

腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響とその影響因子
及び用法用量調整に関する研究

2019年

加藤 学

腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響とその影響因子
及び用法用量調整に関する研究

2019年

加藤 学

目次

| | |
|--|----|
| 1. 序章 | 7 |
| 1.1 背景 | 7 |
| 1.1.1 医薬品の体内挙動 | 7 |
| 1.1.2 薬物動態における肝機能及び腎機能の重要性 | 7 |
| 1.2 本研究の目的 | 12 |
| 1.2.1 ミロガバリン | 12 |
| 1.2.2 DS-8500a | 14 |
| 1.3 本研究の構成 | 16 |
| 1.4 参考文献 | 17 |
| 2. 第 1 章 腎排泄型薬剤である新規鎮痛薬ミロガバリンの腎機能低下者における体内動態及び至適用量 | 21 |
| 2.1 緒言 | 21 |
| 2.2 本研究の目的 | 25 |
| 2.3 方法 | 25 |
| 2.3.1 試験デザイン | 26 |
| 2.3.2 被験者 | 26 |
| 2.3.3 血漿中及び尿中薬物濃度測定 | 28 |
| 2.3.4 薬物動態解析 | 29 |
| 2.3.5 腎機能による薬物動態への影響の検討 | 30 |
| 2.4 結果 | 31 |
| 2.4.1 被験者背景 | 31 |
| 2.4.2 薬物動態 | 31 |
| 2.4.3 腎機能による薬物動態への影響 | 35 |
| 2.4.4 安全性 | 37 |
| 2.5 考察 | 38 |
| 2.6 腎機能障害患者での用法用量について | 40 |
| 2.7 小括 | 49 |
| 2.8 参考文献 | 50 |
| 3. 第 2 章 肝代謝型薬剤である新規糖尿病治療薬 DS-8500a の肝機能又は腎機能低下者における体内動態 | 52 |
| 3.1 緒言 | 52 |
| 3.2 研究の目的 | 54 |
| 3.3 健康成人における体内動態 | 55 |
| 3.3.1 本研究の目的 | 55 |

| | | |
|---------|----------------------------------|----|
| 3.3.2 | 方法..... | 55 |
| 3.3.3 | 試験デザイン..... | 55 |
| 3.3.4 | 被験者..... | 56 |
| 3.3.5 | 血漿中薬物濃度測定..... | 57 |
| 3.3.6 | 薬物動態解析..... | 57 |
| 3.3.7 | 結果..... | 58 |
| 3.3.7.1 | 被験者背景..... | 58 |
| 3.3.7.2 | 薬物動態..... | 59 |
| 3.3.7.3 | 安全性..... | 61 |
| 3.3.8 | 考察..... | 61 |
| 3.4 | 肝機能又は腎機能低下者における体内動態..... | 63 |
| 3.4.1 | 本研究の目的..... | 63 |
| 3.4.2 | 方法..... | 63 |
| 3.4.3 | 試験デザイン..... | 63 |
| 3.4.4 | 被験者..... | 64 |
| 3.4.5 | 血漿中薬物濃度測定..... | 66 |
| 3.4.6 | 薬物動態解析..... | 67 |
| 3.4.7 | 肝機能及び腎機能による薬物動態への影響の検討..... | 68 |
| 3.4.7.1 | 肝機能障害患者における検討..... | 68 |
| 3.4.7.2 | 腎機能障害患者における検討..... | 68 |
| 3.4.8 | 尿毒素の DS-8500a 血漿蛋白結合への影響の検討..... | 68 |
| 3.4.9 | 結果..... | 69 |
| 3.4.9.1 | 被験者背景..... | 69 |
| 3.4.9.2 | 肝機能障害試験の薬物動態..... | 70 |
| 3.4.9.3 | 腎機能障害試験の薬物動態..... | 75 |
| 3.4.9.4 | 遊離型薬物濃度..... | 80 |
| 3.4.9.5 | 尿毒素添加による血漿蛋白結合への影響..... | 83 |
| 3.4.9.6 | 安全性..... | 83 |
| 3.4.10 | 考察..... | 84 |
| 3.5 | 小括..... | 86 |
| 3.6 | 参考文献..... | 88 |
| 4. | まとめ..... | 91 |
| 5. | 主論文目録..... | 94 |
| 6. | 謝辞..... | 96 |

| | | |
|------------|---|----|
| Table 1-1 | 用量調整が必要とされる薬剤例..... | 9 |
| Table 1-2 | Estimated GFR (eGFR) 又は Estimated Creatinine Clearance (CCr) ^a による腎機能分類..... | 10 |
| Table 1-3 | Child-Pugh 分類..... | 11 |
| Table 2-1 | ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ..... | 23 |
| Table 2-2 | ミロガバリン及び代謝物の累積尿中排泄率..... | 24 |
| Table 2-3 | 血液透析実施時のパラメータ..... | 30 |
| Table 2-4 | 被験者背景..... | 31 |
| Table 2-5 | ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ..... | 33 |
| Table 2-6 | ミロガバリンの尿中動態パラメータ..... | 35 |
| Table 2-7 | 正常腎機能群に対する腎機能障害群の薬物動態パラメータの比..... | 36 |
| Table 2-8 | 神経障害性疼痛患者における腎機能分類毎のプレガバリンの用法用量..... | 39 |
| Table 2-9 | ミロガバリンのメリット及びデメリット..... | 42 |
| Table 2-10 | 漸増期の浮動性めまいの発現状況..... | 45 |
| Table 2-11 | 腎機能低下者のミロガバリンの投与量..... | 49 |
| Table 3-1 | 被験者背景..... | 59 |
| Table 3-2 | DS-8500a 薬物動態パラメータ (投与 1 日目)..... | 60 |
| Table 3-3 | DS-8500a 薬物動態パラメータ (投与 7 日目)..... | 61 |
| Table 3-4 | Child-Pugh 分類..... | 65 |
| Table 3-5 | 尿毒素及びその添加濃度..... | 69 |
| Table 3-6 | 被験者背景..... | 70 |
| Table 3-7 | DS-8500a 血漿中薬物動態パラメータ..... | 71 |
| Table 3-8 | 正常肝機能群に対する肝機能障害群の薬物動態パラメータの比..... | 72 |
| Table 3-9 | DS-8500a 加水分解代謝物 薬物動態パラメータ..... | 74 |
| Table 3-10 | DS-8500a に対する加水分解代謝物の薬物動態パラメータの比..... | 75 |
| Table 3-11 | DS-8500a 薬物動態パラメータ..... | 76 |
| Table 3-12 | 正常腎機能群に対する腎機能障害群の薬物動態パラメータの比..... | 78 |
| Table 3-13 | DS-8500a 加水分解代謝物の薬物動態パラメータ..... | 80 |
| Table 3-14 | DS-8500a に対する加水分解代謝物の薬物動態パラメータの比..... | 80 |

略語の一覧

| 略語 | 略してない表現 (英語) | 略してない表現 (日本語) |
|---------|--|-------------------------------------|
| ADPS | average daily pain score | 平均疼痛スコア |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the plasma (or blood) concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUCinf | area under the concentration-time curve extrapolated to infinity | 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUClast | area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last measured time point | 定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUCtau | area under the plasma concentration-time curve from 0 to time tau over a dosing interval at steady state | 投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BMI | body mass index= Body weight (kg) / Height (m) ² | 肥満度 = 体重 (kg) / 身長 (m) ² |
| cAMP | cyclic adenosine monophosphate | 環状アデノシン一リン酸 |
| CCr | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL | total body clearance | 全身クリアランス |
| CL/F | apparent total body clearance after oral administration | 見かけの全身クリアランス |
| CLR | renal clearance | 腎クリアランス |
| Cmax | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| EDTA-2K | ethylenediamine tetra-acetic acid dipotassium salt | エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推定糸球体濾過量 |
| EMA | european medicines agency | 欧州医薬品庁 |
| ESRD | end stage renal disease | 末期腎不全 |

| | | |
|--------------------|---|----------------------|
| DPNP | pain associated with diabetic peripheral neuropathy | 糖尿病性末梢神経障害性疼痛 |
| FDA | food and drug administration | 米国食品医薬品局 |
| Fe | fraction of the dose excreted into urine | 累積尿中排泄率 |
| Fu | unbound fraction | 非結合型分率 |
| GCP | good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GLP-1 | glucagon-like peptide-1 | グルカゴン様ペプチド-1 |
| GPR119 | G-protein coupled receptor 119 | G 蛋白結合受容体 119 |
| HBs | hepatitis B surface | B 型肝炎表面 |
| HCV | hepatitis C virus | C 型肝炎ウイルス |
| HIV | human immunodeficiency virus | ヒト免疫不全ウイルス |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 |
| MATE | multidrug and toxin extrusion | 有機カチオン性薬物排出輸送体 |
| MRT _{inf} | mean residence time | 平均滞留時間 |
| NGSP | national glycohemoglobin standardization program | 全米グリコヘモグロビン標準化プログラム |
| NOAEL | no observed adverse effect level | 無毒性量 |
| OAT | organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OCT | organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| PHN | post-herpetic neuralgia | 帯状疱疹後神経痛 |
| PPK | population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| Robs | observed cumulative coefficient | 累積係数 |
| STS | serological test for syphilis | 梅毒血清反応 |
| t _{1/2} | terminal elimination half-life | 終末相の消失半減期 |
| T2DM | type 2 diabetes | 2 型糖尿病 |
| t _{max} | time to reach the maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TP | treponema pallidum | 梅毒トレポネーマ |
| UDP | Uridine 5'-diphosphate | ウリジン二リン酸 |
| UGT | UDP-glucuronosyltransferase | UDP-グルクロン酸転移酵素 |

| | | |
|---------|--|----------|
| V_z/F | apparent volume of distribution based on the terminal phase | 見かけの分布容積 |
|---------|--|----------|

1. 序章

1.1 背景

1.1.1 医薬品の体内挙動

医薬品の用量、体内挙動及び生体の反応（有効性及び副作用）の3者の関係を知ることは、個々の患者に対して医薬品を安全かつ有効に使用するために重要である。同じ投与量を投与した場合でも、個々の患者によってその薬物動態が異なり、その変動要因として、年齢、性別、体重、遺伝因子、疾病の重症度、合併疾患、食事内容、飲酒及び喫煙の習慣、併用薬物等の内因性及び外因性因子が報告されている。従って、臨床試験において、医薬品候補化合物の薬物動態を精査することは、有効性あるいは安全性を裏付けるとともに、多様な患者に対する至適用法用量の決定等、上市後の医薬品適正使用のために重要である。また、それらは薬物代謝酵素の遺伝子型などの患者特性や病態に応じて医薬品のリスク／ベネフィットのバランスを考慮した個別化医療を行う上でも有用な情報となる。

個々の患者に対する至適用法用量は、望ましい効果（有効性）のみならず、望ましくない効果（副作用）の双方に関する用量—反応関係によって、つまり当該患者に対するベネフィットとリスクを考慮した上で決定する必要がある。このため、医薬品の開発段階では、用量設定試験及び検証試験で有効性及び安全性を確認するとともに、その薬物動態を評価することで用量と薬物動態の関係、薬物動態と有効性及び安全性の関係を精査し、さらに薬物動態に及ぼす影響因子とその影響の大きさを評価する。臨床推奨用量は、用量—薬物動態—反応関係に基づき、治療上の必要性を考慮して、バランスのよいものを選択することが望ましい。

1.1.2 薬物動態における肝機能及び腎機能の重要性

腎臓及び肝臓は、薬物の体内からの除去に重要な役割を担う臓器であるが、疾患、薬物による毒性や加齢による影響などによりその機能が低下する。腎臓や肝臓の機能が低下した患者では、薬物の排泄や代謝が低下し、それらの機能が正常な患者とは異なった薬物動態を示す場合がある。Figure 1-1 に示すとおり、腎機能の低下に伴い腎クリアランスが低下し (1)、Figure 1-2 に示すとおり、肝機能の低下に伴い肝代謝酵素によるクリアランスが低下する (2) こと

が報告されている。実際に Table 1-1 に示すとおり、多くの薬剤において、腎機能または肝機能障害患者では、これら臓器が正常な患者とは異なった用量が必要もしくは推奨されている (3,4)。

Figure 1-1 腎機能と薬物クリアランス

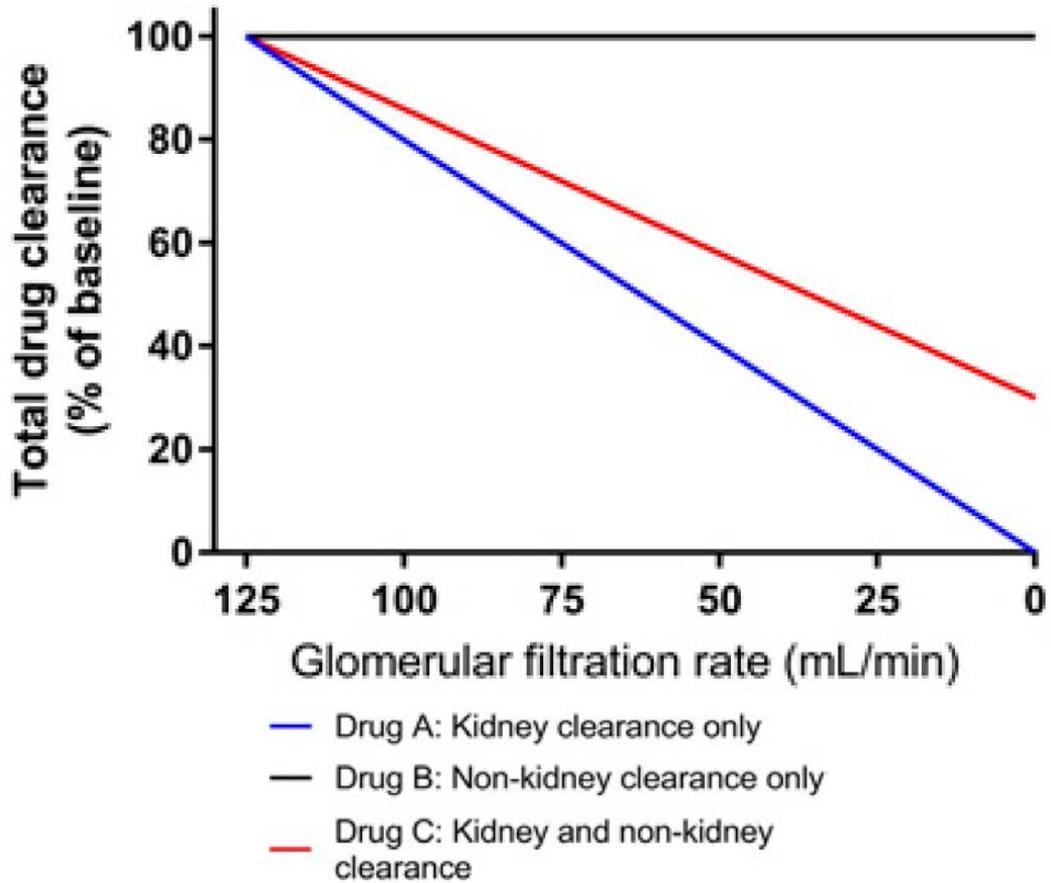


Figure 1-2 肝機能と CYP によるクリアランス

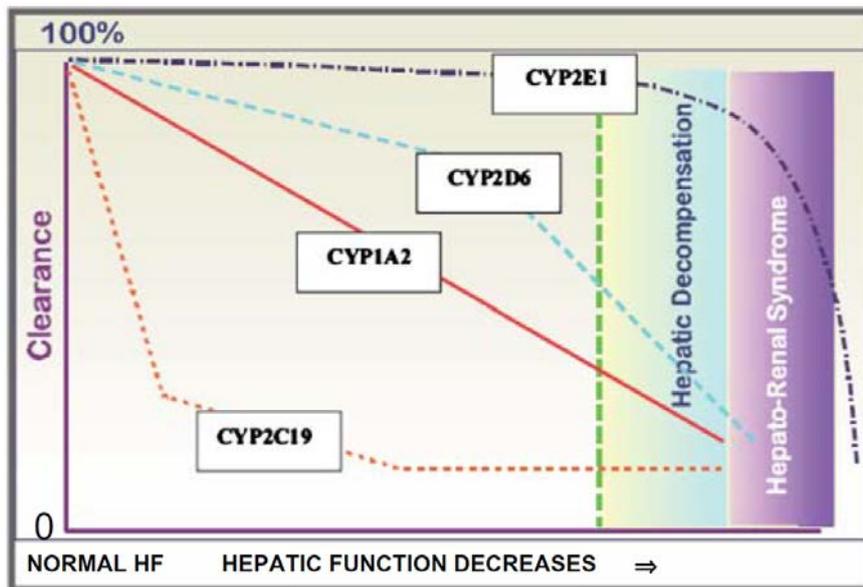


Table 1-1 用量調整が必要とされる薬剤例

| | |
|----------------------|---|
| 腎機能障害患者で用量調整が必要な薬剤 | カプトプリル、エナラプリル、アテノロール、ナドロール、スピロノラクトン、メトホルミン、フルコナゾール、イトラコナゾール、アシクロビル、メロペネム、セファクロル、クラリスロマイシン、アモキシシリン、ロスバスタチン、アロプリノール、ファモチジン、ガバペンチン、ラニチジン |
| 慢性肝障害患者で用量調整が推奨される薬剤 | アロプリノール、アミトリプチリン、ジアゼパム、エリスロマイシン、フルオロウラシル、フルオキセチン、グリベンクラミド、ハロペリドール、イマチニブ、イリノテカン、メトトレキサート、メトロニダゾール、ミトキサントロン、オフロキサシン、プロカインアミド、ラニチジン、リファンピシン、ソラフェニブ、スキサメトニウム、テリスロマイシン、チゲサイクリン、バルプロ酸、ベラパミル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ポリコナゾール、ジドブジン |

一般的に肝臓における代謝が主たる体内からの排泄経路である薬剤（肝代謝型薬剤）では、腎機能低下によりその曝露が変動しないことが想定されるが、このような薬剤であっても腎機能低下により代謝酵素やトランスポーターの活性が低下することによって、バイオアベイラビリティやクリアランスが変動することがいくつかの薬剤で報告されている（5,6）。また、血漿

アルブミンへの結合が高い薬剤では、腎機能障害に伴う血漿蛋白結合率低下により総血漿中濃度が低下する場合があります、その薬物動態の変動の要因の一つに腎機能低下に伴って血中濃度が上昇する尿毒素の影響が報告されている (7)。

このように薬物動態に対する腎機能及び肝機能低下の影響を理解することは当該薬物の主たる消失経路に関わらず重要であり、医薬品の開発段階で腎機能及び肝機能が低下した被験者における薬物動態を検討する必要がある。このため、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) 及び欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) では腎機能又は肝機能低下者を対象とした臨床試験の必要性や試験デザイン、データの解析方法及びその成績に基づいた用法用量の考え方などについてのガイダンスを発出している (8,9,10,11)。

腎機能の評価方法として、FDA 及び EMA のガイダンスでは、汎用されているクレアチニンクリアランスもしくは eGFR を推奨している。

Table 1-2 Estimated GFR (eGFR) 又は Estimated Creatinine Clearance (CCr) ^aによる腎機能分類

| Stage | Description ^b | eGFR ^c (mL/min/1.73m ²) | CCr ^d (mL/min) |
|-------|--------------------------------|---|---|
| 1 | Control (normal) GFR | ≥90 | ≥90 |
| 2 | Mild decrease in GFR | 60-89 | 60-89 |
| 3 | Moderate decrease in GFR | 30-59 | 30-59 |
| 4 | Severe decrease in GFR | 15-29 | 15-29 |
| 5 | End Stage Renal Disease (ESRD) | <15 not on dialysis Requiring dialysis | <15 not on dialysis Requiring dialysis |

a In some situations, collection of 24-hour urine samples for measurement of creatinine clearance, or 268 measurement of clearance of an exogenous filtration marker, may provide better estimates of GFR than the prediction equations. The situations include determination of GFR for patients in the following scenarios: undergoing kidney replacement therapy; acute renal failure; extremes of age, body size, or muscle mass; conditions of severe malnutrition or obesity; disease of skeletal muscle; or on a vegetarian diet.

b Stages of renal impairment are based on K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease (CKD) from the National Kidney Foundation in 2002; GFR: glomerular filtration rate;

c eGFR: estimate of GFR based on an MDRD equation;

d CCr: estimated creatinine clearance based on the C-G equation.

肝機能の評価方法として、FDA 及び EMA のガイダンスでは Child-Pugh 分類を推奨している。この分類は2つの臨床症状(encephalopathy and ascites)と3つの臨床検査(S-albumin、S-bilirubin、prothrombin time)に基づき、合計スコアが5~6の場合は軽度 (A)、7~9の場合は中等度 (B)、10~15の場合は重度 (C) の3つのカテゴリーに分類する。

Table 1-3 Child-Pugh 分類

| | Points Scored for Observed Findings | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|------------|----------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Encephalopathy grade* | none | 1 or 2 | 3 or 4 |
| Ascites | Absent | Slight | Moderate |
| Serum bilirubin, mg/dL | < 2 | 2 to 3 | >3 |
| Serum albumin, g/dL | >3.5 | 2.8 to 3.5 | <2.8 |
| Prothrombin time, sec prolonged | <4 | 4 to 6 | >6 |

*Grade 0: normal consciousness, personality, neurological examination, electroencephalogram

Grade 1: restless, sleep disturbed, irritable/agitated, tremor, impaired handwriting, 5 cps waves

Grade 2: lethargic, time-disoriented, inappropriate, asterixis, ataxia, slow triphasic waves

Grade 3: somnolent, stuporous, place-disoriented, hyperactive reflexes, rigidity, slower waves

Grade 4: unrousable coma, no personality/behavior, decerebrate, slow 2-3 cps delta activity

1.2 本研究の目的

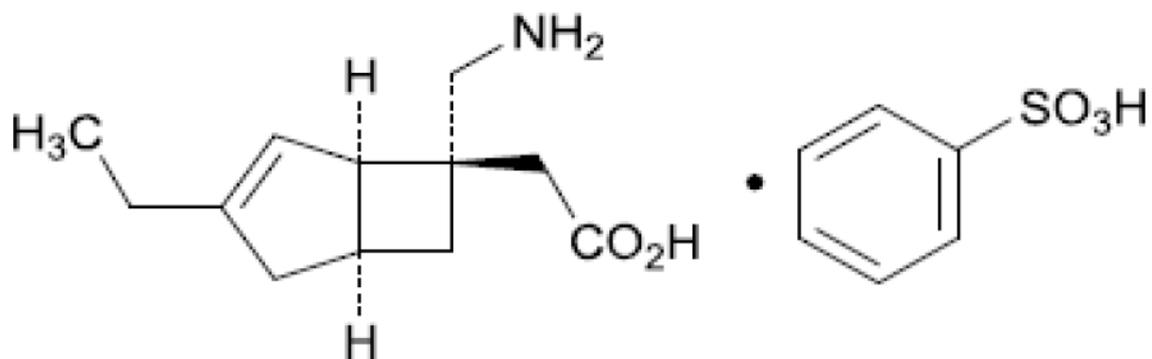
本研究は、腎機能低下による体内動態の変動について、腎排泄型薬剤及び肝代謝型薬剤を用いてその詳細を検討し、腎機能低下時の体内動態変動の大きさ及びその要因を解明することで、腎機能低下患者における至適用法用量の調整方策を設計するものである。

本研究では、腎排泄型薬剤として疼痛治療薬であるミロガバリン、肝代謝型薬剤として DS-8500a を用いて検討を行なった。以下に両薬剤の特性を示す。

1.2.1 ミロガバリン

ミロガバリンは、カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ サブユニットに強力かつ特異的に結合する新規のカルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンドである。

Figure 1-3 ミロガバリンの構造式・分子量



分子量：367.46

カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンドであるガバペンチン及びプレガバリンは、主に脊髄後角で過剰な神経伝達を抑制することにより、痛みの緩和をもたらすと考えられている(12,13,14)。そのメカニズムは完全には解明されていないが、カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンドは電位依

存性カルシウムチャネルを介してカルシウムの流入を減少させ、グルタミン酸、ノルアドレナリン、サブスタンス P などの興奮性神経伝達物質の放出を抑制することが、神経障害性疼痛の動物モデルで示されている (12,13,14)。

ミロガバリンの非臨床試験では、 $\alpha 2\delta$ サブユニットのうち特に鎮痛効果への関与が示されている $\alpha 2\delta-1$ サブユニットからの解離が、プレガバリンと比較して遅いことが確認されている (15,16)。また、神経障害性疼痛モデルであるストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットで低下した疼痛閾値は、ミロガバリン又はプレガバリンの投与によって改善し、ミロガバリンはプレガバリンを上回る疼痛閾値低下に対する改善作用を示した (16)。これらの結果から、ミロガバリンは強い鎮痛効果が期待されるため、ミロガバリンが臨床試験で有効性が検証された用量で、臨床的に意味のある鎮痛効果を持ち、忍容性に問題なく使用可能であることが示されれば、新たな $\alpha 2\delta$ リガンドとして、神経障害性疼痛に対する治療のアンメットニーズを満たす、有用な薬剤となることが期待される。

