2.7.6.5 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（マスバランス試験）／15L-CL-007（添付資料5.3.3.1-3）

2.7.6.5.1 治験方法の概要

治験標題：An open label study to evaluate the pharmacokinetics of ASP2151 after a single oral dose of ^{14}C-labeled ASP2151 in healthy male subjects: phase I ASP2151 mass balance study（健康成人男性に^{14}C標識ASP2151を単回経口投与したときのASP2151の薬物動態を検討する非盲検試験：第I相マスバランス試験）

治験責任医師：[redacted], MD

実施医療機関：[redacted]（オランダ）

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

^{14}C標識ASP2151 200 mgを単回経口投与したときのASP2151の薬物動態を検討する。特に、代謝及び排泄の経路及び程度を検討する。

(2) 副次目的

1) ^{14}C標識ASP2151 200 mgを単回経口投与したときのヒト血漿、尿及び糞便中のASP2151の代謝プロファイルを同定する。
2) ^{14}C標識ASP2151 200 mgを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験のデザイン：単施設、非盲検、単回投与試験

本治験のフローチャートを表 2.7.6-34に示した。

被験者は治験薬投与前日から入院し、^{14}C標識したASP2151が投与された（1日目）。4日目の放射能迅速測定の結果、尿及び糞便中放射能が退院基準（放射能回収率が95%以上、又は放射能濃度が尿中50 dpm/mL未満及び糞便100 mg中75 dpm未満）を満たさなかったため、全員が入院期間を延長した。退院後、放射能が許容限界を下回るまで自宅での採便を継続した（最長15日目まで）。

表 2.7.6-34 フローチャート

–21～–1日目	0～4日目	5日目～最長7日目	退院後7～14日目
スクリーニング	入院 治験薬の投与（1日目）	入院の延長	投与後来院

対象：健康成人男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 18～65歳の健康男性
(2) 体重が60 kg以上100 kg未満、BMIが18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満である者
(3) 本治験について十分な説明を受け、同意文書への署名が得られた者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

(1) ASP2151又は治験薬の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(2) 喘息、湿疹、その他の臨床的に重要なアレルギー症状・所見又は高度の薬物過敏症の臨床的に重要な既往がある者
(3) ASP2151の吸収に影響を及ぼすおそれのある臨床的に重要な上部消化管症状、不規則な便通又はその両方がある者
(4) 心血管系の疾患若しくは障害又はその既往がある者
(5) 臨床的に重要な心電図異常の既往がある者
(6) 消化器、呼吸器、腎臓、肝臓、神経系、皮膚、精神系又は代謝系に臨床的に重要な既往がある者
(7) 試験開始前の診察、心電図及び臨床検査の結果、臨床的に重要な異常があると治験責任医師又は治験分担医師が評価した者
(8) 本治験を安全に終了することに支障をきたすような臨床状態であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(9) スクリーニング検査の結果、心拍数及び血圧（仰臥位で5分間安静後に3回測定）に以下の異常が認められた者
   - 心拍数：40 bpm未満又は90 bpm超
   - 平均収縮期血圧：95 mmHg未満又は160 mmHg超
   - 平均拡張期血圧：40 mmHg未満又は95 mmHg超
(10) 実施医療機関への入院前4週間以内に処方薬若しくは市販薬（ビタミン剤及び生薬を含む）を日常的に使用していた者、又は入院前2週間以内にこれらの薬剤を使用した者
(11) 実施医療機関への入院前3カ月以内に薬物を乱用した者
(12) 実施医療機関への入院前3カ月以内に他の臨床研究に参加した者、又は入院前12カ月以内に3試験を超える臨床研究に参加した者
(13) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1週当たり21ユニットを超える飲酒歴がある者（1ユニット=ビール270 mL、蒸留酒40 mL又はワイン125 mL）
(14) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1日10本を超える紙巻タバコ（又は相当量の刻みタバコ）の喫煙歴がある者
(15) 血清学的検査でHBs抗原、A型肝炎ウイルス抗体（IgM）、HCV抗体又はHIV-1/2抗体が陽性と判定された者
(16) 実施医療機関への入院前3カ月以内に献血（400 mL超）若しくは成分献血を行った者、又は入院前4週間以内に血漿交換を行った者
(17) 理由を問わず、本治験の完遂が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(18) 治験依頼者、そのグループ会社又は実施医療機関の従業員
(19) 前年に臨床研究へ参加し、参加期間中に医学的調査目的で放射線［歯科X線並びに胸部及び体幹骨（脊柱を除く）の単純X線を除く］に暴露された者

目標症例数：6例

＜症例数の設定根拠＞

症例数の統計学的検討は行わなかった。本治験は記述的試験であり、ASP2151及びその代謝物

の排泄経路を検討し、マスバランスを確認するには6例で十分と考えた。6例は、マスバランス試験で一般的に用いられる症例数であった。

治験薬：^{14}C標識ASP2151：200 mL中にASP2151の非標識体及び^{14}C標識体を合計200 mg（1.8 MBq）含有する溶液

- ASP2151非標識体のロット番号：[redacted]
- ASP2151^{14}C標識体のロット番号：[redacted]

投与方法：投与日前日23時以降は絶食（投与2時間前まで飲水のみ可能）とした。投与日の朝に、実施医療機関で用時調製した^{14}C標識ASP2151 200 mL（ASP2151 200 mg）を絶食下で単回経口投与した。投与後4時間は飲食を避けた。

前治療：除外基準(10)に該当する者を除外した。治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合に限り、2 g/日以下のアセトアミノフェンの使用が可能であった。

併用療法：治験薬投与期間及び投与終了後（投与後来院まで）に新たな薬剤を使用することを禁止した。ただし、有害事象に対する処置などの緊急の場合は併用可能であった。その薬剤が本治験の結果に影響を及ぼすと判断された場合、当該被験者の治験参加を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-35のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目

1) ^{14}C放射能

血漿及び全血中^{14}C放射能のC_{max}、t_{max}、t_{lag}、$t_{1/2}$、AUC_{last}及びAUC_{inf}を算出した。各評価時期の^{14}C放射能濃度、C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}は、血漿中に対する全血中の比を算出した。次式により血球中^{14}C放射能濃度を算出した。

$$\text{血球中}^{14}\text{C放射能濃度} = \frac{\text{全血中}^{14}\text{C放射能濃度} - \text{血漿中}^{14}\text{C放射能濃度} \times (1 - \text{直近のHCT値})}{\text{直近のHCT値}}$$

尿、糞便及び呼気中^{14}C放射能の各累積排泄量及びそれらの合計を算出した。また、それぞれの累積排泄率（放射能の投与量に対する割合）を算出した。

2) ASP2151

血漿中ASP2151未変化体のC_{max}、t_{max}、t_{lag}、$t_{1/2}$、AUC_{last}及びAUC_{inf}を算出した。尿中ASP2151未変化体のAe_{last}、$\%Ae_{last}$（ASP2151投与量に対する割合）及びCL_Rを算出した。

3) 代謝プロファイル

ASP2151の代謝プロファイルを検討し、別途報告した。

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

a) 血液学的検査

RBC、HGB、HCT、PLT、WBC、白血球分画

b) 血液生化学的検査

TG、GLU、TP、ALB、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、LDH、総ビリルビ

ン、CK（CPK）、T-CHO、尿素、UA、CRE、Na、K、Ca、Cl

c) 尿検査

pH、糖、蛋白、白血球、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩、潜血

3) 12誘導心電図
4) バイタルサイン：血圧（仰臥位）、脈拍数
5) 診察

解析方法：

(1) 薬物動態

治験薬を服用し、少なくとも1項目の薬物動態学的パラメータの算出に必要な血漿中濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

計量値項目は、例数、平均値、標準偏差、CV（t_{max}及びt_{lag}を除く薬物動態学的パラメータ）、最小値、中央値及び最大値を求めた。

(2) 安全性

治験薬を服用した被験者を安全性解析対象集団とした。

有害事象名は、MedDRAのSOC及びPTを用いて読み替えた。症例数が小さいため、有害事象は一覧のみを作成した。

臨床検査値、臨床検査異常値、心電図結果、バイタルサイン及び診察の異常所見の一覧表を作成した。バイタルサインは、評価時期ごとに要約統計量を求めた。

表 2.7.6-35 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング	投与期						投与後来院
	–21～–1日目	0日目	1日目	2日目	3日目	4日 目[a]	5日目～最長7日目	退院後7～14日目
入院		X	X	X	X	X	X	
同意取得	X							
試験開始前スクリーニング[b]	X							
診察	X	X				投与後72 h		X
乱用薬物及び飲酒状況（尿検査）	X	X						
血清学的検査	X							
選択・除外基準	X	X	X					
臨床検査[c]	X	X		投与後24 h		投与後72 h	退院時	X
バイタルサイン	X	X	投与前、投与後2 h			投与後72 h	退院時	X
12誘導心電図[d]	X	X	投与前、投与後2 h			投与後72 h	退院時	X
治験薬の投与			X					
食事（標準食）		X	X[e]	X	X	X	X	
HCT測定用[f]及び血漿中ASP2151の薬物動態、血漿・全血中^{14}C放射能、^{14}C標識代謝物[g]検討用採血			投与前、投与後15、30 m、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12 h	投与後16、24、36 h	投与後48、60 h	投与後72 h	24 hごと	
迅速測定用及び総放射能の排泄経路、ASP2151の薬物動態、^{14}C標識代謝物検討用採尿			投与前[h]、投与後0-4、4-8、8-12 h	投与後12-24、24-36 h	投与後36-48、48-60 h	投与後60-72 h	24 hごと	
迅速測定用及び総放射能の排泄経路、^{14}C標識代謝物検討用採便			投与前[h]	投与後0-24 h	投与後24-48 h	投与後48-72 h	24 hごと[i]	
$^{14}CO_2$排泄率検討用の呼気採取			投与前、投与後1、2、3、4、6、8、12 h	投与後24 h	投与後48 h	投与後72 h		
併用療法・有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X

a：4日目に以下の退院基準を満たす場合に退院することとしたが、尿及び糞便中放射能の迅速測定の結果、全被験者が入院期間を延長した（最長7日目まで）。退院日に臨床検査、バイタルサイン及び心電図を再度実施した。
1. 入院期間を延長すべき医学的理由がなく、かつ以下のいずれかに該当すること
2a. 投与した放射能が十分に回収されていること（迅速測定により求めた回収率が95%以上）
2b. 尿及び糞便中放射能濃度が許容限界未満であること（迅速測定の結果、尿中50 dpm/mL未満及び糞便100 mg中75 dpm未満）

b：被験者背景、既往歴、薬歴、喫煙・飲酒習慣を調査した。

c：血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

d：評価時期ごとに、仰臥位で5分間安静後、10秒/回の測定を5分間以内で3回実施した。

e：投与後の最初の食事は投与後4時間とし、その時期に規定された採血及び調査等の終了後に開始した。

f：血球中放射能濃度を測定するために、1日目投与前、投与後24、48及び72時間にHCTを測定した。5日目以降は退院まで24時間ごとに測定した。

g：代謝プロファイル同定用には、1日目投与前、投与後30分、1、2、4、6、8、10及び12時間にのみ採血した。

h：尿は投与前12時間以内、糞便は入院時（0日目）から投与時（1日目）の間に採取した。

i：7日目に退院基準を満たさなかった場合、基準を満たすまで24 hごとに自宅で採便した。

2.7.6.5.2 結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6-36に示した。

スクリーニング検査を受けた14例のうち、6例が治験薬を投与され、6例全員が治験を完了した。薬物動態検討用の採血時期の一部で数分のずれがあったが、本治験結果に影響する程度ではないと判断した。その他の治験実施計画書からの逸脱はなかった。6例全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

表 2.7.6-36 被験者の内訳

内訳	症例数
スクリーニング検査実施	14
スクリーニング検査不適格	3
真菌症（両腋窩）	1
心電図	1
薬歴	1
入院時検査不適格	5
来院せず	1
体調不良	1
被験者都合	2
薬物検査陽性（大麻）	1
予備被験者	0
治験薬投与	6
完了	6

総括報告書（5.3.3.1-3）Table 12.1-1から引用

2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-37に示した。

平均年齢は29.0歳、BMIの平均値は23.27 kg/m^{2}であった。6例中5例が白人種、1例がアジア人種であった。

表 2.7.6-37 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー	n=6
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	29.0 (15.0)
	最小値-最大値	19-59
体重（kg）	平均値（標準偏差）	75.12 (5.40)
	最小値-最大値	66.3-80.8
身長（cm）	平均値（標準偏差）	179.8 (8.4)
	最小値-最大値	165-189
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	23.27 (1.40)
	最小値-最大値	21.6-25.0
性別	男性	6 (100)
人種	アジア人種	1 (16.7)
	白人種	5 (83.3)

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 3から引用

2.7.6.5.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

すべての被験者で、治験実施計画書に規定のとおりに200 mgの^{14}C標識ASP2151（1.8 MBq）が単回経口投与された。6例中1例で、^{14}C放射能の糞便中排泄量が他の5例に比べて極めて少なかったが、その原因は不明であった。

2.7.6.5.2.4 薬物動態

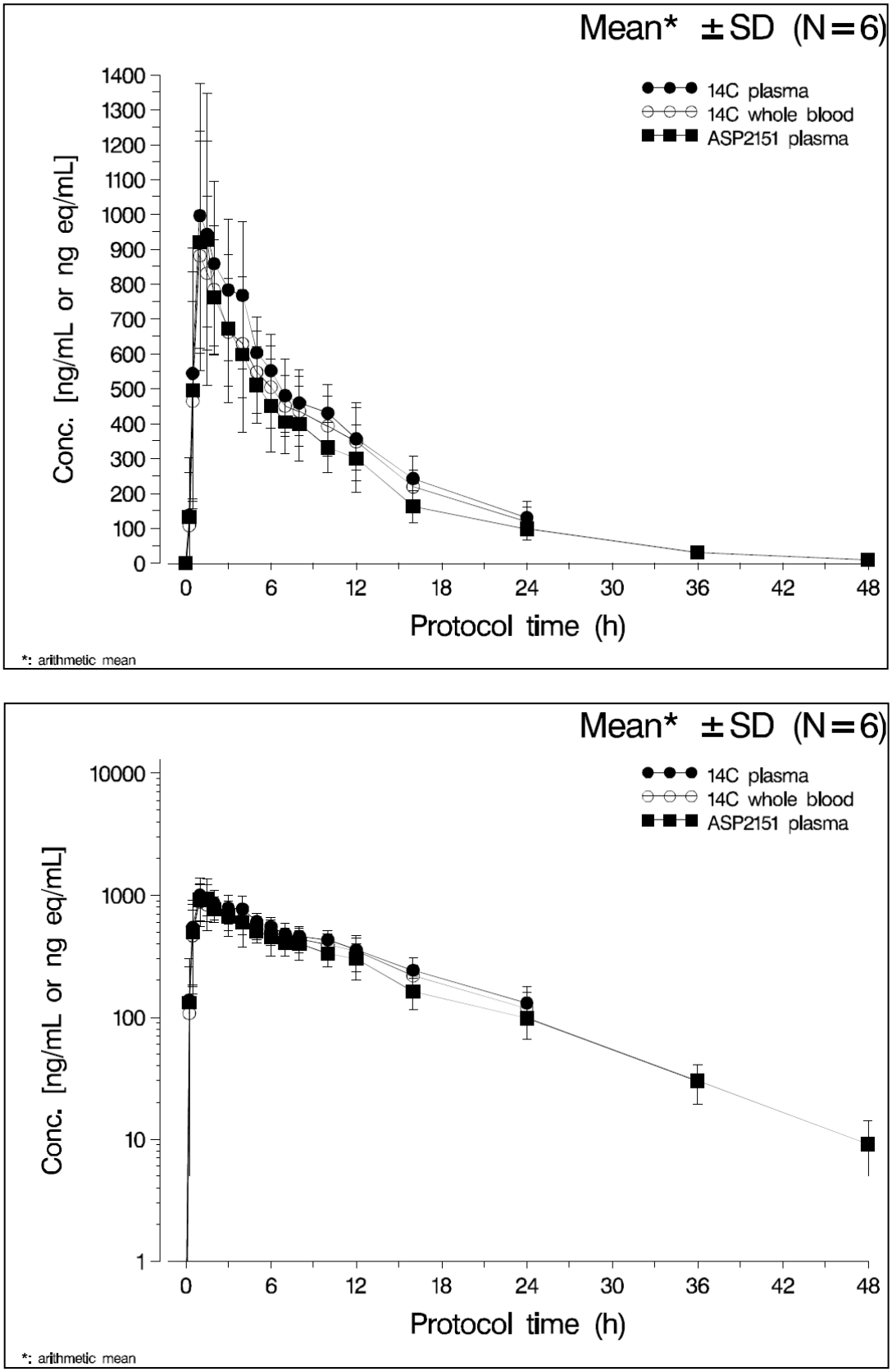
(1) 血漿及び全血中^{14}C放射能濃度並びに血漿中ASP2151未変化体濃度の推移

血漿及び全血中^{14}C放射能濃度並びに血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値（標準偏差）の推移を図 2.7.6-17に示した。

血漿及び全血中^{14}C放射能濃度並びに血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値は並行して推移した。すべての測定時点で、全血中^{14}C放射能濃度及び血漿中ASP2151未変化体濃度よりも血漿中^{14}C放射能濃度の方が高かった。

血漿及び全血中^{14}C放射能濃度並びに血漿中ASP2151未変化体濃度は^{14}C標識ASP2151の投与直後から速やかに上昇し、投与後約1.5時間に最高値に達した。その後、血漿及び全血中^{14}C放射能濃度の平均値は投与後24時間まで、血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値は投与後48時間まで徐々に低下し、以降は定量下限値未満であった。ほとんどの被験者で、血漿中^{14}C放射能濃度、全血中^{14}C放射能濃度、血漿中ASP2151未変化体濃度のいずれか又は複数が、消失相で短期間（1時点又は複数の時点）わずかに上昇した。

図 2.7.6-17 血漿及び全血中^{14}C放射能濃度並びに血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値（標準偏差）の推移（実数及び対数目盛）（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.1-3）Figure 12.10-8から引用

(2) 血漿中^{14}C放射能濃度に対する全血中^{14}C放射能濃度の比及び血球中^{14}C放射能濃度

血漿中^{14}C放射能濃度に対する全血中^{14}C放射能濃度の比の平均値は、投与後24時間までほぼ一定であった（0.78～1.06）。すなわち全血中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同程度であり、このことは、^{14}C放射能の結合が血球及び血漿で同程度であることを示唆した。血球中^{14}C放射能濃度の平均値は投与後1時間で最高値に達し、その後は低下したことから、投与後24時間にわたる^{14}C放射能の蓄積はないことが示唆された。

(3) 薬物動態学的パラメータ

血漿及び全血中^{14}C放射能並びに血漿中ASP2151未変化体の薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-38に示した。

200 mgの^{14}C標識ASP2151（1.8 MBq）を単回投与したとき、血漿中^{14}C放射能、全血中^{14}C放射能及び血漿中ASP2151未変化体のt_{max}（平均値）はそれぞれ1.42、1.33及び1.58時間、t_{lag}（平均値）はそれぞれ0.08、0.13及び0時間、$t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ8.03、9.19及び7.65時間であった。血漿中に対する全血中の^{14}C放射能の薬物動態学的パラメータの比の平均値は、C_{max}が0.885、AUC_{last}が0.852、AUC_{inf}が0.951であった。C_{max}の平均値は血漿中^{14}C放射能と血漿中ASP2151未変化体で同程度であったが、AUC_{last}及びAUC_{inf}の平均値は血漿中^{14}C放射能の方が血漿中ASP2151未変化体よりもそれぞれ約16%及び約25%高かった。このことは、ASP2151は大部分が血漿中に未変化体として存在したこと（血漿中^{14}C放射能の80%超）、及び代謝物が生成したことを示唆している。

表 2.7.6-38 血漿及び全血中^{14}C放射能並びに血漿中ASP2151未変化体の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ng eq/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_{last} (ng eq·h/mL)	AUC_{inf} (ng eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血漿中^{14}C放射能						
平均値 (n=6)	1041	1.42	0.08	10076	10997	8.03
標準偏差	324	0.81	0.13	2912	2530	0.807
CV(%)	31.1	-	-	28.9	23.0	10.0
中央値	940	1.00	0.00	9211	10110	7.87
最小値	740	1.00	0.00	6993	8113	7.16
最大値	1504	3.02	0.25	13628	14094	9.34
全血中^{14}C放射能						
平均値 (n=6)	919	1.33	0.13	8530	10425	9.19
標準偏差	284	0.52	0.14	2263	2265	2.13
CV(%)	30.9	-	-	26.5	21.7	23.2
中央値	845	1.00	0.13	8145	10243	9.53
最小値	666	1.00	0.00	5468	6997	6.67
最大値	1394	2.00	0.27	11528	13450	11.6
血漿中に対する全血中の^{14}C放射能の薬物動態学的パラメータの比（単位なし）						
平均値 (n=6)	0.885	-	-	0.852	0.951	-
標準偏差	0.0429	-	-	0.0639	0.0708	-
CV(%)	4.8	-	-	7.5	7.4	-
中央値	0.898	-	-	0.842	0.975	-
最小値	0.803	-	-	0.782	0.862	-
最大値	0.927	-	-	0.944	1.02	-
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血漿中ASP2151未変化体						
平均値 (n=6)	1018	1.58	0.00	8691	8817	7.65
標準偏差	404	0.74	0.00	2492	2508	0.492
CV(%)	39.7	-	-	28.7	28.4	6.4
中央値	984	1.50	0.00	8444	8563	7.74
最小値	612	1.00	0.00	5611	5749	6.88
最大値	1677	3.00	0.00	11657	11810	8.28

-：算出せず
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 4から引用

(4) ^{14}C放射能の排泄

8日目（投与後168時間）までの尿、糞便及び呼気中^{14}C放射能並びにそれらの合計の累積排泄量及び累積排泄率の要約を表 2.7.6-39、累積排泄率の平均値（標準偏差）の推移を図2.7.6-18に示した。

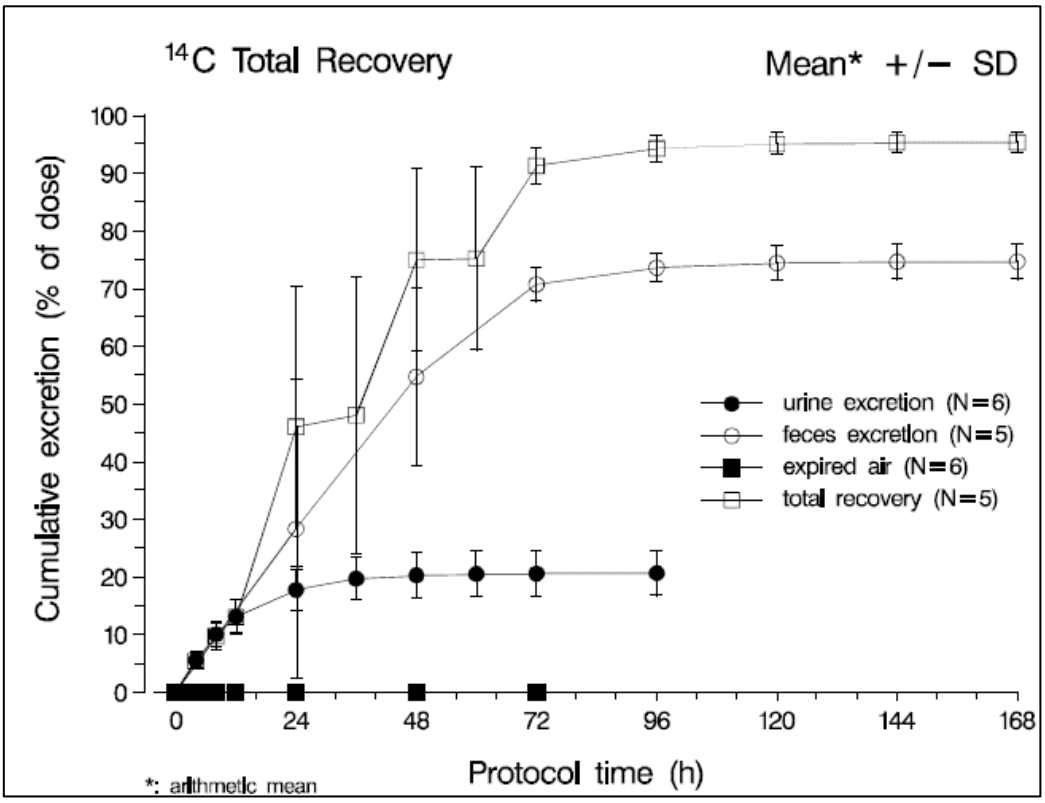
呼気中には^{14}C放射能が検出されなかった。尿及び糞便中の^{14}C放射能を合わせた累積排泄率の平均値（最小値～最大値、以下同）は95.3%（92.8%～97.2%）であった。^{14}C放射能の主要な排泄経路は糞便であり、糞便中の累積排泄率の平均値は74.6%（70.7%～78.0%）であった。なお、6例中1例（被験者識別コード：6013）の糞便中^{14}C放射能の排泄量が極めて少なかったため（累積排泄率：糞便22.9%、合計43.4%）、累積排泄量及び累積排泄率の要約から除外した。この1例の糞便中排泄量が少なかった原因は不明である。

表 2.7.6-39 8日目までの尿、糞便及び呼気中^{14}C放射能並びにそれらの合計の累積排泄量及び累積排泄率の要約（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	尿	糞便	呼気	合計
累積排泄量 (kBq)	平均値 (n=6[a])	365	1321	0[b]	1686
	標準偏差	70.2	53.1	0[b]	31.8
	中央値	378	1328	0[b]	1683
	最小値	261	1252	0[b]	1641
	最大値	461	1380	0[b]	1720
累積排泄率 (%)	平均値 (n=6[a])	20.6	74.6	0[b]	95.3
	標準偏差	4.0	3.0	0[b]	1.8
	中央値	21.4	75.0	0[b]	95.1
	最小値	14.8	70.7	0[b]	92.8
	最大値	26.1	78.0	0[b]	97.2

a：糞便及び合計の解析では、糞便中排泄量が少なかった1例を除外したため、n=5であった。
b：^{14}C放射能は検出されなかった。
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 5から引用

図 2.7.6-18 ^{14}C放射能の累積排泄率の平均値（標準偏差）の推移（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.1-3）Figure 12.10-9から引用

(5) ASP2151の尿中排泄

尿中ASP2151未変化体の薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-40に示した。

尿中ASP2151未変化体濃度は5日目（投与後96時間）まで測定した。ASP2151未変化体の%Ae_{last}の平均値は10.5%、CL_Rの平均値は2.44 L/hであった。

表 2.7.6-40 尿中ASP2151未変化体の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

統計量	Ae_{last} (mg)[a]	$\%Ae_{last}$ (%)[a]	CL_R (L/h)
平均値 (n=6)	20.9	10.5	2.44
標準偏差	5.51	2.8	0.346
CV(%)	26.3	26.3	14.2
中央値	22.2	11.1	2.50
最小値	14.5	7.2	1.93
最大値	28.9	14.5	2.93

a：最終蓄尿期間：投与後72～96時間
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 6から引用

2.7.6.5.2.5 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団での有害事象（TEAE）の一覧表を表 2.7.6-41に示した。

TEAEは6例中3例に3件発現した。浮動性めまいが投与後約1.5時間、下痢が投与後約5.5時間、節足動物咬傷が5日目に発現した。治験薬との因果関係が否定できないTEAEは浮動性めまい及び下痢であった。すべてのTEAEは軽度で一過性であり、いずれも回復した。

表 2.7.6-41 有害事象（TEAE）の一覧表（安全性解析対象集団）

被験者識別コード（人種）	性別	年齢(歳)	有害事象[a] ［SOC］ PT	発現日[b]	回復日[b]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
6010（白人種）	男	2[redacted]	［傷害、中毒および処置合併症］ 節足動物咬傷	5	データなし	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	回復
6013（アジア人種）	男	2[redacted]	［神経系障害］ 浮動性めまい	1	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	回復
6014（白人種）	男	2[redacted]	［胃腸障害］ 下痢	1	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	回復

a：MedDRA/J Ver. 10.0
b：発現日及び回復日は治験薬投与日を1日目として起算
総括報告書（5.3.3.1-3）Listing 13.4.4-6及びListing 13.4.7-1から改変

死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査結果に、臨床的に重要な異常又は変動は認められなかった。

2.7.6.5.2.6 結論

健康成人男性に^{14}C標識ASP2151 200 mg（1.8 MBq）を液剤として単回経口投与したとき、ASP2151は速やかに吸収され、血漿中^{14}C放射能、全血中^{14}C放射能及び血漿中ASP2151未変化体のt_{max}の平均値は1.33～1.58時間、$t_{1/2}$の平均値は約8～9時間であった。血漿中^{14}C放射能のAUC_{last}及びAUC_{inf}の平均値は血漿中ASP2151未変化体のAUC_{last}及びAUC_{inf}の平均値よりもそれぞれ約16%及

び約25%高かったことから、ASP2151は大部分が血漿中に未変化体として存在し（血漿中^{14}C放射能の80%超）、代謝物の生成が示唆された。^{14}C放射能の結合は血球及び血漿で同程度であった。投与後168時間（8日目）までに、投与した^{14}C放射能の20.6%が尿中、74.6%が糞便中に排泄され、合計では95.3%が排泄された（排泄率はいずれも平均値）。^{14}C放射能の主要な排泄経路は糞便であった。呼気中には^{14}C放射能が検出されなかった。ASP2151未変化体の%Ae_{last}の平均値は10.5%と、^{14}C放射能の累積尿中排泄率の半分程度であったことから、代謝物の生成が示唆された。

特記すべき安全性上の問題は認められず、忍容性は良好であった。

2.7.6.6 健康被験者を対象としたASP2151の第I相試験（28日間反復投与試験）／15L-CL-019（添付資料5.3.3.1-4）

2.7.6.6.1 治験方法の概要

治験標題：A phase 1, randomized, double-blind, multiple dose, multi-center study to compare the safety of ASP2151 to valacyclovir and placebo in healthy male and female subjects（健康な男女を対象としてASP2151の安全性をバラシクロビル及びプラセボと比較する第I相ランダム化、二重盲検、反復投与、多施設共同試験）

治験責任医師：[redacted] 他、計5名（米国）

実施医療機関：[redacted]（米国の5施設）

治験実施期間：2009年3月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）／2010年4月[redacted]日（重篤な有害事象のフォローアップ終了日）
治験依頼者による治験中止の決定日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発フェーズ：第I相

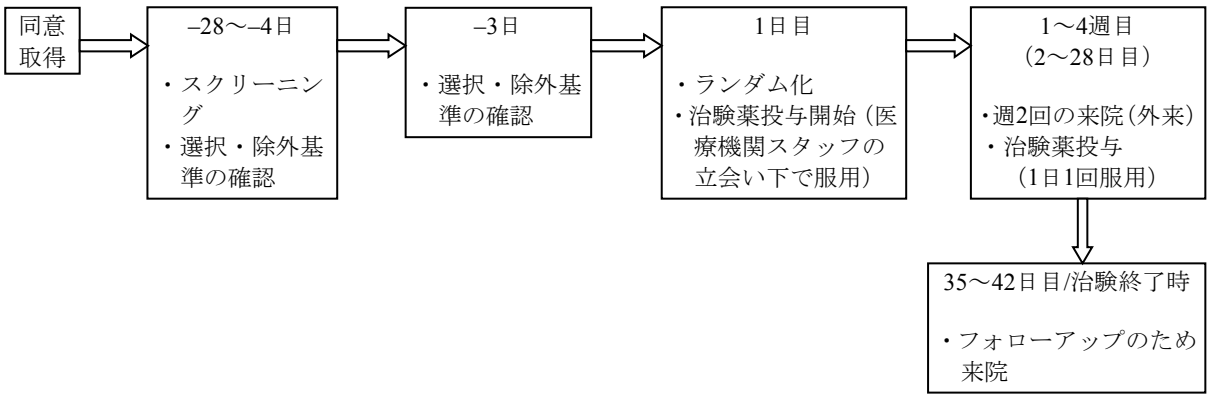
目的：健康な男女を対象として、ASP2151の安全性をVACV及びプラセボと比較する。

治験のデザイン：ダブルダミー法を用いた多施設共同、ランダム化、二重盲検、反復投与、実薬・プラセボ対照、並行群間比較試験

本治験のフローチャートを図 2.7.6-19に示した。

文書での同意取得後、投与開始前28日以内及び投与開始3日前（–3日）にスクリーニングを実施し、適格性を満たした被験者をASP2151群（400 mg、1日1回）、VACV群（1000 mg、1日1回）、プラセボ群の3群に、割付比2:1:1でランダム化した。投与期間は28日間とし、被験者は1日目のランダム化及び初回投与後、2～28日目に週2回（計8回）来院して、安全性の評価を受けるものとした。また、35～42日目にフォローアップのため来院することとした。

図 2.7.6-19 フローチャート



対象：健康な男女

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 本治験のための手順（併用禁止薬を使用していた場合は、その中止を含む）を開始する前に、本人又は法定代理人から、IRB又はIECが承認した同意説明文書による同意と、米国の規制に適合したプライバシーポリシーへの同意（米国HIPAA法に基づく承諾等）が得られた者
(2) 年齢18歳以上65歳以下の男女
(3) スクリーニング時の体重が45 kg以上、BMIが18.0～35.0 kg/m^2の者
(4) 女性の場合は、性的活動を行わないことに同意した者、外科的な避妊処置を受けた者（医療従事者により処置が記録されていること）、閉経した者（スクリーニングの2年以上前から月経がないこと）、又は医学的に許容可能な二重バリア法（例：殺精子薬とペッサリーの併用、殺精子薬とコンドームの併用）で避妊しており、スクリーニングから治験終了まで同じ方法で避妊することに同意した者。ただし、授乳中又は妊娠中でないこと（スクリーニング時及び–3日の血清妊娠検査で陰性を確認）。
(5) 男性の場合は、性的活動を行わないこと、スクリーニングから治験終了まで効果的な方法で避妊することの一方又は両方に同意した者
(6) 医学的に健康であり、スクリーニング時又は–3日の検査で12誘導心電図が正常であるか、異常の場合は治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に意義がないと判断された者
(7) CK（CPK）がULNの2倍以下で、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に意義がないと判断された者、又はULNの2倍超3倍以下で、治験依頼者のメディカルモニターのレビューにより臨床的に意義がないと判断された者
(8) 本治験の要求事項を遵守する意思及び能力がある者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

(1) （治験責任医師又は治験分担医師の判断で）臨床的に意義のある心血管系障害、内分泌障害、血液系障害、肝障害、免疫系障害、代謝障害、泌尿器系障害、肺障害、神経系障害、皮膚障害、精神障害、腎障害、その他の大きな疾病、又は悪性腫瘍（non-melanoma skin cancerを除く）の既往がある者
(2) 肝疾患、肝機能障害、肝酵素上昇又はGilbert症候群の既往がある者
(3) 急性若しくは慢性膵炎又は膵機能不全の既往がある者
(4) 痛風、高尿酸血症又は結晶尿の既往がある者
(5) 薬物治療を要する慢性疼痛の既往がある者
(6) HCV抗体又はHBs抗原が陽性の者
(7) HIV陽性が既知の者
(8) スクリーニング時又は–3日の検査でALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、総ビリルビン、直接又は間接ビリルビン、UN、アミラーゼ、又はリパーゼがULNを超える者
(9) スクリーニング時又は–3日の検査で血清UAがULNの2倍を超える者
(10) ASP2151若しくはその製剤成分、VACV、又は類似化合物に対する過敏症を有するか、その疑いがある者
(11) 錠剤の嚥下が困難な者
(12) 治験薬投与開始前1カ月以内に、治験責任医師又は治験分担医師の判断で臨床的に意義のあ

る疾病に罹患した者
(13) 治験薬投与開始前2年以内に（治験責任医師又は治験分担医師の判断で）薬物又はアルコール乱用の既往がある者、又はスクリーニング時若しくは–3日に乱用・非合法薬物検査（尿スクリーニング）又は飲酒検知器によるアルコール検査で陽性を示した者
(14) 治験薬投与開始前14日以内に処方薬（避妊薬及びホルモン補充療法を除く）の投与若しくは補完代替医療を受けた者、治験薬投与開始前14日以内に市販薬（イブプロフェンを除く）を使用した者、又は治験薬投与開始前72時間以内にアルコール、グレープフルーツ、ブラッドオレンジ若しくはグレープフルーツジュースを含有する飲料を摂取した者
(15) 他の治験薬の投与又は治験目的で既承認薬の投与を受け、治験薬投与開始までに30日又は当該薬剤の半減期の10倍（いずれか長い方）が経過していない者
(16) 他の治験に参加している者又は過去に本治験に参加した者
(17) 治験薬投与開始前56日以内に献血を行うか、著しい失血を経験した者、又は治験薬投与開始前7日以内に血漿成分献血を行った者
(18) その他、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、本治験への参加が不適切な者

目標症例数：480例（ランダム化442例）

＜症例数の設定根拠＞

発現率が2%程度の有害事象を観察することを目的として、各群の症例数を算出した。ASP2151に関する安全性情報の収集を促進するため、ASP2151群、VACV群、プラセボ群を2:1:1とする不均等割付けを採用した。

真の発現率が2%の有害事象を1件以上認める確率は、症例数が100例の場合に86.7%、200例の場合に98.2%と推定され、ASP2151群の症例数を200例に設定すれば、98%を超える確率で有害事象を観察可能と考えられた。そこで、中止率を15%と仮定し、28日間の投与完了例を400例（ASP2151群200例、VACV群100例、プラセボ群100例）確保するため、480例（ASP2151群240例、VACV群120例、プラセボ群120例）をランダム化することとした。

治験薬：

(1) 被験薬
- ASP2151錠200 mg：ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠（ロット番号：[redacted]）
- ASP2151錠200 mgプラセボ：ASP2151を含有せず、ASP2151錠200 mgと外観上識別不能なプラセボ錠（ロット番号：[redacted]）

(2) 対照薬
- VACVカプレット500 mg（カプセル充填品）：バラシクロビル塩酸塩（VACVとして500 mg）を含有する青色のカプセル型フィルムコート錠を、橙色不透明のAAel号カプセルに充填したもの（ロット番号：[redacted]）
- VACVプラセボカプセル：バラシクロビル塩酸塩を含有せず、VACVカプレット500 mg（カプセル充填品）と外観上識別不能なプラセボ（ロット番号：[redacted]）

投与方法：

割付結果に従い、各被験者にASP2151 400 mg、VACV 1000 mg又はプラセボを1日1回、28日間経口投与する計画であった[注)]。治験薬は朝食の約30分後に服用することとし（すべての錠剤及びカプセルを約5分以内に服用）、各日の服用時刻がほぼ同じになるよう被験者を指導した。

盲検性を維持するため、以下に示すように、すべての被験者に1日あたり4錠 + 2カプセルを投与した。

- ASP2151群：ASP2151錠200 mgを2錠、ASP2151錠200 mgプラセボを2錠、VACVプラセボカプセルを2カプセル
- VACV群：ASP2151錠200 mgプラセボを4錠、VACVカプレット500 mg（カプセル充填品）を2カプセル
- プラセボ群：ASP2151錠200 mgプラセボを4錠、VACVプラセボカプセルを2カプセル

注）治験依頼者が治験全体の中止を決定したため、実際の投与期間は、大部分（約70%）の被験者で28日未満となった。

前治療：除外基準(14)及び(15)に該当する者を除外した。

併用療法：

治験期間を通じて、避妊薬、イブプロフェン、ホルモン補充療法以外の併用を禁止した。

健康上の理由で薬剤の併用が必要な場合は、当該被験者の治験を中止することとした。ただし、治験責任医師又は治験分担医師と治験依頼者のメディカルモニターが協議し、必要とされる薬剤が被験者の安全及び治験結果に影響を及ぼさないと判断した場合は、治験を継続できるものとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-42のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 安全性

1) 主要評価項目

a) 有害事象

b) 臨床検査

i) 血液学的検査

HGB、HCT、RBC、網状赤血球数、WBC、白血球分画、PLT

ii) 血液生化学的検査

GLU、T-CHO、TG、P、TP、総ビリルビン、直接及び間接ビリルビン、アミラーゼ、リパーゼ、ALP、AST（GOT）、ALT（GPT）、Mg、Ca、Na、K、重炭酸塩、Cl、UN、CRE、UA、ALB、CK（CPK）、γ-GTP、LDH

iii) 尿検査

pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣（以上に加え、1施設では結晶成分を検査）

2) 副次評価項目

a) 12誘導心電図

b) バイタルサイン：血圧、脈拍数、呼吸数、体温

c) 身体所見

(2) 薬物動態

ASP2151及び必要に応じてその代謝物のPKを検討するため、1日目の投与前並びに4、7、10、14、17、21、24及び28日目（又は中止時）に採血した。なお、PKの結果は別途報告する予定であったが、治験依頼者が治験全体の中止を決定したため、解析しなかった。

解析方法：

ランダム化され、治験薬を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、安全性の解析に用いた。特に断らない限り解析は投与群別に実施し、統計学的な比較にはα=0.05の両側検定を用いた。

(1) 有害事象

TEAE、治験薬との因果関係が否定できないTEAE、TESAE、治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現例数（%）を集計した。また、TEAEをMedDRAのSOC別及びPT別並びに重症度別に、因果関係が否定できないTEAEをSOC別及びPT別に集計した。更に、特に注目すべき有害事象（肝臓、腎臓、膵臓及び消化器関連の有害事象並びに血液異常及び出血関連の有害事象）について、TEAE及び因果関係が否定できないTEAEの発現例数（%）を集計した。なお、当初、血液異常及び出血関連の有害事象の集計は計画していなかったが、重篤な血小板減少症が発現したため、追加で検討することとした。

TEAE、因果関係が否定できないTEAE、消化器関連のTEAEが最初に発現するまでの時間のKaplan-Meier曲線を作成し、これらの事象の31日目までの累積発現率をKaplan-Meier法で推定した。また、log-rank検定を用いて、ASP2151群とVACV群、ASP2151群とプラセボ群の累積発現率をそれぞれ比較した。

TEAE、因果関係が否定できないTEAE、TESAE、治験薬の投与中止に至ったTEAE、特に注目すべきTEAEについて、発現例数（%）を性別、年齢別（18歳以上45歳未満、45歳以上65歳以下）、人種別（白人種、白人種以外）に集計した。

(2) 臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインでは、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を来院日ごとに算出した。ベースライン値は投与開始前の直近の測定値とした。臨床検査の計数値項目では、測定結果を来院日ごとに頻度集計した。

特に注目すべき臨床検査項目（ALP、ALT（GPT）、AST（GOT）、γ-GTP、直接ビリルビン、間接ビリルビン、総ビリルビン、UN、CRE、アミラーゼ、リパーゼ、PLT）について、ベースライン値と投与開始後の最高値（PLTのみ最低値）をカテゴリー集計し、投与前後のシフトテーブルを作成した。また、性別、年齢別、人種別に同様の集計を行った。なお、当初、PLTのシフトテーブル作成は計画していなかったが、重篤な血小板減少症が発現したため、追加で検討することとした。

表 2.7.6-42 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング（–28～–4日）	–3日	1週目（1～7日目）			2週目（8～14日目）		3週目（15～21日目）		4週目（22～28日目）		35～42日目/治験終了時[b]
			1日目	4日目（±1日）	7日目（+1日）	10日目（±2日）	14日目（+1日）	17日目（±2日）	21日目（+1日）	24日目（±2日）	28日目/中止時[a]	
同意取得、米国HIPAA法に基づく承諾	X											
選択・除外基準の確認	X	X										
被験者背景	X											
既往歴、投与開始前の健康状態	X	X										
バイタルサイン[c]	X	X			X		X		X		X	
身体所見		X									X	
身長、BMI[d]	X											
体重[d]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X	X									X	
血清HBs抗原及びHCV抗体	X											
血液学的検査[e]	X	X	X		X		X		X		X	X
血液生化学的検査[e, f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査[e, g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査[h]	X	X					X				X	
乱用薬物、アルコール検査[i]	X	X										
ランダム化			X									
有害事象の評価			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
前治療薬、併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
被験者自身による治験薬服用[j]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の交付			X		X		X		X			
残余治験薬の回収・照合				X	X	X	X	X	X	X	X	
被験者が記録したワークシートの確認				X	X	X	X	X	X	X	X	
PK用採血[k]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	

脚注は次ページに示した。

表 2.7.6-42 調査・観察スケジュール （続き）

a：28日目／中止時の検査は、投与終了例／中止例に対して実施した。
b：被験者は35～42日目（又は治験終了時）にフォローアップのため来院した。重篤な有害事象を発現した被験者に対しては、事象発現から1年間、隔月で電話による聞き取り調査を行い、フォローアップすることとした。聞き取り調査で得られた所見に応じて、更に頻繁な調査やより詳細な質問を行ってもよいものとした。
c：バイタルサインの項目は血圧、脈拍数、呼吸数、体温とし、5分間安静後に測定した。
d：適格性評価のためのBMI算出には、スクリーニング時の身長及び体重を用いた。
e：スクリーニング時の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）を–3日の前72時間以内に実施した場合は、–3日の検査は不要とし、1日目投与前の値をベースライン値とした。
f：治験期間を通じて肝・膵・腎機能を注意深くモニターした。
g：尿中の結晶成分を検査する医療機関では、来院ごとに1回採尿し、得られた検体を2分割した。
h：血清妊娠検査をスクリーニング時及び–3日に、尿妊娠検査を14日目（+1日）及び28日目（又は中止時）に実施した。
i：乱用薬物検査（スクリーニング）及び飲酒検知器によるアルコール検査をスクリーニング時及び–3日に実施した。
j：1日目から28日目まで、1日1回、被験者自身が治験薬を服用した（1日目は医療機関スタッフの立会い下）。治験薬は朝食の約30分後に服用することとし、各日の服用時刻がほぼ同じになるよう被験者を指導した。
k：PK検討のため、以下の時点に採血した：1日目の投与前（投与前30分以内）、4日目（±1日）、7日目（+1日）、10日目（±2日）、14日目（+1日）、17日目（±2日）、21日目（+1日）、24日目（±2日）、28日目（又は中止時）。

2.7.6.6.2 結果

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止例の中止理由を表 2.7.6-43に示した。

ランダム化した被験者は合計442例であり、治験薬を交付されなかった2例（ASP2151群及びVACV群で各1例）を除いた440例（ASP2151群219例、VACV群110例、プラセボ群111例）が治験薬の投与を受けた。

本治験では合計480例を組み入れ、28日間の投与完了例を400例確保する計画であった。しかし、ASP2151群の1例で生命を脅かすTESAE（血小板減少症）が発現し、治験依頼者が治験全体の中止を決定したため、この時点で治験継続中であった310例（ASP2151群156例、VACV群75例、プラセボ群79例）は未完了となった。上記以外の中止例は10例で、中止理由は同意撤回が5例、有害事象が4例、追跡不能が1例であった。治験を完了した被験者は120例（ASP2151群60例、VACV群31例、プラセボ群29例）であった。

表 2.7.6-43 被験者の内訳及び中止例の中止理由（ランダム化された被験者）

	ASP2151群	VACV群	プラセボ群	合計
ランダム化	220	111	111	442
治験薬投与	219	110	111	440
完了	60	31	29	120
中止	159	79	82	320
中止理由				
有害事象	2	2	0	4
同意撤回	1	2	2	5
追跡不能	0	0	1	1
治験依頼者による治験中止	156	75	79	310

数値は例数
総括報告書（5.3.3.1-4）Figure 1及びTable 12.1.1.1から改変

(2) 治験実施計画書からの逸脱

いずれの被験者も選択・除外基準に適合しており、データの収集及び解析に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

(3) 解析したデータセット

ランダム化した442例のうち、治験薬を少なくとも1回服用した440例（ASP2151群219例、VACV群110例、プラセボ群111例）を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-44に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は3投与群間で類似していた。性別は全体の42.0%（185/440例）が男性、58.0%（255/440例）が女性であった。人種は白人種が77.3%（340/440例）を占め、次いで黒人種／アフリカ系アメリカ人が多かった（11.8%、52/440例）。また、年齢の平均値は全体で37.37歳、各投与群で37.00～38.41歳であり、選択基準が18歳以上65歳以下であったことから、65歳を超える高齢者は含まれていなかった。

表 2.7.6-44 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

項目		ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)	合計 (n=440)	P値[a]
性別	男性	93 (42.5)	44 (40.0)	48 (43.2)	185 (42.0)	0.8737
	女性	126 (57.5)	66 (60.0)	63 (56.8)	255 (58.0)	
年齢（歳）	≥18, <45	149 (68.0)	72 (65.5)	75 (67.6)	296 (67.3)	0.8924
	≥45, ≤65	70 (32.0)	38 (34.5)	36 (32.4)	144 (32.7)	
	平均値（標準偏差）	37.00 (12.600)	37.07 (12.409)	38.41 (12.258)	37.37 (12.454)	0.5951
	最小値, 最大値	18.0, 65.0	18.0, 64.0	19.0, 64.0	18.0, 65.0	
身長（cm）	平均値（標準偏差）	167.72 (10.154)	167.38 (9.747)	169.16 (10.195)	168.00 (10.065)	0.3547
	最小値, 最大値	145.8, 197.5	146.3, 190.0	149.4, 195.0	145.8, 197.5	
体重（kg）	平均値（標準偏差）	72.79 (14.359)	73.04 (11.556)	73.65 (13.389)	73.07 (13.438)	0.8599
	最小値, 最大値	46.2, 113.5	48.8, 102.5	46.5, 109.8	46.2, 113.5	
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	25.65 (3.804)	25.95 (3.711)	25.44 (3.292)	25.67 (3.654)	0.5832
	最小値, 最大値	18.4, 35.0	18.7, 35.0	18.8, 34.1	18.4, 35.0	
人種	白人種	173 (79.0)	80 (72.7)	87 (78.4)	340 (77.3)	0.3420
	黒人種/アフリカ系アメリカ人	22 (10.0)	16 (14.5)	14 (12.6)	52 (11.8)	
	アジア人種	15 (6.8)	4 (3.6)	4 (3.6)	23 (5.2)	
	アメリカ/アラスカ先住民	1 (0.5)	2 (1.8)	0	3 (0.7)	
	ハワイ/その他の太平洋諸島の先住民	1 (0.5)	2 (1.8)	0	3 (0.7)	
	その他	7 (3.2)	6 (5.5)	6 (5.4)	19 (4.3)	
民族	ヒスパニック/ラテン	54 (24.7)	23 (20.9)	22 (19.8)	99 (22.5)	0.5484
	その他	165 (75.3)	87 (79.1)	89 (80.2)	341 (77.5)	

カテゴリー集計：数値は例数（%）
a：連続変数では一元配置分散分析、カテゴリー変数ではX^2検定によるP値
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 12.1.3から改変

2.7.6.6.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

安全性解析対象集団の服薬率及び治験薬投与期間を表 2.7.6-45に示した。

服薬率の平均値は、いずれの投与群でも99%を上回っていた。また、治験薬投与期間の平均値は全体で19.09日、各投与群で18.78～19.21日であり、3投与群間に差は認められなかった。

治験依頼者が治験全体の中止を決定したため、28日間の投与を完了した被験者は全体で27.3%、各投与群で26.1%～28.2%と少なかったが、投与期間の中央値はすべての投与群で22.00日であり、計画の4分の3程度の投与期間が確保されていた。

表 2.7.6-45 服薬遵守状況及び治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)	合計 (n=440)
服薬率[a]（%）				
平均値（標準偏差）	99.72 (1.51)	99.86 (0.92)	99.75 (1.05)	99.76 (1.27)
中央値	100.0	100.0	100.0	100.0
最小値, 最大値	82.1, 100.0	91.7, 100.0	93.8, 100.0	82.1, 100.0
治験薬投与期間[b] 例数（%）				
1～6日	31 (14.2)	15 (13.6)	17 (15.3)	63 (14.3)
7～13日	27 (12.3)	16 (14.5)	15 (13.5)	58 (13.2)
14～20日	43 (19.6)	17 (15.5)	21 (18.9)	81 (18.4)
21～27日	58 (26.5)	31 (28.2)	29 (26.1)	118 (26.8)
28日	60 (27.4)	31 (28.2)	29 (26.1)	120 (27.3)
治験薬投与期間[b]（日）				
平均値（標準偏差）	19.21 (8.664)	19.15 (8.743)	18.78 (8.835)	19.09 (8.709)
中央値	22.00	22.00	22.00	22.00
最小値, 最大値	4.0, 28.0	4.0, 28.0	1.0, 28.0	1.0, 28.0

a：服薬率（%）＝［錠剤及びカプセルの総服用数 /（治験薬投与期間 ×6）］× 100
b：治験薬投与期間（日）＝ 最終投与日 － 投与開始日 ＋1
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 2及びTable 12.2.2.1から改変

2.7.6.6.2.4 安全性

(1) 有害事象

1) 全有害事象

治験薬投与開始時（1日目）からフォローアップ検査時（35～42日目又は治験終了時）までに発現した有害事象を収集し、それらのうち最終投与後72時間（3日）以内に発現した事象をTEAEとして集計した。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団でのTEAEの発現状況を表 2.7.6-46に、TEAEの31日目までの累積発現率を表 2.7.6-47に、SOC、PTごとのTEAEを表 2.7.6-48にそれぞれ示した。

TEAEの発現割合は、ASP2151群で31.5%（69/219例）、VACV群で33.6%（37/110例）、プラセボ群で26.1%（29/111例）であった。ASP2151群及びVACV群の発現割合はプラセボ群と比較してやや高かったが、ASP2151群とVACV群の間に差は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、ASP2151群で21.5%（47/219例）、VACV群で17.3%（19/110例）、プラセボ群で19.8%（22/111例）であった。各投与群の発現割合に大きな違いはなかった。

TEAE及び因果関係が否定できないTEAEについて、31日目までの累積発現率をKaplan-Meier法で推定し、ASP2151群とVACV群、ASP2151群とプラセボ群をそれぞれ比較した結果、いずれも有意差は認められなかった。

表 2.7.6-46 TEAEの発現状況（安全性解析対象集団）

	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE	69 (31.5)	37 (33.6)	29 (26.1)
因果関係が否定できないTEAE	47 (21.5)	19 (17.3)	22 (19.8)
TESAE	3 (1.4)	1 (0.9)	0
治験薬の投与中止に至ったTEAE	2 (0.9)	2 (1.8)	0

総括報告書（5.3.3.1-4）Table 4から改変

表 2.7.6-47 TEAEの31日目までの累積発現率（安全性解析対象集団）

		ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
TEAE	発現件数	69	37	29
	累積発現率（標準誤差）（%）[a]	33.3 (3.3)	35.3 (4.8)	28.7 (4.6)
	P値[b]	-	0.780	0.307
因果関係が否定できないTEAE	発現件数	47	19	22
	累積発現率（標準誤差）（%）[a]	22.8 (3.0)	18.5 (3.9)	22.9 (4.4)
	P値[b]	-	0.361	0.705

-：該当せず
a：Kaplan-Meier法で推定
b：log-rank検定によるASP2151群との比較
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 5から改変

表 2.7.6-48 SOC、PTごとのTEAE（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例	69 (31.5)	37 (33.6)	29 (26.1)	47 (21.5)	19 (17.3)	22 (19.8)
［胃腸障害］	24 (11.0)	12 (10.9)	12 (10.8)	22 (10.0)	8 (7.3)	12 (10.8)
腹痛	4 (1.8)	2 (1.8)	6 (5.4)	4 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.6)
下痢	9 (4.1)	0	3 (2.7)	7 (3.2)	0	3 (2.7)
悪心	5 (2.3)	4 (3.6)	3 (2.7)	5 (2.3)	3 (2.7)	3 (2.7)
嘔吐	7 (3.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	7 (3.2)	0	1 (0.9)
消化不良	3 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
歯肉出血	3 (1.4)	2 (1.8)	0	1 (0.5)	1 (0.9)	0
口内乾燥	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (0.9)
下腹部痛	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
便秘	1 (0.5)	0	1 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.9)
鼓腸	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
腹部不快感	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
痔瘻	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
便通不規則	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
口唇のひび割れ	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
おくび	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
便量増加	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
変色便	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
血便排泄	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
痔核	0	1 (0.9)	0	0	0	0
［神経系障害］	20 (9.1)	10 (9.1)	12 (10.8)	17 (7.8)	8 (7.3)	6 (5.4)
頭痛	17 (7.8)	8 (7.3)	8 (7.2)	14 (6.4)	6 (5.5)	4 (3.6)
浮動性めまい	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	0	0
傾眠	2 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (0.9)	0
片頭痛	0	0	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)
注意力障害	0	0	1 (0.9)	0	0	0
味覚異常	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
錯感覚	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
血管迷走神経性失神	0	0	1 (0.9)	0	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	11 (5.0)	8 (7.3)	5 (4.5)	2 (0.9)	2 (1.8)	0
咳嗽	4 (1.8)	6 (5.5)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
鼻漏	4 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0
鼻閉	2 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0
鼻出血	2 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0
肺うっ血	2 (0.9)	0	2 (1.8)	1 (0.5)	0	0
咽喉頭疼痛	2 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
副鼻腔うっ血	2 (0.9)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.5)	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (0.5)	0	0	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	16 (7.3)	5 (4.5)	1 (0.9)	6 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)
斑状出血	6 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.9)
発疹	3 (1.4)	2 (1.8)	0	2 (0.9)	2 (1.8)	0
接触性皮膚炎	3 (1.4)	0	0	0	0	0
丘疹	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0	0
肢端皮膚炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
脱毛症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 12.6.1.2及びTable 12.6.1.3から改変

表 2.7.6-48 SOC、PTごとのTEAE（安全性解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［皮膚および皮下組織障害］（続き）						
多汗症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
点状出血	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
皮膚の炎症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
［全身障害および投与局所様態］	11 (5.0)	6 (5.5)	2 (1.8)	8 (3.7)	3 (2.7)	2 (1.8)
疲労	8 (3.7)	2 (1.8)	0	8 (3.7)	2 (1.8)	0
注射部位出血	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0	0	0
発熱	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0	0	0
悪寒	1 (0.5)	0	0	0	0	0
熱感	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
易刺激性	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
腫瘤	0	1 (0.9)	0	0	0	0
穿刺部位疼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
不活発	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
血管穿刺部位内出血	0	1 (0.9)	0	0	0	0
血管穿刺部位出血	0	1 (0.9)	0	0	0	0
［感染症および寄生虫症］	10 (4.6)	3 (2.7)	4 (3.6)	1 (0.5)	1 (0.9)	0
上気道感染	5 (2.3)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)	0
咽頭炎	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	0
歯肉感染	0	0	1 (0.9)	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
［筋骨格系および結合組織障害］	6 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	3 (1.4)	1 (0.9)	2 (1.8)
背部痛	3 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.5)	0	0
筋骨格痛	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
四肢痛	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0	0	0
関節痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋痛	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
頚部痛	0	1 (0.9)	0	0	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］	6 (2.7)	5 (4.5)	0	0	0	0
挫傷	0	3 (2.7)	0	0	0	0
擦過傷	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0	0	0
有毒性刺傷	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0	0	0
第1度熱傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
裂傷	0	1 (0.9)	0	0	0	0
粘膜擦過傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
サンバーン	0	1 (0.9)	0	0	0	0
［精神障害］	2 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
不眠症	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.9)
不安	0	0	3 (2.7)	0	0	2 (1.8)
リビドー減退	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
［生殖系および乳房障害］	4 (1.8)	3 (2.7)	0	2 (0.9)	1 (0.9)	0
月経困難症	2 (0.9)	2 (1.8)	0	0	0	0
勃起不全	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
不規則月経	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 12.6.1.2及びTable 12.6.1.3から改変

表 2.7.6-48 SOC、PTごとのTEAE（安全性解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［生殖系および乳房障害］（続き）						
骨盤痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
膣分泌物	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
［臨床検査］	4 (1.8)	1 (0.9)	0	4 (1.8)	1 (0.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
血中アミラーゼ増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
リパーゼ増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
精液粘度減少	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
体重増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
［眼障害］	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.9)
霧視	1 (0.5)	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
視覚障害	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
［心臓障害］	3 (1.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
動悸	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
心膜炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
［腎および尿路障害］	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
着色尿	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
頻尿	0	0	1 (0.9)	0	0	0
尿異常	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿臭異常	1 (0.5)	0	0	0	0	0
［血液およびリンパ系障害］	1 (0.5)	0	1 (0.9)	1 (0.5)	0	0
リンパ節症	0	0	1 (0.9)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
［代謝および栄養障害］	1 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
食欲減退	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
高血糖	1 (0.5)	0	0	0	0	0
［肝胆道系障害］	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
［妊娠、産褥および周産期の状態］	0	1 (0.9)	0	0	0	0
妊娠	0	1 (0.9)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 12.6.1.2及びTable 12.6.1.3から改変

2) 比較的よくみられた有害事象

発現したTEAEをSOC別にみると、いずれの投与群でも「胃腸障害」（ASP2151群11.0%、VACV群10.9%、プラセボ群10.8%）及び「神経系障害」（ASP2151群9.1%、VACV群9.1%、プラセボ群10.8%）の発現割合が高かった（表 2.7.6-48参照）。因果関係が否定できないTEAEでも同様の傾向がみられ、「胃腸障害」（ASP2151群10.0%、VACV群7.3%、プラセボ群10.8%）の発現割合が最も高かった。

いずれかの投与群で発現割合が2%以上であったTEAEを表 2.7.6-49に示した。

発現割合が最も高かったTEAEは、投与群にかかわらず頭痛（ASP2151群7.8%、VACV群7.3%、プラセボ群7.2%）であった。

ASP2151群で発現割合が2%以上であったTEAEは、下痢、悪心、嘔吐、頭痛、斑状出血、疲労、上気道感染であった。これらのうち、ASP2151群の発現割合がプラセボ群よ

り2%以上高かったものは嘔吐及び疲労であり、VACV群より2%以上高かったものは下痢及び嘔吐であった。

ASP2151群で発現割合が2%以上であった因果関係が否定できないTEAEは、下痢、悪心、嘔吐、頭痛、疲労であった。これらのうち、ASP2151群の発現割合がプラセボ群より2%以上高かったものは嘔吐、頭痛及び疲労であり、VACV群より2%以上高かったものは下痢及び嘔吐であった。

表 2.7.6-49 比較的よくみられたTEAE（いずれかの投与群で発現割合2%以上）（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［胃腸障害］						
腹痛	4 (1.8)	2 (1.8)	6 (5.4)	4 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.6)
下痢	9 (4.1)	0	3 (2.7)	7 (3.2)	0	3 (2.7)
悪心	5 (2.3)	4 (3.6)	3 (2.7)	5 (2.3)	3 (2.7)	3 (2.7)
嘔吐	7 (3.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	7 (3.2)	0	1 (0.9)
［神経系障害］						
頭痛	17 (7.8)	8 (7.3)	8 (7.2)	14 (6.4)	6 (5.5)	4 (3.6)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］						
咳嗽	4 (1.8)	6 (5.5)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
［皮膚および皮下組織障害］						
斑状出血	6 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.9)
［全身障害および投与局所様態］						
疲労	8 (3.7)	2 (1.8)	0	8 (3.7)	2 (1.8)	0
［感染症および寄生虫症］						
上気道感染	5 (2.3)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)	0
［傷害、中毒および処置合併症］						
挫傷	0	3 (2.7)	0	0	0	0
［精神障害］						
不安	0	0	3 (2.7)	0	0	2 (1.8)

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
表 2.7.6-48から抜粋

3) 有害事象の重症度

大部分のTEAEは軽度又は中等度であった。高度のTEAEは4例に計4件発現し、内訳はASP2151群で心膜炎、発疹、血小板減少症が各1例（各1件）、プラセボ群で片頭痛が1例（1件）であった。VACV群では高度のTEAEは認められなかった。治験薬との因果関係は、発疹及び血小板減少症が「多分（おそらく）関連あり」、心膜炎及び片頭痛が「否定できる」であった。

なお、心膜炎、発疹及び血小板減少症はTESAEであり、血小板減少症は治験薬の投与中止に至った。これらの詳細は2.7.6.6.2.4 (3)及び(4)1)に示した。

4) サブグループ解析

TEAE、治験薬との因果関係が否定できないTEAE、TESAE、治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現例数（%）を性別、年齢別（18歳以上45歳未満、45歳以上65歳以下）、人種別（白人種、白人種以外）に集計した。その結果、ASP2151群、VACV群ともに、TEAE

又は因果関係が否定できないTEAEの発現割合について、サブグループ間の差が5%を超える場合がみられた。しかし、プラセボ群でも同様の傾向が認められており、性別、年齢、人種はこれらの事象の発現に明らかな影響を及ぼさなかった。

(2) 死亡

死亡は認められなかった。

(3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象（TEAEの集計対象期間外に発現した事象を含む）の詳細を表 2.7.6-50に叙述した。

4例で計4件のTESAEが認められた。内訳はASP2151群で心膜炎、発疹、血小板減少症が各1例（各1件）、VACV群で妊娠が1例（1件）であった。これらのTESAEのうち、血小板減少症及び妊娠は治験薬の投与中止に至った。心膜炎及び発疹は投与中止後（TEAEの集計対象期間内）に発現した。治験薬との因果関係は、発疹及び血小板減少症が「多分（おそらく）関連あり」、心膜炎及び妊娠が「否定できる」であった。なお、上記に加えて、妊娠が判明したVACV群の被験者が、投与中止後（TEAEの集計対象期間外）に人工流産を選択し、重篤な有害事象とされた。重篤な有害事象はすべて回復した。

ASP2151群で発現した血小板減少症は予測できないTESAEであり、治験依頼者は安全性の観点から治験全体の中止を決定した。

ASP2151群で重篤な有害事象を発現した3例のうち、被験者識別コードU00022371310（重篤な有害事象：発疹）及び被験者識別コードU00023411182（重篤な有害事象：血小板減少症）の2例は、事象発現後1年間のフォローアップ調査に同意した。フォローアップ期間中に電話による聞き取り調査を2回ずつ行い、2例ともに症状の再発がないことを確認した。

表 2.7.6-50 重篤な有害事象

1) 心膜炎

被験者識別コード：U00022371295			年齢（登録時）：4[redacted]	
性別／人種：男／黒人種			実施国（地域）：米国	
投与群：ASP2151 400 mg群				
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～20（20日間）				
医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
急性心膜炎	心膜炎	21	23	否定できる／否定できない
重症度：高度	治験薬の処置：該当せず			
Day -17：スクリーニング検査で診察は異常なし。CPK増加（210 U/L、基準範囲38～174 U/L）。治験期間中、CPK増加が持続した（Day -3 : 195 U/L、Day 1 : 275 U/L、Day 4 : 210 U/L、Day 7 : 185 U/L、Day 14 : 198 U/L、Day 28：235 U/L）。 Day 1：治験薬投与開始。 Day 20：治験薬最終投与。被験者に治験終了の旨を知らせ、最終評価の来院を依頼した。 Day 21：03時00分頃に胸部絞扼感を覚え、午前中に来院。治験責任医師がECG評価及び診察を行い、重大なST上昇及び心膜摩擦音を認めた。酸素療法を開始し、ニトログリセリン及びアスピリンを投与した。被験者は救急治療室に救急搬送され、心カテーテル室に入室した。初回心電図で心膜炎が疑われ、心筋損傷は否定された。心カテーテルで冠動脈疾患が否定され、駆出率は正常であった。胸痛に対してイブプロフェン投与を開始した。				

Day 22：午前中に疼痛が改善。状態は良好で退院した。 Day 28：追跡評価で異常なし。
既往歴：なし
合併症：なし
併用薬・併用療法[c]：アスピリン、フェンタニル、ヘパリン、イブプロフェン、リドカイン、イオジキサノール、ミダゾラム、ニトログリセリン、Tylenol（アセトアミノフェン）、酸素療法
その他の有害事象：なし

a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：最後の重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

2) 発疹

被験者識別コード：U00022371310				年齢（登録時）：3[redacted]
性別／人種：女／白人種				実施国（地域）：米国
投与群：ASP2151 400 mg群				
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～14（14日間）				
医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
全身性皮疹	発疹	17	45	多分（おそらく）関連あり／否定できない
重症度：高度	治験薬の処置：該当せず			

Day 1：治験薬投与開始。同日から下痢（Day 2まで持続）及び断続的な悪心（Day 13まで持続）を訴えた。
Day 8：嘔吐。
Day 10：断続的な鼻漏を発現（Day 17まで持続）。
Day 14：治験薬最終投与。
Day 17：15時00分頃、小結節／蕁麻疹様の赤い病変が胸部に数箇所あることに被験者が気付いた。
約3時間後、両肩に灼熱感、胸部及び両肩に強いそう痒感を覚え、発疹がより鮮明になり上胸部及び両肩にわたっていることに気付いた。被験者は実施医療機関に電話し、緊急外来施設又は救急治療室で治療を受けるよう助言された。
20時28分に救急治療室へ入室。頭痛、浮動性めまい、前胸部及び両肩の発疹、腹痛を訴えた。拍動性の頭痛があり、気絶への不安を訴えた。痛みは被験者評価で10段階中8。被験者によると、数日前から風邪を引いていた。入室中の診断は発熱（37.2°C）、嘔吐及び発疹。21時55分に脳CT検査により頭痛を精査した結果、出血、梗塞、圧排効果、正中線偏位の所見はいずれもなし。ジフェンヒドラミン塩酸塩及びDilaudid（オピオイド）を投与し、23時56分に退院（退院時処方：prednisone）。同日に浮動性めまい及び頭痛は回復。退院時の診断はアレルギー反応及び頭痛。
Day 18：発疹が悪化し頸部、上肢及び下肢へ広がっていること、及びprednisone未服用であることを10時30分に電話で被験者より聴取。
Day 19：救急治療室に入室。紅斑性皮疹が徐々に悪化して体幹及び四肢に広がっており、灼熱痛、強いそう痒感、微熱及び頭痛を伴っていた。粘膜症状、嚥下困難、喘鳴、気管支痙攣、胸痛、悪心、嘔吐、下痢の訴えはいずれもなし。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ヒドロキシジンパモ酸塩及びファモチジンを投与し、支持療法を実施。観察目的及び粘膜症状がないことの確認目的で入院。
Day 20：斑状丘疹状皮疹と診断された。上胸部、背部及び頸部が顕著であり、両下腿にも一部認められた。ヒドロキシジンパモ酸塩、hydrocodone +アセトアミノフェン、prednisone、ファモチジン及びトリアムシノロン+ Eucerinを投与。臨床像及び検査結果は薬疹と合致した。治験期間を通じて臨床検査値は正常であった。
Day 45：全身性皮疹が回復。
Day 51：腹痛及び悪心が回復。

全身性皮疹は治験薬と多分（おそらく）関連ありと治験責任医師により判断された。					
既往歴：タバコ乱用、単核症（発疹を伴う）、子宮摘出、反復性尿路感染、軽度の右腎萎縮、癌の家族歴					
合併症：抗生物質（ペニシリン、アモキシシリン、スルホンアミド）アレルギー（そう痒症）					
併用薬・併用療法[c]：Benadryl（ジフェンヒドラミン塩酸塩）、Dilaudid（オピオイド）					
その他の有害事象：					
PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係	重症度	治験薬の処置
下痢	1	2	関連あるかもしれない	軽度	なし
悪心	1	13	関連あるかもしれない	軽度	なし
嘔吐	8	8	関連あるかもしれない	軽度	なし
鼻漏	10	17	否定できる	軽度	なし
浮動性めまい	17	17	関連あるかもしれない	軽度	該当せず
頭痛	17	17	関連あるかもしれない	軽度	該当せず
腹痛	17	51	関連あるかもしれない	軽度	該当せず
悪心	17	51	関連あるかもしれない	軽度	該当せず

a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：最後の重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

3) 血小板減少症

被験者識別コード：U00023411182			年齢（登録時）：5[redacted]	
性別／人種：女／白人種			実施国（地域）：米国	
投与群：ASP2151 400 mg群				
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～23（23日間）				
医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
重度血小板減少症	血小板減少症	21	117	多分（おそらく）関連あり／否定できない
重症度：高度	治験薬の処置：投与中止			

Day -26：スクリーニングのため来院。アルコールの常飲はなく、緑茶を常飲していた。

Day 1：治験薬投与開始。

Day 12：悪寒、便秘、嘔吐、筋骨格痛、頭痛及び下痢を発現。悪寒、嘔吐、筋骨格痛及び下痢は同日に回復。頭痛に対してイブプロフェンを使用した（Day 13まで）。

Day 14：臨床検査の結果、PLT異常なし（314×10^9 /L、基準範囲$140～400 \times 10^9$ /L）。なお、スクリーニング以降PLTは基準範囲内であった。

Day 15：頭痛が回復。

Day 18：便秘が回復。

Day 21：規定の来院後、被験者は両下肢の内出血及び赤い斑点に気付き、歯磨き後に口腔内の凝血に気付いたが受診せず。

Day 23：午前中に上記症状を実施医療機関に電話で訴えた後、来院。被験者より以下を聴取した：両下肢の内出血に心当たりはなく、外傷はなかった。Day 21以降、これらの症状に関して特に変化はなかった。Day 17以降疲労があったが、外傷、発熱、悪寒、胸痛、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、メレナ、腹痛、血便排泄、血尿、頭痛、視覚異常、構語障害、脱力、しびれ感、ピリピリ感はいずれもなかった。2週間前に嘔吐及び下痢があったもののウイルス性又は感染症の症状はなかった。被験者は食中毒による胃腸症状であると考え、イブプロフェンを自己投与した。胃腸症状は発症から約12時間後に回復した。

診察では、右側頬粘膜に噛み傷による小さな擦過傷が2箇所認められたが出血はなかった（被験者から歯肉出血の訴えはあった）。臀部／大腿部の左右各1箇所に直径約2～3 cmの斑状出血、両下腿及び両前腕の数箇所に小規模の斑状出血が認められた。両下肢に点状出血性皮疹があり、それより軽度のものが両前腕にも認められた。

院内CBCで血小板凝集がみられ、自動計数値は5000（単位不明）であった。重度血小板減少症により治験薬投与を中止した。治験責任医師が開鍵し、ASP2151が投与されていたことを確認した。重度血小板減少症の転帰は不明と報告され、治験薬と多分（おそらく）関連ありと判断された。

以降は連日来院。疲労の増悪を除き、症状・所見は悪化せず。頬粘膜の擦過傷は改善傾向で経過は良好。

Day 24：Day 21の集中測定の結果、PLT 13 × 10^9 /L（基準範囲140～400 × 10^9 /L）。院内CBCの結果、PLTは定量限界未満、RBC及びWBC正常、PT正常、部分トロンボプラスチン時間正常。病理医の口頭報告によると、PLTは末梢血液塗抹標本あたり6であった。赤血球及び白血球の形態及び数は正常であった。他のCBC項目、血液生化学検査項目、PT及び部分トロンボプラスチン時間は正常。同日に鼻出血があったことを被験者より聴取（Day 27まで持続）。

Day 25：血液医との電話相談の結果、PLTが2～3日後も未回復であることが確認されるまでは診断や治療に関する新たな助言を控えた。

Day 26：治験依頼者の要望により、重度血小板減少症のため夕刻に入院。PLT減少が確認される前に1週間にわたり重大な疲労があり、被験者がうつ病発症を疑っていたことを確認。PLT 6 K/mm^3（基準範囲150～450 K/mm^3）。

- 入院時の医師所見：薬剤誘発性の血小板減少症が疑われた。汎血球減少症は否定されたため、全身性骨髄抑制の可能性は低かった。血小板凝集ではなく免疫性血小板減少症の可能性あり。感染、悪性腫瘍といった原疾患を示唆する既往歴なし。
- 末梢血液塗抹標本に対する病理医所見：赤血球は正球性・正色素性。重大な赤血球大小不同症又は変形赤血球症なし。溶血を示す形態変化なし。多染性赤血球の増加なし。有核赤血球なし。WBC及び白血球分画は正常、形態異常なし。PLTは著しく減少し、血小板の一部は大型であった。診断は原因不明の顕著な血小板減少症。微小血管症を示す形態異常はなかった。
- 末梢血液塗抹標本に対する血液医所見：顕著な血小板減少症。血小板の一部は大型。微小血管症を示す形態異常なし。破砕赤血球なし。白血球分画は正常。自動計数の結果、リンパ球はやや増加、PLTは著しく減少。血小板の一部は大型であった。本症例は単独血小板減少症に最もよく合致し、薬剤誘発性が疑われた。

  夜に血小板2単位を輸血した。

Day 27 : prednisone投与開始。骨髄穿刺の結果、細胞産生機能障害が疑われる異常はなく、抗血小板抗体（PBIgG）陰性（再検査でも陰性）。PLT 70 K/mm^3。頭痛（Day 38に回復）及び両上肢の穿刺部位疼痛（報告時は持続中）が認められた。

Day 28：PLT 38 K/mm^3。

Day 29：PLT 53 K/mm^3。

Day 30：退院（退院時処方：prednisone）。同日から不眠症を訴え（Day 97まで持続）、ゾルピデムを投与。

Day 31：鉄剤投与開始。

Day 33：抗血小板抗体（PAIgG）陰性。PLT 164,000（単位不明）。両側の腋窩痛（Day 39まで持続）及び中等度の疲労を発現。

Day 34：疲労が軽度まで改善（報告時は持続中）。prednisoneを継続し、Day 35及び36に漸減してDay 38に投与終了することとした。

Day 35：PLT最大値197,000（単位不明）。prednisone漸減。

Day 37：prednisone最終投与。うつ病と診断され（報告時は持続中）bupropion hydrochloride及びfluoxetine投与開始。

Day 39：PLT 105,000（単位不明）。

Day 40：両側の脛骨痛を訴えた（Day 67まで持続）。

Day 41：PLT 53,000（単位不明）。血液医によりprednisone投与再開。

Day 42：PLT 62,000（単位不明）。

Day 45：PLT 69 K/μL（基準範囲130～400 K/μL）。

Day 48：PLT 114 K/μL。

Day 51：PLT 116 K/μL。

Day 60：prednisoneへの反応は良好で、被験者の気分は改善していた。
Day 66：HZを訴えた（Day 96まで持続）。
Day 68：PLT 144 K/μL。
Day 69：HZに対してアシクロビル（Day 85まで）及びトラマドール塩酸塩（報告時は継続中）が投与された。
Day 81：軽度の疲労を訴えた。
Day 89付近：prednisone減量。
Day 96：PLT 166 K/μL、顆粒球数2.2 K/μL（基準範囲3.0～7.0 K/μL）。prednisone投与中止。ファムシクロビル投与開始。
Day 117：重度血小板減少症が回復。prednisone投与中止以降、PLTは基準範囲内であった。

既往歴：帝王切開、経腟分娩、卵管結紮

合併症：季節性アレルギー、近視（両眼）、アレルギーに伴う軽度頭痛

併用薬・併用療法[c]：イブプロフェン

その他の有害事象：

PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係	重症度	治験薬の処置
悪寒	12	12	否定できる	軽度	なし
嘔吐	12	12	関連あるかもしれない	中等度	なし
筋骨格痛	12	12	否定できる	軽度	なし
下痢	12	12	否定できる	中等度	なし
頭痛	12	15	関連あるかもしれない	軽度	なし
便秘	12	18	関連あるかもしれない	軽度	なし
疲労	17	33	関連あるかもしれない	軽度	なし
斑状出血	21	−	多分（おそらく）関連あり	軽度	なし
点状出血	21	25	多分（おそらく）関連あり	軽度	なし
粘膜擦過傷	21	31	否定できる	軽度	なし
歯肉出血	23	23	否定できる	軽度	なし
鼻出血	24	27	多分（おそらく）関連あり	軽度	該当せず
穿刺部位疼痛	27	−	否定できる	軽度	該当せず
頭痛	27	38	否定できる	軽度	該当せず
不眠症	30	97	否定できる	軽度	該当せず
びくびく感	31	38	否定できる	軽度	該当せず
疲労	33	34	関連あるかもしれない	中等度	該当せず
腋窩痛	33	39	否定できる	軽度	該当せず
疲労	34	−	関連あるかもしれない	軽度	該当せず
うつ病	37	−	否定できる	軽度	該当せず
四肢痛	40	67	否定できる	軽度	該当せず
帯状疱疹	66	96	否定できる	中等度	該当せず

−：データなし
a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

4) 妊娠、人工流産

被験者識別コード：U00020521353	年齢（登録時）：1[redacted]
性別／人種：女／白人種	実施国（地域）：米国
投与群：VACV群	
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～14（14日間）	

医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
妊娠	妊娠	14	55	否定できる／否定できる
妊娠中絶	人工流産	34	55	否定できる／否定できる
重症度：いずれも軽度	治験薬の処置：投与中止			
Day -28：スクリーニングのため来院。 Day -3：診察で異常なし。 Day 1：治験薬投与開始。 Day 14：治験薬最終投与。妊娠検査陽性。治験参加中止。被験者は治験責任医師による妊娠経過調査及び未使用治験薬の返却に同意した。被験者に治験中止の旨を知らせ、最終評価の来院を依頼した。 Day 17：終了時評価を実施。 Day 24：追跡評価を実施。 Day 34：被験者がMifeprex（抗黄体ホルモン薬）を使用。 Day 36：被験者がCytotec（ミソプロストール）を使用。 Day 55：毎月の妊娠経過調査で、被験者の意思により人工流産が選択されたことを確認。 なおDay 16～42に断続的な咳嗽を発現した。				
既往歴：なし				
合併症：なし				
併用薬・併用療法[c]：Mifeprex（抗黄体ホルモン薬）				
その他の有害事象：				

PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係	重症度	治験薬の処置
咳嗽	16	42	否定できる	軽度	該当せず

a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：最後の重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

(4) 重要な有害事象

1) 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（TEAEの集計対象期間外に発現した事象を含む）の一覧表を表 2.7.6-51に示した。

有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者は4例（ASP2151群2例、VACV群2例）であった。投与中止に至ったTEAEの内訳は、ASP2151群で脱毛症及び血小板減少症が各1例（各1件）、VACV群で妊娠及び発疹が各1例（各1件）であった。また、妊娠が判明したVACV群の被験者が、投与中止後に人工流産を選択し、TEAEではないものの、中止に至った有害事象とされた。

これらの有害事象のうち血小板減少症、妊娠及び人工流産は重篤な有害事象であり、その詳細を表 2.7.6-50に叙述した。脱毛症及び発疹はいずれも軽度で、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。

表 2.7.6-51 投与中止に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者識別コード（人種）	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
ASP2151群	U00022371242（白人種）	女	5[redacted]	脱毛症	3	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	不明
	U00023411182（白人種）	女	5[redacted]	血小板減少症	21	117	多分（おそらく）関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
VACV群	U00020521353（白人種）	女	1[redacted]	妊娠	14	55	否定できる	軽度	重篤	投与中止	回復
				人工流産	34	55	否定できる	軽度	重篤	投与中止	回復
	U00023401094（白人種）	女	4[redacted]	発疹	25	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	軽快

-：データなし／該当せず
a：MedDRA/J Ver. 9.1（PT）
b：発現日及び回復日は治験薬投与開始日を1日目として起算
総括報告書（5.3.3.1-4）Appendix 13.2.7.3から改変

2) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として、肝臓、腎臓、膵臓及び消化器関連の有害事象並びに血液異常及び出血関連の有害事象を検討した。検討にあたって、治験依頼者のメディカルモニターが、発現した有害事象の中からこれらに該当する事象を特定した。

以下に示したように、消化器関連のTEAEの発現割合が比較的高く、次いで血液異常及び出血関連のTEAEの順であった。肝臓、腎臓、膵臓関連のTEAEを発現した被験者はわずかであった。

a) 肝臓関連の有害事象

肝臓関連のTEAEは、プラセボ群の1例（0.9%）で高ビリルビン血症が発現したのみであり、ASP2151群及びVACV群では認められなかった。

b) 腎臓関連の有害事象

腎臓関連のTEAEとして、ASP2151群で尿異常（治験責任医師又は治験分担医師の報告用語：cloudy urine）が1例（0.5%）、VACV群で着色尿が1例（0.9%）、プラセボ群で頻尿が1例（0.9%）認められた。ASP2151群の尿異常の重症度は軽度で、治験薬との因果関係は「否定できる」であった。

c) 膵臓関連の有害事象

膵臓関連のTEAEとして、ASP2151群の1例（0.5%）で血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が認められた（同一被験者）。いずれも軽度で、臨床的に膵炎の所見はみられなかった。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。

d) 消化器関連の有害事象

消化器関連のTEAEをSOC、PTごとに表 2.7.6-52に示し、31日目までの累積発現率を表 2.7.6-53に示した。

消化器関連のTEAEの発現割合は、ASP2151群で9.6%（21/219例）、VACV群で9.1%（10/110例）、プラセボ群で10.8%（12/111例）であった。31日目までの累積発現率をKaplan-Meier法で推定し、ASP2151群とVACV群、ASP2151群とプラセボ群をそれぞれ比較した結果、いずれも有意差は認められなかった。

消化器関連のTEAEの重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の事象は発現しなかった。治験薬との因果関係は、大部分が「多分（おそらく）関連あり」又は「関連あるかもしれない」であった。治験薬の投与中止に至った消化器関連のTEAEはなく、いずれの事象も回復した。

ASP2151群で認められた消化器関連のTEAEのうち、発現割合が最も高かったものは下痢（ASP2151群4.1%、VACV群0%、プラセボ群2.7%）、次いで嘔吐（ASP2151群3.2%、VACV群0.9%、プラセボ群0.9%）であった。一方、VACV群では悪心の発現割合が最も高かった（ASP2151群2.3%、VACV群3.6%、プラセボ群2.7%）。下痢、嘔吐及び悪心の重症度は大部分が軽度であったが、中等度の下痢がASP2151群で1例、中等度の嘔吐がASP2151群で2例認められた。

本治験では、中等度（FDAのToxicity Grading Scaleでグレード2）の腹痛、腹部不快感、悪心又は嘔吐が48時間を超えて持続した場合、当該被験者の治験を中止することと規定した。中等度の腹痛が5例（ASP2151群2例、VACV群2例、プラセボ群1例）、中等度の嘔吐が2例（いずれもASP2151群）認められたが、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。中等度の腹部不快感及び悪心は認められなかった。

表 2.7.6-52 消化器関連のTEAE（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
消化器関連のTEAE	21 (9.6)	10 (9.1)	12 (10.8)	20 (9.1)	7 (6.4)	12 (10.8)
［胃腸障害］	21 (9.6)	10 (9.1)	11 (9.9)	20 (9.1)	7 (6.4)	11 (9.9)
腹痛	4 (1.8)	2 (1.8)	6 (5.4)	4 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.6)
下痢	9 (4.1)	0	3 (2.7)	7 (3.2)	0	3 (2.7)
悪心	5 (2.3)	4 (3.6)	3 (2.7)	5 (2.3)	3 (2.7)	3 (2.7)
嘔吐	7 (3.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	7 (3.2)	0	1 (0.9)
消化不良	3 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
下腹部痛	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
便秘	1 (0.5)	0	1 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.9)
鼓腸	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
腹部不快感	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
痔瘻	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
便通不規則	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
おくび	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
便量増加	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
変色便	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
血便排泄	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
痔核	0	1 (0.9)	0	0	0	0
［代謝および栄養障害］	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
食欲減退	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 12.6.1.10.1及びTable 12.6.1.10.2から改変

表 2.7.6-53 消化器関連のTEAEの31日目までの累積発現率（安全性解析対象集団）

		ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
消化器関連の TEAE	発現件数	21	10	12
	累積発現率（標準誤差）（%）[a]	9.7 (2.0)	10.0 (3.1)	11.8 (3.2)
	P値[b]	-	0.858	0.727

-：該当せず
a：Kaplan-Meier法で推定
b：log-rank検定によるASP2151群との比較
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 5から改変

e) 血液異常及び出血関連の有害事象

血液異常及び出血関連のTEAEをSOC、PTごとに表 2.7.6-54に示した。

血液異常及び出血関連のTEAEの発現割合は、ASP2151群で4.1%（9/219例）、VACV群で6.4%（7/110例）、プラセボ群で1.8%（2/111例）であった。高度の血小板減少症（ASP2151群の1例）を除いて、いずれの事象も軽度であった。

ASP2151群、VACV群ともに、発現割合が最も高かった事象は斑状出血（ASP2151群2.7%、VACV群2.7%、プラセボ群0.9%）であった。また、歯肉出血（ASP2151群1.4%、VACV群1.8%、プラセボ群0%）、鼻出血（ASP2151群0.9%、VACV群1.8%、プラセボ群0%）、注射部位又は血管穿刺部位の出血又は内出血（ASP2151群0.5%、VACV群1.8%、プラセボ群0%）が比較的多く認められた。これらの事象と治験薬との因果関係は、

斑状出血2例（ASP2151群及びプラセボ群で各1例）、歯肉出血2例（ASP2151群及びVACV群で各1例）、鼻出血1例（ASP2151群）を除いていずれも否定された。

ASP2151群の1例で認められた血小板減少症は重篤な有害事象とされ、治験薬の投与中止に至った（2.7.6.6.2.4 (3)及び(4)1)参照）。しかし、本事象を除いて、ASP2151投与による出血傾向を示唆する所見は認められなかった。

表 2.7.6-54 血液異常及び出血関連のTEAE（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
血液異常及び出血関連のTEAE	9 (4.1)	7 (6.4)	2 (1.8)	3 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
［皮膚および皮下組織障害］	6 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.9)
斑状出血	6 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.9)
点状出血	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
［胃腸障害］	4 (1.8)	2 (1.8)	0	2 (0.9)	1 (0.9)	0
歯肉出血	3 (1.4)	2 (1.8)	0	1 (0.5)	1 (0.9)	0
血便排泄	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	2 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0
鼻出血	2 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0
［全身障害および投与局所様態］	1 (0.5)	2 (1.8)	0	0	0	0
注射部位出血	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	1 (0.9)	0	0	0	0
血管穿刺部位出血	0	1 (0.9)	0	0	0	0
［血液およびリンパ系障害］	1 (0.5)	0	1 (0.9)	1 (0.5)	0	0
リンパ節症	0	0	1 (0.9)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 12.6.1.11.1及びTable 12.6.1.11.2から改変

f) サブグループ解析

特に注目すべき有害事象について、TEAEの発現例数（%）を性別、年齢別、人種別に集計した。その結果、ASP2151群では、消化器関連のTEAEを人種別に集計した場合並びに血液異常及び出血関連のTEAEを性別に集計した場合に、サブグループ間の発現割合の差が5%を上回った。しかし、VACV群で消化器関連のTEAE並びに血液異常及び出血関連のTEAEを人種別に集計した場合や、プラセボ群で消化器関連のTEAEを性別に集計した場合も、サブグループ間の発現割合の差が5%を超えており、これらの事象の発現に及ぼす性別、年齢、人種の影響について、一定の傾向は認められなかった。

(5) 臨床検査

特に注目すべき臨床検査項目について、潜在的に臨床的に意義のある臨床検査異常値（FDAのToxicity Grading Scaleでグレード2以上）を集計し、表 2.7.6-55に示した。なお、本治験では、これらの項目でグレード2以上の異常値が認められ、24～48時間以内の再検査で異常が確認された場合は、当該被験者の治験を中止することと規定した。

投与開始後に1回でもグレード2以上に該当したASP2151群の被験者は、リパーゼが8例（3.7%）、AST（GOT）が2例（0.9%）、γ-GTP及びアミラーゼが各1例（0.5%）であった。リ

パーゼがグレード2以上に該当した被験者は、VACV群及びプラセボ群でもそれぞれ2例（1.8%）及び3例（2.8%）認められた。いずれの投与群でも、上述の中止基準に該当して治験を中止した被験者はなかった。

特に注目すべき臨床検査項目について、潜在的に臨床的に意義のある臨床検査異常値を性別、年齢別、人種別に集計した結果、これらの要因は臨床検査異常値の発現に明らかな影響を及ぼさなかった。なお、ASP2151群、VACV群ともに、リパーゼがULNの1.5倍を超えた被験者の割合が、18歳以上45歳未満と比較して45歳以上65歳以下で高く、プラセボ群でも同様の傾向がみられた（18歳以上45歳未満：ASP2151群1.4%、VACV群0%、プラセボ群1.4%、45歳以上65歳以下：ASP2151群8.8%、VACV群5.3%、プラセボ群5.7%）。

その他の臨床検査項目には、特記すべき変動は認められなかった。

表 2.7.6-55 グレード2以上の臨床検査異常値（安全性解析対象集団）

項目	グレード2以上の定義	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
ALP	>2.5 × ULN	0/219 (0.0%)	0/108 (0.0%)	0/109 (0.0%)
ALT（GPT）		0/218 (0.0%)	0/109 (0.0%)	1/109 (0.9%)
AST（GOT）		2/218 (0.9%)	0/110 (0.0%)	2/109 (1.8%)
γ-GTP		1/217 (0.5%)	0/110 (0.0%)	0/110 (0.0%)
直接ビリルビン	>1.5 × ULN	0/219 (0.0%)	0/110 (0.0%)	0/110 (0.0%)
間接ビリルビン		0/218 (0.0%)	0/109 (0.0%)	2/110 (1.8%)
総ビリルビン		0/218 (0.0%)	0/109 (0.0%)	1/108 (0.9%)
UN	>1.4 × ULN	0/216 (0.0%)	1/109 (0.9%)	0/110 (0.0%)
CRE		0/217 (0.0%)	0/110 (0.0%)	0/109 (0.0%)
アミラーゼ	>1.5 × ULN	1/215 (0.5%)	1/108 (0.9%)	0/107 (0.0%)
リパーゼ		8/216 (3.7%)	2/109 (1.8%)	3/107 (2.8%)

分母：ベースライン値がULN以下で、投与開始後に1回以上の測定値がある被験者数
分子：投与開始後に1回でもグレード2以上に該当した被験者数
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 16から引用

臨床検査異常のうちTEAEとして報告されたものを表 2.7.6-56に示した。

ASP2151群で認められた臨床検査異常のうちTEAEとして報告されたものは、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中アミラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、リパーゼ増加、尿異常、血小板減少症、高血糖であり、いずれも1例（0.5%）又は2例（0.9%）のみに発現した。これらのうち血小板減少症は重篤かつ治験薬の投与中止に至った有害事象であり、詳細を2.7.6.6.2.4 (3)及び(4)1)に示した。しかし、いずれの投与群でも、治験薬投与開始後にPLTの平均値が低下する傾向は認められなかった。また、上述の1例を除いて、治験薬投与開始後にPLTがLLNを下回った被験者もみられなかった。

表 2.7.6-56 TEAEとして報告された臨床検査異常（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)	ASP2151群 (n=219)	VACV群 (n=110)	プラセボ群 (n=111)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［臨床検査］						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
血中アミラーゼ増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
リパーゼ増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
［腎および尿路障害］						
着色尿	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
頻尿	0	0	1 (0.9)	0	0	0
尿異常	1 (0.5)	0	0	0	0	0
［血液およびリンパ系障害］						
血小板減少症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
［代謝および栄養障害］						
高血糖	1 (0.5)	0	0	0	0	0
［肝胆道系障害］						
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
表 2.7.6-48から抜粋

(6) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）の平均値の推移は、ASP2151群、VACV群、プラセボ群の3投与群間で同様であった。バイタルサインに関連するTEAEとして、ASP2151群及びVACV群の各1例で発熱が認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された（表 2.7.6-48参照）。

12誘導心電図では、ASP2151群の1例で21日目に臨床的に意義のある所見が認められ、TESAE（心膜炎）として報告された（2.7.6.6.2.4 (3)参照）。

2.7.6.6.2.5 結論

健康な男女を対象に、ASP2151（400 mg/日）を1日1回、28日間経口投与したときの安全性をVACV（1000 mg/日）及びプラセボと比較した。

ASP2151を過去の臨床研究よりも長期間にわたって投与した場合の安全性プロファイルは、VACVと概ね類似していた。しかし、予測できないTESAEとして、ASP2151群の1例で臨床症状を伴う高度の血小板減少症が発現した。本事象は当該被験者の投与中止に至り、更に治験依頼者は治験全体の中止を決定した。そのため、大部分の被験者は28日間の投与を完了せずに治験を終了した。

ASP2151群及びVACV群のTEAE発現割合は、プラセボ群と比較してやや高かったが、ASP2151群とVACV群の間に差は認められなかった。いずれの投与群でもSOCで「胃腸障害」及び「神経系障害」に分類されるTEAEが多く、大部分が軽度又は中等度であった。死亡例はなく、ASP2151群で発現した因果関係が否定できないTESAEは、上述の血小板減少症及び発疹（1例）のみであった。血小板減少症の発現に伴い、血液異常及び出血関連の有害事象を検討したが、ASP2151投与による出血傾向を示唆する所見は認められなかった。また、治験期間を通じて肝・膵・腎機能を注意深くモニターした結果、ASP2151による明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.7 健康非高齢男性及び健康高齢男性を対象としたASP2151の第I相試験（反復経口投与試験）／15L-CL-003（添付資料5.3.3.3-1）

2.7.6.7.1 治験方法の概要

治験標題：ASP2151 第I相試験
－健康非高齢男性及び健康高齢男性を対象とした反復経口投与試験－

治験責任医師：[redacted]

実施医療機関：[redacted]

治験実施期間：2006年 7月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2006年10月[redacted]日（最終の被験者の評価日*）
*治験実施計画書で規定された最終評価日

開発フェーズ：第I相

目的：
健康非高齢男性及び健康高齢男性を対象にASP2151反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する。併せて健康高齢男性におけるASP2151反復経口投与時の薬物動態を健康非高齢男性と比較検討する。

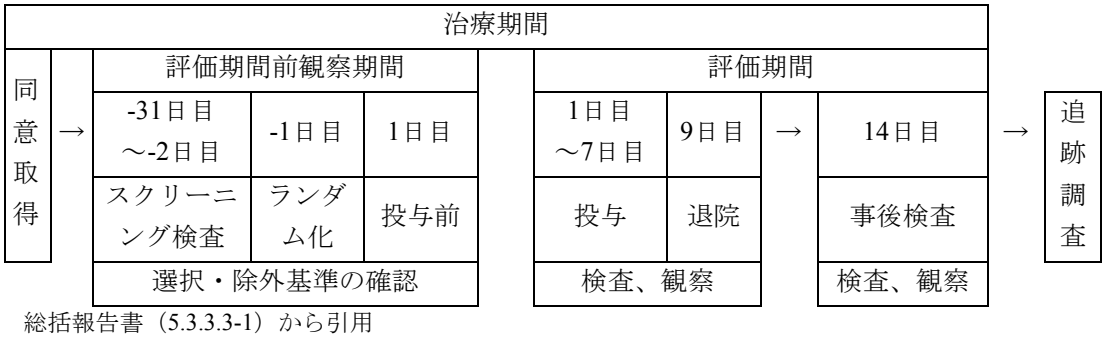
治験のデザイン：単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験

本試験のフローチャートを図 2.7.6-20に示した。

本試験は、ステップ1からステップ4に分け、各ステップでの安全性及び忍容性を検討したうえで次のステップに移行した。ステップ2（健康非高齢男性600 mg投与）は、ステップ1（健康非高齢男性300 mg）での安全性及び忍容性を確認した後に実施した。ステップ3（健康高齢男性300 mg投与）はステップ1での安全性及び忍容性を確認した後に、ステップ4(健康高齢男性600 mg投与）は、ステップ2での安全性及び忍容性を確認した後に実施した。

治験責任医師は、事後検査までに得られたデータに基づく安全性情報及び移行基準を勘案し、ステップ終了ごとに次ステップへの移行の可否を治験依頼者に勧告した。治験依頼者は、治験責任医師の勧告に基づき、必要に応じて医学専門家と相談し、次ステップへの移行を決定した。

図 2.7.6-20 フローチャート



総括報告書（5.3.3.3-1）から引用

対象：健康非高齢男性及び健康高齢男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 性別：男性
(2) 年齢(同意取得時)
　健康非高齢者：20歳以上45歳未満
　健康高齢者：65歳以上80歳未満
(3) 体重：50.0kg以上85.0kg未満
(4) BMI（kg/m^2）：17.6以上26.4未満
(5) 文書による同意が得られている

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の対象としなかった。

(1) 何らかの疾患を合併する者
(2) 以下の既往を有する者
　1) 肝疾患（ウイルス性肝炎、薬物性肝障害、アルコール性肝障害等）
　2) 心疾患（うっ血性心不全、狭心症、治療を要する不整脈等）
　3) 呼吸器疾患（重篤な気管支喘息、慢性気管支炎等）
　4) 消化器系疾患（重篤な消化性潰瘍、逆流性食道炎、外科的切除術を必要とする疾患等。ただし虫垂炎、ポリープは除く）
　5) 腎疾患（急性腎不全、糸球体腎炎、間質性腎炎等）
　6) 脳血管障害（脳梗塞等）
　7) 悪性腫瘍
　8) 薬物アレルギー、花粉症以外のアレルギー性疾患
　9) 薬物依存、アルコール依存
(3) 治験薬投与前90日以内に性器ヘルペス又は帯状疱疹の既往を有する者
(4) 血圧・脈拍数、体温、標準12 誘導心電図において表 2.7.6-57の基準を逸脱する者
(5) 臨床検査において表 2.7.6-58の基準を逸脱する者
(6) 治験薬投与前14 日以内に，薬剤投与を含む治療を受けた者
(7) スクリーニング検査前及び治験薬投与前120日以内に，他の治験又は製造販売後臨床試験において投薬を受けた者
(8) スクリーニング検査前及び治験薬投与前90日以内に400 mL以上の全血採血、30日以内に200 mL以上の全血採血又は14日以内に成分献血を実施した者
(9) 日常的な飲酒量, 喫煙量が過度である者（過度の目安：飲酒はアルコール量として45g/日（ビール大ビン1本で25 g，日本酒1合で22 gのアルコールを含有）、喫煙は20本/日）
(10) 「被験者が遵守すべき事項」を遵守できない者
(11) 治験依頼者又は治験実施医療機関に雇用されている者
(12) 00 号カプセルの嚥下に抵抗のある者
(13) 本剤の治験において投与歴（プラセボを含む）がある者
(14) 眼科検査において臨床的に重要な異常を有する者
(15) スクリーニング検査時のQT評価において、表 2.7.6-59の基準を逸脱する者
(16) 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者

表 2.7.6-57 血圧・脈拍数、体温又は標準12 誘導心電図による除外判断基準

項目	正常範囲
収縮期血圧（臥位）	非高齢男性：90 mmHg以上140 mmHg未満 高齢男性：90 mmHg以上160 mmHg未満*
拡張期血圧（臥位）	非高齢男性：40 mmHg以上90 mmHg未満 高齢男性：40 mmHg以上99 mmHg未満*
臥位脈拍数	40回/分以上100回/分未満
腋窩体温	35.0°C以上37.1°C未満
標準12 誘導心電図	正常あるいは臨床的に重要でない異常

*：WHO 高血圧管理ガイドラインより高血圧グレード1 の上限未満

表 2.7.6-58 臨床検査値による除外判断基準

項目	判断基準
血液学的検査	（非高齢男性）施設基準の上下限の±20%の範囲内 （高齢男性）施設基準の上下限の±30%の範囲内 ただし、白血球数が基準範囲内であれば各白血球分画の値については問わない。
血液生化学的検査 尿検査（定量）*	（非高齢男性） クレアチニン、AST、ALT：施設基準の範囲内 γ-GTP、空腹時血糖、中性脂肪：施設基準の上下限の±20%の範囲内 上記以外の項目：治験責任医師等が臨床的に重要な異常ではないと判断する範囲内 （高齢男性） クレアチニン：施設基準の上下限の±10%の範囲内 AST：57 IU/L（基準範囲上限38の1.5倍）未満 ALT：66 IU/L（基準範囲上限44の1.5倍）未満 γ-GTP：109.5 IU/L（基準範囲上限73 の1.5 倍）未満 空腹時血糖：施設基準の上下限の±30%の範囲内 中性脂肪：270 mg/dL（基準範囲上限180の1.5倍）未満 上記以外の項目：治験責任医師等が臨床的に重要な異常ではないと判断する範囲内 なお、下限値の逸脱が臨床的に問題ないと考えられるAST、ALT、γ-GTP、中性脂肪については、下限を設定しない。
尿検査（定性）	糖、蛋白、潜血、ウロビリノーゲン：陽性（+）未満 pH：5-7
その他検査	免疫学的検査，乱用薬物スクリーニング検査：陰性

*：投与第1日投与前検査でのNAG、α1ミクログロブリン、β2ミクログロブリンについては、外注測定であり投与前までに判定が困難なため判断基準から除外した。

表 2.7.6-59 ECGの判断基準

項目	正常範囲
QTcB、QTcF	450 msec未満

目標症例数：36例

＜症例数の設定根拠＞

実施可能性を考慮して、被験者数を1ステップ9例（ASP2151投与群6例、プラセボ投与群3例）に設定した。

治験薬：

被験薬：ASP2151カプセル50 mg：ASP2151を50 mg含有するカプセル剤
ASP2151カプセル200 mg：ASP2151を200 mg含有するカプセル剤
ロット番号：[redacted]

対照薬：ASP2151カプセル50 mgプラセボ：ASP2151を含有しないASP2151カプセル50 mgと外観上識別不能なカプセル剤
ASP2151カプセル200 mgプラセボ：ASP2151を含有しないASP2151カプセル200 mgと外観上識別不能なカプセル剤
ロット番号：[redacted]

投与方法：治験薬投与第1日目から第7日目の朝食後30分以内に1日1回ASP2151カプセル(300、600 mg）又はプラセボカプセルを水200 mLとともに反復経口投与した。ASP2151又はプラセボに割り付けられた被験者は、表 2.7.6-60に示すカプセル数を服用した。被験者は、治験薬投与4時間後まで、治験実施医療機関が提供するもの以外の食料及び飲料を摂取しなかった。

表 2.7.6-60 ステップごとの投与量、被験者数、一人あたりの服用カプセル数

ステップ	対象被験者/投与量	被験者数		カプセル数	
		ASP2151	プラセボ	50 mg カプセル	200 mg カプセル
1	健康非高齢男性/ 300 mg又はプラセボ	6例	3例	2	1
2	健康非高齢男性/ 600 mg又はプラセボ	6例	3例	-	3
3	健康高齢男性/ 300 mg又はプラセボ	6例	3例	2	1
4	健康高齢男性/ 600 mg又はプラセボ	6例	3例	-	3

総括報告書（5.3.3.3-1）から引用

前治療：除外基準(6)、(7)及び(13)に該当する者を除外した。

併用療法：有害事象に対する治療を除き、治験期間中の併用治療（治験薬以外の薬剤の使用及び療法）を原則禁止とした。併用治療が行われた被験者の治験の継続に関しては、治験責任医師又は治験分担医師が判断した。

調査・観察項目：表 2.7.6-61のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目

血漿中ASP2151未変化体濃度及び尿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、以下の薬物動態学的パラメータを算出した。

血漿：C_{max}、t_{max}、AUC_{inf}、AUC_{24}、$t_{1/2}$、CL/F、C_{24}

尿：Ae、Ae%、Ae_{24}、累積Ae%。CL_R

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

a) 血液学的検査

WBC、RBC、HGB、HCT、PLT、網状赤血球比、白血球分画

b) 血液生化学的検査

TP、ALB、A/G比、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、LAP、LDH、Ch-E、CK、総ビリルビン、直接ビリルビン、T-CHO、TG、UN、UA、CRE、アミラーゼ、Na、K、Cl、空腹時血糖

c) 尿検査

pH、糖、蛋白、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣、NAG、α1ミクログロブリン、β2ミクログロブリン、尿中クレアチニン

3) 心電図

a) 標準12誘導心電図

b) QT評価用12誘導心電図

4) バイタルサイン（腋窩体温、臥位血圧、臥位脈拍数）

5) 眼科検査（眼瞼、結膜、角膜、水晶体混濁、瞳孔反射、眼底）

6) 診察（自覚症状、他覚所見）

表 2.7.6-61 評価スケジュール

	来院	入院																
	事前検査	投与前日	第1日												第2日	第3日	第4日	第5日
期間（日目）	−31～-2	-1	1												2	3	4	5
時間（h）	-	-	投与前	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	-	-	-	-
同意取得	X																	
割り当て		X	X[a]															
治験薬投与				X												X	X	X	X
自覚症状	X	X	X				X		X		X		X		X	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]
他覚所見	X	X	X				X		X		X		X		X	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]
バイタルサイン（体温･血圧･脈拍数）	X	X	X				X		X		X		X		X	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]
標準12誘導心電図	X	X							X	X			X		X	X[g]		X[g]	
QT評価用標準12誘導心電図	X	X[b]							X	X			X		X				
血漿中未変化体濃度測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]
血液学的検査	X		X													X[g]		X[g]	
血液生化学的検査	X		X													X[g]		X[g]	
尿中未変化体濃度測定用蓄尿			X[c]	←						→	←	→	→	→					
尿検査	X		X													X[g]	X[hi]	X[g]	X[hi]
有害事象				←											→				
眼科検査	X	X																X[h]	
被験者背景（身長・体重）	X		X[d]															X[d]	
乱用薬物スクリーニング検査[e]	X																		
免疫学的検査[f]	X																		

X：観察・評価ポイント
a：投与日投与前の診察・検査の結果から入れ替えが必要と判断した場合、被験者と予備被験者の入れ替えを実施した。
b：QT評価のベースラインとして投与前22、21、16、12時間に実施、 c：スポット尿、 d：体重のみ
e：乱用薬物スクリーニング検査（フェンシクリジン類，ベンゾジアゼピン類，コカイン系麻薬，覚醒剤，大麻，モルヒネ系麻薬，バルビツール酸類，三環系抗うつ剤）、
f：HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗体，梅毒検査、 g：投与前に実施
h：投与後3時間に実施、 i：尿沈渣のみ
総括報告書（5.3.3.3-1）表5.1から改変

表 2.7.6-61 評価スケジュール （続き）

	入院																来院	来院
	第6日	第7日												第8日		第9日	事後検査	中止時
期間（日目）	6	7												8		9	14	-
時間（h）	-	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36	48	168	-
治験薬投与	X	X																
自覚症状	X[g]	X[g]												X		X	X	X
他覚所見	X[g]	X[g]												X		X	X	X
バイタルサイン（体温・血圧・脈拍数）	X[g]	X[g]												X		X	X	X
標準12誘導心電図		X[g]					X	X			X		X			X	X	X
QT評価用標準12誘導心電図							X	X			X		X					
血漿中未変化体濃度測定用採血	X[g]	X[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
血液学的検査		X[g]														X	X	X
血液生化学的検査		X[g]														X	X	X
尿中未変化体濃度測定用蓄尿		←	―	―	―	―	―	―	→	←	―	―	→	←	→			
尿検査		X[g]						X[i]								X	X	X
有害事象	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→		
眼科検査								X								X	X	X
被験者背景（身長・体重）		X[d]														X[d]	X[d]	X[d]

X：観察・評価ポイント
d：体重のみ、 g：投与前に実施、 i：尿沈渣のみ
総括報告書（5.3.3.3-1）表5.2から改変

解析方法：

(1) 薬物動態

ASP2151が投与され、血漿中又は尿中の未変化体濃度が治験薬投与後1時点以上で測定された被験者を薬物動態解析対象集団とした。

1) 薬物動態パラメータ

個々の被験者の血漿中未変化体濃度測定値を用いてノン・コンパートメントモデル解析を行い、薬物動態パラメータを算出した。パラメータの推定には実経過時間を用いた。また、個々の被験者の尿中未変化体濃度測定値を用いて、Ae、Ae%及びCL_R等を算出した。

薬物動態パラメータは、投与群ごとに要約統計量（例数、平均、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値）を集計した。C_{max}及びAUC_{24}は幾何平均も算出した。なお、測定値が定量下限値未満（BQL）の場合は、薬物濃度を0（ゼロ）として取り扱った。

2) 蓄積性の検討

C_{max}及びAUC_{24}の初回投与時（Day1）に対する反復投与時（Day7）の幾何平均比（GMR）及びその95%信頼区間をステップ別に算出した。

3) 定常状態の検討

Day 1からDay 7の血漿中未変化体濃度について、トラフ濃度（治験薬投与後24時間の濃度）の経時推移をステップ別にプロットした。

4) 用量依存性の検討

投与量で補正したC_{max}（C_{max}/Dose）、AUC_{24}（AUC_{24}/Dose）及びAe_{24}（Ae_{24}/Dose）について、非高齢者、高齢者別に各ステップ間のGMR及びその95%信頼区間を算出した。

5) 加齢の影響の検討

C_{max}、AUC_{24}、Ae_{24}及びCL_Rについて、非高齢者に対する高齢者のGMR及びその95%信頼区間を用量別に算出した。

(2) 安全性

治験薬を投与された全被験者を安全性解析対象集団とし、非高齢者・高齢者別、投与群別に以下の解析をおこなった。プラセボ群は各投与群のプラセボ投与例を通算した。

- 有害事象の集計は、MedDRA 8.1の分類を用い、SOC別及びPT別に実施した。また、治験薬との因果関係別に同様の集計を行った。
- 臨床検査の計量値項目及びバイタルサインは、測定時点ごとに実測値の要約統計量を算出し、ケースプロットを作成した。
- 臨床検査値の計数値項目は、投与前×各測定時点のクロス表を作成した。
- 標準12誘導心電図は異常一覧を作成した。
- QT評価用標準12誘導心電図は、測定時点ごとに要約統計量を算出するとともにカテゴリごとに集計した。
- 眼科結果は、一覧を作成した。

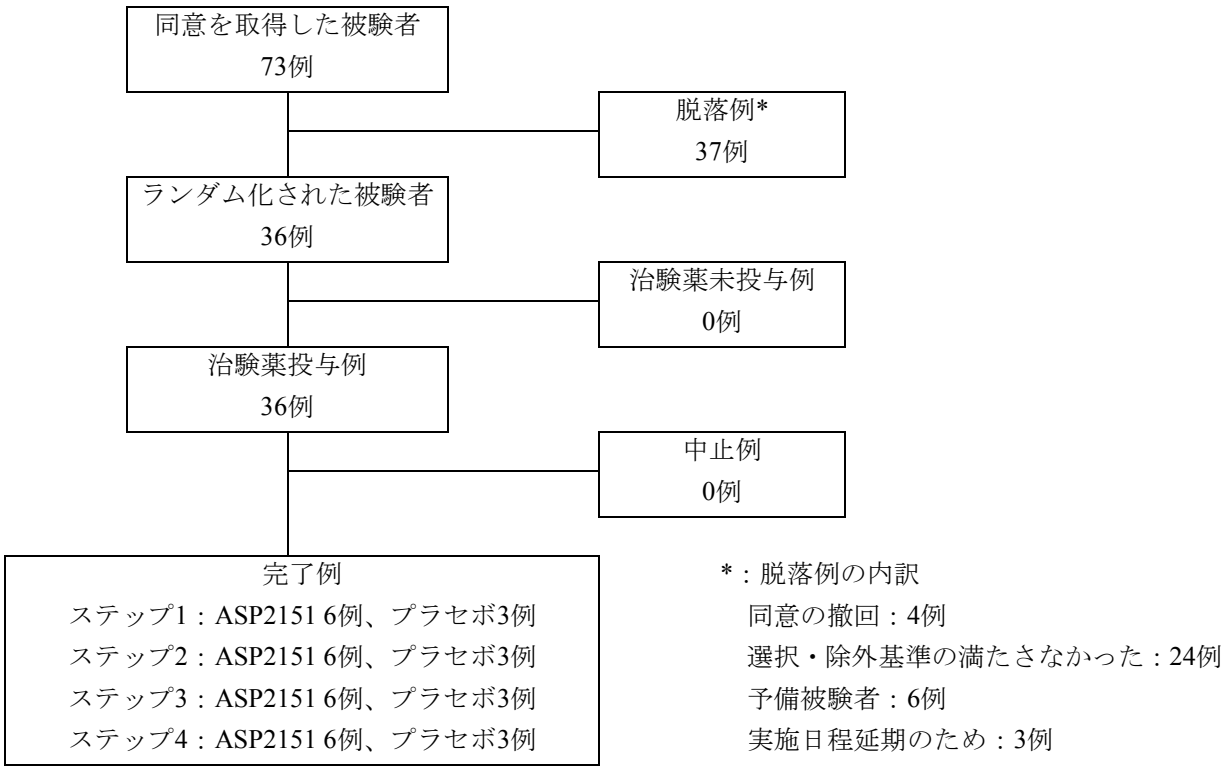
2.7.6.7.2 結果

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-21に示した。

文書同意が得られた73例のうち、37例が選択・除外基準抵触、定員超過等の理由により脱落し、36例がランダム化され、全員が治験を完了した。治験実施計画書から逸脱した被験者は1例であり、その内容は「投与第1日目投与後8～12時間の蓄尿の欠測」であった。

図 2.7.6-21 被験者の内訳



総括報告書（5.3.3.3-1）図6.1から引用

2.7.6.7.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-62に示した。

各用量群の年齢、身長、体重及びBMIは、非高齢男性、高齢男性ともにほぼ同様であった。

表 2.7.6-62 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	非高齢男性			高齢男性		
	プラセボ群	300 mg群	600 mg群	プラセボ群	300 mg群	600 mg群
例数	6	6	6	6	6	6
年齢（歳）	23.3(5.79)	24.0(4.90)	22.7(4.55)	69.8(4.40)	69.0(2.37)	70.5(3.94)
身長（cm）	173.72(6.695)	173.78(4.674)	173.70(3.918)	163.82(7.228)	168.28(6.609)	162.75(4.848)
体重（kg）	61.75(7.604)	64.45(6.617)	57.88(4.129)	62.93(9.819)	66.80(3.287)	60.00(5.923)
BMI（kg/m^2）	20.45(2.168)	21.35(2.249)	19.17(0.829)	23.33(2.023)	23.63(1.166)	22.67(2.235)

総括報告書（5.3.3.3-1）表6.3から改変　　平均（標準偏差）

2.7.6.7.2.3 服薬遵守

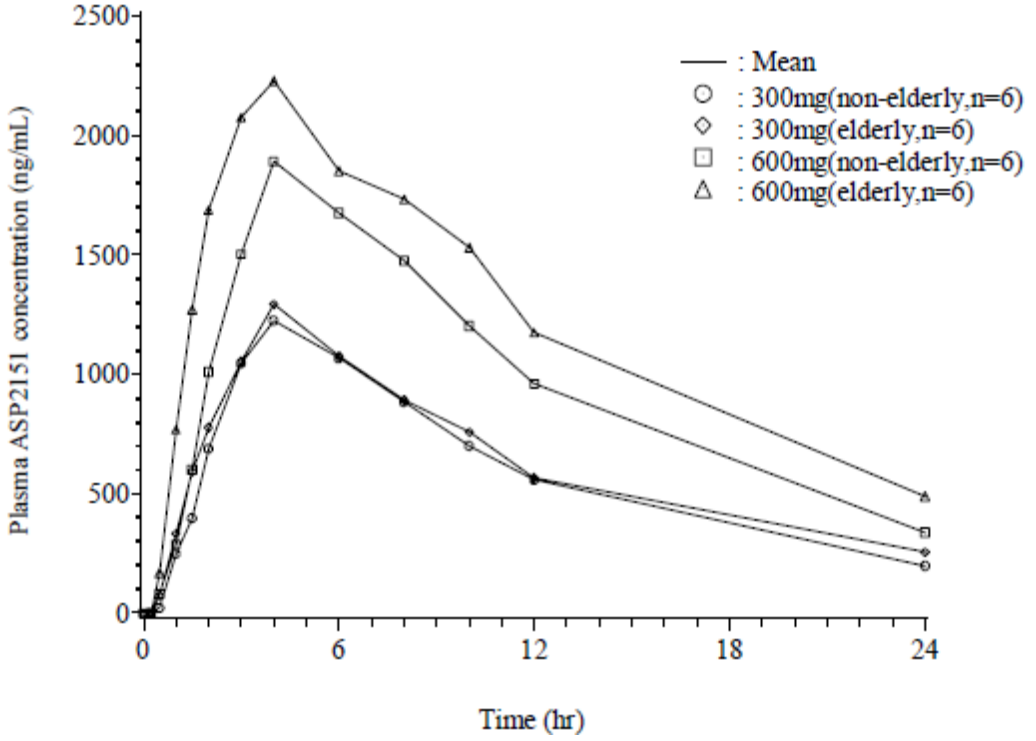
すべての被験者は治験実施計画書に規定のとおりに治験薬を投与され、中止した被験者はいなかった。

2.7.6.7.2.4 薬物動態

(1) 血漿中濃度

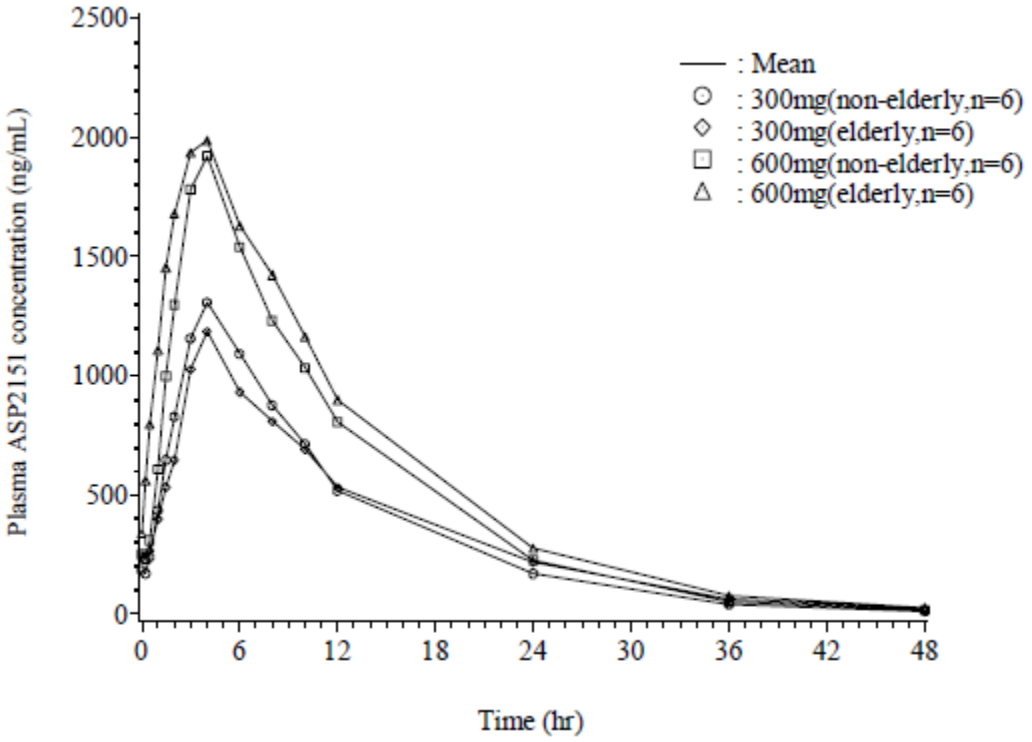
投与群別の平均血漿中ASP2151未変化体濃度の推移を図 2.7.6-22（投与第1日目）及び図 2.7.6-23（投与第7日目）に、薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.6-63に示した。

図 2.7.6-22 投与1日目の平均血漿中ASP2151未変化体濃度の推移（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.3-1）図8.1から引用

図 2.7.6-23 投与7日目の平均血漿中ASP2151未変化体濃度の推移（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.3-1）図8.2から引用

表 2.7.6-63 薬物動態パラメータの要約：血漿（薬物動態解析対象集団）

投与群	投与日	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{24} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
非高齢男性 300 mg	1日目	1260.51 (359.74)	3.92 (1.43)	7.67 (0.66)	197.42 (56.87)	13725.72 (3645.87)	15930.36 (4423.52)	19.98 (5.02)
	7日目	1323.75 (376.18)	3.67 (0.82)	6.58 (0.55)	171.01 (49.00)	14053.04 (3736.39)	15568.91 (4294.61)	22.37 (4.72)
非高齢男性 600 mg	1日目	1980.90 (457.03)	4.67 (1.04)	7.63 (0.65)	337.40 (123.80)	22321.15 (7081.62)	26077.31 (8570.85)	24.98 (7.31)
	7日目	1927.61 (366.47)	3.83 (0.41)	6.37 (0.32)	225.90 (61.18)	20505.42 (5477.61)	22450.95 (6034.78)	30.96 (7.76)
高齢男性 300 mg	1日目	1301.32 (251.40)	4.33 (0.82)	9.26 (1.67)	255.14 (81.58)	14721.39 (2547.23)	18266.35 (3959.34)	17.31 (4.96)
	7日目	1193.28 (365.57)	4.33 (0.82)	7.67 (1.31)	218.36 (84.86)	13529.39 (3229.94)	15791.54 (4053.83)	23.37 (6.11)
高齢男性 600 mg	1日目	2338.90 (532.45)	4.50 (1.76)	8.68 (2.00)	489.94 (221.84)	28490.51 (7859.67)	34974.81 (10996.87)	19.25 (8.37)
	7日目	2129.53 (421.55)	3.17 (1.17)	6.88 (0.96)	277.44 (92.13)	23566.27 (4547.78)	26303.26 (5620.84)	26.46 (6.28)

総括報告書（5.3.3.3-1）表8.1から改変　　平均（標準偏差）、n=6

(2) 尿中濃度

各投与群の尿中ASP2151未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6-64に示した。

表 2.7.6-64 尿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与群	投与日	Ae24 (mg)	24h累積Ae%(%)	CL_R(L/h)
非高齢男性 300 mg	1日目	33.22(9.50)	11.07(3.17)	2.45(0.53)
	7日目	30.80(10.40)	10.27(3.47)	2.22(0.61)
非高齢男性 600 mg	1日目	49.56(10.82)	8.26(1.80)	2.30(0.43)
	7日目	42.13(12.84)	7.02(2.14)	2.15(0.64)
高齢男性 300 mg	1日目	30.06(3.77)	10.02(1.26)	2.11(0.53)
	7日目	28.79(7.82)	9.60(2.61)	2.17(0.58)
高齢男性 600 mg	1日目	50.78(13.66)	8.46(2.28)	1.80(0.25)
	7日目	39.30(13.72)	6.52(2.29)	1.67(0.43)

総括報告書（5.3.3.3-1）表8.2から改変　　平均（標準偏差）、n=6

(3) 薬物動態の用量依存性

非高齢男性・高齢男性別及び評価日別にC_{max}、AUC_{24}、C_{24}及びAe_{24}を投与群間で比較した結果を表 2.7.6-65に示した。非高齢男性及び高齢男性とも各パラメータのGMRは、0.646～0.946の範囲であり、本剤の薬物動態に頭打ちの傾向がみられた。

表 2.7.6-65 薬物動態パラメータの用量依存性（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	非高齢/高齢	投与日	幾何平均比[a]	95%信頼区間
C_{max}/Dose	非高齢男性	1日目	0.794	0.581 – 1.086
		7日目	0.738	0.554 – 0.983
	高齢男性	1日目	0.895	0.664 – 1.206
		7日目	0.910	0.657 – 1.260
AUC_{24}/Dose	非高齢男性	1日目	0.803	0.560 – 1.153
		7日目	0.727	0.527 – 1.002
	高齢男性	1日目	0.946	0.673 – 1.331
		7日目	0.878	0.649 – 1.186
C_{24}/Dose	非高齢男性	1日目	0.837	0.550 – 1.274
		7日目	0.658	0.469 – 0.925
	高齢男性	1日目	0.898	0.486 – 1.661
		7日目	0.646	0.385 – 1.085
Ae_{24}/Dose	非高齢男性	1日目	0.758	0.547 – 1.052
		7日目	0.691	0.466 – 1.026
	高齢男性	1日目	0.822	0.614 – 1.100
		7日目	0.676	0.456 – 1.002

a：600 mg群/300 mg群

総括報告書（5.3.3.3-1）表8.3及び表8.4を改変

(4) 加齢の影響の検討

投与量別、評価別に非高齢男性及び高齢男性のC_{max}、AUC_{24}、C_{24}及びCL_Rを比較した結果を表 2.7.6-66に示した。

300 mg群の各パラメータのGMRは、C_{max}、AUC_{24}及びC_{24}が0.894～1.274、CL_Rが0.857～0.982であり、非高齢男性及び高齢男性の薬物動態はほぼ同様であった。600 mg群の各パラメータのGMRは、C_{max}、AUC_{24}及びC_{24}が1.102～1.367、CL_Rが0.789～0.795であり、300 mg群に比べて、非高齢男性よりも高齢男性で血漿中濃度が高く、CL_Rは低い傾向がみられた。

表 2.7.6-66 非高齢男性及び高齢男性の薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	投与群	投与日	幾何平均比[a]	95%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	300 mg群	1日目	1.045	0.761 – 1.435
		7日目	0.894	0.630 – 1.270
	600 mg群	1日目	1.178	0.878 – 1.580
		7日目	1.102	0.855 – 1.421
AUC_{24}(ng·h/mL)	300 mg群	1日目	1.086	0.808 – 1.460
		7日目	0.962	0.703 – 1.318
	600 mg群	1日目	1.279	0.858 – 1.906
		7日目	1.162	0.854 – 1.581
C_{24}（ng/mL）	300 mg群	1日目	1.274	0.842 – 1.929
		7日目	1.224	0.781 – 1.918
	600 mg群	1日目	1.367	0.737 – 2.536
		7日目	1.201	0.783 – 1.841
CL_R（L/h）	300 mg群	1日目	0.857	0.633 – 1.159
		7日目	0.982	0.696 – 1.386
	600 mg群	1日目	0.789	0.638 – 0.975
		7日目	0.795	0.528 – 1.199

a：高齢男性/非高齢男性

総括報告書（5.3.3.3-1）表8.5及び表8.6を改変

(5) 蓄積性の検討

投与群別、非高齢男性・高齢男性別に第1日目及び第7日目のC_{max}、AUC_{24}及びC_{24}を比較した結果を表 2.7.6-67に示す。

第7日目のパラメータは、非高齢男性の300 mg群のC_{max}及びAUC_{24}を除き、第1日目よりも低値を示し、反復投与による蓄積性は認められなかった。一方、非高齢男性の600 mg群のAUC_{24}、C_{24}並びに高齢男性の300 mg群及び600 mg群のC_{24}は95%信頼区間上限値が1未満であり、反復投与により、特に高用量群で血漿中濃度が低下することが示唆された。

表 2.7.6-67 第1日目及び第7日目の薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	非高齢/高齢	投与群	幾何平均比[a]	95%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	非高齢男性	300 mg群	1.053	0.826 – 1.341
		600 mg群	0.978	0.880 – 1.087
	高齢男性	300 mg群	0.901	0.722 – 1.124
		600 mg群	0.916	0.697 – 1.203
AUC_{24}(ng·h/mL)	非高齢男性	300 mg群	1.027	0.799 – 1.319
		600 mg群	0.929	0.872 – 0.989
	高齢男性	300 mg群	0.910	0.767 – 1.079
		600 mg群	0.844	0.689 – 1.033
C_{24}（ng/mL）	非高齢男性	300 mg群	0.872	0.631 – 1.203
		600 mg群	0.685	0.616 – 0.762
	高齢男性	300 mg群	0.837	0.727 – 0.963
		600 mg群	0.602	0.467 – 0.775

a：第7日目/第1日目

総括報告書（5.3.3.3-1）表8.7及び表8.8を改変

(6) 定常状態の検討

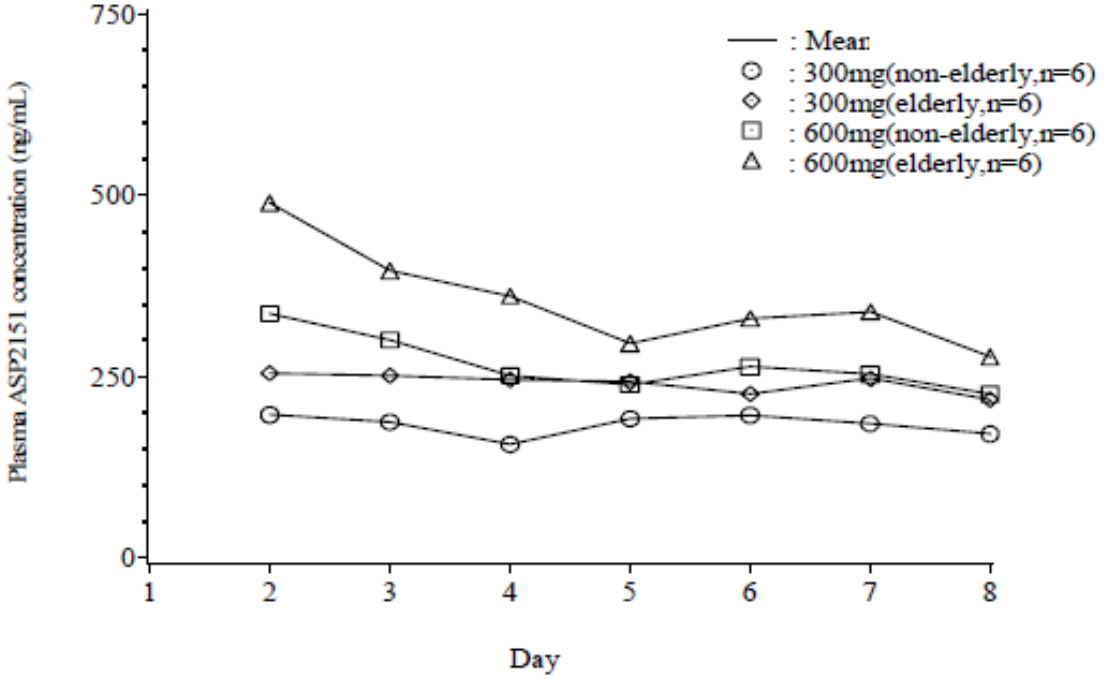
投与群ごとのトラフ濃度の推移を図 2.7.6-24に示した。300 mg群では非高齢男性及び高齢男性ともに、トラフ濃度はほぼ一定のレベルで推移し、急激な変動はみられなかった。一方、600 mg群では非高齢男性及び高齢男性ともに第4日目までは低下し、その後はほぼ一定のレベルで推移した。

(7) 帯状疱疹に対する臨床用量の予備的な検討

非臨床試験の結果から、血漿中ASP2151未変化体濃度を200 ng/mLに維持することで帯状疱疹に対して最大の薬効を示すことが期待される。そこで、血漿中ASP2151未変化体濃度が200 ng/mLを超えている時間（t_{200}）を算出した（表 2.7.6-68）。

第7日目のt_{200}の平均は、300 mg群では非高齢男性が21.48時間、高齢男性が23.80時間であった。600 mg群では非高齢男性及び高齢男性とも24時間以上であり、最も短い被験者でも20時間を超えていた。

図 2.7.6-24 トラフ濃度（C_{24}）の推移（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.3-1）図8.3から引用

表 2.7.6-68 血漿中未変化体濃度が200 ng/mLを超えている時間（薬物動態解析対象集団）

非高齢/高齢	投与群	投与日	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
非高齢男性	300 mg群	1日目	6	21.11	1.95	18.12	21.73	23.39
		7日目	6	21.48	2.88	18.50	20.86	26.77
	600 mg群	1日目	6	22.84	0.54	22.25	22.82	23.48
		7日目	6	24.41	2.66	20.88	24.41	27.40
高齢男性	300 mg群	1日目	6	22.19	1.76	18.66	22.93	23.20
		7日目	6	23.80	4.80	16.27	24.50	28.89
	600 mg群	1日目	6	22.87	1.09	20.73	23.43	23.48
		7日目	6	26.71	3.80	20.56	26.66	31.63

総括報告書（5.3.3.3-1）表8.9及び表8.10を改変 単位：時間

2.7.6.7.2.5 安全性

(1) 有害事象

有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

有害事象は、非高齢男性の600 mg群で6例中4例、高齢男性のプラセボ群で6例中3例及び高齢男性600 mg群で6例中1例みられた。各有害事象の概略を表 2.7.6-69に示した。これら有害事象は、治験期間中又は追跡調査で回復を確認した。

死亡、重篤な有害事象、高度な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6-69 被験者ごとの有害事象の概略

No	非高齢/高齢	投与群	有害事象	重症度	処置	因果関係
1	非高齢男性	600 mg群	頭痛	軽度	なし	関係あるかもしれない
			血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	なし	否定できる
2	非高齢男性	600 mg群	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	なし	否定できる
3	非高齢男性	600 mg群	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	なし	否定できる
4	非高齢男性	600 mg群	頭痛	軽度	なし	関係あるかもしれない
5	高齢男性	プラセボ群	血中コレステロール増加	軽度	なし	関係あるかもしれない
6	高齢男性	プラセボ群	血中トリグリセリド増加	軽度	なし	否定できる
7	高齢男性	プラセボ群	頭痛	軽度	なし	関係あるかもしれない
8	高齢男性	600 mg群	血中アミラーゼ増加	軽度	なし	関係あるかもしれない

総括報告書（5.3.3.3-1）表9.3から引用

(2) 臨床検査

投与群ごとに投与前から最終検査時の臨床検査値の変化を検討した結果、いずれの項目も臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(3) バイタルサイン

バイタルサインでは、臨床上問題となる所見は認められなかった。

(4) 心電図

標準12誘導心電図では、臨床上問題となる心電図異常は認められなかった。

QT評価では、QTcの実測値が500 msecを超えた被験者及びベースラインからの変化量が60 msecを超えた被験者はみられなかった。変化量が30 msecを超えた被験者は14例で、その内訳は、プラセボ群が2例（非高齢男性：2例）、300 mg群が6例（非高齢男性及び高齢男性：各3例）、600 mg群が6例（非高齢男性：4例、高齢男性：2例）であった。各評価時点でQTcの変化量が30 msecを超えた被験者は1例又は2例であった。投与群ごとに算出した各心電図パラメータの変化量の要約統計量及びその推移では問題となるような変動はみられず、ベースラインからのQTcの変化量に用量依存性は認められなかった。

なお、本治験では各評価時点で心電図を3回測定し、それぞれでQTc間隔の変化量を算出したが、3回の計測値がいずれも30 msecを超える変動を示した被験者はなく，同一評価時点の測定値にばらつきが認められた。

2.7.6.7.2.6 結論

健康非高齢男性及び健康高齢男性を対象に、ASP2151を1日1回300 mg 又は600 mg、7日間反復経口投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

投与第1日目のC_{max}は、非高齢男性300 mg群が1260.51 ng/mL、非高齢男性600mg群が1980.90 ng/mL、高齢男性300 mg群が1301.32 ng/mL、高齢男性600 mg群が2338.90 ng/mLであった。投与第1日目のAUC_{inf}は、それぞれ15930.36 ng·h/mL、26077.31 ng· h/mL、18266.35 ng· h/mL及び34974.81 ng· h/mLであり、非高齢男性及び高齢男性ともにC_{max}及びAUC_{inf} は用量の増加に伴って増大したが、その割合は用量増加の割合に対して低く、本剤の薬物動態には頭打ちの傾向がみられた。

薬物動態に対する加齢の影響をみると、高齢男性600 mg 群で血漿中濃度（C_{max}、AUC_{24}及びC_{24}）の増加とCL_Rの低下が認められた。しかしながら、血漿中濃度の増加は第1日目に比べて第7日目の差は小さかった。また、本剤の尿中排泄率は投与量の10%程度であり、CL_Rの低下が本剤の薬物動態全体に及ぼす影響は大きくはないと考えた。

投与第1日目に対する第7日目のC_{max}の幾何平均比は、非高齢男性300 mg群が1.053、非高齢男性600 mg群が0.978、高齢男性300 mg群が0.901、高齢男性600 mg群が0.916であった。同様にAUC_{24}の幾何平均比は、それぞれ1.027、0.929、0.910及び0.844であり，非高齢男性300 mg群を除き、反復投与によってC_{max}及びAUC_{24}はやや低下する傾向を示した。AUC_{24}の低下は高用量で大きく、非高齢男性よりも高齢男性で顕著であった。$t_{1/2}$は各群ともに第1日目より第7日目で短くなっており、AUC_{24}の低下の原因のひとつとして、反復投与によって本剤の代謝酵素が誘導された可能性が考えられた。

血漿中未変化体のトラフ濃度の推移は，非高齢男性及び高齢男性の300 mg群ではほぼ一定のレベルで推移したが、非高齢男性及び高齢男性の600 mg群では第4日目まで比較的速やかに低下し、その後はほぼ一定のレベルを維持する傾向がみられた。したがって、反復投与による本剤の血漿中濃度の低下は投与開始後早期にみられ、第4日目以降は大きな変動はみられないものと考えた。また，トラフ濃度の変動から、本剤を反復投与したときに定常状態に達するまでの期間は、300 mgを投与した時は第1日目、600 mgを投与した時は第4日目と考えた。

有害事象の発現割合は、非高齢男性600 mg群が6例中4例、高齢男性600 mg群が6例中1例、高齢男性プラセボ群が6例中3例であった。本剤を投与した被験者でみられた有害事象の内訳は，血中アミラーゼ増加1件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加2件、血中アルカリホスファターゼ増加1件、頭痛2件であり，いずれも軽度で処置を必要としない症状であった。

心電図のQT評価では、QTc間隔の変化量がいずれかの評価時点で30 msecを超えた被験者が散見されたが、各評価時点での30 msecを超えた被験者の割合は小さく、QTc間隔が500 msecを超えた被験者及び変化量が60 msecを超えた被験者はみられなかった。また、ベースラインからのQTc間隔の変化量に用量依存性は認められず、本治験でみられたQT変動は臨床的に問題となるものではないと考えた。

有害事象及び心電図のQT評価の結果より、非高齢男性及び高齢男性に1日1回300 mg又は600 mgを反復経口投与したときの安全性は、特に問題はないと考えた。

2.7.6.8 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（反復投与試験）／15L-CL-004（添付資料5.3.3.3-2）

2.7.6.8.1 治験方法の概要

治験標題：A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose escalating study in healthy male and female subjects to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of ASP2151（健康成人男女を対象にASP2151の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験）

治験責任医師：[redacted], MD

実施医療機関：[redacted]（フランス）

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

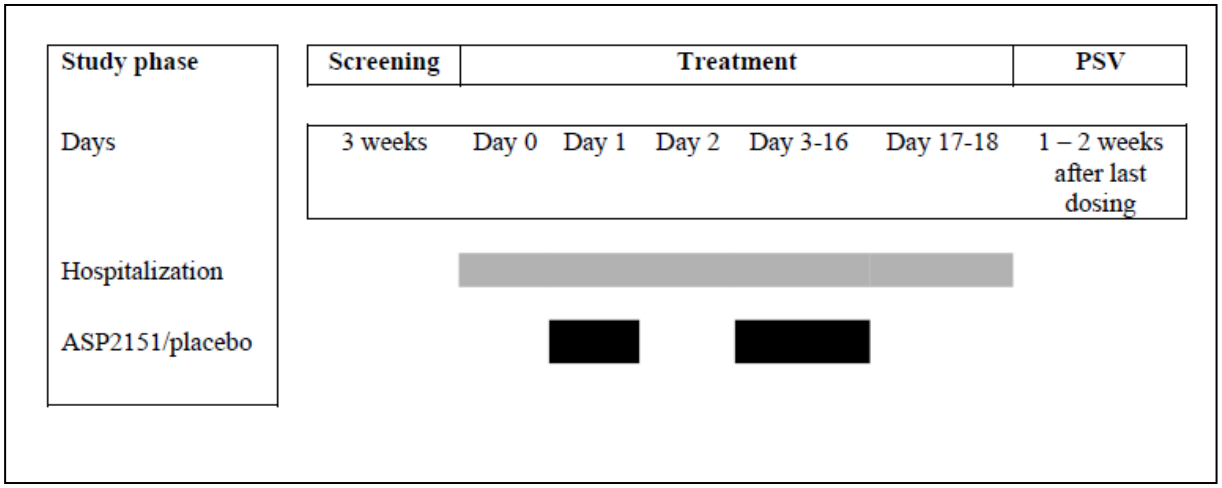
(1) 健康成人男女にASP2151を反復投与したときの安全性及び忍容性を評価し、可能であれば最大耐用量を決定する。
(2) ASP2151を反復投与したときの薬物動態を検討する。
(3) ASP2151の薬物動態の性差を検討する。

治験のデザイン：単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験

本試験のフローチャートを図 2.7.6-25に示した。

被験者を4つのGroup（Group A～D）に分け、ASP2151の投与量が最も低いGroup Aから開始した。ASP2151又はプラセボは、投与開始日（1日目）及び3～16日目にそれぞれ1日1回投与した。各Groupで忍容性及び安全性を治験責任医師が治験依頼者と相談して盲検下で評価し、問題ないと判断されたときは、1段階高い投与量のGroupの投与を開始した。同様の移行手順をGroup Dまで順次繰り返した。各Groupの安全性中間報告が盲検下で作成され、治験依頼者及び独立倫理委員会に提出された。同じ被験者が複数のGroupへ割り当てられることはなかった。

図 2.7.6-25 フローチャート



PSV: post study visit

対象：健康成人男女

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 18～55歳の妊娠中若しくは授乳中でない健康女性又は18～55歳の健康男性
(2) 体重が55～90 kg（女性）又は60～100 kg（男性）、BMIが18～30 kg/m^2である者
(3) 本治験について十分な説明を受け、同意文書への署名が得られ、本治験へ参加する意思がある者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

