部不快感	2日目～	軽度	4日	なし	未回復	関連あるかも
		■	悪心	5～6 日目	中等度	4日	なし	回復	関連あるかも
■	■	■	回転性めまい	2～6 日目	軽度	4日	なし	回復	多分関連あり

† MedDRA/J Version 12.0

‡ 治験薬投与開始日からの日数 (開始日を1日目とする)

§ 治験における最終観察時点での転帰

¶ 多分関連あり：多分 (おそらく) 関連あり, 関連あるかも：関連あるかもしれない

source：表 12.6.1.11.3, 付録 13.2.4.1, 13.2.5.1

治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に叙述した。

1. 頭痛 (医師記載用語：■), 霧視 (医師記載用語：■), 健忘 (医師記載用語：■), 上室性期外収縮 (医師記載用語：■)

(症例番号 ■, ■, ■)

■
 ■ | ■
 ■ | ■ | ■
 ■ | ■
 ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■
 ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■

[Redacted text block]

5. 疲労 (医師記載用語 : [Redacted]), 平衡障害 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

6. 健忘 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

7. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted]), 悪心 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

8. 傾眠 (医師記載用語 : [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

9. 傾眠 (医師記載用語 : [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

10. 回転性めまい (医師記載用語 : [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

11. 浮動性めまい (医師記載用語 : [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]

[REDACTED]

12. 異常感 (医師記載用語 : [REDACTED]), 舌乾燥 (医師記載用語 : [REDACTED])
(症例番号 [REDACTED], ■, ■■■)

[REDACTED]

13. 浮動性めまい (医師記載用語 : [REDACTED])
(症例番号 [REDACTED], ■, ■■■)

[REDACTED]

14. 注意力障害 (医師記載用語 : [REDACTED]), 過食 (医師記載用語 : [REDACTED]), 上腹部痛 (医師記載用語 : [REDACTED])
(症例番号 [REDACTED], ■, ■■■)

[REDACTED]

[Redacted text block]

15. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

16. 不眠症 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

17. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted]), 口渇 (医師記載用語 : [Redacted]), 悪心 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

[Redacted text block]

18. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted]), 頭痛 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

19. 亜イレウス (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

20. 悪心 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

21. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted], [Redacted], [Redacted])

[Redacted text block]

22. 腰椎骨折 (医師記載用語: [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

23. 浮動性めまい (医師記載用語: [REDACTED]), 腹部不快感 (医師記載用語: [REDACTED]),
悪心 (医師記載用語: [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

24. 回転性めまい (医師記載用語: [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

5.1.9 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象の要約を表 24に示した。治験薬の減量に至った有害事象は、18例であった。治験薬との関連性はいずれも否定できなかった。有害事象の程度はいずれも中等度であった。減量に至った主な有害事象は、傾眠 13 例、浮動性めまい 7 例であった。

表 24 治験薬の減量に至った有害事象の要約 : SAF

症例 番号	性別 年齢	有害事象名		発現期間‡	程度	投与 期間	治験薬以 外の処置	転帰§	治験薬との 関連性¶
		医師記載用語	MedDRA 基本語†						
■	■	■	傾眠	1~372 日目	中等度	364 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	2~380 日目	中等度	371 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	5~374 日目	中等度	366 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	記憶障害	4~134 日目	中等度	361 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	浮動性めまい	1~374 日目	中等度	364 日	なし	回復	多分関連あり
		■	悪心	29~374 日目	中等度	364 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	2~279 日目	中等度	364 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	4~363 日目	中等度	350 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	浮動性めまい	5~372 日目	中等度	357 日	なし	回復	関連あるかも
■	■	■	傾眠	3~379 日目	中等度	362 日	なし	回復	関連あるかも
■	■	■	浮動性めまい	1~169 日目	中等度	364 日	なし	回復	多分関連あり
		■	傾眠	1~379 日目	中等度	364 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	63~141 日目	中等度	364 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	浮動性めまい	58 日目~	中等度	103 日	なし	未回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	2~360 日目	中等度	351 日	なし	回復	多分関連あり
		■	浮動性めまい	2~200 日目	中等度	351 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	浮動性めまい	5~374 日目	中等度	361 日	なし	回復	多分関連あり
		■	傾眠	5~89 日目	中等度	361 日	なし	回復	関連あるかも
		■	口渇	5~184 日目	中等度	361 日	なし	回復	関連あるかも
■	■	■	傾眠	22~374 日目	中等度	359 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	2~376 日目	中等度	361 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	傾眠	2~89 日目	中等度	360 日	なし	回復	多分関連あり
■	■	■	浮動性めまい	21~197 日目	中等度	364 日	なし	回復	多分関連あり