ミロガバリンの治療対象である末梢性神経障害性疼痛の代表的な疾患として、糖尿病性末梢神経障害性疼痛 (DPNP) 及び帯状疱疹後神経痛 (PHN) が挙げられる (17,18)。DPNP 及び PHN は、類似の疼痛メカニズムを有し、末梢神経系の原発病変又は機能障害によって引き起こされると考えられている。日本人及びアジア人における上記の末梢性神経障害性疼痛患者を対象とした 2 つの Phase 3 試験を実施した結果、主要評価項目である第 14 週の (ADPS) のベースラインからの変化量は、DPNP 試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02318706) では、プラセボ群で-1.31、15 mg×1/日群、10 mg×2/日群、15 mg×2/日群でそれぞれ-1.34、-1.47、-1.81 であり、15 mg×2/日群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が確認された。PHN 試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02318719) では、プラセボ群で-1.20、15 mg×1/日群、10 mg×2/日群、15 mg×2/日群でそれぞれ-1.61、-1.68、-1.97 であり、すべてのミロガバリン群でプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が確認された。

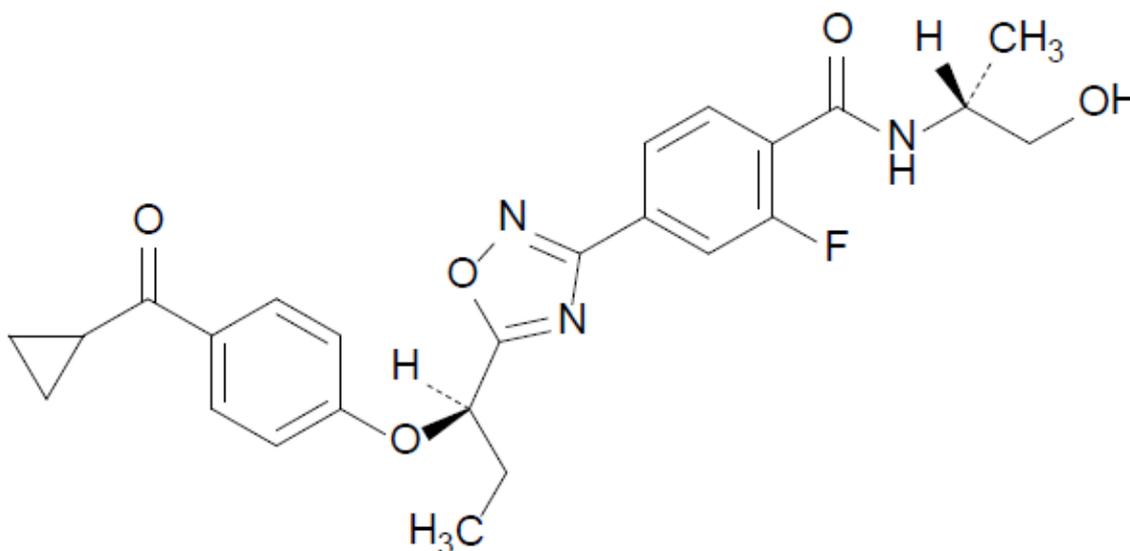
また、ミロガバリンの 1 日投与量として最大 15 mg 1 日 2 回までの忍容性は良好であり、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。さらに、DPNP 試験及び PHN 試験での投与群

ごとの有害事象の発現率には大きな違いはなく、いずれの試験もミロガバリンの 1 日投与量が多いほど有害事象の発現率は高値を示したものの、有害事象の多くは軽度又は中等度であった。両試験で比較的良好と認められた有害事象は同様であり、それらの有害事象による中止の割合は低かった。なお、これらの Phase 3 試験では、ミロガバリン投与開始初期の安全性に配慮し、固定用量期の前に 1 又は 2 週間の漸増期を設定した。漸増期の用法用量は、10 mg 1 日 1 回で 1 週間投与、10 mg×2/日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与、15 mg×2/日群では 5 mg 1 日 2 回で 1 週間投与した後、10 mg 1 日 2 回で 1 週間投与とした。曝露-応答解析の結果、傾眠及び浮動性めまいの発現確率は Cmax の増加に伴って上昇したが、ハザードは時間の経過に伴い減少した。投与開始後 2 週間の漸増期の設定により、傾眠及び浮動性めまいの発現確率は低下すると考えられた。

1.2.2 DS-8500a

DS-8500a は新規 G-protein coupled receptor 119 (GPR119) 作動薬である。

Figure 1-4 DS-8500a 構造式・分子量



分子量：467.49

GPR119 は G 蛋白質共役型受容体の一つであり、ヒト小腸 L 細胞及び膵 β 細胞に高い発現が認められている (19,20)。GPR119 作動薬は、ヒト GPR119 発現細胞株で濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ (21)、マウス大腸 L 細胞由来の glucagon gene-simian virus-40 large T-antigen 細胞において glucagon-like peptide-1 の分泌を促進する (20)。マウスでは単離膵島でグルコース濃度依存性のインスリン分泌を促進し (21)、経口糖負荷試験で耐糖能を改善する (19,20)。さらに、T2DM モデルマウスでインスリンを始めとする膵 β 細胞の制御に必要な遺伝子発現を増加する (22)。これらの知見より、GPR119 作動薬にはグルコース依存性インスリン分泌促進作用による血漿中血糖低下作用と、長期投与による膵 β 細胞の機能改善が期待される。

DS-8500a は非臨床薬理試験でヒト GPR119 遺伝子を発現させた CHO-K1 細胞でアゴニスト作用を有し、耐糖能不全動物である Zucker fatty ラットの耐糖能を改善した (23)。

日本人 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照多施設共同二重盲検並行群間比較試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02222350) では、24 時間加重平均血糖値変化量を指標として DS-8500a の有効性を検討した (24)。その結果、24 時間加重平均血糖値の投与 28 日目でのベースラインからの最小二乗平均変化量 (標準誤差) は、プラセボ群で 0.23 (0.194) mmol/L、10 mg 群で-0.51 (0.198) mmol/L、75 mg 群で-0.82 (0.194) mmol/L であった。各 DS-8500a 群とプラセボ群の 24 時間加重平均血糖値変化量の最小二乗平均値の差 (95%信頼区間[CI: confidential interval]) は、10 mg 群で-0.74 (-1.29, -0.19) mmol/L、75 mg 群で-1.05 (-1.59, -0.50) mmol/L であった。10 mg 群と 75 mg 群の 24 時間加重平均血糖値は、プラセボ群に比較して有意に減少した (P = 0.009 [10 mg 群]、P < 0.001 [75 mg 群])。

1.3 本研究の構成

本研究は、著者が試験責任者として計画立案及びデータ評価に携わったミロガバリンの腎機能低下患者を対象とした臨床試験、また DS-8500a の健康成人を対象とした反復投与試験及び肝・腎機能低下患者を対象とした臨床試験に基づき実施した。また、ミロガバリンにおいて解析担当者が実施した母集団解析結果に基づき、腎機能低下患者における臨床用量の設計を行なった。DS-8500a において薬物動態研究担当者が実施した非結合型血漿中濃度測定及び尿毒素添加による DS-8500a の血漿蛋白結合への影響の検討結果に基づき、腎機能低下患者における臨床用量の検討を行なった。

1.4 参考文献

- 1) Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, and Roberts DM, Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease Fundamental Principles, Clin J Am Soc Nephrol, 13, 1085–1095, 2018
- 2) Verbeeck RK, Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction, Eur J Clin Pharmacol, 64, 1147–1161, 2008
- 3) Munar MY, and Singh H, Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease, Am Fam Physician, 75, 1487-1496, 2007
- 4) Leonor Periañez-Párraga, Iciar Martínez-López, Pere Ventayol-Bosch, Francesc Puigventós-Latorre and Olga Delgado-Sánchez, Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease, Rev Esp Enferm Dig, 104, 165-184, 2012
- 5) Dreisbach AW, and Lertora JJ, The Effect of Chronic Renal Failure on Drug Metabolism and Transport, Expert Opin Drug Metab Toxicol, 4(8), 1065–1074, 2008
- 6) Nolin TD, Altered nonrenal drug clearance in ESRD, Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 17, 555–559, 2008
- 7) Dreisbach AW and Flessner MF. Drug metabolism and chronic kidney disease. In: Kimmel PL and Rosenberg ME, editors. Chronic renal disease. California: Academic, 674–681, 2015
- 8) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry; pharmacokinetics in patients with impaired renal function - study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. (March, 2010).
- 9) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry; pharmacokinetics in patients with impaired

- hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. (May, 2003).
- 10) European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. EMA/83874/2014. (Feb. 20, 2014).
 - 11) European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. CPMP/EWP/2339/02. (Feb. 17, 2005).
 - 12) Li CY, Zhang XL, Matthews EA, Li KW, Ambereen K, Amin B, Jimmy G, Michael SG, Anthony HD, Guoping F, and Z. DavidL. Calcium channel $\alpha 2\delta 1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain*, 125(1-2), 20-34, 2006
 - 13) Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin - calcium channel $\alpha 2\text{-}\delta$ [Cav $\alpha 2\text{-}\delta$] ligands. *Pain*, 142(1-2), 13-16, 2009
 - 14) Field MJ and Li Z, Schwartz JB. Ca²⁺ channel $\alpha 2\text{-}\delta$ ligands for the treatment of neuropathic pain. *J Med Chem*, 50(11), 2569-2575, 2007
 - 15) Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su TZ, Bramwell S, Corradini L, England S, Winks J, Kinloch RA, Hendrich J, Dolphin AC, Webb T, and Williams D. Identification of the $\alpha 2\text{-}\delta\text{-}1$ subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(46), 17537-17542, 2006
 - 16) Domon Y, Arakawa N, Inoue T, Matsuda F, Takahashi M, Yamamura N, Kai K, and Kitano Y. Binding Characteristics and Analgesic Effects of Mirogabalin, a Novel Ligand for the $\alpha 2\delta$ Subunit of Voltage-Gated Calcium Channels. *J Pharmacol Exp Ther*, 365(3), 573-582, 2018
 - 17) European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal

- products intended for the treatment of pain. (July, 2017).
- 18) European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. (July, 2007).
 - 19) Soga T, Ohishi T, Matsui T, Saito T, Matsumoto M, Takasaki J, Matsumoto S, Kamohara M, Hiyama H, Yoshida S, Momose K, Ueda Y, Matsushime H, Kobori M, and Furuichi K. Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 326(4), 744-751, 2005. Erratum in: *Biochem Biophys Res Commun*, 329(1), 417, 2005
 - 20) Chu ZL, Carroll C, Alfonso J, Gutierrez V, He H, Lucman A, Pedraza M, Mondala H, Gao H, Bagnol D, Chen R, Jones RM, Behan DP, and Leonard J. A role for intestinal endocrine cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic Peptide release. *Endocrinology*, 149(5), 2038-2047, 2008
 - 21) Chu ZL, Jones RM, He H, Carroll C, Gutierrez V, Lucman A, Moloney M, Gao H, Mondala H, Bagnol D, Unett D, Liang Y, Demarest K, Semple G, Behan DP, and Leonard J. A role for beta-cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release. *Endocrinology*, 148(6), 2601-2609, 2007
 - 22) Yoshida S, Ohishi T, Matsui T, Tanaka H, Oshima H, Yonetoku Y and Shibasaki M. The role of small molecule GPR119 agonist, AS1535907, in glucose-stimulated insulin secretion and pancreatic β -cell function. *Diabetes Obes Metab*, 13(1), 34-41, 2011
 - 23) Matsumoto K, Yoshitomi T, Ishimoto Y, Tanaka N, Takahashi K, Watanabe A, and Chiba K, DS-8500a, an Orally Available G Protein-Coupled Receptor 119 Agonist, Upregulates Glucagon-Like Peptide-1 and Enhances Glucose-Dependent Insulin Secretion and Improves Glucose Homeostasis in Type 2 Diabetic Rats, *J Pharmacol Exp*

Ther, 367, 509-517, 2018

- 24) Inagaki N, Chou HS, Tsukiyama S, Washio T, Shiosakai K, Nakatsuka Y, and Taguchi T. Glucose-lowering effects and safety of DS-8500a, a G protein-coupled receptor 119 agonist, in Japanese patients with type 2 diabetes: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase II study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017.

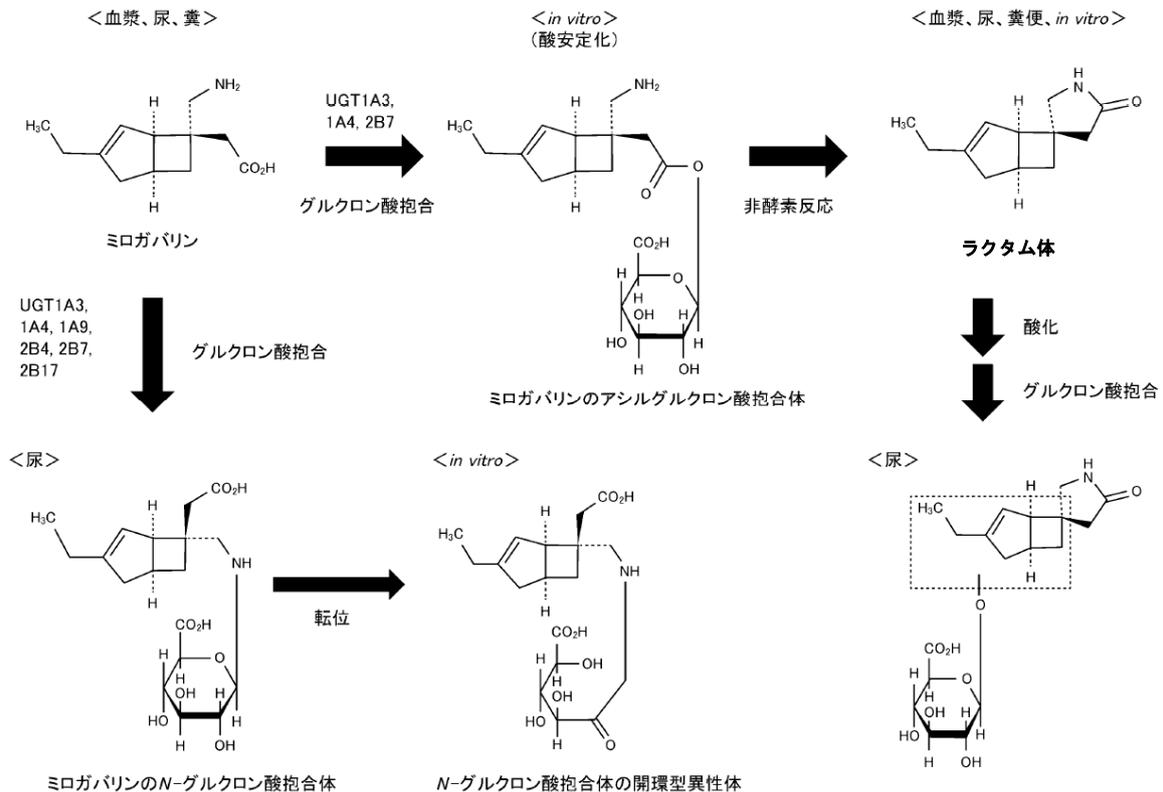
2. 第1章 腎排泄型薬剤である新規鎮痛薬ミロガバリンの腎機能低下者における体内動態及び至適用量

2.1 緒言

ミロガバリンは、カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ サブユニットに強力かつ特異的に結合する新規のカルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンドであり、主に脊髄後角で過剰な神経伝達を抑制することにより、痛みの緩和をもたらすと考えられている(1,2,3)。ミロガバリンの薬物動態について、その体内からの排泄は、非臨床試験及び臨床薬理試験の結果より、主に尿中へ排泄される経路であることが明らかになっている。これまでに得られているミロガバリンの非臨床薬物動態試験及び健康成人における薬物動態試験の結果について、以下に示す。

非臨床薬物動態試験の結果(4)、ラット及びサルに1、3、又は10 mg/kgを単回経口投与した場合、ミロガバリンの血漿中濃度は、ラットで0.50時間以内、カニクイザルで2時間以内に最高血漿中濃度(C_{max})に到達し、消失半減期(t_{1/2})は両動物種ともに約4~5時間であった。ミロガバリンの血漿中濃度曲線下面積値(AUC)及びC_{max}は投与量にほぼ比例して増加した。3 mg/kgを経口投与したときの生物学的利用率は、ラットで97.6%、カニクイザルで85.2%と高値であった。マウス、ラット、サル、及びヒトでのミロガバリンの*in vitro*血漿蛋白結合率は比較的低く、マウスで18.0%~23.4%、ラットで21.4%~24.2%、サルで10.7%~12.3%、ヒトで23.4%~25.5%であった。マウス、ラット、及びサルでは、ミロガバリンはほとんど代謝されなかったが、未変化体以外にミロガバリンのラクタム体、ミロガバリンの酸化体、ミロガバリンのグルクロン酸抱合体、ミロガバリンのラクタム体の酸化体のO-グルクロン酸抱合体が同定された。排泄経路については、カニクイザルに[¹⁴C]標識ミロガバリン(3 mg/kg)を単回経口投与したとき、投与168時間後までに、投与放射能の77.75%が尿中に、9.60%が糞中に排泄された。ミロガバリンの能動的な腎分泌には、有機アニオン及びカチオントランスポーター(OAT1、OAT3及びOCT2)が取り込みトランスポーターとして、有機カチオン性薬物排出輸送体(MATE1及びMATE2-K)が排泄トランスポーターとして関与する。

Figure 2-1 ミロガバリンの推定代謝経路



健康成人でのミロガバリンの薬物動態は、米国健康成人を対象とした第 I 相単回経口投与試験、米国健康高齢被験者を対象とした第 I 相反復経口投与試験、日本人、韓国人、中国人、及び白人健康成人を対象とした第 I 相民族差検討、単回経口並びに反復経口投与試験で評価した。ヒトにおけるマスバランスは、健康成人男性を対象に [14C] 標識ミロガバリンを単回経口投与し、血漿中及び全血中の薬物動態、尿及び糞便中への回収率、並びに代謝物のプロファイルの評価した。

米国健康成人を対象とした第 I 相単回経口投与試験において 3~75 mg のミロガバリンを単回経口投与したときのミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータを Table 2-1 に示す (5)。

Table 2-1 ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ

| Parameter | DS-5565 Dose | | | | | |
|-------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 3 mg N = 6 | 5 mg N = 6 | 10 mg N = 6 | 30 mg N = 6 | 50 mg N = 6 | 75 mg N = 6 |
| C_{max} (ng/mL) | | | | | | |
| Mean | 48.6 | 78.3 | 205 | 433 | 671 | 1060 |
| SD | 8.5 | 18.0 | 64.0 | 67.9 | 153 | 459 |
| AUC_{last} (ng·h/mL) | | | | | | |
| Mean | 169.8 | 259.6 | 590.8 | 1670 | 3214 | 4874 |
| SD | 20.0 | 26.2 | 82.3 | 231.5 | 395.9 | 1402 |
| AUC_{0-inf} (ng·h/mL) | | | | | | |
| Mean | 184.2 | 276.2 | 614.1 | 1682 | 3231 | 4896 |
| SD | 21.8 | 26.9 | 84.0 | 233.4 | 393.0 | 1396 |
| t_{max} (h) | | | | | | |
| Median | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| Min, Max | 0.50, 1.00 | 0.50, 2.00 | 1.00, 1.50 | 1.00, 1.50 | 1.00, 2.00 | 1.00, 1.50 |
| $t_{1/2}$ (h) | | | | | | |
| Mean | 3.31 | 2.96 | 3.32 | 3.37 | 3.82 | 4.94 |
| SD | 0.37 | 0.2 | 0.8 | 0.3 | 0.3 | 2.9 |
| CL/F (L/h) | | | | | | |
| Mean | 16.50 | 18.24 | 16.55 | 18.09 | 15.67 | 16.19 |
| SD | 2.13 | 1.76 | 2.39 | 2.21 | 1.95 | 3.78 |
| Fe_{0-72} | | | | | | |
| Mean | 0.6324 | 0.6844 | 0.7146 | 0.6811 | 0.6503 | 0.6075 |
| SD | 0.0468 | 0.1030 | 0.0885 | 0.0640 | 0.0190 | 0.0802 |
| CL_r (L/h) | | | | | | |
| Mean | 10.41 | 12.39 | 11.74 | 12.39 | 10.19 | 9.957 |
| SD | 1.34 | 1.34 | 1.52 | 2.22 | 1.26 | 3.11 |

AUC_{0-inf} : area under the concentration–time curve extrapolated to infinity, AUC_{last} : area under the plasma concentration–time curve from 0 to the last measured time point, CL/F: apparent total clearance, CL_r : renal clearance, C_{max} = maximum plasma concentration, Fe_{0-72} : fraction of the dose excreted into urine from 0 to 72 hours, max: maximum, min: minimum, t_{max} : time to reach the maximum plasma concentration, $t_{1/2}$: half-life, SD: standard deviation

Note: DS-5565 dose is expressed as dose mirogabalin, the free form of DS-5565.

健康成人にミロガバリンを投与したとき、 C_{max} 到達時間 (t_{max}) は約 1 時間、 $t_{1/2}$ は約 2 ~ 5 時間、見かけの全身クリアランス (apparent total body clearance after oral administration: CL/F) は約 14~19 L/h、見かけの終末相分布容積 (apparent volume of distribution based on the terminal phase: V_z/F) は約 53~116 L であった。 C_{max} 及び AUC_{inf} はミロガバリン 3~75 mg の範囲で投与量と比例して増加した。高齢者を対象とした反復投与

試験では、14 日間の反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。米国マスバランス試験では¹⁴C 標識したミロガバリンを 30 mg 投与した結果、尿中の回収率の算術平均値は、総放射能が 96.85% 及びミロガバリンが 76.38% であった。また、腎クリアランス (CLR) の算術平均値は、総放射能が 10.2 L/h 及びミロガバリンが 13.3 L/h であった。尿中放射能回収率が高かったこと、及びミロガバリンの代謝経路の初発反応であるグルクロン酸抱合反応が消化管腔内では起こらないことから、ミロガバリンの経口吸収性は良好 (投与量の 95% 超が吸収された) と考えられた。また、ミロガバリン消失の約 13%~21% が代謝によるものであり、主な代謝経路はグルクロン酸抱合反応であった。健康成人を対象とした試験及び *in vitro* 試験より、ミロガバリンのグルクロン酸抱合代謝経路として、アシルグルクロン酸抱合代謝経路及び N-グルクロン酸抱合代謝経路の 2 つの経路が推定され、*in vitro* 試験からいずれも UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) が関与することが示唆された。ミロガバリンラクタム体代謝物、及び酸化されたミロガバリンラクタム体代謝物のグルクロン酸抱合体はそれぞれ投与量の 4% 未満がヒト尿中に認められた。糞便中排泄率は 2% 未満とごくわずかであった。

Table 2-2 ミロガバリン及び代謝物の累積尿中排泄率

| | 累積尿中排泄率 (%) |
|------------------|--------------|
| 尿中総放射能 | 96.85 (1.15) |
| 尿中ミロガバリン | 76.38 (1.63) |
| 尿中ミロガバリンラクタム体代謝物 | 0.60 (0.30) |

算術平均値 (SD)

また、本試験に先立ち実施した外国人腎機能障害患者を対象とした単回投与試験では、腎機能の低下に伴い、AUC が増加した。AUC の幾何平均値は、正常腎機能群に対して、軽度腎機能障害群で約 1.4 倍、中等度腎機能障害群で約 2 倍、重度腎機能障害群で約 4 倍、末期腎不全群で約 5 倍増加した (6)。

以上、ミロガバリンの薬物動態特性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤の用法用量は腎機能の指標であるクレアチニンクリアランスに基づき厳密に規定することが必要であり、日本人腎機能低下患者における本剤の有効性及び安全性、薬物動態のデータを取得する必要があると考えられる。しかし、日本人腎機能低下患者におけるミロガバリンの薬物動態を評価するために、日本人の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相検証試験に腎機能低下患者を組み入れてその薬物動態を評価することは実施可能性の観点から容易ではない。そこで、既存のミロガバリンデータ及び先行開発された同効類薬であるプレガバリンを参考に、日本人腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験を計画した。

2.2 本研究の目的

本研究は、腎排泄型薬剤である新規疼痛治療薬のミロガバリンを日本人の腎機能障害患者に投与した際の薬物動態及び安全性に対する腎機能低下の影響を評価し、腎機能障害患者におけるミロガバリンの至適投与量を検討することを目的とした。

2.3 方法

本治験は、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定された基準並びに平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(以下 GCP 省令という)及びヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し、全ての治験実施施設の治験審査委員会において事前に審査され、承認された後に実施した。

本治験に規定された検査を実施する前に、治験責任医師又は治験分担医師は同意・説明文書を用いて、治験の概要及び被験者の権利などを被験者本人に十分に説明し、治験参加について自由意思による同意を文書で得た。

本治験は医療法人社団慶幸会ピーワンクリニック、医療法人共創会 AMC 西梅田クリニック、医療法人社団清和会笠岡第一病院及び医療法人アプライドバイオファーマテック久留米臨床薬理クリニックにて実施した。

本治験の臨床試験情報は、Japic-CTI 132175 に登録した。

2.3.1 試験デザイン

本治験は多施設、非盲検、非対照試験である。FDA ガイダンス (7) を参考に、被験者を腎機能障害の程度に応じて 5 群に分類し、各群男女 2 名以上を組み入れた。ミロガバリン 5 mg 錠 1 錠を低カロリー食の摂取 2 時間後に単回経口投与した。スクリーニング検査から治験薬投与までは 30 日以内とし、治験薬投与後 2 日間は入院下で調査・観察・検査を行い、被験者の安全性を確認後、退院させた。投与 6~8 日後に事後検査を実施した。

本治験の投与量 (5 mg) は、以下を根拠に設定した。外国人腎機能障害患者を対象とした単回投与試験では、腎機能の低下に伴い AUC 及び Cmax は上昇し、特に末期腎不全群の AUC は、正常腎機能群と比較して約 5 倍、Cmax は約 1.56 倍上昇した。一方、日本人、韓国人、中国人及び白人健康成人を対象とした民族差検討試験では、日本人健康成人で 20 mg の単回投与及び 15 mg 1 日 2 回投与までの忍容性が確認され、民族間で薬物動態に明らかな違いは認められなかった。民族間で薬物動態に明らかな違いは認められていないこと及び外国人健康成人では 30 mg の単回投与までの忍容性が確認されていることから、本治験の末期腎不全患者に 5 mg 単回投与することは許容できると判断し、本治験の投与量を 5 mg とした。