(1) ASP2151又は治験薬の他の成分に対する過敏症の既往又はその可能性がある者
(2) 妊娠する可能性があり、医学的に認められている二重バリア避妊法を用いない女性
(3) 喘息、湿疹、その他のアレルギー症状・所見又は高度の薬物過敏症の臨床的に重要な既往がある者
(4) 実施医療機関への入院前3カ月以内の性器ヘルペス症状（陰部の水疱、病変等）、帯状疱疹症状又はその両方の臨床的に重要な既往がある者
(5) 消化器、心血管、呼吸器、腎臓、肝臓、神経系、皮膚、精神系又は代謝系に臨床的に重要な既往があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(6) 試験開始前の診察、心電図及び臨床検査の結果、臨床的に重要な異常があると治験責任医師又は治験分担医師が評価した者
(7) 試験開始前の検査の結果、脈拍数（自動測定）、血圧（仰臥位で5分間安静後に3回測定）又はその両方に以下の異常が認められた者
   - 脈拍数：40 bpm未満又は90 bpm超
   - 平均収縮期血圧：90 mmHg未満又は140 mmHg超
   - 平均拡張期血圧：40 mmHg未満又は95 mmHg超
(8) 実施医療機関への入院前4週間以内に処方薬若しくは市販薬（ビタミン剤及び生薬を含む）を日常的に使用していた者又は入院前2週間以内にこれらの薬剤を使用した者
(9) 実施医療機関への入院前3カ月以内に薬物を乱用した者
(10) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1日10本を超える紙巻タバコ（又は相当量の刻みタバコ）の喫煙歴がある者
(11) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1週当たり女性で14ユニット、男性で21ユニットを超える飲酒歴がある者（1ユニット=ビール270 mL、蒸留酒40 mL又はワイン1杯）
(12) 実施医療機関への入院前3カ月以内に献血又は成分献血を行った者
(13) 血清学的検査でB型肝炎表面抗原、A型肝炎ウイルス抗体、C型肝炎ウイルス抗体又はヒト免疫不全ウイルス1/2抗体が陽性と判定された者
(14) 理由を問わず、本治験の完遂が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(15) 本治験を安全に終了することに支障をきたすような臨床状態であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(16) 00号カプセルを飲み込むことに同意しない者又は飲み込めない者
(17) 治験依頼者の従業員又は本治験の開発業務受託機関の従業員

目標症例数：48例

- Group A：男女各6例（ASP2151 200 mg群：男女各4例、プラセボ群：男女各2例）
- Group B：男女各6例（ASP2151 400 mg群：男女各4例、プラセボ群：男女各2例）
- Group C：男女各6例（ASP2151 800 mg群：男女各4例、プラセボ群：男女各2例）
- Group D：男女各6例（ASP2151 1200 mg群：男女各4例、プラセボ群：男女各2例）

＜症例数の設定根拠＞

ASP2151への曝露を最小限にし、かつ各投与量での安全性、忍容性及び薬物動態を評価できる最小必要症例数とした。なお症例数の統計学的検討は行わなかった。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151カプセル200 mg
ASP2151を200 mg含有する硬ゼラチンカプセル（カプセルサイズ00号）
ロット番号[redacted]

(2) 対照薬：ASP2151カプセルプラセボ
ASP2151を含有しない硬ゼラチンカプセル（カプセルサイズ00号）
ロット番号[redacted]

投与方法：投与日前日23時以降は絶食（投与2時間前まで飲水のみ可能）とした。投与日の朝食（標準食）は、投与30分前に開始（5分前までに終了）した。治験薬は、水240 mLとともに経口投与し、投与後4時間は飲食を避けた。その後、14日間反復投与も同様に治験薬を経口投与した。

前治療：除外基準(8)に該当する者を除外した。治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合に限り、3 g/日以下のアセトアミノフェンの使用が可能であった。

併用療法：治験薬投与期間及び投与終了後（投与後来院まで）に新たな薬剤を使用することを禁止した。ただし、有害事象に対する処置などの緊急の場合は併用可能であった。その薬剤が本治験の結果に影響を及ぼすと判断された場合、当該被験者の治験参加を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-70のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目
血漿中及び尿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、ASP2151の以下の薬物動態学的パラメータを算出した。

1) 初回投与後（1日目）
血漿：AUC_{inf}、AUC_{last}、AUC_{24}、t_{lag}、t_{max}、C_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F、C_{24}、t_{start}、t_{end}、t_{200}
尿：Ae_{inf}、Ae_{last}、Ae_{24}、$\%Ae_{inf}$、$\%Ae_{last}$、$\%Ae_{24}$、CL_R

2) 治験薬投与開始5、7、9、11、13、15及び16日目
血漿：C_{trough}

3) 定常状態（9及び16日目）
血漿：AUC_{inf}[注)]、AUC_{last}[注)]、AUC_{tau}、t_{lag}、t_{max}、C_{max}、$t_{1/2}$[注)]、V_z/F[注)]、CL/F、C_{24}、PTR（peak-trough ratio、C_{max}に対するC_{trough}の比）、R_{ac}、t_{start}、t_{end}、t_{200}
尿：Ae_{inf}[注)]、Ae_{last}[注)]、Ae_{tau}、$\%Ae_{inf}$[注)]、$\%Ae_{last}$[注)]、$\%Ae_{tau}$、CL_R
注）9日目は算出しなかった。

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象
2) 臨床検査
   a) 血液学的検査
      RBC、HGB、HCT、PLT、WBC、白血球分画
   b) 血液生化学的検査
      TG、GLU、TP、ALB、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、LDH、総ビリルビン、CK（CPK）、T-CHO、UN、UA、CRE、Na、K、Ca
   c) 尿検査
      pH、糖、蛋白、白血球、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩、潜血、尿沈渣［WBC、RBC、尿円柱、細菌、その他（薬剤性結晶等）］
3) 12誘導心電図
4) バイタルサイン：血圧（仰臥位）、脈拍数
5) 診察

解析方法：

(1) 薬物動態

治験薬を少なくとも1回服用し、少なくとも1項目の薬物動態学的パラメータの算出に必要な血漿中ASP2151未変化体濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

血漿中ASP2151未変化体濃度、尿中ASP2151未変化体排泄量、薬物動態学的パラメータ、並びに1日目に対する9及び16日目のC_{max}比及びAUC比は、投与群別に平均値、標準偏差、変動係数（CV）（薬物動態学的パラメータの連続データのみ）、最小値、中央値及び最大値を算出した。

用量比例性は、1日目のAUC_{inf}及びC_{max}並びに9及び16日目のAUC_{tau}及びC_{max}の対数変換値を用いた固定効果モデルで評価した。

$$\ln(<\text{変数}>_{ij}/\text{投与量}_j) = \ln(\alpha) + \beta \cdot \ln(\text{投与量}_j) + \ln(\varepsilon_{ij})$$

ただし、i＝ASP2151投与例、j＝ 投与群

探索的検討であるため、βの点推定値及び95%信頼区間のみを報告した。βの点推定値が1に近似した場合に用量比例性があると判定した。本モデルの妥当性は、2種類の残差プロットを検討することにより評価した。まず、残差と標準化残差がほぼ直線上にプロットされた場合に正規分布に従うと判定した。次に、残差と期待値のプロットを検討した。このプロットから、標準偏差が個々の期待値と相関しないことを副次的に確認した。このプロット上で残差がランダムにばらついている場合、すなわち残差と期待値に相関性がない場合にモデルへの適合性は良好であると判定した。

また、説明変数に性別を加えた以下のモデルを用いて男女それぞれの回帰直線の傾きを算出し、ASP2151の薬物動態の性差を検討した。本モデルにより切片及び傾きの有意性を同時に検定した。

$$\ln(<\text{変数}>_{ijl}/\text{投与量}_j) = \ln(\alpha) + \beta \cdot \ln(\text{投与量}_j) + \text{性別}_l + \beta_l \cdot \ln(\text{投与量}_j) + \ln(\varepsilon_{ijl})$$

ただし、i＝ASP2151投与例、j＝ 投与群、l＝ 男性又は女性

(2) 安全性

治験薬を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とした。以下の解析を投与群別に行い、プラセボ群はGroup A～Dを併合した。

有害事象をICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。また、治験薬との因果関係別及び重症度別に同様の集計を行った。

臨床検査の計量値項目、心電図の心拍数及びバイタルサインについて、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時期ごとに求めた。ベースラインは治験薬投与開始日の投与前の値とした。各被験者の臨床検査値、心電図の総合評価結果及び診察結果について、基準範囲内・基準範囲外の2段階（臨床検査のみ）、正常・臨床的に重要でない異常・臨床的に重要な異常の3段階（臨床検査及び心電図のみ）、並びに正常・異常・未実施の3段階（診察のみ）でそれぞれ分類し、評価時期ごとの集計表及びベースライン（診察は投与開始前日）とのクロス表を作成した。

表 2.7.6-70 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング −21～−1日目	0日目	1日目	2日目	3～15日目	16日目	17日目	18日目	投与後来院 23～30日目[a]
同意取得	X								
試験開始前スクリーニング[b]	X								
妊娠検査（該当者のみ）	X	X							X
薬物乱用及び飲酒状況	X	X							
入院		10:00	X	X	X	X	X	10:00まで[c]	
ランダム化			X[d]						
ASP2151又はプラセボの投与（1例ずつ順次）			08:00		08:00	08:00			
食事開始時刻[e]（1例ずつ順次）		12:00 19:00	07:30 投与後4 h 投与後11 h	07:30 12:00 19:00	07:30 投与後4 h 投与後11 h	07:30 投与後4 h 投与後11 h	07:30 12:00 19:00	07:30	
診察	X	X						投与後48 h	X
ASP2151濃度測定用採血			投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16 h	投与後24、36 h	3[f]、5、7、11、13、15日目投与前 9日目投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24 h	投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16 h	投与後24、36 h	投与後48 h	
ASP2151濃度測定用蓄尿			投与前、投与後0-4、4-8、8-12 h	投与後12-24、24-36 h	1日目投与後36-48 h 9日目投与前、投与後0-4、4-8、8-12、12-24 h	投与前、投与後0-4、4-8、8-12 h	投与後12-24、24-36 h	投与後36-48 h	
体重	X	X			9日目投与前	投与前			
安全性評価用臨床検査[g]	X	X	投与前		3、11日目投与前	投与前		投与後48 h	X
尿検査（定性）	X	X	投与前、投与後4、8、12 h	投与後24 h	3、5、7、11日目投与前、投与後4、8、12 h	投与前、投与後4、8、12 h	投与後24 h	投与後48 h	X

a：最終投与又は早期退院から1～2週後とした。
b：被験者背景、既往歴、薬歴、喫煙・飲酒習慣の調査並びに血清学的検査を実施した。
c：入院を延長すべき医学的理由がないことの確認後に退院した。
d：初回投与前の手順が終了した後に薬剤番号を割り付けた。
e：同時期に規定された採血及び調査・観察の終了後に食事を開始した。
f：3日目投与前採血は1日目投与後48時間に行った。
g：血液学的検査及び血液生化学検査。Group Dでは、4、5、6、7、8、9、10、12、13、14、15及び17日目の各投与前にもAST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン及びALPを測定した。
h：治験薬投与前は「有害事象」を「好ましくない医療上のできごと」と表記した。

表 2.7.6-70 調査・観察スケジュール （続き）

項目	スクリーニング −21～−1日目	0日目	1日目	2日目	3～15日目	16日目	17日目	18日目	投与後来院 23～30日目[a]
尿沈渣顕微鏡検査用蓄尿			投与前、投与後0-4、4-8 h		3、5、7、11日目 投与前、投与後 0-4、4-8 h	投与前、投与後 0-4、4-8 h			
尿沈渣顕微鏡検査：新鮮尿			投与前、投与後4、8 h		5、7、9、13日目 投与前、投与後 4、8 h	投与前、投与後4、8 h			
バイタルサイン（血圧、脈拍数）	X	X	投与前、投与後3、6、12 h	投与後 24 h	3、5、7、11日目 投与前、投与後 3、6、12 h	投与前、投与後 3、6、12 h	投与後 24 h	投与後 48 h	X
12誘導心電図（繰返し3回）	X	X	投与前、投与後3、6、12 h	投与後 24 h	3、5、7、11日目 投与前、投与後 3、6、12 h	投与前、投与後 3、6、12 h	投与後 24 h	投与後 48 h	X
併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象[h]		X	X	X	X	X	X	X	X

a：最終投与又は早期退院から1～2週後とした。
b：被験者背景、既往歴、薬歴、喫煙・飲酒習慣の調査並びに血清学的検査を実施した。
c：入院を延長すべき医学的理由がないことの確認後に退院した。
d：初回投与前の手順が終了した後に薬剤番号を割り付けた。
e：同時期に規定された採血及び調査・観察の終了後に食事を開始した。
f：3日目投与前採血は1日目投与後48時間に行った。
g：血液学的検査及び血液生化学検査。Group Dでは、4、5、6、7、8、9、10、12、13、14、15及び17日目の各投与前にもAST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン及びALPを測定した。
h：治験薬投与前は「有害事象」を「好ましくない医療上のできごと」と表記した。

2.7.6.8.2 結果

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6-71に示した。

スクリーニング検査を受けた108例のうち、48例がランダム化され、48例全員が治験を完了した。治験実施計画書から逸脱した被験者はいなかった。48例全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

表 2.7.6-71 被験者の内訳

内訳	ASP2151 200 mg群	ASP2151 400 mg群	ASP2151 800 mg群	ASP2151 1200 mg群	プラセボ群	合計
組入れ	8	8	8	8	16	48
ランダム化	8	8	8	8	16	48
治験薬投与（%）	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)	48 (100.0)
完了（%）	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)	48 (100.0)
中止	0	0	0	0	0	0
選択基準を満たさない、又は除外基準に抵触	0	0	0	0	0	0
ランダム化後の中止	0	0	0	0	0	0
有害事象	0	0	0	0	0	0
同意撤回	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.3.3-2）Table 2から引用

2.7.6.8.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-72に示した。

男女比は1:1（各24例）であった。白人種が58.3%（28/48例）と最も多く、次いで黒人種が20.8%（10/48例）、アジア人種が4.2%（2/48例）であった。全体の平均年齢は31歳（19～52歳）、体重平均値は71.1 kg、BMI平均値は23.81 kg/m^2であった。

表 2.7.6-72 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー	ASP2151 200 mg群 (n=8)	ASP2151 400 mg群 (n=8)	ASP2151 800 mg群 (n=8)	ASP2151 1200 mg群 (n=8)	プラセボ群 (n=16)	合計 (n=48)
年齢（歳）	平均値	26.6	32.9	28.3	34.6	31.8	31
	標準偏差	5.9	9.7	5.5	11.5	7.3	8.2
	最小値	20	23	19	23	22	19
	中央値	26	33	27	30.5	31	28
	最大値	36	49	36	52	47	52
性別	男性	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (50.0)	24 (50.0)
	女性	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (50.0)	24 (50.0)
人種	白人種	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	11 (68.8)	28 (58.3)
	黒人種	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (18.8)	10 (20.8)
	アジア人種	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	2 (4.2)
	その他	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	2 (12.5)	8 (16.7)
体重（kg）	平均値	71.83	73.75	69.88	68.4	71.38	71.1
	標準偏差	7.82	15	10.97	8.35	10.49	10.44
	最小値	61	55	59	56	57	55
	中央値	76	73.5	67	66.35	68.5	68.5
	最大値	79	94	92	80.7	91	94
身長（cm）	平均値	173.8	170.4	174.6	170.4	173.1	172.6
	標準偏差	5.4	12.0	9.5	8.7	8.8	8.8
	最小値	164	156	156	158	158	156
	中央値	174.0	172.0	175.0	169.5	172.0	172.0
	最大値	179	184	186	187	189	189
BMI（kg/m^2）	平均値	23.74	25.12	22.85	23.61	23.78	23.81
	標準偏差	1.73	2.07	2.38	2.88	2.70	2.44
	最小値	20.6	22.6	19.7	20.6	20.0	19.7
	中央値	24.03	24.77	22.81	22.38	23.67	23.62
	最大値	26.0	27.8	26.9	29.6	28.8	29.6

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.3-2）Table 3から引用

2.7.6.8.2.3 服薬遵守及び治験薬への曝露

すべての被験者は治験実施計画書に規定のとおりに治験薬を投与され、中止した被験者はいなかった。

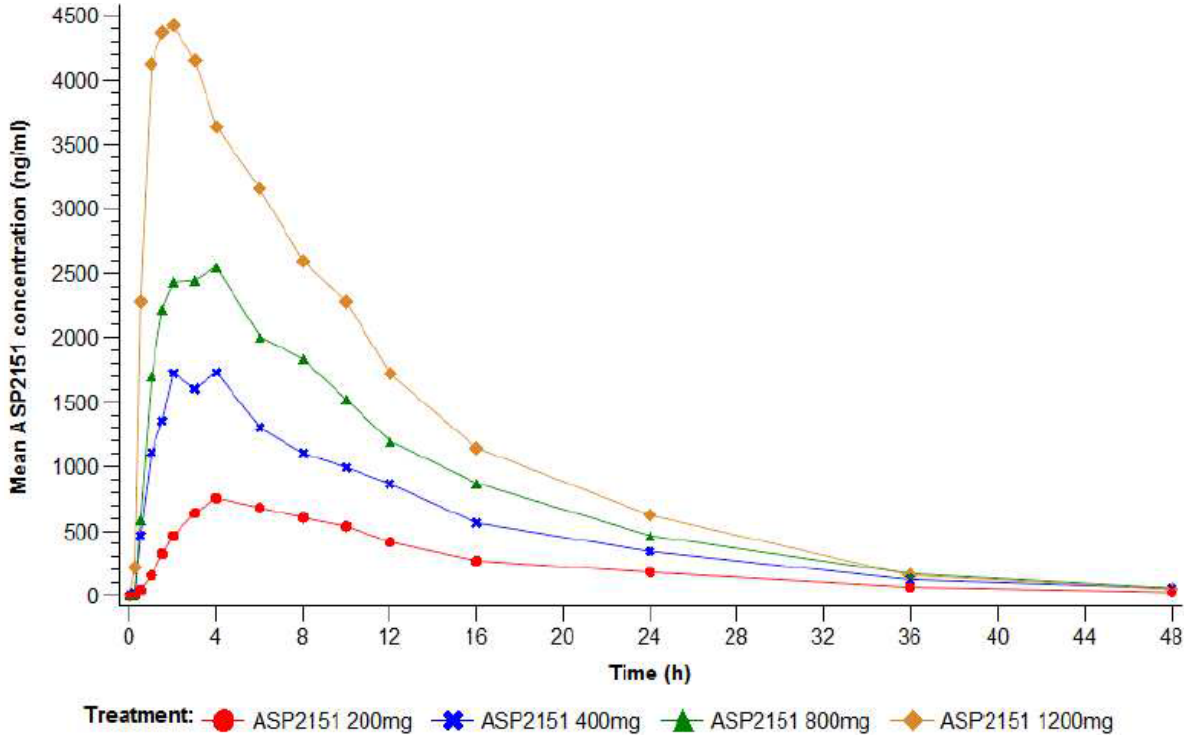
2.7.6.8.2.4 薬物動態

(1) 血漿中濃度

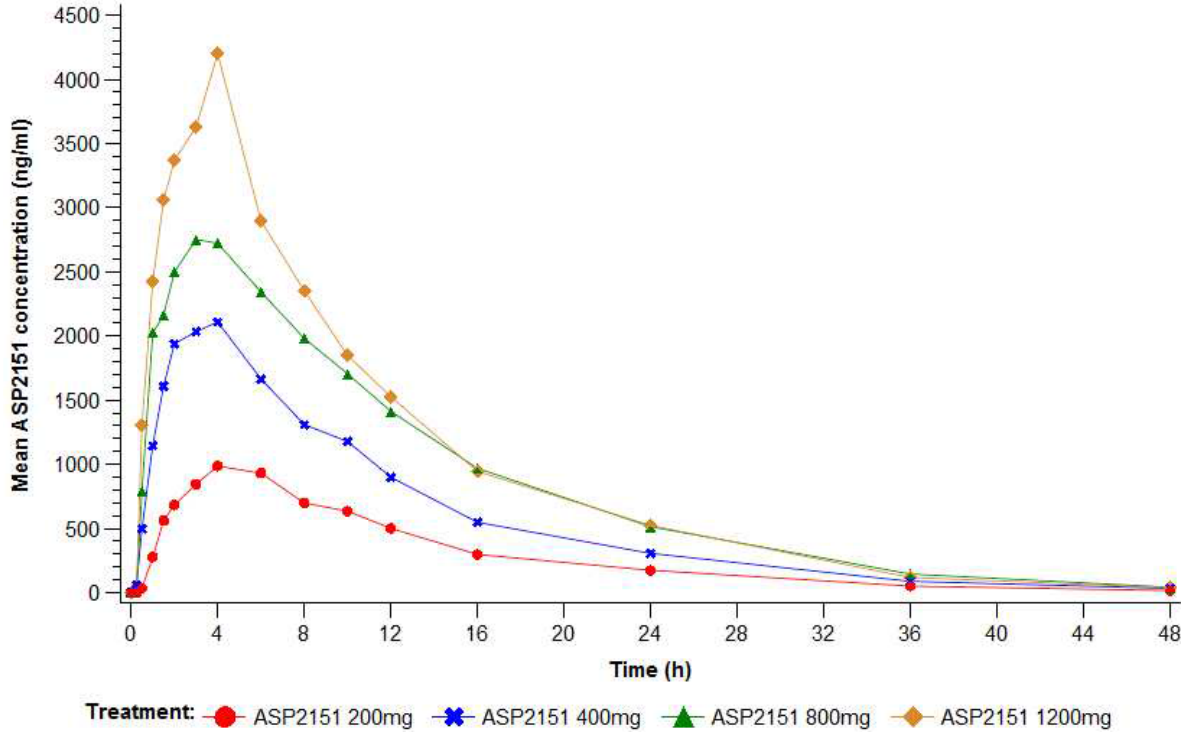
200 mg群、400 mg群、800 mg群及び1200 mg群の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移を、治験薬投与開始日（1日目）は図 2.7.6-26、9日目は図 2.7.6-27、16日目は図 2.7.6-28に男女別に示した。

図 2.7.6-26 血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移：1日目（薬物動態解析対象集団）

（A）男性



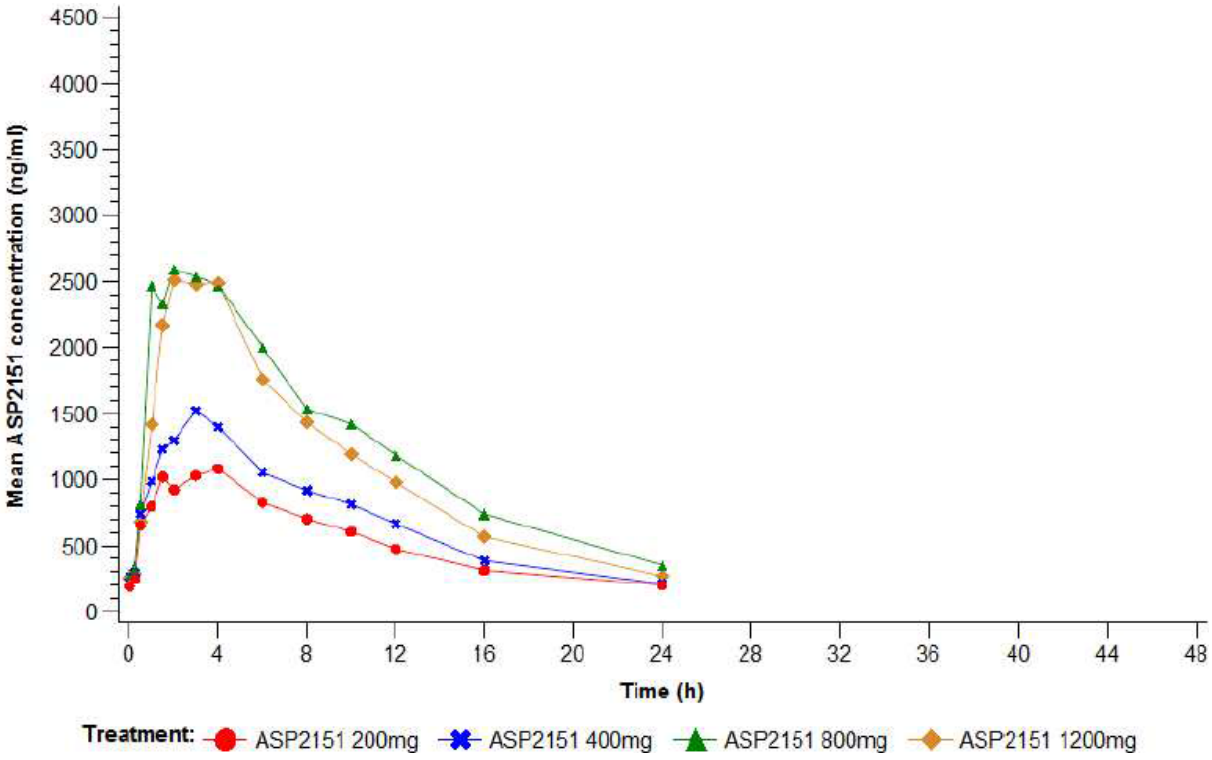
（B）女性



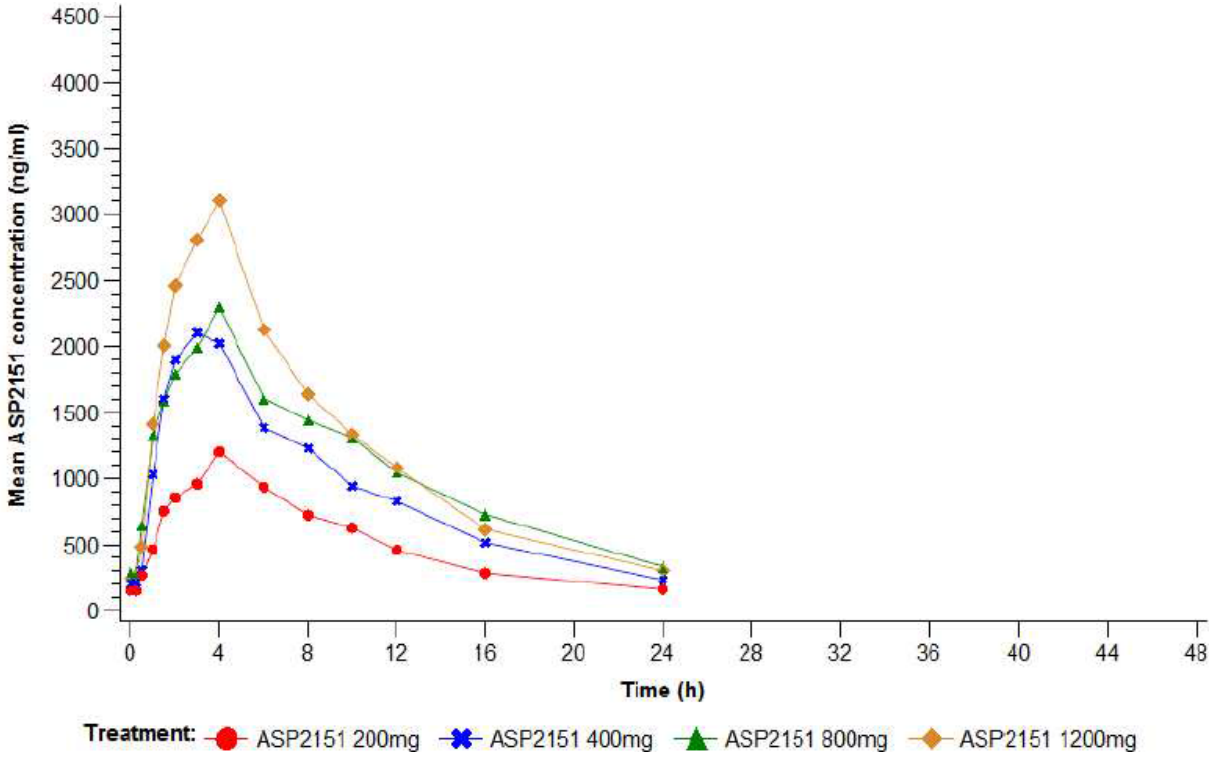
総括報告書（5.3.3.3-2）Figure 1から引用

図 2.7.6-27 血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移：9日目（薬物動態解析対象集団）

（A）男性



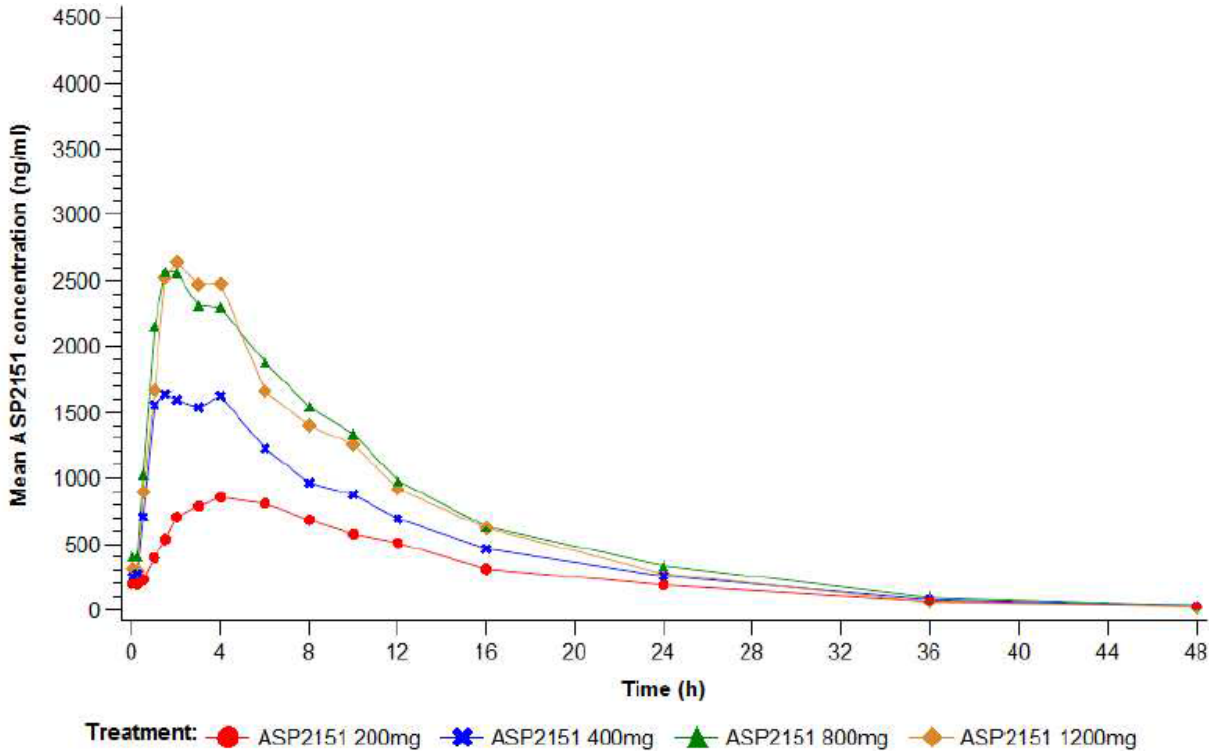
（B）女性



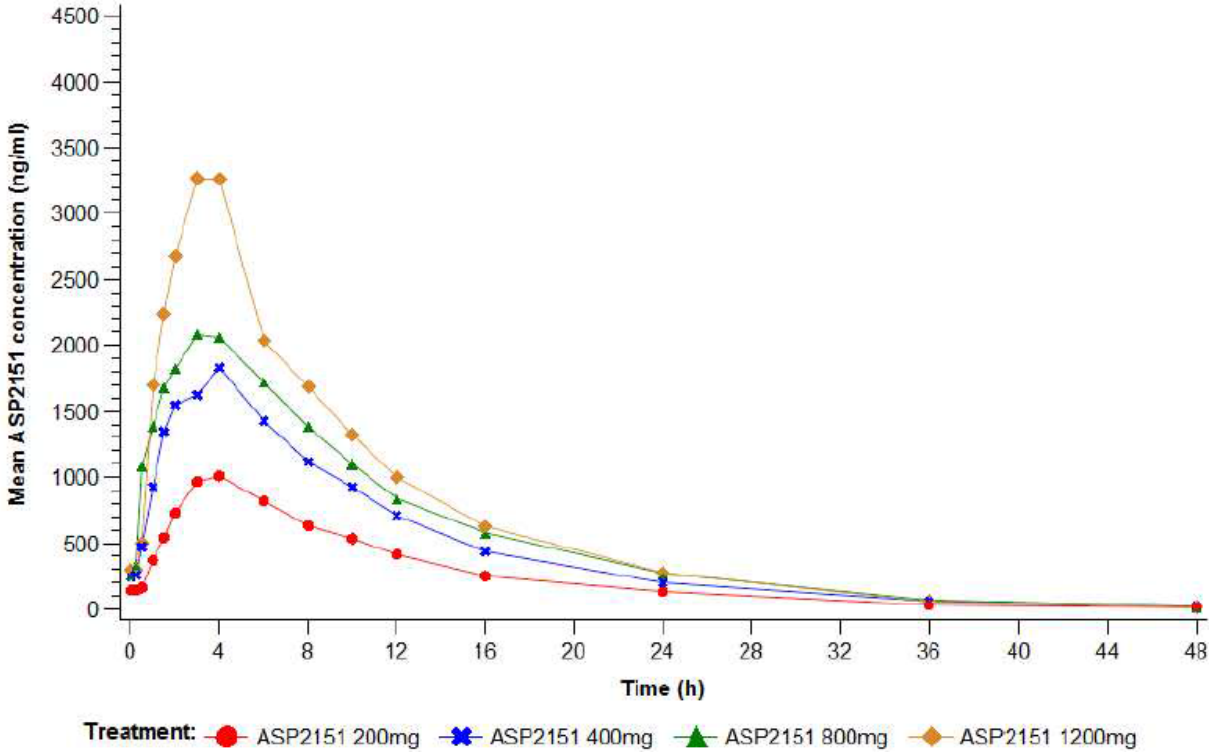
総括報告書（5.3.3.3-2）Figure 2から引用

図 2.7.6-28 血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移：16日目（薬物動態解析対象集団）

（A）男性



（B）女性



総括報告書（5.3.3.3-2）Figure 3から引用

1) 単回投与

単回投与時（1日目）の血漿中ASP2151未変化体濃度から算出した薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-73に示した。投与量（対数目盛）に対する投与量調整済みAUC_{24}のプロットを図 2.7.6-29、投与量調整済みC_{max}のプロットを図 2.7.6-30に示した。

血漿中ASP2151未変化体濃度は、投与後約2.6～4.5時間でC_{max}に達した。t_{max}中央値は2～4時間、$t_{1/2}$平均値は6.311～7.997時間で、いずれも投与量に依存しなかった。C_{max}及びAUC（AUC_{inf}、AUC_{last}及びAUC_{24}）の各平均値は、200 mg及び400 mg投与では投与量に比例して増加したが、800 mg及び1200 mg投与では用量比例性を下回る増加を示した。CL/F及びV_z/Fの各平均値は投与量が上がるにつれて上昇した。ヒトでの有効性と相関することが非臨床データから示唆されているt_{200}の平均値は、投与量が上がるにつれて延長した。

表 2.7.6-73 単回投与時の薬物動態学的パラメータの要約：血漿（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群 (n=8)	ASP2151 400 mg群 (n=8)	ASP2151 800 mg群 (n=8)	ASP2151 1200 mg群 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	平均値	927.959	2059.014[a]	2815.375	4453.838
	標準偏差	270.711	574.318[a]	561.200	1079.449
	CV(%)	29.2	27.9[a]	19.9	24.2
	最小値	589.54	1366.90[a]	2183.50	2952.20
	中央値	916.565	2169.100[a]	2697.350	4451.950
	最大値	1478.90	2797.10[a]	3931.90	6386.70
C_{24} (ng/mL)	平均値	176.839	323.824	488.579	573.170
	標準偏差	38.396	148.574	152.801	216.575
	CV(%)	21.7	45.9	31.3	37.8
	最小値	105.31	168.89	230.35	185.63
	中央値	178.135	287.155	544.985	665.760
	最大値	220.68	537.46	662.14	807.62
t_{max} (h)	平均値	4.500	2.929[a]	3.313	2.563
	標準偏差	1.414	1.097[a]	0.884	1.237
	最小値	2.00	1.50[a]	1.50	1.00
	中央値	4.000	3.000[a]	3.500	2.000
	最大値	6.00	4.00[a]	4.00	4.00
AUC_{inf} (ng·h/mL)	平均値	12552.523	25941.012	38356.140	50093.966
	標準偏差	2749.568	7944.610	7574.694	14214.764
	CV(%)	21.9	30.6	19.7	28.4
	最小値	9443.83	17064.64	24968.61	27420.76
	中央値	11719.126	25740.804	39464.770	53638.734
	最大値	17469.91	38116.75	48067.60	71602.03

a：n=7

総括報告書（5.3.3.3-2）Table 4及びTable 12.4.2.1から改変

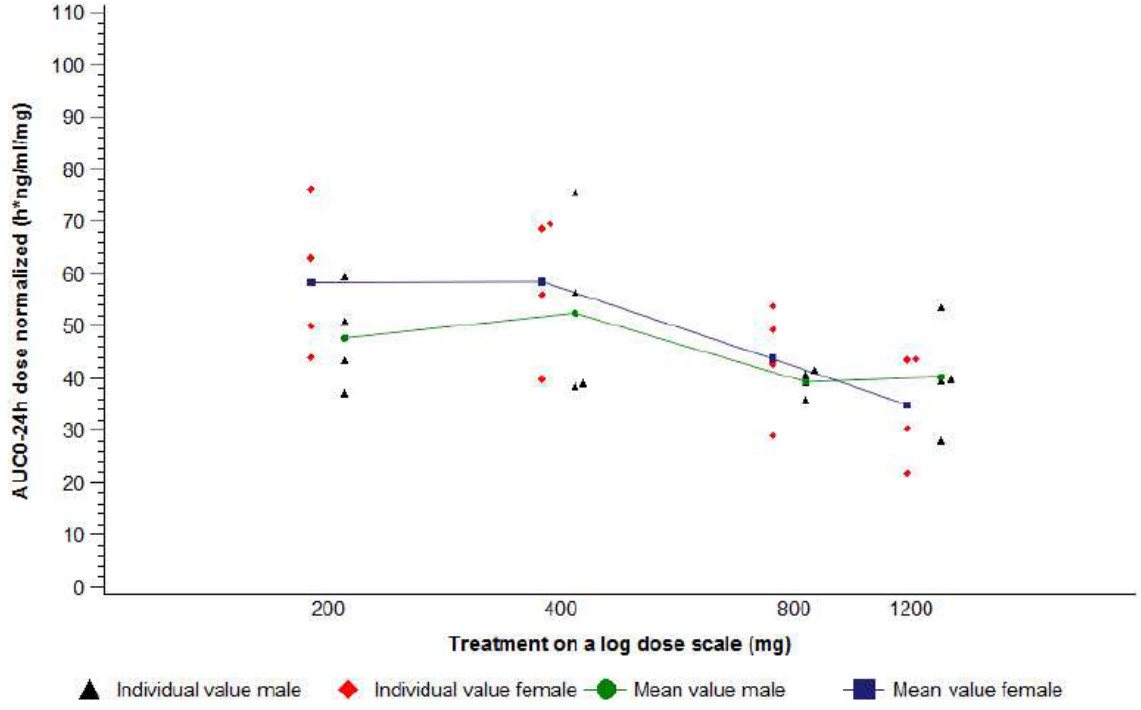
表 2.7.6-73 単回投与時の薬物動態学的パラメータの要約：血漿（薬物動態解析対象集団）（続き）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群 (n=8)	ASP2151 400 mg群 (n=8)	ASP2151 800 mg群 (n=8)	ASP2151 1200 mg群 (n=8)
AUC_{last} (ng·h/mL)	平均値	12305.898	25353.243	37792.312	49680.594
	標準偏差	2747.478	7511.619	7373.111	14037.295
	CV(%)	22.3	29.6	19.5	28.3
	最小値	9106.39	16889.26	24869.62	27378.68
	中央値	11562.687	25211.981	38896.603	53101.055
	最大値	17227.69	36475.88	47738.16	71025.25
AUC_{24} (ng·h/mL)	平均値	10595.320	22176.561	33183.451	45042.385
	標準偏差	2529.618	6021.770	6115.316	12232.945
	CV(%)	23.9	27.2	18.4	27.2
	最小値	7427.39	15403.61	23180.89	26220.38
	中央値	10080.020	22500.426	32860.824	47556.493
	最大値	15248.17	30293.08	43017.17	64299.86
$t_{1/2}$ (h)	平均値	7.809	7.997	7.130	6.311
	標準偏差	1.159	1.714	1.294	0.622
	CV(%)	14.8	21.4	18.2	9.9
	最小値	6.58	5.77	5.80	4.84
	中央値	7.430	7.875	6.736	6.438
	最大値	9.49	10.43	9.89	6.94
t_{lag} (h)	平均値	0.350	0.094	0.063	0.063
	標準偏差	0.139	0.129	0.116	0.116
	CV(%)	39.7	138.0	185.2	185.2
	最小値	0.25	0	0	0
	中央値	0.250	0	0	0
	最大値	0.55	0.25	0.25	0.25
CL/F (L/h)	平均値	16.573	16.758	21.700	26.059
	標準偏差	3.395	5.102	4.988	8.822
	CV(%)	20.5	30.4	23.0	33.9
	最小値	11.45	10.49	16.64	16.76
	中央値	17.068	15.629	20.274	22.375
	最大値	21.18	23.44	32.04	43.76
V_z/F (L)	平均値	188.327	188.214	219.756	231.752
	標準偏差	55.668	52.691	43.233	56.183
	CV(%)	29.6	28.0	19.7	24.2
	最小値	121.04	124.43	146.41	156.31
	中央値	175.903	183.975	221.525	215.203
	最大値	285.85	265.70	274.74	305.89
t_{200} (h)	平均値	20.909	28.924	33.739	32.850
	標準偏差	2.976	5.861	4.563	4.250
	CV(%)	14.2	20.3	13.5	12.9
	最小値	16.38	22.10	25.66	23.23
	中央値	20.674	28.489	34.492	34.796
	最大値	24.97	38.13	41.51	36.28

a：n=7

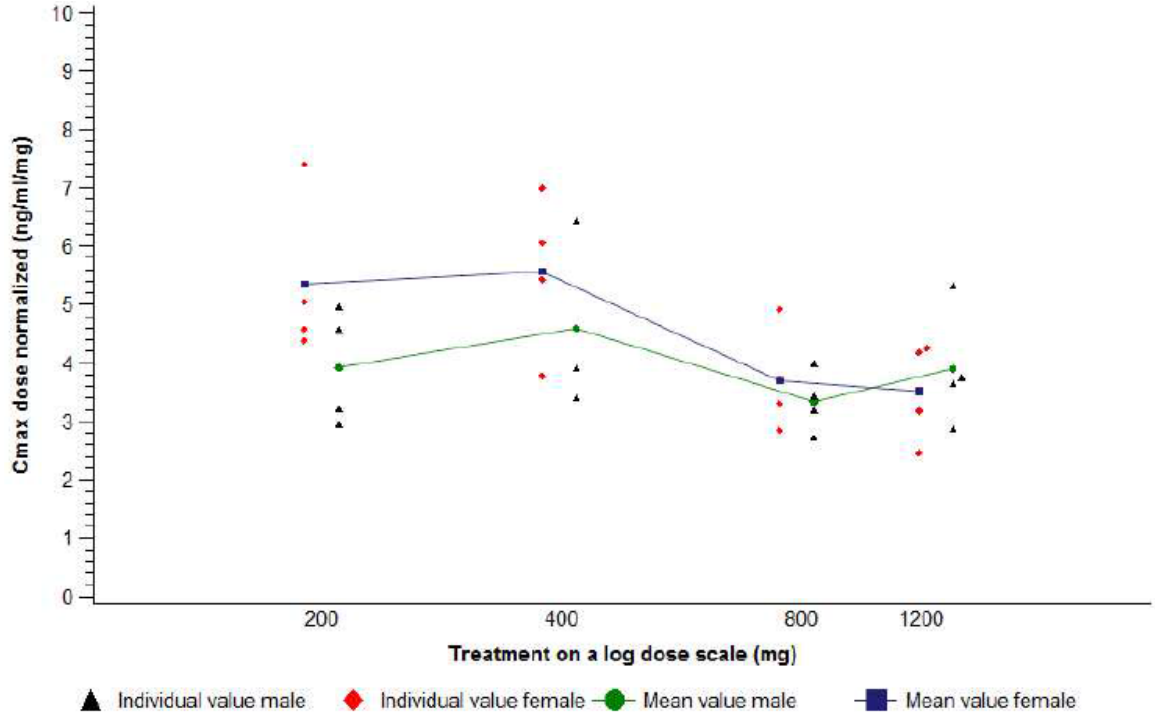
総括報告書（5.3.3.3-2）Table 4及びTable 12.4.2.1から改変

図 2.7.6-29 単回投与時の投与量（対数目盛）に対する投与量調整済みAUC$_{24}$（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.3-2）Figure 4から引用

図 2.7.6-30 単回投与時の投与量（対数目盛）に対する投与量調整済みC$_{max}$（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.3-2）Figure 5から引用

2) 反復投与

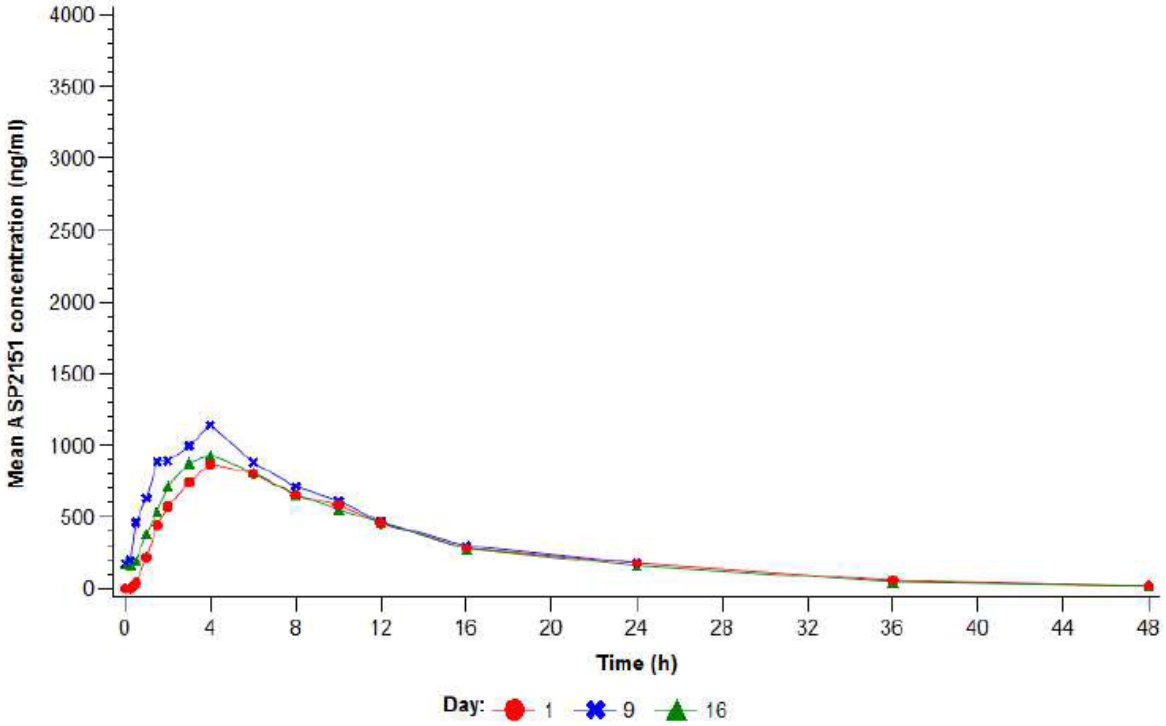
1、9及び16日目の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移を図 2.7.6-31（200 mg群）、図 2.7.6-32（400 mg群）、図 2.7.6-33（800 mg群）及び図 2.7.6-34（1200 mg群）に示した。反復投与時の薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-74に示した。

400 mg、800 mg及び1200 mg投与では、9及び16日目のC_{max}、C_{trough}及びAUC_{tau}の平均値は、1日目のC_{max}、C_{24}及びAUC_{inf}の平均値よりも小さかった。16日目の$t_{1/2}$並びに9及び16日目のt_{200}の平均値は1日目よりも短く、CL/F平均値は1日目よりも高かった。t_{max}中央値に反復投与による影響は認められなかった。

200 mg投与でのR_{ac}平均値は約1であったことから、200 mgの反復投与による異常な蓄積又は代謝誘導がないことが示唆された。400 mg、800 mg及び1200 mg投与のR_{ac}平均値はいずれも1未満であり、投与量が上がるにつれて低下したことから、投与量が高いほど反復投与によって代謝がより誘導されることが示唆された。これを反映して、C_{trough}平均値は800 mg投与よりも1200 mg投与の方が低かった。PTR平均値は投与量が上がるにつれて上昇した。

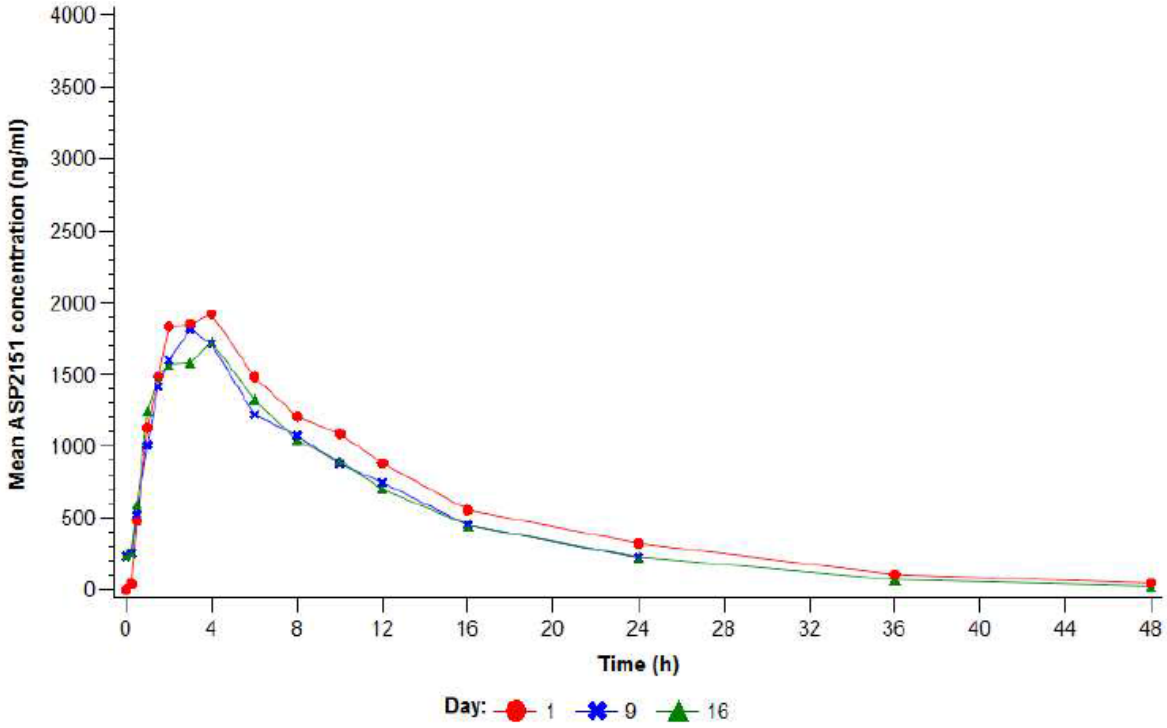
9及び16日目で各薬物動態学的パラメータの平均値は同様であったことから、9日目には定常状態に達していたことが示された。

図 2.7.6-31 1、9及び16日目の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移：200 mg群（薬物動態解析対象集団）



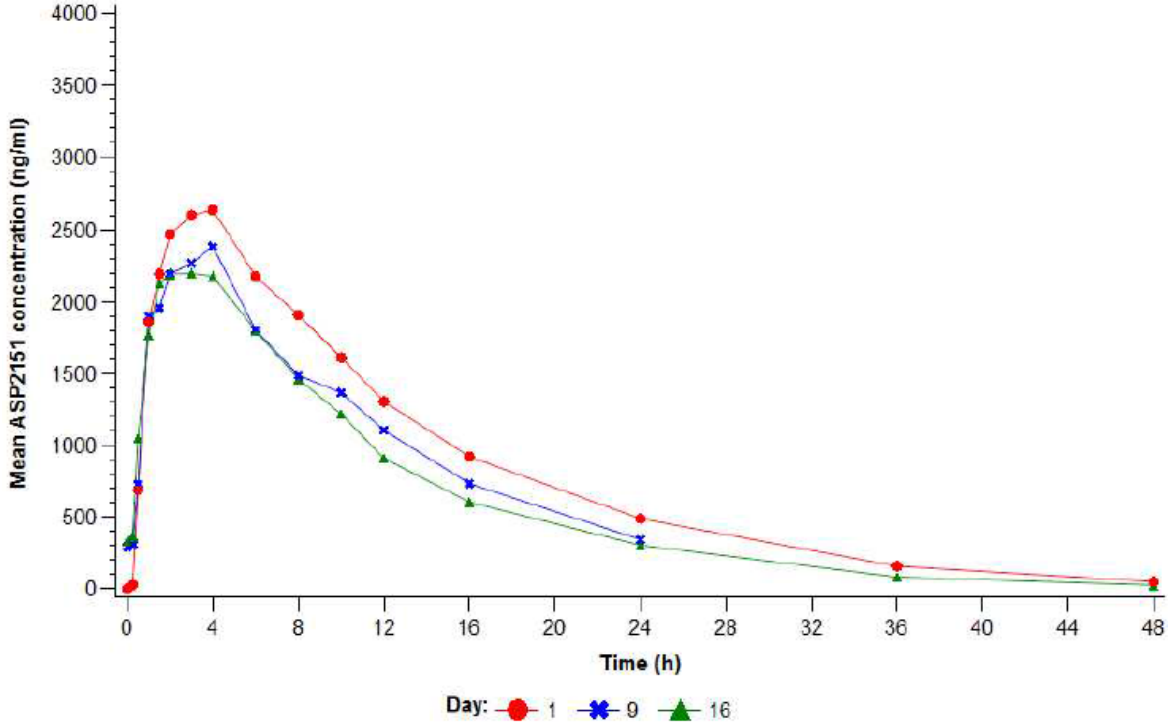
総括報告書（5.3.3.3-2）Figure 6から引用

図 2.7.6-32 1、9及び16日目血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移：400 mg群（薬物動態解析対象集団）



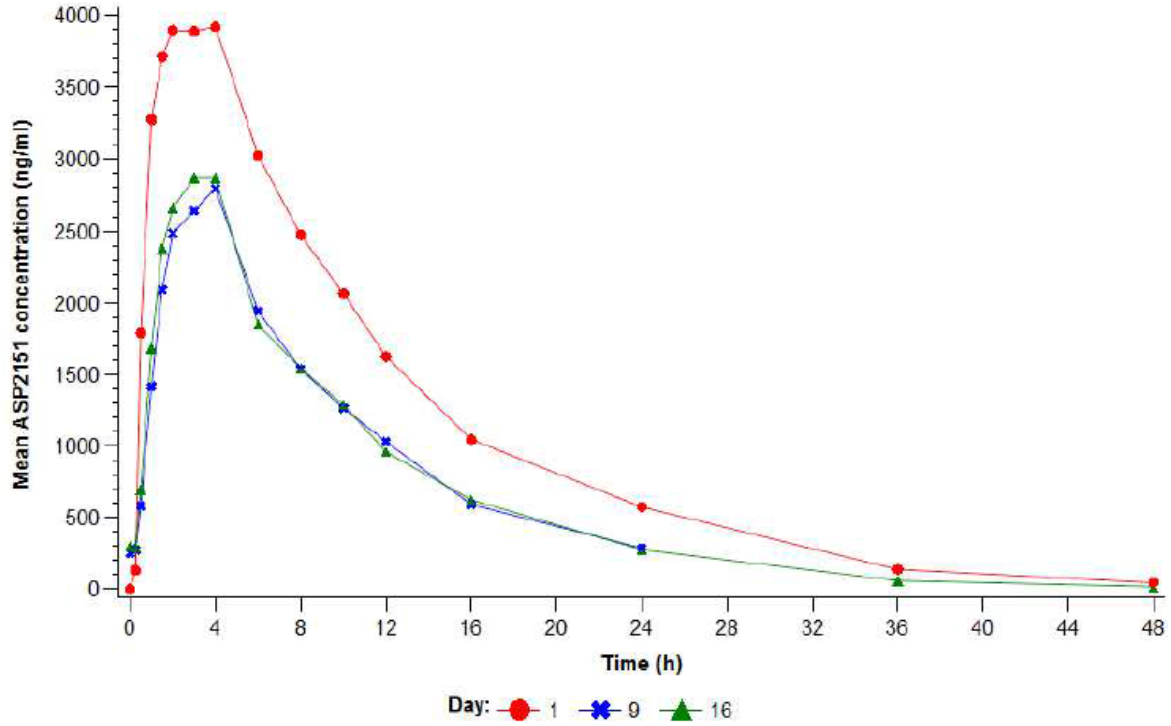
総括報告書（5.3.3.3-2）Figure 7から引用

図 2.7.6-33 1、9及び16日目の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移：800 mg群（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.3-2）Figure 8から引用

図 2.7.6-34 1、9及び16日目の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移：1200 mg群（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.3-2）Figure 9から引用

表 2.7.6-74 反復投与時の薬物動態学的パラメータの要約：血漿（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群 (n=8)		ASP2151 400 mg群 (n=8)		ASP2151 800 mg群 (n=8)		ASP2151 1200 mg群 (n=8)	
		9日目	16日目	9日目	16日目	9日目	16日目	9日目	16日目
t_{max} (h)	平均値	3.881	3.938	3.375	2.813	3.000	2.625	3.500	2.563
	標準偏差	1.707	1.522	0.518	1.413	1.414	1.157	0.926	1.374
	最小値	1.50	1.50	3.00	1.00	1.00	1.00	2.00	0.50
	中央値	4.000	4.000	3.000	3.500	4.000	3.000	4.000	2.500
	最大値	6.00	6.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	1205.965	1004.404	1876.263	1879.913	2519.363	2496.500	2893.900	3144.150
	標準偏差	370.551	178.614	525.066	569.079	746.591	768.628	519.896	987.433
	CV(%)	30.7	17.8	28.0	30.3	29.6	30.8	18.0	31.4
	最小値	638.32	719.92	1188.50	1203.20	1254.90	1209.90	2356.10	1436.90
	中央値	1207.300	978.910	1976.700	1890.500	2447.550	2529.700	2821.600	3221.750
	最大値	1799.80	1332.00	2464.50	2604.40	3502.00	3455.70	3829.90	4339.20
AUC_{tau} (ng·h/mL)	平均値	12610.908	11062.677	19021.861	19082.553	27834.018	25838.872	27696.668	28272.743
	標準偏差	3577.047	1956.306	6766.991	6020.134	9349.489	7513.220	7177.754	7606.814
	CV(%)	28.4	17.7	35.6	31.5	33.6	29.1	25.9	26.9
	最小値	8308.15	8403.59	12435.64	13136.80	13108.34	13049.63	16384.81	15177.66
	中央値	11946.833	11255.190	15675.677	17814.385	28366.329	26612.188	26588.821	29579.806
	最大値	20627.29	13638.84	31809.22	27953.08	45355.10	39422.10	39140.34	39400.47
$t_{1/2}$ (h)	平均値	ND	7.630	ND	7.105	ND	6.501	ND	6.089
	標準偏差		1.214		1.039		1.006		0.733
	CV(%)		15.9		14.6		15.5		12.0
	最小値		6.14		5.86		5.56		4.67
	中央値		7.458		6.970		6.179		6.142
	最大値		9.22		8.34		8.54		7.38
CL/F (L/h)	平均値	16.797	18.602	23.110	22.847	32.297	33.836	46.201	45.945
	標準偏差	4.012	3.412	6.878	6.906	13.292	12.245	13.248	15.543
	CV(%)	23.9	18.3	29.8	30.2	41.2	36.2	28.7	33.8
	最小値	9.70	14.66	12.57	14.31	17.64	20.29	30.66	30.46
	中央値	16.742	17.771	25.620	23.316	28.232	30.062	45.157	40.568
	最大値	24.07	23.80	32.17	30.45	61.03	61.30	73.24	79.06
V_z/F (L)	平均値	ND	203.803	ND	227.266	ND	308.623	ND	412.749
	標準偏差		46.857		51.959		88.853		190.103
	CV(%)		23.0		22.9		28.8		46.1
	最小値		147.46		171.05		243.05		271.83
	中央値		187.227		222.863		284.024		343.656
	最大値		301.69		322.96		512.00		842.04
R_{ac}	平均値	1.209	1.069	0.854	0.885	0.837	0.778	0.641	0.685
	標準偏差	0.273	0.179	0.147	0.256	0.259	0.197	0.182	0.291
	CV(%)	22.5	16.7	17.2	28.9	31.0	25.3	28.5	42.5
	最小値	0.78	0.73	0.65	0.52	0.57	0.56	0.37	0.32
	中央値	1.199	1.103	0.825	0.884	0.806	0.742	0.645	0.733
	最大値	1.74	1.31	1.14	1.34	1.40	1.21	0.94	1.13
PTR	平均値	6.847	6.713	10.253	9.314	8.581	9.699	11.608	12.215
	標準偏差	2.008	2.264	5.227	3.538	3.284	4.617	5.474	6.510
	CV(%)	29.3	33.7	51.0	38.0	38.3	47.6	47.2	53.3
	最小値	4.01	4.34	4.62	6.29	4.79	5.64	7.80	7.28
	中央値	6.599	6.107	8.179	8.005	9.391	8.367	10.455	10.288
	最大値	9.18	10.59	20.77	16.48	13.84	17.89	24.59	27.93

ND：算出せず
総括報告書（5.3.3.3-2）Table 5から引用

表 2.7.6-74 反復投与時の薬物動態学的パラメータの要約：血漿（薬物動態解析対象集団）（続き）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群 (n=8)		ASP2151 400 mg群 (n=8)		ASP2151 800 mg群 (n=8)		ASP2151 1200 mg群 (n=8)	
		9日目	16日目	9日目	16日目	9日目	16日目	9日目	16日目
C_{trough} (ng/mL)	平均値	181.474	160.890	222.216	228.286	343.201	303.195	286.549	275.280
	標準偏差	57.178	45.111	133.303	109.483	179.860	158.773	107.593	73.554
	CV(%)	31.5	28.0	60.0	48.0	52.4	52.4	37.5	26.7
	最小値	123.41	87.86	105.15	93.95	124.39	116.38	96.86	155.37
	中央値	166.860	163.690	181.315	199.930	308.440	285.730	287.990	285.395
	最大値	315.76	230.17	505.88	373.88	681.65	612.48	429.53	367.03
t_{200} (h)	平均値	20.945	20.521	22.323	25.462	23.193	28.054	23.089	27.608
	標準偏差	2.187	3.936	1.961	5.857	1.496	5.314	2.362	3.144
	CV(%)	10.4	19.2	8.8	23.0	6.5	18.9	10.2	11.4
	最小値	17.46	13.82	19.10	17.65	19.98	20.36	17.25	22.38
	中央値	21.205	21.352	23.176	24.149	23.967	28.621	23.967	28.460
	最大値	24.00	26.40	24.00	33.02	23.97	36.00	23.97	31.13

ND：算出せず
総括報告書（5.3.3.3-2）Table 5から引用

3) 用量比例性

ASP2151の薬物動態の用量比例性を検討した結果を表 2.7.6-75に示した。

1日目のAUC_{inf}及びC_{max}並びに9及び16日目のAUC_{tau}及びC_{max}のいずれでも、固定効果モデルの傾きの95%信頼区間が1を含まなかったため、用量比例性を下回る増加が示された。残差プロットによりモデルの妥当性を評価した結果、正規分布からの大きな逸脱はなかった。

表 2.7.6-75 固定効果モデルを用いた用量比例性の検討結果（薬物動態解析対象集団）

項目	測定時期（日目）	傾きの点推定値	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
AUC_{inf}	1	0.75	0.61	0.89
AUC_{tau}	9	0.46	0.30	0.62
	16	0.51	0.36	0.66
C_{max}	1	0.84	0.70	0.98
	9	0.50	0.35	0.65
	16	0.59	0.43	0.76

1日目のAUC_{inf}及びC_{max}並びに9及び16日目のAUC_{tau}及びC_{max}の対数変換値について、以下の固定効果モデルを用いて用量比例性を検討した：

$\ln(<変数>_{ij}/投与量_j) = \ln(\alpha) + \beta \cdot \ln(投与量_j) + \ln(\varepsilon_{ij})$　　ただし、i = ASP2151投与例、j = 投与群

総括報告書（5.3.3.3-2）Table 6から引用

4) 性差

ASP2151の薬物動態の性差を検討した結果を表 2.7.6-76に示した。

1日目のAUC_{inf}及びC_{max}並びに9及び16日目のAUC_{tau}及びC_{max}のいずれでも、男性被験者と女性被験者で統計学的に有意な差は示されなかった。残差プロットによりモデルの妥当性を評価した結果、正規分布からの大きな逸脱はなかった。

表 2.7.6-76 性差の検討結果（薬物動態解析対象集団）

項目	測定時期（日目）	例数	F統計量	P値
AUC_{inf}	1	32	0.47	0.6315
AUC_{tau}	9	32	0.12	0.8889
	16	32	0.09	0.9126
C_{max}	1	31	2.57	0.0953
	9	32	0.48	0.6267
	16	32	0.08	0.9228

説明変数に性別を加えた以下のモデルを用いて男女それぞれの回帰直線の傾きを算出した：
$\ln(<\text{変数}>_{ijl}/\text{投与量}_j) = \ln(\alpha) + \beta \cdot \ln(\text{投与量}_j) + \text{性別}_l + \beta_l \cdot \ln(\text{投与量}_j) + \ln(\varepsilon_{ijl})$
ただし、i = ASP2151投与例、j = 投与群、l = 男性又は女性
総括報告書（5.3.3.3-2）Table 7から引用

(2) 尿中濃度

尿中ASP2151未変化体濃度から算出した薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-77（単回投与時）及び表 2.7.6-78（反復投与時）に示した。

%Ae（$\%Ae_{last}$及び$\%Ae_{inf}$）は投与量が上がるにつれて低下した。これは、AUCが用量比例性を下回って増加したことと一致した。CL_Rは投与量の影響を受けなかった。200 mgの反復投与では、9及び16日目の$\%Ae_{tau}$及びCL_Rはそれぞれ1日目の$\%Ae_{inf}$及びCL_Rと同程度であった。400 mg、800 mg及び1200 mgの反復投与では、$\%Ae_{tau}$が1日目の$\%Ae_{inf}$よりもやや低く、CL_Rが1日目よりもやや高かった。

表 2.7.6-77 単回投与時の薬物動態学的パラメータの要約：尿（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群 (n=8)	ASP2151 400 mg群 (n=8)	ASP2151 800 mg群 (n=8)	ASP2151 1200 mg群 (n=8)
Ae_{last} (mg)	平均値	26.666	41.869[a]	62.583	110.664
	標準偏差	7.955	16.312[a]	9.656	26.800
	CV(%)	29.8	39.0[a]	15.4	24.2
	最小値	16.75	17.67[a]	46.54	70.21
	中央値	25.416	40.652[a]	61.573	112.498
	最大値	40.48	67.50[a]	77.55	141.47
$\%Ae_{last}$ (%)	平均値	13.333	10.467[a]	7.823	9.222
	標準偏差	3.977	4.078[a]	1.207	2.233
	CV(%)	29.8	39.0[a]	15.4	24.2
	最小値	8.37	4.42[a]	5.82	5.86
	中央値	12.708	10.163[a]	7.697	9.470
	最大値	20.24	16.87[a]	9.69	11.87
Ae_{inf} (mg)	平均値	27.188	44.417	63.482	111.560
	標準偏差	7.997	15.176	9.800	27.104
	CV(%)	29.4	34.2	15.4	24.3
	最小値	17.37	17.85	46.86	70.32
	中央値	25.677	42.442	62.106	113.637
	最大値	41.12	70.54	77.86	142.42
$\%Ae_{inf}$ (%)	平均値	13.594	11.104	7.935	9.297
	標準偏差	3.998	3.794	1.225	2.259
	CV(%)	29.4	34.2	15.4	24.3
	最小値	8.69	4.46	5.86	5.86
	中央値	12.838	10.611	7.763	9.470
	最大値	20.56	17.63	9.73	11.87
CL_R (L/h)	平均値	2.202	1.749	1.758	2.347
	標準偏差	0.651	0.540	0.640	0.752
	CV(%)	29.6	30.9	36.4	32.0
	最小値	1.57	1.05	0.97	1.51
	中央値	1.963	1.782	1.664	2.172
	最大値	3.47	2.78	3.12	3.87

a：n=6
総括報告書（5.3.3.3-2）Table 8から引用

表 2.7.6-78 反復投与時の薬物動態学的パラメータの要約：尿（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群 (n=8)		ASP2151 400 mg群 (n=8)		ASP2151 800 mg群 (n=8)		ASP2151 1200 mg群 (n=8)	
		9日目	16日目	9日目	16日目	9日目	16日目	9日目	16日目
Ae_{tau} (mg)	平均値	26.304[a]	25.385	39.126	41.594	56.106	53.749	70.191	75.068
	標準偏差	10.132[a]	9.546	14.225	17.411	14.272	7.991	17.000	26.545
	CV(%)	38.5[a]	37.6	36.4	41.9	25.4	14.9	24.2	35.4
	最小値	16.51[a]	12.58	23.73	22.17	34.02	44.26	53.116	31.85
	中央値	24.687[a]	23.420	34.524	38.422	54.960	51.629	68.389	79.439
	最大値	43.73[a]	44.39	67.63	75.15	80.29	65.18	98.26	114.62
$\%Ae_{tau}$ (%)	平均値	13.152[a]	12.692	9.781	10.399	7.013	6.719	5.849	6.256
	標準偏差	5.066[a]	4.773	3.556	4.353	1.784	0.999	1.417	2.212
	CV(%)	38.5[a]	37.6	36.4	41.9	25.4	14.9	24.2	35.4
	最小値	8.25[a]	6.29	5.93	5.54	4.25	5.53	4.43	2.65
	中央値	12.343[a]	11.710	8.631	9.606	6.870	6.454	5.699	6.620
	最大値	21.87[a]	22.20	16.91	18.79	10.04	8.15	8.19	9.55
CL_R (L/h)	平均値	2.147	2.175	2.100	2.150	2.239	2.233	2.626	2.607
	標準偏差	0.532	0.744	0.465	0.630	1.048	0.732	0.693	0.554
	CV(%)	24.8	34.2	22.1	29.3	46.8	32.8	26.4	21.2
	最小値	1.41	1.22	1.62	1.46	1.25	1.48	1.93	1.92
	中央値	2.134	2.188	2.025	2.055	1.745	2.091	2.441	2.540
	最大値	3.02	3.53	2.71	3.41	4.45	3.56	3.79	3.51

a：n=7
総括報告書（5.3.3.3-2）Table 9から引用

2.7.6.8.2.5 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与開始後に発現した有害事象をtreatment-emergent adverse event（TEAE）とした。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団での有害事象（TEAE）の発現状況を表 2.7.6-79に、SOC、PTごとの有害事象（TEAE）を表 2.7.6-80に示した。

有害事象（TEAE）は、ASP2151 200 mg群で8例中3例、400 mg群で8例中4例、800 mg群で8例中2例、1200 mg群で8例中4例、プラセボ群で16例中5例に認められた。なお、ほとんどの有害事象（TEAE）は反復投与時に認められた。有害事象（TEAE）の発現状況、種類及び重症度に特定の傾向はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）は、ASP2151 200 mg群で8例中1例、400 mg群で8例中3例、800 mg群で8例中2例、1200 mg群で8例中3例、プラセボ群で16例中4例に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6-79 有害事象（TEAE）の発現状況（安全性解析対象集団）

	ASP2151 200 mg群 (n=8)	ASP2151 400 mg群 (n=8)	ASP2151 800 mg群 (n=8)	ASP2151 1200 mg群 (n=8)	プラセボ群 (n=16)	合計 (n=48)
有害事象（TEAE）発現件数	3	14	3	6	7	33
軽度	3	9	2	6	2	22
中等度	0	5	1	0	4	10
高度[a]	0	0	0	0	1	1
有害事象（TEAE）発現例数（%）[b]	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	5 (31.3)	18 (37.5)
重篤な有害事象（TEAE）発現件数	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（TEAE）発現例数[b]	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象（TEAE）発現例数[c]	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない有害事象（TEAE）発現件数[d]	1	11	3	3	6	24
因果関係が否定できない有害事象（TEAE）発現例数（%）[e]	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (25.0)	13 (27.1)
死亡	0	0	0	0	0	0

a：重症度のデータが欠測の場合は高度として集計した。
b：有害事象を1件以上発現した被験者を1回カウントした。
c：有害事象が主要な中止理由であった場合とした。
d：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。
e：同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合、治験薬との関連性が最も高いものを1回カウントした。
総括報告書（5.3.3.3-2）Table 10から引用

表 2.7.6-80 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［SOC］	ASP2151 200 mg群 (n=8)	ASP2151 400 mg群 (n=8)	ASP2151 800 mg群 (n=8)	ASP2151 1200 mg群 (n=8)	プラセボ群 (n=16)	合計 (n=48)	ASP2151 200 mg群 (n=8)	ASP2151 400 mg群 (n=8)	ASP2151 800 mg群 (n=8)	ASP2151 1200 mg群 (n=8)	プラセボ群 (n=16)	合計 (n=48)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象（TEAE）発現例数	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	5 (31.3)	18 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (25.0)	13 (27.1)
［眼障害］	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
［胃腸障害］	0	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (6.3)	7 (14.6)	0	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (6.3)	6 (12.5)
腹痛	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (6.3)	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (6.3)
下痢	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)
鼓腸	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)
悪心	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.1)
嘔吐	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (4.2)	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.1)
［感染症および寄生虫症］	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
［臨床検査］	0	1 (12.5)	0	0	1 (6.3)	2 (4.2)	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (12.5)	0	0	1 (6.3)	2 (4.2)	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.1)
［代謝および栄養障害］	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.1)
食欲不振	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.1)
［筋骨格系および結合組織障害］	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (6.3)	3 (6.3)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (6.3)	3 (6.3)
四肢痛	0	1 (12.5)	0	0	1 (6.3)	2 (4.2)	0	1 (12.5)	0	0	1 (6.3)	2 (4.2)
重感	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.1)
［神経系障害］	0	3 (37.5)	0	0	2 (12.5)	5 (10.4)	0	2 (25.0)	0	0	2 (12.5)	4 (8.3)
浮動性めまい	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)
頭痛	0	2 (25.0)	0	0	2 (12.5)	4 (8.3)	0	1 (12.5)	0	0	2 (12.5)	3 (6.3)
［生殖系および乳房障害］	2 (25.0)	0	0	1 (12.5)	0	3 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.1)
不正子宮出血	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.1)
腟分泌物	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	0	2 (25.0)	0	0	0	2 (4.2)	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)
ざ瘡	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)
蕁麻疹	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 10.1

同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合は当該SOC・PTで1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.3-2）Table 11及びTable 12.6.1.3から改変

(2) 安全性に関連する他の観察項目

治験期間を通じて、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の平均値に、ベースライン（治験薬投与開始日）からの臨床的に重要な変動は認められなかった。尿沈渣の顕微鏡検査の結果、ASP2151 1200 mg群8例中6例に薬剤性結晶が認められた。ただし薬剤性結晶は冷蔵保存された検体のみに認められ、新鮮尿では認められなかった。この6例で、薬剤性結晶に関連する臨床検査値等の異常変動及び有害事象は認められなかった。ASP2151を投与された被験者に臨床的に重要な肝酵素上昇はなかった。投与終了後の評価（治験薬投与開始後23～24日目）で、ASP2151 400 mg群8例中1例にトランスアミナーゼ上昇が認められたが、当該被験者が激しい身体運動をしたためと考えられた。

心電図検査及びバイタルサインの結果、ベースライン（治験薬投与開始日）からの臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.8.2.6 結論

健康成人男女にASP2151（200、400、800、1200 mg）を単回経口投与後に1日休薬し、続いて1日1回14日間反復経口投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。その結果、特記すべき安全性上の問題は認められず、最大耐用量は求められなかった。

ASP2151を単回投与したとき、800 mg以上で用量比例性を下回るC_{max}の上昇及びAUCの増加が認められ、パワーモデルを用いた解析でも非線形性が示された。ASP2151を反復投与したとき、400 mg以上で、反復投与によるAUCの減少、$t_{1/2}$の短縮及びCL/Fの上昇がみられたことから、ASP2151の代謝が自己誘導されることが示唆された。自己誘導は投与開始後1週間で最大化すると考えられた。反復投与の影響の程度は$t_{1/2}$では比較的小さかったことから、ASP2151の初回通過効果が反復投与により大きくなると考えられた。薬物動態学的パラメータについて、統計学的に有意な性差は示されなかった。

2.7.6.9 肝機能障害者を対象としたASP2151の第I相試験／15L-CL-013（添付資料5.3.3.3-3）

2.7.6.9.1 治験方法の概要

治験標題：A phase 1, open-label, single-dose, parallel-group study to assess the safety and pharmacokinetics of ASP2151 in subjects with moderate hepatic impairment（中等度肝機能障害者を対象としてASP2151の安全性及び薬物動態を評価する第I相、非盲検、単回投与、並行群間比較試験）

治験責任医師：[redacted], MD

実施医療機関：[redacted]（米国）

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

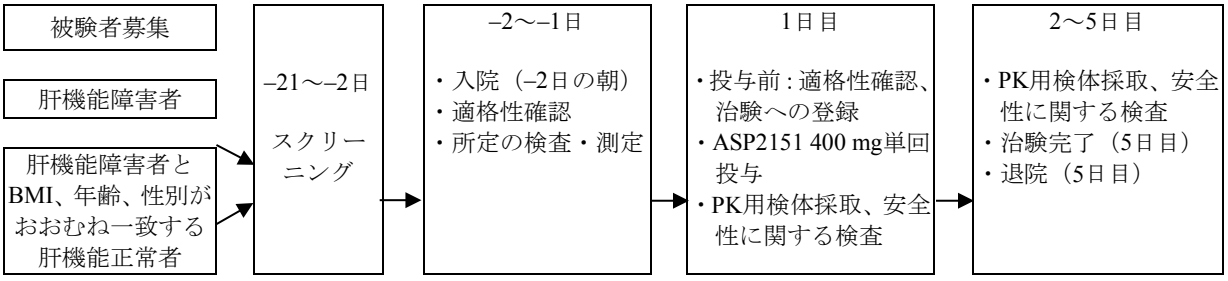
(1) 中等度の肝機能障害を有する男女にASP2151 400 mgを絶食下で単回経口投与したときのPK及び蛋白結合を肝機能正常者と比較して評価する。
(2) 中等度の肝機能障害を有する男女にASP2151 400 mgを絶食下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を肝機能正常者と比較して評価する。

治験のデザイン：非盲検、単回投与、並行群間比較試験

本治験のフローチャートを図 2.7.6-35に示した。

Child-Pugh分類に基づく中等度肝機能障害者及び肝機能障害者とBMI、年齢、性別がおおむね一致する肝機能正常者を、–2日の朝に実施医療機関へ入院させ、適格性を確認後、1日目にASP2151 400 mgを単回経口投与した。被験者は所定の検査・測定終了後、5日目の朝に退院した。

図 2.7.6-35 フローチャート



対象：Child-Pugh分類に基づく中等度肝機能障害者及び肝機能障害者とBMI、年齢、性別がおおむね一致する肝機能正常者（BMI：±20%、年齢：±10歳、性別：1対1で対応）

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 本治験のための手順（併用禁止薬を使用していた場合は、その中止を含む）を開始する前に、本人又は法定代理人から、IRB又はIECが承認した同意説明文書による同意と、米国の規制に適合したプライバシーポリシー（米国HIPAA法等）への同意が得られた者
(2) 年齢18歳以上75歳以下の男女
(3) 肝機能正常者では、合併症や臨床的に意義のある所見がなく、良好な健康状態にあると医師が判断した者

(4) 中等度肝機能障害者では、Child-Pugh分類の各項目に影響を及ぼすような合併症や、肝疾患に関連するもの以外の臨床的に意義のある所見がなく、肝機能障害及びそれに関連する安定した病態を除いて良好な健康状態にあると医師が判断した者
(5) 肝機能正常者では、治験薬投与前の評価でChild-Pugh分類のスコアが5点である者
(6) 中等度肝機能障害者では、治験薬投与前の評価でChild-Pugh分類B（スコア7～9点）に該当する者
(7) 体重が45 kg以上、BMIが18 kg/m^2以上40 kg/m^2以下である者
(8) 肝機能障害関連以外の臨床検査値が正常範囲内の者、又は異常であっても治験責任医師若しくは治験分担医師が臨床的に意義がないと判断した者
(9) 12誘導心電図が正常である者、又は異常であっても治験責任医師若しくは治験分担医師が臨床的に意義がないと判断した者
(10) 女性の場合は、閉経後2年以上経過した者、外科的な避妊処置を受けた者、又は効果的な方法で避妊している者で、妊娠中又は授乳中でないこと
(11) スクリーニング時及び入院時（–2日）の乱用薬物検査及びアルコール検査で陰性の者
(12) 治験実施計画書を遵守して本治験を完了する可能性が高いと考えられる者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。
(1) 肝機能正常者では、スクリーニング前3カ月以内に臨床的に意義のある疾病、医学的状態又は臨床検査値異常の既往があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者
(2) 中等度肝機能障害者では、スクリーニング前3カ月以内に臨床的に意義のある疾病（肝疾患及び関連する臨床症状を除く）、医学的状態又は臨床検査値異常の既往があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者
注）コントロール良好な糖尿病、高血圧等の慢性疾患を有する中等度肝機能障害者は、それらの疾患に対する薬剤（併用禁止薬であるCYP3A4誘導薬・阻害薬を除く）を一定用量で投与されている場合は、本治験に参加できるものとした。
(3) 以下のいずれかの疾患又は医学的状態を有する者
- 肝実質の障害や疾患に関連しない、胆管閉塞又はその他の原因による肝機能障害
- 臨床検査での肝機能の変動又は急激な低下
- 胆汁性肝硬変
- 高度の肝性脳症又はその既往
- 大量かつ張りを伴う進行した腹水症
- 過去6カ月以内の食道又は胃の静脈瘤出血
- 高度の門脈圧亢進症、外科的門脈体循環シャント又は腹腔静脈シャント
- PLTが50000 × 10^9/L未満、プロトロンビン時間が18秒超の一方又は両方に該当
- 高度又は中等度の腎機能障害（血清CREから推定したCL_{cr}が50 mL/min未満）

(4) HIV-1抗体及びHIV-2抗体の一方又は両方が陽性の者
(5) 肝機能正常者では、肝炎を有する者又はHBs抗原若しくはHCV抗体が（ELISA法及び確認検査で）陽性の者
(6) 肝機能正常者では、肝酵素異常を認める（ALT（GPT)、AST（GOT)、ビリルビンがULNを超える）者
(7) 血清UAがULNの2倍を超える者

(8) 肝機能正常者では、入院（–2日）前2週間以内に処方薬又は市販薬（St. John's Wort等のハーブ系サプリメントを含む）を使用した者（アセトアミノフェン又はイブプロフェンの頓用は可）
(9) 肝機能障害者では、併用禁止薬（CYP3A4誘導薬・阻害薬）を使用している者又は併用禁止薬の使用が必要になると見込まれる者
(10) 肝機能障害者では、治験薬投与（1日目）前2週間以内に併用薬の用量を変更した者、又は治験期間中に用量の変更が見込まれる者
(11) スクリーニング前6カ月以内に薬物を乱用した者
(12) ASP2151又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(13) 他の治験に参加している者、他の治験薬を使用している者、又は他の治験薬を本治験の治験薬投与前30日以内（若しくは当該薬剤の半減期の10倍以内、いずれか長い方）に使用していた者
(14) 精神疾患、悪性腫瘍、痛風、免疫不全症候群、重篤な活動性若しくは再発性感染症、その他の医学的状態若しくは障害、又はそれらの既往があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者
(15) がん（基底細胞癌及び第1期扁平上皮細胞癌を除く）の既往があり、治験薬投与前の寛解期が5年未満である者
(16) 治験薬投与前56日以内に450 mL以上の献血を行うか失血を経験した者、又は治験薬投与前7日以内に血漿成分献血を行った者
(17) 英語又は正確に翻訳された他の言語の同意説明文書を口頭又は文書で理解できない者
(18) 錠剤の嚥下が困難な者

目標症例数：16例（組入れ16例）

＜症例数の設定根拠＞

本治験の目標症例数は、肝機能正常者8例、中等度肝機能障害者8例の計16例とした。これは本治験と同様の第I相試験で一般的な症例数であり、統計学的手法に基づいて算出したものではない。

治験薬：ASP2151錠200 mg

ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠（ロット番号[redacted]）

投与方法：

1日目の朝、各被験者にASP2151 400 mg（ASP2151錠200 mg × 2錠）を水240 mLとともに単回経口投与した。投与前は8時間以上絶食とし、投与後4時間まで水以外の飲食を禁止した。

前治療：

肝機能正常者では除外基準(8)に該当する者、肝機能障害者では除外基準(9)又は(10)に該当する者を除外した。また、治験薬投与の48時間前から退院時（投与後96時間のPK用採血終了後）まで、アルコール、グレープフルーツジュース及びグレープフルーツの摂取を禁止した。

併用療法：

(1) 肝機能正常者

治験期間中は処方薬又は市販薬（ハーブ系サプリメントを含む）の使用を禁止した。アセトアミノフェン（2000 mg/日まで）及びイブプロフェン（治験責任医師又は治験分担医師が必要と認めた場合）は使用できるものとした。治験期間中にアセトアミノフェン、イブ

プロフェン、避妊薬以外の薬剤の併用が必要になった場合は、当該被験者の治験を中止することとした。ただし、治験責任医師又は治験分担医師と治験依頼者のメディカルモニターが協議し、必要とされる薬剤が治験結果に影響を及ぼさないと判断した場合は、治験を継続できるものとした。

(2) 肝機能障害者

治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した治療薬（併用禁止薬であるCYP3A4誘導薬・阻害薬を除く）を、治験開始前から継続して使用できるものとした。併用薬の用量は、治験薬投与（1日目）の2週間前から治験期間を通じて変更しないこととした。治験責任医師又は治験分担医師が必要と認めた場合は、アセトアミノフェン又はイブプロフェンの頓用を可能とした。

調査・観察項目：表 2.7.6-81のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態

血漿中及び尿中のASP2151未変化体濃度及び代謝物R5濃度の測定値を用いて、以下のPKパラメータを算出した。ASP2151未変化体のC_{max}及びAUC_{inf}を主要な評価パラメータとした。

1) 血漿中ASP2151未変化体：C_{max}、C_{24}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、t_{200}（血漿中濃度が200 ng/mLを超えた期間）、f_u（血漿中の非結合分画の割合、投与後2及び8時間の平均値）
2) 血漿中代謝物R5：C_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、MR（ASP2151未変化体のAUC_{inf}に対する代謝物R5のAUC_{inf}の比）
3) 尿中ASP2151未変化体：Ae_{24}、Ae_{last}、%Ae_{last}、CL_R
4) 尿中代謝物R5：Ae_{24}、Ae_{last}、CL_R

また、血漿中及び非結合分画中のASP2151未変化体濃度（投与後2及び8時間）を用いて、ASP2151未変化体の血漿蛋白結合率を算出した。

(2) 安全性

1) 有害事象
2) 臨床検査
   a) 血液学的検査
      HGB、HCT、RBC、WBC、白血球分画、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、PLT
   b) 血液生化学的検査
      GLU、T-CHO、TG、P、TP、総ビリルビン、ALP、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Ca、Na、K、重炭酸塩、Cl、UN、CRE、UA、ALB、CK（CPK）、LDH、アミラーゼ
   c) 尿検査
      pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、尿酸、潜血
3) バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、口腔体温）
4) 12誘導心電図
5) 身体所見

解析方法：

(1) 薬物動態

治験薬を服用し、主要なPKパラメータの算出に十分なPKデータを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

血漿中及び尿中のASP2151未変化体濃度及び代謝物R5濃度の測定値を用いて、ノンコンパートメント法により被験者ごとにPKパラメータを求めた。また、各測定時点の血漿中薬物濃度及び血漿蛋白結合率並びにPKパラメータについて、肝機能障害の有無別に記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、CV）を算出した。なお、記述統計量の算出にあたり、LLOQ未満の値は0として取り扱った。

肝機能障害がASP2151未変化体のPKに及ぼす影響を評価するため、対数変換後のC_{max}及びAUC_{inf}を用いて、肝機能障害の有無（肝機能正常者、中等度肝機能障害者）を固定効果とする分散分析を行った。パラメータごとに肝機能正常者と中等度肝機能障害者の最小二乗平均の差及びその90%信頼区間を求めて逆対数変換し、肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた（%で表示）。幾何平均比の90%信頼区間が100%を含まない場合に、肝機能正常者と中等度肝機能障害者のPKパラメータの差は統計学的に有意であると判断することとした。代謝物R5のC_{max}及びAUC_{inf}も同様に解析した。

ベースライン時の肝機能（ALB及び総ビリルビン）とPKパラメータ（ASP2151未変化体及び代謝物R5のC_{max}及びAUC_{inf}）の相関を線形回帰モデルを用いて探索し、回帰直線の傾き及び切片並びにそれらの95%信頼区間を求めた。

(2) 安全性

治験薬を服用した被験者を安全性解析対象集団とし、肝機能正常者、中等度肝機能障害者別に以下の解析を行った。

TEAE及び因果関係が否定できないTEAEをMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインでは、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。また、ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、総ビリルビン及びALBを対象として、ベースライン値及び治験薬投与後の最悪値をカテゴリー集計した。更に、潜在的に臨床的に意義のあるバイタルサインの変化を以下のように定義し、治験薬投与後の最悪値を頻度集計した。なお、ベースラインは治験薬投与前の直近の値とした。

・収縮期血圧：ベースラインと比較して25%以上の上昇又は下降
・拡張期血圧：ベースラインと比較して17.5%以上の上昇又は下降
・脈拍数：ベースラインと比較して30%以上の増加又は減少
・呼吸数：ベースラインと比較して25%以上の増加又は減少
・体温：ベースラインと比較して2%以上の上昇又は低下

各時点の心電図の正異を頻度集計した。

表 2.7.6-81 調査・観察スケジュール

項目	治験薬投与前			治験薬投与日	治験薬投与後			
	スクリーニング							
	−21～−2日	−2日	−1日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
インフォームド・コンセント、米国HIPAA法に基づく承諾	X							
選択・除外基準の確認	X	X	X	X				
Child-Pugh分類を用いた肝機能によるグループ分け[a]			X	X				
治験への登録				X				
既往歴、被験者背景	X							
身体所見	X		X					X
入院		◄	—	—	—	—	—	►
来院	X							
身長、体重[b]	X		X					
バイタルサイン[c]	X		X	X	X	X	X	X
血液学的検査、血液生化学的検査[d]	X	X		X	X	X	X	X
尿検査[d]	X	X		X	X	X	X	X
妊娠検査	X	X						
乱用薬物、アルコール検査	X	X						
12誘導心電図[e]	X			X	X			X
前治療、併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与				X				
有害事象				X	X	X	X	X
ASP2151のPK検討用採血[f]				X	X	X	X	X
蛋白結合検討用採血[g]				X				
ASP2151のPK検討用蓄尿[h]				X	X	X	X	X

a：治験責任医師又は治験分担医師は、−1日又は1日目の治験薬投与前に所定の臨床検査データ及びその他の安全性データを評価し、Child-Pugh分類に基づいて肝機能を判定した。
b：身長はスクリーニング時のみ、体重はスクリーニング時及び−1日に測定した。
c：スクリーニング時、−1日並びに1日目の治験薬投与前（投与後0時間）、投与後約2、8、24、36、48、72及び96時間に血圧、脈拍数、呼吸数、口腔体温を測定した。
d：スクリーニング時、−2日、並びに1日目の治験薬投与前（投与後0時間）、投与後24、48、72及び96時間の空腹時（8時間以上の絶飲食後）に採血・採尿した。スクリーニング時の臨床検査を−2日の前72時間以内に実施した場合は、入院時（−2日）の検査は不要とした。肝機能正常者では、スクリーニング時の血液検査で肝炎の有無を調べた。
e：スクリーニング時、治験薬投与の約30分前（投与後0時間）、投与後2及び24時間、並びに退院前（5日目）に記録した（約5分間隔で3回）。
f：治験薬投与前15分以内（投与後0時間）、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72及び96時間に採血した。
g：治験薬投与後2及び8時間に採血した。
h：治験薬投与前30分以内に採尿し、投与後0～4、4～8、8～12、12～24、24～36、36～48、48～72及び72～96時間に蓄尿した。

2.7.6.9.2 結果

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳とその取扱い

16例（肝機能正常者8例、中等度肝機能障害者8例）を本治験に組み入れ、全16例が治験を完了した。治験実施計画書からの逸脱はなく、16例すべてを安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団（薬物動態解析対象集団と同一）の人口統計学的特性を表 2.7.6-82に示した。

中等度肝機能障害者と性別、年齢及びBMIがおおむね一致するように、肝機能正常者を選択して組み入れたため、両者の人口統計学的特性は類似しており、いずれも8例中6例（75.0%）が男性、7例（87.5%）が白人種であった。また、年齢の平均値（範囲）は肝機能正常者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ52.3歳（42～65歳）及び53.3歳（46～59歳）であり、BMIの平均値（範囲）はそれぞれ25.06 kg/m^2（19.5～31.2 kg/m^2）及び26.83 kg/m^2（20.6～36.9 kg/m^2）であった。

表 2.7.6-82 人口統計学的特性（安全性解析対象集団／薬物動態解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー	肝機能正常者 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)	合計 (n=16)
性別	男性	6 (75.0)	6 (75.0)	12 (75.0)
	女性	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (25.0)
人種	白人種	7 (87.5)	7 (87.5)	14 (87.5)
	黒人種/アフリカ系アメリカ人	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
民族	ヒスパニック/ラテン以外	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	52.3 (7.81)	53.3 (5.42)	52.8 (6.52)
	中央値	52.0	53.0	52.0
	最小値, 最大値	42, 65	46, 59	42, 65
体重（kg）	平均値（標準偏差）	76.63 (15.380)	81.93 (17.444)	79.28 (16.121)
	中央値	82.10	82.05	82.10
	最小値, 最大値	54.1, 93.0	56.7, 101.3	54.1, 101.3
身長（cm）	平均値（標準偏差）	174.59 (7.447)	174.76 (8.429)	174.68 (7.684)
	中央値	175.25	175.85	175.25
	最小値, 最大値	162.6, 183.5	165.0, 188.0	162.6, 188.0
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	25.06 (4.525)	26.83 (5.758)	25.94 (5.085)
	中央値	25.25	26.45	25.25
	最小値, 最大値	19.5, 31.2	20.6, 36.9	19.5, 36.9

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.3-3）Table 2から引用

2.7.6.9.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

服薬遵守に関する逸脱はなく、16例（肝機能正常者8例、中等度肝機能障害者8例）すべてがASP2151 400 mgを単回経口投与された。

2.7.6.9.2.4 薬物動態

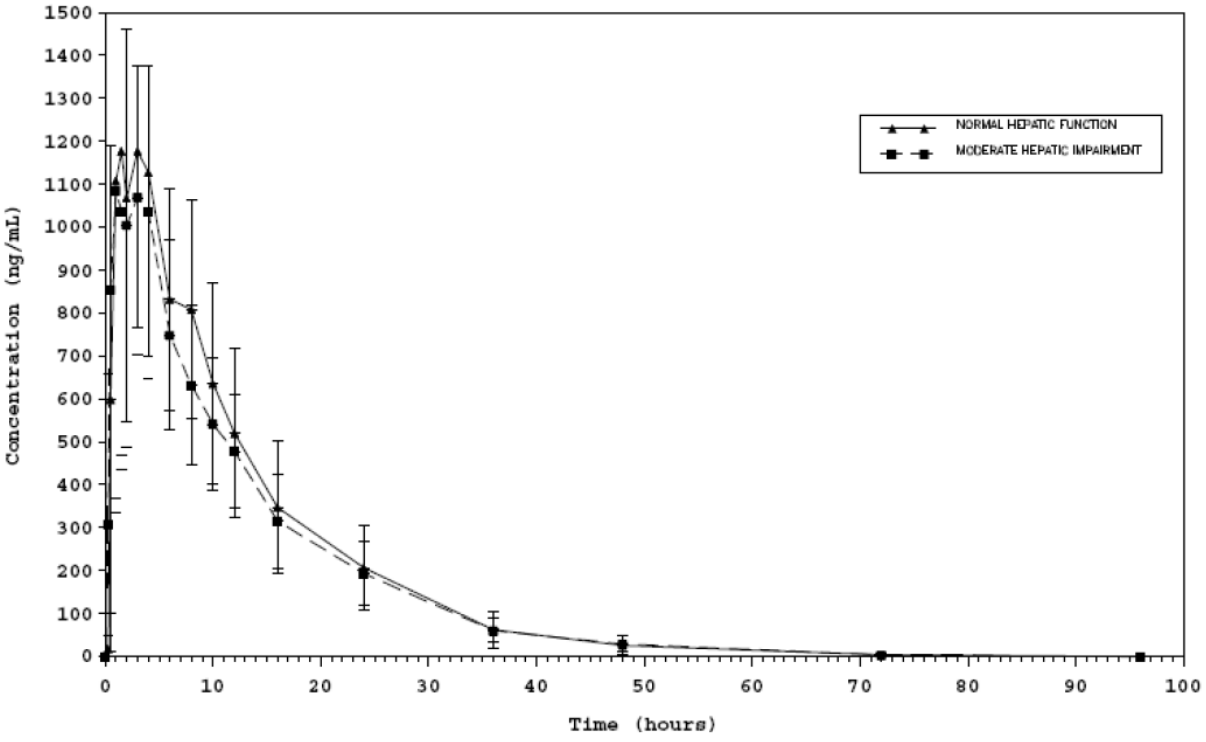
(1) 血漿中ASP2151未変化体及び代謝物R5

肝機能正常者及び中等度肝機能障害者にASP2151 400 mgを単回経口投与したときの血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移を図 2.7.6-36に、血漿中代謝物R5濃度の平均値の推移を図 2.7.6-37に示した。

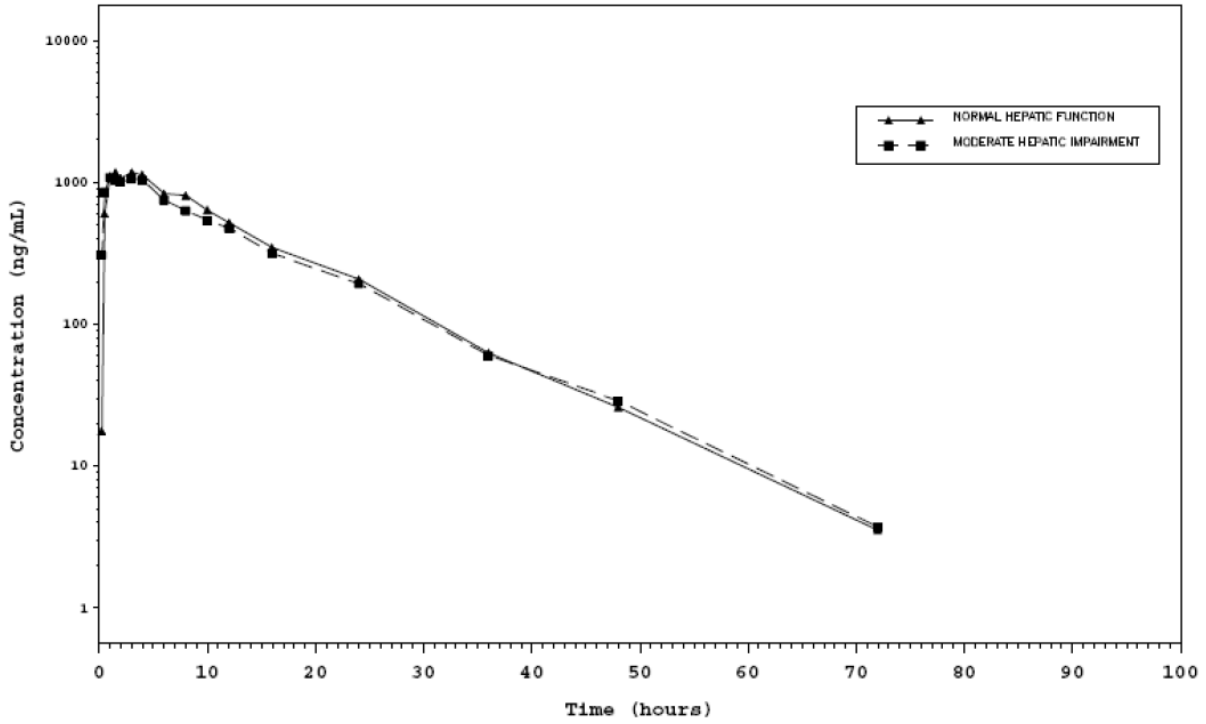
血漿中ASP2151未変化体濃度及び代謝物R5濃度の推移は、肝機能正常者と中等度肝機能障害者で類似していた。

図 2.7.6-36 肝機能正常者及び中等度肝機能障害者にASP2151 400 mgを単回経口投与後の血漿中ASP2151未変化体濃度の推移（薬物動態解析対象集団）

実数スケール　平均値（標準偏差）



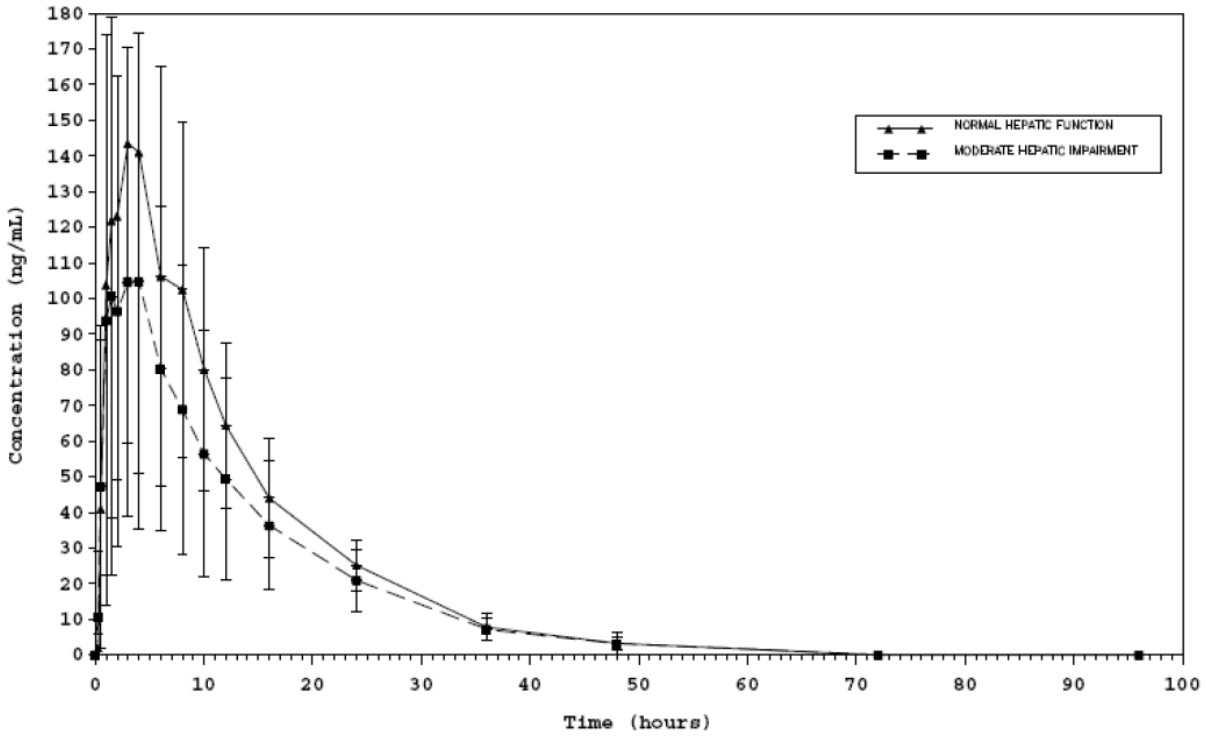
片対数スケール　平均値



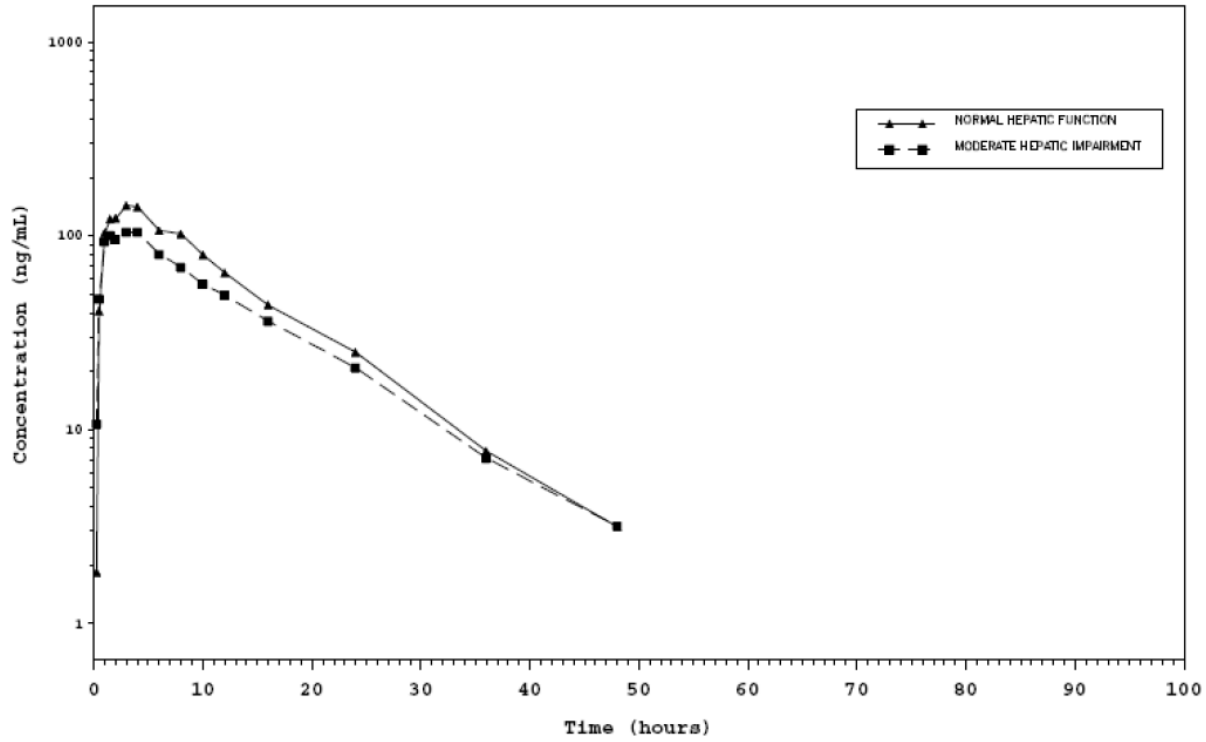
総括報告書（5.3.3.3-3）Figure 1から引用

図 2.7.6-37 肝機能正常者及び中等度肝機能障害者にASP2151 400 mgを単回経口投与後の血漿中代謝物R5濃度の推移（薬物動態解析対象集団）

実数スケール　平均値（標準偏差）



片対数スケール　平均値



総括報告書（5.3.3.3-3）Figure 2から引用

血漿中濃度から求めたASP2151未変化体及び代謝物R5のPKパラメータを表 2.7.6-83に要約し、肝機能障害がASP2151未変化体及び代謝物R5のPKに及ぼす影響の検討結果を表2.7.6-84に示した。

ASP2151未変化体のC_{max}の平均値は肝機能正常者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ1444.8及び1318.3 ng/mL、AUC_{inf}の平均値はそれぞれ16213.0及び14967.5 ng·h/mLであり、肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者ではC_{max}及びAUC_{inf}がいずれもわずかに減少した。肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比（90%信頼区間）は、C_{max}が90.98%（60.81%～136.10%）、AUC_{inf}が95.66%（70.51%～129.79%）であった。これらの90%信頼区間は、一般に生物学的同等性の目安とされる80%～125%の範囲外であったものの、いずれも100%を含んでおり、ASP2151未変化体のC_{max}及びAUC_{inf}に関して、肝機能正常者と中等度肝機能障害者の差は統計学的に有意ではなかった。CL/Fの平均値は肝機能正常者で28.6 L/h、中等度肝機能障害者で28.4 L/hであり、肝機能障害の有無による違いは認められなかった。$t_{1/2}$の平均値は肝機能正常者で7.7時間、中等度肝機能障害者で8.9時間であった。

代謝物R5のC_{max}の平均値は肝機能正常者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ160.7及び117.3 ng/mL、AUC_{inf}の平均値はそれぞれ1985.5及び1564.3 ng·h/mLであり、肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者ではC_{max}が約27%、AUC_{inf}が約21%減少した。肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比（90%信頼区間）は、C_{max}が67.45%（39.58%～114.91%）、AUC_{inf}が74.76%（49.46%～113.00%）であった。これらの90%信頼区間は80%～125%の範囲外であったものの、いずれも100%を含んでおり、代謝物R5のC_{max}及びAUC_{inf}に関して、肝機能正常者と中等度肝機能障害者の差は統計学的に有意ではなかった。MR（%で表示）は肝機能正常者で12.2%、中等度肝機能障害者で10.5%であった。

表 2.7.6-83 肝機能正常者及び中等度肝機能障害者にASP2151 400 mgを単回経口投与後の血漿中濃度から求めたASP2151未変化体及び代謝物R5のPKパラメータ（薬物動態解析対象集団）

項目	ASP2151未変化体		代謝物R5	
	肝機能正常者 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)	肝機能正常者 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)
C_{max}（ng/mL）	1444.8 (610.46)	1318.3 (590.00)	160.7 (85.66)	117.3 (75.72)
C_{24}（ng/mL）	206.8 (96.44)	193.4 (73.64)	-	-
AUC_{inf}（ng·h/mL）	16213.0 (5888.97)	14967.5 (3991.71)	1985.5 (771.66)	1564.3 (792.48)
AUC_{last}（ng·h/mL）	16124.9 (5900.61)	14770.9 (4044.37)	1924.0 (769.41)	1511.6 (797.46)
t_{max}（h）	2.25 (1.0, 8.0)	3.00 (1.0, 4.0)	2.75 (1.0, 8.0)	3.01 (1.0, 4.0)
$t_{1/2}$（h）	7.7 (1.91)	8.9 (2.64)	8.6 (2.37)	9.9 (2.89)
CL/F（L/h）	28.6 (13.51)	28.4 (7.44)	-	-
V_z/F（L）	308.1 (154.07)	379.8 (190.12)	-	-
t_{200}（h）	22.4 (6.50)	22.0 (4.10)	-	-
f_u（%）	22.1 (1.07)	23.0 (1.74)	-	-
MR	-	-	0.122[a]	0.105[a]

数値は平均値（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（最小値, 最大値）
-：算出せず／該当せず
a：MR = 代謝物R5のAUC_{inf} / ASP2151未変化体のAUC_{inf}
総括報告書（5.3.3.3-3）Table 4、Table 12.4.2.1及びTable 12.4.2.2から改変

表 2.7.6-84 肝機能障害がASP2151未変化体及び代謝物R5のPKに及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）

項目	ASP2151未変化体			代謝物R5		
	最小二乗平均[a]		比（90%信頼区間）[c]	最小二乗平均[a]		比（90%信頼区間）[c]
	肝機能正常者[b]	中等度肝機能障害者[b]		肝機能正常者[b]	中等度肝機能障害者[b]	
C_{max}（ng/mL）	1325.29	1205.70	90.98 (60.81, 136.10)	143.27	96.63	67.45 (39.58, 114.91)
AUC_{inf}（ng·h/mL）	15164.79	14506.62	95.66 (70.51, 129.79)	1858.09	1389.08	74.76 (49.46, 113.00)

a：対数変換後のデータから算出した最小二乗平均を逆対数変換した値
b：n=8
c：中等度肝機能障害者 / 肝機能正常者（逆対数変換し、%で表示）
総括報告書（5.3.3.3-3）Table 5から引用

(2) 尿中ASP2151未変化体及び代謝物R5

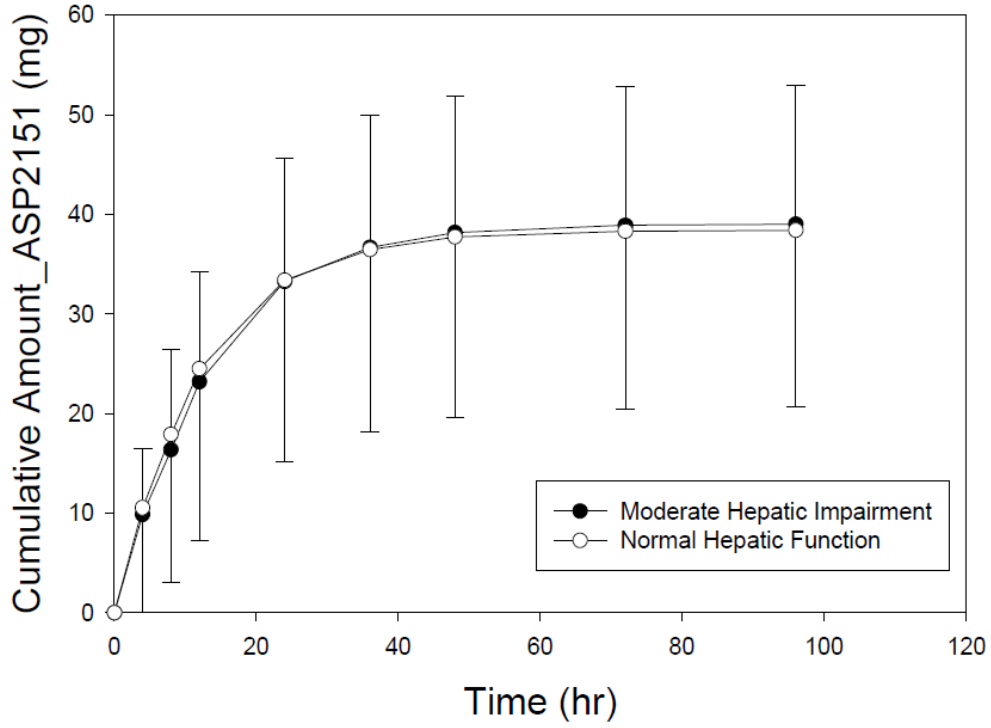
肝機能正常者及び中等度肝機能障害者にASP2151 400 mgを単回経口投与したときのASP2151未変化体及び代謝物R5のAeについて、平均値の推移を図 2.7.6-38に示した。また、尿中濃度から求めたASP2151未変化体及び代謝物R5のPKパラメータを表 2.7.6-85に要約した。

ASP2151未変化体のAeの推移は、肝機能正常者と中等度肝機能障害者で類似していた。また、ASP2151未変化体のAe_{last}の平均値は、肝機能正常者で38.4 mg、中等度肝機能障害者で39.0 mgであり、両者の間に差はなかった。肝機能正常者でのASP2151未変化体のCL_Rの平均値は、CL/F（平均値：28.6 L/h、表 2.7.6-83参照）の約8%に相当する2.4 L/hであり、中等度肝機能障害者（2.7 L/h）との間に差はみられなかった。

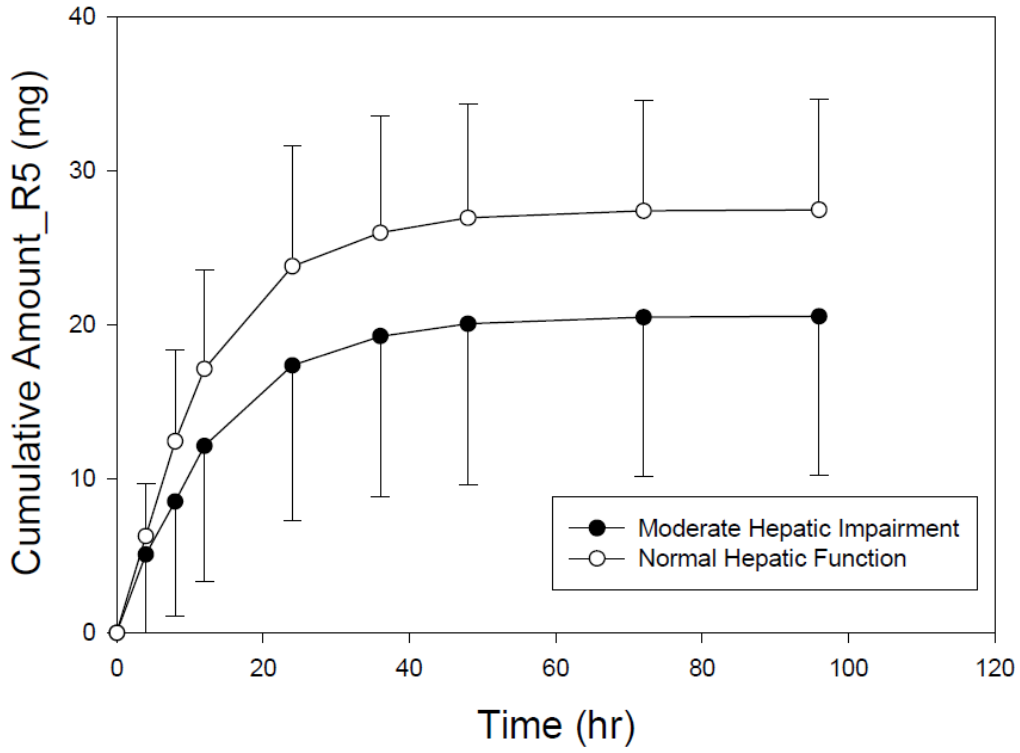
代謝物R5のAe_{last}の平均値は、肝機能正常者で27.5 mg、中等度肝機能障害者で20.5 mgであり、中等度肝機能障害者では約25%減少した。

図 2.7.6-38 肝機能正常者及び中等度肝機能障害者にASP2151 400 mgを単回経口投与後のASP2151未変化体及び代謝物R5のAeの推移（薬物動態解析対象集団）

ASP2151未変化体　平均値（標準偏差）



代謝物R5　平均値（標準偏差）



総括報告書（5.3.3.3-3）Figure 3から引用

表 2.7.6-85 肝機能正常者及び中等度肝機能障害者にASP2151 400 mgを単回経口投与後の尿中濃度から求めたASP2151未変化体及び代謝物R5のPKパラメータ（薬物動態解析対象集団）

項目	ASP2151未変化体		代謝物R5	
	肝機能正常者 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)	肝機能正常者 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)
Ae_{24}（mg）	33.4 (12.21)	33.3 (18.07)	23.8 (7.82)	17.4 (10.05)
Ae_{last}（mg）	38.4 (14.61)	39.0 (18.36)	27.5 (7.14)	20.5 (10.27)
$\%Ae_{last}$（%）	9.6 (3.65)	9.8 (4.59)	6.7[a]	5.0[a]
CL_R（L/h）	2.4 (0.37)	2.7 (1.11)	14.7 (2.99)	14.9 (6.83)

数値は平均値（標準偏差）
a：以下の式で算出
［Ae_{last}（mg）/ 投与量］×（ASP2151の分子量 / 代謝物R5の分子量）× 100
ただし、ASP2151の分子量 ＝482.55、代謝物R5の分子量 ＝498.55
総括報告書（5.3.3.3-3）Table 6から引用

(3) ASP2151未変化体の血漿蛋白結合

ASP2151未変化体の血漿蛋白結合率を表 2.7.6-86に要約した。

投与後2及び8時間の非結合分画濃度から求めたASP2151未変化体のf_uの平均値は、肝機能正常者で22.1%、中等度肝機能障害者で23.0%であった（表 2.7.6-83参照）。また、ASP2151未変化体の血漿蛋白結合率の平均値は、投与後2及び8時間に肝機能正常者でそれぞれ78.4%及び77.3%、中等度肝機能障害者でそれぞれ79.3%及び74.8%であり、肝機能正常者と中等度肝機能障害者の血漿蛋白結合率に差はみられなかった。

表 2.7.6-86 ASP2151未変化体の血漿蛋白結合率（薬物動態解析対象集団）

統計量	肝機能正常者（n=8）		中等度肝機能障害者（n=8）	
	投与後2時間	投与後8時間	投与後2時間	投与後8時間
平均値（標準偏差）	78.4 (1.16)	77.3 (2.30)	79.3 (2.96)	74.8 (1.23)
中央値	78.5	77.2	78.8	75.1
最小値, 最大値	76.4, 80.0	73.2, 81.3	75.4, 84.1	72.5, 76.0

単位：%
総括報告書（5.3.3.3-3）Table 7から引用

(4) 肝機能とPKパラメータの相関

ベースライン時の肝機能（ALB及び総ビリルビン）とPKパラメータ（ASP2151未変化体及び代謝物R5のC_{max}及びAUC_{inf}）の相関を、線形回帰モデルを用いて探索した。その結果、総ビリルビンと代謝物R5のAUC_{inf}の組合せで、回帰直線の傾きの95%信頼区間が0を含まなかった。しかし、その他の組合せでは、傾きの95%信頼区間がいずれも0を含んでおり、統計学的に有意な相関は認められなかった。

2.7.6.9.2.5 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因

果関係が否定できない有害事象とした。

本治験で発現したTEAEの一覧表を表 2.7.6-87に示した。

肝機能正常者8例中1例（12.5%）で、軽度の悪心が発現した。本事象は治験薬投与後10時間を超えてから発現し、発現6.2時間後に回復した。治験薬との因果関係は「多分（おそらく）関連あり」であった。中等度肝機能障害者ではTEAEは発現しなかった。

なお、上記に加えて、肝機能正常者1例が膝痛及び下肢痛のため、中等度肝機能障害者1例が頭痛のため、治験薬投与後（いずれも3日目）にアセトアミノフェンの投与を受けた。しかし、2例ともに対応する既往歴を有しており、いずれの症状も治験薬投与前から認められ、かつ悪化していないことから、治験責任医師又は治験分担医師はこれらの症状をTEAEとして取り扱わなかった。

表 2.7.6-87 TEAEの一覧表（安全性解析対象集団）

肝機能グループ	被験者識別コード（人種）	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	転帰
肝機能正常者	2105（白人種）	男	4[redacted]	［胃腸障害］悪心	1	1	多分（おそらく）関連あり	軽度	非重篤	回復

a：MedDRA/J Ver. 9.1　上段：［SOC］、下段：PT
b：発現日及び回復日は治験薬投与日を1日目として起算
総括報告書（5.3.3.3-3）Listing 13.2.7から改変

(2) 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査

肝機能正常者、中等度肝機能障害者ともに、いずれの検査項目でも臨床的に意義のある平均値の変動は認められなかった。

ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、総ビリルビン及びALBを対象として、ベースライン値及び治験薬投与後の最悪値が正常値を逸脱した被験者数及びその割合を表 2.7.6-88に示した。

肝機能正常者では、ベースライン時にALBが低値を示した被験者が1例認められたが、治験薬投与後に正常となった。中等度肝機能障害者では、治験薬投与後にALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、ALBが異常値を示した被験者が認められたが、これらの被験者ではベースライン値も同一カテゴリー内の異常値であり、臨床的に意義のある悪化はみられなかった。

表 2.7.6-88 臨床検査値が正常値を逸脱した被験者（安全性解析対象集団）

項目	カテゴリー	肝機能正常者（n=8）		中等度肝機能障害者（n=8）	
		ベースライン値	投与後最悪値	ベースライン値	投与後最悪値
ALT（GPT）	>ULN～3 × ULN	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)
	>3 × ULN	0	0	0	0
AST（GOT）	>ULN～3 × ULN	0	0	4 (50.0)	4 (50.0)
	>3 × ULN～5 × ULN	0	0	0	0
	>5 × ULN	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
ALP	>ULN～1.5 × ULN	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)
	>1.5 × ULN	0	0	0	0
総ビリルビン	>ULN	0	0	0	0
ALB	30～35 g/L	1 (12.5)	0	3 (37.5)	3 (37.5)
	20～29 g/L	0	0	3 (37.5)	3 (37.5)
	<20 g/L	0	0	0	0

数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.3-3）Table 9及びTable 12.6.2.4から改変

(4) バイタルサイン、心電図及び身体所見

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、口腔体温）では、肝機能正常者、中等度肝機能障害者ともに、臨床的に意義のある平均値の変動は認められなかった。

潜在的に臨床的に意義のある変化を集計した結果、肝機能正常者では拡張期血圧の上昇が8例中5例（62.5%）で、体温の上昇が8例中3例（37.5%）で認められた。しかし、その他の項目で潜在的に臨床的に意義のある変化に該当した被験者は、肝機能障害の有無にかかわらず8例中1例又は2例であり、肝機能正常者と比較して、中等度肝機能障害者で潜在的に臨床的に意義のある変化が増加する傾向は認められなかった。

心電図及び身体所見では、肝機能正常者、中等度肝機能障害者ともに、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.9.2.6 結論

肝機能正常者及び中等度肝機能障害者にASP2151 400 mgを単回経口投与し、PK及び蛋白結合並びに安全性及び忍容性を検討した。

血漿中ASP2151未変化体のPKプロファイルは、肝機能正常者と中等度肝機能障害者で類似しており、両者のCL/Fの平均値に差はなかった。一方、代謝物R5のC_{max}の平均値は、肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者で約27%低かった。AUC_{inf}の比（代謝物R5/ASP2151未変化体）に基づくMR（%）は、肝機能正常者で12.2%、中等度肝機能障害者で10.5%であった。

ASP2151未変化体のAe_{last}の平均値は、肝機能正常者と中等度肝機能障害者で同程度であった。また、肝機能正常者でのASP2151未変化体のCL_RはCL/Fの約8%に相当しており、中等度肝機能障害者との間に差はみられなかった。一方、代謝物R5のAe_{last}の平均値は、肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者で約25%減少した。

非結合分画濃度から求めたASP2151未変化体のf_uの平均値は、肝機能障害の有無にかかわらず20%を超える程度であり、肝機能正常者と中等度肝機能障害者の血漿蛋白結合率に差は認められなかった。

ベースライン時の肝機能と、ASP2151未変化体及び代謝物R5のPKパラメータの間に、臨床的に意義のある相関は認められなかった。

以上のことから、中等度肝機能障害はASP2151 400 mg単回投与時のPKに対して、明らかな影響を及ぼさないものと考えられる。

本治験で発現したTEAEは軽度の悪心1例（肝機能正常者）のみであり、ASP2151 400 mgを単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。肝機能正常者と中等度肝機能障害者の安全性プロファイルに、特記すべき違いは認められなかった。

2.7.6.10 腎機能障害者を対象としたASP2151の第I相試験／15L-CL-014（添付資料5.3.3.3-4）

2.7.6.10.1 治験方法の概要

治験標題：A phase 1, open-label, parallel-group study to assess the effect of mild, moderate and severe renal impairment on the pharmacokinetics of ASP2151（軽度、中等度及び高度の腎機能障害がASP2151の薬物動態に及ぼす影響を検討する第I相、非盲検、並行群間比較試験）

治験責任医師：[redacted], MD 他、計4名（米国）

実施医療機関：[redacted] 他、計4施設（米国）

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

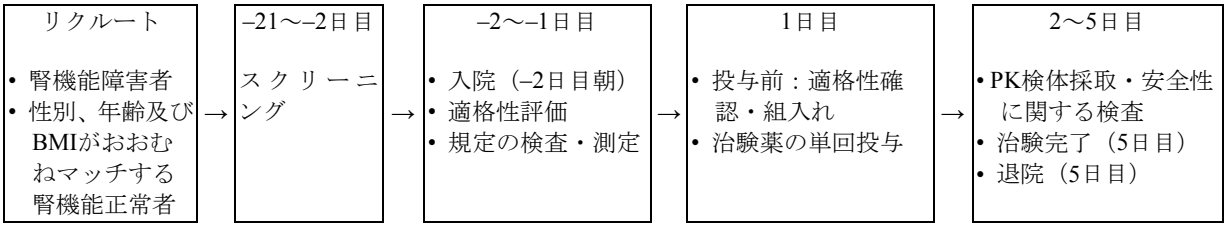
(1) 軽度、中等度及び高度の腎機能障害を有する男女にASP2151を空腹時投与したときの薬物動態及び蛋白結合を腎機能正常者と比較する。
(2) 軽度、中等度及び高度の腎機能障害を有する男女にASP2151 400 mgを空腹時に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を腎機能正常者と比較して評価する。

治験のデザイン：第I相、非盲検、単回投与、並行群間比較試験

本治験のフローチャートを図 2.7.6-39に示した。

CL_{Cr}推定値に基づき、軽度、中等度及び高度の腎機能障害群並びに腎機能正常群の4群に被験者を割り付けた。腎機能正常者は、性別、年齢及びBMIが腎機能障害者全体とおおむねマッチするよう選択した。すべての被験者にASP2151 400 mgを単回投与した（1日目）。

図 2.7.6-39 フローチャート



対象：CL_{Cr}推定値に基づく軽度、中等度及び高度腎機能障害者並びに性別、年齢及びBMIが腎機能障害者全体とおおむねマッチする腎機能正常者

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 本治験のための手順（併用禁止薬を使用していた場合は、その中止を含む）を開始する前に、本人又は法定代理人から、IRB又はIECが承認した同意説明文書による同意と、米国の規制に適合したプライバシーポリシー（米国HIPAA法等）への同意が得られた者
(2) 年齢18歳以上79歳以下の男女
(3) 腎機能障害者の場合、腎機能障害及び関連する安定した病態以外は良好な健康状態であり、他の合併症や臨床的に意義のある所見がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者

(4) スクリーニング時に実施医療機関でCockcroft-Gault式により推算したCL_{Cr}投与前値に基づき、以下のとおり分類された者
- 80 mL/min超：腎機能正常
- 50 mL/min以上80 mL/min以下：軽度腎機能障害
- 30 mL/min以上50 mL/min未満：中等度腎機能障害
- 30 mL/min未満：高度腎機能障害

(5) 体重が45 kg以上、BMIが18 kg/m^{2}以上40 kg/m^{2}以下である者
(6) 臨床検査値が基準範囲内の者、又は腎機能障害関連以外の項目が異常であっても臨床的に意義がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(7) スクリーニング時の12誘導心電図が正常であるか、異常であっても臨床的に意義がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(8) 閉経後2年以上経過した女性、不妊手術を受けた女性、性的活動がある場合は有効な避妊法を使用している女性、妊娠中又は授乳中でない女性
(9) 薬物及びアルコールの検査で陰性の者
(10) 治験実施計画書を遵守し、本治験を完遂すると考えられる者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。
(1) スクリーニング検査前3カ月以内に、治験参加の妨げとなる臨床的に意義のある疾患、医学的状態又は臨床検査値異常の既往があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した腎機能正常者
(2) スクリーニング検査前3カ月以内に、治験参加の妨げとなる臨床的に意義のある疾患（腎疾患及び関連症状を除く）、医学的状態又は臨床検査値異常の既往があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した腎機能障害者
注）コントロール良好の糖尿病、高血圧等の慢性疾患を有する腎機能障害者は、その慢性疾患に対して維持用量での薬物療法（CYP3A4誘導薬・阻害薬を除く）を受けている場合に本治験へ参加できた。
(3) 肝炎患者、HBs抗原キャリア、HCVキャリア（ELISA+確証的検査に基づく）、又はHIV-1/2抗体が陽性の者
(4) 肝機能検査値異常がある［ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンのいずれか又は複数がULNを超える］者
(5) 薬物療法の用量が治験薬投与前2週間で一定でない、又は治験中に変更される可能性がある腎機能障害者
(6) CYP3A4誘導薬・阻害薬を使用した、又はそれらの薬剤が必要になる可能性がある腎機能障害者
(7) 腎機能障害の原因が、腎実質障害又は腎疾患に関連しないもの（閉塞性尿路疾患等）である腎機能障害者
(8) 血清中UAがULNの2倍を超える者
(9) スクリーニング前6カ月以内に薬物を乱用した者
(10) ASP2151又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(11) 実施医療機関への入院（–2日目）前2週間以内に処方薬又は市販薬（生薬を含む。頓服のアセトアミノフェン又はイブプロフェンを除く）を使用した腎機能正常者
(12) 他の臨床研究に参加中の者、他の治験薬を使用中の者、又は他の治験薬を本治験の治験薬投与前30日（又は他の治験薬の半減期の10倍のいずれか長い方）以内に投与された者

(13) 精神疾患、悪性腫瘍、免疫不全症候群、重症の活動性若しくは再発性感染症、肝炎、治験参加の妨げとなるその他の医学的状態若しくは障害又はその既往があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(14) 治験薬投与前の少なくとも5年間に寛解期にない癌（基底細胞癌又はI期の扁平上皮細胞癌を除く）の既往がある者
(15) 治験薬投与前56日以内に450 mL以上の献血若しくは失血をした者、又は治験薬投与前7日以内に血漿成分献血を行った者
(16) 英語又は適切に翻訳された他の言語の同意説明文書を口頭又は文書で理解できない者
(17) 錠剤の嚥下が困難な者

目標症例数：32例（組入れ33例）

＜症例数の設定根拠＞

治験薬投与例数として、腎機能正常群、軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群で各8例と設定した。症例数は、本試験と同様のデザインの他試験の症例数に基づいており、検出力を統計学的に検討したものではない。

治験薬：ASP2151錠200 mg：ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠（ロット番号[redacted]）

投与方法：投与前8時間以上は絶食とした。1日目の朝に絶食下で治験薬2錠を240 mLの水とともに経口投与した。投与後4時間は飲食を避けた（飲水は可）。

前治療：腎機能正常者では、除外基準(11)に該当する者を除外した。腎機能障害者では、治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合に限り、CYP3A4誘導薬・阻害薬を除く薬物療法が可能であった。ただし、治験薬投与前2週間以上は薬物療法の用量が一定であることとした。

併用療法：腎機能正常者では、治験期間を通じて、処方薬又は市販薬（生薬を含む）の併用を禁止した。ただし、アセトアミノフェン（2 g/日以下）、イブプロフェン（治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合）及び避妊薬が併用可能であった。有害事象に対する処置などの緊急の場合も併用可能であった。その薬剤が本治験の結果に影響を及ぼすと判断された場合、当該被験者の治験参加を中止することとした。腎機能障害者では、新たな薬剤の併用を禁止した。ただし、治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合に限り、頓服のアセトアミノフェン又はイブプロフェンが併用可能であった。

調査・観察項目：表 2.7.6-89のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目

血漿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、ASP2151のC_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F、C_{24}及びt_{200}を算出した。また、ASP2151のf_u（非結合分画）（投与後2及び8時間の平均値）及び血漿蛋白結合率を算出した。ASP2151の代謝物R5の血漿中濃度の測定値を用いて、R5のC_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$及びMR（ASP2151に対するR5の比）を算出した。尿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いてASP2151のAe_{24}、Ae_{last}、$\%Ae_{last}$及びCL_Rを算出した。尿中R5濃度の測定値を用いてR5のAe_{24}、Ae_{last}及びCL_Rを算出した。

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

a) 血液学的検査

RBC、HGB、HCT、PLT、WBC、白血球分画

b) 血液生化学的検査

TG、GLU、P、TP、ALB、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、CK（CPK）、LDH、アミラーゼ、T-CHO、UN、UA、CRE、Na、K、Ca、重炭酸塩、Cl

c) 尿検査

pH、比重、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、潜血

3) 12誘導心電図

4) バイタルサイン：血圧（仰臥位）、脈拍数、呼吸数、体温（口腔）

5) 診察

解析方法：

(1) 薬物動態

治験薬を服用し、C_{max}及びAUC_{inf}の算出に必要な血漿中薬物濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

薬物動態学的パラメータはノンコンパートメント法で算出し、腎機能群（軽度、中等度及び高度腎機能障害群並びに腎機能正常群）別に例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、CV及び幾何平均値を求めた。

腎機能障害がASP2151の薬物動態に及ぼす影響の検討は、ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}を主要な評価パラメータとした。ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}を対数変換し、腎機能群を固定効果とした分散分析を行った。算出した最小二乗平均値の各腎機能障害群と腎機能正常群の差及びその90%信頼区間を逆対数変換し、腎機能正常群に対する各腎機能障害群の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。幾何平均比の90%信頼区間が100%を含まない場合に、C_{max}及びAUC_{inf}の群間差は統計学的に有意であることとした。R5のC_{max}及びAUC_{inf}も同様に検討した。

CL_{Cr}と薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC_{inf}、CL/F及びCL_R）の相関を、ASP2151及びR5について線形回帰モデルを用いて探索した。回帰直線の傾き及びその95%信頼区間を算出した。

(2) 安全性

治験薬を服用した被験者を安全性解析対象集団とし、腎機能群別に以下の解析を行った。

有害事象、因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象をMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時期別に求めた。ベースラインは治験薬投与前の直近の値とした。更に、ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、総ビリルビン、UN及びCREは、ベースライン及び投与後の最高値をカテゴリー集計し、投与前後のクロス表を作成した。バイタルサインの潜在的に臨床的に意義のある変動及び心電図検査結果は、カテゴリーごとに頻度集計した。

表 2.7.6-89 調査・観察スケジュール

項目	投与前期			投与期	追跡調査期			
	スクリーニング −21～−2日目	−2日目	−1日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目・試験終了時
同意取得・HIPAA	X							
選択・除外基準	X	X	X	X				
既往歴・被験者背景	X							
診察	X		X					X
入院		←	—	—	—	—	—	→
腎機能群への割当て[a]			X	X				
登録・組入れ				X				
来院	X							
身長・体重・BMI[b]	X		X					
バイタルサイン[c]	X		X	X	X	X	X	X
血液学的検査・血液生化学検査[d]	X	X	X*	X	X	X	X	X
尿検査[d]	X	X		X	X	X	X	X
妊娠検査	X	X						
薬物・アルコール検査	X	X						
肝炎ウイルス検査	X							
12誘導心電図[e]	X			X	X			X
前治療・併用療法[f]	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の投与				X				
有害事象				X	X	X	X	X
ASP2151のPK検討用採血[g]				X	X	X	X	X
蛋白結合検討用採血[h]				X				
ASP2151のPK検討用採尿[i]				X	X	X	X	X
尿中CRE測定用採尿[j]			X					

a：治験責任医師又は治験分担医師が安全性データを評価して適格であった被験者につき、実施医療機関で推算（Cockcroft Gault式）したCL_{Cr}に基づいて−1日目又は1日目投与前に割り当てた。推算には、−2日目の臨床検査での血清CREデータが使用可能であった。

b：身長はスクリーニング時のみ測定し、体重及びBMIはスクリーニング時及び−1日目に測定・算出した。

c：スクリーニング時、−1日目並びに1日目投与前（投与後0時間）、投与後約2、8、24、36、48、72及び96時間に血圧（仰臥位）、脈拍数、呼吸数、体温（口腔）を測定した。

d：スクリーニング時、−2日目並びに1日目投与前（投与後0時間）、投与後24、48、72及び96時間の空腹時（8時間以上の絶食後）に採血・採尿した。スクリーニング時の臨床検査を−2日目の前72時間以内に実施した場合は、−2日目の検査は不要とした。

* −1日目朝（治験薬投与の約24時間前）に血清CRE測定用に採血した。

e：スクリーニング時、治験薬投与の約30分前（投与後0時間）、投与後2及び24時間、5日目（退院前）に検査した（約5分間隔で3回）。

f：腎機能障害者では、治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合に限り、CYP3A4誘導薬・阻害薬を除く薬物療法の継続が可能であった。ただし治験薬投与前2週間以上及び治験期間中は薬物療法の用量が一定であることとした。

g：治験薬投与前15分以内（投与後0時間）、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72及び96時間に採血した。

h：投与後2及び8時間に採血した。

i：投与前（治験薬投与前30分以内）、投与後0～4、4～8、8～12、12～24、24～36、36～48、48～72及び72～96時間に採尿した。

j：−1日目（治験薬投与の約24時間前）から1日目投与前まで蓄尿した（投与前最後の尿は、24時間蓄尿へ混合する前に、投与前ASP2151濃度測定及び投与前尿検査用に分取した）。

2.7.6.10.2 結果

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳とその取扱い

33例（腎機能正常群9例、軽度腎機能障害群8例、中等度腎機能障害群8例、高度腎機能障害群8例）が本治験に組み入れられ、治験薬を投与され、33例全員が治験を完了した。このうち1例は、経口薬2種（リシノプリル及びエソメプラゾール）の使用を中止後、組入れ前に再開していた。治験実施計画書からのその他の逸脱はなかった。33例全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

2.7.6.10.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-90に示した。

被験者背景は腎機能群間で類似していた。全体で男女はほぼ同数であった。人種は白人種、民族はヒスパニック/ラテン系が最も多かった。平均年齢は63.0歳であった。

表 2.7.6-90 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー	腎機能正常群 (n=9)	軽度腎機能障害群 (n=8)	中等度腎機能障害群 (n=8)	高度腎機能障害群 (n=8)	合計 (n=33)
性別	男性	4 (44.4)	3 (37.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	16 (48.5)
	女性	5 (55.6)	5 (62.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	17 (51.5)
人種	白人種	9 (100.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	6 (75.0)	29 (87.9)
	黒人種/アフリカ系アメリカ人	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (12.1)
民族	非ヒスパニック/ラテン	1 (11.1)	5 (62.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	10 (30.0)
	ヒスパニック/ラテン	8 (88.9)	3 (37.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	23 (69.7)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	55.2±16.3	62.0±15.0	68.4±16.5	67.3±6.7	63.0±14.6
	中央値	66.0	69.5	72.5	68.5	68.0
	最小値-最大値	31-69	38-73	28-79	55-75	28-79
体重（kg）	平均値±標準偏差	76.2±9.5	73.7±21.0	75.0±14.5	80.4±20.1	76.3±16.1
	中央値	76.8	71.4	79.2	81.5	77.8
	最小値-最大値	61.8-89.0	47.2-111.0	54.6-98.8	51.7-110.0	47.2-111.0
身長（cm）	平均値±標準偏差	167.4±9.5	166.6±11.9	163.4±4.6	163.3±9.2	165.2±9.0
	中央値	168.0	165.8	163.0	161.5	162.0
	最小値-最大値	155.0-183.0	149.0-186.0	157.5-170.1	153.5-179.0	149.0-186.0
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	27.3±3.9	26.3±6.0	27.9±4.1	29.7±4.7	27.8±4.6
	中央値	25.6	25.4	28.3	31.6	27.3
	最小値-最大値	23.2-35.2	19.0-38.6	22.0-34.1	21.9-34.3	19.0-38.6

