

## ASP8825 臨床薬物動態試験

－腎機能障害患者及び血液透析患者における薬物動態の検討－

### 治験総括報告書 概要

被験薬名 : ASP8825

MGC 番号 : MGC0900292  
報告書の日付 : 2009年5月20日

治験開始日 : 2008年2月25日  
治験終了日 : 2008年10月20日

総括報告書の責任者 : アステラス製薬株式会社  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
東京都板橋区蓮根三丁目17番1号  
Tel : 03-5916-5340 Fax : 03-5916-5570

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二丁目3番11号

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。

## 1 試験方法の概略

|   |                       |                   |
|---|-----------------------|-------------------|
| 治験依頼者名 :<br>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            |                   |
| 有効成分名 :   | 分冊番号 : 未定<br>ページ : 未定 |                   |
| 治験課題名 :<br>ASP8825 臨床薬物動態試験－腎機能障害患者及び血液透析患者における薬物動態の検討－   |                       |                   |
| 総括報告書の責任者 : アステラス製薬株式会社 ■■■■■ ■■■■■   |                       |                   |
| 治験責任医師名 : ■■■ ■■■ 他   |                       |                   |
| 治験実施医療機関 ■■■■■ ■■■■■ 他 計3施設   |                       |                   |
| 公表文献 : 未公表  |                       |                   |
| 治験期間 : 8 カ月 (治験開始日から治験終了日までの期間)<br>治験開始日 : 2008 年 2 月 25 日 (最初の被験者同意日)<br>治験終了日 : 2008 年 10 月 20 日 [最終の被験者評価日<br>(治験実施計画書で規定された最終評価日)]  |                       | 開発のフェーズ : 第 I 相試験 |
| 目的 :<br>腎機能障害患者及び血液透析患者に ASP8825 600 mg を単回経口投与したときのガバペンチンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響及び安全性について検討する。   |                       |                   |
| 治験デザイン・治験方法<br>デザイン : 非盲検非対照試験<br>対象 : 腎機能障害患者及び血液透析患者<br>試験方法 : 腎機能障害患者及び血液透析患者に対し, ASP8825 300 mg 錠 2 錠を朝食後に単回経口投与する。腎機能障害患者では投与後 72 時間まで, 血液透析患者では投与後 48 時間まで血漿及び尿検体を採取する。また, 血液透析患者では投与後 24 時間から約 4 時間血液透析を受けるものとし, 透析期間中の透析液を採取する。 |                       |                   |
| 目標被験者数 : 16 名 (腎機能障害患者 : 10 名, 血液透析患者 : 6 名)<br>【設定根拠】<br>実施可能性を考慮して症例数を設定した。   |                       |                   |
| 診断及び選択基準・除外基準<br>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抵触しない腎機能障害患者及び血液透析患者を対象とした。   |                       |                   |
| 選択基準<br>1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の男女<br>2. 実施計画書に定められた期間, 治験実施医療機関に入院することが可能な患者  |                       |                   |

|   |                       |           |
|---|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名 :<br>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            |           |
| 有効成分名 :   | 分冊番号 : 未定<br>ページ : 未定 |           |
| <p>3. 体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 未満の患者</p> <p>4. BMI が 16.0 kg/m<sup>2</sup> 以上 30.0 kg/m<sup>2</sup> 未満の患者</p> <p>5. [腎機能障害患者] : スクリーニング時点の日本人用 MDRD 式*から推定された GFR 値が<br/>50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満で、かつ透析を行っていない患者<br/>[血液透析患者] : スクリーニング時点で血液透析を行っている患者</p> <p>6. 治験薬投与前 14 日以内に腎機能低下等又は合併症に対する治療内容 (食事療法を含む) が変更されていない患者。また、治験責任医師あるいは治験分担医師が、治験薬投与前 14 日前から事後検査までに治療内容 (食事療法を含む) を変更しないことが可能と判断した患者</p> <p>7. 妊娠の可能性がある女性の場合、同意取得後から事後検査まで避妊に同意した患者</p> <p>8. 文書による同意が得られている患者</p> <p>* : 日本人用 MDRD 式<br/>GFR 推定値 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 0.741 × 175 × (年齢)<sup>-0.203</sup> × (血清クレアチニン値)<sup>-1.154</sup><br/>&lt;女性の場合は、上記に 0.742 をかけた&gt;</p> <p><b>除外基準</b></p> <p>1. 治験責任医師又は治験分担医師が、本治験に不適当と考える既往症・合併症を有する患者<br/>ただし、腎機能低下の原因となった糖尿病等の原疾患、高血圧及び貧血等の合併症は除く。</p> <p>2. 再発を繰り返している消化器系疾患の既往症・合併症 (憩室炎、憩室症、過敏性腸症候群、胃・十二指腸潰瘍、逆流性食道炎等) を有する患者</p> <p>3. 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる疾患の外科手術の既往症 (胃、十二指腸、小腸の切除等) を有する患者</p> <p>4. 重篤な心疾患*の合併症を有する患者<br/>* : 「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。</p> <p>5. 悪性腫瘍の合併及びその既往を有する患者 (ただし、悪性腫瘍の治療後 5 年以上経過し、再発がないと判断された患者は対象としてもよい)</p> <p>6. 治験責任医師又は治験分担医師が、診察、バイタルサイン、12 誘導心電図や臨床検査の結果から本試験の参加に問題があると判断した患者</p> <p>7. スクリーニング検査時のヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の患者</p> <p>8. ガバペンチン及び類薬に対し過敏症の既往症がある患者</p> <p>9. 妊娠中、授乳中及び妊娠を希望している女性又はスクリーニング検査時の妊娠検査において</p> |                       |           |