2.3.2 被験者

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ自由意思によって自らが文書により同意した被験者を対象とした。

主な選択基準

- ・同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人
- ・スクリーニング検査時の body mass index (BMI) が 18.5 kg/m² 以上 30.0 kg/m² 未満の者
- ・スクリーニング検査時のクレアチンクリアランス (CCr : mL/min/1.73 m²) 推定値 (体表面積換算した Cockcroft-Gault 式に従う) *が、以下のいずれかに該当する者

正常腎機能群 : CCr>80

軽度腎機能障害群 : 50 ≤ CCr ≤ 80

中等度腎機能障害群：30≤CCr<50

重度腎機能障害群：CCr<30

末期腎不全群：血液透析を実施している患者（CCrによらない）

*: 体表面積換算した Cockcroft-Gault 式

$$\text{男性：} \quad \frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times \text{体重 (kg)} \times 1.73}{0.814 \times \text{血清クレアチニン (\mu\text{mol/L})} \times \text{BSA}}$$

$$\text{女性：} \quad \frac{(140 - \text{年齢 [歳]}) \times \text{体重 (kg)} \times 1.73 \times 0.85}{0.814 \times \text{血清クレアチニン (\mu\text{mol/L})} \times \text{BSA}}$$

$$\text{BSA} = 0.007184 \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times \text{体重 (kg)}^{0.425}$$

主な除外基準

- ・中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患を合併し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- ・薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- ・感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗体）の結果、異常が認められた者
- ・スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- ・既にミロガバリンの臨床試験に参加し、ミロガバリンの投与を受けた者
- ・妊娠中又は妊娠している可能性のある者、授乳中の者、治験期間中及び事後検査までに医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者

2.3.3 血漿中及び尿中薬物濃度測定

被験者前腕の皮静脈より 1 回 3 mL の静脈血を、EDTA-2K 加真空採血管に採取した。採血済みの真空採血管を 9 回以上ゆっくりと転倒して血液と抗凝固剤を混和し、速やかに氷冷した。採血から 30 分以内に検体を 10 分間遠心分離した (4°C、1500×g)。得られた血漿を、約 0.5 mL 及び残量を 2 本の保存容器に分取 (セット 1 及びセット 2) して採血から 60 分以内に凍結し、薬物濃度測定施設に発送するまで冷凍保存 (設定温度: -20°C 以下) した。

採血時点: 投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、9、12、24、36、48 時間後

末期腎不全群では投与 24 時間後に 4 時間の血液透析を実施し、血液透析の血液流量 (mL/h)、除水速度 (mL/h)、総血液透析液量 (mL)、血液透析開始日時、血液透析終了日時を 1 時間の集積区間ごとに記録した。また、投与 24 時間後の血液透析時に、血液透析 0.5、1、2、3、4 時間後にダイアライザーの流入及び排出血液を 3 mL、1 時間の集積区間の中間時点 (0.5、1.5、2.5、3.5 時間) に血液透析液 8 mL をそれぞれ回収した。

末期腎不全群を除く被験者より下記の蓄尿期間の終了後、尿を均一に混和して、尿量 (尿比重、尿重量から算出) を測定し、保存容器に 2 mL ずつ 2 本に分取した。薬物濃度測定施設に発送するまで冷凍保存 (設定温度: -20°C 以下) した。

蓄尿期間: 投与前 (スポット尿)、投与 0~6、6~12、12~24、24~48 時間後

血漿中及び尿中ミロガバリン濃度は、血漿を固相抽出により前処理を行ない、液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー (LC-MS/MS 法、Sciex API 4000、AB Sciex、Framingham, Massachusetts, USA) で測定した。分析カラムには、Zorbax 300-SCX column (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA)、移動相にはアセトニトリル:20mM

ギ酸アンモニウム混合液 (80:20) を用いた。内部標準物質にはミロガバリン (d5 体) を用い、ミロガバリンは m/z 210→133 で、内部標準物質で、215→138 でそれぞれモニターした。ミロガバリンは血漿中濃度測定では 1.00~10000 ng/mL の濃度範囲において直線性を示し、検出下限は 1.00 ng/mL、尿中濃度測定では 0.1~100 µg/mL の濃度範囲において直線性を示し、検出下限は 0.1 µg/mL であった。

2.3.4 薬物動態解析

薬物動態評価項目として、ミロガバリンの以下の血漿中及び尿中薬物動態及び血液透析時の薬物動態パラメータを算出した。血漿中薬物動態パラメータは、WinNonlin (Phoenix Version 6.0 以上、Pharsight Corporation) のノンコンパートメントモデル、尿中薬物動態パラメータ及び血液透析に関する薬物動態パラメータは、SAS (version 9.2 以上) を用いて算出した。

算出した薬物動態パラメータ

C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-48h} 、 AUC_{inf} 、 t_{max} 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、
 MRT_{0-inf} 、 CL_R^* 、 Ae_{0-48h}^* 、 Fe_{0-48h}^* (*: 末期腎不全群を除く)

血液透析実施時のパラメータ

A_{HD} 、 AUC_{HD} 、 CL_{HD}

Table 2-3 血液透析実施時のパラメータ

| パラメータ | 算出方法 |
|-------------------|--|
| A _{HD} | 末期腎不全群の被験者について、以下から求めた。 Σ (血液透析期間中の透析液中薬物濃度) × (透析液量) |
| AUC _{HD} | 末期腎不全群の被験者について、血液透析実施開始時点 (投与 24 時間後) から終了時点 (透析開始 4 時間後) までの血漿中濃度を用いて台形法 (Linear trapezoidal rule [linear interpolation]) にて算出した。WinNonlin の partial AUC により算出した。 |
| CL _{HD} | 末期腎不全群の被験者について、以下から求めた。 A _{HD} / AUC _{HD} |

2.3.5 腎機能による薬物動態への影響の検討

血漿中ミロガバリン濃度の AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、t_{max}、CL/F、CL_R、及び Fe_{0-48h} (CL_R 及び Fe_{0-48h} は末期腎不全群を除く) について、自然対数変換値 (t_{max} は無変換値) を反応変数として、投与群を固定効果 (腎機能正常群を基準とする) とした線型混合モデルを用いた解析を行い、各腎機能低下群と腎機能正常群の差の最小二乗平均、及びその両側 95%CI を算出した (対数変換したパラメータについては、逆変換を行う)。この際、被験者間は独立とする。t_{max} については各腎機能障害群と正常腎機能群の算術平均値の差及びその 95%CI を算出した。

2.4 結果

2.4.1 被験者背景

各腎機能群において6名、合計30名の被験者が登録された。いずれの被験者も治験薬が投与され、治験実施計画書に規定された検査を完了した。Table 2-4 に被験者背景を示す。CCr以外の被験者背景に、腎機能ごとの投与群間で大きな違いは認められなかった。

Table 2-4 被験者背景

| | Renal Classification According to CrCl ^a | | | | |
|---|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Normal (n = 6) | Mild (n = 6) | Moderate (n = 6) | Severe (n = 6) | ESRD (n = 6) |
| Age, mean (SD), years | 64.2 (5.2) | 61.7 (6.5) | 62.3 (14.9) | 70.5 (8.5) | 65.5 (8.7) |
| Sex, M:F | 2:4 | 2:4 | 4:2 | 4:2 | 4:2 |
| Weight, mean (SD), kg | 65.4 (10.7) | 62.5 (8.4) | 69.3 (14.7) | 59.5 (11.7) | 60.6 (9.1) |
| BMI, median (range), kg/m ² | 25.9 (22.4–27.7) | 24.6 (20.7–26.8) | 25.1 (19.4–28.8) | 24.1 (19.9–28.7) | 24.4 (20.4–26.5) |
| Estimated CrCl, mean (SD), mL/min/1.73 m ² | 100.3 (11.4) | 69.8 (8.0) | 40.9 (6.2) | 23.4 (5.8) | 9.7 (3.2) |

BMI: body mass index; CCr: creatinine clearance ESRD: end-stage renal disease, F: female, M: male, SD: standard deviation.

a: Renal function groups, based on the Cockcroft-Gault formula,¹² were normal (estimated CCr > 80 mL/min/1.73 m²), mild impairment (50 mL/min/1.73m² ≤ CCr ≤ 80 mL/min/1.73 m²), moderate impairment (30 mL/min/1.73 m² ≤ CCr < 50 mL/min/1.73 m²), severe impairment (CCr <30 mL/min/1.73 m²), and ESRD (patients undergoing hemodialysis, regardless of CCr).

2.4.2 薬物動態

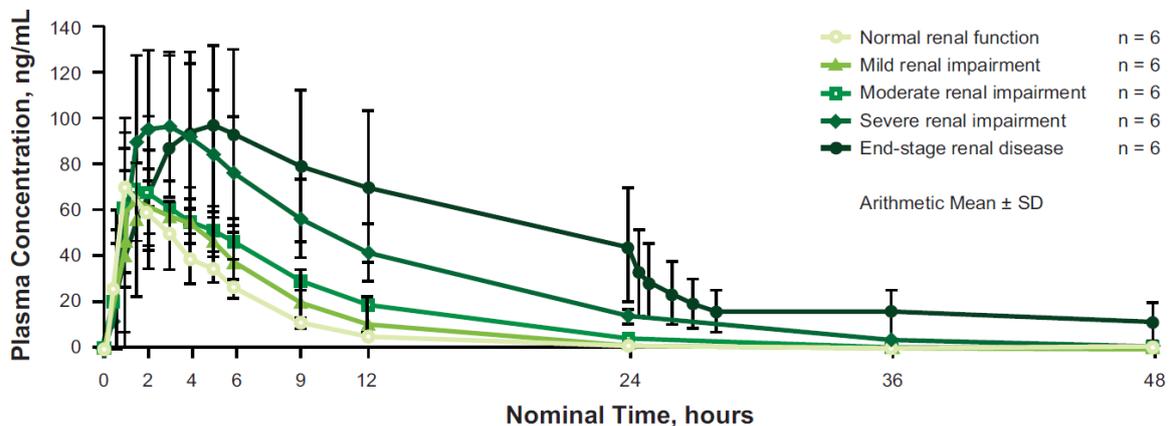
ミロガバリンの平均血漿中濃度推移を Figure 2-2、血漿中薬物動態パラメータを Table 2-5 に示す。

ミロガバリン 5 mg を単回投与したとき、正常腎機能群及び軽度～重度腎機能障害群で、t_{max} の中央値は、1.25～2.00 時間であった。t_{1/2} の算術平均値は腎機能障害の程度が高いほど延長した。C_{max} の算術平均値は、正常腎機能群よりも重度腎機能障害群で上昇したが、軽度腎機能障害群及び中等度腎機能障害群では正常腎機能群と同程度であった。AUCl_{ast} の算術平均値は、腎機能障害の程度が高いほど増加し、CL/F は腎機能障害の程度が高いほど低下した。

末期腎不全群では、 t_{max} の中央値は 4.00 時間であり、正常腎機能群よりも遅延した。 t_{max} 以降、血漿中濃度は低下し、投与後 24～28 時間の血液透析中には血漿中濃度がより低下した。正常腎機能群と比べ末期腎不全群では $t_{1/2}$ の算術平均値は明らかに延長し、 C_{max} の算術平均値は上昇した。また、 AUC_{last} の算術平均値は顕著に大きく、 CL/F の算術平均値は低かった。

末期腎不全群で、血液透析期間中の AUC の幾何平均値は、85.4 ng·h/mL であり、透析クリアランスの幾何平均値は、7.53 L/h であった。

Figure 2-2 ミロガバリンの平均血漿中濃度推移



Renal function classification by estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula): normal renal function, > 80 mL/min/1.73 m²; mild renal impairment, 50 to 80 mL/min/1.73 m²; moderate renal impairment, 30 to < 50 mL/min/1.73 m²; severe renal impairment, < 30 mL/min/1.73 m², ESRD: subjects undergoing dialysis.

4-Hour hemodialysis 24 hours after drug administration in ESRD group

N: number of subjects, ESRD: end-stage renal disease

Table 2-5 ミロガバリンの血漿中薬物動態パラメータ

| | Renal Classification by Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Equation) | | | | |
|-----------------------------------|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| | Normal (N = 6) | Mild (N = 6) | Moderate (N = 6) | Severe (N = 6) | ESRD (N = 6) |
| AUC _{0-48h} (ng·h/mL) | 367.1 (17.2) | 482.7 (28.1) | 665.9 (11.4) | 1247 (23.9) | 1802 (54.9) |
| AUC _{last} (ng·h/mL) | 341.9 (16.5) | 452.9 (32.6) | 650.6 (10.9) | 1244 (24.4) | 1796 (55.5) |
| AUC _{0-inf} (ng·h/mL) | 358.6 (16.1) | 474.7 (30.0) | 671.6 (11.3) | 1266 (23.6) | 2989 ^a (51.8 ^a) |
| C _{max} (ng/mL) | 73.67 (35.9) | 73.42 (36.8) | 74.75 (20.0) | 109.3 (24.5) | 96.84 (31.9) |
| t _{max} (h) | 1.250 (0.98, 2.00) | 1.975 (0.97, 4.00) | 1.725 (1.03, 5.00) | 2.000 (1.47, 5.00) | 4.008 (1.92, 5.00) |
| t _{1/2} (h) | 2.785 (36.2) | 3.444 (24.4) | 5.570 (9.5) | 7.488 (14.5) | 39.84 ^a (62.9 ^a) |
| CL/F (L/h) | 13.94 (16.1) | 10.53 (30.0) | 7.445 (11.3) | 3.949 (23.6) | 1.673 ^a (51.8 ^a) |
| V _z /F (L) | 56.02 (47.8) | 52.34 (18.1) | 59.82 (19.2) | 42.66 (32.4) | 96.15 ^a (29.1 ^a) |

Geometric mean (geometric CV%) values are presented for parameters excluding t_{max}. Median (minimum, maximum) values are presented for t_{max}.

Renal function classification by estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault equation): normal renal function, > 80 mL/min/1.73 m²; mild renal impairment, 50 to 80 mL/min/1.73 m²; moderate renal impairment, 30 to < 50 mL/min/1.73 m²; severe renal impairment, < 30 mL/min/1.73 m²; ESRD: subjects undergoing dialysis.

AUC_{0-48h}: area under the plasma concentration-time curve up to 48 hours; AUC_{0-inf}: area under the plasma concentration-time curve up to infinity; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum plasma concentration; CV: coefficient of variance; ESRD: end-stage renal disease; N: number of subjects; t_{max}: time to reach maximum plasma concentration; t_{1/2}: terminal elimination half-life; V_z/F: apparent volume of distribution based on the terminal phase.

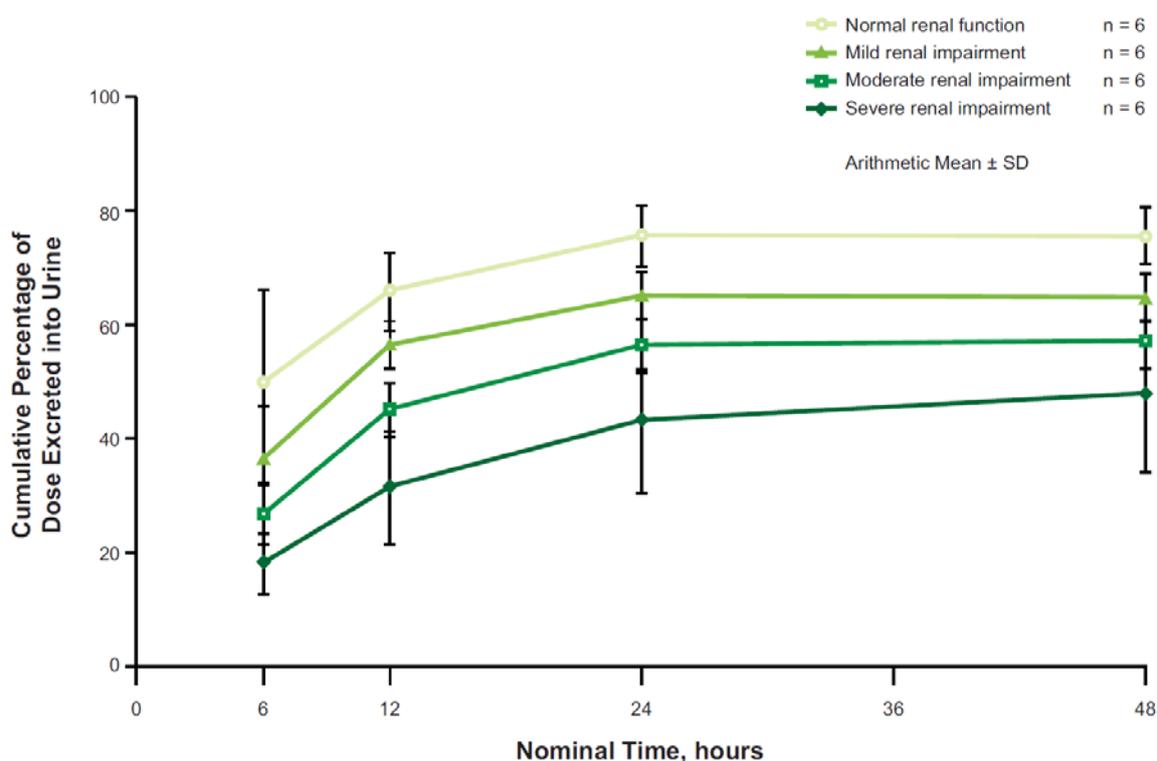
a: N = 5.

ミロガバリンの累積尿中排泄率を Figure 2-3、尿中動態パラメータを Table 2-6 に示す。ミロガバリン 5 mg を単回投与したとき、正常腎機能群及び軽度～重度腎機能障害群の累積尿中排泄率の算術平均値は、投与 24 時間後まで上昇し、その後、投与 48 時間後までほぼ一定で

あった。累積尿中排泄率の算術平均値は、腎機能障害の程度が高いほど低下した。

上記の薬物動態の結果は、体表面積換算した Cockcroft-Gault 式による CCr を用いて推定した腎機能分類をもとに算出した。薬物動態パラメータと腎機能との関連性は、2 時間法の糸球体濾過率又は CCr で推定したものと同様であった。

Figure 2-3 ミロガバリンの累積尿中排泄率



Renal function classification by estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula): normal renal function, > 80 mL/min/1.73 m²; mild renal impairment, 50 to 80 mL/min/1.73 m²; moderate renal impairment, 30 to < 50 mL/min/1.73 m²; severe renal impairment, < 30 mL/min/1.73 m².

N: number of subjects; SD: standard deviation.

Table 2-6 ミロガバリンの尿中動態パラメータ

| | Renal Classification by Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Formula) | | | |
|----------------------------|--|-----------------|---------------------|-------------------|
| | Normal (N = 6) | Mild (N = 6) | Moderate (N = 6) | Severe (N = 6) |
| Fe _{0-48h} (%) | 75.18 (6.6) | 64.30 (6.8) | 56.96 (10.3) | 46.07 (31.4) |
| CL _R (L/h) | 10.24 (15.1) | 6.660 (30.0) | 4.277 (8.7) | 1.847 (20.6) |

Geometric mean (geometric CV%) values are presented for parameters.

Renal function classification by estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula): normal renal function, > 80 mL/min/1.73 m²; mild renal impairment, 50 to 80 mL/min/1.73 m²; moderate renal impairment, 30 to < 50 mL/min/1.73 m²; severe renal impairment, < 30 mL/min/1.73 m².

CL_R: renal clearance; CV: coefficient of variance; Fe_{0-48h}: cumulative percentage of dose excreted into urine up to 48 h.

2.4.3 腎機能による薬物動態への影響

正常腎機能群に対する腎機能障害群の薬物動態パラメータの比較結果を Table 2-7 に示す。

C_{max} の幾何平均値は、正常腎機能群に対し、軽度腎機能障害群で 1.00 倍、中等度腎機能障害群で 1.02 倍、及び重度腎機能障害群で 1.48 倍であった。AUC_{last} の幾何平均値は、正常腎機能群に対し、軽度腎機能障害群で 1.33 倍、中等度腎機能障害群で 1.90 倍、及び重度腎機能障害群で 3.64 倍であった。正常腎機能群と比較し、軽度～重度腎機能障害群で、t_{max} の最小二乗平均値は約 1 時間遅延した。

正常腎機能群から重度腎機能障害群におけるミロガバリンの CL/F 及び C_{Cr} の相関関係を Figure 2-4 に示す。CL/F 及び C_{Cr} は、腎機能障害の程度が高いほど低下し、幾何平均値は、正常腎機能群に対し、軽度腎機能障害群で 0.65～0.76 倍、中等度及び重度腎機能障害群で約 0.5 倍以下であった。

末期腎不全群の C_{max} の幾何平均値は、正常腎機能群の 1.31 倍であった。AUC は正常腎機能群と比べ顕著に大きく、特に AUC_{inf} の幾何平均値は、正常腎機能群の 8.34 倍であった。t_{max} の最小二乗平均値は、正常腎機能群と比べ 2.46 時間遅延した。CL/F の幾何平均値は、

正常腎機能群の 0.12 倍であった。

なお、上記の薬物動態パラメータの正常腎機能群との比較結果は、Cockcroft-Gault 式による CCr を用いて推定した腎機能分類をもとに算出した。

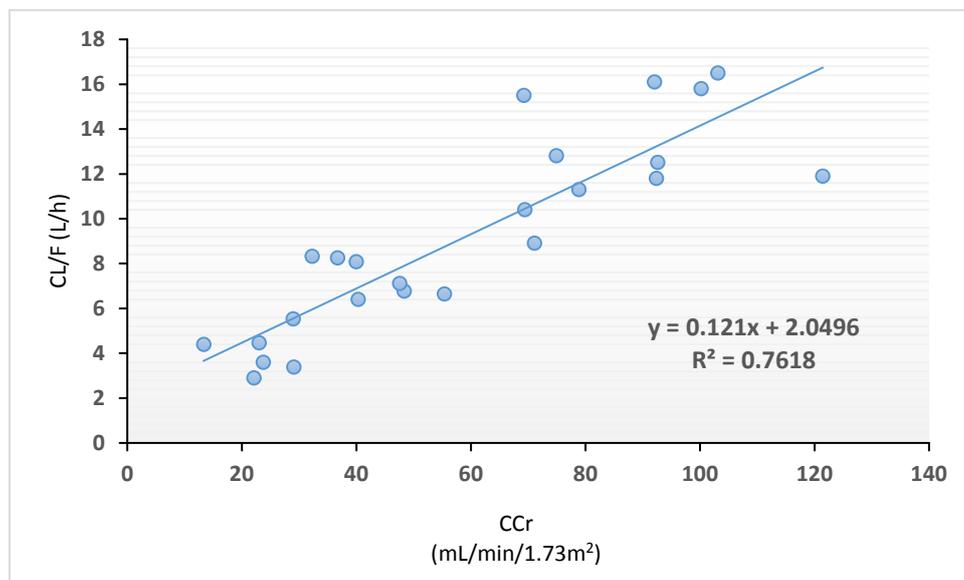
Table 2-7 正常腎機能群に対する腎機能障害群の薬物動態パラメータの比

| | | Renal Classification by Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Formula) | | | | |
|----------------------------|------------------------------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | Normal (N = 6) | Mild (N = 6) | Moderate (N = 6) | Severe (N = 6) | ESRD (N = 6) |
| AUC_{last} (ng·h/mL) | LS Mean | 341.866 | 452.899 | 650.599 | 1243.525 | 1796.001 |
| | Ratio vs Normal (95% CI) | – | 1.325 (0.921, 1.905) | 1.903 (1.324, 2.736) | 3.637 (2.530, 5.230) | 5.254 (3.654, 7.553) |
| AUC_{0-inf} (ng·h/mL) | LS Mean | 358.587 | 474.656 | 671.593 | 1266.245 | 2988.712 |
| | Ratio vs Normal (95% CI) | – | 1.324 (0.951, 1.842) | 1.873 (1.346, 2.606) | 3.531 (2.538, 4.914) | 8.335 (5.894, 11.786) |
| C_{max} (ng/mL) | LS Mean | 73.670 | 73.421 | 74.748 | 109.266 | 96.837 |
| | Ratio vs Normal (95% CI) | – | 0.997 (0.700, 1.420) | 1.015 (0.712, 1.445) | 1.483 (1.041, 2.113) | 1.314 (0.923, 1.873) |
| t_{max} (h) | LS Mean | 1.331 | 2.253 | 2.164 | 2.494 | 3.789 |
| | Difference from Normal (95% CI) | – | 0.922 (–0.456, 2.300) | 0.833 (–0.545, 2.211) | 1.164 (–0.214, 2.542) | 2.458 (1.080, 3.836) |
| CL/F (L/h) | LS Mean | 13.944 | 10.534 | 7.445 | 3.949 | 1.673 |
| | Ratio vs Normal (95% CI) | – | 0.755 (0.543, 1.051) | 0.534 (0.384, 0.743) | 0.283 (0.204, 0.394) | 0.120 (0.085, 0.170) |
| Fe_{0-48h} (%) | LS Mean | 75.177 | 64.303 | 56.964 | 46.071 | NA |
| | Ratio vs Normal (95% CI) | – | 0.855 (0.698, 1.048) | 0.758 (0.619, 0.928) | 0.613 (0.500, 0.751) | |
| CL_R (L/h) | LS Mean | 10.240 | 6.660 | 4.277 | 1.847 | NA |
| | Ratio vs Normal (95% CI) | – | 0.650 (0.512, 0.826) | 0.418 (0.329, 0.531) | 0.180 (0.142, 0.229) | |

Using a linear mixed model with renal function classification by estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula) as a fixed effect. Renal function classification by estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula): normal renal function, > 80 mL/min/1.73 m²; mild renal impairment, 50 to 80 mL/min/1.73 m²; moderate renal impairment, 30 to < 50 mL/min/1.73 m²; severe renal impairment, < 30 mL/min/1.73 m²; ESRD: subjects undergoing hemodialysis.