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.3-4）Table 2から引用

2.7.6.10.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

すべての被験者で、治験実施計画書に規定のとおりにASP2151 400 mgが単回投与された。

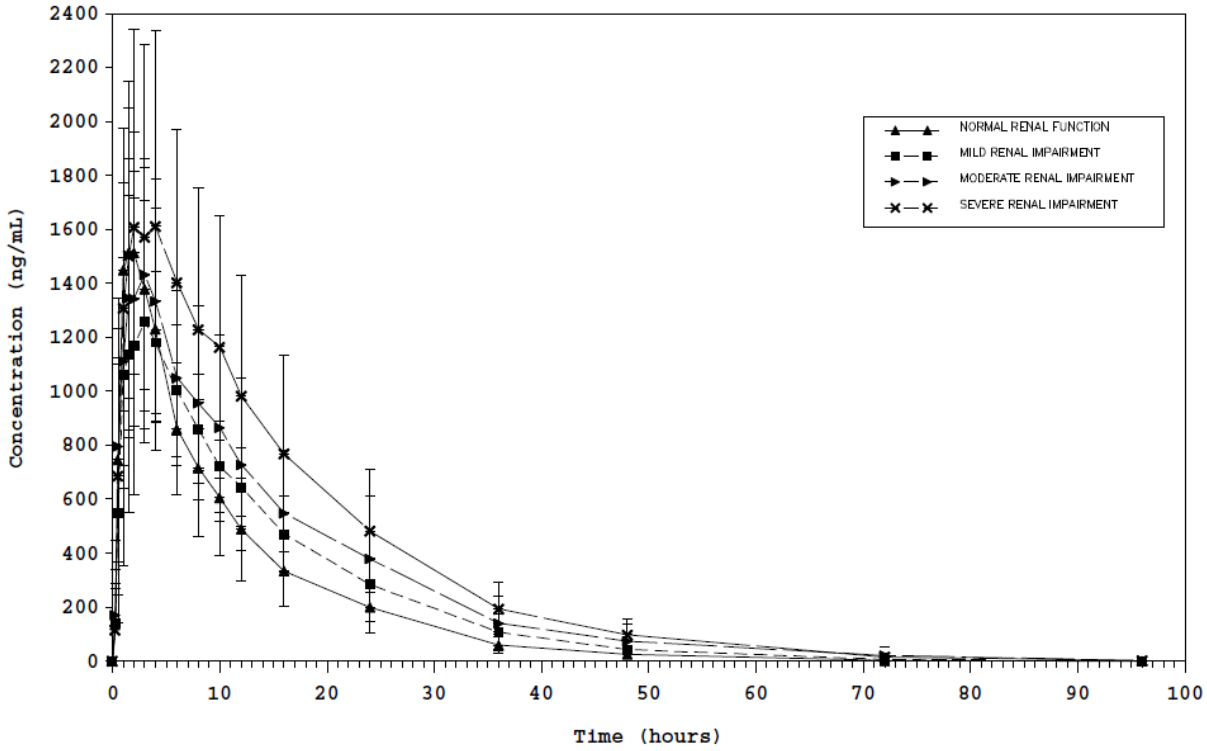
2.7.6.10.2.4 薬物動態

(1) 血漿中ASP2151未変化体及び代謝物R5の薬物動態

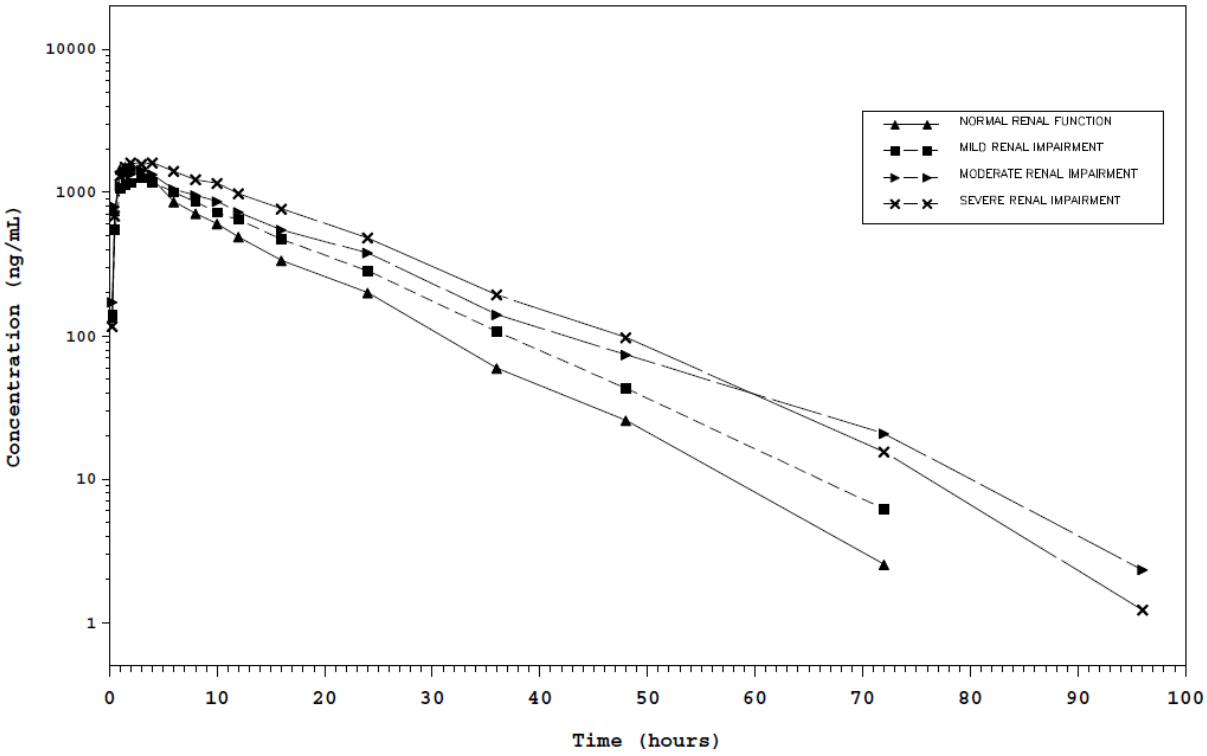
軽度、中等度及び高度腎機能障害群並びに腎機能正常群でのASP2151 400 mg単回経口投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移を図 2.7.6-40、血漿中R5濃度の平均値の推移を図 2.7.6-41に示した。

図 2.7.6-40 軽度、中等度及び高度腎機能障害群並びに腎機能正常群でのASP2151 400 mg単回経口投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の推移（薬物動態解析対象集団）

（A）実数目盛、平均値（標準偏差）



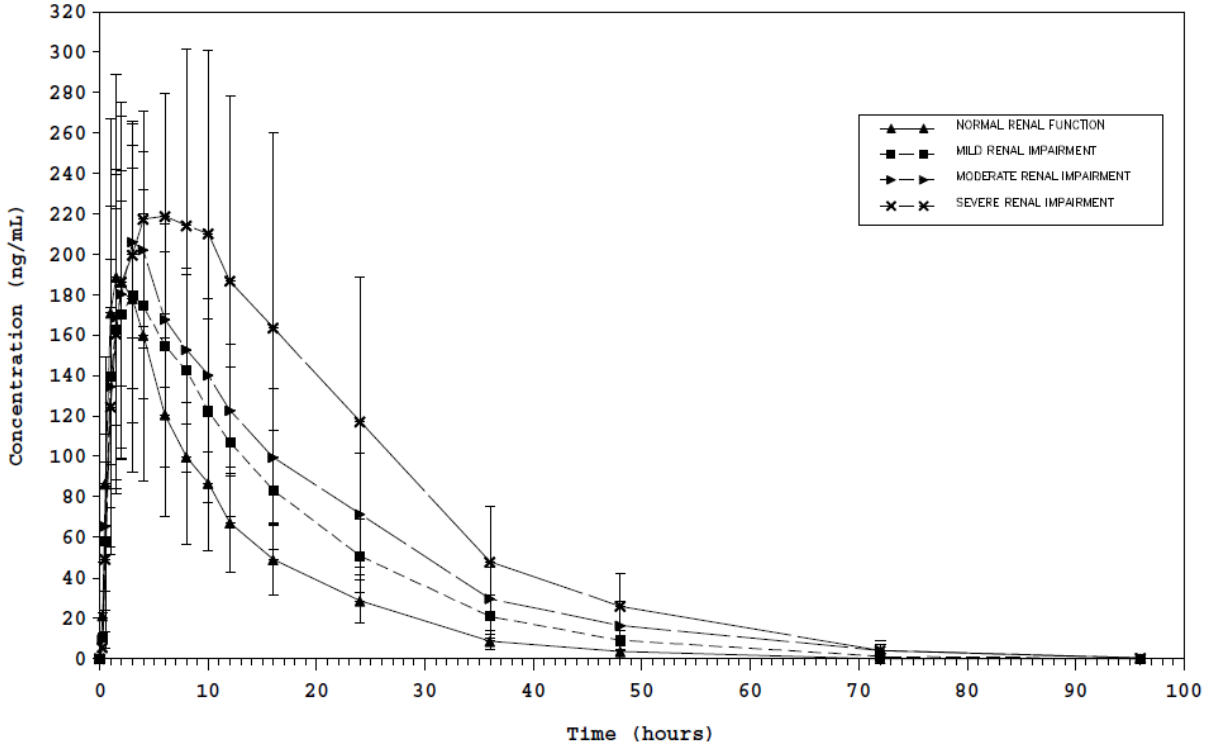
（B）片対数目盛、平均値



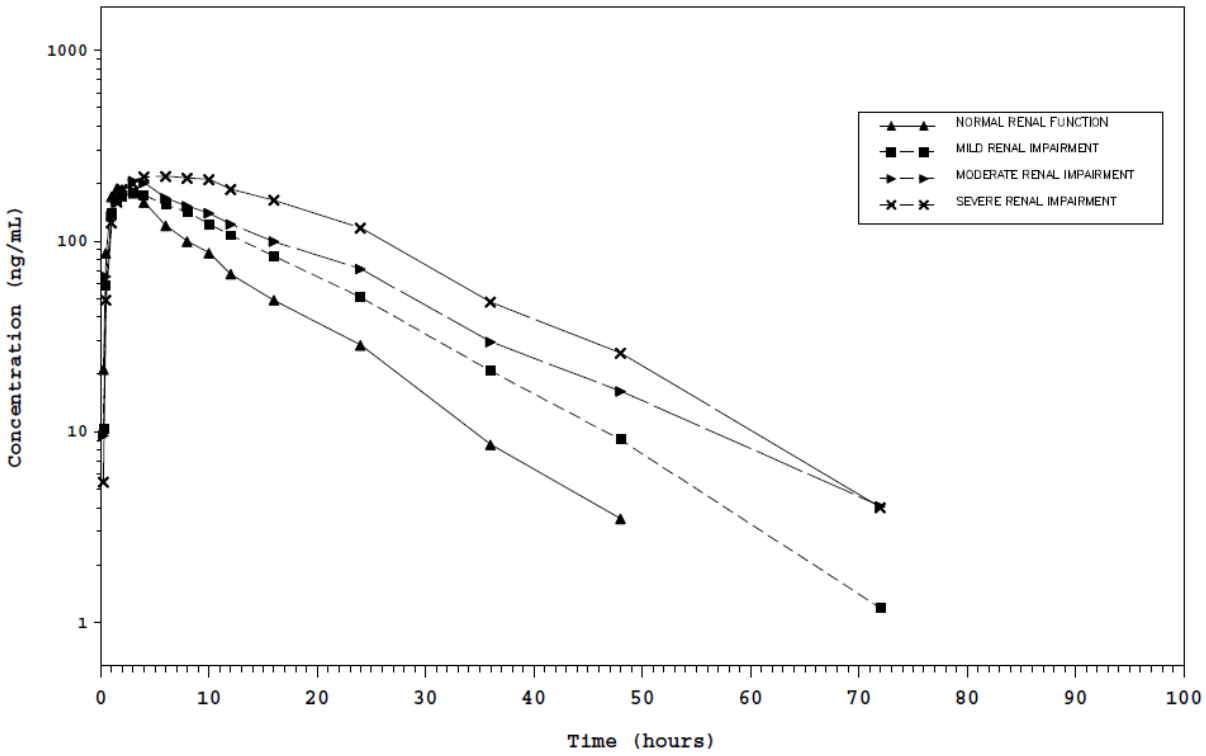
総括報告書（5.3.3.3-4）Figure 1から引用

図 2.7.6-41 軽度、中等度及び高度腎機能障害群並びに腎機能正常群でのASP2151 400 mg単回経口投与時の血漿中R5濃度の推移（薬物動態解析対象集団）

（A）実数目盛、平均値（標準偏差）



（B）片対数目盛、平均値



総括報告書（5.3.3.3-4）Figure 2から引用

血漿中ASP2151未変化体濃度から算出した薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-91、血漿中R5濃度から算出した薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-92、腎機能障害がASP2151及びR5の薬物動態に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-93に示した。

ASP2151のAUC_{inf}の最小二乗平均値は、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び高度腎機能障害群でそれぞれ約20%、約35%及び約78%上昇した。腎機能障害がC_{max}に及ぼす影響にはばらつきがあり、C_{max}の最小二乗平均値は、腎機能正常群と比較して高度腎機能障害群では約17%上昇し、軽度及び中等度の腎機能障害群ではそれぞれ約8%及び約2%低下した。高度腎機能障害群でAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間が100%を含まなかったことから、腎機能障害はASP2151のAUC_{inf}に統計学的に有意な影響を及ぼした。

ASP2151のt_{max}の平均値は、腎機能正常群（1.7時間）よりも、軽度、中等度及び高度腎機能障害群（それぞれ3.3、3.0及び2.9時間）の方がやや長かった。$t_{1/2}$の平均値は、腎機能正常群（8.1時間）と比較して、軽度腎機能障害群（8.4時間）で同程度であり、中等度及び高度腎機能障害群（それぞれ9.5及び9.8時間）でやや長かった。CL/Fの平均値は腎機能障害の重症度が高いほど低く、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び高度腎機能障害群でそれぞれ約18%、約19%及び約43%低下した。

腎機能障害がR5の薬物動態に及ぼす影響は、ASP2151の薬物動態への影響よりも大きかった。R5のAUC_{inf}の最小二乗平均値は、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び高度腎機能障害群でそれぞれ約47%、約87%及び約155%上昇した。C_{max}の最小二乗平均値は、それぞれ約9%、約22%及び約38%上昇した。各腎機能障害群でAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間が100%を含まなかったことから、腎機能障害はR5のAUC_{inf}に統計学的に有意な影響を及ぼした。

表 2.7.6-91 軽度、中等度及び高度腎機能障害群並びに腎機能正常群でのASP2151 400 mg単回経口投与時のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約：血漿（薬物動態解析対象集団）

項目	腎機能正常群 (n=9)	軽度腎機能障害群 (n=8)	中等度腎機能障害群 (n=8)	高度腎機能障害群 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	1612.1±537.3	1459.6±456.0	1550.4±428.2	1890.0±684.4
C_{24} (ng/mL)	199.5±94.9	284.1±99.8	379.2±231.7	482.0±227.4
t_{max} (h)	1.7±0.6	3.3±2.0	3.0±2.3	2.9±2.3
AUC_{last} (h·ng/mL)	16710.9±5612.9	19587.1±4872.5	23857.1±10621.6	30408.4±12553.1
AUC_{inf} (h·ng/mL)	16865.6±5583.8	19769.5±4873.7	24040.6±10652.2	30621.0±12499.9
$t_{1/2}$ (h)	8.1±1.6	8.4±2.1	9.5±2.8	9.8±1.4
CL/F (L/h)	26.1±8.3	21.3±5.2	21.1±13.4	14.9±5.5
V_z/F (L)	300.6±105.1	255.7±94.3	250.2±69.9	210.0±83.0
t_{200} (h)	22.2±5.3	27.6±5.4	30.1±10.2	34.9±7.3
f_u (%)	21.8±1.7	21.7±3.1	22.4±3.1	23.0±3.5

平均値±標準偏差
総括報告書（5.3.3.3-4）Table 12.4.2.1から改変

表 2.7.6-92 軽度、中等度及び高度腎機能障害群並びに腎機能正常群でのASP2151 400 mg単回経口投与時のR5の薬物動態学的パラメータの要約：血漿（薬物動態解析対象集団）

項目	腎機能正常群 (n=9)	軽度腎機能障害群 (n=8)	中等度腎機能障害群 (n=8)	高度腎機能障害群 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	197.4±98.3	198.4±60.9	218.0±50.4	251.9±91.5
t_{max} (h)	2.1±0.6	2.9±1.6	3.7±1.9	4.8±2.4
AUC_{last} (h·ng/mL)	2243.1±831.2	3228.5±899.8	4029.7±934.0	5737.0±2435.8
AUC_{inf} (h·ng/mL)	2307.0±831.7	3292.6±920.0	4105.1±949.1	5832.7±2429.1
$t_{1/2}$ (h)	8.6±1.9	9.3±2.5	10.7±3.3	10.5±1.3
MR	0.14±0.04	0.17±0.04	0.20±0.08	0.20±0.06

平均値±標準偏差
総括報告書（5.3.3.3-4）Table 12.4.2.2から改変

表 2.7.6-93 腎機能障害がASP2151及びR5の薬物動態に及ぼす影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）

項目	腎機能正常群 (n=9)		軽度腎機能障害群 (n=8)		中等度腎機能障害群 (n=8)		高度腎機能障害群 (n=8)	
	最小二乗平均値[a]	比（90%信頼区間）[b]	最小二乗平均値[a]	比（90%信頼区間）[b]	最小二乗平均値[a]	比（90%信頼区間）[b]	最小二乗平均値[a]	比（90%信頼区間）[b]
ASP2151								
AUC_{inf}	16077.7	ND	19256.4	119.8 (87.3, 164.2)	21650.9	134.7 (98.2, 184.7)	28631.8	178.1 (129.9, 244.2)
C_{max}	1520.4	ND	1397.3	91.9 (69.2, 122.0)	1495.2	98.3 (74.1, 130.6)	1783.9	117.3 (88.4, 155.8)
R5								
AUC_{inf}	2147.2	ND	3160.7	147.2 (110.7, 195.7)	4008.4	186.7 (140.4, 248.2)	5485.7	255.5 (192.2, 339.6)
C_{max}	173.5	ND	188.3	108.5 (77.4, 152.1)	212.1	122.2 (87.2, 171.3)	239.3	137.9 (98.4, 193.3)

ND：算出せず
a：対数変換値から算出した最小二乗平均値を逆対数変換した値を示した。
b：逆対数変換し、百分率で示した。
総括報告書（5.3.3.3-4）Table 12.4.3.1及びTable 12.4.3.2から改変

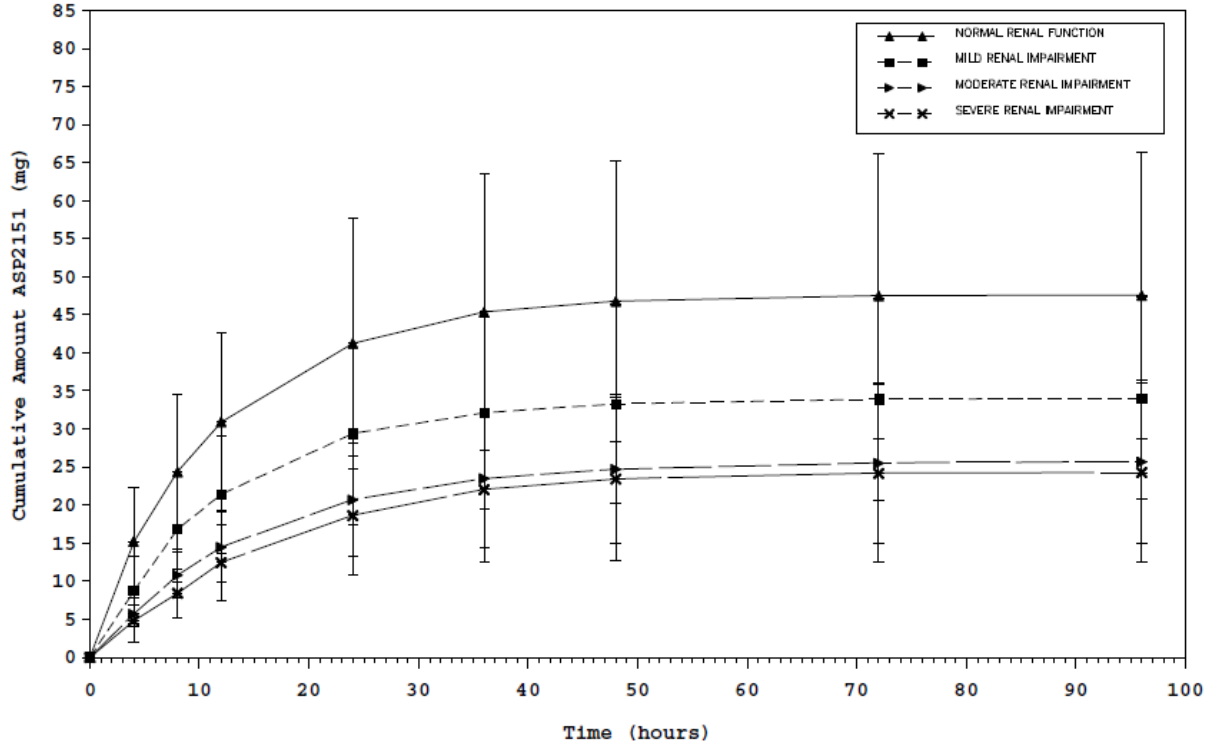
(2) 尿中ASP2151及び代謝物R5の薬物動態

ASP2151及びR5のAeの平均値（標準偏差）の推移を図 2.7.6-42、尿中ASP2151未変化体濃度から算出した薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-94、尿中R5濃度から算出した薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-95に示した。

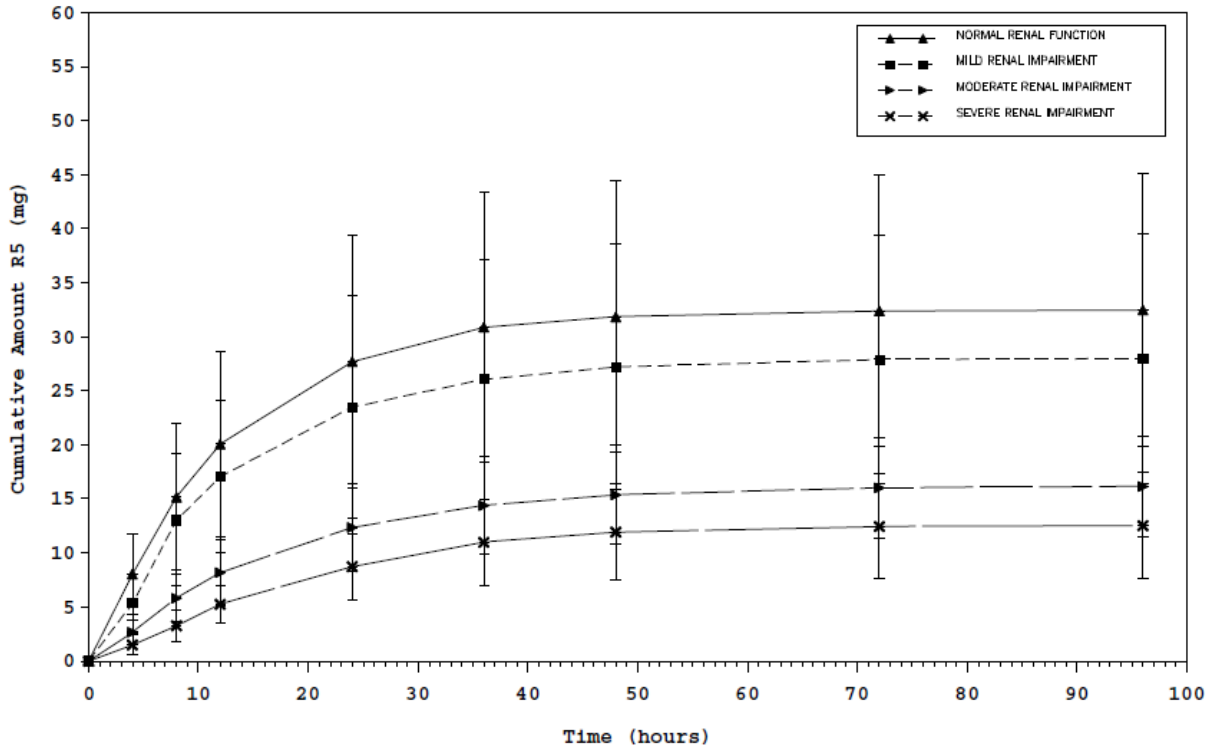
ASP2151及びR5のAeは、腎機能正常群と比較して、各腎機能障害群で顕著に少なかった。

図 2.7.6-42 軽度、中等度及び高度腎機能障害群並びに腎機能正常群でのASP2151 400 mg単回経口投与時のASP2151及びR5のAeの平均値（標準偏差）の推移（薬物動態解析対象集団）

（A）ASP2151



（B）R5



総括報告書（5.3.3.3-4）Figure 3から引用

表 2.7.6-94 軽度、中等度及び高度腎機能障害群並びに腎機能正常群でのASP2151 400 mg単回経口投与時のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約：尿（薬物動態解析対象集団）

項目	腎機能正常群 (n=9)	軽度腎機能障害群 (n=8)	中等度腎機能障害群 (n=8)[a]	高度腎機能障害群 (n=8)
Ae_{24} (mg)	41.3±16.5	29.4±11.9	20.7±7.5	18.7±7.7
Ae_{last} (mg)	47.6±18.8	34.0±13.3	25.7±10.7	24.3±11.8
$\%Ae_{last}$ (%)	11.9±4.7	8.5±3.3	6.4±2.7	6.1±2.9
CL_R (L/h)	2.8±0.4	1.8±0.7	1.0±0.2	0.8±0.1

平均値±標準偏差
a：CL_Rはn=7
総括報告書（5.3.3.3-4）Table 12.4.2.3から改変

表 2.7.6-95 軽度、中等度及び高度腎機能障害群並びに腎機能正常群でのASP2151 400 mg単回経口投与時のR5の薬物動態学的パラメータの要約：尿（薬物動態解析対象集団）

項目	腎機能正常群 (n=9)	軽度腎機能障害群 (n=8)	中等度腎機能障害群 (n=8)[a]	高度腎機能障害群 (n=8)
Ae_{24} (mg)	27.7±11.7	23.5±10.3	12.4±4.0	8.7±3.1
Ae_{last} (mg)	32.5±12.6	28.0±11.6	16.2±4.7	12.5±4.9
CL_R (L/h)	13.9±2.2	8.7±3.0	3.8±1.2	2.3±0.9

平均値±標準偏差
a：CL_Rはn=7
総括報告書（5.3.3.3-4）Table 12.4.2.4から改変

(3) ASP2151の血漿蛋白結合

ASP2151の血漿蛋白結合率の要約を表 2.7.6-96に示した。血漿蛋白結合率の平均値は、いずれの腎機能群でも、投与後2時間及び投与後8時間で同程度であった。また、腎機能正常群と各腎機能障害群で同程度であった。各腎機能群のASP2151のf_uの平均値は21.7%～23.0%であった（表 2.7.6-91）。

表 2.7.6-96 ASP2151の血漿蛋白結合率の要約（薬物動態解析対象集団）

項目	腎機能正常群 (n=9)		軽度腎機能障害群 (n=8)		中等度腎機能障害群 (n=8)		高度腎機能障害群 (n=8)	
	投与後2時間	投与後8時間	投与後2時間	投与後8時間	投与後2時間	投与後8時間	投与後2時間	投与後8時間
平均値±標準偏差	80.4±2.0	76.0±1.9	79.7±3.8	76.9±3.0	78.2±3.3	77.1±3.3	78.8±4.2	75.2±3.1
中央値	80.2	75.9	80.0	77.4	79.0	77.1	79.9	75.5
最小値-最大値	78.2-84.5	73.2-78.7	73.3-84.8	72.1-80.9	71.9-81.8	73.4-81.8	72.0-84.5	70.3-79.4

総括報告書（5.3.3.3-4）Table 12.4.1.3から改変

(4) ASP2151及びR5の薬物動態学的パラメータとCL_{Cr}の相関

腎機能マーカーであるCL_{Cr}と薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC_{inf}、CL/F及びCL_R）の相関を、ASP2151及びR5について線形回帰分析により探索した。ASP2151及びR5のAUC_{inf}、CL/F及びCL_Rで、回帰直線の傾きの95%信頼区間が0を含まず、CL_{Cr}との統計学的に有意な相関が示された。

2.7.6.10.2.5 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団でのSOC、PTごとの有害事象（TEAE）を表 2.7.6-97に示した。

TEAEは全体で5例に認められ、腎機能正常群では発現せず、軽度腎機能障害群で8例中1例、中等度腎機能障害群で8例中2例、高度腎機能障害群で8例中2例に発現した。治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、軽度腎機能障害群でみられた便秘のみであった。

TEAEの重症度は、高度腎機能障害群でみられた下痢のみが中等度であり、その他のTEAEはいずれも軽度であった。中等度腎機能障害群でみられた擦過傷のみが治療（抗生物質のクリーム剤）を要した。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6-97 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	腎機能正常群	軽度腎機能障害群	中等度腎機能障害群	高度腎機能障害群	腎機能正常群	軽度腎機能障害群	中等度腎機能障害群	高度腎機能障害群
［SOC］	(n=9)	(n=8)	(n=8)	(n=8)	(n=9)	(n=8)	(n=8)	(n=8)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象（TEAE）発現例数	0	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	0
［胃腸障害］	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	0
便秘	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0
下痢	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
［神経系障害］	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
［眼障害］	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
霧視	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
水疱	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

同一のSOC内で同一被験者に複数の事象（PT）が発現した場合は当該SOCで1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.3-4）Table 12.6.1.1及びTable 12.6.1.2から改変

(2) 安全性に関連する他の観察項目

治験期間を通じて、腎機能正常群及び各腎機能障害群のいずれでも、臨床的に意義のある臨床検査値の変動は認められなかった。

特定の臨床検査項目の治験薬投与後の異常変動の状況を表 2.7.6-98に示した。

異常変動は各腎機能群でごく少数にみられ、いずれも一過性で臨床的に意義がないと治験責任医師又は治験分担医師により判断された。

表 2.7.6-98 AST（GOT）、ALP、総ビリルビン、UN及びCREの異常変動の状況（安全性解析対象集団）

項目	腎機能正常群 (n=9) 例数 (%)	軽度腎機能障害群 (n=8) 例数 (%)	中等度腎機能障害群 (n=8) 例数 (%)	高度腎機能障害群 (n=8) 例数 (%)
AST（GOT）				
>ULN～3 × ULN	0	0	1 (12.5)	0
ALP				
>ULN～1.5 × ULN	0	0	0	1 (12.5)
総ビリルビン				
>1.5 × ULN～3 × ULN	1 (11.1)	0	0	0
UN				
>ULN～2 × ULN	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0
>2 × ULN～4 × ULN	0	0	1 (12.5)	0
CRE				
>ULN～2 × ULN	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (12.5)	0
>2 × ULN～4 × ULN	0	0	0	1 (12.5)

総括報告書（5.3.3.3-4）Table 12及びTable 12.6.2.4から改変

治験期間を通じて、腎機能正常群及び各腎機能障害群のいずれでも、バイタルサイン及び心電図検査結果に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.10.2.6 結論

軽度、中等度及び高度の腎機能障害者並びに腎機能正常者にASP2151 400 mgを単回経口投与し、安全性、忍容性、薬物動態及び蛋白結合を検討した。その結果、ASP2151のCL_RとCL_{Cr}には強い相関が示された。腎機能障害の重症度が高いほどCL_Rの平均値が低く、腎機能正常群と比較して高度腎機能障害群では約71%低下した。この結果と一致して、腎機能障害の重症度が高いほどAUC_{inf}の最小二乗平均値が高く、腎機能正常群と比較して高度腎機能障害群で約78%上昇した。ただし、腎機能障害者での安全性データが限られていること及び有効性データがないことから、本治験でみられたASP2151の薬物動態への影響の臨床的意義の有無を結論付けることは困難である。

ヒト血漿中に認められたASP2151の唯一の主要代謝物であるR5の薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響は、ASP2151の薬物動態への影響よりも大きかった。R5のAUC_{inf}の最小二乗平均値は、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び高度腎機能障害群でそれぞれ約47%、約87%及び約155%上昇した。したがって、R5の主要な排泄経路は腎臓であることが示唆された。なお、R5は非活性代謝物であるため、腎機能障害者でのR5の暴露量の増加は、ASP2151の場合と比較して臨床的に意義は小さいと考えられる。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。TEAEは全体で5例に認められ、腎機能正常群では認められなかった。高度腎機能障害群でみられた下痢のみが中等度であり、その他の有害事象はいずれも軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査結果に

臨床的に意義のある異常又は変動は認められなかった。

2.7.6.11 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（ケトコナゾールとの薬物相互作用試験）／15L-CL-008（添付資料5.3.3.4-1）

2.7.6.11.1 治験方法の概要

治験標題：An open-label, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses of ketoconazole on the pharmacokinetics of ASP2151（健康成人男性を対象としたASP2151の薬物動態に対するケトコナゾール反復投与の影響を検討する非盲検上乗せクロスオーバー試験）

治験責任医師：[redacted], MD

実施医療機関：[redacted]（フランス）

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

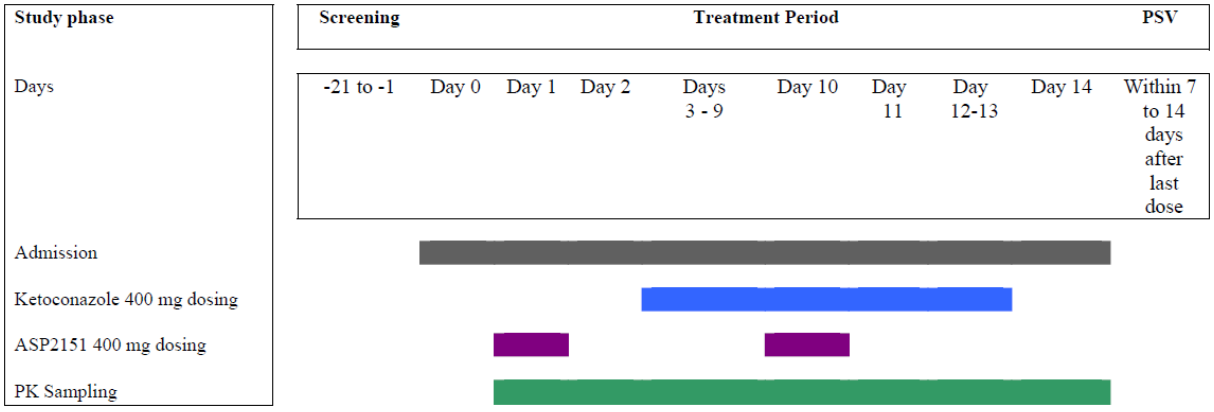
(1) ケトコナゾール反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響を決定する。
(2) ASP2151 400 mgの単独投与及びケトコナゾールとの併用投与の安全性及び忍容性を評価する。

治験のデザイン：非盲検、上乗せクロスオーバー試験

本治験のフローチャートを図 2.7.6-43に示した。

すべての被験者に、治験薬投与開始日（1日目）にASP2151 400 mgを単回投与した後、2日目は休薬し、3～13日目にケトコナゾール400 mgを反復投与した。10日目（反復投与8日目）はASP2151 400 mgを併用投与した。

図 2.7.6-43 フローチャート



PSV: post study visit

対象：健康成人男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 18～55歳の健康男性
(2) 体重が60 kg以上100 kg未満、BMIが18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満である者
(3) 本治験について十分な説明を受け、同意文書へ署名することにより参加の意思を示した者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

(1) ASP2151又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(2) ケトコナゾール又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(3) 喘息、湿疹、その他の臨床的に重要なアレルギー症状・所見又は高度の薬物過敏症の臨床的に重要な既往がある者
(4) 心血管系の疾患若しくは障害又はその既往がある者
(5) 臨床的に重要な心電図異常の既往がある者
(6) 消化器、呼吸器、腎臓、肝臓、神経系、皮膚、精神系又は代謝系に臨床的に重要な既往がある者
(7) 試験開始前の診察、心電図及び臨床検査の結果、臨床的に重要な異常があると治験責任医師又は治験分担医師が評価した者
(8) スクリーニング時又は治験薬投与開始前日の肝機能検査値が基準範囲上限を超える者
(9) 本治験を安全に終了することに支障をきたすような臨床状態であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(10) スクリーニング検査の結果、心拍数及び血圧（仰臥位で5分間安静後に3回測定）に以下の異常が認められた者
- 心拍数：40 bpm未満又は90 bpm超
- 平均収縮期血圧：95 mmHg未満又は160 mmHg超
- 平均拡張期血圧：40 mmHg未満又は95 mmHg超

(11) 実施医療機関への入院前4週間以内に処方薬若しくは市販薬（ビタミン剤及び生薬を含む）を日常的に使用していた者、又は入院前2週間以内にこれらの薬剤を使用した者
(12) 実施医療機関への入院前3カ月以内に薬物を乱用した者
(13) 実施医療機関への入院前3カ月以内に他の臨床研究に参加した者、又は入院前12カ月以内に3試験を超える臨床研究に参加した者
(14) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1週当たり21ユニットを超える飲酒歴がある者（1ユニット=ビール270 mL、蒸留酒40 mL又はワイン125 mL）
(15) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1日10本を超える紙巻タバコ（又は相当量の刻みタバコ）の喫煙歴がある者
(16) A型肝炎ウイルス抗体（IgM）、HCV抗体、HBs抗原又はHIV-1/2抗体が陽性の者
(17) 実施医療機関への入院前3カ月以内に献血（400 mL超）若しくは成分献血を行った者、又は入院前4週間以内に血漿交換を行った者
(18) 理由を問わず、本治験の完遂が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(19) 治験依頼者、そのグループ会社又は本治験の開発業務受託機関の従業員

目標症例数：22例

＜症例数の設定根拠＞

第I相試験（15L-CL-004）（添付資料5.3.3.3-2）のASP2151 400 mg群のデータに基づき、ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}のCVをそれぞれ21.40%及び18.45%と見積もった。C_{max}及びAUC_{inf}について、ASP2151単独投与に対するASP2151+ケトコナゾール併用投与の幾何平均比の90%信頼区間が点推定値の1/1.125～1.125倍の範囲に入るために必要な症例数は20例以上であった。脱落率を8%～10%

と仮定し、22例を組み入れた。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する錠剤
ロット番号[redacted]

(2) ケトコナゾール：Nizoral® 200 mg錠
ケトコナゾールを200 mg含有する円形の白色錠
ロット番号[redacted]

投与方法:投与前夜から投与日の朝食(標準食)まで絶食とした(投与2時間前まで飲水のみ可能)。治験薬は朝食終了後5分以内に水240 mLとともに経口投与し、投与後4時間は飲食を避けた。

前治療:除外基準(11)に該当する者を除外した。治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合に限り、3 g/日以下のアセトアミノフェンの使用が可能であった。

併用療法：治験薬投与期間及び投与終了後（投与後来院まで）に新たな薬剤を使用することを禁止した。ただし、有害事象に対する処置などの緊急の場合は併用可能であった。その薬剤が本治験の結果に影響を及ぼすと判断された場合、当該被験者の治験参加を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-99のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目
血漿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、1及び10日目のASP2151のC_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、t_{lag}、$t_{1/2}$、V_z/F及びCL/Fを求めた。血漿中ケトコナゾール濃度の測定値を用いて、10日目のケトコナゾールのC_{max}、AUC_{tau}及びt_{max}並びに3、5、7～13日目のC_{trough}を求めた。

(2) 安全性の評価項目
1) 有害事象
2) 臨床検査
a) 血液学的検査
RBC、HGB、HCT、PLT、WBC、白血球分画
b) 血液生化学的検査
TG、GLU、TP、ALB、AST（GOT)、ALT（GPT)、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、CK（CPK)、コレステロール、尿素、UA、CRE、Na、K、Ca、Cl
c) 尿検査
pH、糖、蛋白、白血球、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩、潜血
3) 12誘導心電図
4) バイタルサイン：血圧（仰臥位)、脈拍数
5) 診察

解析方法：

(1) 薬物動態
治験薬を少なくとも1回服用し、少なくとも1項目の薬物動態学的パラメータの算出に必要な血漿中薬物濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

薬物動態学的パラメータはノンコンパートメント法で算出した。計量値項目は、投与条件別に例数、平均値（算術平均値）、幾何平均値（ASP2151のC_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{last}のみ）、標準偏差、CV（t_{max}及びt_{lag}を除く）、最小値、中央値及び最大値を求めた。

ケトコナゾール反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響の検討は、ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}を主要な評価パラメータとした。ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}は対数変換し、投与条件及び被験者を固定効果とした一般線形モデルにより解析した。算出した最小二乗平均値の投与条件間の差及びその90%信頼区間を逆対数変換し、ASP2151単独投与に対するASP2151+ケトコナゾール併用投与の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも0.80～1.25の範囲内に含まれた場合に、臨床的に意味のある相互作用はないこととした。

(2) 安全性

治験薬を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、投与期（ASP2151単独、ケトコナゾール単独及びASP2151+ケトコナゾール併用）別に以下の解析を行った。

有害事象、因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象をMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時期別に求めた。臨床検査の計数値項目、心電図及び診察の結果は、ベースラインと各評価時期のクロス表を作成した。ベースラインは治験薬投与開始日の投与前（診察はスクリーニング）のデータとした。

表 2.7.6-99 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング	投与期								投与後来院
	−21～−1日目	0日目	1日目	2日目	3～9日目	10日目	11日目	12～13日目	14日目	最終投与後7～14日目
入院・来院	X	←	—	—	—	—	—	—	→[a]	X
同意取得	X									
試験開始前スクリーニング[b]	X									
診察	X									X
薬物乱用及び飲酒状況	X	X								
血清学的検査	X									
遺伝子型解析	X									
安全性評価用臨床検査[c]	X	X	投与前、投与後4 h	投与後24 h	3、5、7、9日目投与前[d]	投与前、投与後4 h	投与後24 h	投与後48、72 h	投与後96 h	X
バイタルサイン（血圧、脈拍数）	X	X	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	3、5、7日目投与前[d]	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	投与後48、72 h	投与後96 h	X
12誘導心電図（繰返し3回）	X	X	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	3、5、7日目投与前[d]	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	投与後48、72 h	投与後96 h	X
ASP2151の投与[e]			X			X				
ケトコナゾールの投与					X	X	X	X		
食事[f]			X[g]	X	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X	
ASP2151濃度測定用採血			投与前、投与後30 m、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12 h	投与後16、24、36 h	3日目投与前[d]	投与前、投与後30 m、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12 h	投与後16、24、36 h	投与後48、60、72、84 h	投与後96 h	
ケトコナゾール濃度測定用採血					3、5、7、8、9日目投与前[d]	投与前、投与後30 m、1、2、4、8、12 h	投与前[d]	投与前[d]	投与後24 h[d]	
併用療法・有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a：調査・観察を全項目実施し、臨床検査結果があり、入院を延長すべき医学的理由がないことの確認後に退院した。
b：被験者背景、既往歴、薬歴、選択・除外基準及び喫煙・飲酒習慣を調査した。
c：血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査
d：ケトコナゾール投与を起点とした。
e：400 mgを投与した。
f：同時期に規定された採血及び調査等の終了後に開始した。
g：朝食（標準食）終了後5分以内に治験薬を投与した。

2.7.6.11.2 結果

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳とその取扱い

22例が本治験に組み入れられ、治験薬を投与され、22例全員が治験を完了した。治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。22例全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

2.7.6.11.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-100に示した。

平均年齢は30.0歳（21～52歳）であった。白人種が59.1%（13/22例）と最も多く、次いで黒人種が27.3%（6/22例）であった。体重の平均値は78.20 kg、BMIの平均値は25.01 kg/m^{2}であった。

表 2.7.6-100 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー	n=22
年齢（歳）	平均値	30.0
	標準偏差	8.4
	最小値	21
	最大値	52
人種	白人種	13 (59.1)
	黒人種	6 (27.3)
	アジア人種	0
	その他	3 (13.6)
体重（kg）	平均値	78.20
	標準偏差	10.62
	最小値	56.1
	最大値	94.6
身長（m）	平均値	1.765
	標準偏差	0.051
	最小値	1.67
	最大値	1.85
BMI（kg/m^2）	平均値	25.01
	標準偏差	2.52
	最小値	19.2
	最大値	29.0

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 2から改変

2.7.6.11.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

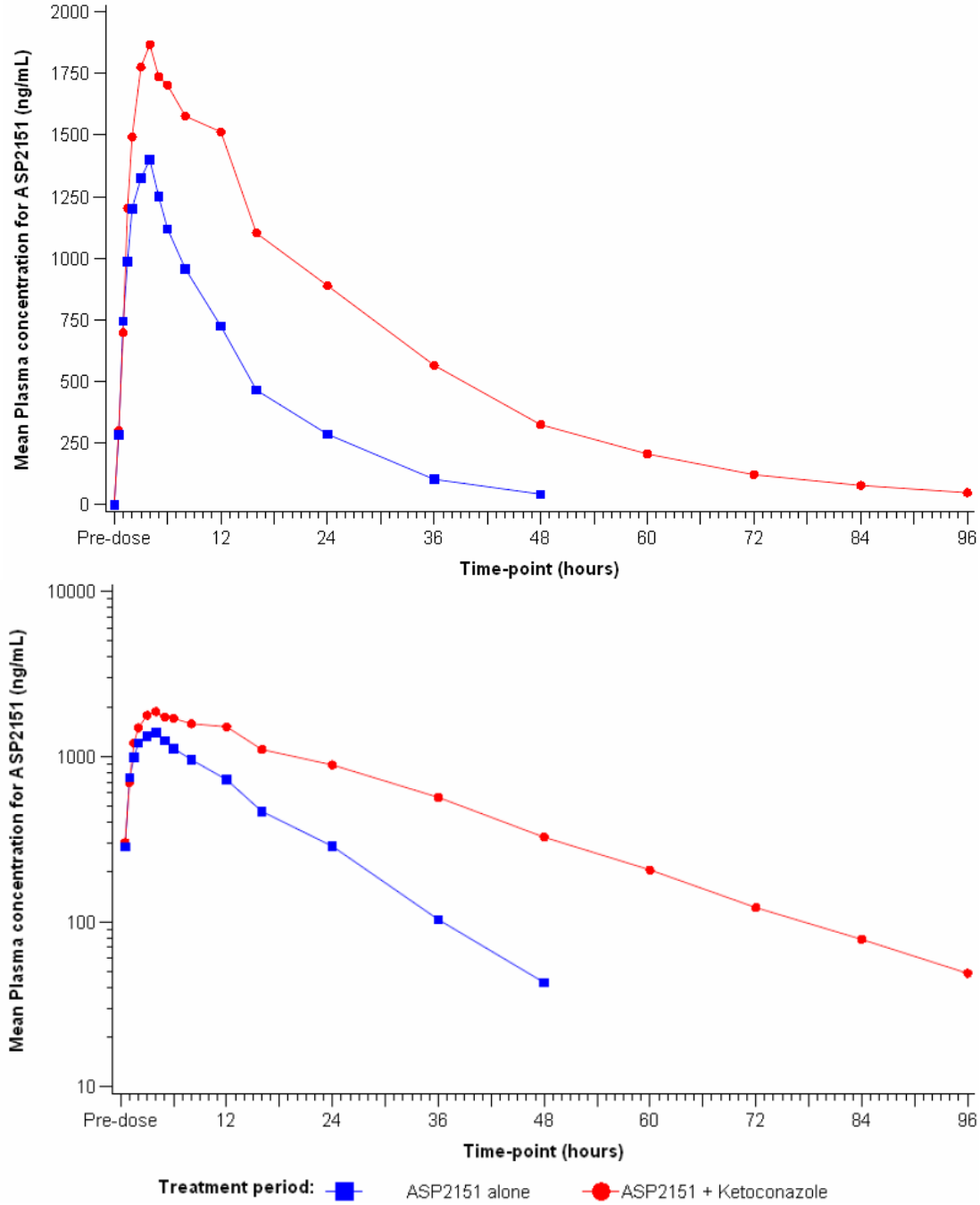
すべての被験者で、治験実施計画書に規定のとおりにASP2151 400 mgが2回投与され（1日目：単独投与、10日目：ケトコナゾールとの併用投与）、ケトコナゾール400 mg/日が11日間反復投与された。

2.7.6.11.2.4 薬物動態

(1) 血漿中ASP2151未変化体の薬物動態

ASP2151単独投与時及びASP2151+ケトコナゾール併用投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移を図 2.7.6-44に示した。

図 2.7.6-44 ASP2151単独投与時及びASP2151+ケトコナゾール併用投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移（実数及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-1）Figure 1及びFigure 12.4.2から引用

ASP2151単独投与時及びASP2151+ケトコナゾール併用投与時のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-101、ケトコナゾール反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.6-102に示した。

ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}の平均値は、いずれもASP2151単独投与よりもASP2151+ケトコナゾール併用投与の方が高かった。単独投与に対する併用投与のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.30（1.17～1.45）及び2.58（2.32～2.87）であった。C_{max}

では、幾何平均比の90%信頼区間が0.80～1.25の範囲内に含まれなかったことから、ASP2151及びケトコナゾールの統計学的に有意な相互作用が否定されなかった。C_{max}の幾何平均比の点推定値が1.30であったことから、相互作用があることが示唆された。AUC_{inf}では、幾何平均比の90%信頼下限値が1.25を超えたことから、統計学的に有意な相互作用が示された。t_{max}は両投与条件で同程度であったことから、ケトコナゾールはASP2151の吸収速度に影響を及ぼさないことが示された。単独投与と比較して併用投与で$t_{1/2}$の平均値は約2.2倍延長し、CL/Fの平均値は約62%低下した。V_z/Fの平均値は両投与条件で同程度であった。t_{lag}は両投与条件で同程度であった。

表 2.7.6-101 ASP2151単独投与時及びASP2151+ケトコナゾール併用投与時のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151単独 (n=22)	ASP2151+ケトコナゾール併用 (n=22)
AUC_{last} (h·ng/mL)	平均値	20054.79	51582.85
	幾何平均値	19419.17	50272.02
	標準偏差	5087.93	11455.94
	CV(%)	25.4	22.2
	最小値	12739.7	28384.2
	中央値	20069.51	52871.09
	最大値	28880.0	70422.0
AUC_{inf} (h·ng/mL)	平均値	20645.14	52891.62
	幾何平均値	19916.90	51482.96
	標準偏差	5560.95	12048.04
	CV(%)	26.9	22.8
	最小値	12840.2	28541.2
	中央値	20665.58	54022.99
	最大値	30426.7	73940.4
C_{max} (ng/mL)	平均値	1481.51	1933.81
	幾何平均値	1447.54	1886.46
	標準偏差	328.60	448.09
	CV(%)	22.2	23.2
	最小値	956.8	1350.2
	中央値	1484.77	1858.90
	最大値	2212.3	2763.4
t_{max} (h)	平均値	3.68	4.14
	標準偏差	1.09	0.83
	最小値	1.0	3.0
	中央値	4.00	4.00
	最大値	5.0	6.0
t_{lag} (h)	平均値	0.05	0.02
	標準偏差	0.15	0.11
	最小値	0.0	0.0
	中央値	0.00	0.00
	最大値	0.5	0.5
$t_{1/2}$ (h)	平均値	8.07	17.45
	標準偏差	1.89	2.93
	CV(%)	23.4	16.8
	最小値	5.6	12.8
	中央値	7.48	17.58
	最大値	12.9	23.1

総括報告書（5.3.3.4-1）Table 3から引用

表 2.7.6-101 ASP2151単独投与時及びASP2151+ケトコナゾール併用投与時のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） （続き）

項目	統計量	ASP2151単独 (n=22)	ASP2151+ケトコナゾール併用 (n=22)
V_z/F (L)	平均値	232.73	198.89
	標準偏差	46.78	51.00
	CV(%)	20.1	25.6
	最小値	145.7	131.7
	中央値	234.03	195.17
	最大値	325.4	312.5
CL/F (L/h)	平均値	20.84	8.00
	標準偏差	5.92	2.11
	CV(%)	28.4	26.4
	最小値	13.1	5.4
	中央値	19.36	7.40
	最大値	31.2	14.0

総括報告書（5.3.3.4-1）Table 3から引用

表 2.7.6-102 ケトコナゾール反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）

項目	最小二乗平均値		幾何平均比（ASP2151+ケトコナゾール併用/ASP2151単独）	幾何平均比の90%信頼区間
	ASP2151単独	ASP2151+ケトコナゾール併用		
AUC_{inf} (h·ng/mL)	19916.9	51483.0	2.58	2.32, 2.87
C_{max} (ng/mL)	1447.5	1886.5	1.30	1.17, 1.45

幾何平均比及びその90%信頼区間は、投与条件及び被験者を固定効果としたANOVAモデルを用いて、対数変換したC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗平均値の単独投与に対する併用投与の差及びその90%信頼区間を算出し、これらを逆対数変換して求めた。最小二乗平均値は逆対数変換した値を示した。
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 4から引用

(2) 血漿中ケトコナゾールの薬物動態

ケトコナゾールのC_{trough}の平均値は反復投与開始から数日間は増加したが、平均値の増加量以上に、被験者内及び被験者間の変動が大きかった。被験者ごとのC_{trough}では、投与期間中一定で推移した例、顕著に増加した例及び変動した例がみられた。

10日目（反復投与8日目）のケトコナゾールの薬物動態学的パラメータの要約を表2.7.6-103に示した。

表 2.7.6-103 ケトコナゾールの薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	n=22
t_{max} (h)	平均値	3.14
	標準偏差	1.08
	最小値	1.0
	中央値	4.00
	最大値	4.0
C_{max} (ng/mL)	平均値	10536.42
	標準偏差	2815.91
	CV(%)	26.7
	最小値	2019.3
	中央値	10602.03
	最大値	14354.1
AUC_{tau} (h·ng/mL)	平均値	95523.57
	標準偏差	32550.99
	CV(%)	34.1
	最小値	12537.1
	中央値	88914.81
	最大値	158686.9
C_{trough} (ng/mL)	平均値	555.19
	標準偏差	569.88
	CV(%)	102.6
	最小値	21.7
	中央値	317.06
	最大値	2238.0

総括報告書（5.3.3.4-1）Table 5から引用

2.7.6.11.2.5 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団での有害事象（TEAE）の発現状況を表 2.7.6-104、SOC、PTごとの有害事象（TEAE）を表 2.7.6-105に示した。

有害事象（TEAE）は、被験者の36.4%（8/22例）に13件発現し、ASP2151単独投与期に9.1%（2/22例）、ケトコナゾール単独投与期に22.7%（5/22例）、ASP2151+ケトコナゾール併用投与期に9.1%（2/22例）に認められ、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TEAE）は、それぞれ9.1%（2/22例）、22.7%（5/22例）及び9.1%（2/22例）に認められた。

3つの投与期全体で2例以上に認められた有害事象（TEAE）は頭痛［22.7%（5/22例）］のみであり、主にケトコナゾール単独投与期に発現した［18.2%（4/22例）］。頭痛はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査結果に、臨床的に重要な異常又は変動は認められなかった。

表 2.7.6-104 有害事象（TEAE）の発現状況（安全性解析対象集団）

	ASP2151単独[a] (n=22)	ケトコナゾール単独[a] (n=22)	ASP2151+ケトコナゾール併用[a] (n=22)	合計 (n=22)
有害事象（TEAE）発現件数	2	7	4	13
有害事象（TEAE）発現例数（%）[b]	2 (9.1)	5 (22.7)	2 (9.1)	8 (36.4)
軽度	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (13.6)
中等度	1 (4.5)	3 (13.6)	1 (4.5)	5 (22.7)
高度	0	0	0	0
重篤な有害事象（TEAE）発現件数	0	0	0	0
重篤な有害事象（TEAE）発現例数[b]	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象（TEAE）発現例数[c]	0	0	0	0
因果関係が否定できない有害事象（TEAE）発現例数（%）[b,d]	2 (9.1)	5 (22.7)	2 (9.1)	8 (36.4)
死亡	0	0	0	0

a：ASP2151単独=1日目投与時から3日目投与前まで、ケトコナゾール単独=3日目投与時から10日目投与前まで、ASP2151+ケトコナゾール併用=10日目投与時以降
b：有害事象を1件以上発現した被験者を各投与期で1回カウントした。
c：有害事象が主要な中止理由であった場合とした。
d：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 6から引用

表 2.7.6-105 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	ASP2151単独[a] (n=22) 例数 (%)	ケトコナゾール単独[a] (n=22) 例数 (%)	ASP2151+ケトコナゾール併用[a] (n=22) 例数 (%)	合計 (n=22) 例数 (%)	ASP2151単独[a] (n=22) 例数 (%)	ケトコナゾール単独[a] (n=22) 例数 (%)	ASP2151+ケトコナゾール併用[a] (n=22) 例数 (%)	合計 (n=22) 例数 (%)
有害事象（TEAE）発現例数	2 (9.1)	5 (22.7)	2 (9.1)	8 (36.4)	2 (9.1)	5 (22.7)	2 (9.1)	8 (36.4)
［胃腸障害］	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (9.1)
下痢	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)
嘔吐	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)
［感染症および寄生虫症］	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
［筋骨格系および結合組織障害］	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (9.1)
筋痛	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)
肋間筋痛	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)
［神経系障害］	0	5 (22.7)	1 (4.5)	6 (27.3)	0	5 (22.7)	1 (4.5)	6 (27.3)
頭痛	0	4 (18.2)	1 (4.5)	5 (22.7)	0	4 (18.2)	1 (4.5)	5 (22.7)
感覚鈍麻	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
鼻出血	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)

事象名：MedDRA/J Ver. 10.1

a：ASP2151単独=1日目投与時から3日目投与前まで、ケトコナゾール単独=3日目投与時から10日目投与前まで、ASP2151+ケトコナゾール併用=10日目投与時以降

同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合は当該SOC・PTで1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.4-1）Table 7及びTable 12.6.1.3から引用

2.7.6.11.2.6 結論

健康成人男性にASP2151 400 mgを単独で単回経口投与し、1日休薬した後、3日目からケトコナゾール400 mgを1日1回、11日間反復経口投与した。10日目（反復投与8日目）にはASP2151 400 mgを併用投与した。その結果、ASP2151単独投与に対するASP2151+ケトコナゾール併用投与のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.30（1.17～1.45）及び2.58（2.32～2.87）であった。$t_{1/2}$の平均値は併用投与の方が長かった。したがって、ケトコナゾールはASP2151のクリアランスを阻害することが示された。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。有害事象は主にケトコナゾール単独投与期に認められたが、この投与期の期間が、ASP2151単独投与期及びASP2151+ケトコナゾール併用投与期よりも長かったことによると考えられる。有害事象はすべて軽度又は中等度で、高度のものはなかった。頭痛のみが2例以上に発現し、主にケトコナゾール単独投与期に認められた。頭痛はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査結果に臨床的に重要な変動は認められなかった。ASP2151単独投与及びASP2151+ケトコナゾール併用投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.12 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（リファンピシンとの薬物相互作用試験）／15L-CL-009（添付資料5.3.3.4-2）

2.7.6.12.1 治験方法の概要

治験標題：An open-label, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses of rifampicin on the pharmacokinetics of ASP2151（健康成人男性を対象としたASP2151の薬物動態に対するリファンピシン反復投与の影響を検討する非盲検上乗せクロスオーバー試験）

治験責任医師：[redacted], MD

実施医療機関：[redacted]（フランス）

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

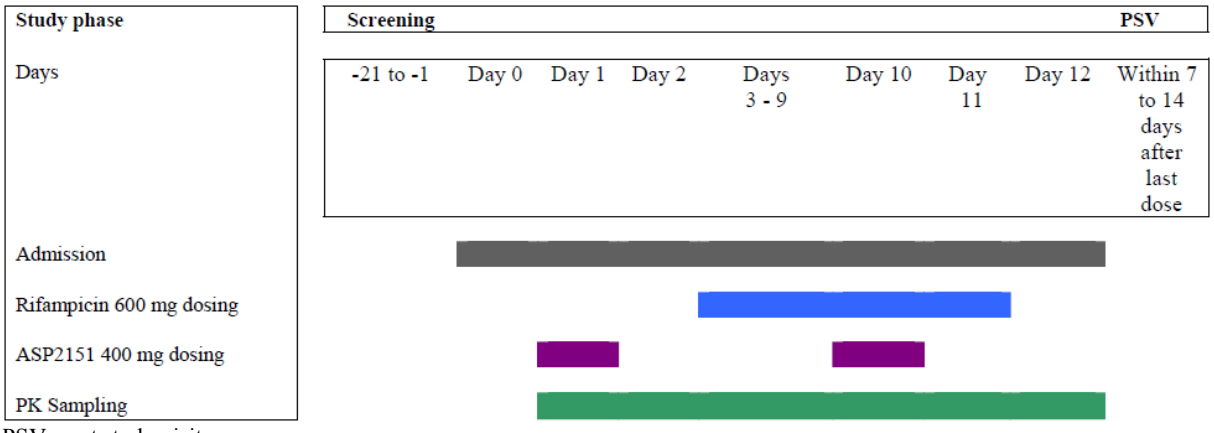
(1) リファンピシン反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響を決定する。
(2) ASP2151 400 mgの単独投与及びリファンピシンとの併用投与の安全性及び忍容性を評価する。

治験のデザイン：非盲検、上乗せクロスオーバー試験

本治験のフローチャートを図 2.7.6-45に示した。

すべての被験者に、治験薬投与開始日（1日目）にASP2151 400 mgを単回投与した後、2日目は休薬し、3～11日目にリファンピシン600 mgを反復投与した。10日目（反復投与8日目）はASP2151 400 mgを併用投与した。併用投与までにリファンピシンの薬物動態を定常状態に到達させCYP3A4誘導を最大化させるため、及び併用投与後もCYP3A4誘導の最大化を維持させるために、リファンピシンの投与期間を9日間とした。

図 2.7.6-45 フローチャート



PSV: post study visit

対象：健康成人男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 18～55歳の健康男性

(2) 体重が60 kg以上100 kg未満、BMIが18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満である者
(3) 本治験の手順を開始する前に本治験について十分な説明を受け、理解のうえ同意文書への署名が得られた者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。
(1) ASP2151又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(2) リファンピシン又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(3) 喘息、湿疹、その他の臨床的に重要なアレルギー症状・所見又は高度の薬物過敏症の臨床的に重要な既往がある者
(4) 心血管系の疾患若しくは障害又はその既往がある者
(5) 臨床的に重要な心電図異常の既往がある者
(6) 消化器、呼吸器、腎臓、肝臓、神経系、皮膚、精神系又は代謝系に臨床的に重要な既往がある者
(7) 試験開始前の診察、心電図及び臨床検査の結果、臨床的に重要な異常があると治験責任医師又は治験分担医師が評価した者
(8) スクリーニング時又は治験薬投与開始前日の肝機能検査値が基準範囲上限を超える者
(9) 本治験を安全に終了することに支障をきたすような臨床状態であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(10) スクリーニング検査の結果、心拍数及び血圧（仰臥位で5分間安静後に3回測定）に以下の異常が認められた者
- 心拍数：40 bpm未満又は90 bpm超
- 平均収縮期血圧：95 mmHg未満又は160 mmHg超
- 平均拡張期血圧：40 mmHg未満又は95 mmHg超

(11) 実施医療機関への入院前4週間以内に処方薬若しくは市販薬（ビタミン剤及び生薬を含む）を日常的に使用していた者、又は入院前2週間以内にこれらの薬剤を使用した者
(12) 実施医療機関への入院前3カ月以内に薬物を乱用した者
(13) 実施医療機関への入院前3カ月以内に他の臨床研究に参加した者、又は入院前12カ月以内に3試験を超える臨床研究に参加した者
(14) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1週当たり21ユニットを超える飲酒歴がある者（1ユニット=ビール270 mL、蒸留酒40 mL又はワイン125 mL）
(15) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1日10本を超える紙巻タバコ（又は相当量の刻みタバコ）の喫煙歴がある者
(16) A型肝炎ウイルス抗体（IgM）、HCV抗体、HBs抗原又はHIV-1/2抗体が陽性の者
(17) 実施医療機関への入院前3カ月以内に献血（400 mL超）若しくは成分献血を行った者、又は入院前4週間以内に血漿交換を行った者
(18) 理由を問わず、本治験の完遂が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(19) 治験依頼者、そのグループ会社又は本治験の開発業務受託機関の従業員

目標症例数：22例
＜症例数の設定根拠＞
第I相試験［15L-CL-004（添付資料5.3.3.3-2）］のASP2151 400 mg群のデータに基づき、ASP2151

のC_{max}及びAUC_{inf}のCVをそれぞれ21.40%及び18.45%と見積もった。C_{max}及びAUC_{inf}について、ASP2151単独投与に対するASP2151+リファンピシン併用投与の幾何平均比の90%信頼区間が点推定値の1/1.125～1.125倍の範囲に入るために必要な症例数は20例以上であった。脱落率を8%～10%と仮定し、22例を組み入れた。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する錠剤
ロット番号[redacted]

(2) リファンピシン：Rifadin® 300 mgカプセル
リファンピシンを300 mg含有する赤色カプセル
ロット番号[redacted]

投与方法:投与前夜から投与日の朝食(標準食)まで絶食とした(投与2時間前まで飲水のみ可能)。リファンピシンは朝食60分前、ASP2151は朝食終了後5分以内に、それぞれ水120 mLとともに経口投与した。10日目の投与条件に合わせるために、1日目の朝食60分前に水120 mLを飲用した。ASP2151の投与後4時間は飲食を避けた。

前治療:除外基準(11)に該当する者を除外した。治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合に限り、3 g/日以下のアセトアミノフェンの使用が可能であった。

併用療法：治験薬投与期間及び投与終了後（投与後来院まで）に新たな薬剤を使用することを禁止した。ただし、有害事象に対する処置などの緊急の場合は併用可能であった。その薬剤が本治験の結果に影響を及ぼすと判断された場合、当該被験者の治験参加を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-106のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目
血漿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、1及び10日目のASP2151のC_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、t_{lag}、$t_{1/2}$、V_z/F及びCL/Fを求めた。血漿中リファンピシン濃度の測定値を用いて、10日目のリファンピシンのC_{max}、AUC_{tau}及びt_{max}並びに3、5、7～11日目のC_{trough}を求めた。

(2) 安全性の評価項目
1) 有害事象
2) 臨床検査
a) 血液学的検査
RBC、HGB、HCT、PLT、WBC、白血球分画
b) 血液生化学的検査
TG、GLU、TP、ALB、AST（GOT)、ALT（GPT)、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、CK（CPK)、コレステロール、尿素、UA、CRE、Na、K、Ca、Cl
c) 尿検査
pH、糖、蛋白、白血球、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩、潜血
3) 12誘導心電図
4) バイタルサイン：血圧（仰臥位)、脈拍数

5) 診察

解析方法：

(1) 薬物動態

治験薬を少なくとも1回服用し、少なくとも1項目の薬物動態学的パラメータの算出に必要な血漿中薬物濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

薬物動態学的パラメータはノンコンパートメント法で算出した。計量値項目は、投与条件別に例数、平均値（算術平均値）、幾何平均値（C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{last}のみ）、標準偏差、CV（t_{max}及びt_{lag}を除く）、最小値、中央値及び最大値を求めた。

リファンピシン反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響の検討は、ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}を主要な評価パラメータとした。ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}は対数変換し、投与条件及び被験者を固定効果とした一般線形モデルにより解析した。算出した最小二乗平均値の投与条件間の差及びその90%信頼区間を逆対数変換し、ASP2151単独投与に対するASP2151+リファンピシン併用投与の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも0.80～1.25に含まれた場合に、臨床的に意味のある相互作用はないこととした。

(2) 安全性

治験薬を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、投与期（ASP2151単独、リファンピシン単独及びASP2151+リファンピシン併用）別に以下の解析を行った。

有害事象、因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象をMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時期別に求めた。臨床検査の計数値項目、心電図及び診察の結果は、ベースラインと各評価時期のクロス表を作成した。ベースラインは治験薬投与開始日の投与前（診察はスクリーニング）のデータとした。

表 2.7.6-106 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング	投与期							投与後来院
	−21～−1日目	0日目	1日目	2日目	3～9日目	10日目	11日目	12日目	最終投与後7～14日目
入院・来院	X	←	―	―	―	―	―	→ [a]	X
同意取得	X								
試験開始前スクリーニング[b]	X								
診察	X								X
薬物乱用及び飲酒状況	X	X							
血清学的検査	X								
遺伝子型解析	X								
安全性評価用臨床検査[c]	X	X	投与前、投与後4 h	投与後24 h	3、5、7、9日目投与前[d]	投与前、投与後4 h	投与後24 h	投与後48 h	X
バイタルサイン（血圧、脈拍数）	X	X	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	3、5、7日目投与前[d]	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	投与後48 h	X
12誘導心電図（繰返し3回）	X	X	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	3、5、7日目投与前[d]	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	投与後48 h	X
ASP2151の投与[e]			X[f]			X			
リファンピシンの投与[g]					X	X	X		
食事[h]			X	X	X	X	X	X	
ASP2151濃度測定用採血			投与前、投与後30 m、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12 h	投与後16、24、36 h	3日目投与前[d]	投与前、投与後30 m、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12 h	投与後16、24、36 h	投与後48 h	
リファンピシン濃度測定用採血					3、5、7、8、9日目投与前[d]	投与前、投与後1、2、3、4、8、12 h	投与前[d]	投与後24 h[d]	
併用療法・有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a：調査・観察を全項目実施し、臨床検査結果があり、入院を延長すべき医学的理由がないことの確認後に退院した。
b：被験者背景、既往歴、薬歴、選択・除外基準及び喫煙・飲酒習慣を調査した。
c：血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査
d：リファンピシン単独投与を起点とした。
e：朝食（標準食）終了後5分以内に400 mgを投与した。
f：10日目の投与条件に合わせるために、朝食60分前に水120 mLを飲用した。
g：朝食60分前に投与した。
h：同時期に規定された採血及び調査等の終了後に開始した。

2.7.6.12.2 結果

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳とその取扱い

22例が本治験に組み入れられ、治験薬を投与され、22例全員が治験を完了した。治験実施計画書から逸脱した被験者はいなかった。22例全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

2.7.6.12.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-107に示した。

平均年齢は31.86歳（20～47歳）であった。白人種が72.7%（16/22例）と最も多かった。体重の平均値は77.63 kg、BMIの平均値は25.11 kg/m^{2}であった。

表 2.7.6-107 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー	n=22
年齢（歳）	平均値	31.86
	標準偏差	7.94
	最小値	20.0
	中央値	31.00
	最大値	47.0
人種	白人種	16 (72.7)
	黒人種	3 (13.6)
	アジア人種	0
	その他	3 (13.6)
体重（kg）	平均値	77.63
	標準偏差	8.85
	最小値	61.0
	中央値	79.35
	最大値	90.2
身長（m）	平均値	1.76
	標準偏差	0.06
	最小値	1.6
	中央値	1.76
	最大値	1.9
BMI（kg/m^2）	平均値	25.11
	標準偏差	2.74
	最小値	20.2
	中央値	25.10
	最大値	29.4

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.4-2）Table 2から改変

2.7.6.12.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

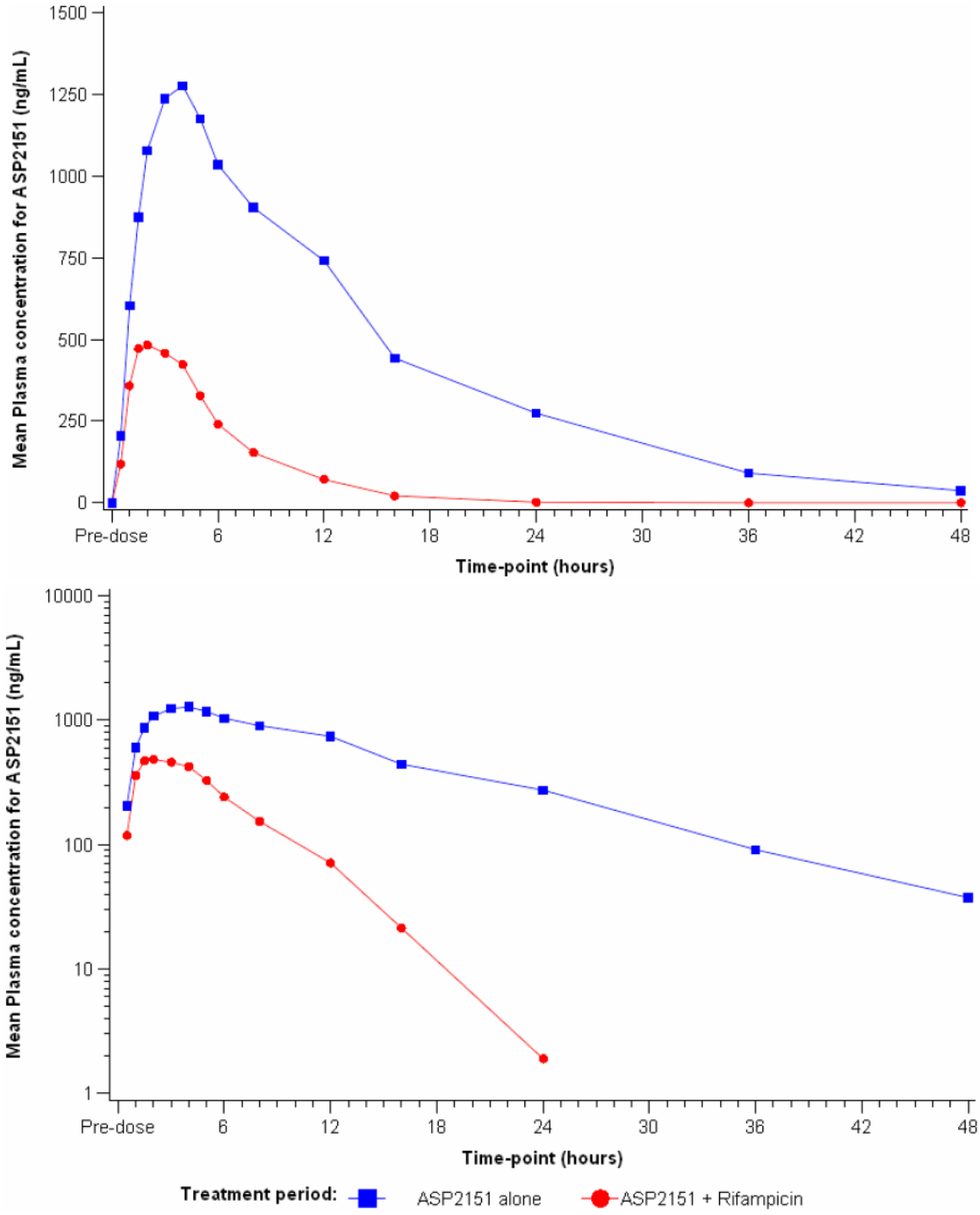
すべての被験者は、治験実施計画書に規定のとおりにASP2151 400 mgが2回投与され（1日目：単独投与、10日目：リファンピシンとの併用投与）、リファンピシン600 mg/日が9日間反復投与された。

2.7.6.12.2.4 薬物動態

(1) 血漿中ASP2151未変化体の薬物動態

ASP2151単独投与時及びASP2151+リファンピシン併用投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移を図 2.7.6-46に示した。

図 2.7.6-46 ASP2151単独投与時及びASP2151+リファンピシン併用投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移（実数及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-2）Figure 1から引用

ASP2151単独投与時及びASP2151+リファンピシン併用投与時のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-108、リファンピシン反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.6-109に示した。

C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値はASP2151単独投与よりもASP2151+リファンピシン併用投与の方が顕著に低く、単独投与と比較してそれぞれ約58%及び約83%低下した。単独投与に対する併用投与のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.42（0.37～0.49）及び0.17（0.15～0.19）であった。いずれも90%信頼上限値が0.80を下回ったことから、ASP2151及びリファンピシンの統計学的に有意な相互作用が示された。ASP2151のt_{max}の中央値は併用投与の方が短い傾向にあった。$t_{1/2}$の平均値は単独投与と比較して約63%短縮したが、$t_{1/2}$への影響はAUC_{inf}への影響ほど顕著ではなかった。V_z/F及びCL/Fの平均値はいずれも併用投与の方が大きく、t_{lag}は両投与条件で同程度であった。

表 2.7.6-108 ASP2151単独投与時及びASP2151+リファンピシン併用投与時のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151単独 (n=22)	ASP2151+リファンピシン併用 (n=22)
AUC_{last} (h·ng/mL)	平均値	18798.60	3169.51
	幾何平均値	18234.94	3045.05
	標準偏差	4714.35	938.46
	CV(%)	25.1	29.6
	最小値	10244.3	1442.2
	中央値	17737.25	3146.72
	最大値	27501.6	6101.1
AUC_{inf} (h·ng/mL)	平均値	19256.93	3233.57
	幾何平均値	18658.50	3114.67
	標準偏差	4935.44	930.26
	CV(%)	25.6	28.8
	最小値	10480.3	1538.0
	中央値	18000.87	3193.19
	最大値	28360.4	6146.2
C_{max} (ng/mL)	平均値	1354.68	595.27
	幾何平均値	1324.79	562.87
	標準偏差	281.97	217.78
	CV(%)	20.8	36.6
	最小値	833.3	297.4
	中央値	1347.28	555.93
	最大値	1874.3	1281.7
t_{max} (h)	平均値	3.45	2.18
	標準偏差	1.19	1.15
	最小値	0.5	1.0
	中央値	3.00	1.75
	最大値	5.0	5.0
t_{lag} (h)	平均値	0.14	0.23
	標準偏差	0.35	0.51
	最小値	0.0	0.0
	中央値	0.00	0.00
	最大値	1.5	2.0

総括報告書（5.3.3.4-2）Table 3から引用

表 2.7.6-108 ASP2151単独投与時及びASP2151+リファンピシン併用投与時のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） （続き）

項目	統計量	ASP2151単独 (n=22)	ASP2151+リファンピシン併用 (n=22)
$t_{1/2}$ (h)	平均値	7.99	2.92
	標準偏差	1.15	0.56
	CV(%)	14.4	19.3
	最小値	5.9	2.1
	中央値	8.17	2.85
	最大値	9.6	4.8
V_z/F (L)	平均値	252.14	563.85
	標準偏差	69.68	206.54
	CV(%)	27.6	36.6
	最小値	172.0	310.1
	中央値	229.62	523.89
	最大値	457.4	1219.2
CL/F (L/h)	平均値	22.14	133.45
	標準偏差	5.86	39.76
	CV(%)	26.5	29.8
	最小値	14.1	65.1
	中央値	22.22	125.27
	最大値	38.2	260.1

総括報告書（5.3.3.4-2）Table 3から引用

表 2.7.6-109 リファンピシン反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）

項目	最小二乗平均値		幾何平均比（ASP2151+リファンピシン併用/ASP2151単独）	幾何平均比の90%信頼区間
	ASP2151単独	ASP2151+リファンピシン併用		
AUC_{inf}(h·ng/mL)	18658.5	3114.7	0.17	0.15, 0.19
C_{max} (ng/mL)	1324.8	562.9	0.42	0.37, 0.49

幾何平均比及びその90%信頼区間は、投与条件及び被験者を固定効果としたANOVAモデルを用いて、対数変換したC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗平均値の単独投与に対する併用投与の差及びその90%信頼区間を算出し、これらを逆対数変換して求めた。最小二乗平均値は逆対数変換した値を示した。
総括報告書（5.3.3.4-2）Table 4から引用

(2) 血漿中リファンピシンの薬物動態

10日目（反復投与8日目）のリファンピシンの薬物動態学的パラメータの要約を表2.7.6-110に示した。

リファンピシンのt_{max}の中央値は1.50時間であった。C_{max}の平均値は7.47 μg/mLであり、リファンピシン600 mg投与時のC_{max}の公表データである4～32 μg/mL（平均値7 μg/mL）[注)]と整合した。したがって、本治験でのリファンピシンの暴露量は、ASP2151の主要な代謝酵素であると考えられるCYP3A4の誘導を最大化できるレベルであったと考えられた。

反復投与期間中のリファンピシンのC_{trough}は、ほとんどの測定時点でLLOQ未満であった。

注）Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: Pharmaceutical Press; c2012 [updated 2012 Mar 26; cited 2013 Jan 18]. Available from: http://www.medicinescomplete.com/

表 2.7.6-110 リファンピシンの薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	n=22
C_{trough} (μg/mL)	平均値	<LLOQ
	標準偏差	<LLOQ
	CV(%)	ND
	最小値	<LLOQ
	中央値	<LLOQ
	最大値	<LLOQ
C_{max} (μg/mL)	平均値	7.47
	幾何平均値	7.22
	標準偏差	2.05
	CV(%)	27.5
	最小値	4.6
	中央値	7.55
	最大値	12.8
t_{max} (h)	平均値	1.59
	標準偏差	0.73
	最小値	1.0
	中央値	1.50
	最大値	4.0
AUC_{tau} (h·μg/mL)	平均値	36.06
	標準偏差	10.37
	CV(%)	28.8
	最小値	21.3
	中央値	31.99
	最大値	63.5

LLOQ：0.05 μg/mL
ND：データなし
総括報告書（5.3.3.4-2）Table 5から引用

2.7.6.12.2.5 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団での有害事象（TEAE）の発現状況を表 2.7.6-111に示した。

有害事象（TEAE）は、被験者の18.2%（4/22例）に4件発現し、いずれもリファンピシン単独投与期に認められた。TEAEの内訳は、鼓腸が2例、腹痛及び下痢が各1例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されず、いずれも軽度であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査結果に、臨床的に重要な異常又は変動は認められなかった。

表 2.7.6-111 有害事象（TEAE）の発現状況（安全性解析対象集団）

	ASP2151単独[a] (n=22)	リファンピシン単独[a] (n=22)	ASP2151+リファンピシン併用[a] (n=22)	合計 (n=22)
有害事象（TEAE）発現件数	0	4	0	4
有害事象（TEAE）発現例数（%）[b]	0	4 (18.2)	0	4 (18.2)
軽度	0	4 (18.2)	0	4 (18.2)
中等度	0	0	0	0
高度	0	0	0	0
重篤な有害事象（TEAE）発現件数	0	0	0	0
重篤な有害事象（TEAE）発現例数[b]	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象（TEAE）発現例数[c]	0	0	0	0
因果関係が否定できない有害事象（TEAE）発現例数（%）[b,d]	0	4 (18.2)	0	4 (18.2)
死亡	0	0	0	0

a：ASP2151単独=1日目投与時から3日目投与前まで、リファンピシン単独=3日目投与時から10日目投与前まで、ASP2151+リファンピシン併用=10日目投与時以降
b：有害事象を1件以上発現した被験者を各投与期で1回カウントした。
c：有害事象が主要な中止理由であった場合とした。
d：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。
総括報告書（5.3.3.4-2）Table 6から引用

2.7.6.12.2.6 結論

健康成人男性にASP2151 400 mgを単独で単回経口投与し、1日休薬した後、3日目からリファンピシン600 mgを1日1回、9日間反復経口投与した。10日目（反復投与8日目）にはASP2151 400 mgを併用投与した。その結果、ASP2151+リファンピシン併用投与でのASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値は、ASP2151単独投与と比較してそれぞれ約58%及び約83%低下した。$t_{1/2}$の平均値は併用投与の方が短かったが、$t_{1/2}$への影響はAUC_{inf}への影響ほど顕著ではなかった。したがって、リファンピシンはASP2151の吸収及び血中からの消失の両方に影響を及ぼし、このためCL/Fの平均値は併用投与の方が高くなったことが示唆された。リファンピシンによるこれらの影響は、CYP3A4がASP2151の主要な代謝酵素であることからも予測された。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。有害事象はいずれも胃腸関連であった。いずれもリファンピシン単独投与期に認められたが、この投与期の期間が、ASP2151単独投与期及びASP2151+リファンピシン併用投与期よりも長かったことによると考えられる。2例以上に認められた有害事象は鼓腸のみであった。有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されず、軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査結果に臨床的に重要な異常又は変動は認められなかった。ASP2151 400 mgの単独投与及びリファンピシン定常状態でのリファンピシンとの併用投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.13 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（ミダゾラムとの薬物相互作用試験）／15L-CL-010（添付資料5.3.3.4-3）

2.7.6.13.1 治験方法の概要

治験標題：A double-blind, parallel design, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses of ASP2151 on the pharmacokinetics of midazolam（健康成人男性を対象としたミダゾラムの薬物動態に対するASP2151反復投与の影響を検討する二重盲検、2用量並行、上乗せクロスオーバー試験）

治験責任医師：[redacted], MD

実施医療機関：[redacted]（フランス）

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

ASP2151 200 mg及び400 mgの反復投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を決定する。

(2) 副次目的

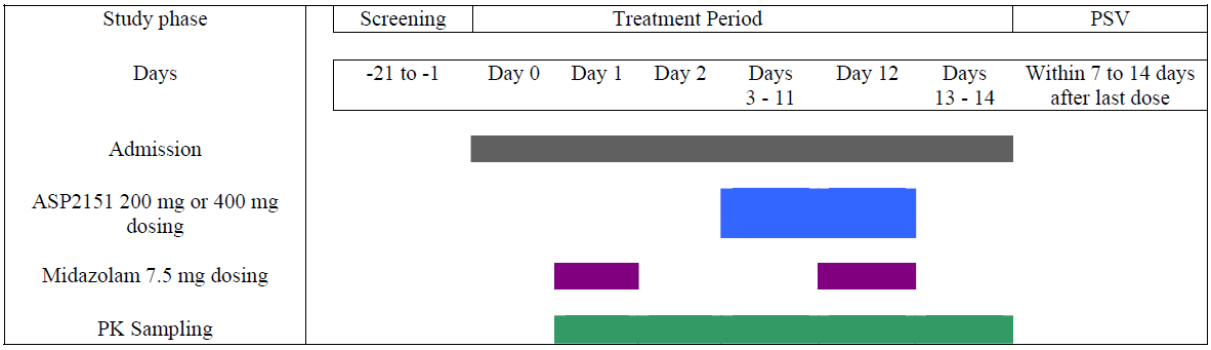
1) ASP2151 200 mg及び400 mgの反復投与が1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を決定する。
2) ASP2151 200 mg及び400 mgの単独反復投与並びにミダゾラムとの併用投与の安全性及び忍容性を評価する。

治験のデザイン：二重盲検、ランダム化、2用量並行、上乗せクロスオーバー試験

本治験のフローチャートを図 2.7.6-47に示した。

治験薬投与開始日（1日目）に被験者をASP2151 200 mg群又は400 mg群に1:1の比でランダム化し、ミダゾラム7.5 mgを単回投与した後、2日目は休薬し、3～12日目にASP2151 200 mg又は400 mgを反復投与した。12日目（反復投与10日目）は、すべての被験者にミダゾラム7.5 mgを併用投与した。併用投与までにASP2151の薬物動態を定常状態に到達させ、CYP3A4誘導を最大化させるために、ASP2151の投与期間を10日間とした。ミダゾラムの$t_{1/2}$はASP2151の$t_{1/2}$と比較して短いため、12日目のミダゾラムの薬物動態プロファイル全容は、ASP2151の定常状態下で確認できると考えた。

図 2.7.6-47 フローチャート



PSV: post study visit

対象：健康成人男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 18～55歳の健康男性
(2) BMIが18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満である者
(3) 本治験の手順を開始する前に本治験について十分な説明を受け、理解のうえ同意文書への署名が得られた者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

(1) ASP2151又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(2) ミダゾラム又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(3) 喘息、湿疹、その他の臨床的に重要なアレルギー症状・所見又は高度の薬物過敏症の臨床的に重要な既往がある者
(4) スクリーニング時又は治験薬投与開始前日の肝機能検査値が基準範囲上限を超える者
(5) 心血管系の疾患若しくは障害又はその既往がある者
(6) 臨床的に重要な心電図異常の既往がある者
(7) 消化器、呼吸器、腎臓、肝臓、神経系、皮膚、精神系又は代謝系に臨床的に重要な既往がある者
(8) 試験開始前の診察、心電図及び臨床検査の結果、臨床的に重要な異常があると治験責任医師又は治験分担医師が評価した者
(9) 本治験を安全に終了することに支障をきたすような臨床状態であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(10) スクリーニング検査の結果、心拍数及び血圧（仰臥位で5分間安静後に3回測定）に以下の異常が認められた者
- 心拍数：40 bpm未満又は90 bpm超
- 平均収縮期血圧：95 mmHg未満又は160 mmHg超
- 平均拡張期血圧：40 mmHg未満又は95 mmHg超

(11) 実施医療機関への入院前4週間以内に処方薬若しくは市販薬（ビタミン剤及び生薬を含む）を日常的に使用していた者、又は入院前2週間以内にこれらの薬剤を使用した者
(12) 実施医療機関への入院前3カ月以内に薬物を乱用した者
(13) 実施医療機関への入院前3カ月以内に他の臨床研究に参加した者、又は入院前12カ月以内に

3試験を超える臨床研究に参加した者
(14) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1週当たり21ユニットを超える飲酒歴がある者（1ユニット=ビール270 mL、蒸留酒40 mL又はワイン125 mL）
(15) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1日10本を超える紙巻タバコ（又は相当量の刻みタバコ）の喫煙歴がある者
(16) A型肝炎ウイルス抗体（IgM）、HCV抗体、HBs抗原又はHIV-1/2抗体が陽性の者
(17) 実施医療機関への入院前3カ月以内に献血（400 mL超）若しくは成分献血を行った者、又は入院前4週間以内に血漿交換を行った者
(18) 理由を問わず、本治験の完遂が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(19) 治験依頼者、そのグループ会社又は本治験の開発業務受託機関の従業員

目標症例数：44例
＜症例数の設定根拠＞
過去のミダゾラム投与試験2試験のデータに基づき、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}のCVをいずれも19.4%と見積もった。ミダゾラム単独投与に対するミダゾラム+ASP2151併用投与の幾何平均比をC_{max}及びAUC_{inf}ともに0.95と仮定したとき、幾何平均比の90%信頼区間が85%の検出力で0.80～1.25の範囲に入るために必要な症例数はASP2151 200 mg群及び400 mg群でそれぞれ20例以上であった。脱落率を8%～10%と仮定し、各群22例を組み入れた。

治験薬：
(1) 被験薬：ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠
ロット番号[redacted]
(2) ASP2151錠プラセボ
ASP2151を含有せず、ASP2151錠200 mgと外観上識別不能なプラセボ錠
ロット番号[redacted]
(3) ミダゾラム：Dormicum® 7.5 mg錠
ミダゾラムを7.5 mg含有する錠剤
ロット番号[redacted]（包装品ロット番号[redacted]）

投与方法:投与前夜から投与日の朝食(標準食)まで絶食とした(投与2時間前まで飲水のみ可能)。治験薬は朝食終了後5分以内に水240 mLとともに経口投与し、投与後4時間は飲食を避けた。3～12日目は、200 mg群ではASP2151錠200 mg及びASP2151錠プラセボを各1錠、400 mg群ではASP2151錠200 mgを2錠服用した。

前治療:除外基準(11)に該当する者を除外した。治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合に限り、3 g/日以下のアセトアミノフェンの使用が可能であった。

併用療法：治験薬投与期間及び投与終了後（投与後来院まで）に新たな薬剤を使用することを禁止した。ただし、有害事象に対する処置などの緊急の場合は併用可能であった。その薬剤が本治験の結果に影響を及ぼすと判断された場合、当該被験者の治験参加を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-112のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目

血漿中薬物濃度の測定値を用いて、1及び12日目のミダゾラムのC_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F及びCL/F、並びにミダゾラムの代謝物である1-ヒドロキシミダゾラムのC_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F及びCL/Fを求めた。また、12日目のASP2151のC_{max}、C_{trough}、AUC_{tau}、t_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F及びCL/F並びに5～11日目のC_{trough}を求めた。

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

a) 血液学的検査

RBC、HGB、HCT、PLT、WBC、白血球分画

b) 血液生化学的検査

TG、GLU、TP、ALB、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、CK（CPK）、コレステロール、尿素、UA、CRE、Na、K、Ca、Cl

c) 尿検査

pH、糖、蛋白、白血球、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩、潜血

3) 12誘導心電図

4) バイタルサイン：血圧（仰臥位）、脈拍数

5) 診察

解析方法：

(1) 薬物動態

治験薬を少なくとも1回服用し、少なくとも1項目の薬物動態学的パラメータの算出に必要な血漿中薬物濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

薬物動態学的パラメータはノンコンパートメント法で算出した。計量値項目は、投与群別及び投与条件別に例数、平均値（算術平均値）、幾何平均値（ミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラムのC_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{last}のみ）、標準偏差、CV（t_{max}を除く）、最小値、中央値及び最大値を求めた。

ASP2151反復投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響は、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}を主要な評価パラメータとして投与群別に検討した。ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}は対数変換し、投与条件及び被験者を固定効果とした一般線形モデルにより解析した。算出した最小二乗平均値の投与条件間の差及びその90%信頼区間を逆対数変換し、ミダゾラム単独投与に対するミダゾラム+ASP2151併用投与の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間がともに0.80～1.25に含まれた場合に、臨床的に意味のある相互作用はないこととした。

副次的に、1-ヒドロキシミダゾラムも同様に検討した。ただし、検討結果は臨床的に意味のある相互作用の有無の判定に用いなかった。

(2) 安全性

治験薬を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、投与群別及び投与期（ミダゾラム単独、ASP2151単独及びミダゾラム+ASP2151併用）別に以下の解析を行った。

有害事象、因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に

至った有害事象をMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時期別に求めた。臨床検査の計数値項目、心電図及び診察の結果は、ベースラインと各評価時期のクロス表を作成した。ベースラインは治験薬投与開始日の投与前（診察はスクリーニング）のデータとした。

表 2.7.6-112 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング	投与期						投与後来院
	−21～−1日目	0日目	1日目	2日目	3～11日目	12日目	13～14日目	最終投与後7～14日目
入院・来院	X	←	—	—	—	—	→午後[a]	X
同意取得	X							
試験開始前スクリーニング[b]	X							
診察	X							X
乱用薬物、呼気中アルコール検査	X	X						
血清学的検査	X							
安全性評価用臨床検査[c]	X	X	投与前、投与後4 h	投与後24 h	5、7、9、11日目投与前[d]	投与前、投与後4 h	投与後24 h	X
遺伝子型解析用採血[e]	X							
バイタルサイン（血圧、脈拍数）	X	X	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	5、7、9、11日目投与前[d]	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24、48 h	X
12誘導心電図（繰返し3回）	X	X	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24 h	5、7、9、11日目投与前[d]	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24、48 h	X
ランダム化[f]			X					
ASP2151の投与[g]					X	X		
ミダゾラムの投与			X			X		
食事[h]			X[i]	X	X[i]	X[i]	X	
ASP2151濃度測定用採血					5～11日目投与前[d]	投与前、投与後30 m、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16 h	投与後24、36、48 h	
ミダゾラム及び代謝物濃度測定用採血			投与前、投与後15、30 m、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16 h	投与後24、36 h		投与前、投与後15、30 m、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16 h	投与後24、36 h	
併用療法・有害事象[j]	←	—	—	—	—	—	—	→

a：入院を延長すべき医学的理由がないことの確認後に退院した。
b：被験者背景、既往歴、薬歴、選択・除外基準及び喫煙・飲酒習慣を調査した。
c：血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査
d：ASP2151単独投与を起点とした。
e：CYP3A5遺伝子型解析用に採血し、2年以内に廃棄することとした。
f：治験薬初回投与前の最終手順で薬剤番号を割り当てた。
g：200 mg又は400 mgを投与した。
h：同時期に規定された採血及び調査等の終了後に開始した。
i：朝食（標準食）終了後5分以内に治験薬を投与した。
j：治験薬投与開始前は「有害事象」を「治験薬投与開始前に発現した有害事象」と表記した。

2.7.6.13.2 結果

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳とその取扱い

44例がランダム化され、治験薬を投与され、44例全員が治験を完了した。1例で、治験薬投与開始5日目投与前の採血時刻が1時間16分逸脱して記録され、軽微な逸脱とされた。治験実施計画書からのその他の逸脱はなかった。44例全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

2.7.6.13.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-113に示した。

全体で平均年齢は35.16歳（20～54歳）であった。白人種が77.3%（34/44例）と最も多かった。体重の平均値は74.38 kg、BMIの平均値は24.21 kg/m^{2}であった。投与群間で被験者背景は同様であった。

表 2.7.6-113 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー	ASP2151 200 mg群 (n=22)	ASP2151 400 mg群 (n=22)	合計 (n=44)
年齢（歳）	平均値	36.27	34.05	35.16
	標準偏差	9.46	10.91	10.16
	最小値	21.0	20.0	20.0
	最大値	54.0	54.0	54.0
人種	白人種	16 (72.7)	18 (81.8)	34 (77.3)
	黒人種	6 (27.3)	3 (13.6)	9 (20.5)
	アジア人種	0	0	0
	その他	0	1 (4.5)	1 (2.3)
体重（kg）	平均値	74.21	74.55	74.38
	標準偏差	11.10	9.09	10.03
	最小値	56.0	59.4	56.0
	最大値	97.6	91.2	97.6
身長（m）	平均値	1.75	1.75	1.75
	標準偏差	0.05	0.05	0.05
	最小値	1.7	1.7	1.7
	最大値	1.8	1.9	1.9
BMI（kg/m^2）	平均値	24.10	24.32	24.21
	標準偏差	3.17	2.75	2.93
	最小値	19.7	19.0	19.0
	最大値	29.5	28.9	29.5

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.4-3）Table 2から引用

2.7.6.13.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

すべての被験者は、治験実施計画書に規定のとおりにミダゾラム7.5 mgが2回投与され（1日目：単独投与、12日目：ASP2151との併用投与）、ASP2151 200 mg/日又は400 mg/日が10日間反復投与された。

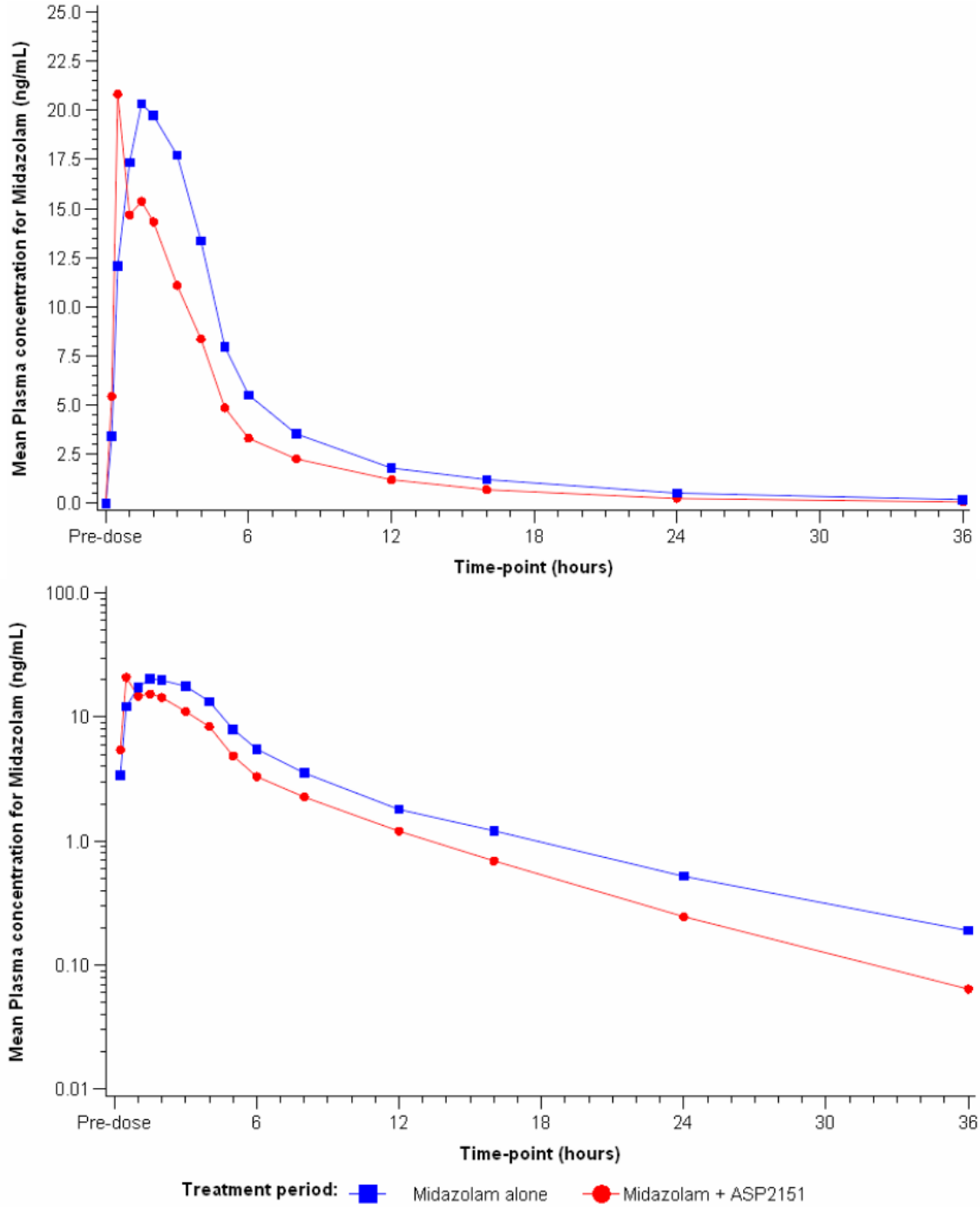
2.7.6.13.2.4 薬物動態

(1) ミダゾラム

ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151 200 mg又は400 mg併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度の平均値の推移を図 2.7.6-48に示した。

図 2.7.6-48 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度の平均値の推移（実数及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）

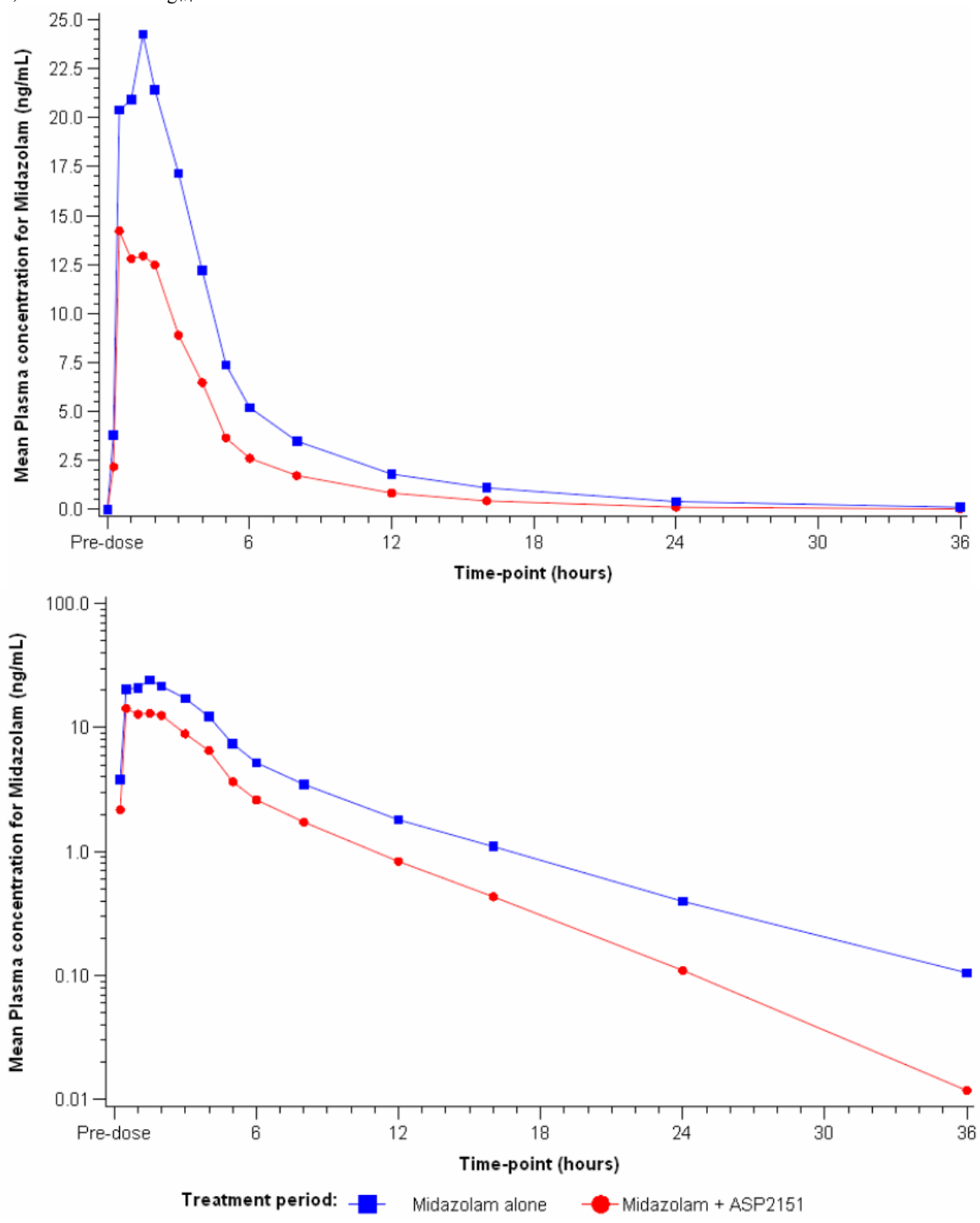
（A）ASP2151 200 mg群



総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 1、Figure 12.4.2及びFigure 12.4.3から引用

図 2.7.6-48 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度の平均値の推移（実数及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団） （続き）

（B）ASP2151 400 mg群



総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 1、Figure 12.4.2及びFigure 12.4.3から引用

ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151 200 mg又は400 mg併用投与時のミダゾラムの薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-114、ASP2151反復投与がミダゾラムの薬

物動態に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-115に示した。

ASP2151反復投与は、200 mg及び400 mgのいずれでも、ミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼし、400 mgの方が顕著であった。200 mgでは、ミダゾラムのC_{max}の平均値はミダゾラム単独投与とミダゾラム+ASP2151併用投与で同程度であった。AUC_{inf}の平均値は併用投与の方が低かった。単独投与に対する併用投与のAUC_{inf}の幾何平均比（90%信頼区間）は0.72（0.65～0.79）であり、90%信頼上限値が0.80を下回った。400 mgでは、C_{max}及びAUC_{inf}の平均値はいずれも併用投与の方が低く、単独投与に対する併用投与の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ0.63（0.50～0.80）及び0.53（0.47～0.61）であった。いずれの投与量でも、t_{max}の中央値は単独投与よりも併用投与の方が短かった。$t_{1/2}$の平均値は併用投与の方が短く、CL/F及びV_z/Fの平均値は併用投与の方が高かった。

表 2.7.6-114 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時のミダゾラムの薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群	
		ミダゾラム単独 (n=22)	ミダゾラム+ASP2151併用 (n=22)	ミダゾラム単独 (n=22)	ミダゾラム+ASP2151併用 (n=22)
AUC_{last} (h·ng/mL)	平均値	115.13	80.37	117.59	61.16
	幾何平均値	102.41	73.36	105.62	55.95
	標準偏差	60.73	36.76	54.20	25.56
	CV(%)	52.7	45.7	46.1	41.8
	最小値	48.8	40.8	42.4	22.8
	中央値	103.61	70.23	119.26	57.51
	最大値	280.6	166.5	231.8	122.7
AUC_{inf} (h·ng/mL)	平均値	118.16	81.93	119.73	62.48
	幾何平均値	104.49	74.77	107.45	57.34
	標準偏差	64.66	37.52	55.79	25.70
	CV(%)	54.7	45.8	46.6	41.1
	最小値	49.6	41.7	42.9	23.7
	中央値	105.58	71.99	121.09	58.60
	最大値	301.5	170.9	241.6	124.7
C_{max} (ng/mL)	平均値	28.85	30.32	35.32	21.88
	幾何平均値	26.33	25.88	30.23	19.03
	標準偏差	13.66	19.12	22.67	12.89
	CV(%)	47.4	63.0	64.2	58.9
	最小値	12.4	9.5	14.4	5.8
	中央値	26.62	21.53	27.98	18.83
	最大値	70.9	74.3	108.9	63.3
t_{max} (h)	平均値	1.77	1.35	1.47	1.39
	標準偏差	0.94	1.03	0.88	1.05
	最小値	0.5	0.3	0.3	0.5
	中央値	1.50	1.00	1.50	1.00
	最大値	3.0	4.0	3.0	4.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値	5.74	4.76	5.32	4.33
	標準偏差	2.46	1.87	1.83	1.39
	CV(%)	42.8	39.2	34.5	32.2
	最小値	2.4	2.6	2.7	1.9
	中央値	5.01	4.76	4.99	4.17
	最大値	10.4	7.7	9.4	7.6

総括報告書（5.3.3.4-3）Table 3から引用

表 2.7.6-114 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時のミダゾラムの薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） （続き）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群	
		ミダゾラム単独 (n=22)	ミダゾラム+ASP2151併用 (n=22)	ミダゾラム単独 (n=22)	ミダゾラム+ASP2151併用 (n=22)
V_z/F (L)	平均値	560.91	673.59	542.48	865.06
	標準偏差	151.78	243.21	202.52	431.98
	CV(%)	27.1	36.1	37.3	49.9
	最小値	309.4	342.4	252.7	298.1
	中央値	554.21	607.00	471.90	766.14
	最大値	943.5	1429.1	948.1	1902.7
CL/F (L/h)	平均値	80.11	109.01	78.21	143.79
	標準偏差	37.01	43.39	39.16	68.03
	CV(%)	46.2	39.8	50.1	47.3
	最小値	24.9	43.9	31.0	60.1
	中央値	71.05	104.18	62.02	128.04
	最大値	151.3	179.7	175.0	316.0

総括報告書（5.3.3.4-3）Table 3から引用

表 2.7.6-115 ASP2151反復投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）

投与群	項目	最小二乗平均値		幾何平均比（ミダゾラム+ASP2151併用/ミダゾラム単独）	幾何平均比の90%信頼区間
		ミダゾラム単独	ミダゾラム+ASP2151併用		
ASP2151 200 mg群	AUC_{inf}(h·ng/mL)	104.5	74.8	0.72	0.65, 0.79
	C_{max}(ng/mL)	26.3	25.9	0.98	0.82, 1.18
ASP2151 400 mg群	AUC_{inf}(h·ng/mL)	107.4	57.3	0.53	0.47, 0.61
	C_{max}(ng/mL)	30.2	19.0	0.63	0.50, 0.80

総括報告書（5.3.3.4-3）Table 4から引用

ミダゾラム及びASP2151の相互作用の用量依存性を検討した結果を表 2.7.6-116に示した。

ミダゾラム単独投与に対するミダゾラム+ASP2151併用投与のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は、いずれもASP2151投与量が200 mgの場合よりも400 mgの場合の方が統計学的に有意に低かった。

表 2.7.6-116 ミダゾラム及びASP2151の相互作用の用量依存性の検討結果（薬物動態解析対象集団）

項目	比（400 mg群/200 mg群）	比の90%信頼区間	P値
AUC_{inf}(h·ng/mL)	0.75	0.63, 0.88	0.0039
C_{max}(ng/mL)	0.64	0.48, 0.86	0.0142

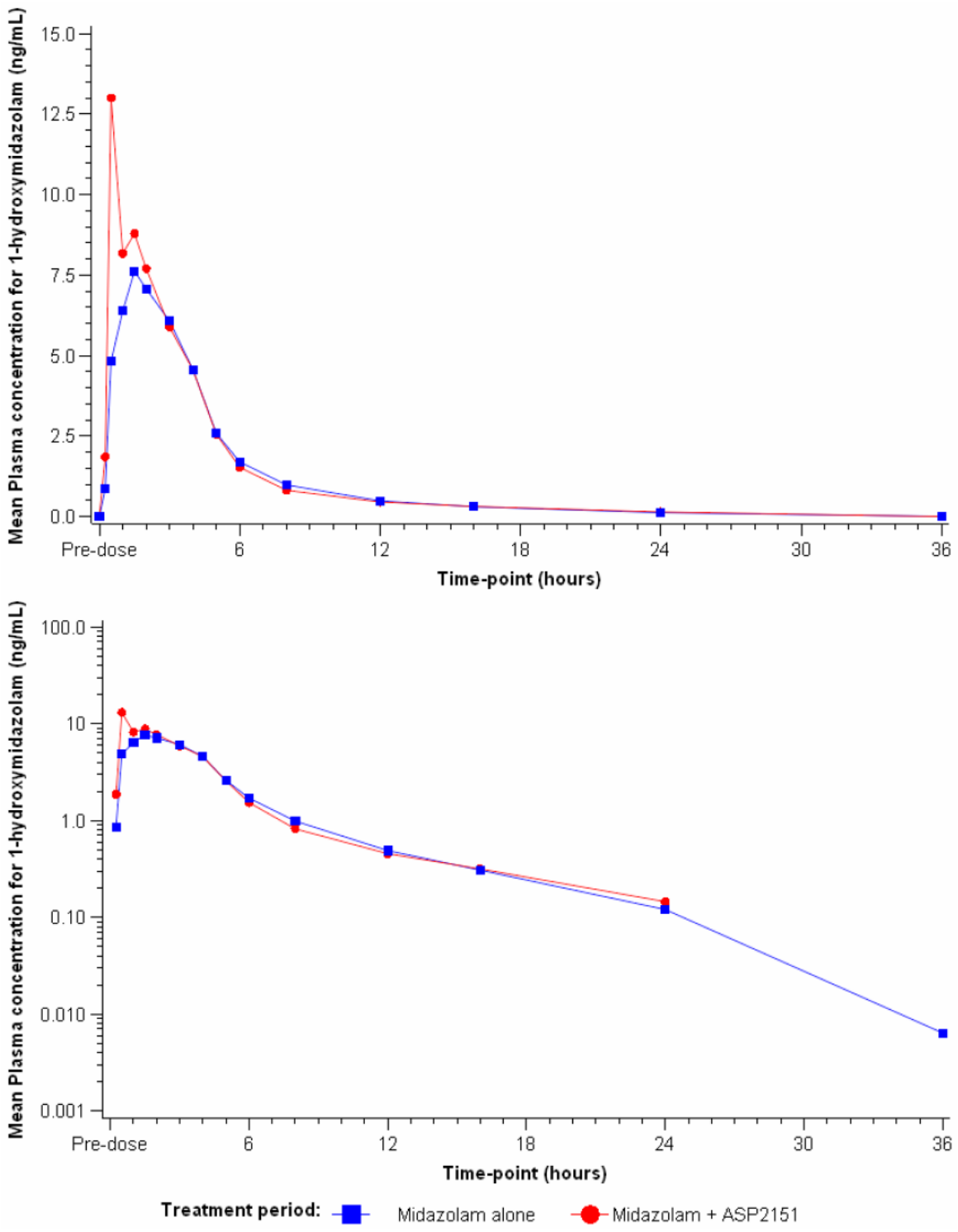
総括報告書（5.3.3.4-3）Table 5から引用

(2) 1-ヒドロキシミダゾラム

ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151 200 mg又は400 mg併用投与時の血漿中1-ヒドロキシミダゾラム濃度の平均値の推移を図 2.7.6-49に示した。

図 2.7.6-49 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の血漿中1-ヒドロキシミダゾラム濃度の平均値の推移（実数及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）

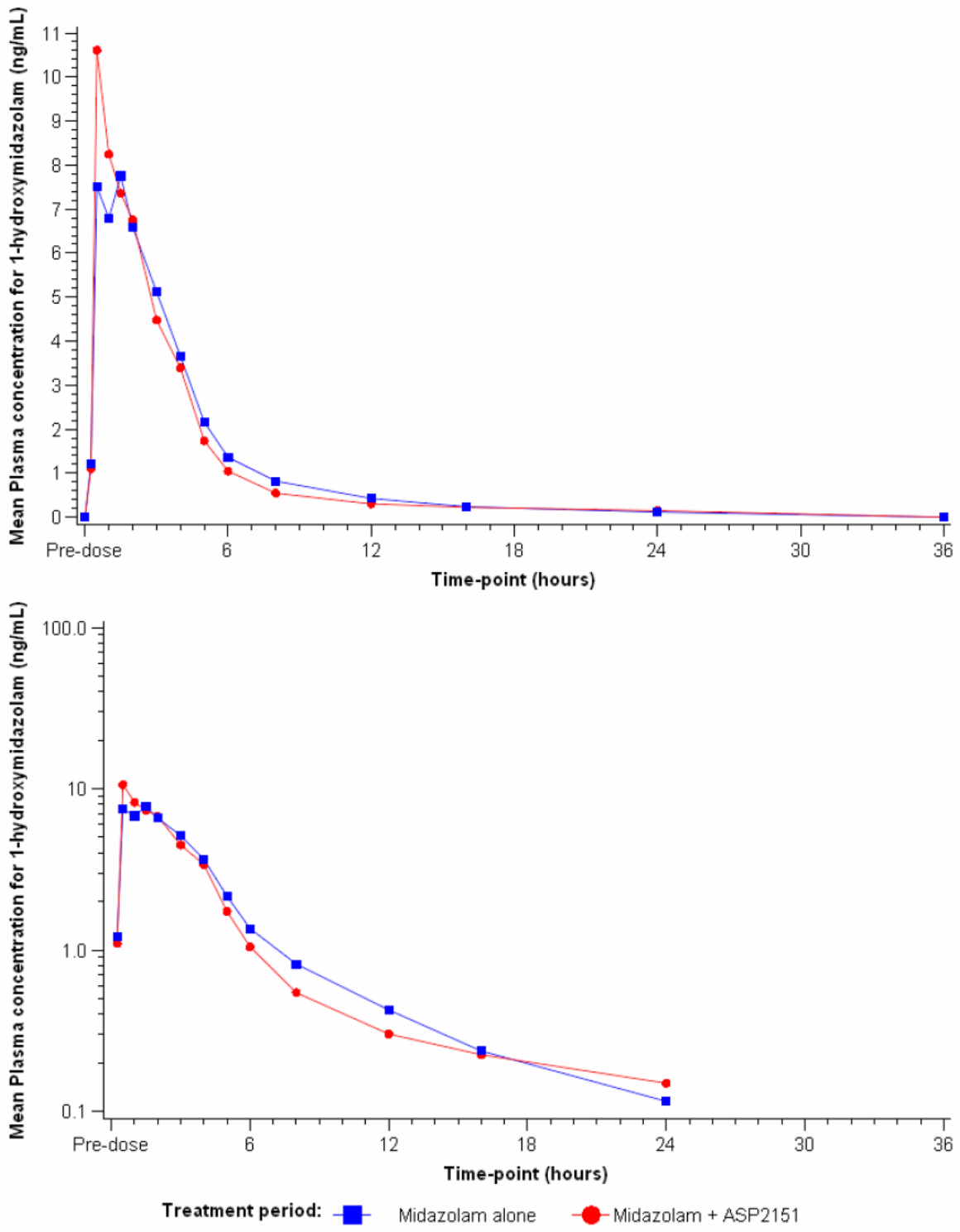
（A）ASP2151 200 mg群



総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 2、Figure 12.4.4及びFigure 12.4.5から引用

図 2.7.6-49 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の血漿中1-ヒドロキシミダゾラム濃度の平均値の推移（実数及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団） （続き）

（B）ASP2151 400 mg群



総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 2、Figure 12.4.4及びFigure 12.4.5から引用

ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151 200 mg又は400 mg併用投与時の1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-117、ASP2151反復投与が1-

ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-118に示した。

1-ヒドロキシミダゾラムのC_{max}の平均値は、200 mg及び400 mgのいずれでも、ミダゾラム単独投与よりもミダゾラム+ASP2151併用投与の方が高かった。単独投与に対する併用投与のC_{max}の幾何平均比は、200 mgでは1.53、400 mgでは1.16であった。幾何平均比の90%信頼区間はいずれの投与量でも0.80～1.25の範囲内に収まらず、200 mgでは90%信頼下限値が1.25を上回った。したがって、ASP2151及びミダゾラムの相互作用がミダゾラムの代謝物のC_{max}に影響を及ぼしたことが示された。

AUC_{inf}の平均値は、200 mgでは併用投与の方がわずかに高く、400 mgでは投与条件間で同程度であった。単独投与に対する併用投与の幾何平均比の90%信頼区間は、いずれの投与量でも0.80～1.25に含まれた。

いずれの投与量でも、$t_{1/2}$の平均値は併用投与の方が長い傾向にあり、CL/Fの平均値は併用投与の方がわずかに低かった。400 mgでは、V_z/Fの平均値が単独投与よりも高い傾向にあったが、被験者間のばらつきも大きかった。

表 2.7.6-117 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群	
		ミダゾラム単独 (n=22)	ミダゾラム+ASP2151併用 (n=22)	ミダゾラム単独 (n=22)	ミダゾラム+ASP2151併用 (n=22)
AUC_{last} (h·ng/mL)	平均値	36.58	40.56	33.58	32.35
	幾何平均値	33.37	36.75	31.57	30.81
	標準偏差	17.43	20.92	11.83	10.98
	CV(%)	47.6	51.6	35.2	34.0
	最小値	17.9	19.8	16.3	17.5
	中央値	33.35	38.45	32.36	30.70
	最大値	89.5	114.3	57.6	65.0
AUC_{inf} (h·ng/mL)[a]	平均値	38.16	44.65	34.16	36.26
	幾何平均値	34.95	40.56	31.91	34.35
	標準偏差	17.72	22.65	12.88	12.72
	CV(%)	46.4	50.7	37.7	35.1
	最小値	18.6	21.1	17.0	18.1
	中央値	34.80	41.03	29.79	34.51
	最大値	92.1	120.2	60.7	66.7
C_{max} (ng/mL)	平均値	10.90	18.10	12.23	14.73
	幾何平均値	9.69	14.82	10.50	12.21
	標準偏差	5.96	13.78	7.85	11.40
	CV(%)	54.7	76.1	64.2	77.4
	最小値	3.8	5.7	5.3	5.9
	中央値	9.08	13.27	8.53	10.37
	最大値	28.5	58.1	35.0	54.7
t_{max} (h)	平均値	1.61	1.36	1.31	1.36
	標準偏差	0.96	1.01	0.75	1.04
	最小値	0.5	0.5	0.3	0.5
	中央値	1.50	1.00	1.00	1.00
	最大値	3.0	4.0	3.0	4.0

a：ASP2151 200 mg群のミダゾラム単独はn=22、ミダゾラム+ASP2151併用はn=19。400 mg群のミダゾラム単独はn=19、ミダゾラム+ASP2151併用はn=14。
総括報告書（5.3.3.4-3）Table 6から引用

表 2.7.6-117 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） （続き）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群	
		ミダゾラム単独 (n=22)	ミダゾラム+ASP2151併用 (n=22)	ミダゾラム単独 (n=22)	ミダゾラム+ASP2151併用 (n=22)
$t_{1/2}$ (h)[a]	平均値	5.99	7.25	5.06	7.59
	標準偏差	1.64	2.13	2.08	3.00
	CV(%)	27.3	29.3	41.0	39.5
	最小値	3.5	2.5	2.2	3.7
	中央値	5.70	7.75	4.63	6.99
	最大値	8.6	11.3	8.5	15.6
V_z/F (L)[a]	平均値	2017.70	2051.84	1715.48	2533.98
	標準偏差	769.88	752.90	525.76	1150.86
	CV(%)	38.2	36.7	30.6	45.4
	最小値	883.7	1047.4	873.1	1096.3
	中央値	2158.18	1922.23	1557.61	2282.97
	最大値	3628.1	3564.3	3167.8	5952.9
CL/F (L/h)[a]	平均値	243.66	211.01	264.08	241.58
	標準偏差	95.16	86.04	100.32	82.28
	CV(%)	39.1	40.8	38.0	34.1
	最小値	85.5	65.5	129.6	118.0
	中央値	226.18	191.83	264.15	228.05
	最大値	423.7	373.7	463.5	435.5

a：ASP2151 200 mg群のミダゾラム単独はn=22、ミダゾラム+ASP2151併用はn=19。400 mg群のミダゾラム単独はn=19、ミダゾラム+ASP2151併用はn=14。
総括報告書（5.3.3.4-3）Table 6から引用

表 2.7.6-118 ASP2151反復投与が1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）

投与群	項目	最小二乗平均値		幾何平均比（ミダゾラム+ASP2151併用/ミダゾラム単独）	幾何平均比の90%信頼区間
		ミダゾラム単独	ミダゾラム+ASP2151併用		
ASP2151 200 mg群	AUC_{inf}(h·ng/mL)	34.9	40.2	1.15	1.07, 1.24
	C_{max}(ng/mL)	9.7	14.8	1.53	1.25, 1.88
ASP2151 400 mg群	AUC_{inf}(h·ng/mL)	32.6	33.3	1.02	0.94, 1.12
	C_{max}(ng/mL)	10.5	12.2	1.16	0.92, 1.47

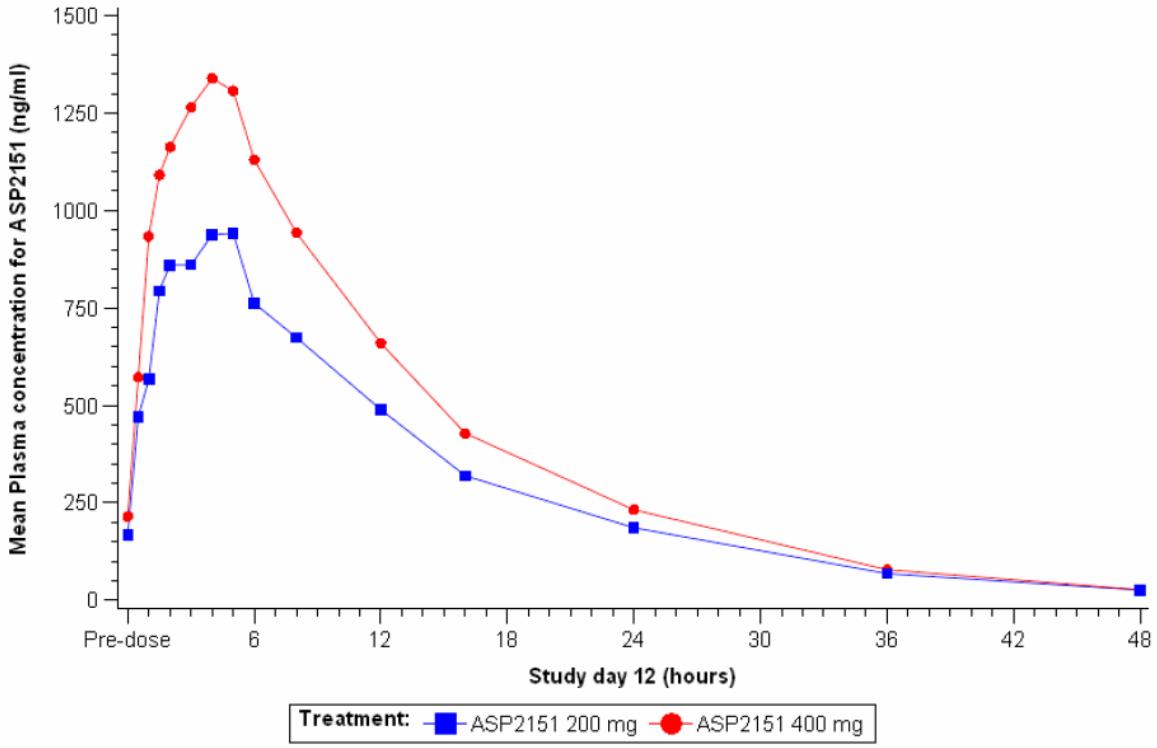
総括報告書（5.3.3.4-3）Table 7から引用

(3) ASP2151

12日目（反復投与10日目、ミダゾラム+ASP2151併用投与時）の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移を図 2.7.6-50、ASP2151の薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-119に示した。反復投与期間中の血漿中ASP2151未変化体トラフ濃度の平均値の推移を図2.7.6-51に示した。

血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値は投与後約4～5時間でC_{max}に達した。C_{max}及びAUC_{tau}の平均値は、いずれも用量比例性を下回る増加を示した。ASP2151のC_{trough}の平均値は経時的にわずかに低下し、400 mgの方が大きく低下した。CL/F及びV_z/Fの平均値は200 mg投与よりも400 mg投与の方が高く、$t_{1/2}$の平均値は投与量間で同程度であった。

図 2.7.6-50 血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移（ミダゾラム+ASP2151併用投与時）（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 3から引用

表 2.7.6-119 12日目（反復投与10日目、ミダゾラム+ASP2151併用投与時）のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群 (n=22)	ASP2151 400 mg群 (n=22)
AUC_{tau} (h·ng/mL)	平均値	12010.27	16619.46
	標準偏差	2718.72	3923.08
	CV(%)	22.6	23.6
	最小値	7251.4	7017.9
	中央値	11660.44	16416.59
	最大値	18699.2	23231.2
C_{max} (ng/mL)	平均値	1066.96	1477.58
	標準偏差	276.99	338.24
	CV(%)	26.0	22.9
	最小値	678.0	845.0
	中央値	1049.16	1423.69
	最大値	1841.1	2200.9
C_{trough} (ng/mL)	平均値	186.05	232.14
	標準偏差	86.34	73.71
	CV(%)	46.4	31.8
	最小値	95.2	77.5
	中央値	161.78	238.57
	最大値	448.2	366.6

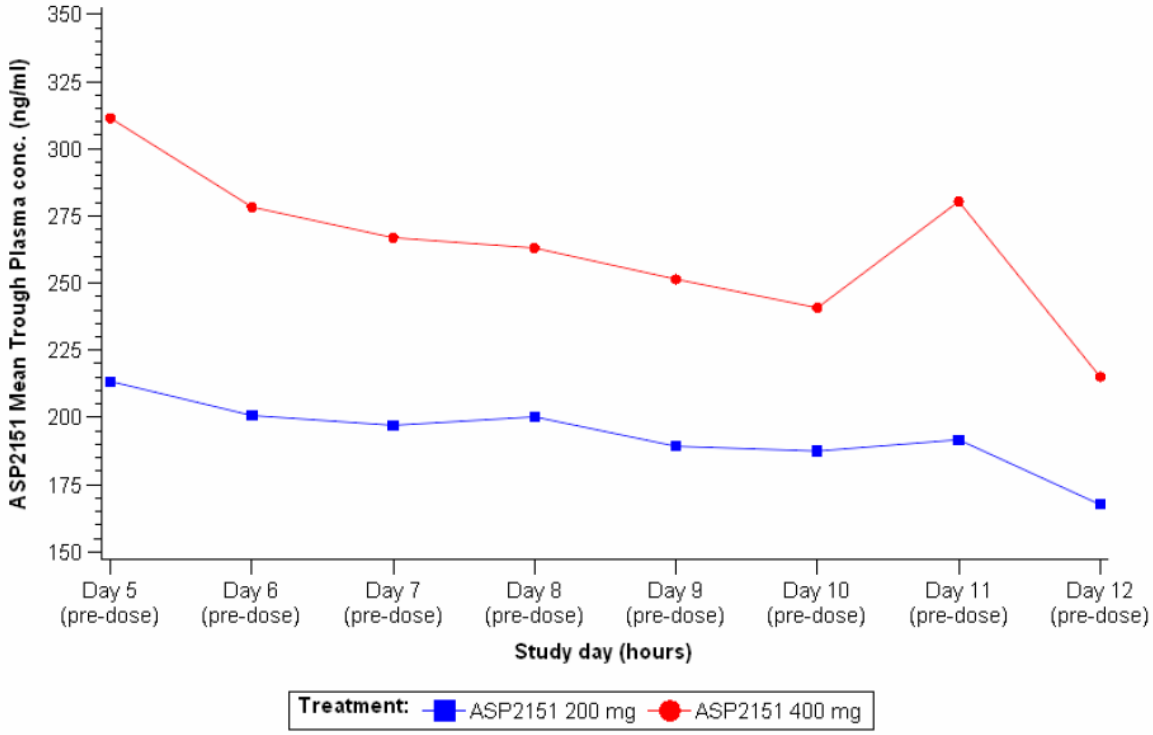
総括報告書（5.3.3.4-3）Table 8から引用

表 2.7.6-119 12日目（反復投与10日目、ミダゾラム+ASP2151併用投与時）のASP2151の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） （続き）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群 (n=22)	ASP2151 400 mg群 (n=22)
t_{max} (h)	平均値	3.45	3.64
	標準偏差	1.75	1.66
	最小値	0.5	0.5
	中央値	4.00	4.00
	最大値	5.0	6.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値	8.12	7.66
	標準偏差	1.88	1.19
	CV(%)	23.1	15.6
	最小値	6.1	5.5
	中央値	7.72	7.60
	最大値	13.2	10.4
V_z/F (L)	平均値	193.64	280.10
	標準偏差	66.75	75.94
	CV(%)	34.5	27.1
	最小値	17.8	158.9
	中央値	189.62	266.15
	最大値	388.7	512.2
CL/F (L/h)	平均値	16.82	25.79
	標準偏差	5.29	8.37
	CV(%)	31.5	32.4
	最小値	1.6	17.2
	中央値	17.15	24.37
	最大値	27.6	57.0

総括報告書（5.3.3.4-3）Table 8から引用

図 2.7.6-51 血漿中ASP2151未変化体トラフ濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-3）Figure 4から引用

2.7.6.13.2.5 安全性

治験薬投与開始後に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団での有害事象（TEAE）の発現状況を表 2.7.6-120、SOC、PTごとの有害事象（TEAE）を表 2.7.6-121に示した。

TEAEは、ASP2151 200 mg群では被験者の9.1%（2/22例）に2件、400 mg群では9.1%（2/22例）に3件発現した。

200 mg群では、ミダゾラム単独投与期にTEAEは認められず、ASP2151単独投与期にカテーテル留置部位疼痛（1例）及びミダゾラム+ASP2151併用投与期に頭痛（1例）が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

400 mg群では、ミダゾラム単独投与期及びASP2151単独投与期にTEAEは認められず、ミダゾラム+ASP2151併用投与期に無力症、咽頭炎及び動悸（各1例）が認められ、無力症及び動悸のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査結果に、臨床的に重要な異常又は変動は認められなかった。

表 2.7.6-120 有害事象（TEAE）の発現状況（安全性解析対象集団）

	ASP2151 200 mg群				ASP2151 400 mg群			
	ミダゾラム単独[a] (n=22)	ASP2151単独[a] (n=22)	ミダゾラム +ASP2151併用[a] (n=22)	合計 (n=22)	ミダゾラム単独[a] (n=22)	ASP2151単独[a] (n=22)	ミダゾラム +ASP2151併用[a] (n=22)	合計 (n=22)
有害事象（TEAE）発現件数	0	1	1	2	0	0	3	3
有害事象（TEAE）発現例数（%）[b]	0	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	0	0	2 (9.1)	2 (9.1)
軽度	0	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
中等度	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（TEAE）発現件数	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（TEAE）発現例数[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象（TEAE）発現例数[c]	0	0	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない有害事象（TEAE）発現例数（%）[b,d]	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

a：ミダゾラム単独=1日目投与時から3日目投与前まで、ASP2151単独=3日目投与時から12日目投与前まで、ミダゾラム+ASP2151併用=12日目投与時以降

b：有害事象を1件以上発現した被験者を各投与期で1回カウントした。

c：有害事象が主要な中止理由であった場合とした。

d：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

総括報告書（5.3.3.4-3）Table 9から引用

表 2.7.6-121 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	ASP2151 200 mg群				ASP2151 400 mg群				ASP2151 200 mg群				ASP2151 400 mg群			
	ミダゾラム単独[a]	ASP2151単独[a]	ミダゾラム+ASP2151併用[a]	合計	ミダゾラム単独[a]	ASP2151単独[a]	ミダゾラム+ASP2151併用[a]	合計	ミダゾラム単独[a]	ASP2151単独[a]	ミダゾラム+ASP2151併用[a]	合計	ミダゾラム単独[a]	ASP2151単独[a]	ミダゾラム+ASP2151併用[a]	合計
［SOC］	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象（TEAE）発現例数[b]	0	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	0	0	2 (9.1)	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
［全身障害および投与局所様態］	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
［感染症および寄生虫症］	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
［心臓障害］	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
［神経系障害］	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

a：ミダゾラム単独=1日目投与時から3日目投与前まで、ASP2151単独=3日目投与時から12日目投与前まで、ミダゾラム+ASP2151併用=12日目投与時以降

b：同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合は当該SOC・PTで1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.4-3）Table 10及びTable 12.6.1.3から引用

2.7.6.13.2.6 結論

健康成人男性にミダゾラム7.5 mgを単独で単回経口投与し、1日休薬した後、ASP2151 200 mg又は400 mgを1日1回、10日間反復経口投与した。反復投与最終日にはミダゾラム7.5 mgを併用投与した。その結果、ASP2151反復投与はいずれの投与量でもミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼし、200 mg投与ではAUC_{inf}、400 mg投与ではC_{max}及びAUC_{inf}の平均値が、ミダゾラム単独投与よりもミダゾラム+ASP2151併用投与の方で低かった。この影響は400 mgの方が顕著であった。400 mgでは、単独投与に対する併用投与のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼上限値がいずれも0.80を下回ったことから、ASP2151及びミダゾラムの統計学的に有意な相互作用が示された。ミダゾラムの薬物動態が上記のとおり変化したことから、ミダゾラムの主要な代謝酵素であるCYP3A4がASP2151により誘導されたと考えられる。したがって、ASP2151はミダゾラムの効果及びCYP3A4の他の基質の効果を減弱させる可能性がある。また、$t_{1/2}$への影響よりもAUC_{inf}への影響の方が顕著であったことから、ASP2151によりミダゾラムのクリアランス及び初回通過効果が上昇・増大し、このためAUC_{inf}が低下したことが示唆された。薬物相互作用の用量依存性を統計学的に検討した結果、代謝誘導作用はASP2151投与量が高い方が大きかった。

代謝物1-ヒドロキシミダゾラムのC_{max}の平均値は、単独投与よりも併用投与の方が高かった。単独投与に対する併用投与の幾何平均比の90%信頼区間はいずれの投与量でも0.80～1.25の範囲内に収まらず、200 mgでは90%信頼下限値が1.25を上回った。この結果は予想に反するものであり、その機序は不明である。観察された影響は、200 mgの方が顕著であった。AUC_{inf}の平均値は、200 mgでは併用投与の方が高かったが、400 mgでは単独投与及び併用投与で同程度であった。単独投与に対する併用投与のAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間は、いずれの投与量でも0.80～1.25に含まれた。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査結果に特記すべき安全性上の問題は認められなかった。ASP2151 200 mg及び400 mgの単独反復投与並びにミダゾラムとの併用投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.14 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（ワルファリンとの薬物相互作用試験）／15L-CL-018（添付資料5.3.3.4-4）

2.7.6.14.1 治験方法の概要

治験標題：A double-blind, parallel design, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses of ASP2151 on the pharmacokinetics of warfarin（健康男性を対象としてワルファリンの薬物動態に対するASP2151反復投与の影響を評価する二重盲検、2用量並行、上乗せクロスオーバー試験）

治験責任医師：[redacted], MD

実施医療機関：[redacted]（フランス）

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

ASP2151 200及び400 mgの反復投与がワルファリンのPKに及ぼす影響を明らかにする。

(2) 副次目的

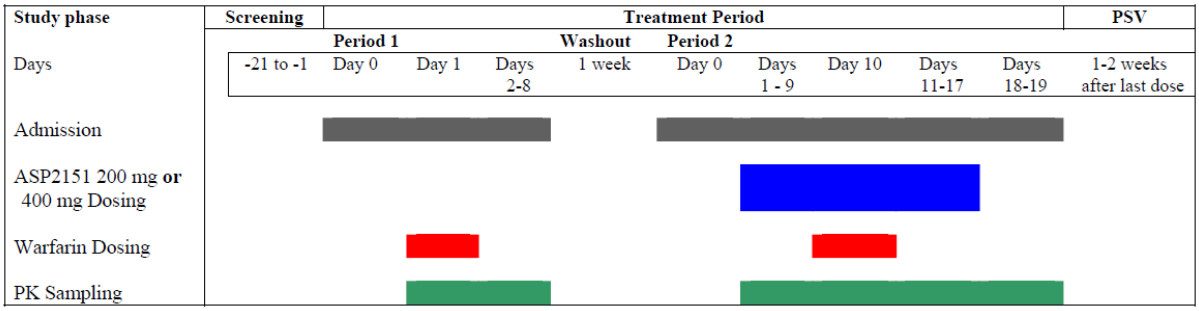
1) ASP2151 200及び400 mgを単独及びワルファリンとの併用で反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
2) ASP2151 200及び400 mgの反復投与がワルファリンのPD（プロトロンビン時間）に及ぼす影響を探索する。
3) ASP2151併用下及び非併用下で、CYP2C9の遺伝子型の違いがワルファリンのPKに及ぼす影響を探索する。

治験のデザイン：二重盲検（ASP2151の用量に関して）、2用量並行、上乗せクロスオーバー試験

本治験のフローチャートを図 2.7.6-52に示した。

スクリーニング（–21～–1日）で適格性を満たした被験者に対して、第1期の1日目にワルファリン（ラセミ体）25 mgを単独で単回経口投与した。また、第2期の1日目（投与開始前）に、被験者をASP2151 200 mg群又は400 mg群に割付比1:1でランダム化し、割り付けられた用量のASP2151を1日1回、17日間反復経口投与した（1～17日目）。更に、ASP2151のPKが定常状態となり、CYP2C9誘導作用が最大に達したと考えられる10日目に、ASP2151併用下でワルファリン（ラセミ体）25 mgを単回経口投与した。第1期と第2期の投与間隔（第1期のワルファリン投与から第2期のASP2151投与開始まで）は2週間とした。被験者は第1期、第2期ともに治験薬投与開始前日（0日目）に実施医療機関へ入院し、第1期では8日目（ワルファリン投与7日後）、第2期では19日目（ASP2151最終投与2日後）に退院した。また、治験薬最終投与後1～2週に来院し、事後検査を受けた。

図 2.7.6-52 フローチャート



PSV：post study visit

対象：健康男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 18～55歳の健康男性
(2) BMIが18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満である者
(3) 本治験について理解し、本治験のための手順を開始する前に治験への参加に文書で同意した者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

(1) ASP2151又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(2) ワルファリン又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
(3) 臨床的に意義のある喘息、湿疹、その他のアレルギー症状・所見の既往がある者、又は高度の薬物過敏症の既往がある者
(4) 止血異常若しくは血液疾患の既往がある者又はこれらを示唆する徴候・症状を有する者
例：好中球減少症、血小板減少症、血小板症、血小板無力症、血友病、フォンウィルブランド病、血管性紫斑病、歯肉出血、頻繁な鼻出血（これらに限らない）
(5) 心血管系の疾病若しくは障害又はそれらの既往がある者
(6) 臨床的に意義のある心電図異常の既往がある者
(7) 消化器系、呼吸器系、腎臓、肝臓、神経系、皮膚、精神又は代謝系に、臨床的に重要なその他の疾病又は障害の既往がある者
(8) スクリーニング時に活性化部分トロンボプラスチン時間又はプロトロンビン時間が異常値を示した者
(9) スクリーニング時又は0日目に、肝酵素値がULNを上回った者
(10) 治験開始前の身体所見、心電図及び臨床検査に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義のある異常を認めた者
(11) 本治験の安全な完了に支障をきたすような臨床状態であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(12) スクリーニング時に測定した脈拍数及び血圧が以下の異常に該当した者（血圧は仰臥位で5分間安静後に3回測定）
- 脈拍数：40 bpm未満又は90 bpm超
- 平均収縮期血圧：95 mmHg未満又は160 mmHg超
- 平均拡張期血圧：40 mmHg未満又は95 mmHg超

(13) 実施医療機関への入院前4週間以内に処方薬若しくは市販薬（ビタミン剤及び生薬を含む）を常用していた者、又は入院前2週間以内にこれらの薬剤を使用した者
(14) 実施医療機関への入院前3カ月以内に薬物を乱用した者
(15) 実施医療機関への入院前3カ月以内に臨床研究に参加した者又は12カ月以内に3試験を超える臨床研究に参加した者
(16) 実施医療機関への入院前3カ月以内に、1週あたり21単位を超える飲酒歴がある者（1単位 = ビール270 mL、蒸留酒40 mL又はワイン125 mL）
(17) 実施医療機関への入院前3カ月以内に、1日10本を超える紙巻タバコ（又は相当量の刻みタバコ）の喫煙歴がある者
(18) IgM-HA抗体、HCV抗体、HBs抗原、HIV-1抗体又はHIV-2抗体が陽性の者
(19) 実施医療機関への入院前3カ月以内に献血（>400 mL）若しくは成分献血を行った者、又は入院前4週間以内に血漿交換を行った者
(20) 何らかの理由で本治験の完遂が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(21) 治験依頼者、そのグループ会社又は本治験の開発業務受託機関の従業員

目標症例数：36例（ランダム化37例）

- ASP2151 200 mg群：18例（ランダム化18例）
- ASP2151 400 mg群：18例（ランダム化19例）

＜症例数の設定根拠＞

ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}（対数変換値）について、ワルファリン単独投与に対するワルファリン + ASP2151併用投与の比を指標とし、ASP2151とワルファリンの間に臨床的に重要な薬物相互作用がないことを証明するために必要な症例数を算出した。

ワルファリンを用いた既存の臨床研究5試験の結果、C_{max}のCVは平均15.6%であり、AUCのCVはこれよりも小さかったことから、CVを15.6%と仮定した。また、ASP2151は弱い酵素誘導作用を持つため、ASP2151併用投与でのワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}は、ワルファリン単独投与の値をわずかに下回るものと考え、併用投与/単独投与の比をR=0.95と仮定した。この条件下、個々の検定での検出力を90%（全体の検出力を80%以上）とすると、Rの90%信頼区間全体が0.80～1.25の範囲内となるために必要な症例数は、ASP2151 200 mg群及び400 mg群でそれぞれ16例であった。中止率を約10%と仮定し、各群18例（合計36例）をランダム化することとした。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠
ロット番号[redacted]
(2) ASP2151錠プラセボ
ASP2151を含有せず、ASP2151錠200 mgと外観上識別不能なプラセボ錠
ロット番号[redacted]
(3) ワルファリン：Aldocumar®錠5 mg
ワルファリン（ラセミ体）を5 mg含有する錠剤
ロット番号[redacted]

投与方法：

治験期間を通じて、ASP2151及びワルファリンはいずれも朝食（標準食）終了後5分以内に、水240 mLとともに服用した。なお、投与前夜から投与日の朝食まで絶食とし（投与2時間前まで飲水は可）、投与後4時間まで飲食を禁止した。

(1) ASP2151
ASP2151 200 mg（ASP2151錠200 mg及びASP2151錠プラセボを各1錠）又は400 mg（ASP2151錠200 mgを2錠）を第2期の1～17日目に、1日1回、17日間反復経口投与した。

(2) ワルファリン
ワルファリン（ラセミ体）25 mg（5 mg錠 × 5錠）を第1期の1日目及び第2期の10日目にそれぞれ単回経口投与した。

前治療：

除外基準(13)に該当する者を除外した。ただし、治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合は、3 g/日までのアセトアミノフェンを使用できるものとした。

併用療法：

被験者は治験薬投与開始後に処方薬又は市販薬を新たに使用する場合、治験責任医師又は治験分担医師に相談することとした（有害事象への対処など、緊急を要する場合を除く）。治験期間中にアセトアミノフェン以外の薬剤の併用が必要になった場合は、当該被験者の治験を中止することとした。ただし、治験責任医師又は治験分担医師と治験依頼者が協議し、必要とされる薬剤が治験結果に影響を及ぼさないと判断した場合は、治験を継続できるものとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-122のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態
1) 主要評価項目：S-ワルファリン及びR-ワルファリンのPKパラメータ
血漿中S-ワルファリン濃度及びR-ワルファリン濃度の測定値を用いて、以下のPKパラメータを算出した。CYP2C9が関与する薬物相互作用の評価には、S-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}を用いた。また、R-ワルファリンについても同様の解析を行い、ASP2151による薬物相互作用の可能性を更に探索した。
a) 第1期1日目のC_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F
b) 第2期10日目のC_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F
2) 副次評価項目：ASP2151未変化体のPKパラメータ
血漿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、以下のPKパラメータを算出した。
a) 第2期2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、15、17日目のC_{trough}
b) 第2期10日目のC_{max}、AUC_{tau}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F