|  |                               |                  |
|--|-------------------------------|------------------|
| <p>治験依頼者名 :<br/>アステラス製薬株式会社</p>  | <p>各治験の要約表</p>                | <p>(審査当局使用欄)</p> |
| <p>商品名 : 未定</p>  | <p>申請資料中の該当箇所</p>             |                  |
| <p>有効成分名 :</p>   | <p>分冊番号 : 未定<br/>ページ : 未定</p> |                  |
| <p>陽性を示した女性</p> <p>10. 治験薬投与前 120 日以内に別の治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者</p> <p>11. 治験薬投与前 7 日以内に, 新たな薬剤の投与を受けた患者</p> <p>12. 以前にガバペンチン及び ASP8825 を服用したことがある患者</p> <p>13. 治験依頼者, 本試験に関連する CRO, SMO 又は治験実施医療機関に雇用されている患者</p> <p>14. その他, 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された患者</p>  |                               |                  |
| <p>治験薬, 投与量及び投与方法 :</p> <p>1. 治験薬及びロット番号<br/>被験薬 : ASP8825 錠 300 mg (1 錠中に ASP8825 として 300 mg を含有する白色の素錠 : 徐放錠)<br/>ロット番号 : ██████████</p> <p>2. 投与量及び投与方法<br/>腎機能障害患者及び血液透析患者を対象に ASP8825 300mg 錠 2 錠を朝食後に単回経口投与した。</p> <p>【設定根拠】<br/>本治験での投与量は, 被験者の安全性に配慮し, 現時点で ASP8825 の推定臨床推奨用量と考えられる 1 回 1200 mg の半量であり, 漸増初期投与量である 600 mg とした。また, 単回経口投与とすることで, 曝露回数を最小限となるように設定した。<br/>ガバペンチンの添付文書では, ガバペンチンの <math>C_{max}</math> は, <math>C_{cr}</math> が 30 mL/min 未満の腎機能障害患者では, 60 mL/min を超える患者に比べ約 60%上昇することが示されている。一方, 健康成人を対象とした ASP8825 の臨床第 I 相試験では, ASP8825 投与後のガバペンチンの薬物動態は 600~1800 mg の範囲内で概ね線形であり, 1800 mg 反復投与時の安全性及び忍容性が確認されている (XenoPort 社試験番号 : XP072, XP073, アステラス試験番号 : 8825-CL-0001, 8825-CL-0002)。これらのことから, 腎機能障害患者に ASP8825 600 mg を単回投与したときのガバペンチンの <math>C_{max}</math> は健康成人に 1800 mg 1 日 2 回を投与したときの血漿中濃度を超えることはなく, ASP8825 600 mg を腎機能障害患者及び血液透析患者に投与することは安全性上問題ないと判断した。</p> |                               |                  |
| <p>評価期間 :</p> <p>治験薬投与期間 : 単回投与<br/>薬物動態評価期間 : 腎機能障害患者 72 時間, 血液透析患者 48 時間<br/>安全性評価期間 : 8 日間</p>  |                               |                  |
| <p>併用治療 (薬剤及び療法) :</p> <p>腎機能低下等又は合併症に対して薬剤を使用している場合は, 治験薬投与 14 日前から事後検</p>  |                               |                  |