AUC_{0-inf} : area under the plasma concentration-time curve up to infinity; AUC_{last} : area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time; CI: confidence interval; CL/F: apparent total body clearance; CL_R : renal clearance; C_{max} : maximum plasma concentration; ESRD: end-stage renal disease; Fe_{0-48h} : cumulative percentage of dose excreted into urine up to 48 h; LS: least squares; N: number of subjects; NA: not applicable; t_{max} : time to reach maximum plasma concentration.

Figure 2-4 ミロガバリンの CL/F 及び CCr の相関関係



CL/F: apparent total body clearance, CCr: estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula)

2.4.4 安全性

有害事象は、正常腎機能群で6名中2名、末期腎不全群6名中4名に発現し、軽度～重度腎機能障害群では有害事象は認められなかった。2名以上に発現した有害事象は、浮動性めまい(3名)、傾眠(2名)、及び嘔吐(2名)であり、いずれも末期腎不全群で認められた。重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、末期腎不全群の同一の1名に認められた浮動性めまい及び嘔吐であった。その他の有害事象はいずれも軽度であった。副作用発現率は、正常腎機能群で1名及び末期腎不全群で3名であった。発現した副作用は、末期腎不全群では浮動性めまい(3名)、傾眠(2名)、及び嘔吐(1名)、正常腎機能群では頭痛(1名)であった。

2.5 考察

ミロガバリンが主に尿中で排泄されることを考慮すると、腎機能はその消失に重要な役割を果たすことが予測される(6)。実際、本試験及び海外の腎機能障害患者を対象とした試験では、腎機能低下に伴ってその曝露が1.3~5倍程度上昇し、累積尿中排泄量は、腎障害の程度の増加とともに減少した。また、腎機能障害の程度が重いほどCL/F及びCL_Rは減少し、t_{1/2}は延長した。先に実施された軽度、中等度及び重度の腎障害を有する白人被験者における母集団薬物動態解析では、ミロガバリンのクリアランスがそれぞれ25%、54%、及び76%減少する結果が報告されているが、日本人被験者でも同様の結果であった(Table 2-7)。ESRD患者では血液透析後の採血ポイントが十分でない可能性があるが、正常腎機能被験者と比較して、AUC_{last}の顕著な増加、t_{1/2}の延長、及びCL/Fの低下がみられた。さらに、正常腎機能被験者と比較して、ESRD患者では、t_{max}遅延及びC_{max}増加(1.3倍)が認められた。t_{max}遅延の理由は不明であるが、慢性腎不全患者や透析患者では胃排泄速度が低下することが、t_{max}遅延の一因である可能性もある(8,9)。

日本人の正常腎機能被験者、及び軽度から重度の腎機能障害患者において、ミロガバリン5mgの単回経口投与は良好な忍容性が確認された。ESRD患者では有害事象の発生率が高いが、治験薬に関連した中止例は認められなかった。これより、この患者集団においてもミロガバリン5mgの単回経口投与は許容されると考えられた。これらのデータに基づいて、中程度から重度の腎障害を有する日本人及びESRDを有する患者において、ミロガバリンの用量調整が考慮される。

ミロガバリンと同じカルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンドであるプレガバリンは主として未変化体が尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。腎機能障害患者にプレガバリンを投与する場合は、Table 2-8に示すクレアチニンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節することが規定されている(10)。また、血液透析を受けている患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液

透析による消失を補充するためにプレガバリンの追加投与を行うことが規定されている。

Table 2-8 神経障害性疼痛患者における腎機能分類毎のプレガバリンの用法用量

| クレアチニン クリアランス (mL/min) | ≥60 | ≥30-<60 | ≥15-<30 | <15 | 血液透析 後の補充 用量 ^{注)} |
|------------------------------|------------------|--|--|---------------------|----------------------------------|
| 1日投与量 | 150~600 mg | 75~300 mg | 25~150 mg | 25~75 mg | |
| 初期用量 | 1回75 mg 1日2回 | 1回25 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日1回 | 1回25 mg 1日1回 もしくは2回 又は 1回50 mg 1日1回 | 1回25 mg 1日1回 | 25又は 50 mg |
| 維持量 | 1回150 mg 1日2回 | 1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回 | 1回75 mg 1日1回 | 1回25又は50 mg 1日1回 | 50又は 75 mg |
| 最高投与量 | 1回300 mg 1日2回 | 1回100 mg 1日3回 又は 1回150 mg 1日2回 | 1回75 mg 1日2回 又は 1回150 mg 1日1回 | 1回75 mg 1日1回 | 100又は 150 mg |

注：2日に1回、本剤投与6時間後から4時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づく。

ミロガバリンにおいても日本及び海外の腎機能障害患者を対象とした試験結果より、腎機能低下に伴ってその曝露が1.3~5倍程度上昇したことから、これらの患者に対する用量調整の可否を検討する必要があると考えられた。また、血液透析患者における検討から、透析液中にミロガバリンの回収が確認されたことから、血液透析後の補充の可否について検討する必要があると考えられた。以下に、ミロガバリンの腎機能障害患者に対する用法用量調節について薬物動態、有効性及び安全性の観点から総合的に考察する。

2.6 腎機能障害患者での用法用量について

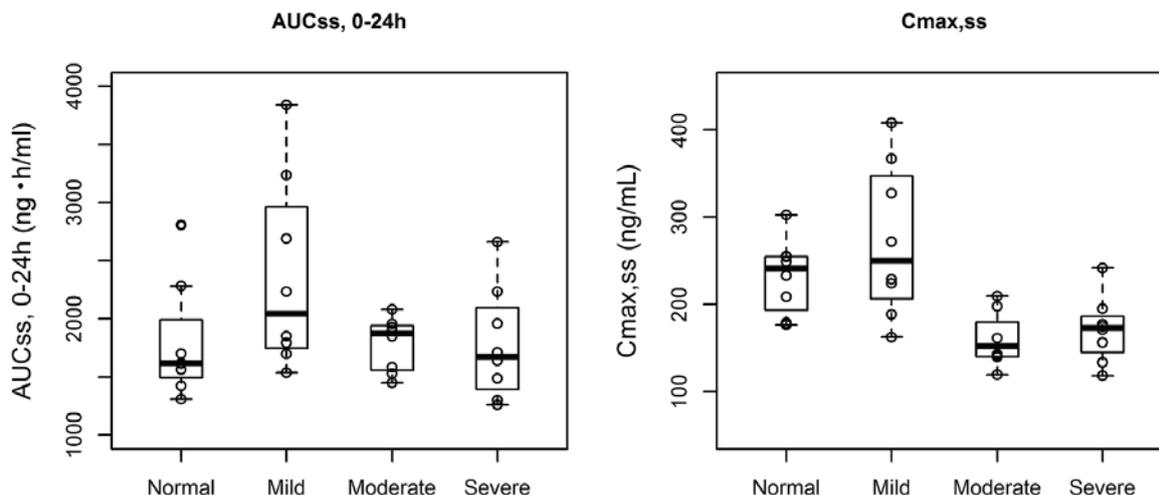
一般的に、腎機能の低下自体が薬剤の薬物動態-反応関係に直接的な影響を与えない場合、腎機能低下者に対する至適用法用量は、それぞれの腎機能低下者が至適な薬物動態を示すよう設計される場合もある。つまり、薬物動態-反応関係から、期待する有効性及び安全性プロファイルを示すような曝露（薬物動態パラメータ等）を設定し、腎機能低下の程度に応じて目標とする曝露となるように用法用量を設計することで、有効性と安全性のバランスの良い用法用量を選択する。

ミロガバリンの疼痛スコアの曝露-応答は定常状態の平均血漿中濃度（C_{avg}）と相関し、また、Cox 比例ハザードモデルを用いたミロガバリンの特徴的な有害事象の曝露-応答は C_{avg}、C_{max}、C_{min}、及び AUC_{0-24h} はいずれも統計的に有意であったが、浮動性めまい及び傾眠は C_{max}、体重増加及び末梢性浮腫は C_{avg} と最も相関した。従って、有効性及び安全性は C_{avg} と相関することから、AUC を指標とすることでミロガバリンの至適用法用量は設計できると考えた。

ミロガバリンにおいては、日本及び欧州の腎機能障害患者試験の結果から、腎機能低下により曝露が上昇することが確認されたが、腎機能が正常な被験者の用量に対して、中等度の腎障害被験者では半分、重度の腎障害被験者では 4 分の 1 の用量とすることで、いずれの被験者でも同一の曝露量（AUC）となることが予想される（6）。

そこで、第 3 相試験における腎機能障害患者の用量を検討するために、海外の腎機能障害患者を対象とした試験結果を用いて母集団薬物動態解析を行い、腎機能低下時の用量調節に関して薬物動態シミュレーションを行なった。中等度腎機能障害患者で 1/2 の投与量、重度腎機能患者で 1/4 の投与量に用量調節した際の AUC_{ss} 及び C_{max} の予測値（6）を Figure 2-5 に示す。軽度腎機能障害患者では正常腎機能患者と比較して AUC_{ss} 及び C_{max} が上昇するものの、その程度はわずかであり、中等度及び重度腎機能障害患者では正常腎機能患者の AUC_{ss} 及び C_{max} は同程度であった。

Figure 2-5 海外の腎機能障害患者におけるシミュレーション結果



Simulated steady-state PK measures of mirogabalin. Box refers to the first (Q1) to third (Q3) quartiles, and horizontal line within the box is median or second quartile (Q2). Whisker is 1.5x IQR (1.5x[Q3-Q1]) extended from the upper or lower end of the box, and open circles are simulated individual values. Simulated steady-state $AUC_{SS,0-24h}$ and $C_{max,ss}$ when mirogabalin is given as 15 mg twice daily to subjects with normal renal function or mild renal impairment, 7.5 mg twice daily to subjects with moderate renal impairment, and 7.5 mg once daily to subjects with severe renal impairment. $AUC_{SS,0-24h}$, area under the plasma concentration-time curve (0-24 hours) at steady state; $C_{max,ss}$, maximum plasma concentration at steady state; PK, pharmacokinetics.

これらの結果に基づき、正常腎機能又は軽度腎機能障害 ($CCr \geq 60$ mL/min) のDPNP及びPHN患者を対象とした15 mg×2/日、10 mg×2/日又はプラセボを投与する第3相検証試験を計画した。また、DPNP及びPHN腎機能障害患者を対象とした非盲検第3相臨床試験では、ミロガバリンの腎機能の程度に応じて投与量が調節された。重度腎機能障害 ($CCr 15 \sim 29$ mL/min) の被験者は、1日1回7.5 mgを、中等度腎機能障害 ($CCr 30 \sim 59$ mL/min) の被験者は、1日2回7.5 mgのミロガバリンを投与した (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02496884)。

DPNP及びPHNを対象とした第3相臨床試験の結果、DPNP試験では15 mg×2/日群でプラセボに対する有効性、PHN試験では10 mg×2/日群以上でプラセボに対する有効性が確

認められた。一方、安全性に関しては、いずれの投与群も忍容性は確認されたが、全有害事象、比較的発現頻度の高い有害事象の発現率は1日投与量が高い方が高かった。また、両試験のサブグループ解析において、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者の両集団（いずれも15mgを1日2回）でミロガバリンの安全性に明らかな違いは認められなかった。

Table 2-9 ミロガバリンのメリット及びデメリット

| ベネフィットに関する項目 ^a | 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) | | | 日亜 PHN P3 試験 (DB 期) | | | |
|---------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| | プラセボ 群 N = 330 | 10 mg×2/ 日群 N = 165 | 15 mg×2/ 日群 N = 165 | プラセボ 群 N = 303 | 10 mg×2/ 日群 N = 153 | 15 mg×2/ 日群 N = 155 | |
| ADPS | | | | | | | |
| ベースラインから 第14週の変化 | 最小二乗平均値 | -1.31 | -1.47 | -1.81 | -1.20 | -1.68 | -1.97 |
| | プラセボ群との差 | | -0.15 | -0.50 | | -0.47 | -0.77 |
| | 95% CI | | [-0.48 , 0.17] | [-0.82 , -0.17] | | [-0.81 , -0.14] | [-1.10 , -0.44] |
| | P 値 | | 0.3494 | 0.0027 | | 0.0058 | <0.0001 |
| | 30%レスポンド率 (%) | 36.7 | 35.8 | 44.8 | 35.0 | 45.1 | 49.7 |
| | 50%レスポンド率 (%) | 19.4 | 20.0 | 30.9 | 19.8 | 26.8 | 29.0 |

| リスクに関する項目: (%) | 日亜 DPNP P3 試験 (DB 期) | | | 日亜 PHN P3 試験 (DB 期) | | |
|----------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| | プラセボ 群 N = 330 | 10 mg×2/ 日群 N = 165 | 15 mg×2/ 日群 N = 165 | プラセボ 群 N = 303 | 10 mg×2/ 日群 N = 153 | 15 mg×2/ 日群 N = 155 |
| 全有害事象 | 61.2 | 68.5 | 77.6 | 51.8 | 66.7 | 72.9 |
| 重度の有害事象 | 2.1 | 3.0 | 2.4 | 1.3 | 2.0 | 3.2 |
| 事象ごとの集計 | | | | | | |
| 浮動性めまい | 2.1 | 8.5 | 10.9 | 3.3 | 9.8 | 15.5 |
| 傾眠 | 3.9 | 12.1 | 14.5 | 3.6 | 17.0 | 23.9 |
| 末梢性浮腫 | 1.2 | 2.4 | 8.5 | 0.3 | 3.9 | 2.6 |
| 体重増加 | 0.6 | 3.0 | 6.7 | 0.3 | 5.2 | 5.2 |

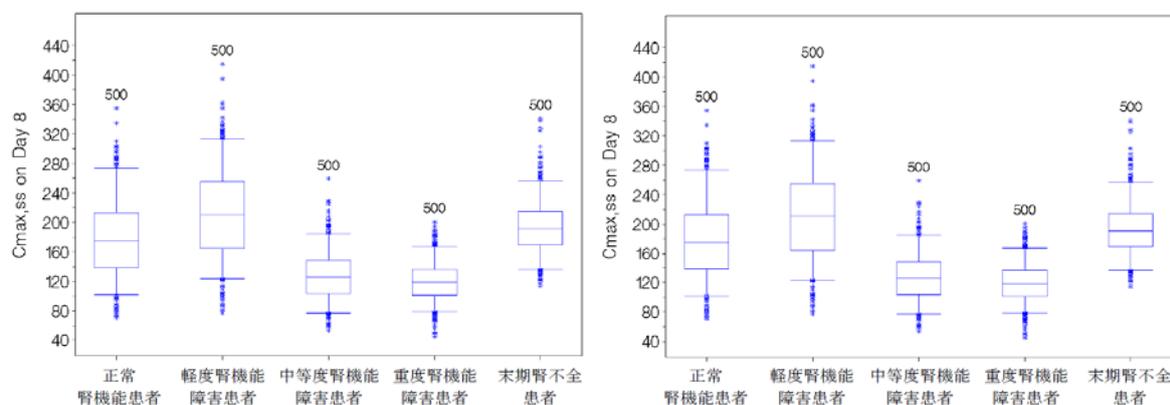
ADPS: average dairy pain score, CI: confidential interval, DB: double blind, DPNP: diabetic peripheral neuropathic pain, N: number of subject, PHN: postherpetic neuralgia, P3: Phase 3

さらに、非盲検試験であるものの、DPNP 及び PHN 腎機能障害患者を対象とした第3相臨床試験において、中等度腎機能障害患者（7.5mgを1日2回）及び重度腎機能障害患者（7.5mgを1日1回）で第14週における平均疼痛スコアのベースラインからの低下が確認された。

また、忍容性は良好で安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

腎機能低下者のミロガバリンの用法用量を検討するために、本試験及び DPNP 及び PHN 患者を対象とした第 3 相試験を含む 19 試験データを併合した母集団薬物動態解析に基づきミロガバリン薬物動態のシミュレーションを行なった。正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 2 回、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回、いずれも 14 日間投与したときの薬物動態を予測した。血液透析を要する末期腎不全患者では、医療実態を考慮して、週 3 回、投与 12~16 時間後又は 20~24 時間後の血液透析を想定した。予測 $C_{max,ss}$ (投与 8 日目) 及び予測平均 $AUC_{0-24h,ss}$ (投与 8~14 日目) をそれぞれ Figure 2-6 及び Figure 2-7 に示す。

Figure 2-6 用量調節を行ったときの腎機能が異なる患者での予測
 $C_{max,ss}$ (投与 8 日目) ^{a,b,c}

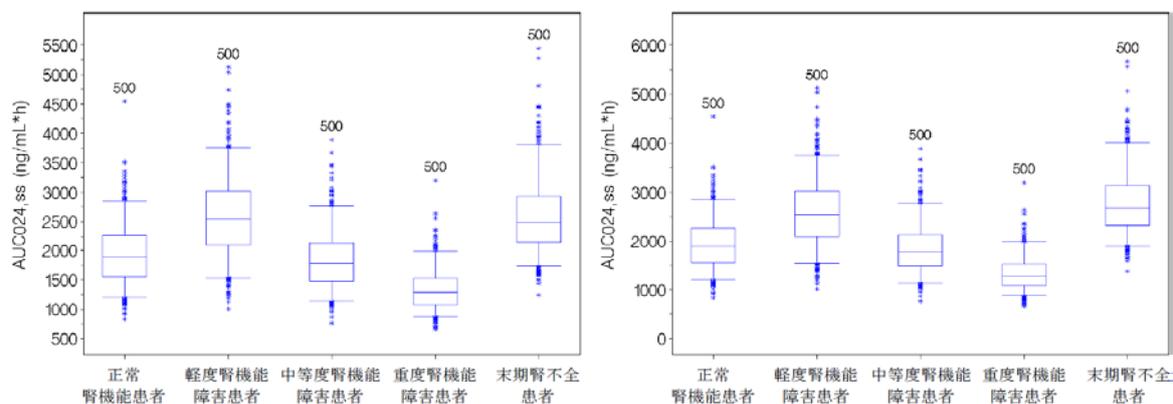


- a: 正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回 14 日間、中等度腎機能障害患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 2 回 14 日間、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときのシミュレーション結果
- b: 血液透析を要する末期腎不全患者には、週の 1、3、及び 5 日目の投与 12~16 時間後又は 20~24 時間後に血液透析を実施した (左図は投与 12~16 時間後、右図は投与 20~24 時間後に血液透析を実施)。
- c: 箱の下端、中央、上端はそれぞれ 25%点、50%点、75%点を、ひげの下端、上端はそれぞれ 5%点、95%点を示し、この範囲から外れた値を*で示した。また、シミュレーションの N 数を箱ひげの上に示した。

正常腎機能患者: $CCr \geq 90$ mL/min、軽度腎機能障害患者: 60 mL/min \leq $CCr \leq 89$ mL/min、中等度腎機能

障害患者: $30 \text{ mL/min} \leq \text{CCr} \leq 59 \text{ mL/min}$ 、重度腎機能障害患者: $15 \text{ mL/min} \leq \text{CCr} \leq 29 \text{ mL/min}$

Figure 2-7 用量調節を行ったときの腎機能が異なる患者での予測
平均 $\text{AUC}_{0-24\text{h,ss}}$ (投与 8~14 日目) a,b,c



a: 正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回 14 日間、中等度腎機能障害患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 2 回 14 日間、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときのシミュレーション結果

b: 血液透析を要する末期腎不全患者には、週の 1、3、及び 5 日目の投与 12~16 時間後又は 20~24 時間後に血液透析を実施した (左図は投与 12~16 時間後、右図は投与 20~24 時間後に血液透析を実施)。

c: 箱の下端、中央、上端はそれぞれ 25%点、50%点、75%点を、ひげの下端、上端はそれぞれ 5%点、95%点を示し、この範囲から外れた値を*で示した。また、シミュレーションの N 数を箱ひげの上に示した。

正常腎機能患者: $\text{CCr} \geq 90 \text{ mL/min}$ 、軽度腎機能障害患者: $60 \text{ mL/min} \leq \text{CCr} \leq 89 \text{ mL/min}$ 、中等度腎機能障害患者: $30 \text{ mL/min} \leq \text{CCr} \leq 59 \text{ mL/min}$ 、重度腎機能障害患者: $15 \text{ mL/min} \leq \text{CCr} \leq 29 \text{ mL/min}$

軽度腎機能障害患者での $\text{C}_{\text{max,ss}}$ 及び平均 $\text{AUC}_{0-24\text{h,ss}}$ は正常腎機能患者と比較してやや上昇したが、第 3 相試験の結果から安全性に問題はなく、用量調整は不要と考えた。中等度腎機能障害患者での $\text{C}_{\text{max,ss}}$ 、並びに重度腎機能障害患者での $\text{C}_{\text{max,ss}}$ 及び平均 $\text{AUC}_{0-24\text{h,ss}}$ は正常腎機能患者と比較してやや減少した。血液透析を要する末期腎不全患者での $\text{C}_{\text{max,ss}}$ 及び平均 $\text{AUC}_{0-24\text{h,ss}}$ の分布は、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者での分布とほぼ同様であり、血液透析のスケジュールによる影響は小さかった。また、血液透析後の補充投与は不要と考えられた。

腎機能障害試験の投与量は 5mg であり、忍容性は確認されたものの、血液透析を要する末期腎不全患者では、有害事象が 6 名中 4 名で発現した。血液透析を要する末期腎不全患者の治療維持期の最高用量は 7.5 mg/日である。そこで、血液透析を要する末期腎不全患者に対する漸増投与による安全性を検討した。

Table 2-8 のとおり、プレガバリンにおいて投与開始直後の副作用の発現を低減するために低用量から漸増する必要がある。ミロガバリンも同様に腎機能正常及び軽度腎機能障害患者（60 mL/min ≤ CCr）を対象とした臨床試験における 2 つ漸増の漸増方法によるミロガバリンに特徴的な有害事象である浮動性めまいの発現頻度について検討した。DPNP を対象とした第 2 相臨床試験では 1 週間で 1 日 1 回投与から 1 日 2 回投与、DPNP 及び PHN を対象とした第 3 相臨床試験では 5 mg×2/日より開始し、1 週ごとに 5 mg×2/日ずつ維持用量まで漸増した。その結果、Day 1～8 の傾眠及び浮動性めまいの発現率は DPNP を対象とした第 2 相臨床試験よりも DPNP を対象とした第 3 相臨床試験及び PHN を対象とした第 3 相臨床試験で低い傾向であり、Day 9～15 及び Day 16～22 では同程度だった（Table 2-10）。

Table 2-10 漸増期の浮動性めまいの発現状況

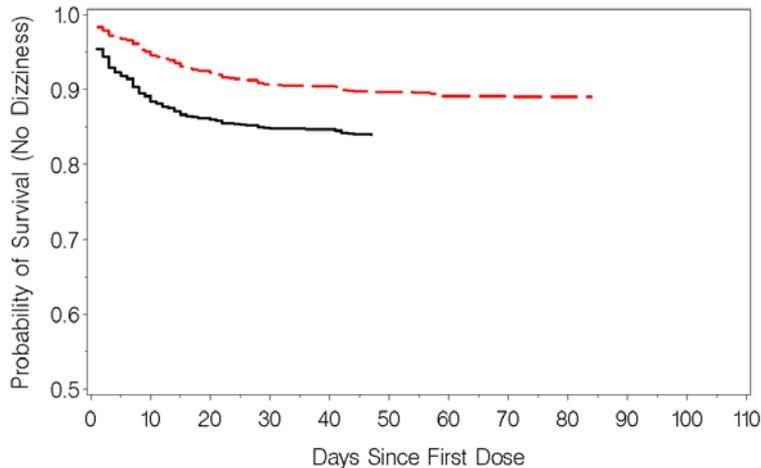
| | 第 2 相試験 | | 第 3 相試験 | | | |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | (DPNP) | | (DPNP) | | (PHN) | |
| | 10 mg×2/日 | 15 mg×2/日 | 10 mg×2/日 | 15 mg×2/日 | 10 mg×2/日 | 15 mg×2/日 |
| Day1-8 | 5 (5.4) | 12 (13.3) | 5 (3.0) | 4 (2.4) | 7 (4.6) | 11 (7.1) |
| Day9-15 | 3 (3.2) | 2 (2.2) | 5 (3.0) | 7 (4.2) | 6 (3.9) | 4 (2.6) |
| Day16-22 | 2 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (3.6) | 0 (0.0) | 3 (1.9) |

第 2 相試験：10 mg×2/日（1 週目：10 mg×1/日、2 週目以降：10 mg×2/日）、15 mg×2/日（1 週目：15 mg×1/日、2 週目以降：15 mg×2/日）

第 3 相試験：10 mg×2/日（1 週目：5 mg×2/日、2 週目以降：10 mg×2/日）、15 mg×2/日（1 週目：5 mg×2/日、2 週目：10 mg×2/日、3 週目以降：15 mg×2/日）

また、ミロガバリン 15 mg 1 日 2 回投与に 1 週間及び 2 週間の漸増期を設定した場合の、モデル予測による浮動性めまいの発現確率は週間の漸増期と比較し、2 週間の漸増期を設定した場合には、漸増期を含め全般的に浮動性めまいの発現確率が低下した。(Figure 2-8)。