(2) 薬力学
1) 投与後168時間までのプロトロンビン時間のAUC（$AUC_{PT;0-168h}$）
2) プロトロンビン時間の最大値（PT_{max}）及びPT_{max}への到達時間（$t_{PT;max}$）

(3) 安全性
1) 有害事象

2) 臨床検査
   a) 血液学的検査
      HGB、HCT、RBC、WBC、白血球分画、PLT、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間
   b) 血液生化学的検査
      Na、K、Ca、Cl、GLU、CRE、ALP、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、総ビリルビン、TP、ALB、TG、尿素、コレステロール、CK（CPK）、UA
   c) 尿検査
      蛋白、糖、pH、潜血/赤血球、白血球、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩
3) バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、12誘導心電図、身体所見

解析方法：

(1) 薬物動態

治験薬を少なくとも1回服用し、1項目以上のPKパラメータの算出に十分な血漿中薬物濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

血漿中S-ワルファリン濃度、R-ワルファリン濃度、ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、ノンコンパートメント法により被験者ごとにPKパラメータを求めた。また、各測定時点の血漿中薬物濃度及びPKパラメータについて、投与群別（ASP2151 200 mg群、400 mg群）及び投与条件別（ワルファリン単独投与時、ワルファリン + ASP2151併用投与時）に記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。また、C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{last}については幾何平均値を、t_{max}を除くPKパラメータについてはCVを求めた。なお、血漿中薬物濃度のLLOQは、S-ワルファリン、R-ワルファリン、ASP2151未変化体ともに5 ng/mLであった。

ASP2151の反復投与がワルファリンのPKに及ぼす影響は、S-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}を主要な評価パラメータとして、ASP2151の投与群別に検討した。S-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}を対数変換し、投与条件及び被験者を固定効果とする一般線形モデルを適用した（ただし、一方の投与条件下のデータのみを有する被験者が存在する場合は、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いた）。パラメータごとに最小二乗平均の投与条件間差（及びその90%信頼区間）を求めて逆対数変換し、ワルファリン単独投与時に対するワルファリン + ASP2151併用投与時の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間がともに0.80～1.25の範囲内であった場合に、臨床的及び統計学的に意義のある薬物相互作用はないと判断することとした。また、R-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}を用いて、探索的に上記と同様の解析を行った。

ASP2151がワルファリンのPKに及ぼす影響の用量依存性の検討では、S-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}を対数変換し、投与群、投与条件及び投与群内被験者を固定効果とする一般線形モデルを適用した。パラメータごとに最小二乗平均の投与条件間差の投与群間差（及びその90%信頼区間）を求めて逆対数変換し、ASP2151 200 mg群に対する400 mg群の比及びその90%信頼区間を求めた。C_{max}及びAUC_{inf}の比の90%信頼区間がいずれも1を含まない場合に、臨床的に意義のある投与群間差があると判断することとした。また、R-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}を用いて、上記と同様の解析を行った。検定の有意水準はα=0.1とした。

ASP2151併用下及び非併用下で、S-ワルファリンのPKに対するCYP2C9遺伝子型の影響を探索するため、S-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}の記述統計量を投与群別、投与条件別、CYP2C9遺伝子型別（CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C9*3）に算出した。

(2) 薬力学

薬力学の解析対象は薬物動態解析対象集団とした。

プロトロンビン時間の測定値から被験者ごとにPDパラメータ（$AUC_{PT;0\text{-}168h}$、PT_{max}、$t_{PT;max}$）を求め、投与群別（ASP2151 200 mg群、400 mg群）及び投与条件別（ワルファリン単独投与時、ワルファリン ＋ASP2151併用投与時）に記述統計量、幾何平均値（$AUC_{PT;0\text{-}168h}$のみ）及びCVを算出した。また、$AUC_{PT;0\text{-}168h}$及びPT_{max}を評価パラメータとし、上記(1)と同様の方法で、ASP2151の反復投与がワルファリンのPDに及ぼす影響をASP2151の投与群別に検討した。

(3) 安全性

治験薬を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とした。

投与群別（ASP2151 200 mg群、400 mg群）及び投与期別（ワルファリン単独投与期、ASP2151単独投与期、ワルファリン ＋ASP2151併用投与期）に、TEAE及び因果関係が否定できないTEAEの発現例数及び発現割合を集計した。また、TEAE及び因果関係が否定できないTEAEをMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。なお、各投与期の定義は以下のとおりとした。

・ワルファリン単独投与期：ワルファリン初回投与後からASP2151初回投与前まで
・ASP2151単独投与期：ASP2151初回投与後から、ワルファリン ＋ ASP2151併用投与前まで
・ワルファリン ＋ASP2151併用投与期：ワルファリン ＋ASP2151併用投与以降、治験薬最終投与30日後まで

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインでは、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また、臨床検査及び心電図の正異を時点ごと、投与群ごとにカテゴリー集計し、ベースラインと投与後の各時点とのシフトテーブルを作成した。なお、ベースラインはワルファリン初回投与前の値とした。

表 2.7.6-122 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング	治験薬投与期									事後検査
		第1期			ウォッシュアウト	第2期					
	–21～–1日	0日目	1日目	2～8日目	1週間	0日目	1～9日目	10日目	11～17日目	18～19日目	最終投与後1～2週
入院・来院	X	◀	―	▶		◀	―	―	―	▶ 朝[a]	X
インフォームド・コンセント	X										
治験開始前スクリーニング[b]	X										
身体所見	X										X
乱用薬物、呼気アルコール濃度検査	X	X				X					
血清学的検査	X										
遺伝子型解析用採血[c]	X										
臨床検査[d]	X	X	投与前、投与後4 h	投与後48 h		X	1、5、7、9日目の投与前	投与前、投与後4 h	13、16日目の投与前	X	X
バイタルサイン（血圧、脈拍数）	X	X	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24、48 h		X	1、3、5、7、9日目の投与前	投与前、投与後1、4、6、12 h	11、12、14、16日目の投与前	X	X
12誘導心電図（3回記録）	X	X	投与前、投与後1、4、6、12 h	投与後24、48 h		X	1、3、5、7、9日目の投与前	投与前、投与後1、4、6、12 h	11、12、14、16日目の投与前	X	X
ランダム化[e]			X								
ASP2151投与（200又は400 mg）							X	X	X		
ワルファリン投与			X					X			
食事[f]			X[g]				X[g]	X[g]	X[g]		
ASP2151未変化体濃度測定用採血							2、3、4、5、7、8、9日目の投与前	投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16 h	11日目の投与前、投与後12 h、12、13、15、17日目の投与前		
ワルファリン濃度（R体及びS体）測定用採血			投与前、投与後1、2、4、6、8、12、16 h	投与後24、36、48、60、72、96、120、144、168 h				投与前、投与後1、2、4、6、8、12、16 h	投与後24、36、48、60、72、96、120、144、168 h		
PD（プロトロンビン時間測定）用採血			投与前、投与後1、4、8、12 h	投与後24、48、72、120、168 h				投与前、投与後1、4、8、12 h	投与後24、48、72、120、168 h		
併用薬、有害事象	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	

脚注は次ページに示した。

表 2.7.6-122 調査・観察スケジュール （続き）

a：入院期間を延長する医学的な理由がない場合は、19日目の朝に退院した。
b：治験開始前スクリーニングとして、被験者背景、既往歴、薬歴、選択・除外基準への適合、喫煙習慣及び飲酒習慣を調査した。
c：CYP2C9の遺伝子型を解析した。
d：血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のために採血、採尿した。尿検査で蛋白又は潜血が陽性であった場合は、鏡検により尿沈渣を検査した。また、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間測定用の検体は、スクリーニング時及び事後検査時のみ採取した。
e：被験者への無作為割付コード付与は、最初に治験薬を投与する直前まで行わないこととした。
f：同時刻に予定されている採血及び評価が終了した後に食事を開始した。
g：いずれの被験者も、朝食（標準食）終了後5分以内に治験薬を服用した。

2.7.6.14.2 結果

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止例の中止理由を表 2.7.6-123に示した。

ASP2151 200 mg群18例、400 mg群19例の合計37例がランダム化され、治験薬の投与を受けた。ASP2151 200 mg群では18例すべてが治験を完了した。ASP2151 400 mg群では19例中2例が中止し、中止理由はいずれも同意撤回であった。

表 2.7.6-123 被験者の内訳及び中止例の中止理由（ランダム化された被験者）

	ASP2151 200 mg群	ASP2151 400 mg群	合計
ランダム化	18	19	37
治験薬投与	18	19	37
完了	18 (100.0)	17 (89.5)	35 (94.6)
中止	0	2 (10.5)	2 (5.4)
中止理由			
有害事象	0	0	0
同意撤回	0	2	2
追跡不能	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
その他	0	0	0

数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.1.1から改変

(2) 治験実施計画書からの逸脱

PK用検体の採血時刻に関する逸脱が3例（ASP2151 200 mg群2例、400 mg群1例）で報告された。このうちASP2151 200 mg群の1例では、第1期の投与後48時間の採血時刻が規定時刻から3時間27分逸脱しており、治験実施計画書からの重要な逸脱として取り扱った。他の2例の逸脱は軽微な逸脱とされた。

(3) 解析したデータセット

ランダム化された37例（ASP2151 200 mg群18例、400 mg群19例）はいずれも治験薬を少なくとも1回服用しており、安全性解析対象集団に採用した。また、1項目以上のPKパラメータの算出に十分な血漿中薬物濃度データが得られた35例（ASP2151 200 mg群18例、400 mg群17例）を薬物動態解析対象集団とした。薬物動態解析対象集団から除外した2例の除外理由は、PK用検体に問題が生じたためであった。

なお、ASP2151 400 mg群で薬物動態解析対象集団に採用した17例中2例は、第2期のワルファリン投与前に治験を中止したため（2.7.6.14.2.3 参照）、ワルファリン ＋ASP2151併用投与時の血漿中薬物濃度データが得られなかった。したがって、ASP2151 400 mg群の薬物動態解析対象は、ワルファリン単独投与時が17例、併用投与時が15例であった。

2.7.6.14.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-124に示した。

安全性解析対象集団37例のうち、25例（67.6%）が白人種、7例（18.9%）が黒人種、5例（13.5%）

がその他であった。年齢の平均値は29.86歳（範囲：18.0～55.0歳）、体重の平均値は75.88 kg（範囲：58.5～97.5 kg）、BMIの平均値は23.99 kg/m^2（範囲：18.3～29.2 kg/m^2）であった。

表 2.7.6-124 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー	ASP2151 200 mg群 (n=18)	ASP2151 400 mg群 (n=19)	合計 (n=37)
年齢（歳）	平均値	30.28	29.47	29.86
	標準偏差	9.39	8.49	8.82
	最小値	18.0	19.0	18.0
	中央値	30.00	28.00	29.00
	最大値	52.0	55.0	55.0
人種	白人種	13 (72.2)	12 (63.2)	25 (67.6)
	黒人種	4 (22.2)	3 (15.8)	7 (18.9)
	アジア人種	0	0	0
	その他	1 (5.6)	4 (21.1)	5 (13.5)
体重（kg）	平均値	73.97	77.69	75.88
	標準偏差	8.83	9.29	9.14
	最小値	58.5	60.2	58.5
	中央値	73.60	78.80	76.40
	最大値	92.5	97.5	97.5
身長（m）	平均値	1.77	1.79	1.78
	標準偏差	0.05	0.05	0.05
	最小値	1.7	1.7	1.7
	中央値	1.79	1.78	1.78
	最大値	1.8	1.9	1.9
BMI（kg/m^2）	平均値	23.63	24.34	23.99
	標準偏差	2.63	2.56	2.58
	最小値	18.3	19.2	18.3
	中央値	23.35	24.20	24.20
	最大値	29.2	28.8	29.2

人種：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.3.4-4）Table 2から引用

2.7.6.14.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

第1期には、ランダム化された37例（ASP2151 200 mg群18例、400 mg群19例）すべてが、ワルファリン（ラセミ体）25 mgを単回経口投与された。

第2期には、ASP2151 200 mg群の18例すべて及びASP2151 400 mg群の19例中17例が、ASP2151（200又は400 mg）を1日1回、17日間反復経口投与され、かつ10日目にワルファリン（ラセミ体）25 mgを単回経口投与された。ASP2151 400 mg群の19例中2例は、同意撤回により治験を中止した被験者で（2.7.6.14.2.1 (1)参照）、1例は3日間、他の1例は8日間、ASP2151（400 mg）を投与されたが、ワルファリンの投与は受けなかった。

2.7.6.14.2.4 薬物動態

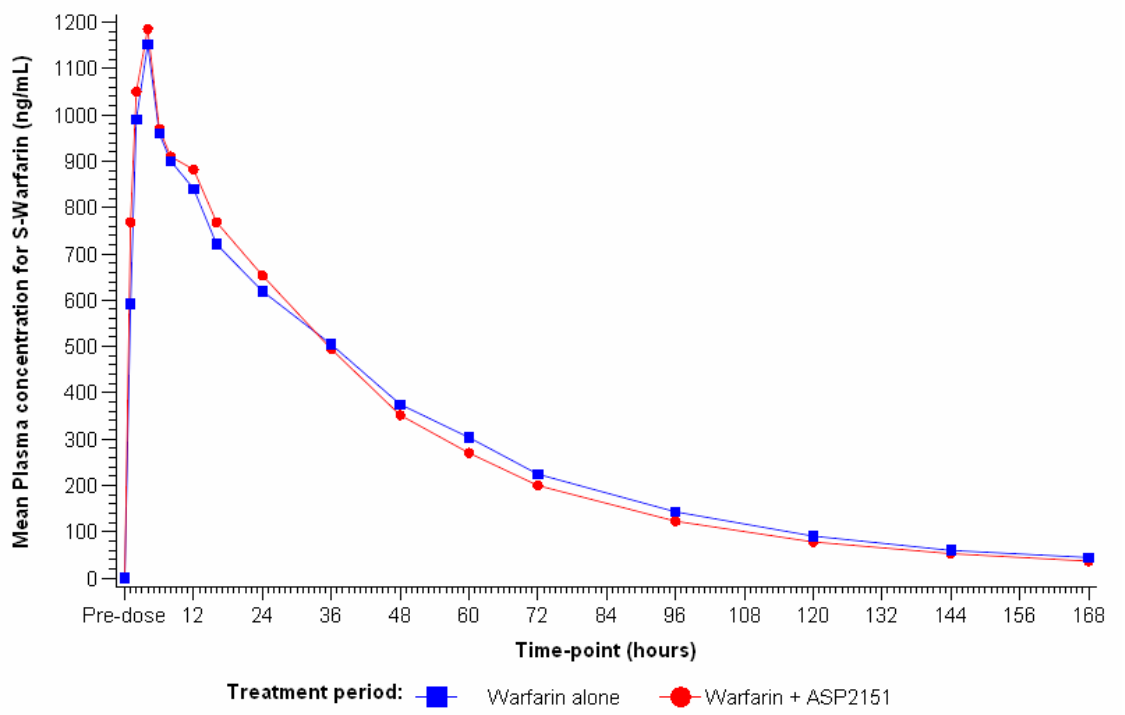
(1) S-ワルファリン

ワルファリン単独投与時及びワルファリン ＋ASP2151（200又は400 mg）併用投与時の血

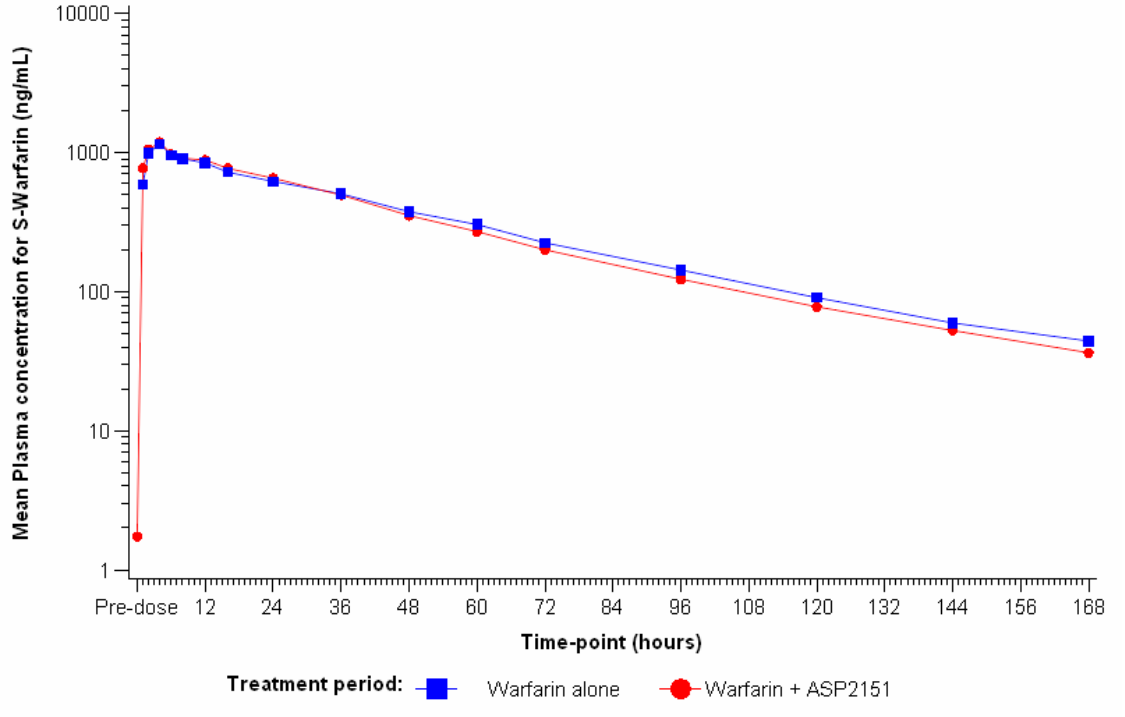
漿中S-ワルファリン濃度の平均値の推移を図 2.7.6-53に示した。

図 2.7.6-53 ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151併用投与時の血漿中S-ワルファリン濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団）

ASP2151 200 mg群　実数スケール



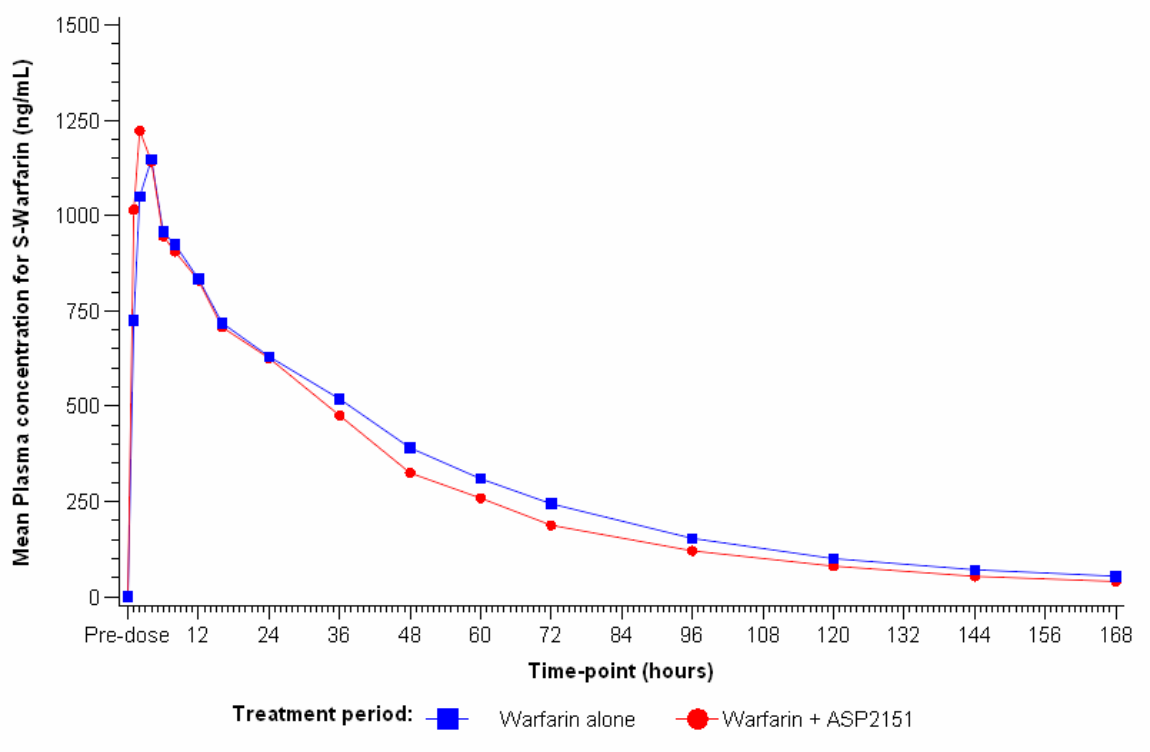
ASP2151 200 mg群　片対数スケール



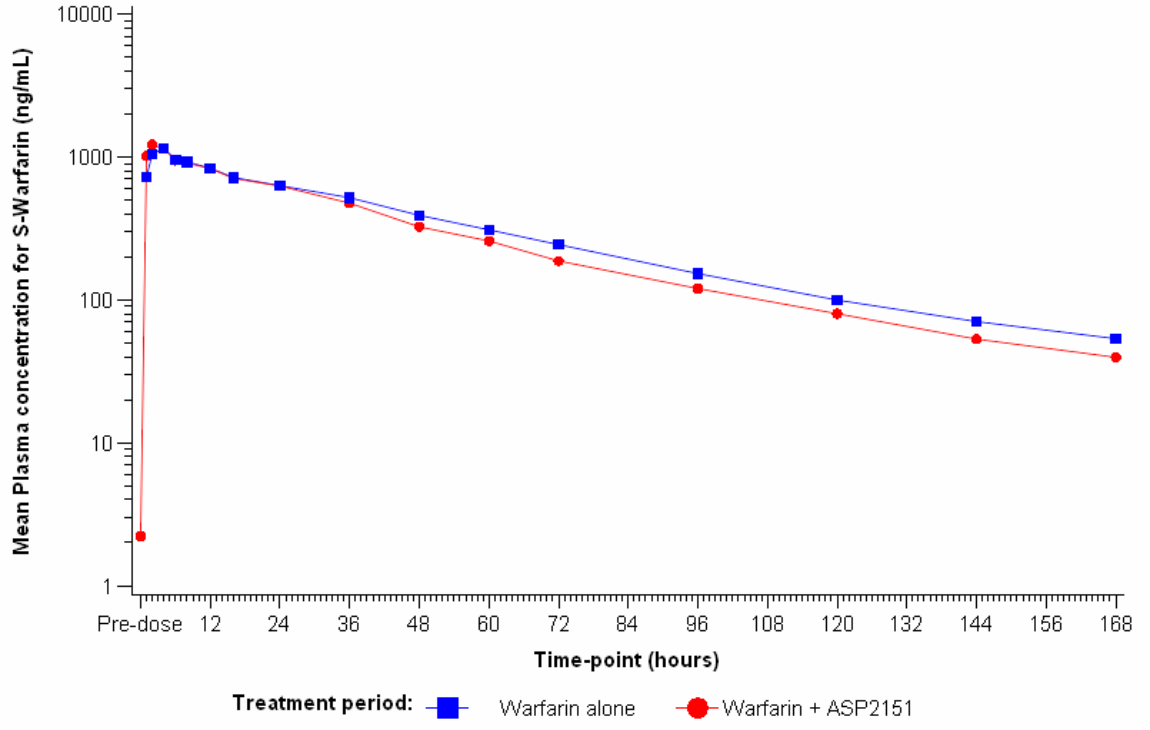
総括報告書（5.3.3.4-4）Figure 1及びFigure 12.4.2から引用

図 2.7.6-53 ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151併用投与時の血漿中S-ワルファリン濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団） （続き）

ASP2151 400 mg群　実数スケール



ASP2151 400 mg群　片対数スケール



総括報告書（5.3.3.4-4）Figure 1及びFigure 12.4.3から引用

ワルファリン単独投与時及びワルファリン ＋ASP2151（200又は400 mg）併用投与時のS-ワルファリンのPKパラメータを表 2.7.6-125に要約し、ASP2151の反復投与がS-ワルファリンのPKに及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-126に示した。

併用投与時のS-ワルファリンのC_{max}は、ASP2151の用量にかかわらず、単独投与時と比較してわずかに上昇した。また、併用投与時のS-ワルファリンのAUC_{inf}は単独投与時と比較してわずかに減少し、減少の程度はASP2151 400 mg群の方が200 mg群よりも大きかった。しかし、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比（90%信頼区間）は、ASP2151 200 mg群でC_{max}が1.02（0.98～1.06）、AUC_{inf}が0.97（0.94～1.01）、ASP2151 400 mg群でC_{max}が1.08（1.02～1.15）、AUC_{inf}が0.92（0.89～0.96）であり、90%信頼区間はいずれも0.80～1.25の範囲内であった。したがって、ASP2151 200又は400 mgの反復投与は、S-ワルファリンのPKに影響を及ぼさなかった。

$t_{1/2}$、CL/F、V_z/Fの平均値は、ASP2151の用量にかかわらず、単独投与時と併用投与時で同程度であった。t_{max}の中央値は、ASP2151 200 mg群では単独投与時、併用投与時ともに4時間であったが、ASP2151 400 mg群では単独投与時の4時間に対して併用投与時は2時間であり、併用投与により短縮する傾向がみられた。

表 2.7.6-125 ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151併用投与時のS-ワルファリンのPKパラメータ（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群	
		ワルファリン単独	ワルファリン + ASP2151併用	ワルファリン単独	ワルファリン + ASP2151併用
		(n=18)	(n=18)	(n=17)	(n=15)
C_{max} (ng/mL)	平均値	1200.85	1224.12	1179.10	1269.91
	幾何平均値	1194.10	1217.13	1168.10	1251.27
	標準偏差	132.02	133.67	162.10	237.26
	CV（%）	11.0	10.9	13.7	18.7
	最小値	1023.0	995.6	874.2	943.7
	中央値	1193.46	1226.14	1191.95	1203.28
	最大値	1469.7	1428.0	1457.9	1805.5
AUC_{inf} (ng·h/mL)	平均値	50867.40	49247.55	54147.61	48596.27
	幾何平均値	48072.06	46724.91	50328.60	45031.58
	標準偏差	19712.21	18437.02	24608.71	23503.33
	CV（%）	38.8	37.4	45.4	48.4
	最小値	31922.4	32706.6	31944.6	28858.3
	中央値	42613.50	41752.24	45935.54	41883.58
	最大値	97840.2	95559.9	126710.7	121073.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	平均値	48160.96	47123.87	50289.05	45854.41
	幾何平均値	46062.79	45088.60	47759.01	43274.85
	標準偏差	16262.37	15917.65	18251.34	18416.68
	CV（%）	33.8	33.8	36.3	40.2
	最小値	31302.6	32275.2	31510.8	27798.0
	中央値	41814.54	40655.58	44470.59	41014.49
	最大値	88551.6	84527.7	98642.1	99391.0
t_{max} (h)	平均値	3.33	3.11	3.24	2.20
	標準偏差	0.97	1.18	1.09	1.02
	最小値	2.0	1.0	1.0	1.0
	中央値	4.00	4.00	4.00	2.00
	最大値	4.0	4.0	4.0	4.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値	34.64	34.95	36.39	36.40
	標準偏差	8.56	7.08	12.24	9.65
	CV（%）	24.7	20.2	33.6	26.5
	最小値	27.7	25.6	26.1	27.9
	中央値	31.71	32.53	32.04	32.34
	最大値	60.4	57.1	74.5	66.0
CL/F (L/h)	平均値	0.25	0.26	0.25	0.27
	標準偏差	0.07	0.07	0.08	0.08
	CV（%）	27.7	26.5	31.4	30.3
	最小値	0.1	0.1	0.1	0.1
	中央値	0.28	0.28	0.25	0.28
	最大値	0.4	0.4	0.4	0.4
V_z/F (L)	平均値	11.99	12.74	11.86	13.83
	標準偏差	1.68	3.01	1.97	4.48
	CV（%）	14.0	23.7	16.6	32.4
	最小値	8.1	7.5	9.4	9.2
	中央値	11.91	12.74	11.34	12.83
	最大値	14.8	21.1	16.5	27.1

総括報告書（5.3.3.4-4）Table 3から引用

表 2.7.6-126 ASP2151の反復投与がS-ワルファリンのPKに及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）

投与群	項目	最小二乗平均		幾何平均比[a]	
		ワルファリン単独	ワルファリン ＋ ASP2151併用	点推定値	90%信頼区間
ASP2151 200 mg群	C_{max}（ng/mL）	1194.1	1217.1	1.02	0.98, 1.06
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	48072.1	46724.9	0.97	0.94, 1.01
ASP2151 400 mg群	C_{max}（ng/mL）	1168.1	1261.8	1.08	1.02, 1.15
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	50328.6	46434.2	0.92	0.89, 0.96

a：ワルファリン ＋ASP2151併用 / ワルファリン単独
総括報告書（5.3.3.4-4）Table 4から引用

S-ワルファリンとASP2151の相互作用の用量依存性を検討した結果を表 2.7.6-127に示した。

S-ワルファリンのC_{max}の投与条件間差（単独投与時と併用投与時の差）について、ASP2151 200 mg群に対する400 mg群の比（90%信頼区間）は1.065（0.997～1.138）であった。90%信頼区間が1を含んでいたことから、併用投与によるC_{max}の上昇に関して、ASP2151の用量は統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。一方、AUC_{inf}では、200 mg群に対する400 mg群の比（90%信頼区間）は0.950（0.905～0.997）であり、1を含まなかった。したがって、併用投与によるAUC_{inf}の減少は、ASP2151 200 mg群と比較して400 mg群で統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6-127 S-ワルファリンとASP2151の相互作用の用量依存性（薬物動態解析対象集団）

項目	比（400 mg群/200 mg群）	比の90%信頼区間	P値
C_{max}（ng/mL）	1.065	0.997, 1.138	0.1182
AUC_{inf}（ng·h/mL）	0.950	0.905, 0.997	0.0815

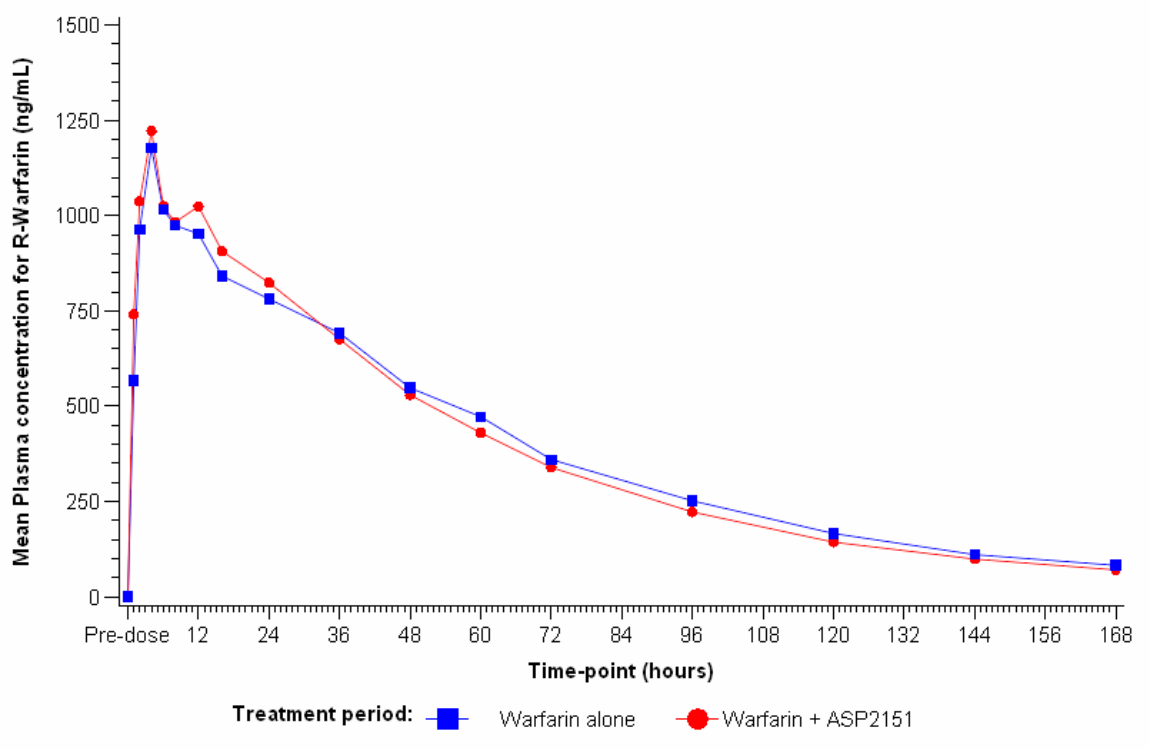
α=0.1
総括報告書（5.3.3.4-4）Table 5から引用

(2) R-ワルファリン

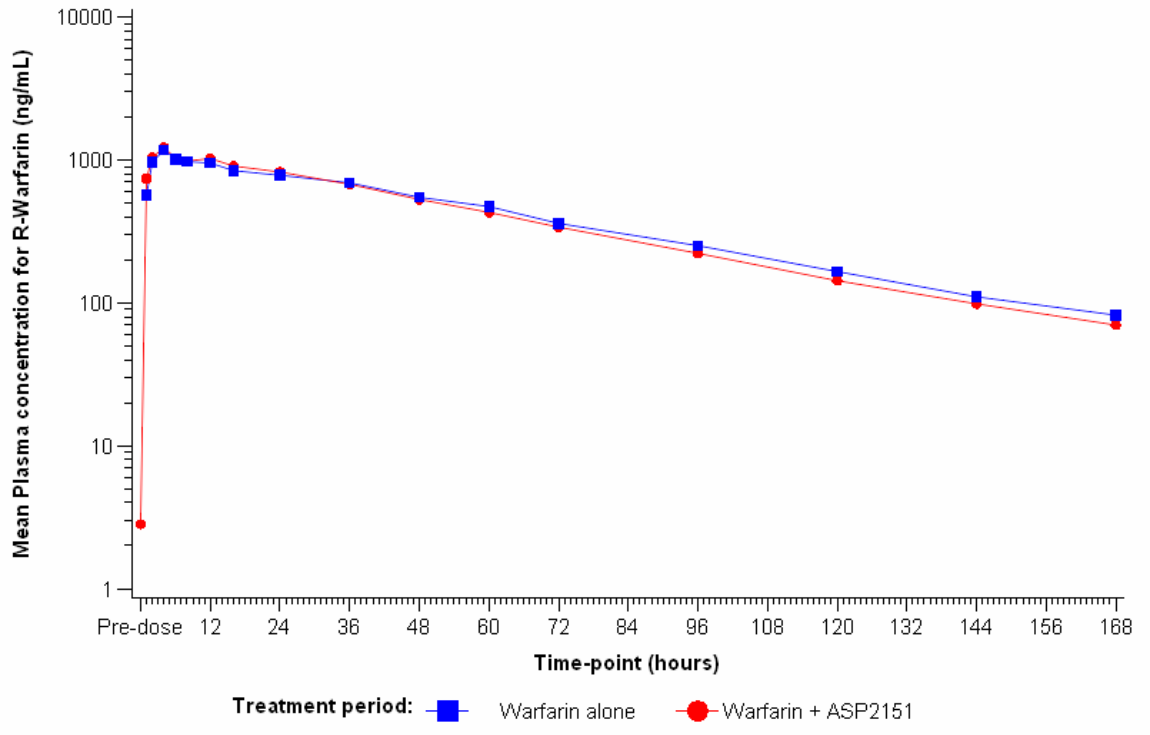
ワルファリン単独投与時及びワルファリン ＋ASP2151（200又は400 mg）併用投与時の血漿中R-ワルファリン濃度の平均値の推移を図 2.7.6-54に示した。

図 2.7.6-54 ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151併用投与時の血漿中R-ワルファリン濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団）

ASP2151 200 mg群　実数スケール



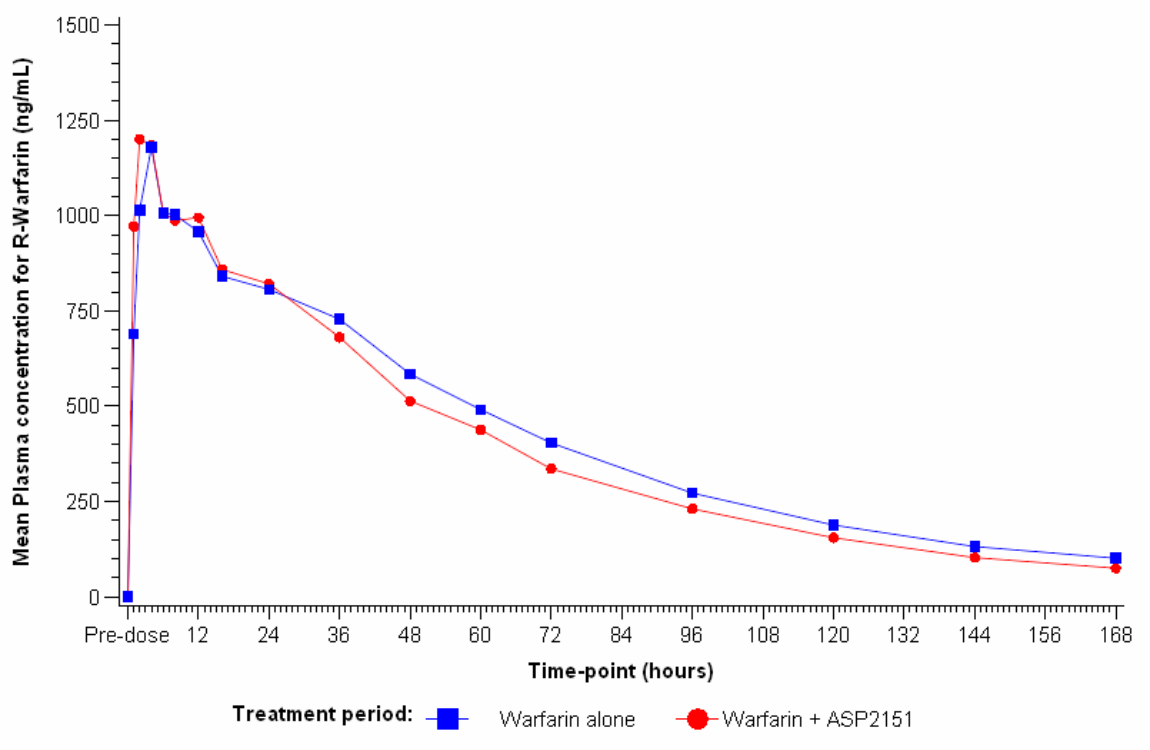
ASP2151 200 mg群　片対数スケール



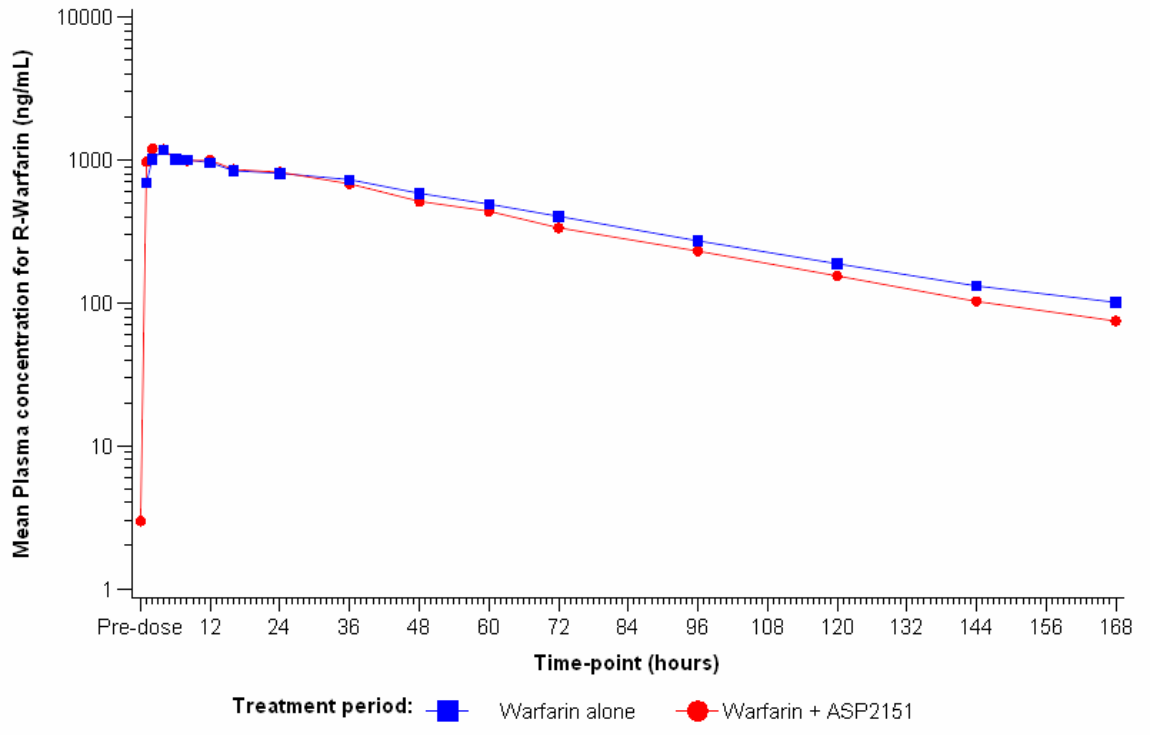
総括報告書（5.3.3.4-4）Figure 2及びFigure 12.4.4から引用

図 2.7.6-54 ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151併用投与時の血漿中R-ワルファリン濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団） （続き）

ASP2151 400 mg群　実数スケール



ASP2151 400 mg群　片対数スケール



総括報告書（5.3.3.4-4）Figure 2及びFigure 12.4.5から引用

ワルファリン単独投与時及びワルファリン ＋ASP2151（200又は400 mg）併用投与時のR-ワルファリンのPKパラメータを表 2.7.6-128に要約し、ASP2151の反復投与がR-ワルファリンのPKに及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-129に示した。

併用投与時のR-ワルファリンのC_{max}は、ASP2151の用量にかかわらず、単独投与時と比較してわずかに上昇した。また、併用投与時のR-ワルファリンのAUC_{inf}は単独投与時と比較してわずかに減少し、減少の程度はASP2151 400 mg群の方が200 mg群よりも大きかった。しかし、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比（90%信頼区間）は、ASP2151 200 mg群でC_{max}が1.04（1.01～1.07）、AUC_{inf}が0.96（0.94～0.99）、ASP2151 400 mg群でC_{max}が1.07（1.01～1.13）、AUC_{inf}が0.91（0.88～0.95）であり、90%信頼区間はいずれも0.80～1.25の範囲内であった。したがって、ASP2151 200又は400 mgの反復投与は、R-ワルファリンのPKに影響を及ぼさなかった。

ASP2151の用量にかかわらず、CL/F及びV_z/Fの平均値並びにt_{max}の中央値は、単独投与時と併用投与時で同程度であったが、$t_{1/2}$の平均値は併用投与時に短くなる傾向がみられた。

表 2.7.6-128 ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151併用投与時のR-ワルファリンのPKパラメータ（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群	
		ワルファリン単独	ワルファリン ＋ ASP2151併用	ワルファリン単独	ワルファリン ＋ ASP2151併用
		(n=18)	(n=18)	(n=17)	(n=15)
C_{max} (ng/mL)	平均値	1203.88	1246.99	1195.77	1279.51
	幾何平均値	1197.15	1240.30	1187.00	1261.59
	標準偏差	132.65	134.22	149.37	232.06
	CV（%）	11.0	10.8	12.5	18.1
	最小値	1037.9	1066.6	929.7	959.4
	中央値	1185.95	1223.70	1193.68	1212.02
	最大値	1453.1	1469.3	1517.1	1766.5
AUC_{inf} (ng·h/mL)	平均値	71519.77	69008.21	77603.82	69816.24
	幾何平均値	69580.66	67092.11	75651.59	68723.19
	標準偏差	18385.44	18314.76	18159.63	12736.01
	CV（%）	25.7	26.5	23.4	18.2
	最小値	47775.3	45257.8	51192.1	49576.7
	中央値	72467.00	66477.55	77623.12	70473.17
	最大値	127686.3	126918.1	112184.6	91386.4
AUC_{last} (ng·h/mL)	平均値	66160.34	64711.22	70445.46	65186.71
	幾何平均値	64785.65	63249.35	69155.11	64375.78
	標準偏差	14727.06	15290.55	13876.07	10512.73
	CV（%）	22.3	23.6	19.7	16.1
	最小値	45946.2	43662.2	47578.7	46586.4
	中央値	67459.06	63074.57	70356.29	66754.74
	最大値	110513.5	112355.3	97006.1	82017.0
t_{max} (h)	平均値	3.44	4.39	4.00	3.60
	標準偏差	0.92	2.93	2.24	2.53
	最小値	2.0	1.0	2.0	2.0
	中央値	4.00	4.00	4.00	4.00
	最大値	4.0	12.0	12.0	12.0

総括報告書（5.3.3.4-4）Table 6から引用

表 2.7.6-128 ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151併用投与時のR-ワルファリンのPKパラメータ（薬物動態解析対象集団） （続き）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群	
		ワルファリン単独 (n=18)	ワルファリン + ASP2151併用 (n=18)	ワルファリン単独 (n=17)	ワルファリン + ASP2151併用 (n=15)
$t_{1/2}$ (h)	平均値	42.02	39.66	45.65	40.83
	標準偏差	6.98	6.25	8.46	6.02
	CV（%）	16.6	15.8	18.5	14.7
	最小値	31.6	29.8	32.3	29.6
	中央値	42.69	40.34	42.29	41.10
	最大値	55.2	52.8	61.6	50.3
CL/F (L/h)	平均値	0.17	0.18	0.16	0.17
	標準偏差	0.04	0.04	0.04	0.03
	CV（%）	22.4	22.0	23.2	18.6
	最小値	0.1	0.1	0.1	0.1
	中央値	0.16	0.18	0.15	0.17
	最大値	0.2	0.3	0.2	0.2
V_z/F (L)	平均値	10.13	9.99	10.11	9.97
	標準偏差	1.16	1.73	1.38	1.05
	CV（%）	11.4	17.3	13.6	10.5
	最小値	7.3	7.0	8.2	8.7
	中央値	10.11	9.74	10.18	9.74
	最大値	12.2	15.0	13.8	12.8

総括報告書（5.3.3.4-4）Table 6から引用

表 2.7.6-129 ASP2151の反復投与がR-ワルファリンのPKに及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）

投与群	項目	最小二乗平均		幾何平均比[a]	
		ワルファリン単独	ワルファリン + ASP2151併用	点推定値	90%信頼区間
ASP2151 200 mg群	C_{max}（ng/mL）	1197.1	1240.3	1.04	1.01, 1.07
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	69580.7	67092.1	0.96	0.94, 0.99
ASP2151 400 mg群	C_{max}（ng/mL）	1187.0	1271.6	1.07	1.01, 1.13
	AUC_{inf}（ng·h/mL）	75651.6	69202.7	0.91	0.88, 0.95

a：ワルファリン +ASP2151併用 / ワルファリン単独
総括報告書（5.3.3.4-4）Table 7から引用

R-ワルファリンとASP2151の相互作用の用量依存性を検討した結果を表 2.7.6-130に示した。

R-ワルファリンのC_{max}の投与条件間差（単独投与時と併用投与時の差）について、ASP2151 200 mg群に対する400 mg群の比（90%信頼区間）は1.039（0.979～1.102）であった。90%信頼区間が1を含んでいたことから、併用投与によるC_{max}の上昇に関して、ASP2151の用量は統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。一方、AUC_{inf}では、200 mg群に対する400 mg群の比（90%信頼区間）は0.949（0.909～0.992）であり、1を含まなかった。したがって、併用投与によるAUC_{inf}の減少は、ASP2151 200 mg群と比較して400 mg群で統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6-130 R-ワルファリンとASP2151の相互作用の用量依存性（薬物動態解析対象集団）

項目	比（400 mg群/200 mg群）	比の90%信頼区間	P値
C_{max}（ng/mL）	1.039	0.979, 1.102	0.2840
AUC_{inf}（ng·h/mL）	0.949	0.909, 0.992	0.0517

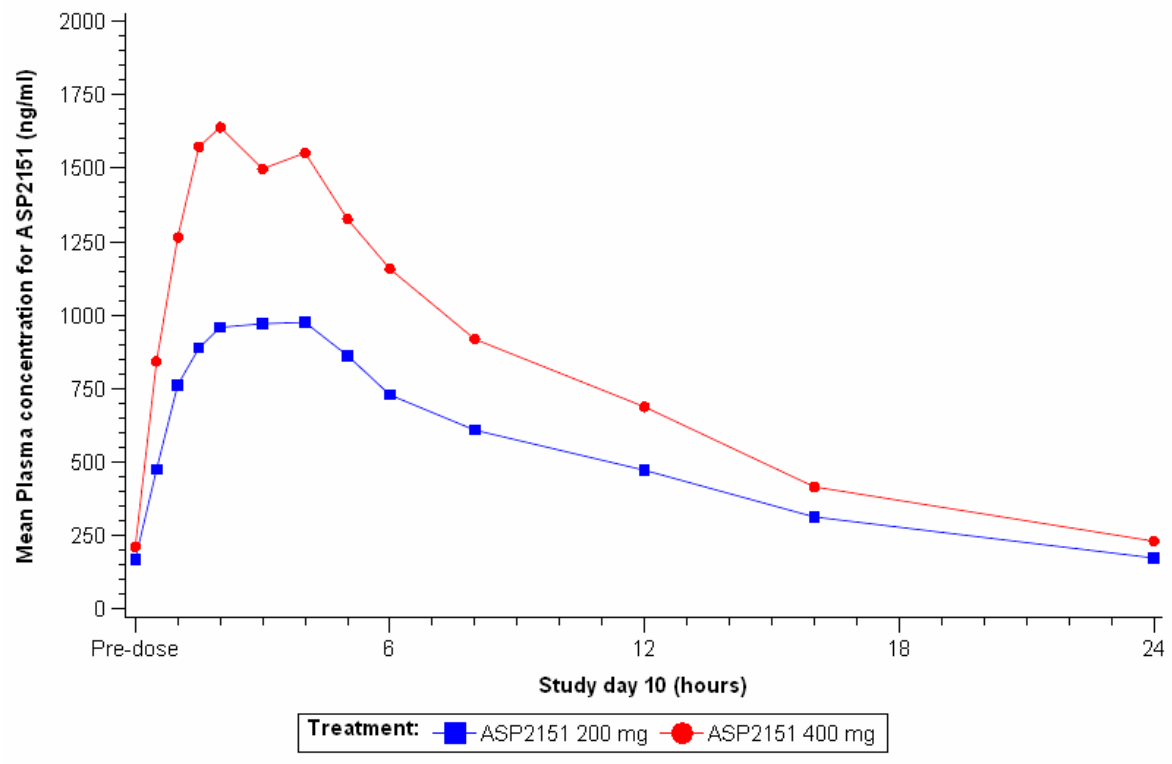
α=0.1
総括報告書（5.3.3.4-4）Table 8から引用

(3) ASP2151未変化体

第2期10日目（ワルファリン ＋ASP2151併用投与時）の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移を図 2.7.6-55に示し、ASP2151未変化体のPKパラメータを表 2.7.6-131に要約した。

ASP2151未変化体のC_{max}の平均値は200 mg群で1131.68 ng/mL、400 mg群で1754.42 ng/mL、AUC_{tau}の平均値は200 mg群で11899.77 ng·h/mL、400 mg群で17981.67 ng·h/mLであり、用量が200 mgから400 mgへ2倍に増加したとき、これらのパラメータの増加は用量比を下回った。CL/F及びV_z/Fの平均値は200 mg群と比較して400 mg群で大きかったが、$t_{1/2}$の平均値は用量により変化しなかった。

図 2.7.6-55 第2期10日目（ワルファリン ＋ASP2151併用投与時）の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-4）Figure 3から引用

表 2.7.6-131 第2期10日目（ワルファリン + ASP2151併用投与時）のASP2151未変化体のPKパラメータ（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群 (n=18)	ASP2151 400 mg群 (n=15)
C_{max} （ng/mL）	平均値	1131.68	1754.42
	標準偏差	317.92	474.81
	CV（%）	28.1	27.1
	最小値	660.6	1042.2
	中央値	1047.98	1649.15
	最大値	1656.5	2964.9
C_{trough} （ng/mL）	平均値	173.77	230.95
	標準偏差	91.89	73.01
	CV（%）	52.9	31.6
	最小値	72.6	111.9
	中央値	154.51	244.54
	最大値	445.8	353.2
AUC_{tau} （ng·h/mL）	平均値	11899.77	17981.67
	標準偏差	3811.37	3928.23
	CV（%）	32.0	21.8
	最小値	6850.9	12016.0
	中央値	10021.88	17639.39
	最大値	21638.0	27836.6
t_{max} （h）	平均値	2.44	2.53
	標準偏差	1.15	1.68
	最小値	0.5	0.5
	中央値	2.50	2.00
	最大値	4.0	6.0
$t_{1/2}$ （h）	平均値	8.16[a]	7.78
	標準偏差	1.83[a]	1.16
	CV（%）	22.4[a]	14.9
	最小値	5.0[a]	5.6
	中央値	7.87[a]	8.00
	最大値	12.6[a]	9.2
CL/F （L/h）	平均値	18.34	23.21
	標準偏差	5.42	4.92
	CV（%）	29.6	21.2
	最小値	9.2	14.4
	中央値	18.15	22.68
	最大値	29.2	33.3
V_z/F （L）	平均値	205.85[a]	257.38
	標準偏差	60.64[a]	52.97
	CV（%）	29.5[a]	20.6
	最小値	128.4[a]	174.0
	中央値	189.27[a]	247.80
	最大値	362.4[a]	354.0

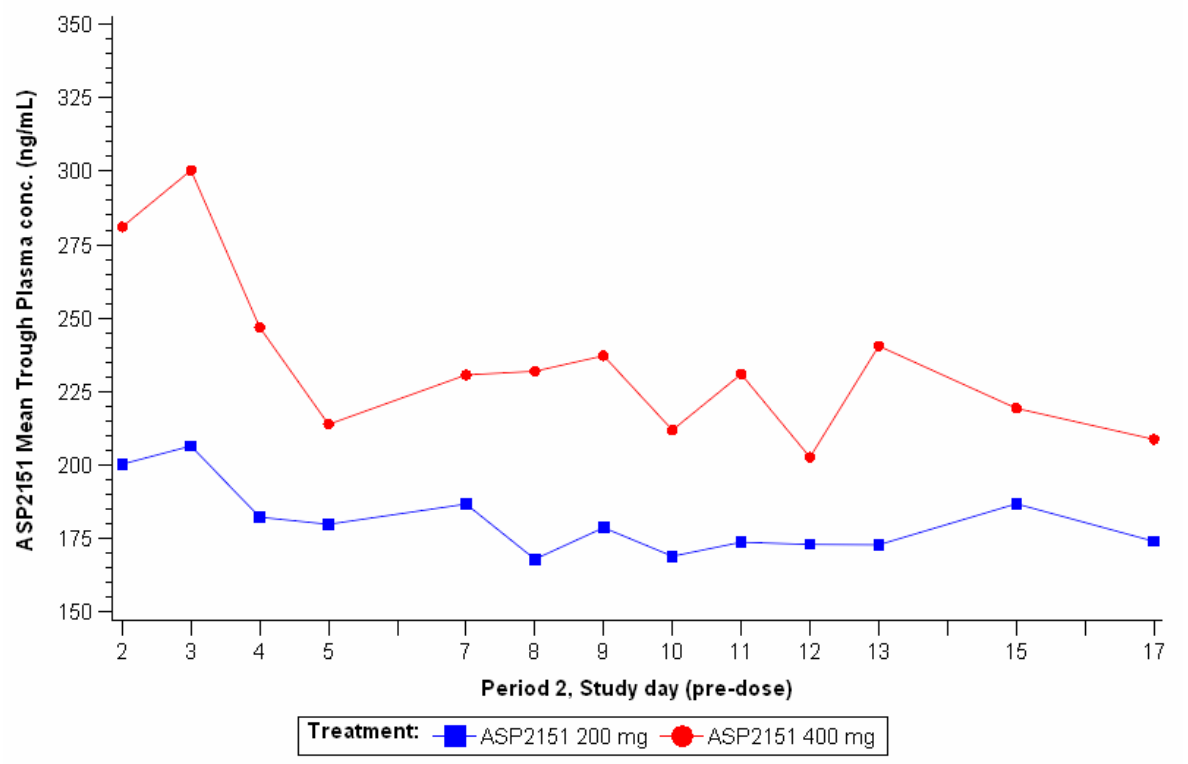
a：n=16
総括報告書（5.3.3.4-4）Table 9から引用

ASP2151反復投与期間中（第2期2～17日目）の血漿中ASP2151未変化体トラフ濃度の平均値の推移を図 2.7.6-56に示した。

反復投与期間中の血漿中ASP2151未変化体トラフ濃度の平均値は、5日目まで経時的に低下したが、以後は17日目までほぼ一定であった。投与開始初期にみられたトラフ濃度の低

下は、ASP2151 200 mg群と比較して400 mg群で大きかった。

図 2.7.6-56 ASP2151反復投与期間中（第2期2～17日目）の血漿中ASP2151未変化体トラフ濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-4）Figure 4から引用

(4) S-ワルファリンのPKに対するCYP2C9遺伝子型の影響

ASP2151併用下及び非併用下で、CYP2C9の遺伝子型がS-ワルファリンのPKに及ぼす影響を探索した。すなわち、スクリーニング時に採取した血液を用いて、各被験者のCYP2C9遺伝子型（CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C9*3）を解析し、S-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}を投与群別、投与条件別、CYP2C9遺伝子型別に集計した。

1) C_{max}

ワルファリン単独投与時のS-ワルファリンのC_{max}の平均値は、*1/*1型の被験者でわずかに低値を示し、*2/*2型の被験者（ただしn=1、ASP2151 400 mg群）でわずかに高値を示した。その他の遺伝子型では大きな違いはみられなかった。

*1/*1型の被験者から得られた併用投与時のC_{max}の平均値を単独投与時と比較すると、ASP2151 200 mg群ではほとんど差がなかったが、ASP2151 400 mg群では軽度の上昇が認められた。また、*2/*2型の被験者のC_{max}は、ASP2151（400 mg）の併用投与により、単独投与時と比較して低下した。

2) AUC_{inf}

ワルファリン単独投与時のS-ワルファリンのAUC_{inf}の平均値は、*1/*1型と*1/*2型で同程度であり、その他の遺伝子型では*1/*1型及び*1/*2型と比較して高値を示した。

*2/*2型の被験者のAUC_{inf}は、ASP2151（400 mg）の併用投与により、単独投与時と比較して減少した。その他の遺伝子型では、ASP2151 200又は400 mgの併用投与により、S-ワルファリンのAUC_{inf}の平均値は明らかな変化を示さなかった。

以上のように、CYP2C9の遺伝子型は単独投与時のS-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}に軽度の影響を及ぼし、また、ASP2151併用投与時に認められたC_{max}及びAUC_{inf}の軽度の変化も、CYP2C9遺伝子型の影響をわずかに受けるものと考えられた。しかし、*1/*1型以外は被験者数が少ないため（ASP2151の各投与群で0～4例）、結果の解釈には注意が必要であり、本治験の結果から結論を導くことはできなかった。

2.7.6.14.2.5 薬力学

ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151（200又は400 mg）併用投与時のPDパラメータを表 2.7.6-132に要約し、ASP2151の反復投与がワルファリンのPDに及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-133に示した。

ASP2151 200 mg併用投与時のPDパラメータは、いずれもワルファリン単独投与時と同程度であった。ASP2151 400 mg併用投与時には、ワルファリン単独投与時と比較して$AUC_{PT;0\text{-}168h}$及びPT_{max}の平均値がわずかに低値を示し、$t_{PT;max}$の平均値がわずかに短縮した。しかし、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比（90%信頼区間）は、ASP2151 200 mg群で$AUC_{PT;0\text{-}168h}$が0.97（0.94～1.00）、PT_{max}が1.00（0.96～1.04）、ASP2151 400 mg群で$AUC_{PT;0\text{-}168h}$が0.96（0.95～0.98）、PT_{max}が0.95（0.93～0.97）であり、90%信頼区間はいずれも0.80～1.25の範囲内であった。したがって、ASP2151 200又は400 mgの反復投与は、ワルファリンのPDに影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6-132 ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151併用投与時のPDパラメータ（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群	
		ワルファリン単独 (n=18)	ワルファリン + ASP2151併用 (n=18)	ワルファリン単独 (n=17)	ワルファリン + ASP2151併用 (n=15)
$AUC_{PT;0-168h}$ (s·h)	平均値	2491.1896	2418.5928	2567.2304	2430.0839
	幾何平均値	2480.4839	2410.9210	2555.5431	2425.0087
	標準偏差	245.9004	198.7109	253.8694	162.8407
	CV（%）	9.9	8.2	9.9	6.7
	最小値	2098.158	2011.527	2191.450	2160.693
	中央値	2496.2250	2342.8355	2551.4000	2373.1170
	最大値	3237.810	2797.160	3041.583	2676.820
PT_{max} (s)	平均値	17.24	17.26	17.93	16.67
	標準偏差	2.34	2.52	2.35	1.89
	CV（%）	13.6	14.6	13.1	11.3
	最小値	13.8	14.4	14.3	14.5
	中央値	17.00	16.05	18.00	16.30
	最大値	23.6	23.0	21.9	20.5
$t_{PT;max}$ (h)	平均値	36.0056	35.9418	39.5275	35.9524
	標準偏差	12.3536	12.3419	14.5509	13.5871
	CV（%）	34.3	34.3	36.8	37.8
	最小値	24.000	23.783	24.000	12.000
	中央値	36.0000	35.8830	48.0000	47.7330
	最大値	48.067	48.367	72.000	48.150

総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12から引用

表 2.7.6-133 ASP2151の反復投与がワルファリンのPDに及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）

投与群	項目	最小二乗平均		幾何平均比[a]	
		ワルファリン単独	ワルファリン + ASP2151併用	点推定値	90%信頼区間
ASP2151 200 mg群	$AUC_{PT;0-168h}$（s·h）	2480.5	2410.9	0.97	0.94, 1.00
	PT_{max}（s）	17.1	17.1	1.00	0.96, 1.04
ASP2151 400 mg群	$AUC_{PT;0-168h}$（s·h）	2555.5	2463.8	0.96	0.95, 0.98
	PT_{max}（s）	17.8	16.8	0.95	0.93, 0.97

a：ワルファリン +ASP2151併用 / ワルファリン単独
総括報告書（5.3.3.4-4）Table 13から引用

2.7.6.14.2.6 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与開始後に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団でのTEAEの発現状況を表 2.7.6-134に、SOC、PTごとのTEAEを表 2.7.6-135に示した。

治験期間中に発現したTEAEは、ASP2151 200 mg群で18例中5例（27.8%）に6件、ASP2151 400 mg群で19例中3例（15.8%）に6件であった。また、因果関係が否定できないTEAEは、

ASP2151 200 mg群で18例中3例（16.7%）に3件、ASP2151 400 mg群で19例中2例（10.5%）に5件発現した。投与期別のTEAEの発現状況は、ASP2151 200 mg群ではワルファリン単独投与期が18例中2例（11.1%）に2件、ASP2151単独投与期が18例中1例（5.6%）に1件、ワルファリン ＋ASP2151併用投与期が18例中3例（16.7%）に3件であり、ASP2151 400 mg群ではワルファリン単独投与期が19例中2例（10.5%）に2件、ASP2151単独投与期が19例中2例（10.5%）に3件、併用投与期が17例中1例（5.9%）に1件であった。TEAE又は因果関係が否定できないTEAEが、ASP2151の用量の増加に伴って増加することはなく、投与期による違いもみられなかった。

ASP2151 200 mg群で発現したTEAEの内訳は、ワルファリン単独投与期に悪心及び第2期梅毒が各1例、ASP2151単独投与期に筋痛が1例、併用投与期に歯痛、背部痛及び頭痛が各1例であった。また、ASP2151 400 mg群で発現したTEAEの内訳は、ワルファリン単独投与期に消化不良及び咽喉頭疼痛が各1例、ASP2151単独投与期に腹痛、消化不良及び背部痛が各1例、併用投与期に口腔ヘルペスが1例であった。投与群及び投与期別の集計で、特定のTEAEが2例以上に発現することはなかった。

ASP2151 200 mg群で発現した因果関係が否定できないTEAEの内訳は、ワルファリン単独投与期に悪心が1例、ASP2151単独投与期に筋痛が1例、併用投与期に頭痛が1例であった。また、ASP2151 400 mg群で発現した因果関係が否定できないTEAEの内訳は、ワルファリン単独投与期に消化不良が1例、ASP2151単独投与期に腹痛、消化不良及び背部痛が各1例、併用投与期に口腔ヘルペスが1例であった。これらのうち消化不良2件、背部痛及び口腔ヘルペスは同一被験者で発現した。SOCで「胃腸障害」に分類される事象が多かったが、因果関係が否定できない「胃腸障害」はいずれもワルファリン又はASP2151の単独投与期に発現しており、両剤の併用投与やASP2151の用量増加に伴って増加することはなかった。なお、口腔ヘルペスは併用投与4日後（ASP2151初回投与13日後）に発現し、6日間持続した後、無処置で回復した。

TEAEは大部分が軽度又は中等度であり、高度のTEAEはASP2151 400 mg群でワルファリン単独投与期に発現した消化不良のみであった。本事象は処置を要さず、発現当日に回復した。

表 2.7.6-134 TEAEの発現状況（安全性解析対象集団）

	ASP2151 200 mg群				ASP2151 400 mg群			
	ワルファリン単独[a] (n=18)	ASP2151単独[a] (n=18)	ワルファリン ＋ ASP2151併用[a] (n=18)	治験期間全体 (n=18)	ワルファリン単独[a] (n=19)	ASP2151単独[a] (n=19)	ワルファリン ＋ ASP2151併用[a] (n=17)	治験期間全体 (n=19)
TEAE発現件数	2	1	3	6	2	3	1	6
TEAE発現例数（%）[b]	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (16.7)	5 (27.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.9)	3 (15.8)
軽度	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.9)	2 (10.5)
中等度	1 (5.6)	0	2 (11.1)	3 (16.7)	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)
TESAE発現件数	0	0	0	0	0	0	0	0
TESAE発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至ったTEAE発現例数[c]	0	0	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できないTEAE発現例数（%）[b]	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (16.7)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.9)	2 (10.5)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

a：各投与期（ワルファリン単独投与期、ASP2151単独投与期、ワルファリン ＋ASP2151併用投与期）に治験薬を少なくとも1回服用した被験者を当該投与期の集計対象とし、各投与期の投与開始後から次の投与期の投与開始前までに発現（又は悪化）した有害事象のみを、当該投与期の有害事象として集計した。

b：有害事象を1件以上発現した被験者を各投与期で1回カウントした。

c：有害事象が主要な中止理由であった場合とした。

総括報告書（5.3.3.4-4）Table 14から引用

表 2.7.6-135 SOC、PTごとのTEAE（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	ASP2151 200 mg群				ASP2151 400 mg群				ASP2151 200 mg群				ASP2151 400 mg群			
［SOC］	ワルファリン単独[a] (n=18)	ASP2151単独[a] (n=18)	ワルファリン＋ASP2151併用[a] (n=18)	治験期間全体 (n=18)	ワルファリン単独[a] (n=19)	ASP2151単独[a] (n=19)	ワルファリン＋ASP2151併用[a] (n=17)	治験期間全体 (n=19)	ワルファリン単独[a] (n=18)	ASP2151単独[a] (n=18)	ワルファリン＋ASP2151併用[a] (n=18)	治験期間全体 (n=18)	ワルファリン単独[a] (n=19)	ASP2151単独[a] (n=19)	ワルファリン＋ASP2151併用[a] (n=17)	治験期間全体 (n=19)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例[b]	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (16.7)	5 (27.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.9)	3 (15.8)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (16.7)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.9)	2 (10.5)
［胃腸障害］	1 (5.6)	0	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.3)	2 (10.5)	0	2 (10.5)	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (10.5)	0	2 (10.5)
腹痛	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
消化不良	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	1 (5.3)
悪心	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
歯痛	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［感染症および寄生虫症］	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.9)	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.3)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.3)
第2期梅毒	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［筋骨格系および結合組織障害］	0	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
背部痛	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
筋痛	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
［神経系障害］	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 10.1

a：各投与期（ワルファリン単独投与期、ASP2151単独投与期、ワルファリン ＋ASP2151併用投与期）に治験薬を少なくとも1回服用した被験者を当該投与期の集計対象とし、各投与期の投与開始後から次の投与期の投与開始前までに発現（又は悪化）した有害事象のみを、当該投与期の有害事象として集計した。

b：同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合は、当該SOC・PTで投与期ごとに1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.4-4）Table 15、Table 12.6.1.2及びTable 12.6.1.3から改変

(2) 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査

投与期（ワルファリン単独投与期、ASP2151単独投与期、併用投与期）やASP2151の用量との関連で、臨床的に意義のある臨床検査値の変動は認められなかった。なお、ASP2151 200 mg群、400 mg群ともに、いくつかの時点でCK（CPK）の上昇（平均値の上昇及びULNを超えた被験者の増加）が観察されたが、その変化に一定の傾向はみられなかった。

(4) バイタルサイン、心電図及び身体所見

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値は明らかな変動を示さず、臨床的に意義のある心電図異常も認められなかった。また、投与前後の身体所見に特記すべき変化はみられなかった。

2.7.6.14.2.7 結論

健康男性を対象として、ASP2151の反復投与がワルファリンのPK及びPDに及ぼす影響を検討するとともに、両剤を併用投与した場合の安全性及び忍容性を検討した。その結果、ASP2151（200又は400 mg）の併用投与により、S-ワルファリン及びR-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}は明らかな変化を示さなかった。これらのPKパラメータに関して、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比の90%信頼区間はいずれも0.80～1.25の範囲内であり、ASP2151とS-ワルファリン又はR-ワルファリンの間に薬物相互作用は認められなかった。また、$AUC_{PT;0\text{-}168h}$及びPT_{max}を評価パラメータとした検討の結果、ASP2151はいずれの用量でもワルファリンのPDに影響を及ぼさなかった。安全性では、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、ワルファリン単独投与、ASP2151（200又は400 mg）単独投与、両剤の併用投与ともに、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.15 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（シクロスポリンとの薬物相互作用試験）／M522101-EU21（添付資料5.3.3.4-5）

2.7.6.15.1 治験方法の概要

治験標題: A single-centre, open-label, randomised, crossover drug-drug interaction study to investigate the effect of repeated oral doses of ciclosporin on the single-dose pharmacokinetics of ASP2151 in healthy men（健康男性を対象としてASP2151単回投与の薬物動態に対するシクロスポリン反復経口投与の影響を検討する単施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー、薬物相互作用試験）

治験責任医師：[redacted], MBBS, MPhil

実施医療機関：[redacted]（イギリス）

治験実施期間：2014年10月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2015年2月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

健康男性を対象として、シクロスポリン反復経口投与がASP2151単回経口投与のPKに及ぼす影響を評価する。

(2) 副次目的

ASP2151を単独単回投与したとき及びシクロスポリン反復経口投与との併用で単回投与したときの忍容性及び安全性を評価する。

(3) 探索的目的

- シクロスポリン反復経口投与がASP2151の代謝物であるAS1955888-00の血漿中濃度に及ぼす影響を評価する。
- 健康男性を対象として、ASP2151単回経口投与がシクロスポリン反復経口投与のPKに及ぼす影響を探索する。

治験のデザイン：非盲検、ランダム化、2期クロスオーバー

治験薬初回投与前28日以内にスクリーニングを実施し、適格性を満たした被験者をGroup 1又はGroup 2に割付比1:1でランダム化した。Group 1ではSession 1の実施後にSession 2を実施し、Group 2ではSession 2の実施後にSession 1を実施した。各Sessionで、被験者は投与前日（–1日目）に実施医療機関へ入院し、1日目及び7日目にASP2151（Session 1は400 mg、Session 2は1200 mg）を単回投与、3～9日目にシクロスポリン100 mgを1日2回反復投与（10日目朝にも1回投与）され、11日目に退院し、14日目に来院した。Session間の休薬期間は2週間以上とした。後半SessionのASP2151最終投与から約14日後及び21日後（それぞれ21日目及び28日目）に来院し、規定の調査・観察を受けた。また、後半SessionのASP2151最終投与から約30日後（37日目）に来院し、事後検査を受けた。

対象：健康男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 健康男性志願者
(2) 18～45歳の者
(3) BMIが18.0～30.9 kg/m^{2}の者

(4) 本治験の性質及び本治験への参加により生じ得る危険を理解する能力が十分にあり、治験責任医師又は治験分担医師との十分な意思疎通が可能で、本治験の要求事項を遵守して本治験への参加を完遂できる者
(5) 同意説明文書を読んだ後、且つ治験責任医師若しくは治験分担医師又はその指名した者と本治験について協議する機会を与えられた後に、治験への参加に文書で同意する意思がある者
(6) The Over-volunteering Prevention Systemにデータが入力されることに文書で同意する意思がある者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。
(1) 治験開始前スクリーニング時に、既往歴、身体所見、心電図又は臨床検査値に本治験の目的遂行や被験者の安全を妨げ得る臨床的に重要な異常が認められた者
(2) スクリーニング時の肝機能検査値［AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、ビリルビン、γ-GTP］のいずれかの値がULNの1.5倍を超えた者
(3) PLTが基準範囲外である者
(4) 本治験への参加を無効にする、又は必要以上に危険にする急性若しくは慢性の疾患がある者、又はそのような慢性疾患の既往歴がある者
(5) 臨床的に意義のある内分泌障害、甲状腺機能障害、肝機能障害、呼吸器疾患、腎機能障害、糖尿病若しくは冠動脈心疾患がある者、又は精神疾患の既往歴がある者
(6) 治験薬初回投与前3カ月以内に生ワクチンを接種した者又は治験期間中に生ワクチンの接種を予定している者
(7) 治験薬初回投与前4週間以内に細菌、ウイルス、真菌又は寄生虫による重大な感染症が認められた者（軽度の真菌性爪感染は重大とみなさない）、又は治験薬初回投与前2週間以内に抗感染症薬の投与を必要としない軽度の感染症（感冒等）が認められた者
(8) 出血性素因の既往歴がある者
(9) 薬剤の吸収に影響し得る手術（胃バイパス等）を受けた者又はそのような医学的状態にある者
(10) 薬剤に対する高度の副作用のある者又はその既往歴がある者、複数（3剤超）の薬剤に対するアレルギーの既往歴がある者、又は治験薬に対する過敏症がある者
(11) 治験薬初回投与前28日以内に、CYP3A4代謝経路に影響することが既知の処方薬、その他の薬剤又は生薬（St. John’s Wort等）を使用した者（治験責任医師又は治験分担医師並びに治験依頼者が臨床的に意義のある使用ではないと判断した場合を除く）
(12) 治験薬初回投与前7日以内にアセトアミノフェン以外の市販薬を使用した者
(13) 治験薬初回投与前3カ月以内に他の新規化合物又は処方薬の臨床研究に参加した者
(14) 本治験前3カ月以内に献血等で400 mL超の失血があった者
(15) 薬物若しくはアルコールを乱用している者又はこれらの乱用歴がある者、1週当たり21単位を超えて飲酒している者、又は1日当たり5本を超えて喫煙している者
(16) 尿中薬物検査で薬物乱用が確認された者
(17) HBs抗原又はHBc抗体が陽性の者
(18) HCV抗体、HIV-1抗体若しくはHIV-2抗体が陽性又は顕性若しくは不顕性の結核の者
(19) スクリーニング時に座位で測定した血圧及び脈拍数が以下の範囲外であった者

- 収縮期血圧：90～140 mmHg
- 拡張期血圧：40～90 mmHg
- 脈拍数：40～100 bpm

(20) 治験実施計画書の要求事項に協力しない可能性がある者
(21) かかりつけ医により本治験への参加を反対された者

目標症例数：24例（組入れ26例）

- Group 1：12例（組入れ13例）
- Group 2：12例（組入れ13例）

＜症例数の設定根拠＞

ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}の被験者内CVは、15L-CL-008試験（添付資料5.3.3.4-1）では22.2%～26.9%、15L-CL-009試験（添付資料5.3.3.4-2）では20.8%～36.6%であった。本治験の症例数を24例としたときの検出力を、以下のモデルを用いたシミュレーション（1万回）により見積もった。モデルには、投与条件（ASP2151単独投与、ASP2151+シクロスポリン併用投与）、投与量、Group及びSessionを固定効果、被験者を変量効果として含めた。

$$\ln(\text{PKパラメータ}_{ijklm}) = \text{投与条件}_i + \text{投与量}_j + \text{Group}_k + \text{Session}_l + \text{被験者}_m + e_{ijklm}$$

被験者内CVを36.6%とし、C_{max}及びAUC_{inf}についての真の幾何平均比（併用投与/単独投与）を1.0、90%信頼区間の許容範囲を80%～125%としたとき、24例での検出力は85%以上であった。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠
ロット番号[redacted]（400 mg投与用）及び[redacted]（1200 mg投与用）
(2) シクロスポリン：Neoral® 100 mg軟カプセル
ロット番号[redacted]及び[redacted]

投与方法：ASP2151は朝食終了30分後、シクロスポリンは朝食及び夕食それぞれの終了30分後に水約240 mLとともに経口投与した。1、6及び7日目は投与前夜から投与日の朝食まで絶食とした（飲水は可）。

前治療：除外基準(11)又は(12)に該当する者を除外した。

併用療法：治験薬以外の薬剤の併用は、かかりつけ医が必要であると判断した場合、又は治験責任医師若しくは治験分担医師がやむを得ないと判断した場合に可とした。軽度疼痛に対するアセトアミノフェンの使用は可とした。薬剤を併用した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断によっては当該被験者の治験を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-136のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目
ASP2151未変化体及びAS1955888-00の血漿中濃度の測定値を用いて、ASP2151未変化体及びAS1955888-00のC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F及びV_z/Fを求めた（CL/F及びV_z/FはASP2151未変化体のみ）。血漿中シクロスポリン濃度の測定値を用いて、シクロスポリンのC_{max}、AUC_{tau}及びt_{max}を求めた。

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

a) 血液学的検査

HGB、RBC、MCV、MCH、MCHC、HCT、WBC、白血球分画、PLT

b) 血液生化学的検査

尿素、CRE、UA、総ビリルビン、TP、ALB、グロブリン、ALP、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、GLU、P、コレステロール、TG、K、Na、Ca、Cl

c) 尿検査

蛋白、潜血、ケトン体、糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、白血球エステラーゼ、比重、亜硝酸塩、pH、NAG

3) 12誘導心電図

4) バイタルサイン

血圧（仰臥位）、脈拍数、体温（口腔内）、呼吸数

5) 身体所見

解析方法：

(1) 薬物動態

PK濃度解析対象集団は、ASP2151を少なくとも1回服用し、1時点以上の血漿中薬物濃度データを有する被験者とした。また、PKパラメータ解析対象集団は、PK濃度解析対象集団のうち、1項目以上のPKパラメータのデータを有する被験者とした。

各測定時点の血漿中薬物濃度及びPKパラメータは、ASP2151投与量別（400 mg、1200 mg）及び投与条件別（単独投与、併用投与）に例数、平均（算術平均）、中央値、最小値、最大値、標準偏差、CV及び95%信頼区間を求めた。対数変換したPKパラメータは、幾何平均、その95%信頼区間及び標準偏差も求めた。なお、血漿中薬物濃度のLLOQは、ASP2151未変化体が5 ng/mL、AS1955888-00が2 ng/mL、シクロスポリンが24.7 ng/mLであった。

シクロスポリンがASP2151のPKに及ぼす影響は、ASP2151単独投与（標準投与）と併用投与（試験投与）の同等性を解析することにより評価した。ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}を対数変換し、投与条件、投与量、Group、Session及び投与量と投与条件の交互作用（有意水準20%で有意であった場合のみモデルに組み込むこととした）を固定効果、被験者を変量効果として分散分析により解析した。パラメータごとに最小二乗平均の投与条件間差及びその90%信頼区間を逆対数変換し、ASP2151単独投与に対するASP2151+シクロスポリン併用投与の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも80%～125%に含まれた場合に、臨床的に意義のある薬物相互作用はないこととした。

同様に、ASP2151がシクロスポリンのPKに及ぼす影響を、シクロスポリン単独投与（標準投与）と併用投与（試験投与）の同等性を解析することにより評価した。更に、ASP2151の増量がシクロスポリンのPKに及ぼす影響を評価した。これらは探索的評価のため、同等性判定基準を適用しなかった。

(2) 安全性

本治験に組み入れられ、ASP2151を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団

とし、投与量別及び投与期別（ASP2151単独投与期、シクロスポリン単独投与期、ASP2151+シクロスポリン併用投与期）に以下の解析を行った。各投与期の定義を以下に示した。

- ASP2151単独投与期：1日目朝投与後から3日目のシクロスポリン初回投与前まで
- シクロスポリン単独投与期：3日目のシクロスポリン初回投与後から7日目のASP2151投与前まで
- ASP2151+シクロスポリン併用投与期：7日目のASP2151投与後以降

TEAE及び因果関係が否定できないTEAEをMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。また、TEAEをSOC別及びPT別並びに重症度別に集計した。

臨床検査の計量値項目、心電図及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量を評価時期別に要約した。また、臨床検査の計量値項目及び心電図は、臨床的に重要である可能性のある異常変動を評価時期別に頻度集計した。臨床検査の計数値項目は、評価時期別及びカテゴリー別に頻度集計した。ベースラインは当該Sessionの1日目投与前のデータとした。

表 2.7.6-136 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング[b]	Session 1及び2[a]												21日目[l]	28日目[l]	事後検査[m]
		−1日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	14日目			
同意取得	X																
選択・除外基準	X																
治療・手術歴	X																
入院		◄	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	►				
ASP2151投与[c]			X						X								
シクロスポリン投与[d]					X	X	X	X	X	X	X	X					
来院	X													X	X	X	X
安全性評価																	
身体所見	X	X				X				X			X				X
身長[e]・体重	X	X															
バイタルサイン[f]	X	X	X[g]	X	X	X	X	X	X[g]	X	X	X	X				X
12誘導心電図	X	X	X[h]	X					X[h]	X			X				X
臨床検査																	
血清学的検査	X																
血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査	X	X		X		X				X			X	X	X	X	X
尿中薬物検査、呼気アルコール濃度検査	X	X															
遺伝子型解析[i]			X														
採血																	
ASP2151及び代謝物のPK[j]			X[j]	X	X				X[j]	X	X	X					
シクロスポリンのPK[k]								X[k]	X[k]								
随時観察																	
併用療法	◄	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	►
有害事象	◄	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	►

脚注は次ページに示した。

表 2.7.6-136 調査・観察スケジュール（続き）

a：被験者をGroup 1及びGroup 2に分けた。Group 1ではSession 1の実施後にSession 2を実施し、Group 2ではSession 2の実施後にSession 1を実施した。Session間の休薬期間は2週間以上とした（14日目の調査・観察終了をもって当該Sessionの終了とした）。
b：治験薬初回投与前28日以内に実施した。
c：割付けに従い、400 mg又は1200 mgのASP2151を投与した。
d：100 mgのシクロスポリンを3～9日目に1日2回及び10日目朝に1回投与した。
e：身長はスクリーニング時にのみ測定した。
f：血圧、脈拍数、体温（口腔内）及び呼吸数を測定した。
g：1日目及び7日目のASP2151投与前、投与後1、2、4、8、12及び24時間、並びに他の投与日のシクロスポリン朝投与前1時間以内に測定した。
h：1日目及び7日目のASP2151投与前、投与後1、2、4、8、12及び24時間に測定した。1日目投与前は繰返し3回（約2分間隔）測定し、その他の時期は各1回測定した。
i：CYP3A4の遺伝子型解析用に、前半Sessionでのみ、1日目投与前に採血した。
j：ASP2151及び代謝物のPK解析用に、1日目及び7日目のASP2151投与前、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、36及び48時間、並びに7日目の投与後72時間に採血した。
k：シクロスポリンのPK解析用に、6日目及び7日目の投与前、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10及び12時間に採血した。
l：後半Sessionの21±2日目及び28±2日目に来院した。
m：ASP2151最終投与後30±2日に実施した。

2.7.6.15.2 結果

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

26例が組み入れられ、その内22例（Group 1：11例、Group 2：11例）が前半Session、後半Sessionともに完了し、2例（Group 1：1例、Group 2：1例）が前半Session完了後に中止し、2例（交代被験者）が後半Sessionのみを完了した。その結果、Session 1及びSession 2両方の完了被験者は22例、Session 1のみの完了被験者は2例、Session 2のみの完了被験者は2例であった。中止理由は1例が被験者の都合、1例が有害事象であった。

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。以下の軽微な逸脱が報告された。

- 5例で、事後検査の来院時期に、許容範囲（±2日）から3日間以内の逸脱があった。
- 2例で、バイタルサインが基準範囲外であったにもかかわらず再測定されなかった。
- 6例で、前半Session 7日目投与後12時間のシクロスポリンPK解析用検体の処理方法が不適切であった。

その他、評価時期の逸脱が合計15件あったが、その大部分が規定の許容範囲から15分以内の逸脱であった。

いずれの逸脱も本治験の結果に影響しないと治験責任医師又は治験分担医師は判断した。

(3) 解析したデータセット

組み入れた26例（各Sessionで24例）全員を安全性解析対象集団、PK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用した。

2.7.6.15.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-137に示した。

年齢の平均（最小値～最大値）はGroup 1が33.6（20～44）歳、Group 2が31.8（22～45）歳であった。いずれのGroupも全員が白人種であった。体重及びBMIを含め、いずれの項目でも、Group間で人口統計学的特性に偏りはみられなかった。

表 2.7.6-137 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー		Group 1[a] (n=13)	Group 2[a] (n=13)	合計 (n=26)
年齢（歳）	平均（標準偏差）		33.6 (7.35)	31.8 (7.13)	32.7 (7.15)
	最小値–最大値		20–44	22–45	20–45
人種	白人種		13 (100.0)	13 (100.0)	26 (100.0)
民族	非ヒスパニック及び非ラテン		13 (100.0)	13 (100.0)	26 (100.0)
身長（cm）	平均（標準偏差）		184.3 (8.07)	180.5 (3.82)	182.4 (6.49)
	最小値–最大値		174–202	173–187	173–202
体重（kg）	平均（標準偏差）		82.38 (6.625)	80.33 (9.745)	81.36 (8.231)
	最小値–最大値		68.6–89.8	67.9–96.1	67.9–96.1
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）		24.30 (1.971)	24.63 (2.446)	24.47 (2.183)
	最小値–最大値		20.6–27.7	20.7–29.0	20.6–29.0
喫煙	あり		2 (15.4)	0	2 (7.7)
	喫煙量[b]（本/日）	平均（標準偏差）	2.0 (1.41)	0	2.0 (1.41)
		最小値–最大値	1–3	0	1–3
飲酒	あり		9 (69.2)	12 (92.3)	21 (80.8)
	飲酒量[b]（単位/週）	平均（標準偏差）	6.9 (5.99)	5.0 (3.74)	5.8 (4.79)
		最小値–最大値	2–20	1–12	1–20

カテゴリー集計：数値は例数（%）
a：Group 1ではSession 1の実施後にSession 2を実施し、Group 2ではSession 2の実施後にSession 1を実施した。
b：「あり」の被験者のみで集計
総括報告書（5.3.3.4-5）Table 3及びTable 14.1.1から改変

2.7.6.15.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

すべての被験者で、治験実施計画書に規定のとおりに治験薬が投与された。ASP2151の2回の単回投与（1日目及び7日目）及びシクロスポリン100 mgの反復投与（3～9日目に1日2回、10日目朝に1回）が、24例にASP2151 400 mgで実施され、24例にASP2151 1200 mgで実施された。

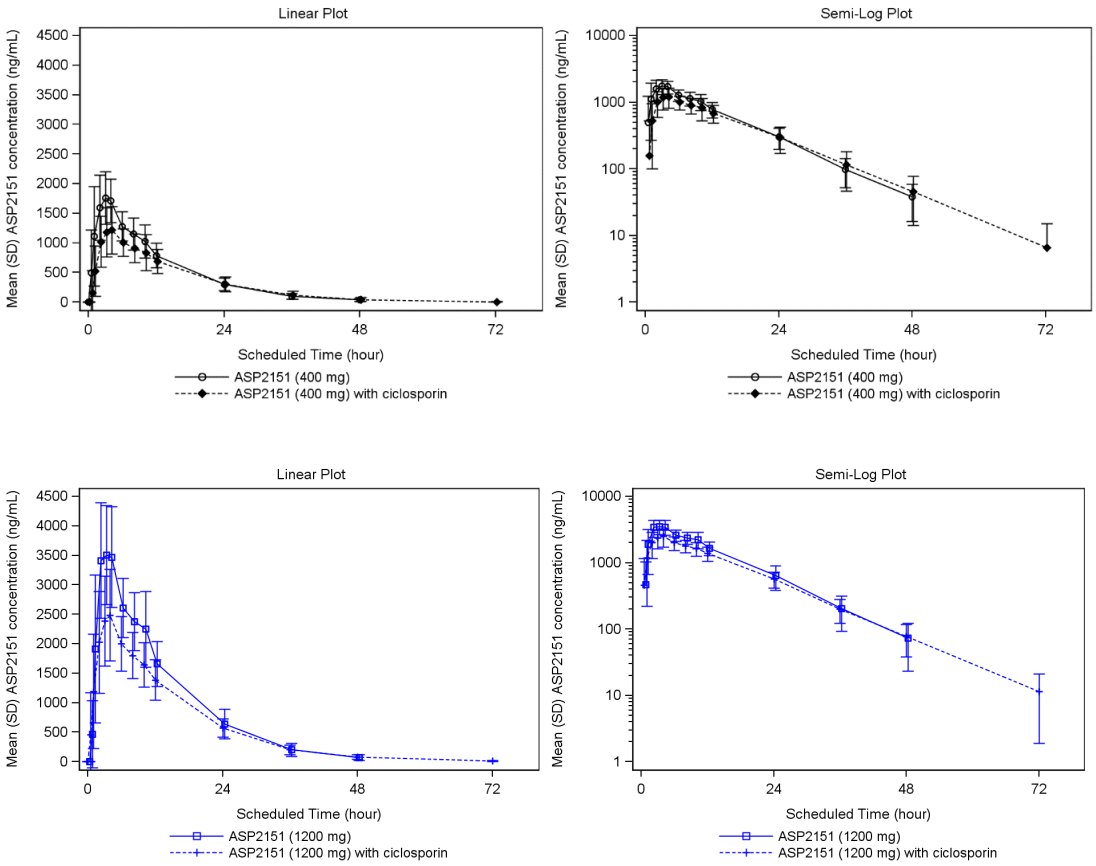
2.7.6.15.2.4 薬物動態

(1) ASP2151未変化体

ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-57に示した。

ASP2151の400 mg投与及び1200 mg投与のいずれでも、投与後約1～12時間の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均は単独投与時よりも併用投与時の方が低く、その投与条件間差は投与後時間が短いほど顕著であった。投与後24時間以降の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均は、単独投与時と併用投与時で同程度であった。いずれの投与量・投与条件でも、血漿中ASP2151未変化体濃度の平均は、最終測定時点にはLLOQ付近であった。

図 2.7.6-57 ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-5）Figure 1から引用

ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時のASP2151のPKパラメータを表 2.7.6-138に要約し、シクロスポリンがASP2151の暴露量に及ぼす影響の検討結果を表2.7.6-139に示した。なお、投与量と投与条件の間に有意な交互作用はなかったため、400 mg投与及び1200 mg投与を併合して薬物相互作用を検討した。

ASP2151の暴露量（C_{max}及びAUC_{inf}）は、400 mg投与及び1200 mg投与のいずれでも、単独投与時よりも併用投与時の方が小さかった。単独投与時に対する併用投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は100%を下回り、その90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかった。したがって、ASP2151の暴露量は、単独投与時と併用投与時の間で統計学的に有意な差が認められた。

t_{max}の中央値及び$t_{1/2}$の幾何平均は、いずれの投与量でも、単独投与時よりも併用投与時の方が長かった。CL/Fの平均及びV_z/Fの幾何平均はいずれも併用投与時の方が高く、これは併用投与によりAUCが減少したことと整合した。

表 2.7.6-138 ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時のASP2151のPKパラメータの要約（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 400 mg		ASP2151 1200 mg	
		ASP2151単独	ASP2151+シクロスポリン併用	ASP2151単独	ASP2151+シクロスポリン併用
		(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	1818.0	1202.3	3573.1	2452.1
	被験者間CV（%）	26.1	31.5	26.1	31.4
AUC_{last} (h·ng/mL)	幾何平均	22903.1	18784.4	47282.0	37734.2
	被験者間CV（%）	26.7	31.8	24.6	26.1
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	23307.4	19013.5	48051.2	37940.8
	被験者間CV（%）	27.1	31.4	25.0	25.9
t_{max} (h)	中央値	3.000	4.000	3.000	4.000
	最小値–最大値	0.50–4.02	1.00–8.00	2.00–4.00	2.00–8.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.0894	0.0807	0.0930	0.0832
	被験者間CV（%）	12.1	16.4	13.2	14.1
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	7.755	8.593	7.457	8.326
	被験者間CV（%）	12.1	16.4	13.2	14.1
CL/F (L/h)	平均	17.745	21.917	25.695	32.699
	標準偏差	4.6288	5.9182	6.3004	9.3284
V_z/F (L)	幾何平均	192.0	260.8	268.7	379.9
	被験者間CV（%）	23.2	27.2	24.7	29.1

総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.2.4及びTable 14.2.7から改変

表 2.7.6-139 シクロスポリンがASP2151の暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

項目	最小二乗平均		ASP2151+シクロスポリン併用/ASP2151単独の幾何平均比	
	ASP2151+シクロスポリン併用	ASP2151単独	点推定値（%）	90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	1729.84	2567.72	67.37	62.90, 72.16
AUC_{inf}（h·ng/mL）	27098.00	33763.93	80.26	75.25, 85.60

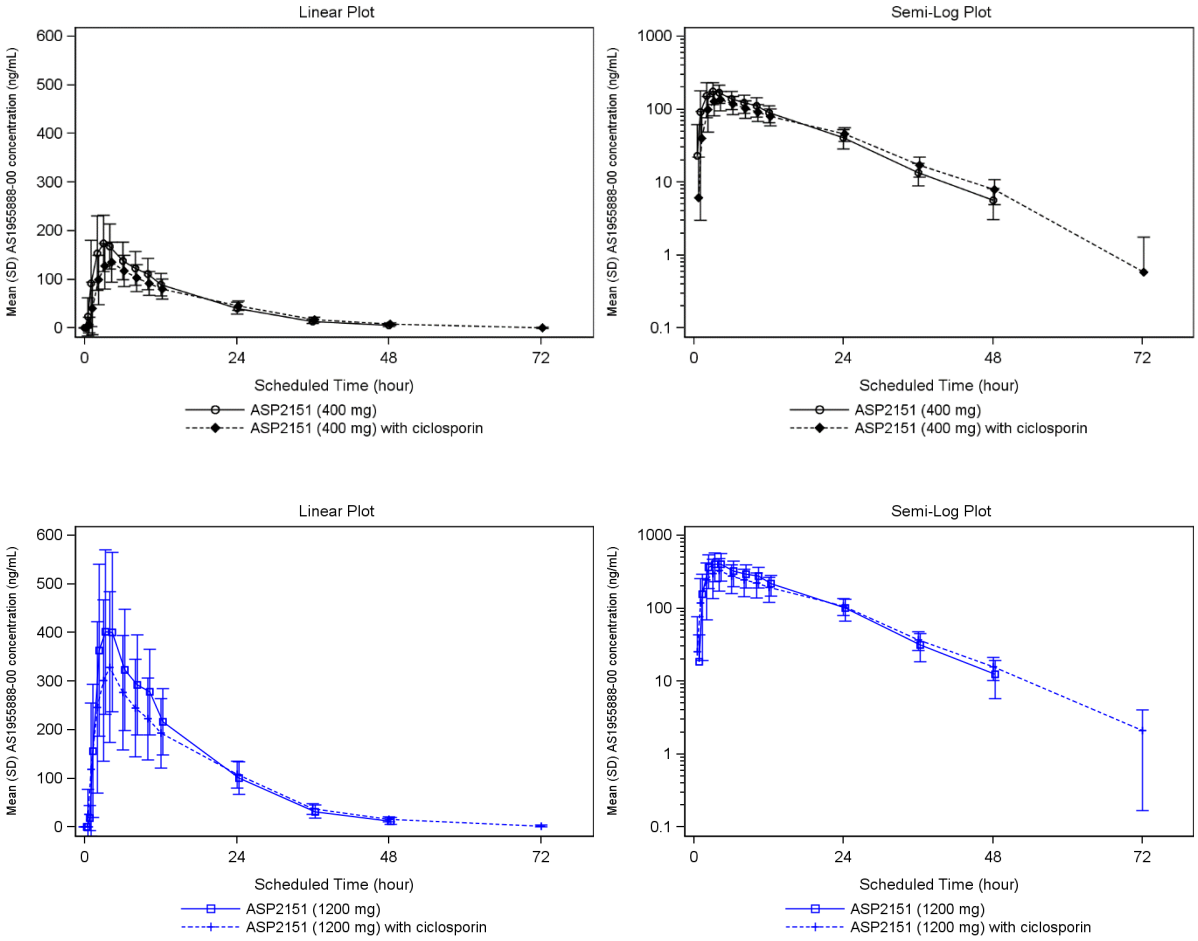
総括報告書（5.3.3.4-5）Table 8から引用

(2) AS1955888-00

ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時の血漿中AS1955888-00濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-58に示した。

血漿中AS1955888-00濃度の平均は、1200 mg投与の投与後0.5時間では単独投与時よりも併用投与時の方が高かったが、この時点を除き、投与後12時間までは400 mg投与、1200 mg投与ともに併用投与時の方が低かった。この投与条件間差は投与後時間が短いほど顕著であった。投与後24時間以降の血漿中AS1955888-00濃度の平均は、いずれの投与量でも、併用投与の方がやや高かった。いずれの投与量・投与条件でも、血漿中AS1955888-00濃度の平均は、最終測定時点にはLLOQ未満又はLLOQ付近であった。

図 2.7.6-58 ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時の血漿中AS1955888-00濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-5）Figure 2から引用

ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時のAS1955888-00のPKパラメータを表 2.7.6-140に要約し、シクロスポリンがAS1955888-00の暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-141に示した。なお、投与量と投与条件の間に有意な交互作用はなかったため、400 mg投与及び1200 mg投与を併合して薬物相互作用を検討した。

AS1955888-00の暴露量は、400 mg投与及び1200 mg投与のいずれでも、単独投与時よりも併用投与時の方がやや小さかった。単独投与時に対する併用投与時のAS1955888-00のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は100%を下回った。幾何平均比の90%信頼区間は、C_{max}では80%～125%の範囲内に含まれず、AUC_{inf}では含まれた。したがって、AS1955888-00暴露量は、C_{max}でのみ、単独投与時と併用投与時の間で統計学的に有意な差が認められた。

いずれの投与量でも、t_{max}の中央値、$t_{1/2}$の幾何平均ともに単独投与時よりも併用投与時の方がやや長かった。

表 2.7.6-140 ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時のAS1955888-00のPKパラメータの要約（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 400 mg		ASP2151 1200 mg	
		ASP2151単独	ASP2151+シクロスポリン併用	ASP2151単独	ASP2151+シクロスポリン併用
		(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	172.99	132.64	387.29	307.15
	被験者間CV（%）	35.2	28.1	38.1	42.7
AUC_{last} (h·ng/mL)	幾何平均	2538.1	2358.2	5988.9	5496.8
	被験者間CV（%）	28.0	20.8	30.0	31.7
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	2614.4	2441.3	6147.4	5584.5
	被験者間CV（%）	27.4	20.2	29.7	31.0
t_{max} (h)	中央値	3.025	4.000	3.533	4.000
	最小値–最大値	1.00–6.00	3.00–8.08	2.00–4.00	3.00–6.02
λ_z (1/h)	幾何平均	0.0807	0.0721	0.0840	0.0769
	被験者間CV（%）	15.3	18.4	14.3	16.4
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	8.589	9.619	8.254	9.017
	被験者間CV（%）	15.3	18.4	14.3	16.4

総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.2.6及びTable 14.2.9から改変

表 2.7.6-141 シクロスポリンがAS1955888-00の暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

項目	最小二乗平均		ASP2151+シクロスポリン併用/ASP2151単独の幾何平均比	
	ASP2151+シクロスポリン併用	ASP2151単独	点推定値（%）	90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	199.99	256.46	77.98	72.49, 83.88
AUC_{inf}（h·ng/mL）	3671.96	3986.83	92.10	86.11, 98.51

総括報告書（5.3.3.4-5）Table 11から引用

(3) シクロスポリン

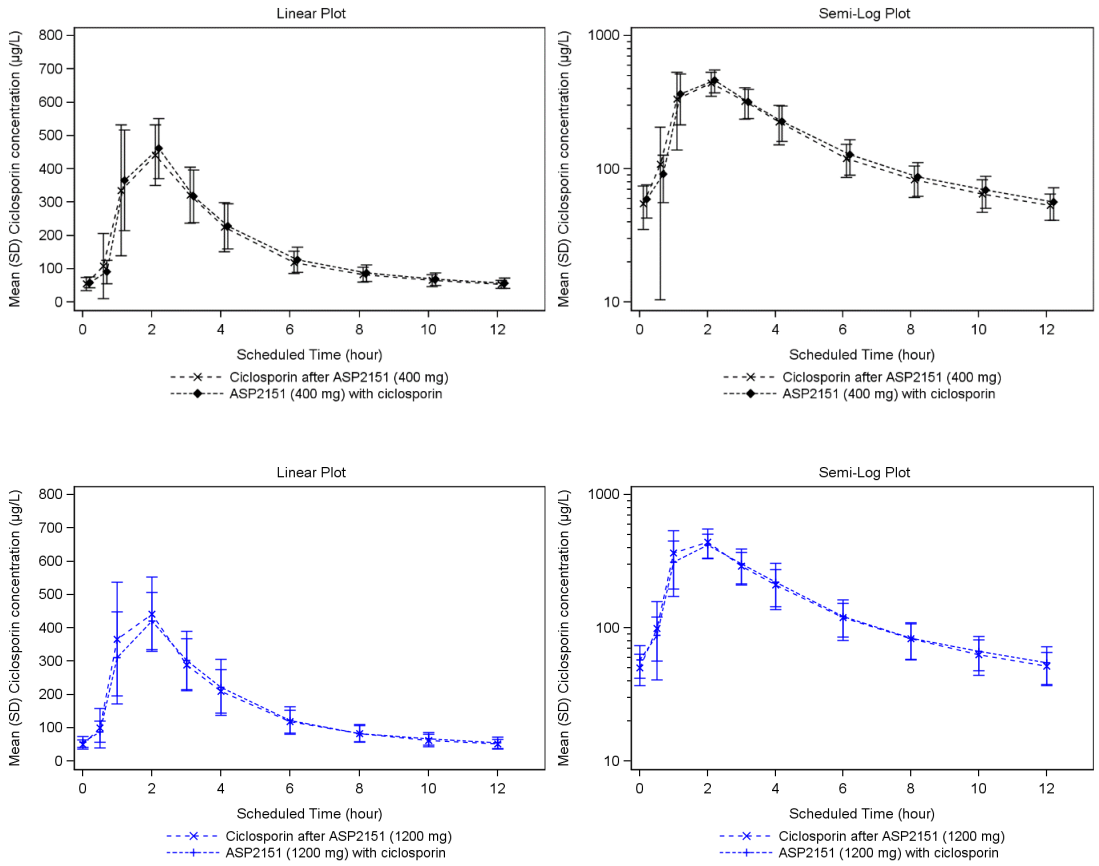
シクロスポリン単独投与時（6日目）及びASP2151+シクロスポリン併用投与時（7日目）の血漿中シクロスポリン濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-59に示した。

血漿中シクロスポリン濃度の平均は6日目、7日目ともに投与前と投与後12時間で同程度であったことから、シクロスポリンのPKは6日目朝までに定常状態に達したと考えられる。

血漿中シクロスポリン濃度の平均は、ASP2151の400 mg投与及び1200 mg投与のいずれでも、単独投与時と併用投与時で同程度であった。

なお、各被験者の血漿中シクロスポリン濃度は、高濃度側にも低濃度側にも外れ値がなかった。

図 2.7.6-59 シクロスポリン単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時の血漿中シクロスポリン濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-5）Figure 3から引用

シクロスポリン単独投与時（6日目）及びASP2151+シクロスポリン併用投与時（7日目）のシクロスポリンのPKパラメータを表 2.7.6-142に要約し、ASP2151がシクロスポリンの暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-143に示した。

シクロスポリンの暴露量は、ASP2151の400 mg投与及び1200 mg投与のいずれでも、単独投与時と併用投与時で同程度であった。単独投与時に対する併用投与時のシクロスポリン暴露量の幾何平均比（90%信頼区間）は、C_{max}が約96%（約92%～約101%）、AUC_{tau}が約102%（約99%～約105%）であった。

いずれの投与量でも、シクロスポリンのt_{max}の中央値は単独投与時と併用投与時で同程度であった。

表 2.7.6-142 シクロスポリン単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時のシクロスポリンのPKパラメータの要約（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 400 mg		ASP2151 1200 mg	
		シクロスポリン単独（6日目）(n=24)	ASP2151+シクロスポリン併用（7日目）(n=24)	シクロスポリン単独（6日目）(n=24)	ASP2151+シクロスポリン併用（7日目）(n=24)
C_{max}（ng/mL）	幾何平均	491.0	482.3	467.0	440.0
	被験者間CV（%）	18.6	18.3	23.7	18.6
AUC_{tau}（h·ng/mL）	幾何平均	1944.3	2011.0	1894.2	1888.2
	被験者間CV（%）	19.7	22.1	22.9	19.6
t_{max}（h）	中央値	2.000	2.000	2.000	2.000
	最小値–最大値	1.00–3.00	0.92–3.00	1.00–3.00	0.98–4.00

総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.2.5及びTable 14.2.8から改変

表 2.7.6-143 ASP2151がシクロスポリンの暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

シクロスポリンのPKパラメータ	最小二乗平均		ASP2151+シクロスポリン併用/シクロスポリン単独の幾何平均比（%）	90%信頼区間
	ASP2151+シクロスポリン併用（7日目）	シクロスポリン単独（6日目）		
C_{max}（ng/mL）	461.52	479.79	96.19	91.87, 100.72
AUC_{tau}（h·ng/mL）	1960.42	1930.69	101.54	98.62, 104.55

総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14から引用

ASP2151の増量がシクロスポリンの暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-144に示した。

シクロスポリンの暴露量は、ASP2151 400 mgとの併用投与時と1200 mgとの併用投与時で同程度であった。400 mg併用投与に対する1200 mg併用投与のシクロスポリン暴露量の幾何平均比（90%信頼区間）は、C_{max}が約92%（約86%～約97%）、AUC_{tau}が約95%（約91%～約100%）であった。

表 2.7.6-144 ASP2151の増量がシクロスポリンの暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

シクロスポリンのPKパラメータ	最小二乗平均		1200 mg/400 mgの比（%）	90%信頼区間	P値
	1200 mg	400 mg			
C_{max}（ng/mL）	443.02	483.82	91.57	86.07, 97.42	0.024
AUC_{tau}（h·ng/mL）	1919.18	2011.61	95.41	91.19, 99.82	0.088

総括報告書（5.3.3.4-5）Table 20から引用

2.7.6.15.2.5 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与後（休薬期間及び事後検査までの期間を含む）に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類で判定し、「否定できない」に該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団でのTEAEの発現状況を表 2.7.6-145、SOC、PTごとのTEAEを表

2.7.6-146に示した。

TEAEは、ASP2151の400 mg投与及び1200 mg投与でそれぞれ24例中15例に発現した。いずれの投与量でも、TEAEは、ASP2151又はシクロスポリンの単独投与期よりもASP2151+シクロスポリン併用投与期の方が多く発現した。

高度のTEAEが1200 mg投与の24例中1例に認められ、治験責任医師の判断により本被験者での治験が中止された。中止に至ったTEAEは関節脱臼で、併用投与から約2週間後に発現した。本被験者は後半Session（Session 1）の開始前に中止した。

その他のTEAEの重症度は軽度又は中等度で、大半が軽度であった。いずれの投与量でも、軽度及び中等度のTEAEは単独投与期よりも併用投与期の方がやや多かった。中等度のTEAEは400 mg投与の24例中4例及び1200 mg投与の24例中6例に認められた。1200 mg投与でASP2151単独投与期に発現した中等度の鼻漏を除き、いずれの中等度のTEAEも併用投与期に発現した。400 mg投与で2例以上に発現した中等度のTEAEはなく、1200 mg投与で2例以上に発現した中等度のTEAEは頭痛（2例）及び口腔咽頭痛（3例）であった。その他のTEAEの重症度に、投与量・投与期による違いはみられなかった。

全体で、因果関係が否定できないTEAEはごく少なく、いずれも軽度であった。因果関係が否定できないTEAEは400 mg投与の24例中2例に3件（頭痛2例及び嗜眠1例）が認められ、1200 mg投与では認められなかった。頭痛はASP2151、嗜眠はシクロスポリンとの因果関係が否定されなかった。

全体で最も多かったTEAEは頭痛及び口腔咽頭痛であった。頭痛は400 mg投与と1200 mg投与で同頻度（24例中3例）であり、口腔咽頭痛は1200 mg投与の方が多く認められた。頭痛及び口腔咽頭痛以外で治験期間中に2例以上に発現したTEAEは、鼻炎、鼻咽頭炎、熱感及びインフルエンザ様疾患であった。400 mg投与で最も多かったTEAEは頭痛で、主にASP2151単独投与後に発現した。1200 mg投与で最も多かったTEAEは鼻炎及び口腔咽頭痛で、主に併用投与後に発現した。その他のTEAEの頻度に、投与量・投与期による違いはみられなかった。

表 2.7.6-145 TEAEの発現状況（安全性解析対象集団）

		ASP2151 400 mg				ASP2151 1200 mg			
		ASP2151単独 (n=24)	シクロスポリン単独 (n=24)	ASP2151+シクロスポリン併用 (n=24)	治験期間全体 (n=24)	ASP2151単独 (n=24)	シクロスポリン単独 (n=24)	ASP2151+シクロスポリン併用 (n=24)	治験期間全体 (n=24)
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例数		2 (8.3)	5 (20.8)	10 (41.7)	15 (62.5)	3 (12.5)	3 (12.5)	11 (45.8)	15 (62.5)
重症度別	軽度	2 (8.3)	5 (20.8)	6 (25.0)	11 (45.8)	2 (8.3)	3 (12.5)	5 (20.8)	8 (33.3)
	中等度	0	0	4 (16.7)	4 (16.7)	1 (4.2)	0	5 (20.8)	6 (25.0)
	高度	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
因果関係が否定できないTEAE		2 (8.3)	1 (4.2)	0	2 (8.3)	0	0	0	0
中止に至ったTEAE		0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)

総括報告書（5.3.3.4-5）Table 15から引用

表 2.7.6-146 SOC、PTごとのTEAE（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	ASP2151 400 mg				ASP2151 1200 mg				ASP2151 400 mg				ASP2151 1200 mg			
	ASP2151 単独	シクロスポリン 単独	ASP2151+シクロスポリン 併用	治験期間全体	ASP2151 単独	シクロスポリン 単独	ASP2151+シクロスポリン 併用	治験期間全体	ASP2151 単独	シクロスポリン 単独	ASP2151+シクロスポリン 併用	治験期間全体	ASP2151 単独	シクロスポリン 単独	ASP2151+シクロスポリン 併用	治験期間全体
［SOC］	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例	2 (8.3)	5 (20.8)	10 (41.7)	15 (62.5)	3 (12.5)	3 (12.5)	11 (45.8)	15 (62.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	2 (8.3)	0	0	0	0
［感染症および寄生虫症］	0	1 (4.2)	3 (12.5)	4 (16.7)	0	0	5 (20.8)	5 (20.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	4 (16.7)	4 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［神経系障害］	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	2 (8.3)	0	0	0	0
頭痛	2 (8.3)	1 (4.2)	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0
錯感覚	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	3 (12.5)	5 (20.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	3 (12.5)	4 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 17.1

同一被験者に同一カテゴリー（SOC、PT）の事象が複数回発現した場合は、当該カテゴリーで1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.3.1.2及びTable 14.3.1.3から改変

表 2.7.6-146 SOC、PTごとのTEAE（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	ASP2151 400 mg				ASP2151 1200 mg				ASP2151 400 mg				ASP2151 1200 mg			
	ASP2151 単独	シクロスポリン単独	ASP2151+シクロスポリン併用	治験期間全体	ASP2151 単独	シクロスポリン単独	ASP2151+シクロスポリン併用	治験期間全体	ASP2151 単独	シクロスポリン単独	ASP2151+シクロスポリン併用	治験期間全体	ASP2151 単独	シクロスポリン単独	ASP2151+シクロスポリン併用	治験期間全体
［SOC］	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［一般・全身障害および投与部位の状態］	0	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腋窩痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
［胃腸障害］	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 17.1
同一被験者に同一カテゴリー（SOC、PT）の事象が複数回発現した場合は、当該カテゴリーで1回カウントした。
総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.3.1.2及びTable 14.3.1.3から改変

表 2.7.6-146 SOC、PTごとのTEAE（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	ASP2151 400 mg				ASP2151 1200 mg				ASP2151 400 mg				ASP2151 1200 mg			
	ASP2151 単独	シクロスポリン単独	ASP2151+シクロスポリン併用	治験期間全体	ASP2151 単独	シクロスポリン単独	ASP2151+シクロスポリン併用	治験期間全体	ASP2151 単独	シクロスポリン単独	ASP2151+シクロスポリン併用	治験期間全体	ASP2151 単独	シクロスポリン単独	ASP2151+シクロスポリン併用	治験期間全体
［SOC］	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［筋骨格系および結合組織障害］	0	1 (4.2)	4 (16.7)	5 (20.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
［眼障害］	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［耳および迷路障害］	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 17.1

同一被験者に同一カテゴリー（SOC、PT）の事象が複数回発現した場合は、当該カテゴリーで1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.4-5）Table 14.3.1.2及びTable 14.3.1.3から改変

(2) 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

1例（被験者番号021、4[redacted]歳男性）が、治験責任医師の判断で、有害事象により中止した。本被験者はSession 2の25日目（ASP2151 1200 mg +シクロスポリン併用投与から約2週間後）に右肩を脱臼した。鎮痛のためにOramorph®（モルヒネ、用量不明）及びイブプロフェン（200 mgを1日2回2日間）が投与された。28日目に本治験を中止し、Session 1は未開始であった。本被験者に認められた他のTEAEは、熱感（軽度）及びインフルエンザ様疾患（中等度）であった。熱感は4日目のシクロスポリン朝投与後11時間30分から現れ、翌朝に消失した。インフルエンザ様疾患は34日目（治験薬最終投与から約24日後）に発現し、8日後に治癒した。本被験者に認められた有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

(3) 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められず、また、ASP2151単独投与期とASP2151+シクロスポリン併用投与期で顕著な違いはみられなかった。

2.7.6.15.2.6 結論

健康男性を対象として、ASP2151 400 mg又は1200 mgを単独及びシクロスポリン反復投与との併用で単回経口投与し、シクロスポリンがASP2151のPKに及ぼす影響を検討するとともに、ASP2151の単独投与時及び両剤の併用投与時の忍容性及び安全性を検討した。更に、ASP2151の代謝物であるAS1955888-00のPKにシクロスポリンが及ぼす影響を検討した。

その結果、併用投与によりASP2151及びAS1955888-00の暴露量はいずれも単独投与時から減少した。減少の程度はASP2151暴露量の方が大きかった。ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}並びにAS1955888-00のC_{max}に関して、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比の90%信頼区間が80%～125%の範囲内に含まれなかったことから、シクロスポリンとの有意な薬物相互作用が示された。ただしAS1955888-00のAUC_{inf}に関しては、有意な薬物相互作用が示されなかった。また、併用投与によるASP2151暴露量の減少は、ASP2151投与量が400 mgのときと1200 mgのときで同程度であったことから、投与量と投与条件の交互作用はなかった。

シクロスポリンは弱いCYP3A4阻害作用を持つため、ASP2151からAS1955888-00への代謝を阻害する可能性があり、これによりASP2151暴露量が増加してAS1955888-00暴露量が減少すると予測された。しかし、本治験結果より、シクロスポリンとの併用投与によってASP2151のバイオアベイラビリティは単独投与時よりも低くなったと考えられる。

死亡及び重篤な有害事象はなかった。1例が、ASP2151 1200 mg +シクロスポリン併用投与から約2週間後に、高度の関節脱臼により中止した。関節脱臼と治験薬との因果関係は否定された。本被験者は後半Session（Session 1）の開始前に中止した。本治験で、その他の臨床的に重要な有害事象はなかった。

ASP2151の投与量の違いによる有害事象の頻度の違いはみられなかった。投与条件では、ASP2151又はシクロスポリンの単独投与期よりも併用投与期で有害事象が多く発現した。

全体で、因果関係が否定できない有害事象はごく少なく、400 mg投与のみで認められた。

関節脱臼以外の有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。中等度の有害事象は400 mg投与よりも1200 mg投与の方が多く、併用投与期の中等度の有害事象は投与量間で同程度に

認められた。

全体で最も多かった有害事象は頭痛及び口腔咽頭痛で、次いで鼻炎及び鼻咽頭炎が多かった。頭痛は両投与量で同頻度であり、口腔咽頭痛は1200 mg投与の方が多く認められた。その他の有害事象の頻度に、投与量・投与期による違いはみられなかった。

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められなかった。ASP2151 400 mg又は1200 mgを単独及びシクロスポリン反復投与との併用で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.16 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（リトナビルとの薬物相互作用試験）／M522101-EU22（添付資料5.3.3.4-6）

2.7.6.16.1 治験方法の概要

治験標題：A single-centre, open-label, randomised, crossover, drug-drug interaction study to investigate the effect of a single oral dose of ritonavir on the single dose pharmacokinetics of ASP2151 in healthy men（健康男性を対象としてASP2151単回投与の薬物動態に対するリトナビル単回経口投与の影響を検討する単施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー、薬物相互作用試験）

治験責任医師：[redacted], MBBS, MPhil

実施医療機関：[redacted]（イギリス）

治験実施期間：2014年9月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2014年12月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的
　健康男性を対象として、リトナビル単回経口投与がASP2151単回経口投与のPKに及ぼす影響を評価する。

(2) 副次目的
　ASP2151を単独単回経口投与並びにASP2151及びリトナビルを併用単回経口投与したときの忍容性及び安全性を評価する。

(3) 探索的目的
　リトナビル単回経口投与がASP2151の代謝物であるAS1955888-00の血漿中濃度に及ぼす影響を評価する。

治験のデザイン：非盲検、ランダム化、2期クロスオーバー

治験薬初回投与前28日以内にスクリーニングを実施し、適格性を満たした被験者をASP2151 400 mg群又は1200 mg群に割付比1:1でランダム化した。更に、各投与群で被験者をASP2151単独投与先行（第1期：ASP2151単独投与、第2期：ASP2151+リトナビル併用投与）又はASP2151+リトナビル併用投与先行（第1期：ASP2151+リトナビル併用投与、第2期：ASP2151単独投与）に割付比1:1でランダム化した。各期で、被験者は投与前日（–1日目）午後に実施医療機関へ入院し、1日目に治験薬を単回投与され、3日目に退院した。第1期と第2期の投与間隔（休薬期間）は2週間以上であった。被験者は各期4日目及び8日目並びに第2期15日目及び22日目に来院し、規定の調査・観察を受けた。また、第2期31日目に来院し、事後検査を受けた。

対象：健康男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 健康男性志願者
(2) 18～45歳の者
(3) BMIが18.0～30.9 kg/m^2の者
(4) 本治験の性質及び本治験への参加により生じ得る危険を理解する能力が十分にあり、治験責任医師又は治験分担医師との十分な意思疎通が可能で、本治験の要求事項を遵守して本

治験への参加を完遂できる者
(5) 同意説明文書を読んだ後、且つ治験責任医師若しくは治験分担医師又はその指名した者と本治験について協議する機会を与えられた後に、治験への参加に文書で同意する意思がある者
(6) The Over-volunteering Prevention Systemにデータが入力されることに文書で同意する意思がある者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。
(1) 治験開始前スクリーニング時に、既往歴、身体所見、心電図又は臨床検査値に本治験の目的遂行や被験者の安全を妨げ得る臨床的に重要な異常が認められた者
(2) スクリーニング時の肝機能検査値［AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、ビリルビン、γ-GTP］のいずれかの値がULNの1.5倍を超えた者
(3) PLTが基準範囲外である者
(4) 本治験への参加を無効にする、又は必要以上に危険にする急性若しくは慢性の疾患がある者、又はそのような慢性疾患の既往歴がある者
(5) 臨床的に意義のある内分泌障害、甲状腺機能障害、肝機能障害、呼吸器疾患、腎機能障害、糖尿病若しくは冠動脈心疾患がある者、又は精神疾患の既往歴がある者
(6) 出血性素因の既往歴がある者
(7) 薬剤の吸収に影響し得る手術（胃バイパス等）を受けた者又はそのような医学的状態にある者
(8) 薬剤に対する高度の副作用のある者又はその既往歴がある者、複数（3剤超）の薬剤に対するアレルギーの既往歴がある者、又は治験薬に対する過敏症がある者
(9) 治験薬初回投与前28日以内に、CYP3A4代謝経路に影響することが既知の処方薬、その他の薬剤又は生薬（St. John’s Wort等）を使用した者（治験責任医師又は治験分担医師並びに治験依頼者が臨床的に意義のある使用ではないと判断した場合を除く）
(10) 治験薬初回投与前7日以内にアセトアミノフェン以外の市販薬を使用した者
(11) 治験薬初回投与前3カ月以内に他の新規化合物又は処方薬の臨床研究に参加した者
(12) 本治験前3カ月以内に献血等で400 mL超の失血があった者
(13) 薬物若しくはアルコールを乱用している者又はこれらの乱用歴がある者、1週当たり21単位を超えて飲酒している者、又は1日当たり10本を超えて喫煙している者
(14) 尿中薬物検査で薬物乱用が確認された者
(15) HBs抗原、HCV抗体、HIV-1抗体又はHIV-2抗体が陽性の者
(16) スクリーニング時に座位で測定した血圧及び脈拍数が以下の範囲外であった者
- 収縮期血圧：90～140 mmHg
- 拡張期血圧：40～90 mmHg
- 脈拍数：40～100 bpm

(17) 治験実施計画書の要求事項に協力しない可能性がある者
(18) かかりつけ医により本治験への参加を反対された者

目標症例数：48例（組入れ48例）
- ASP2151 400 mg群：24例（組入れ24例）
- ASP2151 1200 mg群：24例（組入れ24例）

＜症例数の設定根拠＞

ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}の被験者内CVは、15L-CL-008試験（添付資料5.3.3.4-1）では22.2%～26.9%、15L-CL-009試験（添付資料5.3.3.4-2）では20.8%～36.6%であった。本治験で400 mg群及び1200 mg群をそれぞれ24例としたときの検出力を、以下のモデルを用いたシミュレーション（1万回）により見積もった。モデルには、投与条件（ASP2151単独投与、ASP2151+リトナビル併用投与）、投与期（第1期、第2期）及び投与順序（ASP2151単独投与先行、ASP2151+リトナビル併用投与先行）を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

$$\ln(\text{PKパラメータ}_{ijkl}) = \text{投与条件}_i + \text{投与期}_j + \text{投与順序}_k + \text{被験者}_l + e_{ijkl}$$

被験者内CVを28.7%（20.8%と36.6%の平均）とし、C_{max}及びAUC_{inf}についての真の幾何平均比（併用投与/単独投与）を1.0、90%信頼区間の許容範囲を80%～125%としたとき、各群24例での検出力は73%以上であった。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠
ロット番号[redacted]（400 mg群用）及び[redacted]（1200 mg群用）

(2) リトナビル：Norvir® 100 mgフィルムコート錠
ロット番号[redacted]

投与方法：治験薬は朝食終了30分後に水240 mL（適宜増量）とともに経口投与した。なお、投与前夜から投与日の朝食まで絶食とし、投与後4時間まで飲食を禁止した（いずれも飲水は可）。

前治療：除外基準(9)又は(10)に該当する者を除外した。

併用療法：治験薬以外の薬剤の併用は、かかりつけ医が必要であると判断した場合、又は治験責任医師若しくは治験分担医師がやむを得ないと判断した場合に可とした。併用した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断によっては当該被験者の治験を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-147のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目
ASP2151未変化体、AS1955888-00及びリトナビルの各血漿中濃度の測定値を用いて、それぞれのC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F及びV_z/Fを求めた（CL/F及びV_z/FはASP2151未変化体のみ）。

(2) 安全性の評価項目
1) 有害事象
2) 臨床検査
a) 血液学的検査
HGB、RBC、MCV、MCH、MCHC、HCT、WBC、白血球分画、PLT
b) 血液生化学的検査
尿素、CRE、UA、総ビリルビン、TP、ALB、グロブリン、ALP、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、GLU、P、コレステロール、TG、K、Na、Ca、Cl
c) 尿検査
蛋白、潜血、ケトン体、糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、白血球エステラーゼ、

比重、亜硝酸塩、pH、NAG

3) 12誘導心電図
4) バイタルサイン

血圧（仰臥位）、脈拍数、体温（口腔内）、呼吸数

5) 身体所見

解析方法：

(1) 薬物動態

PK濃度解析対象集団は、ASP2151を少なくとも1回服用し、1時点以上の血漿中薬物濃度データを有する被験者とした。また、PKパラメータ解析対象集団は、PK濃度解析対象集団のうち、1項目以上のPKパラメータのデータを有する被験者とした。

各測定時点の血漿中薬物濃度及びPKパラメータは、投与群別及び投与条件別に例数、平均（算術平均）、中央値、最小値、最大値、標準偏差、CV及び95%信頼区間を求めた。対数変換したPKパラメータは、幾何平均、その95%信頼区間及び標準偏差も求めた。なお、血漿中薬物濃度のLLOQは、ASP2151未変化体が5 ng/mL、AS1955888-00が2 ng/mL、リトナビルが0.5 μg/mLであった。

リトナビルとASP2151の薬物相互作用は、投与群別に、単独投与と併用投与の同等性を解析することにより評価した。ASP2151及びAS1955888-00のそれぞれのC_{max}及びAUC_{inf}を対数変換し、投与条件（単独投与、併用投与）、投与順序（単独投与先行、併用投与先行）及び投与期（第1期、第2期）を固定効果、被験者を変量効果として分散分析を実施した。パラメータごとに最小二乗平均の投与条件間差及びその90%信頼区間を逆対数変換し、ASP2151単独投与に対するASP2151+リトナビル併用投与の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも80%～125%に含まれた場合に、臨床的に意義のある薬物相互作用はないこととした。

同様に、ASP2151の増量がリトナビルのPKに及ぼす影響を評価した。探索的評価のため、同等性判定基準を適用しなかった。

(2) 安全性

本治験に組み入れられ、ASP2151を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、投与群別（400 mg群、1200 mg群）及び投与期別（ASP2151単独投与期、ASP2151+リトナビル併用投与期）に以下の解析を行った。

TEAE及び因果関係が否定できないTEAEをMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。また、TEAEをSOC別及びPT別並びに重症度別に集計した。

臨床検査の計量値項目、心電図及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量を評価時期別に要約した。また、臨床検査の計量値項目及び心電図は、臨床的に重要である可能性のある異常変動を評価時期別に頻度集計した。臨床検査の計数値項目は、評価時期別及びカテゴリー別に頻度集計した。ベースラインは当該投与期1日目投与前のデータとした。

表 2.7.6-147 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング[b]	第1期及び第2期[a]						15日目[k]	22日目[k]	事後検査[l]
		–1日目	1日目	2日目	3日目	4日目	8日目			
同意取得	X									
選択・除外基準	X									
治療・手術歴	X									
入院		←			→					
ASP2151投与（単独又はリトナビル併用）[a]			X							
来院	X					X	X	X	X	X
安全性評価										
身体所見	X	X			X[c]					X
身長[d]・体重	X	X								
バイタルサイン[e]	X	X	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]				X
12誘導心電図	X	X	X[g]	X[g]		X[g]				X
臨床検査										
血清学的検査	X									
血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿中薬物検査、呼気アルコール濃度検査	X	X								
遺伝子型解析[h]			X							
採血										
ASP2151のPK			X[i]	X[i]	X[i]	X[i]				
リトナビルのPK			X[j]	X[j]						
随時観察										
併用療法	←									→
有害事象	←									→

a：各被験者で第1期及び第2期に治験薬を投与し、第1期と第2期の投与間隔は2週間以上であった。400 mg群にはASP2151を400 mg、1200 mg群にはASP2151を1200 mg投与した。割付けに従い、いずれかの期でリトナビル600 mgも投与した。
b：第1期投与前28日以内に実施した。
c：3日目に簡略的な健康診断を実施した。
d：身長はスクリーニング時にのみ測定した。
e：血圧、脈拍数、体温（口腔内）及び呼吸数を測定した。
f：ASP2151投与前、投与後1、2、4、12、24、48及び72時間に測定した。
g：ASP2151投与前、投与後2、4、12、24及び72時間に測定した。投与前は繰返し3回（約2分間隔）測定し、その他の時期は各1回測定した。
h：CYP3A4の遺伝子型解析用に、第1期にのみ、投与前に採血した。
i：ASP2151及び代謝物のPK解析用に、ASP2151投与前、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48及び72時間に採血した。
j：リトナビルのPK解析用に、リトナビルを投与した期にのみ、リトナビル投与前、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、12及び24時間に採血した。
k：第2期15±2日目及び22±2日目に来院した。
l：第2期31±2日目に実施した。

2.7.6.16.2 結果

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

48例が組み入れられ、ASP2151 400 mg群（24例）又は1200 mg群（24例）にランダム化され、48例全員が治験を完了した。

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱として、組入れ基準に関する逸脱が1例（1200 mg群）で報告された。本被験者はASP2151初回投与前3カ月以内に他の臨床研究に参加していたため、除外基準(11)に抵触した。その臨床研究ではプラセボを投与されたため、本治験の治験薬との薬物相互作用の懸念がないことから、本被験者の治験を中止しなかった。

別の1例（400 mg群）は、第2期に–1日目ではなく1日目の朝に実施医療機関に入院したため、第2期入院時の調査・観察時期がすべて規定の許容範囲を逸脱した。その際の調査・観察結果は治験薬投与前に検討され、治験参加の継続等に差し障りないと判断された。

その他の評価時期の逸脱が合計29件あったが、その大部分が規定の許容範囲から1時間以内の逸脱であった。許容範囲から1時間を超える逸脱の一覧を表 2.7.6-148に示した。

いずれの逸脱も本治験の結果に影響しないと治験責任医師又は治験分担医師は判断した。

表 2.7.6-148 評価時期の許容範囲から1時間を超える逸脱の一覧

被験者番号	投与群	投与期・投与条件	規定の評価時期	調査・観察項目	時期ずれの許容範囲 (h:min)	実際の時期ずれ (h:min)
028	400 mg群	第2期 ASP2151+リトナビル併用	投与後72時間	心電図	3:00	7:07
				PK評価用採血（ASP2151）	3:00	7:16
				バイタルサイン	3:00	7:09
048	1200 mg群	第2期 ASP2151単独	投与後72時間	心電図	3:00	4:26
				PK評価用採血（ASP2151）	3:00	4:36
				バイタルサイン	3:00	4:28

総括報告書（5.3.3.4-6）Table 6から引用

(3) 解析したデータセット

治験を完了した48例全員を安全性解析対象集団、PK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用した。

2.7.6.16.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-149に示した。

年齢の平均（最小値～最大値）は400 mg群が28.2（19～42）歳、1200 mg群が27.0（18～36）歳であった。いずれの投与群も白人種が最も多く、400 mg群は24例中17例、1200 mg群は24例中15例であった。体重及びBMIも投与群間で類似していた。また、いずれの投与群も投与順序間で人口統計学的特性に偏りはみられなかった。

表 2.7.6-149 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー		ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群		
			ASP2151単独投与先行 (n=12)	ASP2151+リトナビル併用投与先行 (n=12)	合計 (n=24)	ASP2151単独投与先行 (n=12)	ASP2151+リトナビル併用投与先行 (n=12)	合計 (n=24)
年齢（歳）	平均（標準偏差）		29.7 (7.08)	26.8 (5.56)	28.2 (6.40)	25.6 (4.64)	28.5 (4.93)	27.0 (4.91)
	最小値–最大値		21–42	19–38	19–42	18–32	21–36	18–36
人種	アジア人種		1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (12.5)
	黒人種又はアフリカ系アメリカ人		1 (8.3)	3 (25.0)	4 (16.7)	1 (8.3)	4 (33.3)	5 (20.8)
	白人種		8 (66.7)	9 (75.0)	17 (70.8)	9 (75.0)	6 (50.0)	15 (62.5)
	その他：クルド人		0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)
	その他：ジャマイカ人/コーカサス人/中国人の混血		1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0
	その他：マレーシア人/コーカサス人の混血		1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0
民族	ヒスパニック又はラテン		1 (8.3)	2 (16.7)	3 (12.5)	0	0	0
	非ヒスパニック及び非ラテン		11 (91.7)	10 (83.3)	21 (87.5)	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
身長（cm）	平均（標準偏差）		179.8 (7.81)	179.9 (5.95)	179.8 (6.79)	177.1 (6.17)	179.3 (8.18)	178.2 (7.17)
	最小値–最大値		165–196	168–191	165–196	169–190	167–190	167–190
体重（kg）	平均（標準偏差）		81.31 (7.725)	76.93 (7.632)	79.12 (7.837)	71.56 (8.577)	79.33 (12.615)	75.45 (11.272)
	最小値–最大値		67.8–92.1	62.0–86.2	62.0–92.1	58.2–83.4	61.0–104.9	58.2–104.9
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）		25.21 (2.500)	23.78 (2.478)	24.50 (2.541)	22.82 (2.587)	24.63 (3.018)	23.72 (2.900)
	最小値–最大値		21.2–30.1	19.9–27.5	19.9–30.1	19.2–28.8	20.9–29.1	19.2–29.1
喫煙	あり		3 (25.0)	3 (25.0)	6 (25.0)	0	3 (25.0)	3 (12.5)
	喫煙量[a]（本/日）	平均（標準偏差）	3.7 (1.53)	3.0 (1.73)	3.3 (1.51)	0	3.7 (2.31)	3.7 (2.31)
		最小値–最大値	2–5	2–5	2–5	0	1–5	1–5
飲酒	あり		9 (75.0)	11 (91.7)	20 (83.3)	6 (50.0)	6 (50.0)	12 (50.0)
	飲酒量[a]（単位/週）	平均（標準偏差）	6.3 (2.83)	8.3 (4.71)	7.4 (4.01)	3.0 (1.79)	9.5 (5.99)	6.3 (5.41)
		最小値–最大値	2–10	2–16	2–16	1–6	1–16	1–16

カテゴリー集計：数値は例数（%）
a：「あり」の被験者のみで集計
総括報告書（5.3.3.4-6）Table 14.1から改変

2.7.6.16.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

すべての被験者（400 mg群24例、1200 mg群24例）で、治験実施計画書に規定のとおりにASP2151 400 mg又は1200 mgの単回投与が2回並びにリトナビル600 mgの単回投与が1回実施された。

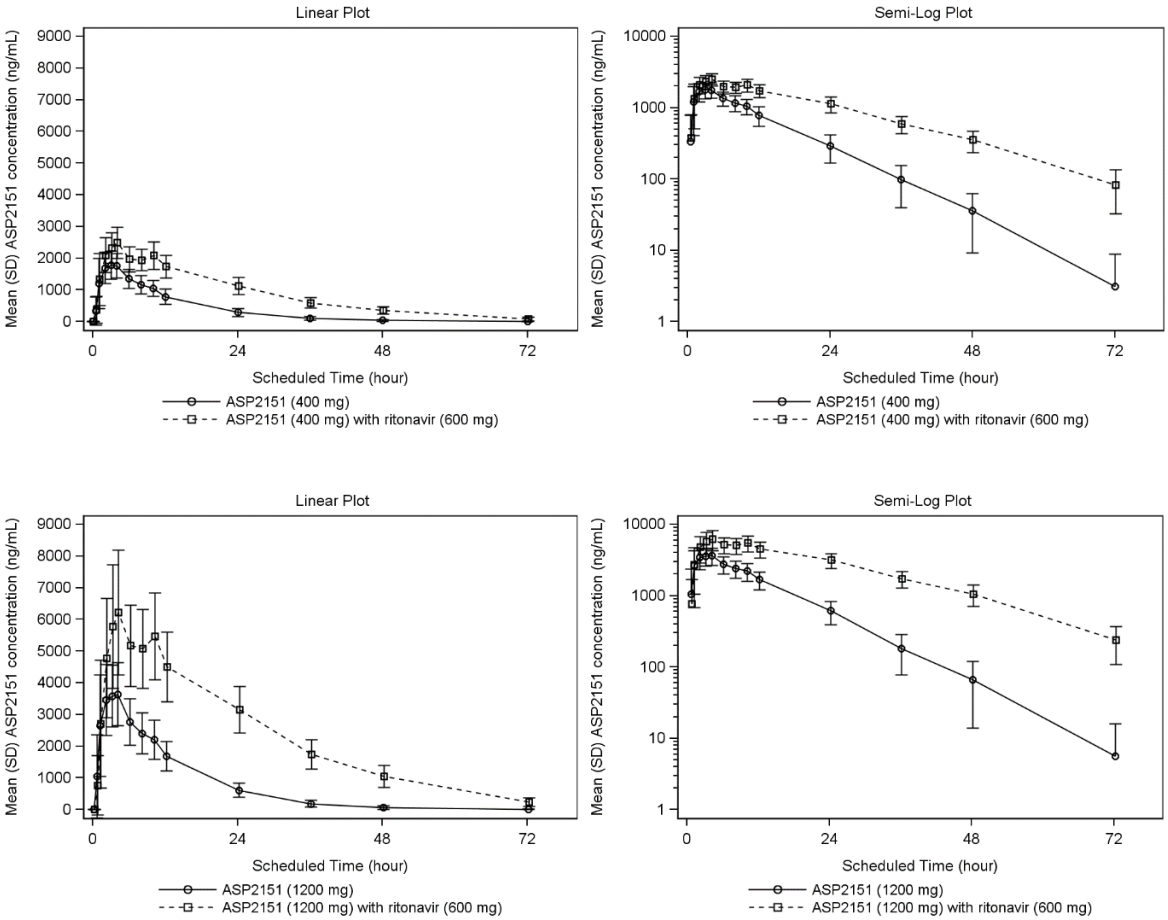
2.7.6.16.2.4 薬物動態

(1) ASP2151未変化体

ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-60に示した。

400 mg群及び1200 mg群のいずれでも、投与後約2時間以降の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均は、単独投与時よりも併用投与時の方が高かった。いずれの投与群・投与条件でも、血漿中ASP2151未変化体濃度の平均は、投与後72時間にはLLOQ未満又はLLOQ付近であった。血漿中ASP2151未変化体濃度の低下は単独投与時よりも併用投与時の方がはるかに緩やかであった。

図 2.7.6-60 ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 1から引用

ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時のASP2151のPKパラメータを表 2.7.6-150に要約し、リトナビルがASP2151の暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-151

に示した。

ASP2151の暴露量（C_{max}及びAUC_{inf}）は、400 mg群及び1200 mg群のいずれでも、単独投与時よりも併用投与時の方が大きかった。単独投与時に対する併用投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は、400 mg群、1200 mg群ともに100%を超え、その90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかった。したがって、両投与群ともにASP2151の暴露量は単独投与時と併用投与時の間で統計学的に有意な差が認められた。

t_{max}の中央値及び$t_{1/2}$の幾何平均は、いずれの投与群でも、単独投与時よりも併用投与時の方が長かった。CL/Fの平均及びV_z/Fの幾何平均はいずれも併用投与時の方がはるかに低く、これは併用投与によりAUCが増加したことと整合した。

表 2.7.6-150 ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時のASP2151のPKパラメータの要約（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 400 mg群		ASP2151 1200 mg群	
		ASP2151単独	ASP2151+リトナビル併用	ASP2151単独	ASP2151+リトナビル併用
		(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	1845.7	2518.7	3804.0	6211.6
	被験者間CV（%）	25.4	21.9	28.8	29.2
AUC_{last} (h·ng/mL)	幾何平均	22987.3	58616.1	48245.8	157352.7
	被験者間CV（%）	34.2	22.2	29.3	25.1
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	23162.4	60225.3	48532.3	162131.6
	被験者間CV（%）	34.2	23.0	29.3	25.3
t_{max} (h)	中央値	3.000	4.000	3.025	4.000
	最小値–最大値	1.00–4.00	1.00–10.00	1.00–4.12	2.00–12.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.0940	0.0551	0.0966	0.0555
	被験者間CV（%）	14.9	15.9	17.5	19.6
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	7.375	12.575	7.178	12.498
	被験者間CV（%）	14.9	15.9	17.5	19.6
CL/F (L/h)	平均	18.314	6.815	25.735	7.630
	標準偏差	7.2654	1.6607	7.5753	1.9843
V_z/F (L)	幾何平均	183.73	120.49	256.06	133.46
	被験者間CV（%）	25.8	21.0	29.0	30.3

総括報告書（5.3.3.4-6）Table 14.2.4及びTable 14.2.7から改変

表 2.7.6-151 リトナビルがASP2151の暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

投与群	項目	最小二乗平均		ASP2151+リトナビル併用/ASP2151単独の幾何平均比	
		ASP2151+リトナビル併用	ASP2151単独	点推定値（%）	90%信頼区間
ASP2151 400 mg群	C_{max}（ng/mL）	2518.72	1845.74	136.46	123.58, 150.69
	AUC_{inf}（h·ng/mL）	60225.26	23162.43	260.01	234.20, 288.67
ASP2151 1200 mg群	C_{max}（ng/mL）	6211.55	3804.04	163.29	146.10, 182.49
	AUC_{inf}（h·ng/mL）	162131.58	48532.27	334.07	304.95, 365.97

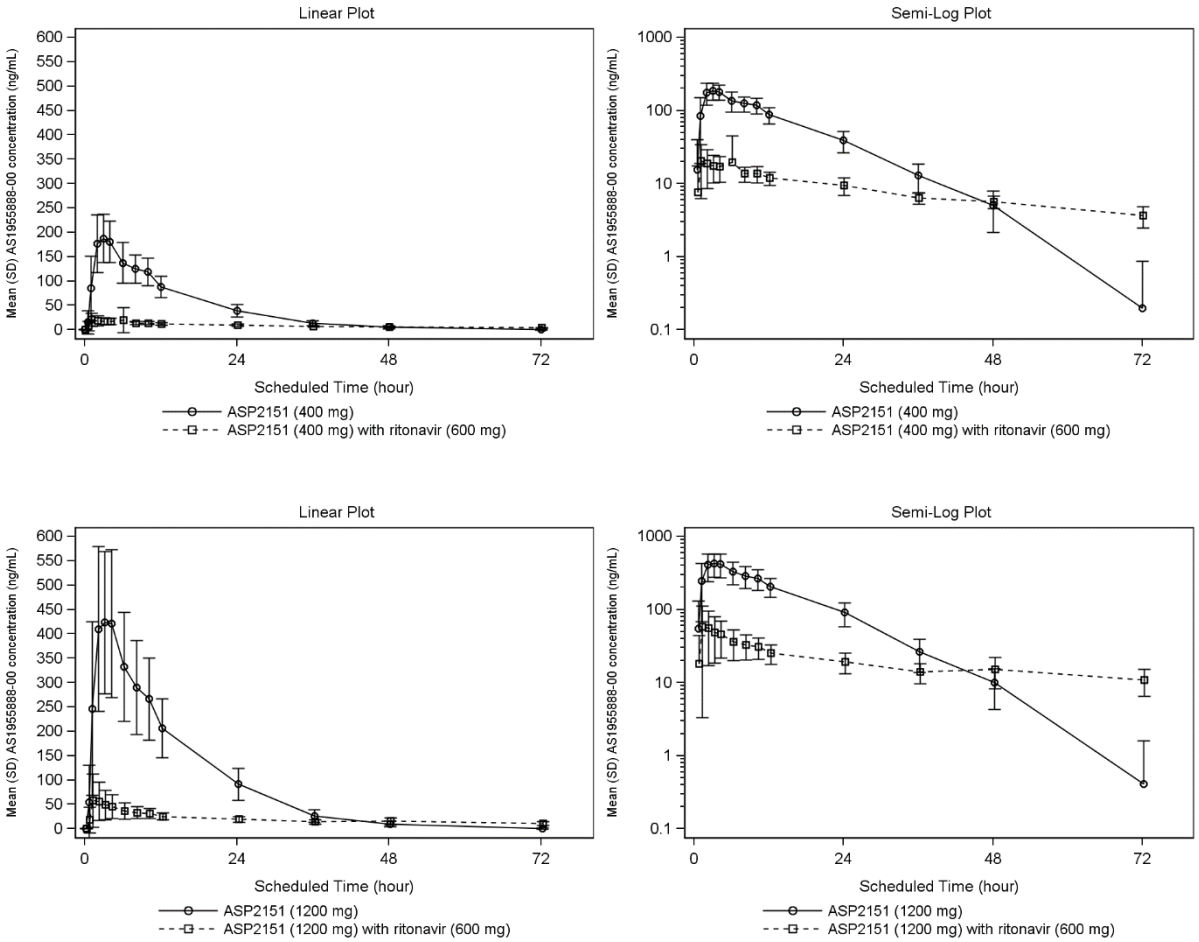
総括報告書（5.3.3.4-6）Table 9から引用

(2) AS1955888-00

ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時の血漿中AS1955888-00濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-61に示した。