† MedDRA/J Version 12.0

‡ 治験薬投与開始日からの日数 (開始日を 1 日目とする)

§ 治験における最終観察時点での転帰

¶ 多分関連あり : 多分 (おそらく) 関連あり, 関連あるかも : 関連あるかもしれない

source : 表 12.6.1.12.3, 付録 13.2.4.1, 13.2.5.1

治験薬の減量に至った有害事象を以下に叙述した。

なお、治験薬の減量に至った症例は 1 例を除き、治験実施計画書規定の治験薬の増減量のポイントとなる投与 12 週目の来院時に減量を行った。

1. 傾眠 (医師記載用語: [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2. 傾眠 (医師記載用語: [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

3. 傾眠 (医師記載用語: [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

4. 記憶障害 (医師記載用語: [REDACTED])

(症例番号 [REDACTED])

[REDACTED]

[Redacted text block]

5. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted]), 悪心 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

6. 傾眠 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

7. 傾眠 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

8. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

9. 傾眠 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

10. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted]), 傾眠 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

11. 傾眠 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

12. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

13. 傾眠 (医師記載用語 : [Redacted]), 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

14. 浮動性めまい (医師記載用語 : [Redacted]), 傾眠 (医師記載用語 : [Redacted]), 口渇 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

15. 傾眠 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[REDACTED]

16. 傾眠 (医師記載用語 : [REDACTED])
(症例番号 [REDACTED])

[REDACTED]

17. 傾眠 (医師記載用語 : [REDACTED])
(症例番号 [REDACTED])

[REDACTED]

18. 浮動性めまい (医師記載用語 : [REDACTED])
(症例番号 [REDACTED])

[REDACTED]

5.1.10 特定の有害事象（浮動性めまい、傾眠）

ASP8825 の活性本体はガバペンチンであり、ガバペンチンで多く報告されている有害事象は浮動性めまいと傾眠である。本治験では浮動性めまいと傾眠を特定の有害事象と定義し、解析を行った。