|   |                               |                  |
|---|-------------------------------|------------------|
| <p>治験依頼者名 :<br/>アステラス製薬株式会社</p>   | <p>各治験の要約表</p>                | <p>(審査当局使用欄)</p> |
| <p>商品名 : 未定</p>   | <p>申請資料中の該当箇所</p>             |                  |
| <p>有効成分名 :</p>  | <p>分冊番号 : 未定<br/>ページ : 未定</p> |                  |
| <p>査までの期間, 新たな薬剤の併用 (ただし, 救済薬及び血液透析時に使用する薬剤は除く) の開始及び用法, 用量の変更を禁止した。また, アルミニウム, マグネシウム含有制酸剤は治験期間中の併用を禁止した。外科的療法, 理学療法などの併用療法を実施している場合は, 治験薬投与14日前から事後検査までの期間, 原則として内容を変更しないこととした。</p>   |                               |                  |
| <p><b>評価項目</b></p>  |                               |                  |
| <p>1. 薬物動態<br/>血漿中ガバペンチン濃度, 尿中ガバペンチン濃度, 透析液中ガバペンチン濃度</p> <p>2. 安全性<br/>身体所見, 臨床検査, バイタルサイン, 12誘導心電図, 有害事象</p>   |                               |                  |
| <p><b>統計解析</b></p>  |                               |                  |
| <p>1. 解析対象集団<br/>薬物動態解析対象集団 (Pharmacokinetics analysis set : PKAS) : 治験薬が投与され, 血漿中, 尿中あるいは透析液中ガバペンチン濃度が治験薬投与後1時点以上で測定 (採取) された症例を対象とした。<br/>安全性解析対象集団 (Safety analysis set : SAF) : 治験薬を投与された全症例を対象とした。</p> <p>2. 被験者背景及びその他の基準値<br/>安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に対し, 腎機能障害患者, 血液透析患者別に計数値項目は度数集計を, 計量値項目は要約統計量を算出した。</p> <p>3. 薬物動態<br/>被験者毎に血漿中ガバペンチン濃度の経時的変化についてノンコンパートメントモデル解析を行い, 腎機能障害患者について <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>AUC_{24h}</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{inf}</math>, <math>k_{el}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>, <math>MRT_{inf}</math> を, 血液透析患者について <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>AUC_{24h}</math>, <math>t_{1/2,pre}</math>, <math>t_{1/2,HD}</math>, <math>t_{1/2,post}</math>, <math>CL_{DP}</math>, <math>AUC_D</math> を算出した。また, 尿中ガバペンチン濃度より <math>Ae_t</math>, <math>Ae\%_t</math> 及び <math>CL_R</math> を算出し, 血液透析患者について <math>CL_{DD}</math>, <math>Ad_t</math> 及び <math>Ad\%_t</math> を算出した。さらに, 腎機能障害患者を対象に, <math>CL/F</math> 及び <math>CL_R</math> を評価変数として <math>Ccr_u</math> と <math>CL/F</math>, <math>Ccr_u</math> と <math>CL_R</math> の相関をそれぞれ検討した。</p> <p>4. 安全性<br/>安全性解析対象集団に対し, 腎機能障害患者, 血液透析患者別に以下の解析をした。<br/>臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学検査, フェリチン, 尿検査) について, 計量値項目は測定時点毎に実測値の要約統計量を算出し, 実測値のケースプロットを作成した。また, 計数値項目は投与前×各測定時点のクロス表を作成した。<br/>バイタルサインについて, 測定時点毎に実測値の要約統計量を算出し, 実測値のケースプロット</p> |                               |                  |

|   |            |           |
|---|------------|-----------|
| 治験依頼者名 :<br>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 |           |
| 有効成分名 :   | 分冊番号 : 未定  |           |
|   | ページ : 未定   |           |
| トを作成した。<br>12誘導心電図について、投与前×各測定時点のシフトテーブルを作成した。<br>有害事象について、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し、器官分類(SOC)別及び症状(PT)別に、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の度数集計をした。 |            |           |
| 報告書の日付 : 2009年5月20日   |            |           |

## 2 結果

### 2.1 被験者の内訳および解析対象集団

本治験での症例構成を図1に示した。本治験では目標症例数16名に対し、腎機能障害患者18名、血液透析患者7名の合計25名から文書同意が取得された。このうち7名(腎機能障害患者6名、血液透析患者1名)が選択・除外基準抵触等の理由で脱落し、18名(腎機能障害患者12名、血液透析患者6名)に治験薬が投与された。治験を中止された被験者はいなかった。また、薬物動態解析対象あるいは安全性解析対象から除外された被験者はいなかった。