400 mg群及び1200 mg群のいずれでも、血漿中AS1955888-00濃度の平均は、投与後36時間までは単独投与時よりも併用投与時の方が低かったが、投与後48時間及び72時間では併用投与時の方が高かった。いずれの投与群・投与条件でも、血漿中AS1955888-00濃度の平均は、投与後72時間にはLLOQ未満又はLLOQ付近であった。血漿中AS1955888-00濃度の低下は単独投与時よりも併用投与時の方が緩やかであった。

図 2.7.6-61 ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時の血漿中AS1955888-00濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 2から引用

ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時のAS1955888-00のPKパラメータを表 2.7.6-152に要約し、リトナビルがAS1955888-00の暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-153に示した。

AS1955888-00の暴露量は、400 mg群及び1200 mg群のいずれでも、単独投与時よりも併用投与時の方がはるかに小さかった。単独投与時に対する併用投与時のAS1955888-00のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は、400 mg群、1200 mg群ともに100%を下回り、その90%信頼区間

は、いずれも80%～125%の範囲内に含まれなかった。したがって、両投与群ともにAS1955888-00の暴露量は単独投与時と併用投与時の間で統計学的に有意な差が認められた。

いずれの投与群でも、単独投与時よりも併用投与時の方がt_{max}の中央値は短かった。また、$t_{1/2}$の幾何平均は単独投与時よりも併用投与時の方がはるかに長かったが、併用投与時の$t_{1/2}$は被験者間で大きくばらついた。

表 2.7.6-152 ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時のAS1955888-00のPKパラメータの要約（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 400 mg群		ASP2151 1200 mg群	
		ASP2151単独	ASP2151+リトナビル併用	ASP2151単独	ASP2151+リトナビル併用
		(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	189.878	21.582	421.479	56.193
	被験者間CV（%）	27.7	70.7	36.7	79.9
AUC_{last} (h·ng/mL)	幾何平均	2581.9	577.3	5929.9	1343.2
	被験者間CV（%）	26.0	20.9	30.6	29.8
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	2636.2	744.4[a]	6023.1	1646.1[b]
	被験者間CV（%）	25.8	12.0[a]	30.2	37.3[b]
t_{max} (h)	中央値	3.0000	1.5000	3.0000	1.0083
	最小値–最大値	1.000–4.067	1.000–12.067	1.983–6.000	0.500–23.983
λ_z (1/h)	幾何平均	0.0860	0.0172	0.0910	0.0164
	被験者間CV（%）	18.1	56.6	18.6	69.1
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	8.063	40.213	7.617	42.197
	被験者間CV（%）	18.1	56.6	18.6	69.1

a：n=10
b：n=9
総括報告書（5.3.3.4-6）Table 14.2.6及びTable 14.2.9から改変

表 2.7.6-153 リトナビルがAS1955888-00の暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

投与群	項目	最小二乗平均		ASP2151+リトナビル併用/ASP2151単独の幾何平均比	
		ASP2151+リトナビル併用	ASP2151単独	点推定値（%）	90%信頼区間
ASP2151 400 mg群	C_{max}（ng/mL）	21.58	189.88	11.37	8.97, 14.40
	AUC_{inf}（h·ng/mL）	739.29	2636.21	28.04	24.05, 32.70
ASP2151 1200 mg群	C_{max}（ng/mL）	56.19	421.48	13.33	10.48, 16.97
	AUC_{inf}（h·ng/mL）	1587.03	6023.11	26.35	21.75, 31.92

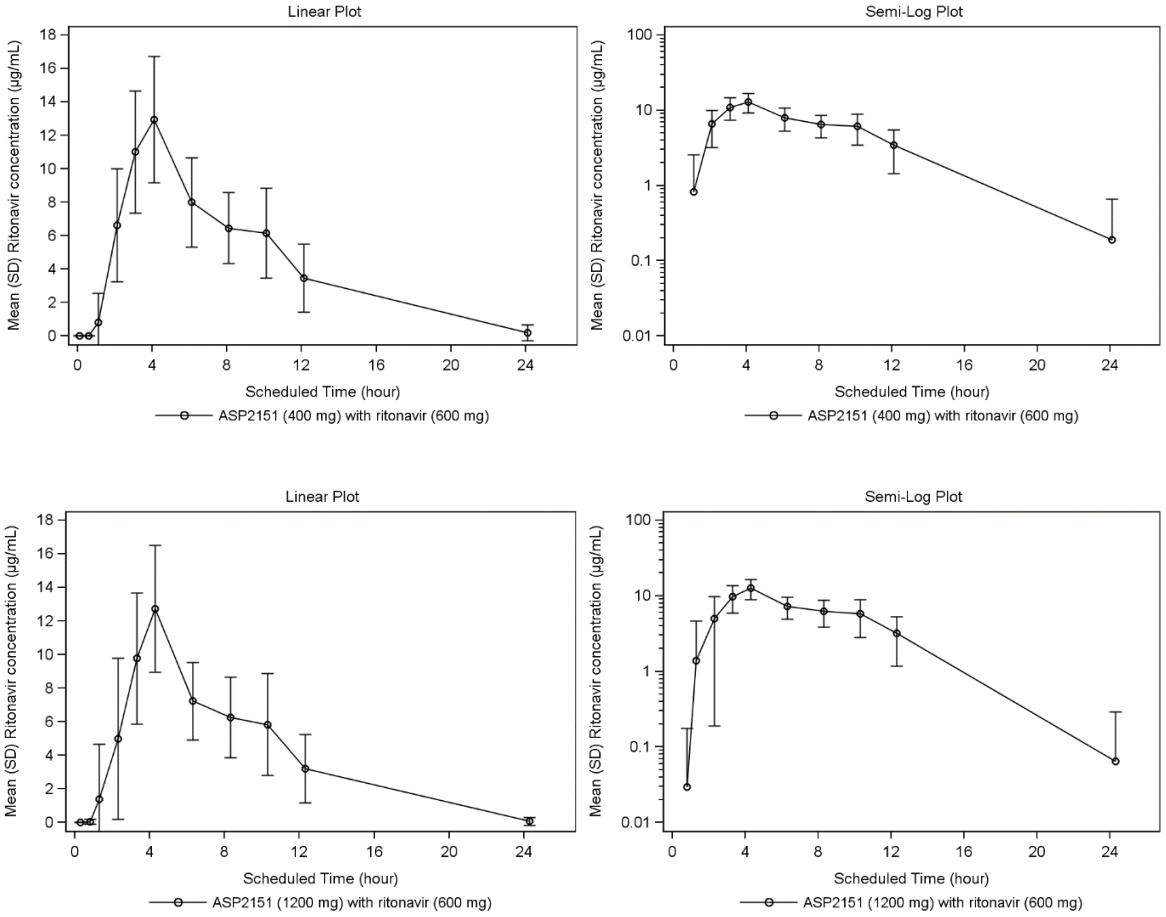
総括報告書（5.3.3.4-6）Table 12から引用

(3) リトナビル

血漿中リトナビル濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-62に示した。

測定期間を通じて、血漿中リトナビル濃度の平均は400 mg群と1200 mg群で同程度であった。いずれの投与群でも、血漿中リトナビル濃度の平均は、投与後24時間にはLLOQ未満であった。

図 2.7.6-62 血漿中リトナビル濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-6）Figure 3から引用

リトナビルのPKパラメータを表 2.7.6-154に要約した。

リトナビルのC_{max}の幾何平均は400 mg群で13.2 µg/mL、1200 mg群で12.4 µg/mLであり、投与群間で同程度であった。一方、AUC_{inf}の幾何平均は400 mg群で92.1 h·µg/mL、1200 mg群で71.8 h·µg/mLであり、400 mg群の方がやや高かった。t_{max}の中央値及び$t_{1/2}$の幾何平均は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6-154 リトナビルのPKパラメータの要約（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ASP2151 400 mg群 (n=24)	ASP2151 1200 mg群 (n=24)
C_{max} (μg/mL)	幾何平均	13.155	12.351
	被験者間CV（%）	26.6	29.8
AUC_{last} (h·μg/mL)	幾何平均	82.45	72.62
	被験者間CV（%）	34.9	41.3
AUC_{inf} (h·μg/mL)	幾何平均	92.11[a]	71.75[b]
	被験者間CV（%）	37.7[a]	44.0[b]
t_{max} (h)	中央値	4.000	4.000
	最小値–最大値	3.00–6.00	2.00–4.22
λ_z (1/h)	幾何平均	0.1534	0.1708
	被験者間CV（%）	47.7	47.9
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	4.519	4.058
	被験者間CV（%）	47.7	47.9

a：n=14
b：n=13
総括報告書（5.3.3.4-6）Table 14.2.5及びTable 14.2.8から改変

ASP2151の増量がリトナビルの暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-155に示した。

400 mg群に対する1200 mg群の最小二乗平均比は、C_{max}で約94%（P=0.43）、AUC_{inf}で約79%（P=0.14）であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6-155 ASP2151の増量がリトナビルの暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

項目	比（1200 mg群/400 mg群）	P値
C_{max}（μg/mL）	93.89	0.43
AUC_{inf}（h·μg/mL）	78.76	0.14

総括報告書（5.3.3.4-6）Table 15から引用

2.7.6.16.2.5 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与後（休薬期間及び事後検査までの期間を含む）に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類で判定し、「否定できない」に該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団でのTEAEの発現状況を表 2.7.6-156、SOC、PTごとのTEAEを表2.7.6-157に示した。

TEAEの頻度（400 mg群で24例中20例、1200 mg群で24例中19例）及び因果関係が否定できないTEAEの頻度（400 mg群：24例中10例、1200 mg群：24例中12例）はいずれも投与群間で同程度であった。因果関係が否定できないTEAEは、ASP2151単独投与期（400 mg群：24例中2例、1200 mg群：24例中4例）よりもASP2151+リトナビル併用投与期（400 mg群：24例中9例、1200 mg群：24例中10例）の方が多く発現した。

最も多かったTEAE及び因果関係が否定できないTEAEはいずれも頭痛で、400 mg群より1200 mg群の方がやや多く発現した。いずれの投与群でも、因果関係が否定できない頭痛は単独投与期よりも併用投与期の方が多かった。

頭痛以外でいずれかの投与群で2例以上に発現したTEAEは、浮動性めまい、疲労、カテーテル留置部位関連反応、鼻咽頭炎、鼻炎、口腔咽頭痛及び鼻出血であった。疲労は400 mg群のみに認められ、単独投与期よりも併用投与期の方が多かった。疲労以外の主なTEAE及び因果関係が否定できない主なTEAEの頻度に、投与量・投与期による違いはみられなかった。

TEAEの重症度は軽度又は中等度であった。中等度のTEAEは、頭痛（400 mg群：5例、1200 mg群：5例）、鼻咽頭炎（1200 mg群：2例）、失神及び歯痛（400 mg群で各1例）、関節痛、消化不良、発熱及び鼻炎（1200 mg群で各1例）であった。

表 2.7.6-156 TEAEの発現状況（安全性解析対象集団）

		ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群		
		ASP2151 単独	ASP2151+ リトナビル 併用	治験期間 全体	ASP2151 単独	ASP2151+ リトナビル 併用	治験期間 全体
		(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例数		8 (33.3)	17 (70.8)	20 (83.3)	15 (62.5)	13 (54.2)	19 (79.2)
重症度別	軽度	4 (16.7)	14 (58.3)	13 (54.2)	9 (37.5)	7 (29.2)	9 (37.5)
	中等度	4 (16.7)	3 (12.5)	7 (29.2)	6 (25.0)	6 (25.0)	10 (41.7)
因果関係が否定できないTEAE		2 (8.3)	9 (37.5)	10 (41.7)	4 (16.7)	10 (41.7)	12 (50.0)

総括報告書（5.3.3.4-6）Table 16から引用

表 2.7.6-157 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群			ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群		
	ASP2151 単独	ASP2151+リトナビル併用	治験期間全体	ASP2151 単独	ASP2151+リトナビル併用	治験期間全体	ASP2151 単独	ASP2151+リトナビル併用	治験期間全体	ASP2151 単独	ASP2151+リトナビル併用	治験期間全体
［SOC］	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例	8 (33.3)	17 (70.8)	20 (83.3)	15 (62.5)	13 (54.2)	19 (79.2)	2 (8.3)	9 (37.5)	10 (41.7)	4 (16.7)	10 (41.7)	12 (50.0)
［神経系障害］	5 (20.8)	8 (33.3)	10 (41.7)	9 (37.5)	9 (37.5)	14 (58.3)	2 (8.3)	6 (25.0)	7 (29.2)	3 (12.5)	8 (33.3)	9 (37.5)
頭痛	3 (12.5)	6 (25.0)	8 (33.3)	8 (33.3)	7 (29.2)	12 (50.0)	0	4 (16.7)	4 (16.7)	2 (8.3)	6 (25.0)	7 (29.2)
浮動性めまい	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	1 (4.2)	1 (4.2)
片頭痛	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
錯感覚	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
失神	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	3 (12.5)	5 (20.8)	7 (29.2)	1 (4.2)	3 (12.5)	3 (12.5)	1 (4.2)	3 (12.5)	4 (16.7)	0	2 (8.3)	2 (8.3)
疲労	1 (4.2)	4 (16.7)	5 (20.8)	0	0	0	0	3 (12.5)	3 (12.5)	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
冷感	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
［感染症および寄生虫症］	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	4 (16.7)	2 (8.3)	6 (25.0)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.5)	0	3 (12.5)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 17.0

同一被験者に同一カテゴリー（SOC、PT）の事象が複数回発現した場合は、当該カテゴリーで1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.4-6）Table 14.3.1.2及びTable 14.3.1.3から改変

表 2.7.6-157 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群			ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群		
［SOC］	ASP2151 単独 (n=24)	ASP2151+ リトナビル 併用 (n=24)	治験期間 全体 (n=24)	ASP2151 単独 (n=24)	ASP2151+ リトナビル 併用 (n=24)	治験期間 全体 (n=24)	ASP2151 単独 (n=24)	ASP2151+ リトナビル 併用 (n=24)	治験期間 全体 (n=24)	ASP2151 単独 (n=24)	ASP2151+ リトナビル 併用 (n=24)	治験期間 全体 (n=24)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［胃腸障害］	0	4 (16.7)	4 (16.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)
腹部不快感	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
口唇炎	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
消化不良	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
歯痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［筋骨格系および結合組織障害］	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 17.0

同一被験者に同一カテゴリー（SOC、PT）の事象が複数回発現した場合は、当該カテゴリーで1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.4-6）Table 14.3.1.2及びTable 14.3.1.3から改変

表 2.7.6-157 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群			ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群		
	ASP2151 単独	ASP2151+リトナビル併用	治験期間全体	ASP2151 単独	ASP2151+リトナビル併用	治験期間全体	ASP2151 単独	ASP2151+リトナビル併用	治験期間全体	ASP2151 単独	ASP2151+リトナビル併用	治験期間全体
［SOC］	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［皮膚および皮下組織障害］	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
多汗症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
発疹	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［眼障害］	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
眼そう痒症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
羞明	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
［代謝および栄養障害］	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 17.0

同一被験者に同一カテゴリー（SOC、PT）の事象が複数回発現した場合は、当該カテゴリーで1回カウントした。

総括報告書（5.3.3.4-6）Table 14.3.1.2及びTable 14.3.1.3から改変

(2) 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象並びに投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の臨床的に重要と考えたTEAEが、以下の3例に認められた。その内2例のものは、治験薬との因果関係が否定されなかった。

- 被験者番号005（1200 mg群）: ASP2151+リトナビル併用投与から6時間35分後に中等度の発熱が認められ、発現から6時間30分後に消失した。発熱は、いずれの薬剤とも因果関係が否定されなかった。被験者は初めに熱っぽさと戦慄を覚え、体温は37.4℃であった。45分後に熱っぽさは消失したが、軽いめまい感が現れ、57分間持続した。その後体温は数時間で上昇し、投与から約8時間30分後に最高値の38.7℃となった後、処置なく低下し、1日目夜は37.2℃、2日目朝は36.2℃であった。治験期間中、本被験者に他の発熱エピソードはなく、他の評価時期のバイタルサインは正常であった。
- 被験者番号035（400 mg群）: ASP2151単独投与から1日7時間40分後以降、軽度の全身性そう痒症が断続的に現れ、発現から12日14時間後に処置なく消失した。本事象はASP2151との因果関係が否定されなかった。また、単独投与から4時間8分後に短時間の血管迷走神経性失神が発現し、単独投与から6時間10分後以降は約10日間に及び断続的な発汗（特に夜間）及び冷感が認められた。バイタルサインは全評価時期で正常であり、治験期間中、本被験者に他の全身性そう痒症エピソードはなかった。
- 被験者番号033（400 mg群）: ASP2151+リトナビル併用投与から約2日後に軽度の発疹が認められた。発疹は治験薬との因果関係が否定され、投与後数時間にわたり胸部に貼られた心電図検査のパッドに反応したことによると考えられた。

(3) 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められず、また、ASP2151単独投与期とASP2151+リトナビル併用投与期で顕著な違いはみられなかった。

2.7.6.16.2.6 結論

健康男性を対象として、ASP2151 400 mg又は1200 mgを単独及びリトナビルとの併用で単回経口投与し、リトナビルがASP2151のPKに及ぼす影響を検討するとともに、ASP2151の単独投与時及び両剤の併用投与時の忍容性及び安全性を検討した。更に、ASP2151の代謝物であるAS1955888-00のPKにリトナビルが及ぼす影響を検討した。

その結果、治験薬の薬理作用から予測されたとおり、リトナビルはASP2151からAS1955888-00への代謝を阻害することが示された。単独投与時よりも併用投与時の方がASP2151の暴露量は大きく、AS1955888-00の暴露量は小さかった。ASP2151及びAS1955888-00のC_{max}及びAUC_{inf}に関して、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比の90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかったことから、ASP2151とリトナビルの相互作用が確認された。なお、AS1955888-00は活性代謝物でないため、AS1955888-00の暴露量減少はASP2151の有効性に影響しないと考えられる。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。その他の臨床的に重要な有害事象が3例に認められ、その内2例の有害事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。これ

ら有害事象は、いずれも処置することなく消失した。

ASP2151の投与量の違いによる有害事象の発現状況の違いはみられなかった。投与条件では、因果関係が否定できない有害事象が単独投与期よりも併用投与期で多く発現した。

有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。最も多かった有害事象は頭痛で、400 mg群より1200 mg群の方が多かった。いずれの投与群でも、因果関係が否定できない頭痛は、単独投与期よりも併用投与期の方が多かった。疲労が400 mg群のみに認められ、単独投与期よりも併用投与期の方が多かった。その他の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合に、投与量・投与期による違いはみられなかった。

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められなかった。ASP2151 400 mg又は1200 mgを単独及びリトナビルとの併用で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.17 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（モンテルカストとの薬物相互作用試験）／M522101-EU23（添付資料5.3.3.4-7）

2.7.6.17.1 治験方法の概要

治験標題：A single-centre, open-label, randomised, crossover, drug-drug interaction study in healthy men to investigate the effect of a single dose of ASP2151 on the pharmacokinetics of montelukast（健康男性を対象としてモンテルカストの薬物動態に対するASP2151単回投与の影響を検討する単施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー、薬物相互作用試験）

治験責任医師：[redacted], MBBS, MPhil

実施医療機関：[redacted]（イギリス）

治験実施期間：2014年12月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2015年4月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

健康男性を対象として、ASP2151単回経口投与がモンテルカスト単回経口投与のPKに及ぼす影響を評価する。

(2) 副次目的

ASP2151及びモンテルカストを併用単回経口投与したときの忍容性及び安全性を評価する。

(3) 探索的目的

健康男性を対象として、ASP2151及びモンテルカストの併用単回経口投与がメチル-ヒドロキシモンテルカストのPKに及ぼす影響を評価する。

健康男性を対象として、ASP2151及びモンテルカストを併用単回経口投与したときのASP2151のPKを明らかにする。

治験のデザイン：非盲検、ランダム化、2期クロスオーバー

治験薬初回投与前28日以内にスクリーニングを実施し、適格性を満たした被験者をモンテルカスト単独投与先行（第1期：モンテルカスト10 mg単独投与、第2期：モンテルカスト10 mg+ASP2151 400 mg併用投与）又はモンテルカスト+ASP2151併用投与先行（第1期：モンテルカスト10 mg+ASP2151 400 mg併用投与、第2期：モンテルカスト10 mg単独投与）に割付比1:1でランダム化した。各期で、被験者は投与前日（–1日目）午後に実施医療機関へ入院し、1日目に治験薬を単回投与され、4日目に退院した。第1期と第2期の投与間隔（休薬期間）は2週間以上とした。その後、モンテルカスト単独投与先行にランダム化された被験者は第2期15日目及び22日目（ASP2151投与後14日及び21日）に、モンテルカスト+ASP2151併用投与先行にランダム化された被験者は第2期8日目及び15日目（ASP2151投与後21日及び28日）に来院し、規定の調査・観察を受けた。また、第2期31日目に来院し、事後検査を受けた。

対象：健康男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 健康男性志願者

(2) 18～45歳の者
(3) BMIが18.0～30.9 kg/m^2の者
(4) 本治験の性質及び本治験への参加により生じ得る危険を理解する能力が十分にあり、治験責任医師又は治験分担医師との十分な意思疎通が可能で、本治験の要求事項を遵守して本治験への参加を完遂できる者
(5) 同意説明文書を読んだ後、且つ治験責任医師若しくは治験分担医師又はその指名した者と本治験について協議する機会を与えられた後に、治験への参加に文書で同意する意思がある者
(6) The Over-volunteering Prevention Systemにデータが入力されることに文書で同意する意思がある者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。
(1) 治験開始前スクリーニング時に、既往歴、身体所見、心電図又は臨床検査値に本治験の目的遂行や被験者の安全を妨げ得る臨床的に重要な異常が認められた者
(2) スクリーニング時の肝機能検査値［AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、ビリルビン、γ-GTP］のいずれかの値がULNの1.5倍を超えた者
(3) PLTが基準範囲（129,000～346,000/μL）外である者
(4) 本治験への参加を無効にする、又は必要以上に危険にする急性若しくは慢性の疾患がある者、又はそのような慢性疾患の既往歴がある者
(5) 臨床的に意義のある内分泌障害、甲状腺機能障害、肝機能障害、呼吸器疾患、腎機能障害、糖尿病若しくは冠動脈心疾患がある者、又は精神疾患の既往歴がある者
(6) 出血性素因の既往歴がある者
(7) 薬剤の吸収に影響し得る手術（胃バイパス等）を受けた者又はそのような医学的状態にある者
(8) 薬剤に対する高度の副作用のある者又はその既往歴がある者、複数（3剤超）の薬剤に対するアレルギーの既往歴がある者、又は治験薬に対する過敏症がある者
(9) 治験薬初回投与前28日以内に、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C8及びCYP2C9代謝経路に影響することが既知の処方薬、その他の薬剤又は生薬（St. John’s Wort等）を使用した者（治験責任医師又は治験分担医師並びに治験依頼者が臨床的に意義のある使用ではないと判断した場合を除く）
(10) 治験薬初回投与前7日以内にアセトアミノフェン以外の市販薬を使用した者
(11) 過去3カ月以内に他の新規化合物又は処方薬の臨床研究に参加した者
(12) 薬物若しくはアルコールを乱用している者又はこれらの乱用歴がある者、1週当たり21単位を超えて飲酒している者、又は1日当たり10本を超えて喫煙している者
(13) スクリーニング時に座位で測定した血圧及び脈拍数が以下の範囲外であった者
- 収縮期血圧：90～140 mmHg
- 拡張期血圧：40～90 mmHg
- 脈拍数：40～100 bpm

ただし、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義のある測定結果ではないと判断した場合は組入れ可とした。
(14) 治験実施計画書の要求事項に協力しない可能性がある者

(15) 尿中薬物検査で薬物乱用が確認された者
(16) HBs抗原、HCV抗体、HIV-1抗体又はHIV-2抗体が陽性の者
(17) 本治験前3カ月以内に献血等で400 mL超の失血があった者
(18) かかりつけ医により本治験への参加を反対された者

目標症例数：24例（組入れ24例）

- モンテルカスト単独投与先行：12例（組入れ12例）
- モンテルカスト+ ASP2151併用投与先行：12例（組入れ12例）

＜症例数の設定根拠＞

公表されている過去の試験結果から、モンテルカストのC_{max}及びAUC_{inf}の被験者間CVの推定値は20%～30%であった。以下のモデルを用いたシミュレーション（1万回）により、症例数を24例としたときの検出力を見積もった。モデルには、投与条件（モンテルカスト単独投与、モンテルカスト+ASP2151併用投与）、投与順序（モンテルカスト単独投与先行、モンテルカスト+ASP2151併用投与先行）及び投与期（第1期、第2期）を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

$$\ln(\text{PKパラメータ}_{ijkl}) = \text{投与条件}_i + \text{投与期}_j + \text{投与順序}_k + \text{被験者}_l + e_{ijkl}$$

CVを25%とし、C_{max}及びAUC_{inf}についての真の幾何平均比（併用投与/単独投与）を1.0、90%信頼区間の許容範囲を80%～125%としたとき、検出力は86%以上であった。なお、被験者内変動は被験者間変動より小さい可能性が高いと考えられた。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠
ロット番号[redacted]
(2) モンテルカスト：Singulair®10 mgフィルムコート錠
ロット番号[redacted]

投与方法：治験薬は朝食終了30分以上後に水100 mLとともに経口投与した。なお、投与前夜から投与日の朝食まで絶食とし、投与後4時間まで飲食を禁止した（いずれも飲水は可）。

前治療：除外基準(9)又は(10)に該当する者を除外した。

併用療法：治験薬以外の薬剤の併用は、かかりつけ医が必要であると判断した場合、又は治験責任医師若しくは治験分担医師がやむを得ないと判断した場合に可とした。併用した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断によっては当該被験者の治験を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-158のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目
モンテルカスト未変化体、メチル-ヒドロキシモンテルカスト及びASP2151の各血漿中濃度の測定値を用いて、それぞれのC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F及びV_z/Fを求めた（CL/F及びV_z/Fはメチル-ヒドロキシモンテルカストを除く）。
(2) 安全性の評価項目
1) 有害事象
2) 臨床検査

a) 血液学的検査
HGB、RBC、MCV、MCH、MCHC、HCT、WBC、白血球分画、PLT
b) 血液生化学的検査
尿素、CRE、UA、総ビリルビン、TP、ALB、グロブリン、ALP、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、GLU、P、コレステロール、TG、K、Na、Ca、Cl
c) 尿検査
蛋白、潜血、ケトン体、糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、白血球エステラーゼ、比重、亜硝酸塩、pH、NAG

3) 12誘導心電図
4) バイタルサイン
血圧（仰臥位）、脈拍数、体温（口腔内）、呼吸数
5) 身体所見

解析方法：

(1) 薬物動態

PK濃度解析対象集団は、モンテルカストを少なくとも1回服用し、1時点以上の血漿中薬物濃度データを有する被験者とした。また、PKパラメータ解析対象集団は、PK濃度解析対象集団のうち、1項目以上のPKパラメータのデータを有する被験者とした。

各測定時点の血漿中薬物濃度及びPKパラメータは、投与条件別に例数、平均（算術平均）、中央値、最小値、最大値、標準偏差、CV及び95%信頼区間を求めた。対数変換したPKパラメータは、幾何平均、その95%信頼区間及び標準偏差も求めた。なお、血漿中薬物濃度のLLOQは、ASP2151が5 ng/mL、モンテルカスト未変化体が10 ng/mL、メチル-ヒドロキシモンテルカストが1 ng/mLであった。

ASP2151とモンテルカストの薬物相互作用は、単独投与と併用投与の同等性を解析することにより評価した。C_{max}及びAUC_{inf}を対数変換し、投与条件（単独投与、併用投与）、投与順序（単独投与先行、併用投与先行）及び投与期（第1期、第2期）を固定効果、被験者を変量効果として分散分析を実施した。パラメータごとに最小二乗平均の投与条件間差及びその90%信頼区間を逆対数変換し、モンテルカスト単独投与に対するモンテルカスト+ASP2151併用投与の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも80%～125%に含まれた場合に、臨床的に意義のある薬物相互作用はないこととした。

(2) 安全性

本治験に組み入れられ、モンテルカストを少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、投与条件別（モンテルカスト単独投与、モンテルカスト+ASP2151併用投与）に以下の解析を行った。

TEAE及び因果関係が否定できないTEAEをMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。また、TEAEをSOC別及びPT別並びに重症度別に集計した。

臨床検査の計量値項目、心電図及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量を評価時期別に要約した。また、臨床検査の計量値項目及び心電図は、臨床的に重要である可能性のある異常変動を評価時期別に頻度集計することとした。臨床検査の計数値項目は、評価時期別及びカテゴリー別に頻度集計した。ベースラインは当該投与期1日目

投与前のデータとした。

表 2.7.6-158 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング[a]	第1期及び第2期[b]					退院後来院[l]	事後検査[m]
		–1日目	1日目	2日目	3日目	4日目		
同意取得	X							
選択・除外基準	X							
治療・手術歴	X							
入院		←	―	―	―	→		
モンテルカスト投与（単独又はASP2151併用）[b]			X					
来院	X						X	X
安全性評価								
身体所見	X	X				X[c]		X
身長[d]・体重	X	X						
バイタルサイン[e]	X	X	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]		X
12誘導心電図	X	X	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]		X
臨床検査								
血清学的検査	X							
血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査	X	X	X[h]	X	X[h]	X	X	X
尿中薬物検査、呼気アルコール濃度検査	X	X						
遺伝子型解析			X[i]					
採血								
ASP2151のPK			X[j]	X[j]				
モンテルカスト未変化体及びメチル-ヒドロキシモンテルカストのPK			X[k]	X[k]	X[k]	X[k]		
随時観察								
併用療法	←	―	―	―	―	―	―	→
有害事象	←	―	―	―	―	―	―	→

a：第1期投与前28日以内に実施した。
b：各被験者で第1期及び第2期に治験薬を投与し、第1期と第2期の投与間隔は2週間以上とした。各投与期1日目にモンテルカスト10 mg+ASP2151 400 mg併用投与又はモンテルカストを10 mg単独投与を行った。
c：4日目は簡略的な診察を実施した。
d：身長はスクリーニング時にのみ測定した。
e：血圧、脈拍数、体温（口腔内）及び呼吸数を測定した。
f：投与前、投与後1、2、4、6、12、24、48及び72時間に測定した。
g：ASP2151を併用投与した期のみ、投与前、投与後1、2、4、6、12、24、48及び72時間に測定した。投与前は繰返し3回（約2分間隔）測定し、その他の時期は各1回測定した。
h：1日目及び3日目はASP2151を併用投与した期のみ実施した。
i：CYP2C8の遺伝子型解析用に、第1期にのみ、投与前に採血した。
j：ASP2151のPK解析用に、ASP2151を併用投与した期のみ、投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16及び24時間に採血した。
k：モンテルカスト及びメチル-ヒドロキシモンテルカストのPK解析用に、各投与期の投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、16、20、24、30、36、48及び72時間に採血した。
l：第2期終了後、モンテルカスト単独投与先行にランダム化された被験者は第2期15±2日目及び22±2日目（ASP2151投与後14±2日目及び21±2日目）に、モンテルカスト+ ASP2151併用投与先行にランダム化された被験者は第2期8±2日目及び15±2日目（ASP2151投与後21±2日目及び28±2日目）に来院した。
m：第2期31±2日目に実施した。

2.7.6.17.2 結果

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

24例が組み入れられ、モンテルカスト単独投与先行（12例）又はモンテルカスト+ASP2151併用投与先行（12例）にランダム化され、24例全員が治験を完了した。

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。その他の逸脱として、治験実施計画書に規定された評価時期の許容範囲からの逸脱が7件認められた。その内訳は許容範囲から1～5分逸脱したPK用血液検体の採取が5件、許容範囲から逸脱した（20分以内）治験の評価が2件であった。

また、1例（被験者番号011）では、旅行の予定変更により第2期15日目の外来が12日目となったため、±2日の許容範囲から1日逸脱した。本逸脱による本治験への重要な影響はないと判断された。

(3) 解析したデータセット

治験を完了した24例全員を安全性解析対象集団、PK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用した。

2.7.6.17.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-159に示した。

年齢の平均（最小値～最大値）はモンテルカスト単独投与先行が28.5（20～43）歳、モンテルカスト+ASP2151併用投与先行が33.2（22～42）歳であった。体重及びBMIは投与順序間で類似していた。また、人種、民族、喫煙及び飲酒についても投与順序間で偏りはみられなかった。

表 2.7.6-159 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

			モンテルカスト単独投与先行[a] (n=12)	モンテルカスト+ASP2151併用投与先行[a] (n=12)	合計 (n=24)
年齢（歳）	平均（標準偏差）		28.5 (7.8)	33.2 (5.8)	30.8 (7.1)
	最小値–最大値		20–43	22–42	20–43
人種	黒人種又はアフリカ系アメリカ人		2 (16.7)	2 (16.7)	4 (16.7)
	白人種		9 (75.0)	10 (83.3)	19 (79.2)
	その他：黒人とアジア人（中国人）の混血		1 (8.3)	0	1 (4.2)
民族	非ヒスパニック及び非ラテン		12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
身長（cm）	平均（標準偏差）		181.6 (7.8)	178.8 (8.4)	180.2 (8.1)
	最小値–最大値		168–199	164–193	164–199
体重（kg）	平均（標準偏差）		79.68 (12.68)	82.77 (12.13)	81.22 (12.24)
	最小値–最大値		61.9–95.1	67.4–104.9	61.9–104.9
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）		24.20 (3.89)	25.81 (2.72)	25.00 (3.38)
	最小値–最大値		19.4–29.1	20.1–30.0	19.4–30.0
喫煙	あり		2 (16.7)	2 (16.7)	4 (16.7)
	喫煙量[b]（本/日）	平均（標準偏差）	6.5 (2.12)	1.5 (0.71)	4.0 (3.16)
		最小値–最大値	5–8	1–2	1–8
飲酒	あり		9 (75.0)	8 (66.7)	17 (70.8)
	飲酒量[b]（単位/週）	平均（標準偏差）	6.6 (5.1)	4.8 (2.8)	5.7 (4.2)
		最小値–最大値	1–17	1–10	1–17

カテゴリー集計：数値は例数（%）

a：モンテルカスト単独投与先行にランダム化された被験者は、モンテルカスト単独投与後にモンテルカスト+ASP2151併用投与を受け、モンテルカスト+ASP2151併用投与先行にランダム化された被験者は、モンテルカスト+ASP2151併用投与後にモンテルカスト単独投与を受けた。

b：「あり」の被験者のみで集計

総括報告書（5.3.3.4-7）Table 3から引用

2.7.6.17.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

24例すべての被験者で、治験実施計画書の規定のとおりモンテルカスト10 mg単独単回投与及びモンテルカスト10 mg+ASP2151 400 mg併用単回投与がそれぞれ1回実施された。

2.7.6.17.2.4 薬物動態

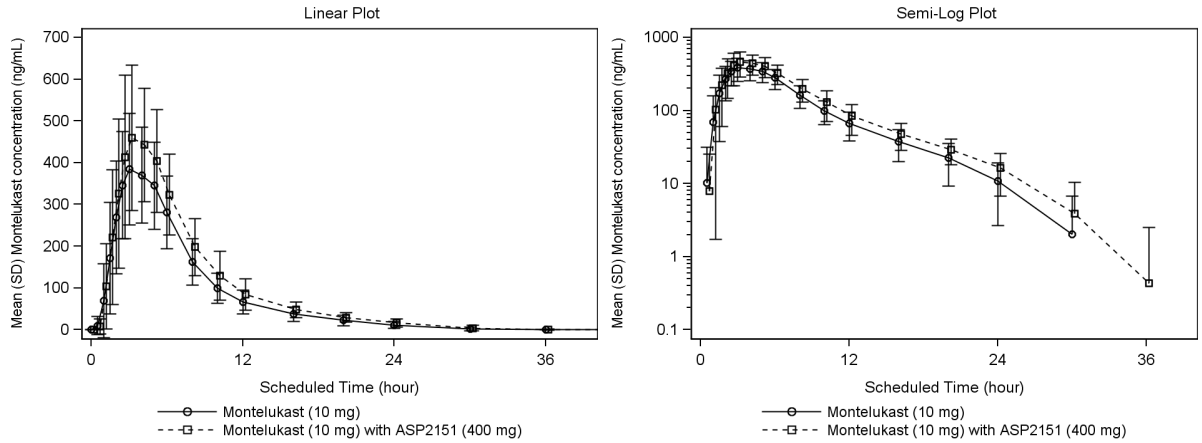
(1) モンテルカスト未変化体

モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時の血漿中モンテルカスト未変化体濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-63に示した。

血漿中モンテルカスト未変化体濃度の平均は、モンテルカスト+ASP2151併用投与ではモンテルカスト単独投与と比較して投与後約1時間から30時間にかけて1.2～1.9倍高かった。

いずれの投与条件でも、血漿中モンテルカスト未変化体濃度の平均は、投与後24時間にはLLOQに近づき、投与後30～36時間までにBLQに達した。

図 2.7.6-63 モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時の血漿中モンテルカスト未変化体濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-7）Figure 1から引用

モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時のモンテルカストのPKパラメータを表 2.7.6-160に要約し、ASP2151がモンテルカストの暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-161に示した。

モンテルカストの暴露量（C_{max}及びAUC_{inf}）は、単独投与時よりも併用投与時の方が大きかった。単独投与時に対する併用投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかった。

C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均は、単独投与時よりも併用投与時の方が1.2倍高かった。CL/F及びV_z/Fの平均はいずれも併用投与時の方がやや低く、これは併用投与によりAUCが増加したことと整合した。

表 2.7.6-160 モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時のモンテルカストのPKパラメータの要約（PKパラメータ解析対象集団）

		モンテルカスト10 mg単独 (n=24)	モンテルカスト10 mg+ ASP2151 400 mg併用 (n=24)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	415.6	505.9
	被験者間CV（%）	24.9	25.7
AUC_{last} (h·ng/mL)	幾何平均	2701.4	3307.1
	被験者間CV（%）	30.6	31.0
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	2799.2	3418.5
	被験者間CV（%）	29.7	30.0
t_{max} (h)	中央値	3.00	3.00
	最小値–最大値	2.00–6.00	1.50–5.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.1423	0.1292
	被験者間CV（%）	27.8	18.5
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	4.87	5.37
	被験者間CV（%）	27.8	18.5
CL/F (L/h)	平均	3.72	3.04
	標準偏差	1.079	0.857
V_z/F (L)	幾何平均	25.10	22.65
	被験者間CV（%）	36.3	31.8

総括報告書（5.3.3.4-7）Table 7から引用

表 2.7.6-161 ASP2151がモンテルカストの暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

項目	最小二乗平均		モンテルカスト+ASP2151併用/モンテルカスト単独の幾何平均比	
	モンテルカスト+ASP2151併用	モンテルカスト単独	点推定値（%）	90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	505.91	415.56	121.74	114.84, 129.06
AUC_{inf}（h·ng/mL）	3418.52	2799.22	122.12	116.16, 128.39

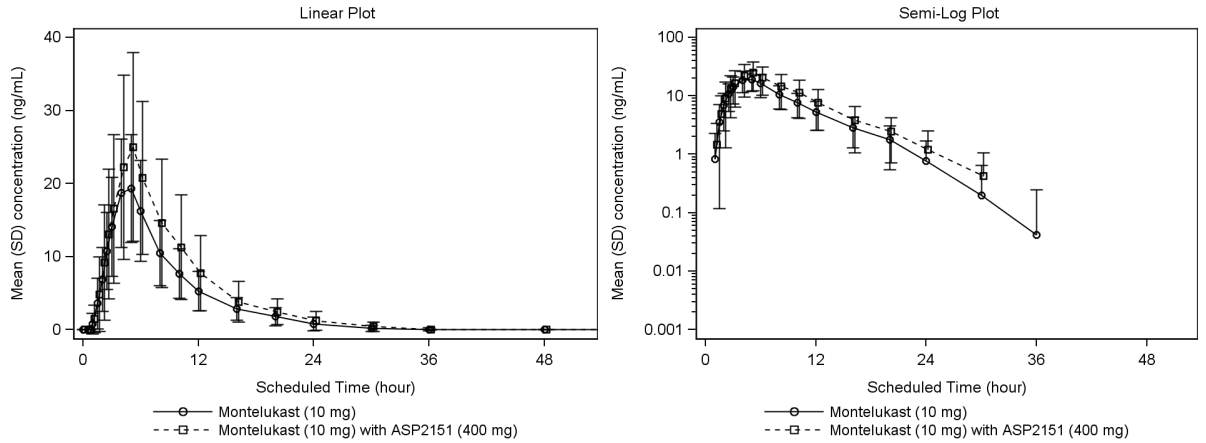
総括報告書（5.3.3.4-7）Table 8から引用

(2) メチル-ヒドロキシモンテルカスト

モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時の血漿中メチル-ヒドロキシモンテルカスト濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-64に示した。

血漿中モンテルカスト濃度の平均と同様に、投与後1～30時間のいずれの時点でも、血漿中メチル-ヒドロキシモンテルカスト濃度の平均は併用投与では単独投与と比較して1.2～2.2倍高かった。いずれの投与条件でも、血漿中メチル-ヒドロキシモンテルカスト濃度の平均は、モンテルカスト投与後20時間にはLLOQに近づき、投与後36～48時間までにBLQに達した。

図 2.7.6-64 モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時の血漿中メチル-ヒドロキシモンテルカスト濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-7）Figure 2から引用

モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時のメチル-ヒドロキシモンテルカストのPKパラメータを表 2.7.6-162に要約し、ASP2151がメチル-ヒドロキシモンテルカストの暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-163に示した。

メチル-ヒドロキシモンテルカストの暴露量（C_{max}及びAUC_{inf}）は、単独投与時よりも併用投与時の方が大きかった。単独投与時に対する併用投与時のメチル-ヒドロキシモンテルカストのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかった。

C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均は、併用投与では単独投与と比較してそれぞれ1.2倍及び1.3倍高かった。t_{max}の中央値は併用投与（5時間）では単独投与（約4.5時間）と比較してわずかに長かったが、$t_{1/2}$の幾何平均はいずれの投与条件でもほぼ同じ（4.8～4.9時間）であった。

表 2.7.6-162 モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時のメチル-ヒドロキシモンテルカストのPKパラメータの要約（PKパラメータ解析対象集団）

		モンテルカスト10 mg単独 (n=24)	モンテルカスト10 mg+ ASP2151 400 mg併用 (n=24)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	19.18	23.28
	被験者間CV（%）	40.5	51.9
AUC_{last} (h·ng/mL)	幾何平均	140.62	178.56
	被験者間CV（%）	49.8	61.7
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	150.19	188.62
	被験者間CV（%）	46.6	59.0
t_{max} (h)	中央値	4.51	5.00
	最小値–最大値	3.00–6.00	2.50–6.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.1422	0.1436
	被験者間CV（%）	24.7	25.3
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	4.87	4.83
	被験者間CV（%）	24.7	25.3

総括報告書（5.3.3.4-7）Table 10から引用

表 2.7.6-163 ASP2151がメチル-ヒドロキシモンテルカストの暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

項目	最小二乗平均		モンテルカスト+ASP2151併用/モンテルカスト単独の幾何平均比	
	モンテルカスト+ASP2151併用	モンテルカスト単独	点推定値（%）	90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	23.28	19.18	121.39	106.43, 138.46
AUC_{inf}（h·ng/mL）	188.62	150.19	125.59	111.34, 141.66

総括報告書（5.3.3.4-7）Table 11から引用

2.7.6.17.2.5 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与後（休薬期間及び事後検査までの期間を含む）に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類で判定した。

安全性解析対象集団でのTEAEの発現状況を表 2.7.6-164、SOC、PTごとのTEAEを表 2.7.6-165に示した。

治験期間全体で、TEAEは24例中7例に9件発現した。TEAEは7例すべての被験者でモンテルカスト単独投与後に報告され、2例ではモンテルカスト+ASP2151併用投与後にも報告された。ほとんどのTEAEは投与後72時間以上経過後に発現した。因果関係が否定できないTEAEは認められなかった。

すべてのTEAEは軽度又は中等度であった。

最も発現割合が高かったTEAEは口腔咽頭痛及び頭痛で、いずれもモンテルカスト単独投与後に24例中2例に報告された。その他のTEAEはいずれも1例での報告であり、咳嗽、歯肉炎及び鼻炎が単独投与後に報告され、鼻閉及び鼻咽頭炎が併用投与後に報告された。

表 2.7.6-164 TEAEの発現状況（安全性解析対象集団）

		モンテルカスト単独 (n=24)	モンテルカスト+ASP2151併用 (n=24)	治験期間全体 (n=24)
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例数		7 (29.2)	2 (8.3)	7 (29.2)
重症度別	軽度	3 (12.5)	1 (4.2)	3 (12.5)
	中等度	4 (16.7)	1 (4.2)	4 (16.7)
	高度	0	0	0
因果関係が否定できないTEAE		0	0	0

総括報告書（5.3.3.4-7）Table 14から引用

表 2.7.6-165 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

［SOC］ PT	モンテルカスト単独 (n=24)	モンテルカスト+ASP2151併用 (n=24)	治験期間全体 (n=24)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例	7 (29.2)	2 (8.3)	7 (29.2)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	3 (12.5)	1 (4.2)	3 (12.5)
口腔咽頭痛	2 (8.3)	0	2 (8.3)
咳嗽	1 (4.2)	0	1 (4.2)
鼻閉	0	1 (4.2)	1 (4.2)
［感染症および寄生虫症］	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.3)
歯肉炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)
鼻咽頭炎	0	1 (4.2)	1 (4.2)
鼻炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)
［神経系障害］	2 (8.3)	0	2 (8.3)
頭痛	2 (8.3)	0	2 (8.3)

事象名：MedDRA/J Ver. 18.0
同一被験者に同一カテゴリー（SOC、PT）の事象が複数回発現した場合は、当該カテゴリーで1回カウントした。
総括報告書（5.3.3.4-7）Table 14.3.1.2から引用

(2) 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

(3) 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められず、また、モンテルカスト単独投与時とモンテルカスト+ASP2151併用投与時で顕著な違いはみられなかった。

2.7.6.17.2.6 結論

健康男性を対象として、CYP2C8のプローブ基質であるモンテルカストを単独及びASP2151との併用で単回経口投与し、ASP2151がモンテルカストのPKに及ぼす影響を検討するとともに、モンテルカストの単独投与時及び両剤の併用投与時の忍容性及び安全性を検討した。更に、モンテルカストの代謝物であるメチル-ヒドロキシモンテルカストのPKにASP2151が及ぼす影響を検討した。

その結果、モンテルカストをASP2151と併用単回投与すると、モンテルカスト単独投与時と比較してモンテルカストの暴露量は約20%増加した。モンテルカストのC_{max}及びAUC_{inf}に関して、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比の90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかったことから、ASP2151によるモンテルカストの暴露量への重要な影響は否定されなかった。これらの結果は過去の前臨床試験及び臨床試験のデータを裏付けるものであり、ASP2151はCYP2C8に対する弱い阻害作用を有することが示唆された。しかしながら、ASP2151の併用はモンテルカストからメチル-ヒドロキシモンテルカストへの代謝を阻害しないことが示された。モンテルカストをASP2151と併用単回投与すると、モンテルカスト単独投与時と比較してメチル-ヒドロキシモンテルカストの暴露量も約20%増加した。メチル-ヒドロキシモンテルカストのC_{max}及びAUC_{inf}に関して、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比の90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかった。

死亡、重篤な有害事象、因果関係が否定できない有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。有害事象が発現した被験者の割合は併用投与時よりも単独投与時で高かった。

有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。最も多かった有害事象は口腔咽頭痛及び頭痛で、いずれも単独投与後に発現した。有害事象の発現割合に、投与条件間で顕著な差はみられなかった。

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

ASP2151 400 mgをモンテルカスト10 mgと併用単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.18 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（ミダゾラムとの薬物相互作用試験）／M522101-EU24（添付資料5.3.3.4-8）

2.7.6.18.1 治験方法の概要

治験標題：A single-centre, open-label study in healthy men to investigate the effect of repeated oral doses of ASP2151 on the pharmacokinetics of midazolam in healthy men（健康男性を対象としてミダゾラムの薬物動態に対するASP2151反復経口投与の影響を検討する単施設、非盲検試験）

治験責任医師：[redacted], MBBS, MPhil

実施医療機関：[redacted]（イギリス）

治験実施期間：2015年3月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2015年5月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

健康男性を対象として、ASP2151反復経口投与によるCYP3A4の誘導及び回復への影響を、ミダゾラム単回経口投与のPKを検討することにより評価する。

(2) 副次目的

ASP2151を単独反復投与したとき及びミダゾラム単回投与との併用投与したときの忍容性及び安全性を評価する。

(3) 探索的目的

- 健康男性を対象として、ミダゾラム単回経口投与後の1-ヒドロキシミダゾラムのPKにASP2151反復経口投与が及ぼす影響を評価する。
- 健康男性を対象として、ミダゾラム単回経口投与との併用下で、ASP2151の定常状態のPKを明らかにする。

治験のデザイン：非盲検

ミダゾラム初回投与前28日以内にスクリーニングを実施し、適格性を満たした被験者に対して、1、12、19及び26日目にミダゾラム7.5 mgを計4回単回投与し、3～12日目にASP2151 400 mgを連日計10回投与した。被験者は、–1日目の午後から13日目の朝、18日目の午後から20日目の朝、25日目の午後から27日目の朝に実施医療機関へ計3回入院した。また、ASP2151の最終投与から約30日後（42日目）に来院し、事後検査を受けた。

対象：健康男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 健康男性志願者
(2) 18～45歳の者
(3) BMIが18.0～30.9 kg/m^{2}の者
(4) 本治験の性質及び本治験への参加により生じ得る危険を理解する能力が十分にあり、治験責任医師又は治験分担医師との十分な意思疎通が可能で、本治験の要求事項を遵守して本治験への参加を完遂できる者
(5) 同意説明文書を読んだ後、且つ治験責任医師若しくは治験分担医師又はその指名した者と

本治験について協議する機会を与えられた後に、治験への参加に文書で同意する意思がある者

(6) The Over-volunteering Prevention Systemにデータが入力されることに文書で同意する意思がある者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

(1) 治験開始前スクリーニング時に、既往歴、身体所見、心電図又は臨床検査値に本治験の目的遂行や被験者の安全を妨げ得る臨床的に重要な異常が認められた者
(2) スクリーニング時の肝機能検査値［AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、ビリルビン、γ-GTP］のいずれかの値がULNの1.5倍を超えた者
(3) PLTが基準範囲外である者（基準範囲：129,000～346,000/μL）
(4) 本治験への参加を無効にする、又は必要以上に危険にする急性若しくは慢性の疾患がある者、又はそのような慢性疾患の既往歴がある者
(5) 臨床的に意義のある内分泌障害、甲状腺機能障害、肝機能障害、呼吸器疾患、腎機能障害、糖尿病若しくは冠動脈心疾患がある者、又は精神疾患の既往歴がある者
(6) 睡眠時無呼吸若しくは重症筋無力症がある者、又はその既往歴がある者
(7) 出血性素因の既往歴がある者
(8) 薬剤の吸収に影響し得る手術（胃バイパス等）を受けた者又はそのような医学的状態にある者
(9) 薬剤に対する高度の副作用のある者又はその既往歴がある者、複数（3剤超）の薬剤に対するアレルギーの既往歴がある者、又は治験薬に対する過敏症がある者
(10) 治験薬初回投与前28日以内に、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C8及びCYP2C9代謝経路に影響することが既知の処方薬、その他の薬剤又は生薬（St. John’s Wort等）を使用した者（治験責任医師又は治験分担医師並びに治験依頼者が臨床的に意義のある使用ではないと判断した場合を除く）
(11) 治験薬初回投与前7日以内にアセトアミノフェン以外の市販薬を使用した者
(12) 治験薬初回投与前3カ月以内に他の新規化合物又は処方薬の臨床研究に参加した者
(13) 薬物若しくはアルコールを乱用している者又はこれらの乱用歴がある者、1週当たり21単位を超えて飲酒している者、又は1日当たり5本を超えて喫煙している者
(14) スクリーニング時に座位で測定した血圧及び脈拍数が以下の範囲外であった者
- 収縮期血圧：90～140 mmHg
- 拡張期血圧：40～90 mmHg
- 脈拍数：40～100 bpm

ただし、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義のある測定結果ではないと判断した場合は組入れ可とした。

(15) 治験実施計画書の要求事項に協力しない可能性がある者
(16) 尿中薬物検査で薬物乱用が確認された者
(17) HBs抗原、HCV抗体、HIV-1抗体又はHIV-2抗体が陽性の者
(18) 本治験前3カ月以内に献血等で400 mL超の失血があった者
(19) かかりつけ医により本治験への参加を反対された者

目標症例数：最大20例（完了被験者18例）

＜症例数の設定根拠＞

ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}の被験者内CVは、15L-CL-010試験（添付資料5.3.3.4-3）では26%～48%であった。本治験の症例数を16例としたときの検出力は、以下のモデルを用いたシミュレーション（1万回）により見積もった。モデルには、投与条件（ミダゾラム+ASP2151併用投与、ミダゾラム単独投与）を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

$$\log_e(\text{PKパラメータ})_{ij} = \text{投与条件}_i + \text{被験者}_j + \varepsilon_{ij}$$

15L-CL-010試験では、ASP2151の反復投与は、特にASP2151 400 mgでは、ミダゾラムのPKへの影響が認められた。したがって、AUC_{inf}又はC_{max}についての真の幾何平均比（併用投与/単独投与）は0.5～0.8で、20%～50%の誘導作用があると推測された。

被験者内CVを48%、両側有意水準を0.05としたとき、投与条件間での対数変換データの平均の40%減少に対する検出力は16例で87%であった。また、被験者内CVを37%、両側有意水準を0.05としたとき､投与条件間での対数変換データの平均の30%減少に対する検出力は16例で78%であった。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠
ロット番号[redacted]

(2) ミダゾラム：Midazolam-ratiopharm® 2 mg/mL経口液
ロット番号[redacted]

投与方法：治験薬は朝食終了30分後に水約240 mLとともに経口投与した。なお、投与前夜から投与日の朝食まで及び投与後4時間まで絶食とした（飲水は可）。

前治療：除外基準(10)又は(11)に該当する者を除外した。

併用療法：治験薬以外の薬剤の併用は、かかりつけ医が必要であると判断した場合、又は治験責任医師若しくは治験分担医師がやむを得ないと判断した場合に可とした。軽度疼痛に対するアセトアミノフェンの使用は可とした。薬剤を併用した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断によっては当該被験者の治験を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-166のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目
ミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラムの各血漿中濃度の測定値を用いて、それぞれのC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F及びV_z/Fを求めた（CL/F及びV_z/Fはミダゾラムのみ）。血漿中ASP2151濃度の測定値を用いて、ASP2151の5～12日目のC_{trough}並びに12日目のC_{max}、AUC_{tau}、AUC_{inf}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F及びV_z/Fを求めた。

(2) 安全性の評価項目
1) 有害事象
2) 臨床検査
a) 血液学的検査
HGB、RBC、MCV、MCH、MCHC、HCT、WBC、白血球分画、PLT
b) 血液生化学的検査

尿素、CRE、UA、総ビリルビン、TP、ALB、グロブリン、ALP、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、GLU、P、コレステロール、TG、K、Na、Ca、Cl

c) 尿検査

蛋白、潜血、ケトン体、糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、白血球エステラーゼ、比重、亜硝酸塩、pH、NAG

3) 12誘導心電図

4) バイタルサイン

血圧（仰臥位）、脈拍数、体温（口腔内）、呼吸数

5) 身体所見

解析方法：

(1) 薬物動態

PK濃度解析対象集団は、ミダゾラムを少なくとも1回服用し、1時点以上の血漿中薬物濃度データを有する被験者とした。また、PKパラメータ解析対象集団は、PK濃度解析対象集団のうち、1項目以上のPKパラメータのデータを有する被験者とした。

各測定時点の血漿中薬物濃度及びPKパラメータは要約統計量を用いて示した。また、血漿中濃度の推移を図に示した。

ASP2151がCYP3A4に及ぼす影響は、1日目のミダゾラム単独投与（標準投与）とミダゾラム+ASP2151併用投与（試験投与）を比較することにより評価した。ミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}を対数変換し、投与条件（ミダゾラム単独投与、ミダゾラム+ASP2151併用投与）を固定効果、被験者を変量効果として分散分析により解析した。パラメータごとに最小二乗平均の投与条件間差及びその90%信頼区間を逆対数変換し、ミダゾラム単独投与に対するミダゾラム+ASP2151併用投与の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。AUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも80%～125%に含まれた場合に、臨床的に意義のある薬物相互作用はないこととした。

同様に、ASP2151が1-ヒドロキシミダゾラムのPKに及ぼす影響を評価した。

更に、ASP2151がミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラムのPKに及ぼす影響を12、19及び26日目でも同様に検討し、CYP3A4の回復状況を評価した。パラメータごとの1日目に対する12、19及び26日目の幾何平均比の95%信頼区間を指標として、CYP3A4濃度がASP2151反復投与前のレベルに回復するまでの期間を明らかにした。

(2) 安全性

本治験に組み入れられ、ミダゾラムを少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、投与期別（ミダゾラム単独投与期、ASP2151単独投与期、ミダゾラム+ASP2151併用投与期）に以下の解析を行った。各投与期の定義を以下に示した。

- ミダゾラム単独投与期：1日目のミダゾラム投与後から3日目のASP2151投与前まで
- ASP2151単独投与期:3日目のASP2151投与後から12日目のミダゾラム+ASP2151併用投与前まで
- ミダゾラム+ASP2151併用投与期：12日目のミダゾラム+ASP2151併用投与後

TEAE及び因果関係が否定できないTEAEをMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。また、TEAEをSOC別及びPT別並びに重症度別に集計した。

臨床検査の計量値項目、心電図及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの

変化量を評価時期別に要約した。また、臨床検査の計量値項目及び心電図は、臨床的に重要である可能性のある異常変動を評価時期別に頻度集計した。臨床検査の計数値項目は、評価時期別及びカテゴリー別に頻度集計した。ベースラインは治験薬初回投与前の直近のデータとした。

表 2.7.6-166 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング[a]	治験薬投与期													事後検査[n]
		–1日目	1日目	2日目	3～11日目	12日目	13日目	18日目	19日目	20日目	25日目	26日目	27日目	42日目
同意取得	X													
選択・除外基準	X													
治療・手術歴	X													
入院		◄	—	—	—	—	►	◄	—	►	◄	—	►	
ASP2151投与[b]					X	X								
ミダゾラム投与[c]			X			X			X			X		
来院	X													X
安全性評価														
身体所見[d]	X	X					X	X		X	X		X	X
身長[e]・体重	X	X					X			X			X	X
バイタルサイン[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査														
血清学的検査	X													
血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X[i]	X	X	X[i]	X	X
尿中薬物検査、呼気アルコール濃度検査[j]	X	X						X			X			
遺伝子型解析[k]			X											
採血														
ASP2151のPK[l]					X	X	X							
ミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラムのPK[m]			X	X		X	X		X	X		X	X	
随時観察														
併用療法	◄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	►
有害事象	◄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	►

脚注は次ページに示した。

表 2.7.6-166 調査・観察スケジュール （続き）

a：治験薬初回投与前28日以内に実施した。
b：3～12日目にASP2151 400 mgを1日1回投与した。
c：1、12、29及び26日目にミダゾラム7.5 mgを投与した。
d：–1、13、18、20、25及び27日目は簡略的な診察を実施した。
e：身長はスクリーニング時にのみ測定した。
f：血圧、脈拍数、体温（口腔内）及び呼吸数を測定した。測定時点：1、12、19及び26日目の投与前、投与後1、2、4、6、12及び24時間、3日目の投与前、投与後1、2、4、6及び12時間、並びに4～11日目の投与前及び投与後4時間。
g：1、12、19及び26日目の投与前、投与後1、2、4、6、12及び24時間、3日目の投与前、投与後1、2、4、6及び12時間、並びに4～11日目の投与前及び投与後4時間に測定した。1、12、19及び26日目の投与前は繰返し3回（約2分間隔）測定し、その他の時点は各1回測定した。
h：血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は朝（可能な場合は投与前）に実施した。
i：19及び26日目は血液学的検査のみ、朝（可能な場合は投与前）に実施した。
j：乱用薬物の検査項目には、スクリーニング時及び–1日目のみベンゾジアゼピン系を含めた。
k：CYP3A4の遺伝子型解析用に、1日目投与前に採血した。
l：ASP2151のPK解析用に、5～11日目のASP2151投与前、並びに12日目の投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16及び24時間に採血した。
m：ミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラムのPK解析用に、1、12、19及び26日目の投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16及び24時間に採血した。
n：42日目（ASP2151最終投与後30日±2日）に実施した。

2.7.6.18.2 結果

2.7.6.18.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

18例が組み入れられ、全員が治験を完了した。

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。以下の軽微な逸脱が報告された。

- 3例で、検査が未実施であった（採血困難によるPK用血液検体採取の未実施、並びにバイタルサイン測定及び口腔体温測定の未測定がいずれも1例1時点で報告された）。
- 2例で、バイタルサインが基準範囲外であったにもかかわらず再測定されなかった。

その他、評価時期の逸脱が合計26件認められたが、いずれも規定の許容範囲から23分以内の逸脱であった。また、1例で、事後検査の来院日が規定された42±2日目の許容範囲から4日遅延した（事後検査はすべて予定どおり実施）。

いずれの逸脱も本治験の結果に影響しないと治験責任医師又は治験分担医師は判断した。

(3) 解析したデータセット

治験を完了した18例全員を安全性解析対象集団、PK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用した。

2.7.6.18.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-167に示した。

年齢の平均（最小値～最大値）は30.7（20～43）歳であった。白人種が最も多く、18例中11例であった。体重の平均は75.44 kg、BMIの平均は24.13 kg/m^2であった。

表 2.7.6-167 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー		合計 (n=18)
年齢（歳）	平均（標準偏差）		30.7 (7.53)
	最小値–最大値		20–43
人種	アジア人		2 (11.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人		4 (22.2)
	白人種		11 (61.1)
	その他（東洋人）		1 (5.6)
民族	ヒスパニック及びラテン		1 (5.6)
	非ヒスパニック及び非ラテン		17 (94.4)
身長（cm）	平均（標準偏差）		176.7 (4.75)
	最小値–最大値		166–184
体重（kg）	平均（標準偏差）		75.44 (9.760)
	最小値–最大値		56.7–91.5
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）		24.13 (2.690)
	最小値–最大値		18.9–28.5
喫煙	あり		0
飲酒	あり		11 (61.1)
	飲酒量[a]（単位/週）	平均（標準偏差）	4.5 (3.11)
		最小値–最大値	2–11

カテゴリー集計：数値は例数（%）
a：「あり」の被験者のみで集計
総括報告書（5.3.3.4-8）Table 3から引用

2.7.6.18.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

すべての被験者で、治験実施計画書に規定のとおりにミダゾラム7.5 mgが1、12、19及び26日目に単回投与され、ASP2151 400 mgが3～12日目に1日1回10日間反復投与された。

2.7.6.18.2.4 薬物動態

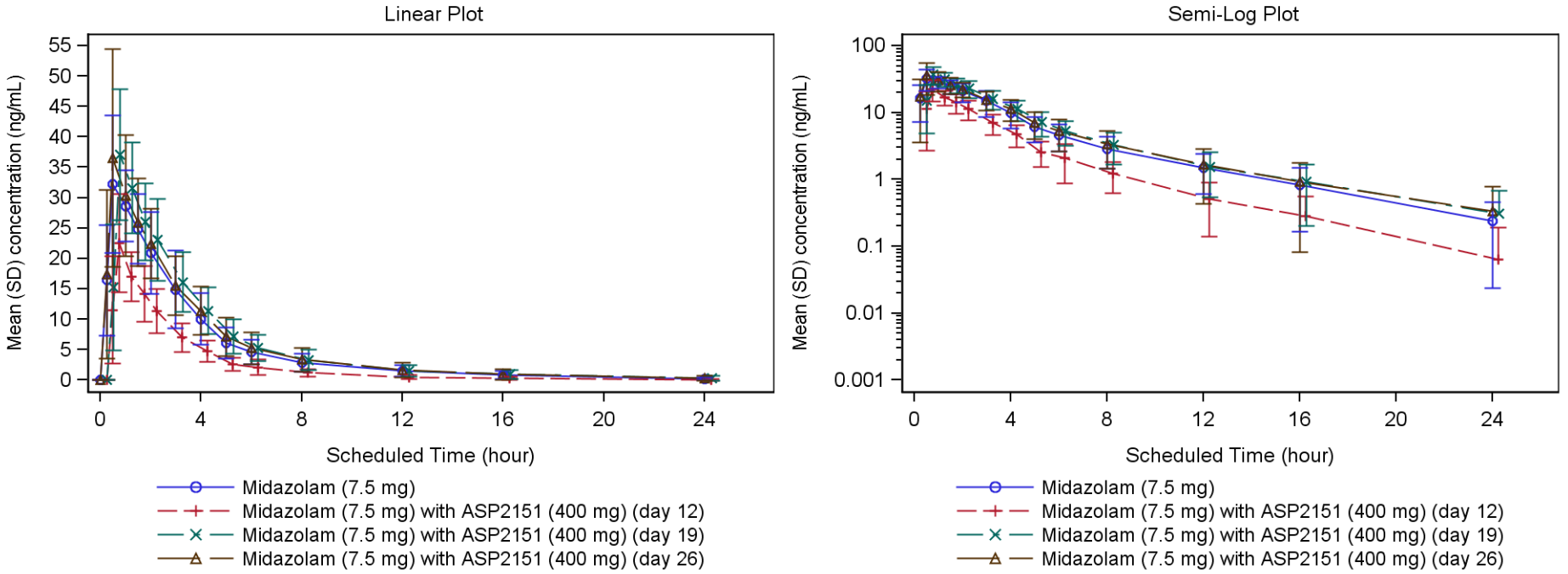
(1) ミダゾラム

ミダゾラム単独投与時（1日目）、ASP2151反復投与最終日のミダゾラム+ASP2151併用投与時（12日目）及びASP2151反復投与終了後ミダゾラム単独投与時（19及び26日目）の血漿中ミダゾラム濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-65に示した。

投与後のいずれの測定時点でも、血漿中ミダゾラム濃度の平均は、ASP2151反復投与前の単独投与時（1日目）及びASP2151反復投与終了後の単独投与時（19及び26日目）と比較して、併用投与時（12日目）の方が低かった。また、19及び26日目の血漿中ミダゾラム濃度の平均は1日目と同程度であった。

いずれの投与条件・投与日でも、血漿中ミダゾラム濃度の平均は投与後24時間にはLLOQ（0.1 ng/mL）付近であった。

図 2.7.6-65 ミダゾラム単独投与時（ASP2151反復投与前後）及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-8）Figure 1から引用

ミダゾラム単独投与時（1日目）、ASP2151反復投与最終日のミダゾラム+ASP2151併用投与時（12日目）及びASP2151反復投与終了後ミダゾラム単独投与時（19及び26日目）のミダゾラムのPKパラメータを表 2.7.6-168に要約し、ASP2151がミダゾラムの暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-169、CYP3A4の回復状況の検討結果を表 2.7.6-170に示した。

ミダゾラムの暴露量（C_{max}及びAUC_{inf}）は、単独投与時よりも併用投与時の方が小さかった。ASP2151反復投与前の単独投与時（1日目）に対する併用投与時（12日目）のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は100%を下回り、その90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかった。

ミダゾラム単独投与時の暴露量は、ASP2151反復投与前（1日目）と反復投与終了後7及び14日（19及び26日目）で同程度であった。1日目に対する19及び26日目のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の95%信頼区間は100%を含んだ。したがって、ASP2151によるミダゾラムの暴露量への影響は、ASP2151最終投与から7日後までに消失した。

投与条件・投与日にかかわらず、ミダゾラムのt_{max}の中央値は同じであった。$t_{1/2}$の幾何平均は、併用投与時の方がやや短かった。CL/Fの平均及びV_z/Fの幾何平均は、AUC減少のため併用投与時の方がやや高かった。19及び26日目のCL/Fの平均及びV_z/Fの幾何平均は1日目と同程度であった。

表 2.7.6-168 ミダゾラム単独投与時（ASP2151反復投与前後）及びミダゾラム+ASP2151併用投与時のミダゾラムのPKパラメータ（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ミダゾラム 単独 ：1日目	ミダゾラム +ASP2151併用 ：12日目	ミダゾラム 単独 ：19日目	ミダゾラム 単独 ：26日目
		(n=18)	(n=18)	(n=18)	(n=18)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	34.5	23.4	38.8	36.8
	被験者間CV（%）	21.2	32.5	23.1	41.4
AUC_{last} (h·ng/mL)	幾何平均	111.0	56.7	121.9	118.9
	被験者間CV（%）	28.0	28.8	30.7	36.2
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	113.1	58.0	124.4	122.1
	被験者間CV（%）	28.1	29.2	31.7	37.3
t_{max} (h)	中央値	0.50	0.50	0.50	0.50
	最小値–最大値	0.50–1.52	0.25–1.50	0.50–1.50	0.28–2.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.16	0.21	0.16	0.17
	被験者間CV（%）	37.0	52.7	43.7	52.3
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	4.2	3.3	4.3	4.1
	被験者間CV（%）	37.0	52.7	43.7	52.3
CL/F (L/h)	平均	68.5	134.3	63.0	65.2
	標準偏差	16.88	36.44	18.92	22.25
V_z/F (L)	幾何平均	406.5	622.0	370.8	366.6
	被験者間CV（%）	46.3	47.0	43.1	41.0

総括報告書（5.3.3.4-8）Table 7から引用

表 2.7.6-169 ASP2151がミダゾラムの暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

項目	最小二乗平均		ミダゾラム+ASP2151併用/ミダゾラム単独の幾何平均比	
	ミダゾラム+ASP2151併用	ミダゾラム単独	点推定値（%）	90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	23.39	34.45	67.89	59.37, 77.64
AUC_{inf}（h·ng/mL）	57.96	113.10	51.25	46.85, 56.06

総括報告書（5.3.3.4-8）Table 8から引用

表 2.7.6-170 CYP3A4の回復状況（PKパラメータ解析対象集団）

項目		1日目（比較対照）	12日目	19日目	26日目
C_{max}（ng/mL）	最小二乗平均	34.45	23.39	38.79	36.79
	1日目に対する幾何平均比（95%信頼区間）	該当せず	67.89 (57.96, 79.53)	112.58 (96.11, 131.87)	106.78 (91.16, 125.08)
AUC_{inf}（h·ng/mL）	最小二乗平均	113.10	57.96	124.42	122.07
	1日目に対する幾何平均比（95%信頼区間）	該当せず	51.25 (45.56, 57.66)	110.01 (97.79, 123.76)	107.93 (95.94, 121.42)

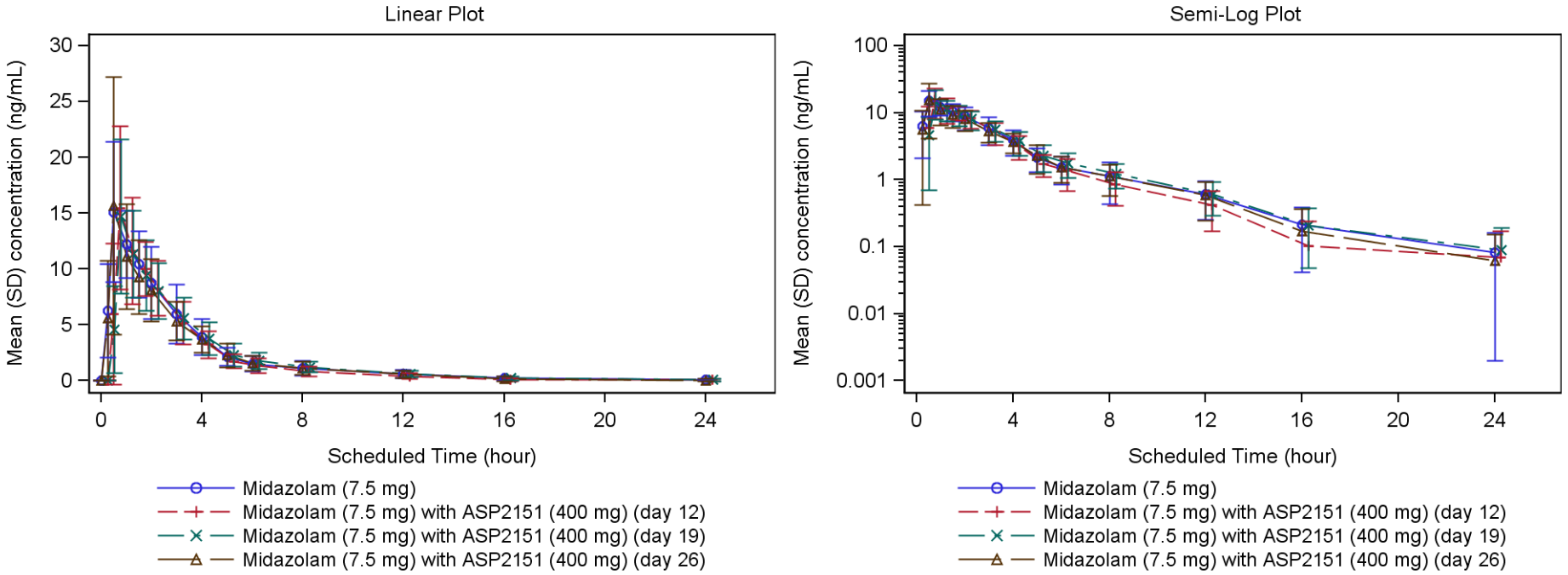
総括報告書（5.3.3.4-8）Table 9から引用

(2) 1-ヒドロキシミダゾラム

ミダゾラム単独投与時（1日目）、ASP2151反復投与最終日のミダゾラム+ASP2151併用投与時（12日目）及びASP2151反復投与終了後ミダゾラム単独投与時（19及び26日目）の血漿中1-ヒドロキシミダゾラム濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-66に示した。

血漿中1-ヒドロキシミダゾラム濃度の平均は、ASP2151反復投与前の単独投与時（1日目）、併用投与時（12日目）、ASP2151反復投与後の単独投与時（19及び26日目）で同程度であった。いずれの投与条件・投与日でも、血漿中1-ヒドロキシミダゾラム濃度の平均は投与後24時間にはLLOQ（0.1 ng/mL）であった。

図 2.7.6-66 ミダゾラム単独投与時（ASP2151反復投与前後）及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の血漿中1-ヒドロキシミダゾラム濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-8）Figure 2から引用

ミダゾラム単独投与時（1日目）、ASP2151反復投与最終日のミダゾラム+ASP2151併用投与時（12日目）及びASP2151反復投与終了後ミダゾラム単独投与時（19及び26日目）の1-ヒドロキシミダゾラムのPKパラメータを表 2.7.6-171に要約し、ASP2151が1-ヒドロキシミダゾラムの暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-172に示した。

1-ヒドロキシミダゾラムの暴露量は、ASP2151反復投与前の単独投与時（1日目）、併用投与時（12日目）、反復投与終了後の単独投与時（19及び26日目）で同程度であった。単独投与時（1日目）に対する併用投与時（12日目）の暴露量の幾何平均比の90%信頼区間は、C_{max}及びAUC_{inf}ともに80%～125%の範囲内に含まれた。

投与条件・投与日にかかわらず、t_{max}の中央値は同じで、$t_{1/2}$の幾何平均は同程度であった。

表 2.7.6-171 ミダゾラム単独投与時（ASP2151反復投与前後）及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の1-ヒドロキシミダゾラムのPKパラメータ（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ミダゾラム 単独 ：1日目	ミダゾラム +ASP2151併用 ：12日目	ミダゾラム 単独 ：19日目	ミダゾラム 単独 ：26日目
		(n=18)	(n=18)	(n=18)	(n=18)
C_{max} （ng/mL）	幾何平均	15.7	15.9	14.9	14.2
	被験者間CV（%）	33.2	40.9	35.0	59.3
AUC_{last} （h·ng/mL）	幾何平均	44.0	39.0	42.2	40.4
	被験者間CV（%）	30.3	32.3	31.3	36.5
AUC_{inf} （h·ng/mL）	幾何平均	44.9	39.9	43.2	41.6
	被験者間CV（%）	29.3	31.9	30.5	35.5
t_{max} （h）	中央値	0.50	0.50	0.50	0.50
	最小値–最大値	0.50–1.52	0.25–1.50	0.50–1.50	0.28–1.50
λ_z （1/h）	幾何平均	0.2	0.2	0.2	0.2
	被験者間CV（%）	39.7	47.4	35.4	42.0
$t_{1/2}$ （h）	幾何平均	3.8	3.1	3.5	3.3
	被験者間CV（%）	39.7	47.4	35.4	42.0

総括報告書（5.3.3.4-8）Table 11から引用

表 2.7.6-172 ASP2151が1-ヒドロキシミダゾラムの暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

項目	最小二乗平均		ミダゾラム+ASP2151併用 /ミダゾラム単独の幾何平均比	
	ミダゾラム+ ASP2151併用	ミダゾラム単独	点推定値（%）	90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	15.85	15.70	100.94	87.25, 116.77
AUC_{inf}（h·ng/mL）	39.86	44.91	88.76	81.25, 96.96

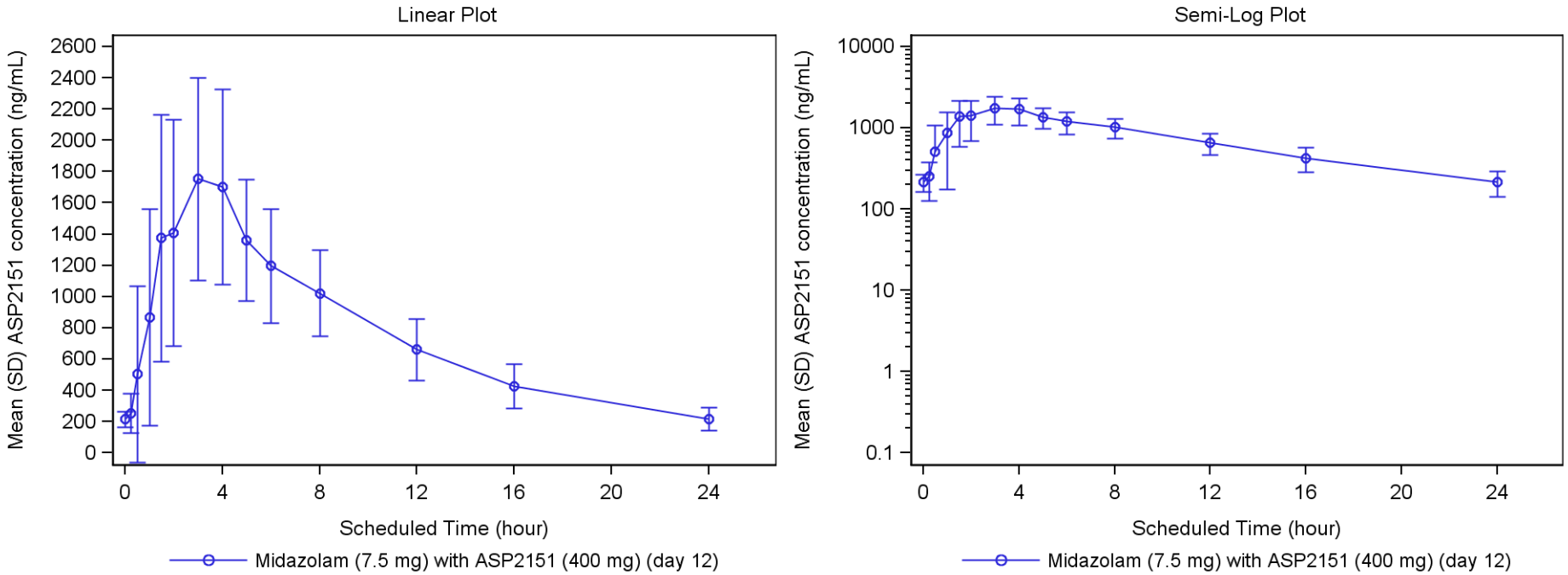
総括報告書（5.3.3.4-8）Table 12から引用

(3) ASP2151

ミダゾラム+ASP2151併用投与時（12日目）の血漿中ASP2151濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-67、ASP2151反復投与期間中（5～12日目）の血漿中ASP2151トラフ濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-68に示し、ASP2151のPKパラメータを表 2.7.6-173に要約した。

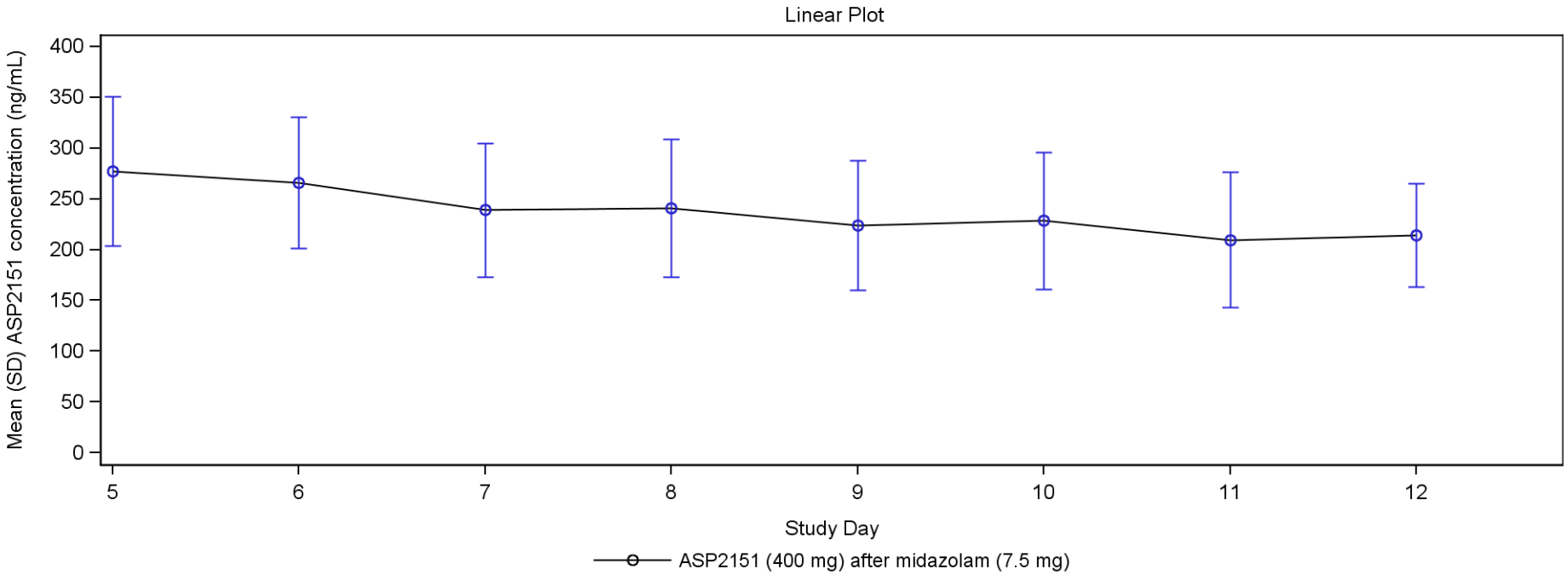
10日間反復投与後のASP2151のPKパラメータは、健康志願者を対象にASP2151を反復投与した15L-CL-010試験（添付資料5.3.3.4-3）を含む過去の試験の結果と同様であった。したがって、反復投与最終日のミダゾラムの併用投与はASP2151のPKに影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.6-67 ミダゾラム+ASP2151併用投与時の血漿中ASP2151濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-8）Figure 3から引用

図 2.7.6-68 ASP2151反復投与期間中（5～12日目）の血漿中ASP2151トラフ濃度の平均（標準偏差）の推移（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-8）Figure 4から引用

表 2.7.6-173 ミダゾラム+ASP2151併用投与時のASP2151のPKパラメータ（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ミダゾラム+ASP2151併用：12日目 (n=18)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	1761.4
	被験者間CV（%）	37.9
AUC_{tau} (h·ng/mL)	幾何平均	17167.0
	被験者間CV（%）	31.7
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	19334.2
	被験者間CV（%）	31.7
t_{max} (h)	中央値	3.00
	最小値–最大値	1.00–5.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.095
	被験者間CV（%）	12.0
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	7.3
	被験者間CV（%）	12.0
CL/F (L/h)	平均	21.61
	標準偏差	6.35
V_z/F (L)	幾何平均	216.8
	被験者間CV（%）	30.5

総括報告書（5.3.3.4-8）Table 14から引用

2.7.6.18.2.5 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与開始後（事後検査までの期間を含む）に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類で判定し、「否定できない」に該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団でのTEAEの発現状況を表 2.7.6-174、SOC、PTごとのすべてのTEAEを表 2.7.6-175、因果関係が否定できないTEAEを表 2.7.6-176に示した。

TEAEは、すべての被験者で1件以上報告された。TEAEの発現例数は、ミダゾラム単独投与期とミダゾラム+ASP2151併用投与期で同数（17例）であり、ASP2151単独投与期で少なかった（4例）。TEAEの重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

すべての被験者で傾眠がミダゾラムの4回中1回以上の投与後に合計68件報告された。いずれの傾眠もミダゾラムとの因果関係は否定できないと判断され、ASP2151との因果関係は否定できると判断された。傾眠以外の治験薬との因果関係が否定できないTEAEは2例2件であり、浮動性めまいがミダゾラム単独投与期に1例、頭痛がASP2151単独投与期に1例に報告された。その他のすべてのTEAEは治験薬投与との因果関係が否定できると判断された。

表 2.7.6-174 TEAEの発現状況（安全性解析対象集団）

		ミダゾラム単独投与期 (n=18)[a]	ASP2151単独投与期 (n=18)[b]	ミダゾラム+ASP2151併用投与期 (n=18)[c]	治験期間全体 (n=18)
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例数		17 (94.4)	4 (22.2)	17 (94.4)	18 (100.0)
重症度別	軽度[d]	9 (50.0)	4 (22.2)	0	1 (5.6)
	中等度	8 (44.4)	0	17 (94.4)	17 (94.4)
	高度	0	0	0	0
因果関係が否定できないTEAE		17 (94.4)	1 (5.6)	17 (94.4)	18 (100.0)

a：1日目のミダゾラム投与後から3日目のASP2151投与前までに発現したTEAE
b：3日目のASP2151投与後から12日目のミダゾラム+ASP2151併用投与前までに発現したTEAE
c：12日目のミダゾラム+ASP2151併用投与後に発現したTEAE
d：当該投与期に軽度のTEAEのみが発現した被験者をカウントした。
総括報告書（5.3.3.4-8）Table 14.3.1.1から改変

表 2.7.6-175 SOC、PTごとのすべてのTEAE（安全性解析対象集団）

［SOC］ PT	ミダゾラム 単独投与期 (n=18)[a] 例数 (%)	ASP2151 単独投与期 (n=18)[b] 例数 (%)	ミダゾラム +ASP2151 併用投与期 (n=18)[c] 例数 (%)	治験期間 全体 (n=18) 例数 (%)
TEAE発現例	17 (94.4)	4 (22.2)	17 (94.4)	18 (100.0)
［神経系障害］	17 (94.4)	1 (5.6)	17 (94.4)	18 (100.0)
傾眠	17 (94.4)	0	17 (94.4)	18 (100.0)
頭痛	0	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (16.7)
浮動性めまい	1 (5.6)	1 (5.6)	0	2 (11.1)
片頭痛	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
［感染症および寄生虫症］	1 (5.6)	0	3 (16.7)	4 (22.2)
鼻咽頭炎	1 (5.6)	0	3 (16.7)	4 (22.2)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (16.7)
鼻出血	1 (5.6)	1 (5.6)	0	2 (11.1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
［一般・全身障害および投与部位の状態］	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)
カテーテル留置部位炎症	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
活力増進	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
［胃腸障害］	0	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)
腹痛	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
口唇出血	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
［筋骨格系および結合組織障害］	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)
背部痛	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
横紋筋融解症	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
［皮膚および皮下組織障害］	0	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)
脱毛症	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
皮膚炎	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
［耳および迷路障害］	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
耳不快感	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
［眼障害］	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
［代謝および栄養障害］	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
食欲減退	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)

事象名：MedDRA/J Ver. 18.0
同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合は、当該SOC・PTで投与期ごとに1回カウントした。
a：1日目のミダゾラム投与後から3日目のASP2151投与前までに発現したTEAE
b：3日目のASP2151投与後から12日目のミダゾラム+ASP2151併用投与前までに発現したTEAE
c：12日目のミダゾラム+ASP2151併用投与後に発現したTEAE
総括報告書（5.3.3.4-8）Table 14.3.1.2から引用

表 2.7.6-176 SOC、PTごとの因果関係が否定できないTEAE（安全性解析対象集団）

［SOC］ PT	ミダゾラム単独投与期 (n=18)[a] 例数 (%)	ASP2151単独投与期 (n=18)[b] 例数 (%)	ミダゾラム+ASP2151併用投与期 (n=18)[c] ミダゾラムとの因果関係が否定できない 例数 (%)	ASP2151との因果関係が否定できない 例数 (%)	両剤との因果関係が否定できない 例数 (%)	全体 例数 (%)	治験期間全体 (n=18) 例数 (%)
TEAE発現例	17 (94.4)	1 (5.6)	17 (94.4)	0	0	17 (94.4)	18 (100.0)
［神経系障害］	17 (94.4)	1 (5.6)	17 (94.4)	0	0	17 (94.4)	18 (100.0)
傾眠	17 (94.4)	0	17 (94.4)	0	0	17 (94.4)	18 (100.0)
頭痛	0	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (5.6)
浮動性めまい	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (5.6)

事象名：MedDRA/J Ver. 18.0
同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合は、当該SOC・PTで投与期ごとに1回カウントした。
a：1日目のミダゾラム投与後から3日目のASP2151投与前までに発現したTEAE
b：3日目のASP2151投与後から12日目のミダゾラム+ASP2151併用投与前までに発現したTEAE
c：12日目のミダゾラム+ASP2151併用投与後に発現したTEAE
総括報告書（5.3.3.4-8）Table 14.3.1.3から引用

(2) 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

(3) 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

血糖値について、3～12日目の平均はベースライン（1日目）と同程度であったが、–1日目及び13日目～治験終了までの平均はベースラインと比較して約2 mmol/L低かった。この結果は、ベースライン（1日目）及び3～12日目には血液検体が食事の直後に採取されたが、その他の日には食事の直後に採取されなかったことによるものと考えられた。血糖値以外では、治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.18.2.6 結論

健康男性を対象として、ASP2151 400 mgの10日間反復投与によるCYP3A4の誘導及び回復への影響を評価するとともに、ASP2151の単独反復投与時及びミダゾラム単回投与との併用投与時の忍容性及び安全性を評価した。更に、ASP2151反復投与が1-ヒドロキシミダゾラムのPKに及ぼす影響を評価した。

その結果、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}は、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比が100%を下回り、その90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかった。したがって、ASP2151反復投与はCYP3A4を誘導することが示された。その誘導作用はASP2151最終投与から1週間後には消失した。また、ASP2151反復投与は、ミダゾラムから1-ヒドロキシミダゾラムへの代謝に影響しないことが示された。反復投与後のASP2151未変化体のPKは、ミダゾラムの併用投与に影響されないと考えられた。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。全体で最も多かったTEAEは傾眠であり、すべての被験者でミダゾラム投与後に少なくとも1回（合計68件）報告された。す

べての傾眠はミダゾラムとの因果関係が否定できないと判断され、ASP2151との因果関係は否定できると判断された。傾眠以外の治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、ミダゾラム単独投与期にみられた浮動性めまい（1例）及びASP2151単独投与期にみられた頭痛（1例）であった。その他のすべてのTEAEは治験薬投与との因果関係が否定できると判断された。TEAEの重症度はいずれも軽度又は中等度であった。治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められなかった。ASP2151 400 mgの単独反復投与、ミダゾラムとの併用投与ともに、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.19 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（ブプロピオンとの薬物相互作用試験）／M522101-EU25（添付資料5.3.3.4-9）

2.7.6.19.1 治験方法の概要

治験標題：A single-centre, open-label study in healthy men to investigate the effect of repeated oral doses of ASP2151 on the pharmacokinetics of bupropion（健康男性を対象としてブプロピオンの薬物動態に対するASP2151反復経口投与の影響を検討する単施設、非盲検試験）

治験責任医師：[redacted], MBBS, MPhil

実施医療機関：[redacted]（イギリス）

治験実施期間：2015年2月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2015年4月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

健康男性を対象として、ASP2151反復経口投与によるCYP2B6の誘導及び回復への影響を、ブプロピオン単回経口投与のPKを検討することにより評価する。

(2) 副次目的

ASP2151を単独反復投与したとき及びブプロピオン単回投与と併用投与したときの忍容性及び安全性を評価する。

(3) 探索的目的

- 健康男性を対象として、ブプロピオン単回投与後のヒドロキシブプロピオンのPKにASP2151反復経口投与が及ぼす影響を評価する。
- 健康男性を対象として、ブプロピオン単回経口投与との併用下で、ASP2151の定常状態のPKを明らかにする。

治験のデザイン：非盲検

治験薬初回投与前28日以内にスクリーニングを実施し、適格性を満たした被験者に対して、1、15、22及び29日目にブプロピオン150 mgを単回経口投与した。また、6～15日目にASP2151 400 mgを1日1回10日間反復経口投与した。被験者は、治験薬初回投与前日（–1日目）～19日目、21～26日目、28～33日目に実施医療機関へ入院した。また、36日目に来院して規定の調査・観察を受け、45日目に来院して最終事後検査を受けた。

対象：健康男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

(1) 健康男性志願者
(2) 18～45歳の者
(3) BMIが18.0～30.9 kg/m^{2}の者
(4) 本治験の性質及び本治験への参加により生じ得る危険を理解する能力が十分にあり、治験責任医師又は治験分担医師との十分な意思疎通が可能で、本治験の要求事項を遵守して本治験への参加を完遂できる者
(5) 同意説明文書を読んだ後、且つ治験責任医師若しくは治験分担医師又はその指名した者と

本治験について協議する機会を与えられた後に、治験への参加に文書で同意する意思がある者

(6) The Over-volunteering Prevention Systemにデータが入力されることに文書で同意する意思がある者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

(1) 治験開始前スクリーニング時に、既往歴、身体所見、心電図又は臨床検査値に本治験の目的遂行や被験者の安全を妨げ得る臨床的に重要な異常が認められた者
(2) スクリーニング時の肝機能検査値［AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、ビリルビン、γ-GTP］のいずれかの値がULNの1.5倍を超えた者
(3) PLTが基準範囲外である者（基準範囲：129,000–346,000/μL）
(4) 本治験への参加を無効にする、又は必要以上に危険にする急性若しくは慢性の疾患がある者、又はそのような慢性疾患の既往歴がある者
(5) 臨床的に意義のある内分泌障害、甲状腺機能障害、肝機能障害、呼吸器疾患、腎機能障害、糖尿病若しくは冠動脈心疾患がある者、又は精神疾患の既往歴がある者
(6) 出血性素因、頭部損傷、頭蓋内腫瘤、水頭症、てんかん、発作、うつ病、自傷行為（又は自傷念慮）又は摂食障害の既往歴がある者
(7) 薬剤の吸収に影響し得る手術（胃バイパス等）を受けた者又はそのような医学的状態にある者
(8) 薬剤に対する高度の副作用のある者又はその既往歴がある者、複数（3剤超）の薬剤に対するアレルギーの既往歴がある者、又は治験薬に対する過敏症がある者
(9) 治験薬初回投与前28日以内に、CYP3A4、CYP2C8、CYP2B6、CYP2D6又はCYP2C19による代謝経路に影響することが既知の処方薬、その他の薬剤又は生薬（St. John’s Wort等）を使用した者（治験責任医師又は治験分担医師並びに治験依頼者が臨床的に意義のある使用ではないと判断した場合を除く）
(10) 治験薬初回投与前7日以内にアセトアミノフェン以外の市販薬を使用した者
(11) 治験薬初回投与前3カ月以内に他の新規化合物又は処方薬の臨床研究に参加した者
(12) 薬物若しくはアルコールを乱用している者、これらの乱用歴がある者、又は1週当たり21単位を超えて飲酒している者
(13) 喫煙者又は治験薬初回投与前6カ月以内にタバコ若しくはニコチン含有物を常用した者
(14) スクリーニング時に座位で測定した血圧及び脈拍数が以下の範囲外であった者
- 収縮期血圧：90～140 mmHg
- 拡張期血圧：40～90 mmHg
- 脈拍数：40～100 bpm

ただし、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義のある測定結果ではないと判断した場合は組入れ可とした。

(15) 治験実施計画書の要求事項に協力しない可能性がある者
(16) 尿中薬物検査で薬物乱用が確認された者
(17) HBs抗原、HCV抗体、HIV-1抗体又はHIV-2抗体が陽性の者
(18) 本治験前3カ月以内に献血等で400 mL超の失血があった者
(19) かかりつけ医により本治験への参加を反対された者

目標症例数：24例（組入れ24例）

＜症例数の設定根拠＞

ブプロピオン150 mgを単回投与した過去の臨床研究2試験の結果から、C_{max}及びAUC_{inf}の被験者内CVは15%～30%と予測された。本治験の検出力は、以下のモデルを用いたシミュレーション（1万回）により見積もった。モデルには、投与条件（ブプロピオン+ASP2151併用投与、ブプロピオン単独投与）を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

$$\ln(\text{PKパラメータ}_{ij}) = \text{投与条件}_i + \text{被験者}_j + e_{ij}$$

被験者内CVを22.5%（15%と30%の平均）とし、C_{max}及びAUC_{inf}についての真の幾何平均比（併用投与/単独投与）を1.0、90%信頼区間の許容範囲を80%～125%としたとき、24例での検出力は93%であった。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠
ロット番号[redacted]

(2) ブプロピオン：Zyban®徐放錠150 mg
ブプロピオン塩酸塩を150 mg含有する錠剤
ロット番号[redacted]

投与方法：

投与前夜から投与日の朝食まで絶食とし（飲水は可）、朝食終了30分後に水100 mLとともに治験薬を服用した。

前治療：

除外基準(9)又は(10)に該当する者を除外した。

併用療法：

治験薬以外の薬剤の併用は、かかりつけ医が必要であると判断した場合、又は治験責任医師若しくは治験分担医師がやむを得ないと判断した場合に可とした。軽度疼痛に対するアセトアミノフェンの使用は可とした。薬剤を併用した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断によっては当該被験者の治験を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-177のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目

ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの血漿中濃度の測定値を用いて、それぞれのC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F及びV_z/Fを求めた（CL/F及びV_z/Fはブプロピオンのみ）。血漿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、ASP2151未変化体の7～15日目のC_{trough}並びに15日目のC_{max}、AUC_{tau}、AUC_{inf}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F及びV_z/Fを求めた。

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

a) 血液学的検査

HGB、RBC、MCV、MCH、MCHC、HCT、WBC、白血球分画、PLT

b) 血液生化学的検査
尿素、CRE、UA、総ビリルビン、TP、ALB、グロブリン、ALP、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、GLU、P、コレステロール、TG、K、Na、Ca、Cl

c) 尿検査
蛋白、潜血、ケトン体、糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、白血球エステラーゼ、比重、亜硝酸塩、pH、NAG

3) 12誘導心電図

4) バイタルサイン
血圧（仰臥位）、脈拍数、体温（口腔内）、呼吸数

5) 身体所見

解析方法：

(1) 薬物動態

PK濃度解析対象集団は、ブプロピオンを少なくとも1回服用し、1時点以上の血漿中薬物濃度データを有する被験者とした。また、PKパラメータ解析対象集団は、PK濃度解析対象集団のうち、1項目以上のPKパラメータのデータを有する被験者とした。

各測定時点の血漿中薬物濃度及びPKパラメータは、例数、平均（算術平均）、中央値、最小値、最大値、標準偏差、CV及び95%信頼区間を求めた。対数変換したPKパラメータは、幾何平均、その95%信頼区間及び標準偏差も求めた。ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの上記データは、ブプロピオン投与日別（1、15、22及び29日目）に示した。なお、血漿中薬物濃度のLLOQは、ブプロピオンが2.5 ng/mL、ヒドロキシブプロピオンが10 ng/mL、ASP2151未変化体が5 ng/mLであった。

ASP2151がCYP2B6に及ぼす影響は、1日目のブプロピオン単独投与（標準投与）とブプロピオン+ASP2151併用投与（試験投与）を比較することにより評価した。ブプロピオンのC_{max}及びAUC_{inf}を対数変換し、投与条件を固定効果、被験者を変量効果として分散分析により解析した。パラメータごとに最小二乗平均の投与条件間差及びその90%信頼区間を逆対数変換し、ブプロピオン単独投与に対するブプロピオン+ASP2151併用投与の幾何平均比及びその90%信頼区間を求めた。C_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも80%～125%に含まれた場合に、臨床的に意義のある薬物相互作用はないこととした。

同様に、ASP2151がヒドロキシブプロピオンのPKに及ぼす影響を評価した。

更に、ASP2151がブプロピオンのPKに及ぼす影響を22日目及び29日目でも同様に検討し、CYP2B6の回復状況を評価した。パラメータごとの1日目に対する15、22及び29日目の幾何平均比の95%信頼区間を指標として、CYP2B6濃度がASP2151反復投与前のレベルに回復するまでの期間を明らかにした。

(2) 安全性

本治験に組み入れられ、ブプロピオンを少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、投与期別（ブプロピオン単独投与期、ASP2151単独投与期、ブプロピオン+ASP2151併用投与期）に以下の解析を行った。各投与期の定義を以下に示した。

- ブプロピオン単独投与期：1日目のブプロピオン投与後から6日目のASP2151投与前まで
- ASP2151単独投与期：6日目のASP2151投与後から15日目のブプロピオン+ASP2151併用投与前まで

- ブプロピオン+ASP2151併用投与期：15日目のブプロピオン+ASP2151併用投与後

TEAE及び因果関係が否定できないTEAEをMedDRAのSOC別及びPT別に集計した。また、TEAEをSOC別及びPT別並びに重症度別に集計した。

臨床検査の計量値項目、心電図及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量を評価時期別に要約した。また、臨床検査の計量値項目及び心電図は、臨床的に重要である可能性のある異常変動を評価時期別に頻度集計した。臨床検査の計数値項目は、評価時期別及びカテゴリー別に頻度集計した。ベースラインは治験薬初回投与前の直近のデータとした。

表 2.7.6-177 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング[a]	治験薬投与期（日目）																		事後検査[o]
		–1	1	2～5	6～14	15	16	17	18	19	21	22	23～25	26	28	29	30～32	33	36	45日目
同意取得	X																			
選択・除外基準	X																			
治療・手術歴	X																			
入院		←----------								----------→	←----------			----------→	←----------			----------→		
ASP2151投与[b]					X	X														
ブプロピオン投与[c]			X			X						X				X				
来院	X																		X	X
安全性評価																				
身体所見[d]	X	X			X	X				X	X			X	X			X		X
身長[e]・体重	X	X									X				X					
バイタルサイン[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
12誘導心電図[g]	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X		X	X	X		X		X
臨床検査																				
血清学的検査	X																			
血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査[h]	X	X		X[h]	X[h]	X	X	X[i]	X	X[i]	X	X[i]	X[h]	X[i]	X	X[i]	X[h]	X[i]	X	X
尿中薬物検査、呼気アルコール濃度・喫煙検査[j]	X	X									X				X					
遺伝子型解析			X[k]																	
採血																				
ASP2151のPK[l]					X	X	X													
ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンのPK[m]			X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		
随時観察																				
自殺傾向に関する問診[n]		X			X					X	X			X	X			X	X	X
併用療法	←----------																			----------→
有害事象	←----------																			----------→

脚注は次ページに示した。

表 2.7.6-177 調査・観察スケジュール （続き）

a：治験薬初回投与前28日以内に実施した。
b：6～15日目にASP2151 400 mgを1日1回投与した。
c：1、15、22及び29日目にブプロピオン150 mgを投与した。
d：6、8、11、15、19、26及び33日目（投与前）に簡略的な健康診断を実施した。
e：身長はスクリーニング時にのみ測定した。
f：1、7～14、22及び29日目の投与前、6日目の投与前、投与後1、2、4、6及び12時間、15日目の投与前、投与後1、2、4、6、12、24、48及び72時間に血圧、脈拍数、体温（口腔内）及び呼吸数を測定した。2～5、23～25及び30～32日目の朝にも測定した。
g：1、7～14、22及び29日目の投与前、6日目の投与前、投与後1、2、4、6及び12時間、15日目の投与前、投与後1、2、4、6、12、24、48及び72時間に検査した。6日目及び15日目投与前は繰返し3回（約2分間隔）検査し、その他の時期は各1回検査した。
h：スクリーニング時、–1、2、6～14、15、16、18、21、23、28、30、36及び45日目に血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施した。
i：17、19、22、26、29及び33日目の朝（投与日は投与前）に血液学的検査のみを実施した。
j：乱用薬物の検査項目には、スクリーニング時及び–1日目にのみアンフェタミンを含めた。
k：CYP2B6の遺伝子型解析用に1日目投与前に採血した。
l：ASP2151のPK解析用に、6～14日目の投与前、15日目の投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16及び24時間に採血した。
m：ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンのPK解析用に、1、15、22及び29日目の投与前、投与後0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、60、72及び96時間に採血した。
n：–1、14、19、21、26、28、33、36及び45日目に有害情報の調査の一環として自殺傾向に関する問診を行った。
o：45日目（ASP2151最終投与後30±2日）に実施した。

2.7.6.19.2 結果

2.7.6.19.2.1 被験者の内訳とその取扱い

24例が組み入れられ、全員が治験を完了した。

治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。以下の軽微な逸脱が報告され、いずれも本治験の結果に影響しないと治験責任医師又は治験分担医師は判断した。

- 投与後4時間は絶食の規定であったが、5例が投与後約3.5時間以降4時間未満に昼食を摂った。
- 評価時期の逸脱が合計9件あり、いずれも規定の許容範囲から1時間以内の逸脱であった。

治験を完了した24例全員を安全性解析対象集団、PK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用した。

2.7.6.19.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-178に示した。

年齢の平均（最小値～最大値）は32.6（20～45）歳であった。白人種が最も多く、24例中18例であった。体重の平均は78.07 kg、BMIの平均は24.46 kg/m^{2}であった。

表 2.7.6-178 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又はカテゴリー		n=24
年齢（歳）	平均（標準偏差）		32.6 (7.14)
	最小値–最大値		20–45
人種	白人種		18 (75.0)
	黒人種又はアフリカ系アメリカ人		3 (12.5)
	アジア人種		1 (4.2)
	その他：白人種とアフリカ系黒人種の混血		1 (4.2)
	その他：混血（アフリカ人とイタリア人)		1 (4.2)
民族	非ヒスパニック及び非ラテン		23 (95.8)
	ヒスパニック又はラテン		1 (4.2)
身長（cm）	平均（標準偏差）		178.7 (5.32)
	最小値–最大値		169–188
体重（kg）	平均（標準偏差）		78.07 (9.463)
	最小値–最大値		64.3–99.8
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）		24.46 (2.800)
	最小値–最大値		20.0–30.1
喫煙歴	あり		4 (16.7)
飲酒	あり		15 (62.5)
	飲酒量[a]（単位/週）	平均（標準偏差）	5.8 (3.80)
		最小値–最大値	1–12

カテゴリー集計：数値は例数（%）
a：「あり」の被験者のみで集計
総括報告書（5.3.3.4-9）Table 14.1.1から改変

2.7.6.19.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

すべての被験者で、治験実施計画書に規定のとおりにブプロピオン150 mgが1、15、22及び29日目に単回投与され、ASP2151 400 mgが6～15日目に1日1回10日間反復投与された。

2.7.6.19.2.4 薬物動態

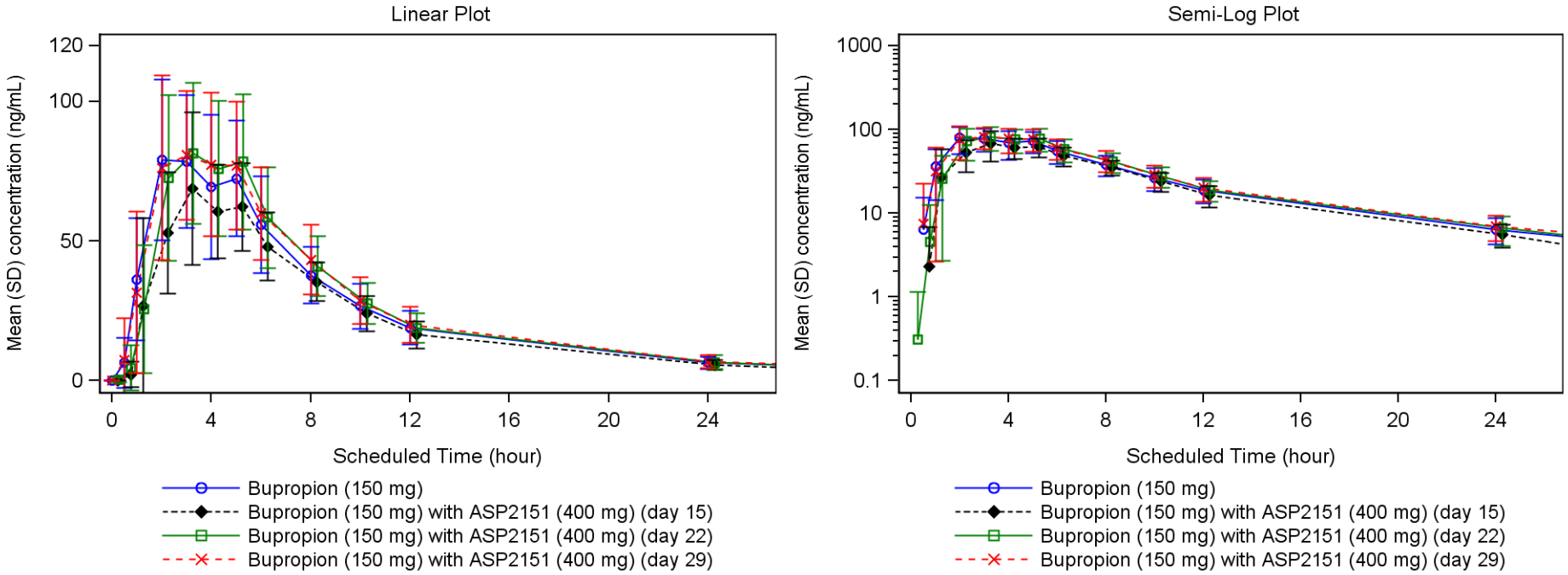
(1) ブプロピオン

ブプロピオン単独投与時（ASP2151反復投与の前及び後）及びブプロピオン+ASP2151併用投与時の血漿中ブプロピオン濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-69に示した。

投与後約2～6時間の血漿中ブプロピオン濃度の平均は、ASP2151反復投与前の単独投与時（1日目）及び反復投与後の単独投与時（22及び29日目）のいずれと比較しても、併用投与時（15日目）の方が低かった。その他の時点では、単独投与時と併用投与時で血漿中ブプロピオン濃度の平均に大きな差はなかった。

いずれの投与条件・投与日でも、血漿中ブプロピオン濃度の平均は投与後36時間にはLLOQ（2.5 ng/mL）付近、投与後72時間にはLLOQ未満であった。

図 2.7.6-69 ブプロピオン単独投与時（ASP2151反復投与の前及び後）及びブプロピオン+ASP2151併用投与時の血漿中ブプロピオン濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-9）Figure 1から引用

ブプロピオン単独投与時（ASP2151反復投与の前及び後）及びブプロピオン+ASP2151併用投与時のブプロピオンのPKパラメータを表 2.7.6-179に要約し、ASP2151がブプロピオンの暴露量に及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-180、CYP2B6の回復状況の検討結果を表2.7.6-181に示した。

ブプロピオンの暴露量（C_{max}及びAUC_{inf}）は、単独投与時よりも併用投与時の方が小さかった。ASP2151反復投与前の単独投与時（1日目）に対する併用投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は約84%であり、その90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれなかった。したがって、ブプロピオンの暴露量は、単独投与時と併用投与時の間で統計学的に有意な差が認められた。

ブプロピオン単独投与時の暴露量は、ASP2151反復投与前（1日目）及び反復投与後（22及び29日目）で同程度であった。1日目に対する22日目のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の95%信頼区間は100%を含んだ。したがって、ASP2151がブプロピオンの暴露量に及ぼす影響は、ASP2151最終投与から7日後までに消失した。

投与条件・投与日にかかわらず、ブプロピオンのt_{max}の中央値は同じで、$t_{1/2}$の幾何平均は同程度であった。CL/Fの平均は併用投与時の方がやや高く、これは併用投与によりAUCが減少したことと整合した。V_z/Fの幾何平均は投与条件・投与日にかかわらず同程度であった。

表 2.7.6-179 ブプロピオン単独投与時（ASP2151反復投与の前及び後）及びブプロピオン+ASP2151併用投与時のブプロピオンのPKパラメータ（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ブプロピオン 単独 ：1日目 (n=24)	ブプロピオン +ASP2151併用 ：15日目 (n=24)	ブプロピオン 単独 ：22日目 (n=24)	ブプロピオン 単独 ：29日目 (n=24)
C_{max} （ng/mL）	幾何平均	91.28	76.94	92.21	95.00
	被験者間CV（%）	27.2	30.3	28.0	25.2
AUC_{last} （h·ng/mL）	幾何平均	732.3	608.9	742.8	794.2
	被験者間CV（%）	29.9	26.5	31.8	29.4
AUC_{inf} （h·ng/mL）	幾何平均	777.6	653.7	785.5	841.4
	被験者間CV（%）	30.0	26.1	31.1	29.0
t_{max} （h）	中央値	3.000	3.000	3.000	3.000
	最小値–最大値	2.00–6.00	1.00–5.98	2.00–5.00	1.00–5.00
λ_z （1/h）	幾何平均	0.0710	0.0850	0.0759	0.0635
	被験者間CV（%）	47.7	42.1	37.0	42.7
$t_{1/2}$ （h）	幾何平均	9.764	8.158	9.130	10.920
	被験者間CV（%）	47.7	42.1	37.0	42.7
CL/F （L/h）	平均	200.64	236.46	199.59	185.59
	標準偏差	56.333	57.200	62.041	57.707
V_z/F （L）	幾何平均	2717.3	2700.7	2515.4	2808.8
	被験者間CV（%）	25.5	26.8	23.9	35.2

総括報告書（5.3.3.4-9）Table 14.2.4及びTable 14.2.7から改変

表 2.7.6-180 ASP2151がブプロピオンの暴露量に及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

項目	最小二乗平均		ブプロピオン+ASP2151併用/ブプロピオン単独の幾何平均比	
	ブプロピオン+ASP2151併用	ブプロピオン単独（1日目）	点推定値（%）	90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	76.94	91.28	84.29	78.00, 91.10
AUC_{inf}（h·ng/mL）	653.70	777.61	84.07	78.85, 89.63

総括報告書（5.3.3.4-9）Table 7から引用

表 2.7.6-181 CYP2B6の回復状況（PKパラメータ解析対象集団）

項目		1日目（比較対照）	15日目	22日目	29日目
C_{max}（ng/mL）	最小二乗平均	91.28	76.94	92.21	95.00
	1日目に対する幾何平均比	該当せず	84.29	101.02	104.07
	(95%信頼区間)		(76.74, 92.60)	(91.96, 110.97)	(94.74, 114.32)
AUC_{inf}（h·ng/mL）	最小二乗平均	777.61	653.70	785.52	841.36
	1日目に対する幾何平均比	該当せず	84.07	101.02	108.20
	(95%信頼区間)		(78.12, 90.46)	(93.88, 108.70)	(100.55, 116.43)

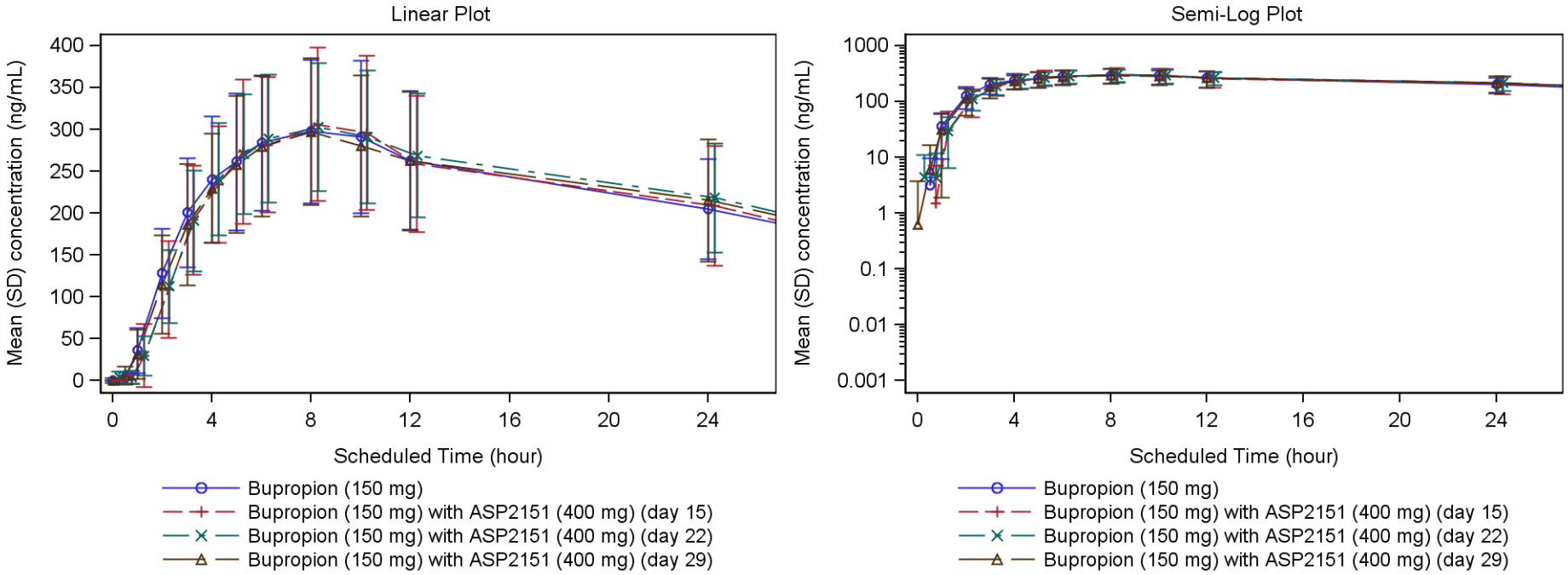
総括報告書（5.3.3.4-9）Table 8から引用

(2) ヒドロキシブプロピオン

ブプロピオン単独投与時（ASP2151反復投与の前及び後）及びブプロピオン+ASP2151併用投与時の血漿中ヒドロキシブプロピオン濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-70に示した。

血漿中ヒドロキシブプロピオン濃度の平均は、ASP2151反復投与前の単独投与時、併用投与時、反復投与後の単独投与時で同程度であった。血漿中ヒドロキシブプロピオン濃度の平均は投与後96時間にはLLOQ（10 ng/mL）付近であった。

図 2.7.6-70 ブプロピオン単独投与時（ASP2151反復投与の前及び後）及びブプロピオン+ASP2151併用投与時の血漿中ヒドロキシブプロピオン濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-9）Figure 2から引用

ブプロピオン単独投与時（ASP2151反復投与の前及び後）及びブプロピオン+ASP2151併用投与時のヒドロキシブプロピオンのPKパラメータを表 2.7.6-182に要約し、ASP2151の反復投与がヒドロキシブプロピオンのPKに及ぼす影響の検討結果を表 2.7.6-183に示した。

ヒドロキシブプロピオンの暴露量（C_{max}及びAUC_{inf}）は、ASP2151反復投与前の単独投与時（1日目）、併用投与時、反復投与後の単独投与時（22日目）で同程度であった。単独投与時（1日目）に対する併用投与時の暴露量の幾何平均比の90%信頼区間は、C_{max}、AUC_{inf}ともに80%～125%の範囲内に含まれた。したがって、ヒドロキシブプロピオンの暴露量は、単独投与時と併用投与時の間で統計学的に有意な差が認められなかった。

投与条件・投与日にかかわらず、t_{max}の中央値はは同じで、$t_{1/2}$の幾何平均は同程度であった。

表 2.7.6-182 ブプロピオン単独投与時（ASP2151反復投与の前及び後）及びブプロピオン+ASP2151併用投与時のヒドロキシブプロピオンのPKパラメータ（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ブプロピオン単独：1日目 (n=24)	ブプロピオン+ASP2151併用：15日目 (n=24)	ブプロピオン単独：22日目 (n=24)	ブプロピオン単独：29日目 (n=24)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	295.4	300.7	300.6	291.6
	被験者間CV（%）	30.9	32.6	27.5	31.2
AUC_{last} (h·ng/mL)	幾何平均	10524.7	10160.7	11135.4	10963.0
	被験者間CV（%）	32.9	37.7	34.1	37.4
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	11195.7	10838.3	12037.2	11825.3
	被験者間CV（%）	33.7	38.0	36.1	38.0
t_{max} (h)	中央値	8.000	8.000	8.000	8.000
	最小値–最大値	4.00–10.08	5.00–24.00	5.00–12.00	3.00–12.02
λ_z (1/h)	幾何平均	0.0324	0.0330	0.0300	0.0303
	被験者間CV（%）	20.6	20.3	23.8	16.8
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	21.38	20.97	23.07	22.89
	被験者間CV（%）	20.6	20.3	23.8	16.8

総括報告書（5.3.3.4-9）Table 10及びTable 14.2.6から改変

表 2.7.6-183 ASP2151がヒドロキシブプロピオンのPKに及ぼす影響（PKパラメータ解析対象集団）

項目	最小二乗平均		ブプロピオン+ASP2151併用/ブプロピオン単独の幾何平均比	
	ブプロピオン+ASP2151併用	ブプロピオン単独（1日目）	点推定値（%）	90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	300.68	295.42	101.78	95.99, 107.92
AUC_{inf}（h·ng/mL）	10838.26	11195.70	96.81	90.47, 103.59

総括報告書（5.3.3.4-9）Table 11から引用

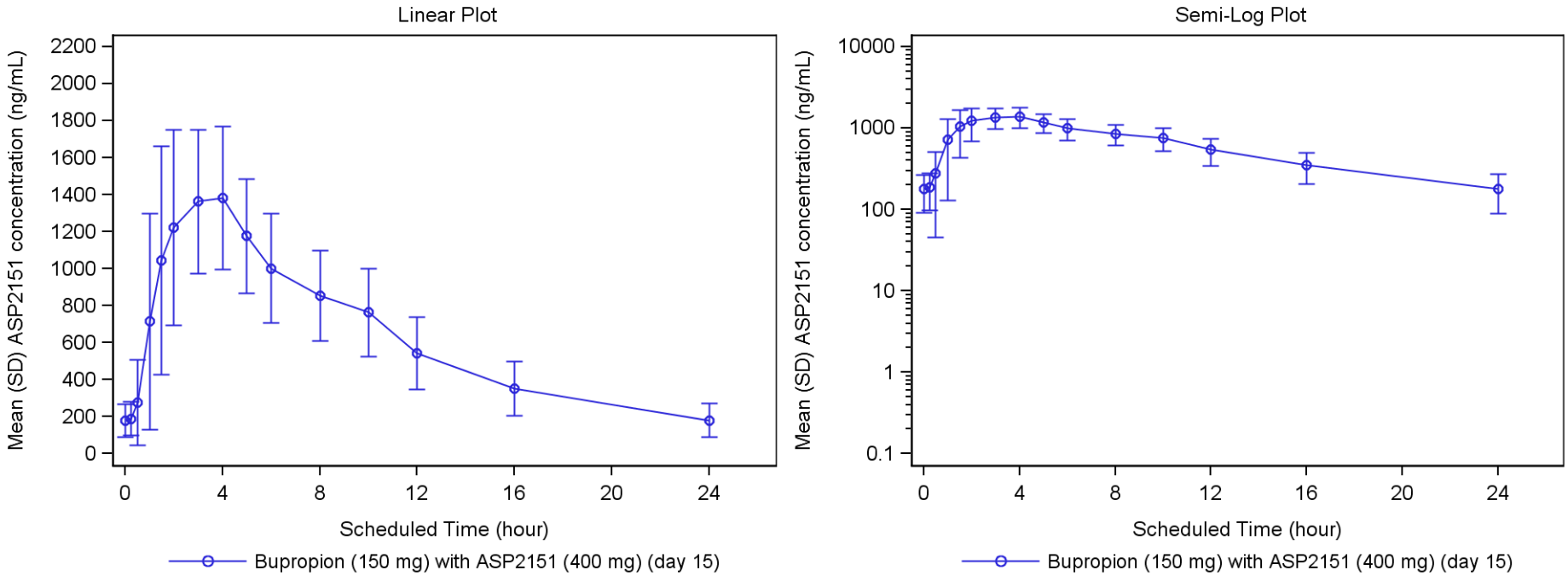
(3) ASP2151未変化体

ブプロピオン+ASP2151併用投与時の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-71、ASP2151反復投与期間中（7～15日目）の血漿中ASP2151未変化体トラ

フ濃度の平均（標準偏差）の推移を図 2.7.6-72に示し、ASP2151未変化体のPKパラメータを表 2.7.6-184に要約した。

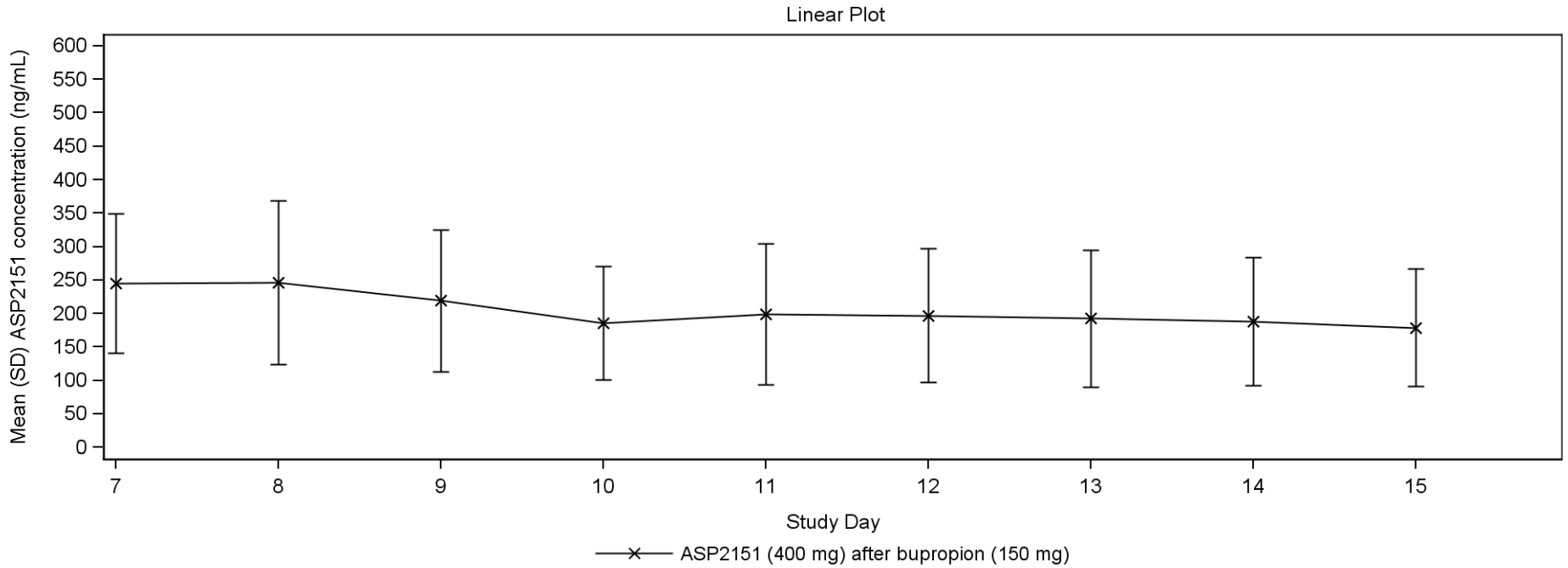
10日間反復投与後のASP2151未変化体のPKパラメータは、健康志願者を対象にASP2151を反復投与した過去の試験の結果と同様であった。したがって、反復投与最終日のブプロピオンの併用投与はASP2151未変化体のPKに影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.6-71 ブプロピオン+ASP2151併用投与時（15日目）の血漿中ASP2151未変化体濃度の平均（標準偏差）の推移（実数及び片対数スケール）（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-9）Figure 3から引用

図 2.7.6-72 ASP2151反復投与期間中（7～15日目）の血漿中ASP2151未変化体トラフ濃度の平均（標準偏差）の推移（PK濃度解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.4-9）Figure 4から引用

表 2.7.6-184 ブプロピオン+ASP2151併用投与時のASP2151未変化体のPKパラメータ（PKパラメータ解析対象集団）

項目	統計量	ブプロピオン+ASP2151併用：15日目 (n=24)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	1409.8
	被験者間CV（%）	33.7
AUC_{tau} (h·ng/mL)	幾何平均	14201.4
	被験者間CV（%）	33.5
AUC_{inf} (h·ng/mL)	幾何平均	15968.1
	被験者間CV（%）	35.1
t_{max} (h)	中央値	3.000
	最小値–最大値	1.00–5.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.0963
	被験者間CV（%）	16.7
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	7.198
	被験者間CV（%）	16.7
CL/F (L/h)	平均	26.43
	標準偏差	8.649
V_z/F (L)	幾何平均	260.1
	被験者間CV（%）	32.7

総括報告書（5.3.3.4-9）Table 13及びTable 14.2.5から改変

2.7.6.19.2.5 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与開始後（事後検査までの期間を含む）に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類で判定し、「否定できない」に該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団でのTEAEの発現状況を表 2.7.6-185、SOC、PTごとのTEAEを表2.7.6-186に示した。

TEAEは、治験期間全体で24例中12例に35件が発現した。投与期別では、ブプロピオン単独投与期及びASP2151単独投与期よりもブプロピオン+ASP2151併用投与期の方が多く発現した。

全体で最も多かったTEAEは頭痛であり、頭痛の大半が併用投与期に発現した。頭痛以外で2例以上に発現したTEAEは、カテーテル留置部位疼痛、鼻炎、背部痛及び不安（各2例）であった。

因果関係が否定できないTEAEは24例中5例に5件が認められた。5件中3件は治験薬投与後24時間以内に発現し、発現直前に投与された治験薬との因果関係が否定されなかった。その内訳は、2件が頭痛でASP2151との因果関係が否定されず、1件が皮膚乾燥でブプロピオン及びASP2151の両剤との因果関係が否定されなかった。5件中残りの2件（不眠症及び発疹）はブプロピオンとの因果関係が否定されず、ブプロピオン初回投与から7日後（不眠症）及び1日後（発疹）に発現した。

TEAEの重症度は軽度又は中等度で、大部分のTEAEが軽度であった。中等度のTEAEのう

ち2例以上に発現したものは頭痛のみで、3例に発現した（ブプロピオン単独投与期、ASP2151単独投与期、併用投与期に各1例）。その他の中等度のTEAEは各1例に発現し、中耳炎（ASP2151単独投与期）並びに鼻咽頭炎及びカテーテル留置部位疼痛（いずれも併用投与期）であった。

表 2.7.6-185 TEAEの発現状況（安全性解析対象集団）

		ブプロピオン単独[a]	ASP2151単独[b]	ブプロピオン+ASP2151併用[c]	治験期間全体
		(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例数		4 (16.7)	5 (20.8)	10 (41.7)	12 (50.0)
重症度別	軽度	3 (12.5)	3 (12.5)	7 (29.2)	7 (29.2)
	中等度	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	5 (20.8)
	高度	0	0	0	0
因果関係が否定できないTEAE		1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	5 (20.8)

a：1日目のブプロピオン投与後から6日目のASP2151投与前までに発現したTEAE
b：6日目のASP2151投与後から15日目のブプロピオン+ASP2151併用投与前までに発現したTEAE
c：15日目のブプロピオン+ASP2151併用投与後に発現したTEAE
総括報告書（5.3.3.4-9）Table 14から引用

表 2.7.6-186 SOC、PTごとのTEAE（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	ブプロピオン単独[a] (n=24) 例数 (%)	ASP2151単独[b] (n=24) 例数 (%)	ブプロピオン+ASP2151併用[c] (n=24) 例数 (%)	治験期間全体 (n=24) 例数 (%)	ブプロピオン単独[a] (n=24) 例数 (%)	ASP2151単独[b] (n=24) 例数 (%)	ブプロピオン+ASP2151併用[c] (n=24) 例数 (%)	治験期間全体 (n=24) 例数 (%)
TEAE発現例	4 (16.7)	5 (20.8)	10 (41.7)	12 (50.0)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	5 (20.8)
［神経系障害］	1 (4.2)	2 (8.3)	4 (16.7)	6 (25.0)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
頭痛	1 (4.2)	2 (8.3)	4 (16.7)	6 (25.0)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
神経痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
［一般・全身障害および投与部位の状態］	1 (4.2)	1 (4.2)	4 (16.7)	5 (20.8)	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
［感染症および寄生虫症］	0	1 (4.2)	3 (12.5)	4 (16.7)	0	0	0	0
鼻炎	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
中耳炎	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
［筋骨格系および結合組織障害］	1 (4.2)	0	2 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0	0
背部痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	2 (8.3)	0	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)
皮膚乾燥	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
発疹	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
皮膚刺激	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 18.0
同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合は、当該SOC・PTで投与期ごとに1回カウントした。
a：1日目のブプロピオン投与後から6日目のASP2151投与前までに発現したTEAE
b：6日目のASP2151投与後から15日目のブプロピオン+ASP2151併用投与前までに発現したTEAE
c：15日目のブプロピオン+ASP2151併用投与後に発現したTEAE
総括報告書（5.3.3.4-9）Table 14、Table 15及びTable 16から改変

表 2.7.6-186 SOC、PTごとのTEAE（安全性解析対象集団）（続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］	ブプロピオン単独[a] (n=24)	ASP2151単独[b] (n=24)	ブプロピオン+ASP2151併用[c] (n=24)	治験期間全体 (n=24)	ブプロピオン単独[a] (n=24)	ASP2151単独[b] (n=24)	ブプロピオン+ASP2151併用[c] (n=24)	治験期間全体 (n=24)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［精神障害］	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
不安	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0	0
不眠症	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
［胃腸障害］	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
腹痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
便秘	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 18.0

同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合は、当該SOC・PTで投与期ごとに1回カウントした。

a：1日目のブプロピオン投与後から6日目のASP2151投与前までに発現したTEAE

b：6日目のASP2151投与後から15日目のブプロピオン+ASP2151併用投与前までに発現したTEAE

c：15日目のブプロピオン+ASP2151併用投与後に発現したTEAE

総括報告書（5.3.3.4-9）Table 14、Table 15及びTable 16から改変

(2) 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。その他の臨床的に重要と考えたTEAEが1例に認められた。この被験者では、カニューレ挿入直後に、挿入部位の震えとともに手首から手指にかけて電撃痛が生じた。このTEAE（神経痛）は治験責任医師により軽度と判定され、治験薬との因果関係が否定された。転帰は未回復とし、追跡調査を中止した。電話による最終調査では、特定の動作で不快感があるものの、神経痛は快方に向かっていることを聴取した。

(3) 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められず、また、ブプロピオン単独投与期、ASP2151単独投与期、併用投与期で顕著な違いはみられなかった。

2.7.6.19.2.6 結論

健康男性を対象に、ASP2151 400 mgの10日間反復投与によるCYP2B6の誘導及び回復に及ぼす影響を検討するとともに、ASP2151の単独反復投与時及びブプロピオン単回投与との併用投与時の忍容性及び安全性を検討した。更に、ASP2151反復投与によるヒドロキシブプロピオンのPKに及ぼす影響を検討するとともに、ブプロピオン単回投与との併用下でASP2151の定常状態のPKを検討した。

その結果、ASP2151とブプロピオンを併用投与したときのブプロピオンの暴露量は、ブプロピオンを単独投与したときと比較して約16%減少した。単独投与時に対する併用投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は約84%であり、その90%信頼区間はいずれも80%～125%の範囲内に含まれず、ASP2151の反復投与はCYP2B6を誘導することが示された。ブプロピオン単独投与時の暴露量は、ASP2151併用投与の前後で同様の値を示し、CYP2B6の誘導がASP2151最終投与から1週間後には回復することが示唆された。また、ASP2151反復投与は、ブプロピオンからヒドロキシブプロピオンへの代謝に影響しないことが示された。反復投与後のASP2151未変化体のPKは、ブプロピオンの併用投与に影響されないと考えられた。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。TEAEは、治験期間全体で24例中12例に発現した。投与期別では、ブプロピオン又はASP2151の単独投与期よりも併用投与期（事後検査までの期間を含む）の方が多く発現した。全体で最も多かったTEAEは頭痛であり、頭痛の大半が併用投与期に発現した。因果関係が否定できないTEAEは24例中5例に認められ、その内訳は、頭痛（2件）がASP2151との因果関係が否定されず、不眠症及び発疹（各1件）がブプロピオンとの因果関係が否定されず、皮膚乾燥（1件）がブプロピオン及びASP2151との因果関係が否定されなかった。TEAEの重症度は軽度又は中等度で、大部分のTEAEが軽度であった。治験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められなかった。ASP2151 400 mgの単独反復投与、ブプロピオンとの併用投与ともに、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.20 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（QT/QTc試験）／M522101-J22（添付資料5.3.4.1-1）

2.7.6.20.1 治験方法の概要

治験標題：ASP2151の第I相臨床試験－健康成人男性及び女性を対象に心臓再分極に対するASP2151の影響を評価するためのthorough QT/QTc試験－

治験責任医師：[redacted]

実施医療機関：[redacted]（日本）

治験実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ日）
～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

健康成人男性及び女性を対象に、QT/QTc間隔に対するASP2151の影響を評価する。

(2) 副次目的

健康成人男性及び女性を対象に、ASP2151の安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を評価する。

治験のデザイン：単一施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ及び実薬対照、5期クロスオーバー

本治験は2つの治療用量及び治療用量を超えた用量でのASP2151の影響をプラセボと比較した。本治験で評価したASP2151投与期の2つの治療用量は、現在アジア（400 mg）及び欧米（1200 mg）の臨床予定用量である。心臓再分極に対する影響を評価することから、モキシフロキサシン400 mgを実薬対照とした。各用量のASP2151及びプラセボは二重盲検下に投与し、モキシフロキサシンは非盲検下に投与した。

各被験者は、ランダムに割付けられた投与順序（1～10）にしたがって、A～Eが投与された（表2.7.6-187）。

表 2.7.6-187 無作為化された投与順序の例

投与順序	治療薬				
	I期	II期	III期	IV期	V期
1	A	B	E	C	D
2	B	C	A	D	E
3	C	D	B	E	A
4	D	E	C	A	B
5	E	A	D	B	C
6	D	C	E	B	A
7	E	D	A	C	B
8	A	E	B	D	C
9	B	A	C	E	D
10	C	B	D	A	E

A：ASP2151 400 mgを単回経口投与（治療用量1）
B：ASP2151 1200 mgを単回経口投与（治療用量2）
C：ASP2151 2400 mgを単回経口投与（治療用量を超えた用量）
D：ASP2151のプラセボを単回経口投与
E：モキシフロキサシン400 mgを単回経口投与

対象：健康成人男性及び女性

選択基準：以下の基準をすべて満たす被験者を対象とした。

(1) 同意取得時の年齢が20歳から45歳の健康な日本人で性別は問わない。
(2) 体重が男性は50 kg以上90 kg以下、女性は45 kg以上80 kg以下、BMIが18.5 kg/m^2以上25 kg/m^2未満の者。
(3) スクリーニングから治験薬の最終投与後60日まで、容認可能な避妊方法を使用することに同意する者。禁欲による避妊を選択した者は、治験期間中に性的活動を行う場合、容認可能な避妊方法を使用することに同意した者。

同意の対象となる避妊方法：禁欲、医学的に許容できるシングルバリア式避妊法（子宮内避妊器具、コンドーム、ペッサリー)、不妊手術（スクリーニングの6ヵ月以前)。なお、ホルモン避妊法は容認不可とした。

(4) 女性被験者は、以下のいずれかに該当し、ホルモン補充療法を受けていない者。
- 妊娠可能な者は、スクリーニング時の血清βヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）テストが陰性及び入院時の尿検査が陰性であること
- 閉経後（最終月経後2年）の者
- スクリーニングの6ヵ月以前に不妊手術を受けた者

(5) 本治験の規定された要件（例えば、すべての食事、運動及びアルコールに関する制限事項）を理解し、それらを遵守する意志がある者。
(6) 同意文書への署名が得られた者。

除外基準：以下のいずれかに該当する被験者は本治験に組み入れなかった。

(1) 消化器、心血管、呼吸器、腎臓、肝臓、神経系、皮膚、精神系又は代謝系等に臨床的に重

要な合併症又は既往があると治験責任医師に判断された者。
(2) 薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性がある状態（例えば、慢性下痢、消化管手術の既往）の者。
(3) スクリーニング時に、Cockcroft-Gault式による推定クレアチニンクリアランスが75 mL/min未満（性別を問わない）の著明な腎機能不全がある者。
(4) スクリーニング時に、肝機能障害（Child Pugh分類C）又はトランスアミナーゼ（AST又はALT）が正常上限1.5倍を上回る増加が認められる者。
(5) スクリーニング時又はI期–2日目に、血清電解質（Na、Ca、K、Mg）又は全血球数に臨床的に意義のある異常が認められると治験責任医師が判断した者。
(6) スクリーニング時の仰臥位心拍数が45～99 bpmの範囲を外れる者（10分間以上の安静後に測定）。
(7) スクリーニング時の仰臥位血圧が収縮期80～140 mmHg又は拡張期50～90 mmHgの範囲を外れる者（10分間以上の安静後に測定）。
(8) スクリーニング時に測定した安静時QT間隔のFridericiaの式による補正値（QTcF）が320 msec未満又は450 msec超の者。
(9) 基礎心疾患を反映している可能性があり、QT間隔の正確な評価を妨げる可能性がある心電図異常［完全脚ブロック及び心室内伝導遅延（QRSが110 msec以上）を含む］が認められる者。
(10) 冠動脈疾患、心臓弁膜症、心筋症を含む既知の心血管疾患、又は心筋梗塞、心房室拡大、肥厚の既往を示唆する心電図異常、又は遺伝性の不整脈（QT延長、QT短縮、Brugada症候群）、又は獲得性の不整脈（心房粗動・細動を含む）がある者。
(11) 臨床的に問題となる既知の不整脈又は調律異常がある者。
(12) トルサ・デ・ポワンの既往例又は危険因子（不整脈、突然死又はQT延長症候群の家族歴を含む）がある者。
(13) 失神又は痙攣性疾患がある者。ただし、血管運動性（血管迷走神経性）失神との医学的診断の記録が得られている場合はその限りではない。
(14) 過去5年間に悪性腫瘍の既往がある者。
(15) 現在、臨床的に重要な全身性アレルギー疾患又は重要な食物アレルギーがある者又は著しい薬物アレルギーの既往歴がある者。
(16) モキシフロキサシンを含むキノロン系抗菌薬に対してアレルギー又は過敏症のあることが既知の者。
(17) スクリーニング前14日間又はスクリーニングからI期–2日目までの期間中に急性感染症に罹患した者。
(18) スクリーニング前4ヵ月間又はスクリーニングからI期–2日目までの期間中に重度の外傷又は手術を受けた者。
(19) スクリーニング前1年以内に薬物依存の既往がある者、又はスクリーニング時又はI期–2日目時の尿薬物検査が陽性の者。
(20) スクリーニング前6ヵ月以内に喫煙した者、又は治験期間中に喫煙を開始する予定がある者。
(21) スクリーニング前1年以内にアルコールの過剰摂取［1単位（＝エタノール19.75 g/日相当）を超える場合と定義］又はアルコール依存の既往がある者、又はスクリーニング時のアルコール検査が陽性の者。

(22) I期–2日目前3日以内にアルコールを摂取した者。
(23) I期–2日目前14日以内に、コーヒー、茶、コーラ又はその他のカフェイン含有飲料の過度に摂取（4カップ／日のコーヒー相当を超える場合）した者。
(24) I期–2日目前14日以内に薬物（処方薬、市販薬又は治験薬、及びセント・ジョーンズ・ワートを含むハーブ剤）を摂取した者。
(25) I期–2日目前7日以内にフラノクマリン類を多量に含む柑橘類又はジュース（グレープフルーツ、スウィーティー、ザボン、ダイダイ等）を摂取した者。
(26) スクリーニング時のB型肝炎表面抗原（HBsAg）、C型肝炎ウイルス（HCV）抗体、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体の免疫学的検査が陽性と判定された者。
(27) ASP2151の投与歴がある者。
(28) スクリーニング前4ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。
(29) スクリーニング前4ヵ月以内に献血した者、又は血液、血漿、血小板の輸血を受けた者。
(30) 授乳中又は妊娠中の女性。
(31) 理由を問わず、治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した者。