浮動性めまい及び傾眠の治験薬投与開始日を起点とした初回発現までの期間について、Kaplan-Meier法により推定した累積発現率曲線を図 3及び図 4に示した。

浮動性めまいと傾眠の多くは、治験薬投与開始後 4 週以内と投与初期に発現していた。

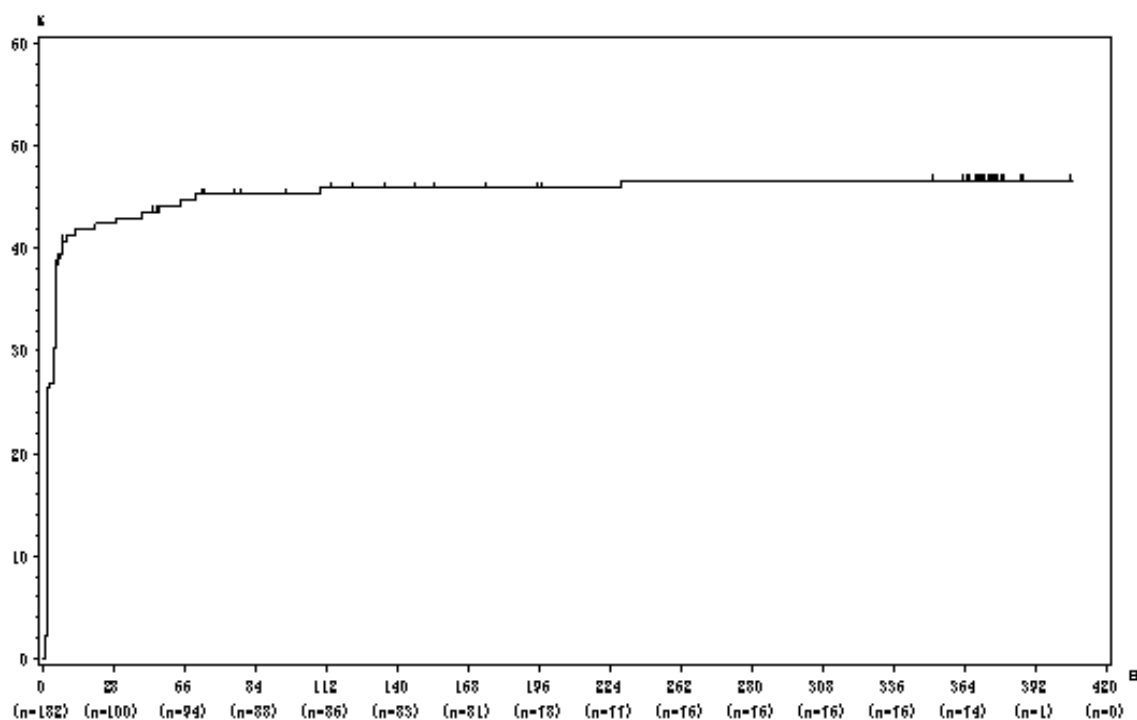


図 3 特定の有害事象（浮動性めまい）の累積発現率曲線：SAF

source : 図 12.6.1.2.1

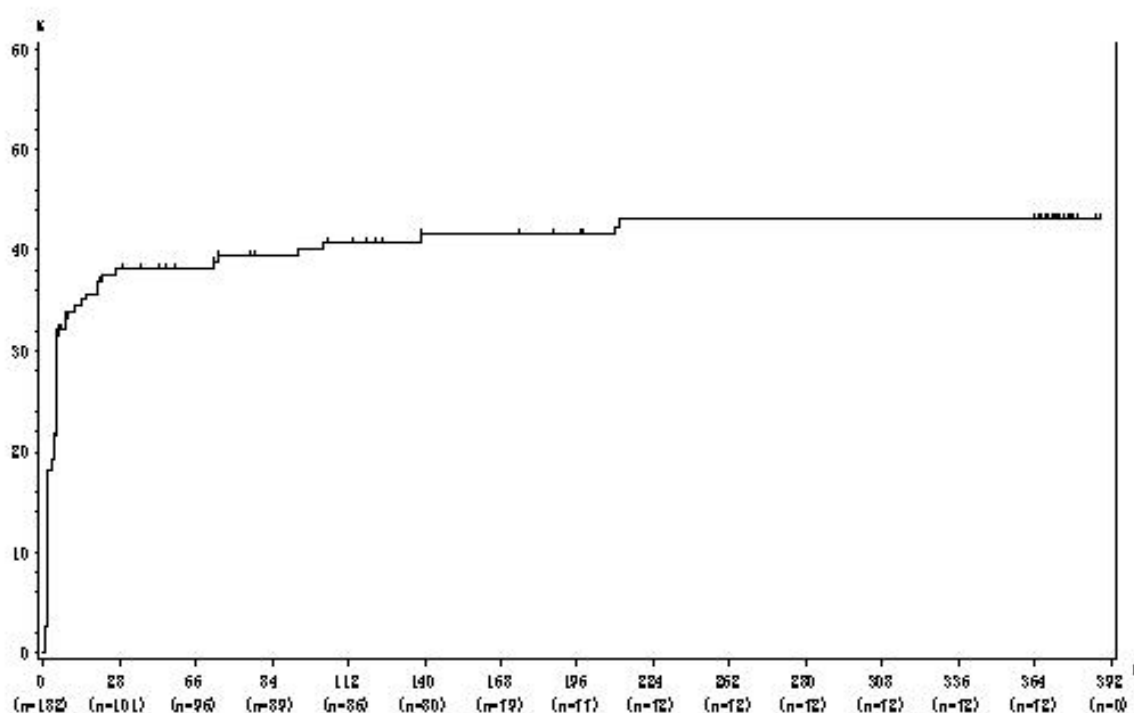


図 4 特定の有害事象（傾眠）の累積発現率曲線：SAF

source : 図 12.6.1.3.1

5.1.11 過量投与

治験実施計画書規定の 1 日投与量を超えて投与された場合を過量投与とした。

過量投与が 3 例（症例番号 █████, █████, █████）で認められた。

█████の被験者は、治験薬投与開始後 105 日目に 2 日分の治験薬に相当する 2400mg を服用した。過量投与が発現したのはこの日のみであり、翌日から 1200mg の投与で治験は継続され、完了した。過量投与以降、228 日目に新たな有害事象として浮動性めまい（程度：軽度、治験薬との関連性：関連あるかもしれない）が認められた。治験担当医師は、過量投与の程度を「軽度」、治験薬との関連性を、健忘等の中枢異常を認めたわけではなく、ただ飲んだことを忘れてただけであるため、「否定できる」と判定した。

█████の被験者は、治験薬投与開始後 74 日目に 1 日投与量の減量 (1200mg から 900mg) を行った。106 日目の夕食後 21:00 に 1 日分の治験薬を服用し、就寝前となる 107 日目の 1:00 に再度 1 日分の治験薬を服用した。107 日目の夕食後は通常通り 1 日分服用した。このため、107 日目は 2 日分となる 1800mg の服用となった。過量投与が発現したのはこの日のみであり、翌日から 900mg の投与で治験は継続され、完了した。治験担当医師は、正しい 1 日量の服薬へと戻った 108 日目をもって過量投与の消失と判断した。107 日目以降に新たな有害事象は認められなかった。治験担当医師は、過量投与の程度を「軽度」、治験薬との関連性を、単純な服薬忘れが原因と考えられるため、「否定できる」と判定した。