Figure 2-8 浮動性めまいの発現頻度



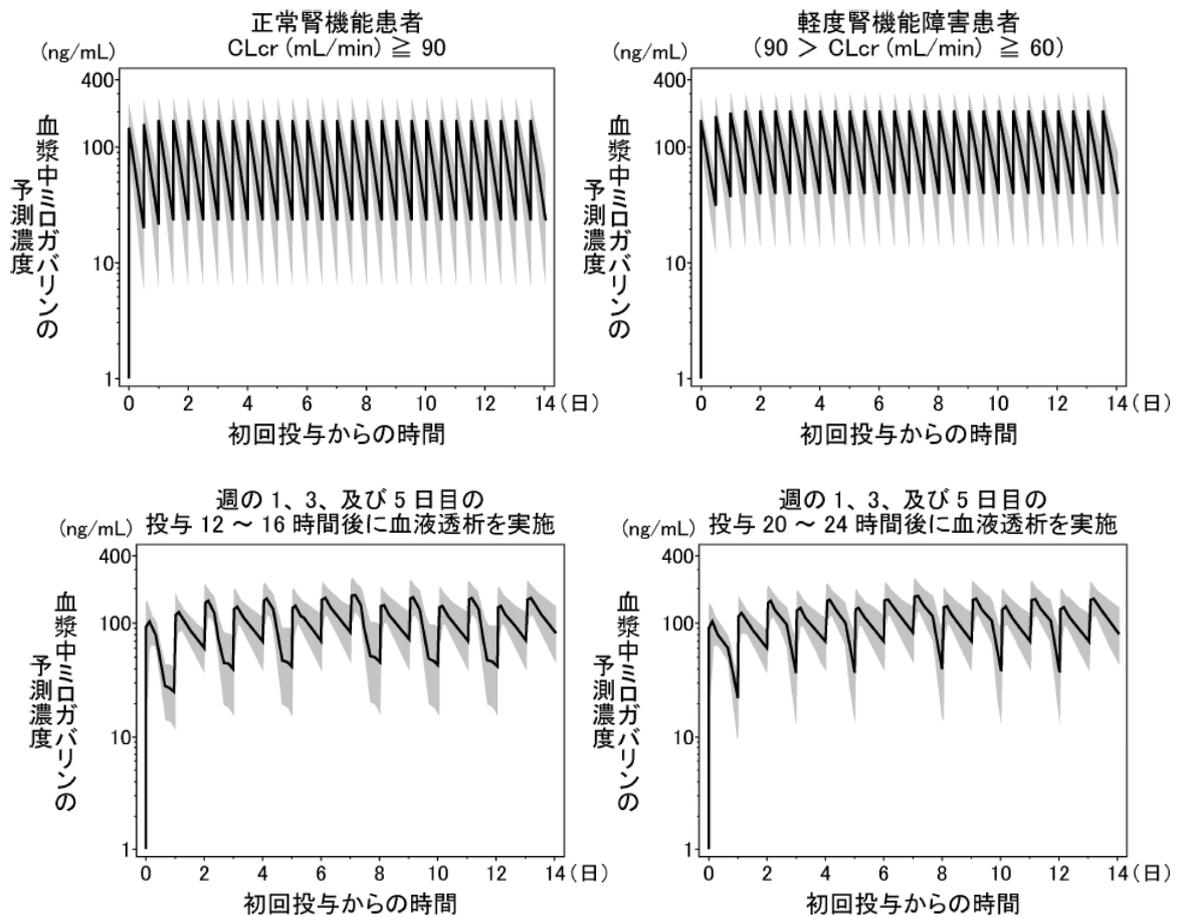
黒線は1週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第1週は15mg 1日1回、第2週以降は15mg 1日2回）、赤線は2週間の漸増期によるミロガバリン投与時の生存曲線（第1週は5mg 1日1回、第2週は10mg 1日2回、第3週以降は15mg 1日2回）を表す。1週間の漸増期の曝露にはDPNP Phase 2試験で15mg 1日2回投与した際の各週のC_{max}の中央値を、2週間の漸増期の曝露にはDPNP Phase 3試験及びPHN Phase 3試験での15mg 1日2回投与した際の各週のC_{max}の中央値を使用した。

さらに、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者にミロガバリン15 mgを1日2回、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者にミロガバリン7.5 mgを1日1回、いずれも14日間投与したときの薬物動態を予測した結果、血液透析を要する末期腎不全患者における予測血漿中ミロガバリン濃度は軽度腎機能障害患者より期間を通して低く推移した

(Figure 2-9)。従って、血液透析を要する末期腎不全患者における有害事象は第3相臨床試験で忍容性が確認された軽度腎機能障害患者と同等以下であると考えられた。

以上の結果より、血液透析を要する末期腎不全患者の用法用量は2.5mg 1日1回から投与を開始し、推奨用量として7.5mg 1日1回と設定した。

Figure 2-9 予想血漿中ミロガバリン濃度の推移



正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者にミロガバリン 15 mg を 1 日 2 回（上段）、血液透析を要する末期腎不全患者にミロガバリン 7.5 mg を 1 日 1 回（下段）、いずれも 14 日間投与したときのシミュレーション結果（各 500 例）

実線は中央値、網掛け領域は 5% 点及び 95% 点を示す。

腎機能障害患者で用量を調整することが推奨されているプレガバリンでは、腎機能の指標としてクレアチンクリアランスが ≥ 60 mL/min の患者と比較してクレアチンクリアランスが ≥ 30 から < 60 mL/min 及び ≥ 15 から < 30 mL/min の腎機能低下者では CL/F がそれぞれ約 1/2 及び 1/4 に低下し、1 日投与量をそれぞれ 1/2 及び 1/4 に減量することが推奨されている (10)。腎機能障害患者に対するミロガバリンの 1 日投与量についても、中等度腎機能障害患者では 1/2 量、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者では 1/4 量に減量す

ることが適切であった。また、軽度腎機能障害患者での用量調節、及び血液透析を要する末期腎不全患者での血液透析実施後の補充用量の設定は不要と考えられた。腎機能障害を有する末梢性神経障害性疼痛患者に対するミロガバリンの推奨用法用量を Table 2-11 に示す。

Table 2-11 腎機能低下者のミロガバリンの投与量

| | | 腎機能障害の程度 (CCr : mL/min) | | |
|----------|----------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|
| | | 軽度 (90 > CCr ≥ 60) | 中等度 (60 > CCr ≥ 30) | 重度 (血液透析患者を含む) (30 > CCr) |
| 1 日投与量 | | 10~30mg | 5~15mg | 2.5~7.5mg |
| 初期用量 | | 1 回 5mg 1 日 2 回 | 1 回 2.5mg 1 日 2 回 | 1 回 2.5mg 1 日 1 回 |
| 有効 用量 | 最低 用量 | 1 回 10mg 1 日 2 回 | 1 回 5mg 1 日 2 回 | 1 回 5mg 1 日 1 回 |
| | 推奨 用量 | 1 回 15mg 1 日 2 回 | 1 回 10mg 1 日 2 回 | 1 回 7.5mg 1 日 1 回 |

CCr: creatinine clearance

2.7 小括

様々な腎機能を有する被験者において、腎排泄型薬剤ミロガバリンの臨床薬物動態を比較検討した。CL/F は腎機能（クレアチニンクリアランス）と相関した。これらの結果を踏まえ、C_{max}、AUC に基づき、腎機能低下者の用量調整について検討した。母集団薬物動態解析により予測された薬物動態は、いずれの被験者群においても、安全域及び治療域に含まれることが確認された。以上より、腎機能の程度に応じて、有効性／安全性のバランスのよい、ミロガバリンの至適用法用量が設定された。

2.8 参考文献

- 1) Li CY, Zhang XL, Matthews EA, Li KW, Ambereen K, Amin B, Jimmy G, Michael SG, Anthony HD, Guoping F, and Z. DavidL. Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain*, 125(1-2), 20-34, 2006
- 2) Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – calcium channel $\alpha_2\delta$ [Cav $\alpha_2\delta$] ligands. *Pain*, 142(1-2), 13-16, 2009
- 3) Field MJ and Li Z, Schwartz JB. Ca²⁺ channel $\alpha_2\delta$ ligands for the treatment of neuropathic pain. *J Med Chem*, 50(11), 2569-2575, 2007
- 4) Domon Y, Arakawa N, Inoue T, Matsuda F, Takahashi M, Yamamura N, Kai K, and Kitano Y. Binding Characteristics and Analgesic Effects of Mirogabalin, a Novel Ligand for the $\alpha_2\delta$ Subunit of Voltage-Gated Calcium Channels. *J Pharmacol Exp Ther*, 365(3), 573-582, 2018
- 5) Brown K, Mendell J, Ohwada S, Hsu C, He L, Warren V, Dishy V, and Zahir H. Tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of mirogabalin in healthy subjects: Results from phase 1 studies. *Pharmacol Res Perspect*, 23, 6(5), 2018
- 6) Yin OQ, Merante D, Truitt K, and Miller R. Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation for Assessing Renal Impairment Effect on the Pharmacokinetics of Mirogabalin, *Journal of Clinical Pharmacology*, 56 (2), 203–212, 2016
- 7) Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. (May, 1998)
- 8) H. Strid, M. Simre´n, P.-O. Stotzer, H. Abrahamsson and E. S. Bjo´rnsson. Delay in Gastric Emptying in Patients with Chronic Renal Failure, *Scand J Gastroenterol*, 39, 516–520, 2004

- 9) Zazgornik J, Kuska J, Kokot F, Koch S, Peer AV, M. L. Huang, and los Heykants,
Pharmacokinetics of Ritanserin in Patients Undergoing Hemodialysis, J Clin Pharmacol,
31, 657-661, 1991
- 10) ファイザー株式会社, リリカカプセル 25mg/リリカカプセル 75mg/リリカカプセル
150mg/リリカ OD 錠 25mg/リリカ OD 錠 75mg/リリカ OD 錠 150mg [添付文書], 第
10 版 2017 年 2 月改訂

3. 第2章 肝代謝型薬剤である新規糖尿病治療薬 DS-8500a の肝機能又は腎機能低下者における体内動態

3.1 緒言

DS-8500a は新規 G-protein coupled receptor 119 (GPR119) 作動薬であり、グルコース依存性インスリン分泌促進作用による血漿中血糖低下作用と、長期投与による膵 β 細胞の機能改善が期待される。

開発初期における健康成人を対象とした臨床薬理試験における DS-8500a の薬物動態プロファイルは以下のとおりである。

DS-8500a の最初の臨床試験として、日本人健康成人男性に DS-8500a カプセル剤を空腹時に単回経口投与 (1~600 mg、56 名) 及び反復経口投与 (10~300 mg、40 名、1 日 1 回 7 日間) し、薬物動態、薬力学、及び安全性を検討した。DS-8500a の単回投与では、全身曝露量 (AUC 及び C_{max}) は 1~10 mg の用量範囲では概ね用量に比例して上昇し、30~600 mg の用量範囲でのその増加は用量比より小さかった。反復投与では、投与 7 日目の DS-8500a の AUC_{tau} 及び C_{max} は、いずれも毒性試験で確認された無毒性量 (NOAEL) の C_{max} 及び AUC (1310 ng/mL 及び 15,000 ng·h/mL) よりも低値であった。AUC から算出した R_{obs} は 1.24~1.70 であった。単回投与と反復投与で CL/F に変動は認められなかった。Vz/F と $t_{1/2}$ は反復投与で増加する傾向が認められた。薬力学の指標として評価した、血糖値、インスリン、GLP-1 及び食欲抑制ホルモンである Peptide YY について、単回投与及び反復投与のいずれでも、その推移及び薬力学パラメータに DS-8500a の用量に応じた変動は認められなかった。

カプセル剤と錠剤の製剤間比較試験において、日本人健康成人男性 (16 名) を対象として、DS-8500a 100 mg カプセル剤又は錠剤を 2-way クロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、カプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティを比較した。DS-8500a のカプセル剤と錠剤を比較すると t_{max} 及び $t_{1/2}$ に大きな違いは認められなかったが、 C_{max} 及び AUC_{last} のカプセル剤に対する錠剤の比は、それぞれ 2.3 倍及び 2.2 倍であった。

これらの結果から DS-8500a 錠剤の反復投与では、単回及び反復投与試験に用いたカプセル剤よりも高い曝露を示す可能性があり、その安全性及び薬物動態を検討する必要があると考

えられた。

非臨床試験において、DS-8500a 1 mg/kg 投与時の生物学的利用率はラットで 62.2%であり、良好な経口吸収性を示した。¹⁴C 標識 DS-8500a ([¹⁴C]DS-8500a) をラットに経口投与 2 時間後では、放射能は全身に広く検出され、特に肝臓に高い放射能が観察された (1)。血漿蛋白結合率に濃度依存性は見られず、ラットで 98.9%、カニクイザルで 99.3%、ヒトで 99.8%と、いずれも高値を示した。in vitro における代謝物の構造解析では、ラット、カニクイザル及びヒトの肝細胞でそれぞれ 6 種、9 種、及び 7 種の代謝物が検出されたが、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった (2)。in vivo では、ラット血漿に未変化体と 3 種の主代謝物である酸化代謝物、加水分解代謝物、及び開裂代謝物 (フェノール側) が認められた (2)。標識部位が異なる 2 種類の [¹⁴C]DS-8500a をラットに経口投与したところ、いずれの放射標識体も尿及び糞への排泄が認められたが、尿中に排泄された DS-8500a はごく微量であった (2)。投与 168 時間後までの尿中及び糞中への投与放射能の回収率は、2 種の標識体ともラットで 98%以上であった (2)。

Figure 3-1 DS-8500a 代謝物



DS-8500a によるチトクローム P450 (cytochrome P450: CYP) 3A4 誘導作用を検討するために、日本人健康成人 28 名を対象として、DS-8500a 錠剤 75mg の 1 日 1 回 14 日間反復経口投与がミダゾラム単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討した。この臨床試験で、ラ

ットの血漿で確認された DS-8500a の 3 種の代謝物（酸化代謝物、加水分解代謝物、及び開裂代謝物 [フェノール側]）を探索的に測定した結果、加水分解代謝物の曝露は未変化体よりも高かった。投与 14 日目の代謝物と未変化体の AUC 比は、加水分解代謝物が 13.4、酸化代謝物が 0.687、開裂代謝物（フェノール側）が 0.658 であった。

これら非臨床試験及び臨床試験の結果より、DS-8500a は主に肝代謝により消失し、尿中への未変化体の排泄は少ないと考えられた。

FDA のガイダンス (3) において、肝臓からの薬物の代謝又は排泄が吸収薬物量の 20% を超える場合には、肝機能障害患者を対象として肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響を検討することが推奨されている。また、主な排泄経路が腎臓でない薬物に関しても、腎機能障害により肝臓や消化管における代謝及びトランスポーターを介した薬物輸送が影響する可能性があるため、長期投与が想定される薬物の場合は腎機能障害患者を対象として腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を検討することが推奨されている (4)。従って、DS-8500a についても、肝機能又は腎機能の低下がその薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価する必要がある。

また、血漿蛋白結合率の高い薬剤では、腎機能障害に伴う血漿蛋白結合率低下により総血漿中濃度の曝露が低下すること、及びその薬物動態の変動の要因の一つに腎機能低下に伴って増加した血漿中尿毒素の影響が報告されている (5)。後述のように肝代謝型薬剤である DS-8500a は腎機能低下患者で薬物動態が影響を受けたことから、その原因究明のために DS-8500a の血漿蛋白結合率及びその血漿中蛋白結合に及ぼす尿毒素の影響を検討することは重要である。

3.2 研究の目的

肝機能又は腎機能低下者における DS-8500a 体内動態の検討に先立ち、以下の内容を目的として実施した。健康成人に DS-8500a 錠を反復投与したときの薬物動態を評価し、第 2 相試験及び腎・肝機能低下者を対象とした臨床薬理試験の投与量を設定するための DS-8500a 体内動態の基本情報を得る。また、DS-8500a を肝・腎機能低下者に単回投与したときの薬物動

態を検討し、その影響の大きさを評価するとともに、肝・腎機能低下時の至適用法用量を体内動態の観点から設計する。さらに腎機能低下時の薬物動態変動要因の一つとして、尿毒素の影響を検討する。

3.3 健康成人における体内動態

3.3.1 本研究の目的

肝機能又は腎機能低下者における体内動態の検討に先立ち、第 2 相試験及び臨床薬理試験の投与量を設定するために DS-8500a 錠剤を健康成人に反復投与したときの薬物動態を評価し、DS-8500a 錠の体内動態の基本情報を得ることを目的とした。

3.3.2 方法

本試験は、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定された基準並びに GCP 省令及びヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し、全ての試験実施施設の試験審査委員会において事前に審査され、承認された後に実施した。

本試験に規定された検査を実施する前に、試験責任医師又は試験分担医師は同意・説明文書を用いて、試験の概要及び被験者の権利などを被験者本人に十分に説明し、試験参加について自由意思による同意を文書で得た。

本試験は医療法人 平心会 大阪試験病院にて実施した。

本試験の臨床試験情報は、Japic-CTI 173550 に登録した。

3.3.3 試験デザイン

本試験は単一施設でのプラセボ対照無作為化二重盲検反復経口投与試験である。

試験は 2 ステップで構成され、ステップ 1 の投与量は 50 mg 及び 100 mg の 2 用量とした。ステップ 2 の投与量はステップ 1 の結果を踏まえ、25～200 mg のうち 1 用量を選択する計画とした。同時に、両ステップともに対照としてプラセボ投与群を設定し、被験者を DS-8500a 投与群又はプラセボ投与群に無作為に割り付け、7 日間反復投与した。スクリーニング検査から試験薬投与までは 30 日以内とし、最終投与後 3 日間は入院下で調査・観察・検査を行った

後、最終投与 6～8 日後に事後検査を実施した。

ステップ 2 への移行は、ステップ 1 の事後検査以降に、ステップ 1 の事後検査までの安全性データ及び薬物動態データにもとづき治験責任医師及び治験依頼者が判断した。

3.3.4 被験者

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ自由意思によって自らが文書により同意した被験者を対象とした。

主な選択基準

- ・同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の日本人
- ・スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者
- ・スクリーニング検査時の HbA1c が 6.5% (NGSP [national glycohemoglobin standardization program] 値) 未満の者
- ・スクリーニング検査時の空腹時血糖が 70 mg/dL 以上、かつ 109 mg/dL 以下の者
- ・治験薬投与開始日から事後検査あるいは追跡調査／検査が終了するまでの期間、コンドームを用いた適切な避妊を継続する意思のある者

主な除外基準

- ・中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- ・薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- ・感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗原抗体）の結果、異常が認められた者
- ・溶血の家族歴（直系血族の二親等まで）がある者
- ・スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- ・既に DS-8500a の臨床試験に参加し、DS-8500a の投与を受けた者

- ・妊娠中又は妊娠している可能性のある者、授乳中の者、治験期間中及び事後検査までに医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者

3.3.5 血漿中薬物濃度測定

被験者前腕の皮静脈より 1 回 3 mL の静脈血を、EDTA-2K 加真空採血管に採取した。採血後は、速やかに転倒混和して氷冷した。遠心分離（4℃、3000 rpm、10 分間）により得られた血漿を、約 0.5 mL 及び残量を 2 本の保存容器に分取（セット 1 及びセット 2）して凍結し、薬物濃度測定施設に発送するまで冷凍保存（設定温度：-20℃以下）した。薬物濃度は LC-MS/MS で測定した。

採血時点

投与 1 日目：投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12、

14 時間後

投与 2、3、4、5 日目：投与前

投与 7 日目：投与前、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12、

14、24、36、48、60、及び 72 時間後

血漿中 DS-8500a 濃度は、固相抽出により前処理を行ない、LC-MS/MS 法 (AB SCIEX Triple Quad 5500、Framingham, Massachusetts, USA) で測定した。分析カラムには、SunFire C18 column (2.1 mm ID×100 mm, 3.5 µm, Waters Corp. Milford, Massachusetts, USA)、移動相にはアセトニトリル/水/7.5mol/L 酢酸アンモニウム溶液の混合液を用いた。DS-8500a 測定では内部標準物質は DS-8500a (d5 体) を用い、DS-8500a は m/z 468→217、内部標準物質は m/z 473→219 でモニターした。DS-8500a の検出下限は 2 ng/mL であった。

3.3.6 薬物動態解析

血漿中の DS-8500a 濃度より、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の

薬物動態パラメータを算出した。

投与 1 日目 : AUC_{tau}、C_{max}、t_{max}

投与 7 日目 : AUC_{tau}、C_{max}、C_{av}、t_{max}、λ_z、t_{1/2}、CL_{ss}/F、V_z/F、MRT_{0-inf}、Robs

血漿中薬物動態の解析には以下のソフトウェアを使用した。

- ・ SAS Ver.9.2 以上 (SAS Institute Japan 株式会社)
- ・ Phoenix WinNonlin Ver.6.0 以上 (CERTARA 社)
- ・ Autopilot toolkit for Phoenix Ver.2.1 (CERTARA 社)
- ・ Pharsight Knowledgebase Server Ver.1.0.3 (CERTARA 社)

3.3.7 結果

3.3.7.1 被験者背景

ステップ 1 において、50mg/日 9 名、100mg/日 9 名、プラセボ 6 名、合計 24 名が登録され、いずれの被験者も治験薬が投与され、治験実施計画書に規定された検査を完了した。Table 3-1 に被験者背景を示す。投与群間に差は認められなかった。

なお、ステップ 1 の 24 名の被験者の結果、事前に設定した規定 (125 mg/日以上の C_{max} の予測値が非臨床試験の NOAEL の C_{max} を超える場合ステップ 2 に移行しない) に従いステップ 2 は実施しなかった。

Table 3-1 被験者背景

| Item | DS-8500a | | |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | The placebo group | 50-mg group | 100-mg group |
| No. of subjects | 6 | 9 | 9 |
| Age (yr) | 27.0 (6.45) | 28.7 (6.16) | 28.6 (3.71) |
| Height (cm) | 171.38 (6.270) | 175.12 (3.908) | 169.51 (4.262) |
| Weight (kg) | 64.52 (5.534) | 64.11 (4.113) | 62.02 (3.004) |
| BMI | 22.00 (1.875) | 20.93 (1.853) | 21.60 (0.959) |

Standard deviation (SD)

Age is calculated from date of informed consent. Height, Weight and BMI are evaluated at a screening visit.