症例数：46例（目標症例数：40例）

＜症例数の設定根拠＞

以下の通り、モキシフロキサシンの比較に要求される症例数よりもASP2151の比較に要求される症例数の方が多いことから、目標症例数を40例とした。

(1) ASP2151とプラセボとの比較：以下を前提として、片側95%信頼区間の上限値が10 msecを下回る結果を得る場合、40例によるクロスオーバー試験の検出力は99.13%となる。各測定時点が独立していると仮定すると、治験薬投与後のすべての測定時点でこの結果に至るための全体の検出力は91.6%となる。

（前提）

- 同一被験者で2回測定したQTcFの差の標準偏差は11 msecであった。この結果から、1回測定の被験者内標準偏差を計算すると$11/\sqrt{2} = 7.78$と仮定できる。
- Day 1の治験薬投与後10回の測定時点のASP2151投与期とプラセボ投与期のベースライン値で調整したQTcFの真の差の平均値は3 msecである。
- Day 1の治験薬投与後10回の測定時点のASP2151投与期とプラセボ投与期のQTcFの差の片側95%信頼区間の上限値は、いずれも10 msec未満であることが望ましい。

(2) モキシフロキサシンとプラセボとの比較：以下を前提としてモキシフロキサシンの症例数を検討すると、90%の検出力で治験を完了する被験者数は26例が必要となる。

（前提）

- 同一被験者で2回測定したQTcFの差の標準偏差はASP2151と同一（11 msec）と仮定する。
- 1回以上の測定時点で、12.5 msecのQTcFの真の延長が観測されると仮定する。この仮定は、文献で報告された18のTQT試験におけるモキシフロキサシンによる最大QT延長の平均値を根拠とした。
- 規制当局による規制閾値は5 msecとした。すなわち、投与後の1回以上の測定時点で、プラセボとの差の片側95%信頼区間の下限値が5 msec超となるとした。
- 多重性の問題より、事前に一定の測定時点を規定し、当該測定時点の1回以上で閾値を超えることが必要とされ、また、信頼区間の下限値の有意水準について適切な

（Bonferroni）調整が必要とされる。3つの測定時点（例えば、2、3、及び4時間）を規定した場合、多重性の調整により、信頼区間は95%ではなく、98.33%となる。

治験薬：

(1) 被験薬：ASP2151 200 mg錠
ASP2151を200 mg含有する錠剤
ロット番号 [redacted]

(2) 対照薬：ASP2151プラセボ錠
ASP2151を含有しない錠剤
ロット番号 [redacted]

(3) 実薬対照薬：モキシフロキサシン400 mg錠
モキシフロキサシンを400 mg含有する錠剤（アベロックス錠400mg）
ロット番号 [redacted]

投与方法：標準的な低脂肪食による朝食後、約200 mLの水でASP2151（又はプラセボ）又はモキシフロキサシンを単回経口投与した。各投与期のDay 1の朝の服用は、ほぼ同じ時刻に実施した。各投与期の間には、7日間以上の休薬期間を設けた。

前治療：I期の入院（Day −2）の14日以内に薬剤投与（処方薬、市販薬又は治験薬、及びセント・ジョーンズ・ワートを含むハーブ剤）を受けている被験者は不適格者とした。何らかのホルモン避妊又はホルモン補充療法を受けている女性被験者は不適格者とした。

併用療法：入院（Day −2）から最後の退院まで、cytochrome P450（CYP）3A4又はQT間隔に影響する併用薬の使用は許可しなかった。治験薬の最初の服用から追跡期間来院までのすべての併用薬及び併用治療は症例報告書に記録した。

調査・観察項目：表 2.7.6-188のスケジュールに従って調査・観察を行った。

評価基準

(1) 薬力学の評価項目（心電図解析）
1) 主要評価項目
Day −1の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量を主要評価変数とした。
2) 副次評価項目
a) 被験者ごとに補正したQT間隔（QTcI）
b) 本治験特有の値により補正したQT間隔（QTcSS）、又は主要評価項目をQTcSSとした場合はQTcF
c) 心拍数（HR）及びRR間隔、QT間隔、PR間隔、QRS間隔
d) 以下の心電図波形の形態的パラメータ
i) 総合的評価（正常、おそらく重要でない異常、おそらく重要な異常）
ii) 再分極異常

iii) T波の形態
iv) 房室伝導異常

e) QTc間隔の絶対値450 msec超、480 msec超、500 msec超の被験者数とその割合
f) Day −1の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量（増加）が30 msec超及び60 msec超の被験者数とその割合

3) 心電図の測定

薬力学評価（QT/QTc）のための連続12誘導心電図は、12誘導連続心電図記録装置（ホルター心電図）を用いて測定し評価した。

以下の時点のホルター心電図記録から心電図（3心拍分）を電子的に抽出*[1]した。

- Day −1*[2]（Period 1のみ）：治験薬投与前60分*[3]、0時間（Day 1における服用時刻）、投与後1、2、3、4、5、6、8、10、12時間（すべての投与期でDay 1における測定時刻を一致させた投与後の測定値）
- Day 1（すべての投与期）：治験薬投与前60分*[3]、0時間（服用直前）、投与後1、2、3、4、5、6、8、10、12、24時間

*[1]：各測定時点において、心電図は予定時刻のおよそ±4分以内に3心拍分抽出した。すべての心電図記録は、コンピュータの補助下で、心臓専門医が用手法にて再判読する半自動計測法を用いて、中央心電図室で（盲検下に）判定した。

*[2]：Day −1のデータはすべての投与期で測定時刻を一致させたベースラインとして用いた。

*[3]治験薬投与前60分の心電図の測定は、朝食前に測定した（投与前）。

Day 1の最初の2回の測定時点の平均値（治験薬投与前60分と0時間、両方とも3心拍分抽出）は、当該投与期特有の投与前ベースライン値としても用い、それに続くDay 1の10回の測定時点を薬力学評価に用いた。

(2) 薬物動態の評価項目

薬物動態用の血液サンプルは、全投与期で採取した。サンプルの採取時点は、治験薬投与前（0時間）、治験薬投与後1、2、3、4、5、6、8、10、12、24時間とした。

投与期A、B及びCでは、ASP2151及び代謝物（AS1955888-00）の血漿中濃度を測定し、薬物動態学的パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F）を算出した。

投与期Eでは、血漿中モキシフロキサシン濃度を測定した。

(3) 安全性の評価項目

有害事象は、被験者が同意書に署名した時点から追跡期間中の来院時まで収集した。治験期間において、臨床検査、バイタルサイン、標準（安全性）12誘導心電図（単回測定）、身体所見は、表 2.7.6-188に示した時期に実施した。

解析方法：

(1) 薬力学的解析（心電図解析）

ベースライン及び治験薬投与後のプラセボ投与期及び実薬投与期間中に1回以上の心電図（ホルター心電図）データを有するすべての被験者を心電図解析対象集団（ECGAS）とした。ただし、治験実施計画書の重要な逸脱又は違反がある被験者は除外した。

1) 主要評価項目

QT/QTcに対するASP2151の影響は、ASP2151投与期及びプラセボ投与期のDay −1の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcの変化量の差で評価した。主解析にはDay 1の投与前心電図記録の平均値を共変量とした共分散分析を用いた。

中心傾向を表す指標は以下のとおりとした：

a) 各投与期の各測定時点のQTcの絶対値（absolute QTc）の要約統計量
b) 各投与期のDay 1の投与後の各測定時点におけるDay −1の測定時刻を一致させたベースラインからのQTc値の変化量の要約統計量
c) ベースライン及びプラセボで補正した各測定時点の投与後のQTcの平均値及びその片側95%信頼区間の上限の共分散分析を用いた正式な統計解析

主要評価項目の共分散分析は、投与後の各測定時点でそれぞれ独立して実施した。モデルは固定効果モデルとし、被験者、投与順及び投与期を項として含み、Day −1の測定時刻を一致させた心電図のQTcFを共変量とした。すべての測定時点のプラセボとASP2151の差の片側95%信頼区間の上限が非劣性マージンとした10 msec未満であれば、心再分極に対してASP2151は無影響（又はプラセボに対して非劣性）であると結論した。

2) 副次評価項目

副次評価項目の連続変数は、主要評価項目と同様に共分散分析を用いて解析した（但し、10 msecの閾値を用いた片側95%信頼区間による比較は行わなかった）。

心電図波形の異常、QTc間隔の絶対値が450、480及び500 msecを超過した測定値、並びにQTcF間隔の変化量が30及び60 msecを超過した測定値の頻度表を作成した。

(2) 薬物動態学的解析

標準的な薬物動態学的パラメータを算出できるASP2151濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団（PKAS）とした。ただし、算出した結果が無効になる可能性があると考えられる治験実施計画書違反のある被験者は除外した。

ASP2151及び代謝物（AS1955888-00）の血漿中濃度の測定値及び薬物動態学的パラメータの要約統計量を算出した。

薬物動態／薬力学（PK/PD）解析［血漿中ASP2151濃度及びΔΔQTcF（ベースライン及びプラセボを差し引いたQTcF間隔）］は、血漿中濃度を固定効果、全被験者を変量効果とする線形混合効果PK/PDモデルを用いて行った。

(3) 安全性

治験薬を1回以上服用したすべての被験者を安全性解析対象集団（SAF）とした。SAFは心電図（ホルター心電図）を除くすべての解析に用いた。

安全性データは適切な要約統計量を用いて要約した。正式な統計解析は実施しなかった。

表 2.7.6-188 調査・観察スケジュール

		スクリーニング	入院	施設内											退院	追跡期間[a]
投与期（通算日）	I期	–28 to –4	–2	–1, 1											2	42 (±2) /治験終了
	II期		–1 (7)	1 (8)											2 (9)	
	III期		–1 (14)	1 (15)											2 (16)	
	IV期		–1 (21)	1 (22)											2 (23)	
	V期		–1 (28)	1 (29)											2 (30)	
時間（h）				–1	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	24	
同意取得		X														
選択／除外基準		X	X [b]													
人口統計学的特性、病歴		X														
身体所見[c]		X	X	X			X		X		X			X	X	X
バイタルサイン[d]		X	X	X			X		X		X				X	X
標準（安全性）12誘導心電図[e]		X	X	X			X		X		X				X	X
連続心電図（QTの評価）[f]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査[g]		X	X												X	X
ウイルス血清学的検査[h]		X														
アルコール検査		X														
薬物依存検査		X	X													
妊娠検査（妊娠可能な女性）[i]		X	X													X
ランダム化[j]			X													
治験薬投与[k]					X											
薬物動態の評価[k, l]					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象[m]		←														→
前治療／併用薬		←														→

注：複数の評価が予定されている場合、評価する順番は以下のとおりとした；ホルター心電図、ベッドサイドでの安全性のための心電図、バイタルサイン、薬物動態用採血、臨床検査、身体所見。ホルター心電図の測定時点に被さらないように、5～10分後の時点で安全性評価を実施するように計画した（臨床検査及び身体所見は5～15分後に実施）。

a：追跡期間の来院は最終投与期の終了12日後（±2日間）とした。中止した被験者には、可能であれば追跡期間の来院時に規定した手順を実施した。

b：選択／中止基準はI期のDay –2に確認した。

c：すべての身体所見をスクリーニング時、各投与期の入院時（I期：Day –2、II～V期：Day –1）及び追跡期間の来院日に診察し、その他の時点では簡略した身体所見を診察した。身長はスクリーニング時に測定した。体重はスクリーニング時及び各投与期の入院時に測定した。
d：バイタルサインはスクリーニング時、各投与期の入院時（I期：Day –2、II～V期：Day –1）、各投与期のDay 1（及びI期のDay −1の同時刻）の投与前60分、投与後2、4及び6時間、Day 2の投与後24時間、追跡期間の来院日に実施した。
e：標準（安全性）12誘導心電図（1回測定）は、臨床研究施設内でバイタルサインと同時点に実施した。
f：連続心電図記録（ホルター心電図）は、治験薬投与前60分に開始し、投与後24時間までデータを収集した（及びI期のDay −1の同時刻にも実施）。全治験期間において、24時間記録のうち以下の時点における標準12誘導心電図を中央心電図室にて3心拍分電子的に抽出した：治験薬投与前60分、0時間（投与直前）、投与後1、2、3、4、5、6、8、10、12及び24時間。治験薬投与前60分時点は朝食前とした。
g：スクリーニング時、各投与期の入院時、追跡期間の来院時の検査前には被験者が絶食することとした。臨床試験項目は以下の通りとした；
血液学的検査：WBC、白血球分画、RBC、HGB、HCT、PLT
凝固検査：APTT、PT、FDP
血液生化学的検査：総タンパク、ALB、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、CK（CPK）、BUN、CRE、UA、TG、HDL-C、LDL-C、Na、Cl、Ca、K、Mg
尿検査：タンパク、糖、潜血、NAG、α1-ミクログロブリン
h：ウイルス血清学的検査；B型肝炎表面抗原（HBsAg）、C型肝炎ウイルス（HCV）抗体、梅毒、*Treponema pallidum*（TP）抗原、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原／抗体
i：スクリーニング時において妊娠可能な女性には血清妊娠検査を実施した。各投与期の入院時及び追跡期間の来院時において尿妊娠検査を実施した。
j：ランダム化はI期のDay –2にのみ実施した。Day –1の治験薬投与前評価時まで、被験者を交代することが可能であった。
k：I期のDay –1では、治験薬投与及び薬物動態の評価は実施しなかった。
l：ASP2151及び代謝物（AS1955888-00）の血漿中濃度を測定するために、薬物動態用採血を以下の時点で行った；投与0時間（投与直前）、投与後1、2、3、4、5、6、8、10、12、24時間
薬物動態血液サンプルは、同時点でのモキシフロキサシンの血漿中濃度測定用としても採取した。
すべての治験薬投与後の薬物動態サンプルは、ホルター心電図測定に被さらないように、予定された時点の5～10分後（投与後1、3、5、8、10、12時間）又は5～15分後（投与後2、4、6、24時間）に採取した。
m：有害事象は同意取得後から追跡期間まで収集した。
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 9-2から引用

2.7.6.20.2 結果

2.7.6.20.2.1 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6-189、治験を中止した被験者の内訳を表 2.7.6-190、解析対象集団の要約を表 2.7.6-191に示した。

選択基準を満たし、除外基準に該当しなかった被験者46例を10通りの投与順にランダム化し、所定の治験薬を投与した。

46例中6例が治験を中止し、40例が治験を完了した。主な中止理由は、「投与期間中に1回以上再測定した心電図のQT/QTc間隔が500 msec超及び／又はベースライン値から60 msec超延長したことが確認された」と「治験実施計画からの重要な逸脱」であった。

各解析対象集団は、各投与期でECGASが40～45例、PKASが40～45例及びSAFが40～45例であった。

表 2.7.6-189 被験者の内訳

	投与順序 [a]										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	合計
	C/B/E/D/A	B/D/C/A/E	E/C/A/B/D	D/A/B/E/C	A/E/D/C/B	B/C/D/E/A	C/E/B/A/D	D/B/A/C/E	E/A/C/D/B	A/D/E/B/C	
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
ランダム化した被験者数	4	6	4	5	4	4	4	6	4	5	46
投与した被験者数	4	6	4	5	4	4	4	6	4	5	46
I 期	4	6	4	5	4	4	4	6	4	5	46
II 期	4	6	4	5	4	4	4	6	4	4	45
III 期	4	4	4	5	4	4	4	5	4	4	42
IV 期	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	40
V 期	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	40
完了した被験者数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	40

[a] A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、D = ASP2151 のプラセボ、E = モキシフロキサシン 400 mg

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 10-1 から引用

表 2.7.6-190 中止した被験者の内訳

	全被験者
	N
ランダム化した被験者数	46
完了した被験者数	40
中止した被験者数	6
投与期間中に 1 回以上再測定した心電図の QT/QTc 間隔が 500 msec 超及び／又はベースライン値から 60 msec 超延長したことが確認された	3
血行動態の悪化を伴う／伴わない心室性不整脈（例えば、非持続性又は持続性心室頻拍）又は上室性不整脈（例えば、心房粗動、心房細動又は上室性頻拍の形態）の何らかのエビデンスがあった	0
血小板数 $10^5/mm^3$ 未満	0
同意の撤回	0
治験実施計画書、計画された来院又は被験者に対する制約に関して、重要なコンプライアンス不良があった	0
登録後に不適格基準に該当することが発見された	0
有害事象が発現し、当該有害事象のため被験者が治験中止を希望し、又は治験責任医師が治験を続けることが被験者にとって利益とならないと判断した	1
治験実施計画書からの重要な逸脱	2
追跡不能	0
妊娠	0
治験責任医師の決定	0
治験依頼者の決定	0

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 10-2 から引用

表 2.7.6-191 解析対象集団の要約

投与期[a]		A	B	C	D	E
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
ランダム化		46	46	46	46	46
心電図解析対象集団（ECGAS）	解析対象例	42 (91.3)	44 (95.7)	40 (87.0)	45 (97.8)	40 (87.0)
	除外例	4 (8.7)	2 (4.3)	6 (13.0)	1 (2.2)	6 (13.0)
	除外理由					
	ランダム化後、割り付けられた治験薬の服用なし	3	1	6	1	6
	ベースライン時、1 回以上のプラセボ投与時、1 回以上の実薬投与時のいずれかの心電図データがない	4	2	6	1	6
	心電図評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの重要な逸脱又は治験実施計画書違反	0	0	0	0	0
薬物動態解析対象集団（PKAS）	解析対象例	43 (93.5)	45 (97.8)	40 (87.0)		
	除外例	3 (6.5)	1 (2.2)	6 (13.0)		
	除外理由					
	ランダム化後、ASP2151 未投与	3	1	6		
	ランダム化後、ASP2151 の薬物動態パラメータのデータなし	3	1	6		
	薬物動態学的評価に影響する治験実施計画書からの逸脱	0	0	0		
安全性解析対象集団（SAF）	解析対象例	43 (93.5)	45 (97.8)	40 (87.0)	45 (97.8)	40 (87.0)
	除外例	3 (6.5)	1 (2.2)	6 (13.0)	1 (2.2)	6 (13.0)
	除外理由					
	ランダム化後、割り付けられた治験薬の服用なし	3	1	6	1	6
	割り付けられた治験薬服用後の安全性データなし	3	1	6	1	6

[a] A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、D = ASP2151のプラセボ
E = モキシフロキサシン400 mg
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 10-3、Table 10-4及び Table 10-5から引用

2.7.6.20.2.2 人口統計学的特性

SAFの人口統計学的特性を表 2.7.6-192に示した。

各投与期の男性被験者は46.5%～50.0%、平均年齢は31.0～31.7歳、平均体重は58.46～59.04 kg、平均BMIは21.48～21.61 kg/m^2であった。病歴を有する被験者はみられなかった。

表 2.7.6-192 人口統計学的特性（SAF）

投与期[a]		A	B	C	D	E
安全性解析対象集団（SAF）		43	45	40	45	40
性別[b]	男性	20 (46.5)	22 (48.9)	20 (50.0)	22 (48.9)	20 (50.0)
	女性	23 (53.5)	23 (51.1)	20 (50.0)	23 (51.1)	20 (50.0)
年齢	例数	43	45	40	45	40
（歳）	平均値	31.7	31.0	31.2	31.0	31.2
	標準偏差	6.9	7.1	7.0	7.1	7.0
	最小値	21	21	21	21	21
	中央値	32.0	29.0	29.5	29.0	29.5
	最大値	45	45	45	45	45
身長	例数	43	45	40	45	40
（cm）	平均値	164.77	165.06	164.94	165.06	164.94
	標準偏差	7.49	7.49	7.64	7.49	7.64
	最小値	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0
	中央値	164.30	164.50	164.40	164.50	164.40
	最大値	181.4	181.4	181.4	181.4	181.4
体重	例数	43	45	40	45	40
（kg）	平均値	58.46	59.04	58.90	59.04	58.90
	標準偏差	7.47	7.68	7.50	7.68	7.50
	最小値	46.1	46.1	46.1	46.1	46.1
	中央値	57.60	58.30	58.25	58.30	58.25
	最大値	80.7	80.7	80.7	80.7	80.7
BMI	例数	43	45	40	45	40
（kg/m^2）	平均値	21.48	21.61	21.60	21.61	21.60
	標準偏差	1.63	1.66	1.63	1.66	1.63
	最小値	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8
	中央値	21.20	21.30	21.30	21.30	21.30
	最大値	24.7	24.7	24.7	24.7	24.7
病歴[b]	あり	0	0	0	0	0
	なし	43 (100)	45 (100)	40 (100)	45 (100)	40 (100)

[a] A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、D = ASP2151のプラセボ、E = モキシフロキサシン400 mg
[b] 症例数（%）
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-1から引用

2.7.6.20.2.3 薬力学的解析の結果

(1) 12誘導心電図連続記録（ホルター心電図）の解析

1) QTcFの妥当性及びQTcSSの算出

ln(QTcF)及びln(QT)のln(RR)に対する回帰分析の結果を表 2.7.6-193に示した。

ln(QTcF)のln(RR)に対する回帰線の傾きの中央値は、–0.022（99%信頼区間：–0.043, +0.005）であった。この区間にはゼロが含まれていることから、Fridericia補正が被験者に対して許容できる補正方法であることが示され、本治験の主要評価項目として適切なことが確認された。

ln(QT［未補正］)のln(RR)に対する回帰線の傾きは0.312であったことから、本治験特有の補正は以下のように定義した：

$$QTcSS = QT / (RR^{0.312})$$

表 2.7.6-193 ln(QTcF)及びln(QT)のln(RR)に対する回帰分析の要約（ECGAS）

独立変数	傾きの平均値（標準偏差）	傾きの中央値及び99%信頼区間		
		下限値	点推定値	上限値
ln(QT)	0.316 (0.052)	0.289	0.312	0.340
ln(QTcF)	–0.017 (0.052)	–0.043	–0.022	0.005

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-2から引用

2) 主要評価項目

a) QTcFの中心傾向

ASP2151投与期の各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量をプラセボ投与期の差で調整した平均（ΔΔQTcF）の点推定値及び片側95%信頼区間の上限値を表 2.7.6-194及び図 2.7.6-73～図 2.7.6-75に示した。

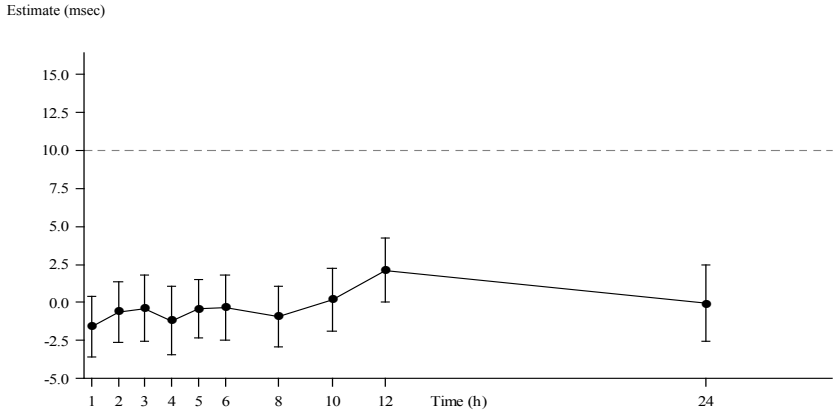
各測定時点におけるASP2151投与期とプラセボ投与期のQTcFの差の平均の推定値の範囲は、−2.63 msec～+2.12 msecであった。片側95%信頼区間の上限値は、全測定時点で10 msecを下回っており、最大値は4.24 msec（ASP2151 400 mg投与期の投与後12時間）であったことから、ASP2151はQTcFに対して影響しないと考えられた。

表 2.7.6-194 各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量の実薬投与期（プラセボ投与期の差で調整済み）の平均の点推定値及び片側95%信頼区間（ECGAS）

測定時点	プラセボ投与期の平均値（未調整）	投与期 [a]							
		ASP2151						E	
		A		B		C			
		点推定	上限値	点推定	上限値	点推定	上限値	点推定	下限値
1時間	411.01	–1.58	0.41	1.43	3.38	–2.33	–0.31	1.01	–1.62
2時間	407.97	–0.63	1.33	0.20	2.12	–0.77	1.25	4.87	2.28
3時間	407.32	–0.40	1.79	0.86	3.01	–0.25	1.97	10.30	7.42
4時間	411.37	–1.20	1.04	–1.14	1.06	–2.63	–0.34	8.87	5.92
5時間	410.81	–0.44	1.48	0.73	2.61	0.23	2.18	9.20	6.68
6時間	410.96	–0.33	1.81	1.93	4.04	0.14	2.33	9.35	6.49
8時間	410.53	–0.91	1.07	0.68	2.62	–0.10	1.92	8.18	5.56
10時間	409.49	0.20	2.26	1.71	3.74	1.51	3.62	6.22	3.49
12時間	409.56	2.12	4.24	0.31	2.40	0.19	2.35	6.67	3.88
24時間	414.36	–0.05	2.45	0.80	3.25	0.64	3.18	5.69	2.40

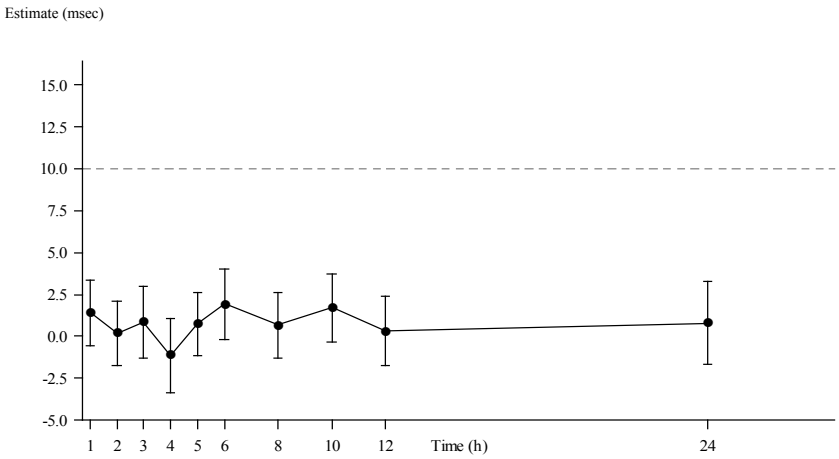
[a] A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、E = モキシフロキサシン 400 mg
ASP2151 投与期には片側 95%信頼区間を適用した。
モキシフロキサシン投与期には片側 98.33%信頼区間を適用した。
点推定値：差（実薬投与期－プラセボ投与期）の推定値は、投与前のベースライン値で調整した。
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-3から引用

図 2.7.6-73 ASP2151 400 mg投与期の各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量（プラセボ投与期の差で調整済み）の平均の点推定値及び片側95%信頼区間の推移（ECGAS）



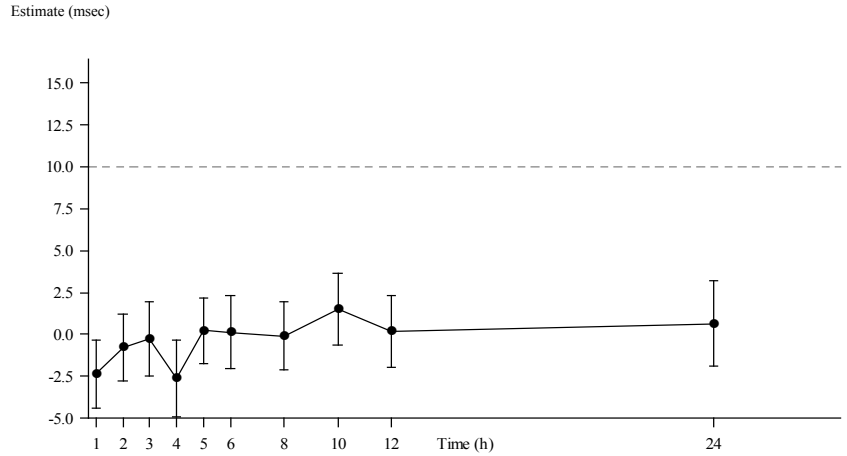
平均値±片側95%信頼区間
総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-1から引用

図 2.7.6-74 ASP21512 1200 mg投与期の各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量（プラセボ投与期の差で調整済み）の平均の点推定値及び片側95%信頼区間の推移（ECGAS）



平均値±片側95%信頼区間
総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-2から引用

図 2.7.6-75 ASP215 2400 mg投与期の各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量（プラセボ投与期の差で調整済み）の差の平均の点推定値及び片側95%信頼区間の推移（ECGAS）



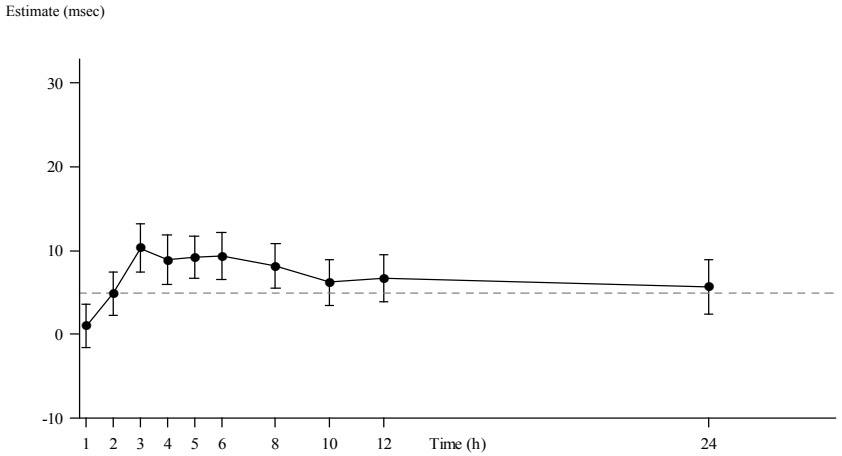
平均値±片側95%信頼区間
総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-3から引用

b) 分析感度

モキシフロキサシン投与期の各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量をプラセボ投与期の差で調整した平均の点推定値及び片側98.33%信頼区間の下限値を表 2.7.6-194及び図 2.7.6-76に示した。

主要評価項目であるQTcFは、投与後1時間を除くすべての測定時点でモキシフロキサシン投与期が統計学的に有意な増加（片側98.33%信頼区間の下限値が0を超える）を示し、最大の平均値は投与後3時間の10.30 msecであった。分析感度の確認のために設定した3時点（投与後2時間、3時間及び4時間）のうち2時点の片側98.33%信頼区間の下限値が5 msecを超えており、それ以降も投与後8時間までの全時点で5 msecを超えていた。この結果は、本治験の分析感度が信頼できることを証明した。

図 2.7.6-76 モキシフロキサシン投与期の各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量（プラセボ投与期の差で調整済み）の平均の点推定値及び両側96.67%信頼区間の推移（ECGAS）



平均値±両側96.67%信頼区間
総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-4から引用

3) 副次評価項目

a) QTcFのカテゴリー解析

QTcFを450 msec超、480 msec超及び500 msec超の3つのカテゴリーに分類し、特定の時間区分で各カテゴリーに分類された被験者数及び割合を投与期ごとに要約して表2.7.6-195に示した。

測定時点が1～6時間又は8～24時間の時間区分ともに、QTcF（3心拍分の平均値）が450 msecを超えた被験者数はいずれの投与期でも2例を超えなかった。治験薬投与前の測定時点ではQTcFが450 msecを超えた頻度が若干高かった。心電図測定回数のうち各測定時点のQTcF値が450 msecを超えた回数の割合は、モキシフロキサシン投与期を除いて、いずれの時間区分でも投与前よりも高くなることはなかった。QTcF（3心拍分の平均値）が480 msecを超えた被験者はなかった。

b) QTcFの変化量のカテゴリー解析

Day −1の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcFの変化量を30 msec超及び60 msec超の2つのカテゴリーに分類し、各カテゴリーに分類される被験者数及び割合を要約して表 2.7.6-196に示した。

測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF（3心拍分の平均値）の変化量が30 msecを超えたのは3回のみであった。1回はASP2151 1200 mg投与期の投与後1～6時間の時間区分で、残りの2回はモキシフロキサシン投与期（1～6時間及び8～24時間の時間区分にそれぞれ1回ずつ）であった。QTcFの変化量が60 msecを超えた被験者はみられなかった。

c) QT、QTcI及びQTcSSに関する解析

QT、QTcI及びQTcSSに対するASP2151の影響は、QTcFと同様、Day −1の測定時刻を

一致させたベースラインからの変化量のASP2151投与期とプラセボ投与期との差を共分散分析を用いて評価した。

ASP2151の各投与期とプラセボ投与期のQT、QTcI及びQTcSSの変化量の差の調整済み平均値の片側95%信頼区間の上限値は、全測定時点で10 msecを下回り、QTcFと類似していた。さらに、QTcI及びQTcSS並びに測定時刻を一致させたベースラインからのQTcI及びQTcSSの変化量のカテゴリー解析もQTcFの結果と一致しており、ASP2151による著明な影響はみられなかった。

d) HR、PR間隔、QRS間隔に関する解析

HRのベースラインからの変化量は、24時間のモニタリング期間にわたってプラセボ投与期と比較して±2 bpmを超える変化はなく、全投与期で同様に比較的安定したHRが示された。この結果から、ASP2151はHRに影響しないことが確認された。

PR間隔はプラセボ投与期との差はわずかで、プラセボ投与期との比較では大部分で短縮した（最大の差は、ASP2151 2400 mg投与期の投与後5時間の–2.70 msec）。この結果から、プラセボと比較してASP2151のPR間隔に対する影響はないことが示された。

同様に、QRS間隔もベースライン及びプラセボ投与期に対してわずかな短縮を示し、プラセボ投与期との最大の差は–2.09 msec（ASP2151 1200 mg投与期の投与後24時間）であった。この結果から、ASP2151がQRS間隔に対して影響しないことが示された。

QTcF、QTcI、QTcSS、HR、PR及びQRSのカテゴリー解析に基づく外れ値解析でも、ASP2151投与による閾値を超える比率の増加は示されなかった。

e) 心電図波形の形態変化の評価

心電図波形の形態変化の分析でも、ASP2151による問題となる影響はないと考えられた。

表 2.7.6-195 QTcFのカテゴリー解析の要約（ECGAS）

閾値	項目		Day –1 (ベースライン)		投与期 [a] A		B		C		D		E	
QTcF 450 msec 超	QTcF 値が 1 回以上閾値を超えた被験者数	投与前	4/45	(8.9%)	3/42	(7.1%)	5/44	(11.4%)	2/40	(5.0%)	3/45	(6.7%)	2/40	(5.0%)
		1 - 6 h	2/45	(4.4%)	1/42	(2.4%)	0/44	(0%)	1/40	(2.5%)	0/45	(0%)	2/40	(5.0%)
		8 - 24 h	3/45	(6.7%)	2/42	(4.8%)	1/44	(2.3%)	2/40	(5.0%)	1/45	(2.2%)	2/40	(5.0%)
	QTcF 値が閾値を超えた回数	投与前	6/90	(6.7%)	4/84	(4.8%)	8/88	(9.1%)	3/80	(3.8%)	3/90	(3.3%)	2/80	(2.5%)
		1 - 6 h	8/270	(3.0%)	2/252	(0.8%)	0/264	(0%)	2/239	(0.8%)	0/270	(0%)	8/239	(3.3%)
		8 - 24 h	6/135	(4.4%)	4/168	(2.4%)	2/176	(1.1%)	6/160	(3.8%)	1/180	(0.6%)	6/160	(3.8%)
	QTcF 値が範囲外となった割合（%）の被験者当たりの平均値（標準偏差）	投与前	6.67	(22.86)	4.76	(18.51)	9.09	(27.01)	3.75	(17.50)	3.33	(12.61)	2.50	(11.04)
		1 - 6 h	2.96	(15.61)	0.79	(5.14)	0.00	(0.00)	0.83	(5.27)	0.00	(0.00)	3.33	(15.19)
		8 - 24 h	4.44	(16.82)	2.38	(10.78)	1.14	(7.54)	3.75	(17.50)	0.56	(3.73)	3.75	(17.50)
QTcF 480 msec 超	QTcF 値が 1 回以上閾値を超えた被験者数	投与前	0/45	(0%)	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	0/40	(0%)
		1 - 6 h	0/45	(0%)	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	0/40	(0%)
		8 - 24 h	0/45	(0%)	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	0/40	(0%)
	QTcF 値が閾値を超えた回数	投与前	0/90	(0%)	0/84	(0%)	0/88	(0%)	0/80	(0%)	0/90	(0%)	0/80	(0%)
		1 - 6 h	0/270	(0%)	0/252	(0%)	0/264	(0%)	0/239	(0%)	0/270	(0%)	0/239	(0%)
		8 - 24 h	0/135	(0%)	0/168	(0%)	0/176	(0%)	0/160	(0%)	0/180	(0%)	0/160	(0%)
	QTcF 値が範囲外となった割合（%）の被験者当たりの平均値（標準偏差）	投与前	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
		1 - 6 h	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
		8 - 24 h	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
QTcF 500 msec 超	QTcF 値が 1 回以上閾値を超えた被験者数	投与前	0/45	(0%)	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	0/40	(0%)
		1 - 6 h	0/45	(0%)	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	0/40	(0%)
		8 - 24 h	0/45	(0%)	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	0/40	(0%)
	QTcF 値が閾値を超えた回数	投与前	0/90	(0%)	0/84	(0%)	0/88	(0%)	0/80	(0%)	0/90	(0%)	0/80	(0%)
		1 - 6 h	0/270	(0%)	0/252	(0%)	0/264	(0%)	0/239	(0%)	0/270	(0%)	0/239	(0%)
		8 - 24 h	0/135	(0%)	0/168	(0%)	0/176	(0%)	0/160	(0%)	0/180	(0%)	0/160	(0%)
	QTcF 値が範囲外となった割合（%）の被験者当たりの平均値（標準偏差）	投与前	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
		1 - 6 h	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
		8 - 24 h	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)

[a] A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、D = ASP2151のプラセボ、E = モキシフロキサシン400 mg

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-4 から引用

表 2.7.6-196 QTcFの変化量のカテゴリー解析の要約（ECGAS）

閾値	項目		投与期 [a] A		B		C		D		E	
ΔQTcF 30 msec 超	QTcF 値が1回以上閾値を超えた被験者数	投与前	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	1/45	(2.2%)	0/40	(0%)
		1 - 6 h	0/42	(0%)	1/44	(2.3%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	1/40	(2.5%)
		8 - 24 h	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	1/40	(2.5%)
	QTcF 値が閾値を超えた回数	投与前	0/84	(0%)	0/88	(0%)	0/80	(0%)	1/90	(1.1%)	0/80	(0%)
		1 - 6 h	0/252	(0%)	1/264	(0.4%)	0/239	(0%)	0/270	(0%)	1/239	(0.4%)
		8 - 24 h	0/168	(0%)	0/176	(0%)	0/160	(0%)	0/180	(0%)	1/160	(0.6%)
	QTcF 値が範囲外となった割合（%）の被験者当たりの平均値（標準偏差）	投与前	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	1.11	(7.45)	0.00	(0.00)
		1 - 6 h	0.00	(0.00)	0.38	(2.51)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.42	(2.64)
		8 - 24 h	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.63	(3.95)
ΔQTcF 60 msec 超	QTcF 値が1回以上閾値を超えた被験者数	投与前	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	0/40	(0%)
		1 - 6 h	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	0/40	(0%)
		8 - 24 h	0/42	(0%)	0/44	(0%)	0/40	(0%)	0/45	(0%)	0/40	(0%)
	QTcF 値が閾値を超えた回数	投与前	0/84	(0%)	0/88	(0%)	0/80	(0%)	0/90	(0%)	0/80	(0%)
		1 - 6 h	0/252	(0%)	0/264	(0%)	0/239	(0%)	0/270	(0%)	0/239	(0%)
		8 - 24 h	0/168	(0%)	0/176	(0%)	0/160	(0%)	0/180	(0%)	0/160	(0%)
	QTcF 値が範囲外となった割合（%）の被験者当たりの平均値（標準偏差）	投与前	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
		1 - 6 h	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
		8 - 24 h	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)

[a] A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、D = ASP2151のプラセボ、E = モキシフロキサシン400 mg

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-5 から引用

2.7.6.20.2.4 薬物動態の結果

(1) 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ASP2151及びAS1955888-00の薬物動態パラメータを表 2.7.6-197に示した。

ASP2151とAS1955888-00の血漿中濃度－時間プロファイルは類似しており、AS1955888-00のC_{max}はASP2151のおよそ1/7から1/5であった。

ASP2151 400 mg、1200 mg及び2400 mgを投与した際のt_{max}はASP2151とAS1955888-00で同様であり、t_{max}の中央値は、400 mg投与でいずれも5.00時間、1200 mg投与でいずれも4.00時間、2400 mg投与で4.00時間及び4.50時間であった。

ASP2151とAS1955888-00のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$の中央値は増加したが、用量比例未満の割合であった。

表 2.7.6-197 ASP2151及びAS1955888-00の薬物動態パラメータ（中央値）

薬物動態パラメータ	ASP2151			AS1955888-00		
	400 mg	1200 mg	2400 mg	400 mg	1200 mg	2400 mg
C_{max} (ng/mL)	1480	3089	4631	228.2	548.2	846.5
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	19930	43290	62960	3630	9002	14865
t_{max} (h)	5.00	4.00	4.00	5.00	4.00	4.50

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 14.3.7.4-1及びTable 14.3.7.4-2から改変

(2) PK/PD解析

ASP2151投与期の各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量をプラセボ投与期の差で調整した平均（ΔΔQTcF）とASP2151及びAS1955888-00の血漿中濃度との関連を図 2.7.6-77及び図 2.7.6-78に示した。

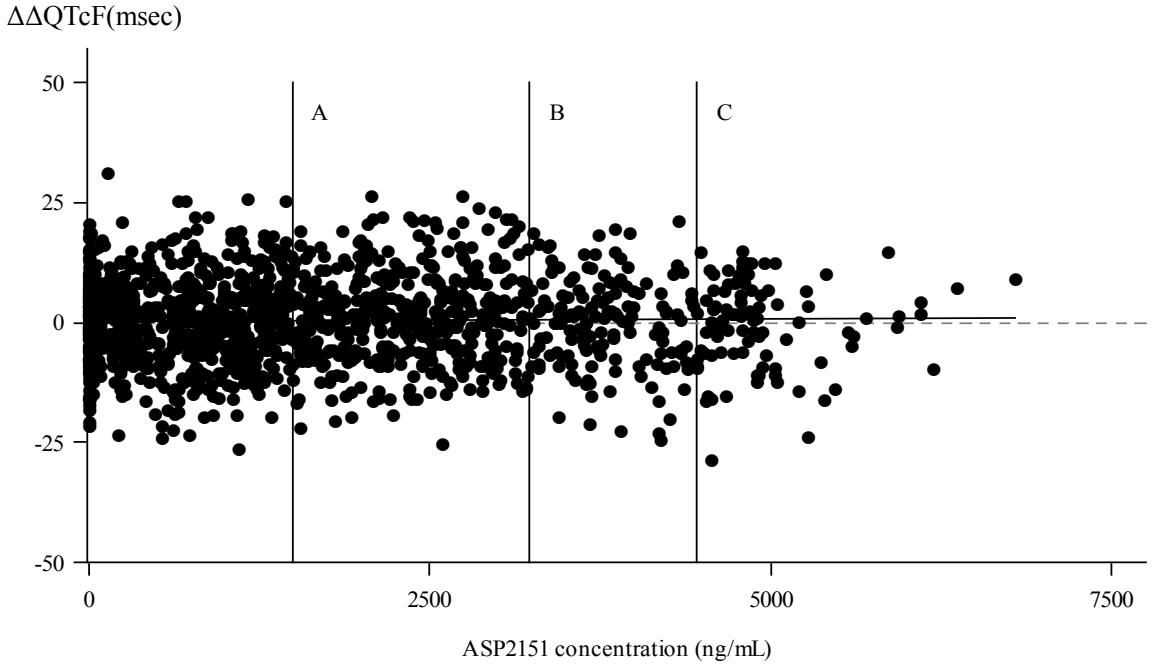
未変化体濃度（ng/mL）を説明変数（*c*）としたΔΔQTcFに対する回帰式は、ΔΔQTcF = 0.18 + 0.00014*c*であった。切片は0.18 msecであり、その95%信頼区間は–1.57～+1.93 msecとゼロを含んでおり、統計学的に有意ではなかった（p=0.84）。また、傾きは0.00014 msec/ng/mLと正であったが、その95%信頼区間は–0.00015～+0.00042で、統計学的に有意ではなかった（p=0.35）。

ECGASのC_{max}の平均値は、1492 ng/mL（400 mg）、3236 ng/mL（1200 mg）及び4462 ng/mL（2400 mg）であった。これらのC_{max}の平均の値から予測されるQTcFの延長（95%信頼区間の上限値）は、それぞれ0.39 msec（1.75 msec）、0.63 msec（2.04 msec）及び0.80 msec（2.30 msec）であり、10 msecより十分小さかった。

代謝物であるAS1955888-00の切片及び傾きについても共に有意ではなく、C_{max}の平均の値から予測されるQTcFの95%信頼区間の上限値はASP2151と非常に類似した結果が認められた。

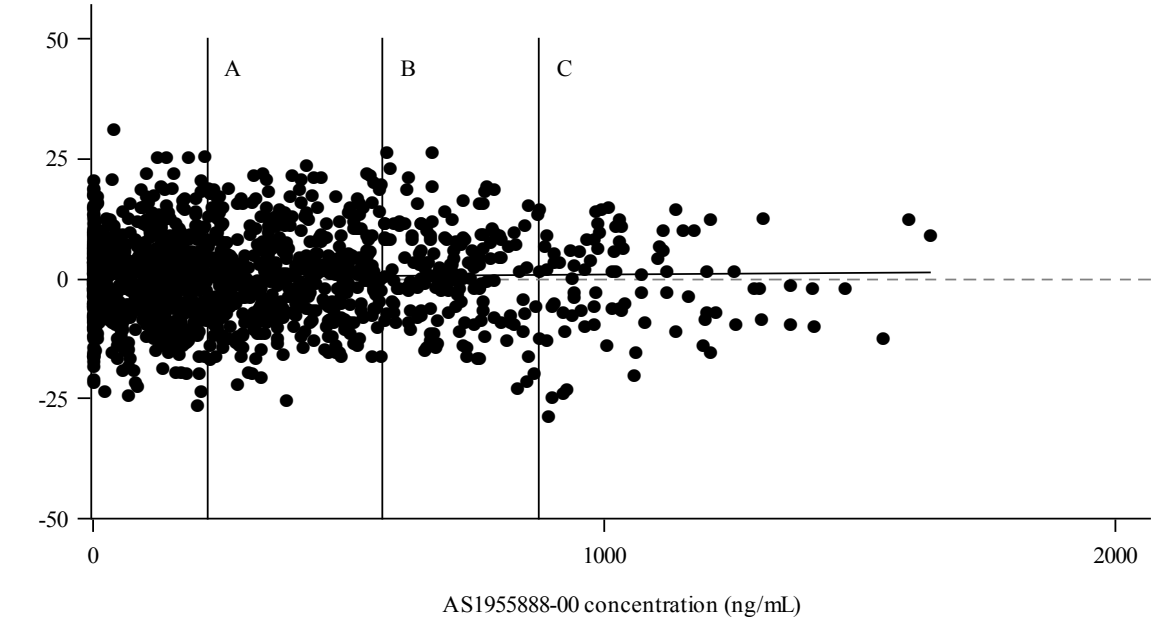
これらの結果から、PK/PDとしてASP2151と補正したQT間隔とは統計学的に有意な関連性が示されず、ASP2151はQTc間隔に対して影響しないと考えられた。

図 2.7.6-77 血漿中ASP2151濃度とΔΔQTcFとの関連



総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-5から引用

図 2.7.6-78 血漿中AS1955888-00濃度とΔΔQTcFとの関連



総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-6から引用

2.7.6.20.2.5 安全性

(1) 有害事象

安全性解析対象集団（SAF）を対象に治験薬投与後の有害事象の発現状況を表 2.7.6-198に、事象別有害事象を表 2.7.6-199に示した。

各投与期の有害事象の発現率は、ASP2151 400 mg投与期で25.6%（11/43例）、ASP2151 1200 mg投与期で20.0%（9/45例）、ASP2151 2400 mg投与期で7.5%（3/40例）、プラセボ投与期で26.7%（12/45例）及びモキシフロキサシン投与期で20.0%（8/40例）であった。有害事象の発現率に投与期間で著明な違いはみられなかった。

有害事象の重症度は、ASP2151 1200 mg投与期（鼻咽頭炎）、プラセボ投与期（月経困難症）及びモキシフロキサシン投与期（瞼板腺炎）の各1例（いずれも中等度）を除いて、すべて軽度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ11.6%（5/43例）、6.7%（3/45例）、0%（0/40例）、6.7%（3/45例）及び7.5%（3/40例）で、投与期間で著明な違いはみられなかった。

一つの投与期で2例以上に発現した有害事象は、「腹痛」、「下痢」、「軟便」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「頭痛」及び「接触性皮膚炎」であった。「頭痛」はすべての投与期で報告された。

一つの投与期で2例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、「下痢」及び「軟便」であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。

治験薬投与前の有害事象によって治験が中止となった被験者が1例みられた。女性被験者（AQ-212、36歳）は、400 mg投与期の治験薬投与前日の採血によって、注射部位疼痛が発現した。翌日に治験薬は投与され、治験薬投与7日目*に治験は中止された。本有害事象は非重篤、重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。本有害事象は治験薬投与17日目*に回復した。

*：治験薬投与日を1日目とした。

表 2.7.6-198有害事象の発現状況（SAF）

投与期 [a]	因果関係を問わない										因果関係が否定できない									
	A		B		C		D		E		A		B		C		D		E	
	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
SAF	43		45		40		45		40		43		45		40		45		40	
有害事象	11 (25.6)	16	9 (20.0)	12	3 (7.5)	3	12 (26.7)	14	8 (20.0)	10	5 (11.6)	8	3 (6.7)	4	0	0	3 (6.7)	3	3 (7.5)	5
高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (2.2)	1	0	0	1 (2.2)	1	1 (2.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軽度	11 (25.6)	16	9 (20.0)	11	3 (7.5)	3	11 (24.4)	13	7 (17.5)	9	5 (11.6)	8	3 (6.7)	4	0	0	3 (6.7)	3	3 (7.5)	5
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、D = ASP2151のプラセボ、E = モキシフロキサシン400 mg

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 12-1及び Table 12-2から引用

表 2.7.6-199 SOC、PTごとの有害事象（SAF）

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
投与期[a]	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
[SOC] PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 N (%)
SAF	43	45	40	45	40	43	45	40	45	40
有害事象発現例数	11 (25.6)	9 (20.0)	3 (7.5)	12 (26.7)	8 (20.0)	5 (11.6)	3 (6.7)	0	3 (6.7)	3 (7.5)
[眼障害]	0	0	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
瞼板腺炎	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
眼瞼発疹	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
[胃腸障害]	6 (14.0)	3 (6.7)	0	5 (11.1)	2 (5.0)	5 (11.6)	3 (6.7)	0	3 (6.7)	1 (2.5)
腹痛	2 (4.7)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0
下腹部痛	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0
下痢	1 (2.3)	1 (2.2)	0	4 (8.9)	0	1 (2.3)	1 (2.2)	0	3 (6.7)	0
硬便	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.5)	0	0	0	0	0
悪心	1 (2.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.5)
嘔吐	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0
軟便	2 (4.7)	1 (2.2)	0	0	0	2 (4.7)	1 (2.2)	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1 (2.3)	0	0	2 (4.4)	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
異常感	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
[感染症および寄生虫症]	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0
[臨床検査]	1 (2.3)	2 (4.4)	1 (2.5)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	2 (4.4)	1 (2.5)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
[神経系障害]	4 (9.3)	2 (4.4)	1 (2.5)	1 (2.2)	4 (10.0)	1 (2.3)	1 (2.2)	0	0	2 (5.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
頭痛	4 (9.3)	2 (4.4)	1 (2.5)	1 (2.2)	3 (7.5)	1 (2.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.5)

[a] A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、D = ASP2151のプラセボ、E = モキシフロキサシン400 mg

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 12-3 から引用

表 2.7.6-199 SOC、PTごとの有害事象（SAF）（続き）

投与期 [a]	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
［SOC］ PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 N (%)
SAF	43	45	40	45	40	43	45	40	45	40
有害事象発現例数	11 (25.6)	9 (20.0)	3 (7.5)	12 (26.7)	8 (20.0)	5 (11.6)	3 (6.7)	0	3 (6.7)	3 (7.5)
[生殖系および乳房障害]	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	1 (2.3)	3 (6.7)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (2.3)	3 (6.7)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
[血管障害]	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
起立性低血圧	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)

[a] A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、D = ASP2151のプラセボ、E = モキシフロキサシン400 mg

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 12-3 から引用

(2) 臨床検査

臨床検査関連の有害事象は表 2.7.6-199に含めて示した。

臨床検査関連の有害事象は、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」であった。前者はASP2151 1200 mg投与期の1例に、後者はASP215投与期及びプラセボ投与期でみられ、その内訳は、ASP2151 400 mg投与期で1例、ASP2151 1200 mg投与期で2例、ASP2151 2400 mg投与期で1例及びプラセボ投与期で1例であった。これらはすべて軽度であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

それ以外の臨床検査値には臨床的に重要な変動は報告されなかった。

2.7.6.20.2.6 結論

本TQT試験では、ASP2151を400 mg、1200 mg及び2400 mgを単回経口投与して評価したところ、臨床推奨用量（400 mg）や臨床推奨用量を超える用量（2400 mg）でQT間隔を延長させなかった。また、ICH E14ガイダンスに沿ったモキシフロキサシンのQTc効果は示され、分析感度は確立された。

ASP2151の臨床推奨用量又は臨床推奨用量を超えた用量のいずれの投与も、心拍数を含むその他の心電図パラメータに対する全身的な影響を与えた証拠はみられず、心電図の波形の形態にも影響する証拠はなかった。

本試験の結果、健康成人男性及び女性被験者にASP2151を2400 mgまで単回投与しても安全で、忍容性は良好であると考える。

2.7.6.21 帯状疱疹患者を対象としたASP2151の用量設定試験／15L-CL-221（添付資料5.3.5.1-1）

2.7.6.21.1 治験方法の概要

治験標題：Dose-finding study of ASP2151 in subjects with herpes zoster－A multi-center, randomized, double-blind, valacyclovir hydrochloride-controlled, parallel-group, comparative study－（帯状疱疹患者を対象としたASP2151の用量設定試験－バラシクロビル塩酸塩対照、ランダム化、二重盲検、多施設共同並行群間比較試験－）

治験責任医師：[redacted] 他、計53名

実施医療機関：[redacted] [redacted] 他、計53施設

治験実施期間：2007年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2008年9月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第II相

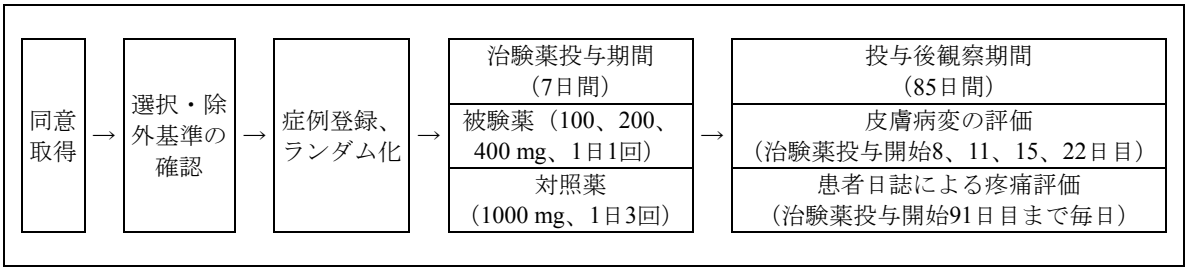
目的：帯状疱疹（HZ）患者を対象として、ASP2151の3用量（100、200、400 mg）の有効性及び安全性をバラシクロビル塩酸塩と比較し、ASP2151の臨床推奨用量を選択する。

治験のデザイン：実薬対照、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験

本治験のフローチャートを図 2.7.6-79に示した。

文書での同意取得後、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者に対して、被験薬ASP2151（100、200、400 mgの1日1回投与）又は対照薬バラシクロビル塩酸塩（1000 mgの1日3回投与）を7日間経口投与した。また、投与終了後に85日間の観察期間を設け、有効性（皮膚病変、疼痛）及び安全性を評価した。

図 2.7.6-79 フローチャート



対象：HZ患者（入院・外来は不問）

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 同意取得日の年齢が20歳以上80歳未満の患者
(2) HZによる皮疹を認め、皮疹発現後72時間以内に治験薬の服用が可能な患者
(3) 治験実施計画書に定められた観察及び評価を行うことが可能と考えられる患者
(4) 本人から文書同意が得られた患者

除外基準：以下のいずれかに該当する患者は本治験に組み入れなかった。

(1) 経口抗ウイルス薬では十分な効果が期待できない患者
(2) 基礎疾患、免疫抑制薬等の薬物療法又は放射線療法が原因で免疫機能の極度な低下が認め

られる患者
(3) 重篤な基礎疾患を有する患者（医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード3相当）
(4) 文書同意取得前2週（14日）間以内の臨床検査で、以下の基準に該当することが判明している患者
- AST（GOT）、ALT（GPT）のいずれかが100 IU/L以上
- 血清CREが1.5 mg/dL以上

(5) 悪性腫瘍を合併している患者又は5年以内に既往のある患者
(6) 文書同意取得前2週（14日）間以内に、他の抗ウイルス薬（インターフェロン、抗インフルエンザ薬、抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）薬を含む）又は免疫グロブリン製剤を使用した患者
(7) HZの主病変部位に明らかな痂皮形成が観察される患者（ただし、病変部位の一部にごくわずかな痂皮形成が観察される患者は組入れ可）
(8) HZの病変部位に他の皮膚病変を認め、被験部位の評価を適切に行うことができないと考えられる患者
(9) HZの既往のある患者
(10) 過去20年以内に水痘ワクチンの接種を受けた患者
(11) エイズ（AIDS）患者又はHIVに感染している患者
(12) 重篤な過敏症の既往のある患者、又はアシクロビル（ACV）、バラシクロビル（VACV）に対する過敏症の既往のある患者
(13) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者、ベースライン時の妊娠検査の結果等により妊娠の可能性が否定できない患者
(14) 他の治験若しくは製造販売後臨床試験に参加している患者、又は文書同意取得前12週（84日）間以内に他の治験若しくは製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者
(15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

目標症例数：400例（ランダム化403例）
- ASP2151 100 mg群：100例（ランダム化102例）
- ASP2151 200 mg群：100例（ランダム化102例）
- ASP2151 400 mg群：100例（ランダム化97例）
- VACV群：100例（ランダム化102例）

＜症例数の設定根拠＞

本治験は第III相試験でのASP2151の推奨用量の選択を目的としており、症例数は、VACVに対するASP2151の非劣性及び優越性を評価する手順を考慮して設定した。VACVの第III相試験によれば、VACV 3000 mg/日投与時の新皮疹形成停止率は、治験薬投与開始4日目に約70%、5日目に約90%であった。また、VACVの後期第II相試験の結果、治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率は、VACV 750、1500、3000 mg/日投与時にそれぞれ約53.5%、60.6%、64.3%であり、用量依存的に約5%ずつ上昇した。一方、ASP2151及びVACVの非臨床PK/PDデータ並びに欧州及び本邦で実施した第I相単回投与試験の成績を踏まえると、ASP2151の臨床効果は200 mgで最大に達すること、また、その半量である100 mgでもVACVと同程度の臨床効果が得られることが想定された。

これらの結果を勘案し、ASP2151 100 mg群の治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率をVACV 3000 mg/日群と同程度と考え、70%と推定した。また、前述したASP2151の非臨床PK/PDデータ及

びVACVの後期第II相試験の成績を参考に、ASP2151 200 mg群及び400 mg群では、治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率を75%と推定した。更に、ASP2151各用量群の新皮疹形成停止がVACV 3000 mg/日群と比較して1日まで遅れることを許容し、非劣性限界値を20%と設定した（VACV 3000 mg/日投与時の投与開始5日目の停止率 – 投与開始4日目の停止率）。上記設定のもと、有意水準片側2.5%、検出力90%の条件で、閉手順を用いて高用量群から順に非劣性を検討する場合、ASP2151 400 mg群及び200 mg群のVACV群に対する非劣性を検証するために必要な症例数は、1群あたり約90例と算出された。

以上より、解析対象症例数を1群あたり90例（合計360例）とし、脱落等を考慮して目標組入症例数を1群あたり100例（合計400例）に設定した。

治験薬：

(1) 被験薬
- ASP2151錠100 mg
  ASP2151を100 mg含有する円形の淡黄色錠
- ASP2151錠200 mg
  ASP2151を200 mg含有する楕円形の淡黄色錠
- ASP2151錠100 mgプラセボ
  ASP2151を含有せず、ASP2151錠100 mgと外観上識別不能なプラセボ錠
- ASP2151錠200 mgプラセボ
  ASP2151を含有せず、ASP2151錠200 mgと外観上識別不能なプラセボ錠

(2) 対照薬
- バラシクロビル塩酸塩錠500 mg（カプセル充填品）
  バラシクロビル塩酸塩556 mg（VACVとして500 mg）を含有する、楕円形の白色～微黄白色フィルムコート錠（褐色の00号カプセルに充填）
- バラシクロビル塩酸塩錠500 mgプラセボ（カプセル充填品）
  バラシクロビル塩酸塩を含有せず、バラシクロビル塩酸塩錠500 mgと同型・同色のプラセボ錠（褐色の00号カプセルに充填）

(3) 治験薬のロット番号 [redacted]

投与方法：

ASP2151の用量はASP2151として100、200又は400 mg/日（1日1回投与）、バラシクロビル塩酸塩の用量はVACVとして3000 mg/日（1日3回投与）とした。

ダブルダミー法を採用し（表 2.7.6-200参照）、すべての投与群でASP2151は1回3錠を1日1回朝食後に、VACVは1回2カプセルを1日3回毎食後に経口投与した。投与期間は7日間とした。

なお、被験者の来院時刻によって投与開始日（1日目）に3回の投与ができない場合は、表2.7.6-201に従って8日目まで投与を継続した。この場合、8日目の検査・観察を治験薬投与終了前に実施してもよいものとした。

表 2.7.6-200 ダブルダミー法による治験薬の組合せ

投与群	1日目の初回投与時及び2～7日目の朝食後	昼食後	夕食後
ASP2151 100 mg群	●□□◊◊	◊◊	◊◊
ASP2151 200 mg群	○■□◊◊	◊◊	◊◊
ASP2151 400 mg群	○■■◊◊	◊◊	◊◊
VACV群	○□□♦♦	♦♦	♦♦

●：ASP2151錠100 mg、○：ASP2151錠100 mgプラセボ
■：ASP2151錠200 mg、□：ASP2151錠200 mgプラセボ
♦：バラシクロビル塩酸塩錠500 mg（カプセル充填品）、◊：バラシクロビル塩酸塩錠500 mgプラセボ（カプセル充填品）

表 2.7.6-201 初回投与のタイミングと8日目の治験薬投与

	1日目			2日目			3～6日目			7日目			8日目		
	朝	昼	夕	朝	昼	夕	朝	昼	夕	朝	昼	夕	朝	昼	夕
例1	●	○	○	●	○	○	●	○	○	●	○	○			
例2		●	○	●	○	○	●	○	○	●	○	○	○		
例3			●	●	○	○	●	○	○	●	○	○	○	○	

例1：11:00までに投与を開始した場合
例2：11:00以降16:00までに投与を開始した場合
例3：16:00以降に投与を開始した場合
●：ASP2151及びVACVを投与、○：VACVのみを投与

前治療：除外基準(6)、(10)及び(14)に該当する患者を除外した。

併用療法：

＜併用禁止薬＞

(1) 治験薬投与期間中のみ併用禁止とした薬剤・飲食物

1) CYP3A4阻害薬（ASP2151の血中濃度を上昇させる可能性のある薬剤）

- マクロライド系抗菌薬（被験部位以外の局所使用は可）
- アゾール系抗真菌薬（被験部位以外の局所使用は可）
- HIVプロテアーゼ阻害薬
- その他の薬剤：オメプラゾール、ダナゾール、トフィソパム、メシル酸ブロモクリプチン、マレイン酸フルボキサミン、メシル酸デラビルジン
- 飲食物：グレープフルーツ及びスウィーティー（これらを含有する飲料を含む）

2) CYP3A4誘導薬（ASP2151の血中濃度を低下させる可能性のある薬剤）

- 抗てんかん薬：カルバマゼピン、バルビツール酸系及びヒダントイン系抗てんかん薬
- 抗菌薬：リファンピシン
- その他の薬剤：アモバルビタール、ネビラピン
- 飲食物：セイヨウオトギリソウ（英名：St. John’s Wort）含有食品（商品名：リーラックス、スィートドリームス・ハーブサプリメント、気分満点、気持ちがラク等）

3) VACV、ACVの添付文書で併用注意と記載されている薬剤

- プロベネシド、シメチジン、ミコフェノール酸モフェチル、テオフィリン

(2) 治験薬投与期間中及び投与終了日から1週（7日）間は併用禁止とした薬剤

1) CYP3A4で代謝を受ける薬剤のうち、薬効の減弱により重大な問題が発生する懸念のあ

る薬剤
- 経口避妊薬（妊娠の可能性）：エチニルエストラジオールを含む経口避妊薬
- 免疫抑制薬（移植後の拒絶反応の可能性）：タクロリムス水和物、シクロスポリン
ただし、これらの薬剤が避妊又は移植後の拒絶反応抑制以外の目的で使用されている場合は併用可能とした。

(3) 治験期間を通じて（文書同意取得から最終観察時まで）併用禁止とした薬剤
1) 治験薬の薬効に影響を及ぼす可能性のある薬剤
- VACV、ACV、ビダラビン、インターフェロン等の抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬、抗HIV薬等を含む）及び免疫グロブリン製剤
- 消毒薬を含む被験部位に使用されるすべての外用剤（白色ワセリンのみ使用可）
- ステロイド薬（被験部位以外の局所使用は可）
- HZによる疼痛の緩和を目的として通常使用される薬剤[注)]：ノイロトロピン、鎮痛薬（アセトアミノフェン及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を除く）、麻酔薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗不整脈薬（クラスI：Naチャネル遮断薬）、桂枝加朮附湯等の漢方製剤

注）ビタミン類（ビタミンB_{12}製剤等）の併用には、特に制限を設けなかった。

2) ライ症候群を発症する可能性のある薬剤
- アスピリン（血栓・塞栓形成の抑制を目的とした低用量アスピリンの併用は可）

＜併用禁止療法＞

(1) 治験期間を通じて（文書同意取得から最終観察時まで）併用禁止とした療法
1) 治験薬の薬効に影響を及ぼす可能性のある処置
- 被験部位への光線療法
2) 疼痛の評価に影響を及ぼす可能性のある処置
- 神経ブロック、イオントフォレーシス、レーザー療法、低周波療法、温熱療法等

＜併用制限薬＞
- アセトアミノフェン及びNSAIDs（坐剤以外の局所製剤を除く）：
治験期間を通じて（文書同意取得から最終観察時まで）用法・用量を変更しないこととした（症状改善による減量、中止は可）。

＜併用注意薬＞
- CYP3A4又はCYP2C9で代謝を受ける薬剤（上述の経口避妊薬、免疫抑制薬を除く）：
有害事象の発現等に注意することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-202のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 有効性の評価方法
1) 皮膚病変の評価
治験責任医師又は治験分担医師（可能な限り同一の医師）は、治験薬投与開始22日目又は中止時までの各来院時に被験者の皮膚病変を観察し、新皮疹形成停止、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、皮疹数、並びにびらん・潰瘍の形成有無及びその程度を確認した。
2) 疼痛評価
治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与開始91日目又は中止時まで被験者が記載した患者日誌に基づき、疼痛消失及び帯状疱疹後神経痛（PHN）の有無を確認した。

疼痛の評価には、11段階のpain scale（0：痛くない～10：これ以上の痛みは考えられない）を用いた。

3) ウイルス消失の評価

治験薬投与開始日の投与前から投与開始22日目又は中止時までの来院時に、検体採取が可能な皮疹（小水疱、膿疱等）が存在する場合は毎回、皮疹内容物を採取し、水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）を同定した。ウイルス同定は中央測定機関で、シェルバイアル法を用いて実施した。

(2) 有効性の評価項目

1) 主要評価項目：新皮疹形成停止

新皮疹形成停止が確認された日を新皮疹形成停止日として評価した。主要な解析項目は、治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率（投与開始4日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合）とした。

2) 副次評価項目

a) 50%痂皮化

50%以上の皮疹が「痂皮又は治癒した皮疹」であることを確認した日を50%痂皮化日として評価した。

b) 完全痂皮化

すべての皮疹が「痂皮又は治癒した皮疹」であることを確認した日を完全痂皮化日として評価した。

c) 治癒

すべての皮疹が「治癒又は痂皮の下が完全に上皮化した状態」であることを確認した日を治癒日として評価した。

d) 皮疹数

丘疹、小水疱、膿疱を区別せずに、皮疹数としてまとめてカウントした。

e) びらん・潰瘍の形成有無及びその程度

びらん・潰瘍の形成有無と、認められた場合はその程度を評価した（軽度、中等度、高度の3段階で判定）。

f) ウイルス消失

シェルバイアル法によるウイルス同定でVZVの消失が認められた日、すなわち最終同定日までの結果がすべて陰性（–）を示した最初の日をウイルス消失日として評価した。

g) 疼痛消失

被験者が記載した患者日誌に基づき疼痛の消失が認められたと判断できる日、すなわち最終観察時までの疼痛スコアがすべて2以下を示した最初の日を疼痛消失日として評価した。

h) PHN発症率

治験薬投与開始91日目（92日目の来院前日）に、皮疹発症部分の痛みが疼痛スコア3以上を示す被験者をPHN発症例と定義し、その割合をPHN発症率として評価した。

i) 効果不十分による中止

効果不十分により中止した被験者の割合を中止率として評価した。

(3) 薬物動態の評価項目

1) 血漿中ASP2151未変化体濃度

治験薬投与開始4日目、投与開始5、6、7日目のいずれか1日、投与開始8日目（又は中止時）に採血し、血漿中のASP2151未変化体濃度を液体クロマトグラフ／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。

(4) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

a) 血液学的検査

RBC、HGB、HCT、PLT、WBC、白血球分画

b) 血液生化学的検査

TP、ALB、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、アミラーゼ、T-CHO、UN、UA、CRE、Na、K、Cl

c) 尿検査

糖、蛋白、ウロビリノーゲン、NAG、α1-ミクログロブリン

3) バイタルサイン：収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数

解析方法：

(1) 有効性

有効性の解析対象集団として最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を設定し、FASを主要な解析対象集団とした。各解析対象集団の定義は以下に示すとおりであった。

特に断らない限り、解析は投与群別に実施した。検定は有意水準を両側5%として探索的に実施し、多重性の調整は行わなかった。

− FAS：

登録時にHZ患者であることが確認されており、その後、治験薬を服用し、有効性評価項目（主要評価項目、副次評価項目を問わず）のデータが1項目でも評価可能な被験者。

− PPS：

FASに含まれる被験者のうち、選択基準に適合し、有効性の評価に影響を与える可能性のある除外基準に抵触せず、投与開始3日目までにASP2151又はプラセボを6錠以上かつVACV又はプラセボを10カプセル以上服用した被験者。

1) 主要評価項目の解析

a) 主解析

治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率及びその95%信頼区間を算出した。また、新皮疹形成停止率について、ASP2151各用量群とVACV群との差（ASP2151群の新皮疹形成停止率 − VACV群の新皮疹形成停止率）の95%信頼区間を算出し、ASP2151各用量群のVACV群に対する非劣性及び優越性を閉手順により、高用量群から順に検討した。信頼区間下限が–20%を上回った場合はASP2151群のVACV群に対する非劣性が、0%を上回った場合はASP2151群のVACV群に対する優越性が認められたと判断することとした。差の95%信頼区間の算出にはMantel-Haenszel法を用い、調整因子は皮疹発現から治験薬投与開始までの時間及び年齢とした。

b) 副次解析

新皮疹形成停止をイベントとして、累積停止率をKaplan-Meier法で推定し、プロットを作成した。また、log-rank検定を用いて、4投与群間の累積停止率及びASP2151各用量群とVACV群の累積停止率を比較した。

各評価日までの新皮疹形成停止の有無を頻度集計した。

2) 副次評価項目の解析

50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失、疼痛消失をそれぞれイベントとして、これらのイベントの累積発現率をKaplan-Meier法で推定し、プロットを作成した。また、log-rank検定を用いて、4投与群間の累積発現率及びASP2151各用量群とVACV群の累積発現率を比較した。更に、各評価日までのイベント発現の有無を頻度集計した。

皮疹数（丘疹、小水疱、膿疱）について、評価日ごとに要約統計量を算出した。

びらん・潰瘍の形成有無及びその程度を評価日ごとに頻度集計した。

治験薬投与開始91日目のPHN発症率及びその95%信頼区間を算出した。また、ASP2151各用量群とVACV群の発症率の差の95%信頼区間を算出した。

効果不十分による中止率及びその95%信頼区間を算出した。

3) 比例ハザードモデルを用いた解析

比例ハザードモデルを用いて、主要評価項目である新皮疹形成停止のハザードを評価した。説明変数は投与群（ASP2151各用量群とVACV群の比較）、年齢、治験薬投与開始日の皮疹数、HZの重症度、及び皮疹発現から治験薬投与開始までの時間とした。

また、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失、疼痛消失について同様の解析を行った。ただし、疼痛消失では、投与群、年齢、治験薬投与開始日の疼痛スコア、及び皮疹発現から治験薬投与開始までの時間を説明変数とした。

4) サブグループ解析

以下のサブグループ別に、治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率及びその95%信頼区間を算出した：皮疹発現から治験薬投与開始までの時間（24時間以内、24時間超48時間以内、48時間超）、年齢（60歳未満、60歳以上）、治験薬投与開始日の皮疹数（50未満、50以上100未満、100以上）。

(2) 薬物動態

治験薬を1回以上服用し、1時点以上の定量可能な血漿中濃度データを有し、かつ採血日直近の初回（朝）の服薬日時及び採血日時が記録された被験者を薬物動態解析対象集団とし、本集団を対象に以下の解析を行った。なお、VACV群の被験者は解析対象から除外した。

1) 薬物動態学的パラメータの推定

非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を行い、薬物動態学的パラメータの母集団平均、固定効果及び変量効果を推定した。また、経験ベイズ法を用いて、投与群ごとに薬物動態学的パラメータの要約統計量を算出した。

2) PK/PDの探索的解析

薬物動態学的パラメータと薬力学的マーカーの関連性を評価するため、探索的にPK/PDの解析を行った。薬物動態学的パラメータは、最終モデルを用いたシミュレーションにより事後的に得られたものを用い、薬力学的マーカーは、新皮疹形成停止、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失を用いた。

(3) 安全性

治験薬を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、本集団を対象に以下の解析を行った。特に断らない限り、解析は投与群別に実施した。

有害事象及び因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者数（%）を集計した。また、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別、並びに重症度別の集計を行った。

特に注目すべき有害事象として、肝胆道系及び消化器系の有害事象の発現状況をPT別に集計した。

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインでは、評価日ごとに要約統計量を算出した。臨床検査の計数値項目では、治験薬投与開始日と各評価日のクロス表を作成した。

所定の臨床検査項目を対象に、「副作用の重篤度分類基準」でグレード3に該当する異常値を示した被験者数（%）を求めた。また、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP及び総ビリルビンを対象に、カテゴリー（正常値上限以下、正常値上限超、正常値上限の3倍超等）を用いて、治験薬投与開始日と各評価日及び治験薬投与開始日と投与開始後の最大値のクロス表を作成した。

表 2.7.6-202 調査・観察スケジュール

項目	治験期間														
	ベースライン	治験薬投与期間							投与後観察期間						中止時
◙：必須来院	◙		◊（注1）		◙	♦（注2）			◙	◙	◙	◙	◙	◙	
時期（投与開始日を1日目とする）	1日目		2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	11日目	15日目	22日目	57日目	92日目	
文書同意	●														
選択・除外基準、被験者背景等の確認と登録[a]	●														
ウイルス抗体検査[b]	●								●		●				●（注3）
被験薬又は対照薬の投与		●	●	●	●	●	●	●	●[c]						
併用薬・併用療法	←――														―→
血漿中ASP2151濃度					●	●[d]			●						●（注4）
皮膚病変の評価[e]	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●（注5）
ウイルス感受性検査[f]	●		←2～4日目→						←―― 8～92日目 ――→						●（注6）
ウイルス同定[g]	●		←―― 2～22日目 ――→												●（注5）
患者日誌[h]（疼痛評価）	●	←―― 終了/中止まで毎日実施 ――→													
血圧・脈拍数	●								●		●				●（注3）
臨床検査	●								●		●				●（注3）
有害事象	←――														―→

（注1）◊：2日間のうち少なくともどちらか1回の来院
（注2）♦：3日間のうち少なくともいずれか1回の来院
（注3）15日目までに中止した場合のみ
（注4）8日目までに中止した場合のみ
（注5）22日目までに中止した場合のみ
（注6）2～4日目又は8～92日目までに中止した場合のみ

a：被験者背景の確認として、女性に限り、ベースライン時に妊娠検査（尿定性）を実施した。ただし、閉経後2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される場合は不要とした。
b：ウイルス抗体検査：VZV抗体価及び単純疱疹ウイルス（HSV）抗体価
c：1日目の初回投与が昼又は夕であった場合、1日目の未服用分を引き続き8日目に投与した。なお、その場合、8日目の検査・観察を治験薬投与終了前に実施してもよいものとした。
d：5～7日目のいずれかの来院時に採血した。
e：皮膚病変の評価は可能な限り同一医師が実施することとした。また、各評価日に被験部位を写真撮影した。
f：ウイルス感受性検査：ベースライン時に検体を採取できなかった場合は、4日目までの期間中（2～4日目）で、検体採取が可能な皮疹（小水疱、膿疱等）を最初に認めた観察時にのみ検体を採取することとした。また、8日目以降（8～92日目）に新皮疹形成が認められ検体採取が可能な皮疹が存在する場合は、検体を採取することとした。
g：シェルバイアル法によるウイルス同定：各評価日に検体採取が可能な皮疹（小水疱、膿疱等）が存在する場合には必ず実施することとした。
h：1日目は、ベースラインとして投与開始前にも疼痛スコアを確認した。

2.7.6.21.2 結果

2.7.6.21.2.1 被験者の内訳とその取扱い

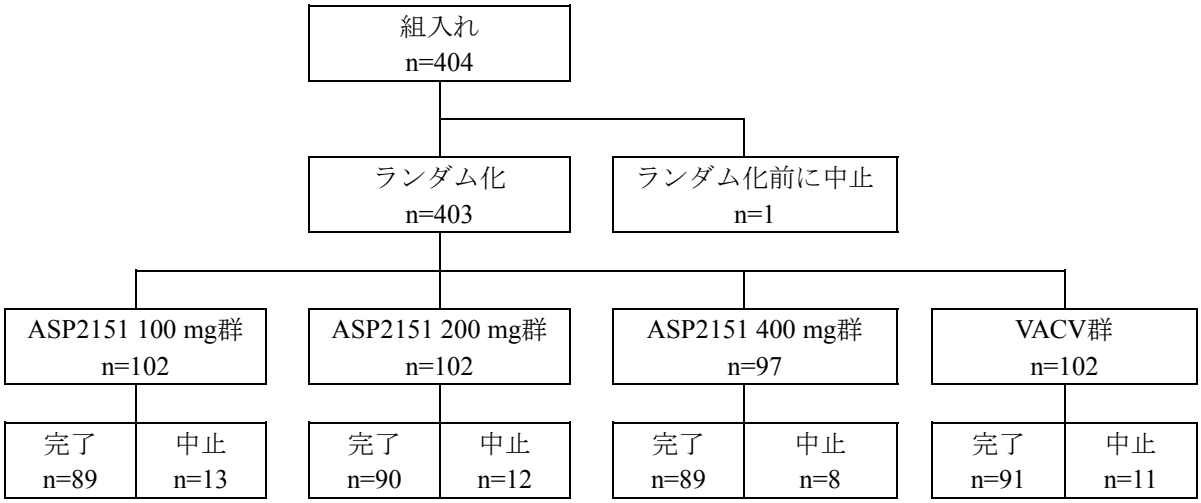
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-80に、中止例の中止理由を表 2.7.6-203に示した。

本治験に組み入れた404例のうち、除外基準に抵触することが判明した1例を除く403例をランダム化した。各投与群に割り付けられた被験者数は、ASP2151 100 mg群102例、200 mg群102例、400 mg群97例、VACV群102例であった。全403例が治験薬の投与を受け、359例（ASP2151 100 mg群89例、200 mg群90例、400 mg群89例、VACV群91例）が治験を完了した。

中止例は44例（ASP2151 100 mg群13例、200 mg群12例、400 mg群8例、VACV群11例）であり、中止理由は同意撤回が最も多かった。

図 2.7.6-80 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 1から引用

表 2.7.6-203 中止例の中止理由（ランダム化された被験者）

	ASP2151 100 mg群	ASP2151 200 mg群	ASP2151 400 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ランダム化	102	102	97	102
中止	13	12	8	11
選択基準を満たさない、又は除外基準に抵触することが判明	1 (7.7)	1 (8.3)	0	1 (9.1)
AST（GOT）、ALT（GPT）、血清CREに関する中止基準に該当	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (9.1)
有害事象	3 (23.1)	1 (8.3)	0	2 (18.2)
効果不十分	1 (7.7)	0	2 (25.0)	0
併用禁止薬に関する逸脱	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (12.5)	1 (9.1)
同意撤回	4 (30.8)	3 (25.0)	2 (25.0)	2 (18.2)
被験者の観察継続不能	1 (7.7)	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	3 (25.0)	0	1 (9.1)
その他	0	1 (8.3)	2 (25.0)	3 (27.3)

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 3から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6-204に示した。

治験実施計画書からの重要な逸脱は、11例で14件報告された。投与群別ではASP2151 200 mg群が4例7件と多く、VACV群が1例1件と少なかった。重要な逸脱の内訳は、併用薬・併用療法違反が5例6件で最も多く、次いで主要評価項目又は安全性にかかわる評価違反（4例4件）、選択・除外基準違反（3例3件）の順であった。

表 2.7.6-204 治験実施計画書からの逸脱

	ASP2151 100 mg群 (n=102)	ASP2151 200 mg群 (n=102)	ASP2151 400 mg群 (n=97)	VACV群 (n=102)	合計 (n=403)
治験実施計画書からの逸脱[a]					
重要な逸脱	3 (3)	4 (7)	3 (3)	1 (1)	11 (14)
その他の逸脱	9 (10)	9 (10)	7 (8)	11 (12)	36 (40)
重要な逸脱の内訳[a]					
A. 同意取得（時期、内容、方法等）違反	0	0	0	0	0
B. 選択・除外基準違反	1 (1)	2 (2)	0	0	3 (3)
C. 用量・用法違反	0	0	0	0	0
D. 併用薬・併用療法違反	0	3 (4)	1 (1)	1 (1)	5 (6)
E. 中止基準違反	0	1 (1)	0	0	1 (1)
F. 主要評価項目又は安全性にかかわる評価違反	2 (2)	0	2 (2)	0	4 (4)
G. 重篤な有害事象の報告違反	0	0	0	0	0

数値は例数（件数）
a：同一被験者で複数の逸脱が認められた場合は重複集計
総括報告書（5.3.5.1-1）Appendix 13.2.2.1から改変

(3) 解析したデータセット

解析対象集団の構成を表 2.7.6-205に示した。

ランダム化され治験薬の投与を受けた403例のうち、原疾患がHZではなかった被験者及びデータの信頼性が確保できない被験者を除外し、286例（ASP2151 100 mg群73例、200 mg群76例、400 mg群66例、VACV群71例）をFASに採用した。また、FASから8例（ASP2151 100 mg群2例、200 mg群3例、400 mg群1例、VACV群2例）を除外し、278例（ASP2151 100 mg群71例、200 mg群73例、400 mg群65例、VACV群69例）をPPSに採用した。PPSからの除外理由は、除外基準に抵触（4例）注)、選択基準を満たさなかった（2例）、投与不十分（3例）注)であった。

安全性解析対象集団には、治験薬の投与を受けた全403例のうち、データの信頼性が確保できない被験者を除外した296例（ASP2151 100 mg群75例、200 mg群80例、400 mg群68例、VACV群73例）を採用した。

薬物動態解析対象集団には、データの信頼性が確保できない被験者を除いた296例を採用した。VACV群の73例を除外し、223例（ASP2151 100 mg群75例、200 mg群80例、400 mg群68例）を薬物動態の解析対象とした。

注）1例を重複集計

データの信頼性が確保できない被験者を解析対象から除外しなかったときの有効性及び

安全性の結果は、除外したときと同様の結果を示したことから、除外による有効性及び安全性の解析結果への影響は認められなかったことから、以降のデータは除外後の集団の結果を示した。

表 2.7.6-205 解析対象集団の構成（ランダム化された被験者）

	ASP2151 100 mg群	ASP2151 200 mg群	ASP2151 400 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ランダム化	102	102	97	102
FAS	73 (71.6)	76 (74.5)	66 (68.0)	71 (69.6)
PPS	71 (69.6)	73 (71.6)	65 (67.0)	69 (67.6)
安全性解析対象集団	75 (73.5)	80 (78.4)	68 (70.1)	73 (71.6)
薬物動態解析対象集団	75 (73.5)	80 (78.4)	68 (70.1)	73 (71.6)

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.1.6から改変

2.7.6.21.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASを対象として、人口統計学的特性を表 2.7.6-206に、ベースライン時（治験薬投与開始日）のHZの特性を表 2.7.6-207に示した。なお、PPS、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時のHZの特性は、FASと同様であった。

(1) 人口統計学的特性

投与群にかかわらず、約60%の被験者が女性であった。60歳以上の被験者の割合は、ASP2151各用量群（43.4%～53.0%）とVACV群（43.7%）で類似していた。身長及び体重は、各投与群とも同様であった。

(2) ベースライン時のHZの特性

ベースライン時のHZの重症度及びベースライン時の皮疹数に関して、投与群間に差が認められた。すなわち、ベースライン時にHZが軽度であった被験者の割合は、VACV群（66.2%）で最も高く、ASP2151 400 mg群（40.9%）で最も低かった。また、HZの重症度が高度の被験者は、VACV群では認められなかったが、ASP2151各用量群では2又は4例（2.6%～6.1%）認められた。更に、ベースライン時の皮疹数が50未満であった被験者の割合は、VACV群（74.6%）がASP2151各用量群（59.1%～63.2%）よりも高かった。

上記以外のHZの特性では、4群間に特記すべき違いは認められなかった。投与群にかかわらず、HZの罹患部位は多くの被験者で胸背部及び腹背部であり、皮疹発現から治験薬投与開始までの時間（平均値）は約50時間であった。また、大部分（約80%）の被験者でびらん・潰瘍の形成は認められず、認められた場合もほとんどの被験者で軽度であった。11段階のpain scaleを用いて評価した疼痛スコア（平均値）は、3.7～4.0の範囲であった。

表 2.7.6-206 人口統計学的特性（FAS）

項目		ASP2151 100 mg群 (n=73)	ASP2151 200 mg群 (n=76)	ASP2151 400 mg群 (n=66)	VACV群 (n=71)
性別	男性	25 (34.2)	30 (39.5)	27 (40.9)	26 (36.6)
	女性	48 (65.8)	46 (60.5)	39 (59.1)	45 (63.4)
年齢（歳）	<60	41 (56.2)	43 (56.6)	31 (47.0)	40 (56.3)
	≥60	32 (43.8)	33 (43.4)	35 (53.0)	31 (43.7)
	平均値（標準偏差）	55.0 (15.20)	56.4 (14.02)	57.8 (15.35)	54.2 (15.42)
	最小値, 最大値	20, 79	20, 78	20, 79	21, 79
身長（cm）	平均値（標準偏差）	160.26 (7.917)	159.69 (9.759)	159.23 (9.171)	159.45 (7.896)
	最小値, 最大値	141.7, 181.0	137.0, 182.0	142.0, 183.0	144.0, 175.8
体重（kg）	平均値（標準偏差）	58.51 (13.551)	58.40 (9.615)	58.52 (9.711)	61.23 (10.249)
	最小値, 最大値	39.0, 102.0	39.0, 80.2	38.0, 89.0	39.0, 88.2

カテゴリー集計：数値は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.2.1-1-1及び12.2.2-1から改変

表 2.7.6-207 ベースライン時のHZの特性（FAS）

項目		ASP2151 100 mg群 (n=73)	ASP2151 200 mg群 (n=76)	ASP2151 400 mg群 (n=66)	VACV群 (n=71)
HZの重症度	軽度	43 (58.9)	49 (64.5)	27 (40.9)	47 (66.2)
	中等度	26 (35.6)	25 (32.9)	35 (53.0)	24 (33.8)
	高度	4 (5.5)	2 (2.6)	4 (6.1)	0
HZの罹患部位[a]	頭部顔面	16	6	9	14
	頸部	3	6	5	5
	上肢	11	7	8	5
	胸背部	23	26	20	23
	腹背部	23	28	24	18
	下肢	5	11	8	9
	臀部	4	4	7	7
皮疹発現から治験薬投与開始までの時間	≤24時間	11 (15.1)	7 (9.2)	6 (9.1)	10 (14.1)
	>24時間, ≤48時間	24 (32.9)	30 (39.5)	23 (34.8)	26 (36.6)
	>48時間, ≤72時間	37 (50.7)	38 (50.0)	37 (56.1)	35 (49.3)
	>72時間	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0
	平均値（標準偏差）	47.17 (18.633)	48.37 (17.274)	49.14 (17.976)	47.23 (17.842)
	最小値, 最大値	3.5, 72.2	2.0, 72.4	5.0, 71.9	4.9, 71.2
皮疹数	<50	44 (60.3)	48 (63.2)	39 (59.1)	53 (74.6)
	≥50, <100	17 (23.3)	12 (15.8)	13 (19.7)	4 (5.6)
	≥100	12 (16.4)	16 (21.1)	14 (21.2)	14 (19.7)
	平均値（標準偏差）	68.8 (107.05)	64.1 (75.65)	75.6 (102.10)	55.1 (71.60)
	最小値, 最大値	2, 582	2, 405	5, 628	2, 329
びらん・潰瘍の形成有無	無	56 (76.7)	61 (80.3)	56 (84.8)	56 (78.9)
	有	17 (23.3)	15 (19.7)	10 (15.2)	15 (21.1)
びらん・潰瘍の程度	軽度	15 (88.2)	12 (80.0)	9 (90.0)	13 (86.7)
	中等度	2 (11.8)	3 (20.0)	1 (10.0)	2 (13.3)
	高度	0	0	0	0
疼痛スコア	平均値（標準偏差）	3.7 (2.41)	4.0 (2.37)	3.7 (1.99)	3.8 (2.40)
	最小値, 最大値	0, 9	0, 8	0, 9	0, 10

カテゴリー集計：数値は例数（%）
a：罹患部位が2箇所以上の場合は、該当する部位を複数選択
総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.2.1-1-1、12.2.1-1-2及び12.2.2-1から改変

2.7.6.21.2.3 服薬遵守及び治験薬への曝露

FASを対象として、治験薬の投与期間を表 2.7.6-208に示した。各投与群の投与期間の平均値は7.4～7.6日であった。

なお、PPS及び安全性解析対象集団の治験薬投与期間は、FASと同様であった。

表 2.7.6-208 治験薬の投与期間（FAS）

	ASP2151 100 mg群 (n=73)	ASP2151 200 mg群 (n=76)	ASP2151 400 mg群 (n=66)	VACV群 (n=71)
治験薬投与期間（日）				
平均値（標準偏差）	7.6 (0.72)	7.4 (1.43)	7.6 (0.91)	7.6 (1.01)
中央値	8.0	8.0	8.0	8.0
最小値, 最大値	4, 8	1, 8	3, 8	1, 8

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.3.1-1から改変

2.7.6.21.2.4 有効性

(1) 主要評価項目：新皮疹形成停止

FASを解析対象とした場合の結果を以下に示した。PPSを解析対象とした場合の結果は、いずれもFASと同様であった。

1) 主解析

治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率（投与開始4日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合）を表 2.7.6-209に示した。

投与開始4日目の新皮疹形成停止率は、ASP2151 100 mg群で87.7%（64/73例）、200 mg群で85.5%（65/76例）、400 mg群で90.9%（60/66例）であり、400 mg投与群が最も高値であった。VACV群（87.3%、62/71例）との差の95%信頼区間は、ASP2151 400 mg群で–5.85%～14.51%、200 mg群で–13.16%～9.39%、100 mg群で–10.86%～10.70%であった。すべての用量群で信頼区間の下限が–20%を上回っており、ASP2151各用量群のVACV群に対する非劣性が検証された。しかし、いずれのASP2151群でも差の信頼区間の下限が0%を超えなかったことから、VACV群に対する優越性は認められなかった。

表 2.7.6-209 治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率（FAS）

投与群	新皮疹形成停止例数/解析対象例数（停止率）	新皮疹形成停止率の95%信頼区間（%）	VACV群との差の95%信頼区間（%）[a]	非劣性	優越性
ASP2151 400 mg群	60/66 (90.9%)	(81.26, 96.59)	(–5.85, 14.51)	有	無
ASP2151 200 mg群	65/76 (85.5%)	(75.58, 92.55)	(–13.16, 9.39)	有	無
ASP2151 100 mg群	64/73 (87.7%)	(77.88, 94.20)	(–10.86, 10.70)	有	無
VACV群	62/71 (87.3%)	(77.30, 94.04)	-	-	-

-：該当せず
a：Mantel-Haenszel法で調整（調整因子：皮疹発現から治験薬投与開始までの時間、年齢）
総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.4.1.1.1-1及びTable 12.4.1.1.2-1から改変

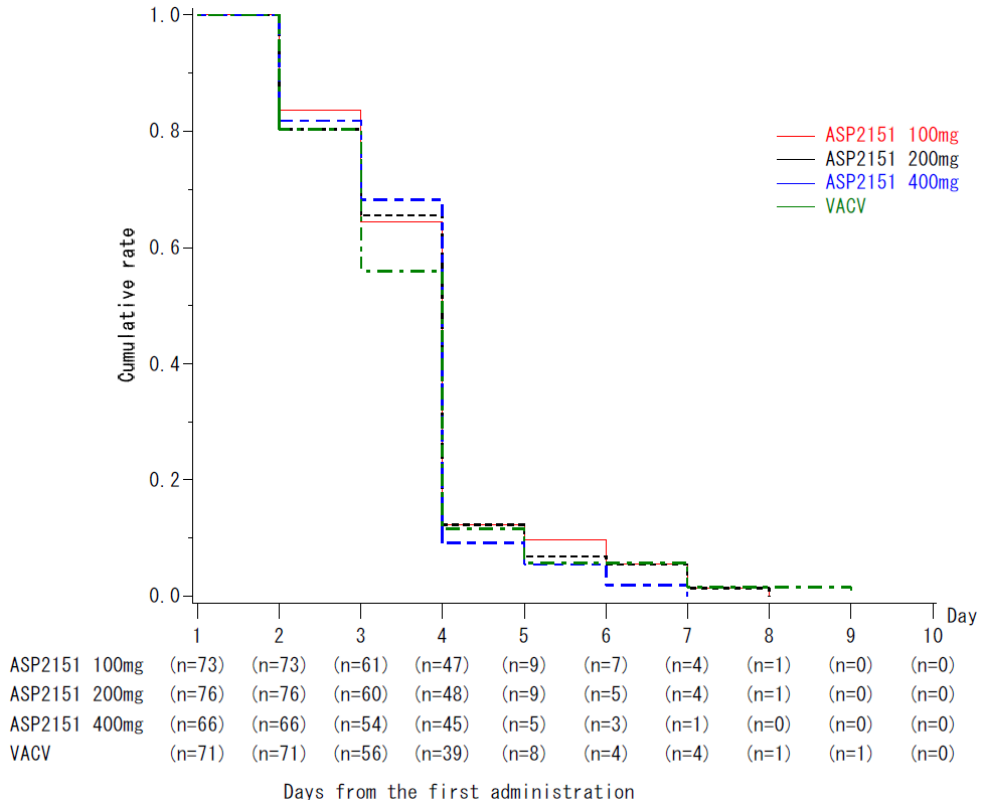
2) 副次解析

新皮疹形成停止をイベントとして、累積停止率のKaplan-Meier曲線を図 2.7.6-81に示した。また、各評価日の新皮疹形成停止率を表 2.7.6-210に示した。

いずれの投与群でも、治験薬投与開始4日目までに80%以上、投与開始5日目までに90%

以上の被験者で新皮疹形成停止が認められた。Log-rank検定を用いて4投与群の累積停止率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（P=0.9033）。また、ASP2151各用量群とVACV群を比較した場合も、累積停止率に有意差は認められなかった（ASP2151 100 mg群、200 mg群、400 mg群でP=0.5196、P=0.5587、P=0.6466）。

図 2.7.6-81 新皮疹形成の累積停止率：Kaplan-Meier曲線（FAS）



総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Figure 12.4.1.2.1-1から引用

表 2.7.6-210 各評価日の新皮疹形成停止率（FAS）

評価日	ASP2151 100 mg群		ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群		VACV群	
	n	新皮疹形成停止例数（%）	n	新皮疹形成停止例数（%）	n	新皮疹形成停止例数（%）	n	新皮疹形成停止例数（%）
投与開始日	73	0	76	0	66	0	71	0
2日目	73	12(16.44)	76	15(19.74)	66	12(18.18)	71	14(19.72)
3日目	73	26(35.62)	73	24(32.88)	66	21(31.82)	70	31(44.29)
4日目	73	64(87.67)	72	63(87.50)	66	60(90.91)	70	62(88.57)
5日目	72	65(90.28)	72	67(93.06)	64	61(95.31)	69	65(94.20)
6日目	71	67(94.37)	71	67(94.37)	63	62(98.41)	69	65(94.20)
7日目	71	70(98.59)	71	70(98.59)	63	63(100.00)	69	68(98.55)
8日目	70	70(100.00)	71	71(100.00)	63	63(100.00)	69	68(98.55)
11日目	69	69(100.00)	71	71(100.00)	62	62(100.00)	69	69(100.00)
15日目	68	68(100.00)	70	70(100.00)	62	62(100.00)	68	68(100.00)
22日目	65	65(100.00)	70	70(100.00)	62	62(100.00)	68	68(100.00)

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.4.1.2.4-1から改変

(2) 副次評価項目

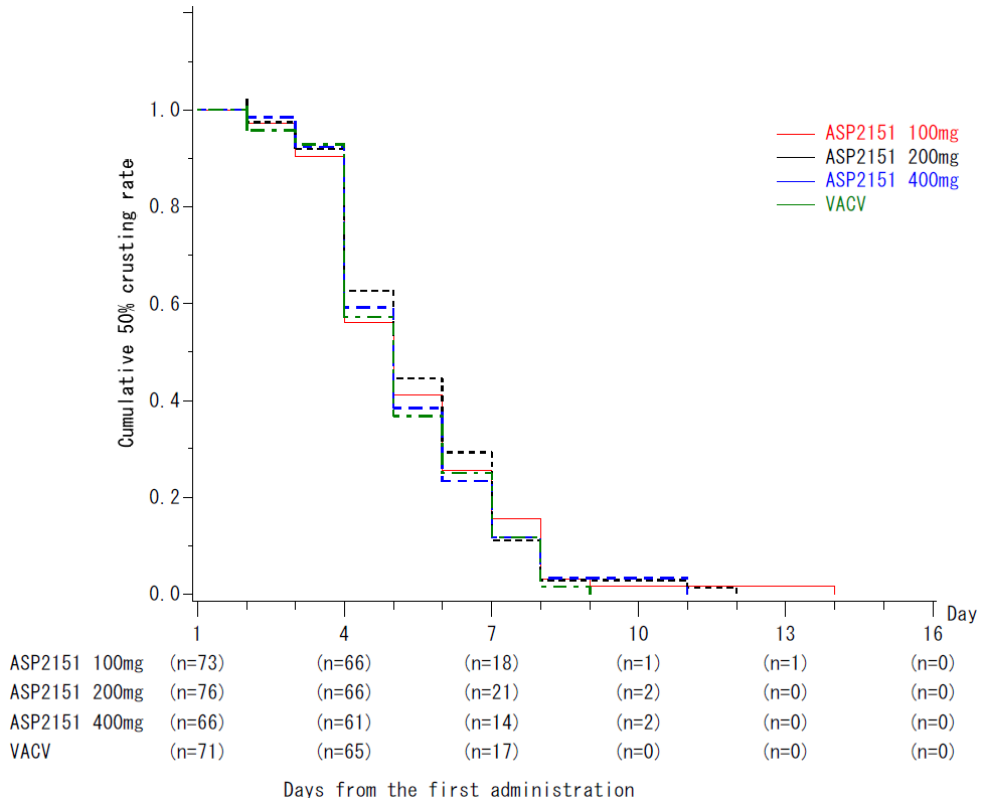
FASを解析対象とした場合の結果を以下に示した。PPSを解析対象とした場合の結果は、いずれもFASと同様であった。

1) 50%痂皮化

50%痂皮化をイベントとして、累積50%痂皮化率（50%以上の痂皮化を認めた被験者の割合）のKaplan-Meier曲線を図 2.7.6-82に示した。

いずれの投与群でも、治験薬投与開始8日目までに90%以上の被験者で50%痂皮化が認められた。Log-rank検定を用いて4投与群の累積50%痂皮化率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（P=0.9046）。また、ASP2151各用量群とVACV群を比較した場合も、累積50%痂皮化率に有意差は認められなかった（ASP2151 100 mg群、200 mg群、400 mg群でP=0.6273、P=0.4730、P=0.7504）。

図 2.7.6-82 累積50%痂皮化率：Kaplan-Meier曲線（FAS）



総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Figure 12.4.2.1-1から引用

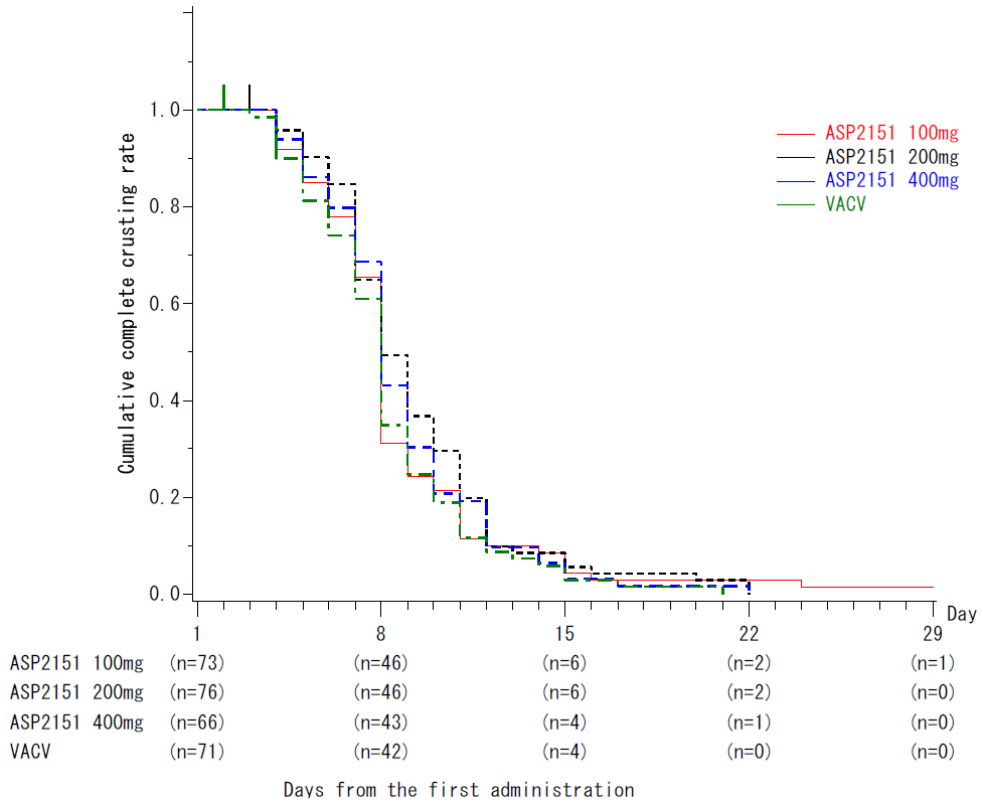
2) 完全痂皮化

完全痂皮化をイベントとして、累積完全痂皮化率（完全痂皮化を認めた被験者の割合）のKaplan-Meier曲線を図 2.7.6-83に示した。

いずれの投与群でも、治験薬投与開始15日目までに90%以上の被験者で完全痂皮化が認められた。Log-rank検定を用いて4投与群の累積完全痂皮化率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（P=0.4844）。また、ASP2151各用量群とVACV群を比較した

場合も、累積完全痂皮化率に有意差は認められなかった（ASP2151 100 mg群、200 mg群、400 mg群でP=0.5340、P=0.0955、P=0.3165）。

図 2.7.6-83 累積完全痂皮化率：Kaplan-Meier曲線（FAS）



総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Figure 12.4.2.2-1から引用

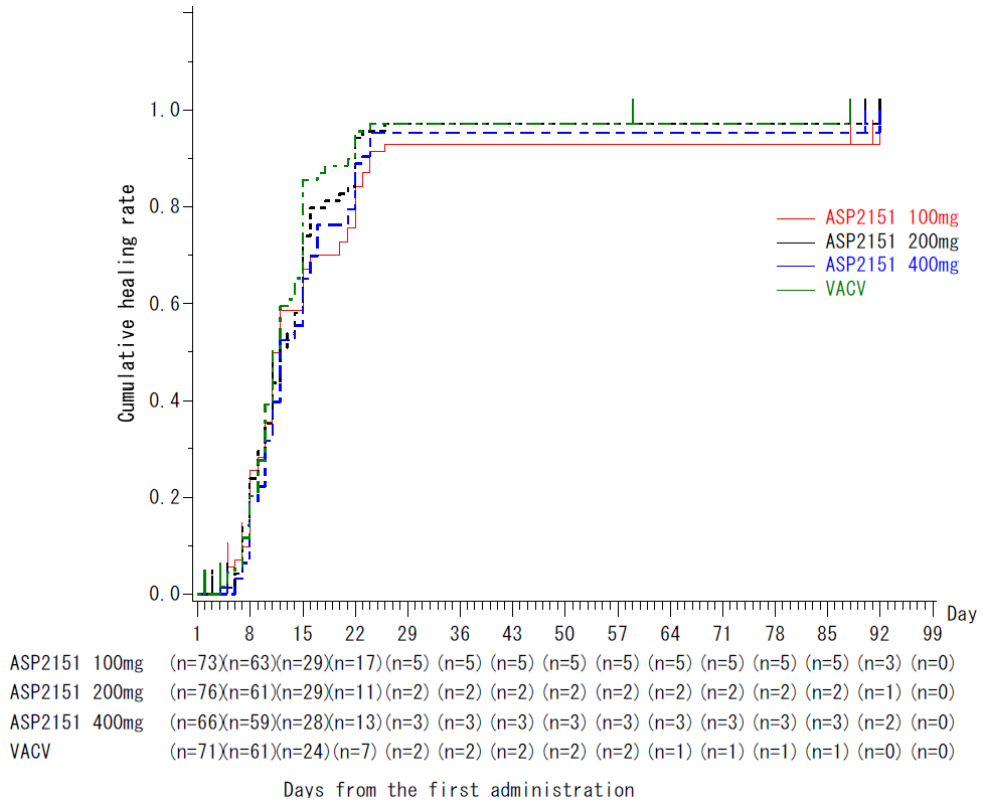
3) 治癒

治癒をイベントとして、累積治癒率（治癒を認めた被験者の割合）のKaplan-Meier曲線を図 2.7.6-84に示した。

治験薬投与開始22日目までの各投与群の治癒率は、ASP2151 100 mg群で83.08%（54/65例）、200 mg群で94.29%（66/70例）、400 mg群で88.71%（55/62例）、VACV群で95.59%（65/68例）であり、ASP2151 200 mg群及びVACV群では、投与開始22日目までに90%以上の被験者で治癒が認められた。

Log-rank検定を用いて4投与群の累積治癒率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（P=0.2340）。また、ASP2151各用量群とVACV群を比較した場合も、累積治癒率に有意差は認められなかった（ASP2151 100 mg群、200 mg群、400 mg群でP=0.1055、P=0.3817、P=0.0844）。

図 2.7.6-84 累積治癒率：Kaplan-Meier曲線（FAS）



総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Figure 12.4.2.3-1から引用

4) 皮疹数

皮疹数（丘疹、小水疱、膿疱）は、いずれの投与群でも治験薬投与開始2日目又は3日目に最大となった。皮疹数が最大となった時点での皮疹数の平均値（標準偏差）は、ASP2151 100 mg群で83.1（149.27）、200 mg群で76.5（79.23）、400 mg群で100.6（129.05）、VACV群で56.1（73.92）であった。その後、皮疹数（平均値）は投与開始8日目又は11日目までに10未満へ減少し、投与開始22日目には全投与群のすべての被験者で0となった。

5) びらん・潰瘍の形成有無及びその程度

びらん・潰瘍の形成を認めた被験者の割合は、いずれの投与群でも治験薬投与開始2～4日目に最大となった。その時点での該当する被験者の割合は、ASP2151 100 mg群で34.25%（25/73例）、200 mg群で31.58%（24/76例）、400 mg群で33.33%（22/66例）、VACV群で24.39%（10/41例）であった。その後、びらん・潰瘍の形成を認めた被験者は減少し、投与開始15日目以降は各投与群とも0～1例となった。

びらん・潰瘍の程度はほとんどが軽度であり、高度のびらん・潰瘍を認めた被験者は、ASP2151 400 mg群の1例（投与開始3日目）のみであった。

6) ウイルス消失

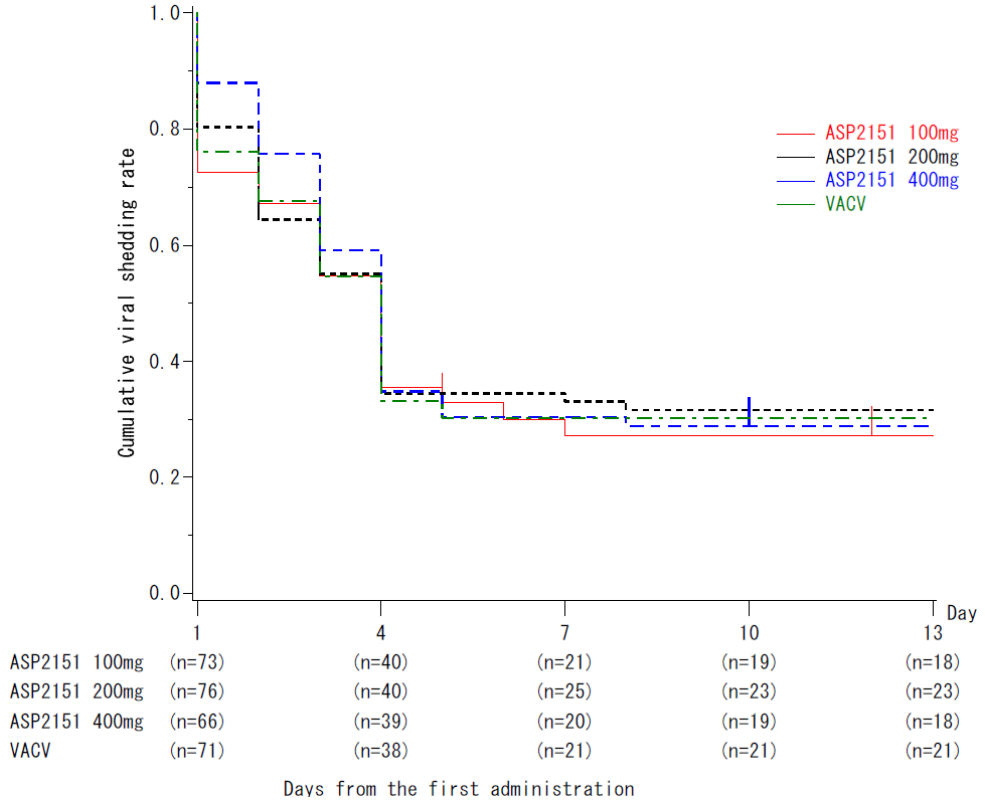
ウイルス消失をイベントとして、累積ウイルス消失率（ウイルス消失を認めた被験者の割合）のKaplan-Meier曲線を図 2.7.6-85に示した。

治験薬投与開始日から投与開始4日目にかけて、ウイルス消失率はいずれの投与群でも

上昇した。投与開始4日目までの各投与群のウイルス消失率は、ASP2151 100 mg群で64.38%（47/73例）、200 mg群で65.28%（47/72例）、400 mg群で65.15%（43/66例）、VACV群で67.14%（47/70例）であった。

Log-rank検定を用いて4投与群の累積ウイルス消失率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（P=0.9552）。また、ASP2151各用量群とVACV群を比較した場合も、累積ウイルス消失率に有意差は認められなかった（ASP2151 100 mg群、200 mg群、400 mg群でP=0.8095、P=0.8766、P=0.7627）。

図 2.7.6-85 累積ウイルス消失率：Kaplan-Meier曲線（FAS）



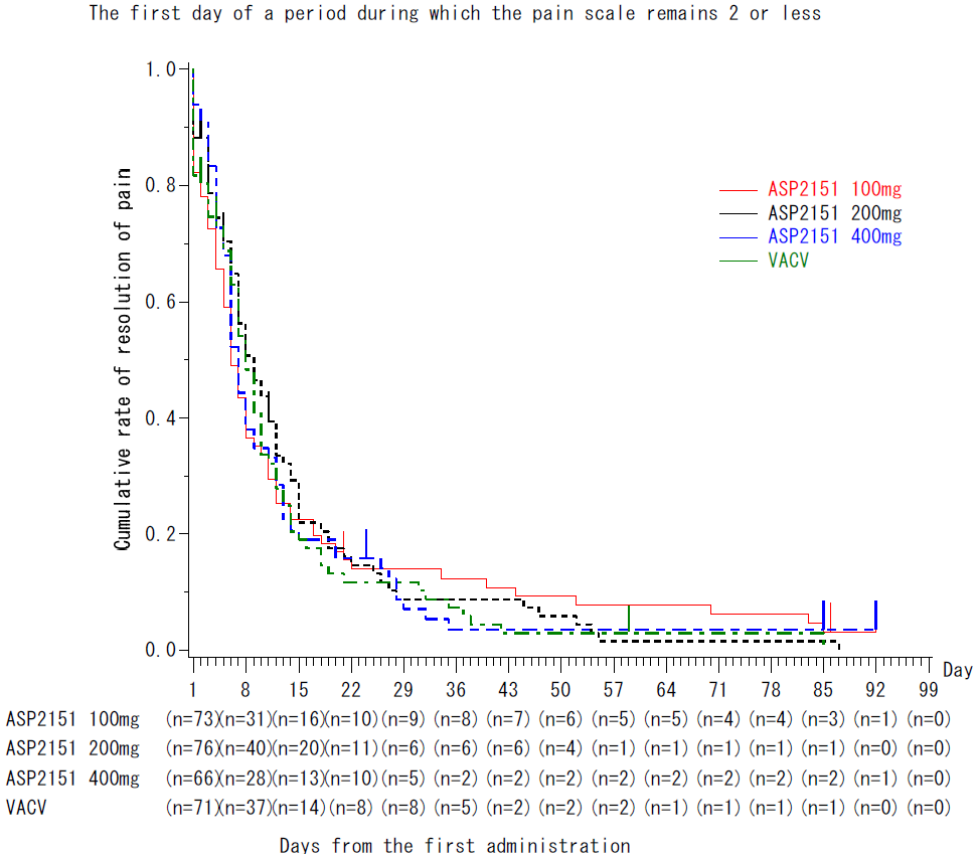
総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Figure 12.4.2.4-1から引用

7) 疼痛消失

疼痛消失をイベントとして、累積疼痛消失率（疼痛の消失を認めた被験者の割合）のKaplan-Meier曲線を図 2.7.6-86に示した。

いずれの投与群でも、治験薬投与開始22日目までに80%以上の被験者で疼痛消失が認められた。Log-rank検定を用いて4投与群の累積疼痛消失率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（P=0.9394）。また、ASP2151各用量群とVACV群を比較した場合も、累積疼痛消失率に有意差は認められなかった（ASP2151 100 mg群、200 mg群、400 mg群でP=0.8130、P=0.4433、P=0.9247）。

図 2.7.6-86 累積疼痛消失率：Kaplan-Meier曲線（FAS）



総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Figure 12.4.2.5-1から引用

8) PHN発症率

治験薬投与開始91日目のPHN発症率（投与開始91日目に疼痛が残存していた被験者の割合）を表 2.7.6-211に示した。なお、投与開始91日目に皮疹発症部分の痛みが疼痛スコア3以上であった被験者をPHN発症例とした。

PHN発症率はASP2151各用量群、VACV群ともに低く、0.0%～3.0%の範囲であった。VACV群との差の95%信頼区間は、ASP2151 100 mg群で-1.00%～6.48%、200 mg群で0.00%～0.00%、400 mg群で-1.11%～7.17%であった。すべての用量群で信頼区間が0を含んでおり、ASP2151各用量群とVACV群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6-211 治験薬投与開始91日目のPHN発症率（FAS）

投与群	PHN発症例数/解析対象例数（発症率）	PHN発症率の95%信頼区間（%）	VACV群との差の95%信頼区間（%）
ASP2151 100 mg群	2/73 (2.7%)	(0.33, 9.55)	(-1.00, 6.48)
ASP2151 200 mg群	0/76 (0.0%)	(0.00, 4.74)	(0.00, 0.00)
ASP2151 400 mg群	2/66 (3.0%)	(0.37, 10.52)	(-1.11, 7.17)
VACV群	0/71 (0.0%)	(0.00, 5.06)	-

-：該当せず

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.4.2.21-1及びTable 12.4.2.22-1-1から改変

9) 効果不十分による中止

効果不十分による中止率はASP2151各用量群、VACV群ともに低く、0.0%～1.5%の範囲であった（表 2.7.6-212）。

表 2.7.6-212 効果不十分による中止（FAS）

投与群	効果不十分による中止例数/解析対象例数（中止率）	中止率の95%信頼区間（%）
ASP2151 100 mg群	0/73 (0.0%)	(0.00, 4.93)
ASP2151 200 mg群	0/76 (0.0%)	(0.00, 4.74)
ASP2151 400 mg群	1/66 (1.5%)	(0.04, 8.16)
VACV群	0/71 (0.0%)	(0.00, 5.06)

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.4.2.28-1から改変

(3) 比例ハザードモデルによる解析

比例ハザードモデルを用いて、新皮疹形成停止と投与群及び予後因子との関連性を検討した。また、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失、疼痛消失について、同様の解析を行った。

その結果、ASP2151のすべての用量群で以下に示す効果が認められた（P値はASP2151 100 mg群、200 mg群、400 mg群の順で示した）。

- 新皮疹形成停止率に対する皮疹発現から治験薬投与開始までの時間の効果（P=0.015、P=0.003、P=0.008）
- 完全痂皮化率に対する年齢の効果（P=0.053、P=0.004、P<0.001）
- 治癒率に対する年齢の効果（P<0.001、P<0.001、P<0.001）
- 疼痛消失率に対する年齢の効果（P=0.001、P=0.017、P<0.001）及び治験薬投与開始日の疼痛スコアの効果（P<0.001、P=0.004、P<0.001）

すなわち、年齢は完全痂皮化率、治癒率及び疼痛消失率に対して、皮疹発現から治験薬投与開始までの時間は新皮疹形成停止率に対して、治験薬投与開始日の疼痛スコアは疼痛消失率に対して、それぞれ明らかな影響を及ぼしていた。

(4) サブグループ解析

治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率を、皮疹発現から治験薬投与開始までの時間別、年齢別、治験薬投与開始日の皮疹数別に解析し、表 2.7.6-213に示した。

皮疹発現から治験薬投与開始までの時間が「24時間超48時間以内」の被験者と「48時間超」の被験者とで比較した結果、投与開始4日目の新皮疹形成停止率は、100 mg群、400 mg群及びVACV群では48時間超の被験者で高く、200 mg群ではカテゴリ間で差は認められなかった。また、年齢60歳未満の被験者（90.0%～96.8%）と比較して、60歳以上の被験者（75.8%～85.7%）で低かった。一方、治験薬投与開始日の皮疹数は、投与開始4日目の新皮疹形成停止率に明らかな影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6-213 治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率：サブグループ解析（FAS）

サブグループ		投与群	新皮疹形成停止例数/解析対象例数（停止率）	新皮疹形成停止率の95%信頼区間（%）
皮疹発現から治験薬投与開始までの時間	≤24時間	ASP2151 100 mg群	8/11 (72.7%)	(39.03, 93.98)
		ASP2151 200 mg群	5/7 (71.4%)	(29.04, 96.33)
		ASP2151 400 mg群	5/6 (83.3%)	(35.88, 99.58)
		VACV群	9/10 (90.0%)	(55.50, 99.75)
	>24時間, ≤48時間	ASP2151 100 mg群	21/24 (87.5%)	(67.64, 97.34)
		ASP2151 200 mg群	26/30 (86.7%)	(69.28, 96.24)
		ASP2151 400 mg群	20/23 (87.0%)	(66.41, 97.22)
		VACV群	21/26 (80.8%)	(60.65, 93.45)
	>48時間	ASP2151 100 mg群	35/38 (92.1%)	(78.62, 98.34)
		ASP2151 200 mg群	34/39 (87.2%)	(72.57, 95.70)
		ASP2151 400 mg群	35/37 (94.6%)	(81.81, 99.34)
		VACV群	32/35 (91.4%)	(76.94, 98.20)
年齢	<60歳	ASP2151 100 mg群	37/41 (90.2%)	(76.87, 97.28)
		ASP2151 200 mg群	40/43 (93.0%)	(80.94, 98.54)
		ASP2151 400 mg群	30/31 (96.8%)	(83.30, 99.92)
		VACV群	36/40 (90.0%)	(76.34, 97.21)
	≥60歳	ASP2151 100 mg群	27/32 (84.4%)	(67.21, 94.72)
		ASP2151 200 mg群	25/33 (75.8%)	(57.74, 88.91)
		ASP2151 400 mg群	30/35 (85.7%)	(69.74, 95.19)
		VACV群	26/31 (83.9%)	(66.27, 94.55)
治験薬投与開始日の皮疹数	<50	ASP2151 100 mg群	38/44 (86.4%)	(72.65, 94.83)
		ASP2151 200 mg群	40/48 (83.3%)	(69.78, 92.52)
		ASP2151 400 mg群	34/39 (87.2%)	(72.57, 95.70)
		VACV群	48/53 (90.6%)	(79.34, 96.87)
	≥50, <100	ASP2151 100 mg群	16/17 (94.1%)	(71.31, 99.85)
		ASP2151 200 mg群	12/12 (100.0%)	(73.54, 100.00)
		ASP2151 400 mg群	13/13 (100.0%)	(75.29, 100.00)
		VACV群	3/4 (75.0%)	(19.41, 99.37)
	≥100	ASP2151 100 mg群	10/12 (83.3%)	(51.59, 97.91)
		ASP2151 200 mg群	13/16 (81.3%)	(54.35, 95.95)
		ASP2151 400 mg群	13/14 (92.9%)	(66.13, 99.82)
		VACV群	11/14 (78.6%)	(49.20, 95.34)

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.4.3.1-1～12.4.3.1-3から改変

2.7.6.21.2.5 薬物動態

(1) 薬物動態学的パラメータ

223例から621時点の血漿中濃度測定値が得られた。外れ値を除いた223例618時点の測定値を最終的なデータセットとし、PPK解析を行った。

最終モデルから推定した血漿中ASP2151未変化体の薬物動態学的パラメータの母集団平均は、CLが13.2 L/h、V_dが114 Lであった。また、ASP2151 100 mg投与時のバイオアベイラビリティを1としたとき、200及び400 mg投与時の相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ0.857及び0.659であった。200 mg及び400 mgのバイオアベイラビリティは、それぞれ100 mgより15%及び34%減少しており、ASP2151が非線形の薬物動態を示す原因として、バイオアベイラビリティが考えられた。体重に伴ってCL及びV_dは増加した。年齢に伴ってCLは減少し、65歳以上の被験者ではCLが約20%低かった。

(2) PK/PD

薬物動態学的パラメータと薬力学的マーカー（新皮疹形成停止、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失）の間に関連性は認められなかった。

2.7.6.21.2.6 安全性

(1) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

安全性解析対象集団での有害事象の発現状況を表 2.7.6-214に、SOC、PTごとの有害事象を表 2.7.6-215に示した。

治験期間中に有害事象を発現した被験者の割合は、ASP2151 100 mg群で60.0%（45/75例）、200 mg群で55.0%（44/80例）、400 mg群で57.4%（39/68例）、VACV群で58.9%（43/73例）であった。4群間に明らかな違いはなく、ASP2151の用量の増加に伴って、有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ASP2151 100 mg群で29.3%（22/75例）、200 mg群で25.0%（20/80例）、400 mg群で30.9%（21/68例）、VACV群で21.9%（16/73例）であった。

表 2.7.6-214 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象	45 (60.0)	44 (55.0)	39 (57.4)	43 (58.9)
因果関係が否定できない有害事象	22 (29.3)	20 (25.0)	21 (30.9)	16 (21.9)
重篤な有害事象	2 (2.7)	0	1 (1.5)	0
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0
治験薬の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.1.1から改変

表 2.7.6-215 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	ASP2151 100 mg群 (n=75) 例数 (%)	ASP2151 200 mg群 (n=80) 例数 (%)	ASP2151 400 mg群 (n=68) 例数 (%)	VACV群 (n=73) 例数 (%)	ASP2151 100 mg群 (n=75) 例数 (%)	ASP2151 200 mg群 (n=80) 例数 (%)	ASP2151 400 mg群 (n=68) 例数 (%)	VACV群 (n=73) 例数 (%)
［血液およびリンパ系障害］	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	0
貧血	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	0
［心臓障害］	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
動悸	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
［耳および迷路障害］	0	1 (1.3)	1 (1.5)	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
耳不快感	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
［眼障害］	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.3)	1 (1.5)	0	0	0	0	0
睫毛乱生	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
［胃腸障害］	7 (9.3)	4 (5.0)	6 (8.8)	7 (9.6)	3 (4.0)	0	1 (1.5)	1 (1.4)
腹部不快感	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (1.3)	2 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	0
便秘	3 (4.0)	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	0
下痢	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.5)	3 (4.1)	1 (1.3)	0	0	0
消化不良	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
悪心	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.1.2及びTable 12.5.1.3から改変

表 2.7.6-215 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［胃腸障害］（続き）								
胃不快感	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
口内炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
［全身障害および投与局所様態］	4 (5.3)	0	1 (1.5)	2 (2.7)	3 (4.0)	0	0	0
無力症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
倦怠感	2 (2.7)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	0
発熱	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	0
［肝胆道系障害］	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
［免疫系障害］	0	1 (1.3)	0	3 (4.1)	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (1.3)	0	3 (4.1)	0	0	0	0
［感染症および寄生虫症］	8 (10.7)	9 (11.3)	6 (8.8)	12 (16.4)	0	1 (1.3)	0	0
虫垂炎	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
急性気管支炎	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0	0
せつ	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	6 (8.0)	6 (7.5)	2 (2.9)	5 (6.8)	0	1 (1.3)	0	0
咽頭炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
足部白癬	0	1 (1.3)	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.1.2及びTable 12.5.1.3から改変

表 2.7.6-215 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［感染症および寄生虫症］（続き）								
扁桃炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	0
［傷害、中毒および処置合併症］	2 (2.7)	2 (2.5)	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0
創傷	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	0
［臨床検査］	27 (36.0)	28 (35.0)	25 (36.8)	26 (35.6)	18 (24.0)	18 (22.5)	20 (29.4)	14 (19.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	4 (5.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	3 (4.1)
好塩基球数増加	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0
βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	2 (2.7)	7 (8.8)	8 (11.8)	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (3.8)	6 (8.8)	2 (2.7)
血中アルブミン減少	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中アミラーゼ増加	2 (2.7)	2 (2.5)	0	1 (1.4)	2 (2.7)	2 (2.5)	0	1 (1.4)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血中コレステロール増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	1 (1.3)	0	0
血中クレアチニン増加	2 (2.7)	0	0	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.5)	0	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0
血圧上昇	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血中尿素増加	2 (2.7)	2 (2.5)	2 (2.9)	0	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.9)	0
血中尿酸増加	3 (4.0)	3 (3.8)	3 (4.4)	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.9)	0
白血球百分率数異常	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.5)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.7)	2 (2.5)	0	3 (4.1)	1 (1.3)	2 (2.5)	0	1 (1.4)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.9)	4 (5.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.7)

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.1.2及びTable 12.5.1.3から改変

表 2.7.6-215 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［臨床検査］（続き）								
ヘマトクリット減少	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
心拍数増加	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
肝機能検査異常	0	2 (2.5)	1 (1.5)	2 (2.7)	0	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.7)
リンパ球数減少	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0
単球数増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)
赤血球数減少	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0
白血球数減少	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
白血球数増加	2 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	0
血小板数増加	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.5)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.3)	0	2 (2.9)	0	0	0	1 (1.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (5.3)	0	4 (5.9)	0	4 (5.3)	0	3 (4.4)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0
尿中α1ミクログロブリン	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
尿中α1ミクログロブリン増加	3 (4.0)	5 (6.3)	6 (8.8)	5 (6.8)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (4.4)	2 (2.7)
［代謝および栄養障害］	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
食欲不振	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
［筋骨格系および結合組織障害］	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (4.4)	0	0	1 (1.3)	0	0
背部痛	1 (1.3)	0	3 (4.4)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
変形性脊椎炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.1.2及びTable 12.5.1.3から改変

表 2.7.6-215 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［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 (2.7)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
胃癌	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
子宮癌	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
［神経系障害］	2 (2.7)	2 (2.5)	0	5 (6.8)	0	0	0	1 (1.4)
顔面神経麻痺	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
頭痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (4.1)	0	0	0	1 (1.4)
傾眠	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
肋間神経痛	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
［精神障害］	1 (1.3)	0	0	2 (2.7)	0	0	0	0
不眠症	1 (1.3)	0	0	2 (2.7)	0	0	0	0
［腎および尿路障害］	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	2 (2.7)	4 (5.0)	2 (2.9)	2 (2.7)	0	0	0	0
喘息	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	0
喉頭の炎症	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
咽喉頭不快感	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.1.2及びTable 12.5.1.3から改変

表 2.7.6-215 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団） （続き）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［皮膚および皮下組織障害］	9 (12.0)	5 (6.3)	10 (14.7)	7 (9.6)	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	0
頭部粃糠疹	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	2 (2.5)	5 (7.4)	2 (2.7)	0	0	0	0
発汗障害	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (4.0)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
紅色汗疹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	3 (4.0)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0	0
尋常性白斑	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
［血管障害］	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0
高血圧	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.1.2及びTable 12.5.1.3から改変

2) 比較的よくみられた有害事象

ASP2151のいずれかの用量群で発現割合が3%以上であった有害事象を表 2.7.6-216に示した。

該当する有害事象は、便秘、下痢、鼻咽頭炎、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中カリウム増加、血中尿酸増加、血中アルカリホスファターゼ増加、尿中α1ミクログロブリン増加、背部痛、接触性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、蕁麻疹であった。これらのうち、発現割合がVACV群よりも3%以上高かったものは、ASP2151 100 mg群の便秘、血中カリウム増加、血中アルカリホスファターゼ増加、200 mg群のβ－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、400 mg群のβ－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、背部痛、接触性皮膚炎であった。β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及び尿中α1ミクログロブリン増加の発現割合は、ASP2151の用量の増加に伴って上昇した。

ASP2151のいずれかの用量群で発現割合が3%以上であった因果関係が否定できない有害事象は、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、尿中α1ミクログロブリン増加であった。これらのうち、発現割合がVACV群よりも3%以上高かったものは、ASP2151 100 mg群の血中アルカリホスファターゼ増加並びに400 mg群のβ－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及び尿中α1ミクログロブリン増加の発現割合は、ASP2151の用量の増加に伴って上昇した。

表 2.7.6-216 比較的よくみられた有害事象（ASP2151のいずれかの用量群で発現割合3%以上）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
［SOC］ PT	ASP2151 100 mg群 (n=75) 例数 (%)	ASP2151 200 mg群 (n=80) 例数 (%)	ASP2151 400 mg群 (n=68) 例数 (%)	VACV群 (n=73) 例数 (%)	ASP2151 100 mg群 (n=75) 例数 (%)	ASP2151 200 mg群 (n=80) 例数 (%)	ASP2151 400 mg群 (n=68) 例数 (%)	VACV群 (n=73) 例数 (%)
［胃腸障害］								
便秘	3 (4.0)	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	0
下痢	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.5)	3 (4.1)	1 (1.3)	0	0	0
［感染症および寄生虫症］								
鼻咽頭炎	6 (8.0)	6 (7.5)	2 (2.9)	5 (6.8)	0	1 (1.3)	0	0
［臨床検査］								
β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	2 (2.7)	7 (8.8)	8 (11.8)	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (3.8)	6 (8.8)	2 (2.7)
血中カリウム増加	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.5)	0	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0
血中尿酸増加	3 (4.0)	3 (3.8)	3 (4.4)	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (5.3)	0	4 (5.9)	0	4 (5.3)	0	3 (4.4)	0
尿中α1ミクログロブリン増加	3 (4.0)	5 (6.3)	6 (8.8)	5 (6.8)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (4.4)	2 (2.7)
［筋骨格系および結合組織障害］								
背部痛	1 (1.3)	0	3 (4.4)	0	0	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］								
接触性皮膚炎	0	2 (2.5)	5 (7.4)	2 (2.7)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (4.0)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0	0
蕁麻疹	3 (4.0)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
表 2.7.6-215から抜粋

3) 有害事象の重症度

大部分の有害事象は軽度であった。ASP2151の用量の増加に伴って、有害事象の重症度が高くなる傾向は認められなかった。

高度の有害事象は、ASP2151 100 mg群の1例で発現した胃癌のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

中等度の有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できなかったものは、発熱（ASP2151 100 mg群で1例）、尿中ブドウ糖陽性（ASP2151 200 mg群で1例）、高血圧（ASP2151 400 mg群で1例）であった。

(2) 死亡

死亡は認められなかった。

(3) 重篤な有害事象

治験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者は3例であり、内訳はASP2151 100 mg群で子宮癌及び胃癌が各1例、400 mg群で虫垂炎が1例であった。また、上記とは別の1例で本治験中に発現した有害事象（ASP2151 200 mg群の変形性脊椎炎）が、最終観察後に重篤の定義を満たした。更に、ASP2151 100 mg群の1例で発現した好中球数減少は、治験責任医師又は治験分担医師により非重篤な有害事象として報告されたが、治験依頼者の判断で重篤な有害事象とされた。

これら5件の重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6-217に叙述した。好中球数減少は治験薬の投与中止を要した。治験薬との因果関係は5件とも否定された。

表 2.7.6-217 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

1) 子宮癌

<table>
<tr><td colspan="3">被験者識別コード：P00201</td><td colspan="3">年齢（登録時）：3[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">性別／人種：女／−</td><td colspan="3">実施国（地域）：日本</td></tr>
<tr><td colspan="6">投与群：ASP2151 100 mg群</td></tr>
<tr><td colspan="6">治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～8（8日間）</td></tr>
<tr><td>医師報告名</td><td>PT[a]</td><td>発現日[b]</td><td>回復日[b]</td><td colspan="2">因果関係：治験責任医師／治験依頼者</td></tr>
<tr><td>子宮癌</td><td>子宮癌</td><td>16</td><td>−</td><td colspan="2">否定できる／否定できる</td></tr>
<tr><td>重症度：中等度</td><td colspan="5">治験薬の処置：該当せず</td></tr>
<tr><td colspan="6">組入れ前（日付不明）：不正性器出血のため近医を受診し、癌検査が予定された。
Day 1：治験薬投与開始。
Day 7：癌検査を実施。
Day 8：治験薬最終投与。
Day 16：検査結果から子宮癌と診断された。転院・入院・手術のため治験を中止した。

治験責任医師は子宮癌の重篤理由を「その他の医学的に重要な事象」とした。治験薬投与開始前から不正性器出血があり、その時点で子宮癌が発現していたと考えられたため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。</td></tr>
<tr><td colspan="6">既往歴：なし</td></tr>
<tr><td colspan="6">合併症：なし</td></tr>
<tr><td colspan="6">併用薬・併用療法[c]：ロキソニン錠（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、ムコスタ錠（レバミピド）、メチコバール錠（メコバラミン）、セフゾンカプセル（セフジニル）</td></tr>
<tr><td colspan="6">その他の有害事象：なし</td></tr>
</table>

−：データなし
a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

2) 胃癌

被験者識別コード：P01702			年齢（登録時）：7[redacted]	
性別／人種：男／−			実施国（地域）：日本	
投与群：ASP2151 100 mg群				
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～8（8日間）				
医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
胃癌	胃癌	79	−	否定できる／否定できる
重症度：高度	治験薬の処置：該当せず			
Day 1：治験薬投与開始。 Day 8：治験薬最終投与。 Day 58：来院で体重減少（-3 kg）が認められたが、被験者から体調変化の訴えはなかった。日付不明：頻回の嘔吐及び嚥下障害等を発症し、かかりつけ医を受診。 Day 76：検査目的で入院。上部消化管内視鏡検査、CT及び生検を実施。 Day 79：検査の結果、胃癌と診断された。手術の実施を想定し、入院が延長された。 治験責任医師は胃癌の重篤理由を「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」とした。胃癌の経過パターン及び本症例の進行度を考慮すると、治験薬投与開始後に発症したものとは考えられないため、また、かかりつけ医も胃癌は治験薬と関連なしとの見解であったため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。				
既往歴：なし				
合併症：高血圧症、糖尿病、頸椎症性脊髄症、便秘症、皮脂欠乏性湿疹				
併用薬・併用療法[c]：コニール（ベニジピン塩酸塩）、ファスティック（ナテグリニド）、メチクール（メコバラミン）、白色ワセリン、ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、ヒズボット軟膏（ベタメタゾンジプロピオン酸エステル）、ヒルドイドソフト軟膏（ヘパリン類似物質）、プルゼニド（センノシド）、リハビリ療法				
その他の有害事象：なし				

−：データなし
a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

3) 虫垂炎

被験者識別コード：P03506			年齢（登録時）：7[redacted]	
性別／人種：女／−			実施国（地域）：日本	
投与群：ASP2151 400 mg群				
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～8（8日間）				
医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
急性虫垂炎	虫垂炎	60	69	否定できる／否定できる
重症度：中等度	治験薬の処置：該当せず			

Day 1：治験薬投与開始。
Day 8：治験薬最終投与。
Day 58：右下腹部痛を発現。
Day 59：かかりつけ医を受診し、入院となった。
Day 60：血液検査及びX線検査を実施し、虫垂炎と診断された。手術のため他院を紹介され、手術を受けた。
Day 69：退院。

治験責任医師は虫垂炎の重篤理由を「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」とした。虫垂炎は治験薬投与終了から約2カ月後に発現しており偶発的事象と考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

既往歴：なし

合併症：糖尿病、腰痛症、高血圧症、高脂血症、慢性胃炎、不眠症、狭心症

併用薬・併用療法[c]：クレストール（ロスバスタチンカルシウム）、オメプラール（オメプラゾール）、ムコスタ錠（レバミピド）、ディオバン（バルサルタン）、セルベックス（テプレノン）、ガスモチン（モサプリドクエン酸塩水和物）、アクトス（ピオグリタゾン塩酸塩）、スターシス（ナテグリニド）、モーラステープ（ケトプロフェン）、ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、白色ワセリン、ラクテック注（電解質輸液）、メロペン点滴用キット0.5g（メロペネム水和物）、ソルデム3A 500 mL（電解質輸液）、1%プロポフォール、エスラックス（ロクロニウム臭化物）、セボフレン（セボフルラン）、アルチバ（レミフェンタニル塩酸塩）、フェンタニル、硫酸アトロピン、ペルジピン（ニカルジピン塩酸塩）、ワゴスチグミン（ネオスチグミンメチル硫酸塩）、セフメタゾールNa、ロルカム（ロルノキシカム）、ニトロダームTTS（ニトログリセリン）、プレタール錠（シロスタゾール）、グリミクロン錠（グリクラジド）、ノクスタール錠（ブロチゾラム）、虫垂切除術、腹腔内洗浄術

その他の有害事象：

PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係	重症度	治験薬の処置
血圧上昇	8	22	関連あるかもしれない	軽度	該当せず

−：データなし
a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

4) 変形性脊椎炎

被験者識別コード：P01506			年齢（登録時）：6[redacted]	
性別／人種：女／−			実施国（地域）：日本	
投与群：ASP2151 200 mg群				
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～8（8日間）				
医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
変形性頚椎症	変形性脊椎炎	31	−	否定できる／否定できる
重症度：軽度	治験薬の処置：該当せず			

Day 1：治験薬投与開始。
Day 8：治験薬最終投与。
Day 38：約1週間前からある四肢のしびれを訴え他院整形外科を受診し、薬物療法を実施。
Day 46：四肢のしびれが消失しないため他院脳外科を受診。MRI検査の結果、頚椎症と診断された。四肢のしびれに対して薬物療法を開始。
Day 52：本治験の併用制限薬であるスルガム錠及びロキソニンが投与されたことを来院時に聴取。治験実施計画書からの逸脱であるため、治験を中止した。
Day 56：緊急手術を要する状態ではなかったものの、被験者が手術を希望したため入院。このため本事象は重篤の扱いとなった。

治験責任医師は変形性脊椎炎の重篤理由を「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」とした。四肢のしびれは治験薬投与終了から約1カ月後に認められたこと及び変形性脊椎炎の随伴症状であると考えられたこと、並びに変形性脊椎炎は加齢及び器質的原因によると考えられたことから、変形性脊椎炎と治験薬との因果関係は否定できると判断した。

既往歴：なし
合併症：高脂血症
併用薬・併用療法[c]：リピトール錠（アトルバスタチンカルシウム水和物）
その他の有害事象：なし

−：データなし
a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

5) 好中球数減少

<table>
<tr><td colspan="3">被験者識別コード：P01606</td><td colspan="3">年齢（登録時）：3[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">性別／人種：女／−</td><td colspan="3">実施国（地域）：日本</td></tr>
<tr><td colspan="6">投与群：ASP2151 100 mg群</td></tr>
<tr><td colspan="6">治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～6（6日間）</td></tr>
<tr><td>医師報告名</td><td>PT[a]</td><td>発現日[b]</td><td>回復日[b]</td><td colspan="2">因果関係：治験責任医師／治験依頼者</td></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>好中球数減少</td><td>4</td><td>15</td><td colspan="2">否定できる／否定できる</td></tr>
<tr><td>重症度：中等度</td><td colspan="5">治験薬の処置：投与中止</td></tr>
<tr><td colspan="6">Day 1：治験薬投与開始前の臨床検査でWBC数減少が認められた（1600 /μL、グレード3）。以前に他院でも同様の結果（約1900 /μL）であったが当時の精査で異常はなく、以降の日常生活に支障はなかった。WBC数は当時よりわずかに低いもののHZによるものと考えられ、他の症状・所見はないため、本治験への組入れ及び治験継続に問題ないと判断した。好中球数771.2 /μL。治験薬投与開始。
Day 4：臨床検査で好中球数減少が認められ（285.0 /μL、グレード3）、無顆粒球症のレベル（500 /μL以下）に該当した。WBC数1000 /μL。
Day 6：治験薬最終投与。被験者の状態は良好で、発熱、悪寒、咽頭痛といった症状がないことを電話で聴取したものの、好中球数の顕著な減少のため治験を中止した。
Day 7：診察で無顆粒球症の徴候はなく、状態は良好であった。好中球数364.0 /μL、WBC数1300 /μL。
Day 15：好中球数は1288 /μLに増加し、好中球数減少は回復したと判断した。WBC数2300 /μL。

治験責任医師は好中球数減少を非重篤と判断した。本事象はHZに随伴するものと考えられたため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。治験依頼者は、好中球数減少が「その他の医学的に重要な事象」に該当し重篤であると判断した。</td></tr>
<tr><td colspan="6">既往歴：なし</td></tr>
<tr><td colspan="6">合併症：脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、緑内障</td></tr>
<tr><td colspan="6">併用薬・併用療法[c]：デルモベート軟膏（クロベタゾールプロピオン酸エステル）、ジフラール軟膏（ジフロラゾン酢酸エステル）、サリチル酸ワセリン、リドメックスローション（プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル）、ロコイド軟膏（ヒドロコルチゾン酪酸エステル）、パンデル軟膏（酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン）、ロキソニン錠（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、セルベックス細粒（テプレノン）、トルソプト1%点眼液（ドルゾラミド塩酸塩）、ピバレフリン0.1%点眼液（ジピベフリン塩酸塩）、チモプトール0.5%点眼液（チモロールマレイン酸塩）、デタントール0.01%点眼液（ブナゾシン塩酸塩）、キサラタン0.005%点眼液（ラタノプロスト）、プロペト軟膏（白色ワセリン）</td></tr>
<tr><td colspan="6">その他の有害事象：なし</td></tr>
</table>