■■■■の被験者は、治験薬投与開始後 52 日目に 2 日分の治験薬に相当する 2400mg を服用した。過量投与はこの日のみであり、治験担当医師は有害事象の処置として治験薬の休薬を指示した。その後、1200mg の投与で治験は継続され、完了した。過量投与以降、106 日目に新たな有害事象として咽頭炎（程度：軽度）が認められたが、治験薬との関連性は、季節の変わり目により発現したためと考えられ、否定された。治験担当医師は、過量投与の程度を「軽度」、治験薬との関連性を、単なる被験者の勘違いによるため、「否定できる」と判定した。

以上より、過量投与が 3 例で発現したが、安全性上の問題は認めなかった。

5.1.12 治験終了後に重篤と判断された有害事象

本治験では治験終了（後観察期終了）時点で安全性評価を完了した。したがって、治験終了後に新たに重篤な有害事象が発現した場合、並びに治験期間中に発現した非重篤な有害事象が治験終了後に重篤の基準に該当した場合は、本治験の解析には含まれていない。

本治験中に発現した有害事象のうち、治験終了後に重篤と判断された有害事象の要約を表 25 に示した。なお、治験期間中に発現した非重篤な有害事象が治験終了後に重篤の基準に該当したものはなかった。

治験終了後に重篤と判断された有害事象はウイルス性胃腸炎（医師記載用語：■■■■）及び前立腺癌（医師記載用語：■■■■）の 2 例であった。

表 25 治験終了後に重篤と判断された有害事象の一覧：SAF

症例番号	性別 年齢	有害事象名		発現期間 [‡]	程度	重篤度 [§]	投与期間	処置		転帰	治験薬との 関連性
		医師記載 用語	MedDRA 基本語 [†]					治験薬 [¶]	治験薬以外		
■■■■	■ ■■	■■■■	ウイルス性 胃腸炎	390～394 日	未判定	入院	364 日	該当せず	薬剤治療	回復	否定 できる
■■■■	■ ■■	■■■■	前立腺癌	10～17 日	未判定	その他	7 日	該当せず	なし	回復	否定できる