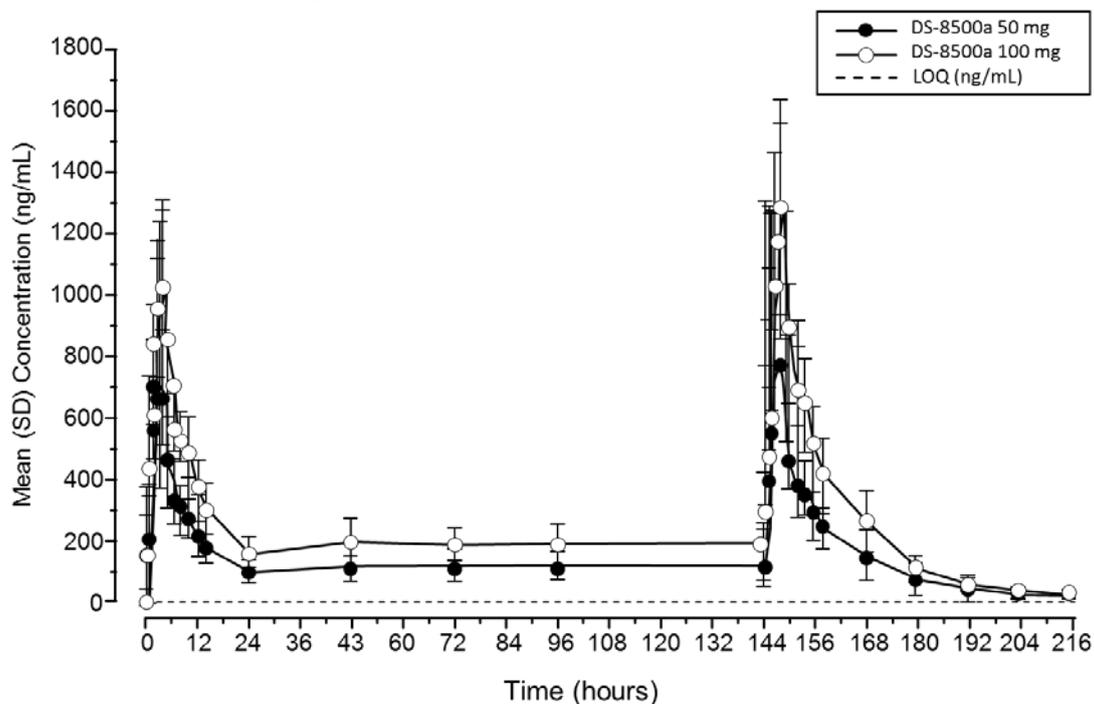
3.3.7.2 薬物動態

DS-8500a の平均血漿中濃度推移を Figure 3-2 (投与 1 日目～投与終了 3 日後) に示す。また、DS-8500a の血漿中薬物動態パラメータを Table 3-2 (投与 1 日目) 及び Table 3-3 (投与 7 日目) に示す。

DS-8500a の投与 1 日目の C_{max} 、 AUC_{tau} 、 t_{max} は 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 765 ng/mL 及び 1090 ng/mL、6360 ng·h/mL 及び 10,000 ng·h/mL、2 時間及び 4 時間であった。DS-8500a の血漿中薬物濃度推移より投与 3 日目以降に定常状態に達すると考えられた。投与 7 日目の C_{max} 、 AUC_{tau} は、50 mg 群及び 100 mg 群で、それぞれ 812 ng/mL 及び 1310 ng/mL、7910 ng·h/mL 及び 13,200 ng·h/mL であり、AUC から算出した DS-8500a の R_{obs} は 50 mg 群では 1.25、100 mg 群では 1.32 であった。DS-8500a の投与 7 日目の t_{max} は 50 mg 群で 2.50 時間、100 mg 群で 4.50 時間であり、 $t_{1/2}$ は 50 mg 群で 12.2 時間、100 mg 群で 12.9 時間であった。100 mg 群の CL_{ss}/F 及び V_z/F は 50 mg 群よりも高かった。投与 1 日目及び投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{tau} は用量増加に伴い増加したが、その増加率

は用量比より小さかった。

Figure 3-2 DS-8500a 平均血漿中濃度推移



Data are presented as the arithmetic mean. LOQ: limit of quantification, SD: standard deviation

Table 3-2 DS-8500a 薬物動態パラメータ (投与 1 日目)

| | 50 mg n = 9 | 100 mg n = 9 |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| AUC _{tau} (ng•h/mL) | 6360 (1300) | 10000 (2430) |
| C _{max} (ng/mL) | 765 (125) | 1090 (229) |
| T _{max} (h) | 2.00 (1.50, 3.00) | 4.00 (2.00, 4.50) |

Arithmetic mean (SD), T_{max}: median (minimum, maximum)

Table 3-3 DS-8500a 薬物動態パラメータ (投与 7 日目)

| | 50 mg n = 9 | 100 mg n = 9 |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| AUCtau (ng•h/mL) | 7910 (1780) | 13200 (3480) |
| Cmax (ng/mL) | 812 (119) | 1310 (349) |
| Cavg (ng/mL) | 329 (74.0) | 551 (145) |
| Tmax (h) | 2.50 (1.50, 4.00) | 4.50 (3.50, 4.50) |
| λ_z (1/h) | 0.0592 (0.0118) | 0.0563 (0.0115) |
| T _{1/2} (h) | 12.2 (2.70) | 12.9 (3.20) |
| CL _{ss} /F (L/h) | 6.60 (1.43) | 8.12 (2.47) |
| V _z /F (L) | 115 (32.0) | 146 (35.2) |
| MRT _{inf} (h) | 16.9 (4.07) | 16.9 (2.32) |
| Robs | 1.25 (0.109) | 1.32 (0.104) |

Arithmetic mean (SD), Tmax: median (minimum, maximum)

3.3.7.3 安全性

有害事象は、プラセボ群で 6 名中 1 名、DS-8500a の 50 mg 群で 9 名中 1 名、100 mg 群で 9 名中 2 名に発現した。すべての事象は軽度であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はプラセボ群 1 名に発現し（同一被験者）、食事の減量により回復した。C-反応性蛋白増加、好酸球百分率増加、及び便潜血陽性は DS-8500a 群各 1 名に発現し、すべて無処置で回復又は軽快した。すべての事象で、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

3.3.8 考察

日本人健康成人男性を対象として DS-8500a 50 及び 100 mg/日を 7 日間反復経口投与した結果、DS-8500a 50 及び 100 mg/日での Cmax 及び AUCtau は、用量比よりも少なく増加した。これは DS-8500a カプセル剤を用いた健康成人の臨床試験における 30 mg/日から 300 mg/

日の DS-8500a の 7 日間の Cmax 及び AUCtau が用量比よりも少なく増加したのと同様であった。最高用量である 300 mg/日の曝露においても、NOAEL の曝露を超えなかったが、錠剤を 100 mg/日で投与した時の Cmax は、NOAEL の Cmax と同程度であった。さらに、錠剤 100 mg/日の AUCtau は、カプセル剤 300 mg/日よりも高かった。製剤間の比較試験ではカプセル剤よりも錠剤の曝露が高いことが確認されている。また、錠剤を用いた食事の影響試験で食後投与の Cmax 及び AUC がいずれも空腹時投与の約 2 倍となることが確認されている。これらの結果から、本試験が先のカプセル剤の試験よりも高い曝露を示した要因として食事条件（錠剤では食後投与、カプセル剤では絶食投与）の違いが考えられた。さらにそれ以外の要因として、カプセル製剤と比較して錠剤の溶解度が改善している可能性も考えられた。

安全性について、すべての有害事象は軽度であった。この試験の最高用量である 100 mg は、2 型糖尿病患者で血糖低下作用を示した 75 mg (6) より高い用量であるが、いずれの投与群においても、低血糖症状は認められなかった。試験を通して、特定の安全性に関する懸念は確認されておらず、DS-8500a は 1 日 1 回 100 mg の用量まで忍容性があると判断された。

糖尿病モデル (Zucker Fatty) ラットにおける経口グルコース負荷試験の結果、有意な血漿グルコースの低下効果 (1 mg/kg、ED₇₅₋₁₀₀) は、DS-8500a 血漿中薬物濃度 195 ng/mL で達成することが示されている (1,7)。今回の臨床試験の結果では、トラフの平均 DS-8500a 血漿中薬物濃度は、50 及び 100 mg/日でそれぞれ 145 及び 258 ng/mL であった。すなわち、非臨床試験の結果に基づき期待される血漿中薬物濃度は 1 日 1 回の反復投与により到達できることが確認された。つまり、100 mg/日では 1 日 1 回投与で、1 日を通して、グルコースの低下効果が期待される一方、50 mg/日では 1 日を通しての持続効果が期待されないものと考えられた。一方、100 mg/日での平均 Cmax は、NOAEL の Cmax と同程度であった。さらに、50 及び 100 mg/日の曝露が用量比例よりも低く増加したことを考慮すると、投与量を 75 mg/日とした場合のトラフ濃度は 195 ng/mL に到達していることが推定された。上記に基づいて、2 型糖尿病患者を対象とした第 2 相臨床試験では最高用量として 75 mg の 1 日 1 回投与とした。

本試験の結果、DS-8500a 50 及び 100 mg/日を 7 日間反復経口投与時に DS-8500a の血漿濃度は 3 日目から定常状態に達し、Cmax 及び AUCtau は用量比よりも少なく増加した。100 mg で DS-8500a を 1 日 1 回反復投与した後、DS-8500a トラフ濃度は有効性が期待できる薬物濃度に到達すると予想された。また、DS-8500a 100mg までの 7 日間反復投与における忍容性が確認された。

本試験の結果に基づき、DS-8500a の肝機能又は腎機能による DS-8500a の薬物動態への影響を確認するために肝機能または腎機能低下者試験を計画した。

3.4 肝機能又は腎機能低下者における体内動態

3.4.1 本研究の目的

DS-8500a を肝・腎機能低下者に単回投与したときの薬物動態を評価、その影響の大きさを評価するとともに、肝・腎機能低下時の至適用法用量を体内動態の観点から設計することを目的とした。

3.4.2 方法

本治験は、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定された基準並びに GCP 省令及びヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し、治験実施施設の治験審査委員会において事前に審査され、承認された後に実施した。

本治験に規定された検査を実施する前に、治験責任医師又は治験分担医師は同意・説明文書を用いて、治験の概要及び被験者の権利などを被験者本人に十分に説明し、治験参加について自由意思による同意を文書で得た。

本治験は医療法人アプライドバイオフィーマテック久留米臨床薬理クリニックにて実施した。

本治験の臨床試験情報は、Japic-CTI 163135 に登録した。

3.4.3 試験デザイン

本治験は単一施設、非盲検、単回投与試験である。FDA のガイダンス (3,4) を参考に、被

験者を肝機能障害の程度に応じて 3 群に、腎機能障害の程度に応じて 5 群に分類した。DS-8500a 錠 25 mg 1 錠を普通食摂取 30 分後に単回経口投与した。スクリーニング検査から治験薬投与までは 30 日以内とし、治験薬投与後 3 日間は入院下で調査、観察、及び検査を行い、被験者の安全性を確認後、退院させた。投与 10～14 日後に事後検査を実施した。

本治験の投与量の 25 mg は、以下の根拠で設定した。非臨床試験及び臨床試験の結果より、DS-8500a は主に代謝により消失し、尿中への未変化体の排泄は少ないことが示唆されていることから、本治験において腎機能が低下した被験者に DS-8500a 25 mg を単回投与した際の Cmax 及び AUC は、日本人健康成人男性に 100 mg を 7 日間反復投与した際の Cmax 及び AUC を上回らないと予想される。一方、肝機能が低下した被験者では Cmax 及び AUC が上昇する可能性がある。しかし、軽度肝機能障害群に DS-8500a 25 mg を単回投与する際の曝露が、日本人健康成人男性に DS-8500a 100 mg を反復投与した際の曝露を大幅に上回る可能性は低いと考えられた。本治験では軽度肝機能障害群より登録を開始し、中等度肝機能障害群の登録は、軽度肝機能障害群での安全性が確認されてから開始することとした。

3.4.4 被験者

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ自由意思によって自らが文書で同意した被験者を対象とした。

主な選択基準

全被験者共通

- ・ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人
- ・ スクリーニング検査時の体重が男性は 45 kg 以上、女性は 40 kg 以上であり、かつ BMI が 30 kg/m² 未満である者
- ・ スクリーニング検査にて妊娠検査が陰性である者（女性のみ）

正常肝機能群、軽度肝機能障害群、及び中等度肝機能障害群

- スクリーニング及び入院検査時の AST、ALT、又は Child-Pugh 分類 (3,8) が以下のいずれかに該当する者

正常肝機能群: AST 及び ALT が施設基準値上限の 2 倍未満である者

軽度肝機能障害群: Child-Pugh Grade A (score 5~6)

中等度肝機能障害群: Child-Pugh Grade B (score 7~9)

Table 3-4 Child-Pugh 分類

| | Points scored for Observed Findings | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|---------|----------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Encephalopathy grade* | none | 1 or 2 | 3 or 4 |
| Ascites | Absent | Slight | Moderate |
| Serum bilirubin (mg/dL) | < 2.0 | 2.0~3.0 | > 3.0 |
| Serum albumin (g/dL) | > 3.5 | 2.8~3.5 | < 2.8 |
| Prothrombin | | | |
| - Prothrombin time (sec prolonged) | < 4 | 4~6 | > 6 |
| - Prothrombin activity (%) | ≥ 70 | 40~70 | < 40 |

*Grade 0: normal, consciousness, personality, neurological examination, electroencephalogram

Grade 1: restless, sleep disturbed, irritable/agitated, tremor, impaired handwriting, 5 cps waves

Grade 2: lethargic, time-disoriented, inappropriate, asterixis, ataxia, slow triphasic waves

Grade 3: somnolent, stuporous, place-disoriented, hyperactive reflexes, rigidity, slower waves

Grade 4: unrousable coma, no personality/behavior, decerebrate, slow 2 - 3 cps delta activity

正常腎機能群、軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群、重度腎機能障害群、及び末期腎不全群

- スクリーニング及び入院検査時の estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (mL/min/1.73 m²) *が以下のいずれかに該当する者

正常腎機能群: eGFR ≥ 90

軽度腎機能障害群: 60 ≤ eGFR < 90

中等度腎機能障害群: $30 \leq \text{eGFR} < 60$

重度腎機能障害群: $15 \leq \text{eGFR} < 30$

末期腎不全群: $\text{eGFR} < 15$ 又は血液透析を実施している患者

*: $\text{eGFR}_{\text{creat}}$ による算出

男性: $\text{eGFR}_{\text{creat}} (\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン} (\text{mg}/\text{dL})^{-1.094} \times$
年齢 (歳) -0.287

女性: $\text{eGFR}_{\text{creat}} (\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン} (\text{mg}/\text{dL})^{-1.094} \times$
年齢 (歳) -0.287×0.739

主な除外基準

- ・中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患を合併し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- ・薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- ・感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗体）の結果、異常が認められた者
- ・スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- ・既に DS-8500a の臨床試験に参加し、DS-8500a の投与を受けた者
- ・妊娠中又は妊娠している可能性のある者、授乳中の者、治験期間中及び事後検査までに医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者

3.4.5 血漿中薬物濃度測定

DS-8500a の血漿中薬物濃度用の採血手順及び測定については、3.3.5 章と同様である。

採血時点：投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、60、72 時間後

なお、DS-8500a 加水分解代謝物の測定に関しては、サンプル調整、測定手順及び測定機器は同様で、加水分解代謝物の内部標準物質は、加水分解代謝物の d5 体を用い、加水分解代謝物は m/z 409→135 で、内部標準物質は m/z 414→135 でそれぞれモニターした。加水分解代謝物の検出下限は 5 ng/mL であった。

血漿中遊離型 DS-8500a 濃度評価は、ESRD 群及び正常腎機能群における DS-8500a 25 mg 投与 2 及び 12 時間後の薬物濃度測定用の検体を用いて、以下に示す超遠心分離法によって行った。

つまり、当該検体（血漿サンプル）を氷上で解凍し、230 µL を 2 つのポリカーボネート遠心管（7×20mm、Beckman Coulter Inc.）に移し、4°C、100,000 rpm で 150 分間超遠心分離した（CS150GXL、回転子：S100AT3、日立工機株式会社）。3 層に分離されたサンプルをチューブスライサー（Beckman Coulter、Inc.）で切断することにより、カイロミクロン及び超低密度のリポタンパク質を含む上層を除去し、目的とするサンプルを得た。

DS-8500a 濃度は LC-MS/MS で測定した。なお、DS-8500a 血漿中蛋白結合率 (fu) の算出のために使用する総血漿中薬物濃度は上記の測定結果を用いた。

3.4.6 薬物動態解析

DS-8500a 及び加水分解代謝物の血漿中濃度、及び DS-8500a 尿中濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法で、以下の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態の解析には 3.3.6 章に記載されたソフトウェアを使用した。

1) 肝機能障害試験における検討

C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、 t_{max} 、 K_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F^a 、 V_z/F^a 、 MRT_{inf}

a: DS-8500a のみ

2) 腎機能障害試験における検討

C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{0-72h^a} 、 AUC_{inf} 、 t_{max} 、 K_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F^a 、 V_z/F^a 、 MRT_{inf} 、

$CL_{r^{a,b}}$ 、 $Ae_{0-72h^{a,b}}$ 、 $Fe_{0-72h^{a,b}}$

a: DS-8500a のみ

b: 正常腎機能群、軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群、重度腎機能障害群のみ
末期腎不全群では、尿中 DS-8500a 濃度を測定しなかった

3.4.7 肝機能及び腎機能による薬物動態への影響の検討

3.4.7.1 肝機能障害患者における検討

DS-8500a 薬物動態解析対象集団を対象として、血漿中 DS-8500a 及び加水分解代謝物濃度の薬物動態パラメータを算出し、患者群ごとに要約統計量を算出した。薬物動態パラメータは、自然対数変換後の値を応答変数、肝機能群を固定効果とした線形モデルで解析し、正常肝機能群に対する各群の群間差の最小二乗平均と両側 95%CI を算出し、それらを逆変換した。tmax の中央値の解析には Hodges-Lehmann 法を用い、正常肝機能群に対する各群の群間差の Hodges-Lehmann 推定量とその両側 90%CI を算出した。

3.4.7.2 腎機能障害患者における検討

DS-8500a 薬物動態解析対象集団を対象として、血漿中 DS-8500a 及び加水分解代謝物濃度の薬物動態パラメータ、及び尿中 DS-8500a 濃度の薬物動態パラメータを算出し、患者群ごとに要約統計量を算出した。薬物動態パラメータは、自然対数変換後の値を応答変数、腎機能群を固定効果とした線形モデルで解析し、正常腎機能群に対する各群の群間差の最小二乗平均と両側 95%CI を算出し、それらを逆変換した。tmax の中央値の解析には Hodges-Lehmann 法を用い、正常腎機能群に対する各群の群間差の Hodges-Lehmann 推定量とその両側 90%CI を算出した。

3.4.8 尿毒素の DS-8500a 血漿蛋白結合への影響の検討

健康成人血漿 10 mL に、DS-8500a 20 µg/mL のメタノール溶液 50 µL を添加 (DS-8500a の最終濃度は、100 ng/mL [Ct]) し、尿毒素物質添加試料として Table 3-5 に示す尿毒素の混合溶液を 3 µL 添加した。尿毒素物質非添加試料には、溶媒のみを添加した。

Table 3-5 尿毒素及びその添加濃度

| 尿毒素物質 | 最終濃度 (μM) |
|--|-----------|
| IS (Indoxyl sulfate) | 60 |
| CMPF (3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid) | 90 |
| IAA (Indole acetic acid) | 6 |
| pCS (p-Cresyl sulfate) | 175 |

尿毒素物質非添加試料及び添加試料は、37℃で 10 分間インキュベート後、4℃、100,000 rpm (CS150GXL rotor、S100AT3、Hitachi Koki, Co. Ltd) で 150 分間遠心分離を行った。遠心分離後、チューブスライサー (Beckman Instrument Inc.) を用いて上層を取り除き、中間層の 75 μL を分取し、試料 (非結合型濃測定度及び蛋白量測定用検体) とした。分取サンプルのうち、50 μL を薬物濃度測定試料とした。

試料中の薬物濃度は、固相抽出後、LC-MS/MS を用いて測定し、DS-8500a 非結合型濃度 (Cu) を求めた。薬物濃度測定の内部標準物質として DS-8500a (d5 体) を用いた。検量線範囲は、0.1~100 ng/mL、品質管理用サンプル濃度は、0.5、5、80 ng/mL (各 n=2) で調製した。

3.4.9 結果

3.4.9.1 被験者背景

各腎機能群において 6 名、合計 30 名の被験者が登録された。また、肝機能群においては正常肝機能群と軽度肝機能障害群において 6 名、中等度肝機能障害群においては 3 名、合計 15 名の被験者が登録された。腎機能群及び肝機能群のいずれの被験者も治験薬が投与され、治験実施計画書に規定された検査を完了した。正常腎機能群の 1 名において、治験期間中に併用禁止薬の使用があったため、薬物動態解析から除外された。

Table 3-6 に被験者背景を示す。投与群間に差は認められなかった。

Table 3-6 被験者背景

| | Hepatic function groups | | | | Renal function groups | | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| | Normal (N = 6) | Mild impairment (N = 6) | Moderate impairment (N = 3) | All hepatic groups (N = 15) | Normal (N = 6) | Mild impairment (N = 6) | Moderate impairment (N = 6) | Severe impairment (N = 6) | ESRD (N = 6) | All renal groups (N = 30) |
| Age (years), mean (SD) | 57.5 (7.9) | 55 (9.5) | 63.3 (5.7) | 57.7 (8.3) | 59.3 (9.8) | 52.3 (7.2) | 69 (6.8) | 67.5 (15.1) | 60.7 (11.0) | 61.8 (11.5) |
| Sex (male), n (%) | 4 (66.7) | 5 (83.3) | 3 (100.0) | 12 (80.0) | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 22 (73.3) |
| BMI (kg/m ²), mean (SD) | 25.1 (2.0) | 24.9 (1.9) | 25.5 (4.0) | 25.1 (2.2) | 23.6 (3.3) | 23.8 (3.2) | 25.2 (2.5) | 23.5 (2.0) | 22.4 (4.2) | 23.7 (3.0) |
| Body weight (kg), mean (SD) | 68.0 (2.8) | 71.8 (6.5) | 69.4 (15.5) | 69.8 (7.4) | 64.4 (12.2) | 64.2 (10.1) | 67.3 (8.6) | 61.6 (13.1) | 56.8 (8.4) | 62.9 (10.5) |
| eGFR (MDRD) (mL/min/1.73 m ²), mean (SD) | 87.6 (3.9) | 75.8 (11.3) | 73.6 (11.7) | 80.1 (10.6) | 98.4 (7.4) | 73.7 (7.4) | 49.2 (9.8) | 26.0 (4.0) | 10.7 (2.7) | 51.6 (32.8) |
| Child-Pugh score, n | | | | | | | | | | |
| 5 | - | 6 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - |

BMI: body mass index, ESRD: end-stage renal disease, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, SD: standard deviation

3.4.9.2 肝機能障害試験の薬物動態

肝機能障害試験における DS-8500a の平均血漿中濃度推移を Figure 3-3 に示す。また、DS-8500a の血漿中薬物動態パラメータを Table 3-7 に示す。

DS-8500a 25 mg を単回投与したとき、正常肝機能群、軽度及び中等度肝機能障害群で、 t_{max} の中央値は、2.50、3.00 及び 4.00 時間であった。 C_{max} は、投与群間で違いはなかった。一方、正常肝機能群及び軽度肝機能群と比較して、中等度肝機能障害群では $t_{1/2}$ が延長し、AUC は高値を示した。 CL/F は正常肝機能群と軽度肝機能群では変わらなかったが、中等度肝機能群で低値を示した。

Figure 3-3 DS-8500a 平均血漿中濃度推移

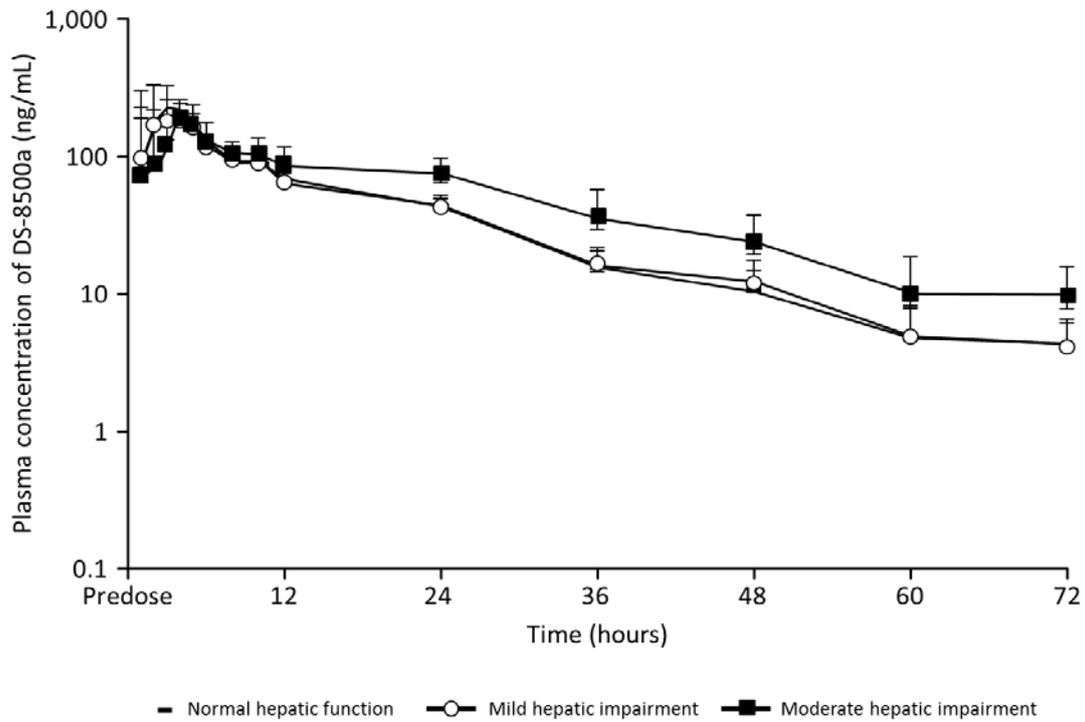


Table 3-7 DS-8500a 血漿中薬物動態パラメータ

| | Normal (N = 6) | Mild impairment (N = 6) | Moderate impairment (N = 3) |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------------|
| C_{max} (ng/mL) | 293 (66.3) | 300 (117) | 238 (15.2) |
| AUC_{last} (ng·h/mL) | 2660 (330) | 2780 (525) | 3600 (1200) |
| AUC_{inf} (ng·h/mL) | 2730 (377) | 2860 (559) | 3840 (1200) |
| T_{max} (h), median (min, max) | 2.50 (1.00, 5.00) | 3.00 (1.00, 4.00) | 4.00 (2.00, 4.00) |
| CL/F (L/h) | 9.29 (1.25) | 9.01 (1.75) | 6.95 (2.12) |
| V_z/F (L) | 169 (24.6) | 169 (25.5) | 151 (15.7) |
| $t_{1/2}$ (h) | 12.9 (2.73) | 13.2 (2.52) | 15.8 (3.39) |

Data are presented as arithmetic mean (SD) unless otherwise stated

C_{max} : maximum plasma concentration, AUC_{last} : area under the plasma concentration–time curve up to the last quantifiable time, AUC_{inf} : area under the plasma concentration–time curve up to infinity, t_{max} : time to reach maximum plasma concentration, CL/F: apparent total body clearance, V_z/F : apparent volume of distribution based on the terminal phase, $t_{1/2}$: terminal elimination half-life, SD: standard deviation

正常肝機能群に対する肝機能障害群の薬物動態パラメータの比較結果を Table 3-8 に示す。

C_{max} の幾何平均値は、正常肝機能群に対し、軽度肝機能障害群で 0.988 倍、中等度肝機能障害群で 0.827 倍であった。AUC_{last} の幾何平均値は、正常肝機能群に対し、軽度肝機能障害群で 1.04 倍、中等度腎機能障害群で 1.33 倍あった。