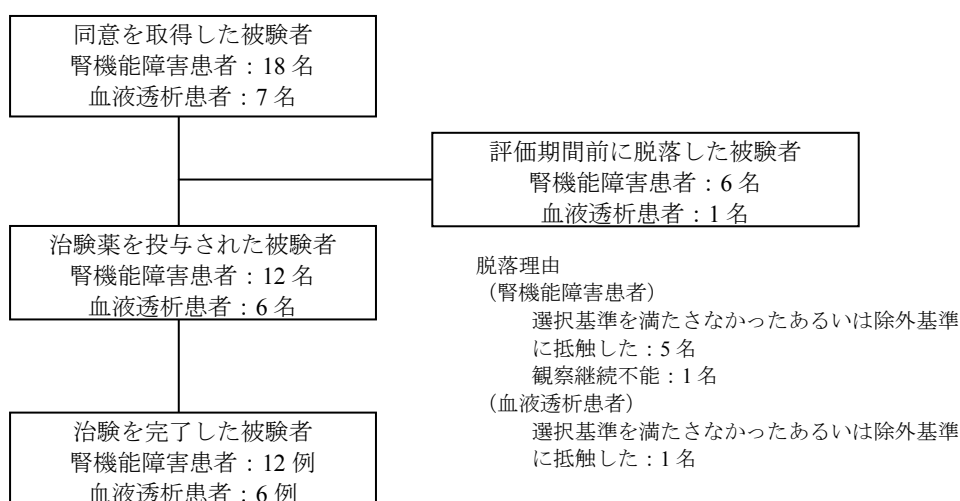


図1 症例構成

## 2.2 人口統計学および他の基準値の特性

被験者背景を表1に示した。本治験に参加した腎機能障害患者の、24時間蓄尿の尿中クレアチニン値より算出したクレアチンクリアランス値による腎機能分類は、正常1名、軽度障害者4名、中等度障害者6名、重度障害者1名であった。

表1 被験者背景（薬物動態解析対象集団）

| 項目  | 腎機能障害患者        | 血液透析患者         |
|---|----------------|----------------|
| 被験者数  | 12             | 6              |
| 性別（男性／女性）   | 7名／5名          | 2名／4名          |
| 年齢 <sup>a,b</sup> （歳）                             | 66.5 ± 7.29    | 46.2 ± 8.91    |
| 身長 <sup>a</sup> （cm）                              | 162.34 ± 6.828 | 163.28 ± 7.182 |
| 体重 <sup>a,b</sup> （kg）                            | 62.38 ± 9.401  | 60.23 ± 10.939 |
| BMI <sup>a,b</sup> （kg/m <sup>2</sup> ）           | 23.55 ± 2.208  | 22.52 ± 3.276  |
| GFR 推定値 <sup>a</sup> （mL/min/1.73m <sup>2</sup> ） | 32.7 ± 13.28   | -              |
| クレアチンクリアランス <sup>a</sup> （mL/min）                 | 56.10 ± 24.687 | -              |

a：平均値±SD，b：スクリーニング時

## 2.3 薬物動態

### 血漿中ガバペンチン濃度

腎機能障害患者での腎機能分類別血漿中ガバペンチン濃度の推移を図2に、血液透析患者での血漿中ガバペンチン濃度の推移を図3に示した。腎機能障害患者での血漿中ガバペンチン濃度は、腎機能に依存した推移を示した。血液透析患者では、血液透析により血漿中ガバペンチン濃度の速やかな低下が認められた。

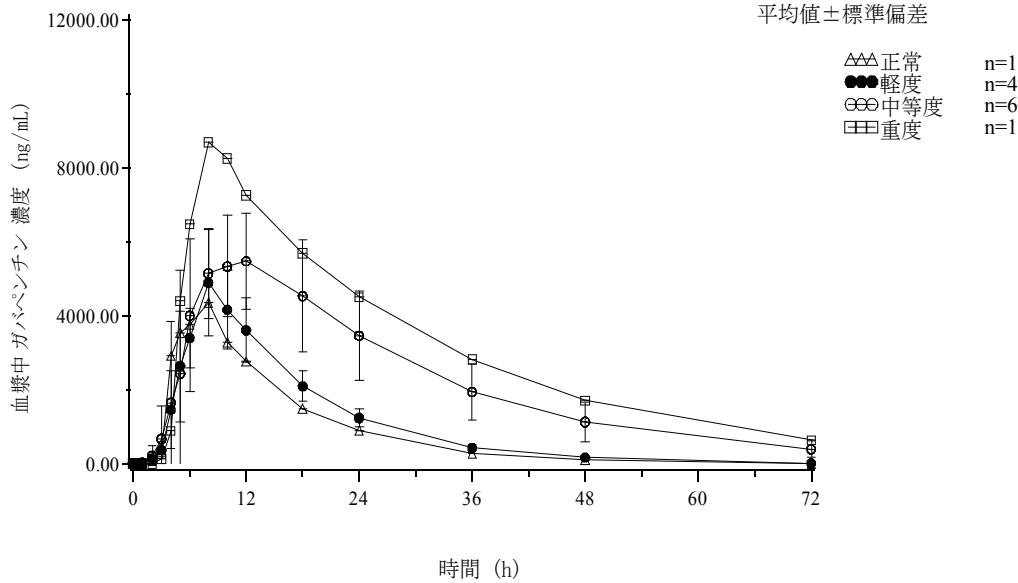


図2 腎機能分類別の平均血漿中ガバペンチン濃度の推移 (腎機能障害患者)