† MedDRA/J Version 12.0

‡ 治験薬投与開始日からの日数（開始日を 1 日目とする）

§ 入院：入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）

その他：その他の医学的に重要な事象

¶ 該当せず：事象発現前に治験薬投与を終了

source：表 13.2.4.1, 13.2.5.1, 重篤な有害事象に関する報告書

有害事象の詳細を以下に叙述する。

1. ウイルス性胃腸炎（医師記載用語：■■■■）

（症例番号 ■■■■ ■■■■ ■■■■）

[Redacted text block]

2. 前立腺癌 (医師記載用語 : [Redacted])
(症例番号 [Redacted])

[Redacted text block]

5.2 臨床検査値

5.2.1 治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査, 血液生化学的検査, 甲状腺機能検査について, 各評価時点での実測値の要約統計量を表 12.6.2.1.1, 12.6.2.1.2, 12.6.2.2.1, 12.6.2.2.2 及び 12.6.2.3 に, また, 実測値の推移を箱ひげ図として図 12.6.2.2.1.1, 12.6.2.2.1.2, 12.6.2.2.2.1, 12.6.2.2.2.2 及び 12.6.2.2.3 に, プロット図 (平均値±標準偏差) として図 12.6.2.3.1.1, 12.6.2.3.1.2, 12.6.2.3.2.1, 12.6.2.3.2.2 及び 12.6.2.3.3 に示した。

いずれの検査項目でも, 治験薬投与開始後の臨床検査値は投与前値 (治験薬投与開始時) とほぼ同程度であった。

5.2.2 個々の被験者の変化

血液学的検査, 血液生化学的検査, 甲状腺機能検査について, 被験者毎の各時期での実測値のケースプロットを図 12.6.2.1.1.1, 12.6.2.1.1.2, 12.6.2.1.2.1, 12.6.2.1.2.2 及び 12.6.2.1.3 に示した。また, 尿検査については, 投与前値 (治験薬投与開始時) に対する各評価時点の実測値のクロス

表を表 12.6.2.4 に示した。なお、被験者毎の臨床検査値一覧は表 12.6.2.6.1, 12.6.2.6.2.1, 12.6.2.6.2.2, 12.6.2.6.3 及び 12.6.2.6.4 に示した。

個々の被験者における投与前値（治験薬投与開始時）からの変化では、いずれの検査項目でも特徴的な変動パターンは認められなかった。

5.2.3 個々の臨床的に重要な異常

本治験では、臨床検査値のベースライン（治験薬投与開始時）からの変動に臨床的な意義がある（臨床検査値異常変動）と治験担当医師が判定した異常変動を有害事象とした。被験者毎の有害事象及び副作用の一覧をそれぞれ付録 13.2.7.1 及び 13.2.7.2 に示した。

赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、血小板数、グルコース、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、尿素窒素、血清クレアチニン、カルシウム、ナトリウム、カリウム及び尿蛋白については、「個々の臨床的に重要な異常」に該当するものとして、「副作用の重篤度分類基準」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号別添）のグレード 3 に該当するものを取り上げた。これらの項目で治療期用治験薬投与開始後にグレード 3 に該当する臨床検査異常値発現率を表 26 に示した。

血中カリウムの異常高値 4 例、血中グルコースの異常高値 1 例が認められ、有害事象「高カリウム血症」1 例、「血中カリウム増加」3 例、「血中ブドウ糖増加」1 例と判断された。血中カリウム増加の 3 例は治験薬との関連性は「否定できる」と判定され、投与継続中に回復した。高カリウム血症については、同一被験者で高カリウム血症が 3 回発現し、治験薬との関連性はいずれも「関連あるかもしれない」と判定された。3 回目の高カリウム血症は、治験の最終観察時点で未回復であったが、治験終了後に被験者が転勤したため追跡調査不能となった。血中ブドウ糖増加は、治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判定され、治験の最終観察時点では未回復であったが、治験終了後の追跡調査により回復を確認した。