−：データなし
a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

(4) 重要な有害事象

1) 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をSOC、PTごとに表 2.7.6-218に示し、それらの一覧表を表 2.7.6-219に示した。なお、被験者識別コードP01606の好中球数減少は重篤な有害事象であり、詳細は表 2.7.6-217に叙述した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く、0%～1.5%であった（表 2.7.6-214参照）。

有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者は2例（ASP2151 100 mg群1例、

400 mg群1例）であった。投与中止に至った有害事象の内訳は、ASP2151 100 mg群で中等度の好中球数減少が1例、400 mg群で軽度の接触性皮膚炎が1例であった。

2件の有害事象と治験薬との因果関係は、いずれも否定された。

表 2.7.6-218 SOC、PTごとの投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

［SOC］ PT	ASP2151 100 mg群 (n=75) 例数 (%)	ASP2151 200 mg群 (n=80) 例数 (%)	ASP2151 400 mg群 (n=68) 例数 (%)	VACV群 (n=73) 例数 (%)
［臨床検査］	1 (1.3)	0	0	0
好中球数減少	1 (1.3)	0	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	0	0	1 (1.5)	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.5)	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.1.16から改変

表 2.7.6-219 投与中止に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者識別コード（人種）	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
ASP2151 100 mg群	P01606 (-)	女	3[redacted]	好中球数減少	4	15	否定できる	中等度	重篤	投与中止	軽快
ASP2151 400 mg群	P03105 (-)	女	6[redacted]	接触性皮膚炎	4	-	否定できる	軽度	非重篤	投与中止	未回復

-：データなし／該当せず
a：MedDRA/J Ver. 9.1（PT）
b：発現日及び回復日は治験薬投与開始日を1日目として起算
総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.1.16、Appendix 13.2.4.1及び13.2.7.1から改変

2) 肝胆道系及び消化器系の有害事象

特に注目すべき有害事象として、表 2.7.6-220に示した肝胆道系及び消化器系の有害事象の発現状況を集計した。

肝胆道系及び消化器系の有害事象の発現割合は、ASP2151 100 mg群で12.0%（9/75例）、200 mg群で10.0%（8/80例）、400 mg群で14.7%（10/68例）、VACV群で16.4%（12/73例）であり、4群間に明らかな違いはみられなかった。ASP2151のいずれかの用量群で発現割合が3%以上であった肝胆道系及び消化器系の有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加であった。

治験薬との因果関係が否定できない肝胆道系及び消化器系の有害事象の発現割合は、ASP2151 100 mg群で8.0%（6/75例）、200 mg群で3.8%（3/80例）、400 mg群で10.3%（7/68例）、VACV群で11.0%（8/73例）であり、4群間に明らかな違いはみられなかった。該当する事象のうちASP2151のいずれかの用量群で発現割合が3%以上であったものは、血中アルカリホスファターゼ増加であった。

表 2.7.6-220 肝胆道系及び消化器系の有害事象（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
肝胆道系及び消化器系の有害事象	9 (12.0)	8 (10.0)	10 (14.7)	12 (16.4)	6 (8.0)	3 (3.8)	7 (10.3)	8 (11.0)
腹部不快感	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (1.3)	2 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	4 (5.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.5)	3 (4.1)
血中アルブミン減少	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.7)	2 (2.5)	0	3 (4.1)	1 (1.3)	2 (2.5)	0	1 (1.4)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
肝機能検査異常	0	2 (2.5)	1 (1.5)	2 (2.7)	0	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.7)
悪心	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0
発熱	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	0
胃不快感	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
嘔吐	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (5.3)	0	4 (5.9)	0	4 (5.3)	0	3 (4.4)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.6.3及びTable 12.6.4から改変

(5) 臨床検査

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、尿検査）の推移をみると、いずれの投与群でも、ベースライン時（治験薬投与開始日）と比較して特記すべき変動を示した検査項目はなかった。また、個々の被験者の検査値が特定の方向へ変動する傾向も認められなかった。

個々の被験者で認められた臨床検査値異常のうち、有害事象とされたものは表 2.7.6-215に示した。β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及び尿中α1ミクログロブリン増加の発現割合が、ASP2151の用量の増加に伴って上昇した（2.7.6.21.2.6 (1)参照）。また、ASP2151 100 mg群の1例で認められた好中球数減少が重篤な有害事象とされ、治験薬の投与中止に至った（2.7.6.21.2.6 (3)及び(4)参照）。

「副作用の重篤度分類基準」でグレード3に該当する異常値を集計し、表 2.7.6-221に示した。WBCが2000 /μL未満を示した被験者が1例（ASP2151 100 mg群）、Kが2.5 mEq/L未満又は5.5 mEq/L以上を示した被験者が3例（ASP2151 100 mg群、400 mg群、VACV群で各1例）認められた。しかし、これらの被験者の検査値は、ASP2151 100 mg群のKを除いて、いずれもベースライン時からグレード3に該当していた。HGB、RBC、PLT、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、総ビリルビン、UN、Na、TP、CREがグレード3に該当した被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。

クロス表を用いてAST（GOT）、ALT（GPT）、ALP及び総ビリルビンをカテゴリー集計した結果、AST（GOT）がベースライン時に正常範囲内で、投与開始後に正常値上限の2倍を超えた被験者はなく、ALT（GPT）についても同様であった。また、ALPがベースライン時に正常範囲内で、投与開始後に正常値上限の1.5倍を超えた被験者はなく、総ビリルビンについても同様であった。

表 2.7.6-221 「副作用の重篤度分類基準」でグレード3に該当する異常値（安全性解析対象集団）

検査項目	ASP2151 100 mg群 (n=75)	ASP2151 200 mg群 (n=80)	ASP2151 400 mg群 (n=68)	VACV群 (n=73)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
WBC（<2000 /μL）	1 (1.3)	0	0	0
K（<2.5又は≥5.5 mEq/L）	1 (1.3)	0	1 (1.5)	1 (1.4)

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.2.8-1及び12.5.2.8-2から改変

(6) バイタルサイン

治験期間中の血圧及び脈拍数の推移では、いずれの投与群でも、ベースライン時（治験薬投与開始日）と比較して特記すべき変動は認められなかった。

2.7.6.21.2.7 結論

HZ患者にASP2151（100、200、400 mg/日、1日1回）を7日間経口投与し、有効性及び安全性をVACV（3000 mg/日、1日3回）と比較した。

有効性の主要評価項目である治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率は、ASP2151 400 mg群が一番高く、すべての用量群でVACV群に対する非劣性が検証された。VACV群に対する優越性は、いずれの用量群でも認められなかった。副次評価項目の50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失及び疼痛消失の累積発現率では、4投与群間に差は認められなかった。PHN発症率はASP2151各用量群、VACV群ともに低かった（0.0%～3.0%）。以上のことから、ASP2151は検討し

たすべての用量で、少なくともVACVと同程度の有効性を示すものと考えられた。

安全性では、大部分の有害事象が軽度であり、ASP2151の用量の増加に伴って有害事象の発現割合や重症度が高くなる傾向はなかった。死亡例は認められず、5例に重篤な有害事象が発現したものの、治験薬との因果関係はいずれも否定された。したがって、400 mgまでの1日1回投与で、特記すべき安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.22 帯状疱疹患者を対象としたASP2151の第III相試験／M522101-J01（添付資料5.3.5.1-2）

2.7.6.22.1 治験方法の概要

治験標題：ASP2151の帯状疱疹に対する第III相試験 －バラシクロビル対照二重盲検試験－

治験責任医師：[redacted] 他、計108名

治験実施施設：[redacted] [redacted] 他、計106施設

治験実施期間：2013年 9月 [redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2015年 7月 [redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：帯状疱疹患者を対象として、ASP2151（200 mg及び400 mg）の有効性及び安全性を、バラシクロビル（VACV）3000 mgを対照とした二重盲検並行群間比較試験にて検討した。有効性は「治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合」を主要評価項目として、ASP2151のVACVに対する非劣性を検証した。安全性は有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動、バイタルサインの異常変動及び心電図の異常所見）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図により評価した。

治験のデザイン：実薬対照、ランダム化（層別割付）、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、非劣性、検証、多施設共同試験

対象：帯状疱疹患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。
(1) 帯状疱疹による皮疹を認め、皮疹発現後72時間以内に治験薬の投与開始が可能な患者
(2) 年齢：20歳以上80歳未満（同意取得時の年齢）

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本試験の対象から除外した。
(1) 経口の抗ウイルス薬では十分な効果が期待できない患者
(2) 免疫機能の極度な低下が認められる患者（免疫抑制剤等の薬物療法又は放射線療法による免疫低下が認められる患者等）
(3) 重篤な合併症を有する患者
(4) 同意取得日前14日以内の臨床検査において下記の基準に該当することが判明している患者
  1) AST、ALTのいずれかが基準値上限の2.5倍以上
  2) 血小板数が基準値未満
  3) 血清CRE*が1.5 mg/dL以上
  4) 以下の式に基づき算出したCcrが50 mL/min未満
  ＜Ccr算出式＞
  男性：Ccr＝体重（kg）×（29.3-0.203×年齢）/14.4×血清CRE*（mg/dL）
  女性：Ccr＝体重（kg）×（25.3-0.175×年齢）/14.4×血清CRE*（mg/dL）
  *CRE：酵素法で測定した値
(5) 悪性腫瘍の合併又は同意取得日前5年以内に既往のある患者
(6) 自己免疫疾患の診断を受けている患者
(7) 骨髄機能抑制が認められる患者

(8) 徐脈（脈拍数が40回/分未満）の患者
(9) QT延長症候群の患者
(10) 450 ms以上のQT間隔が繰り返し認められる患者（3回測定した結果、450 ms以上のQT間隔が複数回認められる患者）
(11) 代謝障害（甲状腺機能低下症、糖尿病、神経性食欲不振症）の患者
(12) 器質的心疾患のある患者
(13) うっ血性心不全の患者
(14) 電解質異常（低カリウム血症、低カルシウム血症）の患者
(15) QT延長をきたす恐れのある薬剤*を服用中（局所使用は可）の患者
*抗不整脈薬（I群、III群）、フェノチアジン系向精神薬、三環系抗うつ薬、エリスロマイシン、アマンタジン、H_2受容体拮抗薬、プロブコール
(16) Torsades de pointes、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神又はてんかん発作の合併又は既往のある患者
(17) 同意取得日前14日以内に抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬は除く）又は免疫グロブリン製剤を使用した患者
(18) 帯状疱疹の主病変に明らかな痂皮形成が観察される患者（ただし、病変部位の一部にごく少数の痂皮形成が観察される患者は組み入れ可とする）
(19) 病変部位の評価を適切に行うことが出来ないと考えられる患者（帯状疱疹の病変部位に治験の評価を困難とさせる他の皮膚疾患を認める患者等）
(20) 帯状疱疹の既往のある患者
(21) 同意取得日前20年以内に水痘ワクチンの接種を受けた患者、又は帯状疱疹ワクチンの治験に参加した経験がある患者
(22) 後天性免疫不全症候群患者又はヒト免疫不全ウイルスに感染している患者
(23) アシクロビル、VACVに対する薬物過敏症の既往又は重篤な薬物過敏症の既往のある患者
(24) 妊娠している又は妊娠検査の結果等より妊娠の可能性が否定できない女性患者、授乳中の女性患者、治験期間中に妊娠を希望する又は医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者
(25) 過去にASP2151の治験に参加した患者、又は現在参加している患者
(26) 同意取得日前12週（84日）以内に、他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者、又は現在参加している患者
(27) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

目標症例数：750例（解析時：751例）

- ASP2151 200 mg群：250例（252例）
- ASP2151 400 mg群：250例（250例）
- VACV群：250例（249例）

本試験の主要評価項目は「治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合」である。国内で実施したASP2151の帯状疱疹を対象とした第II相臨床試験の結果を参照し、ASP2151 400 mg及びVACVの治験薬投与開始4日目における新皮疹形成停止割合をいずれも88%と仮定した。これらの割合の下で有意水準片側2.5%、検出力90%、非劣性の限界値を10%に設定した条件で、ASP2151 400 mgのVACVに対する非劣性が認められるために必要な症例数は1群あたり

約240例となる。なお、本試験は閉手順を用いて多重性の調整を行った。ASP2151 400 mgとVACVの非劣性が検証された後、ASP2151 200 mgとVACVの非劣性を検証した。目標組入れ例数は、1群あたり240例に脱落等を考慮して250例（計：750例）に設定した。

治験薬：ASP2151錠200 mg、ASP2151錠プラセボ、VACV錠500 mg、VACV錠プラセボ

投与方法：被験者は、表 2.7.6-222に従い、朝食後、昼食後、夕食後の1日3回7日間、治験薬（1回4錠）を服用した。1日目の初回投与は、来院時刻に関わらず医療機関にて軽食を摂取後、治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の指導の下、朝用治験薬を服用した。以降の服用は表2.7.6-223に従った。

前治療：除外基準(15)及び(17)を設け、前治療を制限した。

併用療法：以下の薬剤及び療法の併用を禁止、制限、注意した。

(1) 併用禁止薬剤・療法

1) 治験期間中（同意取得日～92日目又は中止来院日1若しくは中止来院日3）の併用禁止薬剤

a) 有効性評価に影響を及ぼす薬剤

i) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）外用剤（病変部位以外への局所使用は可）

ii) ステロイド（病変部位以外への局所使用は可）

iii) プレガバリン、その他帯状疱疹による疼痛緩和を目的として通常使用される薬剤

b) ライ症候群を発症する可能性のある全身投与医薬品

2) 治験薬投与期間及び投与後観察期間中（同意取得日～29日目又は中止来院日1）の併用禁止薬剤

a) 有効性評価に影響を及ぼす薬剤

i) 抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬を除く）及び免疫グロブリン製剤

ii) 消毒剤を含む病変部位に使用されるすべての外用薬（白色ワセリンのみ使用可）

3) 治験薬投与期間中及び投与終了日より7日間の併用禁止薬剤

a) CYP3A4で代謝を受ける薬剤のうち、薬効の減弱により重大な問題が発生する懸念のある薬剤

i) 経口避妊薬

ii) 免疫抑制剤

4) 治験薬投与期間中の併用禁止薬剤・飲食物

a) ASP2151の血中濃度上昇の可能性を有する薬剤（CYP3A4を阻害する薬剤・飲食物）

i) マクロライド系抗生物質（病変部位以外への局所使用は可）

ii) アゾール系抗真菌剤（病変部位以外への局所使用は可）

iii) ヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害剤

iv) その他の薬剤：オメプラゾール、ダナゾール、トフィソパム、メシル酸ブロモクリプチン、マレイン酸フルボキサミン、メシル酸デラビルジン 等

v) 飲食物：グレープフルーツ及びスウィーティー（これらを含有する飲料物も含む）

b) ASP2151の血中濃度低下の可能性を有する薬剤（CYP3A4を誘導する薬剤・飲食物）

i) 抗てんかん剤

ii) 抗生物質

iii) その他の薬剤：アモバルビタール、ネビラピン 等
iv) 飲食物：セイヨウオトギリソウ（英名：St. John's Wort）含有食品
c) QT延長をきたす恐れのある薬剤（局所使用は可）
d) VACV、アシクロビルの添付文書で併用注意と記載されている薬剤
5) 治験期間中（同意取得日～92日目又は中止来院日1若しくは中止来院日3）の併用禁止療法
a) 有効性評価に影響を及ぼすと考えられる処置
i) 病変部位への光線療法
ii) 神経ブロック、イオントフォレーシス、レーザー療法、低周波療法、温熱療法等

(2) 併用制限薬剤・療法
1) 治験期間中（同意取得日～92日目又は中止来院日1若しくは中止来院日3）の併用制限薬剤
a) アセトアミノフェン及びNSAID（坐剤以外の外用剤は除く）
i) 帯状疱疹による疼痛緩和を目的として、治験薬投与期間中、同一条件で使用する場合のみ併用可とした。なお、症状の改善により減量若しくは中止することを可とするが、治験期間中の増量や投与再開は認めないこととした。
ii) 治験期間中（同意取得日～92日目又は中止来院日1若しくは中止来院日3）に帯状疱疹による疼痛緩和を目的とした頓用は可とした。ただし、i)に規定した併用が行われている場合は、その併用が中止された後又は治験薬投与期間終了後からの頓用とすることとした。
b) 感冒用配合剤（鎮痛薬を含む合剤）及び市販の解熱鎮痛剤
有害事象の処置を目的とした感冒用配合剤（鎮痛薬を含む合剤）や市販の解熱鎮痛剤の一時的な併用については、原則3日間以内とすることとした。3日以内の併用の後も有害事象の軽快が認められず、治験責任医師又は治験分担医師の診察により継続して有害事象の治療が必要と判断され、かつ当該併用薬に起因すると考えられる有害事象が認められない場合に限り、更に3日間の併用を可とすることとした。

(3) 併用注意薬剤
CYP3A4で代謝を受ける薬剤（前述の経口避妊薬、免疫抑制剤は除く）は、併用可能としたが、併用期間中は有害事象の発現等に十分注意して使用することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-224のスケジュールに従い、調査・観察した。
(1) 被験者背景
(2) 病変部位の皮膚所見
(3) 病変部位の写真撮影
(4) 併用薬剤・併用療法
(5) ウイルス学的検査
(6) 臨床検査
(7) バイタルサイン
(8) 心電図
(9) 有害事象
(10) 治験薬の投与状況

(11) 疼痛評価

評価基準：

(1) 有効性

1) 主要評価項目

治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合

（＝治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止した例数÷有効性解析対象集団例数）

2) 副次評価項目

新皮疹形成停止までの日数、完全痂皮化までの日数（表 2.7.6-225）、治癒までの日数（表 2.7.6-225）、疼痛消失までの日数、ウイルス消失までの日数

(2) 安全性

有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動、バイタルサインの異常変動及び心電図の異常所見）、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

解析方法：

(1) 有効性（主要評価項目）

1) 主要な解析

FASを対象に以下の解析を行った。

a) 各群の治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合、及び各群間（ASP2151 400 mg群とVACV群、ASP2151 200 mg群とVACV群、ASP2151 400 mg群とASP2151 200 mg群）の割合の差とその両側95%信頼区間を算出した。割合の差の両側95%信頼区間は、層別因子により調整したMantel-Haenszel型の信頼区間を算出した。層別因子は年齢（65歳未満、65歳以上）及び皮疹発現から投与開始までの時間（24時間以下、24時間超48時間以下、48時間超72時間以下）とした。

b) VACV群に対するASP2151 400 mg群、200 mg群の非劣性を下記の閉手順により検討した。群間の非劣性はFarrington-Manning法（Method 3）をMantel-Haenszel型の調整に拡張した検定を用いて検証した。層別因子は年齢（65歳未満、65歳以上）及び皮疹発現から投与開始までの時間（24時間以下、24時間超48時間以下、48時間超72時間以下）、非劣性マージンは10%とした。

i) Step1

VACVに対するASP2151 400 mg群の非劣性の検定を行った。片側p値が0.025より小さかった場合、非劣性が検証できたと判断することとした。

ii) Step2

Step1で非劣性が検証された場合のみ、VACV群に対するASP2151 200 mg群の非劣性の検定を行うこととした。片側p値が0.025より小さかった場合、非劣性が検証できたと判断することとした。

＜非劣性の限界値を10%と設定した根拠＞

対照薬であるVACVの帯状疱疹を対象としたプラセボ対照試験はなかったが、ACVのプラセボ対照試験の結果より、「Mean days with new lesions」はACV群で1.2日、プラセボ群で2.0日であり、その差は0.8日であった。ACVとVACVが同等の薬効を有すると仮定すると、VACVを服用することで、新皮疹が形成される期間が0.8日短縮させることが分かる。そこで、新皮疹形成停止割合の中央値の群間差がその半分の0.4日以内

であれば、ASP2151はVACVに劣ることなく、臨床的に許容できる差であると考えた。

中央値の差0.4日が、4日後の新皮疹形成停止割合で何%の群間差に相当するのか、15L-CL-221試験の「新皮疹形成停止までの日数」に対してWeibull加速モデルを用いて検討した。

新皮疹形成が停止するまでの日数をハザード比で評価する場合、新皮疹形成が停止するまでの日数はWeibull分布に従っていることになる。この時、生存関数$S(t)$とハザードλの関係は(1)式で表すことができ、(1)式を時間tについて解くと(2)式となる。

$$S(t)=\exp\left(-\lambda t^{p}\right) \quad (1)$$

$$t=\left[-\ln\{s(t)\}\right]^{1/p}\times 1/\lambda^{1/p} \quad (2)$$

ここで、$1/\lambda^{1/p}=\exp(\alpha_0+\alpha_i\times$薬剤群$)$なので、ハザード$\lambda$は (3)式で表せる。

$$\lambda^{1/p}=\exp\left[-(\alpha_0+\alpha_i\times\text{薬剤群})\right]$$

$$\rightarrow (1/p)\ln\lambda=-(\alpha_0+\alpha_i\times\text{薬剤群})$$

$$\rightarrow \ln\lambda=-p(\alpha_0+\alpha_i\times\text{薬剤群})$$

$$\lambda=\exp\left[-p\times(\alpha_0+\alpha_i\times\text{薬剤群})\right] \quad (3)$$

15L-CL-221試験のデータ（FAS：389例、うち打ち切りは8例）を用い、SAS lifereg procedureにより加速モデル(1)式のパラメータ推定を行ったところ、VACV群に関するパラメータは以下のように推定された。

VACV群：$\alpha_0=1.3952$

Weibull shape：$p=2.9416$

仮に、VACV群のWeibull加速モデルが妥当であるとして、中央値で0.4日の差がつくような治験薬のパラメータα_Aを求めてみると、$\alpha_A=1.5016$となる（VACV群に対し中央値で0.4日の差がつくような薬をAとおく）。

次に、$t=4$の時のVACV群及びA群の1－皮疹停止割合（つまり、4日後の新皮疹形成停止割合）は、式(1)及び(3)より以下のように求まる。

$$S_{VACV}(t)=\exp\left(-\lambda t^{p}\right)=\exp\left[-\exp\{-p\times(\alpha_0)\}\times 4^{p}\right]=\exp\left[-\exp(-2.9416\times 1.3952)\times 4^{2.9416}\right]=0.3774$$

$$S_{A}(t)=\exp\left(-\lambda t^{p}\right)=\exp\left[-\exp\{-p\times(\alpha_0)\}\times 4^{p}\right]=\exp\left[-\exp(-2.9416\times 1.5016)\times 4^{2.9416}\right]=0.4905$$

以上より、4日目の新皮疹形成停止割合は、VACV群で62.26%、A群で50.95%となり、その差は11.3%となった。新皮疹形成停止日の群間差0.4日は臨床的に許容できる差であると考えられることから、4日目の新皮疹形成停止割合の差11.3%も臨床的に許容できる差であると考えられる。

以上より、非劣性マージンを10%と設定し、新皮疹形成停止割合の差の95%信頼区間の下限が10%を上回った場合に、VACVに対するASP2151の非劣性が検証されたと判断することとした。

2) 感度分析

a) 層別因子による調整を行わず（Mantel-Haenszel型の調整を行わない）、同様の解析を

行った。つまり、各群間の割合の差とその両側95%信頼区間を算出するとともに、層の数を1つとして上記検定統計量を算出した。

b) PPSを対象に、主要な解析と同様の解析を行った。

(2) 安全性

1) 有害事象

治験依頼者は、治験責任医師又は治験分担医師が有害事象の報告に用いた用語を「MedDRA/JVer.16.0」の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替えて集計・分析した。

割り付けられた治験薬の投与後に認められた有害事象について、以下の集計を行った。

a) 因果関係別、投与群別に、有害事象、重症度ごとの有害事象、重要な有害事象、重篤な有害事象の発現例数、発現率、発現件数を求めた。

b) 因果関係別、投与群別に、器官別大分類、基本語ごとの発現例数、発現率を求めた。重症度別にも同様に求めた。

2) 臨床検査値

a) 治験期間を通しての臨床検査値

臨床検査項目、投与群、評価時期ごとに、要約統計量を求めた。

b) 個々の被験者の変化

臨床検査項目、投与群ごとに、ベースラインと8日目の前後プロット（又は、シフトテーブル）を作成した。

3) バイタルサイン及び心電図

a) 治験期間を通してのバイタルサイン及び心電図

バイタルサイン項目、投与群、時点ごとに、要約統計量求めた。

心電図項目、投与群、時点ごとに要約統計量を求めた。更に投与群、時点ごとに心電図の異常所見の有無の例数を求めた。

b) 個々の被験者の変化

バイタルサイン項目、投与群ごとに、ベースラインと8日目の前後プロット（又は、シフトテーブル）を作成した。

心電図項目、投与群ごとに、ベースラインと8日目の前後プロット（又は、シフトテーブル）を作成した。

表 2.7.6-222 投与方法

服用時期	ASP2151 200 mg群		ASP2151 400 mg群		VACV群	
朝（朝食後）	●○	△△	●●	△△	○○	▲▲
昼（昼食後）	○○	△△	○○	△△	○○	▲▲
夜（夕食後）	○○	△△	○○	△△	○○	▲▲

●：ASP2151錠200 mg、▲：VACV錠500 mg、
○：ASP2151錠プラセボ、△：VACV錠プラセボ

総括報告書（5.3.5.1-2）表9-1から引用

表 2.7.6-223 初回投与時間別の服薬パターン

パターン	初回投与の時間	1日目			2日目～7日目			8日目		
		朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜
1	11:00まで	■	□	□	■	□	□			
2	11:00以降16:00まで		■	□	■	□	□	□		
3	16:00以降			■	■	□	□	□	□	

■：朝用治験薬、□：昼用又は夜用治験薬

パターン2の場合、1日目に服用しなかった昼用又は夜用治験薬は、8日目の朝食後に服用することとした。
パターン3の場合、1日目に服用しなかった昼用及び夜用治験薬は、8日目の朝食後及び昼食後に服用することとした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表9-2から引用

表 2.7.6-224 調査・観察スケジュール

来院日（日目）	1	2~3	4	5~6	8	11	15	22	29	中止*	中止*	57	92	中止**
来院日数	1日	1日以上[a)]	1日	1日以上[a)]	1日	1日	1日	1日	1日	来院日1	来院日2	1日	1日	来院日3
許容範囲（日目）	－	－	－	－	7~9	10~12	13~17	18~26	27~31	－	27~31	50~64	92~105	－
同意取得、被験者背景調査	●													
妊娠検査（尿定性）	●													
適格性判定、症例登録	●													
病変部位の皮膚所見観察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
病変部位の写真撮影	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
治験薬投与（7日間）	←	―	―	―	→									
治験薬の服用状況調査	●	●	●	●	●					●[b)]				
併用薬剤・併用療法の調査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ウイルス抗体検査	●						●			●[c)]				
ウイルス同定検査	●													
ウイルス分離・培養	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
ウイルス感受性検査	ウイルス分離・培養の結果、ウイルスが確認された最初と最後の検体を用いて実施する													
臨床検査	●		●		●		●	●	●	●	●			
バイタルサイン測定	●		●		●					●[b)]				
心電図測定	●				●					●[b)]				
患者日誌（疼痛評価）	←	―	―	―	―	―	―	―	―	→		←	―	→
有害事象調査	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	←	―	→

*：29日目までに中止した場合、中止来院日1の規定項目を実施することとした。更に、中止したすべての被験者に29日目に来院させ、中止来院日2の規定項目を実施することとした。なお、中止来院日1が中止来院日2の許容範囲（27～31日目）に該当する場合は、中止来院日2の来院は不要とした。

**：29日目以降に中止した場合、中止来院日3の規定項目を実施することとした。

a)：2～3日目及び5～6日目はそれぞれ1日を必須来院とするが、可能な限り両日来院を促すこととした。

b)：8日目までに中止した場合に実施することとした。

c)：15日目までに中止した場合に実施することとした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表9-4から引用

表 2.7.6-225 用語の定義

用語	完全痂皮化	治癒
定義	紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、すべての皮疹が痂皮化した状態（痂皮の下床は上皮化していなくてもよい）	紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、痂皮の完全消失あるいは痂皮の下床の上皮化が完了していると判断される状態
	水疱又は膿疱の形成に至らなかった場合は、紅斑・丘疹がすべて消失した状態	

*紅斑は皮疹の形成過程における初期症状のみ取り扱った（びらん・潰瘍周辺の発赤や残存する紅斑は含まない）
総括報告書（5.3.5.1-2）表9-5から引用、一部改変

2.7.6.22.2 結果

2.7.6.22.2.1 被験者の内訳とその取扱い

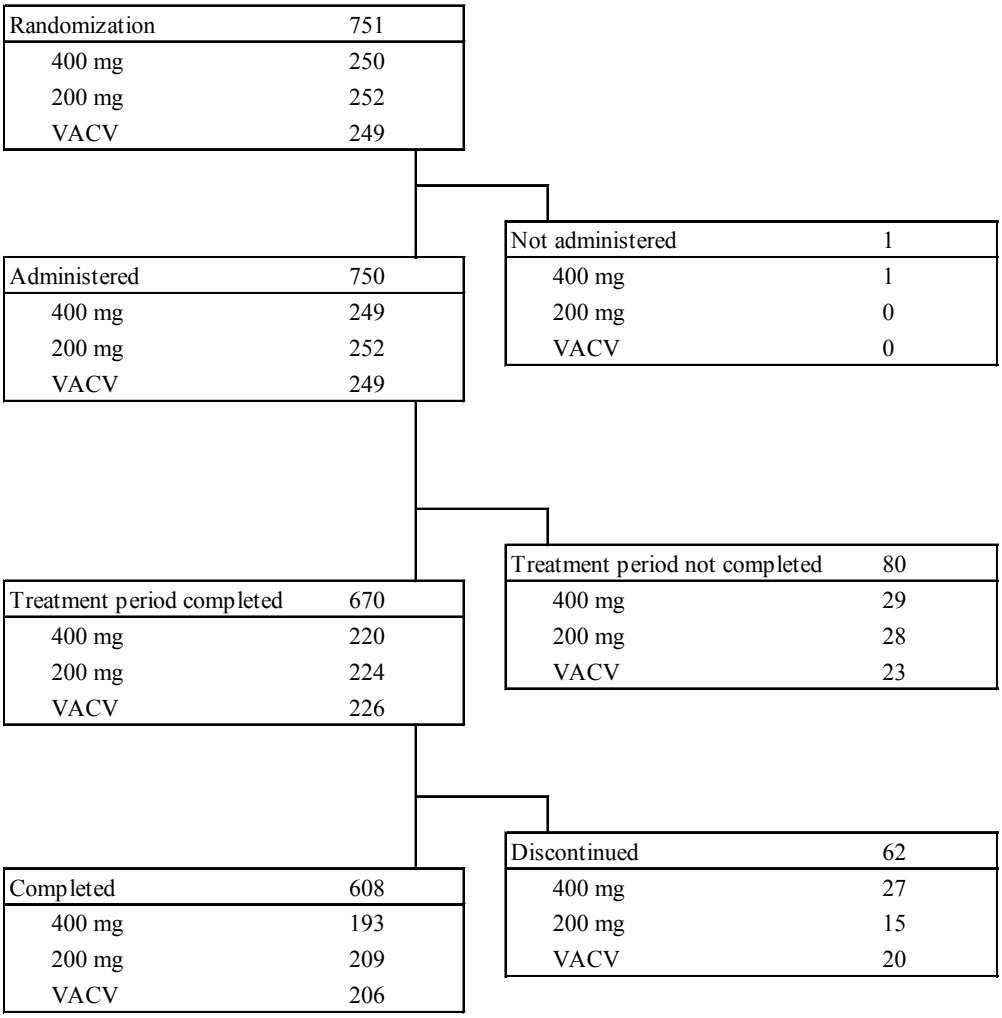
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-87に、症例登録後の中止理由の内訳を表 2.7.6-226に示した。

本試験では、治験参加に同意した患者のうち、登録された751例に治験薬がランダムに割当てられ、750例に治験薬を投与された。治験薬の投与が完了した被験者は670例で、ASP2151 400 mg群（400 mg群）で220例、ASP2151 200 mg群（200 mg群）で224例、VACV群で226例であった。投与後観察期間及び疼痛評価期間も含め治験期間が完了した被験者は608例で、400 mg群で193例、200 mg群で209例、VACV群で206例であった。

治験を中止した143例の内訳は、400 mg群で57例、200 mg群で43例、VACV群で43例であった。治験を中止することになった理由は、「1日目又は4日目の臨床検査の結果、血小板数が基準値未満となった場合」が最も多かった。中止理由は、投与群間に偏りはみられなかった。

図 2.7.6-87 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.1-2）図10-1から引用

表 2.7.6-226 登録後の中止理由の内訳

	400 mg	200 mg	VACV	All
	n	n	n	n
Randomized	250	252	249	751
Completed	193	209	206	608
Discontinued	57	43	43	143
Circumstances that may affect subject safety	0	0	1	1
Difficulty in continuing the study due to adverse events	3	1	2	6
Confirmation of a subject's pregnancy	0	0	0	0
Worsening of the target disease resulting in the judgment that the study should be discontinued	0	5	0	5
Subject found to be ineligible based on the inclusion or exclusion criteria	9	9	4	22
Need to use prohibited concomitant drugs or therapies, or need to violate the conditions for use of restricted concomitant drugs	14	7	12	33
Subject's request for study discontinuation	7	7	5	19
Subject's loss to follow-up precluding the continuation of the study	1	1	0	2
Subject found to have any of the following values based on the results of laboratory tests on Day 1: AST or ALT >- 2.5 * ULN, Serum CRE >- 1.5 mg/dL, Ccr < 50 mL/min, K <- 3.2 mEq/L, Ca (corrected value) <- 8.0 mg/dL	6	2	6	14
Platelet count below the LLN based on the results of laboratory tests on Day 1 or Day 4 (subjects with platelet count < 100,000/mm^3 should be instructed to consult an internist)	15	11	11	37
Non-compliance with Good Clinical Practice (GCP), or a major or continuous protocol deviation based on the sponsor's judgment	0	0	0	0
Early termination of the study by the sponsor	0	0	0	0
Other circumstances considered to require study discontinuation by the investigator or sub-investigator	2	0	2	4

総括報告書（5.3.5.1-2）表10-1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

登録後の治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳を表 2.7.6-227に示した。

登録された751例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱は11.6%（87/751例）で認められた。「禁止されている併用療法を受けた症例」は35例、「組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた症例」及び「治療方法や用量が不適切であった症例」はそれぞれ27例、「治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった症例」は5例であった。

表 2.7.6-227 治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳

		All	
		N	
Randomized		751	
Protocol deviations: No		627 (83.5)	
Protocol deviations: Yes		124 (16.5)	
Major protocol deviations: Yes		87 (11.6)	
	[Reason of major protocol deviation]	N (%)	E
	a.	27 (3.6)	27
	b.	5 (0.7)	5
	c.	27 (3.6)	27
	d.	35 (4.7)	41
	e.	3 (0.4)	3

［逸脱理由］

a. 組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた症例
b. 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった症例
c. 治療方法や用量が不適切であった症例
d. 禁止されている併用療法を受けた症例
e. その他

総括報告書（5.3.5.1-2）表10-2から引用 E = Number of deviation events

(3) ウイルス学的検査

1) ウイルス同定

治療開始日のウイルス同定検査結果を、投与群ごとに集計した（表 2.7.6-228）。ウイルス同定検査結果がHSV-1であった14例（400 mg群：5例、200 mg群：5例、VACV群：4例）は、帯状疱疹患者ではないと判断した。

表 2.7.6-228 ウイルス同定（PCR法）

	Randomized	HSV-1		HSV-2		HSV-1 HSV-2		VZV		Not detect		N/A*	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
400 mg	250	5	2.0	0	0	0	0	193	77.2	26	10.4	26	10.4
200 mg	252	5	2.0	0	0	0	0	201	79.8	30	11.9	16	6.3
VACV	249	4	1.6	0	0	0	0	198	79.5	26	10.4	21	8.4

* Not applicable
総括報告書（5.3.5.1-2）表10-3から引用

2) ウイルス感受性検査

ウイルス分離・培養でウイルスが確認できた最初と最後の検体をウイルス感受性検査に供したところ、ASP2151、ACV及びPCVの感受性を検討するために必要な力価が得られず、ウイルス感受性検査は実施できなかった。

(4) 解析したデータセット

ランダム化された症例751例（400 mg群：250例、200 mg群：252例、VACV群：249例）のうち、FASは735例（400 mg群：243例、200 mg群：247例、VACV群：245例）、PPSは719例（400 mg群：239例、200 mg群：240例、VACV群：240例）が対象となった。FASから除外された16例の内訳は、「帯状疱疹ではないことが判明した症例」が14例、「割付後に1度も治験薬を投与していない症例」が1例、「治験薬投与後の有効性に関する評価データが1つもない症例」が1例であった。なお、「帯状疱疹ではないことが判明した症例」は、治療開始日のウイルス同定検査結果がHSV-1であった被験者である。

2.7.6.22.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-229及び表 2.7.6-230に示した。

性別は、いずれの投与群とも女性が多かった（400 mg群：59.3%（144/243例）、200 mg群：54.3%（134/247例）、VACV群：59.6%（146/245例）。年齢の平均（標準偏差：以下、SD）は、400 mg群が53.0（16.2）歳、200 mg群が52.0（16.3）歳、VACV群が52.2（15.8）歳であった。層別割付の因子である65歳以上の被験者の割合は、それぞれ28.4%（69/243例）、27.9%（69/247例）、27.3%（67/245例）であった。ウイルス学的検査陽性の割合は、400 mg群が79.0%（192/243例）、200 mg群が81.8%（202/247例）、VACV群81.2%（199/245例）であった。その他いずれの項目も、投与群間に偏りはみられなかった。

表 2.7.6-229 人口統計学的及び他の基準値の特性（例数、割合）（FAS）

		400 mg	200 mg	VACV
		n (%)	n (%)	n (%)
FAS		243	247	245
Sex	Male	99 (40.7)	113 (45.7)	99 (40.4)
	Female	144 (59.3)	134 (54.3)	146 (59.6)
Age (year)	20<- <30 years	31 (12.8)	35 (14.2)	22 (9.0)
	30<- <40 years	29 (11.9)	33 (13.4)	40 (16.3)
	40<- <50 years	28 (11.5)	32 (13.0)	33 (13.5)
	50<- <60 years	48 (19.8)	43 (17.4)	54 (22.0)
	>-60 years	107 (44.0)	104 (42.1)	96 (39.2)
	<65 years	174 (71.6)	178 (72.1)	178 (72.7)
	>-65 years	69 (28.4)	69 (27.9)	67 (27.3)
BMI (kg/m^2)	<18.5kg/m^2	18 (7.4)	11 (4.5)	18 (7.3)
	18.5kg/m^2<- <25kg/m^2	182 (74.9)	182 (73.7)	178 (72.7)
	25kg/m^2<-	43 (17.7)	54 (21.9)	49 (20.0)
Time from onset of rash to the first dose(h)	<-24 h	56 (23.0)	53 (21.5)	45 (18.4)
	24 h< <-48 h	98 (40.3)	92 (37.2)	91 (37.1)
	48 h< <-72 h	89 (36.6)	102 (41.3)	109 (44.5)
Lesion site of the underlying disease	Head or face	42 (17.3)	52 (21.1)	32 (13.1)
	Neck	20 (8.2)	20 (8.1)	20 (8.2)
	Upper limb	29 (11.9)	25 (10.1)	29 (11.8)
	Thoracodorsal site	78 (32.1)	70 (28.3)	85 (34.7)
	Ventrodorsal site	88 (36.2)	69 (27.9)	86 (35.1)
	Lower limb	19 (7.8)	40 (16.2)	34 (13.9)
	Buttocks	15 (6.2)	27 (10.9)	21 (8.6)
Virological tests positive	Present	192 (79.0)	202 (81.8)	199 (81.2)
	Absent	51 (21.0)	45 (18.2)	46 (18.8)

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-2から引用

表 2.7.6-230 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）（FAS）

		400 mg	200 mg	VACV
FAS		243	247	245
Age	n	243	247	245
(year)	Mean	53.0	52.0	52.2
	SD	16.2	16.3	15.8
	Min	20	20	20
	Median	55.0	56.0	54.0
	Max	78	78	79
Height	n	243	247	245
(cm)	Mean	161.53	162.15	161.08
	SD	9.31	9.18	9.01
	Min	140.0	140.0	136.0
	Median	161.00	161.70	161.00
	Max	190.0	188.0	184.0
Weight	n	243	247	245
(kg)	Mean	58.86	59.88	58.82
	SD	11.79	11.47	12.39
	Min	28.0	37.0	36.5
	Median	57.00	58.30	57.00
	Max	100.0	103.0	116.8
BMI	n	243	247	245
(kg/m^2)	Mean	22.44	22.65	22.56
	SD	3.37	3.06	3.80
	Min	13.3	16.0	14.4
	Median	22.10	22.20	21.80
	Max	36.4	32.4	39.8
Number of rashes	n	243	247	245
(papulae,	Mean	85.5	88.0	107.3
vesicles/pustules)	SD	115.5	145.6	183.0
on day 1	Min	1	3	2
	Median	49.0	44.0	50.0
	Max	1070	1450	1400

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-3から引用

2.7.6.22.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合）

1) 主要な解析

FASを対象に治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を表 2.7.6-231に示した。

治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、400 mg群で81.1%（197/243例）、200 mg群で69.6%（172/247例）、VACV群で75.1%（184/245例）であった。400 mg群とVACV群の差の推定値（両側95%信頼区間）は、7.1%（-0.2%～14.4%）（Mantel-Haenszel型の信頼区間）であった。200 mg群とVACV群の差の推定値（両側95%信頼区間）は、-4.3%（-12.0%～3.4%）（Mantel-Haenszel型の信頼区間）であった。更に、400 mg群と200 mg群の差の推定値（両側95%信頼区間）は、11.8%（4.4%～19.1%）（Mantel-Haenszel型の信頼区間）であり、有意水準5%のもとで有意な差があった。したがって、主要評価項目の点推定値の大小関係は400 mg群、VACV群、200mg群の順番となり、更に400 mg群と200 mg群の間で有意な差が確認できたことから、本試験では主要評価項目において有効性を評価する上で試験の分析感度はあったことが確認できた。

400 mg群及び200 mg群それぞれのVACV群に対する非劣性を検証するために、層別因子を年齢（65歳未満、65歳以上）及び皮疹発現から投与開始までの時間（24時間以下、24時間超48時間以下、48時間超72時間以下）とした、Farrington-Manning法をMantel-Haenszel型の調整に拡張した割合の差の検定を、閉手順を用いて行った。その結果、400 mg群とVACV群において、片側*P*値は*P*<0.0001となり、400 mg群のVACV群に対する非劣性が検証された。一方、200 mg群とVACV群において、片側*P*値は*P*=0.0688となり、200 mg群のVACV群に対する非劣性は検証されなかった。

表 2.7.6-231 治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合（FAS）

FAS (400 mg 243, 200 mg 247, VACV 245)

	Subjects with cessation of new lesion formation by Day 4		Difference in the proportion[a] (ASP2151 - VACV)			p-value[b]	Difference in the proportion[a] (400 mg - 200 mg)		
	n	%	Estimate	LCL	UCL		Estimate	LCL	UCL
400 mg	197	81.1	7.1	-0.2	14.4	<0.0001	11.8	4.4	19.1
200 mg	172	69.6	-4.3	-12.0	3.4	0.0688	-	-	-
VACV	184	75.1	-	-	-	-	-	-	-

[a]Mantel-Haenszel CIs adjusted for a stratification factor

[b]p-value for Farrington-Manning test extended to Mantel-Haenszel type adjustment

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-5から引用

2) 感度分析

FASを対象に、層別因子による調整を行わない解析を行った結果、主要な解析と同様の結果であった。PPSを対象に主要な解析を行った結果、FASと同様の結果であったことから、結果の頑健性が確認できた。

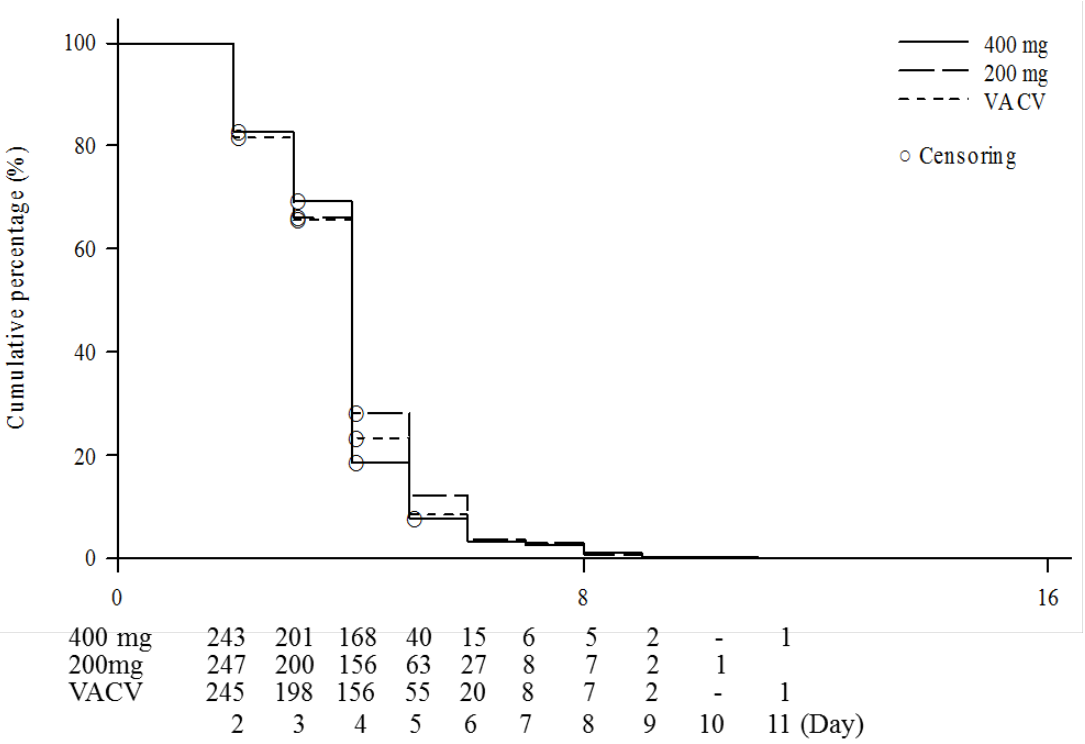
(2) 副次評価項目

1) 新皮疹形成停止までの日数

新皮疹形成停止をイベントとし、Kaplan-Meier法によるデータの推移を図 2.7.6-88に示した。

新皮疹形成停止をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた新皮疹形成停止までの日数の中央値は、400 mg群、200 mg群、VACV群のいずれも4日目であった。また、層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、1.06（0.88～1.28）であった。VACV群に対する200 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、0.92（0.76～1.11）であった（表 2.7.6-232）。

図 2.7.6-88 新皮疹形成停止をイベントとしたKaplan-Meier曲線図



総括報告書（5.3.5.1-2）図11-1から引用

表 2.7.6-232 新皮疹形成停止までの日数（FAS）

Treatment group	Censor (n)	Time to event			Hazard ratio		
						95%CI	
		Q1	Median	Q3	Estimate	LCL	UCL
400 mg	8	3	4	4	1.06	0.88	1.28
200 mg	12	3	4	5	0.92	0.76	1.11
VACV	6	3	4	4	-	-	-

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-6から引用

2) 完全痂皮化までの日数

完全痂皮化をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた完全痂皮化までの日数の中央値は、400 mg群で9日目、200 mg群とVACV群のいずれも8日目であった。また、層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、0.99（0.82～1.20）であった。VACV群に対する200 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、1.08（0.89～1.30）であった（表 2.7.6-233）。

表 2.7.6-233 完全痂皮化までの日数（FAS）

		Time to event			Hazard ratio		
	Censor					95%CI	
Treatment group	(n)	Q1	Median	Q3	Estimate	LCL	UCL
400 mg	25	7	9	11	0.99	0.82	1.20
200 mg	29	6	8	11	1.08	0.89	1.30
VACV	20	7	8	11	-	-	-

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-7から引用

3) 治癒までの日数

治癒をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた治癒までの日数の中央値は、400 mg群、200 mg群、VACV群のいずれも11日目であった。また、層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、1.02（0.84～1.23）であった。VACV群に対する200 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、0.99（0.82～1.20）であった（表 2.7.6-234）。

表 2.7.6-234 治癒までの日数（FAS）

		Time to event			Hazard ratio		
	Censor					95%CI	
Treatment group	(n)	Q1	Median	Q3	Estimate	LCL	UCL
400 mg	33	8	11	15	1.02	0.84	1.23
200 mg	32	8	11	15	0.99	0.82	1.20
VACV	21	8	11	16	-	-	-

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-8から引用

4) 疼痛消失までの日数

疼痛消失をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた疼痛消失までの日数の中央値は、400 mg群で10日目、200 mg群で9日目、VACV群で10日目であった。また、層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、1.07（0.87～1.30）であった。VACV群に対する200 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、1.05（0.86～1.29）であった（表 2.7.6-235）。

表 2.7.6-235 疼痛消失までの日数（FAS）

		Time to event			Hazard ratio		
	Censor					95%CI	
Treatment group	(n)	Q1	Median	Q3	Estimate	LCL	UCL
400 mg	26	5	10	19	1.07	0.87	1.30
200 mg	31	5	9	19	1.05	0.86	1.29
VACV	19	5	10	19	-	-	-

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-9から引用

5) ウイルス消失までの日数

ウイルス消失をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めたウイルス消失までの日数の中央値は、400 mg群で5日目、200 mg群とVACV群のいずれも4日目であった。また、層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、0.92（0.69～1.23）であった。VACV群に対する200 mg群のハザード比の推定値（両側95%信頼区間）は、1.14（0.85～1.52）であった（表 2.7.6-236）。

なお、ウイルス消失日は、ウイルス分離・培養の過程で実施するシェルバイアル法の結果、最終実施日まで継続して陰性を示した最初の日又は検体採取不能となった最初の日とした。

表 2.7.6-236 ウイルス消失までの日数（FAS）

		Time to event			Hazard ratio		
	Censor					95%CI	
Treatment group	(n)	Q1	Median	Q3	Estimate	LCL	UCL
400 mg	5	4	5	10	0.92	0.69	1.23
200 mg	6	4	4	8	1.14	0.85	1.52
VACV	3	3	4	9	-	-	-

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-10から引用

以上、副次評価項目である新皮疹形成停止までの日数、完全痂皮化までの日数、治癒までの日数、疼痛消失までの日数及びウイルス消失までの日数については、いずれの項目においても層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群及び200 mg群のハザード比の推定値の両側95%信頼区間は、1を含んでおり、統計学的に有意な差は認められなかった。

(3) その他の解析

1) 帯状疱疹後神経痛（PHN）

PHNがみられた被験者は、400 mg群では193例中2例（1.0%）、200 mg群では209例中4例（1.9%）、VACV群では206例中2例（1.0%）であった。

2) 病変部位の皮膚所見

皮疹（紅斑・丘疹、水疱・膿疱）数は、経時的に減少した。

治験薬投与前の紅斑・丘疹数の平均（SD）は、400 mg群が45.3（55.3）個、200 mg群が42.8（58.6）個、VACV群が56.2（98.2）個であった。治験薬投与8日目には、それぞれ7.4（19.9）個、6.1（17.1）個及び8.2（23.1）個に、治験薬投与29日目には、それぞれ0.0（0.0）個、0.1（1.7）個及び0.0（0.0）個に減少した。

治験薬投与前の水疱・膿疱数の平均（SD）は、400 mg群が40.2（82.1）個、200 mg群が45.2（110.4）個、VACV群が51.1（107.6）個であった。治験薬投与8日目には、それぞれ3.8（15.3）個、3.5（11.9）個及び5.1（24.9）個に、治験薬投与29日目には、それぞれ0.0（0.0）個、0.0（0.0）個及び0.0（0.0）個に減少した。

汎発疹が「あり」、びらん・潰瘍が「あり」と評価された被験者数は、経時的に減少した。治験薬投与前に汎発疹が「あり」と評価された被験者数は、400 mg群が9/243例（3.7%）、200 mg群が7/247例（2.8%）、VACV群が6/245例（2.4%）であった。治験薬投与8日目には、それぞれ3/218例（1.4%）、1/221例（0.5%）、0/226例（0%）に、治験薬投与15日目には、それぞれ0/215例（0%）、0/216例（0%）、0/219例（0%）に減少した。

治験薬投与前にびらん・潰瘍が「あり」と評価された被験者数は、400 mg群が16/243例（6.6%）、200 mg群が23/247例（9.3%）、VACV群が18/245例（7.3%）であった。治験薬投与8日目には、それぞれ42/218例（19.3%）、31/221例（14.0%）、36/226例（15.9%）と増加傾向を示したが、治験薬投与29日目には、それぞれ1/211例（0.5%）、0/215例（0%）、1/216例（0.5%）に減少した。

(4) 部分集団の検討

年齢（65歳未満、65歳以上）、皮疹出現から初回投与までの時間（24時間以下、24時間超48時間以下、48時間超72時間以下）、性別、年齢×「皮疹出現から初回投与までの時間」を因子とし、投与群別に、FASの例数、治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の例数及びその割合、並びに群間（ASP2151 400 mg群とVACV群、ASP2151 200 mg群とVACV群、ASP2151 400 mg群とASP2151 200 mg群）の割合の差の推定値及びその両側95%信頼区間（Farrington-Manning法）を算出し、表 2.7.6-237、表 2.7.6-238に示した。

1) 年齢

治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の年齢別の割合は、400 mg群では、65歳未満が86.2%、65歳以上が68.1%であった。この結果は、200 mg群でも同様であった。VACV群では、65歳未満が75.8%、65歳以上が73.1%であった。

2) 皮疹出現から初回投与までの時間

治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の皮疹出現から初回投与までの時間別の割合は、400 mg群では24時間以内が75.0%、24時間超48時間以内が82.7%、48時間超72時間以内が83.1%であった。

200 mg群の各時間区分の割合は、それぞれ50.9%、72.8%及び76.5%、VACV群は、それ

ぞれ53.3%、75.8%及び83.5%であった。

3) 性別

治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の性別の割合は、400 mg群では男性が79.8%、女性が81.9%であった。一方、200 mg群では、男性が77.9%、女性が62.7%、VACV群ではそれぞれ80.8%及び71.2%であった。

4) 年齢×「皮疹出現から初回投与までの時間」

65歳未満において、400 mg群での治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、24時間以下の区分では82.1%、24時間超48時間以下の区分では84.5%、48時間超72時間以下の区分での割合は90.6%と、皮疹発現から初回投与までの時間が長い区分で高い値を示し、200 mg群及びVACV群も同様であった。

65歳以上において、400 mg群での治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、24時間以下の区分では58.8%、24時間超48時間以下の区分では77.8%、48時間超72時間以下の区分での割合は64.0%であり、皮疹発現から初回投与までの時間の経過に応じた違いはみられなかった。一方、200 mg群及びVACV群では、皮疹発現から初回投与までの時間が長い区分で高い値を示した。

表 2.7.6-237 部分集団ごとの治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の例数及び割合（年齢、皮疹出現から初回投与までの時間、性別）

FAS (400 mg 243, 200 mg 247, VACV 245)

			Subjects with cessation of new lesion formation by Day 4			Difference in the proportion[a] (ASP2151 - VACV)			Difference in the proportion[a] (400 mg - 200 mg)		
			FAS	n	%	Estimate	LCL	UCL	Estimate	LCL	UCL
Age	<65 years	400 mg	174	150	86.2	10.4	2.2	18.6	12.0	3.7	20.4
		200 mg	178	132	74.2	-1.7	-10.7	7.3	-	-	-
		VACV	178	135	75.8	-	-	-	-	-	-
	>-65 years	400 mg	69	47	68.1	-5.0	-20.3	10.3	10.1	-6.0	26.3
		200 mg	69	40	58.0	-15.2	-31.2	0.8	-	-	-
		VACV	67	49	73.1	-	-	-	-	-	-
Time from onset of rash to the first dose	<-24 h	400 mg	56	42	75.0	21.7	3.0	40.3	24.1	6.0	42.2
		200 mg	53	27	50.9	-2.4	-22.2	17.5	-	-	-
		VACV	45	24	53.3	-	-	-	-	-	-
	24 h< <-48 h	400 mg	98	81	82.7	6.8	-4.7	18.4	9.8	-2.0	21.6
		200 mg	92	67	72.8	-3.0	-15.7	9.7	-	-	-
		VACV	91	69	75.8	-	-	-	-	-	-
	48 h< <-72 h	400 mg	89	74	83.1	-0.3	-10.8	10.1	6.7	-4.8	18.1
		200 mg	102	78	76.5	-7.0	-17.8	3.8	-	-	-
		VACV	109	91	83.5	-	-	-	-	-	-
Sex	Male	400 mg	99	79	79.8	-1.0	-12.1	10.1	1.9	-9.1	13.0
		200 mg	113	88	77.9	-2.9	-13.9	8.0	-	-	-
		VACV	99	80	80.8	-	-	-	-	-	-
	Female	400 mg	144	118	81.9	10.7	1.0	20.5	19.3	8.8	29.7
		200 mg	134	84	62.7	-8.5	-19.6	2.5	-	-	-
		VACV	146	104	71.2	-	-	-	-	-	-

[a]Farrington-Manning CIs

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-11から引用

表 2.7.6-238 部分集団ごとの治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の例数及び割合（年齢、皮疹出現から初回投与までの時間）

FAS (400 mg 243, 200 mg 247, VACV 245)

Age	Time from onset of rash to the first dose		Subjects with cessation of new lesion formation by Day 4			Difference in the proportion[a] (ASP2151 - VACV)			Difference in the proportion[a] (400 mg - 200 mg)		
			FAS	n	%	Estimate	LCL	UCL	Estimate	LCL	UCL
<65 years	<-24 h	400 mg	39	32	82.1	35.6	12.8	58.4	25.6	5.2	46.1
		200 mg	39	22	56.4	10.0	-14.3	34.2	-	-	-
		VACV	28	13	46.4	-	-	-	-	-	-
	24 h< <-48 h	400 mg	71	60	84.5	7.4	-5.6	20.4	9.5	-3.8	22.8
		200 mg	68	51	75.0	-2.1	-16.4	12.1	-	-	-
		VACV	70	54	77.1	-	-	-	-	-	-
	48 h< <-72 h	400 mg	64	58	90.6	5.6	-5.2	16.5	7.5	-4.0	19.0
		200 mg	71	59	83.1	-1.9	-13.6	9.8	-	-	-
		VACV	80	68	85.0	-	-	-	-	-	-
>-65 years	<-24 h	400 mg	17	10	58.8	-5.9	-38.6	26.8	23.1	-12.2	58.5
		200 mg	14	5	35.7	-29.0	-64.3	6.4	-	-	-
		VACV	17	11	64.7	-	-	-	-	-	-
	24 h< <-48 h	400 mg	27	21	77.8	6.3	-18.3	31.0	11.1	-13.4	35.6
		200 mg	24	16	66.7	-4.8	-31.9	22.4	-	-	-
		VACV	21	15	71.4	-	-	-	-	-	-
	48 h< <-72 h	400 mg	25	16	64.0	-15.3	-39.3	8.6	2.7	-22.8	28.2
		200 mg	31	19	61.3	-18.0	-41.2	5.2	-	-	-
		VACV	29	23	79.3	-	-	-	-	-	-

[a]Farrington-Manning CIs

総括報告書（5.3.5.1-2）表11-12から引用

2.7.6.22.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬投与期間中の治験薬投与回数が規定回数21回の被験者の割合は、400 mg群で87.7%（213/243例）、200 mg群で86.2%（213/247例）、VACV群で88.6%（217/245例）であった。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の治験薬との因果関係の判定は、「否定できる」、「否定できない」の2分類とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6-239に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表2.7.6-240に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現割合は、400 mg群で46.6%（116/249例）、200 mg群で45.6%（115/252例）、VACV群で45.4%（113/249例）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、400 mg群で10.0%（25/249例）、200 mg群で10.7%（27/252例）、VACV群で12.0%（30/249例）であった。

表 2.7.6-239 有害事象の発現状況

Group	All adverse events						Adverse events related to study drug					
	400 mg		200 mg		VACV		400 mg		200 mg		VACV	
	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1
Safety analysis set	249		252		249		249		252		249	
TEAEs	116 (46.6)	180	115 (45.6)	186	113 (45.4)	198	25 (10.0)	29	27 (10.7)	39	30 (12.0)	38
Severe	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.2)	3	0	0	0	0	0	0
Moderate	4 (1.6)	5	9 (3.6)	12	6 (2.4)	8	0	0	1 (0.4)	1	2 (0.8)	2
Mild	114 (45.8)	174	115 (45.6)	174	112 (45.0)	187	25 (10.0)	29	27 (10.7)	38	30 (12.0)	36
Serious TEAEs	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1	3 (1.2)	4	0	0	0	0	0	0
Significant TEAEs	0	0	1 (0.4)	2	2 (0.8)	3	0	0	1 (0.4)	2	2 (0.8)	3

総括報告書（5.3.5.1-2）表12-1から引用

表 2.7.6-240 SOC・PTごとの有害事象の集計

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events			Adverse events related to study drug		
	400 mg	200 mg	VACV	400 mg	200 mg	VACV
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	249	252	249	249	252	249
Number of subjects with TEAEs	116 (46.6)	115 (45.6)	113 (45.4)	25 (10.0)	27 (10.7)	30 (12.0)
[血液およびリンパ系障害]	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
リンパ節炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[心臓障害]	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
狭心症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
[耳および迷路障害]	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
難聴	0	1 (0.4)	0	0	0	0
耳鳴	0	1 (0.4)	0	0	0	0
耳不快感	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
耳管狭窄	1 (0.4)	0	0	0	0	0
[眼障害]	4 (1.6)	7 (2.8)	5 (2.0)	0	0	1 (0.4)
眼精疲労	0	1 (0.4)	0	0	0	0
霰粒腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
結膜出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜炎	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
角膜びらん	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
虹彩炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
角膜炎	0	2 (0.8)	0	0	0	0
点状角膜炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
霧視	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)

総括報告書（5.3.5.1-2）表12-2から引用

表 2.7.6-240 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events			Adverse events related to study drug		
	400 mg	200 mg	VACV	400 mg	200 mg	VACV
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	249	252	249	249	252	249
Number of subjects with TEAEs	116 (46.6)	115 (45.6)	113 (45.4)	25 (10.0)	27 (10.7)	30 (12.0)
[胃腸障害]	13 (5.2)	18 (7.1)	12 (4.8)	2 (0.8)	7 (2.8)	6 (2.4)
腹部不快感	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
腹痛	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	2 (0.8)
下腹部痛	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
上腹部痛	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
アフタ性口内炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
便秘	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
下痢	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	0	3 (1.2)
口内乾燥	0	1 (0.4)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃炎	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯肉出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
悪心	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0
歯の知覚過敏	0	1 (0.4)	0	0	0	0
口内炎	7 (2.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1 (0.4)	5 (2.0)	3 (1.2)	0	2 (0.8)	0
胸痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0
異常感	0	1 (0.4)	0	0	0	0
倦怠感	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
疼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0
発熱	0	2 (0.8)	0	0	0	0
口渇	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0
[肝胆道系障害]	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肝機能異常	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
[免疫系障害]	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
薬物過敏症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0

総括報告書（5.3.5.1-2）表12-2から引用

表 2.7.6-240 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events			Adverse events related to study drug		
	400 mg	200 mg	VACV	400 mg	200 mg	VACV
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	249	252	249	249	252	249
Number of subjects with TEAEs	116 (46.6)	115 (45.6)	113 (45.4)	25 (10.0)	27 (10.7)	30 (12.0)
[感染症および寄生虫症]	38 (15.3)	36 (14.3)	33 (13.3)	1 (0.4)	0	0
膿疱性ざ瘡	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体部白癬	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支炎	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
毛包炎	0	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0	0
せつ	2 (0.8)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
伝染性単核症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	4 (1.6)	0	1 (0.4)	0	0	0
爪カンジダ症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
鼻前庭炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻咽頭炎	22 (8.8)	19 (7.5)	17 (6.8)	0	0	0
外耳炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯冠周囲炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯髄炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
須毛瘡	0	1 (0.4)	0	0	0	0
足部白癬	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
腟感染	2 (0.8)	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白癬感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性耳感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-2）表12-2から引用

表 2.7.6-240 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events			Adverse events related to study drug		
	400 mg	200 mg	VACV	400 mg	200 mg	VACV
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	249	252	249	249	252	249
Number of subjects with TEAEs	116 (46.6)	115 (45.6)	113 (45.4)	25 (10.0)	27 (10.7)	30 (12.0)
[傷害、中毒および処置合併症]	2 (0.8)	5 (2.0)	8 (3.2)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0
咬刺傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腱断裂	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0
擦過傷	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
挫傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0
熱傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
歯牙破折	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
[臨床検査]	44 (17.7)	38 (15.1)	40 (16.1)	20 (8.0)	17 (6.7)	17 (6.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
アミラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	11 (4.4)	7 (2.8)	8 (3.2)	3 (1.2)	4 (1.6)	2 (0.8)
抱合ビリルビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
血中アルブミン減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血中クロール減少	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中コレステロール増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
血中カリウム減少	0	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0
拡張期血圧低下	0	0	1 (0.4)	0	0	0
収縮期血圧上昇	2 (0.8)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
心電図ＱＴ延長	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
フィブリン分解産物増加	9 (3.6)	7 (2.8)	10 (4.0)	5 (2.0)	4 (1.6)	6 (2.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.2)	3 (1.2)	5 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
ヘマトクリット減少	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
眼圧上昇	0	1 (0.4)	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
白血球数減少	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
白血球数増加	3 (1.2)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿中蛋白陽性	5 (2.0)	2 (0.8)	5 (2.0)	0	1 (0.4)	3 (1.2)
握力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0
α１ミクログロブリン増加	9 (3.6)	11 (4.4)	10 (4.0)	3 (1.2)	6 (2.4)	4 (1.6)

総括報告書（5.3.5.1-2）表12-2から引用

表 2.7.6-240 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events			Adverse events related to study drug		
	400 mg	200 mg	VACV	400 mg	200 mg	VACV
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	249	252	249	249	252	249
Number of subjects with TEAEs	116 (46.6)	115 (45.6)	113 (45.4)	25 (10.0)	27 (10.7)	30 (12.0)
[代謝および栄養障害]	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
脱水	0	1 (0.4)	0	0	0	0
食欲減退	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
高アミラーゼ血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	8 (3.2)	6 (2.4)	5 (2.0)	0	0	0
関節痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
関節炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
背部痛	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋骨格痛	2 (0.8)	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	2 (0.8)	0	0	0
関節周囲炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
変形性脊椎症	2 (0.8)	0	0	0	0	0
腱炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
椎間板突出	1 (0.4)	0	0	0	0	0
靭帯痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1 (0.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[神経系障害]	8 (3.2)	12 (4.8)	10 (4.0)	0	3 (1.2)	4 (1.6)
意識レベルの低下	0	0	1 (0.4)	0	0	0
浮動性めまい	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0
味覚異常	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
脳症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
頭痛	2 (0.8)	9 (3.6)	7 (2.8)	0	1 (0.4)	2 (0.8)
片麻痺	0	0	1 (0.4)	0	0	0
意識消失	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
塞栓性脳梗塞	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[精神障害]	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
不安	1 (0.4)	0	0	0	0	0
不眠症	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
神経症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
[腎および尿路障害]	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
失禁	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿閉	0	1 (0.4)	0	0	0	0
[生殖系および乳房障害]	1 (0.4)	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (0.4)	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-2）表12-2から引用

表 2.7.6-240 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events			Adverse events related to study drug		
	400 mg	200 mg	VACV	400 mg	200 mg	VACV
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	249	252	249	249	252	249
Number of subjects with TEAEs	116 (46.6)	115 (45.6)	113 (45.4)	25 (10.0)	27 (10.7)	30 (12.0)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	7 (2.8)	2 (0.8)	7 (2.8)	0	0	1 (0.4)
喘息	0	1 (0.4)	0	0	0	0
咳嗽	3 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸困難	0	1 (0.4)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
しゃっくり	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道の炎症	4 (1.6)	0	4 (1.6)	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	17 (6.8)	24 (9.5)	27 (10.8)	0	0	1 (0.4)
ざ瘡	0	0	3 (1.2)	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
接触性皮膚炎	5 (2.0)	4 (1.6)	5 (2.0)	0	0	0
薬疹	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
湿疹	3 (1.2)	7 (2.8)	6 (2.4)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.2)	0	0	0
貨幣状湿疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
紅斑	0	1 (0.4)	0	0	0	0
滴状乾癬	1 (0.4)	0	0	0	0	0
紅色汗疹	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0
稗粒腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
掌蹠角皮症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
痒疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0
そう痒症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
酒さ	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	2 (0.8)	3 (1.2)	0	0	0
皮膚びらん	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
乾皮症	0	0	2 (0.8)	0	0	0
爪床出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
[血管障害]	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0
大動脈解離	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	1 (0.4)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.4)	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	1 (0.4)	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-2）表12-2から引用

2) 比較的よくみられる有害事象

本治験では、いずれかの投与群で発現割合が2%以上の有害事象を、比較的よくみられる有害事象とした。比較的よくみられる有害事象を投与群別に表 2.7.6-241に示した。

比較的よくみられる有害事象の発現割合は、400 mg群では鼻咽頭炎が8.8%（22/249例）、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が4.4%（11/249例）、フィブリン分解産物増加及びα1ミクログロブリン増加が各3.6%（9/249例）、口内炎が2.8%（7/249例）、尿中蛋白陽性及び接触性皮膚炎が2.0%（5/249例）、200 mg群では鼻咽頭炎が7.5%（19/252例）、α1ミクログロブリン増加が4.4%（11/252例）、頭痛が3.6%（9/252例）、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、フィブリン分解産物増加及び湿疹が各2.8%（7/252例）、毛包炎が2.0%（5/252例）、VACV群では鼻咽頭炎が6.8%（17/249例）、フィブリン分解産物増加及びα1ミクログロブリン増加が4.0%（10/249例）、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が3.2%（8/249例）、頭痛が2.8%（7/249例）、湿疹が2.4%（6/249例）、下痢、毛包炎、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性及び接触性皮膚炎が各2.0%（5/249例）であった。この内、比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、400 mg群でフィブリン分解産物増加が2.0%（5/249例）、200 mg群でα1ミクログロブリン増加が2.4%（6/252例）、VACV群でフィブリン分解産物増加が2.4%（6/249例）であった。

表 2.7.6-241 比較的よくみられる（いずれかの投与群で発現割合2%以上）有害事象

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events			Adverse events related to study drug		
	400 mg	200 mg	VACV	400 mg	200 mg	VACV
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	249	252	249	249	252	249
Number of subjects with TEAEs	116 (46.6)	115 (45.6)	113 (45.4)	25 (10.0)	27 (10.7)	30 (12.0)
[胃腸障害]						
下痢	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	0	3 (1.2)
口内炎	7 (2.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
[感染症および寄生虫症]						
毛包炎	0	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0	0
鼻咽頭炎	22 (8.8)	19 (7.5)	17 (6.8)	0	0	0
[臨床検査]						
β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	11 (4.4)	7 (2.8)	8 (3.2)	3 (1.2)	4 (1.6)	2 (0.8)
フィブリン分解産物増加	9 (3.6)	7 (2.8)	10 (4.0)	5 (2.0)	4 (1.6)	6 (2.4)
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.2)	3 (1.2)	5 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
尿中蛋白陽性	5 (2.0)	2 (0.8)	5 (2.0)	0	1 (0.4)	3 (1.2)
α1ミクログロブリン増加	9 (3.6)	11 (4.4)	10 (4.0)	3 (1.2)	6 (2.4)	4 (1.6)
[神経系障害]						
頭痛	2 (0.8)	9 (3.6)	7 (2.8)	0	1 (0.4)	2 (0.8)
[皮膚および皮下組織障害]						
接触性皮膚炎	5 (2.0)	4 (1.6)	5 (2.0)	0	0	0
湿疹	3 (1.2)	7 (2.8)	6 (2.4)	0	0	0

総括報告書（5.3.5.1-2）表12-3から引用

3) 有害事象の分析

a) 重症度別の有害事象

重症度が高度の有害事象は、400 mg群で1例（伝染性単核症）、VACV群で3例（腱断裂1例、肺の悪性新生物1例、塞栓性脳梗塞1例）にみられた。いずれも治験薬との因果関係を否定できる有害事象であった。

中等度の有害事象は、400 mg群で4例（嘔吐1例、椎間板突出1例、浮動性めまい1例、咳嗽1例、上気道の炎症1例）、200 mg群で9例（狭心症1例、難聴1例、耳鳴1例、下腹部痛1例、胃炎1例、蜂巣炎1例、爪カンジダ症1例、食欲減退1例、関節痛1例、不眠症1例、喘息1例、接触性皮膚炎1例）、VACV群で6例（胃炎1例、胃腸炎1例、熱傷1例、脳症1例、片麻痺1例、意識消失1例、薬疹1例、大動脈解離1例）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、200 mg群で1例（下腹部痛1例）、VACV群で2例（脳症1例、薬疹1例）であった。

b) 性別ごとの有害事象

400 mg群でみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、男性が46.1%（47/102例）、女性が46.9%（69/147例）であり、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、それぞれ11.8%（12/102例）及び8.8%（13/147例）であった。200 mg群でみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、男性が46.1%（53/115例）、女性が45.3%（62/137例）であり、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、それぞれ12.2%（14/115例）及び9.5%（13/137例）であった。VACV群でみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、男性が44.6%（45/101例）、女性が45.9%（68/148例）であり、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、それぞれ11.9%（12/101例）及び12.2%（18/148例）であった。

400 mg群で男性の発現割合が高い有害事象は、α1ミクログロブリン増加、フィブリン分解産物増加、接触性皮膚炎であり、女性の発現割合が高い有害事象は、口内炎であった。200 mg群で男性の発現割合が高い有害事象は、白血球数増加、α1ミクログロブリン増加、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、毛包炎であった。女性の発現割合が高い有害事象は、悪心であった。VACV群で男性の発現割合が高い有害事象は、湿疹、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、α1ミクログロブリン増加、尿中ブドウ糖陽性であり、女性の発現割合が高い有害事象は、鼻咽頭炎であった。他の有害事象の発現割合は、いずれも男女とも同程度であった。

因果関係が否定できない有害事象で、男性の発現割合が高かった有害事象は、200 mg群のα1ミクログロブリン増加、VACV群のα1ミクログロブリン増加で、女性の発現割合の高かった有害事象はなかった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

1) 死亡

死亡はみられなかった。

2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、5例に発現し、その内訳は400 mg群が1例、200 mg群が1例、VACV群が3例であった。400 mg群では伝染性単核症が1例、200 mg群では狭心症が1例、VACV群では意識消失及び塞栓性脳梗塞が1例、肺の悪性新生物が1例、腱断裂が1例

に認められた。すべての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定された。
その他の重篤な有害事象の詳細を以下に記載した。

【VZ-014-04：伝染性単核症（医師記載名：伝染性単核球症)】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
400 mg群	VZ-014-04	男	2[redacted]	伝染性単核症	26	29	否定できる	高度	重篤	非該当	回復

投与期間	[redacted]（8日間）
既往歴	なし
合併症	アトピー性皮膚炎（両手）
併用薬[d]	LOXOPROFEN SODIUM（ロキソニン錠60 mg)、REBAMIPIDE（ムコスタ錠100 mg）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得、治験薬投与開始。 8日目：治験薬投与終了。自他覚症状、臨床検査に問題なし。 15日目：自他覚症状、臨床検査に問題なし。 19日目：発熱（38℃以上） 20日目：治験責任医師は、被験者より発熱した旨の連絡を受け、解熱鎮痛剤を飲むように指示。熱以外の症状がないことから来院するように指示。 24日目：規定外来院。他院(内科医）を受診し、扁桃腺炎と診断されたことの報告。熱もないため、しばらく様子をみることに。 26日目：規定来院。扁桃腺炎改善せず。熱はなし。 27日目：規定来院。扁桃腺炎改善せず。熱はなし。 29日目：頚部腫脹し、倦怠感著しいため来院。22日目及び29日目の臨床検査値変動から、肝機能異常と判断し、治験を中止した。耳鼻科に紹介し、更に内科へ紹介され、入院となった。 34日目：被験者より情報を入手。肝機能は回復傾向にあるが、解熱されないと報告あり。また、検査結果を入手し、検査値を確認。 入院先の担当医は、EBウイルスの感染を疑っている。26日目及び27日目に採血した検体でEpstein-barr virus（EB）ウイルス関連の検査を依頼。 37日目：被験者より情報を入手。入院先の担当医は、EBウイルスの初期感染と診断した旨の報告を受けたとのこと。 26日目及び27日目の来院時のEBウイルス関連検査の結果から、EBウイルスの初期感染であったことを確認した。 41日目：内科を退院。 54日目：内科を受診し、症状も回復し、検査値も問題なく完治。 64日目：安全性確認のため、追跡調査実施。 71日目：追跡調査時の検査項目すべてについて異常なし。
治験担当医師の見解	EBウイルスの偶発的な感染であり、治験薬との関連性はないと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	本事象はEBウイルスの偶発的な初感染により生じており、報告医師同様、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.16.0（PT）
b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）
d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【VZ-059-02：意識消失（医師記載名：一過性意識消失）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
VACV群	VZ-059-02	男	7[redacted]	意識消失	89	3	否定できる	中等度	重篤	非該当	回復

投与期間	[redacted]/[redacted]/[redacted]～[redacted]/[redacted]/[redacted]（8日間）
既往歴	なし
合併症	緑内障、高血圧、腰痛、慢性硬膜下血腫後末梢神経痛、冠動脈狭窄
併用薬[d]	LOXOPROFEN SODIUM（ロキソニン錠60mg）、REBAMIPIDE（ムコスタ錠100mg）、FELBINAC（セルタッチパップ70）、WHITE SOFT PARAFFIN（プロペト200g）、KETOPROFEN（モーラステープ20mg）、ACETYLSALICYLIC ACID（バイアスピリン錠100mg）、GLYCERYL TRINITRATE（ニトロペン錠0.3mg）、SHAKUYAKUKANZOTO（芍薬甘草湯ツムラ2.5g）、MECOBALAMIN（メチコバール錠500μg）、BRINZOLAMIDE（エイゾプト懸濁性点眼液1%5mL）、KETOPROFEN（モーラステープL40mg）、LATANOPROST（キサラタン点眼液0.005%）、DIFLUCORTOLONE VALERATE（ネリゾナ軟膏）
重篤理由	治験責任医師：入院又は入院期間の延長が必要とされるもの 治験依頼者：「入院又は入院期間の延長が必要とされるもの」「生命を脅かすもの」
経過・処置	1日目：同意取得、治験薬投与開始。 8日目：治験薬投与終了。 89日目：朝9時、70 cm程度の穴に転落。両下肢打撲。痛みのため意識消失。自力で自宅へ向かうも歩行時冷汗。帰宅後嘔吐と意識消失あり、当院へ救急搬送。 レントゲン及びCTでは骨折はみられないが、経過観察のため救急科に入院。 91日目：状態著変なく退院可能。心臓カテーテル検査の入院予定がある循環器内科に入院。 92日目：心臓カテーテル検査を実施。実施後新たな有害事象（閉塞性脳梗塞）を発現し、入院継続。
治験担当医師の見解	治験薬投与終了から3カ月が経過していることから、治験薬との因果関係は否定できる。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	治験薬投与を ＊8日目 に終了しており、フォローアップ中に本事象が起こっており、本剤の半減期から、時間的関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.16.0（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

CT：Computed tomography：コンピュータ断層撮影

【VZ-059-02：塞栓性脳梗塞（医師記載名：脳塞栓症）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
VACV群	VZ-059-02	男	7[redacted]	塞栓性脳梗塞	92	64	否定できる	高度	重篤	非該当	後遺症

投与期間	[redacted]～[redacted]（8日間）
既往歴	なし
合併症	緑内障、高血圧、腰痛、慢性硬膜下血腫後末梢神経痛、冠動脈狭窄
併用薬[d]	LOXOPROFEN SODIUM（ロキソニン錠60mg）、REBAMIPIDE（ムコスタ錠100mg）、FELBINAC（セルタッチパップ70）、WHITE SOFT PARAFFIN（プロペト200g）、KETOPROFEN（モーラステープ20mg）、ACETYLSALICYLIC ACID（バイアスピリン錠100mg）、GLYCERYL TRINITRATE（ニトロペン錠0.3mg）、SHAKUYAKUKANZOTO（芍薬甘草湯ツムラ2.5g）、MECOBALAMIN（メチコバール錠500μg）、BRINZOLAMIDE（エイゾプト懸濁性点眼液1%5mL）、KETOPROFEN（モーラステープL40mg）、LATANOPROST（キサラタン点眼液0.005%）、DIFLUCORTOLONE VALERATE（ネリゾナ軟膏）、PITAVASTATIN CALCIUM（ピタバスタチンCa・OD錠2mg「トーワ」）、EUFUSOL（ヴィーンF輸液500mL）、OSMDSAL（KN3号輸液500mL）、IOHEXOL（オムニパーク350）、HEPARIN SODIUM（ヘパリン Na注5000単位5mL1瓶）、ISOSORBIDE DINITRATE（ニトロール注5mg）、POVIDONE-IODINE（ネグミン液10%）、LIDOCAINE（キシロカイン注シリンジ1%）、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE（プリンペラン注射液2mL）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得、治験薬投与開始。 8日目：治験薬投与終了。 89日目：朝9時、70 cm程度の穴に転落。両下肢打撲。痛みのため意識消失。帰宅後も嘔吐と意識消失あり、当院へ救急搬送。経過観察のため救急科に入院。 91日目：状態に著変なく、心臓カテーテル検査の予定がある循環器内科に入院。 92日目：心臓カテーテル検査中に意識レベルが低下し、脳梗塞を疑い緊急頭部CT、頭部MRI施行。検査中に右大腿からアプローチ時に解離所見あり。 症状進行し、意識レベルJCS 3桁、左上下肢完全麻痺出現。脳神経外科にコンサルティングし、緊急脳血管造影、脳血管治療を施行。脳底動脈頭頂部に梗塞を認め、血栓吸入にて血流再開。意識レベルI-1、左上下肢の徒手筋力検査法は fullに改善。脳神経外科集中治療室に転科となり、脳梗塞の治療を進める。 93日目：治験責任医師が経過を確認し、事象名を脳塞栓症と判断。 155日目：高次機能障害が残存するものの、病態は安定。ゴールデンウィーク中の試験外泊も大きな問題なく、日常生活動作は概ね自立しているとの評価あり。
治験担当医師の見解	心臓カテーテル検査の実施によるものであり、治験薬との因果関係は否定できる。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	心臓カテーテル検査の施術における手技の影響の他、年齢、既往歴等の被験者背景より、脳梗塞を発症する素因があったと考える。また、治験薬投与を ＊8日目 に終了しており、フォローアップ中に本事象が起こっていることから、本剤の半減期から、時間的関係は否定できる。

a：MedDRA/J Ver.16.0（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

JCS：Japan coma scale：日本で主に使用される意識障害の深度（意識レベル）分類

【VZ-067-21：肺の悪性新生物（医師記載名：肺癌）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
VACV群	VZ-067-21	男	5[redacted]	肺の悪性新生物	66	87	否定できる	高度	重篤	非該当	未回復

投与期間	[redacted]（8日間）
既往歴	なし
合併症	高血圧、湿疹（体幹）
併用薬[d]	NIFEDIPINE（アダラートCR錠20mg）、LOXOPROFEN SODIUM（コバロキニン錠60mg）、WHITE SOFT PARAFFIN（白色ワセリン）、DEXAMETHASONE DIPROPIONATE（メサデルムクリーム0.1%）、LOCAL ANESTHETICS（局所麻酔剤（注射））
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得、治験薬投与開始。 8日目：治験薬投与終了。 58日目：規定来院。疼痛持続の訴えあり。コバロキニン錠の頓用処方を継続した。同剤の服用にて一時的に軽減するとのこと。 61日目：コバロキニン錠では疼痛軽減せず、自制不可にて近医受診。帯状疱疹後神経痛と診断され、神経ブロックを受けた。 66日目：高血圧治療のために受診した内科医に総合病院を紹介された。 総合病院を受診し、肺癌と診断され、治療のために自宅近隣の専門病院の紹介を受けた。 73日目：精査目的で専門病院に入院。。 78日目*：肺癌（Stage IV）を診断、化学療法を行う方針 81日目：専門病院を一時退院。 93日目：化学療法（1サイクル目）開始のため専門病院に入院。 94日目*：CDDP[e]+MTA[e]+BEV[e]　1コース目開始。 102日目*：上部消化管内視鏡検査施行、専門病院退院。 103日目：規定来院。これまでの経緯を聴取した。 116日目：治療中の専門病院に診療情報提供文書を郵送。 150日目：診療情報書より、入院中の治療を確認（*：診療情報書に基づく記載）
治験担当医師の見解	治験参加前の胸部レントゲン等の臨床所見がないため、発症時期は不明である。 治験薬の薬効や服用期間から、本事象の発現に影響を及ぼしたとは考えにくく、治験薬との因果関係はないと判断する。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	治験参加前の胸部レントゲン等の臨床所見等が不明のため、発症時期は不明である。 治験薬の薬理作用や服用期間（一週間）から、本事象の発現に影響を与えたとは考えにくい。よって、治験責任医師同様、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.16.0（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

e：シスプラチン（Cisplatin：CDDP）、ペメトレキセド（Pemetrexed：MTA）、ベバシズマブ（Bevacizumab： BEV）

【VZ-078-01：狭心症（医師記載名：安静時兼労作時狭心症治療のための入院）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
200 mg群	VZ-078-01	男	5[redacted]	狭心症	25	6	否定できる	中等度	重篤	非該当	回復

投与期間	[redacted]（3日間）
既往歴	なし
合併症	高血圧、安静時兼労作時狭心症
併用薬[d]	EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（エパデールS 900mg）、OLMESARTAN MEDOXOMIL（オルメテック錠20mg）、LACTOMIN（ビオフェルミン配合散）、ISOSORBIDE MONONITRATE（アイトロール錠20mg）、CARVEDILOL（カルベジロール錠10mg「トーワ」）、VIDARABINE（アラセナ-A軟膏3%）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得、治験薬投与開始。 3日目：血小板数が低値を示し、中止基準に抵触したため治験中止。 4日目：被験者来院。中止時来院1の臨床検査を実施。血小板数低値のため、治験責任医師は内科受診を促す。 9日目：通常診療として受診。再度内科受診を促し、他院（内科・循環器科）へ紹介し、同日受診。心電図及び心エコーを実施し、虚血性病変の存在が疑われたため、総合病院へ冠動脈MDCT検査を依頼。 16日目：総合病院を受診。冠動脈MDCT検査より冠状動脈左前下行枝の高度狭窄病変を認めた。 19日目：他院（内科・循環器科）に冠動脈MDCT検査の結果を報告。ISOSORBIDE MONONITRATE（アイトロール錠20mg）、CARVEDILOL（カルベジロール錠10mg「トーワ」）を処方され、服用開始。 25日目：冠動脈造影検査・冠動脈形成術目的で総合病院に入院。冠動脈ステント術を施行。 27日目：術後の合併症を認めず、順調に回復したため退院。退院時、BUFFERIN（バファリン配合錠A81）、CLOPIDOGREL BISULFATE（プラビックス錠75mg）、ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM（ネキシウムカプセル20mg）を処方され、内服を開始。 30日目：被験者来院（中止時来院2）。冠動脈造影検査・冠動脈形成術目的にて入院したことを聴取。 31日目：総合病院から退院時サマリーが郵送され、情報を入手。
治験担当医師の見解	三年前頃より起床時に胸部圧迫痛を自覚していたとの訴えもあったことから、本被験者は治験薬服用前から安静時兼労作時狭心症を合併していたと考えられた。また、治験薬服用後に安静時兼労作時狭心症が悪化したと考えられる症状や所見もみられていないため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	治験薬投与後の ＊9日目 に内科受診し、心虚血性病変が疑われ、 ＊16日目 に冠状動脈左前下行枝の高度狭窄病変が確認されているが、狭窄病変がこのような短期間で形成されるとは考えにくい。本事象は同意取得時から合併していたこと、治験薬服用後に本事象が悪化したと考えられる症状や所見もみられていないことより、治験責任医師同様、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

a：MedDRA/J Ver.16.0（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤　　MDCT：Multi-detector row CT：マルチスライスCT

＊新薬承認情報提供時に置換えた

【VZ-085-01：腱断裂（医師記載名：左アキレス腱断裂)】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
VACV群	VZ-085-01	男	2[redacted]	腱断裂	25	31	否定できる	高度	重篤	非該当	軽快

投与期間	[redacted]/[redacted]/[redacted]～[redacted]/[redacted]/[redacted]（8日間）
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬[d]	WHITE SOFT PARAFFIN（白色ワセリン)、PARACETAMOL（カロナール錠200)
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得、治験薬投与開始。 8日目：治験薬投与終了。完全痂皮化・治癒となる。 25日目：放課後、バドミントン部の練習中にジャンプした際に疼痛出現。同日、総合病院を受診し、左アキレス腱断裂と診断。外科的治療目的で入院。 26日目：被験者より左アキレス腱断裂のため入院したとの連絡。治験責任医師は、左アキレス腱断裂の治療と安全性を優先するため治験を中止した。 28日目：被験者来院。中止日検査・診察を実施。 29日目*：アキレス腱縫合術施行。 手術時：麻酔薬1%プロポフォール、ミダゾラム、ソセゴン、0.5%マーカイン 術後：ボルタレン座薬50mg、ソルアセトF及びセファゾリン点滴、ロキソニン及びムコスタ処方 43日目：退院 47日目：他院担当医よりレターを入手（*：レターに基づく記載)。 55日目：追跡調査を実施。被験者より入院中の経過を聴取。日常生活に支障をきたさない程度にまで軽快しており、医学的にこれ以上の追跡調査の必要はなく、追跡調査終了と判断。
治験担当医師の見解	突然のジャンプによる足関節の屈曲、伸展により発症したと考える。また、治験薬の投与終了から2週間以上経過していることや、臨床検査、バイタルサイン及び心電図に異常変動や異常所見を認めていないため、因果関係は否定できると判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	本事象は、部活動時の突然のジャンプによる足関節の屈折、伸展により発現したと考えられることより、治験責任医師同様、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

a：MedDRA/J Ver.16.0（PT)
b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目)
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日)
d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

3) 他の重要な有害事象

投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の他に、血小板減少を重要な有害事象として評価した。

血小板減少は、発現しなかった。

投与中止に至った有害事象は3例（200 mg群：1例、VACV群：2例）発現し、200 mg群では頭痛及び悪心が1例、VACV群では腹痛及び肝機能異常が1例、脳症が1例であった。重症度は、中等度の脳症以外は軽度であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、投与中止した後、適切な処置により回復した。

a) 200 mg群
   i) VZ-087-10（7[redacted]歳、女性）に発現した頭痛には、DICLOFENAC SODIUM（ボルタレン錠25mg）が3日間（1日2回、1回1錠）投与された。
   ii) VZ-087-10（7[redacted]歳、女性）に発現した悪心には、無治療であった。
b) VACV群
   i) VZ-014-06（3[redacted]歳、男性）に発現した腹痛には、BIO-THREE（ビオスリー配合散）が2日間（1日1回、1回1 g）、MARZULENE S（グロリアミン配合顆粒）が2日間（1日1回、1回0.5 g）投与された。
   ii) VZ-014-06（3[redacted]歳、男性）に発現した肝機能異常には、無治療であった。
   iii) VZ-021-04（7[redacted]歳、男性）に発現した脳症には、無治療であった。

(4) 臨床検査、バイタルサイン、心電図

各項目とも治験薬投与後に平均が大きく変動した項目はみられなかった。個々の被験者でも、多数の症例が同一方向に変動した項目はみられなかった。

2.7.6.22.2.5 結論

本試験条件下において、有効性では、VACV 1日3回1回1000 mgに対するASP2151 1日1回400 mgの非劣性が検証され、帯状疱疹の治療薬としての有効性を確認できた。また、安全性では、投与群間に特記すべき差は認められず、本試験の条件下ではASP2151の臨床使用上大きな問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.23 再発型性器ヘルペス患者を対象としたASP2151の用量設定試験／15L-CL-101（添付資料5.3.5.4-1）

2.7.6.23.1 治験方法の概要

治験標題：A phase 2 dose-finding study with ASP2151 in subjects with recurrent episodes of genital herpes（再発型性器ヘルペス患者を対象としたASP2151の第II相用量設定試験）

治験責任医師：[redacted], MD 他、計26名（米国）

実施医療機関：[redacted] 他、計26施設（米国）

治験実施期間：2007年6月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2008年8月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第II相

目的：本治験の主要目的は、HSV感染による再発型性器ヘルペスの急性期治療を対象として、ASP2151の4つの異なる用法・用量の安全性及び有効性をVACV及びプラセボと比較することであった。また、副次目的は、本治験の対象患者にASP2151を投与したときのPKを明らかにするとともに、PKとPDの関係を探索することであった。なお、PK及びPK/PDの結果は別途報告する。

治験のデザイン：ダブルダミー法を用いた二重盲検、ランダム化、実薬・プラセボ対照、並行群間比較試験

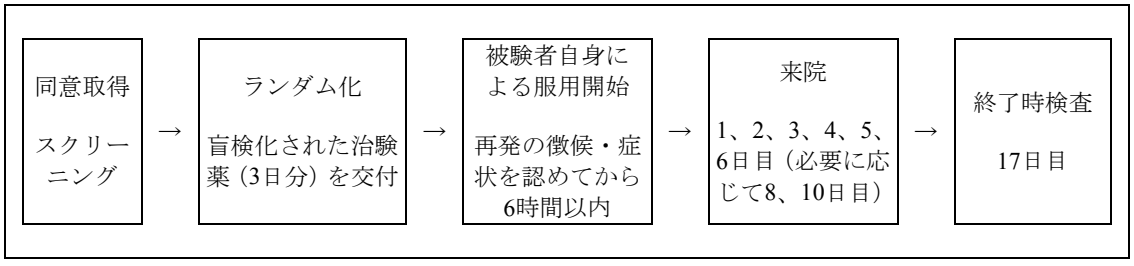
本治験のフローチャートを図 2.7.6-89に示した。

文書での同意取得後、スクリーニングで適格性を満たした被験者を、以下の6群のいずれかに割付比1:1:1:1:1:1でランダム化し、治験薬を交付した。

(1) ASP2151 100 mg 1日1回、3日間投与群（以下、ASP2151 100 mg群）
(2) ASP2151 200 mg 1日1回、3日間投与群（以下、ASP2151 200 mg群）
(3) ASP2151 400 mg 1日1回、3日間投与群（以下、ASP2151 400 mg群）
(4) ASP2151 1200 mg 1日1回、1日間（単回）投与群（以下、ASP2151 1200 mg群）
(5) VACV 500 mg 1日2回、3日間投与群（以下、VACV群）
(6) プラセボ群

被験者は、再発の徴候・症状を最初に認めてから6時間以内に、自身の判断で治験薬の服用を開始し、服用開始から24時間以内に来院した（1日目）。治験薬の投与期間は3日間とした。被験者は1～6日目に（徴候・症状が6日目までに回復しない場合は8日目、8日目までに回復しない場合は10日目にも）来院し、被験部位の評価を受けた。また、17日目にも来院して終了時の検査を受けた。

図 2.7.6-89 フローチャート



対象：再発型性器ヘルペス患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 年齢18歳以上の男女
(2) 同意文書及び米国HIPAA法に基づく承諾書に署名した患者
本治験のための手順（併用禁止薬を使用していた場合は、その中止を含む）を開始する前に、本人又は法定代理人から、IRBが承認した同意説明文書による同意と、米国の規制に適合したプライバシーポリシーへの同意（米国HIPAA法に基づく承諾等）を取得した。
(3) 臨床検査の結果（血清抗体検査、ウイルス培養、又はPCR法で陽性）から、性器へのHSV感染の既往が確認できる患者、又はスクリーニング時の血清抗体検査でHSVが陽性の患者
(4) 過去12カ月間に4回以上、性器ヘルペスを認めた患者
治験開始前12カ月以内に長期間の再発抑制療法を受けていた患者は、抑制療法中止後3カ月以内に少なくとも1回の再発を認め、再発時期が治験開始前3カ月以内であれば、組入れ可能とした。
(5) ランダム化の日から治験薬最終投与の30日後まで、適切な方法で避妊する意志がある患者

除外基準：以下のいずれかに該当する患者は本治験に組み入れなかった。

(1) 血清抗体検査でHIVが陽性の患者又はその他の免疫不全状態にある患者
(2) 治験開始前7日以内にコルチコステロイドの全身投与（吸入及び局所投与を除く）を受けた患者、又は他の免疫抑制薬による治療経験のある患者（治験期間中、陰部へのステロイドの局所投与は禁止した。）
(3) 妊婦又は授乳婦
(4) ランダム化前7日以内にHSVに対する治療又は抗ウイルス療法を受けた患者
(5) ASP2151、VACV又はプラセボ（マンニトールを含有）の成分に対する過敏症の既往のある患者
(6) ワルファリン又はフェニトインを使用している患者
(7) 治験薬を使用している患者又はランダム化前30日以内に使用した患者
(8) 本治験で過去にランダム化された患者
(9) 治験実施計画書で規定した来院スケジュールを遵守することが困難な患者
(10) 明らかな腎機能障害（血清CREが120 μmol/L（1.3 mg/dL）を超える場合）を有する患者
(11) 肝酵素異常（ALT（GPT）、AST（GOT）又はALPがULNを超える場合）を有する患者
(12) 肝炎患者、又はHBs抗原若しくはHCV抗体陽性の患者
(13) （過去6カ月間に）薬物乱用の既往のある患者
(14) 臨床的に意義のある疾病（神経系障害、精神障害、胃腸障害、心血管系障害、肺障害、代謝障害、内分泌障害、血液系障害、肝障害等）の既往、医学的状態又は臨床検査値異常を有し、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、本治験への参加が不適当な患者
(15) HSV以外の微生物に感染している患者

目標症例数：650例（ランダム化695例）

＜症例数の設定根拠＞

本治験の主要評価項目は、病変（無症候性病変を除く）が治癒するまでの時間であり、同様の項目を評価したVACVの第III相試験の成績を参考に症例数を設定した。

再発型性器ヘルペス患者を対象としたVACVの第III相試験で、治療開始から治癒（すべての病変の完全再上皮化）までの時間をVACV、ACV、プラセボの3群間で比較した結果、VACV群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は1.88（1.53～2.32）であり、対数ハザードの群間差を治療効果とすると、推定値は0.631、その標準誤差は0.106であった。当該試験での目標症例数は、治験薬投与例としてVACV群450例、ACV群450例、プラセボ群150例であった。

以上に基づき、治療効果を0.631、各群共通の標準偏差を1.126と仮定し、症例数を各群50例、有意水準を両側0.05及び0.1として、本治験でASP2151群とプラセボ群を比較した場合の検出力を算出した。その結果、有意水準0.05及び0.1の場合に、検出力はそれぞれ79.0%及び87.0%であった。また､最も治療効果が高いASP2151の2用量群を併せてプラセボ群と比較すれば､標準誤差が約15%小さくなるため、有意水準0.05でも約87%の検出力が得られるものと推定された。

VACVの第III相試験では、再発を認めなかった被験者が組入症例の30%を超え、解析から除外された。また、再発を認めて治験薬の投与を開始した被験者の約30%では、病変が無症候性であったと考えられた。したがって、本治験では650例をランダム化し、432例（各群72例）が再発を認めて治験薬の投与を開始する想定のもと、主要評価項目の解析対象となる被験者（症候性病変を有する被験者）を少なくとも300例（各群50例）確保することとした。

治験薬：

(1) 被験薬

- ASP2151錠100 mg：ASP2151を100 mg含有する円形、淡黄色のフィルムコート錠（ロット番号：[redacted]）
- ASP2151錠200 mg：ASP2151を200 mg含有する楕円形、淡黄色のフィルムコート錠（ロット番号：[redacted]）
- ASP2151錠100 mgプラセボ：ASP2151を含有せず、ASP2151錠100 mgと外観上識別不能なプラセボ錠（ロット番号：[redacted]）
- ASP2151錠200 mgプラセボ：ASP2151を含有せず、ASP2151錠200 mgと外観上識別不能なプラセボ錠（ロット番号：[redacted]）

(2) 対照薬

- VACVカプレット500 mg（カプセル充填品）：バラシクロビル塩酸塩（VACVとして500 mg）を含有する青色のカプセル型フィルムコート錠を、橙色不透明のAAel号カプセルに充填したもの（ロット番号：[redacted]）
- VACVプラセボカプセル：バラシクロビル塩酸塩を含有せず、VACVカプレット500 mg（カプセル充填品）と外観上識別不能なプラセボ（ロット番号：[redacted]）

投与方法：

ASP2151の用法・用量は、100、200及び400 mgの1日1回、3日間投与並びに1200 mgの1日1回、1日間（単回）投与とした。VACVの用法・用量は、500 mgの1日2回、3日間投与とした。盲検性を維持するためダブルダミー法を採用し、被験薬及び対照薬に対応するプラセボを用いて、いずれの被験者にも治験薬を1日2回、3日間経口投与した（表 2.7.6-242参照）。

被験者は再発の徴候・症状を最初に認めてから6時間以内に、初回の治験薬を食事とともに服用した。以後の服用間隔は約12時間とし、朝食又は夕食とともに服用することとした。なお、1日目の服用開始時刻が13:01～2:59であった場合は、2回目の治験薬を翌日の朝食時に服用するため、服用終了は4日目の朝食時となった。

表 2.7.6-242 ダブルダミー法による治験薬の組合せ

投与群	1日目		2、3日目	
	初回（7錠 ＋1カプセル）	2回目	初回（3錠 ＋1カプセル）	2回目
ASP2151 100 mg群	A1, AP2, AP2, AP2, AP2, AP2, AP2, VPC	VPC	A1, AP2, AP2, VPC	VPC
ASP2151 200 mg群	AP1, A2, AP2, AP2, AP2, AP2, AP2, VPC	VPC	AP1, A2, AP2, VPC	VPC
ASP2151 400 mg群	AP1, A2, A2, AP2, AP2, AP2, AP2, VPC	VPC	AP1, A2, A2, VPC	VPC
ASP2151 1200 mg群	AP1, A2, A2, A2, A2, A2, A2, VPC	VPC	AP1, AP2, AP2, VPC	VPC
VACV群	AP1, AP2, AP2, AP2, AP2, AP2, AP2, VC	VC	AP1, AP2, AP2, VC	VC
プラセボ群	AP1, AP2, AP2, AP2, AP2, AP2, AP2, VPC	VPC	AP1, AP2, AP2, VPC	VPC

A1：ASP2151錠100 mg、A2：ASP2151錠200 mg
AP1：ASP2151錠100 mgプラセボ、AP2：ASP2151錠200 mgプラセボ
VC：VACVカプレット500 mg（カプセル充填品）、VPC：VACVプラセボカプセル

前治療：除外基準(2)、(4)、(6)及び(7)に該当する患者を除外した。

併用療法：

ランダム化から17日目の終了時検査まで、治験薬以外の抗ウイルス療法又は免疫抑制療法を禁止した。また、治験期間中はアセトアミノフェンの使用を制限し、ハーブ系又はホメオパシー系サプリメントを摂取しないよう被験者を指導した。

ASP2151はCYP3A4で代謝され、CYP2C9及びCYP3A4を誘導する可能性があるため、治験期間中はCYP3A4の阻害薬又は誘導薬の使用を禁止し、CYP2C9又はCYP3A4の基質となる薬剤は併用注意（ただし、除外基準(6)のワルファリン及びフェニトインは併用禁止）とした。

調査・観察項目：表 2.7.6-243のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 有効性の評価方法

1) 病変の分類

実施医療機関の臨床医が被験部位を観察し、病変を「なし」、「斑・丘疹」、「小水疱・膿疱・潰瘍」、「痂皮」、「治癒した病変」に分類した。

＜観察時期＞

・スクリーニング時（観察のみ）
・1～6日目
・8及び10日目（8日目は6日目までに、10日目は8日目までに、病変が治癒しない場合のみ）
・17日目（病変が17日目までに治癒しない場合は追加検査を実施）

2) ウイルス消失の評価

治験依頼者から実施医療機関へ提供したガイドラインに従って、病変部位のスワブ検体を採取し、ウイルス培養及びPCR法でHSVを同定した。ウイルスの消失は、ウイルス培養の結果に基づいて評価した。

＜ウイルス培養用の検体採取時期＞

・投与開始前：被験者自身が採取し、1日目の来院時に実施医療機関へ持参
・1～6日目：約12時間ごとに1日2回採取（実施医療機関でスタッフが1回、被験者自

身が自宅等で1回）
・8及び10日目：1日1回、実施医療機関でスタッフが採取（8日目は6日目までに、10日目は8日目までに、徴候・症状が回復しない場合のみ）
＜PCR法用の検体採取時期＞
・投与開始前：被験者自身が採取し、1日目の来院時に実施医療機関へ持参
・1日目：実施医療機関でスタッフが採取

3) 疼痛、そう痒感、灼熱感及びピリピリ感の評価
被験者は、疼痛、そう痒感、灼熱感、ピリピリ感の程度を「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の4段階で判定し、ワークシートに記録した。評価期間は投与開始前から治験終了までとした。

(2) 有効性の評価項目
1) 主要評価項目
主要評価項目は、治験責任医師又は治験分担医師が判定した、病変が治癒するまでの時間とした。病変が治癒するまでの時間は、「治験薬の投与開始から、評価対象病変（無症候性病変を除く）が再上皮化するまでの時間」と定義した。無症候性病変は、疼痛、そう痒感、灼熱感、ピリピリ感等の前駆症状を認めるものの、病変が斑・丘疹の段階を超えて進展していないこととした。病変の再上皮化（治癒した病変）は、痂皮、小水疱、潰瘍の消失と定義し、前駆症状を伴わない紅斑が残存している場合は、治癒と判断した。
2) 副次評価項目
a) 疼痛持続時間：治験薬の投与開始から、疼痛が完全に消失するまでの時間
b) 症状持続時間：治験薬の投与開始から、疼痛、そう痒感、灼熱感、ピリピリ感のすべての症状が消失するまでの時間
c) 症状の程度：疼痛、そう痒感、灼熱感、ピリピリ感の程度を、被験者が「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の4段階で判定したもの
d) ウイルス消失までの時間：治験薬の投与開始から、ウイルス培養でHSVが陰性を示し、その後の検査結果がすべて陰性であった最初の時点までの時間
e) 性器ヘルペスの持続時間：病変が治癒するまでの時間及び症状持続時間のうち長い方
f) 無症候性病変を発現した被験者の割合

(3) 安全性の評価項目
1) 有害事象
2) 臨床検査
a) 血液学的検査
WBC、白血球分画、RBC、HGB、HCT、PLT、網状赤血球数
b) 血液生化学的検査
CRE、UN、ALB、重炭酸塩、Na、Cl、K、Ca、P、GLU、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP（異常の場合はALPアイソザイムも測定）、TP、コレステロール、LDH
c) 尿検査
pH、比重、ケトン体、蛋白、糖、ビリルビン、潜血
3) バイタルサイン：収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温（口腔）
4) 身体所見

解析方法：

(1) 有効性

有効性の解析対象集団としてFAS、modified FAS1（MFAS1）、modified FAS2（MFAS2）及びPPSを設定し、FASを主要な解析対象集団とした。各解析対象集団の定義は以下に示すとおりであった。

特に断らない限り解析は投与群別に実施し、統計学的な比較にはα=0.10の両側検定を用いた。

- FAS：ランダム化され、治験薬を少なくとも1回服用した被験者
- MFAS1：ランダム化され、治験薬を少なくとも1回服用し、血清抗体検査でHSV陽性が確認された被験者
- MFAS2：ランダム化され、治験薬を少なくとも1回服用し、血清抗体検査及びPCR法の両方でHSV陽性が確認された被験者
- PPS：MFAS2の被験者から、治験実施計画書からの重要な逸脱例を除いたすべての被験者

なお、最初の病変の治癒から24時間以上又は最初の病変の発現から7日間（168時間）以上経過後に新たな病変が認められた場合は、2回目の再発と考え、以後の有効性評価データをウイルス消失までの時間以外の解析から除外した。

1) 主要評価項目の解析

a) 主解析

主要評価項目である病変（無症候性病変を除く）が治癒するまでの時間の主解析として、治療、性別、ランダム化前12カ月以内の再発回数（1～8回、9回以上）を独立変数とする比例ハザードモデルを用いて、ASP2151各用量群のプラセボ群に対するハザード比、その両側90%及び95%信頼区間、並びにWald検定によるP値を求めた。また、ASP2151各用量群のVACV群に対するハザード比についても、同様に両側90%信頼区間及びP値を求めた。なお、治癒が確認できなかった場合は、最終来院日で打切りとした。

b) 副次解析

Kaplan-Meier法を用いて、病変が治癒するまでの時間の中央値及び両側90%信頼区間を推定した。また、用量（連続変数として）、性別、ランダム化前12カ月以内の再発回数（1～8回、9回以上）を独立変数とする比例ハザードモデルを用いて、ASP2151を3日間投与した3群（100、200及び400 mg群）間の用量反応性を検討した。

c) サブグループ解析

治療を独立変数とする比例ハザードモデル及びKaplan-Meier法を用いて、性別、ランダム化前12カ月以内の再発回数別、年齢別、HSVの型別、人種別に、主解析及び副次解析と同様の解析を実施した。

2) 副次評価項目の解析

疼痛持続時間、症状持続時間、ウイルス消失までの時間、性器ヘルペスの持続時間について、主要評価項目の主解析及び副次解析と同様の解析を行った。症状の程度では、各カテゴリー（なし、軽度、中等度、高度）の被験者数（%）を来院日ごとに集計した。無症候性病変を発現した被験者の割合は、性別及びランダム化前12カ月以内の再発回数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。

3) 追加解析

病変が治癒するまでの時間について、無症候性病変を発現した被験者を含めて、事後的に主要評価項目と同様の解析を行った。

(2) 安全性

安全性の解析対象集団はFASとした。特に断らない限り、解析は投与群別に実施した。

TEAE、治験薬との因果関係が否定できないTEAE、TESAE、治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現例数（%）を集計した。また、MedDRAのSOC別及びPT別、並びに重症度別の集計を行った。

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインでは、測定値及びスクリーニング時からの変化量の記述統計量を来院日ごとに算出した。臨床検査の計数値項目では、測定結果を来院日ごとに頻度集計した。また、肝機能検査（ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP及び総ビリルビン）を対象として、投与開始後の最高値がULNを超えた被験者数（%）を、カテゴリー（ULNの2倍以下、2倍超3倍以下、3倍超5倍以下等）別に集計した。

身体所見では、スクリーニング時と比較して変化を認めた被験者数（%）を、来院日ごとに器官別に示した。

表 2.7.6-243 調査・観察スケジュール

項目	スクリーニング/3カ月後の再スクリーニング[a]	ランダム化[b]	治験薬投与			フォローアップ				
			1日目[c]	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	8、10日目[d]	17日目（終了時）[e] ±2日
同意取得[f]	X									
選択・除外基準の確認、被験者背景、既往歴[g]	X									
身体所見	X		X							X
被験部位の観察[h]	X		X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン[i]	X		X	X	X	X				X
併用薬[j]	X		X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査										
・妊娠検査[k]	X		X							
・血液学的検査	X		X			X				X
・血液生化学的検査	X		X			X				X
・肝機能検査[l]				X						
・血清HSV抗体検査[m]	X									
・血清HBs抗原及びHCV抗体検査[n]	X									
・尿検査	X		X			X				X
・PK用採血[o]	X		X	X	X	X				
治験薬交付		X								
ウイルス学的検査										
・PCR法用のスワブ検体採取[p]			X							
・ウイルス培養用のスワブ検体採取[p]			X	X	X	X	X	X	X	
・薬剤感受性試験（PRA法）[q]			X					X	X	
有害事象[r]			X	X	X	X	X	X	X	X
疼痛及び症状の評価[s]			X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与[t]			X	X	X					

脚注は次ページに示した。

表 2.7.6-243 調査・観察スケジュール （続き）

a：スクリーニング後3カ月以内に再発を認めなかった場合は被験者に連絡し、治験継続の意思を確認することとした。その後、被験者は来院し、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見の再検査を受けるものとした。
b：治験責任医師又は治験分担医師は、ランダム化に先立ち、スクリーニング時の臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血清妊娠検査）を確認した。スクリーニング検査終了後30日以内に被験者をランダム化することとした。30日以内にランダム化されなかった被験者は、再度、スクリーニングを受けるものとした。
c：初回投与から24時間以内を1日目と定義した。やむを得ない事情により再発時に被験者が来院スケジュールを遵守できない場合は、医学モニターに連絡し、治験薬の服用を開始するか次回の再発まで保留するかを決定することとした。
d：病変が6日目までに治癒しない場合のみ8日目に来院し、8日目までに治癒しない場合のみ10日目に来院することとした。
e：治験薬を1回でも服用したすべての被験者は17日目に来院し、終了時の検査を受けることとした。17日目の前後2日以内の来院は許容した。スクリーニング後に肝機能検査で異常を認め、17日目までにスクリーニング時の値へ回復していない被験者では、追加検査を実施することとした。
f：スクリーニングを含む本治験の手順を開始する前に、インフォームド・コンセント及び米国HIPAA法に基づく承諾を得た。
g：選択・除外基準に適合することをランダム化前に確認した。被験者背景として、生年月日、人種及び性別を調査した。
h：病変の分類を含む（スクリーニング時は観察のみ）。8日目の検査は病変が6日目までに治癒しない場合に、10日目の検査は病変が8日目までに治癒しない場合に実施することとした。
i：バイタルサインの測定項目は、口腔体温、安静時脈拍数及び血圧とした。身長及び体重はスクリーニング時のみ測定した。
j：併用薬は治験薬投与開始の7日前から治験期間を通して記録した。
k：血清妊娠検査はスクリーニング時、3カ月後の再スクリーニング時（該当する場合）及び1日目に実施した。
l：血液生化学的検査の実施時期に加え、2日目にも肝機能検査（ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、総ビリルビン）を実施した。異常を認めた場合は、治験実施計画書の規定に従って、より頻回に肝機能をモニターすることとした。なお、スクリーニング時にALT（GPT）、AST（GOT）、ALP又は総ビリルビンの異常を認めた場合は、適格性を確認するため1回の再採血を許容した。この場合、肝機能の項目一式を再検査し、ALPアイソザイムを測定することとした。
m：スクリーニング時に全被験者を対象として血清HSV抗体検査を実施した。過去の臨床検査結果から陽性が確認できない場合は、ランダム化前に血清HSV抗体陽性を確認することとした。
n：肝炎の検査として、スクリーニング時にHBs抗原及びHCV抗体を測定した（ELISA法及び確認検査）。
o：スクリーニング時及び1、2、3、4日目にPK用の採血を行い、治験薬の投与時刻及び採血時刻を記録した。
p：PCR法（定性）及びウイルス培養に用いるため、治験薬の投与開始前に、被験者自身が病変部位のスワブ検体を採取した。また、ウイルス培養用のスワブ検体を1～6日目に1日2回（実施医療機関でスタッフが1回、被験者自身が自宅等で1回）採取した。なお、徴候・症状が6日目までに回復しない場合は8日目、8日目までに回復しない場合は10日目にも、1日1回、実施医療機関でスタッフが検体を採取することとした。更に、PCR法用のスワブ検体を1日目に実施医療機関で採取した。
q：PRA法による薬剤感受性試験は、投与開始前又は1日目に採取したウイルス培養陽性の検体すべてを対象に実施し、ウイルス学的失敗と判定された場合は、最後に陽性を示した検体（6、8又は10日目）を対象に実施することとした。
r：1日目の治験薬投与以降に発現したすべての有害事象を記録した。
s：被験者は治験薬の投与開始前から治験期間を通じて、疼痛並びにそう痒感、灼熱感及びピリピリ感等のその他の症状をワークシートに記録した。
t：前駆徴候・症状又は病変が最初に認められてから6時間以内に、被験者自身が治験薬の服用を開始し、1日2回、3日間服用を継続した。被験者は服用日時及び食事とともに服用したかどうかをワークシートに記録した。

2.7.6.23.2 結果

2.7.6.23.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び投与中止例の中止理由を表 2.7.6-244に示した。

合計695例（プラセボ群115例、ASP2151 100 mg群116例、200 mg群120例、400 mg群118例、1200 mg群115例、VACV群111例）をランダム化し、治験薬を交付した。これらのうち、性器ヘルペスが再発して治験薬の投与を開始した被験者は437例（プラセボ群71例、ASP2151 100 mg群84例、200 mg群75例、400 mg群76例、1200 mg群64例、VACV群67例）であった注)。

投与を開始した437例のうち、治験を完了した被験者は415例（プラセボ群68例、ASP2151 100 mg群78例、200 mg群71例、400 mg群74例、1200 mg群62例、VACV群62例）、中止例は22例（プラセボ群3例、ASP2151 100 mg群6例、200 mg群4例、400 mg群2例、1200 mg群2例、VACV群5例）であった。中止理由は治験実施計画書からの逸脱が10例で最も多く、次いで追跡不能（6例）、同意撤回（3例）、有害事象（2例）の順であった。また、中止の原因となった治験実施計画書からの逸脱の内訳は、治験薬の服用を開始したものの治験実施計画書で規定した来院がなかった被験者が6例、併用禁止薬を使用した被験者が2例、性器ヘルペスの再発がないにもかかわらず治験薬の服用を開始した被験者が2例であった。なお、治験実施計画書からの逸脱に関する詳細は2.7.6.23.2.1 (2)に記載した。

注）ASP2151 400 mg群にランダム化されたにもかかわらずプラセボを投与された被験者が1例、ASP2151 100 mg群にランダム化されたにもかかわらずASP2151 200 mgを投与された被験者が1例認められた。これらの被験者は、実際に投与された治験薬の投与群に含めて集計した。

表 2.7.6-244 被験者の内訳及び投与中止例の中止理由

	プラセボ群	ASP2151 100 mg群	ASP2151 200 mg群	ASP2151 400 mg群	ASP2151 1200 mg群	VACV群	合計
ランダム化	115	116	120	118	115	111	695
治験薬投与[a]	71	84	75	76	64	67	437
完了	68	78	71	74	62	62	415
中止	3	6	4	2	2	5	22
中止理由							
有害事象	0	0	0	1	1	0	2
同意撤回	0	1	0	0	0	2	3
追跡不能	1	3	0	1	0	1	6
治験実施計画書からの逸脱	1	2	4	0	1	2	10
その他	1	0	0	0	0	0	1

数値は例数
a：割付けと異なる治験薬を投与された被験者は、実際に投与された治験薬の投与群に含めて集計した。
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.1.1.1、Table 12.1.1.2、Table 12.1.2.1.1及びTable 12.1.2.2.1から改変

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱を表 2.7.6-245に示した。

ランダム化され治験薬を少なくとも1回服用した437例のうち109例で、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた。重要な逸脱の内容は、所定量の治験薬を約12時間の投与間隔で服用しなかった被験者（64例）が最も多く、次いでHSVへの感染が確認できなかった（血清抗体検査及びPCR法の少なくとも一方で、HSVが陰性又は欠測であった）被験者（32例）、1～6日目に2回続けて所定の来院ができなかった被験者（31例）、再発の徴候・症状を

最初に認めてから7時間以内に治験薬の服用を開始しなかった被験者（16例）の順であった。

表 2.7.6-245 治験実施計画書からの重要な逸脱（FAS）

	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	合計 (n=437)
重要な逸脱	14	31	20	12	15	17	109
内訳[a]							
前治療に関する逸脱[b]	1	0	1	0	0	1	3
治験薬の投与開始時期に関する逸脱[c]	1	8	3	1	2	1	16
治験薬の投与方法に関する逸脱[d]	11	19	10	5	9	10	64
抗ウイルス薬を使用[e]	1	0	0	1	0	2	4
免疫抑制療法を使用[f]	0	0	0	0	0	1	1
割付けと異なる治験薬を使用	1	0	1	0	0	0	2
来院に関する逸脱[g]	4	8	7	3	3	6	31
HSVへの感染が未確認[h]	2	7	9	5	5	4	32

数値は例数
a：同一被験者で複数の逸脱を認めた場合は重複集計。
b：治験開始前7日以内にコルチコステロイドの全身投与を受けた、又は他の免疫抑制薬による治療経験がある（除外基準(2)に抵触）。
c：再発の徴候・症状を最初に認めてから7時間以内に治験薬の服用を開始しなかった（治験実施計画書の規定は「6時間以内」であったが、7時間を超えた場合を重要な逸脱とした）。
d：所定量の治験薬（ASP2151錠100 mg又はプラセボを2錠以上、ASP2151錠200 mg又はプラセボを7錠以上、VACVカプレット500 mg（カプセル充填品）又はプラセボを4カプセル以上）を約12時間（6～18時間）の投与間隔で服用しなかった。
e：治験期間中（投与開始前7日～評価対象病変の治癒）に抗ウイルス薬を使用した。
f：治験期間中（ランダム化～17日目）に免疫抑制療法を受けた。
g：1～6日目に、2回続けて所定の来院ができなかった。
h：血清抗体検査及びPCR法の少なくとも一方で、HSVが陰性又は欠測であった。
総括報告書（5.3.5.4-1）Appendix 13.2.2から改変

(3) 解析したデータセット

解析対象集団の構成を表 2.7.6-246に示した。

ランダム化され治験薬を少なくとも1回服用した437例（プラセボ群71例、ASP2151 100 mg群84例、200 mg群75例、400 mg群76例、1200 mg群64例、VACV群67例）をFASとした。また、血清抗体検査でHSV陽性が確認できなかった1例（ASP2151 200 mg群）をFASから除外し、436例（プラセボ群71例、ASP2151 100 mg群84例、200 mg群74例、400 mg群76例、1200 mg群64例、VACV群67例）をMFAS1とした。更に、PCR法でHSV陽性が確認できなかった31例をMFAS1から除外し、405例（プラセボ群69例、ASP2151 100 mg群77例、200 mg群66例、400 mg群71例、1200 mg群59例、VACV群63例）をMFAS2とした。

FASに採用した437例中109例（24.9%）で、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた（2.7.6.23.2.1 (2)参照）。これらの被験者を除いた328例（プラセボ群57例、ASP2151 100 mg群53例、200 mg群55例、400 mg群64例、1200 mg群49例、VACV群50例）をPPSとした。

表 2.7.6-246 解析対象集団の構成

	プラセボ群	ASP2151 100 mg群	ASP2151 200 mg群	ASP2151 400 mg群	ASP2151 1200 mg群	VACV群	合計
解析対象集団	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
FAS	71 (100.0)	84 (100.0)	75 (100.0)	76 (100.0)	64 (100.0)	67 (100.0)	437 (100.0)
MFAS1	71 (100.0)	84 (100.0)	74 (98.7)	76 (100.0)	64 (100.0)	67 (100.0)	436 (99.8)
MFAS2	69 (97.2)	77 (91.7)	66 (88.0)	71 (93.4)	59 (92.2)	63 (94.0)	405 (92.7)
PPS	57 (80.3)	53 (63.1)	55 (73.3)	64 (84.2)	49 (76.6)	50 (74.6)	328 (75.1)

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 2から引用

2.7.6.23.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASを対象として、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-247に示した。

FAS全体の70.5%（308/437例）が女性、29.5%（129/437例）が男性であった。また、白人種が71.4%（312/437例）を占めていた。年齢の平均値（最小値～最大値）は39.73（18～75）歳であり、65歳以上の高齢者が2.5%（11/437例）含まれていた。

血清抗体検査の結果、43.2%（189/437例）の被験者ではHSV-1及びHSV-2の両方が陽性であり、7.8%（34/437例）ではHSV-1のみ、48.7%（213/437例）ではHSV-2のみが陽性であった。また、過去12カ月間の再発回数の平均値（最小値～最大値）は6.81（1～31）回であった。なお、再発回数が4回未満であった被験者は、いずれも再発抑制療法を受けており、選択基準に適合していた。

いずれの項目でも、投与群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6-247 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目		プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	合計 (n=437)	P値[a]
性別	男性	21 (29.6)	23 (27.4)	22 (29.3)	26 (34.2)	15 (23.4)	22 (32.8)	129 (29.5)	0.7792
	女性	50 (70.4)	61 (72.6)	53 (70.7)	50 (65.8)	49 (76.6)	45 (67.2)	308 (70.5)	
年齢（歳）	≥18, <45	40 (56.3)	53 (63.1)	49 (65.3)	51 (67.1)	46 (71.9)	41 (61.2)	280 (64.1)	
	≥45, <65	29 (40.8)	28 (33.3)	25 (33.3)	22 (28.9)	18 (28.1)	24 (35.8)	146 (33.4)	0.7369
	≥65	2 (2.8)	3 (3.6)	1 (1.3)	3 (3.9)	0	2 (3.0)	11 (2.5)	
	例数	71	84	75	76	64	67	437	
	平均値（標準偏差）	40.96 (13.417)	39.77 (13.363)	39.72 (12.030)	38.83 (12.712)	38.94 (11.559)	40.19 (12.170)	39.73 (12.549)	0.9232
	最小値, 最大値	20.0, 72.0	19.0, 75.0	19.0, 70.0	18.0, 70.0	20.0, 64.0	19.0, 68.0	18.0, 75.0	
人種	白人種	54 (76.1)	51 (60.7)	56 (74.7)	50 (65.8)	51 (79.7)	50 (74.6)	312 (71.4)	
	黒人種	14 (19.7)	28 (33.3)	19 (25.3)	23 (30.3)	13 (20.3)	15 (22.4)	112 (25.6)	
	アジア人種	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	2 (0.5)	0.4874
	アメリカ/アラスカ先住民族	1 (1.4)	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	1 (1.5)	6 (1.4)	
	その他	2 (2.8)	2 (2.4)	0	0	0	1 (1.5)	5 (1.1)	
体重（kg）	例数	70	84	75	76	64	67	436	
	平均値（標準偏差）	75.71 (16.508)	81.46 (21.961)	78.32 (19.373)	82.31 (19.308)	77.69 (19.737)	80.55 (20.038)	79.45 (19.647)	0.3074
	最小値, 最大値	49.1, 118.2	43.2, 158.2	49.1, 134.1	45.0, 123.6	38.5, 142.7	54.5, 177.3	38.5, 177.3	
初回診断からの罹病期間（年）	例数	70	83	73	76	63	67	432	
	平均値（標準偏差）	11.32 (10.783)	8.95 (8.597)	9.77 (9.260)	10.80 (9.874)	10.02 (7.562)	10.86 (9.033)	10.25 (9.239)	0.6450
	最小値, 最大値	0.3, 47.5	0.5, 32.4	0.3, 40.2	0.1, 39.2	0.1, 29.1	0.6, 32.0	0.1, 47.5	
HSVの再発回数（過去12カ月間）	例数	71	84	75	76	64	67	437	
	平均値（標準偏差）	6.90 (3.489)	6.60 (3.264)	6.33 (3.172)	7.26 (5.372)	7.23 (3.715)	6.58 (2.726)	6.81 (3.727)	0.5878
	最小値, 最大値	4.0, 20.0	4.0, 20.0	4.0, 24.0	1.0, 31.0	4.0, 18.0	4.0, 12.0	1.0, 31.0	
前回の性器ヘルペスの持続期間（日）	例数	70	84	75	75	63	67	434	
	平均値（標準偏差）	6.31 (3.977)	5.98 (3.837)	5.81 (3.061)	6.59 (5.006)	5.75 (2.214)	5.15 (2.017)	5.95 (3.570)	0.2358
	最小値, 最大値	2.0, 21.0	1.0, 21.0	1.0, 20.0	2.0, 43.0	2.0, 12.0	2.0, 10.0	1.0, 43.0	

カテゴリー集計：数値は例数（%）

a：連続変数では一元配置分散分析、カテゴリー変数ではX^2検定によるP値

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 3及びTable 12.1.3.1から改変

表 2.7.6-247 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） （続き）

項目			プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	合計 (n=437)	P値[a]
HSV：血清抗体検査	陰性		0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.2)	
	陽性	HSV-1のみ	7 (9.9)	3 (3.6)	4 (5.3)	10 (13.2)	4 (6.3)	6 (9.0)	34 (7.8)	0.1199
		HSV-2のみ	35 (49.3)	51 (60.7)	30 (40.0)	40 (52.6)	26 (40.6)	31 (46.3)	213 (48.7)	
		HSV-1及びHSV-2	29 (40.8)	30 (35.7)	40 (53.3)	26 (34.2)	34 (53.1)	30 (44.8)	189 (43.2)	
HSV：PCR法	データなし		2 (2.8)	4 (4.8)	2 (2.7)	3 (3.9)	2 (3.1)	3 (4.5)	16 (3.7)	
	陰性		0	3 (3.6)	6 (8.0)	2 (2.6)	3 (4.7)	1 (1.5)	15 (3.4)	
	陽性	HSV-1のみ	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	2 (0.5)	0.5655
		HSV-2のみ	29 (40.8)	31 (36.9)	24 (32.0)	36 (47.4)	29 (45.3)	33 (49.3)	182 (41.6)	
		HSV-1及びHSV-2	40 (56.3)	45 (53.6)	42 (56.0)	35 (46.1)	30 (46.9)	30 (44.8)	222 (50.8)	
HSV：ウイルス培養	陽性		35 (49.3)	34 (40.5)	34 (45.3)	33 (43.4)	27 (42.2)	27 (40.3)	190 (43.5)	
	陰性		35 (49.3)	47 (56.0)	38 (50.7)	43 (56.6)	34 (53.1)	40 (59.7)	237 (54.2)	0.5651
	データなし		1 (1.4)	3 (3.6)	3 (4.0)	0	3 (4.7)	0	10 (2.3)	

カテゴリー集計：数値は例数（%）

a：連続変数では一元配置分散分析、カテゴリー変数ではX^2検定によるP値

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 3及びTable 12.1.3.1から改変

2.7.6.23.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

FASを対象として、服薬遵守状況及び治験薬の投与期間を表 2.7.6-248に示した。

治験薬をすべて服用した被験者は92.9%（406/437例）、治験薬を66%以上服用した被験者は96.3%（421/437例）であり、投与群にかかわらず服薬遵守状況は良好であった。また、治験薬投与期間の平均値は全体で3.41日、各投与群で3.27～3.55日であった。

表 2.7.6-248 服薬遵守状況及び治験薬の投与期間（FAS）

	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	合計 (n=437)
服薬遵守状況　例数（%）							
治験薬をすべて服用した被験者	65 (91.5)	76 (90.5)	70 (93.3)	71 (93.4)	62 (96.9)	62 (92.5)	406 (92.9)
治験薬を66%以上服用した被験者[a]	68 (95.8)	80 (95.2)	72 (96.0)	75 (98.7)	62 (96.9)	64 (95.5)	421 (96.3)
治験薬の投与期間（日）							
平均値（標準偏差）	3.41 (0.709)	3.42 (0.779)	3.27 (0.723)	3.41 (0.593)	3.44 (0.560)	3.55 (0.634)	3.41 (0.677)
中央値	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	4.00	3.00
最小値, 最大値	1.0, 4.0	1.0, 6.0	1.0, 4.0	1.0, 5.0	2.0, 4.0	1.0, 5.0	1.0, 6.0

a : ASP2151錠100 mg又はプラセボを2錠以上、ASP2151錠200 mg又はプラセボを7錠以上、VACVカプレット500 mg（カプセル充填品）又はプラセボを4カプセル以上服用した被験者
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.2.1.1.1から改変

2.7.6.23.2.4 有効性

FASを解析対象とした場合の結果を以下に示した。MFAS1、MFAS2及びPPSを解析対象とした場合の結果は、いずれもFASと同様であった。

(1) 主要評価項目：病変が治癒するまでの時間（治験責任医師又は治験分担医師による判定）

病変が治癒するまでの時間の中央値並びにASP2151各用量群のプラセボ群及びVACV群に対するハザード比を表 2.7.6-249に示した。なお、FAS 437例のうち、病変が無症候性であった97例及び病変を評価しなかった12例を除外し、328例を解析対象とした。

病変が治癒するまでの時間は、400 mg群を除くASP2151の全用量群及びVACV群で、プラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していた。ASP2151各用量群のプラセボ群に対するハザード比は、100 mg群及び200 mg群で1.40、400 mg群で1.25、1200 mg群で1.72であり、VACV群のプラセボ群に対するハザード比は1.42であった。ASP2151 100～400 mgの範囲で用量反応性は認められなかった（P=0.527）。ASP2151各用量群とVACV群の比較では、有意差はなかった。

病変が治癒するまでの時間の中央値は、プラセボ群の139.8時間に対して、ASP2151各用量群で102.1～119.6時間、VACV群で113.9時間であり、いずれの投与群でも20時間以上の短縮が認められた。

なお、サブグループ解析の結果、性別、年齢、ランダム化前12カ月以内の再発回数、HSVの型は、病変が治癒するまでの時間に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6-249 病変が治癒するまでの時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比（90%CI）（95%CI）	P値[a]	VACV群に対するハザード比（90%CI）	P値[a]
プラセボ群	61	139.8	-	-	-	-
ASP2151 100 mg群	66	119.6	1.40 (1.04, 1.89) (0.98, 2.00)	0.065	0.99 (0.72, 1.36)	0.940
ASP2151 200 mg群	54	106.2	1.40 (1.02, 1.91) (0.96, 2.03)	0.081	0.98 (0.70, 1.37)	0.927
ASP2151 400 mg群	50	115.9	1.25 (0.91, 1.73) (0.86, 1.84)	0.246	0.88 (0.63, 1.24)	0.548
ASP2151 1200 mg群	47	102.1	1.72 (1.23, 2.39) (1.16, 2.55)	0.007	1.21 (0.85, 1.71)	0.373
VACV群	50	113.9	1.42 (1.02, 1.97) (0.96, 2.10)	0.077	-	-

CI：信頼区間、-：該当せず
a：Wald検定（α=0.10）
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 5、Table 12.3.1.1.1.1及びTable 12.3.1.1.2.1から改変

(2) 副次評価項目

1) 疼痛持続時間

疼痛持続時間の中央値並びにASP2151各用量群のプラセボ群及びVACV群に対するハザード比を表 2.7.6-250に示した。なお、FAS 437例のうち、治験薬投与後に疼痛を認めなかった72例及び治験薬投与後に疼痛を評価しなかった9例を除外し、356例を解析対象とした。

いずれの投与群でも、プラセボ群と比較して疼痛持続時間の有意な改善は認められなかった。ASP2151各用量群のプラセボ群に対するハザード比は0.86～1.11、VACV群のプラセボ群に対するハザード比は1.21であった。

疼痛持続時間の中央値は、ASP2151 1200 mg群が71.9時間で最も長く、プラセボ群の65.3時間を上回っていた。

表 2.7.6-250 疼痛持続時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比（90%CI）（95%CI）	P値[a]	VACV群に対するハザード比（90%CI）	P値[a]
プラセボ群	55	65.3	-	-	-	-
ASP2151 100 mg群	68	59.2	1.11 (0.82, 1.51) (0.77, 1.60)	0.564	0.92 (0.67, 1.25)	0.654
ASP2151 200 mg群	61	55.8	1.00 (0.73, 1.37) (0.69, 1.45)	0.996	0.82 (0.60, 1.13)	0.315
ASP2151 400 mg群	60	54.4	1.10 (0.81, 1.51) (0.76, 1.60)	0.602	0.91 (0.67, 1.25)	0.629
ASP2151 1200 mg群	59	71.9	0.86 (0.62, 1.18) (0.58, 1.25)	0.424	0.71 (0.51, 0.97)	0.075
VACV群	53	58.1	1.21 (0.88, 1.67) (0.82, 1.78)	0.329	-	-

CI：信頼区間、-：該当せず
a：Wald検定（α=0.10）
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 6、Table 12.3.2.1.1.1及びTable 12.3.2.1.2.1から改変

2) 症状持続時間

症状持続時間の中央値並びにASP2151各用量群のプラセボ群及びVACV群に対するハザード比を表 2.7.6-251に示した。なお、FAS 437例のうち、治験薬投与後に疼痛、そう痒感、灼熱感、ピリピリ感をいずれも認めなかった被験者及び治験薬投与後にこれらの症状を評価しなかった被験者を除外し、424例を解析対象とした。

症状持続時間は、ASP2151 100 mg群、400 mg群及びVACV群で、プラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していた。ASP2151各用量群のプラセボ群に対するハザード比は、100 mg群で1.53、200 mg群で1.30、400 mg群で1.57、1200 mg群で1.06であり、VACV群のプラセボ群に対するハザード比は1.41であった。ASP2151 100～400 mgの範囲で用量反応

性は認められなかった（P=0.720）。ASP2151各用量群とVACV群の比較では、有意差はなかった。

表 2.7.6-251 症状持続時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比（90%CI）（95%CI）	P値[a]	VACV群に対するハザード比（90%CI）	P値[a]
プラセボ群	68	109.0	-	-	-	-
ASP2151 100 mg群	80	64.7	1.53 (1.15, 2.02) (1.09, 2.13)	0.013	1.08 (0.81, 1.44)	0.654
ASP2151 200 mg群	72	68.1	1.30 (0.97, 1.74) (0.92, 1.84)	0.138	0.92 (0.69, 1.23)	0.644
ASP2151 400 mg群	75	78.3	1.57 (1.18, 2.08) (1.11, 2.20)	0.010	1.11 (0.83, 1.48)	0.554
ASP2151 1200 mg群	63	99.7	1.06 (0.78, 1.44) (0.74, 1.53)	0.756	0.75 (0.55, 1.02)	0.125
VACV群	66	72.1	1.41 (1.05, 1.90) (0.99, 2.02)	0.056	-	-

CI：信頼区間、-：該当せず
a：Wald検定（α=0.10）
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.3.3.1.1.1、Table 12.3.3.1.2.1及びTable 12.3.3.2.1から改変

3) 症状の程度

疼痛の程度を来院日ごとに頻度集計し、表 2.7.6-252に示した。

ベースライン時に疼痛が軽度であった被験者は各投与群で38.6%～45.3%、中等度であった被験者は11.3%～31.8%であり、高度の被験者も1.6%～5.5%認められた。治験薬投与開始後、疼痛はいずれの投与群でも経時的に軽減し、6日目には疼痛なしの被験者がプラセボ群で80.9%、ASP2151各用量群で80.0%～93.0%、VACV群で88.0%となった。疼痛の程度の推移に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

そう痒感、灼熱感、ピリピリ感の程度も、疼痛の程度と同様に推移した。

表 2.7.6-252 疼痛の程度の経時推移（FAS）

評価時期		プラセボ群 例数 (%)	ASP2151 100 mg群 例数 (%)	ASP2151 200 mg群 例数 (%)	ASP2151 400 mg群 例数 (%)	ASP2151 1200 mg群 例数 (%)	VACV群 例数 (%)
ベースライン[a]	n	59	61	55	58	44	53
	なし	20 (33.9)	17 (27.9)	17 (30.9)	24 (41.4)	12 (27.3)	21 (39.6)
	軽度	25 (42.4)	27 (44.3)	24 (43.6)	23 (39.7)	17 (38.6)	24 (45.3)
	中等度	13 (22.0)	16 (26.2)	11 (20.0)	10 (17.2)	14 (31.8)	6 (11.3)
	高度	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (5.5)	1 (1.7)	1 (2.3)	2 (3.8)
3日目	n	67	80	70	74	61	64
	なし	44 (65.7)	58 (72.5)	47 (67.1)	55 (74.3)	37 (60.7)	48 (75.0)
	軽度	16 (23.9)	17 (21.3)	18 (25.7)	13 (17.6)	18 (29.5)	14 (21.9)
	中等度	6 (9.0)	4 (5.0)	5 (7.1)	6 (8.1)	5 (8.2)	1 (1.6)
	高度	1 (1.5)	1 (1.3)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
6日目	n	47	64	55	57	50	50
	なし	38 (80.9)	59 (92.2)	44 (80.0)	53 (93.0)	41 (82.0)	44 (88.0)
	軽度	7 (14.9)	4 (6.3)	10 (18.2)	4 (7.0)	8 (16.0)	6 (12.0)
	中等度	1 (2.1)	0	1 (1.8)	0	1 (2.0)	0
	高度	1 (2.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
17日目	n	59	70	64	62	49	58
	なし	57 (96.6)	69 (98.6)	61 (95.3)	61 (98.4)	45 (91.8)	58 (100.0)
	軽度	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	2 (4.1)	0
	中等度	2 (3.4)	0	2 (3.1)	1 (1.6)	2 (4.1)	0
	高度	0	0	0	0	0	0

a：初回投与前12時間以内
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.3.6.1.1.1から改変

4) ウイルス消失までの時間

ウイルス消失までの時間の中央値並びにASP2151各用量群のプラセボ群及びVACV群に対するハザード比を表 2.7.6-253に示した。なお、FAS 437例のうち、ウイルス培養でHSVが陽性を示さなかった225例及びウイルス培養のデータがない7例を除外し、205例を解析対象とした。

ウイルス消失までの時間は、ASP2151の全用量群及びVACV群で、プラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していた。ASP2151各用量群のプラセボ群に対するハザード比は2.01～2.88、VACV群のプラセボ群に対するハザード比は3.93であった。ASP2151 100～400 mgの範囲で用量反応性は認められなかった（P=0.585）。

表 2.7.6-253 ウイルス消失までの時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比（90%CI）（95%CI）	P値[a]	VACV群に対するハザード比（90%CI）	P値[a]
プラセボ群	39	86.5	-	-	-	-
ASP2151 100 mg群	37	26.0	2.34 (1.55, 3.55) (1.43, 3.84)	0.001	0.60 (0.38, 0.93)	0.053
ASP2151 200 mg群	36	34.6	2.61 (1.74, 3.91) (1.61, 4.22)	0.000	0.66 (0.43, 1.01)	0.112
ASP2151 400 mg群	35	25.7	2.88 (1.90, 4.37) (1.76, 4.73)	0.000	0.73 (0.48, 1.13)	0.237
ASP2151 1200 mg群	30	35.2	2.01 (1.30, 3.13) (1.19, 3.40)	0.009	0.51 (0.32, 0.81)	0.017
VACV群	28	24.1	3.93 (2.51, 6.15) (2.31, 6.69)	0.000	-	-

CI：信頼区間、-：該当せず
a：Wald検定（α=0.10）
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 7、Table 12.3.4.1.1.1及びTable 12.3.4.1.2.1から改変

5) 性器ヘルペスの持続時間

性器ヘルペスの持続時間の中央値並びにASP2151各用量群のプラセボ群及びVACV群に対するハザード比を表 2.7.6-254に示した。なお、FAS 437例のうち、病変が無症候性であった97例、病変を評価しなかった12例、治験薬投与後に症状を評価しなかった3例を除外し、325例を解析対象とした。

性器ヘルペスの持続時間は、200 mg群を除くASP2151の全用量群及びVACV群で、プラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していた。ASP2151各用量群のプラセボ群に対するハザード比は、100 mg群で1.61、200 mg群で1.36、400 mg群で1.52、1200 mg群で1.62であり、VACV群のプラセボ群に対するハザード比は1.71であった。ASP2151 100～400 mgの範囲で用量反応性は認められなかった（P=0.907）。ASP2151各用量群とVACV群の比較では、有意差はなかった。

性器ヘルペスの持続時間の中央値は、プラセボ群の181.7時間に対して、ASP2151各用量群では121.7～128.5時間、VACV群では129.0時間であり、いずれの投与群でも50時間以上の短縮が認められた。

表 2.7.6-254 性器ヘルペスの持続時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比（90%CI）（95%CI）	P値[a]	VACV群に対するハザード比（90%CI）	P値[a]
プラセボ群	61	181.7	-	-	-	-
ASP2151 100 mg群	65	128.5	1.61 (1.19, 2.20) (1.12, 2.33)	0.011	0.94 (0.68, 1.31)	0.768
ASP2151 200 mg群	53	128.3	1.36 (0.98, 1.90) (0.92, 2.02)	0.127	0.79 (0.56, 1.13)	0.279
ASP2151 400 mg群	50	121.9	1.52 (1.10, 2.12) (1.03, 2.26)	0.035	0.89 (0.63, 1.26)	0.582
ASP2151 1200 mg群	47	121.7	1.62 (1.14, 2.30) (1.07, 2.46)	0.023	0.95 (0.66, 1.36)	0.805
VACV群	49	129.0	1.71 (1.22, 2.41) (1.14, 2.57)	0.010	-	-

CI：信頼区間、-：該当せず
a：Wald検定（α=0.10）
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 8、Table 12.3.5.1.1.1及びTable 12.3.5.1.2.1から改変

6) 無症候性病変を発現した被験者の割合

無症候性病変を発現した被験者の割合を表 2.7.6-255に示した。なお、FAS 437例のうち、治験薬投与後に病変を評価しなかった12例を除外し、425例を解析対象とした。

無症候性病変を発現した被験者は425例中97例であり、投与群別の発現割合はプラセボ群の11.6%に対して、ASP2151 100 mg群で16.5%、200 mg群で26.0%、400 mg群で33.3%、1200 mg群で25.4%、VACV群で24.2%であった。該当する被験者の割合はASP2151 400 mg群で最も高く、また、100 mg群を除くASP2151の全用量群及びVACV群で、プラセボ群を有意に上回っていた。

表 2.7.6-255 無症候性病変を発現した被験者の割合（FAS）

投与群	n	無症候性病変 発現例数（%）	P値[a] プラセボ群との比較	P値[a] VACV群との比較
プラセボ群	69	8 (11.6)	-	-
ASP2151 100 mg群	79	13 (16.5)	0.446	0.209
ASP2151 200 mg群	73	19 (26.0)	0.036	0.896
ASP2151 400 mg群	75	25 (33.3)	0.002	0.258
ASP2151 1200 mg群	63	16 (25.4)	0.054	0.772
VACV群	66	16 (24.2)	0.033	-