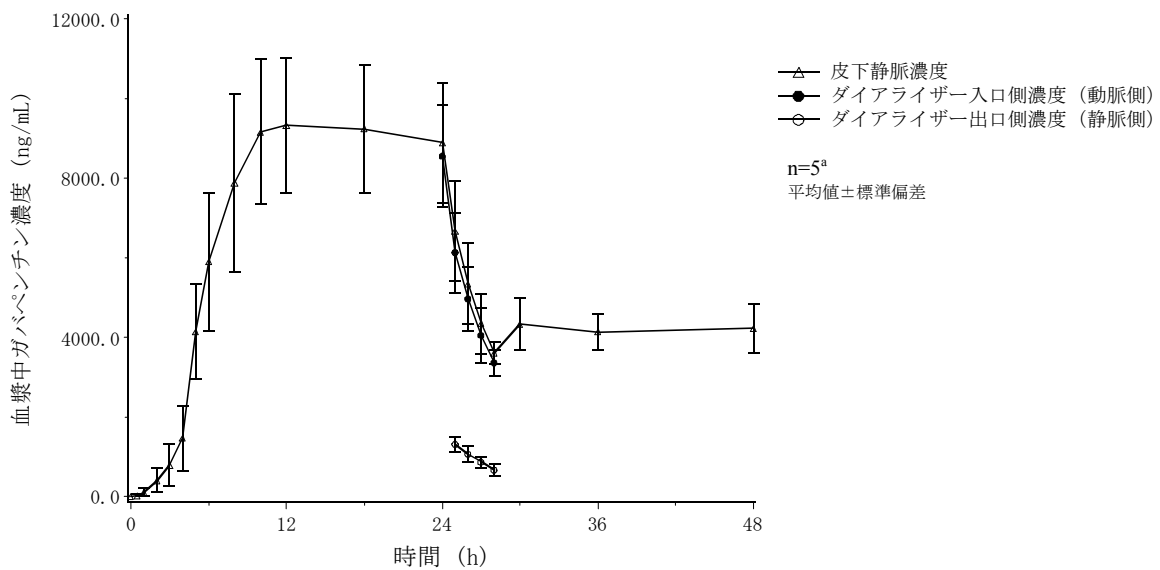


図3 血液透析患者の平均血漿中ガバペンチン濃度の推移

a : 総血液透析時間4時間の被験者を対象とした。■の被験者は、血液透析が3時間で終了したため、本集計に含めなかった。

### 血漿中薬物動態パラメータ

腎機能障害患者及び血液透析患者での血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータを表2に示した。血漿中ガバペンチンの  $C_{max}$  は、腎機能正常者、軽度障害患者、中等度障害患者、重度障害患者及び血液透析患者でそれぞれ 4354.3, 4937.7, 6461.3, 8699.8 及び 9465.9 ng/mL (軽度障害患者, 中等度障害患者, 血液透析患者は平均値, 以下同じ),  $AUC_{24h}$  はそれぞれ 49.9, 57.8, 91.0, 125.3 及び 170.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、いずれも腎機能の低下に依存して増大した。 $t_{1/2}$  も同様にそれぞれ 7.4,



8.3, 14.7, 16.4 及び 150.7 時間 (透析実施前) であり, 腎機能の低下に依存して延長がみられた。また, 透析中の  $t_{1/2,HD}$  は 3.7 時間,  $CL_{DP}$  は 167.7 mL/min であり, ガバペンチンは血液透析により効果的に除去された。なお,  $t_{max}$  は腎機能障害患者では平均で 7.3~10.5 時間, 血液透析患者では平均 12.0 時間であった。