治験薬の投与中止及び減量に至った臨床検査値異常変動に該当する有害事象はなかった。

表 26 グレード 3 の臨床検査異常値 : SAF

項目	発現例数 (発現率)
カリウム	4/182(2.2%)
グルコース	1/182(0.5%)

source : 表 12.6.2.5.1, 12.6.2.5.2, 12.6.2.6.2.2

5.3 バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の各評価時点での実測値の要約統計量を表 12.6.3.1 に、実測値の推移を箱ひげ図として図 12.6.3.2 に、プロット図（平均値±標準偏差）として図 12.6.3.3 に示した。また、被験者毎の実測値のケースプロットを図 12.6.3.1 に示した。被験者毎のバイタルサイン一覧は付録 13.2.8.1 に添付した。

いずれの検査項目でも、治験薬投与開始後のバイタルサインは投与前値（治験薬投与開始時）とほぼ同程度であった。

5.4 心電図所見

被験者毎の 12 誘導心電図一覧を表 12.6.4.2 に示した。

治験薬投与開始後に新たに「臨床的に重要な異常」と治験担当医師が判定した心電図所見は認められなかった。

治験開始時に「臨床的に重要な異常」と判定された心電図所見（左室肥大）が 1 例に認められた。当該症例では、治験期間中、継続して「臨床的に重要な異常」となる心電図所見（左室肥大）が認められたが、治験開始時からの悪化は認められなかった。治験担当医師により、左室肥大は合併症である高血圧の随伴症状と判断された。

治験薬投与開始後に新たに「臨床的に重要でない異常」と判定された心電図所見として QT 延長が 1 例に複数回認められた。この所見は 2 件の有害事象「心電図 QT 延長」として取り上げられ、治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判定された。

5.5 妊娠

本治験中の妊娠例はなかった。

5.6 離脱症状（安全性）

漸減期及び後観察期に離脱症状を示唆するような特徴的な有害事象は認められなかった。

5.7 安全性の結論

1) 有害事象

有害事象が 96.2% (175/182 例)、副作用が 90.7% (165/182 例) に認められた。

PT 別で、発現率が 5%以上であった有害事象についてみると、浮動性めまい 46.2% (84/182 例)、傾眠 41.2% (75/182 例)、鼻咽頭炎 30.2% (55/182 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.9% (29/182 例)、血中尿酸増加 9.9% (18/182 例)、便秘 8.2% (15/182 例)、異常感 7.7% (14/182 例)、背部痛 7.1% (13/182 例)、好酸球数増加 6.6% (12/182 例)、尿中ブドウ糖陽性 6.6% (12/182 例)、腹部不快感 5.5% (10/182 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 5.5% (10/182 例) であった。

重度の有害事象はリンパ腫 1 例のみであり、他は軽度又は中等度であった。本治験で認められた有害事象及び副作用の多くは投与初期に発現しており、遅発性の有害事象は認められなかった。

本治験で多く認められた神経系障害の有害事象である浮動性めまい、傾眠の初回発現率は 0-4 週時点で見ると、それぞれ 42.3%、37.4%であったのに対し、4 週以降の発現率は浮動性めまいで

0.0~2.4%, 傾眠で 0.0~1.4%と低く, 浮動性めまいでは 36 週以降, 傾眠では 32 週以降は新たな発現は認められなかった。浮動性めまいと傾眠はその多くが投与後 4 週以内と投与初期に発現していた。

また, 浮動性めまい, 傾眠の時期別有病率は 0-4 週時点ではそれぞれ 42.3%, 37.4%であったのに対し, 48-52 週時点ではそれぞれ 11.9%, 17.2%, 52 週以降では 9.2%, 13.7%と投与初期に比べ投与後期での有病率は減少していた。