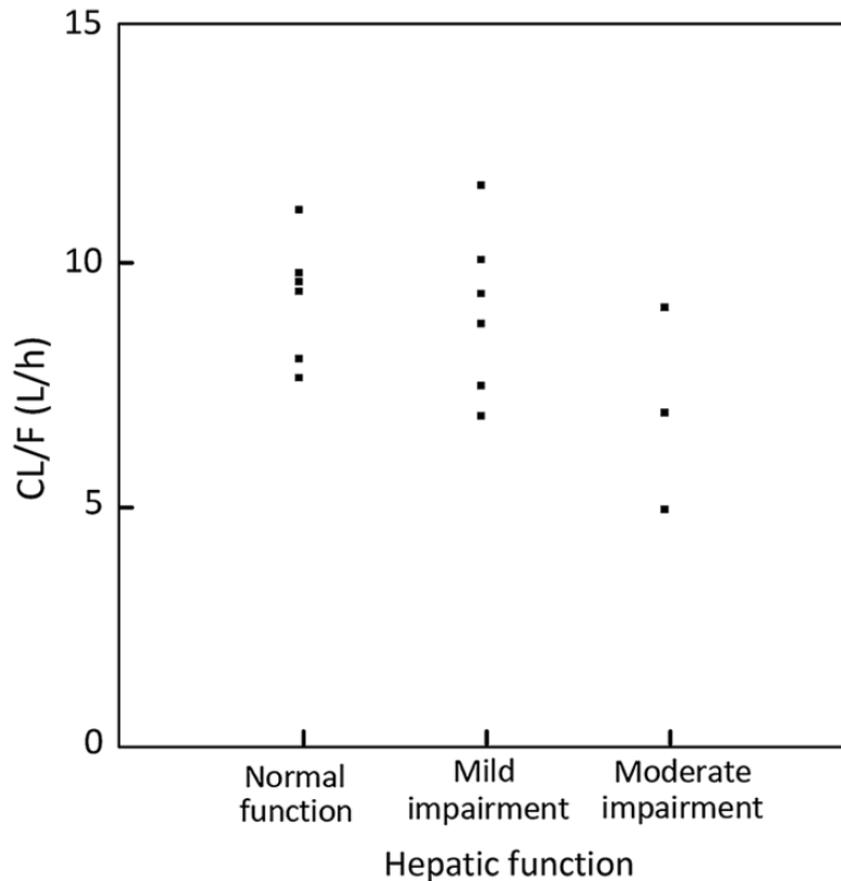
Table 3-8 正常肝機能群に対する肝機能障害群の薬物動態パラメータの比

| Hepatic function/impairment | C _{max} | AUC _{last} | AUC _{inf} |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Normal | 287 | 2640 | 2710 |
| Mild | 284 | 2740 | 2820 |
| Moderate | 237 | 3510 | 3710 |
| Mild/normal (two-sided 95% CI) | 0.988 (0.704, 1.39) | 1.04 (0.821, 1.31) | 1.04 (0.808, 1.34) |
| Moderate/normal (two-sided 95% CI) | 0.827 (0.546, 1.25) | 1.33 (0.999, 1.77) | 1.37 (1.01, 1.86) |

LS: least squares, CI: confidence interval, C_{max}: maximum plasma concentration, AUC_{last}: area under the plasma concentration–time curve up to the last quantifiable time, AUC_{inf}: area under the plasma concentration–time curve up to infinity

肝機能障害群別の CL/F を Figure 3-4 に示す。CL/F は、正常肝機能群と軽度肝機能障害群は同程度であったが、中等度肝機能障害群では他の群と比較して低下した。

Figure 3-4 肝機能障害群別の CL/F



Each data point represents an individual subject's result

DS-8500a 投与後の、肝機能別の加水分解代謝物の血漿中濃度推移を Figure 3-5 に、加水分解代謝物の薬物動態パラメータを Table 3-9 に、DS-8500a に対する加水分解代謝物の薬物動態パラメータの比を Table 3-10 に示した。

DS-8500a 25 mg 投与後の加水分解代謝物の C_{max} 及び AUC_{last} は、正常肝機能群と比較して、軽度肝機能障害群では差異は認められなかったものの、中等度肝機能障害群で高い傾向を示した。 C_{max} 及び AUC_{last} の DS-8500a に対する加水分解代謝物の比を、正常肝機能群と各肝機能障害群で比較したところ、顕著な差異はなかった。

Figure 3-5 DS-8500a 加水分解代謝物血漿中濃度推移

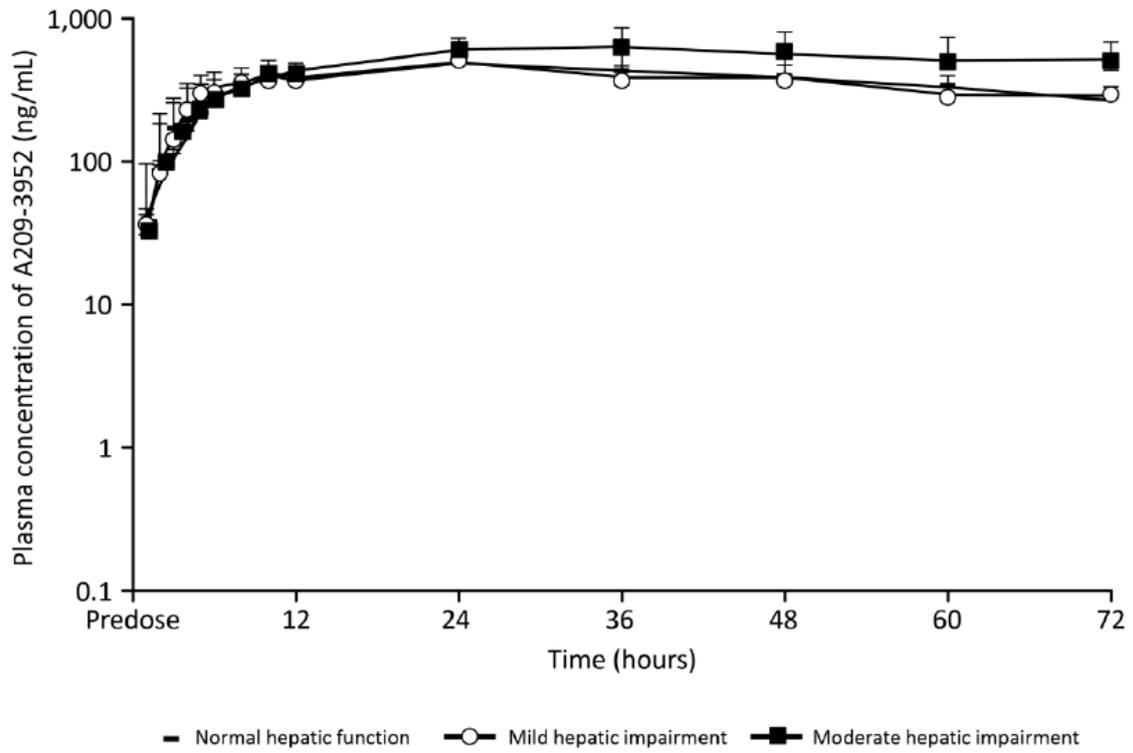


Table 3-9 DS-8500a 加水分解代謝物 薬物動態パラメータ

| | 正常肝機能 (n=6) | 軽度肝機能障害 (n=6) | 中等度肝機能障害 (n=3) |
|-------------------|----------------|------------------|-------------------|
| Cmax (ng/mL) | 488 (79.9) | 499 (62.6) | 677 (122) |
| AUClast (ng·h/mL) | 26300 (4340) | 26000 (2890) | 36200 (7080) |
| tmax (h), median | 24.00 | 24.00 | 36.00 |
| (min, max) | (24.00, 36.00) | (10.00, 24.00) | (24.00, 36.00) |

Data are presented as the arithmetic mean (SD) unless otherwise stated.

Abbreviations: Cmax, maximum plasma concentration; AUClast, area under the plasma concentration–time curve up to the last quantifiable time; tmax, time to reach maximum plasma concentration; SD, standard deviation

Table 3-10 DS-8500a に対する加水分解代謝物の薬物動態パラメータの比

| | 正常肝機能 (n=6) | 軽度肝機能障害 (n=6) | 中等度肝機能障害 (n=3) |
|---------------------|----------------|------------------|-------------------|
| C _{max} | 1.98 (0.579) | 2.08 (0.588) | 3.27 (0.740) |
| AUC _{last} | 11.4 (2.61) | 10.9 (1.77) | 11.6 (0.986) |

Data are presented as the arithmetic mean (SD).

Abbreviations: C_{max}, maximum plasma concentration; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time; SD, standard deviation

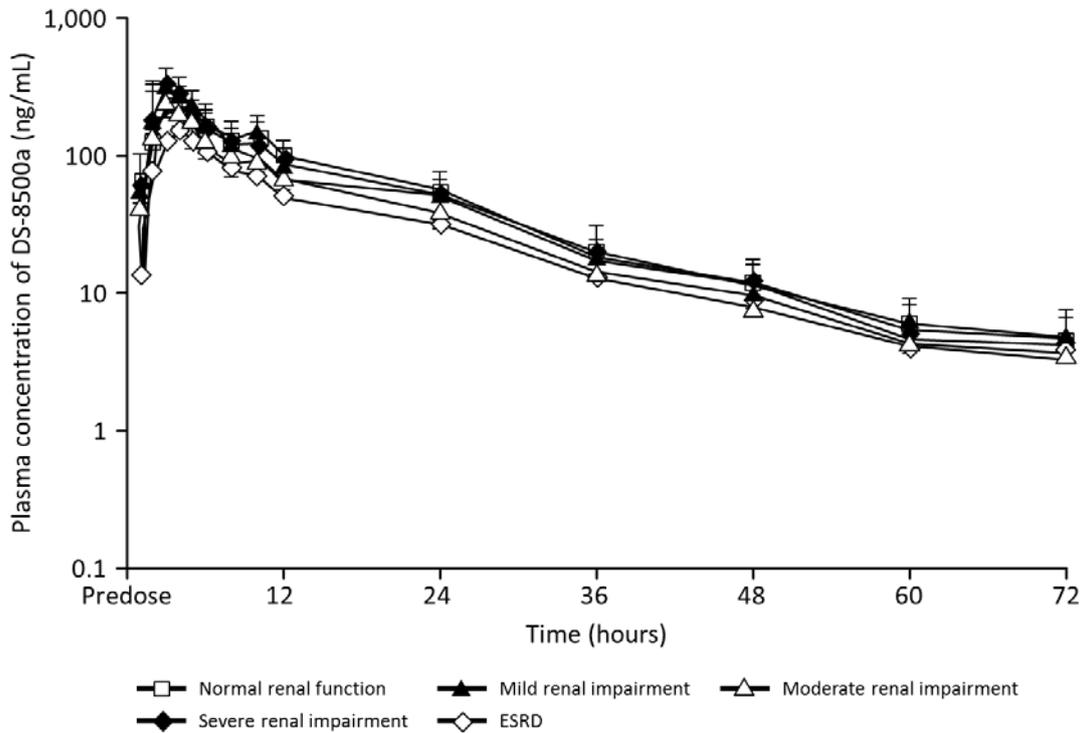
3.4.9.3 腎機能障害試験の薬物動態

腎機能障害試験における DS-8500a の平均血漿中濃度推移を Figure 3-6 に示す。また、DS-8500a の血漿中及び尿中薬物動態パラメータを Table 3-11 に示す。

DS-8500a 25 mg を単回投与したとき、C_{max} は正常腎機能群と比較して軽度、中等度、重度腎機能障害群でやや高値を示し、ESRD 群で低値を示した。2.50、3.00 及び 4.00 時間であった。C_{max} は投与群間で違いはなかった。一方、正常肝機能群及び軽度肝機能群と比較して、中等度肝機能障害群では t_{1/2} が延長し、AUC は高値を示した。CL/F は正常肝機能群と軽度肝機能群では変わらなかったが、中等度肝機能群で低値を示した。DS-8500a 25 mg 投与後の Fe_{0-72h} は、尿中濃度を測定しなかった末期腎不全群を除くすべての群で極めて低値であり、尿中排泄率は 0.01~0.02% であった。

ESRD 群の CL/F 及び V_z/F は他の投与群と比較して高値を示した。

Figure 3-6 DS-8500a 血漿中濃度推移



ESRD end-stage renal disease

Table 3-11 DS-8500a 薬物動態パラメータ

| | Normal (N = 6) | Mild impairment (N = 6) | Moderate impairment (N = 6) | Severe impairment (N = 6) | ESRD (N = 6) |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| C_{max} (ng/mL) | 259 (126) | 384 (66.6) | 293 (79.2) | 287 (95.1) | 181 (61.9) |
| AUC_{last} (ng·h/mL) | 2890 ^a (826) | 3630 (281) | 2700 (644) | 3050 (1180) | 1940 (668) |
| AUC_{0-72h} (ng·h/mL) | 2890 ^a (821) | 3630 (284) | 2700 (642) | 3050 (1170) | 1960 (662) |
| AUC_{inf} (ng·h/mL) | 2730 ^a (377) | 3710 (246) | 2760 (649) | 3150 (1210) | 2010 (683) |
| T_{max} (h), median (min, max) | 3.50 (2.00, 12.0) | 3.00 (2.00, 4.00) | 3.50 (2.00, 5.00) | 4.50 (2.00, 5.00) | 4.00 (3.00, 6.00) |
| CL/F (L/h) | 8.89 ^a (2.34) | 6.76 (0.468) | 9.49 (2.17) | 9.19 (3.97) | 13.6 (4.26) |
| V_z/F (L) | 176 ^a (57.4) | 118 (38.5) | 169 (60.5) | 171 (72.9) | 236 (69.7) |
| $t_{1/2}$ (h) | 13.7 ^a (3.02) | 12.0 (3.56) | 12.2 (2.32) | 13.5 (5.37) | 9.67 (14.3) |
| Ac_{0-72h} (mg) | 0.00514 ^a (0.00176) | 0.00472 (0.00192) | 0.00334 (0.00143) | 0.00481 ^b (0.00144) | NA |
| Fc_{0-72h} (%) | 0.0206 ^a (0.00703) | 0.0189 (0.00768) | 0.0134 (0.00573) | 0.0192 ^b (0.00575) | NA |
| CLr (L/h) | 0.00187 ^a (0.000868) | 0.00129 (0.000486) | 0.00128 (0.000528) | 0.00199 ^b (0.00114) | NA |

Data are presented as arithmetic mean (SD) unless otherwise stated

C_{max} : maximum plasma concentration, AUC_{last} : area under the plasma concentration–time curve up to the last quantifiable time, AUC_{0-72h} : area under the plasma concentration–time curve up to 72 h, AUC_{inf} : area under the plasma concentration–time curve up to infinity, t_{max} : time to reach maximum plasma concentration, CL/F : apparent total body clearance, V_d/F : apparent volume of distribution based on the terminal phase, $t_{1/2}$: terminal elimination half-life, Ae_{0-72h} : cumulative amount of compound excreted into urine up to 72 h, Fe_{0-72h} : cumulative percentage of dose excreted into urine up to 72 h, CL_r : renal clearance, $ESRD$: end-stage renal disease, NA : not applicable, SD : standard deviation

a $N = 5$; Some pharmacokinetic parameters from one subject in the normal renal function group were excluded because the subject had used a prohibited medication after DS-8500a administration (concomitant drugs were not allowed in the normal function group)

b $N = 5$; Some pharmacokinetic parameters of urine in the severe renal impairment group were excluded, because the samples were not handled according to procedures specified in the study protocol

正常腎機能群に対する腎機能障害群の薬物動態パラメータの比較結果を Table 3-12 に示す。

C_{max} の幾何平均値は、正常腎機能群に対し、軽度腎機能障害群で 1.30 倍、中等度腎機能障害群で 1.28 倍、及び重度腎機能障害群で 1.14 倍であった。 AUC_{last} の幾何平均値は、正常腎機能群に対し、軽度腎機能障害群で 0.964 倍、中等度腎機能障害群で 0.881 倍、及び重度腎機能障害群で 1.07 倍であった。

末期腎不全群の C_{max} の幾何平均値は、正常腎機能群の 0.704 倍であった。 AUC は正常腎機能群と比較して低値を示し、 AUC_{last} の幾何平均値は、正常腎機能群の 0.606 倍であった。

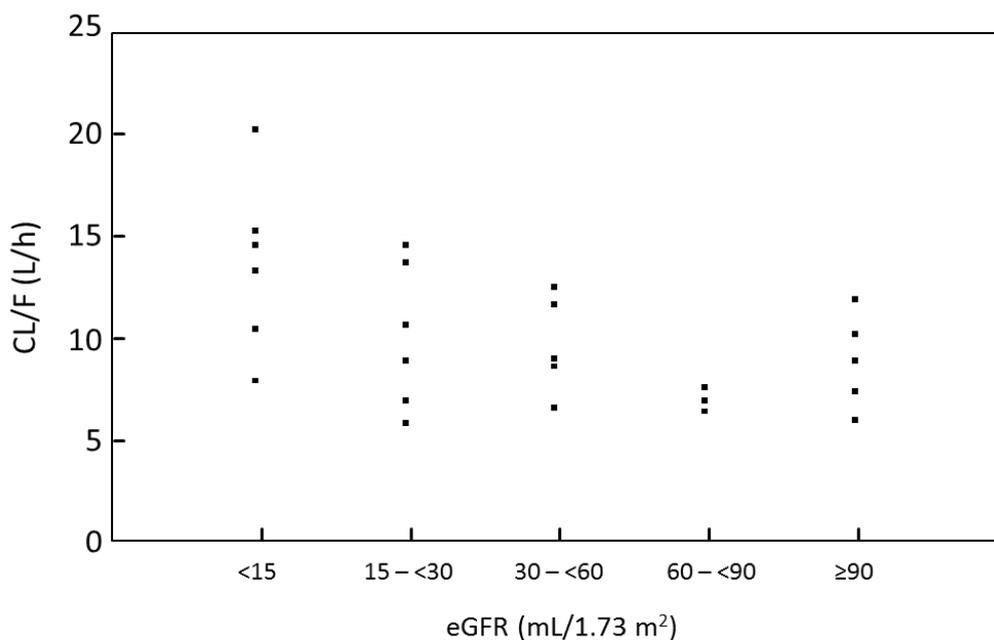
eGFR 分類別の CL/F のプロットを Figure 3-7 に示す。 CL/F は、正常腎機能群から重度腎機能障害群までは同程度であったが、eGFR <15 (ESRD) 群では他の群と比較して高値を示した。

Table 3-12 正常腎機能群に対する腎機能障害群の薬物動態パラメータの比

| Renal function/impairment | C_{max} | AUC_{last} | AUC_{inf} |
|------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Normal | 241 | 3060 | 3160 |
| Mild | 315 | 2950 | 3040 |
| Moderate | 309 | 2700 | 2750 |
| Severe | 275 | 3270 | 3390 |
| ESRD | 170 | 1860 | 1920 |
| Mild/normal (two-sided 95% CI) | 1.30 (0.829, 2.05) | 0.964 (0.670, 1.39) | 0.961 (0.671, 1.38) |
| Moderate/normal (two-sided 95% CI) | 1.28 (0.789, 2.08) | 0.881 (0.598, 1.30) | 0.869 (0.593, 1.27) |
| Severe/normal (two-sided 95% CI) | 1.14 (0.662, 1.96) | 1.07 (0.695, 1.64) | 1.07 (0.702, 1.64) |
| ESRD/normal (two-sided 95% CI) | 0.704 (0.434, 1.14) | 0.606 (0.412, 0.893) | 0.609 (0.416, 0.892) |

C_{max} : maximum plasma concentration, AUC_{last} : area under the plasma concentration–time curve up to the last quantifiable time, AUC_{inf} : area under the plasma concentration–time curve up to infinity, LS: least squares, ESRD: end-stage renal disease, CI: confidence interval

Figure 3-7 eGFR 分類別の CL/F



Each data point represents an individual subject's result. CL/F apparent total body clearance, eGFR estimated glomerular filtration rate

DS-8500a 投与後の、腎機能別の加水分解代謝物の血漿中濃度推移を Figure 3-8 に、加水分

解代謝物の薬物動態パラメータを Table 3-13 に、DS-8500a に対する加水分解代謝物の薬物動態パラメータの比を Table 3-14 に示す。

DS-8500a 25 mg 投与後の加水分解代謝物の Cmax 及び AUClast は、正常腎機能群と比較して、中等度腎機能障害群及び重度腎機能障害群では差異を認められなかったものの、軽度腎機能障害群で高い傾向を、末期腎不全群では低い傾向を示した。Cmax 及び AUClast の DS-8500a に対する加水分解代謝物の比を、正常腎機能群と末期腎不全群を含む各腎機能障害群間で比較したところ、顕著な差異はなかった。

Figure 3-8 DS-8500a 加水分解代謝物の血漿中濃度推移

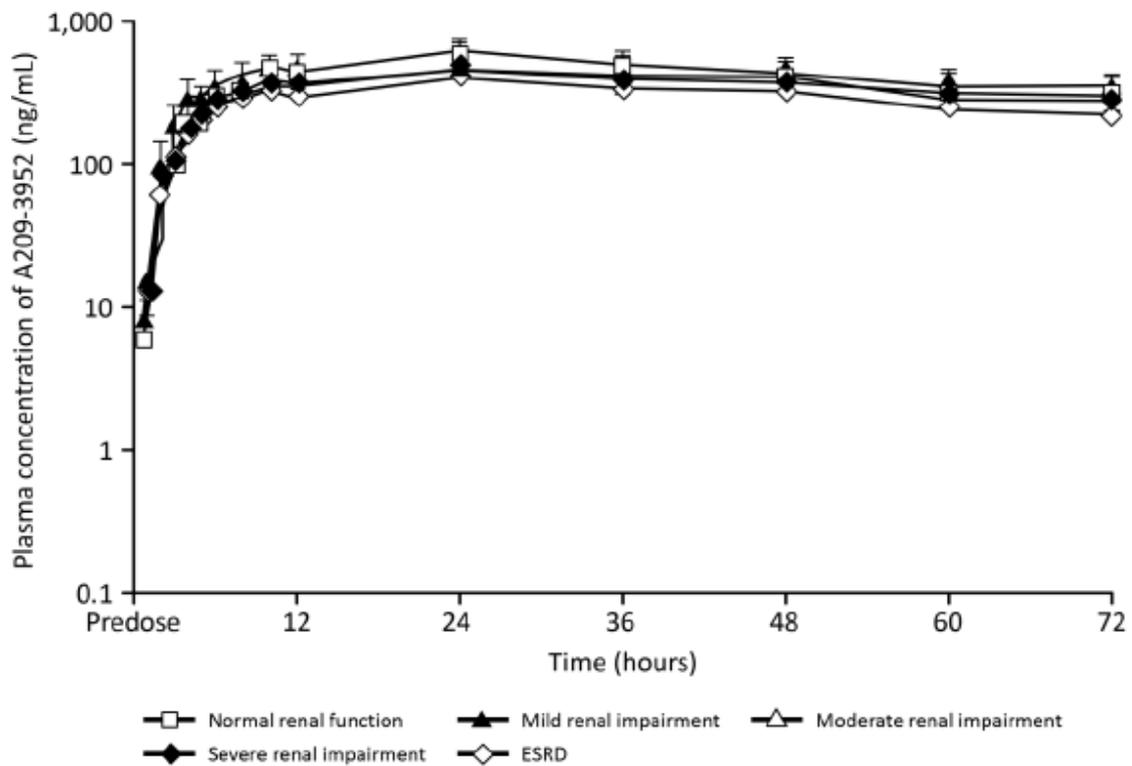


Table 3-13 DS-8500a 加水分解代謝物の薬物動態パラメータ

| | 正常腎機能 (n=6) | 軽度腎機能 障害 (n=6) | 中等度腎機 能障害 (n=6) | 重度腎機能 障害 (n=6) | ESRD (n=6) |
|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Cmax (ng/mL) | 450 (140) | 615 (108) | 469 (83.6) | 482 (170) | 392 (62.1) |
| AUClast (ng·h/mL) | 25500 ^a (7720) | 31500 (4740) | 24200 (3970) | 25200 (8560) | 20700 (4310) |
| tmax (h), median (min, max) | 24.00 (24.00, 24.00) | 24.00 (24.00, 24.00) | 24.00 (24.00, 36.00) | 24.00 (10.00, 36.00) | 24.00 (24.00, 24.00) |

Data are presented as the arithmetic mean (SD) unless otherwise stated.

a: Pharmacokinetic data were excluded after one patient took domperidone at 2:00 p.m. on the day after administration (concomitant drugs were not allowed in the normal-function group).

Abbreviations: Cmax, maximum plasma concentration; AUClast, area under the plasma concentration–time curve up to the last quantifiable time; tmax, time to reach maximum plasma concentration; ESRD, end-stage renal disease; SD, standard deviation

Table 3-14 DS-8500a に対する加水分解代謝物の薬物動態パラメータの比

| | 正常腎機能 (n=6) | 軽度腎機能 障害 (n=6) | 中等度腎機能 障害 (n=6) | 重度腎機能 障害 (n=6) | ESRD (n=6) |
|---------|--------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| Cmax | 2.32 (1.12) | 1.86 (0.417) | 1.92 (0.490) | 1.95 (0.443) | 2.82 (0.917) |
| AUClast | 10.1 ^a (1.94) | 9.91 (1.46) | 10.4 (1.52) | 9.97 (1.87) | 12.8 (2.91) |

Data are presented as the arithmetic mean (SD).

a: Pharmacokinetic data were excluded after one patient took domperidone at 2:00 p.m. on the day after administration (concomitant drugs were not allowed in the normal-function group).