表 2 血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

| 腎機能分類                  | 正常     | 軽度障害患者          | 中等度障害患者         | 重度障害患者 | 血液透析患者                       |
|------------------------|--------|-----------------|-----------------|--------|------------------------------|
| 被験者数                   | 1      | 4               | 6               | 1      | 6                            |
| $C_{max}$ (ng/mL)      | 4354.3 | 4937.7 ± 1365.6 | 6461.3 ± 1482.6 | 8699.8 | 9465.9 ± 1471.6              |
| $t_{max}$ (h)          | 8.0    | 7.3 ± 1.5       | 10.5 ± 4.4      | 8.1    | 12.0 ± 3.1                   |
| $AUC_{24h}$ (µg·h/mL)  | 49.9   | 57.8 ± 11.8     | 91.0 ± 12.8     | 125.3  | 170.7 ± 29.9                 |
| $AUC_{last}$ (µg·h/mL) | 58.0   | 70.0 ± 13.1     | 156.7 ± 31.8    | 220.7  | —                            |
| $AUC_{inf}$ (µg·h/mL)  | 59.0   | 72.0 ± 12.7     | 165.6 ± 35.3    | 235.4  | —                            |
| $k_{el}$ (1/h)         | 0.094  | 0.086 ± 0.016   | 0.050 ± 0.013   | 0.042  | —                            |
| $t_{1/2}$ (h)          | 7.4    | 8.3 ± 1.6       | 14.7 ± 3.4      | 16.4   | —                            |
| $CL/F$ (L/h)           | 5.29   | 4.45 ± 0.81     | 1.96 ± 0.40     | 1.33   | —                            |
| $V_z/F$ (L)            | 56.2   | 54.4 ± 19.8     | 40.6 ± 8.8      | 31.5   | —                            |
| $MRT_{inf}$ (h)        | 14.9   | 17.0 ± 1.1      | 27.8 ± 6.3      | 29.6   | —                            |
| $t_{1/2,pre}$ (h)      | —      | —               | —               | —      | 150.7 ± 57.5 <sup>a</sup>    |
| $t_{1/2,HD}$ (h)       | —      | —               | —               | —      | 3.7 ± 0.6                    |
| $t_{1/2,post}$ (h)     | —      | —               | —               | —      | 1391.9 ± 1467.0 <sup>a</sup> |
| $CL_{DP}$ (mL/min)     | —      | —               | —               | —      | 167.7 ± 18.2                 |
| $AUC_D$ (µg·h/mL)      | —      | —               | —               | —      | 19.9 ± 3.1                   |

平均値±SD, ただし腎機能正常者と重度障害患者は 1 例のみであるため要約統計量を算出せず。

a : n=4

### 尿中排泄

腎機能障害患者及び血液透析患者でのガバペンチンの尿中排泄パラメータを表 3 に示した。ガバペンチンの  $CL_R$  は, 腎機能正常者, 軽度障害患者, 中等度障害患者及び重度障害患者でそれぞれ 4.11, 3.31, 1.62 及び 0.79 L/h (軽度障害患者, 中等度障害患者は平均値, 以下同じ) であり, 腎機能の低下に依存して低下した。 $Ae\%_{72h}$  はそれぞれ 77.7, 75.8, 79.3 及び 55.4% であった。なお, 血液透析患者の  $Ae\%_{48h}$  の平均値は, 尿量が非常に少ないことより 0.4% と微量であった。

表 3 ガバペンチンの尿中排泄パラメータ

| 腎機能分類            | 正常    | 軽度障害患者       | 中等度障害患者      | 重度障害患者 | 血液透析患者          |
|------------------|-------|--------------|--------------|--------|-----------------|
| 被験者数             | 1     | 4            | 6            | 1      | 6               |
| $Ae_{72h}$ (mg)  | 242.9 | 236.8 ± 33.5 | 248.0 ± 30.6 | 173.2  | —               |
| $Ae\%_{72h}$ (%) | 77.7  | 75.8 ± 10.7  | 79.3 ± 9.8   | 55.4   | —               |
| $CL_R$ (L/h)     | 4.11  | 3.31 ± 0.23  | 1.62 ± 0.30  | 0.79   | —               |
| $Ae_{48h}$ (µg)  | —     | —            | —            | —      | 1274.7 ± 1611.8 |
| $Ae\%_{48h}$ (%) | —     | —            | —            | —      | 0.4 ± 0.5       |

平均値±SD, ただし腎機能正常者と重度障害患者は 1 例のみであるため要約統計量を算出せず。

### 透析液中排泄

ガバペンチンの透析液中排泄パラメータを表4に示した。血液透析患者では、3~4時間の血液透析で投与量に対し平均値で44.9%が透析液中に排泄された。

表4 血液透析患者でのガバペンチンの透析液中排泄パラメータ

|                           |              |
|---------------------------|--------------|
| 被験者数                      | 6            |
| Ad <sub>t</sub> (mg)      | 140.2 ± 38.6 |
| Ad% <sub>t</sub> (%)      | 44.9 ± 12.4  |
| CL <sub>DD</sub> (mL/min) | 117.2 ± 30.1 |

平均値 ± SD

### クレアチニンクリアランスと経口クリアランス及び腎クリアランスとの相関

腎機能障害患者での Ccr<sub>u</sub> と CL/F 及び CL<sub>R</sub> との相関を図4及び図5に示した。腎機能障害患者での Ccr<sub>u</sub> と CL/F, Ccr<sub>u</sub> と CL<sub>R</sub> との間には、それぞれ正の相関があることが確認された。