なお, 治験薬の過量投与が 3 例で認められ, うち 2 例は 1 日用量が 2400mg であったが, 過量投与に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

2) 死亡, その他の重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象

リンパ腫により死亡した症例が 1 例認められた。

その他の重篤な有害事象として, 筋挫傷 1 例及び亜イレウス 1 例が認められた。いずれも治験薬との関連性は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象が 24/182 例 (13.2%) に認められた。投与中止に至った主な有害事象は浮動性めまい 8 例, 悪心 5 例, 回転性めまい 3 例, 頭痛 3 例, 傾眠 3 例であった。治験中止に至った重篤な有害事象として亜イレウス 1 例が認められたが, 治験薬との関連性は否定された。

治験薬の減量に至った有害事象が 18/182 例 (9.9%) に認められた。治験薬の減量に至った主な有害事象は傾眠 13 例, 浮動性めまい 7 例であった。治験薬の減量後に投与中止に至った症例が 1 例認められたが, 中止理由は「同意の撤回」であった。

3) 臨床検査値

いずれの検査項目でも投与前値 (治験薬投与開始時) とほぼ同程度であり, 特徴的な変動パターン等は認められなかった。

「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号別添)における臨床検査値のグレード 3 に該当する異常が 5 例で認められ, いずれも有害事象「高カリウム血症」1 例, 「血中カリウム増加」3 例, 「血中ブドウ糖増加」1 例として取り上げられた。5 例のうち 3 例は治験薬との因果関係が否定された。高カリウム血症 1 例では, 治験の最終観察時点で未回復であったが, 被験者の都合により追跡調査不能となった。血中ブドウ糖増加 1 例では, 治験の最終観察時点で未回復であったが, 治験終了後の追跡調査により回復を確認した。

4) バイタルサイン, 心電図所見

バイタルサインについてみると, いずれの検査項目でも, 治験薬投与開始後の推移は投与前値 (治療期開始時) とほぼ同程度であった。

心電図所見についてみると、治験担当医師が治験薬投与開始後に新たに「臨床的に重要な異常」と判定した心電図所見は認められなかった。「臨床的に重要でない異常」のうち、心電図 QT 延長が 1 例 2 件認められたが、いずれも軽度であり、治験期間中に回復していた。

5) 離脱症状 (安全性)

漸減期及び後観察期に離脱症状を示唆する有害事象は認められなかった。

結論：

レストレスレッグス症候群患者を対象として、ASP8825 1200mg を 1 日 1 回夕食後、52 週間経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態 (蓄積性) を多施設共同非盲検法にて検討した。

1) 有効性

レストレスレッグス症候群は下肢を動かしたいという強い欲求と不快な異常感覚が夜間に出現あるいは増強するもので、不眠の原因となる睡眠障害の 1 つとみなされている。このため、レストレスレッグス症候群患者の多くが疲労・消耗し、慢性的な睡眠不足のため日中の機能が大きく損なわれ、その結果、QOL が低下する¹¹⁾。

先行する国内第 II/III 相試験 (試験番号 ; 8825-CL-0003) では 12 週間の投与における ASP8825 1200mg 投与群のプラセボ群に対する優越性が示されている。本試験では ASP8825 長期投与時の有効性に与える影響を検討した。

ASP8825 を 52 週間長期投与した際の IRLS スコアは継続的に減少 (改善) し、治療期最終時での治験薬投与開始時 (ベースライン) からの IRLS 変化量 (平均値±標準偏差) は -16.25 ± 8.277 と大きな改善を示した。IRLS スコアは 0~40 点のうち 10 点毎に重症度が分けられており¹²⁾、平均 16 点程度の変化ではレストレスレッグス症候群の重症度が 1 段階以上改善することが期待される。

なお、長期投与による効果の減弱や離脱症状 (反跳現象) は認められなかった。

ICGI 及び PCGI では治療期最終時にそれぞれ 77.3%、77.9% と高い有効率を示しており、ASP8825 における医療従事者及び患者の治療満足度が高いものと考えられた。