-：該当せず
a：Cochran-Mantel-Haenszel検定（α=0.10）
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 9から引用

(3) 追加解析

本治験では、病変が治癒するまでの時間を「治験薬の投与開始から、評価対象病変（無症候性病変を除く）が再上皮化するまでの時間」と定義したため、主要評価項目の解析では、病変が無症候性であった被験者を解析から除外した。その結果、ASP2151 100 mg群、200 mg群、1200 mg群及びVACV群では、病変が治癒するまでの時間がプラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していたが、ASP2151 400 mg群とプラセボ群の比較では有意差が認められなかった（2.7.6.23.2.4 (1)参照）。一方、無症候性病変を発現した被験者の割合は、100 mg群を除くASP2151の全用量群及びVACV群でプラセボ群を有意に上回っており、ASP2151 400 mg群で最も高かった（2.7.6.23.2.4 (2)6)参照）。

以上のことから、治験薬投与によって病変の進展が抑制され、無症候性に留まった可能性が考えられたため、病変が治癒するまでの時間について、無症候性病変を発現した97例を含めた追加解析（事後解析）を行った。その結果、病変が治癒するまでの時間は、ASP2151の全用量群及びVACV群で、プラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していた（表2.7.6-256）。

表 2.7.6-256 病変が治癒するまでの時間：無症候性病変を発現した被験者を含めた追加解析（FAS）

投与群	n	中央値 （時間）	プラセボ群に対する ハザード比（90%CI）	P値[a]	VACV群に対する ハザード比（90%CI）	P値[a]
プラセボ群	69	132.6	-	-	-	-
ASP2151 100 mg群	79	117.4	1.34 (1.01, 1.77)	0.084	0.90 (0.68, 1.19)	0.536
ASP2151 200 mg群	73	97.8	1.45 (1.09, 1.92)	0.030	0.97 (0.73, 1.30)	0.881
ASP2151 400 mg群	75	91.6	1.49 (1.12, 1.97)	0.020	1.00 (0.75, 1.33)	0.997
ASP2151 1200 mg群	63	93.1	1.73 (1.29, 2.33)	0.002	1.17 (0.86, 1.57)	0.400
VACV群	66	95.8	1.49 (1.11, 1.99)	0.026	-	-

CI：信頼区間、-：該当せず
a：Wald検定（α=0.10）
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.3.10.1.1.1及びTable 12.3.10.2.1から改変

2.7.6.23.2.5 安全性

(1) 有害事象

1) 全有害事象

集計対象の有害事象はTEAE、すなわち治験薬投与中又は最終投与後3日以内に発現した有害事象とした。有害事象と治験薬との因果関係は、「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分類で判定し、「関連あるかもしれない」又

は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

FASを対象として、TEAEの発現状況を表 2.7.6-257に、SOC、PTごとのTEAEを表2.7.6-258に示した。

TEAEの発現割合は、プラセボ群で28.2%（20/71例）、ASP2151 100 mg群で31.0%（26/84例）、200 mg群で22.7%（17/75例）、400 mg群で31.6%（24/76例）、1200 mg群で31.3%（20/64例）、VACV群で28.4%（19/67例）であった。各投与群の発現割合に明らかな違いはなく、ASP2151の用量の増加に伴って発現割合が上昇する傾向も認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、プラセボ群で16.9%（12/71例）、ASP2151 100 mg群で20.2%（17/84例）、200 mg群で8.0%（6/75例）、400 mg群で19.7%（15/76例）、1200 mg群で15.6%（10/64例）、VACV群で14.9%（10/67例）であった。ASP2151 200 mg群の発現割合がやや低かったものの、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6-257 TEAEの発現状況（FAS）

	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE	20 (28.2)	26 (31.0)	17 (22.7)	24 (31.6)	20 (31.3)	19 (28.4)
因果関係が否定できないTEAE	12 (16.9)	17 (20.2)	6 (8.0)	15 (19.7)	10 (15.6)	10 (14.9)
TESAE	0	0	0	1 (1.3)	0	0
治験薬の投与中止に至ったTEAE	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 10から引用

表 2.7.6-258 SOC、PTごとのTEAE（FAS）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［SOC］	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
TEAE発現例	20 (28.2)	26 (31.0)	17 (22.7)	24 (31.6)	20 (31.3)	19 (28.4)	12 (16.9)	17 (20.2)	6 (8.0)	15 (19.7)	10 (15.6)	10 (14.9)
［胃腸障害］	8 (11.3)	14 (16.7)	5 (6.7)	10 (13.2)	3 (4.7)	6 (9.0)	6 (8.5)	13 (15.5)	3 (4.0)	6 (7.9)	3 (4.7)	6 (9.0)
悪心	7 (9.9)	4 (4.8)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (3.0)	5 (7.0)	4 (4.8)	2 (2.7)	0	1 (1.6)	2 (3.0)
下痢	0	5 (6.0)	2 (2.7)	4 (5.3)	0	2 (3.0)	0	5 (6.0)	1 (1.3)	3 (3.9)	0	2 (3.0)
口内乾燥	0	1 (1.2)	0	3 (3.9)	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.6)	0	0
腹痛	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0
便秘	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)	0
消化不良	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.5)
胃不快感	1 (1.4)	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.4)	1 (1.2)	0	0	0	0
嘔吐	0	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
上腹部痛	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
痔核	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［神経系障害］	3 (4.2)	7 (8.3)	6 (8.0)	6 (7.9)	4 (6.3)	8 (11.9)	3 (4.2)	6 (7.1)	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (4.7)	5 (7.5)
頭痛	3 (4.2)	4 (4.8)	5 (6.7)	5 (6.6)	1 (1.6)	6 (9.0)	3 (4.2)	4 (4.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	3 (4.5)
浮動性めまい	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	0	1 (1.2)	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)
傾眠	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)
健忘	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0
記憶障害	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
片頭痛	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
錯感覚	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.2及びTable 12.6.1.3から改変

表 2.7.6-258 SOC、PTごとのTEAE（FAS） （続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［SOC］	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［感染症および寄生虫症］	0	3 (3.6)	2 (2.7)	2 (2.6)	6 (9.4)	5 (7.5)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.5)
上気道感染	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	1 (1.3)	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	2 (2.4)	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
寄生虫感染	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
［筋骨格系および結合組織障害］	5 (7.0)	4 (4.8)	1 (1.3)	0	1 (1.6)	3 (4.5)	1 (1.4)	1 (1.2)	0	0	0	2 (3.0)
背部痛	2 (2.8)	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0
筋痛	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
関節痛	2 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
四肢痛	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
筋緊張	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
筋骨格痛	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［全身障害および投与局所様態］	0	1 (1.2)	0	6 (7.9)	0	1 (1.5)	0	0	0	4 (5.3)	0	1 (1.5)
疲労	0	1 (1.2)	0	3 (3.9)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
発熱	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0
適用部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
熱感	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.2及びTable 12.6.1.3から改変

表 2.7.6-258 SOC、PTごとのTEAE（FAS） （続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［SOC］	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	2 (2.8)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
咳嗽	1 (1.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
鼻閉	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
［臨床検査］	1 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (3.1)	0	1 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (3.1)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0
肝酵素上昇	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.6)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0
［精神障害］	1 (1.4)	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	2 (3.0)	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	2 (3.0)
不安	1 (1.4)	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.5)
不眠症	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.5)
気分動揺	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
［腎および尿路障害］	0	0	2 (2.7)	2 (2.6)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
排尿困難	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
糖尿	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.2及びTable 12.6.1.3から改変

表 2.7.6-258 SOC、PTごとのTEAE（FAS） （続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［SOC］	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［代謝および栄養障害］	0	0	1 (1.3)	0	2 (3.1)	1 (1.5)	0	0	1 (1.3)	0	2 (3.1)	1 (1.5)
食欲不振	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
高血糖	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
高脂血症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0
［生殖系および乳房障害］	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
月経困難症	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0
腟出血	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
［皮膚および皮下組織障害］	1 (1.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
内方発育毛	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
［眼障害］	0	1 (1.2)	0	0	2 (3.1)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)	0
霧視	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)	0
視覚障害	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
［血液およびリンパ系障害］	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
貧血	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
［心臓障害］	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.5)
動悸	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
頻脈	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
［肝胆道系障害］	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0
［耳および迷路障害］	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.2及びTable 12.6.1.3から改変

表 2.7.6-258 SOC、PTごとのTEAE（FAS） （続き）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
［SOC］	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
［傷害、中毒および処置合併症］	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0
［血管障害］	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
ほてり	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.2及びTable 12.6.1.3から改変

2) 比較的よくみられた有害事象

FAS 437例で発現したTEAEをSOC別にみると、「胃腸障害」（10.5%、46/437例）が最も多く、次いで「神経系障害」（7.8%、34/437例）、「感染症および寄生虫症」（4.1%、18/437例）の順であった。

ASP2151のいずれかの用量群で発現割合が2%以上であったTEAEを表 2.7.6-259に示した。

該当するTEAEは頭痛、悪心、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、疲労、嘔吐、インフルエンザ、発熱であった。これらのうち発現割合がプラセボ群よりも2%以上高かったものは、ASP2151 100 mg群で下痢、嘔吐及びインフルエンザ、200 mg群で頭痛及び下痢、400 mg群で頭痛、下痢、口内乾燥、疲労及び発熱、1200 mg群で浮動性めまいであった。また、発現割合がVACV群よりも2%以上高かったものは、ASP2151 100 mg群で下痢、嘔吐及びインフルエンザ、400 mg群で下痢、口内乾燥、疲労及び発熱であり、200 mg群及び1200 mg群では認められなかった。ASP2151の用量の増加に伴って、特定のTEAEの発現割合が上昇する傾向はなかった。

ASP2151のいずれかの用量群で発現割合が2%以上であった因果関係が否定できないTEAEは、頭痛、悪心、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、嘔吐、発熱であった。これらのうち発現割合がプラセボ群よりも2%以上高かったものは、ASP2151 100 mg群で下痢及び嘔吐、400 mg群で下痢、口内乾燥及び発熱、1200 mg群で浮動性めまいであり、200 mg群では認められなかった。また、発現割合がVACV群よりも2%以上高かったものは、ASP2151 100 mg群で下痢及び嘔吐、400 mg群で口内乾燥及び発熱であり、200 mg群及び1200 mg群では認められなかった。ASP2151の用量の増加に伴って、因果関係が否定できない特定のTEAEの発現割合が上昇する傾向はなかった。

3) 有害事象の重症度

大部分のTEAEは軽度であった。何らかのTEAEを発現した126例のうち、中等度のTEAEは31例で、高度のTEAEは9例で認められた。高度のTEAEの内訳は、プラセボ群で背部痛が1例、ASP2151 100 mg群で片頭痛、頭痛、健忘、背部痛が各1例、四肢痛、インフルエンザ及び嘔吐（同一被験者）が1例、400 mg群で発熱、振戦及び頻脈（同一被験者）が1例、1200 mg群で真菌感染が1例、VACV群で悪心が1例であった。ASP2151の用量の増加に伴って、高度のTEAEが増加する傾向はみられなかった。高度のTEAEと治験薬との因果関係は、片頭痛、頭痛、四肢痛、インフルエンザ及び嘔吐が「関連あるかもしれない」、発熱、振戦、頻脈及び悪心が「多分（おそらく）関連あり」、背部痛（2件）、健忘及び真菌感染が「否定できる」であった。

なお、発熱、振戦及び頻脈は重篤かつ中止に至った有害事象であり、それらの詳細を2.7.6.23.2.5 (3)及び(4)に示した。

表 2.7.6-259 比較的よくみられたTEAE（ASP2151のいずれかの用量群で発現割合2%以上）（FAS）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)	プラセボ群 (n=71)	ASP2151 100 mg群 (n=84)	ASP2151 200 mg群 (n=75)	ASP2151 400 mg群 (n=76)	ASP2151 1200 mg群 (n=64)	VACV群 (n=67)
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
頭痛	3 (4.2)	4 (4.8)	5 (6.7)	5 (6.6)	1 (1.6)	6 (9.0)	3 (4.2)	4 (4.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	3 (4.5)
悪心	7 (9.9)	4 (4.8)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (3.0)	5 (7.0)	4 (4.8)	2 (2.7)	0	1 (1.6)	2 (3.0)
下痢	0	5 (6.0)	2 (2.7)	4 (5.3)	0	2 (3.0)	0	5 (6.0)	1 (1.3)	3 (3.9)	0	2 (3.0)
浮動性めまい	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	0	1 (1.2)	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)
口内乾燥	0	1 (1.2)	0	3 (3.9)	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.6)	0	0
疲労	0	1 (1.2)	0	3 (3.9)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
嘔吐	0	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0
インフルエンザ	0	2 (2.4)	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
発熱	0	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

表 2.7.6-258から抜粋

(2) 死亡

FASに採用した437例で、死亡は認められなかった。

ただし、ランダム化から治験薬服用開始までの間に、1例（ASP2151 100 mg群）が交通事故で死亡した。当該被験者は治験薬を服用していないためFAS不採用であるが、本事象は企業評価で重篤とされ、安全性データベースに記録されている。交通事故と治験薬との因果関係は否定された。本事象の詳細を表 2.7.6-260に叙述した。

表 2.7.6-260 死亡に至った有害事象

1) 交通事故

被験者識別コード：15L-CL-101-U00019231282			年齢（登録時）：1[redacted]	
性別／人種：男／白人種			実施国（地域）：米国	
投与群：ASP2151 100 mg群				
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：未投与				
医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
自動車事故	交通事故	該当せず	該当せず	否定できる／否定できる
重症度：−	治験薬の処置：該当せず			
−：スクリーニングのため来院。前々年に性器ヘルペスと診断されていた。診察及びバイタルサインは異常なし。ウイルス性肝炎は検査せず。 スクリーニング後11日：ASP2151 100 mg群に割り当てられた。 スクリーニング後18日：自動車事故に巻き込まれ死亡。剖検は実施せず。 被験者は治験薬投与を開始していなかったことが報告された。治験薬は治験期間中に返却されなかった。交通事故と治験薬との因果関係は否定できると治験責任医師により判断された。				
既往歴：なし				
合併症：なし				
併用薬・併用療法[c]：なし				
その他の有害事象：なし				

−：データなし
a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

(3) 重篤な有害事象

FASに採用した437例のうちASP2151 400 mg群の1例で、3件のTESAEが報告された。内容は同一被験者で同時発現した発熱、振戦及び頻脈であった。これらのTESAEは治験薬の投与中止を要し、治験薬との因果関係はいずれも「多分（おそらく）関連あり」であった。また、VACV群の1例で、最終投与29日後（TEAEの集計対象期間外）に乳癌が認められ、重篤な有害事象とされた。治験責任医師又は治験分担医師は、乳癌と治験薬との因果関係を否定した。

以上に加えて、ランダム化から治験薬服用開始までの間に、1例（ASP2151 1200 mg群）で妊娠が判明し、治験が中止された。当該被験者は治験薬を服用していないためFAS不採用であるが、本事象は企業評価で重篤とされ、安全性データベースに記録されている。

これらの重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6-261に叙述した。

表 2.7.6-261 重篤な有害事象

1) 発熱、振戦、頻脈

被験者識別コード：15L-CL-101-U00000231627			年齢（登録時）：3[redacted]	
性別／人種：女／白人種			実施国（地域）：米国	
投与群：ASP2151 400 mg群				
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1（1日間）				
医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
頻脈	頻脈	1	1	多分（おそらく）関連あり／否定できない
からだのゆれ	振戦	1	1	多分（おそらく）関連あり／否定できない
発熱	発熱	1	1	多分（おそらく）関連あり／否定できない
重症度：いずれも高度	治験薬の処置：いずれも投与中止			

Day -28：スクリーニングのため来院。前年に性器ヘルペスと診断されていた。臨床検査値は異常なし（重炭酸塩17 mmol/L）。診察及びバイタルサインは異常なし。ウイルス性肝炎は検査せず。

Day 1：原疾患が再発。00時45分に初回の治験薬投与。02時00分頃、ふるえを伴う高度の悪寒、動悸及び側頭部痛を発現した。イブプロフェンを自己投与し、やや軽快した。約2.5時間後に再燃し、救急治療室に入室。発熱（38.5°C）及びST異常を伴う頻脈が認められた。総WBCは正常であるものの好中球75%、杆状核好中球21%であった。クロール110 mmol/L、カリウム3.2 mmol/L、マグネシウム1.5 mg/dL、リン1.7 mg/dLが異常値とされた。TSHは0.01 mU/Lにまで抑えられているものの、甲状腺機能低下症に対して甲状腺ホルモン補充療法を継続中であった。尿検査異常があるものの感染は確認されなかった。肝機能検査異常はAST（67 U/L）のみであった。

被験者は頻脈、振戦及び発熱から回復し、同日に実施医療機関に来院。診察及びバイタルサインは実施せず。好中球79%であるもののWBCは正常。尿中に微量の蛋白及びケトン体が検出され、潜血2+、ビリルビン1+であった。クロール増加が持続（114 mmol/L）。カリウム正常（3.9 mmol/L）。アルブミン（30 g/L）、重炭酸塩（19 mmol/L）、カルシウム（1.95 mmol/L）、リン（0.68 mmol/L）はいずれも減少が持続。マグネシウム及びTSHは報告なし。肝機能検査値はいずれも正常。

以降、治験薬は投与されず、本治験を中止した。

Day 17：実施医療機関に来院。臨床検査値は尿中ビリルビン（+1）を除き正常。診察は異常なし。

頻脈、振戦及び発熱は治験薬と多分（おそらく）関連ありと治験責任医師により判断された。

既往歴：左膝手術、深部静脈血栓症、肺塞栓症、多嚢胞性卵巣、帝王切開

合併症：甲状腺機能低下症

併用薬・併用療法[c]：メトホルミン、イブプロフェン、レボチロキシン

その他の有害事象：なし

a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

2) 乳癌

被験者識別コード：15L-CL-101-U00000231488				年齢（登録時）：6[redacted]
性別／人種：女／白人種				実施国（地域）：米国
投与群：VACV群				
治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：Day 1～3（3日間）				
医師報告名	PT[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係：治験責任医師／治験依頼者
乳癌	乳癌	32	−	否定できる／否定できる
重症度：中等度	治験薬の処置：該当せず			
Day -27：スクリーニングのため来院。前々年に性器ヘルペスと診断されていた。ウイルス性肝炎は検査せず。診察及びバイタルサインは異常なし。臨床検査値はALP増加（101 U/L）及びLDL増加（3.47 mmol/L）、その他は基準範囲内。 Day -17：再スクリーニングでの臨床検査値はすべて正常。 Day 1：原疾患が再発。10時00分に初回の治験薬投与。 Day 2：11時35分の3回目の治験薬投与後に来院。ALP増加（113 U/L）。 Day 3：ALP増加（102 U/L）が持続。治験薬最終投与。 Day 5：ALP増加（106 U/L）が持続。 Day 18：治験参加終了。ALP増加（107 U/L）が持続。他の肝機能検査値は治験期間を通じて基準範囲内であった。バイタルサイン及び診察に特に変化はなかった。 Day 32：乳癌が報告された。 乳癌は中等度であり、治験薬との因果関係は否定できると治験責任医師により判断された。乳癌は本治験終了までに軽快した。				
既往歴：甲状腺機能低下症、高血圧症、うつ病、胸やけ、尿失禁				
合併症：なし				
併用薬・併用療法[c]：Synthroid（甲状腺ホルモン製剤）、トリアムテレン、パロキセチン塩酸塩、ラニチジン、VESIcare（過活動膀胱治療薬）				
その他の有害事象：なし				

−：データなし
a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

3) 妊娠

<table>
<tr><td colspan="3">被験者識別コード：15L-CL-101-U00019231283</td><td colspan="3">年齢（登録時）：1[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">性別／人種：女／白人種</td><td colspan="3">実施国（地域）：米国</td></tr>
<tr><td colspan="6">投与群：ASP2151 1200 mg群</td></tr>
<tr><td colspan="6">治験薬投与開始日～治験薬投与終了日（投与期間）：未投与</td></tr>
<tr><td>医師報告名</td><td>PT[a]</td><td>発現日[b]</td><td>回復日[b]</td><td colspan="2">因果関係：治験責任医師／治験依頼者</td></tr>
<tr><td>妊婦</td><td>妊娠</td><td>該当せず</td><td>該当せず</td><td colspan="2">否定できる／否定できる</td></tr>
<tr><td colspan="2">重症度：－</td><td colspan="4">治験薬の処置：該当せず</td></tr>
<tr><td colspan="6">－：スクリーニングのため来院。同年に性器ヘルペスと診断されていた。診察及びバイタルサインは異常なし。ウイルス性肝炎は検査せず。
スクリーニング後11日目：ASP2151 1200 mg群に割り当てられた。
スクリーニング後39日目：スクリーニング後20日目から妊娠していたこと、及び原疾患が再発しておらず治験薬投与を開始していないことを被験者が実施医療機関スタッフに報告した。治験を中止し、再来院及び治験薬の返却を被験者に依頼した。

治験薬は治験期間中に返却されず、被験者は追跡不能となった。妊娠及びその転帰に関する情報はない。</td></tr>
<tr><td colspan="6">既往歴：なし</td></tr>
<tr><td colspan="6">合併症：なし</td></tr>
<tr><td colspan="6">併用薬・併用療法[c]：なし</td></tr>
<tr><td colspan="6">その他の有害事象：なし</td></tr>
</table>

－：データなし
a：MedDRA/J Ver. 9.1
b：投与開始日を1日目として起算
c：重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤又は療法

(4) 重要な有害事象

1) 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一覧表を表 2.7.6-262に示した。

FASに採用した437例のうち2例が、有害事象のため治験薬の投与を中止した。1例はTESAEとして報告された発熱、振戦及び頻脈（ASP2151 400 mg群）であり、これらの有害事象の詳細は表 2.7.6-261に叙述した。他の1例はASP2151 1200 mg群の被験者で、投与中止に至った有害事象は浮動性めまい、嗜眠及び腹痛であった。これらの有害事象はいずれも中等度で、処置を要さず、発現から2日後に回復した。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。

表 2.7.6-262 投与中止に至った有害事象の一覧表（FAS）

投与群	被験者識別コード（人種）	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	回復日[b]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
ASP2151 400 mg群	00231627（白人種）	女	3[redacted]	発熱	1	1	多分（おそらく）関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
				振戦	1	1	多分（おそらく）関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
				頻脈	1	1	多分（おそらく）関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
ASP2151 1200 mg群	12201438（白人種）	女	4[redacted]	浮動性めまい	3	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
				嗜眠	3	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
				腹痛	3	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復

a：MedDRA/J Ver. 9.1（PT）
b：発現日及び回復日は、初回投与から24時間以内の来院日を1日目として起算
総括報告書（5.3.5.4-1）Appendix 13.2.7.3から改変

2) 有害事象として報告された肝機能検査異常

肝機能にかかわる臨床検査値異常のうちTEAEとして報告されたものは、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、高ビリルビン血症、肝機能検査異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（表 2.7.6-263）。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定できなかったが、各投与群とも1例以下の散発的な発現であり、ASP2151の用量の増加に伴って発現割合が上昇する傾向はみられなかった。

表 2.7.6-263 TEAEとして報告された肝機能検査異常（FAS）

PT	プラセボ群 (n=71) 例数 (%)	ASP2151 100 mg群 (n=84) 例数 (%)	ASP2151 200 mg群 (n=75) 例数 (%)	ASP2151 400 mg群 (n=76) 例数 (%)	ASP2151 1200 mg群 (n=64) 例数 (%)	VACV群 (n=67) 例数 (%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0
肝酵素上昇	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.6)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.3)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1
表 2.7.6-258から抜粋

(5) 臨床検査

肝機能検査（ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP及び総ビリルビン）を対象に、投与開始後の最高値がULNを超えた被験者数（%）をカテゴリー別に集計し、表 2.7.6-264に示した。

ALT（GPT）又はAST（GOT）がULNを超えULNの2倍以下であった被験者は、プラセボ群で9.9%、ASP2151各用量群で5.3%～10.5%、VACV群で9.1%であり、投与群による明らかな違いは認められなかった。また、ALT（GPT）又はAST（GOT）がULNの2倍超3倍以下、3倍超5倍以下、5倍超10倍以下となった被験者は、いずれの投与群でも0～2例とわずかであ

った。

ALPがULNを超えULNの1.5倍以下であった被験者は、プラセボ群で1.4%、ASP2151各用量群で2.4%～6.7%、VACV群で9.1%であり、ASP2151各用量群の発現割合はプラセボ群を上回ったものの、VACV群よりも低かった。また、総ビリルビンがULNを超えULNの1.5倍以下であった被験者は、プラセボ群で4.2%、ASP2151各用量群で0%～3.9%、VACV群で1.5%であり、ASP2151各用量群の発現割合はプラセボ群よりも低かった。ALP又は総ビリルビンがULNの1.5倍超2倍以下、2倍超3倍以下となった被験者は、いずれの投与群でも0～1例であった。

以上のように、プラセボ群及びVACV群を含むすべての投与群で、軽度から中等度の肝機能検査値の上昇が認められたが、ASP2151の用量との関連性はみられなかった。なお、有害事象として報告された肝機能検査異常は2.7.6.23.2.5 (4)2)に示した。

上記以外の臨床検査値には、特記すべき変化は認められなかった。

表 2.7.6-264 肝機能検査値の上昇（FAS）

項目	カテゴリー	プラセボ群 (n=71) 例数 (%)	ASP2151 100 mg群 (n=84) 例数 (%)	ASP2151 200 mg群 (n=75) 例数 (%)	ASP2151 400 mg群 (n=76) 例数 (%)	ASP2151 1200 mg群 (n=64) 例数 (%)	VACV群 (n=66)[a] 例数 (%)
ALT (GPT)	>ULN, ≤2 × ULN	4 (5.6)	6 (7.1)	3 (4.0)	5 (6.6)	7 (10.9)	5 (7.6)
	>2 × ULN, ≤3 × ULN	1 (1.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
	>3 × ULN, ≤5 × ULN	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (3.0)
	>5 × ULN, ≤10 × ULN	0	0	0	0	0	0
AST (GOT)	>ULN, ≤2 × ULN	5 (7.0)	1 (1.2)	3 (4.0)	6 (7.9)	3 (4.7)	3 (4.5)
	>2 × ULN, ≤3 × ULN	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)
	>3 × ULN, ≤5 × ULN	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.6)	0
	>5 × ULN, ≤10 × ULN	0	1 (1.2)	0	0	0	0
ALT (GPT) 又は AST (GOT)	>ULN, ≤2 × ULN	7 (9.9)	7 (8.3)	4 (5.3)	8 (10.5)	5 (7.8)	6 (9.1)
	>2 × ULN, ≤3 × ULN	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	0
	>3 × ULN, ≤5 × ULN	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.0)
	>5 × ULN, ≤10 × ULN	0	1 (1.2)	0	0	0	0
ALP	>ULN, ≤1.5 × ULN	1 (1.4)	2 (2.4)	5 (6.7)	5 (6.6)	4 (6.3)	6 (9.1)
	>1.5 × ULN, ≤2 × ULN	0	0	0	0	0	0
	>2 × ULN, ≤3 × ULN	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.5)
総ビリルビン	>ULN, ≤1.5 × ULN	3 (4.2)	3 (3.6)	2 (2.7)	3 (3.9)	0	1 (1.5)
	>1.5 × ULN, ≤2 × ULN	0	0	0	0	1 (1.6)	0
	>2 × ULN, ≤3 × ULN	0	1 (1.2)	0	0	0	0

a：FAS 67例から、スクリーニング時のデータがない1例を除外。
総括報告書（5.3.5.4-1）Table 13～Table 17から引用

(6) バイタルサイン及び身体所見

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）の平均値の推移では、スクリーニング時から17日目まで、特記すべき変動は認められなかった。また、1日目及び17日目の身体所見をスクリーニング時と比較した結果、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.23.2.6 結論

再発型性器ヘルペス患者を対象に、ASP2151の100、200、400 mg（1日1回、3日間）又は1200 mg（単回）を経口投与し、有効性及び安全性をVACV 500 mg（1日2回、3日間）及びプラセボと比較

した。

有効性の主要評価項目である病変が治癒するまでの時間は、400 mg群を除くASP2151の全用量群及びVACV群で、プラセボ群と比較して有意に改善した。また、病変が治癒するまでの時間の中央値は、ASP2151の全用量群及びVACV群で、プラセボ群よりも20時間以上短縮していた。ASP2151 100～400 mgの範囲で用量反応性は認められなかった。ASP2151各用量群とVACV群の比較では、有意差はなかった。副次評価項目では、200 mg群を除くASP2151の全用量群及びVACV群で性器ヘルペスの持続時間が、ASP2151の全用量群及びVACV群でウイルス消失までの時間が、それぞれプラセボ群と比較して有意に短縮した。

安全性では、プラセボ群、ASP2151各用量群及びVACV群のTEAE発現割合に明らかな違いはなく、ASP2151の用量の増加に伴ってTEAEの発現割合が上昇する傾向も認められなかった。発現したTEAEはSOCで「胃腸障害」に分類されるものが多く、大部分が軽度であった。治験薬投与下での死亡例はなく、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者は1例（3件）のみであった。プラセボ群及びVACV群を含むすべての投与群で肝機能検査値の上昇が認められたが、ASP2151の用量との関連性はみられなかった。以上のように、ASP2151各用量群の安全性は、プラセボ群及びVACV群と同様であった。

2.7.6.24 単純疱疹患者を対象としたASP2151の第III相試験／M522101-J11（添付資料5.3.5.4-2）

2.7.6.24.1 治験方法の概要

治験標題：ASP2151の単純疱疹に対する第III相試験　－プラセボ対照二重盲検試験－

治験責任医師：[redacted] [redacted] 他、計63名

治験実施施設：[redacted] 他、計62施設

治験実施期間：2013年9月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2015年4月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：単純疱疹（口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス）患者を対象に、ASP2151の有効性及び安全性を、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験にて検討した。有効性は「治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合」を主要評価項目として、ASP2151のプラセボに対する優越性を検証した。安全性は有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動、バイタルサインの異常変動及び心電図の異常所見）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図により評価した。

治験のデザイン：プラセボ対照、ランダム化（層別割付）、二重盲検、並行群間比較、優越性、検証、多施設共同試験

対象：単純疱疹（口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス）患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 単純疱疹による皮疹を有し、経口の抗ウイルス薬の適応となる中等症以上の患者
(2) 皮疹発現後48時間以内に治験薬の投与開始が可能な患者
(3) 20歳以上80歳未満（同意取得時の年齢）

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 経口の抗ウイルス薬では十分な効果が期待できない患者
(2) 免疫機能の極度な低下が認められる患者（免疫抑制剤等の薬物療法又は放射線療法による免疫低下が認められる患者等）
(3) 重篤な合併症を有する患者
(4) 同意取得日前14日以内の臨床検査が下記の基準に該当することが判明している患者
    1) AST、ALTのいずれかが基準値上限の2.5倍以上
    2) 血小板数が基準値未満
    3) 血清CREが1.5 mg/dL以上
    4) Ccrが30 mL/min未満の患者
(5) 悪性腫瘍の合併又は同意取得日前5年以内に既往のある患者
(6) 自己免疫疾患と診断されている患者
(7) 骨髄機能抑制が認められる患者
(8) 徐脈（脈拍数が40回/分未満）の患者
(9) QT延長症候群の患者
(10) 450 ms以上のQT間隔が繰り返し認められる患者（3回測定した結果、450 ms以上のQT間隔

が複数回認められる患者）
(11) 代謝障害（甲状腺機能低下症、糖尿病、神経性食欲不振症）の患者
(12) 器質的心疾患のある患者
(13) うっ血性心不全の患者
(14) 電解質異常（低カリウム血症、低カルシウム血症）の患者
(15) QT延長をきたす恐れのある薬剤を服用中（局所使用は可）の患者
(16) Torsades de pointes、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神又はてんかん発作の合併又は既往のある患者
(17) 同意取得日前14日以内に抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬は除く）又は免疫グロブリン製剤を使用した患者
(18) 単純疱疹の病変部位に痂皮が認められた患者（粘膜病変部位などで痂皮は認められないが、部分的に上皮化が認められる状態も含む）
(19) 病変部位の評価を適切に行うことが出来ないと考えられる患者（単純疱疹の病変部位に治験の評価を困難とさせる他の皮膚疾患を認める患者等）
(20) 後天性免疫不全症候群患者又はヒト免疫不全ウイルスに感染している患者
(21) 重篤な薬物過敏症の既往のある患者
(22) 妊娠している又は妊娠検査の結果等より妊娠の可能性が否定できない女性患者、授乳中の女性患者、治験期間中に妊娠を希望する又は医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者
(23) 過去にASP2151の治験に参加した患者、又は現在参加している患者
(24) 同意取得日前12週（84日）間以内に、他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者、又は現在参加している患者
(25) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

目標症例数：453例（解析時：468例）
- ASP2151群：302例（311例）
- プラセボ群：151例（157例）

米国で実施したASP2151の再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相用量設定試験の結果から、本試験の主要評価項目である「治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合」に基づき、症例数を設定した。

治験薬：ASP2151錠200 mg（製造番号：[redacted]）、ASP2151錠プラセボ（製造番号：[redacted]）

投与方法：被験者は、治験薬を1日1回朝食後、5日間服用した。1日目は、来院時刻に関わらず医療機関にて軽食を摂取後、治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の指導の下、治験薬を服用した。

前治療：除外基準(15)及び(17)に前治療に関する項目を設け、該当する患者を除外した。

併用療法：以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。
(1) 治験期間中（同意取得日～29日目又は中止来院日1）の併用禁止薬剤
  1) 有効性評価に影響を及ぼす薬剤
    a) 抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬を除く）及び免疫グロブリン製剤
    b) 消毒剤を含む病変部位に使用されるすべての外用剤（白色ワセリンのみ使用可）

c) ステロイド（病変部位以外への局所使用は可）

2) ライ症候群を発症する可能性のある薬剤

a) アスピリン（血栓・塞栓形成の抑制を目的とした低用量アスピリンの使用は可）

(2) 治験薬投与期間中及び投与終了日より7日間の併用禁止薬剤

1) CYP（cytochrome P450）3A4で代謝を受ける薬剤のうち、薬効の減弱により重大な問題が発生する懸念のある薬剤

a) 経口避妊薬

b) 免疫抑制剤（病変部位以外への局所使用は可）

(3) 治験薬投与期間中の併用禁止薬剤・飲食物

1) ASP2151の血中濃度上昇の可能性を有する薬剤（CYP3A4を阻害する薬剤・飲食物）

a) マクロライド系抗生物質（病変部位以外への局所使用は可）

b) アゾール系抗真菌剤（病変部位以外への局所使用は可）

c) ヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害剤

d) その他の薬剤

e) 飲食物

2) ASP2151の血中濃度低下の可能性を有する薬剤（CYP3A4を誘導する薬剤・飲食物）

a) 抗てんかん剤

b) 抗生物質

c) その他の薬剤

d) 飲食物

3) QT延長をきたす恐れのある薬剤（局所使用は可）

(4) 治験期間中（同意取得日～29日目又は中止来院日1）の併用禁止療法

1) 有効性評価に影響を及ぼすと考えられる処置

病変部位への光線療法

調査・観察項目：表 2.7.6-265のスケジュールに従い、調査・観察した。

(1) 被験者背景
(2) 病変部位の皮膚所見及び疼痛評価
(3) 病変部位の写真撮影
(4) 併用薬剤・併用療法
(5) ウイルス学的検査
(6) 臨床検査
(7) バイタルサイン
(8) 心電図
(9) 有害事象
(10) 治験薬の投与状況

評価基準：

(1) 有効性

1) 主要評価項目

治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合

2) 副次評価項目

a) 治癒（表 2.7.6-266）までの日数
b) 完全痂皮化（表 2.7.6-266）までの日数
c) ウイルス消失までの日数

(2) 安全性
1) 有害事象
自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動、バイタルサインの異常変動、心電図の異常所見
2) 臨床検査値
3) バイタルサイン
4) 心電図

解析方法：
(1) 有効性（主要評価項目）
1) 主要な解析
FAS（Full analysis set）を対象に解析した。
- 投与群別に、治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合、群間の割合の差及びその両側95%信頼区間を算出した。割合の差の両側95%信頼区間は、層別因子により調整したMantel-Haenszel型の信頼区間を算出した。層別因子は病型（口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス）とした。
- プラセボ群に対するASP2151群の優越性を検証するために、層別因子により調整したMantel-Haenszel検定を行った。両側*P*値が0.05より小さかった場合、優越性が検証できたと判断することとした。層別因子は病型（口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス）とした。

2) 感度分析
- 層別因子による調整を行わず､群間の割合の差とその両側95%信頼区間を算出するとともに、カイ二乗検定を行った。
- PPS（Per protocol set）を対象に、主要な解析と同様の解析を行った。

(2) 安全性
安全性解析対象集団を対象に解析した。
1) 有害事象
治験依頼者は、治験責任医師又は治験分担医師が有害事象の報告に用いた用語を「Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition（MedDRA/J）Ver.16.0」の器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）に読み替えて集計・分析した。
割り付けられた治験薬投与後に認めた有害事象について、以下の集計を行った。
a) 因果関係別、投与群別に、有害事象、重症度ごとの有害事象、重要な有害事象（投与中止に至った有害事象、血小板減少）、重篤な有害事象の発現例数、発現割合、発現件数を求めた。
b) 因果関係別、投与群別に、器官別大分類、基本語ごとの発現例数、発現割合を集計した。重症度別にも同様に求めた。
2) 臨床検査値

a) 治験期間を通しての臨床検査値

臨床検査項目、投与群、評価時期ごとに、要約統計量を求めた。

b) 個々の被験者の変化

臨床検査項目、投与群ごとに、ベースラインと5～6日（2データ測定された場合、5日目を採用する）の前後プロット（又はシフトテーブル）を作成した。

3) バイタルサイン及び心電図

a) 治験期間を通してのバイタルサイン及び心電図

バイタルサイン項目、心電図項目、投与群、時点ごとに、要約統計量を求めた。更に投与群、時点ごとに心電図の異常所見の有無の例数を求めた。

b) 個々の被験者の変化

バイタルサイン項目、心電図項目、投与群ごとに、ベースラインと5～6日（2データ測定された場合、5日目を採用する）の前後プロット（又はシフトテーブル）を作成した。

表 2.7.6-265 調査・観察スケジュール

来院日（日目）	1	3～4	5～6	7	8	9～13	15	17～20	22	29	中止*来院日1	中止*来院日2
来院日数	1日	1日以上[a)]	1日以上[a)]	1日[c)]	1日	2日以上[d)]	1日	1日以上[d)]	1日	1日		
許容範囲（日目）	－	－	－	－	－	－	14～16	－	21～23	27～31	－	27～31
同意取得、被験者背景調査	●											
妊娠検査（尿定性）	●											
適格性判定、被験者登録	●											
病変部位の皮膚所見観察等	●	●	●	●	●	● ●	●	●	●	●	●	
病変部位の写真撮影	●	●	●	●	●	● ●	●	▲[e)]	▲[e)]	▲[e)]	▲[e)]	
治験薬投与（5日間）	←―	――	―→									
治験薬の服用状況調査	●	●	●								●[f)]	
併用薬剤・併用療法の調査	●	●	●	●	●	● ●	●	●	●	●	●	●
ウイルス抗体検査	●						●				●[g)]	
ウイルス同定検査	●											
ウイルス分離・培養	●	●	●	●	●	● ●	●	●	●	●	●	
ウイルス感受性検査	ウイルス分離・培養の結果、ウイルスが確認された最初と最後の検体を用いて実施した											
臨床検査	●		●[b)]		●		●		●	●	●	●
バイタルサイン測定	●		●[b)]								●[f)]	
心電図測定	●		●[b)]								●[f)]	
有害事象調査	←―	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	―→

* 中止した場合、中止来院日1の規定項目を実施した。更に、中止したすべての被験者に29日目に来院させ、中止来院日2の規定項目を実施した。なお、中止来院日1が中止来院日2の許容範囲（27～31日目）に該当した場合は、中止来院日2の来院は不要とした。

a) 3～4日目及び5～6日目はそれぞれ1日を必須来院としたが、可能な限り両日来院を促した

b) 5～6日目に両日来院された場合、「臨床検査」「バイタルサイン測定」「心電図測定」は、1日の実施で可とした

c) 7日目は必須来院とはしないが、可能な限り来院を促した

d) 9～13日目はいずれか2日を、17～20日目はいずれか1日を必須来院としたが、可能な限り連日来院を促した。ただし、前回の来院日までに治癒が確認されている場合は必須来院としなかった

e) 15日目までに治癒が確認された場合には、17日目以降の写真撮影は不要とした

f) 5～6日目までに中止した場合に実施した

g) 15日目までに中止した場合に実施した

総括報告書（5.3.5.4-2）表9-2から引用

表 2.7.6-266 用語の定義

用語	完全痂皮化	治癒
定義	紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、すべての皮疹が痂皮化した状態（痂皮の下床は上皮化していなくてもよい）	紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、痂皮の完全消失あるいは痂皮の下床の上皮化が完了していると判断される状態
	粘膜部位等で痂皮を認めない場合には、びらん・潰瘍の上皮化が認められた状態	
	水疱又は膿疱の形成に至らなかった場合は、紅斑・丘疹がすべて消失した状態	

※紅斑は皮疹の形成過程における初期症状のみ取り扱った（びらん・潰瘍周辺の発赤や残存する紅斑は含まない）

総括報告書（5.3.5.4-2）表9-3から引用、一部改変

2.7.6.24.2 結果

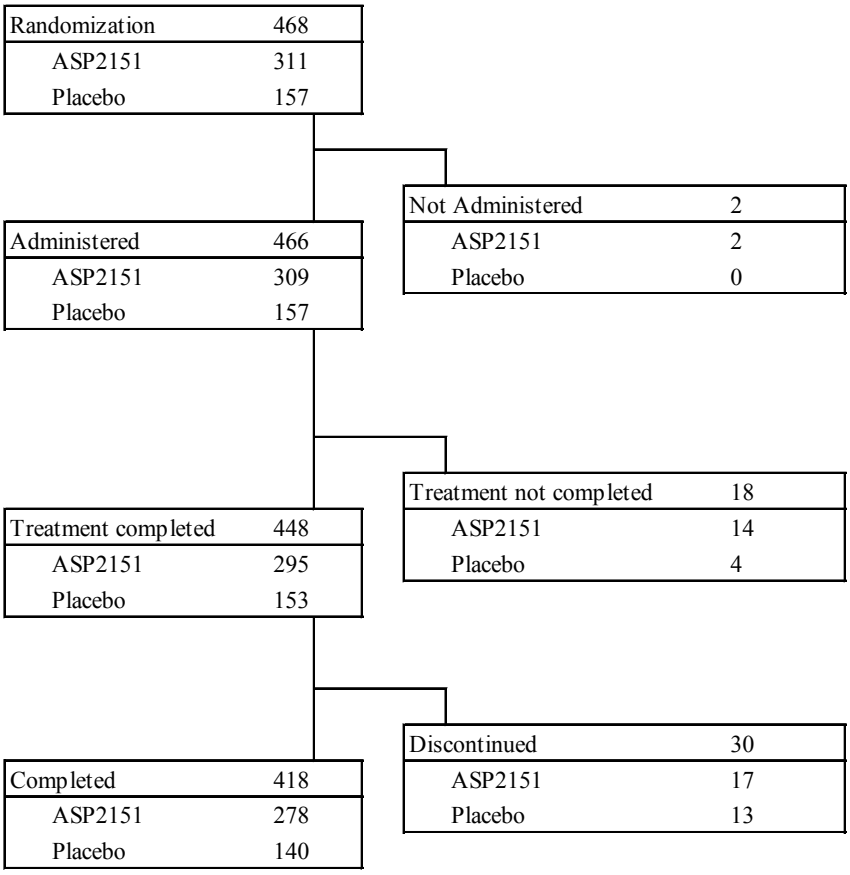
2.7.6.24.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-90に、本登録後の中止理由の内訳を表 2.7.6-267に示した。

本治験では、治験参加に同意した患者のうち、468例が治験に組み入れられ、全例がランダム化された。この内466例が治験薬を投与され、448例（ASP2151群：295例、プラセボ群：153例）が治験薬の投与を完了した。その後の観察期間を含め、治験を完了した被験者は418例（ASP2151群：278例、プラセボ群：140例）であった。治験を中止することになった理由は、「1日目の臨床検査の結果が中止基準に該当した場合」が最も多かった。中止理由は、投与群間に偏りはみられなかった。

図 2.7.6-90 被験者の内訳



総括報告書（5.3.5.4-2）図10-1から引用

表 2.7.6-267 本登録後の中止理由の内訳

	ASP2151	Placebo	All
	n	n	n
Randomized	311	157	468
Completed	278	140	418
Discontinued	33	17	50
Circumstances that may affect subject safety	1	2	3
Difficulty in continuing the study due to adverse events	2	0	2
Confirmation of a subject's pregnancy	0	0	0
Worsening of the target disease resulting in the judgment that the study should be discontinued	0	0	0
Subject found to be ineligible based on the inclusion or exclusion criteria	9	3	12
Need to use prohibited concomitant drugs or therapies	7	2	9
Subject's request for study discontinuation	3	1	4
Subject's loss to follow-up precluding the continuation of the study	0	2	2
Subject found to have any of the following values on Day 1:AST or ALT >- 2.5 * ULN, Platelet count < LLN, Serum CRE >- 1.5 mg/dL, Ccr < 30 mL/min, K <- 3.2 mEq/L, Ca (corrected value) <- 8.0 mg/dL	10	6	16
Non-compliance with Good Clinical Practice (GCP), or a major or continuous protocol deviation based on the sponsor's judgment	0	0	0
Early termination of the study by the sponsor	0	0	0
Other circumstances considered to require study discontinuation by the investigator or sub-investigator	1	1	2

総括報告書（5.3.5.4-2）表10-1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

登録後の治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳を表 2.7.6-268に示した。

ランダム化された468例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱は4.5%（21/468例）で認められた。逸脱理由の内訳は、「組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた症例」が16例で最も多く、次いで「禁止されている併用療法を受けた症例」が4例であった。

表 2.7.6-268 治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳

	All	
	N	
Randomized	468	
Protocol deviations: No	413 (88.2)	
Protocol deviations: Yes	55 (11.8)	
Major protocol deviations: Yes	21 (4.5)	
[Reason of major protocol deviation]	N (%)	E
a. Those who entered the study even though they did not satisfy the entry criteria	16 (3.4)	16
b. Those who developed withdrawal criteria during the study but were not withdrawn	1 (0.2)	1
c. Those who received the wrong treatment or incorrect doses	1 (0.2)	1
d. Those who received an excluded concomitant treatment	4 (0.9)	4
e. a - d not applicable	1 (0.2)	1

E = Number of deviation events

総括報告書（5.3.5.4-2）表10-2から引用

(3) 解析したデータセット

ランダム化された症例468例（ASP2151群：311例、プラセボ群：157例）のうち、FASは461例（ASP2151群：307例、プラセボ群：154例）、PPSは454例（ASP2151群：302例、プラセボ群：152例）が対象となった。FASから除外された内訳は、「単純疱疹ではないことが判明した症例」が6例、「割付後に1度も治験薬を投与していない症例」が2例であった。

2.7.6.24.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-269及び表 2.7.6-270に示した。また、病変部位から採取した検体から検出したウイルスの同定結果を表 2.7.6-271に示した。

性別は、両投与群とも女性が多かった（ASP2151群：71.3%（219/307例）、プラセボ群：69.5%（107/154例））。年齢の平均（標準偏差：以下、SD）は、ASP2151群が40.4（12.9）歳、プラセボ群が40.5（13.5）歳であり、65歳以上の被験者の割合は、それぞれ6.5%（20/307例）及び4.5%（7/154例）であった。層別割付の因子である病型は、「口唇・顔面ヘルペス」がASP2151群で86.0%（264/307例）、プラセボ群で86.4%（133/154例）、「再発型性器ヘルペス」がそれぞれ14.0%（43/307例）及び13.6%（21/154例）であった。その他いずれの項目も、投与群間に偏りはみられなかった。

ウイルス学的検査陽性の割合は、ASP2151群が89.9%（276/307例）、プラセボ群が88.3%（136/154例）であった。

ランダム化された被験者を対象にPCR法によるウイルス同定を実施した結果、口唇・顔面ヘルペス患者から分離されたウイルスの多くはHSV-1（ASP2151群：89.4%、プラセボ群：87.2%）であり、再発型性器ヘルペス患者から分離されたウイルスの半数以上はHSV-2（ASP2151群：79.1%、プラセボ群：66.7%）であった。なお、HSV-1及びHSV-2が分離されず、VZVのみが分離された被験者は、対象疾患に該当しないことから、FASから除外した。

表 2.7.6-269 人口統計学的及び他の基準値の特性（例数、割合）（FAS）

		ASP2151	Placebo
		n (%)	n (%)
FAS		307	154
Sex	Male	88 (28.7)	47 (30.5)
	Female	219 (71.3)	107 (69.5)
Age (year)	20<- <30 years	65 (21.2)	33 (21.4)
	30<- <40 years	101 (32.9)	43 (27.9)
	40<- <50 years	74 (24.1)	45 (29.2)
	50<- <60 years	37 (12.1)	16 (10.4)
	>-60 years	30 (9.8)	17 (11.0)
	<65 years	287 (93.5)	147 (95.5)
	>-65 years	20 (6.5)	7 (4.5)
BMI (kg/m^2)	<18.5kg/m^2	29 (9.4)	13 (8.4)
	18.5kg/m^2<- <25kg/m^2	221 (72.0)	117 (76.0)
	25kg/m^2<-	57 (18.6)	24 (15.6)
Disease type	Labial / facial herpes	264 (86.0)	133 (86.4)
	Genital herpes	43 (14.0)	21 (13.6)
Time from onset of rash to the first dose (h)	<-24 h	137 (44.6)	62 (40.3)
	24 h< <-48 h	170 (55.4)	92 (59.7)
Virological tests positive	Present	276 (89.9)	136 (88.3)
	Absent	31 (10.1)	18 (11.7)

総括報告書（5.3.5.4-2）表11-1から引用

表 2.7.6-270 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）（FAS）

		ASP2151	Placebo
FAS		307	154
Age	n	307	154
(year)	Mean	40.4	40.5
	SD	12.9	13.5
	Min	20	20
	Median	38.0	40.0
	Max	79	79
Height	n	307	154
(cm)	Mean	162.12	162.89
	SD	7.99	8.21
	Min	146.0	146.0
	Median	161.00	162.00
	Max	185.1	183.1
Weight	n	307	154
(kg)	Mean	58.96	58.64
	SD	12.72	10.37
	Min	38.0	38.7
	Median	56.60	57.05
	Max	129.0	89.0
BMI	n	307	154
(kg/m^2)	Mean	22.30	22.03
	SD	3.73	3.05
	Min	16.6	15.9
	Median	21.50	21.50
	Max	47.4	32.7
Number of rashes	n	307	154
(papulae,	Mean	12.7	13.3
vesicles/pustules)	SD	5.3	6.8
on day 1	Min	5	5
	Median	12.0	12.0
	Max	52	56

総括報告書（5.3.5.4-2）表11-2から引用

表 2.7.6-271 ウイルス同定（PCR法）

Randomized (ASP2151 311, Placebo 157)

		Randomized	HSV-1		HSV-2		HSV-1 HSV-2		HSV-1 VZV		VZV		Not detect		N/A*	
Disease type		n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Labial / facial herpes	ASP2151	265	237	89.4	1	0.4	0	0	1	0.4	0	0	22	8.3	4	1.5
	Placebo	133	116	87.2	1	0.8	0	0	0	0	0	0	15	11.3	1	0.8
Genital herpes	ASP2151	43	2	4.7	34	79.1	0	0	0	0	0	0	7	16.3	0	0
	Placebo	21	2	9.5	14	66.7	0	0	0	0	0	0	5	23.8	0	0
Total	ASP2151	311	239	76.8	35	11.3	0	0	1	0.3	2	0.6	29	9.3	5	1.6
	Placebo	157	118	75.2	15	9.6	0	0	0	0	3	1.9	20	12.7	1	0.6

* Not applicable

総括報告書（5.3.5.4-2）表11-3から引用

2.7.6.24.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合）

治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合を表 2.7.6-272に示した。

治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合は、ASP2151群が66.4%（204/307例）、プラセボ群が69.5%（107/154例）であった。層別因子（口唇・顔面ヘルペス／再発型性器ヘルペス）により調整したMantel-Haenszel型の推定量を用いたASP2151群とプラセボ群の差の推定値（95%信頼区間）は、-3.0%（-12.0%～6.0%）であった。層別因子により調整したMantel-Haenszel検定を行った結果、両側*P*値は0.5086となり、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6-272 治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合（FAS）

FAS (ASP2151 307, Placebo 154)

Subjects achieving lesion healing by Day 8				Difference in the proportion[a](ASP2151-Placbo)			p-value[b]
ASP2151		Placebo					
n	%	n	%	Estimate	LCL	UCL	
204	66.4	107	69.5	-3.0	-12.0	6.0	0.5086

[a]Mantel-Haenszel CIs adjusted for a stratification factor

[b]p-value for Mantel-Haenszel test

総括報告書（5.3.5.4-2）表11-5から引用

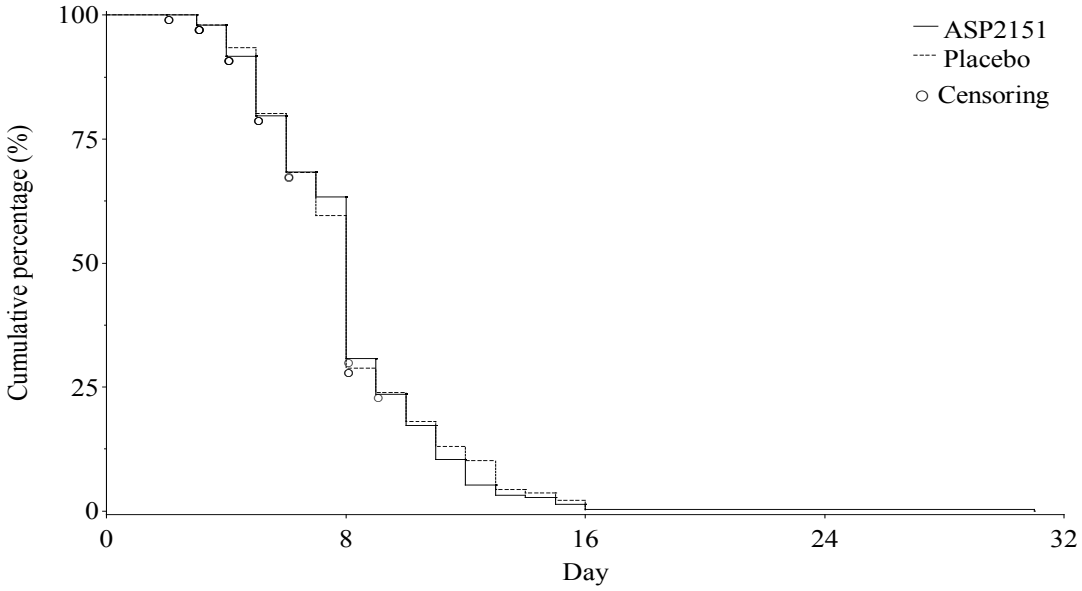
(2) 副次評価項目

1) 治癒までの日数

治癒をイベントとし、Kaplan-Meier法によるデータの推移を図 2.7.6-91に示した。

治癒をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた治癒までの日数の中央値は、ASP2151群及びプラセボ群のいずれも8日目であり、投与群間で有意な差を認めなかった（*P* = 0.8635、一般化Wilcoxon検定）。また、Cox比例ハザード回帰分析によるプラセボ群に対するASP2151群のハザード比の点推定（両側95%信頼区間）は、1.03（0.84～1.26）であった。

図 2.7.6-91 治癒までの日数—Kaplan-Meierプロット—（FAS）



	Estimate	
Quartile	ASP2151	Placebo
75%	9	9
50%	8	8
25%	6	6

総括報告書（5.3.5.4-2）図11-1から引用

2) 完全痂皮化までの日数

完全痂皮化をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた完全に痂皮化するまでの日数の中央値は、ASP2151群及びプラセボ群のいずれも6日であり、投与群間で有意な差を認めなかった（$P = 0.2158$、一般化Wilcoxon検定）。また、Cox比例ハザード回帰分析によるプラセボ群に対するASP2151群のハザード比の点推定（両側95%信頼区間）は、1.12（0.92～1.37）であった。

3) ウイルス消失までの日数

FASのうち、ウイルス分離培養で一度でも「HSV陽性」となった被験者を対象に解析した。ウイルス消失をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めたウイルス消失までの日数の中央値は、ASP2151群で4日、プラセボ群で5日であり、投与群間比較で有意な差を認めた（$P = 0.0499$、一般化Wilcoxon検定）。また、Cox比例ハザード回帰分析によるプラセボ群に対するASP2151群のハザード比の点推定値（両側95%信頼区間）は、1.23（0.98～1.54）であった。

(3) その他の解析

1) 評価項目間の相関性

治癒までの日数と完全痂皮化までの日数の相関係数は0.614であった。

2) ウイルス学的検査が陽性の被験者を対象とした解析

FASのうち、ウイルス学的検査が陽性だった被験者を対象に、主要評価項目の主要な解析と同様に解析した。

治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合は、ASP2151群が64.5%（178/276例）、プラセボ群が67.6%（92/136例）であった。層別因子（口唇・顔面ヘルペス／再発型性器ヘルペス）により調整したMantel-Haenszel型の推定量を用いたASP2151群とプラセボ群の差の推定値（95%信頼区間）は、-3.2%（-12.9%～6.5%）であった。層別因子により調整したMantel-Haenszel検定を行った結果、両側*P*値は0.5241となり、有意な差は認められなかった。

2.7.6.24.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与期間は、いずれの投与群も、95%以上の被験者が5日間であった。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の治験薬との因果関係の判定は、「否定できる」、「否定できない」の2分類とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6-273に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表2.7.6-274に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現割合は、ASP2151群で41.4%（128/309例）、プラセボ群で37.6%（59/157例）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ASP2151群で11.0%（34/309例）、プラセボ群で7.6%（12/157例）であった。

表 2.7.6-273 有害事象の発現状況

group	All adverse events				Adverse events related to study drug			
	ASP2151		Placebo		ASP2151		Placebo	
	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1
Safety analysis set	309		157		309		157	
TEAEs	128 (41.4)	204	59 (37.6)	82	34 (11.0)	43	12 (7.6)	16
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	6 (1.9)	6	1 (0.6)	1	2 (0.6)	2	0	0
Mild	124 (40.1)	198	59 (37.6)	81	32 (10.4)	41	12 (7.6)	16
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Significant TEAEs	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0

総括報告書（5.3.5.4-2）表12-1から引用

表 2.7.6-274 SOC・PTごとの有害事象の集計

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events		Adverse events related to study drug	
	ASP2151	Placebo	ASP2151	Placebo
［SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	309	157	309	157
Number of subjects with TEAEs	128 (41.4)	59 (37.6)	34 (11.0)	12 (7.6)
[耳および迷路障害]	2 (0.6)	0	0	0
耳鳴	2 (0.6)	0	0	0
[眼障害]	2 (0.6)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	2 (0.6)	0	0	0
[胃腸障害]	17 (5.5)	5 (3.2)	1 (0.3)	0
腹部不快感	1 (0.3)	0	0	0
口唇炎	3 (1.0)	2 (1.3)	0	0
便秘	1 (0.3)	0	0	0
齲歯	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0
下痢	4 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.3)	0
胃炎	1 (0.3)	0	0	0
痔核	1 (0.3)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.3)	0	0	0
口腔嚢胞	1 (0.3)	0	0	0
口内炎	2 (0.6)	0	0	0
嘔吐	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1 (0.3)	2 (1.3)	0	1 (0.6)
倦怠感	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
発熱	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0
[肝胆道系障害]	1 (0.3)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	0	0	0
[免疫系障害]	1 (0.3)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3)	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-2）表12-2から引用

表 2.7.6-274 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events		Adverse events related to study drug	
	ASP2151	Placebo	ASP2151	Placebo
［SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	309	157	309	157
Number of subjects with TEAEs	128 (41.4)	59 (37.6)	34 (11.0)	12 (7.6)
[感染症および寄生虫症]	58 (18.8)	28 (17.8)	1 (0.3)	2 (1.3)
膿疱性ざ瘡	1 (0.3)	0	0	0
気管支炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
膀胱炎	0	1 (0.6)	0	0
憩室炎	0	1 (0.6)	0	0
毛包炎	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0
陰部ヘルペス	11 (3.6)	3 (1.9)	0	0
単純ヘルペス	3 (1.0)	2 (1.3)	0	0
麦粒腫	3 (1.0)	0	0	0
膿痂疹	1 (0.3)	0	0	0
潜在性感染	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0
インフルエンザ	3 (1.0)	0	0	0
鼻咽頭炎	15 (4.9)	5 (3.2)	0	0
咽頭炎	3 (1.0)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0
足部白癬	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
扁桃炎	2 (0.6)	2 (1.3)	0	0
尿道炎	1 (0.3)	0	0	0
尿路感染	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0
皮膚カンジダ	2 (0.6)	0	0	0
細菌感染	0	1 (0.6)	0	0
細菌性腟炎	1 (0.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	13 (4.2)	8 (5.1)	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	4 (1.3)	4 (2.5)	0	0
節足動物刺傷	0	1 (0.6)	0	0
第２度熱傷	0	1 (0.6)	0	0
軟骨損傷	1 (0.3)	0	0	0
擦過傷	1 (0.3)	0	0	0
挫傷	1 (0.3)	0	0	0
創傷	1 (0.3)	0	0	0
会陰損傷	0	1 (0.6)	0	0
眼挫傷	0	1 (0.6)	0	0

総括報告書（5.3.5.4-2）表12-2から引用

表 2.7.6-274 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events		Adverse events related to study drug	
	ASP2151	Placebo	ASP2151	Placebo
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	309	157	309	157
Number of subjects with TEAEs	128 (41.4)	59 (37.6)	34 (11.0)	12 (7.6)
[臨床検査]	63 (20.4)	23 (14.6)	31 (10.0)	10 (6.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0
アミラーゼ増加	4 (1.3)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	9 (2.9)	2 (1.3)	5 (1.6)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.3)	0
血中クロール減少	1 (0.3)	0	0	0
血中クロール増加	1 (0.3)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.3)	0	0	0
血中カリウム増加	2 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
血中ナトリウム増加	2 (0.6)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	3 (1.0)	4 (2.5)	2 (0.6)	4 (2.5)
フィブリン分解産物増加	13 (4.2)	4 (2.5)	6 (1.9)	2 (1.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.6)
白血球数減少	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.6)
白血球数増加	5 (1.6)	0	1 (0.3)	0
尿中蛋白陽性	4 (1.3)	3 (1.9)	0	1 (0.6)
α１ミクログロブリン増加	23 (7.4)	5 (3.2)	19 (6.1)	1 (0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	3 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0
背部痛	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
四肢痛	0	1 (0.6)	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0	1 (0.6)	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.6)	0	0
[神経系障害]	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0
頭痛	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0
[腎および尿路障害]	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
[生殖系および乳房障害]	3 (1.0)	0	0	0
亀頭包皮炎	1 (0.3)	0	0	0
前立腺炎	1 (0.3)	0	0	0
外陰腟不快感	1 (0.3)	0	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3 (1.0)	1 (0.6)	0	0
上気道の炎症	3 (1.0)	1 (0.6)	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	12 (3.9)	9 (5.7)	0	0
ざ瘡	3 (1.0)	3 (1.9)	0	0
皮膚炎	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.6)	0	0
接触性皮膚炎	2 (0.6)	2 (1.3)	0	0
湿疹	2 (0.6)	0	0	0
紅色汗疹	1 (0.3)	0	0	0
過角化	1 (0.3)	0	0	0
そう痒症	0	2 (1.3)	0	0
皮膚びらん	1 (0.3)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-2）表12-2から引用

2) 比較的よくみられる有害事象

本治験では、いずれかの投与群で発現割合が2%以上の有害事象を、比較的よくみられる有害事象とした。比較的よくみられる有害事象を投与群別に表 2.7.6-275に示した。

比較的よくみられる治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現割合は、ASP2151群ではα1ミクログロブリン増加が7.4%（23/309例）、鼻咽頭炎が4.9%（15/309例）、口腔ヘルペス及びフィブリン分解産物増加が各4.2%（13/309例）、陰部ヘルペスが3.6%（11/309例）、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が2.9%（9/309例）、プラセボ群では口腔ヘルペスが5.1%（8/157例）、鼻咽頭炎及びα1ミクログロブリン増加が各3.2%（5/157例）、心電図QT延長及びフィブリン分解産物増加が各2.5%（4/157例）、であった。

この内、比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ASP2151群ではα1ミクログロブリン増加が6.1%（19/309例）、プラセボ群では心電図QT延長が2.5%（4/157例）であった。

表 2.7.6-275 比較的よくみられる（いずれかの投与群で発現割合2%以上）有害事象

MedDRA/J Ver.16.0

	All adverse events		Adverse events related to study drug	
	ASP2151	Placebo	ASP2151	Placebo
［SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety analysis set	309	157	309	157
Number of subjects with TEAEs	128 (41.4)	59 (37.6)	34 (11.0)	12 (7.6)
[感染症および寄生虫症]				
陰部ヘルペス	11 (3.6)	3 (1.9)	0	0
鼻咽頭炎	15 (4.9)	5 (3.2)	0	0
口腔ヘルペス	13 (4.2)	8 (5.1)	0	0
[臨床検査]				
β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	9 (2.9)	2 (1.3)	5 (1.6)	0
心電図QT延長	3 (1.0)	4 (2.5)	2 (0.6)	4 (2.5)
フィブリン分解産物増加	13 (4.2)	4 (2.5)	6 (1.9)	2 (1.3)
α1ミクログロブリン増加	23 (7.4)	5 (3.2)	19 (6.1)	1 (0.6)

総括報告書（5.3.5.4-2）表12-3から引用

3) 有害事象の分析

a) 重症度別の有害事象

重症度はいずれも中等度又は軽度であった。中等度の有害事象は、ASP2151群では、背部痛が2例、インフルエンザ、心電図QT延長、前立腺炎及び上気道の炎症が各1例、プラセボ群では憩室炎が1例に発現した。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ASP2151群で発現した心電図QT延長及び背部痛の各1例であった。

有害事象の多くは、治療又は無治療で回復又は軽快した。ASP2151群でみられたγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及び口内炎の各1例は回復しなかったが、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

b) 性別ごとの有害事象

性別ごとの有害事象の発現割合は、ASP2151群では男性が54.5%（48/88例）、女性が36.2%（80/221例）、プラセボ群ではそれぞれ46.8%（22/47例）及び33.6%（37/110例）であり、いずれの投与群も男性が高値であった。

男性で最も多くみられた有害事象は、α1ミクログロブリン増加であり、その発現割合は、ASP2151群で18.2%（16/88例）、プラセボ群で8.5%（4/47例）であった。一方、α1ミクログロブリンの女性の発現割合は、それぞれ3.2%（7/221例）、0.9%（1/110例）であった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

1) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

2) 他の重要な有害事象

投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の他に、米国で健康成人にASP2151 400 mgを反復投与した試験でSAEとして発現した血小板減少を重要な有害事象として評価した。血小板減少を発現した被験者はみられなかった。

投与中止に至った有害事象は、ASP2151群の1例に発現した背部痛であった。重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定されなかったが、背部痛の発現日より3日目から5日目の間に、ロキソプロフェンナトリウム（1回60 mg、頓用）及びレバミピド（1回100 mg、頓用）を投与され、発現日から5日目に回復した。

(4) 臨床検査、バイタルサイン、心電図

各項目とも治験薬投与後に平均が大きく変動した項目はみられなかった。個々の被験者でも、多数の症例が同一方向に変動した項目はみられなかった。

2.7.6.24.2.5 結論

本治験条件下では、ASP2151の単純疱疹に対する有効性は認められなかった。発現した有害事象はいずれも中等度又は軽度であり、ASP2151の安全性に臨床上大きな問題はないと考えた。

2.7.6.25 単純疱疹患者を対象としたASP2151の第III相試験（一般臨床試験）／M522101-J12（添付資料5.3.5.4-3）

2.7.6.25.1 治験方法の概要

治験標題：ASP2151の単純疱疹に対する一般臨床試験

治験責任医師：[redacted] 他、計51名

治験実施施設：[redacted] [redacted] 他、計50施設

治験実施期間：2014年1月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～2015年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：単純疱疹（再発型口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹症）患者を対象として、ASP2151を1日1回5日間投与し、安全性及び有効性を検討した。また、再発型口唇・顔面ヘルペス及び再発型性器ヘルペスについては、治験期間中に再発が認められた場合、再発時ごとに新たにASP2151を1日1回5日間投与し、ASP2151の安全性を検討するとともに効果の減弱の有無を確認した。有効性は、「治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合」を主要評価項目として評価した。また、安全性は有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動、バイタルサインの異常変動及び心電図の異常所見）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図により評価した。

治験のデザイン：非対照、多施設共同試験

対象：（同意取得時の診断を踏まえ、以下のGroupに組み入れた）
Group1：再発型単純疱疹（口唇・顔面ヘルペス、性器ヘルペス）患者
Group2：カポジ水痘様発疹症患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。
(1) Group1に適用した選択基準
1) 単純疱疹による皮疹を有し、以下の基準に合致する再発患者
a) 再発型口唇・顔面ヘルペス：10個以上の丘疹又は水疱・膿疱を有する患者
b) 再発型性器ヘルペス：性器、あるいは性器と肛囲に5個以上の丘疹又は水疱・膿疱を有する患者
2) 皮疹発現後48時間以内に治験薬の投与開始が可能な患者
3) 過去の単純疱疹再発歴から、年に2回以上の再発が見込まれる患者
4) 年齢：16歳以上80歳未満（同意取得時の年齢）
(2) Group2に適用した選択基準
1) カポジ水痘様発疹症による皮疹を有し、以下の基準に合致する患者
a) 丘疹・水疱を主な皮膚症状とする患者
2) 皮疹発現後48時間以内に治験薬の投与開始が可能な患者
3) 年齢：16歳以上80歳未満（同意取得時の年齢）

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本試験の対象から除外した。
(1) 経口の抗ウイルス薬では十分な効果が期待できない患者

(2) 複数の病型の単純疱疹を合併している患者
(3) 免疫機能の極度な低下が認められる患者（免疫抑制剤等の薬物療法又は放射線療法による免疫低下が認められる患者等）
(4) 重篤な合併症を有する患者
(5) 同意取得日前14日以内の臨床検査において下記の基準に該当することが判明している患者
  1) AST、ALTのいずれかが基準値上限の2.5倍以上
  2) 血小板数が基準値未満
  3) 血清CRE*が1.5 mg/dL以上
  4) 以下の式に基づき算出したCcrが30 mL/min未満の患者
  ＜Ccr算出式＞
  男性：Ccr=体重（kg）×（29.3-0.203×年齢）/14.4×血清CRE*（mg/dL）
  女性：Ccr=体重（kg）×（25.3-0.175×年齢）/14.4×血清CRE*（mg/dL）
  *CRE：酵素法で測定した値
(6) 悪性腫瘍の合併又は同意取得日前5年以内に既往のある患者
(7) 自己免疫疾患の診断を受けている患者
(8) 骨髄機能抑制が認められる患者
(9) 徐脈（脈拍数が40回/分未満）の患者
(10) QT延長症候群の患者
(11) 450 ms以上のQT間隔が繰り返し認められる患者（3回測定した結果、450 ms以上のQT間隔が複数回認められる患者）
(12) 代謝障害（甲状腺機能低下症、糖尿病、神経性食欲不振症）の患者
(13) 器質的心疾患のある患者
(14) うっ血性心不全の患者
(15) 電解質異常（低カリウム血症、低カルシウム血症）の患者
(16) QT延長をきたす恐れのある薬剤*を服用中（局所使用は可）の患者
  *抗不整脈薬（I群、III群）、フェノチアジン系向精神薬、三環系抗うつ薬、エリスロマイシン、アマンタジン、H_2受容体拮抗薬、プロブコール
(17) Torsades de pointes、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神又はてんかん発作の合併又は既往のある患者
(18) 同意取得日前14日以内に抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬は除く）又は免疫グロブリン製剤を使用した患者
(19) 単純疱疹の病変部位に痂皮が認められた患者（粘膜病変部位などで痂皮は認められないが、部分的に上皮化が認められる状態も含む）：Group1のみ
(20) 病変部位の評価を適切に行うことが出来ないと考えられる患者（単純疱疹の病変部位に治験の評価を困難とさせる他の皮膚疾患を認める患者等）
(21) 後天性免疫不全症候群患者又はヒト免疫不全ウイルスに感染している患者
(22) 重篤な薬物過敏症の既往のある患者
(23) 妊娠している又は妊娠検査の結果等より妊娠の可能性が否定できない女性患者、授乳中の女性患者、治験期間中に妊娠を希望する又は医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者
(24) 過去にASP2151の治験に参加した患者、又は現在参加している患者

(25) 同意取得日前12週（84日）間以内に、他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者、又は現在参加している患者
(26) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

第2期以降の治療期の移行基準：第2期以降の各治療期の治験薬投与前に以下の項目を確認し、すべて該当する患者は各治療期に移行した。移行基準を満たさないことが確認された場合は、治験薬の投与は行わず、他の適切な治療を行い、次の再発時に改めて以下の項目を確認し、移行の可否を判断した。

(1) 経口の抗ウイルス薬による治療が必要と判断された再発型単純疱疹（口唇・顔面ヘルペス、性器ヘルペス）患者
(2) 第1期の治療期と同病型の再発型単純疱疹患者
(3) 除外基準(1)～(3)、(7)～(10)、(12)～(16)、(20)、(21)、(23)、(26)に該当していない患者
(4) 重篤な疾患を有していない患者
(5) 悪性腫瘍を有していない患者
(6) Torsades de pointes（TdP）、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神又はてんかん発作のない患者
(7) 各治療期の1日目までに重篤な薬物過敏症を発症していない患者
(8) 各治療期の1日目までに実施された臨床検査の結果、下記の基準に該当していない患者。又は、一時的に下記の基準に該当したが、その後回復し、基準に該当しなくなったことが確認された患者
    1) AST、ALTのいずれかが基準値上限の2.5倍以上
    2) 血清CRE*が1.5 mg/dL以上
    3) 以下の式に基づき算出したCcrが30 mL/min未満の患者
    ＜Ccr算出式＞
    男性：Ccr=体重（kg）×（29.3-0.203×年齢）/14.4×血清CRE*（mg/dL）
    女性：Ccr=体重（kg）×（25.3-0.175×年齢）/14.4×血清CRE*（mg/dL）
    *CRE：酵素法で測定した値
(9) 治験薬投与前14日以内に抗ウイルス薬（ASP2151及び抗インフルエンザ薬は除く）又は免疫グロブリン製剤を使用していない患者
(10) ASP2151の治験に重複して参加していない患者
(11) 各治療期の1日目まで他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加していない患者

目標症例数：目標症例数は250例とした。ただし、再発型単純疱疹（口唇・顔面ヘルペス及び性器ヘルペス）は200例以上、かつその内第2期へ移行した症例は100例の確保を目標とした。カポジ水痘様発疹症は25例以上の確保を目標とした。国内におけるASP2151の安全性評価の観点から、ASP2151投与症例が単純疱疹で500例以上が必要と考えた。国内におけるASP2151の単純疱疹患者を対象とした臨床試験は、第III相試験（M522101-J11）のみである。M522101-J11では約300例のASP2151投与症例を確保する予定であるが、1試験のみで単純疱疹患者に対する安全性を評価するには症例数が不十分であると判断し、本試験では250例と設定した。なお、カポジ水痘様発疹症については、有効性及び安全性の評価が可能となるよう考慮し、25例以上と設定した。

治験薬：ASP2151錠200 mg（製造番号：[redacted]）

投与方法：被験者は、1日1回1錠朝食後、5日間、治験薬を服用した。各治療期の1日目は、来院時刻に関わらず医療機関にて軽食を摂取後、治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の指導の下、治験薬を服用した。また、Group1の被験者は、治験薬を服用し単純疱疹が治癒した後に第1期と同病型の単純疱疹が再発した場合、その都度1日1回1錠5日間の服用を行った。

前治療：除外基準により、除外基準(16)及び(18)を設け、前治療を制限した。

併用療法：以下の薬剤及び療法の併用を禁止、注意した。

(1) 併用禁止薬剤・療法

1) 各治療期の1日目～29日目又は中止来院日1の併用禁止薬剤

a) 有効性評価に影響を及ぼす薬剤

i) 抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬を除く）及び免疫グロブリン製剤

ii) 消毒剤を含む病変部位に使用されるすべての外用剤（白色ワセリンのみ使用可）

iii) ステロイド（病変部位以外への局所使用は可）

b) ライ症候群を発症する可能性のある薬剤

アスピリン（血栓・塞栓形成の抑制を目的とした低用量アスピリンの使用は可）

2) 各治療期の治験薬投与期間中及び投与終了日より7日間の併用禁止薬剤

a) CYP3A4で代謝を受ける薬剤のうち、薬効の減弱により重大な問題が発生する懸念のある薬剤

i) 経口避妊薬

ii) 免疫抑制剤

3) 各治療期の治験薬投与期間中の併用禁止薬剤・飲食物

a) ASP2151の血中濃度上昇の可能性を有する薬剤（CYP3A4を阻害する薬剤・飲食物）

i) マクロライド系抗生物質（病変部位以外への局所使用は可）

ii) アゾール系抗真菌剤（病変部位以外への局所使用は可）

iii) ヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害剤

iv) その他の薬剤

v) 飲食物

b) ASP2151の血中濃度低下の可能性を有する薬剤（CYP3A4を誘導する薬剤・飲食物）

i) 抗てんかん剤

ii) 抗生物質

iii) その他の薬剤

iv) 飲食物

c) QT延長をきたす恐れのある薬剤（局所使用は可）

4) 各治療期の1日目～29日目又は中止来院日1の併用禁止療法

a) 有効性評価に影響を及ぼすと考えられる処置

病変部位への光線療法

(2) 併用注意薬剤

CYP3A4で代謝を受ける薬剤（前述の経口避妊薬、免疫抑制剤は除く）は、併用可能とするが、併用期間中は有害事象の発現等に十分注意して使用することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-276のスケジュールに従い、調査・観察した。

(1) 被験者背景

(2) 病変部位の皮膚所見及び疼痛評価
(3) 病変部位の写真撮影
(4) 併用薬剤・併用療法
(5) ウイルス学的検査
(6) 臨床検査
(7) バイタルサイン
(8) 心電図
(9) 有害事象
(10) 治験薬の投与状況

評価基準：

(1) 有効性
1) 主要評価項目
治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合
（＝各治療期の治験薬投与開始8日目までに治癒した例数÷各治療期の有効性解析対象集団例数）
2) 副次評価項目
治癒までの日数（表 2.7.6-277）、完全痂皮化までの日数（表 2.7.6-277）、ウイルス消失までの日数
(2) 安全性
有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動、バイタルサインの異常変動及び心電図の異常所見）、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

解析方法：

(1) 有効性（主要評価項目）
1) 主要な解析
a) 病型ごとのASP2151の有効性の確認
第1期のみを対象に、3病型全体及び病型ごとに治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合及びその95%信頼区間（Clopper-Pearson法）を算出した。
2) 副次的な解析
a) 再投与によるASP2151の効果の減弱の有無の確認
Group1のみを対象に、2病型全体及び病型ごとに各治療期の治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合及びその95%信頼区間（Clopper-Pearson法）を算出した。
(2) 安全性
1) 有害事象
治験薬投与後に認められた有害事象について、以下の集計を行った。
因果関係別、治療期別に、安全性解析対象集団の例数、有害事象発現、重症度（軽度、中等度、高度）、重要な有害事象、重篤な有害事象ごとの発現例数、発現割合、発現件数を求めた。更に、治療期を統合し、同様の集計を行った。
MedDRA/Jを用いて、因果関係別に、器官別大分類、基本語ごとの発現例数、発現率を求めた。重症度別、治療期別にも同様の集計を行った。

2) 臨床検査値

a) 治験期間を通しての臨床検査値

臨床検査項目、評価時期ごとに、要約統計量を求めた。

b) 個々の被験者の変化

臨床検査項目、評価時期ごとに、各治療期の1日目と5～6日目（2データ測定された場合、5日目を採用した）の前後プロット（又は、シフトテーブル）を作成した。

3) バイタルサイン及び心電図

a) 治験期間を通してのバイタルサイン及び心電図

バイタルサイン項目、評価時期ごとに、要約統計量を求めた。

心電図項目、評価時期ごとに要約統計量を求めた。更に評価時期ごとに心電図の異常所見の有無の例数を求めた。

b) 個々の被験者の変化

バイタルサイン項目ごとに、各治療期の1日目と5～6日目（2データ測定された場合、5日目を採用した）の前後プロット（又は、シフトテーブル）を作成した。

心電図項目ごとに、各治療期の1日目と5～6日目（2データ測定された場合、5日目を採用した）の前後プロット（又は、シフトテーブル）を作成した。

表 2.7.6-276 調査・観察のスケジュール

来院日（日目）	1	2～4	5～6	8	9～13	15	17～20	22	29	中止* 来院日1	中止* 来院日2
来院日数	1日	1日 以上[a)]	1日 以上[a)]	1日	2日 以上[d)]	1日	1日 以上[d)]	1日	1日		
許容範囲（日目）	－	－	－	7～8	－	14～16	–	21～23	27～31	–	27～31
同意取得、被験者背景調査	●[b)]										
妊娠検査（尿定性）	●										
適格性判定、症例登録	●[b)]										
病変部位の皮膚所見観察等	●	●	●	●	● ●	●	●	●	●	●	
病変部位の写真撮影	●	●	●	●	● ●	●	▲[e)]	▲[e)]	▲[e)]	▲[e)]	
治験薬投与（5日間）	←―――	―――	―→								
治験薬の服用状況調査	●	●	●							●[f)]	
併用薬剤・併用療法の調査	●	●	●	●	● ●	●	●	●	●	●	●
ウイルス抗体検査	●					●				●[g)]	
ウイルス同定検査	●										
ウイルス分離・培養	●	●	●	●	● ●	●	●	●	●	●	
ウイルス感受性検査	ウイルス分離・培養の結果、ウイルスが確認された最初と最後の検体を用いて実施する。										
臨床検査	●	●[c)]	●[c)]	●		●		●	●	●	●
バイタルサイン測定	●	●[c)]	●[c)]							●[f)]	
心電図測定	●		●[c)]							●[f)]	
有害事象調査	←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―→

*治療期中に中止した場合、中止来院日1の規定項目を実施することとした。更に、中止したすべての被験者は29日目に来院し、中止来院日2の規定項目を実施することとした。中止来院日1が中止来院日2の許容範囲（27～31日目）に該当した場合は、中止来院日2の来院は不要とした。各治療期の終了後、次の再発時までに中止した場合は、中止来院日2の規定項目を実施することとした。

a)：2～4日目及び5～6日目はそれぞれ1日を必須来院としたが、可能な限り連日来院を促した。

b)：同意取得及び症例登録は第1期のみ実施した。

c)：2～4日目及び5～6日目に複数日来院した場合、「臨床検査」、「バイタルサイン測定」、「心電図測定」は、それぞれ1日の実施で可とした。

d)：9～13日目はいずれか2日を、17～20日目はいずれか1日を必須来院としたが、可能な限り連日来院を促した。ただし、前回の来院日までに治癒が確認されている場合には必須来院としなかった。

e)：15日目までに治癒が確認された場合には、17日目以降の写真撮影は不要とした。

f)：5～6日目までに中止した場合に実施することとした。

g)：15日目までに中止した場合に実施することとした。

総括報告書（5.3.5.4-3）表9-2から引用

表 2.7.6-277 調査項目の用語の定義

用語	定義
完全痂皮化	1) 紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、すべての皮疹が痂皮化した状態（痂皮の下床は上皮化していなくてもよい） 2) 粘膜部位等で痂皮を認めない場合には、びらん・潰瘍の上皮化が認められた状態 3) 水疱又は膿疱の形成に至らなかった場合は、紅斑・丘疹がすべて消失した状態
治癒	1) 紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、痂皮の完全消失あるいは痂皮の下床の上皮化が完了していると判断される状態 2) 粘膜部位等で痂皮を認めない場合には、びらん・潰瘍の上皮化が認められた状態 3) 水疱又は膿疱の形成に至らなかった場合は、紅斑・丘疹がすべて消失した状態

※紅斑は皮疹の形成過程における初期症状のみ取り扱った（びらん・潰瘍周辺の発赤や残存する紅斑は含まない）
総括報告書（5.3.5.4-3）表9-3から引用

2.7.6.25.2 結果

2.7.6.25.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

第1期の病型別被験者の内訳を表 2.7.6-278に、第2期以降の病型別被験者の内訳を表2.7.6-279に、登録後に治験中止に至った被験者の中止理由の内訳を表 2.7.6-280に示した。

本試験では、治験参加に同意した患者のうち、275例が登録された。この内、6名の被験者が対象疾患である再発型口唇･顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス又はカポジ水痘様発疹症のいずれにも該当しなかった。

対象疾患である被験者（269例）の内、第1期の治験薬の投与が完了した被験者は241例で、第2期に移行した被験者は96例で90例が治験薬の投与を完了した。

病型ごとの内訳では、再発型口唇・顔面ヘルペスでは、192例が登録され、第1期の治験薬の投与が完了した被験者は176例、第2期に移行した被験者は75例、第2期の治験薬の投与が完了した被験者は71例であった。同様に再発型性器ヘルペスでは、42例が登録され、第1期の治験薬の投与が完了した被験者は33例、第2期に移行した被験者は21例、第2期の治験薬の投与が完了した被験者は19例であった。カポジ水痘様発疹症では、35例が登録され、第1期の治験薬の投与が完了した被験者は32例であった。

第1期に治験を中止した36例の内訳は、再発型口唇・顔面ヘルペスが21例、再発型性器ヘルペスが12例、カポジ水痘様発疹症が3例であった。第2期以降に治験を中止した16例の内訳は、再発型口唇・顔面ヘルペスが8例、再発型性器ヘルペスが8例であった。

登録された被験者の内、58例が治験を中止することになり、中止理由は、「被験者から治験中止の申し出があった場合」が最も多かった。

表 2.7.6-278 被験者の内訳（第1期）

	Group 1			Group 2	All
	Recurrent labial / facial herpes	Recurrent genital herpes	All	Kaposi varicelliform eruption	
	n	n	n	n	n
Enrolled	192	42	234	35	269
Completed	176	33	209	32	241
Discontinued	21	12	33	3	36

総括報告書（5.3.5.4-3）表10-1から引用

表 2.7.6-279 被験者の内訳（第2期以降）

	Recurrent labial / facial herpes			Recurrent genital herpes		
	Enrolled	Completed	Discontinued	Enrolled	Completed	Discontinued
	n	n	n	n	n	n
Period 2	75	71	6	21	19	3
Period 3	27	26	1	15	13	3
Period 4	7	7	0	9	9	1
Period 5	2	2	0	4	4	0
Period 6	1	1	0	4	4	0
Period 7	1	0	1	4	4	0
Period 8	0	0	0	4	4	0
Period 9	0	0	0	1	1	0
Period 10	0	0	0	1	1	0
Period 11	0	0	0	1	0	1

総括報告書（5.3.5.4-3）表10-2から引用

表 2.7.6-280 中止理由の内訳

	All
	n
Enrolled	275
Completed	217
Discontinued	58
Circumstances that may affect subject safety	0
Difficulty in continuing the study due to adverse events	3
Confirmation of a subject's pregnancy	3
Worsening of the target disease resulting in the judgment that the study should be discontinued	1
Subject found to be ineligible based on the inclusion or exclusion criteria	8
Subject found to violate the shifting criteria	1
Subject found to have developed a different type of herpes simplex from the disease type subject to evaluation during the treatment period	1
Need to use prohibited concomitant drugs or therapies	8
Subject's request for study discontinuation	11
Subject's loss to follow-up precluding the continuation of the study	1
Subject found to have any of the following values based on the results of laboratory tests on Day 1 in each treatment period: 1) AST or ALT >- 2.5 * ULN. 2) Serum CRE* >- 1.5 mg/dL. 3) Ccr calculated to be < 30 mL/min. 4) K <- 3.2 mEq/L. 5) Ca (corrected value) <- 8.0 mg/dL.	4
Platelet count < LLN in a laboratory test during the study (subjects with platelet count $<10\times10^4$ /μL should be instructed to consult an internist)	7
Repeated episodes of QT interval >- 450 ms on measurement of an ECG during the study (more than one QT interval >- 450 ms out of 3 repeated measurements)	5
Non-compliance with Good Clinical Practice (GCP), or a major or continuous protocol deviation based on the sponsor's judgment	0
Early termination of the study by the sponsor	0
Other circumstances considered to require study discontinuation by the investigator or sub-investigator	5

総括報告書（5.3.5.4-3）表10-3から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

登録後の治験実施計画書からの逸脱の有無と内訳を表 2.7.6-281に示した。

登録された275例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱は5.5%（15/275例）で認められた。「組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた症例」が9例で最も多く次いで「禁止されている併用療法を受けた症例」が5例であった。

表 2.7.6-281 逸脱の有無と内訳

	All	
	N	
Enrolled	275	
Protocol deviations: No	208 (75.6)	
Protocol deviations: Yes	67 (24.4)	
Major protocol deviations: Yes	15 (5.5)	
[Reason of protocol deviation]	N (%)	E
a. Those who entered the study even though they did not satisfy the entry criteria	9 (3.3)	9
b. Those who developed withdrawal criteria during the study but were not withdrawn	1 (0.4)	1
c. Those who received the wrong treatment or incorrect doses	1 (0.4)	1
d. Those who received an excluded concomitant treatment	5 (1.8)	5
e. a - d not applicable	1 (0.4)	1

［逸脱理由］
a. 組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた症例
b. 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった症例
c. 治療方法や用量が不適切であった症例
d. 禁止されている併用療法を受けた症例
e. その他

E = Number of deviation events

総括報告書（5.3.5.4-3）表10-4から引用

(3) ウイルス学的検査

1) ウイルス同定

ウイルス同定検査結果を、治療期、病型ごとに、カテゴリ別に集計した（表 2.7.6-282）。

表 2.7.6-282 ウイルス同定（PCR法）

Enrolled (275)																
		Enrolled	HSV-1		HSV-2		HSV-1, -2		HSV-1, VZV		VZV		HSV-1, -2, VZV		Not detect	
Period	Disease type	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Period 1	Recurrent labial / facial herpes	192	146	76.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	16.7
	Recurrent genital herpes	42	1	2.4	26	61.9	1	2.4	0	0	0	0	0	0	9	21.4
	Kaposi varicelliform eruption	35	21	60.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	37.1
	All	275	168	61.1	26	9.5	1	0.4	0	0	5	1.8	0	0	55	20.0
Period 2	Recurrent labial / facial herpes	75	52	69.3	2	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	13	17.3
	Recurrent genital herpes	21	0	0	17	81.0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	19.0
	All	96	52	54.2	19	19.8	0	0	0	0	0	0	0	0	17	17.7
Period 3	Recurrent labial / facial herpes	27	14	51.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	25.9
	Recurrent genital herpes	15	0	0	12	80.0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	20.0
	All	42	14	33.3	12	28.6	0	0	0	0	0	0	0	0	10	23.8
Period 4	Recurrent labial / facial herpes	7	7	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recurrent genital herpes	9	0	0	6	66.7	0	0	0	0	0	0	0	0	3	33.3
	All	16	7	43.8	6	37.5	0	0	0	0	0	0	0	0	3	18.8

総括報告書（5.3.5.4-3）表10-5から引用

2) ウイルス感受性検査

初回実施時及び5～6日目のデータが得られたのは、第1期の再発型口唇・顔面ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症の各1例であった。

再発型口唇･顔面ヘルペスから分離したウイルスに対するVACV及びFCVのIC_{50}は、初回実施日が低く、ASP2151のIC_{50}は5～6日目が低かった。カポジ水痘様発疹症から分離したウイルスに対しては、いずれの薬剤も初回実施日が低かった。

(4) 被験者の妊娠

本試験では、除外基準に「妊娠している又は妊娠検査の結果等より妊娠の可能性が否定できない女性患者、授乳中の女性患者、治験期間中に妊娠を希望する又は医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者」を設定するとともに、治験期間中は被験者に対して「妊娠を確実に避けるため、コンドームやペッサリー、経口避妊薬（成分としてエチニルエストラジオールを含むピルを除く）等を使用する」よう指導したが、4例の被験者で妊娠が確認された。

治験実施計画書に従って追跡調査を実施した結果、被験者及び出生児の健康状態に異常はみられなかった。下記に被験者の妊娠の経過を示した。

1) OHS-03-05：2[redacted]歳（同意取得時）

投与開始1日目　同意取得、治験薬投与開始。5日目に投与終了。
12日目　原疾患再発により治験薬投与開始。16日目に投与終了。
26日目　原疾患再発により治験薬投与開始。30日目に投与終了。
54日目　原疾患再発により治験薬投与開始。58日目に投与終了。
96日目　全身倦怠感、下腹部痛、嘔気出現。内服等の処置はなし。
101日目　免疫不全疾患の有無を確認するため、A病院を受診。96日目の症状について相談し、婦人科受診を勧められる。
103日目　婦人科を受診。尿妊娠検査は陽性。超音波検査にて胎嚢を確認。
110日目　被験者来院。妊娠についての告知あり。
175日目　妊娠17週。経過順調。原疾患の再発なし。
311日目　帝王切開（前回の第2子出産時に帝王切開での出産だったため）にて男児出産。母子ともに異常なし。
373日目　被験者及び児が来院。母子ともに異常なし。
376日目　産科婦人科医より二日前の日付でレターが届く。被験者は妊娠・出産・産褥ともに大きな異常経過はなく、児に対しても特に異常なし。

2) OHS-08-01：2[redacted]歳（同意取得時）

投与開始1日目　同意取得、治験薬投与開始。5日目に投与終了。
63日目　妊娠8週が発覚。
64日目　被験者来院し、妊娠の経緯を確認。
211日目　被験者来院。妊娠27週。経過順調。25日後に渡米した後、アメリカにて出産予定であることを確認。
311日目　被験者よりメールにて連絡。治験薬投与開始後289日目に出産。出産後については、母子ともに問題なし。

3) OHS-31-01：1[redacted]歳（同意取得時）

投与開始1日目　同意取得、治験薬投与開始。5日目に投与終了。
40日目　市販の妊娠検査薬を使用し、陽性反応を確認。
41日目　被験者来院。つわり、出血はなく、下腹部痛が少しあった。妊娠反応検査にて、hCGが陽性と診断されたが、経腟プローブを実施したところ、胎嚢の確認はできなかった。
49日目　被験者来院。経腟プローブにて胎嚢を確認。妊娠6週相当であることを確認。
63日目　本人の意向にて、人工中絶を実施。

4) OHS-33-11：3[redacted]歳（同意取得時）

投与開始1日目　同意取得、治験薬投与開始。5日目に投与終了。
113日目　定期的な月経が遅れていることに気付く。
114日目　治験コーディネーターより被験者に対し、架電にて原疾患の再発有無を確認（再発なし）。その際、妊娠の可能性について連絡はなし。
121日目　月経が遅れていることで、妊娠を疑い産婦人科を受診。エコーを行うも、妊娠確認できず。
136日目　その後も月経なく、産婦人科を再度受診し、内診にて妊娠を診断された。
145日目　治験コーディネーターより被験者に対し、原疾患の再発有無を確認するため架電。その際に、妊娠について確認し、治験責任医師が治験中止を判断。
146日目　被験者来院。中止来院検査を実施した。
152日目　産婦人科医から情報を入手。妊娠継続中。出産予定日は治験薬投与開始後355日目。
370日目　被験者より電話にて聴取。治験薬投与開始後349日目に出産。母子ともに健康状態に問題なし。

(5) 解析したデータセット

登録された症例は第1期が275例、第2期が96例、第3期が42例、第4期が16例、有効性解析対象集団は第1期が265例、第2期が95例、第3期が42例、第4期が16例であった。有効性解析対象集団から除外された理由の内訳は、「単純疱疹ではないことが判明した症例」が7例、「登録後に1度も治験薬を投与していない症例」が4例、「治験薬投与後の有効性評価に関する評価データが1つもない症例」が1例であった。

2.7.6.25.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-283及び表 2.7.6-284に示した。

性別は、第1期と第2期は女性が男性より多かったが、第3期と第4期ではほぼ同じであった。

年齢の平均は37.6歳～40.7歳であり、いずれの治療期も65歳未満の患者が大部分を占めた(94.7%～100%)。

第1期の病型は、再発型口唇・顔面ヘルペスが72.1%、再発型性器ヘルペスが14.7%、カポジ水痘様発疹症が13.2%であった。第2期及び第3期の病型は、再発型口唇・顔面ヘルペス（64.3～77.9%）が再発型性器ヘルペス（22.1～35.7%）より多かったが、第4期においては、再発型性器ヘルペス（56.3%）のほうが再発型口唇・顔面ヘルペス(43.8%）よりやや多かった。

皮疹出現から初回投与までの時間は、24時間以下の割合が35.7%～51.6%、24時間超48時間以下の割合が37.5%～57.0%であり、48時間超の割合が0%～26.2%であった。

第1期に実施したウイルス学的検査の結果、陽性の割合は73.2%であった。

表 2.7.6-283 人口統計学的及び他の基準値の特性（例数、割合）（有効性解析対象集団）

		Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Efficacy analysis set		265	95	42	16
Sex	Male	104 (39.2)	36 (37.9)	20 (47.6)	9 (56.3)
	Female	161 (60.8)	59 (62.1)	22 (52.4)	7 (43.8)
Age	16<- <30 years	68 (25.7)	22 (23.2)	7 (16.7)	3 (18.8)
(year)	30<- <40 years	74 (27.9)	24 (25.3)	14 (33.3)	6 (37.5)
	40<- <50 years	68 (25.7)	28 (29.5)	12 (28.6)	6 (37.5)
	50<- <60 years	36 (13.6)	17 (17.9)	7 (16.7)	1 (6.3)
	>-60 years	19 (7.2)	4 (4.2)	2 (4.8)	0
	<65 years	251 (94.7)	94 (98.9)	42 (100)	16 (100)
	>-65 years	14 (5.3)	1 (1.1)	0	0
BMI	<18.5kg/m^2	19 (7.2)	2 (2.1)	1 (2.4)	0
(kg/m^2)	18.5kg/m^2<- <25kg/m^2	198 (74.7)	71 (74.7)	29 (69.0)	8 (50.0)
	25kg/m^2<-	48 (18.1)	22 (23.2)	12 (28.6)	8 (50.0)
Disease type	Recurrent labial / facial herpes	191 (72.1)	74 (77.9)	27 (64.3)	7 (43.8)
	Recurrent genital herpes	39 (14.7)	21 (22.1)	15 (35.7)	9 (56.3)
	Kaposi varicelliform eruption	35 (13.2)	-	-	-
Time from onset of	<-24 h	114 (43.0)	49 (51.6)	15 (35.7)	7 (43.8)
rash to the first dose(h)	24 h< <-48 h	151 (57.0)	36 (37.9)	16 (38.1)	6 (37.5)
	48 h<	0	10 (10.5)	11 (26.2)	3 (18.8)
Virological tests positive	Present	194 (73.2)	-	-	-
on period 1	Absent	71 (26.8)	-	-	-

総括報告書（5.3.5.4-3）表11-2から引用

表 2.7.6-284 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）（有効性解析対象集団）

		Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
Efficacy analysis set		265	95	42	16
Age	n	265	95	42	16
(year)	Mean	39.2	40.0	40.7	37.6
	SD	12.7	11.5	10.8	8.4
	Min	16	20	20	25
	Median	38.0	40.0	40.0	37.0
	Max	75	66	62	53
Height	n	265	95	42	16
(cm)	Mean	163.01	163.56	164.58	167.33
	SD	8.33	7.74	8.43	8.87
	Min	144.0	148.5	151.0	152.0
	Median	162.00	163.00	165.00	166.40
	Max	185.0	182.1	182.1	182.1
Weight	n	265	95	42	16
(kg)	Mean	59.50	61.39	63.22	66.93
	SD	11.61	10.81	11.12	10.88
	Min	35.8	43.5	45.0	50.5
	Median	57.50	59.00	61.05	64.35
	Max	103.0	96.7	87.0	87.0
BMI	n	265	95	42	16
(kg/m^2)	Mean	22.28	22.88	23.26	23.82
	SD	3.32	3.16	3.11	2.66
	Min	13.4	18.1	18.4	18.5
	Median	21.90	22.10	22.90	24.50
	Max	34.7	34.7	31.6	27.6
Number of rashes	n	230	95	42	16
(papulae,	Mean	13.7	8.7	8.3	7.3
vesicles/pustules)	SD	6.7	5.8	6.1	6.1
on day 1	Min	5	0	0	0
	Median	12.0	8.0	7.5	5.0
	Max	50	25	25	20

総括報告書（5.3.5.4-3）表11-3から引用

2.7.6.25.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合）

1) 主要な解析：病型ごとのASP2151の有効性の確認

第1期を対象に、3病型全体及び病型ごとに治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合及びその95%信頼区間（Clopper-Pearson法）を算出した（表 2.7.6-285）。

3病型全体が73.2%（67.4%-78.4%）、再発型口唇・顔面ヘルペスが73.8%（67.0%-79.9%）、再発型性器ヘルペスが69.2%（52.4%-83.0%）、カポジ水痘様発疹症が74.3%（56.7%-87.5%）であった。

2) 副次的な解析：再投与によるASP2151の効果の減弱の有無の確認

Group1を対象に、2病型全体及び病型ごとに各治療期の治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合及びその95%信頼区間（Clopper-Pearson法）を算出した（表 2.7.6-285）。

2病型全体では第1期で73.0%（66.8%-78.7%）、第2期で88.4%（80.2%-94.1%）、第3期で88.1%（74.4%-96.0%）、第4期で81.3%（54.4%-96.0%）であった。再発型口唇・顔面ヘルペスでは第1期で73.8%（67.0%-79.9%）、第2期で85.1%（75.0%-92.3%）、第3期で88.9%（70.8%-97.6%）、第4期で71.4%（29.0%-96.3%）であった。再発型性器ヘルペスでは第1期で69.2%（52.4%-83.0%）、第2期で100%（83.9%-100%）、第3期で86.7%（59.5%-98.3%）、第4期で88.9%（51.8%-99.7%）であった。

表 2.7.6-285 治験薬投与開始8日目までに治癒が認められた被験者の割合（有効性解析対象集団）

	Treatment period															
	Period 1				Period 2				Period 3				Period 4			
Disease type	Efficacy analysis set	n	%	95% CI*	Efficacy analysis set	n	%	95% CI*	Efficacy analysis set	n	%	95% CI*	Efficacy analysis set	n	%	95% CI*
Recurrent labial / facial herpes	191	141	73.8	67.0-79.9	74	63	85.1	75.0-92.3	27	24	88.9	70.8-97.6	7	5	71.4	29.0-96.3
Recurrent genital herpes	39	27	69.2	52.4-83.0	21	21	100	83.9-100	15	13	86.7	59.5-98.3	9	8	88.9	51.8-99.7
Kaposi varicelliform eruption	35	26	74.3	56.7-87.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Group 1	230	168	73.0	66.8-78.7	95	84	88.4	80.2-94.1	42	37	88.1	74.4-96.0	16	13	81.3	54.4-96.0
All	265	194	73.2	67.4-78.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Clopper-Pearson method

総括報告書（5.3.5.4-3）表11-5から引用

(2) 副次評価項目（治癒までの日数、完全痂皮化までの日数、ウイルス消失までの日数）

1) 病型ごとのASP2151の有効性の確認

a) 治癒までの日数

第1期を対象に、治癒をイベントとし3病型全体及び病型ごとにKaplan-Meier推定法によりデータを要約し（表 2.7.6-286）、曲線図を作成した（図 2.7.6-92）。

治癒までの日数の中央値（25%点-75%点）は、3病型全体及び再発型口唇･顔面ヘルペスでは7日（5-8日）、再発型性器ヘルペスでは7日（5-9日）であり、カポジ水痘様発疹症では7日（6-8日）であった。

b) 完全痂皮化までの日数

第1期の完全痂皮化までの日数の中央値（25%点-75%点）は、3病型全体、再発型口唇・顔面ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症では6日（5-8日）であり、再発型性器ヘルペスでは6日（4-8日）であった。

c) ウイルス消失までの日数

第1期のウイルス消失までの日数の中央値（25%点-75%点）は、3病型全体及び再発型口唇・顔面ヘルペスでは5日（3-6日）、再発型性器ヘルペスでは4日（3-6日）、カポジ水痘様発疹症では4.5日（4-8日）であった。

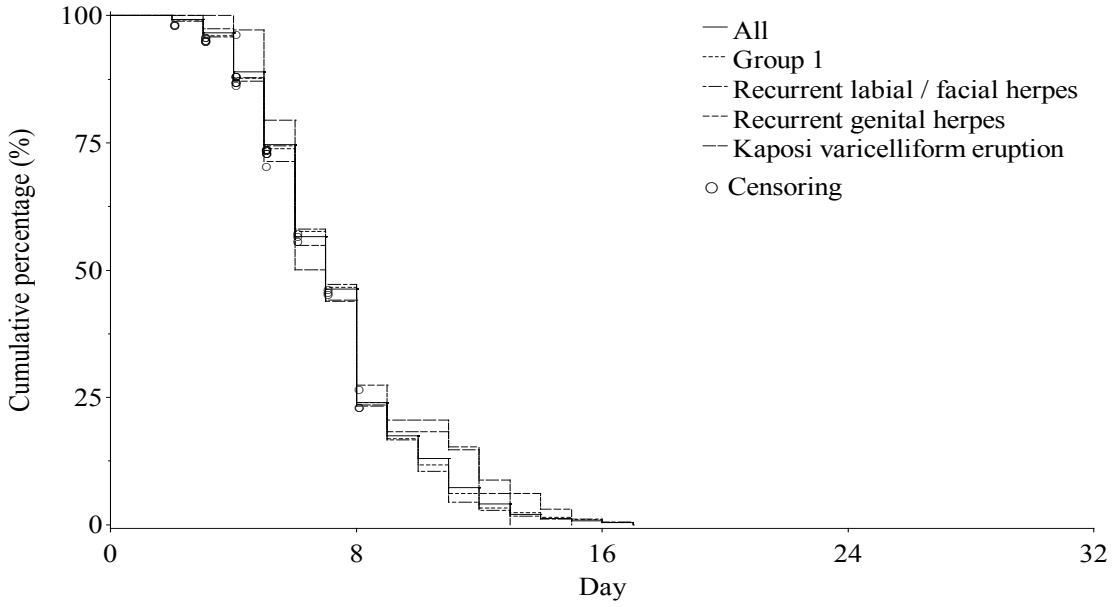
表 2.7.6-286 治癒までの日数（第1期）（有効性解析対象集団）

Efficacy analysis set (265)

	Recurrent labial / facial herpes				Recurrent genital herpes				Kaposi varicelliform eruption				Group 1				All			
	at risk (n)	event (n)	censor (n)	event /at risk	at risk (n)	event (n)	censor (n)	event /at risk	at risk (n)	event (n)	censor (n)	event /at risk	at risk (n)	event (n)	censor (n)	event /at risk	at risk (n)	event (n)	censor (n)	event /at risk
Day 2	191	2	1	1.0	-	-	-	-	-	-	-	-	230	2	1	0.9	265	2	1	0.8
Day 3	188	6	2	3.2	39	1	0	2.6	-	-	-	-	227	7	2	3.1	262	7	2	2.7
Day 4	180	15	1	8.3	38	4	1	10.5	35	1	1	2.9	218	19	2	8.7	253	20	3	7.9
Day 5	164	25	2	15.2	33	6	1	18.2	33	6	0	18.2	197	31	3	15.7	230	37	3	16.1
Day 6	137	30	1	21.9	26	6	0	23.1	27	10	0	37.0	163	36	1	22.1	190	46	1	24.2
Day 7	106	20	1	18.9	20	4	0	20.0	17	2	0	11.8	126	24	1	19.0	143	26	1	18.2
Day 8	85	43	0	50.6	16	6	1	37.5	15	7	0	46.7	101	49	1	48.5	116	56	1	48.3
Day 9	42	12	0	28.6	9	3	0	33.3	8	1	0	12.5	51	15	0	29.4	59	16	0	27.1
Day 10	30	11	0	36.7	-	-	-	-	-	-	-	-	36	11	0	30.6	43	11	0	25.6
Day 11	19	11	0	57.9	6	1	0	16.7	7	2	0	28.6	25	12	0	48.0	32	14	0	43.8
Day 12	8	3	0	37.5	5	3	0	60.0	5	2	0	40.0	13	6	0	46.2	18	8	0	44.4
Day 13	5	2	0	40.0	-	-	-	-	3	3	0	100.0	7	2	0	28.6	10	5	0	50.0
Day 14	3	1	0	33.3	2	1	0	50.0	-	-	-	-	5	2	0	40.0	5	2	0	40.0
Day 15	-	-	-	-	1	1	0	100.0	-	-	-	-	3	1	0	33.3	3	1	0	33.3
Day 16	2	1	0	50.0	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	0	50.0	2	1	0	50.0
Day 17	1	1	0	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0	100.0	1	1	0	100.0

総括報告書（5.3.5.4-3）表11-6から引用

図 2.7.6-92 Kaplan-Meier曲線（治癒までの日数）（第1期）（有効性解析対象集団）



	Estimate				
Quartile	All	Group 1	Recurrent labial / facial herpes	Recurrent genital herpes	Kaposi varicelliform eruption
75%	8	8	8	9	8
50%	7	7	7	7	7
25%	5	5	5	5	6

総括報告書（5.3.5.4-3）図11-1から引用

2) 再投与によるASP2151の効果の減弱の有無の確認

a) 治癒までの日数

Group1を対象に、治癒をイベントとし治療期ごとにKaplan-Meier推定法によりデータを要約し（表 2.7.6-287)、曲線図を作成した（図 2.7.6-93)。病型ごとにも、同様に解析した。

Group1では、治癒までの日数の中央値（25%点-75%点）が第1期で7日（5-8日)、第2期で6日（5-8日)、第3期で5日（5-8日)、第4期で5日（5-7日）であった。再発型顔面・口唇ヘルペスでは、第1期で7日（5-8日)、第2期で6日（5-8日)、第3期で5日（5-8日)、第4期で5日（4-12日）であり、再発型性器ヘルペスでは、第1期で7日（5-9日)、第2期で6日（5-7日)、第3期で5日（4-8日)、第4期で5日（5-6日）であった。

b) 完全痂皮化までの日数

Group1では、完全痂皮化までの日数の中央値（25%点-75%点）が第1期で6日（5-8日)、第2期で6日（4-7日)、第3期で5日（4-7日)、第4期で5日（4.5-6日）であった。再発型顔面・口唇ヘルペスでは、第1期で6日（5-8日)、第2期で6日（4-7日)、第3期で5日（4-6日)、第4期で5日（4-12日）であった。再発型性器ヘルペスでは、第1期で6日

（4-8日）、第2期で6日（4-7日）、第3期で5日（4-8日）、第4期で5日（5-6日）であった。

なお、ウイルス消失までの日数については、第2期以降の例数が少ないため、作成しなかった。

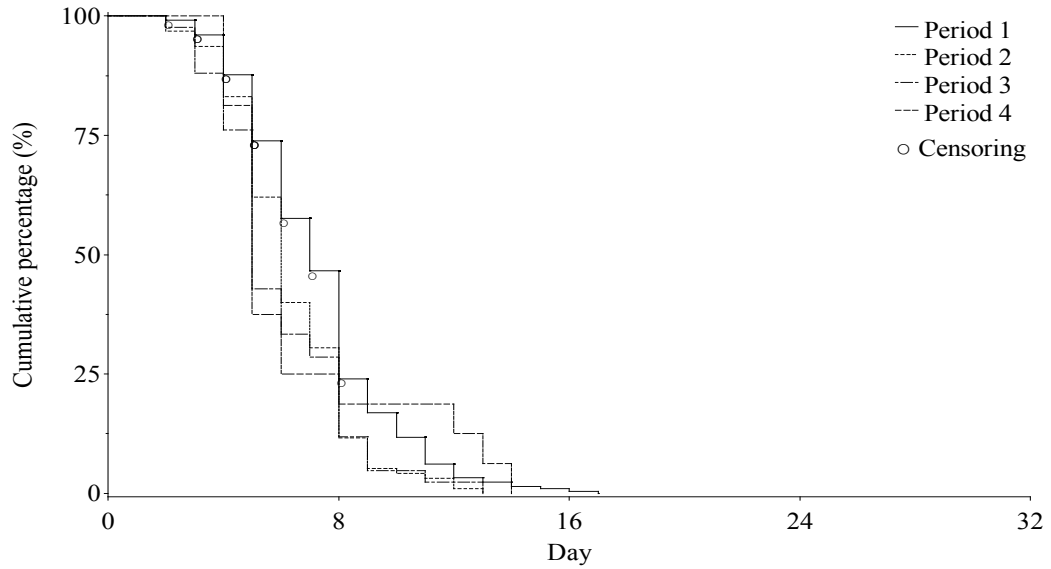
表 2.7.6-287 治癒までの日数（すべての治療期）（Group1）（有効性解析対象集団）

Efficacy analysis set (265)

	Period 1				Period 2				Period 3				Period 4			
	at risk (n)	event (n)	censor (n)	event /at risk	at risk (n)	event (n)	censor (n)	event /at risk	at risk (n)	event (n)	censor (n)	event /at risk	at risk (n)	event (n)	censor (n)	event /at risk
Day 2	230	2	1	0.9	95	3	0	3.2	42	1	0	2.4	-	-	-	-
Day 3	227	7	2	3.1	92	3	0	3.3	41	4	0	9.8	-	-	-	-
Day 4	218	19	2	8.7	89	10	0	11.2	37	5	0	13.5	16	3	0	18.8
Day 5	197	31	3	15.7	79	20	0	25.3	32	14	0	43.8	13	7	0	53.8
Day 6	163	36	1	22.1	59	21	0	35.6	18	4	0	22.2	6	2	0	33.3
Day 7	126	24	1	19.0	38	9	0	23.7	14	2	0	14.3	-	-	-	-
Day 8	101	49	1	48.5	29	18	0	62.1	12	7	0	58.3	4	1	0	25.0
Day 9	51	15	0	29.4	11	6	0	54.5	5	3	0	60.0	-	-	-	-
Day 10	36	11	0	30.6	5	1	0	20.0	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 11	25	12	0	48.0	4	1	0	25.0	2	1	0	50.0	-	-	-	-
Day 12	13	6	0	46.2	3	2	0	66.7	-	-	-	-	3	1	0	33.3
Day 13	7	2	0	28.6	1	1	0	100.0	1	1	0	100.0	2	1	0	50.0
Day 14	5	2	0	40.0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0	100.0
Day 15	3	1	0	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 16	2	1	0	50.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 17	1	1	0	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

総括報告書（5.3.5.4-3）表11-7から引用

図 2.7.6-93 Kaplan-Meier曲線（治癒までの日数）（すべての治療期）（Group1）（有効性解析対象集団）



	Estimate			
Quartile	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
75%	8	8	8	7
50%	7	6	5	5
25%	5	5	5	5

総括報告書（5.3.5.4-3）図11-2から引用

(3) その他の解析

1) 評価項目間の相関性

「治癒までの日数」と「完全痂皮化までの日数」の相関係数は0.765であった。

2.7.6.25.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験薬の投与期間の平均（SD）は、第1期が4.9（0.4）日、第2期が5.0（0.0）日、第3期が5.0（0.0）日、第4期が5.0（0.0）日であり、治療期間で大きな差は認められなかった。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6-288に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表 2.7.6-289に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現率は、第1期で39.5%（107/271例）、第2期で44.8%（43/96例）、第3期で59.5%（25/42例）、第4期で31.3%（5/16例）、治療期全体で51.3%（139/271例）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、第1期で10.7%（29/271例）、第2期で11.5%（11/96例）、第3期で7.1%（3/42例）、第4期で0%（0/16例）、治療期全体で14.4%（39/271例）であった。

表 2.7.6-288 有害事象の発現状況

	All adverse events										Adverse events related to study drug									
	Peiod 1		Period 2		Peiod 3		Period 4		All		Peiod 1		Period 2		Peiod 3		Period 4		All	
	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1	N (%)	E1
Safety analysis set	271		96		42		16		271		271		96		42		16		271	
TEAEs	107 (39.5)	155	43 (44.8)	65	25 (59.5)	37	5 (31.3)	8	139 (51.3)	276	29 (10.7)	37	11 (11.5)	13	3 (7.1)	3	0	0	39 (14.4)	53
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mild	106 (39.1)	153	43 (44.8)	65	25 (59.5)	37	5 (31.3)	8	138 (50.9)	274	29 (10.7)	37	11 (11.5)	13	3 (7.1)	3	0	0	39 (14.4)	53
Serious TEAEs	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Significant TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-3）表12-2から引用

表 2.7.6-289 SOC・PTごとの有害事象の集計

MedDRA/J Ver.16.1

	All adverse events					Adverse events related to study drug				
	Period 1	Period 2	Period 3	All		Period 1	Period 2	Period 3	All	
［SOC］ PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1
Safety analysis set	271	96	42	271		271	96	42	271	
Number of subjects with TEAEs	107 (39.5)	43 (44.8)	25 (59.5)	139 (51.3)	276	29 (10.7)	11 (11.5)	3 (7.1)	39 (14.4)	53
[血液およびリンパ系障害]	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
リンパ節炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
[心臓障害]	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	3	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	3
第一度房室ブロック	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2
心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
[耳および迷路障害]	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
メニエール病	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
[眼障害]	4 (1.5)	1 (1.0)	0	5 (1.8)	7	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
眼乾燥	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-3）表12-3から引用

表 2.7.6-289 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.1

	All adverse events					Adverse events related to study drug				
	Period 1	Period 2	Period 3	All		Period 1	Period 2	Period 3	All	
［SOC］ PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1
Safety analysis set	271	96	42	271		271	96	42	271	
Number of subjects with TEAEs	107 (39.5)	43 (44.8)	25 (59.5)	139 (51.3)	276	29 (10.7)	11 (11.5)	3 (7.1)	39 (14.4)	53
[胃腸障害]	15 (5.5)	2 (2.1)	0	16 (5.9)	19	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	4
腹部不快感	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
口唇炎	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0
下痢	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
口内乾燥	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
胃炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
胃酸過多	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
口唇乾燥	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
肛門周囲炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
口内炎	6 (2.2)	2 (2.1)	0	8 (3.0)	8	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	2	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	2
倦怠感	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
口渇	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1

総括報告書（5.3.5.4-3）表12-3から引用

表 2.7.6-289 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.1

	All adverse events					Adverse events related to study drug				
	Period 1	Period 2	Period 3	All		Period 1	Period 2	Period 3	All	
［SOC］ PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1
Safety analysis set	271	96	42	271		271	96	42	271	
Number of subjects with TEAEs	107 (39.5)	43 (44.8)	25 (59.5)	139 (51.3)	276	29 (10.7)	11 (11.5)	3 (7.1)	39 (14.4)	53
[感染症および寄生虫症]	33 (12.2)	14 (14.6)	10 (23.8)	54 (19.9)	65	0	0	0	0	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
毛包炎	6 (2.2)	3 (3.1)	1 (2.4)	10 (3.7)	11	0	0	0	0	0
せつ	4 (1.5)	0	0	4 (1.5)	4	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
潜在性感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	11 (4.1)	10 (10.4)	6 (14.3)	28 (10.3)	30	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
中耳炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
咽頭炎	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
カポジ水痘様発疹	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
男性外性器蜂巣炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-3）表12-3から引用

表 2.7.6-289 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.1

	All adverse events					Adverse events related to study drug				
	Period 1	Period 2	Period 3	All		Period 1	Period 2	Period 3	All	
［SOC］ PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1
Safety analysis set	271	96	42	271		271	96	42	271	
Number of subjects with TEAEs	107 (39.5)	43 (44.8)	25 (59.5)	139 (51.3)	276	29 (10.7)	11 (11.5)	3 (7.1)	39 (14.4)	53
[傷害、中毒および処置合併症]	4 (1.5)	3 (3.1)	1 (2.4)	7 (2.6)	10	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (1.0)	1 (2.4)	1 (0.4)	3	0	0	0	0	0
第２度熱傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
靱帯捻挫	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
熱傷	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
体内異物	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-3）表12-3から引用

表 2.7.6-289 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.1

	All adverse events					Adverse events related to study drug				
	Period 1	Period 2	Period 3	All		Period 1	Period 2	Period 3	All	
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1
Safety analysis set	271	96	42	271		271	96	42	271	
Number of subjects with TEAEs	107 (39.5)	43 (44.8)	25 (59.5)	139 (51.3)	276	29 (10.7)	11 (11.5)	3 (7.1)	39 (14.4)	53
[臨床検査]	48 (17.7)	19 (19.8)	16 (38.1)	69 (25.5)	113	21 (7.7)	10 (10.4)	3 (7.1)	30 (11.1)	36
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	1 (1.0)	0	3 (1.1)	3	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	4 (1.5)	3 (3.1)	1 (2.4)	8 (3.0)	10	2 (0.7)	1 (1.0)	1 (2.4)	3 (1.1)	4
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
心電図異常ＱＲＳ群	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1
心電図ＱＲＳ群延長	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
心電図ＱＴ延長	2 (0.7)	1 (1.0)	0	3 (1.1)	3	2 (0.7)	1 (1.0)	0	3 (1.1)	3
フィブリン分解産物増加	21 (7.7)	7 (7.3)	4 (9.5)	32 (11.8)	35	5 (1.8)	2 (2.1)	0	7 (2.6)	7
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.1)	1 (1.0)	3 (7.1)	6 (2.2)	10	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
白血球数減少	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
白血球数増加	3 (1.1)	3 (3.1)	2 (4.8)	7 (2.6)	11	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	2
尿中蛋白陽性	2 (0.7)	2 (2.1)	0	3 (1.1)	5	1 (0.4)	1 (1.0)	0	1 (0.4)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
α１ミクログロブリン増加	13 (4.8)	4 (4.2)	4 (9.5)	17 (6.3)	23	6 (2.2)	2 (2.1)	2 (4.8)	9 (3.3)	10

総括報告書（5.3.5.4-3）表12-3から引用

表 2.7.6-289 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.1

	All adverse events					Adverse events related to study drug				
	Period 1	Period 2	Period 3	All		Period 1	Period 2	Period 3	All	
［SOC］ PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1
Safety analysis set	271	96	42	271		271	96	42	271	
Number of subjects with TEAEs	107 (39.5)	43 (44.8)	25 (59.5)	139 (51.3)	276	29 (10.7)	11 (11.5)	3 (7.1)	39 (14.4)	53
[筋骨格系および結合組織障害]	3 (1.1)	1 (1.0)	1 (2.4)	5 (1.8)	5	0	0	0	0	0
背部痛	2 (0.7)	1 (1.0)	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
[神経系障害]	5 (1.8)	4 (4.2)	1 (2.4)	9 (3.3)	11	4 (1.5)	2 (2.1)	0	5 (1.8)	7
浮動性めまい	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	2	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1
頭痛	4 (1.5)	2 (2.1)	0	5 (1.8)	6	4 (1.5)	1 (1.0)	0	4 (1.5)	5
意識消失	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
[精神障害]	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
故意の自傷行為	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
[生殖系および乳房障害]	2 (0.7)	0	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0
亀頭包皮炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	4 (1.5)	1 (1.0)	0	5 (1.8)	5	0	0	0	0	0
上気道の炎症	2 (0.7)	1 (1.0)	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-3）表12-3から引用

表 2.7.6-289 SOC・PTごとの有害事象の集計 （続き）

MedDRA/J Ver.16.1

	All adverse events					Adverse events related to study drug				
	Period 1	Period 2	Period 3	All		Period 1	Period 2	Period 3	All	
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1
Safety analysis set	271	96	42	271		271	96	42	271	
Number of subjects with TEAEs	107 (39.5)	43 (44.8)	25 (59.5)	139 (51.3)	276	29 (10.7)	11 (11.5)	3 (7.1)	39 (14.4)	53
[皮膚および皮下組織障害]	11 (4.1)	9 (9.4)	3 (7.1)	24 (8.9)	29	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
集簇性ざ瘡	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.4)	2	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.4)	2 (2.1)	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0
湿疹	4 (1.5)	4 (4.2)	0	8 (3.0)	8	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
汗疹	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
掌蹠角皮症	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
皮膚臭異常	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
乾皮症	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-3）表12-3から引用

2) 比較的よくみられる有害事象

本試験では、発現率が2%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象とした。比較的よくみられる有害事象を治療期別に表 2.7.6-290に示した。

比較的よくみられる因果関係を問わない有害事象は、第1期ではフィブリン分解産物増加が7.7%(21/271例)、α1ミクログロブリン増加が4.8%(13/271例)、鼻咽頭炎が4.1%(11/271例)、口内炎及び毛包炎が各2.2%（6/271例）であった。

第2期では鼻咽頭炎が10.4%（10/96例)、フィブリン分解産物増加が7.3%（7/96例)、α1ミクログロブリン増加及び湿疹が各4.2%（4/96例)、毛包炎、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及び白血球数増加が各3.1%（3/96例)、口内炎、尿中蛋白陽性、頭痛及び接触性皮膚炎が各2.1%（2/96例）であった。

第3期では鼻咽頭炎が14.3%（6/42例)、フィブリン分解産物増加及びα1ミクログロブリン増加が各9.5%(4/42例)、尿中ブドウ糖陽性が7.1%(3/42例)、白血球数増加が4.8%(2/42例)、膿疱性ざ瘡、毛包炎、潜在性感染、歯周炎、節足動物刺傷、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中カルシウム減少、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、変形性脊椎症、傾眠、掌蹠角皮症、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹及び乾皮症が各2.4%（1/42例）であった。

治療期全体ではフィブリン分解産物増加が11.8%(32/271例)、鼻咽頭炎が10.3%(28/271例)、α1ミクログロブリン増加が6.3%（17/271例)、毛包炎が3.7%（10/271例)、湿疹、口内炎及びβ－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が各3.0%（8/271例)、白血球数増加が2.6%（7/271例)、尿中ブドウ糖陽性が2.2%（6/271例）であった。

比較的よくみられる因果関係が否定できない有害事象は、第1期ではα1ミクログロブリン増加が2.2%（6/271例）であった。第2期ではフィブリン分解産物増加及びα1ミクログロブリン増加が各2.1%（2/96例）であった。第3期ではα1ミクログロブリン増加が4.8%（2/42例)、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が2.4%（1/42例）であった。治療期全体ではα1ミクログロブリン増加が3.3%（9/271例)、フィブリン分解産物増加が2.6%（7/271例）であった。

表 2.7.6-290 比較的よくみられる有害事象（発現率2%以上）

MedDRA/J Ver.16.1

	All adverse events					Adverse events related to study drug				
	Period 1	Period 2	Period 3	All		Period 1	Period 2	Period 3	All	
[SOC] PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	E1
Safety analysis set	271	96	42	271		271	96	42	271	
Number of subjects with TEAEs	107 (39.5)	43 (44.8)	25 (59.5)	139 (51.3)	276	29 (10.7)	11 (11.5)	3 (7.1)	39 (14.4)	53
[胃腸障害]										
口内炎	6 (2.2)	2 (2.1)	0	8 (3.0)	8	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
[感染症および寄生虫症]										
膿疱性ざ瘡	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
毛包炎	6 (2.2)	3 (3.1)	1 (2.4)	10 (3.7)	11	0	0	0	0	0
潜在性感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	11 (4.1)	10 (10.4)	6 (14.3)	28 (10.3)	30	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]										
節足動物刺傷	0	1 (1.0)	1 (2.4)	1 (0.4)	3	0	0	0	0	0
[臨床検査]										
β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	4 (1.5)	3 (3.1)	1 (2.4)	8 (3.0)	10	2 (0.7)	1 (1.0)	1 (2.4)	3 (1.1)	4
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
フィブリン分解産物増加	21 (7.7)	7 (7.3)	4 (9.5)	32 (11.8)	35	5 (1.8)	2 (2.1)	0	7 (2.6)	7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.1)	1 (1.0)	3 (7.1)	6 (2.2)	10	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
白血球数増加	3 (1.1)	3 (3.1)	2 (4.8)	7 (2.6)	11	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	2
尿中蛋白陽性	2 (0.7)	2 (2.1)	0	3 (1.1)	5	1 (0.4)	1 (1.0)	0	1 (0.4)	2
α1ミクログロブリン増加	13 (4.8)	4 (4.2)	4 (9.5)	17 (6.3)	23	6 (2.2)	2 (2.1)	2 (4.8)	9 (3.3)	10
[筋骨格系および結合組織障害]										
変形性脊椎症	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
[神経系障害]										
頭痛	4 (1.5)	2 (2.1)	0	5 (1.8)	6	4 (1.5)	1 (1.0)	0	4 (1.5)	5
傾眠	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
[皮膚および皮下組織障害]										
接触性皮膚炎	1 (0.4)	2 (2.1)	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0
湿疹	4 (1.5)	4 (4.2)	0	8 (3.0)	8	0	0	0	0	0
掌蹠角皮症	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.4)	0	1 (2.4)	2 (0.7)	2	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1
乾皮症	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-3）表12-4から引用

3) 有害事象の分析

a) 重症度別の有害事象

重症度はいずれも中等度又は軽度であった。中等度の因果関係を問わない有害事象は、メニエール病及び男性外性器蜂巣炎が第1期に各1例みられた。いずれの有害事象も適切な処置によりそれぞれ軽快及び回復し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

b) 性別ごとの有害事象

治療期全体における有害事象の発現率は、性別では、男性で53.7%（58/108例）、女性で49.7%（81/163例）であり、病型別では、再発型性器ヘルペスで74.4%（29/39例）再発型顔面・口唇ヘルペスで49.7%（95/191例）、カポジ水痘様発疹症で42.9%（15/35例）であった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象、重要な有害事象

1) 死亡

死亡は、発現しなかった。

2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、6例発現し、男性外性器蜂巣炎、進行性顔面片側萎縮、子宮頚部上皮異形成、乳癌、足骨折、白内障手術が1例ずつ認められた。すべての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象の詳細を以下に記載した。

【OHS-09-02：男性外性器蜂巣炎（医師記載名：外陰部蜂窩織炎）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
ASP2151	OHS-09-02	男	3[redacted]	男性外性器蜂巣炎	15	9	否定できる	中等度	重篤	非該当	回復

投与期間	[redacted]（5日間）
既往歴	なし
合併症	花粉症、梅毒
併用薬[d]	VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE（バルトレックス錠500）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得（再発型性器ヘルペス）、治験薬投与開始。 5日目：治験薬投与終了。 8日目：8日目来院。治験薬投与終了後も病変部位の改善みられず、疼痛もあり。治験継続困難と判断し、治験中止。以下の治療を開始。 －VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE（バルトレックス錠500） 15日目：包皮浮腫、右外腸骨リンパ節腫大、疼痛あり。蜂窩織炎を疑い、以下の治療を開始。 －CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（フロモックス錠100 mg） －LOXOPROFEN SODIUM（ロキソニン錠60 mg） －TEPRENONE（セルベックスカプセル50 mg） －VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE（バルトレックス錠500） 16日目：陰茎の腫脹、疼痛は増強。症状悪化のため他院へ紹介。他院にて入院加療となる。陰茎部より培養を提出。以下の治療を開始。 －MEROPENEM TRIHYDRATE（メロペネム水和物2 g/day） 17日目：創部培養の結果を確認。以下の治療に変更。 －CEFTRIAXONE SODIUM（セフトリアキソンナトリウム水和物2 g/day） 19日目：他院からの返信レターにより、外陰部蜂窩織炎にて入院加療となった旨を確認。 22日目：外陰部の腫脹は、速やかに軽快。CEFTRIAXONE SODIUM（セフトリアキソンナトリウム水和物）投与中止。 23日目：合併症（梅毒）治療のため、以下の治療を開始。退院。 －AMOXICILLIN TRIHYDRATE（サワシリン錠250 mg） 30日目：被験者来院。入院中の治療について以下聴取。 抗生剤点滴（朝・夕2回）と、痛みが強く消炎鎮痛剤、眠剤内服。切開・排膿等の処置はなし。担当医によると、ヘルペスの潰瘍部位から何か菌が侵入したとのこと。
治験担当医師の見解	細菌二次感染による増悪の診断より、本治験薬すなわち抗ウイルス薬との因果関係は否定できると判断する。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	抗生物質の投与により速やかに回復していることから、本事象は細菌性の二次感染が要因であると考えられる。よって、治験担当医師同様、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【OHS-10-02：進行性顔面片側萎縮（医師記載名：右顔面萎縮症の治療のための入院)】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
ASP2151	OHS-10-02	女	4[redacted]	進行性顔面片側萎縮	243	95	否定できる	軽度	重篤	非該当	未回復

投与期間	[redacted]/[redacted]/[redacted]～[redacted]/[redacted]/[redacted]（5日間）
既往歴	なし
合併症	感冒、大腸ポリープ、右顔面萎縮症
併用薬[d]	IBUPROFEN（ブルフェン錠200）、CARBOCISTEINE（カルボシステイン錠500 mg「トーワ」）、TEPRENONE（テプレノンカプセル50 mg「サワイ」）、HUSCODE（フスコデ配合錠）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得（再発型口唇・顔面ヘルペス）、治験薬投与開始。 5日目：治験薬投与終了。 243日目：以前より合併していた「頬萎縮」について、他院の医師より「深在性エリテマトーデス（顔)」と診断。被験者の入院を伴う治療希望から同日より入院。 244日目：顔面遊離皮弁術施行。 251日目：大きな問題なく軽快し、退院。 255日目：抜糸。他院の医師より、術後調整のため再入院、再手術予定の指示を受ける。 273日目：被験者来院。情報提供書と255日目の情報を入手。 288日目：再考のため、事象名を「深在性エリテマトーデスの治療のための入院」に変更。 296日目：術後調整のため4日前に再入院、3日前に再手術、本日大きな問題なく退院したと、被験者より報告を受ける。詳細は不明。 313日目：被験者より情報提供書入手、疾患名「右顔面萎縮症」との記載あり。治験責任医師は上記疾患名が妥当と判断し、事象名を「右顔面萎縮症」に変更。16日後に来院経過観察の指示を受ける。 329日目：経過観察のため、他院を受診。特に問題なしとの診断を受ける。今後は1カ月に1回の経過観察にて病状を確認する予定。 337日目：被験者来院。329日目の情報入手。治験責任医師の判断により追跡は終了とし、48週目来院にて治験終了。
治験担当医師の見解	右顔面萎縮症は、治験薬投与前の[redacted]年[redacted]月から合併しており、悪化はないことから治験薬との因果関係は否定できる。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	治験薬の薬理作用から本事象が発現するとは考えにくい。また、治験薬投与前より本事象が確認されており、悪化も認められていないことより、治験責任医師同様、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【OHS-15-14：子宮頚部上皮異形成（医師記載名：子宮頚部異形成）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
ASP2151	OHS-15-14	女	3[redacted]	子宮頚部上皮異形成	22	182	否定できる	軽度	重篤	投与量変更せず	回復

投与期間	[redacted]/[redacted]/[redacted]～[redacted]/[redacted]/[redacted]（5日間）
既往歴	なし
合併症	なし
併用薬[d]	なし
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得（再発型口唇・顔面ヘルペス）、治験薬投与開始。 5日目：治験薬投与終了。 日時不明：職場の健康診断を受ける。 22日目：健康診断の結果にて精査が必要と記載されていたため、他院受診。子宮頚部腺癌疑いのため病変部の摘出手術を実施し、精査することとなる。 55日目：被験者、入院。 56日目：病変部位の摘出手術実施。病理結果：腺部異型性細胞。 57日目：被験者、退院。 63日目：原疾患（単純疱疹）の再発確認を目的として被験者来院。当該事象の発現について聴取。 77日目：他院にて手術の際に留置した体内のチューブを摘出。 203日目：経過観察のため、他院を受診し、今後は定期健診でフォローしていくことで問題ないと判断された。 219日目：他院での上記結果を被験者より聴取し、203日目を治癒日と判断した。
治験担当医師の見解	子宮頚部異形成の病態生理から、治験薬との因果関係は否定できると判断。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	治験薬投与後に発覚した事象であり、健康診断受診時点で本事象が発現していた可能性が高い。治験薬投与開始後、短期間で子宮頚部上皮異形成が発現することは考えにくく、治験薬が原因となる可能性はないと考える。したがって、治験責任医師同様、子宮頚部上皮異形成の病態生理から判断して、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【OHS-27-04：乳癌（医師記載名：乳ガン（左乳房））】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
ASP2151	OHS-27-04	女	3[redacted]	乳癌	80	62	否定できる	高度	重篤	非該当	回復

投与期間	[redacted]（5日間）
既往歴	メフェナム酸アレルギー
合併症	レストレスレッグス症候群
併用薬[d]	PRAMIPEXOLE DIHYDROCHLORIDE（ビ・シフロール錠0.125 mg）、DOMPERIDONE（ドンペリドン錠10 mg「タイヨー」）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得（再発型口唇・顔面ヘルペス）、治験薬投与開始。 5日目：治験薬投与終了。 70日目：被験者自身で左下乳房にしこりを発見。 80日目：Aクリニックを受診し、生体組織診断、マンモグラフィー、超音波検査を実施。 92日目：Aクリニックを再受診し、乳癌と診断。同日、原疾患の再発確認のために被験者来院し、被験者より報告。治験中止を判断し、中止来院2を実施。 105日目：Aクリニックより情報入手し、B病院にて手術を行う予定となった旨を確認。被験者より電話で、118日目に入院、119日目に手術、122日目に退院予定となる旨を確認。 119日目：Aクリニックより、80日目に行った検査結果の詳細情報を入手。マンモグラフィーの結果、右はカテゴリー1（異常なし）、左はカテゴリー3（良性であるが悪性を否定できず）と分類された。また、平滑腫瘤を確認。超音波検査の結果、左乳房内下部に11×10×7 mm楕円形の境界明瞭で平滑な腫瘤を確認。粘液癌の疑い。生体組織診断として穿刺細胞診を行った結果、悪性の粘液癌が判明。 127日目：電話にて被験者より情報入手。122日目に予定どおり退院。手術の術式は、乳房温存術。センチネルリンパ節生検を実施。カロナール内服中。 141日目：B病院より、手術結果を入手。病理検査の結果、リンパ節転移なし。遠隔転移なし。今後の治療方針としては、ホルモン療法としてタモキシフェン、リュープリンを使用予定。左乳房に50+10 Gy放射線照射予定。 146日目：手術も無事終了し、転移のないことを確認し、これ以上追跡の必要はないと判断。
治験担当医師の見解	＊投与79日後に他院にて生検が施行され、その結果から乳癌と診断されたが、診断した担当医より7年くらい前から徐々に進行してきたものと判断されているとのこと。したがって、本試験の登録前から徐々に乳癌が進行してきたものと考えられ、治験薬との因果関係は否定できるものと考える。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	治験薬投与開始日から約2カ月半後に、乳癌の発現が確認された。ASP2151の薬理作用より、乳癌が発現するとは考えにくく、また、乳癌を診断した担当医は7年ほど前から徐々に進行してきたものと判断していることより、治験責任医師同様、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【OHS-31-03：足骨折（医師記載名：左足第4趾骨折）】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
ASP2151	OHS-31-03	女	5[redacted]	足骨折	90	79	否定できる	中等度	重篤	非該当	回復

投与期間	[redacted]（5日間）
既往歴	なし
合併症	細菌性膣炎、両アレルギー性結膜炎、花粉症
併用薬[d]	OTIC AND NASAL AGENTS（ペアコール鼻炎カプセルLG）、LEVOCABASTINE HYDROCHLORIDE（リボスチン点眼液0.025%）、FLUOROMETHOLONE（フルオメソロン0.05点眼液）、FRANCETIN-T（フランセチン・T・パウダー）、BIO-THREE（ビオスリー配合散）、WHITE SOFT PARAFFIN（白色ワセリン）、CHLORAMPHENICOL（ハイセチン膣錠100 mg）、SULCONAZOLE NITRATE（エクセルダーム外用液1%）、FLUOCINONIDE（シマロンゲル0.05%）、ESTRIOL（エストリール膣錠0.5 mg）、CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（セフカペンピボキシル塩酸塩錠100 mg）、LOXOPROFEN SODIUM（ロキソプロフェンナトリウム錠60 mg）、LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE（ザイザル錠5 mg）、BENZALKONIUM CHLORIDE（オスバン消毒液10%）、DIFLUPREDNATE（ジフルプレドナート軟膏）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得（再発型性器ヘルペス）、治験薬投与開始。 5日目：治験薬投与終了。 85日目：右母趾の腫れと疼痛のため、皮膚科受診。「虫刺症」との診断にてDIFLUPREDNATE（ジフルプレドナート軟膏）の処方あり。疼痛が強いため、念のため総合病院の受診を勧められ、受診。レントゲン撮影するも異常なく、「虫刺症」の重症型であろうとのことで経過フォローとなった。 86日目：経過フォローにて総合病院を受診。 88日目：疼痛の軽減なく、腫脹の増悪を認めたため、総合病院を受診し、注射器で内容液を抜くなど処置施行。 90日目：自宅内において、松葉杖使用中につまずき、転倒。病院受診し、「左足第四趾骨折」との診断。また、「虫刺症」に関しては「右母趾感染性滑液包炎」と診断名が変更となる。安静目的のため、入院。 97日目：経過良好にて退院し、自宅安静フォローとなる。 168日目：レントゲン撮影にて、「左足第四趾骨折」治癒を確認。当該事象の追跡を終了と判断。
治験担当医師の見解	治験薬投与終了後の治療期間外中に発生した事象であるため、治験薬との因果関係は否定できる。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	非重篤有害事象である「右足母趾感染性滑液包炎」により松葉杖を使用していたため転倒し、それに伴い左足の趾骨折が発現したと考えられる。よって、治験責任医師同様、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

【OHS-43-03：白内障手術（医師記載名：白内障治療のための入院)】

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
ASP2151	OHS-43-03	男	6[redacted]	白内障手術	57	18	否定できる	中等度	重篤	非該当	回復

投与期間	[redacted]（5日間）
既往歴	なし
合併症	脂漏性皮膚炎(頭部)、白内障、両手根管症候群、左上腕骨外上顆炎、慢性副鼻腔炎
併用薬[d]	ANTI ALLERGIC AGENTS（パブロン鼻炎錠S)、AMBROXOL HYDROCHLORIDE（アンブロキソール塩酸塩錠15 mg「トーワ」)、CARBOCISTEINE（カルボシステイン錠500 mg「トーワ」）
重篤理由	入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1日目：同意取得（再発型口唇・顔面ヘルペス)、治験薬投与開始。 5日目：治験薬投与終了。 53日目：被験者より、白内障手術（右眼）の日程が57日目に入院、58日目に手術に決まったことを聴取。また、左眼についても71日目に入院、72日目に手術で日程が決まったことを確認。 57日目：被験者が入院したことを確認。 58日目:右眼白内障の手術施行。術前処置としてフルマリンキット静注用1 gを1キット使用。また、術後処置として下記薬剤を使用。 －フロモックス錠100 mg －クラビット点眼液0.5% －リンデロン点眼・点耳・点鼻液0.1% －ジクロード点眼液0.1% 60日目：被験者退院。 64日目：原疾患の再発確認のために被験者来院。被験者の安全性と治験継続について確認。 71日目：被験者が入院したことを確認。 72日目:左眼白内障の手術施行。術前処置としてフルマリンキット静注用1 gを1キット使用。また、術後処置として下記薬剤を使用。 －フロモックス錠100 mg －クラビット点眼液0.5% －リンデロン点眼・点耳・点鼻液0.1% －ジクロード点眼液0.1% 74日目：被験者退院。 85日目：原疾患の再発確認のために被験者来院。被験者の安全性と治験継続について確認。
治験担当医師の見解	治験薬及び治験手順との因果関係はないと判断した。本試験登録以降で白内障の悪化はなく、治験継続に問題ないと判断した。また、治験薬投与終了後より時間が経過しており、相互作用についても安全性上問題ない。その他、本事象発現前に服薬されていた薬剤についても、因果関係のある薬剤はなく治験継続に問題ないと判断した。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	治験薬の薬理作用から本事象が発現するとは考えにくく、治験薬投与前より白内障が確認されており、悪化も認められていない。術後に他の有害事象は認めておらず、治験責任医師は治験継続に問題なしと判断している。治験責任医師同様、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

a：MedDRA/J Ver.16.1（PT）

b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）

c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）

d：有害事象発現までに使用されていた薬剤

3) 他の重要な有害事象

治験実施計画書で、「投与中止に至った有害事象」及び「血小板減少」を重要な有害事象として規定したが、重要な有害事象は発現しなかった。

(4) 臨床検査、バイタルサイン、心電図

各項目とも投与後に大きく変動した項目は認められなかった。個々の被験者においても、多数の症例が同一方向に変動した項目は認められなかった。

2.7.6.25.2.5 結論

ASP2151の単純疱疹（再発型口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹症）に対する有効性が示唆され、更には、再投与により効果が減弱しないことが確認された。安全性の面では、治験薬と因果関係が否定できない有害事象はいずれも軽度であり、ASP2151の安全性に臨床上大きな問題はないと考えた。