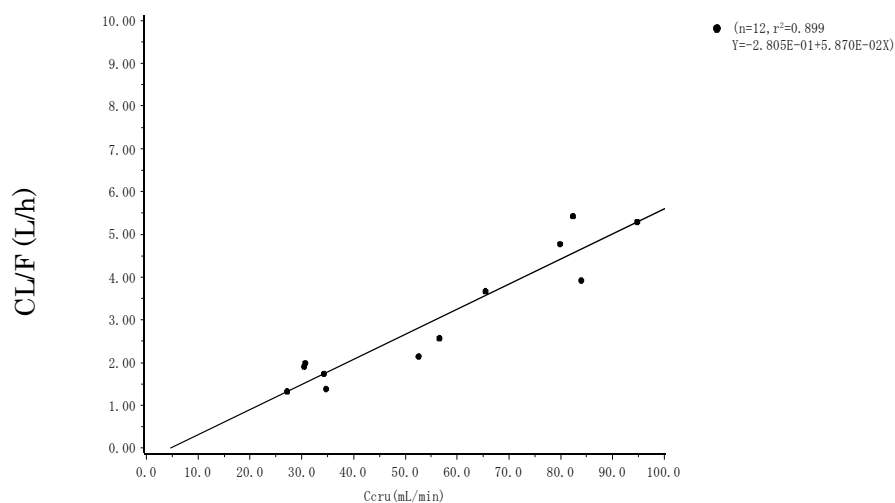


図4 腎機能障害患者での Ccr<sub>u</sub> と CL/F の関係

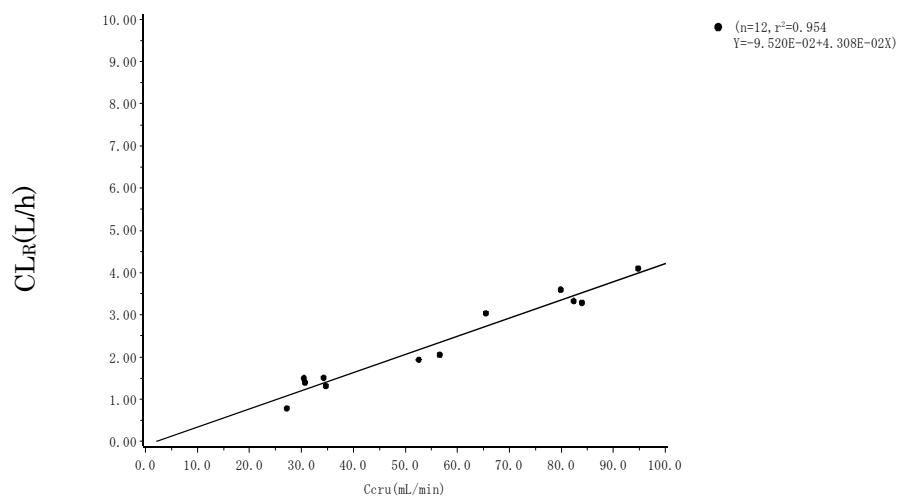


図5 腎機能障害患者での Ccr<sub>u</sub> と CL<sub>R</sub> の関係

## 2.4 安全性

### 有害事象

本治験中に発現した有害事象の要約を表5に示した。腎機能障害患者では12名中7名、血液透析患者では6名中6名全員に有害事象が認められた。本治験中に、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

表5 有害事象の要約

|                     | 腎機能障害患者   | 血液透析患者   |
|---------------------|-----------|----------|
| 安全性解析対象例            | 12        | 6        |
| 有害事象発現例数            | 7 (58.3%) | 6 (100%) |
| 治験薬との関連性が否定できない有害事象 | 6 (50.0%) | 6 (100%) |
| 死亡                  | 0         | 0        |
| 重篤な有害事象             | 0         | 0        |
| 治験中止に至った有害事象        | 0         | 0        |

例数 (発現率)

器官分類・症状別の有害事象を表6に、治験薬との関連性が否定できない有害事象を表7に示した。傾眠が腎機能障害患者の33.3% (4/12名)、血液透析患者の66.7% (4/6名)に、血中クロール減少が血液透析患者の50.0% (3/6名)にみられた。有害事象の程度は、血液透析患者でみられた異常感 (中等度)を除き軽度であり、処置を必要とするものはなかった。有害事象のほとんどは、治験薬との関連性が否定できないとされた。