ピッツバーグ睡眠質問票、SF-36v2、RLS-QOL 及び MOS sleep scale ではすべての評価項目又はその下位尺度で数値が改善しており、ASP8825 により、IRLS の症状に加え QOL も改善される可能性が示唆された。

効果不十分による投与中止は 1 例のみであった。

以上のことから、本治験により、ASP8825 をレストレスレッグス症候群患者に長期投与した際の有効性が確認された。

2) 安全性

有害事象の発現率は 96.2% (175/182 例)、副作用の発現率は 90.7% (165/182 例) であった。このうち、発現率が 5%以上であった有害事象は、浮動性めまい 46.2% (84/182 例)、傾眠 41.2% (75/182 例)、鼻咽頭炎 30.2% (55/182 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.9% (29/182 例)、血中尿酸増加 9.9% (18/182 例)、便秘 8.2% (15/182 例)、異常感 7.7% (14/182 例)、背部痛 7.1% (13/182 例)、好酸球数増加 6.6% (12/182 例)、尿中ブドウ糖陽性 6.6% (12/182 例)、腹部不快感 5.5% (10/182 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 5.5% (10/182 例) の 12 事象であった。これら 12 事象はいずれも軽度又は中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

死亡に至った重篤な有害事象はリンパ腫 1 例であり、治験薬との関連性は否定されなかったが、治験薬投与開始後約半年で全身転移が認められていることから、治験薬投与前よりリンパ腫が存在していた可能性が高いと考えられた。また、死亡以外の重篤な有害事象が 2 例に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

有害事象により投与中止に至った症例は 13.2% (24/182 例) であった。

ASP8825 の活性本体であるガバペンチンで多く報告されている有害事象は浮動性めまい及び傾眠である。本治験でもこの 2 事象が主な有害事象であり、その発現率は浮動性めまい 46.2%、傾眠 41.2% であった。これら 2 事象はその多くが投与初期 (4 週以内) に発現しており、また、その有病率について投与初期 (0-4 週) と投与後期 (48-52 週) とを比較すると、投与後期で減少していた。浮動性めまい及び傾眠は高い発現率を示しており、投与中止に至る症例も存在するが、すべての症例で有害事象の程度は軽度又は中等度であり、投与後期で有病率が低かったことより、長期投与に十分耐え得るものと考えられた。

有害事象により治験薬の減量に至った症例は 9.9% (18/182 例) であった。治験薬の減量後に有害事象により投与中止に至った症例はなかった。有害事象が発現した際は投与量を調整することで、有害事象により投与中止に至ることなく継続可能と考えられた。

治験薬の増量を行った症例は 4 例であり、増量後に投与中止に至った症例は認めなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見については、安全性上特に問題となる所見は認めなかった。

長期投与した際の遅発性の有害事象、離脱症状、オーグメンテーション (長期服用に伴い、治療開始前と比べてより重い症状が発現する症状増強) は認めなかった。

以上のことから、ASP8825 はレストレスレッグス症候群患者に対して長期投与が可能と考えられ、ASP8825 長期投与時の安全性が確認された。

3) 薬物動態 (蓄積性)

ASP8825 長期投与時における明確な蓄積性は認められなかった。

4) 全般的結論

レストレスレッグス症候群患者に ASP8825 を 1 日 1 回 1200mg 長期投与した際の安全性、有効性及び薬物動態 (蓄積性) が確認された。

治験薬投与を受けた 182 例のうち、4 例は 1 日量を 1500mg に増量、18 例は有害事象のため 1 日量を 900mg に減量した。増量又は減量後に有害事象により投与中止に至った症例は認めなかった。このため、患者の症状、有害事象などの状態を鑑み、1500mg まで増量することも可能と考えられた。また、ASP8825 に特徴的な有害事象である浮動性めまい及び傾眠の多くが投与初期に発現している。有害事象発現時には患者の状態を注意深く観察し、1 日量を減量することで有害事象が発現しても投与は継続可能と考えられた。