Abbreviations: Cmax, maximum plasma concentration; AUClast, area under the plasma concentration–time curve up to the last quantifiable time; ESRD, end-stage renal disease; SD, standard deviation

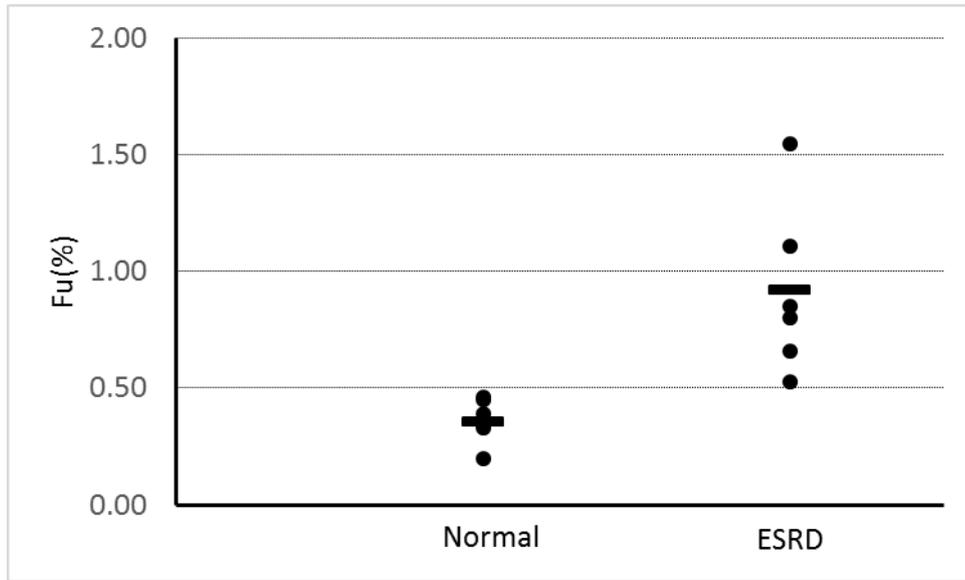
3.4.9.4 遊離型薬物濃度

測定した全 24 検体のうち、正常腎機能群及び ESRD 群の投与 2 時間後のそれぞれ 1 検体

の計 2 検体が定量下限未満となった。

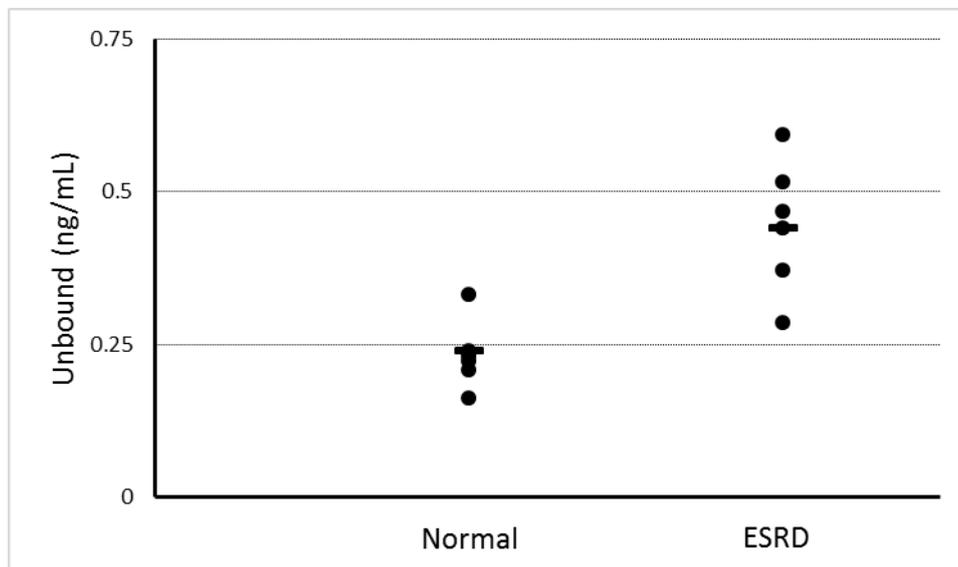
投与 2 及び 12 時間後の平均 DS-8500a 非蛋白結合型分率 (Fu) は、ESRD 患者でそれぞれ 0.90%及び 0.91%、正常腎機能群で 0.33%及び 0.36%と ESRD 群で上昇する傾向にあった。投与 12 時間後の DS-8500a Fu のプロットを Figure 3-9 に示した。一方、投与 12 時間後の非結合型 DS-8500a 濃度は、正常腎機能群の 0.24 ng/mL に対して ESRD 群で 0.44 ng/mL と約 1.8 倍高値を示した。投与 12 時間後の非結合型 DS-8500a 濃度のプロットを Figure 3-10 に示した。

Figure 3-9 DS-8500a 非蛋白結合型分率 (Fu)



Each data point represents an individual subject's result, Bars indicate means, ESRD; end-stage renal disease

Figure 3-10 非結合型 DS-8500a 濃度

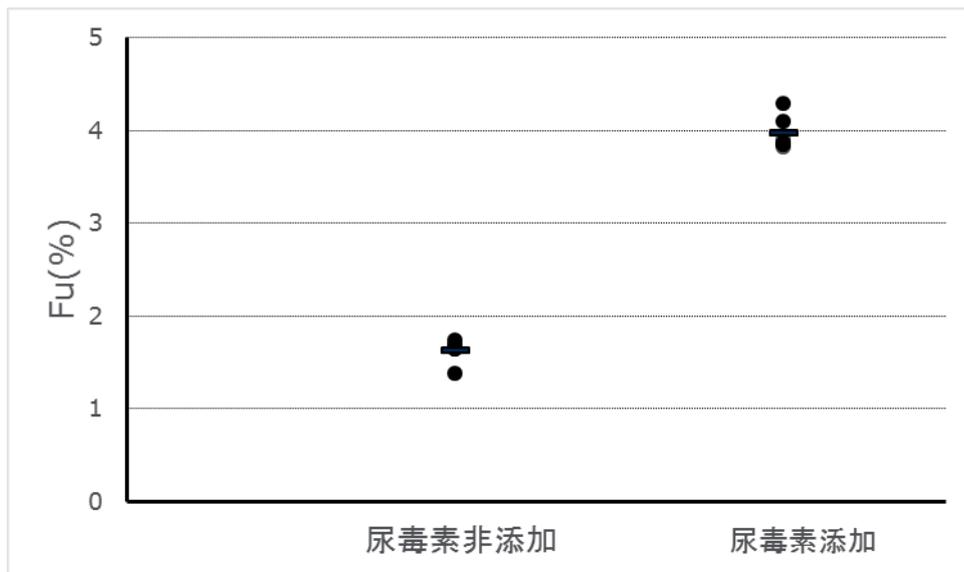


Each data point represents an individual subject's result, Bars indicate means, ESRD; end-stage renal disease

3.4.9.5 尿毒素添加による血漿蛋白結合への影響

DS-8500a 非蛋白結合率 (Fu%) は、尿毒素物質非存在下で 1.63%、存在下で 3.97%となり、尿毒素物質の存在により増加することが確認された。DS-8500a Fu のプロットを Figure 3-11 に示す。

Figure 3-11 DS-8500a 非結合型分率 (Fu)



Each data point represents an individual subject's result, Bars indicate means

3.4.9.6 安全性

肝機能障害試験において、有害事象は正常肝機能群の 6 名中 1 名、軽度肝機能障害群の 6 名中 2 名に発現した。全ての有害事象は軽度であった。軽度肝機能障害群で発現した口内炎及び顎関節症候群は治験薬との因果関係がありと判断された。腎機能障害試験において、有害事象は正常腎機能群の 6 名中 2 名、軽度腎機能障害群の 6 名中 1 名、重度腎機能障害群の 6 名中 1 名に発現した。全ての有害事象は軽度であった。正常人機能群に発現した食欲減退及び下痢、軽度腎機能障害群で発現した頭痛は治験薬との因果関係がありと判断された。

3.4.10 考察

これまでの非臨床及び臨床試験の結果より、DS-8500a が主に代謝により消失することが示めされ、正常腎機能群における DS-8500a の尿中排泄は、投与用量の約 0.02%であった。DS-8500a の AUC の約 40%の増加が中等度の肝機能障害群で観察されたが (Table 3-8)、血漿中の DS-8500a 加水分解代謝物と未変体の AUC 比には、肝機能群間に顕著な差はなかった。この結果は、加水分解を介した代謝経路が肝機能の変化に影響を受けにくいことを示唆している。慢性肝疾患においては、肝機能の低下により CYP 及び UDP-グルクロン酸転移酵素アイソフォームなどの薬物代謝活性の低下に関連することが報告されている (9)。ヒトにおける DS-8500a 代謝経路の詳細及びそれに関与する代謝酵素は現在までに同定されていないが、代謝経路の詳細を検討することにより、本試験で認められた中程度の肝障害を有する患者における DS-8500a AUC 上昇の原因の一部が解明されるものと考えられる。

DS-8500a の腎排泄は、いずれの腎機能障害群でも投与量の 0.01~0.02%と低かったが、ESRD 群では AUC の減少がみられた。この原因の一つとして、腎機能障害による代謝の亢進が考えられるが、DS-8500a の場合、血漿中の加水分解代謝物と未変化体の AUC 比には、腎機能低下群間で顕著な差がなかった。このことから、ESRD 群では AUC の減少は、腎機能障害に伴う代謝の亢進による影響のみでは説明できない。更なる要因として、腎機能障害が重度の患者で、かつ消化管に浮腫が認められる場合には、薬物の吸収率が低下することが報告されている (10)。また、慢性腎障害患者では、肝臓及び腸に存在する CYP 及びトランスポーター等の活性が低下しており、腎機能障害が腎クリアランス以外にも影響を及ぼすことが報告されている (11)。さらに、血漿蛋白結合率の高い薬剤では、腎機能障害に伴う血漿蛋白結合率低下により総血漿中濃度の曝露が低下すること、及びその要因の一つに腎機能低下に伴って上昇する血中尿毒素の影響が報告されている (5)。血清アルブミン上の尿毒素及び薬剤の結合部位として、主に 2 つの結合サイトが存在し (12)、本試験で検討に使用した尿毒素である IS、PCS、IAA ではサイト 2 に、CMPF ではサイト 1 に高い親和性があることが報告されている (13)。実際に、ワルファリン、モルヒネ、ジアゼパムなどでは、尿毒素と血漿蛋白の結合部

位が競合し、薬物との結合を置換することが知られている (5)。つまり、腎障害を有する患者では、CYP 及び/または薬物の血漿蛋白結合に影響を及ぼす可能性のある尿毒素により血中濃度が上昇し、高い血漿蛋白結合率を有する薬剤の場合、これにより非結合型の血漿中薬物濃度を上昇し、その結果、クリアランスが上昇する可能性がある。

DS-8500a の血漿蛋白結合率は 99% を超え、ESRD 患者では血漿蛋白結合率 (99.1%) が正常腎機能群 (99.6%) に比べて低下する傾向を示した。また、健康成人から採取した血液を用いて、尿毒素による DS-8500a の血漿蛋白結合への影響を検討した結果、尿毒素の添加により血漿蛋白結合率が低下した。フェニトイン、グリメピリド及びロシグリタゾンでは、DS-8500a と同様に腎機能低下により血漿蛋白結合率が低下することが報告されている (10,14,15)。これらの薬剤では総血漿中薬物濃度 (結合型+非結合型) の消失半減期が低下しているが、それは非結合型薬物濃度の上昇により、肝臓への分布・代謝が亢進したためと考えられている。以上より、ESRD 患者における曝露低下は尿毒素により DS-8500a の血漿蛋白結合率が低下し、非結合型の DS-8500a が増加することで、クリアランスが上昇し、AUC が低下したものと考えられた。

一般的に、薬物動態と薬物の有効性及び安全性については、血漿中の非結合型薬物濃度が有効性及び安全性に関係すると考えられている。ロシグリタゾンでは、重度腎障害患者における総血漿中ロシグリタゾンの AUC 及び C_{max} は正常腎機能群と比較してそれぞれ 19% 及び 24% 低下していたが、非結合型ロシグリタゾンの AUC 及び C_{max} は両群間で同程度であることから、重度腎機能障害群における用量調整は不要とされている。DS-8500a についても、ESRD 群で総血漿中薬物濃度が 40% 程度低下したが (Table 3-12)、有効性を示すと考えられる非結合型濃度は約 80% 上昇しているため (Figure 3-10)、治療効果に影響はないものと考えられた。しかし、副作用が生じる可能性もあるため、用量設定するにはその変動を考慮する必要がある。

以上の結果より、肝機能又は腎機能障害患者に対する投与量として、軽度の肝機能障害群及び重度までの腎機能障害群における C_{max} 及び AUC 値は、正常な肝機能及び腎機能群とそれ

ぞれ同様であったことから、用量調整は不要と考えられた。一方、DS-8500a の AUC は、中等度の肝機能障害群では正常肝機能群と比較して約 40% 上昇したことから、また、ESRD 群では正常腎機能群と比較して約 40% 低下したが、ESRD 群での非結合型の薬物濃度は正常腎機能群と約 80% 高値を示したことから、この曝露の変化が DS-8500a の安全性及び有効性に影響を与えるか否かを考慮して、中等度の肝機能障害患者又は ESRD 患者における用量調整を検討する必要があると考えられた。

3.5 小括

第 2 相試験及び臨床薬理試験における DS-8500a の投与量を設定するため、健康成人を対象として DS-8500a 50 及び 100 mg/日を 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を評価した。DS-8500a 血漿中濃度は投与 3 日目から定常状態に達し、C_{max} 及び AUC_{tau} は用量比よりも少なく増加した。100 mg で DS-8500a を 1 日 1 回反復投与した後、DS-8500a トラフ濃度は薬理的に活性な用量に達すると予想された。また、DS-8500a 100mg/日までの 7 日間反復投与における忍容性が確認された。以上より、臨床試験の DS-8500a 投与量を設定するための基本情報が得られた。

また、様々な肝機能又は腎機能を有する被験者において、DS-8500a の薬物動態を比較検討した。中等度肝機能が低下した患者では、その曝露が上昇することから、その薬剤の有効性及び安全性を考慮した用量調節の必要性を明確にした。また、DS-8500a は肝代謝型薬剤であるものの ESRD 患者における曝露は正常腎機能者と比較して低下がみられ、その変動要因の一つとして血漿蛋白結合率の低下が示唆された。さらに、DS-8500a の尿毒素による血漿蛋白結合率への影響の検討から、尿毒素の添加で DS-8500a 血漿中非蛋白結合率が上昇したことから、血漿蛋白結合率の低下は腎機能低下に伴って上昇する尿毒素による影響がその一因と考えられた。以上の検討結果から、肝代謝型の薬剤であっても血漿蛋白結合率の高い薬剤では、腎機能低下に伴う血漿蛋白結合率の変動によりその曝露が変動する可能性があり、これら患者においては曝露変動による安全性及び有効性への影響を踏まえて至適用法用量を設定する必要がある。

あると考えられた。

3.6 参考文献

- 1) Ishizuka T., Deguchi T., Makino C., Urasaki Y., Watanabe A., Inoue S., and Ando O. DS-8500a, a Novel Orally Active G-protein Coupled Receptor 119 (GPR119) Agonist: Nonclinical Pharmacokinetics, Tissue Distribution, Metabolism, and Excretion. American Diabetes Association 2016
- 2) Makino C, Watanabe A, Deguchi T, Shiozawa H, Schreck I, Rozehnal V, Ishizuka T, Watanabe N, Ando O, Murayama N, and Yamazaki H. In vivo multiple metabolic pathways for a novel G protein-coupled receptor 119 agonist DS-8500a in rats: involvement of the 1,2,4-oxadiazole ring-opening reductive reaction in livers under anaerobic conditions, *Xenobiotica*. 2018 Sep 28:1-9.
- 3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry; pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. (May, 2003).
- 4) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry; pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. (March, 2010).
- 5) Dreisbacha AW and Flessner MF. Drug metabolism and chronic kidney disease. In: Kimmel PL, Rosenberg ME, editors. *Chronic renal disease*. California: Academic, 674–681, 2015
- 6) Inagaki N, Chou HS, Tsukiyama S, Washio T, Shiosakai K, Nakatsuka Y, and Taguchi T. Glucose-lowering effects and safety of DS-8500a, a G protein-coupled receptor 119 agonist, in Japanese patients with type 2 diabetes: results of a randomized, doubleblind,

- placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase II study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017.
- 7) Matsumoto K, Yoshitomi T, Ishimoto Y, Tanaka N, Takahashi K, Watanabe A, and Chiba K, DS-8500a, an Orally Available G Protein-Coupled Receptor 119 Agonist, Upregulates Glucagon-Like Peptide-1 and Enhances Glucose-Dependent Insulin Secretion and Improves Glucose Homeostasis in Type 2 Diabetic Rats, *J Pharmacol Exp Ther*, 367, 509–517, 2018
 - 8) 日本肝臓研究会. 原発性肝臓取扱い規約. 第 6 版. 金原出版株式会社; 15-16, 2015
 - 9) Verbeeck RK, Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction, *Eur J Clin Pharmacol*, 64, 1147–1161, 2008
 - 10) 齋藤秀之、乾賢一、腎疾患時における薬物投与計画、*J Clin Pharmacol Ther* 33(2) Mar 2002
 - 11) Ladda MA and Goralski KB, The effects of CKD on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Adv Chronic Kidney Dis*, 23, 67–75, 2016
 - 12) Ghuman J, Zunszain PA, Petitpas I, Bhattacharya AA, Otagiri M and Curry S. Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. *J. Mol. Biol.* 353, 38–52, 2005
 - 13) Watanabe H, Miyamoto Y, Otagiri M, and Maruyama T Update on the Pharmacokinetics and Redox Properties of Protein-Bound Uremic Toxins. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100, 3682–3695, 2011
 - 14) Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, and Malerczyk V, Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*, 39, 1617–1624, 1996
 - 15) Chapelsky MC, Thompson-Culkin K, Miller AK, Sack M, Blum R, and Freed MI. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency.

J Clin Pharmacol, 43, 252-259, 2003

4. まとめ

本研究では腎機能低下患者に薬剤を投与した時の体内動態の変動について、腎排泄型薬剤ミロガバリン及び肝代謝型薬剤 DS-8500a を用いてその詳細を検討し、腎機能低下時の体内動態変動の大きさ及びその要因を解明することで、腎機能低下患者における至適用法用量調整方策の設計を検討した。

腎排泄型薬剤であるミロガバリンを、クレアチニンクリアランスを腎機能の指標として様々な腎機能を有する被験者に投与し、その薬物動態を検討したところ、腎機能正常者と比較して中等度及び重度の腎機能低下者で曝露がそれぞれ約 2 倍及び 4 倍程度に上昇し、その CL/F はクレアチニンクリアランスと相関することがあきらかとなった。この結果を踏まえ、腎機能低下者に対するミロガバリンの用量調整について検討したところ、母集団解析に基づき予測された中等度及び重度の腎機能低下者の薬物動態は、ミロガバリンの投与量を腎機能正常者のそれぞれ 1/2 及び 1/4 とした場合にいずれの被験者群においてもミロガバリンの安全域及び治療域に含まれることが確認された。また、腎排泄型の薬剤であっても透析による薬物動態への影響を検討していない、または海外データを参照としている場合が多いが、本研究において、日本人血液透析患者の薬物動態及び漸増投与による安全性を評価した。腎機能低下に加えて血液透析がミロガバリンの体内挙動に及ぼす影響を加味した上でシミュレーションすることで、投与量を腎機能正常者の 1/4 とすること、及び補充療法は不要であることを明らかにした。これらの検討より、血液透析患者を含む腎機能低下者について、クレアチニンクリアランスを指標として有効性と安全性のバランスの良いミロガバリンの用法用量を設計した。

肝代謝型薬剤である DS-8500a を健康成人に投与し、その薬物動態を評価したところ、DS-8500a 錠を 7 日間反復経口投与した場合、DS-8500a の血漿中濃度は 3 日目から定常状態に達し、カプセル剤よりも錠剤の曝露が高いことが明らかとなり、非臨床試験の結果を考慮すると DS-8500a 100 mg 錠の 1 日 1 回反復投与により患者に対する有効性を示すことが予想された。腎及び肝機能低下が DS-8500a の体内動態に及ぼす影響を検討するため、DS-8500a 錠 25 mg を肝・腎機能低下者に投与したところ、軽度の肝機能低下は DS-8500a の薬物動態に影響を与

えなかった一方で、中等度の肝機能低下患者ではその曝露が健康成人と比較して 40%上昇した。また、軽度から重度の腎機能の低下は DS-8500a の薬物動態に影響を与えなかった一方で、ESRD 患者における DS-8500a の曝露は腎機能正常者と比較して約 40%低下することが明らかとなった。

肝代謝型の薬剤である DS-8500a の薬物動態が腎機能低下に影響を受けた要因の一つとして血漿蛋白結合率の変動が考えられたことから、DS-8500a の血漿蛋白結合率を測定したところ、ESRD 患者の血漿蛋白結合率 (99.1%) は腎機能正常群 (99.6%) より低値であったが、ESRD 群での非結合型の薬物濃度は正常腎機能群と比較して 80%高値を示した。さらに、インドキシル硫酸やフランカルボン酸等の腎機能低下により血中濃度の上昇が報告されている尿毒素による DS-8500a の血漿蛋白結合への影響を *in vitro* 検討したところ、腎機能低下者で報告されている濃度範囲の尿毒素の添加により DS-8500a 非蛋白結合率が 2 倍以上上昇した。これら結果から、肝代謝型の薬剤である DS-8500a の薬物動態が腎機能低下に影響を受けた要因の一つとして、腎機能低下に伴う血中尿毒素濃度の上昇に伴う蛋白結合率の変動が考えられた。

これらの結果より、DS-8500a の投与量について、腎機能低下及び軽度の肝機能低下は DS-8500a の薬物動態に影響を与えなかったことから、これらの患者で用量調節は不要と考えられた。中等度の肝機能低下を有する患者及び ESRD 患者では非結合型の薬物濃度を考慮して用量調整の可否を判断する必要があることが明らかとなった。つまり、肝代謝型の薬剤であっても血漿蛋白結合率の高い薬剤では、腎機能低下に伴う血中尿毒素濃度の上昇に伴った薬物の血漿蛋白結合率の変動が惹起される可能性があり、これら患者においては曝露変動による安全性及び有効性への影響を踏まえて至適用法用量を設計する必要があることが明確となった。

これまでもフェニトイン、グリメピリド及びロシグリタゾン等では、腎機能低下者において、これらの肝代謝型の薬剤の総血漿中薬物濃度が低下し、その原因の一つとして尿毒素による影響の可能性が報告されている。一方で、様々な肝又は腎機能低下を有する被験者を対象としてその薬物動態を検討するとともに、それらの影響を *in vitro* で評価し、総合的に考察を加

えた研究はほとんどなかった。

以上、本研究により、腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響とその影響因子の一部が解明され、これらの患者に対する至適の設計及び医薬品の適正使用への活用が期待される。

5. 主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Kato, M., Tajima, N., Shimizu, T., Sugihara, M., Furihata, K., Harada, K., Ishizuka, H.

Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of Mirogabalin in Japanese Subjects With Varying Degrees of Renal Impairment. *J Clin Pharmacol.* 58: 57–63(2018)

2. Kato, M., Furuie, H., Kamiyama, E., Shiosakai K., Yoshihara K., Taguchi, T.
Safety and Pharmacokinetics of DS-8500a, a Novel GPR119 Agonist, After Multiple Oral Doses in Healthy Japanese Males. *Clin Drug Investig.* 38:519–525(2018)

3. Kato, M., Ishizuka, H., Taguchi, T., Shiosakai, K., Kamiyama, E., Sata M., Yoshida, T.

Pharmacokinetics and Safety of DS-8500a, an Antidiabetic Drug, in Japanese Subjects with Hepatic or Renal Impairment: A Single-Center, Open-Label, Single-Dose Study. *Adv Ther.* 35:1239-1250(2018)

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

| | | | |
|----|------------------|------|-------|
| 主査 | 千葉大学大学院教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 樋坂章博 |
| 副査 | 千葉大学大学院教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 森部久仁一 |
| 副査 | 千葉大学大学院教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 荒野泰 |
| 副査 | 千葉大学大学院教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 石井伊都子 |

6. 謝辞

本研究を進めるに際し、終始懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました千葉大学大学院臨床薬理研究室 樋坂章博教授に謹んで感謝の意を表します。

また、有益なご助言、ご指導を賜りました、千葉大学大学院 製剤工学研究室 森部久仁一教授、千葉大学大学院 分子画像薬品学研究室 荒野泰教授、千葉大学大学院 医療薬学研究室 石井伊都子教授に深く感謝申し上げます。

この研究の機会を与えていただくとともに数多くの有益なご助言をいただきました第一三共株式会社の関係者の皆さまに御礼申し上げます。

ミロガバリンの腎機能障害患者を対象とした臨床試験の遂行にあたり、多大なるご協力をいただきました、医療法人社団 慶幸会 ピーワンクリニック 降旗謙一先生、笠岡第一病院 原田和博先生に心より感謝申し上げます。

DS-8500a の健康成人被験者を対象とした臨床試験の遂行にあたり、多大なるご協力をいただきました、医療法人 平心会 大阪治験病院 古家英寿先生に心より感謝申し上げます。

DS-8500a の肝または腎機能障害患者を対象とした臨床試験の遂行にあたり、多大なるご協力をいただきました、医療法人 アプライドバイオフィーマテック 吉田隆文先生、佐田通夫先生に心より感謝申し上げます。

また、本研究を進めるにあたり、様々な貴重なご指導、ご助言をいただきました、第一三共株式会社 柴山貴洋氏（臨床試験推進）、神山恵美氏、吉原一孝氏、清水貴子氏、田嶋尚之氏、吉柴聡史氏（薬物動態解析）、塩境一仁氏、杉原匡周氏（統計解析）、渡邊申明氏、古田嘉壮氏、浦崎葉子氏（濃度測定）、田口貴史氏、松井規光氏（プロジェクト推進）に心より感謝申し上げます。

最後に、本研究の機会を与えていただくと共に、研究全般及び論文執筆に際して、数多くの貴重なご意見、ご指導をいただきました第一三共株式会社 石塚一志氏に深く感謝申し上げます。