表6 器官分類・症状別の有害事象

| MedDRA 10.0 版<br>SOC, PT | 腎機能障害患者      | 血液透析患者      |
|--------------------------|--------------|-------------|
| <b>胃腸障害</b>              | 0            | 1/6 (16.7%) |
| 悪心                       | 0            | 1/6 (16.7%) |
| 嘔吐                       | 0            | 1/6 (16.7%) |
| <b>全身障害及び投与局所様態</b>      | 1/12 (8.3%)  | 1/6 (16.7%) |
| 異常感                      | 1/12 (8.3%)  | 1/6 (16.7%) |
| <b>臨床検査</b>              | 3/12 (25.0%) | 4/6 (66.7%) |
| 血中クロール減少                 | 0            | 3/6 (50.0%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加         | 0            | 1/6 (16.7%) |
| 血中ブドウ糖増加                 | 1/12 (8.3%)  | 0           |
| 好酸球数増加                   | 0            | 1/6 (16.7%) |
| リンパ球数減少                  | 1/12 (8.3%)  | 1/6 (16.7%) |
| 好中球数増加                   | 0            | 1/6 (16.7%) |
| 白血球数増加                   | 0            | 1/6 (16.7%) |
| 血中リン増加                   | 1/12 (8.3%)  | 0           |
| <b>神経系障害</b>             | 5/12 (41.7%) | 4/6 (66.7%) |
| 頭痛                       | 1/12 (8.3%)  | 0           |
| 傾眠                       | 4/12 (33.3%) | 4/6 (66.7%) |

発現例／被験者数 (発現率)

表7 器官分類・症状別の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| MedDRA 10.0 版<br>SOC, PT | 腎機能障害患者      | 血液透析患者      |
|--------------------------|--------------|-------------|
| <b>全身障害及び投与局所様態</b>      | 1/12 (8.3%)  | 1/6 (16.7%) |
| 異常感                      | 1/12 (8.3%)  | 1/6 (16.7%) |
| <b>臨床検査</b>              | 1/12 (8.3%)  | 3/6 (50.0%) |
| 血中クロール減少                 | 0            | 3/6 (50.0%) |
| 好酸球数増加                   | 0            | 1/6 (16.7%) |
| リンパ球数減少                  | 1/12 (8.3%)  | 1/6 (16.7%) |
| 好中球数増加                   | 0            | 1/6 (16.7%) |
| 白血球数増加                   | 0            | 1/6 (16.7%) |
| <b>神経系障害</b>             | 5/12 (41.7%) | 4/6 (66.7%) |
| 頭痛                       | 1/12 (8.3%)  | 0           |
| 傾眠                       | 4/12 (33.3%) | 4/6 (66.7%) |

発現例／被験者数 (発現率)

### 臨床検査値, バイタルサイン, 心電図

本治験では臨床検査値の有害事象が7名に11件みられたがいずれも軽度であった。また、一定の傾向を持って変動する検査項目はなく、臨床検査値に臨床上問題となる影響はみられなかった。バイタルサインでは、臨床上問題となる所見はなかった。また、12誘導心電図では臨床的に重要な異常は認められなかった。

### 3 結論

血漿中ガバペンチンの  $C_{max}$ , AUC 及び  $t_{1/2}$  は腎機能の低下に依存して増大あるいは延長し、血液透析患者では、透析実施前の  $t_{1/2}$  は平均値で 150.7 時間と極めて長かった。ガバペンチンの腎クリアランスは、腎機能の低下に依存して低下した。投与後 72 時間までの累積尿中排泄率は、腎機能正常者、軽度障害患者及び中等度障害患者ではいずれも 75%以上であった。本剤は生体内で速やかにガバペンチンに変換され、そのほぼ全量が尿中から排泄されることが明らかとなっており、本剤を経口投与したときの累積尿中ガバペンチン排泄率は本剤のおおよその経口吸収率を表していると考えられる。したがって、本試験結果から中等度までは腎機能障害の程度に関わらず 75%以上の吸収率で一定していたと考えられた。なお、重度障害患者では累積尿中排泄率が 55.4%に低下した。重度腎機能障害患者は 1 名だけであったため正確な評価は困難であるが、少なくとも投与した薬剤のおよそ 55%が吸収されたと考えられた。血液透析患者での透析中の  $t_{1/2}$  は平均値で 3.7 時間、 $CL_{DP}$  は 167.7 mL/min であり、ガバペンチンは血液透析により効果的に除去された。腎機能障害患者でのクレアチニンクリアランスと経口クリアランス、クレアチニンクリアランスと腎クリアランスとの間には、それぞれ正の相関が認められた。

本治験での有害事象発現率は、腎機能障害患者では 58.3% (7/12 名)、血液透析患者では 100% (6/6 名) であった。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。比較的多くみられた有害事象は、腎機能障害患者での傾眠と、血液透析患者での傾眠及び血中クロール減少であった。有害事象の程度は血液透析患者でみられた異常感 (中等度) を除き軽度であり、処置を必要とするものはなかった。臨床検査値の有害事象は 11 件がみられたがいずれも軽度であった。バイタルサイン、心電図に異常所見はみられず、本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

本治験での ASP8825 投与後のガバペンチンの薬物動態には、ガバペンチン投与時と同様に、腎機能の低下に依存した薬物動態パラメータの変化が認められており、ASP8825 も腎機能の程度による用量調節が必要と考えられた。また、血液透析患者では非透析時の体内からの消失は極めて緩徐であるが、3~4 時間の透析で投与された薬剤の約半量が除去されることが確認された。